

#2

Vývoj nervového systému

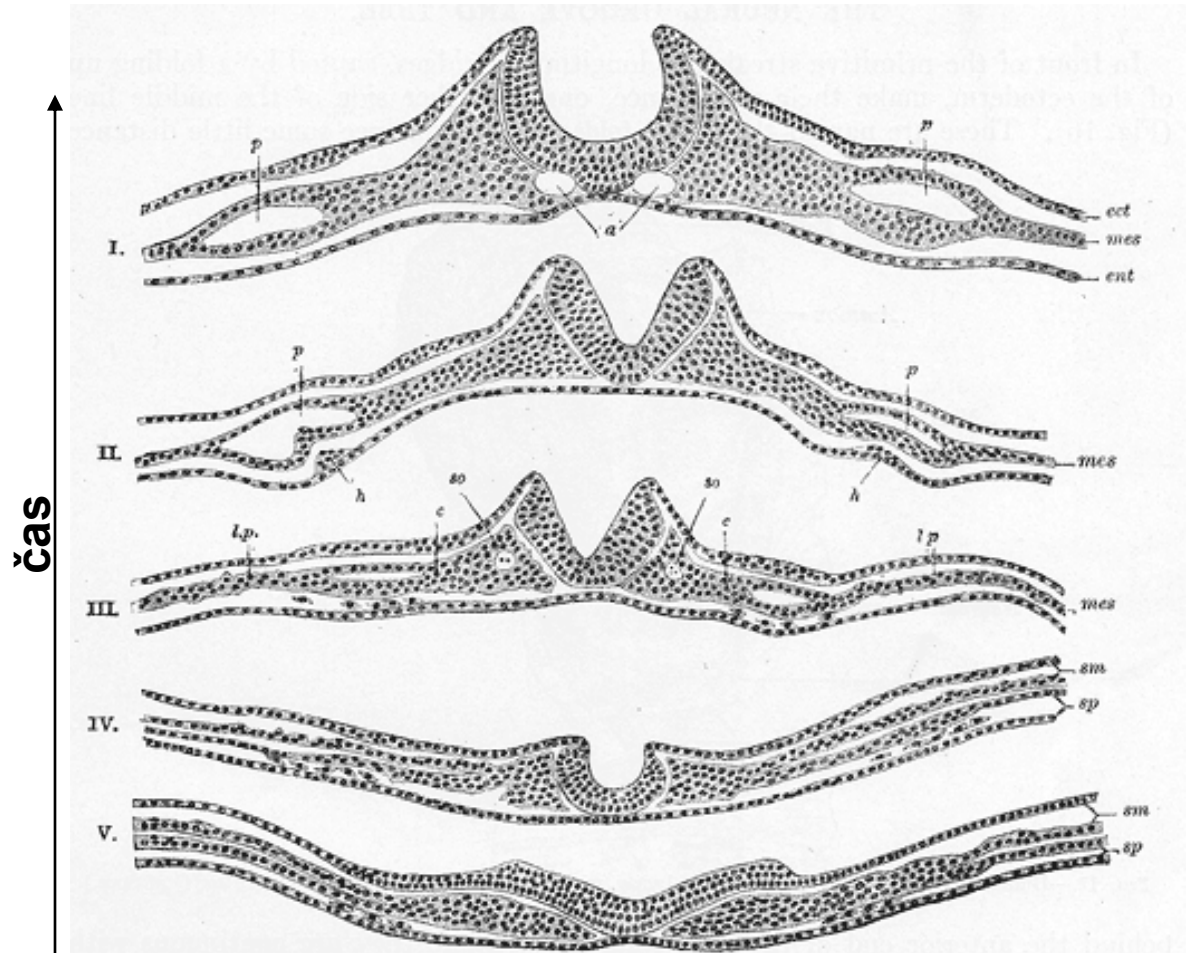
Osnova:

- Neurulace
- Neurální lišta a její deriváty (Neural Crest and its derivatives)
- Specifikace jednotlivých buněk v CNS (Cell fate specification in the CNS) – dorso/ventrální a antero-posteriorní
- Buněčné typy a jejich vývoj (basic cell types in the developing nervous system), radiální glia a jejich funkce
- Navádění a konektivita axonů (axon guidance, dendritic branching etc.)

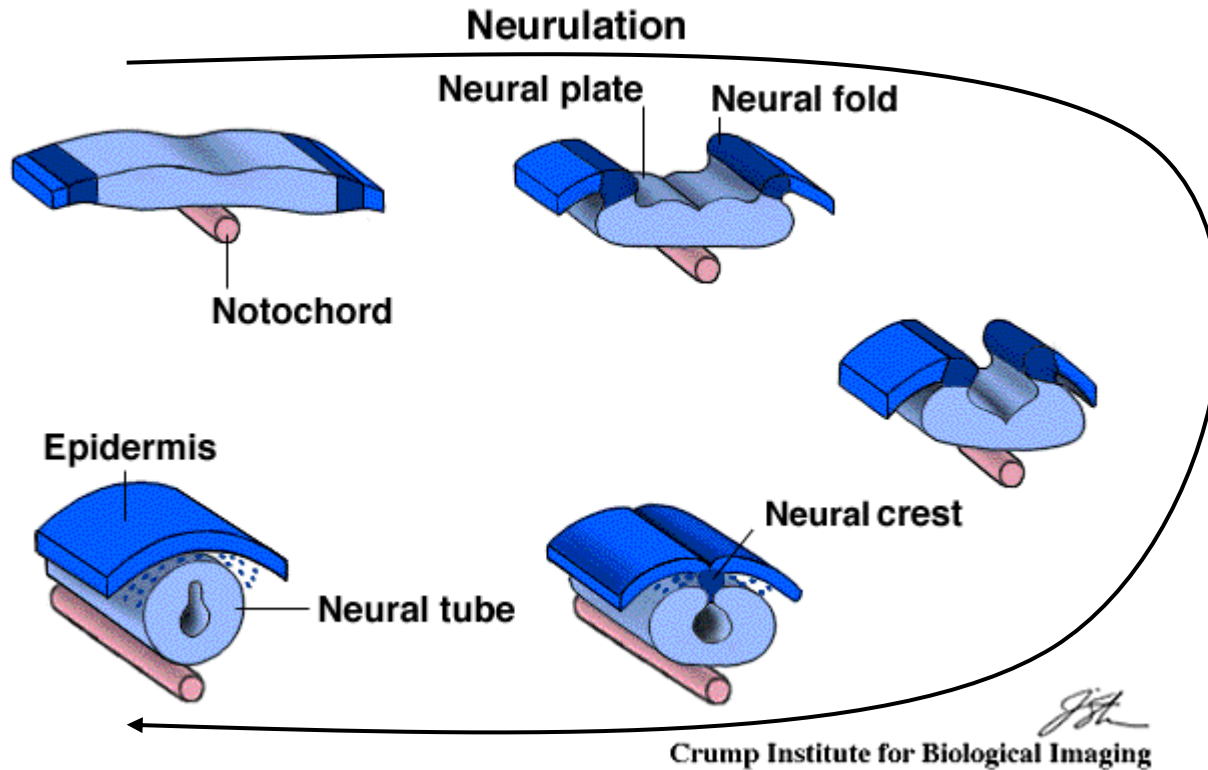
Neurulace

Wikipedia:

Neurulation is a part of [organogenesis](#) in [vertebrate embryos](#). Steps of neurulation include the formation of the [dorsal nerve cord](#), and the eventual formation of the central nervous system. The process begins when the [notochord](#) induces the formation of the [central nervous system](#) (CNS) by signaling the ectoderm [germ layer](#) above it to form the thick and flat [neural plate](#). The neural plate folds in upon itself to form the [neural tube](#), which will later differentiate into the [spinal cord](#) and the [brain](#), eventually forming the central nervous system.

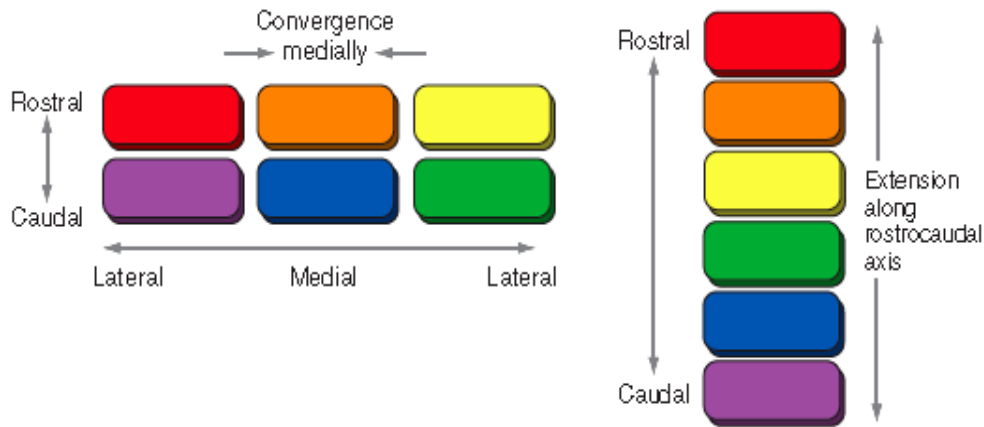


Klíčová role notochordu při indukci neurulace

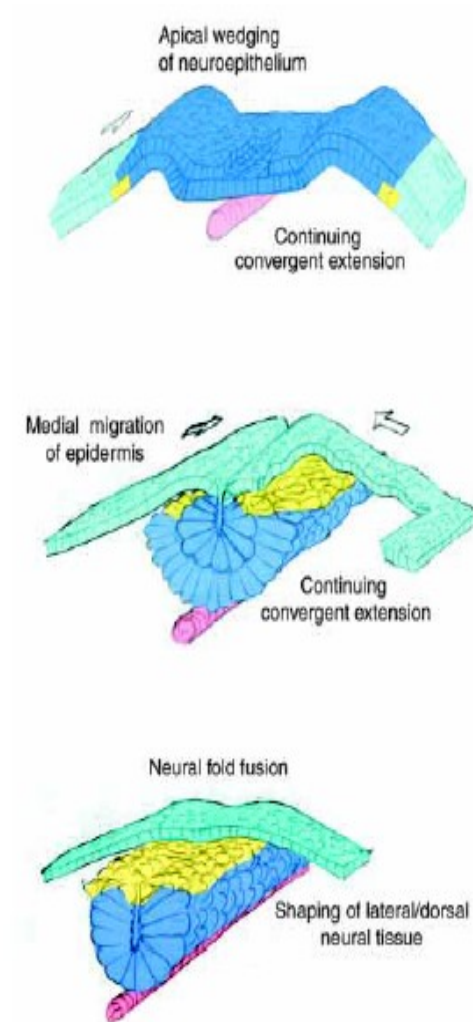


notochord (= chorda) produkuje faktory, které specifikují ektoderm a vedou ke tvorbě nervové ploténky (neural plate). Jde zejména o následující faktory: **noggin**, **chordin** a **follistatin** (inhibitory BMP a aktivinu). Samotná produkce těchto BMP inhibitorů specifikuje anteriorní (přední) nervovou trubici, v kombinaci s FGF specifikuje posteriorní (zadní) nervovou trubici.

Konvergentní extenze (convergent extension) při neurulaci

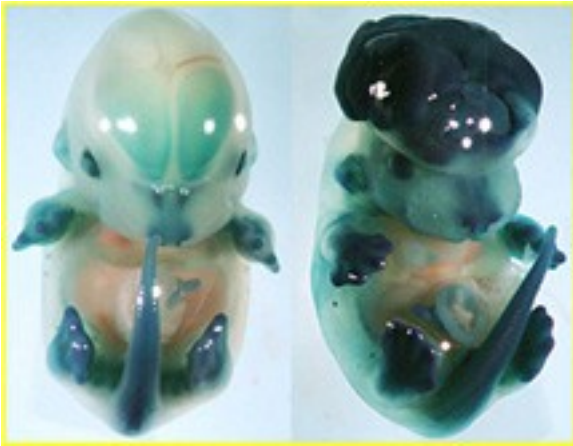


Konvergentní extenze – migrace buněk směrem ke středu těla – vede k prodlužování tělní osy



Důsledky narušené konvergentní extenze (CE) při neurulaci: vedou k neúplnému uzavření nervové trubice a vzniku vývojových poruch

Exencephaly



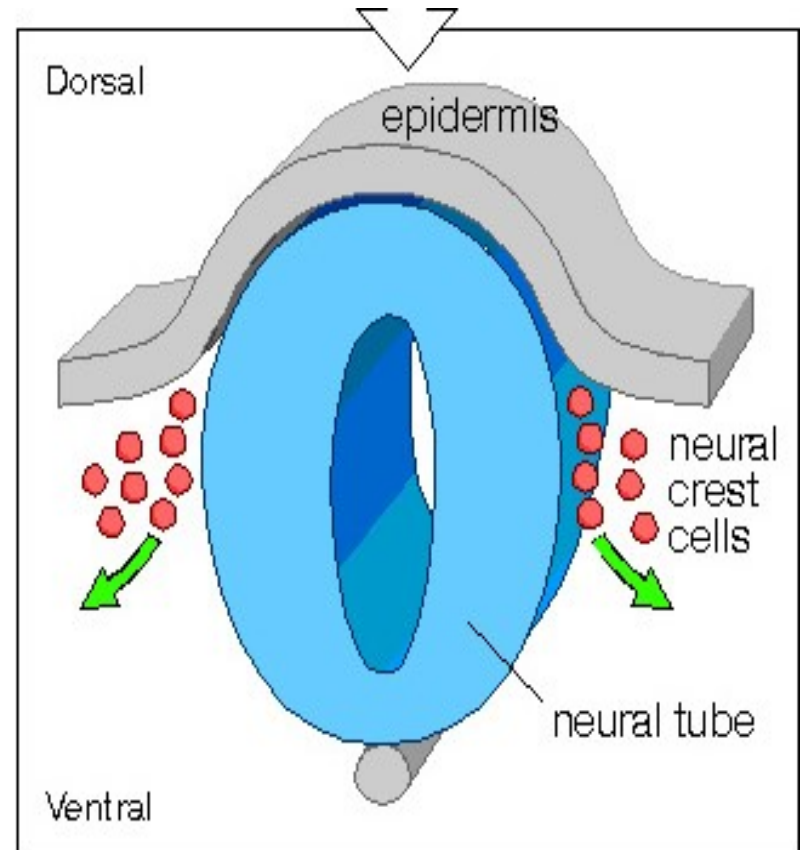
Poruchy uzavření nervové trubice jsou jedny z nejčastějších vrozených vývojových vad u člověka.

Open neural tube, spina bifida etc.



Nervová lišta (neural crest)

- populace buněk, vzniká z dorsální (= horní) strany nervové trubice procesem delaminace a migruje několika hlavními cestami do jiných částí embrya

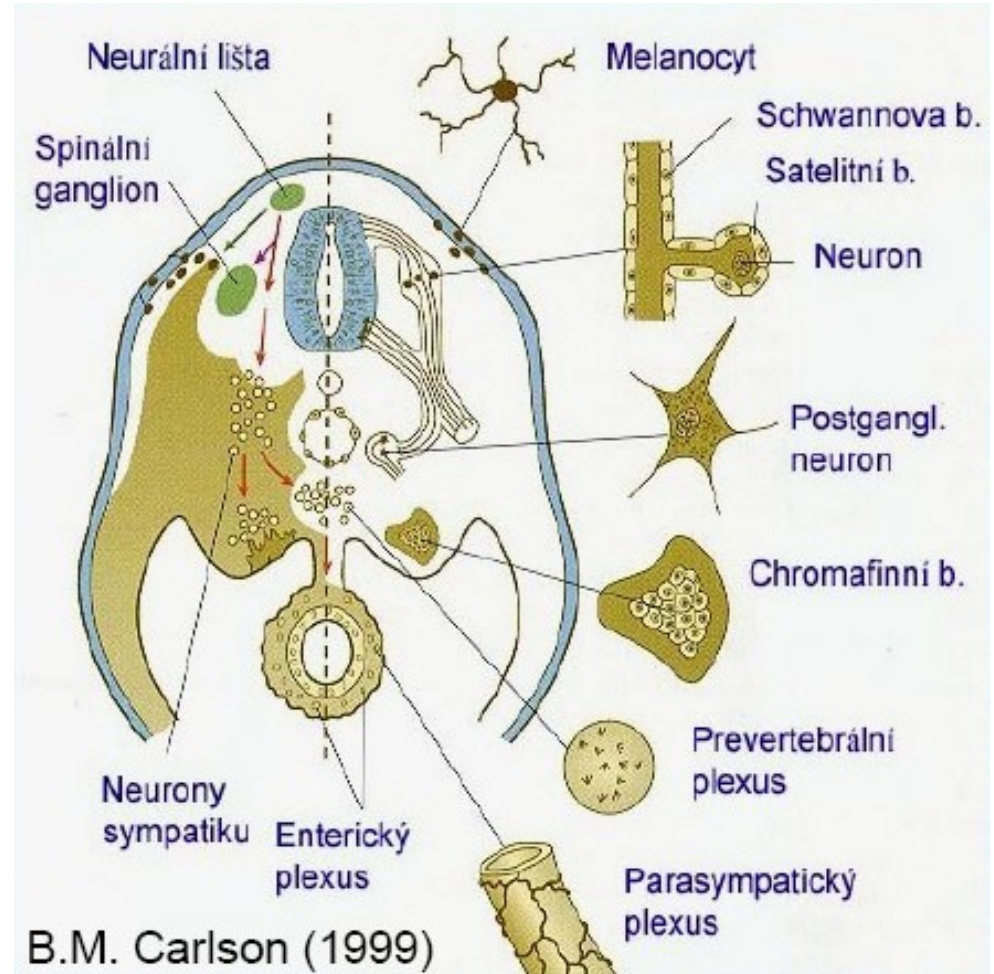


Co všechno z NC vzniká?

