

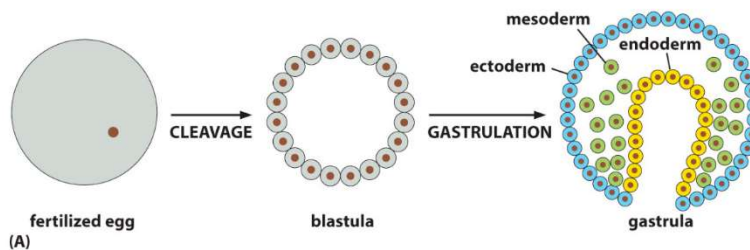
Vorbereitung «Von 2D zu 3D» (Morphogenese)

- Alle mehrzelligen Tiere durchlaufen ähnliches Entwicklungsschema

Überblick über Embryonalentwicklung

Furchung

- Nach der Befruchtung teilt sich die Eizelle durch Furchungsteilungen in immer mehr kleinere Zellen, die sich gegen das Aussenmedium zu einer Epithelschicht zusammenlagern
- Durch Abfolge von mitotischen Teilungen → Teilung des Eivolumens in viele kleine Zellen (Blastomere)
- In meisten Organismen (ausser Säugetieren): RNA und Proteine in Eizelle kontrollieren Anzahl Zellteilungen und Anordnung der Blastomere zueinander. Später: neu gebildetes Genom der Zygote kontrolliert Zellteilungen und Anordnung der Zellen
- In 1. Entwicklungsphase (Furchungsteilung durch maternale Faktoren gesteuert): Keine Vergrößerung des cytoplasmatischen Volumens
- Läuft sehr schnell ab (ausser in Säugetieren) → Wiederherstellung des Verhältnisses von Zellkernvolumen zu cytoplasmatischem Volumen, das in somatischen Zellen herrscht → Die Grösse der Blastomeren nimmt ab während ihre Anzahl zunimmt
- Endprodukt: Blastula (= Hohlkugel)



(A)

Figure 21-3 Molecular Biology of the Cell 6e (© Garland Science 2015)

Abbildung 21-3 Die frühen Stadien der Embryonalentwicklung am Beispiel Frosch.

(A) Ein befruchtetes Ei teilt sich und bildet die Blastula – eine Hohlkugel aus Epithelzellen. Im anschliessenden Prozess der Gastrulation senken sich einige der Zellen in den Hohlraum ein, um dort das Mesoderm (grün) und das Entoderm (gelb) zu bilden. Ectodermale Zellen (blau) bleiben an der Aussenseite.

Gastrulation

Übersicht:

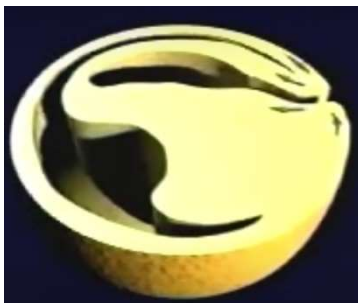


Abbildung 1: Aufgeschnittener Embryo

- Zellen der Aussenschicht des Embryos bewegen sich in Richtung des einen Endes (vegetativer Pol)
- Dringen in Zellinneres ein und bilden Hohlraum im Innern
- Es werden 3 verschiedene Zellschichten gebildet: Entoderm, Mesoderm, Ektoderm

- Entoderm:
 - ⇒ Kleiden Hohlraum aus
 - ⇒ Bilden später: Darmschleimhaut, Leber, Pankreas, Lunge
- Mesoderm:
 - ⇒ Mittlere Schicht
 - ⇒ Bilden später: Muskel- und Bindegewebe
- Ektoderm:
 - ⇒ Aussere Schicht
 - ⇒ Bilden später: Epidermis, Nervensystem

Gastrulation bei *Drosophila*

Beginnt Entwicklung als Syncytium:

- Mehrkernige Zelle entsteht durch Serie von Kernteilungen ohne Zellteilung
- Kerne wandern in die Peripherie der Zelle und bilden eine Schicht: das syncytiale Blastoderm
- Einige Zellkerne am posterioren Pol abgesetzt (Polzellen) → Werden zur Keimbahn und bilden später Spermien bzw. Eizellen
- Nach Blastodermbildung: Plasmamembran des Eies invaginiert und schliesst jeden Kern in eigene Zelle ein → Blastoderm ist jetzt zellulär (nicht mehr syncytial)
- Entwicklung hängt bislang von mütterlicher mRNA und Proteinen ab (der Eizelle)

