

Bölüm 1

NÖRÜLASYONUN MOLEKÜLER MEKANİZMASI

Dilek ŞAKER¹
Sait POLAT²

GİRİŞ

Nöral plağın ve nöral kıvrımların oluşumu, bu kıvrımların birleşerek nöral tüpü oluşturması nöralasyon sürecinde gerçekleşen olaylardır. Nöral tüpün kapanma süreci karmaşıktır; hücre uzama, apikal daralma ve interkinetik nükleer migrasyon gibi hücre olaylarının yanı sıra Wnt/düzlemsel hücre polarite sinyalizasyonu, Sonic Hedgehog (Shh) / Kemik morfogenezik protein (BMP) sinyalizasyonu ve Grhl2/3, Pax3, Cdx2, Zic2 gibi transkripsiyon faktörleriyle de kontrol edilir (1). Nöral plak, BMP4 büyüme faktörünün inaktive edilmesiyle oluşmaya başlar. Kranial bölgede inaktivasyon primitif düğüm, notokord ve prekordal mezoderm tarafından salgılanan noggin, chordin ve follistatin tarafından sağlanır. BMP4'ün arkabeyin ve spinal kord bölgelerindeki inaktivasyonu ise Wnt3a ve Fibroblast büyüme faktörü (FGF)'nin kontrolü altındadır. Nöral kıvrımlar nöral tüpü oluşturmak üzere birleştiğinde nöroektodermal hücreler yüzey ektodermi ile nöral tüp arasında nöral krest oluşturur. Nöral krest hücrelerinin indüksiyonu nöral plak ve yüzey ektodermi sınırında bir etkileşimi gerektirir. Moleküler düzeyde nöral krest hücrelerinin indüksiyonu ise BMP, Wnt, FGF ve Notch sinyalizasyonları tarafından düzenlenir (2). Nöral tüpün kapanmaması sonucu ortaya çıkan anomalilere nöral tüp defektleri (NTD) denir. Nöral tüp defektlerinde, primer etkenler (çevresel, genetik faktörler) hücrenin kaderini, hücre adezyonunu ve nöral tüp kapanma mekanizmasını etkiler. Bu etkiler nöral kıvrımların birleşmemesi, nöral tüp oluşumunda bozukluklar ve konjenital anomalilerle sonuçlanır (3).

¹ Arş. Gör. Dr. Dilek ŞAKER, Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji AD. e-mail: dsaker@cu.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-5055-4226

² Prof. Dr. Sait POLAT, Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji AD. e-mail: spolat@cu.edu.tr, ORCID iD: 0000-0003-1646-8831

aksın oluşumunu indüklediği bilinmektedir. BMP'nin ekspresyon miktarında ve zamanlamasında oluşan bozukluklar nöral plağın bükülmesini engelleyerek nöral tüp defektlerinin oluşumuna yol açar. Wnt/ β -katenin sinyalizasyonundaki gen mutasyonları da şiddetli nöral tüp defektlerine yol açar. Wnt/ β -katenin sinyalizasyonu, Tbx6 ve Fgf8 ekspresyonunu düzenleyerek dorsal posterior nöropor ve spinal kord oluşumunda rol oynar. B-katenin eksikliğinde, Pax3 ve Cdx2 ekspresyonu indüklenmez, bu da spina bifidaya neden olur (27, 28).

Kranial nöral tüp kapanması için gerekli olan normal gelişim süreçleri arasında hücre hareketi veya füzyonundan sorumlu sinyalizasyon yolları ile hücre bölünmesi, farklılaşması ve ölümünden sorumlu mekanizmalar da yer alır. Bu gelişim süreçlerini inceleyerek, nöral tüp defektlerinin oluşumunu büyük ölçüde etkileyen basamakları anlamak mümkün olacaktır (26).

SONUÇ

Sinir sistemi oluşumu gelişimin çok erken evrelerinde başlar ve normal fonksiyonel sinir sistemi için nöronal çeşitliliğin özenle oluşturulması gereklidir. Nöronal çeşitliliği düzenleyen mekanizmaların tanımlanması sinir sisteminin nasıl çalıştığını anlamak için esastır. Sinir sistemi gelişimi sırasında progenitör alanların nasıl oluştuğunu, hücre tipi özelliklerini ve farklılaşmasını yönlendiren moleküler mekanizmaların ortaya çıkarılması gelecekte sinir sistemi gelişimindeki sorunların çözümüne ve gelişim anomalileri sonucu oluşan klinik problemlerin tedavisine yönelik araştırmalara da ışık tutacaktır.

