

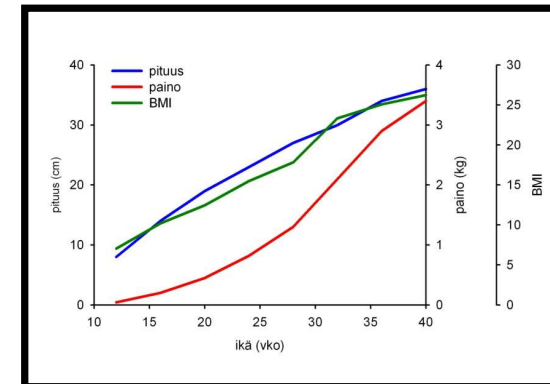
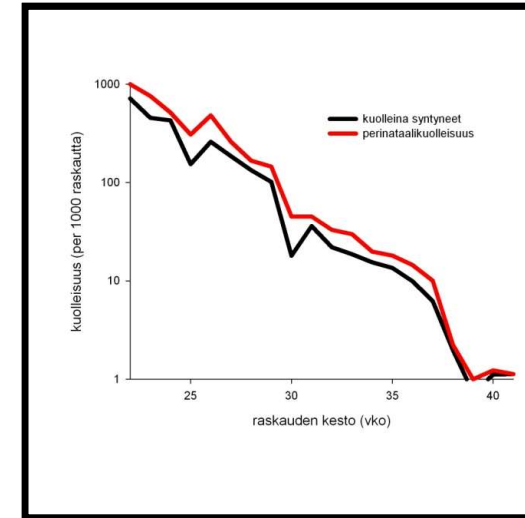
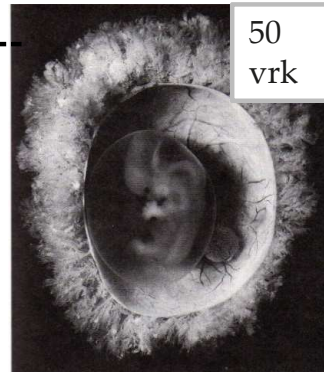
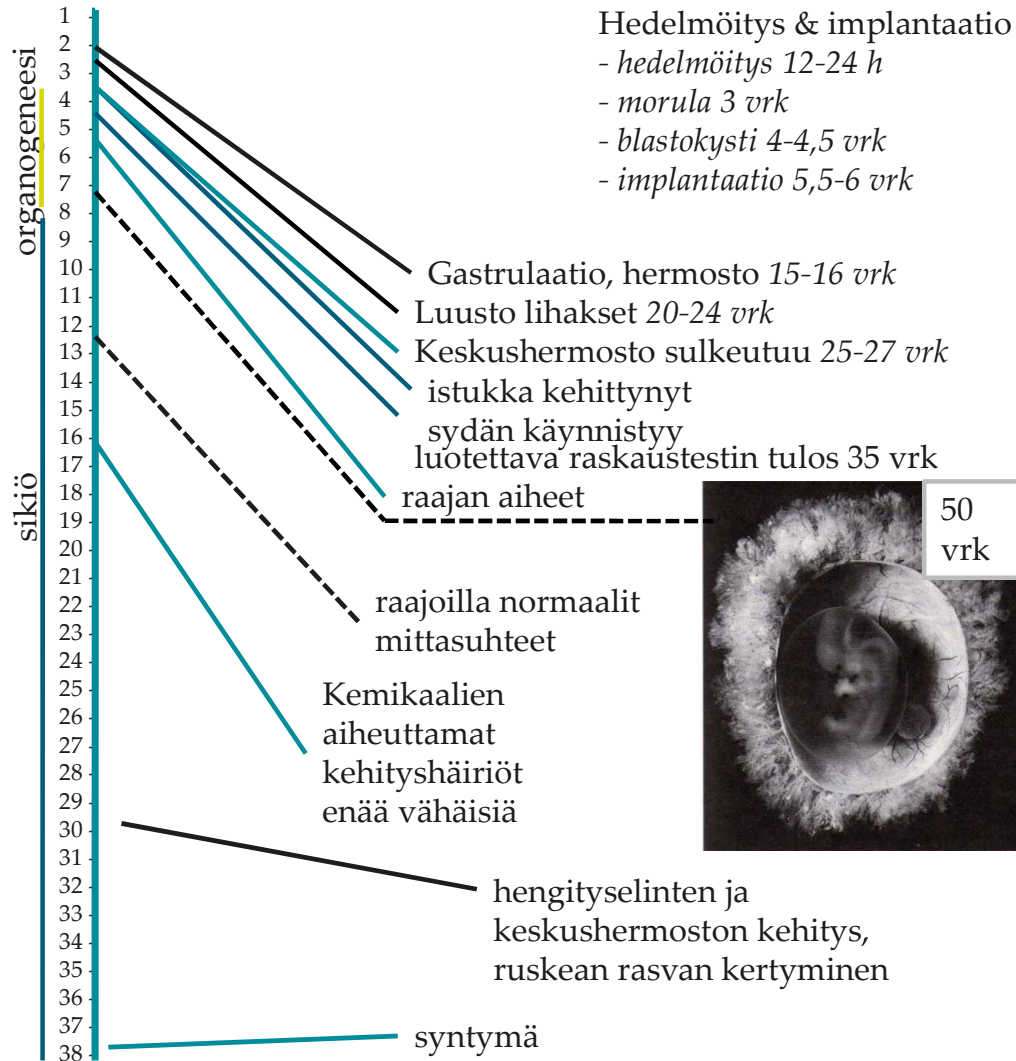


Elinten muodostuminen, induktio

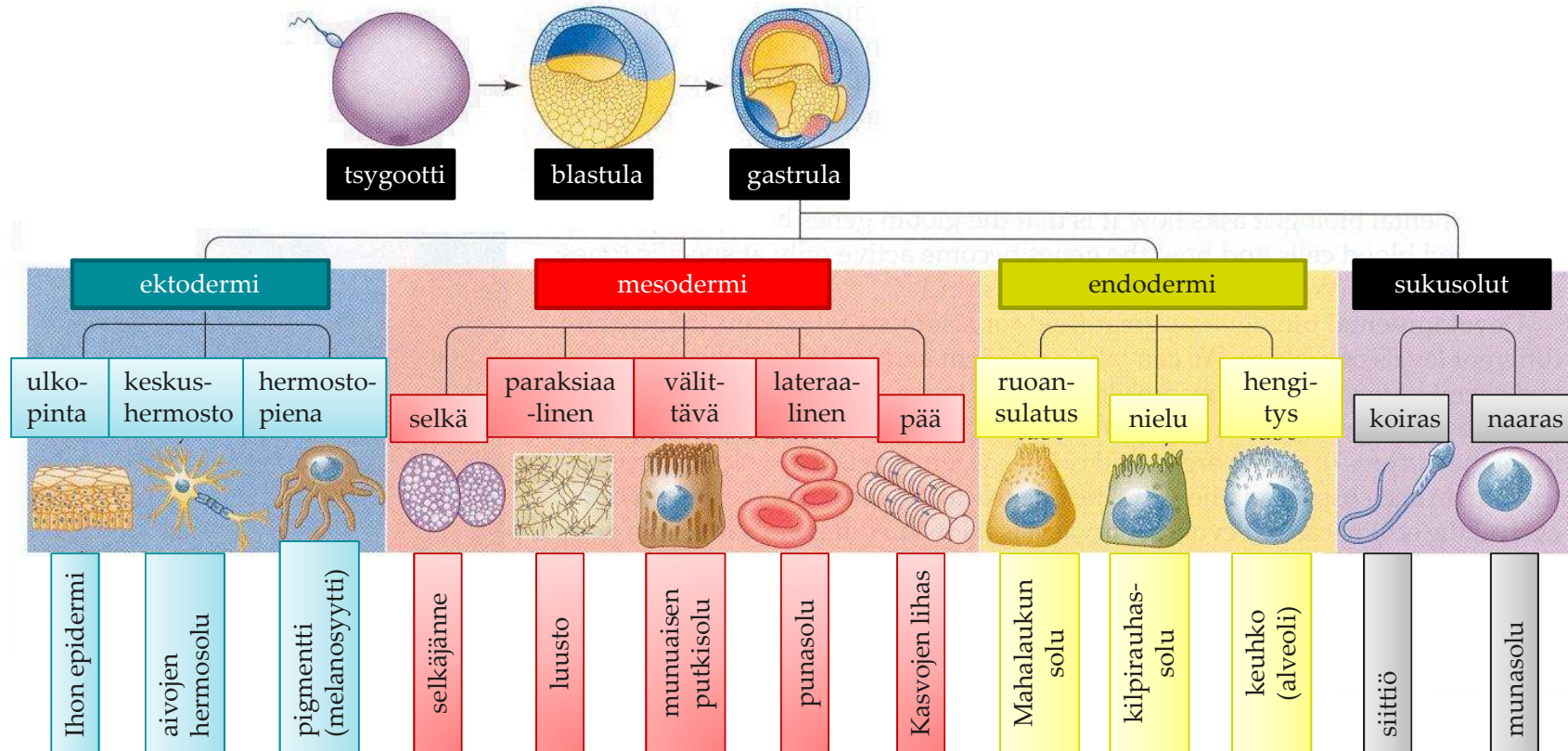
Kehitysbiologia, UEF

ELINTEN MUODOSTUMINEN

Raskaus-aika ihmisellä



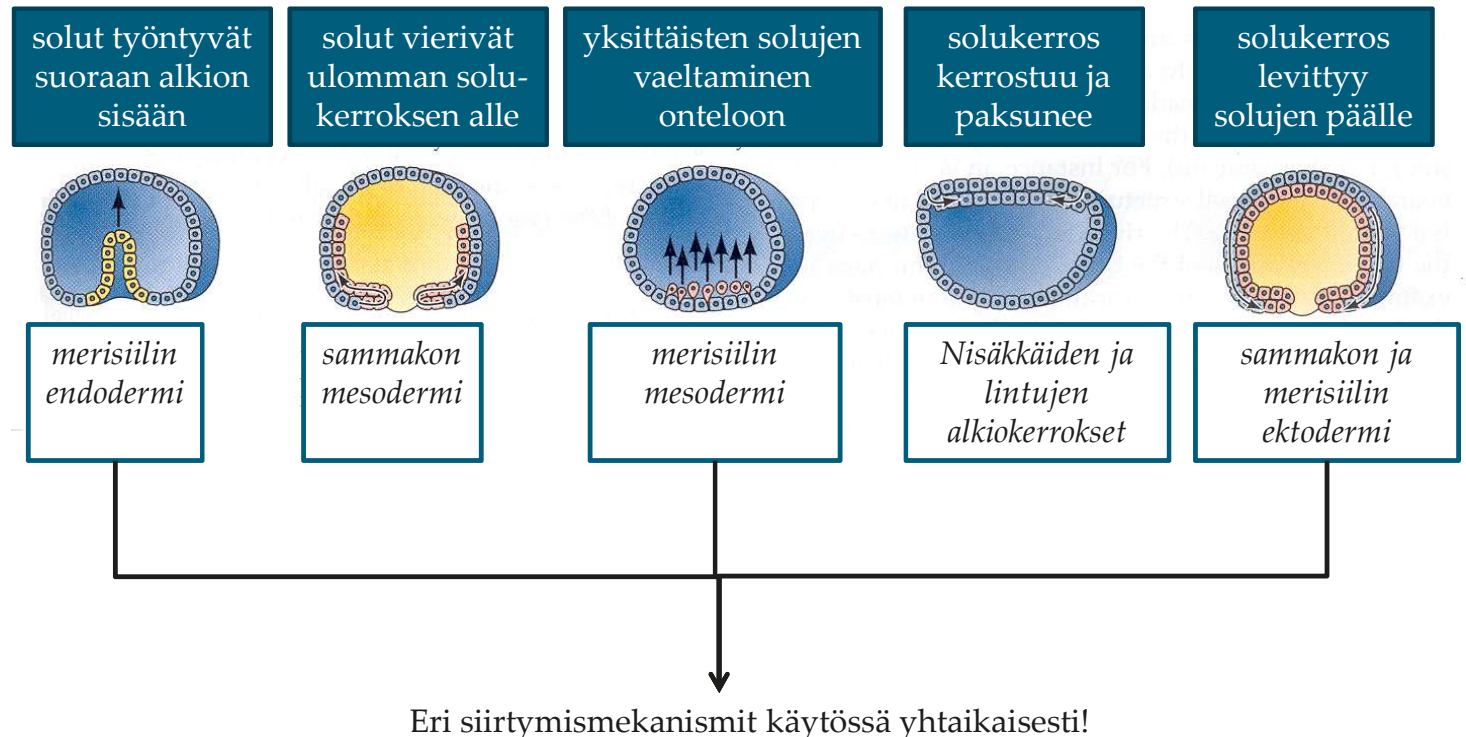
Solutyyppien erilaistuminen



Gastrulaatiossa solut siirtyvät alkion sisään kerroksiksi

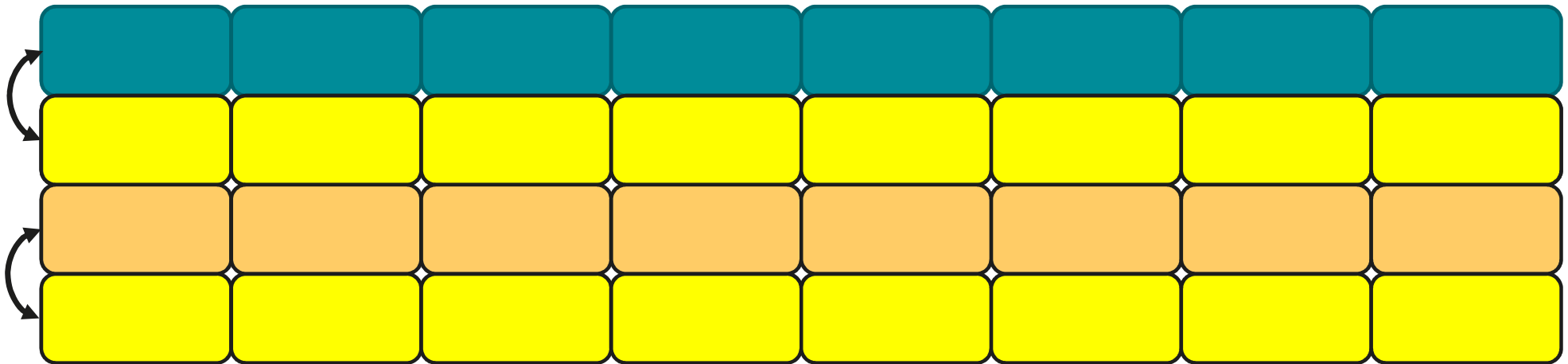
Gastrulaatiossa solut siirtyvät alkion pinnalta sen sisään.

Siirtymismekanismeja on erilaisia. Usein siirtymiseen liittyy solujen erilaistuminen: endodermin tai mesodermin syntyminen



Gastrulaation merkitys

Ektodermi-mesodermi



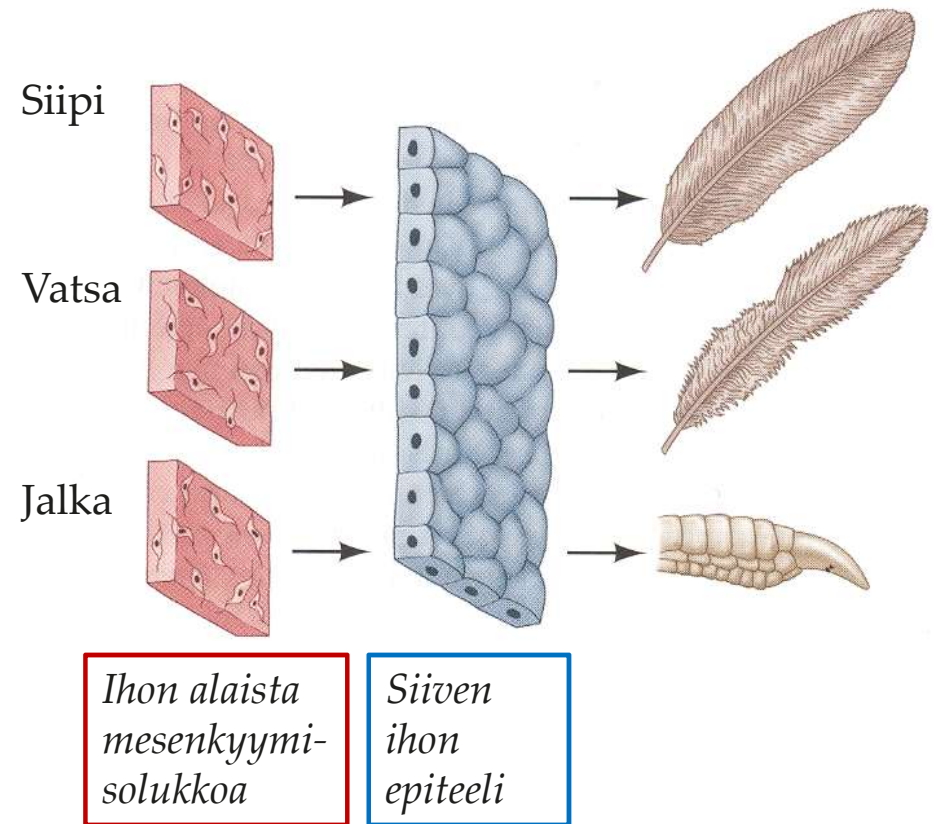
Endodermi-mesodermi

Parakriiniset tekijät selittävät solujen erilaistumisen

Solut voivat erittää parakriinisiä tekijöitä, jotka vaikuttavat lähellä olevien solujen geeniaktiivisuuteen.

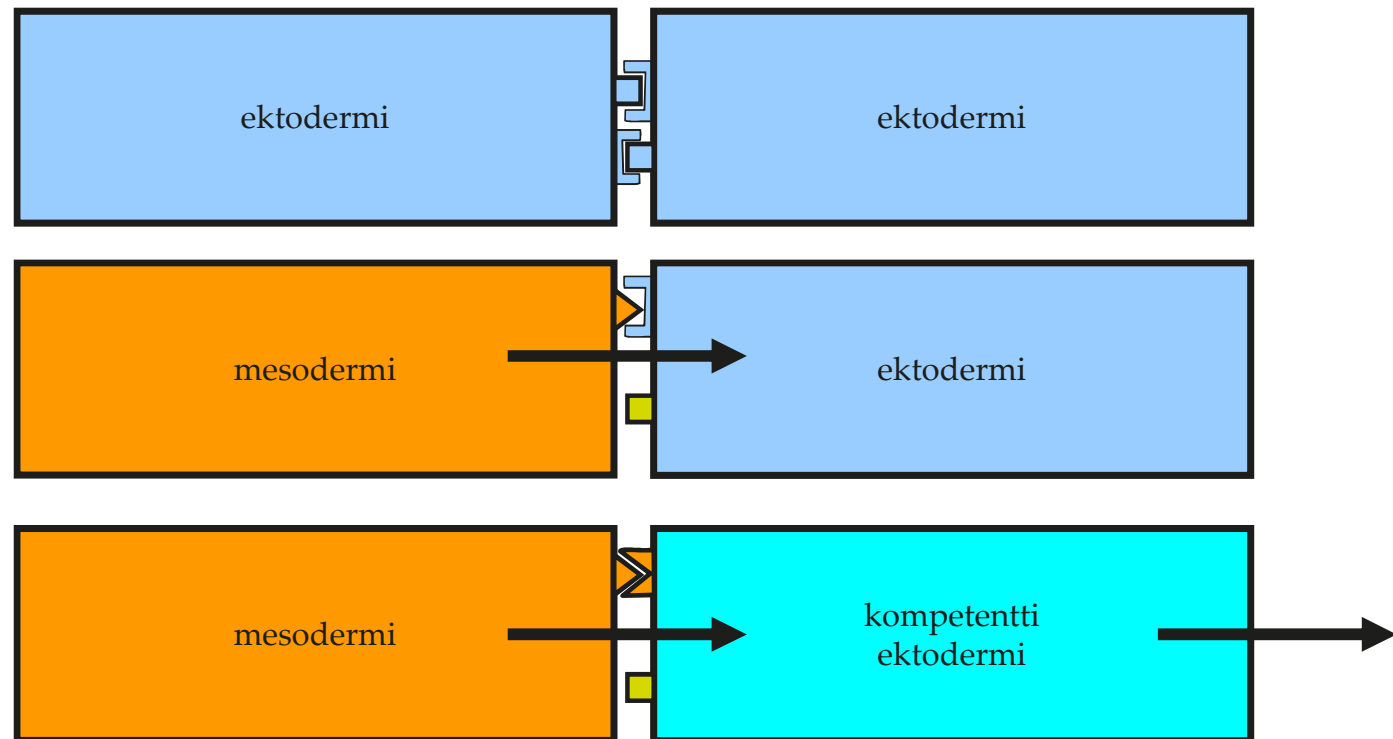
Muuttunut geeniaktiivisuus vaikuttaa solujen erilaistumiseen, jolloin esim. kanan siiven epiteelikudos voi muodostaa yhtä lailla sulkia, höyheniä kuin kynsiä riippuen siitä, millainen mesenkyymisolukko epiteelin alla on.

Vastaava mesenkyymin aiheuttama epiteelisolujen erilaistuminen havaitaan esim. raajan muodostumisessa ja ruoansulatuselimistön, keuhkojen, munuaisten ja hampaiden kehittämisessä.



Vain kompetentin kudoksen induktio on mahdollista

Induktio vaatii säätelytekijälle sopivan välimatkan lisäksi muutoksia vastaanottavassa kudoksessa. Siten mesodermi voi indusoida vain kompetentin ektodermin.



Primaari-induktiossa mesodermi indusoi ektodermistä keskushermoston

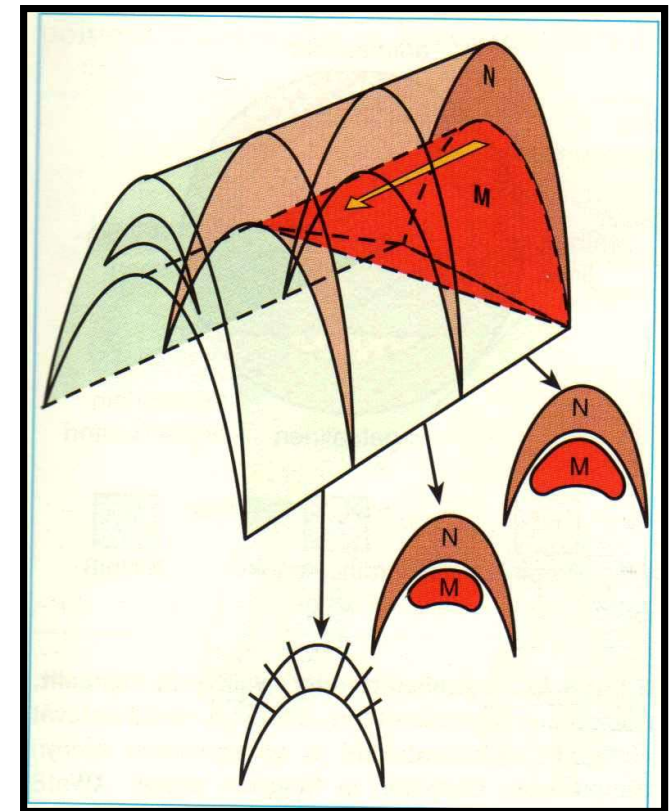
Alkeiskerrosten (ekto-, meso ja endodermin) kehityttyä mesodermin säätelykeskus indusoi keskushermoston (aivot + selkäydin) muodostumisen ektodermiin (**primaari-induktio**).

Nimestään huolimatta primaari-induktio (Speman 1924) ei ole ensimmäinen yksilönkehityksen induktiotapahtuma eikä myöskään mekaanisesti eroa myöhemmistä (sekundaarisista) induktioista.

Induktion etenemiselle on esitetty **kaarihallimallia** (Toivonen & Saxen 1955), jossa pitoisuusgradientti määrittää erilaistumisen: Mesodermiä muodostavaa tekijän pitoisuus vähenee pään puolella, jolloin aivojen alueella vaikuttaa vain neuralisoiva tekijä.

Pitoisuusgradientin pituus vaihtelee säätelyaineittain

- suora kontakti (adheesio/parakriininen)
- muutaman solun etäisyys (parakriininen)
- laaja säätelyalue (endokriininen)



Kiitos!



UNIVERSITY OF
EASTERN FINLAND

uef.fi





Sammakon kehittyminen

Kehitysbiologia, UEF

Sammakon yksilönkehityksen tarkkailu on vanha harrastus

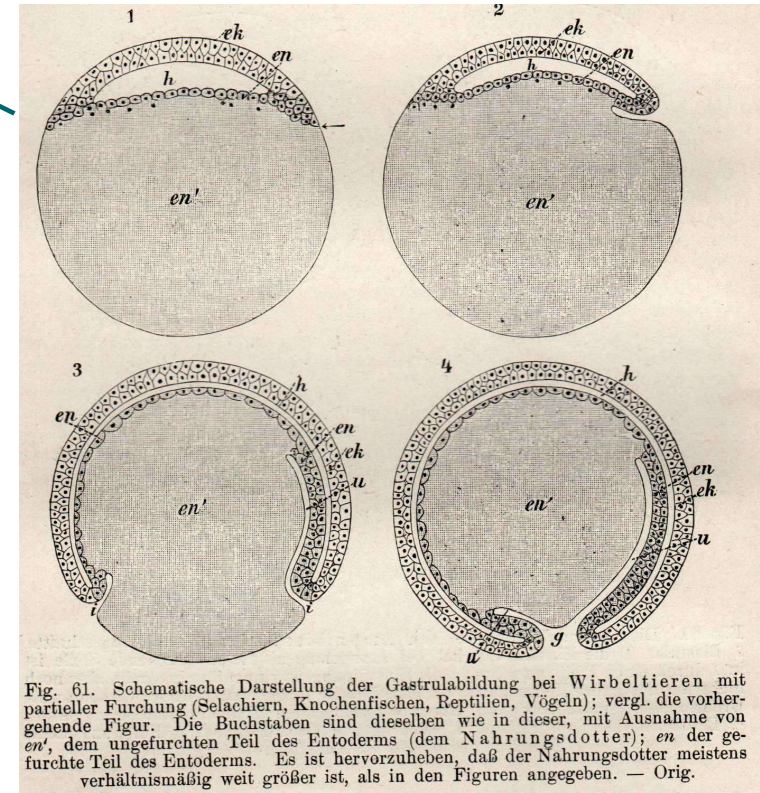


Fig. 61. Schematische Darstellung der Gastrulabildung bei Wirbeltieren mit partieller Furchung (Selachiern, Knochenfischen, Reptilien, Vögeln); vergl. die vorhergehende Figur. Die Buchstaben sind dieselben wie in dieser, mit Ausnahme von *en'*, dem ungefurchten Teil des Entoderms (dem Nahrungsdotter); *en* der gefurchte Teil des Entoderms. Es ist hervorzuheben, daß der Nahrungsdotter meistens verhältnismäßig weit größer ist, als in den Figuren angegeben. — Orig.

Boas Lehrbok der Zoology 1911

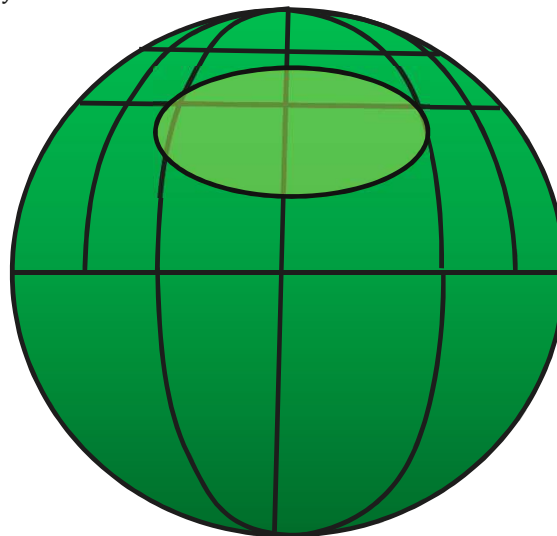
Sammakon kutua on helppo kerätä talteen ja tarkastella laboratorioissa

Alkiot ovat tarpeeksi suuria, jolloin niiden leikkely on mahdollista

Alkio ei kuitenkaan ole läpinäkyvä tai helposti geneettisesti manipuloitavissa.

Sammakon alkion solut erilaistuvat varhain

*morulassa solujen koon
ja määrän erot selviää*

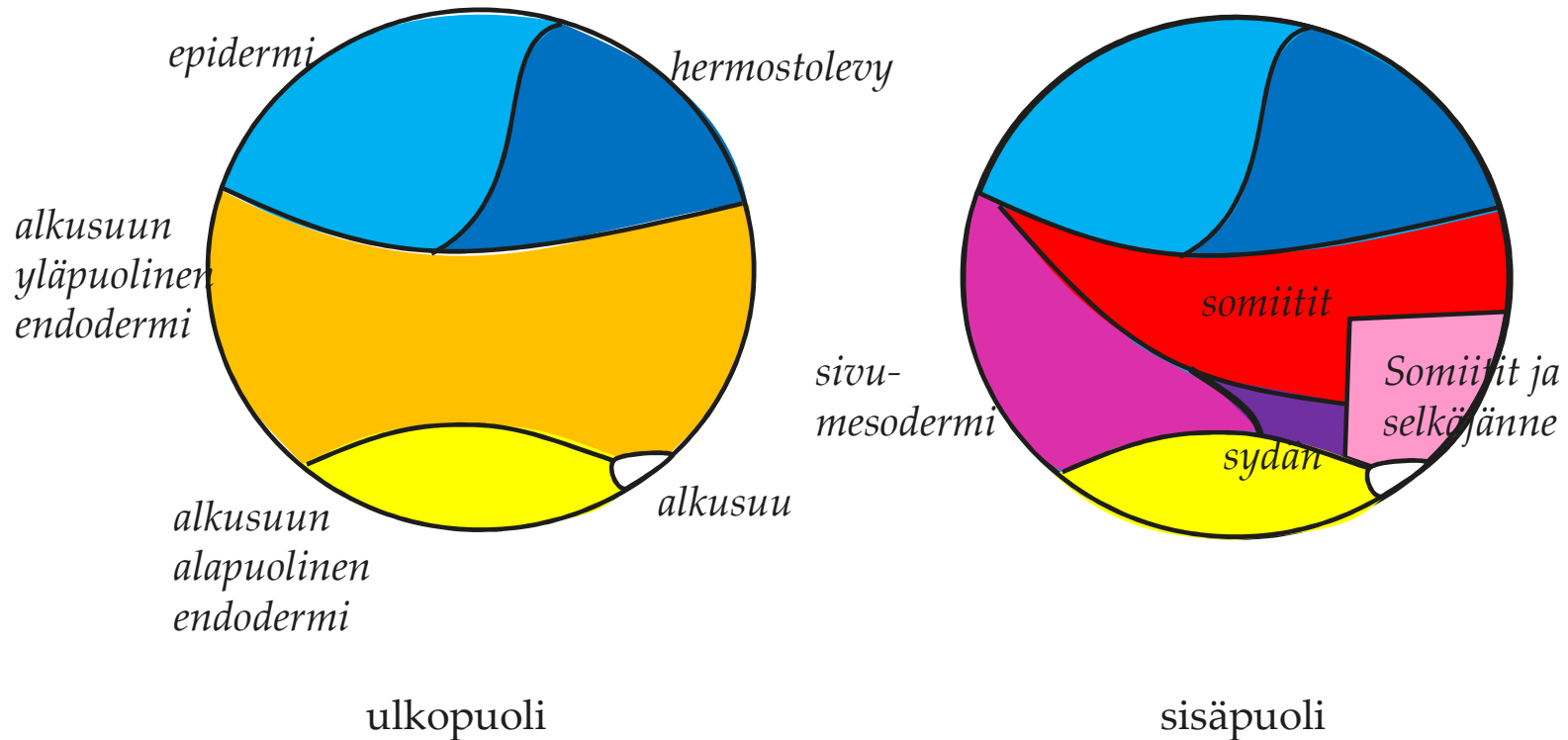


Animaalinen
puoli

Vegetaalinen
puoli

*Ruskuainen hidastuttaa
jakautumista*

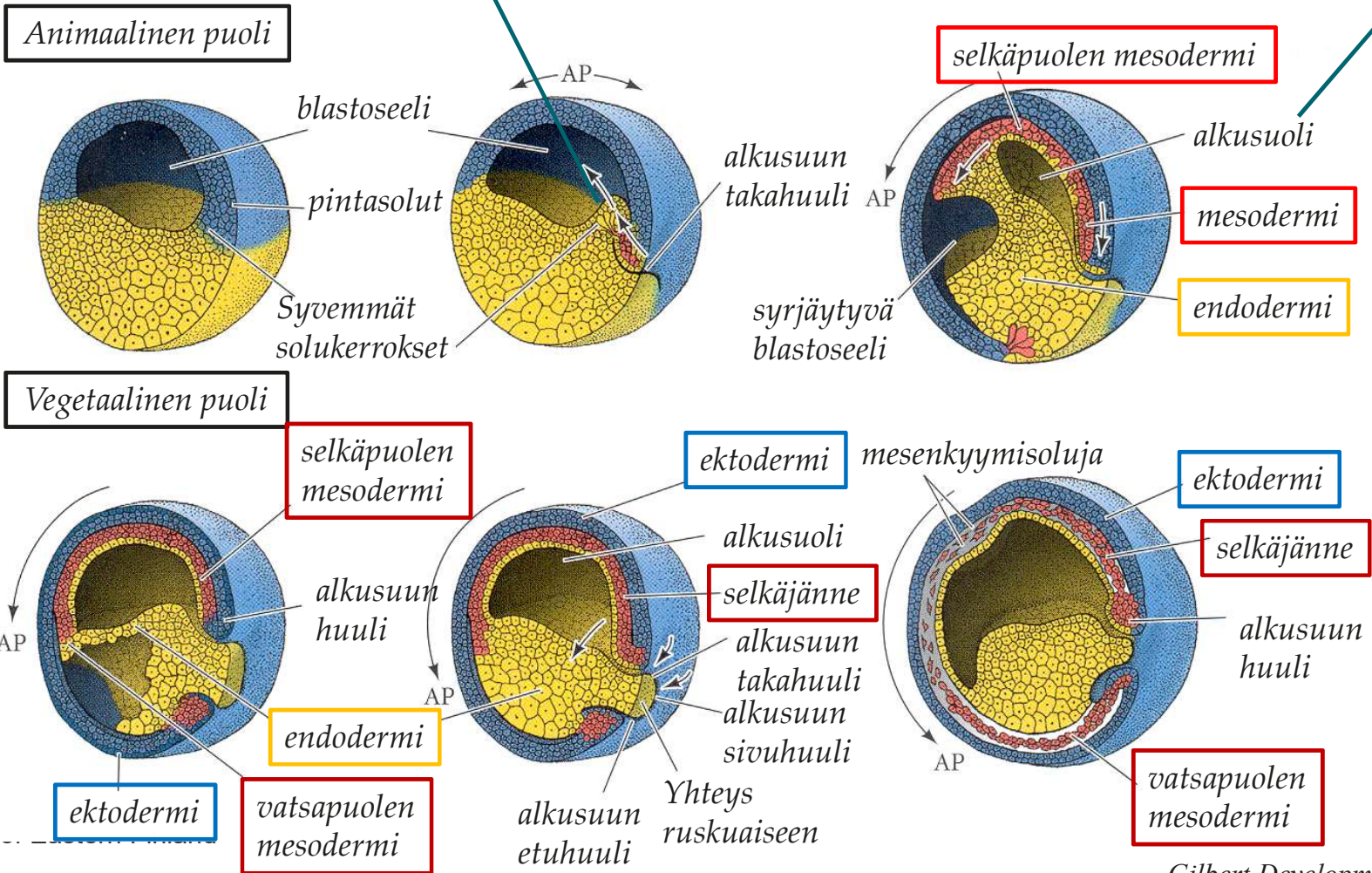
Sammakon alkion solut erilaistuvat varhain



Sammakon gastrulaatiossa alkusuoli ja mesodermi

Animaalisen ja vegetaalisen puolen rajalla olevat solut siirtyvät sisään ja muuttuvat mesodermi-soluiksi

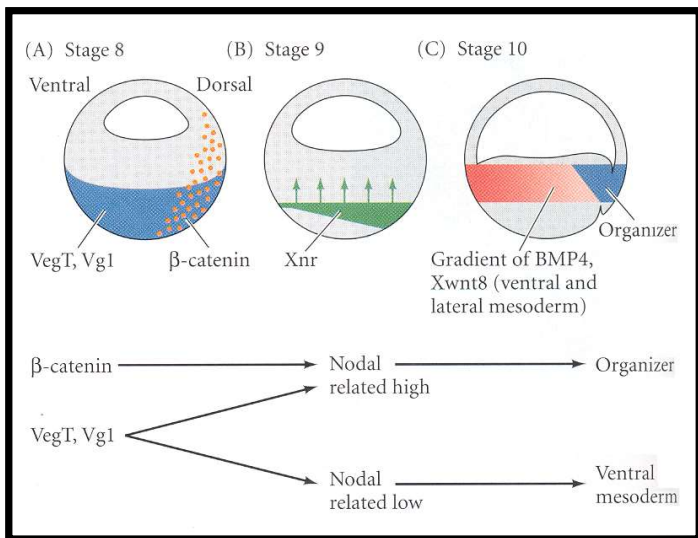
animaalisen puolen solut siirtyvät ja liikuttavat mukanaan alkusuolta



Vegetaaliset solut ohjaavat gastrulaatiota

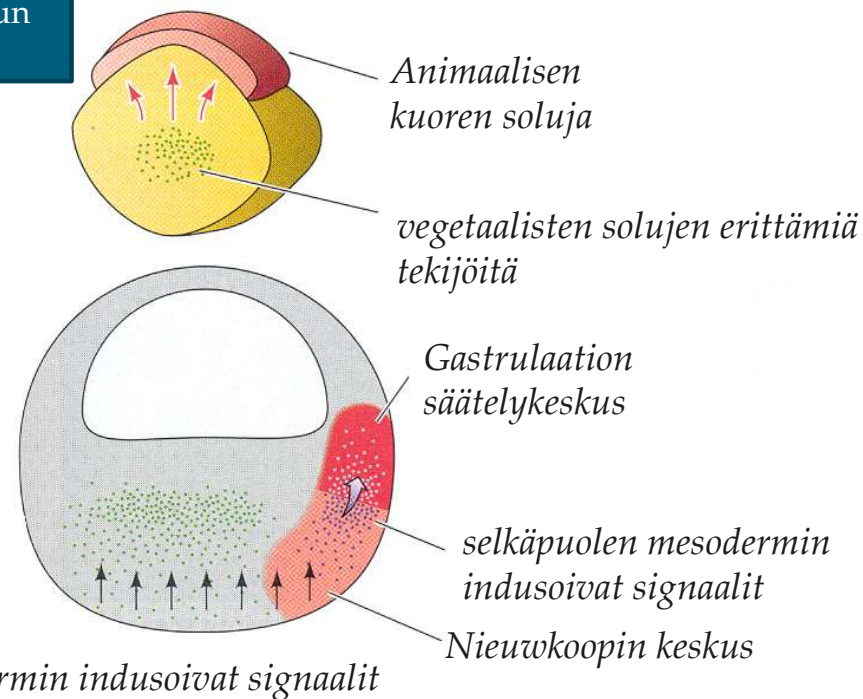
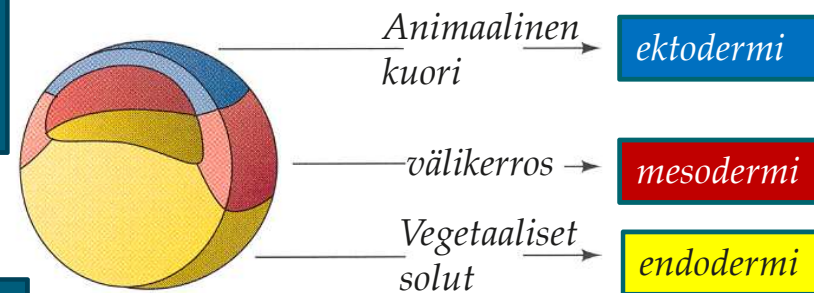
Säätelykeskusta ohjaa 2 signaalia:

- mesodermin induointi
- selkäpuolen induointi
- β -kateniini

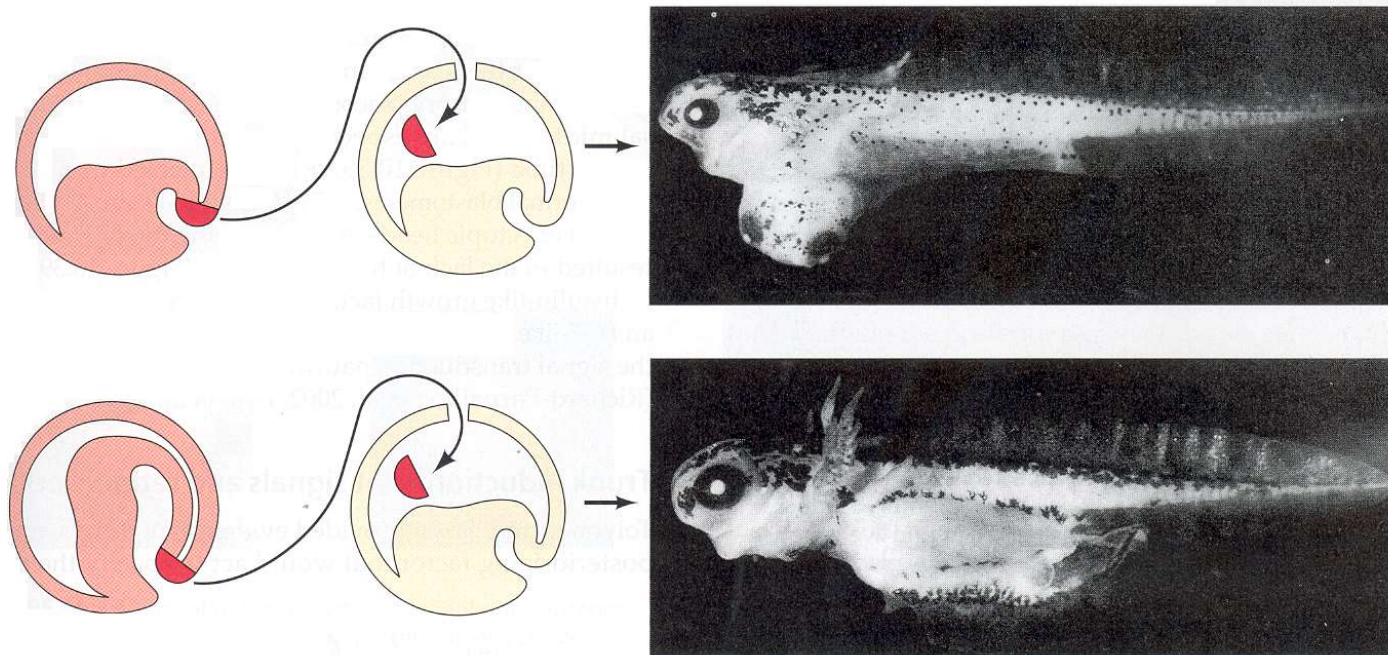


solukerrokset kehittyvät eristettyinä Ekto-, meso ja endodermiksi

Vegetaaliset solut muuttavat siihen kiinnittyneen ektodermi-solun mesodermiksi



Gastrulaation säätelykeskus ohjaa sammakon kehitystä



Varhaisen gastrulaation aikaisen säätelykeskuksen siirto gastrulaan indusoi päärakenteiden syntymisen.

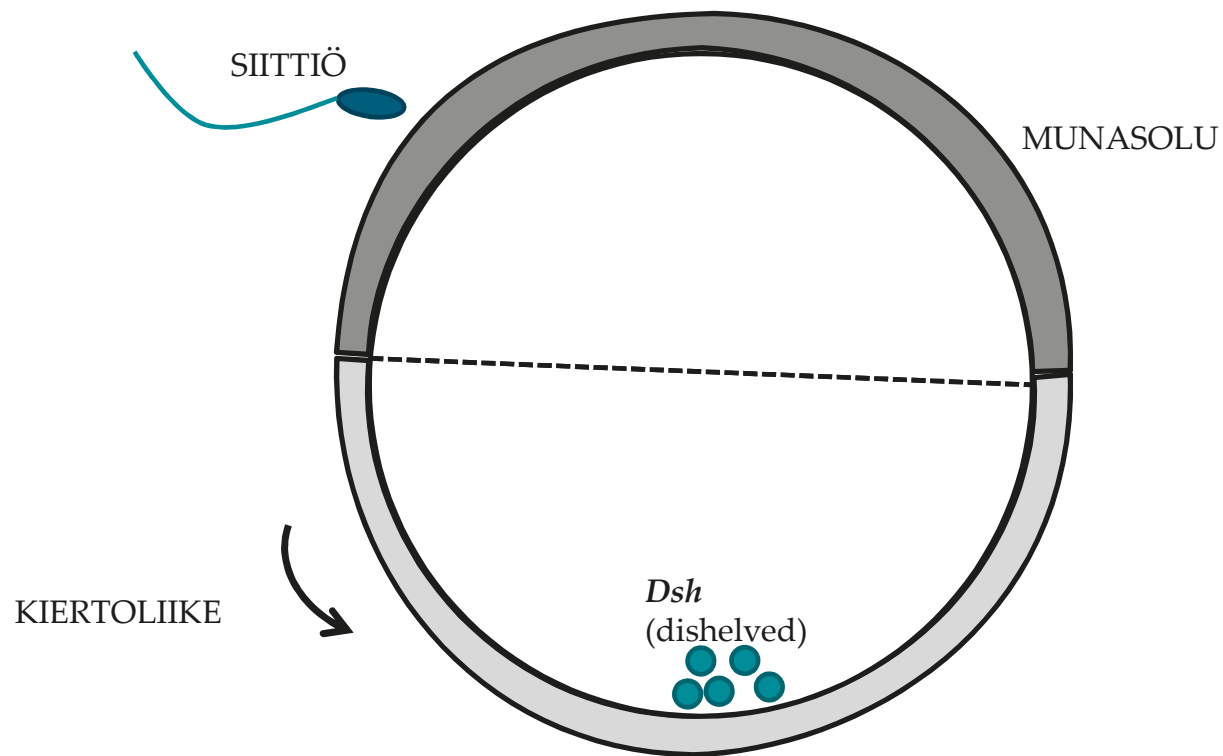
Kehittyneemmän gastrulaation aikana siirretty säätelykeskus indusoi keskivartalon/peräpään rakenteiden syntymisen.

Gastrulaation säätelykeskus ohjaa sammakon kehitystä

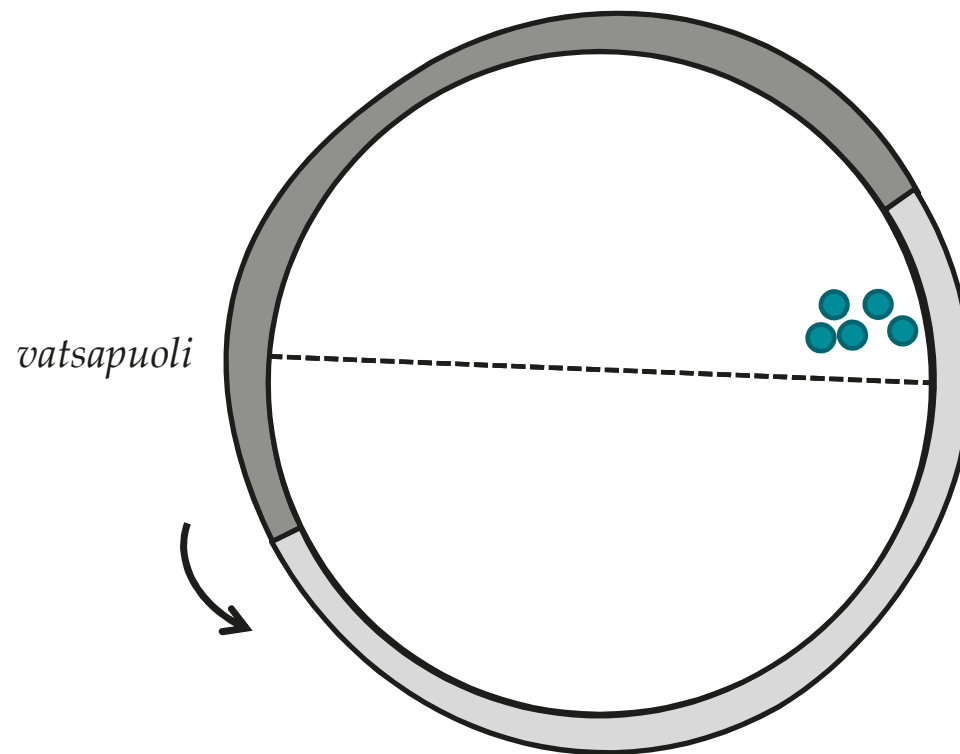
Gastrulaation aikana erilaistuminen muuttuu itseohjautuvaksi, jolloin ympäröivä kudos ei enää voi muuttaa kudoksen kehitystä.

Siirretty kudos	Siirtokohta	erilaistuminen	Johtopäätös
Varhainen gastrula			
Hermosto	Epidermi	Epidermi	Ympäristön ohjaama kehitys
Epiteeli	hermosto	Hermosto	Ympäristön ohjaama kehitys
Kehittynyt gastrula			
Hermosto	Epidermi	Hermosto	Itsenäinen kehitys
Epidermi	hermosto	Epidermi	Itsenäinen kehitys

Sammakon alkion kaavoittuminen



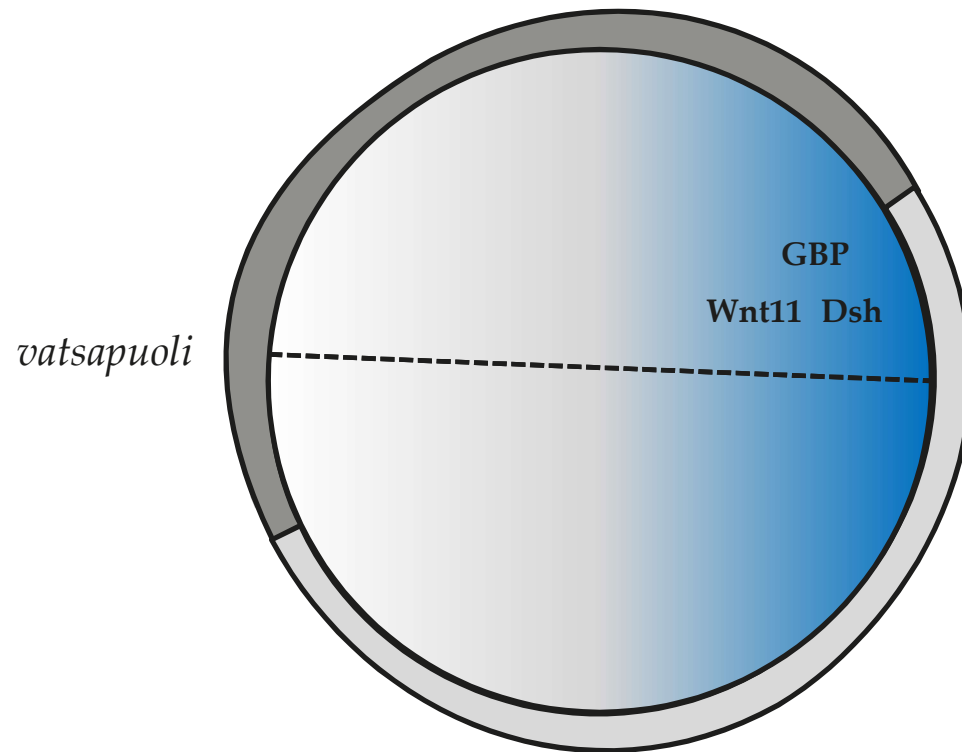
Sammakon alkion kaavoittuminen



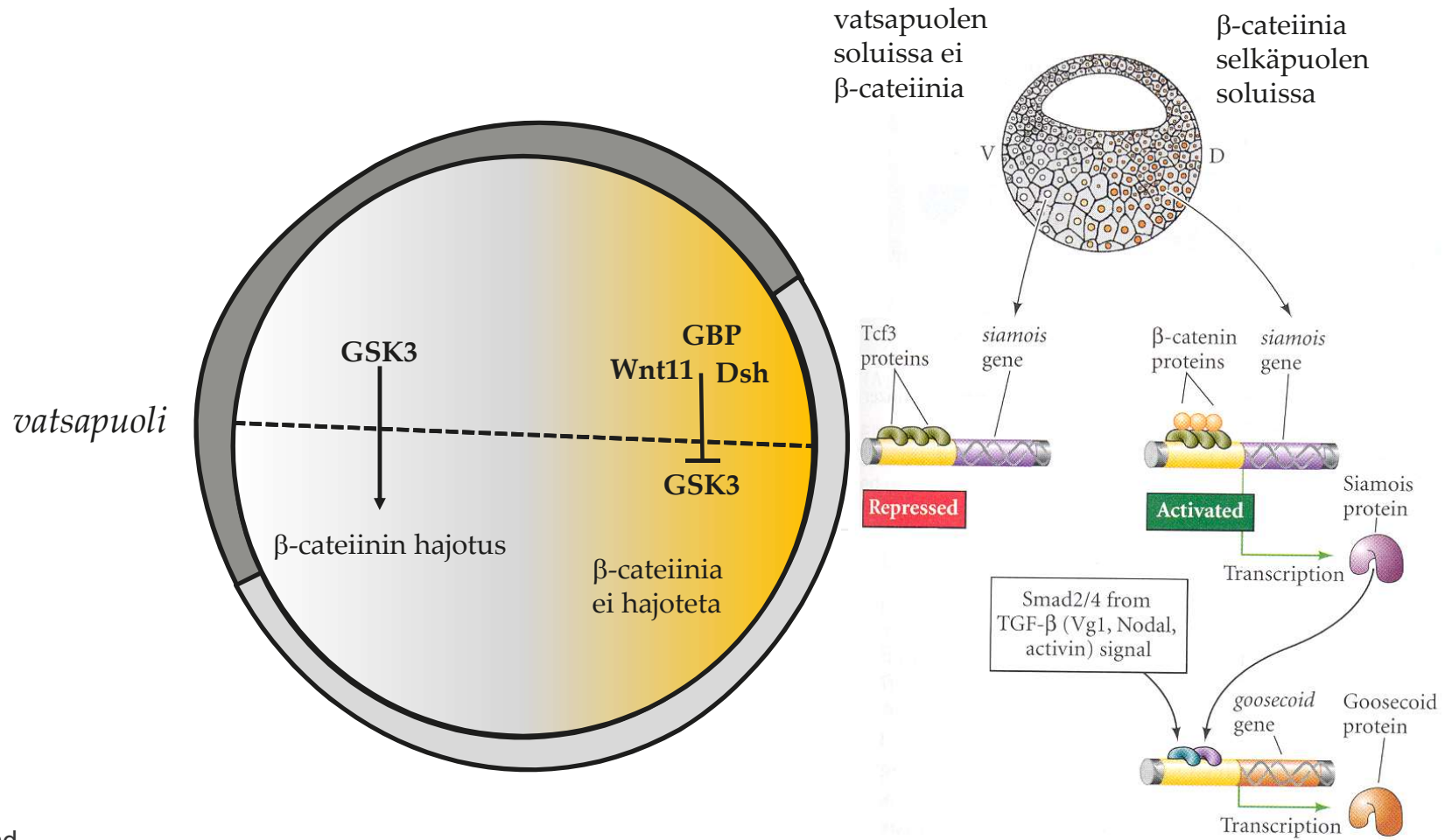
Dsh ja *GBP* (glykogeensynteesiin vaikuttavan *GSK3:n* säätelijä) siirretään nopeasti mikroputkia pitkin

Samalla *Wnt11* mRNA siirtyy hitaasti

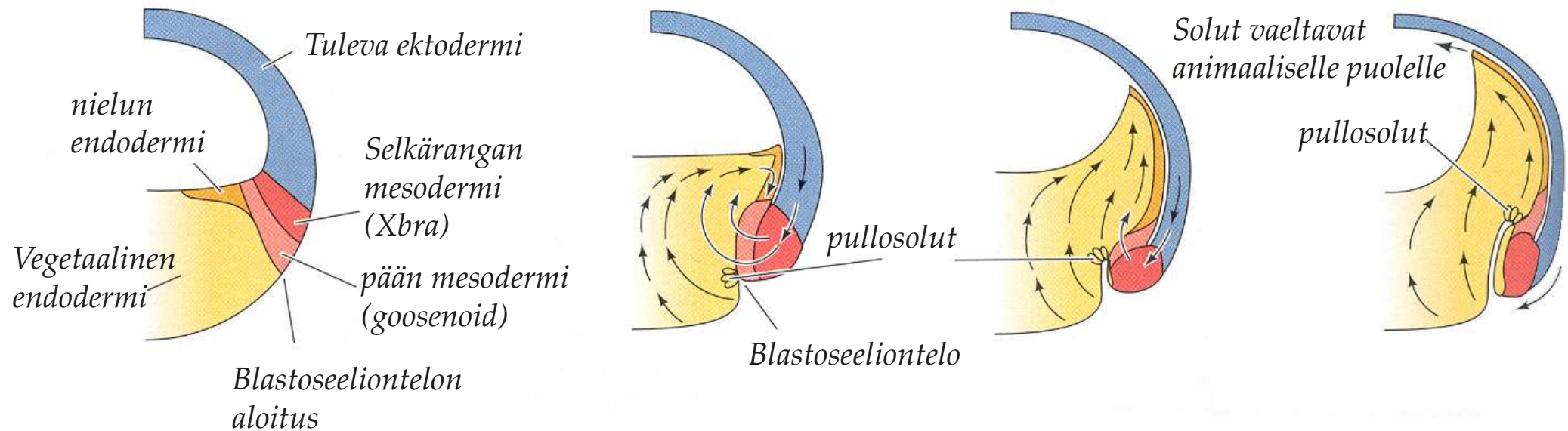
Sammakon alkion kaavoittuminen



Sammakon alkion kaavoittuminen



Pullosolut vetävät soluja mukanaan blastoseelionteloon



Kiitos!



UNIVERSITY OF
EASTERN FINLAND

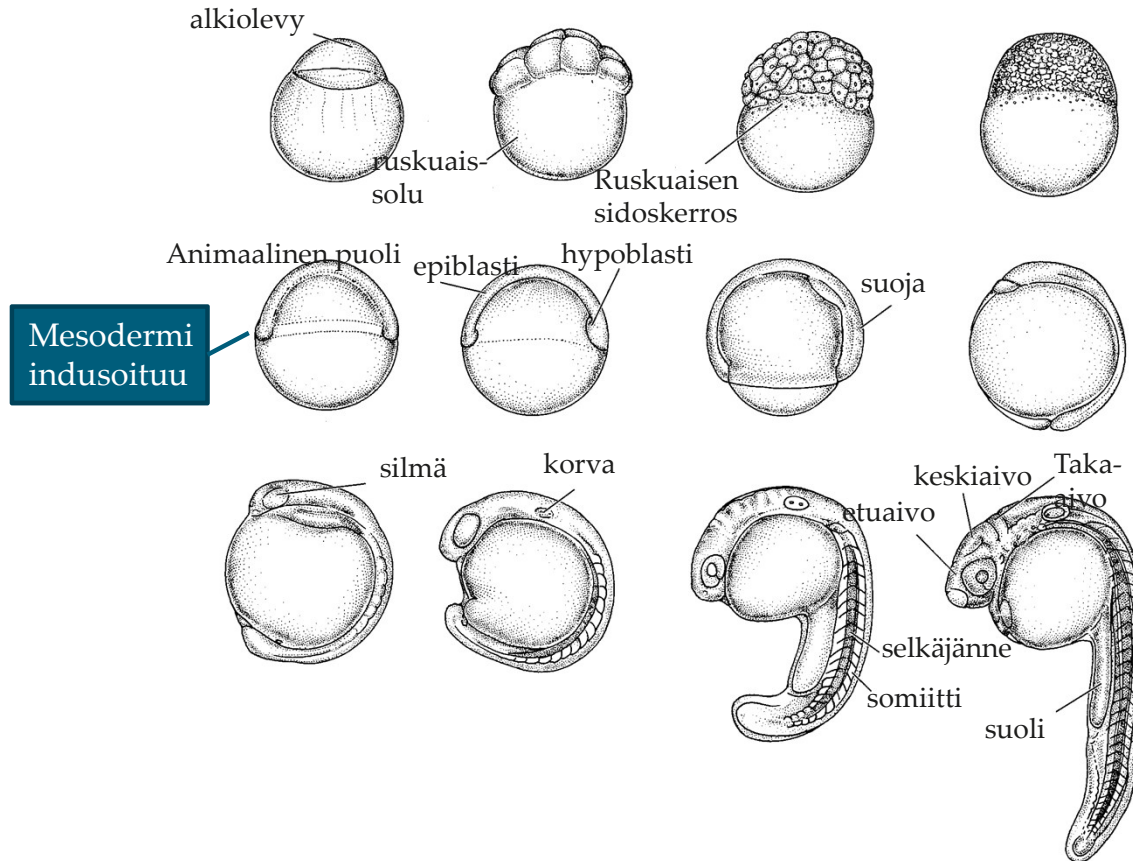
uef.fi



Kalan kehittyminen

Kehitysbiologia, UEF

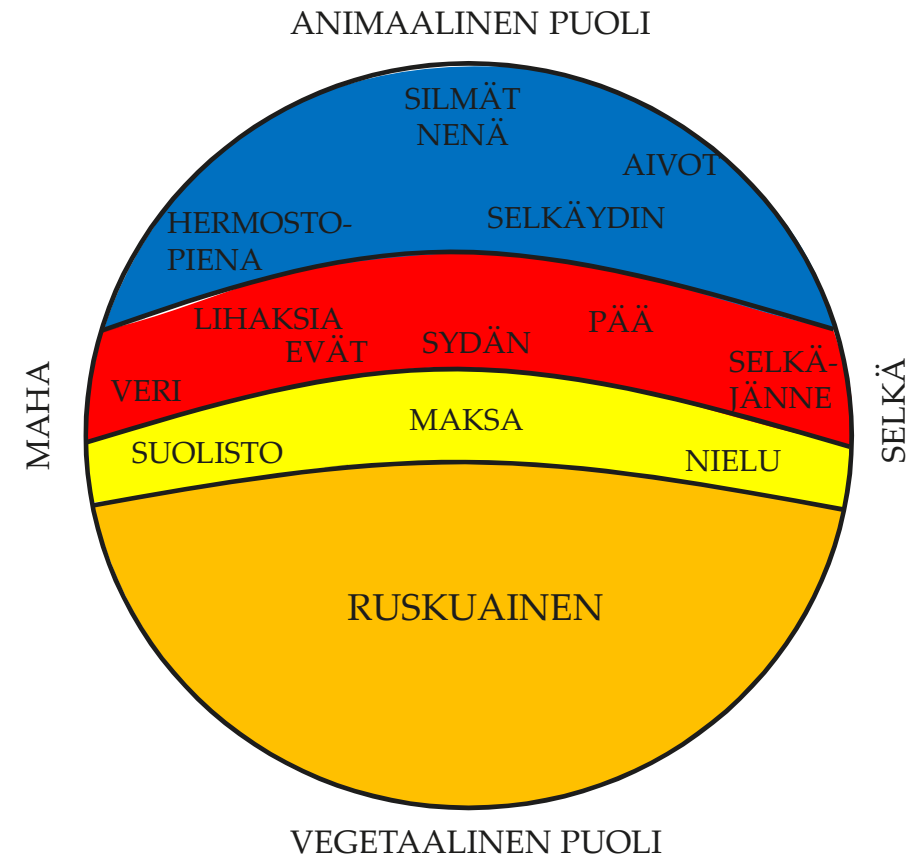
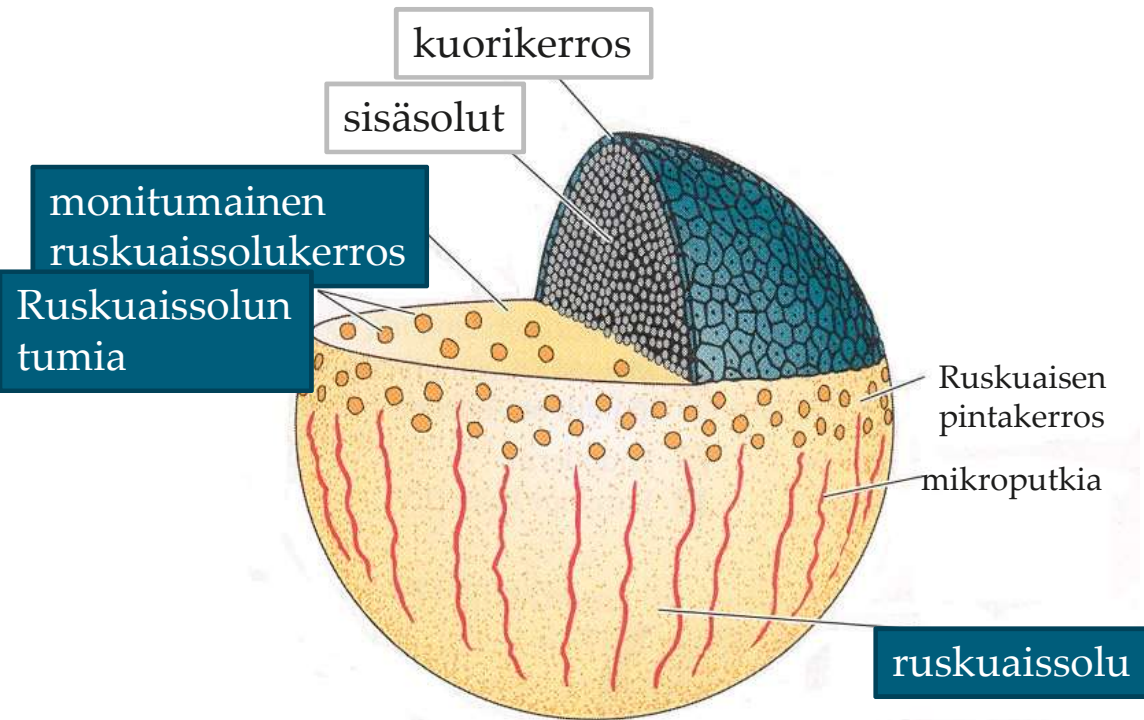
Kalan kehitty nopeasti ruskuais-solun päälle



Erilaistumattomat solut kehittyvä levynä ruskuais-solun pinnalla.

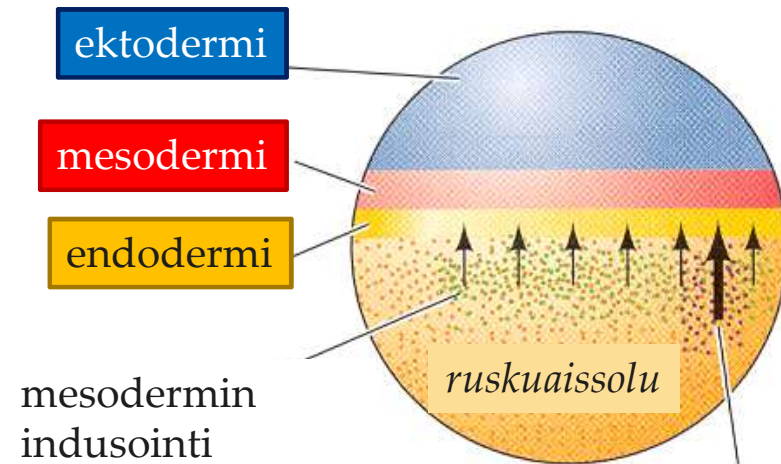
Useimmat elimet ovat jo kehittyneinä 24 h ikäisessä seeprakalassa.

Kalan gastrulaatiota säätelee vatsa- ja selkäpuolen mesodermi

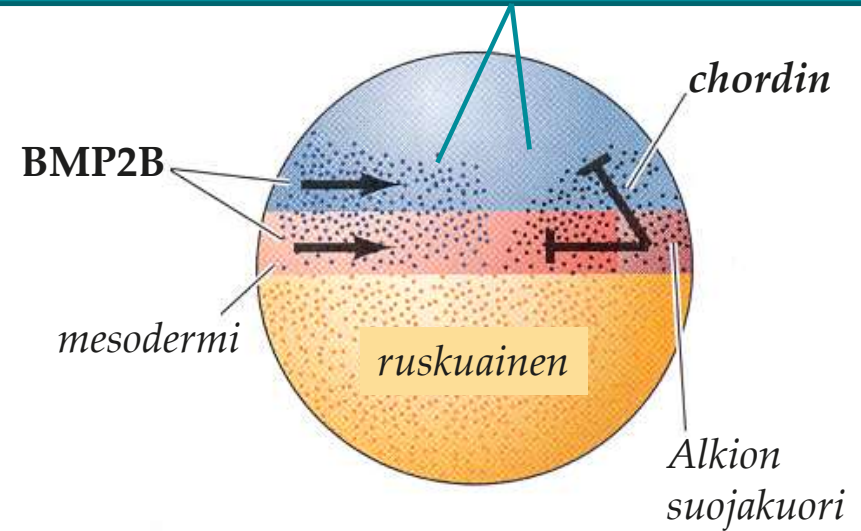


Kalan gastrulaatiota säätelee vatsa- ja selkäpuolen mesodermi

Vatsapuolen mesodermi säätelee mesodermin ja epidermin kehitystä. Selkäpuolen mesodermin erittämät säätelytekijät estävät niiden vaikutuksen.



selkäpuolen mesodermin indusointi



Ruskuaisolu indusoi mesodermin ja selkäpuolen mesodermin ennen gastrulaatiota.

