

FUNKTIONEL HJERNEUDVIKLING

I forhold til andre organer er hjernen meget kompleks:

Leveren fx, har få funktionelle enheder og få celletyper.

Hjernen har mange funktionelle enheder og mange celletyper. Disse celletyper er massivt forbundet.

Neuronal proliferation og migration

Stammer fra neuroektoderm.

I neuralrøret findes der neuroepitelceller som deler sig og danner neuroblaster. Neuroblaster er stamceller, og kan differentieres til både neuroner og gliaceller. Disse kan dele sig.

Når neuralrøret lukkes, vil nogle celler afspaltes fra neuralrøret → crista neuralis. Disse migrerer til forskellige steder i kroppen og danner blandt andet ganglier, kranieknogler osv.

Neuroblaster migrerer ud fra neuralrøret og danner et kappelag (grå substans). Der vokser ud udløbere fra kappelaget, som danner et marginallag, som bliver den hvide substans. Kappelaget opdeles i to deler: en basalplade ventralt og en alarplade dorsalt. Fra basalpladen aksonale udløbere ud og danner en radix ventralis. Crista neuralis vil danne et spinalganglie, og herfra vil der vokse udløbere *ind* i dorsalhornet → radix dorsalis.

Ved neuralrørsdefekter kan man se spina bifida. Dette er en manglende lukning af neuralrøret.

cystica *oculta*

Tre fundamentale opgaver skal løses under den funktionelle hjerneudvikling:

- Form (områder, kerner)
- Cellulær identitet og position
- Forbindelser

1) Form

Afhænger af morfogener.

Morfogener er molekyler (induktive signaler) som regulerer vævsdifferentiering. Disse har bla funktion i at bestemme en celleds identitet og position i et område. Morfogener spreder sig fra sit udgangspunkt, og danner forskellige koncentrationsgradienter i forskellige vævsområder. Effekten af et induktivt signal kan følge koncentrationsgradienten af signalet eller receptordensiteten.

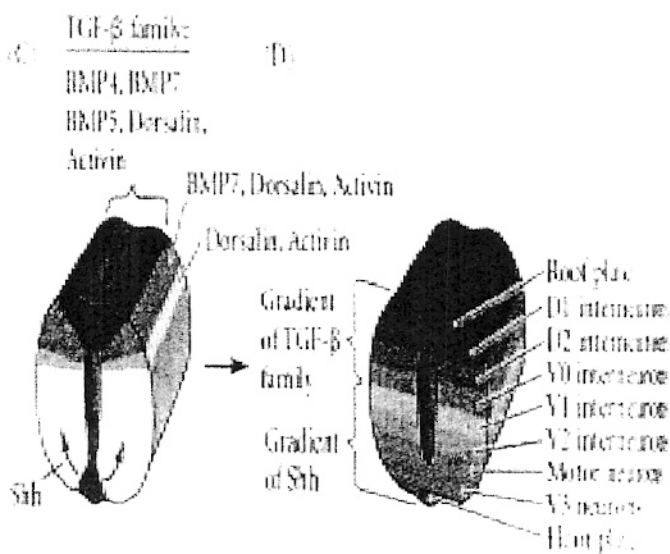
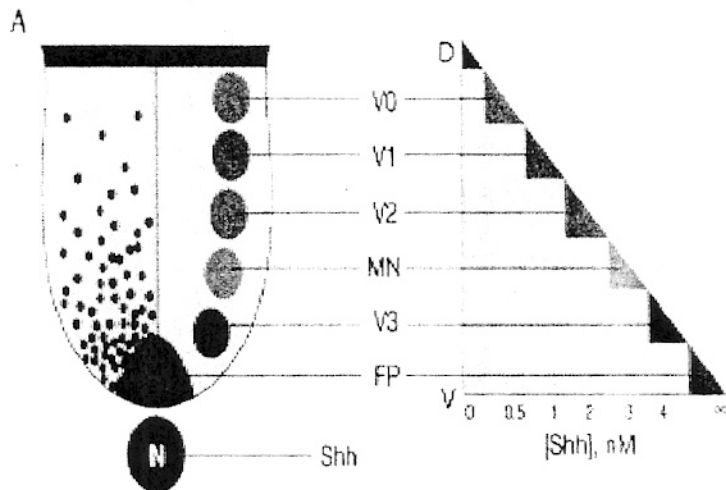
Genetiske programmer kontrollerer progressionen af morfogenesis. Gener koder for at morfogener skal bestemme i hvilke områder cellerne skal havne. Dette er også afhængigt af celle-celle interaktioner.

