

Γενικές Αρχές Εμβρυολογίας
2η και 3η εβδομάδα
της ανάπτυξης

Μ.Κουλούκουσα
Ομότιμη Καθηγήτρια
emed.med.uoa.gr/eclass

ΧΡΟΝΟΔΙΑΓΡΑΜΜΑ

Προγεννητική Περίοδος (Μήνες)

Πρώτες δύο εβδομάδες



Βλαστοκύστη

Πρώιμο Έμβριο

Είναι περίοδος κυτταρικού πολλαπλασιασμού από το ζυγάτι έως το μορίδιο, τη βλαστοκύστη και το σχηματισμό του δίστιβου εμβρυϊκού δίσκου. Οι διαμορφώσεις της ανάπτυξης δεν εκπορεύονται από αυτή την περίοδο καθώς τα οργανικά συστήματα δεν έχουν ακόμη αναπτυχθεί. Η επίδραση τετατογόνων προκαλεί συνήθως αποβολή όλου του κορήματος.

Πρώιμη εμβρυϊκή περίοδος



Από την 3^η έως την 8^η εβδομάδα έχουμε μια δυναμική περίοδο γαστριδίωσης, κόφησης του πρώιμου εμβρύου και ανάπτυξης όλων των οργανικών συστημάτων. Επειδή πρόκειται για την πιο ενεργή περίοδο της ανάπτυξης και της διαφοροποίησης, το έμβryo είναι περισσότερο ευάλωτο σε μείζονες διαμορφώσεις.

Όψιμη εμβρυϊκή περίοδος



Όψιμο έμβριο

Η περίοδος από τον 3^ο έως τον 9^ο μήνα (τελειώμενη κύηση) χαρακτηρίζεται κυρίως από την αύξηση όλων των κύριων δομών που έχουν ήδη εμφανισθεί. Οι διαμορφώσεις της ανάπτυξης σε αυτή την περίοδο δεν είναι συνήθως τόσο σοβαρές ή προφανείς και οι αυτές περιλαμβάνονται η μικροσωμιά, η νοητική καθυστέρηση και βλάβες στους οφθαλμούς, στα ότια, στα δόντια και στα εξω γεννητικά όργανα.

Γέννηση

Σχηματισμός του δίστιβου εμβρυϊκού (βλαστικού) δίσκου

Γαστριδίωση* →
σχηματισμός του τρίστιβου εμβρυϊκού δίσκου

*Ο όρος γαστριδίωση αναφέρεται στα κατώτερα σπονδυλωτά, στον άνθρωπο δεν σχηματίζεται γαστρίδο.

* Έτσι στα έμβρυα ανθρώπου η γαστριδίωση αναφέρεται στην **επιθηλιο-μεσεγχυματική μετατροπή** στη διάρκεια σχηματισμού των τριών βλαστικών δερμάτων

- Ανάπτυξη του πρώιμου εμβρύου από ένα μονήρες κύτταρο και σχηματισμός ενός σχεδόν πλήρους οργανισμού στη χρονική διάρκεια των 8 εβδ.

- Σημαντικά κυτταρικά γεγονότα αυτής της διεργασίας είναι:

- Ο **κυτταρικός πολλαπλασιασμός**, χρονική διάρκεια των κυτταρικών κύκλων έως και 4 ώρες, αύξηση του αριθμού των κυττάρων έως και 32 φορές στη διάρκεια ενός 24ώρου

- Οι φάσεις αυτές του κυτταρικού πολλαπλασιασμού ευαίσθητες σε βλαπτικούς παράγοντες

- Η **κυτταρική μετανάστευση**

- Μετακίνηση των κυττάρων στην τελική τους θέση εντός των διαφόρων οργάνων, ευαίσθητη περίοδος σε βλαπτικούς παράγοντες

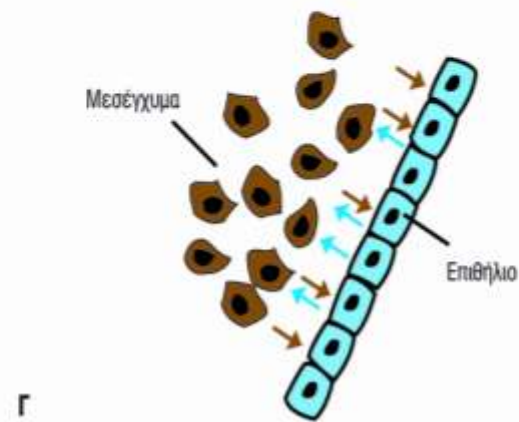
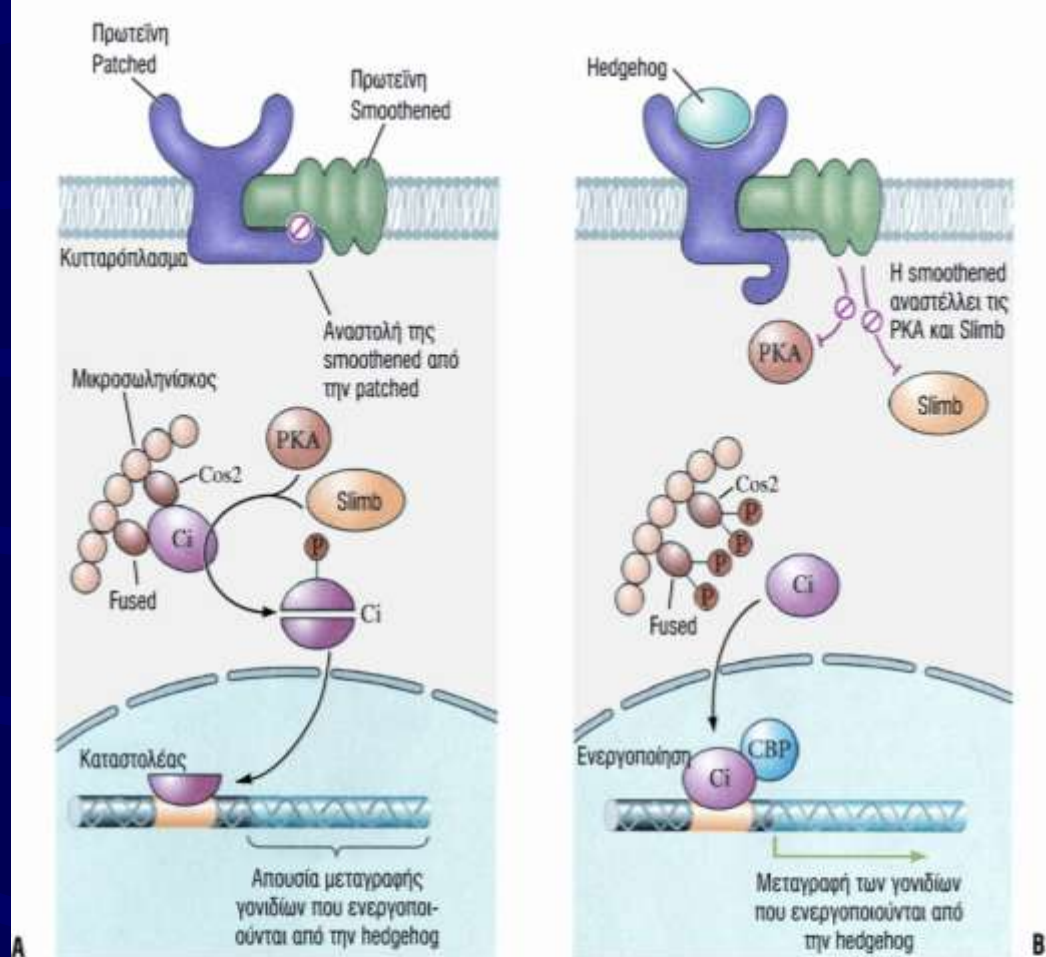
- Η **κυτταρική διαφοροποίηση**, τα κύτταρα αποκτούν τον τελικό τους φαινότυπο, ελάττωση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, η περίοδος αυτή λιγότερο ευαίσθητη σε βλαπτικούς παράγοντες

- Ζημιαντικός ο ρολός των ρυθμιστικών γονιδίων
- Συμμετοχή μοριακών σημάτων όπως:

- Αυξητικοί παράγοντες
- Μορφογόνα
- Μεταγραφικοί παράγοντες

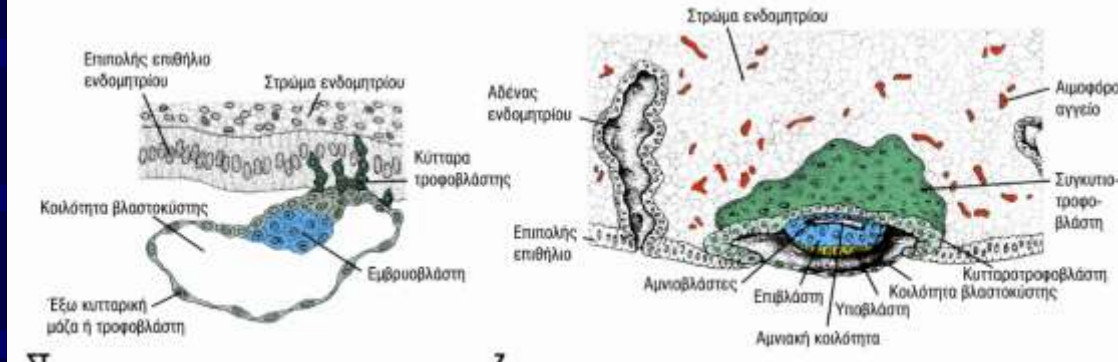
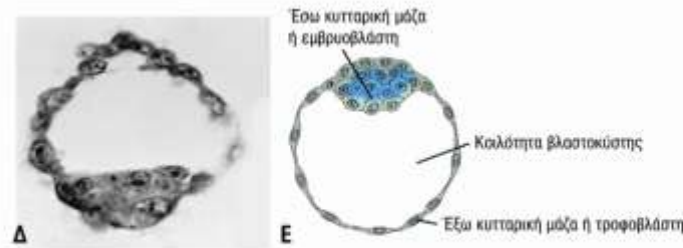
• Κλασικό παράδειγμα σηματοδοτικής οδού που εμπλέκεται είναι η εκκρινόμενη μορφογόνος ουσία **SHH (sonic hedgehog)**

• Ενεργοποίηση της οδού αυτής μέσω της αναστολής της δράσης από την SHH ενός καταστολέα (της Patched), επιτρέποντας τη σηματοδότηση της smoothed



Επιθηλιο-μεσεγχυματική αλληλεπίδραση

- Κατά τη διάρκεια της οργανογένεσης οι αυξητικοί παράγοντες και μορφογόνες ουσίες που δρουν ως σηματοδοτικά μόρια ρυθμίζουν πολλές αναπτυξιακές διεργασίες η πιο σημαντική η **επιθηλιο-μεσεγχυματική αλληλεπίδραση**
- Σηματοδοτικά μόρια:
 - Μέλη της οικογένειας WNT
 - Sonic hedgehog (SHH)
 - Μέλη της οικογένειας του αυξητικού παράγοντα μεταμόρφωσης β (TGF- β) [πρωτεΐνη nodal και τις μορφογενετικές πρωτεΐνες των οστών (BMPs)]
 - Μέλη της οικογένειας του αυξητικού παράγοντα των ινοβλαστών (FGF)



εμβρυοβλάστη

επιβλάστη υποβλάστη

δίστιβος εμβρυϊκός δίσκος

• 8η ημέρα → Κατά την αναδιοργάνωση των κυττάρων της έσω κυτταρικής μάζας και την απόκτηση επιθηλιακής μορφολογίας, κοιλιακά ως προς την κύρια κυτταρική μάζα εμφανίζεται μια λεπτή στιβάδα κυττάρων. Η κύρια άνω στιβάδα είναι γνωστή ως **επιβλάστη** (έκφραση της **nanog**), ενώ η κατώτερη στιβάδα ως **υποβλάστη** (έκφραση της **Gata 6**)

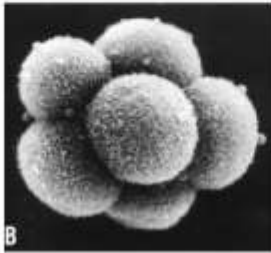
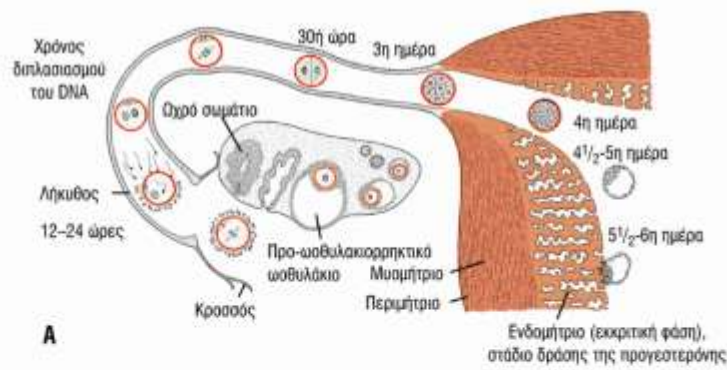
➤ Τα κύτταρα της υποβλάστης σχηματίζονται μέσω της διεργασίας του διαχωρισμού τους (delamination, διαχωρισμός σε στιβάδες) από την έσω κυτταρική μάζα.

➤ Η υποβλάστη θεωρείται **εξωεμβρυϊκό ενδόδερμα** (πρωτογενές ή αρχέγονο ή τοιχωματικό ενδόδερμα)

• Διαφοροποίηση **τροφοβλάστης** → έσω κείμενη **κυτταροτροφοβλάστη** από μονοπύρρηνα κύτταρα+ έξω κείμενη **συγκυτιοτροφοβλάστη** → πολυπύρρηνη πρωτοπλασματική μάζα χωρίς σαφή κυτταρικά όρια

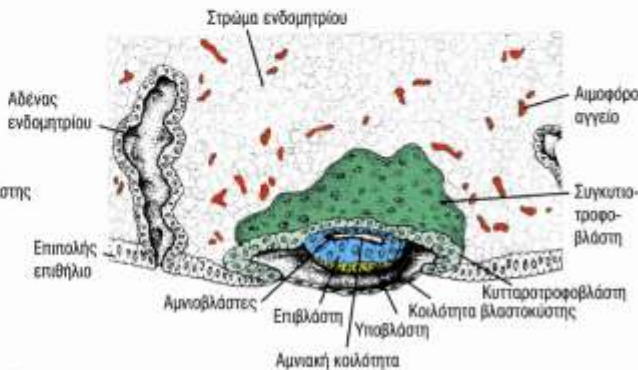
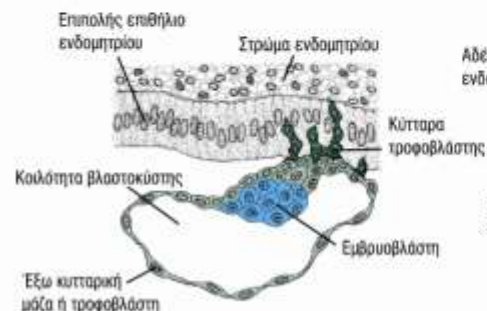
▪ Πολλαπλασιασμός κυττάρων της κυτταροτροφοβλάστης και μετανάστευση στη συγκυτιοτροφοβλάστη

Σχηματική παράσταση ανθρώπινης βλαστοκύστης 5 ½-6 ημ.(ΣΤ) και 7 ½- ημ. (Ζ)

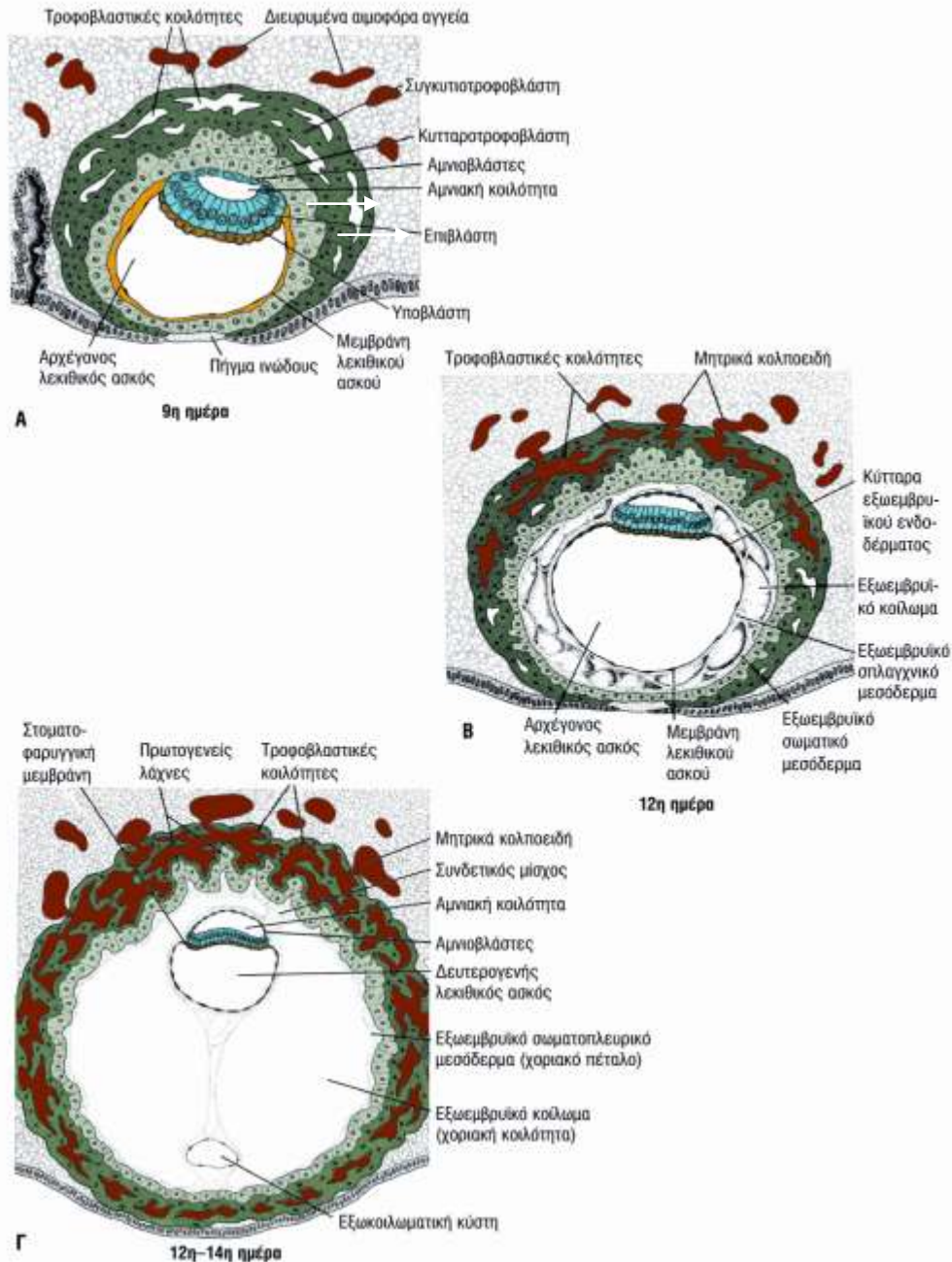


•Πρόσθια υποβλάστη (πρόσθιο σπλαγχνικό ενδόδεσμα, ΠΣΕ) → σημαντικό ρόλο στη μορφογένεση της κεφαλής και του προσεγκεφάλου

