

Chapter VI Neurulation

爬行类、鸟类和哺乳类 三个胚层排列近似平板状。

经过原肠作用，胚胎形成一个由内部的内胚层、中间的中胚层和外部的外胚层组成的三胚层结构。一般而言，外胚层将来发育成表皮和神经系统，中胚层发育成肌肉、骨骼、心脏、结缔组织、血细胞、生殖腺和泌尿系统，而内胚层发育成消化和呼吸系统。

- Early differentiation of **ectoderm**
- Early differentiation of **mesoderm**
- Early differentiation of **endoderm**

Early differentiation of **ectoderm**

神经管的形成

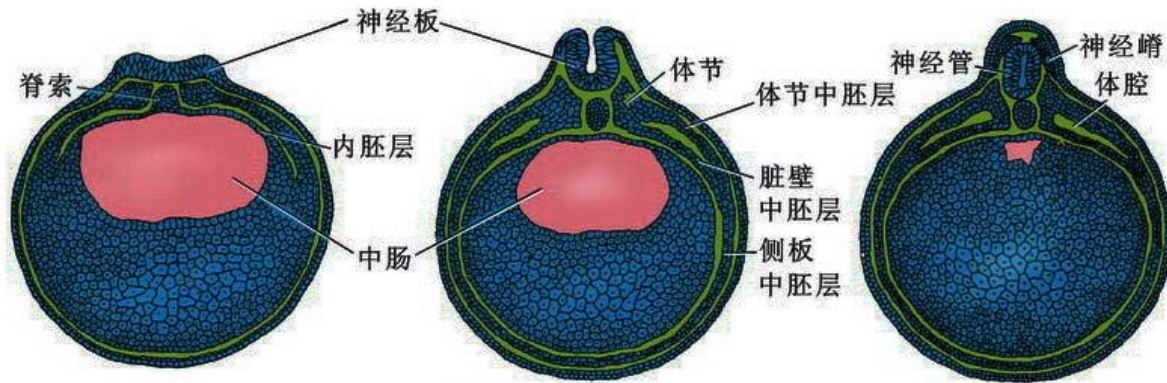
胚胎由原肠胚预定外胚层细胞形成神经管的过程称为**神经胚形成**，而正在进行神经管形成的胚胎称为**神经胚 (neurula)**。

初级神经胚形成 (primary neurulation) : 前部
神经板周围的细胞（**主要是脊索中胚层细胞**）诱导覆盖其上的神经板细胞分裂增殖、内陷并与表皮细胞脱离而形成中空的神经管。（**中胚层诱导**）

次级神经胚形成 (secondary neurulation) : 后部
外胚层细胞下陷先形成以实心的细胞索，接着细胞索发生空洞化形成神经管。（**外胚层下陷**）

★初级神经胚形成:

◆胚胎背部的中胚层和覆盖在上面的外胚层之间的相互作用是发育中最重要的相互作用之一，启动器官形成。

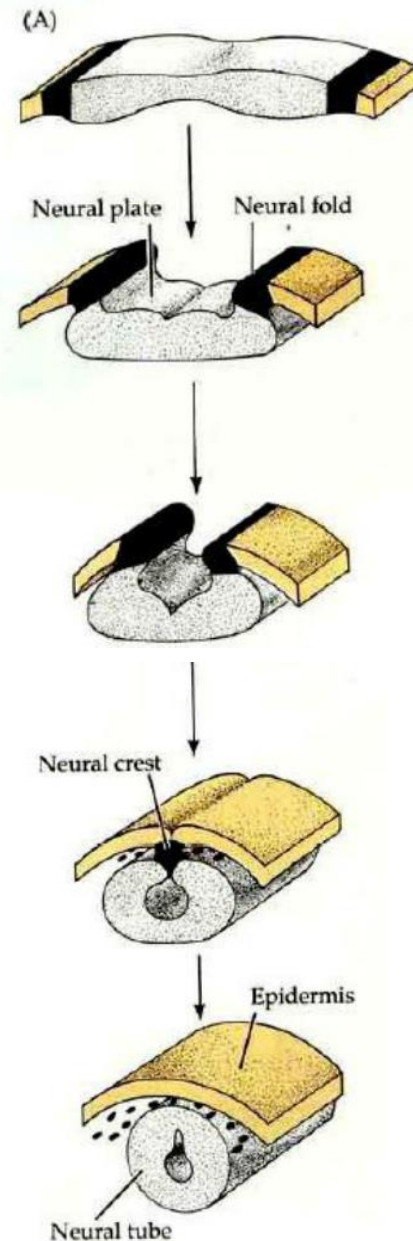


- ◆ **神经管细胞**: 内部，将来发育成脑和脊髓；
- ◆ **上皮细胞**: 外部，将来形成表皮；
- ◆ **神经嵴细胞**: 位于神经管和表皮细胞连接处，迁移至身体的各处，将来形成外周神经系统的神经元和神经胶质细胞、皮肤的色素细胞以及几种其它类型的细胞。

初级神经胚形成可划分为彼此独立但在时空上又相互重叠的三个不同的时期：

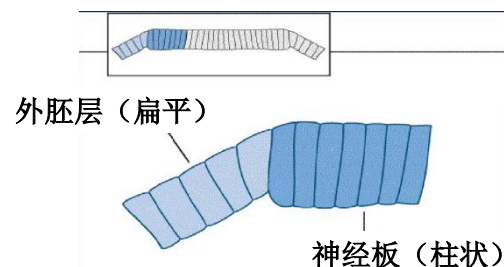
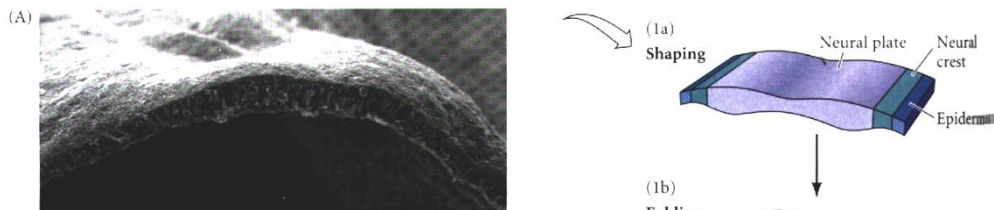
- 1、神经板的形成和变形；
- 2、神经板的弯曲和集中；
- 3、神经管的闭合。

◆ 背侧外胚层 → 神经板 →
神经褶 → 神经沟 → 神经管



◆神经板的形成和变形

背部中胚层发出的信号诱导外胚层伸长成**柱状**的神经板细胞，使预定的神经板与周围的其他**扁平**外胚层细胞区分开来。



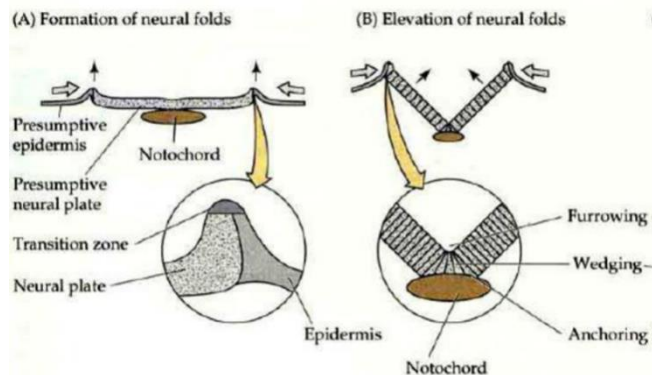
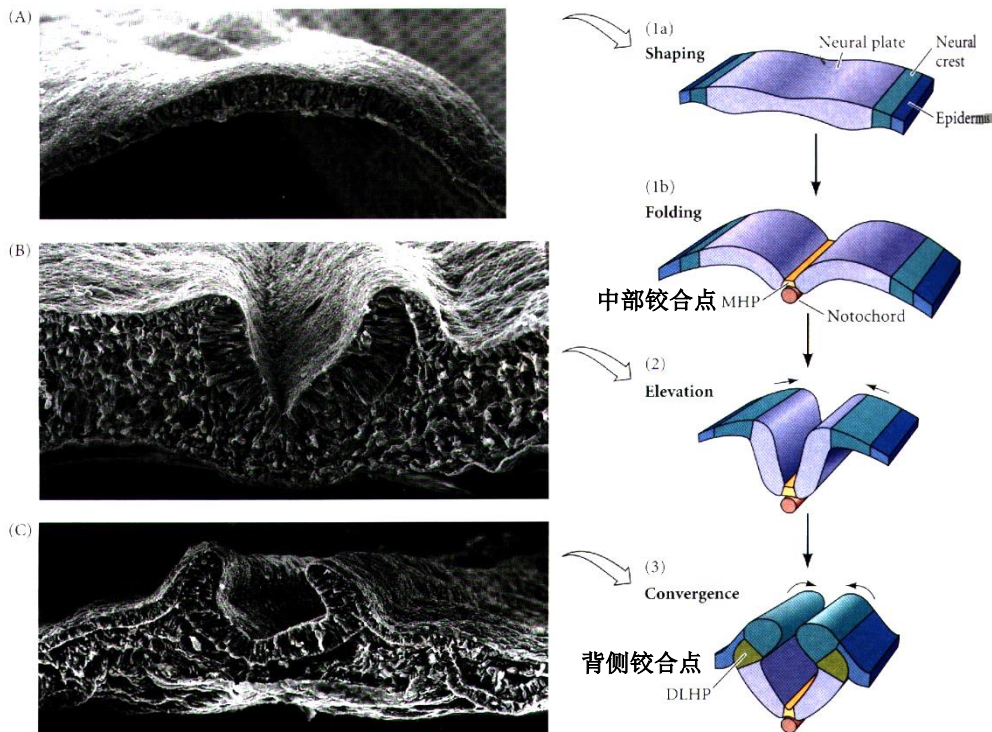
❖神经板的变形是通过外胚层和神经板**内在的运动性**所致：

神经板沿前后轴伸长而变窄，而且神经板细胞优先在吻端和尾端方向分裂增殖

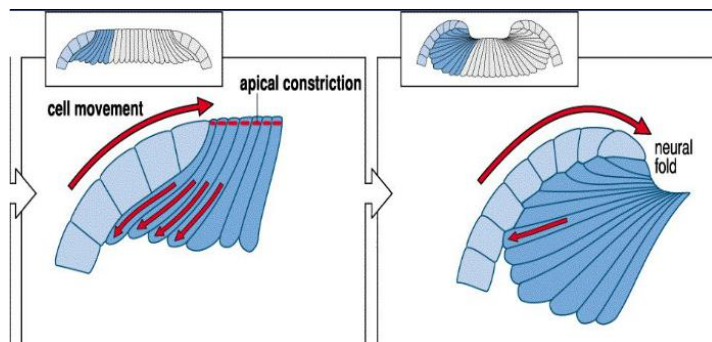
◆神经板弯曲和集中

神经板的弯曲：脊索上面的**神经板中线细胞**（中部铰合点medial hinge point **MHP**）。

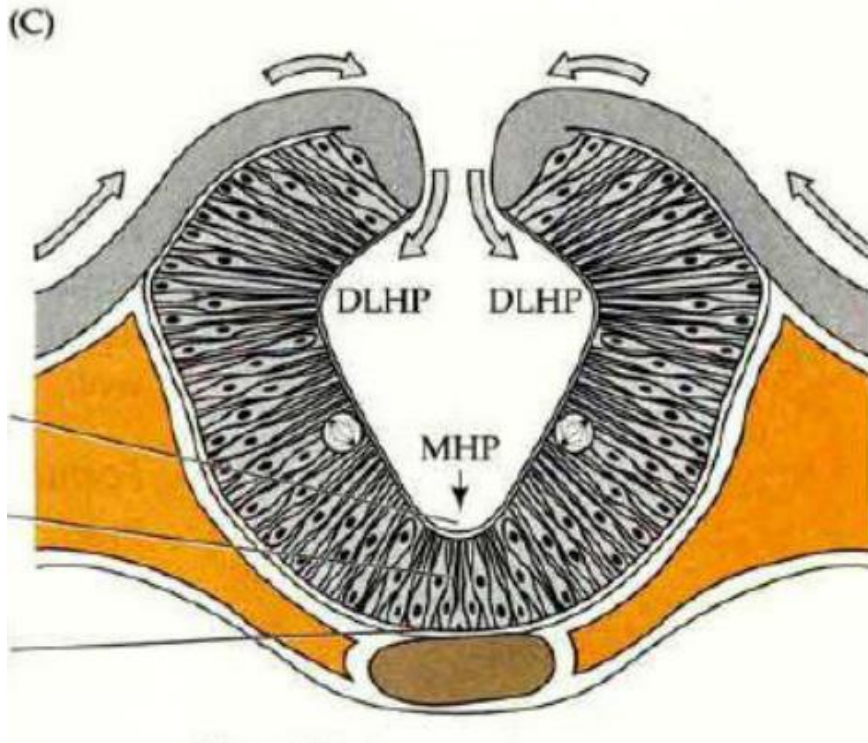
神经板的集中：在神经板与表皮外胚层连接处形成两个**背侧铰合点**（dorsolateral hinge points **DLHP**），**外胚层表面向胚胎中线推进**。



