

Το νευρικό σύστημα προέρχεται καθ' ολοκληρία από το εξώδερμα

Επαγωγικά σήματα ρυθμίζουν τη διαφοροποίηση των νευρικών κυττάρων

Η νευρική πλάκα επάγεται από σήματα προερχόμενα από το παρακείμενο μεσόδερμα

Η νευρωνική επαγωγή περιλαμβάνει την αναστολή των σημάτων των μορφογενετικών πρωτεϊνών των οστών

Η νευρική πλάκα διαμορφώνεται κατά μήκος του ραχιαίου-κοιλιακού άξονα από σήματα που προέρχονται από παρακείμενα μη νευρικά κύτταρα

Ο κοιλιακός νευρικός σωλήνας διαμορφώνεται από την πρωτεΐνη sonic hedgehog που εκκρίνεται από τη νωτιαία χορδή και το εδωφιαίο πέταλο

Ο ραχιαίος νευρικός σωλήνας διαμορφώνεται από τις μορφογενετικές πρωτεΐνες των οστών που εκκρίνονται από το επιδερμικό εξώδερμα του οροφιαίου πετάλου

Η επαγωγική σηματοδότηση στα δύο ημίσεια του νευρικού σωλήνα διέπεται από μια κοινή αρχή

Το ραχιαίο-κοιλιακό πρότυπο διατηρείται καθ' όλο το μήκος του κεφαλουραίου άξονα του νευρικού σωλήνα

Ο κεφαλουραίος άξονας του νευρικού σωλήνα διαμορφώνεται σε αρκετά επίπεδα

Ο οπίσθιος εγκέφαλος οργανώνεται σε τμηματικές μονάδες από το γονίδιο *Hox*

Ο μεσεγκέφαλος οργανώνεται βάσει των σημάτων που εκπορεύονται από ένα νευρωνικό οργανωτικό κέντρο

Ο εξελισσόμενος πρόσθιος εγκέφαλος υποδιαιρείται κατά μήκος του κεφαλουραίου άξονα

Η κατά τόπους διαφοροποίηση του εγκεφαλικού φλοιού εξαρτάται από προσαγωγά ερεθίσματα, καθώς και από ενδογενή προγράμματα διαφοροποίησης των κυττάρων

Ανασκόπηση

ΟΙ ΔΙΑΦΟΡΕΤΙΚΕΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ του νευρικού συστήματος των σπονδυλωτών, από την αντίληψη των αισθήσεων και τον συντονισμό των κινήσεων έως την κινητοποίηση και τη μνήμη, εξαρτώνται από τις ακριβείς συνδέσεις μεταξύ ξεχωριστών τύπων νευρικών κυττάρων. Οι συνδέσεις αυτές ακολουθούν διάφορα στάδια. Πρώτον, ένας ομοιογενής πληθυσμός νευρωνικών προγονικών κυττάρων, των κυττάρων της νευρικής πλάκας, διαχωρίζεται από μια μεγάλη επιφάνεια κυττάρων του εξωδέρματος, τα οποία δεν έχουν διαπιστευ-

θεί ακόμη σε κάποια, συγκεκριμένη οδό διαφοροποίησης. Μόλις διαχωριστούν, τα κύτταρα της νευρικής πλάκας αρχίζουν ταχέως να αποκτούν διαφοροποιημένες ιδιότητες, δίνοντας γένεση και σε ανώριμους νευρώνες και σε κύτταρα της γλοίας. Οι ανώριμοι νευρώνες μεταναστεύουν από ζώνες έντονου κυτταρικού πολλαπλασιασμού στις τελικές τους θέσεις και εκβάλλουν άξονες προς τα κύτταρα-στόχους τους. Ο σχηματισμός των συνδέσεων μεταξύ του αναπτυσσόμενου νευράξονα και του στόχου του, δίνει το έναυσμα για την διεργασία του

σχηματισμού επιλεκτικών συνάψεων, κατά τη διάρκεια της οποίας κάποιες συνάψεις ενισχύονται ενώ κάποιες άλλες εξαλείφονται. Τελικώς, ηλεκτρικά και χημικά σήματα, τα οποία διέρχονται από τη σύναψη είναι δυνατόν να ρυθμίσουν τον τύπο της σύνδεσης, καθώς και το φαινότυπο των νευρώνων.

Το αναπτυξιακό αυτό πρόγραμμα οδηγεί σε μεγάλη ποικιλία τύπων κυττάρων του νευρικού ιστού - νευρώνες και κύτταρα γλοίας. Σήμερα πιστεύεται ότι υπάρχουν εκατοντάδες διαφορετικοί τύποι νευρικών κυττάρων, πολύ περισσότεροι απ' ό,τι σε οποιοδήποτε άλλο όργανο του σώματος. Οι αρχές όμως που διέπουν τη διαφοροποίηση των νευρικών κυττάρων είναι παρόμοιες με αυτές που διέπουν και άλλες διεργασίες ανάπτυξης και διαφοροποίησης. Έτσι, η ανάπτυξη του νευρικού συστήματος δεν είναι τίποτα άλλο παρά μια περισσότερο σύνθετη και περίπλοκη έκδοση ενός και του αυτού, του πιο βασικού και κρίσιμου ερωτήματος της αναπτυξιακής βιολογίας: Πως είναι δυνατόν ένα και μόνο κύτταρο, το γονιμοποιημένο ωάριο, να δώσει γένεση στους ποικίλους τύπους των διαφοροποιημένων κυττάρων που απαρτίζουν τον ώριμο οργανισμό;

Πολλοί από τους μηχανισμούς που διέπουν την ανάπτυξη και διαφοροποίηση του νευρικού συστήματος παρέμειναν σταθεροί στην πορεία εξέλιξης των ειδών σε διαφορετικούς οργανισμούς. Πράγματι, πολλά από αυτά που γνωρίζουμε σήμερα για τη μοριακή βάση της ανάπτυξης του νευρικού συστήματος των σπονδυλωτών προέρχονται από τη μελέτη οργανισμών όπως η μύγα *Drosophila melanogaster* και ο νηματώδης σκώληκας *Caenorhabditis elegans*, οργανισμοί προσφερόμενοι προς γενετική ανάλυση. Εδώ, βεβαίως, θα σκιαγραφήσουμε τις αρχές ανάπτυξης του νευρικού συστήματος κυρίως όσον αφορά στην ανάπτυξη του νευρικού συστήματος των σπονδυλωτών. Στο κεφάλαιο αυτό θα συζητηθούν πρώτον τα γεγονότα που σηματοδοτούν την πρώιμη οργάνωση του διαφορετικού τύπου κυττάρων στο αναπτυσσόμενο νευρικό σύστημα.

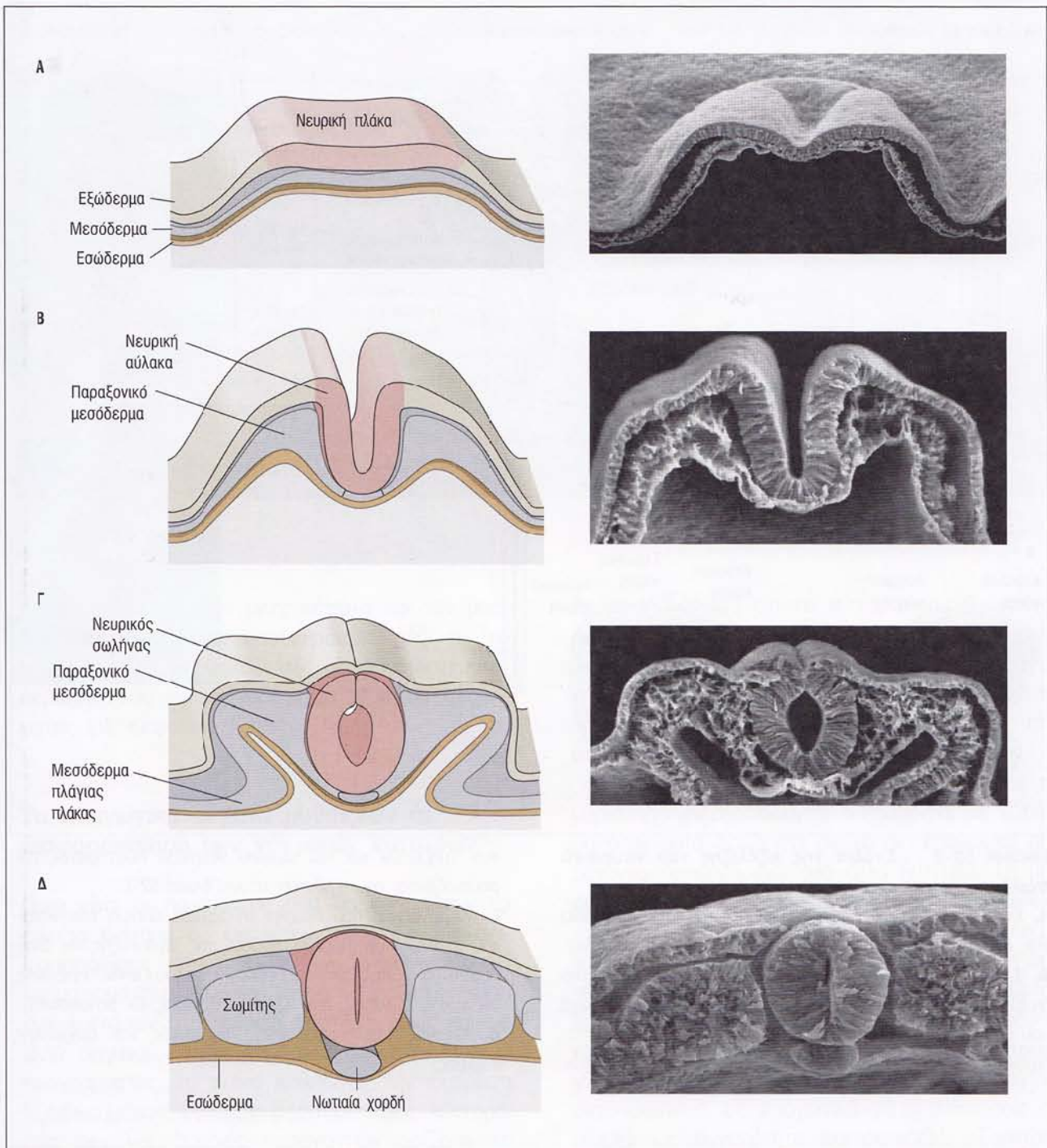
Το νευρικό σύστημα προέρχεται καθ' ολοκληρία από το εξώδερμα

Το νευρικό σύστημα αρχίζει να αναπτύσσεται σε

ένα σχετικώς όψιμο στάδιο της εμβρυογένεσης. Πριν από το σχηματισμό του έχουν ήδη δημιουργηθεί τρεις βασικές κυτταρικές στιβάδες. Το *εξώδερμα*, το πλέον εσωτερικό στρώμα, το οποίο δίδει γένεση στο έντερο, τους πνεύμονες και το ήπαρ· το *μεσώδερμα*, η μεσαία στιβάδα, η οποία δίδει γένεση στο συνδετικό ιστό, τους μυς και το αγγειακό σύστημα· και το *εξώδερμα*, την πλέον εξωτερική στιβάδα από την οποία προέρχονται το κεντρικό και το περιφερικό νευρικό σύστημα. Τα νευρικά κύτταρα, καθώς και τα κύτταρα της γλοίας, προέρχονται από ένα στρώμα εξωδερμικών κυττάρων που εντοπίζονται κατά μήκος της ραχιαίας μέσης γραμμής του εμβρύου στο στάδιο του γαστριδίου. Καθώς αυτό το στρώμα αποκτά νευρωνικές ιδιότητες, αρχίζει να σχηματίζεται η νευρική πλάκα, επιθήλιο εν είδει στήλης (Εικόνα 52-1). Τα κύτταρα του εξωδέρματος που δεν διαφοροποιούνται σε κύτταρα της νευρικής πλάκας, θα δώσουν γένεση στην επιδερμίδα του δέρματος.

Σύντομα μετά τον σχηματισμό της νευρικής πλάκας, ξεκινάει η αναδίπλωση της προς σχηματισμό σωληνοειδούς δομής, η οποία λέγεται *νευρικός σωλήνας*, μέσω μιας διαδικασίας που ονομάζεται νευριδίωση (βλ. Εικόνα 52-1). Το ουραίο τμήμα του νευρικού σωλήνα θα δημιουργήσει το νωτιαίο μυελό, ενώ το κεφαλικό τμήμα τον εγκέφαλο. Κατά τη διάρκεια των πρώιμων αυτών σταδίων της ανάπτυξης του νευρικού συστήματος, τα κύτταρα διαιρούνται ταχύτατα. 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) (Εικόνα 52-2).

Σε αυτό το πρώιμο στάδιο ανάπτυξης (στάδιο των 3 κυστιδίων) ο εγκέφαλος κάμπτεται σε δύο σημεία: στο σημείο ένωσης του οπίσθιου εγκέφαλου με το νωτιαίο μυελό και στο σημείο ένωσης του μεσεγκέφαλου με τον οπίσθιο εγκέφα-



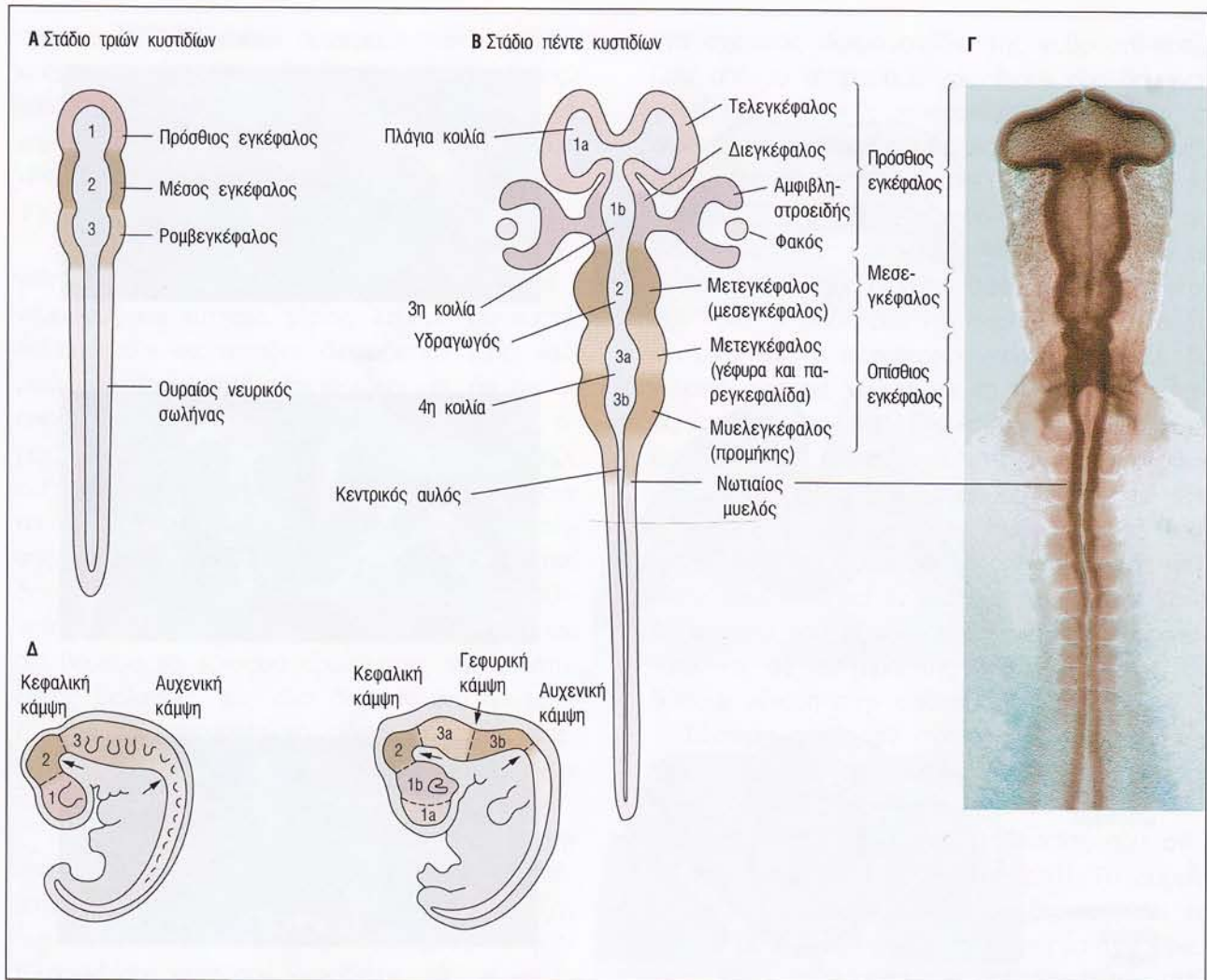
ΕΙΚΟΝΑ 52-1 Η νευρική πλάκα αναδιπλώνεται κατά στάδια για να σχηματίσει το νευρικό σωλήνα. (Εικόνες από σαρωτικό ηλεκτρονικό μικροσκόπιο από έμβρυο όρνιθας, G. Schoenwolf).

Α. Θέση της νευρικής πλάκας σε σχέση με το εξώδερμα που δεν πρόκειται να εξελιχθεί σε νευρικό ιστό, το μεσόδερμα και το εσώδερμα.

Β. Αναδίπλωση της νευρικής πλάκας για σχηματισμό της νευρικής αύλακας.

Γ. Ραχιαία σύγκλιση των νευρικών πτυχών προς σχηματισμό του νευρικού σωλήνα.

Δ. Ωρίμανση του νευρικού σωλήνα και η θέση του σε σχέση με το αξονικό μεσόδερμα, τη νωτιαία χορδή και τους σωμίτες (προερχόμενοι από το παραξονικό μεσόδερμα).



