

Embryologie člověka a základy teratologie

RNDr. Mária Hovořáková, PhD.

1.LF UK, Ústav Histologie a Embryologie, Albertov

E-mail: Maria.Hovorakova@lf1.cuni.cz

Přednáška 3:

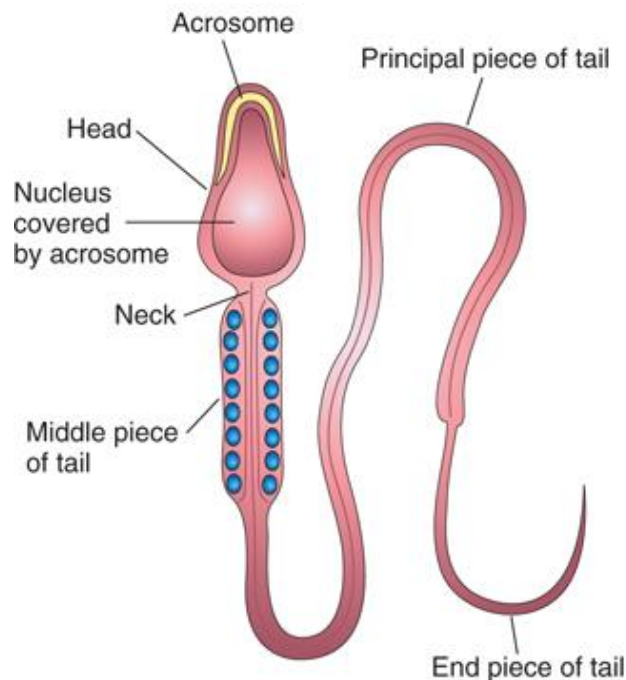
Fertilizace, fertilizace in vitro, příčiny neplodnosti

Druhý týden vývoje, nidace, zárodečný terčík

Třetí týden vývoje, gastrulace

Poruchy vývoje

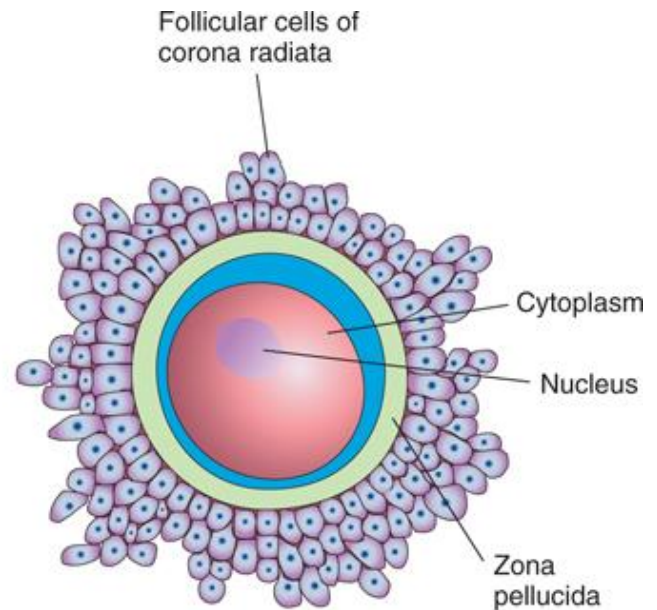
- Fertilizace, fertilizace in vitro, příčiny neplodnosti



A



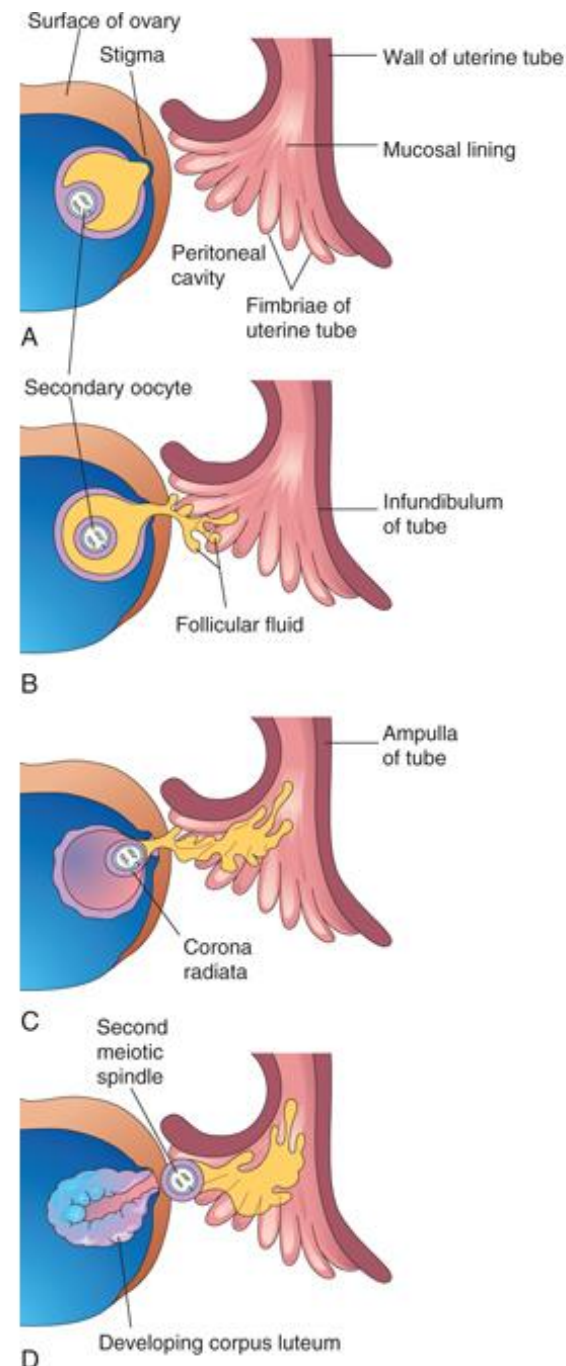
B



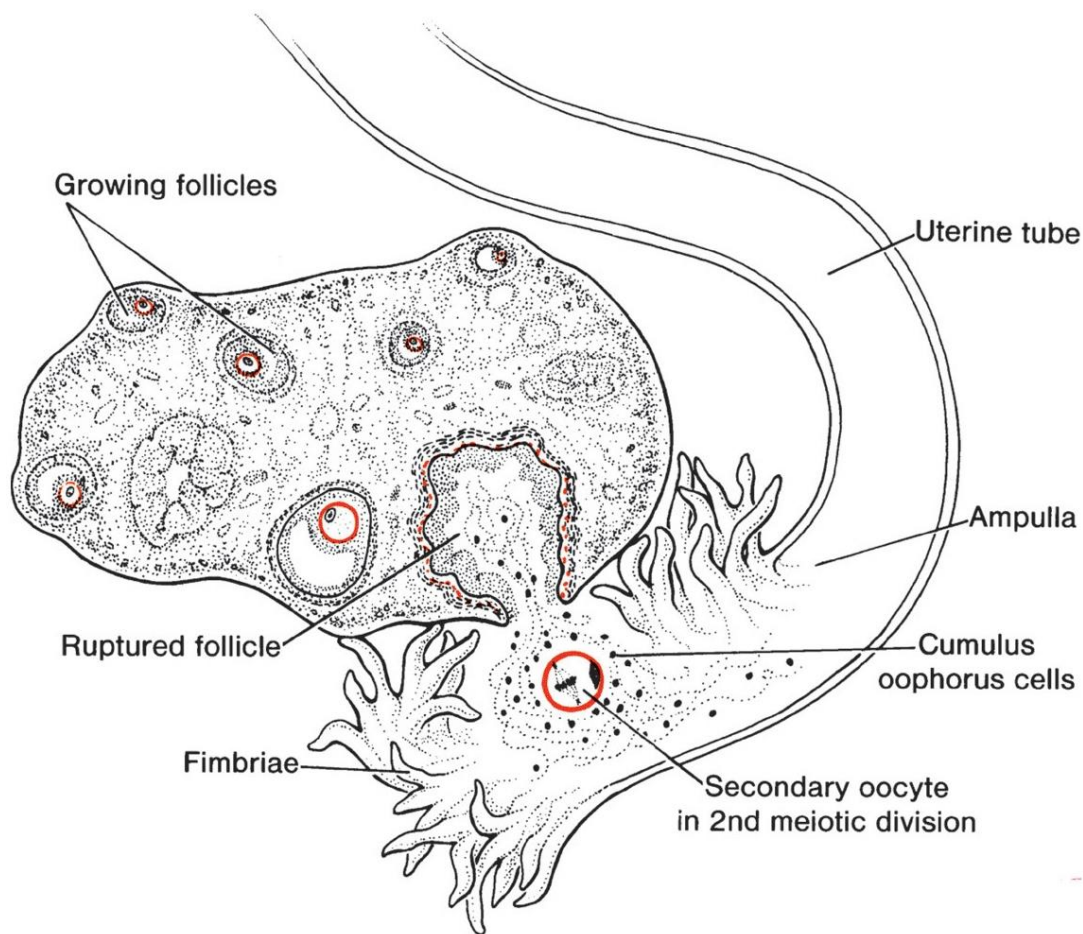
C

Fertilizace

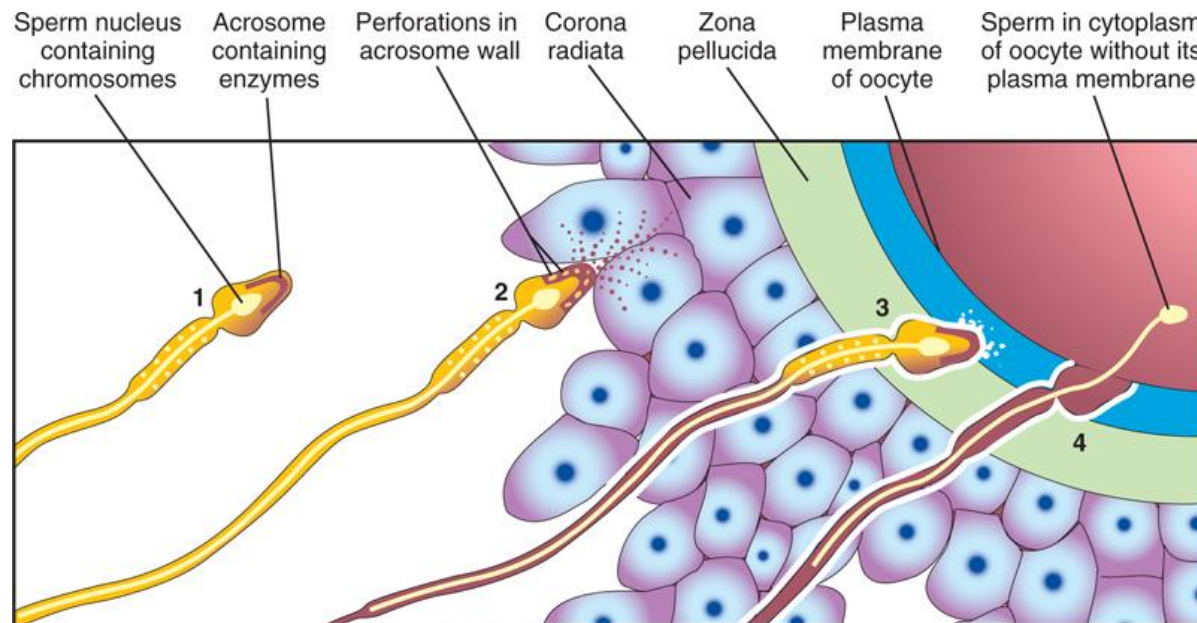
- Proces, při kterém splývají dvě pohlavní buňky – gamety
- Probíhá v ampulární oblasti vejcovodu
- 3 fáze: prostup mezi b. corona radiata, penetrace zona pellucida, spojení b. membrán vajíčka a spermie
- Spermie přežívají v ženském pohlavním ústrojí několik dní (udává se 48 h)
- Jen asi 1% ejakulovaných spermií se dostane do cervikálního kanálu dělohy, kde přežívají
- Pohyb spermií dělohou a vejcovodem je aktivní
- Pasáž z pochvy do vejcovodu – 2 – 7 hodin
- Po vstupu do isthmu vejcovodu se pohyblivost spermií snižuje
- Po ovulaci se jejich pohyblivost obnovuje! (pravděpodobně vlivem taktických látek tvořených folikulárními b. obklopujícími vajíčko)
- Spermie nejsou schopné po vstupu do ženského pohlavního ústrojí oplodnit vajíčko. Musí projít kapacitací a akrozomovou reakcí



Ampulární část vejcovodu



- Kapacitace – u člověka cca 7 hodin, je založena na interakci se sliznicí vejcovodu, z buněčné membrány kryjící akrozom je **odplaven glykokalyx a seminální plasmatické proteiny**, tím nabývá spermie schopnost proniknout mezi buňky corona radiata a zahájit akrozomovou reakci.
- Akrozomová reakce – je výsledkem interakce proteinů na kapacitované hlavičce spermie (ZP3) s proteiny v zona pellucida. Výsledkem je **uvolnění obsahu akrozomového váčku** - obsahuje enzymy schopné rozrušit corona radiata (hyaluronidasa) a hmotu zona pellucida (akrosin a proteasy příbuzné trypsinu)

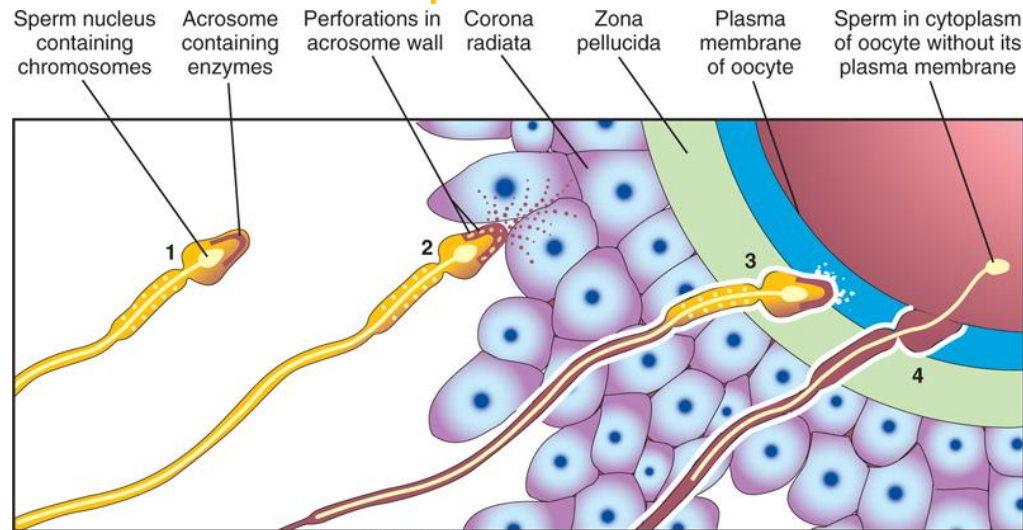


Fertilizace - fáze

- prostup mezi b. corona radiata
- penetrace zona pellucida
- spojení b. membrán vajíčka a spermie

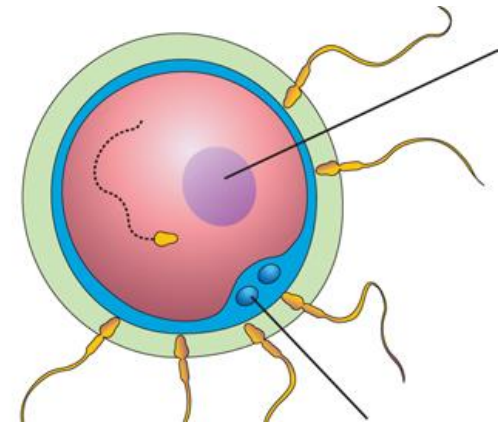
1. Fáze fertilizace – prostup mezi b. corona radiata

- 200 – 300 mil. spermií vniknou do ženského pohlavního ústrojí
- 300 – 500 spermií dospěje k místu oplození
- Pouze jediná pronikne do vajíčka a oplodní je
- Předpokládá se, že ostatní spermie pomáhají při pronikání bariérami. **Kapacitované spermie mohou volně pronikat buňkami corona radiata až k zona pellucida.**



2. Fáze fertilizace – penetrace zona pellucida

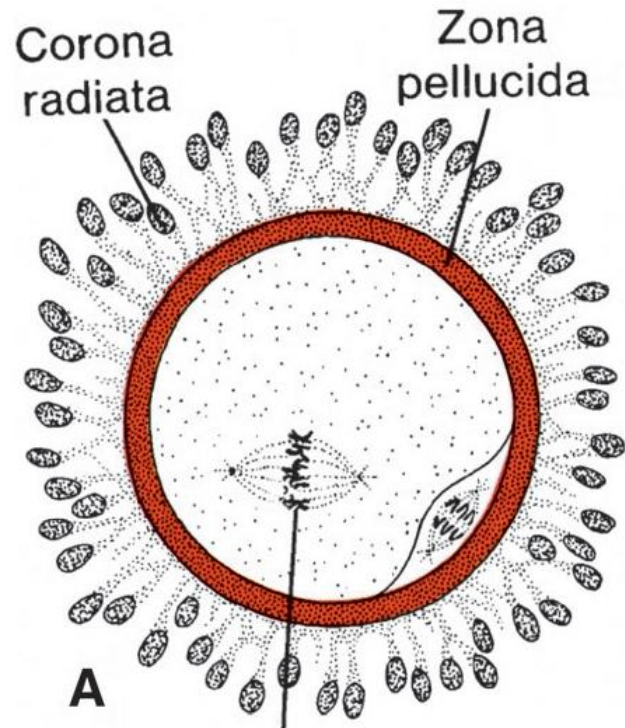
- Zona pellucida – vyvolává navázání spermie i akrozomovou reakci – ligand ZP3 (zonální protein 3).
- Enzymy uvolněné při akrozomové reakci (**hyaluronidasa a akrosin**) rozpustí zona pellucida – spermie proniká do perivitelinního prostoru – **přímý kontakt s membránou vajíčka**.
- Dotek spermie s povrchem oocyty vyvolá uvolnění lysosomových enzymů (kortikální reakce) – změni se vlastnosti zony – **zonová reakce** – **zabrání průniku dalších spermií**.
- I další spermie mohou být zachycené v zona pellucida, ale jen jediná pravděpodobně pronikne až do vajíčka.



