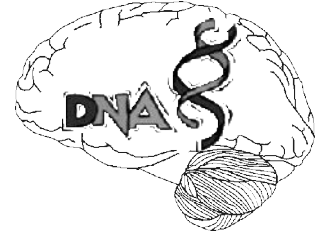


Sinir Sisteminin Gelişimi



Beynin temel yapısı bir kişiden diğerine neredeyse aynıdır ve bütün memelilerde farkedilebilecek kadar birbirine benzer. Büyük ölçüde genetik olarak belirlenmekle birlikte, sinir ağlarının ayrıntıları, özellikle yaşamın erken döneminde beyin elektriksel aktivitesinden etkilenmektedir. O öylesine karmaşıktır ki beynin nasıl geliştiğini tam olarak anlamaktan hala uzağız, fakat son yıllarda genetik devrimin de etkisiyle onun iç yüzünü açık olarak kavramak mümkün olmuştur.

Döllenmiş bir yumurta al ve talimatları takip et

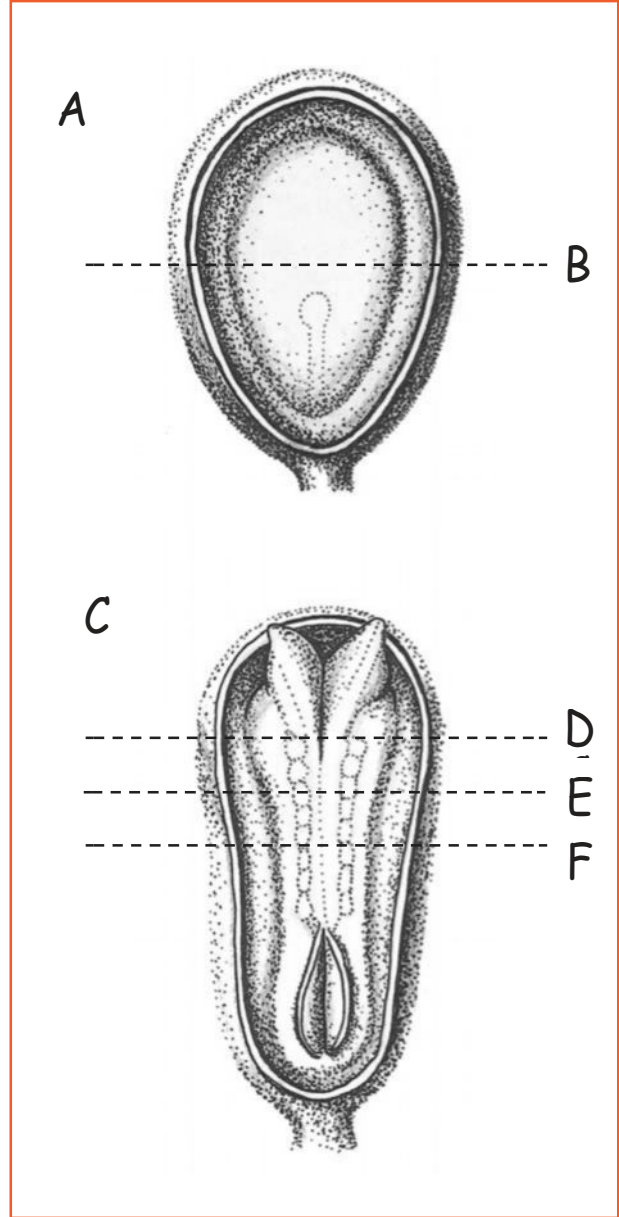
İnsan vücudu ve beyni bir tek hücreden - döllenmiş yumurta- gelişir. Ama nasıl? Gelişimsel biyolojinin yol gösterici ana ilkesi, **genomun** vücudun bir organını yapması için gerekli **talimatlar takımı olduğudur**. Genom, bu süreci düzenleyen sayıları 40.000 dolayında olan genlerdir. Bu talimatları yerine getirme birazcık origamiye (kağıt katlama sanatına) benzer. Katlama, bükme katlamaları açma gibi sınırlı sayıdaki bir dizi işlem, bir çok çizimi kopya olarak betimlemeyi sağlayacak bir yapı oluşturur. Embriyo ile başlayan nispeten küçük bir genetik talimatlar takımı, çok büyük çeşitlilikteki hücreleri ve gelişim sırasındaki beyin bağlantılarını oluşturabilir.