ΕΙΚΟΝΑ 52-2 Στάδια της εξέλιξης του νευρικού σωλήνα.

A. Στάδιο των τριών κυστιδίων. Κατά τα πρώιμα στάδια της ανάπτυξης υπάρχουν μόνο τρία εγκεφαλικά κυστίδια.

B. Στάδιο των πέντε κυστιδίων. Σε μετέπειτα στάδια σχηματίζονται δύο επιπλέον κυστίδια, ένα στην περιοχή του πρόσθιου εγκεφάλου (1a και 1b) και το άλλο στον οπίσθιο εγκέφαλο (3a και 3b). Οι σχέσεις μεταξύ αυτών

των τμημάτων και του ώριμου νευρικού συστήματος παρουσιάζονται σε περίληψη στον Πίνακα 52-1.

Γ. Μικρογραφία που δείχνει τη ραχιαία άποψη του νευρικού σωλήνα σε πρώιμο στάδιο της ανάπτυξης. Η διεύρυνση του μελλοντικού τελεγκεφάλου είναι εμφανής. (Νευρικός σωλήνας από έμβρυο όρνιθας, G. Schoenwolf).

Δ. Θέσεις της κεφαλικής, γεφυρικής και αυχενικής κάμψης.

λο και ονομάζονται *αυχενική* και *κεφαλική κάμψη* αντιστοίχως. Σε μεταγενέστερο στάδιο σχηματίζεται μια ακόμη κάμψη, η *γεφυρική*. Η αυχενική και η γεφυρική κάμψη στη συνέχεια ευθειάζονται, ενώ η κεφαλική παραμένει καθ' όλη τη διάρκεια της ανάπτυξης. Στην παραμονή αυτής της κάμψεως οφείλεται η διαφορά του επιμή-

κους άξονα του πρόσθιου εγκεφάλου απ' αυτού του εγκεφαλικού στελέχους και του νωτιαίου μυελού. Αργότερα στην ανάπτυξη, δύο από τα τρία πρωτογενή εμβρυονικά κυστίδια υποδιαιρούνται (Πίνακα 52-1). Το κυστίδιο του πρόσθιου εγκεφάλου διαιρείται στον τελεγκέφαλο και το διεγκέφαλο, ενώ το κυστίδιο του οπίσθιου εγκε-

ΠΙΝΑΚΑΣ 52-1 Κύριες υποδιαιρέσεις του εμβρυϊκού κεντρικού νευρικού συστήματος και οι αντίστοιχες ώριμες ενήλικες δομές

Στάδιο τριών κυστιδίων	Στάδιο πέντε κυστιδίων	Κύρια ώριμα παράγωγα	Σχετική κοιλότητα
1. Πρόσθιος εγκέφαλος	1a. Τελεγκέφαλος	1. Εγκεφαλικός φλοιός, βασικά γάγγλια, ιππόκαμπος, αμυγδαλή, οσφρητικός βολβός	Πλάγιες κοιλίες
	1b. Διεγκέφαλος	2. Θάλαμος, υποθάλαμος, υποθαλάμια χώρα, επιθάλαμος, αμφιβληστροειδής, οπτικά νεύρα και οπτικές οδοί	Τρίτη κοιλία
2. Μεσεγκέφαλος	2. Μεσεγκέφαλος	3. Μεσεγκέφαλος	Κεντρικός υδραγωγός
3. Οπίσθιος εγκέφαλος	3a. Μετεγκέφαλος	4. Γέφυρα και παρεγκεφαλίδα	Τέταρτη κοιλία
	3b. Μυελεγκέφαλος (προμήκης)	5. Προμήκης	Τέταρτη κοιλία
4. Ουραίο τμήμα του νευρικού σωλήνα	4. Ουραίο τμήμα του νευρικού σωλήνα	6. Νωτιαίος μυελός	Κεντρικός αυλός

φάλου διαιρείται στον μετεγκέφαλο και τον μυελεγκέφαλο. Αυτές οι υποδιαιρέσεις, μαζί με το νωτιαίο μυελό, αποτελούν τις έξι βασικές κύριες περιοχές του ώριμου κεντρικού νευρικού συστήματος (βλ. Κεφάλαιο 17).

Τα επαγωγικά σήματα ρυθμίζουν τη διαφοροποίηση των νευρικών κυττάρων

Ποιοι είναι οι παράγοντες που θα καθορίσουν το εάν τα κύτταρα θα εισέλθουν στην οδό της διαφοροποίησης που θα έχει ως αποτέλεσμα το σχηματισμό του νευρικού ιστού; Η διαφοροποίηση των κυττάρων στο νευρικό σύστημα, όπως και σε άλλα όργανα, είναι η συνέπεια ενός πολύπλοκου προγράμματος, το οποίο καθοδηγεί την έκφραση εξειδικευμένων γονιδίων μέσα σε κάθε κύτταρο. Δύο μεγάλες ομάδες παραγόντων ορίζουν το ποια γονίδια θα εκφραστούν μέσα σε ένα κύτταρο. Η πρώτη ομάδα, οι *επαγωγικοί παράγοντες*, είναι σηματοδοτικά μόρια που παρέχονται από άλλα κύτταρα. Οι παράγοντες αυτοί μπορούν να διαχέονται ελεύθερα οπότε ασκούν τη δράση τους σε μεγάλο εύρος ή μπορεί να δεσμευτούν στην επιφάνεια ενός κυττάρου και να έχουν τοπική

δράση. Λόγω του ότι τα κύτταρα που βρίσκονται σε διαφορετικές θέσεις μέσα στο έμβρυο εκτίθενται σε διαφορετικούς επαγωγικούς παράγοντες, η θέση που ένα κύτταρο καταλαμβάνει στα πρώιμα στάδια της ανάπτυξης είναι βασικής σημασίας για τον καθορισμό της τύχης του.

Η δεύτερη ομάδα των παραγόντων είναι τα μόρια που ενεργοποιούνται ή επάγονται σε κύτταρα όταν αυτά εκτίθενται σε κάποιο επαγωγικό παράγοντα προερχόμενο από άλλο κύτταρο. Τα μόρια αυτά είναι υποδοχείς επιφανείας που ελέγχουν τη δράση επαγωγικών παραγόντων. Η ενεργοποίηση αυτών των υποδοχέων ρυθμίζει στη συνέχεια την δραστηριότητα των παραγόντων μεταγραφής και την έκφραση γονιδίων τα οποία κωδικοποιούν πρωτεΐνες με εξειδικευμένες λειτουργίες του κυττάρου. Η ικανότητα του κυττάρου να ανταποκρίνεται σε επαγωγικά σήματα, η οποία ορίζεται ως *δυνατότητα* (competence), εξαρτάται από το ακριβές ρεπερτόριο των υποδοχέων, τα μόρια μεταγωγής σήματος και τους παράγοντες μεταγραφής που εκφράζονται από το κύτταρο.

Έτσι, η τύχη του κυττάρου καθορίζεται εν μέρει από τα σήματα στα οποία εκτίθεται-δηλαδή από το που βρίσκεται μέσα στο έμβρυο-και εν μέρει από το προφίλ των γονιδίων που εκφράζει,

ως συνέπεια της ιστορίας της ανάπτυξής του. Το κλειδί για την κατανόηση των μηχανισμών που δημιουργούν τους πολυάριθμους τύπους των κυττάρων που ανευρίσκονται στο νευρικό σύστημα, είναι η ταυτοποίηση των ενδοκυττάρων σημάτων (επαγωγείς) που πυροδοτούν το σχηματισμό της νευρικής πλάκας και του ενδοκυττάρου μηχανισμού που ρυθμίζει την ικανότητα απόκρισης στους επαγωγείς.

Η νευρική πλάκα επάγεται από σήματα προερχόμενα από το παρακείμενο μεσόδερμα

Το 1924, οι H. Spemann και H. Mangold έκαναν την εξαιρετικά σημαντική ανακάλυψη ότι η διαφοροποίηση της νευρικής πλάκας από το αδιαφοροποίητο εξώδερμα σε έμβρυα αμφιβίων εξαρτάται από σήματα που προέρχονται από μια εξειδικευμένη ομάδα κυττάρων που ονομάζεται *περιοχή οργανωτή*. Οι Spemann και Mangold κατ' αρχάς έδειξαν τη συνεισφορά του οργανωτή στο σχηματισμό του νευρικού συστήματος με την μετεμφύτευση μικρών τεμαχίων του ιστού του οργανωτή σε νέες θέσεις κατά το στάδιο του γαστριδίου. Η βασική ομάδα πειραμάτων έγινε με τμήμα του εμβρύου που ονομάζεται ραχιαίο χείλος του βλαστοπόρου, και το οποίο είναι προορισμένο να γίνει ραχιαίο μεσόδερμα. Έγινε εκτομή του ραχιαίου χείλους από το ένα έμβρυο και έγινε μετεμφύτευση εντός ή υπό του κοιλιακού εξωδέρματος ενός εμβρύου-ξενιστή, σε μια περιοχή δηλαδή η οποία υπό κανονικές συνθήκες δίδει γένεση σε ιστούς της κοιλιακής επιδερμίδας. Τα μετεμφυτευθέντα κύτταρα αποσπάστηκαν από ένα έγχρωμο έμβρυο και εμφυτεύθηκαν σε άγχρωμο εμβρυο-δέκτη, προκειμένου να διευκολυνθεί η διάκριση των κυττάρων του δότη και του ξενιστή.

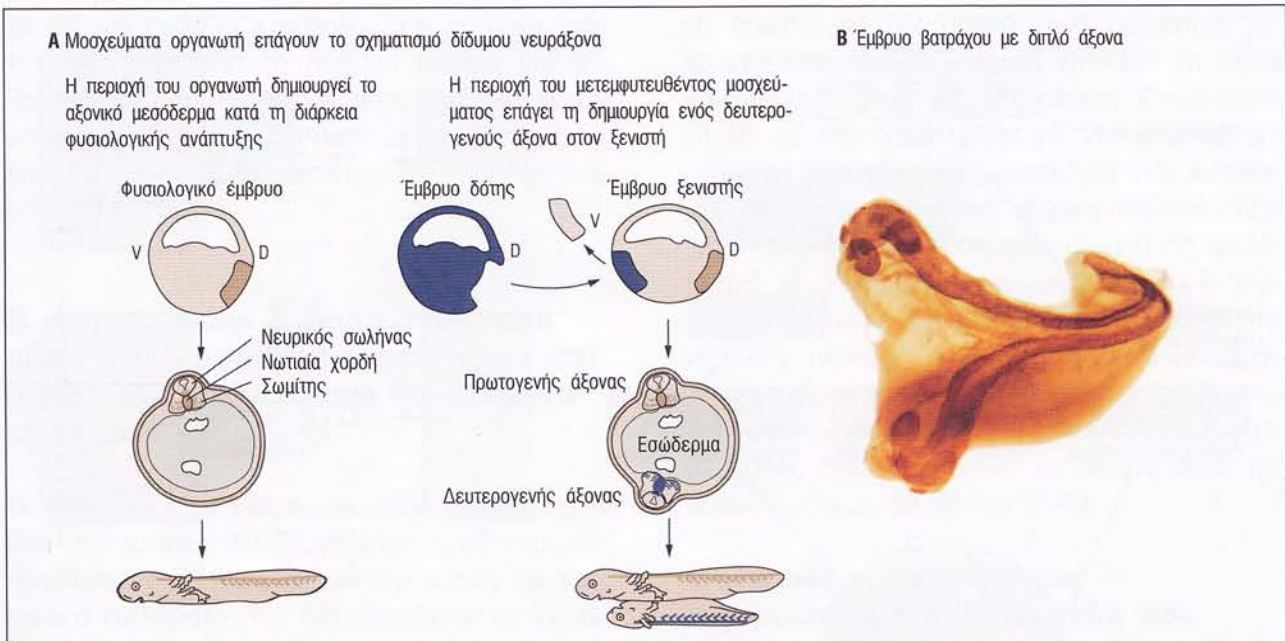
Οι Spemann και Mangold ανακάλυψαν ότι τα μετεμφυτευθέντα κύτταρα ακολουθούσαν το φυσιολογικό αναπτυξιακό τους πρόγραμμα, δημιουργώντας αξονικό μεσόδερμα, τη νωτιαία χερδή. Κατ' αυτόν τον τρόπο προκάλεσαν δραματική αλλαγή στην τύχη των κυττάρων του εξωδέρματος του ξενιστή. Τα κύτταρα του ξενιστή σχημάτισαν ένα δίδυμο (διπλό) σωματικό άξονα, που περιείχε ένα δεύτερο πλήρες νευρικό σύστημα

(Εικόνα 52-3). Μόνο τα κύτταρα της περιοχής του οργανωτή είχαν αυτό το αποτέλεσμα. Κύτταρα από άλλες περιοχές του πρώιμου γαστριδίου δεν μπορούσαν να επάγουν τη δημιουργία δεύτερου σωματικού άξονα. Οι παρατηρήσεις αυτές απέδειξαν τις πρώτες ενδείξεις ότι η δημιουργία του νευρικού συστήματος επάγεται από σήματα προερχόμενα από μη νευρικά κύτταρα.

Η νευρωνική επαγωγή περιλαμβάνει την αναστολή των σημάτων των μορφογενετικών πρωτεϊνών των οστών

Επί δεκάδες ετών, η ταυτότητα των ενδογενών επαγωγικών παραγόντων παρέμενε άγνωστη. Οι πιο πρόσφατες μελέτες σε έμβρυα του βατράχου *Xenopus laevis* όμως, έχουν προάγει σημαντικά τις γνώσεις μας για τον μηχανισμό της νευρωνικής επαγωγής. 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.

Οι διαμεσολαβητές αυτού του κατασταλτικού σήματος φαίνεται να είναι μέλη της υποομάδος των μορφογενετικών πρωτεϊνών των οστών (BMP), μιας κατηγορίας πρωτεϊνών συγγενών του μεταλλάσσοντος αυξητικού παράγοντα β (TGF-β). Ενδείξεις για το ρόλο αυτό της BMP προκύπτουν από πειράματα στα οποία μια μεταλλαγμένη μορφή του υποδοχέα της BMP, που αναστέλλει τη σηματοδότηση της BMP, εκφράζεται στα εξωδερμικά κύτταρα του *Xenopus*. Τα κύτταρα που εκφράζουν αυτόν τον μεταλλαγμένο υποδοχέα διαφοροποιούνται σε νευρικό ιστό, υποδηλώνοντας ότι η αναστολή της σηματοδότησης της



ΕΙΚΟΝΑ 52-3 Δημιουργία ενός δεύτερου νευρικού άξονα σε έμβρυο αμφιβίου.

A. Το πείραμα μεταμόσχευσης του οργανωτή των Spemann και Mangold. Το ραχιαίο χείλος του βλαστοπόρου από ένα πρώιμο γαστρίδιο μετεμφυτεύεται στην περιοχή ενός εμβρύου ξενιστή που είναι προορισμένη για να δώσει φυσιολογικώς την κοιλιακή επιδερμίδα. Ο μετεμφυτευθείς ιστός επάγει τη δημιουργία ενός δεύτερου εμβρυονικού άξονα που περιλαμβάνει ένα ολόκληρο νευρικό σύστημα. Και ο ιστός του δότη (**σκούρο μπλε**) και ο ιστός του δέκτη (**ανοιχτό μπλε**) φαίνονται στο νευρικό

σωλήνα που έχει επαχθεί, στη νωτιαία χορδή και στους σωμίτες. Καθώς το έμβρυο ωριμάζει, ο δεύτερος άξονας αναπτύσσεται πλήρως. **V** = κοιλιακός, **D** = ραχιαίος.