•Έκκριση από τα κύτταρα του ΠΣΕ των σηματοδοτικών μορίων **lefty** και **cerberus I**, αναστολή της **nodal** στην υπερκείμενη επιβλάστη και έκφραση της **nodal** στην οπίσθια επιβλάστη



2η εβδομάδα ανάπτυξης



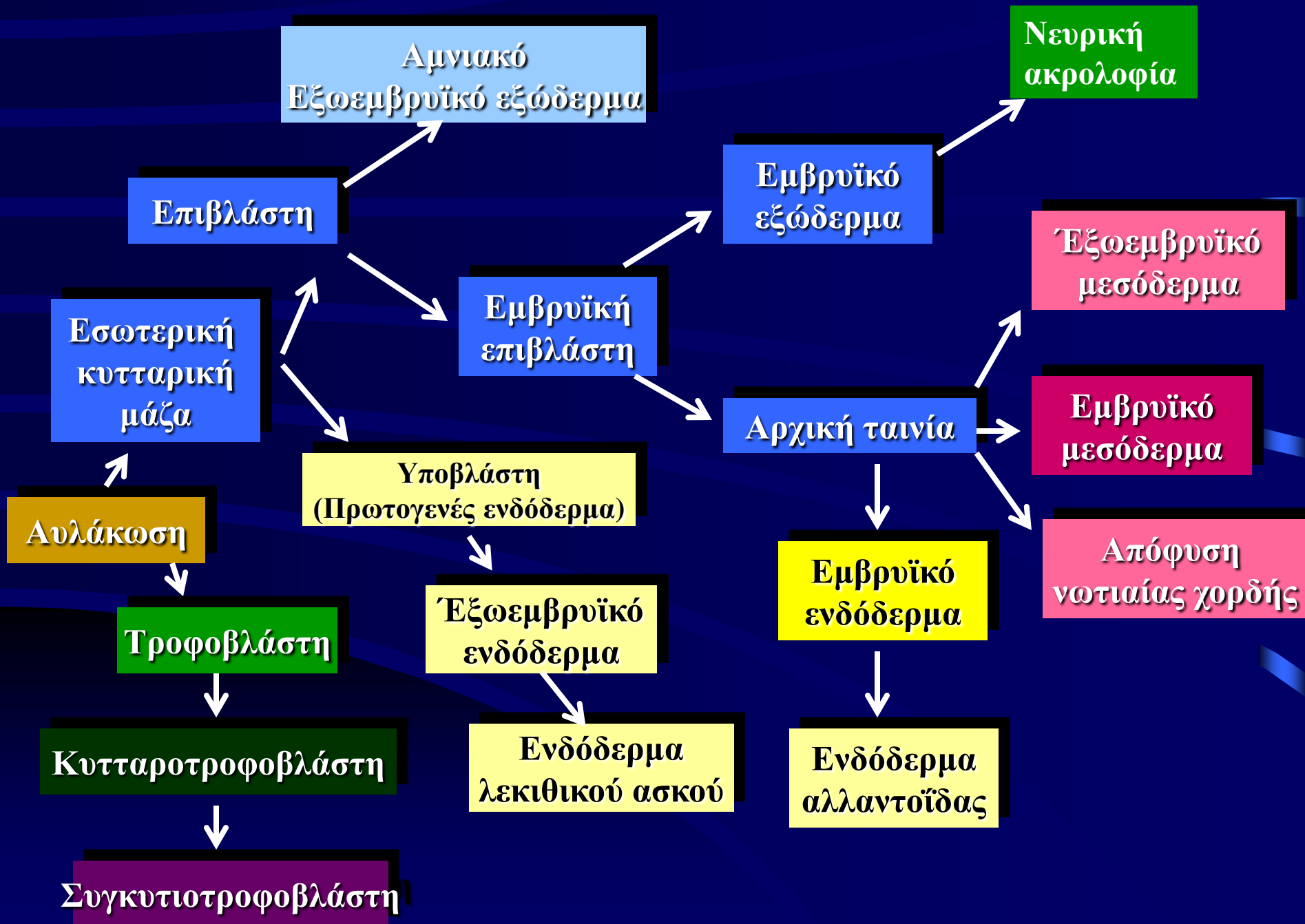
• 9η ημέρα → σηραγγώδη δίκτυα στη συγκυτιοτροφοβλάστη **στάδιο των κοιλότητων**

• Στον αντεμβρυϊκό πόλο επίπεδα κύτταρα από την υποβλάστη σχηματίζουν μια λεπτή μεμβράνη το **έξωεμβρυϊκό ενδόδερμα ή μεμβράνη του Heuser** → καλύπτει εσωτερικά την κυτταροτροφοβλάστη

• υποβλάστη + **έξωεμβρυϊκό ενδόδερμα** επένδυση του αρχέγονου λεκιθικού ασκού (ομφαλικό κυστίδιο)

• 10η ημέρα → αμνιακή κοιλότητα (ανάμεσα στα κύτταρα της προεπιθηλιακής επιβλάστης αρχίζει να αθροίζεται υγρό, επένδυση από κύτταρα της έσω κυτταρικής μάζας)

• **αμνιοβλάστες** → χωρίζονται από το βλαστικό δίσκο και τροφοβλαστικό τοίχωμα και σχηματίζουν την **αμνιακή μεμβράνη**



2η εβδομάδα

- δίστιβος βλαστικός δίσκος → ιδίως έμβρυο+ έξω εμβρυϊκούς υμένες
έξω εμβρυϊκοί υμένες -(χόριο, άμνιο, λεκιθικός ασκός, αλλαντοΐδα)
- 9η ημέρα-η βλαστοκύστη περιβάλλεται από συγκυτιοτροφοβλάστη εκτός στην περιοχή του αντεμβρυϊκού πόλου-επιπωματικό πήγμα
- 12η ημέρα -επαφή συγκυτιακών κοιλότητων με τα μητρικά κολποειδή -έναρξη **μητροπλακουντικής κυκλοφορίας**
- εμφύτευση βλαστοκύστης ολοκληρώνεται στα τέλη της 2ης εβδομάδας

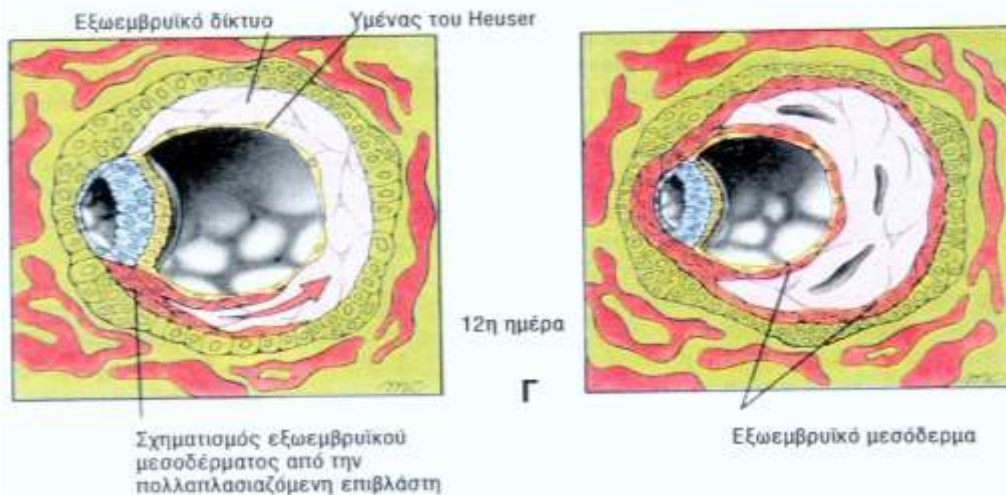
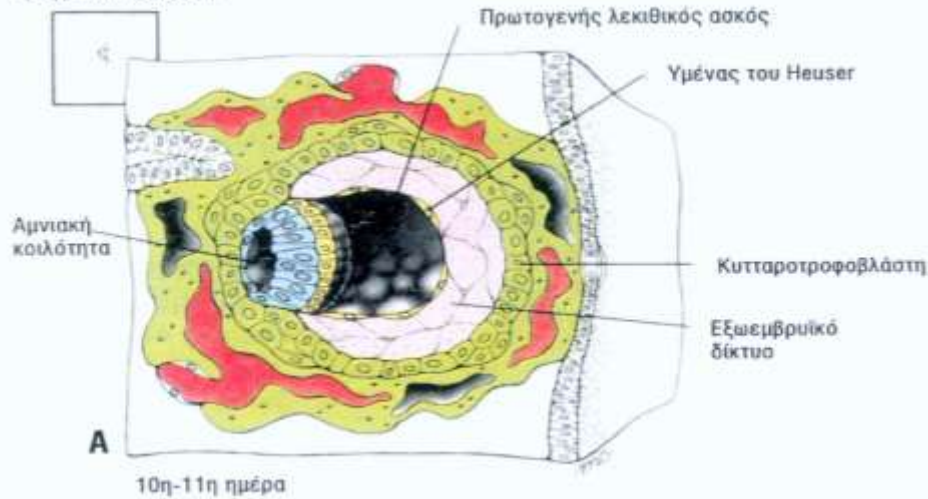
Σχηματικές απεικονίσεις ανάπτυξης του εξωεμβρυϊκού μεσοδέρματος

12η-13η ημέρα

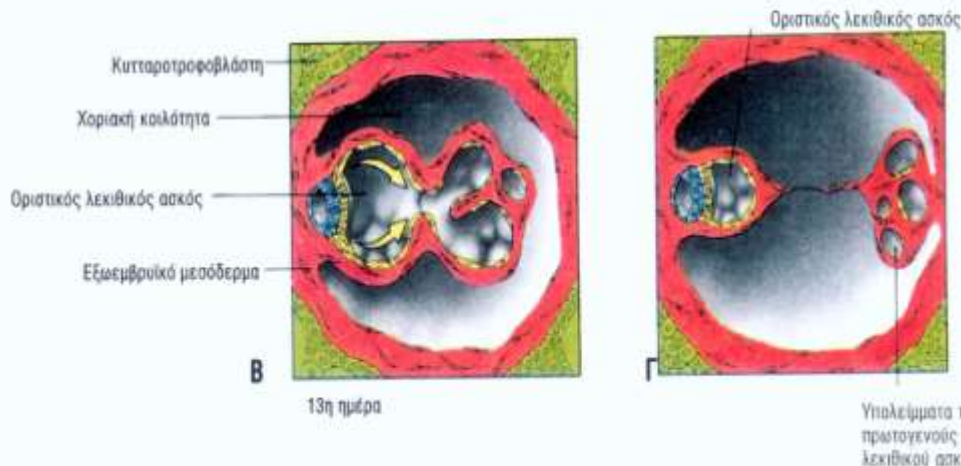
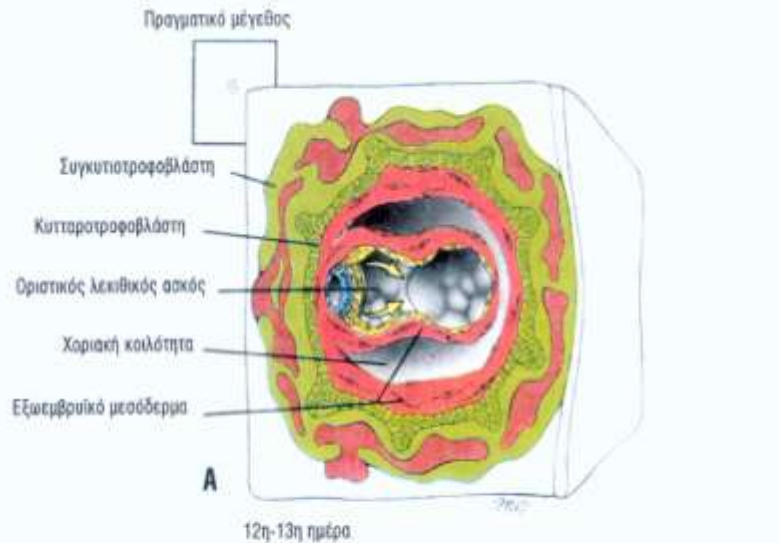
- Εξωεμβρυϊκό μεσόδερμα μεταξύ της έσω επιφάνειας της κυτταροτροφοβλάστης και της έξω επιφάνειας του αρχέγονου λεκιθικού ασκού και άμνιου
- Προέλευση από το εξωεμβρυϊκό ενδόδερμα του λεκιθικού ασκού
- Το μεσόδερμα αυτό συνεχίζει να σχηματίζεται από τη μετανάστευση κυττάρων από την αρχική ταινία κατά τη γαστριδίωση
- Αποτελεί υπόστρωμα διαμέσου του οποίου τα αγγεία εφοδιάζουν με οξυγόνο και θρεπτικά συστατικά το έμβryo

- Κοιλότητες στο εξωεμβρυϊκό μεσόδερμα, σχηματισμός του **εξωεμβρυϊκού κοιλώματος**
3η εβδ. → διεύρυνση του εξωεμβρυϊκού κοιλώματος και σχηματισμός της **χοριακής κοιλότητας**

Πραγματικό μέγεθος



Σχηματικές απεικονίσεις ανάπτυξης του εξωεμβρυϊκού μεσοδέρματος



Διαχωρισμός σε δύο στιβάδες

• Η στιβάδα γύρω από το λεκιθικό ασκό, αποτελεί το **εξωεμβρυϊκό σπλαγχνικό (σπλαγχοπλευρικό) μεσόδερμα**

• Η στιβάδα γύρω από το άμνιο και την εσωτερική επιφάνεια της κυτταροτροφοβλάστης αποτελεί το **εξωεμβρυϊκό σωματικό (σωματοπλευρικό) μεσόδερμα**.

• Σύνδεση των δύο στιβάδων στην περιοχή του συνδετικού μίσχου, που συνεισφέρει στο σχηματισμό του **ομφάλιου λώρου**

• Η κοιλότητα ανάμεσα στις δύο στιβάδες αποτελεί το **εξωεμβρυϊκό κοίλωμα**

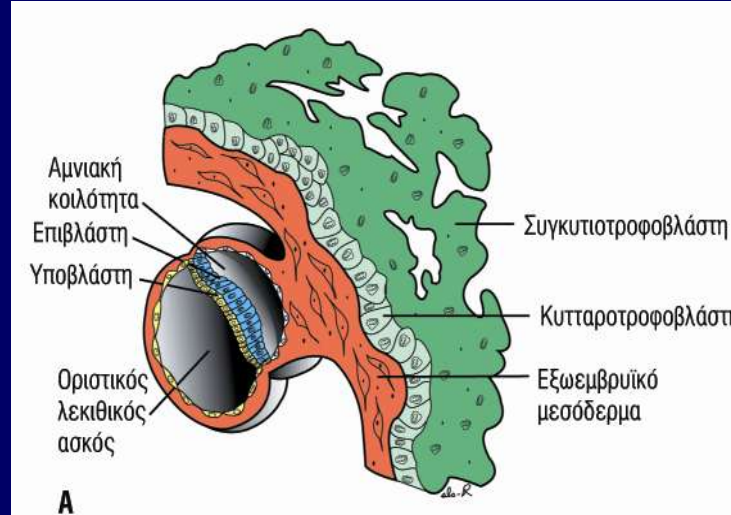
• Μέχρι την αρχή της 3^{ης} εβδ. το εξωεμβρυϊκό κοίλωμα διευρύνεται και σχηματίζει τη **χοριακή κοιλότητα**.

