



UPPSALA  
UNIVERSITET

# Embryonal utveckling och differentiering av hjärna och nervsystem

Cellulära mekanismer

David Lagman

---

Independent Project in Biology  
Självständigt arbete i biologi, 15 hp, vårterminen 2009  
Institutionen för biologisk grundutbildning, Uppsala universitet

## Sammandrag

Utvecklingen av nervsystemet är en mycket komplicerad process som är värd att undersökas för att få bättre förståelse för hur det fungerar. Därför har jag valt att skriva om nervsystemets tidiga utveckling. Vill man förstå hur något fungerar så ska man undersöka hur det är uppbyggt och hur det byggs. Förstår man detta så är det lättare att förstå andra processer som kan förekomma i nervsystemet.

Nervsystemet bildas utifrån neuralplattan som bildas i ektodermet. Efter detta sker en kraftig tillväxt av celler som leder till en inbuktning i neuralplattan samt två kanter utmed neuralplattans gräns mot ektodermet. Inbuktningen är då det som senare bildar neuralröret och kanterna är det som bildar neurallisten. I neuralröret och neurallisten samt i områden som kallas plakoder längsmed neurallisten bildas och differentieras de neurala stamcellerna innan de migrerar vidare ut i nervsystemet.

Neuronernas migration styrs av många olika vägledande signaler i nervsystemet. Det är också en av de mest komplicerade migreringar av celler som förekommer i en organism; detta beror på att neurala stamceller enbart bildas i neuralröret, plakoderna och i neurallisten. En viktig process i neuronernas migration är nukleokinesen där cellkärnan rör sig framåt efter att cellen skickat ut ett ledande utskott i färdriktningen. Denna process involverar flera olika signalvägar i cellen för att organisera cellskelett så att cellen kan röra sig framåt över huvud taget.

När cellen väl har hittat sin plats i nervsystemet så kommer nästa viktiga steg, nämligen att skicka ut axonen. Även denna process styrs utav guidemolekyler som visar vart axonen ska. Axonen letar efter dessa signaler med sin spets där man finner tillväxtkonen. Den innehåller flera receptorer som känner av omgivningen. Efter att axonen har letat sig fram till sin slutliga destination i nervsystemet måste den koppla ihop sina synapser med synapser på dendritter från andra neuroner. Detta görs med olika cell-celladhesionsproteiner som kopplar ihop synapserna och samlar de viktiga komponenterna i pre- och postsynapsen.

Neuroner stärker synapserna mellan varandra genom gemensam excitation. Det leder till att synapserna bevaras och neuronerna bildar komplicerade nätverk. Neuroner som inte behövs för att organismen ska fungera avdödas med programmerad celledöd (apoptos). Detta är ett resultat av att de inte får tillräckligt med överlevnadsfaktorer, så de inleder apoptos.

## **Inledning**

Utvecklingen av nervsystemet är en av de komplicerade processer som förekommer under en individs liv. Under utvecklingen av nervsystemet kopplar en mycket stor mängd nervceller ihop sig på ett fantastiskt komplicerat sätt så att de tillsammans bildar ett av kroppens alla komplicerade och invecklade organ, ett organ som till och med är mer avancerat än många av dagens datorer. Hjärnan programmeras ständigt, tar in saker och lär sig ända tills den dagen organismen dör.

Denna fantastiska process är det som denna uppsats är tänkt att handla om. Hur bildas dessa avancerade kretsar? Hur klarar cellerna att upprätthålla dem och var har de sina ursprung i embryot? Dessa frågor är bara några av dem som kommer tas upp i denna uppsats om nervsystemets embryonala utveckling och differentiering.

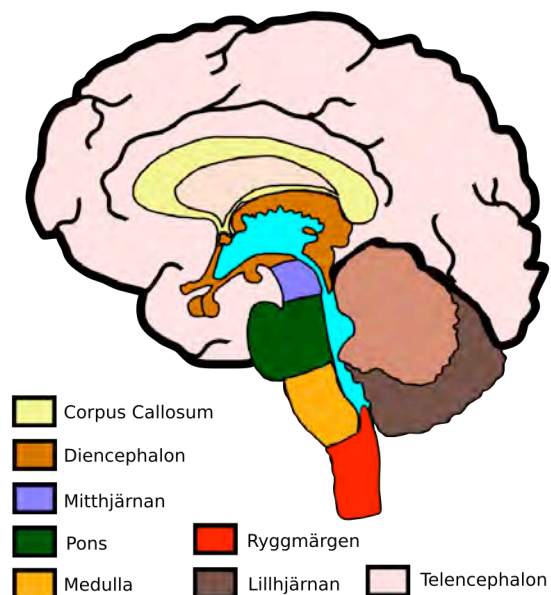
## Överblick av hjärna och nervsystem

Nervsystemet delas i huvudsak in i två eller tre delar beroende på hur man ser på det. Vi har det centrala nervsystemet (CNS), det perifera nervsystemet (PNS) och även det enteriska nervsystemet som brukar inkluderas i det perifera nervsystemet. CNS innefattar hjärna och ryggmärg medan PNS innefattar nerver ute i kroppen, såsom det enteriska nervsystemet som styr mag-tarmkanalen. (Hill m fl. 2004)

I CNS och PNS finns både neruroner och gliaceller. Av gliaceller finns fyra typer. Dessa är astrocyter, mikroglia, oligodendrocyter och schwannceller. Astrocyter finner man i CNS och de står för att uppehålla strukturen i nervsystemet, lite som en byggställning, transporterar näring till neuronerna samt fångar upp överflödiga neurotransmittorer som neuronerna kommunicerar med. Mikroglia är en typ av fagocyterande celler som hjälper till att städa upp i nervsystemet. I hjärna och ryggmärg kan man se grå och vita områden. Dessa kallas grå och vit substans. Den grå substansen består till huvudsak av neuronernas kroppar medan den vita substansen till huvudsak består av axoner som neuronerna skickat ut för att kommunicera med varandra. Anledningen till att denna substans är vit är att axonerna är myeliniserade. Det betyder att de har ett lager med myelin som isolerar dem. I CNS så består detta lager hos axonerna av så kallade oligodendrocyter. Oligodendrocyten skickar ut utskott till flera olika axoner och kan isolera många axoner samtidigt. I PNS står istället schwannceller för isoleringen av axoner. Det gör de genom att helt enkelt snurra hela cellkroppen runt axonen. Isoleringen av axonerna är uppdelad i segment och en oligodendrocyt eller schwanncell står enbart för ett segment av alla på axonen. Därför kan en schwanncell enbart isolera en axon. (Hill m fl. 2004)

Det perifera nervsystemet innefattar somatiska och autonoma neuroner. Dessa kan vara sensoriska neuroner eller motorneuroner och receptorer. Somatiska neuroner är sådana som man har viljestyrd kontroll över och autonoma är som namnet antyder sådana som man inte med vilja kan styra över. Autonoma motorneuroner är även uppdelade i sympatiska och parasympatiska. Dessa neuroner motverkar varandra effektmässigt beroende på om individen t ex. är stressad eller avslappnad. (Hill m fl. 2004)

Hjärnan är indelad i olika delar där namnen grundar sig i hur hjärnans embryonala utveckling går till (Purves m fl. 2008b) (se figur 1). Dessa är i följd från ryggmärgen den bakre hjärnan indelad i myelencephalon (medulla) och metencephalon (hjärnbryggan (pons) och lillhjärnan (cerebellum)); mitthjärnan även kallad mesencephalon; framhjärnan indelad i diencephalon, som innefattar subkortikala delar som talamus, hypotalamus och hypofysen, och telencephalon som innefattar hjärnbarken, luktbulberna, hippocampus, striatum och



Figur 1. Medial bild som visar huvudsakliga delar av hjärnan. Framhjärnan består av telencephalon och diencephalon. Telencephalon innefattar cerebrala hjärnbarken, hippocampus och vissa delar av de basala ganglierna. Diencephalon innefattar talamus och hypotalamus. Efter framhjärnan kommer mitthjärnan eller mesencephalon. Mesencephalon innefattar bl.a. övre och undre colliculus. Efter mitthjärnan kommer sedan bakhjärnan som innefattar metencephalon och myelencephalon. Metencephalon innefattar lillhjärnan och hjärnbryggan. Myelencephalon innefattar medulla. (Hill m fl. 2004).

linsjärnan (innefattar putamen och globus pallidus), se fig 1. De olika huvudsakliga delarna av hjärnan har individuella ansvarsområden som de styr (figur 1.). (Hill m fl. 2004)