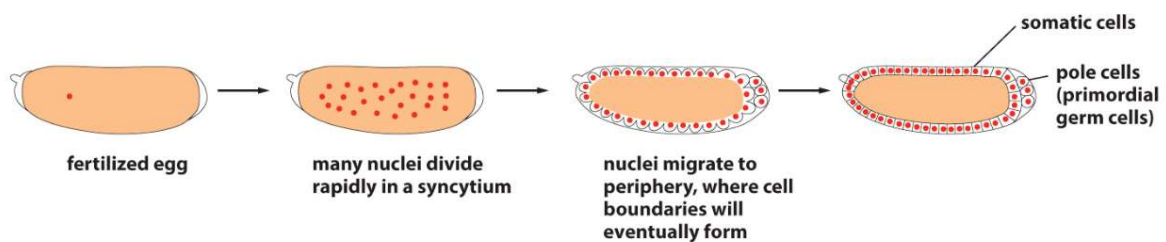


Figure 21-15 Molecular Biology of the Cell 6e (© Garland Science 2015)

Abbildung 21-15 Entwicklung des *Drosophila*-Eies von der Befruchtung bis zum Stadium des zellulären Blastoderms.

Gastrulation beginnt bereits kurz vor Zellularisierung

- Transkriptionsrate des Embryo-Genoms nimmt rasch zu
- Geschieht durch Einstülpung und nach Innen Wandern der aussenliegenden Zellschicht (bildet Darm, Muskulatur, interne Gewebe aus)
- wenig später wandert eine weitere Zellgruppe in einem anderen Bereich des Embryos vom Oberflächenepithel in das Innere (bildet ZNS aus)
- Gegen Ende der Gastrulation: viele Einbuchtungen und Ausstülpungen auf Embryooberfläche → Markieren Untergliederung des Körpers in Segmente (entlang anteroposterioren Achse) → Bald darauf: vollständig segmentierte Larve

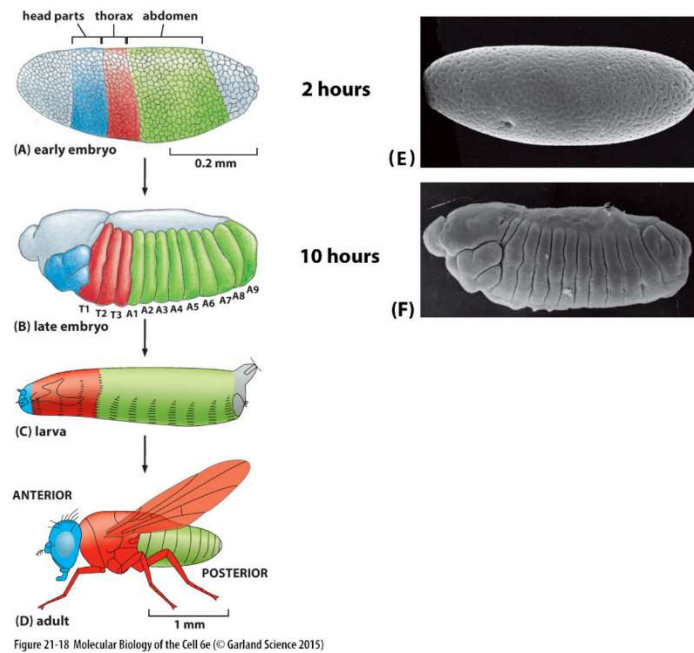


Figure 21-18 Molecular Biology of the Cell 6e (© Garland Science 2015)

Abbildung 21-18 Der Ursprung der *Drosophila*-Körpersegmente.

Die Embryonen in der Abbildung werden in Seitenansicht gezeigt; in (A–D) in Form von Zeichnungen, in (E–F) als rasterelektronenmikroskopische Photos. (A und E) Zwei Stunden nach der Eiablage befindet sich der Embryo im Zustand eines syncytialen Blastoderms (grosse, mehrkernige Zelle). Zu diesem Zeitpunkt ist keine Segmentierung des Körpers sichtbar, es können jedoch bereits Bereiche identifiziert werden, die die zukünftigen Segmentbereiche voraussagen (farblich hervorgehobene Bereiche in A). (B und F) Nach 10 Stunden sind alle Segmente nun klar definiert. (C) Die Segmente der Larve, die den Segmenten im Embryo entsprechen. (D) Die Segmentierung der adulten Fliege, die den Segmenten der Larve entsprechen.