Morfogener er fx Sonic Hedgehog (SHH) og retinal syre (retinoic acid).

↓
dannes af notochord

Man kan fx se at udviklingen af motorneuroner er afhængig af en stor koncentrationsgradient af SHH. Hvilken type af neuron som dannes i ventralhornet, er afhængigt af på hvilket niveau SHH møder cellen.

Dette ses på billedet. Her ses et tværsnit af den ventrale del af neuralrøret. FP = floorplate. MN = motorneuron.



Morfogenerne aktiverer transkriptionsfaktorer.

Hjernestammen

Herfra afgår afferent og efferent innervation af branchiebuerne. Har derfor funktion i mastikation, gustation og synkning. Den er også med i ansigtets motoriske og sensorske funktioner.

Der findes også centre for vejrtrækning og blodcirkulation.

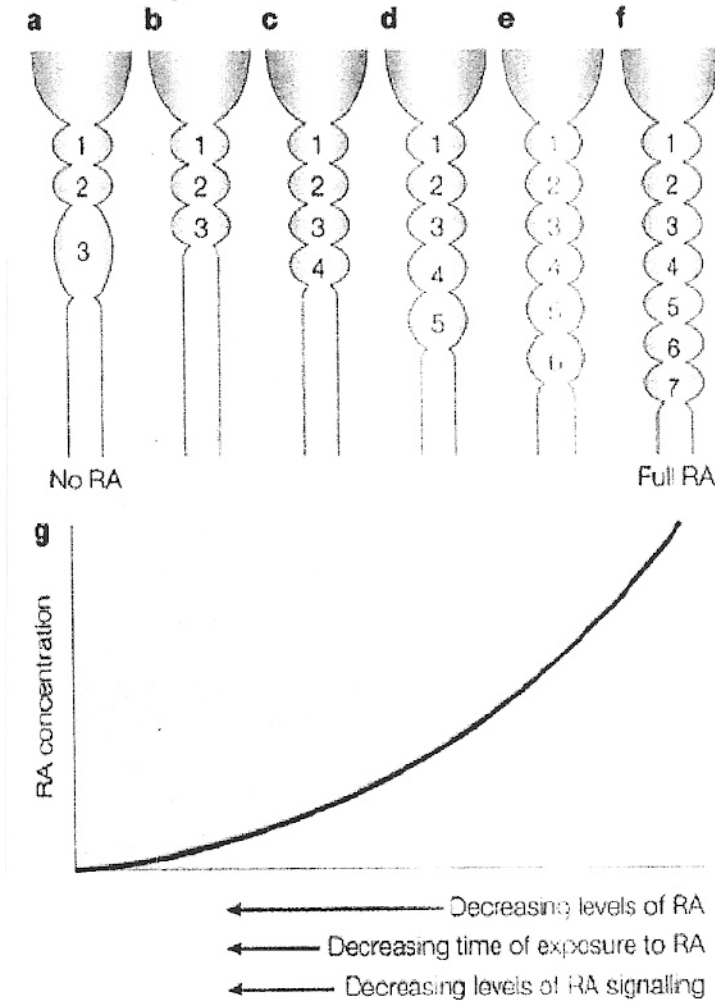
De forskellige funktioner kræver alle specialiserede celler i specifikke områder (fx kerner) med specifikke forbindelser.

Dette styres af mange forskellige mekanismer, hvor nogle får vil beskrives i følgende:

Morfoenet retinalsyre inducerer dannelse af rhombomerer.

Rhomerer er udbulninger i den udviklende hjernestamme. Disse indeholder cellepopulationer som bla giver ophav til kranie motorneuroner. Øget mængde retinalsyre, leder til dannelse af flere rhombomerer.

-rhombomere er dog embryologiske dvs. de forsvinder igen.



