

3. Der Gastrula-Organisator

- Xenopus: **Spemann (-Mangold) -Organisator** = dorsaler Urmundlippe
- Expression von **Chordin** u. Sezernierung erfolgt in Organisator-Zellen
- **BMP** wird dorsal v. diesem gebunden + inhibiert
- ⇒ dorsale Strukturen, da aktives BMP nicht-neurales Ektoderm u. ventrales Mesoderm induziert bzw. induzieren würde
- * d.h. **BMP** $\xleftrightarrow{\text{Antagonisten}}$ **Chordin / Noggin** ⇒ in **ALLEN TIEREN!**
ventral dorsal

Funktion

- Embryologisch:
 - aus Org.zellen wird axiales Mesoderm ⇒ Chorda + **Prächordalplatte**
 - induziert neurales Ektoderm (**neurale Induktion!**)
 - - " - paraxiales Mesoderm + dessen Musterbildung
 - beginnt mit Musterbildung der ant.-post. Achse
 - steuert konvergente Extension während Gastrulation
- Molekular:
 - Quelle v. BMP-Antagonisten ⇒ dorsoventral
 - - " - Wnt - Antagonisten ⇒ ant.-post.

- Expression u. Sezernierung v. Wnt-Antagonisten
- Wnt wird dorsal v. diesem gebunden + inhibiert?
- ⇒ anterioposteriäre Achse, da aktives Wnt posteriorisierend wirkt bzw. wirken würde

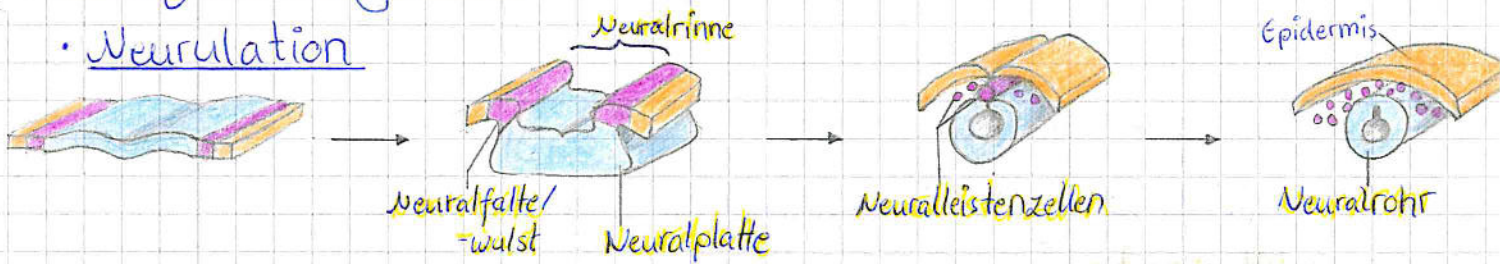
Prinzipien

- Wirbeltiere verwenden lokalisierte Determinanten (z.B. veget. Vesikel mit Wnt)
- Induktionskaskaden sind von gr. Bedeutung (Nieuwkoop $\xrightarrow{\text{induz}}$ Spemann $\xrightarrow{\text{induz}}$ neurales Ekt.)
- Organisatoren können Morphogene sezernieren (Nodal: hohe Konz.: Endoderm
mittlere Konz.: axiales Mes.
niedrige Konz.: allg. Mesoderm)
- ⇒ versch. Zellschicksale je nach Konzentration

7.) Wirbeltierentwicklung III - Organogenese I

Das Nervensystem

• Neurulation



* Achtung: Darstellung zeigt primäre Neurulation (Amphibien, Säuger, Vögel), beim Fisch allerdings findet die primitive Neurulation (zusätzlich mit "Neuralem Kiel" u. Neuralstrang als Zw. stufen) statt

[• Gliederung des ZNS entlang der ant.-post. Achse: s. Kurstag ⑥ - Wirbeltiere II - Das NS]

• Dorsoventrale Musterbildung im Neuralrohr

- dorsales Muster: festgelegt durch Signale des Ektoderms + dem dorsalsten Teil des Neuralrohrs
- ventrale Muster: festgelegt durch Signale der Chorda* (Shh!)
→ später auch - " - " - Bodenplatte