Şaşırtıcı bir şekilde, genlerimizin bir çoğunu meyve sineği **Drosophila** ile paylaşıyoruz. Gerçekten, insan sinir sisteminin gelişiminde önemli olduğu bilinen genlerin büyük çoğunluğunun ilk olarak tanımlandığı meyve sineğinde yapılan çalışmalara teşekkür borçluyuz. Beyin gelişimini inceleyen sinirbilimciler, herbiri özel moleküler veya hücreyel olayların incelenmesinde yarar sağlayan **zebra-balığı**, **kurbağa**, **civciv** ve **fare** gibi çeşitli hayvan türleri üzerinde inceleme yaparlar. Zebra balığı embriyosu her bir hücrenin gelişimini mikroskop altında izleyemeyi olanaklı kılacak kadar saydamdır. Genomu haritalanmış ve neredeyse tamamen sıralanmış olan fareler hızlı bir şekilde çoğalırlar. Civcivler ve kurbağalar genetik çalışmalara çok az uygun olmakla birlikte, onların büyük embriyoları hücrelerin normal dışı durumların etkisinde kalmaları halinde neler olduğunun incelenmesi açısından mikro-cerrahi uygulamalarına imkan verir.

İlk basamaklar...

Beyin gelişiminin ilk basamağı hücre bölünmesidir. Diğer anahtar basamak, bireysel hücrelerin bölünmeyi durdurduğu ve nöronlar veya gliyal hücreler gibi özel nitelikleri kazandığı hücre farklılaşmasıdır. Farklılaşma, nesnelere uzaysal olarak düzene sokar. Farklı nöron türleri, biçimlenme (pattern formation) olarak adlandırılan bir süreçte çeşitli yerlere geçerler.

Biçimlenmede ilk önemli olay, embriyonun bölünen hücrelerin henüz birbirine bağlı iki katmanından oluştuğu, insan gebelik döneminin üçüncü haftasında meydana gelir.

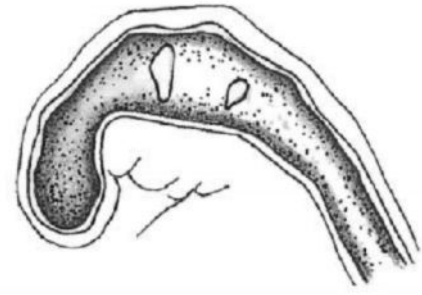
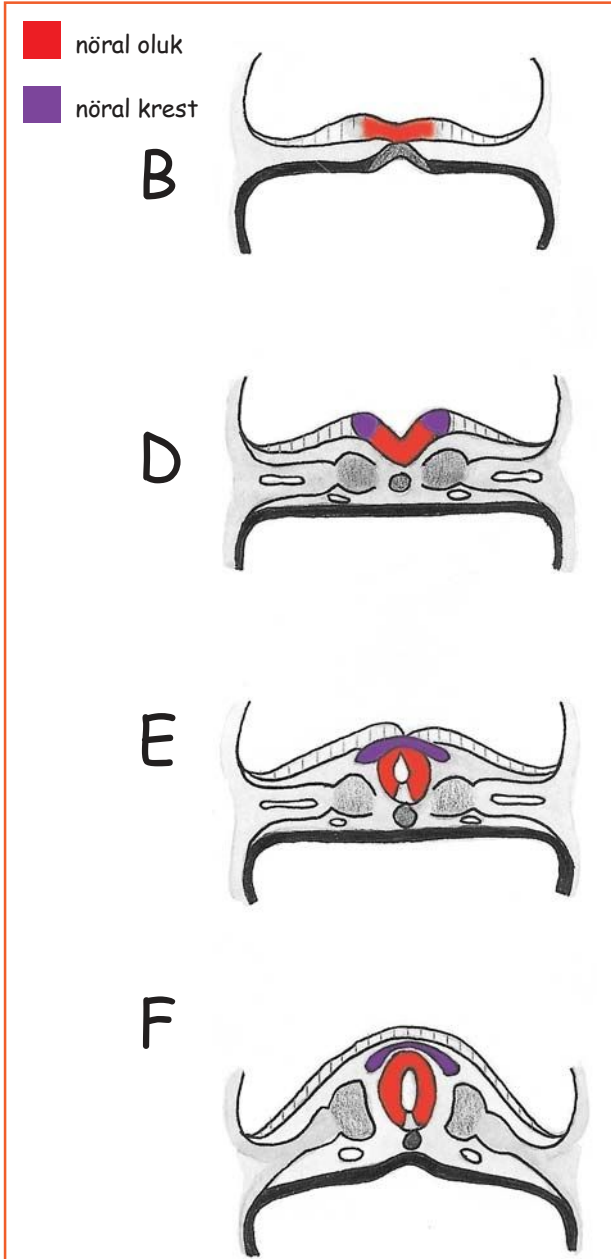