MHP: 柱形变成楔形（上窄下宽）
原因：脊索向下拉力使**MHP**降低高度



DLHP: 柱形变成楔形（上窄下宽）
原因：外胚层细胞运动使**DLHP**高度增加



在三个绞合点上，神经板细胞改变自己的形状，并发生顶端收缩

微管和微丝都与这种变化有关。抑制微管聚合的 **colchicine** 可抑制这些细胞的拉长。而抑制微丝形成的 **cytochalasin B** 则可阻止这些细胞形成尖端结构。

◆神经管的闭合

当两侧的神神经褶在胚胎的背部中线处汇合时，神经管闭合，两侧的神神经褶互相黏附，细胞相互穿插。

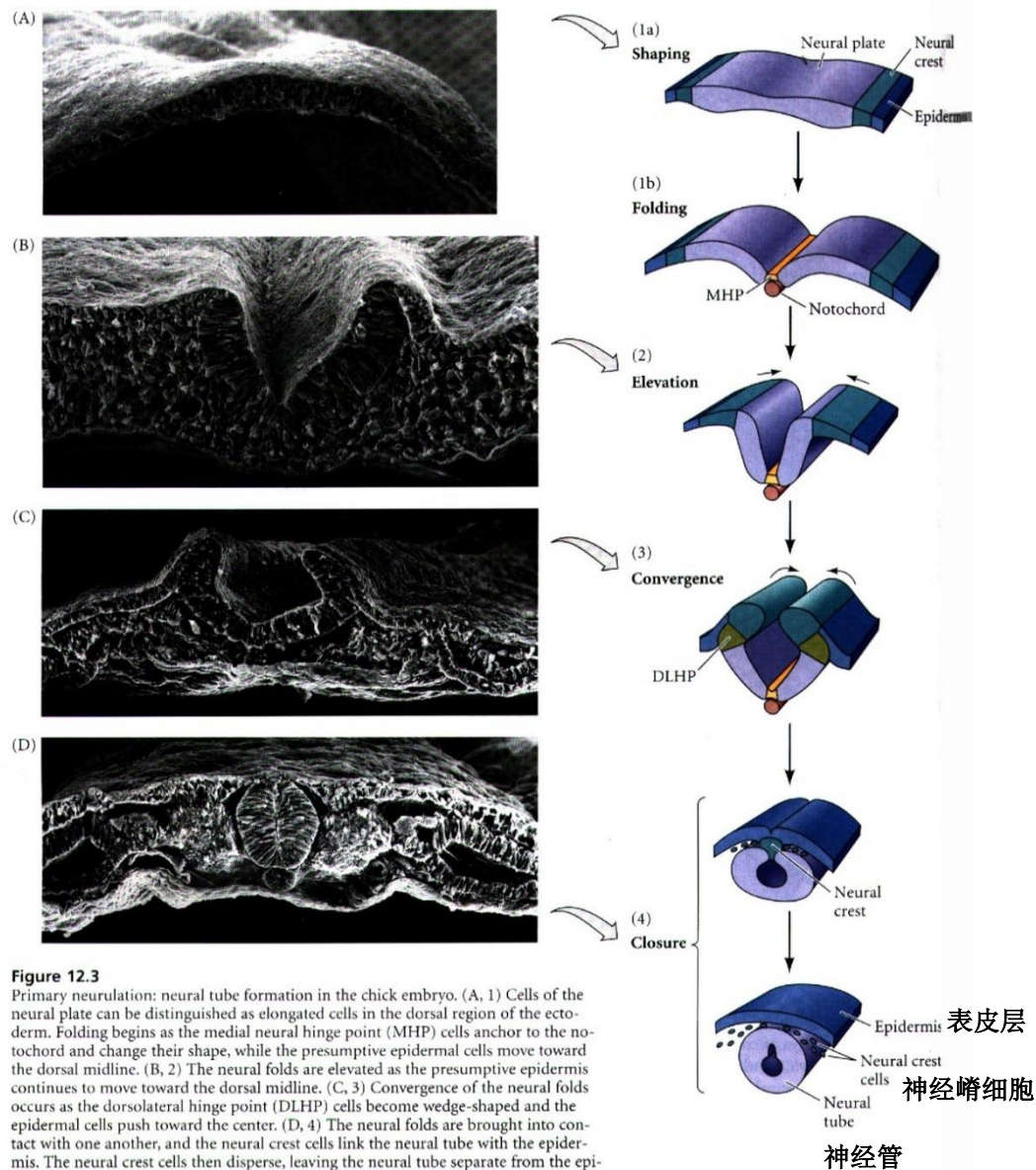
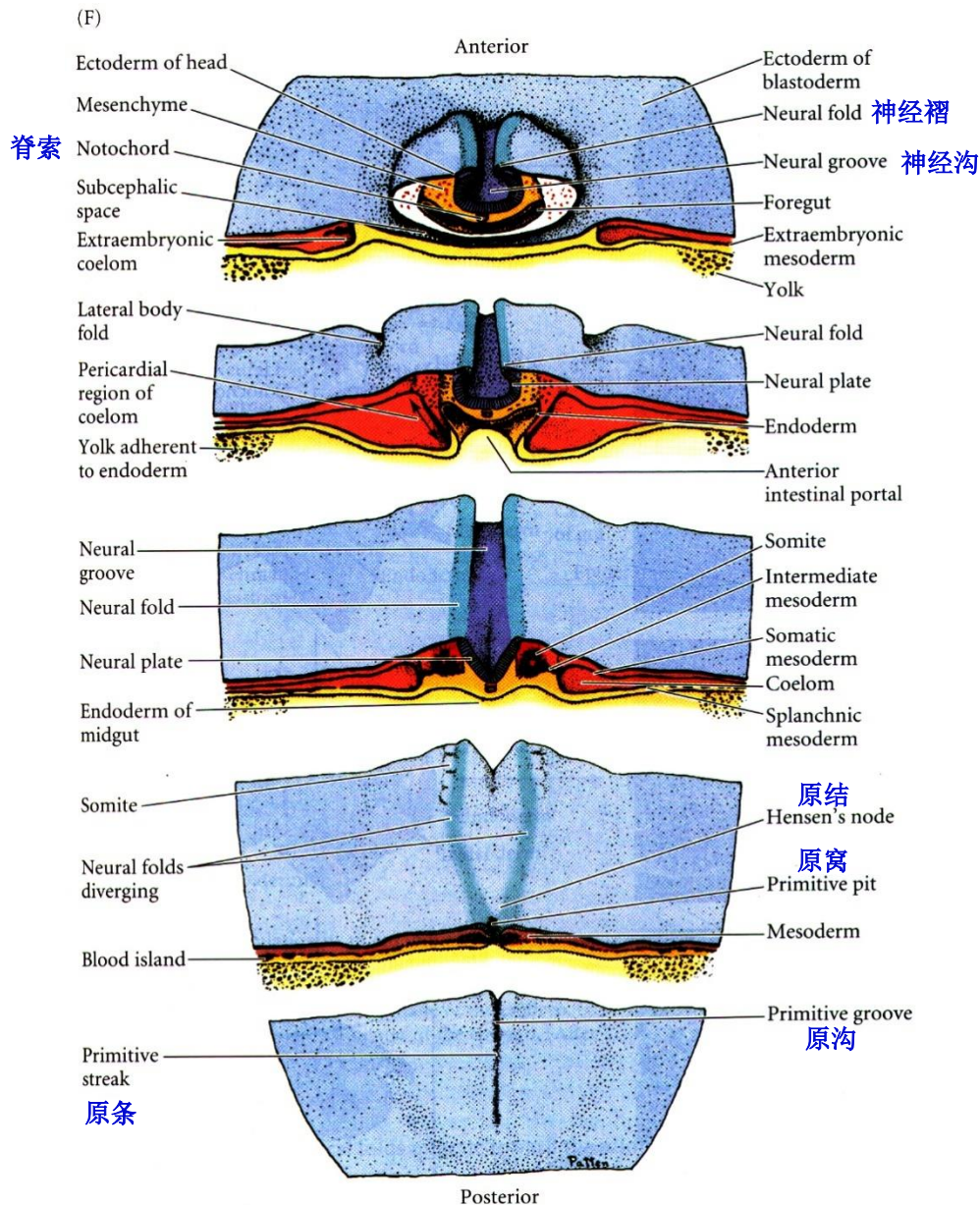


Figure 12.3

Primary neurulation: neural tube formation in the chick embryo. (A, 1) Cells of the neural plate can be distinguished as elongated cells in the dorsal region of the ectoderm. Folding begins as the medial neural hinge point (MHP) cells anchor to the notochord and change their shape, while the presumptive epidermal cells move toward the dorsal midline. (B, 2) The neural folds are elevated as the presumptive epidermis continues to move toward the dorsal midline. (C, 3) Convergence of the neural folds occurs as the dorsolateral hinge point (DLHP) cells become wedge-shaped and the epidermal cells push toward the center. (D, 4) The neural folds are brought into contact with one another, and the neural crest cells link the neural tube with the epidermis. The neural crest cells then disperse, leaving the neural tube separate from the epidermis. (Photographs courtesy of K. Tosney and G. Schoenwolf; drawings after Smith and Schoenwolf 1997.)



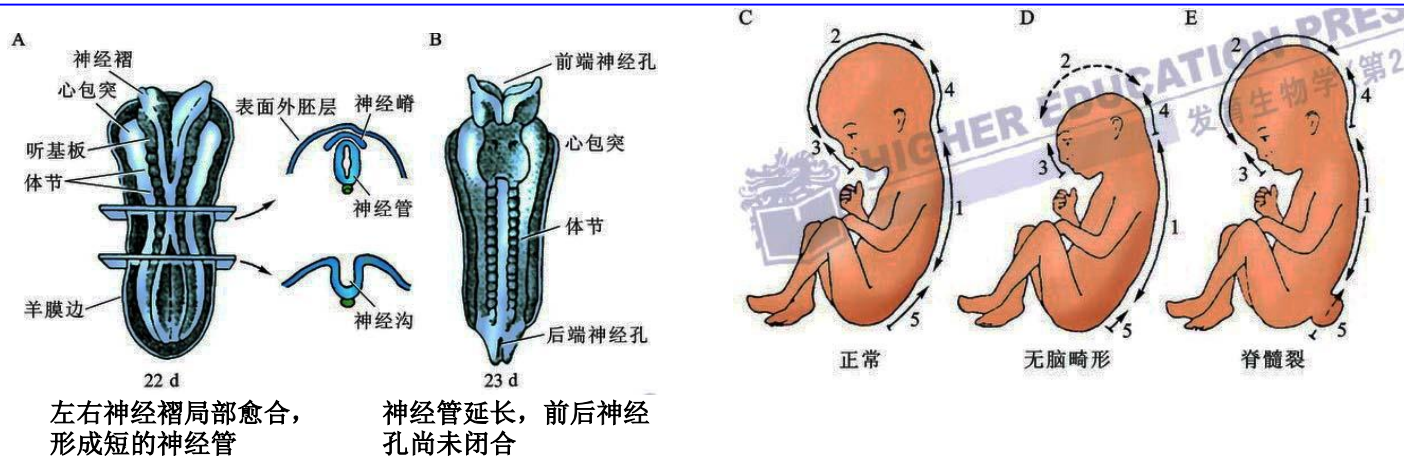
神经管的闭合不是在整个外胚层上同时进行的。在羊膜动物中，头部区域的诱导发生比躯干的诱导发生早，因此在24小时鸡胚中，头部区域已经在进行神经发生，而尾部区域仍在原肠发生阶段。神经管两端的开口分别称为前神经孔和后神经孔。