* induziert Zellen der ventralen **Bodenplatte** + ventrolaterale Motoneurone

↳ Experiment: Zweite Chorda implantiert ⇒ 2. Bodenplatte + Motoneurone

[Neuralleistenzellen, Mesoderm ^{Ecto-} sowie Entoderm} und deren Derivate + Somitogenese: s. Synopsis + Kurstag ⑩ - Embryologie IV]

• Embryonale Anhangsorgane der Wirbeltiere

- Reptilien & Vögel:



→ Weiterentwickl. bei Säugern: s. P →

- Säugerembryo:

→ Serosa entwickelt sich weiter zum Chorion (C)

→ C. bildet zottenartige Ausstülpungen, die in die Uteruswand eindringen

→ Allantois legt sich an C. an

→ begleitende Blutgefäße dringen in C.zotten ein

⇒ Plazenta!

8.) Wirbeltierentwicklung IV - Organogenese II

8 Mechanismen der Organogenese

1. Zellrepertoir

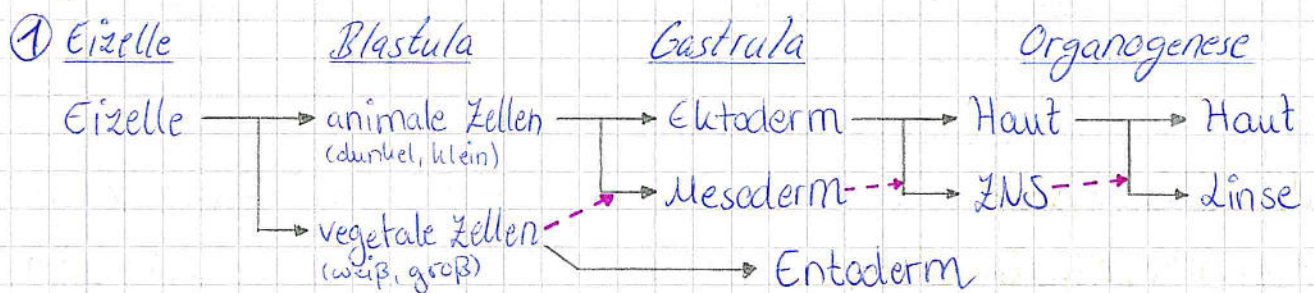
- Zellproliferation, -wachstum, -wanderung, -tod
 - Modulation der extrazell. Matrix
 - Epithel-Mesenchym-Transition/Übergang
→ Kondensation, Dispersion, Delamination etc.
- s. 5.) Wirbeltierentwicklung I

2. Lokale Induktion

- mind. 2 Gewebe formieren sich, interagieren über Signalmoleküle miteinander und ⇒ es folgt eine best. Differenzierungs-/Spezialisierungsantwort
- Bsp.: Mesoderm-Endoderm-Interaktion bei Induktion endodermaler Organe wie dem Darm (mit seinen versch. Abschnitten)

3. Induktionskaskaden

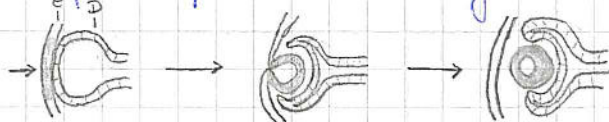
- allg.: Induktionsvorgänge^(iv) zw. 2 Zelltypen können 3. Zelltyp bilden
→ erneute Iv. können immer wieder stattfinden u. Komplexität erhöhen
- Bsp.: Induktionskaskaden in Wirbeltieren



- - - → = lokale Induktion

② Auge

- * Berührung des sich ausstülpenden Diencephalons mit Ektodermoberfl. ruft Abschnürung der Linse aus diesem hervor



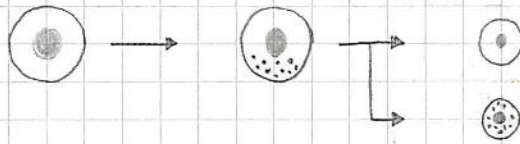
- * Achtung: angesteuerte Gewebe müssen **kompetent** (vorbereitet) sein
→ Vorstadien, welche entsprechende Rezeptorbildung auf Target induziert