• Η σωματική στιβάδα του εξωεμβρυϊκού μεσοδέρματος + δύο στιβάδες τροφοβλάστης σχηματίζουν το **χόριο (χοριακό πέταλο)**. Εμβρυϊκό τμήμα του πλακούντα

• Το μεσόδερμα αυτό θα σχηματίσει την κεντρική περιοχή των πρωτογενών λαχνών του πλακούντα

13η ημέρα

- Εμβρυϊκός δίσκος κρέμεται στην χοριακή κοιλότητα με το ραχιαίως κείμενο άμνιο και τον κοιλιακώς κείμενο λεκιθικό ασκό από το **συνδετικό μίσχο** (εξωεμβρυϊκό μεσόδερμα) → ομφάλιος λώρος
- υποβλάστη σχηματίζει δεύτερο κύμα πολ/μού κυττάρων → **δευτερογενής ή οριστικός λεκιθικός ασκός**
- πρωτογενής λεκιθικός ασκός → εξωκοιλωματικές κύστεις
- **χοριακό πέταλο** ή **χοριακός δίσκος** =εξωεμβρυϊκό μεσόδερμα που επενδύει την έσω επιφάνεια της κυτταροτροφοβλάστης+
- δύο στιβάδες τροφοβλάστης
 - Το χόριο εκκρίνει πρωτεΐνες που εμποδίζουν την ανάπτυξη αντισωμάτων από τη μητέρα
 - Επάγει παραγωγή T λεμφοκυττάρων που καταστέλλουν τη φυσιολογική ανοσολογική απόκριση της μήτρας
 - Παράγει τη χοριακή γοναδοτροπίνη



Οριστικός λεκιθικός ασκός (ομφαλικό κυστίδιο)

- Λειτουργικός έως την 4η εβδ.
- Εξωεμβρυϊκό μεσόδερμα του λεκ. ασκού=θέση αιμοποίησης
- Ενδόδερμα λεκ. ασκού=πρωτεΐνες ορού
- Μεταβολισμός θρεπτικών ουσιών για το έμβρυο
- Εντόπιση στο τέλος της 3ης εβδ. στο εξωεμβρυϊκό μεσόδερμα και ενδόδερμα λεκ.ασκού και της αλλαντοΐδας των βλαστικών γεννητικών κυττάρων με προέλευση από την επιβλάστη
- Παραμονή του λεκ. πόρου μετά τη γέννηση =εκκόλπωμα του Meckel

Σύμφωνα με τους O' Rahilly and Muller στο έμβρυο του ανθρώπου δεν σχηματίζεται λέκιθος και ο πιο δόκιμος όρος για το λεκιθικό ασκό θεωρούν ότι είναι ο όρος “ομφαλικό κυστίδιο”

Εξωεμβρυϊκές μεμβράνες

Άμνιο	Δίστιβο	Αμνιακό επιθήλιο+εξωεμβρυϊκό σωματικό μεσόδερμα
Χοριακό πέταλο	Τρίστιβο	Εξωεμβρυϊκό σωματικό μεσόδερμα+ συγκυτιοτροφοβλάστη+ κυτταροτροφοβλάστη
Τοίχωμα λεκιθικού ασκού	Δίστιβο	Έξωεμβρυϊκό ενδόδερμα λεκιθικού ασκού +εξωεμβρυϊκό σπλαγγνικό μεσόδερμα

Θρέψη εμβρύου

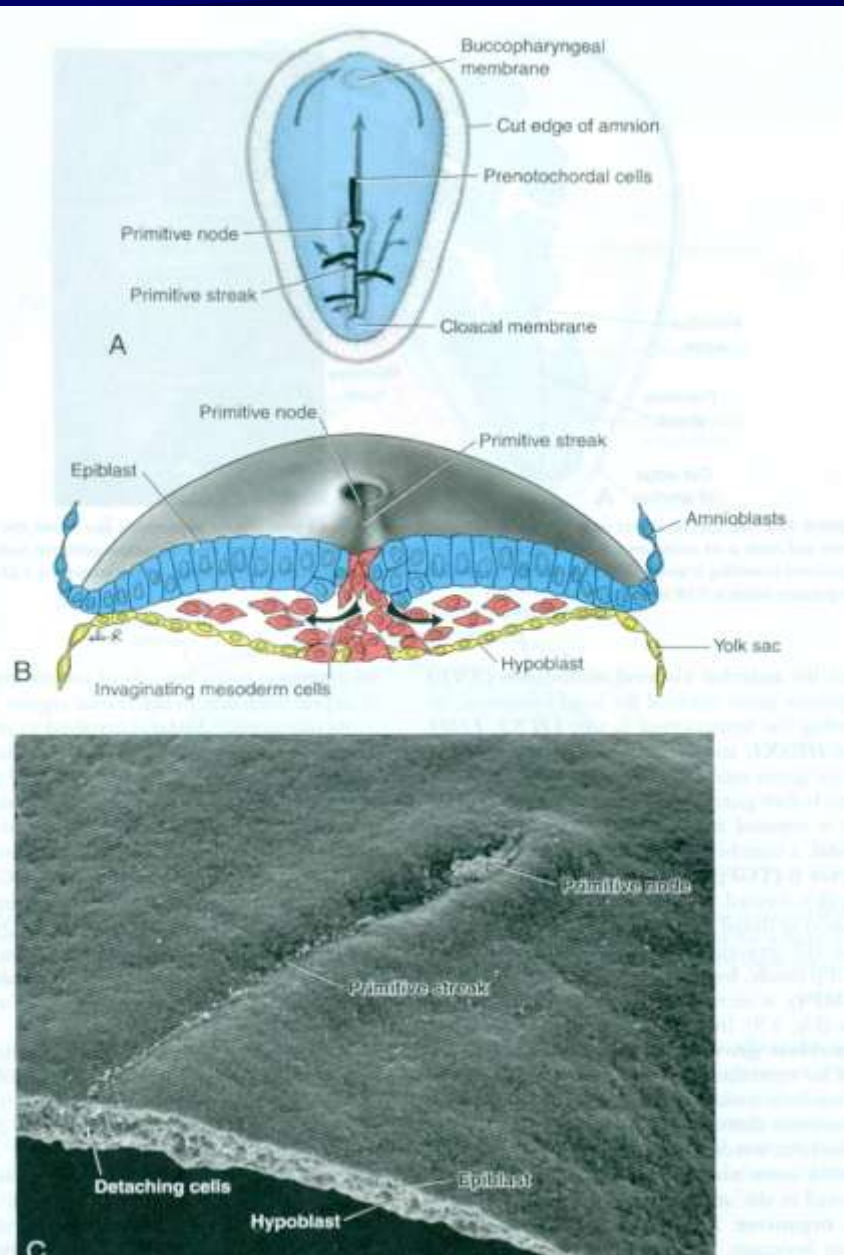
- 1η εβδομάδα κύησης=διάχυση
- 2η εβδομάδα κύησης=μητροπλακουντική κυκλοφορία-διάχυση
- τέλος 3ης εβδομάδας κύησης=αρχέγονο καρδιαγγειακό σύστημα-τριτογενείς λάχνες πλακούντα

- **Πρώιμη εμβρυϊκή περίοδος** (έναρξη την 3η εβδομάδα έως την 8η εβδομάδα)
 - καταβολές όλων των μειζόνων εξωτερικών ή εσωτερικών δομών του εμβρύου
- **όψιμη εμβρυϊκή περίοδος** -9η έως 38η εβδ.
 - Μεταξύ 4ης έως 8ης εβδομάδας-αναπτύσσονται τα οργανικά συστήματα (**περίοδος οργανογένεσης**)-ελάχιστη λειτουργική δραστηριότητα
- 56η ημέρα το έμβρυο έχει ανθρώπινη όψη
- **Γαστριδίωση (επιθηλιο-μεσεγχυματικός μετασχηματισμός)** -διεργασία παραγωγής των τριών βλαστικών δερμάτων (εξώδερμα, ενδόδερμα μεσόδερμα από την επιβλάστη)

3η εβδομάδα

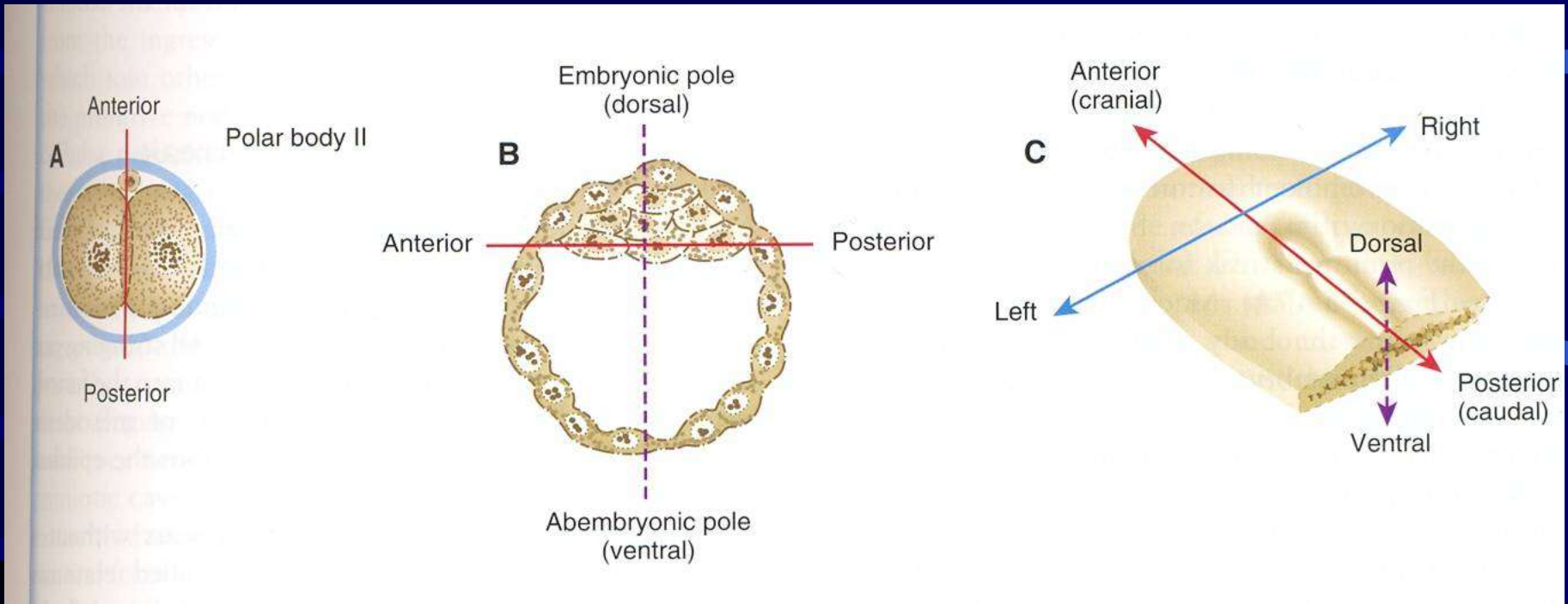
- Γαστριδίωση (επιθηλιο-μεσεγχυματικός μετασχηματισμός) → εκτεταμένες μορφογενετικές κινήσεις για το σχηματισμό των τριών βλαστικών δερμάτων → όλοι οι ιστοί και τα όργανα του εμβρύου
- Έκκριση υαλουρονικού οξέος από την επιβλάστη-μετανάστευση μεσοδερματικών κυττάρων διαμέσου της ινονεκτίνης του βασικού υμένα της επιβλάστης
- Ανάπτυξη καρδιαγγειακού συστήματος αρχέγονη καρδιά, αρχέγονα μεγάλα αγγεία από μεσεγχυματικά κύτταρα στην καρδιογόνο χώρα κρανιακά της προχορδιαίας πλάκας
- χοριακές λάχνες πλακούντα

Γαστριδίωση- Επιθηλιο-μεσεγχυματικός μετασχηματισμός



- Τρίστιβο έμβρυο, καθορισμός των **τριών εμβρυϊκών αξόνων**
 - Κεφαλουραίου (προσθιοπίσθιου)
 - Ραχιαιοκοιλιακού
 - Πλάγιου (δεξιάς-αριστερής πλευράς)
- Το οριστικό ενδόδερμα και ενδοεμβρυϊκό μεσόδερμα \longrightarrow από τη γαστριδίωση μέσω της αρχικής ταινίας
- Η αρχική ταινία αρχικά τριγωνικό σχήμα, σταδιακά επιμηκύνεται με κυτταρική αναδιοργάνωση μέσω της διεργασίας της συγκλίνουσας επέκτασης .
- Με την εμφάνιση της αρχικής ταινίας αναγνώριση των εμβρυϊκών αξόνων, θεωρείται όμως ότι οι άξονες αυτοί εγκαθιδρύονται σε πιο πρώιμα αναπτυξιακά στάδια

Εγκαθίδρυση των εμβρυϊκών αξόνων

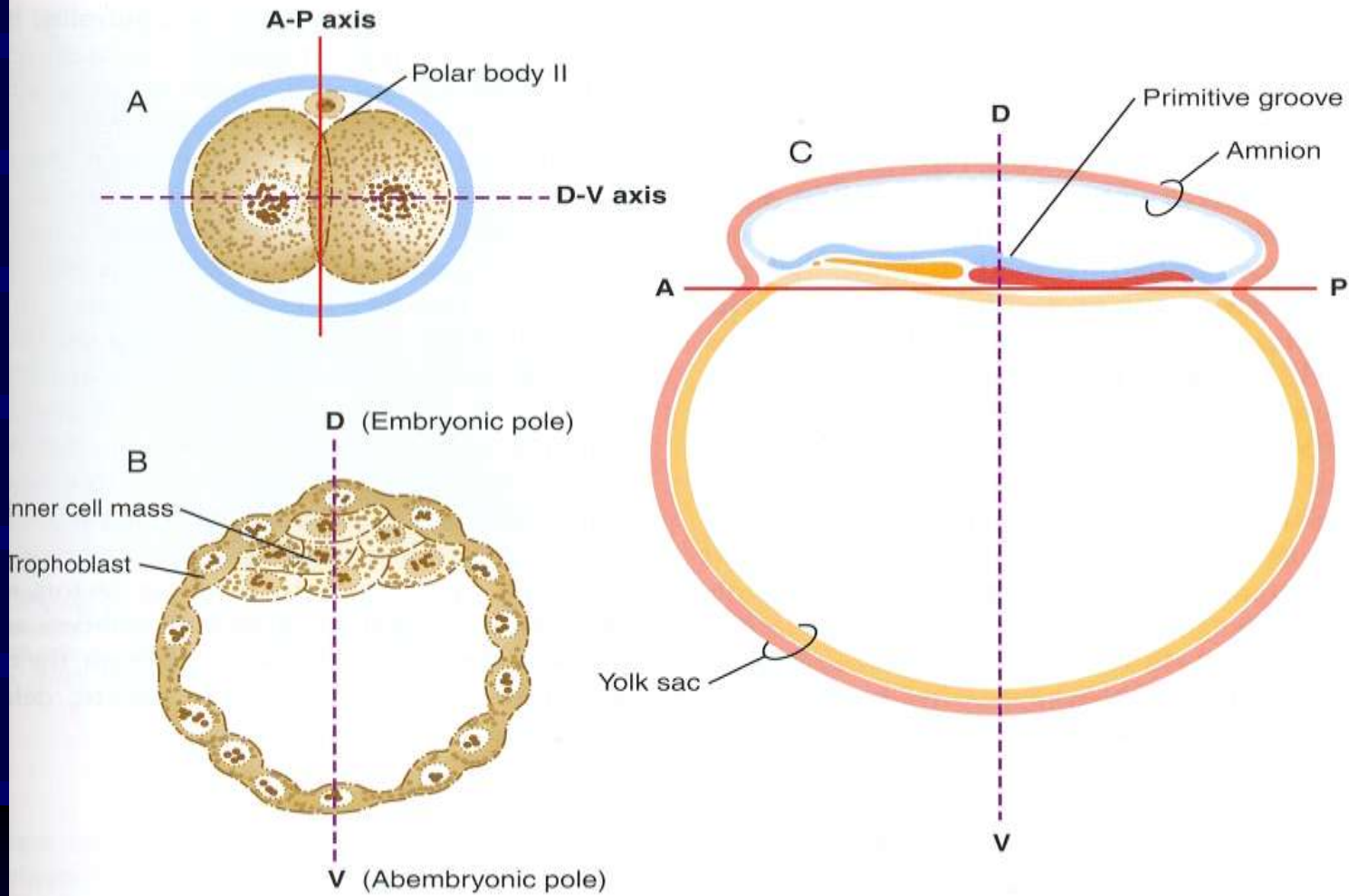


Ο προσθιοπίσθιος (κεφαλουραίος) καθορίζεται από τη θέση του 2ου πολικού σωματίου.

Ο ραχιαίος κοιλιακός σε σχέση με τον εμβρυϊκό και αντεμβρυϊκό πόλο

Ο πλάγιος καθορίζεται αυτόματα

Κατά τη γαστριδίωση εμφανίζονται και οι τρεις άξονες



Ο ρόλος του πολικού σωματίου στην εγκαθίδρυση των κύριων αξόνων στο έμβryo ποντικού.
A. Ο μελλοντικός προσθιοπίσθιος άξονας διέρχεται μεταξύ των δύο βλαστομεριδίων και τέμνει το 2ο πολικό σωματίο. Ο ραχιαίος-κοιλιακός διέρχεται κάθετα ως προς τον προσθιοπίσθιο άξονα. **B.** Στο στάδιο της βλαστοκύστης ο ραχιαίος-κοιλιακός διέρχεται από τον εμβρυϊκό προς τον αντεμβρυϊκό πόλο. **Γ.** Κατά τη γαστριδίωση ο κεφαλουραϊός διέρχεται κατά μήκος του επίπεδου τρίστιβου εμβρυϊκού δίσκου, ενώ ο ραχιαίος-κοιλιακός εκτείνεται από το άμνιο διαμέσου του εμβρυϊκού δίσκου προς το λεκιθικό ασκό

3η εβδομάδα

- επιβλάστη → αρχική ταινία

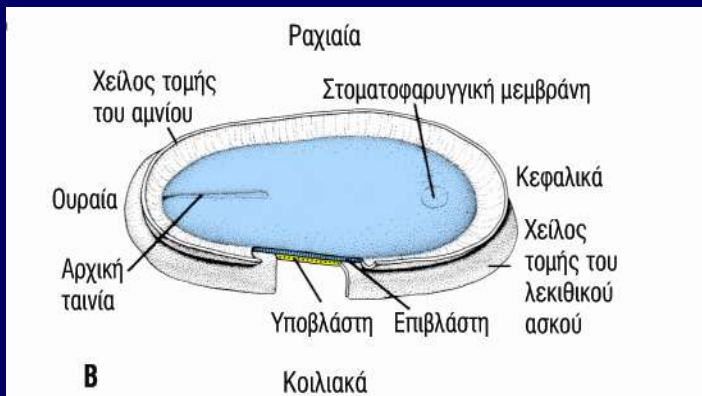


αρχική αύλακα, αρχικό βοθρίο, αρχικός κόμβος
υπολείμματα αρχικής ταινίας -ιεροκοκκυγικά
τερατώματα

- αρχικός κόμβος → νωτιαιοχορδική απόφυση
(κοίλος μεσοδερ. σωλήνας)



νωτιαία χορδή (συμπαγή
ράβδος)

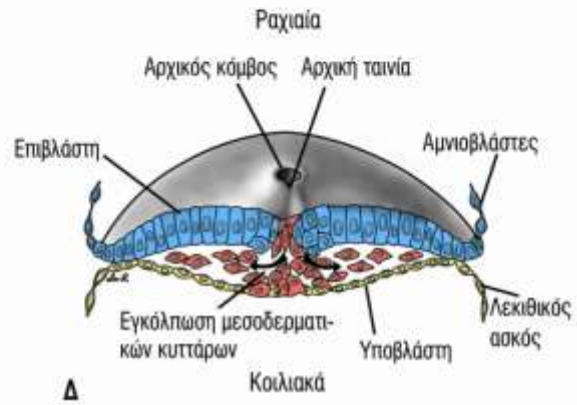
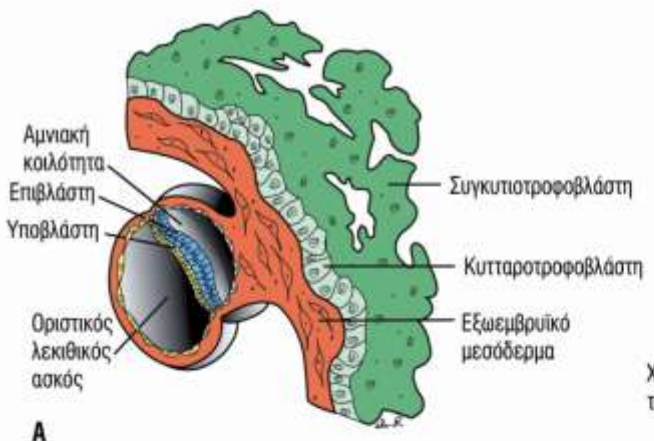


νωτιαία χορδή-αρχέγονο άξονα του εμβρύου
(μελλοντική θέση σπονδυλικής στήλης)

- νευριδίωση-τέλος της 3ης εβδ.