鸡胚神经管的闭合在预定的未来中脑处开始，再向神经管的两端发展。

★哺乳动物神经管的闭合

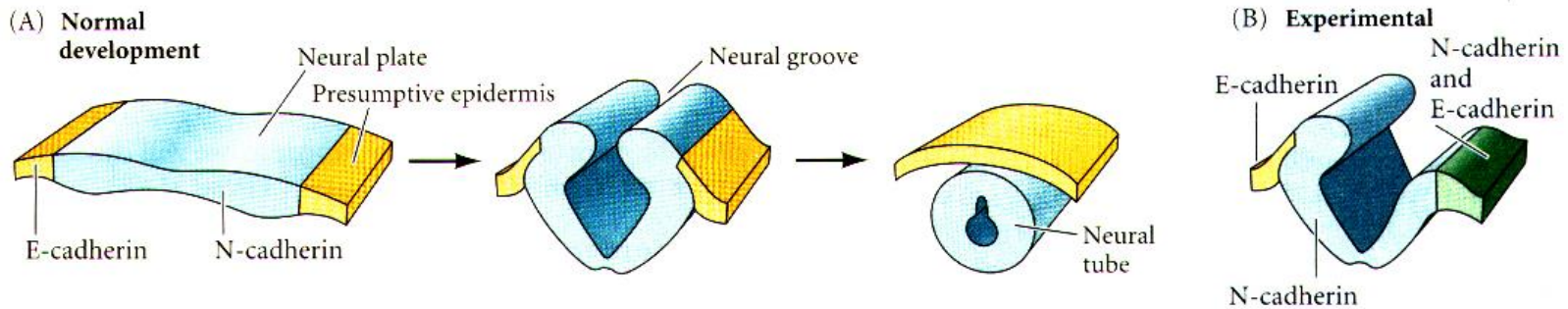
哺乳动物神经管的闭合在沿前、后轴的几个部位同时开始。当神经管的各个部分不能合拢时就会引起不同的神经管缺陷。

- ◆如果前神经孔未闭合，大脑未发育，则形成**无脑儿**。
- ◆后神经孔未闭合，脊髓未发育或脊柱未愈合。**脊髓裂或脊柱裂**。
- ◆位于体轴上面的整个神经管都不能闭合，称**颅脊柱裂**。



- ◆**Sonic Hedgehog**、**Pax3**等因子是神经管闭合所必需的。
- ◆50%神经管缺陷可以由孕妇补充**叶酸**（维生素**B12**）加以避免。

◆神经管与表皮外胚层的分离与细胞粘联分子有关。



神经板细胞表达的是N-cadherin，表皮细胞表达的是E-cadherin，介于两者之间的神经嵴细胞均不表达。由于三者表达cadherin的差异，使神经管和表皮分开，神经嵴细胞分散迁移。

如果通过实验使表皮外胚层表达N-cadherin（在**两细胞期**的爪蟾胚胎的其中一个细胞中注入N-cadherin的mRNA）则神经管不能从表皮外胚层上分离下来。

早神经胚

EARLY NEURULA

中神经胚

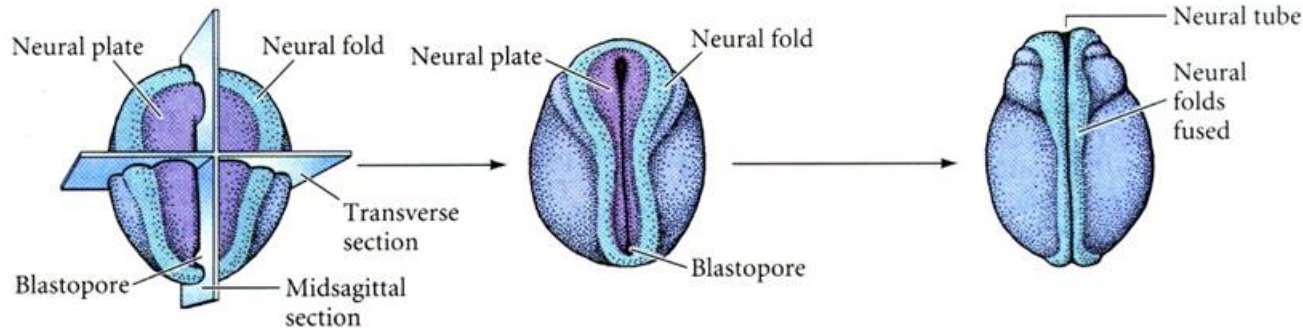
MID-NEURULA

晚神经胚

LATE NEURULA

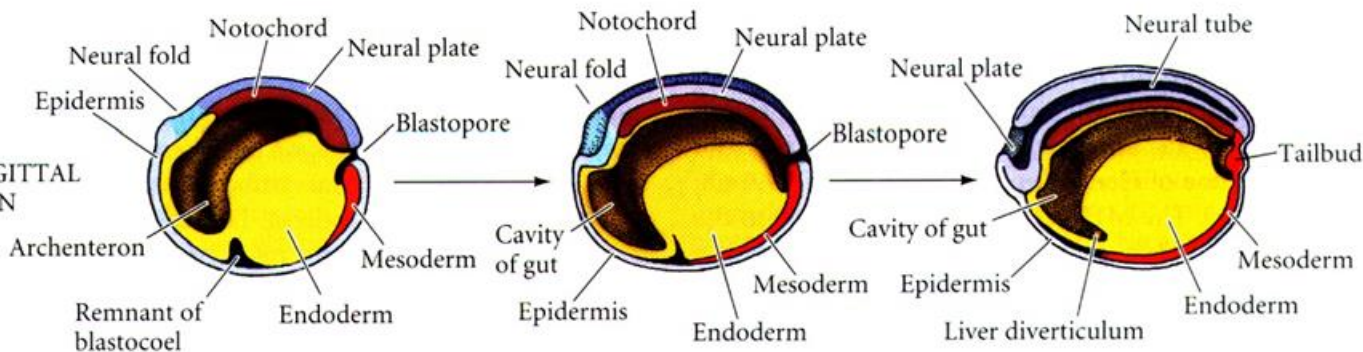
(A)
DORSAL
SURFACE
VIEW

背面观



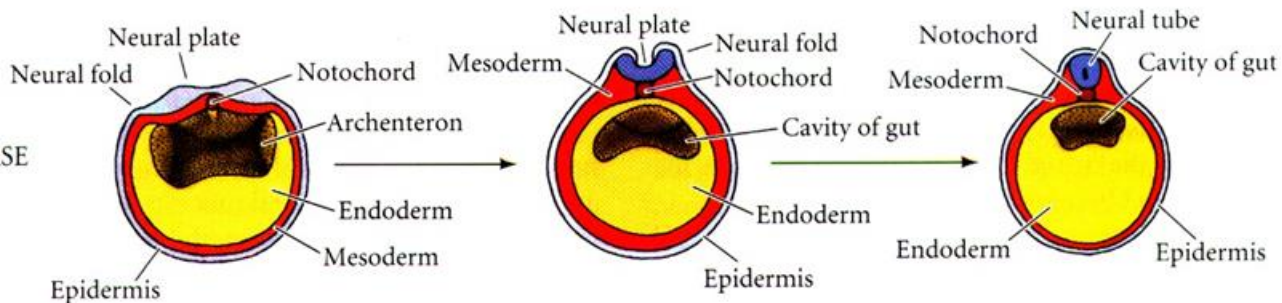
(B)
MIDSAGITTAL
SECTION

纵切面



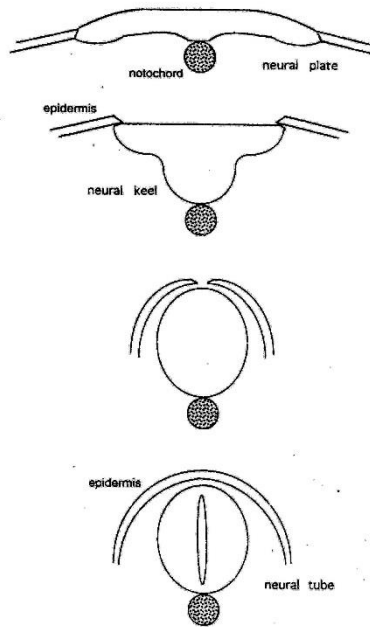
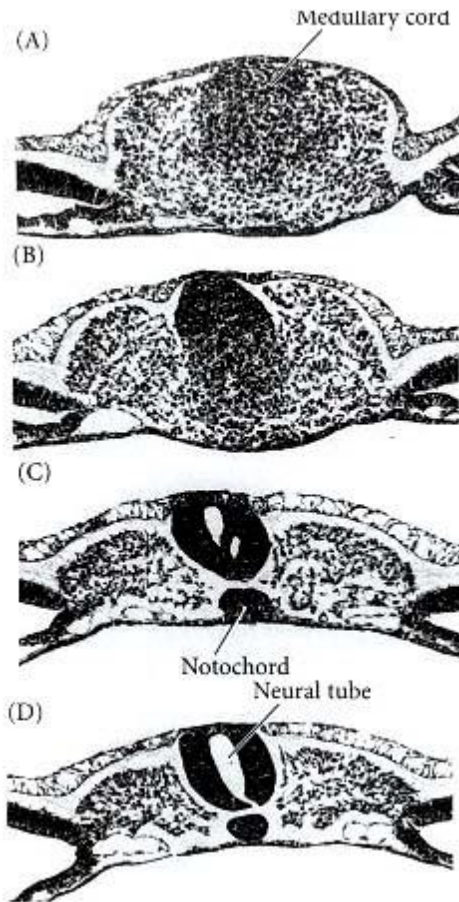
(C)
TRANSVERSE
SECTION