4. Reziproke Induktion epithelialer & mesenchymales Gewebe

- am Anfang liegen häufig Epithel u. Mesenchym nebeneinander
- > **Reziproke Induktionen** bilden das Organ
- Prinzip der R.I.: Einwirkung \Rightarrow Rückwirkung

5. Asymmetrische Zellteilung

- weiterer Weg zur Herstellung versch. Zelltypen neben der lokalen Induktion



6. Laterale Inhibition

- > s. Kurstag ⑧ - Embryologie II (Ende; Neurogenese)

7. Verzweigungsmorphogenese

- epitheliale Gewebe können durch wiederholte Verzweigung komplexe Organe bilden (Wdh. ein und desselben Mechanismus)
- > Bsp.: Lunge

8. Modularer Aufbau von Organen

- Bsp.: Herz \rightarrow Schlauch wandert \rightarrow Looping \rightarrow Zellwanderung
- \Rightarrow verschiedene Abschnitte (rechtes/linkes Atrium etc.) \rightarrow Zelldiff.

Induktive Signale - verschiedene Mechanismen

- **diffusible Signale** (Diffusion) zw. benachbarten o. weiter entfernten Zellen
- **membranständige Signale** u. Rezeptoren \rightarrow Signale zw. benachbarten Zellen
- **direkte Kommunikation** (benachbarter Zellen) über Gap-Junctions mit kl. Signalmolekülen

Feratoogereze

10.) Stammzellen



Stammzellen & Klonierung

- Def. Stammzellen:

- 1.) Haben Fähigkeit sich beliebig oft zu teilen + weitere Sz. zu bilden
 - 2.) Haben Fähigkeit einen o. mehrere versch. spezialisierte Zelltypen zu bilden:
 - * gewebespezifische Sz. ⇒ nur ein Zelltyp
 - * pluripotente Sz. ⇒ viele versch. Zelltypen
 - * totipotente Sz. ⇒ kann ganzen Embryo inkl. extraembryonaler Strukturen bilden (Säuuger: bis 8-Zell-Stadium)
- (2.) Proliferierende Vorläuferzellen dazgr. machen nur noch eine begrenzte Anzahl an Zellteilungen)

• Stammzelltherapie

- Konzept: aus Blastocyste (frühes Embryonalstadium) werden embryonale Sz. extrahiert u. kultiviert → nach Zugabe v. entsprechendem Diff. faktor werden diese in Tier mit defektem Organ implantiert ⇒ gesundes Organ

- Probleme:

- es darf keine einzige pluripotente Sz. am Transplantat sein, sonst: Teratom!
- Immunkompatibilität kann nicht gewährleistet werden

• Somatische Klonierung

↳ DNA (1 Chromosomensatz) einer somatischen Zelle wurde in eine entkernte Eizelle eingebracht

- früher Embryo wird in empfängnisbereites Muttertier eingepflanzt
- Entwicklung im Uterus; Geburt

- Bsp.: Dolly

- Probleme:
- geringe Erfolgsrate
 - geringe Überlebensrate
 - früh: „Alterskrankheiten“

- Ursachen für Probleme des somat. Klonierens

→ verkürzte Chromosomenenden

* **Telomerase** ist nur in wachsenden Keimzellen aktiv

↳ ohne Telomerase geht in jeder Zellteilung ein **Telomer-Repeat** verloren

⇒ kloniertes Tier ist bei „Zeugung“ auf zellulärer Ebene so alt wie somat. Elterntier!

→ Epigenetik: somat. Zellen haben andere **Gen-Methylierung** als Keimbahnzellen ⇒ falsche Regulation

Stammzelltherapie ohne „Embryonenverbrauch“

- Umprogrammierung somat. Zellen mittels „**Stammzelle-Transkriptionsfaktoren**“ ⇒ **Redifferenzierung** zu embryonalen Sz.