- podíl na vzniku cca 40 různých tkání a orgánů

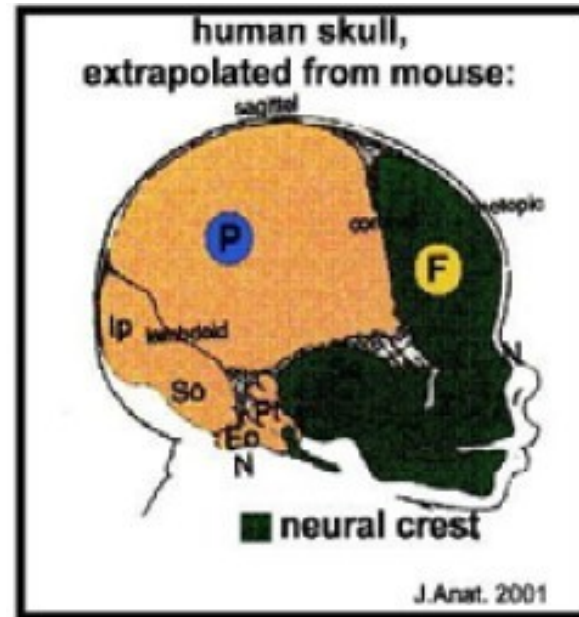
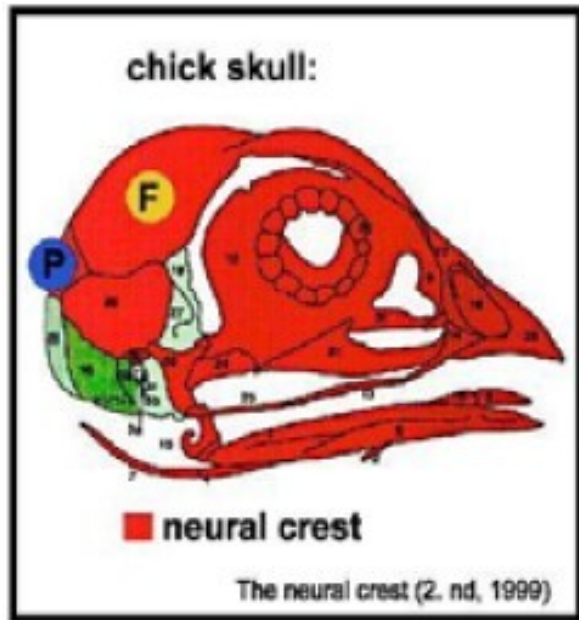
1. Oblast trupu:

- Neurony a gliální buňky senzorického, sympatického a parasympatického systému
- Buňky dřeně nadledvin
- Pigmentové buňky epidermis
- Svalové buňky některých cév



Co všechno z NC vzniká?

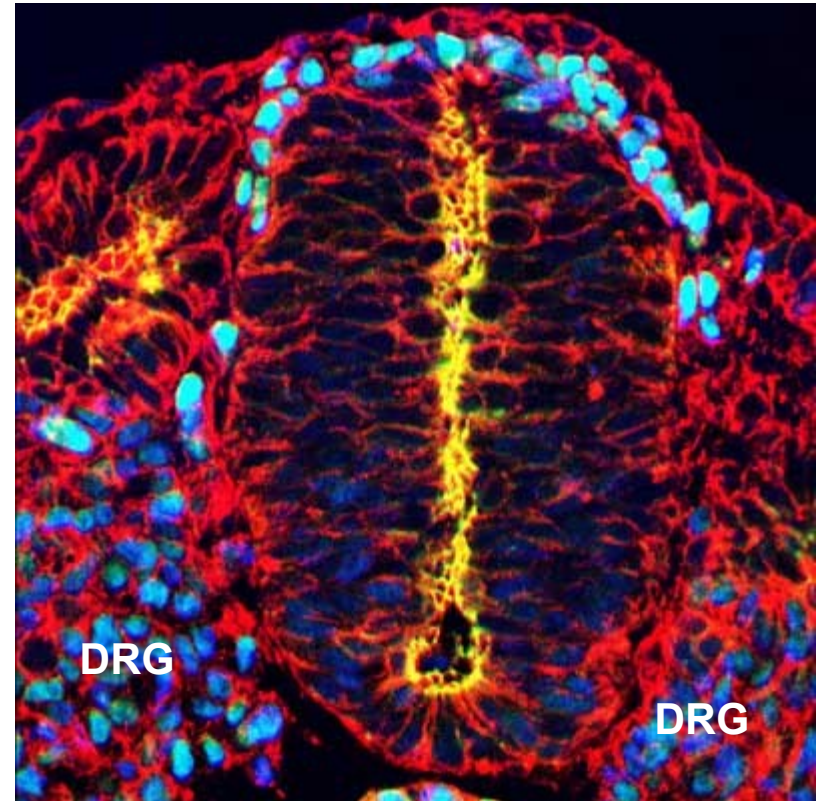
2. Oblast hlavy:



- Lebka: kosti i chrupavky přední části
- Žaberní oblouky + jejich deriváty
- Základ zubů
- Některé smyslové orgány (části oka, chuťových pohárků)

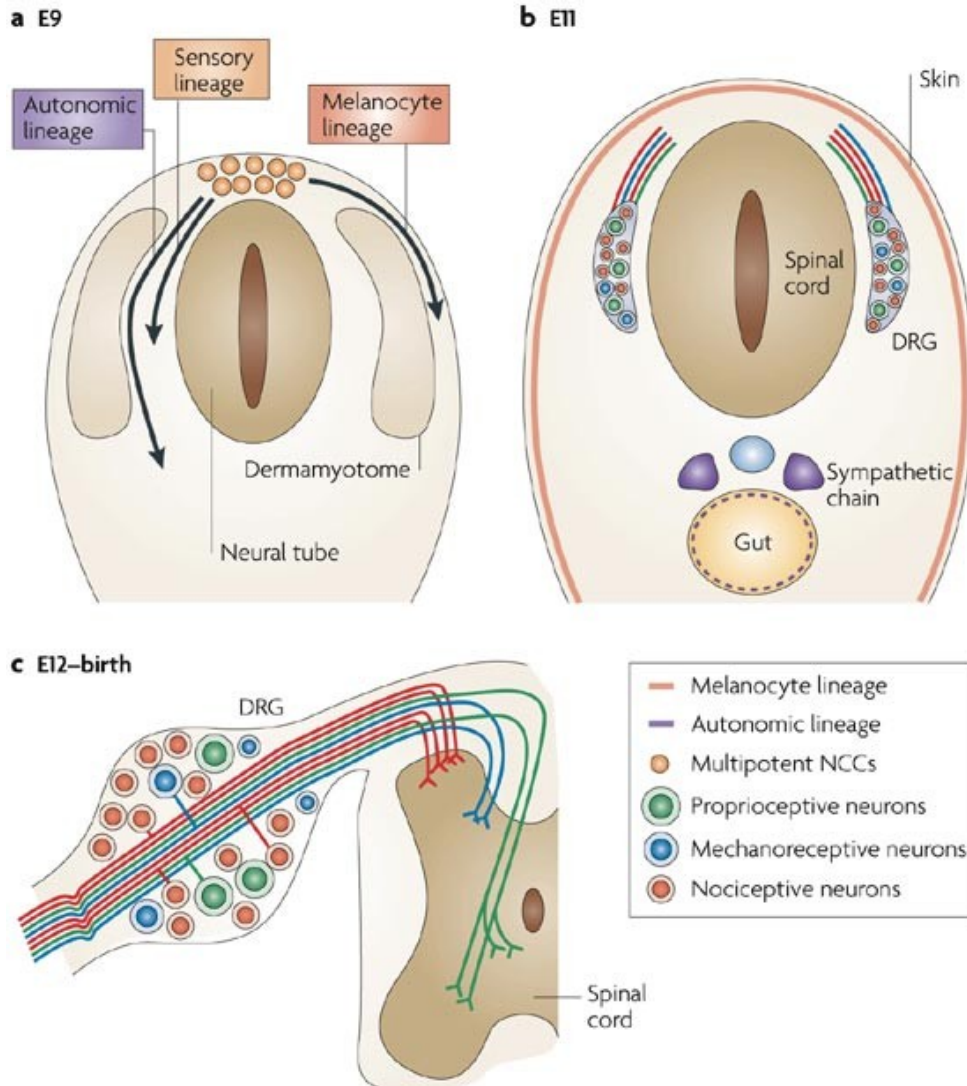
Buněčné procesy při tvorbě buněk nervové lišty

1. specifikace – díky vysokým hladinám faktorů BMP a Wnt v dorsální nervové trubici
2. delaminace – proces epithelálně-mesenchymální transice (EMT) = snížení adhezivních vlastností buněk (např. downregulace kadherinů) a získání „migračního“ charakteru. Determinována transkripčními faktory regulujícími EMT – např. Slug nebo Snail.
3. migrace – v několika hlavních drahách (viz dále). Důsledkem migrace je tvorba tzv. dorsal root ganglia (DRG), kde mnoho buněk NC zůstává po celý život.



Neural crest stem cells (blue) are generated in the dorsal region of the neural tube where they undergo an epithelial-mesenchymal transition, delaminate and migrate into the periphery.

Hlavní migrační dráhy buněk neurální lišty

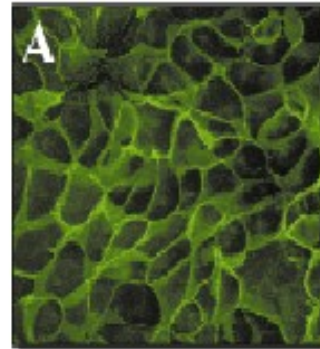


a | Trunk neural crest cells (NCCs) delaminate from the dorsal neural tube and migrate along a ventral pathway to produce cells of the dorsal root ganglion (DRG; sensory lineage), and sympathetic and enteric neurons (autonomic lineage). Other cells take a dorsolateral pathway, colonizing the skin with pigment cells (melanocytes). b | During migration and shortly after coalescing into a DRG, NCCs commit to a sensory and neuronal fate and diversify into principal sensory subtypes such as nociceptive, mechanoreceptive and proprioceptive neurons. c | Only after neuronal subtypes are specified are modality-specific central fields of terminations established. Modality-specific terminations are outlined schematically, with nociceptive neurons terminating in the dorsal horn, mechanoreceptors in deeper laminae of the dorsal spinal cord, proprioceptive neurons in the intermediate zone (Golgi tendon organ Ib afferents and muscle spindle Ia afferents) and in the ventral spinal cord horn (muscle spindle Ia afferents). E, embryonic day.

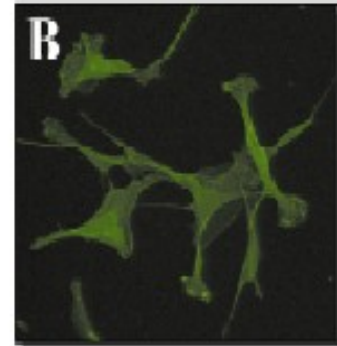
Slug/Snail



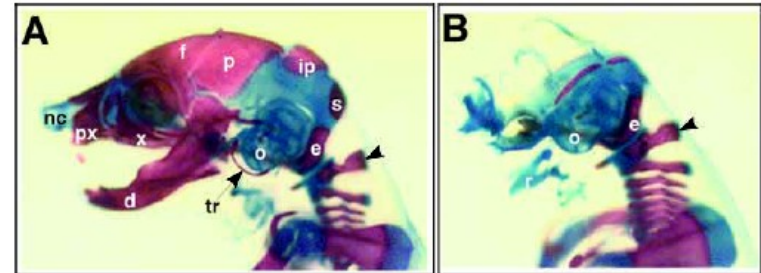
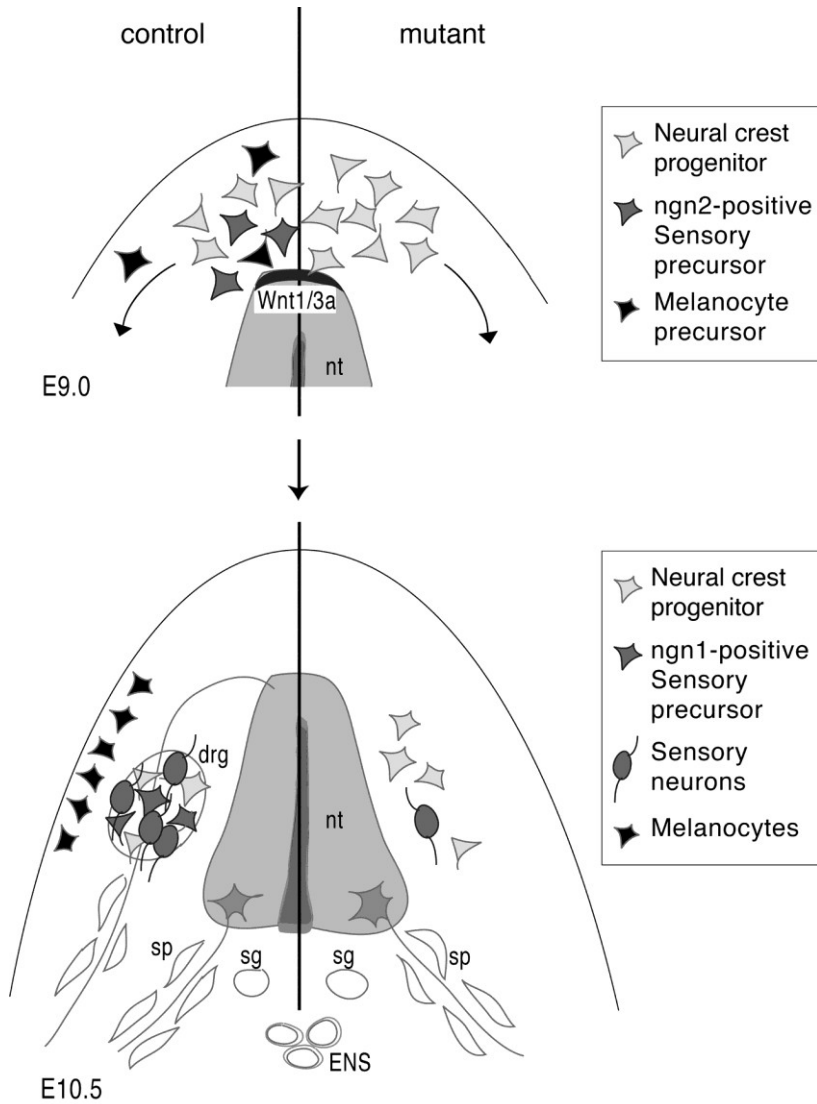
- **Slug** - aktivní ve formaci prekurzorů buněk neurální lišty, jejich delaminaci a migraci
- cílem **molekuly cadherinů** – snížení produkce N-cadherinů, E-cadherinů, N-CAM, cadherinu 6B



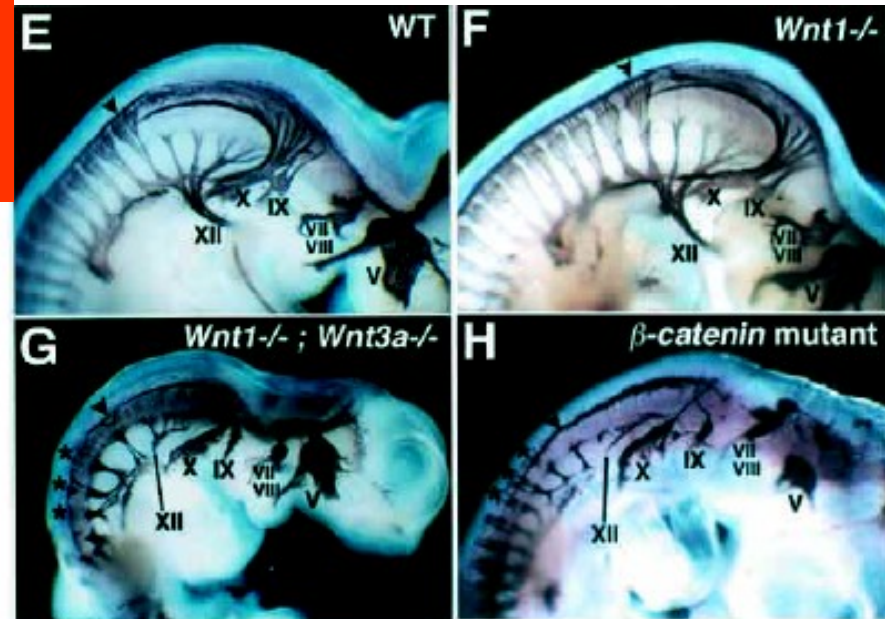
Snail
→



Wnt signaling při vývoji neurální lišty



Wnt1/3a DKO

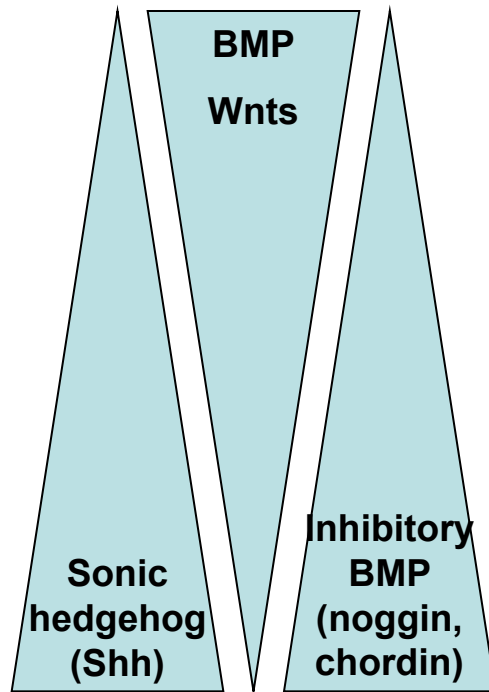


Dorso-ventral a antero-posterior patterning

- nervový systém u člověka obsahuje asi 100 miliard ($=1 \times 10^{11}$) nervových buněk, které mezi sebou mají asi 1×10^{14} synaptických spojení
- pro ustavení tak složité a funkční struktury je nezbytně nutné definovat pro každý neuron polohu (patterning), identitu (cell fate) a ustavit ta správná synaptická spojení.