横切面



两栖类的神经胚形成

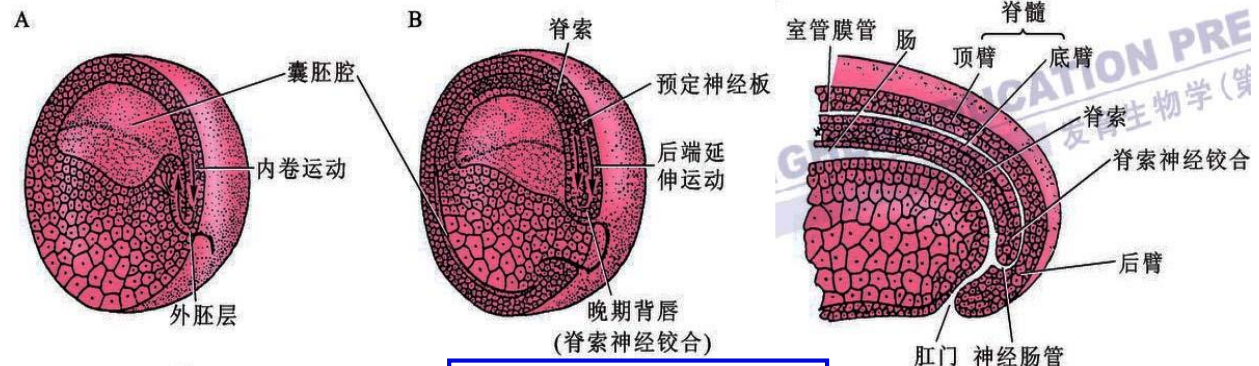
★次级神经胚形成



◆ 外胚层细胞下陷进入胚胎形成**实心细胞索**，接着在细胞索中心产生空洞形成**中空神经管**。

◆ 在蛙胚和鸡胚中，常见于**腰椎和尾椎**形成过程。它可以看作是原肠作用的继续，只不过是背唇细胞不卷入胚胎内，而是持续向腹面生长。

★鸡胚后端25体节区



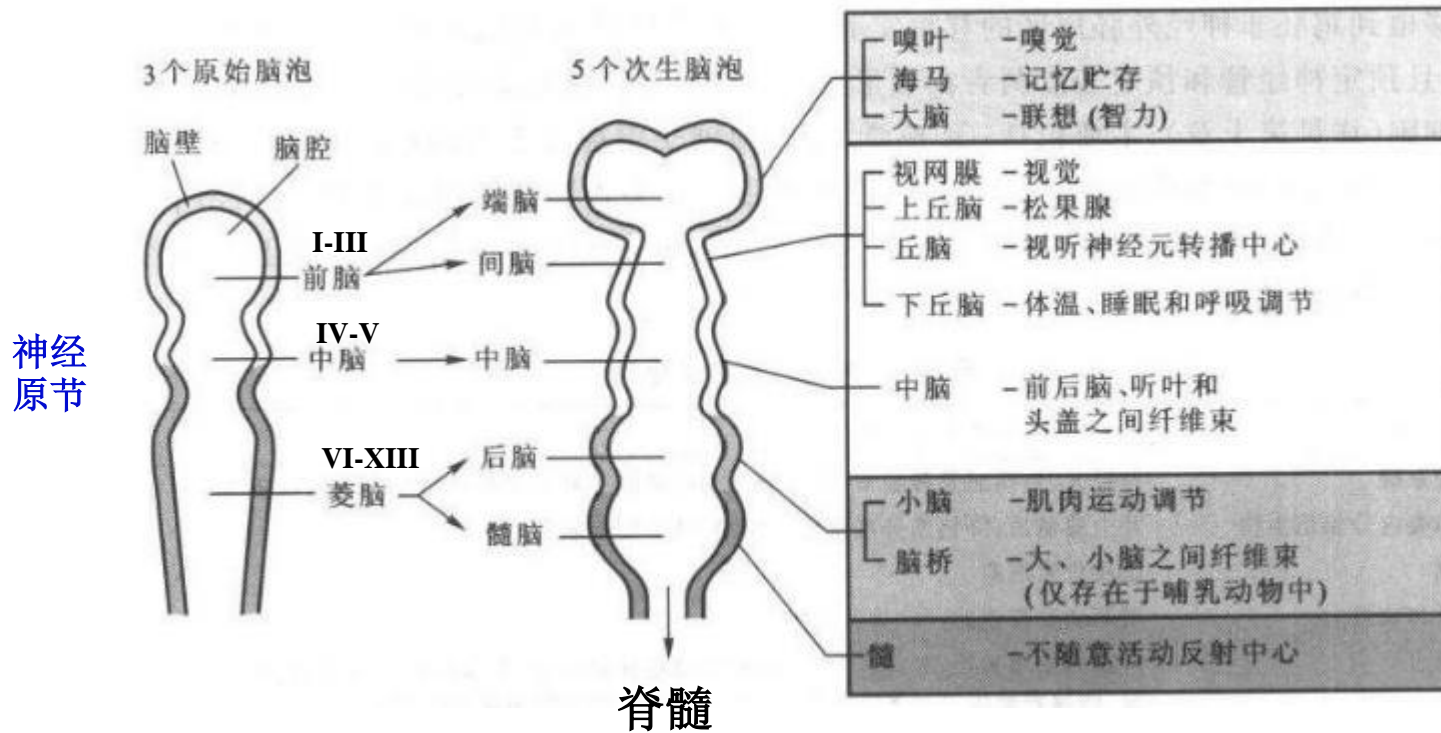
胚唇顶端不断生长的区域。含有神经板后端和脊索后末端的前体细胞。

★神经管的分化

由神经管分化为中枢神经系统是在三种不同的层次上同时进行的：

- 在解剖层次上，神经管和神经管腔进行膨胀和压缩而产生脑室和脊髓。
- 在组织水平上，神经管壁上的细胞群重排，而产生脑和脊髓上不同的功能区域。
- 在细胞水平上，神经上皮细胞自身分化成为各种类型的神经元细胞和辅助的神经胶质细胞。

神经管沿前后轴的分化

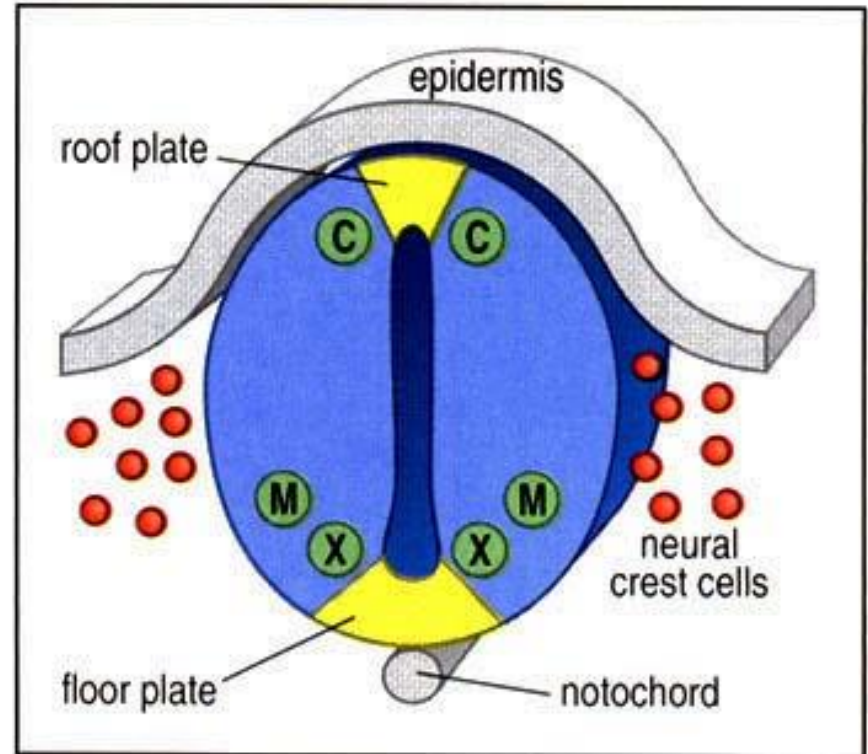


在中胚层的诱导下，神经管的前端膨大形成脑区，神经管后部形成脊髓。

神经管的背腹分化（脊髓）：

- ❖ 脊髓的背部区域是脊髓神经元接收从感觉神经元传来的脉冲信号的部位；
- ❖ 腹部区域是运动神经元驻留之处，其轴突伸到肢体；
- ❖ 中间的区域则是各种居间神经元相互之间进行信息交换的地方。

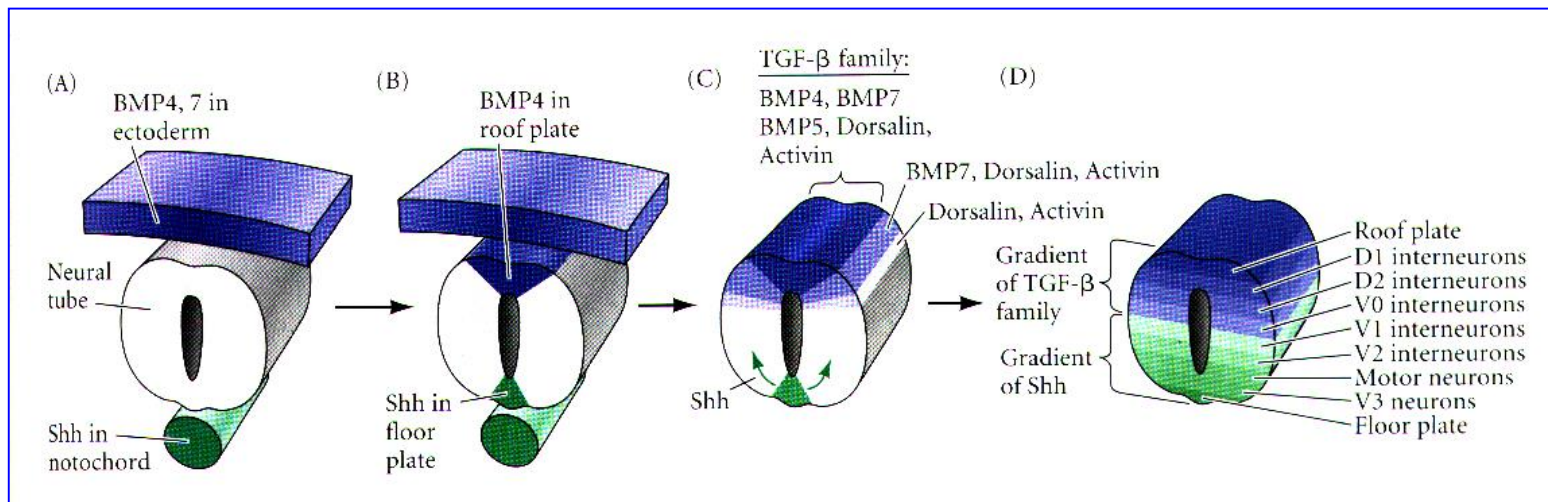
神经管背腹的分化是由邻近的环境信息诱导产生的，其腹部的式样是脊索影响的结果，背部的式样是表皮诱导的结果。



神经管背腹轴的特化是由两个主要的旁分泌因子启动的：

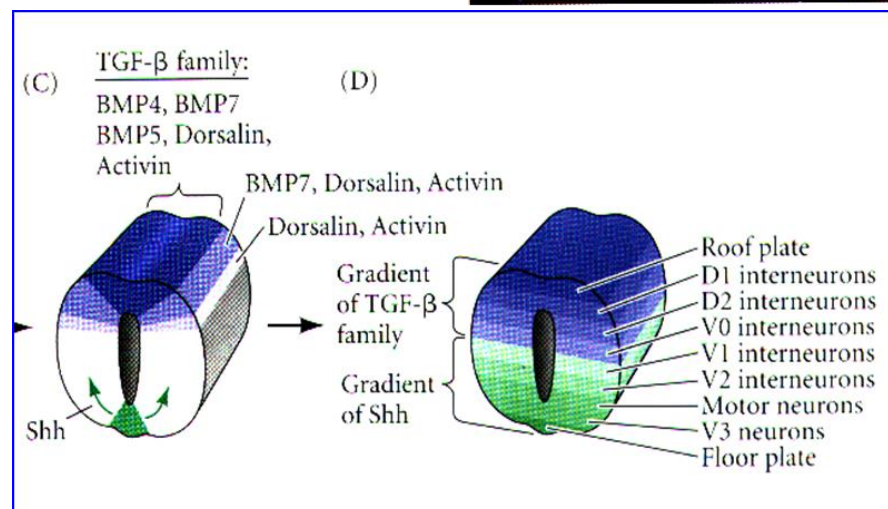
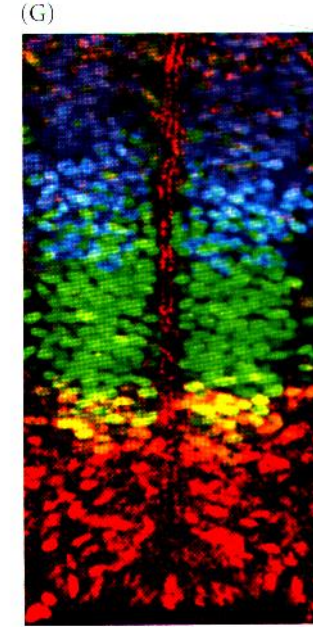
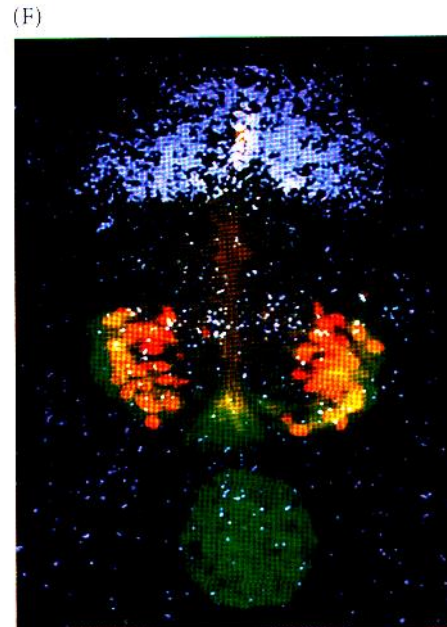
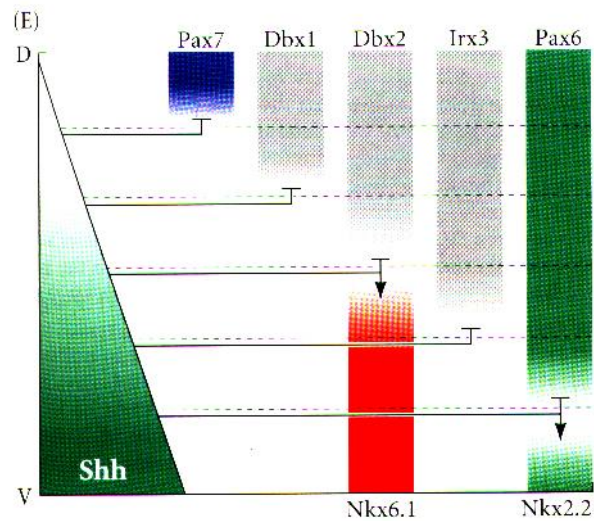
❖ 来自于脊索 **sonic hedgehog (SHH)** 蛋白，由脊索分泌的SHH诱导神经管中线较合线的细胞变为神经管的**底板**。这些底板细胞形成后成为次级信号中心也分泌SHH而向背部扩散，从而形成一个在神经管底部最高，**向背部依次降低**的SHH浓度梯度。

