

# Razvoj živčnega sistema



Osnovni načrt možganov je praktično enak od človeka do človeka in prepoznavno podoben med sesalci. Večinoma je genetsko določen, toda na drobne detajle omrežij vpliva električna aktivnost možganov, predvsem zgodaj v življenju. Možgani so tako kompleksni, da smo še zelo daleč od popolnega razumevanja njihovega razvoja, toda v zadnjih letih smo zaradi revolucije v genetiki prišli do nekaj natančnih vpogledov.

## Vzemi oplojeno jajčece in sledi navodilom

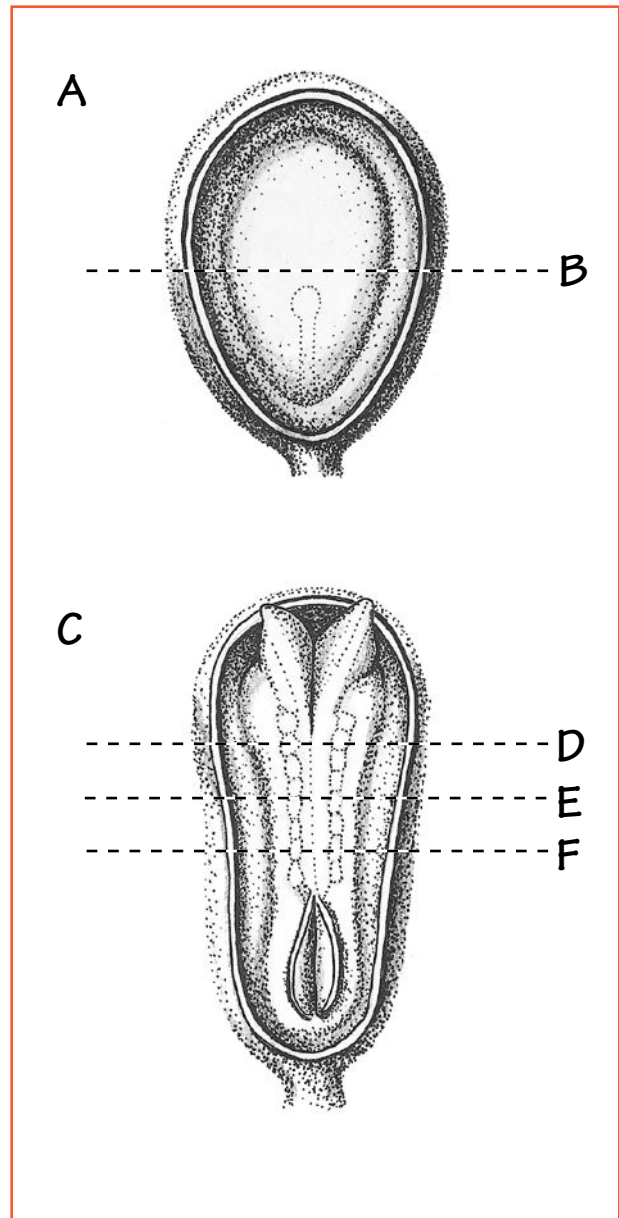
Človeško telo in možgani se razvijajo iz ene same celice – oplojenega jajčeca. Toda kako? Glavno načelo razvojne biologije je, da je **genom skupek navodil** za tvorbo organov v telesu, ne pa načrt zanj. Genom je sestavljen iz približno 40.000 genov, ki dirigirajo proces. Izvrševanje teh navodil je podobno kitajski umetnosti gubanja papirja – omejeno število potez, kot so prepogibanje, upogibanje in razvijanje, ustvari strukturo, ki bi za natančen načrt potrebovala mnogo risb. Razmeroma majhen set genetskih navodil je iz zarodka med razvojem sposoben ustvariti ogromno različnost celic in povezav v možganih.