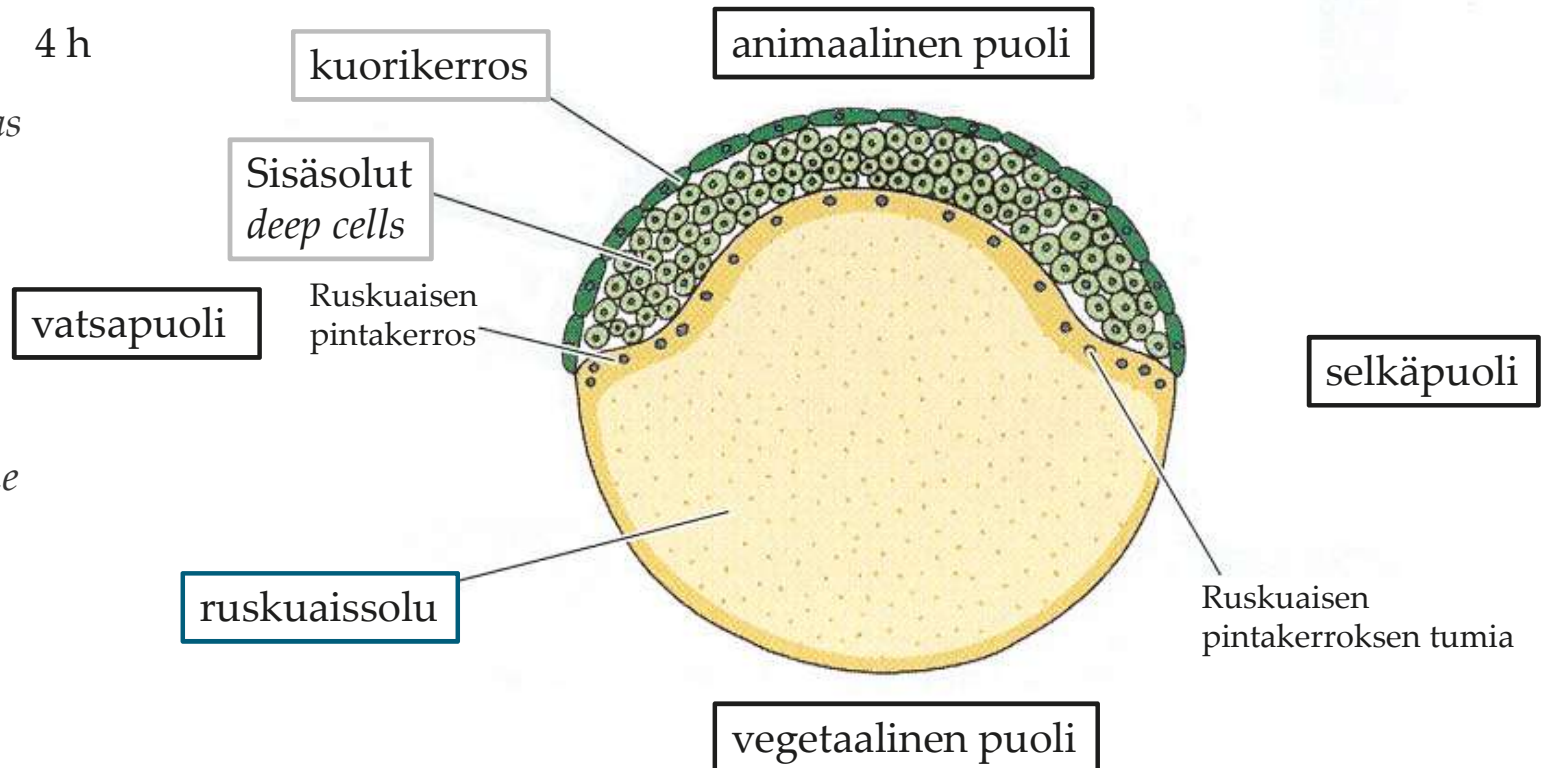
Gastrulaation aikana mesodermi säätelee kehitystä.

UEF // University of Eastern Finland

Gilbert Developmental Biology 2014

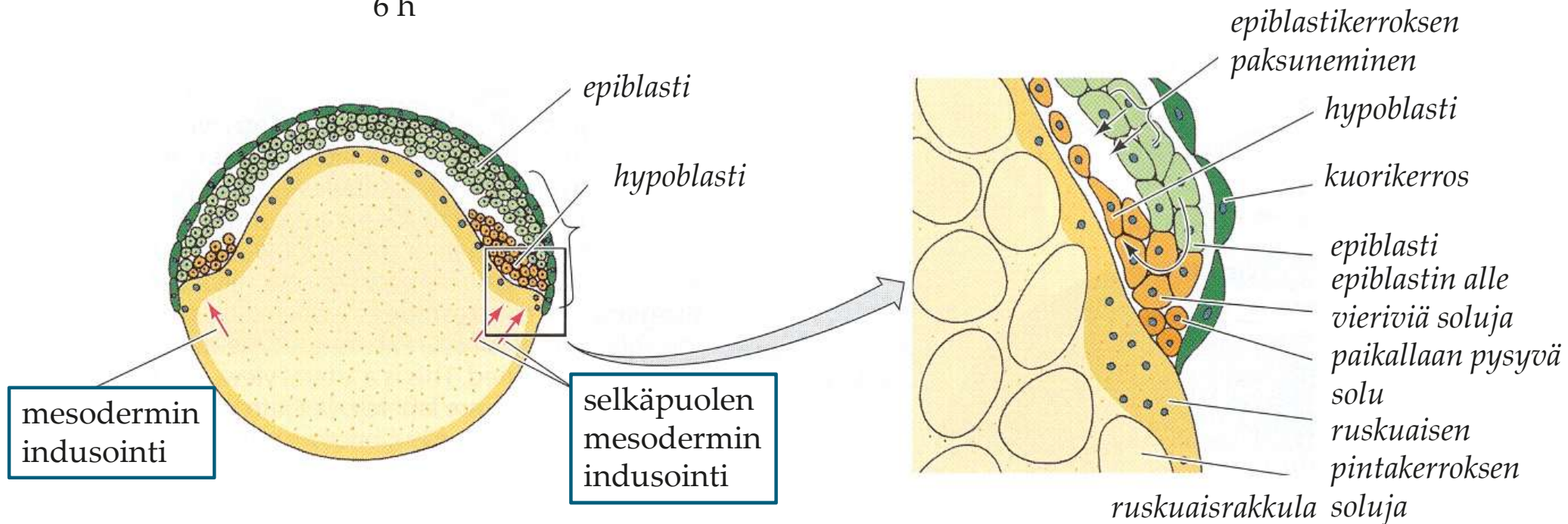
Kalan solut vierivät epiblastin ja ruskuaisisolun väliin

Kalan gastrulaatio alkaa sisäsolujen siirtyessä ulommas ja ruskuaisen paisuessa keskeltä. Tämä saa epiblastin leviämään ruskuaisolun ympärille. Ruskuaisen pintakerroksen solujen liimapinta (kadheriini proteiinit) muuttuu, jolloin ne tarttuvat epiblastiin voimakkaasti.

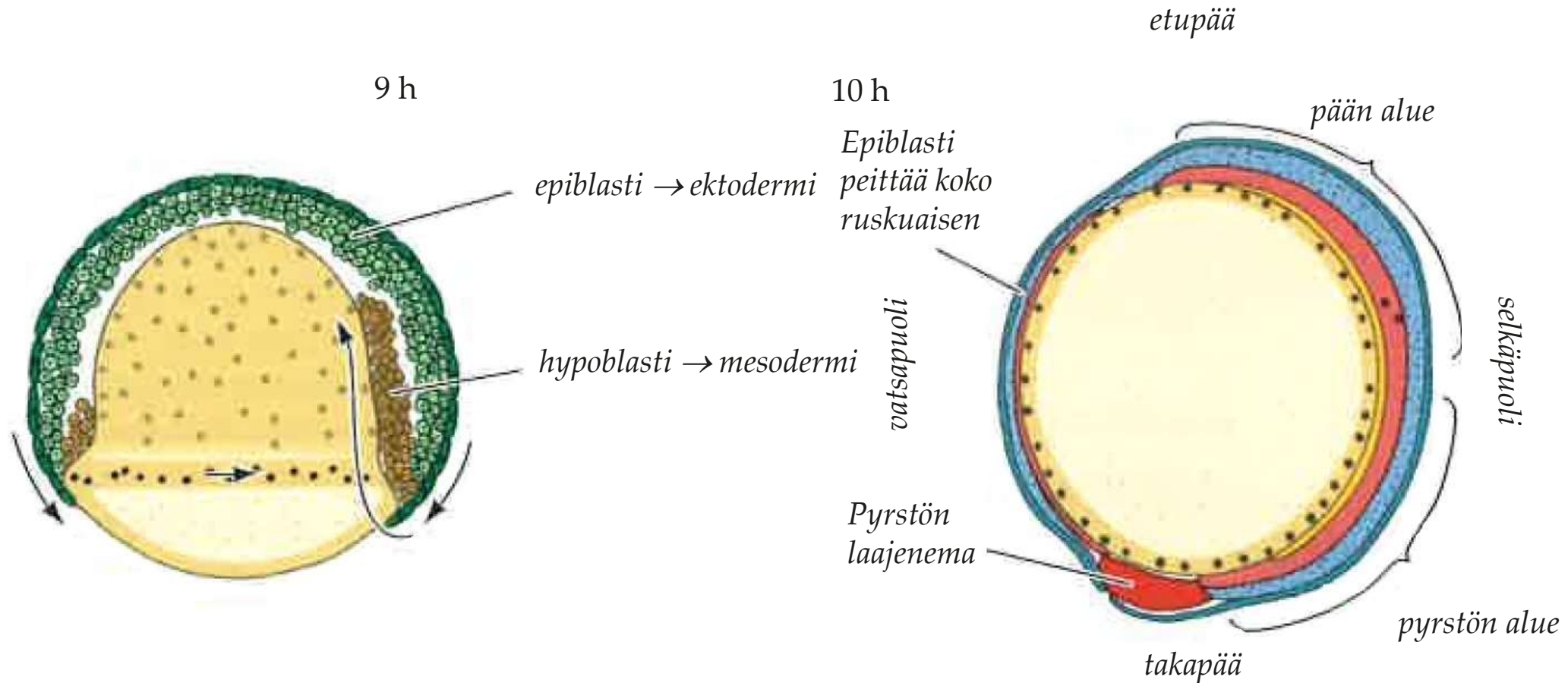


Kalalla epiblastin solut muuttuvat hypoblastiksi (meso ja endodermiksi)

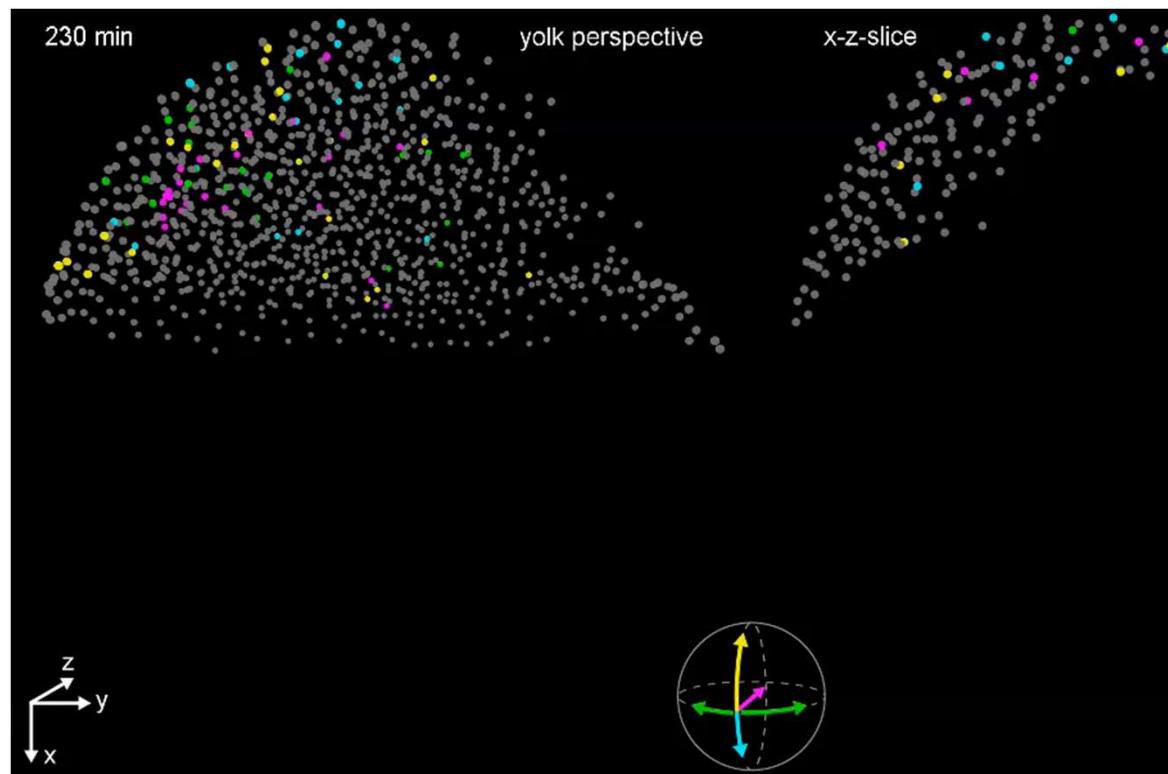
6 h



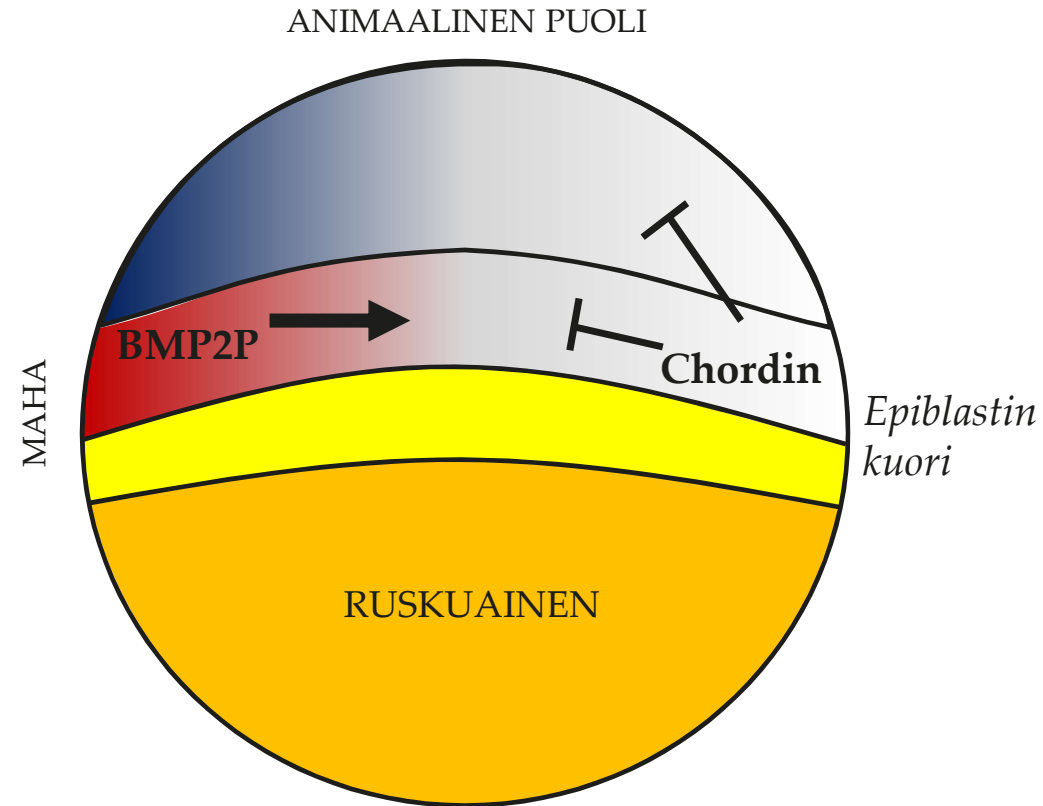
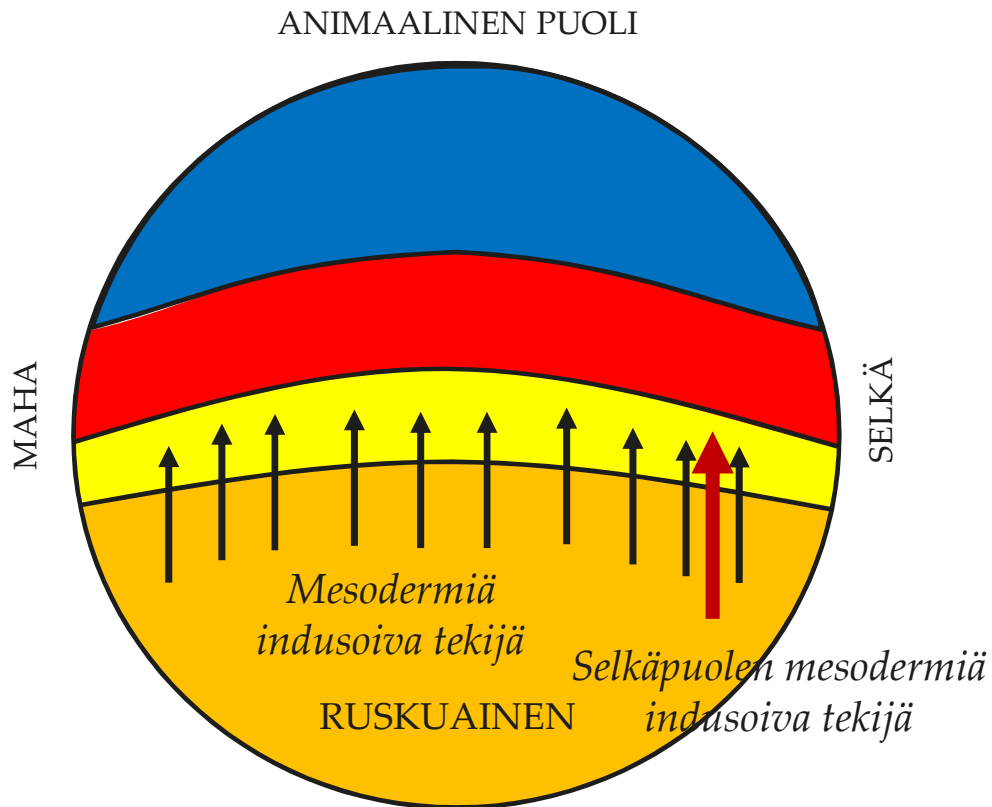
Epiblasti peittää lopulta koko ruskuaisen



Solujen liikkuminen kalan gastrulaatiossa



Kalan gastrulaation säätely



Kiitos!



UNIVERSITY OF
EASTERN FINLAND

uef.fi

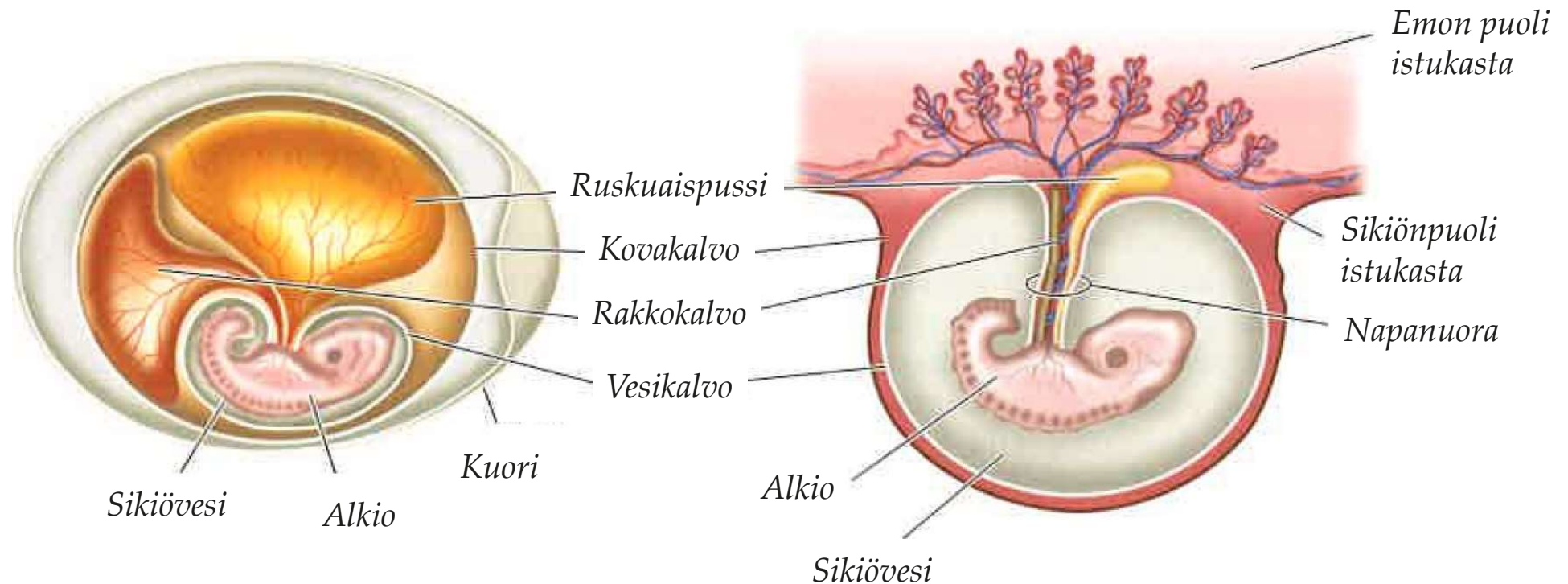




Linnun ja nisäkkään kehittyminen

Kehitysbiologia, UEF

Linnun ja nisäkkään kehitys hyvin samanlainen

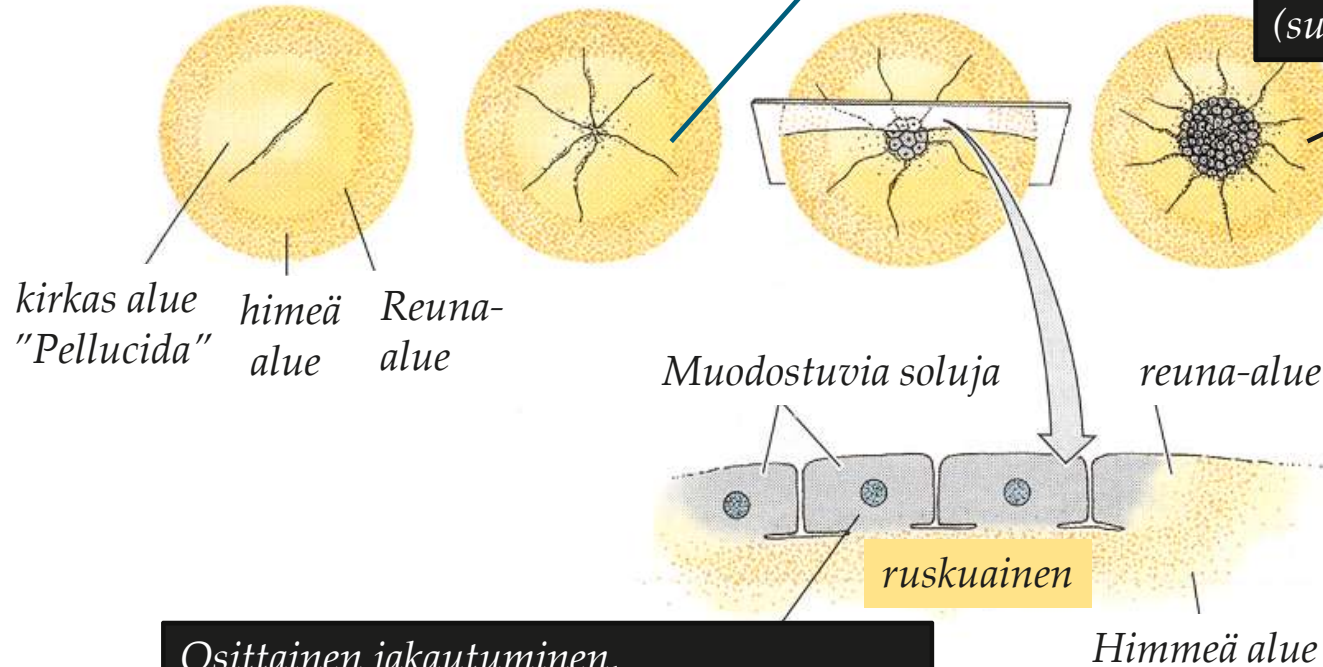


Linnulla solut jakautuvat ruskuaisisolun päälle

Hedelmöittyneessä munassa on kirkas, valkuaisesta erottuva alue

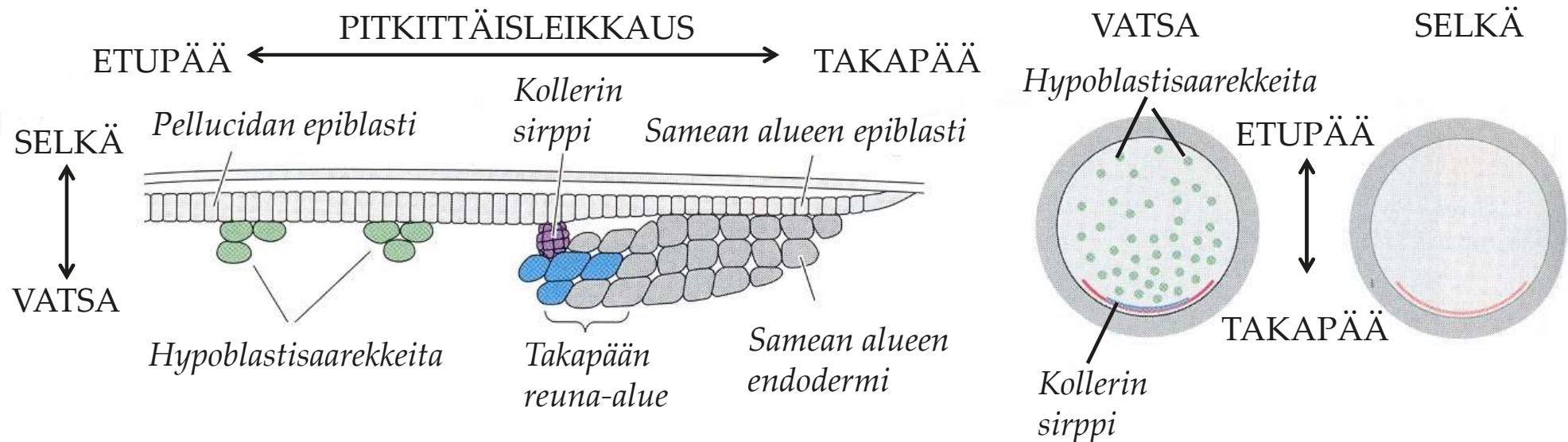
Pellucida-alue jakautuu 8 osaan, etu-/taka-akselin ja vesen-oikea-akselin määräytyminen

Syvämmät solukerrokset kuolevat, jolloin muodostuu alkio-ontelo (subgerminal cavity)



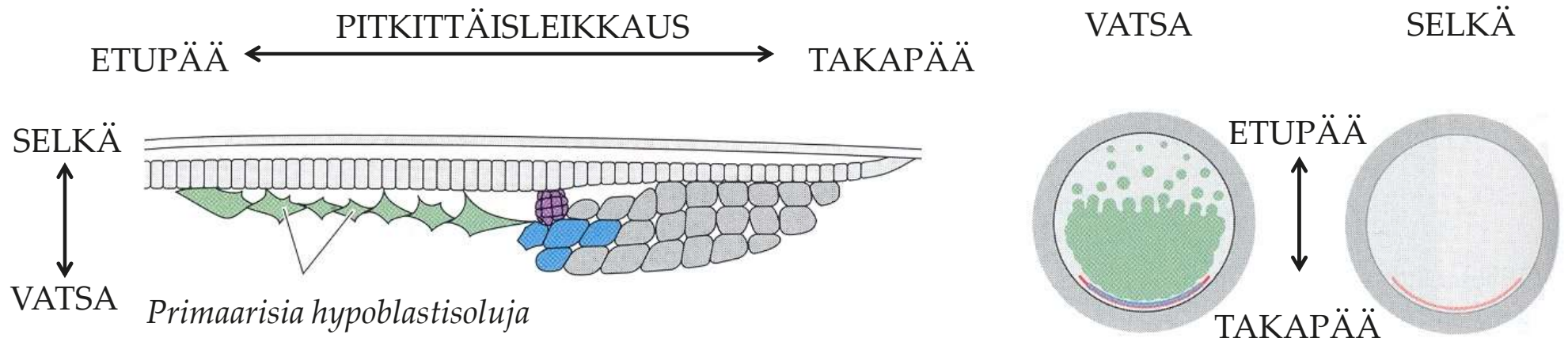
Osittainen jakautuminen, solut yhteydessä toisiinsa ja ruskuaisoluun

Linnulla kehitys tapahtuu munassa piilossa



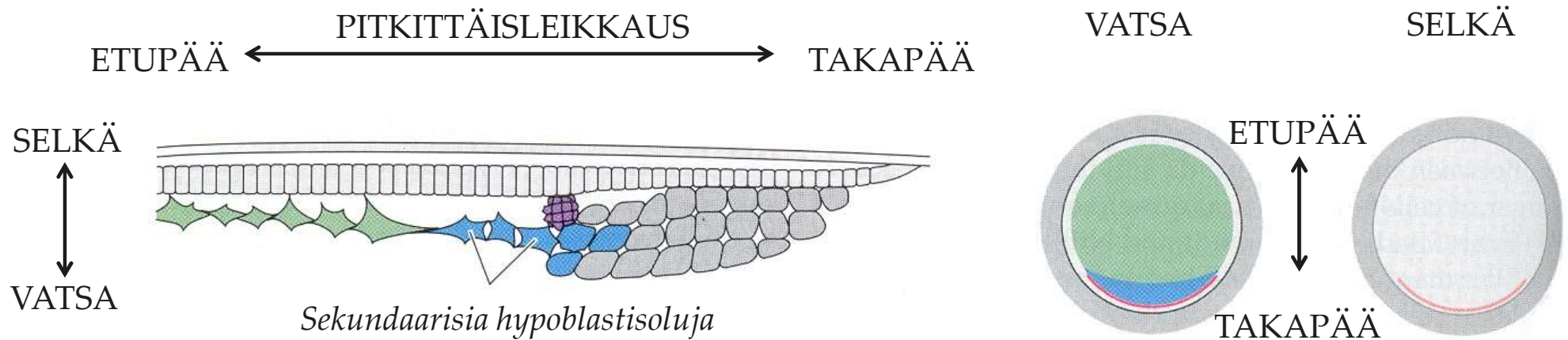
Munittavassa munassa näkyy kirkas alue (*Area pellucida*), jonka takaosassa on havaittavissa paksuuntuma: **Kollerin sirppi**. Kirkkaalle alueelle epiblastin alle muodostuu 5-20 hypoblastisolun saarekkeita. Ne voidaan havaita leikkaamalla ja kääntämällä kirkas alue.

Hypoblasti muodostuu yhtenäiseksi



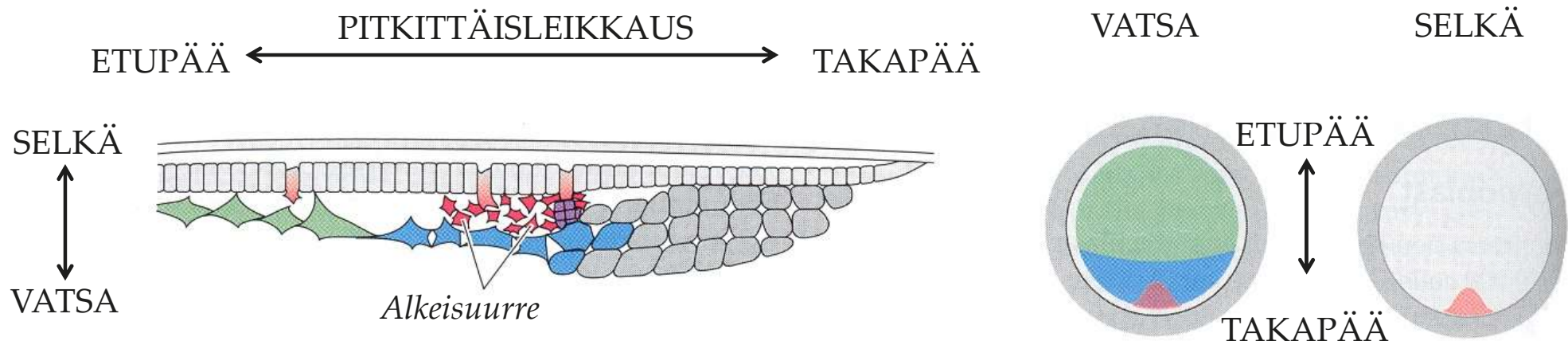
Hypoblastisaarekkeiden solut pystyvät liikkumaan ja tarttumaan toisiinsa, jolloin muodostuu tasainen hypoblastisolujen kerros epiblastin alle.

Epi- ja hypoblastin välille blastoseeli



*Kun Kollerin sirppiin sirppiin liittyneet hypoblastisolut liittyvät primaaristen hypoblastisolujen vaippaan, muodostuu sekundaarinen hypoblasti. Tällöin epiblasti ja hypoblasti on kiinni toisissaan pellucidan reunasta ja niiden väliin jää eteenpäin **blastoseeli-ontelo**. Hypoblasti muodostaa siis yhden rakkulan lisää.*

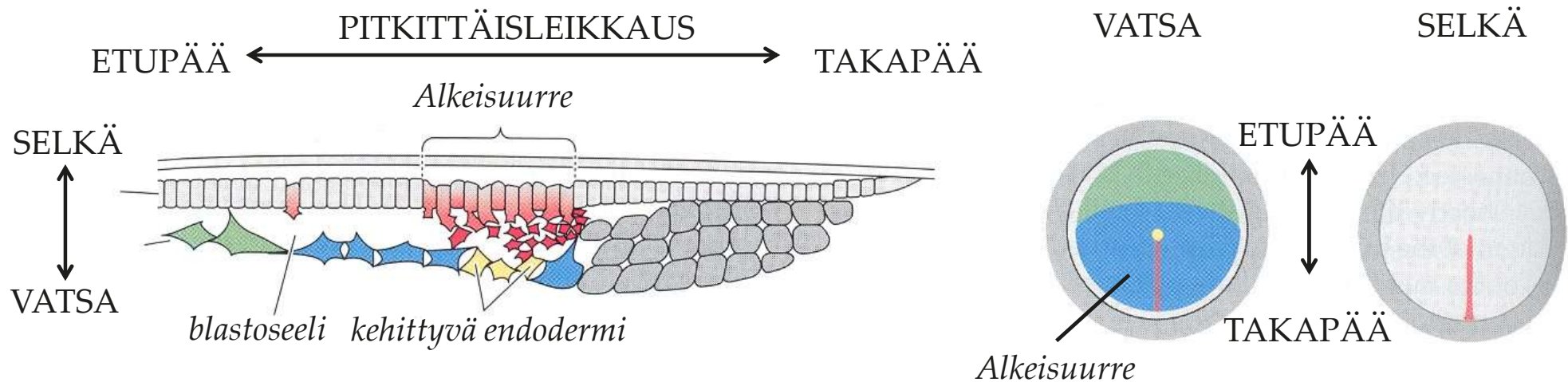
Epiblastin solut vaeltavat blastoseeliin



Epiblastin soluja irtoaa ja vaeltaa blastoseeli-onteloon muodostuvan alkeisuurteen kautta. Tämä liike muodostaa suurimman osan alkion solukerroksista.

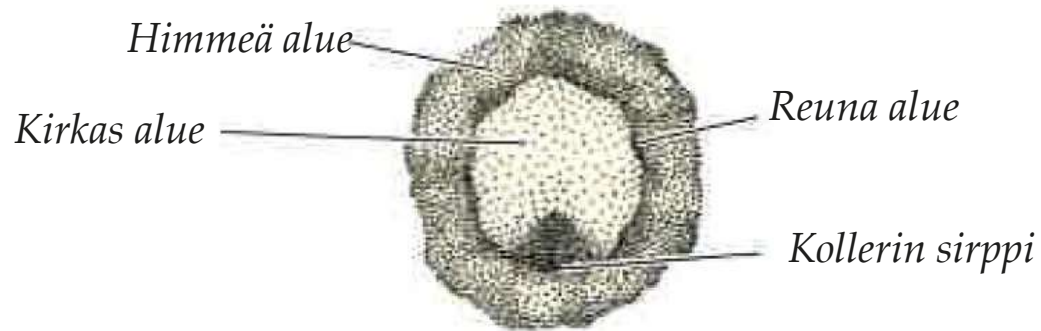
Huomaa, että kehitys alkaa elion takapästä.

Vaeltaminen laajenee muodostaen etenevän alkeisuurteen

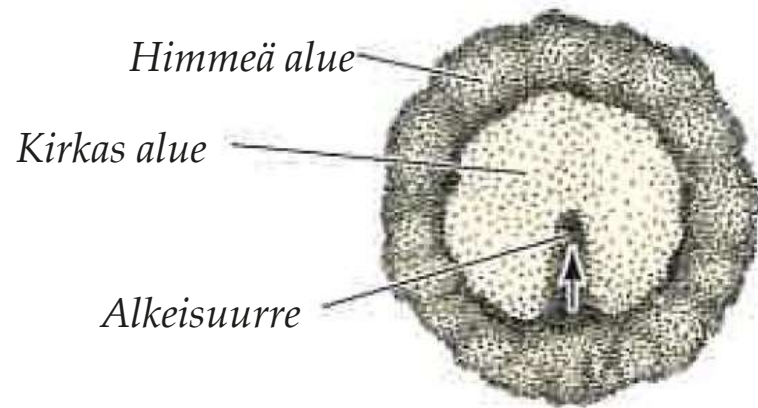


Alkeisuurre syvenee muodostaen lopulta kourun. Samalla se etenee kohti elion etupäätä. Epiblastin solut vaeltavat onteloon ja muuttuvat mesodermiksi ja endodermiksi.

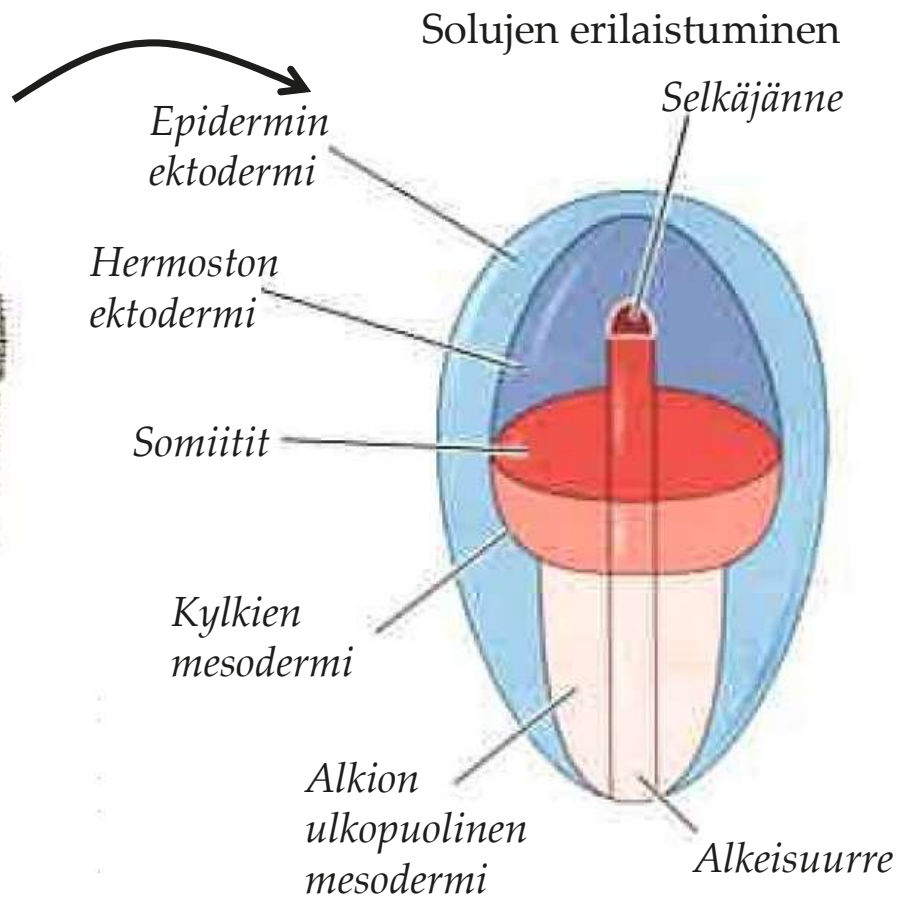
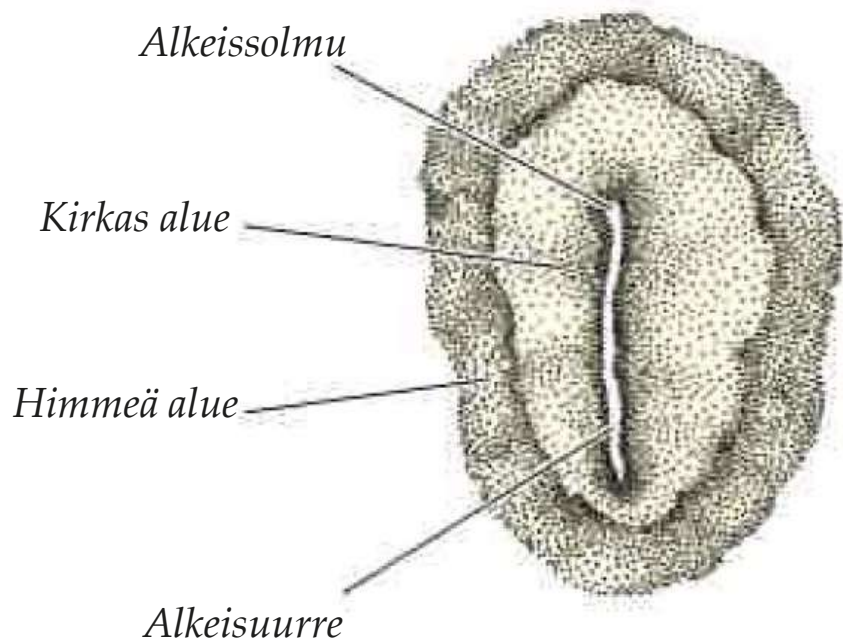
Alkeisuurre etenee päätä kohden ja indusoi yksilönkehityksen



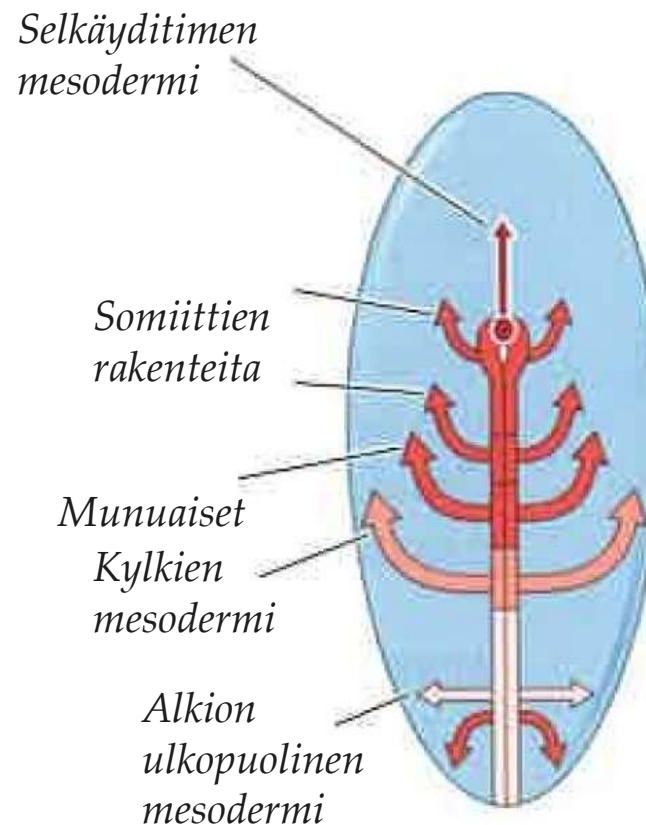
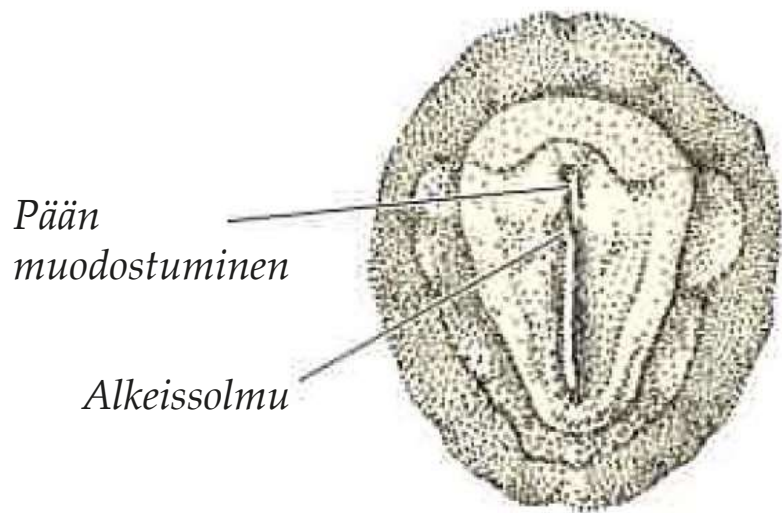
Alkeisuurre etenee päätä kohden ja indusoi yksilönkehityksen



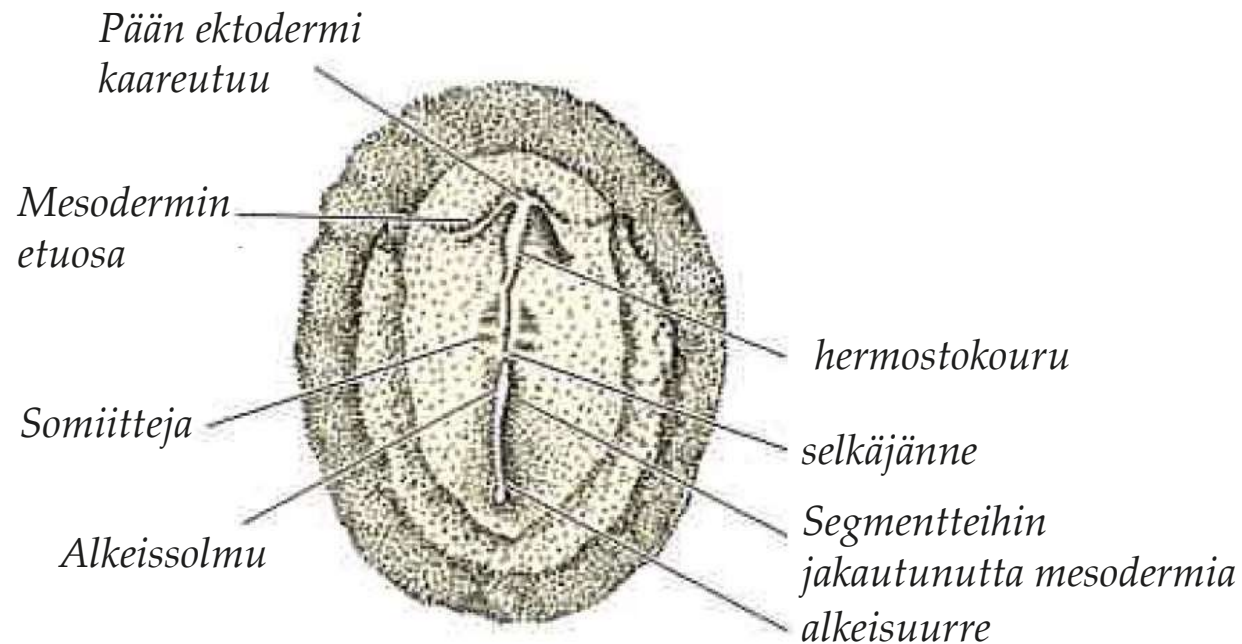
Alkeisuurre etenee päätä kohden ja indusoi yksilönkehityksen



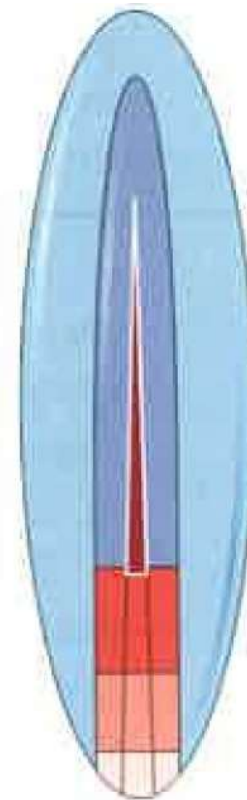
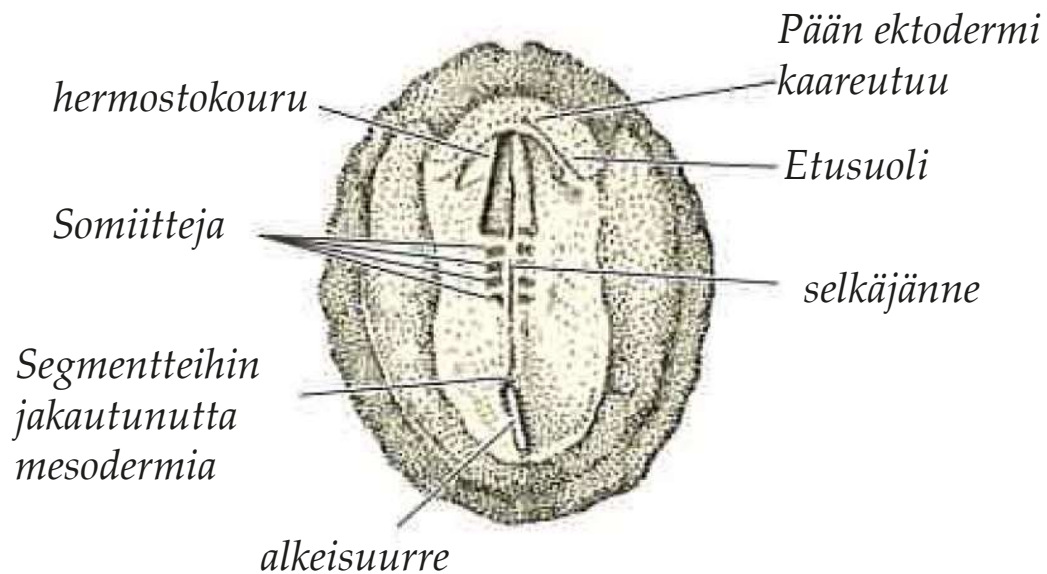
Alkeisuurre etenee päätä kohden ja indusoi yksilönkehityksen



Alkeisuurre etenee päätä kohden ja indusoi yksilönkehityksen



Alkeisuurre etenee päätä kohden ja indusoi yksilönkehityksen



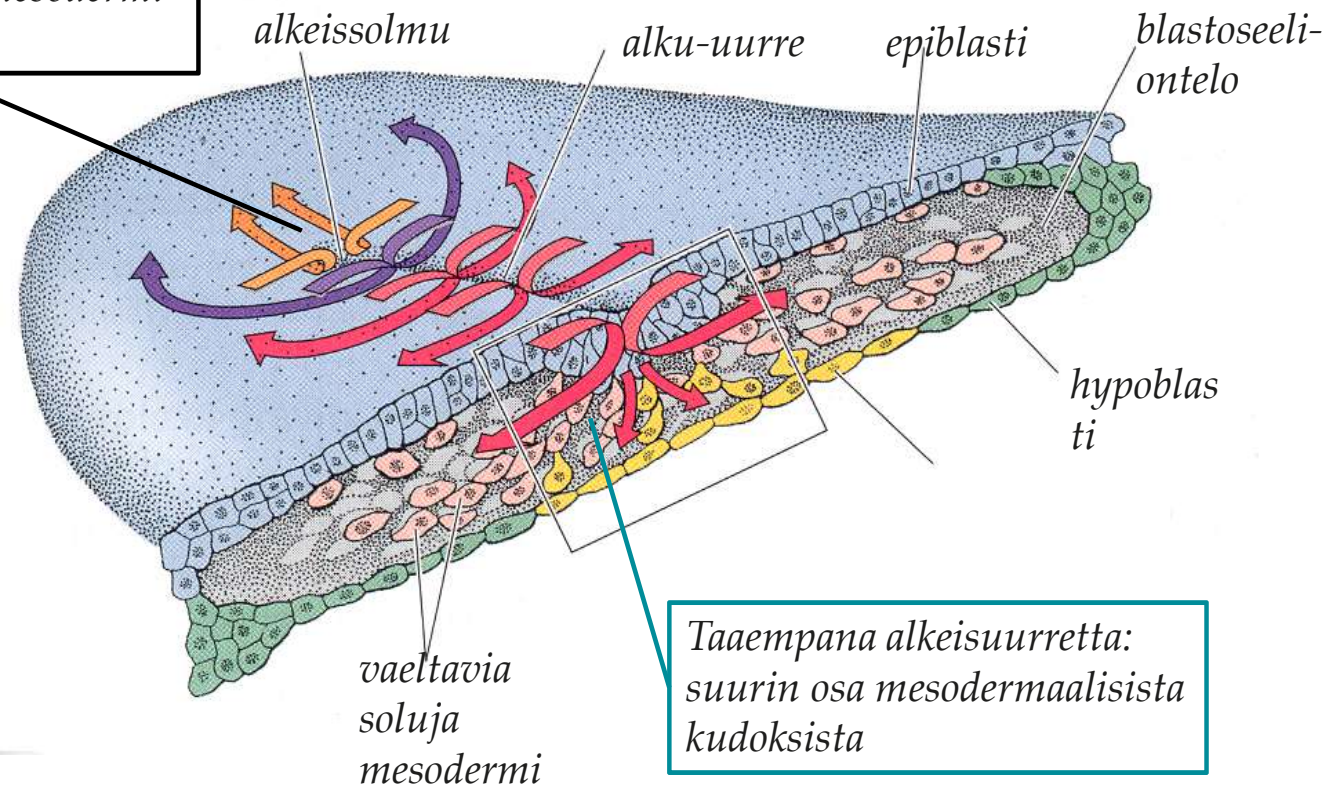
Endodermin määrä on suuri alkion keskellä ja takana

Solut liikkuvat epi- ja hypoblastikerroksen väliin

*Alkeisuurteen etuosa:
endodermi, pään mesodermi
ja selkäjänne*

*Epiblastisolut vaeltavat
yksittäin blastoseeli-
onteloon ja erilaistyyvät
endodermiksi ja
mesodermiksi.*

*Huomaa, että solut
liikkuvat eri suuntiin,
mikä määrää niiden
erilaistumisen.*



Kiitos!



UNIVERSITY OF
EASTERN FINLAND

uef.fi



Gastrulaation säätely

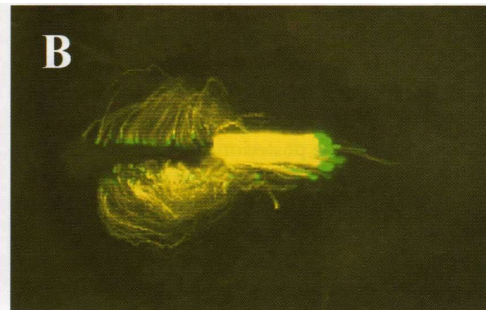
Kehitysbiologia, UEF

Liikkumisen ajoitus säätelee erilaistumisen

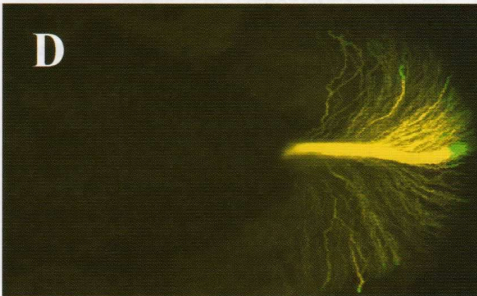
1. solut etenevät päätä kohten:
- *sukusolulinja*



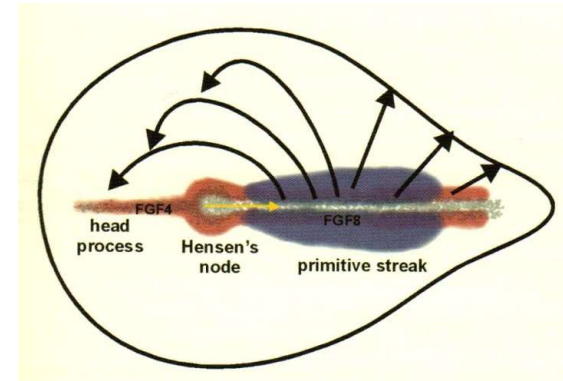
solut kääntyvät keskelle:
- *selkäjänne, somiitit*



solut liikkuvat sivuille:
- *mesodermaaliset kudokset*



solut liikkuvat takapäätä kohten:
- *alkion ulkopuolinen mesodermi*



Solujen liikkumiselle 2 säätelytekijää
(fibriplastien kasvutekijöitä):
FGF8 (alkeisuurre)
- *solut pyrkivät pois*
FGF4 (pään puoleinen alkeisuurre)
- *solut pyrkivät kohti*

Nisäkkään gastrulaation säätelyssä on kaksi säätelyaluetta

Gastrulaation solmuke ja etupään viskeraalinen endodermi estävät kolmen säätelytekijän vaikutuksen alkion etupäässä.

Etupään viskeraalinen endodermi (AVE)
-vrt linnun hypoblasti

solmuke

- BMP

Lefty
Gerberus

- NODAL

Dickkopf

- WNT

Seurauksena on etu- ja takaruumiin erilainen säätely

Wnt & BMP antagonistit

Wnt, BMP & FGF

etupää

takapää

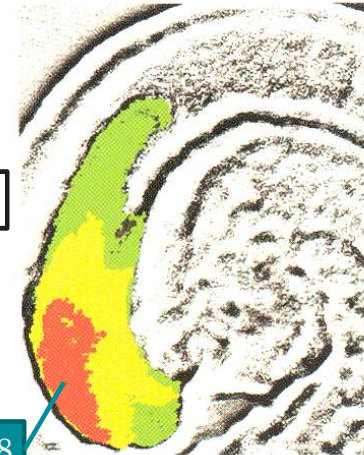
alkeis-
uurre

ektodermi
mesodermi
endodermi

keskiosan
mesodermi

organi-
saattori

Fgf8



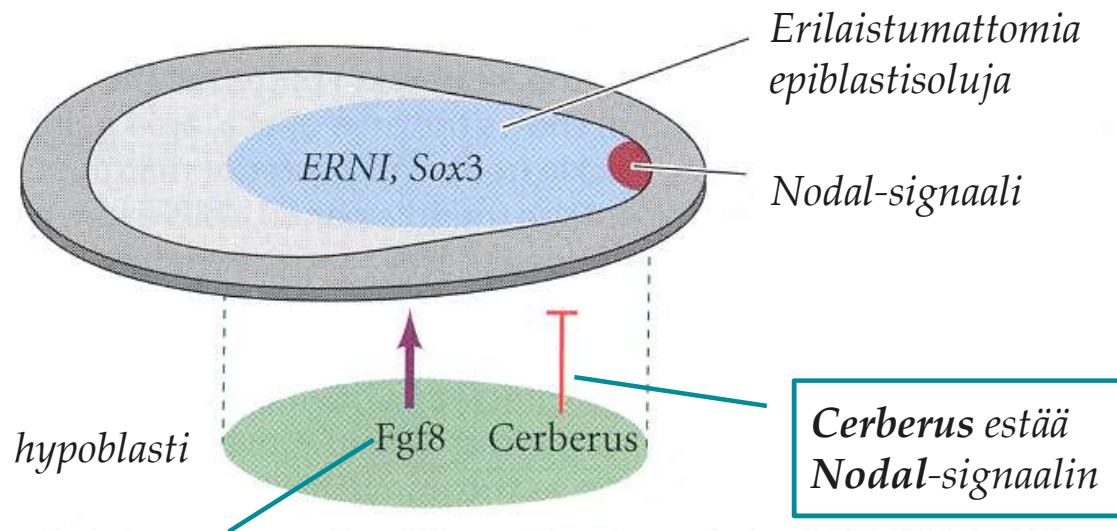
retinoidihappo Wnt3a Fgf8

Cdx1 Cdx2 Cdx4

Hox geenit

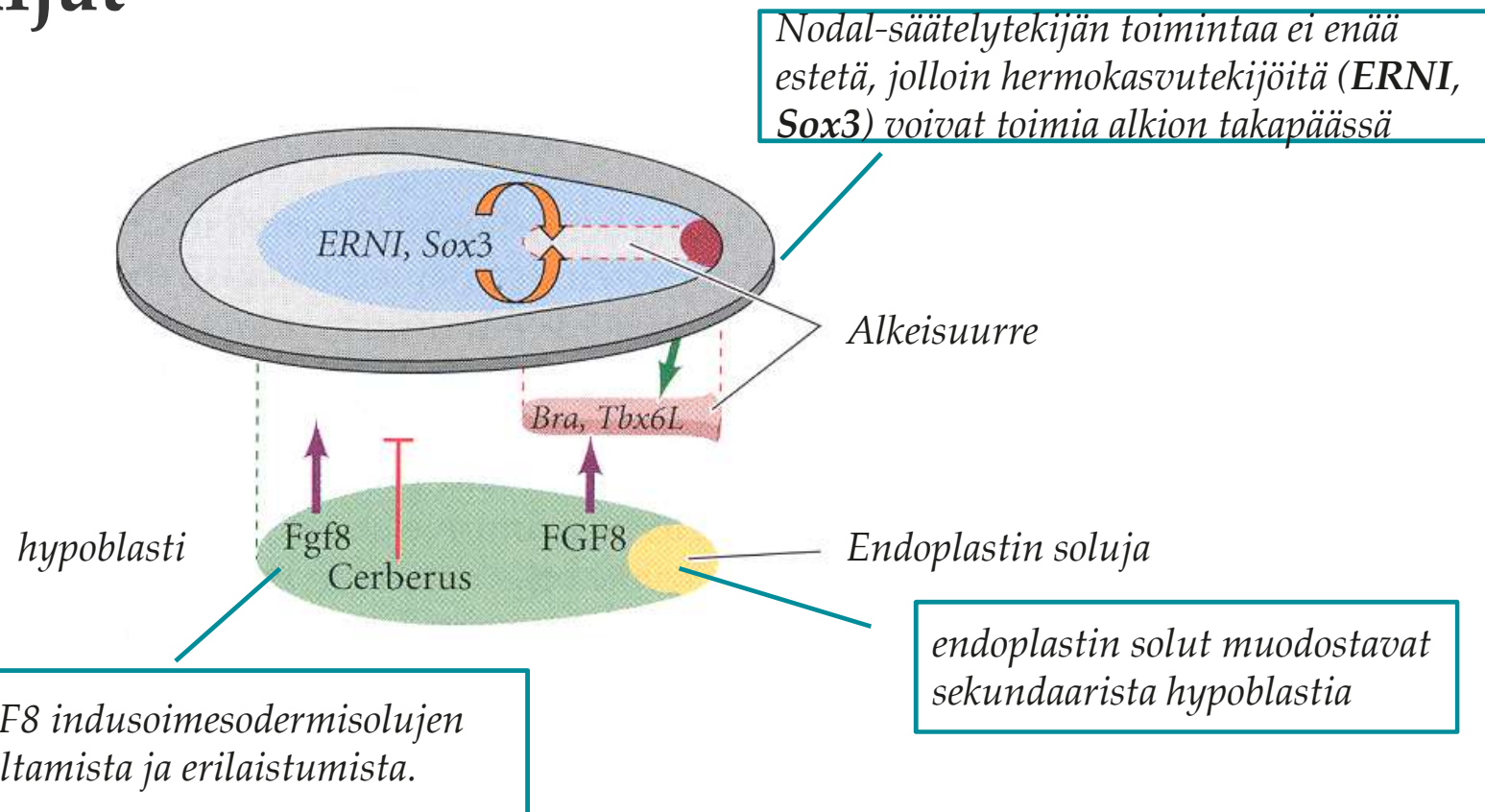
Etu-taka-akseli

Erilaistumista säätelevät alkion ja endoblastin tekijät

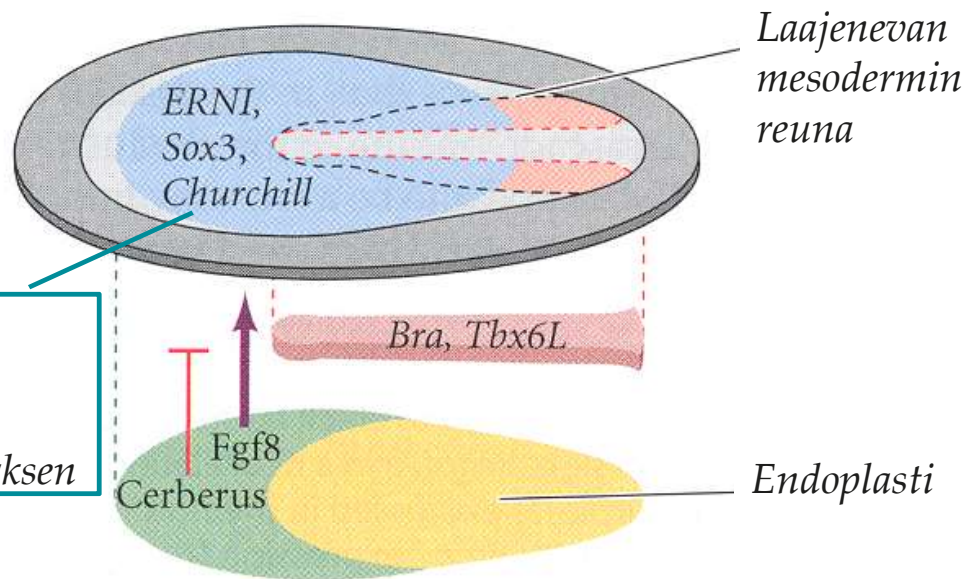


Fgf8 indusoi solujen liikkumisen (solut pyrkivät pois päin) ja epiblastin hermokasvutekijöitä (ERNI, Sox3)

Erilaistumista säätelevät alkion ja endoblastin tekijät



Erilaistumista säätelevät alkion ja endoblastin tekijät



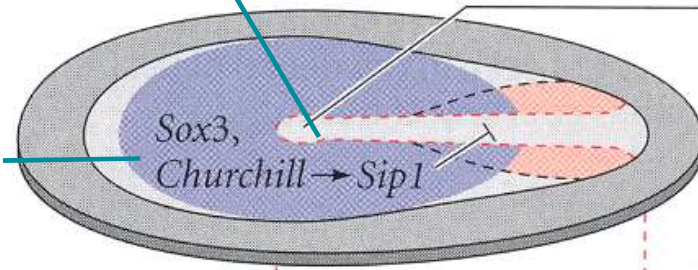
Alkion etupäässä
FGF laukaisee
Churchill
kasvutekijänerityksen

Erilaistumista säätelevät alkion ja endoblastin tekijät

Churchill lopettaa solujen virtauksen alkeisuurteen kautta

Alkeissolmu

Jäljelle jäänyt epiblasti erilaistuu hermostoksi



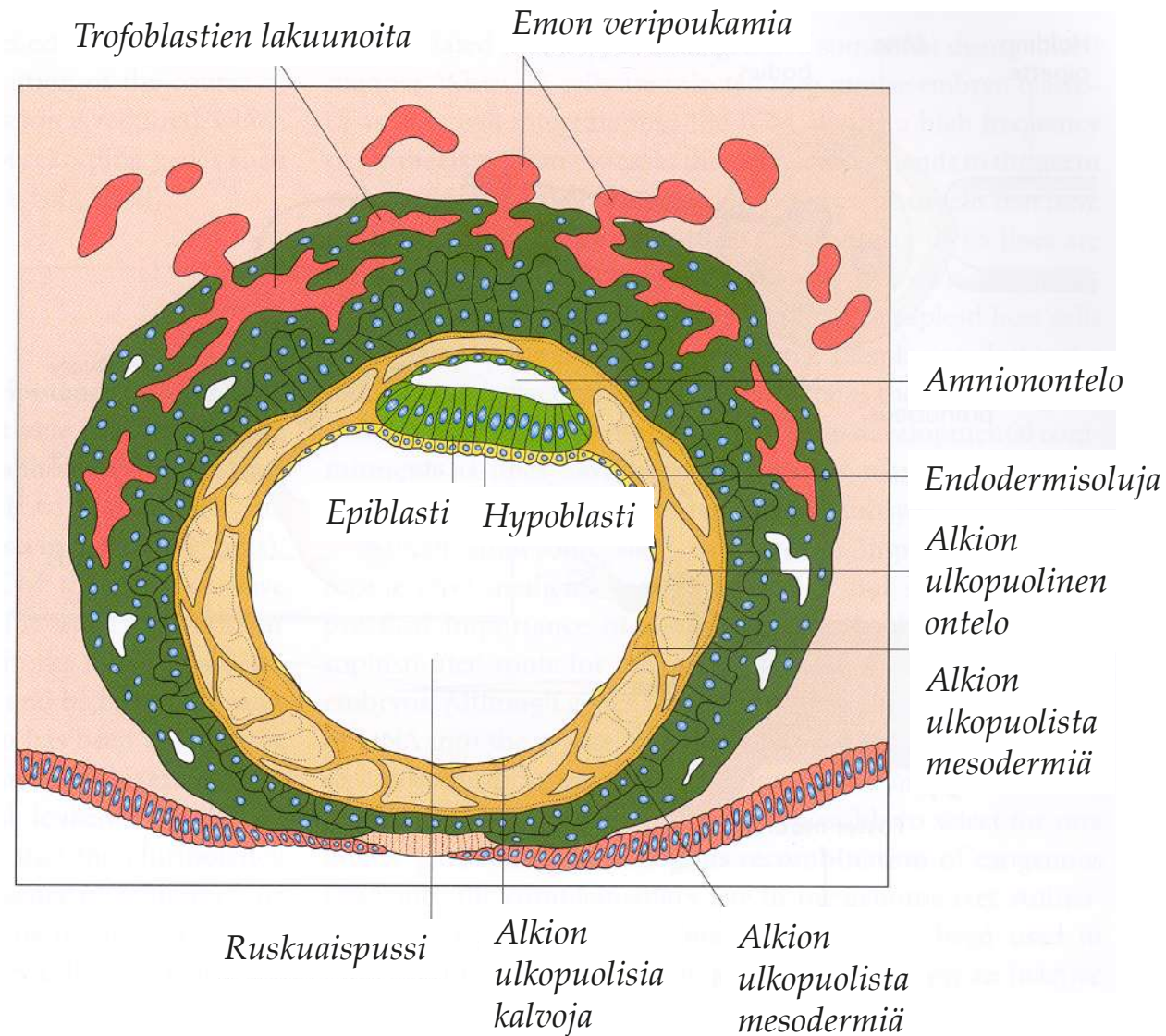
Hermoston indusoiminen

Bra, Tbx6L

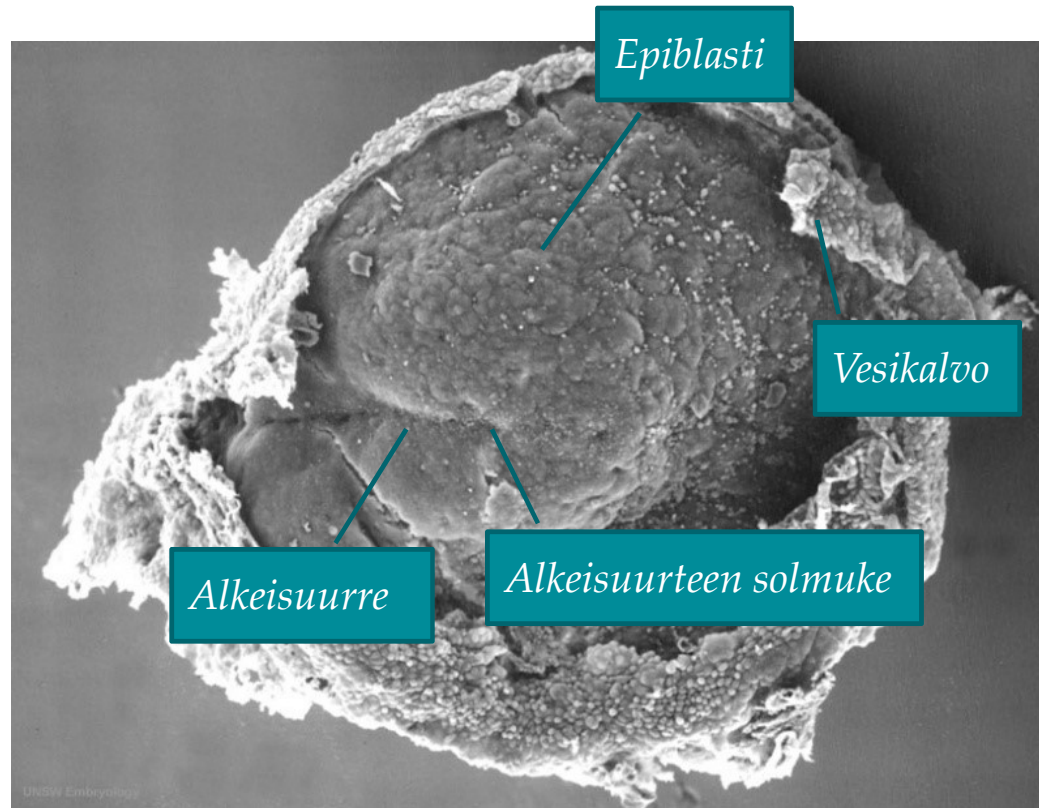
Nisäkäs on lintu ilman ruskuaista

Nisäkkäillä alkiokehitys tapahtuu paljolti samalla tavalla kuin linnuilla. Suurin ero on ruskuaisen koko ja sisältö. Tärkeässä roolissa on molemmilla epiblasti ja hypoblastisolukot.