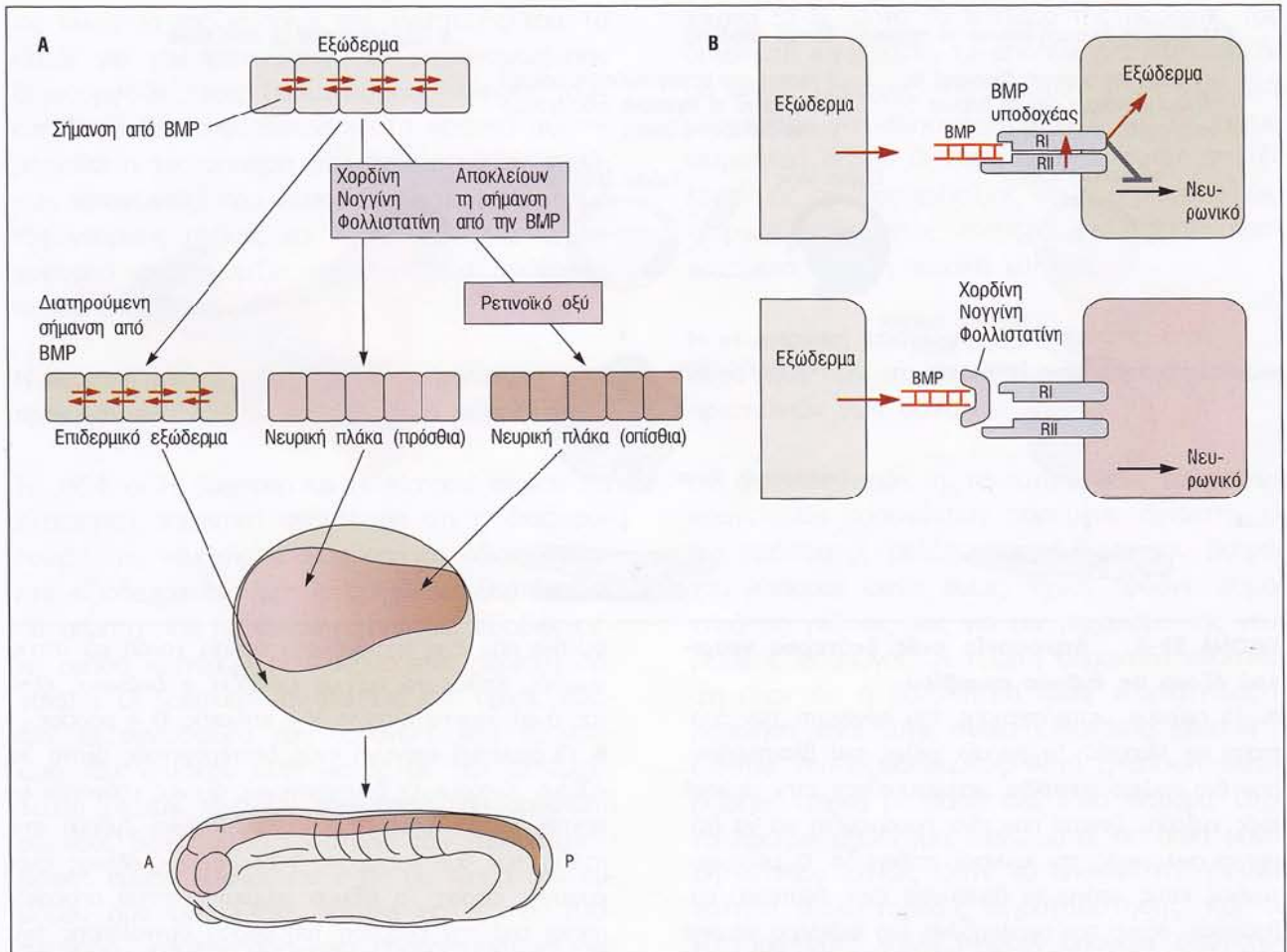
B. Πειραματική επαγωγή ενός δευτερογενούς άξονα σε έμβρυο *Xenopus*. Οι δευτερογενείς άξονες επάγονται ενώνοντας *noggin* ή *wnt* RNA σε φυσιολογικό έμβρυο στο στάδιο των δύο κυττάρων. Ο πρωτογενής άξονας είναι εμφανής επίσης. Το δίδυμο νευρικό σύστημα αποκαλύπτεται από την έκφραση του μορίου συγκόλλησης του νευρικού κυττάρου (NCAM) (**καφέ χρωστική**). (Μικρογραφία από P. Eimon, H. Yue, και R. Harland).

BMP αρκεί για να πυροδοτηθεί η νευρωνική διαφοροποίηση. Αντιθέτως, η σηματοδότηση που ξεκινά η BMP φαίνεται πως προάγει τη διαφοροποίηση του εξωδέρματος σε επιδερμίδα.

Οι παρατηρήσεις αυτές ήγειραν την θεωρία ότι το επαγωγικό σήμα από την περιοχή του οργανωτή μπορεί να επάγει τη δημιουργία νευρικού ιστού, αναστέλλοντας τη σηματοδότηση της BMP. Άμεση στήριξη αυτής της θεωρίας προήλθε από την ανακάλυψη ότι κύτταρα της περιοχής του οργανωτή εκφράζουν τρεις εκκρινόμενες πρωτεΐνες-φολλιστατίνη, νογγίνη και χορδίνη-κάθε μια από τις οποίες είναι σε θέση να επάγουν τη διαφοροποίηση του εξωδέρματος του *Xenopus* προς νευρικό ιστό (Εικόνα 52-4). Και οι τρεις

πρωτεΐνες φαίνεται πως δρουν προσδένοντας τις BMP και αναστέλλοντας τη δράση τους. Οι δεσμευτικές αυτές πρωτεΐνες είναι επομένως καλοί υποψήφιοι ως ενδογενείς νευρικοί επαγωγείς. Η διαφοροποίηση των κυττάρων της νευρικής πλάκας, που πυροδοτείται από την αναστολή της σηματοδότησης της BMP, φαίνεται πως επηρεάζεται από την έκφραση παραγόντων μεταγραφής της οικογένειας γονιδίων *Sox*.

Από τη στιγμή που τα κύτταρα της νευρικής πλάκας έχουν επαχθεί, ταχύτατα αποκτούν εξειδικευμένες ιδιότητες που εξαρτώνται από τη θέση την οποία κατέχουν αρχικώς στη νευρική πλάκα. Η τύχη των επαγόμενων νευρικών κυττάρων ελέγχεται από δύο ανεξάρτητα σηματοδοτικά



ΕΙΚΟΝΑ 52-4 Οδοί νευρωνικής επαγωγής σε έμβρυα *Xenopus*. (Από Tanabe και Jessell 1996, τροποποιημένη.)

A. Εξωδερμικά κύτταρα εμβρύου *Xenopus* στο στάδιο γαστρίδιου, που εκτέθηκαν στα σήματα ($\leftarrow\rightarrow$) της μορφογενετικής πρωτεΐνης των οστών (BMP4) διαφοροποιούνται σε εξωδερμικά επιδερμικά κύτταρα. Η αναστολή της σηματοδότησης της BMP4 με χορδίνη, νογγίνη ή φολλιστατίνη, επάγει το σχηματισμό του ιστού της πρόσθιας νευρικής πλάκας. Η έκθεση αυτού του ιστού στο ρετινοϊκό οξύ οδηγεί στη γένεση της οπίσθιας νευρικής πλάκας.

Κάτω μέρος: Η θέση της νευρικής πλάκας και του νευρι-

συστήματα. Το ένα διαμορφώνει τη νευρική πλάκα κατά μήκος του μεσο-πλάγιου άξονα· μετά την νευριδίωση ο άξονας αυτός γίνεται ο ραχιαιοκοιλιακός άξονας του νευρικού σωλήνα. Το δεύτερο σύστημα ελέγχει τη διαμόρφωση της νευ-

κού σωλήνα σε έμβρυο *Xenopus* και η κλίση των νευρωνικών καθοριστών ως προς τον πρόσθιο-οπίσθιο άξονα.

B. Ένας πιθανός μηχανισμός δράσης των πρόσθιων νευρωνικών επαγωγέων. Η τονική σηματοδότηση από τη BMP στα εξωδερμικά κύτταρα οδηγεί στη διαφοροποίηση της επιδερμίδας και αποκλείει τη νευρωνική διαφοροποίηση. Η έκκριση χορδίνης, νογγίνης και φολλιστατίνης από τα κύτταρα του οργανωτή αναστέλλει τη σηματοδότηση της BMP και επιτρέπει στα εξωδερμικά κύτταρα να ακολουθήσουν το "ενδογενές" (default) πρόγραμμα νευρωνικής διαφοροποίησης. **RI** και **RII** είναι οι δύο υπομονάδες των υποδοχέων της BMP.

ρικής πλάκας κατά μήκος του πρόσθιο-οπίσθιου άξονα. Σήματα κατά μήκος αυτού του άξονα χωρίζουν το νευρικό σωλήνα στις τέσσερις μεγάλες κεφαλοουραίες υποδιαίρεσεις του: το νωτιαίο μυελό, τον οπίσθιο εγκέφαλο, το μεσεγκέφα-

λο και τον πρόσθιο εγκέφαλο. Στην επόμενη ενότητα θα συζητηθεί το πώς τα σήματα καθορίζουν τη ραχιαίο-κοιλιακή διαμόρφωση του νευρικού σωλήνα, εστιάζοντας κατ' αρχάς στο ουραίο επίπεδο του νευρικού σωλήνα που δίδει γένεση στο νωτιαίο μυελό.

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 αισθητηριακές πληροφορίες και συντονίζουν την κίνηση. Τα νευρικά κυκλώματα που διεκπεραιώνουν αυτές τις λειτουργίες είναι ανατομικά διακριτά. Οι νευρώνες που ενέχονται στην επεξεργασία των αισθητηριακών πληροφοριών εντοπίζονται στο ραχιαίο ήμισυ του νωτιαίου μυελού, ενώ αυτοί που έχουν σχέση με τον έλεγχο της κίνησης εντοπίζονται στο κοιλιακό ήμισυ.

Οι διακριτοί αυτοί τύποι κυττάρων δημιουργούνται σε διαφορετικές θέσεις κατά μήκος του ραχιαίο-κοιλιακού άξονα του νευρικού σωλήνα, στα πρώιμα στάδια της εμβρυϊκής ανάπτυξης του νωτιαίου μυελού. Στο κοιλιακό ήμισυ του νωτιαίου σωλήνα, ένας πληθυσμός εξειδικευμένων γλοιακών κυττάρων, το *εδαφιαίο πέταλο*, σχηματίζεται στη μέση γραμμή (Εικόνα 52-5A). Οι κινητικοί νευρώνες δημιουργούνται πλαγίως του εδαφιαίου πετάλου, και διάφορες κατηγορίες διαμέσων νευρώνων σχηματίζονται ραχιαίως της θέσεως των κινητικών νευρώνων. Στο ραχιαίο ήμισυ του νευρικού σωλήνα, δύο τύποι κυττάρων σχηματίζονται αρχικώς: τα *κύτταρα της νευρικής ακρολοφίας*, τα οποία αποικίζουν το περιφερικό νευρικό σύστημα και εξειδικευμένα γλοιακά κύτταρα, τα οποία σχηματίζουν το *οροφιαίο πέταλο* στη μέση γραμμή. Σε οψιμότερα στάδια, τα κύτταρα πλαγίως του οροφιαίου πετάλου διαφοροποιούνται σε ξεχωριστές ομάδες ραχιαίων αισθητικών διαμέσων νευρώνων.

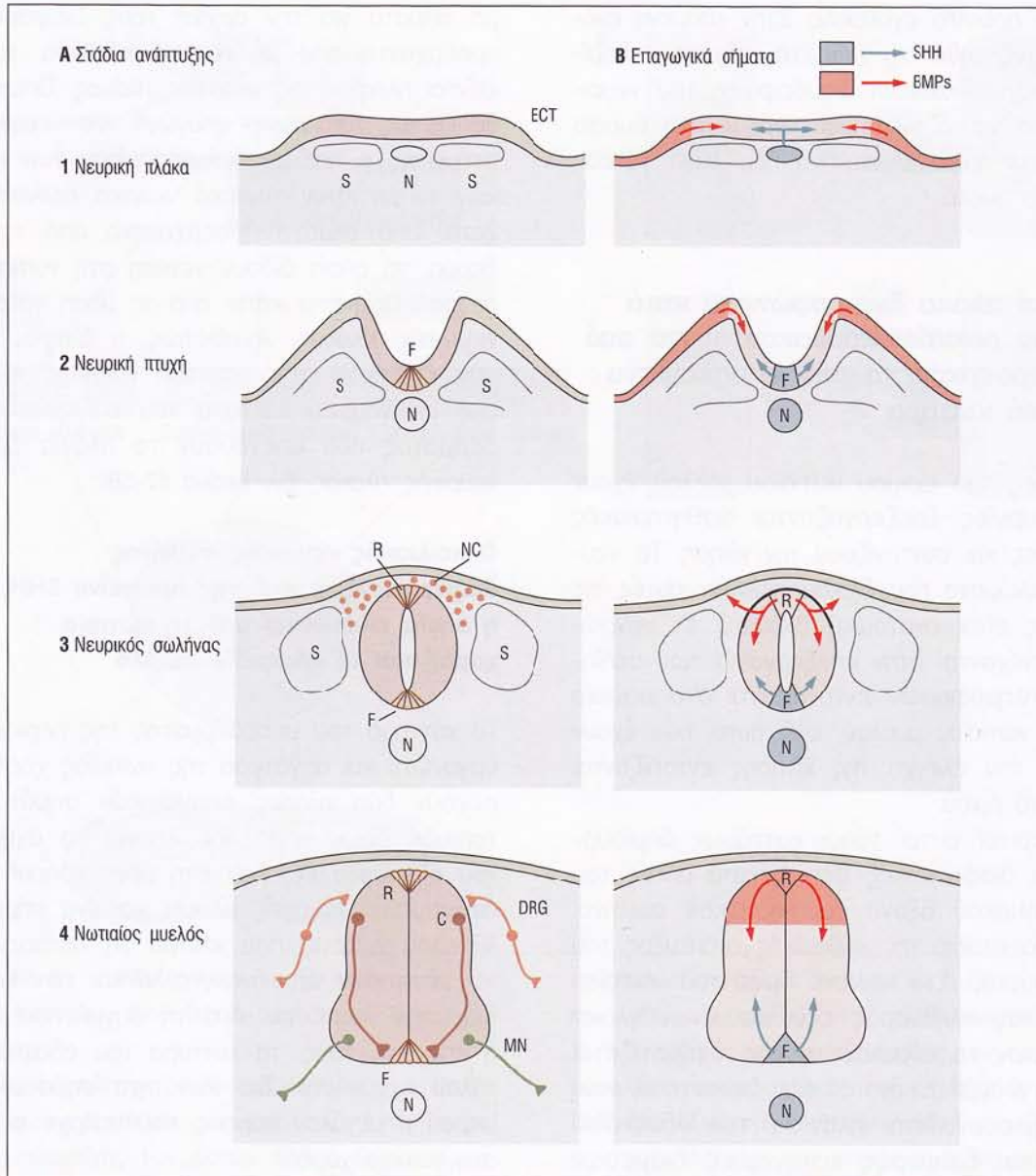
Πως καθορίζονται η ταυτότητα και οι ραχιαίο-κοιλιακές θέσεις αυτών των κυττάρων; Τα κρίσι-

μα σήματα για την αρχική τους διαφοροποίηση προέρχονται από μη νευρικά κύτταρα, τα οποία κείνται πλησίον της νευρικής πλάκας. Όπως συνέβη και με την αρχική επαγωγή του νευρικού συστήματος, η πρώιμη διαφοροποίηση των κυτταρικών τύπων στον κοιλιακό νευρικό σωλήνα ελέγχεται από σήματα προερχόμενα από το μεσοδέρμα, τα οποία δίδουν γένεση στη νωτιαία χορδή που βρίσκεται κάτω από τη μέση γραμμή της νευρικής πλάκας. Αντιθέτως, η διαφοροποίηση των κυττάρων του ραχιαίου ημίσεως ελέγχεται από μη νευρικά κύτταρα του επιθηλιακού εξωδέρματος που επενδύουν τα πλάγια όρια της νευρικής πλάκας (βλ. Εικόνα 52-5B).

Ο κοιλιακός νευρικός σωλήνας διαμορφώνεται από την πρωτεΐνη SHH, η οποία εκκρίνεται από τη νωτιαία χορδή και το εδαφιαίο πέταλο

Τα κύτταρα του μεσοδέρματος της περιοχής του οργανωτή και αργότερα της νωτιαίας χορδής παρέχουν δύο τύπους επαγωγικών σημάτων: ένα τοπικώς δρών σήμα που επάγει το σχηματισμό του εδαφιαίου πετάλου στη μέση γραμμή της υπερκείμενης νευρικής πλάκας και ένα σήμα μεγαλύτερου εύρους που επάγει τη διαφοροποίηση των κινητικών νευρώνων, αλλά και των κοιλιακών διαμέσων νευρώνων. Από τη στιγμή που θα γίνει η επαγωγή τους, τα κύτταρα του εδαφιαίου πετάλου έχουν την ίδια ικανότητα σηματοδότησης, μικρού ή μεγάλου εύρους, που υπήρχε εξ' αρχής στη νωτιαία χορδή.

Οι μικρές και μεγάλου εύρους σηματοδοτικές δράσεις της νωτιαίας χορδής διαμεσολαμβάνονται από την ίδια πρωτεΐνη: τη sonic hedgehog (SHH) (Εικόνα 52-6A). Η SHH είναι μέλος της οικογένειας των εκκρινόμενων πρωτεϊνών που έχουν σχέση με το *Hedgehog*, ένα γονίδιο που ελέγχει πολλά στάδια της εμβρυογένεσης της *Drosophila*. Οι επαγωγικές δυνατότητες της SHH είναι εντυπωσιακές. Αφ' εαυτής μπορεί να επάγει τη διαφοροποίηση των κυττάρων του εδαφιαίου πετάλου, των κινητικών νευρώνων και των κοιλιακών διαμέσων νευρώνων. Αναστολή της λειτουργίας της SHH καταστέλλει την ικανότητα της νωτιαίας



χορδής να επάγει τη δημιουργία όλων των κυτταρικών τύπων που φυσιολογικώς δημιουργούνται στον κοιλιακό νευρικό σωλήνα. Κατ' αυτό τον τρόπο, μια πρωτεΐνη είναι και αναγκαία αλλά και επαρκής για την επαγωγή των περισσότερων τύπων κυττάρων που δημιουργούνται στο κοιλιακό ήμισυ του νευρικού σωλήνα.

Με ποιο τρόπο η SHH ασκεί αυτή την τόσο ισχυρή επίδραση στην ανάπτυξη του κεντρικού νευρικού συστήματος; Κάποιες ενδείξεις όσον α-

φορά στη δράση της έχουν προκύψει από τη μελέτη του μηχανισμού με τον οποίο το σήμα της SHH παραλαμβάνεται από τα κύτταρα-στόχους. Η σηματοδοτική αυτή οδός πυροδοτείται από την αλληλεπίδραση της πρωτεΐνης SHH με ένα ετεροδιμερές σύμπλεγμα υποδοχέων. Η SHH δεσμεύεται σε μια υπομονάδα του υποδοχέως, μια διαμεμβρανική πρωτεΐνη η οποία ονομάζεται "patched" και η δέσμευση αυτή απελευθερώνει την πρωτεΐνη της 2ης υπομονάδας, μια διαμεμ-

ΕΙΚΟΝΑ 52-5 (Απέναντι σελίδα) Η σηματοδότηση από τη sonic hedgehog και τη BMP ελέγχουν το σχηματισμό του νευρικού σωλήνα κατά μήκος του ραχιαίο-κοιλιακού άξονα. (Από Tanabe και Jessell 1996, τροποποιημένη.)