Neverjetno, toda mnogo genov si delimo z vinsko mušico (**Drosophila**). In prav v študijah na vinski mušici so odkrili večino genov, ki so pomembni tudi pri razvoju človeškega živčnega sistema. Nevroznanstveniki, ki raziskujejo razvoj možganov, preučujejo različne modelne živali – **ribo cebrico**, **žabo**, **piščanca** in **miš** – pri vsaki od njih so določene prednosti za preučevanje posameznega molekularnega ali celičnega dogodka. Zarodek cebrice je prozoren – to omogoča opazovanje razvoja vsake celice pod mikroskopom. Miš se hitro razmnožuje – njen genom poznamo skoraj v celoti. Piščanci in žabe so manj priročni za genetske raziskave, toda njihovi veliki zarodki omogočajo mikrokirurške manipulacije – kot na primer, da se poskusi, kaj se zgodi, če se celice prestavi na zanje nenormalna mesta.

## Prvi koraki...

Prvi korak v razvoju možganov je delitev celice. Še en ključni korak je diferenciacija celic, ko se vsaka posamezna celica preneha deliti in prevzame specifične značilnosti – kot na primer značilnosti nevrona ali glije. Diferenciacija ukazuje, kako se bodo celice prostorsko razporejale. Različne vrste nevronov potujejo na različne lokacije v procesu, ki ga imenujemo tvorba vzorca.