Gastrulation bei Wirbeltieren (Bsp. Krallenfrosch *Xenopus laevis*)

Entwicklungsbeginn:

- *Xenopus*-Ei: sehr grosse Zelle, hat bereits vor Befruchtung Polarität
 - ⇒ heller gefärbter vegetativer Pol (unteres Ende) und dunkler gefärbter animaler Pol (oberes Ende)
 - beide Hemisphären der Zelle enthalten eine unterschiedliche Auswahl von mRNA-Molekülen, die mütterlichen Ursprungs sind (Maternaleffekt)
- bei Amphibien: Ei hat grossen Dotteranteil und muss deshalb aufwendige und komplexe Umstrukturierung durchlaufen. Ergebnis der Gastrulation ist aber gleich wie bei anderen Tierarten → 2D Zellschicht umgewandelt in 3D Embryo
- Spermiumeintritt: Löst Veränderung des Mikrotubuli-Cytoskeletts aus → Rotation der Eirinde (Kortex): asymmetrisch verteilte Komponente werden verschoben → Ausbildung von Signalzentren im Embryo
 - Signalzentrum auf dorsalen Seite: Spemann-Organisator: Sezerniert Signalproteine und steuert so Embryonalentwicklung

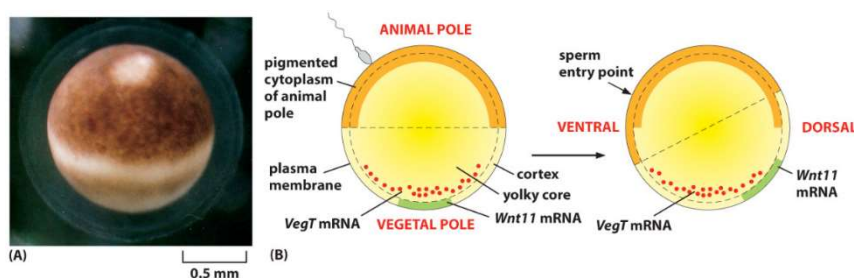


Figure 21-14 Molecular Biology of the Cell 6e (© Garland Science 2015)

Abbildung 21-14 Das *Xenopus*-Ei und seine Asymmetrien.

(A) Seitenansicht eines Froscheis kurz vor der Befruchtung. (B) Die asymmetrische Verteilung von Molekülen (vor allem mRNAs) im Ei und wie diese nach der Befruchtung verändert werden. Die Befruchtung löst durch Reorganisation des Mikrotubulus-Cytoskeletts eine Rotation der Eirinde (Cortex, eine wenige μm dicke Schicht) aus. Die Richtung der Rotation wird durch die Stelle des Spermiumeintritts festgelegt. Einige Komponenten werden durch aktiven Transport entlang der Mikrotubuli noch weiter zur zukünftigen dorsalen Seite transportiert (z.B. in dieser Abbildung Wnt-mRNA). Dadurch erhält die dorsale Seite des Embryos eine spezifische Identität.

Furchung:

- Bildung von Blastomeren (= kleine Zellen)
- Froschembryo wird von einer festen Zellkugel in eine mit Flüssigkeit gefüllten Hohlkugel umgewandelt, die von einer epithelialen Zellschicht eingeschlossen wird → Embryo wird nun Blastula genannt