A. Τέσσερα στάδια στην εμβρυονική ανάπτυξη του νωτιαίου μυελού: **(1)** Η νευρική πλάκα δημιουργείται ως ένα κυλινδρικό επιθήλιο κάτω από το οποίο κείται η νωτιαία χορδή (N) και το παραξονικό μεσόδερμα που προορίζεται να σχηματίσει τους σωμίτες (S). Ο νευρικός σωλήνας συνορεύει με το επιδερμικό εξώδερμα (ECT). **(2)** Κατά τη νευριδίωση, η νευρική πλάκα «βυθίζεται» κατά τη μέση γραμμή της και σχηματίζει τη νευρική πτυχή και τα κύτταρα του εδαφιαίου πετάλου (F) σχηματίζονται στην μέση γραμμή κοιλιακά. **(3)** Ο νευρικός σωλήνας σχηματίζεται από τη σύγκλιση των ραχιαίων άκρων των νευρικών πτυχών και τα κύτταρα του οροφιαίου πετάλου (R) σχηματίζονται στη μέση γραμμή ραχιαίως. Τα κύτταρα της νευρικής ακρολοφίας (NC) αρχίζουν να μεταναστεύουν από τη ραχιαία περιοχή του νευρικού σωλήνα. Τα νευροεπιθηλιακά κύτταρα πολλαπλασιάζονται και εν συνεχεία διαφοροποιούνται σε νευρώνες οι οποίοι εντοπίζονται σε διάφορες ραχιαίοκοιλιακές θέσεις. **(4)** Καθώς ο νωτιαίος μυελός ωριμάζει, υποομάδες συνδεσμικών νευρώνων (C) που προβάλλουν αντιπλευρώς, διαφοροποιούνται στη ραχιαία επιφάνεια, πλησίον του οροφιαίου

πετάλου, ενώ οι κινητικοί νευρώνες (MN) διαφοροποιούνται στην κοιλιακή επιφάνεια, κοντά στο εδαφιαίο πέταλο. Οι νευρώνες των ραχιαίων γαγγλίων δημιουργούνται από τα κύτταρα της νευρικής ακρολοφίας.

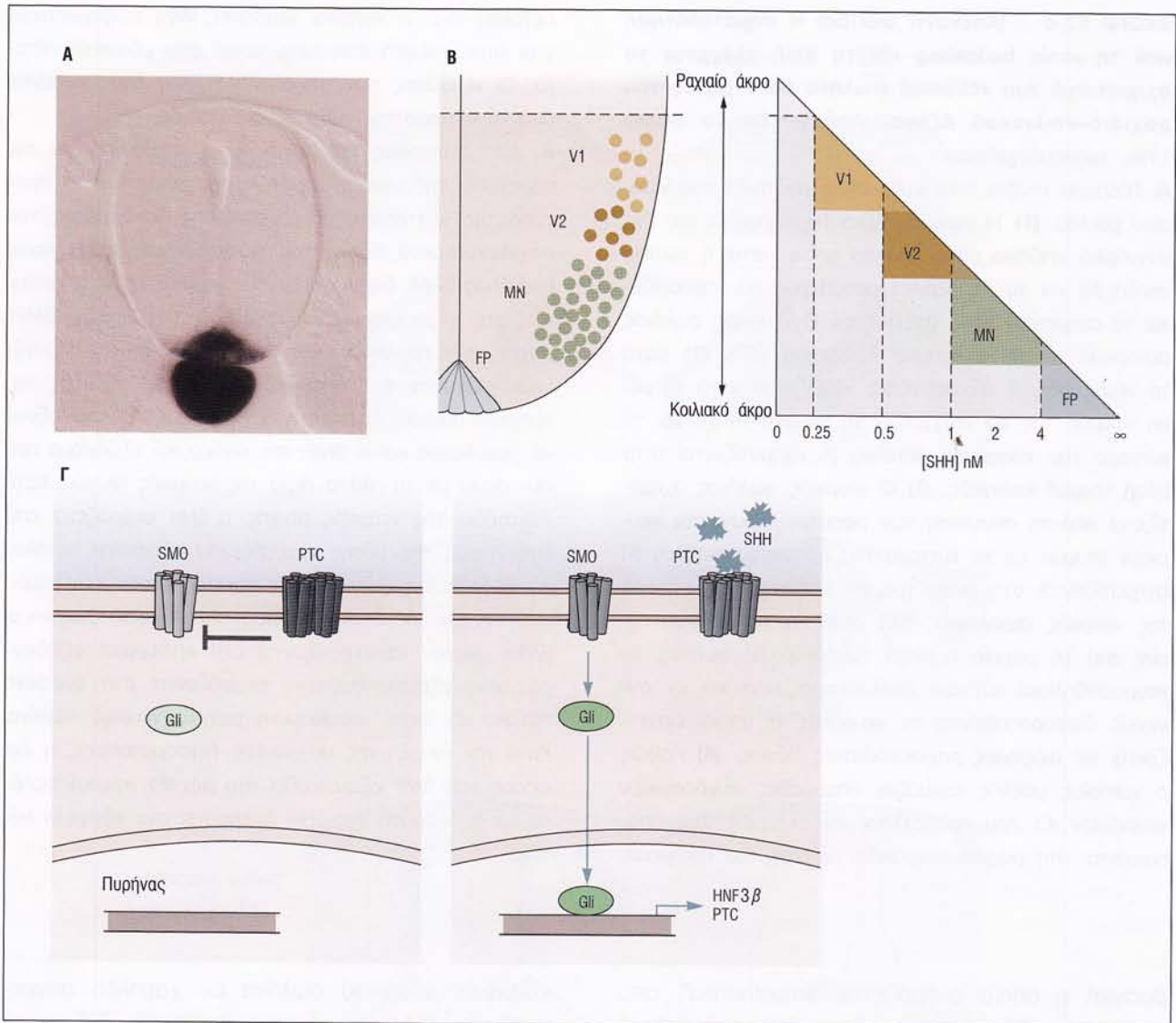
B. Δύο κατηγορίες πρωτεϊνών είναι υπεύθυνες για την παραγωγή επαγωγικών σημάτων που ελέγχουν το πρότυπο της κυτταρικής διαφοροποίησης κατά μήκος του ραχιαίοκοιλιακού άξονα του νωτιαίου μυελού. Η sonic hedgehog (SHH) διαμορφώνει τον νευρικό σωλήνα κοιλιακά και η μορφογενετική πρωτεΐνη των οστών (BMP), ραχιαίως. Η προέλευση των επαγωγικών αυτών παραγόντων φαίνονται στα διαδοχικά στάδια της εξέλιξης του νωτιαίου μυελού. Αρχικώς η SHH εκφράζεται στο αξονικό μεσόδερμα και οι BMP στο επιδερμικό εξώδερμα που συνορεύει με τα πλάγια άκρα της νευρικής πλάκας. Κατά το στάδιο της νευρικής πτυχής, η SHH εκφράζεται από τα κύτταρα της μέσης γραμμής του εδαφιαίου πετάλου και οι BMPs από κύτταρα των ραχιαίων άκρων των νευρικών πτυχών. Μετά τη σύγκλιση του νευρικού σωλήνα οι BMPs παύουν να εκφράζονται στο επιδερμικό εξώδερμα, αλλά εξακολουθούν να εκφράζονται στο οροφιαίο πέταλο και στον παρακείμενο ραχιαίο νευρικό σωλήνα. Κατά την έναρξη της νευρωνικής διαφοροποίησης, η έκφραση των BMP εξακολουθεί στο ραχιαίο νευρικό σωλήνα και η έκφραση της SHH διατηρείται στο εδαφιαίο πέταλο.

βρανική η οποία ονομάζεται "smoothened", από την καταστολή που της εξασκούσε η "patched" (βλ. Εικόνα 52-6Γ). Η δράση της "smoothened" δημιουργεί ένα ενδοκυτταρικό σήμα που ρυθμίζει διάφορες πρωτεϊνικές κινάσες και ενεργοποιεί μια κατηγορία παραγόντων μεταγραφής, τις πρωτεΐνες Gli, οι οποίες μιμούνται ορισμένες από τις ιδιότητες σηματοδότησης της SHH.

Πως μια και μόνο πρωτεΐνη, η SHH, προσδιορίζει την τύχη τόσο πολλών και διαφορετικών τύπων κυττάρων στο κοιλιακό ήμισυ του ΚΝΣ; Η απάντηση φαίνεται να βρίσκεται στην ικανότητα της SHH να ενεργεί όχι μόνο ως επαγωγέας, αλλά επίσης και ως «μορφογόνος», δηλαδή ως ένας τύπος επαγωγικού σήματος που μπορεί να καθορίζει διαφορετικούς κυτταρικούς τύπους σε διαφορετικά επίπεδα συγκέντρωσής της. Η έκθεση του

κοιλιακού νευρικού σωλήνα σε χαμηλές συγκεντρώσεις SHH επάγει τους κοιλιακούς διάμεσους νευρώνες· έκθεση σε υψηλότερες συγκεντρώσεις επάγει τους κινητικούς νευρώνες· και μια επιπλέον αύξηση της συγκέντρωσής επάγει τα κύτταρα του εδαφιαίου πετάλου (βλ. Εικόνα 52-6B).

Η ικανότητα της SHH να δρα σε διαφορετικά επίπεδα συγκέντρωσης εξαρτάται από το σχηματισμό μιας κλίσης της δραστηριότητας της SHH στον κοιλιακό νευρικό σωλήνα, που μάλλον φαίνεται ότι εξαρτάται από την ταχύτητα διάχυσής της SHH από τη νωτιαία χορδή και το εδαφιαίο πέταλο. Με ποιο τρόπο ελέγχεται η διάχυση της SHH? Η SHH συντίθεται αρχικά υπό τη μορφή μιας ανενεργού προδρομίου ουσίας, η οποία διασπάται με αυτοκατάλυση από μια ενζυμική δραστηριότητα που μοιάζει με πρωτεάση της σειράς



ΕΙΚΟΝΑ 52-6 Η σηματοδότηση της SHH προσδιορίζει την κυτταρική ταυτότητα και το ιστικό πρότυπο στον κοιλιακό νευρικό σωλήνα.

A. Έκφραση του mRNA της SHH στη νωτιαία χορδή και στο εδαφιαίο πέταλο εμβρύου όρνιθος.

B. Η ραχαιοκοιλιακή θέση των κινητικών νευρώνων (MN) και δύο ομάδων κοιλιακών διάμεσων νευρώνων (V1 + V2) εντός της κοιλιακής μοίρας του νωτιαίου μυελού. Η «Γαλλική Σημαία», μοντέλο του Lewis Wolpert, απεικονίζει την παρατηρούμενη σχέση μεταξύ της συγκέντρωσης της SHH, της ταυτότητας των νευρικών κυττάρων και των κυττάρων του εδαφιαίου πετάλου (FP) και της ραχαιο-κοιλιακής θέσης στον κοιλιακό νευρικό σωλήνα. Το μοντέλο αυτό προέρχεται από τα αποτελέσματα εργασιών *in vitro* επαγωγής σε απομο-

νωμένη νευρική πλάκα. (Από Ericson και συν. 1997, προσαρμοσμένη.)

Γ. Η οδός μεταγωγής σήματος της SHH. Η SHH δεσμεύεται στην πρωτεΐνη "ratched" (PTC), η οποία είναι μια πρωτεΐνη με 12 διαμεμβρανικά τμήματα. Η δέσμευση της SHH απελευθερώνει τον εξαρτώμενο από την PTC αναστολέα της πρωτεΐνης "smothered" (SMO). Η πρωτεΐνη SMO διαθέτει επτά διαμεμβρανικές περιοχές. Από τη στιγμή που απελευθερώνεται από την αναστολή της PTC, η SMO ενεργοποιεί μέλη της ομάδας πρωτεϊνών Gli, που είναι παράγοντες μεταγραφής με δομή "δακτύλων Zn". Οι ρυθμιστικές αυτές πρωτεΐνες εισέρχονται στον πυρήνα και επάγουν την έκφραση του HNF3β, PTC και άλλων γονιδίων στόχων.

νης και η οποία εμπεριέχεται στο καρβοξυ-τελικό άκρο της πρωτεΐνης SHH. Αυτή η διάσπαση δημιουργεί ένα πρωτεϊνικό, αμινο-τελικό κλάσμα που διαθέτει την σηματοδοτική δραστηριότητα της SHH. Αξιοσημείωτο είναι, ότι κατά τη διάρκεια της διάσπασης το αμινο-τελικό κλάσμα της SHH τροποποιείται με ομοιοπολική σύνδεση ενός μορίου χοληστερόλης. Η προσθήκη αυτή του λιπόφιλου μορίου χοληστερόλης φαίνεται πως δεσμεύει το μεγαλύτερο ποσοστό της πρωτεΐνης SHH στην επιφάνεια της νωτιαίας χορδής και στα κύτταρα του εδαφιαίου πετάλου, αλλά επιτρέπει τη διάχυση μικρών ποσοτήτων της SHH από τη νωτιαία χορδή και το εδαφιαίο πέταλο.

Διαταραχή στις διάφορες συνιστώσες της σηματοδοτικής οδού της SHH έχει ως αποτέλεσμα την πρόκληση ποικίλων νόσων στον άνθρωπο. Μεταλλάξεις στο ανθρώπινο γονίδιο της SHH προκαλούν το σύνδρομο της αλοπροσεγκεφαλίας, κατά το οποίο οι κοιλιακές δομές του προσθίου εγκεφάλου δεν αναπτύσσονται. Μεταλλάξεις στις ανθρώπινες πρωτεΐνες *patched*, *smoothed* and *gli* επίσης προκαλούν νευρολογικές διαμαρτίες όπως δισχιδή ράχη, ανωμαλίες των άκρων ή ακόμη και καρκίνο.

Ο ραχιαίος νευρικός σωλήνας διαμορφώνεται από τις μορφογενετικές πρωτεΐνες των οστών, οι οποίες εκκρίνονται από το επιδερμικό εξώδερμα και το οροφιαίο πέταλο

Με ποιο τρόπο ελέγχεται ο προορισμός των κυττάρων του ραχιαίου νευρικού σωλήνα; Από πρώτης απόψεως φαίνεται ότι λόγω της δυναμικής φύσεως της σηματοδότησης της SHH, τα κύτταρα της ραχιαίας περιοχής θα μπορούσαν επίσης να επάγονται από την SHH, αλλά σε χαμηλότερες συγκεντρώσεις. Εναλλακτικά, τα πρώιμα κύτταρα θα μπορούσαν ίσως να αποκτήσουν τον χαρακτήρα των ραχιαίων κυττάρων λόγω του ότι δεν έχουν εκτεθεί στην SHH. Αντί των παραπάνω όμως, μια ξεχωριστή κατηγορία εκκρινόμενων παραγόντων, οι BMPs, οι οποίες εμπλέκονται στον έλεγχο πρώιμων σταδίων της νευρωνικής επαγωγής, σε οψιμότερο στάδιο επάγουν ενεργά τη διαφοροποίηση των ραχιαίων κυττάρων. Όπως οι SHH

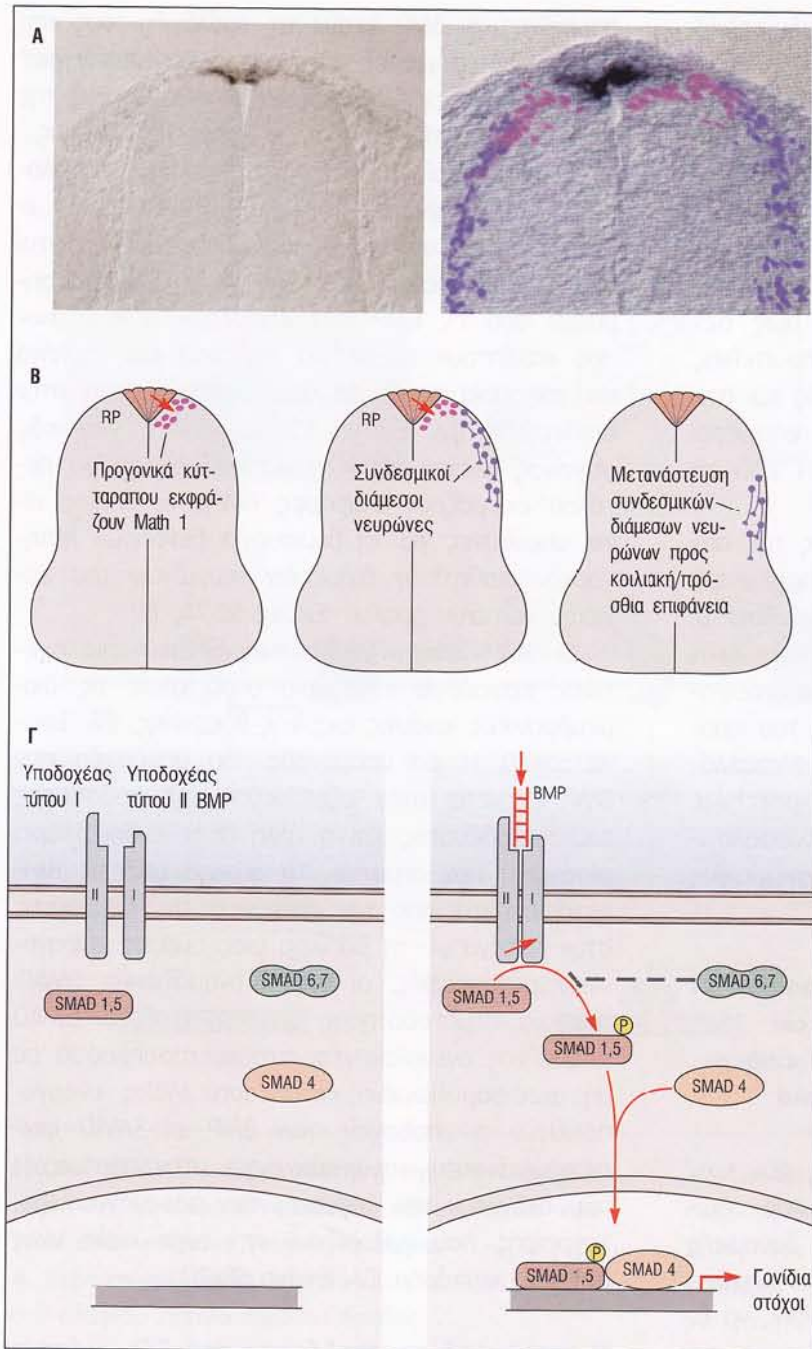
πρωτεΐνες, οι BMP έχουν τις ομόλογές τους στη *Drosophila*, και μια εξ αυτών, η "δεκαπενταπληγική" (*decapentaplegic*), διαμορφώνει το σχηματισμό της ραχιαίας περιοχής στο πρώιμο έμβρυο της μύγας.

