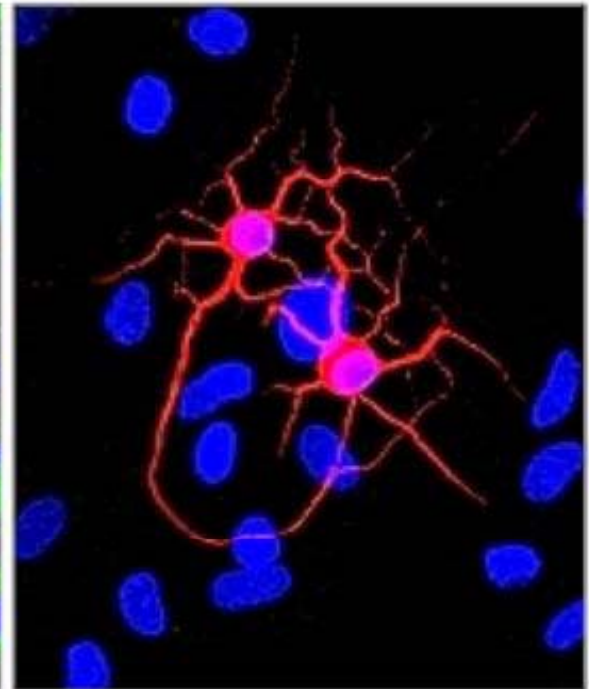
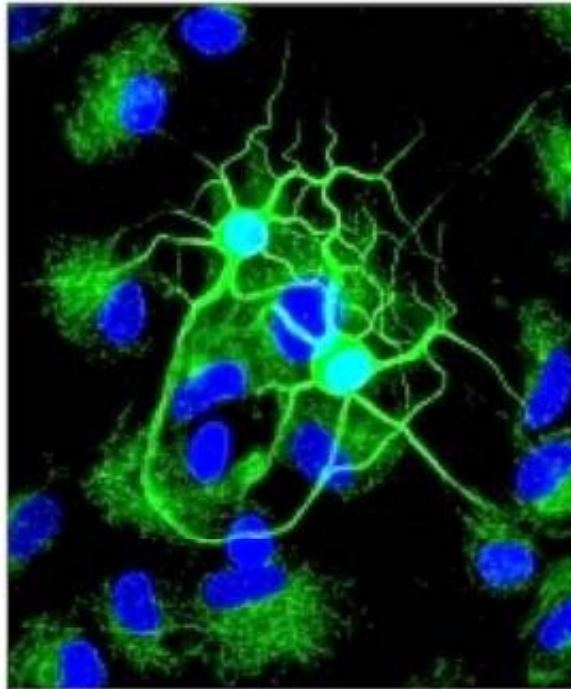
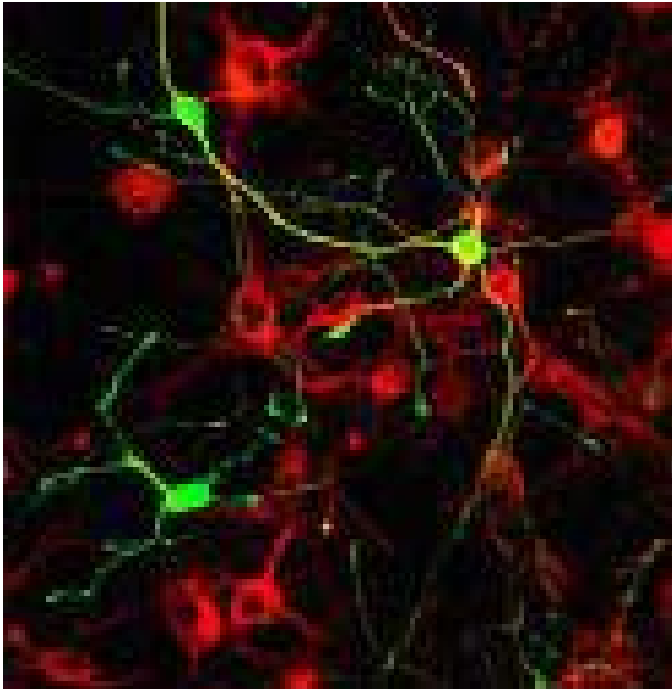


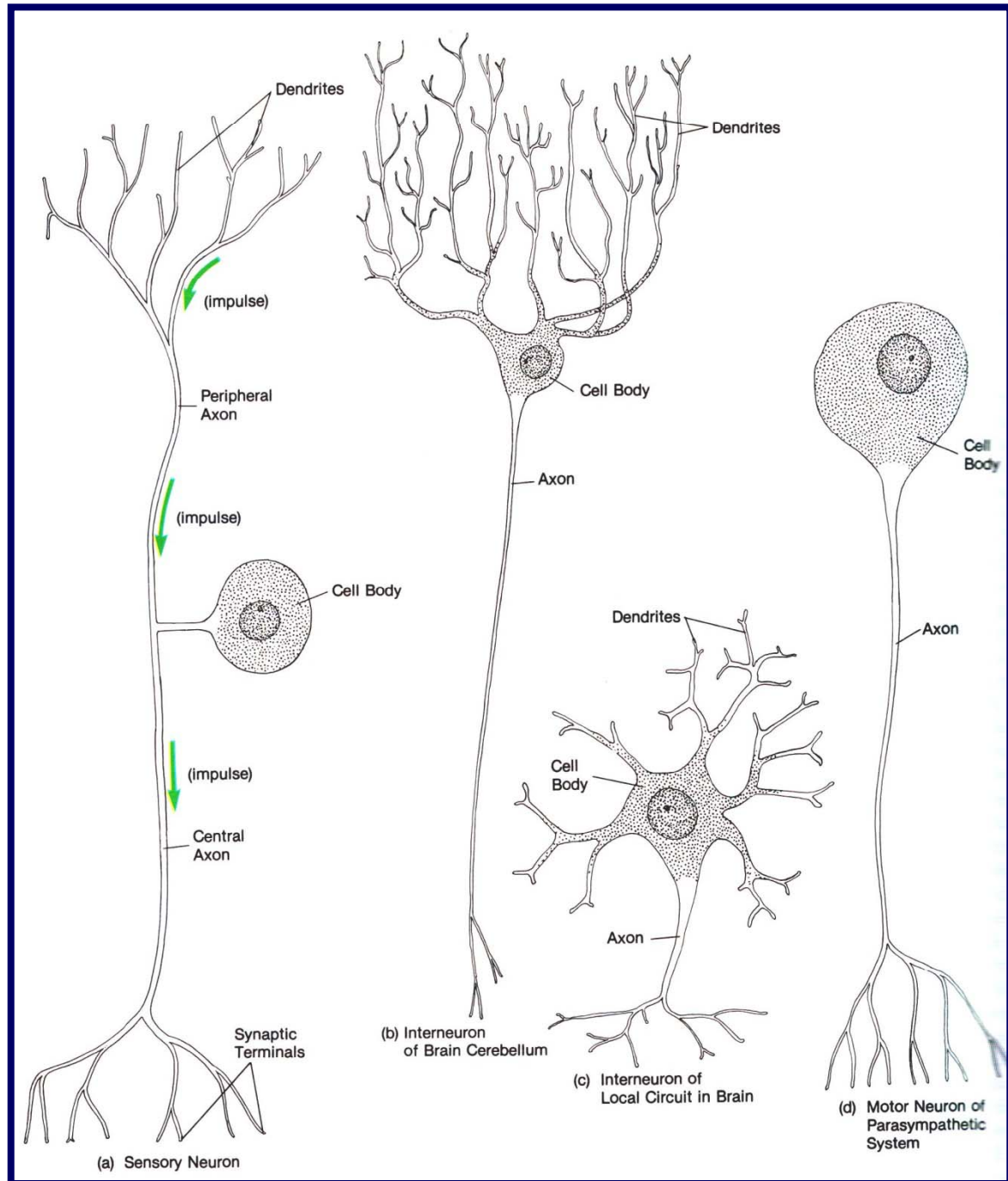
**Επαγωγή και Οργάνωση του
ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ**



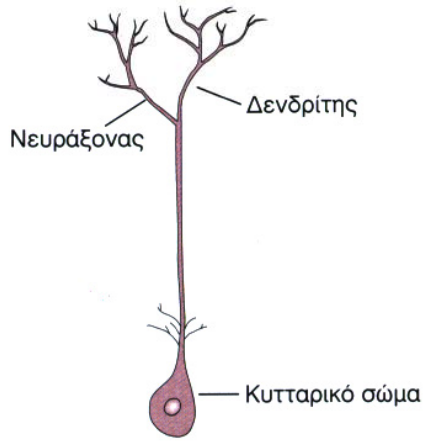
ΝΕΥΡΙΚΟΣ ΙΣΤΟΣ

Το ανθρώπινο
σώμα έχει 10×10^9
νευρώνες
διαφόρων τύπων

Κάθε νευρώνας
μπορεί να
συμμετέχει σε
1.000-10.000
συνάψεις μέχρι
και με 1.000
άλλους νευρώνες

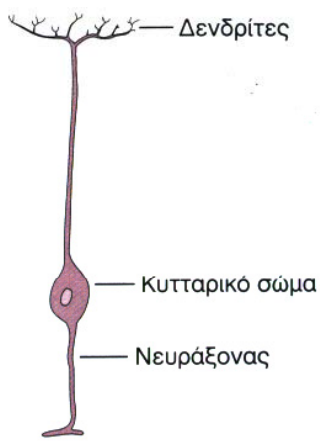


A Μονόπολο κύτταρο



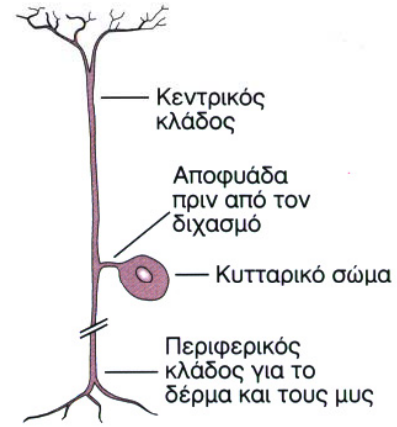
Νευρώνας ασπονδύλου

B Δίπολο κύτταρο



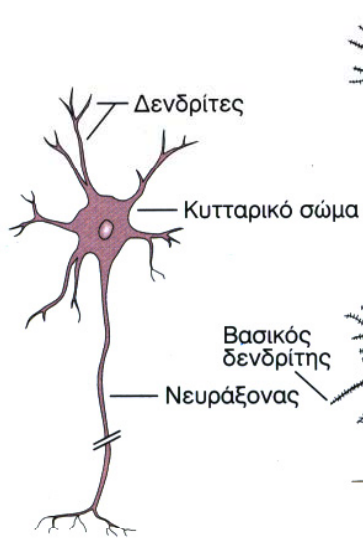
Δίπολο κύτταρο του αμφιβληστροειδούς

Γ Ψευδομονόπολο κύτταρο

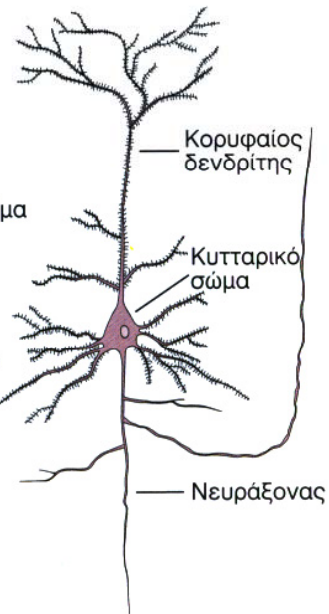


Νευρικό κύτταρο νωτιαίου γαγγλίου

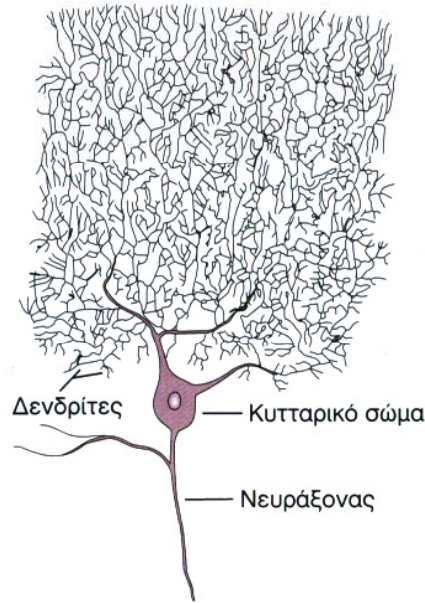
Δ Τρεις τύποι πολύπολων κυττάρων



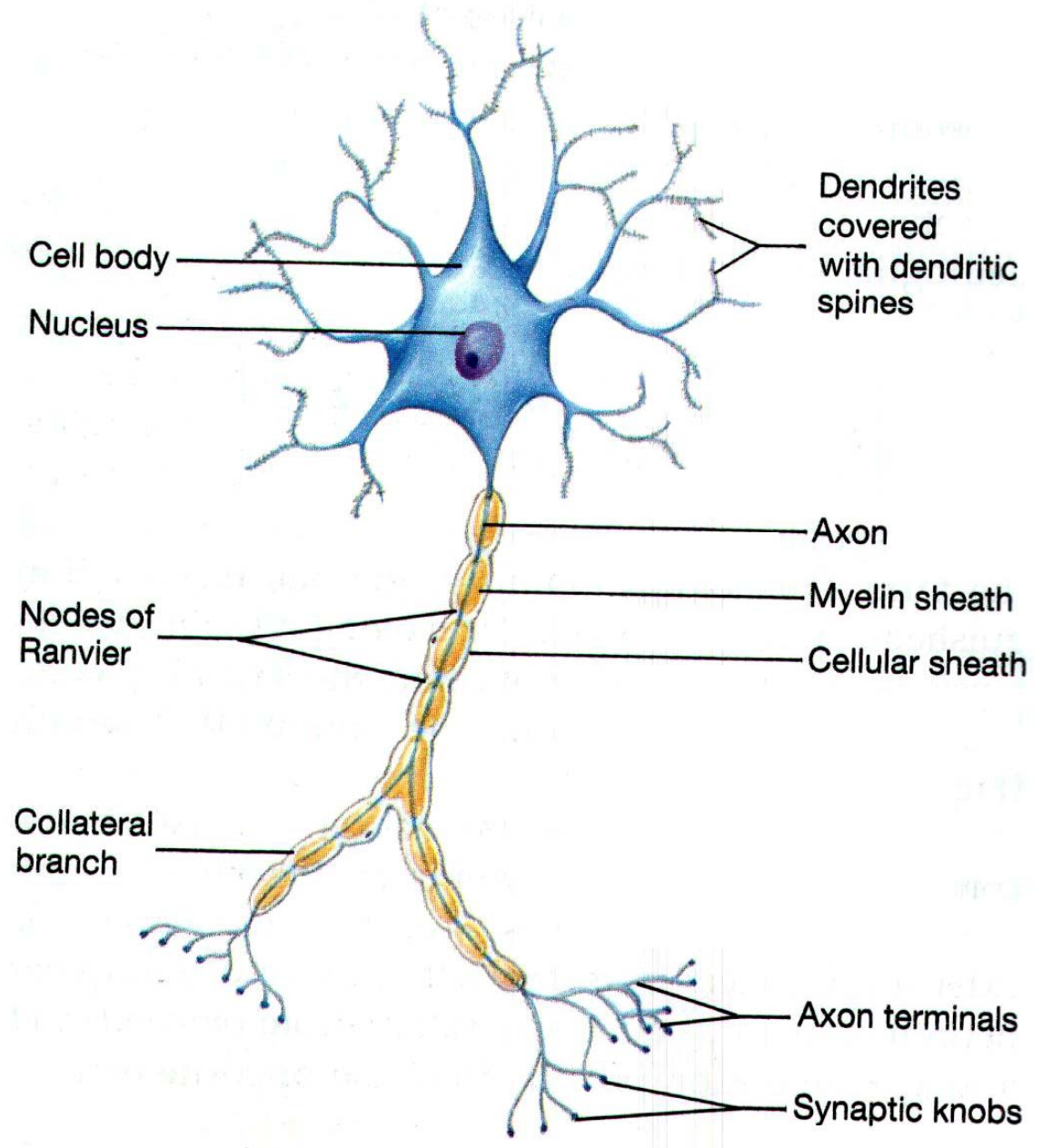
Κινητικός νευρώνας του νωτιαίου μυελού



Πυραμιδοειδές κύτταρο του ιπποκάμπου

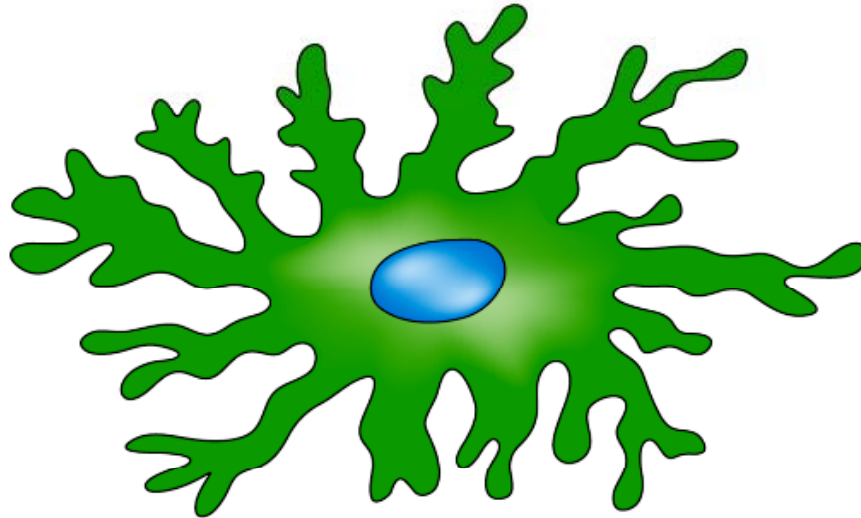


Κύτταρο Purkinje της παρεγκεφαλίδας



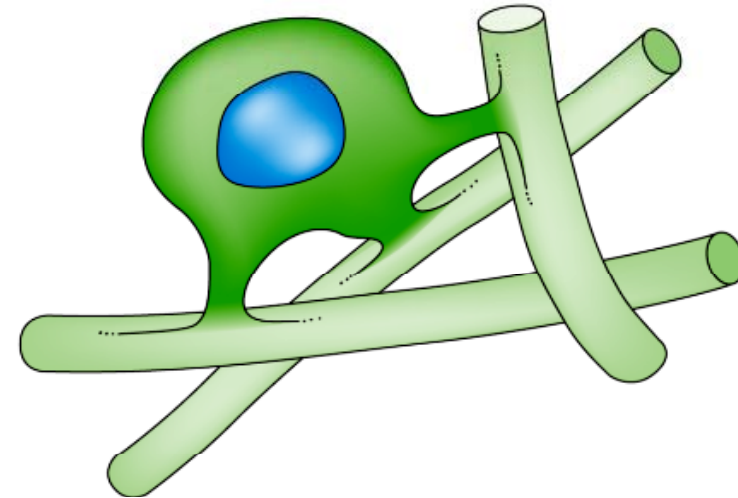
Νευρογλοιακά κύτταρα

Αστροκύτταρα

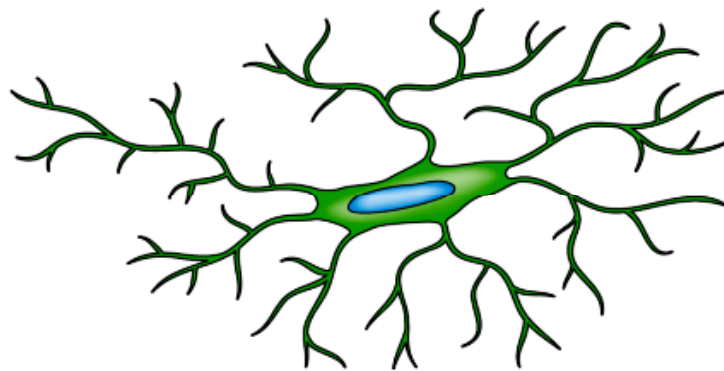


(Τα πολυπληθέστερα, τύπου 1 & 2)

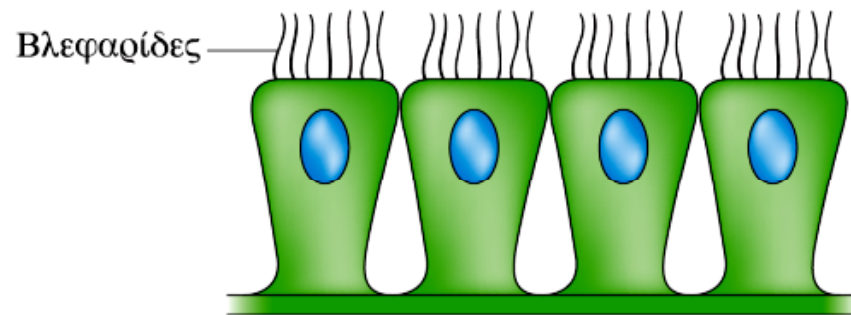
Ολιγοδενδροκύτταρα



Σχηματίζουν τα έλυτρα μυελίνης γύρω από τους νευράξονες

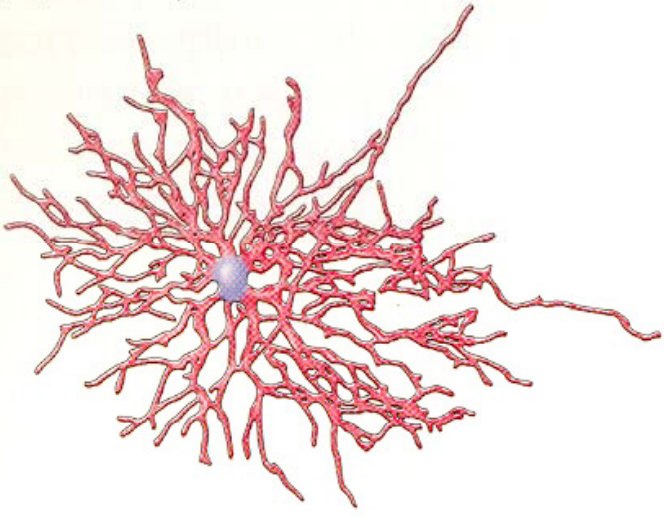


Μικρογλοιακά κύτταρα- προέρχονται από μυελό των οστών

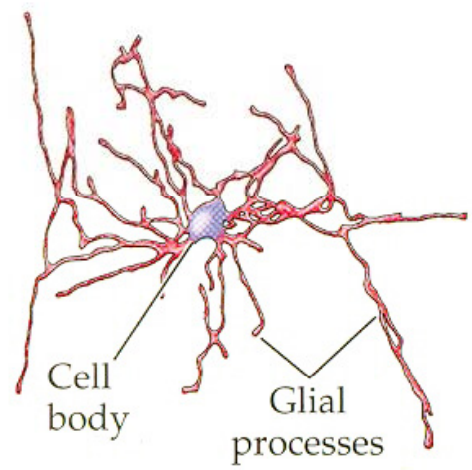


Επιθήλιο-επενδύει κοιλίες εγκεφάλου & νωτιαίο αυλό

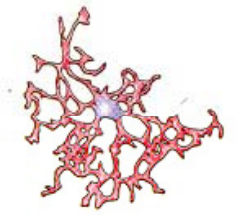
(A) Astrocyte



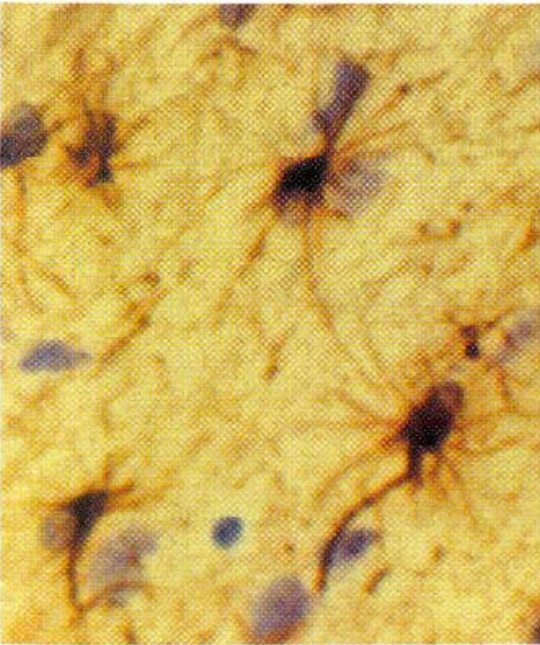
(B) Oligodendrocyte



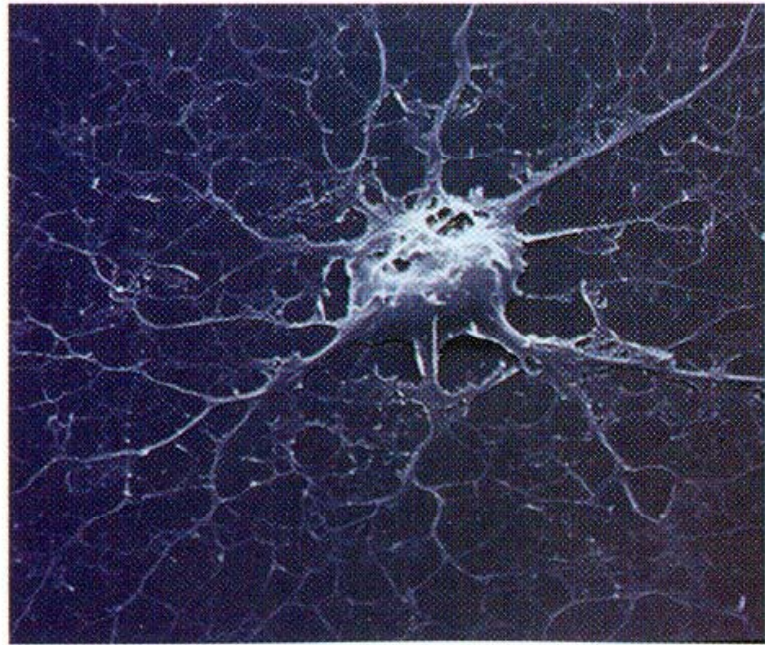
(C) Microglial cell



(D)



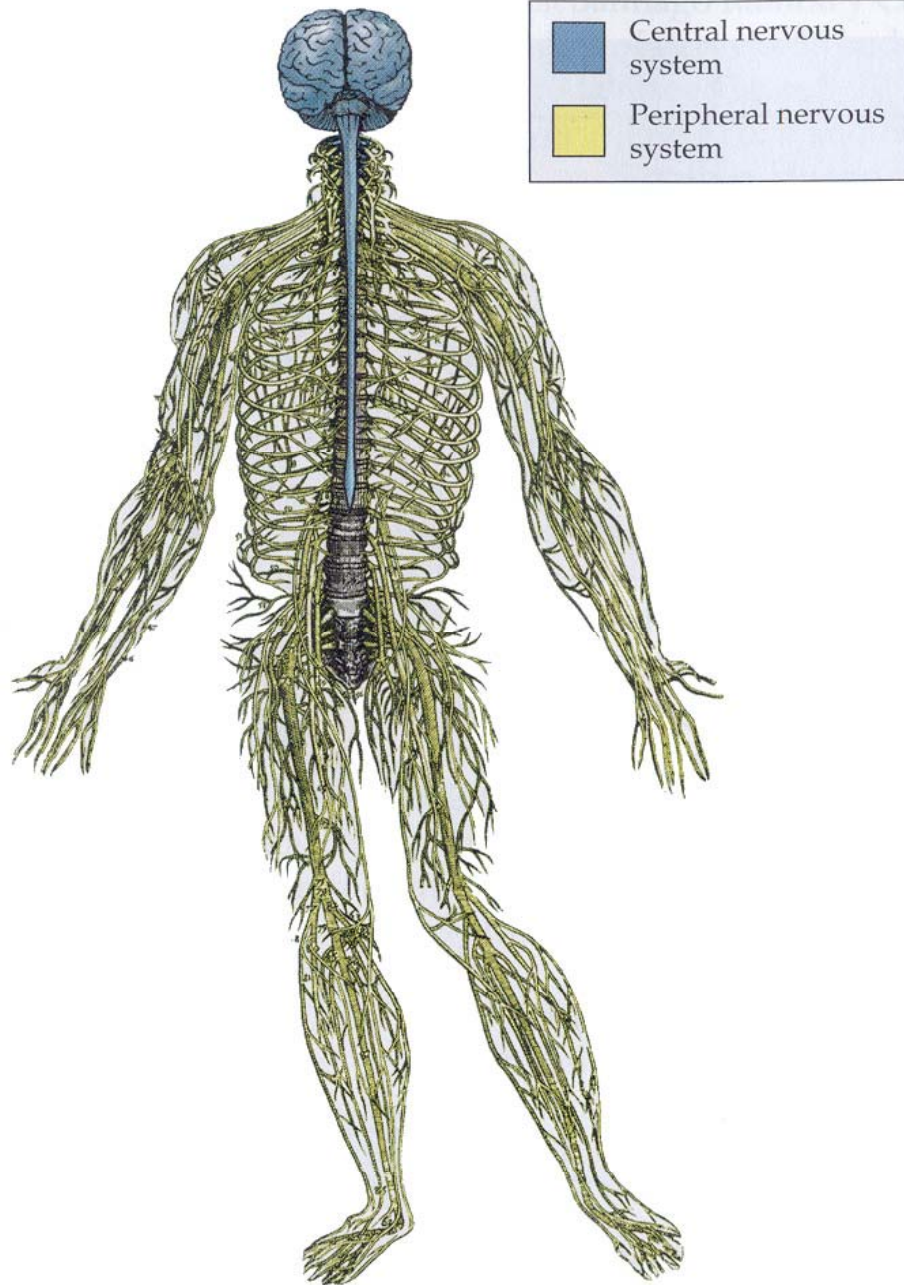
(E)



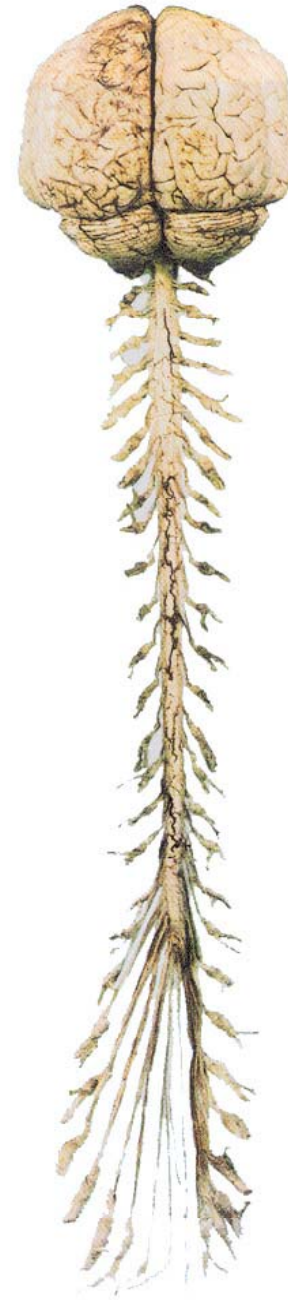
(G)



(a)



(b)

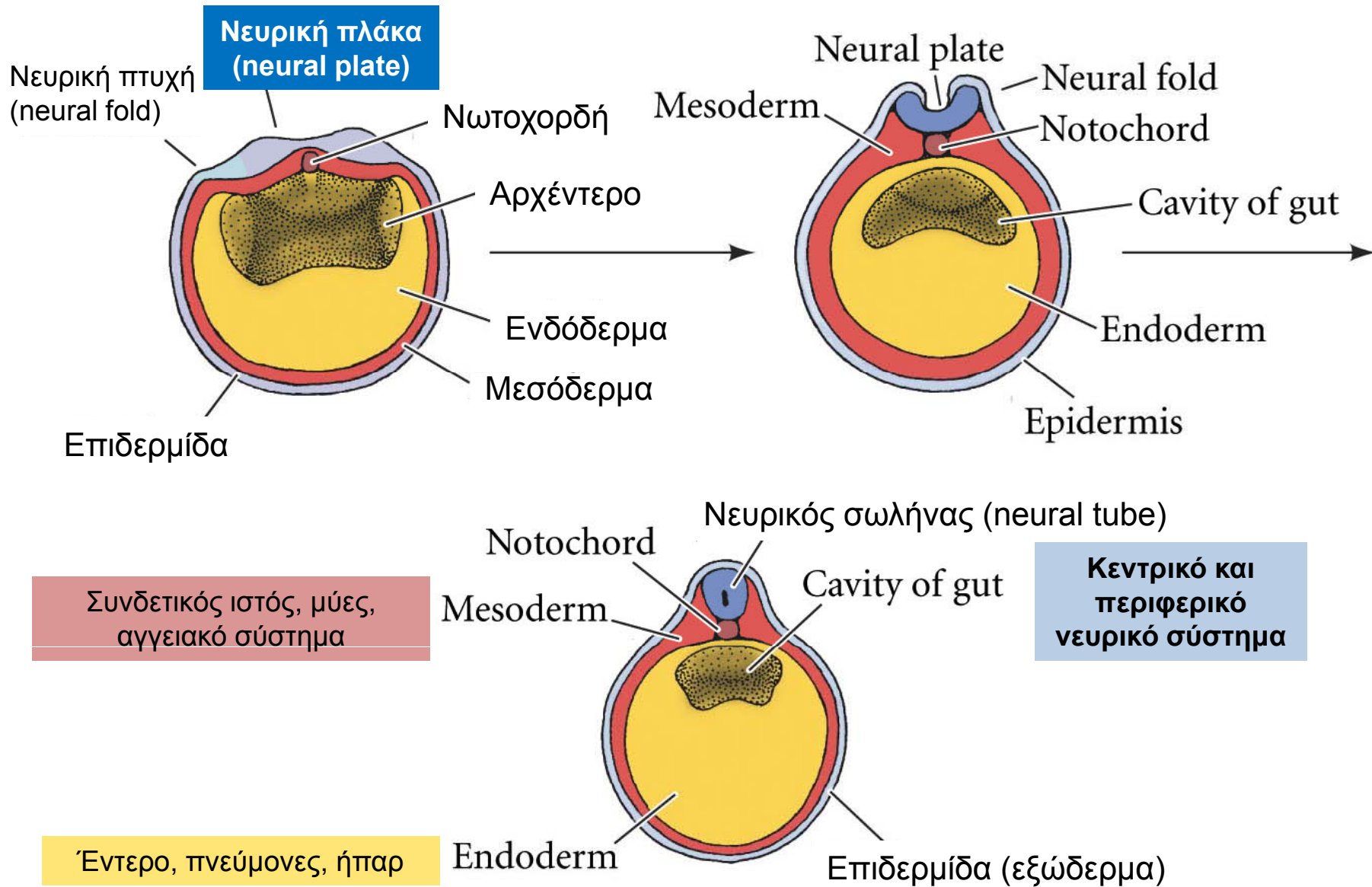


1. Το Νευρικό σύστημα προέρχεται καθ'ολοκληρία από το εξώδερμα



Τα νευρικά κύτταρα καθώς και τα κύτταρα της γλοίας προέρχονται από ένα στρώμα εξωδερμικών κυττάρων που εντοπίζονται κατά μήκος της ραχιαίας γραμμής του εμβρύου στο στάδιο του γαστριδίου. Καθώς αυτό το στρώμα αποκτά νευρωνικές ιδιότητες αρχίζει να σχηματίζεται η **νευρική πλάκα**.

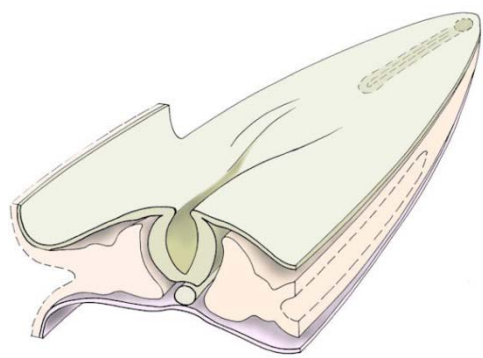
Νευριδίωση : η αναδίπλωση της νευρικής πλάκας για το σχηματισμό του νευρικού σωλήνα



Μετά το σχηματισμό της νευρικής πλάκας, ξεκινάει η αναδίπλωσή της προς σχηματισμό σωληνοειδούς δομής που λέγεται νευρικός σωλήνας μέσω της διαδικασίας της **νευριδίωσης**

1. Νευρική πλάκα

2. Νευρικός σωλήνας



A

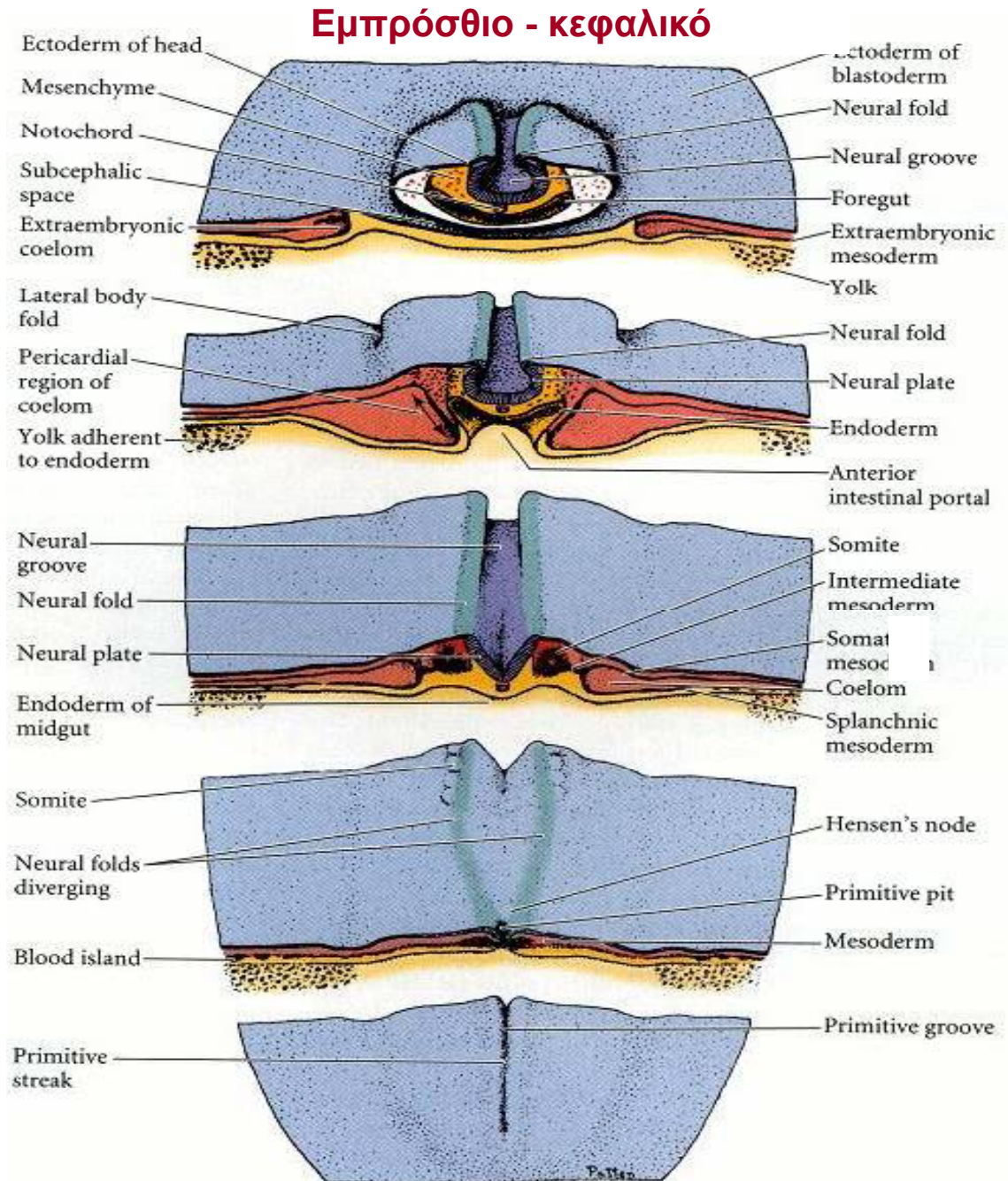
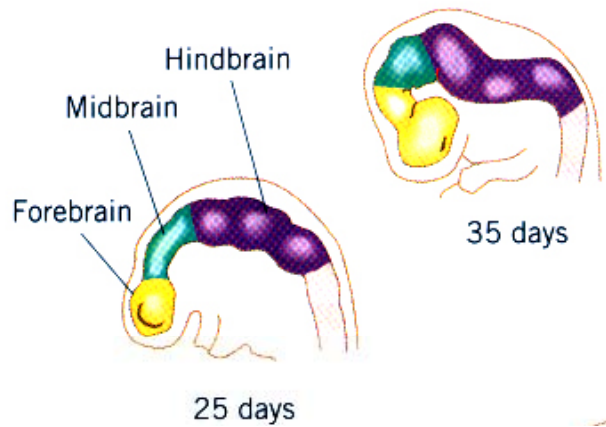
B

Γ

Δ

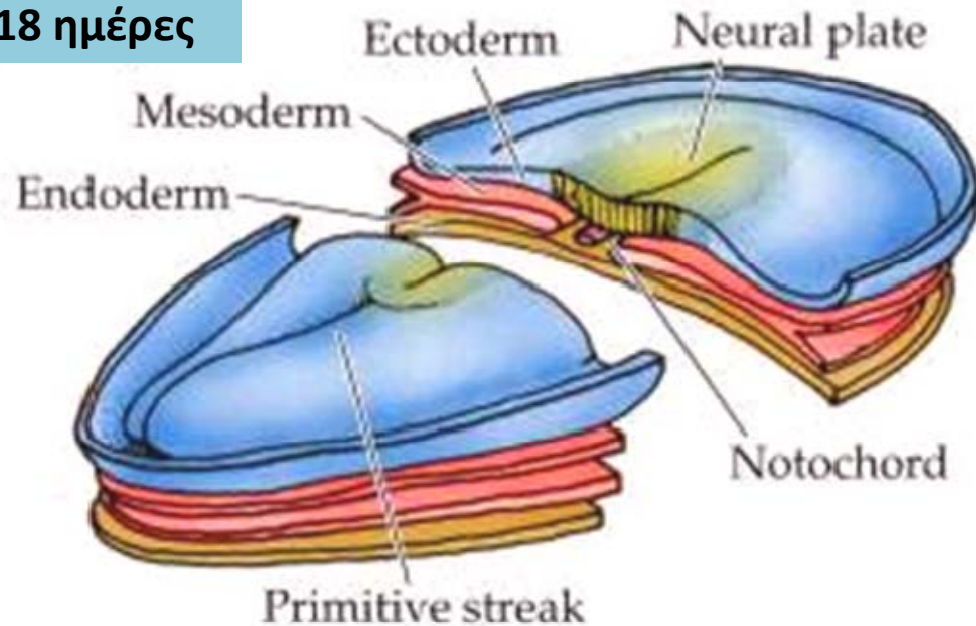
Ο νευρικός σωλήνας δεν κλείνει ταυτόχρονα σε όλο το μήκος του

Το ουραίο τμήμα του νευρικού σωλήνα θα δημιουργήσει το νωτιαίο μυελό, ενώ το κεφαλικό τμήμα τον εγκέφαλο.



Οπίσθιο - Ουραίο

18 ημέρες

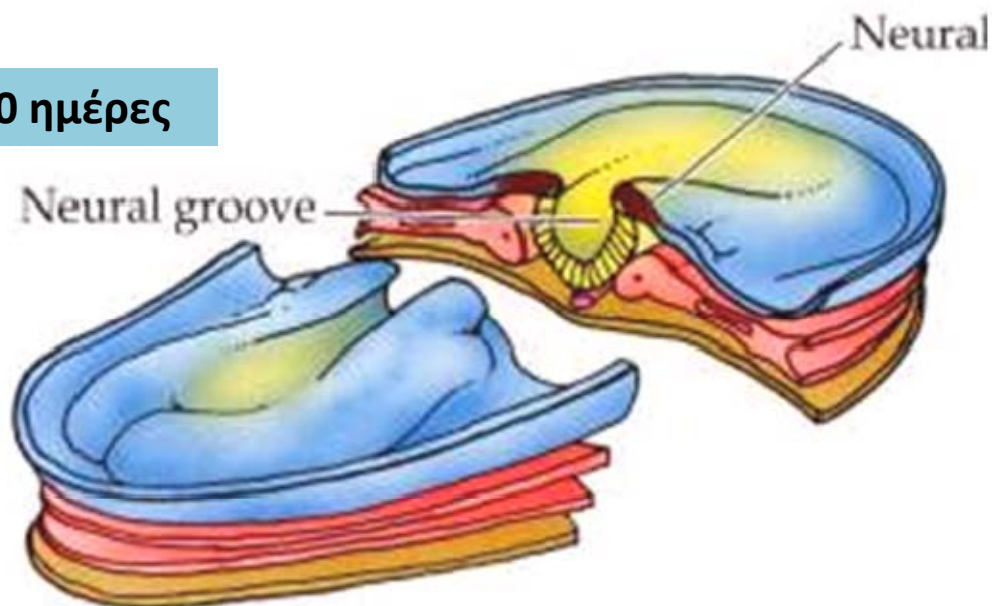


Σε 18 ημέρες μετά τη σύλληψη, το έμβρυο προσκολλάται στη μήτρα.

Αποτελείται από 3 στιβάδες: ενδόδερμα, μεσόδερμα, εξώδερμα.

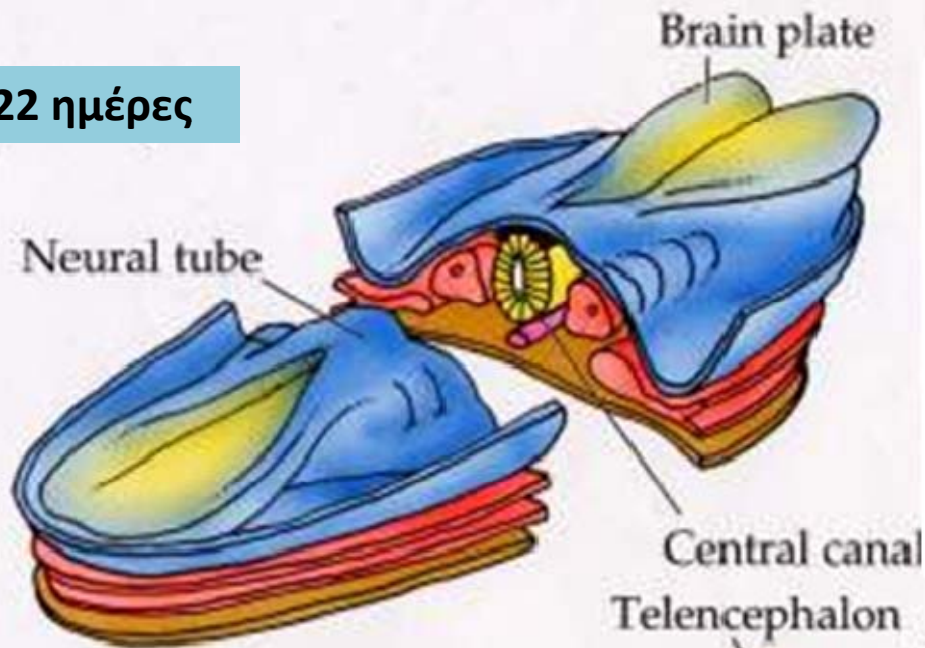
Τμήμα του εξωδέρματος δίνει γένεση στη **νευρική πλάκα** (neural plate)

20 ημέρες

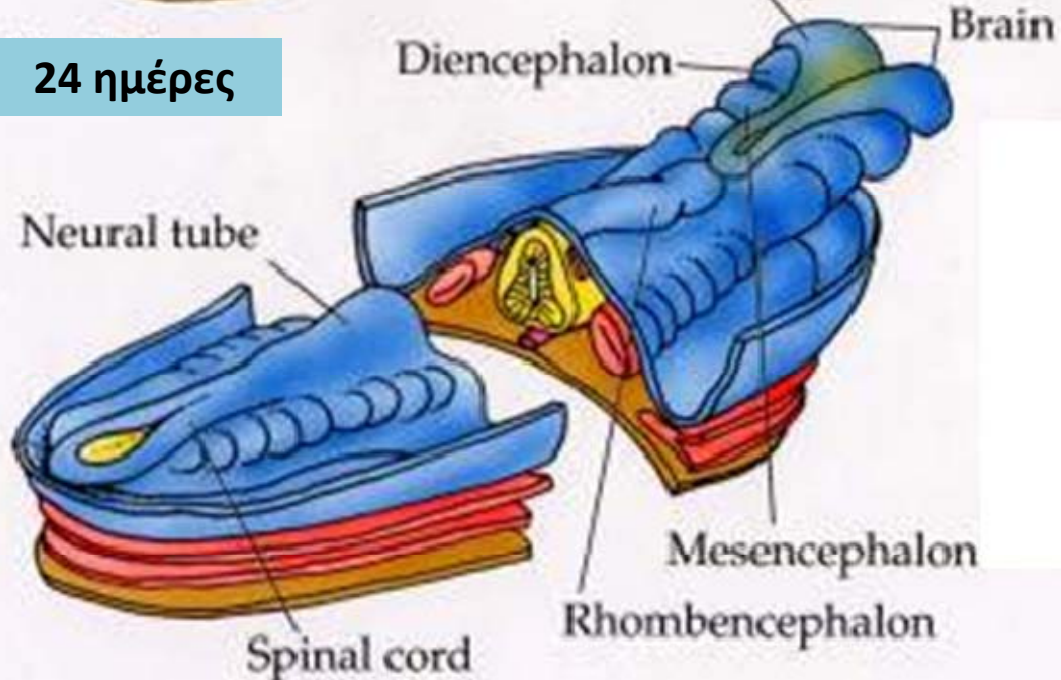


Στις 20 ημέρες ξεκινά η αναδίπλωση της νευρικής πλάκας και η δημιουργία της **νευρικής αύλακας**

22 ημέρες



24 ημέρες



Στις 22 ημέρες η νευρική αύλακα κλείνει κατά μήκος και δημιουργείται ο νευρικός σωλήνας.