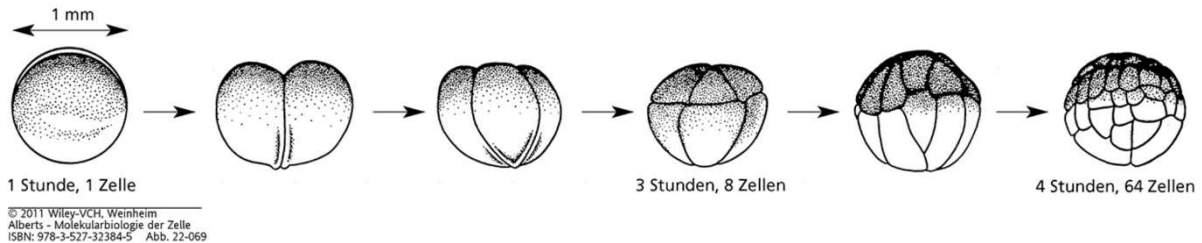
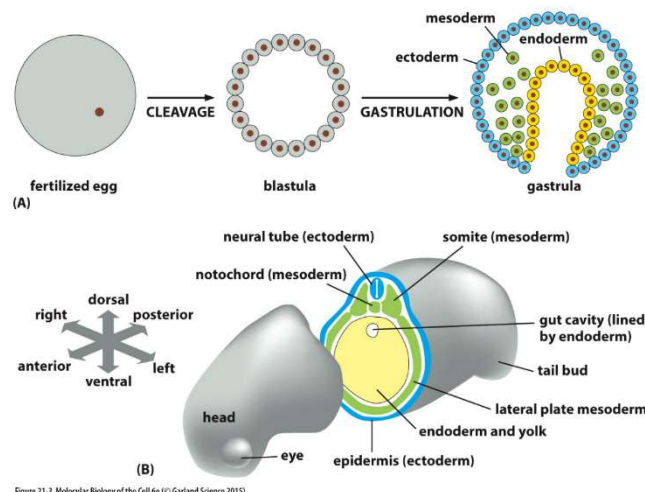


Abbildung 22-69 Die Furchungsstadien bei *Xenopus*.

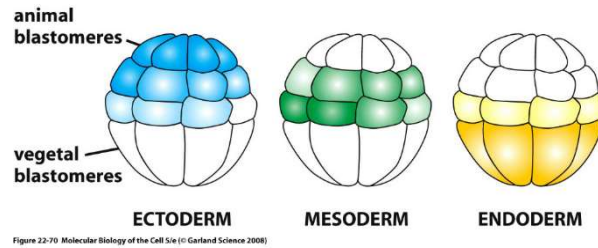
Die Furchungsteilungen untergliedern die Zygote rasch in eine definierte Anzahl kleinerer Zellen. Während der ersten 12 Runden des Furchungsprozesses verlaufen alle Teilungen synchron, aber asymmetrisch, sodass die mit dem Eidotter angefüllten, ventralwärts liegenden, vegetativer Zellen geringer an Zahl, dafür aber größer sind.

Gastrulation:

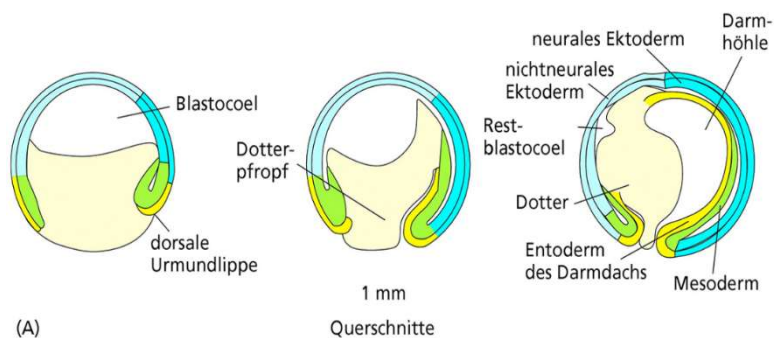
- verwandelt Hohlkugel in eine dreischichtige Struktur mit zentralem Darmrohr und bilateraler Symmetrie
 - ⇒ Zellen der Oberfläche wandern in Hohlraum und bilden drei Schichten (=Keimblätter): Endoderm, Mesoderm, Ectoderm
 - ⇒ Endoderm: besteht aus eingewanderten Zellen, die Urdarm bilden
 - ⇒ Mesoderm: besteht aus Zellen, die sich vom Epithel ablösen und Bindegewebe bilden
 - ⇒ Ectoderm: besteht aus Zellen, die an Ort geblieben sind