Suuri ero nisäkkäiden ja lintujen välillä on myös alkion ulkopuolisten rakenteiden määrässä. Ihmiselle trofoplastisolut muodostavat kehitykselle välttämättömän istukan.



Ihmisen alkeisuurre

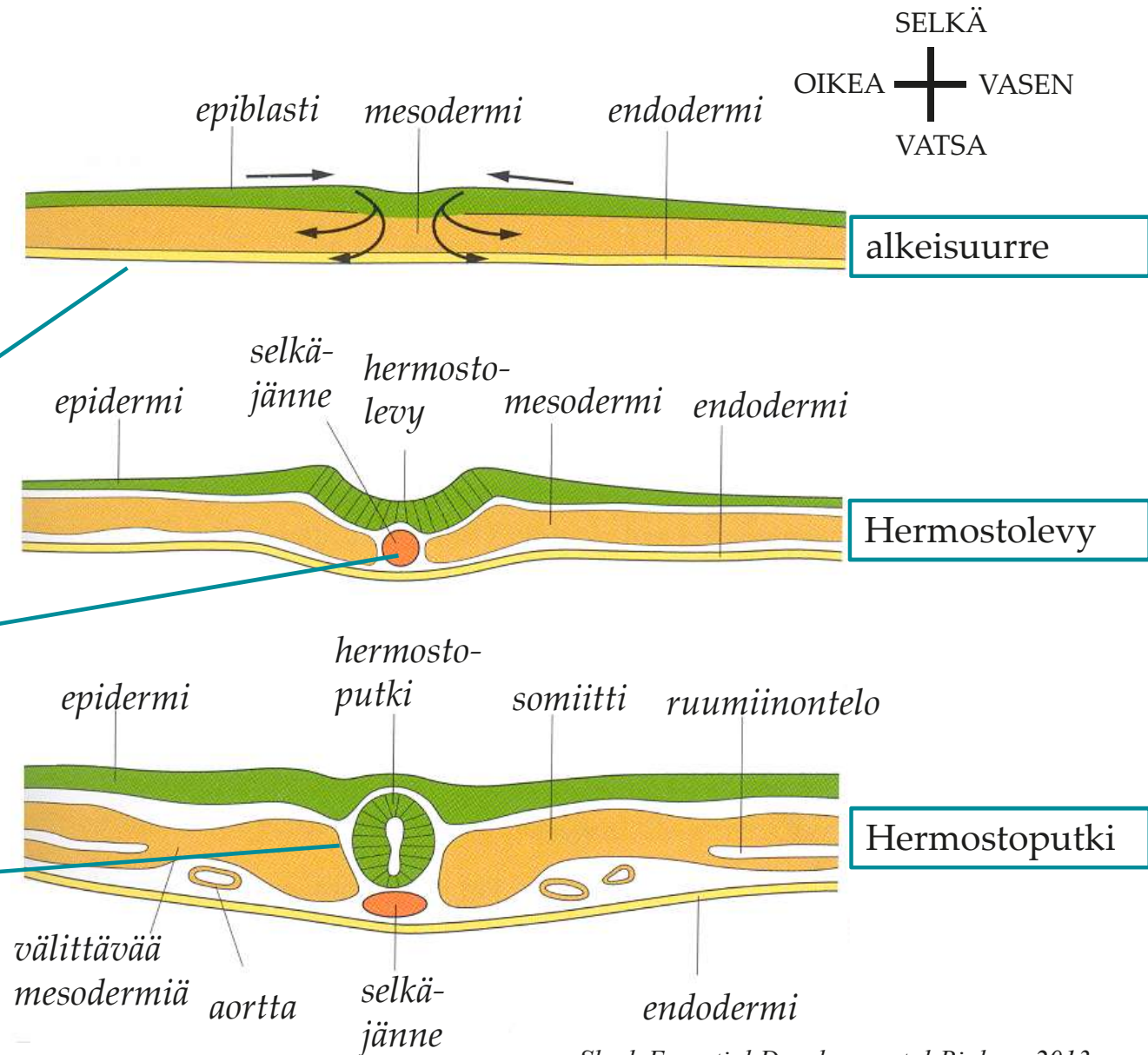


Gastrulaatio liittyy hermoston kehittymiseen

Nisäkkään gastrulaatiossa epiblastin soluja virtaa alkeisuurteen kautta syvemmälle muodostaen mesodermaalista solukkoa.

Virtauskohtaan muodostuu selkäjänne, joka toimii esim. hermostolevyn säätelyssä.

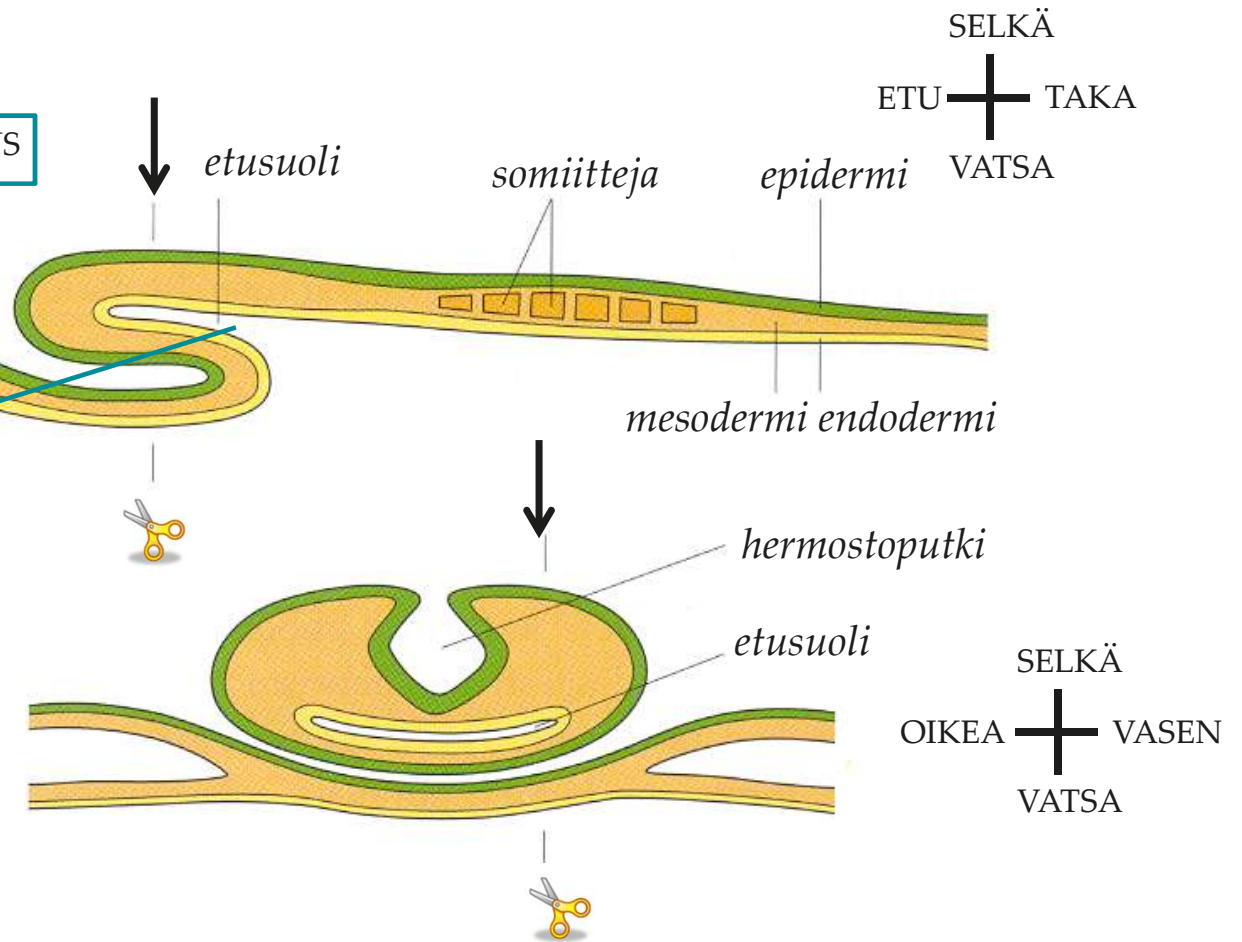
Hermostolevy kaareutuu neurulaatiossa selkäytimeksi ja sivuille levinyt mesodermi erilaistuu erilaisiksi rakenteiksi.

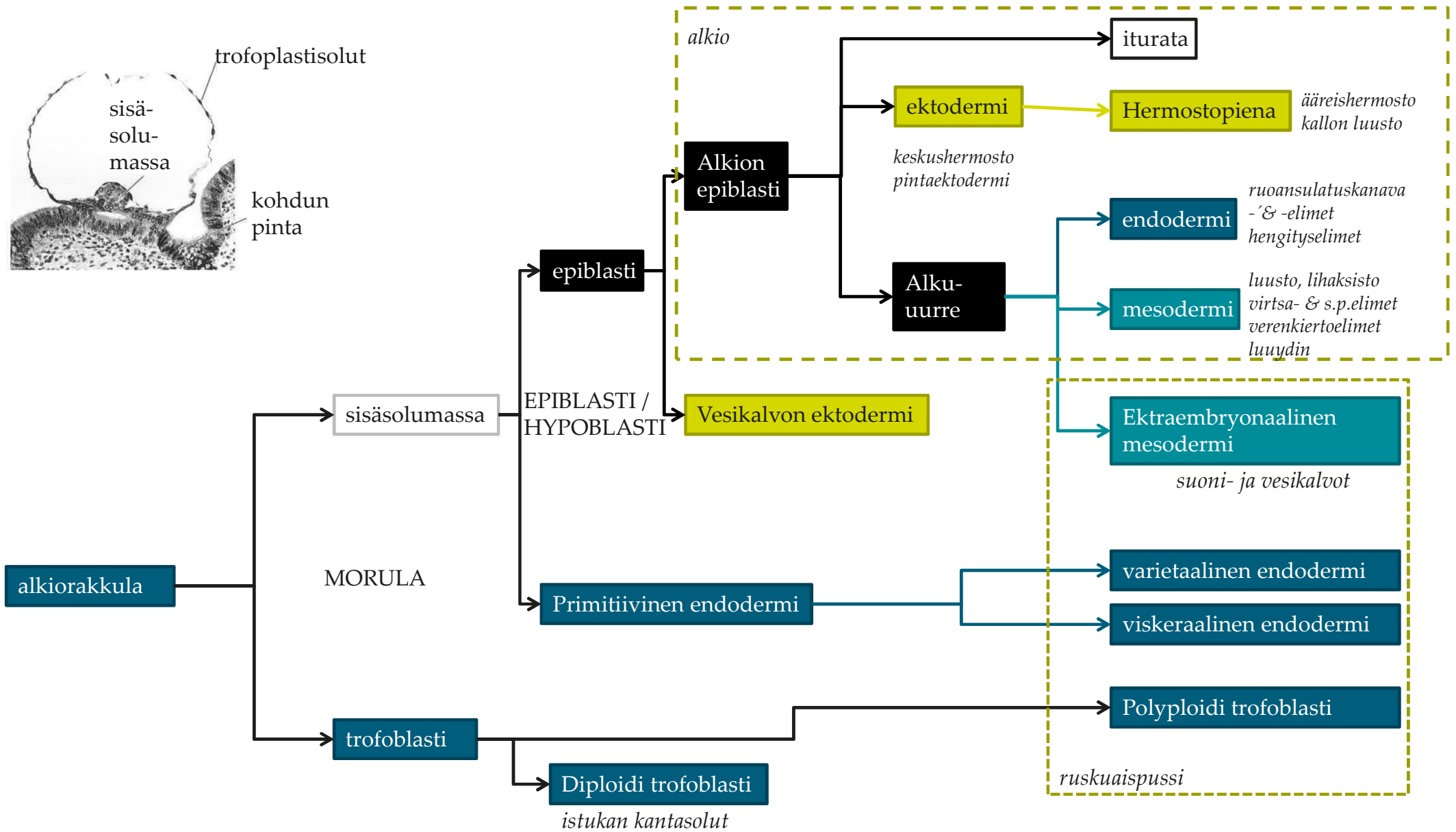
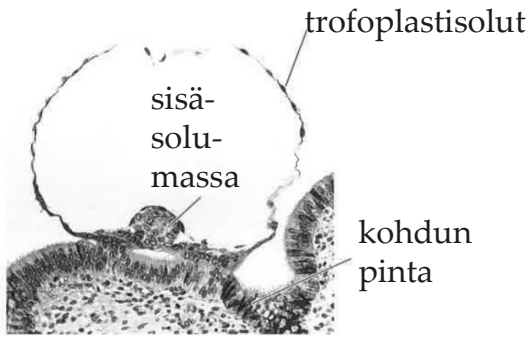


SAGITTAALILEIKKAUS

Alkion etuosa poimuttuu, jolloin muodostuu endodermin ympäröimä tyhjä tila – etusuoli.

POIKKILEIKKAUS





Selkärankaisten yksilönkehityksessä on paljon yhteistä

Endo- ja mesodermi siirtyvät alkion sisään

- Tapa siirtyä ja solujen alkuperä voi vaihdella

Ektodermin epiblasti peittää kehittyvän alkion alleen

- Kuivan maan vallanneilla alkiolla paljon rakenteita ulkopuolella

Sisäsolujen yhteenliimautuminen alkion keskelle

- Selkäjänne

Etu-taka-akselin kehittyminen (Nodal-signaali, BMP-inhibitio, Hox-geenit)

- Samat säätelijät toimivat lähes kaikilla eläimillä

Kiitos!



UNIVERSITY OF
EASTERN FINLAND

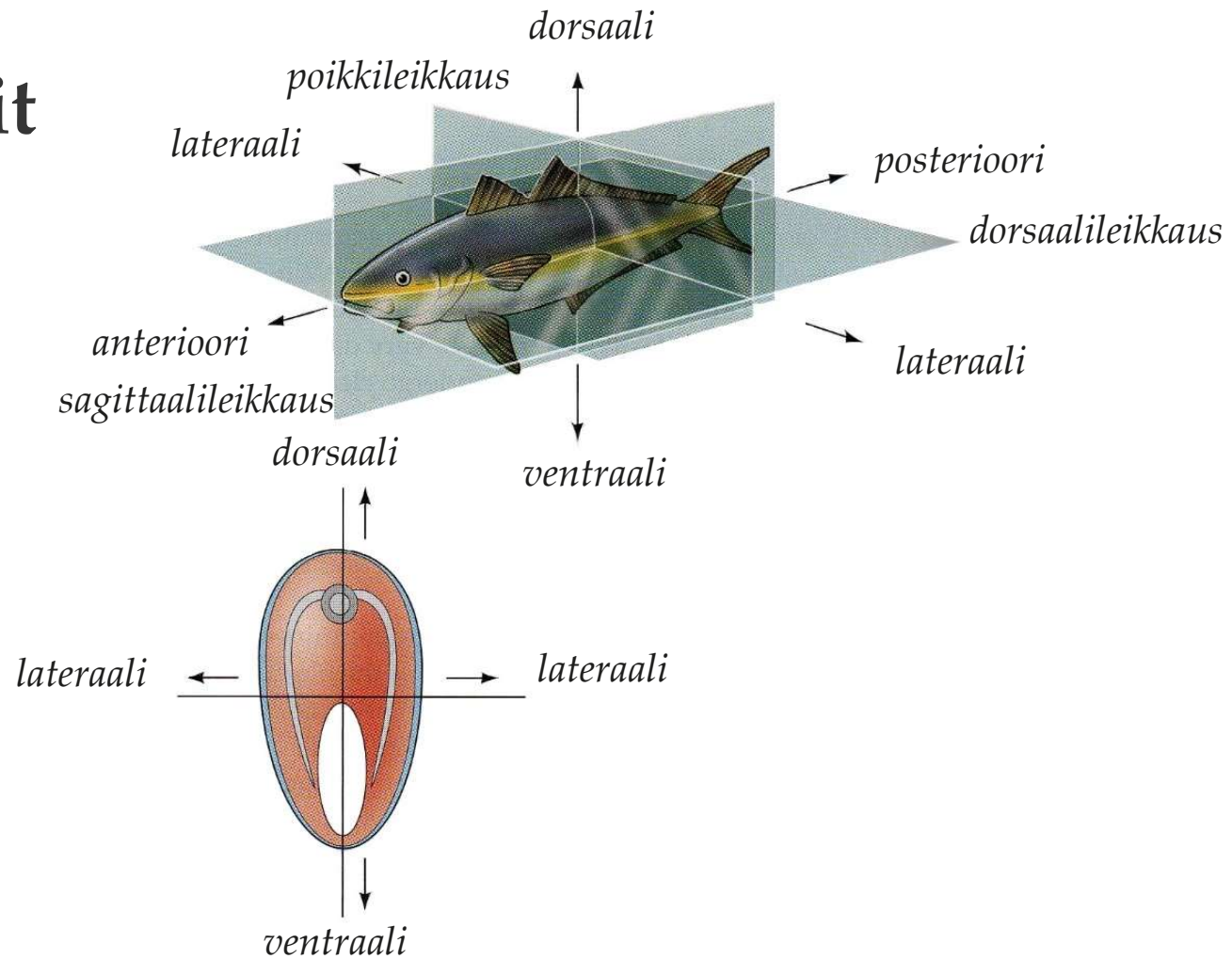
uef.fi



Kaavoittuminen

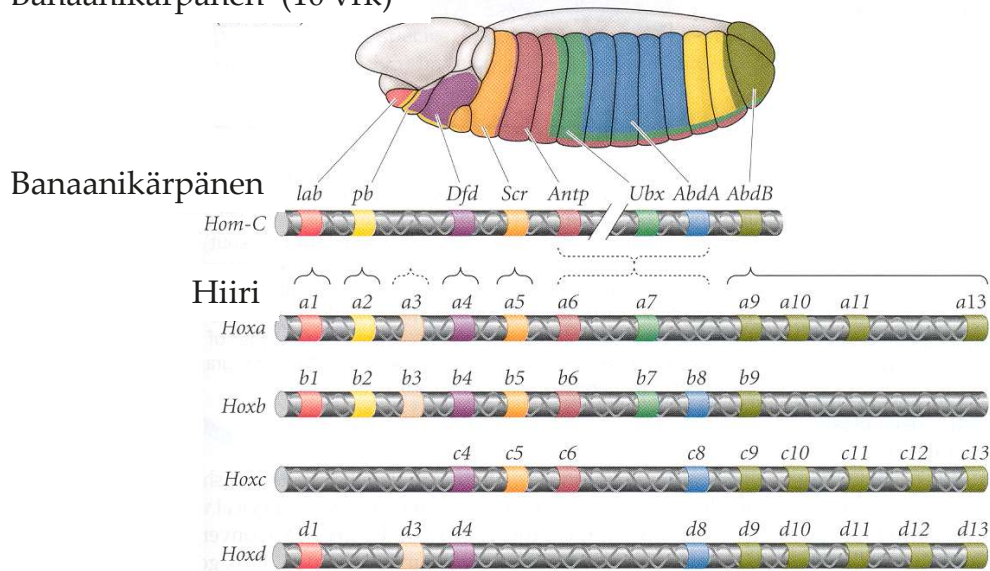
Kehitysbiologia, UEF

Alkion akselit

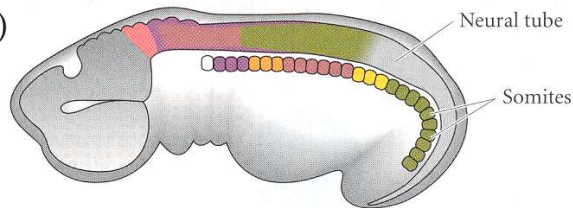


Etu-taka-akseli: Hox-geeniperhe

Banaanikärpänen (10 vrk)



Hiiri (12 vrk)



Fgf:n sätelemä **HOX**-geeni-perhe jäsenet ekspressoituvat eri kudoksissa tarkkaan kontrolloidusti.

HOX-geenit ovat hyvin konservoituneita esim banaanikärpäsellä ja hiirellä

Paralogiset geenit (poikkeuksena nisäkkään taka-pään HOX-geenit).

Kudoksen erilaistumisen määrää ko. alueella vaikuttavista HOX-geeneistä takimmainen.

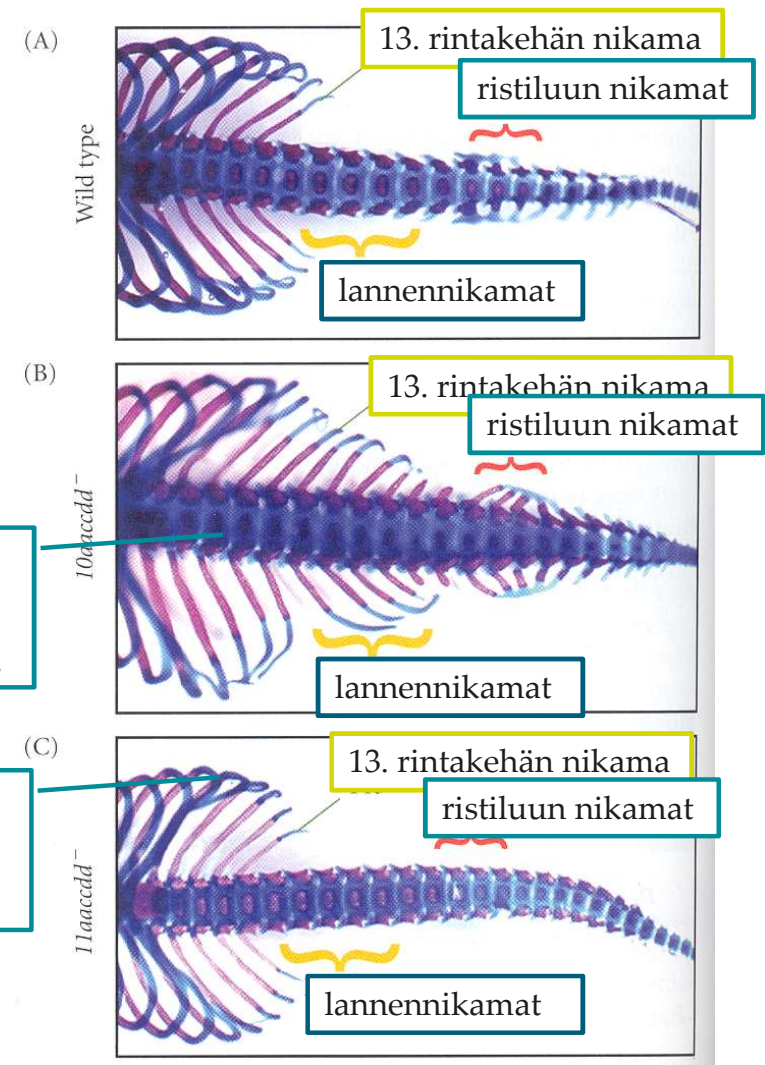
Hox-geenien poistaminen vaikuttaa nikamiin

Kaikilla nisäkkäillä on

- 7 kaulanikamaa
- 13 rintakehän nikamaa
- 6 lannenikamaa
- 4 ristiluun nikamaa
- vaihteleva määrä häntänikamia

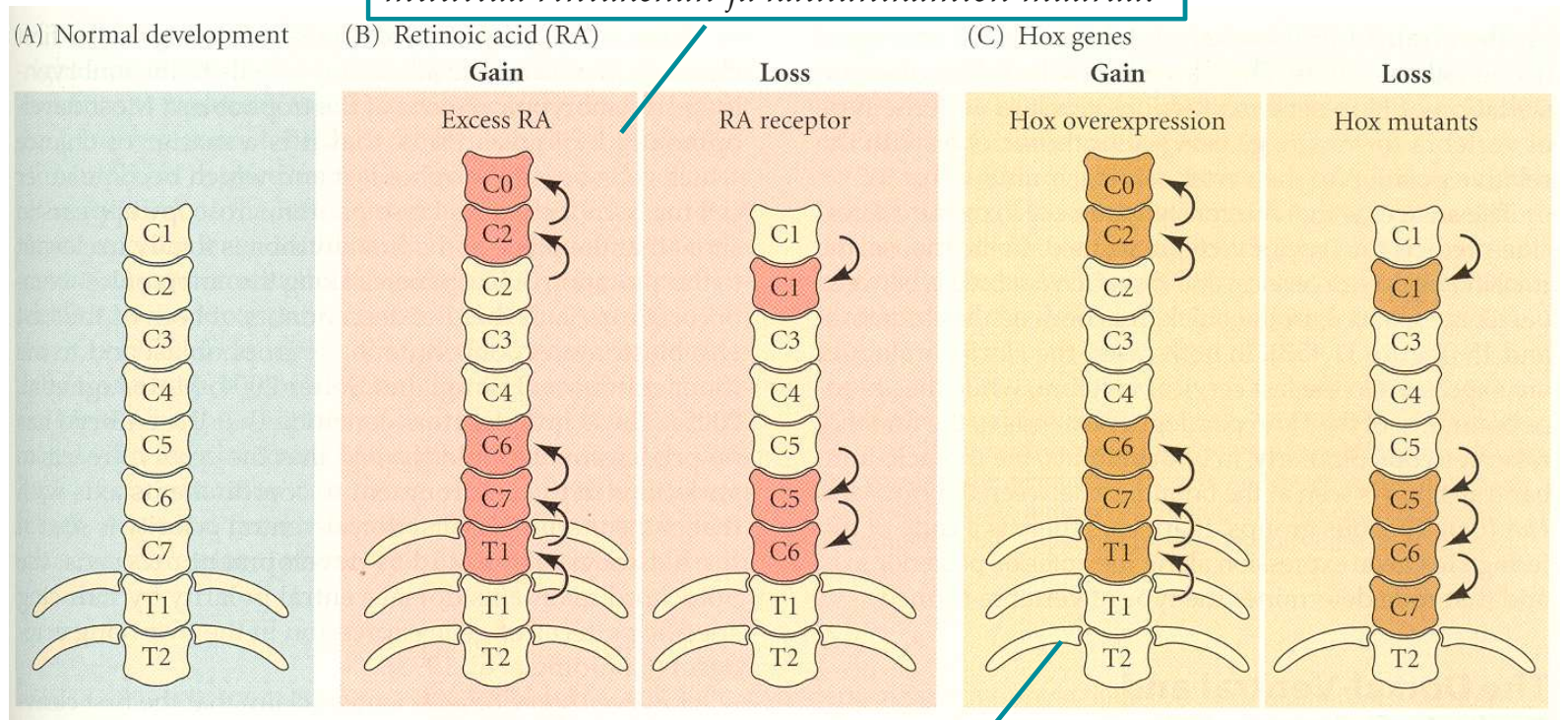
Hox10-geenien poistaminen hiireltä muuttaa lannenikamat ylimääräisiksi rintakehän nikamiksi.

Hox11-geenien poistaminen hiireltä muuttaa ristiluun nikamat lannenikamiksi.



Hox-geenit vaikuttavat selkärangan kehityshäiriöihin

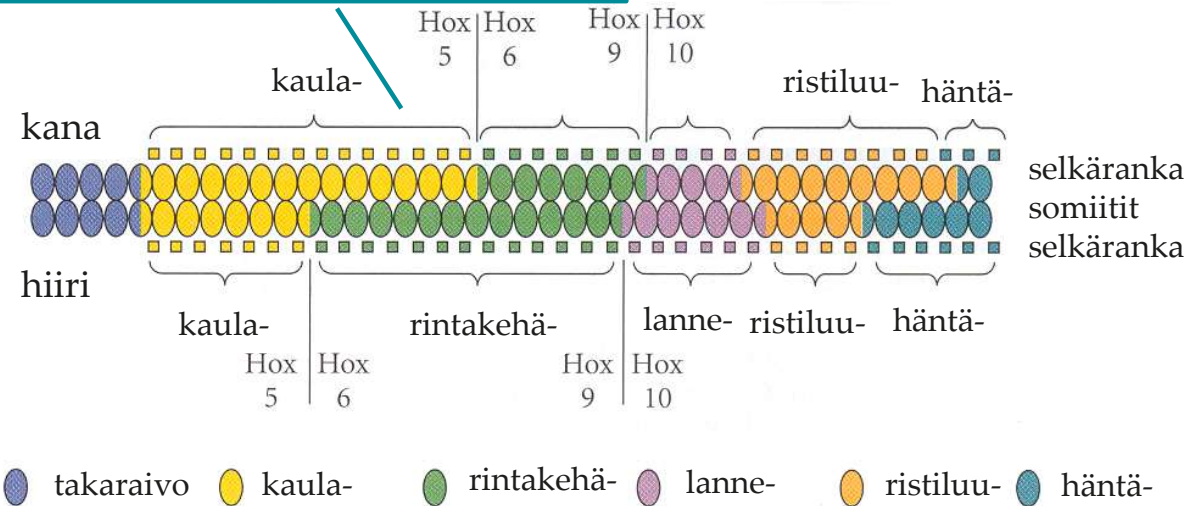
Retinoidihappo (A-vitamiinijohdannainen) muuttaa rintakehän ja kaulanikamien määrää.



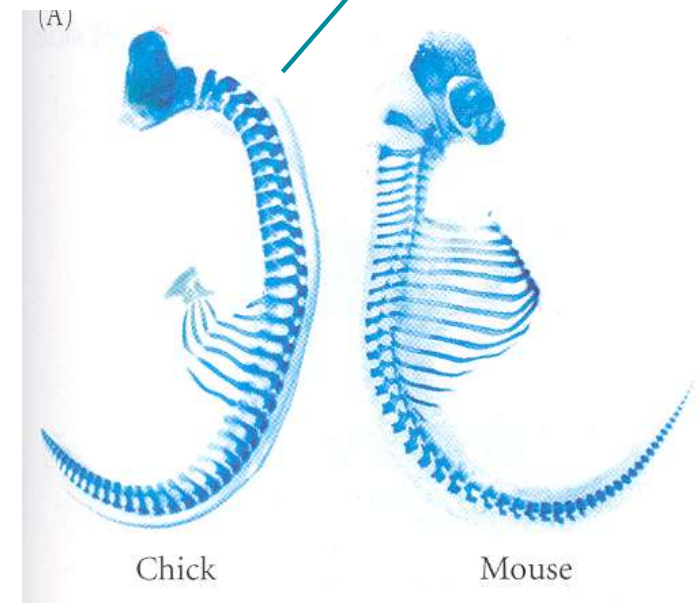
Hox-geenien ekspressiomäärän muutoksilla on sama vaikutus.

Hox-geenit ovat olleet tärkeitä nisäkkäiden kehityksessä

kanan Hox5 ekspressoituu laajemmalla alueella, jolloin kaulanikamia muodostuu enemmän.



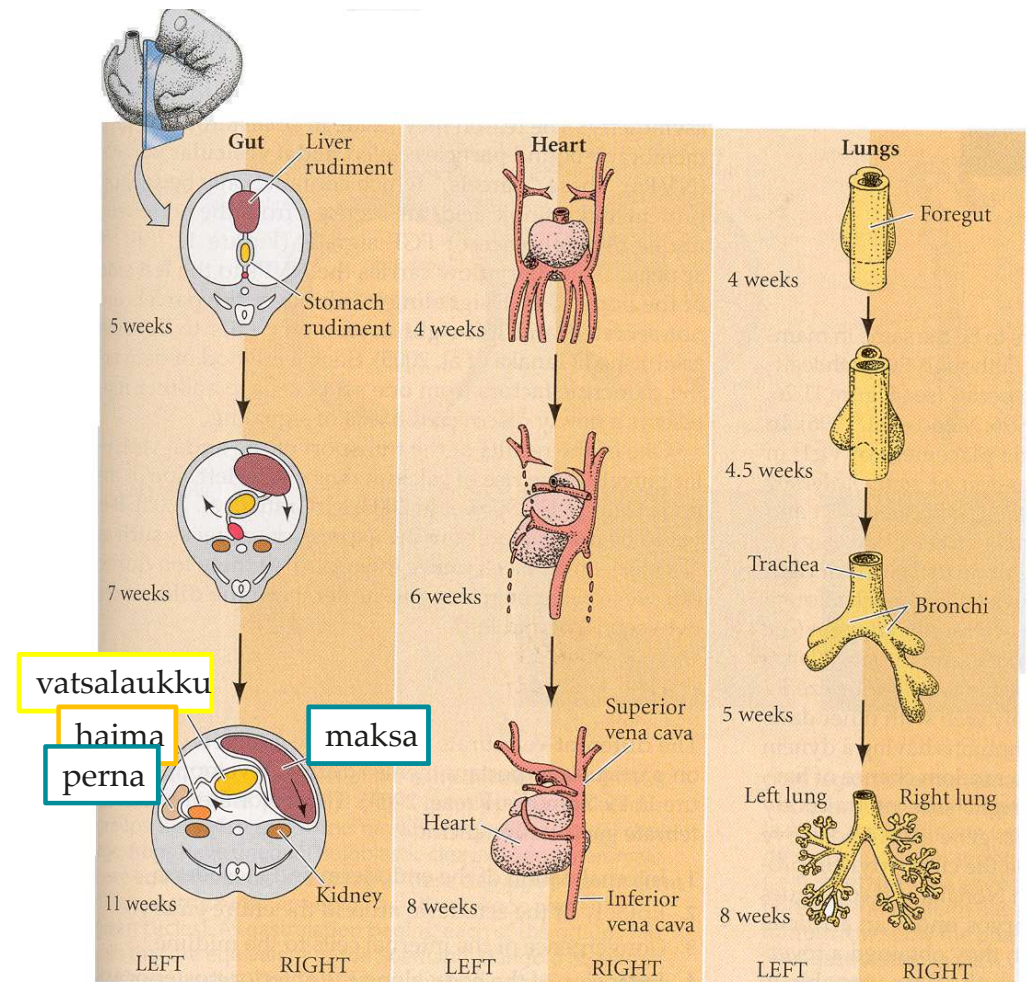
Kanalla on 14 kaula-, 7 rintakehän, 12-13 lanne/ristiselän ja 5 häntänikamaa.



Vasen-oikea-akselin epäsymmetria

Varhaisessa yksilönkehityksessä ihmisen elimet kehittyvät keskiakselille. Myöhemmin ne siirtyvät joko vasemmalle tai oikealle.

Syynä siirtymiseen on **Nodal** proteiinit ja **Pitx2** transkriptiotekijä vasemmalla ja Nodalin estäjän, **Cerberus** proteiinin vaikutus yksilön oikealla puolella.



Kiitos!



UNIVERSITY OF
EASTERN FINLAND

uef.fi





Hermoston kehitys

Kehitysbiologia, UEF

Hermoston kehityksen 8 vaihetta

Hermosoluja muodostavan kerroksen indusointi

- neurulaatio, hermostoputki & hermostopiena

Hermo- ja gliasolujen syntyminen ja vaellus

Solujen erilaistuminen

- liikehermot, aistihermot, assosiaatiohermot jne

Aksoneissa olevien kasvukartioiden ohjaus

- miten aksoni ohjataan oikeaan paikkaan esim. silmän retinasta näköaivokuorelle

Synapsien muodostaminen

- miten varmistetaan, että välittäjäaine ja reseptori ovat samassa synapsissa?

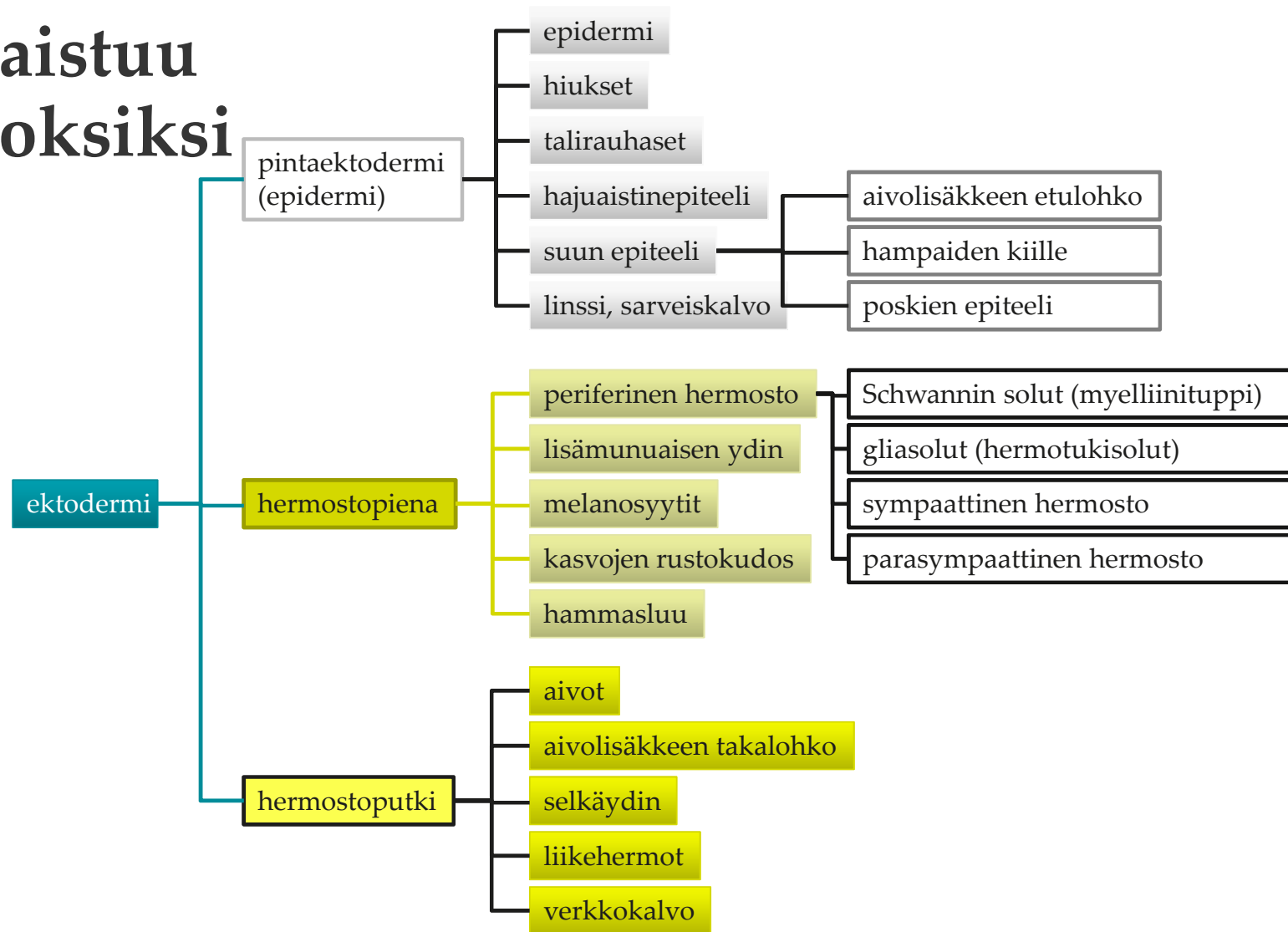
Solujen säilyminen ja erilaistuminen

Synapsien uudelleenjärjestäminen

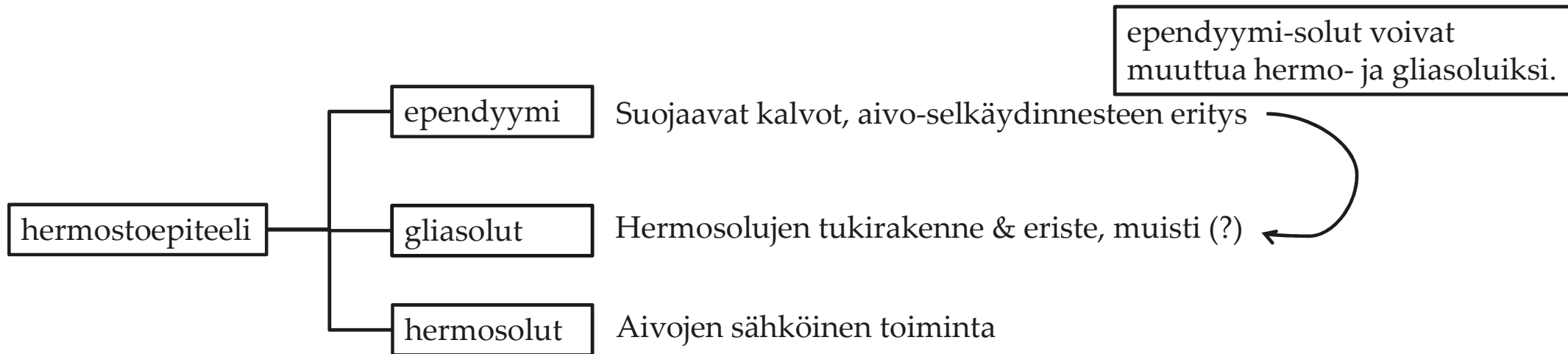
Elämänikäinen synaptinen joustavuus

- oppiminen & unohtaminen

Ektodermi erilaistuu erilaisiksi kudoksiksi



Keskushermoston solut erilaistuvat



Hermo- ja gliasolujen erilaistumista määrää sijainti.

Neurulaatiossa ektodermi muodostaa hermostoputken

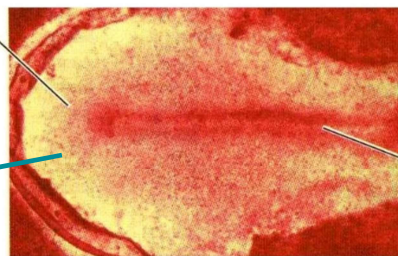
hermostouurre



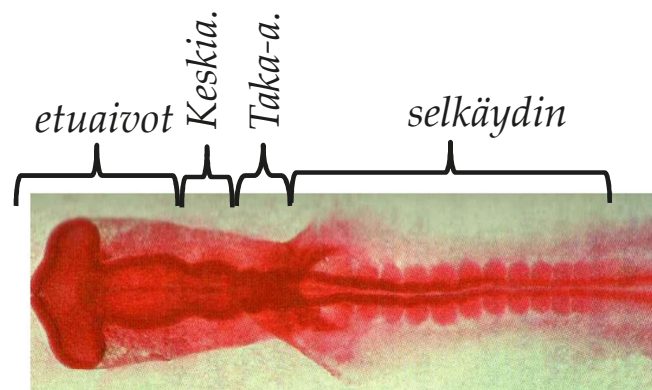
selkäjänne



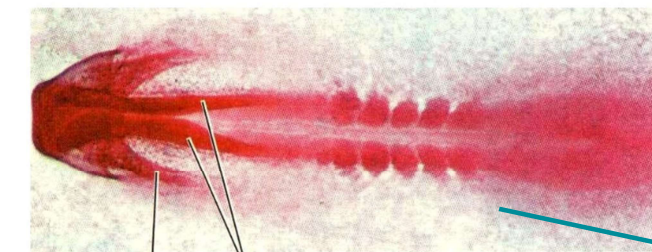
hermostolevy



Neurulaatiossa muodostuu etupäähän **hermostolevy**, joka laskostuu **hermostourteeksi** samalla edeten takapäätä kohti. Se siis etenee eri suuntaan kuin alkeisuurre!



Hermostoputken etuosa laajenee aivokammioiksi.



Hermostouurre taipuu ja sulkeutuu muodostaen **hermostoputken**. Samalla ympäröivä ektodermi kuroutuu ihoksi (pinnan ektodermi).

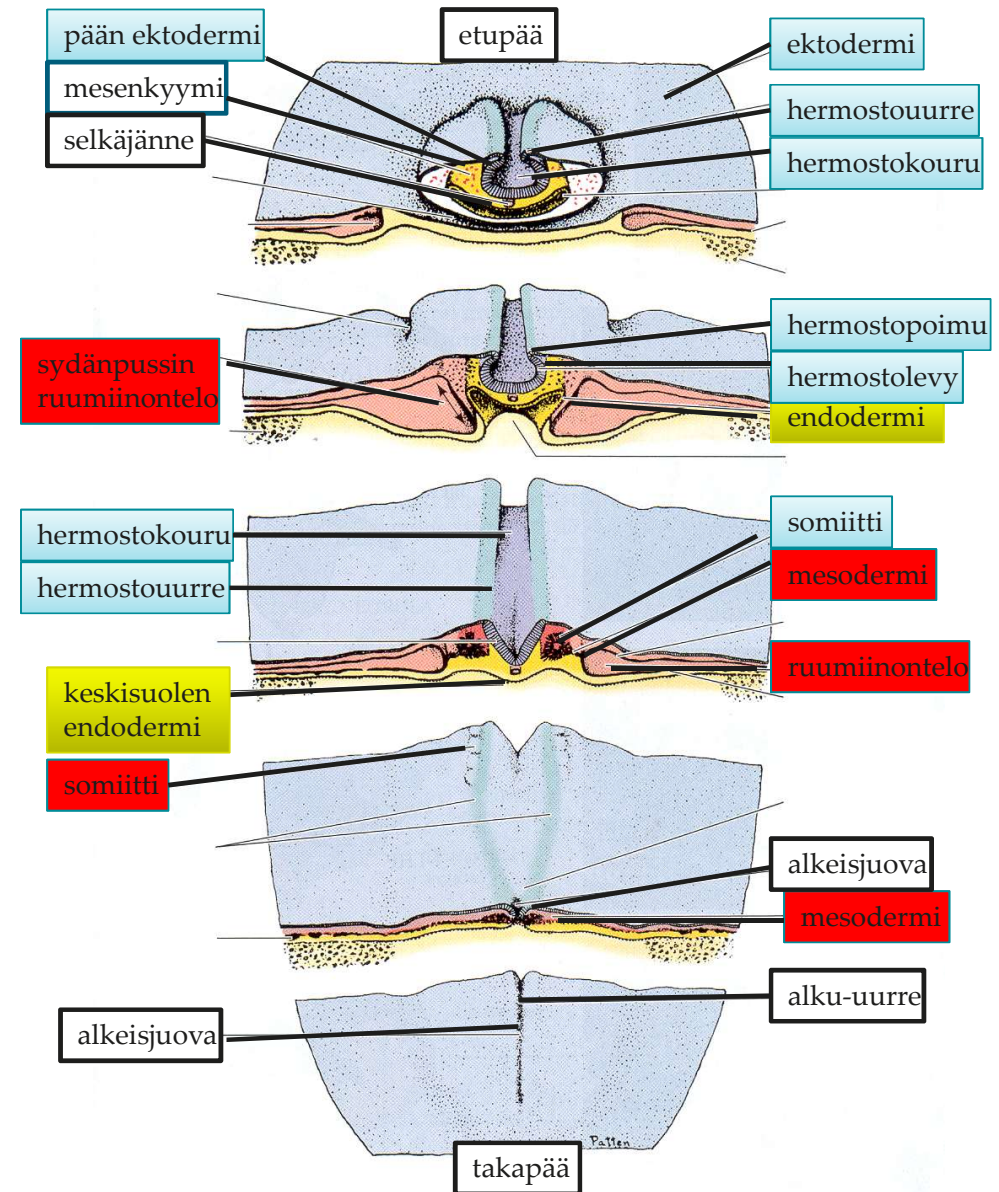
nielu hermostopoimu

alku-uurre

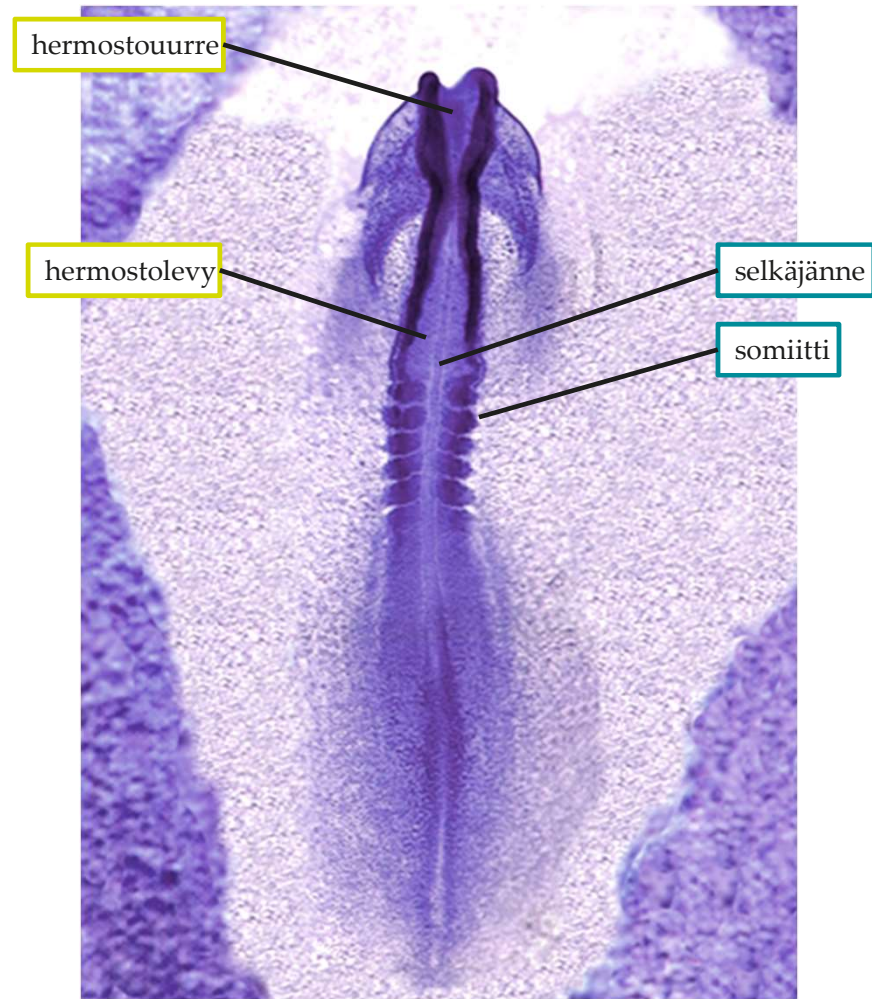
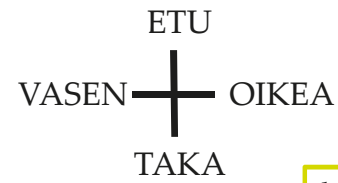
Neurulaatio etenee alkion takapäätä kohden

Neurulaatio tapahtuu eri osissa alkiota eri vaiheessa, jolloin etupäässä **primaarineurulaatio** voi olla jo lähes täydellinen, kun takapään gastrulaation vasta alkaa.

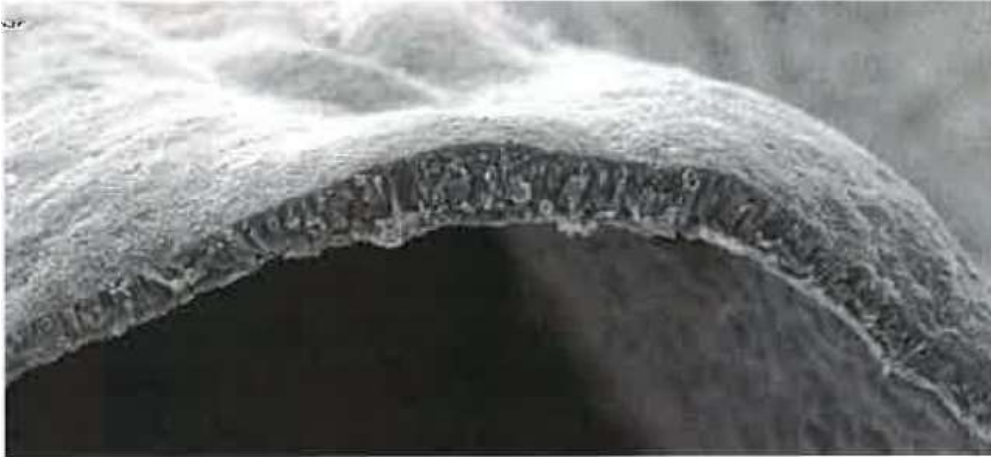
Takapään neurulaatiota sanotaan **sekundaariseksi neurulaatioksi**. Sen merkitys vaihtelee eri selkärankaisryhmien välillä.



Neurulaatio on helposti havaittavissa linnun alkiossa. Alkiossa on selvästi havaittavissa kaksi pitkittäistä poimua, jotka yhtyvät etupäästä alkaen.

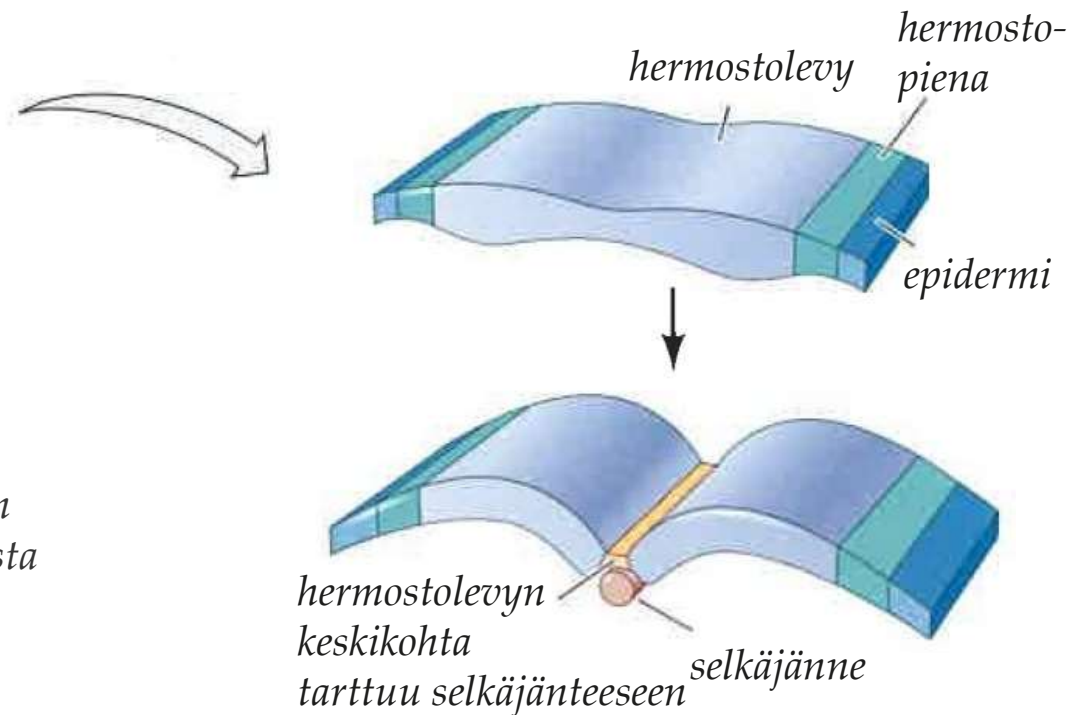


Primaari neurulaatio: I venyminen ja kaareutuminen

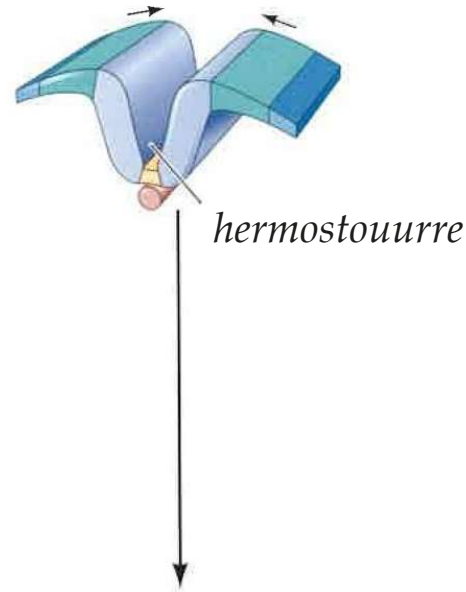
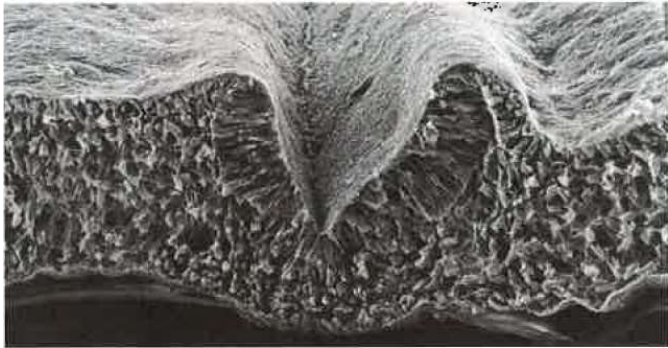


Primaarineurulaatio alkaa pituussuuntaisella hermostolevyn solujen jakautumisella. Jakautuminen tapahtuu ilman ulkoista säätelijää.

Venymistä seuraa kaareutuminen, jolloin hermostolevyn keskikohta koskettaa selkäjännettä. Selkäjänne saa levyn paksunemaan ja muuttumaan V-kirjaimen muotoiseksi.

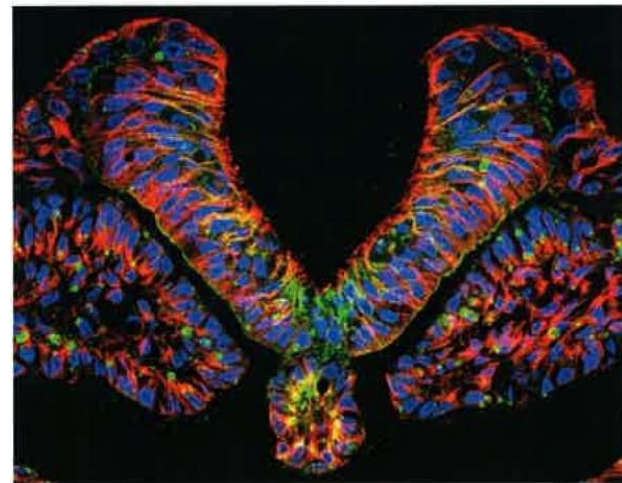


Primaari neurulaatio: II hermostouurre

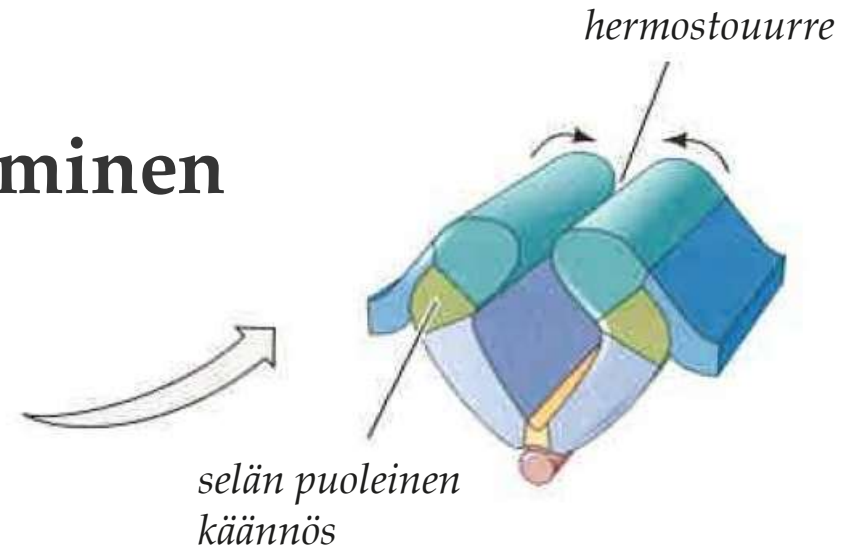


Levy kaareutuu syvemmäksi samalla kun sen reunoilla on paksut solukerrokset (joista muodostuu hermostopienaa).

Solunulkoinen matriksi (vihreä) ja aktiinisäikeet (punainen) ovat keskittyneet hermostouurteen kärkeen.

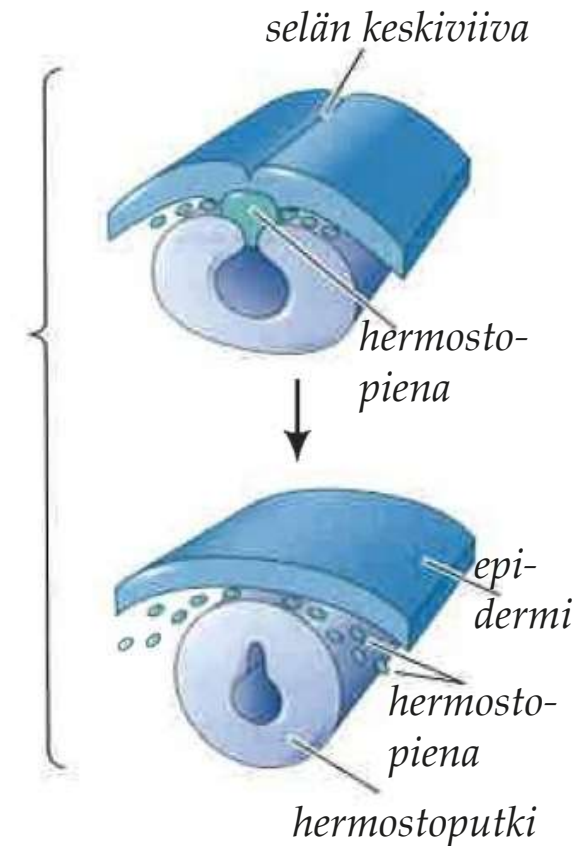
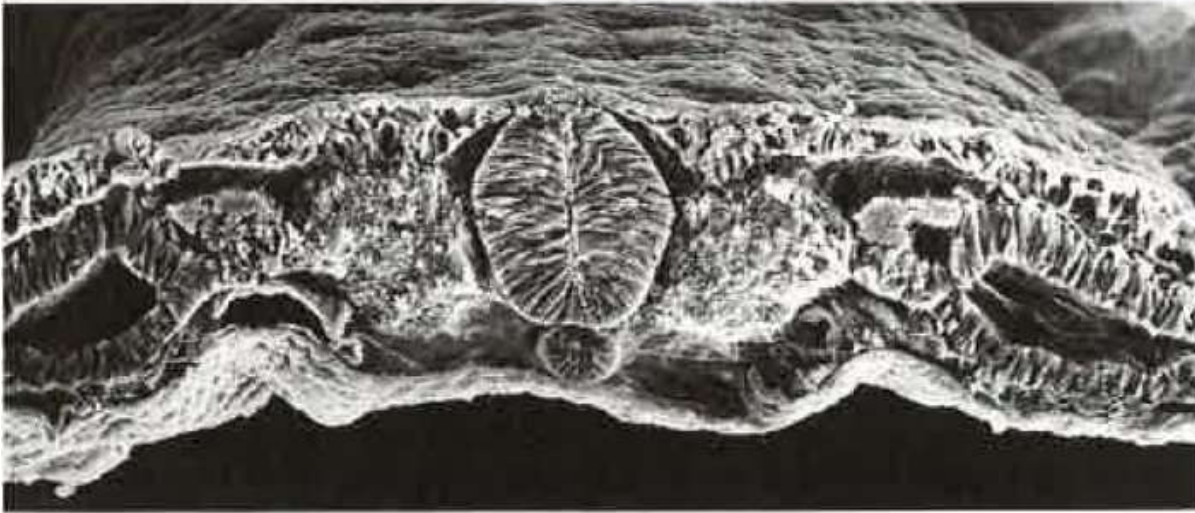


Primaari neurulaatio: III lähestyminen



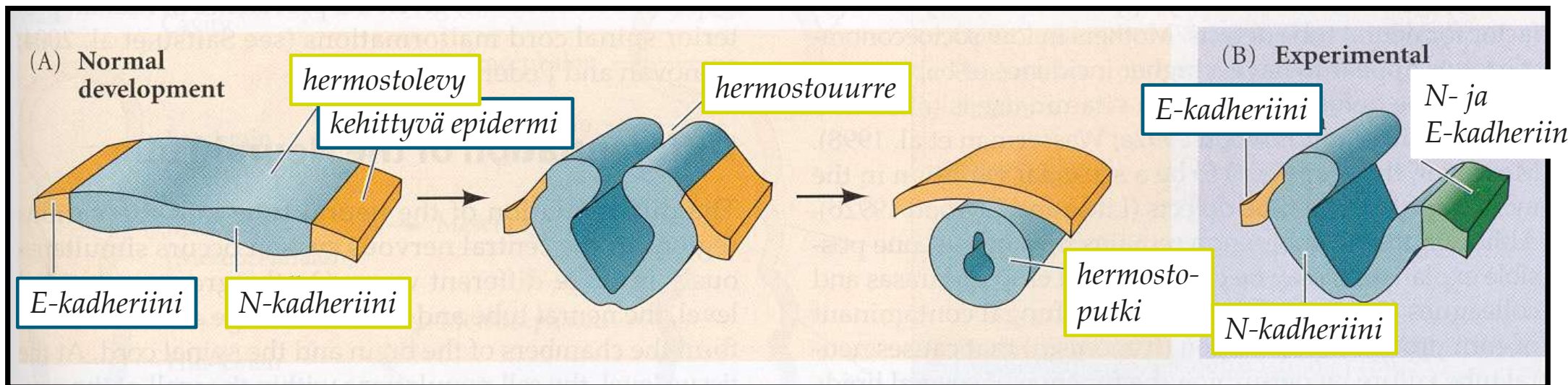
Kaareutuvan hermostouurteen reunoille kertyy ektodermin indusoimaa kudosta, jolloin uurre kaareutuu jyrkästi myös ulkoreunalta (selän puolelta). Samalla pinnan ektodermi työntää uurteen reunoja, jolloin uurre taipuu sisäänpäin.

Primaari neurulaatio: IV sulkeutuminen



Kun hermostourteen reunat yhtyvät, ne liimautuvat toisiinsa, jolloin muodostuu selän keskiviiva ja sulkeutuva hermostoputki. Näiden väliin jäävä kudos on hermostopiena, jonka solut lähtevät vaeltamaan eri puolille alkiota.

Hermostoputken muodostuminen vaatii säätelytekijöitä ja sopivaa ravintoa



Hermostoputken liimautuminen tapahtuu kahderiini-proteiineilla. Ne sitoutuvat toisiinsa kadheriini-spesifisesti, jolloin N-kadheriinipintainen hermostolevy irtoaa E-kadheriinipintaisesta epidermistä.

Kiitos!