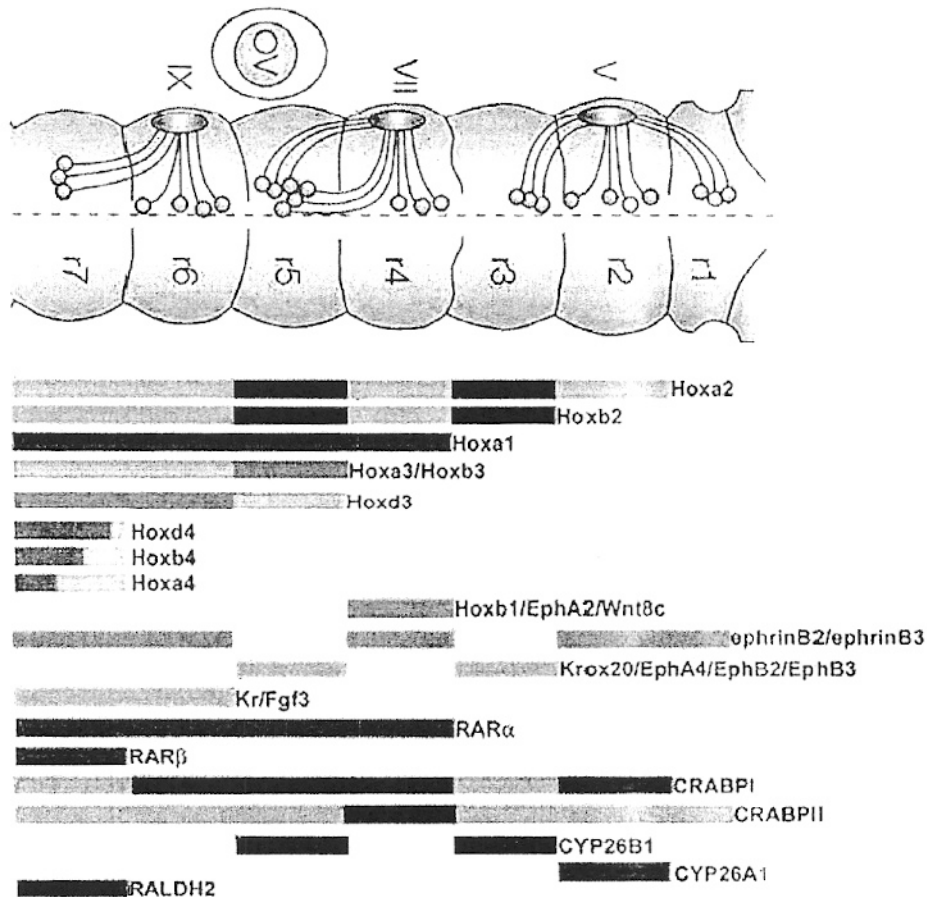
Nature Reviews | Neuroscience

vigtigt at vide
↑

Morfogener aktiverer HOX-generne i rhombomererne. HOX-generne er transkriptionsfaktorer som sætter sig på DNA og inducerer dannelsen af specifikke proteiner i cellen. Disse proteiner giver rhombomererne sin identitet.

-Der er 4 slags HOX-gener hos msk.

Koncentrationsgradienten af retinalsyre bestemmer hvilke HOX gener som skal aktiveres. Dette medfører at forskellige kombinationer af HOX-gener aktiveres i forskellige rhombomerer. Der udtrykkes således forskellige proteiner, og rhomomeren får en specifik identitet.



HOX gener generelt:

- Har overordnet kontrol over cellernes beliggenhed i forskellige områder (regional struktur).
- Specificerer den antero-posteriore akse i embryoet.

Grundprincipper i dannelse af grænser

Før grænserne mellem rhombomererne er dannede, kan celler i dette område vandre frit. Når grænserne dannes, er der oftest ikke muligt for cellerne at vandre til andre rhombomerer. De kan dog vandre i nogle tilfælde.