❖ 来自于背部表皮外胚层的 **TGF- β 蛋白家族**，特别是BMP (bone morphogenetic protein) 4、7和8以及背化素 (dorsalin) 和活化素 (activin) 。通过诱导神经管的**顶板**细胞表达BMP4而建立起一个次级的信息中心。随后BMP4建立起一个TGF- β 相关因子的梯度。**从顶板向神经管的腹面扩散**。



初级信号中心——次级信号中心

在两种旁分泌因子的共同作用下，从神经管的腹部到背部产生了不同的转录因子，指导不同位置的神经上皮细胞进行分化。



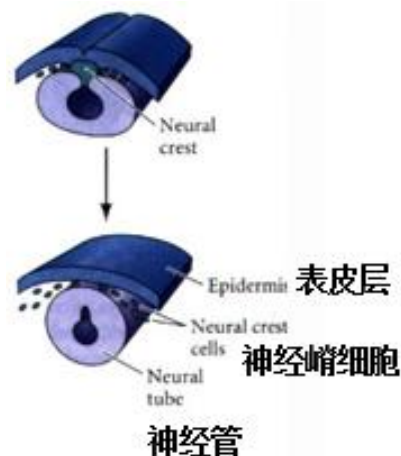
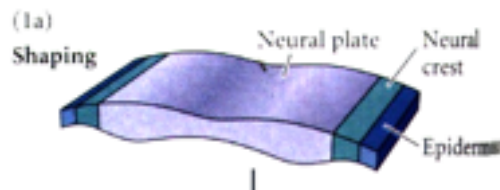
中间神经元

运动神经元

神经嵴

★神经嵴细胞的形成和分化

◆发生部位：产生于神经板和表皮交界处。



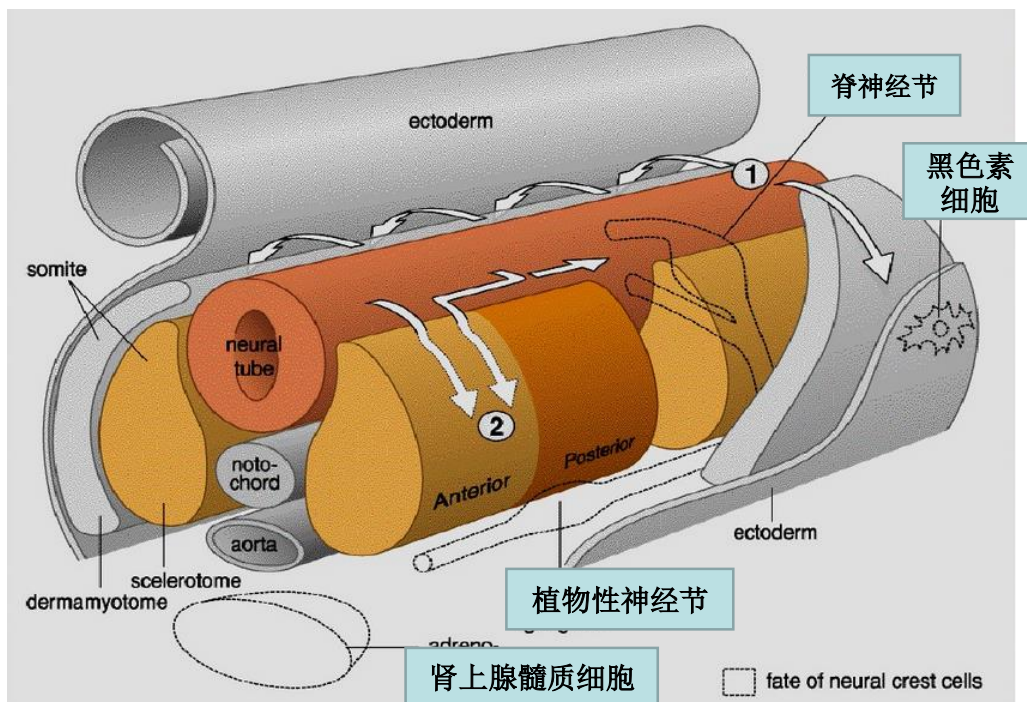
◆特点：迁移性（上皮细胞变成间质细胞）

多潜能性（能形成周围神经系统、肾上腺髓质细胞、黑色素细胞等）

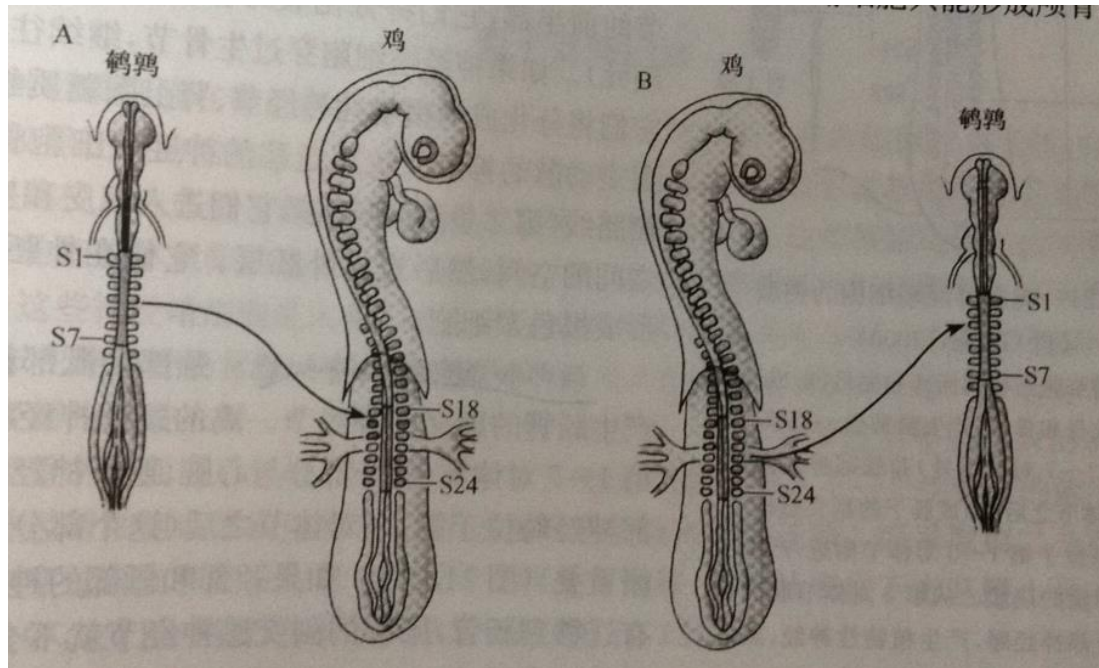
★神经嵴细胞的类型

根据其所在的位置、迁移方向和分化情况分成4类：

- 头部神经嵴细胞
- 心脏神经嵴细胞
- 躯干神经嵴细胞：背外侧迁移（1）和腹内侧迁移（2）
- 颈部和骶部神经嵴细胞



神经嵴细胞的命运并非预先决定的，而是随着迁移路线的不同而改变。



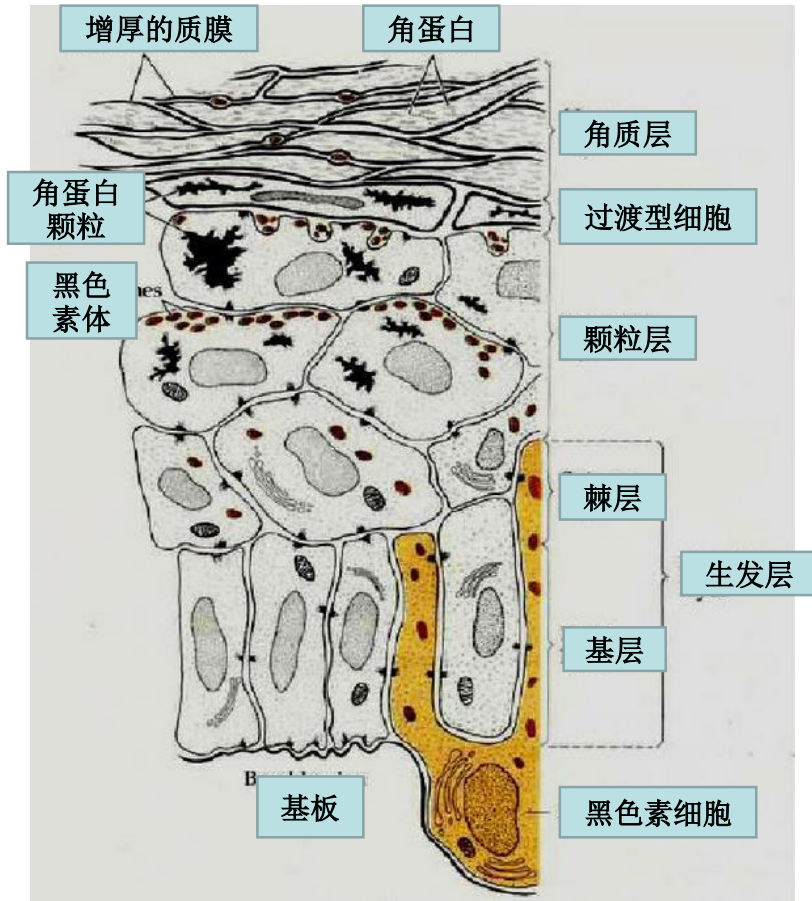
鸡胚和鹌鹑胚之间的神经管移植

S1-7: 产生肠神经，神经递质为乙酰胆碱

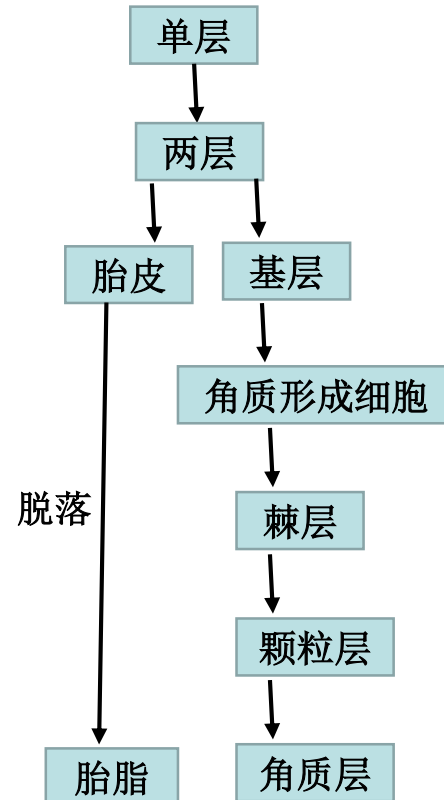
S18-24: 形成交感神经节，节后纤维产生的神经递质是去甲肾上腺素

表皮

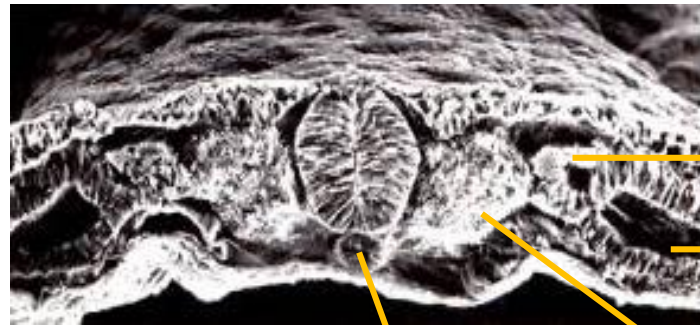
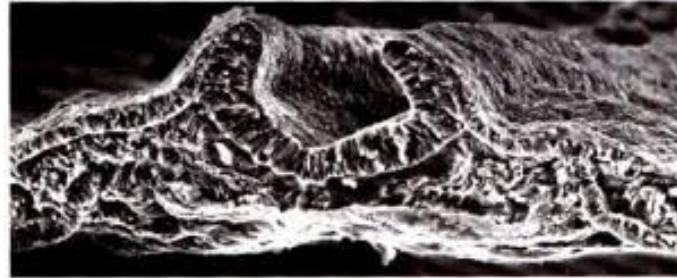
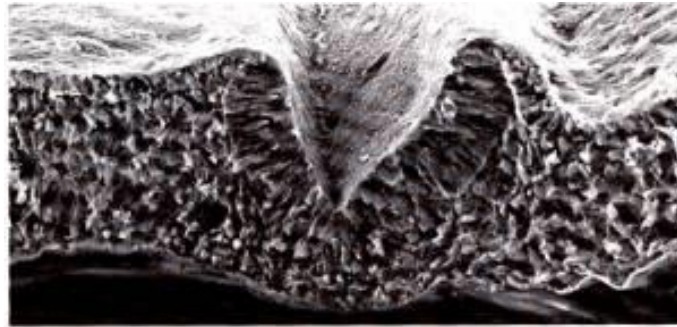
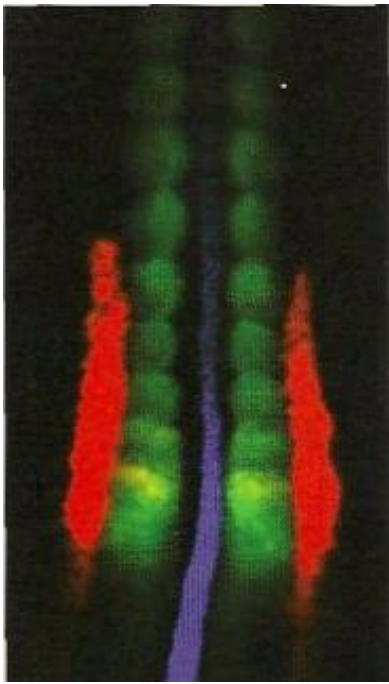
表皮是复层扁平上皮，由表皮外胚层形成。