UNIVERSITY OF
EASTERN FINLAND

uef.fi



Hermostoputken sulkeutuminen ja keskushermosto

Kehitysbiologia, UEF

Hermostoputken sulkeutuminen on välttämätöntä aivojen kehittymiselle

Ihmisillä hermostoputken sulkeutuminen alkaa 3 paikasta

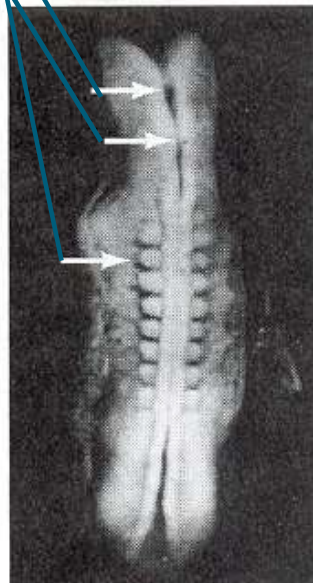
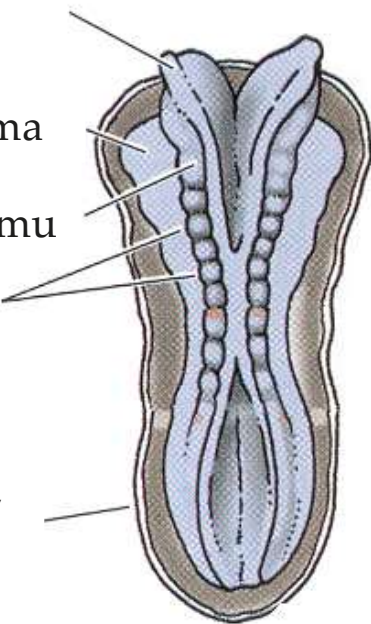
hermosto-
poimu

sydän-
kohouma

korvapoimu

somiitit

ruumiin-
ontelon
reuna

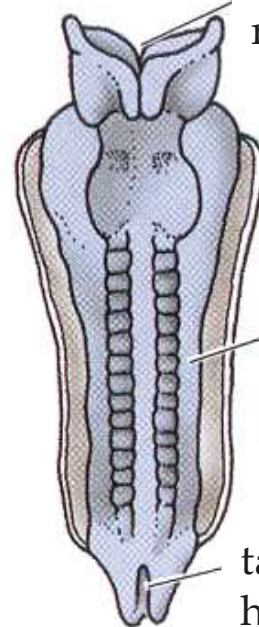


etupään her-
mostoputken
reikä

sydän-
kohouma

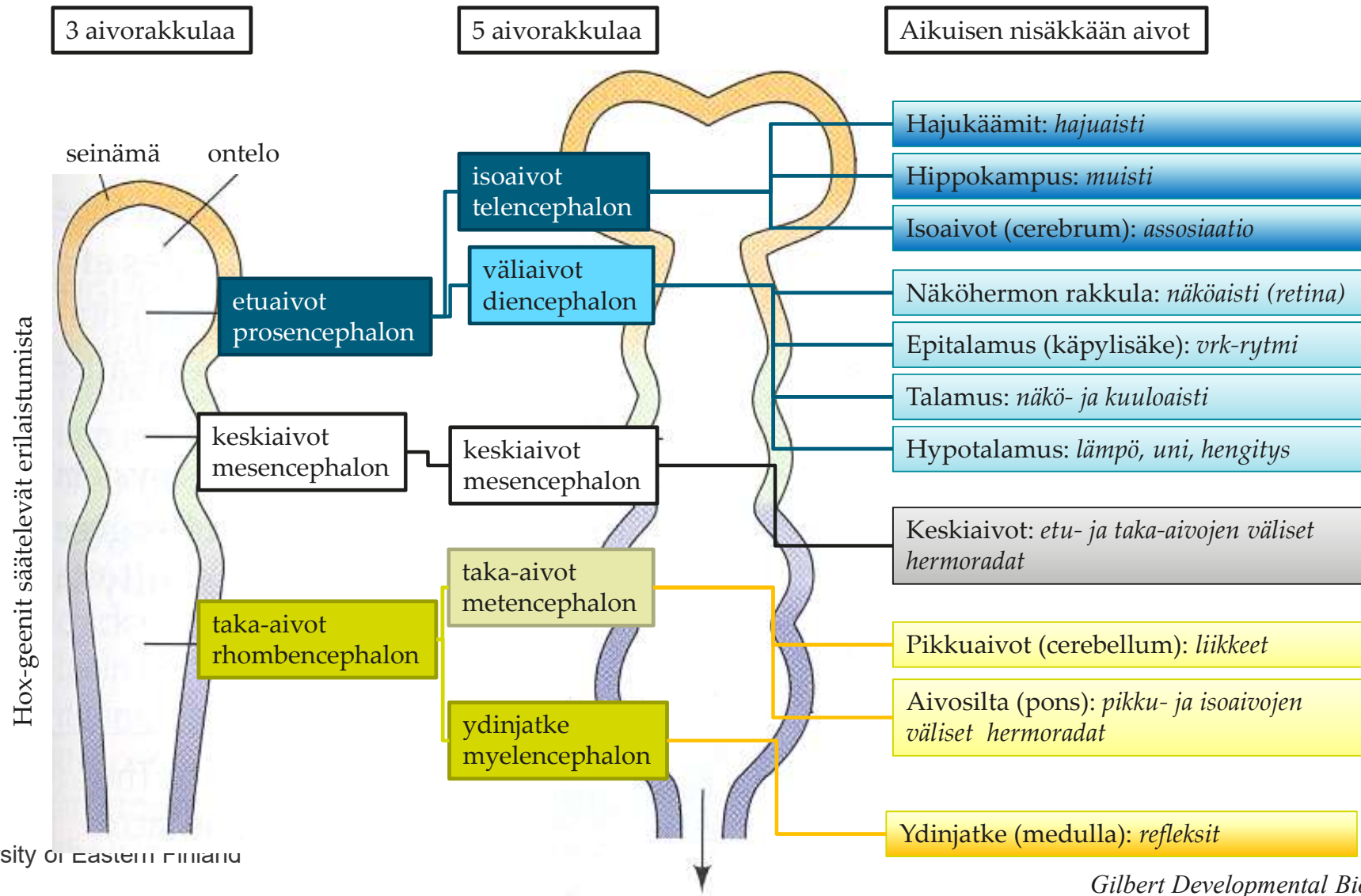
somiitti

takapään
hermosto-
putken
reikä

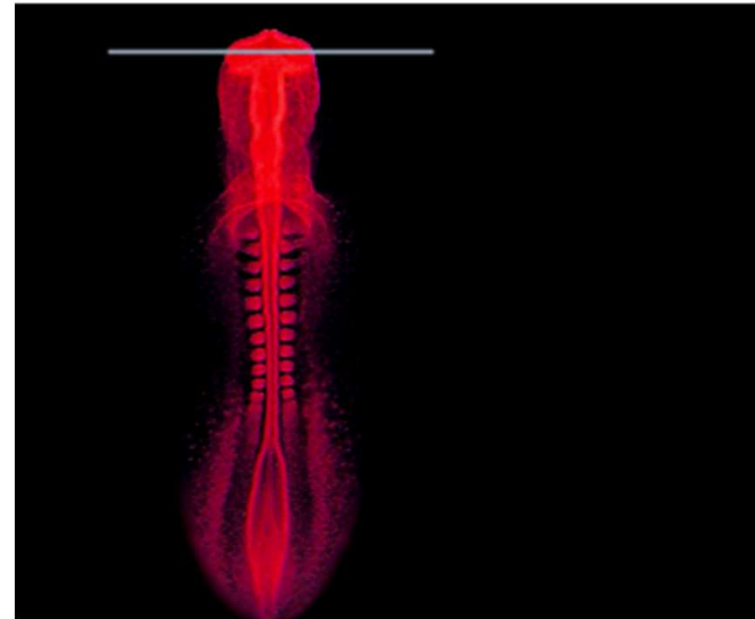
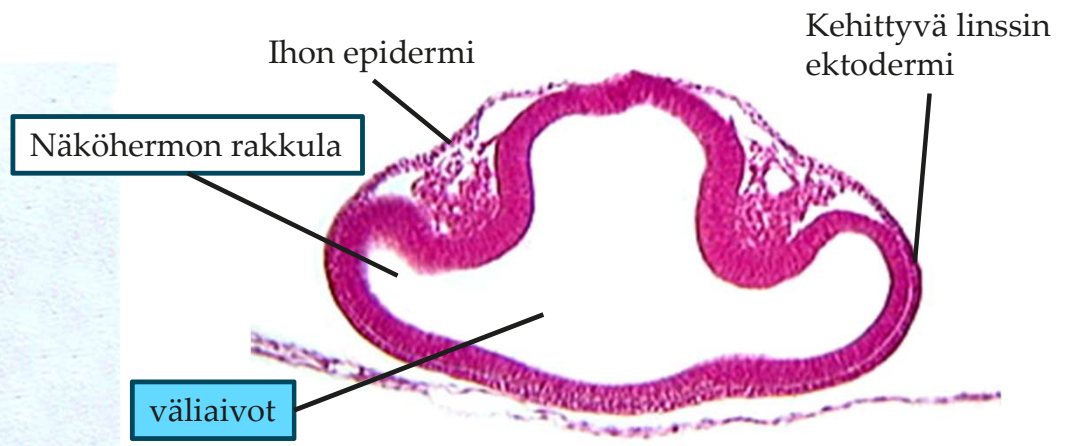
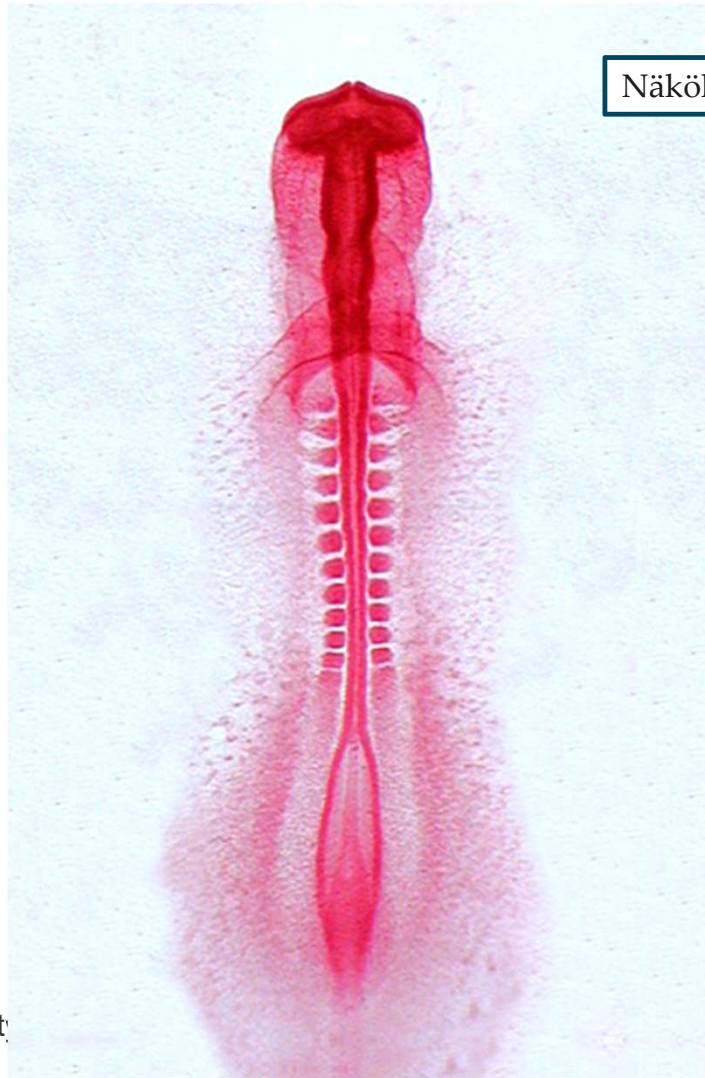


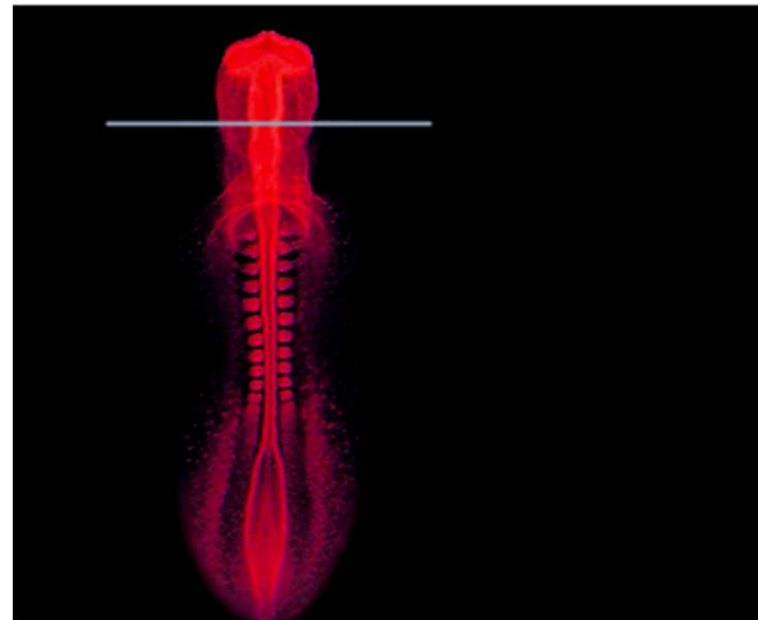
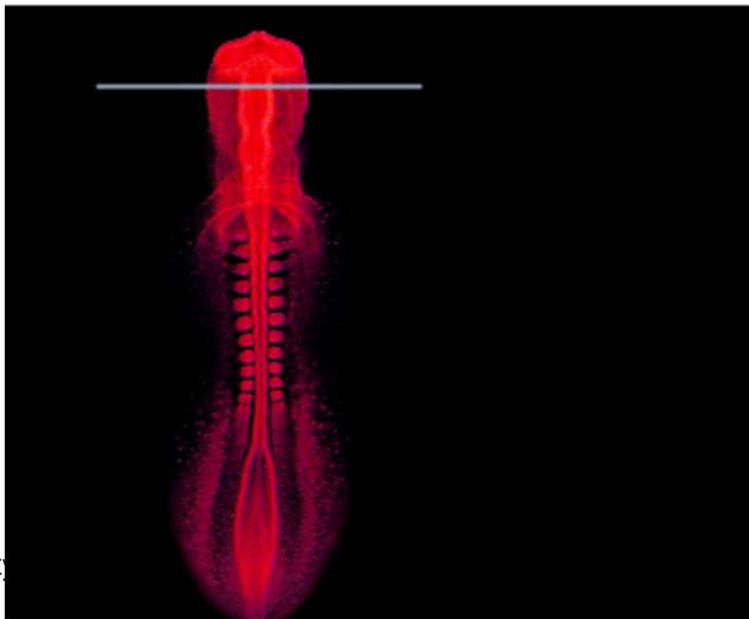
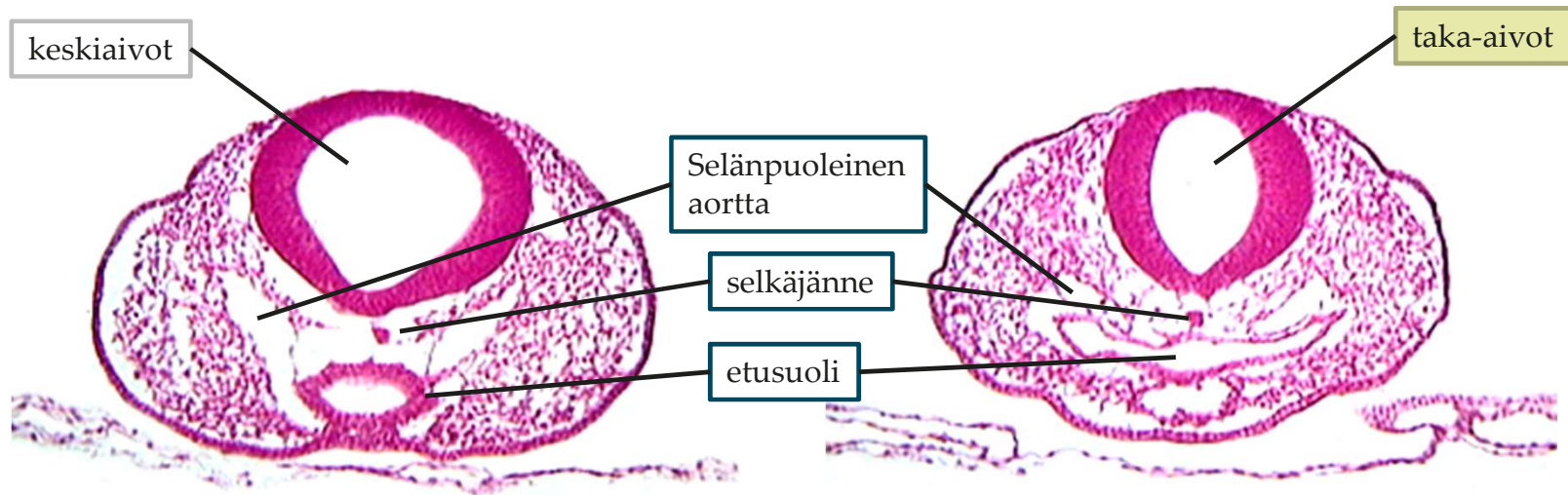
Etupään hermostoputken reikä aiheuttaa aivottomuutta (anencefalia), takapään reikä vähemmän vaarallisen selkärankahalkion (spina bifida).

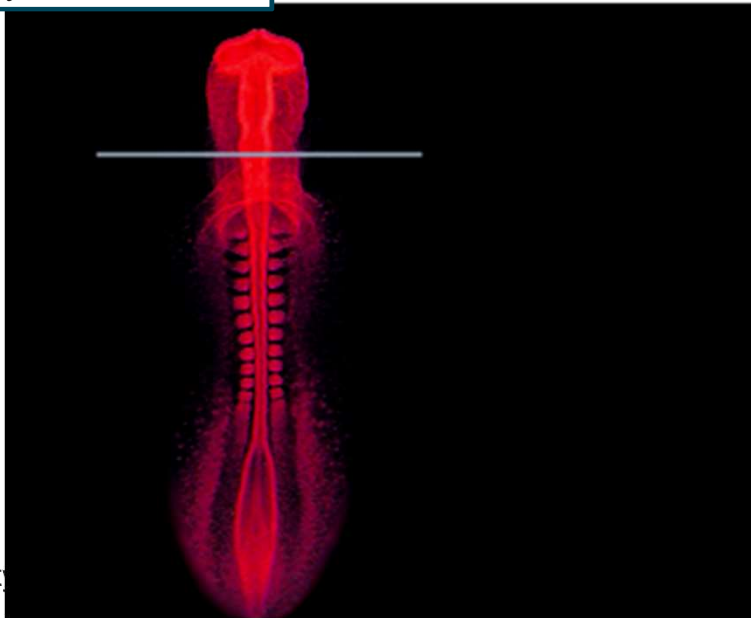
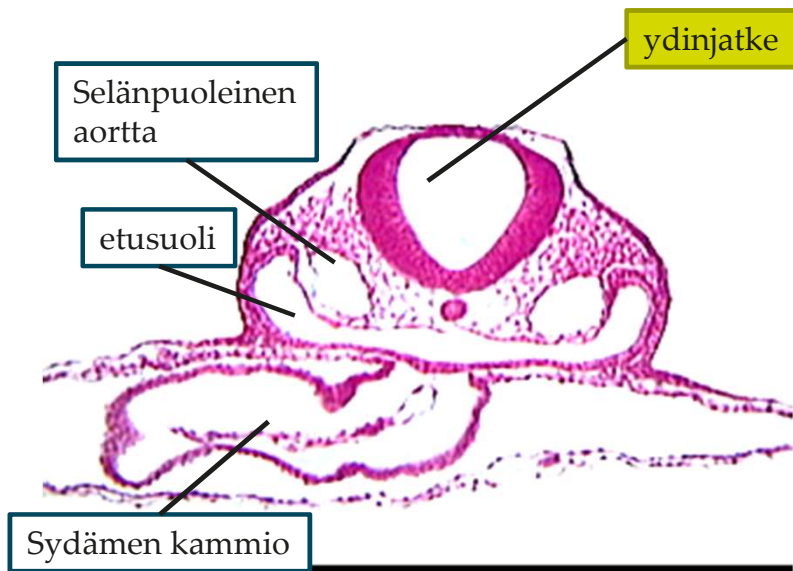
Hermostoputken etuosa muodostaa aivorakkulat



33h vanha kanan alkio





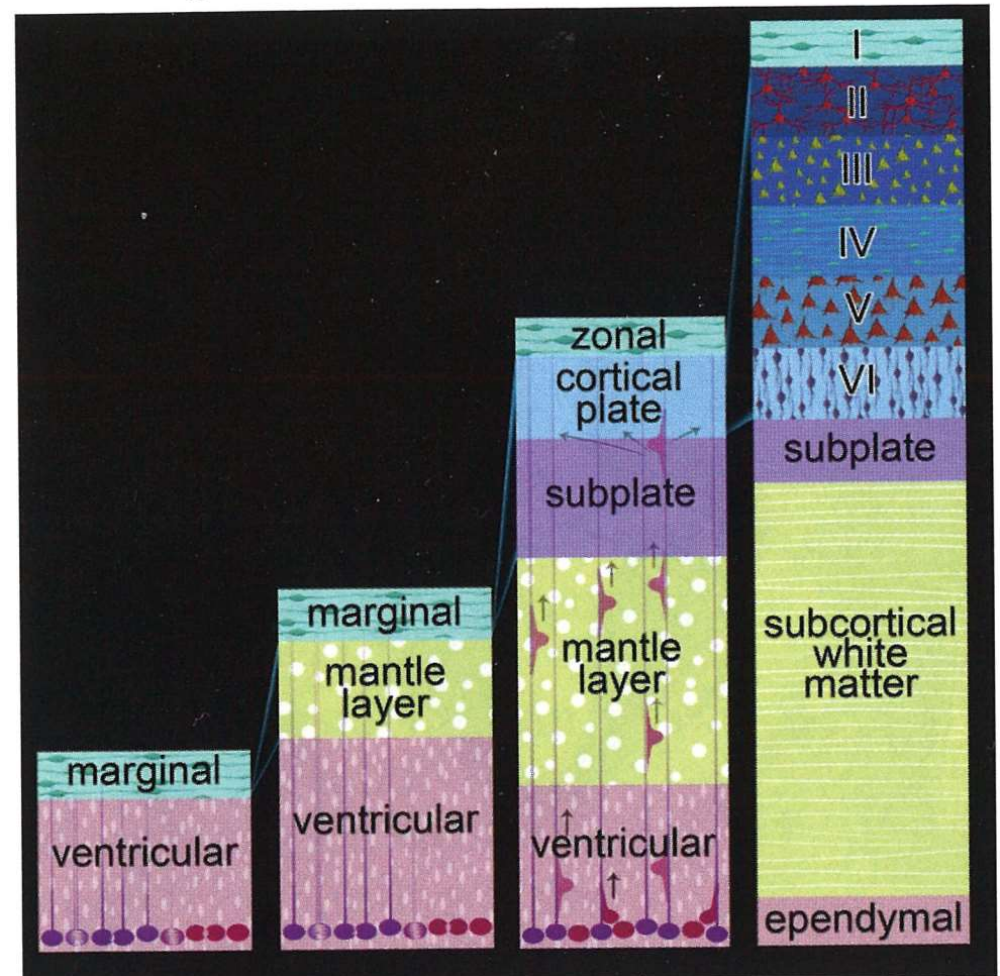


Keskushermoston kehitys

Keskushermosto kehittyy erilaistumalla ensimmäisen 26 viikon aikana.

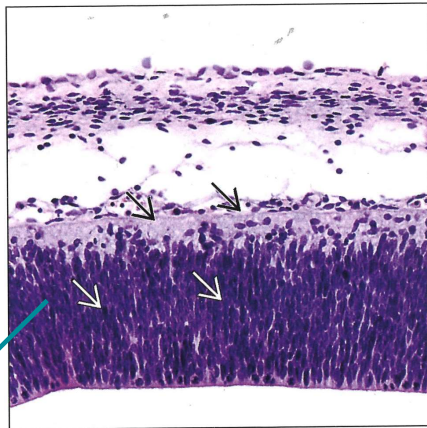
Aluksi isoaiivokuori koostuu yksiomajaan ventrikulaarikerroksesta. Solut vaeltavat ja muodostavat useita tunnistettavia kerroksia.

Histogenesis of the Human Cerebrum



Keskushermoston aivokerrokset

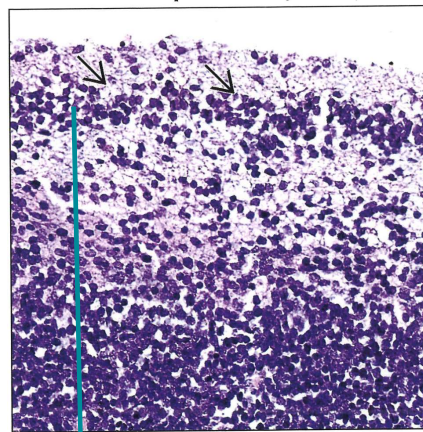
Cerebral Hemisphere: 6-7 Weeks



Ihmisellä varhaisella isoaivokuorella on havaittavissa ainoastaan runsastumainen (tumma) ventrikulaarikerros ja sen päällä vähätumainen neuroblasteja ja neuroepiteeliä sisältävä marginaalikerros.

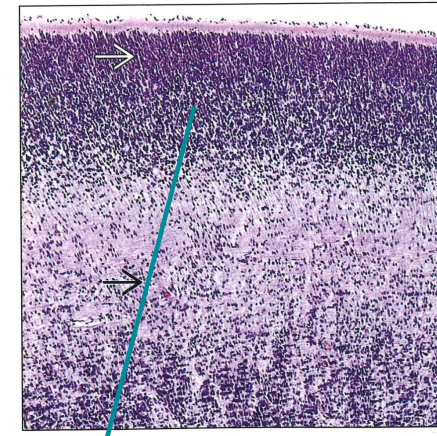
UEF // University of Eastern Finland

Cerebral Hemisphere: Early Fetal Period



Neuroblastisolut kertyvät havaittavaksi kerrokseksi.

Cerebral Hemisphere: Early Fetal Period



Kerros paksunee isoaivojen kuorikerrokseksi samalla, kun soluja lähtee vaeltamaan ventrikulaarikerroksesta muodostaen valkean aineen.

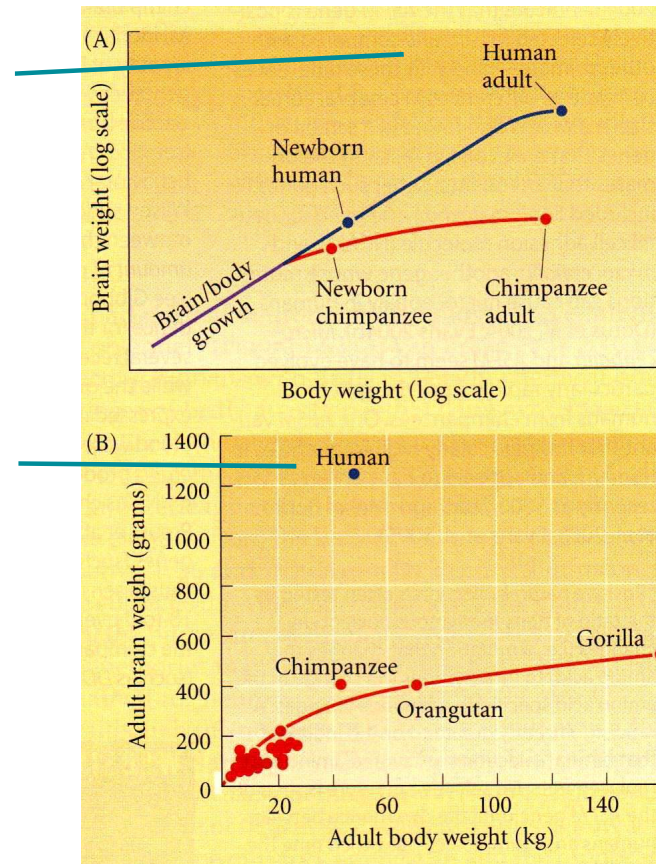
Bryson Diagnostic Pathology Fetal Histology 2014

Keskushermosto kehittyy syntymän jälkeen

Ihmisen aivot jatkavat nopeaa kehitystä syntymän jälkeen: syntymän jälkeen kehittyy 250 000 uutta hermosolua min^{-1} ja ensimmäisten elinvuosien aikana 30 000 synapsia $\text{s}^{-1} \text{cm}^{-3}$.

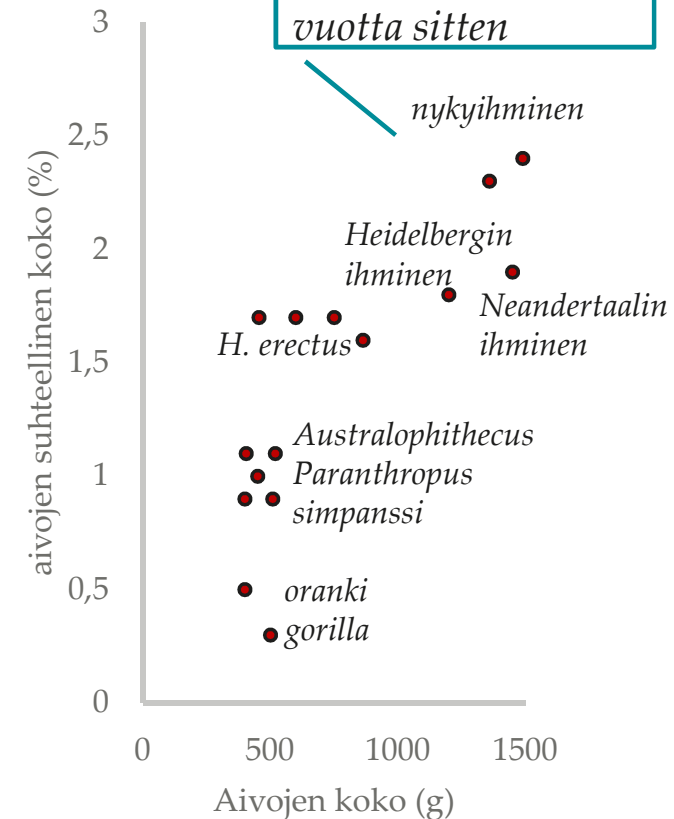
Seurauksena on suuri aivojen koko aikuisena, minkä haittana on pitkä vauva-vaihe (vastasyntynyt simpanssi vastaa 21 kk ikäistä ihmistä).

Aivojen kasvun lisäksi soluja siirtynyt etuaivoista väliaivoihin talamuksen alueelle. Tämä liittyyneen muistiin ja ongelmanratkaisutaitoihin.



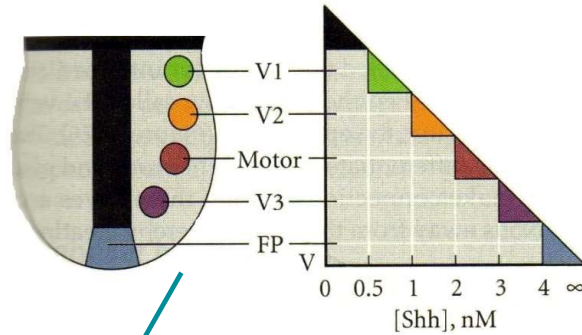
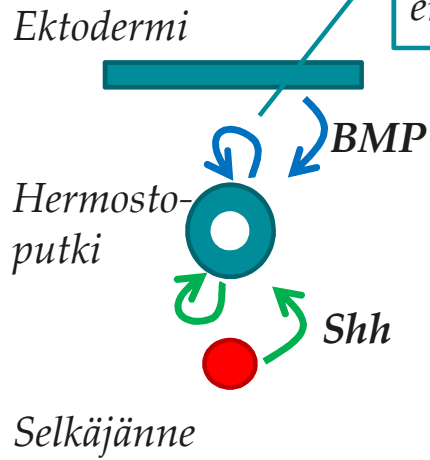
Gilbert Developmental Biology 2014

Aivot ovat kehittyneet hypähdyksittäin viimeksi AP5M geenin mutaation seurauksena 6000 vuotta sitten

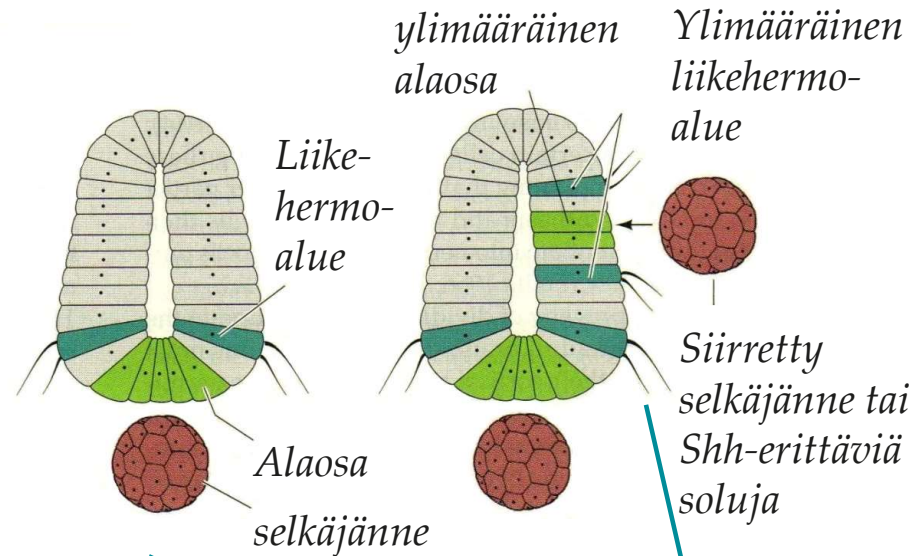


Hermostoputken kehitystä säätelee Shh-pitoisuus

BMP ja Shh indusoivat lähellä olevat hermostoputken solut erittämään samoja kasvutekijöitä.



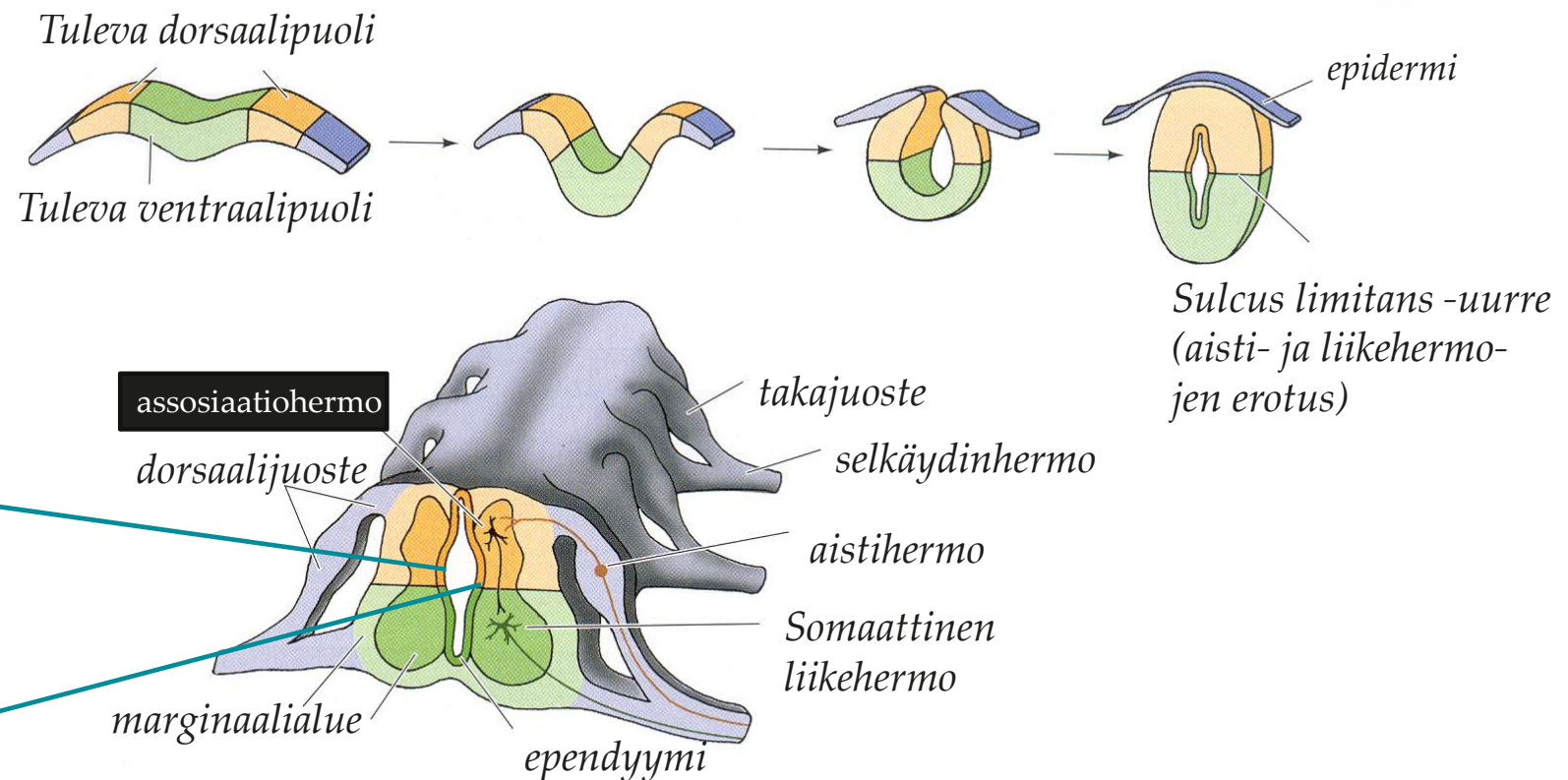
Hermostoputkessa on kahden kasvutekijän pitoisuusgradientti (BMP selkä- ja Shh vatsapuolella).



Liikehermot kehittyvät tietylle etäisyydelle selkäjänteestä.

Ylimääräinen selkäjänne aiheuttaa ylimääräisten liikehermojen syntymisen.

Hermostoputken ala- ja yläosa erilaistuvat liike- ja aistihermoradoiksi



Hermostoputken sisälle muodostuu aivo-selkäydinnestettä muodostava ependyymikalvo

Liike- ja aistihermoratoja yhdistää assosiaatiohermot.

Kiitos!



UNIVERSITY OF
EASTERN FINLAND

uef.fi



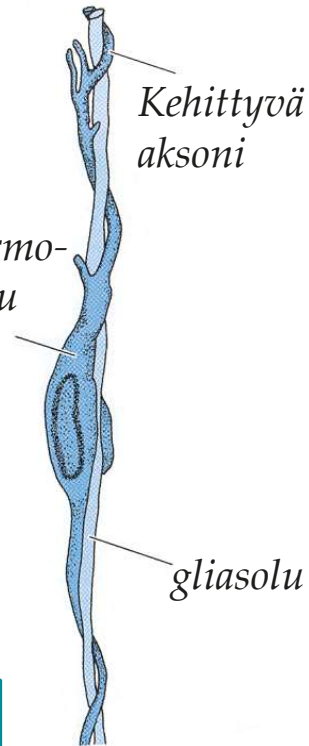
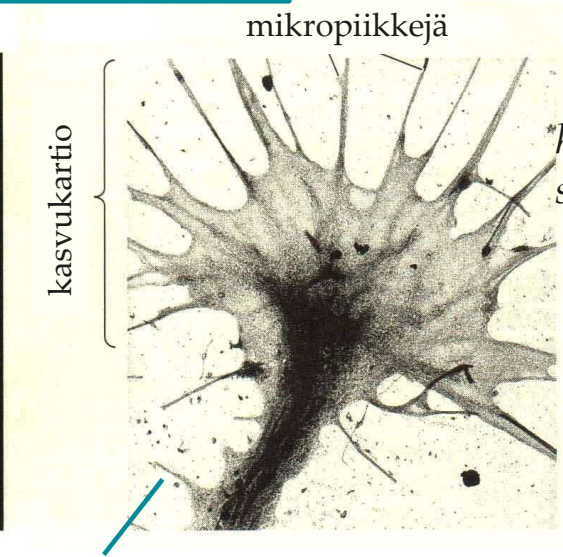
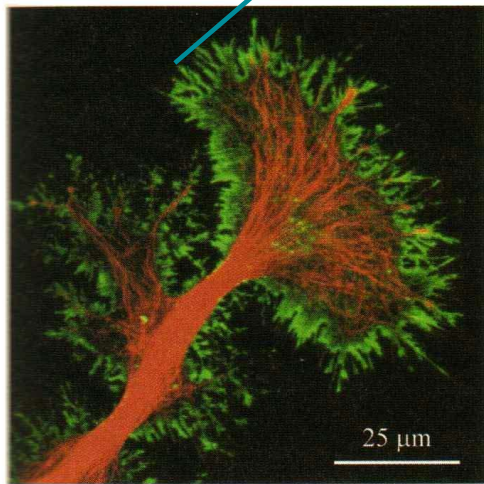


Hermosolujen ohjaus ja hermoradat

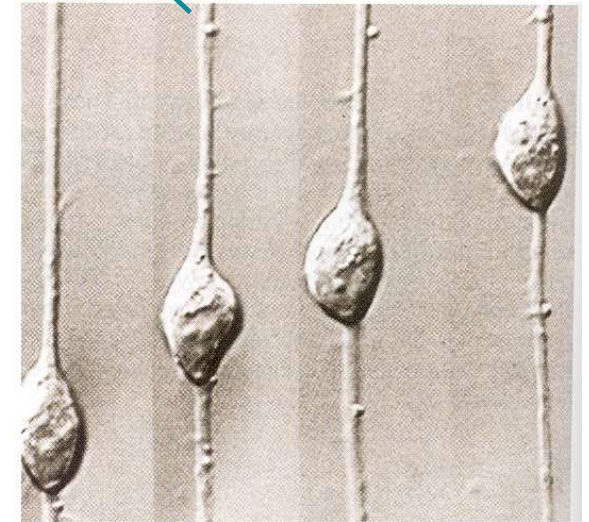
Kehitysbiologia, UEF

Hermosolun liikkeitä säätelee aksonin kasvukartio

Kehittyvä aksonin päässä on kasvukartio, joka "haistelee" reitin kohteeseen.



Glia-solut voivat toimia hermosolujen liikettä ohjaajivina "ratoina". Ne antavat siirtyvälle hermosolulle kiinnittymis-pinnan, jolloin eteneminen voi tapahtua jopa 40 μm tunnissa.



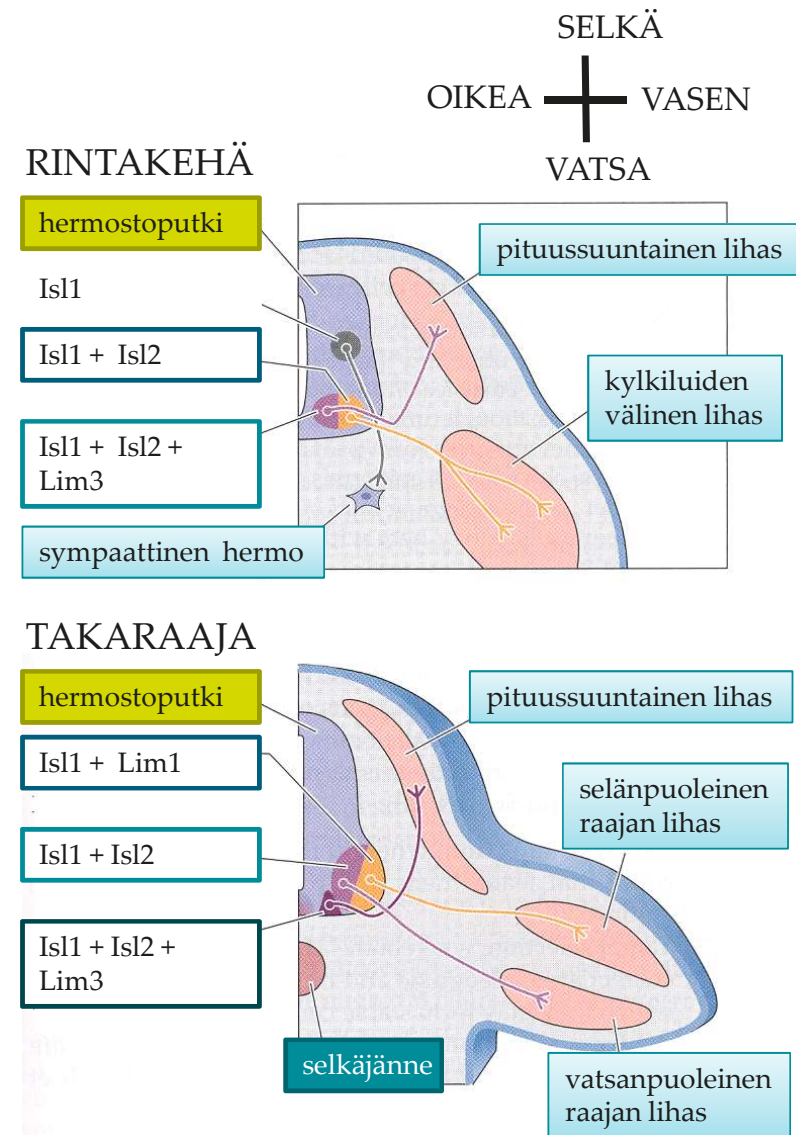
Liikkuminen tapahtuu kasvukartion päässä olevissa mikropiikeissä olevien mikrofilamenttien ja aksonin mikrotubulusten avulla.

Aksonin ohjausta riippuu solun sijainnista

Sonic hedgehog (Shh) saa aikaan hermostoputkessa liikehermosolujen muodostumisen. Se ei kuitenkaan pysty määräämään, mitä lihasta solun pitäisi ohjata.

*Liikehermosolujen kärkikartio ohjautuu oikeaan lihakseen erilaisten **Lim**-sääteleytekijöiden avulla (Lim3, Isl1, Isl2).*

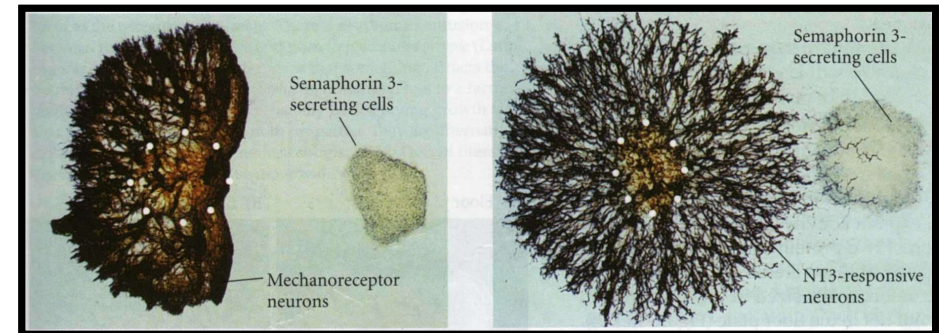
Lim-säättely on palautumatonta, joten solujen siirto hermostoputkessa ei muuta niiden kohdelihasta.



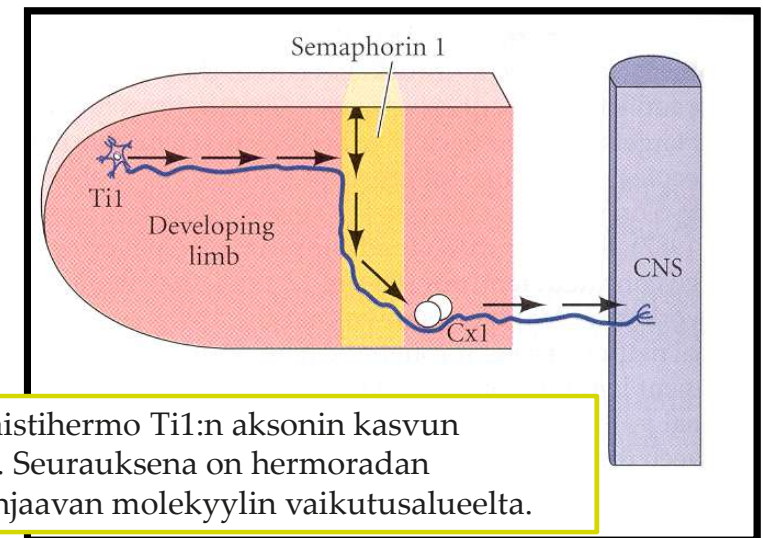
Aksonin ohjausta säätelevät useat molekyylit

Aksonin ohjausta säädelään puoleensa vetävillä ja luotaan hylkiivillä kemikaaleilla (*efriinit, semaforiinit, netriinit ja Split-proteiiniperheet*) sekä kärkikartion etenemistä helpottavalla kiinnittymispinnalla (*adheesio-molekyylit esim. laminiini*).

Ohjaava molekyyli voi ohjata hermosolua eri suuntiin. Esim. Semaforiini 3A vetää puoleensa pyramidisolujen dendriittejä nisäkkäiden isoaivokuorella, mutta hylkii samojen solujen aksoneita.



Semaforiini estää nisäkkäillä mekanoreseptorin kasvua, muttei vaikuta muiden hermosolujen kasvuun.

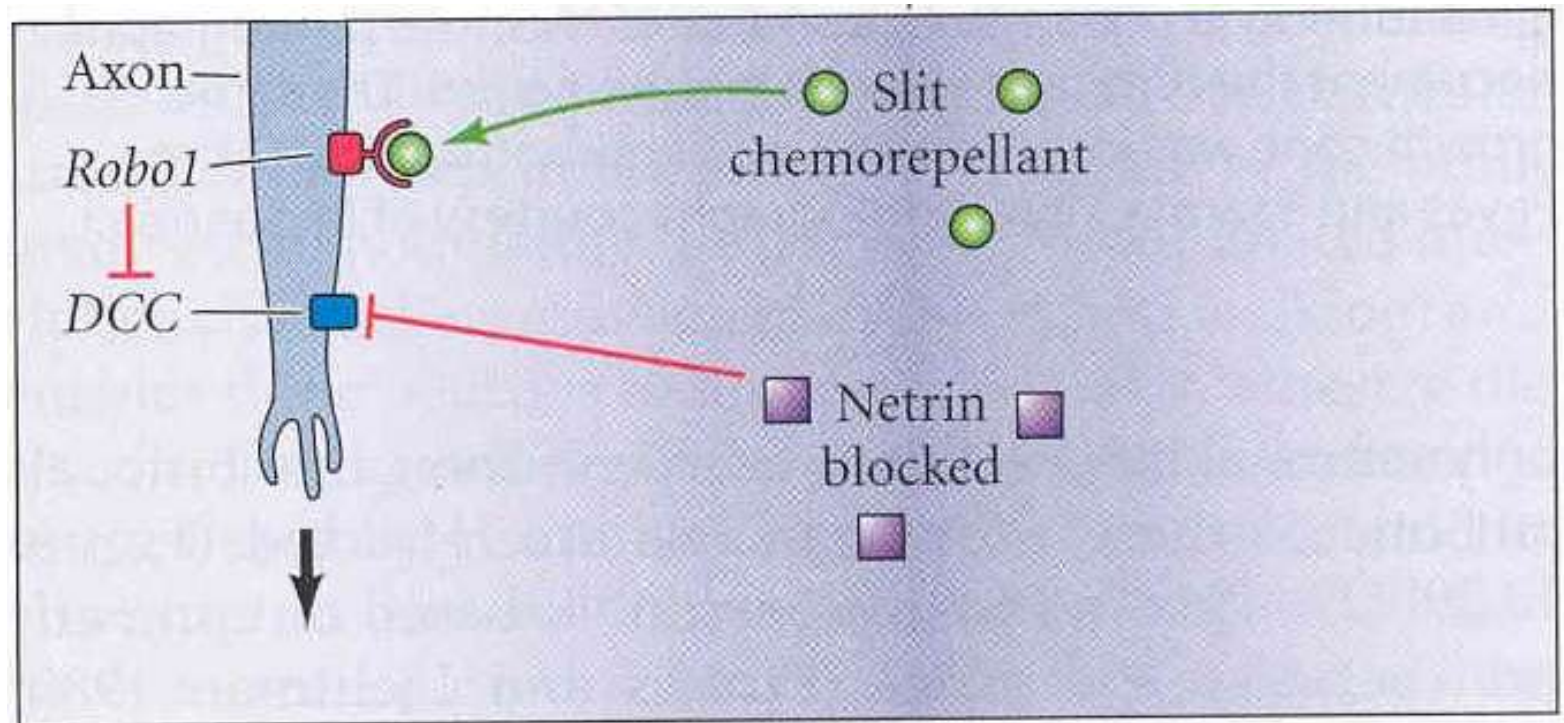


Semaforiini 1 estää aistihermo Ti1:n aksonin kasvun heinäsiirran raajassa. Seurauksena on hermoradan kääntyminen pois ohjaavan molekyylin vaikutusalueelta.

Aksonin ohjaus: kulje suoraan

Aksonin ohjaus tapahtuu usean säätelijän yhteisvaikutuksesta. Osa säätelijöistä estää toisten vaikutuksia, jolloin hermoradan käännökset saadaan tarkaan säädelyä.

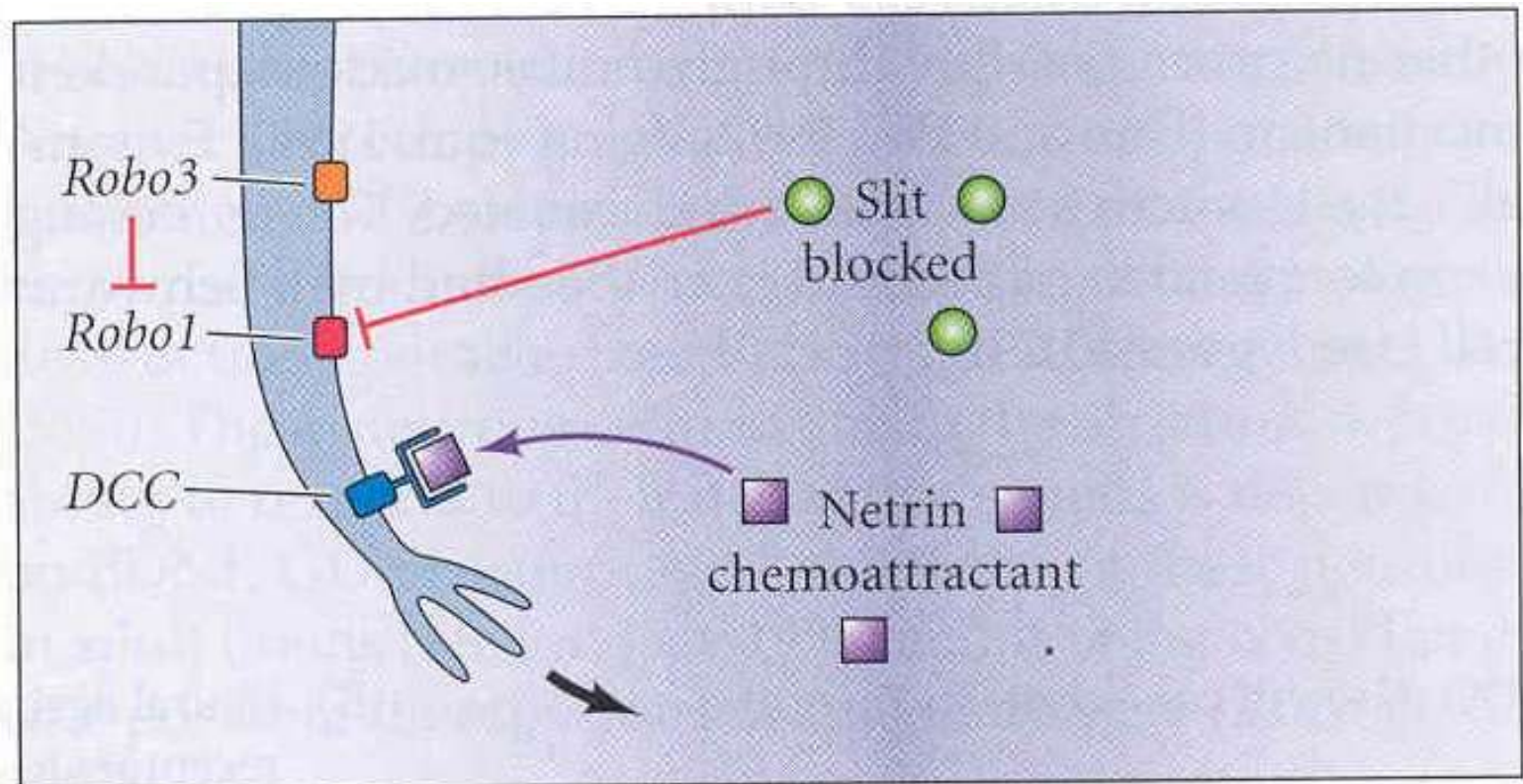
Nisäkkään aivoissa aksonissa oleva reseptori (**Robo1**) aktivoituu **Split** säätelijällä, mikä estää **Netriinin** sitoutumisen.



Aksonin ohjaus: käänny

Aksonin pidentyessä **Robo-1:n** toiminta estetään, jolloin **Netriini** voi vetää puoleena aksonin kärkikartiota.

Kärkikartio siis aistii ympäristön kemiallisia vihjeitä, jotka joko houkuttelevat aksonia tai ovat sitä luotaantyöntäviä.

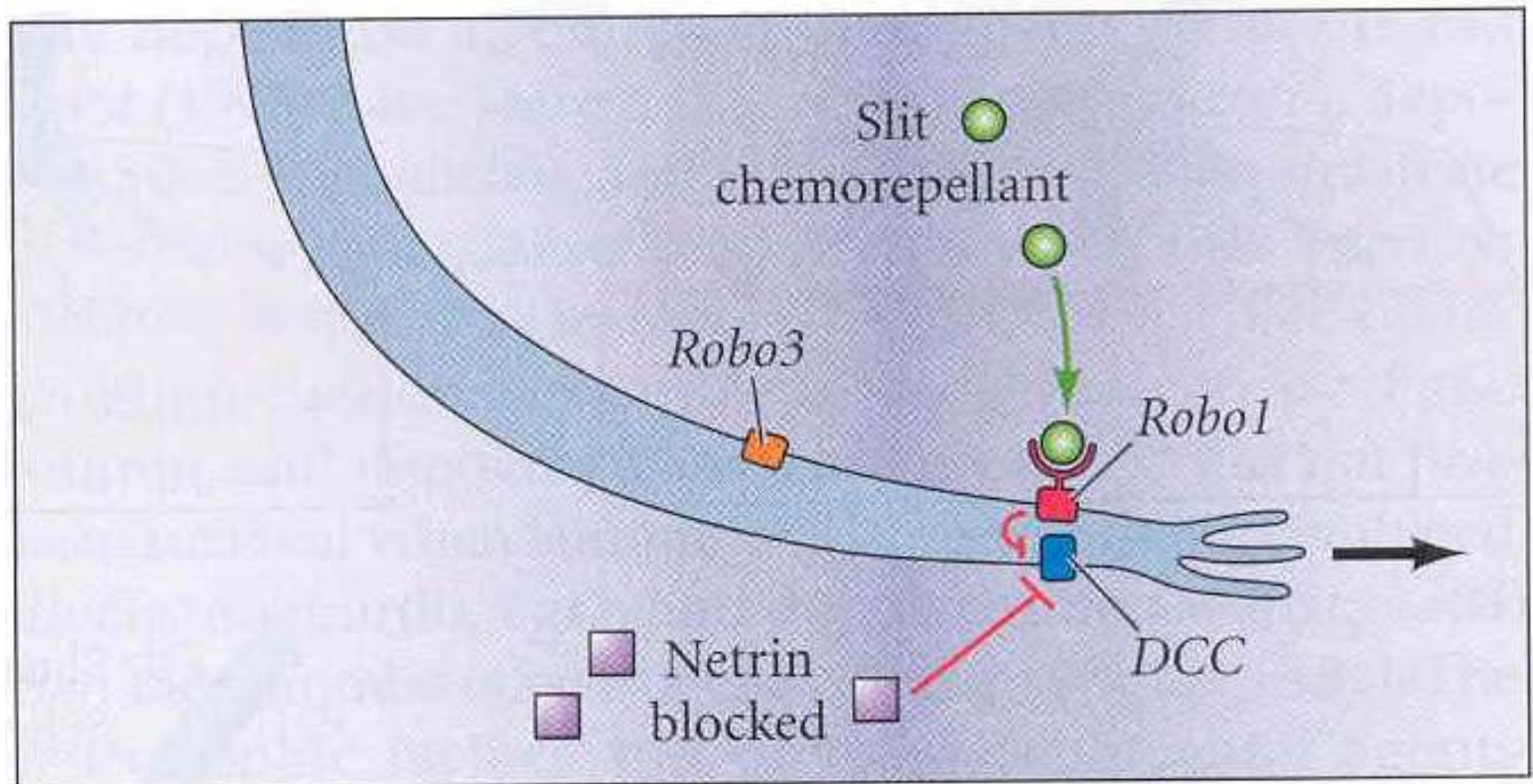


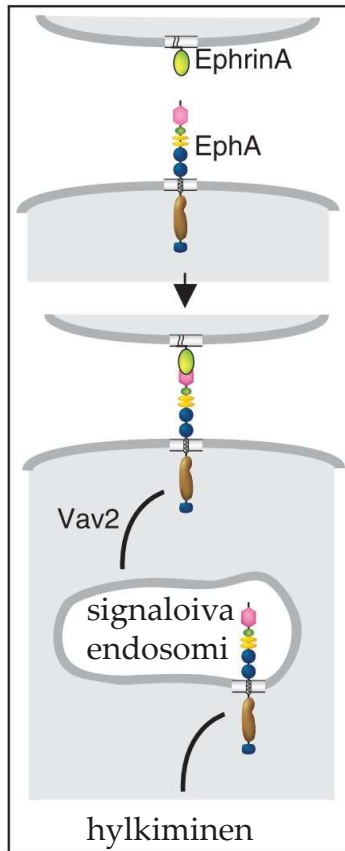
Aksonin ohjaus: jatka käännöksen jälkeen suoraan

Kääntyminen estää Robo-1:n vaimentajan (Robo-3:n) toiminnan, jolloin Robo-1 aktivoi uudelleen.

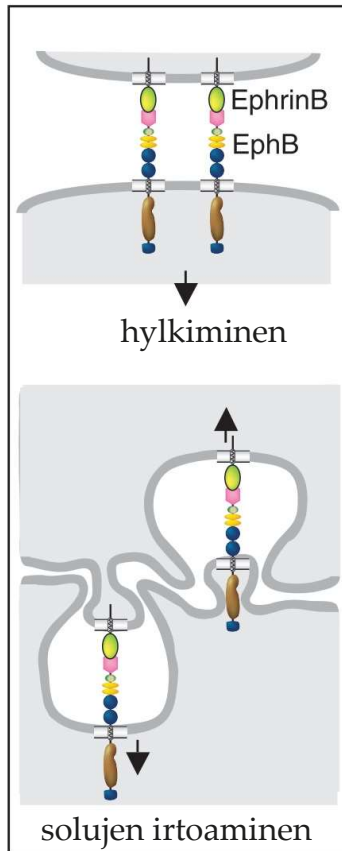
Tämä estää Netriinin käännöskomennon, jolloin aksoni jatkuu taas suoraan.

Hermosolujen lisäksi samat säätelijät vaikuttavat myös esim. verisuonten ja rintarauhasen kehityksessä.

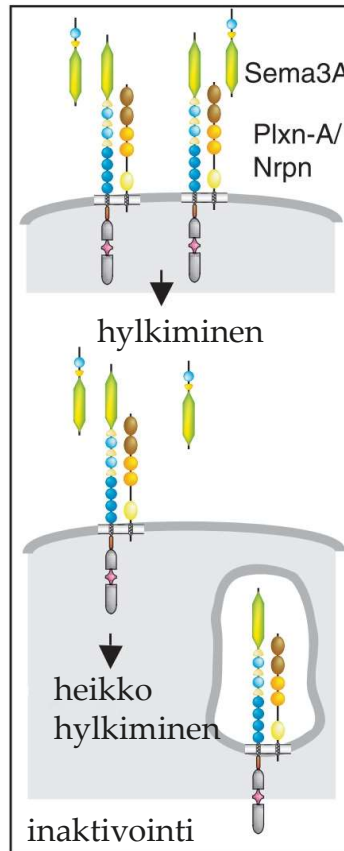




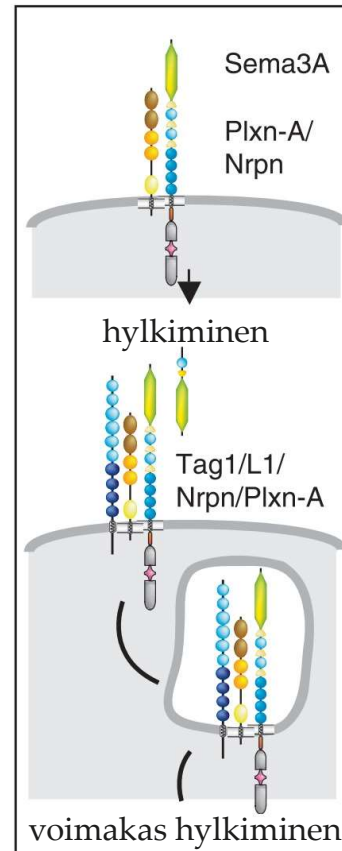
Efriinit ovat kalvo-proteiineja, jotka toimivat mm. hermosolujen ohjauksessa. Joissain tapauksissa reseptori otetaan solun sisälle.



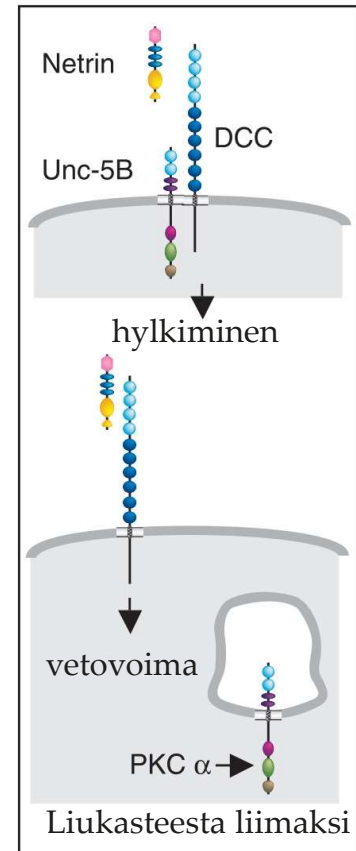
Efriinireseptolliset solut voivat myös vaikuttaa toisiinsa, jolloin ne saadaan hylki-mään toisiaan



Reseptorien poistamisella voidaan myös totuttaa kasvukartioita. Esim. matalat pitoisuudet semaforiini-säätelijää (Sema3A) vähentävät solujen herkkyyttä.



Kuitenkin samallekin säätelijälle reseptorin siirto soluun sisälle voi myös voimistaa hylkimistä.

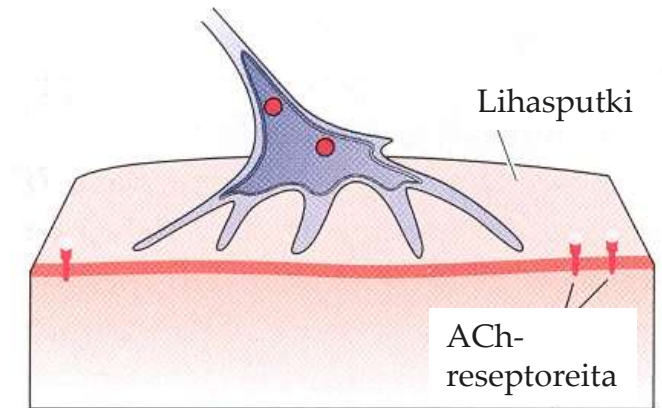


Jotkut säätelijät voivat toimia sekä hylkivinä että puoleensa vetävinä. Tällainen on hermosoluja ohjaava netriini.

Synapsin syntyminen vaatii sen käyttöä

*Synapsin syntyminen tapahtuu kahden solun yhteistyöllä.
Tyypiesimerkki säätelystä on hermo-lihasliitos, jossa liikehermo
yhtyy luustolihakseen.*

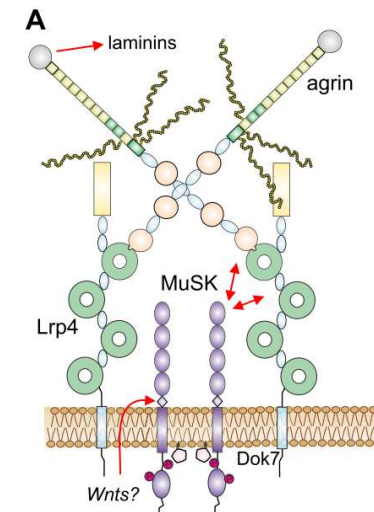
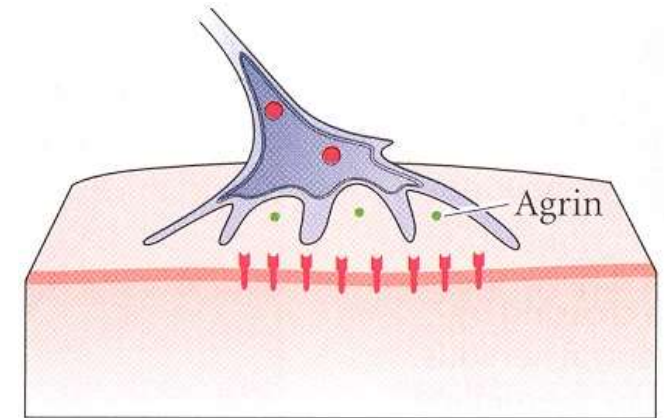
*Kasvukartio kohtaa mesodermaalisen lihassyyn, jossa
asetyylikoliinireseptorit ovat lähes sattumanvaraisesti
solukalvolla.*



Reseptorit kootaan ryppäiksi synapseihin

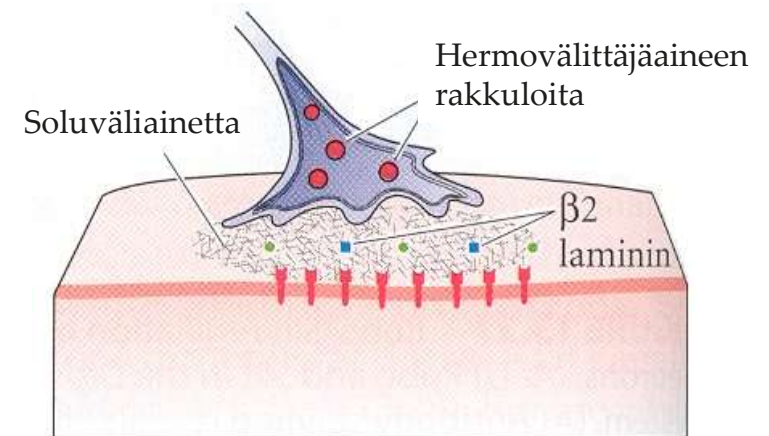
Agriniinit ovat solukalvon glykoproteiineja, joita käytetään solujen tunnistamiseen toisensa. Hermolihaskliitosta muodostava hermosolu erittää lamiiniin liittyntä agriniinia.

Agriniini ja siihen liittyntä lamiini vaikuttavat luustolihasen kinaasin (MuSK) kautta muuttamaan lihaksen rakennetta ja toimintaa: ACh-reseptorit kerätään ryppäiksi muodostuviin synapseihin. Lisäksi synapsia lähellä olevien tumien geeniekspressiossa tapahtuu suuria muutoksia.



Reseptorit eivät toimi ilman käyttöä

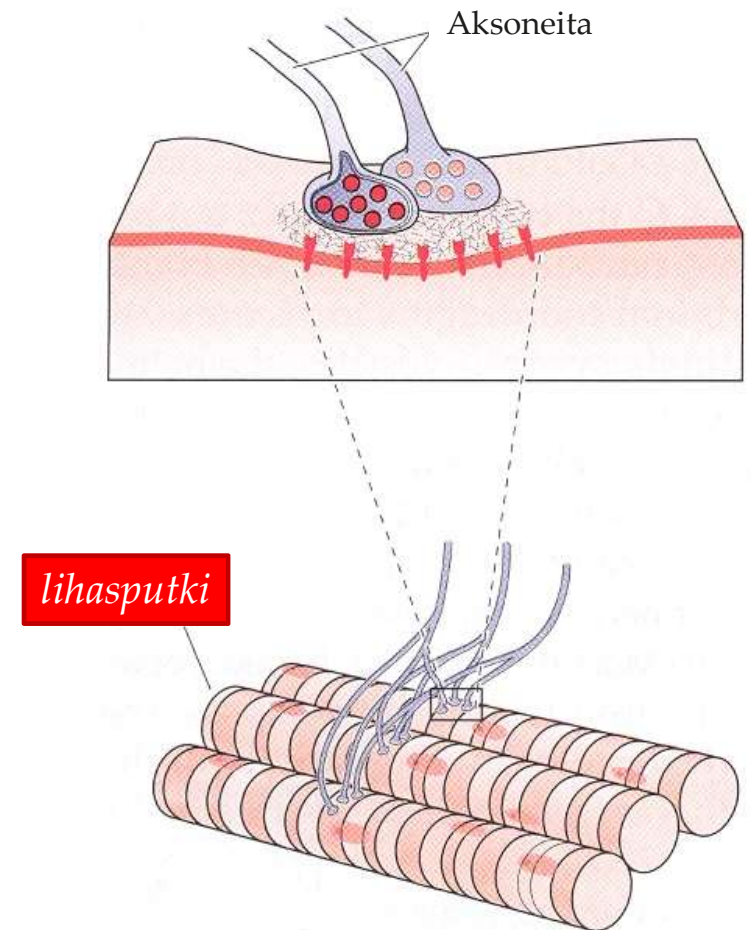
Ach-reseptoreiden kasaumia voi tapahtua sekä synapsien alueelle että muualle. Reseptorien niiden säilyminen riippuu niiden käytöstä: ilman asetyylikoliinia jäävät reseptorit poistetaan solukalvolta.



Synapseja rakennetaan useita

Synapsin muodostuminen houkuttelee lihakseen muita aksoneita ja niiden synapsien muodostumista.

Aksonien houkuttelua ja lihasten kehittymistä säätelee Wnt-säätelytekijä.

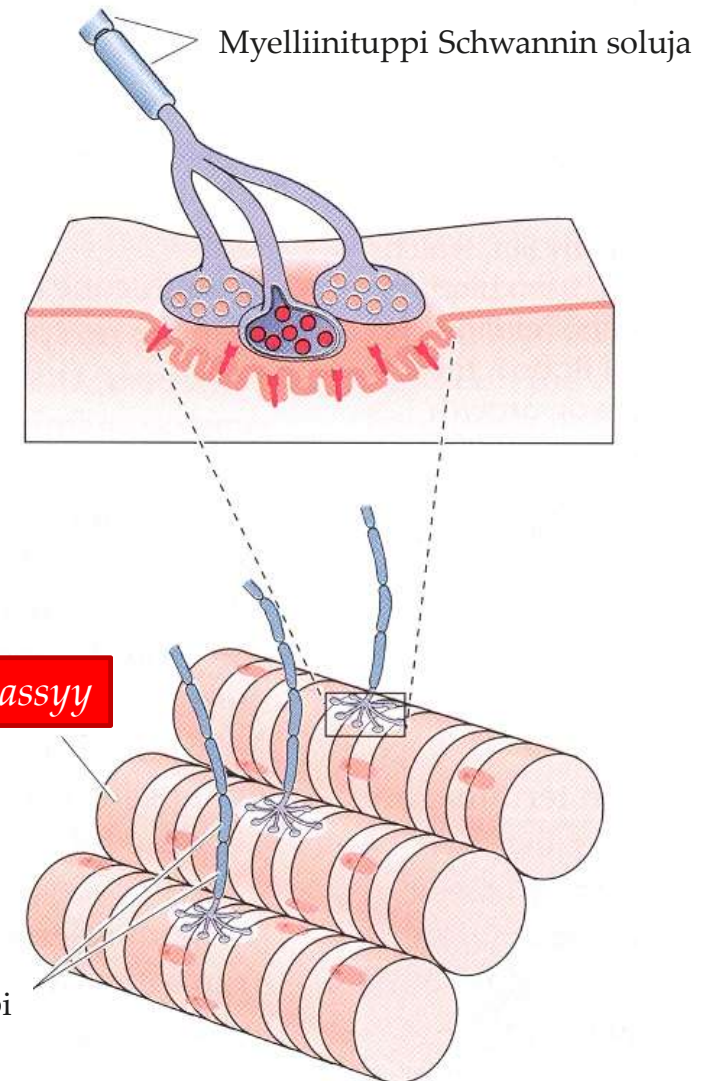


Syntymän jälkeen turhat synapsit poistetaan

Syntymän jälkeen ylimääräiset aksonit karsitaan pois (syntymän aikana yksittäistä lihassyötä voi ohjata jopa 10 synapsia). Karsiminen on sitä tehokkaampaa, mitä eriaikaisempia aksonien signaalit ovat (ovat lähtöisin eri hermosoluista)

Jäljelle jäävän aksonin ympärille rakennetaan myelliinituppi, jota rakentavat Schwannin solut osallistuvat aksonien karsintaan.

