

# Razvijajoči se možgani

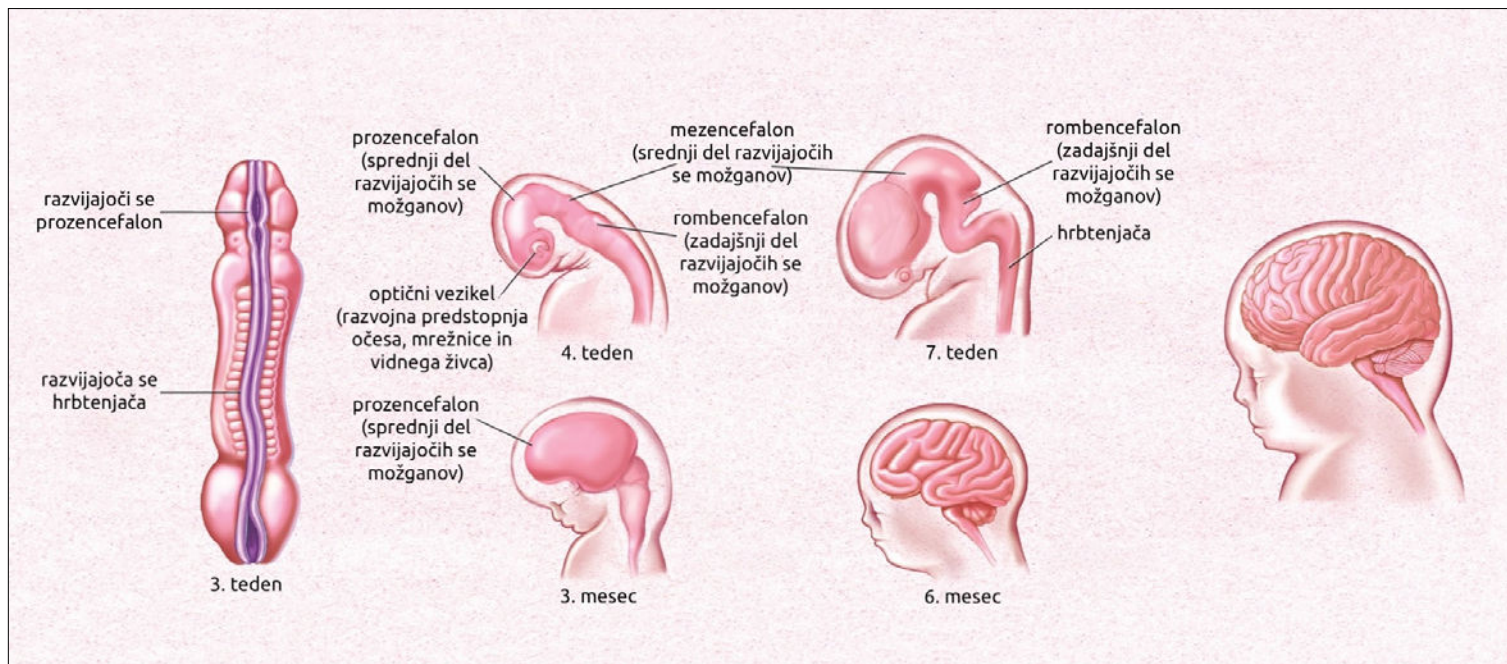
**N**evroni se razvijejo skozi občutljive in skrbno koreografrane procese, ki se dogajajo med rastjo zarodka. Signalne molekule »aktivirajo« določene gene in »ugasnejo« druge, kar sproži nastanek nezrelih živčnih celic. Med naslednjo fazo - celično delitvijo, imenovano tudi proliferacija - se število nevronov zgodnje faze poveča za milijarde. Naposled skozi migracijo novonastali nevroni potujejo do svojih končnih destinacij. Živčni sistem, oblikovan s temi procesi, je aktiven skozi celo življenje. Ustvarja nove povezave in izboljšuje načine pošiljanja in sprejemanja sporočil. V tem poglavju se bomo naučili nekaj o neverjetnem zgodnjem razvoju našega nenehno spreminjajočega se živčnega sistema.