Ryggmärgen kommer efter hjärnan och den är uppdelad i fyra domäner. Högst upp ligger den cervikala regionen sen kommer torakalregionen, sen kommer lumbalregionen och sist kommer den sakrala regionen. Varje ryggmärgsdomän är indelad i ytterligare mindre segment kallade neuomerer, totalt 31st. Varje liten neuomer har spinalnerv som går ut från ryggmärgen och vidare ut i kroppen. Spinalnerverna bildas utifrån sammansmältningen av en ventral (främre) motorisk rot och en dorsal (bakre) sensorisk rot. I ryggmärgen finns det i mitten grå substans med cellkroppar och ute i kanterna vit substans som består av myeliniserade axoner som går upp till hjärnan eller ner och ut i kroppen. (Hill m fl. 2004)

## **Embryonal utveckling**

När ägget har befruktats och blivit det som kallas en zygot (dvs. ett befruktat ägg) så startar celldelningen (Campbell och Reece 2005). Hos människan finns det efter första dagen två celler i embryot (Sand m fl. 2001). Efter två dagar har embryot fyra celler sedan fortsätter celldelningarna och antalet celler ökar. Dag två till dag sex kallas embryot morula. Dag sju till åtta blir den en blastocyst, som är som en ihållig boll med celler (Sand m fl. 2001). I mitten är ett hålrum som kallas blastocel (Sand m fl. 2001). Cellerna som bildar själva bollen kallas trofoblaster; namnet har de fått på grund av att de senare i utvecklingen kommer samla näring till embryot (Sand m fl. 2001). Det finns även en inre cellmassa (ICM, inner cell mass) i blastocysten som ligger på ena sidan av blastocelen (Sand m fl. 2001). Den inre cellmassan bildar en platta av celler precis efter att blastocysten har inplanterats i livmoderväggen (Sand m fl. 2001). Plattan av celler, kallad embryonalplattan (Sand, m fl. 2001), bildar tre lager med celler (Purves m fl. 2008b, Sand m fl. 2001). Det lager som ligger på den sida som blir embryots dorsala sida kallas ektoderm, lagret som ligger under kallas mesoderm och det lager som ligger på den ventrala sidan kallas endoderm (Purves m fl. 2008b). Ektodermet ger upphov till hud, hår, naglar och nervsystemet (Sand m fl. 2001). Mesodermet ger upphov till bindvävnad, benvävnad, muskelvävnad och flytande vävnad (t ex. blod och lymfa) (Sand m fl. 2001). Endodermet är det lager som bildar epitelbeklädnad (celler som täcker ytorna av de inre hålrummen) och tillhörande körtlar i mag-tarm kanalen (Purves m fl. 2008b, Sand m fl. 2001).

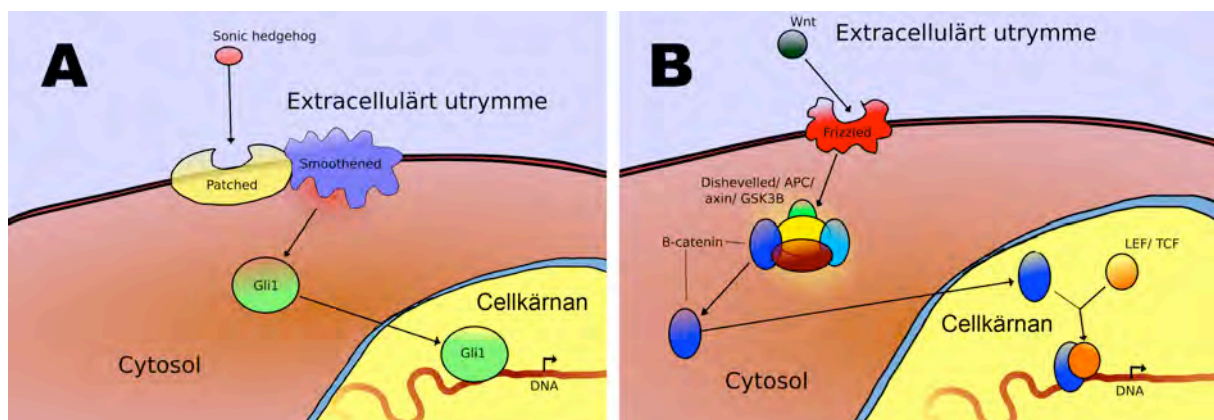
När embryot har inplanterats i livmoderväggen börjar embryonalplattan med sina tre lager att omformas så att endodermet buktar inåt och tillslut hamnar på insidan av embryot; detta sker efter ca 16 dagar. Denna process kallas gastrulationen (Sand m fl. 2001). Efterhand att embryot växer bildas förtjockningar i båda ändarna av embryot (Sand m fl. 2001). Den tjockaste änden bildar det som ska bli huvudet och den andra förtjockningen bildar något som liknar en svans (Sand m fl. 2001). Mellan dessa förtjockningar av embryot bildas en fåra som markerar längdaxeln på embryot och som så småningom bildar nervsystemet (Sand m fl. 2001).

### **Nervsystemets embryonala utveckling**

Nervsystemet bildas från neuralplattan som är en samling celler i ektodermet som ska bli nervceller. Neuralplattan bildar senare neurallisten på den dorsala sidan av embryot. Ektodermet är det yttre lagret av celler på embryot, det lager som bildar hud osv. hos den färdiga individen (Purves m fl. 2008b). Ventralt om ektodermet som ska bilda neurallisten finner man ryggsträngen (Purves m fl. 2008b). Ryggsträngen eller notochorden som den också kallas är en struktur som löper längs embryots mittlinje. Ryggsträngen bildas under gastrulationen och den är viktig för utvecklingen av nervsystemet och placeringen av embryots mittlinje (Purves m fl. 2008b). Ryggsträngen består av mesodermala celler och det

är över ryggrängen som neuralplattan av ektodermceller bildas (Purves m fl. 2008b). Det beror på att ryggrängen sänder ut kemiska signaler som leder till en differentiering av ektodermcellerna till neuroektodermceller och senare till neuroektodermets bildande av neuralplattan (Purves m fl. 2008b). Ryggrängen försvinner senare i utvecklingen hos människor (Purves m fl. 2008b).

Veckningen av neuralplattan sker under inverkan av olika faktorer så som benmorfogena proteiner (BMP), Wnt (kombination av namnet på Vinglös (Wingless, Wg)- och Intgenerna hos *Drosophila melanogaster*), Sonic hedgehog och fibroblasttillväxsfaktorer (FGF) (Stern 2002). Sonic hedgehog-, FGF-, BMP- och Wnt-signalering påverkar cellernas DNA uttryck (figur 2); detta leder i sin tur till differentiering av cellen (Purves m fl. 2008b). I den främre delen av embryot bildas det som kallas den kraniala neurallisten. Den ger upphov till celler som tillhör två separata linjer: de neurala cellerna som inkluderar neuroner, gliaceller och celler i det perifera nervsystemet och de mesekymala cellerna som ger upphov till osteoblaster, glattmuskelceller och bindvävnadsceller (Calloni m fl. 2007).



Figur 2. Wnt och Hedgehog-proteinernas signalvägar och hur de inverkar på genregleringen och sedan specialiseringen av cellen. A) Sonic hedgehog binder till patched som aktiverar smoothened (en G-protein kopplad receptor). Smoothened aktiverar transkriptionsfaktorn Gli1 som påverkar genuttrycket i cellen. B) Wnt binder till den G-proteinkopplade receptorn frizzled som aktiverar ett komplex av dishevelled, APC, axin och GSK3B och B-catenin. B-catenin aktiveras och rör sig in i kärnan och bildar ett komplex med LEF/TCF som agerar som en transkriptionsfaktor och reglerar genuttrycket i cellen. (Purves m fl. 2008b).

Utvecklingen av nervsystemet börjar redan under gastrulationen (när embryot är ca 16 dagar) då FGF börjar signalera induktion av nervsystemets utveckling (Stern 2002). Utvecklingen av nervsystemet kan delas upp i viktiga händelser, milstolpar om man så vill, som inträffar efter ett visst antal veckor i utvecklingen (tabell 1). (Lagercrantz och Ringstedt 2001).