人表皮的形成:



Early differentiation of **mesoderm**



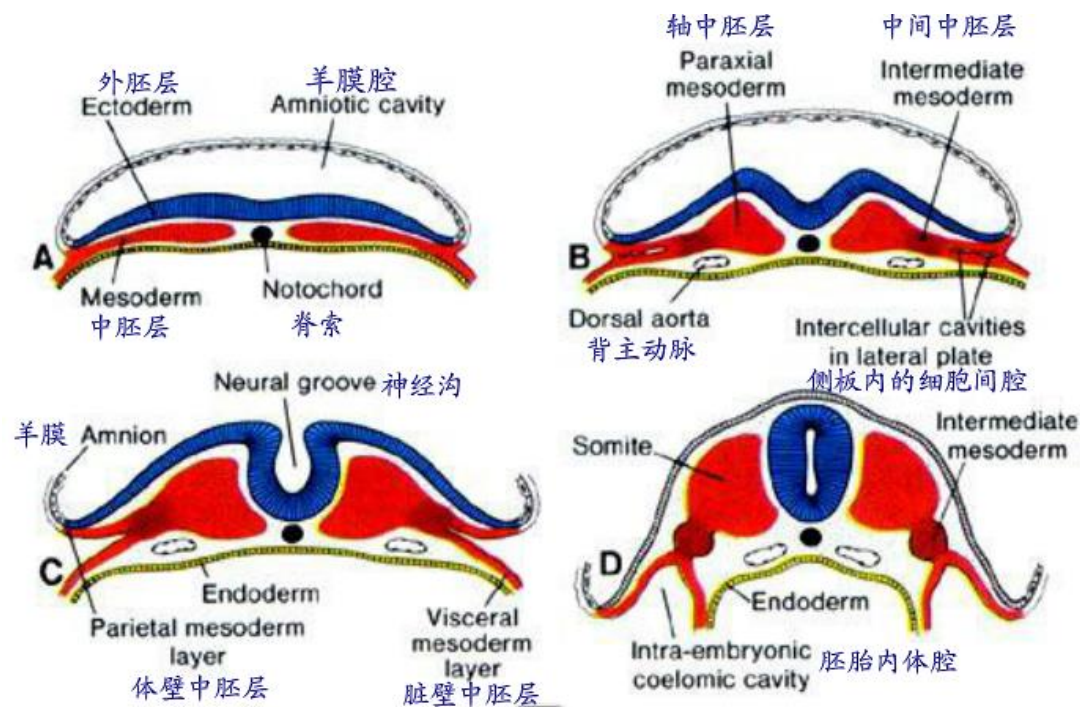
中间中胚层

侧板中胚层

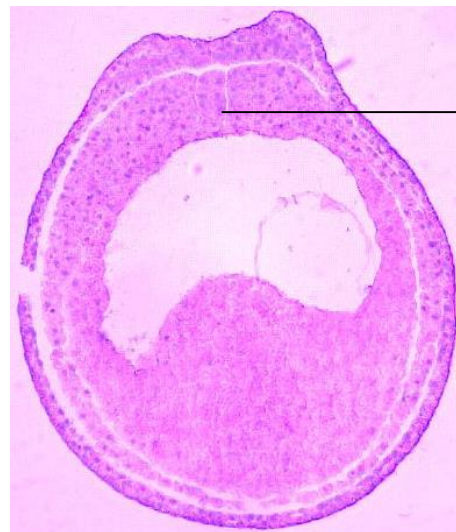
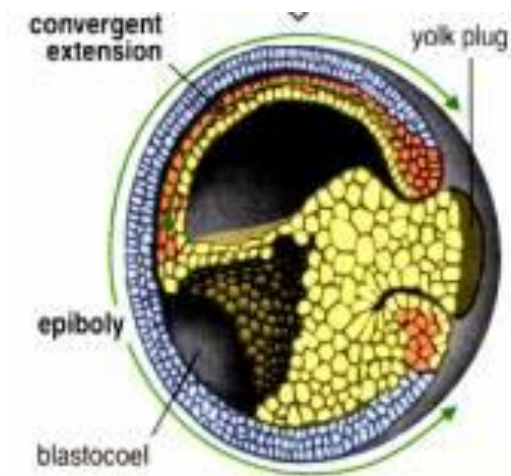
脊索中胚层

体节中胚层

- 脊椎动物中胚层的分化对于器官和系统的发生起着主导和奠基的作用。
- 脊索是这一阶段发育的启动和组织者，而在脊索和神经管的作用下，中胚层分化深入。
- 脊椎动物中胚层的分化发育与神经胚的形成几乎是同时进行，相互促进的。神经胚发育的完成又为中胚层的进一步发育奠定了形态结构和诱导控制环境的基础。



脊索中胚层 (Chorda mesoderm) 的分化



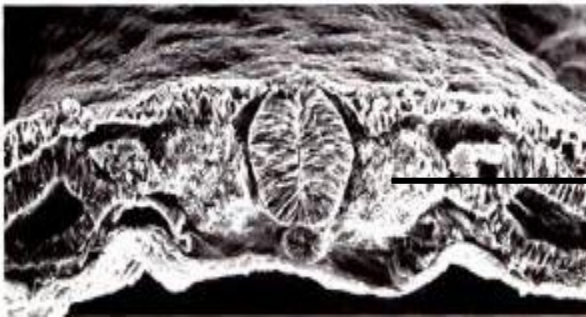
脊索

- ◆ 呈棒状，从头部延伸到尾部，形成脊索；
- ◆ 诱导神经管形成，建立躯体的前-后轴；
- ◆ 临时结构，成体中大部分退化，仅位于椎骨之间的脊索细胞发育成椎间盘组织，即髓核。

体节中胚层 (Paraxial mesoderm) 的分化

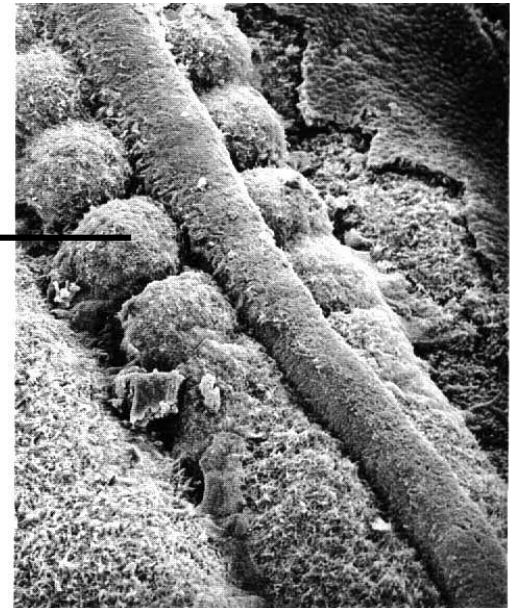
★ 体节(somite)

- 体节中胚层分隔成的**细胞团块**结构。
- 能够产生脊椎和肋骨、背部真皮和骨骼肌，以及体壁与四肢骨骼肌的细胞。
- 是胚胎**临时性结构**，由胚胎前端开始形成，向后端延伸。
- 在脊椎动物**分节模式的建成**中起重要作用。
- 体节数目通常是发育进程的最佳指标。所形成的体节总数具有种的特异性。