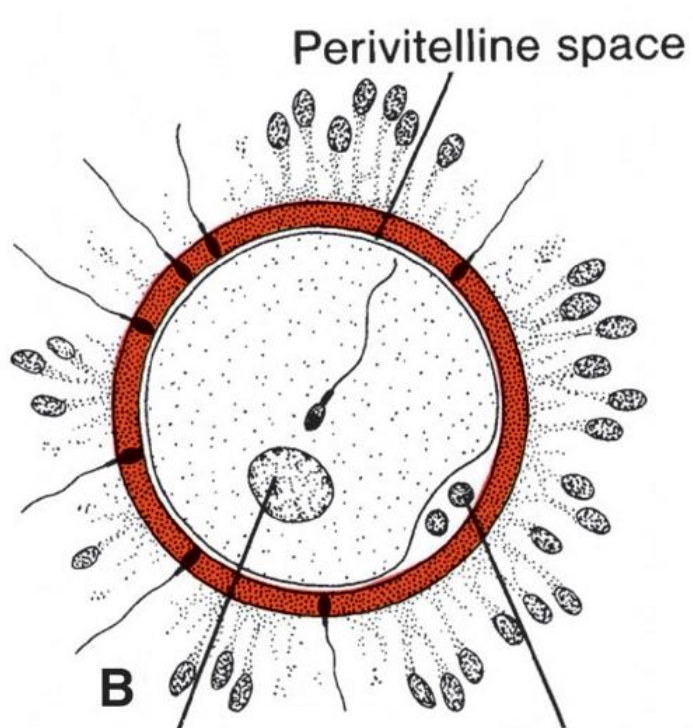
3. Fáze fertilizace – spojení b. membrán vajíčka a spermie

- Interakce **integrinů** oolemy s jejich ligandy **disintegriny** na povrchu hlavičky spermie – **membrány vajíčka a kaudální části hlavičky spermie splynou** (akrozomová membrána se rozpadla při akrozomové reakci). U člověka do vajíčka **proniká hlavička a bičík spermie** (**buněčná membrána zůstává na povrchu vajíčka**).
- Reakce vajíčka:
 1. **Kortikální a zonová reakce** – **brání vzniku polyspermie** – lysosomové enzymy kortikálních granul – zabránění pronikání dalších spermií, změny ve složení zona pellucida.
 2. **Dokončení druhého meiotického dělení** – **pomocí centriolu vneseného spermií** – jedna z dceřiných buněk (pouze s nepatrným množstvím cytoplazmy) – sekundární pólové tělísko, druhá je definitivní – **zralý oocyt** – jeho **chromozomy (22+X)** tvoří ženské prvojádro – **pronucleus**.
 3. **Metabolická aktivace oocyta** – **aktivační faktor** patrně přináší spermie, **pravděpodobně spojena se zahájením raných fází vývoje zárodku**.

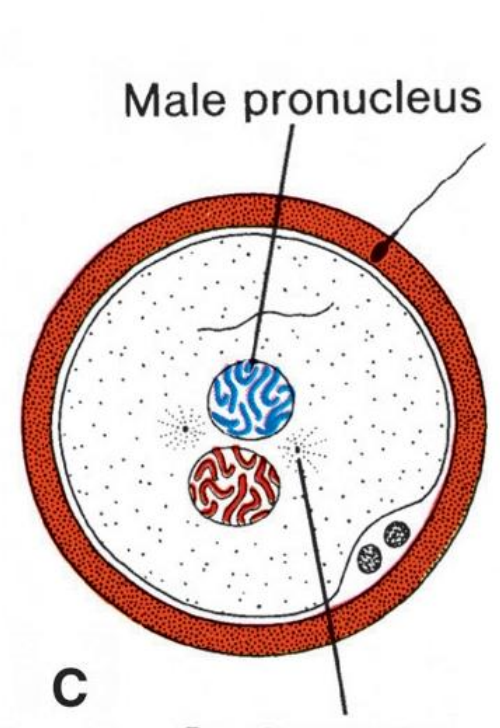
- Hlavička spermie postupuje cytoplazmou vajíčka, těsně se přiloží k ženskému prvojádro a mění se v **mužské prvojádro – pronukleus**, bičík degeneruje. Obě prvojádra ztratí své jaderné obaly – replikují své DNA.
- Vytvoří se dělicí vřeténko a proběhne **normální mitotické dělení** – výsledkem jsou dvě dceřiné buňky s diploidní sadou chromozomů (dvoubuněčná zygota).
- **Důsledky oplození:**
 1. Obnovení diploidního počtu chromozomů ($\frac{1}{2}$ od matky, $\frac{1}{2}$ od otce)
 2. Určení pohlaví nového jedince (pokud spermie nesla X – XX, pokud Y – XY)
 3. Zahájení rýhování (další dělení)



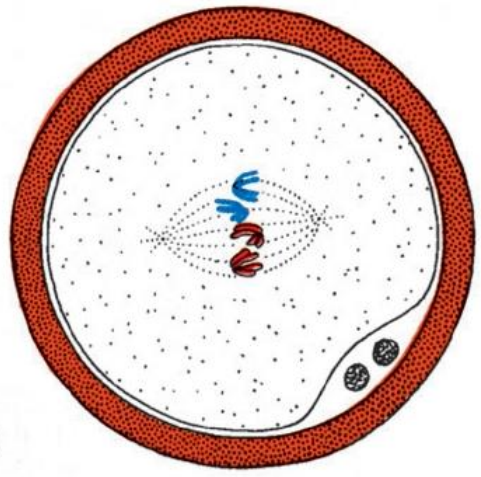
A Spindle,
2nd maturation division



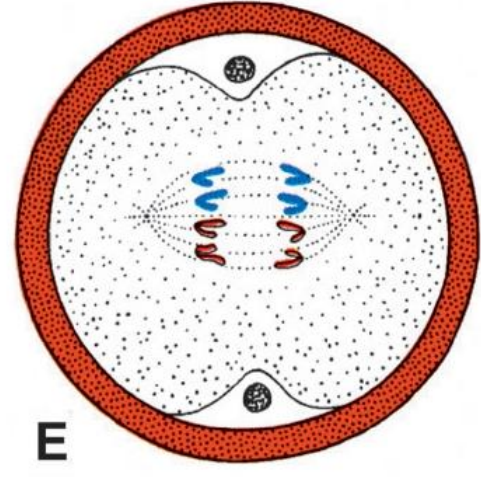
B Female pronucleus



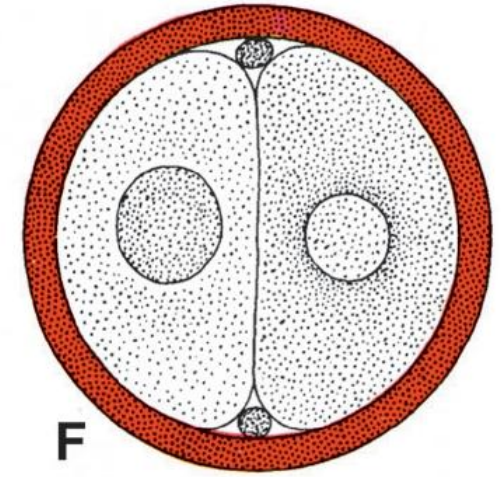
C Centrosome



D



E



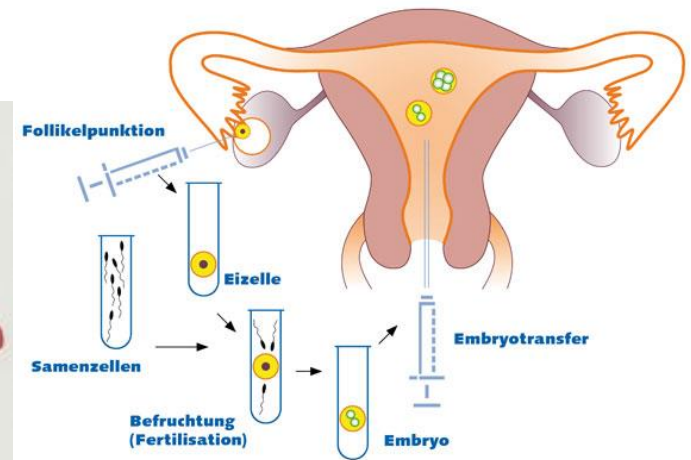
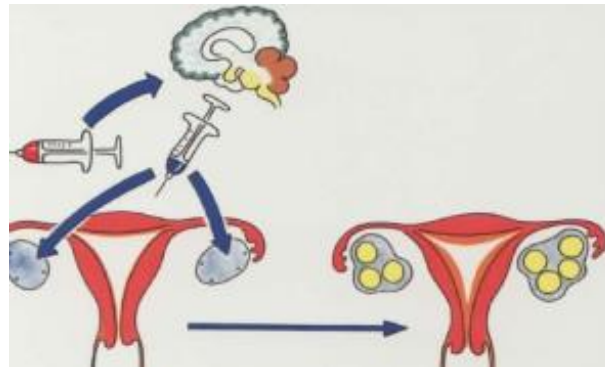
F

Poruchy plodnosti

- **Mužská neplodnost:** nedostatek spermií nebo nedostatečná mobilita (norma cca 50 mil. spermií v 1ml ejakulátu, obvyklý objem 4-5ml ejakulátu, pod 20 mil./ml – muži neplodní)
- **Ženská neplodnost:**
 - Imunitní systém ženy – protilátky proti proteinům spermií
 - Poruchy menstruačního cyklu (anovulace)
 - Neprůchodnost vejcovodů (záněty v pánevní oblasti)
 - Antifosfolipidový syndrom a různé trombofilní stavy (stavy se zvýšenou krevní srážlivostí)
 - Léky

Metody asistované reprodukce

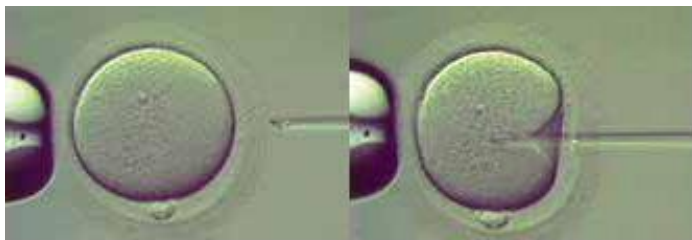
- Rizika: předčasné porody, snížená porodní váha, vyšší perinatální úmrtnost, vyšší frekvence vícečetných těhotenství, avšak rizika platí i při jednočetných těhotenstvích po AR



- metody IVF
 - Odběr oocytů těsně před ovulací (stimulace)
 - Ve stádiu 8 blastomer se oplozená vajíčka umístí do dělohy k dalšímu vývoji
- Pouze méně než 20% oplozených vajíček se zahnízdí a vyvine až k porodu

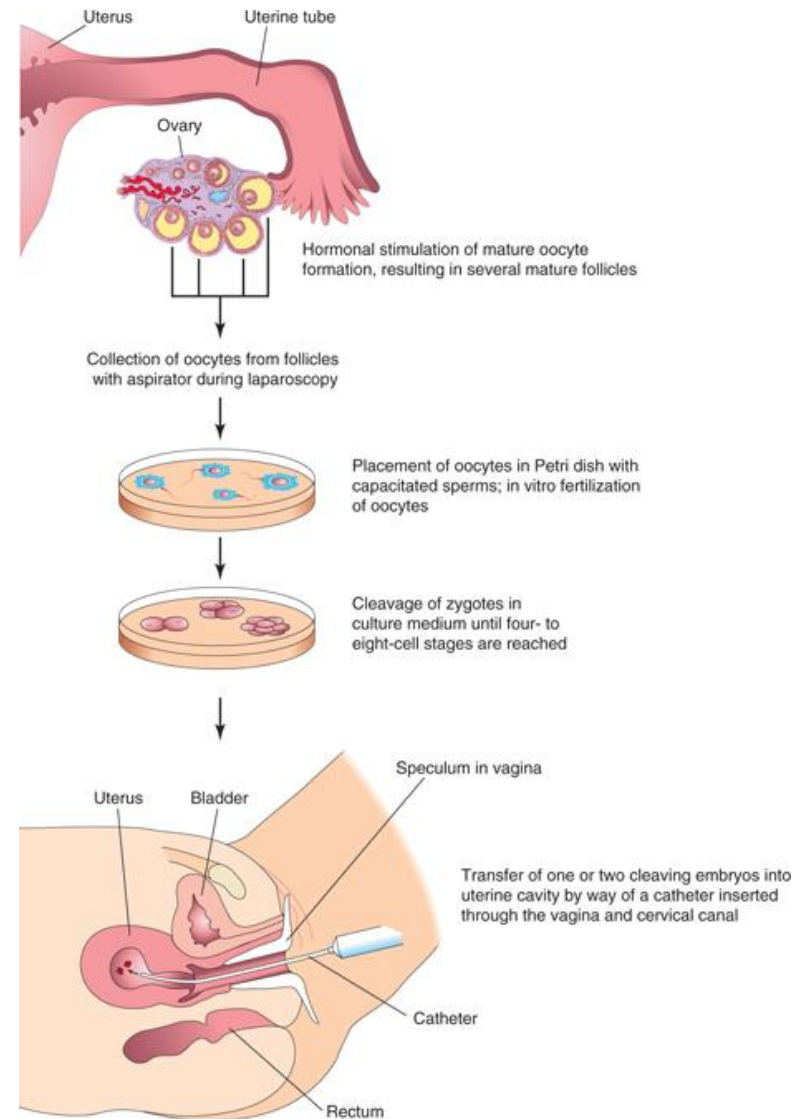
Metody asistované reprodukce

- IVF – postupy:
 1. IVF-ET – IVF a následný embryotransfer
 2. GIFT – přenos gamet do vejcovodu
 3. ZIFT – přenos zygot do vejcovodu
 4. ICSI – intracytoplasmatické injekce spermií – při oligospermii nebo azoospermii