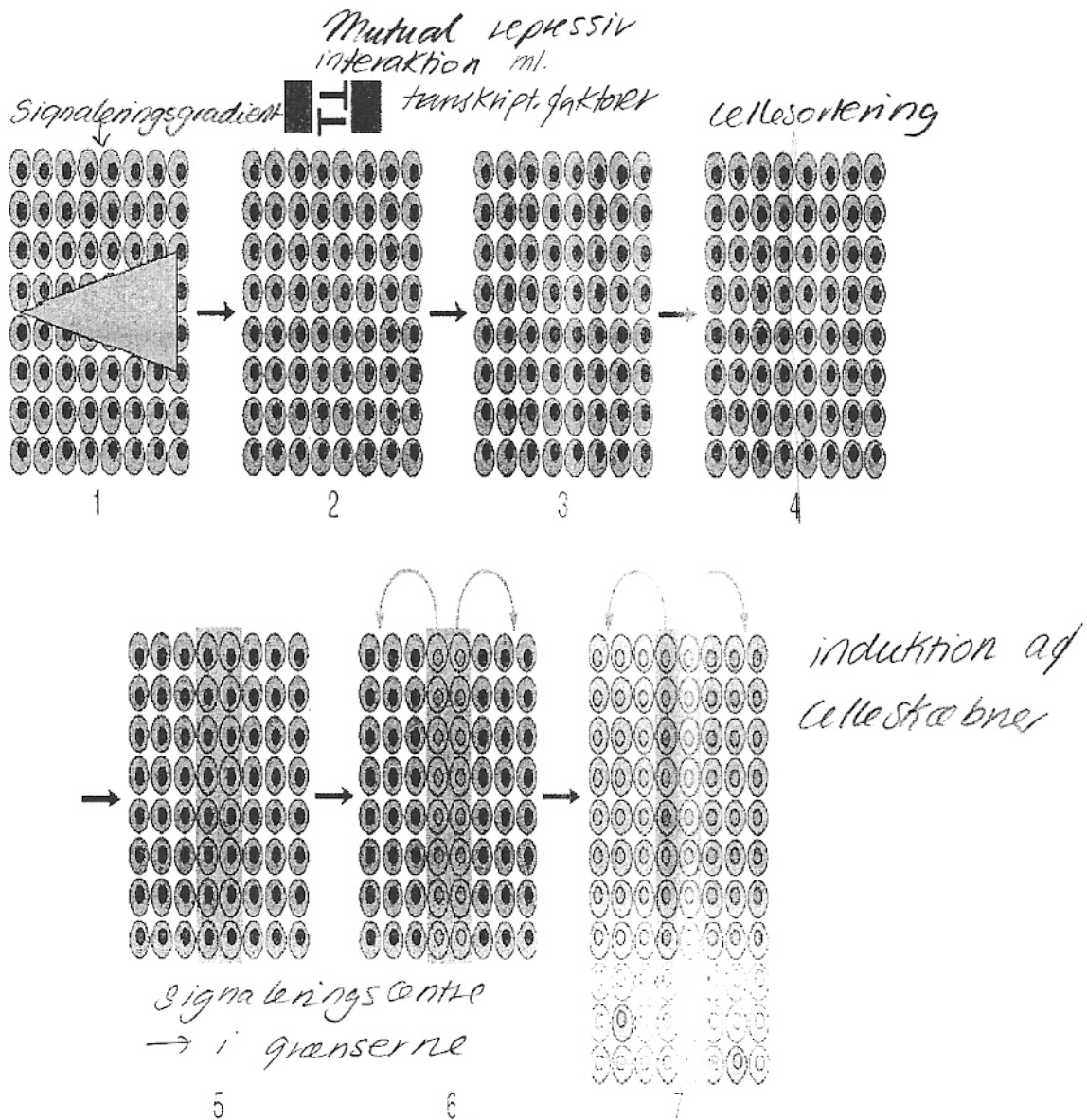
Grænserne dannes ved at:

- 1) der kommer et morfogen som laver en signaleringsgradient i området.
- 2) Der bliver lav koncentration af morfogenen i visse områder og høj i andre områder, hvilket leder til at ulige proteiner ekspresseres i de forskellige områder



- 3) Dette leder til at vi får mange funktionelt ulige celler, mens vi kun vil have to funktionelle celletyper. Derfor sker der en repressiv interaktion mellem transkriptionsfaktorer, som omdanner de intermediære celler (de lilla) til en af de to funktionelle celletyper vi vil have (rød og blå)
- 4) Cellerne sorteres således at der dannes en skarp grænse mellem den ene celletypen og den andre
- 5) Grænsecellerne udtrykker signalfaktorer, som inducerer cellenernes skæbne (øde).

