

**Univerzita Karlova v Praze**  
**Přírodovědecká fakulta**

Studijní program: Biologie  
Studijní obor: Biologie



**Tereza Matějková**

*Neurulace u obratlovců: srovnávací a evoluční pohled*

*Neurulation in vertebrates: comparative and evolutionary points of view*

Bakalářská práce

Vedoucí závěrečné práce: Mgr. Robert Černý, Ph. D.

Praha, 2016

**Prohlášení:**

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze, 13. 5. 2016

Mé díky patří

Robertovi za to, že se snažil ze mě dostat to nejlepší a zároveň byl laskavý,

Honzovi, Aničce, Martinovi a Zuzce za neustálou podporu, pomoc, důvěru a  
pochopení,

mé rodině za to, že nepochybuje o ničem, pro co se rozhodnu.

## Abstrakt

Vznik neurální trubice procesem neurulace je zásadní událost, která probíhá v embryogenezi každého obratlovce. Pro správné pochopení neurulace je vhodné zohlednit znalosti embryogeneze blízce příbuzných skupin obratlovců, jakými jsou pláštěnci a kopinatci, a také polostrunatci, coby vzdálenější příbuzní v rámci druhoústých. Neurulace probíhá u obratlovců podle obecného vzoru, kdy se neurální destička prohýbá a vnořuje do embrya. V průběhu zanořování se po jejích okrajích zvedají neurální valy, jejichž vrcholky splynou a vytvoří tak neurální trubici. S pouze drobnými odlišnostmi se tento způsob neurulace nachází u bezčelistnatců (Cyclostomata), paryb (Chondrichthyes) a také u svaloploutvých (Sarcopterygii). Nicméně u paprskoploutvých ryb (Actinopterygii), které reprezentují téměř polovinu všech v současnosti žijících organismů, probíhá neurulace poněkud odlišně. Zatímco u bazálních paprskoploutvých ryb, kterými jsou bichiři, jeseteři nebo kostlíní, vzniká neurální trubice spíše podle výše zmíněného schématu, odvozenější kostnaté ryby a také kaprouni vytvářejí svou neurální trubici přes stádium pevného, tzv. neurálního kýlu, v němž se centrální lumen vytváří až druhotně. V této práci jsou zahrnuty kromě informací o procesech neurulace u výše zmíněných, často málo prozkoumaných skupin, také popisy procesů neurulace u modelových organismů, jakými jsou dánío pruhované (*Danio rerio*), drápatka vodní (*Xenopus laevis*), kuře (*Gallus sp.*) nebo myš (*Mus musculus*), u nichž jsou znalosti týkající se procesu neurulace rozsáhlejší, což se také odráží na rozsahu jim věnovaným kapitol. Snahou mé práce je ukázat překvapivou různorodost v procesech neurulace, která je mezi druhoústými patrná již při pouhém popisu morfogeneze.

**Klíčová slova:** neurulace; neurální trubice; morfogeneze; obratlovci

## **Abstract**

Neurulation is an essential developmental process leading to the formation of neural tube that occurs during early embryogenesis of all vertebrates. In order to better understand neurulation of our own group, we should take into account also the modes of neurulation that take place in closely related vertebrate groups. This bachelor thesis is intended to summarize our knowledge on neurulation across vertebrates, but also in our sister groups like tunicates, amphioxus, or acorn worms. In vertebrates, neurulation typically proceeds via a common scheme that includes bending of a neural plate towards the dorsal midline, together with elevation of the neural folds. The neural tube is fully established when neural folds are brought into contact and fuse together. With some minor modifications, this scheme is common in the jaw-less fishes (Cyclostomata), cartilaginous fishes (Chondrichthyes) and also in the lobe-finned fishes (Sarcopterygii). However, in the ray-finned fishes (Actinopterygii) that represent nearly half of all recent vertebrate species, the neurulation proceeds rather differently. Whereas in the basal ray-finned fish lineages like in bichirs, sturgeons, or gars, the neural tube forms rather typically, in more derived teleost fishes and also in *Amia*, neural tube forms via the so-called neural cord or neural keel. Here, the neural tube does not form via epithelial rolling up, but it develops from the initially compact cells mass, with the lumen that is established additionally by the process of cavitation. In the thesis, more space is provided for model organisms like zebrafish (*Danio rerio*), frog (*Xenopus laevis*), chicken (*Gallus sp.*) or mouse (*Mus musculus*) whose neurulation is better understood, however, it also reveals available information from other, often underestimated groups. In general this thesis documents an unexpected and intriguing diversity in the processes of neurulation.

**Key words:** neurulation; neural tube; morphogenesis; vertebrates

## Obsah

1. Úvod.....	1
2. Neurulace a její embryologický kontext.....	3
3. Konkrétní typy neurulace.....	6
3.1 Žaludovci.....	6
3.2 Kopínatec.....	7
3.3 Sumky.....	8
3.4 Mihule.....	9
3.5 Paryby.....	10
3.6 Bichir.....	11
3.7 Jeseter.....	12
3.8 Kostlín.....	12
3.9 Kaproun.....	13
3.10 Dánio pruhované.....	13
3.11 Bahník.....	15
3.12 Drápatka vodní.....	16
3.13 Kuře.....	18
3.14 Myš.....	21
4. Závěr.....	24
5. Přehled použité literatury.....	26

## 1. Úvod

Neurulace, tedy embryonální vznik neurální trubice, je neobvykle fascinující děj, který je vlastní nejen všem obratlovcům, ale spojuje nás také s polostrunatci a kopinatci (Holland et al., 1996; Kaul & Stach, 2010). To, co z obratlovců udělalo jednu z nejvýznamnějších skupin, není množství druhů, ale naše unikátní vlastnosti. Mezi takové vlastnosti patří kromě jiného velmi specializovaná hlava a v ní komplexní mozek, ze kterého vychází mícha - trubice chráněná obratli, jež daly celé skupině jméno. Centrální nervový systém přispívá k výjimečnosti nás obratlovců do takové míry, že jistě stojí za to vědět, jak vzniká.

Mozek a mícha jsou přímými pokračovateli neurální trubice, která vzniká v průběhu embryogeneze svinováním povrchové tkáně na hřbetní (dorsální) části embrya. Tato povrchová tkáň je tvořena epitelem, tedy navzájem pevně spojenými buňkami, které jsou ukotvené k bazální lamině (vrstva mimobuněčné hmoty) a mají rozlišenou apikální a bazální stranu. V průběhu neurulace se povrchový epitel začíná zanořovat v přední (anteriorní) části embrya a vznikající neurální rýha se prodlužuje směrem k budoucí ocasní části (posteriorně). Současně se zanořováním se po stranách neurální rýhy vyzdvihují neurální valy, které se k sobě přibližují, až se jejich vrcholy dotknou a splynou, čímž dochází k uzavření neurální trubice (Gilbert, 2014).

U obratlovců je s procesem neurulace značně úzce spojen vznik unikátní populace buněk tzv. neurální lišty kupř. Mayor & Theveneau, 2013. Neurální trubice vzniká z buněk nazývaných neuroektoderm, se po svém uzavření odděluje od epidermis, která tvoří povrch celého embrya (epidermální ektoderm). Právě při této separaci dochází většinou k oddělení buněk neurální lišty, které nezůstávají v blízkosti neurální trubice, ale odmigrovávají do celého těla, kde dávají vznik nervovým buňkám, pigmentovým buňkám, ale třeba také i chrupavkám nebo kostem (Bronner & LeDouarin, 2012; Hall, 1999; Mayor & Theveneau, 2013) .

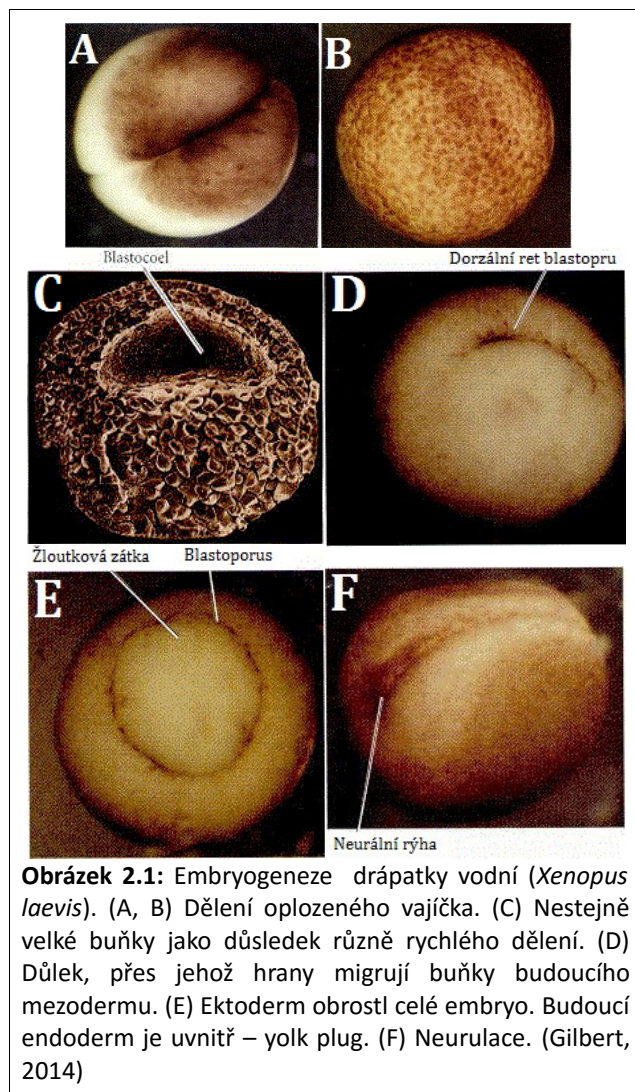
Při bližším zkoumání procesů neurulace napříč obratlovci se kupodivu ukazuje, že existuje velká diverzita v procesech vzniku neurální trubice (Harrington et al., 2009), konkrétně pak např. Nakao & Ishizawa, 1984; Shum & Copp, 1996; Schmitz et al., 1993; Schoenwolf & Smith, 1990; Schroeder, 1970. Kupříkladu k zanořování hřbetního epitelu dochází různými způsoby. Zatímco standardně vzniká klasická neurální trubice s otevřeným lumen (Shum & Copp, 1996), jindy vzniká kompaktní masa tzv. neurálního kýlu, ve kterém se lumen vytvoří až sekundárně (Schmitz et al., 1993). Ještě zajímavější

je skutečnost, že neurální trubice nemusí vznikat svinováním epitelu, ale může vzniknout i z buněk mezenchymatických, tedy takových, které jsou na rozdíl od epitelu rozvolněné a nelze u nich rozlišit apikální a bazální pól buňky. Výsledná neurální trubice ale musí být strukturálně stejná, ať už vzniká z epiteliálních nebo mezenchymatických buněk. Mezenchymatické buňky tak musí projít kompletní přeměnou své podstaty, kdy z jednotlivých, rozvolněných, dočasně soudržných buněk vznikne jednolitá tkáň obklopující centrální lumen, jejíž buňky jsou navzájem pevně soudržné díky mezibuněčným spojům. Buňky tedy podstupují tzv. mezenchym-epiteliální tranzici (Kalluri & Weinberg, 2009). S podivem zůstává, že zmíněná diverzita není patrna pouze mezi jednotlivými druhy či skupinami obratlovců, ale dokonce v rámci jediného organismu, kdy v přední části často vzniká neurální trubice z epitelu (tzv. primární neurulace) (Shum & Copp, 1996), zatímco v zadní části se neurální trubice tvoří z mezenchymatických buněk (sekundární neurulace) (Shum & Copp, 1996).

Běžné seznámení s neurulací během studií často zanechá představu, že u všech organismů vzniká neurální trubice klasickým procesem svinováním hřbetního epitelu. Rozmanité cesty, kterými může neurální trubice vzniknout, si podle mého názoru zaslouží pozornost, čemuž však nenasvědčuje počet článků typu review, které se touto problematikou zabývají (Harrington et al., 2009; Lowery & Sive, 2004). Detailnější poznání neurulace je známo pouze u modelových organismů, jako jsou dánío pruhované (*Danio rerio*) (Harrington et al., 2010; Schmitz et al., 1993), drápatka vodní (*Xenopus laevis*) (Davidson & Keller, 1999; Schroeder, 1970), kuře (*Gallus sp.*) (Schoenwolf & Delongo, 1980; Schoenwolf, 1991) či laboratorní myš (*Mus musculus*) (Shum & Copp, 1996), avšak kusé informace jsou k dohledání i u jiných organismů. Ve své bakalářské práci předkládám podrobnější popis procesů neurulace u modelových organismů doplněný zmínkami o neurulaci méně prozkoumaných druhů. Snahou bylo podat co nejucelenější představu o procesu neurulace. Z těch méně probádaných druhů byly tedy vybrány zčásti takové, díky kterým můžeme vidět proces neurulace v širším fylogenetickém kontextu (Holland & Holland, 2001; Kaul & Stach, 2010; Swalla, 1993) a dílem byly zvoleny druhy, jež reprezentují třídy obratlovců (Kunz et al., 2009; Nakao & Ishizawa, 1984). Větší důraz je kladen na procesy neurulace u zástupců paprskoploutvých ryb. Jejich korunová skupina kostnatých ryb je známá svým unikátním způsobem neurulace skrze neurální kýl, a tak je vhodné zasadit tento jejich způsob neurulace do patřičných fylogenetických souvislostí (Kunz et al., 2009)



## 2. Neurulace a její embryologický kontext

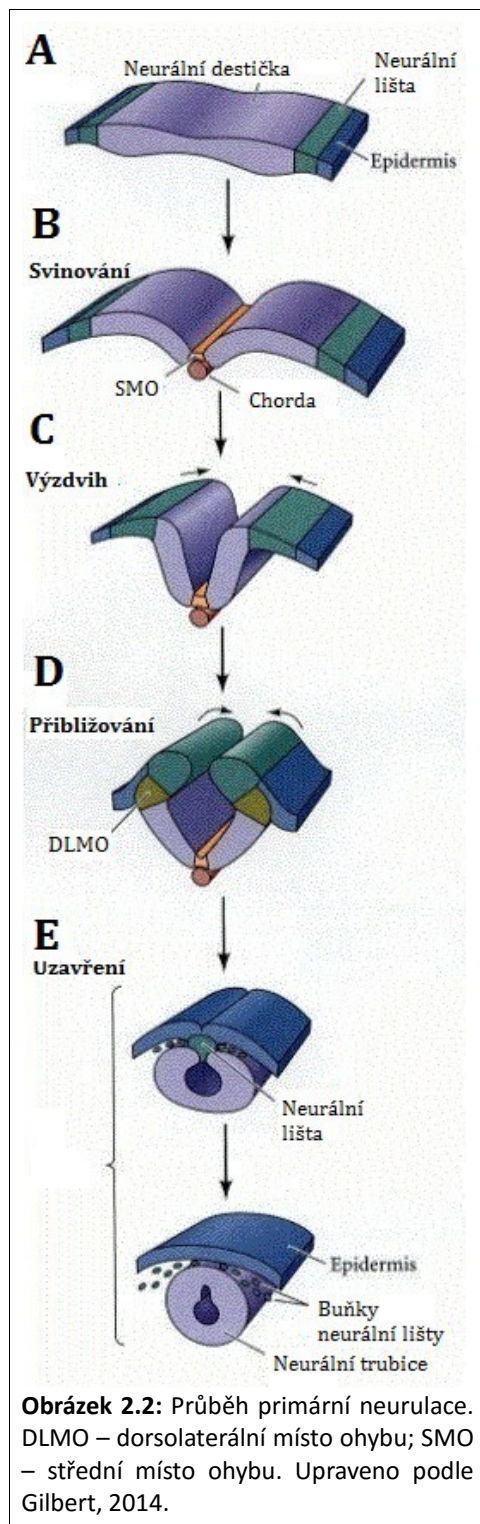


Základní představu o životním cyklu obratlovců můžeme odvodit z vývoje drápatky vodní (*Xenopus laevis*). Popis tohoto vývoje poskytuje dobrý základ pro pochopení embryogeneze a tudíž i embryo-logického kontextu, který doprovází neurulaci (Gilbert, 2014).