- Bestimmung von Zellschicksalen im Embryo
 - ⇒ Erfolgt bereits in der Eizelle durch dort bereitgelegte Komponenten
 - ⇒ Bei Furchungsteilungen werden im Cytoplasma asymmetrisch verteilten Determinanten (=Bestimmungsfaktoren), die in der Eizelle vorliegen, auf unterschiedliche Tochterzellen verteilt
 - In Tochterzellen werden deshalb unterschiedliche Zellen aktiviert → haben so unterschiedliche Signalmöglichkeiten → führt zu unterschiedlichem Schicksal
 - Vegetative Tochterzellen: Endoderm
 - Animale Tochterzellen: Ectoderm
 - Dazwischenliegende Zellen: Mesoderm



- bestimmte Signalzentren im Embryo steuern weitere Entwicklung
 - ⇒ Speemann-Organisator: Wichtige Rolle in Gastrulation
 - Löst Gastrulationsbewegungen aus: Schüttet Signalproteine aus → Inhibieren 2 Signalwege: TGF- β und Wnt → 1) es wird so verhindert, dass sich umliegende Zellen auch in Organisator umwandeln 2) es wird Gradient der Signalaktivität gebildet (= Morphogen-Gradient): «sagt» den Zellen, wie weit sie vom Organisator entfernt liegen. Zellen werden so verschiedenen Signalen unterschiedlich stark ausgesetzt → unterschiedliches Verhalten ausgelöst und nehmen somit unterschiedliches Schicksal an
- Zellbewegungen
 - ⇒ Gastrulation beginnt mit Abwärtsbewegung der Zellen der «oberen», animalen Hemisphäre, bei der sie die «untere», vegetative Hemisphäre der Kugel umschließen.
 - ⇒ Invagination beginnt am Speemann-Organisator (=dorsale Urmundlippe) mit kleiner Einbuchtung (weitet sich schnell zur Blastopore aus)
 - ⇒ Vegetative Zellschicht wandert im Innern der Zelle in Richtung animaler Pol. Wenn sie in Nähe des Pols: Senden Signal an darüberliegende Zellen des Ektoderms → legen so anteriore Ende des zukünftigen Kopfs fest
 - ⇒ Währenddessen: Meso- gemeinsam mit Endodermzellen wandern im Embryoinnern in Richtung animaler Pol. Zuerst invaginierten Zellen bilden Teile des Kopfes, zuletzt invaginierten bilden Teile des Schwanzbereichs.



- Triebkraft für Gastrulation
 - ⇒ Damit Zellen invaginieren und wandern können, müssen sie Zellform verändern können
 - ⇒ Einbuchtung von Zellen geschieht durch Bildung von «Flaschenzellen»: ihr dünner Hals ist an Oberfläche des Epithels verankert und zwingt Epithel so zu Einbuchtung → apikale Konstriktion.

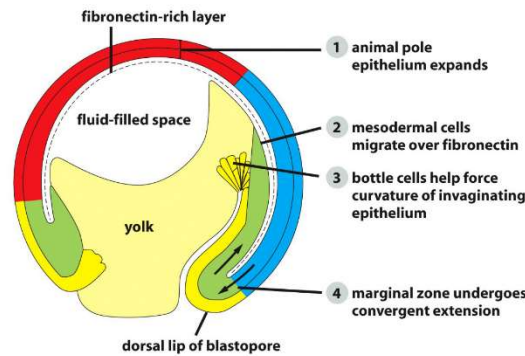


Figure 22-75 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

Abbildung 22-75 Zellbewegungen bei der Einstülpung der Zellen rund um den Spemann-Organisator bei der Gastrulation des Frosches. Die Zellen an der Blastopore liefern mithilfe des Prozesses der apikalen Konstriktion die Kräfte, um die Epithelschicht zu krümmen. Dabei werden die Zellen apikal eingeschnürt und die Zellen dehnen sich auf ihrer basalen Seite aus. Die Zellen werden Flaschenzellen (engl. *bottle cells*) genannt.