Prvi večji dogodek pri tvorbi vzorca se zgodi v tretjem tednu

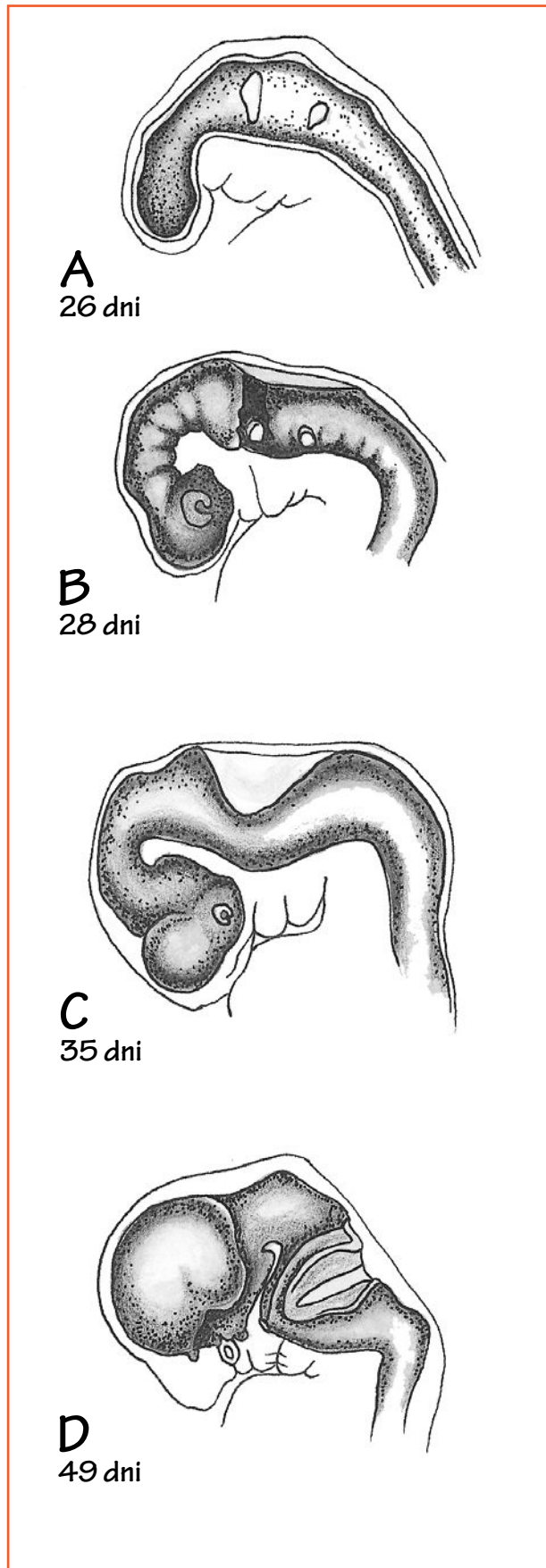
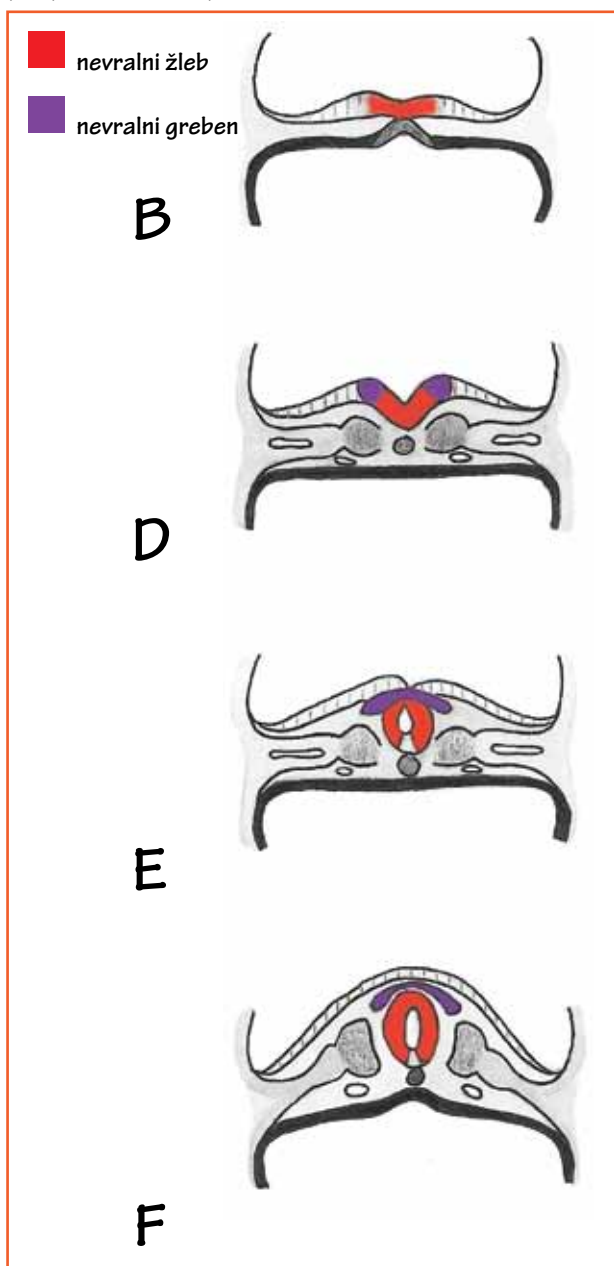


Nevralna plošča se zvije v nevralno cev. A: Človeški zarodek 3 tedne po spočetju. B: Nevralna plošča tvori zgornjo (hrbtno) stran zarodka. C: Nekaj dni kasneje zarodek razvije povečane gube za glavo na sprednji strani. Nevralna plošča ostane razprta tako na strani glave kot na strani repa, toda med njima se zapre. D, E, F: različni ravni osi med glavo in repom kažejo različne stopnje zaprtja nevralne cevi.

nosečnosti, ko je zarodek v obliki le dveh povezanih površin delečih se celic. Majhna kepica celic na zgornji površini dvosloja dobi navodila, da se iz nje razvijejo celotni možgani in hrbtenjača. Te celice tvorijo strukturo v obliki teniškega loparja, imenovano **neuralna plošča**. Njena sprednja stran se kasneje razvije v možgane, zadnja pa v hrbtenjačo. Signali, ki krojijo usodo teh celic, prihajajo iz spodnje plasti celic, ki se razvija v osrednji skelet in mišice zarodka. Različna področja zgodnjega živčnega sistema izražajo različne skupine genov, kar povzroči nastanek področij možganov – prednjih, srednjih in zadnjih možganov – z različno citoarhitekturo in funkcijo.