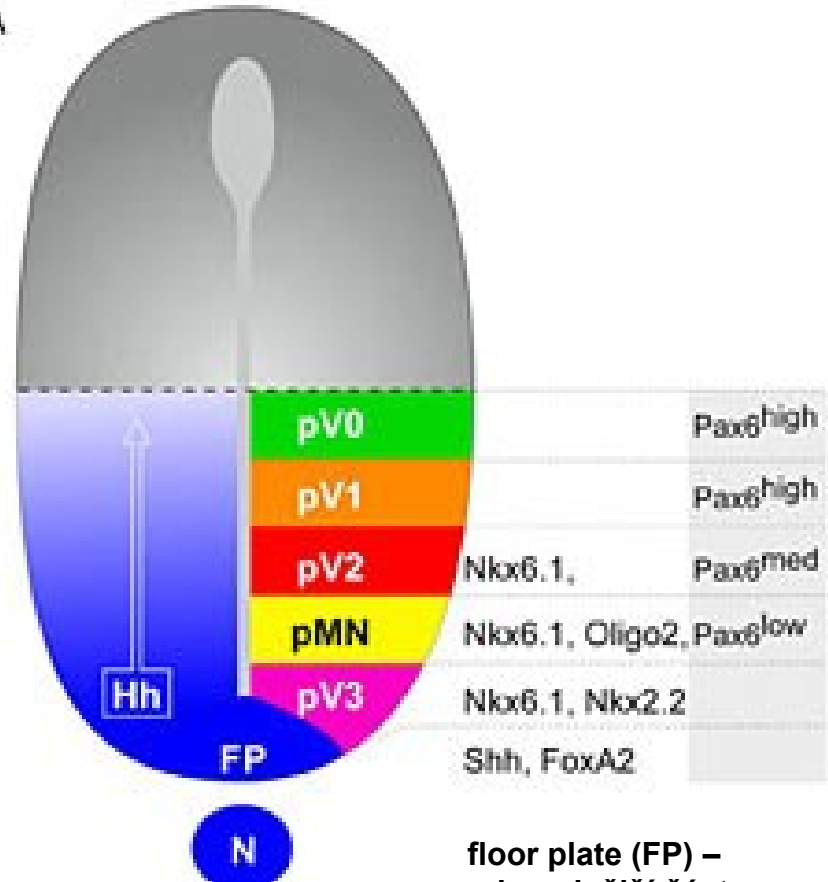
Dorsoventral patterning neurální trubice – rozpustné morfogenetické faktory determinují spodní a horní části nervové trubice a vedou k ustavení jedinečného transkripčního kódu (a identity) pro buňku v každé poloze

Dorsalizující faktory



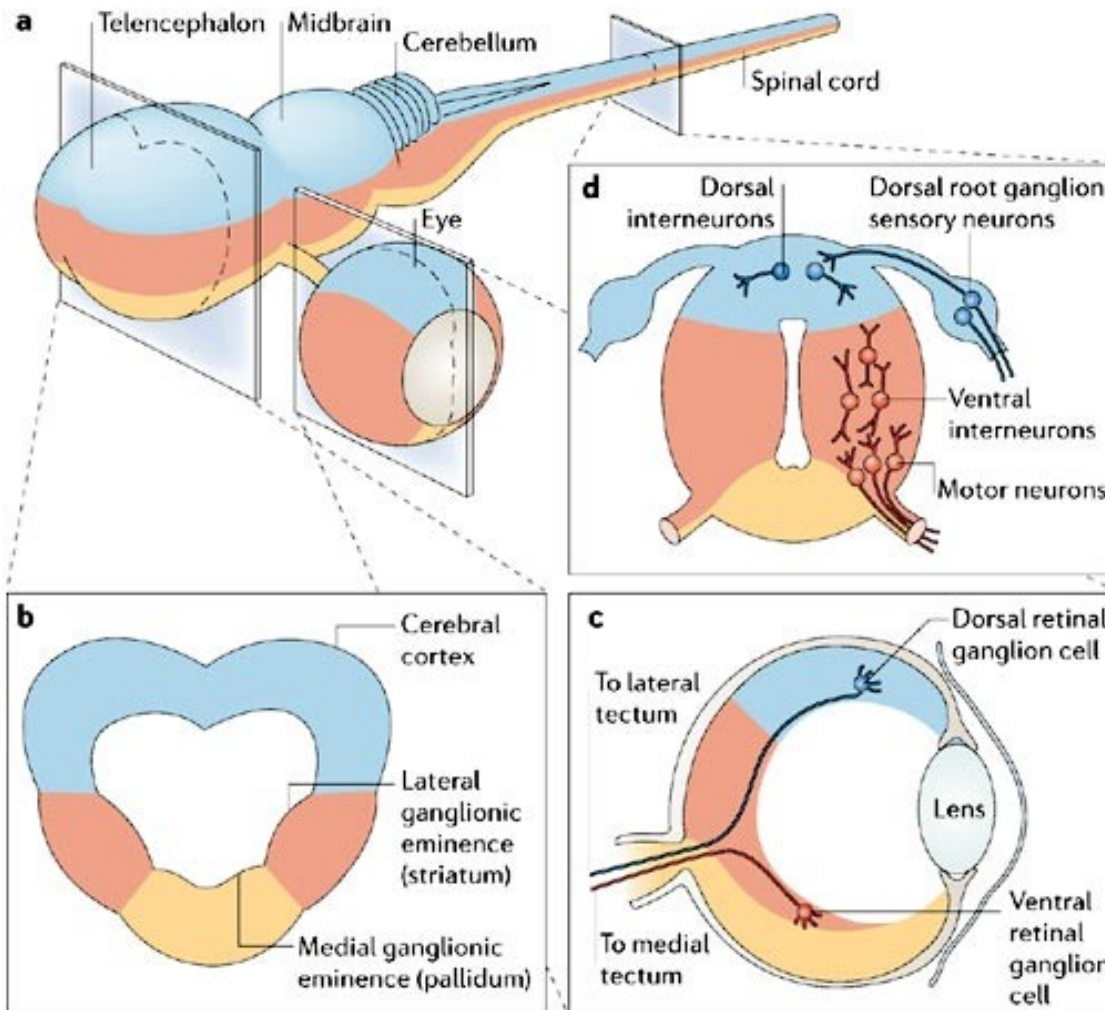
ventralizující faktory
produkované notochordem

A



floor plate (FP) –
nejspodnější část
nervové trubice

Dorsální a ventrální specifikace je zachována ve všech částech NS



a | Schematic of the embryonic vertebrate CNS showing dorsoventral patterning along the entire neural axis. b–d | Cross-sections of telencephalon (b), eye (c) and spinal cord (d). Yellow indicates the most ventral territory, pink the next most ventral, and blue indicates dorsal. b | The cerebral cortex primordium forms dorsally, the lateral ganglionic eminence or striatal primordium forms in the intermediate zone, and the medial ganglionic eminence or pallidal primordium forms ventrally. c | In the eye, a dorsal retinal ganglion cell projecting out of the eye towards the lateral tectum is shown in blue, and a ventral retinal ganglion cell projecting to the medial tectum is shown in red. The optic stalk is in yellow and the choroid fissure is not shown. d | In the spinal cord, motor neurons form ventrally, interneurons form throughout, and the axons of sensory dorsal root ganglion neurons enter dorsally.

Summary – neurulation, neural crest formation and dorso-ventral patterning

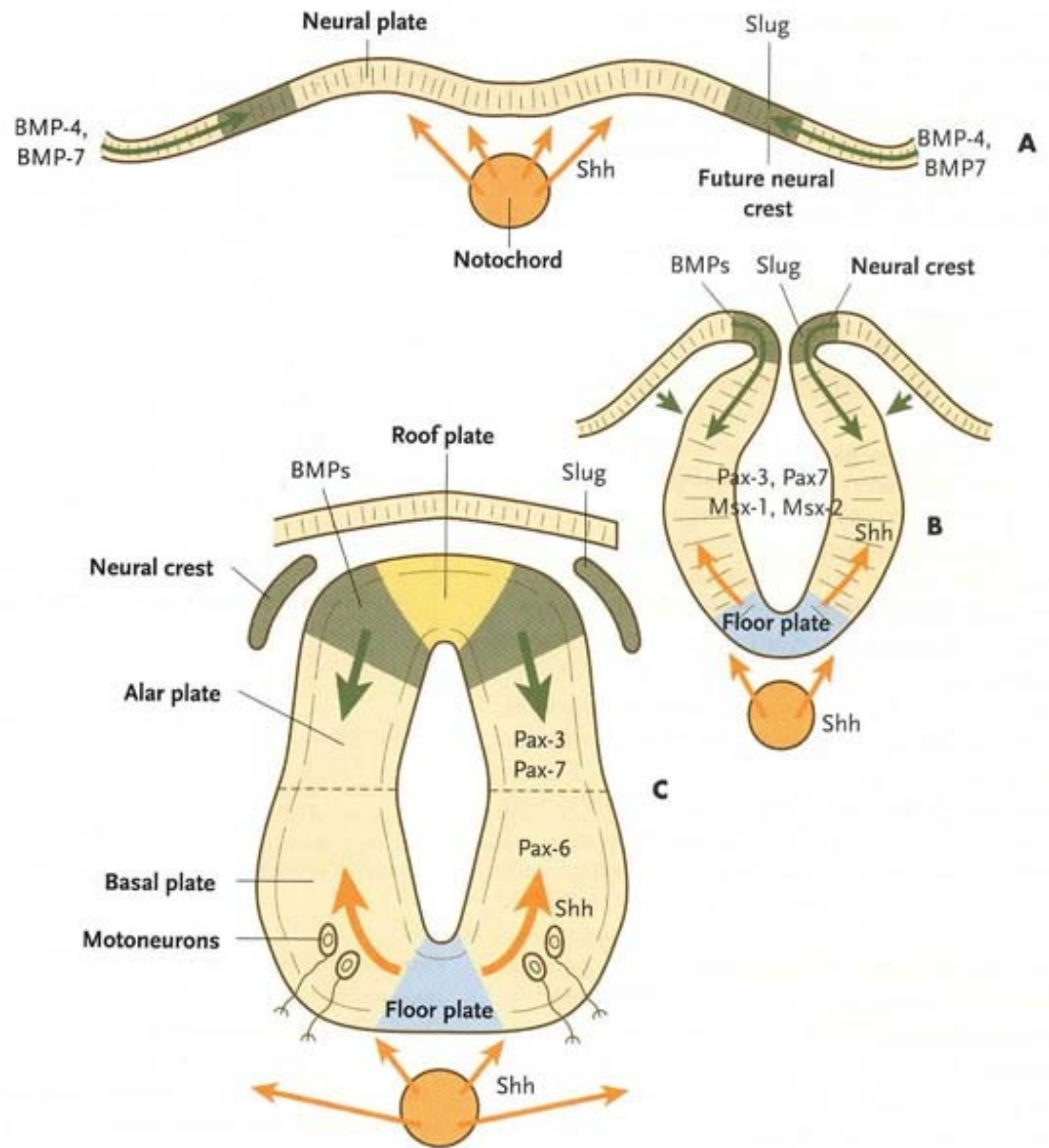
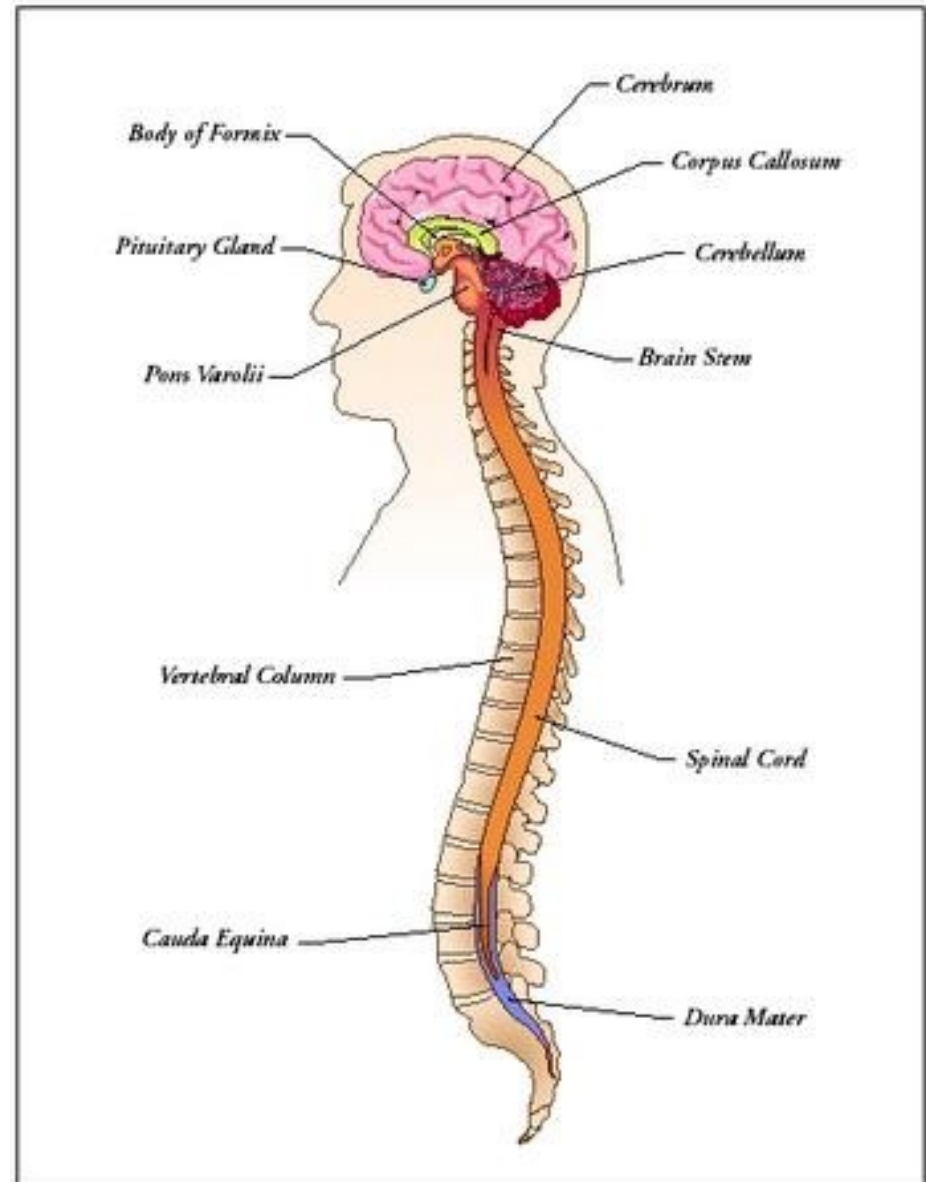
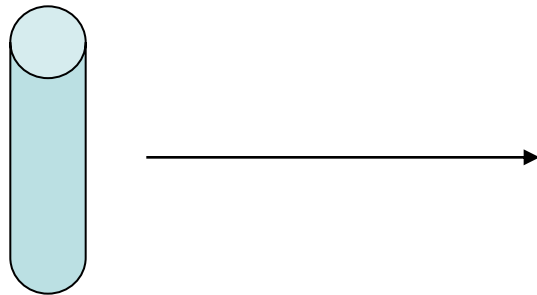


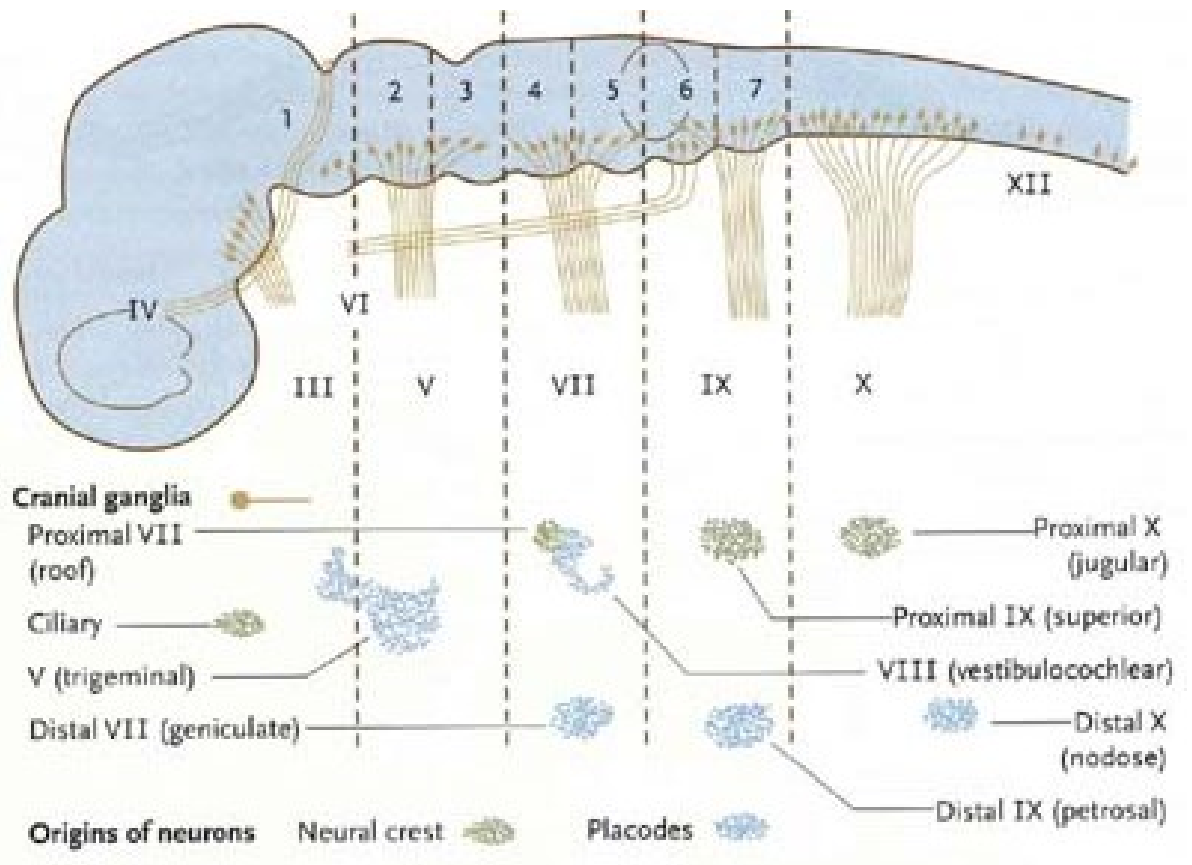
Figure 10-9 Dorsal and ventral signaling in the early central nervous system. **A**, Signals from sonic hedgehog (*Shh*) (orange arrows) in the notochord induce the floor plate. **B**, In the dorsal part of the future neural tube, BMP-4 and BMP-7 (green arrows) from the ectoderm adjacent to the neural tube induces slug in the future neural crest and maintains Pax-3 and Pax-7 expression dorsally. Ventrally, sonic hedgehog, now produced by the floor plate, induces motoneurons. **C**, Sonic hedgehog, produced by the floor plate, suppresses the expression of dorsal Pax genes (*Pax-3* and *Pax-7*) in the ventral half of the neural tube.