Nöral plak, nöral tüp şeklinde katlanır. A: Döllenmeden 3 hafta sonra insan embriyosu. B: Embriyonun üst (dorsal) yüzeyini oluşturan nöral plak. C: Birkaç gün sonra, embriyo, ön (anterior) uçta katlanan büyümüş bir baş oluşturur. Nöral plak hem baş hem de kuyruk ucunda açık, fakat iki uç arasında kapalıdır. D, E, F: Baştan kuyruğa kadar uzanan eksenin, nöral tüpün kapanmasındaki çeşitli evrelerinin gösterimi.

İki tabakalı yapının üst yüzeyinde küçük bir parçadaki hücreler beyin ve omuriliğin tümünü oluşturmak üzere emir alırlar. Bu hücreler ön tarafı beyni, arka tarafı omuriliği oluşturmak üzere yönlendirilen ve **nöral plak** olarak adlandırılan tenis raketi biçimindeki bir yapıyı oluştururlar. Bu hücrelerin geleceğini yönlendiren sinyaller, embriyonun kaslarını ve iskeletin orta hattını oluşturmaya çalışan tabakanın altından gelir. İlk sinir sisteminin çeşitli bölgeleri, farklı hücresel yapı ve fonksiyona sahip olan ön beyin, orta beyin ve arka beyin bölgelerinin ortaya çıkmasının habercisi olan farklı gen dizilerinin alt kümelerini belirler.

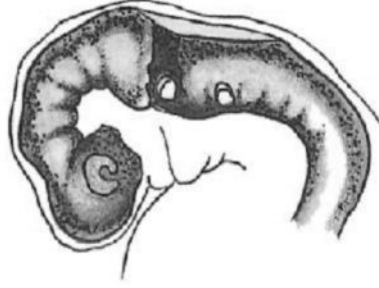
Katlanma

Bir hafta sonra nöral plak katlanır, bir tüp haline gelir ve epidermis tarafından sarmalanmak üzere embriyo içine gömülür. Sonraki birkaç hafta içerisinde hücre biçimi, bölünme, göç ve hücre-hücre adezyonu dahil olmak üzere çok büyük değişiklikler meydana gelir. Örneğin, nöral tüp baş bölgesi gövdeye dik olacak şekilde bükülür. Bu biçimlenme sonunda, genç nöronlar **bireysel kimliklerin** kazandırıldığı mükemmel ve daha mükemmel ayrıntılı bir yapıya doğru gelişir.



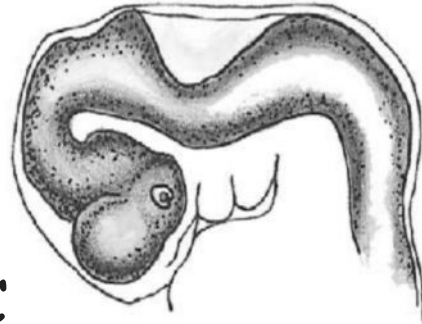
A

26 Günlük



B

28 Günlük



C

35 Günlük



D

49 Günlük

İnsan beyninin gebe kaldıktan sonra 4. (A) ile 7. (D) haftalar arasındaki morfogenezi. Farklı bölgeler gelişir ve baş-kuyruk eksenini boyunca çeşitli katlanmalar oluşur.