Tabell 1. Viktiga milstolpar i utvecklingen av nervsystemet (Lagercrantz och Ringstedt 2001)

Tidpunkter för händelser i nervsystemets utveckling	
Händelse	Antal veckor
Bildande av neuralrör	3-4
Bildande av hjärnhalvorna	5-10
Specialisering av nervceller	8-18
Migrering	12-24
Kopplande av hjärnan, bildandet av synapser och apoptos för neuroner som är överflödiga	25+
myelinisering	40+

Nervsystemet bildas utifrån ektodermet, där celler antingen blir epidermala celler eller neuronala stamceller för att bilda nervsystemets alla delar (Stern 2002). Epidermala celler är de som utgör det yttersta lagret celler på organismen. Experiment har visat att Wnt är viktig i induktionen av nervsystemets utveckling både hos amfibier och amnioter (Stern 2002). Men Wnt har å andra sidan olika effekt i de båda grupperna av djur. I amnioter har Wnt visats inhibera differentieringen av epidermisceller till neuronala stamceller, medan det i amfibier har setts inducera differentieringen till neuronala stamceller (Stern 2002). Denna skillnad har tolkats som effekt av olika stadier i utvecklingen (Stern 2002). Detta leder till teorin att Wnt tidigt i utvecklingen orsakar dorsaliserings av embryot. Senare under utvecklingen inhiberar Wnt differentieringen av neuronala stamceller (Stern 2002). Detta skulle kunna förklara varför inte alla epidermisceller blir nervceller.

När neuralplattan i ektodermet bildas genomgår cellerna i den något som kallas konvergent extension. Det innebär att de genomgår en serie koordinerade delningar. Celler delar sig och förflyttas till mitten av embryot. Det leder till att det bildas en inbuktning av neuralplattan (se figur 3) men även till att neuralplattan blir bredare rostralt på embryot än kaudalt. Allt detta behövs därför att fler celler krävs för att bilda hjärnan rostralt senare i utvecklingen än ryggmärgen kaudalt. På kanterna av neuralplattan bildas veck efter att cellerna har delat sig en tid. Vecken börjar bildas först mellan den rostrala delen och den kaudala delen av neuralplattan, alltså på gränsen mellan den framtida hjärnan och ryggmärgen. (Copp 2005)

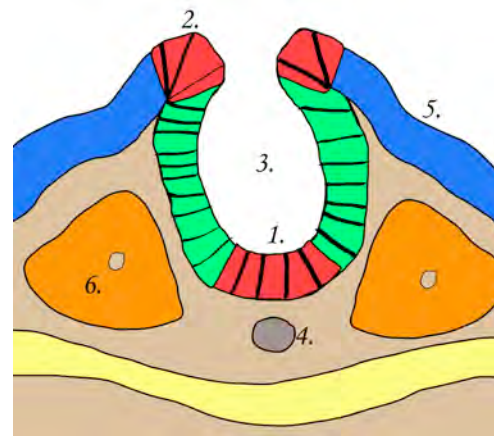
#### *Neurallisten och neuralröret*

Neurallisten består av de celler som bildas i kanterna på neuralplattan precis innan den stängs och bildar neuralröret (Schlosser 2008) (se figur 3). I neurallisten bildas stamceller som sedan bildar neuroner och gliaceller i det perifera nervsystemet. Cellerna migrerar ut i kroppen främst till huvudet och bålen. Stamcellerna bildar många celltyper men främst blir de sensoriska neuroner, autonoma neuroner, neurosekretoriska celler och i huvudet bidrar neurallisten med celler till benbildning, glattmuskulatur osv. (Schlosser 2008).

Runt huvudregionerna på embryot bildas i ektodermet i anslutning till neurallisten förtjockningar av celler som kallas plakoder.

Alla plakoder förutom en ger upphov till gliaceller, neurosekretoriska celler och sensoriska neuroner

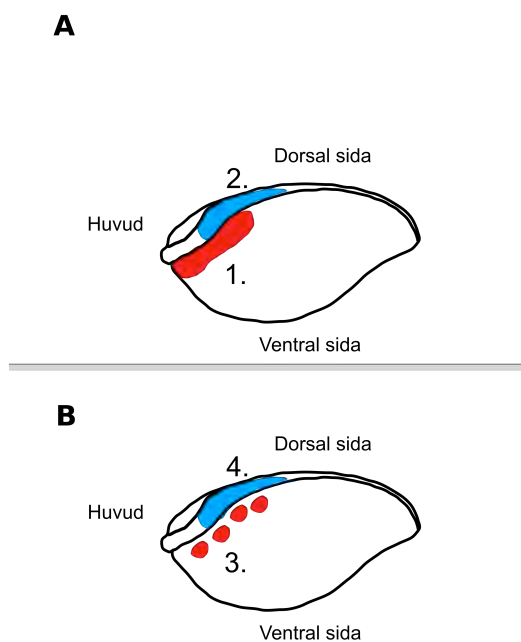
(Schlosser 2008). Den plakod som inte ger upphov till dessa celler är den så kallade linsplakoden och den bildar celler som senare blir linsen, som namnet antyder. Plakoderna har sitt ursprung i det planplakodala primordiumet som ligger vid kanten av neurallisten. Denna hypotes stöds av att studier visat att alla plakoder har sitt ursprung i en preplakodal region placerad nära huvudregionen på neurallisten (se figur 4.). Experiment som visar på att det just kan vara detta område som plakoderna har sitt ursprung i är att man helt enkelt försöker inducera plakodbildning i olika delar av ektodermet. Detta område, nära den främre delen av neurallisten, går det att bilda flera typer av plakoder från än andra delar av ektodermet (Schlosser 2008).



Figur 3. Neurallisten med de olika celltyperna. 1) golvplattan. 2) neurallistcellerna. 3) neuraldiket. 4) ryggrängen (försvinner på vuxna ryggradsdjur). 5) ektodermet på den dorsala sidan av embryot. 6) pre-somitiskt mesoderm. (Purves m fl., 2008a)



Anledningen till denna snedvridning av vilka celler som kan bilda plakoder har man inte funnit än (Schlosser 2008). Man tror att *Six1/2*- och *Six4/5*-transkriptionsfaktorerna och deras *Eya*-kofaktorer är anledningen till att de här cellerna bildar plakoder oftare än andra ektodermceller (Schlosser 2008). De gener som ingår i dessa familjer och underfamiljer uttrycks enbart i den preplakodala regionen i ektodermet och även i alla plakoder senare i utvecklingen (Schlosser 2008). Det är förklaringen till varför dessa gener kan vara involverade. Det är alltså i neuralröret, neurallisten och plakoderna som neurala stamceller bildas. Det finns mellan 7 och 9 plakoder som bidrar med celler till kraniala ganglier. Senare i den vuxna individen finns neurala stamceller endast i den subventrikulära zonen (SVZ, subventricular zone) och i viss mån även i hippocampus (Cayre m fl. 2009).

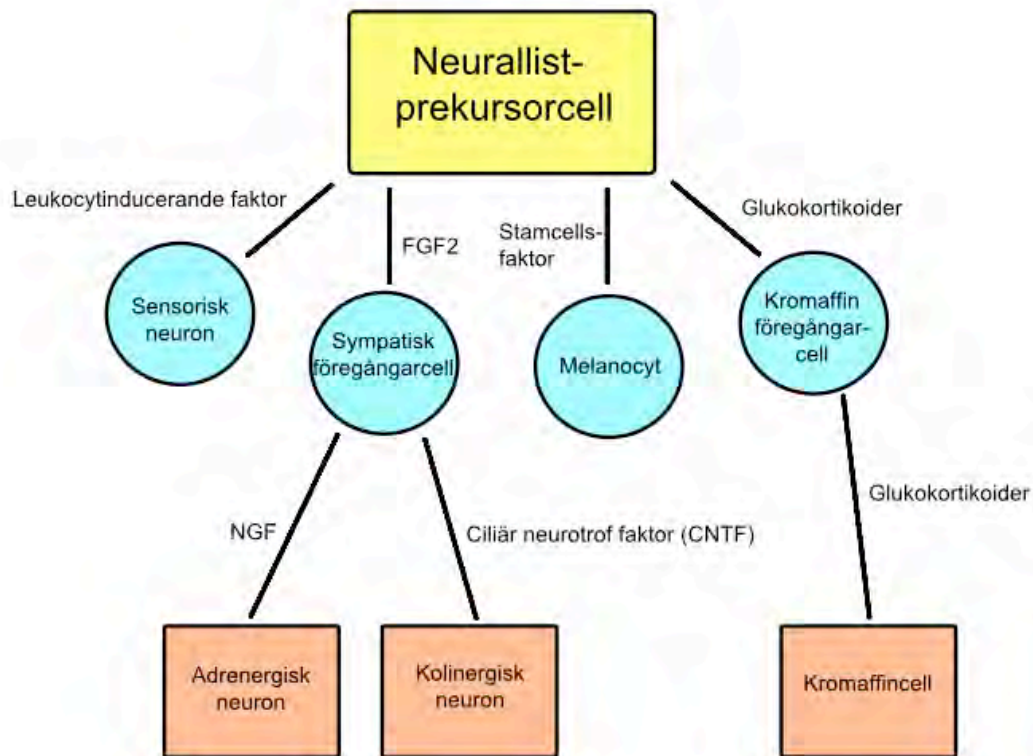


Figur 4. Embryo i två utvecklingsstadier. Först kommer A, senare i utvecklingen kommer B. A) På embryots huvudsida finns den preplakodala regionen planplakodalt primordium (1) och neurallisten (2). B) Den preplakodala regionen delat upp sig i flera plakoder (3) medan neurallisten fortfarande ligger där den var (4) (Schlosser 2008).