Οι κυτταρικοί τύποι (κύτταρα νευρικής ακρολοφίας, τα κύτταρα του οροφιαίου πετάλου, και οι ραχιαίοι διάμεσοι νευρώνες) διαφοροποιούνται στον ραχιαίο νευρικό σωλήνα με τη βοήθεια σημάτων από τις BMP των εξωδερμικών κυττάρων που καλύπτουν τα πλάγια του νευρικού σωλήνα και τα οποία αργότερα θα δώσουν γένεση στην επιδερμίδα (βλ. Εικόνα 52-5). Όταν ο νευρικός σωλήνας κλείσει, τα κύτταρα του οροφιαίου πετάλου εκφράζουν διάφορες BMPs, οι οποίες είναι υπεύθυνες για τη δημιουργία διαφόρων κατηγοριών αισθητικών διαμέσων νευρώνων του ραχιαίου νωτιαίου μυελού (Εικόνα 52-7A, B).

Οι BMPs στη συνέχεια ενεργοποιούν μια σχετικώς καινούργια κατηγορία υποδοχέων, τις διαμεμβρανικές κινάσες σερίνης-θρεονίνης (βλ. Εικόνα 52-7Γ). Η μια υπομονάδα του υποδοχέα των BMP ενέχεται στην εξειδίκευση της πρόσδεσης του προσδέματος και η άλλη στην ενδοκυττάρια μεταγωγή των σημάτων. Τα σήματα από τις BMP μεταφέρονται από την επιφάνεια της μεμβράνης στον πυρήνα με τη βοήθεια μιας ομάδας παραγόντων μεταγραφής, οι οποίοι ονομάζονται SMAD. Απουσία σηματοδότησης από τις BMP, οι SMAD πρωτεΐνες ανευρίσκονται στο κυτταρόπλασμα σε μη φωσφορυλιωμένη κατάσταση. Μόλις ενεργοποιηθούν οι υποδοχείς των BMP, οι SMAD φωσφορυλιώνονται και εισέρχονται στον πυρήνα, όπου ελέγχουν την έκφραση των παραγόντων μεταγραφής που καθορίζουν την τύχη κάθε ενός ραχιαίου κυττάρου (βλ. Εικόνα 52-7Γ).

Η επαγωγική σηματοδότηση στα δύο ημίσεια του νευρικού σωλήνα διέπεται από μια κοινή αρχή

Η κυτταρική διαφοροποίηση στα δύο ημίσεια, ραχιαίο και κοιλιακό, του νευρικού σωλήνα ελέγχεται από επαγωγικά σήματα. Η διαμόρφωση της κοιλιακής περιοχής ρυθμίζεται από τη δραστηριότητα μιας και μόνης πρωτεΐνης, της SHH, η οποία δίδει γένεση σε διάφορους τύπους κυττά-



ΕΙΚΟΝΑ 52-7 Η σηματοδότηση της BMP που ξεκινά από το οροφιαίο πέταλο επάγει το σχηματισμό των ραχιαίων συνδεσμικών διάμεσων νευρώνων.

A. Η αριστερή εικόνα δείχνει την έκφραση της μορφογενετικής πρωτεΐνης των οστών (BMP4) στο οροφιαίο πέταλο του νωτιαίου μυελού ενός εμβρύου όρνιθας. Η δεξιά εικόνα δείχνει την έκφραση του αυξητικού και διαφοροποιητικού παράγοντα 7 (Gdf7) στο οροφιαίο πέταλο του νωτιαίου μυελού ενός εμβρύου επίμουσ. Τα προγονικά κύτταρα των ραχιαίων συνδεσμικών διάμεσων νευρώνων εκφράζουν τον βασικό μεταγραφικό παράγοντα με δομή έλικα-βρόγχος-έλικα Math1 (ροζ) και οι μεταμιτωτικοί συνδεσμικοί νευρώνες εκφράζουν τις πρωτεΐνες I-2A/B που έχουν στη δομή τους ομοιοτικές περιοχές (μπλε) (Εικόνες από K. Lee).

B. Γένεση των ραχιαίων συνδεσμικών διάμεσων νευρώνων εις ανταπόκριση των σημάτων που διαμεσολαβούνται από την BMP και προέρχονται από το οροφιαίο πέταλο (RP).

Γ. Απλοποιημένη μορφή της οδού μεταγωγής σήματος της BMP. Τα προσδέματα, δηλαδή οι BMP, συνδέονται στους υποδοχείς τύπου II και πυροδοτούν τη φωσφορυλίωση και ενεργοποίηση υποδοχέων τύπου I. Οι υποδοχείς τύπου I φωσφορυλιώνουν τις πρωτεΐνες SMAD 1,5. Οι τελευταίες συνδέονται με τη SMAD 4 και το σύμπλεγμα μετακινείται στον πυρήνα και ρυθμίζει τη μεταγραφή γονιδίων-στόχων. Οι SMAD 6,7 δρουν ως αναστολείς του συστήματος αυτού.

ρων σε διαφορετικές συγκεντρώσεις. Αντιθέτως, η διαμόρφωση της ραχιαίας περιοχής φαίνεται πως εμπλέκει διάφορα μέλη της οικογένειας των BMP, καθένα από τα οποία μπορεί να επάγει μια συγκεκριμένη ομάδα κυττάρων. Υπάρχει όμως ένα κοινό χαρακτηριστικό στη διαμόρφωση των δύο ημίσεων του νωτιαίου σωλήνα. Και στα

δύο ημίσεια, τα επαγωγικά σήματα καταρχάς εκφράζονται από μη νευρικά κύτταρα (από το επιδερμικό εξώδερμα ραχιαίως και τη νωτιαία χορδή κοιλιακάς). Εν συνεχεία, μέσω μιας διεργασίας η οποία καλείται *ομοιογενετική επαγωγή* (homeogenetic induction), και κατά την οποία τα όμοια αναπαράγονται, τα σήματα αυτά μεταφέρονται σε

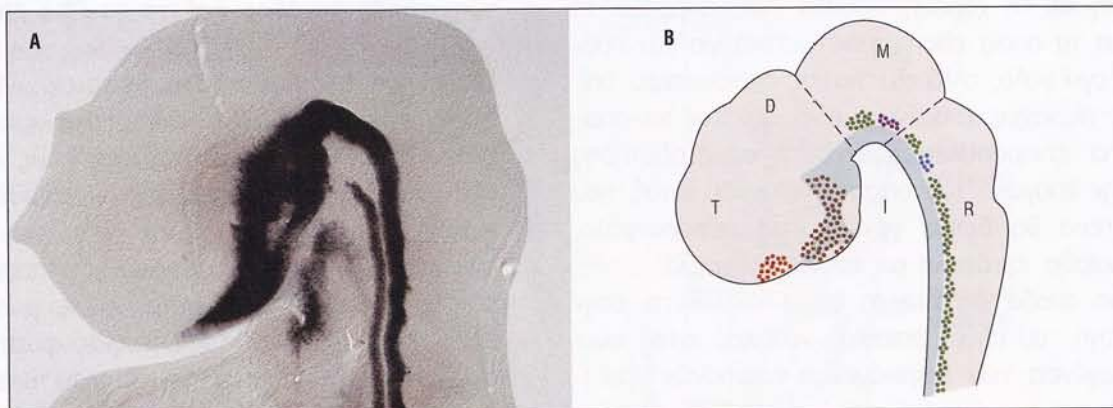
εξειδικευμένα κύτταρα γλοίας στη μέση γραμμή του νευρικού σωλήνα (οροφιαίο πέταλο ραχιαίως και εδαφιαίο πέταλο κοιλιακώς). Η διεργασία αυτή πιθανόν εξασφαλίζει ότι οι μελλοντικές κυτταρικές πηγές επαγωγικών σημάτων είναι τοποθετημένες κατά τρόπο κατάλληλο, προκειμένου να ελέγχουν την τύχη των νευρικών κυττάρων στα οψιμότερα στάδια της ανάπτυξης.

Το ραχαιοκοιλιακό πρότυπο διατηρείται καθ' όλην τη διάρκεια της ζωής του κεφαλοουραίου άξονα του νευρικού σωλήνα

Οι στρατηγικές που ακολουθούνται προκειμένου να καθοριστεί το ραχαιοκοιλιακό πρότυπο διαμόρφωσης στο νωτιαίο μυελό, φαίνεται επίσης ότι ελέγχουν την κυτταρική ταυτότητα, αλλά και το πρότυπο διαμόρφωσης κατά μήκος του ραχαιοκοιλιακού άξονα στον οπίσθιο εγκέφαλο, μέσω εγκέφαλο και το μεγαλύτερο μέρος του προσθίου εγκεφάλου (Εικόνα 52-8). Επί παραδείγματι, τα σήματα που προ-

έρχονται από την SHH του εδαφιαίου πετάλου δρουν επί των προγονικών κυττάρων στις περιοχές του μεσεγκεφάλου του νευρικού σωλήνα, προκειμένου να δημιουργηθούν οι ντοπαμινεργικοί νευρώνες της μέλαινας ουσίας και της κοιλιακής καλυπτρικής περιοχής. Όπως έχουμε ήδη προαναφέρει (Κεφάλαιο 43), οι ντοπαμινεργικοί νευρώνες αυτοί εκφυλίζονται στη νόσο του Parkinson. Γι' αυτό το λόγο, η κατανόηση του μηχανισμού της σηματοδότησης της SHH είναι δυνατόν να βοηθήσει στο σχεδιασμό αγωγής για τη νόσο Parkinson η οποία θα βασίζεται στην εκ νέου γένεση ή επαναδημιουργία ντοπαμινεργικών νευρώνων.

Στον πρόσθιο εγκέφαλο, όμως, η SHH και οι BMP φαίνεται πως δρουν σε συνδυασμό προκειμένου να επάγουν συγκεκριμένους τύπους κυττάρων της κοιλιακής επιφάνειας. Συγκεκριμένα, στην κοιλιακή περιοχή του κεφαλικού διεγκεφάλου και τελεγκέφαλου, και οι BMP και η SHH εκφράζονται στο αξονικό μεσόδερμα και φαίνεται πως συνεργάζονται για τον καθορισμό της τύχης



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** = ρομβεγκέφαλος. (Από Lumsden και Graham 1995).

των κυττάρων της μέσης γραμμής (Εικόνα 52-8). Τέλος, στο πλέον ακραίο τμήμα της κεφαλικής περιοχής του νευρικού σωλήνα η πηγή των σημάτων των BMP φαίνεται πως μετατοπίζεται από τα ραχιαία προς τα κοιλιακά κύτταρα-από το επιδερμικό εξώδερμα στο μεσόδερμα το έμπροσθεν της νωτιαίας χορδής-και αυτή η μετατόπιση είναι μια αλλαγή που μπορεί να συνεισφέρει στη γένεση συγκεκριμένων τύπων κυττάρων που ανευρίσκονται στον πρόσθιο εγκέφαλο.

Ο κεφαλουραϊός άξονας του νευρικού σωλήνα διαμορφώνεται σε διάφορα στάδια

Ας εξετάσουμε τώρα τους μηχανισμούς, με τη βοήθεια των οποίων καθορίζεται η ταυτότητα των νευρικών κυττάρων κατά μήκος του κεφαλουραϊού άξονα. Το κεφαλουραϊό πρότυπο αρχίζει από το στάδιο της νευρικής πλάκας και φαίνεται πως είναι άρρηκτα συνδεδεμένο με τη διεργασία της νευρωνικής επαγωγής αυτής καθ' εαυτής. Ο νευρικός ιστός που επάγεται από τη φολλιστατίνη, τη νογγίνη και τη χορδίνη φαίνεται πως εκφράζει τα γονίδια τα οποία είναι χαρακτηριστικά για τον πρόσθιο εγκέφαλο, αλλά όχι για τις περισσότερο οπίσθιες περιοχές. Επομένως, είναι δυνατόν να απαιτούνται επιπρόσθετα συστήματα σηματοδότησης για την επαγωγή του οπίσθιου νευρικού ιστού, που αργότερα θα δώσει γένεση στο μεσεγκέφαλο, τον οπίσθιο εγκέφαλο και το νωτιαίο μυελό.

Μια ομάδα σημάτων η οποία εμπλέκεται στην επαγωγή του πλέον οπίσθιου νευρικού ιστού είναι η οικογένεια των εκκρινόμενων πρωτεϊνών του ινοβλαστικού αυξητικού παράγοντα (FGF). Επιπροσθέτως, ένα άλλο μόριο που έχει την ικανότητα να επάγει οπίσθιο νευρικό ιστό, χαρακτηριστικό για το νωτιαίο μυελό και τον οπίσθιο εγκέφαλο, είναι το ρετινοϊκό οξύ, που ανήκει στην ομάδα των μορίων που προσομοιάζουν με στεροειδή, και εκφράζεται από κύτταρα που περιβάλλουν την περιοχή του οργανωτή. Η έκθεση εμβρύων *Xenopus* στο ρετινοϊκό οξύ δεν επάγει αφ' εαυτής νευρικό ιστό, αλλά αντιθέτως οδηγεί στην επικράτηση του οπίσθιου νευρικού ιστού εις βάρος της

δημιουργίας των προσθίων νευρικών κυττάρων (βλ. Εικόνα 52-4). Κατ' αυτό τον τρόπο ο πρώιμος καθορισμός, της προσθιοπίσθιας ταυτότητας των κυττάρων στη νευρική πλάκα, μπορεί να απαιτεί τη συνδυασμένη δράση διαφορετικών νευρικών επαγωγέων και σημάτων διαμόρφωσης. Εντέλει, τα σήματα αυτά προοδευτικώς υποδιαιρούν το νευρικό σωλήνα κατά μήκος του κεφαλουραϊού άξονα: το αποτέλεσμα είναι νευρώνες οι οποίοι είναι στις ίδιες κοιλιακές-ραχιαίες θέσεις, αλλά σε διαφορετικό σημείο του κεφαλουραϊού άξονα να αναπτύσσουν διακριτές ιδιότητες και λειτουργίες.

Με ποιο τρόπο λοιπόν, επιτυγχάνεται η λεπτότερη αυτή διαμόρφωση, του κεφαλουραϊού άξονα; Ως παραδείγματα, κατά πρώτον θα εξετάσουμε με ποιο τρόπο οργανώνονται οι νευρώνες σε ξεχωριστές τμηματικές μονάδες μέσα στον οπίσθιο εγκέφαλο και εν συνεχεία θα θεωρήσουμε με ποιον τρόπο ελέγχεται το κυτταρικό πρότυπο στα πλέον πρόσθια επίπεδα του νευρικού σωλήνα που δίδουν γένεση στον πρόσθιο και μέσο εγκέφαλο.

Ο οπίσθιος εγκέφαλος οργανώνεται σε τμηματικές μονάδες από τα γονίδια *Hox*

Όπως ήδη εξετάσαμε στο Κεφάλαιο 44, ο οπίσθιος εγκέφαλος δίδει γένεση στα κρανιακά αισθητικά γάγγλια και στους κινητικούς πυρήνες. Μια εκτίμηση της ανάπτυξης του οπίσθιου εγκεφάλου είναι σημαντική για την κατανόηση των βασικών αρχών των νευρολογικών διαταραχών στις οποίες προσβάλλονται αυτοί οι νευρώνες, συμπεριλαμβανομένων της πλαγίας μυατροφικής σκλήρυνσης (νόσος Lou Gehrig) και των αισθητικών νευροπαθειών.