Vi har således dannet to ulige rhombomerer med en grænse mellem.



2) Cellulær identitet

Cellens identitet er afhængig af transkriptionsfaktorer fx Phox2B.

Phox2B specificerer neuroner som er involveret i autonome reflekser. Disse reflekser er fx baroreceptorer, osmoreceptorer og kemoreceptorer.

Kemosensitive neuroner, som er følsomme for kuldioxid, indeholder meget Phox2B. Dette har man fundet ud ved at fjerne Phox2B hos rottefoster. Disse evne kan ikke føle at de behøver at øge sin respirationsfrekvens pga højt kuldioxid i blodet. Dette kaldes også Ondines forbandelse.

3) Forbindelser

Ved modning af neuroner skal følgende processer gennemgås:

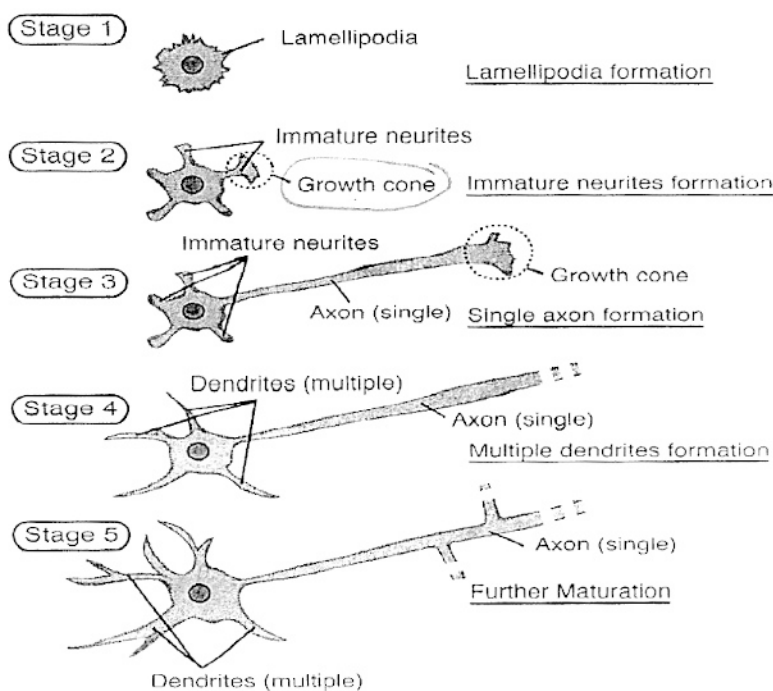
- Neuritudvækst (axoner og dendritter)
- Dannelse af præ- og postsynaptiske terminaler
- Funktionel neurotransmission mellem celler

Neuritudvækst

Vækstfaktoren NGF (nerve growth factor) er essentiell for udvækst af neuritter.

NGF binder til specifikke neurotrode receptorer og inducerer processen.

Der dannes lamellopodier rundt cellekernen → umodne neuritter formes samt en growth cone → den neurit som har growth cone bliver til et axon → de øvrige neuritter udvikles til dendritter → modning og synapsedannelse



Der sidder et growth cone på enden af aksonet. Den har tre hovedfunktioner:

- 1) Guider udvæksten (guidance) → bestemmer aksonet mål
- 2) Ekstention af neurit
- 3) Dannelse af præsynaptisk element

Neurit udvækst sker bla ved reorganisering af cellens cytoskelet. Cytoskelet består bla af:

- Mikrotubuli: strukturel støtte, transport. Er afhængig af elongation af axonet.
- Aktin: udgør growth cone