In vitro fertilizace

- Mimetělní oplození, kultivace embryí v laboratorních podmínkách



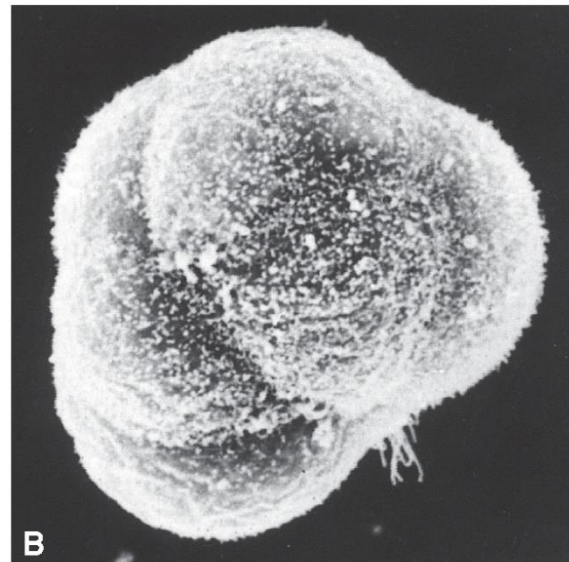
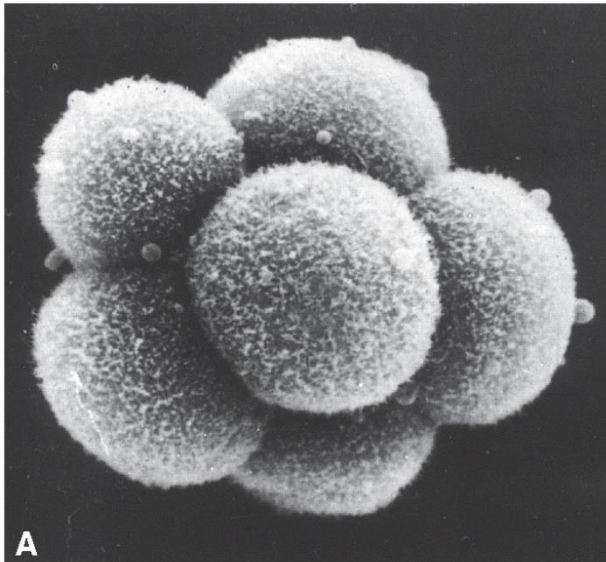
Metody antikoncepce

- Bariérové metody
- Antikoncepční pilulka – kombinace estrogenu a progestinu, která zabrání ovulaci, ale netlumí menstruaci
- Intramuskulární nebo podkožní implantáty – většinou dlouhodobý účinek
- Mužská pilulka – ve stádiu testování (obsahuje syntetický androgen, který blokuje LH a FSH sekreci a tím spermiogenezi)
- Nitroděložní tělísko
- Pilulka navozující potrat
- Vasektomie nebo podvaz vejcovodů – nejefektivnější a s okamžitým efektem, ireverzibilní

- Implantace, vývoj zárodečných listů
zárodku

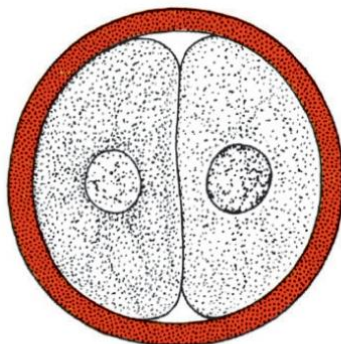
Rýhování

- Rozdělení zygoty na dvě dceřiné buňky zahájí řadu mitotických dělení následujících velmi rychle za sebou.
- Dceřiné buňky jsou neustále menší – blastomery.
- Do stádia 8 blastomer – volně uspořádaný shluk.

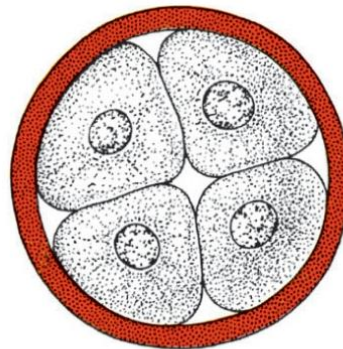


Rýhování

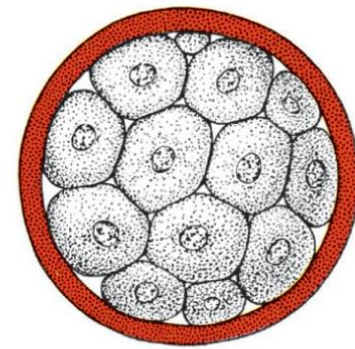
- Od třetího rýhovacího dělení blastomery rozšiřují své kontakty, přikládají se těsně vedle sebe – kulovitý útvar – buňky těsná spojení – tzv. **stěsnání – kompakce/kompaktizace** – vyčlení se vnitřní b. (nemají kontakt s vnějším okolím, vzájemně spolu komunikují prostřednictvím nexů – **propustná spojení – gap junctions**) a vnější b. (**těsná spojení – tight junctions**).
- Cca 3 dny po oplození – **16 buněk – morula** – tvoří ji vnitřní buněčná masa (**embryoblast** - z ní vlastní embryo) a vnější buněčná masa (**trofoblast** – z něj plodové obaly a placenta) – morula vstupuje vejcovodem do dělohy.



Two-cell stage



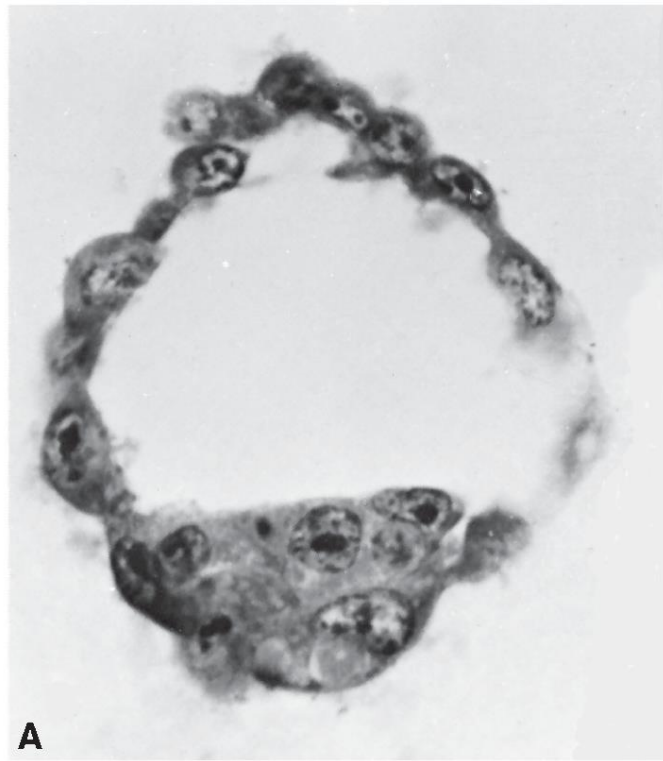
Four-cell stage



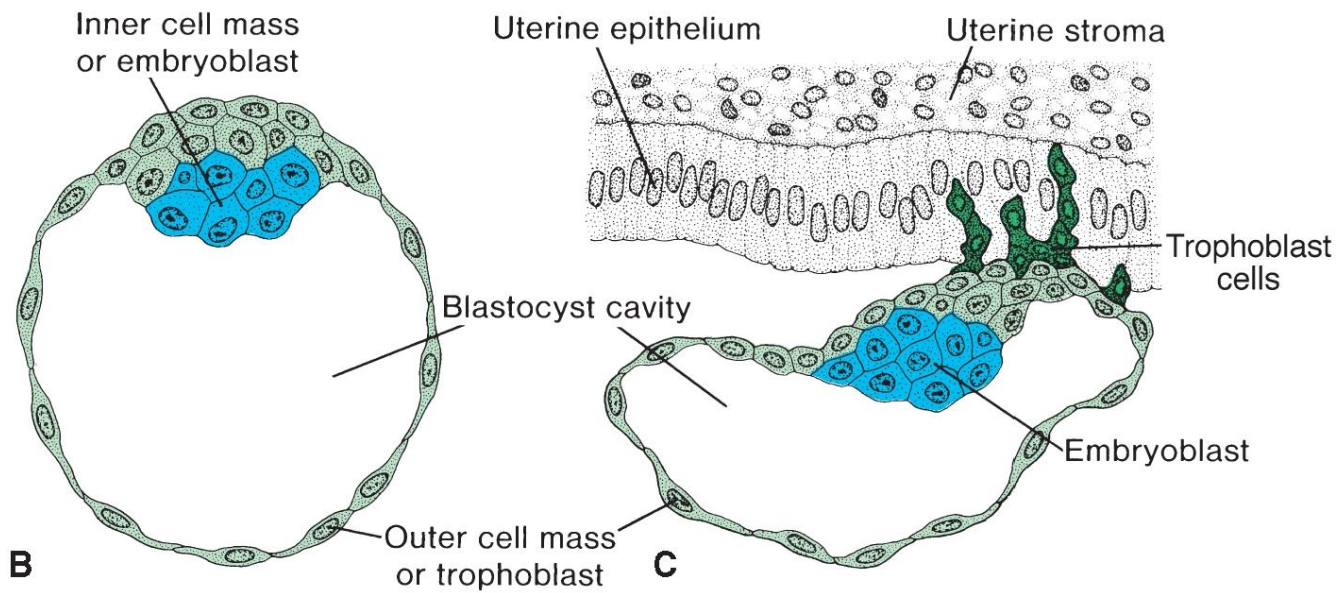
Morula

Vznik blastocysty

- Morula vstoupí do děložní dutiny – mezi buňky trofoblastu a embryoblastu začne pronikat tekutina – vzniká dutina – tvoří se **blastocysta** – buňky vnitřní – embryoblast - kompaktní shluk buněk připojený na jednom pólu k vnitřním buňkám trofoblastu (b. trofoblastu oplošťují a tvoří epitelovou vrstvu trofoblastu).
- **Z. pellucida se rozpadne, což umožní zahájit nidaci (u člověka 6. den)** – buňky trofoblastu na embryonálním pólu blastocysty začnou pronikat mezi b. endometria (vazba proteinu L-selektinu membrány buněk trofoblastu na cukerné receptory na epitelu endometria). Po zachycení následuje připojení a invaze trofoblastu (integriny exprimované trofoblastem a laminin a fibronectin mezibuněčné hmoty endometria)



A



B

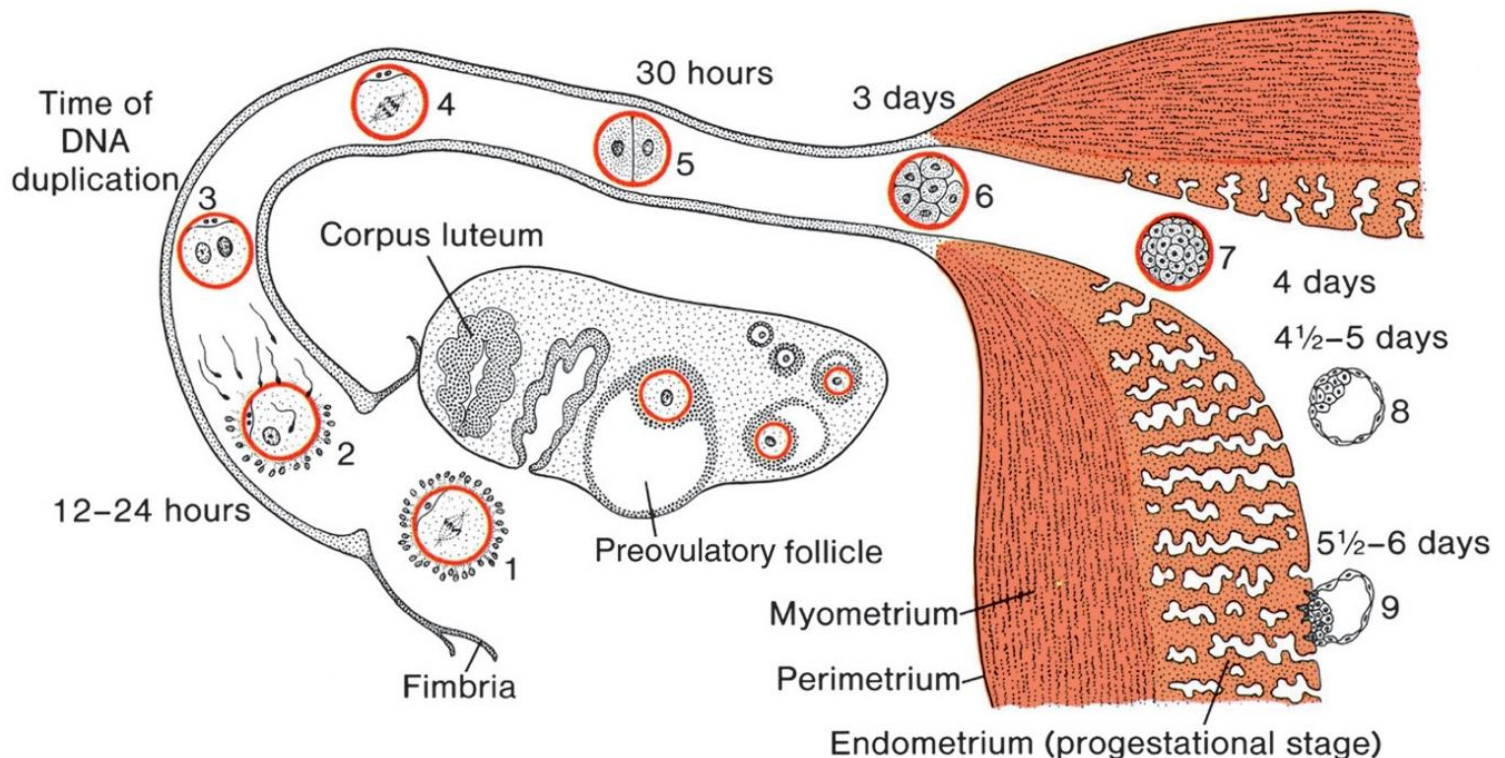
C

Implantace

- Děložní stěna 3 vrstvy:
 1. Endometrium
 2. Myometrium
 3. Perimetrium – derivát peritonea kryjící vnější povrch dělohy
- V endometriu 28 denní menstruační cyklus (řízený hormony ovárií, cca od 12-13 let do 50): 3 fáze:
 1. Proliferační (folikulární) – pod vlivem estrogenu bezprostředně po menstruaci (zároveň rostou a dozrávají folikuly v ováriu)
 2. Sekreční (progesteronová – progestační) – 2-3 dny po ovulaci – odpověď na sekreci progesteronu žlutým tělískem
 3. Menstruační (deskvamační) – pokud nenastane oplození, oddělí se pars functionalis endometria (kontrakce arteriol, degenerativní změny v jejích žlázách a cévách) a je celá odstraněna – cca 3-4 dny, zůstává pouze slabá pars basalis zásobovaná bazálními arteriemi – zdroj pro regeneraci endometria v proliferační fázi (pokud oplození nastane, menstruační fáze nenastane a endometrium je udržováno v sekreční fázi, což umožní nidaci a implantaci a tvorbu placenty).