Στις 24 ημέρες διακρίνονται 4 περιοχές του εγκεφάλου:

Τηλεγκέφαλος

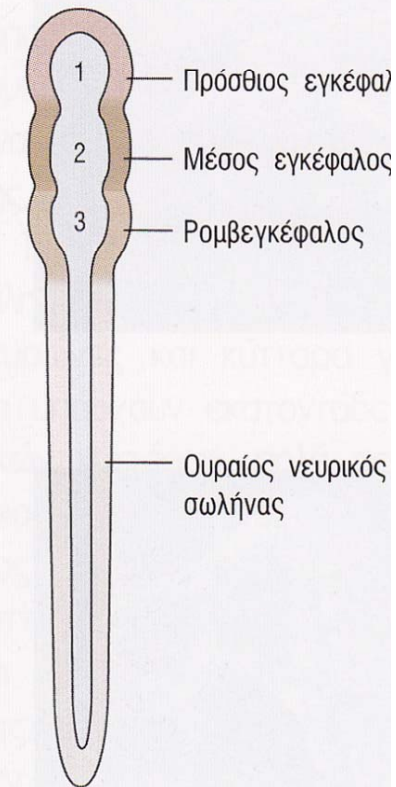
Διεγκέφαλος

Μεσεγκέφαλος

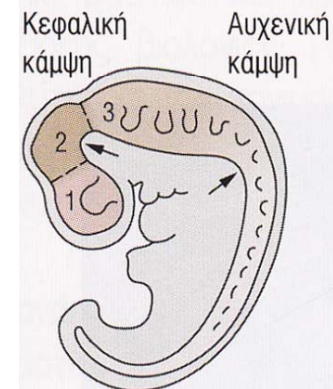
Ρομβεγκέφαλος

Ο βαθμός όμως του κυτταρικού πολλαπλασιασμού δεν είναι ομοιόμορφος καθ' όλο το μήκος του νευρικού σωλήνα. Διαφορετικές περιοχές του νευρικού επιθηλίου διευρύνονται με διαφορετικούς ρυθμούς και σχηματίζουν εξειδικευμένες περιοχές του ώριμου κεντρικού νευρικού συστήματος. Ο πολλαπλασιασμός των κυττάρων στο κεφαλικό τμήμα του νευρικού σωλήνα αρχικώς σχηματίζει τα τρία εγκεφαλικά κυστίδια: τον πρόσθιο εγκέφαλο, τον μεσεγκέφαλο και τον οπίσθιο εγκέφαλο (ρομβεγκέφαλο).

Α Στάδιο τριών κυστιδίων

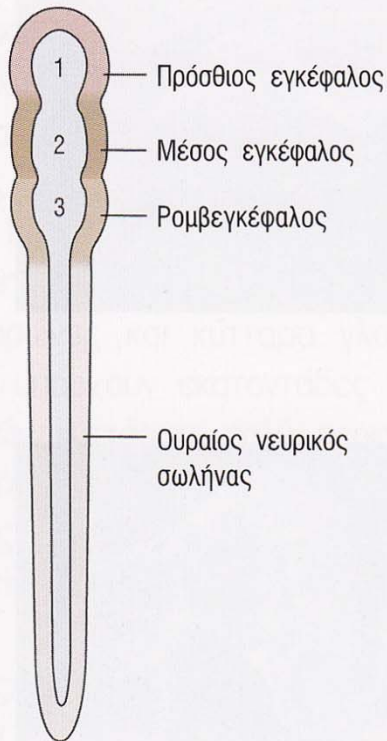


Δ

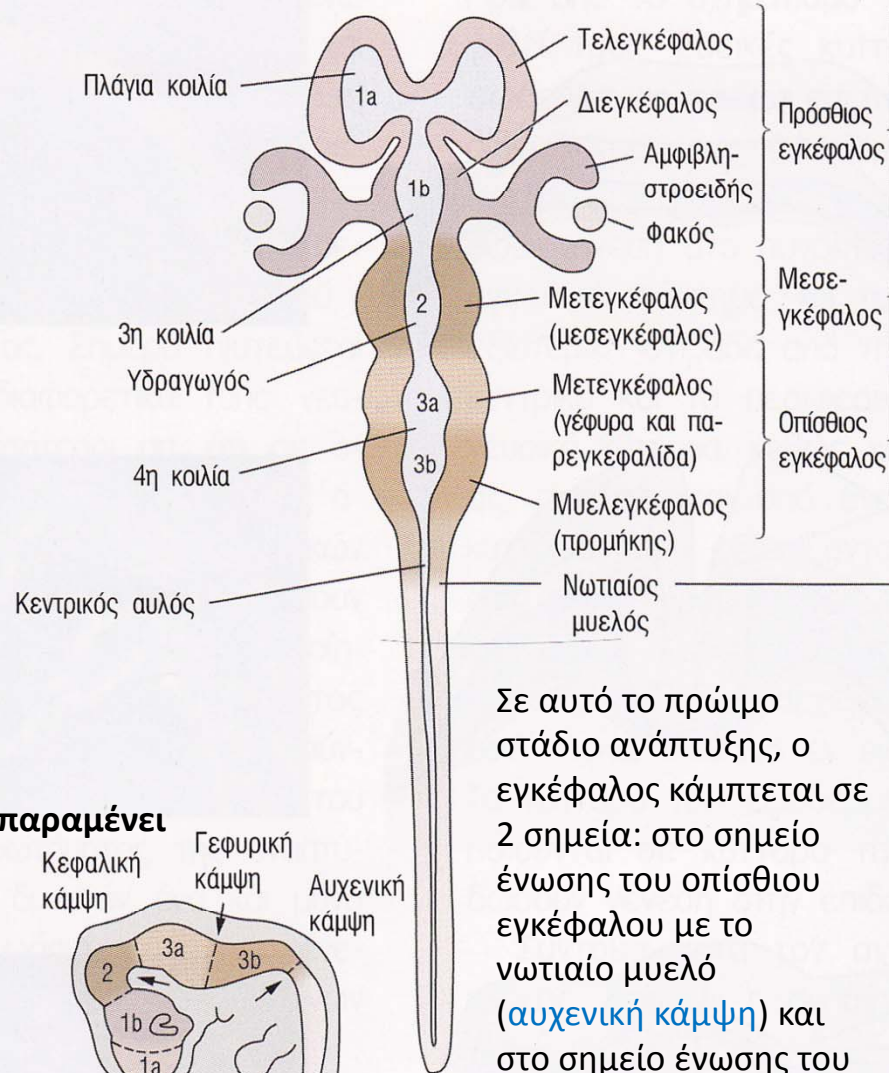


Στάδια της εξέλιξης του νευρικού σωλήνα

A Στάδιο τριών κυστιδίων



B Στάδιο πέντε κυστιδίων

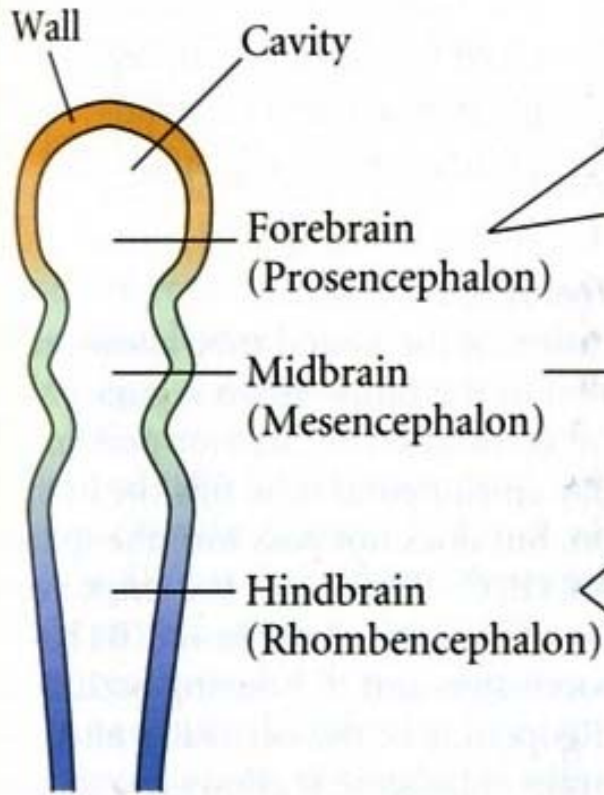


Γ

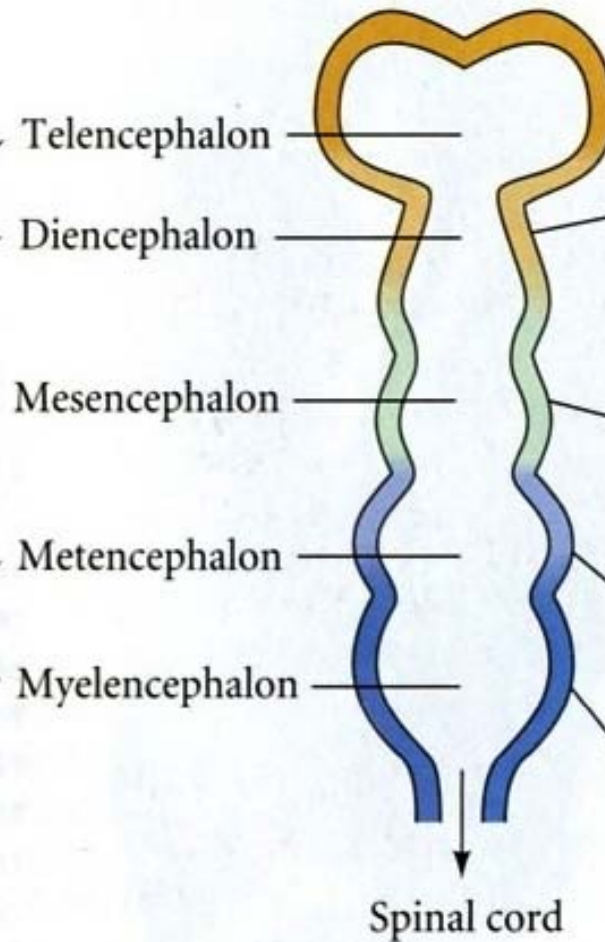


Σε αυτό το πρώιμο στάδιο ανάπτυξης, ο εγκέφαλος κάμπτεται σε 2 σημεία: στο σημείο ένωσης του οπίσθιου εγκέφαλου με το νωτιαίο μυελό (αυχενική κάμψη) και στο σημείο ένωσης του μεσεγκέφαλο με τον οπίσθιο εγκέφαλο (κεφαλική κάμψη)

3 Primary vesicles



5 Secondary vesicles



Εγκεφαλικά ημισφαίρια
Οσφρητικός βολβός
Ιππόκαμπος, Αμυγδαλή

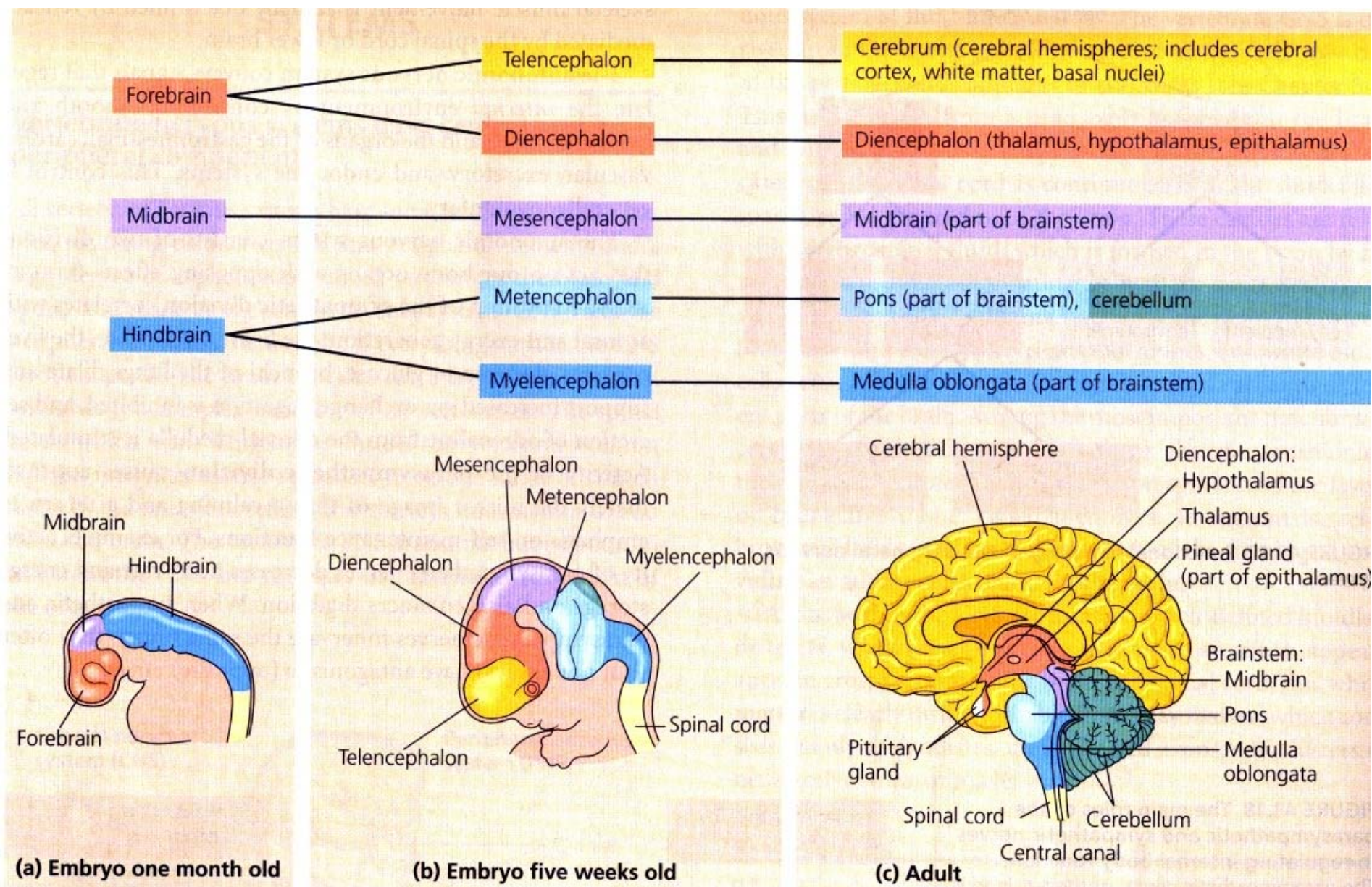
Αμφιβληστροειδής
Θάλαμος, Υποθάλαμος
Επίφυση
Υπόφυση

Οπτικοί λοβοί-
Καταλήγουν οι ίνες του
οπτικού νεύρου

Παρεγκεφαλίδα
από 1^ο ρομβομερές
Γέφυρα

Προμήκης μυελός

Ανάπτυξη του εγκεφάλου του ανθρώπου



Forebrain

- Cerebrum
- Thalamus
- Hypothalamus

Cerebral cortex

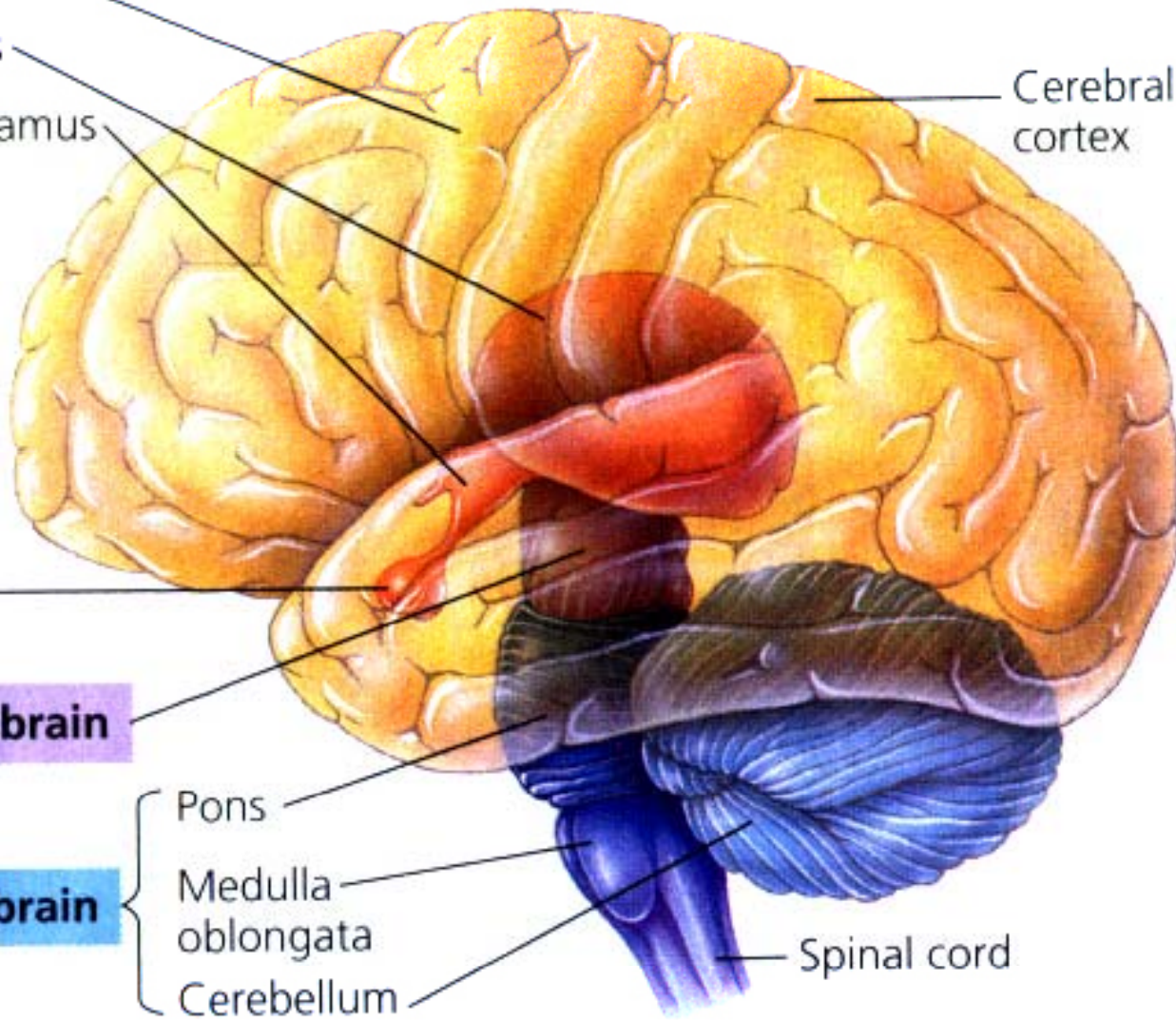
Pituitary gland

Midbrain

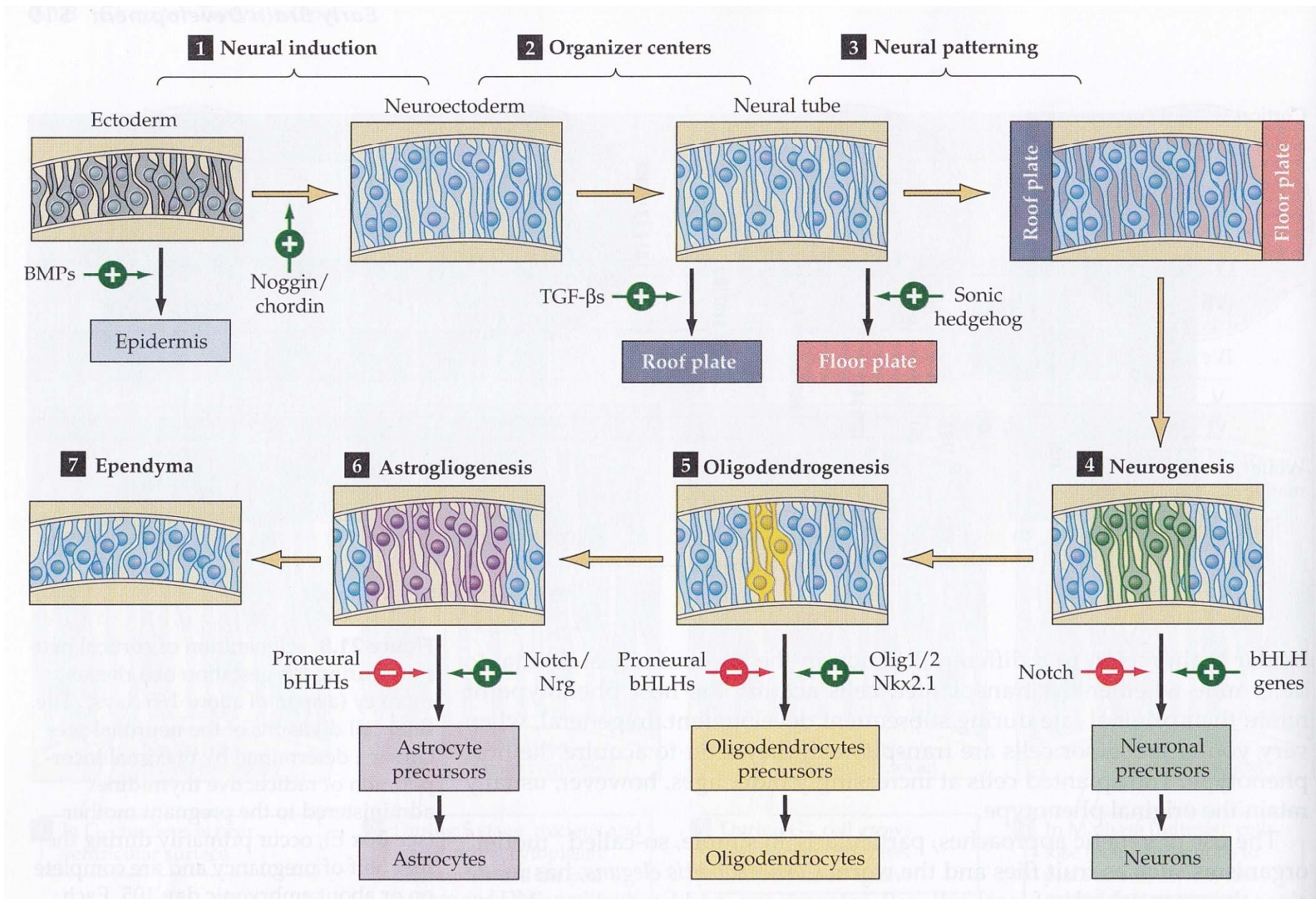
Hindbrain

- Pons
- Medulla oblongata
- Cerebellum

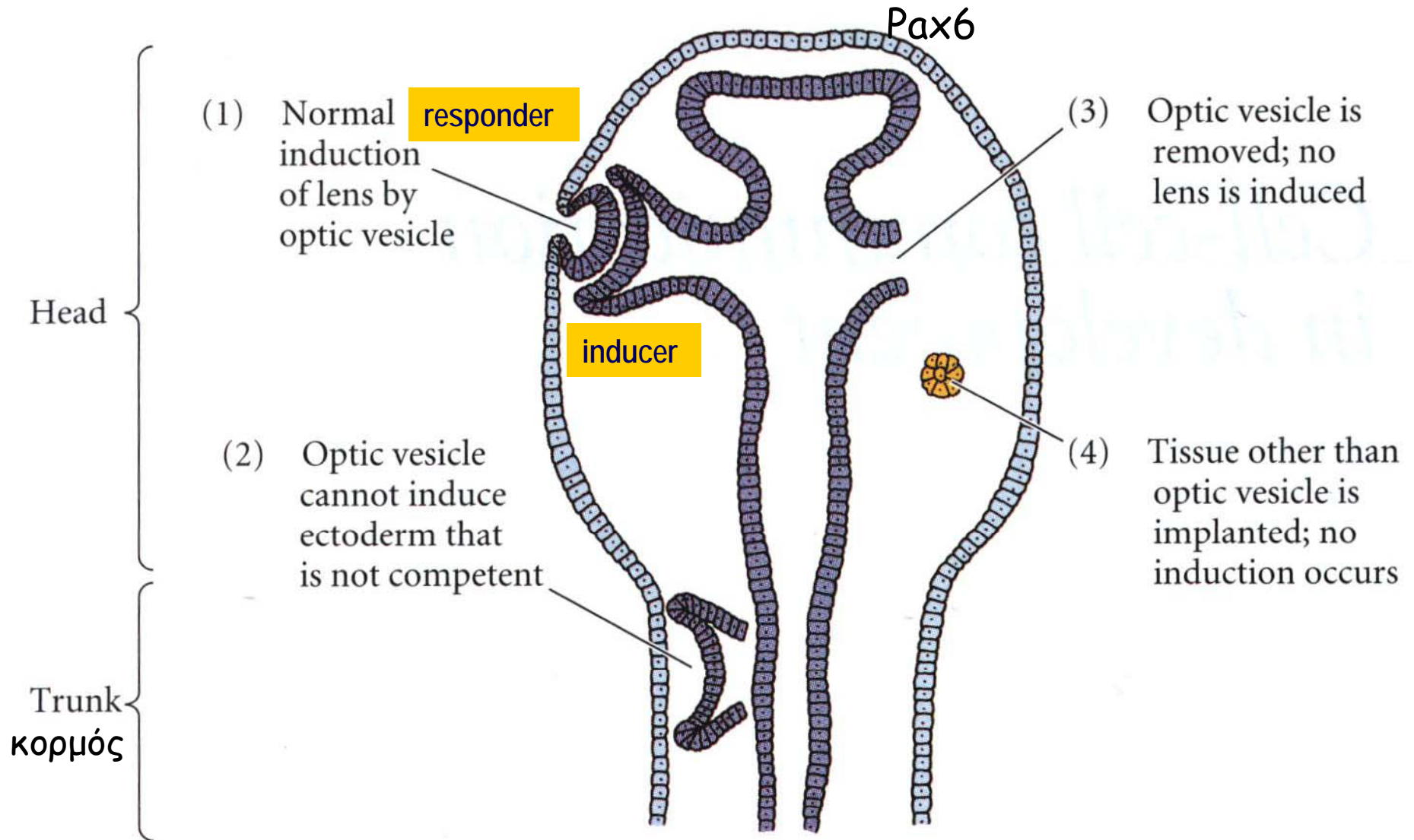
Spinal cord



Τα νευρικά σήματα ρυθμίζουν τη διαφοροποίηση των νευρικών κυττάρων



Induction and Competence: Επαγωγή και Συμβατότητα



Ectodermal competence and the ability to respond to the optic vesicle inducer in *Xenopus*

Δύο μεγάλες ομάδες παραγόντων ρυθμίζουν τη διαφοροποίηση των νευρικών κυττάρων

Η πρώτη ομάδα, οι **επαγωγείς** (Inducers) είναι σηματοδοτικά μόρια που προέρχονται από άλλα κύτταρα. Μπορούν και διαχέονται ελεύθερα οπότε ασκούν τη δράση τους σε μεγάλο εύρος ή μπορεί να έχουν και τοπική δράση.

Η δεύτερη ομάδα, οι **μεμβρανικοί υποδοχείς** (receptors) είναι πρωτεΐνες που ενεργοποιούνται στα κύτταρα που εκτίθενται στον επαγωγέα. Η ενεργοποίηση των υποδοχέων ρυθμίζει τη δραστηριότητα των μεταγραφικών παραγόντων και την έκφραση γονιδίων που κωδικοποιούν πρωτεΐνες με εξειδικευμένες λειτουργίες του κυττάρου.

Η ικανότητα του κυττάρου να αποκρίνεται σε επαγωγικά σήματα ονομάζεται **συμβατότητα** (competence)



1924: Speman – Mangold
Η νευρική πλάκα επάγεται από σήματα προερχόμενα από το παρακείμενο μεσόδερμα

A Μοσχεύματα οργανωτή επάγουν το σχηματισμό δίδυμου νευράξονα

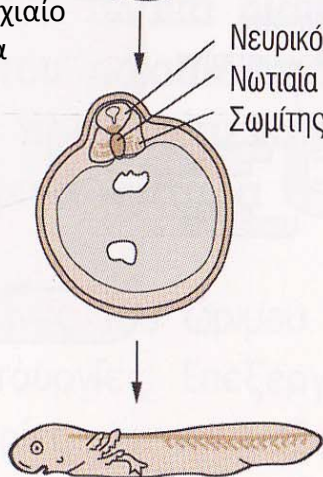
Η περιοχή του οργανωτή δημιουργεί το αξονικό μεσόδερμα κατά τη διάρκεια φυσιολογικής ανάπτυξης

Φυσιολογικό έμβryo



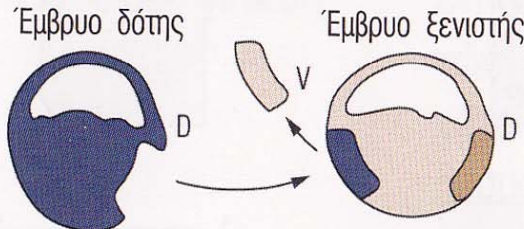
Προορισμένο να γίνει ραχιαίο μεσόδερμα

Νευρικός σωλήνας
 Νωτιαία χορδή
 Σωμίτης



Η περιοχή του μετεμφυτευθέντος μοσχεύματος επάγει τη δημιουργία ενός δευτερογενούς άξονα στον ξενιστή

Στάδιο του γαστριδίου



Πρωτογενής άξονας



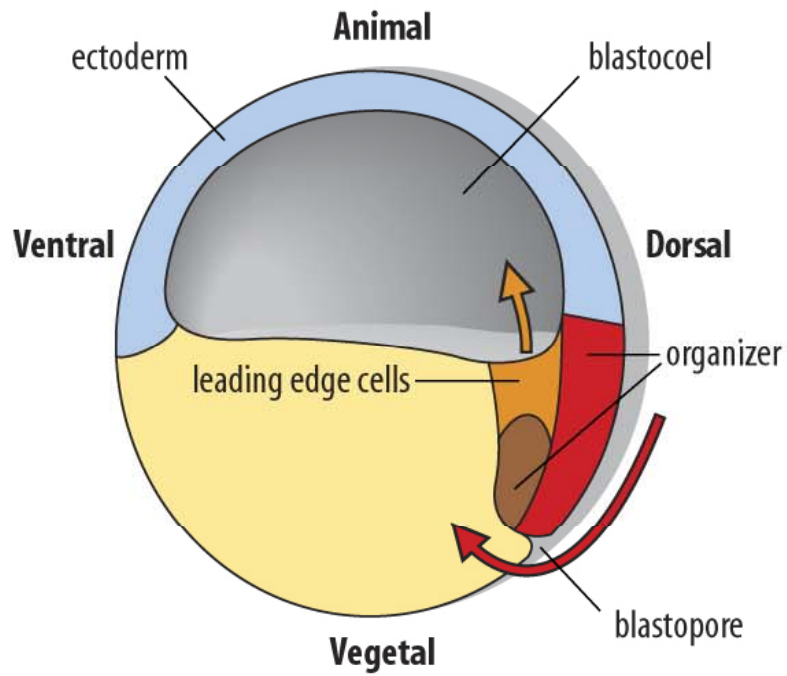
Δευτερογενής άξονας



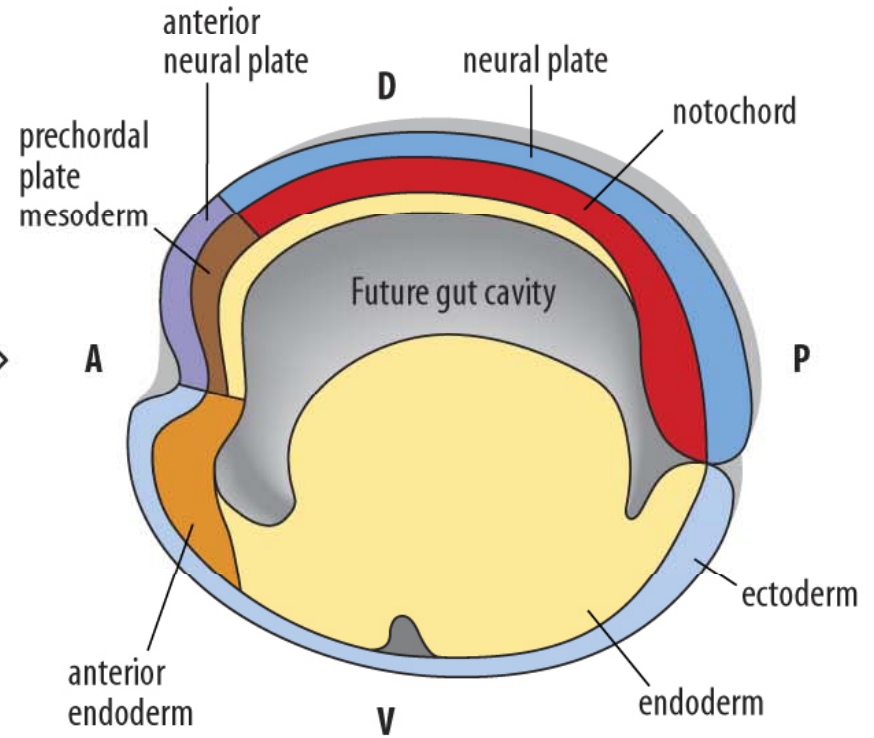
B Έμβryo βατράχου με διπλό άξονα



Xenopus embryo before gastrulation

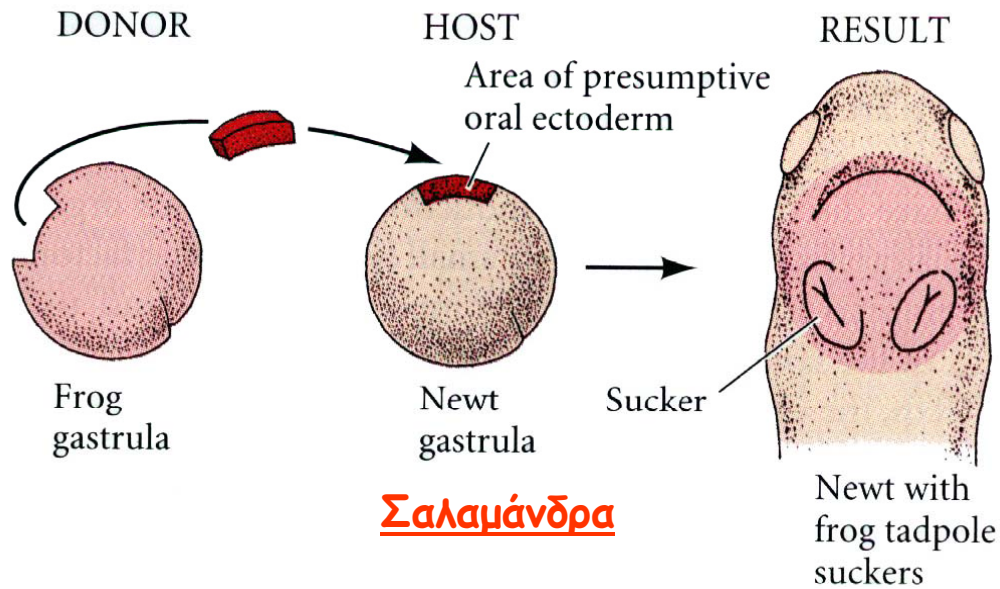


Xenopus embryo after gastrulation



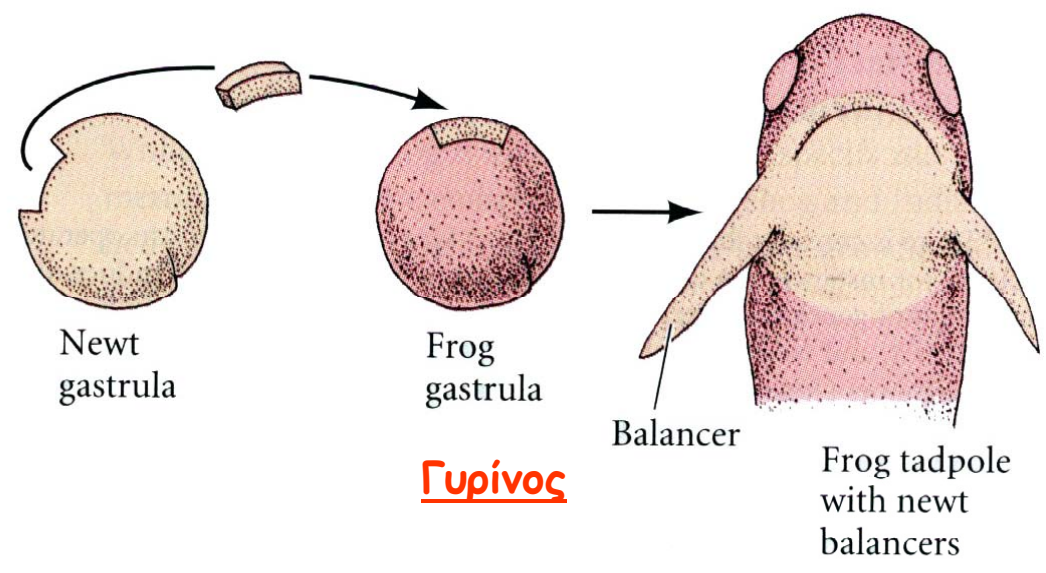
Epithelial-mesenchymal interactions: Genetic specificity

Εξώδερμα
προορισμένο για
πλευρά



Σαλαμάνδρα με βεντούζες γυρίνου

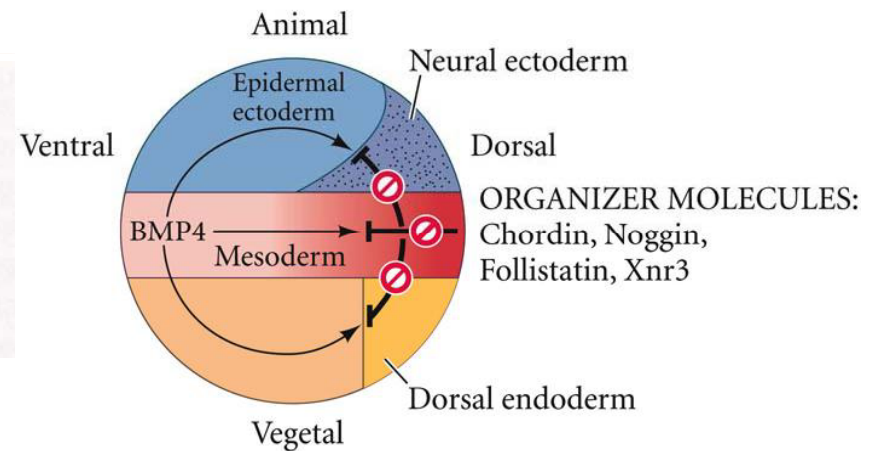
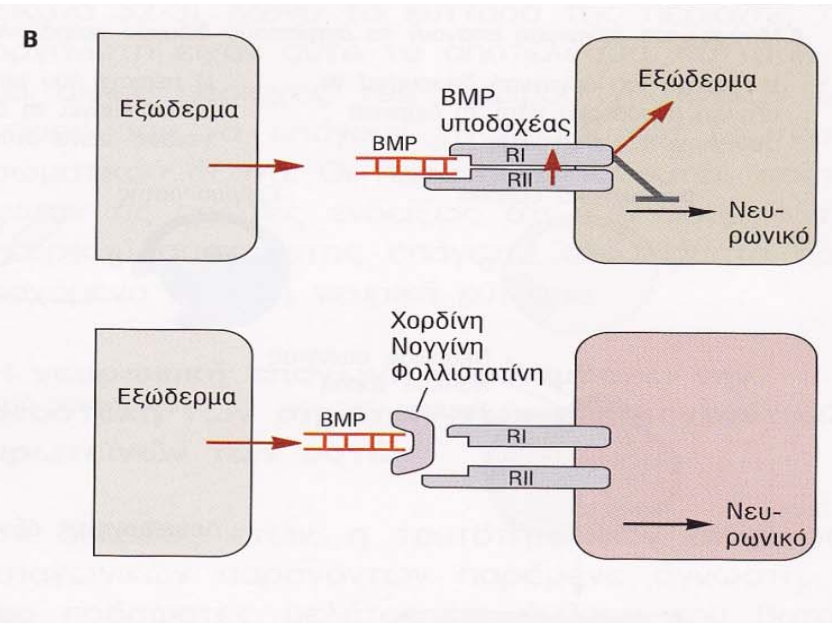
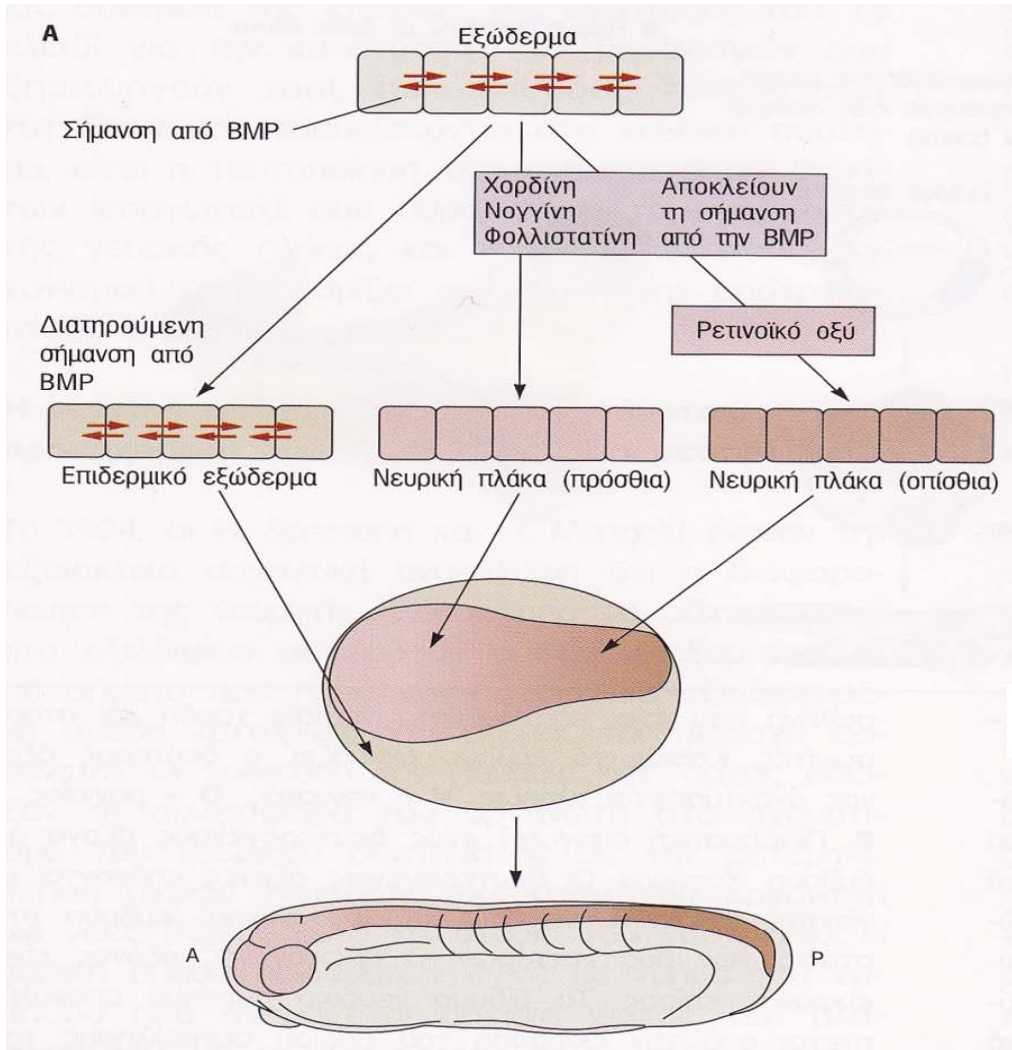
Spremmann, Schotté, 1932:
"The ectoderm says to the inducer, you tell me to make a mouth; I'll do so, but I can't make your mouth; I can make my own and I'll do that".