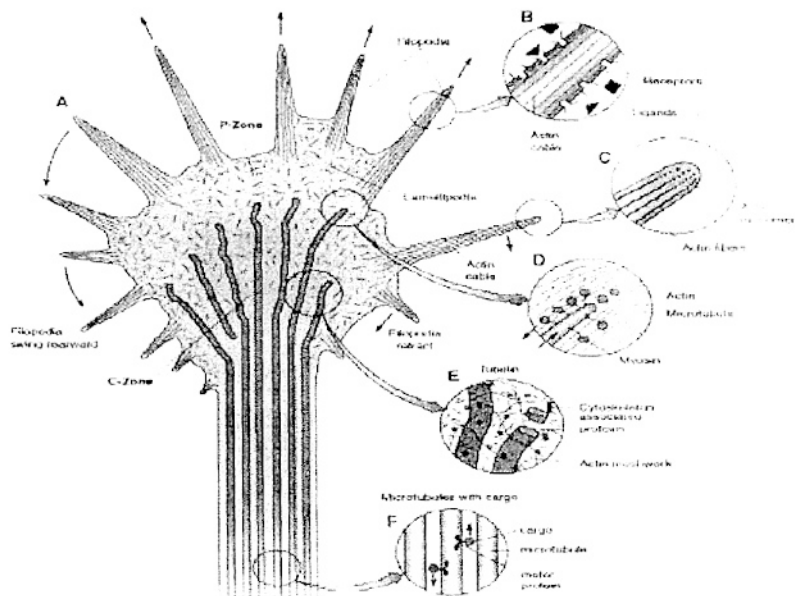


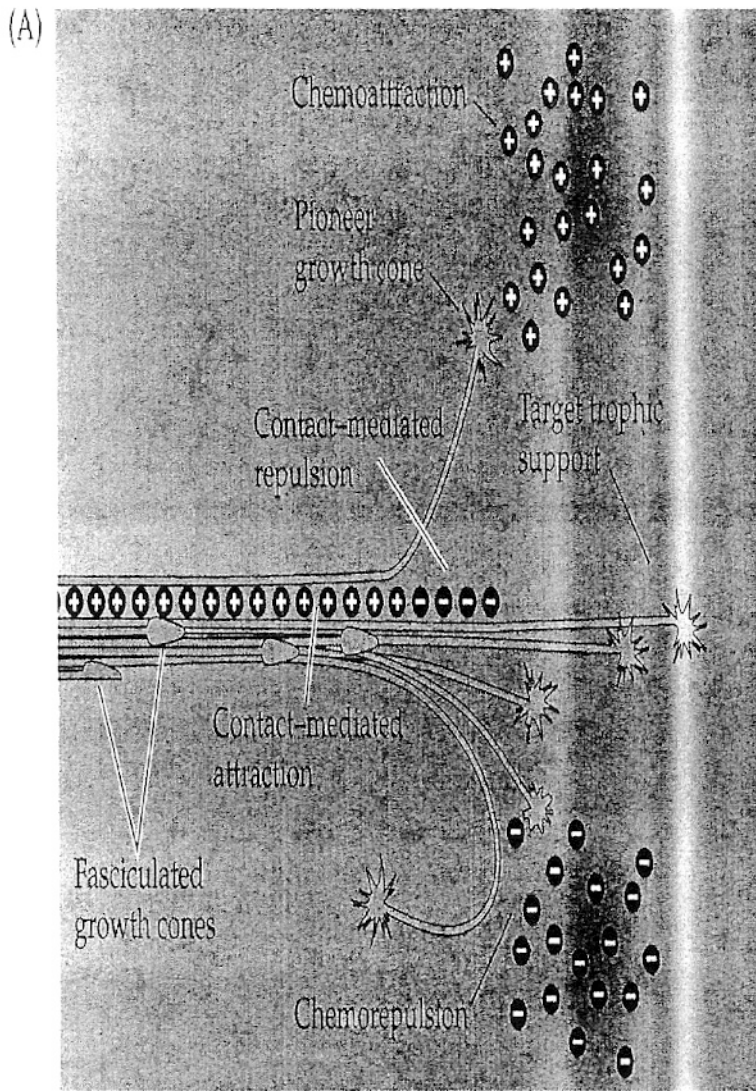
FIGURE 5.11 The structure of the growth cone. A. Actin bundles fill filopodia, that are bounded by membranes with cell adhesion molecules and various receptors, poke out at the advancing edge and are retracted at the trailing edge of the growth cone. Between the filopodia are sheets of lamellipodia that extend forward. They are filled with an actin meshwork that is continuous with that in the main body of the growth cone. Here also microtubules push forward and carry cargo to and from the cell body along the axon shaft as they enter the growth cone and fan out toward the filopodia. B–F. Close-ups of various regions show some of the molecular components of the cytoskeletal network that are localized in the growth cone.