Bir şeyler ters gidebilir. Nöral tüpün kapanmasındaki kusur, genellikle, omuriliğin en alt bölgesiyle sınırlı **spina bifida** ile sonuçlanır. Bu durum, sıkıntı vermekle birlikte hayatı tehdit edici değildir. Bunun tersine, baş tarafının kapanmasındaki kusur, **anensefali** olarak bilinen bir durum olan düzenli bir beyin olmaması ile sonuçlanır.

Hayattaki konumunu bilme

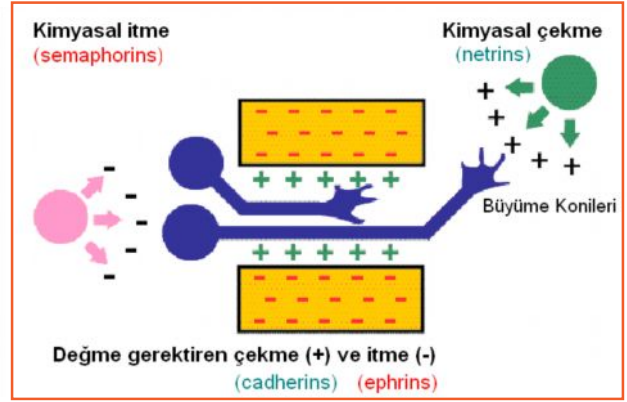
Biçimlenmenin altında yatan ilke, hücrelerin önden arkaya ve yukarıdan aşağıya sinir sisteminin ana eksenine göre konumlarını tanımaya başlamalarıdır. Aslında, bir harita okuyucusunun tanımlı bir noktadan olan uzaklığı ölçerek konumunu belirlemesine çok benzer bir şekilde, her bir hücre bu birbirine dik koordinatlara göre kendi konumunu ölçer. Moleküler düzeyde işleyen bu yöntemde embriyo, nöral tüpte, sinyal molekülleri salan bir dizi yerel polarize edici bölgeler oluşturur. Her defasında, molekül, konsantrasyon **gradyenti** oluşturmak için kaynağından uzaklara difüzenir. Konuma duyarlı bu mekanizmanın bir örneği, omuriliğin sırt-karın (dorsoventral) eksenidir. Nöral tüpün alt kısmı, **Sonic hedgehog** denen harika bir ismi olan bir proteinin salgılanmasını belirler. Sonic hedgehog taban plağından uzaklara difüzenir ve dorsoventral eksen üzerindeki hücreleri taban plağından olan uzaklıklarına göre etkiler. Yakın olduğunda, Sonic hedgehog, özel bir internöron tipini oluşturan bir genin ekspresyonunu etkiler. Daha uzakta iken Sonic hedgehog konsantrasyonunun daha düşük olması, motor nöronları oluşturan bir başka genin ekspresyonuna neden olur.

Nereye gittiğini bilme veya bulunduğu yerde kalma

Bir nöron kendi bireysel kimliğini kazanır kazanmaz ve bölünmesini durdurur durdurmaz, **büyüme konisi** olarak bilinen genişlemiş ucuyla aksonunu uzatır. Büyüme konisi, biraz uyanık bir dağ rehberi gibi, en uygun yolu seçme yeteneğini kullanarak doku içinde ilerlemek için özelleştirilmiştir. Birazcık uzayan tasması olan bir köpeğe oldukça benzer şekilde, aksonu arkasında onunla sonuna kadar oynar. Büyüme konisi hedefine ulaşır ulaşmaz hareket gücünü kaybeder ve bir **sinaps** oluşturur. **Aksonal kılavuzluk** kısa ve uzun mesafeler için doğrulukla gerçekleşen mükemmel bir yolculuk becerisidir. Sadece hedef hücrenin yüksek doğrulukla seçildiği bir süreç değil, büyüme konisinin hedefine ulaşmak için farklı yerlere yönelen diğer büyüme konilerinin üzerinden de geçmek zorunda kalabileceği tek-amaçlı bir süreçtir. İpuçlarının ekspresyonunu düzenlemekten sorumlu moleküler mekanizmalar çok az anlaşılabilir olsa da kılavuz, yol boyunca büyüme konilerini çeken (+) veya iten (-) ve yolunu bulmasına yardım eden ipuçlarını kullanır.