Po splnutí vajíčka a spermie vzniká zygota, která se ihned začíná rychle dělit (Obr. 2.1 A,B). Během dělení je objem cytoplasmy v zygote rozdělen mezi desítky tisíc buněk, a tak se celková velikost oplodněného vajíčka nezmění. Dělení samotné probíhá rychleji ve svrchní (animální) polovině vajíčka, zatímco dolní (vegetativní) část vajíčka, ve které se nachází žloutek, se dělí pomaleji, což je patrné i na velikosti buněk (Obr. 2.1 C).

Následující vývoj dá vzniknout třem zárodečným vrstvám (ektoderm, mezoderm a endoderm), které spolu během embryogeneze interagují, aby vytvořily všechny orgány těla. Malá oblast oplozeného vajíčka se vchlípí dovnitř a vytvoří důlek, přes jehož hranu migrují buňky dovnitř do oplozeného vajíčka (Obr. 2.1 D). Buňky, které takto vmigrují dovnitř, dají vzniknout mezodermu. Buňky, jež zůstaly na povrchu, vytvoří ektoderm. Vrstva ektodermu se dále rozšiřuje a obrůstá celé embryo, dokud ho neobklopí celé včetně jeho vegetativního pólu (Obr. 2.1 E). Žloutkové buňky se tímto procesem dostanou dovnitř embrya a dají vzniknout endodermu (Gilbert, 2014). Z mezodermu nacházejícího se nejbližší hřbetu embrya se vytváří tyčinka orientovaná od budoucí hlavy k budoucímu ocasu, nazývaná chorda. Ta signalizuje ektodermu, který leží nad ní, což vede k procesu neurulace (Gilbert, 2014).

Obecně můžeme způsoby neurulace rozdělit na primární a sekundární (Gilbert,



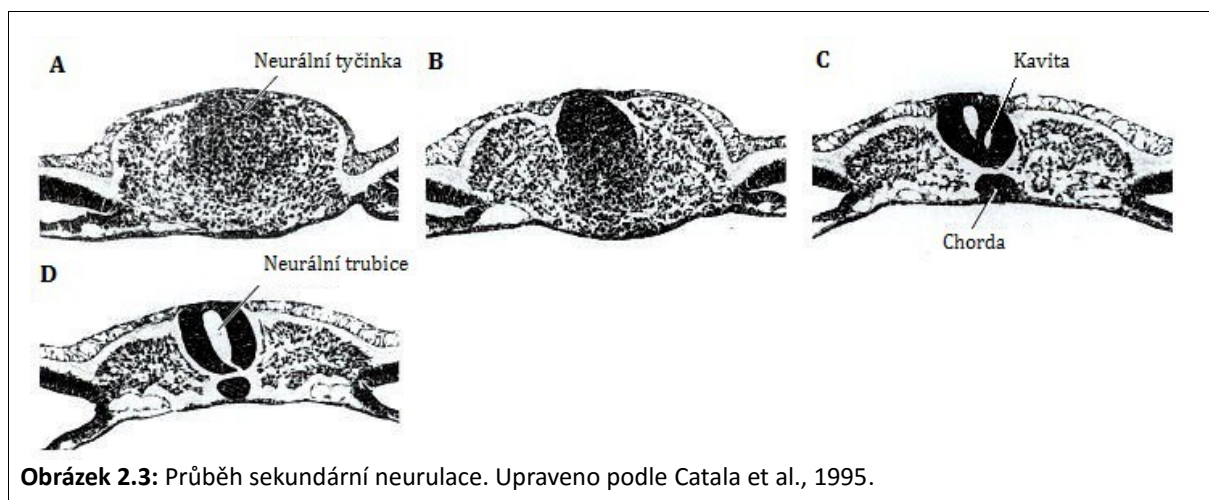
2014). Primární neurulace předchází sekundární neurulaci časově a, s přihlédnutím na předozadní osu, i místně. Za účelem ujasnění popisných termínů budou oba typy neurulace krátce popsány v pořadí, které je přirozené i pro embryogenezi (Gilbert, 2014).

Buňky ektodermu, které exprimují geny z rodiny Sox působící coby transkripční faktory, jsou předurčené k tomu stát se buňkami neurální destičky (Archer et al., 2011). Tyto buňky se nejprve prodlužují, čímž se stane neurální destička rozeznatelná od přilehlé epidermis (Obr. 2.2 A), a následně se začínají prohýbat v tzv. středním místě ohybu (SMO) (Obr. 2.2 B). To vzniká působením chordy v oblasti, kde se chorda dotýká neurální destičky (Ybot-Gonzalez et al., 2002). Vzniklá neurální rýha má po obou stranách vyzdvižené neurální valy, které se dalším prohlubováním přibližují k sobě (Obr. 2.2 C). V určité chvíli se uprostřed každého neurálního valu utvoří dorsolaterální místo ohybu (DLMO) (Obr. 2.2 D). Jejich vznik závisí na rovnováze, molekulárních signálů, kterými jsou Sonic hedgehog (Shh) vytvářený chordou, Bone morphogenetic protein (BMP) vzniklý v epidermis a Noggin, který působí proti BMP. Utvořením dorsolaterálních míst ohybu se vrcholky valů ohnou směrem k sobě a přiblíží se navzájem na tolik, že může dojít ke kontaktu a k

jejich následnému splynutí (Obr. 2.2 E). Finální neurální trubice se oddělí od epidermálního ektodermu za pomoci cadherinů (transmembránové proteiny, které se vážou pouze ke cadherinům stejného typu). Buňky epidermis mají na svém povrchu E-cadherin, zatímco buňky neurální trubice vytváří N-cadherin (Fujimori et al., 1990). Během oddělování neurální trubice od epidermis dochází k uvolnění populace buněk

neurální lišty. Epidermální ektoderm se nad neurální trubicí spojí, čímž vzniká souvislá vrstva hřbetní epidermis. Neurální trubice nevzniká naráz po celé předozadní ose: prvně se neurální valy spojí přibližně v oblasti týlu a až následně se neurální trubice uzavírá oběma směry podobně jako zip. Otevřené konce neurální trubice se nazývají anteriorní neuroporus a posteriorní neuroporus (Gilbert, 2014).

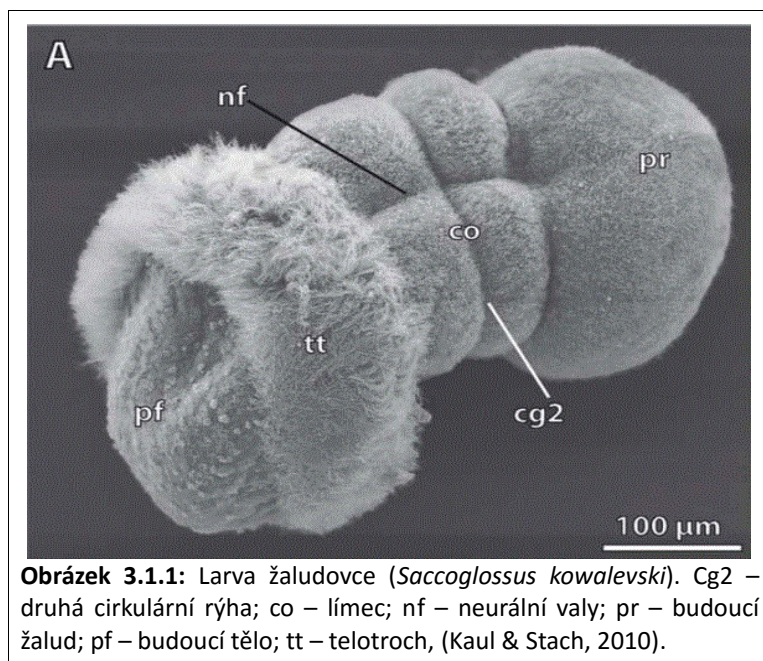
Přibližně v oblasti, kde se uzavírá posteriorní neuroporus, je primární neurulace nahrazena sekundární neurulací (Obr. 2.3). Buňky pod epidermis vytváří v této zadní části tzv. ocasní pupen, který je charakteristický volně nahloučenými mezenchymatickými buňkami. S postupem času se buňky shlukují do oblasti těsně pod epidermis, aby zde utvořily pevnou strukturu - neurální tyčinku. Obdobně se buňky shlukují ventrálně od této tyčinky, aby zde utvořily chordu. Z neurální tyčinky vznikne neurální trubice, a tak je stejně jako ona orientovaná předozadním směrem. Těsně nahloučené mezenchymatické buňky časem podstupují mezenchym-epiteliální tranzici. Shluky mezenchymálních buněk vytvoří epiteliální tkáň vždy tak, že apikální strany buněk směřují do středu shluku. Tímto způsobem vznikají v neurální tyčince malé průsvity jinak také zvané kavity, které s postupující neurulací splývají. Splývání kavit v rámci sekundární neurulace může být označováno jako kavitace (Catala et al., 1995).



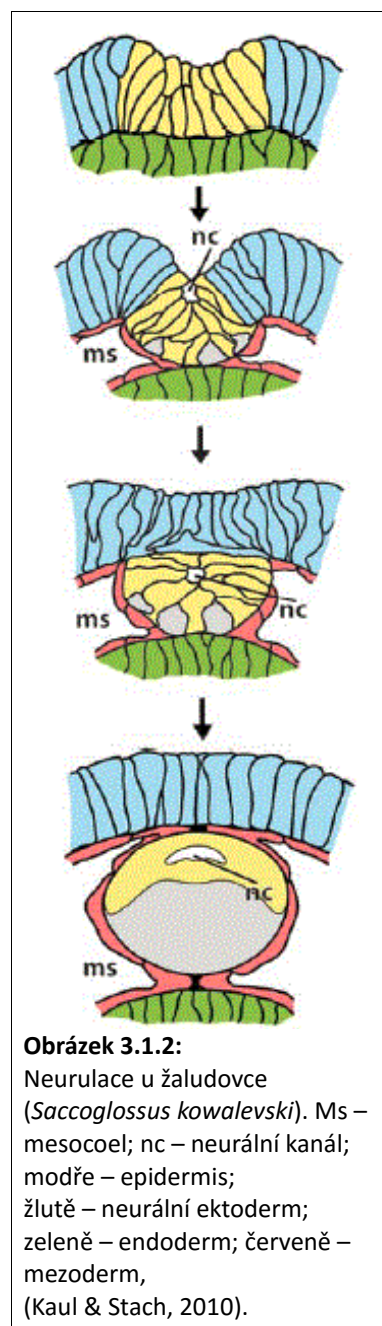
Nervová soustava obratlovců se běžně rozděluje na centrální a periferní, které se od sebe liší jak svými funkcemi, tak svým umístěním v rámci organismu. Proces neurulace přímo souvisí se vznikem centrální nervové soustavy (CNS) tvořené mozkem a míchou. Periferní nervová soustava je tvořena souborem nervů, které spojují CNS s orgány a tkáněmi celého těla, a nervovými ganglii, které leží mimo mozek a míchu (Gaisler & Zima, 2007).

### 3. Konkrétní typy neurulace

#### 3.1 Žaludovci

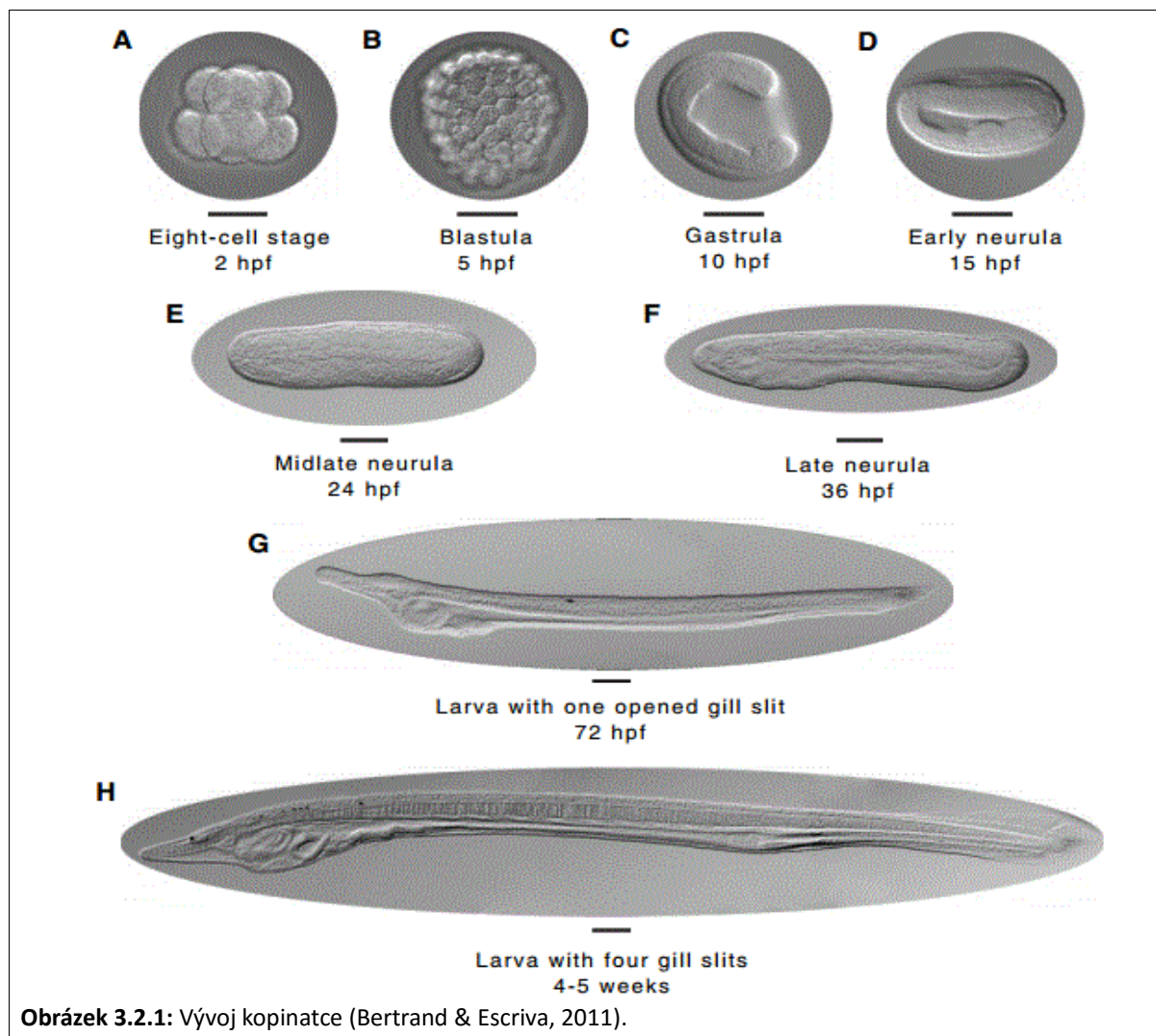


Tělo žaludovců se skládá ze tří částí - žaludu, límce a samotného těla (Obr. 3.1.1). Límec je unikátní v tom, že v jeho dorsální části probíhá proces neurulace podobný takovému, který známe u obratlovců (Obr. 3.1.2), tedy svinování neurální destičky. Nevzniká zde ale trvalá neurální trubice, ale pouze dočasný neurální kanál, který později degeneruje do podoby oddělených štěrbin. Uzavírání neurálního kanálu probíhá odzadu dopředu (Kaul & Stach, 2010). Není zcela jisté, zda je tento proces homologický s neurulací u obratlovců. Tělní plán obratlovců se od jejich předků výrazně liší úplným převrácením hřbetní a břišní osy (dorzoventrální inverze). To má za následek, že orgány, které se u předků obratlovců nacházely na břišní straně (např. nervová páska, cévní soustava), leží u obratlovců na straně hřbetní (Gaisler & Zima, 2007; Miyamoto & Wada, 2013). U žaludovců k dorzoventrální inverzi dosud nedošlo, a proto se o homologii procesu neurulace vedou polemiky kupř. Kaul & Stach, 2010; Miyamoto & Wada, 2013.