Samalla Ach-reseptorin tyyppi muuttuu nopeammaksi.



Kiitos!



UNIVERSITY OF
EASTERN FINLAND

uef.fi

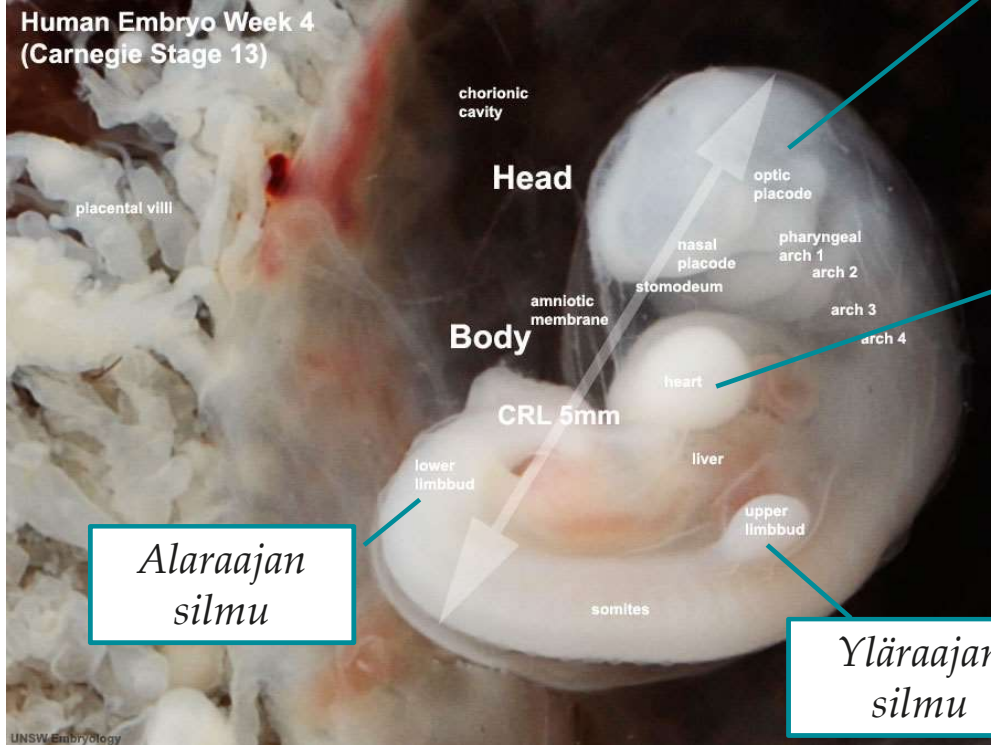




Silmän kehitys

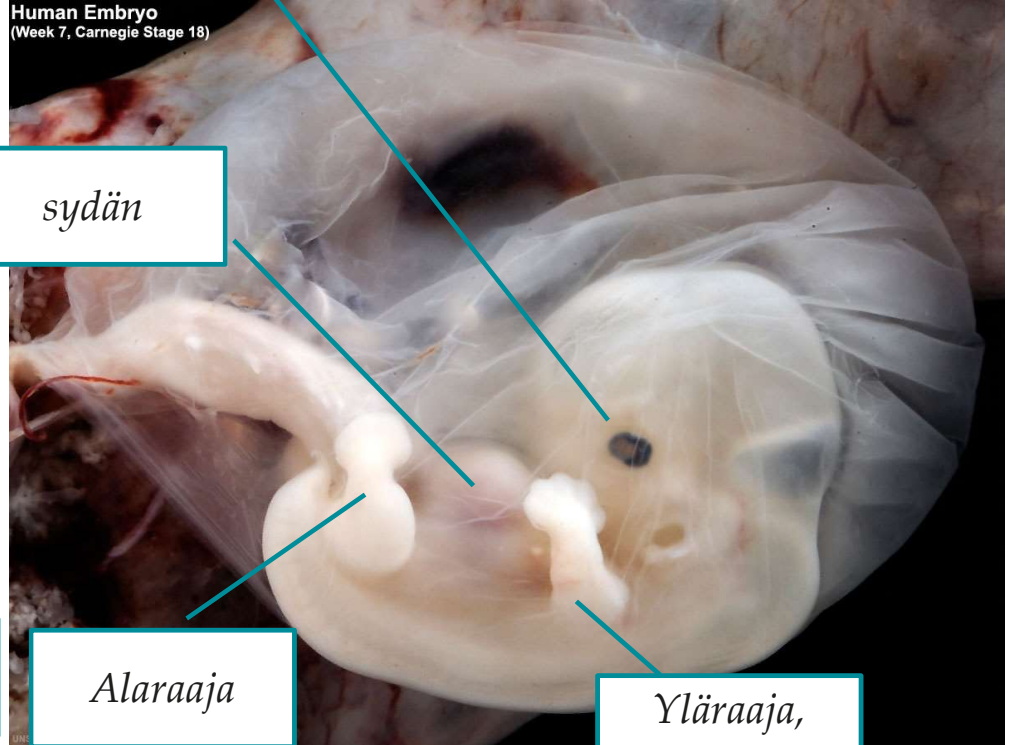
Kehitysbiologia, UEF

Viikko 4



silmä

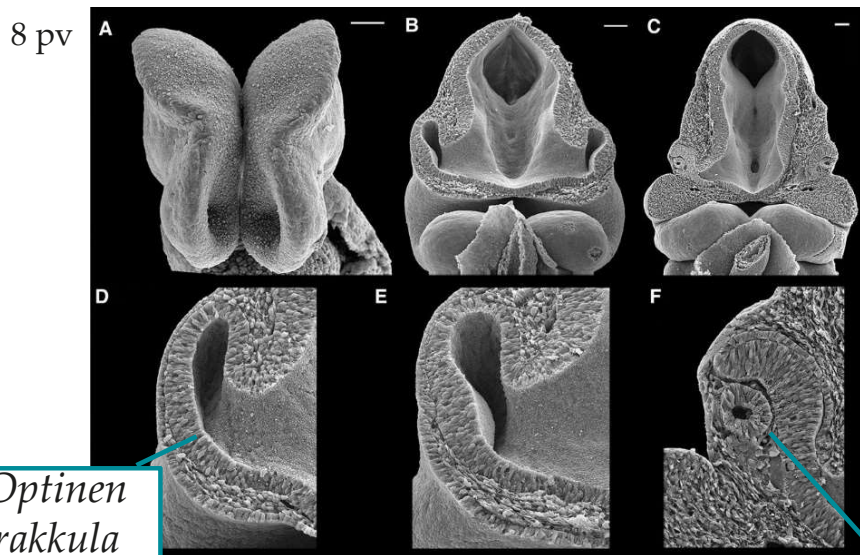
Viikko 7



sydän

Hermostoputken etuosan optinen rakkula indusoi linssin kehityksen

*Hermostoputken etuosa laajenee muodostane aivokammiot. Tällöin väliaivojen uloke koskettaa pään ektodermiä, jolloin hermosto muodostaa **optisen rakkulan** ja ektodermi **linssin**.*

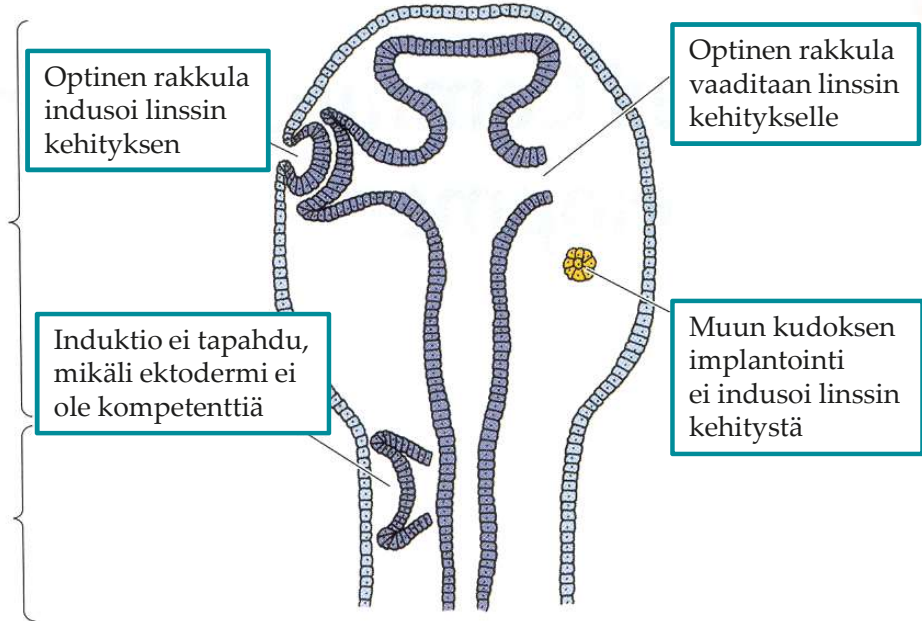


Optinen rakkula



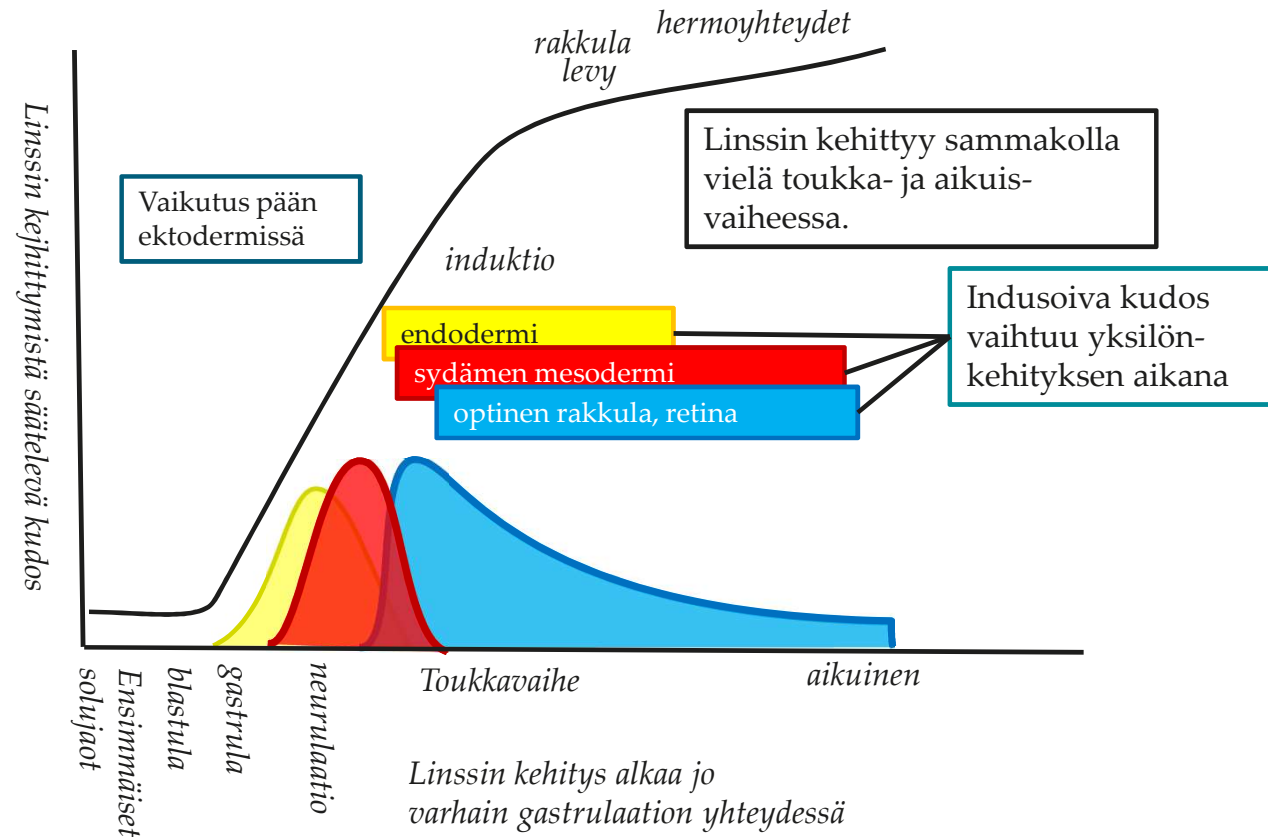
linssi

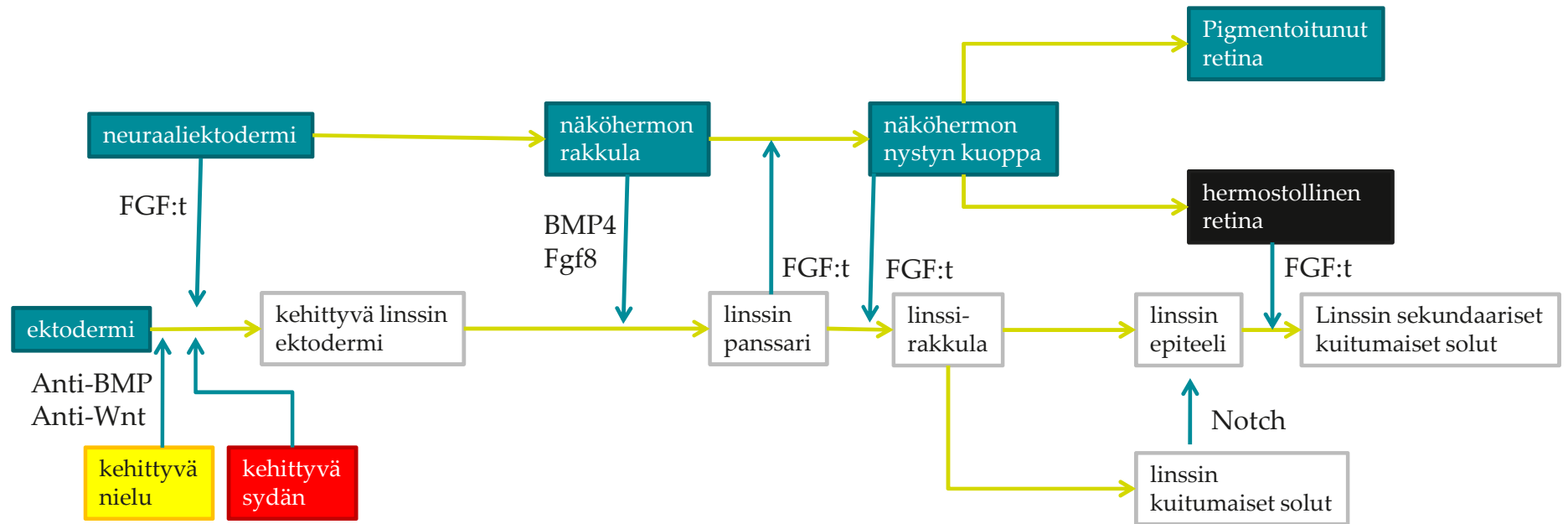
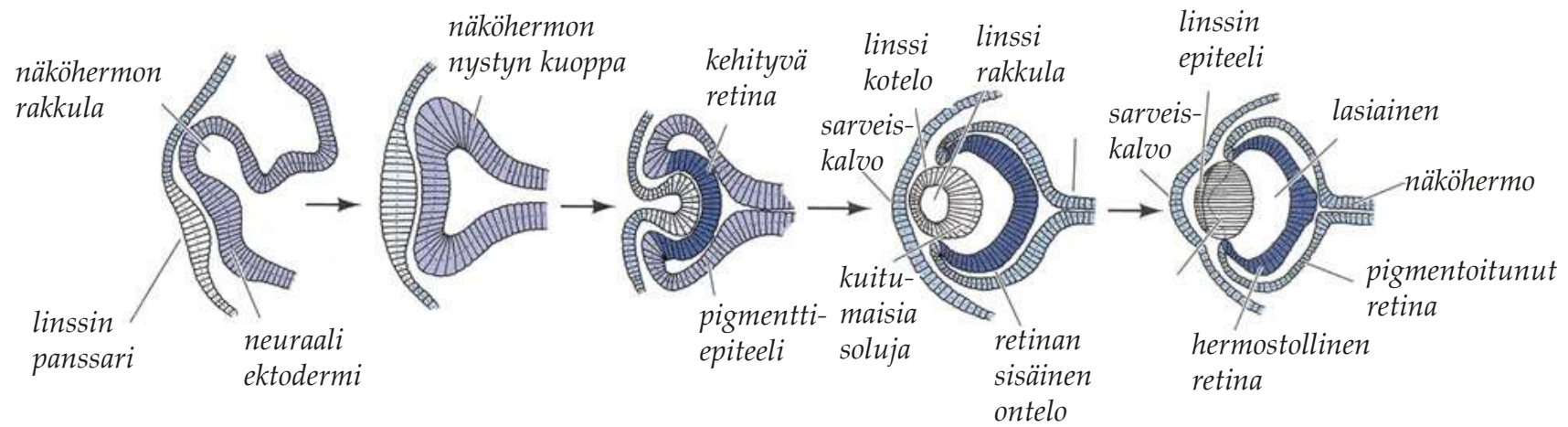
8 pv
9 pv
pääalue
keskivartalo

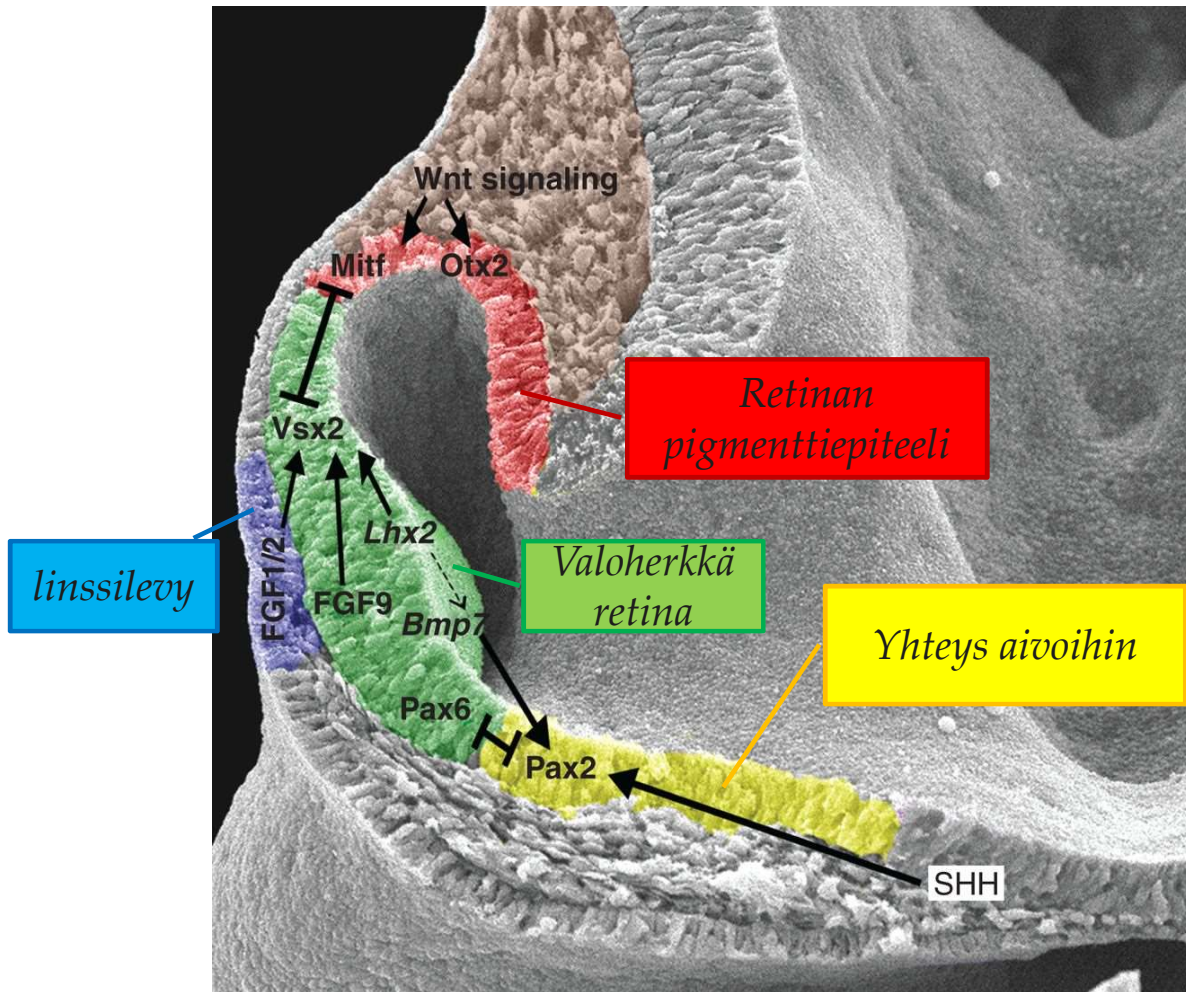


Heavner 2012 Cold Spring Harb.Persp.Biol. 4:a008391
UEF // University of Eastern Finland

Linssin kehityksen säätelyyn vaikuttaa usea kudostyyppi







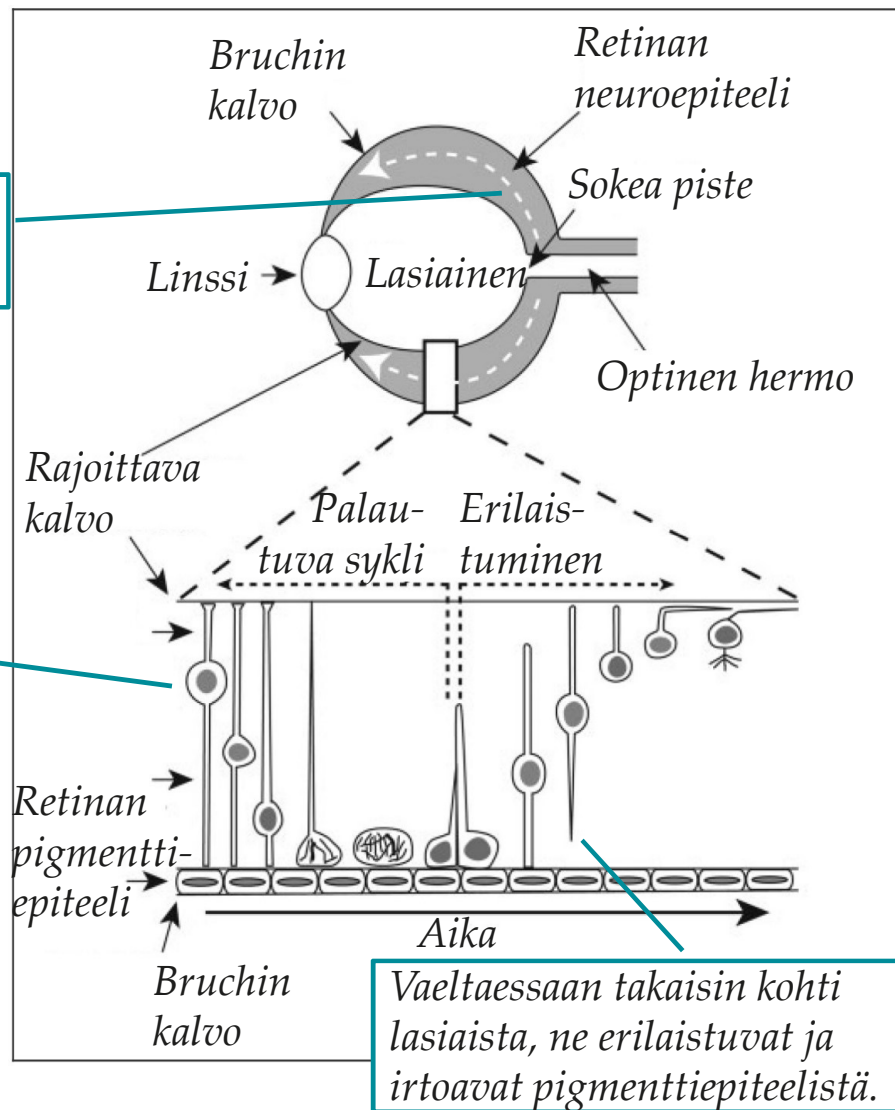
Heavner 2012 Cold Spring Harb.Persp.Biol. 4:a008391

Verkkokalvon kehitys

Verkkokalvon erilaistuminen alkaa silmän pohjasta leviten kohti reunoja.

Kehittyvällä verkkokalvolla on retinan gangliosoluja, jotka liikkuvat aluksi kohti pigmenttiepiteeliä.

Erilaistumisen tuloksena mm. saadaan valoa aistivia soluja ja niiden erilaistumista ohjaavat mm. FGF, Notch ja Lim- säätelijät.



Vaeltaessaan takaisin kohti lasiaista, ne erilaistuvat ja irtoavat pigmenttiepiteelistä.

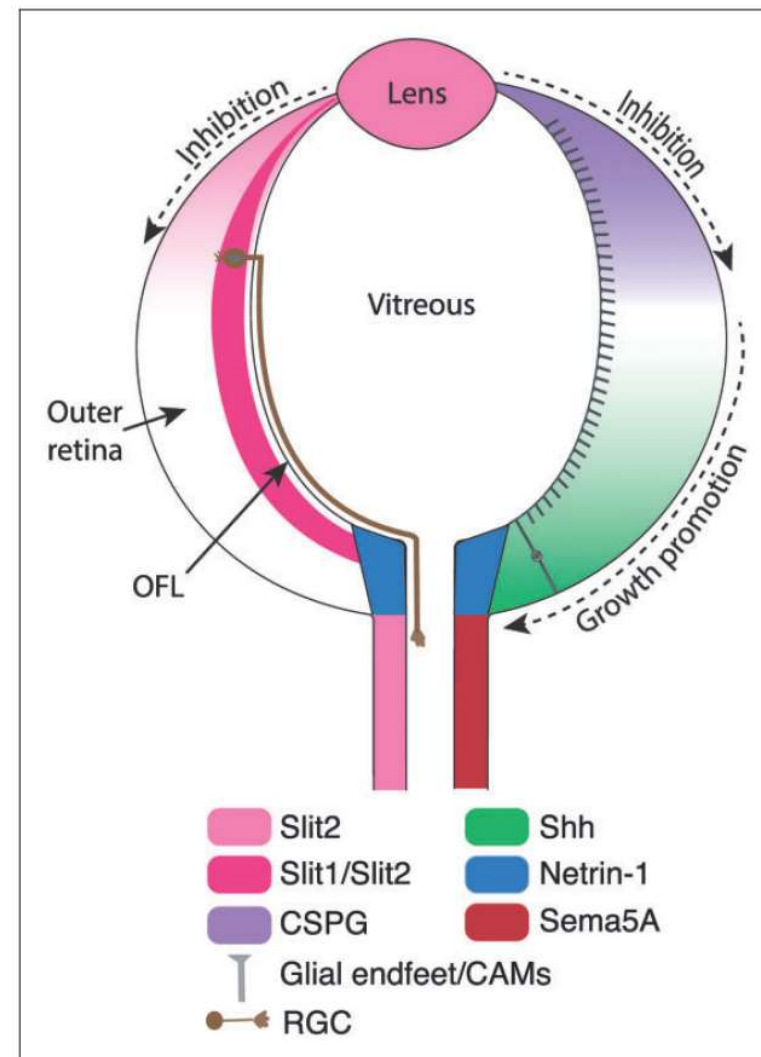
Gangliosolun aksonin kohdentaminen

Gangliosolut kasvattavat aksonia kohti sokean täplää.

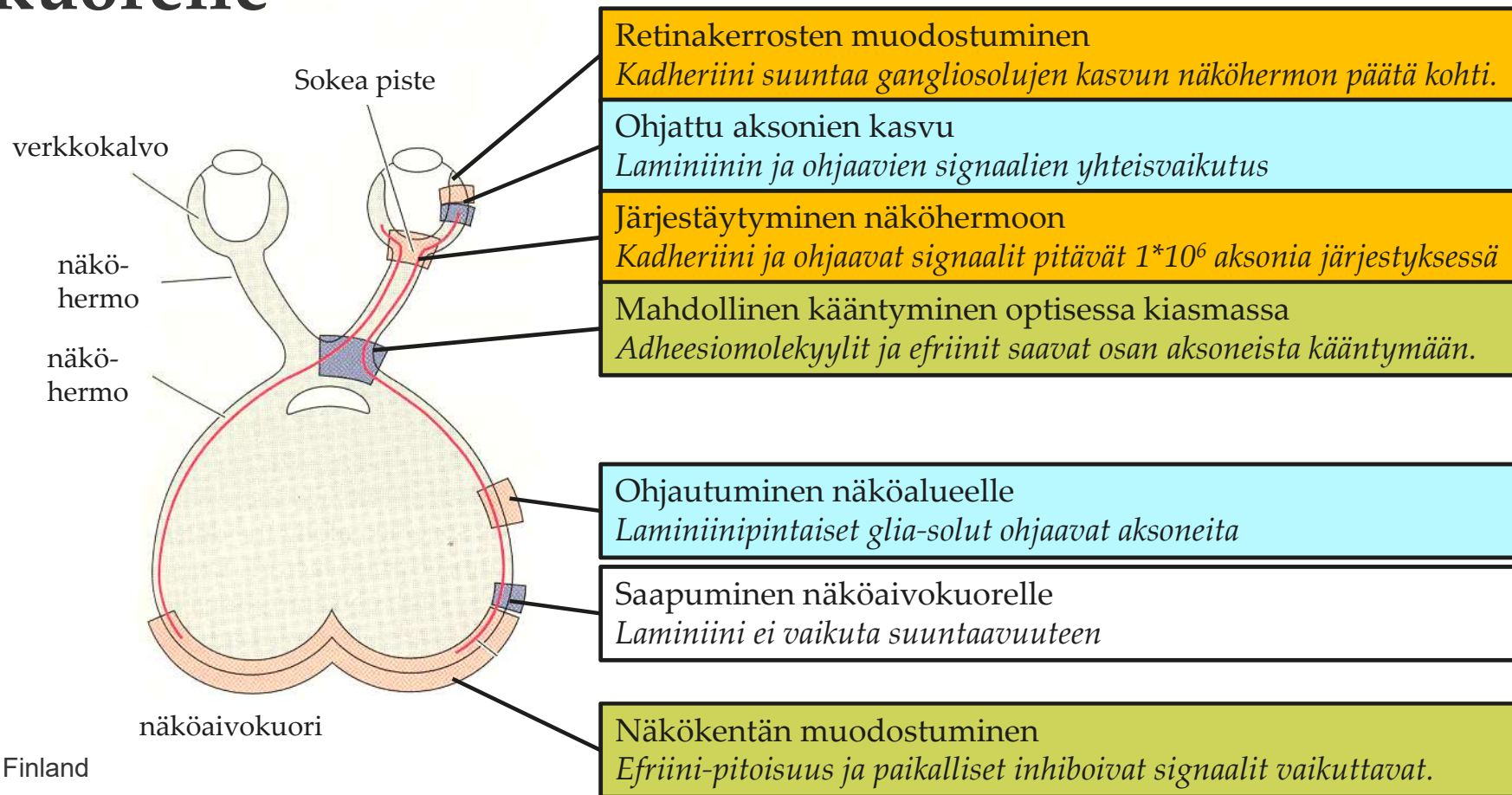
*Tätä ohjataan hylkivillä signaaleilla. **Robo-Slit** signaalilla pois päin retinan linssin puoleisesta päästä ja eräällä proteoglugaanilla **CSPG**, jota eritetään pigmenttiepiteelistä. Samalla sokean täplän lähistöltä eritettävä **Sonic hedgehog** (Shh) vetää aksonia puoleensa.*

*Aksonit kulkevat retinan sisäpinnalla ja kääntyvät **Netriinin** ohjauksessa 45° sokeassa täplässä.*

Ohjaaminen näköhermossa on tärkeää, koska nenänpuoleiset aksonit ohjataan myöhemmin vastakkaisen aivopuoliskon näköaivokuorelle.



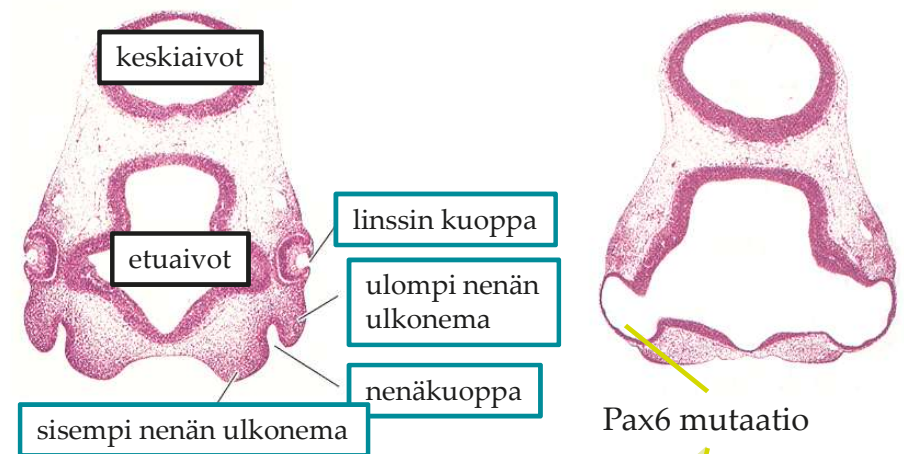
Hermoradan muodostuminen silmästä näköaivokuorelle



Linssin kehitys riippuu useista säätelytekijöistä

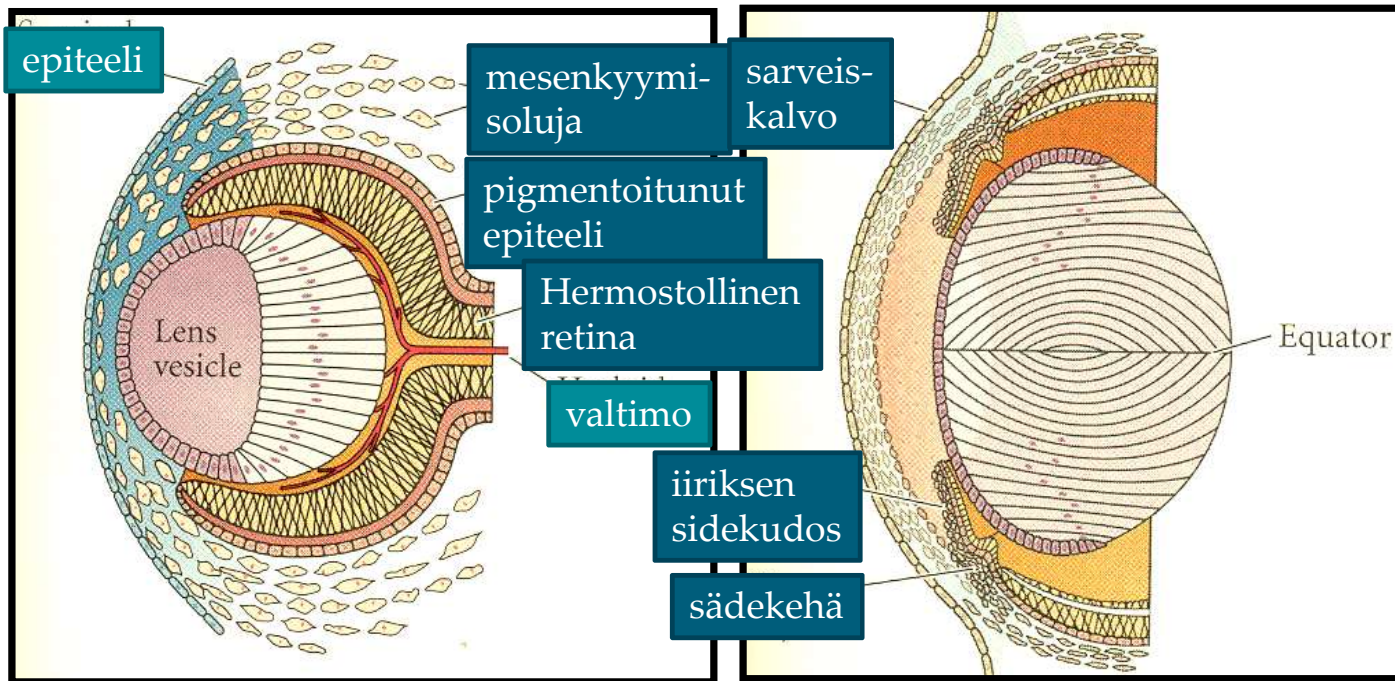
Säätelytekijä **Pax6** on välttämätön linssin oikealle kehitykselle. Ko. säätelytekijän mutaatiot estävät linssin ja nenän kehittymisen. Pax6:n eritystä rajoittaa toinen säätelytekijä, **Sonic hedgehog (shh)**.

Ilman Shh-eritystä eläimelle kehittyy yksi suuri silmä keskelle päätä (kykloopia). Vastaavasti liiallinen Shh-eritys estää silmien kehityksen kokonaan esim. sokeilla luolissa elävillä kala-lajeilla.



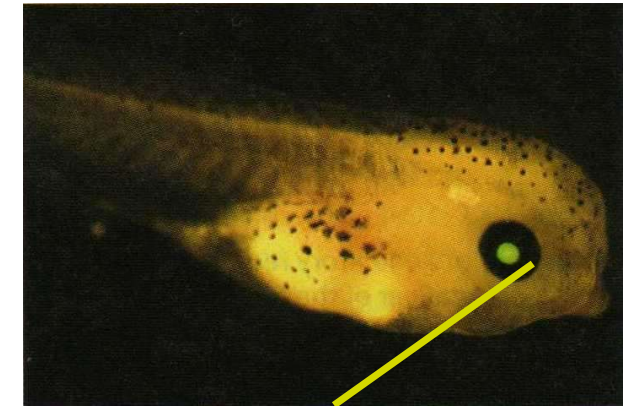
Kristalliinin erityys tekee linssistä läpinäkyvän

Linssin muodostava kudος irtoaa pinnan ektodermistä, jolloin mesenkyymisolut liikkuvat alueelle.

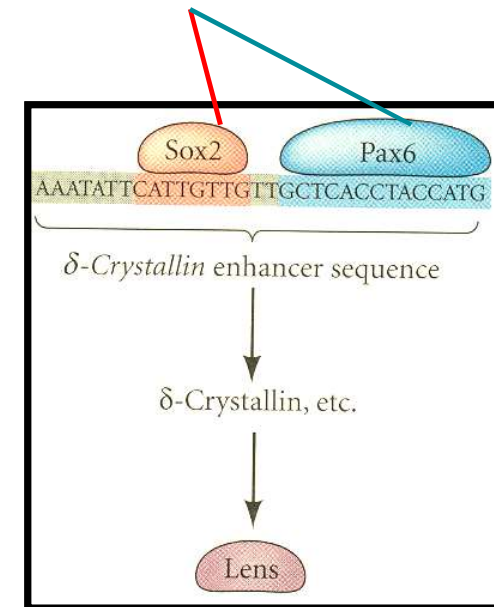


UEF // University of Eastern Finland

Linssi muodostuu kaarevista, kuitumaisista soluista.



Kristalliinin tuotanto tapahtuu silmän linssissä ja sitä ohjataan Sox2 ja Pax6 säätelytekijöillä.

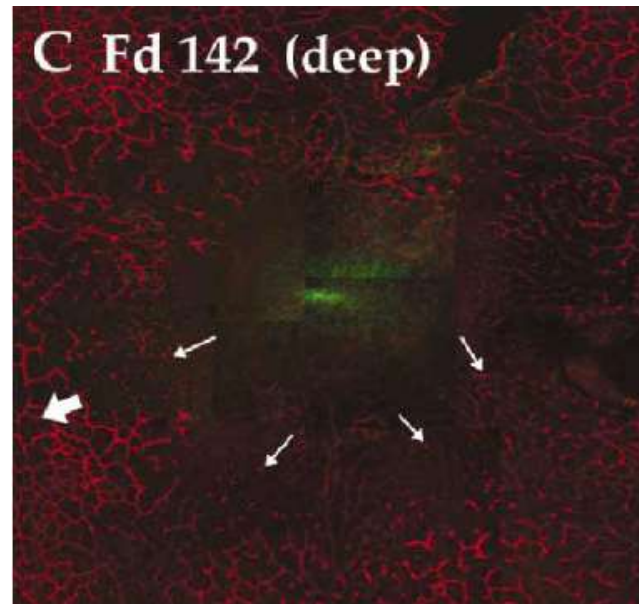


Gilbert Developmental Biology 2014

Silmien kehitystä tapahtuu syntymän jälkeen

Vastasyntyneet näkevät hyvin huonosti, koska silmän valoreseptorit eivät ole vielä kehittyneet. Vastasyntyneen retinassa tappi-solujen halkaisija on 2-kertaa suurempi ja niiden tiheys vain puolet 2-vuotiaan tappisolusta. Seurauksena on 350-kertaa huonompi näkökyky.

Samalla kehittyy verkkokalvon suonisto, jolloin aistisolujen ravinnehuolto tehostuu.



Kiitos!



UNIVERSITY OF
EASTERN FINLAND

uef.fi





Hermostopiena

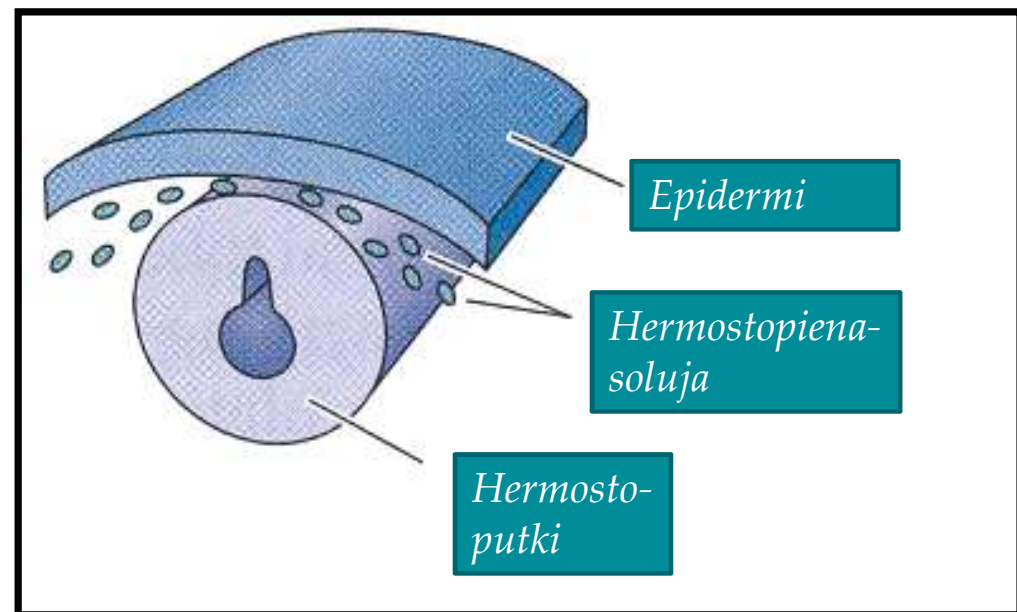
Kehitysbiologia, UEF

Hermostopienan solut kehittyvät hermostoputken ja epidermin välistä

Hermostoputken ja epidermin väliin jäävä kudos kehittyy hermostopienaksi (ns. 4 alkiokerros).

Hermostopienan kehitystä säätelevät useat tekijät yhdessä (BMP, Wnt, FGF), jotka estävät solujen erilaistisen hermostoputkeksi tai epidermiksi. Samalla ne indusoivat hermostopienalle tyypillisten säätelijöiden erityksen.

Hermostopienan solut vaeltavat eläimen eri osiin. Vaellusta ohjaavat samat mekanismit kuin hermosolujen kasvukartioilla.



Hermostopienan solut erilaistuvat hyvin erilaisiin kohteisiin

<i>Hermostopienan kudokset</i>	<i>Solutyypit/tehtävät</i>
<i>Periferinen hermosto</i>	<i>hermosolut: aistisolut, sympaattinen ja parasympaattinen hermosto</i>
	<i>Glia-solut</i>
	<i>Schwannin solut (myeliinituppi)</i>
<i>Endokriinisolut</i>	<i>lisämunuaisen ydin (kalsitoniinin erityys)</i>
	<i>hankakeränen (veren O₂ ja CO₂-pitoisuus)</i>
<i>Pigmenttisolut</i>	<i>epidermin pigmentti</i>
<i>Kasvojen rusto ja luusto</i>	<i>kasvojen ja kallon yläosan luusto ja rusto</i>
<i>Sidekudos</i>	<i>sarveiskalvon epiteeli ja sidekudos</i>
	<i>hampaan nysty</i>
	<i>ihon, pään ja niskan verinahka, sileät lihakset ja rasvakudos</i>
	<i>sylkirauhasten, kyynelkanavien, kateenkorvam kilpirauhasen ja aivolisäkkeen sidekudos</i>
	<i>aortan kaaresta peräisin olevien valtimoiden sidekudos ja sileät lihakset</i>

Hermostopiena erilaistuminen riippuu solun sijainnista

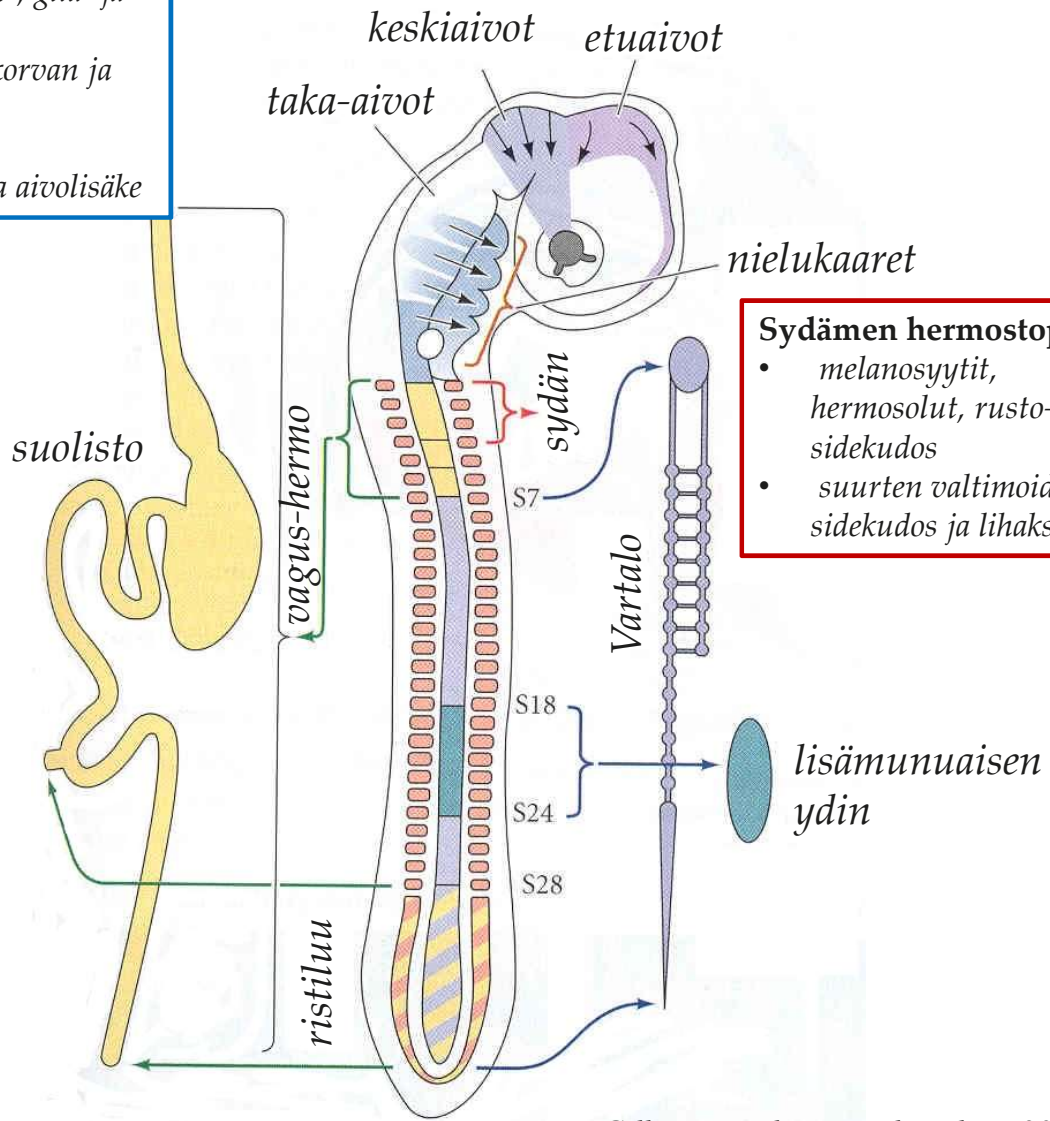
Hermostopienan solujen erilaistuminen riippuu vaelluksen ajasta ja vaellusreitistä.

Kehon eri osissa muodostuva hermostopiena erilaistuu eri kohteisiin eikä sitä voida siirtää muualle kehoon.

- Etupään hermostopiena**
- kasvojen rusto, luu-, glia- ja sidekudossoluja.
 - hammasluu, keskikorvan ja leuan luut
 - kilpirauhanen, lisäkilpirauhanen ja aivolisäke

- Vagushermon ja ristiluun hermostopiena**
- parasympaattinen hermesto
 - maksa, munuainen, mahalaukku, suolisto
 - peristalttiset liikkeet

- Vartalon hermostopiena**
- selkäytimen takaosan aistihermot
 - lisämunuaisen ydin (sympaattinen hermesto)
 - aortan hermokimput
 - ihon melanosyytit

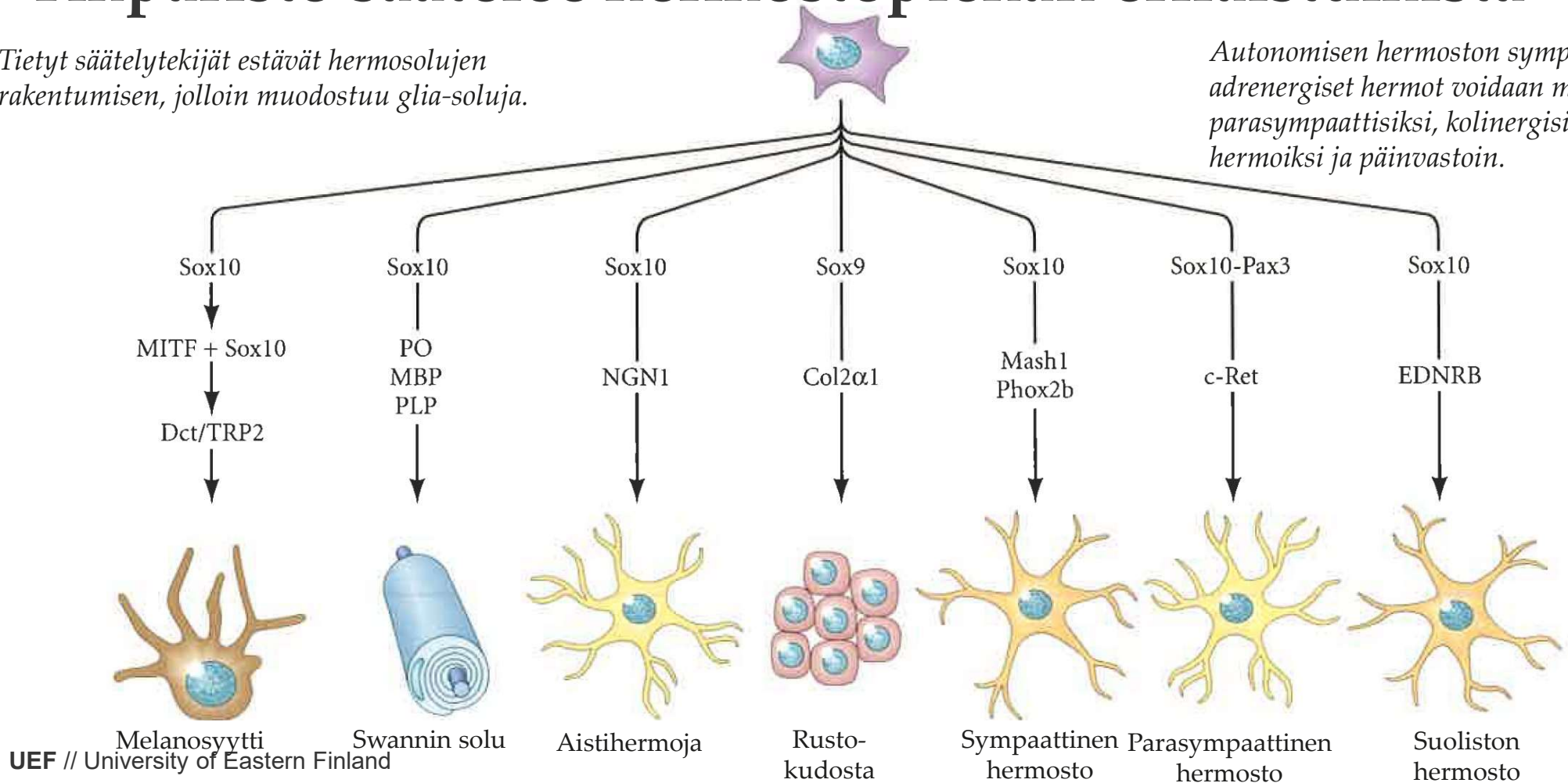


- Sydämen hermostopiena**
- melanosyytit, hermosolut, rusto- ja sidekudos
 - suurten valtimoiden sidekudos ja lihakset

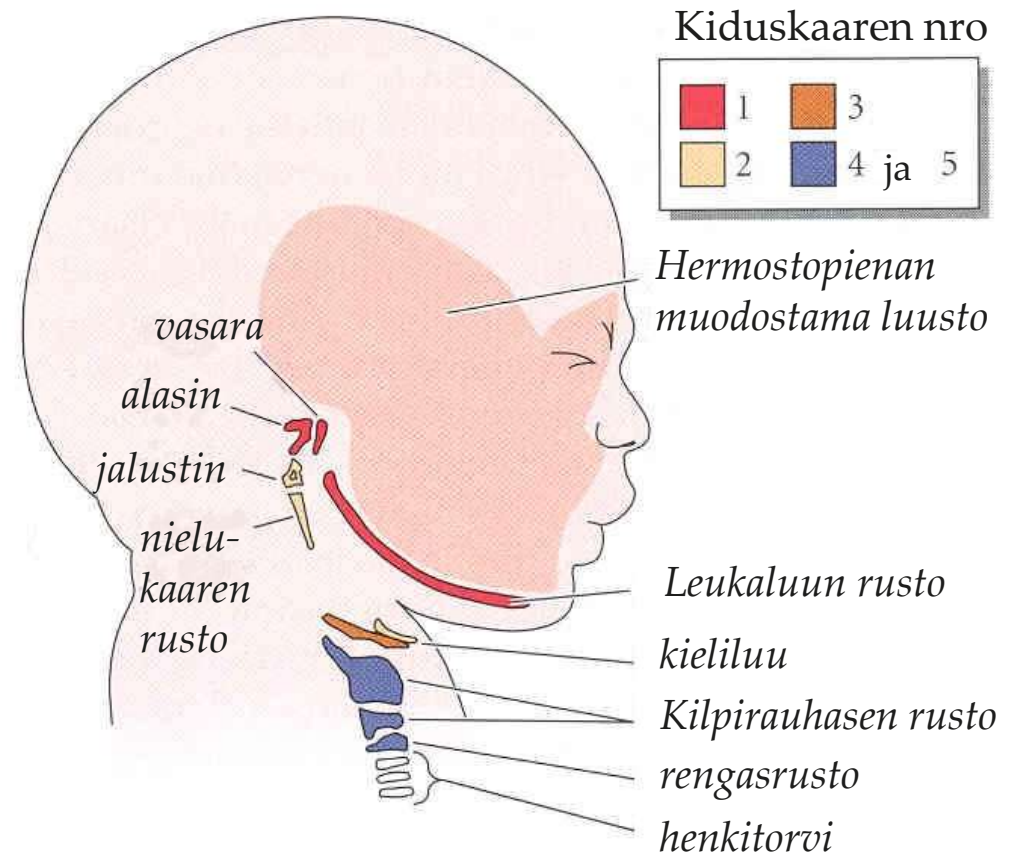
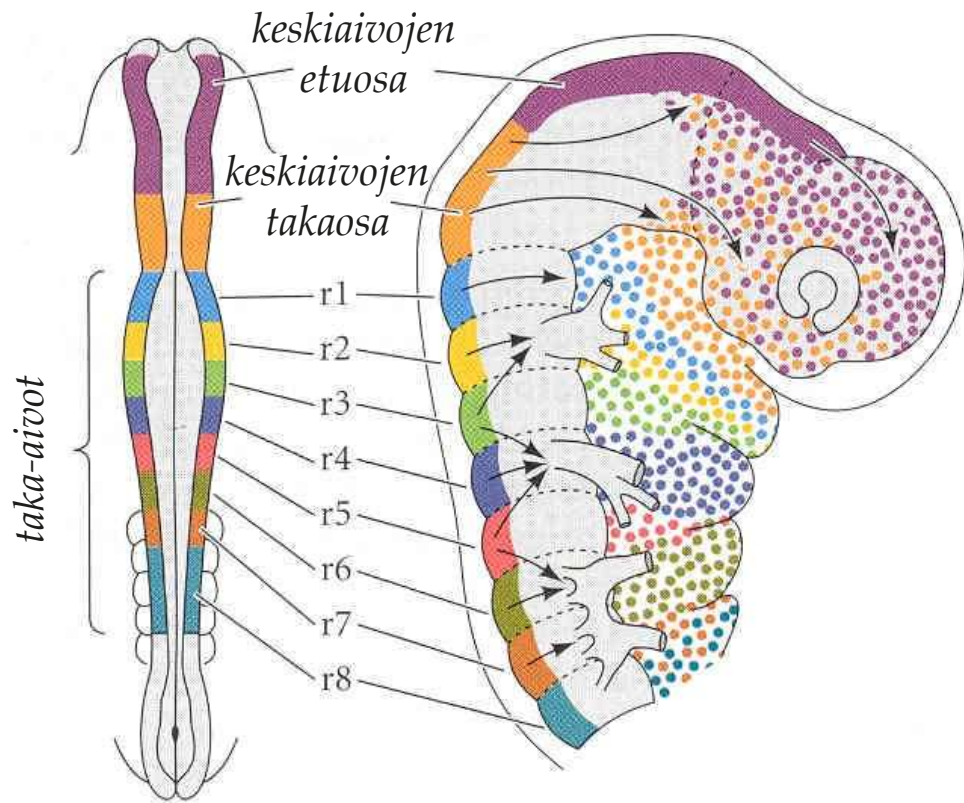
Ympäristö säätelee hermostopienen erilaistumista

Tietyt säätelytekijät estävät hermosolujen rakentumisen, jolloin muodostuu glia-soluja.

Autonomisen hermoston sympaattiset, adrenergiset hermot voidaan muuttaa parasympaattisiksi, kolinergisiksi hermoiksi ja päinvastoin.



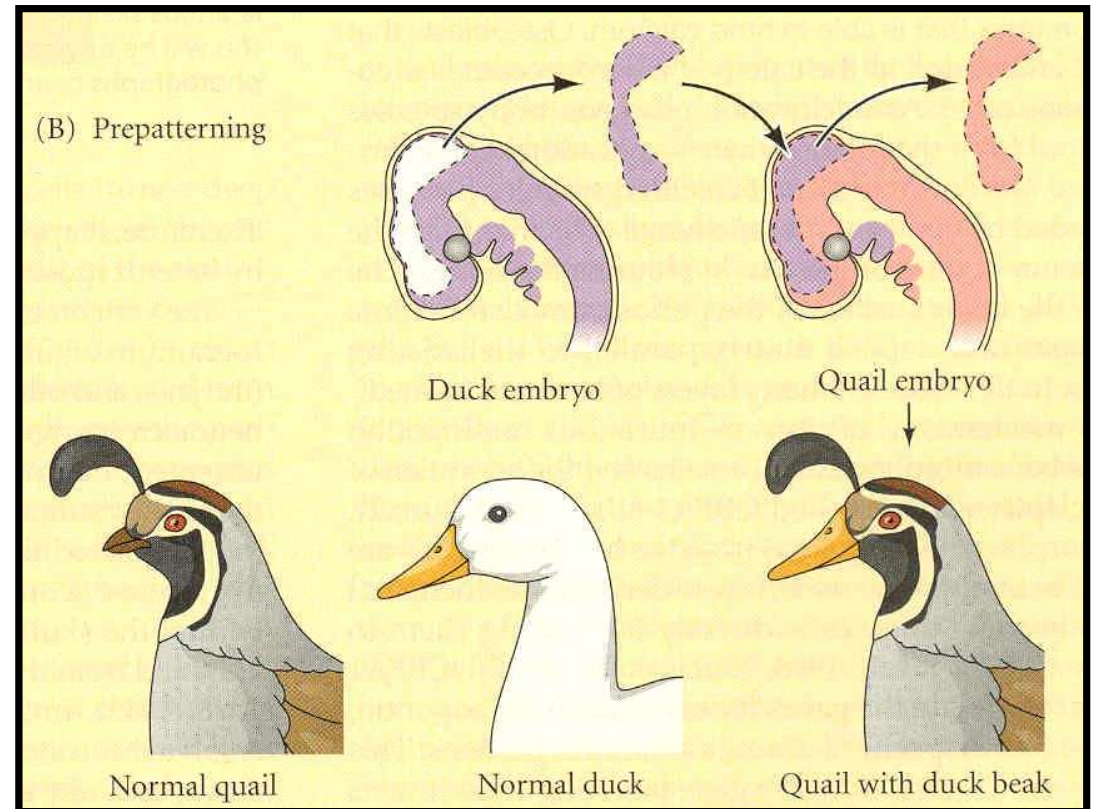
Hermostopiена muodostaa kasvojen luut ja ruston



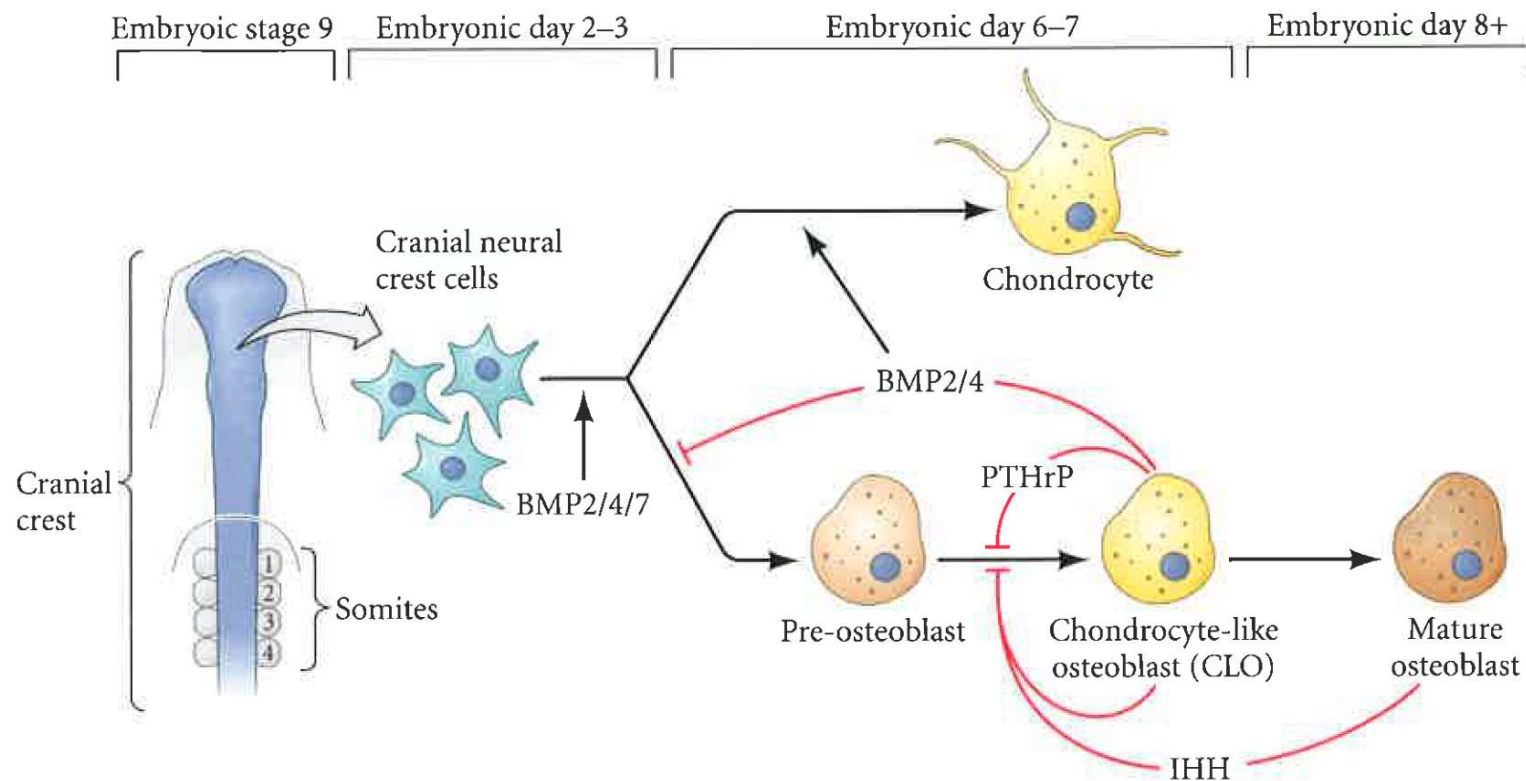
Hermostopiena on helposti muuttuva ja siksi tärkeä selkärankaisten evoluutiossa

Muutokset hermostopienan muodostamissa rakenteissa helpottavat selkärankaisten ympäristöön sopeutumista (lajiutumista).

Niihin liittyy ihmisillä kuitenkin myös useita Ca^{2+} aineenvaihdunnan ja sydämen toiminnan häiriöitä.



Hermostopienan luutuminen tapahtuu muutaman päivän ajan



Kiitos!



UNIVERSITY OF
EASTERN FINLAND

uef.fi





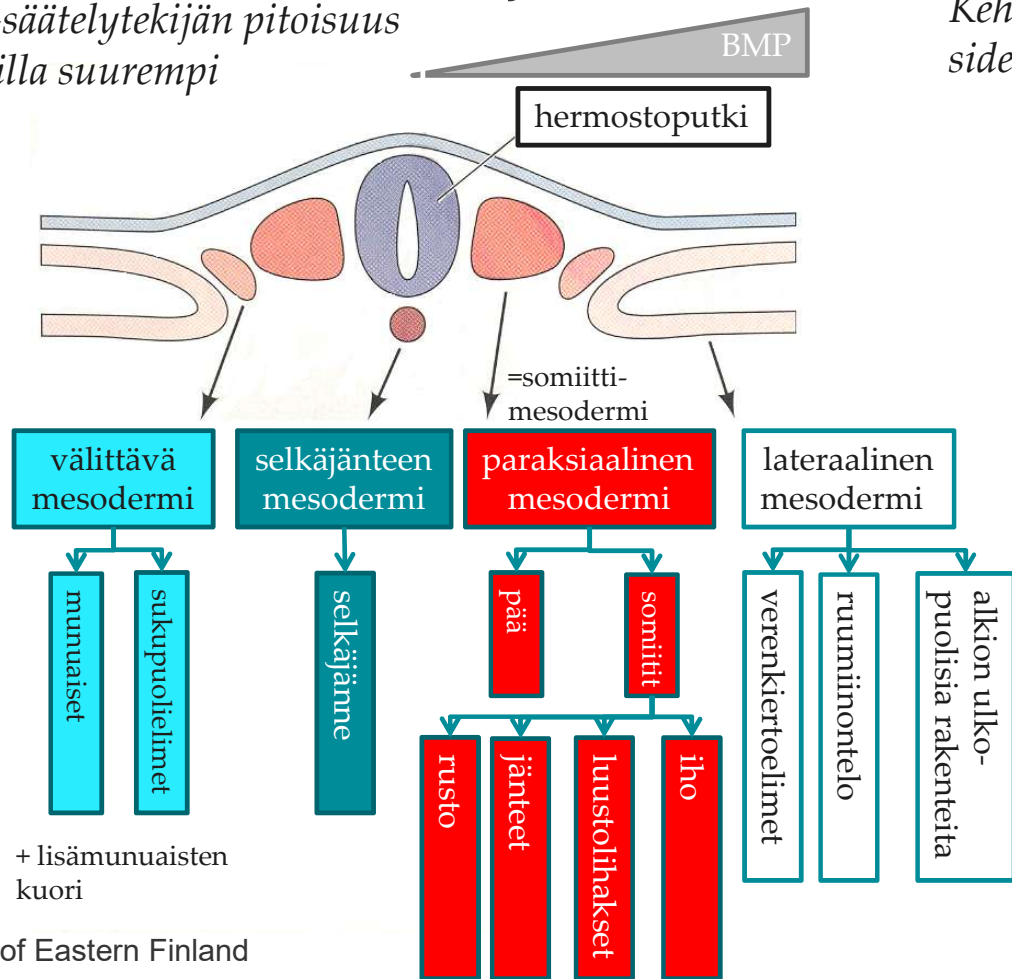
Mesodermi ja somiitit

Kehitysbiologia, UEF

Kehon mesodermi jaetaan 4 alueeseen

BMP-säätelytekijän pitoisuus reunoilla suurempi

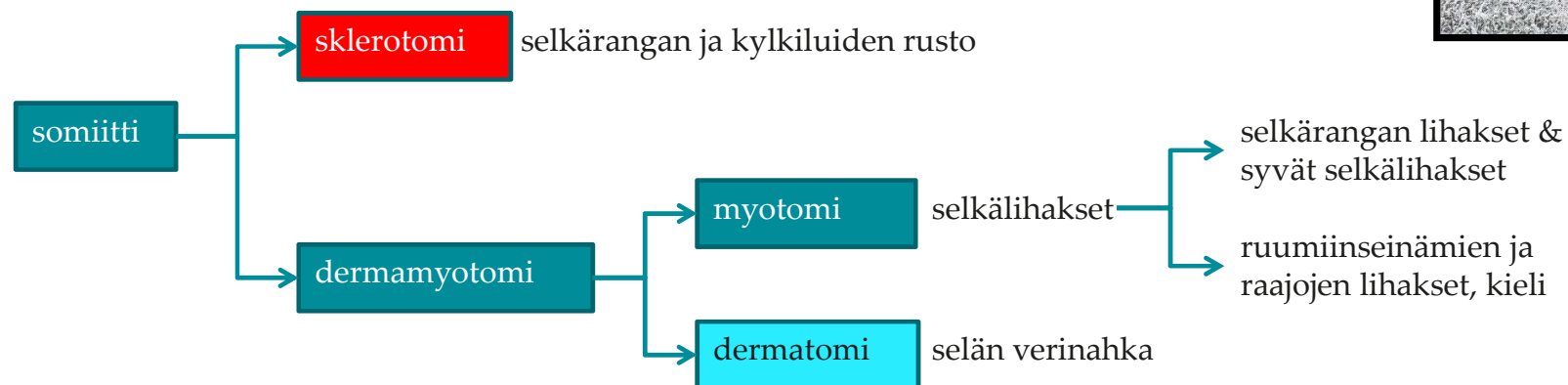
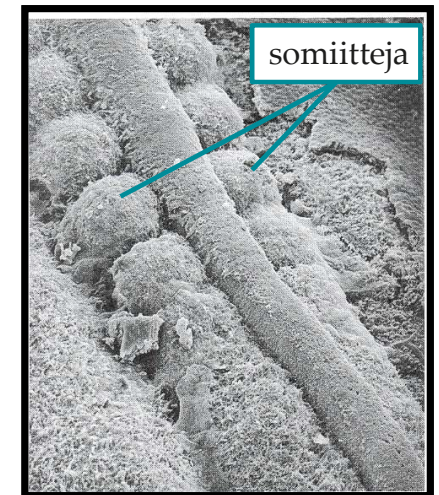
Kehon 4 alueen lisäksi päässä on oma, kasvojen sidekudosta ja lihaksia muodostava mesodermi



Somiitit kehittyvät palloiksi hermostoputken viereen ja muodostavat rustoa, lihaksia ja verinahkaa

Somiitit muodostuvat hermostoputken molemmille puolille pallomaisiksi rakenteiksi. Notch, Wnt ja FGF signaalit ohjaavat somiittien rakentumista pari kerrallaan. Lisäksi Hox signaalit määräävät somiittien erilaistumista.