- wird während Embryonalentwicklung an mehreren Stellen verwendet (z.B. auch, um aus Epithelschichten Röhren zu bilden, wie etwa bei der Neurulation)

⇒ Nach ersten Einbuchtung können weitere Zellschichten in den Embryo einwandern. Diese Bewegung wird hauptsächlich durch Umorganisation der wandernden Zellen angetrieben
→ konvergierende Ausdehnung

- Beteiligte Zellen kriechen koordiniert übereinander hinweg und verdrängen dabei ihre Nachbarzellen
- Fortbewegung mittels Lamellopodia (Zytoskelett treibt Zellmigration an)

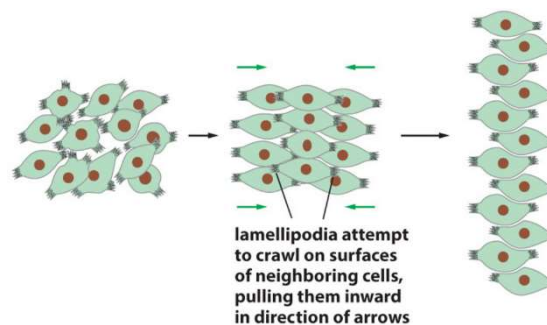


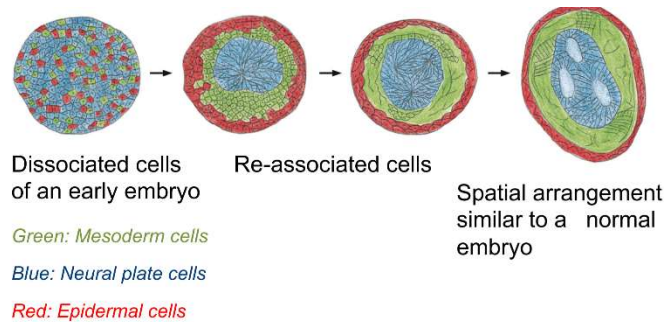
Figure 21-50 Molecular Biology of the Cell 6e (© Garland Science 2015)

Abbildung 21-50 Die konvergierende Ausdehnung und ihre zelluläre Grundlage.

Schema des der konvergierenden Ausdehnung zugrunde liegenden Zellverhaltens. Die Zellen bilden Lamellipodien aus, mit denen sie versuchen, übereinander hinwegzukriechen. Synchrone Ausrichtung der Lamellipodien entlang einer gemeinsamen Achse führt zur konvergierenden Ausdehnung. Die beteiligten Zellen zeigen vermutlich kooperatives Verhalten, weil solche Zellen, die schon ausgerichtet sind, auf benachbarte Zellen mechanische Kräfte ausüben, die die Nachbarzellen dazu veranlassen, sich gleichfalls auszurichten.

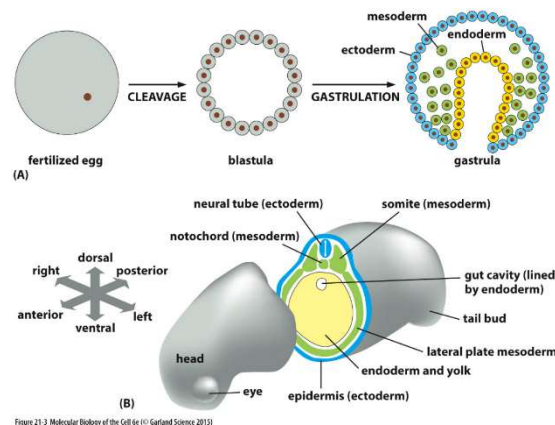
- Veränderungen der Zelladhäsion zwingen Zellen in neue Anordnungen
 - ⇒ Durch Änderungen ihrer Oberflächenmoleküle kann Zelle alte Kontakte abbrechen und neue ausbilden
 - ⇒ Während Embryonalentwicklung: Zellen wechseln Nachbarn ständig und müssen mit ihnen neue Zellverbindungen eingehen, um Gewebe zu bilden
 - ⇒ Selektive Adhäsion
 - Zusammenhalten von Zelltypen mit gleichen Oberflächeneigenschaften, und Absetzen von Zellgruppen mit anderen Oberflächeneigenschaften
 - beruht auf Expression von spezifischen Cadherinen.

- Neuordnung der Zellen während Entwicklung: durch veränderte Cadherin-Expression gesteuert.
- Kann sehr stark sein: Zellen, die künstlich dissoziiert wurden → aggregieren in einer Lösung wieder und bilden wieder normalen Embryo (→ ähnliche Zellen kommen beieinander zu liegen)
- kleben nicht nur eine Zelle an andere, sondern stellen auch Andockstellen für intrazelluläre Actinfilamente an den Orten der Zell-Zell-Adhäsion bereit. So werden Bewegungen der sich entwickelnden Gewebe durch das Adhäsionsmuster der Zellen untereinander beeinflusst.