### 3.2 Kopinaterc

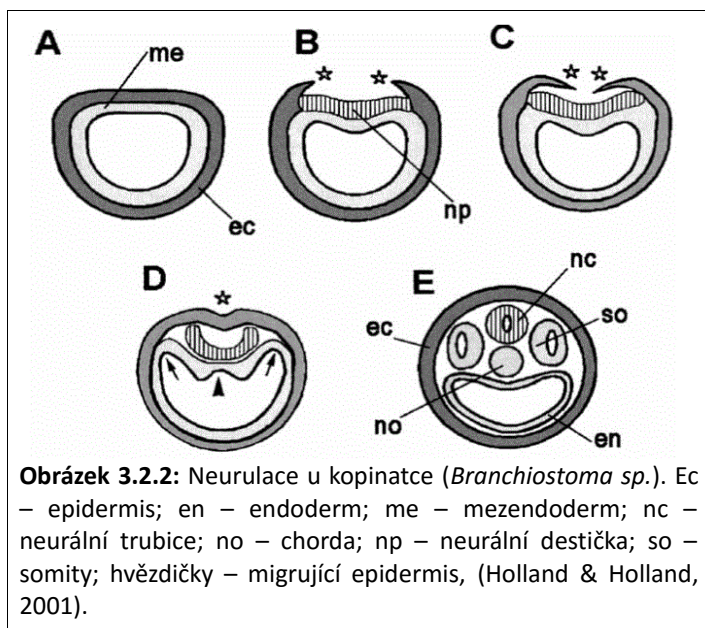
Kopinatci jsou několik centimetrů velcí živočichové s rybovitým tvarem těla (Obr. 3.2.1 H), kteří jsou v současnosti považováni za sesterskou skupinu pláštěnců a obratlovců (Delsuc et al., 2006). Jejich fylogenetické postavení spolu s poměrně jednoduchou stavbou těla vedly k tomu, že se kopinatci používají ke studiu evoluce obratlovců (Bertrand & Escriva, 2011).



Obrázek 3.2.1: Vývoj kopinatce (Bertrand & Escriva, 2011).

U kopinatce se po vzniku všech tří zárodečných vrstev ektoderm začíná zanořovat a tím vzniká neurální destička. Mezibuněčné spoje mezi epidermis a neurální destičkou se přeruší a epidermis začíná z obou stran migrovat přes neurální destičku. Dvě vrstvy epidermis se setkávají uprostřed na pomyslné předozadní ose neurální destičky a postupně nad ní splývají za vzniku jednolité epidermis. Nejdéle jsou od sebe vrstvy epidermis oddělené v anteriorní části embrya. Po splynutí epidermis se začíná neurální destička pomalu svinovat, aby dala vzniknout neurální trubici (Obr. 3.2.2). Lumen je

nezřetelné podél celé neurální trubice s výjimkou její nejpřednější části, kde je neurální trubice rozšířená a vytváří tak strukturu nazývanou mozkový váček (Holland et al., 1996).

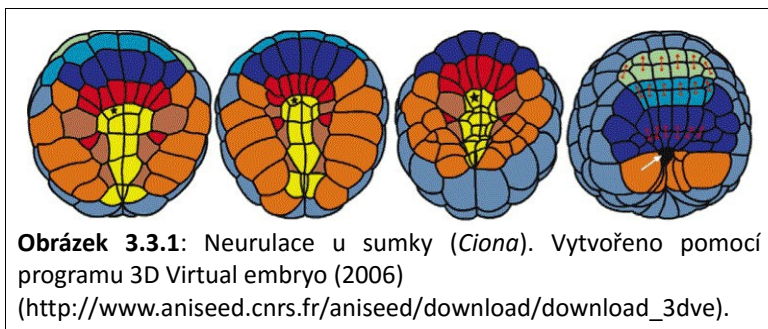


Migrace epidermálních buněk napříč neurální destičkou je zcela unikátní znak procesu neurulace u kopinatce, který nezůstal bez povšimnutí. Buňky epidermis v určitých ohledech připomínají buňky neurální lišty, se kterými se ale setkáváme pouze u obratlovců, viz (Bronner, 2015; Mayor & Theveneau, 2013). Oba typy buněk spojuje jejich poloha na hranicích neurální destičky a

samotný proces migrace (Holland & Holland, 2001; Holland et al., 1996). V současnosti je ale rozšířený názor, že kopinatec zcela postrádá jakékoliv předchůdce buněk neurální lišty. Přechodná forma buněk, která je spojována s buňkami neurální lišty se prvně objevuje až u pláštěnců (Bronner, 2015; Stolfi et al., 2015).

### 3.3 Sumky

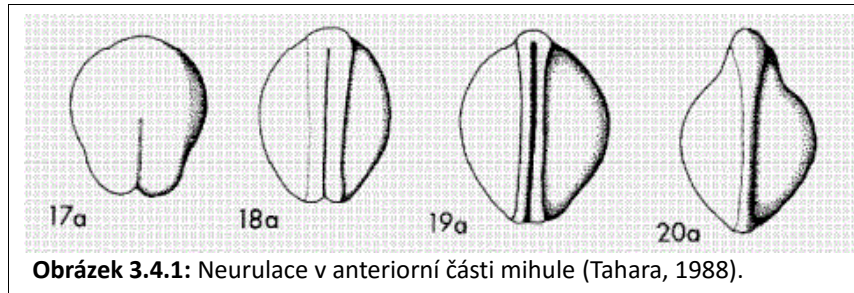
Neurulace je patrná také u pláštěnců, kde probíhá podle obecného scénáře zmíněného v úvodu (Obr. 2.2) (Swalla, 1993). Vývoj pláštěnců je vzhledem k malému počtu buněk, které tvoří jejich tělo, možné studovat pomocí 3D modelů vytvořených počítačem (Nakamura et al., 2012). Tyto simulace dokáží pracovat s informacemi jako jsou např. změny napětí v mezibuněčných spojích nebo různé načasování změn tvarů



buněk (Hashimoto et al., 2015). S pomocí podrobných informací lze studovat zásadní procesy morfogeneze, jakým je například uzavírání neurální trubice (Hashimoto et al., 2015).

Pláštěnci jsou jedinými organismy, kteří nepatří mezi obratlovce a zároveň mají buňky podobné buňkám neurální lišty. Ačkoliv se dříve myslelo, že se od této populace buněk odvozují u pláštěnců pouze pigmentové buňky (Jeffery et al., 2004), poslední studie ukazují, že z ní vznikají také buňky nervové (Stolfi et al., 2015).

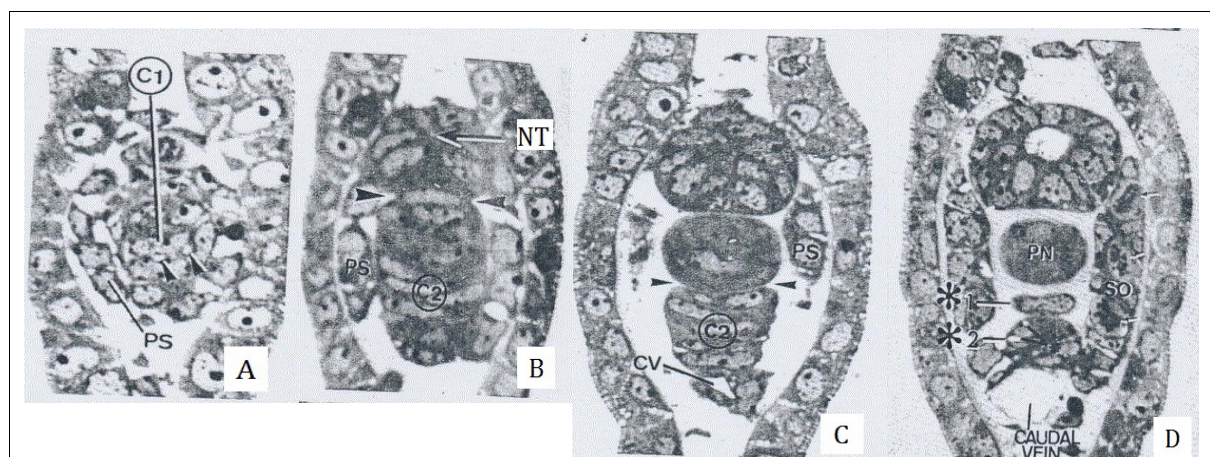
### 3.4 Mihule



Obrázek 3.4.1: Neurulace v anteriorní části mihule (Tahara, 1988).

Pro různé druhy mihulí bylo vytvořeno několik tabulek normálního vývoje (Piavis, 1961; Tahara, 1988; Meeuwig et al.,

2006). Z nich ale pouze jediná (Tahara, 1988) zobrazuje neurulaci tak, že je zřejmé, že se v anteriorní části mihule vytváří neurální rýha lemovaná z obou stran neurálními valy, které v následujícím vývoji splývají za vzniku neurální trubice (Obr. 3.4.1). Jediný článek ukazující histologické řezy stádiem neuruly u mihule (Nakao & Ishizawa, 1984) popisuje vznik neurální trubice pouze v posteriorní části z ocasního pupenu. Celý proces do velké míry odpovídá výše popsané sekundární neurulaci. Buňky ocasního pupenu se shluknou za vzniku neurální tyčinky, která se následně horizontálně rozdělí do tří částí, které leží nad sebou. Nejspodnější díl se neurulace vůbec neúčastní. Prostřední díl dá vzniknout chordě a nejsvrchnější díl vytváří neurální trubici procesem kavitace (Obr. 3.4.2).

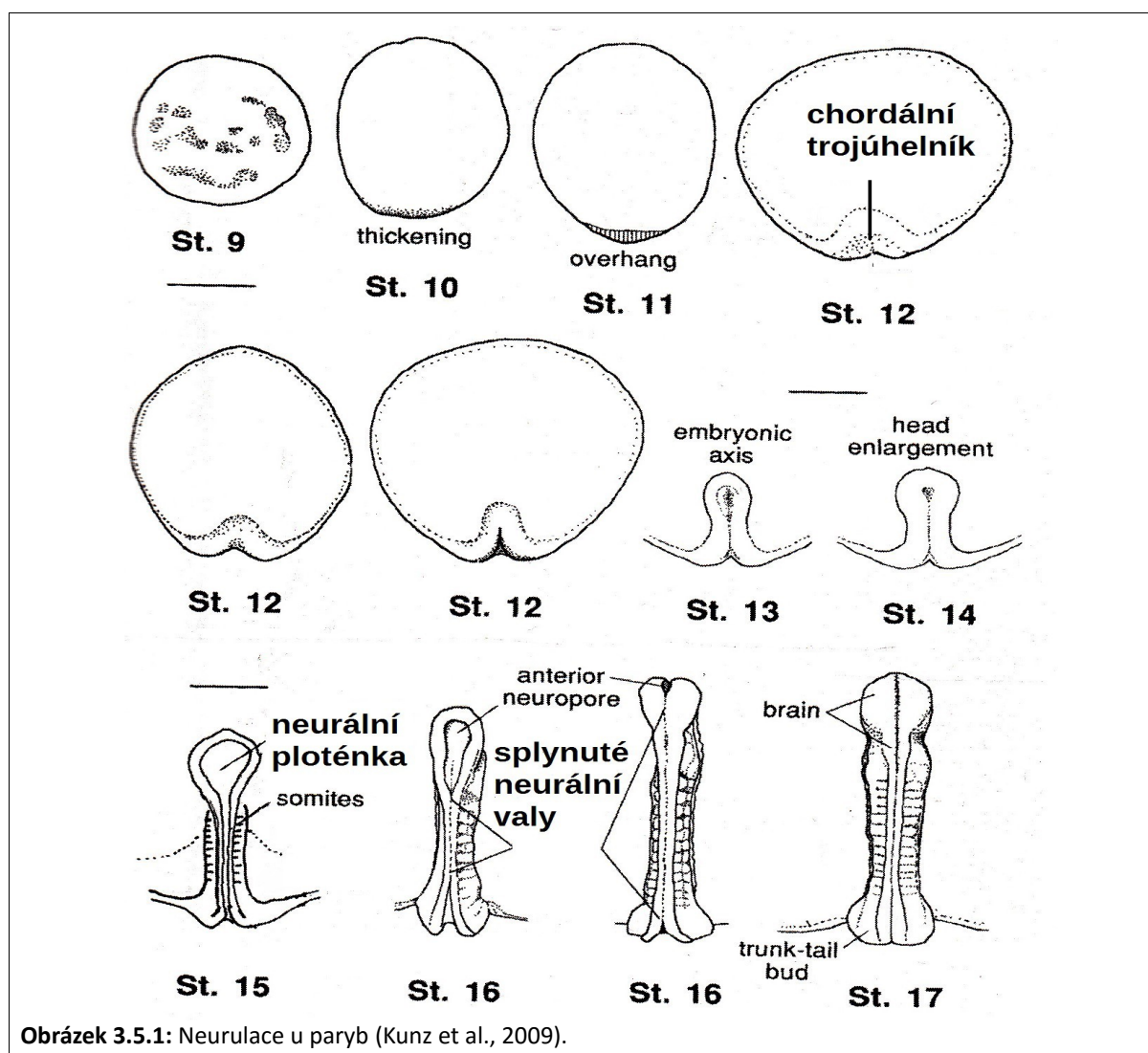


Obrázek 3.4.2: Neurulace v posteriorní části mihule. nt - neurální trubice; pn – notochord; ps – periferní buňky; so – somit. Upraveno podle Nakao & Ishizawa, 1984.