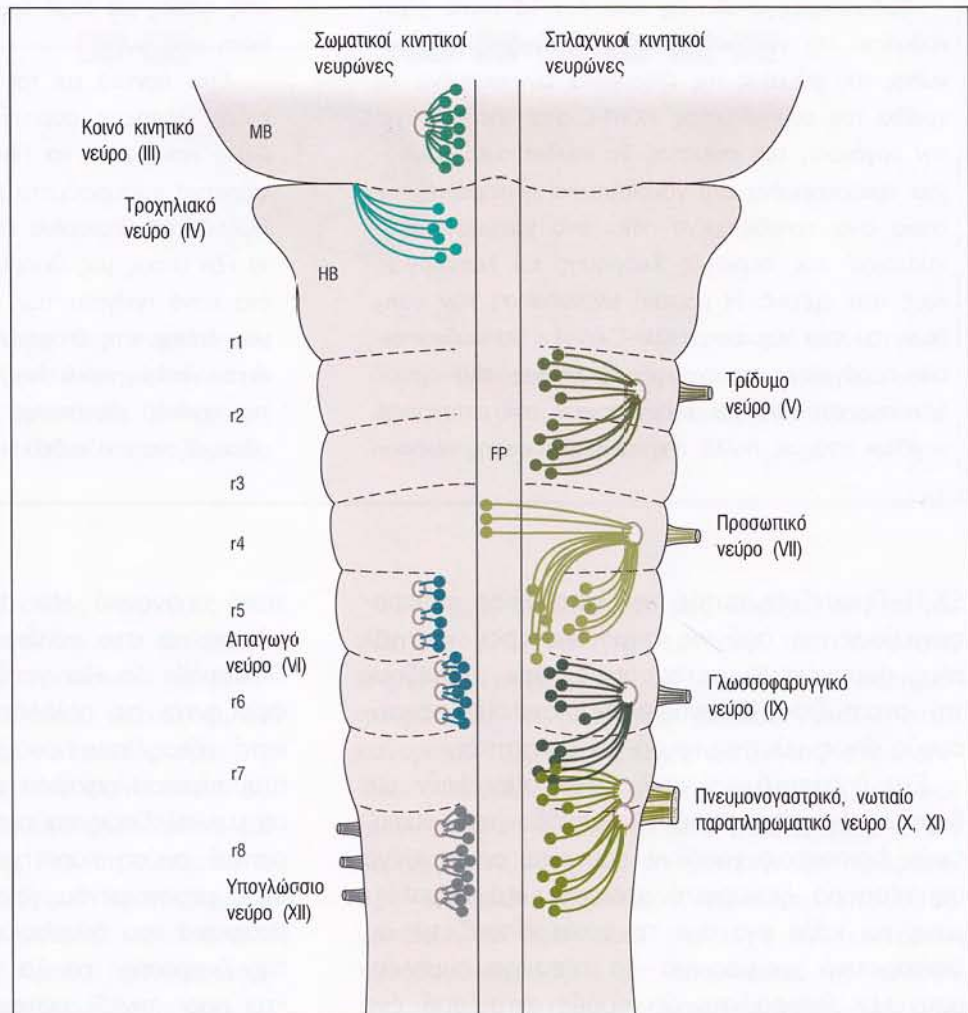
Επιπροσθέτως, η κυτταρική διαμόρφωση στον αναπτυσσόμενο οπίσθιο εγκέφαλο παρέχει ένα μοντέλο μελέτης και έρευνας του πιο βασικού ερωτήματος, δηλαδή του πως ο νευρικός σωλήνας υποδιαιρείται σε επαναλαμβανόμενες μονάδες ή τμήματα. Για περισσότερο από ένα αιώνα ήταν γνωστό ότι ο νευρικός σωλήνας παρουσίαζε περιοδικά εξογκώματα, τα οποία ήταν όμως αδιευκρίνιστου σημασίας. Οι διογκώσεις του οπίσθιου εγκεφάλου, ονομαζόμενες «ρομβομερή»,

είναι γνωστό σήμερα ότι είναι βασικής σημασίας για πολλές απόψεις της νευρωνικής οργάνωσης. Η σημασία των ρομβομερών για την ανάπτυξη αναδύθηκε από τη λεπτομερή εξέταση της σχέσεως μεταξύ της οργάνωσης των νευρώνων του οπισθίου εγκεφάλου και της εννεύρωσης των παρακείμενων περιφερικών δομών από τα κρανιακά νεύρα. Τα παρακείμενα ζεύγη ρομβομερών βρέθηκε να περιέχουν αισθητικούς και κινητικούς νευρώνες που νευρώνουν ξεχωριστά βραγχιακά τόξα, τους εμβρυικούς δηλαδή ιστούς που αντιπροσωπεύουν τα παράγωγα της εξέλιξης των βραγχικών δομών των υδρόβιων σπονδυλωτών (Εικόνα 52-9). Αρκετές από αυτές τις παρατηρήσεις-η ακριβής αντιστοιχία που υπάρχει μεταξύ

των ρομβομερών, το πρότυπο νεύρωσης των βραγχιακών τόξων και η οργάνωση των αισθητικών και κινητικών νευρώνων στον οπίσθιο εγκεφαλο-ήγειραν την ερώτηση του πως καθορίζεται η ταυτότητα καθενός εκ των ρομβομερών.

Πρώτον, θα αναλύσουμε το πώς καθορίζονται οι ξεχωριστές και συγκεκριμένες ιδιότητες των κυττάρων στο κάθε ρομβομερές, κατά τα στάδια ανάπτυξης του οπισθίου εγκεφάλου. Μια ομάδα γονιδίων, τα γονίδια Hox εμπλέκονται στον καθορισμό της ταυτότητας των ρομβομερών. Τα γονίδια αυτά κωδικοποιούν πρωτεΐνες που περιέχουν μια εξελικτικά πολύ διατηρημένη περιοχή πρόσδεσης στο DNA μήκους 60 αμινοξέων, η οποία ονομάζεται ομοιοπεριοχή (homeodomain) (Γλαΐσιο

ΕΙΚΟΝΑ 52-9 Οργάνωση των κινητικών νευρώνων στον αναπτυσσόμενο οπίσθιο εγκέφαλο. Οπίσθιος εγκέφαλος και ουραίο τμήμα μεσεγκεφάλου σε έμβρυο 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** = Μεσεγκεφαλος, **FP** = εδαφιαίο πέταλο. Η **διακεκομμένη γραμμή** που τέμνει τη μέση γραμμή αντιπροσωπεύει το όριο μεταξύ μέσου και οπισθίου εγκεφάλου. Τα σημεία εξόδου των νευρών 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*

Μελέτες της πρώιμης ανάπτυξης της *Drosophila*, έριξαν πολύ φως στους μηχανισμούς που υπόκεινται της ανάπτυξης της μορφής του σώματος. Στις αρχές της δεκαετίας του 1980, οι Chr. Nüsslein-Volhard και Eric Weischaus διεξήγαγαν συστηματικά τον πρώτο έλεγχο των γονιδίων που επηρεάζουν το πρώιμο πρότυπο διαμόρφωσης του εμβρύου της *Drosophila*. Από τον έλεγχο αυτό ταυτοποιήθηκαν αρκετά γονίδια που ελέγχουν διαφορετικά σημεία της οργάνωσης του εμβρυϊκού σώματος (Εικόνα 52-10). Τα γονίδια αυτά στη συνέχεια τοποθετήθηκαν σε μια ιεραρχία, σύμφωνα με την οποία εξειδικευμένα γονίδια, οργανώνουν συγκεκριμένες περιοχές του εμβρύου σε ολοένα και μικρότερη λεπτομέρεια.

Παλαιότερες αναλύσεις από τον Ed Lewis είχαν καθορίσει την γενετική βάση του ελέγχου της οργάνωσης του σώματος της *Drosophila*. Συγκεκριμένα, τα γονίδια του συμπλέγματος *HOM-C* είναι υπεύθυνα για την οργάνωση του σώματος. Τα γονίδια αυτά βρίσκονται ομαδοποιημένα στο γονιδίωμα και η σειρά με την οποία είναι τοποθετημένα πάνω στο χρωμόσωμα αντιστοιχεί στις περιοχές έκφρασης και λειτουργίας τους στο έμβρυο. Η μοριακή κλωνοποίηση των γονιδίων του συμπλέγματος *HOM-C* έδειξε ότι κωδικοποιούν παράγοντες μεταγραφής-πρωτεΐνες που προσδένονται στο DNA και ενεργοποιούν την μεταγραφή γονιδίων στόχων, πολλά από τα οποία επίσης κωδικο-

ποιούν για ρυθμιστικούς παράγοντες της μεταγραφής. Έτσι, τα γονίδια *HOM-C* δρουν σε ένα ομιμότερο στάδιο στον γενετικό καταρράκτη που όρισαν οι Nüsslein-Volhard και Weischaus.

Μια κύρια ανακάλυψη ήταν το ότι πολλά από αυτά τα ρυθμιστικά γονίδια της *Drosophila* περιέχουν μια κοινή νουκλεοτιδική αλληλουχία, μήκους 180 bp, την ομοιοτατική αλληλουχία (*homeobox*), που κωδικοποιεί μια αλληλουχία 60 αμινοξέων, η οποία ονομάστηκε ομοιοτική περιοχή (*homeodomain*). Η ομοιοτική περιοχή δημιουργεί τρεις 3-έλικες, μια από τις οποίες προσδένεται στις ειδικές αλληλουχίες DNA-στόχους. Η ονομασία "ομοιοτική" προέρχεται από τα ευρήματα που δείχνουν ότι μεταλλάξεις σε μερικά από αυτά τα γονίδια, οδηγούν σε ομοιοτικές εξαλλαγές - αλλαγές στις οποίες μια δομή του σώματος αναπτύσσεται στη θέση μιας άλλης.

Στον ποντικό και τον άνθρωπο, το γονιδίωμα περιέχει τέσσερα συμπλέγματα ομοιοτικών γονιδίων (*Hoxa*, *Hoxb*, *Hoxc* και *Hoxd*) που εντοπίζονται σε διαφορετικά χρωμοσώματα (Εικόνα 52-10). Το σύμπλεγμα *HOM-C* στη *Drosophila* και τα αντίστοιχα συμπλέγματα *Hox* στους μύς θεωρείται ότι έχουν προέλθει από ένα κοινό πρόγονο των σπονδυλωτών και των εντόμων. Επίσης, στη *Drosophila* και τα σπονδυλωτά αυτές οι ομοιοτικές πρωτεΐνες ενέχονται στον καθορισμό της τοπικής ταυτότητας κατά μήκος του προσθιοπίσθιου άξονα του εμβρύου.

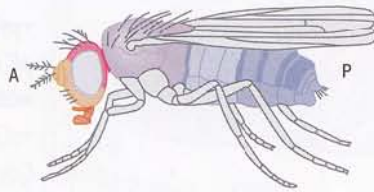
52-1). Πρωτεΐνες αυτής της κατηγορίας αντιπροσωπεύουν μια από τις σημαντικότερες κατηγορίες παραγόντων μεταγραφής, που ρυθμίζουν την αναπτυξιακή διεργασία σε ποικίλους οργανισμούς όπως μύκητες, φυτά και θηλαστικά.

Στα θηλαστικά, τα γονίδια *Hox* αποτελούν μια δομικώς διαφοροποιημένη υποομάδα των ομοιοτικών (*homeobox*) γονιδίων, που είναι οργανωμένα σε τέσσερα ξεχωριστά χρωμοσωμικά συμπλέγματα, και κάθε ένα από τα οποία εντοπίζεται σε διαφορετικό χρωμόσωμα. Τα τέσσερα συμπλέγματα *Hox* θεωρούνται ότι προέρχονται από ένα

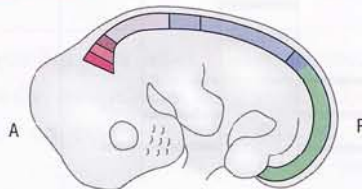
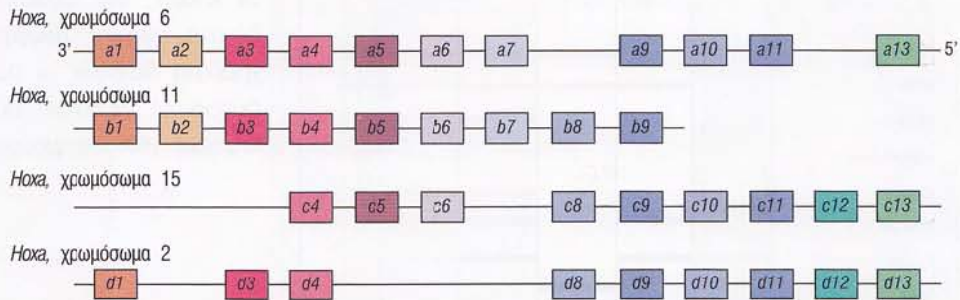
κοινό προγονικό *Hox* σύμπλεγμα, το οποίο δίδει γένεση και στο γονιδιακό σύμπλεγμα *HOM-C* της *Drosophila*. Τα *Hox* γονίδια των σπονδυλωτών εκφράζονται σε αλληλοεπικαλυπτόμενες περιοχές κατά μήκος του προσθιοπίσθιου άξονα του αναπτυσσόμενου οπίσθιου εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού. Όπως και στη *Drosophila*, μια χαρακτηριστική σχέση παρατηρείται μεταξύ της θέσεως ενός μεμονωμένου γονιδίου *Hox* μέσα στο χρωμοσωμικό του σύμπλεγμα και του προσθίου ορίου της έκφρασής του. Τα γονίδια *Hox* που εντοπίζονται προς την 5' περιοχή ενός συμπλέγματος εκ-

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

Drosophila



Ποντικός

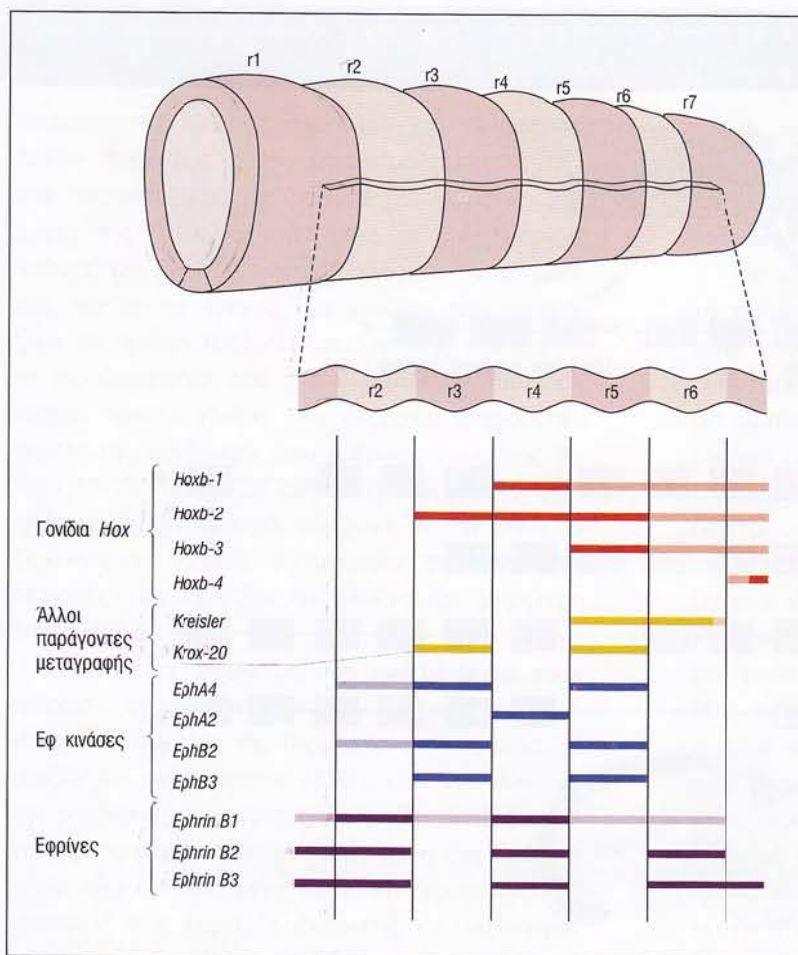


ΕΙΚΟΝΑ 52-10 Η οργάνωση των συμπλεγμάτων των γονιδίων *Hox* έχει διατηρηθεί κατά την εξέλιξη σε μύγες και θηλαστικά. Το διάγραμμα δείχνει την χρωμοσωματική διάταξη των δομικών

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.)

φράζονται στις πλέον οπίσθιες περιοχές του νευρικού σωλήνα, ενώ τα γονίδια που βρίσκονται σε περισσότερο 3' θέσεις εκφράζονται σε προοδευτικώς περισσότερο πρόσθιες περιοχές. Συχνά, στον οπίσθιο εγκέφαλο, το πρόσθιο όριο της έκφρασης πολλών γονιδίων *Hox* φαίνεται ότι συμπίπτει με τα όρια των ρομβομερών (Εικόνα 52-11). Η έκφραση των γονιδίων *Hox* στον οπίσθιο εγκέφαλο ρυθμίζεται εν μέρει από μηχανισμούς οι οποίοι είναι ενδογενείς στο νευρικό σωλήνα, αλλά επηρεάζονται επίσης από σήματα που προέρχονται από τα περικείμενα μεσοδερμικά κύτταρα.