## POTOVANJE ŽIVČNIH CELIC

### Oblikovanje in sprožitev

Med najzgodnejšimi fazami razvoja zarodka se pojavijo trije sloji - ektoderm (najbolj zunanji sloj), mezoderm (srednji sloj) in endoderm (najbolj notranji sloj). Čeprav celice v vseh treh slojih vsebujejo identična navodila DNK za razvoj, iz teh slojev v končni fazi nastane bogata raznolikost tkivnih tipov, ki gradijo človeško telo. Razlaga za to raznolikost leži v signalih, ki jih sproščajo okoliška tkiva. Ti signali prižgejo določene gene in ugasnejo druge ter tako sprožijo razvoj različnih celičnih tipov. Signali celic iz mezoderma spodbudijo nekatere izmed celic ektoderma v smeri razvoja živčnega tkiva - ta proces imenujemo živčna indukcija. Medsebojni vplivi kasnejših signalov prispevajo k usmeritvi celic v razvoj bodisi nevronov bodisi glije (podpornih celic), naknadno pa še v podtippe obeh celičnih tipov.

Usoda razvijajoče se celice je določena predvsem z njeno odda-



Možgani se pri človeškem zarodku začnejo razvijati okoli tretjega tedna nosečnosti. Prva stopnja je nevalna cev, ki je prikazana na levi strani. V četrtem tednu so prepoznavni posamezni deli možganov. Po šestih mesecih so vidne možganske vijuge.

ljenostjo od različnih virov signalnih molekul. Koncentracija različnih vrst signalnih molekul pada z oddaljenostjo od njenega vira, kar vzpostavi v možganih gradiente. Na primer, posebna signalna molekula, imenovana sonic hedgehog (sln. ježek Sonic), se izloča iz mezodermalnega tkiva, ki leži pod razvijajočo se hrbtenjačo. Bližnje živčne celice, ki so izpostavljene temu signalu, se pretvorijo v poseben razred celic glije. Celice, ki so bolj oddaljene in so izpostavljene nižjim koncentracijam proteina sonic hedgehog, postanejo motorični nevroni, ki nadzorujejo gibanje mišic. Še nižja koncentracija proteina vzpodbuja razvoj interneuronov, ki ne prenašajo sporočil mišicam, temveč ostalim nevronom. Zanimivo je, da je mehanizem tega molekularnega signaliziranja zelo podoben celo pri tako različnih vrstah, kot so muhe in ljudje.

### Proliferacija



Živčne celice v možganih

nastanejo iz precej majhnega zbira živčnih matičnih in izvornih celic. Te celice se lahko delijo in iz njih lahko nastanejo raznoliki tipi zrelih celic. Preden dosežejo svojo usodo zrelih celic, grede celice iz tega zbira skozi zaporedje delitev, kar pomeni da narašča število celic, ki v končni fazi gradijo možgane. Zgodnje delitve so simetrične - rezultat delitve sta dve enaki sestrski celici, ki se lahko naprej delita. Z napredovanjem teh delitev pa se začnejo celice deliti asimetrično. Nastane samo ena hčerinska celica, ki se naprej deli, in druga, iz katere nastanejo živčne ali glijalne celice (točna zaporedja in končne usode so pri različnih vrstah različne).