### 3.5 Paryby

Vajíčka paryb jsou velká, což je dáno velkým množstvím žloutku. Na povrchu žloutku dochází k oplození a následuje rychlé dělení buněk, které dá vzniknout plochému útvaru zvanému blastodisk, jenž se v budoucnu stane embryem. Proces neurulace je nápadně podobný níže popsanému procesu neurulace u kuřete. Obě embrya také spojuje velké množství žloutku.

Kraj blastodisku se začíná zanořovat a vzniká trojúhelníková struktura nazývaná chordální trojúhelník, která určuje budoucí posteriorní stranu embrya. Prohlubeň se začíná prodlužovat do středu blastodisku (tedy anteriorním směrem), zatímco po stranách prohlubně se vyzdvihují neurální valy. Během vývoje se přední část rozšíří do stran a vznikne tak neurální ploténka. Neurální valy se k sobě přibližují a spojí se ve střední části embrya. Následuje rychlé uzavření celé neurální trubice včetně obou neuroporů (Kunz et al., 2009).

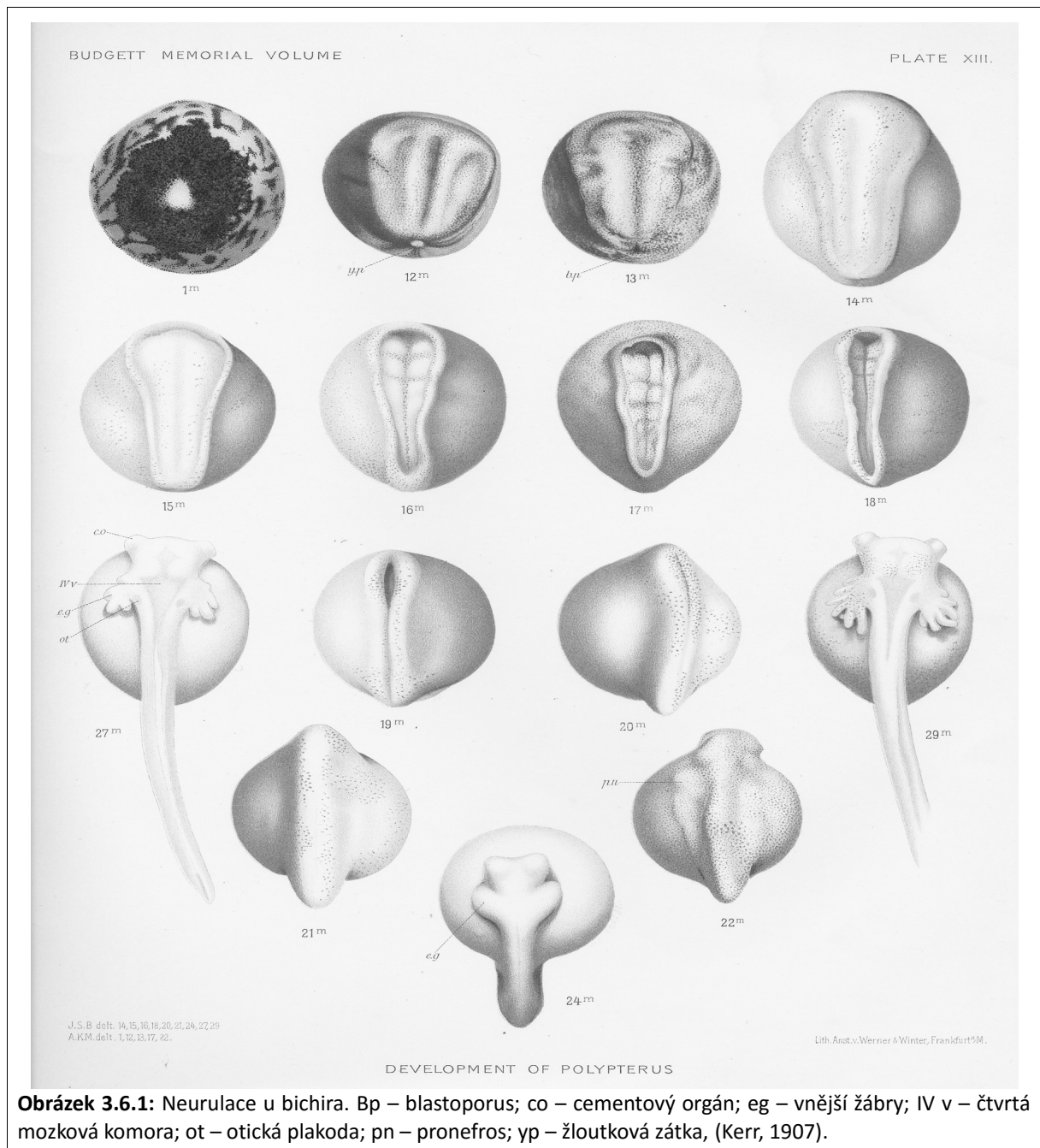


Obrázek 3.5.1: Neurulace u paryb (Kunz et al., 2009).



### 3.6 Bichir

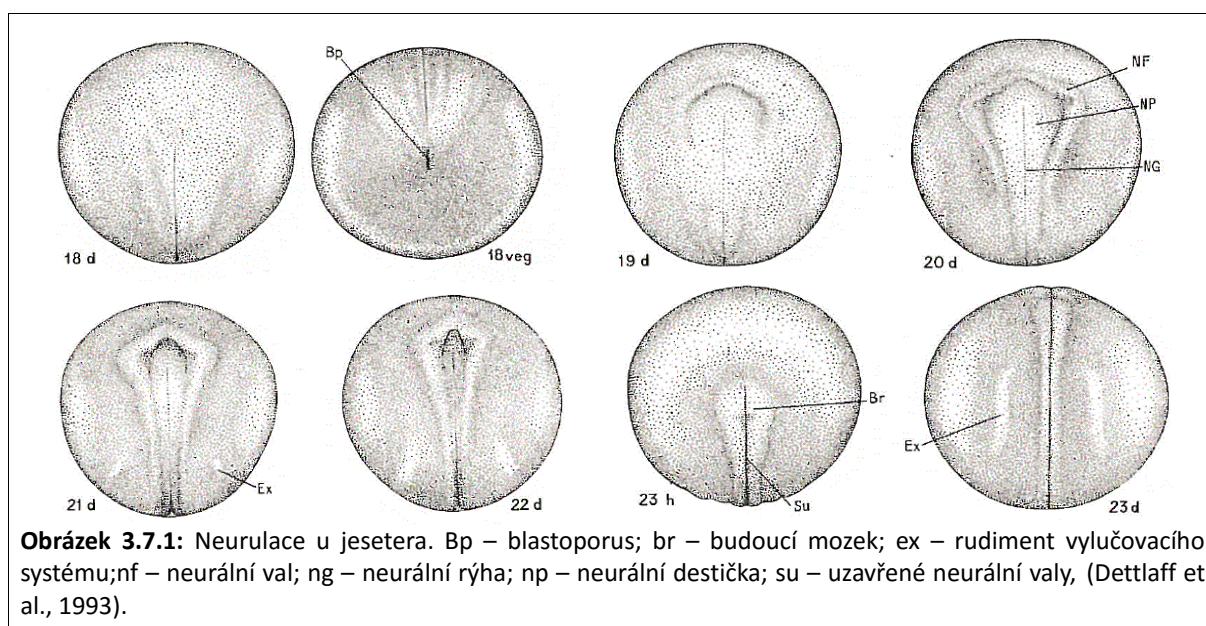
Procesy, které vytvářejí neurální trubici u bichira jsou stejné jako je popsáno v obecném schématu (Obr. 2.2). V porovnání s neurulací u žraloka je stejný proces výrazně odlišný, což je patrné při pouhém srovnání obou procesů neurulace (Obr. 3.5.1 a Obr. 3.6.1). Největším rozdílem je velikost vajíček obou organismů a s tím související relativní velikost zárodku a zásobního žloutku. U bichira – prvního zástupce kostnatých čelistnatců patřící mezi paprskoploutvé ryby - je dobře patrné, že proces neurulace prochází přes neurální destičku, uzavírající se neurální valy až po uzavřenou neurální trubici (Obr. 3.6.1) (Kerr, 1907).



**Obrázek 3.6.1:** Neurulace u bichira. Bp – blastoporus; co – cementový orgán; eg – vnější žábry; IV v – čtvrtá mozková komora; ot – otická plakoda; pn – pronefros; yp – žloutková zátka, (Kerr, 1907).

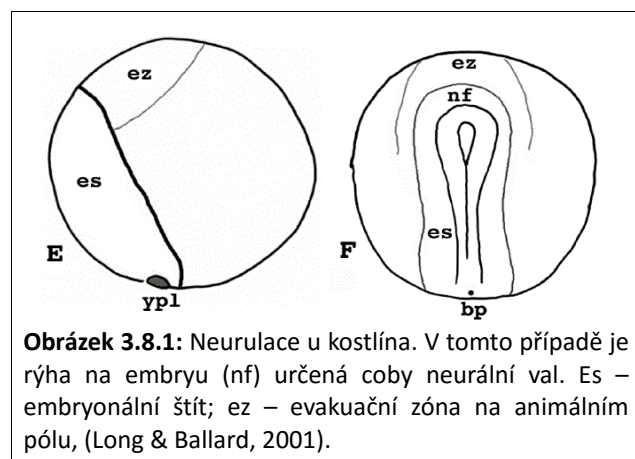
### 3.7 Jeseter

Podobně jako bichir (Obr. 3.6.1) má i jeseter malá vajíčka s relativně malým množstvím žloutku (Obr. 3.7.1). Stejný typ vajíčka je patrně příčinou podobného způsobu neurulace, při kterém se nejprve objeví obrys neurální destičky. Ta se rozšíří a po jejích okrajích se vyzdvihnou neurální valy. Valy se začínají uzavírat v nejpřednější části embrya a uzavírání pokračuje posteriorně. Ve stejné době se začíná neurální trubice uzavírat odzadu. Nejdéle zůstává otevřená oblast středního mozku (Dettlaff et al., 1993).



### 3.8 Kostlín

Proces neurulace u kostlína je dosud málo prozkoumaný. Patrné je to již z popisů embryogeneze, kdy vznik neurální trubice je u kostlína popsán během dvou stádií (Obr. 3.8.1), zatímco u jiných bazálních ryb, např. bichir (Obr. 3.6.1) nebo jeseter (Obr. 3.7.1), je



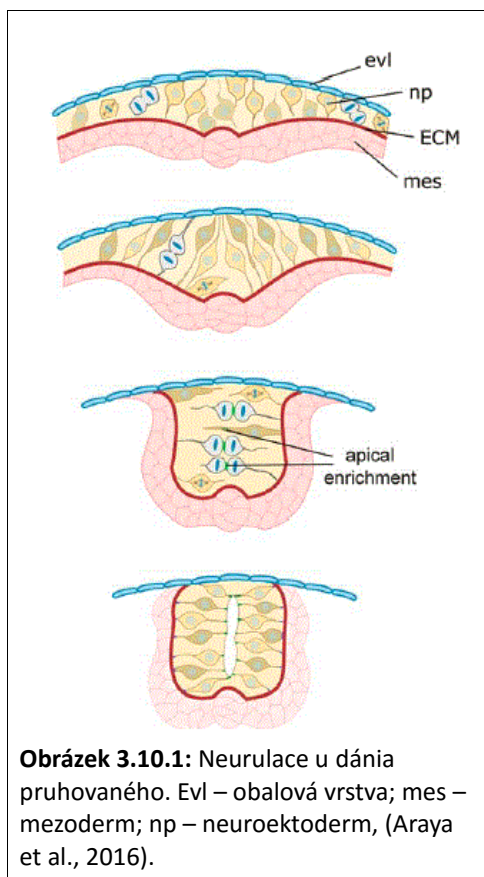
vznik neurální trubice zachycený na výrazně větším počtu stádií. Z počátku embryogeneze (ještě před vznikem zárodečných vrstev) se povrchová vrstva buněk rozdělí na vrstvy dvě. Z nich ta vnitřní dá běžným způsobem vzniknout ektodermu, zatímco vnější vytváří obalovou vrstvu - obálku kolem

celého embrya, utvořenou z jediné vrstvy buněk (Long & Ballard, 2001). Po vzniku zárodečných vrstev je na povrchu embrya kostlína patrná rýha, která bývá interpretována různě. Zatímco dostupné obrazové materiály ji interpretují coby neurální rýhu (Obr. 3.8.1) (Long & Ballard, 2001), jindy je považována za dočasný podélný záhyb na povrchu embrya (Kunz et al., 2009). Autoři druhé hypotézy argumentují tím, že kostlín vytváří svoji neurální trubici procesem, který neurální rýhu nezahrnuje (přes tzv. neurální kýl). Neurální kanál by se v tomto případě formoval až sekundárně během kavitace.

### 3.9 Kaproun

O kaprouni jsou informace ještě méně dostupné než u kostlína. Stará literatura se pravděpodobně zabývá embryogenezí kaprouna, ovšem dobře přístupných zdrojů mnoho není (Kunz et al., 2009). Podobně jako u kostlína se i kaprouni vyznačují vznikem obalové vrstvy (Kunz et al., 2009). Literatura uvádí, že proces neurulace u kaprouna probíhá přes tzv. neurální kýl (Kunz et al., 2009).

### 3.10 Dánio pruhované



O neurulaci u dánia pruhovaného bylo napsáno mnoho vědeckých článků; např. Araya et al., 2016; Harrington et al., 2010; Papan & Campos-Ortega, 1994; Schmitz et al., 1993. Příčinou zájmu odborné veřejnosti je značně unikátní způsob neurulace. Na místo neurální rýhy a neurálních valů zde totiž vzniká kompaktní tzv. neurální kýl podél celé předozadní osy. Tento rys spojuje kostnaté ryby (Miyayama & Fujimoto, 1977; Papan & Campos-Ortega, 1994) s kaprouny (Kunz et al., 2009). Vedle toho je pro tyto paprskoploutvé ryby společný také vznik tzv. obalové vrstvy, která chrání celé embryo (Gilbert, 2014; Kunz et al., 2009).