Γενετικές μελέτες σε μυς έδειξαν ότι τα γονίδια *Hox* ελέγχουν την κυτταρική ταυτότητα στα επιμέρους ρομβομερή. Ως παράδειγμα, περιγράφουμε εδώ το ρόλο του γονιδίου *Hoxb-1* στον καθορισμό της κυτταρικής ταυτότητας στον οπίσθιο εγκέφαλο. Το *Hoxb-1* φυσιολογικά εκφράζεται σε υψηλά επίπεδα στο ρομβομερές 4, μια περιοχή υπεύθυνη για τη γένεση των προσωπικών κινητικών νευρώνων. Απάλειψη αυτού του γονιδίου *Hox* τροποποιεί την τύχη των κυττάρων του ρομβομερούς 4, με αποτέλεσμα την αλλαγή της ταυτότητας των κρανιακών κινητικών νευρώ-

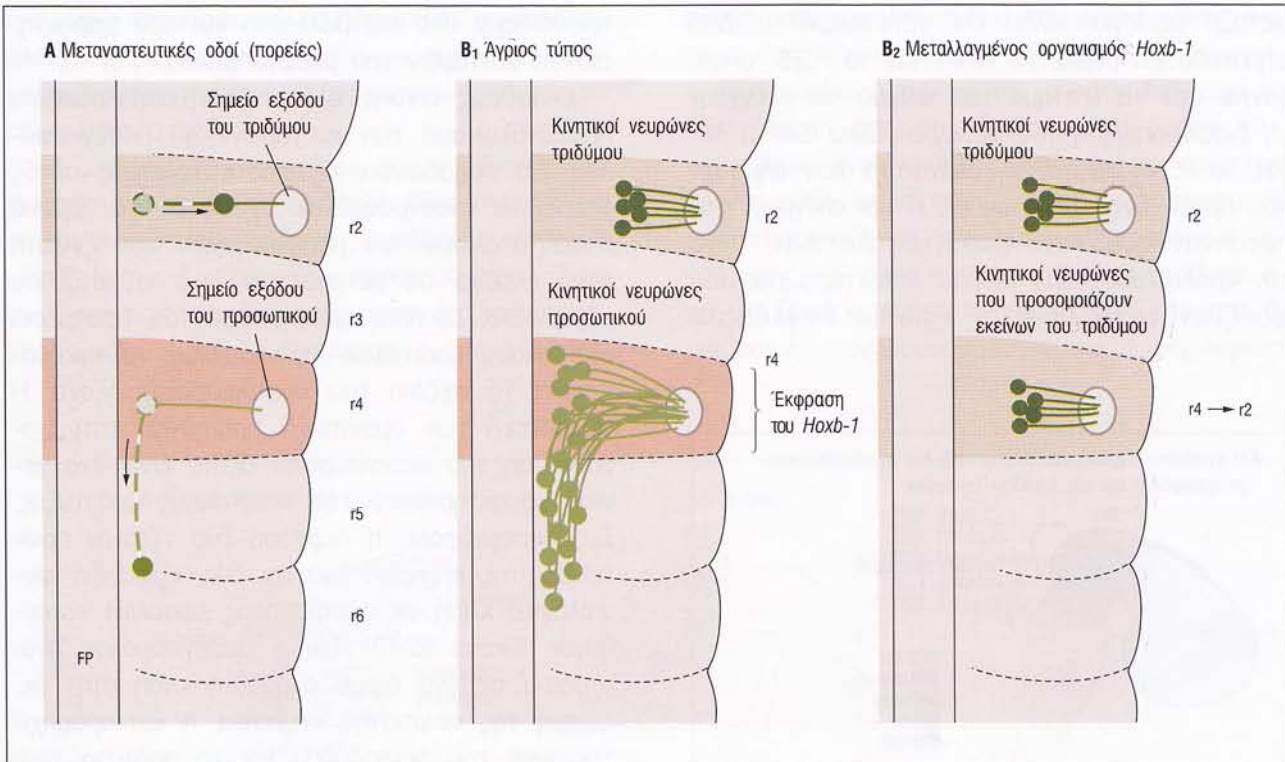


ΕΙΚΟΝΑ 52-11 Τα γονίδια που εμπλέκονται στη διαμόρφωση του οπίσθιου εγκεφάλου εκφράζονται κατά τμήματα. Η έκφραση των γονιδίων περιορίζεται σε συγκεκριμένα ρομβομερή. Οι **κάθετες γραμμές** δείχνουν τα όρια μεταξύ των ρομβομερών. Γονίδια που σχετίζονται μεταξύ τους υποδεικνύονται με το ίδιο χρώμα: *Hoxb* 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.)

ων και των αξονικών τους προβολών: Αυτά τα μεταλλαγμένα κύτταρα του ρομβομερούς 4, δίδουν γένεση σε τριδυμικούς αντί για προσωπικούς κινητικούς νευρώνες (Εικόνα 52-12). Παρόμοιες γενετικές μελέτες πολλών ακόμη γονιδίων *Hox* έδειξαν ότι η ταυτότητα άλλων κατηγοριών νευρώνων του οπίσθιου εγκεφάλου ελέγχεται από την έκφραση συγκεκριμένων συνδυασμών των γονιδίων *Hox*.

Η επιλεκτική έκφραση των γονιδίων *Hox* μέσα σε διαφορετικά ρομβομερή του οπίσθιου εγκεφάλου ρυθμίζεται και αυτή από άλλους παράγοντες μεταγραφής. Επί παραδείγματι, η πρωτεΐνη *Krox20* που έχει δομή δακτύλων *Zn* εκφράζεται σε δύο ζώνες κυττάρων που δίδουν γένεση στα ρομβομερή 3 και 5 (βλ. Εικόνα 52-11) και ελέγχει την έκφραση των γονιδίων *Hox* σε αυτά τα δύο

ρομβομερή. Η έκφραση των γονιδίων *Hox* στον οπίσθιο εγκέφαλο ρυθμίζεται επίσης από το ρετινοϊκό οξύ, το οποίο εκφράζεται από τα μεσοδερμικά κύτταρα που περιέχεται της περιοχής του οργανωτή. Έμβρυα τα οποία έλαβαν ρετινοϊκό οξύ εκφράζουν τα γονίδια *Hox* σε περισσότερο πρόσθια τμήματα του οπίσθιου εγκεφάλου από ότι φυσιολογικά. Αυτό έχει ως συνέπεια, οι νευρώνες αυτής της περιοχής να αποκτήσουν ιδιότητες περισσότερο οπίσθιων περιοχών. Γι' αυτό το λόγο, το πρότυπο έκφρασης των γονιδίων *Hox* στον οπίσθιο εγκέφαλο μπορεί να ελέγχεται από την έκθεση των κυττάρων του οπίσθιου εγκεφάλου σε διαφορετικά επίπεδα σηματοδότησης του ρετινοϊκού οξέος από τα μεσοδερμικά κύτταρα. Οι τερατογόνες εκδηλώσεις και οι κρανιοπροσωπικές δυσμορφίες που ανευρίσκονται



ΕΙΚΟΝΑ 52-12 Μεταλλάξεις στα γονίδια *Hox* αλλάζουν την ταυτότητα των κινητικών νευρώνων στον οπίσθιο εγκέφαλο. (Από Studer και συν. 1996, προσαρμοσμένη.)

A. Μεταναστευτικές οδοί των τριδυμικών και προσωπικών κινητικών νευρώνων στον οπίσθιο εγκέφαλο. Οι κινητικοί νευρώνες του τριδύμου δημιουργούνται στο r2 και μεταναστεύουν προς το πλάι και έξω, ενώ οι του

προσωπικού δημιουργούνται στο r4 και μεταναστεύουν κεφαλοραίως.

B1, B2. Σε έμβρυα με μεταλλαγμένο το *Hoxb-1*, οι κινητικοί νευρώνες που δημιουργούνται στην περιοχή του r4 δεν είναι σε θέση να μεταναστεύσουν ουραίως. Αντιθέτως μεταναστεύουν προς τα πλάγια και έξω, κατά τρόπο που θυμίζει τους κινητικούς νευρώνες του τριδύμου στο r2.

μετά την έκθεση των εμβρύων θηλαστικών στο ρετινοϊκό οξύ μπορεί να είναι εν μέρει το αποτέλεσμα της τροποποίησης του προτύπου έκφρασης των γονιδίων *Hox* στον οπίσθιο εγκέφαλο.

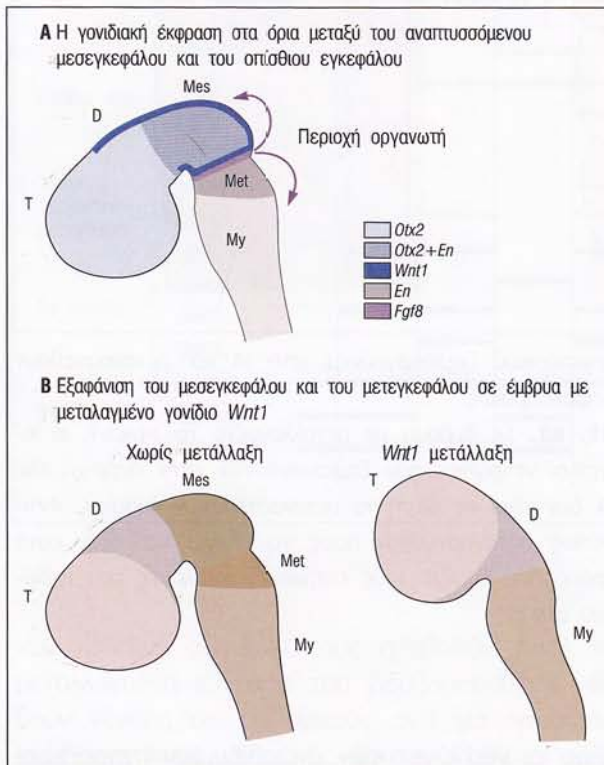
Ο μεσεγκέφαλος διαμορφώνεται βάσει των σημάτων που προέρχονται από ένα νευρωνικό οργανωτικό κέντρο

Οι νευρώνες στο μεσεγκέφαλο έχουν πολλές βασικές σημασιές λειτουργίες. Επί παραδείγματι, στον μεσεγκέφαλο κοιλιακά, οι ντοπαμινεργικοί νευρώνες της μέλαινας ουσίας συμμετέχουν στον έλεγχο της κινητικής λειτουργίας, ενώ ραχι-

αίως, οι νευρώνες των άνω διδυμίων (τετράδυμο) έχουν σημαντικό ρόλο στη επεξεργασία οπτικών πληροφοριών από τον αμφιβλητρωειδή.

Με ποιο τρόπο καθιερώνεται η θέση του μεσεγκέφαλου και πως διαμορφώνονται οι ομάδες κυττάρων μέσα σε αυτόν; Ο μεσεγκέφαλος κείται όπισθεν του κεφαλικού ορίου της έκφρασης των γονιδίων *Hox* και, σε αντίθεση με τον οπίσθιο εγκέφαλο, δεν υποδιαιρείται σε ορατά τμήματα. Αντιθέτως, το κυτταρικό πρότυπο στο μεσεγκέφαλο ελέγχεται από τη δράση σημάτων μεγάλου εύρους που προέρχονται από την περιοχή του ισθμού, ενός δευτερογενούς οργανωτικού κέντρου που εντοπίζεται στο σημείο ένωσης

μεταξύ μεσεγκεφάλου και μετεγκεφάλου. Δύο σηματοδοτικά μόρια, το *Wnt-1* και το *FGF8*, εκκρίνονται από τα κύτταρα του ισθμού και ελέγχουν τη διαφοροποίηση του μεσεγκεφάλου (Εικόνα 52-13). Το *FGF8* μιμείται την ικανότητα των σημάτων που προέρχονται από τον ισθμό και ελέγχουν τον προσανατολισμό στο μεσεγκέφαλο. Κατ' αυτό τον τρόπο, μόσχευμα ισθμού ή κύτταρα που εκφράζουν το *FGF8* στον οπίσθιο διεγκέφαλο



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. Συντομείσεις: **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.

προσδίδουν στα περιβάλλοντα κύτταρα χαρακτηριστικά κυττάρων του μεσεγκεφάλου.

Ο ισθμός επίσης ελέγχει τον κεφαλουραίο προσανατολισμό των κυττάρων του μεσεγκεφάλου. Για παράδειγμα, ο προσανατολισμός αυτός μπορεί να αναστραφεί σε σχέση με τον αρχικό προσανατολισμό του μεσεγκεφάλου του ξενιστή όταν εκτεθεί σε μεταμοσχευθέντα ισθμό ή σε μόρια *FGF8*. Το *FGF8*, με τη σειρά του, δρα μέσω ομοιοτικών πρωτεϊνών προκειμένου να εγκαταστήσει το σχέδιο του κεφαλουραίου άξονα. Η συμμετοχή των ομοιοτικών πρωτεϊνών στη διαμόρφωση του κεφαλουραίου άξονα είναι ένα γενικό χαρακτηριστικό της νευρωνικής ανάπτυξης. Στο μεσεγκέφαλο, η έκφραση δύο τέτοιων πρωτεϊνών, της *engrailed* ένα και δύο, εμφανίζει φυσιολογικά κλίση με ουραία προς κεφαλική κατεύθυνση (Εικόνα 52-13). Εάν ο μεσεγκέφαλος αναστραφεί σε ένα όψιμο στάδιο, η κλίση στην έκφραση της πρωτεΐνης *engrailed*, η κυτταροαρχιτεκτονική του τετραδύμου και το πρότυπο νεύρωσης από τους νευράξονες του αμφιβληστροειδούς αναστρέφονται. Επιπλέον, οι επιδράσεις αυτές στην κυτταροαρχιτεκτονική και την διάταξη των αξόνων μπορούν να αναπαραχθούν, με πειραματικό τρόπο, μεταβάλλοντας τη κλίση στην έκφραση των πρωτεϊνών *engrailed* του τετραδύμου. Έτσι, όπως στον οπίσθιο εγκέφαλο, η κεφαλουραία διαμόρφωση του μεσεγκεφάλου επίσης ελέγχεται από τοπικά επαγωγικά σήματα που ρυθμίζουν την έκφραση ομοιοτατικών πρωτεϊνών.

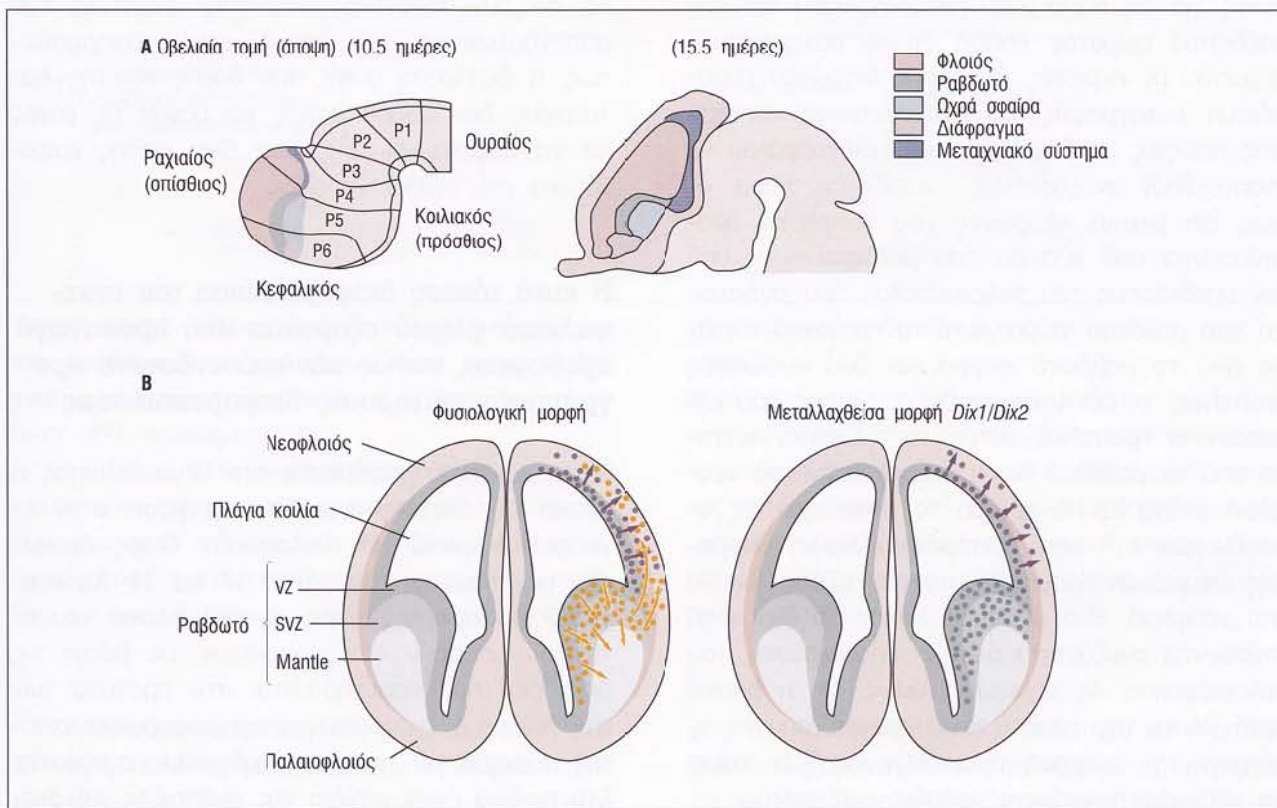
Ο αναπτυσσόμενος πρόσθιος εγκέφαλος υποδιαιρείται κατά μήκος του κεφαλουραίου άξονα

Οι νευρώνες στον πρόσθιο εγκέφαλο των θλαστικών διαμεσολαβούν τις ανώτερες γνωστικές λειτουργίες. Ο πρόσθιος εγκέφαλος αποτελείται από τον εγκεφαλικό φλοιό, τα βασικά γάγγλια και το θάλαμο και υποθάλαμο. Σε αντίθεση με άλλες περιοχές του κεντρικού νευρικού συστήματος, δεν είναι πολλά γνωστά για όσα συμβαίνουν σε μοριακό επίπεδο και είναι υπεύθυνα για την ανάπτυξη του προσθίου εγκεφάλου. Παρόλα αυτά, τα λίγα που γνωρίζουμε μας δίνουν ενδείξεις ότι

η πρώιμη διαμόρφωση του πρόσθιου εγκεφάλου ελέγχεται με παρόμοιο τρόπο με αυτόν που διαμορφώνονται τμήματα του νευρικού σωλήνα σε πιο ουραία επίπεδα.