## Zvijanje

Teden kasneje se neuralna plošča zvije navzgor, zapre v cev in potone v zarodek, kjer jo ovije bodoči epidermis. V naslednjih nekaj tednih se zgodijo naslednje korenite spremembe, vključno s spremembo oblike, delitvijo in migracijo ter nastajanjem povezav med sosednimi celicami. Neuralna cev se, na primer, upogne, tako da je njen prednji del nagnjen pod pravim kotom v primerjavi z njenim osrednjim delom.



Morfogeneza človeških možganov med četrtem (A) in sedmim (D) tednom po spočetju. Na osi glava-rep se povečajo različne regije in nastanejo mnogi upogibi.

To vzorčenje na vse bolj subtilnih ravneh ločljivosti na koncu da mladim nevronom **lastno identiteto**. Toda stvari gredo lahko tudi narobe. Če se živčna cev napačno zapira, nastane **hrbtenična reža (spina bifida)**, sicer nadležna napaka, ki pa ni življenjsko nevarna. V nasprotju z njo pa lahko nesposobnost nevralne cevi, da bi se zaprla na svoji sprednji strani, onemogoči razvoj organiziranih možganov in povzroči **anencefalijo**, stanje brez možganov, ki ni združljivo z življenjem.

## Poznati svoj položaj v življenju

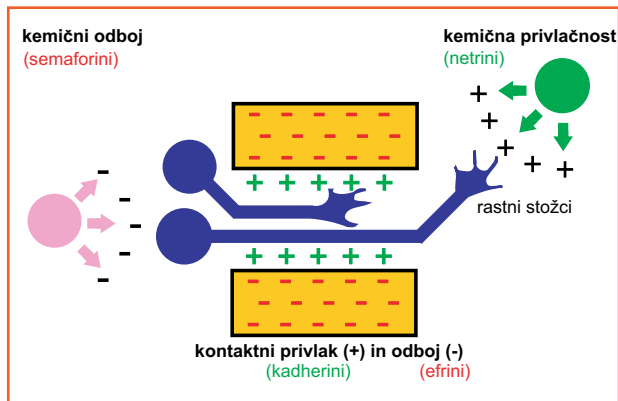
Osnovna značilnost oblikovanja živčnega sistema je, da celice prepoznajo svoj položaj glede na osnovni osi živčnega sistema: spredaj – zadaj in spodaj – zgoraj. Vsaka celica v bistvu izmeri svoj položaj glede na te pravokotne koordinate, podobno kot mornar izmeri položaj ladje z merjenjem razdalje do znanih točk na obali. To se na molekulskem nivoju zgodi tako, da zarodek ustvari številne omejene **polarizirajoče** regije v živčni cevi, ki izločajo signalne molekule. Te molekule nato difundirajo stran od svojega izvora in s prepotovano razdaljo ustvarjajo koncentracijski **gradient**. Primer tega mehanizma zaznavanja položaja je os, ki poteka od vrha do dna hrbtenjače (dorsoventralna os). Spodnji del živčne cevi izloča protein s čudovitim imenom – **zvočni ježek** ("sonic hedgehog", protein shh). Ta difundira stran od dna živčne cevi proti vrhu. V nevronih blizu mesta sproščanja inducira izražanje gena, ki jih spremeni v določen tip internevronov. Dlje od svojega izvora, ko njegova koncentracija pade, pa inducira izražanje drugega gena, ki povzroči diferenciacijo v motorične nevrone.