I området i mitten på neuralplattan sker som nämnts tidigare en så kallad konvergent extension. Detta leder till att antalet celler i neuralplattan ökar och den börjar bukta inåt och bilda ett dike. Detta dike är det som senare när det stängs i toppen för att bilda den så kallade takplattan blir neuralröret (Purves m fl. 2008b). Neuralröret är ett rör som går längsmed embryot precis dorsalt om ryggssträngen. I taket på neuralröret finns takplatteceller och i botten (ventralt) hittar man golvplattecellerna. Precis dorsalt om neuralröret ligger neurallisten kvar precis under ektodermet. (Purves m fl. 2008b)

Det är i neuralröret, neurallisten och plakoderna som neurala stamceller differentierar till de olika celltyper som finns i nervsystemet (figur 5).





Figur 5. Neurallistcellernas utvecklingssteg. Hur cellerna differentierar beror på vilka faktorer de stöter på under sin vandring bort från tuben och listen, Här ser man olika celler som har sitt ursprung i neurallisten och vilka faktorer som inverkar på deras differentiering. (Purves m fl. 2008a),

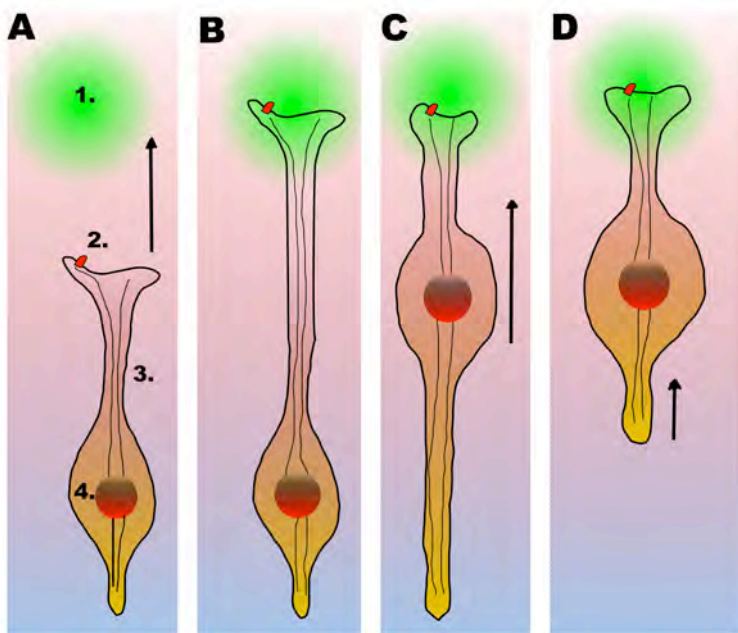
## Cellmigration

Som nämnts tidigare bildas neurala stamceller i neuralröret, utifrån det som bildar neuroepitelet. Det är lagret med celler som täcker insidans yta av neuralröret mot rörets lumen (Purves m fl. 2008b). Detta innebär att alla celler måste ta sig därifrån ut till de ställen i nervsystemet och hjärnan där de ska utföra sina uppgifter. Detta löses genom cellmigrationer ut i embryot och senare kroppen från neuroepitelet. Migrationen av nervceller är en viktig händelse i embryots utveckling (Marin m fl. 2006).

Cellmigrationer har i embryot en viktig roll under morfogenesen för att forma embryot och den framtida individen. Cellvandringar har även betydelse i den vuxna individen, så som när vävnader behöver underhållas (Marin m fl. 2006). Ett exempel på detta är vandringen av nervceller från SVZ (det som tidigare var ventrikeln i det tidiga neuralröret) ner mot luktepitelet, en av de få hittills kända platserna med förnyande av nervceller (Cayre m fl. 2009). Det är organiseringen av neuralröret som begränsar nyskapandet av nya neuroner till rörets lumen och senare SVZ. Detta gör att nervsystemet är det organ där migreringen av celler är som mest komplex (Marin m fl. 2006).

När neuronerna väl börjar migrera har de redan specialiserats (Lagercrantz och Ringstedt 2001) (se tabell 1) och därför har cellerna olika former. De många olika formerna på neuronerna beror på var i nervsystemet de har mål för sin vandring, om de vandrar radiellt eller efter tangenten. Även var i hjärnan de har sitt ursprung påverkar vilken form neuronerna får (Marin m fl. 2006).

Olika delar av cellerna är ansvariga för olika uppgifter som återkommer cykliskt under migrationen; detta har visats i studier av fibroblastceller. Migrationen av neuroner kan därför beskrivas som en cyklisk process där olika uppgifter i cellen återkommer efter ett tag för att utföras igen. Varje del av denna cykliska process så som förlängningen av det ledande utskottet (figur 6) är en egen uppgift utförd av en egen del av cellen men har relevans för att de andra processerna under migrationen ska kunna följa efter (Marin m fl. 2006). Migrationen av neuroner initieras av kemotaktiska signaler som får cellerna att polariseras och sända ut projektioner som leder cellen i dess vandring. Detta åtföljs av flyttning av cellkroppen längs med projektionerna, vilket kallas nukleokines (kärnförflyttning). Nukleokinesen leder till att cellkroppen flyttas för att sedan skicka ut de ledande projektionerna igen från cellkroppen för att sedan gå igenom cellkärneförflyttningen igen och flyttas längre i sin färdriktning (Marin m fl. 2006) (figur 6).



Figur 6. Cellmigrationens processer som återkommer för att cellen ska kunna röra sig framåt. A) Receptorer (2) på det ledande utskottet binder till guidemolekyler (1) och det ledande utskottet börjar skjutas ut. B) det ledande utskottet har nu kommit till platsen signalen kom ifrån. C) Cellkärnan (4) flyttas med dyenin-motorkomplexet fram i det ledande utskottets riktning. D) Cellen drar tillbaka det eftersläpande utskottet (Marin m fl. 2006).

Under den inledande fasen när cellen skickar ut det ledande utskottet för att leta sig fram i omgivningen och dess receptorer aktiveras så startas olika signalvägar så som signalering genom PI3K (fosfoinositid 3-kinas) (Marin m fl. 2006). Detta leder till balansering av uttryck utav Rho-GTPaserna Cdc42, Rac1 och RhoA (Marin m fl. 2006). När RhoA inhiberas ökar utväxten av det ledande utskottet så att cellen kan leta sig fram i miljön (figur 6 B). Skulle Cdc42 och Rac1 inhiberas skulle å andra sidan utskottet inte skickas ut och cellen skulle då inte röra sig (Marin m fl. 2006). Under denna fas transporteras även mikrotubuli ut till utskottet för att bygga vidare på cellskelettet så att cellen kan skicka ut det ledande utskottet. Under denna process förekommer en omorganisering av mikrotubuli i mitten av det ledande utskottets stjälk med hjälp av statmin, gamma-tubulin och ninein (Marin m fl. 2006). Statmin har en destabiliserande egenskap på mikrotubuli vilket leder till att mikrotubuli i mitten är löst organiserat (Marin m fl. 2006). Efter denna process följer en förflyttning av centrosomen framåt ut i det ledande utskottet. Denna process involverar PARD6-alfa och dess associerade kinas PKC (proteinkinas C); reorientering av centrosomen kräver att GSK3-

beta (glykogensyntas-kinas-3-beta (Kwok m fl. 2008)) och PKC samt aktincellskelettet är aktiva, FAK (fokal adhesionskinas) bidrar till förflyttningen av centrosomen (Marin m fl. 2006). Båda centriolerna delas under sin förflyttning framåt i cellkroppen. Nu har cellen kommit till tidpunkten för att förflytta kärnan (figur 6 C). Det görs genom att kärnan rör sig mot centrosomens nya plats med hjälp av ett motorkomplex (den så kallade nukleokinesen). Motorkomplexet består av dyenin som interagerar med flera andra proteiner så som dynaktin, LIS1, NDEL1, DISC1 och DCX. När motorkomplexet väl har flyttat kärnan till sin nya plats så binder KASH-proteiner (Klarsicht, Anc-1, Syne-1 homolog proteiner) fast kärnan till centrosomen, aktinfilamenten och cellmembranet (Marin m fl. 2006, Xie och Fischer 2008). När kärnan har förflyttats återstår bara att dra till sig den eftersläpande delen av cellen (figur 6 D). Det görs med hjälp av PTEN (fosfatas och tensin homolog raderad på kromosom 10) som reglerar uttrycket av RhoA genom att negativt påverka och reglera PI3K-signalvägarna (Ming och He 2009) som i sin tur reglerar uttrycket av RhoA. När RhoA uppregleras så dras det eftersläpande utskottet tillbaka (Marin m fl. 2006).