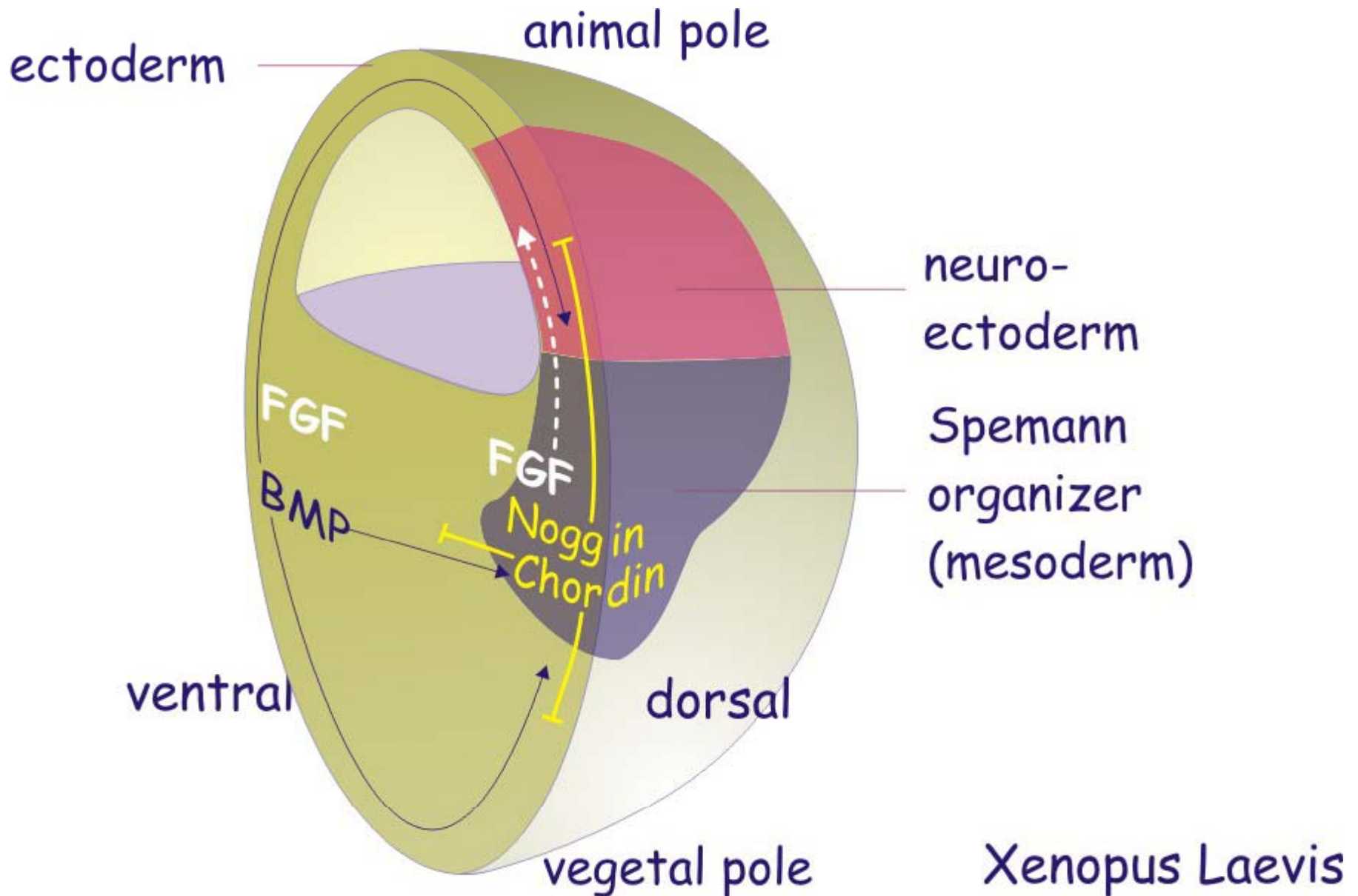
Γυρίνος με ισορροπιστές σαλαμάνδρας

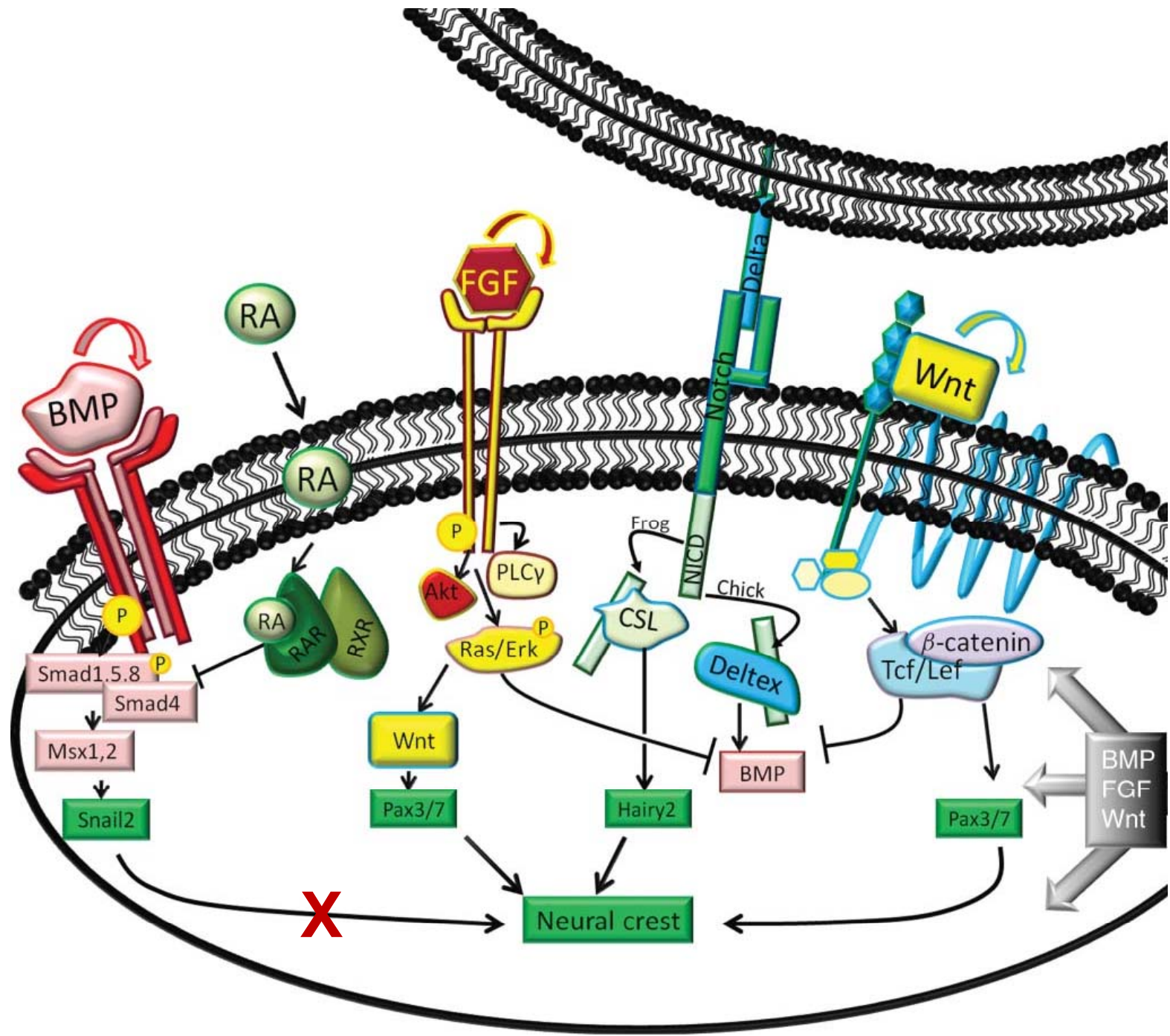
Η πρώτη σημαντική ανακάλυψη ήταν ότι η δυνατότητα προς νευρική διαφοροποίηση είναι στην ουσία ενδογενής (default) ιδιότητα του εξωδέρματος. Αυτή η άποψη διατυπώθηκε αρχικά με βάση ένα απλό πείραμα. Όταν το πρώιμο εξώδερμα διαχωριστεί σε απλά μονήρη κύτταρα (ούτως ώστε να αποκλειστεί η δυνατότητα διακυτταρικής σηματοδότησης) και τα κύτταρα αυτά καλλιεργηθούν απουσία εξωγενών παραγόντων, θα σχηματίσουν νευρικό ιστό. Αυτή η παρατήρηση οδήγησε στο συμπέρασμα ότι στο έμβρυο, η δυνατότητα των εξωδερμικών κυττάρων να διαφοροποιηθούν σε νευρικό ιστό καταστέλλεται από σήματα που μεταδίδονται μεταξύ γειτονικών κυττάρων.

Το επαγωγικό σήμα από την περιοχή του **οργανωτή** (χορδίνη, νογγίνη, φολλιστατίνη) επάγει τη δημιουργία νευρικού ιστού αναστέλλοντας τη σηματοδότηση των μορφογενετικών πρωτεϊνών των οστών

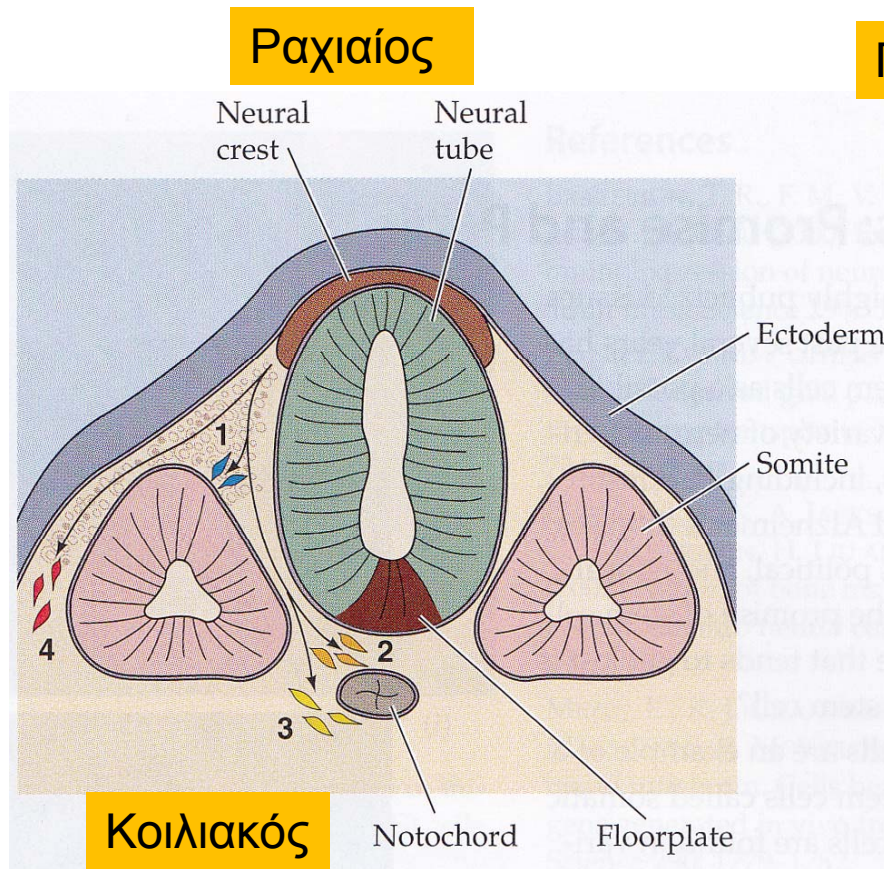


Το επαγωγικό σήμα από την περιοχή του οργανωτή (χορδίνη, νογγίνη, φολλιστατίνη) επάγει τη δημιουργία νευρικού ιστού αναστέλλοντας τη σηματοδότηση των μορφογενετικών πρωτεϊνών των οστών

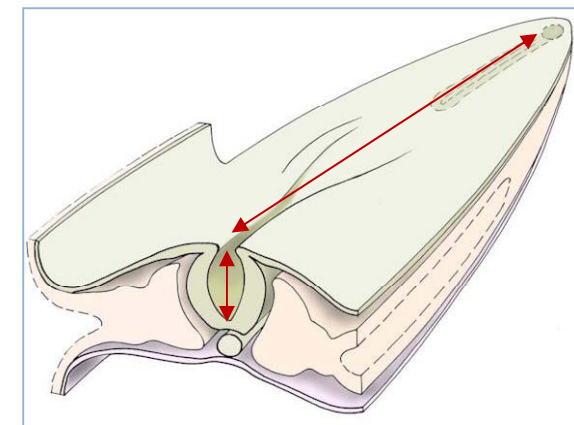
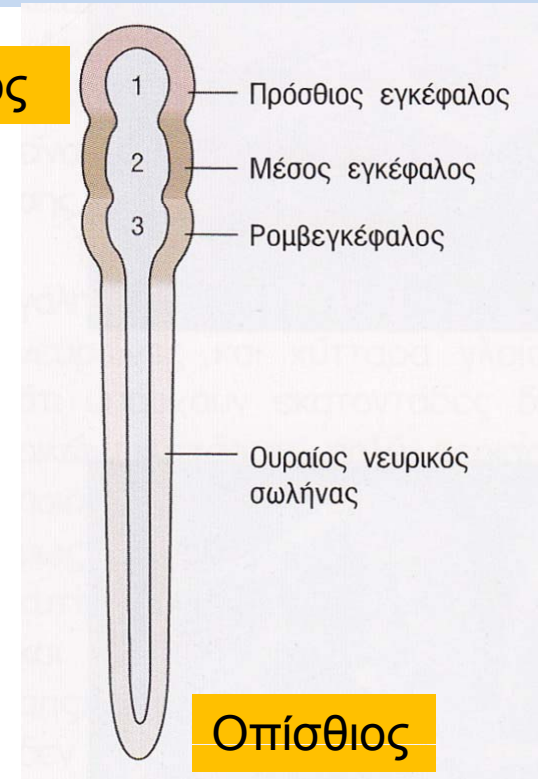




Από τη στιγμή που τα κύτταρα της νευρικής πλάκας έχουν επαχθεί , ταχύτατα αποκτούν εξειδικευμένες ιδιότητες που εξαρτώνται από τη θέση που κατέχουν στη νευρική πλάκα

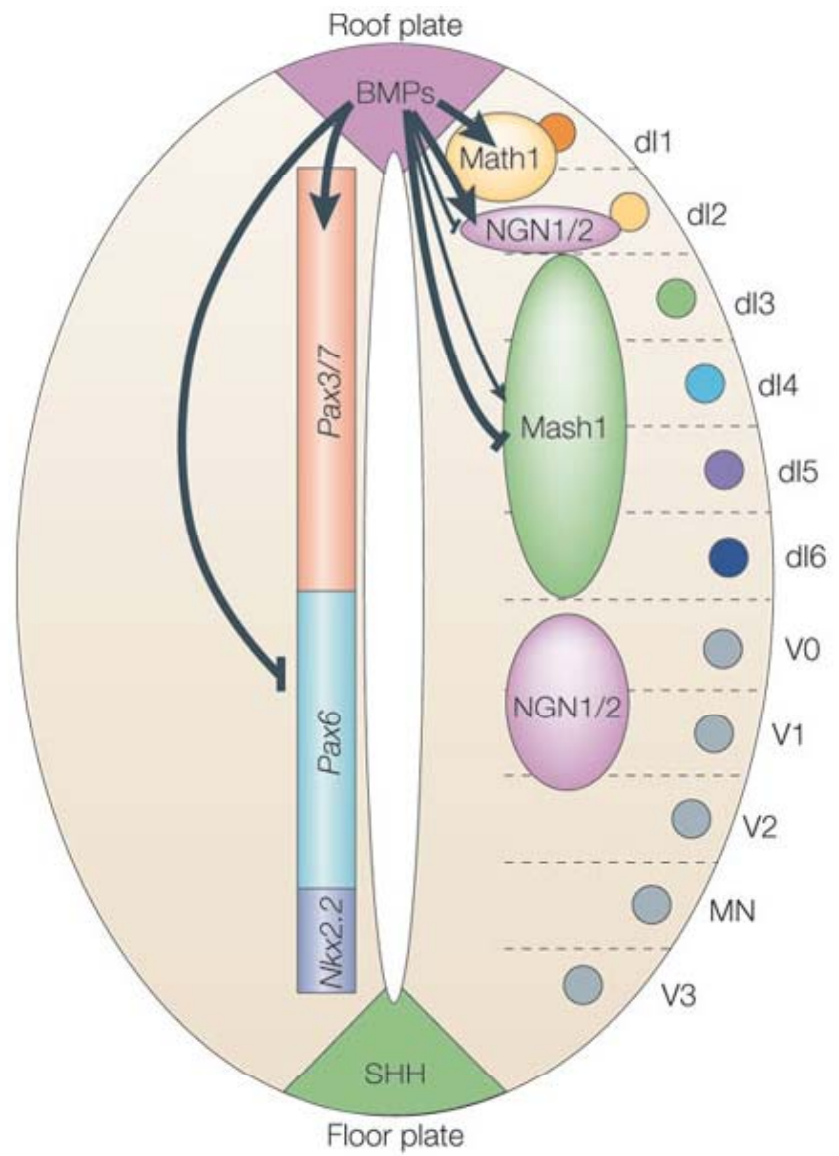
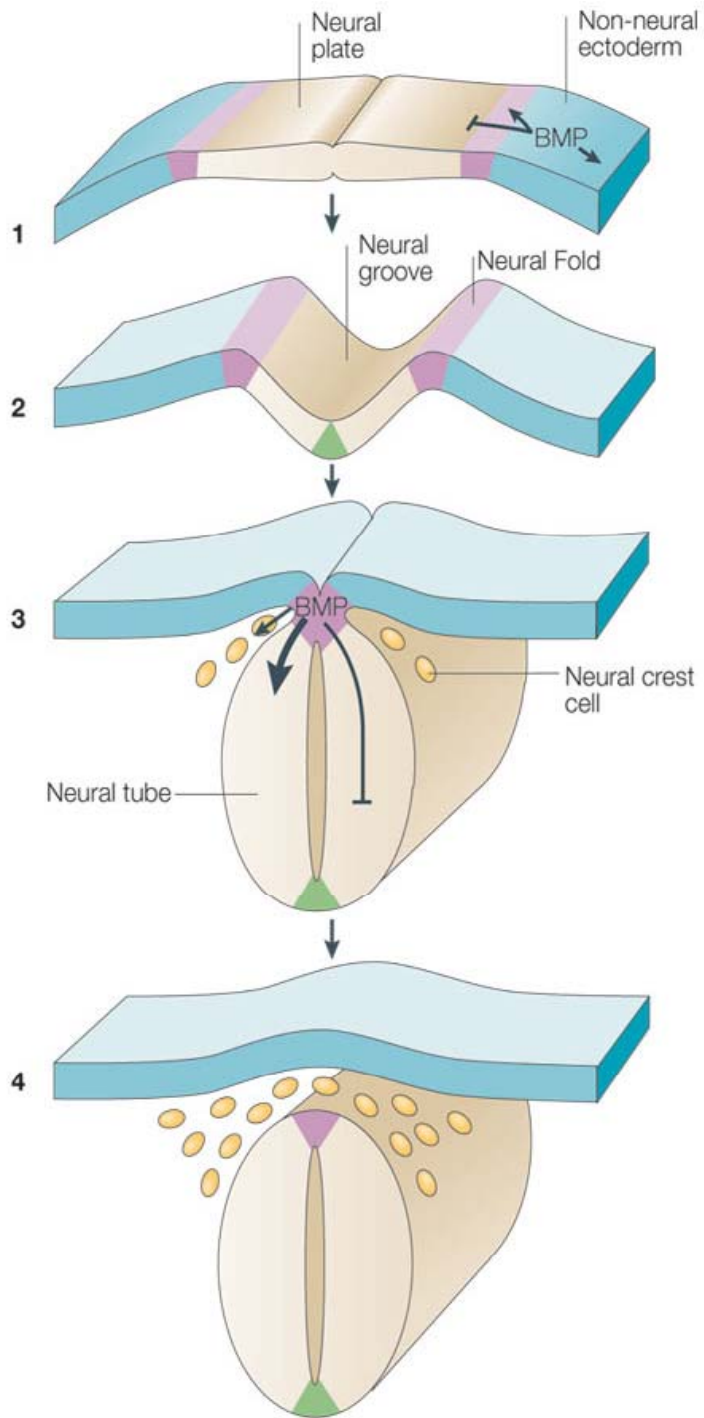


Πρόσθιος

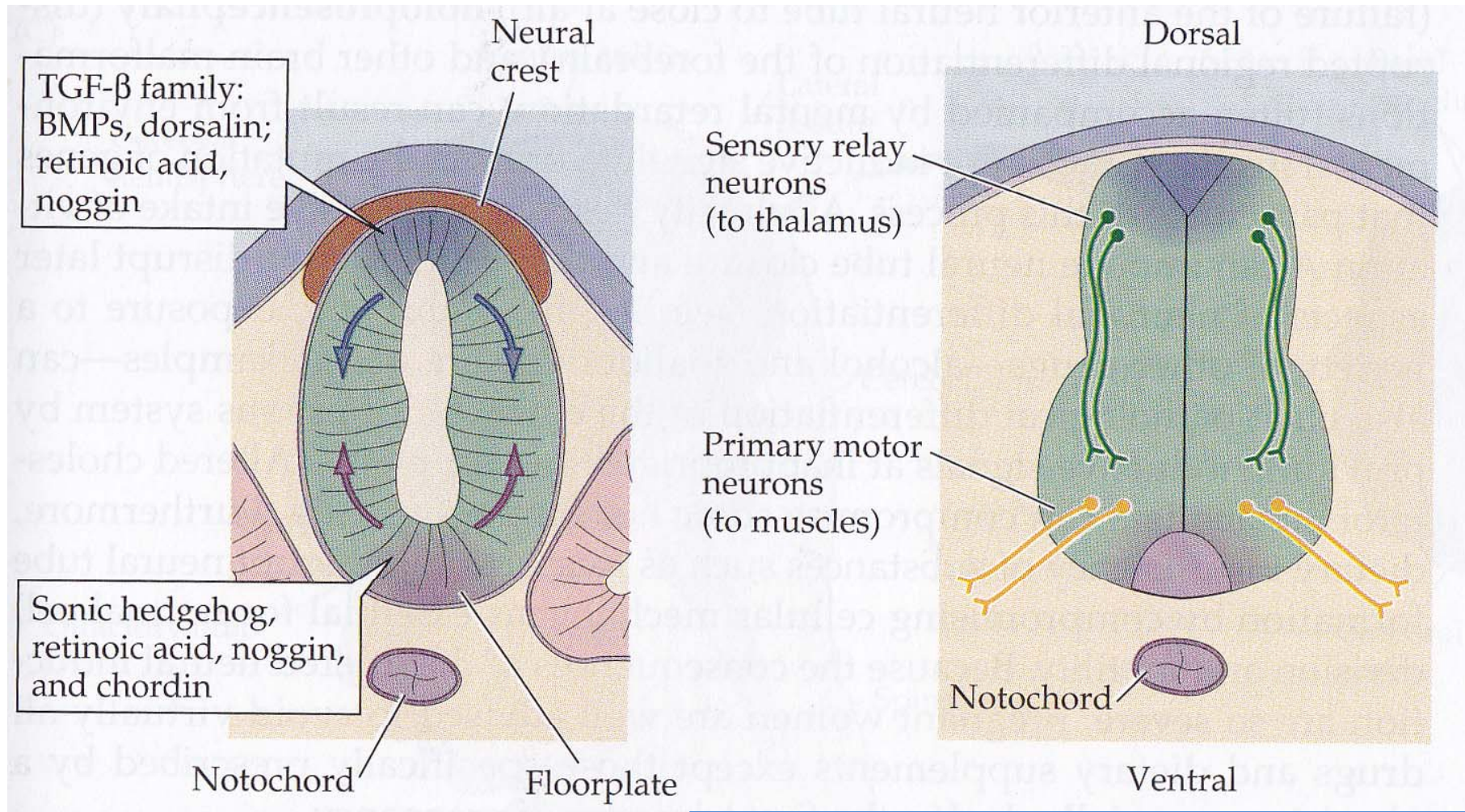


Η τύχη των επαγόμενων νευρικών κυττάρων ελέγχεται από δύο ανεξάρτητα σηματοδοτικά συστήματα:

1. Το ένα διαμορφώνει τη νευρική πλάκα κατά μήκος του ραχιαίου -κοιλιακού άξονα.
2. Το δεύτερο ελέγχει τη διαμόρφωση της νευρικής πλάκας κατά μήκος του πρόσθιου -οπίσθιου άξονα.

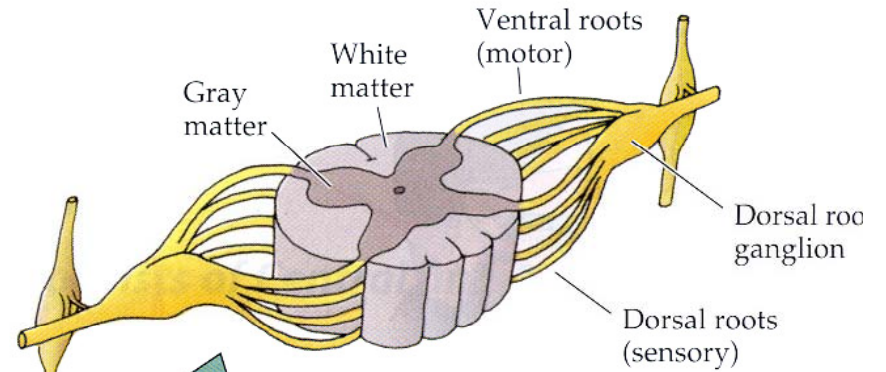
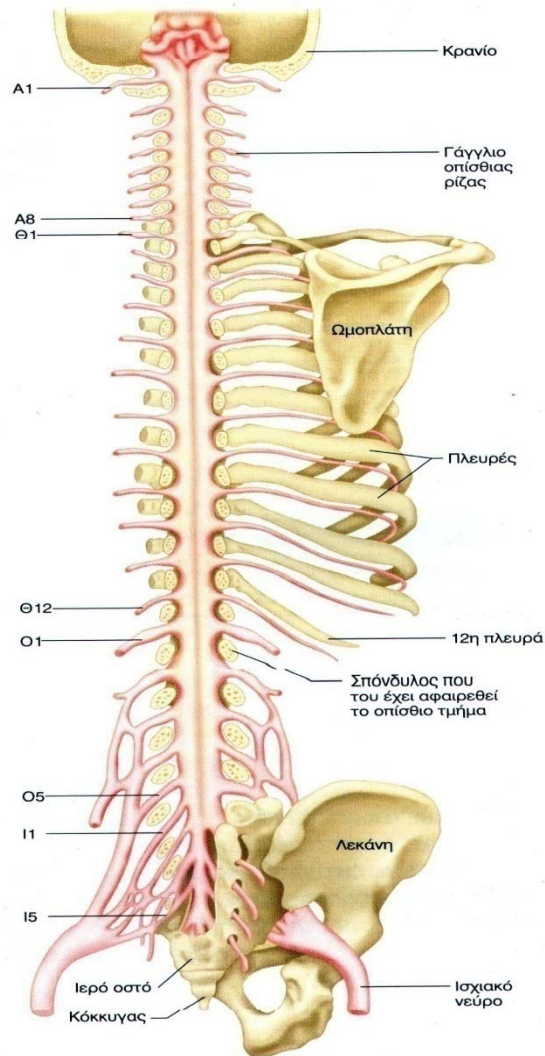


Η νευρική πλάκα διαμορφώνεται κατά μήκος του ραχιαίου – κοιλιακού άξονα από σήματα προερχόμενα από παρακείμενα μη νευρικά κύτταρα

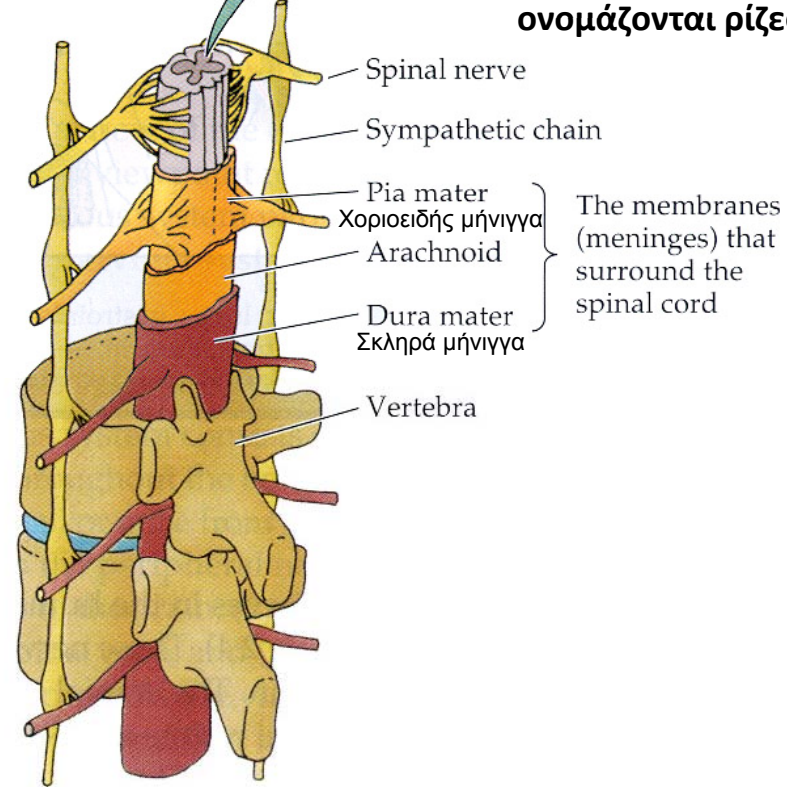


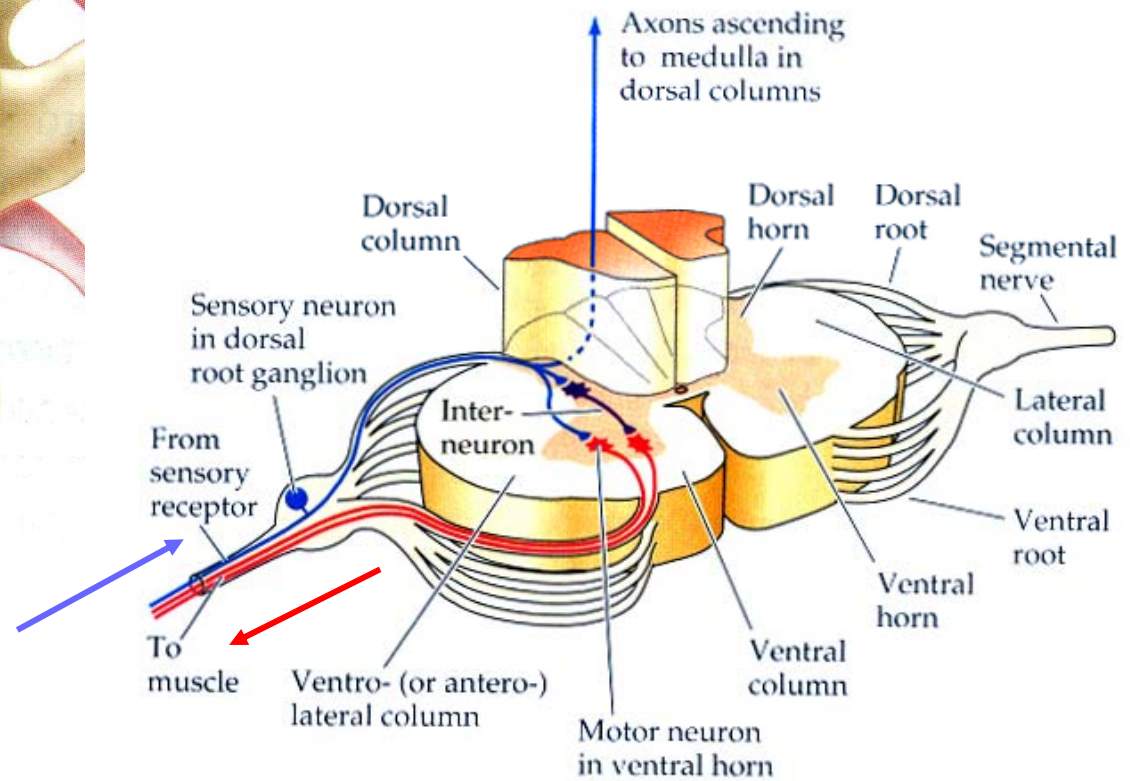
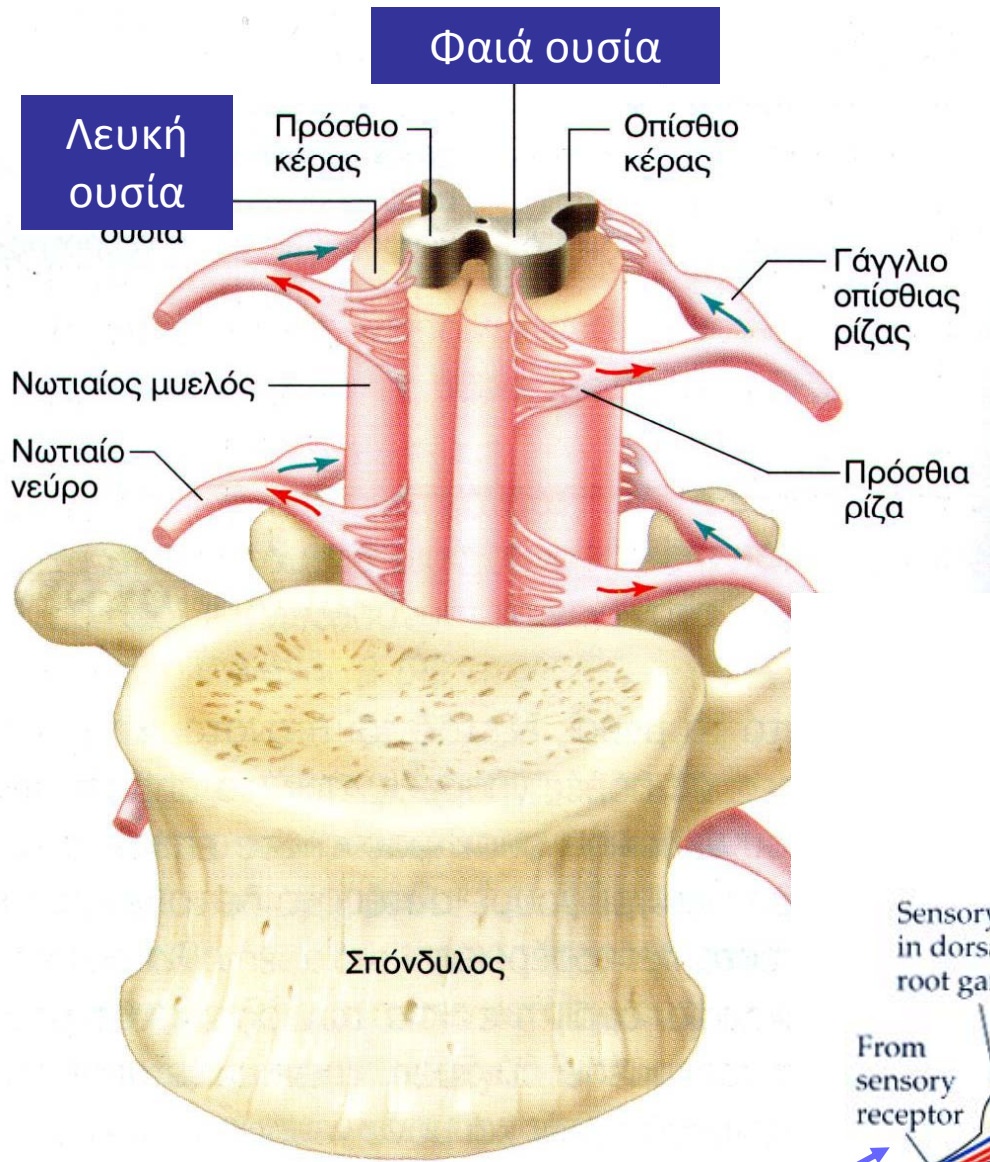
Οι νευρώνες του ώριμου νωτιαίου μυελού έχουν δύο λειτουργίες: Επεξεργάζονται αισθητήριες πληροφορίες (εντοπίζονται στο ραχιαίο ήμισυ) και συντονίζουν την κίνηση (εντοπίζονται στο κοιλιακό ήμισυ).

31 ζευγάρια νωτιαίων νεύρων

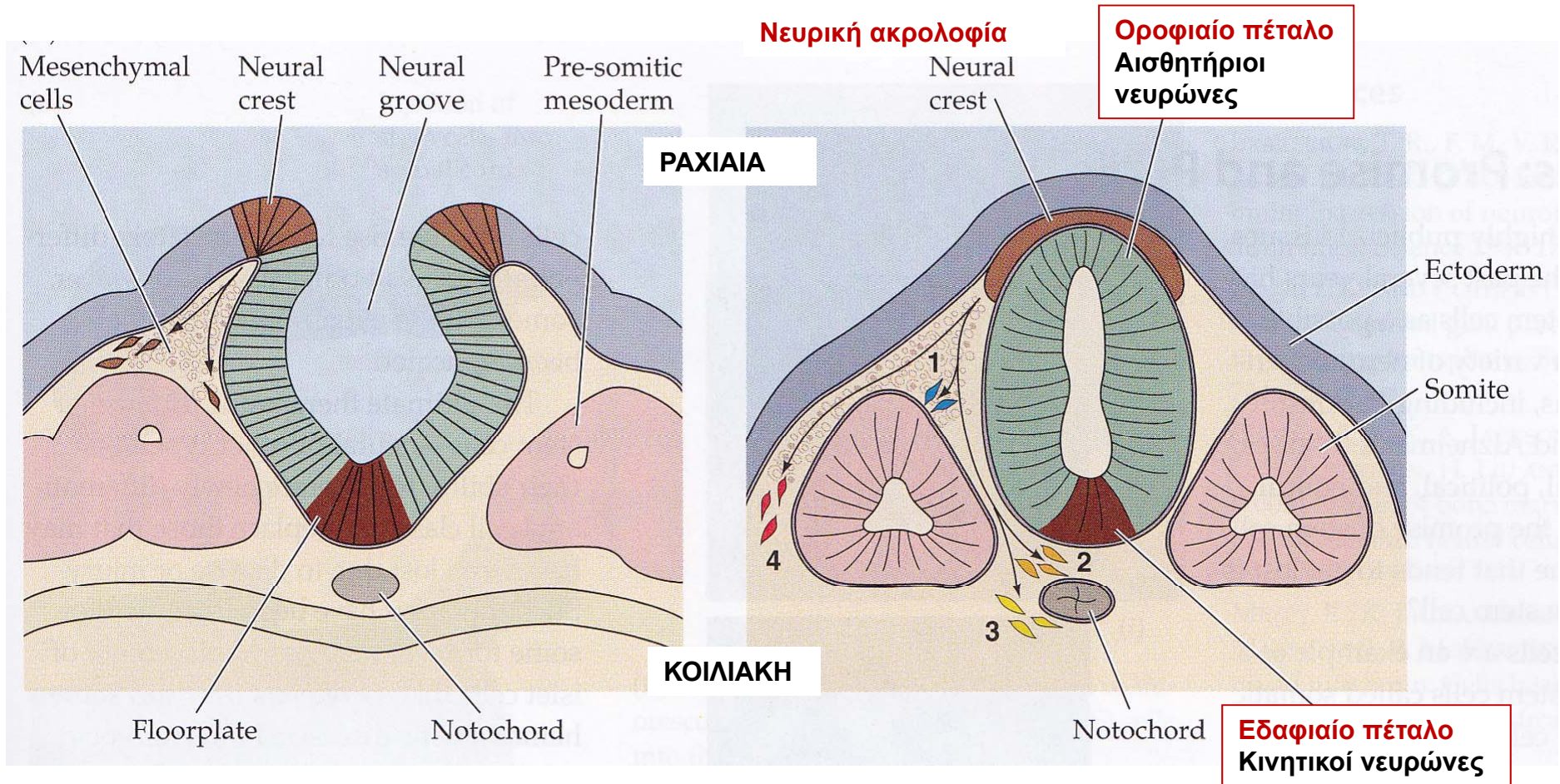


Το κάθε νωτιαίο νεύρο αποτελείται από δυο διακλαδώσεις που ονομάζονται ρίζες (roots)





Στο ραχιαίο ήμισυ του νευρικού σωλήνα αρχικά σχηματίζονται τα κύτταρα της **νευρικής ακρολοφίας** (που αποικίζουν το ΠΝΣ) και εξειδικευμένα γλοιακά που σχηματίζουν το **οροφιαίο πέταλο** (τα κύτταρα πλαγίως του οροφιαίου πετάλου θα διαφοροποιηθούν σε αισθητήριους νευρώνες)



Οι κινητικοί νευρώνες δημιουργούνται πλαγίως του **εδαφιαίου πετάλου** και διάφορες κατηγορίες διάμεσων νευρώνων σχηματίζονται ραχιαίως της θέσης των κινητικών νευρώνων

Ο κοιλιακός νευρικός σωλήνας διαμορφώνεται από την πρωτεΐνη Sonic Hedghog, η οποία εκκρίνεται από τη νωτοχορδή και το εδαφιαίο πέταλο

Οροφιαίο πέταλο
Αισθητήριοι νευρώνες

Νευρική ακρολοφία

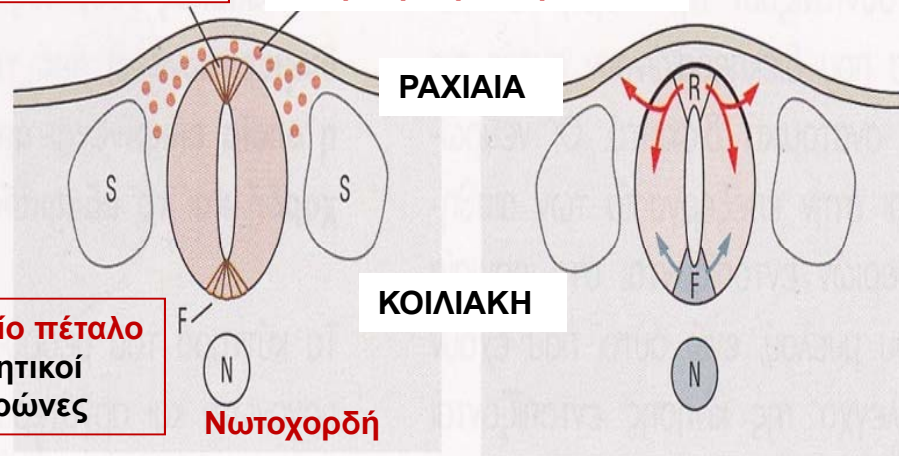
ΡΑΧΙΑΙΑ

ΚΟΙΛΙΑΚΗ

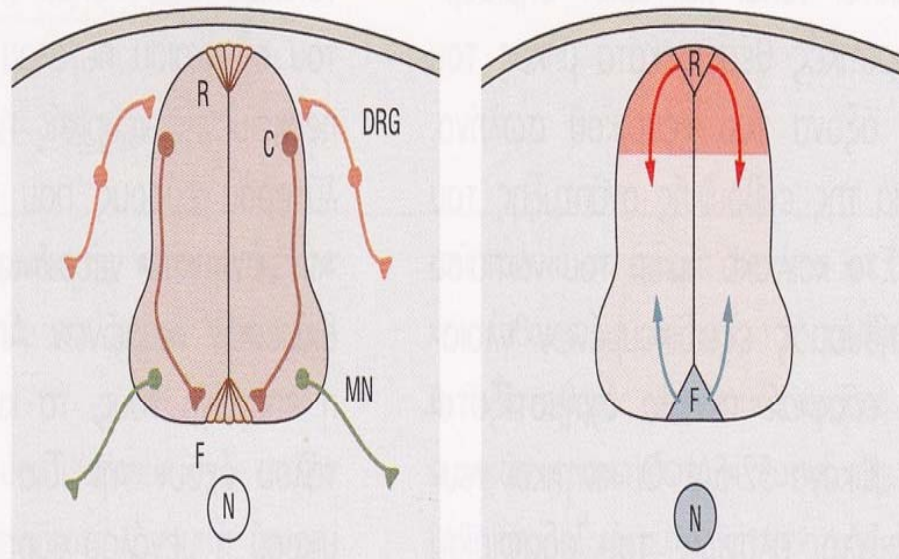
Εδαφιαίο πέταλο
Κινητικοί νευρώνες

Νωτοχορδή

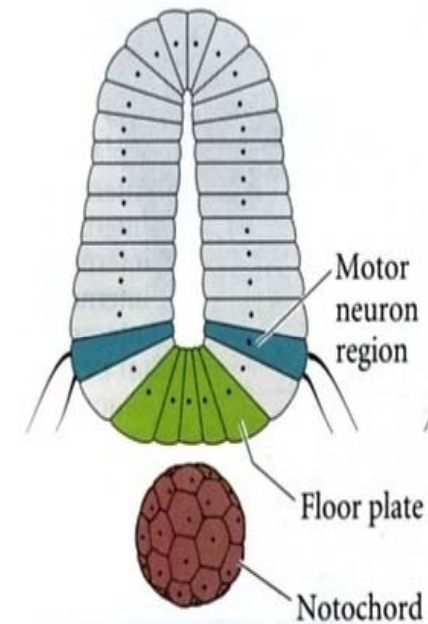
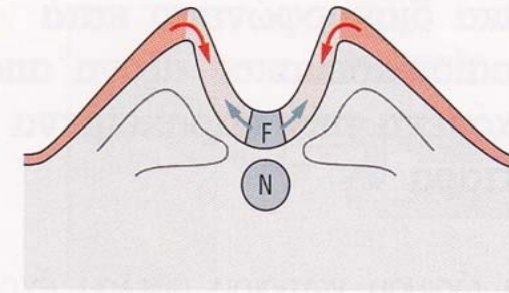
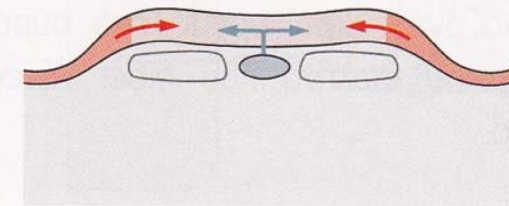
3 Νευρικός σωλήνας

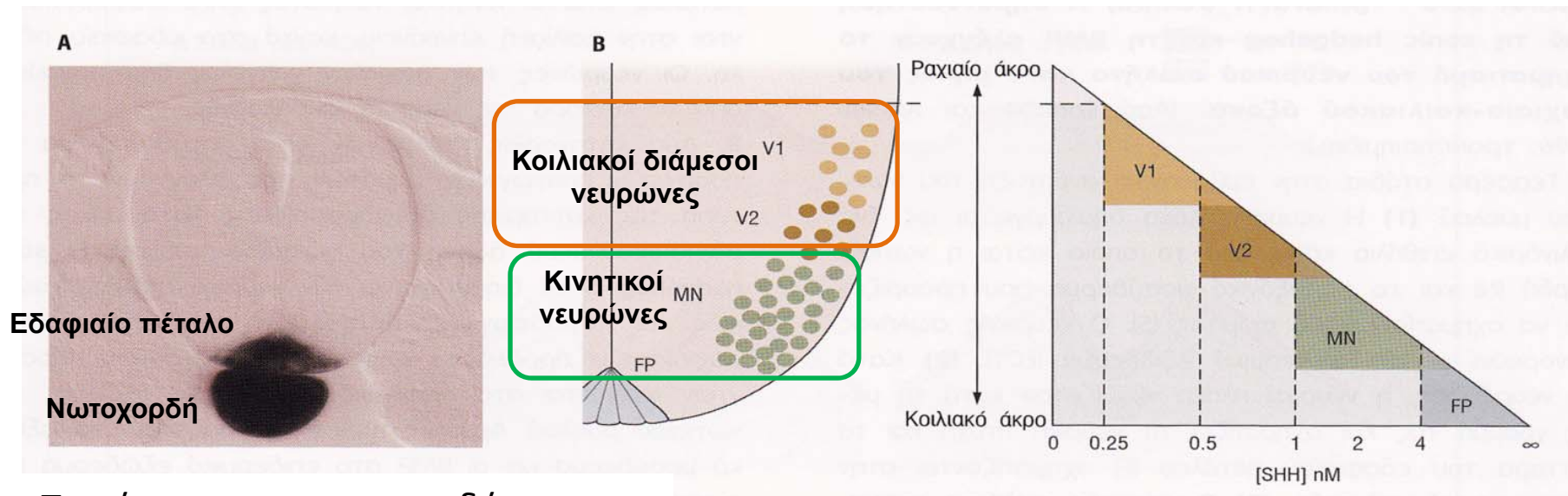


4 Νωτιαίος μυελός

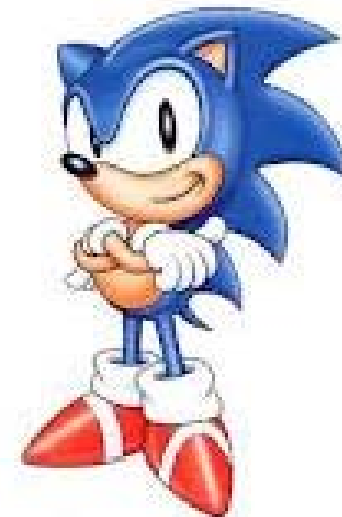


B Επαγωγικά σήματα

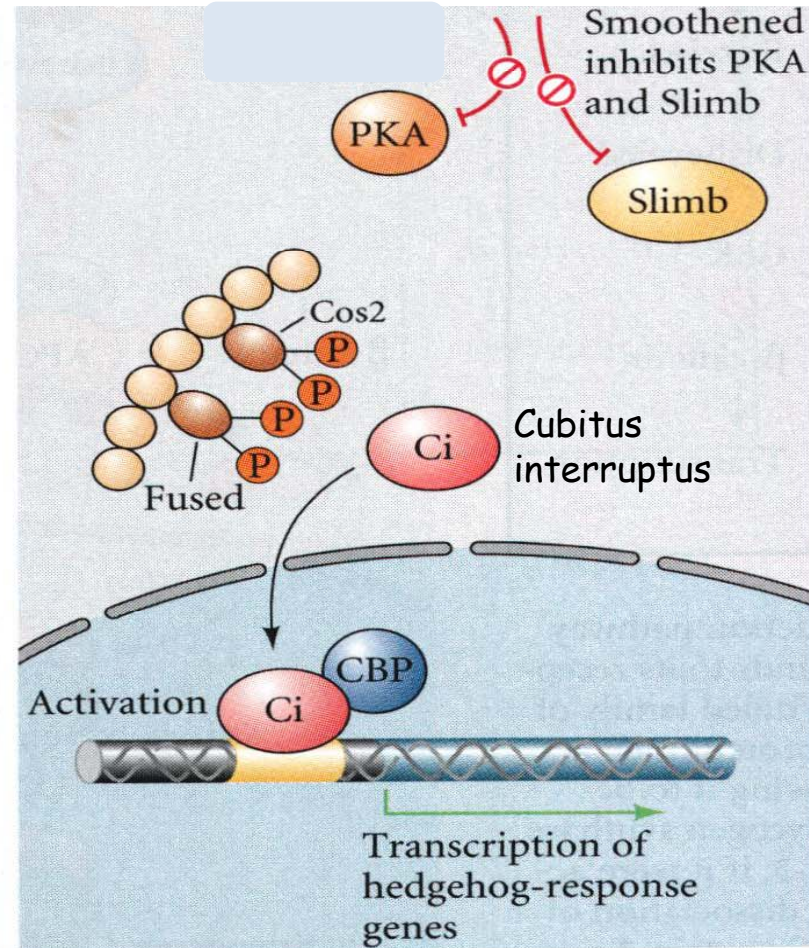
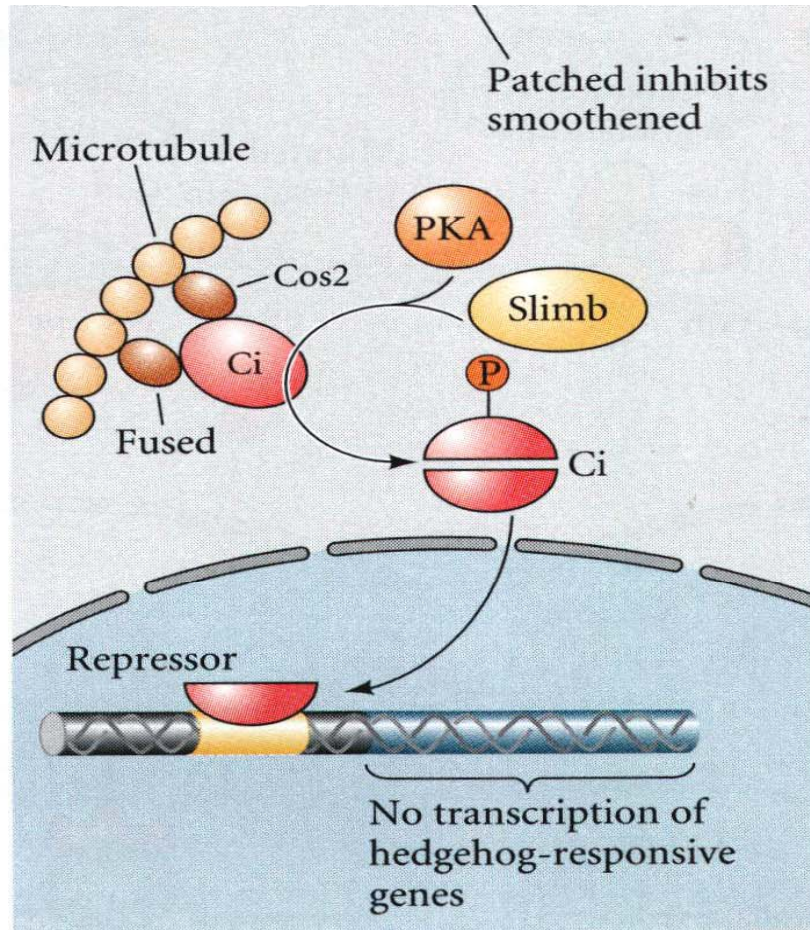
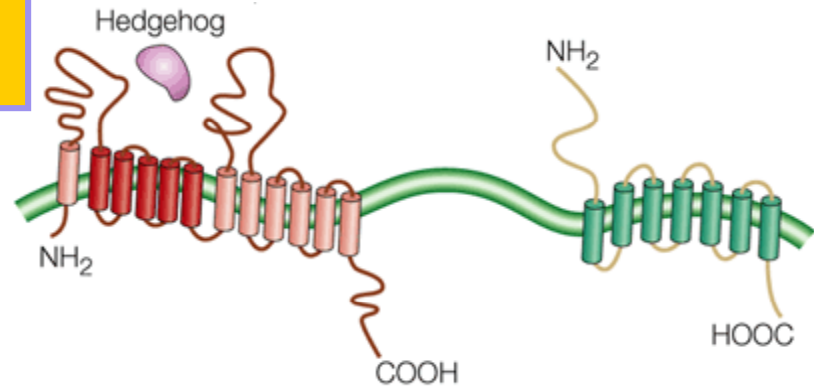
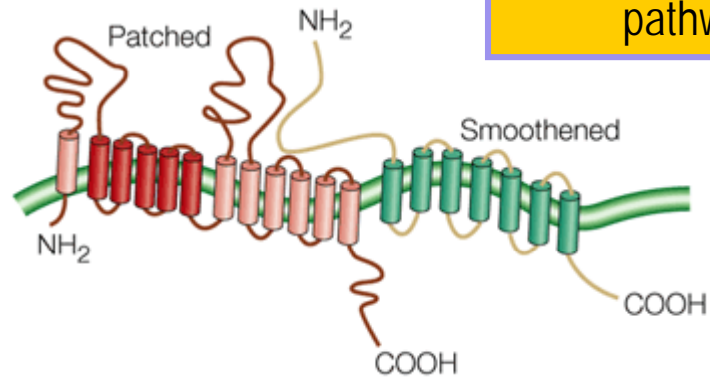




- Τα κύτταρα της νωτοχορδής στέλνουν ένα επαγωγικό σήμα (SHH) οδηγώντας τα υπερκείμενα κύτταρα της νευρικής πλάκας να διαφοροποιηθούν σε εδαφιαίο πέταλο.
- Στη συνέχεια, τα κύτταρα του εδαφιαίου πετάλου εκκρίνουν την SHH επάγοντας τη διαφοροποίηση των κινητικών νευρώνων και των κοιλιακών διάμεσων νευρώνων.