Implantace

- Na začátku endometrium ve vrcholící sekreční fázi
- Obvykle – implantace v horní třetině dělohy na její zadní nebo přední ploše mezi ústími žlázek



ESC – embryonální kmenové buňky

- Odvozeny z embryoblastu (vnitřní buněčné masy embrya)
- Pluripotentní – mohou se diferencovat v jakýkoliv buněčný typ
- Význam při léčení různých chorob (diabetes, Alzheimer, Parkinson, anemie, poškození míchy)
- Zdrojem – embrya získaná oplozením in vitro či reprodukčním klonováním (1996 – ovce Dolly – Ian Wilmut, Skotsko) - nejsou identické s b. příjemce – rejekce
- Terapeutické klonování – přenos somatického jádra (genetická informace příjemce – eticky přijatelnější)

Dospělé kmenové buňky

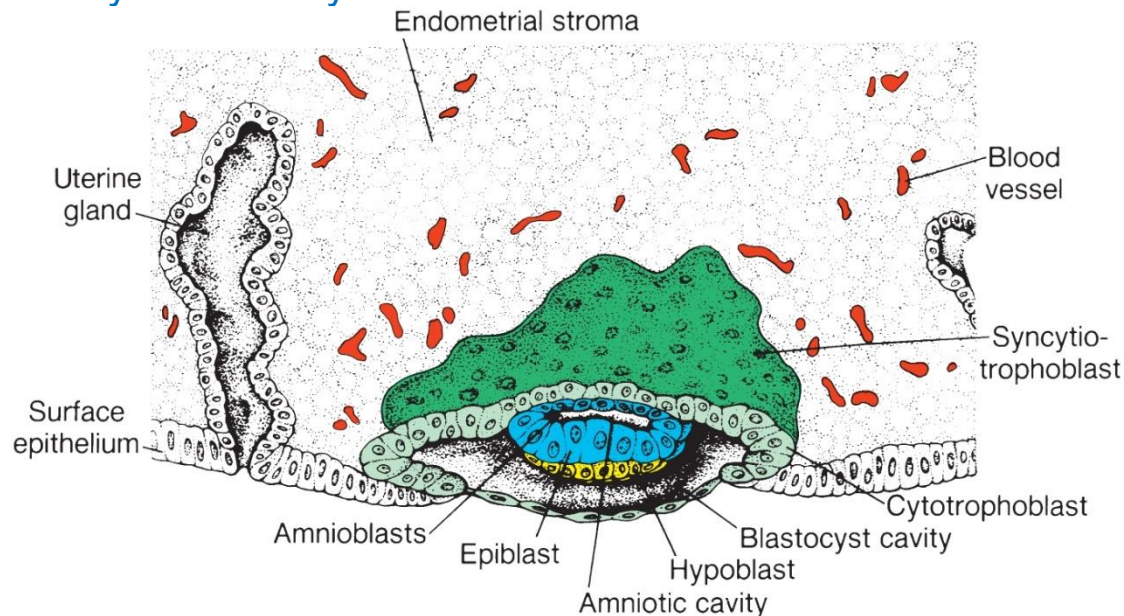
- **Multipotentní** – omezená schopnost transformovat se v různé buněčné typy.
 - Nízká proliferační aktivita
 - Omezené množství
-
- **iPS cells** – indukované pluripotentní kmenové buňky – vznikají z dospělých somatických buněk vnesením genů kódujících některé transkripční faktory v ESC.

Druhý týden vývoje – dvouvrstevný zárodečný terčík

- **nidace** (u člověka cca 6. den)
- 8. den – blastocysta částečně zanořena do stromatu děložní sliznice

V místě styku blastocysty s endometriem (oblast **embryoblastu**) – v **trofoblastu** se diferencují **dvě vrstvy** (buňky se dělí tak, že vnitřní dceřiná buňka zůstává v cytotrofoblastu a vnější ztrácí buněčné hranice a tvoří syncytiotrofoblast):

- Cytotrofoblast** – vnitřní vrstva kubických buněk s jedním jádrem
- Syncytiotrofoblast** – vnější vrstva tvořená souvislou cytoplasmatickou masou s mnoha jádry bez zřetelných buněčných hranic



Druhý týden vývoje – zárodečný te

- 8. den – blastocysta částečně zanořena do stromatu děložní sliznice

V embryoblastu:

- A. **Hypoblast** – vrstva malých kubických buněk sousedících s dutinou blastocysty
- B. **Epiblast** – vrstva vysokých cylindrických buněk okolo amniové dutiny

Obě vrstvy na sebe naléhají v rozsahu okrouhlého zárodečného terčíku

Diferenciací vrstev – mezi buňkami epiblastu malá dutinka – amniová dutina

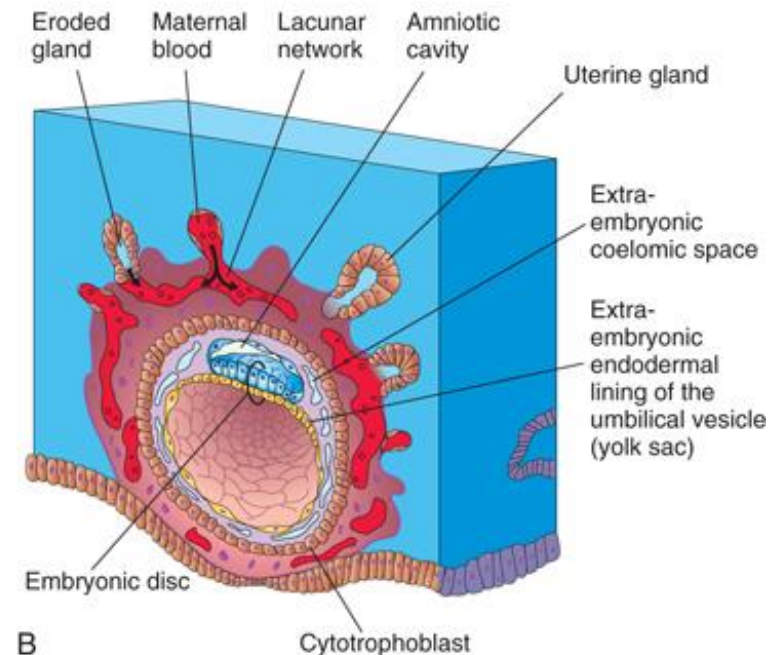
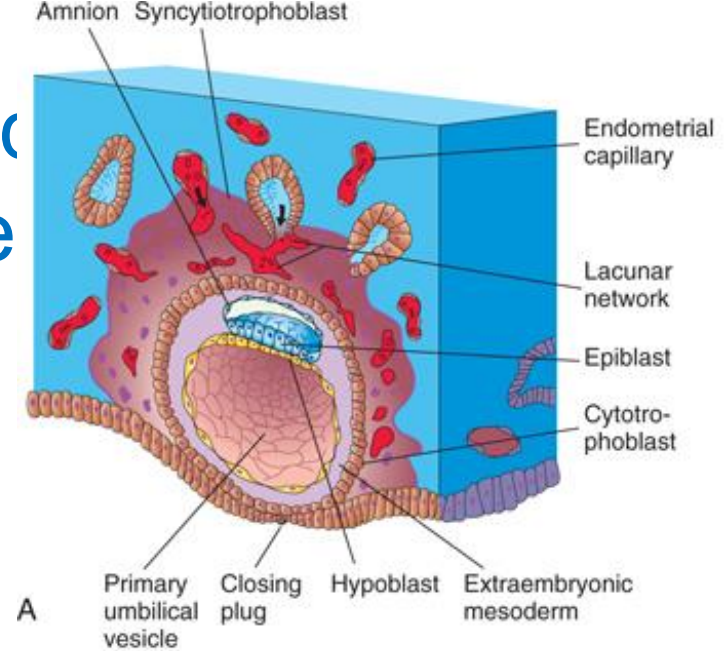
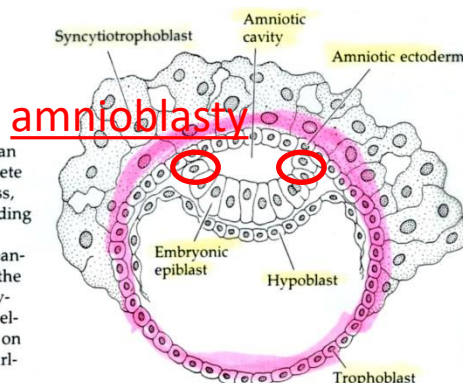


FIGURE 41

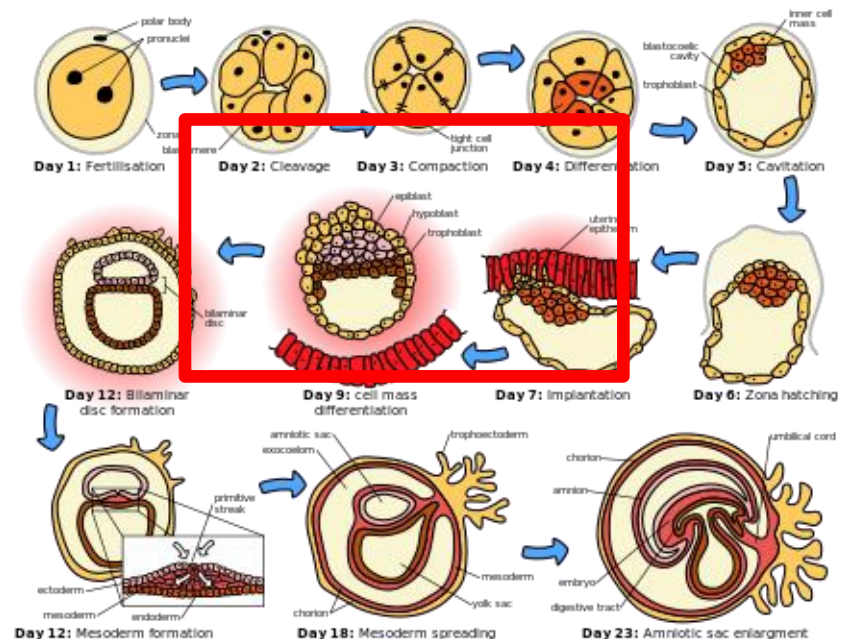
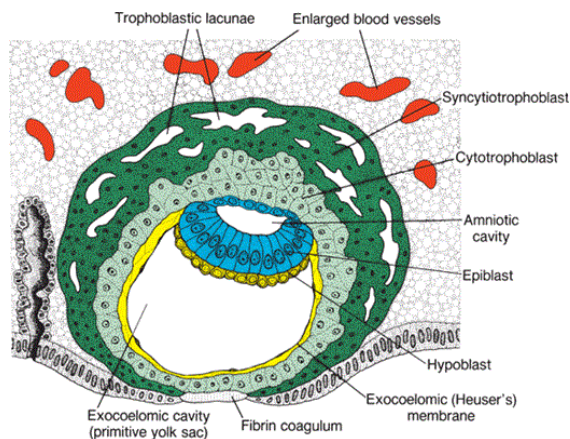
Formation of the amnion in human embryos. The hypoblast is complete near the site of the inner cell mass, and the trophoblast cells are dividing to form the syncytiotrophoblast, which will invade the uterus. Meanwhile, the epiblast has split into the amniotic ectoderm and the embryonic epiblast. All subsequent development of the embryo will focus on the embryonic epiblast. (After Carlson, 1981.)



Druhý týden vývoje – dvouvrstevný zárodečný terčik

- 9. den – blastocysta hlouběji zanořena do endometria
- Trofoblast se rozvíjí zejména na embryonálním pólu – vakuoly vyplněné tekutinou – splývají – lakuny – lakunární stádium

Na abembryonálním pólu – buňky odvozené od hypoblastu tvoří - exocoelomovou (Heuserovu) membránu – pokrývá vnitřní povrch cytotrofoblastu – tato membrána a hypoblast tvoří ohraničení primitivního žlutkového vaku (exocoelomová dutina).



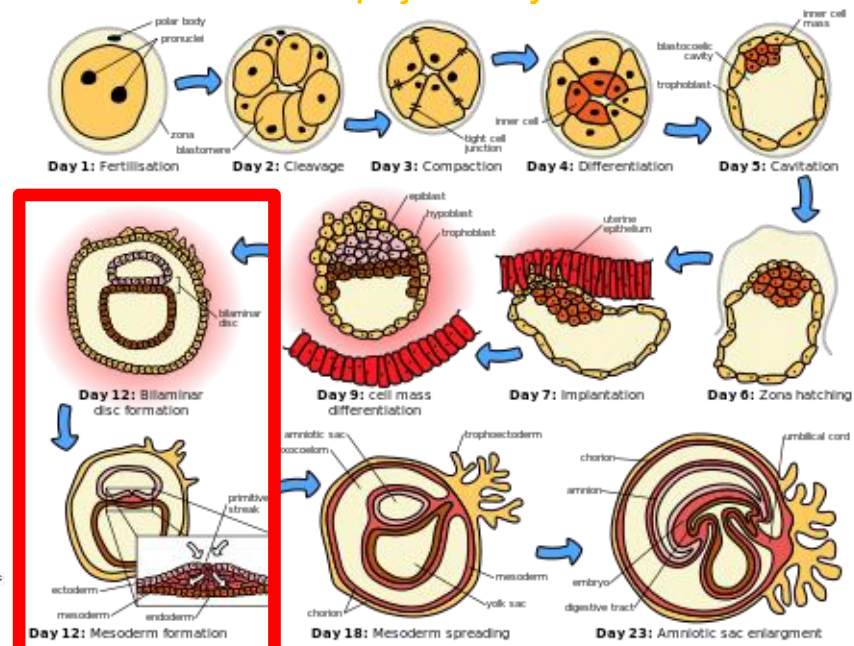
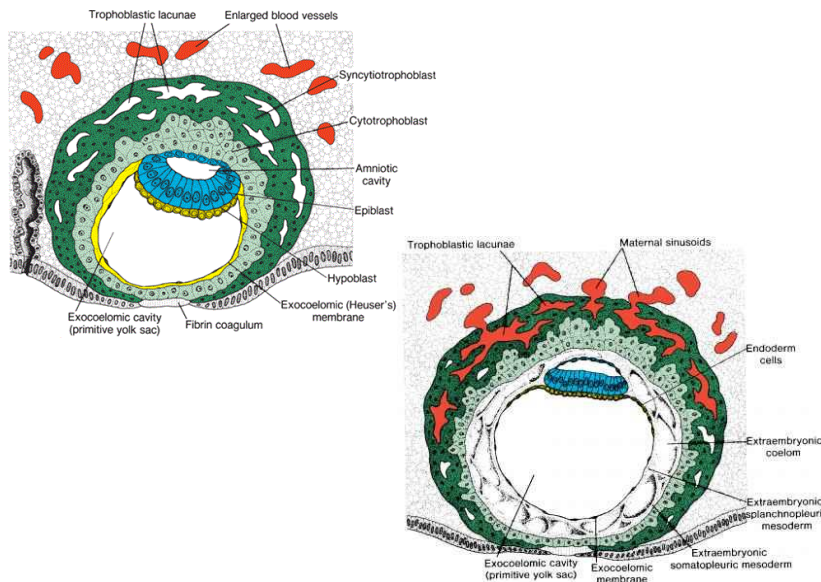
Druhý týden vývoje – dvouvrstevný zárodečný terčik

- 11.-12. den – blastocysta úplně zanořena, povrchový epitel endometria téměř úplně pokrývá implantační defekt.

Blastocysta způsobuje mírné vyklenutí endometria v místě nidace do děložní dutiny.

Trofoblast charakterizují lakunární prostory v syncytiu propojené do síťovitého systému na embryonálním pólu.

Masy syncytiotrofoblastu pronikají stále hlouběji do endometria – nahlodávají endothelovou výstelku kapilár stromatu endometria – lakuny v syncytiotrofoblastu se propojují s se sinusoidami endometria – mateřská krev vstupuje do systému lakun – uteroplacentární cirkulace.