Β , Γ. Σχηματική παράσταση της ραχιαίας επιφάνειας προσωιτικού εμβρύου 16 και 18 ημερών.

Δ. Εγκάρσια τομή



Αρχική ταινία → πρόκειται για αύλακα με ένα βοθρίο στο κεφαλικό άκρο. Τα κύτταρα γύρω από το βοθρίο είναι υπερυψωμένα, τα δε κύτταρα μαζί με το βοθρίο σχηματίζουν τον **αρχικό κόμβο**.



Θήλυ έμβρυο με **ιεροκοκκυγικό τεράτωμα**, νεόπλασμα στην ιεροκοκκυγική περιοχή

- Συνεχιζόμενος πολλαπλασιασμός και μετανάστευση των κυττάρων της επιβλάστης μέσω της αρχικής ταινίας , ακόμη και όταν έχουν σχηματιστεί η κεφαλική και ουραία περιοχή του εμβρύου

Παράγωγα των τριών πρωτογενών βλαστικών δερμάτων

Βλαστικό δέρμα

Εξώδερμα

Παράγωγα

Κεντρικό νευρικό σύστημα

Περιφερικό νευρικό σύστημα

Επιδερμίδα, τρίχες, όνυχες, αισθητικό επιθήλιο: μύτη, ώτα, οφθαλμοί

Μεσόδερμα

Παραξονικό

Διάμεσο

Πλάγιο πέταλο

Σπλαγχνική στιβάδα

Σωματική στιβάδα

Ενδόδερμα

Μέρος του κρανίου, μύες, σπόνδυλοι

Ουρογεννητικό σύστημα

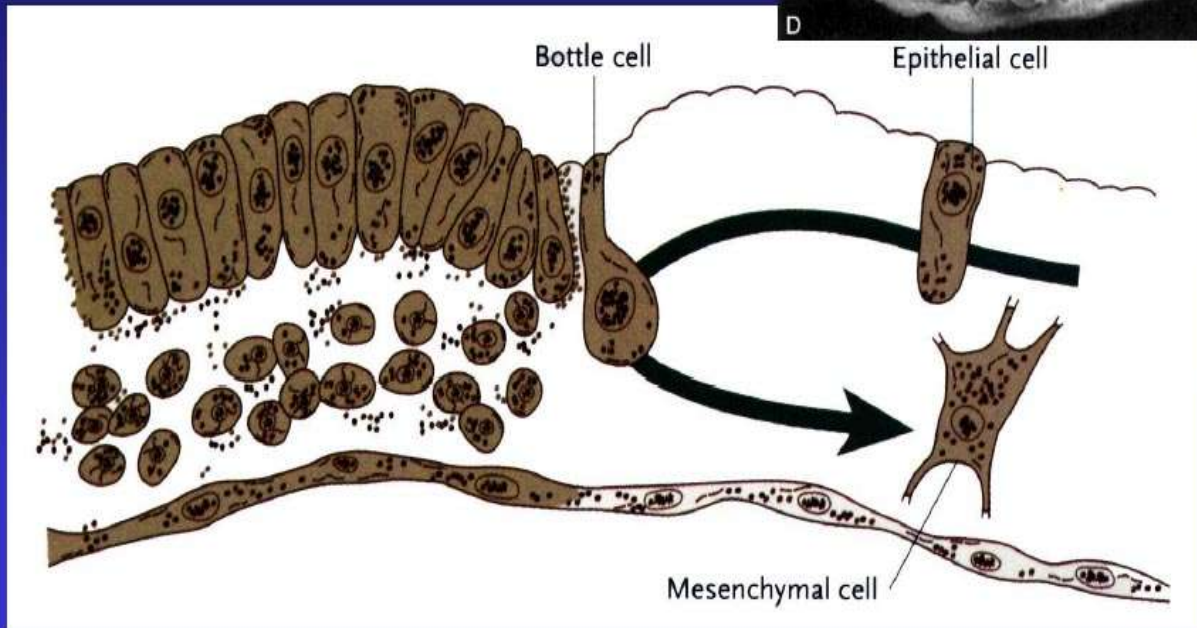
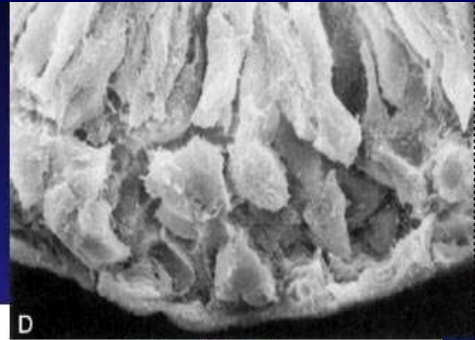
Ορώδεις μεμβράνες γύρω από όργανα

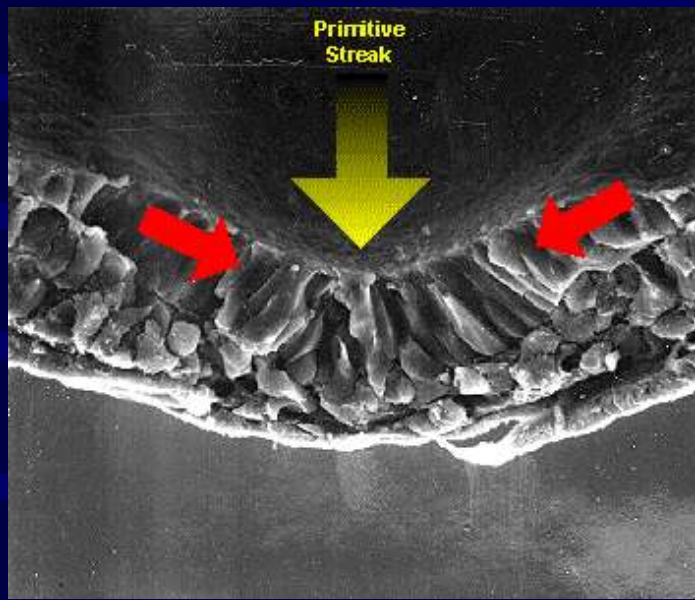
Ορώδεις μεμβράνες, σωματικό τοίχωμα, άκρα

Αρχέγονος πεπτικός σωλήνας και τα παράγωγά του: αδένες, πνεύμονες, ήπαρ, χοληδόχος κύστη, πάγκρεας

“Φιαλόμορφα” κύτταρα (φέρουν ψευδοπόδια)

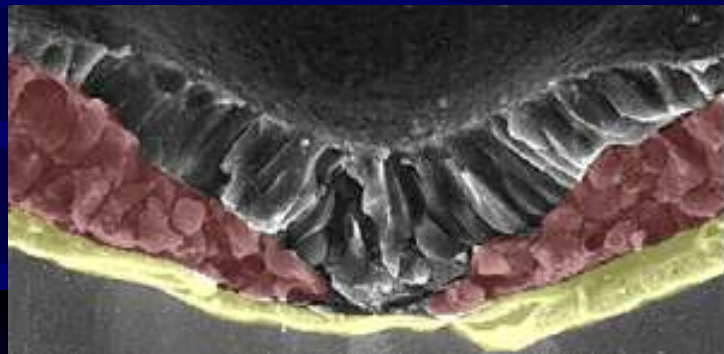
Bottle Cells





ΑΡΧΙΚΗ ΓΡΑΜΜΗ

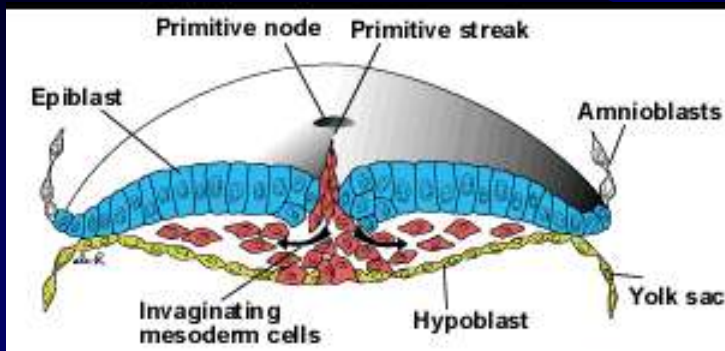
ΓΑΣΤΡΙΑΙΩΣΗ

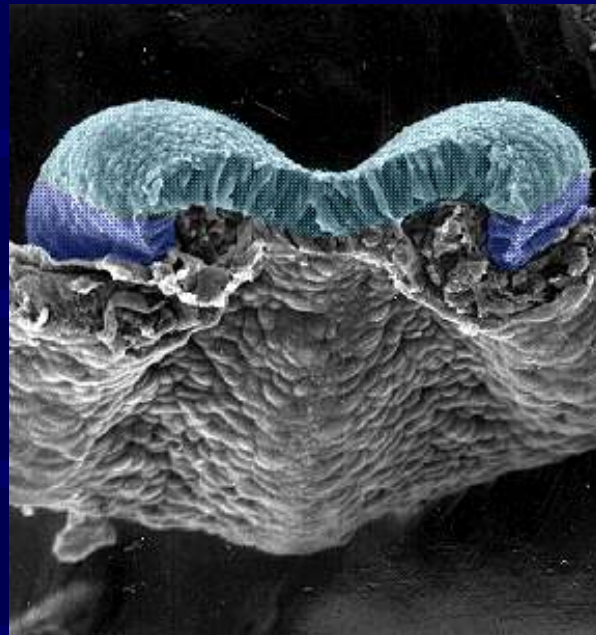
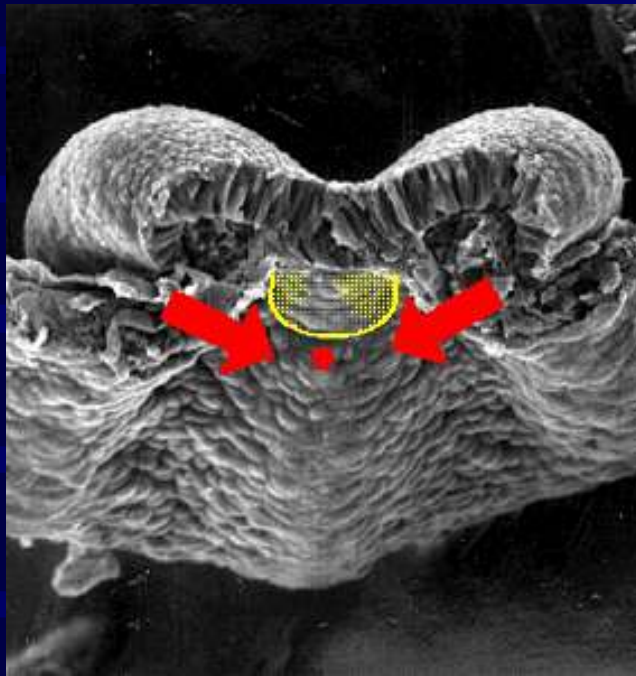


ΜΕΣΟΔΕΡΜΑ

ΥΠΟΒΛΑΣΤΗ

ΕΝΔΟΔΕΡΜΑ

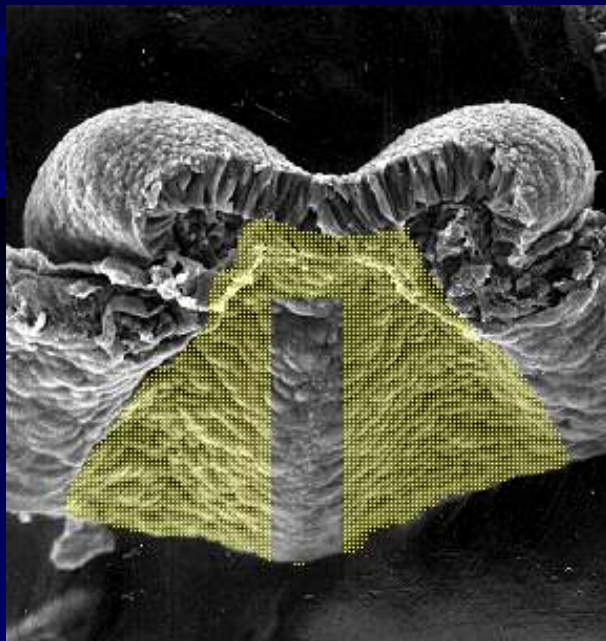




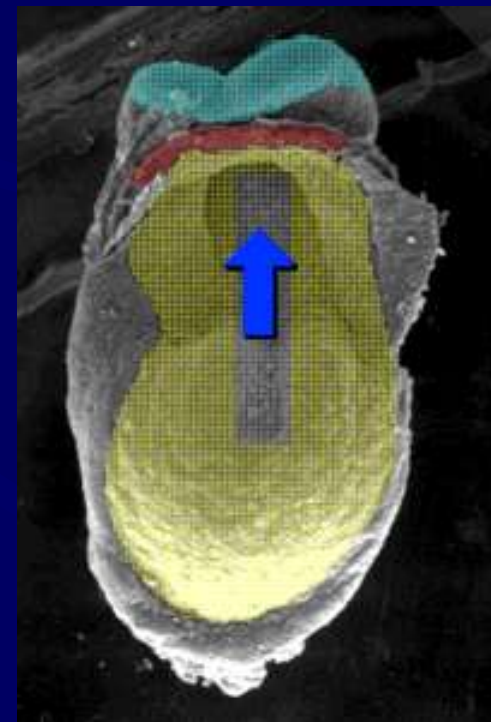
ΕΞΩΔΕΡΜΑ

ΜΕΣΟΔΕΡΜΑ

ΕΝΔΟΔΕΡΜΑ



Μερικά από τα καταδυόμενα κύτταρα μεταναστεύουν με κοιλιακή κατεύθυνση και εκτοπίζουν τα κύτταρα της υποβλάστης δημιουργώντας ένα νέο βλαστικό δέρμα, το ενδόδερμα

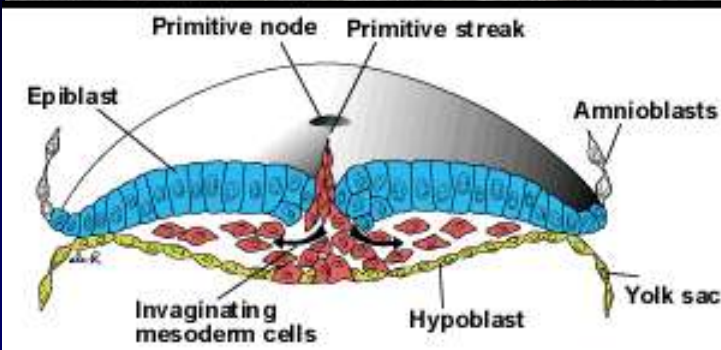
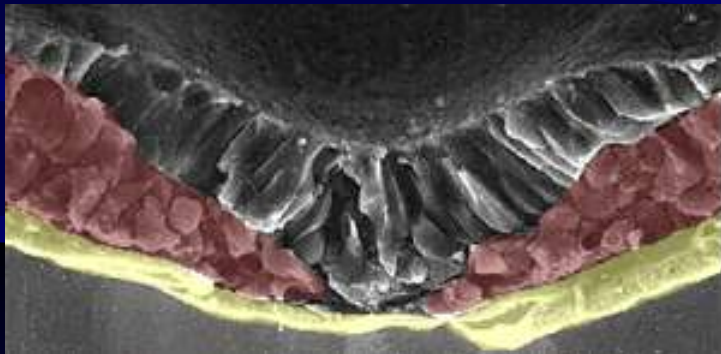
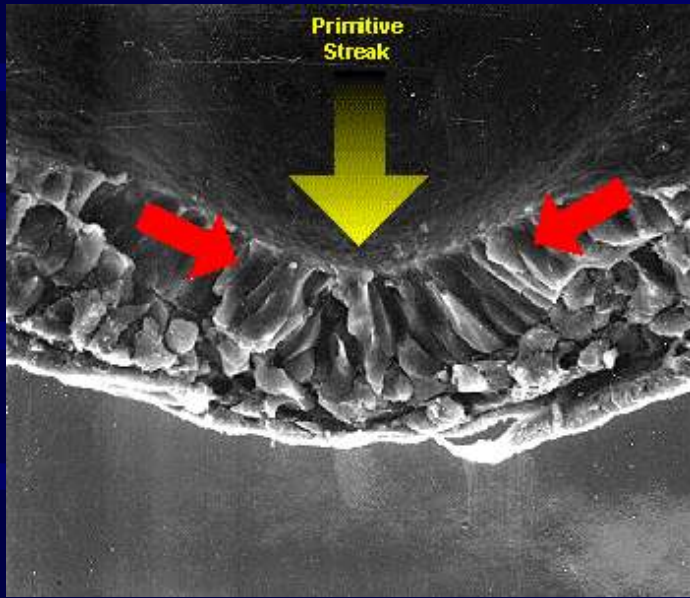