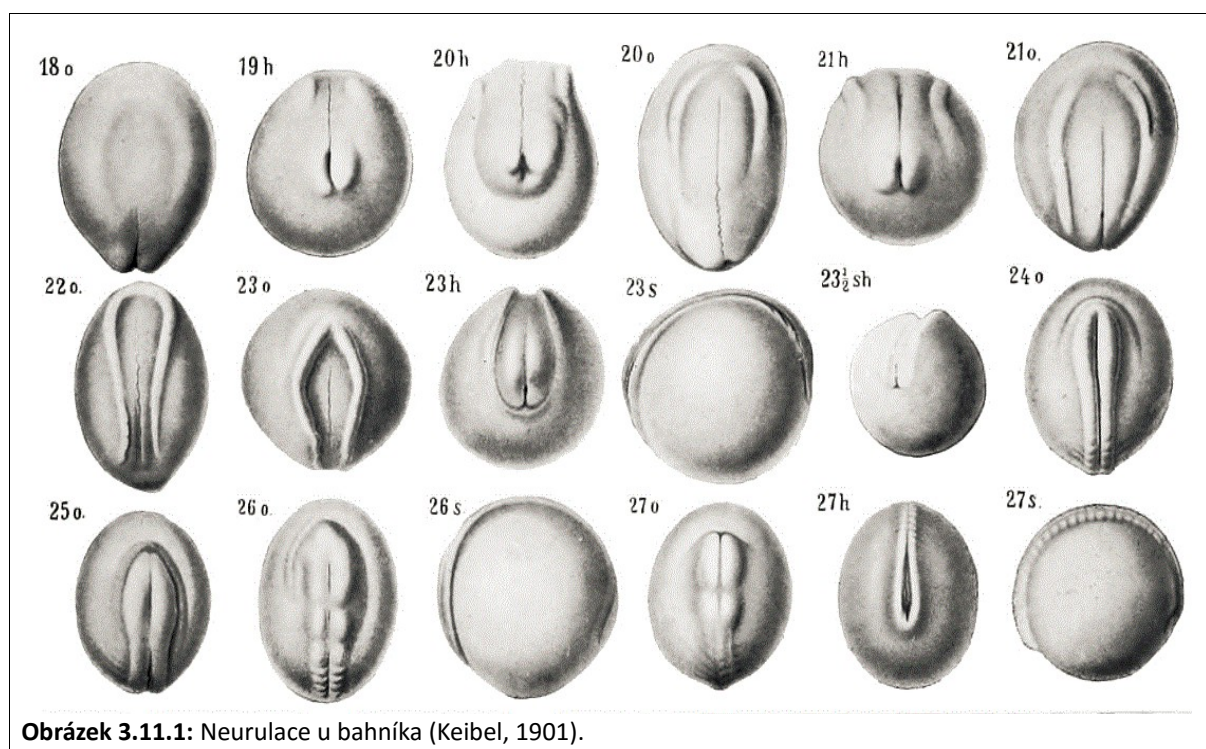
Neurulace začíná u dánia podobně jako u ostatních organismů v anteriorní části, kdy se na

dorsální straně embrya neuroektodermální buňky dělí a částečně také prodlužují do výšky, čímž vzniká neurální destička (Schmitz et al., 1993). Následně se neurální destička začíná zanořovat v místech, kde hraničí s chordou, ovšem u dána nevzniká neurální rýha. Celý děj probíhá díky dalšímu prodlužování buněk v dorso-ventrálním směru (Araya et al., 2016). Vedle prodlužování dochází také k vzájemnému přibližování těchto částí neuroektodermu, které jsou dál od střední osy, což lze připodobnit k vzájemnému přibližování neurálních valů. Neurální destička v tuto chvíli získává podobu neurálního kýlu, jehož okrajové části pokračují ve vzájemném přibližování až do doby, kdy vznikne pevná neurální tyčinka (Schmitz et al., 1993). Uprostřed neurální tyčinky je patrná dorso-ventrální osa oddělující pravý a levý sloupec, jež jsou tvořené buňkami neurální tyčinky. Buňka z jednoho sloupce neurální tyčinky při dělení umístí svou dceřinou buňku na opačnou stranu osy (tj. do druhého sloupce) takovým způsobem, že jsou obě buňky orientované svými apikálními konci proti sobě (Clarke, 2009). Mezi apikálními póly pak vzniká lumen neurální trubice (Clarke, 2009).

O změně typu neurulace mezi anteriorní a posteriorní oblastí se u dána téměř nedá hovořit. I v posteriorní oblasti dochází nejprve ke ztloustnutí neurální destičky a následně ke tvorbě neurálního kýlu, ze kterého se po chvíli zformuje neurální tyčinka. O vytvoření lumen v posteriorní části se odborná literatura nezmiňuje (Harrington et al., 2010). Neurální tyčinka se s růstem embrya prodlužuje posteriorním směrem.

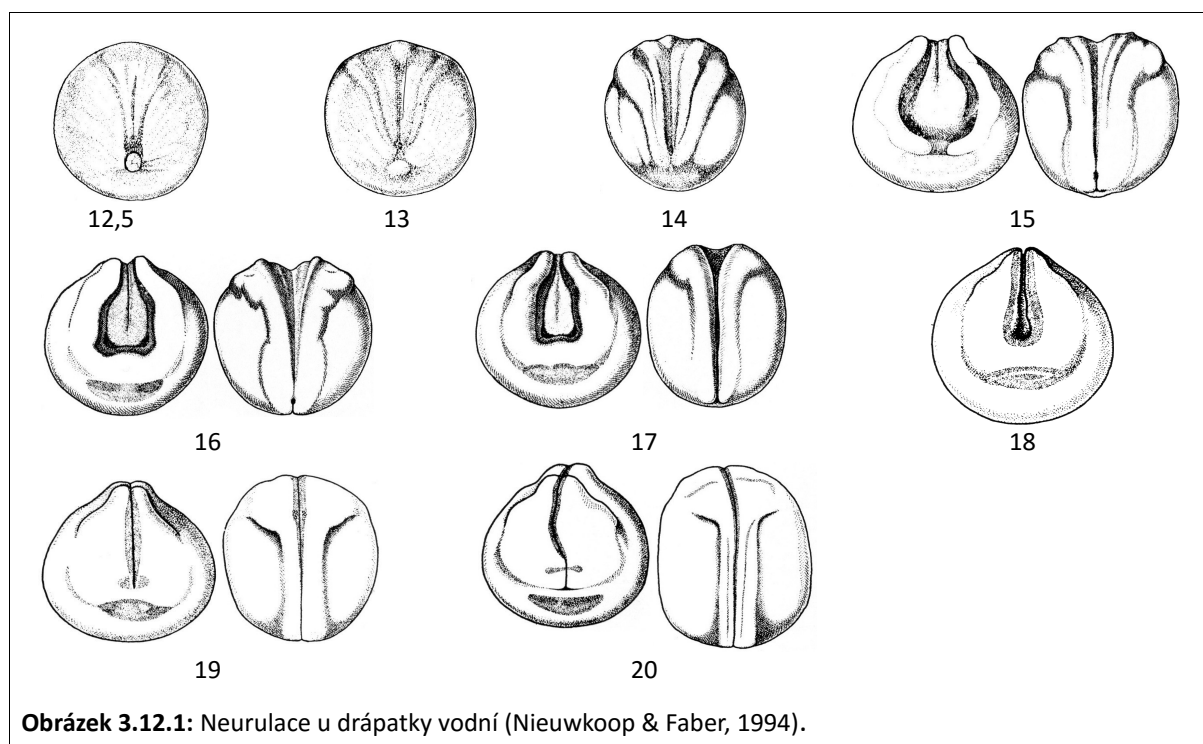
### 3.11 Bahník

Bahníci jsou zajímaví svými fylogenetickými vztahy, neboť jsou nejbazálnějšími organismy v rámci druhé fylogenetické větve kostnatých čelistnadců – svaloploutvých. Z jeho vývoje a stavby těla se často vyvozují znaky, které jsou evolučně původnější, a srovnávají se s odvozenějšími znaky v evolučně mladších skupinách, jakými jsou kupř. obojživelníci. Proces neurulace u bahníka (Obr. 3.12.1) (Keibel, 1901; Kunz et al., 2009) se ale nezdá být evolučně původnější v porovnání s jinými svaloploutvými. Velikost vajíček bahníka je srovnatelná jak s velikostí vajíček bazálních paprskoploutvých ryb – bichirů a jeseterů - (Obr. 3.6.1 a Obr. 3.7.1), tak s velikostí vajíček drápatky vodní, která patří mezi svaloploutvé (Obr. 3.12.1), a také proces neurulace se při nejmenším z tabulek normálního vývoje zdá být u všech těchto skupin podobný.



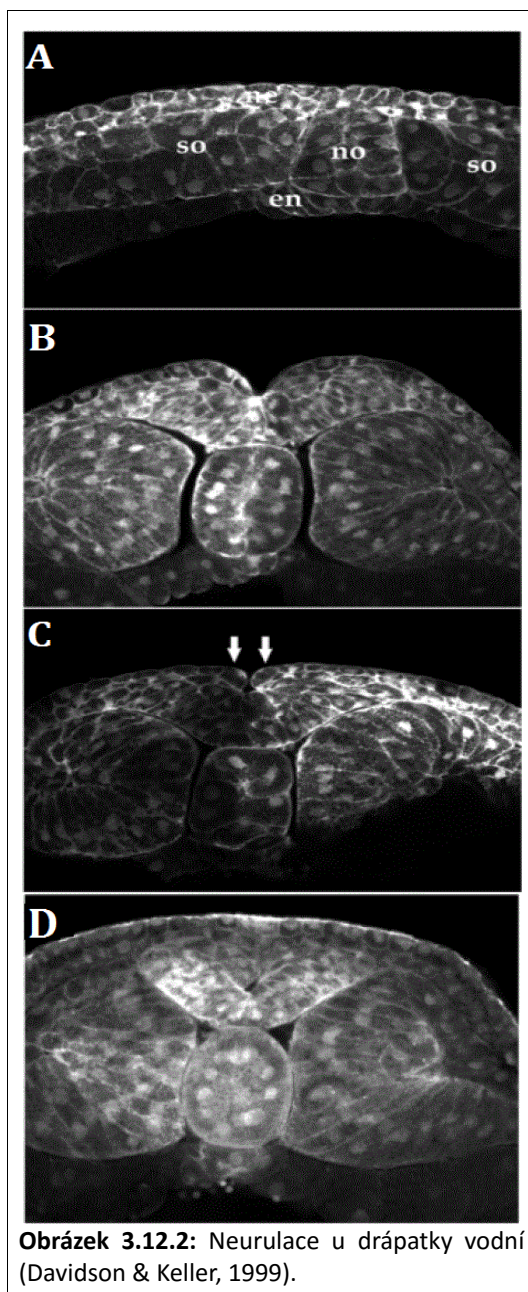
### 3.12 Drápatka vodní

Obojživelníci byli díky svým velkým buňkám a rychlému vývoji jedněmi z prvních obratlovců, kteří sloužili coby modelové organismy (Spemann & Mangold, 1924). Díky dobrému poznání jejich embryogeneze vznikaly jak tabulky normálního vývoje kupř. Nieuwkoop & Faber, 1994, tak popisy základních embryologických procesů, jakým je např. právě neurulace (Schroeder, 1970). Všechny tyto znalosti umožnily s příchodem molekulárních technik mohutný rozmach výzkumů, které jsou schopné popisovat embryogenezi drápatky vodní až na úroveň migrací tkání a buněčných pohybů (Davidson & Keller, 1999; Morita et al., 2012).



**Obrázek 3.12.1:** Neurulace u drápatky vodní (Nieuwkoop & Faber, 1994).

Buňky, které mají dát vzniknout neurální destičce, exprimují transkripční faktory z rodiny Sox, které působí na další geny a tím způsobí odlišení buněk neurální destičky od buněk epidermis (Archer et al., 2011). Zřetelně dvouvrstvá neurální destička se zanořuje podél předozadní osy v místě, kde sousedí s chordou. Prohýbáním vzniká mělká neurální rýha a vyzdvihují se nízké neurální valy, které se přibližují k sobě (Schroeder, 1970). Bylo zjištěno, že úplné uzavření neurální trubice je způsobeno především působením epidermis a nikoli vlivem samotných neurálních valů (Morita et al., 2012). Buňky spodní vrstvy epidermis totiž během procesu neurulace aktivně migrují dorsálním směrem. Díky tomu, že je svrchní vrstva epidermis spojena mezibuněčnými spoji se spodní vrstvou, celá epidermis se posouvá směrem ke hřbetu a

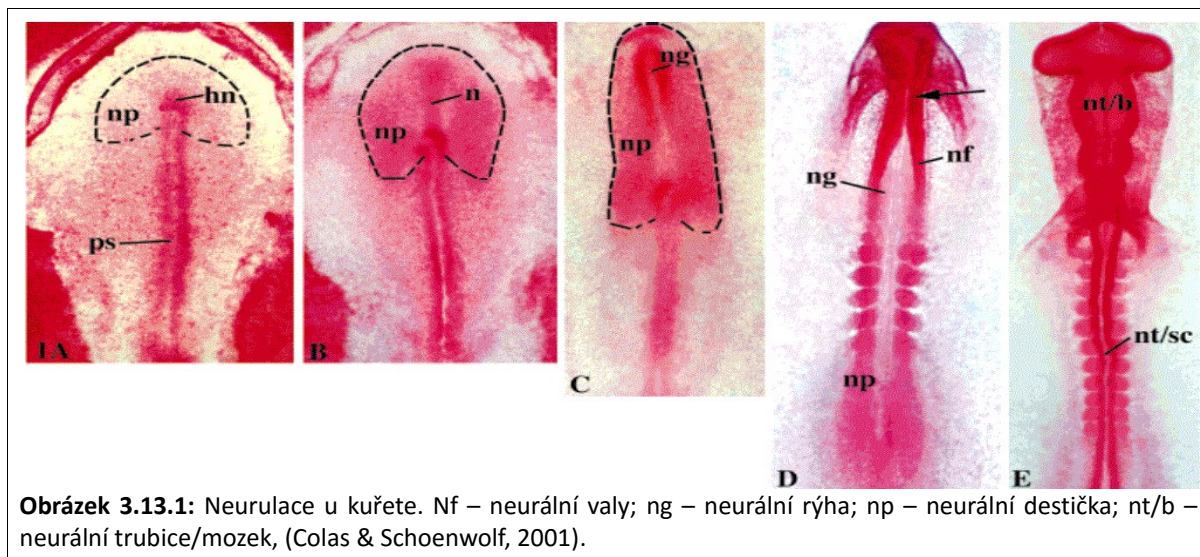


tlačí před sebou neurální valy, které se tímto působením přibližují k sobě (Morita et al., 2012). Následuje splynutí vrcholů neurálních valů (Obr. 3.12.2). Buňky neurální lišty vznikají na okrajích neurální destičky a jejich následující osud se liší podle toho, zda se jedná o hlavovou nebo trupovou oblast neurální destičky. Zatímco v hlavové části buňky neurální lišty odmigrovávají do těla již během uzavírání neurálních valů (Sadaghiani & Thiébaud, 1987), v trupové oblasti zůstávají na vrcholcích neurálních valů až do úplného uzavření. Do těla odmigrovávají až po vytvoření neurální trubice (Davidson & Keller, 1999). Splynutí neurálních valů dává také pokyn buňkám, které vytváří dvouvrstevné stěny neurální trubice, aby se vmezeřily mezi sebe a vytvořily tak stěnu z pouze jedné vrstvy buněk (Davidson & Keller, 1999). Vmezeřování buněk začíná ve ventrální části neurální trubice a pokračuje dorsálně, čímž se uvolňuje a otvírá prostor, který dá vzniknout centrálnímu lumen (Davidson & Keller, 1999). Oddělení neurální trubice od epidermis

probíhá díky rozdílným typům cadherinů na površích obou tkání (Fujimori et al., 1990).