→ aber: weiterhin das Problem, dass pluripotente Sz. Teratom bilden können

- gewebespezifische Stammzellen

→ in fast allen Geweben des adulten Körpers vorhanden
(weil für Wachstum, Ersatz, Heilung benötigt)

→ z.B.: Haut; Haare + Drüsen; Darm; Blut/Immunsystem; NS

→ aber: Kultivierung u. Vermehrung sind schwierig

* adulte Sz. überleben im Körper nur in **Stammzellnischen**

↳ räuml. Begrenzung als Schutz vor Teratomen

↳ ohne Kontakt zu Nischenzellen erfolgt Verlust von

Sz.-Eigenschaften, ergo Differenzierung

↳ Lokalisation der Sz.-Nischen ist teils unbekannt

Regeneration

Vw.: siehe Skript

Evolution & Entwicklung

Wilde Ergänzungen & Wiederholungen

• Gastrulation

1. Epibolie: Ausdehnung des Ektoderms über gesamten Embryo
durch radiale Interkalation
2. Embolie (3 mögliche morphogenetische Zellbeweg.)
 - Invagination: lokale Einstülpung zu Beginn der Gastrula
 - Involution: Einrollbeweg. einer Zellschicht in die Gastrula
(Epithelverband bleibt erhalten)
 - Ingression: Einwanderung einzelner Zellen v. der Außenseite ins Blastocoel
3. Konvergente Extension: Zellwanderung v. ventral nach dorsal
bzw. lateral nach medial durch mediolaterale Interkalation

• Drosophila - HOX-Genmutation

- Loss-of-function eines HOX-Gens: Segment dessen Identität verloren ging
erhält Struktur des nächst anterior gelegenen Segments
- Gain-of-function eines HOX-Gens: Segment mit mutiertem Hox-Gen
erhält Struktur des nächst posterior gelegenen Segments

• Namensgebung für Cephalochordata & deren Weiterentwicklungen

- Chorda dorsalis verläuft bis in den Kopf
- Versteifung der Chorda durch Chordaplatten
- drehrunde Chorda, an Enden spitz
- über Myosepten (= BG) inserieren die segmental angeordn. Myomere (Muskelsegm.)
- Weiterentwicklungen im Vgl. zu Tunicata (= Urochordata, Manteltiere)
 - Podocyten
 - Branchial- & Aortenbögen
 - Dorsal- & Ventralaorten
 - segmentierte Myomere

• Lokalisation von Stammzellen

- ① Potentielle Zellen markieren → Wächst aus? $\begin{cases} \rightarrow \text{ja} \Rightarrow \text{max. Vorkäufer} \\ \rightarrow \text{nein} \Rightarrow \text{Sz.} \end{cases}$
- ② In-situ-Hybridisierung o. Antikörper-Färbung best. Gene der (...)

(..) S-Phase im Zellzyklus \Rightarrow Lokalisation v. Proliferationszonen

* im adulten entsprechen diese i.d.R. Stammzellen

• Schichten der Epiphysenfuge

- Reserve-,
- Proliferations(!)-,
- Hypertrophie-,
- Resorptions-,
- Verknöcherungszone

• Gene

Drosophila

- Zygotische Gene

- \rightarrow Segmentpolaritätsgene \rightarrow Bild. 14 Paarregelgene + Polarität
- \rightarrow Gap-Gene (hunchback, giant, Krüppel)
- \rightarrow Paarregel-Gene (even-skipped-Enhancer)
- \rightarrow Segmentpolaritätsgene (wingless, hedgehog = engrailed)

- Maternale Gene \rightarrow Induktion der 3 Hauptbereiche der ant-post.-Achse

= „Koordinatengene“

- \rightarrow Bicoid (reguliert u. a. Gap- & Paarregelgene; ~~ventralisierend~~ + ist anteriorisierend, bildet Kopf + Thorax!)
- \rightarrow nanos, torso

Ⓐ Dpp, Wnt, Chordin & Noggin

\downarrow
Ⓢ Sog

\downarrow
BMP

Ⓐ Bcd — Wnt Ⓢ

- Cortikale Reaktion: Wnt aktiviert β -catenin \Rightarrow Expression dorsaler Gene