ΑΡΧΙΚΗ ΓΡΑΜΜΗ ΓΑΣΤΡΙΑΔΙΩΣΗ

ΜΕΣΟΔΕΡΜΑ

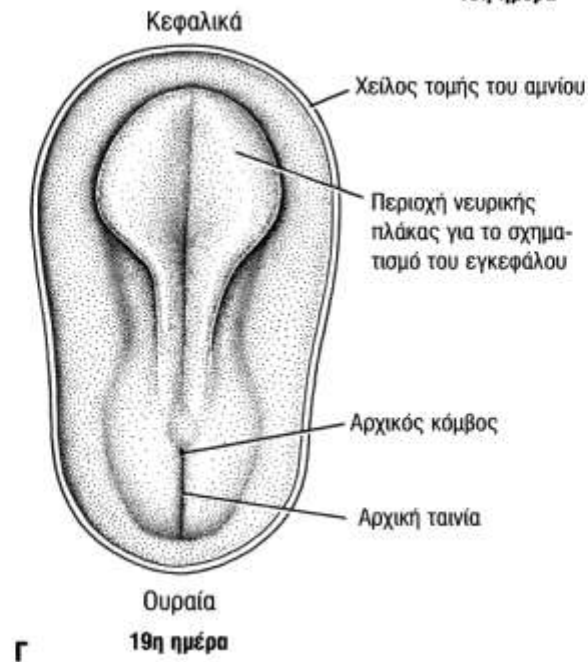
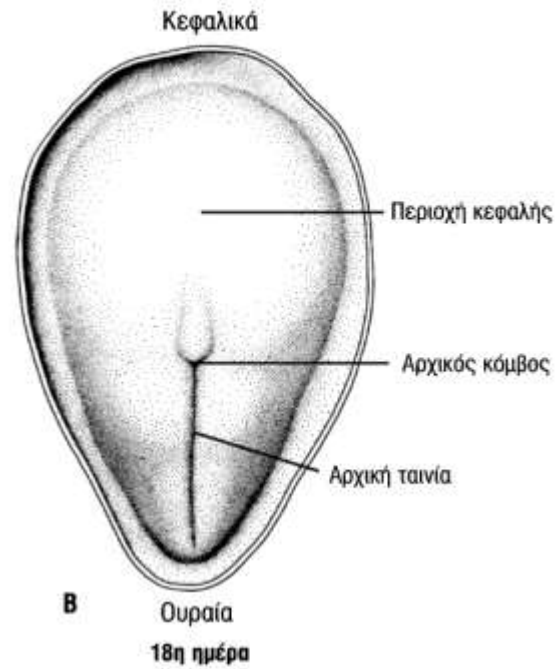
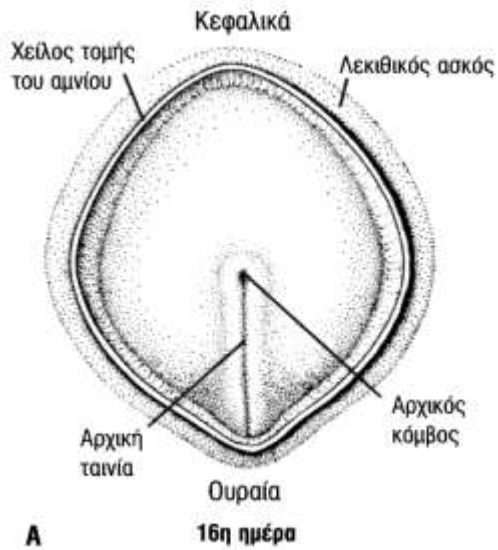
ΥΠΟΒΛΑΣΤΗ

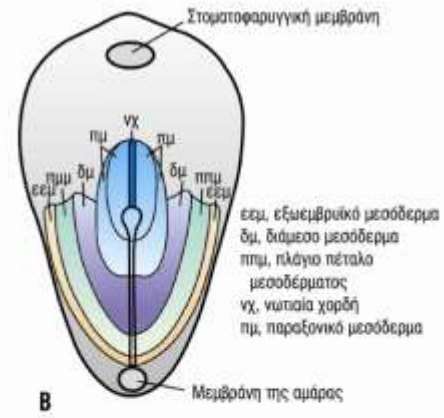
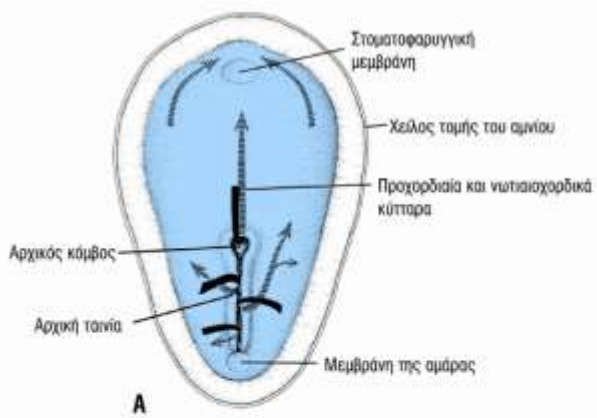
ΕΝΔΟΔΕΡΜΑ



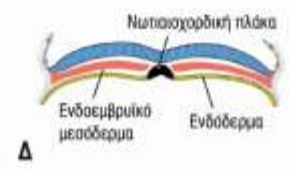
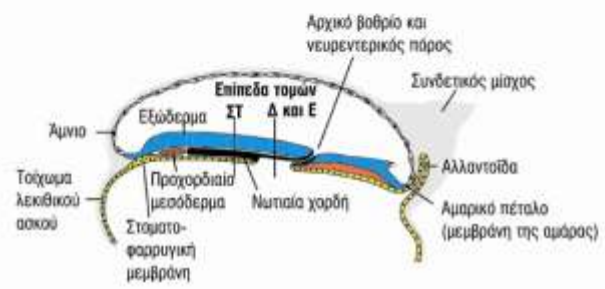
Άλλα κύτταρα μεταναστεύουν μεταξύ του νεοσχηματιζόμενου ενδοδέρματος και της επιβλάστης για τον σχηματισμό του μέσου βλαστικού δέρματος, του **μεσοδέρματος**

Ραχιαίες όψεις εμβρύων στο στάδιο της γαστριδίωσης

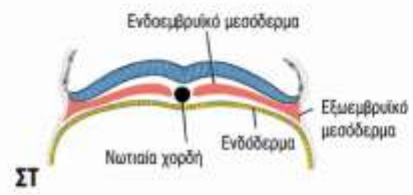
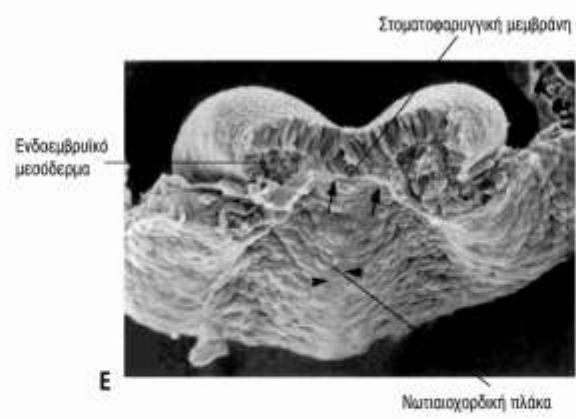


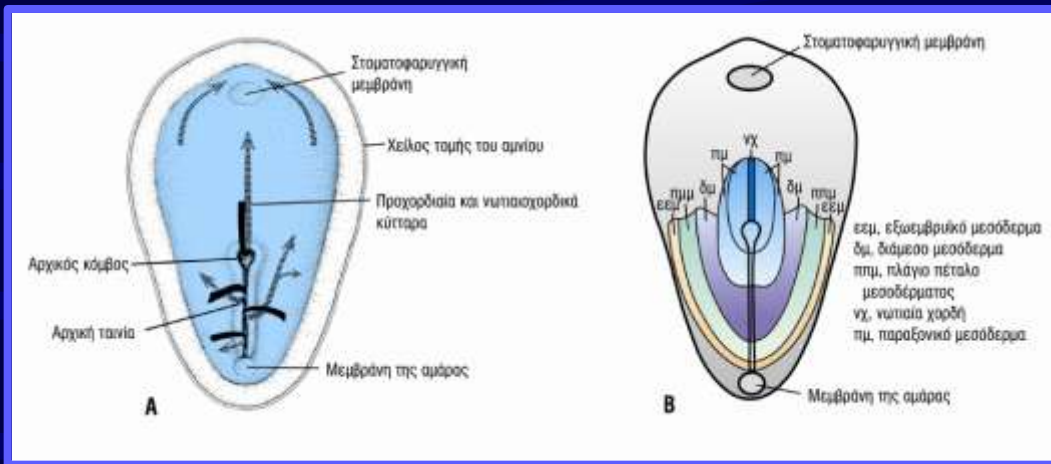


•Α. Εξειδικευμένο πρότυπο μετανάστευσης των κυττάρων της επιβλάστης μέσω της αρχικής ταινίας και αρχικού κόμβου



•Β. Σχεδιασμός αναπτυξιακού χάρτη (χάρτης πεπωμένου, fate map)-δομές που θα σχηματιστούν από κάθε τμήμα του εμβρύου κατά την πορεία της φυσιολογικής του ανάπτυξης.





Τα κύτταρα της αρχικής ταινίας είναι **πολυδύναμα**.

Αναπτυξιακός χάρτης

Τα κύτταρα της επιβλάστης μεταναστεύουν διαμέσου της αρχικής ταινίας και του κόμβου με ειδικό πρότυπο μετακίνησης: η **κυτταρική τύχη τους** καθορίζεται από την περιοχή της αρχικής ταινίας διαμέσου της οποίας διέρχονται. Ωστόσο, η απόκτηση του τελικού τους φαινότυπου εξαρτάται από τις κυτταρικές αλληλεπιδράσεις κατά τη μετανάστευσή τους ή μετά την άφιξή τους στον τελικό προορισμό τους

-Κύτταρα που μεταναστεύουν μέσω της πιο οπίσθιας περιοχής της αρχικής ταινίας συνεισφέρουν στο σχηματισμό του εξωεμβρυικού μεσοδέρματος

-Κύτταρα που διέρχονται από τα πιο πρόσθια τμήματα της αρχικής ταινίας σχηματίζουν

-Το παραξονικό μεσόδερμα

-Το διάμεσο μεσόδερμα

-Το πλάγιο πέταλο

-Κύτταρα που μεταναστεύουν διαμέσου της πιο πρόσθιας περιοχής του αρχικού κόμβου και σχηματίζουν την προχορδιαία πλάκα του μεσοδέρματος και τη νωτιαία χορδή

Επιθηλιο-μεσεγχυματικός μετασχηματισμός

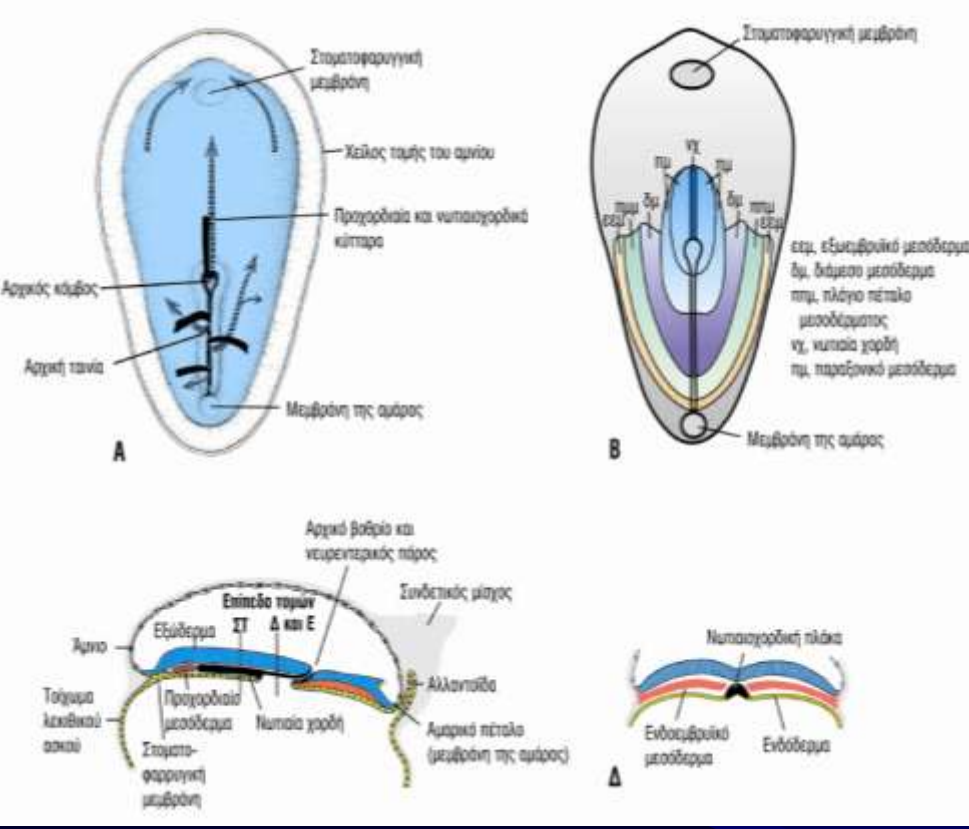
▪ Τα πρώτα κύτταρα που διέρχονται διαμέσου του αρχικού κόμβου και της αρχικής ταινίας αντικαθιστούν τα κύτταρα της υποβλάστης και σχηματίζουν τα **οριστικά ενδοδερμικά κύτταρα**

▪ Την ίδια χρονική στιγμή λόγω της μετανάστευσης των κυττάρων διαμέσου του αρχικού κόμβου προς την κεφαλική περιοχή δημιουργούνται:

➤ Η **προχορδιαία πλάκα** – Τα κύτταρά της παρεμβάλλονται στα κύτταρα του πρόσθιου σπλαγγινικού ενδοδέρματος, αποτελούν τον **οργανωτή της κεφαλής (head organizer)**

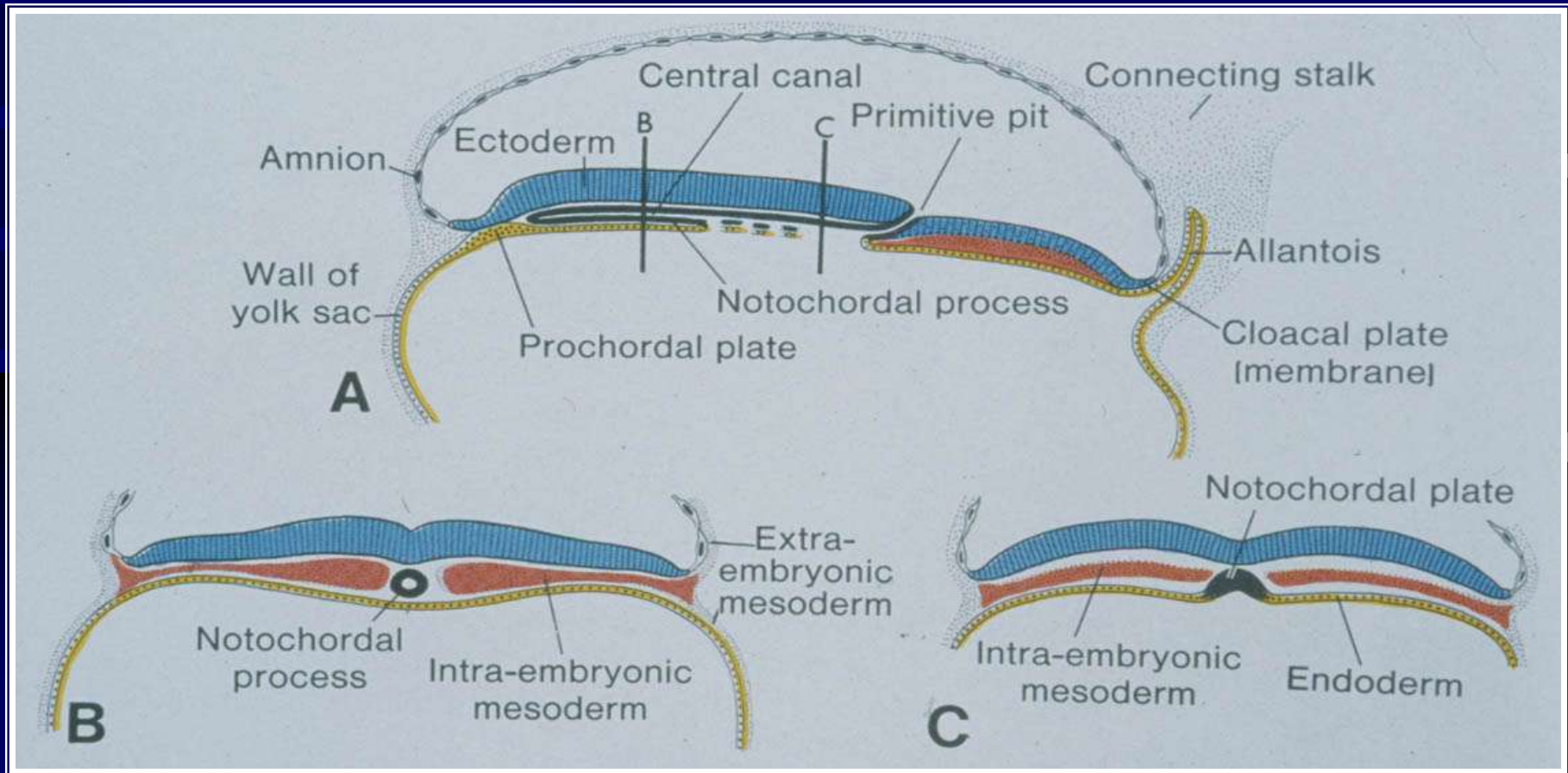
➤ Τα κύτταρα της προχορδιαίας πλάκας συνεισφέρουν στο σχηματισμό της στοματοφαρυγγικής μεμβράνης (δίστιβη μεμβράνη από εξώδερμα και ενδόδερμα στην μελλοντική περιοχή του στόματος)

➤ Μέρος των κυττάρων της προχορδιαίας πλάκας (προχορδιαίο μεσόδερμα) υφίστανται επιθηλιακό-μεσεγχυματικό μετασχηματισμό και σχηματίζουν το μεσέγγυμα της κεφαλής, εντοπίζονται κεφαλικά της νωτιαίας χορδής και κάτω από τη περιοχή του προσεγκεφάλου (πρόσθιου εγκεφάλου)