## Ostati, kjer si, oziroma vedeti, kam greš

Ko nevron prevzame svojo identiteto in se preneha deliti, požene svoje aksone z zadebljenim vršičkom ki mu pravimo **rastni stožec**. Rastni stožec je specializiran za prodiranje skozi tkivo in uporablja svoje spretnosti pri izbiri najprimernejše poti, kot kakšen gorski vodnik. Pri tem za sabo vleče akson, kot vleče pes raztegljivo vrvico. Ko rastni stožec doseže svoj cilj, izgubi svojo sposobnost premikanja in tvori **sinapso**. **Vodenje aksonov** je prvovrstna spretnost, natančna tako na kratkih, kot na dolgih razdaljah. Poleg tega gre za proces, usmerjen samo na en cilj, ker ne samo, da je tarčna celica izbrana z veliko natančnostjo, ampak mora rastni stožec na poti do svoje tarče tudi prečkati poti drugih rastihih stožcev, namenjenih k drugim ciljem. Na poti usmerjajo rastni stožec navodila, ki ga bodisi privabijo (+) ali odbijejo (-), toda molekularne mehanizme, ki regulirajo izražanje teh navodil, še zelo slabo poznamo.

## Oblikovanje s pomočjo električne aktivnosti

Čeprav se veliko mero natančnosti tako v prostorski razporeditvi nevronov kot v njihovi povezanosti doseže z razraščanjem aksonov, je omreženje nekaterih delov živčnega sistema kasneje podvrženo od **aktivnosti-odvisnemu čiščenju**, kot sta obrezovanje aksonov in smrt nevronov. Te izgube morda na prvi pogled izgledajo potratne, toda izdelati popolne možgane samo z njihovo izgradnjo ni vedno mogoče,



Ko iztezajo nevroni (modri) svoje aksone in rastne stožce (bodice na sprednjem delu), občutijo različne načine usmerjanja. Tako lokalni kot oddaljeni signali so lahko privlačni rastnemu stožcu (+) ali odbijajoči (-). Označeni so nekateri primeri specifičnih molekul, ki predstavljajo signale.

niti zaželeno. Za evolucijo se je vedno govorilo, da le nekaj krpa in popravilja, a v resnici bolj rezbari in kleše. Natančno kartiranje med nevroni v očesu in možganih, kar nujno potrebujemo za oster vid, se, na primer, delno doseže tudi z vplivom **električne aktivnosti** v retini. Poleg tega se začetno preveliko množico povezav oklesti med **kritičnim obdobjem**, po katerem je osnovni vzorec vidnega sistema dokončan, to se zgodi pri približno osmih mesecih starosti pri opicah in mogoče pri prvem letu pri ljudeh. Zanimivo vprašanje je, če se lahko zgodnji razvojni programi še kdaj ponovno aktivirajo v primeru patološke izgube nevronov (kot pri Alzheimerjevi in Parkinsonovi bolezni) ali v primeru poškodbe hrbtenjače, ki ima za posledico paralizo. V zadnjem primeru nevrone lahko spodbudimo, da spet zrastejo po poškodbi, toda možnost, da bi se ponovno pravilno povezali, ostaja neuresničen cilj intenzivnih raziskav.

## Genomska revolucija

Katalog genov, potrebnih za izgradnjo možganov, se hitro polni. Zahvaljujoč se izredni moči molekularno bioloških metod, lahko ugotavljamo funkcijo genov tako, da moduliramo njihovo izražanje kjerkoli in kadarkoli med razvojem želimo. Trenutno je glavna naloga ugotoviti hierarhijo genetskega nadzora, ki spremeni tanko ploščo zarodkovih celic (nevralno ploščo) v delujoče možgane. To je eden večjih izzivov nevroznanosti.

## Raziskovalna obzorja

Matične celice so telesne celice, ki so se sposobne spremeniti v številne različne tipe celic. Nekatere, imenovane **embrionalne matične celice**, se razmnožujejo (proliferirajo) v zelo zgodnjih obdobjih razvoja. Druge najdemo v kostnem mozgu (tudi pri odraslih) in popkovini, ki povezuje mater z novorojenim otrokom. Nevroznanstveniki poskušajo ugotoviti, če bi se lahko uporabljale matične celice kot nadomestilo poškodovanih nevronov v možganih. Trenutno se večino dela izvaja na živalih, toda upamo, da se bo nekoč s pomočjo matičnih celic dalo popraviti dele možganov, ki jih poškodujejo bolezni, kot je npr. Parkinsonova bolezen.