The Hedgehog pathway

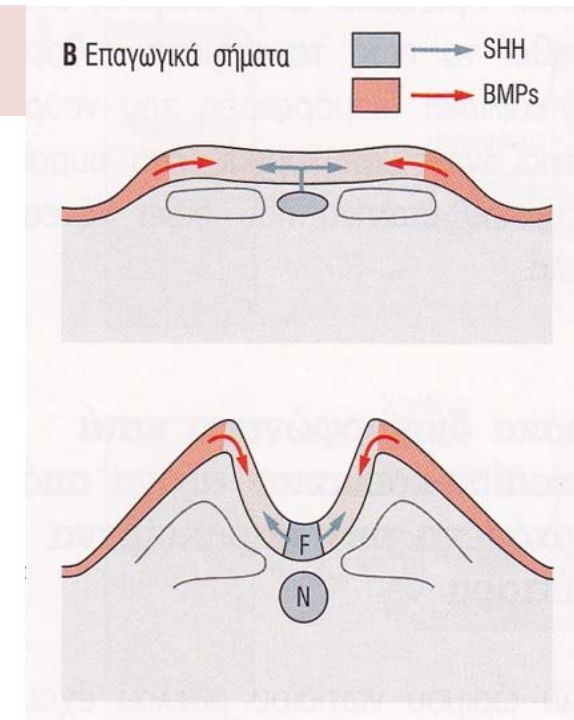
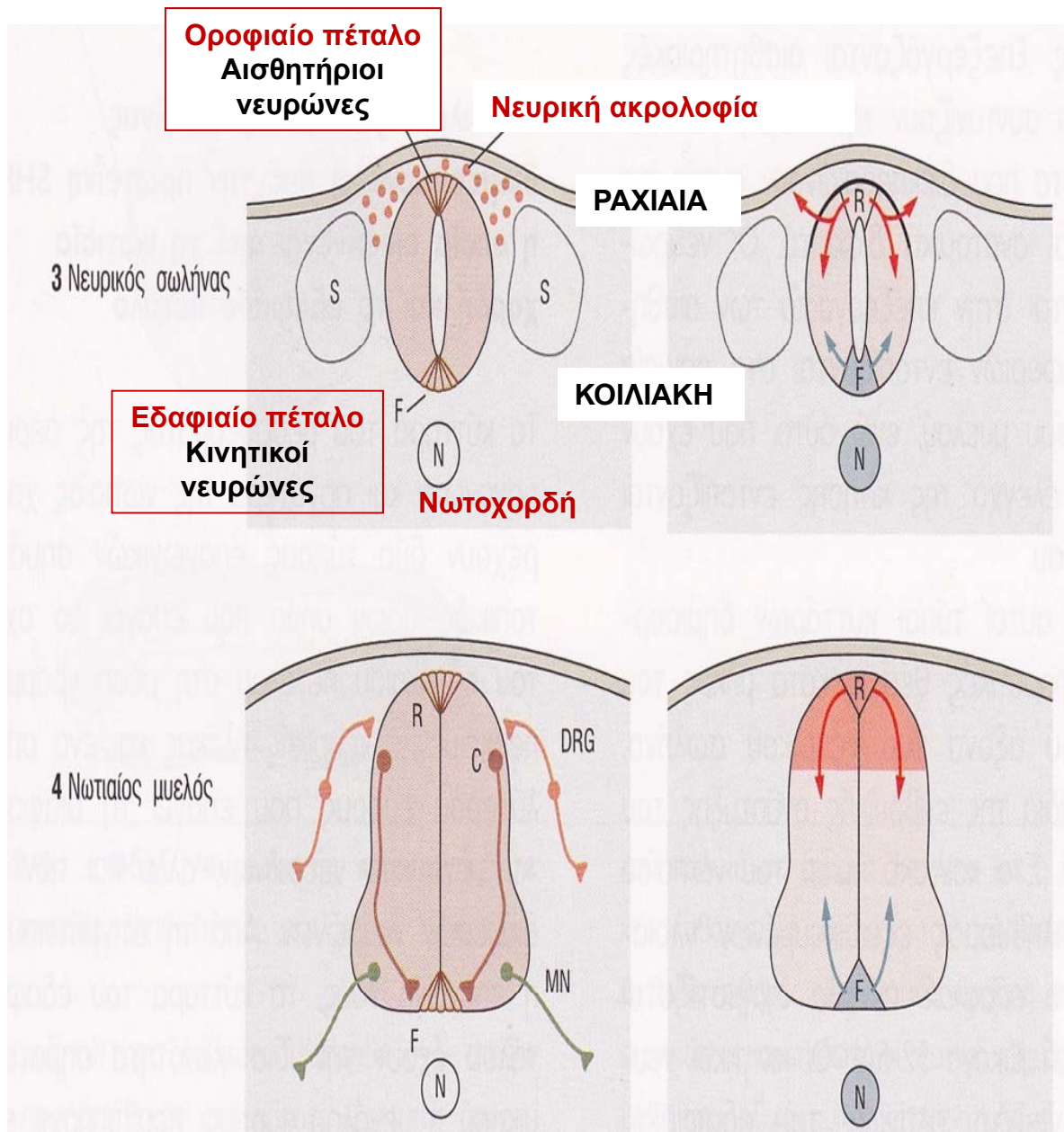




Κυκλωπικό πρόβατο
του οποίου η μητέρα
τρεφόταν
με *Veratrum
californicum*
(αναστέλλει τη
σύνθεση
χολιστερόλης που
είναι απαραίτητη για
την παραγωγή
Hedgehog)

Τα εγκεφαλικά
ημισφαίρια
συντηχτήκαν και
δημιουργήθηκε μόνο
ένα μάτι

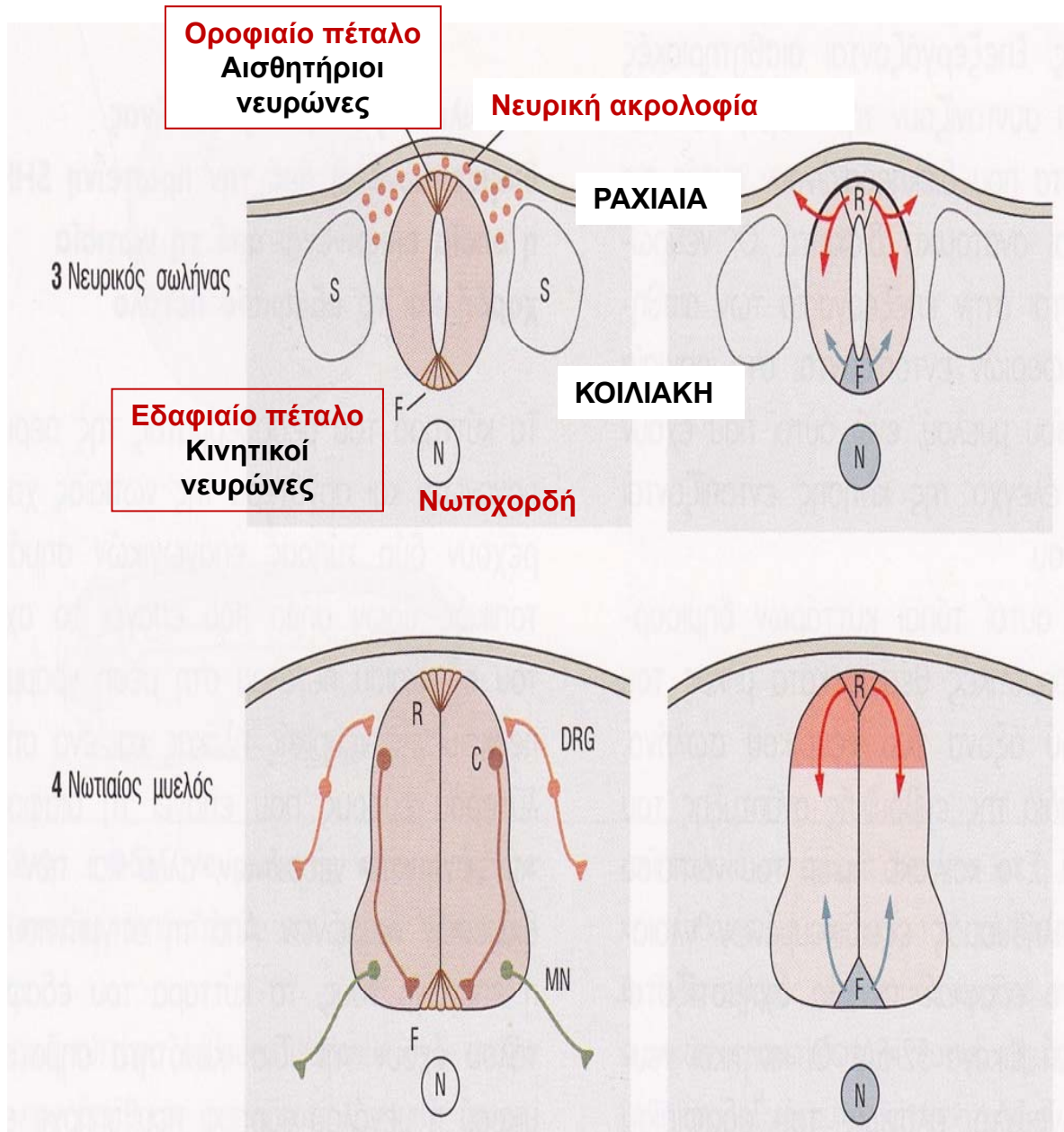
Ο ραχιαίος νευρικός σωλήνας διαμορφώνεται από τις BMP, οι οποίες εκκρίνονται από **το επιδερμικό εξώδερμα** και το οροφιαίο πέταλο.



Τα κύτταρα της νευρικής ακρολοφίας, τα κύτταρα του οροφιαίου πετάλου και οι ραχιαίοι διάμεσοι νευρώνες διαφοροποιούνται με τη βοήθεια των BMP των εξωδερμικών κυττάρων, τα οποία αργότερα θα δώσουν γένεση στην επιδερμίδα.

Όταν ο νευρικός σωλήνας κλείσει, τα κύτταρα του οροφιαίου πετάλου εκφράζουν διάφορες BMPs, οι οποίες είναι υπεύθυνες για τη δημιουργία διαφόρων κατηγοριών αισθητήριων διάμεσων νευρώνων του νωτιαίου μυελού.

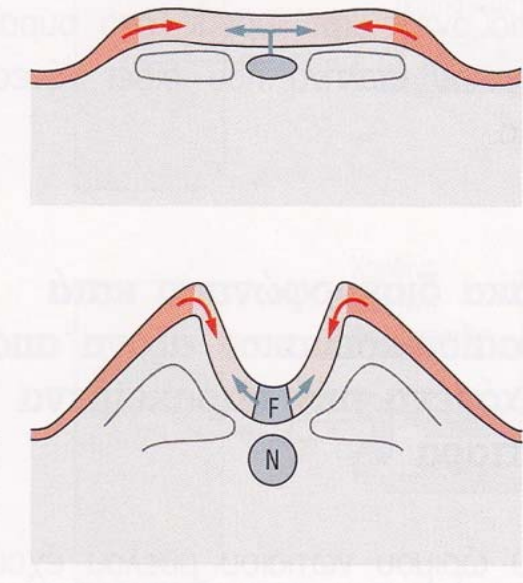
Η επαγωγική σηματοδότηση στα δυο μισά του νευρικού σωλήνα διέπεται από μια κοινή αρχή



B Επαγωγικά σήματα

SHH

BMPs

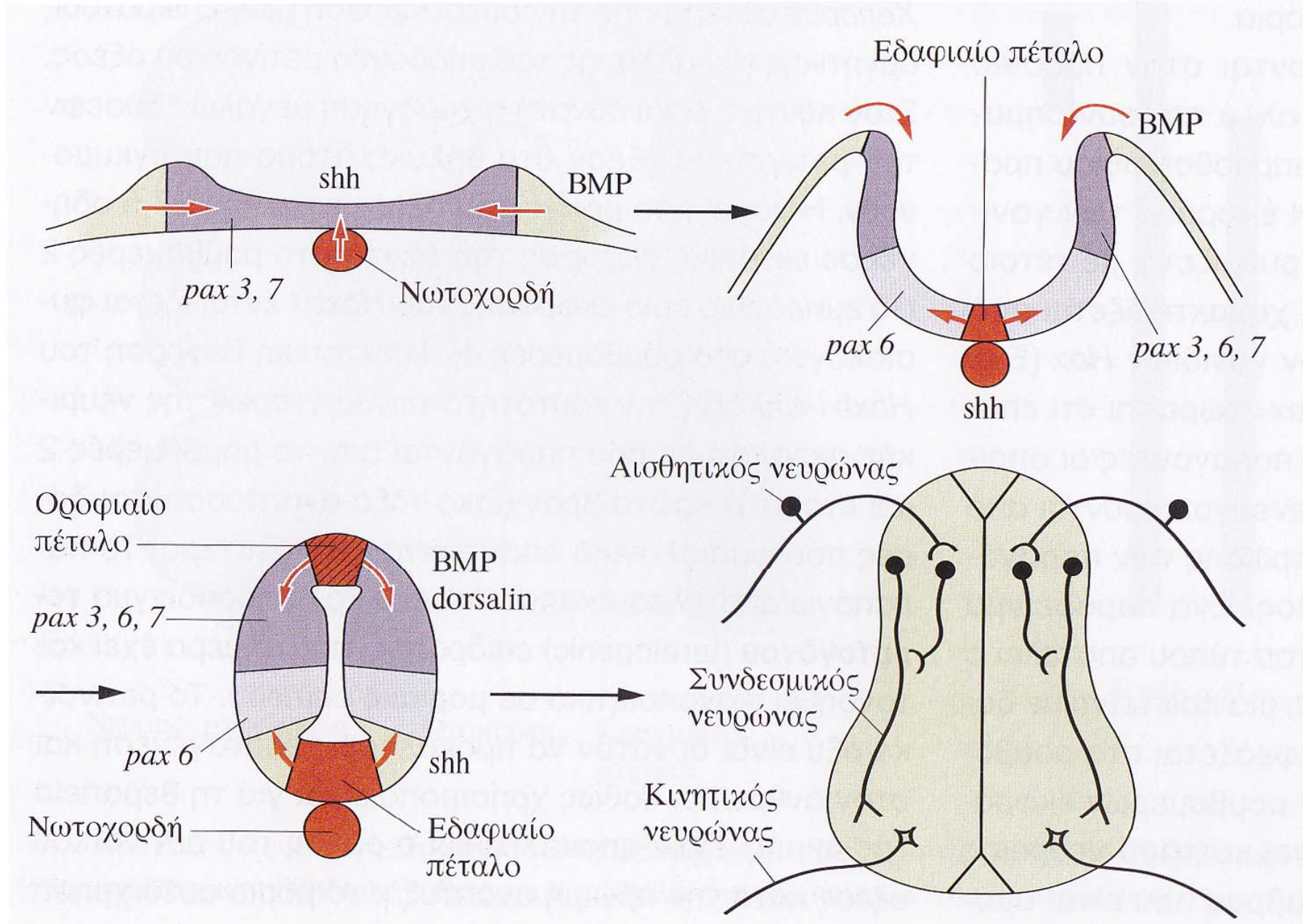


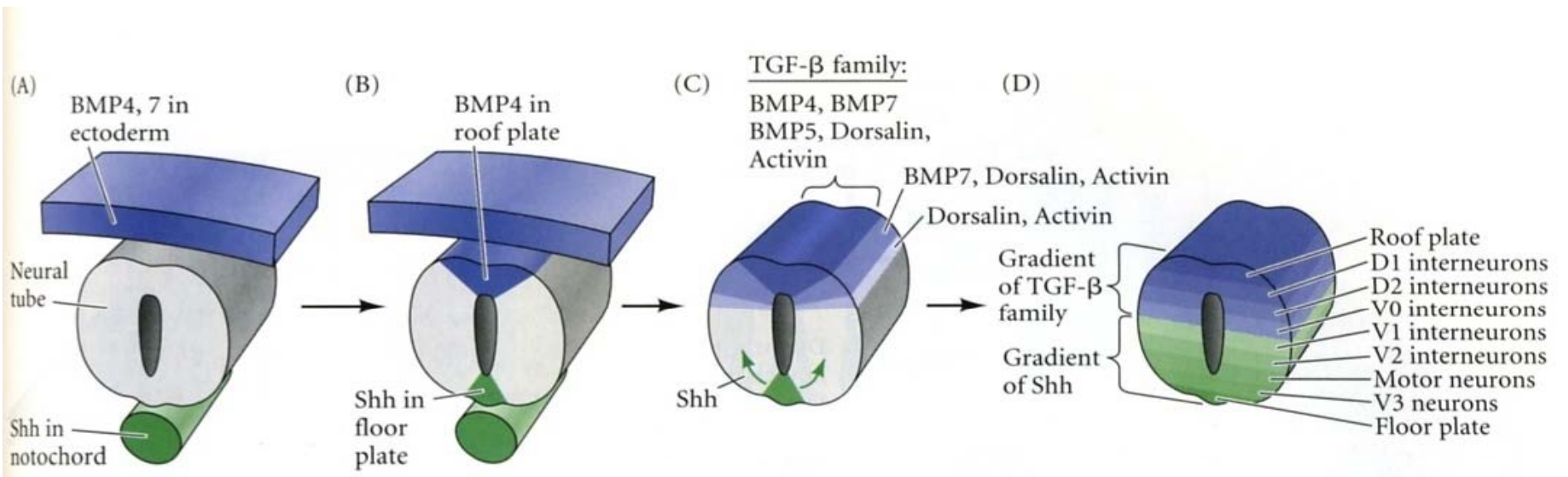
Ελέγχεται από επαγωγικά σήματα:

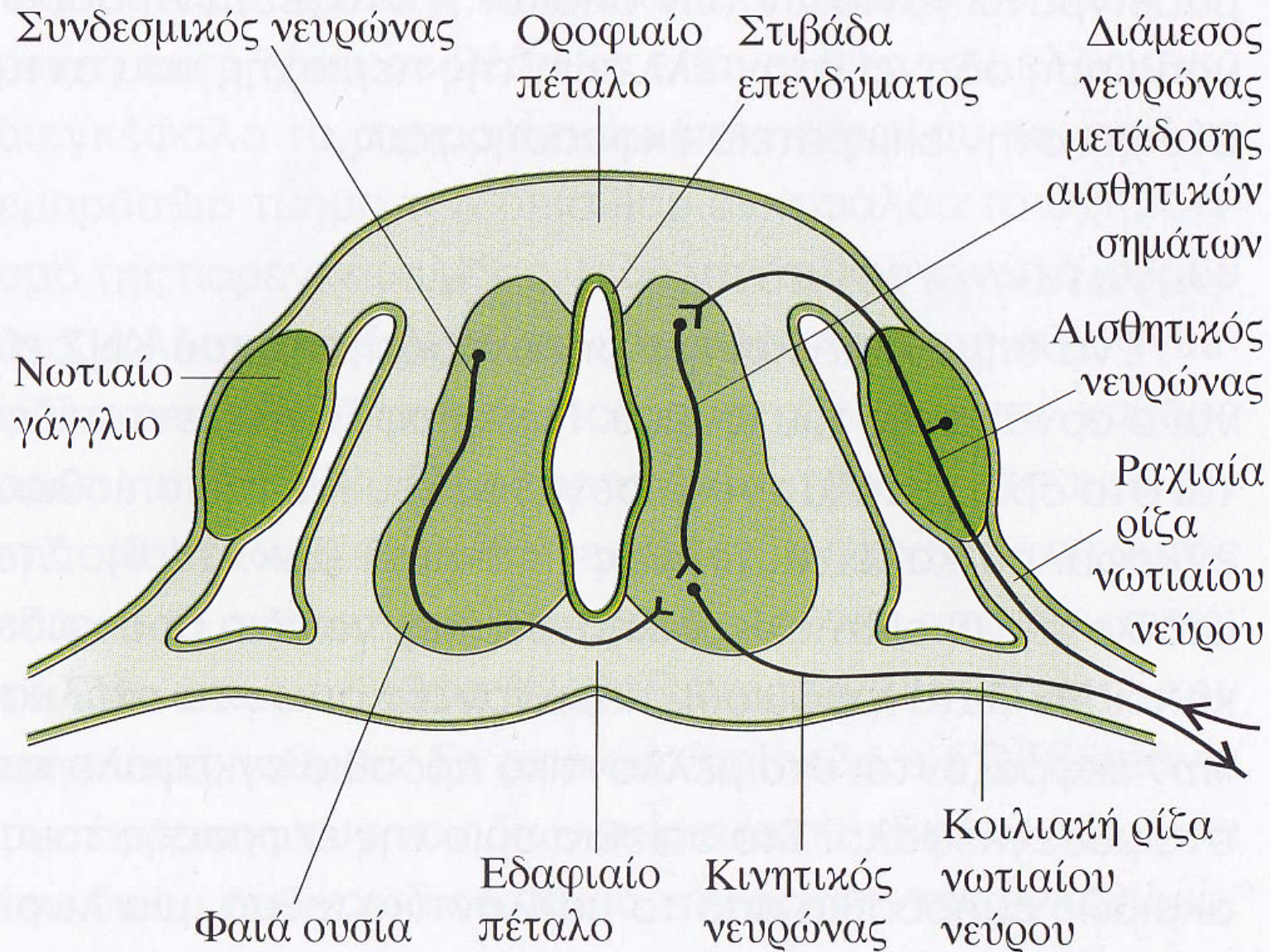
- η κοιλιακή περιοχή ρυθμίζεται από τη Sonic Hedghog και δίνει γένεση σε διάφορους τύπους κυττάρων σε διαφορετικές συγκεντρώσεις
- η ραχιαία περιοχή ρυθμίζεται από διάφορα μέλη των BMP, καθένα από τα οποία επάγει μια συγκεκριμένη ομάδα κυττάρων.

Τα επαγωγικά σήματα καταρχάς εκφράζονται από μη νευρικά κύτταρα (από το επιδερμικό εξώδερμα ραχιαία και τη νωτοχορδή κοιλιακά) και στη συνέχεια μεταφέρονται σε εξειδικευμένα κύτταρα γλοίας στο οροφιαίο και εδαφιαίο πέταλο.

Η Shh καταστέλλει την έκφραση των γονιδίων *rax3* και *rax7*, τα οποία αρχικά εκφράζονται σε ολόκληρο το νευρικό σωλήνα και στη συνέχεια καταστέλλονται στο κοιλιακό τμήμα του

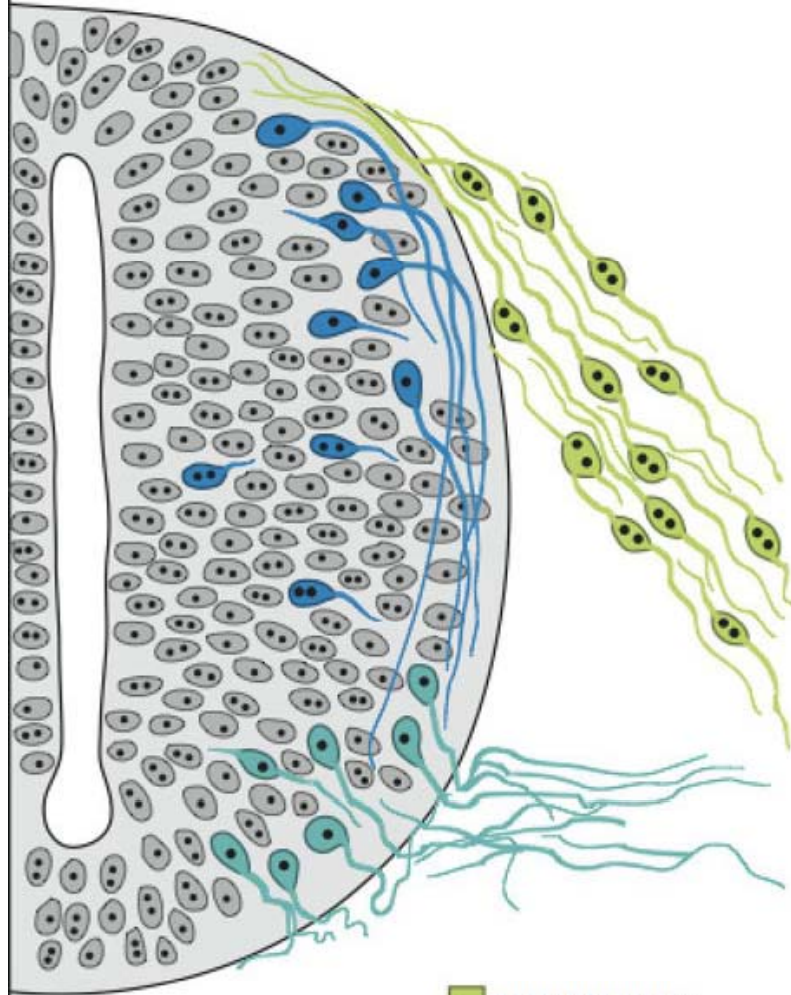






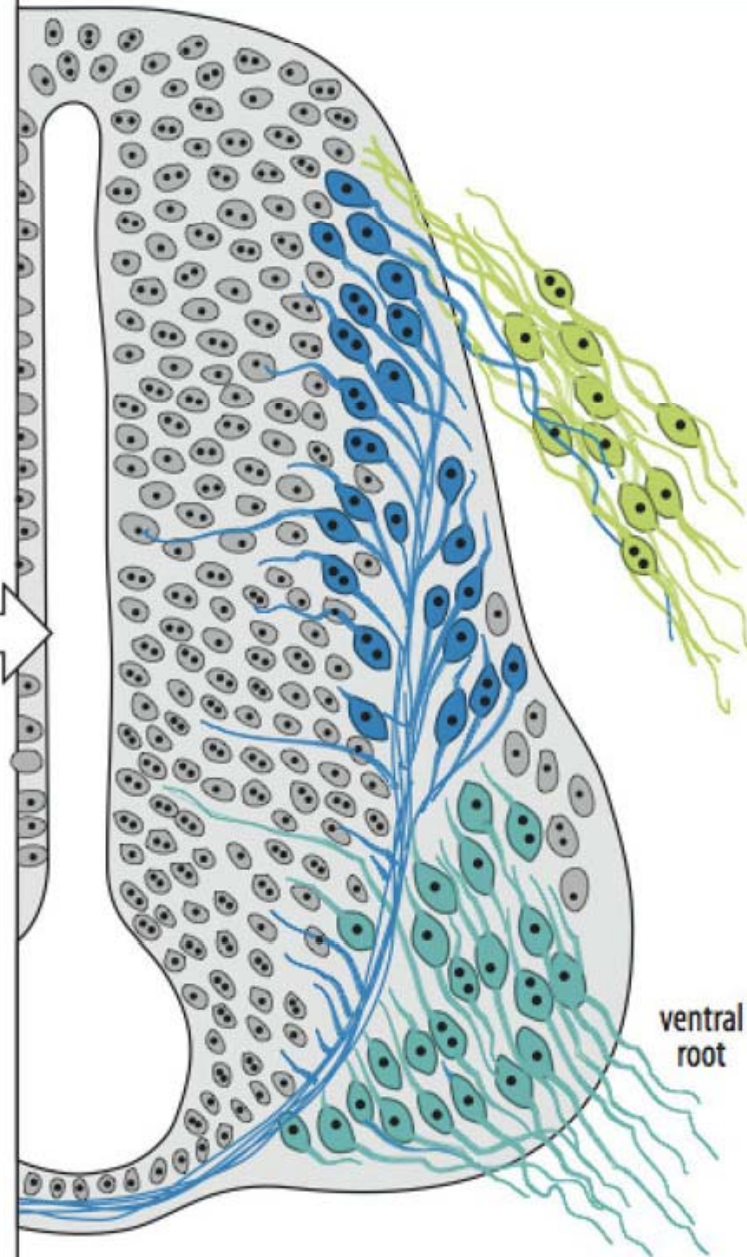
Ειχ. 14.4 Οι κύριες δομές του αναπτυσσόμενου νωτιαίου μυελού.

Chick spinal cord (3 days)



- sensory neurons
- commissural neurons
- motor neurons

Chick spinal cord (4 days)

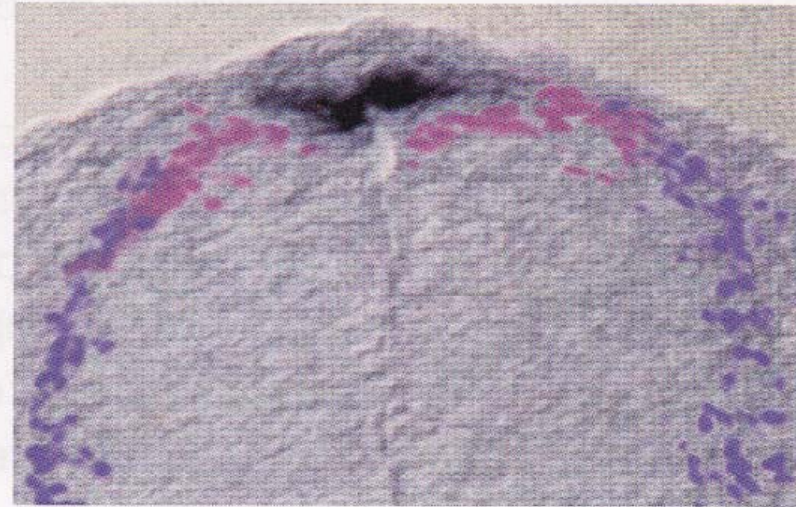
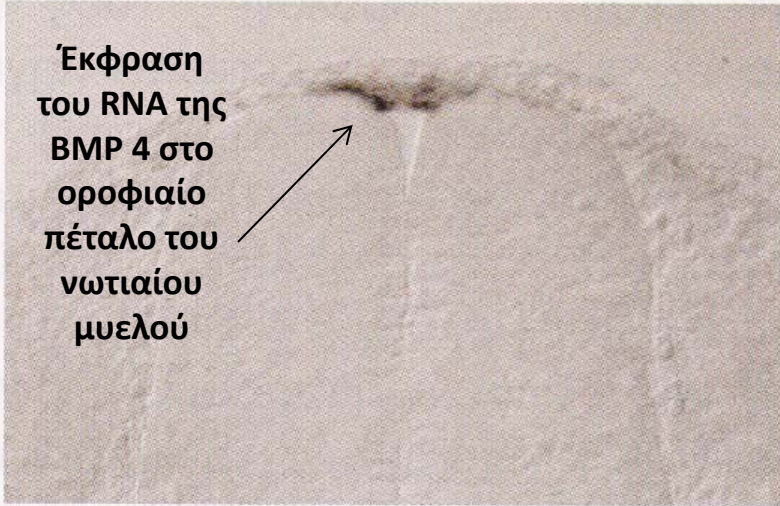


ventral root

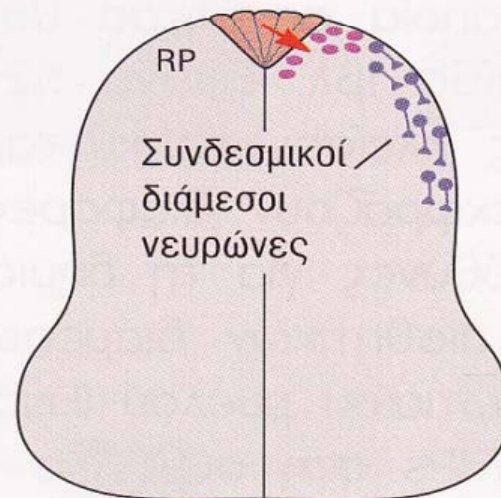
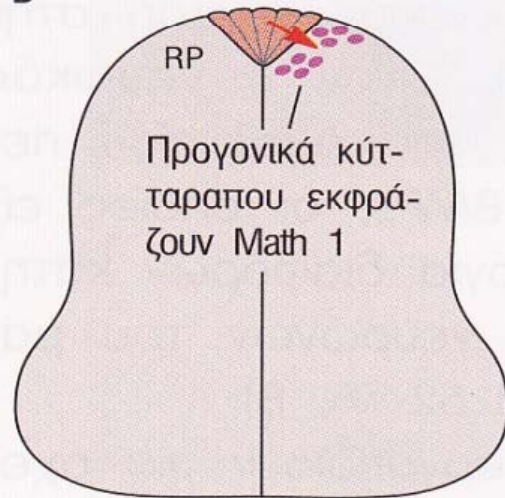
Ο ραχιαίος νευρικός σωλήνας διαμορφώνεται από BMP, οι οποίες εκκρίνονται από το επιδερμικό εξώδερμα και το οροφιαίο πέταλο

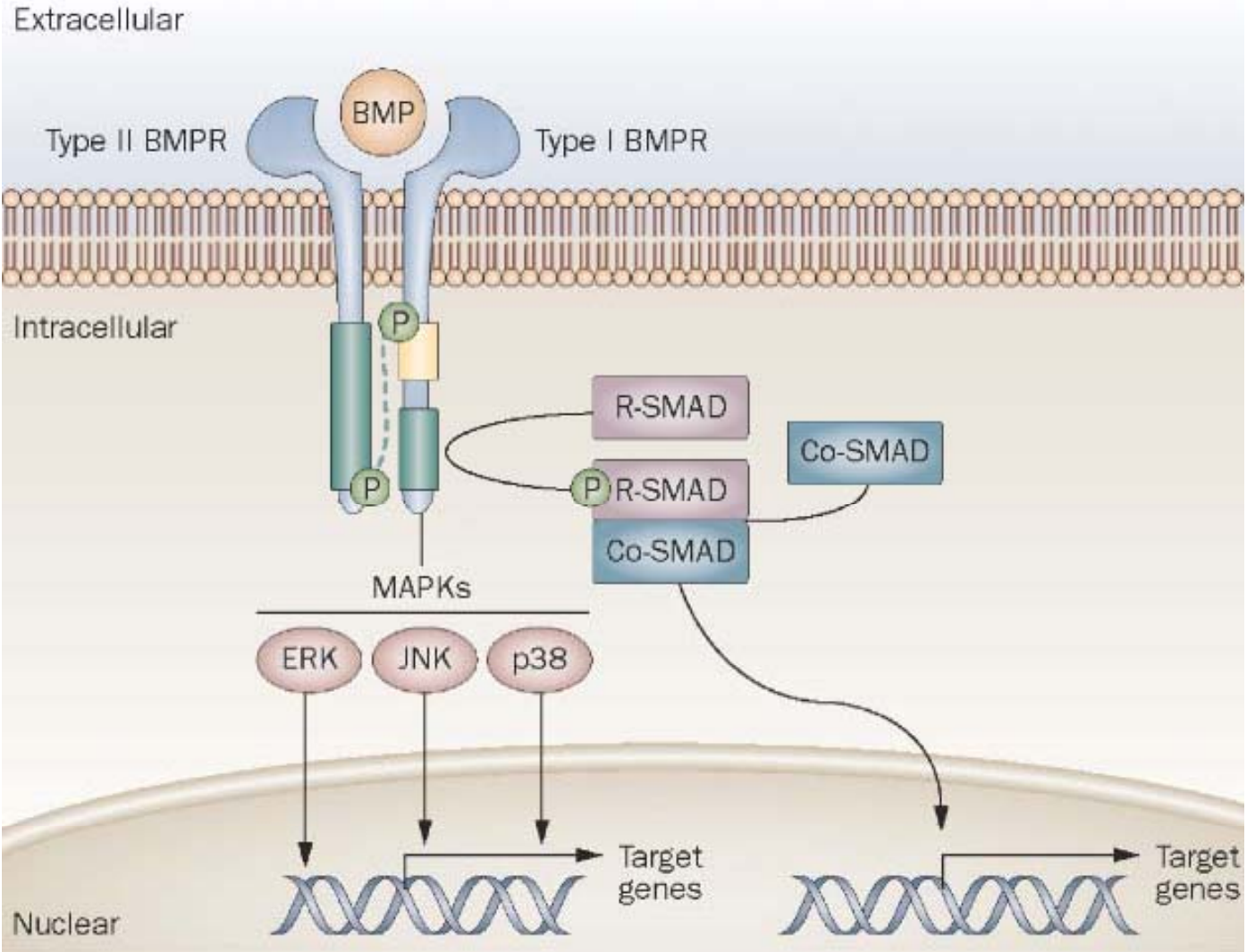
A

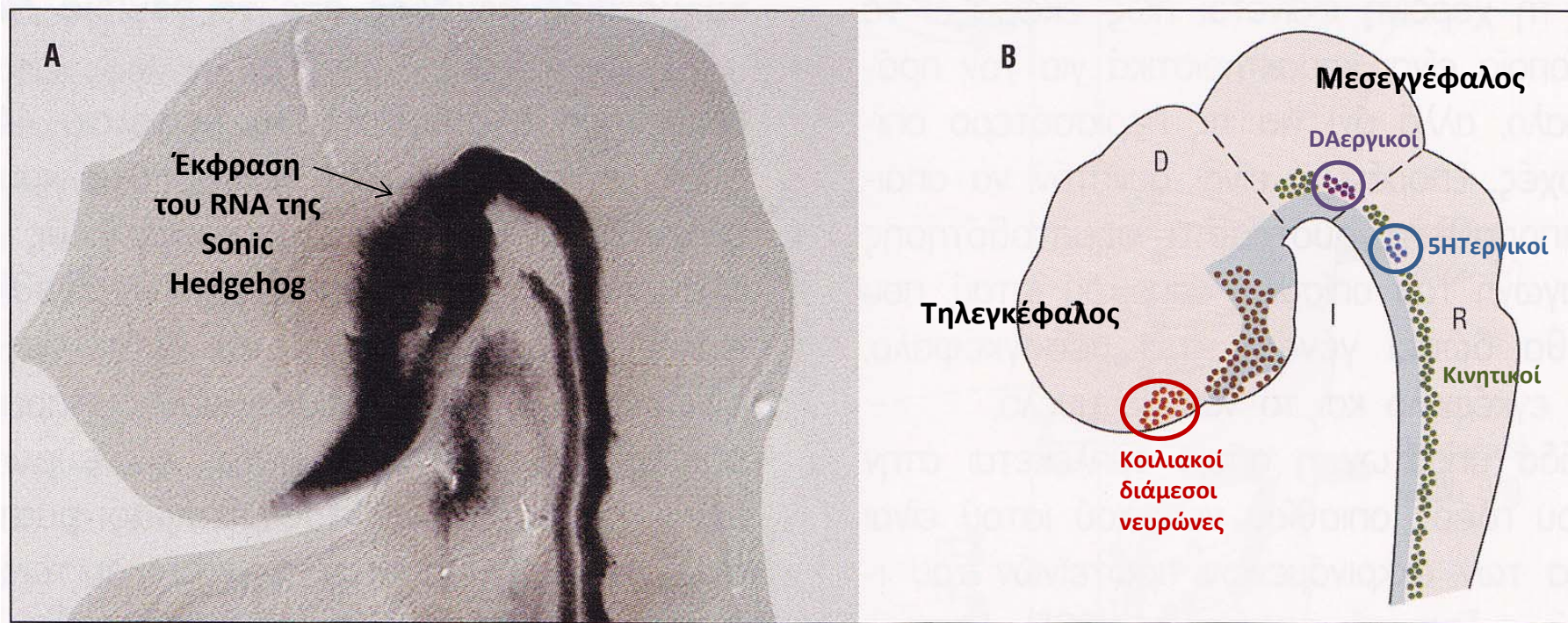
Έκφραση του RNA της BMP 4 στο οροφιαίο πέταλο του νωτιαίου μυελού



B





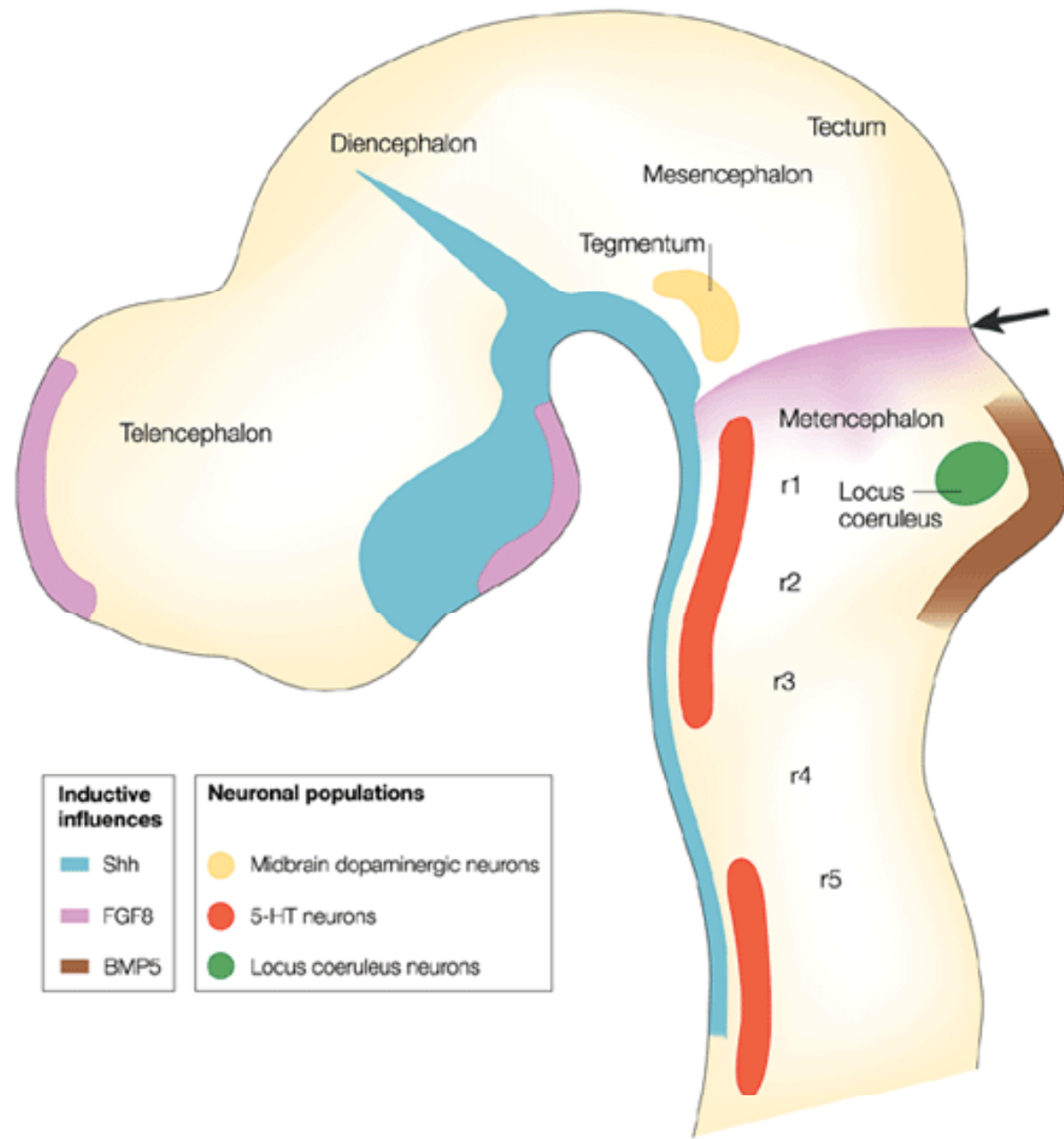


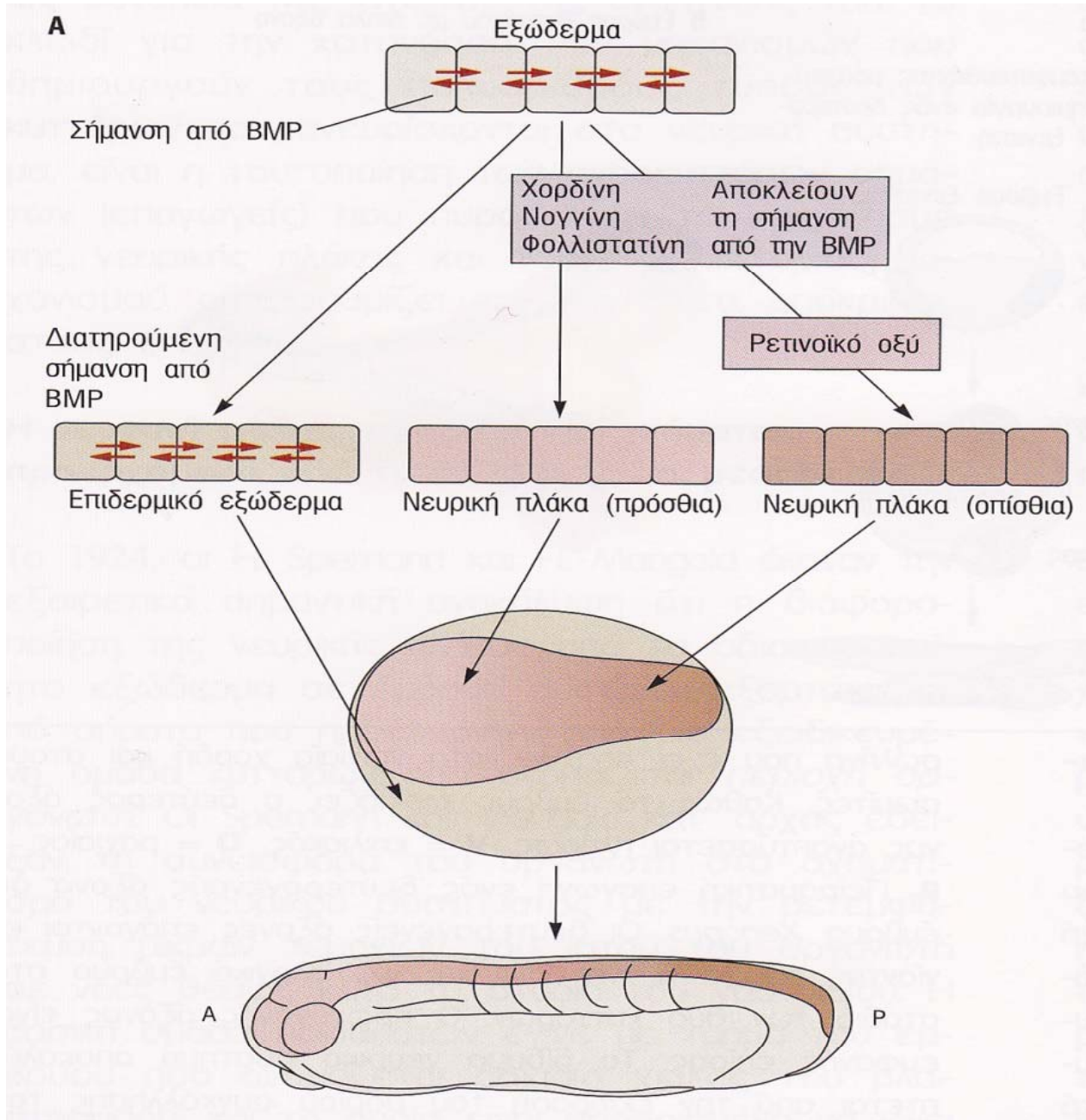
ΕΙΚΟΝΑ 52-8 Η πρωτεΐνη SHH επάγει το σχηματισμό συγκεκριμένων ομάδων κοιλιακών νευρώνων σε διαφορετικά κεφαλοουραία επίπεδα.