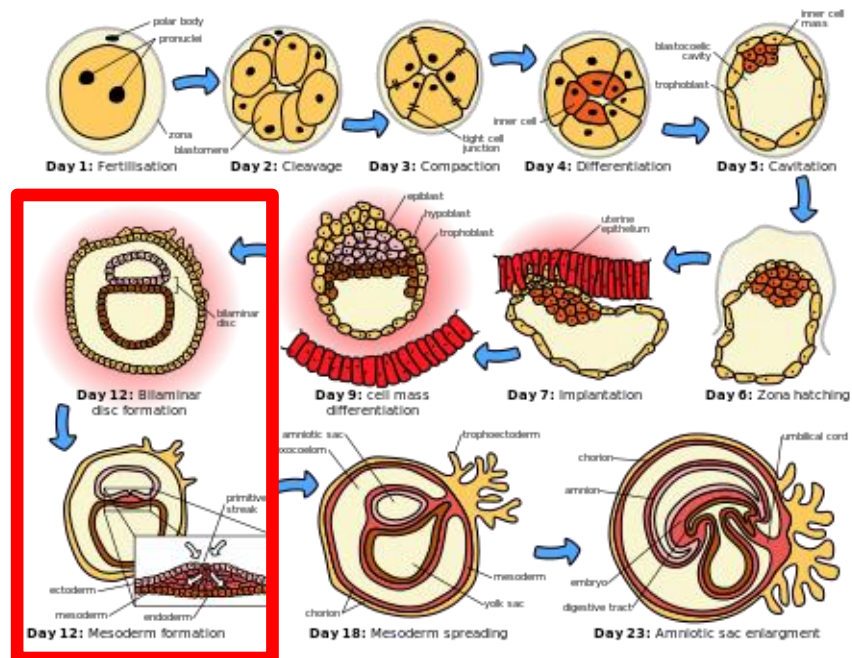
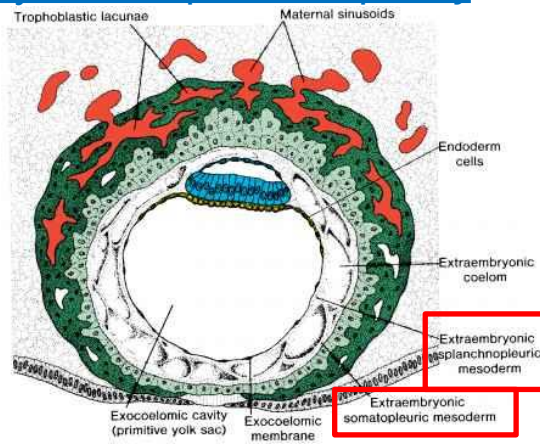


Druhý týden vývoje – dvouvrstevný zárodečný terčik

- 11.-12. den – mezi vnitřním povrchem cytotrofoblastu a vnějším povrchem extracoelomové dutiny se objevuje nová populace buněk odvozených od buněk žloutkového váčku – extraembryonální mezoderm (řídce buněčné pojivo) – v něm se poté objevují rychle rostoucí dutiny – splývají – jednotná dutina – extraembryonální coelom – exocoelom – dutina obklopující primitivní žloutkový váček a amniovou dutinu s výjimkou pruhu extraembryonálního mezodermu spojujícího zárodečný terčik s trofoblastem – zárodečný stvol.

Extraembryonální mesoderm přiléhající k cytotrofoblastu a amniu – mesoderm extraembryonální somatopleury.

Extraembryonální mesoderm pokrývající žloutkový váček – mesoderm extraembryonální splanchnopleury.



Druhý týden vývoje – dvouvrstevný zárodečný terčík

- 11.-12. den – bilaminární terčík roste pomaleji než trofoblast – zůstává velmi malý – 0,1-0,2mm.
- V endometriu – deciduální reakce – buňky endometria se plní glykogenem a lipidy, celé endometrium je edematózní (decidua – vrstva endometria, která se odlučuje při porodu), zpočátku tyto změny probíhají v blízkosti místa implantace, později v celém endometriu.

Druhý týden vývoje – dvouvrstevný zárodečný terčik

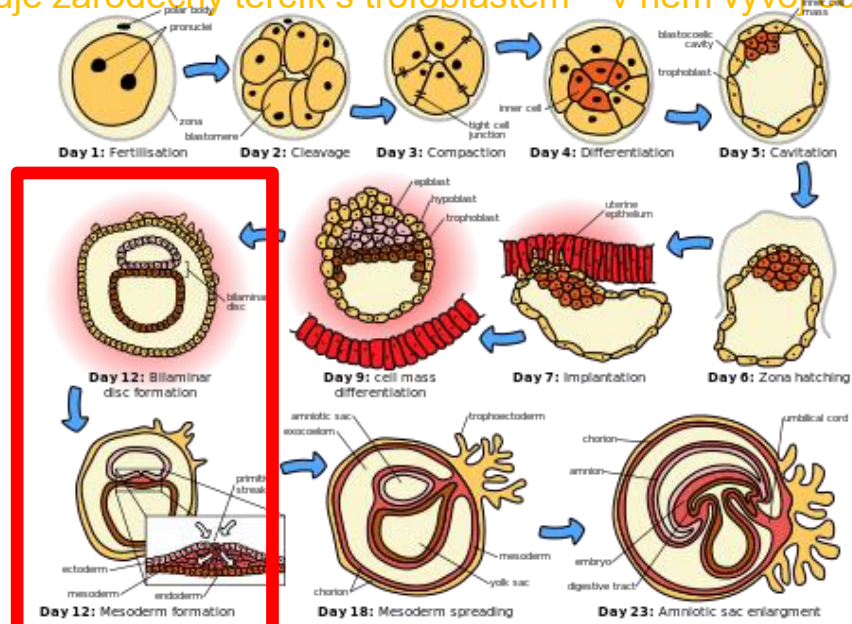
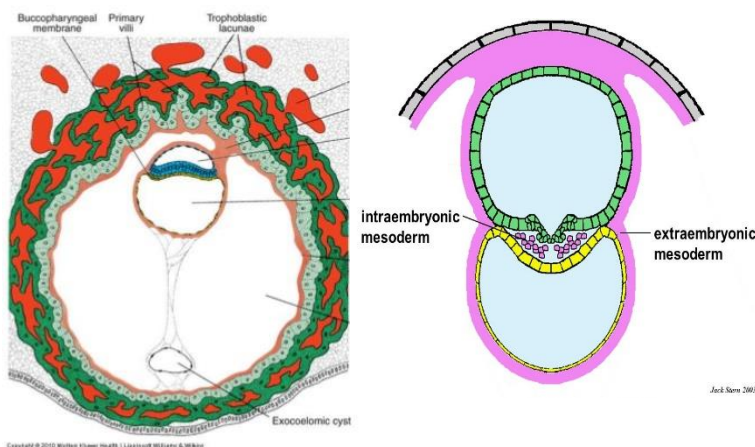
- 13. den – implantační defekt povrchového epitelu endometria zahojen (někdy mírné krvácení – může být zaměněno s menstruací – nastává totiž 28. den cyklu)

Trofoblast – klkatý charakter, buňky cytotrofoblastu lokálně proliferují a v podobě válcovitých pupenů pronikají do syncytia – primární klky.

Hypoblast – rychle proliferuje – nové buňky přecházejí na vnitřní plochu exocoelomové membrány, rozrůstají se a uvnitř primitivního žlutkového váčku tvoří sekundární (definitivní) žlutkový váček – menší než primitivní váček.

Extraembryonální coelom se rychle rozpíná – **choriová dutina**, extraembryonální mesoderm (původ není zcela jasný) tvoří choriovou ploténku. **Zárodečný stvol** – jediné místo, kde extraembryonální mesoderm prochází coelomovou dutinou, spojuje zárodečný terčik s trofoblastem – v něm vývoj cév – pupečník.

Implantation and placentation (day 13)

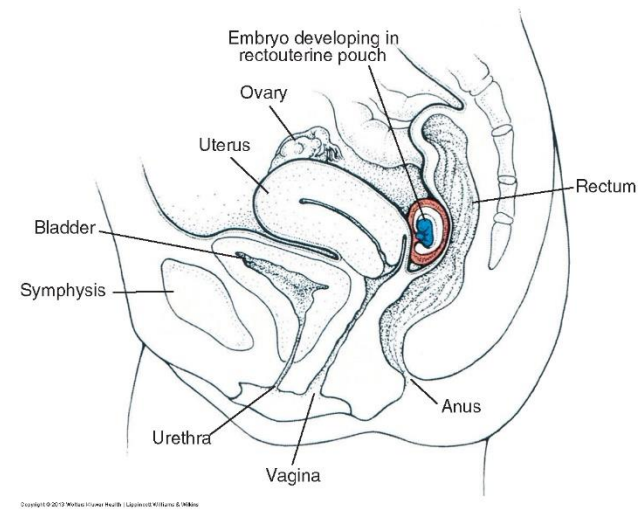
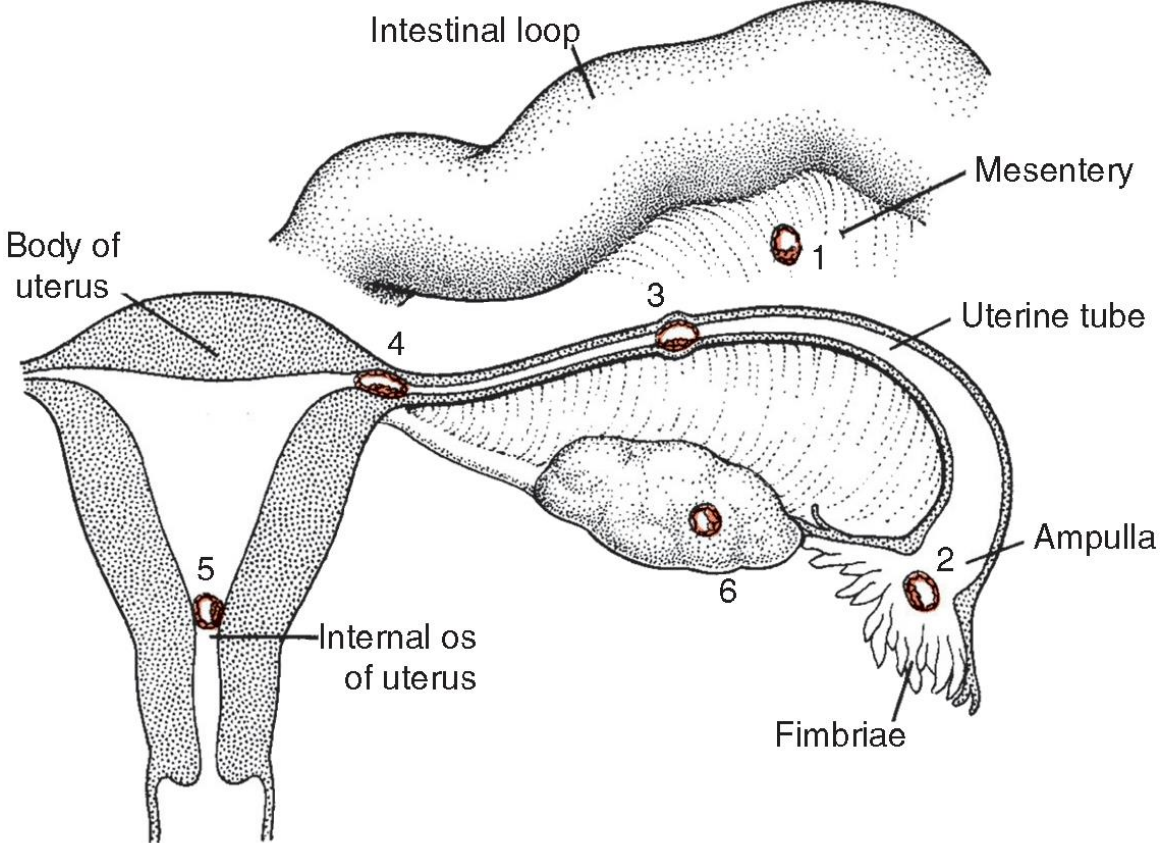


Abnormální implantace

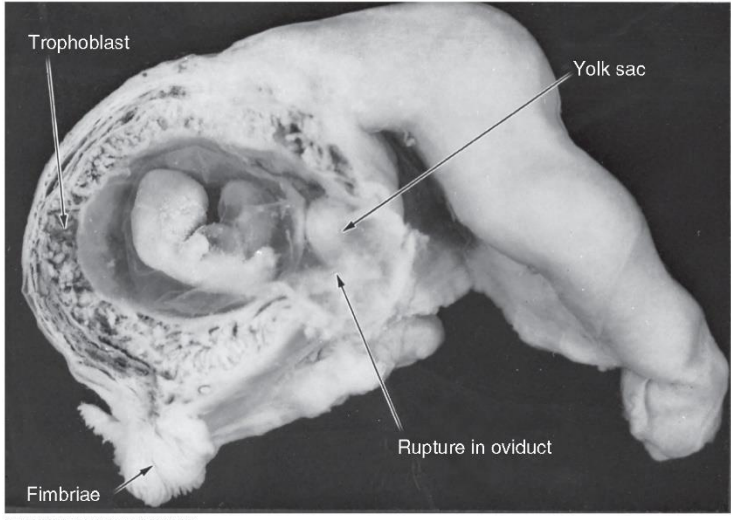
- Syncytiotrofoblast produkuje hCG (human chorionic gonadotropin) – koncem 2. týdne průkaz těhotenství (těhotenské testy).
- Zárodek obsahuje $\frac{1}{2}$ genetické informace od otce – pro matku cizorodá tkáň – není však rozpoznána imunitním systémem a vypuzena (důvod nejasný). Zárodek chrání spousta faktorů – tvorba imunosupresivních cytokinů a proteinů, exprese neobvyklé molekuly HLA-G, která blokuje identifikaci plodového vejce jako cizorodé tkáně.

Abnormální implantace

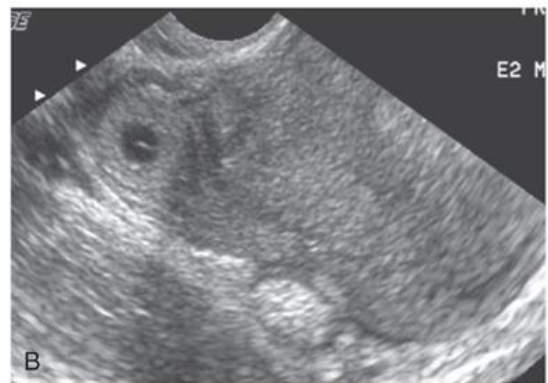
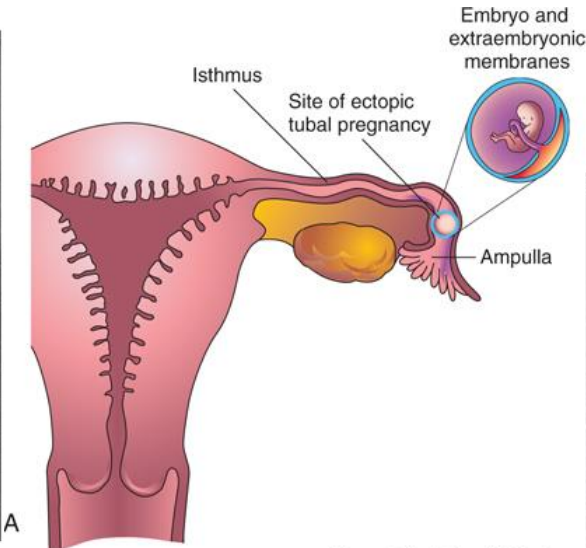
- **Autoimunitní onemocnění matky** může vést k vypuzení plodového vejce jako cizorodé tkáně.
- **Nidace na netypickém místě** (normálně niduje blastocysta na přední či zadní ploše děložní dutiny) – nidace blízko ústí děložního krčku – vznik **placenta praevia** (masivní krvácení ve druhé polovině těhotenství či při porodu), nidace **mimo dělohu** – **mimoděložní těhotenství** (95% ve vejcovodu, v ovariu nebo na peritoneu v břišní dutině) – většinou embryo odumírá do konce 2. měsíce – masivní krvácení, bolesti v podbříšku.
- **Abnormální blastocysty** – tvořeny pouze syncytiem, hypoplasie trofoblastu, chybějící embryoblast, opačná orientace zárodečného terčíku – patrně většinou potrat v rámci další menstruace