Somiitin solut erilaistuvat rusto- ja selän luustolihas- ja verinahan (selkänahan sidekudos) soluiksi.

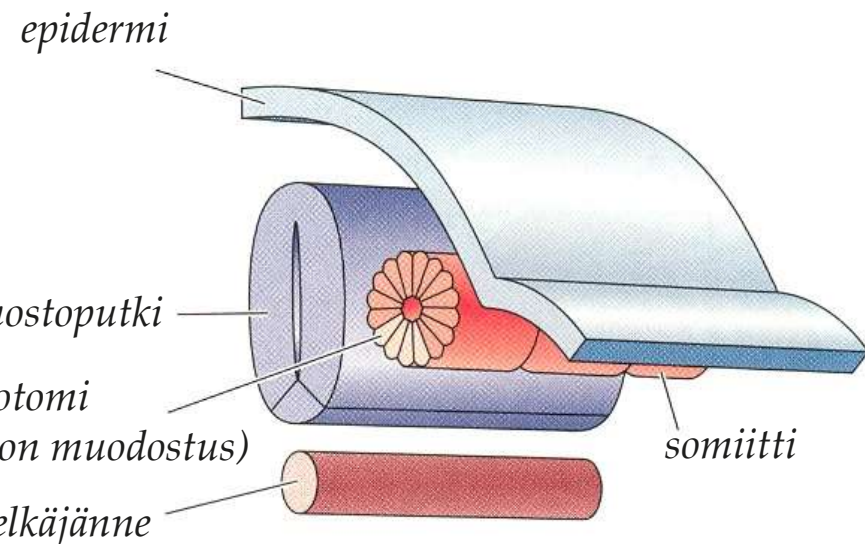
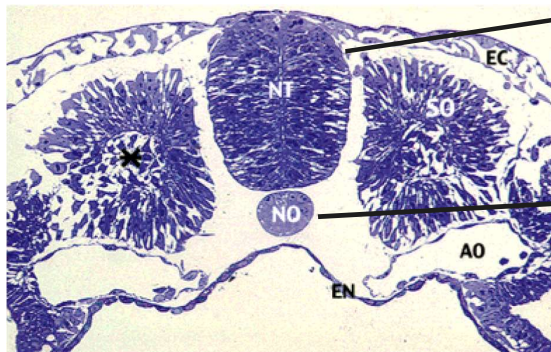


Sklerotomi muodostuu kanan sikiölle 2 vrk iässä

2 vrk

Rustoa ja lihaksia muodostavat solut vaeltavat somiiteista. Somiitit ovat hermostoputken viereen muodostuvia solupalloja, joiden ylä- ja alapuoli erilaistuu erilaisiin tehtäviin.

Erilaistuminen alkaa hermostoputken ja selkäjänteen puolelta. Pyöreät somiitin solut muuttavat muotoaan ja alkavat jakaantua.



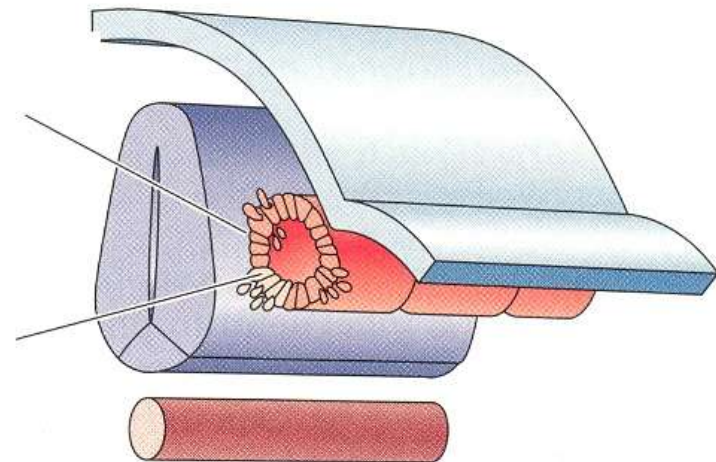
Sklerotomi-solut alkavat vaeltaa hermostoputkeen päin

3 vrk

Jakautuvat solut eivät ole toisissaan tiukasti kiinni, jolloin sklerotomin solut alkavat vaeltaa kohti hermostoputkea.

*dermamyyotomi
(verinahan ja
lihasten
muodostus)*

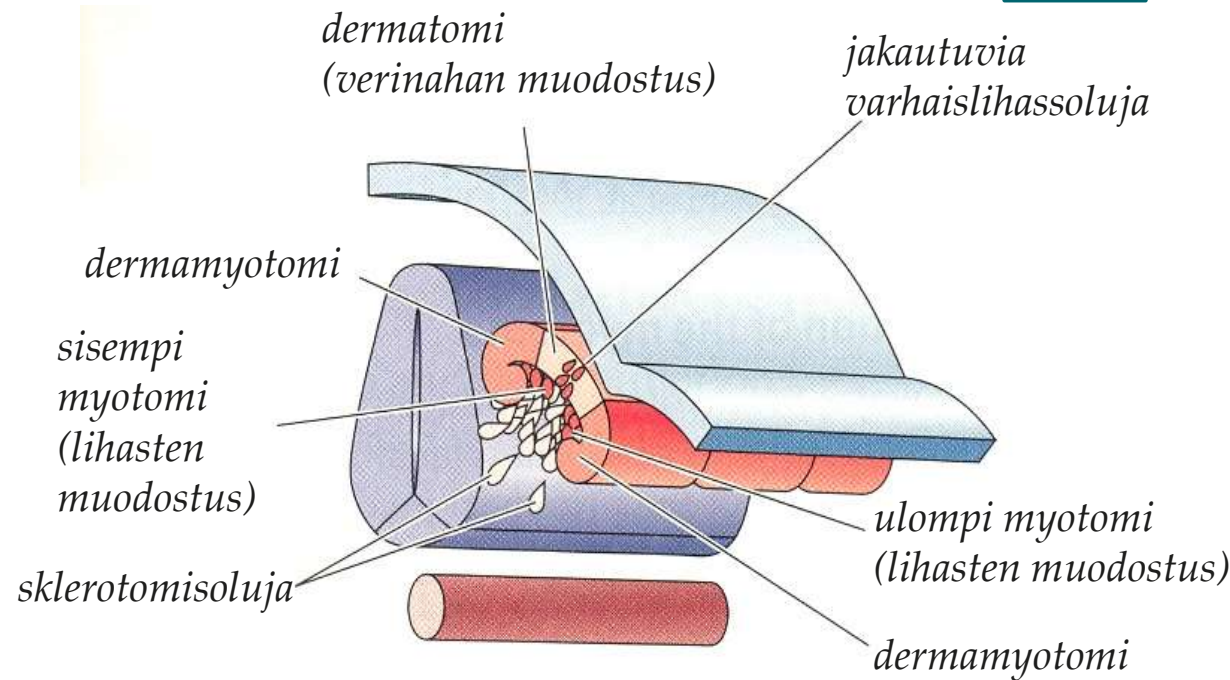
sklerotomi



Loputkin somiitin solut jakautuvat

4 vrk

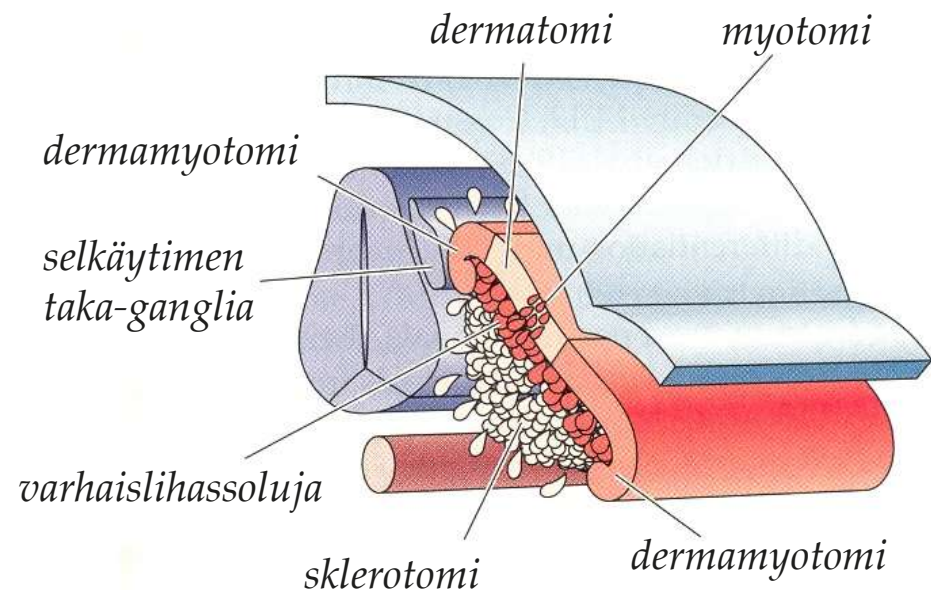
Myös jäljelle jääneet dermamyotomin solut alkavat jakautua ja erilaistua.

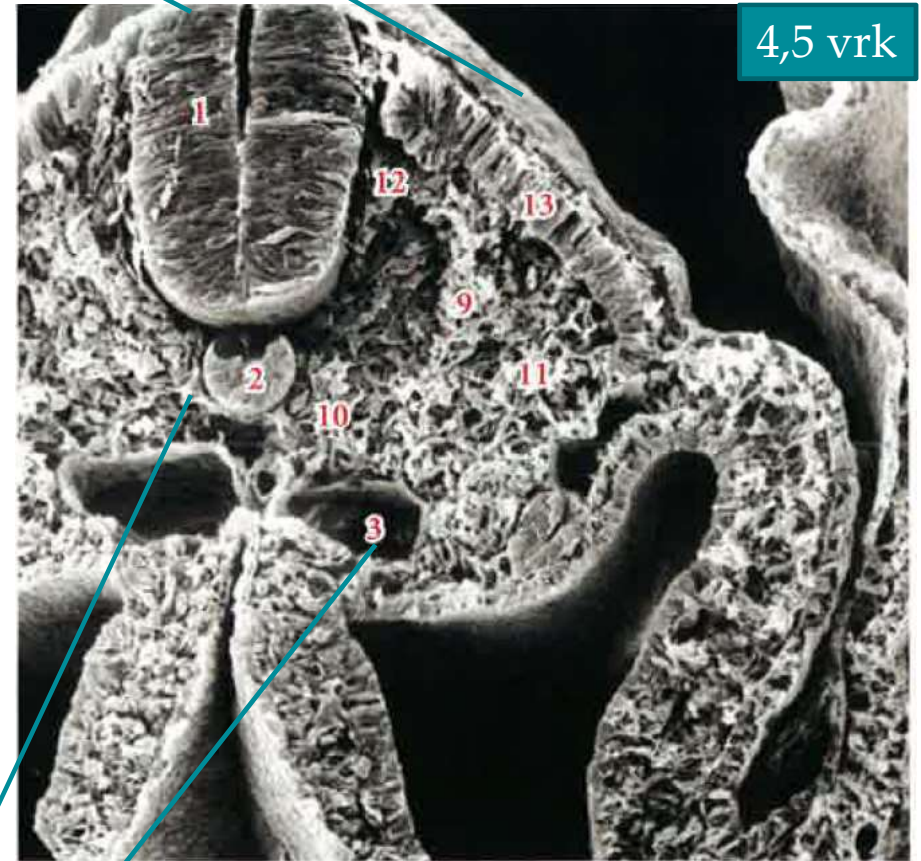
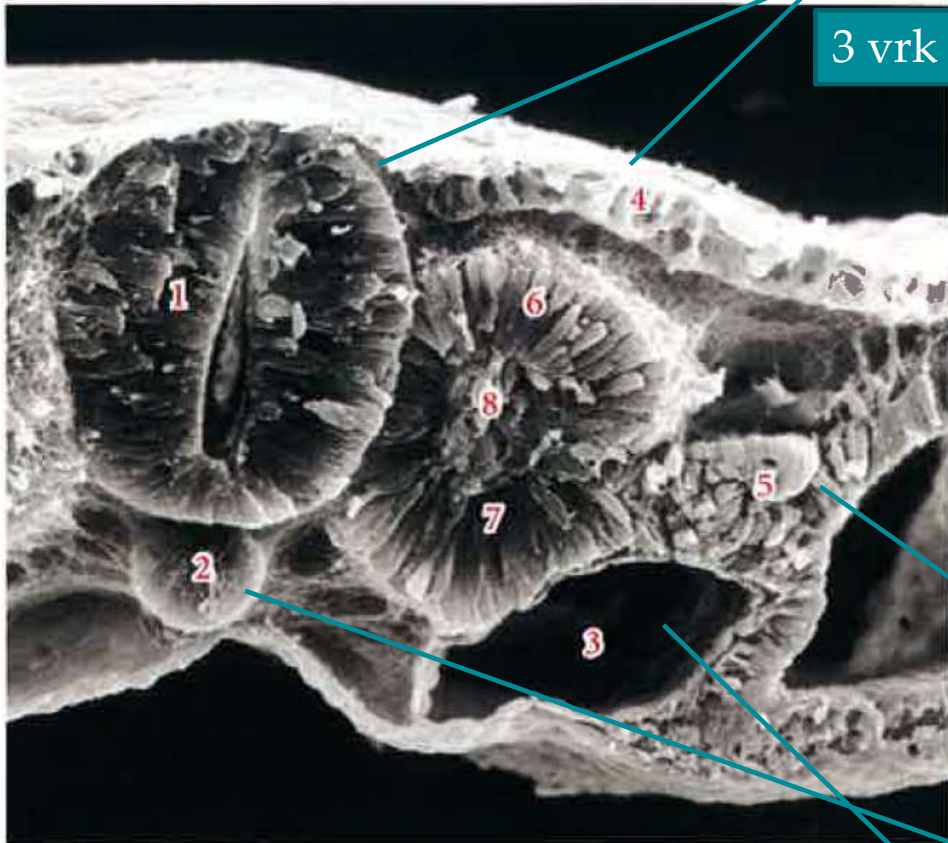


...ja rustoa ja lihaksia muodostavat solut vaeltavat somiiteista

4,5 vrk

Lopulta koko somiitti hajoaa ja vapaasti liikkuvat solut täyttävät kaiken ympäröivän tilan.





Pinnan ektodermi

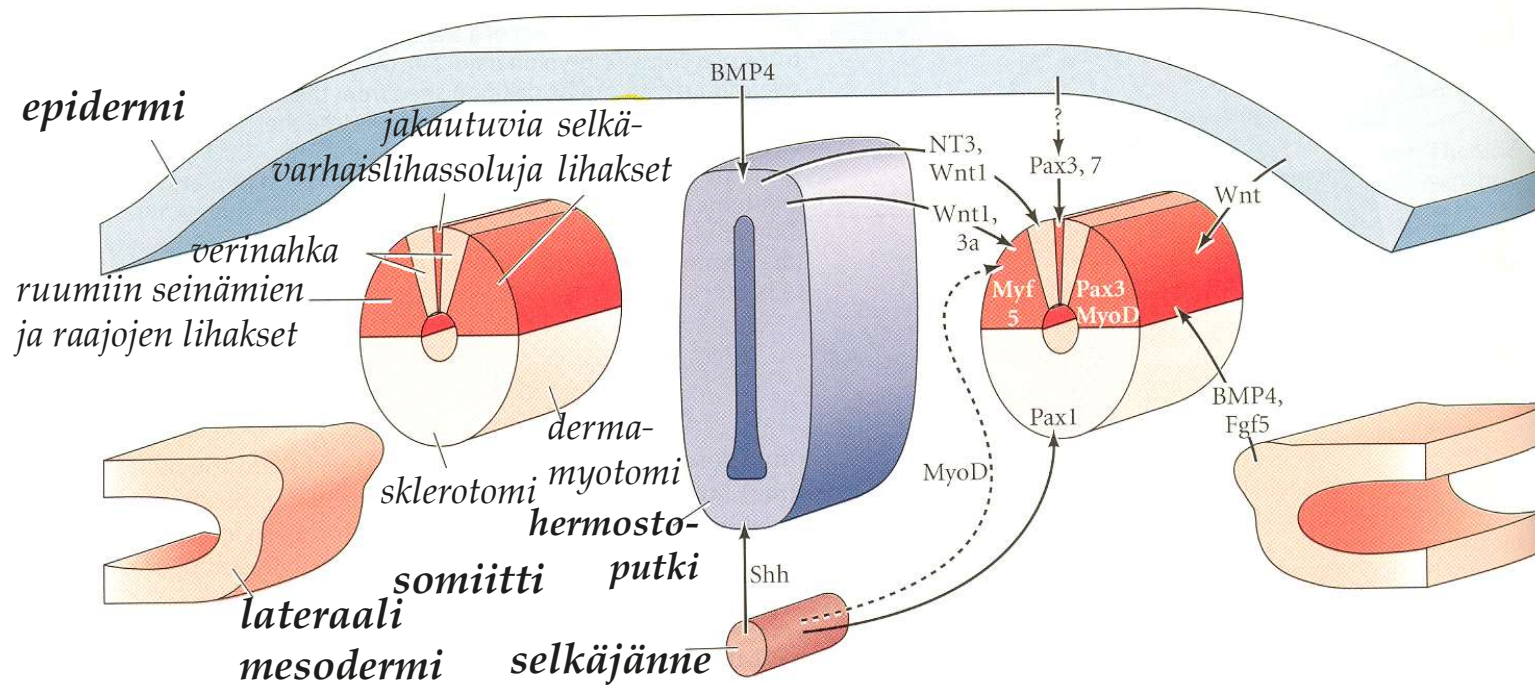
hermostoputki

*välittävä
mesodermi*

selkäjänne

Aortan rakenteita

Somiittien säätelyyn osallistuu kaikki viereiset kudokset ja useita säätelytekijöitä

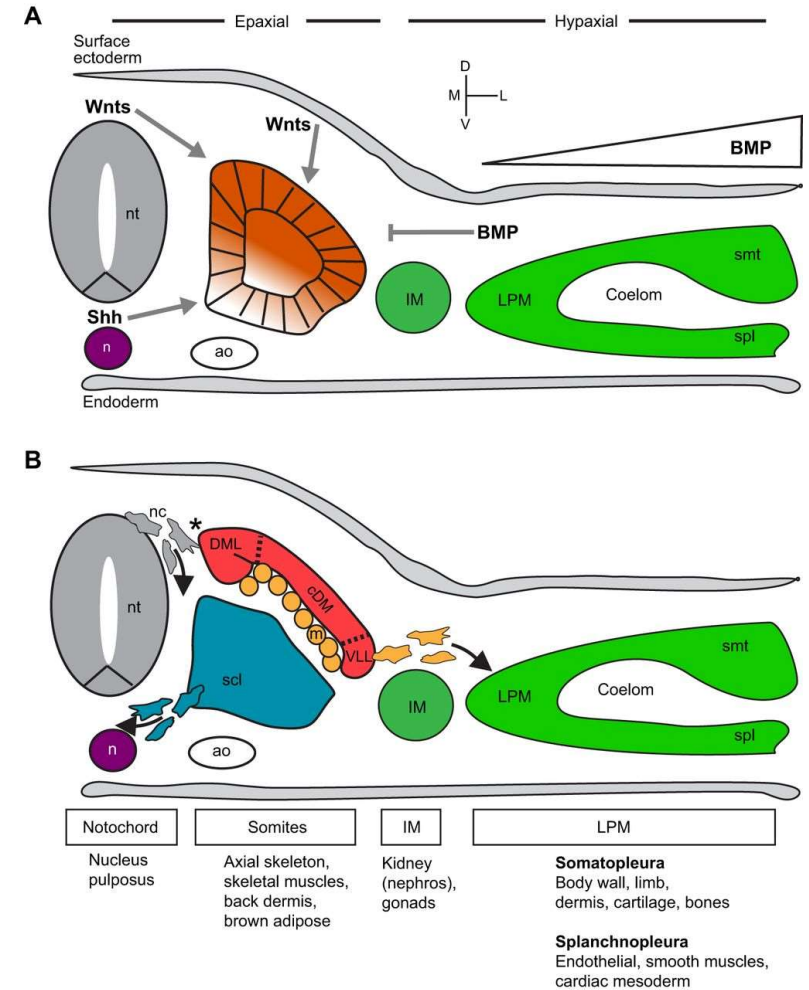


Somiittien hajoamisen säätely

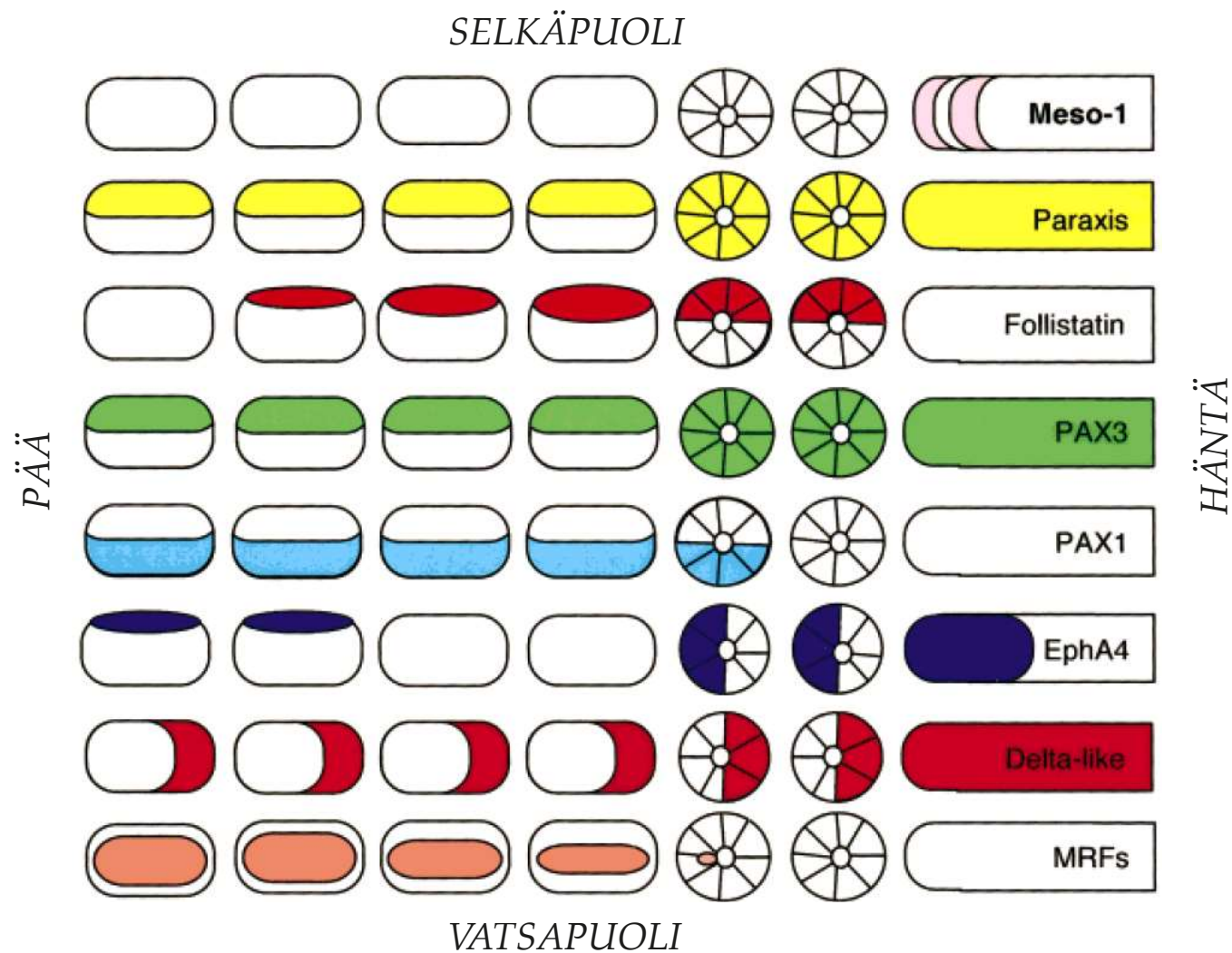
Wnt lisää ja BMP estää soomitteissa dermamyotomien kehittymistä ja Shh laukaisee sklerotomin muodostumisen.

Kehittyessään dermamyotomi jakautuu kolmeen osioon joista osa lähtee vaeltamaan.

Tällöin esim. ohi siirtyvät hermostopienenan solut vaikuttavat dermamyotomin erilaistumiseen.



Solujen erilaistumiseen somiiteissa vaikuttavat vatsa- ja selkäpuolen signaalien lisäksi myös eläimen etu-taka-akseli. Kaavoittumista käytiin läpi nikamien muodostumisen yhteydessä.



Kiitos!



UNIVERSITY OF
EASTERN FINLAND

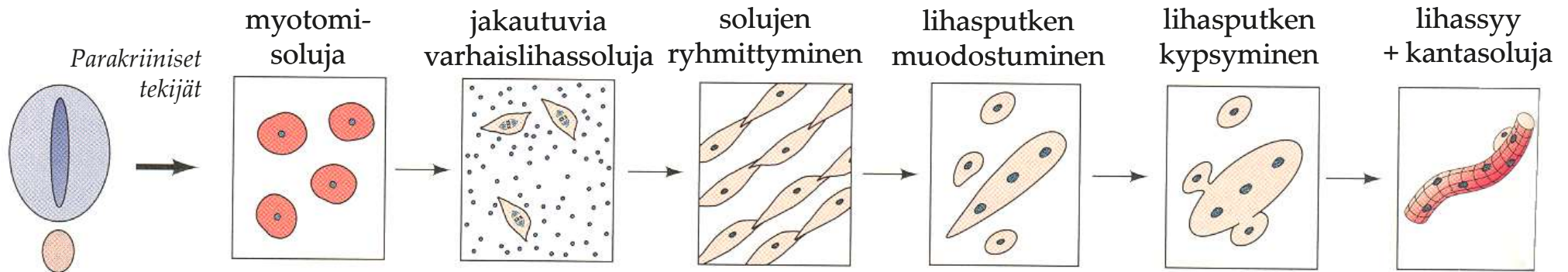
uef.fi



Lihakset, luusto, sisäelimet

Kehitysbiologia, UEF

Luustolihakset kehittyvät yhdistymällä



määräytyminen

Wnt, Shh,
MyoD, Myf5

Myotomi-solut tuottavat **MyoD**-sääteilytekijää, joka saa ne kehittymään luustolihas soluiksi. Syntyvät varhaislihas-solut monistuvat ja kiinnittyvät toisiinsa.

monistuminen

FGF:t

Kadheriini kiinnittää lihassoluja soluketjuiksi. Solut yhdistyvät muodostaen monitumaisia lihasputkia.

solujakojen pysähtyminen
fibronektiini,
kadheriini

yhdistyminen & erilaistuminen
meltriini,
lihasproteiinit

Lihassetki erittää **interleusiini-4:a**, joka houkuttelee paikalle lisää lihassoluja. Lihassetki kypsyy **lihassyksi**.

solujen ihdistyminen
interleukiini-4

Osa lihassoluista säilyy pieninä, 1-tumaisina **sateliittisoluna** (kantasoluina), jotka voivat tuottaa uusia lihassyitä esim. vaurioituneen kudoksen korjaamiseksi.

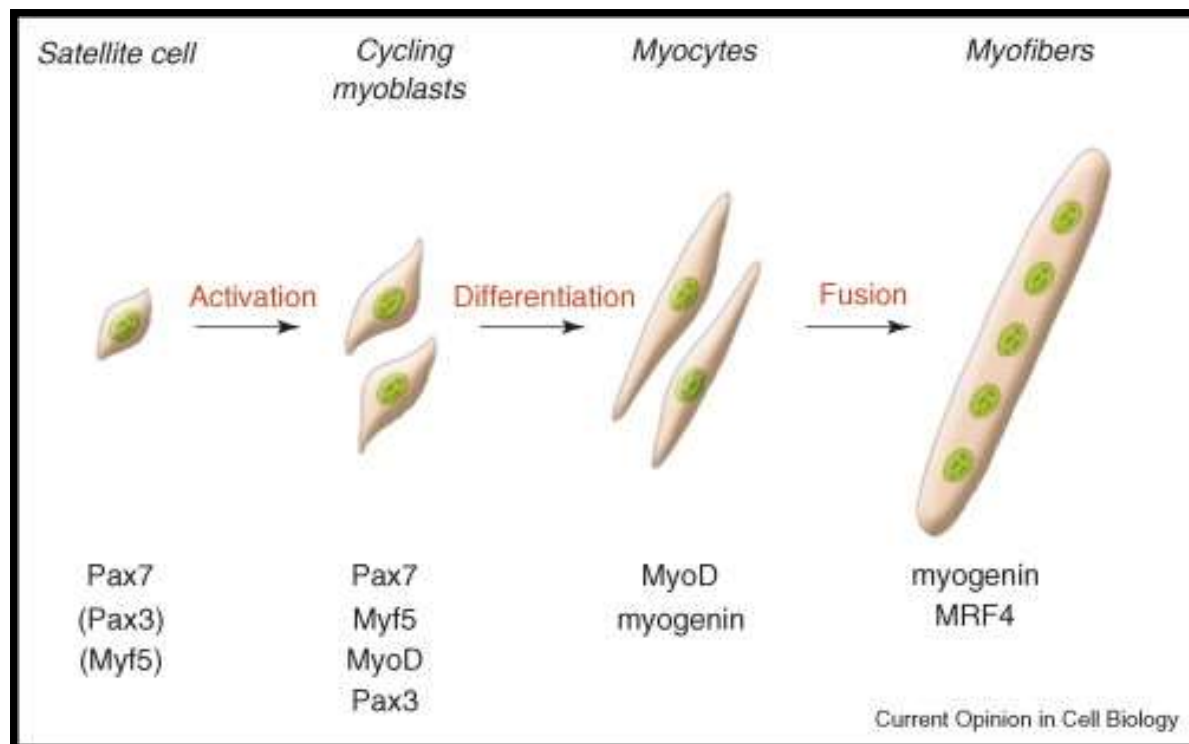
kypsyminen
supistuminen

Sateliittisolut

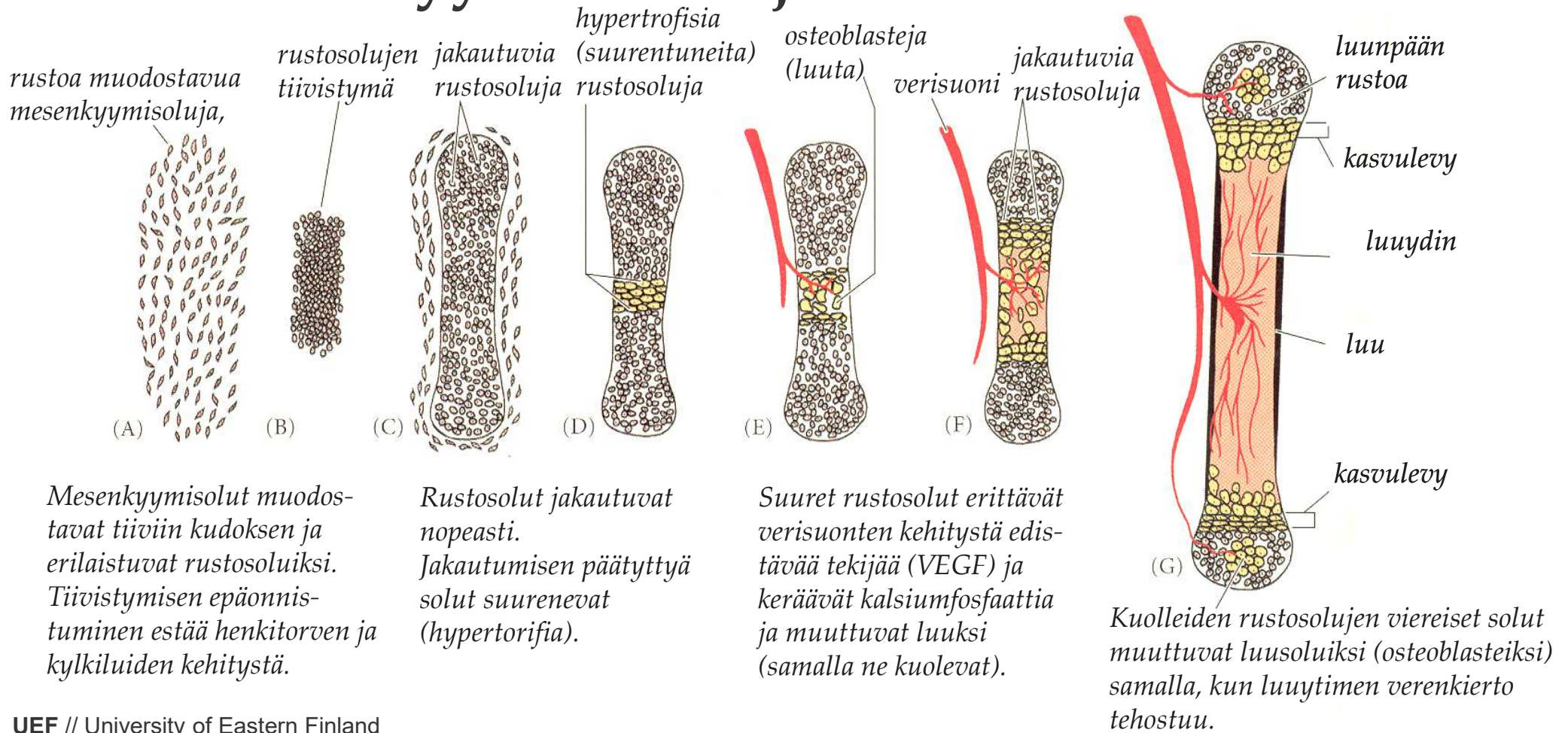
Osa lihassoluista säilyy pieninä, 1-tumaisina **sateliittisoluina** (kantasoluina), jotka voivat tuottaa uusia lihassyitä esim. vaurioituneen kudoksen korjaamiseksi.

Sateliittisolut muodostuvat somiittien soluista, jotka eivät jostain syystä yhdisty muodostuviin monitumaisiin lihassoluihin.

Osa sateliittisoluista on kantasoluja ja osa kehityssignaalia odottavia lihasta muodostavia soluja.



Luusto kehittyy rustosolujen kovettuessa



rustoa muodostavaa mesenkyymisoluja,

rustosolujen tiivistymä

jakautuvia rustosoluja

hypertrofisia (suurentuneita) rustosoluja

osteoblasteja (luuta)

verisuoni

jakautuvia rustosoluja

luunpään rustoa

kasvulevy

luuydin

luu

kasvulevy

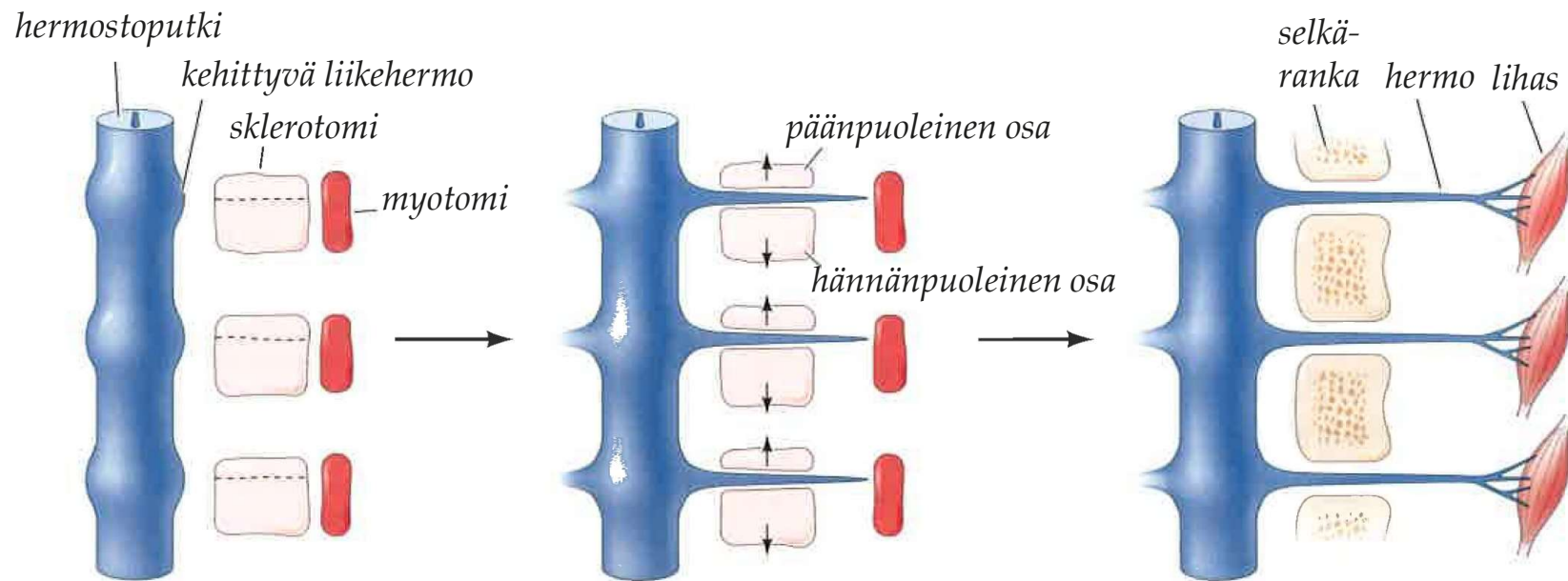
Mesenkyymisolut muodostavat tiiviin kudoksen ja erilaistuvat rustosoluiksi. Tiivistymisen epäonnistuminen estää henkitorven ja kylkiluiden kehitystä.

Rustosolut jakautuvat nopeasti. Jakautumisen päätyttyä solut suurenevat (hypertrofia).

Suuret rustosolut erittävät verisuonten kehitystä edistävää tekijää (VEGF) ja keräävät kalsiumfosfaattia ja muuttuvat luuksi (samalla ne kuolevat).

Kuolleiden rustosolujen viereiset solut muuttuvat luusoluiksi (osteoblasteiksi) samalla, kun luuytimen verenkierto tehostuu.

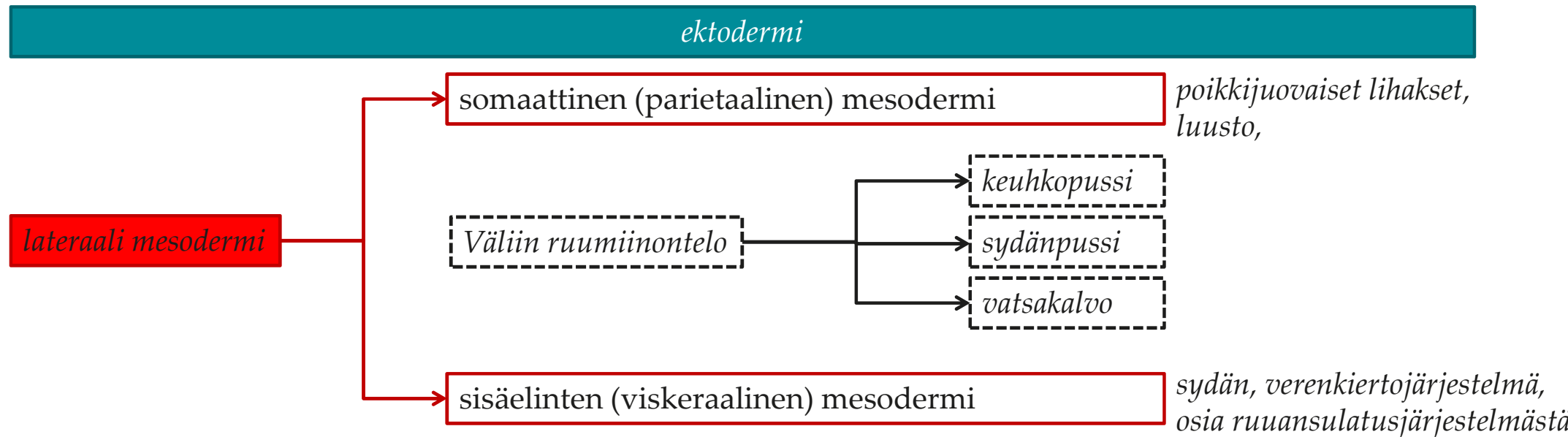
Selkäranka kehittyy somiittien väleihin



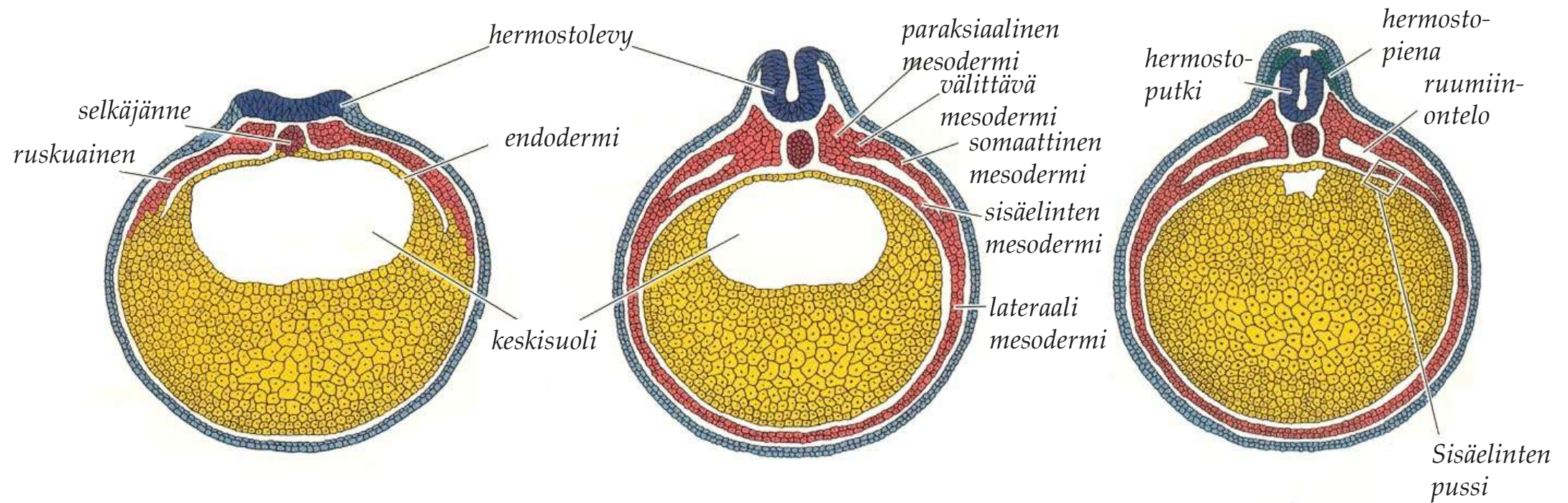
Hermostoputkesta lähtevä liikehermo halkaisee rustoa muodostavan sklerotomin ennen hermolihhasliitoksen syntymistä. Vierekkäiset sklerotomin palat yhtyvät muodostaen selkärangan nikamat somiittien väleihin. Tämä lisää selkärangan joustavuutta sivulle.

Lateraalista mesodermistä kehittyvät sisäelimet ja verenkiertojärjestelmä

Lateraalinen mesodermin keskelle kehittyy ruumiinontelo, joka jakaa kudoksen kahteen osaan (somaattiseen ja sisäelinten mesodermiin). Somaattinen mesodermi kehittyy ektodermin vieressä ja erilaistuu lihaksiksi ja luustoksi. Sisäelinten mesodermi muodostaa suuren osan sisäelimistä.



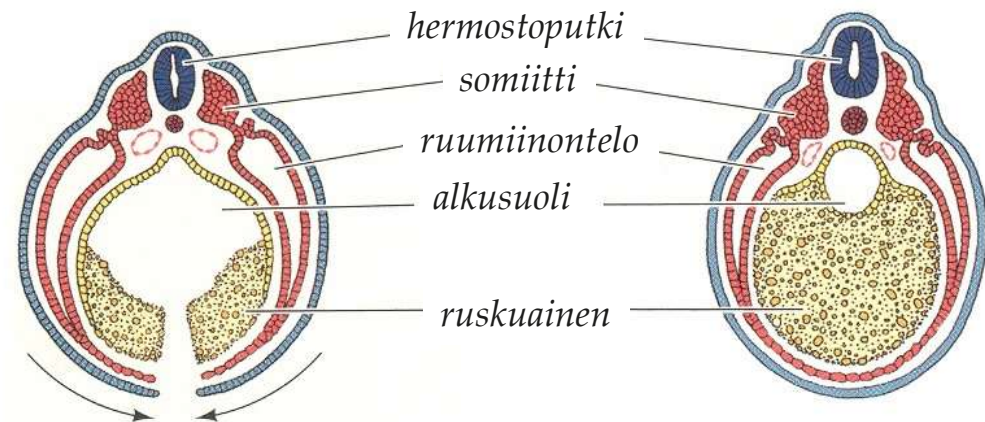
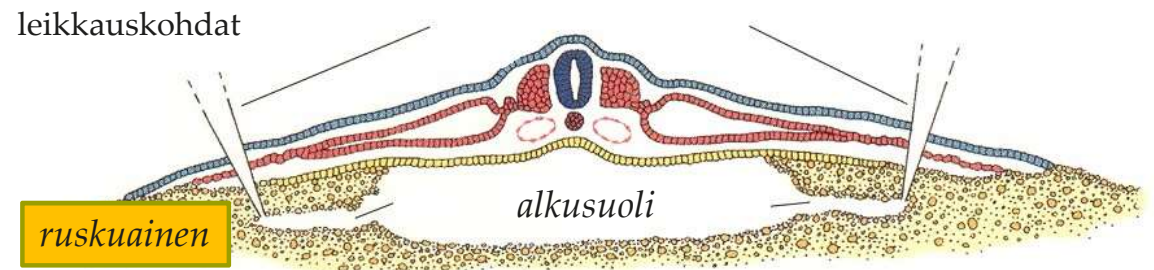
Mesodermi sammakon alkion kehityksessä



Mesodermin "ulkonäkö" riippuu ruskuaisen koosta

Toisin kuin sammakolla, linnulla ja nisäkäillä mesodermi kehittyy levyksy alkion sivuille. Tämä johtuu suuresta ruskuaisen/ruskuaispussin koosta.

Leikkaamalla ja taituttamalla kanan alkioita, saadaan alkiokerrokset näyttämään samalta.



Taitetty kanan alkio

Sammakko

Kiitos!



UNIVERSITY OF
EASTERN FINLAND

uef.fi

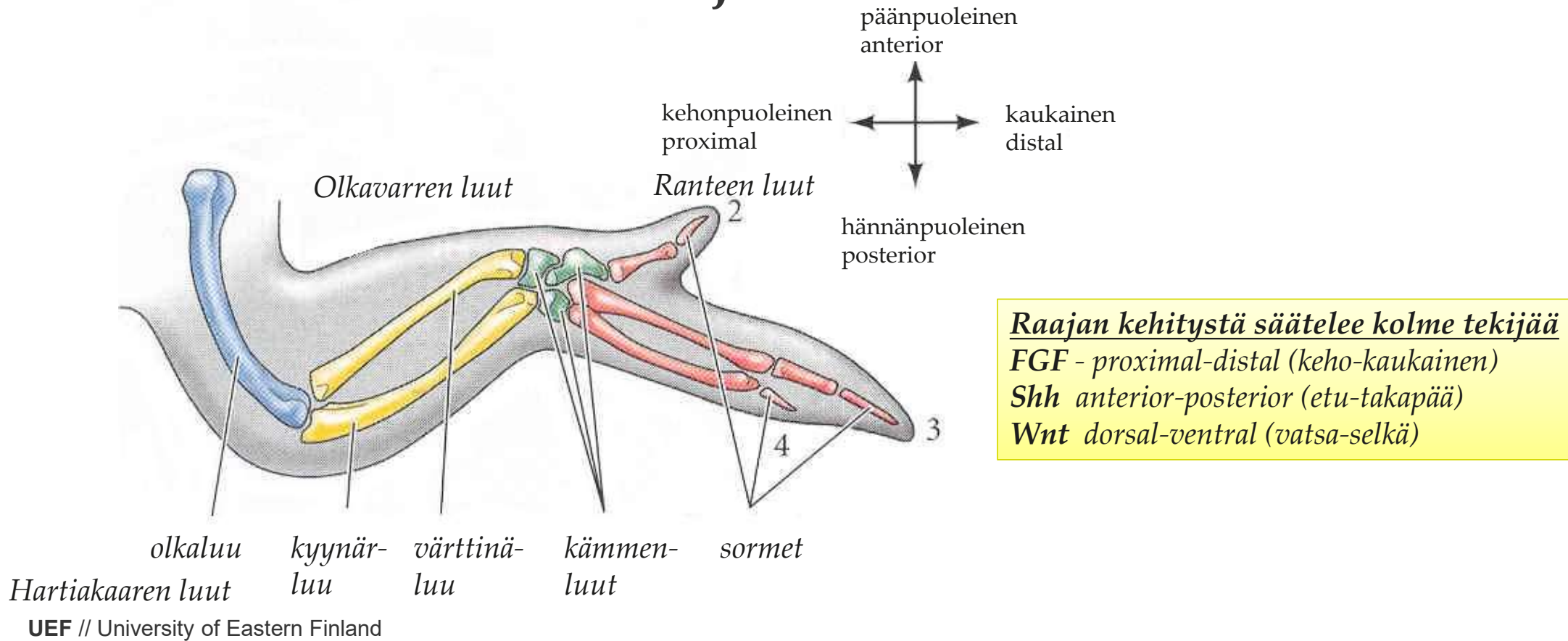




Raajat

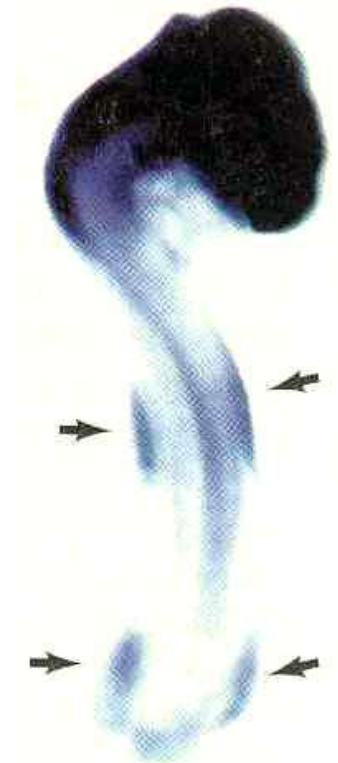
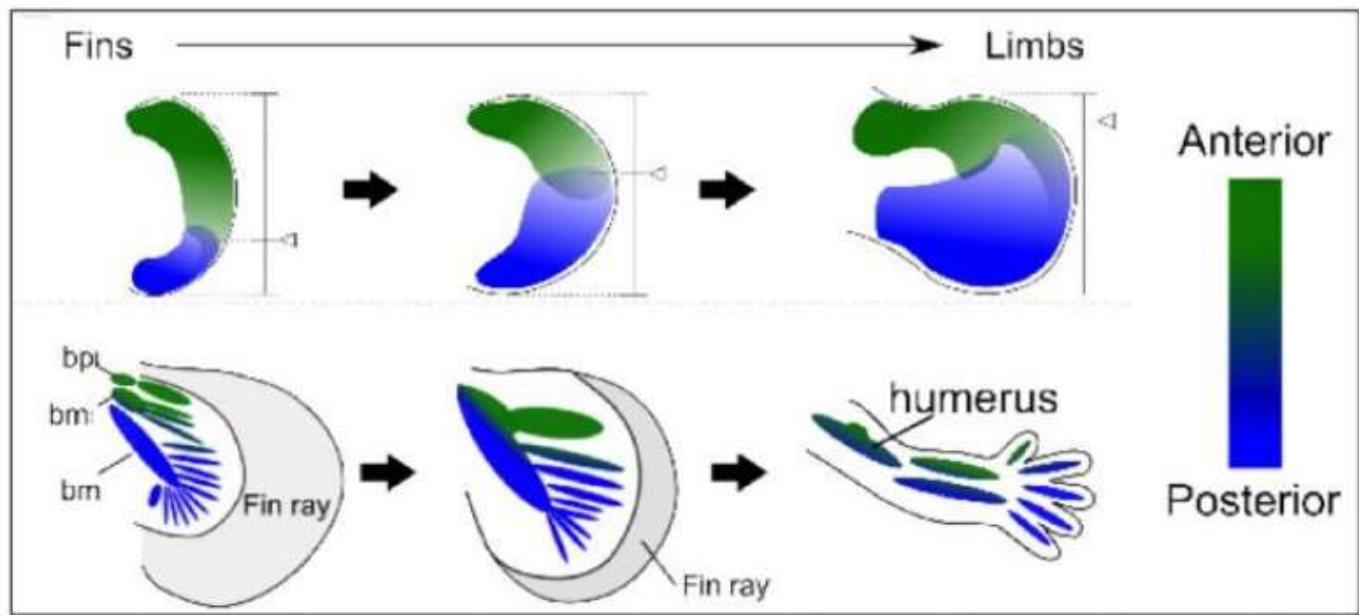
Kehitysbiologia, UEF

Raajat rakentuvat samanlaisista osista ja niitä säädellään samoilla tekijöillä



Raajan kehitys alkaa raajasilmusta, jonne siirtyy lihaksia ja luustoa muodostavia soluja

Kaikilla selkärangkaisilla raajasilmut kehittyvät samaan kohtaan (eturaaja 1. rintakehä-nikaman kohdalle). Niiden kehittymistä säädelään pitkälti samoilla mekanismeilla, jolloin lajeja vertailemalla voidaan tehdä päätelmiä raajojen evolutiivisesta kehittymisestä.



Raajasilmu näkyy varhain FGF säätelytekijän ilmentymisenä.

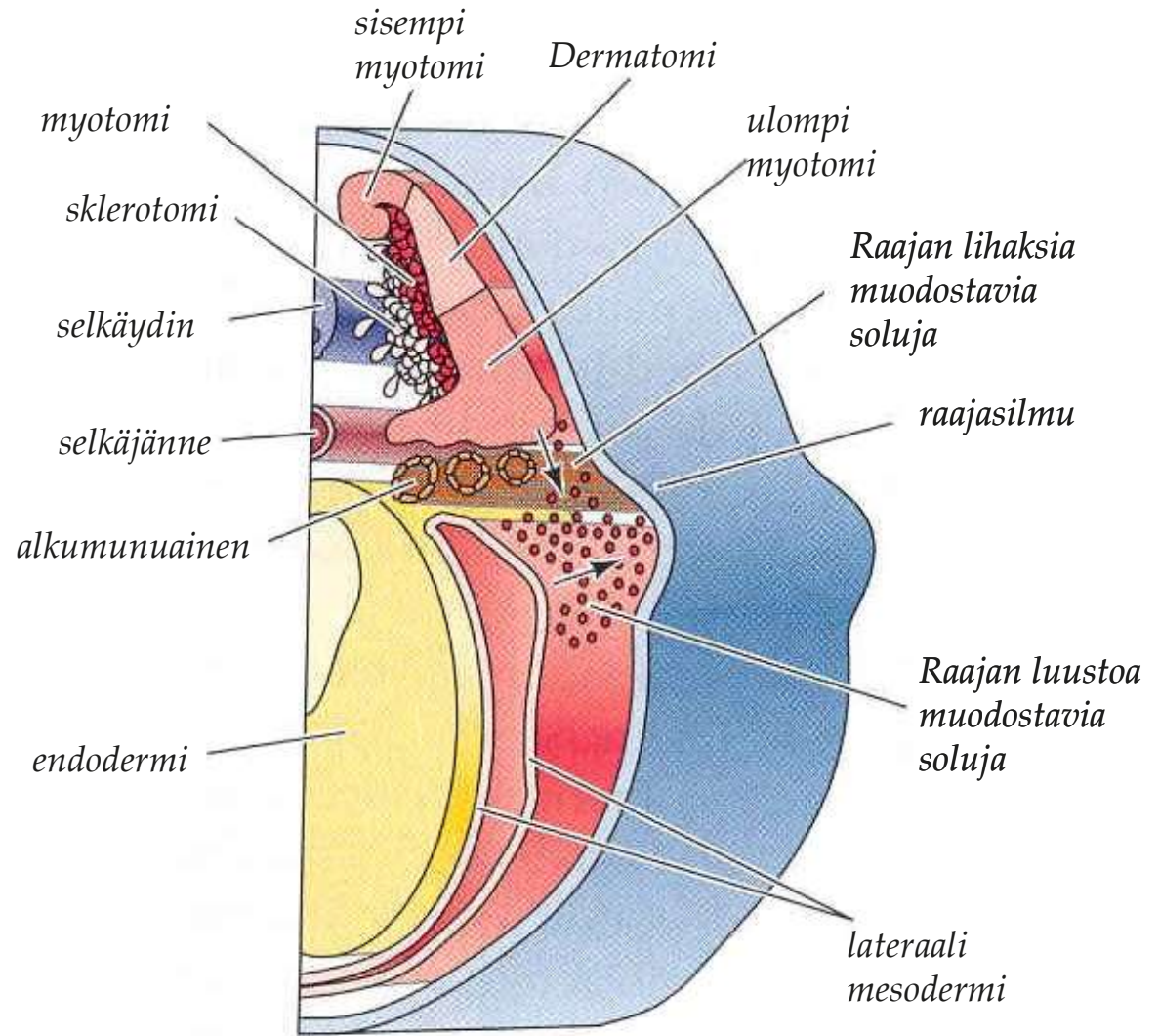
Raajasilmu saa lihaksia muodostavat solut siirtymään somiiteista ja luustoa muodostavat solut lateraalista mesodermistä.

Siirtyvät mesenkyymisolut kasautuvat muodostaen raajasilmun

Mean Number of Migrating Cells (\pm standard error)

FGF-4	1000 ($\mu\text{g/ml}$)		250 ($\mu\text{g/ml}$)		100 ($\mu\text{g/ml}$)		25 ($\mu\text{g/ml}$)		0 ($\mu\text{g/ml}$)		
	N	Cells (\pm s.e.)	N	Cells (\pm s.e.)	N	Cells (\pm s.e.)	N	Cells (\pm s.e.)	N	Cells (\pm s.e.)	
Zone II	12	32 (± 14.6)	22	20 (± 13.0)	6	5 (± 3.2)	4	2 (± 1.0)	2	1 (± 0.0)	II I P
Zone I	12	99 (± 23.3)	24	89 (± 42.0)	10	66 (± 23.3)	7	36 (± 15.7)	4	29 (± 0.6)	II I P
Total	14	113* (± 34.6)	27	95* (± 47.9)	12	57* (± 20.1)	13	20 (± 8.8)	13	9 (± 0.2)	II I P

Li & Muneoka 1999 *Dev. Biol.* 211:335-347.

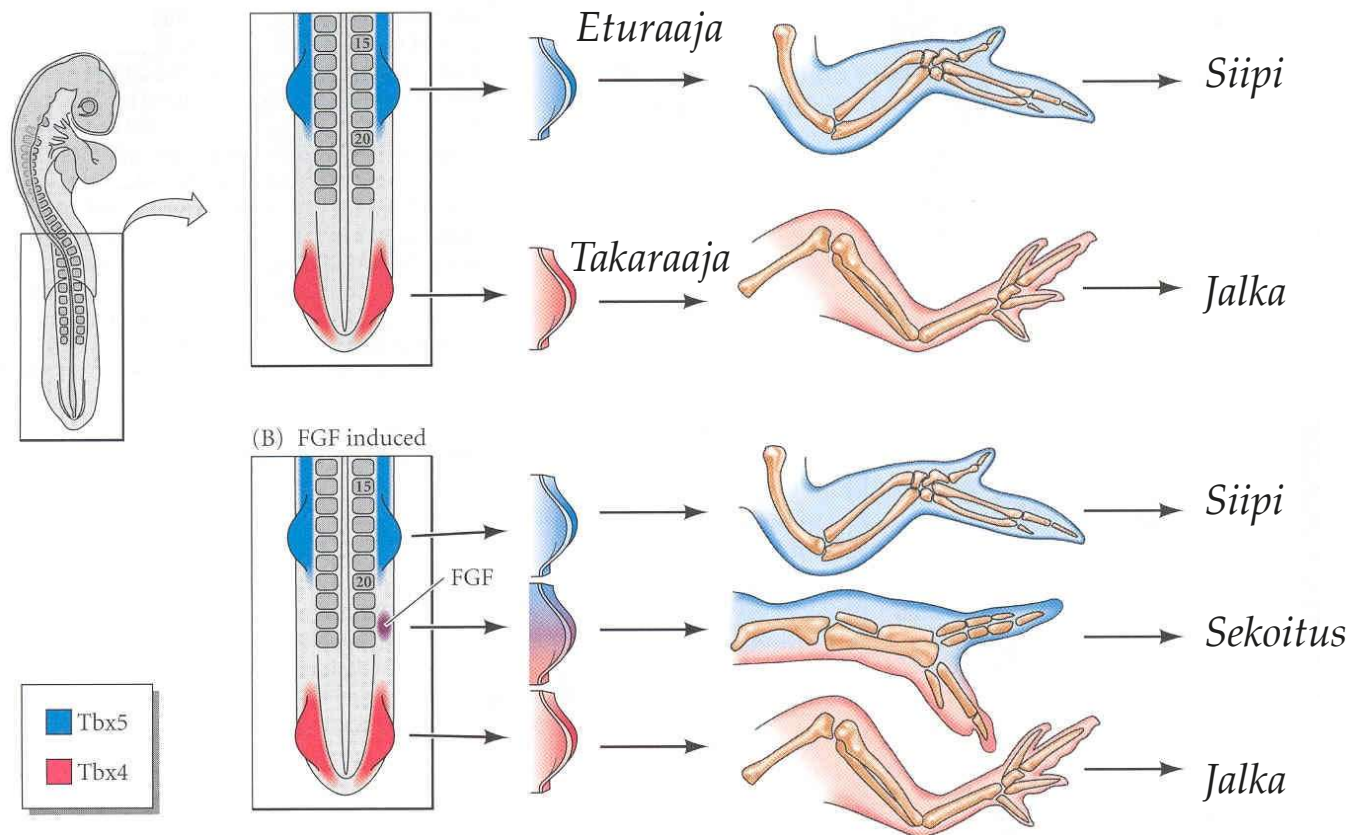


Raajasilmussa on tekijöitä, joiden vuoksi raajat kehittyvät erilaisiksi

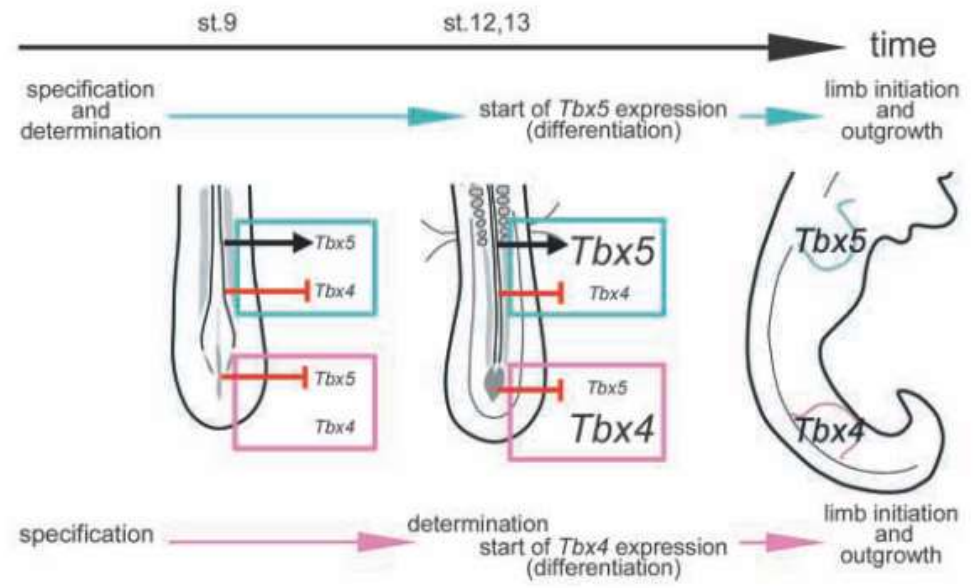
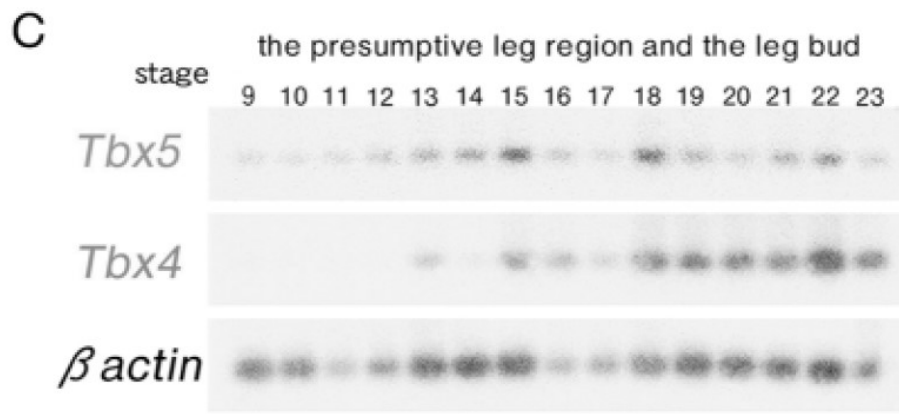
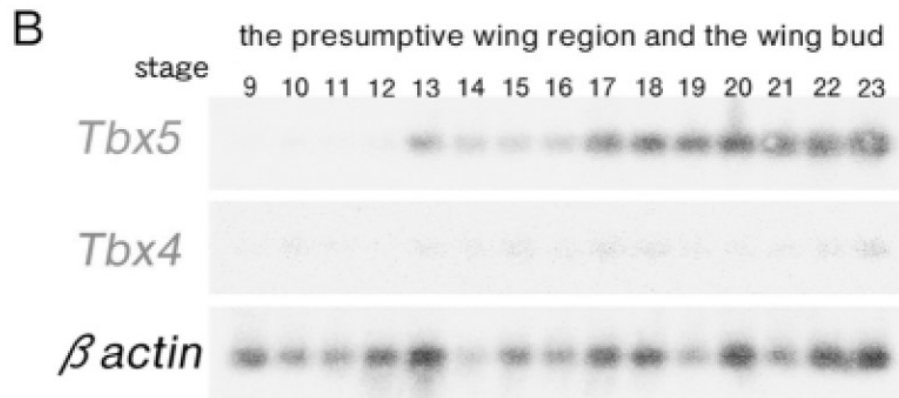
Etu- ja takaraajat ovat eläimillä yleensä erilaisia. Siten raajasilmussa on oltava tekijöitä, jotka vaikuttavat niiden erilaistumiseen.

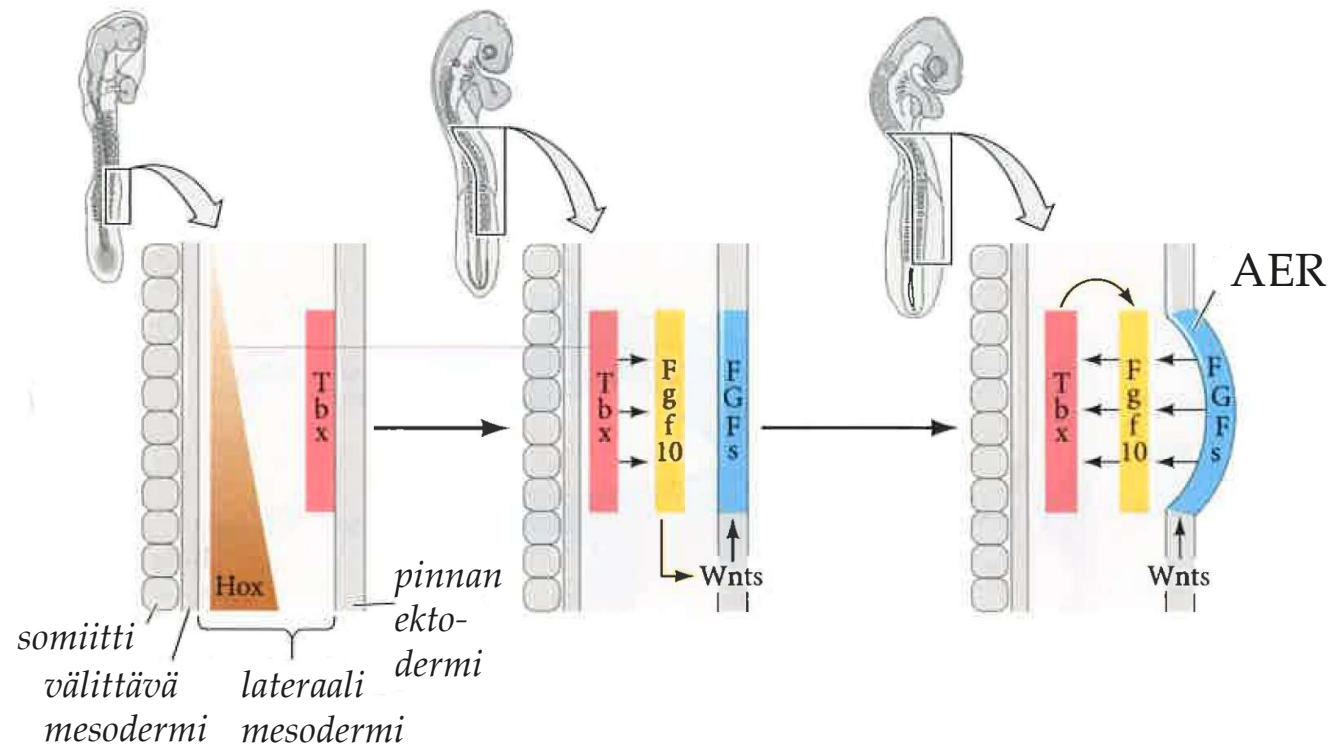
Raajasilmun kehityksen aiheuttaa FGF-säätelytekijä. Se ei kuitenkaan vaikuta siihen millainen raaja silmusta rakennetaan.