KAYNAKÇA

1. Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG. The Developing Human. 10th ed. US: Elsevier, 2013.
2. Sadler TW. Langman's Medical Embryology. 12th ed. USA: Wolters Kluwer, 2012.
3. Suzuki M, Morita H, Ueno N. Molecular mechanisms of cell shape changes that contribute to vertebrate neural tube closure. *Development, Growth and Differentiation*, 2012;54:266–276.
4. Karfunkel P. The mechanisms of neural tube formation. *Int. Rev. Cytol.*, 1974;38: 245–271.
5. Balemans W, Hul W. Extracellular Regulation of BMP Signaling in Vertebrates: A Cocktail of Modulators. *Developmental Biology*, 2002;250:231–250.
6. Berk A, Kaiser C, Krieger M, Scott M, Bretscher A, Ploegh H, Matsudaira P. *Molecular Cell Biology*. 6th ed. USA: W. H. Freeman and Company, 2011.
7. Cooper GM, Hausman RE. *Hücre*. 4th ed. Boston: İzmir Tıp Kitabevi, 2006.
8. Von Bubnoff A, Cho KWY. Intracellular BMP signaling regulation in vertebrates: Pathway or network? *Dev. Biol.* 2001;239:1–14.

9. Onichtchouck D, Chen, YG, Dosch R, Gawantka V, Delius H, Massague J, Nierhs C. Silencing of TGF-beta signaling by the pseudoreceptor BAMBI. *Nature*, 1999;401: 480–485.
10. Grotewold L, Plum M, Dildrop R, Peters T, Ruther U. Bambi is coexpressed with Bmp-4 during mouse embryogenesis. *Mech. Dev.*, 2001;100:327–330.
11. Moreau M, Leclerc C. The choice between epidermal and neural fate: a matter of calcium. *Int. J. Dev. Biol.*, 2004;48:75–84.
12. Davidson LA, Keller RE. Neural tube closure in *Xenopus laevis* involves medial migration, directed protrusive activity, cell intercalation and convergent extension. *Development*, 1999;126:4547–4556.
13. Ybot-Gonzalez P, Savery D, Gerrelli D, Signore M, Mitchell CE, Faux CH, Greene ND, Copp AJ. Convergent extension, planar-cell-polarity signalling and initiation of mouse neural tube closure. *Development*, 2007;134:789–799.
14. Quintin S, Gally C, Labouesse M. Epithelial morphogenesis in embryos: asymmetries, motors and brakes. *Trends Genet*, 2008;24:221–230.
15. Gilbert SF. *Developmental Biology*. 10th ed. USA: Sinauer Associates, 2014.
16. Sjodal M, Edlund T, Gunhaga L. Time of exposure to BMP signals plays a key role in the specification of the olfactory and lens placodes *ex vivo*. *Dev. Cell*, 2007;13:141–149.
17. Lai, H.C. and Johnson, J.E. 2008. “Neurogenesis or Neuronal Specification: Phosphorylation Strikes Again!”, *Neuron*, 58(1), 26–33.
18. Deneris, E.S., Hobert, O. 2014. “Maintenance of postmitotic neuronal cell identity”, *Nature Neuroscience*, 17(7), 899–907.
19. Matise, M.P. 2013. “Molecular genetic control of cell patterning and fate determination in the developing ventral spinal cord”, *Wiley Interdisciplinary Reviews: Developmental Biology*, 2, 419–425.
20. Kalchheim C. Neural crest emigration: From start to stop. *The Journal of Genetics and Development*, 2017.
21. Savagner P. Leaving the neighborhood: Molecular mechanisms involved during epithelial-mesenchymal transition. *BioEssays*, 2004;23:912–923.
22. Kalchheim C. Epithelial-mesenchymal transitions during neural crest and somite development. *Journal of Clinical Medicine*, 2015;5(1).
23. Sela-Donenfeld D, Kalchheim C. Regulation of the onset of neural crest migration by coordinated activity of BMP4 and Noggin in the dorsal neural tube. *Development*, 1999;126:4749–4762.
24. Martinez-Morales PL, Diez del Corral R, Olivera-Martinez I, Quiroga AC, Das RM, Barbas JA, Morales AV. FGF and retinoic acid activity gradients control the timing of neural crest cell emigration in the trunk. *Journal of Cell Biology*, 2011;194:489–503.
25. Copp AJ, Greene ND, Murdoch JN. The genetic basis of mammalian neurulation. *Nat. Rev. Genet.*, 2003;4:784–793.
26. Yamaguchi Y, Miura M. How to form and close the brain: insight into the mechanism of cranial neural tube closure in mammals. *Cell. Mol. Life Sci.*, 2013;70:3171–3186.
27. Eom D, Amarnath S, Fogel J, Agarwala S. Bone morphogenetic proteins regulate neural tube closure by interacting with the apicobasal polarity pathway. *Development*. 2011;138:3179–3188
28. Ybot-Gonzalez P, Gaston-Massuet C, Girdler G, Klingensmith J, Arkell R, Greene N, Copp A. Neural plate morphogenesis during mouse neurulation is regulated by antagonism of Bmp signalling. *Development*, 2007;134:3203–3211.