Copyright © 2013 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

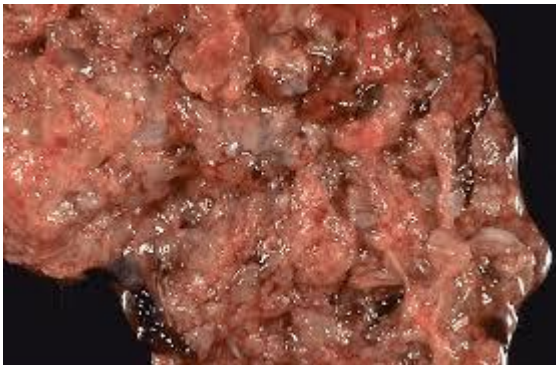


Copyright © 2013 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins



Abnormální implantace

- **Mola hydatidosa** – cystický útvar, kdy trofoblast se vyvíjí a vytváří plodové obaly, ale v plodovém vejci nejsou žádné anebo jen minimální stopy po embryonální tkáni, mola vylučuje značné množství hCG, může být zdrojem benigního i maligního bujení (invasivní mola nebo choriokarcinom), moly obsahují diploidní buňky, ale celý jejich genom je otcovský! – většinou vznikají oplozením oocyту bez jádra a otcovské chromosomy se zdvojily (z tohoto vyplývá, že zřejmě otcovské geny řídí rozvoj trofoblastu)

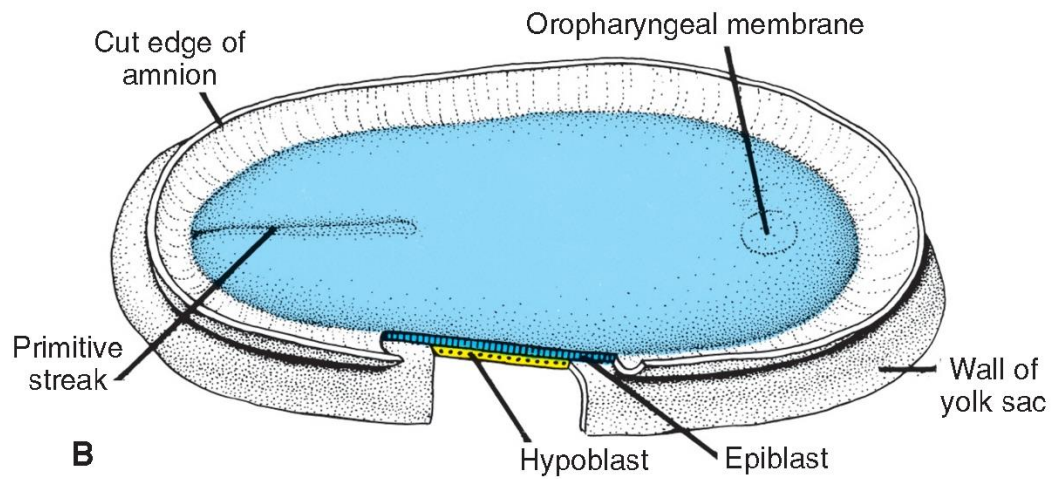
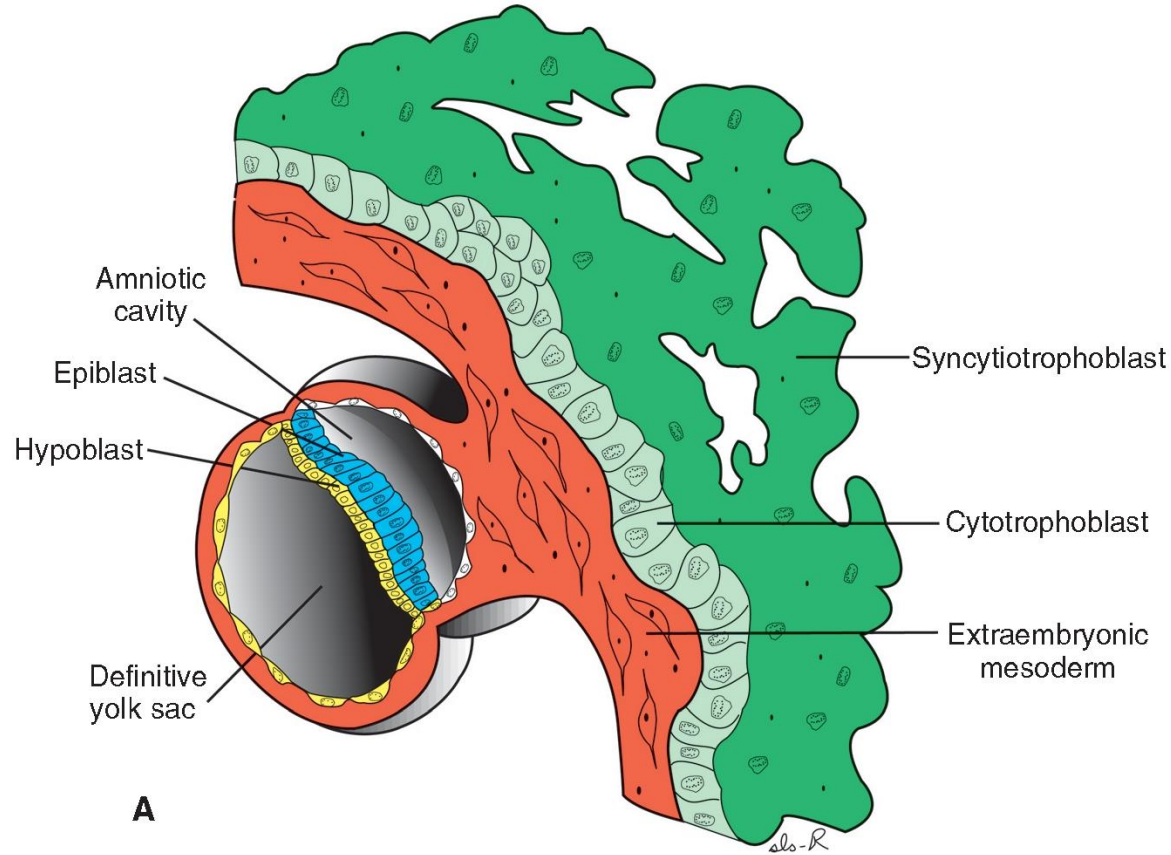


3. – 8. týden vývoje – embryonální období

- **Organogeneze!**
- Z každého ze 3 zárodečných listů ectodermu, mesodermu a entodermu řada specializovaných tkání a orgánů.
- Na konci embryonálního období jsou vytvořeny základy orgánových systémů podmiňující zevní tvar zárodku.

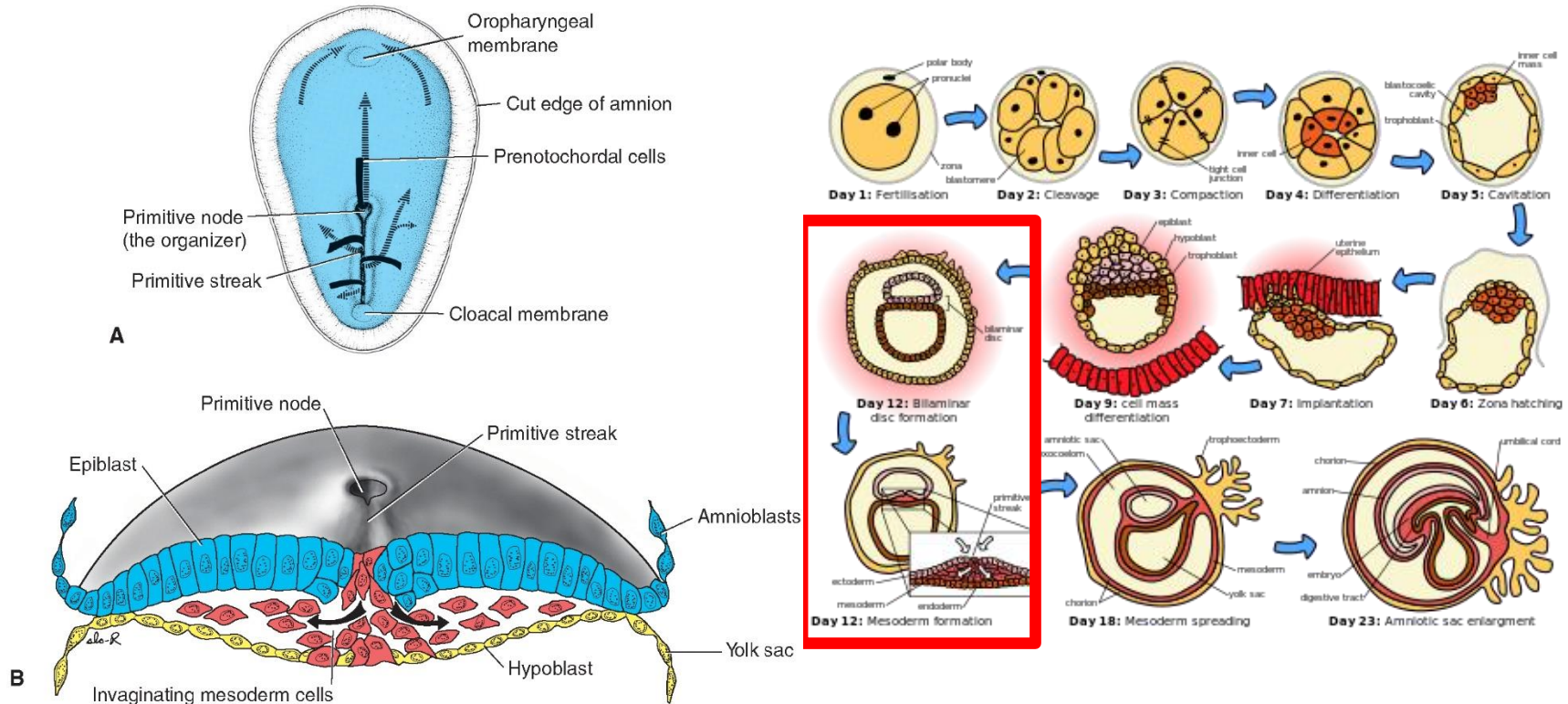
*"It is not birth, marriage, or death,
but gastrulation, which is truly the most
important time in your life."*

Lewis Wolpert (1986)



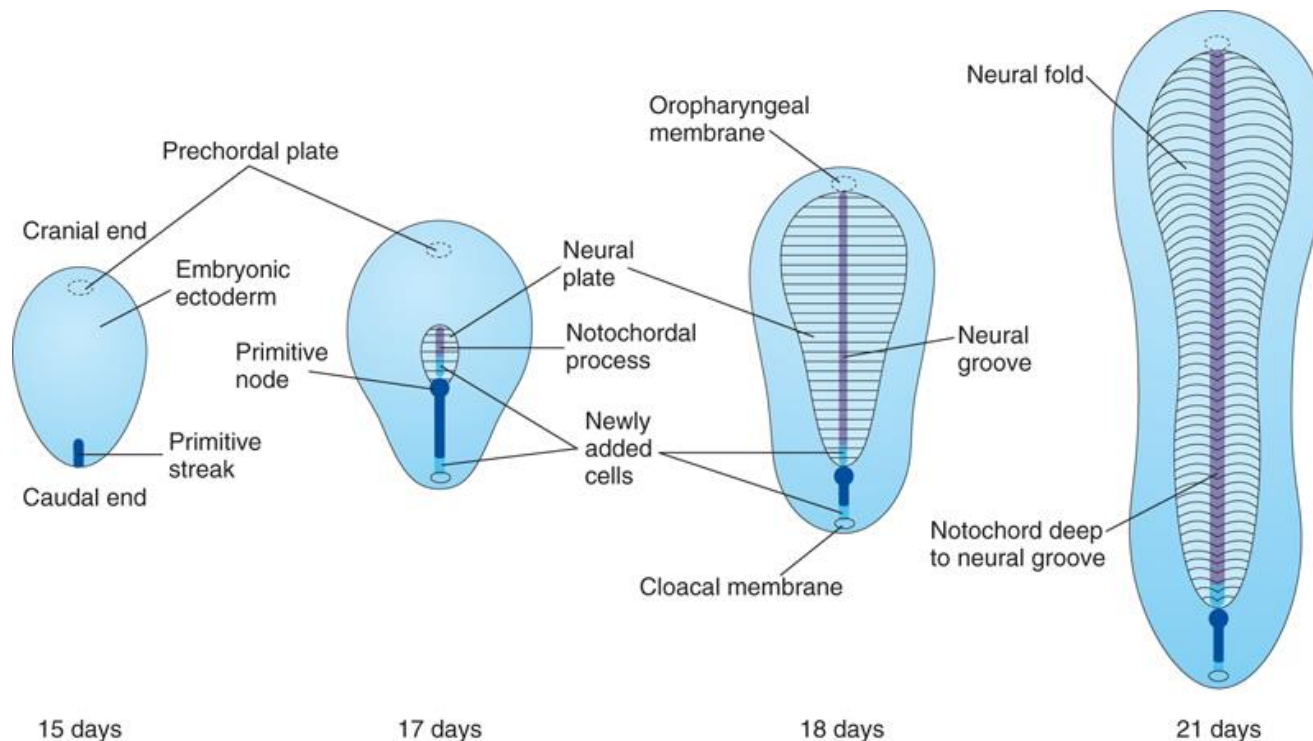
Třetí týden vývoje – trojvrstevný zárodečný terčik gastrulace – tvorba embryonálního mesodermu a endodermu

- Gastrulace** – proces, jímž jsou vytvořeny všechny tři zárodečné listy (ektoderm, mesoderm a endoderm)



Třetí týden vývoje – trojvrstevný zárodečný terčík gastrulace – tvorba embryonálního mesodermu a endodermu

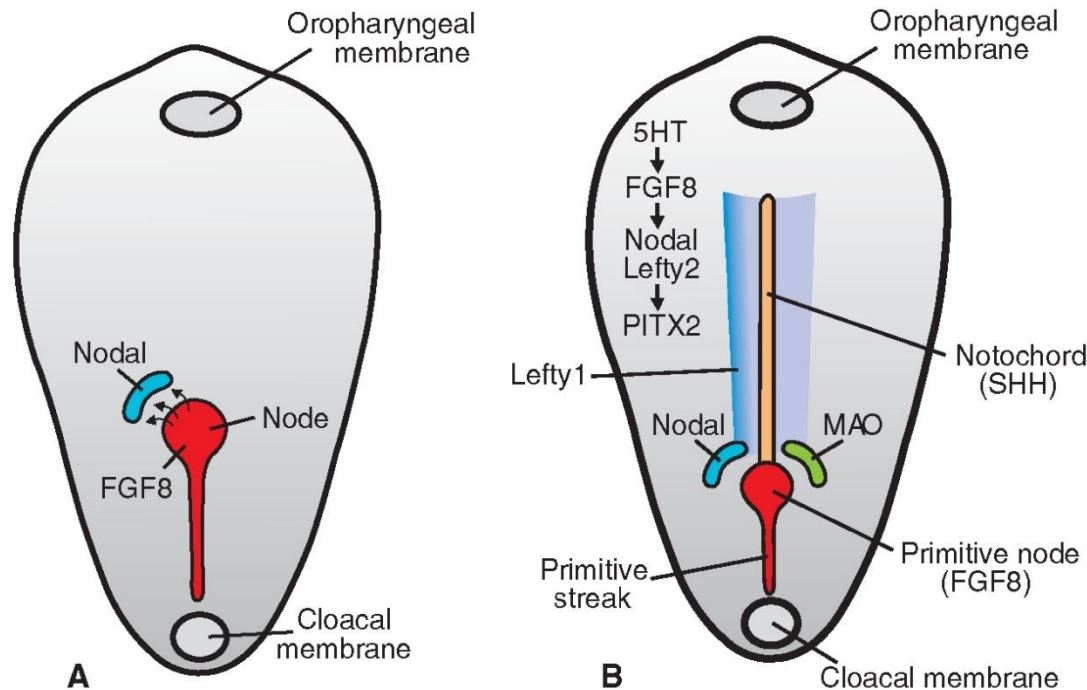
- **Gastrulace** – začíná vytvořením **primitivního proužku** na povrchu epiblastu – (ED15-16), proužek výrazně zvýšeného epitelu s úzkým žlábkem na svém vrcholu – **primitivní rýha**
- **Hlavový konec primitivního proužku je lehce zvýšen** – Hensenův primitivní uzel s primitivní jamkou na vrcholu