Celler kan migrera i neuroepitelet i det neuronala röret antingen radiellt eller utefter tangenten till röret (Nóbrega-Pereira och Marin 2009). Det som styr förflyttningen av neuronerna är olika kemiska vägledare så som Sema3F eller Slit1 (Cho m fl. 2009) under vägen till deras slutgiltiga destination i hjärnan och nervsystemet (Nóbrega-Pereira och Marin 2009). Signaler kan vara repellerande eller attraherande. Den precisa guidningen av neuroner under migrationerna uppnås tack vare att neuronerna kontinuerligt anpassar sitt uttryck av guidemolekylreceptorer på cellmembranen och de intracellulära signalkaskaderna till följd av receptoraktivering (Nóbrega-Pereira och Marin 2009).

### **Axonprojektion**

Nervimpulser förs vidare mellan neuroner genom synapser. Det finns både elektriska och kemiska synapser (Hill m fl. 2004). De kemiska synapserna är de vanligaste i nervsystemen. I den kemiska synapsen mellan två neuroner så finner man den pre-synaptiska delen som sitter på en av neuronernas axon och den post-synaptiska delen som sitter på den andra neuronens dendrit. I pre-synapsen finner man vesiklar med neurotransmittorer som släpps ut i utrymmet mellan pre- och post-synapsen för att bindas till receptorer på post-synapsen (Hill m fl. 2004). Därför behöver neuroner som har hittat till sin plats i hjärnan skicka ut axoner för att bilda kontakter med andra neuroner och skapa funktionella kretsar. Det görs med hjälp av guidemolekyler som leder axoner och dendritter till rätt ställe. Dessa guidemolekylers receptorer är placerade ute i axonernas eller dendriternas så kallade tillväxtkoner (Allen och Chilton 2009). Hur dessa guidemolekylsreceptorer hålls kvar och tar sig till tillväxtkonerna är ännu inte känt (Allen och Chilton 2009).

### *Tillväxtkonen*

Tillväxtkonen används av nervcellen för att skicka ut axonen och få den att navigera fram till rätt ställe i nervsystemet för att hitta andra nervceller att bilda synapser med. Men även i purkinjeceller eller pyramidala celler som har långa dendritter som måste leta sig fram i denna svåra terräng har det påvisats tillväxtkoner i dendriternas ändar (Purves m fl. 2008a). De är mycket rörliga och det mest typiska morfologiska egenskapen för tillväxtkonen är ett tunt utskott längst ut kallat lammellipodium (Marin m fl. 2006). Tillväxtkonen är en mycket specialiserad del av cellen som har möjlighet att undersöka och leta sig fram i den extracellulära miljön, genom att navigera utefter kemiska signaler eller mekaniska hinder. Utifrån lammellipodiet kan man se ännu mindre tunna utskott kallade filopodier. Dessa filopodier bildas och försvinner snabbt likt fingrar som letar sig runt för att känna av omgivningen för att känna av kemiska signaler. (Purves m fl. 2008a)

Tillväxtkonen skiljer sig från axonen också med hänsyn till andra faktorer t ex. hur den rör på sig. Cellskelettet är indelat i element som snabbt kan omarrangeras för att röra filopodierna eller lamellopodierna åt rätt håll. Dessa element består av molekyler besläktade med aktin. Även mikrotubuli har betydelse i förlängningen av själva axonen. (Purves m fl. 2008a)

### *Guidemolekyler*

Det finns i den extracellulära miljön både fria guidemolekyler och sådana som sitter i cellers membran eller på det extracellulära nätverket (ECM, extracellular matrix) (Purves m fl. 2008a). De som inte är fria utan sitter fästa antingen vid ECM eller andra cellers cellmembran, såväl neuroner och gliaceller, har sitt ursprung i cell-cell-interaktionsproteiner. Molekyler som är bundna till ECM eller cellmembran och involverade i axonprojektion är ECM-molekyler med sina receptorer, integriner, cell-adhesionsproteiner (CAM), cadheriner och ephriner och deras receptorer, eph-receptorerna (Purves m fl. 2008a). Exempel på ECM molekyler är lamininer, kollagener och fibronektiner. Dessa var faktiskt de första proteinerna att associeras med axonprojektion (Purves m fl. 2008a). Fria guidemolekyler har även som nämnts tidigare inverkan på axonprojektioner. De fria guidemolekylerna kan verka repellerande eller attraherande på axonerna när de letar sig fram i den tidiga hjärnan, kallat i ordning kemorepulsion och kemoattraktion. Exempel på fria guidemolekyler s k. tropiska signaler är netriner, Slit och semaforiner. Slit och semaforiner verkar repellerande på axonen (Purves m fl. 2008a, López-Bendito m fl. 2007).

### *Receptorer*

En familj av receptorer i tillväxtkonen på axoner är Robo. Robo-receptorfamiljen består av tre proteiner, Robo1, Robo2 och Robo3 (López-Bendito m fl. 2007). Robo1 och Robo2 binder proteinet Slit som är en axonrepellerande molekyl. Slit finns i två subtyper, Slit1 och Slit2 (López-Bendito m fl. 2007). Slit-proteinerna agerar på så sätt att tillväxtkonen på axonen och dendriten repelleras, så att de växer åt ett annat håll än åt det som Slit finns. Detta protein hindrar axoner från att korsa embryots mittlinje (Allen och Chilton 2009, López-Bendito m fl. 2007). Det betyder att Robo inte uttrycks i alla neuroner utan bara i neuroner som skickar ut axoner som inte ska passera eller axoner som redan passerat embryots mittlinje. Robo blir nedreglerat på neuroner som ska korsa embryots mittlinje, vilket hindrar bindning av Slit. Axoner korsar då mittlinjen och när de korsat mittlinjen så uppregleras uttrycket av Robo på tillväxtkonen så att axonen inte ska korsa mittlinjen ytterligare en gång (Allen och Chilton 2009). Uttrycksmönstret som man kan se om man infärgar Robo med hjälp av antikroppar tyder på att kan vara involverat i guidningen av hjärnbark-hjärnbark, hjärnbark-talamus och hjärnbark vidare ut i kroppen-projektioner (López-Bendito m fl. 2007).

Försök gjorda av López-Bendito m fl. (2007) på möss visar att Robo1 och Robo2 till viss del komplementerar varandra. Om en individ saknar t ex Robo2 bildas i de flesta fall projektioner som korsar embryots mittlinje normalt. Stort sett samma resultat uppvisas när en av Slit-proteinerna slås ut. Detta stöds av att Robo1;Robo2 och Slit1;Slit2 dubbelmutanter uppvisar liknande fenotyper (López-Bendito m fl. 2007). Det temporala och spatiala mönstret av Robo1 och Robo2 uttryck i axoner från hjärnbarken och dorsala talamus som detta experiment visar tyder på att Robo spelar en viktig roll i guidningen av axoner i framhjärnan troligtvis medierar de Slit-proteinernas verkan (López-Bendito m fl. 2007). Uttrycksstudier av Robo i möss gjorda av Cho m fl. (2009) visar att Robo är uttryckt i en hög dorso-medial till låg ventro-lateral gradient i luktbulbepitelet under utvecklingen till vuxet djur. Andra försök med Robo2 mutanter har visat att axoner som vanligtvis projicerar dorsalt i luktbulberna i dessa mutanter projicerar helt fel, ventralt (Cho m fl. 2009).

Robo förmedlar guidningen av axoner i hjärnan (López-Bendito m fl. 2007) men för att de olika nervbanorna som kopplar ihop hjärnhalvorna ska bildas krävs det fler signalvägar. Ett annat viktigt protein för guidning av axoner är Netrin-1 (Tang m fl. 2008), producerat av golvplattcellerna i neuralröret (Serafini m fl. 1996). Netrin-1 är en fri guidemolekyl som attraherar axonprojektioner som ska passera mittlinjen i ryggmärgen. Men även i framhjärnan kan netrin-1 verka på bildandet av nervbanor mellan hjärnhalvorna (Serafini m fl. 1996). Netrin-1 binder till receptorerna UNC5 (uncoordinated 5, okoordinerad 5) som finns i olika subtyper (UNC5A, UNC5B, UNC5C eller UNC5D) och DCC (Deficient in Colorectal Cancer) (Tang m fl. 2008). Experiment gjorda på möss som var netrin-1 mutanter av Serafini m fl. (1996) visade på allvarliga defekter i bildandet av nervbanor som korsar mittlinjen i ryggmärgen. Dessa defekter visade sig i att det inte bildades några nervbanor alls (Serafini m fl. 1996). Netrin-1 verkar även repellerande på axoner som ska projicera och bilda kranialnerv IV som styr muskler i ögat. Om netrin-1 saknas blir det dock endast mindre defekter och malplaceringar av cellkroppar i de projektioner som bildar kranialnerv IV (Serafini m fl. 1996). Möss som var homozygota för den defekta netrin-1 genen i dessa försök saknade även corpus callosum och fornix (nervbanor likt corpus callosum som kopplar ihop hjärnhalvorna)(Serafini m fl. 1996).