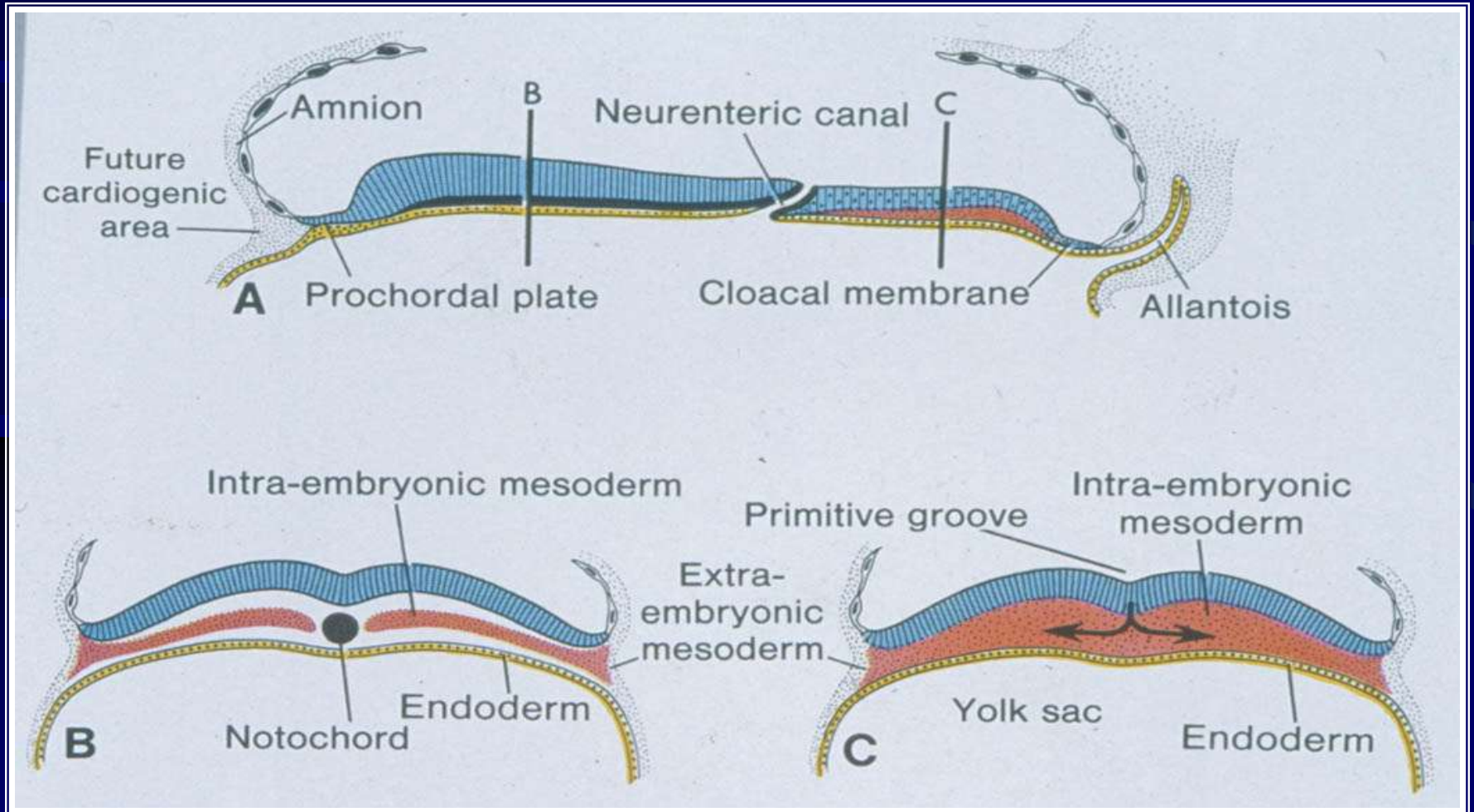


➤ Η νωτιαιοχορδική απόφυση (μελλοντική νωτιαία χορδή)
 ▪ Μόρια κυτταρικής προσκόλλησης και ιντεγκρίνες,

- A. Σχηματική απεικόνιση κεφαλοουραίας μέσης οβελιαίας τομής εμβρύου 17 ημερών
- B. , Γ. Εγκάρσιες τομές

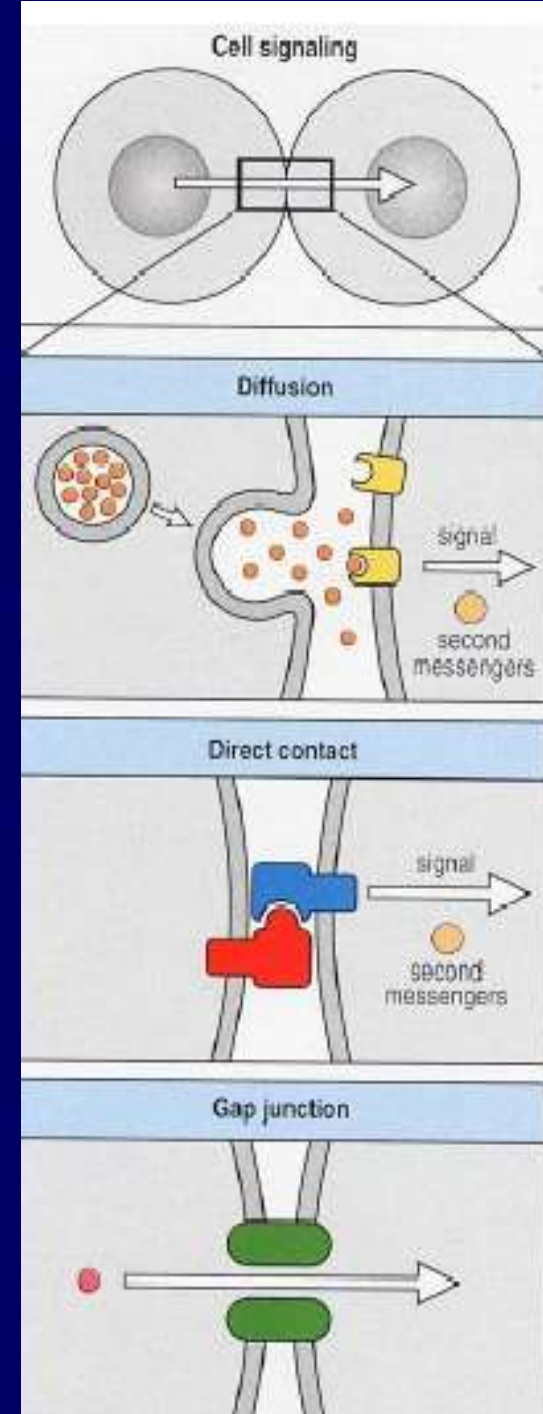


A. Σχηματική απεικόνιση κεφαλουραίας μέσω οβελιαίας τομής εμβρύου 18 ημερών
B. , Γ. Εγκάρσιες τομές

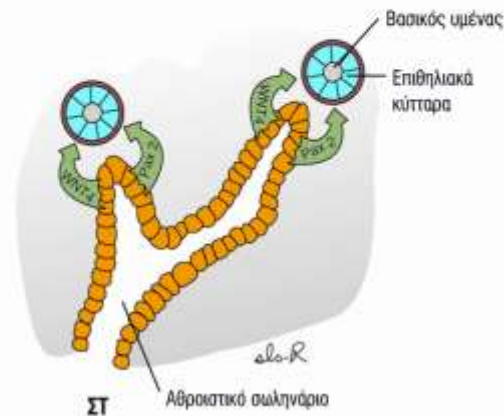
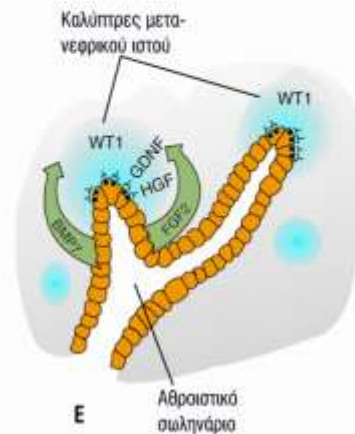
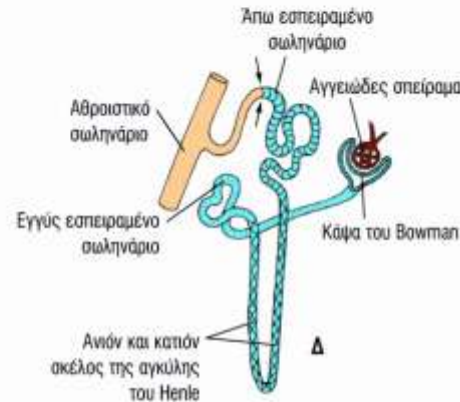
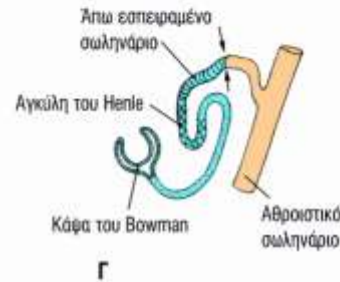
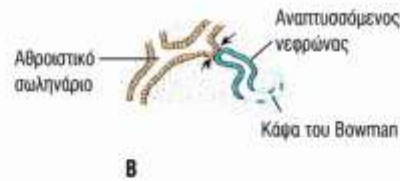


Εμβρυϊκή επαγωγή

- Η μετάδοση ενός σήματος από μια ομάδα κυττάρων επηρεάζει την ανάπτυξη μιας γειτονικής κυτταρικής ομάδας
- Ο ιστός που ασκεί την επίδραση=επαγωγικός
- Το σήμα επαγωγής=μορφογόνο
- Ο ιστός που δέχεται την επίδραση=επαγώγιμος
- Η σηματοδότηση γίνεται μέσω διάχυσης, άμεσης κυτταρικής επαφής ή μέσω χασματικών συνδέσεων
- Έκφραση των στοχευμένων γονιδίων
- Νωτιαία χορδή επάγει την ανάπτυξη της νευρικής πλάκας
- Επαγωγική επίδραση του ενδοδέρματος για το σχηματισμό του μεσοδέρματος

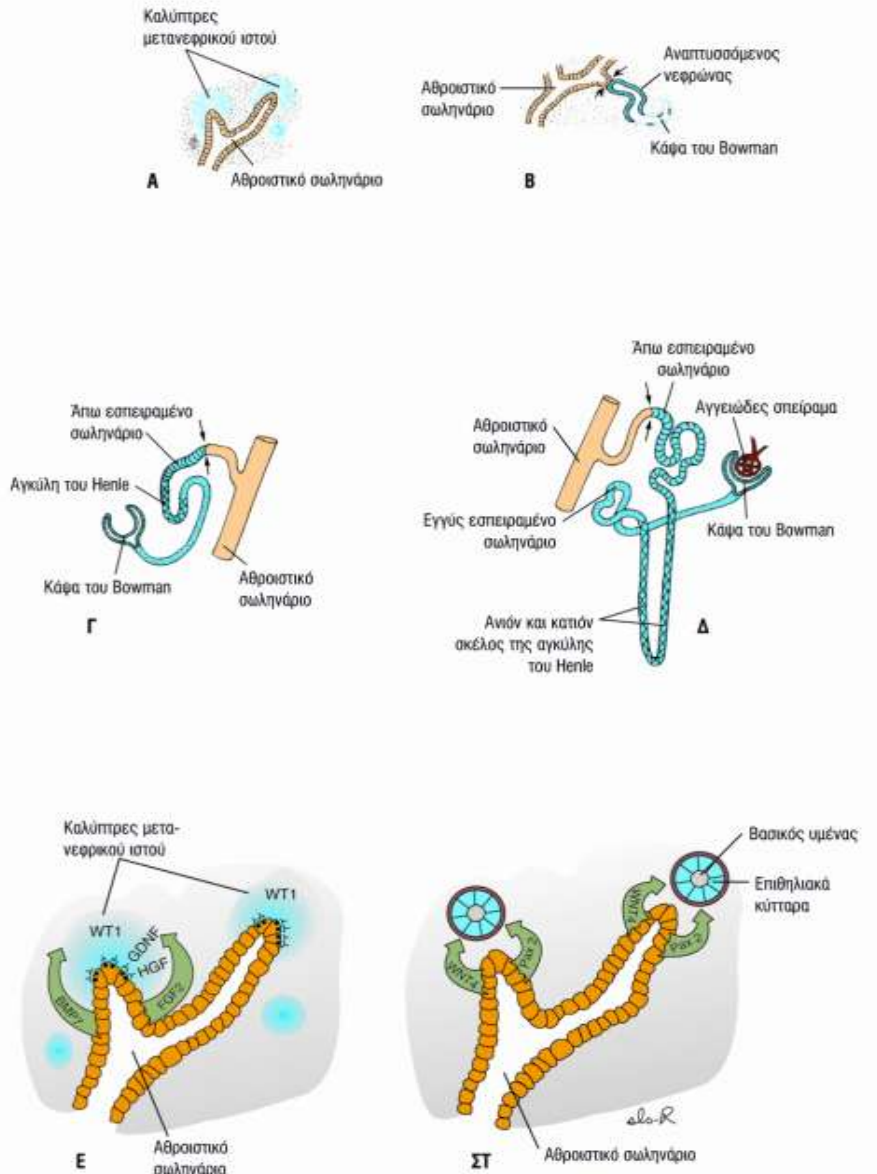


Η έκφραση των **FGF-2** και **BMP7** από τα κύτταρα της ουρητηρικής καταβολής εμποδίζει την απόπτωση και επάγει τον πολλαπλασιασμό και διαφοροποίηση των κυττάρων του μετανεφρικού μεσεγχύματος, διατηρούν την έκφραση του **Wt1**



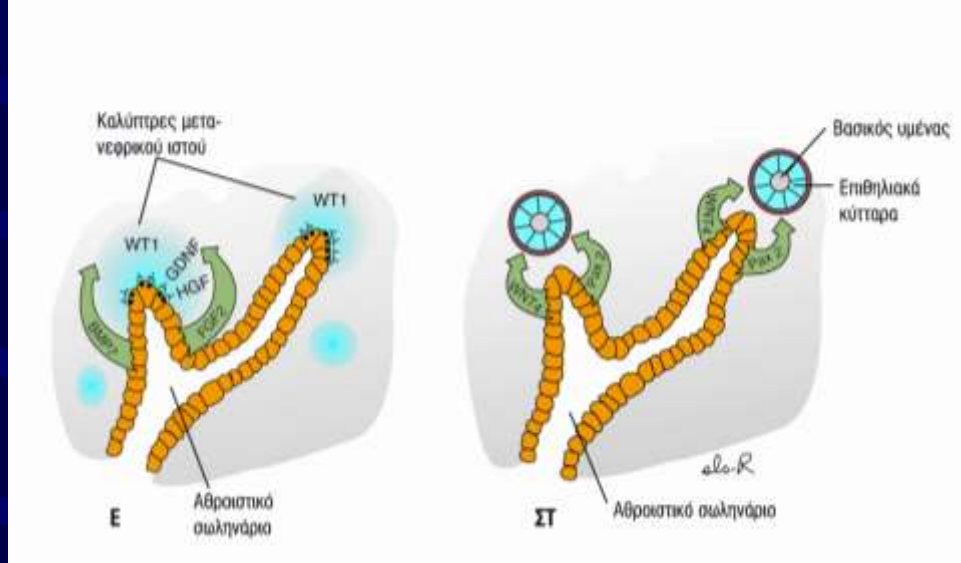
Το γονίδιο του όγκου του **Wilm's (WT1)** αποτελεί το κυρίαρχο γονίδιο ελέγχου (master gene) και καθιστά το μεσέγχυμα ικανό να απαντά στην επαγωγική δράση της ουρητηρικής καταβολής

Μοριακός έλεγχος της ανάπτυξης του μετάνεφρου



Από την καλύπτρα του μετανεφρικού ιστού έκφραση του **WT1** (γονίδιο κύριου ελέγχου για την ανάπτυξη του νεφρού) → ρυθμίζει τη παραγωγή του **νευροτροφικού παράγοντα νευρογλοιακής προέλευσης** (GDNF, glial derived neurotropic factor) και του **αυξητικού παράγοντα των ηπατοκυττάρων** (HGF) από το **μετανεφρικό μεσόδερμα** → επάγουν τη διακλάδωση της ουρητηρικής καταβολής

- Υποδοχέας του GDNF στα κύτταρα της ουρητηρικής καταβολής ο **RET (c-Ret)**, με δράση κινάσης της τυροσίνης και υποδοχέας ο **MET** για τον HGF



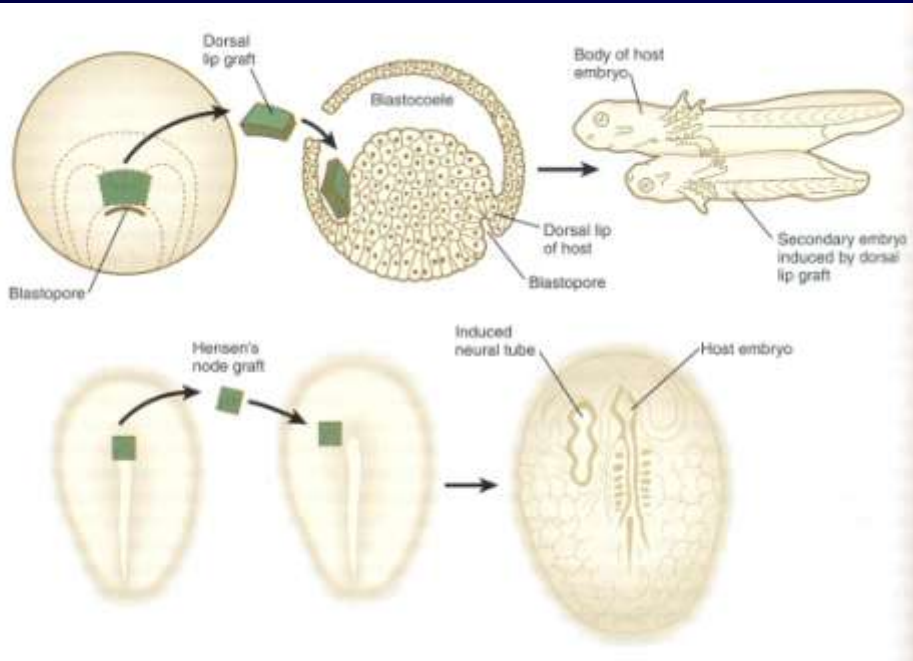
• Έκφραση στην ουρητηρική καταβολή των αυξητικών παραγόντων **FGF-2** (fibroblast growth factor-2) και **BMP7** (bone morphogenetic protein 7) και της κυτοκίνης **LIF** (leukemia inhibitory factors) → μεσεγχυματική συμπύκνωση των μεσεγχυματικών κυττάρων στο μετανεφρικό μεσόδερμα

▪ Μεσεγχυματικός-επιθηλιακός μετασχηματισμός του μετανεφρικού μεσεγγύματος (σημαντικό ρόλο η έκφραση των **Pax-2** και **Wnt-4**)

• Η έκφραση των μεταγραφικών παραγόντων **Pax-2** και **Wnt-4** από την ουρητηρική καταβολή → σημαντικό ρόλο στο μεσεγχυματικό-επιθηλιακό μετασχηματισμό για το σχηματισμό των νεφρώνων