Třetí týden vývoje – trojvrstevný zárodečný terčík

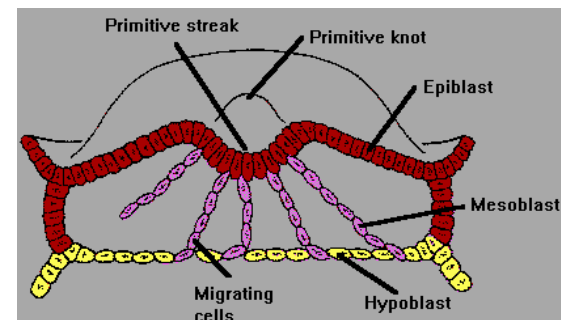
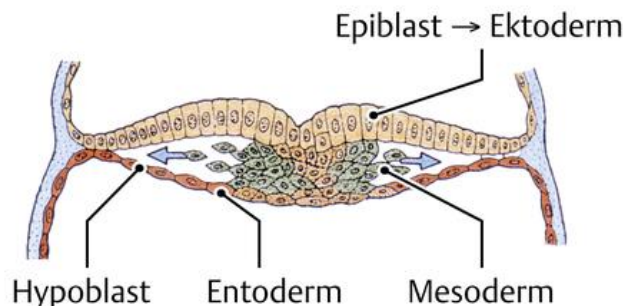
gastrulace – tvorba embryonálního mesodermu a endodermu

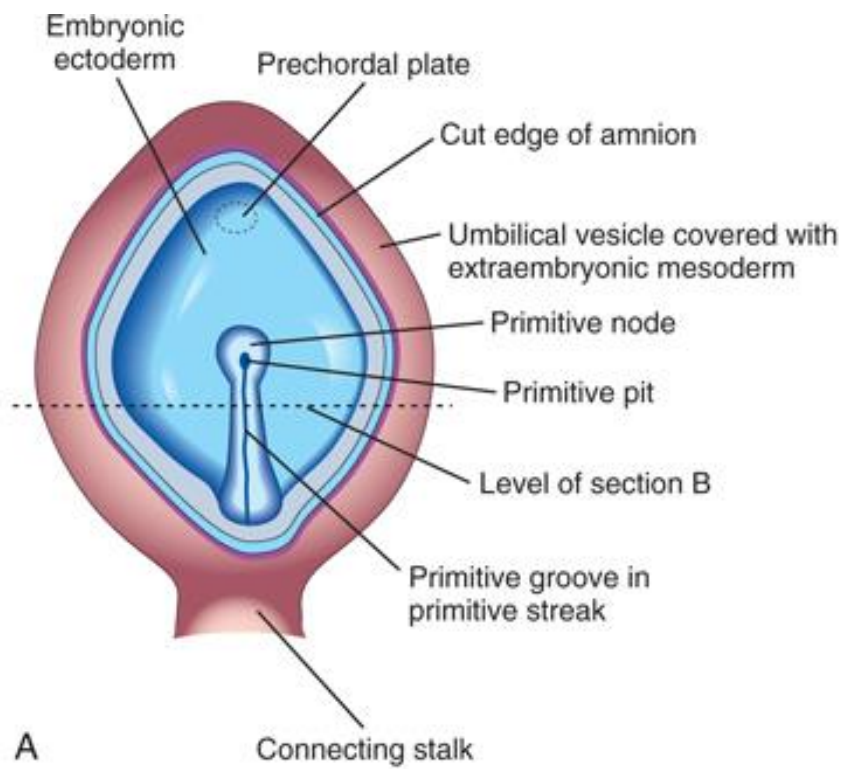
- Buňky epiblastu migrují k primitivnímu proužku - pronikají pod epiblast – invaginace (vchlípkování)
- migraci buněk a jejich přeměnu řídí **Fgf8** vytvářený buňkami primitivního proužku (snižuje expresi cadherinu, bílkoviny odpovídající za vzájemnou vazbu buněk epiblastu)



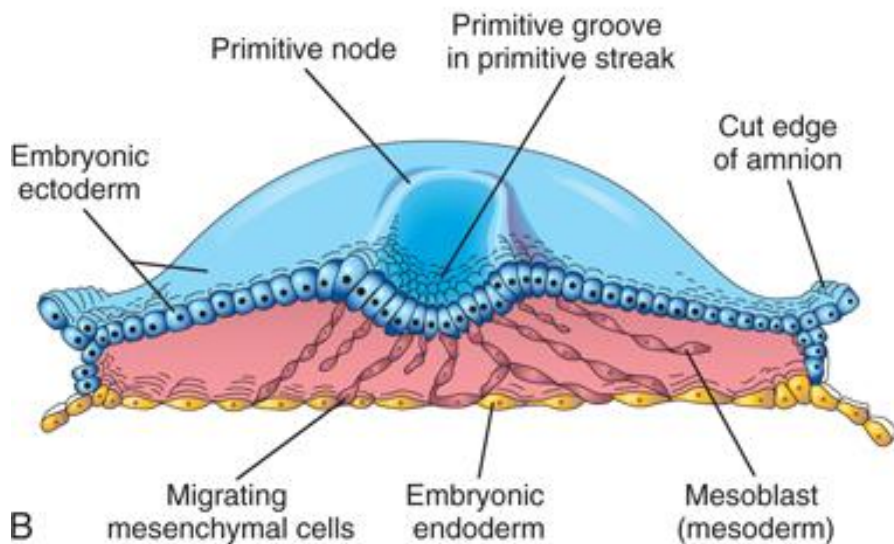
Třetí týden vývoje – trojvrstevný zárodečný terčík gastrulace – tvorba embryonálního mesodermu a endodermu

- Některé z buněk, které invaginovaly, nahrazují hypoblast a mění se v entoderm, jiné setrvávají mezi epiblastem a nově vytvořeným entodermem a tvoří mesoderm, buňky, které zůstaly v epiblastu tvoří ektoderm.
- Epiblast je tedy zdrojem všech tří zárodečných listů! – z nich všechny tkáně a orgány embrya





A



B



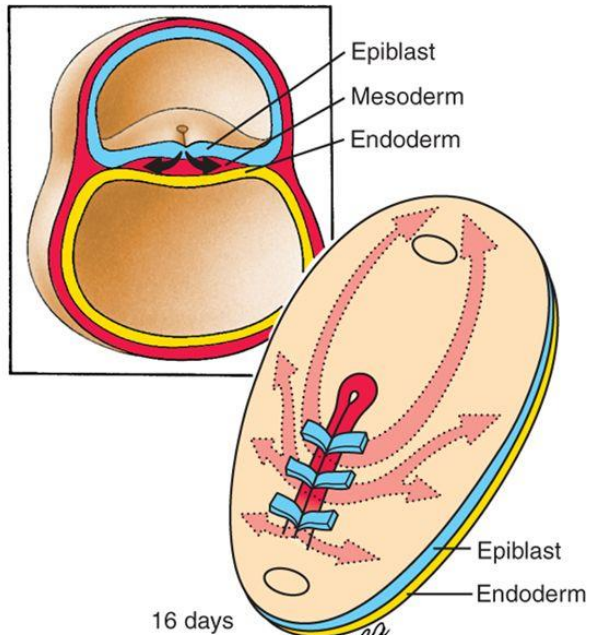
C

Třetí týden vývoje – trojvrstevný zárodečný terčík

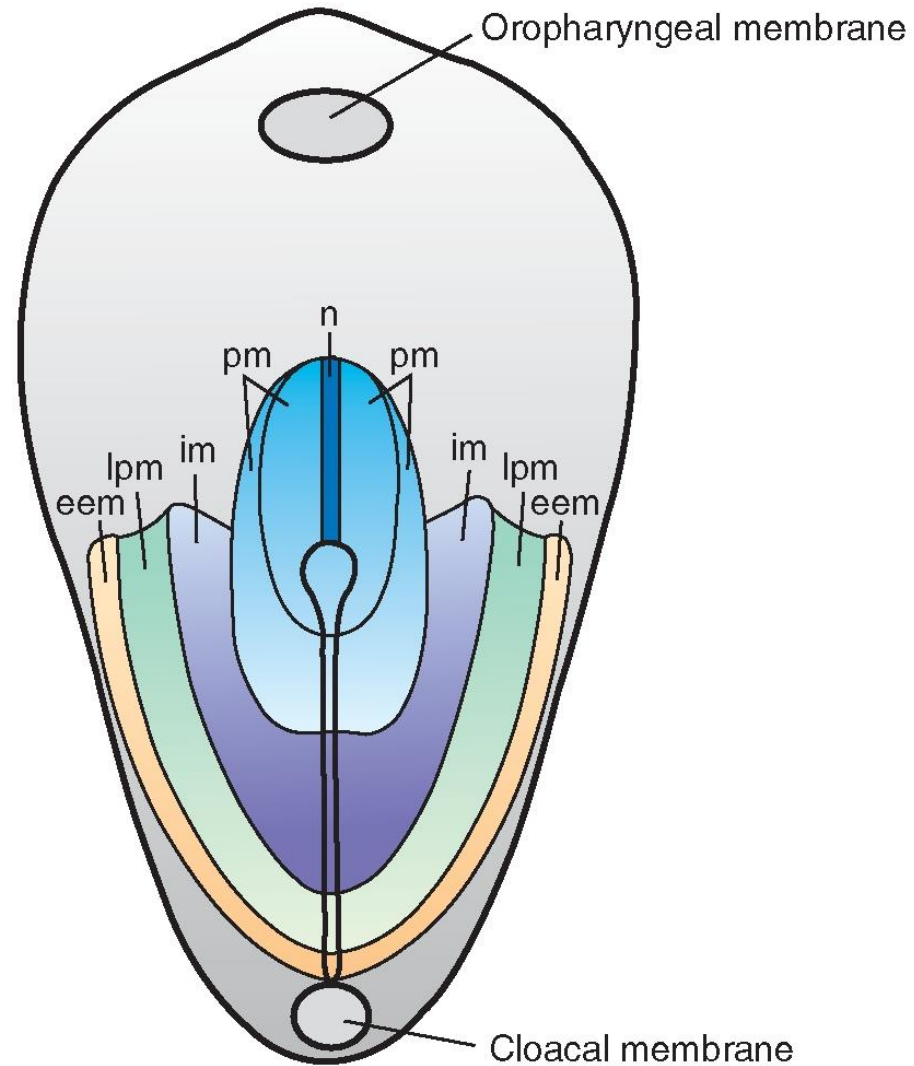
gastrulace – prospektivní oblasti

- Buňky migrující od kraniální části Hensenova uzlu dávají základ **chorda dorsalis**
- Buňky migrující z laterálních segmentů uzlu a z kraniálního úseku primitivního proužku tvoří základ **paraxiálního mesodermu**
- Buňky ze středního úseku proužku tvoří **intermediární mesoderm**
- Buňky migrující skrze kaudálnější úsek primitivního proužku tvoří **laterální ploténku mesodermu**
- Buňky migrující skrze kaudální konec primitivního proužku přispívají k **extraembryonálnímu mesodermu** (dalším zdrojem hypoblast)

Cell movements during gastrulation



Schoenwolf et al: Larsen's Human Embryology, 4th Edition.
Copyright © 2008 by Churchill Livingstone, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved

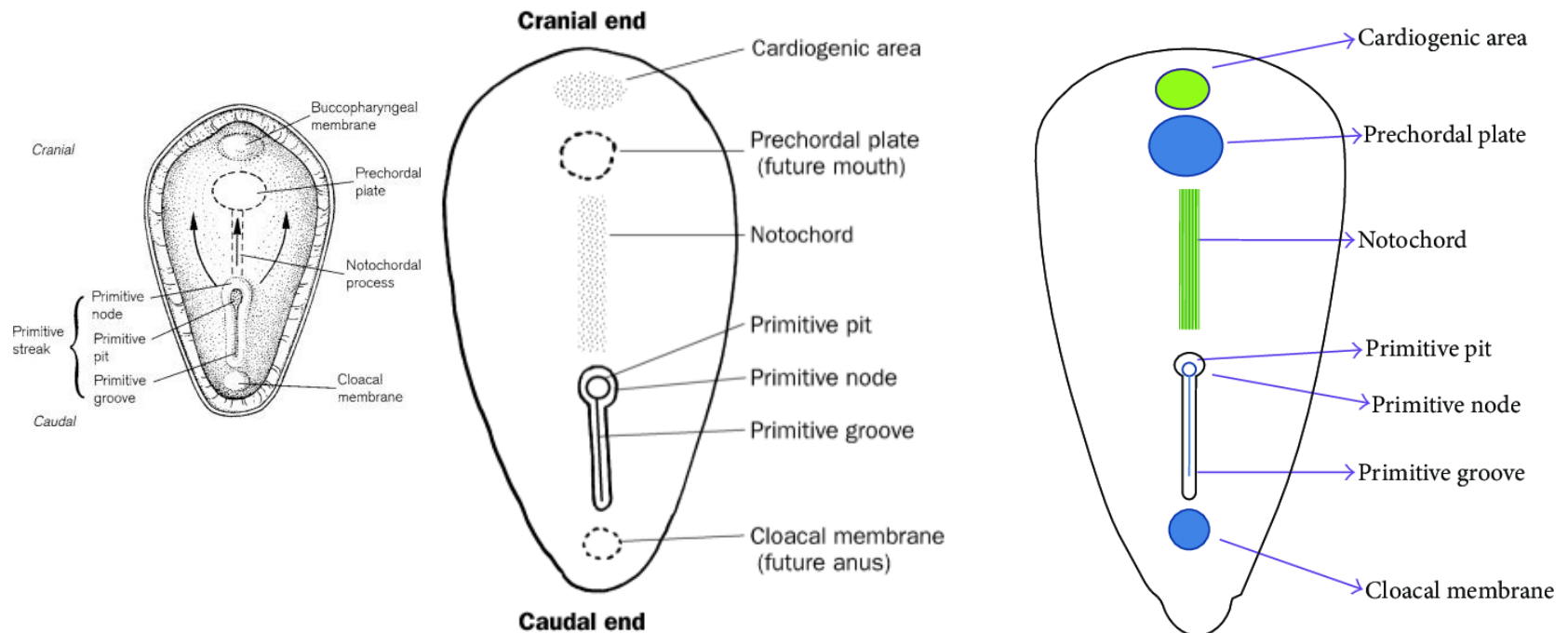


Copyright © 2013 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

Třetí týden vývoje – trojvrstevný zárodečný terčík

gastrulace – vývoj chorda dorsalis

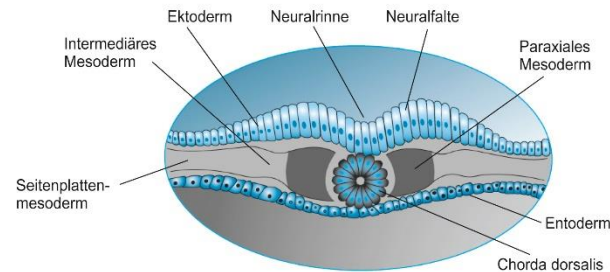
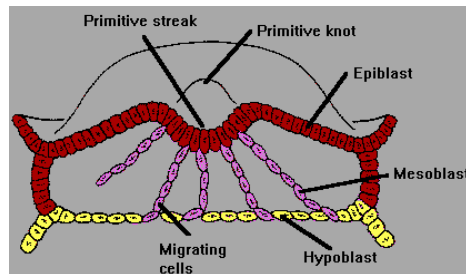
- Buňky migrující mezi epiblast a hypoblast zasahují stále více kraniálně a laterálně – rozšíří se přes okraj zárodečného terčíku a vstupují do kontaktu s extraembryonálním mesodermem.
- Kraniálně tvoří v endodermu prechordovou ploténku – za orofaryngovou membránou – uložená při kraniálním pólu (zde **ektoderm** a **endoderm** na sebe těsně přiléhají – místo budoucího přechodu ústní dutiny do hltanu)