*Kahta säätelytekijää, **Tbx4** ja **Tbx5** tuotetaan etu- ja takaraajojen silmun alueella ja ne ovat tärkeitä raajan erilaistumisessa.*



T-tekijöitä säädellään ennen raajasilmun kehittymistä





Kiitos!



UNIVERSITY OF
EASTERN FINLAND

uef.fi





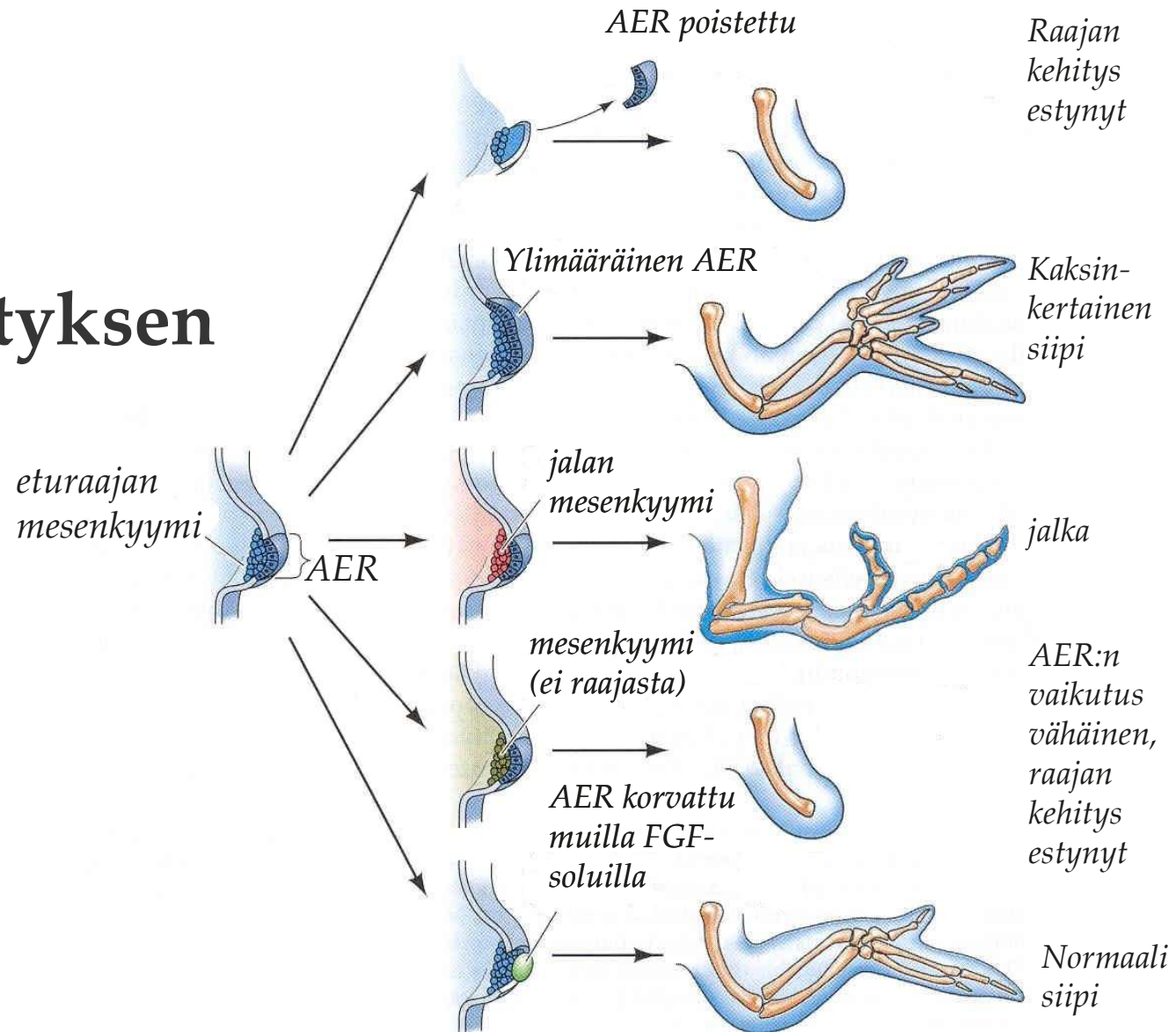
Raajan kehityksen säätely

Kehitysbiologia, UEF

Raajasilmun kärjen ektodermi (AER) säätelee raajan kehityksen

Raajasilmun kärjen ektodermiharjanne (AER) aiheuttaa raajan muodostumisen. Sen merkitys on voitu osoittaa mikrokirurgisilla kokeilla, joissa harjannetta on poistettu, lisätty tai vaihdettu.

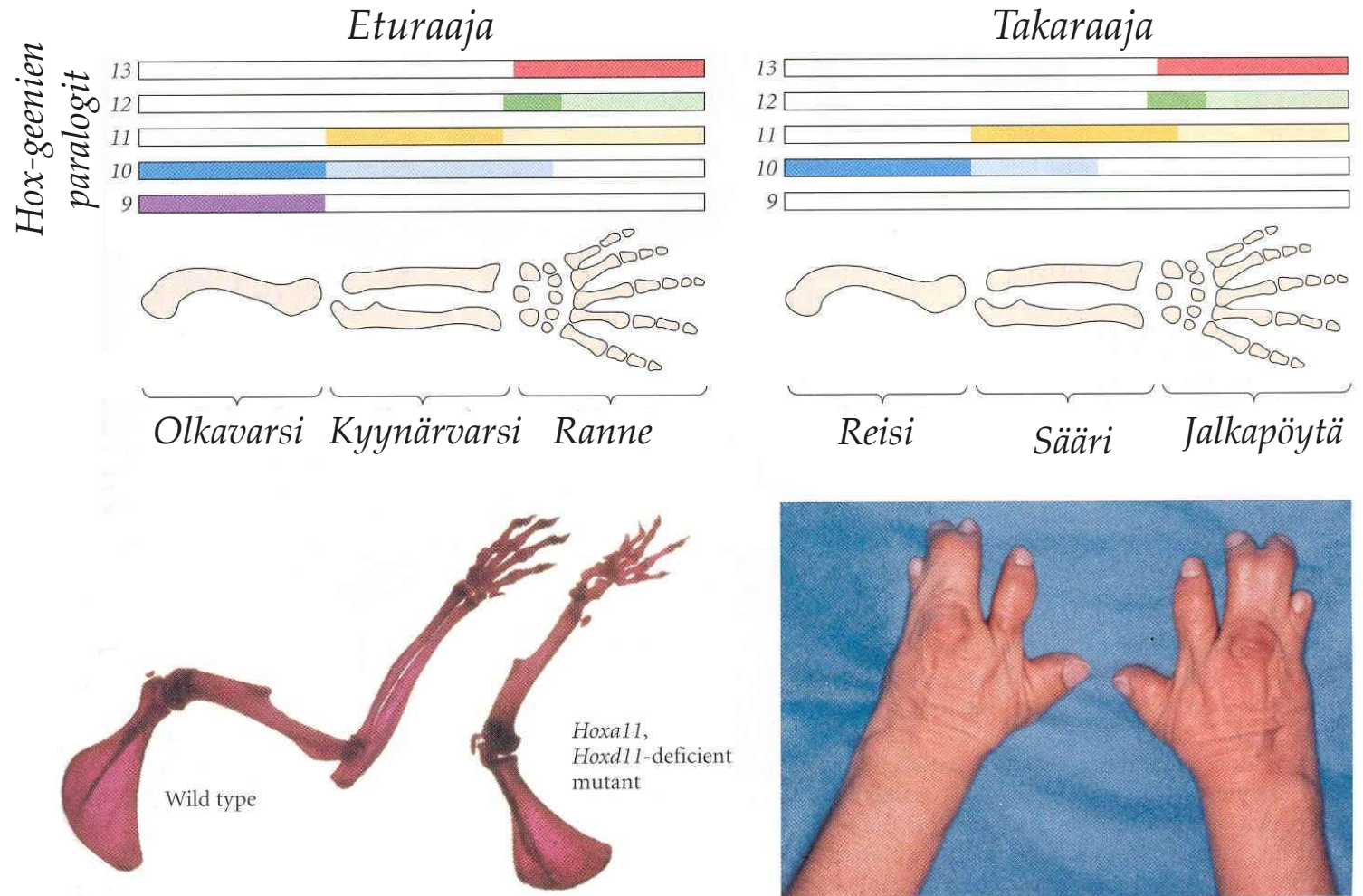
Samalla on havaittu, että raajaan siirtyvä mesenkyymisolukko (mesodermille) määrää raajan erilaistumisen.



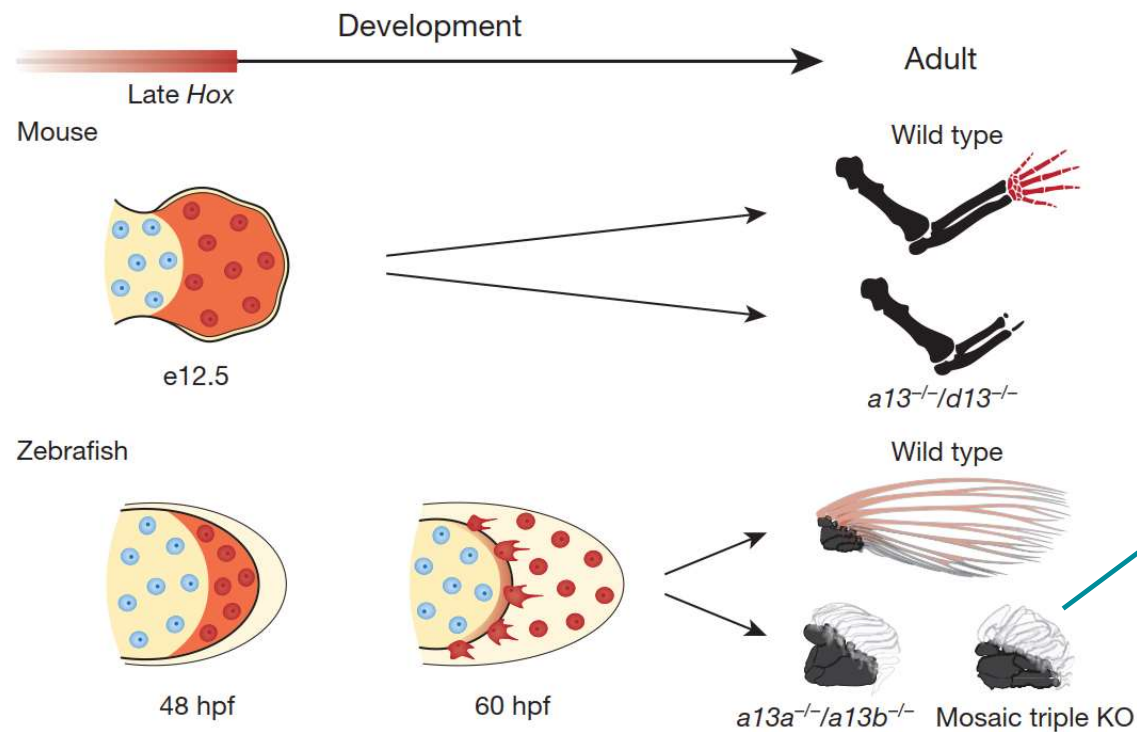
Raajan eri osissa tuotetaan eri Hox geenejä.

Geenien poisto vaikuttaa raajan kehittymiseen, jolloin esim. Hox11:n poistaminen estää hiirellä kyynärvarren luiden kehittymisen.

Vastaavasti ihmisellä tunnetaan Hox13 mutaatioita, jotka aiheuttavat sormien yhteensulautumista.

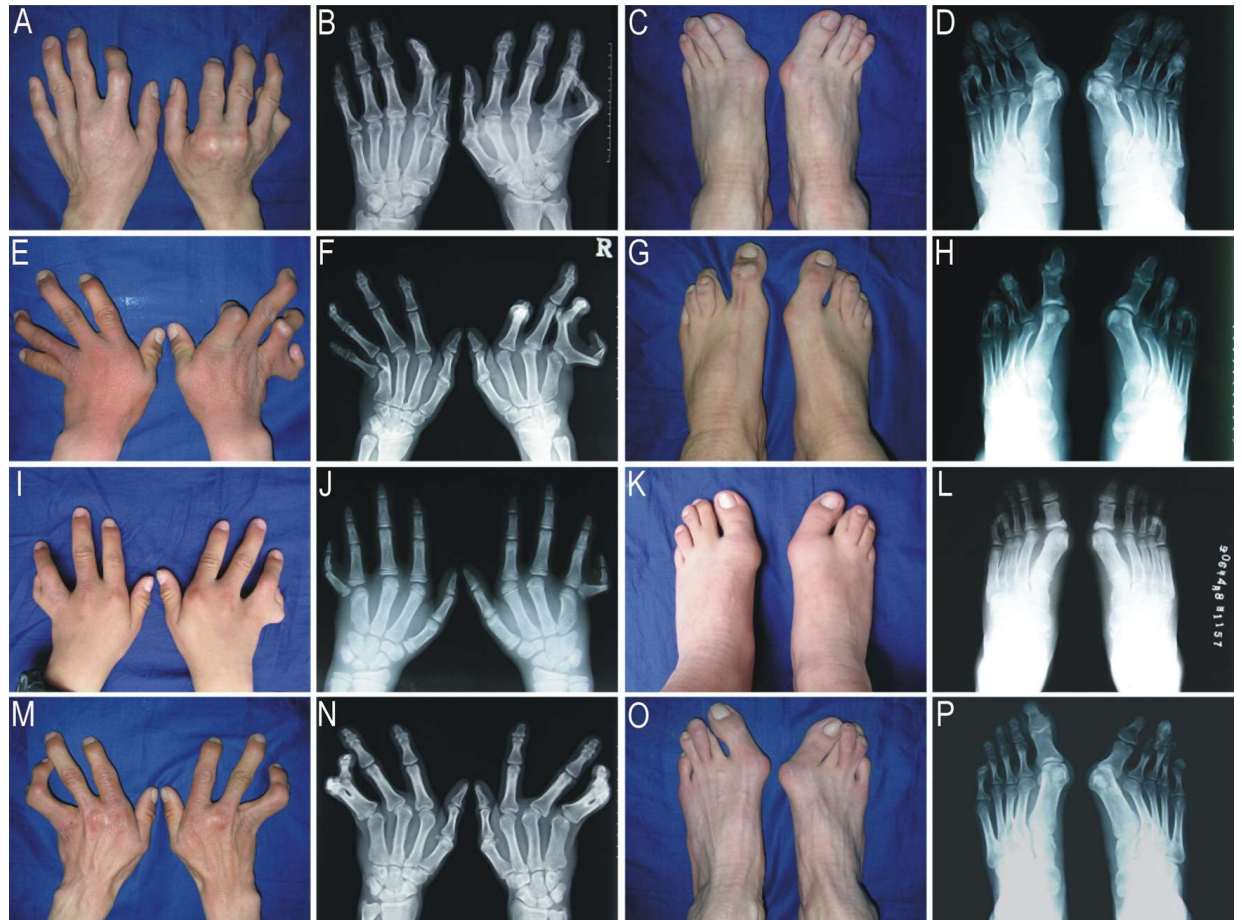


Hox geenit määräävät raajan kehittymisen kaikilla selkärangkaisilla



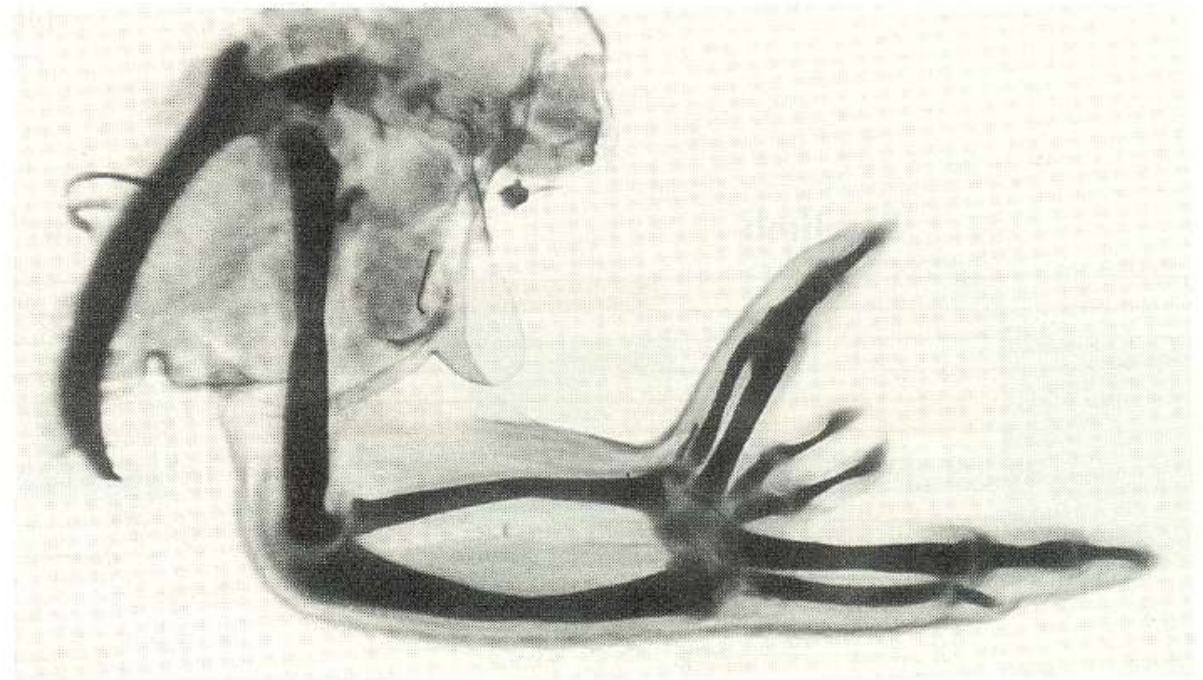
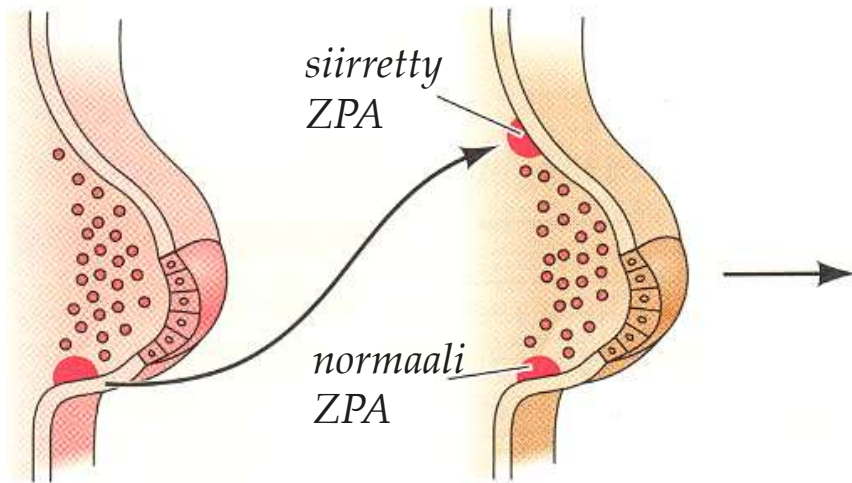
Hox13 poistaminen muuttaa evän rakennetta samalla tavalla kuin nisäkkään sormien.

*Esimerkkejä sormien ja varpaiden
vääristymistä kiinalaisella suvulla, joka
kärsii pistemutaatiosta Hox13 geenissä.*



Kehittyvän raajan takaosassa oleva ZPA alue määrää raajan etu-taka-akselin

pään puoli

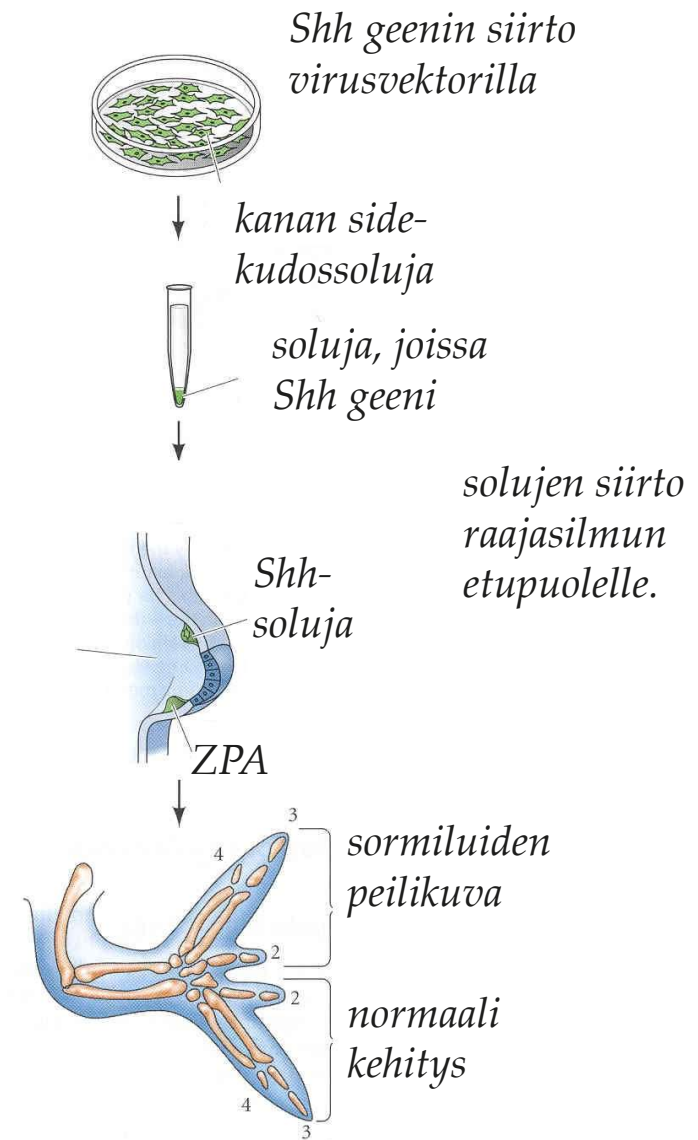


takapään puoli

Raajasilmun takaosan "polarisoiva alue" (ZPA) määrää raajan etu-taka-akselin (peukalo vs. pikkusormi).

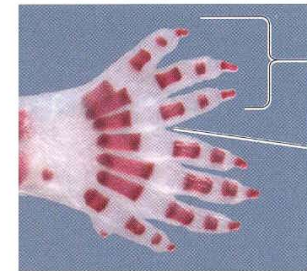
ZPA alue erittää Shh säätelytekijää

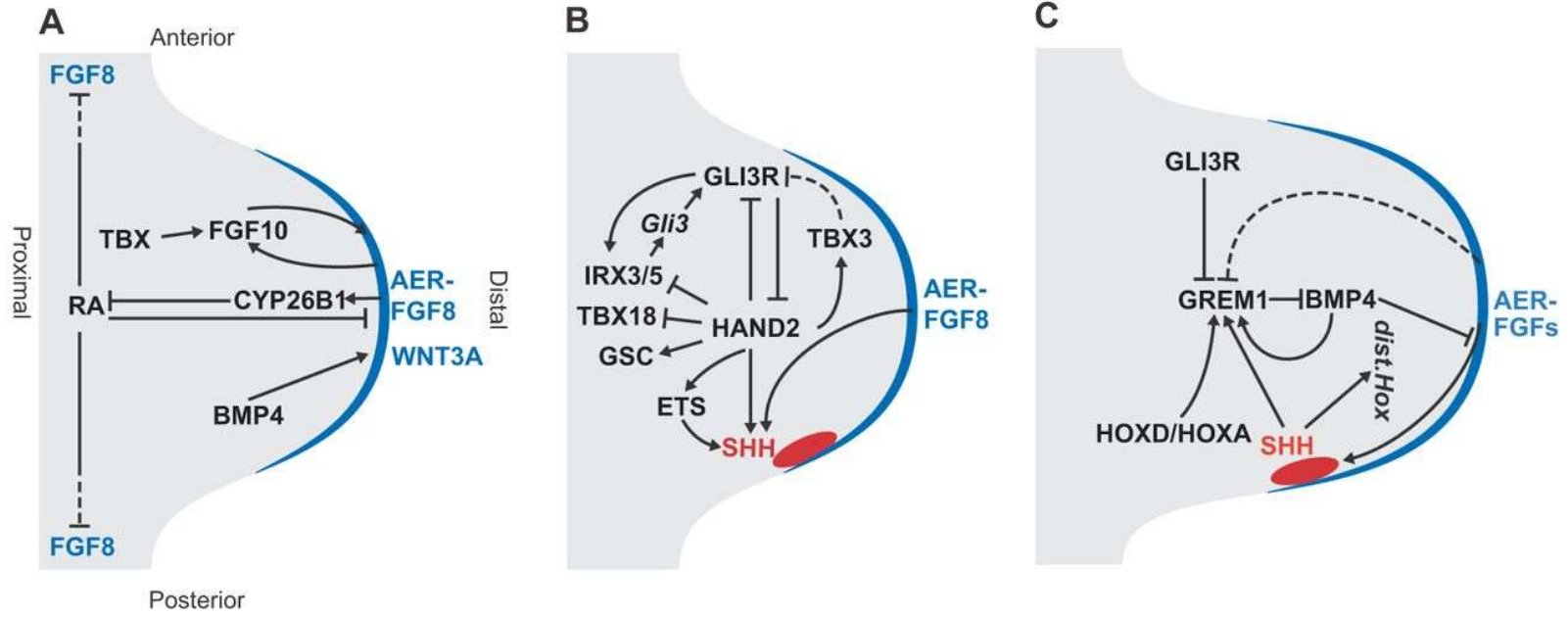
Siirtämällä Shh säätelytekijää koodaava geeni sidekudossoluihin ja ko. solut kanan alkion raajasilmun pään puoleiselle (anteriooriselle) alueelle saadaan raajaan kasvamaan ylimääräisiä sormiluita symmetrisesti (peilikuvana).



ZPA alue erittää Shh säätelytekijää

Normaalisti hiiren alkiolla *Shh*-geenin säätelijä on aktiivinen vain raajan taka-osassa. Tunnetaan hiiren Hx-mutaatio, jolla *Shh*-geenin säätelijällä on 1 nuk-leotidin mutaatio, joka aiheuttaa säätelijän aktiivisuuden raajasolmun molemmilla puolilla, jolloin seurauksena on ylimääräisten varpaiden muodostuminen.



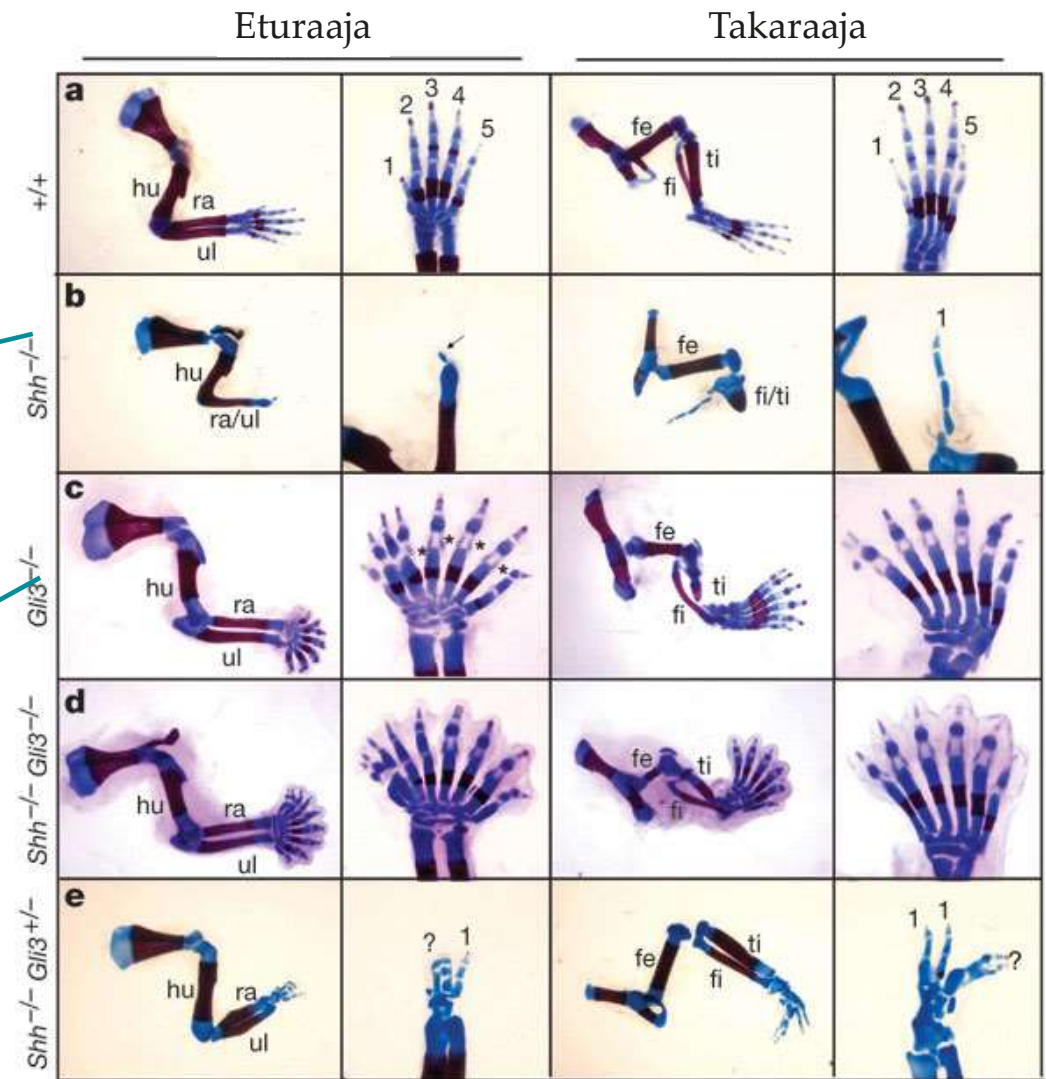


Aimée Z. 2015: Development 142:3810-3820

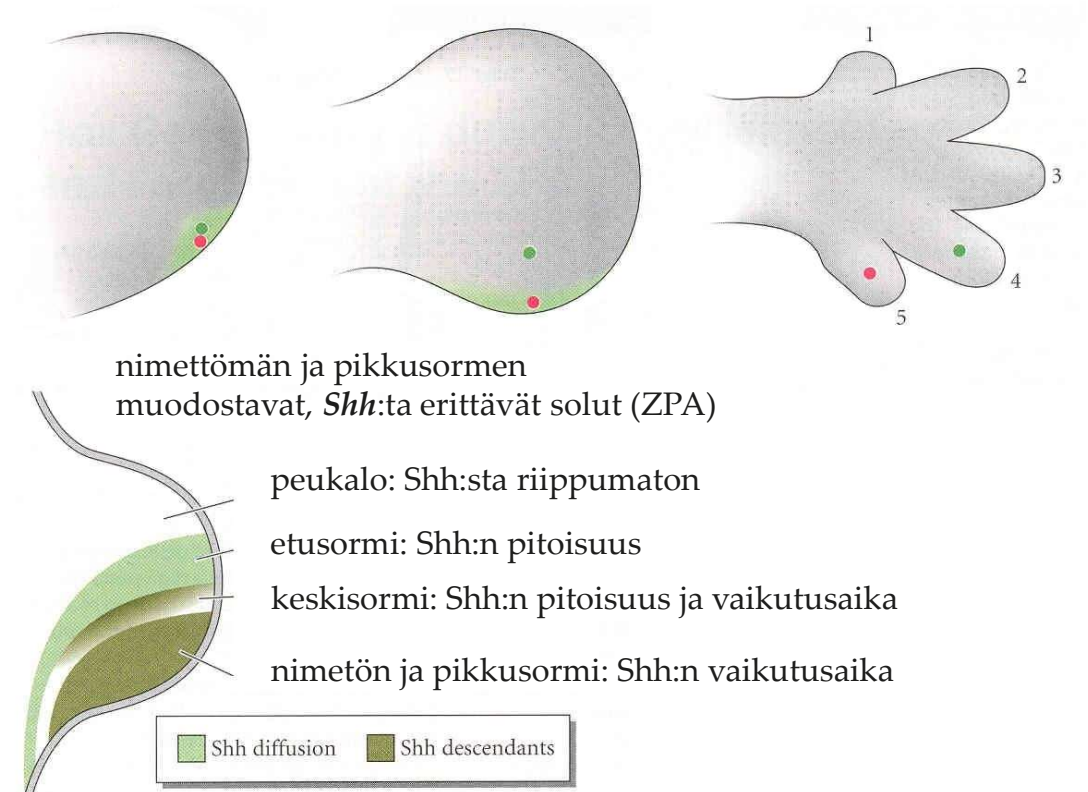
Shh → Gli3 → sormien määrä

Shh geenin poisto (*Shh*^{-/-}) estää hiiren sormiluiden kehittymisen.

Säätelytekijän Gli3 (*Gli3*^{-/-}) poisto lisää sormiluiden lukumäärää riippumatta *Shh*:n määrästä (*Shh*^{-/-}*Gli3*^{-/-}), joten *Shh*:n poisto estää sormien kehittymisen vain *Gli3*:n läsnäollessa.



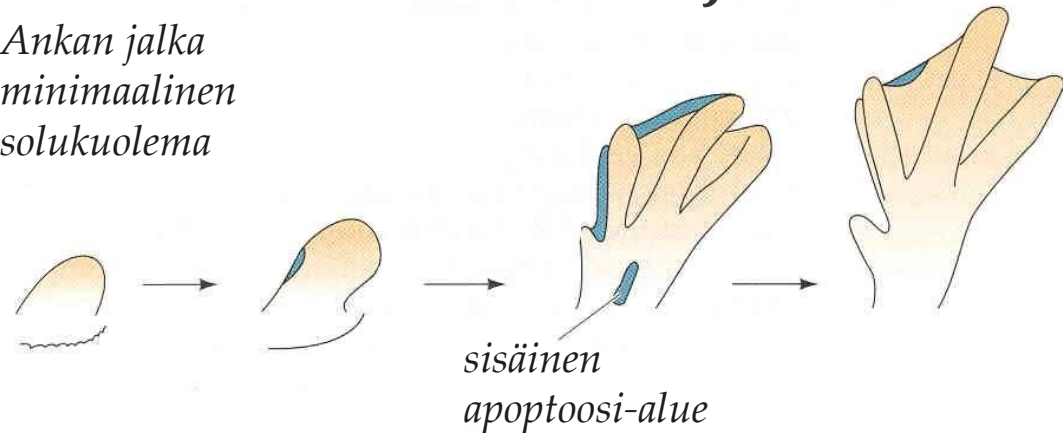
Sormien kehitys riippuu eri tavoin Shh:sta



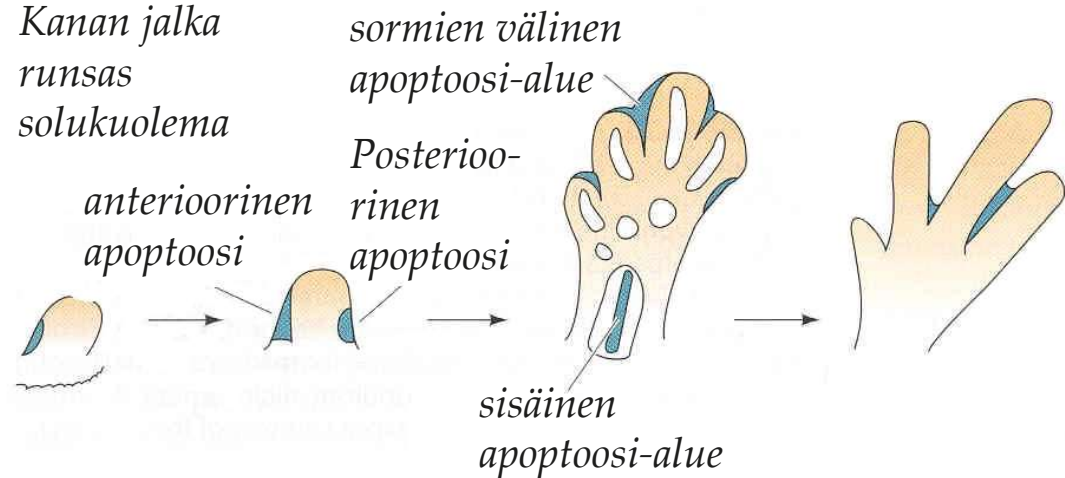
Sormien välissä oleva kudος kuolee ohjelmoidusti

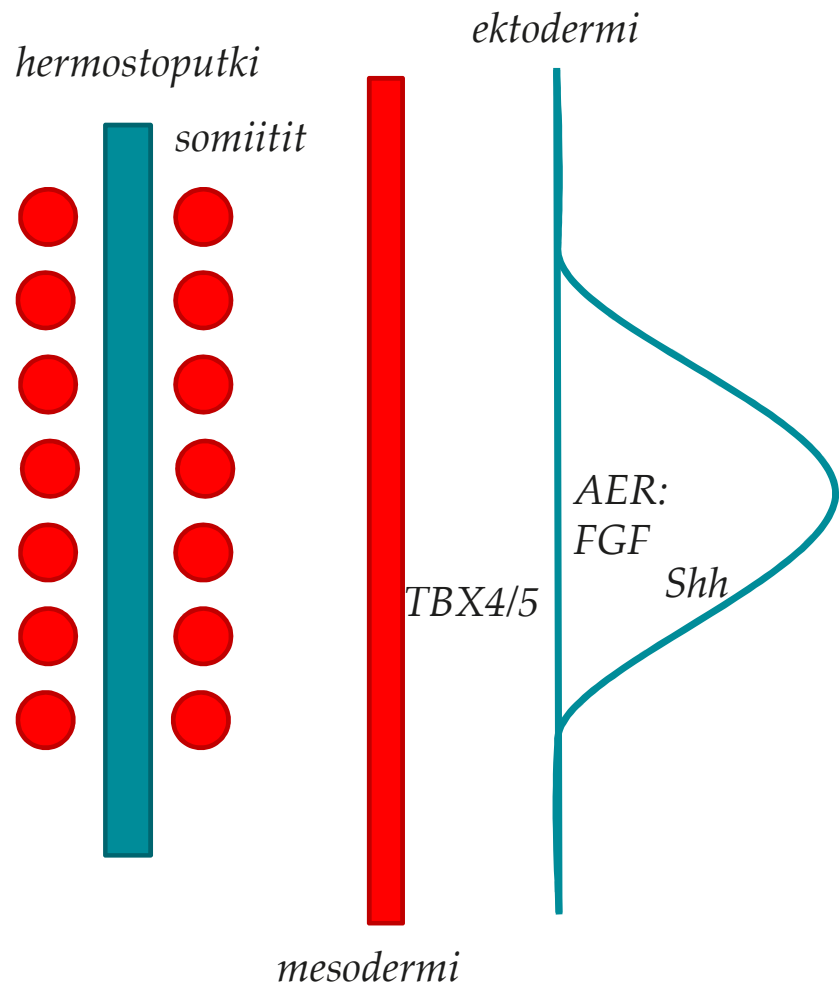
Raajan kehittyessä soluja kuolee sormien välistä, kyynär- ja varttinäluun välistä sekä raajan pään- ja takapäänpuolelta. Solut kuolevat hitaasti ja ohjelmoidusti

*Ankan jalka
minimaalinen
solukuolema*



*Kanan jalka
runsas
solukuolema*





Kiitos!



UNIVERSITY OF
EASTERN FINLAND

uef.fi

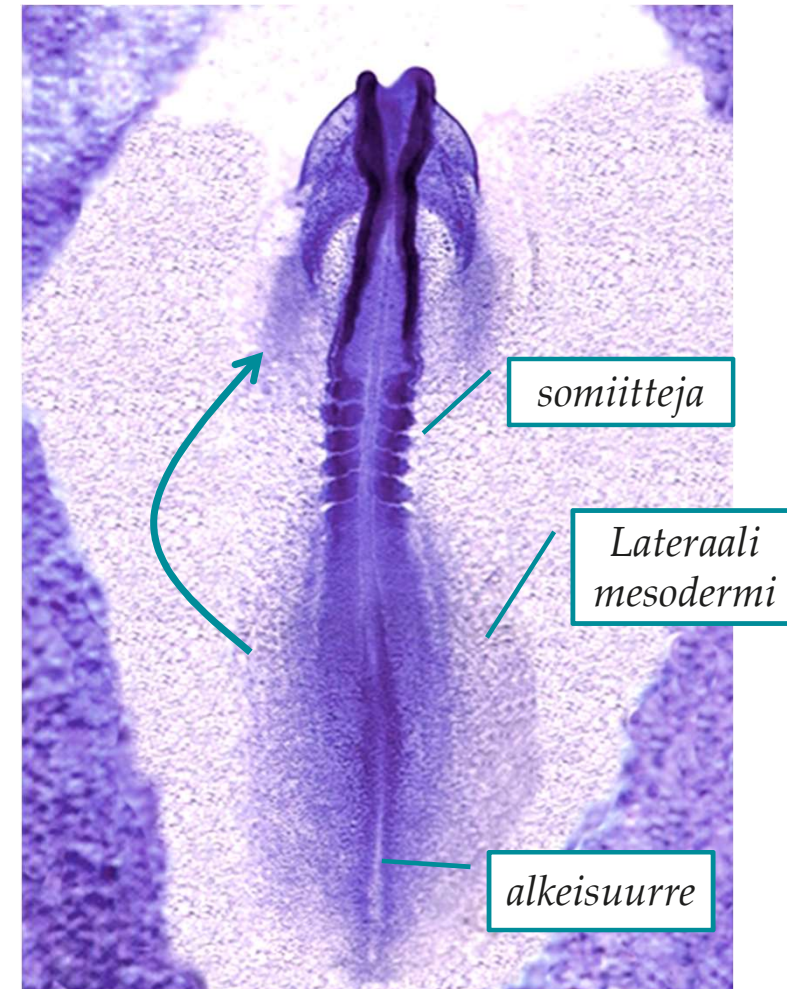
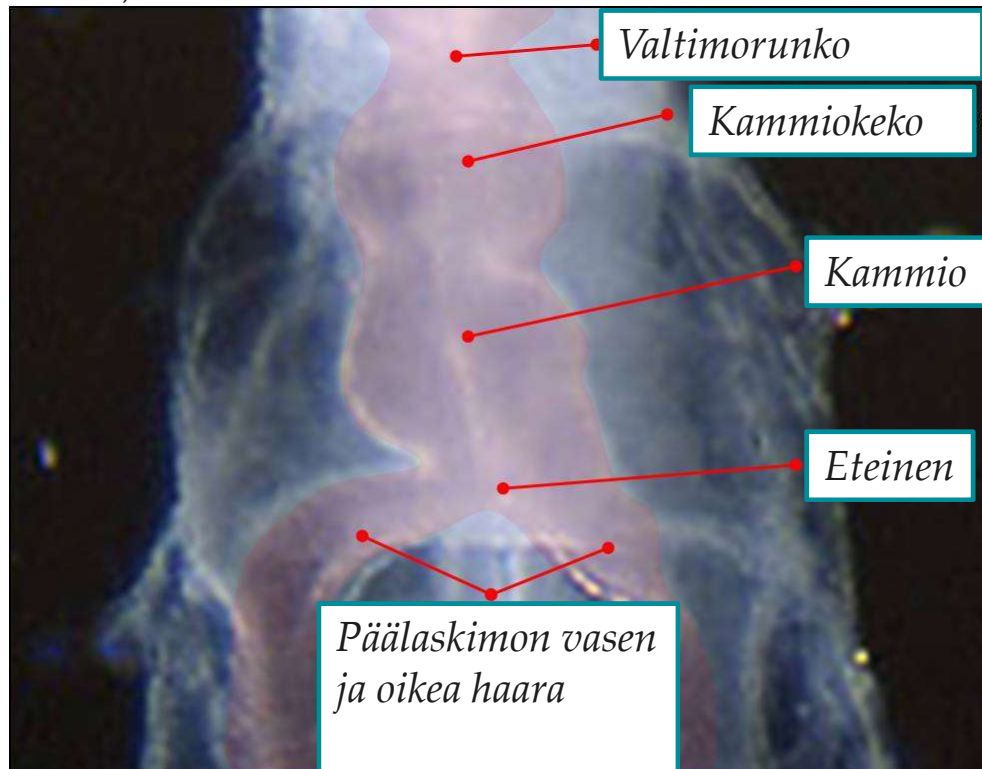


Verenkiertoelimistö

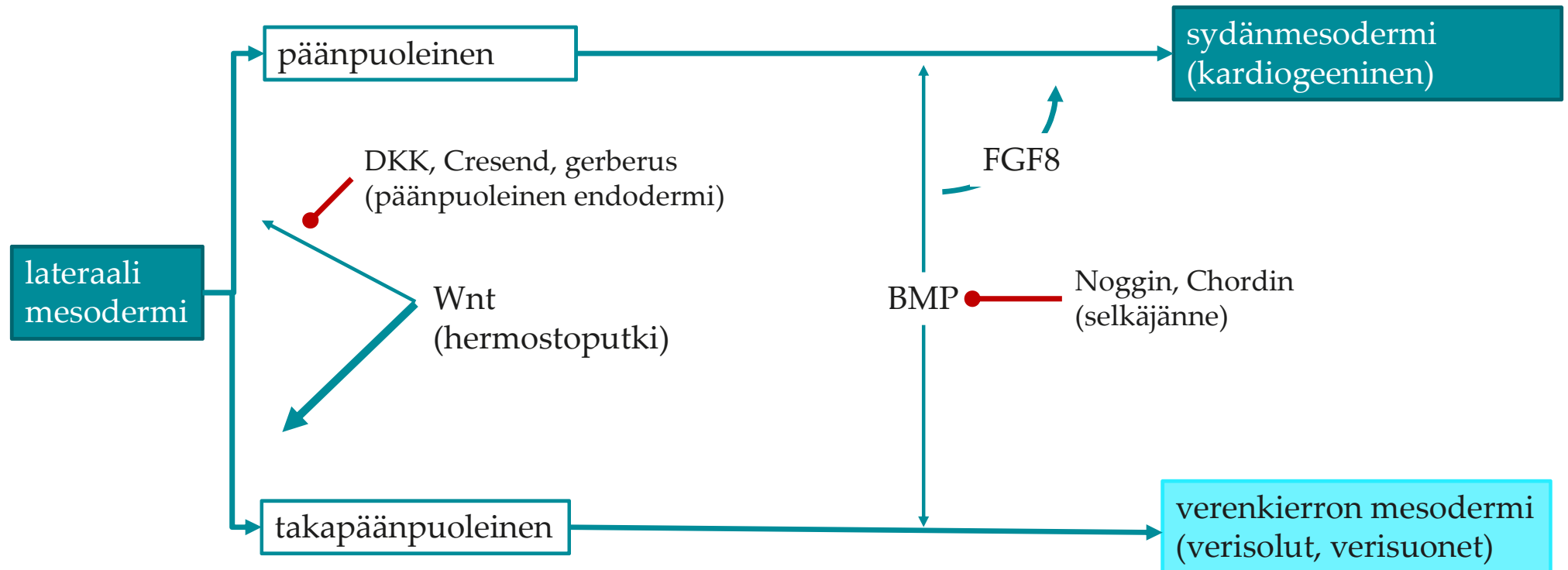
Kehitysbiologia, UEF

Verenkierron kehitys

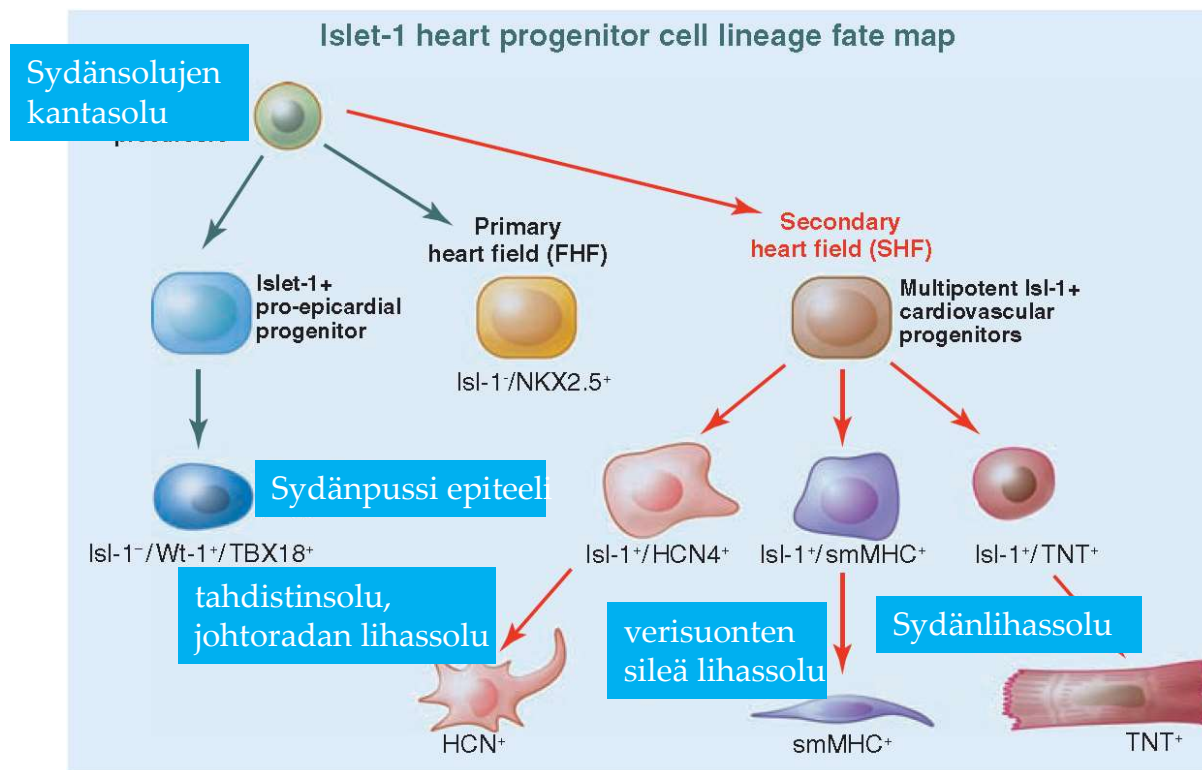
Ihminen, 4 vko



Verenkiertoelimet kehittyvät lateraalista mesodermistä

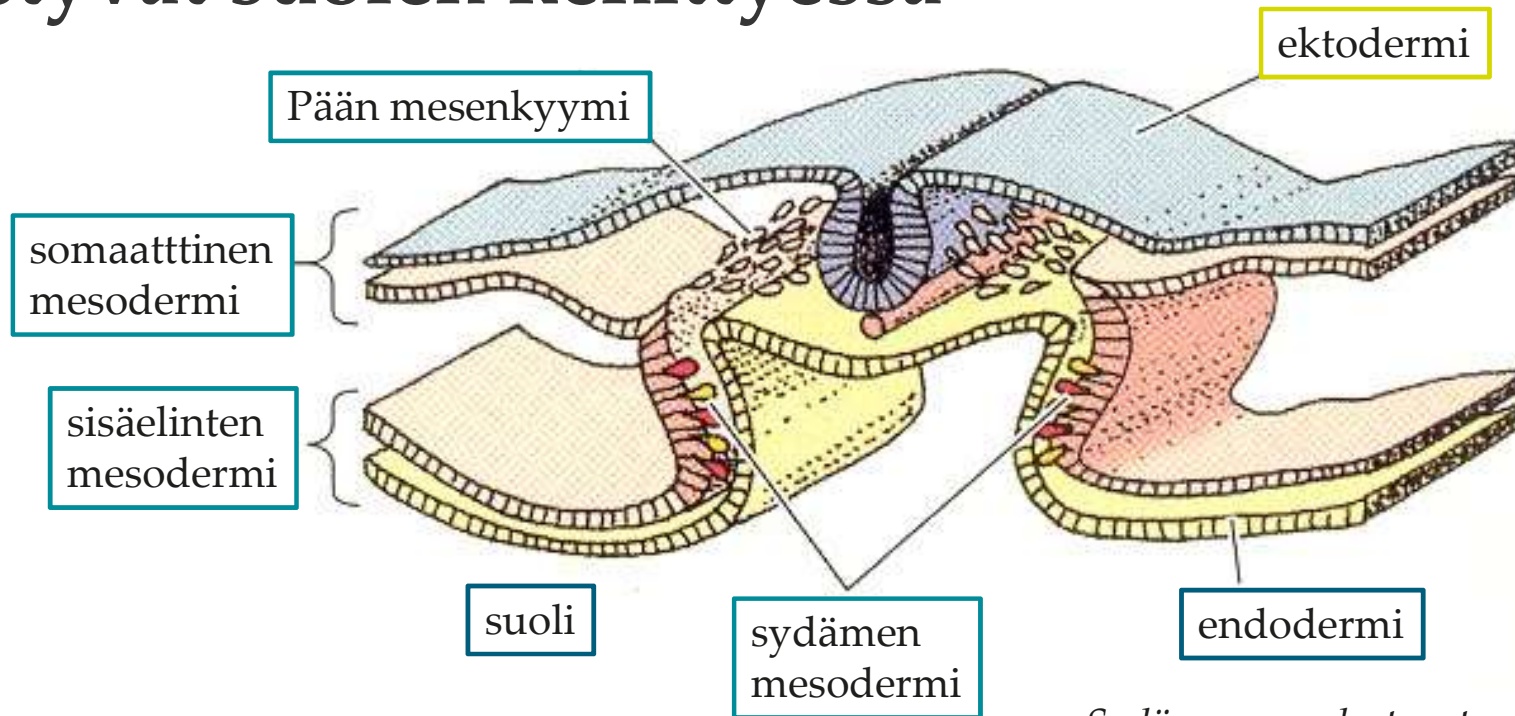


Sydänmesodermin solujen erilaistumiseen vaikuttavat useat säätelytekijät



Sydän kehittyä alkion laidoille 2 osaksi, jotka yhdistyvät suolen kehittyessä

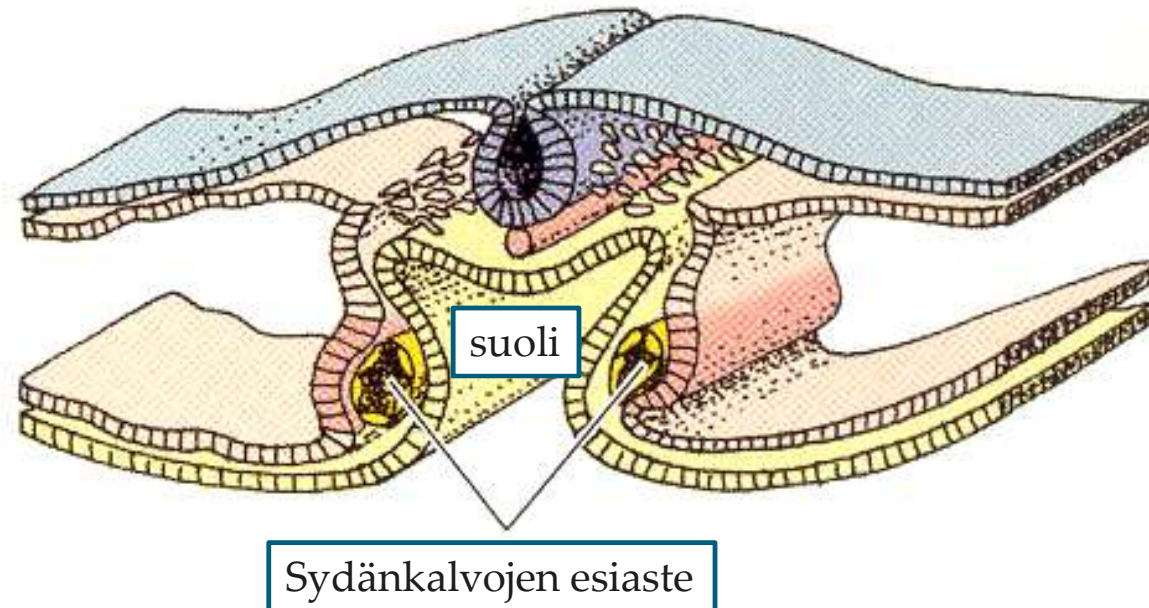
25 h



Sydämen muodostavat mesodermi-solut vaeltavat kanalla ekto- ja endodermin välissä etusuolen kehitysalueelle.

Sydän kehittyä alkion laidoille 2 osaksi, jotka yhdistyvät suolen kehittyessä

26 h



Sydänkalvojen esiaste-solut muodostavat kaksi putkea endodermin ja sydämen mesodermin väliin

Sydän kehittyy alkion laidoille 2 osaksi, jotka yhdistyvät suolen kehittyessä

28 h

hermostoputki

etusuoli

sydänkalvojen
putki

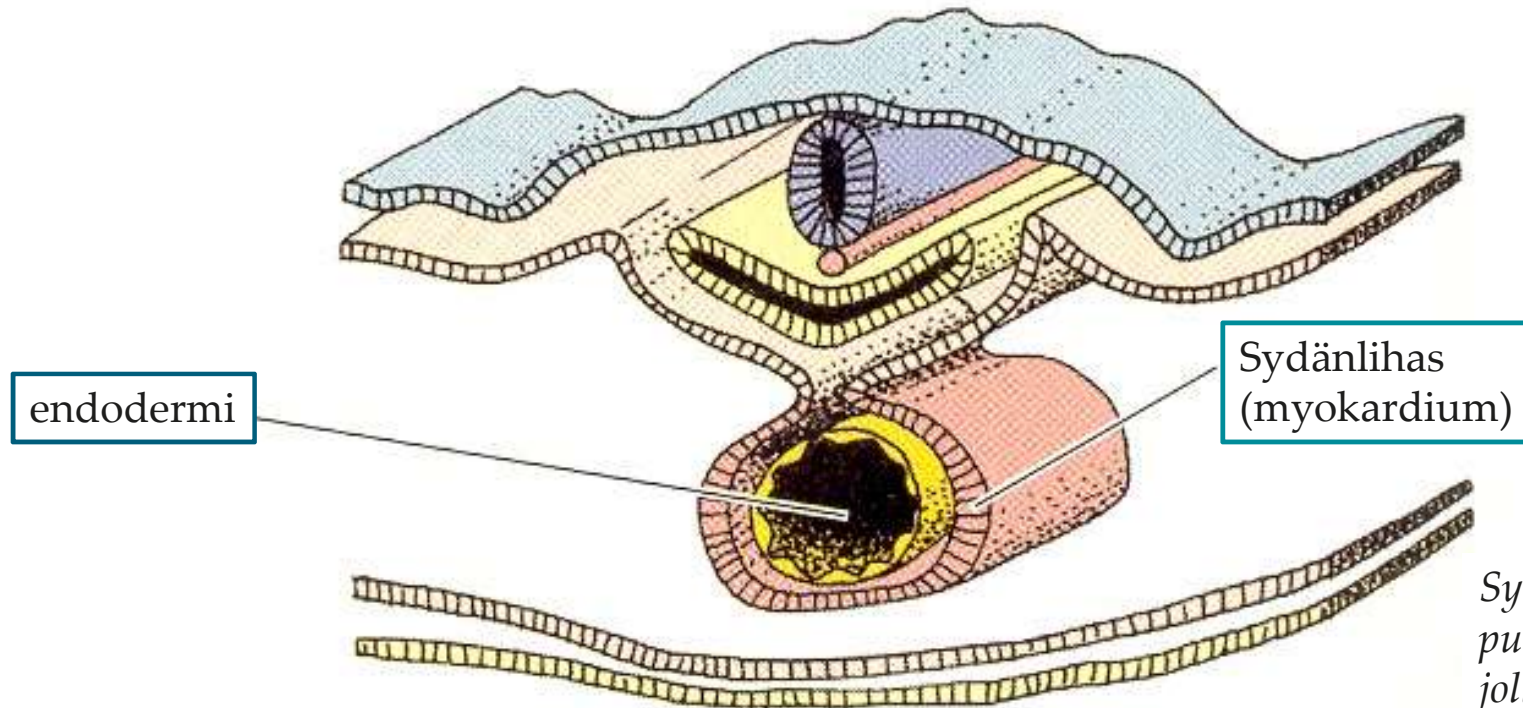
Sydänlihas

Sydänlihas
(myokardium)

Etusuoli kuroutuu kiinni, jolloin sydämen muodostavat alkion vasemmalta ja oikealta puolelta solut yhtyvät.

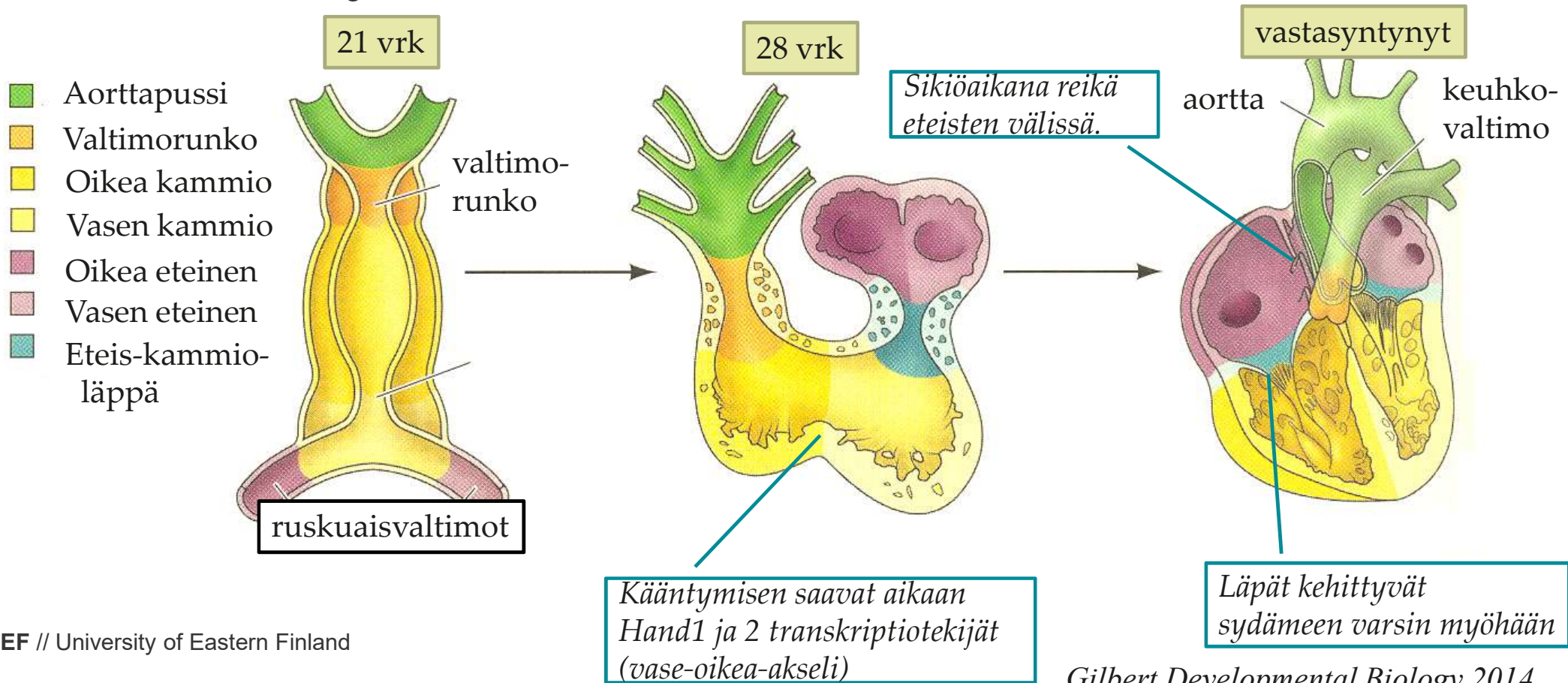
Sydän kehittyy alkion laidoille 2 osaksi, jotka yhdistyvät suolen kehittyessä

28 h



*Sydänkalvojen
putket yhtyvät,
jolloin muodostuu
putkimainen
sydänlihas.*

Putkimainen alkeissydän taipuu ja muodostaa 4-lokeroisen sydämen



Kiitos!



UNIVERSITY OF
EASTERN FINLAND

uef.fi





Verisuonet

Kehitysbiologia, UEF

Verenkiertojärjestelmä kehittyä aluksi aortankaariin

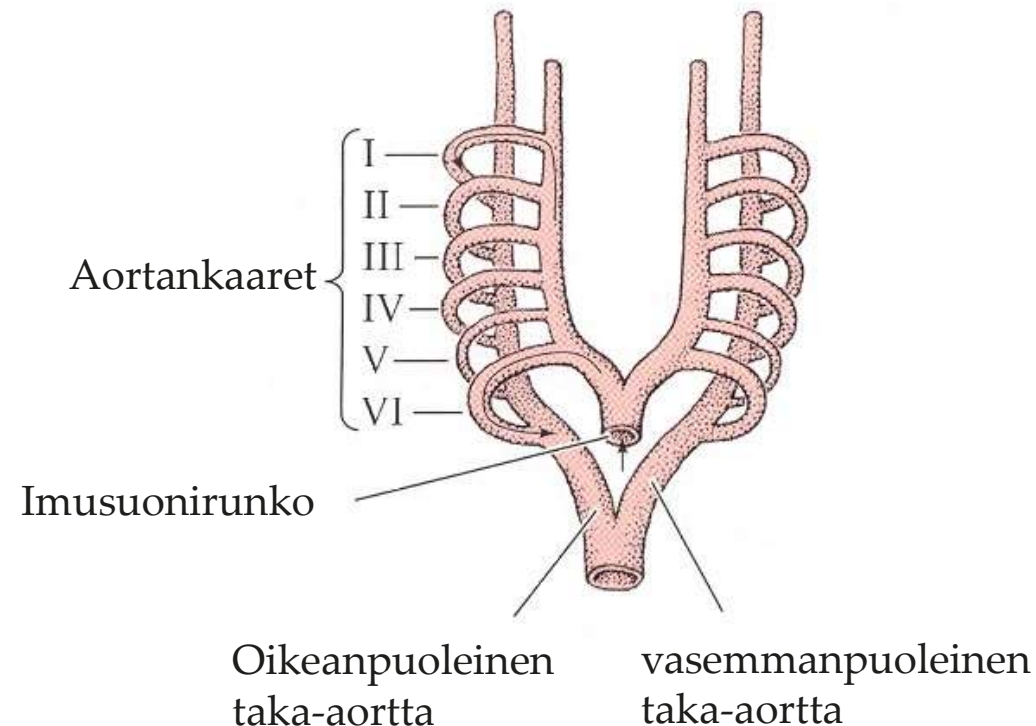
Jotta verenkiertoelimistö voi kehittyä, on veren päästävää kiertämään. Verisuonisto kehittyä itsenäisesti, jolloin jokaisella yksilöllä on hieman toisistaan poikkeava verenkiertoelimistö.

Verenkiertoelimistön kehityksessä on kolme tekijää:

- *Fysiologinen (kehittyvään järjestelmän on toimittava koko ajan)*
- *Evoluutiivinen (alkiossa veri kiertää aortankaarien ja ruskuaispussin kautta)*
- *Fysikaalinen (verenpaine riippuu suonen halkaisijasta ja veren virtauksesta)*

Verenkiertoelimistö kehittyä aluksi aortankaarien välityksellä imusuonirungosta aorttaan kulkevaksi.

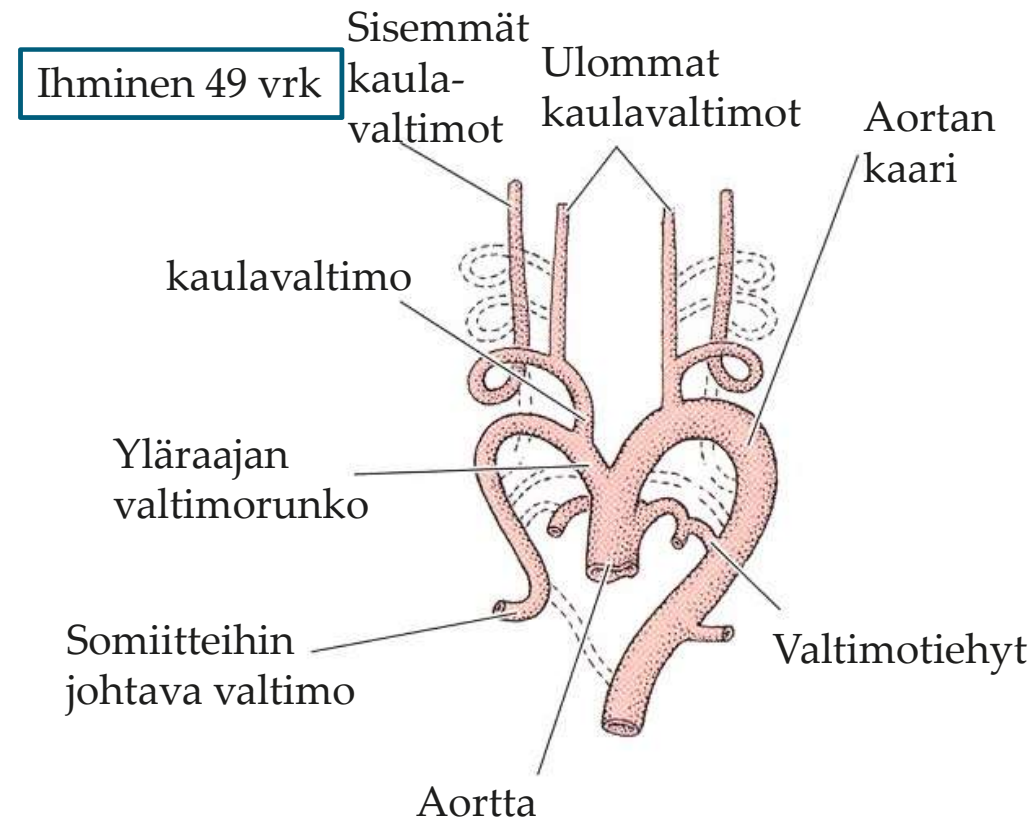
Ihminen 29 vrk



Kuukauden ikäisenä aortankaaret muttuvat

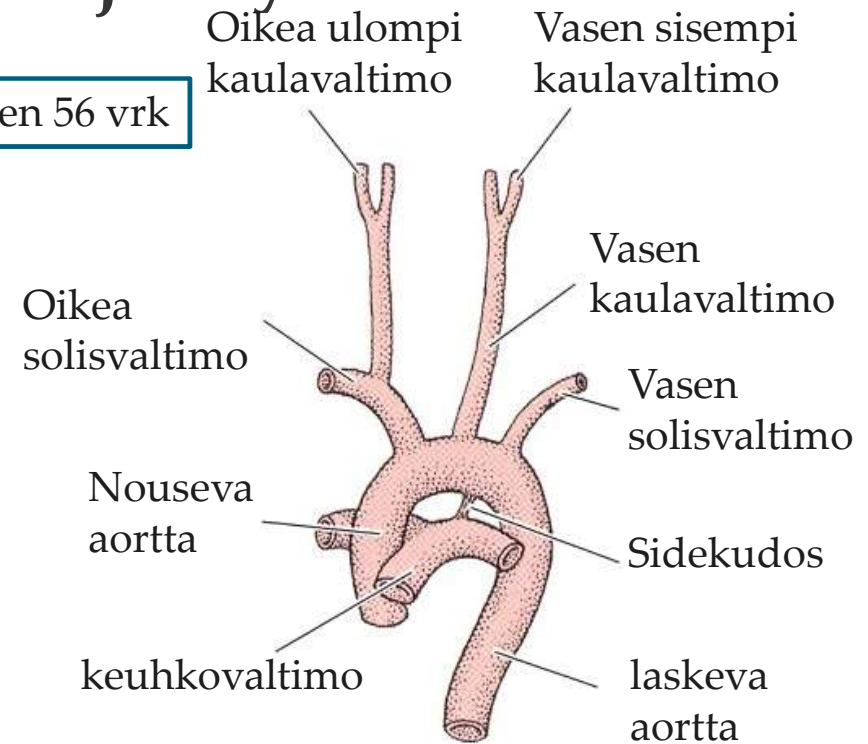
Ensimmäiset aortankaaret häviävät, kolmannesta kehittyy kaulavaltimo ja neljännestä yläraajan valtimorunko ja aortan kaari.