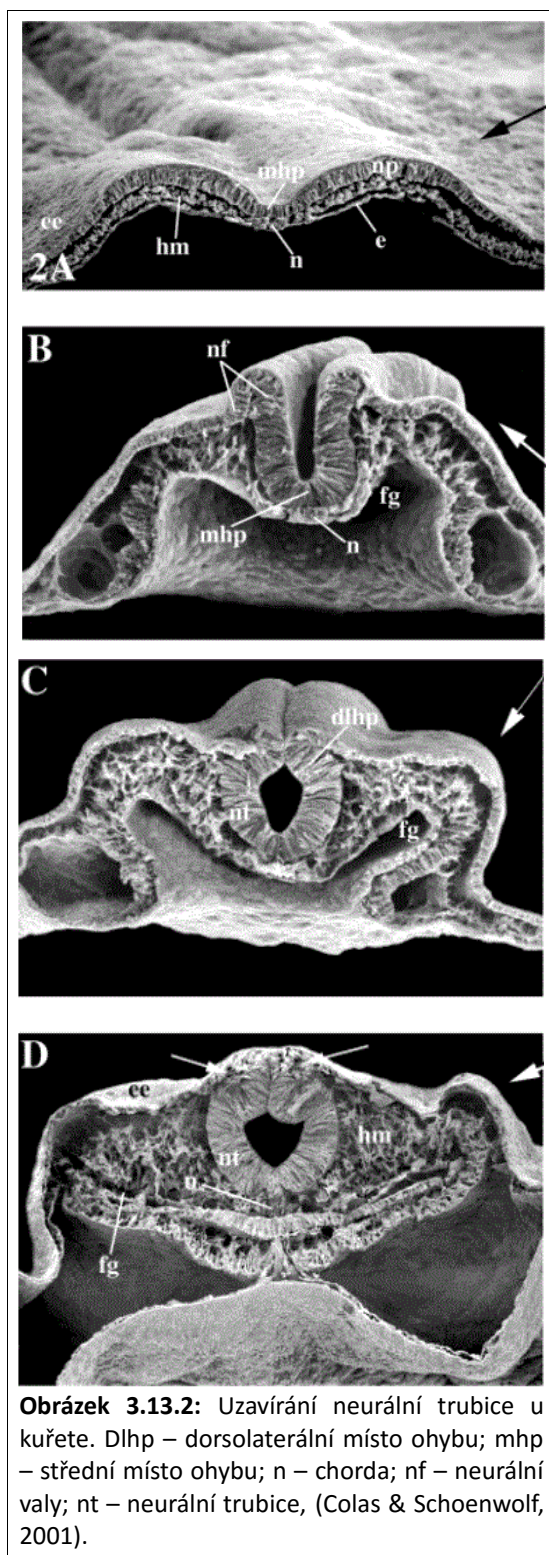
### 3.13 Kuře

Způsob neurulace u kuřete byl dlouhou dobu chápán jako obecný model platící pro všechny obratlovce a i dnes se při obecných popisech neurulace často mluví právě konkrétně o kuřeti (Obr. 3.13.1) (Colas & Schoenwolf, 2001; Gilbert, 2014).



Tradičně se vznik neurální trubice v anteriorní části kuřete rozděluje na čtyři stadia (Colas & Schoenwolf, 2001; Schoenwolf, 1991), která zahrnují vznik neurální destičky, její tvarování, následný ohyb neurální destičky a na závěr uzavření neurální trubice. Celý proces začíná, když se buňky náležející budoucímu neuroektodermu, dorso-ventrálně prodlouží, čímž se vytvoří neurální destička (Obr. 3.13.2 A). Ta je v případě kuřete jednovrstevná. Následuje proces označovaný jako konvergentní extenze neurální destičky. Jedná se o prodlužování a současné zužování neurální destičky, což je způsobeno dělením buněk v předozadní ose a také vmezeřováním okrajových buněk mezi buňky, které jsou blíže středu celé neurální destičky (Schoenwolf, 1991). Po takové změně tvaru se podél celé oblasti neurální destičky, kde k ní zespodu přiléhá chorda, utvoří střední místo ohybu (SMO), pomocí něhož se neurální destička začíná prohýbat podobně jako se dveře zavírají pomocí pantu (Obr. 3.13.2 B). V oblasti budoucího mozku kuřete se v neurálních valech utvoří další místa ohybu (DLMO), kolem kterých se neurální valy ohýbají až do chvíle, kde se jejich vrcholy dotknou a následně splynou (Obr. 3.13.2 C, D) (Colas & Schoenwolf, 2001). Oblast prvního dotyku neurálních valů je přibližně na pomezí předního a středního mozku. Zajímavé je, že neuroektoderm prvně splyvá v posteriorní části předního mozku, zatímco epidermis se spojuje více posteriorně – ve středním mozku (Lawson & England, 1998). Uzavření neurální trubice v jedné oblasti vytvoří anteriorní a posteriorní neuroporus, které se postupně uzavírají





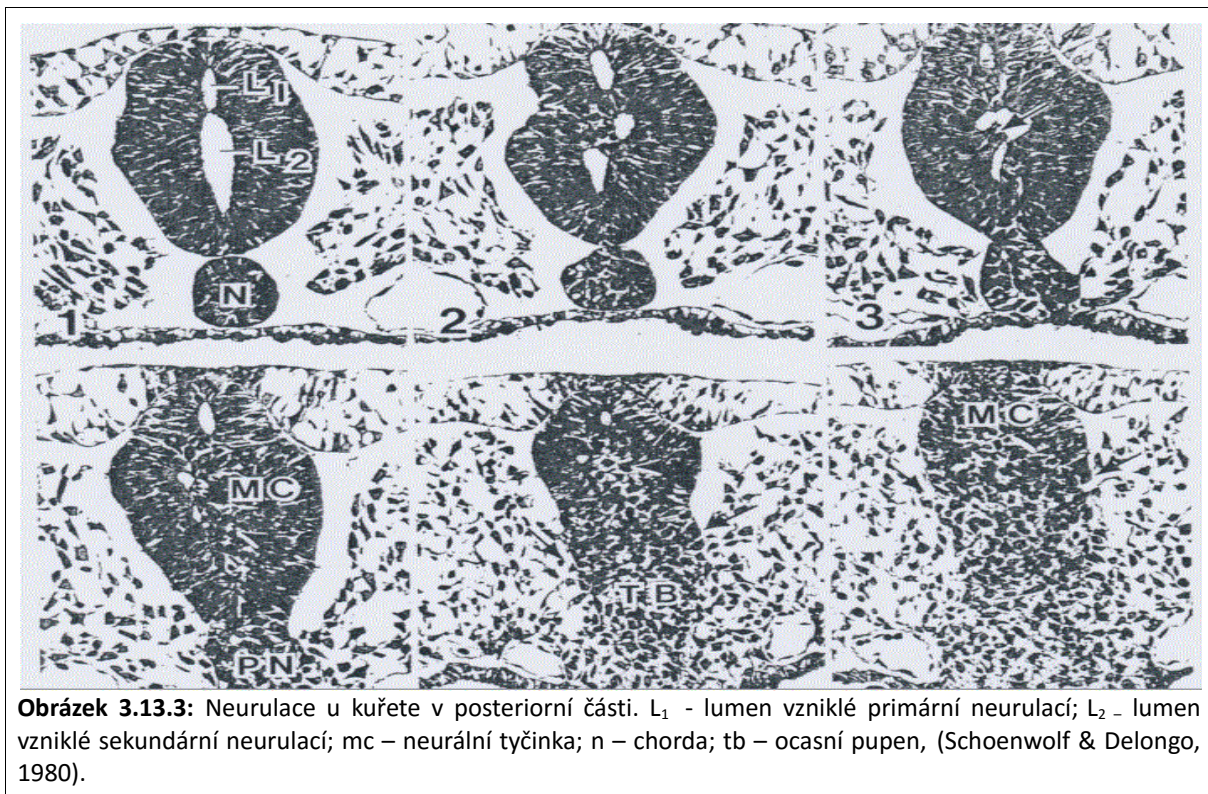
**Obrázek 3.13.2:** Uzavírání neurální trubice u kuřete. Dlhp – dorsolaterální místo ohybu; mhp – střední místo ohybu; n – chorda; nf – neurální valy; nt – neurální trubice, (Colas & Schoenwolf, 2001).

tím, jak se k sobě přibližují neurální valy, což může připomínat zapínání zipu. Nezůstává ale pouze u jediného místa uzavření, ale uzavírání neurální trubice probíhá v několika oblastech (van Straaten et al., 1996). První uzavření proběhne ve středním mozku, čímž se vytvoří anteriorní a posteriorní neuroporus. Anteriorní neuroporus se ještě poněkud rozšíří posteriorně. Tento posun místa uzavření je patrně důsledkem toho, že v oblasti anteriorního neuroporu vzniká a následně expanduje největší mozkový váček (budoucí přední mozek), který zatlačí místo uzavření z původní oblasti poněkud více posteriorně (Brouns et al., 2005). Druhé uzavření v zadním mozku se vyznačuje tím, že se neurální valy vzájemně dotknou na několika místech současně. Zmíněné uzavření rozdělí původní posteriorní neuroporus na dvě části a to na neuroporus zadního mozku a nový posteriorní neuroporus. Neuroporus zadního mozku je otevřený jen krátce a brzy se z obou stran uzavře (van Straaten et al., 1996). V zadním mozku neuroektoderm splývá velmi netradičně. Krátce po dotyku neurálních valů velká většina buněk, které by se teoreticky měly účastnit splývání neuroektodermu, podstupuje rozsáhlou

apoptózu. Vzniklá dorsální stěna neurální trubice je tedy v zadním mozku ztenčená v porovnání se stejnými oblastmi ve středním a předním mozku (Lawson & England, 1998). Posteriorní neuroporus je otevřený déle. Jeho anteriorní část je užší a uzavírá se plynule a poměrně rychle, zatímco posteriorní část je široká a uzavírá se několika současnými místy dotyku neurálních valů a jejich následným splýváním (van Straaten et

al., 1996). Výsledkem je neurální trubice s již vytvořeným lumen. V oblastech, ve kterých vzniká mícha se již nevyskytují DLMO (Colas & Schoenwolf, 2001). Neurální trubice se zde uzavírá pouze pomocí SMO a to až do oblasti posteriorního neuroporu, kde je výše zmíněný způsob neurulace nahrazen jiným mechanismem (Schoenwolf & Delongo, 1980).

V posteriorní části embrya kuřete se neurální trubice tvoří zcela jinak a to sekundární neurulací (Obr. 3.13.3) (Schoenwolf & Delongo, 1980). Pod epidermis se v posteriorní oblasti nachází volně uspořádané mezenchymatické buňky tvořící ocasní pupen. Ty se během neurulace shluknou do pevné neurální tyčinky, ve které lze odlišit dva typy buněk; vnější uspořádaná vrstva, která přibližně odpovídá budoucímu povrchu neurální trubice, a vnitřní neutříděný shluk buněk. S dalším vývojem se na pomezí těchto dvou skupin buněk začínají tvořit kavity, které se postupně zvětšují pravděpodobně tím, že se buňky z vnitřní vrstvy vmezežují mezi buňky vnější vrstvy. Následně kavity splývají za vzniknu lumen.

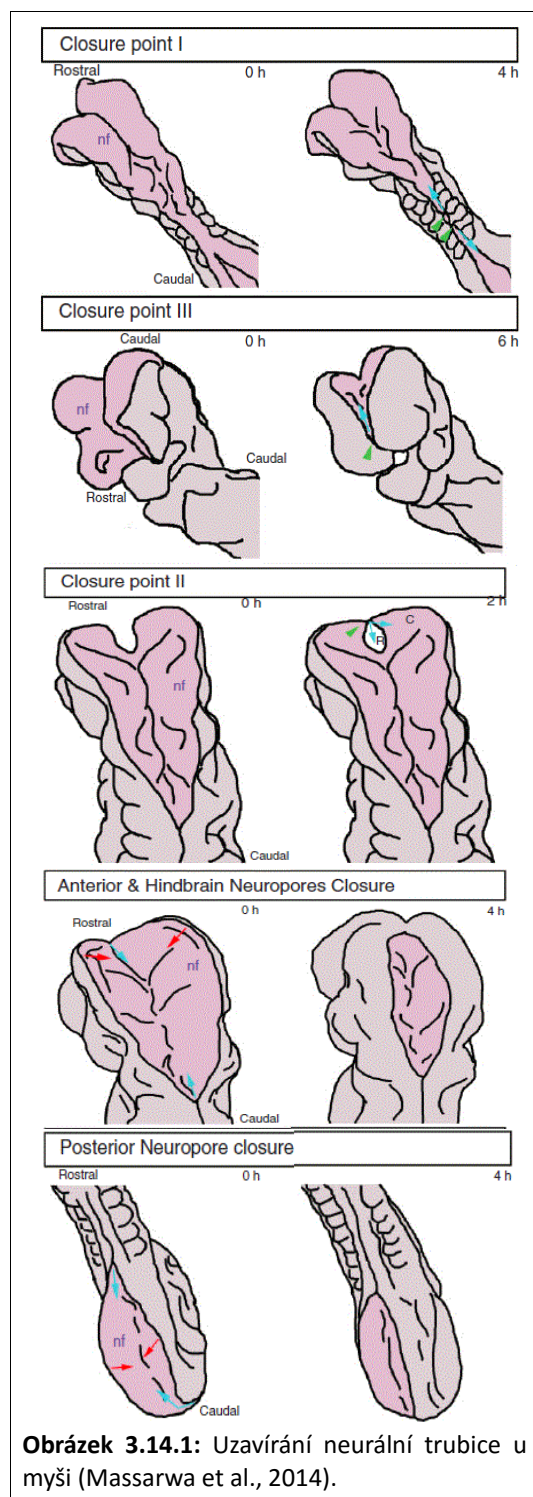


**Obrázek 3.13.3:** Neurulace u kuřete v posteriorní části. L<sub>1</sub> - lumen vzniklé primární neurulací; L<sub>2</sub> - lumen vzniklé sekundární neurulací; mc – neurální tyčinka; n – chorda; tb – ocasní pupen, (Schoenwolf & Delongo, 1980).