体节中胚层

体节



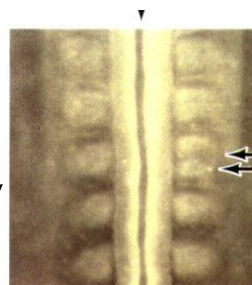
体节的形成和分化

1. 周期化

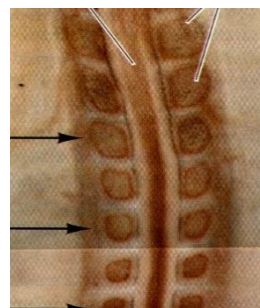
2. 上皮化

3. 特化

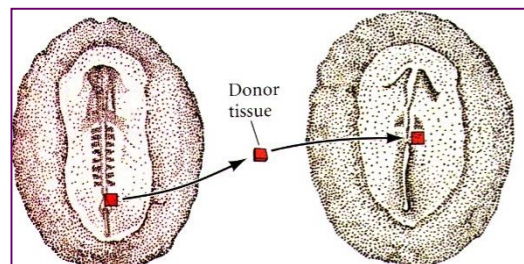
4. 分化



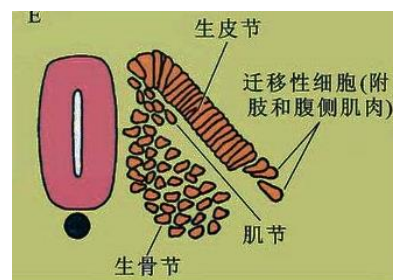
节的边界



体节球

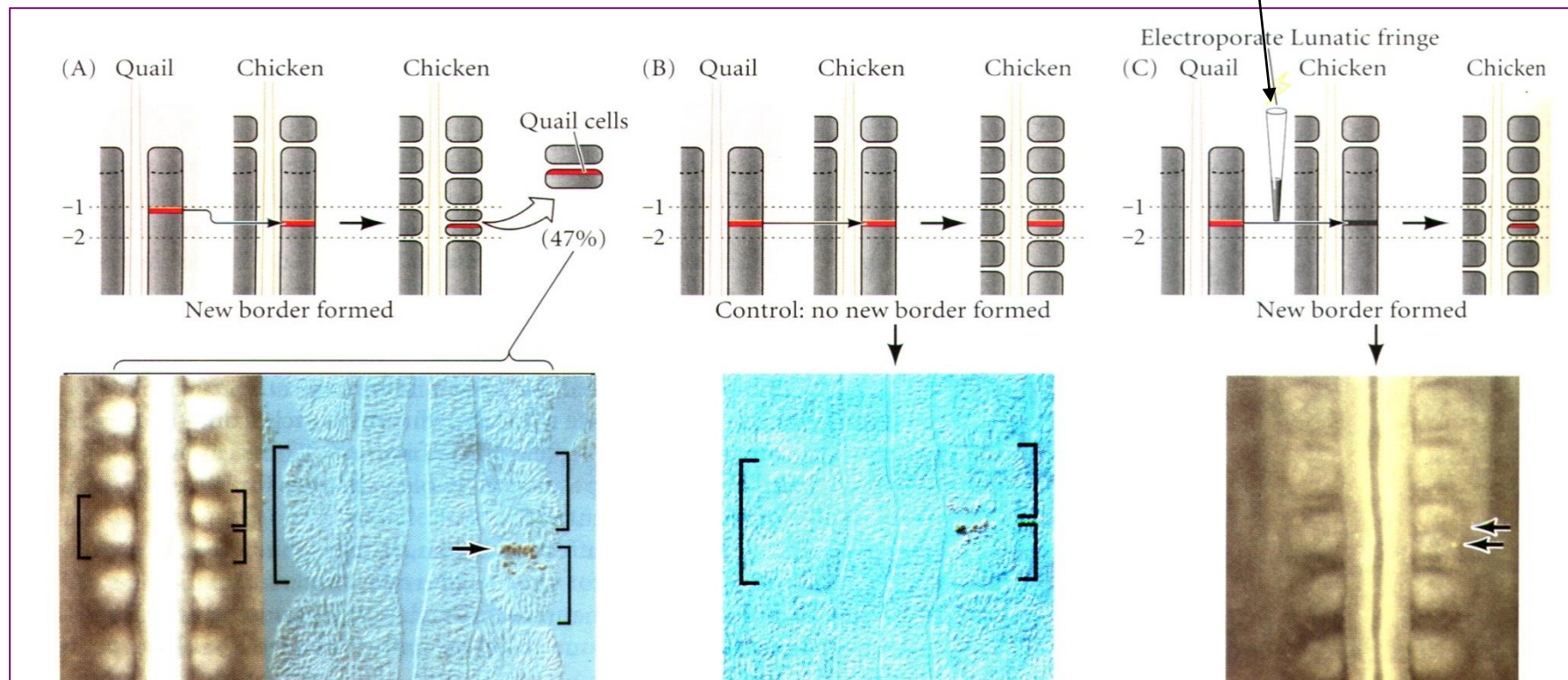


体节沿前后轴特化



体节内细胞向骨骼、肌肉、皮肤的分化

1. 周期化

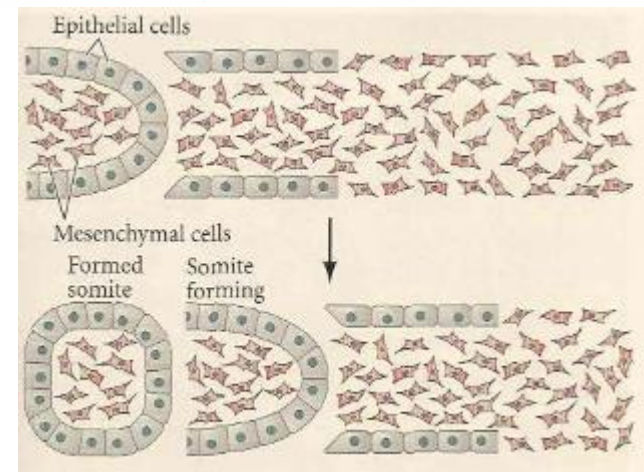
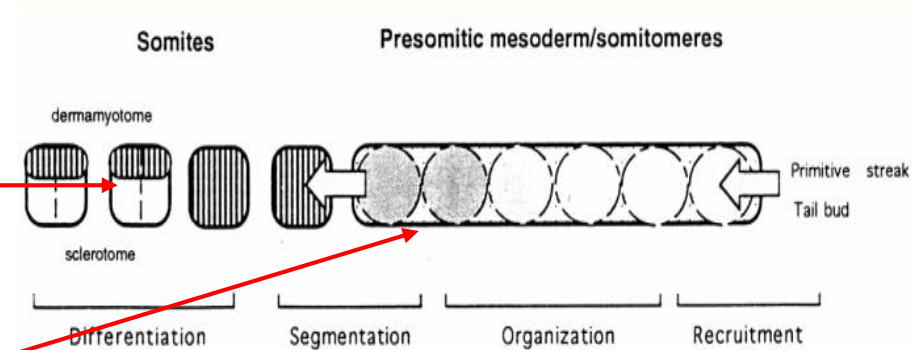
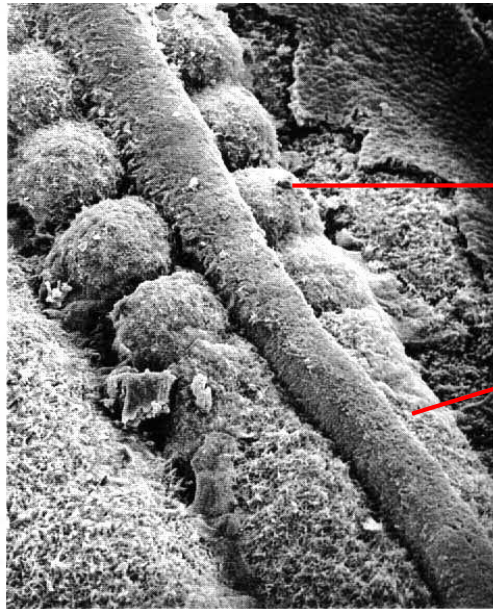
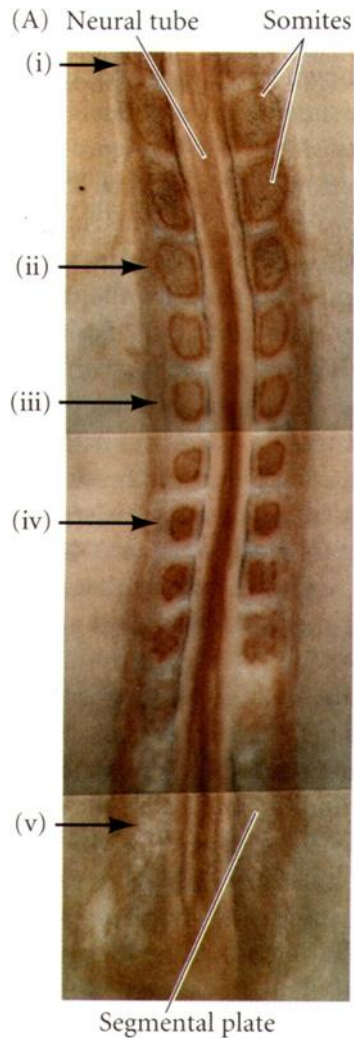


★控制体节形成周期性的关键因素是Notch信号途径

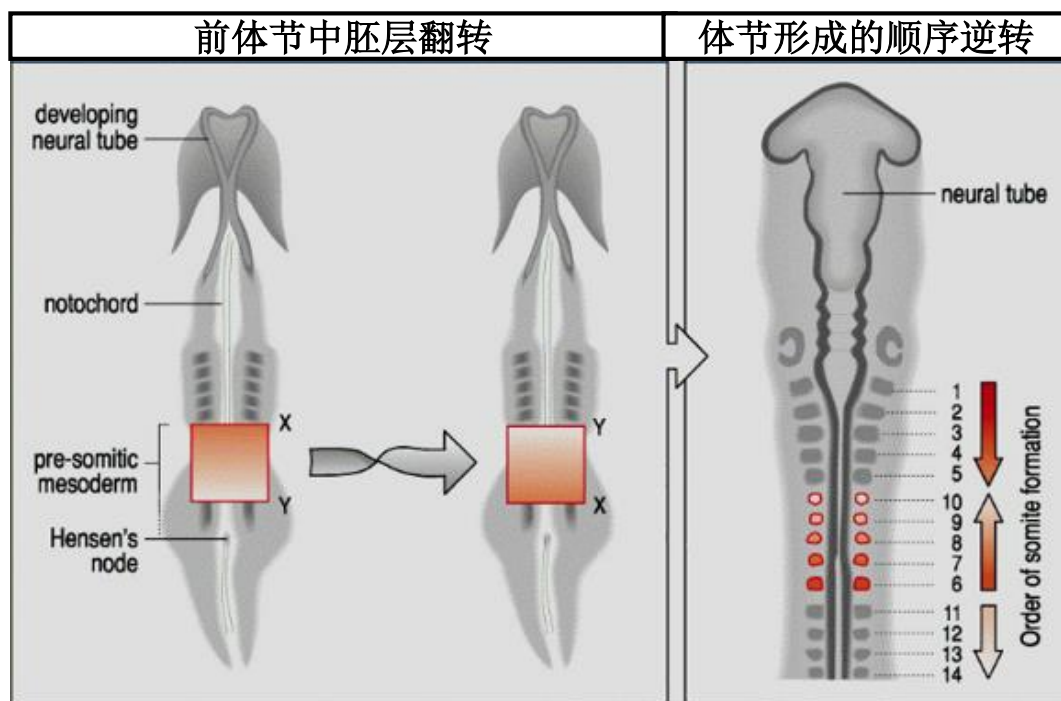
体节板上每一个分节的位点都是表达Notch和不表达Notch的交界处。

2. 上皮化

体节由松散的间充质变成致密性的上皮性结构，体节小球便转变成体节。

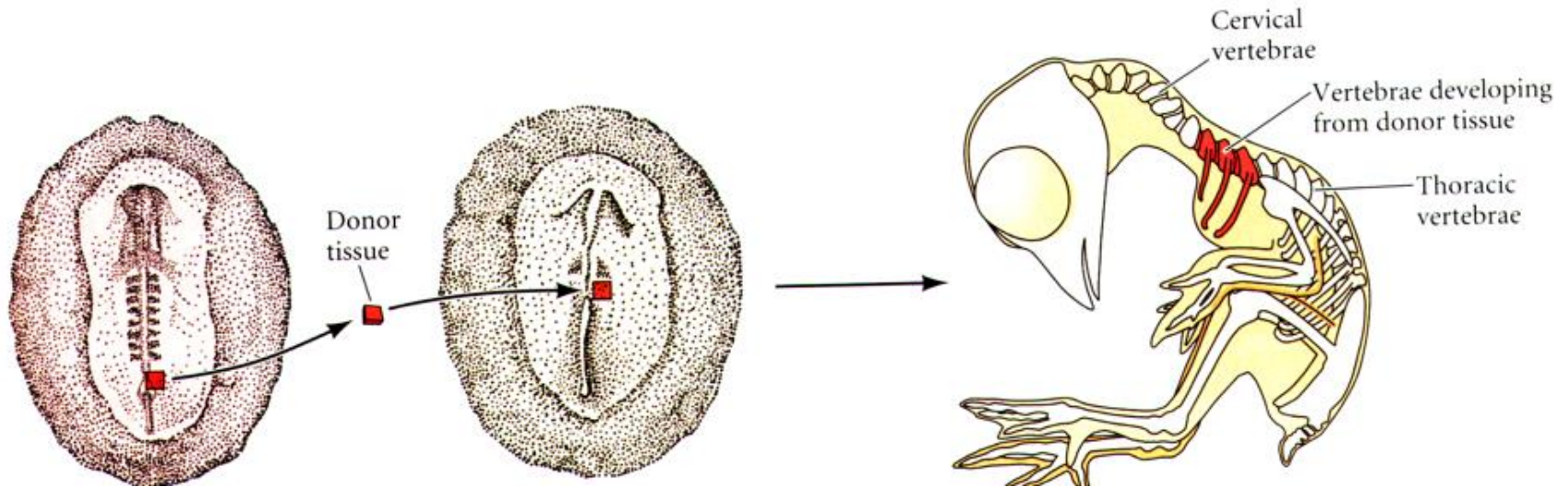


体节的形成具有**内在节律性**：
按**预定时间**开始，按**预定方向**进行



3. 体节沿前后轴的特化

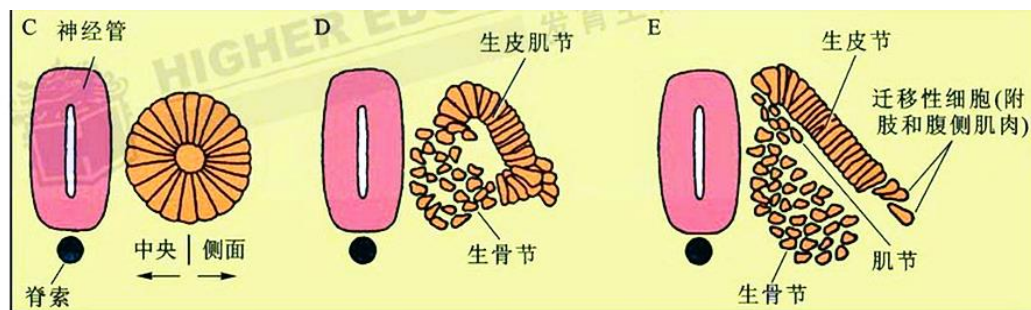
虽然所有的体节看起来都是一样的，但它们在沿前后轴不同的位置上将形成不同的结构。这种由位置所决定的体节的特化出现与体节形成之前。



4. 体节内细胞的分化

体节的细胞是**多潜能**的细胞。

体节周围的组织和器官产生旁分泌因子，影响细胞分化。



分化成三个部分：

- (1) **生骨节**：腹侧，松散结构，将衍生出脊椎骨和肋骨；
- (2) **生皮节**：背外侧，上皮状结构，将成为躯干部皮肤的真皮；
- (3) **生肌节**：生皮节的两端，将形成背部和四肢等处的肌肉。