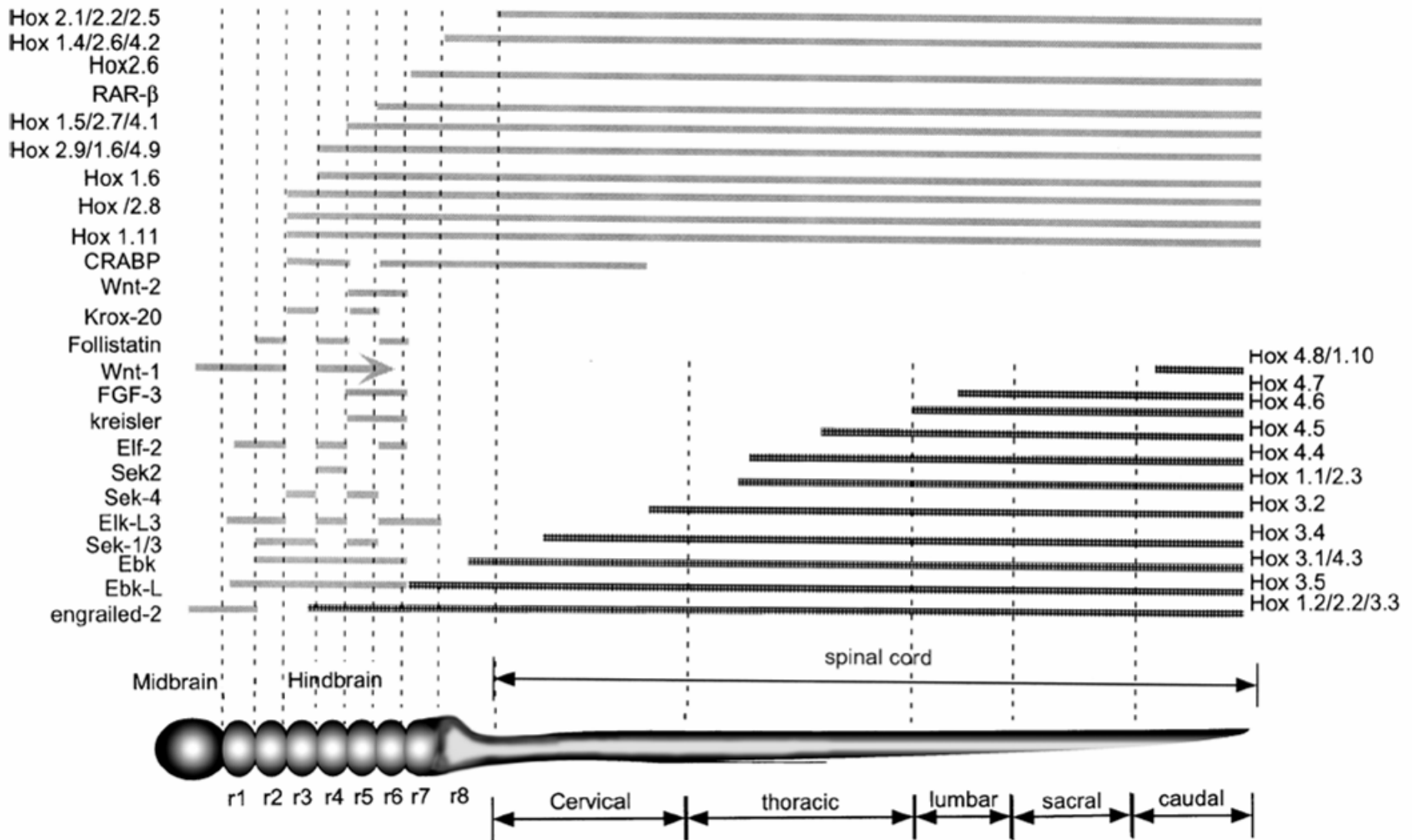
Antero-posterior (A-P; předozadní) patterning

Pochopení mechanismů definující AP nám umožní pochopit, jak vzniká z jednoduché trubice složitá a diverzifikovaná struktura CNS



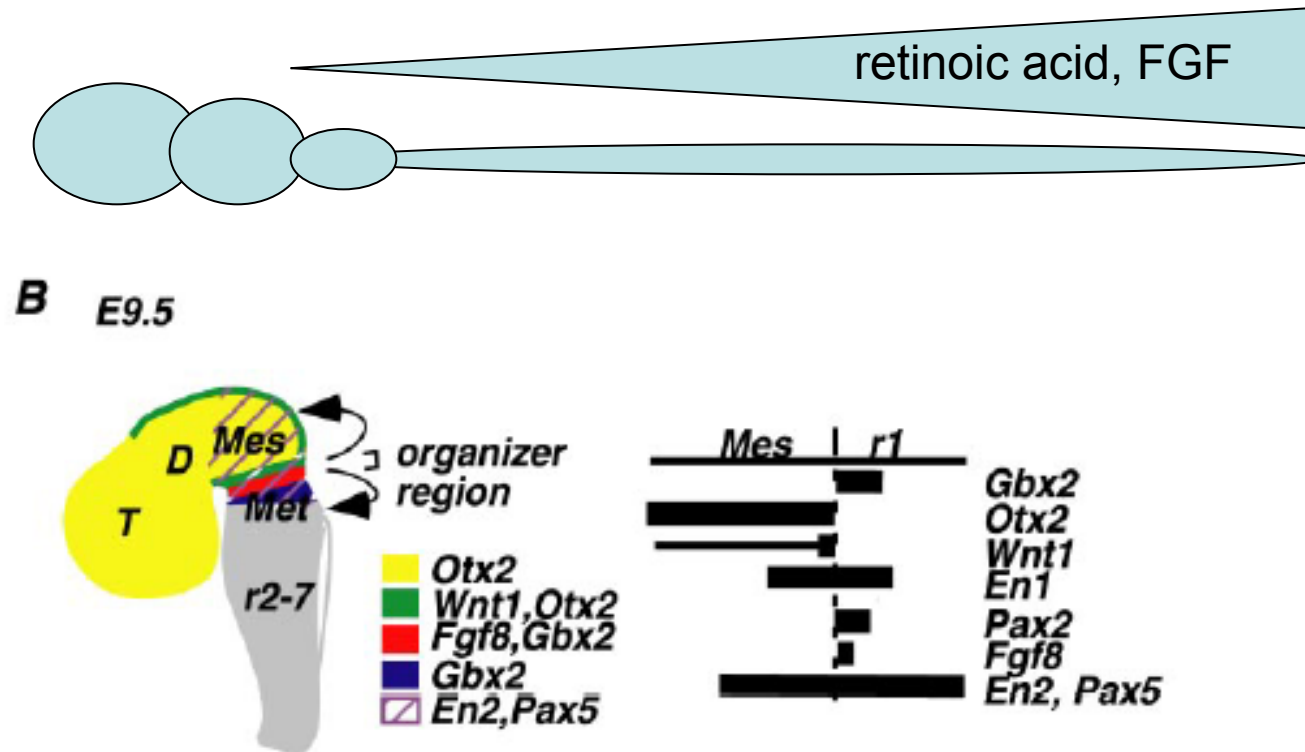
Jednotlivé segmenty nervové trubice inervují odlišné orgány a mají odlišnou funkci





Poloha v předo-zadním směru je primárně určena kombinací exprese jednotlivých homeotických (Hox) genů.

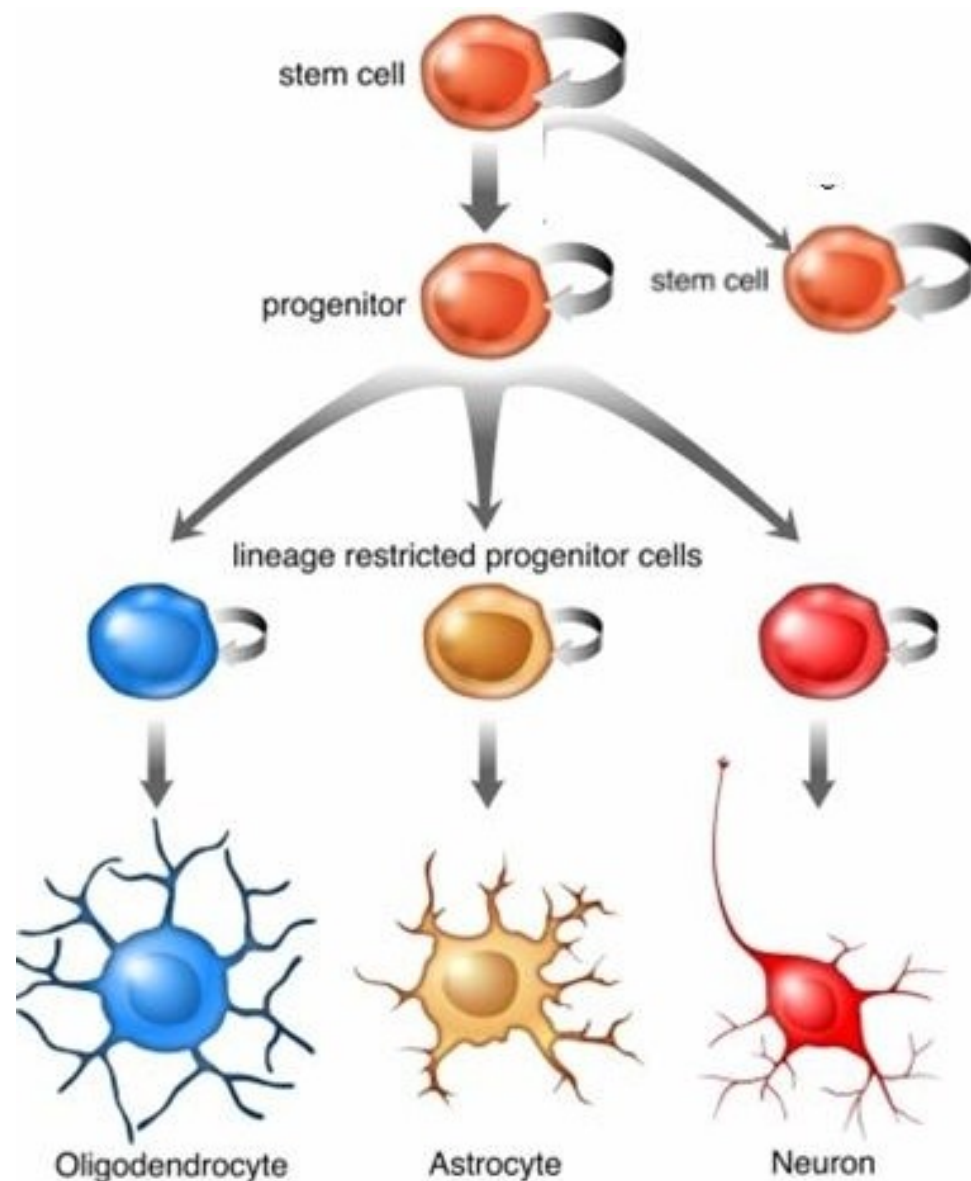
- a morfogenetickými faktory definujícími přední a zadní část těla + „organizery“ na rozhraních jednotlivých segmentů (např. midbrain/hindbrain boundary)



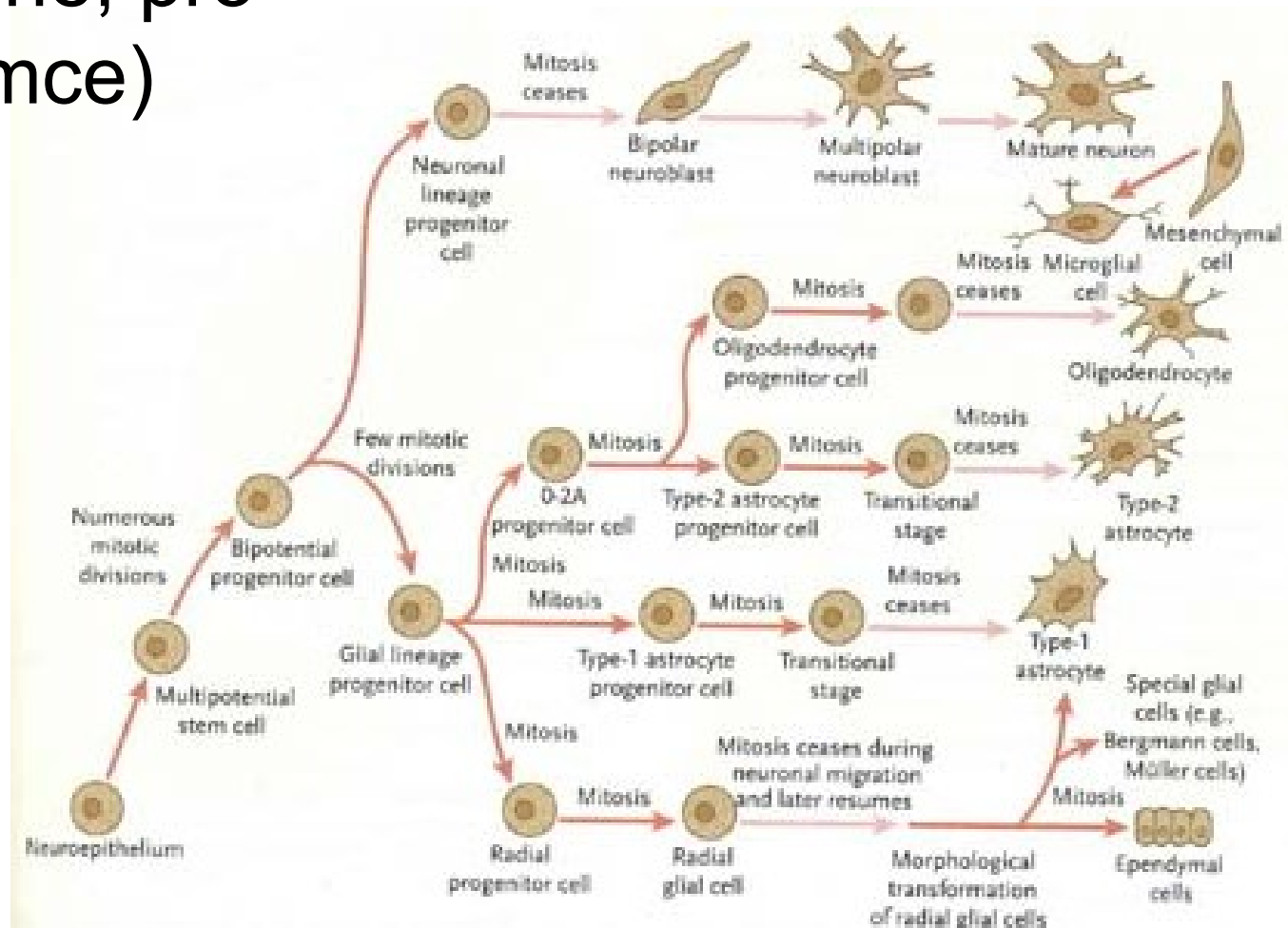
At E9.5 *Wnt1* expression is restricted to a narrow ring anterior to the mid/hindbrain junction. *Pax2*, *Fgf8* and *Gbx2* are expressed in narrow rings caudal to the mid/hindbrain junction. *En1*, *En2* and *Pax5* are expressed in regions of the midbrain and anterior hindbrain. The thick lines indicate that expression is along the entire D-V axis and the thin lines indicate that expression is only in the dorsal or ventral midline of the neural tube.