Elektriksel aktiviteyle şekillendirme

Başlangıçta, nöronların uzaysal düzenlenmesinde ve onların bağlanabilirliğinde yüksek derecede doğruluğa ulaşılmasına rağmen, daha sonra sinir sisteminin bazı kısımları bağlantıların oluşması için aksonların budanması ve hücre ölümü gibi **aktivite-bağımlı düzeltmeye** maruz kalır. Bu kayıplar savurganlık gibi görünebilir, fakat sadece hücre yapımı ile tam ve kusursuz bir beyin oluşturmak her zaman olanaklı veya istenen bir durum değildir. Evrimin "bir tamirci" olduğu söylenmekle birlikte, o aynı zamanda bir heykeltıraştır. Örneğin, keskin görme için kesinlikle



Aksonlarını ve büyüme konilerini (ön uçtaki çıkıntılar) uzatırken, nöronların (maviler) karşılaştıkları çeşitli türden kılavuz ipuçları. Hem yerel hem de uzak ipuçları, büyüme konisini çekebilir (+) veya itebilir (-). Özel moleküler kılavuz ipuçlarının bazı örnekleri şekilde verilmiştir.

gerekli olan gözdeki ve beyindeki nöronların birbirleriyle nokta nokta eşleştirilme işlemi, retinada biçimlendirilen **elektriksel aktivitenin** etkisiyle kısmen başarılır. Ayrıca, maymunda sekiz hafta, insanda ise muhtemelen bir yıl civarında olan görme sisteminin şekillenmesinin ardından gelen **kritik dönemde**, başlangıçtaki bol bağlantı takımı yontulur. Böyle erken gelişimsel programların patolojik nöronal kayıplarda (Alzheimer ve Parkinson hastalıklarında olduğu gibi) veya felçle sonuçlanan omurilik hasarlarında da yeniden aktive edilip edilemeyeceği merak uyandıran bir sorudur. Sonrasında, yaralanmanın ardından aksonlar tekrar büyümek üzere teşvik edilebilmekle birlikte, aksonların yeniden uygun bağlantı yapıp yapamayacağı yoğun araştırma alanı olmaya devam etmektedir.

Genomik devrim

Bir beyin oluşturmak için gerekli olan genlerin tam katalogunu hızlı bir şekilde elde ediyoruz. Bunun için, gelişim sırasında her istediğimiz yer ve zamanda genlerin ekspresyonunu modüle etmemizi ve böylece genlerin fonksiyonlarını sınamamızı sağlayan moleküler biyolojik yöntemlerin müthiş gücüne teşekkürler. Günümüzün en büyük görevi, hücre yığınlarını işleyip bir beyin haline dönüştüren genetik kontrolün hiyerarşisini çözmektir. Sinirbiliminin çözülmesi gereken en büyük sorunlarından birisi budur.

Araştırmada Geline Son Nokta

Kök hücreleri, diğer hücrelerin farklı türlerinin tümüne dönüşebilme potansiyeline sahip olan vücut hücreleridir. Embriyonik kök hücre olarak adlandırılan bazıları, gelişim sırasında çok hızlı çoğalırlar. Diğerleri kemik iliğinde ve yeni doğan bebeği anneye bağlayan kordonda (umbilical cord) bulunmuştur. Sinirbilimciler kök hücrelerin yetişkin beyinde hasar görmüş nöronları tamir edip edemeyeceğini bulmaya çalışmaktadır. Şu anki çalışmaların çoğu hayvanlar üzerinde yapılmakla birlikte, sonunda Parkinson hastalığı gibi hastalıklarda hasar oluşturulan beyin alanlarını düzeltilebileceğini ümit ediyoruz.