### **Neuroner som exciteras tillsammans kopplar tillsammans**

Ett viktigt steg i utvecklingen av hjärna och nervsystem när axonerna har hittat rätt är bildandet av kopplingar mellan neuroner, synapser. Detta styrs i huvudsak epigenetiskt (Lagercrantz och Ringstedt 2001). Definitionen av epigenetik är: ”En epigenetisk egenskap är en stabil nedärvbar fenotyp som orsakas av en förändring av genuttryck i kromosomerna utan att DNA sekvensen har ändrats” (Berger m fl. 2009), dvs. uttrycket av en gen kan styras av olika proteiner som antingen hindrar det eller leder till ökat uttryck. Detta är en snabb process som gör att neuronerna kan ändra styrkan på synapserna snabbt genom att t ex. förändra receptorsammansättningen i postsynapsen eller mängden neurotransmittor i presynapsen.

När neuronerna har hittat fram till varandra är det dags att bilda en kontakt så att pre- och postsynapsen kan kommunicera. Huruvida en presynaps kan hitta till en postsynaps med rätt typ av receptorer beror på de så kallade cadherinerna som är celladhesionsmolekyler som sitter i cellmembranen (Purves m fl. 2008a). När synapserna har hittat en annan synaps av samma typ och känner igen varandra så ackumuleras vesiklar i presynapsen, både neurotransmittorvesiklar och vesiklar som innehåller proteiner för synapsens funktion (Purves m fl. 2008a). Efter detta rekryteras ytterligare cell-celladhesionsmolekyler såsom SynCAM (synaptisk CAM), neurexin och neuroligin samt ephrinB ligander och deras receptor ephB. Dessa cell-celladhesionsmolekyler i cellmembranet signalerar in i både pre- och postsynapsen och detta leder till en specialisering i pre- och postsynapsen, t ex. ansamling av postsynaptiska täthetsproteiner (PSD-proteins, Post synaptic density proteins) (Purves m fl. 2008a). Neurexin från presynapsen interagerar med neuroligin på postsynapsen (Craig och Kang 2007). Signaleringen i cellerna som uppkommer när dessa interagerar leder till ansamling av cytoskelettelement som transporterar vesiklar till presynapsens terminal för fusering med membranet. Neurexin lokaliserar också  $Ca^{2+}$ -kanaler som är viktiga för frisläppandet av neurotransmittorer från vesiklarna då ökad  $Ca^{2+}$  koncentration i presynapsen aktiverar förflyttning av vesiklar längs cellskelettet till synapsens terminal så att neurotransmittorer kan frisläppas. Neurexin lokaliserar även andra nödvändiga signalerings- och strukturproteiner som är karaktäristiska för GABA- (gammaaminosmörtsyra, gamma-aminobutyric acid) och glutamatsynapser (Craig och Kang 2007). Neuroligin å andra sidan lokaliserar och placerar receptorer (Craig och Kang 2007) samt andra viktiga proteiner i

postsynapsen. Neuroligin har inte visats ansamla AMPA-receptorer medan det ansamlar NMDA-receptorer i postsynapsen (Craig och Kang 2007).

#### *AMPA och NMDA-receptorer*

AMPA ( $\alpha$ -amino-3-hydroxyl-5-metyl-4-isoxazol-propionat)- och NMDA (*N*-metyl-D-aspartat)-receptorer är jonotropiska receptorer för neurotransmittorn glutamat (Purves m fl. 2008d). Dessa receptorer är ickeselektiva jonkanaler som tillåter passage av  $K^+$  och  $Na^+$  och i små mängder även  $Ca^{2+}$  (Purves m fl. 2008d). Det faktum att receptorerna släpper in positiva joner leder till att det alltid blir en excitation av neuronerna när receptorerna aktiveras i och med att potentialen i neuronerna blir positiv vilket krävs för en excitation. Dessa receptorer består av subenheter och de kan därför bilda många olika isoformer, vilket tillåter flera olika svar på signalering (Purves m fl. 2008d). Eftersom dessa receptorer kan släppa in såväl  $K^+$  och  $Na^+$  som  $Ca^{2+}$  kommer dessa receptorer att öka den intracellulära  $Ca^{2+}$ -nivån, vilket kan leda till aktivering av andra signalvägar inne i cellen (aktivering av sekundära budbärare) (Purves m fl. 2008d). En annan speciell sak med NMDA-receptorer är att de binder extracellulärt  $Mg^{2+}$ . När cellen är hyperpolariserad, dvs. negativ som vid vilopotential eller under vilopotential, blockerar  $Mg^{2+}$  NMDA-receptorkanalen. Vid depolarisering av cellen, vilket är när cellen blir positiv, t ex. när AMPA-receptorn aktiverats, släpps jonen från kanalen och kanalen öppnas (Purves m fl. 2008d). Detta innebär att NMDA-receptorkanalen mestadels släpper in katjoner när postsynapsen är depolariserad på grund av upprepad signalering eller aktivering av presynaptiska cellen. Det är detta som är ansett vara grunden för synaptisk plasticitet, dvs. stärkande eller försvagande av synapser som sedan i det långa loppet leder till koppling av kretsar i hjärnan. (Purves m fl. 2008d)

#### *Stärkande av synapser*

Det som styr stärkandet av synapsen, dvs. att kontakten mellan neuronerna är kvar efter att den bildats, är frisläppandet av neurotransmittorer och dessas interaktion med receptorer på postsynapsen. Receptorerna för vidare signaler eller blockerar signaler vilket gör det möjligt att excitera många neuronerna i stora nätverk och mellan större nätverk av neuronerna. (Lagercrantz och Ringstedt 2001)

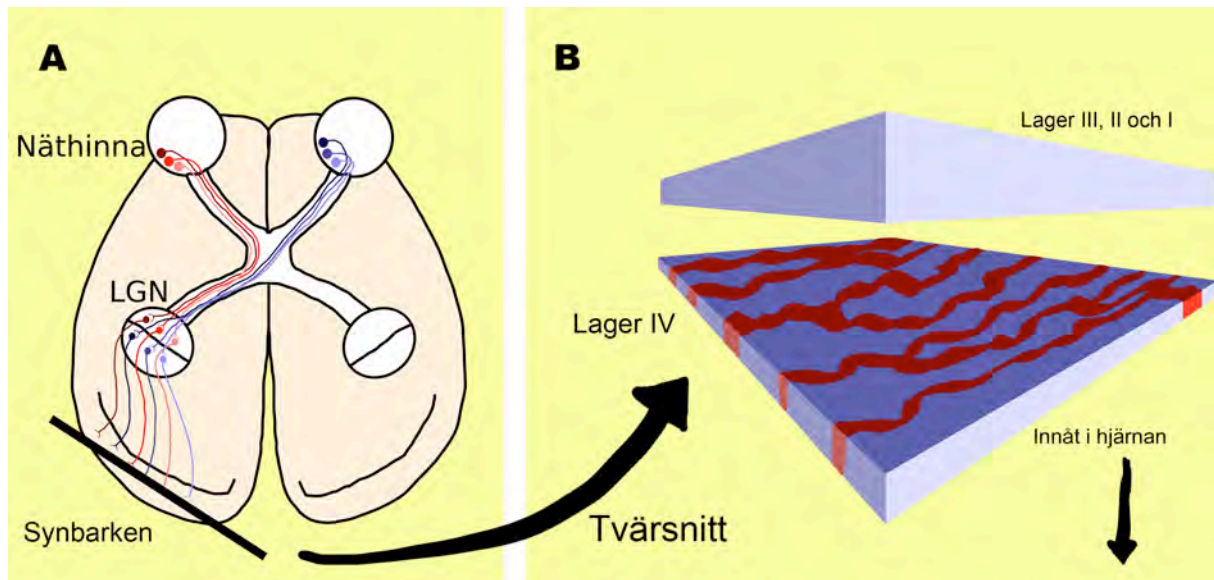
I den tidiga hjärnan hos ett däggdjur är signalerna mellan neuronerna i synapserna svaga. De är även mycket plastiska, dvs. aktiviteten varierar mycket. I de tidiga synapserna medieras signalerna till stor del av NMDA-receptorer. AMPA-receptorerna är mer eller mindre tysta vid neuronens vilopotential dvs. de signalerar inte. Efter hand som neuronerna mognar så byts NMDA-receptorerna ut mot AMPA-receptorer. Detta har visats i experiment där aktiviteten i neuronerna blockerats med tetrodotoxin. Det resulterar i en bevaring av NMDA-receptorerna i neuronerna (Lagercrantz och Ringstedt 2001).