Neural lineage (zjednodušeno)

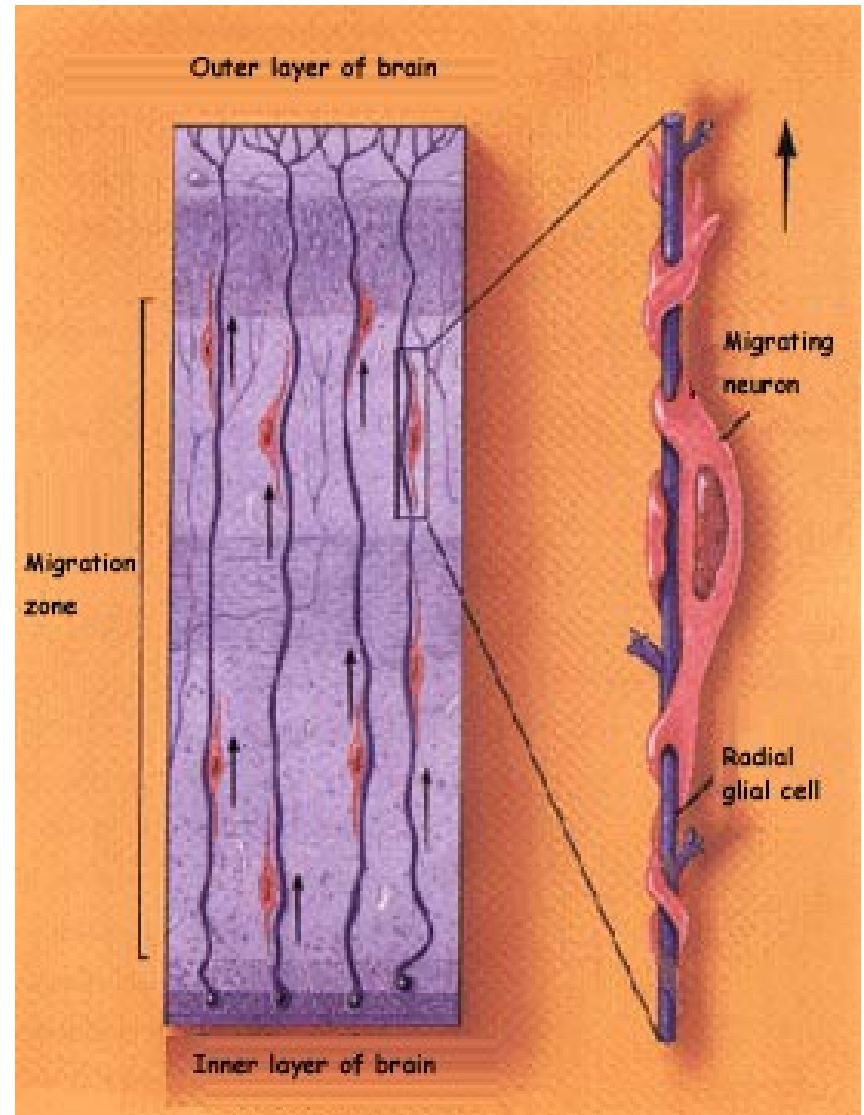
- neurony – přenos signálu
- gliální buňky – vyživují, mechanicky podporují a chrání neurony
- Hlavní typy glií:
 - a) oligodendrocyty – produkce myelinu v CNS
 - b) Schwanovy buňky – myelinizace v periferním nervstvu
 - c) astrocyty – nemyelinizující gliální buňky v CNS
 - d) mikroglia – buňky imunitního systému specializované pro funkci v CNS



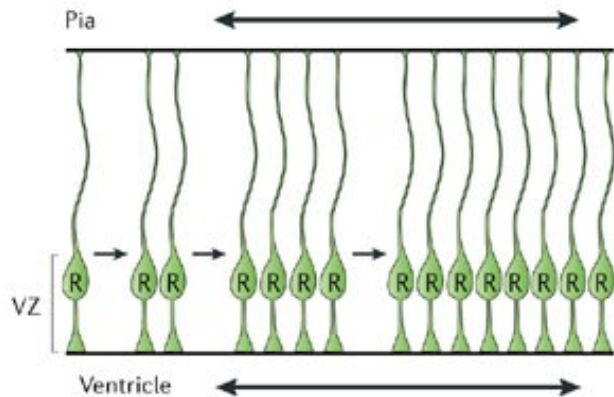
Neural lineage (podrobně, pro zájemce)



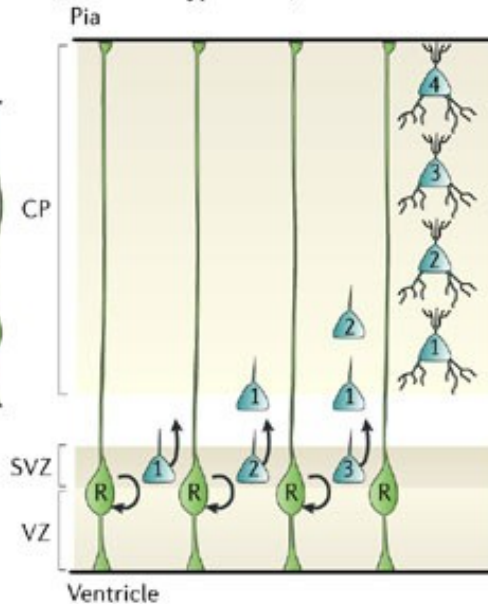
Radial glia – scaffold for cells in the developing CNS



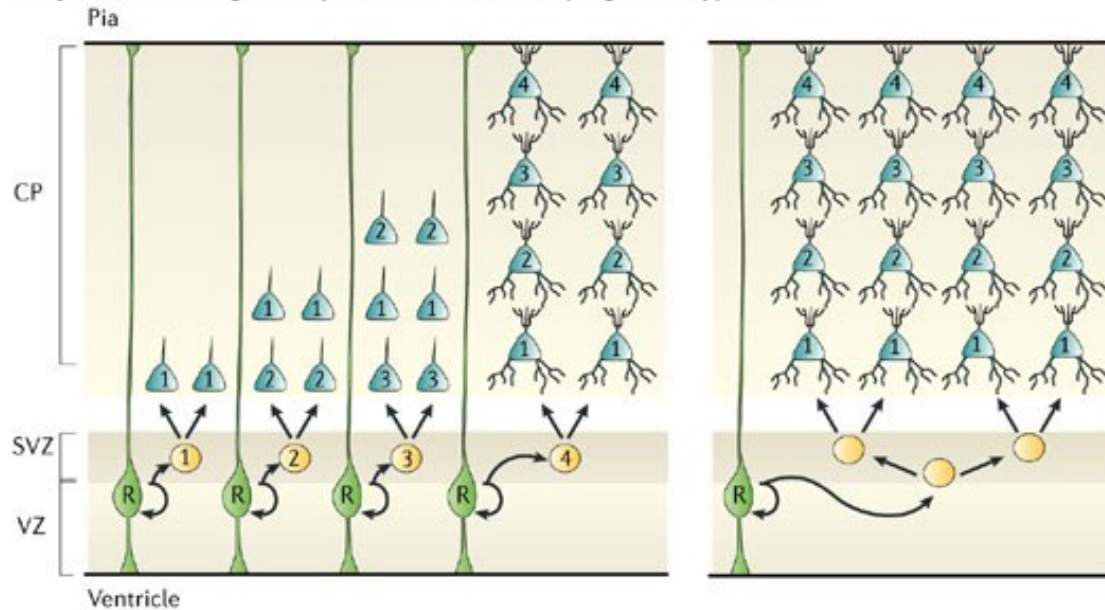
a Symmetric progenitor divisions



b Asymmetric neurogenesis (radial unit hypothesis)

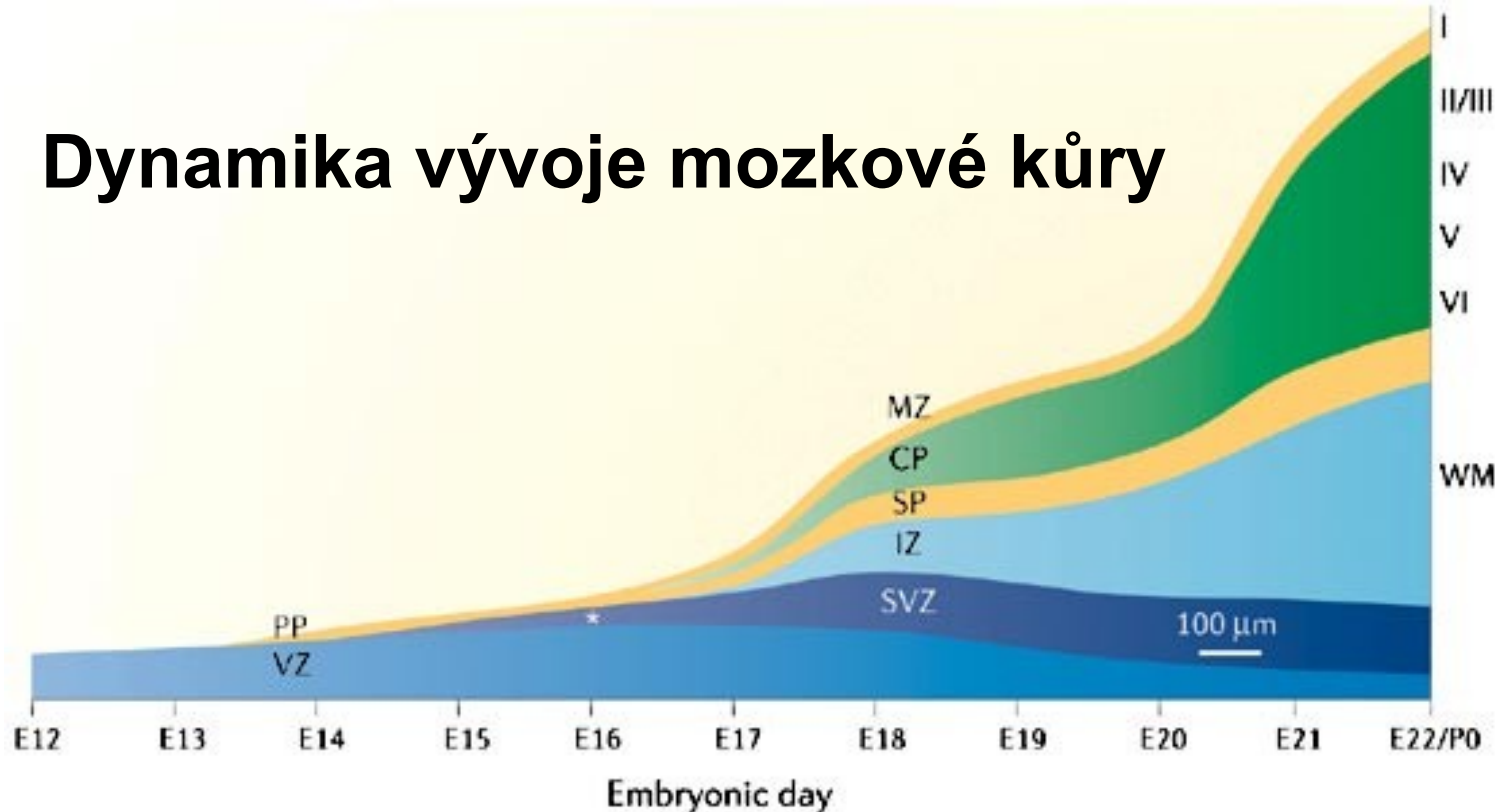


c Symmetric neurogenic expansion (intermediate progenitor hypothesis)



Schematic drawings illustrating division patterns observed in the embryonic cortex during development. a | Symmetric progenitor divisions in the ventricular zone (VZ) increase the founder cell (radial glia (R), green) population. b | Asymmetric neurogenic divisions in the VZ will yield self-renewal of radial glial cells and produce neurons (blue) destined for different layers in the cortical plate (CP), thereby resulting in a radial array or column of neurons. c | The left panel shows symmetric neurogenic divisions of 'intermediate progenitor cells' (yellow) in the subventricular zone (SVZ) resulting in the amplification of cells of the same type that have the same birth dates (illustrated by numbers in the cells) and occupy the same cortical layer. The right panel shows that additional symmetric progenitor divisions in the SVZ before terminal neurogenic divisions would further amplify the number of cortical neurons generated for a given cortical layer, without requiring the presence of more radial glial cells in the VZ. Numbered cells 1-4 represent the neuronal progeny produced by four sequential radial glial cell divisions.

Dynamika vývoje mozkové kůry

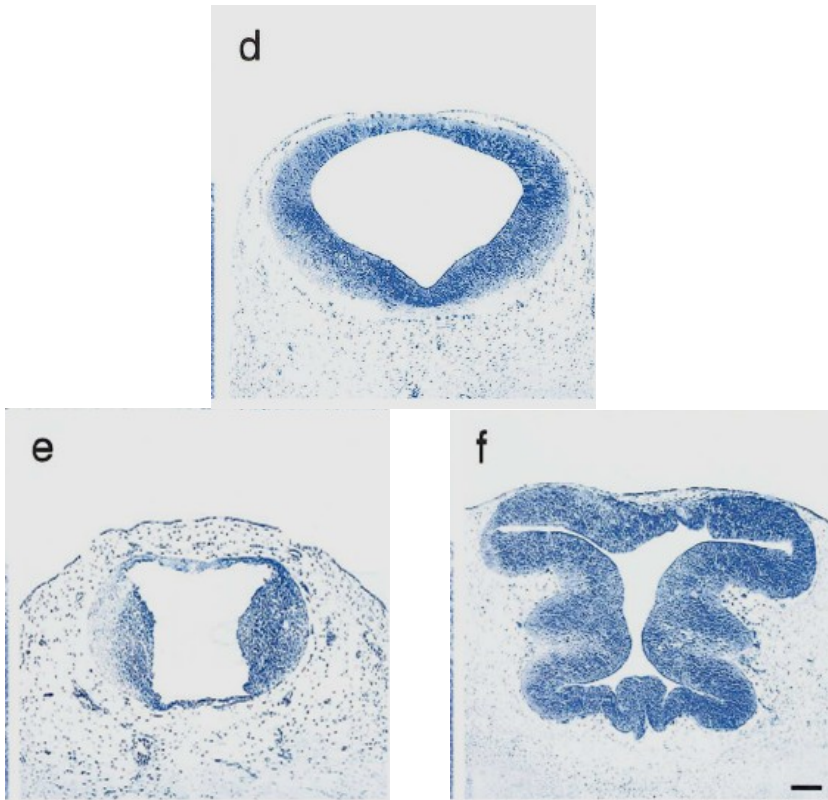


Copyright © 2006 Nature Publishing Group
Nature Reviews | Neuroscience

This schematic drawing provides an approximate representation of the appearance and relative size of cortical structures between embryonic day (E)12 and E22 in the rat. At the onset of cortical histogenesis, the ventricular zone (VZ, blue), or neuroepithelium, is the only structure present in the cerebral cortex. Elements of the preplate (PP, yellow) appear above the VZ between E13 and E14. The subventricular zone (SVZ, dark blue) appears above the VZ, and beneath the PP after E14. After E16, cortical plate neurons migrate into the PP, splitting this structure into the superficial marginal zone (MZ) and deeper subplate (SP), and in doing so form the cortical plate (CP, green). Elements of the intermediate zone (IZ, light blue) invade the cerebral cortex at E16. The asterisk indicates the stage at which SVZ and IZ elements are intermingled in the same layer. The cortical layers I – VI and the white matter (WM) are depicted on the right margin of the scheme. P0, postnatal day 0. The cortical structures were drawn to scale based on unpublished observations (S.N., V.M.-C. and A.K.) and measurements taken from sagittal sections shown in Ref. [94](#) © (1991) Raven.

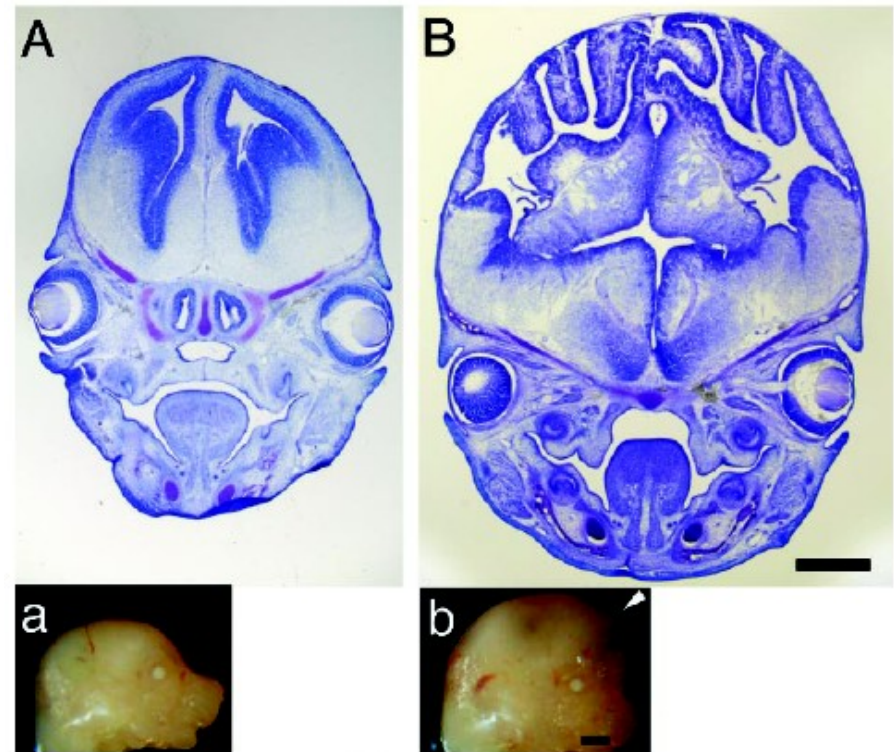
Aktivace β -catenin u vyvíjející se mozkové trubici:

midbrain (Brn4-promotor)



Zechner et al., 2003: Dev. Biol.;258:406-418.

cortex (nestin enhancer)



Chenn & Walsh, 2002: Science;297:365-369.