Copyright © 2006 Elsevier, Inc.

Axon guidance

Der er to hovedmekanismer for axon guidance:

- 1) Kontaktmedieret attraktion og repulsion
- 2) Kemisk attraktion og repulsion.



NEUROSCIENCE, Fourth Edition, Figure 23.4 (Part 1)

© 2004 Sinauer Associates, Inc.

Molekyler involveret i axonvækst og guidance er:

- Integriner og cadheriner: celleadhæsionsmolekyler
- CAM : proteinkinase
- Ephrin
- Netrin
- Semaphorin: gør fx at axoner og dendritter kan vokse i ulige retninger. Semaphorinet attraherer dendritterne og frastøder axonet. Dette er fx en vigtig proces i pyramidecelledannelse (*motorisk cortex, lamina V*)

Slit og Robo er eksempler på molekyler som forhindrer at aksonet vokser den anden vej.

Synaptogenese

Growth cone differentieres til en presynaptisk terminal. Samtidig sker der en specialisering af postsynaptiske strukturer, som den danner kontakt med. *⇒ i en stigning i antal af funktioner, synapser.*

Øjenkontakt: når den presynaptiske får øje på den postsynaptiske. LOVE AT FIRST SIGHT! En presynaptisk neuron guides ved hjælp af ovenstående mekanismer. Specifikke ligander og receptorer på den pre- og postsynaptiske terminal drages mod hinanden.



Kys: Presynaptisk og postsynaptisk terminal får kontakt vha celleadæsioms molekyler



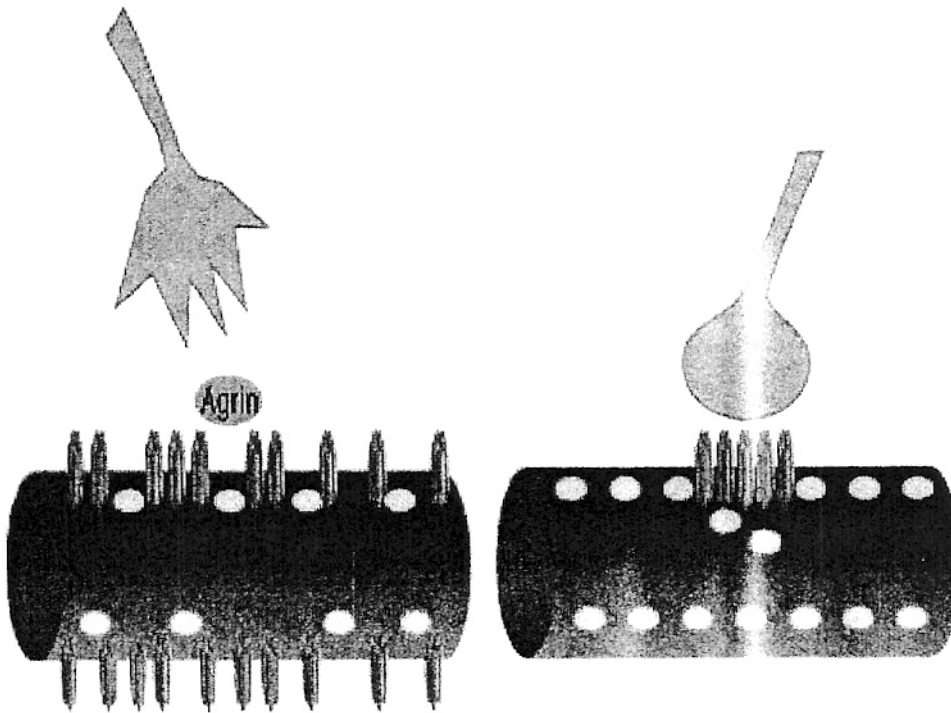
Tættere kontakt: yderligere differentiering af præ- og postsynaptiske elementer. Der dannes vesikler, de hæfter i hinanden, receptorer indsættes.



Der findes 60 trillioner synapser i kroppen.

Neuromuskulære junction

Neuronet udsondrer agrin, som får receptorerne og proteinerne på muskelfibermembranen til at samles i grupper (clustering).



Copyright © 2002, Elsevier Science (USA). All rights reserved.