#### *Synnervens koppling, ett exempel*

Kopplingen i hjärnan verkar vara beroende av aktivitet i nervcellerna. Under utvecklingen av neuronerna och nervbanor i nervsystemet så uppkommer fler nervbanor och nervceller än vad som är nödvändigt för organismen senare i livet (Lagercrantz och Ringstedt 2001). När individen är född så har faktiskt ungefär hälften av alla neuronerna dött genom apoptos (Lagercrantz och Ringstedt 2001). För att en neuron ska få vara kvar i systemet och inte dödas genom apoptos behöver den aktiveras, vilket har påvisats hos kycklingar och katter (Lagercrantz och Ringstedt 2001). För att påvisa vikten av att neuronerna aktiveras för att koppla rätt i nervsystemet har det gjorts experiment på okulära dominanskolumner i hjärnan (LeVay m fl. 1985). Det är kolumner av neuronerna som kopplar till de två ögonen; varje kolumn kopplar enbart till ett av ögonen (figur 7B). Neuronerna som går från ögonen genom synnerven mot laterala knäkroppen (LGN, Lateral Geniculate Nucleus), vilket är en



omkopplingscentral för synnerven mot hjärnbarken, delas upp efter vilket öga de kommer från i olika kolumner. Denna segregering fortsätter även när neuronerna i LGN skickar ut sina axoner mot synbarken. Detta leder till att det i hjärnbarken bildas okulära dominanskolumner. Dessa är egentligen band av celler med kopplingar till de två ögonen i lager IV i synbarken (figur 7), hjärnbarken har sex lager och synintrycken processas i lager IV. (Adams och Horton 2006).



Figur 7. Kopplingar från näthinna till synbarken. A) Neuroner skickar ut sina axoner från näthinna genom synnerven, och korsar eller stannar på samma sida i synnervskorsningen, in i LGN för omkoppling och vidare till synbarken där de bildar okulära dominanskolumner. B) Okulära dominanskolumner i lager IV av synbarken där de röda kolumnerna kommer från det vänstra ögat och de blå från det högra. (Purves m fl. 2008c).

Okulära dominanskolumner är mycket bra för att studera hur neuronerna kopplar i hjärnan under utvecklingen (Adams och Horton 2006). Experiment på dessa kolumner innefattar ofta att man antingen gör ett försöksdjur blindt på ena ögat (eller båda) eller så varierar man hur djuret kan se på de två ögonen genom att täcka över ett av dem med t ex. en lapp (Adams och Horton 2006). Experimenten går till så här: Först varieras synen på ett djur under den kritiska perioden för synen, dvs. den period då synens nervbanor utvecklas och kopplas samman, eller görs djuret blindt på ena eller båda ögonen. Sedan när den kritiska perioden är över så injiceras radioaktivt [ $^3\text{H}$ ]-prolin i ena ögat. Efter det så avlivas djuret och lager IV i synbarken dissekeras fram. Där kan man sedan se de radioaktivt inmärkt cellerna från ena ögat och de omärkta cellerna från det andra ögat. I ett "normalt" friskt djur ser man tydliga "kolumner" där varannan är inmärkt i hjärnbarken. De olika kolumnerna representerar då cellkroppar som kopplar till vardera ögat. De radioaktivt märkta kolumnerna består av cellkroppar till neuronerna som kopplar till det ögat som har injicerats med [ $^3\text{H}$ ]-prolin. I de djur som blivit blinda eller haft varierande syn så ser man tydliga förändringar allt från bredare kolumner än normalt till inga kolumner (Adams och Horton 2006).

## Programmerad celledöd

När alla neuronerna har bildat synapser måste de hållas vid liv. Det görs genom att de tar emot signaler som säger att de ska överleva. Signalerna kallas neurotrofa signaler (Purves m fl.



2008a). De neurotrofa signalerna har sitt ursprung i målområdet för neuronerna t ex. i en muskel. När neuronerna inte får sådana signaler så dör de genom apoptos. Det sker efter att alla neuronerna har migrerat och skickat ut sina axoner till rätt ställe i nervsystemet (Lagercrantz och Ringstedt 2001).

I ett embryo bildas det mer neuronerna än vad som behövs i den färdiga organismen. Dessa celler försvinner i slutet av embryots tidiga utveckling (Purves m fl. 2008a). Anledningen till att de dör är att det inte finns några neurotrofa faktorer som ger dem signaler om att de ska fortsätta att leva när mängden neuronerna i den innerverade vävnaden nått det ideala antalet nervceller (Purves m fl. 2008a). Ett exempel på detta är att det i näthinnan produceras ett överflöd av retinoganglioceller (RGC, Retino Ganglion Cells). 50 % av retinogangliocellerna avdödas genom apoptos (Cui och Harvey 1995). Qttucngp"@"cwfg får konkurrera om en begränsad mängd neurotrofa faktorer. Of etv har studerats i experiment där mängden neurotrofa faktorer i målvävnaden (i detta fall näthinnan) har ökat vilket ledde till att celldöden minskat. Motsatt effekt erhålls om mängden neurotrofa faktorer minskas (Cui och Harvey 1995).

Experiment gjorda av Cui och Harvey (1995) på RGC celler hos råttor visade att det finns två mekanismer för att döda neuronerna i näthinnan när neurotrofa faktorer försvinner. Den tidiga fasen kräver inte proteinsyntes men är beroende av att glutamatreceptorn aktiveras och den verkar involvera enzymet kväveoxidsyntas (NOS, Nitrous oxide synthase) och produktion av fria radikaler. Den sena fasen kräver proteinsyntes och aktivering av något ind{i i v självmordsprogram. F et har visats att dessa neurotrofa faktorer som håller RGC cellerna i gång blockerar  $Ca^{2+}$  inflöde genom NMDA- och icke-NMDA-receptorer och när de inte blockerar dessa receptorer kan  $Ca^{2+}$  flöda in i cellen. Alltså kan celldöden i nervcellerna liknas vid det som händer när glutamat agerar excitotoxiskt och dödar neuronerna. (Cui och Harvey 1995)

Överlevnadsfaktorer som hindrar apoptos kan vara proinsulin, insulinliknande tillväxtfaktor-1 (IGF-I, Insulin like growth factor 1) och insulin. Of etta har visats i näthinnan hos kycklingar och möss. Insulin verkar på MEK-ERK/ eller PI3K-Akt/signalvägarna för att hindra apoptos. Signalvägarna för apoptosen kan vara kaspasberoende eller kaspasoberoende. Detta har visats i experiment där båda dessa steg blockerats i celler som j chv'brist på dessa överlevnadsfaktorer. (Chavarría m fl. 2007)

## Diskussion

Bättre förståelse för hjärnans utveckling behövs för att man ska kunna lära sig använda t ex. neurala stamceller för att bota neurodegenerativa sjukdomar så som t ex. Alzheimer's (Feng m fl. 2008). Alzheimer's sjukdom karaktäriseras av degenerering och fel på synapser och neuroner som ligger i områden av hjärnan associerade med minne och inläring (Feng m fl. 2008). Exempel på områden är hippocampus och basala framhjärnan (Feng m fl. 2008). Detta skulle man då kunna göra med neurala stamceller som transplanteras in i hjärnan i den skadade delen. Ett problem är just att i en vuxen hjärna så finns det endast två platser där de neurala stamcellerna nybildas=detta är celler som ska till luktepitet och celler i hippocampus (Cayre m fl. 2009). Detta gör det svårt att få tag på stamceller som kommer från samma individ som behöver dem utan att göra stor skada. Men bättre förståelse för de olika processerna i hjärnans utveckling fungerar skulle kunna leda till att man kommer över detta hinder som hindrar att man kan bota dagens neurodegenerativa sjukdomar och skador orsakade av olyckor med hjälp av neurala stamceller.

En annan fråga som väcks är om man i framtiden med hjälp av sina kunskaper hämtade från studier på hjärnans embryonala utveckling kan ge blinda synen tillbaka eller få folk som är blinda från födseln att se. En liten bit på vägen har man kommit på detta område då man faktiskt använder sina kunskaper om skelnings inverkan på synen och de okulära dominanskolumnerna (Adams och Horton 2006) i synctngp genom att man ger skelande barn ögonlapp (Doshi och Rodriguez 2007) på det dominanta ögat så att det underställda ögat kan ta igen sig och stärka sina kopplingar i hjärnbarken (genom principen "Neuroner som exciteras tillsammans kopplar tillsammans"). Skelande barn har ofta ett dominant öga som tar över för det andra ögat och detta vill man då alltså ordna innan det är för sent (Doshi och Rodriguez 2007).