A. Πλάγια άποψη του κεφαλικού τμήματος του νευρικού σωλήνα εμβρύου όρνιθας, που δείχνει την έκφραση του RNA της SHH στη νωτιαία χορδή και το εδαφιαίο πέταλο του οπισθίου και μεσαίου εγκεφάλου και στον κοιλιακό διεγκεφαλο. Μικρογραφία από T. Lints και J. Dodd.

B. Κάποιες από τις συγκεκριμένες κατηγορίες νευρώνων που επάγονται από την SHH σε διαφορετικές θέ-

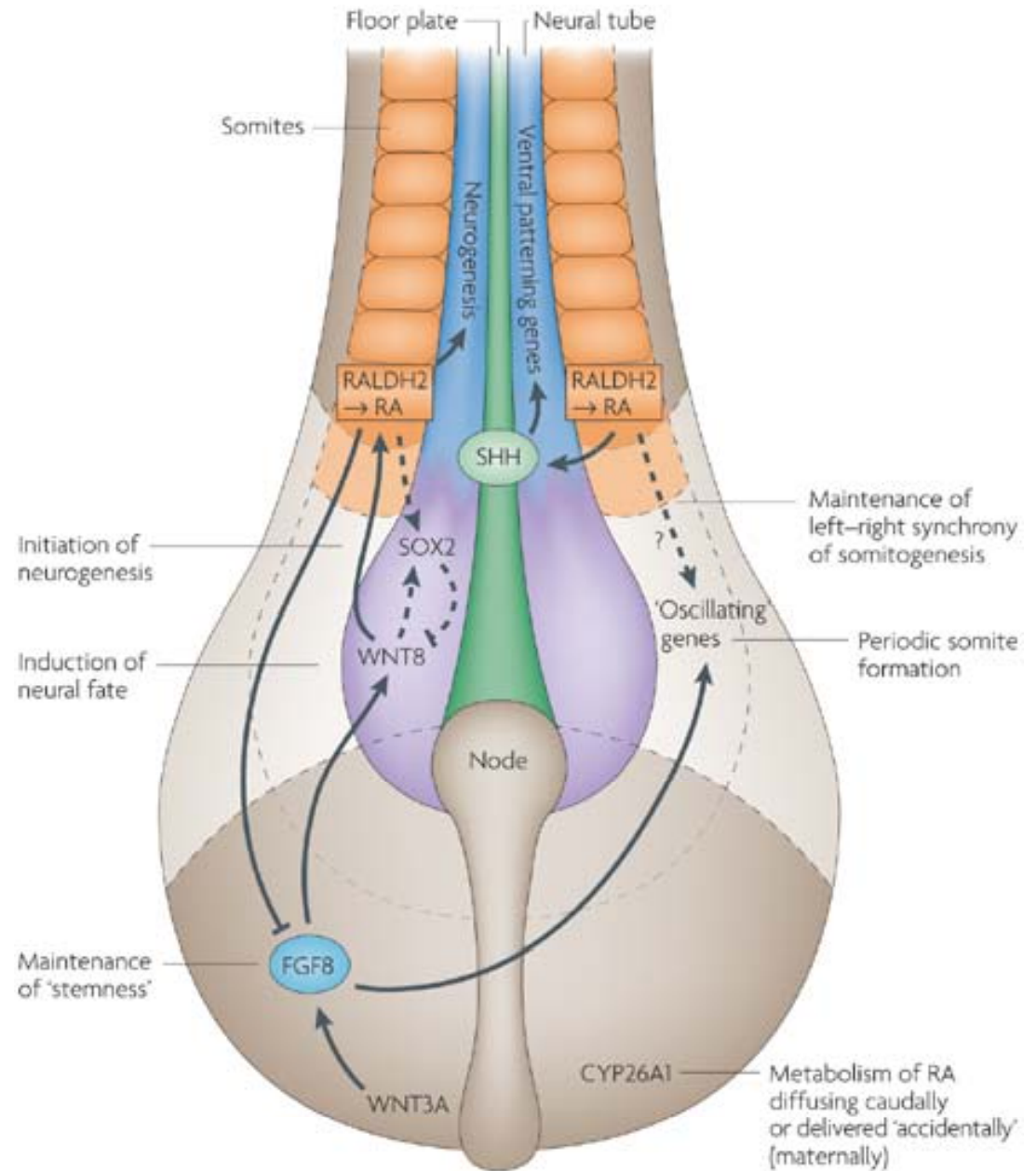
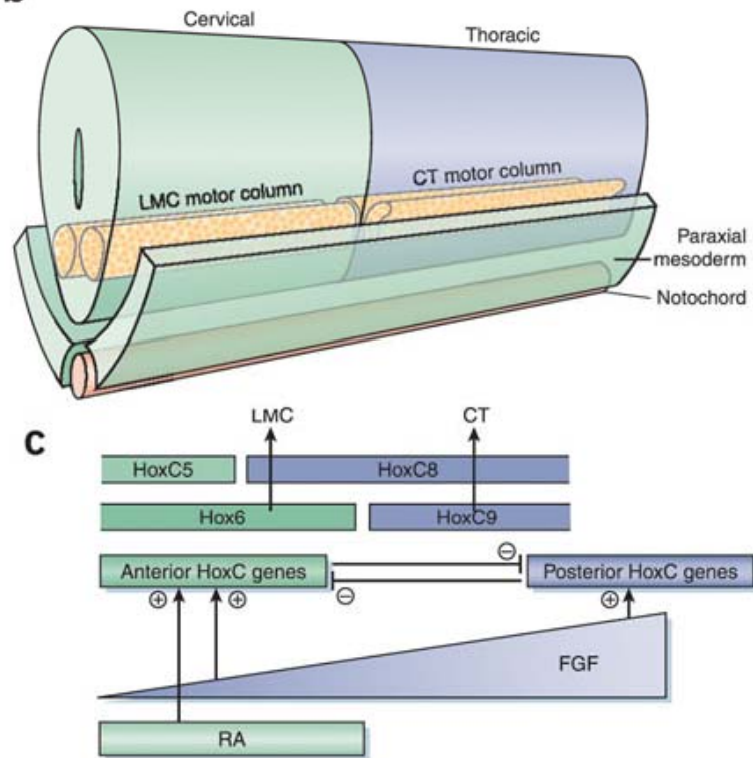
σεις του κεφαλοουραίου άξονα του νευρικού σωλήνα. Στα διαφορετικά επίπεδα του οπισθίου εγκεφάλου και του μεσεγκεφάλου (M), κινητικοί νευρώνες (πράσινο), σεροτονινεργικοί νευρώνες (μπλε) και ντοπαμινεργικοί νευρώνες (μωβ) διαφοροποιούνται πλησίον των κυττάρων που εκφράζουν την SHH. Στον τελεγκέφαλο (T), η κοιλιακή ή η διεγκεφαλική περιοχή (D) έκφρασης της SHH είναι πλησίον της θέσης των κοιλιακών διαμέσων νευρώνων του προσθίου εγκεφάλου (κόκκινο). R = ρομβεγκεφαλος. (Από Lumsden και Graham 1995).

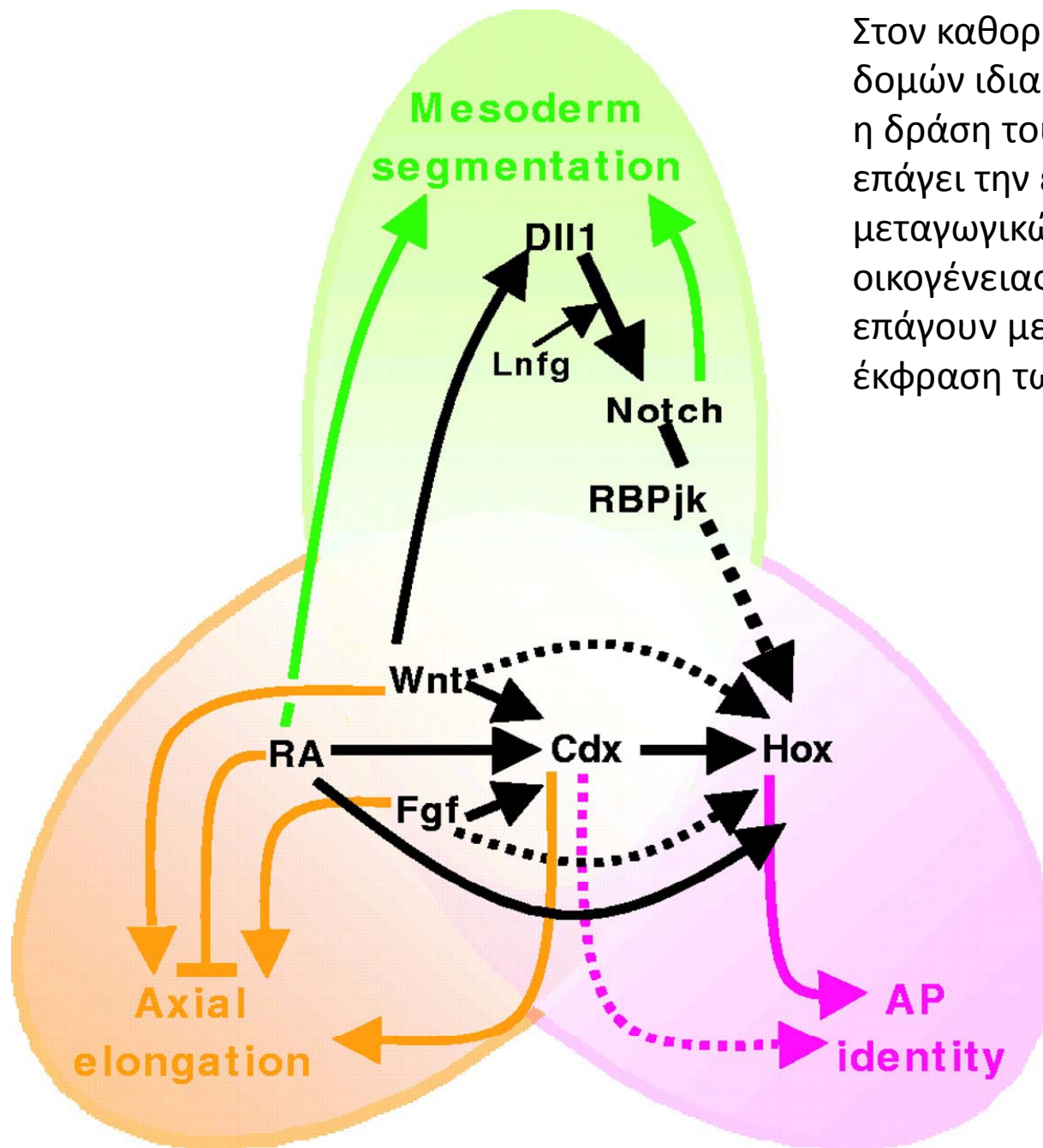




Το ρετινοϊκό οξύ εκφράζεται από κύτταρα που περιβάλλουν την περιοχή του οργανωτή. Η έκθεση εμβρύων Χεπορυσ στο ρετινοϊκό οξύ δεν επάγει νευρικό ιστό, αλλά οδηγεί στην επικράτηση του οπίσθιου νευρικού ιστού εις βάρος της δημιουργίας των πρόσθιων νευρικών κυττάρων.

Ο FGF εμπλέκεται στην επαγωγή του οπίσθιου νευρικού ιστού

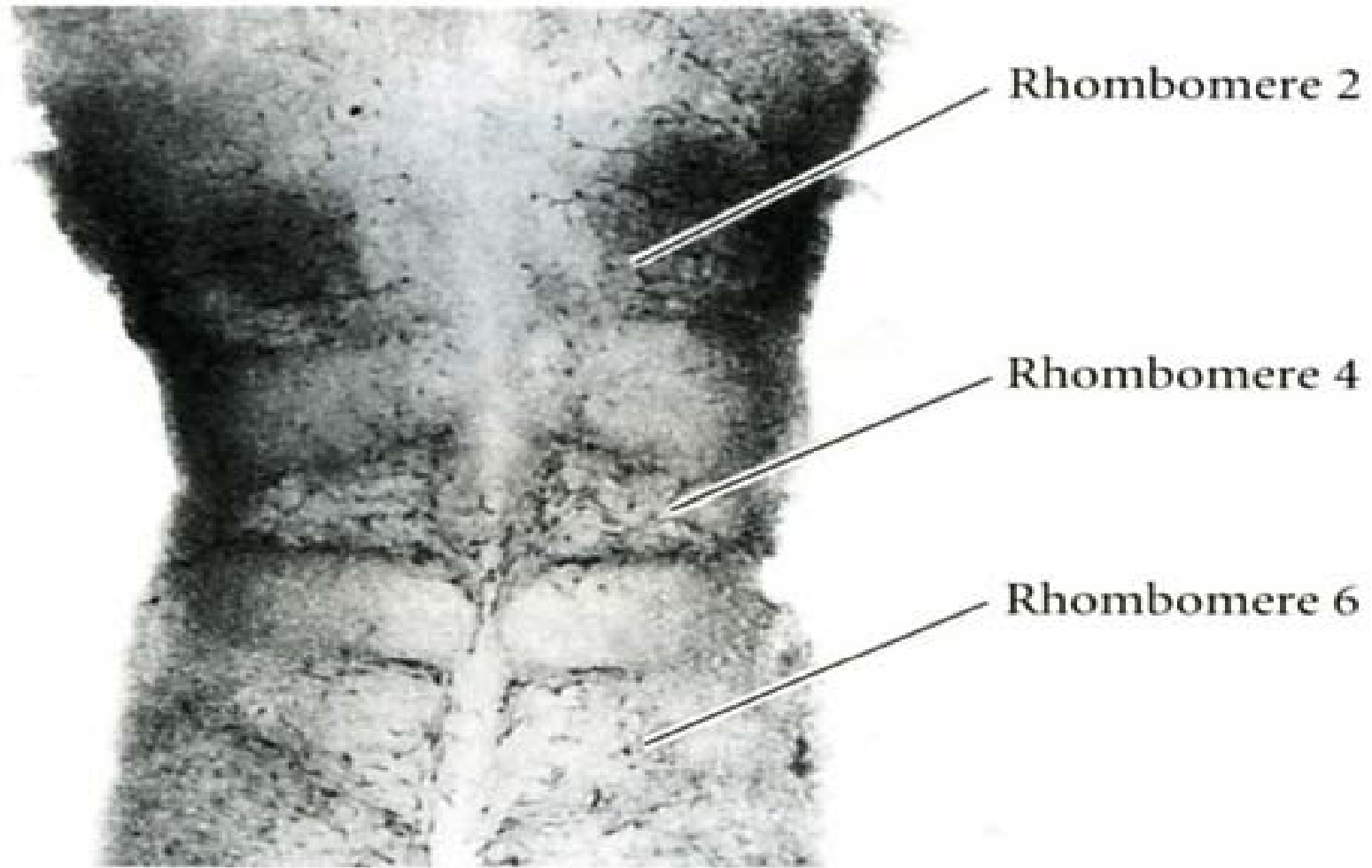




Στον καθορισμό των οπίσθιων δομών ιδιαίτερη σημασία έχει η δράση του **FGF**, ο οποίος επάγει την έκφραση των μεταγωγικών παραγόντων της οικογένειας **Cdx**, οι οποίοι επάγουν με τη σειρά τους την έκφραση των γονιδίων **Hox**.

Τα εξογκώματα του οπίσθιου εγκέφαλου ονομάζονται ρομβομερή

Ρομβοεγκέφαλος Κοτόπουλου (2ημ)



— sensory fibres
— motor fibres

Optic (II)
sensory: eye



Trochlear (IV)
motor: superior oblique muscle



Olfactory (I)
sensory: nose



Intermediate motor:
submaxillary and sublingual gland

sensory:
anterior part of tongue and soft palate

Glossopharyngeal (IX)

motor:
pharyngeal musculature

sensory:
posterior part of tongue, tonsil, pharynx

Vestibulocochlear (VIII)
sensory:
inner ear



Abducent (VI)
motor: external rectus muscle

Oculomotor (III)
motor: all eye muscles except those supplied by IV and VI



Trigeminal (V)
sensory: face, sinuses, teeth, etc.

motor: muscles of mastication



Facial (VII)
motor: muscles of the face



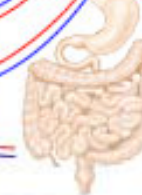
Hypoglossal (XII)
motor: muscles of the tongue



Vagus (X)

motor:
heart, lungs, bronchi, gastrointestinal tract

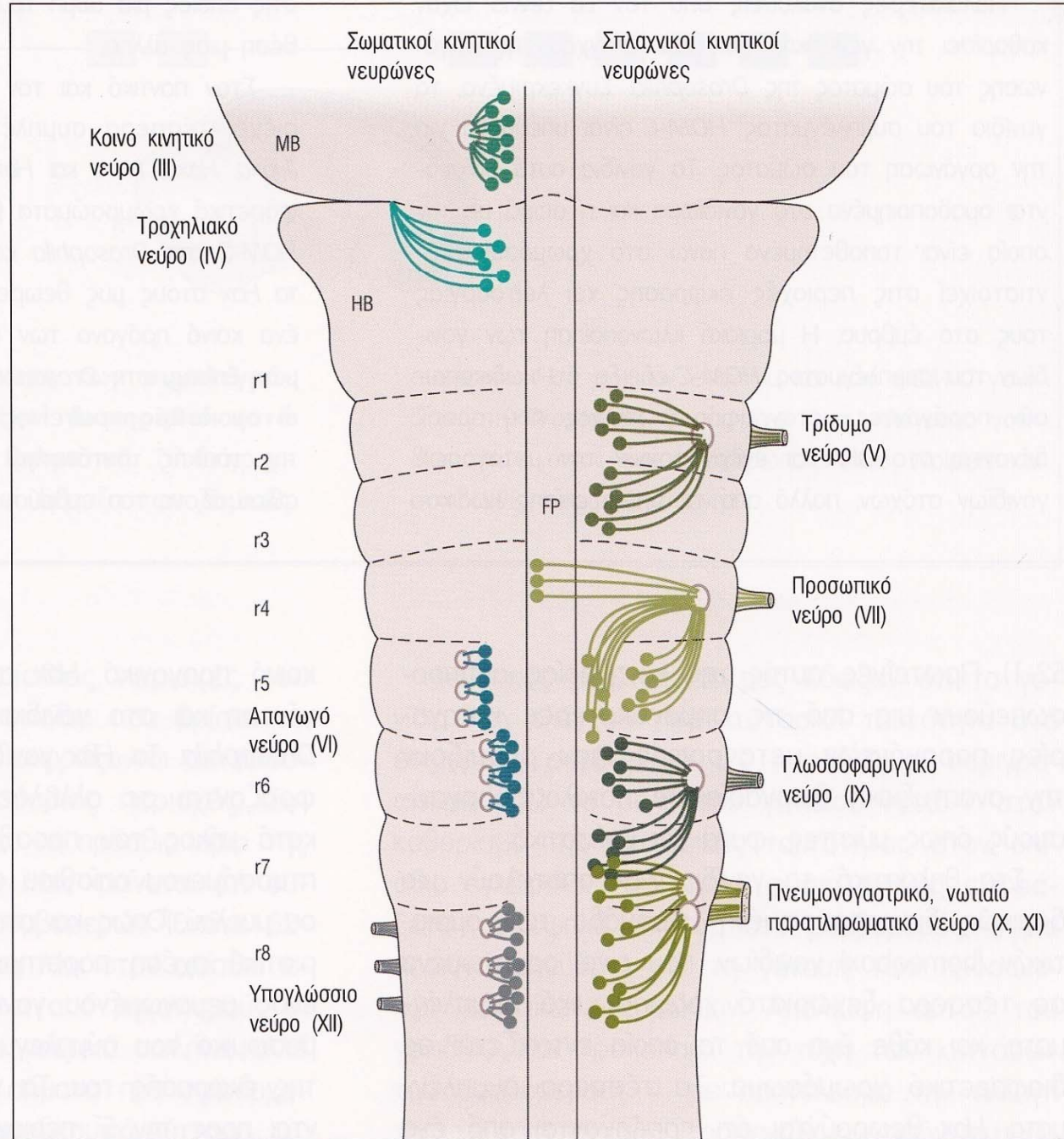
sensory:
heart, lungs, bronchi, trachea, larynx, pharynx, gastrointestinal tract, external ear



Accessory (XI)

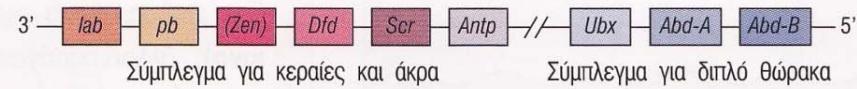
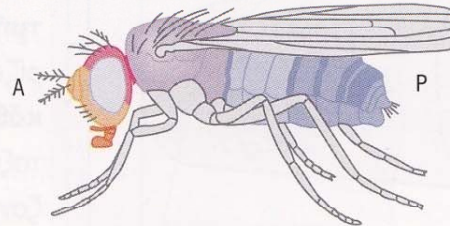
motor: sternocleidomastoid and trapezius muscles

ΕΙΚΟΝΑ 52-9 Οργάνωση των κινητικών νευρώνων στον αναπτυσσόμενο οπίσθιο εγκέφαλο. Οπίσθιος εγκέφαλος και ουραίο τμήμα μεσεγκεφάλου σε έμβryo όρνιθας, όπως φαίνεται από την πλευρά της χοριοειδούς μήνιγγας. Παρουσιάζονται τα ρομβομέρη (r1 έως r8) και οι κρανιακοί κινητικοί πυρήνες. Οι κινητικοί νευρώνες σε κάθε πυρήνα είναι σωματικοί ή σπλαχνικοί. Συντομογραφίες: **MB** = Μεσεγκέφαλος, **FP** = εδαφιαίο πέταλο. Η **διακεκομμένη γραμμή** που τέμνει τη μέση γραμμή αντιπροσωπεύει το όριο μεταξύ μέσου και οπισθίου εγκεφάλου. Τα σημεία εξόδου των νευρώνων εμφανίζονται ως ελλείψεις ανοιχτού χρώματος. (Από Keynes και Lumsden 1990).



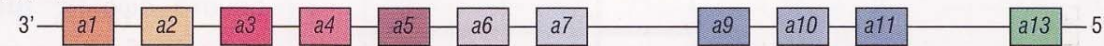
ΠΛΑΙΣΙΟ 52-1 Εξελικτικά διατηρημένα ομοιοτικά γονίδια ρυθμίζουν την "οργάνωση του σώματος" (Body Plan) στα σπονδυλωτά και τη *Drosophila* (Συνέχεια)

Drosophila

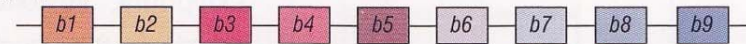


Ποντικός

Hoxa, χρωμόσωμα 6



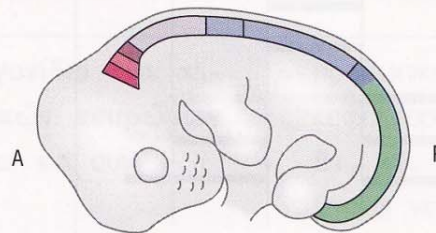
Hoxa, χρωμόσωμα 11



Hoxa, χρωμόσωμα 15

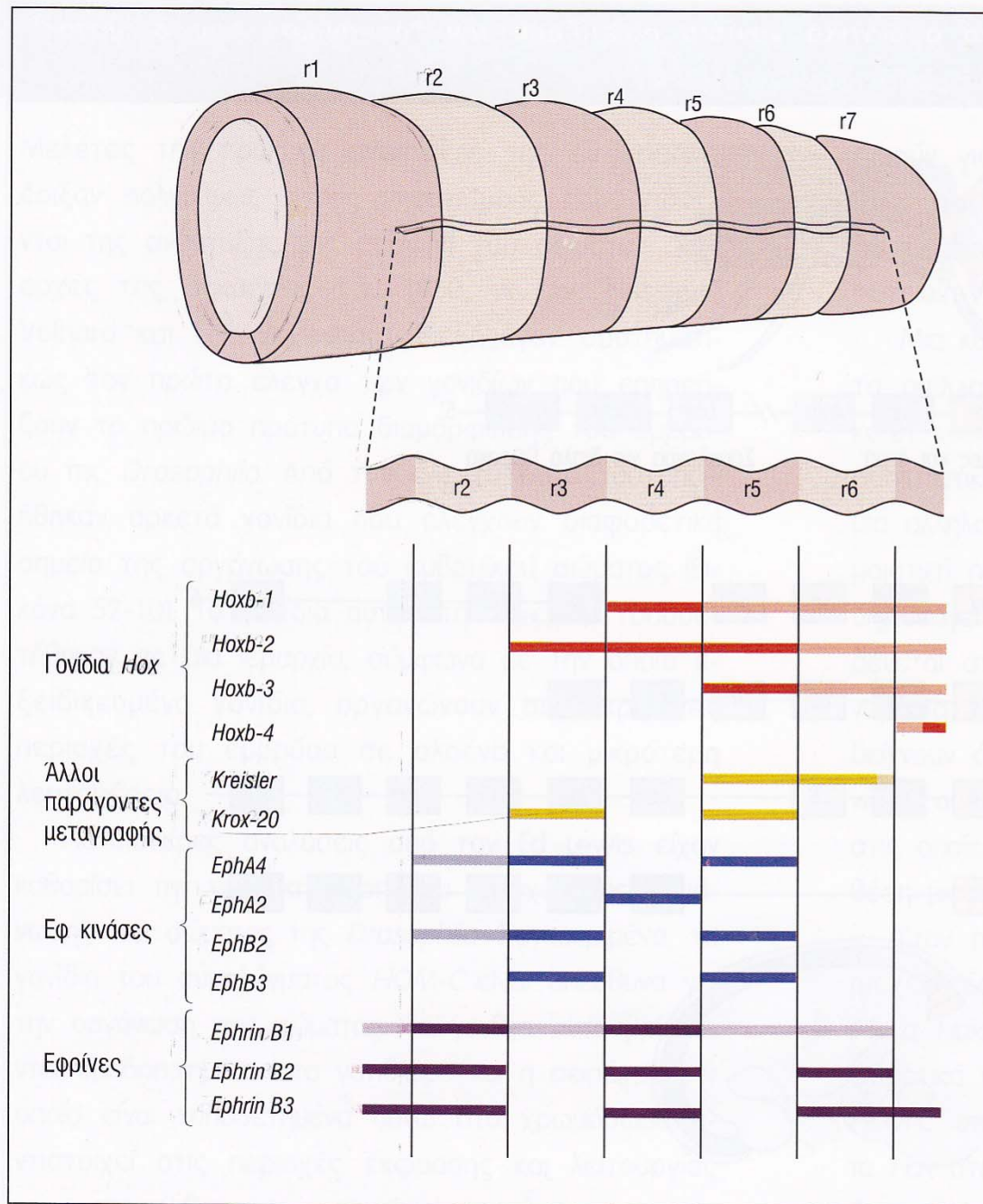


Hoxa, χρωμόσωμα 2



ΕΙΚΟΝΑ 52-10 Η οργάνωση των συμπλεγμάτων των γονιδίων *Hox* έχει διατηρηθεί κατά την εξέλιξη σε μύγες και θηλαστικά. Το διάγραμμα δείχνει την χρωμοσωμιακή διάταξη των δομικώς

συγγενών *Hox* γονιδίων στον μυ και των *HOM-C* γονιδίων στη *Drosophila*. Ο μυς έχει 4 συμπλέγματα γονιδίων *Hox*, όπως και ο άνθρωπος. (Από Wolpert και συν. 1998, προσαρμοσμένη.)

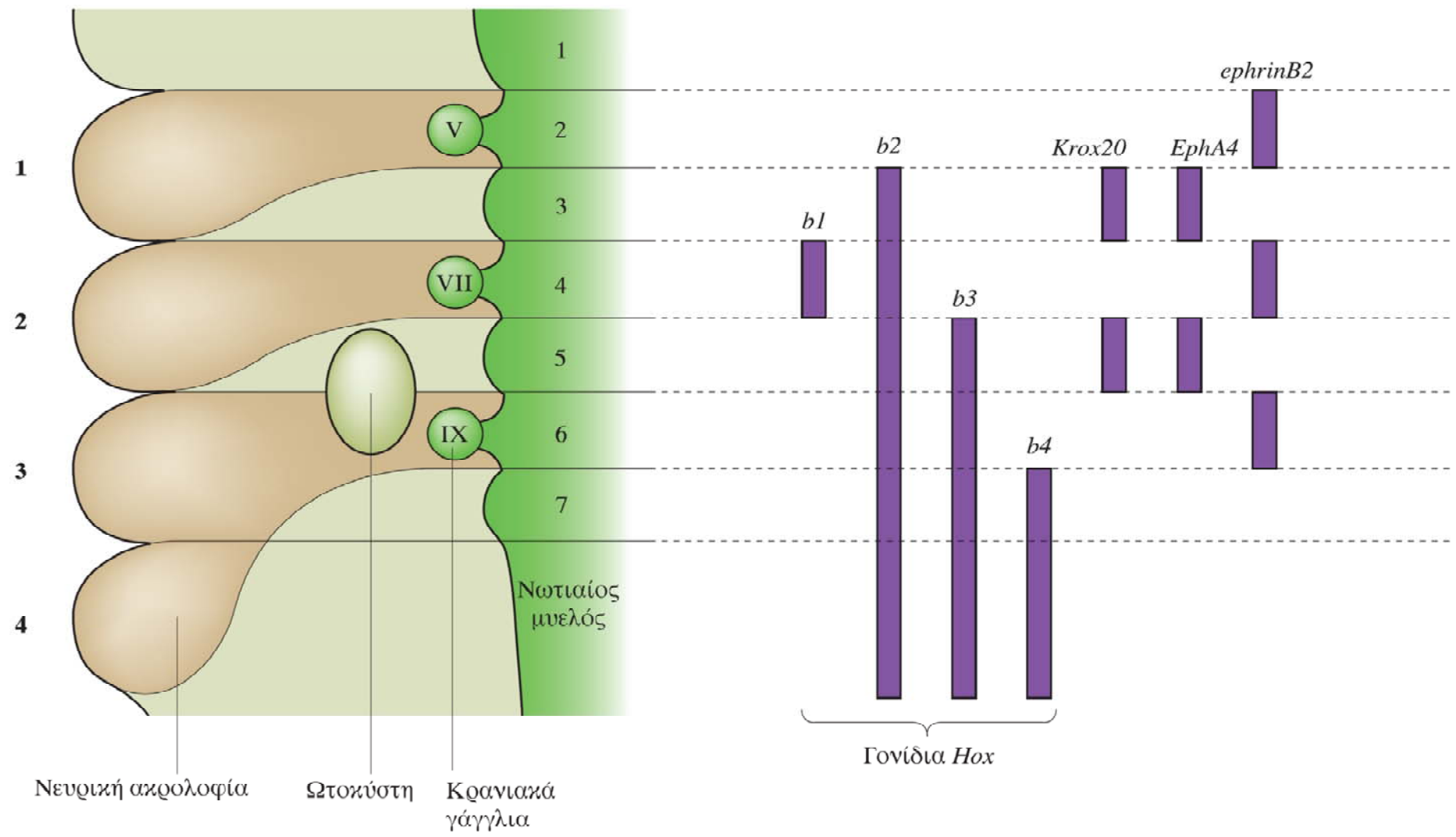


ΕΙΚΟΝΑ 52-11 Τα γονίδια που εμπλέκονται στη διαμόρφωση του οπισθίου εγκεφάλου εκφράζονται κατά τμήματα. Η έκφραση των γονιδίων περιορίζεται σε συγκεκριμένα ρομβομερή. Οι **κάθετες γραμμές** δείχνουν τα όρια μεταξύ των ρομβομερών. Γονίδια που σχετίζονται μεταξύ τους υποδεικνύονται με το ίδιο χρώμα: *Hoxb* ομοιοτικά γονίδια (**κόκκινο**), άλλοι παράγοντες μεταγραφής (**κίτρινο**). Οικογένεια εφρίνης (*Eph*) υποδοχέων κινάσης της τυροσίνης (**μπλε**), προσδέματα εφρίνης (**μωβ**). Τα πιο σκούρα χρώματα δείχνουν τα υψηλότερα επίπεδα έκφρασης γονιδίων. (Από Lumsden και Krumlauf 1996, προσαρμοσμένη.)

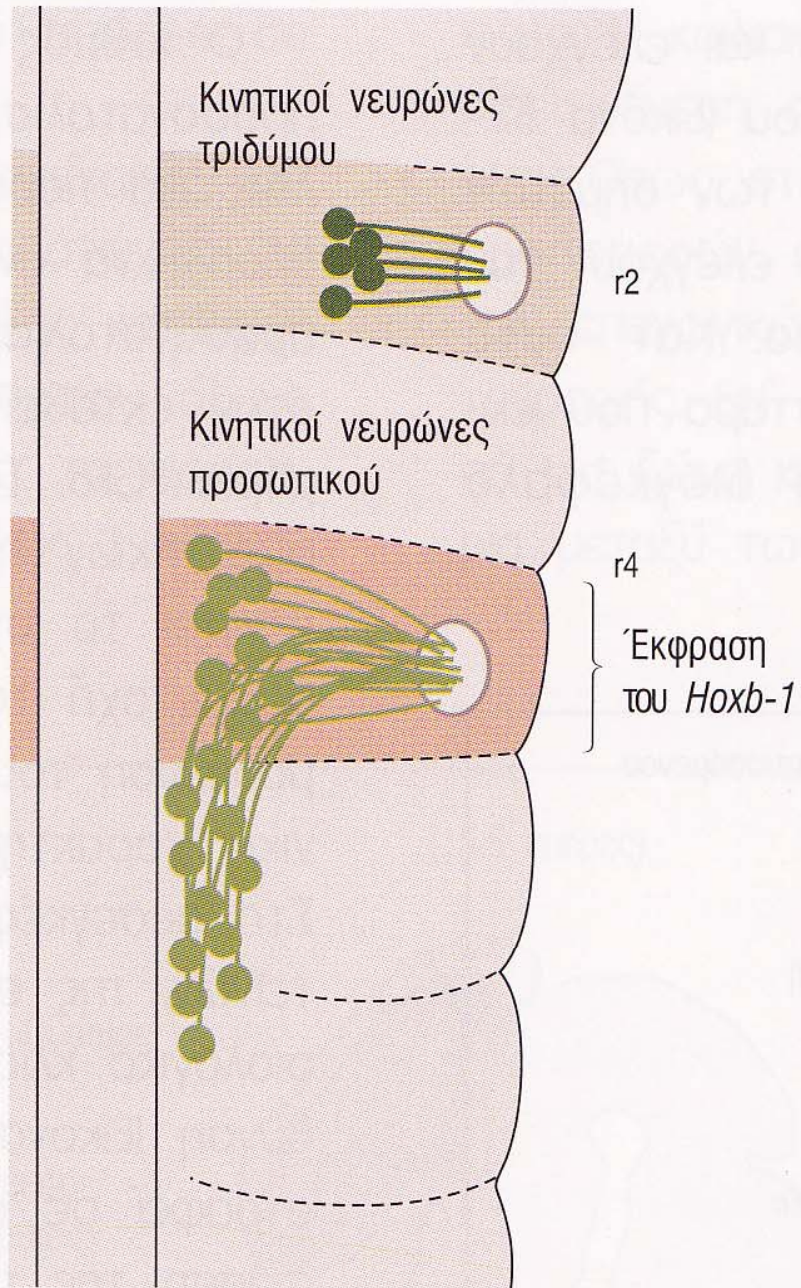
Τόξο

Ρομβομερή

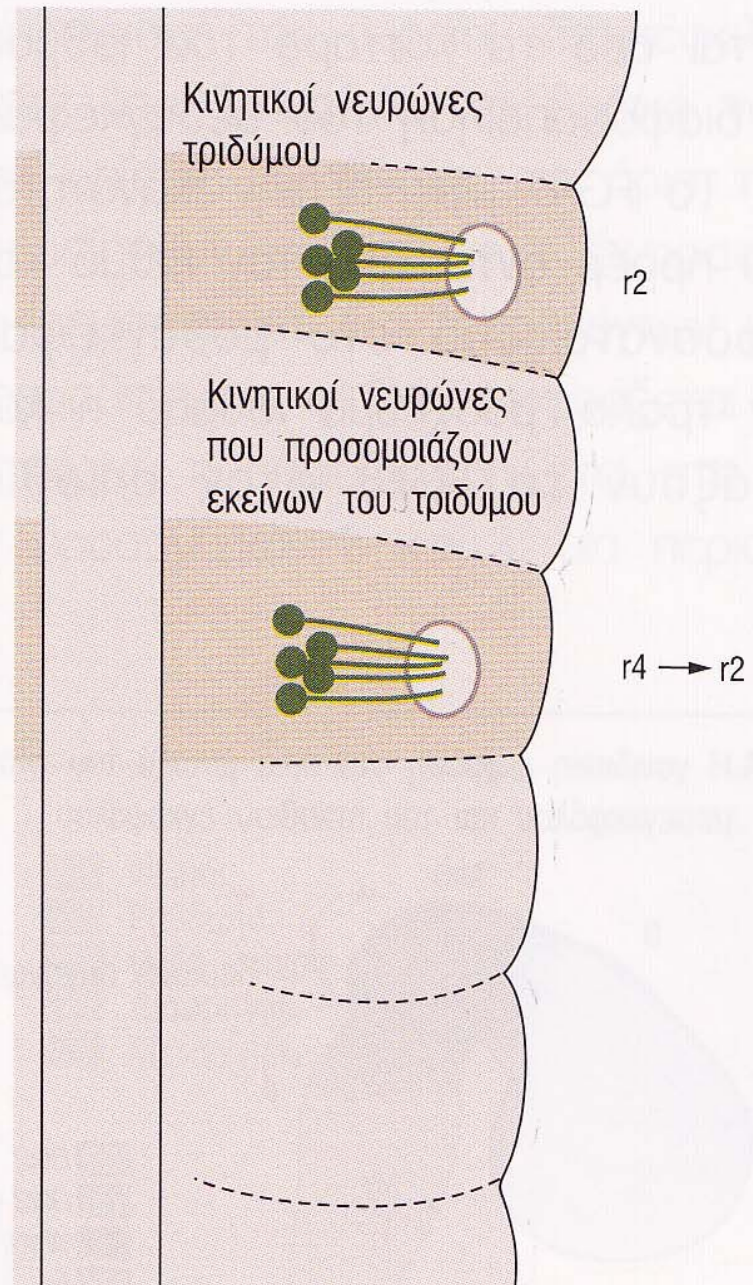
Γονιδιακή έκφραση



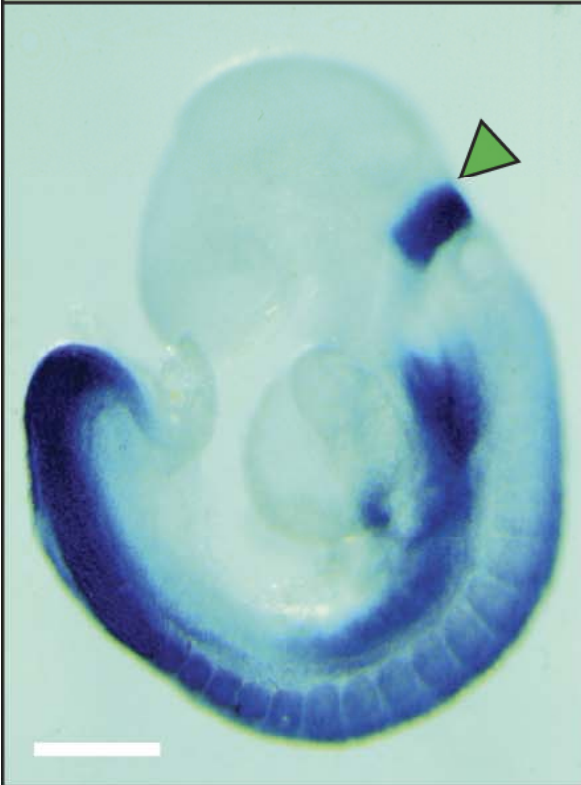
B₁ Άγριος τύπος



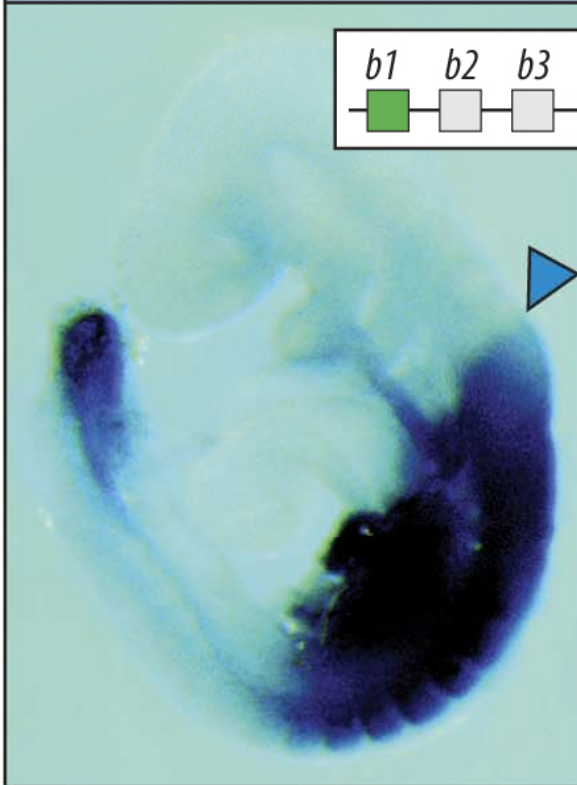
B₂ Μεταλλαγμένος οργανισμός *Hoxb-1*



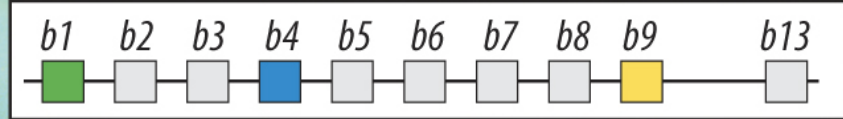
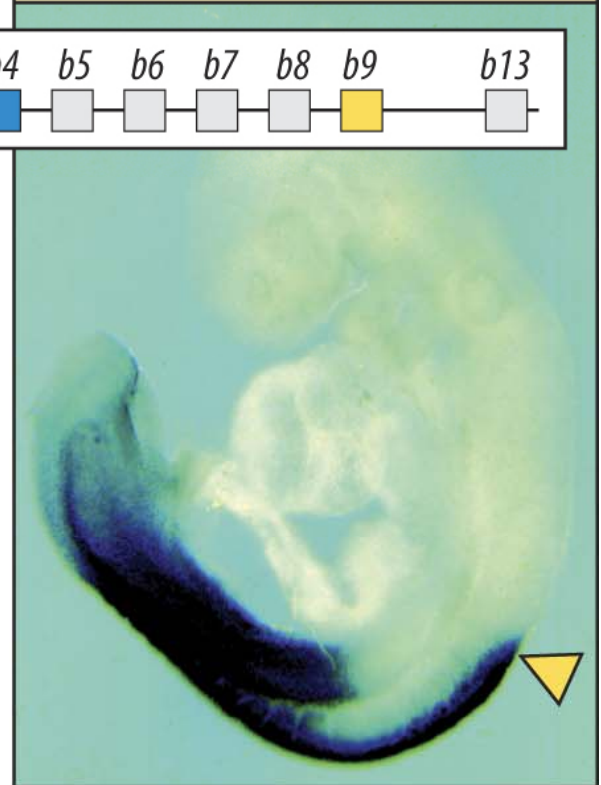
Hoxb1



Hoxb4



Hoxb9



Σχηματισμός προτύπου κατά μήκος του εμπροσθιοπίσθιου άξονα

Υποδοχείς εφρινών

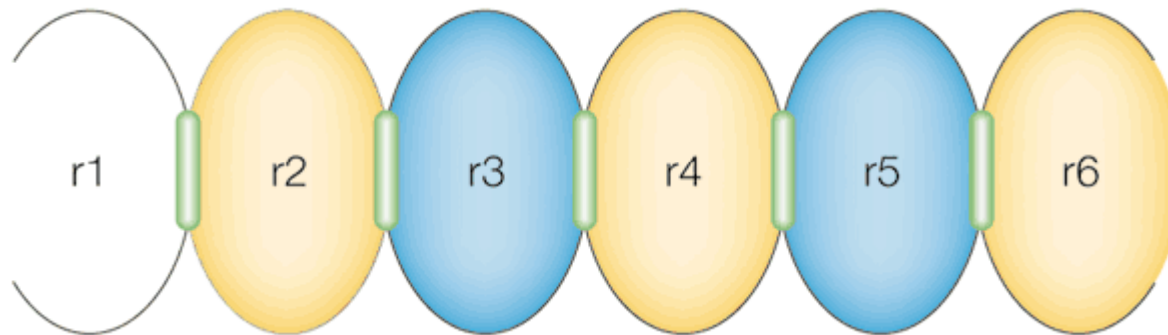
Receptors
EphA4
EphB2
EphB3

Εφρίνες

Ligands
ephrin-B1
ephrin-B2
ephrin-B3

Σε πρώιμα στάδια: σήμανση κυττάρων ενός ρομβομερούς δείχνει απογόνους στο ίδιο ή σε παρακείμενα

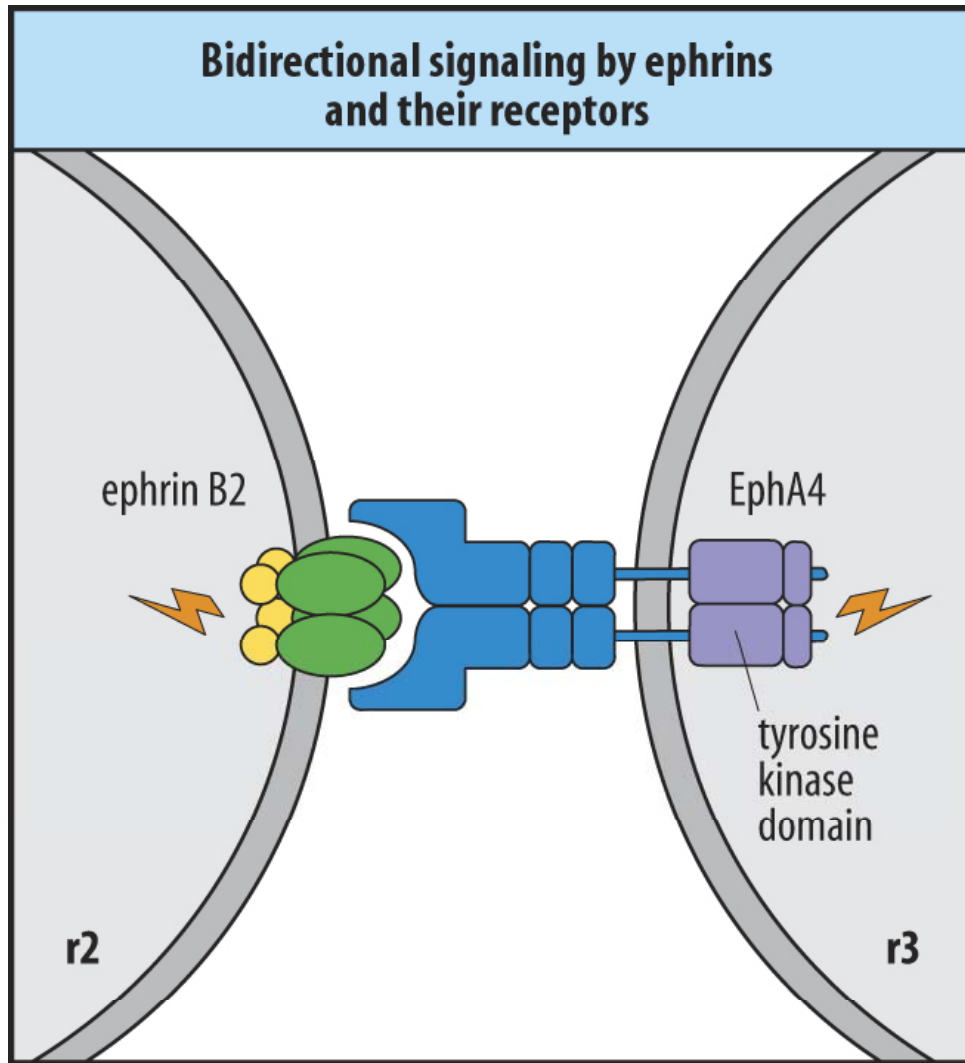
Σε μετέπειτα στάδια: όλοι οι απόγονοι στο ίδιο ρομβομερές