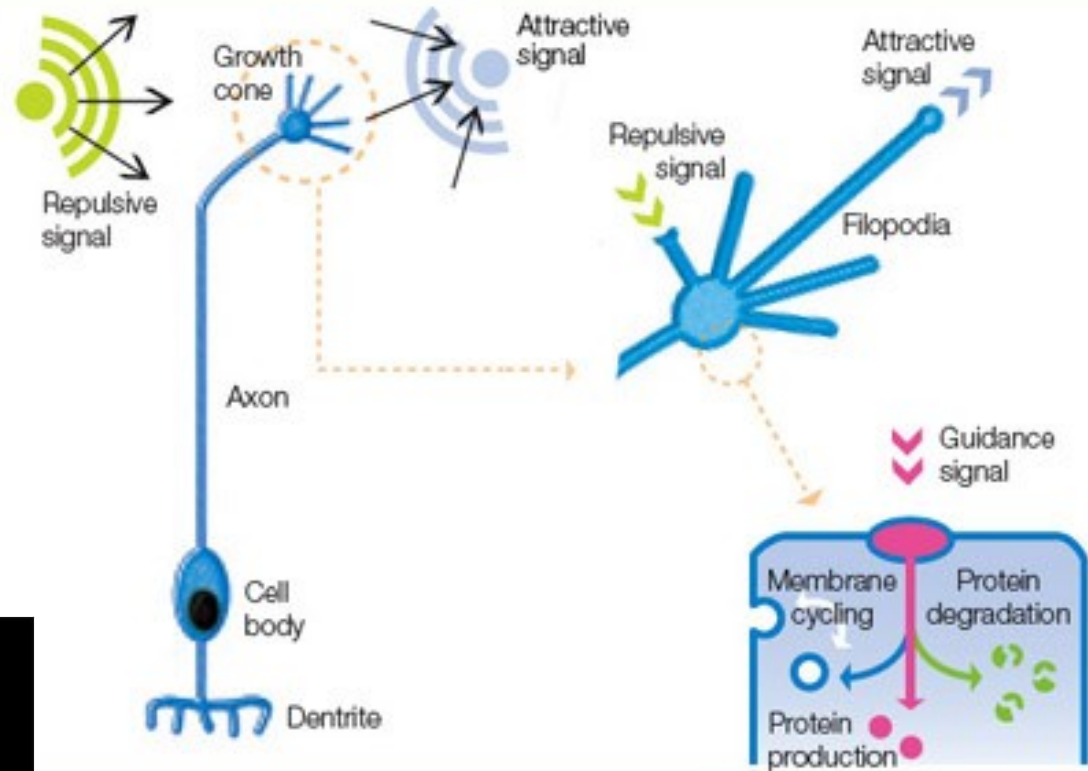
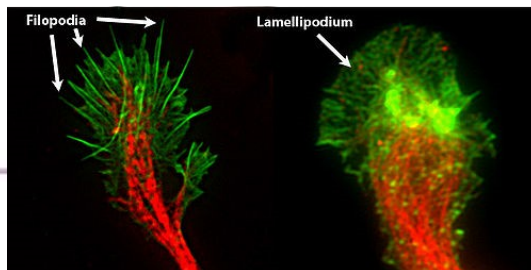
Navádění axonů (axon guidance) – proces(y), kterým je vznikající axon naváděn k cílovým neuronům, se kterými pak navazuje synaptická spojení

AXON GUIDANCE

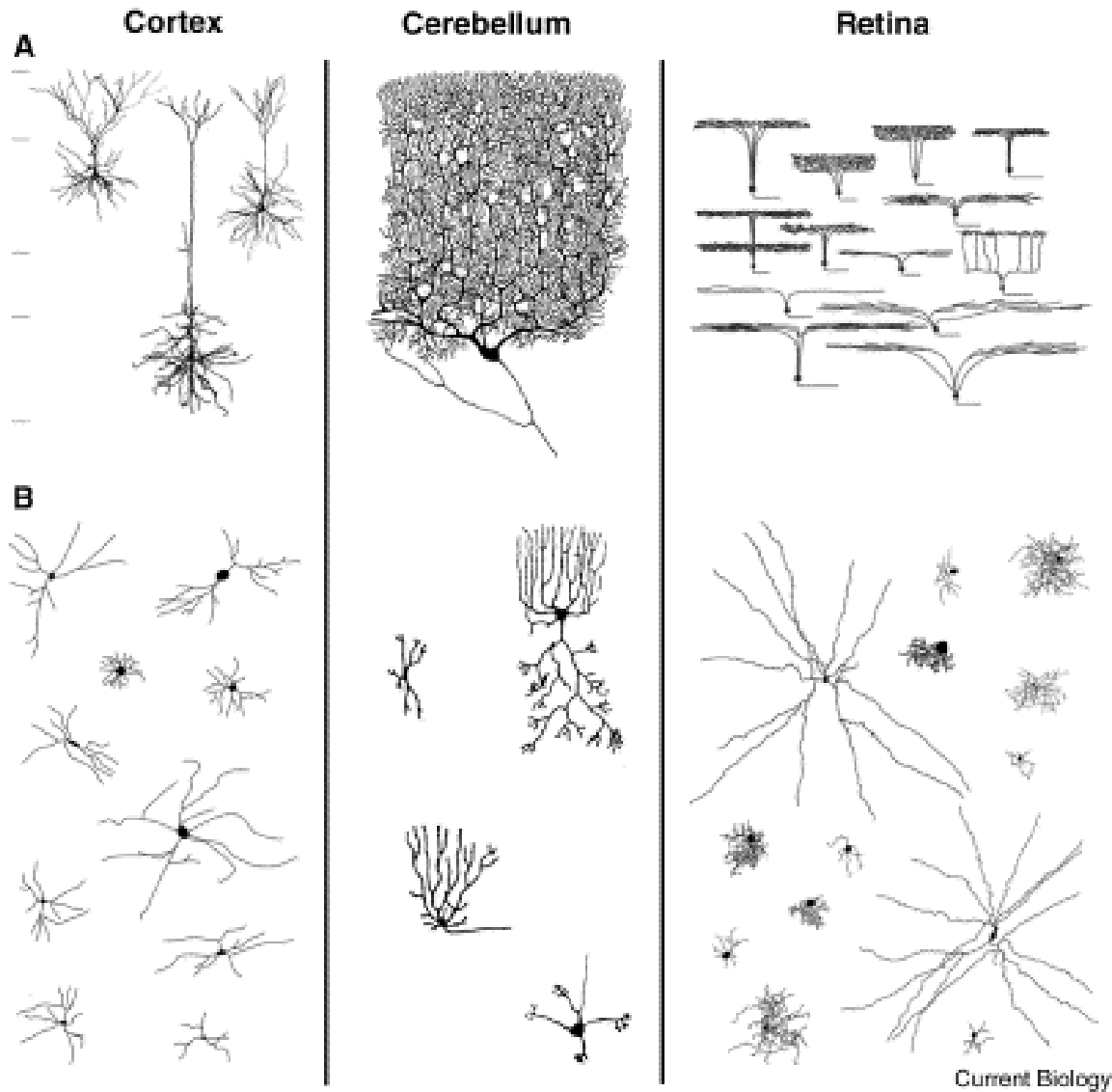
The axon navigates by sensing **attractive and repulsive signals** that influence the leading edge of the axon, called the **growth cone**. The growth cone consists of a series of finger-like projections called **filopodia**. Projections that primarily receive repulsive signals shrink and collapse. Those that receive attractive signals continue to expand, ultimately adopting the role of an axon and forming their own growth cones.

Within a growth cone, the signals trigger responses that can include:

- destruction of existing proteins
- translation of messenger RNAs into new proteins
- membrane cycling, which changes the set of proteins present on the growth cone's surface.



Dendritic branching



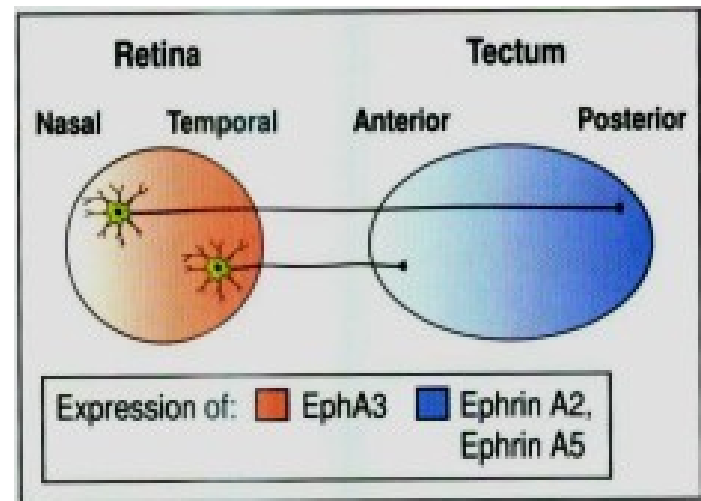
Molekuly regulující axon guidance

- netrins
- **ephrins**
- semaphorins
- klasické morfogeny (Wnt, BMPs, FGFs...)

Eph/ephrin systém

při „axon guidance“ tj. navádění jednotlivých axonů v nervovém systému

- axon repulsion tj. vazba ephrinu na Eph indukuje odklon axonu z místa, kde k této interakci dochází



Growth cone collapse and neurite retraction in NG108-EphB2 expressing cells following treatment with pre-clustered ephrin-B1-Fc.



nn1237-S2.mov

NG108-EphB2 expressing cells are unresponsive to pre-clustered ephrin-A1-Fc.



nn1237-S3.mov

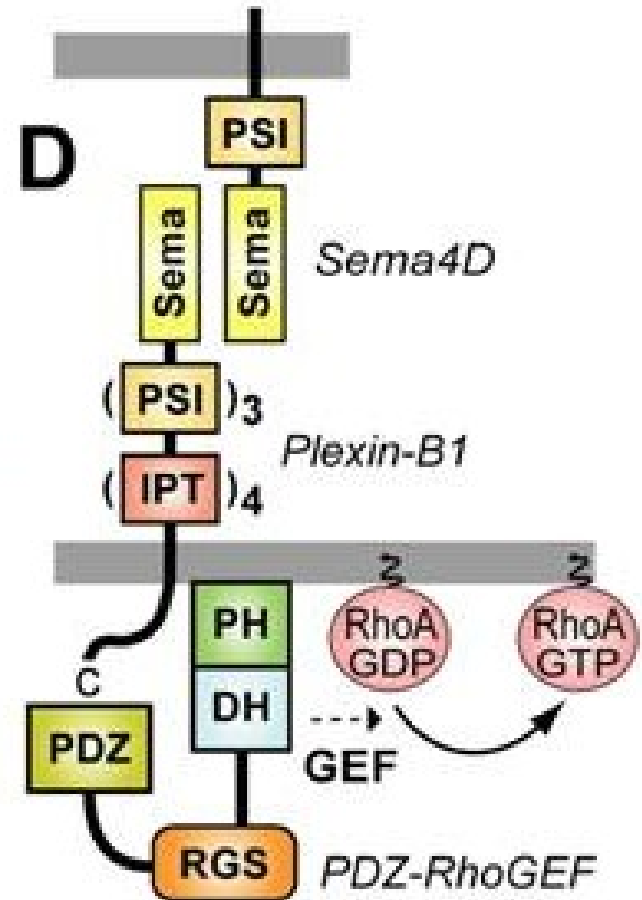
Molekuly regulující axon guidance

- netrins
- ephrins
- **semaphorins**
- klasické morfogeny (Wnt, BMPs, FGFs...)

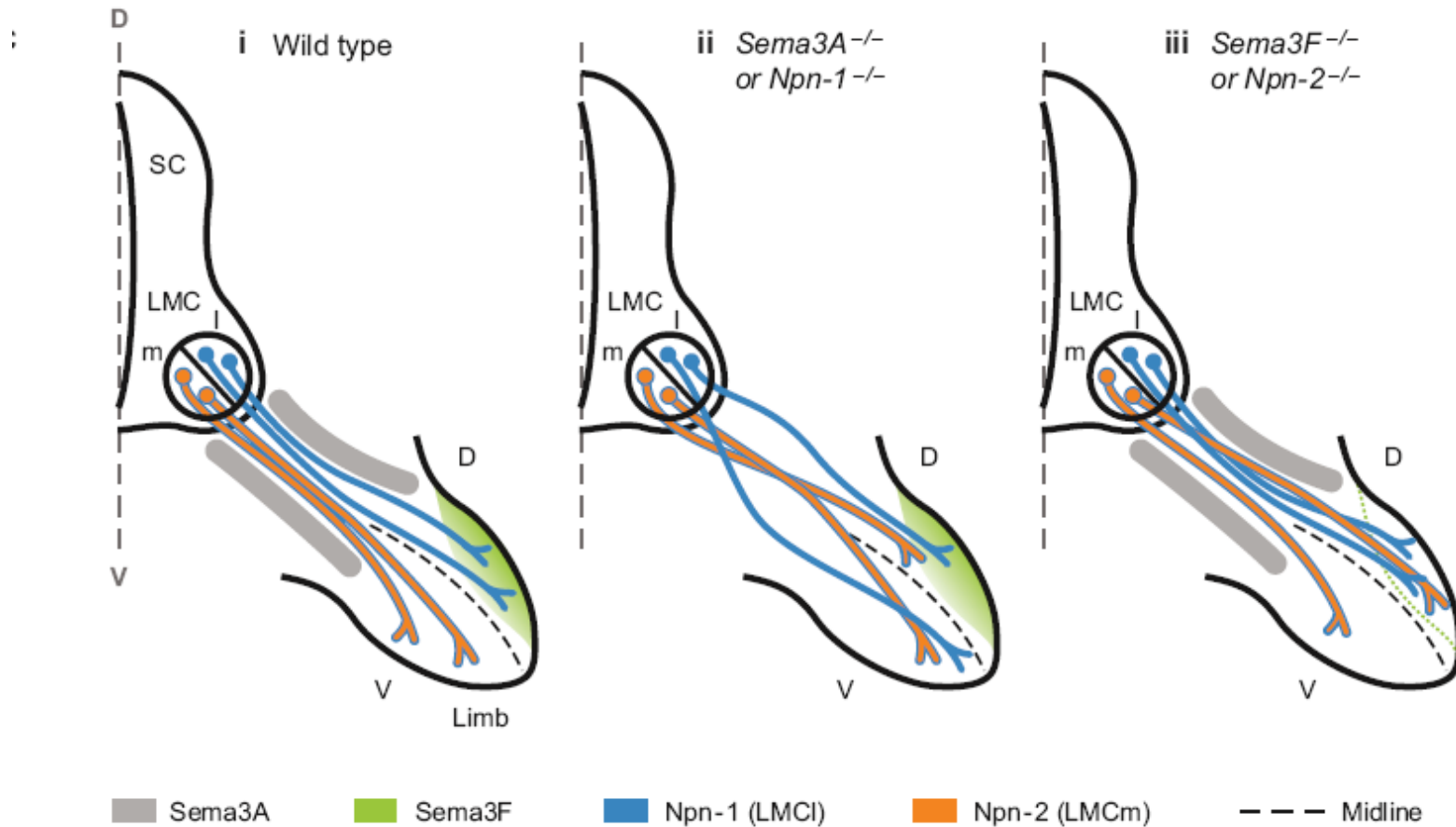
Semaphorin/plexin systém

- semaphorin (Sema4D) je membránově vázaný ligand, který se váže na svůj receptor (plexin nebo neuropilin)

- aktivace vede k aktivaci malých GTPáz (např. RhoA), přestavbě cytoskeletu a změně ve směru navádění