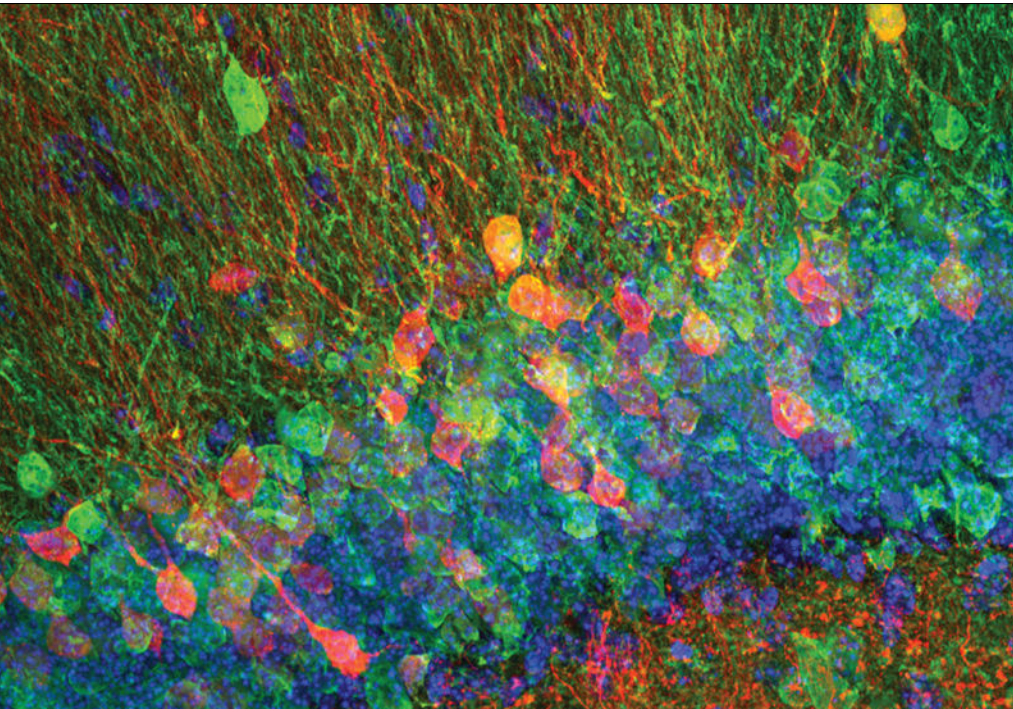
Proces celične delitve (proliferacija) botruje hitremu porastu celokupnega števila celic v zgodnjem razvoju možganov, saj jih zgolj v nekaj tednih nastane več milijard. Ko je to zaporedje delitev končano, ostane v možganih samo še majhna skupina živčnih matičnih in progenitorskih

celic. Nevrogeneza je tako v odraslosti omejena na samo nekaj področij možganov, npr. področja, povezana s spominom.

Znanstveniki domnevajo, da so okvare proteinov, ki povzročijo prezgodnji prekop iz simetričnih v asimetrične delitve, možen vzrok mikrocefalije. Ta motnja, za katero je značilno hudo zmanjšanje velikosti možganov, je povezana z resnimi neurološkimi nezmožnostmi in včasih smrtjo v zgodnjem otroštvu. Podobno prekomerna proliferacija možganskih celic vodi v motnjo, imenovano megalencefalija, pri kateri so možgani prekomerno veliki in težki, ki je prav tako povezana z različnimi zapleti v neurološkem razvoju.

### Migracija

Po nevalni indukciji in proliferaciji novi nevroni potujejo iz notranjosti zarodkovih možganov do svojih končnih destinacij v možganih. Temu procesu pravimo migracija in se začne tri do



Winkler et al., The Journal of Neuroscience, 2016

Novi nevroni, tukaj prikazani pri miši, tekom življenja nastajajo v določenem področju hipokampusa, imenovanem dentatni girus, ki igra pomembno vlogo pri ločevanju med vzorci oziroma sposobnosti ločevanja med zelo podobnimi spomini.

štiri tedne po spočetju. Ektoderm začne takrat postajati debelejši, zlasti vzdolž zarodkove središčnice. Z nadaljnjo delitvijo celic začne rasti ploska nevrnalna plošča, iz katere se vzdolž središčnice oblikujeta dva nevrnalna grebena. Grebena se širita iz smeri »glave«, kjer se bodo oblikovali bodoči možgani, po dolžini zarodka, kjer se razvije bodoča hrbtenjača. V sledečih dnevih se približujeta drug drugemu in ob stiku se oblikuje votla nevrnalna cev. Sprednji del cevi se zadebeli v tri mehurčke, ki tvorijo zadnje, srednje in sprednje možgane. Pozneje (pri ljudeh v 7. tednu nosečnosti) se pojavijo prvi zametki očes in možganskih polobel. Novonastali nevroni se pomikajo iz ventrikularne cone nevrnalne cevi, ki leži ob notranji površini cevi, proti meji marginalne cone oz. zunanje površine. Ko se nevroni nehajo deliti, začnejo tvoriti intermediarno cono in se tam kopičiti med razvojem možganov.