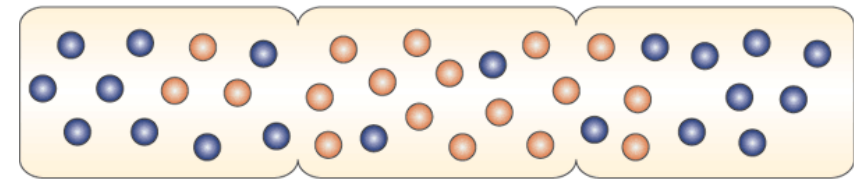
Όταν δύο ομάδες κυττάρων που η μία εκφράζει εφρίνη και η άλλη τον υποδοχέα, έρθουν σε επαφή, δημιουργείται αμοιβαία απώθηση



Όρια μεταξύ ρομβομερών

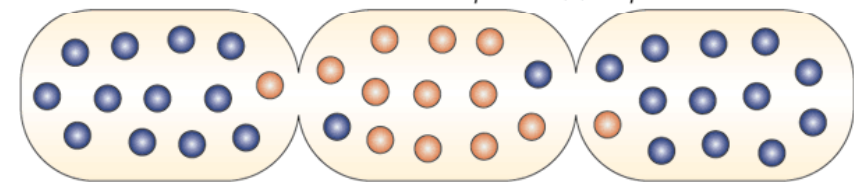


Diffuse boundaries



Bidirectional cell repulsion

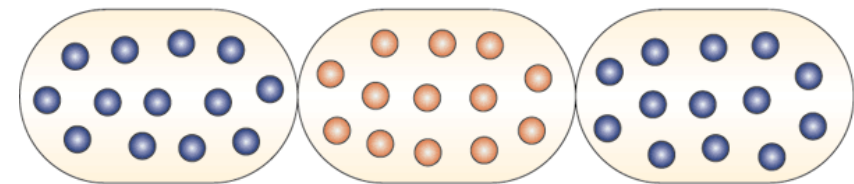
Segregation



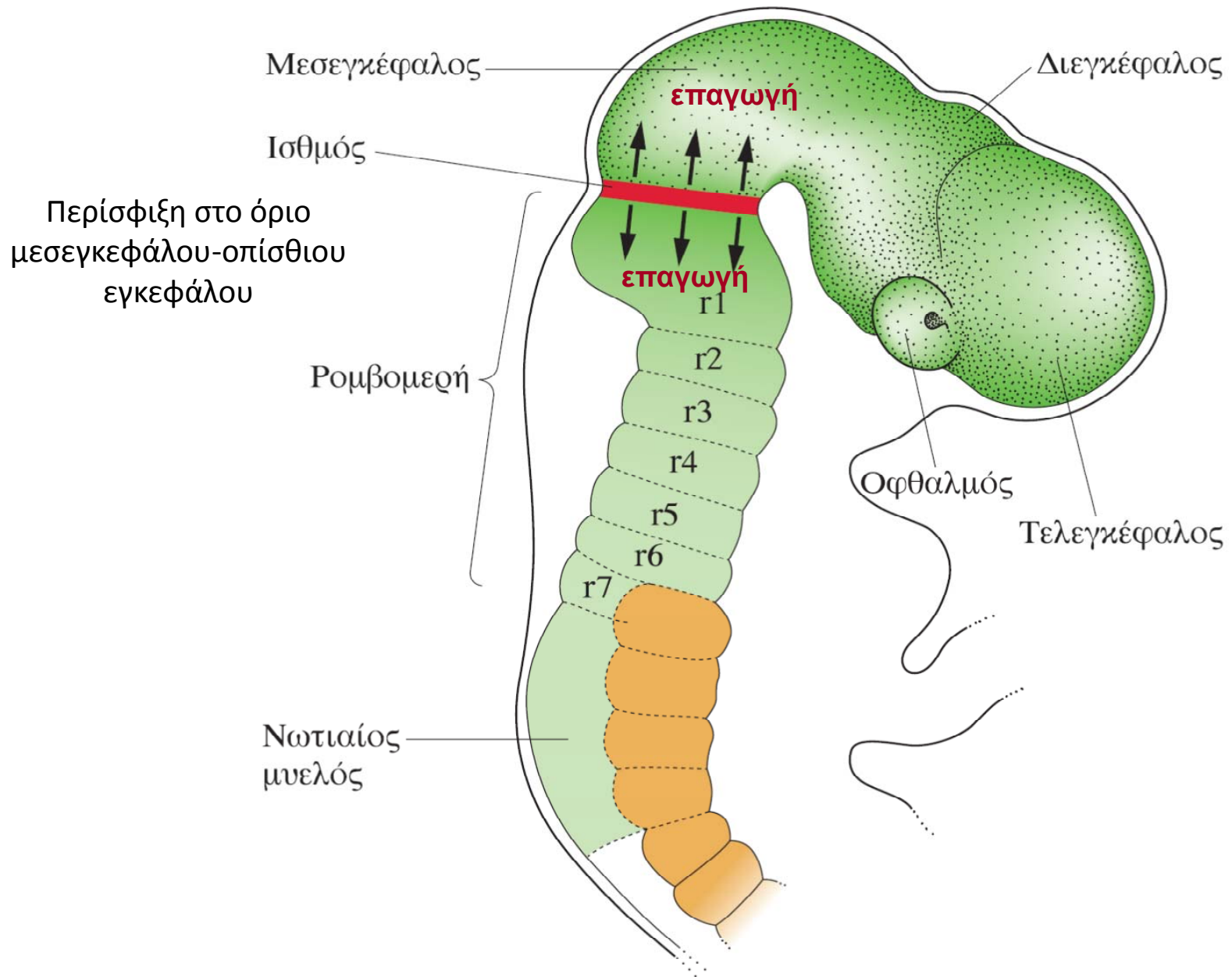
Eph ↔ *Ephrin*

Cell community affects plasticity

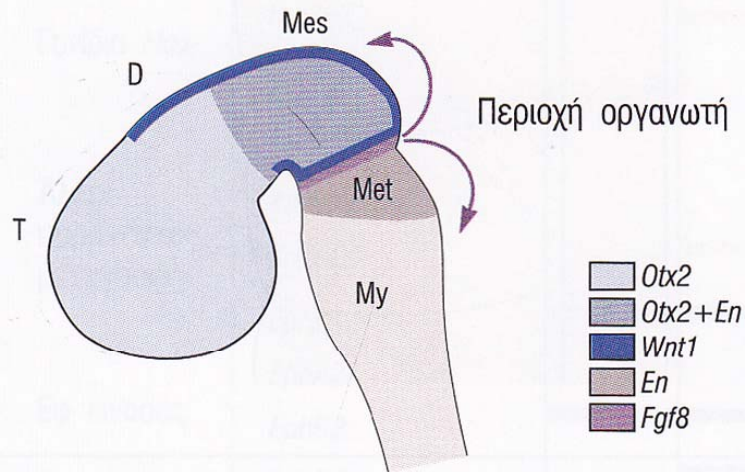
Sharp boundaries (molecular and cellular)



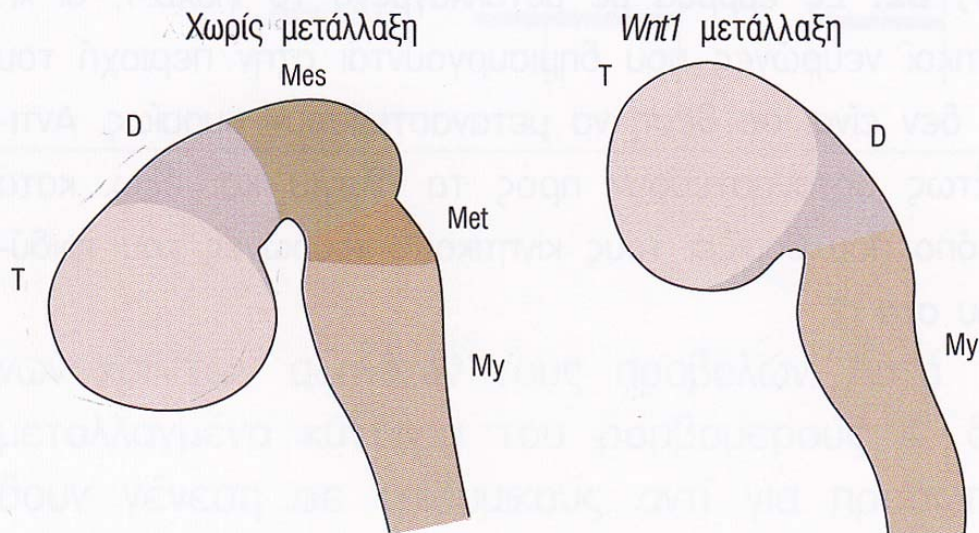
Σχηματισμός προτύπου κατά μήκος του προσθιοπίσθιου άξονα



A Η γονιδιακή έκφραση στα όρια μεταξύ του αναπτυσσόμενου μεσεγκεφάλου και του οπίσθιου εγκεφάλου



B Εξαφάνιση του μεσεγκεφάλου και του μετεγκεφάλου σε έμβρυα με μεταλλαγμένο γονίδιο *Wnt1*

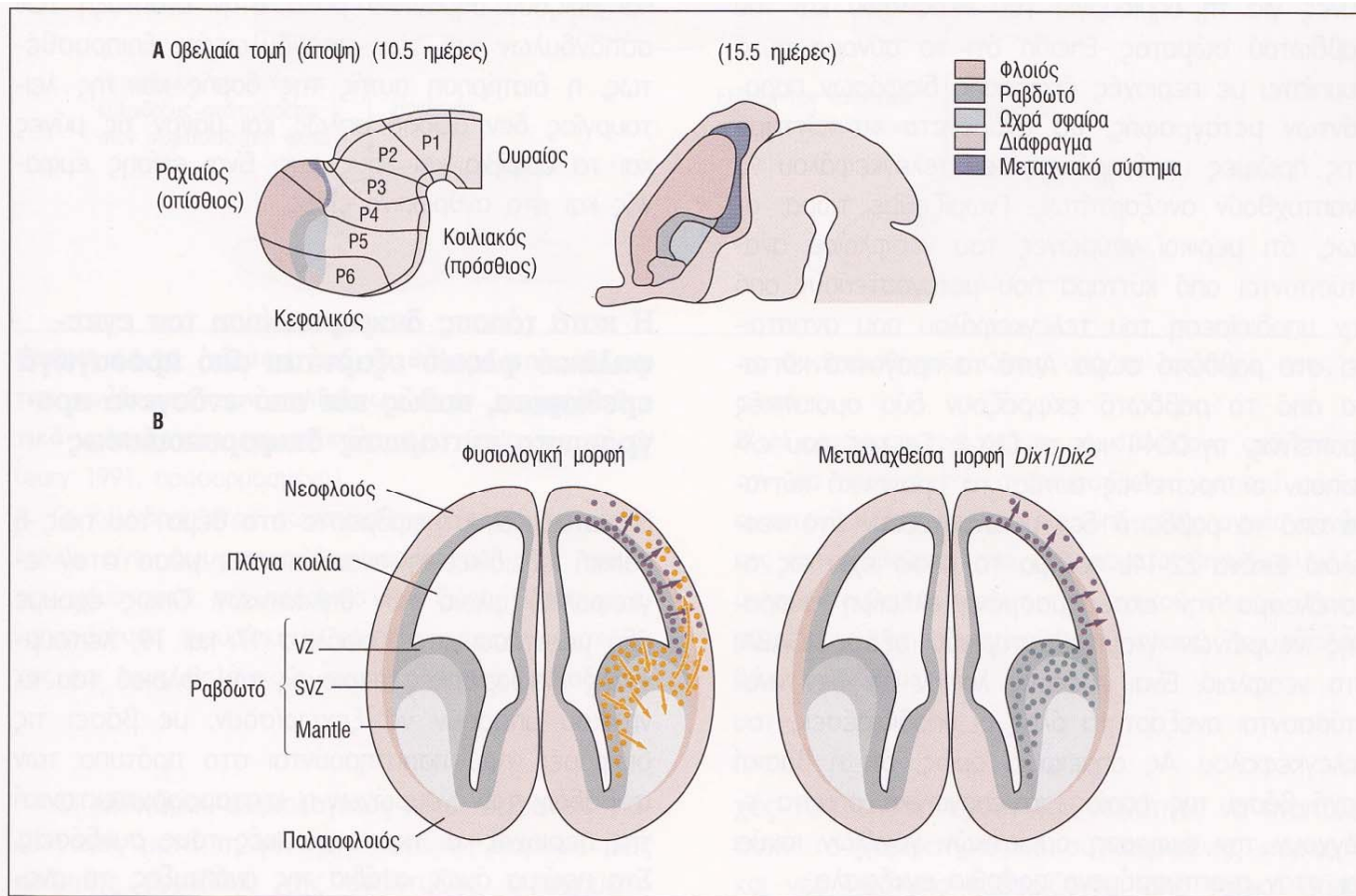


ΕΙΚΟΝΑ 52-13 Σήματα από κύτταρα του ισθμού διαμορφώνουν το πρότυπο του μεσεγκεφάλου.

(Από Joyner 1996, προσαρμοσμένη.)

A. Πρότυπα έκφρασης των γονιδίων που κωδικοποιούν παράγοντες μεταγραφής και εκκρινόμενους σηματοδοτικούς παράγοντες ενός εγκεφάλου εμβρύου μύς, ηλικίας 10 ημερών. Συντομεύσεις: **T** = τελεγκέφαλος, **D** = διεγκέφαλος, **Mes** = μεσεγκέφαλος, **Met** = μετεγκέφαλος, **My** = μυελεγκέφαλος.

B. Εξαφάνιση του μεσεγκεφάλου και μετεγκεφάλου σε έμβρυα με μεταλλαγμένο το γονίδιο *Wnt1*. Ο μεσεγκέφαλος και μετεγκέφαλος απουσιάζουν επίσης όταν είναι μεταλλαγμένα τα γονίδια *En1* και *En2* genes.

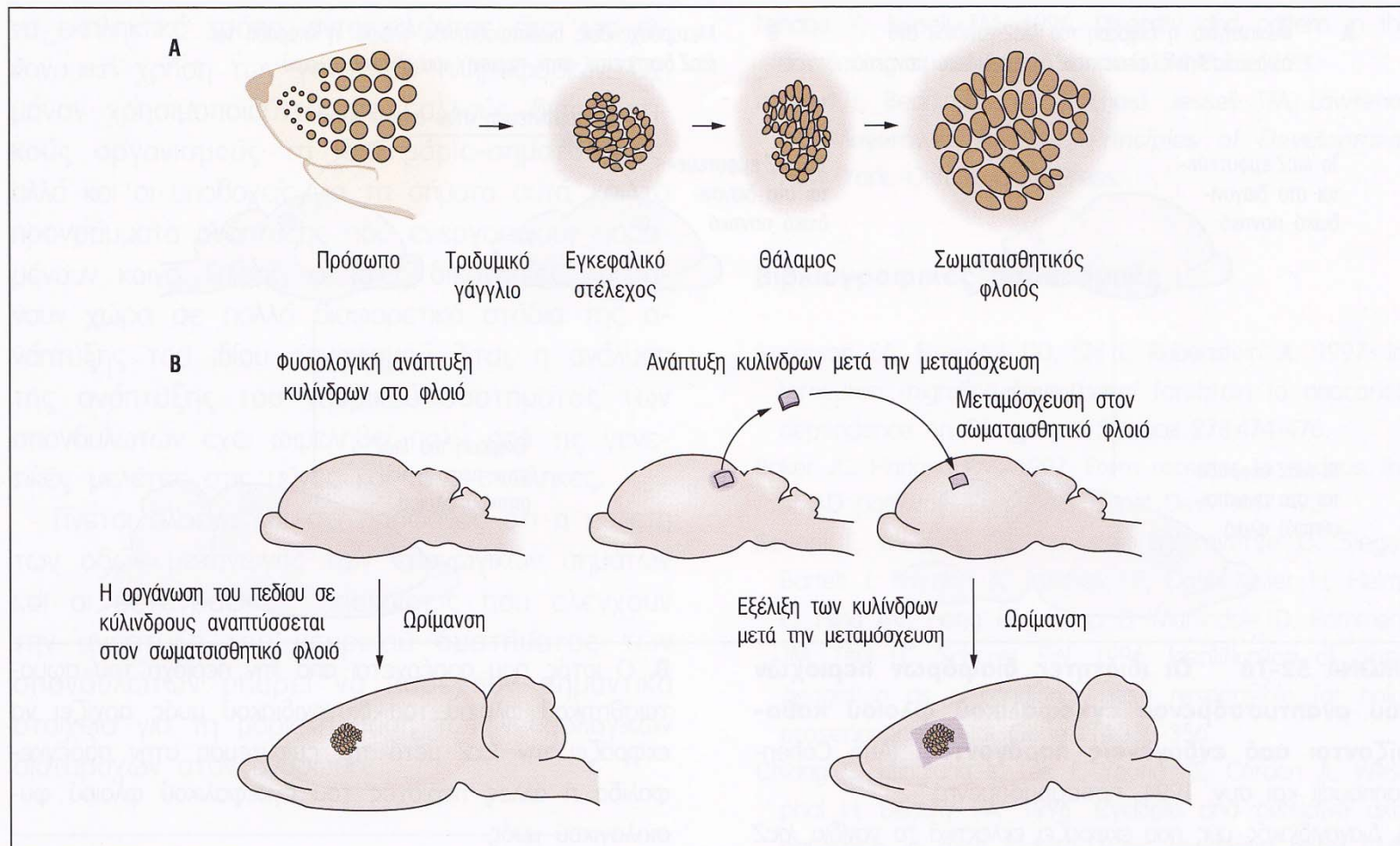


ΕΙΚΟΝΑ 52-14 Ο αναπτυσσόμενος πρόσθιος εγκέφαλος υποδιαιρείται σε ξεχωριστές περιοχές.

A. Οβελιαίες τομές εγκεφάλου εμβρύου μύς στις 10,5 και στις 15,5 ημέρες, όπου φαίνονται οι έξι διαιρέσεις των προσομερών (**P1-P6**) που θεωρείται ότι χωρίζουν τον πρόσθιο εγκέφαλο. Κάθε ένα ξεχωριστό προσομερές, όμως, δε δίδει γένεση επιλεκτικώς σε συγκεκριμένες περιοχές. Συντομεύσεις: **VZ** = κοιλιακή ζώνη, **SVZ** = υποκοιλιακή ζώνη. (Από Fishel 1997, προσαρμοσμένη.)

B. Τα ομοιοτικά γονίδια ελέγχουν τον προορισμό και τη μετανάστευση των κυττάρων στον αναπτυσσόμενο τε-

λεγκέφαλο. Το διάγραμμα δείχνει την εντόπιση των κυττάρων που είναι υπεύθυνα για την έκφραση των *Dlx1* και *Dlx2* που προέρχονται από την κοιλιακή και υποκοιλιακή ζώνη (**πορτοκαλί**) του ραβδωτού χιτώνα. Οι νευρώνες από αυτές τις περιοχές μεταναστεύουν στο νεοφλοιό, όπου ανακατεύονται με τους απογόνους των αρχηγόνων φλοιικών κυττάρων (**μωβ**). Σε μύς με μεταλλαγμένα τα γονίδια *Dlx-1/Dlx-2*, οι νευρώνες του χιτώνα του ραβδωτού γεννώνται (**ανοιχτό μπλε**), αλλά δε μεταναστεύουν στο φλοιό. (Από Anderson και συν. 1997 και Lumsden και Gulisano 1997, προσαρμοσμένη.)



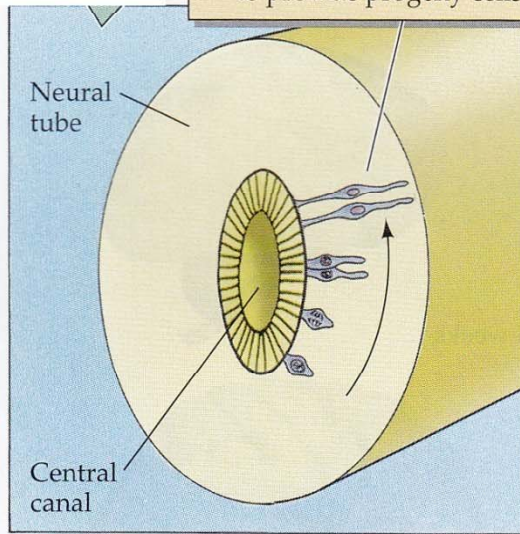
ΕΙΚΟΝΑ 52-15 Ώσεις από το θάλαμο επηρεάζουν την οργάνωση των κυλίνδρων στον σωματισταθητικό φλοιό των τρωκτικών. (Από Schlagger και O'Leary 1991, προσαρμοσμένη.)

A. Οι κύλινδροι στον σωματισταθητικό φλοιό των τρωκτικών είναι σωματοτοπική αναπαράσταση των τριχών των μουστακιών στο πρόσωπο του ζώου. Παρόμοια αναπαράσταση ανευρίσκεται και στο εγκεφαλικό στέλεχος και τους θαλαμικούς πυρήνες που αναμεταδίδουν

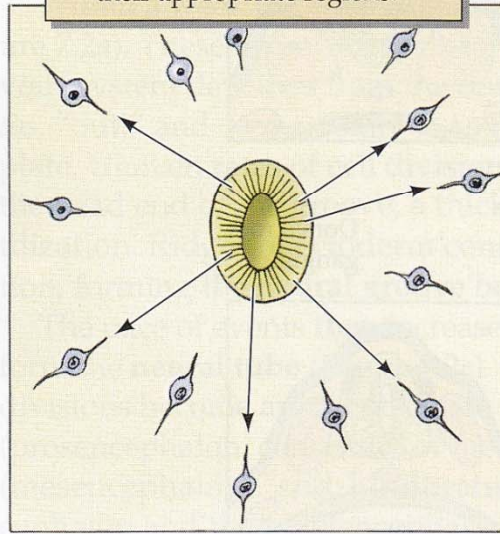
τις σωματισταθητικές ώσεις από το πρόσωπο προς το φλοιό.

B. Η οργάνωση του πεδίου σε κύλινδρους επάγεται όταν μια περιοχή του αναπτυσσόμενου οπτικού φλοιού εμφυτευθεί στην περιοχή που υπό φυσιολογικές συνθήκες καταλαμβάνεται από τον σωματισταθητικό φλοιό. Η μετεμφυτευθείσα περιοχή του οπτικού φλοιού αποκτά τώρα οργάνωση σωματισταθητικού φλοιού, που περιλαμβάνει κύλινδρους.

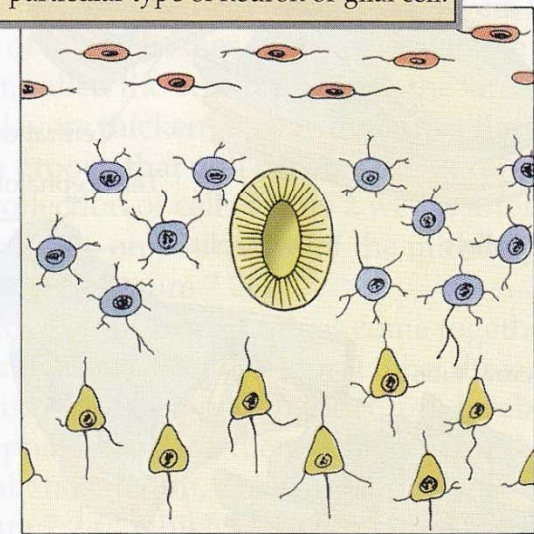
1. Cells of the neural tube divide to provide progeny cells.



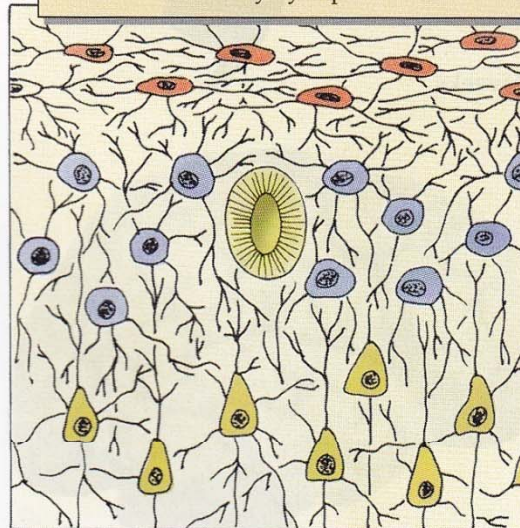
2. The cells produced migrate to their appropriate regions.



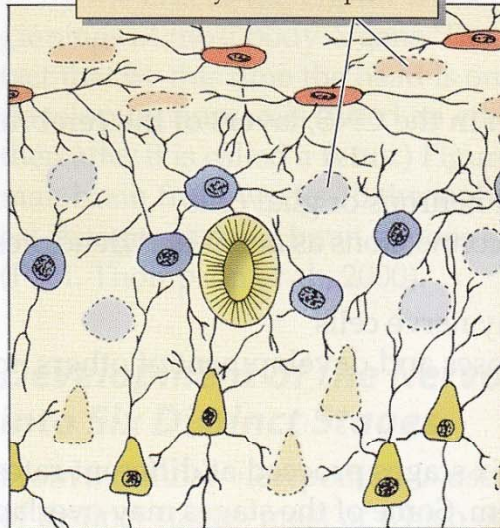
3. Each cell differentiates to become a particular type of neuron or glial cell.



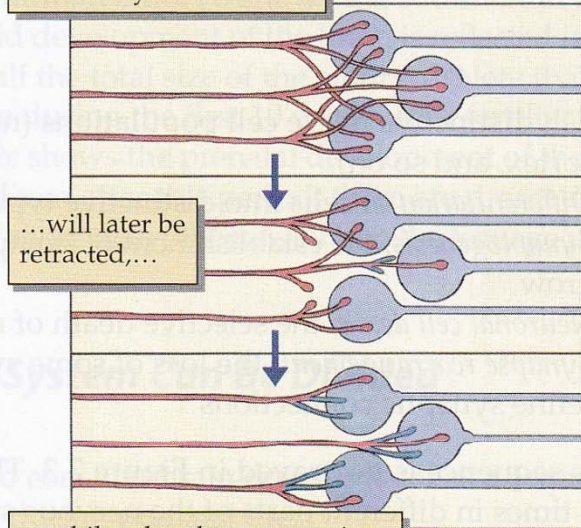
4. Neurons extend their axons and dendrites and form many synapses with one another.

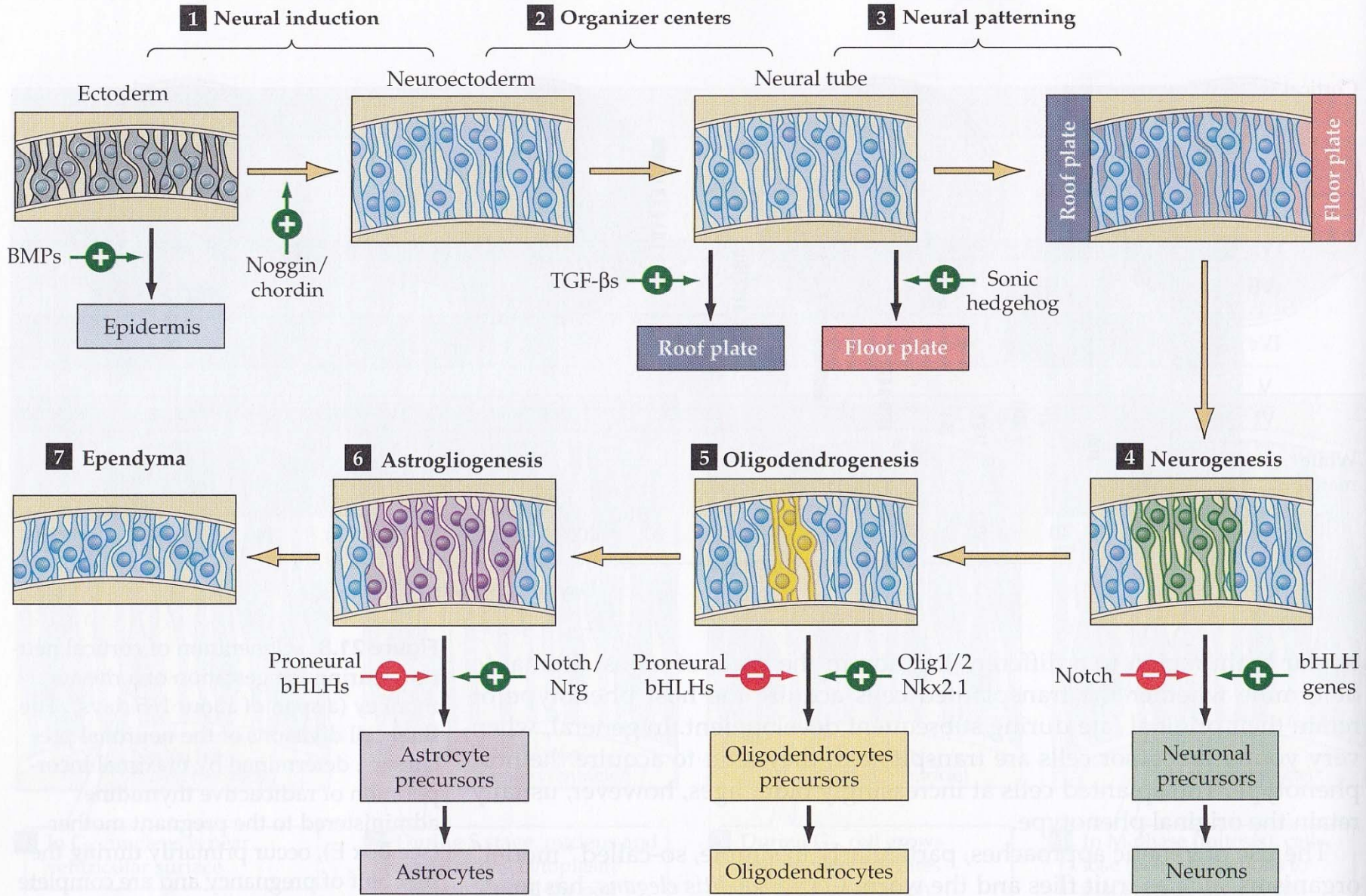


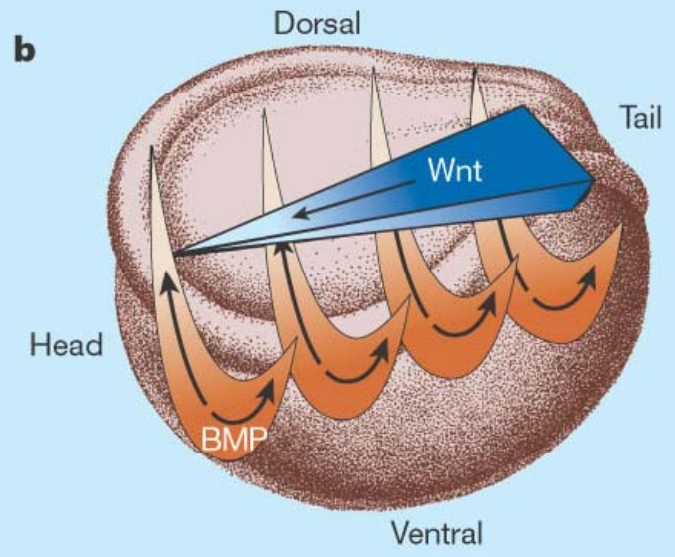
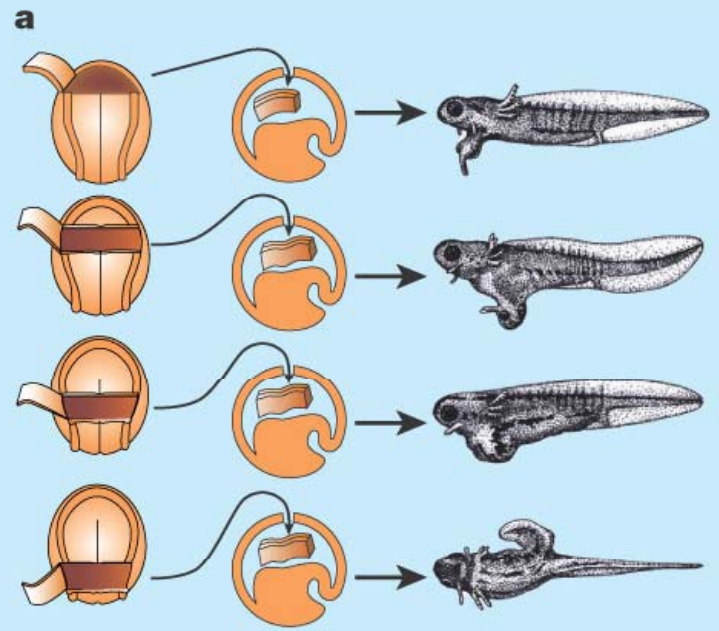
5. Many neurons normally die early in development.



6. Many of the synapses initially formed...

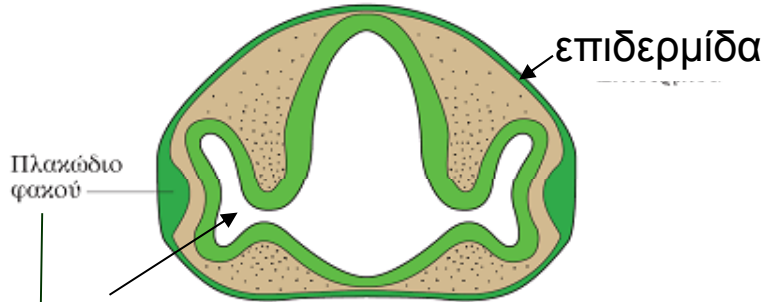
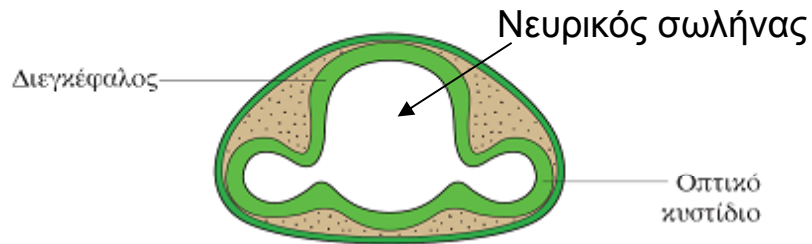






Η ανάπτυξη του οφθαλμού

Από τον διεγκέφαλο σχηματίζονται τα οπτικά κυστίδια

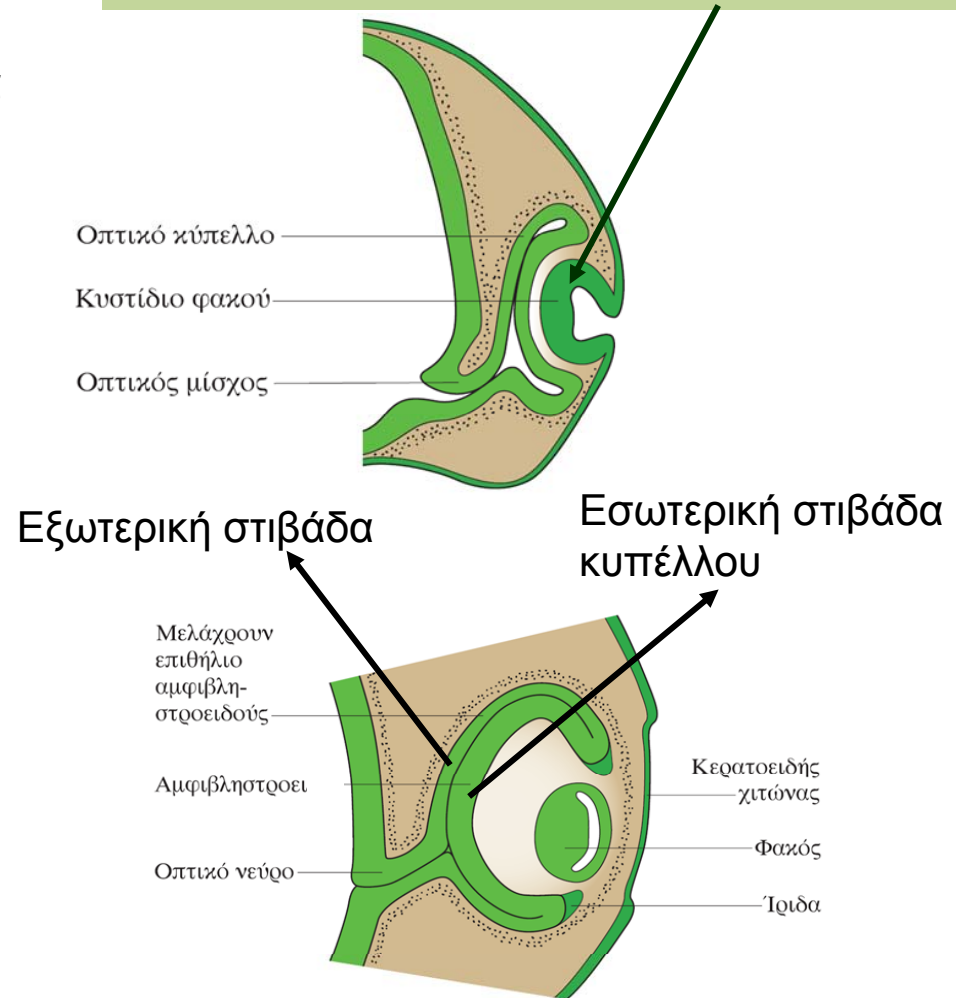


Τα οπτικά κυστίδια εγκολπώνονται και σχηματίζουν τα οπτικά κύπελλα

Πάχυνση επιδερμίδας

Ο φακός αναπτύσσεται από την επιδερμίδα στα σημεία που αυτή εφάπτεται στο οπτικό κύπελλο

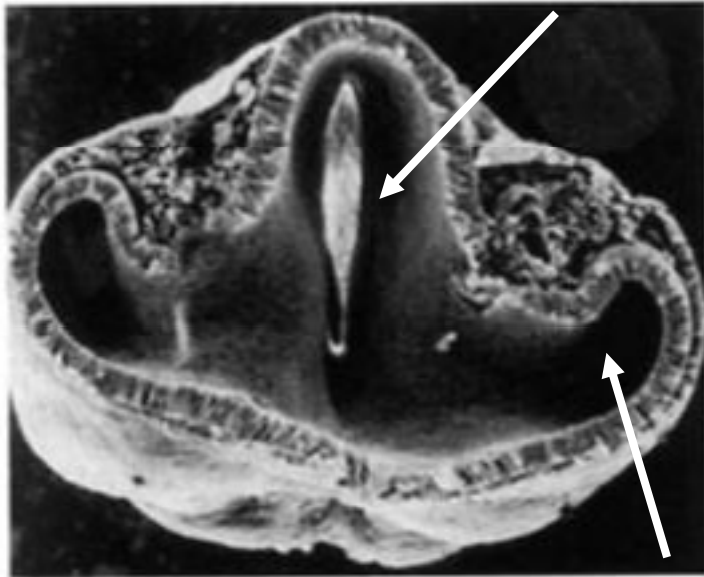
Το πλακώδιο του φακού εγκολπώνεται ώστε να ενσωματωθεί στον οφθαλμό



Η ανάπτυξη του οφθαλμού

(A) 4-mm embryo

Νευρικός σωλήνας



ΟΠΤΙΚΟ ΚΥΣΤΙΔΙΟ

(B) 4.5-mm embryo

Πλακώδιο φακού



ΟΠΤΙΚΟ ΚΥΣΤΙΔΙΟ

Η ανάπτυξη του οφθαλμού

Το πλακώδιο εγκολπώνεται και μετατρέπεται σε κυστίδιο του φακού

(C) 5-mm embryo

Κυστίδιο φακού



Οπτικό κύπελλο

Το οπτικό κυστίδιο μετατρέπεται στο οπτικό κύπελλο

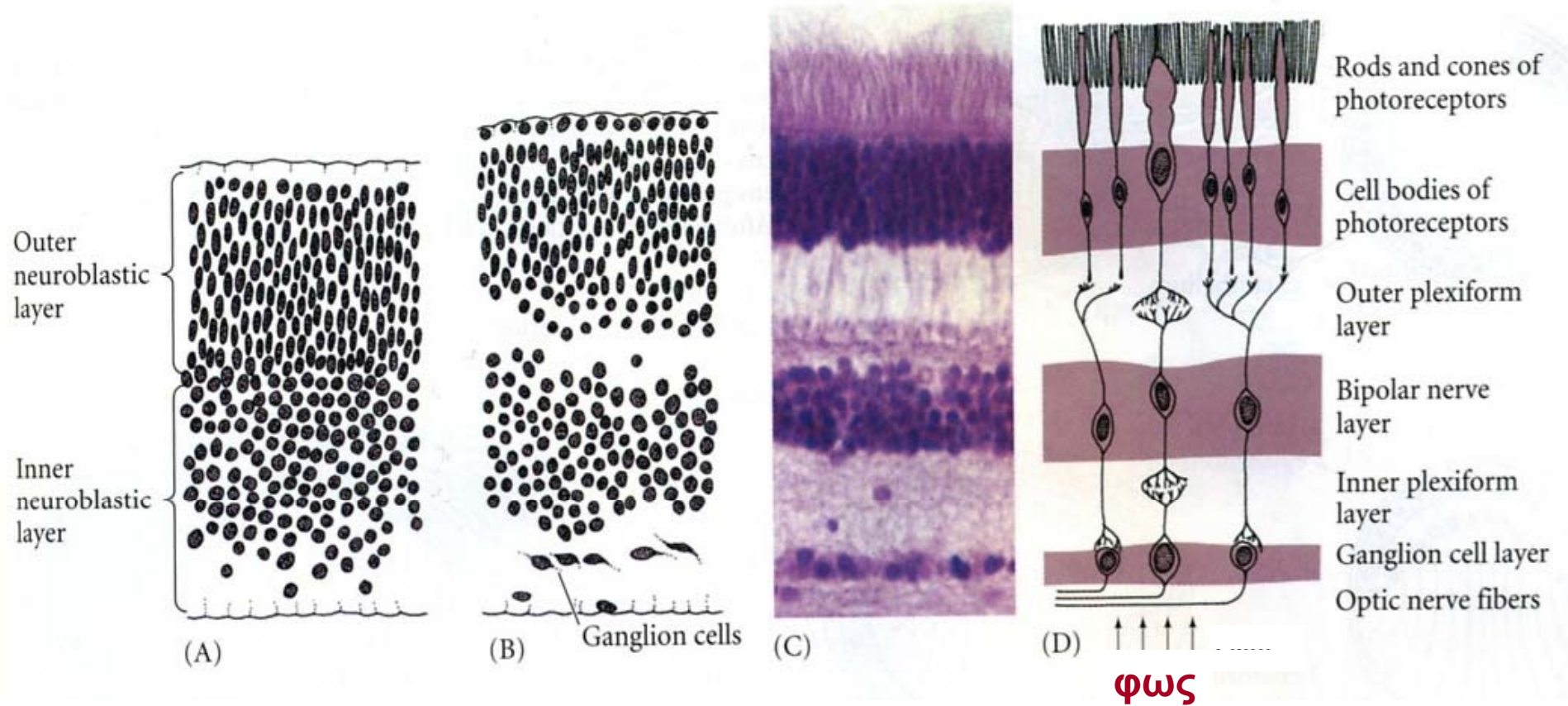
(D) 7-mm embryo

Retina Lens

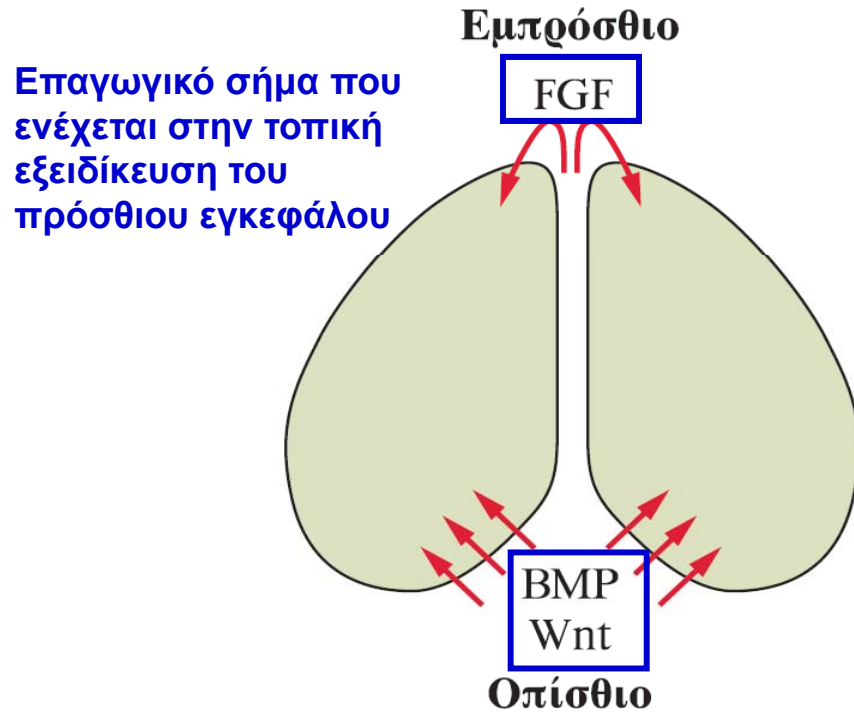


Cornea

Ανάπτυξη Αμφιβληστροειδούς του Ανθρώπου

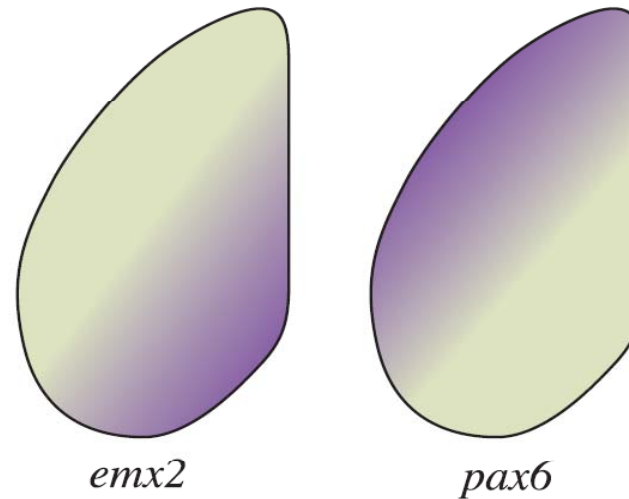


Σχηματισμός προτύπου κατά μήκος του προσθιοπίσθιου άξονα



(α) Σήματα

Στοχευμένη αδρανοποίησή τους οδηγεί στην έλλειψη της περιοχής που αντιστοιχεί στην επικράτεια έκφρασής τους

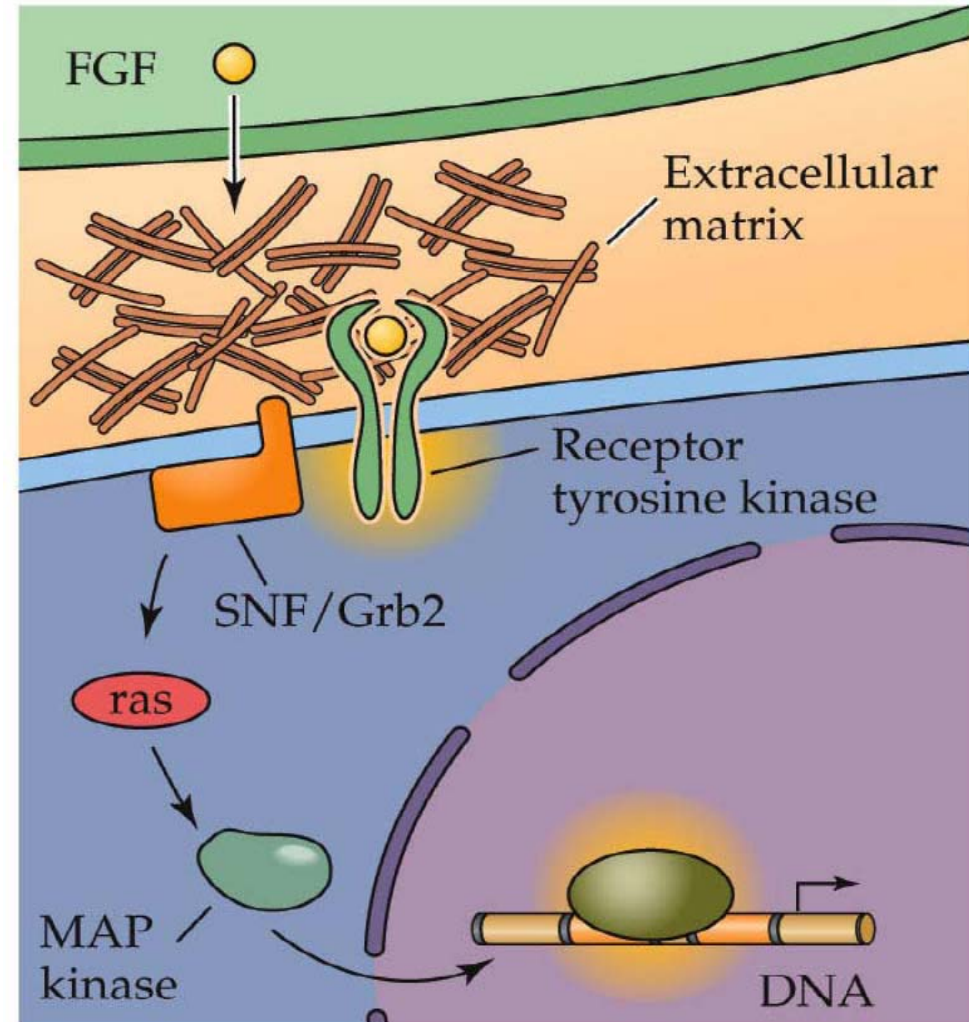


(β) Μεταγραφικοί παράγοντες

Ρόλος του FGF: αφαίρεση του εμπρόσθιου άκρου της νευρικής πλάκας: επέκταση διεγκεφάλου
μεταμόσχευση περιοχής έκφρασης FGF στο οπίσθιο τμήμα οδηγεί σε σχηματισμό
εκτοπικού τελεγκέφαλου

Fibroblast growth factor FGF

- Υποδοχέας FGF - κινάση τυροσίνης
- Σύνδεση με FGF με βοήθεια συστατικών εξωκυττάριας ουσίας
- Ενεργοποίηση μονοπατιού Ras/MAP κινασών
- Τροποποίηση κυταροσκελετικών, κυτταροπλασματικών συστατικών, τροποποίηση σχήματος και κινητικότητας κυττάρων, γονιδιακή ρύθμιση



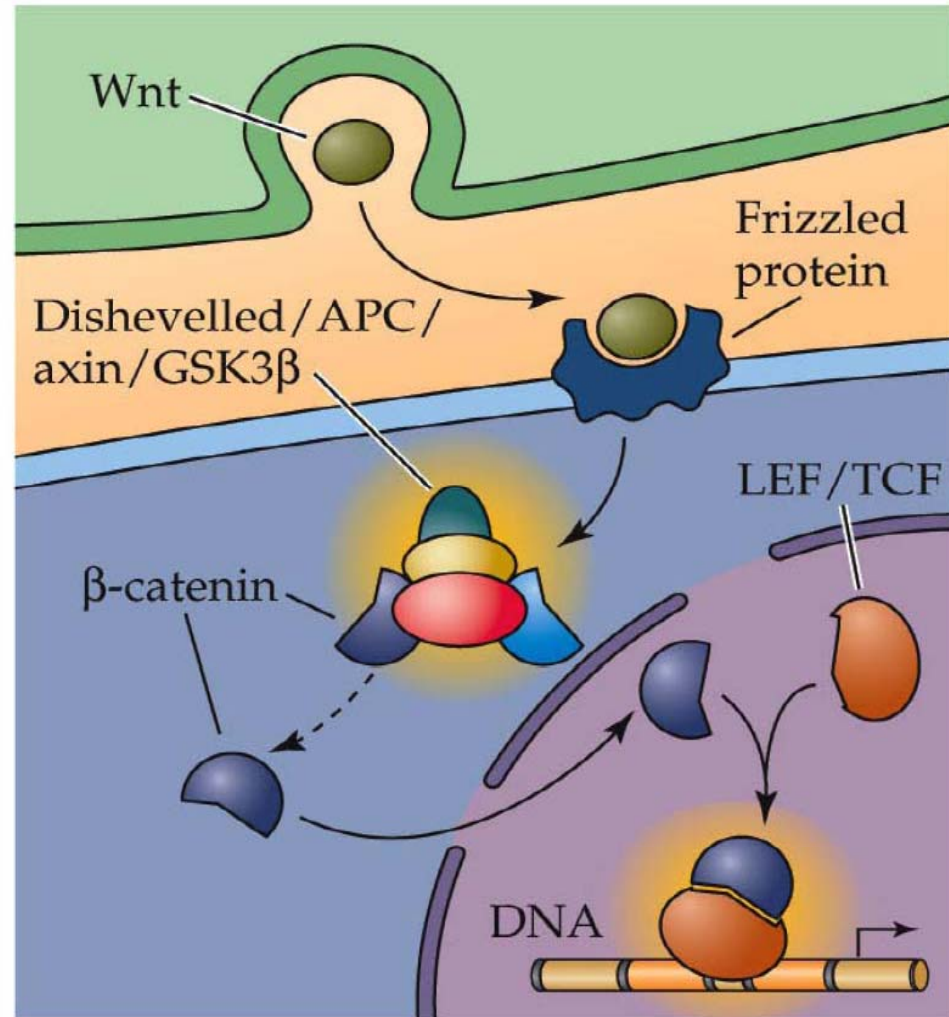
Wnt

Στα σπονδυλωτά τα ορθόλογα του *wingless* της *Drosophila*.