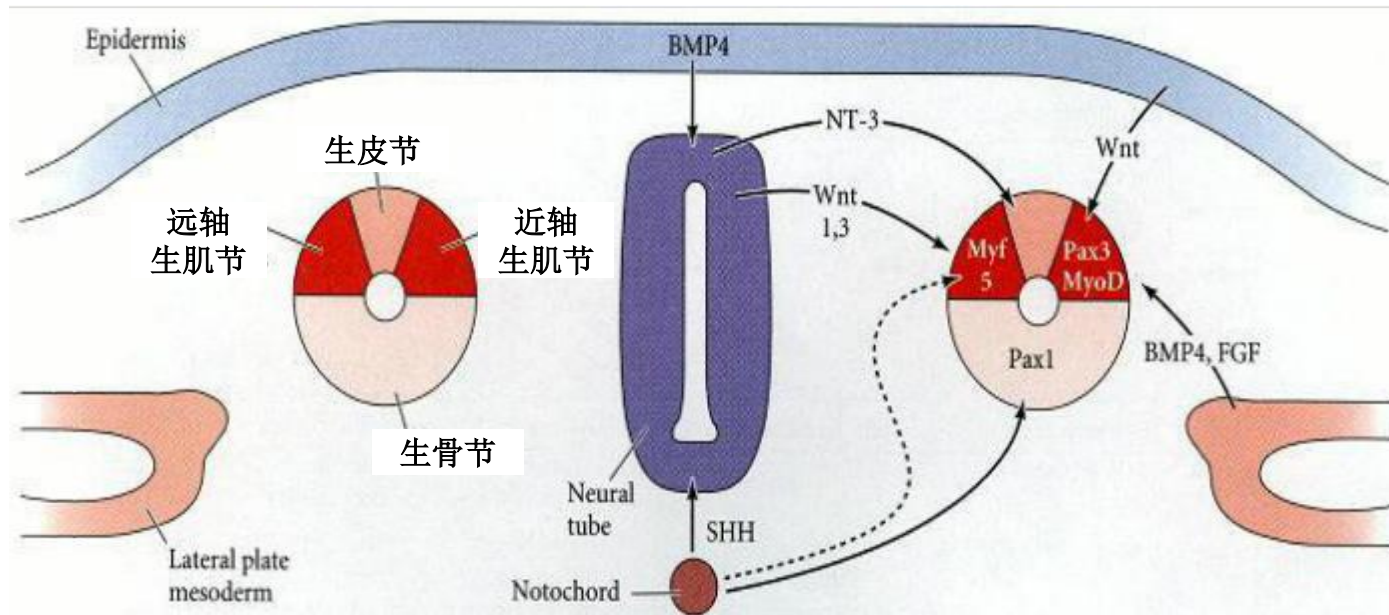
生骨节：主要受到**脊索**发出的高浓度诱导信号**Sonic hedgehog (Shh)**的作用，将形成**脊椎骨、肋骨**。

生肌节：

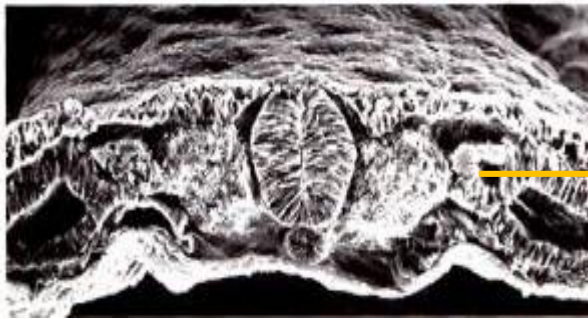
近轴生肌节：受到**神经管**背部发出的**Wnt1**和**Wnt3a**、以及少量**脊索**发出的**Shh**信号的诱导，形成**成肌细胞**，将来形成躯干背部的肌肉和肋间肌肉（**近轴肌肉**）。

远轴生肌节：受到**表皮**发出的**Wnt**、**居间中胚层**和**侧板中胚层**发出的**BMP4**和**Fgf5**信号的诱导，也形成**成肌细胞**，迁移到腹侧，将来形成体壁、肢体和舌头的肌肉（**远轴肌肉**）。

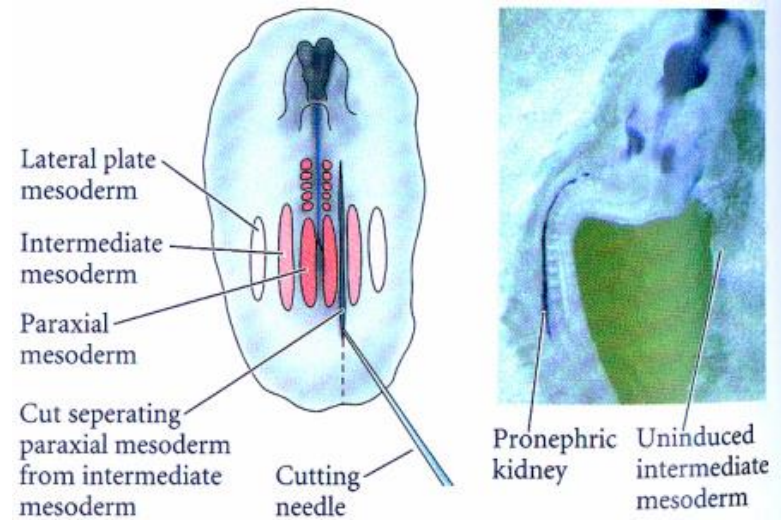
生皮节：主要受到**表皮**发出的**Wnt**、以及**神经管**背部发出的**NT-3**和**Wnt1**的作用，从**上皮细胞**改变成**间质细胞**。将形成**皮肤的真皮和卫星细胞**。



居间中胚层 (Intermediate mesoderm) 的分化

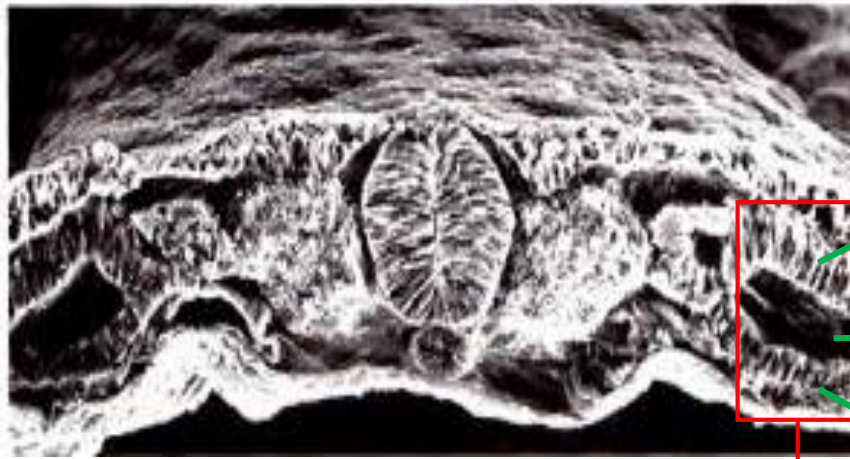


居间中胚层



- ◆ 只存在于躯干部，连接着体节中胚层和侧板中胚层。
- ◆ 分化出泌尿系统和部分生殖器官，即肾脏，生殖腺相关的导管系统。

侧板中胚层 (Lateral plate mesoderm) 的分化



侧板中胚层

体壁中胚层

—— 体壁的骨骼/肌肉、结缔组织

体腔

胸腔

心包腔

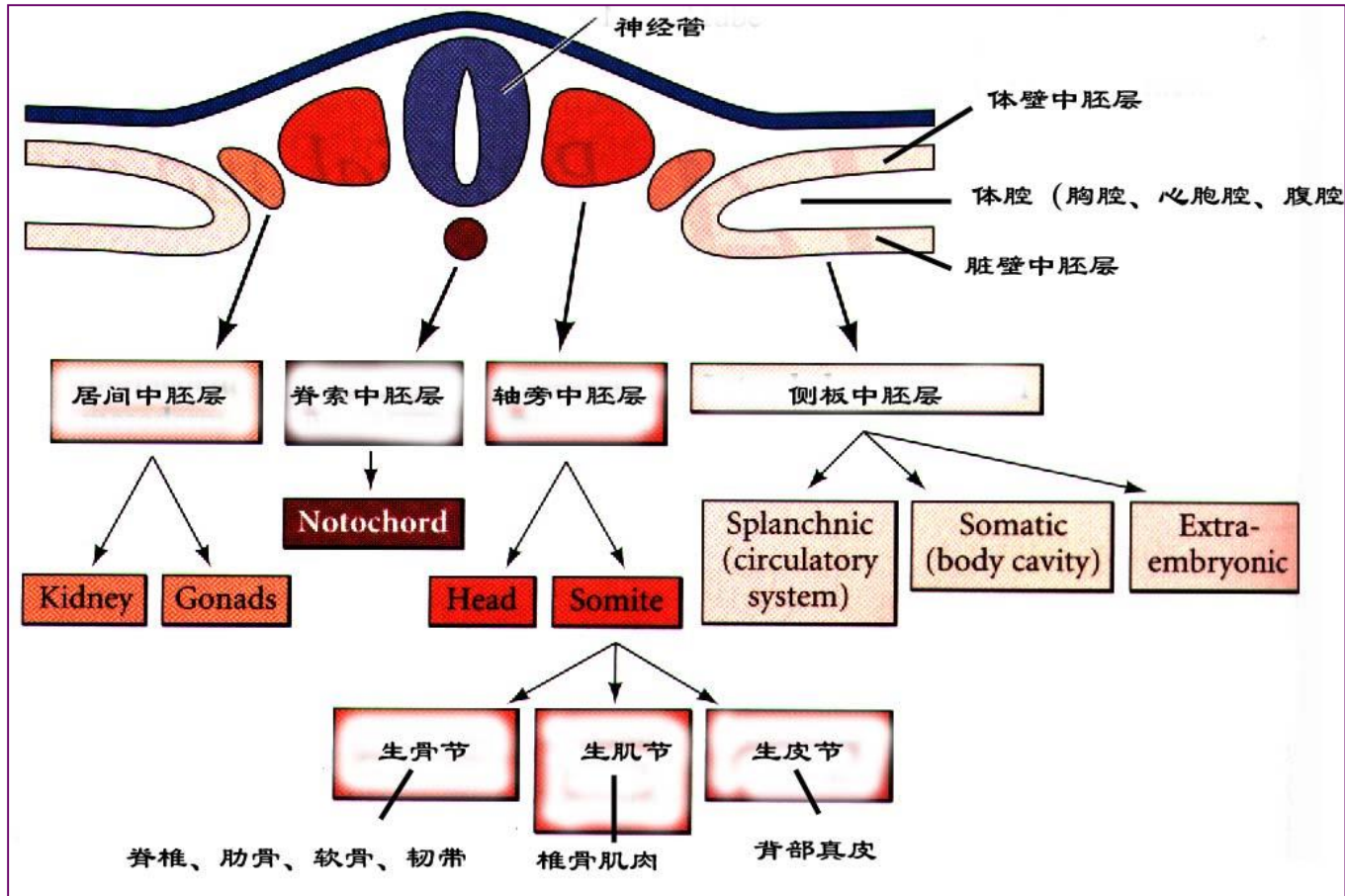
腹腔

脏壁中胚层

—— 内脏的平滑肌、结缔组织和浆膜

由侧板中胚层衍生出的组织和器官主要有生殖腺（精巢和卵巢）、心脏、血管和血细胞。

中胚层的分化呈现**从中央向两侧变化**的规律。这种规律与**BMP浓度**有关。**BMP**的浓度从中央向两侧递增，人为改变**BMP**的浓度，就能够改变中胚层的分化。



Early differentiation of endoderm

内胚层有两个主要的功能：

第一个功能是诱导一些中胚层器官的形成。

第二个功能是构建脊椎动物体内的两根管道：

◆第一根管道是贯通整个躯体的消化管。从这管道长出的芽形成肝脏、胆囊、和脾脏。

◆第二根管道是呼吸管。呼吸管是消化管向外生长形成的。它最终分裂形成两叶肺。在分出呼吸管的前端的消化管称为咽。在咽部向外突出的由上皮组成的外袋产生出扁桃体、甲状腺、甲状旁腺、胸腺和呼吸管本身。消化管和呼吸管都由原始肠管衍生而来。

外胚层 { 外被：皮肤表皮和附属物
三个凹陷 { 神经系统
体表外分泌腺体
各类感觉器官

中胚层： 脊索、真皮、肌肉、骨骼、排泄系统、生殖系统、循环系统等组织和器官。

内胚层 { 两类上皮 { 消化道上皮
呼吸道上皮和肺泡上皮
两大腺体：肝脏和胰腺