Η ανάλυση του προτύπου της γονιδιακής έκφρασης στον πρόσθιο εγκέφαλο δίδει στοιχεία για το ότι ο εμβρυϊκός πρόσθιος εγκέφαλος καταρχάς χωρίζεται κατά μήκος του κεφαλοουραίου άξονα σε εγκαρσίως οργανωμένες περιοχές, τα *προσομερή* (Εικόνα 12-14). Τα προσομερή 1 έως 3 εξελί-

σσονται στο κεφαλικό τμήμα του διεγκεφάλου, ενώ τα 4 έως 6 στον ουραίο διεγκέφαλο και τελεγκέφαλο. Η κοιλιακή περιοχή του ουραίου διεγκέφαλου δίδει γένεση στον υποθάλαμο και τα βασικά γάγγλια. Όπως στον οπίσθιο εγκέφαλο, τα όρια των προσομερών συμπίπτουν με τα όρια έκφρασης των επαγωγικών σημάτων και των παραγόντων μεταγραφής. Επί παραδείγματι, η SHH εκφράζεται από μια ζώνη κυττάρων η οποία εντοπίζεται στα όρια μεταξύ των προσομερών 2 και 3, μια περιοχή



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. Συντομοεύσεις: **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 φλοιϊκών 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.)

που ονομάζεται *διαθαλαμική αφοριστική ζώνη* (zona limitans intrathalamica). Σήματα από αυτή την περιοχή πιθανόν να ελέγχουν το κυτταρικό πρότυπο στον πρόσθιο εγκέφαλο, περίπου κατά τον ίδιο τρόπο που σήματα από την περιοχή του ισθμού ελέγχουν το κυτταρικό πρότυπο του μεσεγκεφάλου.

Η υποδιαίρεση του προσθίου εγκεφάλου σε προσομερή εγείρει το ερώτημα για το κατά πόσον κάθε προσομερές αποτελεί ένα ξεχωριστό αναπτυξιακό διαμέρισμα. Νωρίς στην ανάπτυξη του τελεγκεφάλου, υπάρχει ένα ιδιαίτερος έντονο σύνορο μεταξύ των περιοχών οι οποίες είναι υπεύθυνες για τη δημιουργία του νεοφλοιού και του ραβδωτού σώματος. Επειδή ότι το σύνορο αυτό συμπίπτει με περιοχές έκφρασης διαφόρων παραγόντων μεταγραφής, θα αναμένετο τα κύτταρα στις πρώιμες υποδιαίρεσεις του τελεγκεφάλου να αναπτυχθούν ανεξαρτήτως. Γνωρίζουμε τώρα, όμως, ότι μερικοί νευρώνες του νεοφλοιού αναπτύσσονται από κύτταρα που μεταναστεύουν από την υποδιαίρεση του τελεγκεφάλου που αντιστοιχεί στο ραβδωτό σώμα. Αυτά τα προγονικά κύτταρα από το ραβδωτό εκφράζουν δύο ομοιοτικές πρωτεΐνες, τη DLX-1 και τη DLX-2. Σε μυσ που ελλείπουν οι πρωτεΐνες αυτές, τα προγονικά κύτταρα από το ραβδωτό δεν μεταναστεύουν στο νεοφλοιό (Εικόνα 52-14), πράγμα το οποίο έχει ως αποτέλεσμα την εκσεσημασμένη έλλειψη έκφρασης νευρώνων γ-αμινοβουτυρικού οξέος (GABA) στο νεοφλοιό. Είναι εμφανές λοιπόν ότι δεν αναπτύσσονται ανεξάρτητα όλες οι υποδιαίρεσεις του τελεγκεφάλου. Ας σημειωθεί όμως, ότι η βασική αρχή βάσει της οποίας τα επαγωγικά σήματα ελέγχουν την έκφραση ομοιοτικών γονιδίων ισχύει και στον αναπτυσσόμενο πρόσθιο εγκέφαλο.

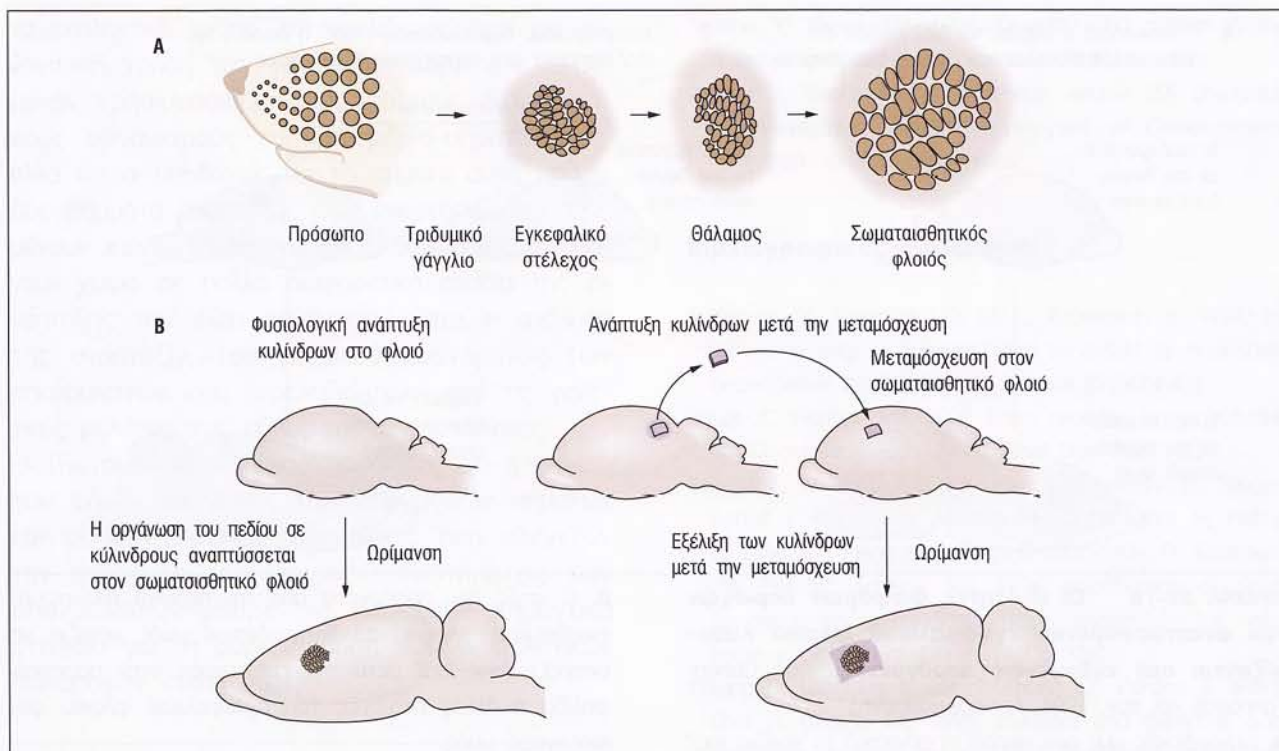
Ποιες αρχές έχουν αποκαλύψει οι μοριακές αυτές μελέτες της κεφαλουραίας και της οπισθοπροσθίας διαμόρφωσης; Μελέτες των γονιδίων *Hox* της σηματοδότησης σημάτων της SHH και πολλών άλλων γονιδίων που εμπλέκονται στην εμβρυονική ανάπτυξη, έχουν οδηγήσει σε μια από τις βασικές γνώσεις της σύγχρονης βιολογίας. Γνωρίζουμε εδώ και κάποιο καιρό, ότι τα μόρια διατηρούνται κατά τη διάρκεια της φυλογονίας όπως ακριβώς συμβαίνει και με τις κυτταρικές λειτουργίες. Αυτό που ανακαλύφθηκε στη δεκαετία

του 1990 ήταν το εκπληκτικό εύρημα ότι τα σήματα που είναι υπεύθυνα για την ανάπτυξη, όπως και ολόκληρο το πρόγραμμα της διαφοροποίησης των νευρικών κυττάρων έχουν διατηρηθεί κατά την εξέλιξη, παρά τη μεγάλη ποικιλία μορφών του σώματος. Τα παραδείγματα των γονιδίων *Hox* και της SHH παρέχουν σαφείς αποδείξεις πως οι ίδιοι παράγοντες μεταγραφής και εκκρινόμενα σήματα ελέγχουν τη μορφή του σώματος σε ζώα τόσο διαφορετικά όσο τα σπονδυλωτά και τα έντομα. Σήμερα γνωρίζουμε πια δωδεκάδες άλλων γονιδίων που έχουν διατηρηθεί κατά την εξέλιξη και παίζουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη των ασπόνδυλων και των σπονδυλωτών. Επιπροσθέτως, η διατήρηση αυτής της δομής και της λειτουργίας δεν αφορά απλώς και μόνον τις μύγες και τα αμφίβια και τους μύς. Είναι επίσης εμφανής και στο ανθρώπινο είδος.

Η κατά τόπους διαφοροποίηση του εγκεφαλικού φλοιού εξαρτάται από προσαγωγά ερεθίσματα, καθώς και από ενδογενή προγράμματα κυτταρικής διαφοροποίησης

Εν κατακλείδι, στρεφόμεστε στο θέμα του πως η τοπική εξειδίκευση αναπτύσσεται μέσα στον εγκεφαλικό φλοιό των θηλαστικών. Όπως έχουμε ήδη μελετήσει στα Κεφάλαια 17 και 19, λειτουργικώς διαφορετικές περιοχές του φλοιού του ενήλικου μπορούν να ξεχωρίσουν, με βάση τις διαφορές που παρατηρούνται στο πρότυπο των στιβάδων των νευρώνων-η κυτταροαρχιτεκτονική της περιοχής-και τις νευρωνικές τους συνδέσεις. Στα πρώιμα όμως στάδια της ανάπτυξης, τα ανατομικά αυτά χαρακτηριστικά δεν υπάρχουν.

Η ανάπτυξη της κατά τόπους διαφοροποίησης στο φλοιό έχει κυρίως μελετηθεί στον πρωτογενή σωματισθητικό φλοιό. Ο πρωτογενής σωματισθητικός φλοιός στα τρωκτικά περιέχει διακεκριμένες δομές που ονομάζονται *κύλινδροι* (barrels). Η οργάνωσή τους αντιστοιχεί σωματοτοπικά στην οργάνωση του αισθητικού πεδίου των τριχών από τα μουστάκια στην επιφάνεια του σώματος, διότι τα προσαγωγά ερεθίσματα από το θάλαμο οργάνωνται σωματοτοπικά (Εικόνα 52-15).



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

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

τις σωματισθητικές 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 σωματισθητικό φλοιό. Η μετεμφυτευθείσα περιοχή του οπτικού φλοιού αποκτά τώρα οργάνωση σωματισθητικού φλοιού, που περιλαμβάνει κύλινδρους.

Οι κύλινδροι φυσιολογικώς είναι εμφανείς πολύ νωρίς μετά τη γέννηση. Κατά τη διάρκεια μιας κρίσιμης περιόδου της ανάπτυξης, ο σχηματισμός των κυλίνδρων εξαρτάται από τα ερεθίσματα από την περιφέρεια· ο σχηματισμός τους αναστέλλεται εάν το πεδίο των μουστακίων στο δέρμα διαταραχθεί κατά την κρίσιμη αυτή περίοδο. Επιπροσθέτως, εάν ιστός προοριζόμενος για το σχηματισμό οπτικού φλοιού μεταμοσχευθεί στη θέση του σωματισθητικού φλοιού περίπου κατά τη γέννηση, σχηματίζονται κύλινδροι στο μεταφυτευθέντα ιστό κατά τρόπο ώστε να προσομοιάζουν προς το φυσιολογικό σωματισθητικό πεδίο (βλ. Εικόνα 52-15). Έτσι, πολλές περιο-

χές του φλοιού έχουν την ικανότητα να αναπτύσσουν τα χαρακτηριστικά συγκεκριμένης περιοχής και νέα πρότυπα καθορίζονται από τοπικά σήματα, όπως οι προσαγωγές ώσεις που δέχονται.

Κάποιες μορφές της τοπικής διαφοροποίησης του νεοφλοιού όμως φαίνεται ότι έχουν ενδογενή προγραμματισμό και είναι ανεξάρτητες από την προσαγωγό νεύρωση. Ένα χτυπητό παράδειγμα έχει προκύψει από τη μελέτη ενός διαγονιδιακού μυός, στον οποίο το γονίδιο αναφοράς β-γαλακτοσιδάση εκφράζεται μόνο στο σωματισθητικό φλοιό (Εικόνα 52-16). Όταν ο ιστός που πρόκειται να γίνει σωματισθητικός φλοιός σε αυτό το είδος ποντικού μεταμοσχευθεί σε άλλες πε-

να εκπληκτικό τρόπο, αντανακλώντας έτσι μια οικονομική χρήση των γενετικών πληροφοριών. Όχι μόνον χρησιμοποιούνται σε πολλούς διαφορετικούς οργανισμούς τα ίδια μόρια-σηματοδότες, αλλά και οι υποδοχείς για τα σήματα αυτά, και τα προγράμματα ανάπτυξης που ενεργοποιούν παραμένουν κοινά. Επίσης, οι ίδιες διεργασίες λαμβάνουν χώρα σε πολλά διαφορετικά στάδια της ανάπτυξης του ίδιου οργανισμού. Έτσι, η ανάλυση της ανάπτυξης του νευρικού συστήματος των σπονδυλωτών έχει ωφεληθεί πολύ από τις γενετικές μελέτες στις μύγες και τους σκώληκες.

Γίνεται ολοένα και πιο προφανές ότι η μελέτη των οδών μεταγωγής των επαγωγικών σημάτων και οι μεταγραφικές αποκρίσεις που ελέγχουν την ανάπτυξη του νευρικού συστήματος των σπονδυλωτών μπορεί να παρέχουν σημαντικά στοιχεία για τη μοριακή βάση των νευρολογικών διαταραχών στον άνθρωπο.

**Thomas M. Jessell
Joshua R. Sanes**

Επιλεγμένη βιβλιογραφία

- Chittis AB. 1999. Control of neurogenesis-lessons from frogs, fish and flies. *Curr Opin Neurobiol* 9:18-25.
- Fishell G. 1997. Regionalization in the mammalian tlen-cephalon. *Curr Opin Neurobiol* 7:62-69.
- Hamburger V. 1988. *The Heritage of Experimental Embryology. Hans Spemann and the Organized*. New York: Oxford Univ. Press.
- Hynes M, Rosenthal A. 1999. Specification of dopaminergic and serotonergic neurons in the vertebrate CNS. *Curr Opin Neurobiol* 9:6-36.
- Joyner AL. 1996. *Engrailed, Wnt and Pax* genes regulate midbrain-hindbrain development. *Trends Genet* 12:15-20.
- Lee KJ, Jeddell TM. 1999. The specification of dorsan cell fates in the vertebrate central nervous system. *Annu Rev Neurosci* 22:261-294.
- Maconochie M, Nonchev S, Morrison A, Krumlauf R. 1996. Paralogous Hox genes: functions and regulation. *Annu Rev Genet* 30:529-556.
- Rubenstein JL, Shimamura K, Martinez S, Puelles L. 1998. Regionalization of the prosencephalic neural plate. *Annu Rev Neurosci* 21:445-477.

- Tanabe Y, Jessell TM. 1996. Diversity and pattern in the developing spinal cord. *Science* 274:1115-1123.
- Wolpert L, Beddington R, Broches J, Jessell TM, Lawrence PA, Meyerowitz E. 1998. *Principles of Development*. New York. Onford Univ. Press.

Βιβλιογραφικές παραπομπές

- Anderson SA, Eisenstat DD, Shi L, Rubenstein JL. 1997. Interneuron migration from basal forebrain to neocortex: dependence on Dlx genes. *Science* 278:474-476.
- Baker JC, Harland RM. 1997. From receptor to nucleus: the SMAD pathway. *Curr Opin Genet Dev* 7:467-473.
- Belloni E, Muenke M, Roessler E, Traverse G, Siegel-Bartelt J, Frumkin A, Mitchell HF, Donis-Keller H, Helms C, Hing AV, Heng HH, Koop B, Martindale D, Rommens JM, Tsui LC, Scherer SW. 1996. Identification of *Sonic hedgehog* as a candidate gene responsible for holoprosencephaly. *Nat Genet* 14:353-356.
- Chiang C, Litingtung Y, Lee E, Young KE, Corden JL, Westphal H, Beachy PA. 1996. Cyclopia and defective axial patterning in mice lacking *Sonic hedgehog* gene function. *Nature* 383:407-413.
- Cohen-Tannoudji M, Babinet C, Wassef M. 1994. Early determination of a mouse somatosensory cortex marker. *Nature* 368:460-463.
- Crossley PH, Martinez S, Martin GR. 1996. Midbrain development induced by FGF8 in the chick embryo. *Nature* 380:66-68.
- Dale JK, Vesque C, Lints TJ, Sampath TK, Furley A, Dodd J, Placzek M. 1997. Cooperation of BMP7 and SHH in the induction of forebrain ventral midline. *Cell* 90:257-269.
- Ericson J, Briscoe J, Rashbass P, van Heyningen V, Jessell TM. 1997. Graded sonic hedgehog signaling and the specification of cell fate in the ventral neural tube. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 62:451-466.
- Goddard JM, Rossel M, Manley NR, Cpepchi MR. 1996. Mice with targeted disruption of Hoxb-1 fail to form the motor nucleus of the Vllth nerve. *Development* 122:3217-3228.
- Goodrich LV, Milenkovic L, Higgins KM, Scott MP. 1997. Altered neural cell fates and medulloblastoma in mouse patched mutants. *Science* 277:1109-1113.
- Graham A, Papalopulu N, Krumlauf R. 1989. The murine and *Drosophila* homeobox gene complexes have common features of organization and expression. *Cell* 57: 367-378.
- Guthrie S, Prince V, Lumsden A. 1993. Selective dispersal of avian rhombomere cells in orthotopic and heterotopic grafts. *Development* 118:527-538.
- Hemmati-Brivanlou A, Melton DA. 1994. Inhibition of ac-