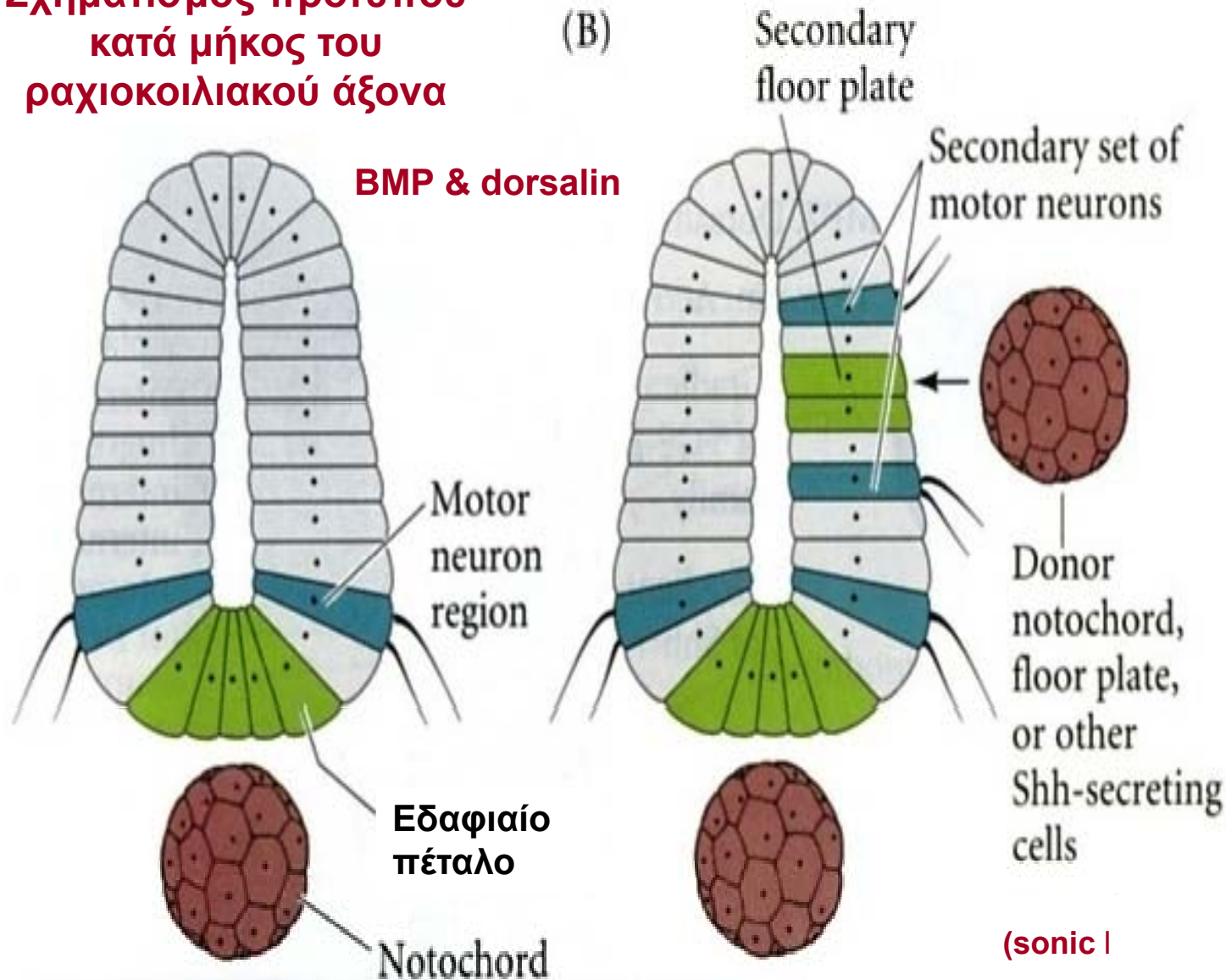
Υποδοχέας Wnt: frizzled.

Μεταφορά της β -catenin από το κυτταρόπλασμα στον πυρήνα

Και αλληλεπίδρασή της με μεταγραφικούς παράγοντες- ρύθμιση γονιδιακής έκφρασης



**Σχηματισμός προτύπου
κατά μήκος του
ραχιοκοιλιακού άξονα**

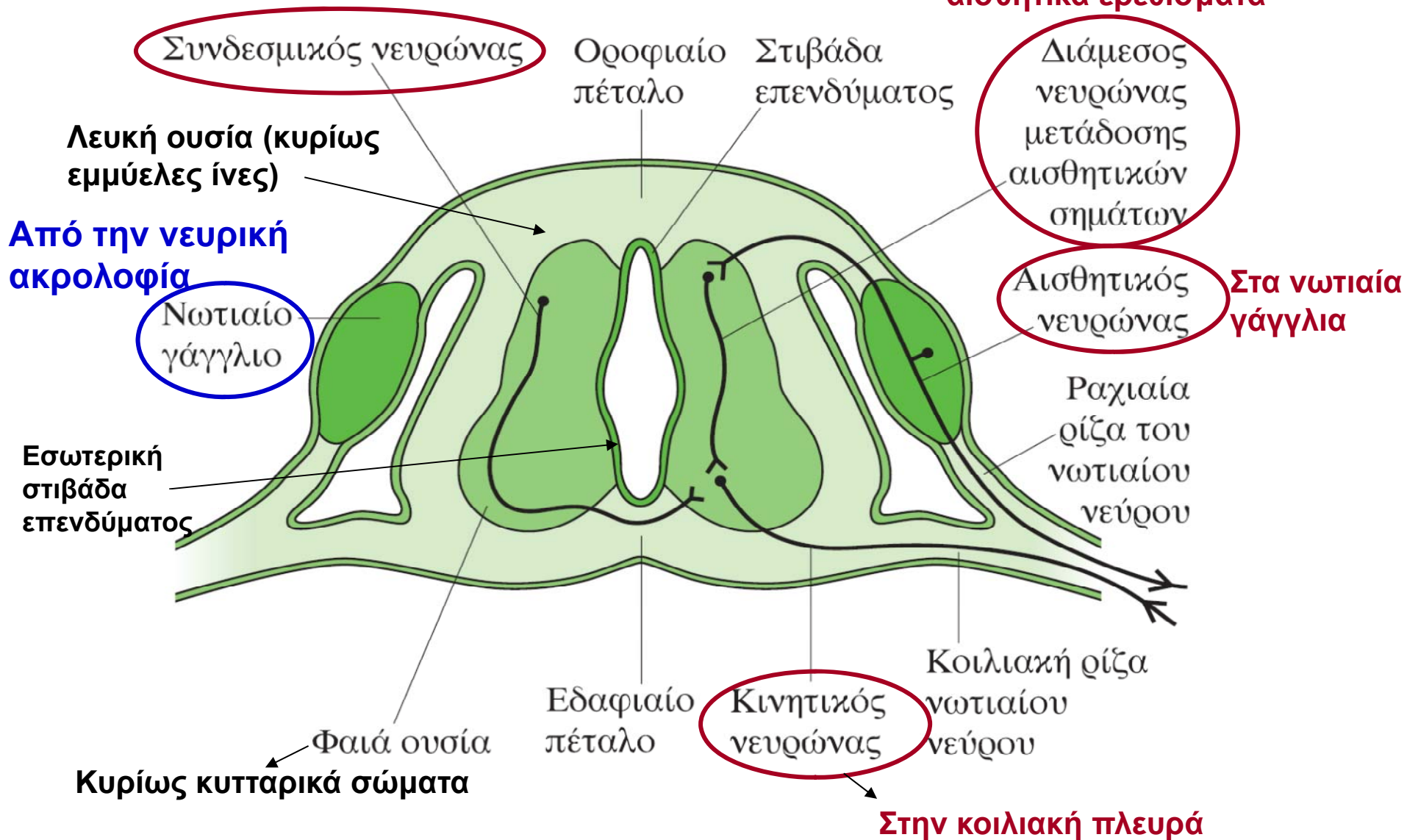


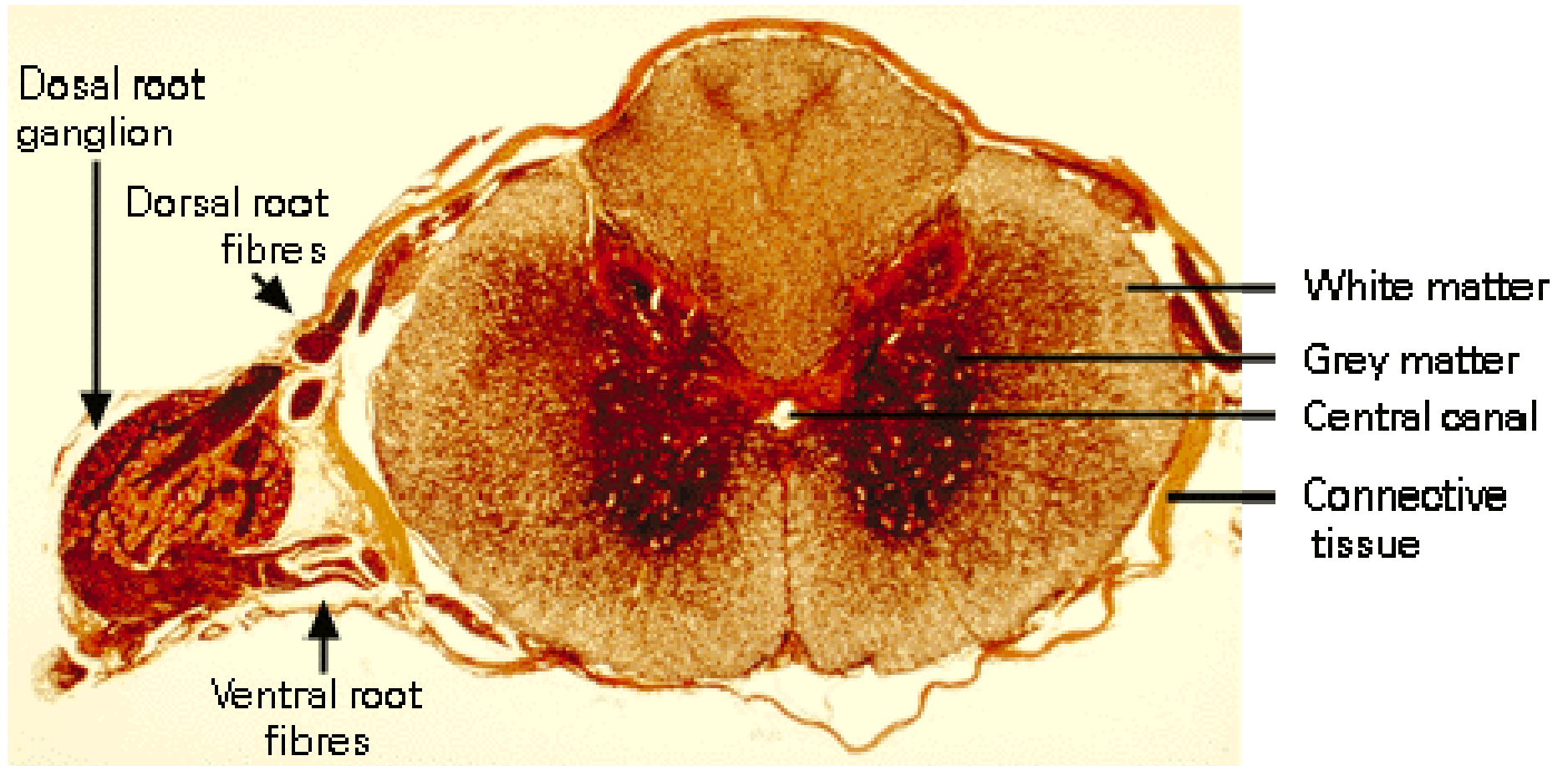
Η νωτοχορδή παράγει τη shh που σε υψηλή συγκέντρωση επάγει σχηματισμό εδαφιαίου πετάλου και σε χαμηλότερη την ανάπτυξη κινητικών νευρώνων- όταν σχηματιστεί το εδαφιαίο πέταλο αναλαμβάνει το σηματοδοτικό ρόλο της νωτοχορδής

Νωτιαίος μυελός-Ραχιοκοιλιακός άξονας

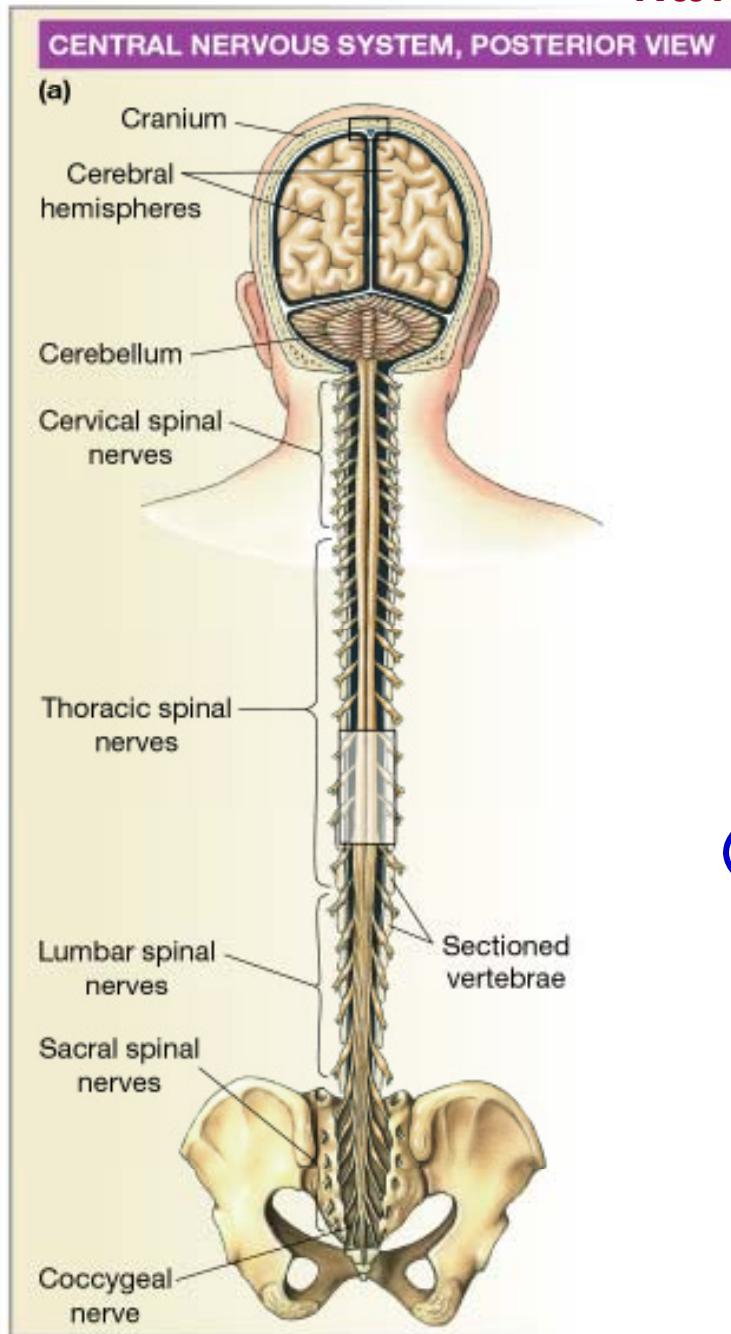
Στην ραχιαία πλευρά-συνδέουν τις 2 πλευρές του νωτιαίου μυελού

Στην ραχιαία πλευρά-δέχονται αισθητικά ερεθίσματα





Νωτιαίος μυελός



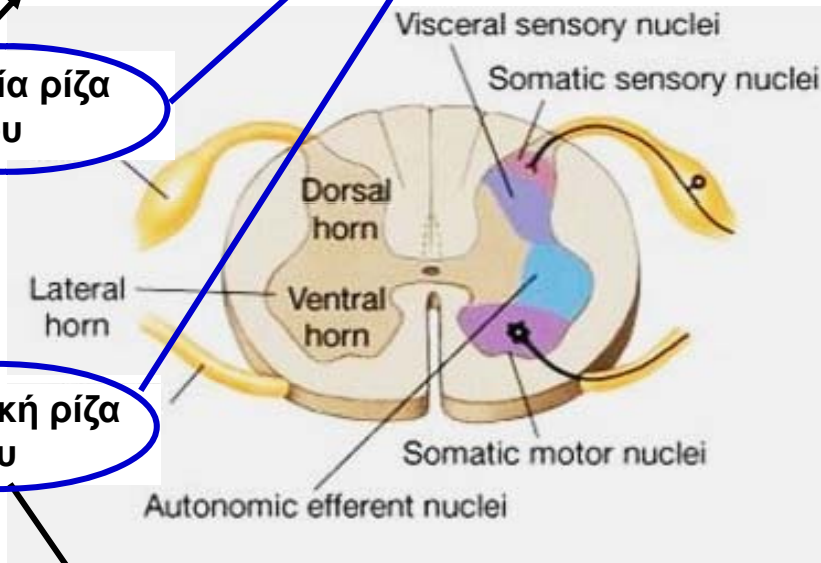
ΠΝΣ

Σύγκλιση: νωτιαία νεύρα

από αισθητικές ίνες που μεταφέρουν στο νωτιαίο μυελό αισθητικές πληροφορίες από μύες, δέρμα & σπλάχνα

ραχιαία ρίζα νεύρου

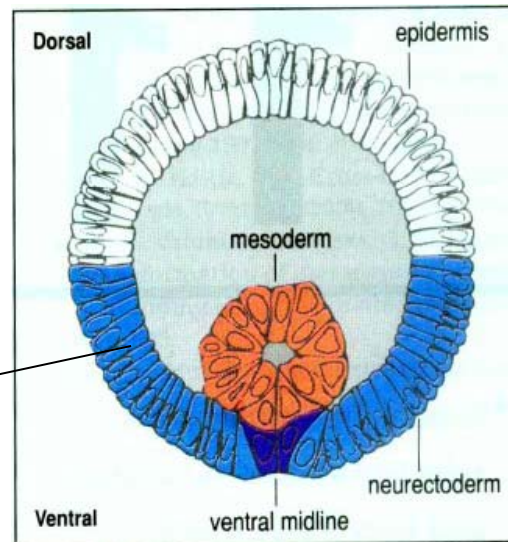
κοιλιακή ρίζα νεύρου



από κινητικούς νευράξονες που νευρώνουν μύες, νευράξονες συμπαθητικού & παρασυμπαθητικού συστήματος

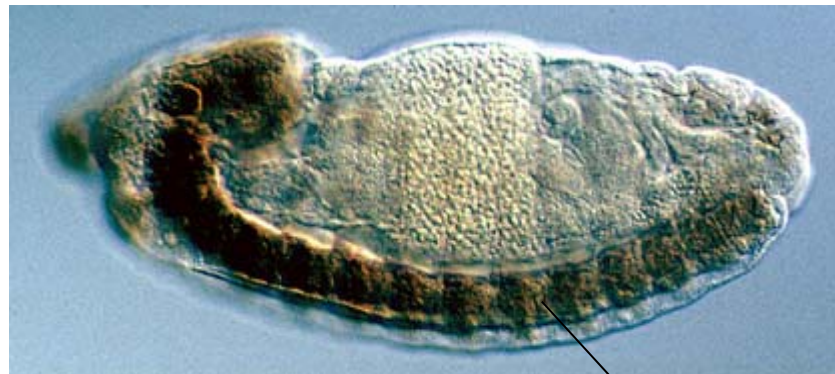
Νευρογένεση και γλοιογένεση

Drosophila



νευροεξώδερμα

Προνευρικές συστάδες: επαναλαμβανόμενες μεταμερικά οργανωμένες ομάδες κυττάρων στην νευρογενή περιοχή-εκφράζουν AC-S (*achaete-scute*), *Delta*, *Notch*



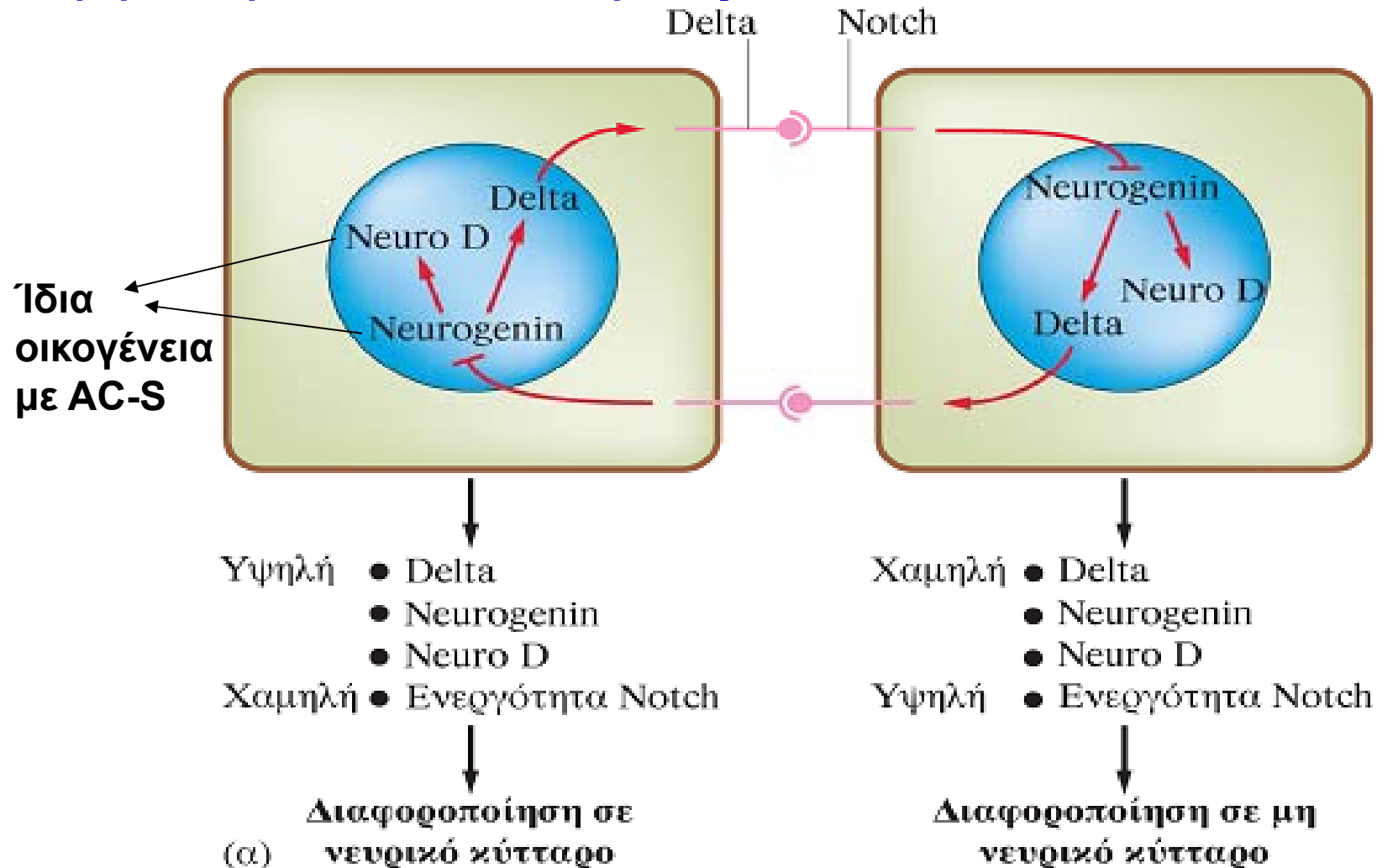
Χρώση ΚΝΣ εμβρύου *Drosophila*

Κοιλιακή νευρική χορδή (nerve cord)

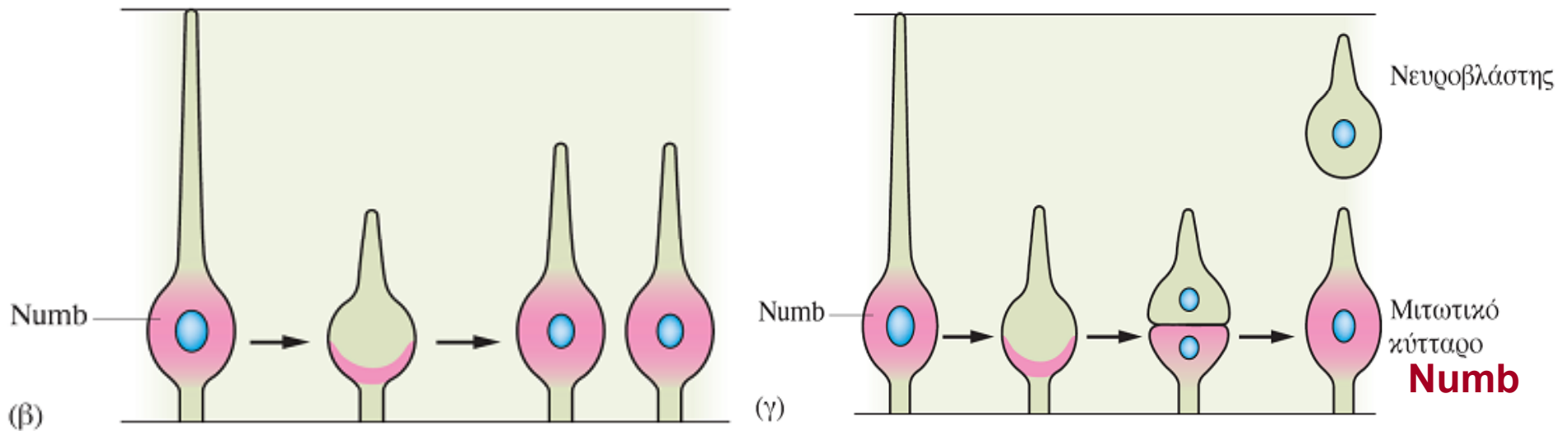
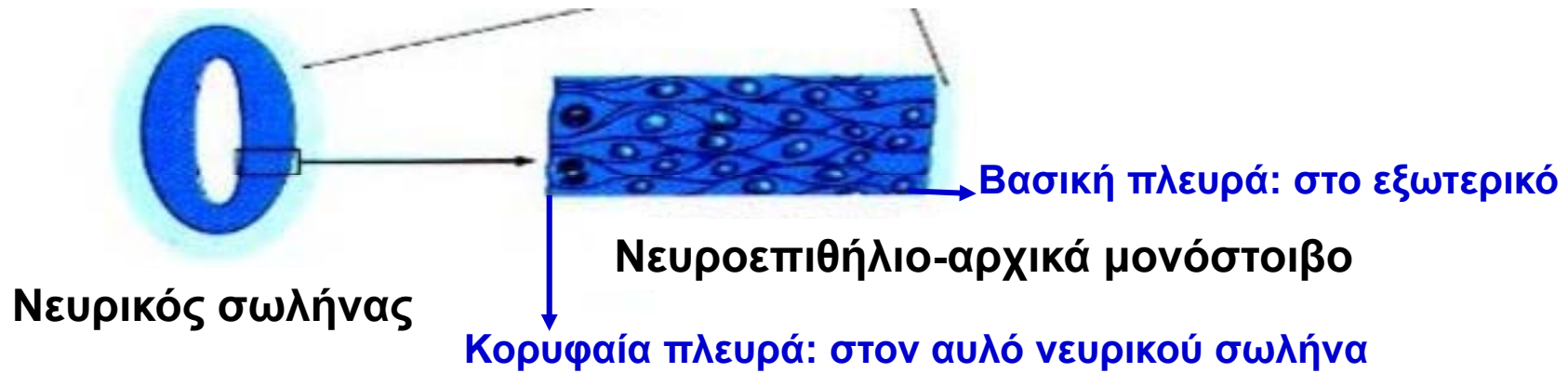
Πρωτογενής νευρογένεση στα σπονδυλωτά

Στα κατώτερα σπονδυλωτά (π.χ. Χερπους) οι πρώτοι νευρώνες αναπτύσσονται άμεσα από το νευροεπιθήλιο της ανοικτής νευρικής πλάκας

Μόνο μερικά από τα κύτταρα των νευρογενικών περιοχών θα διαφοροποιηθούν τελικά σε νευρώνες



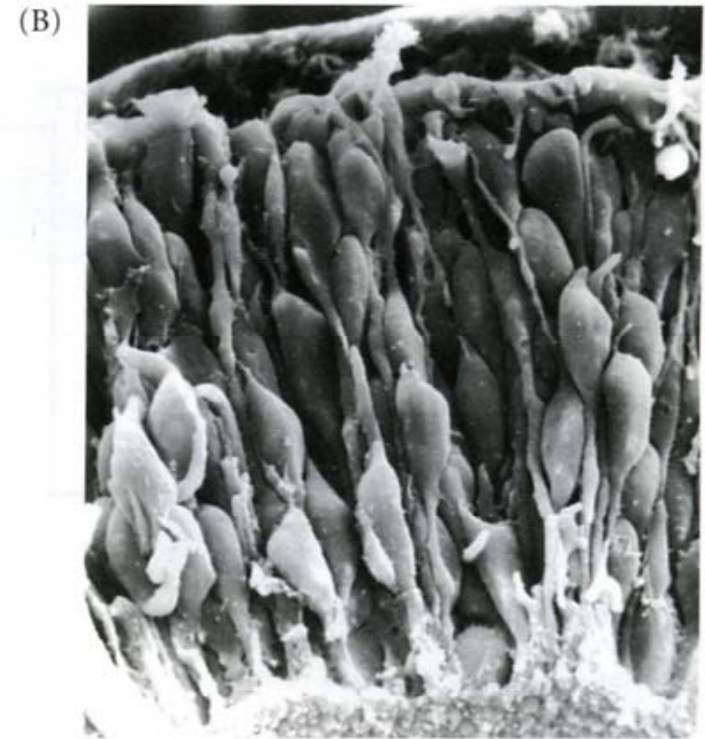
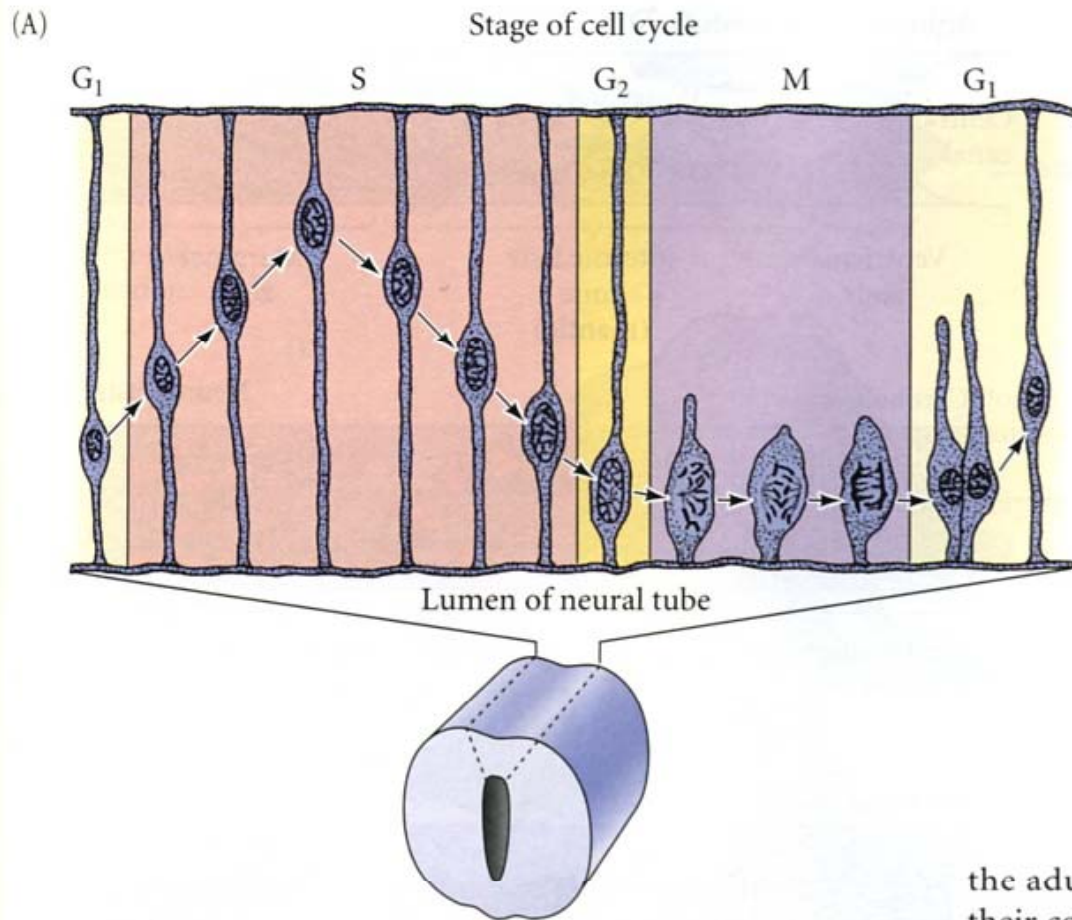
Όψιμη νευρογένεση



Συμμετρικές και ασύμμετρες διαιρέσεις στην επιφάνεια του αυλού

Numb διαμοιράζεται εξίσου στους δύο απογόνους

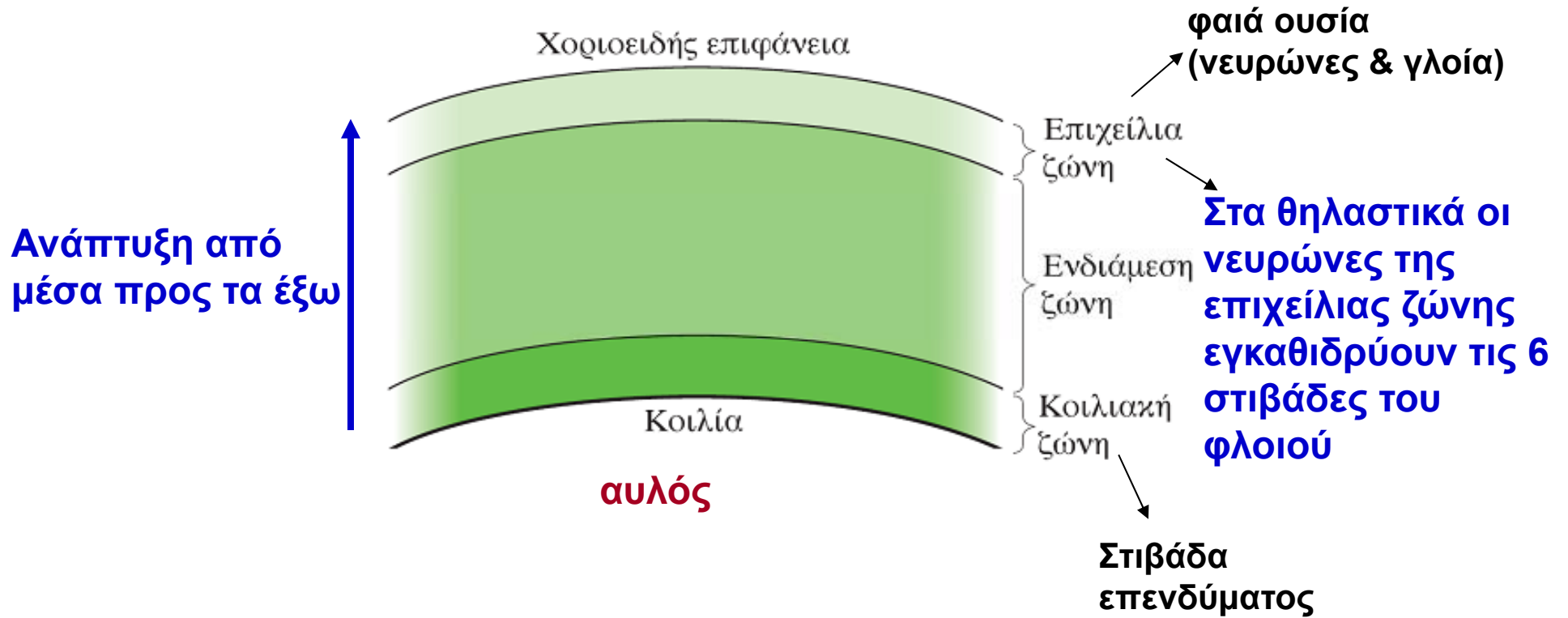
μόνο ο απόγονος κοντά στον αυλό κληρονομεί τη Numb



the adult brain, then those neurons must have migrated to their cortical positions from the germinal neuroepithelium. Δ

...διαίρεσεις

Δομή νευρικού σωλήνα



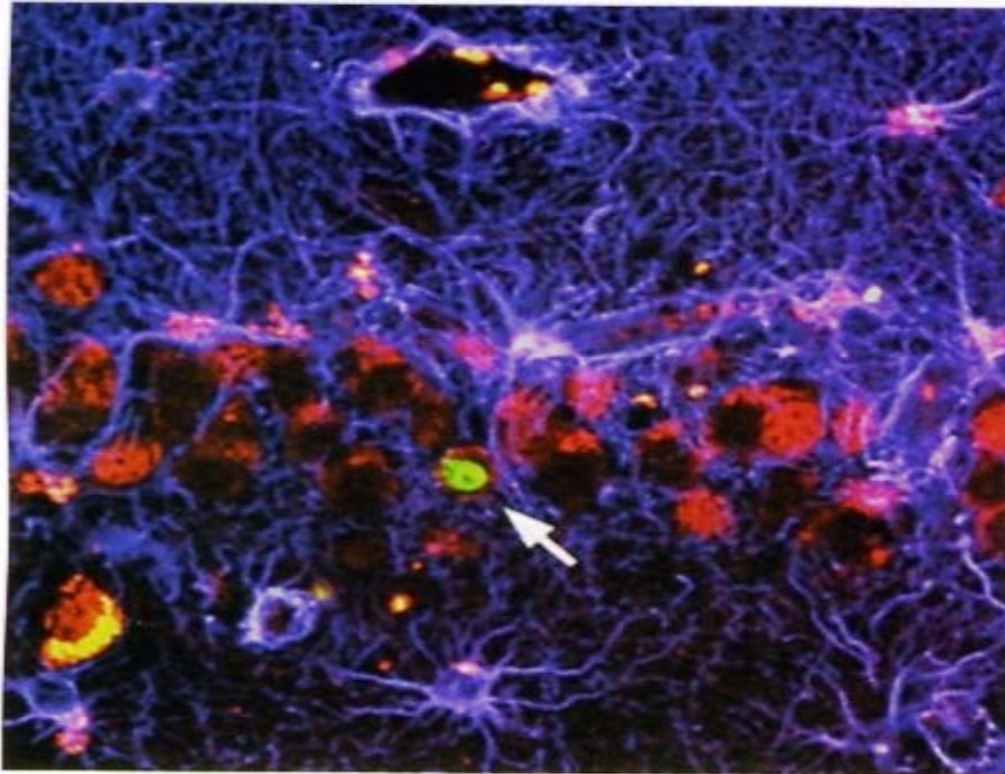
Νευρικά βλαστοκύτταρα

ΚΑΙ ΣΤΑ ΘΗΛΑΣΤΙΚΑ

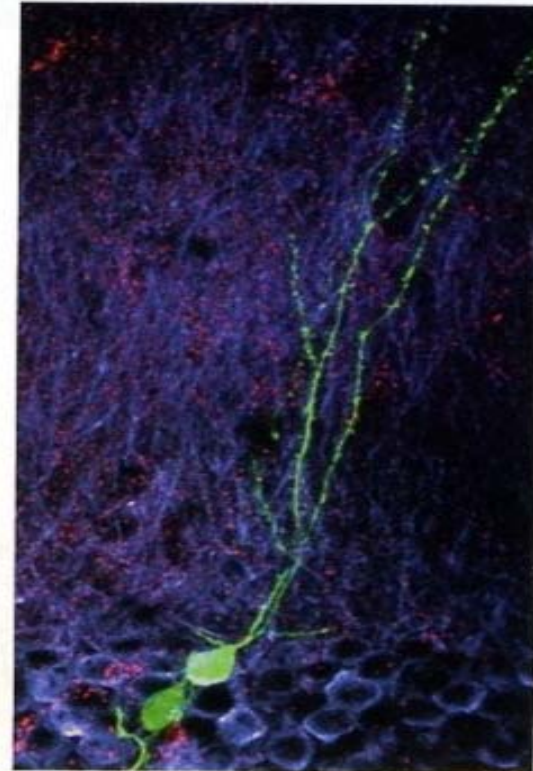
Εντοπίστηκαν στον Οδοντωτό πυρήνα του Ιππόκαμπου & Οσφρητικό επιθήλιο

Οι νέοι νευρώνες προέρχονται από νευροβλαστικά στο επένδυμα (πρώην κοιλιακή ζώνη)

(A)

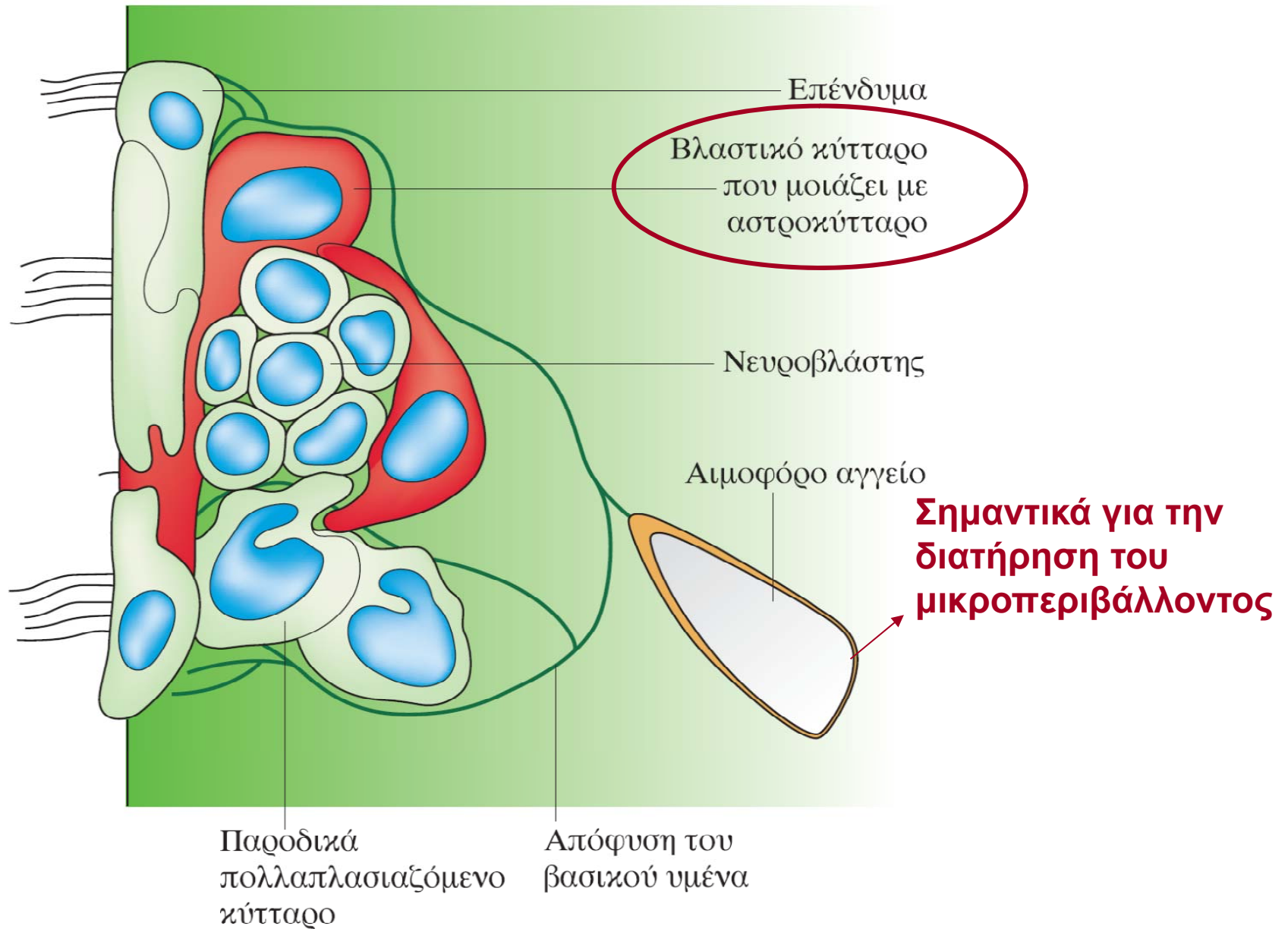


(B)



Ενδείξεις Νέων Νευροβλαστικών Κυττάρων σε Ενήλικες

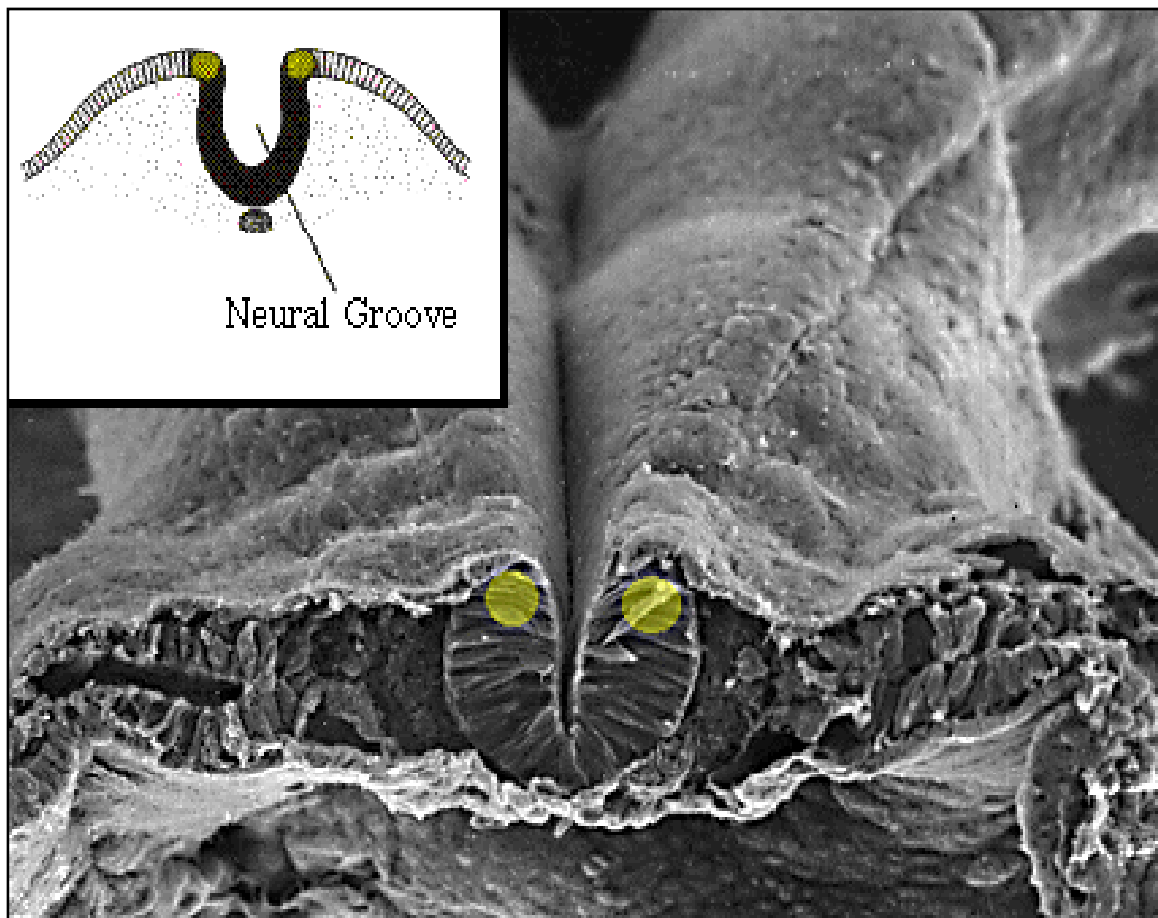
μοντέλο σχετικά με το μικροπεριβάλλον ανάπτυξης των βλαστοκυττάρων



Νευρική Ακρολοφία: «Η 4^η Βλαστική Στιβάδα»

Μεταναστεύουν γρήγορα κατά τη διάρκεια ή αμέσως μετά τη νευριδίωση.