Vasen puoli kuudennesta aortankaaresta muodostaa keuhkovaltimon ja avoimen valtimotiehyen

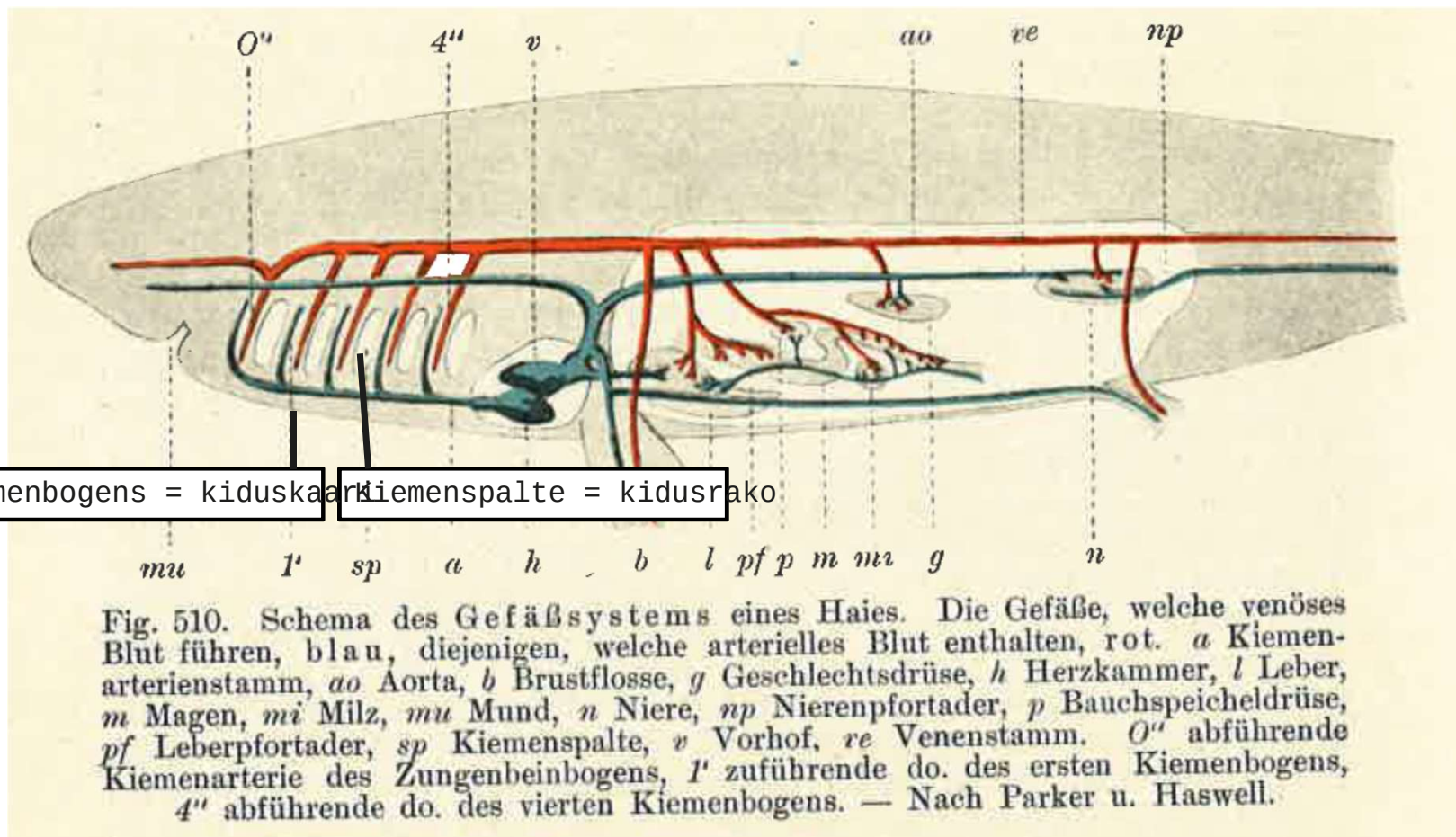


2 kk ikäisenä verenkierto muistuttaa jo täysikasvuista

Ihminen 56 vrk



Hain verenkierto selittänee aortankaarien alkuperäisen syyn...



Kiemenbogens = kiduskäärkiemenspalte = kidusrako

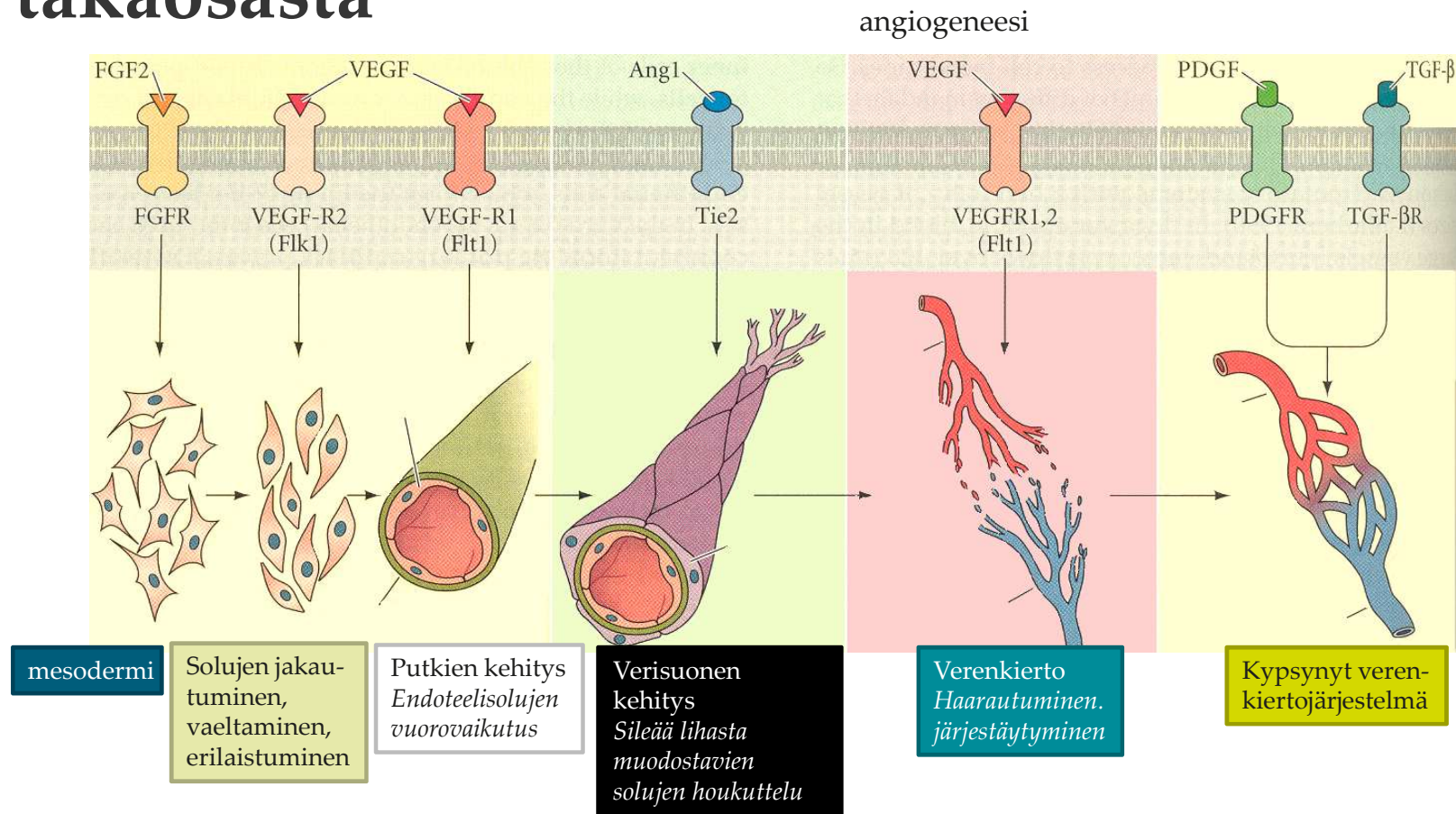
Boas: Lehrbuck der zoology 1920

Verisolut ja verisuonet kehittyvät lateraalisen mesodermin takaosasta

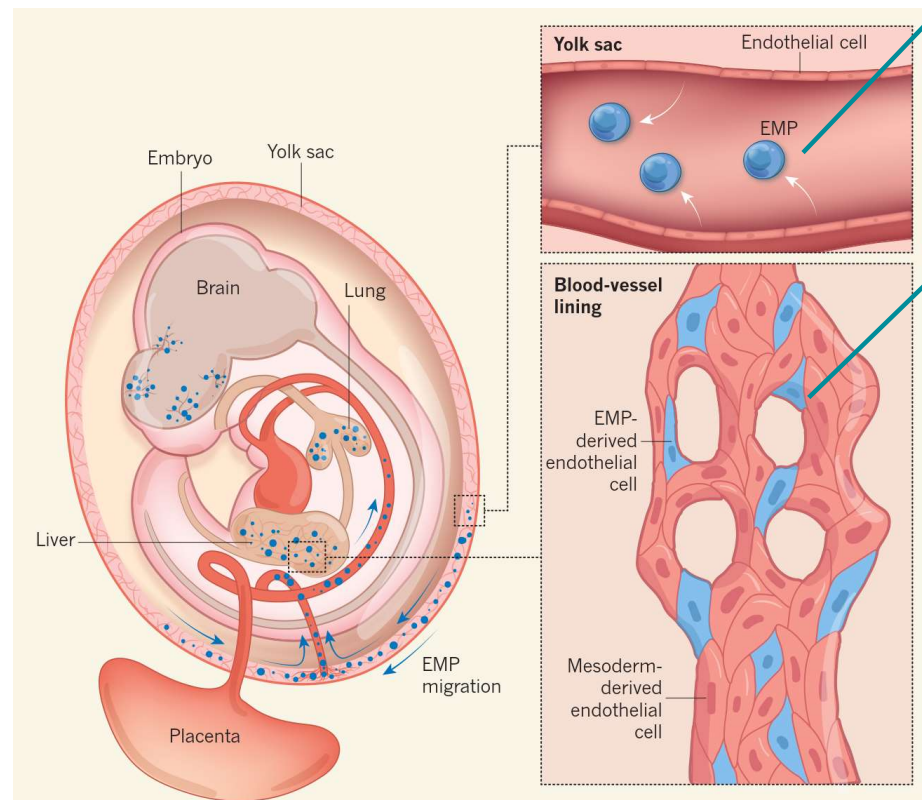
Ensimmäiset verisuonet kehittyvät ruskuaispussin verisaarekkeissa.

Ulkoreunan solut muodostavat suonien endoteeliä ja keskellä olevat solut verisoluja.

Alkion sisällä verisuonet kehittyvät erikseen eri kudoksissa ilman verisolujen muodostusta



Verisoluja kehittyy myös alkiossa



Erytrosyytteien valmistus alkaa ruskuaispussin vesisuonipuokamissa

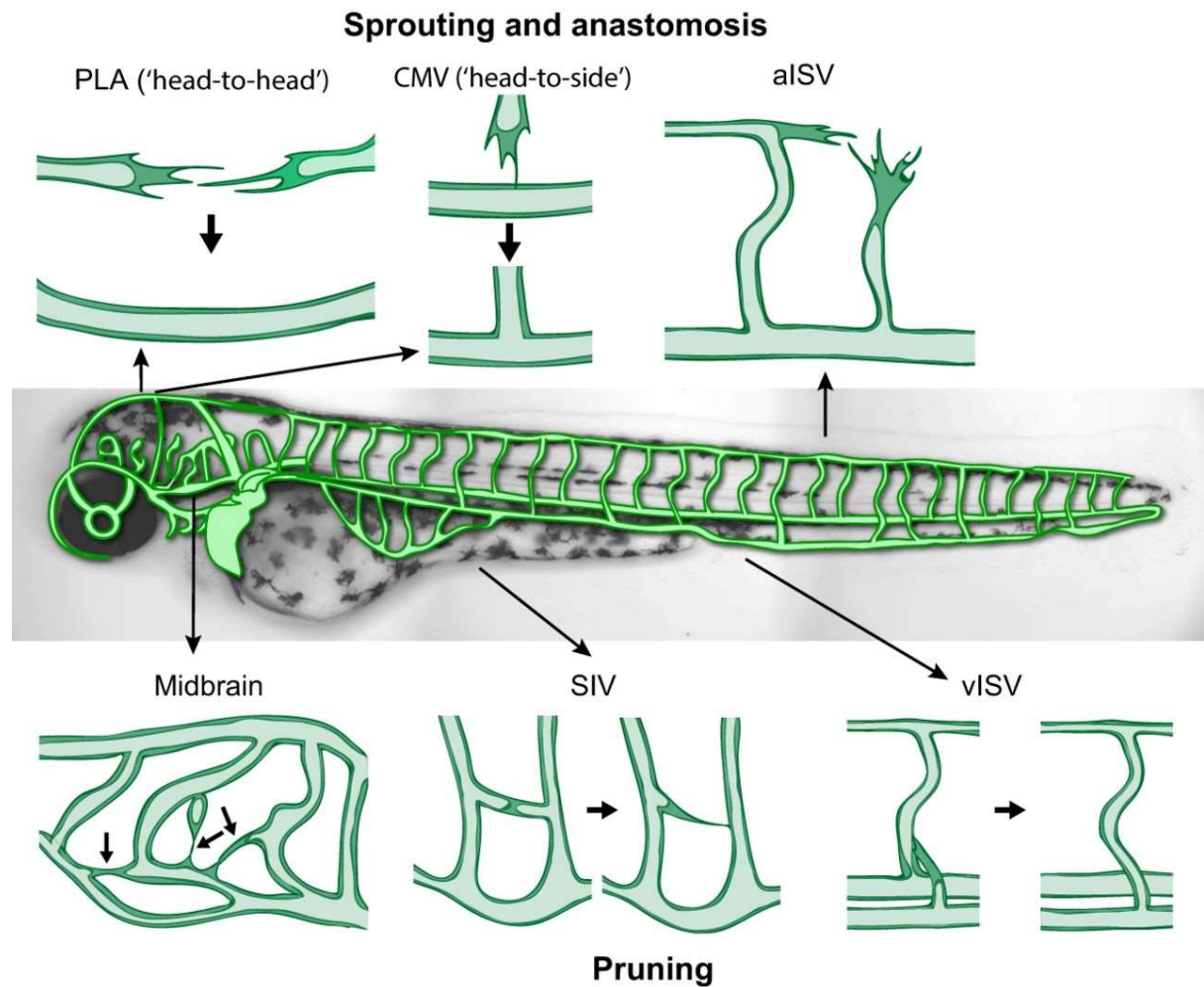
Niitä kehittyy kuitenkin myös alkion verisuonten seinämissä.

Iruela-Arispe 2018 Nature

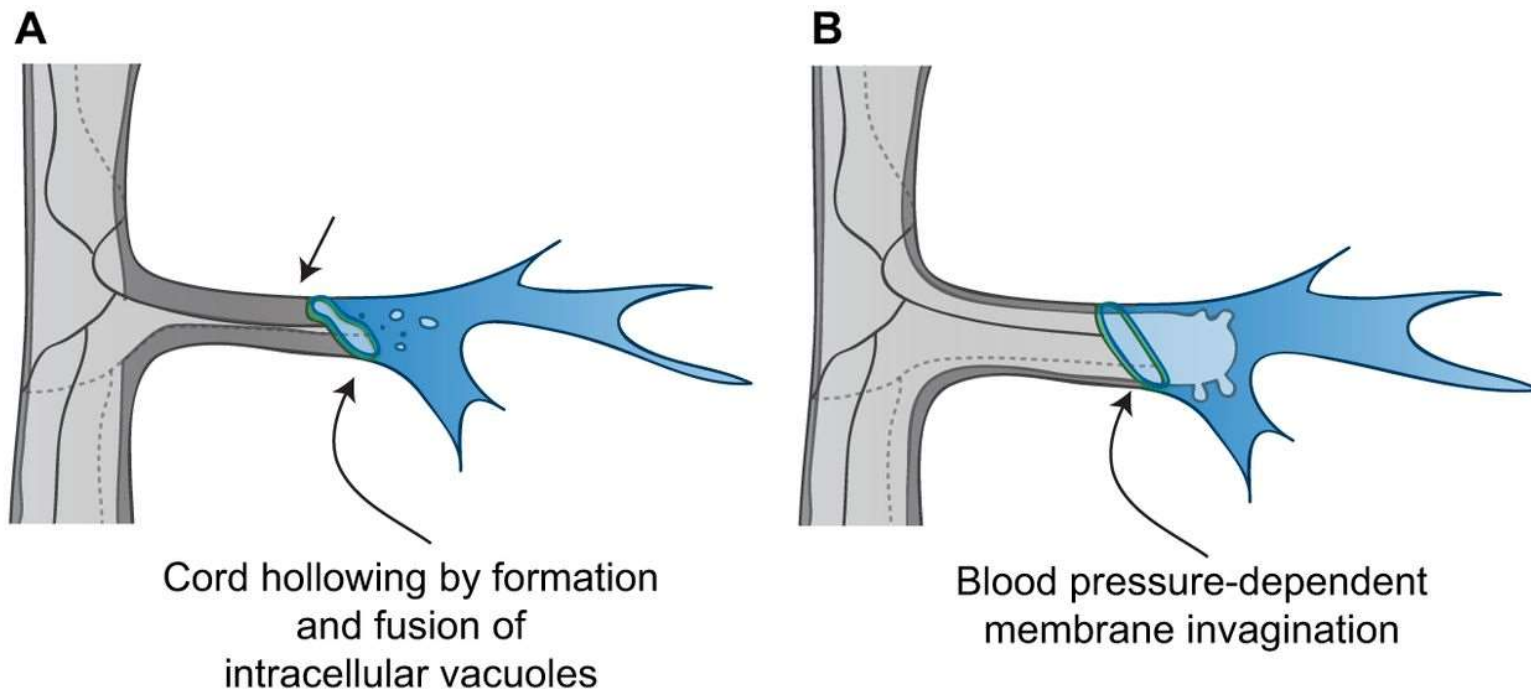
Verisuonia kehittyy kahdella tavalla:

- Vaskulogeneesi (rakentaminen tyhjästä)
- Angiogeneesi (verisuonten yhdistäminen)

Yhdistymisessäkin on kaksi tapaa: pidentyminen (versoaminen) ja yhtyminen.

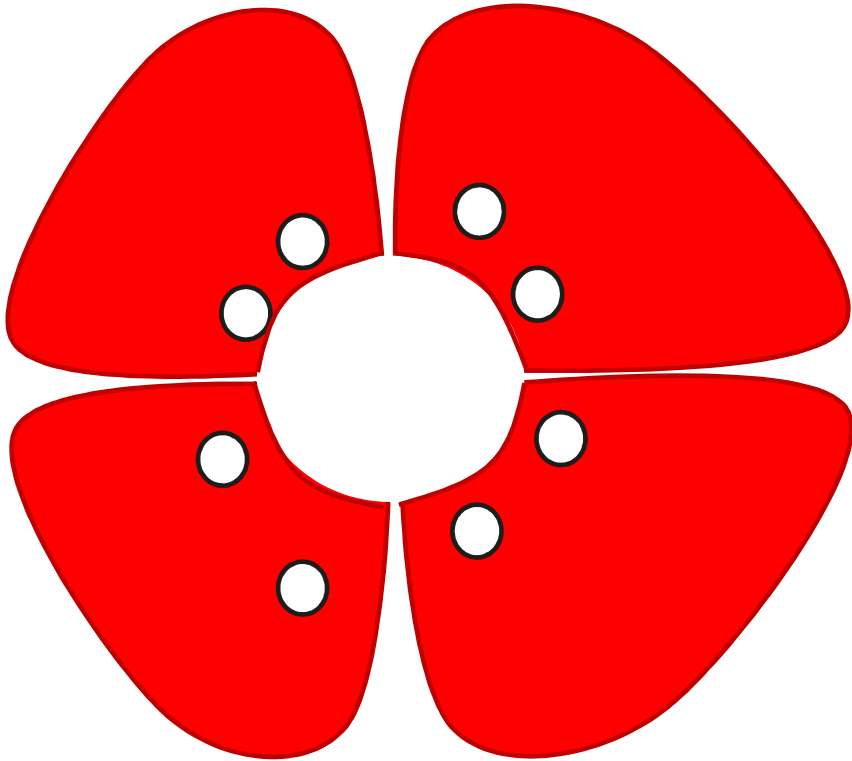


Verenpaine vaikuttaa suonten kehittymiseen

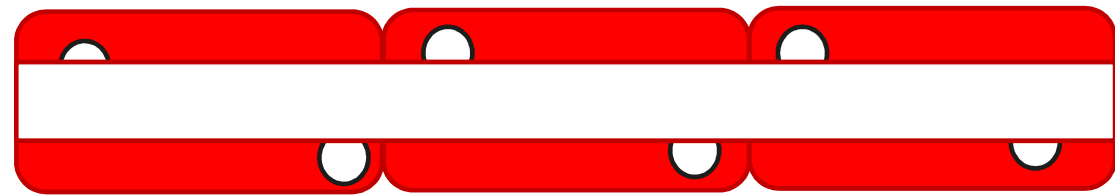


Charles Betz et al. Development 2016

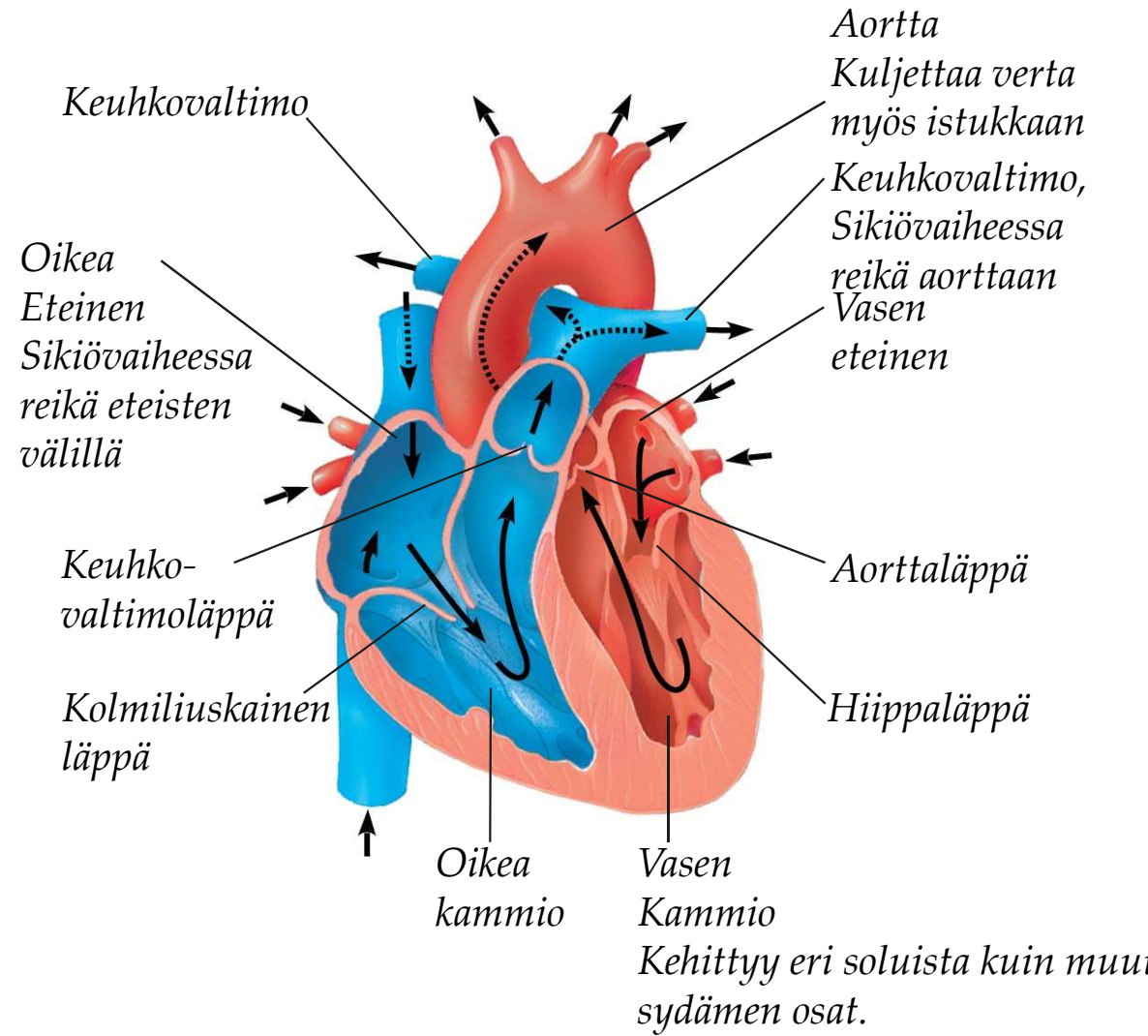
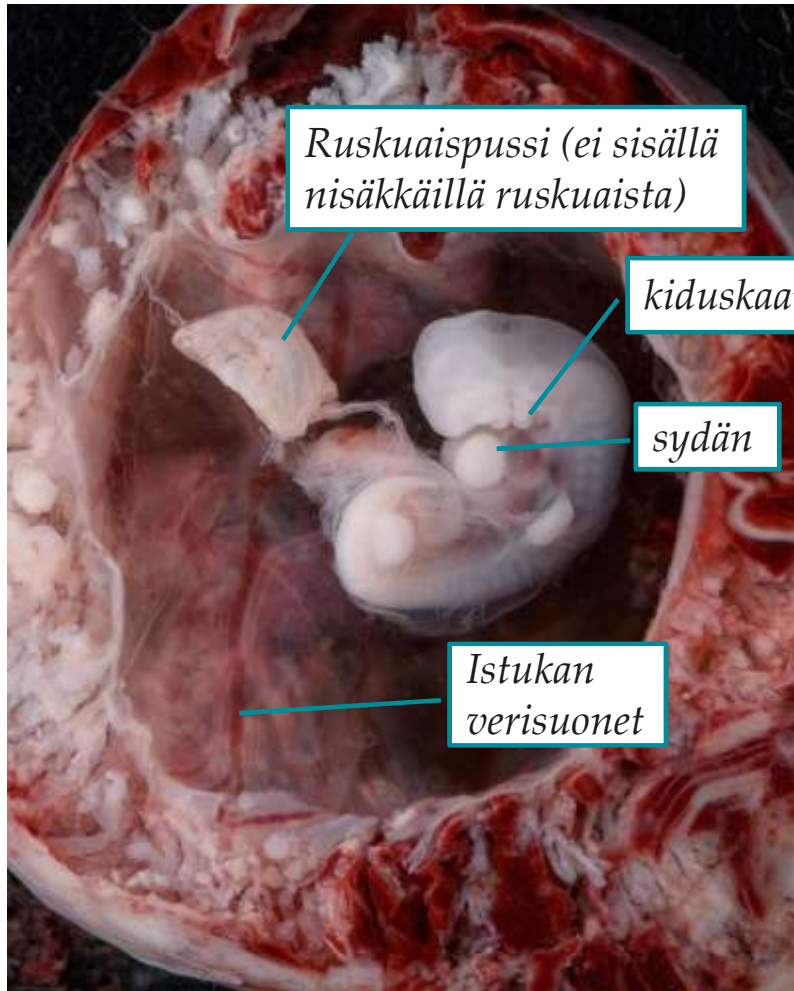
Kaksi tapaa tehdä verisuoni



Vakuolien yhdistyminen



Verisuonen syntyminen solujen sisälle



Kiitos!



UNIVERSITY OF
EASTERN FINLAND

uef.fi



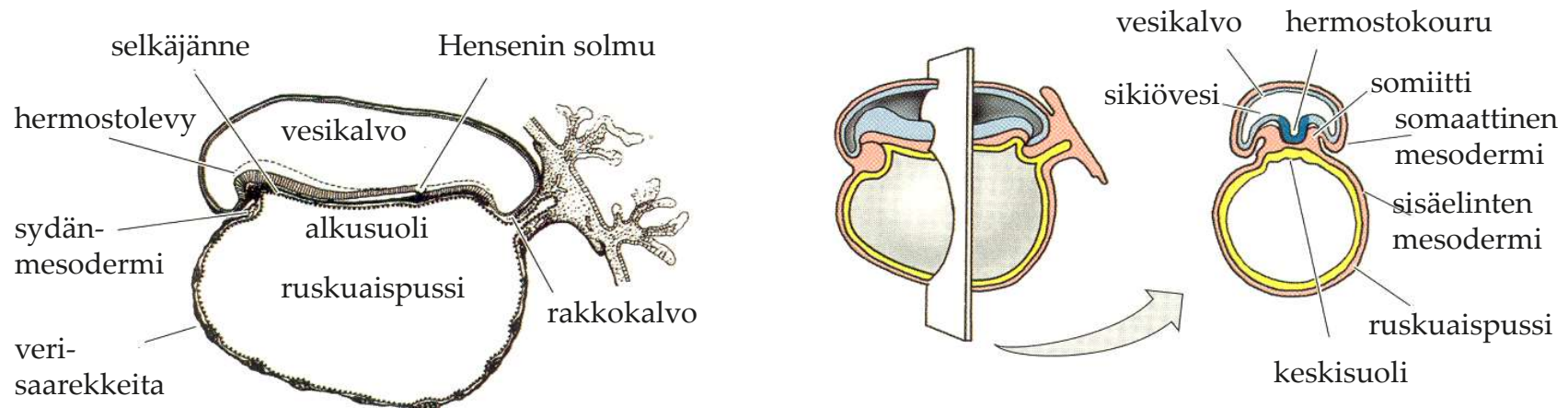


Endodermi

Kehitysbiologia, UEF

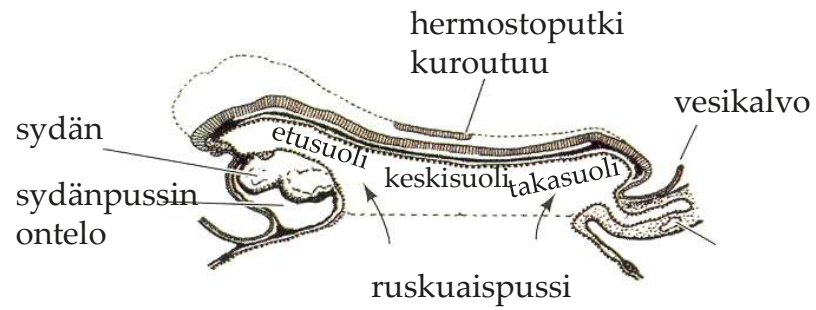
Ihmisen ruoansulatuselimistö kehittyä varhaisessa vaiheessa

16 vrk



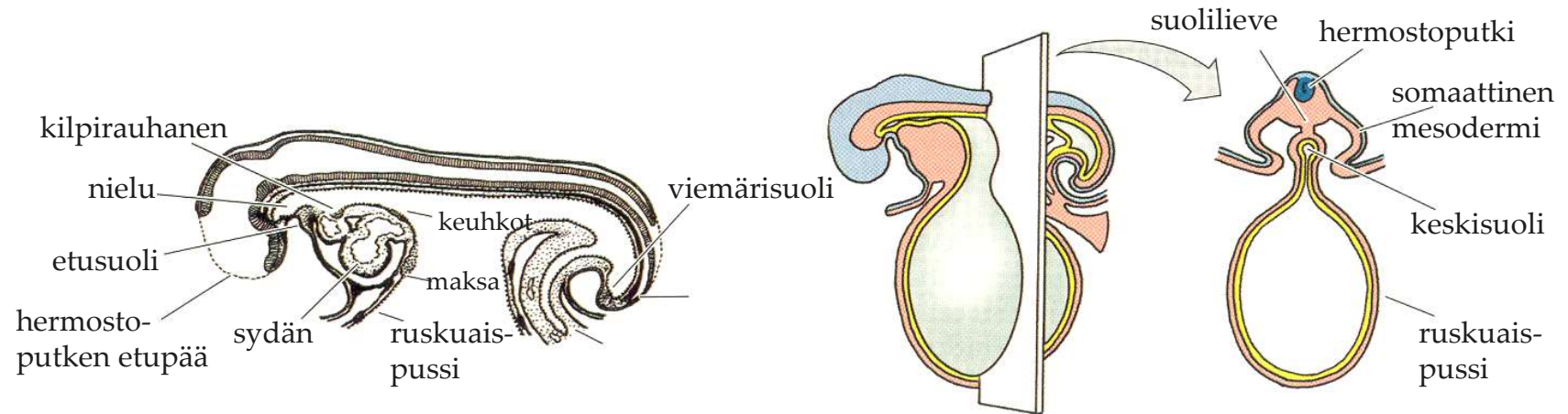
Sekä hengitys- että ruoansulatuselimistö kehittyvät alkusuolesta

18 vrk



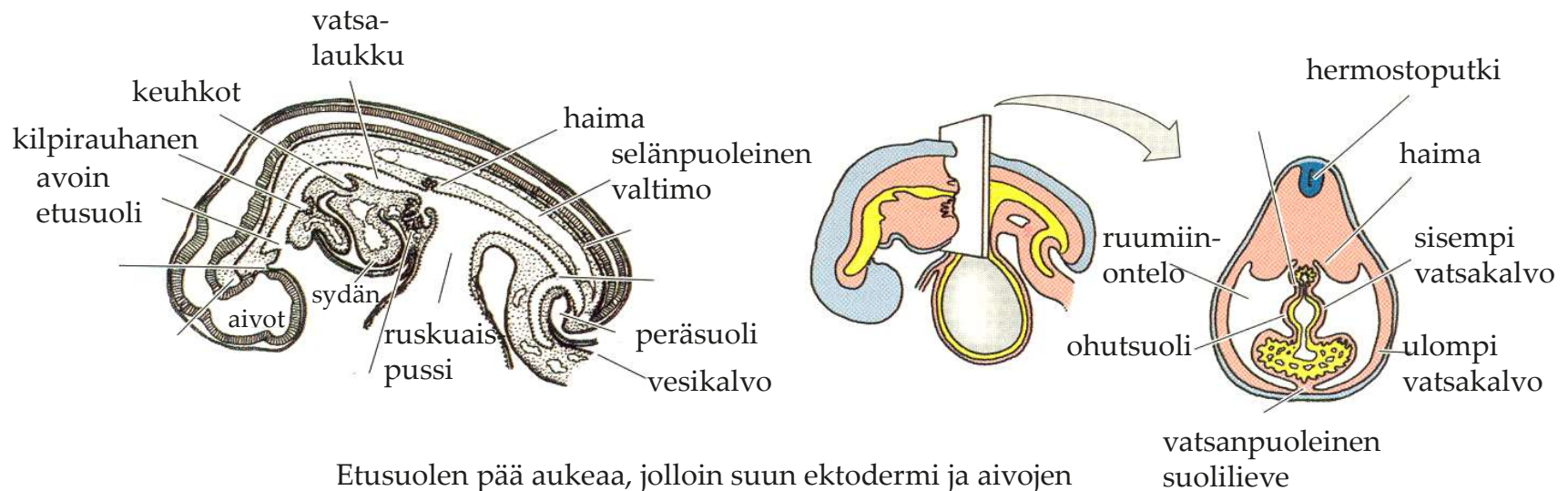
Alkusuolen etu- keski- ja takaosa erilaistuvat

22 vrk



Suolen molemmat päät on suljettu. Takasuoli on yhteydessä suljettuun viemärisuoleen.

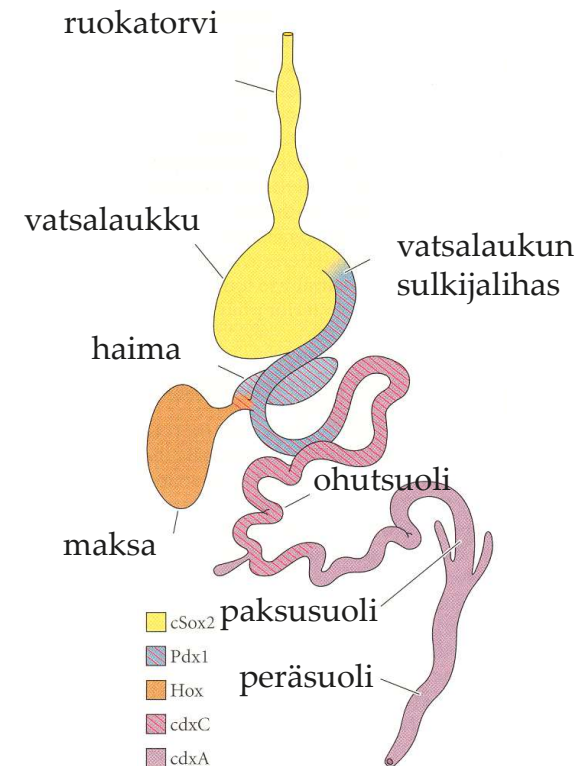
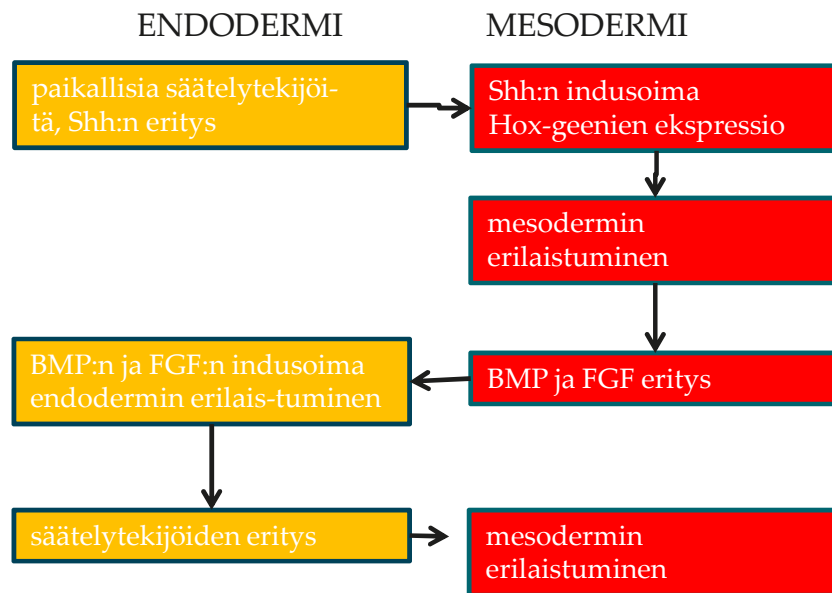
28 vrk



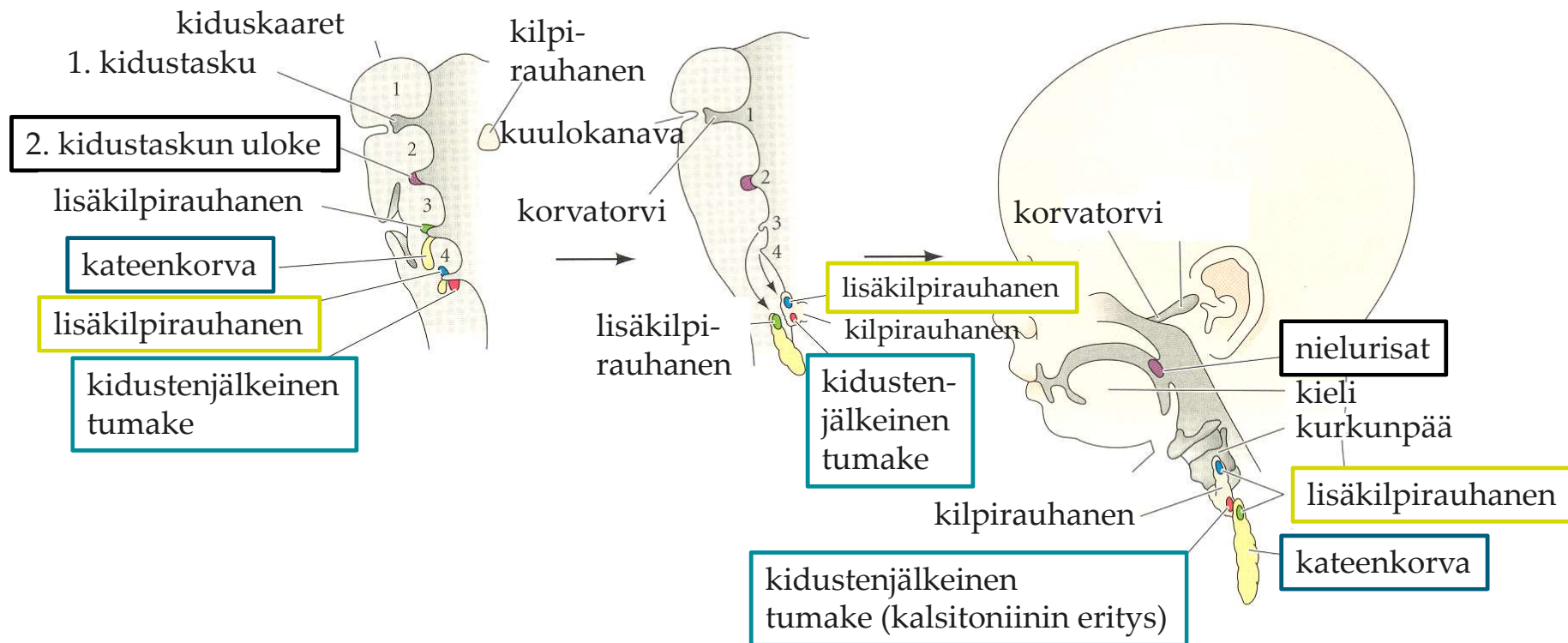
Etusuolen pää aukeaa, jolloin suun ektodermi ja aivojen ektodermi koskettavat toisiaan muodostaen aivolisäkkeen (aivolisäkkeen etu- ja takalohko). Samalla takasuoli yhdistyy peräaukkoon.

Ruoansulatuselimistön kehitykseen vaikuttaa useita paikallisesti vaikuttavia säätelytekijöitä

Endodermi ja mesodermi vuorovaikuttavat keskenään (muodostuu epiteeli ja sileät lihakset)



Nielu kehittyy 4 kiduskaaresta ja -taskusta



Kiitos!



UNIVERSITY OF
EASTERN FINLAND

uef.fi



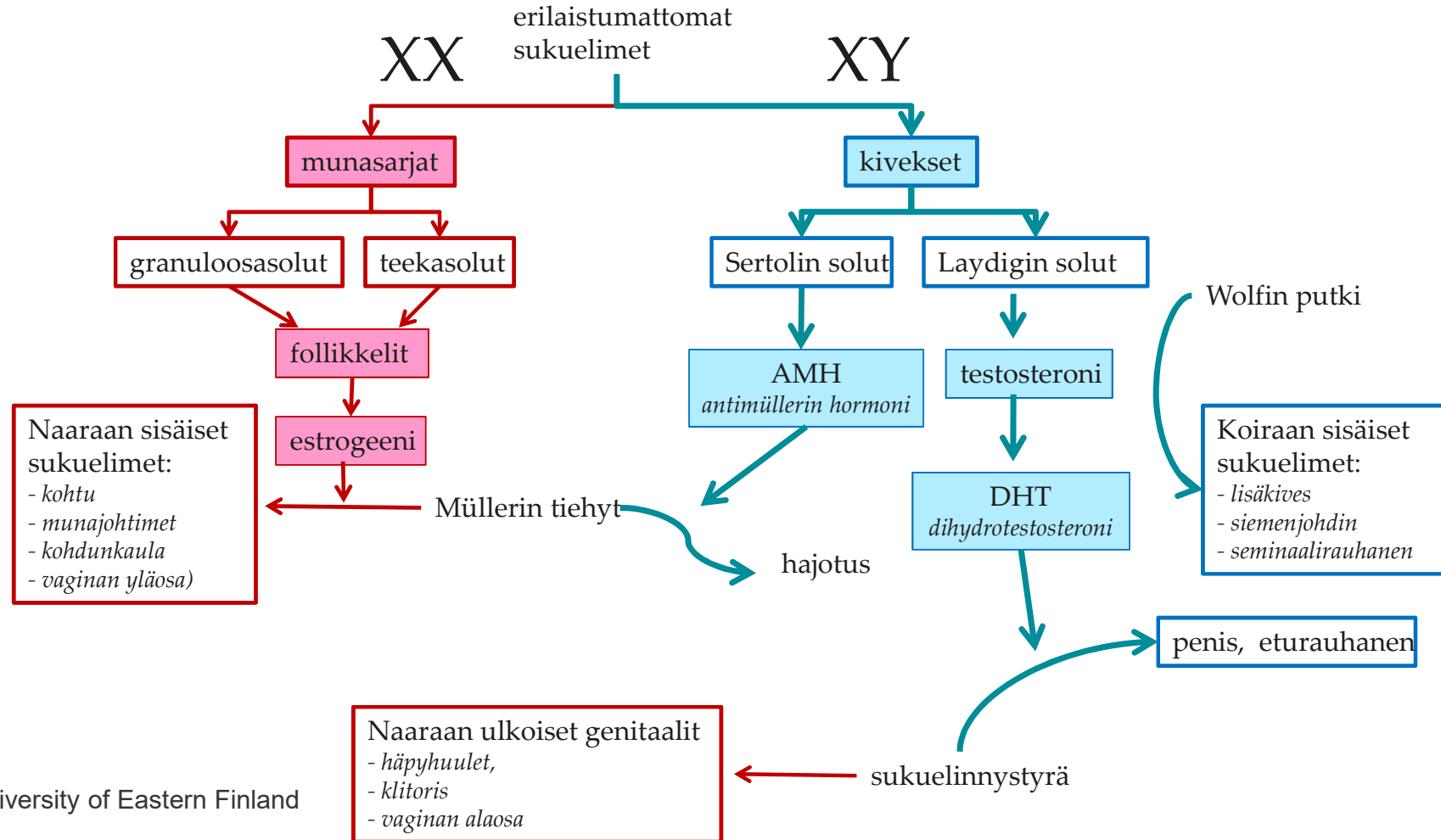


Sukupuolen määräytyminen

Kehitysbiologia, UEF

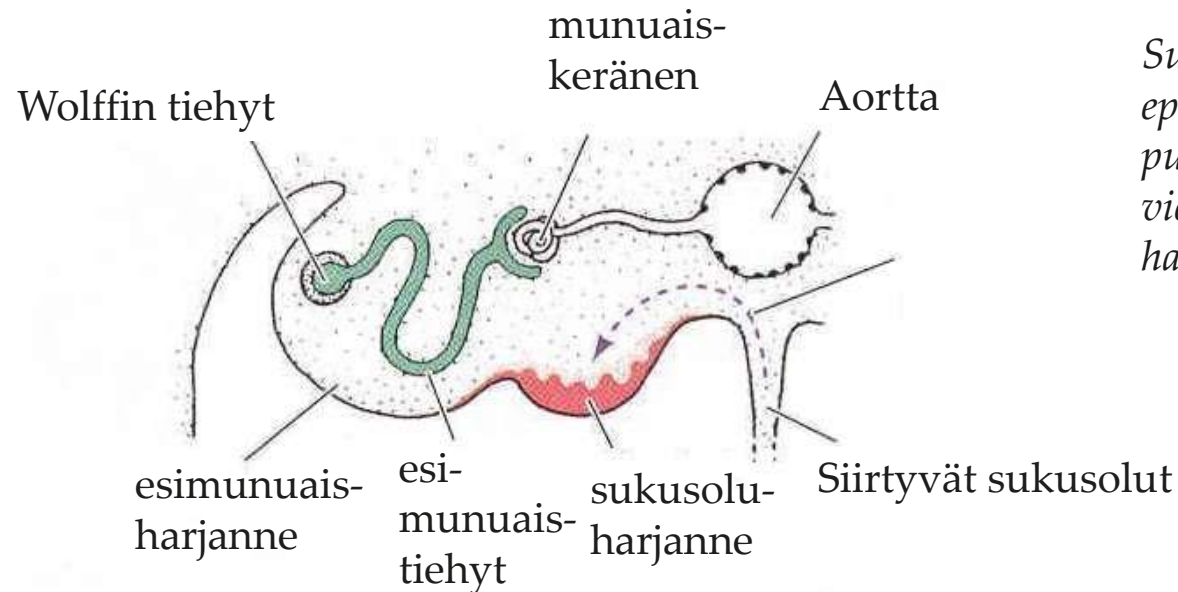
Sukuelinten kehitys riippuu kivesten hormoneista

genitaalipoimu



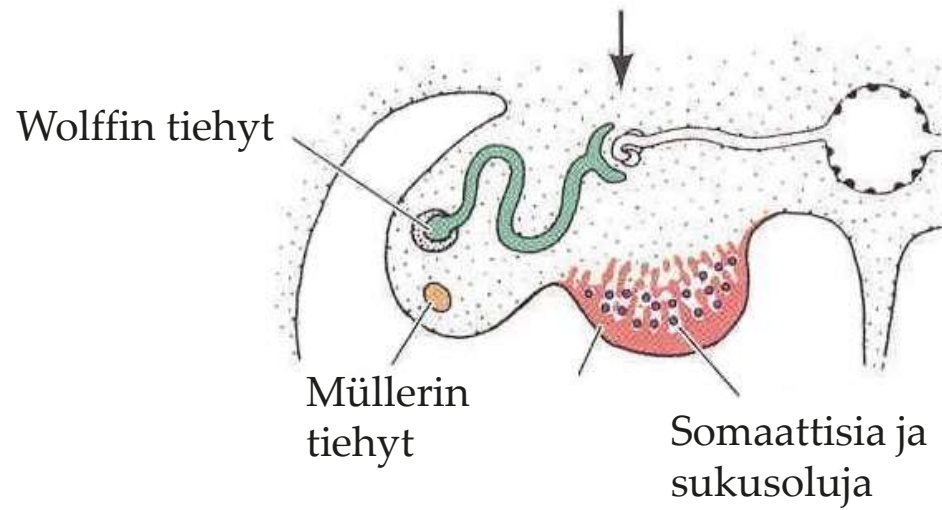
Sukuelimet kehittyvät välittävästä mesodermistä

4 vko



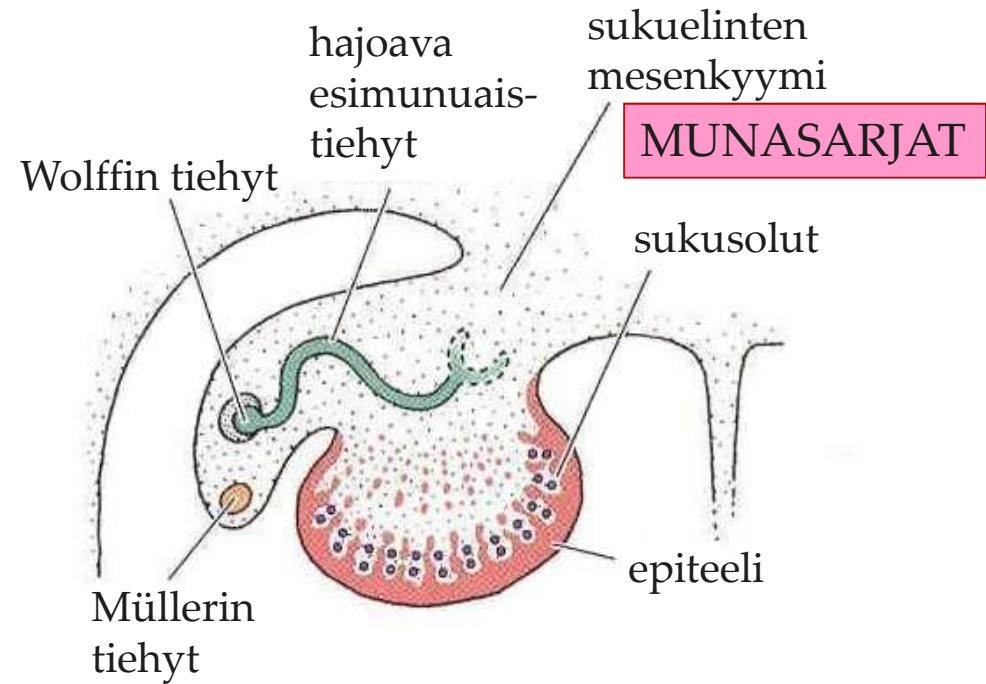
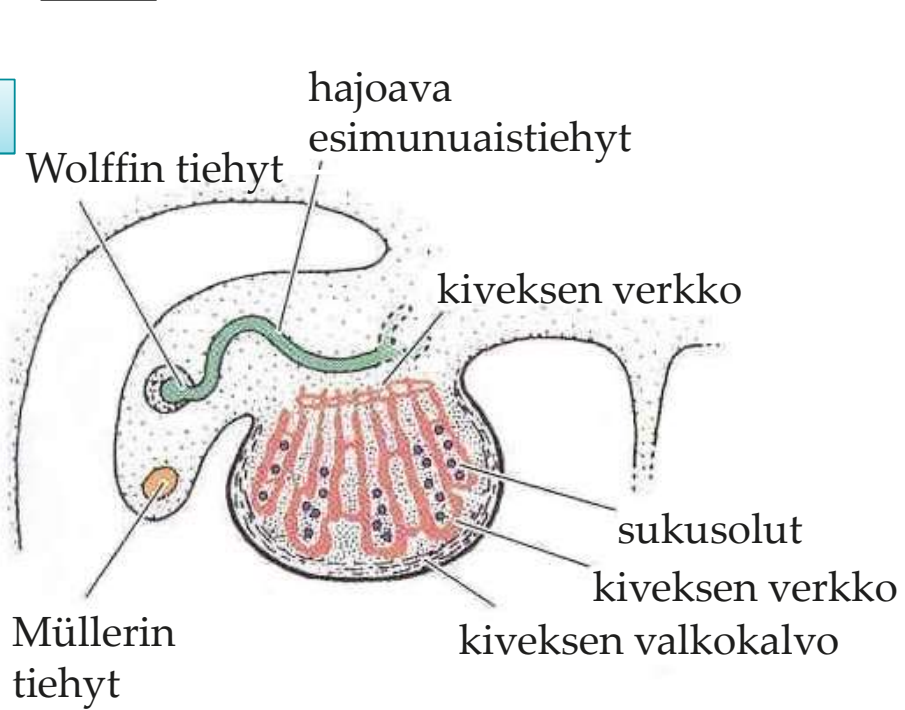
Sukusolut vaeltavat epiblastista, sikiönulko-puolisen ektodermin vierestä sukusolu-harjanteelle.

6 vko

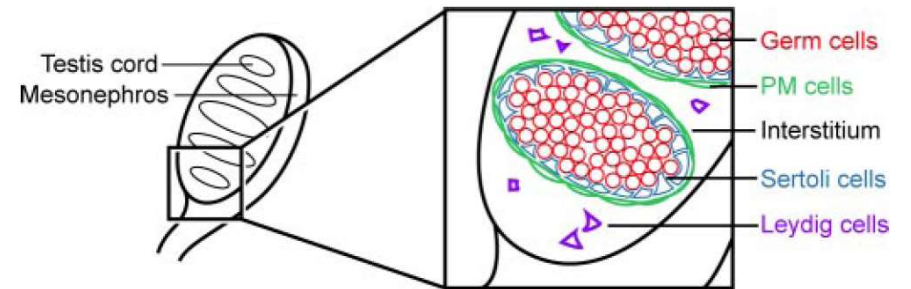


8 vko

KIVEKSET



Naisella follikkelit ohjaavat sukuelinten kehitystä,
miehellä Sertolin solut ja Leydigin solut

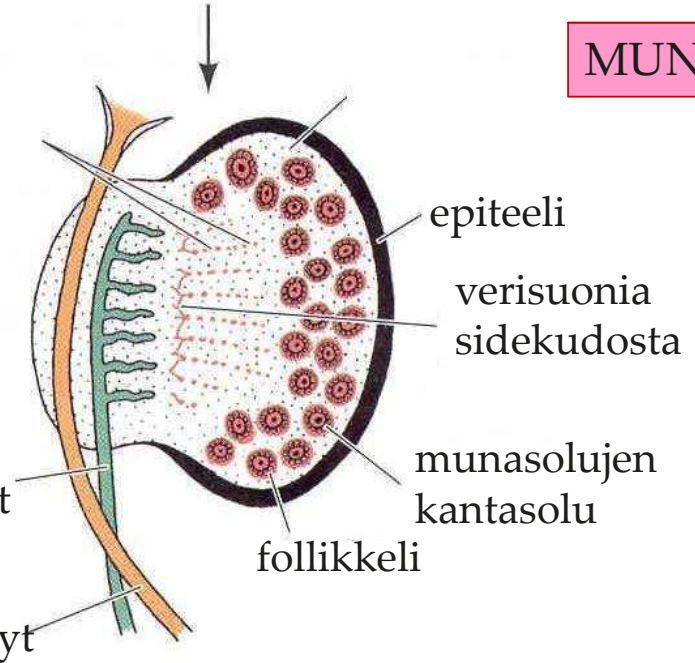
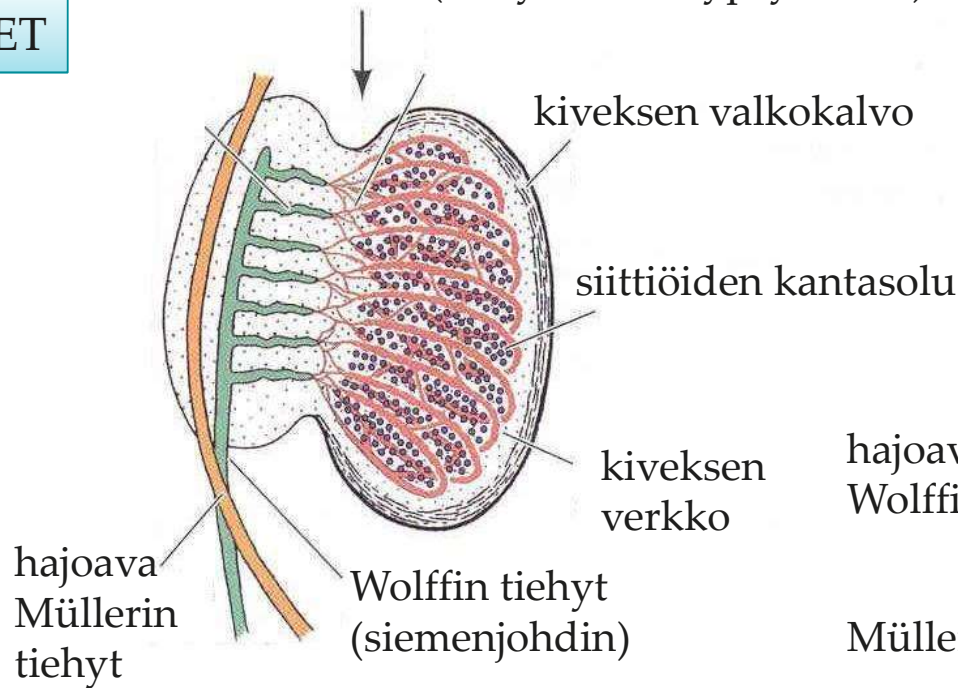


16 vko

KIVEKSET

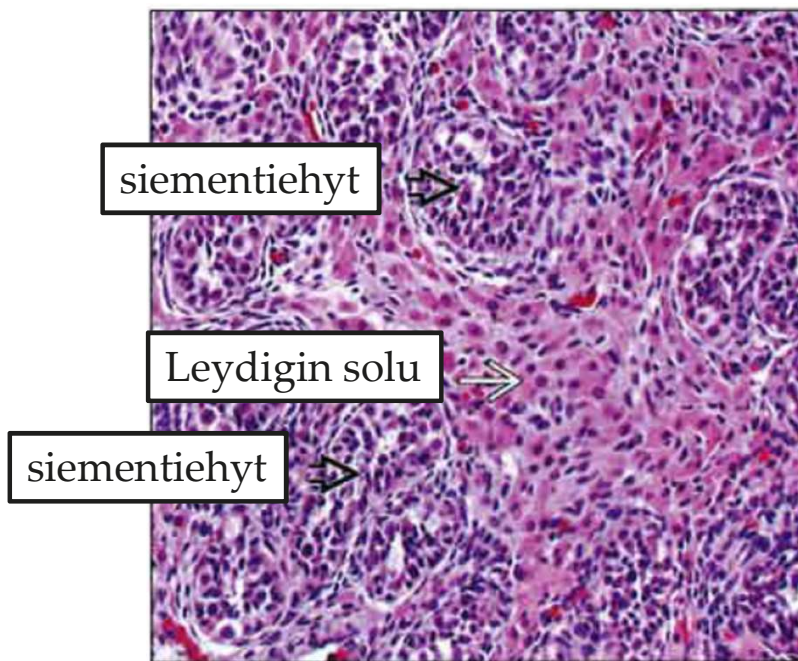
kiveksen verkko
(siirtyminen, kypsyminen)

MUNASARJAT

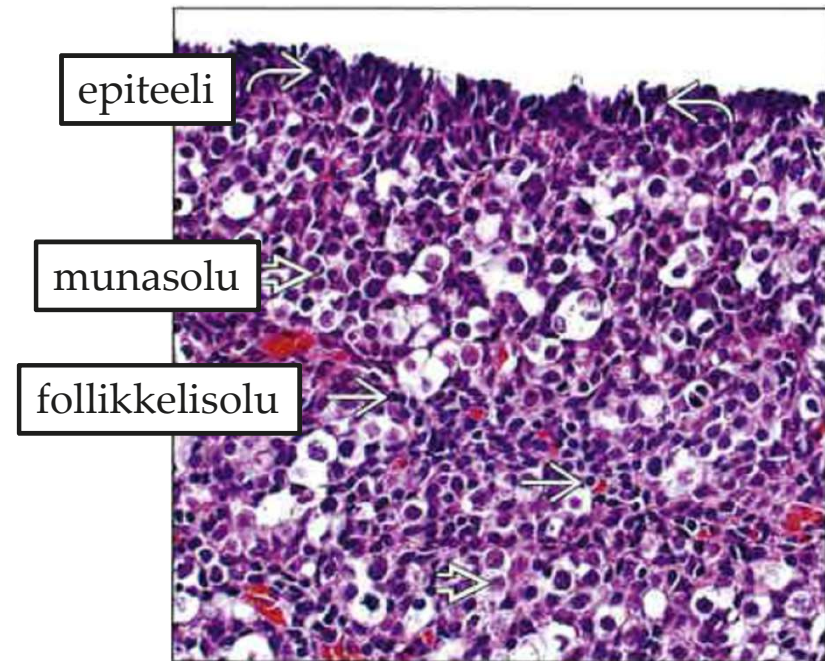


19 vko

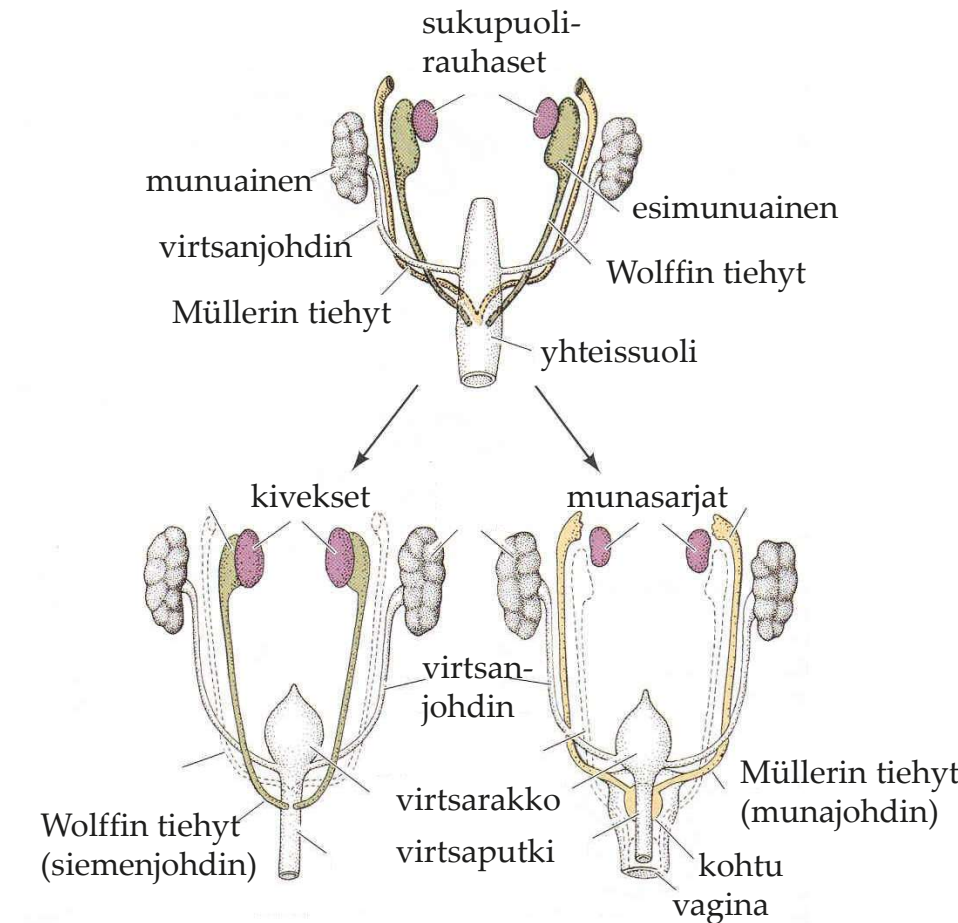
KIVEKSET



MUNASARJAT



	kivekset	munasarjat
Sukusolujen sijainti	Kiveksen tiehyt	Munasarjan kuoren follikkelit
Kehittyvä tiehyt	Wolffin	Müllerin
Kehittyvät kudokset	Siemenjohdin, lisäkives, seminaalirauhanen	Munajohdin, kohtu, kohdunkaula, vaginan yläosa



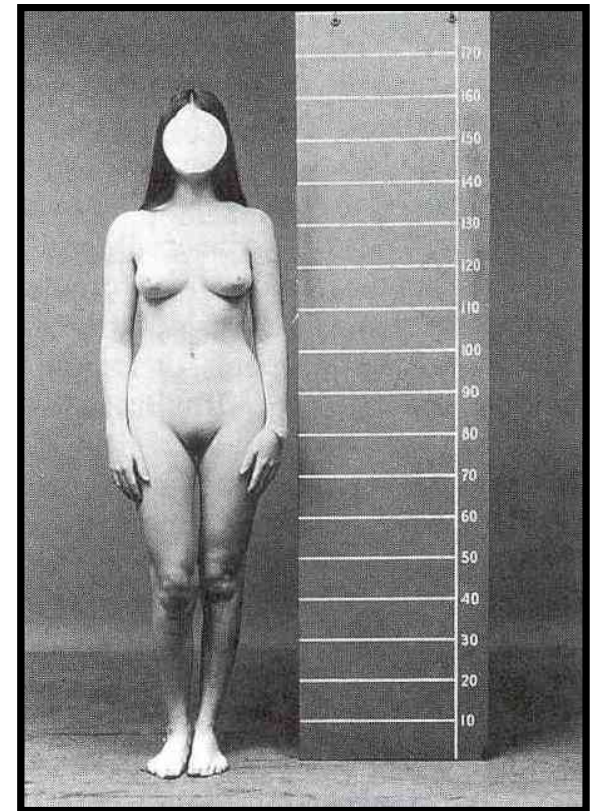
Sukuelinten erilaistuminen riippuu useasta geenistä, jotka sijaitsevat joko sukupuoli- tai autosomeissa

Geeni	Kromo- somi	Toiminta	Vaikutus <u>hiiren</u> sukupuolielimissä	Sairaus <u>ihmisellä</u>
Sry	Y	Trankriptiotekijä	XY sukupuolen vaihtuminen	sukupuolten vaihtuminen
Arx	X	Transkriptiotekijä	Epänormaali kivesten kehitys	X-kromosomiin liittyvä aivokuoren ja sukupuolielinten epämuodostuma
Dmrt1	9	Transkriptiotekijä	Sertolinsolujen ja siittiön kantasolujen tuhoutuminen	XY naaras
Sox9	17	Transkriptiotekijä	XY sukupuolen vaihtuminen	XX uros
Dax1	4	Tumareseptori	Kiveksen verkon ja siittiöiden tuotannon kehitys häiriintynyt	XY naaras
Wnt4	1	Signaalimolekyyli	Müllerin putken kehittymättömyys, testosteronin tuotanto	XY naaras
Dhh	12	Signaalimolekyyli	Laydiginsolujen kehitys häiriintynyt	XY sukupuolielinten epämuodostuma
Amh	19	Hormoni	Müllerin putken hajoamisen esto	Pysyvän Müllerin putken syndrooma

Sekundaariset sukupuoliominaisuudet riippuvat (dihydro-) testosteronin reseptoreista

Testosteroni aiheuttaa lisäkiveksen, siemenjohtimen ja seminaalirauhasen kehityksen. Sen sijaan eturauhanen ja penis riippuvat testosteronin metaboliatuotteesta, dihydrotestosteronista (DHT). Tunnetaan tapauksia, joissa DHT synteesi ei toimi, jolloin miehellä on umpiperäinen vagina ja laajentunut klitoris. Hormonihoidolla sukupuolielimet saadaan normaaleiksi.

Miehillä on todettu testosteronin reseptorin häiriöön liittyvä harvinainen (3/100000) sairaus androgeenien insensitiivisyysyndroma. Miehillä kehittyvät kivekset normaalisti, mutta estrogeenin ohjaamana umpiperäinen vagina ja naismainen vartalo



Sukupuolikromosomit ja hedelmällisyys

Sukupuolikromomien osalta tunnetaan kolme "yleistä" poikkeamaa

Syndrooma	poikkeama	yleisyys	fenotyyppi
Turner	X0	0,04 %	Hidas kasvu, sydän-, silmä ja munuaissairaudet. Steriili
Klinefelter	XXY	0,1 %	Pitkä, suurentuneet rinnat, vähäiset käyttäytymisongelmat, steriili
Kaksois Y	XYY	0,1 %	Pitkä, usein lisääntymiskykyinen

Kiitos!



UNIVERSITY OF
EASTERN FINLAND

uef.fi