Nevroni migrirajo do svojih končnih destinacij pod vplivom različnih vodilnih signalov.

Najbolj pogost mehanizem vodenja, ki je zadolžen za približno 90 % migracij nevronov pri ljudeh, so radialne glija celice, katerih izrastki se žarkasto širijo iz intermediarne cone do (bodoče) možganske skorje. Nevroni uporabijo glija celice kot oporo in vodilo, ob katerem potujejo do svoje končne destinacije. Ta proces radialne migracije se zgodi »od znotraj navzven«; celice, ki pridejo prve (starejše celice), oblikujejo najgloblji sloj skorje, medtem ko najpozneje prispele celice (mlajše celice), oblikujejo najbolj zunanji sloj skorje. Nekateri nevroni pa preko drugačnega mehanizma migrirajo poševno ali tangenčno (namesto radialno) ter se tako premikajo vzporedno s površino možganov in preko radialnih stebrov možganske skorje.

Migracija je natančno uravna-

van proces, na katerega lahko vpliva veliko različnih dejavnikov. Na primer, izpostavljenost alkoholu, kokainu ali sevanju, ki ima za posledico napačne končne lokacije celic, kar lahko vodi v intelektualne manjzmožnosti ali epilepsijo. Poleg tega pa so lahko mutacije v genih, ki nadzorujejo migracijo, prav tako vzrok redkih dednih oblik intelektualne nezmožnosti in epilepsije pri ljudeh.

### Nastajanje povezav



Ko nevroni dosežejo svoje končne destinacije, začnejo vzpostavljati povezave, od katerih so odvisne sposobnosti, kot sta vid in sluh. Občutljivost razvijajočih se možganov na zunanje vplive po rojstvu le še narašča. Na nastanek povezav med nevroni lahko vpliva marsikaj: od opazovanja vrtečih se igrač nad zibko in poslušanja govora do primernosti prehrane.

Nevroni se povežejo preko svojih kratkih vej, imenovanih dendriti, in dolgih aksonov. To sta dva tipa izrastkov, ki se širijo iz telesa (some) nevrona. Aksoni ustvarjajo in prenašajo signale ostalim nevronom, dendriti pa sprejemajo signale iz aksonov, s katerimi se stikajo. Da dosežejo svoj cilj, aksoni prepotujejo razdalje, ki so veliko daljše kot premer telesa celice, iz katere izhajajo. Veliko aksonov na svoji poti tudi prestopi na nasprotno stran možganov. Najdaljši človeški aksoni so na periferiji, saj se širijo iz spodnjega dela hrbtenjače pa vse do mišic v prstih na nogah. Glede na razdaljo od spodnjega dela hrbtenjače do prstov na nogah pri igralcu košarke, ki lahko znaša več kot en meter, so aksoni tudi milijonkrat daljši od svojega premera!

Razvijajoči se akson raste preko izračanja svojega **rastnega**

**stožca**, izrastka na konici aksona, ki aktivno raziskuje svojo okolico, da bi našel svojo točno končno destinacijo. Rastni stožec na tem potovanju vodijo molekularni signali v njegovem okolju. Nekateri izmed teh molekul se nahajajo na površinah celic, spet druge pa so izločene v njegovo bližino. Receptorji na rastnem stožcu mu omogočajo odzive na signale okolja. Vezava molekul iz okolja na rastni stožec mu pove, ali naj se premika naprej, se ustavi, odmakne ali spremeni smer. Naraščanje koncentracije nekaterih molekul spodbuja, drugih pa zavira rast stožca v isti smeri. Signalne molekule sestavljajo družine proteinov, ki imajo imena, kot so netrin, semaforin in efrin.

Ena izmed resnično neverjetnih najdb je bila, da so mnogi od teh proteinov skupni veliko različnim organizmom - črvom, insektom in sesalcem, kot smo ljudje. Čeprav je število teh beljakovin manjše pri muhah ali črvih kot pri miših ali ljudeh, je njihovo delovanje zelo podobno. Rezultat tega je, da so preprostejši živali zelo uporaben eksperimentalni model za pridobivanje znanja, ki se nanaša na človeka. Netrin, na primer, je bil najprej odkrit pri črvu, kjer ima vlogo vodenja nevronov okoli črvovega »nevrlnega obroča«. Pozneje pa je odkritje vretenčarskih netrinov pokazalo, da le-ti vodijo aksone okoli hrbtenjače sesalcev. Nato so pri črvih odkrili receptorje za netrin, kar je ključno prispevalo k lažjemu odkritju podobnih receptorjev pri ljudeh.