Εφήμερο συστατικό του εξωδέρματος. Βρίσκεται μεταξύ της επιδερμίδας και του νευρικού σωλήνα κατά το σχηματισμό του.

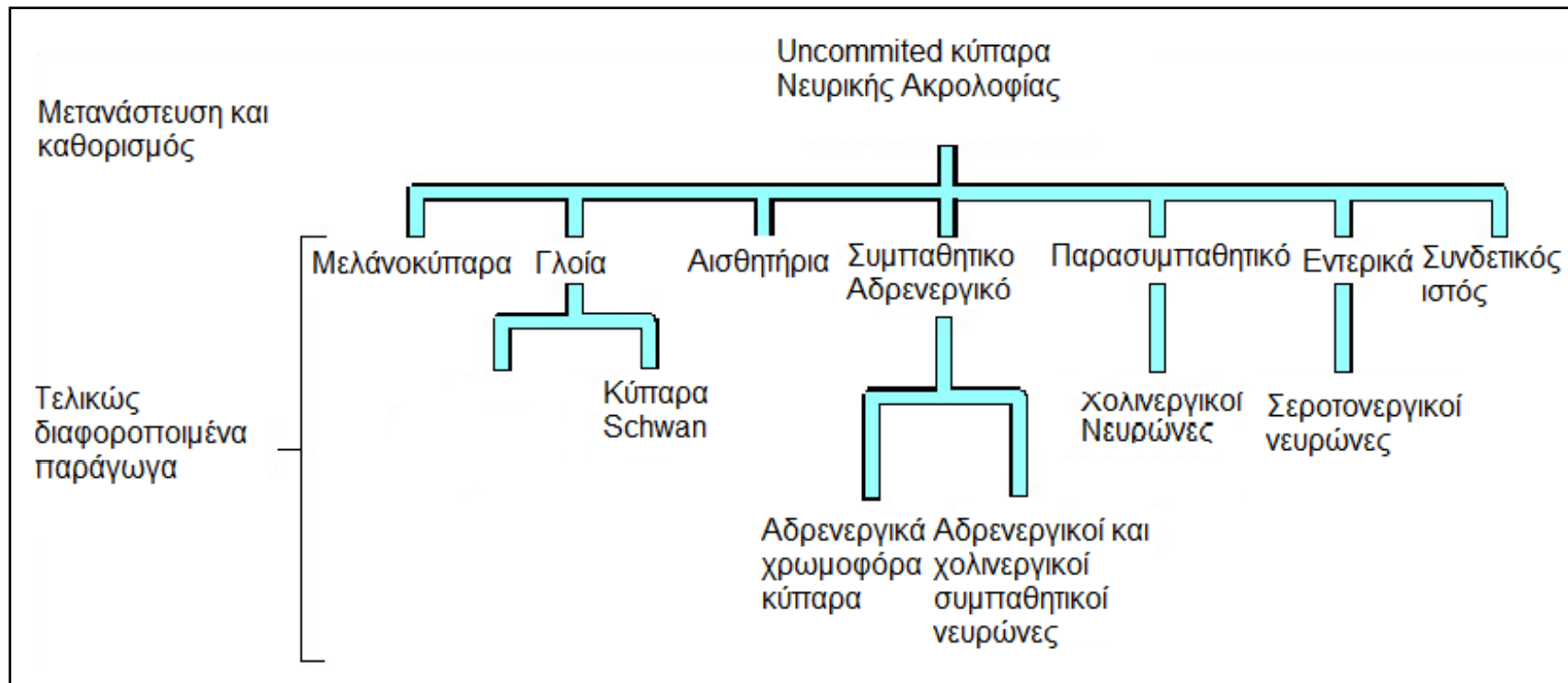


Νευρική Ακρολοφία: Κυτταρικοί τύποι

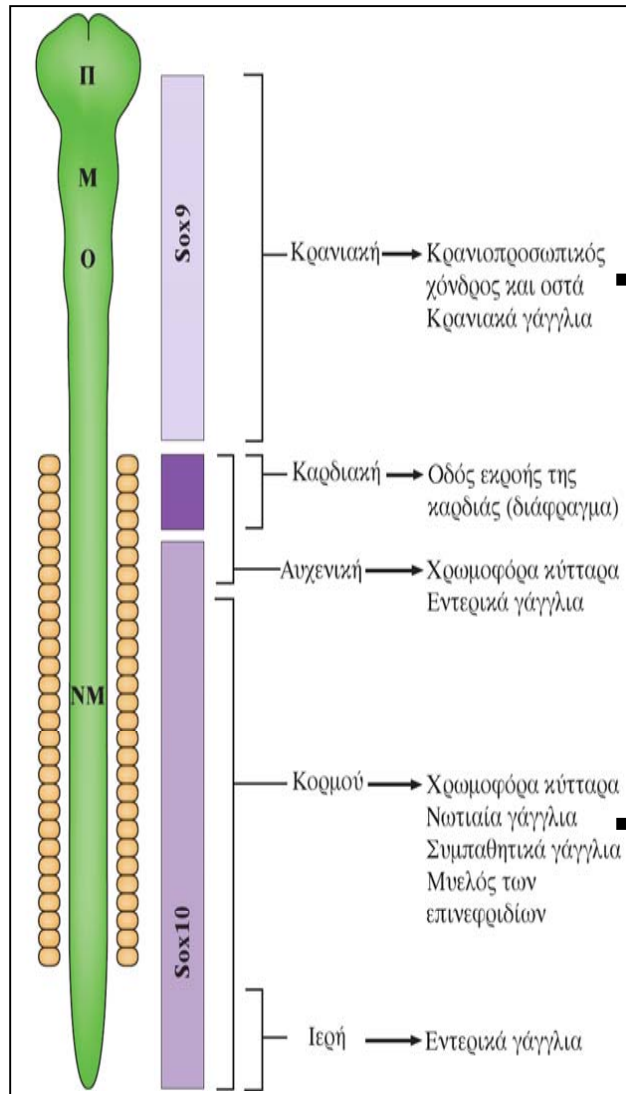
Σχηματισμός πολλών διαφορετικών κυτταρικών τύπων.

1. Νευρώνες & νευρογλοιακά κύτταρα
2. Κύτταρα του μυελού των επινεφριδίων
3. Χρωματοφόρα κύτταρα της επιδερμίδας
4. Σκελετός κρανίου
5. Τμήμα της οδού εκροής της καρδιάς

Η μοίρα κάθε κυττάρου εξαρτάται περισσότερο από το ΠΟΥ μεταναστεύουν



Νευρική ακρολοφία: Χάρτης Πεπτωμένων



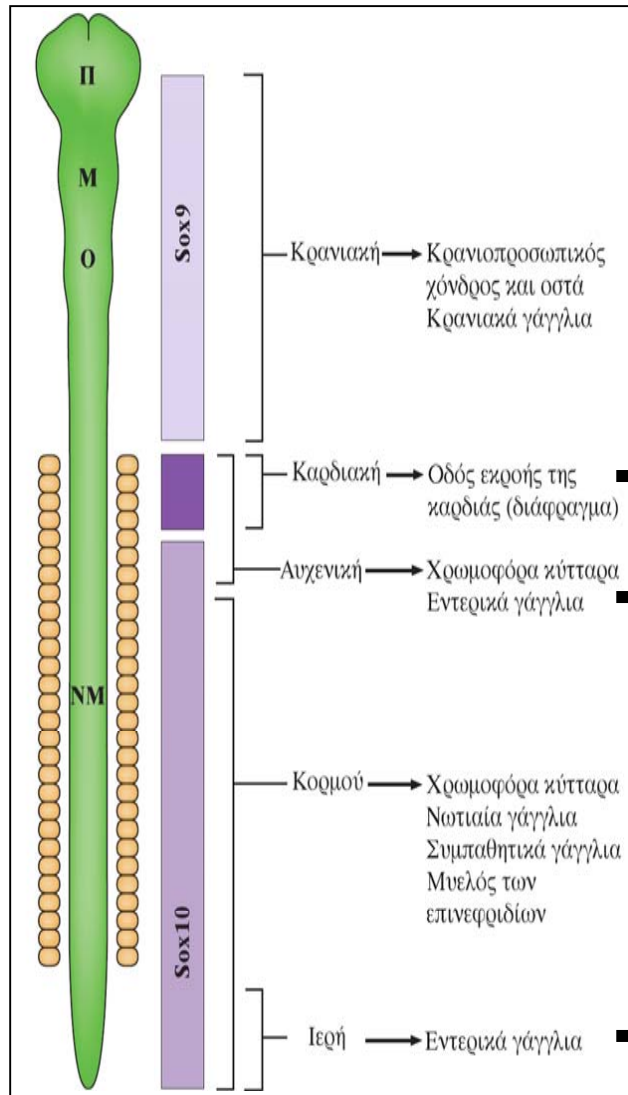
1. ΚΡΑΝΙΑΚΗ Νευρική Ακρολοφία:

- Μεταναστεύουν Πλαγιοραχιαία, εισέρχονται στα **ΒΡΑΓΧΙΑΚΑ ΤΟΞΑ**
- Σχηματίζουν: Νευρώνες, Νευρογλοιακά, Οστά, Χόνδρους & Συνδετικό ιστό, Οδοντοβλάστες, Οστά μέσου Αυτιού

2. Νευρική Ακρολοφία ΚΟΡΜΟΥ :

- Μεταναστεύουν & Σχηματίζουν:
 - (α) Πλαγιοκοιλιακά (πρόσθιου μισού των σκληροτομιών)
 - Γάγγλια Ραχιαίων Ριζών Αισθητικών Νευρώνων, Συμπαθητικά Γάγγλια, Μυελό Επινεφριδίων, Νωτιαία Γάγγλια
 - (β) Πλαγιοραχιαία (ανάμεσα από επιδερμίδα και σωμίτες) → Μελανοκύτταρα

Νευρική ακρολοφία: Χάρτης Πεπρωμένου



3. Καρδιακή Νευρική Ακρολοφία :

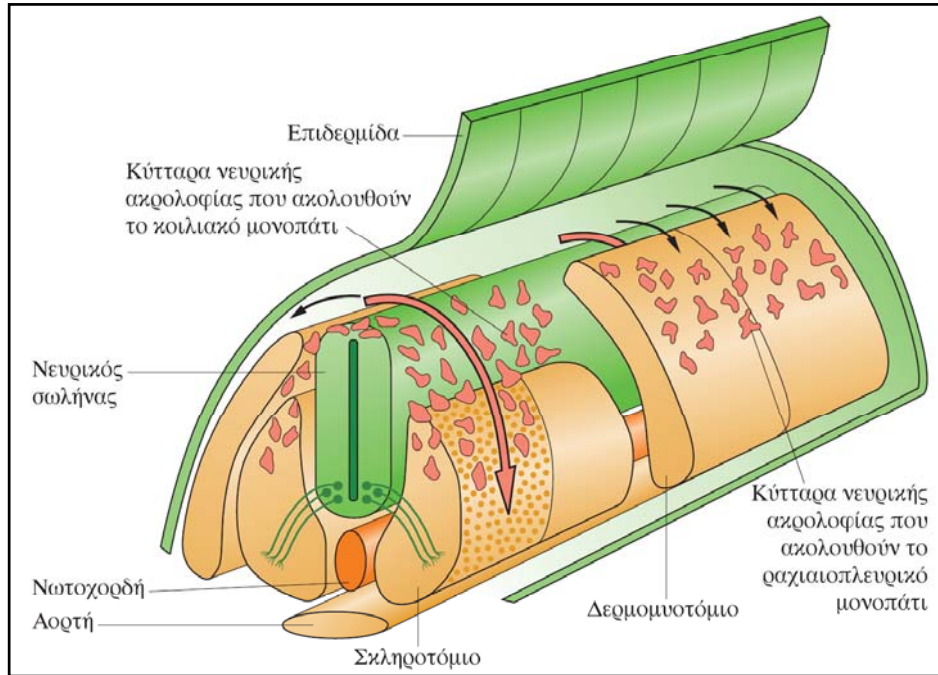
- Σχηματίζουν: Οδός εκροής της καρδιάς, Νευρώνες, Μελανοκύτταρα, Χόνδρους & Συνδετικό ιστό, τοιχώματα μεγάλων αρτηριών

4. Αυχενική Νευρική Ακρολοφία

- Σχηματίζουν: Εντερικό νευρικό σύστημα, Χρωμοφόρα κύτταρα

5. Ιερή Νευρική Ακρολοφία

- Σχηματίζουν: Εντερικό νευρικό σύστημα



Το ραχιοπλευρικό (μαύρα βέλη) και το κοιλιακό (κόκκινα βέλη) μονοπάτι της μετανάστευσης της νευρικής ακρολοφίας του κορμού.

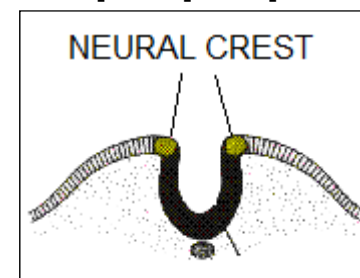
Δεν υπάρχει συγκεκριμένη καταβολή από την οποία αναπτύσσεται η νευρική ακρολοφία, αλλά αναπτύσσεται από την αλληλεπίδραση της επιδερμίδας και του νευροεπιθηλίου.

Απαιτείται BMP4, FGF, Wnt και ρετινοϊκό οξύ.

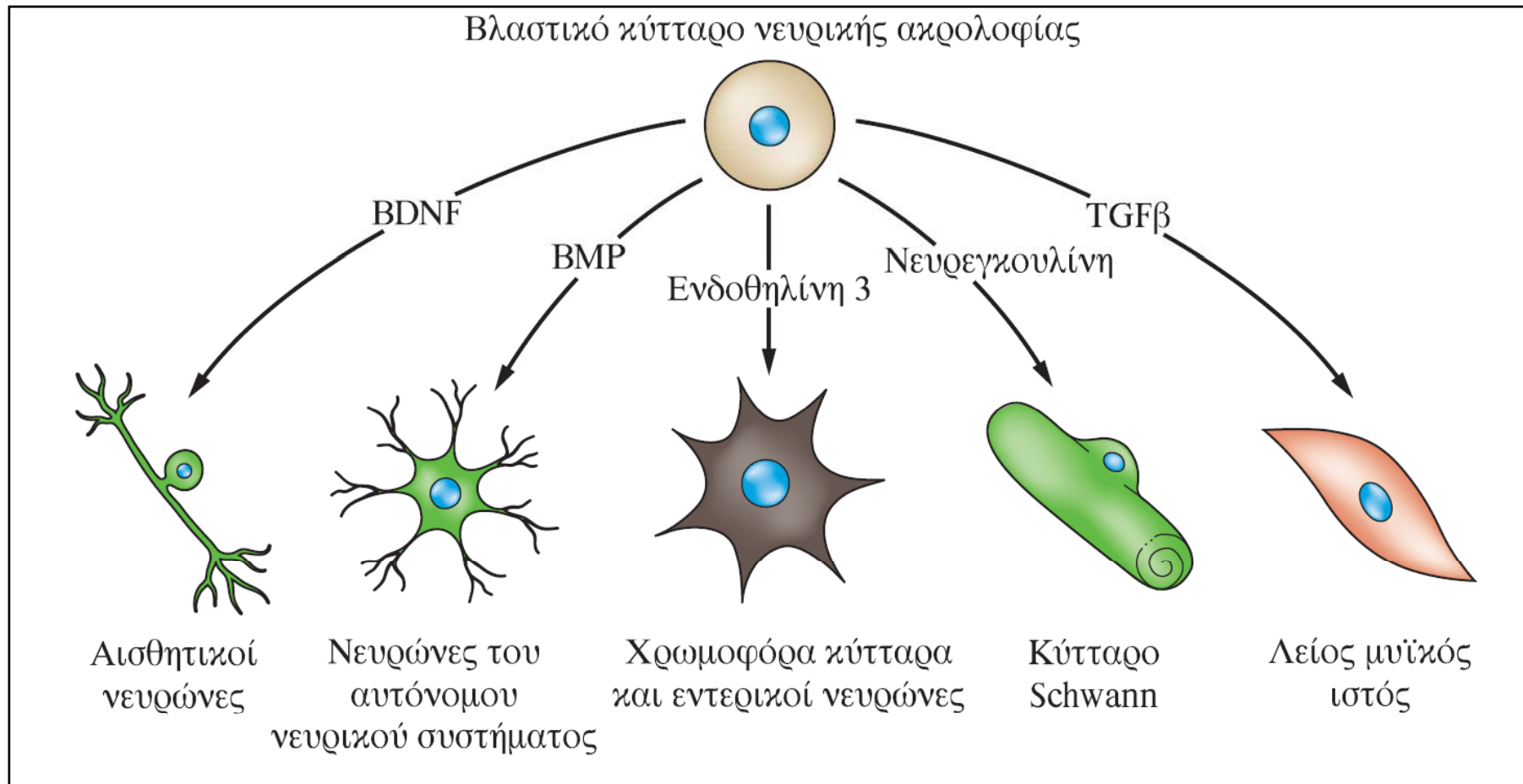
Επαγωγή



Νευρική Ακρολοφία



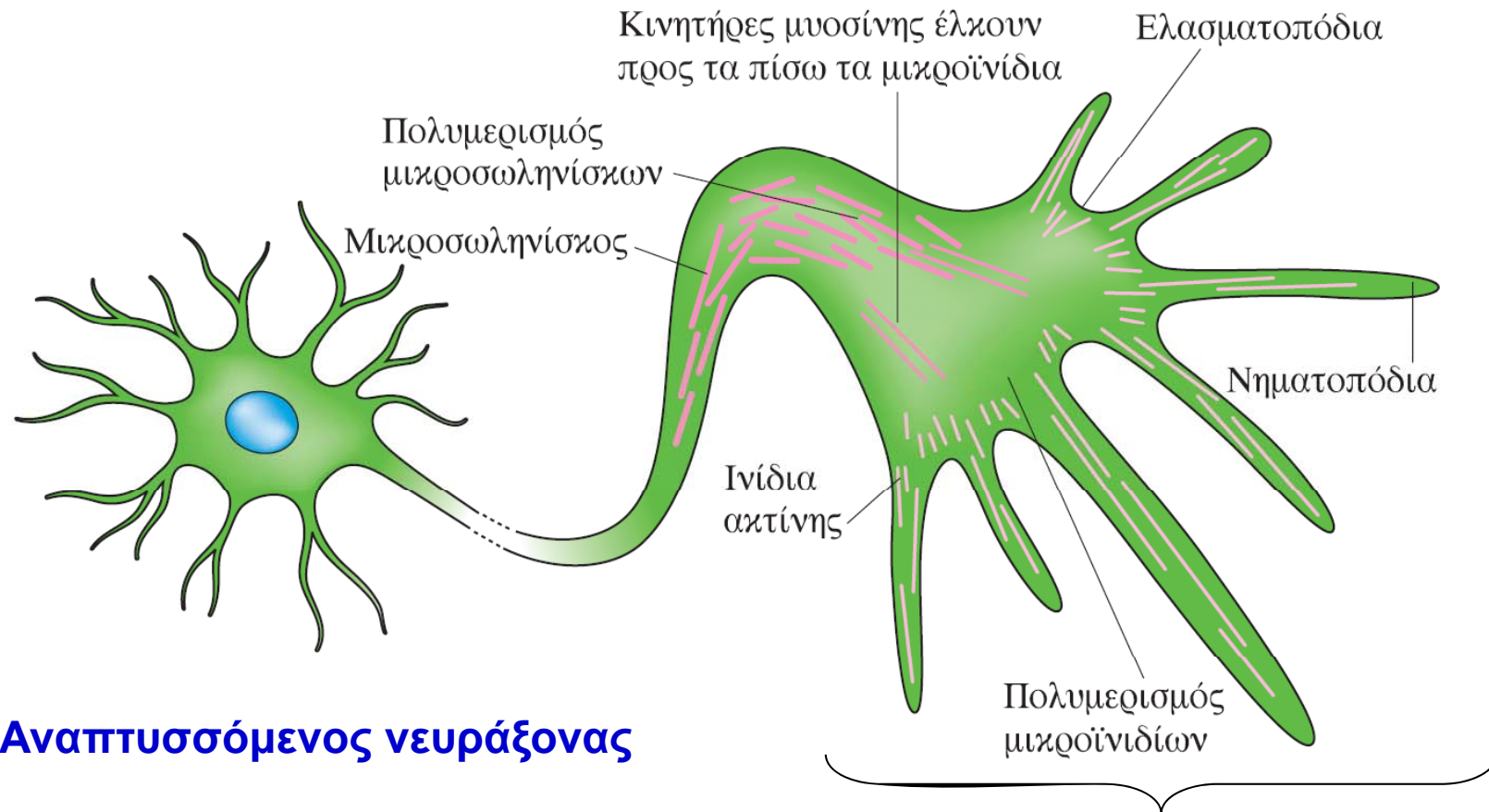
Η τελική διαφοροποίηση κάθε κυττάρου εξαρτάται περισσότερο από το πού μεταναστεύουν



Τα συνήθη μονοπάτια διαφοροποίησης των βλαστοκυττάρων της νευρικής ακρολοφίας του κορμού μετά από έκθεση σε διάφορους επαγωγικούς παράγοντες.

Ανάπτυξη των νευρικών δικτύων

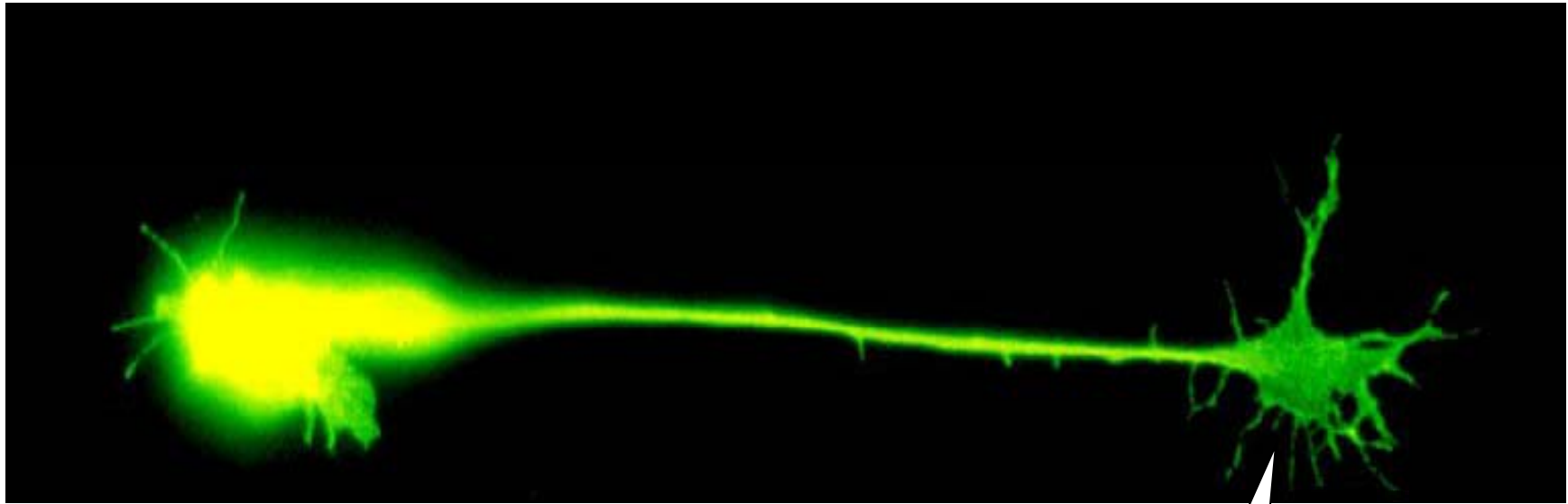
Πώς επιτυγχάνεται η καθοδήγηση των νευραξόνων στους στόχους τους;



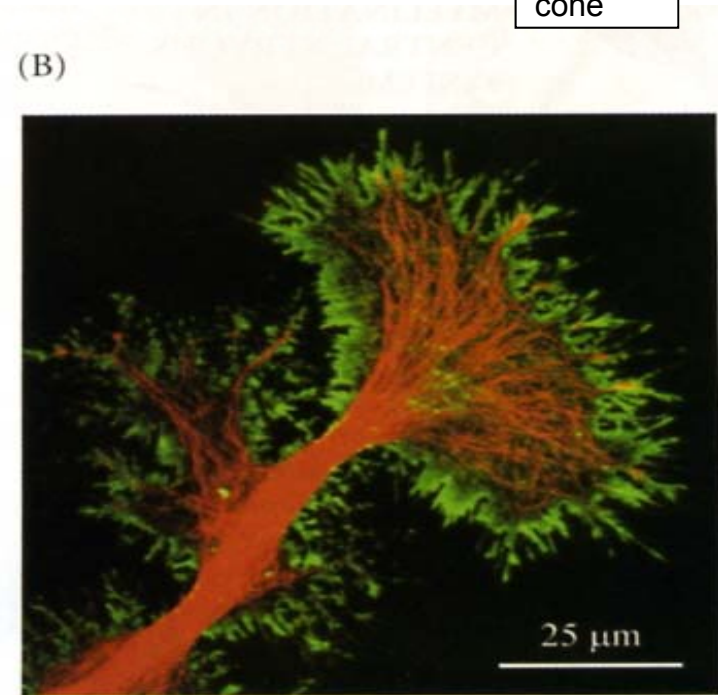
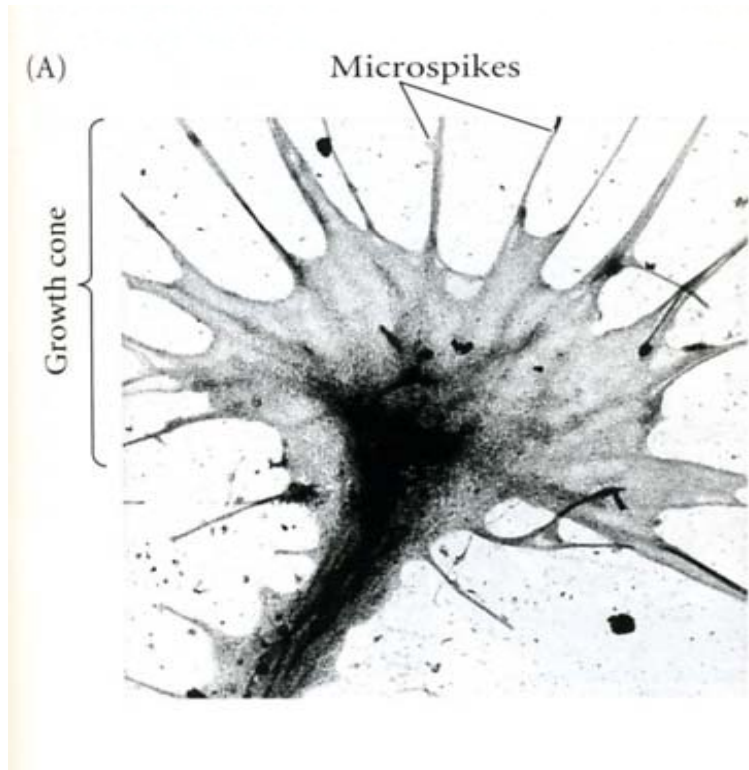
Αναπτυσσόμενος νευράξονας

Προαγωγή της επέκτασης νευραξόνων:
Νευροτροφίνες (NGF, BDNF, 3, 4/5)

Αυξητικός κώνος, μετακίνηση πάνω
στο υπόστρωμα



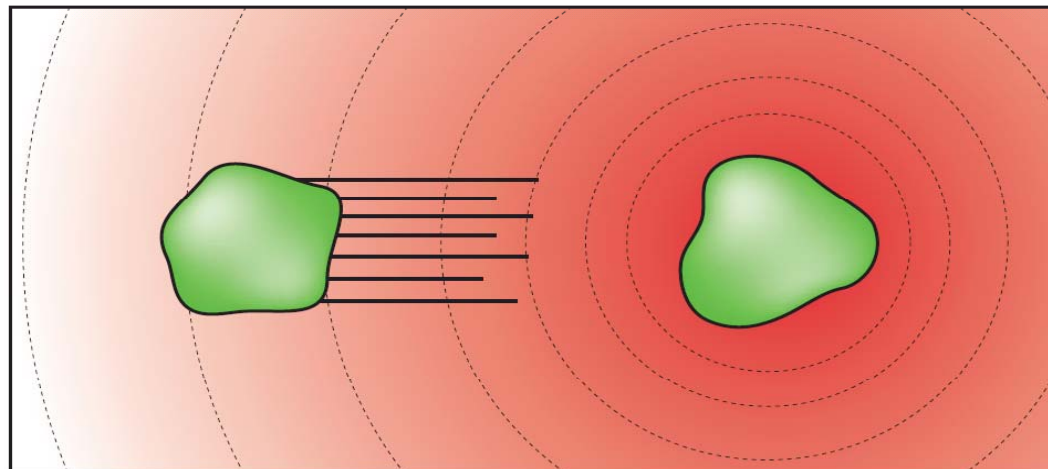
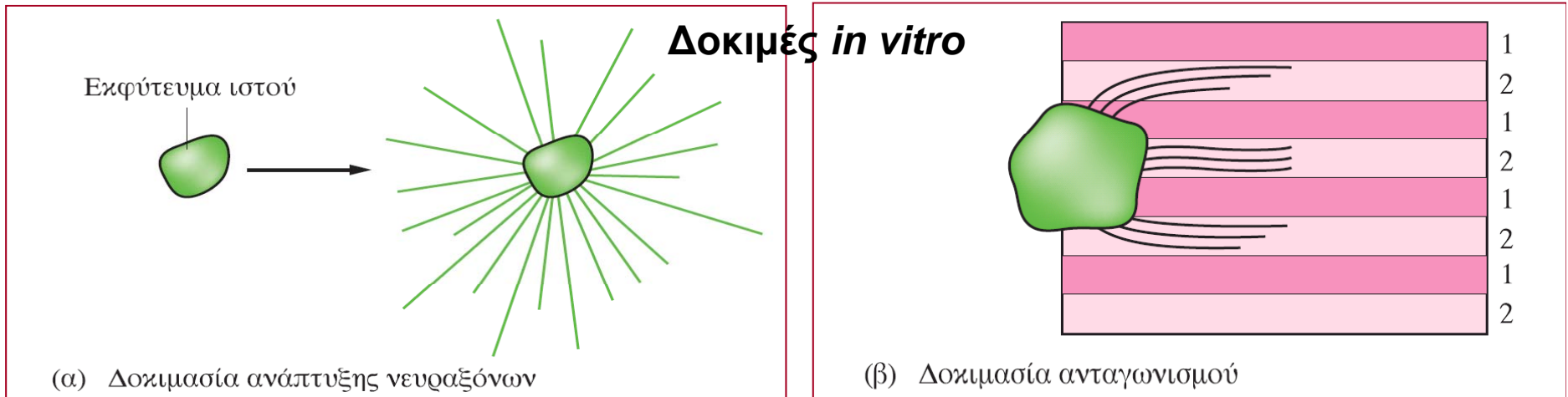
Growth cone



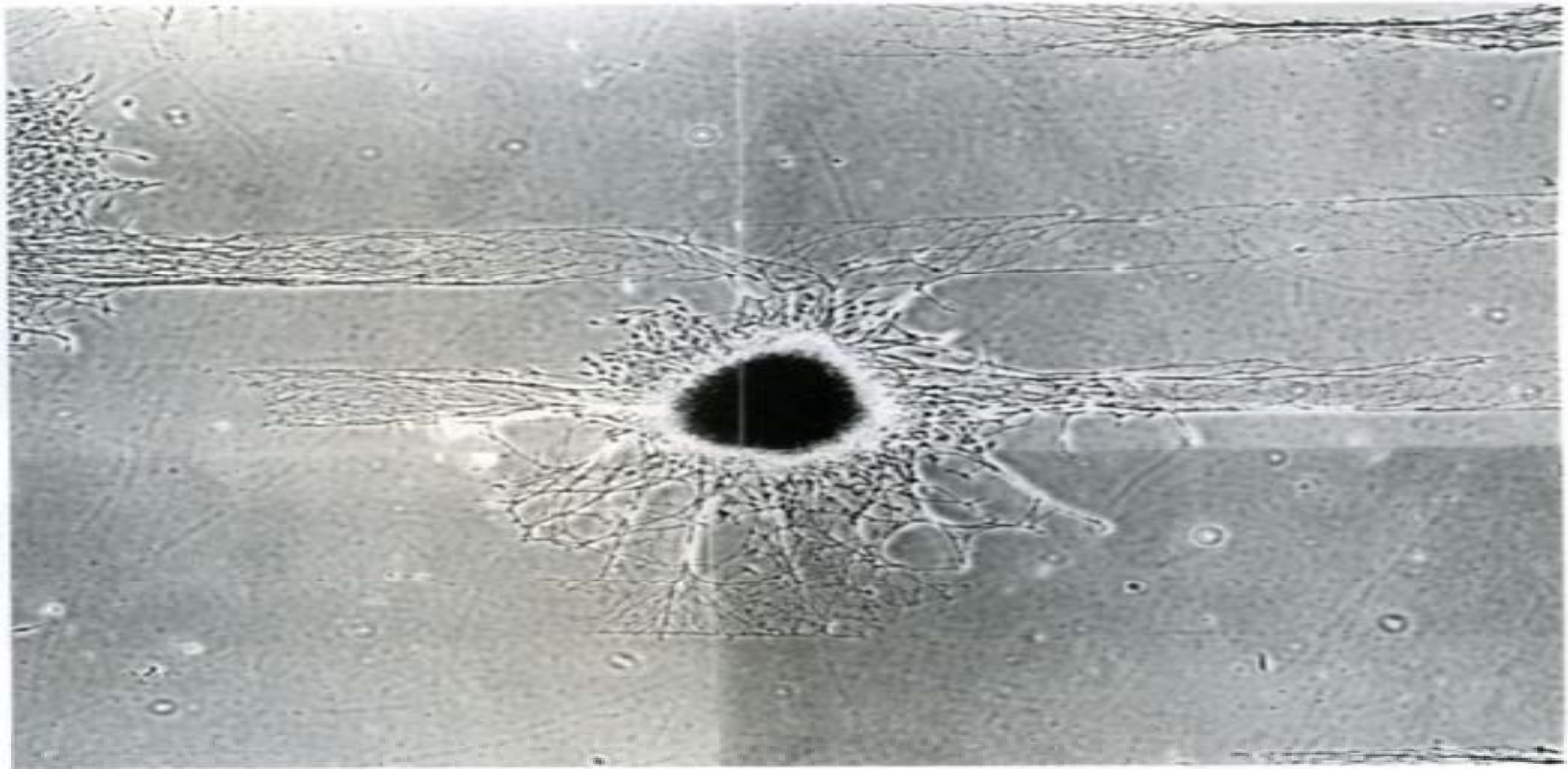
Καθοδηγητικά μόρια

Ευθύνονται για Συστατικά εξωκυττάριου στρώματος (λαμινίνη, φιμπρονεκτίνη),

- Έλξη εξ επαφής ➤ Μόρια συνάφειας (N-CAM, NgCAM, καδερίνη N)
- Άπωση εξ επαφής ➤ Εφρίνες, τεναςίνη (συστατικό εξωκυττάριας ουσίας)
- Έλξη εξ αποστάσεως ➤ νετρίνες
- Άπωση εξ αποστάσεως ➤ Σεμαφορίνες, πρωτείνες slit



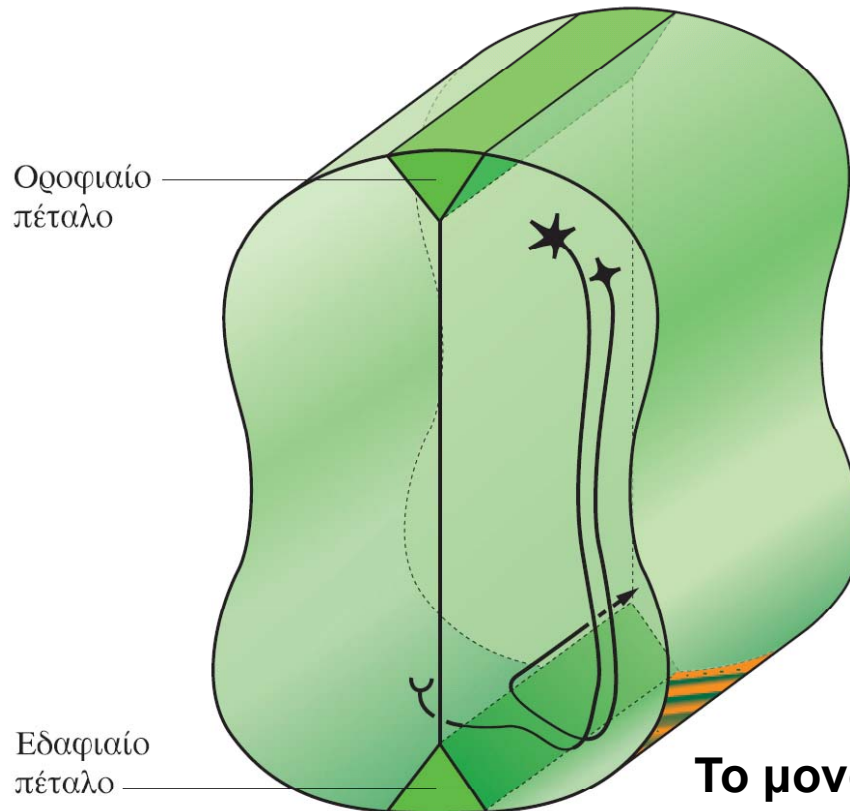
(γ) Δοκιμασία χημειοτροπισμού



Νευρωνικές Προεκβολές σε Ζώνες Λαμίνινης

Μονοπάτια αναπτυσσόμενων νευραξόνων

Τα μονοπάτια χωρίζονται σε μικρά επιμέρους τμήματα (~100μm)
Οι νευράξονες εκτείνονται κατά μήκος αυτών των τμημάτων και όταν φτάσουν σε ένα σημείο επιλογής (νευρώνας, διαφορετικό υπόστρωμα), σταματούν & οι αυξητικοί τους κώνοι εκτείνουν αποφύσεις προς όλες τις κατευθύνσεις ώστε να εντοπίσουν το ευνοικότερο μονοπάτι για το επόμενο βήμα επέκτασης

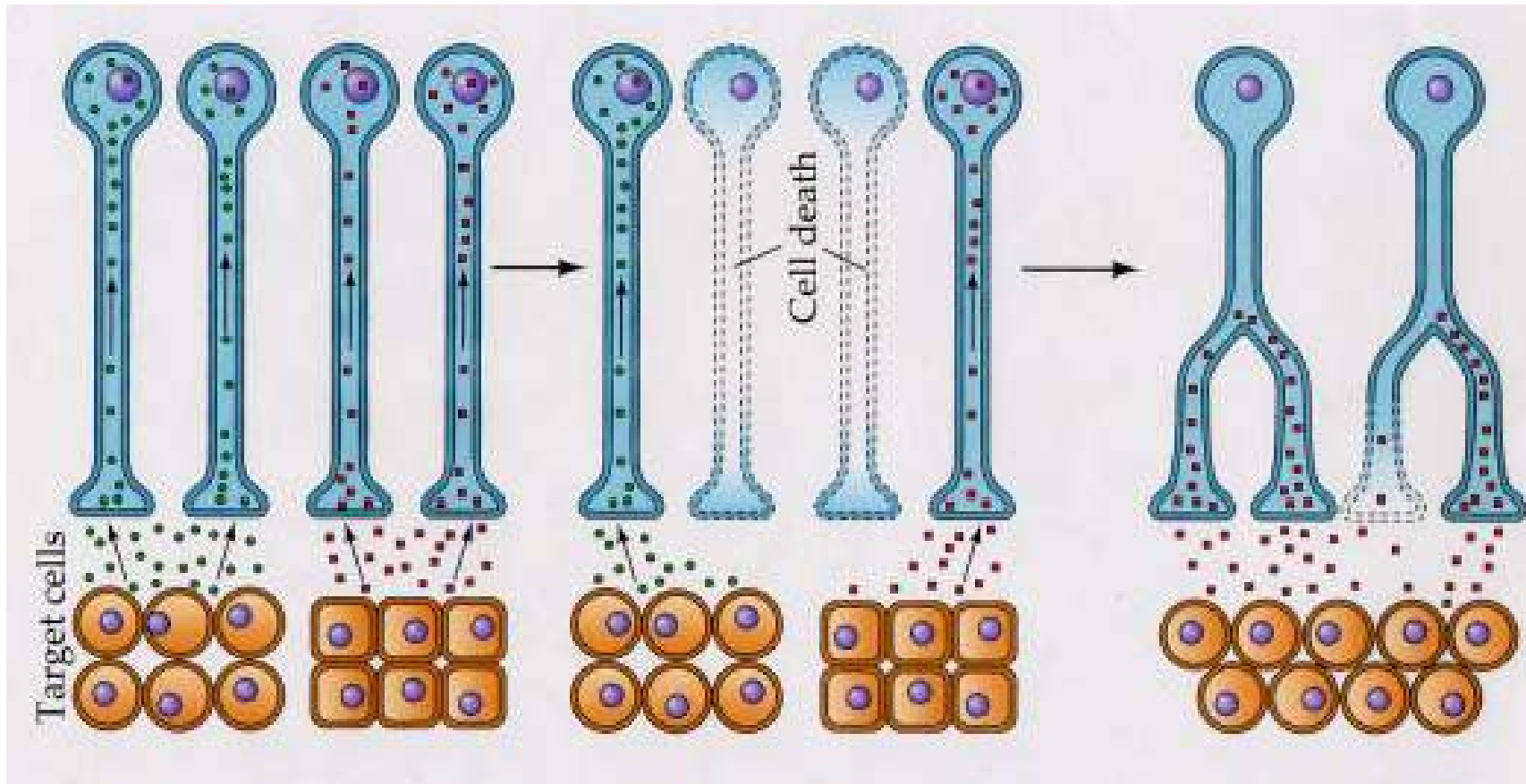


Το μονοπάτι που ακολουθούν οι νευράξονες των συνδεσμικών νευρώνων

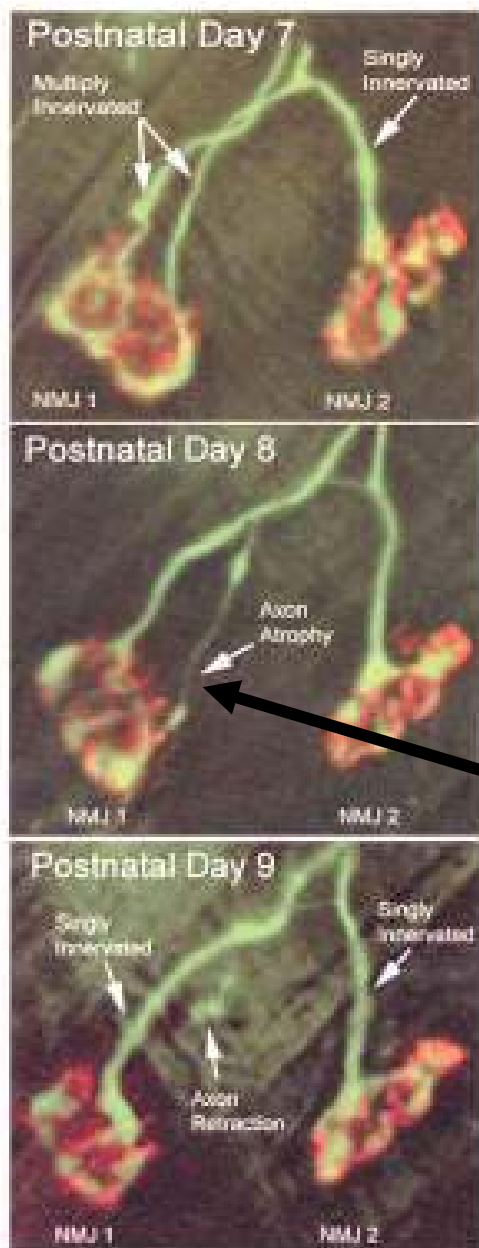
Τελική επιλογή στόχων

- Στηρίζεται στην έκκριση νευροτροφινών από τους στόχους (NGF, FGF, HGF, GDNF)
- Αλληλεπιδρούν με υποδοχείς στην μεμβράνη νευρώνων
- Από την αλληλεπίδραση αυτή εξαρτάται η επιβίωση των νευρώνων

Σχηματισμός συνάψεων & αναδιοργάνωση συνδέσεων



Αναδιάταξη συνάψεων και τελική βελτιστοποίηση



- 40-75% των νευρώνων που δημιουργούνται κατά την εμβρυική ανάπτυξη δεν επιβιώνουν

- Δεν καταφέρνουν να κάνουν βέλτιστες συνάψεις

Ατροφία άξονα