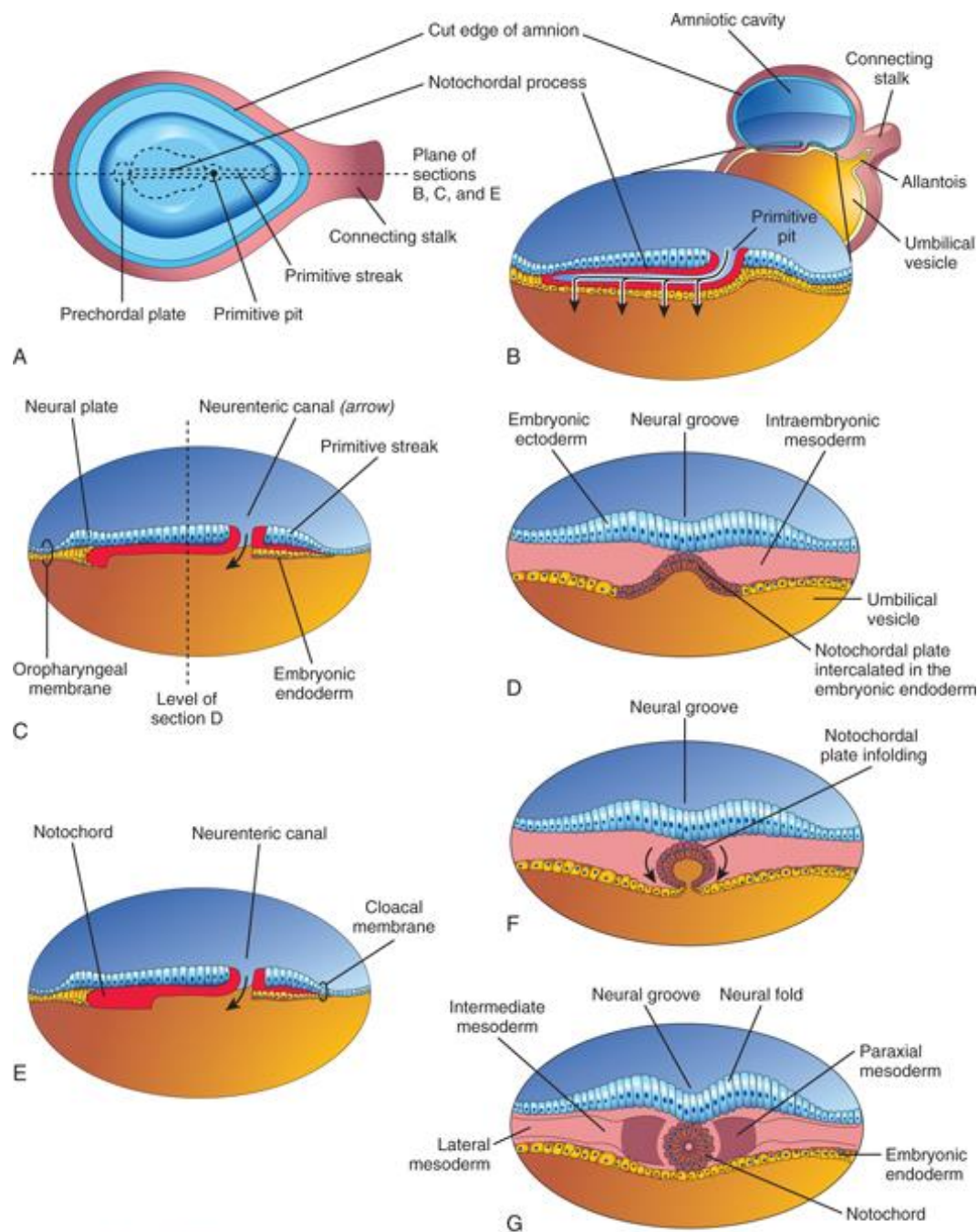


Třetí týden vývoje – trojvrstevný zárodečný terčík

gastrulace – vývoj chorda dorsalis

- Prekurzorové buňky chordy (které invaginují v primitivní jamce) – migrují kraniálně a dosahují k prechordové ploténce, přechodně se vsouvají mezi buňky hypoblastu – tvoří ve střední čáře embrya dvouvrstevnou chordovou ploténku
- Když je hypoblast nahrazen entodermem, který se podsune pod chordovou ploténku a okolo ní, buňky chordové ploténky proliferují a oddělí se od entodermu – vytváří strunu hřbetní – chorda dorsalis – (leží pod neurální trubicí a slouží jako základ osového skeletu)

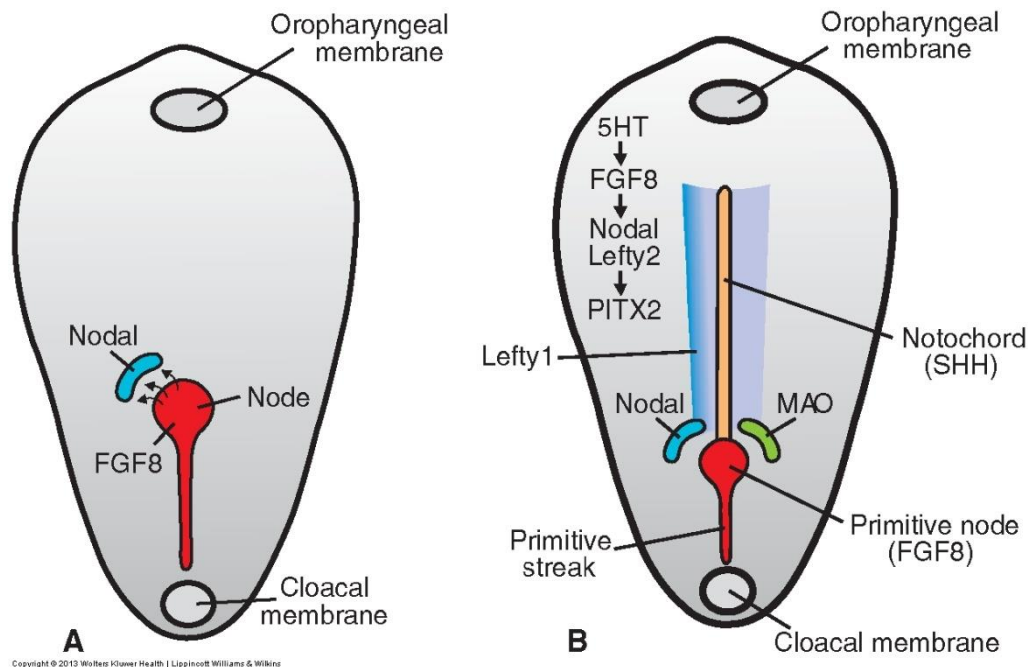




Třetí týden vývoje – trojvrstevný zárodečný terčík

gastrulace – vývoj chorda dorsalis

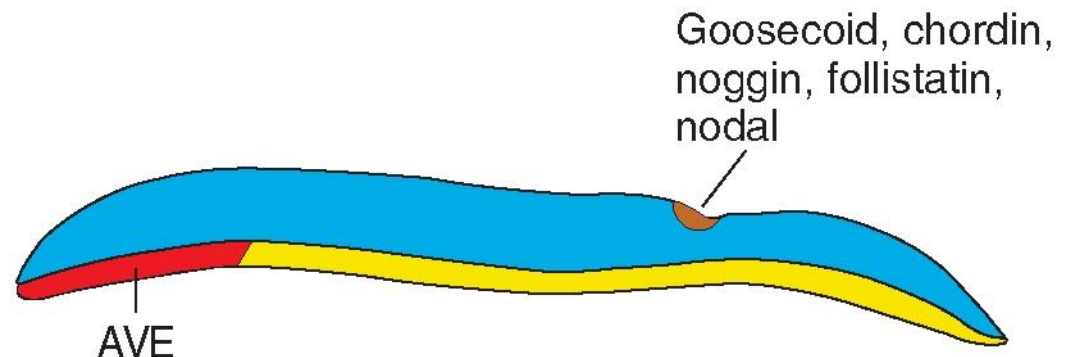
- Prodlužování chordy – nejdříve vzniká kraniální konec, kaudálnější oddíly postupně přibývají.
- V místě **propojení primitivní jamky s epiblastem** – **canalis neurentericus** – spojuje dutiny amniového a žloutkového váčku (přechodně).
- Na kaudálním konci terčíku se tvoří **kloaková membrána** (podobná struktura jako orofaryngová – **bez vmezeření mesenchymu**)



Třetí týden vývoje – trojvrstevný zárodečný terčík

gastrulace – vytváření tělesných os

- Tělesné osy:
 - ❑ Kraniokaudální
 - ❑ Dorsoventrální
 - ❑ Pravo-levá
- Zakládají se před začátkem a v průběhu gastrulace
- Základem **kraniokaudální osy** – signalizace buněk na kraniálním okraji zárodečného terčíku (přední viscerální entoderm – AVE – anterior visceral entoderm – exprimují OTX2, LIM1, HESx1, secernují faktor Cerberus – tyto geny určují hlavový konec embrya před začátkem gastrulace

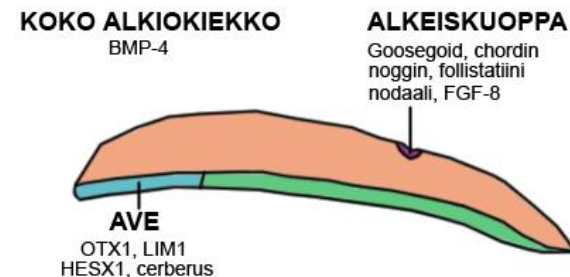


Třetí týden vývoje – trojvrstevný zárodečný terčík

gastrulace – vytváření tělesných os

- Primitivní proužek je iniciován a udržován produkcí faktoru **Nodal** ($Tgf\beta$)
- Jakmile je vytvořen primitivní proužek, řada genů reguluje tvorbu dorsálního a ventrálního mesodermu a struktury hlavového konce zárodku a ocasního hrbolku.
- **BMP4** ($Tgf\beta$) – secernován v celém rozsahu zárodečného terčíku,
- **BMP4+FGF8** – **ventralizace mesodermu** – vytváří ledviny (intermediární mesoderm), krev a mesoderm stěny tělní (mesoderm laterální ploténky)
- **Hensenův uzel** – **organizátor** (Hans Spemann – *Xenopus laevis* – popsal strukturu homologní Hensenovu uzlu savců) – jeho geny blokují **BMP4**
- **Chordin** (aktivovaný transkripčním faktorem **Gooseoid**), **Noggin** a **Follistatin** antagonisti (inhibitory) **BMP4** –

dorsalizace kraniálního mesodermu,
který vytváří chordu dorsalis a somity



Třetí týden vývoje – trojvrstevný zárodečný terčík

gastrulace – vytváření tělesných os

- HNF-3 β chrání primitivní uzel (později indukuje oblast koncového mozku a mezimozku)
- **Brachyury** (exprimován buňkami uzlu, prekursorové b. chordy a chorda d.) – řídí vývoj dorsálního mesodermu v kaudálních a mediálních oblastech, má rozhodující vliv na uvolňování buněk z primitivního proužku (při absenci exprese zkrácení podélné osy embrya)
- **Pravo-levá symetrie/asymetrie** je výsledkem působení kaskády genů:

Primitivní proužek – sekrece FGF8

FGF8 indukuje Nodal v levé polovině embrya

Po indukci neurální ploténky FGF8 udržuje expresi

Nodalu, ale i **Lefty-2**

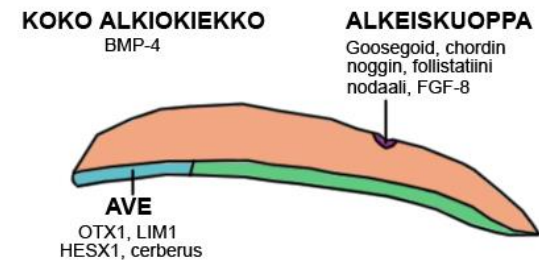
Nodal a **Lefty-2** stimulují **PITX2** – levostrannost

(je exprimován v levé straně základů srdce, střev

a žaludku) – jeho ektopická exprese – poruchy laterality

SHH – exprese na pravé straně zár. terčíku – proti expresi levostranných genů

Pravostrannost – nejasná determinace, Řasinky na povrchu primitivního uzlíku kmitají doleva – důvod proč ustavení P-L osy začíná vlevo?!

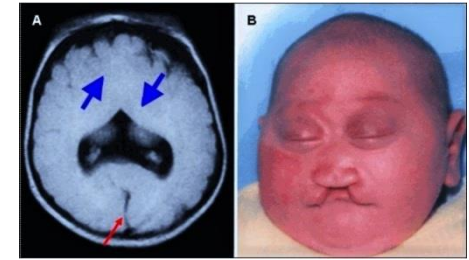


Třetí týden vývoje – trojvrstevný zárodečný terčík

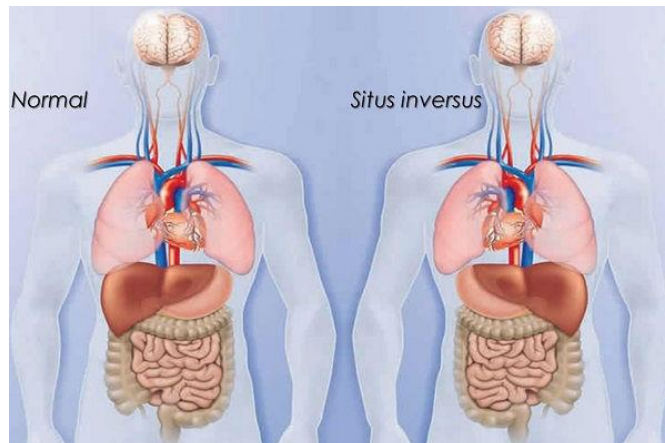
gastrulace – růst zárodečného terčíku

- Původně plochý a okrouhlý
- Postupně se prodlužuje
- Hlavový oddíl širší – expanze
- Invaginace buněk primitivního proužku a jejich migrace kraniálně a laterálně trvá do konce 4. týdne vývoje
- Pak primitivní proužek jeví známky regrese, zmenšuje se a zmizí
- V kaudální části začíná tvorba zárodečných listů až koncem 4. týdne (pokračuje i poté, když v kraniální části již probíhá diferenciací) – embryo se vyvíjí v kranio-kaudálním gradientu!!!

Vývojové odchylky spojené s gastrulací



- Počátek třetího týdne mimořádně citlivé období na teratogenní vlivy – vysoké dávky alkoholu **zničí buňky v kraniální mediální zóně zár. terčíku** – **holoprosencefalie** (malý koncový mozek, oči nápadně blízko u sebe – hypotelorismus) – tato vada vzniká cca v době nástupu další menstruace – žena vůbec nemusí tušit, že je těhotná!
- Sirenomelie** – **nedostatečný rozvoj mesodermu v kaudální oblasti embrya** (nedostatečný vývoj a srůst dolních končetin, abnormální vývoj obratlů, ageneze ledvin, abnormality pohlavních orgánů... u myši podobný fenotyp mutace genů Brachyury (T), WNT a Engrailed)
- Situs viscerum inversus** – **vnitřní orgány zrcadlově uloženy**



Nádory spojené s gastrulací

- Zbytky primitivního proužku v křížovo - kostrční krajině jako shluky pluripotentních buněk – sakrokokcygeální teratomy – nejčastější nádory novorozenců, obsahují tkáně všech tří zárodečných listů, mohou vycházet i z prvopohlavních buněk, mohou se maligně zvrhnout (u ženských plodů častěji)