U kuřete se nachází zajímavý fenomén tzv. přechodné zóny, kdy je v oblasti posteriorního neuroporu možné sledovat zároveň dva lumeny; jeden vzniklý primární neurulací, který se nachází dorsálně, a pod ním druhý lumen utvořený procesem kavitace. Oba během vývoje splynou za vzniku jediného lumen uprostřed souvislé neurální trubice (Schoenwolf & Delongo, 1980).

### 3.14 Myš

Myší embrya jsou výborným materiálem pro studium neurulace u savců a to z několika důvodů. Za prvé má myš všechny vlastnosti modelového zvířete, tedy snadný chov a rychlý životní cyklus, navíc je její embryogeneze, a tedy i neurulace, považována za reprezentativní pro lidskou neurulaci a to jak na anatomické, tak molekulární úrovni.



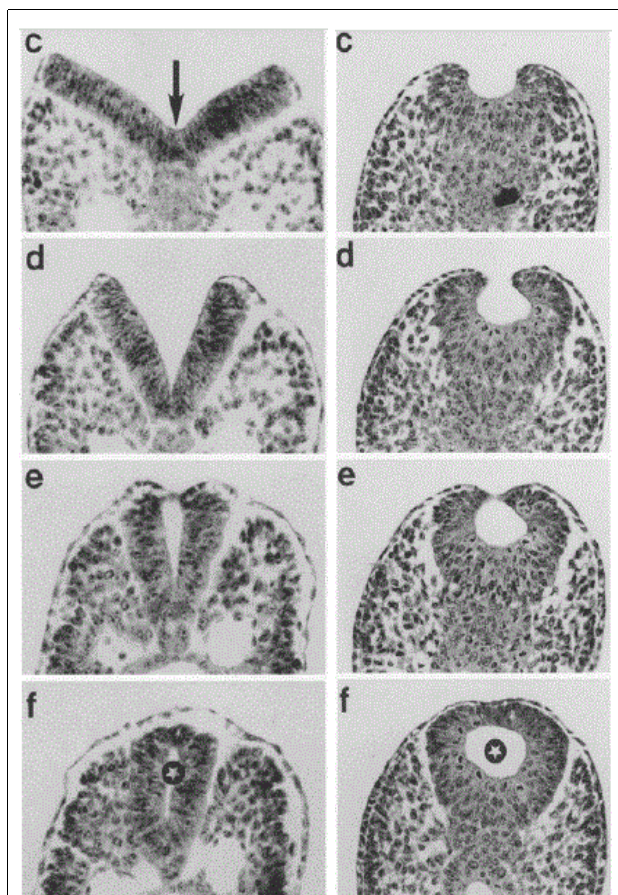
**Obrázek 3.14.1:** Uzavírání neurální trubice u myši (Massarwa et al., 2014).

Vedle toho bylo u myši vyšlechtěno více než 200 typů s různými defekty neurální trubice a neurulace obecně, které poskytují bohatý zdroj informací pro studium tohoto procesu (Massarwa et al., 2014).

Hned po vytvoření všech tří zárodečných vrstev dochází k prodloužení tělní osy embrya a v jeho zádové části se zformuje neurální destička (Massarwa et al., 2014). Chorda následně signalizuje buňkám nad ní, aby podstoupily apikální konstrikcí a tím vznikne střední místo ohybu a s ním související neurální rýha (Ybot-Gonzalez et al., 2002). V určité výšce neurálních valů se v jejich stěně vytvoří dorsolaterální místo ohybu. Jeho vznik závisí na vzájemném působení tří molekulárních signálů, kterými jsou Sonic hedgehog (Shh), Bone morphogenetic protein 2 (Bmp2) a Noggin. Shh spolu s Bmp2 inhibují vznik dorsolaterálních míst ohybu tím, že působí proti proteinu Noggin, který vznik DLMO podporuje. Množství Shh je největší v přední části neurální trubice a posteriorním směrem se zmenšuje, což vysvětluje nepřítomnost DLMO v nejpřednější části myšího embrya (Ybot-Gonzalez et al., 2007). Je zajímavé, že dorsolaterální místo ohybu není

přítomné po celou dobu přibližování neurálních valů tak, jak je to u středního místa

ohybu, ale má určitou vnitřní dynamiku. Neurální valy v hlavové části se zpočátku neurulace rovnoměrně přibližují a současně mají vytvořená dorsolaterální místa ohybu. Následuje ale krátké zastavení, během kterého dorsolaterální místa ohybu zmizí a opět se objeví s obnoveným přibližováním neurálních valů (Massarwa & Niswander, 2013).



**Obrázek 3.14.2:** Uzavírání neurální trubice u myši. Levý sloupec - anteriorní oblast. Pravý sloupec - posteriorní oblast. Šipka - SMO, hvězdička - lumen, (Shum & Copp, 1996).

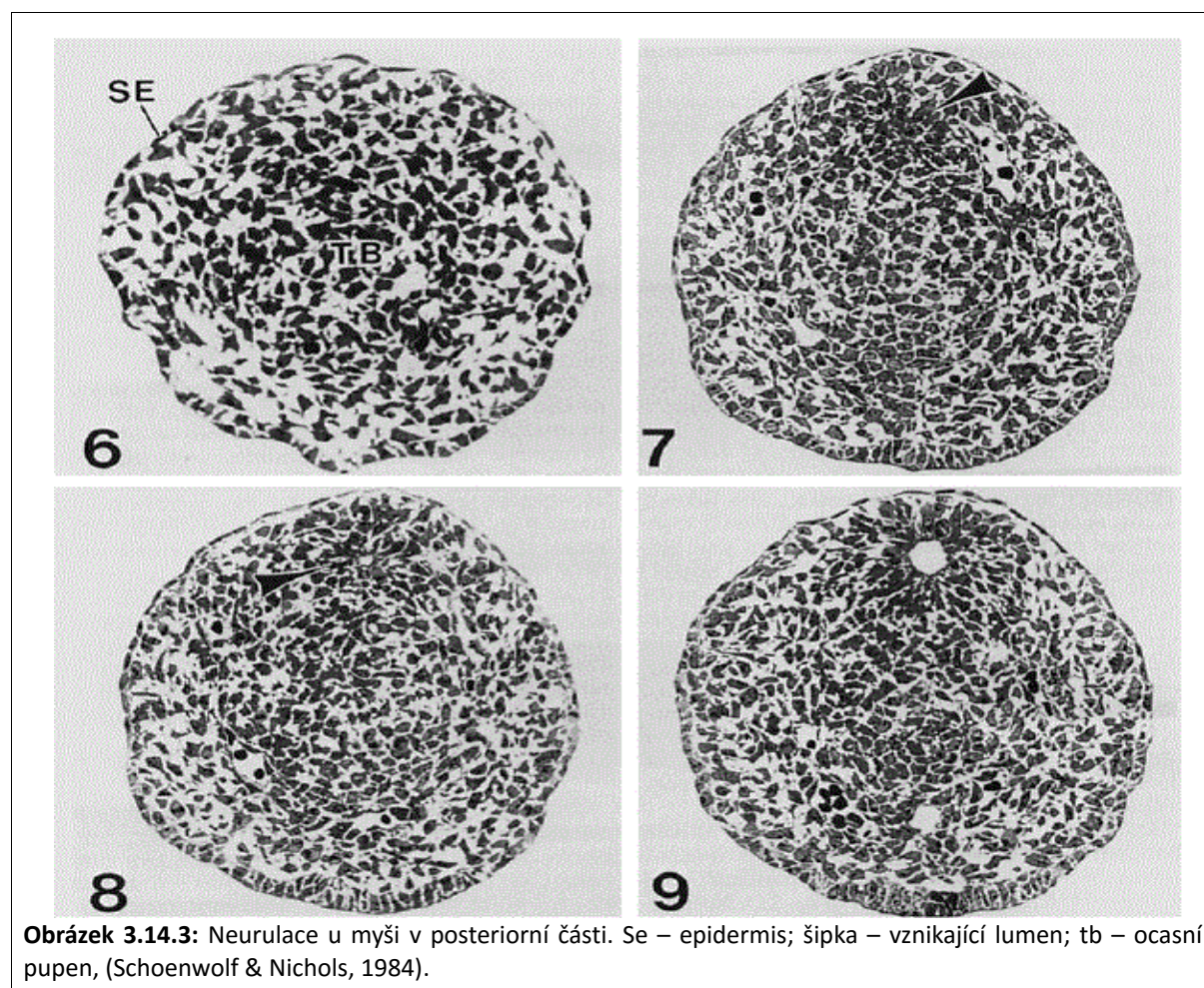
Uzavření neurální trubice u myši probíhá na několika místech (Obr. 3.14.1) podobně, jako tomu je u kuřete. První místo uzavření se nachází v týlu (tj. na hranici zadního mozku a prodloužené míchy), kde dochází k dotyku neurálních valů na několika místech současně. Za pozornost jistě stojí, že v této oblasti lze sledovat apoptózu buněk probíhající na vrcholcích neurálních valů (Yamaguchi et al., 2011). Apoptózu v této oblasti lze pozorovat i u kuřete (viz výše). Programovaná buněčná smrt je nezbytná pro úplné uzavření neurální trubice. Zdá se, že zajišťuje hladký průběh neurulace tím, že odstraňuje buňky, které ztěžují ohýbání neurálních valů (Yamaguchi et al., 2011). Druhým

místem uzavírání neurální trubice je její nejpřednější část, která se začíná uzavírat posteriorním směrem podobně jako zip. Většina druhů myši si vytvořila ještě třetí místo dotyku neurálních valů, jenž se nachází na hranici předního a středního mozku (Massarwa et al., 2014; Sakai, 1989). Někdy se také uvádí, že se neurální trubice začne uzavírat i z nejvíce posteriorní oblasti směrem anteriorně, čímž pomáhá uzavřít posteriorní neuroporus (Sakai, 1989).

Podoba neurální destičky a z ní vzniklých neurálních valů se výrazně mění podél předozadní osy embrya (Obr. 3.14.2). V raném stadiu vývoje vytváří embryo velkou neurální destičku, uprostřed níž vzniká střední místo ohybu. Neurální destička se ohýbá kolem středního místa ohybu, neurální valy se uzavírají podobně jako kniha a vzniklé

lumen je velmi úzké. Vedle toho pozdější stadia již vytváří kromě středního místa ohybu také dorsolaterální místa ohybu, která ohýbají samotné stěny neurálních valů a vytváří tak široké lumen. V posteriorní oblasti embrya už je neurální destička jen velmi malá a změny tvaru, tedy svinování, se účastní všechny její buňky, což vyústí ve vznik kulatého lumen (Shum & Copp, 1996).

Zmenšování neurální destičky pokračuje dál posteriorně, ovšem po uzavření posteriorního neuroporu se neurální trubice začíná tvořit sekundární neurulací (Obr. 3.14.3) (Schoenwolf & Nichols, 1984). Těsně pod hřbetním epitelem se shluknou mezenchymatické buňky a vytvoří rozvolněnou strukturu podobnou růžici. Následuje mezenchym-epiteliální tranzice, která začíná v dorsální části neurální rozety. Buňky se zde k sobě těsně přimykají a na jejich apikální straně se začíná objevovat lumen, které se vymezuje a následně zvětšuje s postupnou epitelializací všech buněk neurální růžice. Vzniklé lumen plynule navazuje na to, které vzniklo během primární neurulace, a proto zde není možné vidět dvě lumen, která by byla nad sebou ve stejném segmentu neurální trubice tak, jak je to možné u kuřete (viz výše) (Schoenwolf & Nichols, 1984).



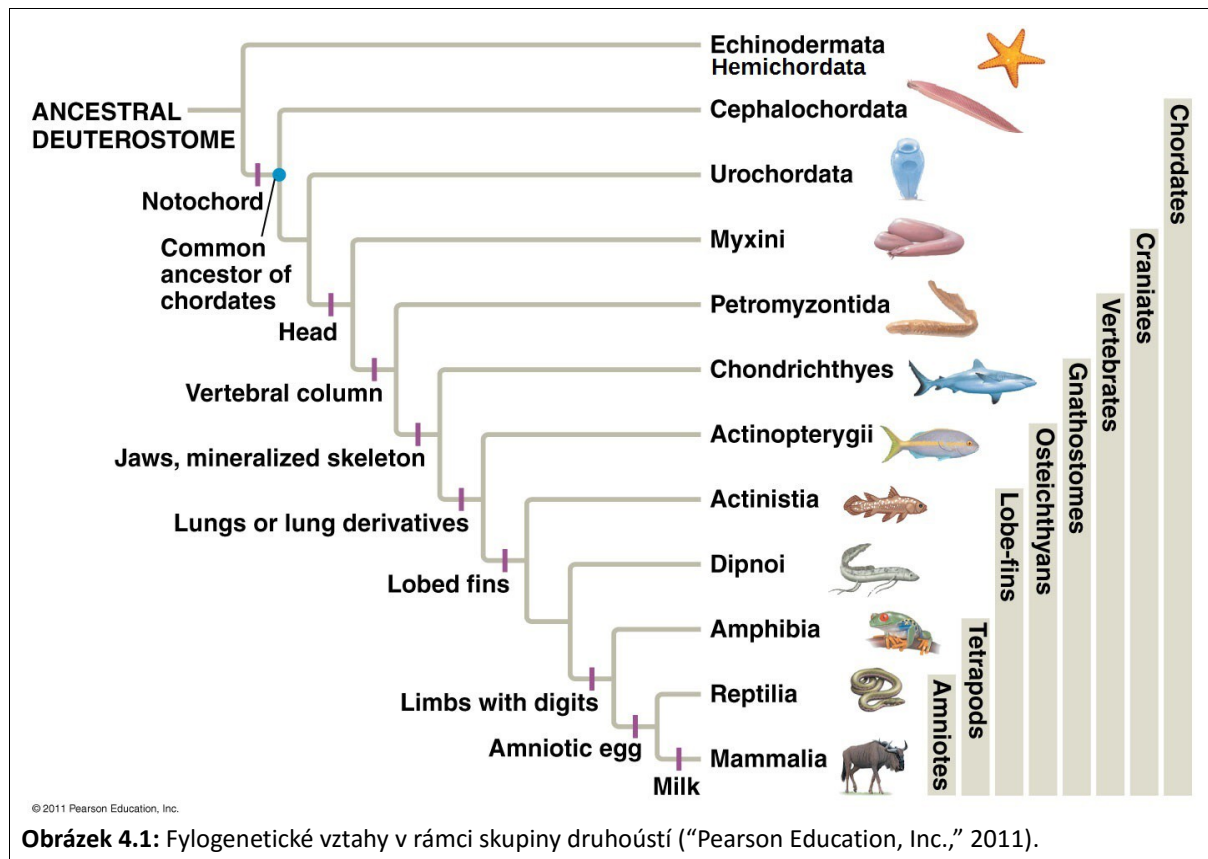
## 4. Závěr

Proces neurulace je významnou součástí embryogeneze mnoha organismů. Je možné, že je tento znak společný dokonce pro celou skupinu druhoústých, ale stále se vedou polemiky o homologii procesu neurulace u polostrunatců a obratlovců (Kaul & Stach, 2010; Miyamoto & Wada, 2013). V případě, že by se tato homologie neprokázala, existence procesu neurulace během embryogeneze by spojovala kopinatce, pláštěnce a obratlovce (Obr. 4.1).