- Το **Pax-2** εκφράζεται και από το μετανεφρικό μεσέγγυμα μετά την επαγωγή της έκφρασής του από την ουρητηρική καταβολή
- Το **Wnt-4** εκφράζεται και από το μετανεφρικό μεσέγγυμα → επαγωγή της διακλάδωσης της ουρητηρικής καταβολής

Πρωτογενής εμβρυϊκή επαγωγή



Η μεταμόσχευση του κόμβου του Hensen από ένα έμβryo πτηνού σε ένα άλλο επάγει το σχηματισμό ενός δεύτερου νευρικού σωλήνα

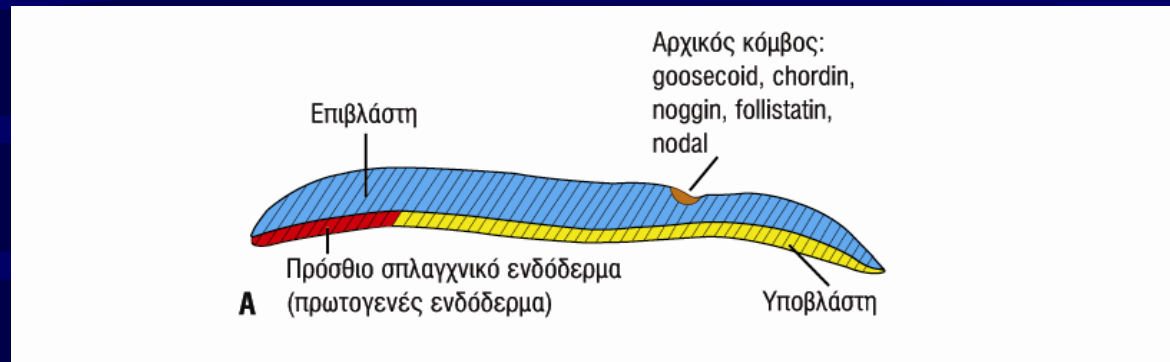
•Οργανωτής Spemann-Mangold

Τα κύτταρα του ραχιαίου βλαστοπόρου στο έμβryo σαλαμάνδρας επάγουν το σχηματισμό ενός δεύτερου εμβρυϊκού άξονα (νευρικό σωλήνα, νωτιαία χορδή σωμίτες)

•Κατά την επιμήκυνση της αρχικής ταινίας τα μεταναστεύοντα κύτταρα της επιβλάστης ενώνονται με το κορυφαίο τμήμα της αρχικής ταινίας και σχηματίζεται μια δυναμική δομή, ο **αρχικός κόμβος** που δρα ως εμβρυϊκός οργανωτής της βασικής δομής του **σωματικού άξονα**

•Τα κύτταρά του εκφράζουν τρία κλασικά μόρια της περιοχής του οργανωτή σε πολλά σπονδυλωτά, τα **chordin, goosecoid, HNF-3β**

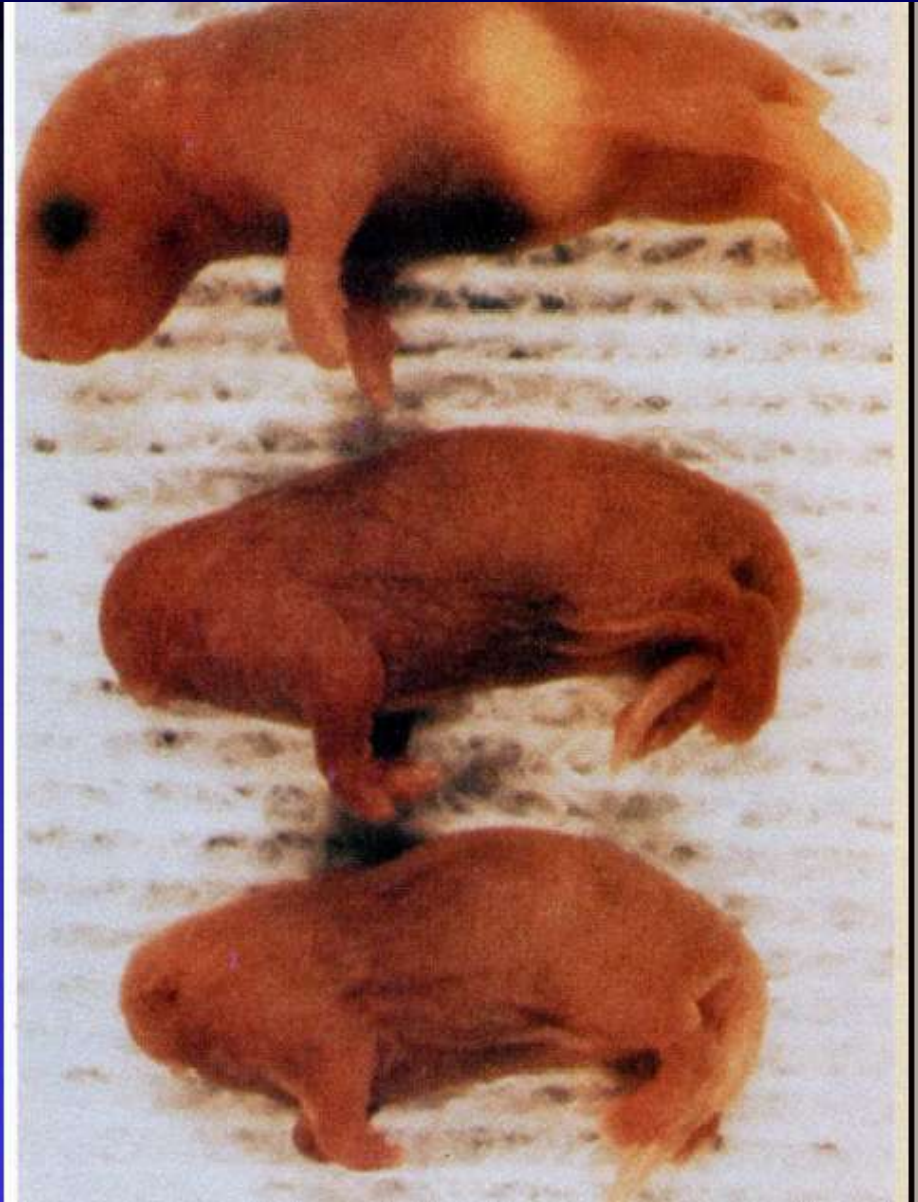
Μοριακά σήματα αναπτυξιακών γονιδίων



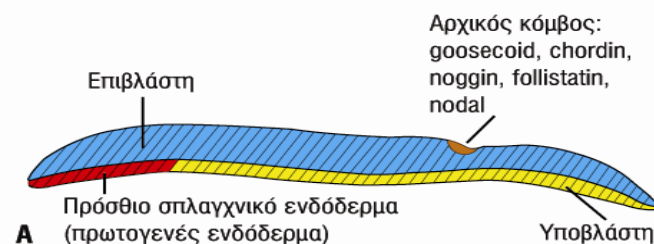
Πρόσθιο Σπλαγγνικό ενδόδερμα (πρωτογενές ενδόδερμα, αποτελεί τμήμα της υποβλάστης)

- Έκφραση των μοριακών σημάτων των γονιδίων που ρυθμίζουν την ανάπτυξη της κεφαλής
- Εγκαθίδρυση του κεφαλικού (κρανιακού ή προσθίου) άκρου του εμβρύου
- Κωδικοποίηση από τα γονίδια των μεταγραφικών παραγόντων **OTX2**, **LIM1** και **HESX1** και του εκκριτικού παράγοντα **cerberus**
- Με την εγκαθίδρυση του κεφαλικού άκρου, σχηματισμός ουραία της αρχικής ταινίας
- Μετά την εγκαθίδρυση του κεφαλουραίου εμβρυϊκού άξονα ακολουθεί η εγκαθίδρυση του ραχιαίου-κοιλιακού εμβρυϊκού άξονα

Lim1 Mutant



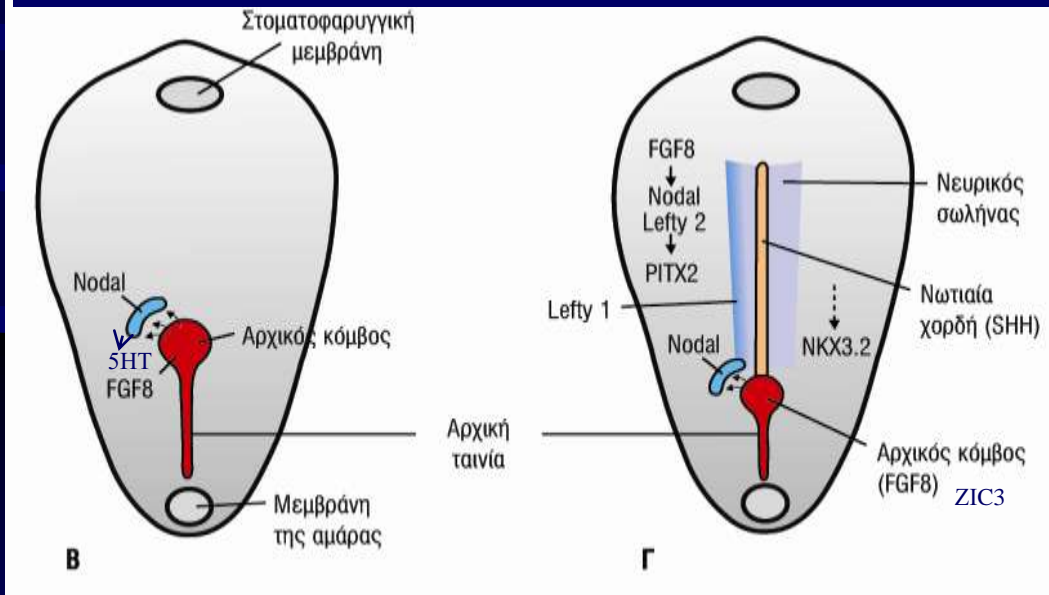
- Η εγκαθίδρυση της αρχικής ταινίας και η διατήρησή της οφείλονται στην έκφραση της **nodal** στην περιοχή του αρχικού κόμβου
- Κατόπιν καθορισμός της **ραχιαίας-κοιλιακής πολικότητας** του εμβρυϊκού δίσκου
 - Έκφραση της **μορφογενετικής πρωτεΐνης των οστών** (BMP4) σε ολόκληρη την περιοχή του εμβρυϊκού δίσκου. Μαζί με τον **αυξητικό παράγοντα των ινοβλαστών** (FGF) επάγουν την <<κοιλιοποίηση>> του μεσοδέρματος (διαφοροποίηση του διάμεσου και πλάγιου πετάλου του μεσοδέρματος)
 - Η έκφραση στον αρχικό κόμβο της **GOOSECOID** ρυθμίζει την έκφραση της **CHORDIN**, όπου σε συνεργασία με τις **noggin και follistatin** προκαλεί την αναστολή της BMP4, με αποτέλεσμα τη <<ραχιοποίηση>> του μεσοδέρματος (διαφοροποίησή του σε νωτιαία χορδή και παραξονικό μεσόδερμα)
 - Τα τρία παραπάνω γονίδια αργότερα εκφράζονται στη νωτιαία χορδή, σημαντικά στην επαγωγή σχηματισμού του νευρικού ιστού στην κεφαλική περιοχή
 - Αργότερα, η έκφραση στον αρχικό κόμβο και νωτιαία χορδή του γονιδίου **Brachyury (T)** ανταγωνίζεται τη δράση του BMP4 και προκαλείται ραχιοποίηση του μεσοδέρματος στην ουραία περιοχή του εμβρύου
- Η συμμετοχή του **αρχικού κόμβου** στην έκφραση των παραπάνω γονιδίων και η συμμετοχή του και σε άλλες αναπτυξιακές διεργασίες τον καθιστούν ως <<**οργανωτή**>>



Γενετικό πρόγραμμα της πλευρικής ασυμμετρίας

FGF8 → επάγει την έκφραση του **nodal** στο μεσόδερμα στην **ΑΡΙΣΤΕΡΗ** πλευρά του εμβρύου, και αυτό στη συνέχεια προκαλεί έκφραση μιας γονιδιακής αλληλουχίας συμπεριλαμβανομένου του **lefty2** και του **PTX2**.

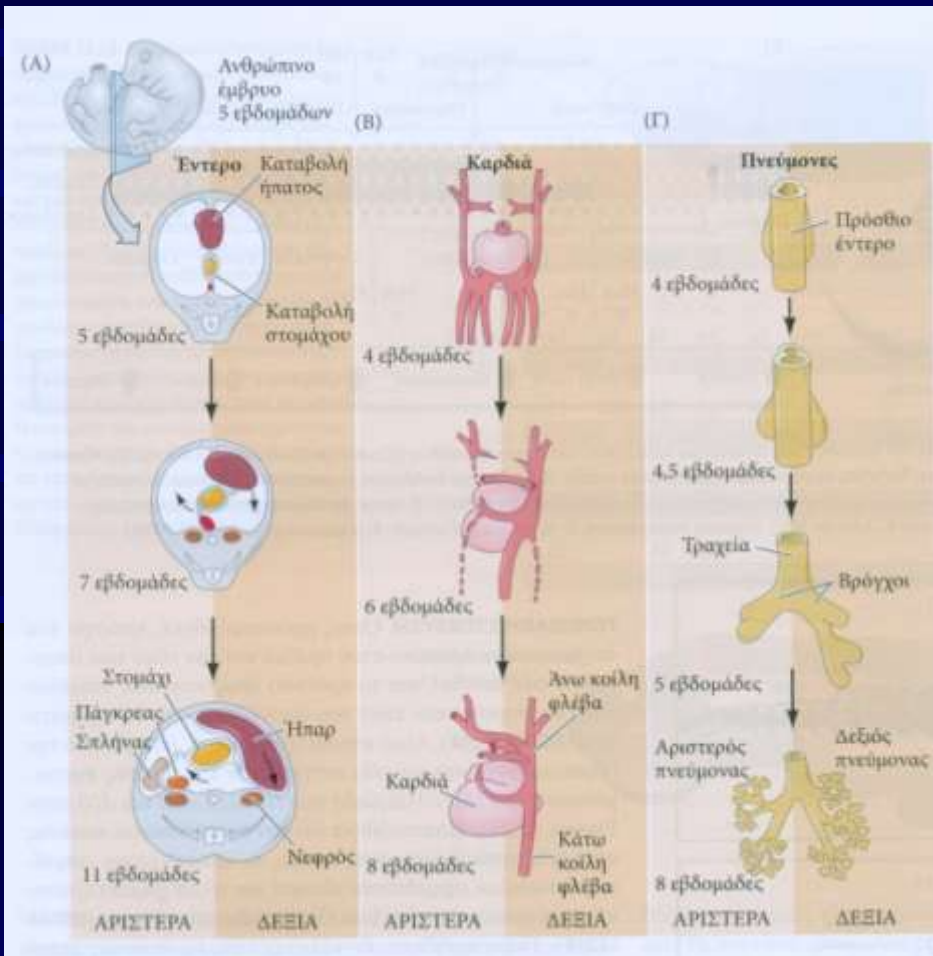
Η έκφραση του **lefty1** στην αριστερή πλευρά σε συνδυασμό με την έκφραση του **sonic hedgehog** στη νωτιαία χορδή αναστέλλει την έκφραση των παραπάνω γονιδίων στη **ΔΕΞΙΑ** πλευρά του εμβρυϊκού δίσκου



▪ **Η αρχική ταινία και αρχικός κόμβος καθορισμός πλευρικής ασυμμετρίας (δεξιά /αριστερή ασυμμετρία των εσωτερικών οργάνων)**

Η έκφραση της NODAL στην αριστερή πλευρά οφείλεται στην έκφραση της σεροτονίνης (5-HT, 5-hydroxytryptamine, νευροδιαβιβαστής) στην αριστερή πλευρά. Το γονίδιο PITX2, master gene για τη πλευρική ασυμμετρία

Ασυμμετρία αριστερού-δεξιού άξονα



(A) Κοιλιακές εγκάρσιες τομές δείχνουν ότι οι αρχικά συμμετρικές καταβολές των οργάνων αποκτούν ασύμμετρες θέσεις την 11^η εβδομάδα . Το ήπαρ μετακινείται προς τα δεξιά και ο σπλήνας προς τα αριστερά. (B). Η καρδιά μετατοπίζεται προς τα αριστερά. (Γ) Ο δεξιός πνεύμονας διακλαδίζεται σε τρεις λοβούς, ενώ ο αριστερός πνεύμονας, πλησίον της καρδιάς σχηματίζει μόνο δύο λοβούς.

Ανωμαλίες γαστριδίωσης

Gastrulation Anomalies

Caudal Dysgenesis (Sirenomelia)

Caudal defect

Insufficient mesoderm formation

Fused lower limbs, renal agenesis

Genetic and Teratogenic

Brachyury (T), Wnt



Holoprosencephaly

Cranial defect

Neuronal and craniofacial cell death

Small forebrain, fused ventricles

Teratogenic, e.g. alcohol



Ουραία δυσπλασία: ομάδα συνδρόμων, κυμαίνονται από ήπιες ανωμαλίες έως σοβαρές δυσπλασίες

- Ουραία δυσπλασία
- Ανεπαρκής σχηματισμός μεσοδέρματος, συνενωμένα κάτω άκρα, νεφρική αγενεσία
- Μεταλλάξεις του **T γονιδίου**, χρωμ 17 στο ποντίκι προκαλούν βραχυουρία
- Μη φυσιολογική έκφραση του **αυξητικού παράγοντα Wnt** σε πειραματόζωα
- Σε ινσουλινο-εξαρτώμενες μητέρες σειρηνομελία στον άνθρωπο.
- **Ολοπροσεγκεφαλία**
- Κρανιοπροσωπική ανωμαλία
- Εκδήλωση εμβρυϊκού συνδρόμου οينوπνεύματος
- Νευρωνικός και κρανιοπροσωπικός κυτταρικός θάνατος, μικρός πρόσθιος εγκέφαλος, συνενωμένες κοιλίες εγκεφάλου



3-18 Cranomelia. Severe reduction of cranial structures has resulted in fusion of the lower limb buds. (Courtesy of Melissa Campbell, MD, Department of Orthopedic Surgery, University of Michigan)



Figure Intro-2. Amy, a child with progeria, at age 16.