Neurulation = Bildung des Nervensystems

- Chorda Dorsalis (=Notochord)
 - ⇒ Frühe Spezialisierung des Mesoderms
 - ⇒ Legt Körperachse fest
 - ⇒ Kennzeichnendes Gruppenmerkmal der Chordaten (Vertebraten gehören dazu)
 - ⇒ Bei Vertebraten: Mesodermzellen bilden Wirbelsäule um Chorda herum während Embryonalentwicklung



- Initiierung der Neurulation
 - ⇒ Chorda Dorsalis sendet Signale aus: Lösen in Ektodermschicht Neurulation aus
- Was passiert bei Neurulation?
 - ⇒ Ektodermstreifen über Chorda verdickt sich zur Neuralplatt, faltet sich zu Röhre und löst sich im Innern vom restlichen Ektoderm ab → Neuralrohr
 - Entwickelt sich zu Gehirn und Rückenmark
 - ⇒ Zellen der Neuralleiste: trennen sich vom Ektoderm ab und wandern als Individuen durch Mesoderm → Bilden Neuronen des peripheren Nervensystems (PNS), Pigmentzellen der Haut und Bindegewebe des Kopfs

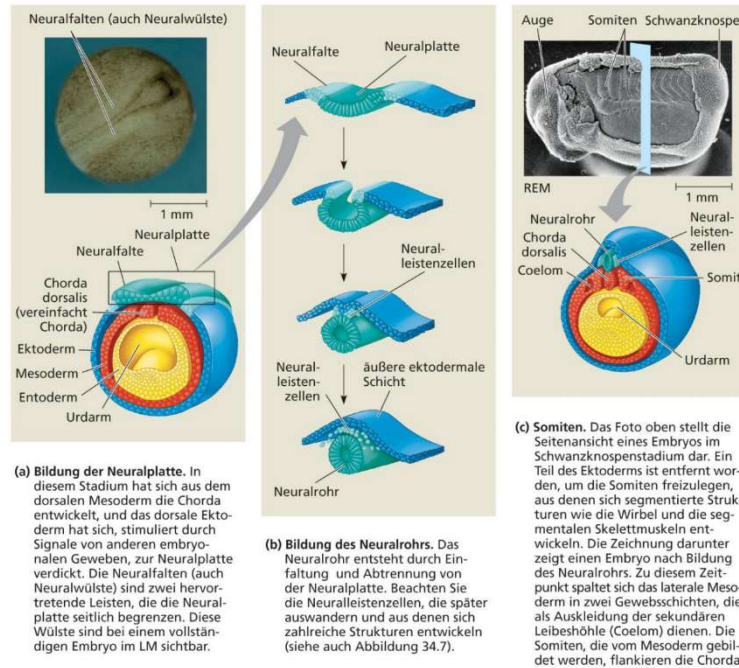


Abbildung 47.12: Frühe Organogenese bei einem Froschembryo.

- Einrollen des ektodermalen Epithels zu Rohr erfordert Änderungen der Zellpackung und Zellgestalt. Diese werden über Veränderungen der Cytoskeletts (Aktinfilamente und Mikrotubuli) durch apikale Konstriktion hervorgerufen:

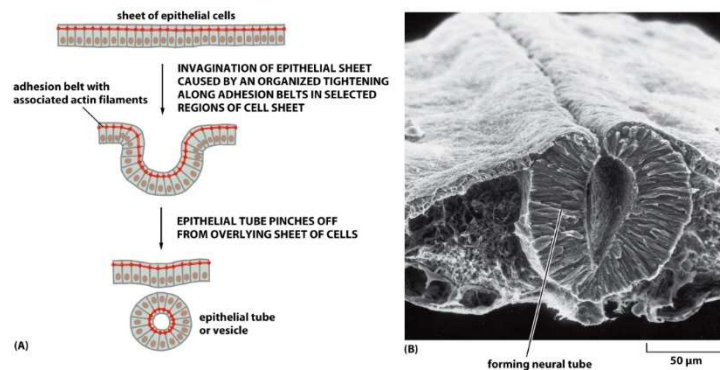


Figure 21-56 Molecular Biology of the Cell 6e (© Garland Science 2015)

Abbildung 21-56 Epithelkrümmung bei der Bildung eines Rohrs.