Alltså i framtiden kan denna forskning leda till att personer med neurodegenerativa sjukdomar kan få hjälp likväl personer med skador eller medfödda fel i kopplingen i några banor i hjärnan kan få hjälp med sina problem. Därför är det viktigt med denna forskning.

## Tack till

Tack till seminariegrupp 2: Anna Lundin, Richard Havam, Ida Netzell och Johan Svensson för era givande kommentarer på seminarierna. Tack även handledare Karin Carlsson och Daniel Ocampo-Daza för hjälp med upplägg och innehåll i uppsatsen. Ett tack går också till David Larsson, Jon Samuelsson och Sebastian Zarebski för givande kommentarer på uppsatsen.

## Referenser

- Adams, Daniel L. och Horton, Jonathan C. 2006. Ocular dominance columns in strabismus *Visual neuroscience* 23: 795-805.
- Allen, James och Chilton, John K. 2009. The specific targeting of guidance receptors within neurons: Who directs the directors? *Developmental Biology* 327: 4-11.
- Berger, Shelley L., Kouzarides, Tony., Shiekhatter, Ramin och Shilatifard, Ali. 2009. An operational definition of epigenetics. *Genes & Development* 23: 781-3
- Calloni, Giordano W., Glavieux-Pardanaud, Corinne., Le Douarin, Nicole M. och Dupin, Elisabeth. 2007. Sonic Hedgehog promotes the development of multipotent neural crest progenitors endowed with both mesenchymal and neural potentials *PNAS* 104: 19879-19884.
- Campbell, Neil A. och Reece, Jane B. 2005. *Biology*. 7:e uppl. Pearson Education, Inc., San Francisco. Sidor 627, 997
- Cayre, Myriam., Canoll, Peter och Goldman, James E. 2009. Cell migration in the normal and pathological postnatal mammalian brain. *Progress in Neurobiology* 88: 41-63.
- Chavarría, Teresa., Valenciano, Ana I., Mayordomo, Raquel., Egea, Joaquim., Comella, Joan X., Hallböök, Finn., de Paulo, Flora och de la Rosa, Enrique. 2007. Differential, age-dependent MEK-ERK and PI3K-Akt activation by insulin acting as a survival factor during embryonic retinal development. *Developmental Neurobiology* 67: 1777-88.
- Cho, Jin Hyung., Prince, Janet E. A. och Cloutier, Jean-François. 2009. Axon guidance events in the wiring of the mammalian olfactory system. *Molecular Neurobiology* 39: 1-9.
- Copp, Andrew J. 2005. Neurulation in the cranial region -- normal and abnormal. *J. Anat* 207: 623-635.
- Craig, Ann Marie., och Kang, Yunhee. 2007. Neurexin-neuroigin signaling in synapse development. *Current Opinion in Neurobiology* 17: 43-52.
- Cui, Qizhi., och Harvey, Alan R. 1995. At least two mechanisms are involved in the death of retinal ganglion cells following target ablation in neonatal rats. *The Journal of Neuroscience: the Official Journal of the Society for Neuroscience* 15: 8143-55.
- Doshi, Nipa R., och Rodriguez, Maria Lourdes F. 2007. Amblyopia. *American Family Physician* 75: 361-7.
- Feng, Zhongling., Zhao, Gang och Yu, Lei. 2008. Neural stem cells and Alzheimer's disease: challenges and hope. *American Journal of Alzheimer's Disease and other Dementias* 24: 52-7.
- Hill, Richard W., Wyse, Gordon A. och Andersson, Margaret. 2004. *Animal physiology*. Sinauer Associates Inc., Sunderland. Sidor 260-269, 282-283
- Kwok, John B. J., Loy, Clement T., Hamilton, Gillian., Lau, Edmond., Hallup, Marianne., Williams, Julie., Owen, Michael J., Broe, Anthony., Tang, Nelson., Lam, Linda., Powell, John F., Lovestone, Simon och Schofield, Peter R. 2008. Glycogen synthase kinase-3beta and tau genes interact in Alzheimer's disease. *Annals of Neurology* 64: 446-54.
- Lagercrantz, Hugo och Ringstedt, Thomas. 2001. Organization of the neuronal circuits in the central nervous system during development. *Acta Paediatrica* 90: 707-15.
- LeVay, Simon, Connolly, Michelle, Houde, Josée och Van Essen, David C. 1985. The complete pattern of ocular dominance stripes in the striate cortex and visual field of the macaque monkey. *The Journal of Neuroscience: the Official Journal of the Society for Neuroscience* 5: 486-501.

- López-Bendito, Guillermina., Flames, Nuria., Ma, Le., Fouquet, Coralie., Di Meglio, Thomas., Chedotal, Alain., Tessier-Lavigne, Marc och Marín, Oscar. 2007. Robo1 and Robo2 cooperate to control the guidance of major axonal tracts in the mammalian forebrain. *The Journal of Neuroscience: the Official Journal of the Society for Neuroscience* 27: 3395-407.
- Marin, Oscar., Valdeolmillos, Miguel och Moy, Fernando. 2006. Neurons in motion: same principles for different shapes? *Trends in Neuroscience* 29:655-661.
- Ming, Mei och He, Yu-Ying. 2009. PTEN: New Insights into Its Regulation and Function in Skin Cancer. *The Journal of Investigative Dermatology* DOI:10.1038/jid.2009.79
- Nóbrega-Pereira, Sandrina och Marín, Oscar. 2009. Transcriptional Control of Neuronal Migration in the Developing Mouse Brain. *Cerebral Cortex* DOI:10.1093/cercor/bhp044
- Purves, Dale., Augustine, George., Fitzpatrick, David., Hall, William C., LaMantia, Antony-Samuel., McNamara, James O. och White, Leonard E. 2008a. Construction of neural circuits. I: LaMantia, Antony-Samuel, (red.), *Neuroscience*, pp. 577-609. Sinauer Associates, Inc, Sunderland
- Purves, Dale., Augustine, George., Fitzpatrick, David., Hall, William C., LaMantia, Antony-Samuel., McNamara, James O. och White, Leonard E. 2008b. Early brain development. I: LaMantia, Antony-Samuel, (red.), *Neuroscience*, pp. 545-575. Sinauer Associates, Inc, Sunderland
- Purves, Dale., Augustine, George., Fitzpatrick, David., Hall, William C., LaMantia, Antony-Samuel., McNamara, James O. och White, Leonard E. 2008c. Modification of brain circuits as a result of experience. I: LaMantia, Antony-Samuel, (red.), *Neuroscience*, pp. 611-633. Sinauer Associates, Inc, Sunderland
- Purves, Dale, Augustine, George, Fitzpatrick, David, Hall, William C, LaMantia, Antony-Samuel, McNamara, James O och White, Leonard E. 2008d. Neurotransmitters and their receptors. I: Augustine, George J., (red.), *Neuroscience*, pp. 119-151. Sinauer Associates, Inc, Sunderland
- Sand, Olav., Sjaastad, Øystein V. och Haug, Egil. 2001. Människans fysiologi. 1:a uppl. Liber AB, Stockholm.
- Schlosser, Gerhard. 2008. Do vertebrate neural crest and cranial placodes have a common evolutionary origin? *BioEssays* 30: 659-72.
- Serafini, Tito., Colamarino, Sophia A., Leonardo, E. David., Wang, Hao., Beddington, Rosa., Skarnes, William C. och Tessier-Lavigne, Marc. 1996. Netrin-1 is required for commissural axon guidance in the developing vertebrate nervous system. *Cell* 87: 1001-14.
- Stern, Claudio D. 2002. Induction and initial patterning of the nervous system --- the chick embryo enters the scene. *Current Opinion in Genetics & Development* 12: 447-451.
- Tang, Xiaoling., Jang, Sung-Wak., Okada, Masashi., Chan, Chi-Bun., Feng, Yue., Liu, Yu., Luo, Shi-Wen., Hong, Yan., Rama, Nicolas., Xiong, Wen-Cheng., Mehelen, Patrick och Ye, Keqiang. Netrin-1 mediates neuronal survival through PIKE-L interaction with the dependence receptor UNC5B. *Nature Cell Biology* 10: 698-706.
- Xie, Xuanhua och Fischer, Janice A. 2008. On the roles of the Drosophila KASH domain proteins Msp-300 and Klarsicht. *Fly* 2:74-81.