Προγηρία: Μετάλλαξη σε μια πυρηνική μεμβρανική πρωτεΐνη, την LAMIN-A

Σύνδρομο VATER (Vertebral defects, Anal atresia, Tracheo-oesophageal fistula, Renal defects, Radial forearm anomalies)

- Διαμαρτίες σπονδύλων, ατρησία πρωκτού, τραχειοοισοφαγικό συρρίγιο, διαμαρτίες νεφρών, ανωμαλίες της κερκίδας
 - Ανώμαλη ανάπτυξη και μετανάστευση των μεσοδερμικών κυττάρων την 3η εβδομάδα

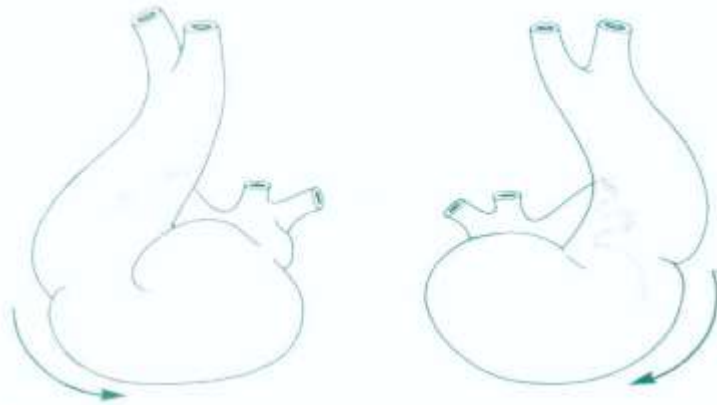
Ο καθορισμός της δεξιάς-αριστερής ασυμμετρίας στα σπονδυλωτά βρίσκεται υπό γενετικό έλεγχο

- Ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο εγκαθιδρύονται οι άξονες συμμετρίας του εμβρύου αποτελεί πολύπλοκο πρόβλημα που παραμένει άλυτο. Ωστόσο φαίνεται ότι οι κροσσοί παίζουν σημαντικό ρόλο κατά την εμβρυογένεση για τον καθορισμό της δεξιάς-αριστερής ασυμμετρίας του σώματος.
- Δεξιοκαρδία
 - Διαμαρτία κατά την οποία ο αρχέγονος καρδιακός σωλήνας πτυχώνεται προς τα αριστερά αντί προς τα δεξιά. Τα περισσότερα άτομα με δεξιοκαρδία παρουσιάζουν γενική κατοπτρικού τύπου αντιμετάθεση πολλών οργάνων. Η κατάσταση αυτή ονομάζεται **αναστροφή των σπλάγχων** (situs inversus) (1/10.000 γεννήσεις).
 - Το σύνδρομο αυτό συχνά συμβαίνει στο **σύνδρομο Kartagener's** (**σύνδρομο ακινησίας των κροσσών**), το οποίο οφείλεται σε υποτελή μετάλλαξη. Όπως και στα **in ποντίκια** η δεξιά-αριστερή ασυμμετρία εγκαθίσταται τυχαία, δηλαδή το 50% των ποντικών αυτών με αυτό το σύνδρομο παρουσιάζει αναστροφή των σπλάγχων.

Νεογνό με δεξιοκαρδία

- Τοποθέτηση της καρδιάς στη δεξιά πλευρά του θώρακα

- Η πτύχωση του καρδιακού σωλήνα με αντίθετη φορά από τη φυσιολογική (σχηματισμός της καρδιακής αγκύλης προς τα αριστερά αντί προς τα δεξιά)



A Φυσιολογική πτύχωση

Δεξιοκαρδία



B

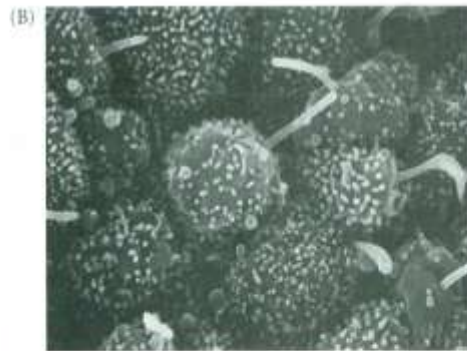
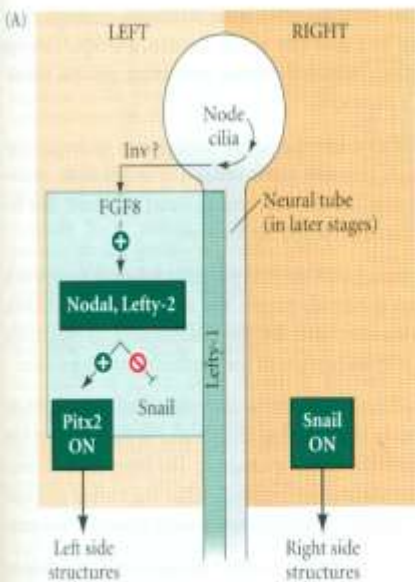


Figure 11.49
 Situs formation in mammals. (A) Proposed pathway for left-right axis formation in the mouse. The leftward movement of cilia in the node activates some as yet unidentified factor (possibly the product of the *inv* gene). This product activates the *nodal* and *lefty-2* genes. The diffusion of Nodal and Lefty-2 proteins to the right-hand side is restricted by the product of the *lefty-1* gene, which coats the bottom of the neural tube on the left side. Nodal activates *pitx2*, the gene whose product activates left-sided properties in the various organs containing it. Either Nodal or Lefty-2 signaling (perhaps both) represses the *snail* gene, whose product is needed to instruct right-sidedness. (B) Ciliated cells of the mammalian node. This photograph is a close-up of the node seen in Figure 11.34A. (Photograph courtesy of K. Sulik and G. C. Schoenwolf.)

•Οι **κροσσοί των κυττάρων** στον αρχικό κόμβο δημιουργούν μια ροή υγρού από τα δεξιά προς τα αριστερά και τη συγκέντρωση της **Shh (Sonic hedgehog, για πτηνά)** και **FGF-8 (fibroblast growth factor, για θηλαστικά)** προς την αριστερή πλευρά του εμβρύου, όπου αποτελούν το ερέθισμα για την έκφραση μιας γονιδιακής αλληλουχίας αρχίζοντας με την έκφραση της **nodal πρωτεΐνης** στο πλάγιο πέταλο του μεσοδέρματος προς την αριστερή πλευρά του αρχικού κόμβου και την έκφραση του **lefty-1** στην αριστερή πλευρά της αρχικής ταινίας.

•Το **lefty-1** εμποδίζει τη διάχυση των μορίων που επηρεάζουν την αμφίπλευρη ασυμμετρία προς τη δεξιά πλευρά του εμβρύου.

•Η έκφραση του μεταγραφικού παράγοντα **Pitx-2** στην αριστερή πλευρά υπεύθυνη για τη ασύμμετρη ανάπτυξη, όπως η περιστροφή του γαστρεντερικού σωλήνα, η θέση του σπλήνα, η ασύμμετρη λόβωση των πνευμόνων

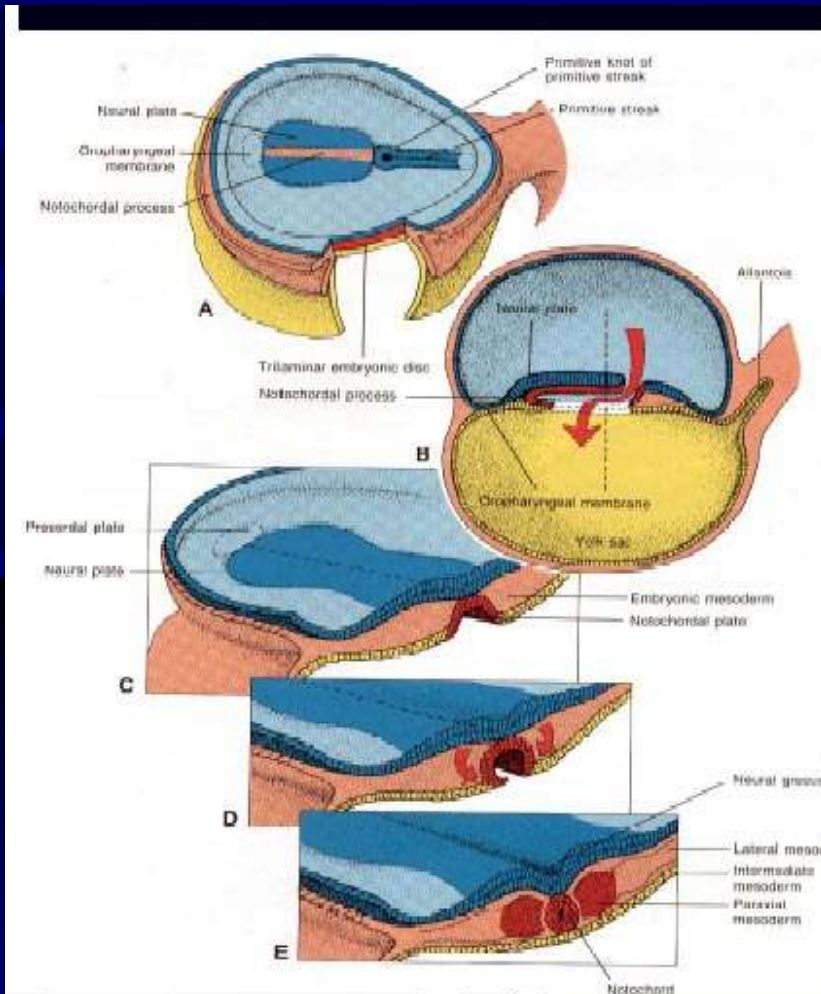
Πρότυπο κομβικής ροής

Η προς τα αριστερά κίνηση των κροσσών ενεργοποιεί μερικούς μη γνωστούς παράγοντες, πιθανόν το προϊόν του **inv** γονιδίου, που αποτελεί την **ινβερσίνη**, μια πρωτεΐνη του κυτοσολίου που φέρει επαναλήψεις αγκυρίνης, εκφράζεται κατά την πρώιμη ανάπτυξη και επηρεάζει την κατεύθυνση της κίνησης των κροσσών

Νωτιαία χορδή ως επαγωγικός ιστός

- Επαγωγή του υπερκείμενου εξωδέρματος σε νευρικό ιστό (νευρική επαγωγή)
- Καθορισμός των κυτταρικών τύπων στο εδαφιαίο πέταλο του νευρικού σωλήνα
- Επαγωγή των σπονδυλικών σωμάτων (μετασχηματισμός του παραξονικού μεσοδέρματος σε σωμίτες)
- Επάγει την πρόιμη ανάπτυξη του ραχιαίου τμήματος του παγκρέατος
- Αποτελεί τον πηκτοειδή πυρήνα των μεσοσπονδυλίων δίσκων σε έμβρυα-βρέφη
- Στον ενήλικα ο πηκτοειδής πυρήνας από παρακείμενα μεσοδερματικά κύτταρα
- Αποτυχία εκφύλισης της νωτιαίας χορδής → **χορδώματα** στην ιεροκοκκυγική και σφηνοϊνιακή περιοχή
- Το ένα τρίτο των χορδωμάτων δημιουργούνται στη βάση του κρανίου και εκτείνονται προς το ρινοφάρυγγα. Αναπτύσσονται αργά και οι κακοήθεις μορφές διηθούν τα οστά

Μέσον της 3ης εβδ.-Νευρική πλάκα



Επαγωγή από τη νωτιαία χορδή του υπερκείμενου εξωδέρματος →
Νευρική πλάκα

Επαγωγική ουσία στον πρόσθιο
εμβρυϊκό άξονα

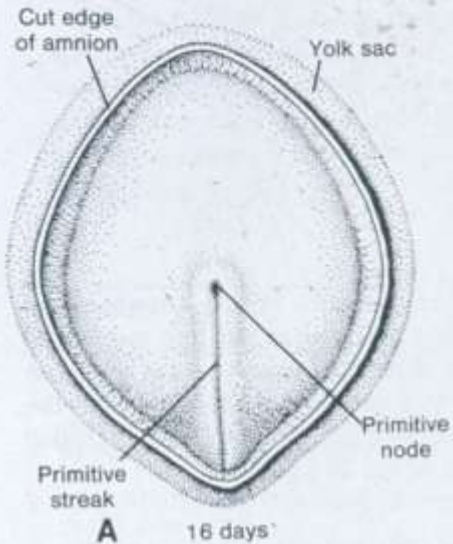
Noggin/Chordin

Επαγωγική ουσία στον ουραίο
εμβρυϊκό άξονα

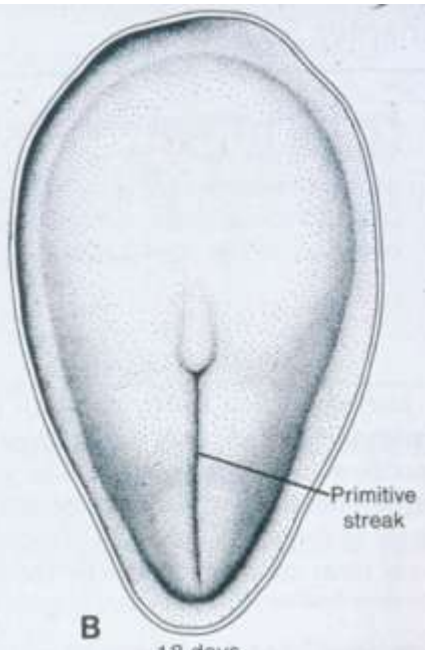
FGF-8

Νευριδίωση

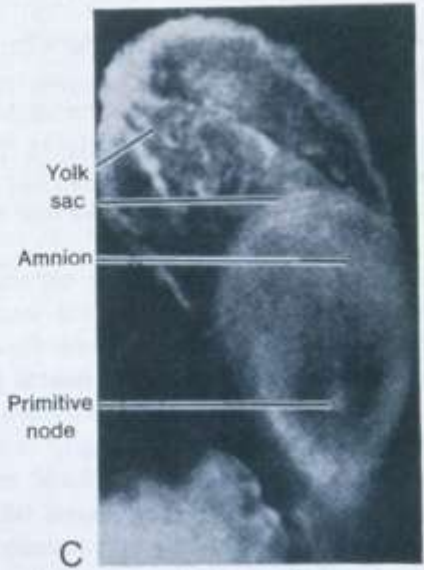
- Επαγωγή σχηματισμού από τη νωτιαία χορδή
- Νευρική πλάκα → νευρική αύλακα → νευρικός σωλήνας
- Υποδιαίρεση σε επιμέρους τμήματα του κεντρικού νευρικού συστήματος
- Η νωτιαία χορδή δεν επάγει το σχηματισμό των πρόσθιων τμημάτων του εγκεφάλου και των δομών της κεφαλής. Η δράση αυτή αποδίδεται στη προχορδιαία πλάκα και στο πρόσθιο σπλαγχνικό ενδόδερμα
- Νευρικός ιστός στην πρόσθια περιοχή – Προσθιόεγκεφαλος /Μεσεγκεφαλος
 - Noggin, Chordin , Wnt 1
- Νευρικός ιστός στην οπίσθια περιοχή-Ρομβοεγκεφαλος /νωτιαίος μυελός
 - FGF-8 (fibroblast growth factor 8)



A 16 days

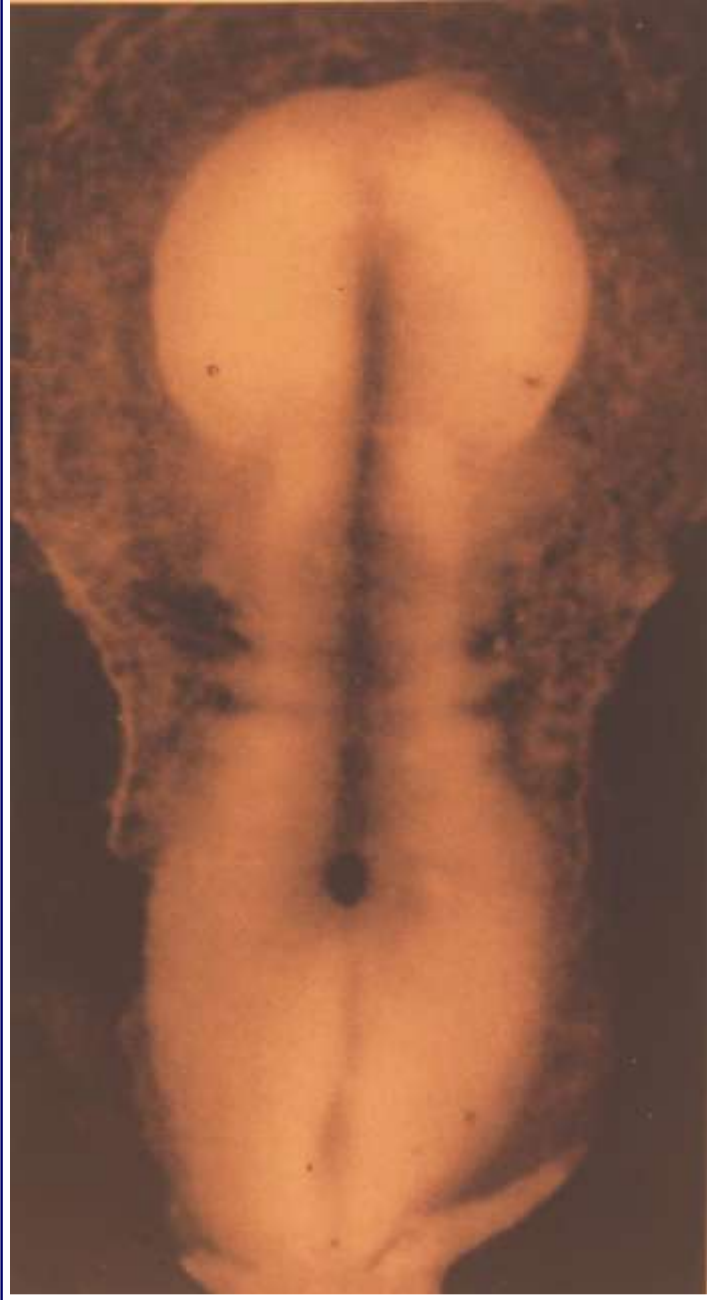


B 18 days



C

- A. Ραχιαία επιφάνεια προσωμτικού
εμβρύου ηλικίας 16 ημερών
- B. Ηλικίας 18 ημερών
- Γ. Φωτογραφία ραχιαίας επιφάνειας
ανθρώπινου εμβρύου ηλικίας
18 ημερών



Ραχιαία άποψη εμβρύου
περί την 19η ημέρα