Z mé práce vyplývá, že můžeme u obratlovců za obecný vzor procesu neurulace považovat následující: vzniklá neurální destička se v místě dotyku s chordou ohýbá a zanořuje, čímž se vyzvedávají neurální valy, které následně splynou svými vrcholy, a tak vznikne neurální trubice. Mezi obratlovci došlo k nápadnému odklonu od tohoto plánu jen jednou a to u paprskoploutvých ryb (Actinopterygii). Bazální druhy jako jsou bichiři, jeseteři a kostlíni vykazují spíše výše popsany typ neurulace (Kunz et al., 2009; Long & Ballard, 2001), u kaprounů je pak ale znatelný posun k neurulaci přes tzv. neurální kýl (Kunz et al., 2009). Tento typ neurulace je pak rozšířený v rámci korunové skupiny paprskoploutvých ryb, kterou jsou kostnaté ryby (Papan & Campos-Ortega, 1994). Neurální destička se v tomto případě nezanořuje. Místo toho se její buňky protahují podél své dorsoventrální osy a následně tato struktura postupně mění svůj tvar z neurální destičky přes neurální kýl na neurální tyčinku, ve které se lumen vytvoří sekundárně. Sesterská větev k paprskoploutvým rybám zahrnující také nás savce, tedy svaloploutví (Sarcopterygii) si ponechali obvyklý způsob neurulace, což je patrné na vývoji bahníka (Kunz et al., 2009), drápatky vodní (Davidson & Keller, 1999), kuřete (Lawson et al., 2001) i myši (Shum & Copp, 1996). Vzhledem k tomu, že drápatka vodní, kuře i myš slouží dlouhá léta coby modelové organismy, je o průběhu jejich neurulací známo ve srovnání s jinými organismy mnohem více. Prosté popisy morfogeneze (Shum & Copp, 1996; Schroeder, 1970) byly s příchodem molekulárních metod doplněny o znalosti genové exprese (Davidson & Keller, 1999) i o poznatky týkající se buněčných pohybů, které probíhají během embryogeneze a tedy i během procesu neurulace (Morita et al., 2012).

Snahou této práce bylo nastínit rozmanité způsoby, kterými může neurulace u některých druhoústých probíhat. Konkrétně neurulace u dánia pruhovaného bývá často prezentována jako naprosto unikátní mezi obratlovci (Araya et al., 2016). Z mé práce ale spíše vyplývá, že při zasazení procesu neurulace u dánia do širších fylogenetických

souvislostí (tj. srovnání s ostatními paprskoploutvými rybami) dochází spíše k posunu od obecného schématu neurulace k neurulaci probíhající přes stadium neurálního kýlu. Již vnější procesy neurulace se od sebe mezi obratlovci zdatelně liší, především je tento rozdíl patrný právě u paprskoploutvých ryb, a tak by bylo zajímavé se dále zaměřit na mechanismy, které tyto změny způsobují.



## 5. Přehled použité literatury

- Araya, C., Ward, L. C., Girdler, G. C., & Miranda, M.** (2016). Coordinating cell and tissue behavior during zebrafish neural tube morphogenesis. *Developmental dynamics*, 245(3), 197–208.
- Archer, T. C., Jin, J., & Casey, E. S.** (2011). Interaction of Sox1, Sox2, Sox3 and Oct4 during primary neurogenesis. *Developmental biology*, 350(2), 429–40.
- Bertrand, S., & Escriva, H.** (2011). Evolutionary crossroads in developmental biology: amphioxus. *Development*, 138(22), 4819–30.
- Bronner, M. E.** (2015). Evolution: On the crest of becoming vertebrate. *Nature*, 527(7578), 311–2.
- Bronner, M. E., & LeDouarin, N. M.** (2012). Development and evolution of the neural crest: an overview. *Developmental biology*, 366(1), 2–9.
- Brouns, M. R., Afman, L. A., Vanhauten, B. A. M., Hekking, J. W. M., Köhler, E. S., & van Straaten, H. W. M.** (2005). Morphogenetic movements during cranial neural tube closure in the chick embryo and the effect of homocysteine. *Anatomy and embryology*, 210(2), 81–90.
- Catala, M., Teillet, M. A., & Le Douarin, N. M.** (1995). Organization and development of the tail bud analyzed with the quail-chick chimaera system. *Mechanisms of development*, 51(1), 51–65.
- Clarke, J.** (2009). Role of polarized cell divisions in zebrafish neural tube formation. *Current opinion in neurobiology*, 19(2), 134–8.
- Colas, J. F., & Schoenwolf, G. C.** (2001). Towards a cellular and molecular understanding of neurulation. *Developmental dynamics*, 221(2), 117–45.
- Davidson, L. a, & Keller, R. E.** (1999). Neural tube closure in *Xenopus laevis* involves medial migration, directed protrusive activity, cell intercalation and convergent extension. *Development*, 126(20), 4547–56.
- Delsuc, F., Brinkmann, H., Chourrout, D., & Philippe, H.** (2006). Tunicates and not cephalochordates are the closest living relatives of vertebrates. *Nature*, 439(7079), 965–968.
- Dettlaff, Ginsburg, & Schmalhausen.** (1993). *Sturgeon Fishes, Developmental Biology and Aquaculture*. Berlin: Springer-Verlag.
- Fujimori, T., Miyatani, S., & Takeichi, M.** (1990). Ectopic expression of N-cadherin perturbs histogenesis in *Xenopus* embryos, 104, 97–104.
- Gaisler, J., & Zima, J.** (2007). *Zoologie obratlovců* (second edi.). Praha: Academia.
- Gilbert, S. F.** (2014). *Developmental Biology*. (A. Aquadro, Ed.) (10th editi.). Andrew D. Sinauer.
- Hall, B. K.** (1999). *The Neural Crest in Development and Evolution* (1st ed.). New York, NY: Springer New York.
- Harrington, M. J., Hong, E., & Brewster, R.** (2009). Comparative analysis of neurulation: first impressions do not count. *Molecular reproduction and development*, 76(10), 954–65.



- Harrington, M. J., Chalasani, K., & Brewster, R.** (2010). Cellular mechanisms of posterior neural tube morphogenesis in the zebrafish. *Developmental dynamics*, 239(3), 747–62.
- Hashimoto, H., Robin, F. B., Sherrard, K. M., & Munro, E. M.** (2015). Sequential contraction and exchange of apical junctions drives zippering and neural tube closure in a simple chordate. *Developmental cell*, 32(2), 241–55.
- Holland, L. Z., & Holland, N. D.** (2001). Evolution of neural crest and placodes: amphioxus as a model for the ancestral vertebrate? *Journal of anatomy*, 199(Pt 1-2), 85–98.
- Holland, N. D., Panganiban, G., Henyey, E. L., & Holland, L. Z.** (1996). Sequence and developmental expression of *AmphiDII*, an amphioxus *Distal-less* gene transcribed in the ectoderm, epidermis and nervous system: insights into evolution of craniate forebrain and neural crest. *Development*, 122(9), 2911–20.
- [http://www.aniseed.cnrs.fr/aniseed/download/download\\_3dve](http://www.aniseed.cnrs.fr/aniseed/download/download_3dve). (n.d.).
- Jeffery, W. R., Strickler, A. G., & Yamamoto, Y.** (2004). Migratory neural crest-like cells form body pigmentation in a urochordate embryo. *Nature*, 431(7009), 696–9.
- Kalluri, R., & Weinberg, R.** (2009). Review series The basics of epithelial-mesenchymal transition. *Journal of Clinical Investigation*, 119(6), 1420–1428.
- Kaul, S., & Stach, T.** (2010). Ontogeny of the collar cord: neurulation in the hemichordate *Saccoglossus kowalevskii*. *Journal of morphology*, 271(10), 1240–59.
- Keibel, F.** (1901). *Normentafeln zur Entwicklungsgeschichte des Ceratodus forsteri*. Jena: Verlag von Gustav Fischer.
- Kerr, J.** (1907). *The developmental of Polypterus senegalus*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Kunz, Y. W., Luer, C. A., & Kapoor, B. G. (Eds.)** (2009). *Development of Non-Teleost Fishes*. New Hampshire: Science Publishers.
- Lawson, A., Anderson, H., & Schoenwolf, G. C.** (2001). Cellular mechanisms of neural fold formation and morphogenesis in the chick embryo. *The Anatomical record*, 262(2), 153–68.
- Lawson, A., & England, M. A.** (1998). Neural fold fusion in the cranial region of the chick embryo. *Developmental dynamics*, 212(4), 473–81.
- Long, W. L., & Ballard, W. W.** (2001). Normal embryonic stages of the longnose gar, *Lepisosteus osseus*. *BMC developmental biology*, 1, 6.
- Lowery, L. A., & Sive, H.** (2004). Strategies of vertebrate neurulation and a re-evaluation of teleost neural tube formation. *Mechanisms of development*, 121(10), 1189–97.
- Massarwa, R., & Niswander, L.** (2013). In toto live imaging of mouse morphogenesis and new insights into neural tube closure. *Development*, 140(1), 226–36.
- Massarwa, R., Ray, H. J., & Niswander, L.** (2014). Morphogenetic movements in the neural plate and neural tube: mouse. *Wiley interdisciplinary reviews. Developmental biology*, 3(1), 59–68.

- Mayor, R., & Theveneau, E.** (2013). The neural crest. *Development*, 140(11), 2247–51.
- Meeuwig, M. H., Bayer, J. M., & Reiche, R. A.** (2006). Morphometric discrimination of early life stage *Lampetra tridentata* and *L. richardsoni* (Petromyzonidae) from the Columbia River Basin. *Journal of morphology*, 267(5), 623–33.
- Miyamoto, N., & Wada, H.** (2013). Hemichordate neurulation and the origin of the neural tube. *Nature communications*, 4, 2713.
- Miyayama, Y., & Fujimoto, T.** (1977). Fine morphological study of neural tube formation in the teleost, *Oryzias latipes*. *Okajimas folia anatomica Japonica*, 54(2-3), 97–120.
- Morita, H., Kajiura-Kobayashi, H., Takagi, C., Yamamoto, T. S., Nonaka, S., & Ueno, N.** (2012). Cell movements of the deep layer of non-neural ectoderm underlie complete neural tube closure in *Xenopus*. *Development*, 139(8), 1417–26.
- Nakamura, M. J., Terai, J., Okubo, R., Hotta, K., & Oka, K.** (2012). Three-dimensional anatomy of the *Ciona intestinalis* tailbud embryo at single-cell resolution. *Developmental biology*, 372(2), 274–84.
- Nakao, T., & Ishizawa, A.** (1984). Light- and electron-microscopic observations of the tail bud of the larval lamprey (*Lampetra japonica*), with special reference to neural tube formation. *The American journal of anatomy*, 170(1), 55–71.
- Nieuwkoop, P. D., & Faber, J. (Eds.)** (1994). *Normal table of Xenopus laevis* (Daudin).
- Papan, C., & Campos-Ortega, J. A.** (1994). On the formation of the neural keel and neural tube in the zebrafish *Danio* (Brachydanio) rerio. *Roux's Archives of Developmental Biology*, 203(4), 178–186.
- Pearson Education, Inc. (2011). New York City.
- Piavis, G. W.** (1961). Embryological Stages In The Sea Lamprey And Effects Of Temperature Development. *Fish And Wildlife Service*, 61(182), 111–143.
- Sadaghiani, B., & Thiébaud, C. H.** (1987). Neural crest development in the *Xenopus laevis* embryo, studied by interspecific transplantation and scanning electron microscopy. *Developmental biology*, 124(1), 91–110.
- Sakai, Y.** (1989). Neurulation in the mouse: manner and timing of neural tube closure. *The Anatomical record*, 223(2), 194–203.
- Shum, S., & Copp, J.** (1996). Regional differences in morphogenesis of the neuroepithelium suggest multiple mechanisms of spinal neurulation in the mouse. *Anatomy and embryology*, 194(1), 65–73.
- Schmitz, B., Papan, C., & Campos-Ortega, J. A.** (1993). Neurulation in the anterior trunk region of the zebrafish *Brachydanio rerio*. *Roux's Archives of Developmental Biology*, 202(5), 250–259.
- Schoenwolf, G.** (1991). Cell movements driving neurulation in avian embryos. *Development, Suppl 2*, 157–68.
- Schoenwolf, G., & Delongo, J.** (1980). Ultrastructure of secondary neurulation in the chick embryo. *The American journal of*

*anatomy*, 158(1), 43–63.

**Schoenwolf, G., & Nichols, D. H.** (1984). Histological and ultrastructural studies on the origin of caudal neural crest cells in mouse embryos. *The Journal of comparative neurology*, 222(4), 496–505.

**Schoenwolf, G., & Smith, J. L.** (1990). Mechanisms of neurulation: traditional viewpoint and recent advances. *Development*, 109(2), 243–70.

**Schroeder, T. E.** (1970). Neurulation in *Xenopus laevis*. An analysis and model based upon light and electron microscopy. *Journal of embryology and experimental morphology*, 23(2), 427–62.

**Spemann, H., & Mangold, H.** (1924). über Induktion von Embryonalanlagen durch Implantation artfremder Organisatoren. *Archiv für Mikroskopische Anatomie und Entwicklungsmechanik*, 100(3-4), 599–638.

**Stolfi, A., Ryan, K., Meinertzhagen, I. A., & Christiaen, L.** (2015). Migratory neuronal progenitors arise from the neural plate borders in tunicates. *Nature*, 527(7578), 371–4.

**Swalla, B. J.** (1993). Mechanisms of gastrulation and tail formation in ascidians. *Microscopy research and technique*, 26(4),

274–84.

**Tahara, Y.** (1988). Normal Stages of Development in the Lamprey, *Lampetra reissneri* (Dybowski). *Zoological science*, 109–118.

**van Straaten, H. W., Janssen, H. C., Peeters, M. C., Copp, A. J., & Hekking, J. W.** (1996). Neural tube closure in the chick embryo is multiphasic. *Developmental dynamics*, 207(3), 309–18.

**Yamaguchi, Y., Shinotsuka, N., Nonomura, K., Takemoto, K., Kuida, K., Yosida, H., & Miura, M.** (2011). Live imaging of apoptosis in a novel transgenic mouse highlights its role in neural tube closure. *The Journal of cell biology*, 195(6), 1047–60.

**Ybot-Gonzalez, P., Cogram, P., Gerrelli, D., & Copp, A. J.** (2002). Sonic hedgehog and the molecular regulation of mouse neural tube closure. *Development*, 129(10), 2507–2517.

**Ybot-Gonzalez, P., Gaston-Massuet, C., Girdler, G., Klingensmith, J., Arkell, R., Greene, N. D. E., & Copp, A. J.** (2007). Neural plate morphogenesis during mouse neurulation is regulated by antagonism of Bmp signalling. *Development*, 134(17), 3203–11.