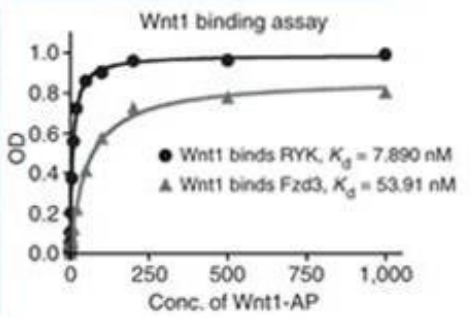
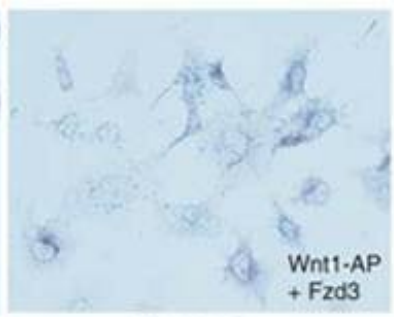
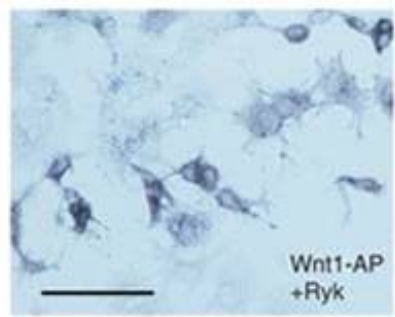
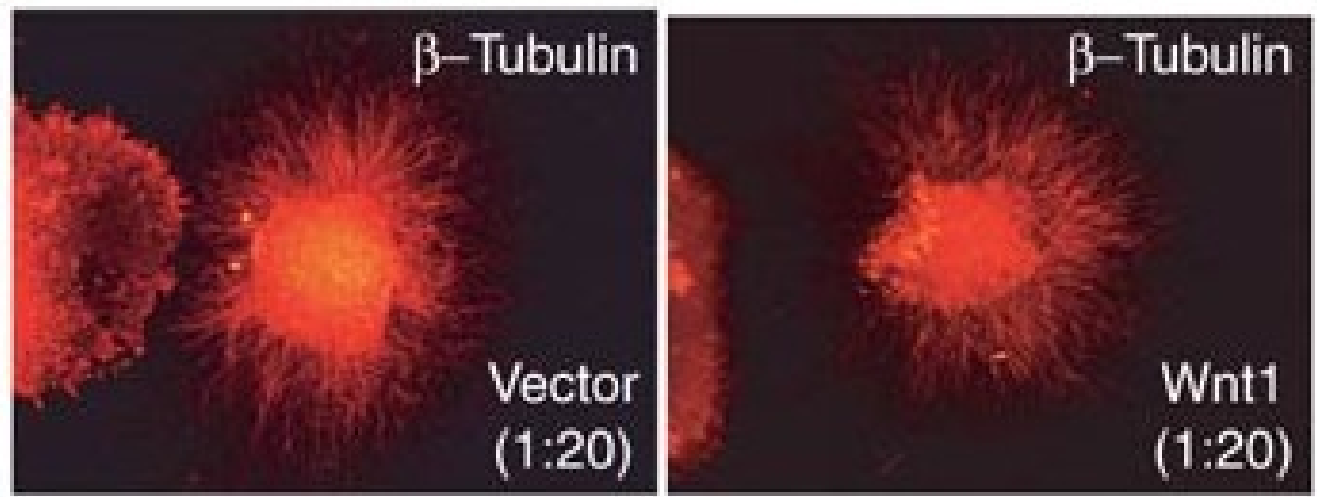
Neurogeneze



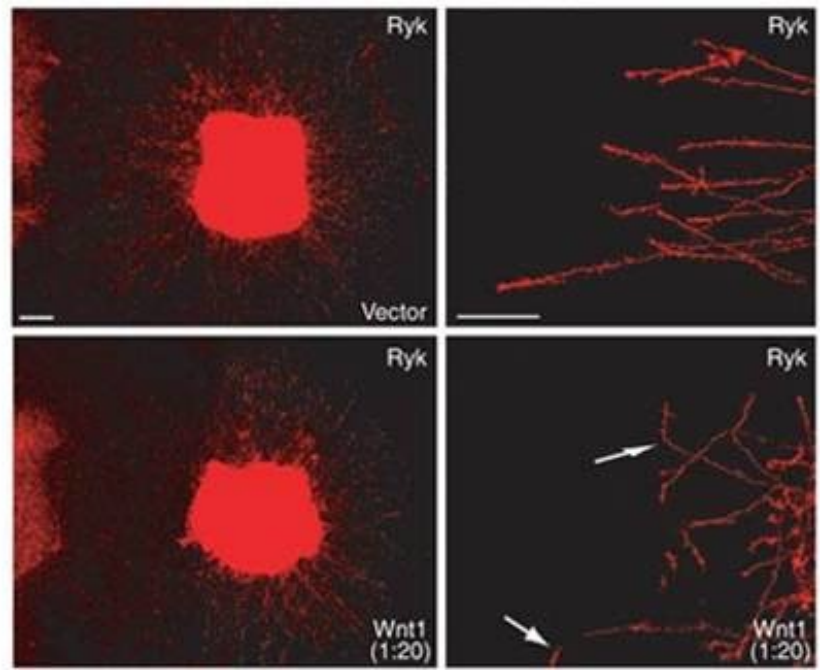
SC-sympathetic ganglion
 LMC-Lateral Motor Column
 (m-medial;l-lateral)

Možnosti studia migrace – attractant/repellent assays

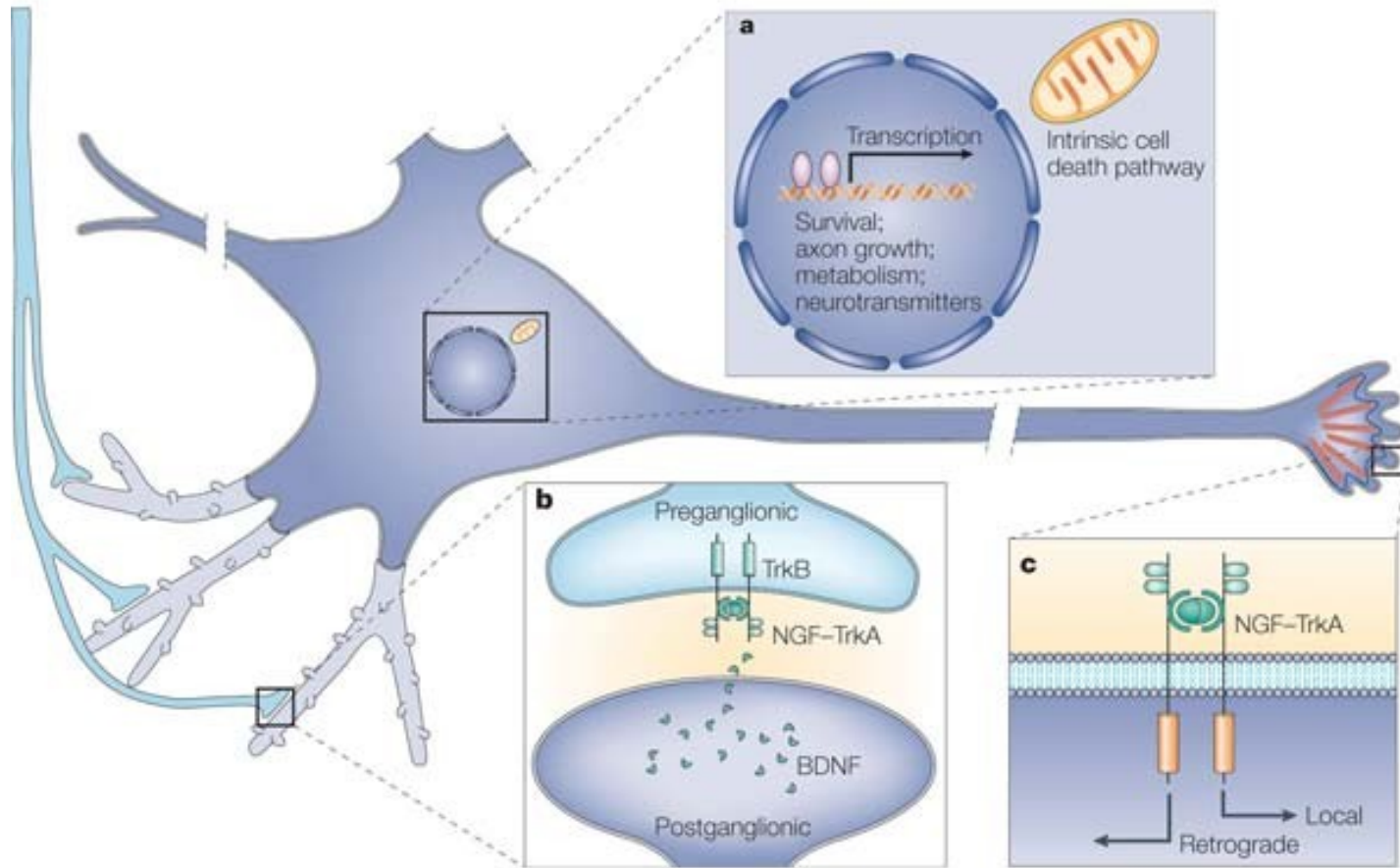
Attractant/repellent →



g



Neurotrofní látky – podporují přežívání neuronů – a tak regulují vzájemné propojení nervových buněk. neuron, který není synapticky spojen s jiným (a to tím správným zahyne)

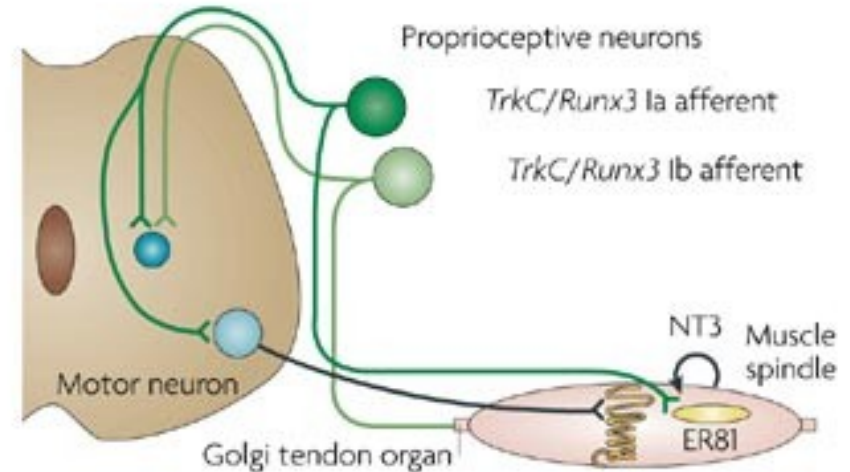
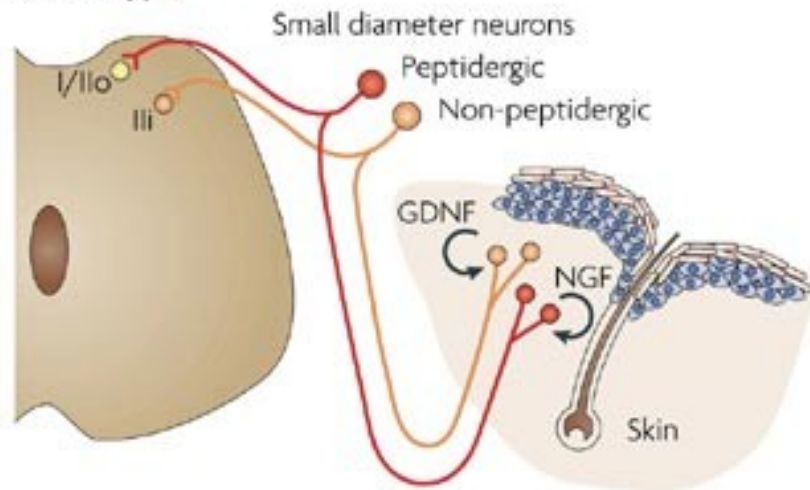


Nature Reviews | Neuroscience

a | Neurotrophin signalling events initiated in developing axons signal retrogradely to neuronal cell bodies to inhibit intrinsic cell death pathways. These signalling events also influence transcriptional programs that are involved in cell survival, axon growth, synaptogenesis, metabolism and the establishment of neurotransmitter and neuropeptide phenotypes. b | The establishment of pre- and postganglionic synaptic contacts in sympathetic neurons is influenced by retrograde nerve growth factor (NGF)–TrkA signalling. A potential synaptogenic signal downstream of retrograde NGF–TrkA signalling is the neurotrophin brain-derived neurotrophic factor (BDNF). BDNF regulates the formation and maintenance of presynaptic contacts by signalling trans-synaptically to TrkB receptors on preganglionic sympathetic neurons. c | Neurotrophin-dependent axon growth is supported by both local and retrograde signalling through the activation of mitogen-activated protein kinase (MAPK) and phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) signalling pathways. Retrograde neurotrophin signalling also regulates axon growth and target innervation through the activation of transcriptional programs.

Příklad: Jak neurotrofní látky – např. NGF=nervous growth factor nebo NT3=neurotrofin 3 regulují synaptická spojení v periferním nervstvu

a Wild type

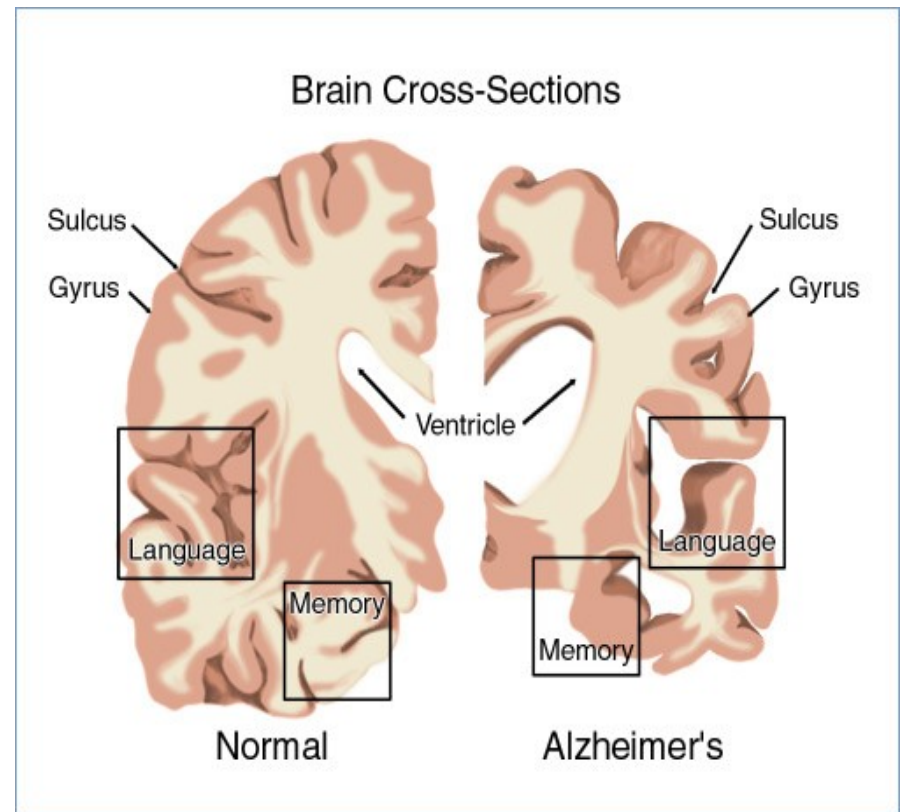
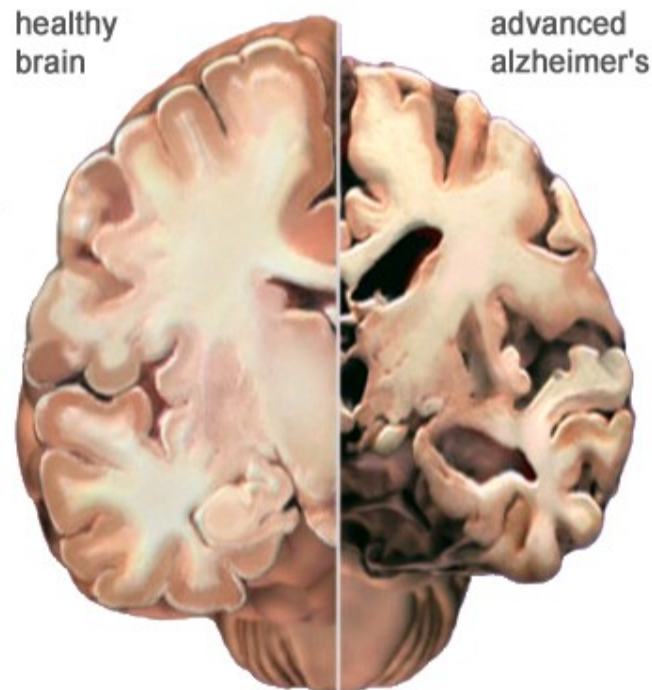


