

Genová kontrola embryonálního vývoje tělní osy

Vývoj tělních os začíná **před a také během průběhu 3. týdne těhotenství**, kdy dochází k procesu gastrulace, čili vzniku 3 zárodečných listů (ektodermu, mesodermu a entodermu), a tedy i přeměně dvoustevného zárodečného terčíku v třívrstevný.

Rozeznáváme 3 druhy os:

- **dorsoventrální (předozadní)**
- **kraniokaudální**
- **pravo-levá**

Před gastrulací je potřeba exprimovat geny, které určí, kde se bude nacházet hlavová část embrya. Základem kraniokaudální osy je signalizace z buněk při kraniálním okraji zárodečného terčíku. Této oblasti se říká **AVE** (**a**nterior **v**isceral **e**ndoderm, přední viscerální entoderm). Zde dochází k exprimování genů **LIM1, OXT2, HESX1** a dalších, které secernují faktor **Cerebrus**. Jak již bylo zmíněno, díky tomu **dojde k určení umístění hlavového konce zárodku ještě před gastrulací**.

Gastrulace začíná vytvořením **primitivního proužku**, jehož vznik je podmíněn signalizací faktorem **NODAL** (patří do skupiny TGF-beta = transformační růstový faktor beta). Nodal nejen **iniciuje vznik proužku, ale také i primitivního uzlu**, které oba bude i nadále **udržovat**.

Dorsoventrální osa

Jakmile se vytvoří primitivní proužek, začne **celá řada genů regulovat tvorbu ventrálního a dorsálního mesodermu a struktury hlavového konce a ocasního hrbočku**. V rozsahu celého zárodečného terčíku se tvoří **BMP4** (bone morphogenetic protein 4), který také patří do skupiny TGFbeta. BMP4 společně s FGF8 ventralizují mesoderm, díky čemuž vzniká lat. ploténka a intermediální mesoderm. Migraci buněk a jejich přeměnu umožňuje růstový faktor **FGF8** (fibroblast growth factor 8), vytvářený buňkami primitivního uzlu.

Chordin, Noggin a Follistatin působí proti aktivitě BMP4 a **dorsalisují** kraniální **mesoderm**, který pak v hlavové části vytváří osovou strukturu **chordu dorsalis**, která leží pod později vznikající neurální trubicí. Chorda dorsalis je buněčná tyčinkovitá struktura vytvářející se již během **2. týdne!**, její význam je jako dočasná opora těla. **Geny Chordin, Noggin a Follistatin později produkuje i chorda dorsalis**. V kaudální části embrya se řídí rozvoj struktur genem Brachyury.

Pravo-levá osa

Pravo-levé asymetrické uspořádání je založeno již v raném vývoji. Je výsledkem harmonického **působení kaskády genů**. Když se objeví primitivní proužek, secernují jeho buňky a buňky primitivního uzlu **FGF8**, který indukuje expresi **Nodalu, ale pouze v levé polovině embrya!** FGF8 nadále udržuje v laterální ploténce mesodermu expresi nejen Nodalu, ale i **Lefty-2**. **Oba geny stimulují PITX-2**, což je transkripční faktor obsahující homeobox, který **zodopovídá za ustanovení levostrannosti**. Proč vývoj kaskády řídící ustanovení pravo-levé osy začíná vlevo, je dosud tajemstvím.

Kraniokaudální osa

Embryo se vyvíjí v **kraniokaudálním gradientu**. Z paraaxiálního mesodermu se vytváří somity. Během 4. týdne rozlišujeme dermatomyotomy a sklerotomy. Ze sklerotomů vzniká axiální skelet nahrazující chordu dorsalis. Z té nakonec se vytvoří meziobratlové destičky a ligamentum apicale. Všechny geny pro vznik somitů se tvoří v okolí, čili v chordě dorsalis, epidermis, mesodermu laterální ploténky a neurální trubice. Pro vznik **sklerotomů** má zásadní význam **SHH** a **Noggin** vznikající z **neurální trubice** a **spodinové ploténky**. Sklerotomy vytvářejí gen **PAX1** pro kosti a chrupavky.

Kraniokaudální osa je ovlivněna homeotickými geny **HOX-A, HOX-B, HOX-C, HOX-D** (nachází se na 4 různých chromosomech). Geny u 3' konce vytváří kraniální část, 5' kaudální. Tyto **HOX geny kódují transkripční faktory**, které spouští kaskádu reakcí, která vytváří kraniokaudální osu. Tyto HOX geny mají i drosophily, na kterých se poprvé zkoumaly.

Odpověď na otázku, **proč se embryo kraniokaudálně ohýbá**, je relativně jednoduchá. Dochází totiž k **tvorbě orgánových soustav a roste CNS**. Zárodečný terčík se také ohýbá příčně za vzniku postranní rýhy.