### Oblikovanje sinaps



Ko akson doseže svoj cilj, se prične oblikovanje posebne povezave, imenovane sinapsa. V sinapsi le majhna špranja ločuje signalni del aksona od sprejemnega dela dendrita. Električni signali, ki

potujejo vzdolž aksona, sprožijo sproščanje kemičnih sporočil, imenovanih nevrotransmiterji, ki se razpršijo skozi ta prostor in se vežejo na receptorje na tarčnem dendritu. Takšna kemična sporočila lahko spodbujajo ali zavirajo nastanek novega električnega signala v nevronu, ki je sporočilo prejel. Skupen seštevke tovrstnih signalov, ki lahko vključuje tudi tisoče sinaps, določi odziv tarčnega nevrna.

se povezuje z dendritom, specializira za sproščanje nevrotransmitorjev. Ta terminal se založi s paketki nevrotransmitorjev in proteini, ki držijo te pakete na mestu ter jih nato sprostijo. Na dendritski ali postsinaptični strani pa začnejo receptorji, ki bodo te nevrotransmitorje sprejeli, zasedati svoja mesta na membrani. Oba procesa zagotovita, da lahko sinapsa prenaša signale hitro in učinkovito.

## Človeški možgani vsebujejo na bilijone sinaps, kar jim omogoča njihovo osupljivo zmožnost procesiranja informacij.

Človeški možgani vsebujejo na bilijone takšnih sinaps, kar jim omogoča njihovo osupljivo zmožnost procesiranja informacij.

Da je procesiranje ustrezno izvedeno pa mora biti oblikovanje sinaptičnih povezav visoko specifično. Del te specifičnosti je rezultat mehanizmov, ki vodijo vsak akson do svojega pravega cilja. Poleg prej omenjenih usmerjevalnih molekul poznamo tudi druge, ki aksonu omogočijo prepoznavo ustreznega cilja. Dendriti so prav tako aktivno vključeni v sproženje kontakta z aksoni pri čemer obe strani izdelujeta proteine, ki jima omogočijo tvorbo medsebojnih sinaps.

Razvoj sinapse se po začetnem stiku nadaljuje. Na presinaptični strani se majcen aksonski terminal, ki

Novejši izsledki izkazujejo pomembno vlogo dodatnega člena pri ustreznem razvoju sinaps. Astrociti so tip glijske celice v možganih, o katerih je včasih veljalo zmotno prepričanje, da nevronom zagotavljajo le ogrodje in pasivno podporo. Zdaj pa vemo, da vplivajo tudi na razvoj in delovanje sinaps. Veliko sinaps v možganih je povezanih z astrociti, raziskave na glodalcih pa so pokazale, da ima lahko en sam astrocit povezave z več tisoč sinapsami med različnimi nevroni. Pomen astrocitov pri ustreznem razvoju sinaps izkazujejo tudi izsledki raziskav, pri katerih so živčne celice v petrijevkah brez astrocitov tvorile le manjše število sinaps. Podatki drugih raziskav kažejo tudi, da astrociti sproščajo molekule, ki lahko nadzirajo posamezne

stopnje sinaptičnega razvoja.

Znanstveniki odkrivajo, da molekule iz različnih virov sodelujejo pri spodbujanju primerne oblikovanja sinaps. Zdi se, da odkloni v tovrstni signalizaciji pripomorejo k razvoju motenj, kot je motnja avtističnega spektra. Poleg tega pa izguba določenih molekul morda prispeva k propadu sinaps v starosti.