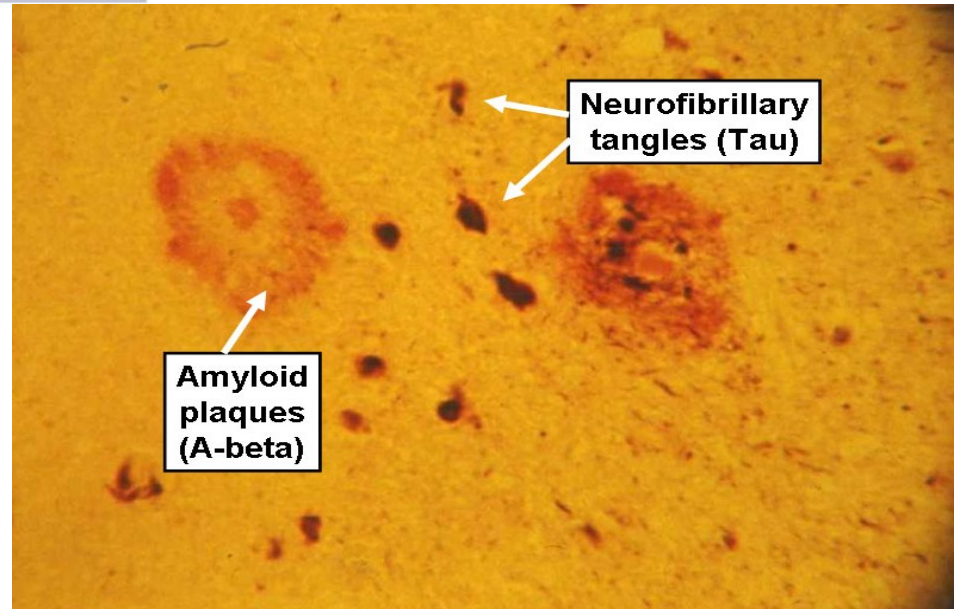
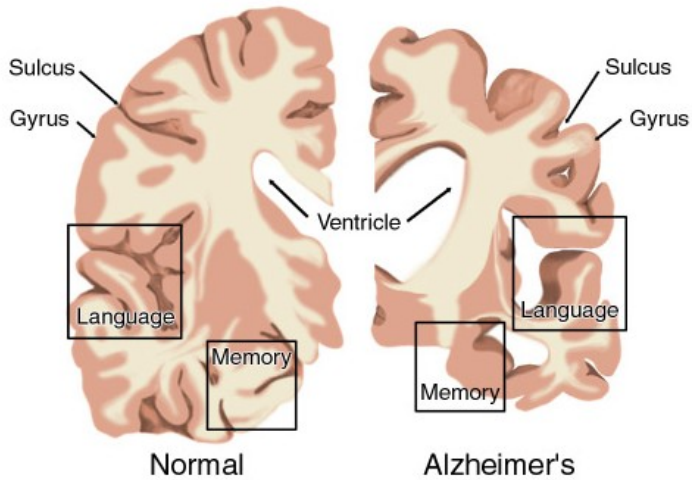
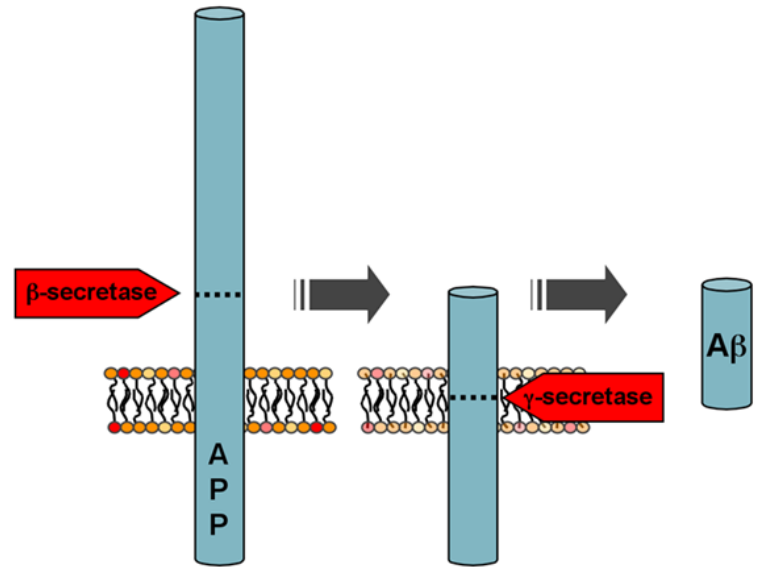
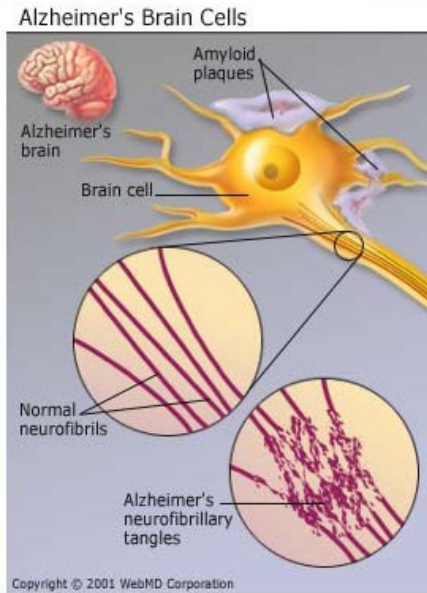
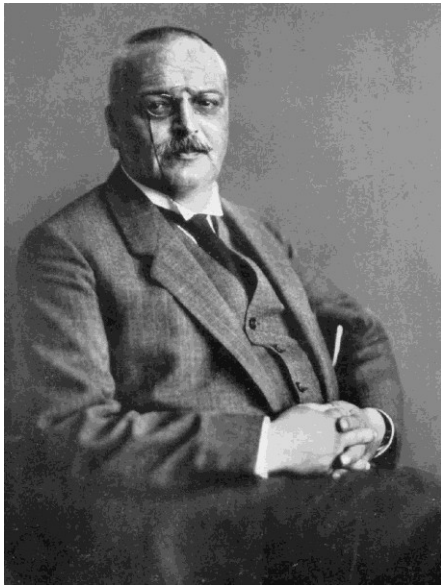
nociceptory (receptory bolesti) – jsou determinovány expresí TrkA a přežívají díky NGF v kůži

proprioceptory (receptory polohy/napětí svalu) – jsou determinovány expresí TrkC a přežívají díky NT3 ve svalu

Poslední fáze vývoje nervového systému....

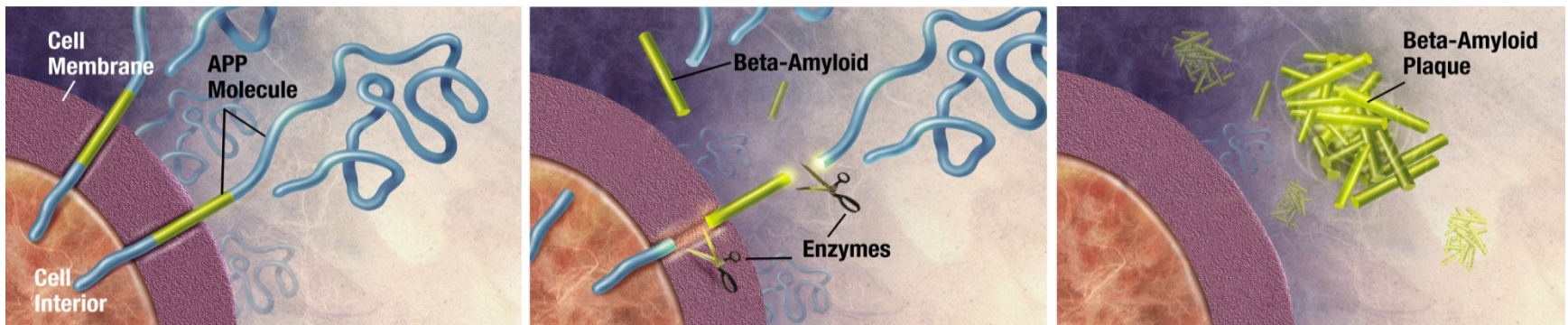
Alzheimerova choroba





Amyloidní prekursorový protein (APP) a amyloidní β -peptidy

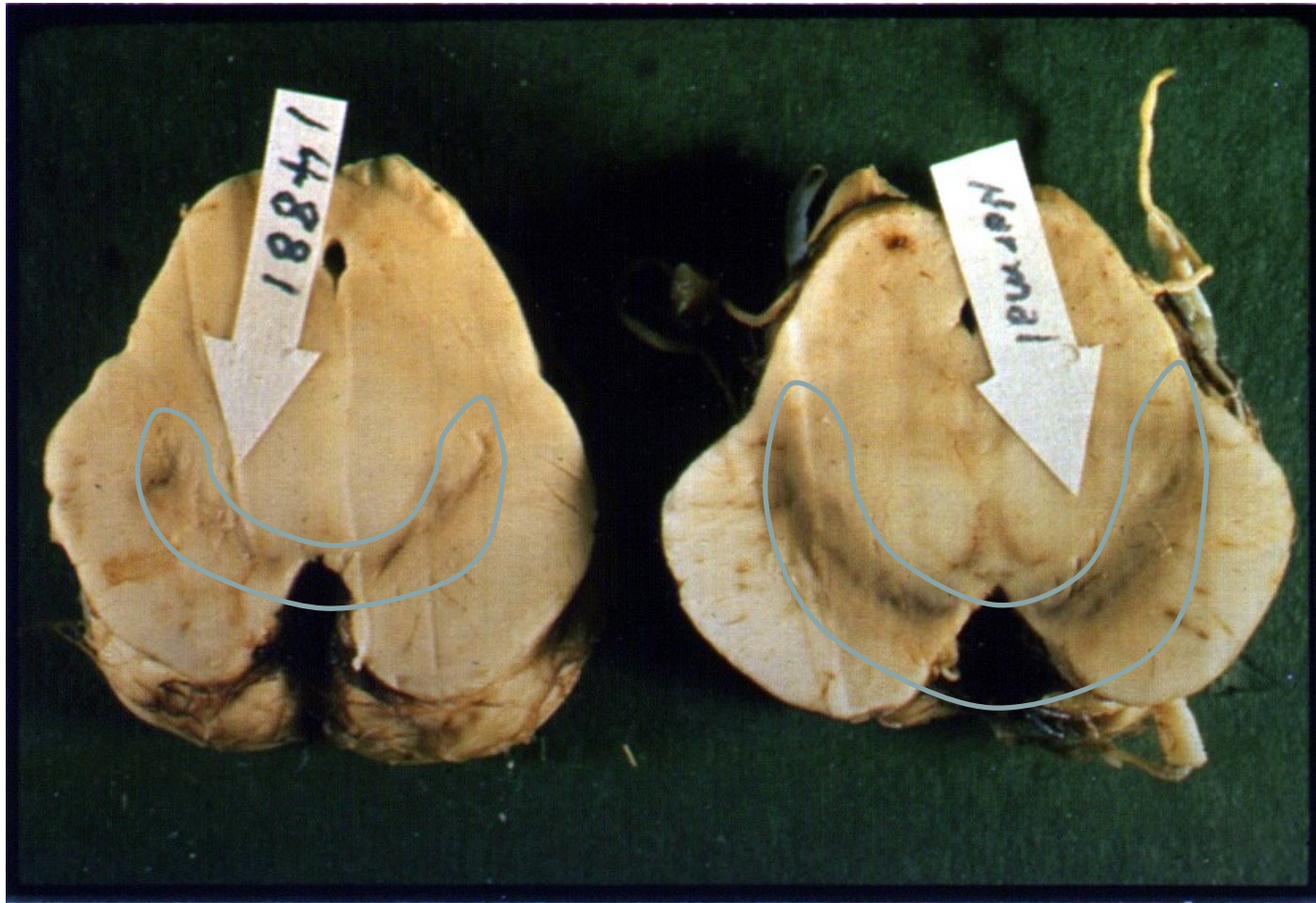
- Součástí povrchové membrány neuronů všech živočichů, neznámá fyz. fce.
- Chybným štěpením APP \rightarrow amyloidní β -peptidy = *senilní plaky*
- Umělý iontový kanál \rightarrow perfúze Ca^{2+}
 \rightarrow
- Aktivace kináz vedoucích k fosforylaci tau proteinu



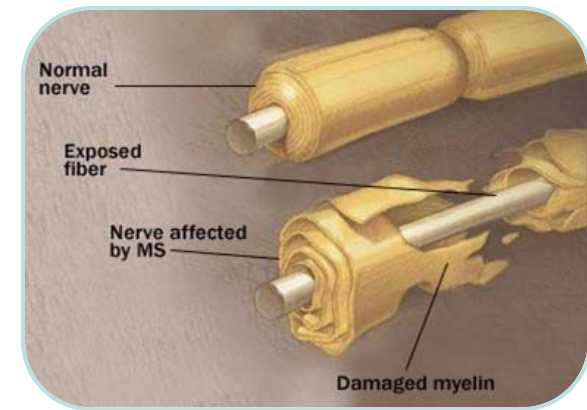
Parkinsonova choroba

- Multifaktoriální degenerativní onemocnění nervového systému (6 milionů)
- klidový třes, ztuhlostí svalů, poruchy stoje a chůze, zpomalení a postupná ztráta kontroly pohybu
- poškození a zánik **dopaminergních** buněk substantia nigra v bazálních gangliích
- Agregace **α -synucleinu**, ROS → neurotoxická

Substantia nigra

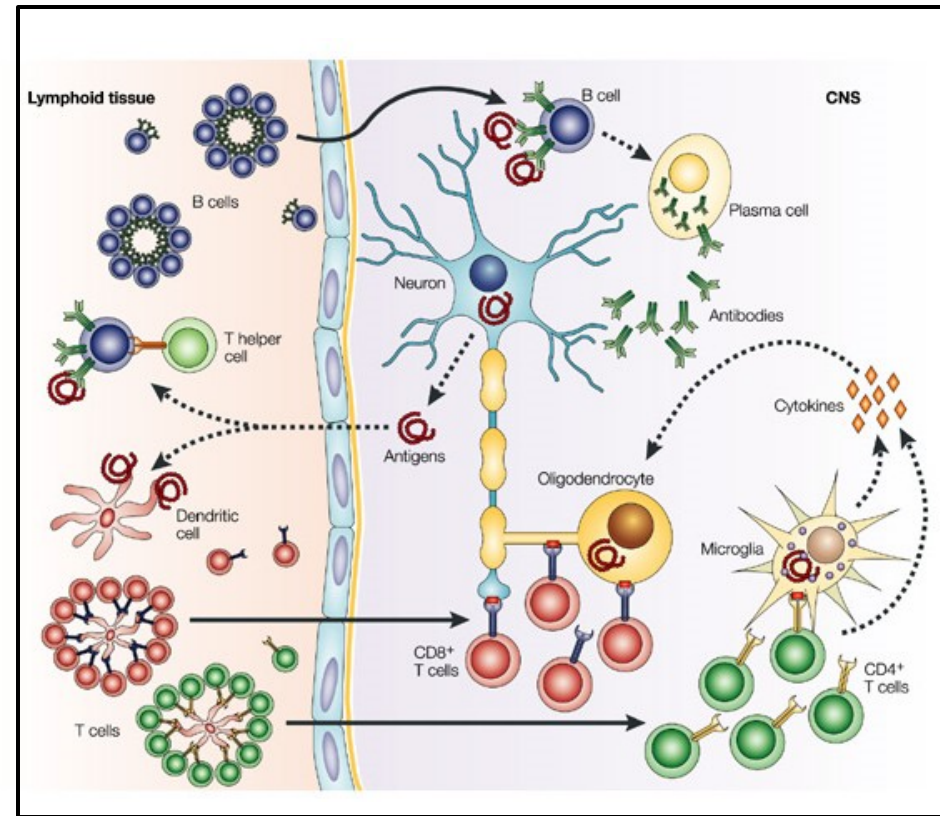
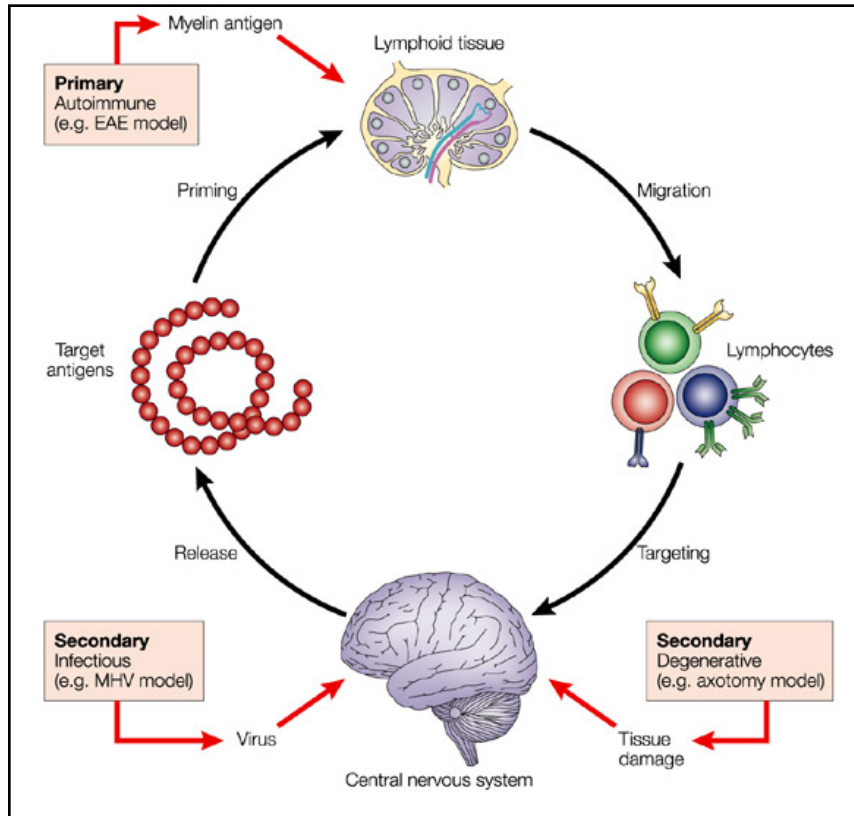


Roztroušená skleróza



- Nejvíce rozšířená porucha myelinizace
- Obvykle mezi 20 - 50 lety života (ženy častěji než muži; 2:1)
- Nyní kolem 2,5 milionů lidí (prevalence 1:1000)
- Chronická (autoimunitní) choroba ničící bílou hmotu CNS
- Změny v souboru genů pro HLA na 6. chromozomu, dále geny pro IL2RA, IL7RA a KIF1B
- Možné infekční příčiny (herpes viry, *Varicella zoster*, *Chlamydomphila pneumoniae*, lidské endogenní retroviry) x vir Epstein Barrové
- Oxidativní stres, kouření, stres...
- V 90% se objevují relapsy, které se časem bývají zhoršují (křeče, paralýza končetin, pohybové obtíže, dvojité vidění, problémy s rovnováhou, problémy s řečí, inkontinence, deprese, únava)

Model patogeneze



RS pravděpodobně vzniká různými mechanismy.

Výsledkem je vždy útok imunitního systému na oligodendrocyty.