Različni signali določajo tip neurotransmiterja, ki ga bo nevron uporabil za komunikacijo. Za nekatere celice, recimo motorične nevrone, je tip neurotransmiterja vedno enak (acetilholin), za druge pa ne. Znanstveniki so odkrili, da določeni nezreli nevroni v petrijevki brez ostalih celičnih tipov proizvajajo neurotransmiter nora-drenalin. Če te iste nevrone damo v kulturo s specifičnimi celicami, kot je recimo srčno tkivo, začnejo izdelovati neurotransmiter acetilholin. Prav tako kot lahko dedni in okoljski signali vplivajo na razvoj specializiranih celic, lahko podoben proces vodi v izdelavo specifičnih neurotransmiterjev. Veliko raziskovalcev je mnenja, da dejavniki, ki se nahajajo na lokaciji same sinapse, prispevajo k izražanju genov in tako pripomorejo k določitvi, kateri kemični sporočevalec bo nevron izdeloval.

### Mielinizacija

Izolacija, ki pokriva žice, ohranja moč električnega signala, ki potuje po njih. Mielinska ovojnica, ki pokriva akson, ima podobno funkcijo. Mielinizacija, ovijanje maščobnega ovoja okoli aksonov živčnih celic, ki ga tvorijo

izrastki nekaterih celic glije, stokratno poveča hitrost, s katero signali potujejo po aksonu. Pri tem pa so ključni približno enakomerni presledki v mielinskem ovoju, imenovani **Ranvierovi zažemki**. Ta izmenjujoči se vzorec električne izolacije in zažemkov omogoča hitro prevajanje električnih signalov, ki skačejo z enega zažemka do drugega in zato potujejo hitreje, kot bi, če bi morali prepotovati celotno dolžino aksona. Ta pojav, imenovan **saltatorno prevajanje** (»saltatorno« pomeni »skakajoče«), je odgovoren za nagle prenose električnih signalov. Tvorba mielina poteka vse življenje.

### Postopno krčenje



Po začetni rasti se nevrnalno omrežje skrči, kar omogoča nastanek bolj učinkovitega sistema. Le polovica nevronov, ki nastane med razvojem, preživi in deluje tudi v odraslih možganih. Celotne populacije nevronov so odstranjene s procesom **apoptoze** - programirane celične smrti, ki je ob prisotnosti ustreznih signalov sprožena v celici sami. Apoptoza je aktivirana, če nevron ne dobi dovolj življenjsko pomembnih kemičnih signalov, imenovanih **trofični dejavniki**, ki so v tarčnih tkivih prisotni v omejenih količinah. Vsak tip trofičnih dejavnikov podpira preživetje določene skupine nevronov. Na primer, **nevrnalni rastni faktor** je pomemben za razvoj senzoričnih nevronov. Nedavno je postalo jasno, da apoptoza poteka tudi v odrasli dobi, vendar je ves čas nadzo-

rovana. Na podlagi tega so raziskovalci ugotovili, da poškodbe in nekatere neurodegenerativne bolezni ne ubijejo nevronov direktno, pač pa z aktivacijo celici lastnih programov smrti. To odkritje in posledična ugotovitev, da smrt ni nujna posledica okvare ali bolezni, je odprla pot raziskovanju novih možnosti zdravljenja.

Tako kot se v začetku razvije preveliko število možganskih celic, se z njimi razvije tudi preveliko število povezav. Pri primatih se recimo nevrnalni projekciji iz obeh oči do možganov v začetku prekrivata, kasneje pa se v nekaterih delih možganov delita na ločeni območji za eno ali drugo oko. Poleg tega pa je povezav med nevroni v možganski skorji pri mladem primatu veliko več, saj je njihova gostota dvakrat večja kot v možganih odraslega primata. **Kleščanje** tega presežka povezav je močno odvisno od relativne aktivnosti vsake izmed njih. Aktivne povezave, v katerih dovolj pogosto poteka prenos informacij, preživijo, manj aktivne pa propadejo. Tudi astrociti in ostale celice glija igrajo pomembno vlogo v tem procesu. Na primer, za astrocite je znano, da pomagajo pri oblikovanju povezav, pomembnih za vid, pri čemer zaobjamejo in uničijo nepotrebne sinapse. Zato so, vsaj do neke mere, tokokrogli odraslih možganov oblikovani s kleščanjem nepravilnih povezav in ohranjanjem pravih. ■