

Univerzita Karlova
Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Biologie

Studijní obor: Biologie



Dominika Brezarová

Srovnávací analýza časného vývoje (a evoluce) adenohipofýzy u obratlovců
Comparative development and evolution of adenohipophysis in vertebrates

Bakalářská práce

Školitel: Mgr. Robert Černý, PhD.

Praha, 2020

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, 2020

Poděkování

Chtěla bych především poděkovat svému školiteli Mgr. Robertovi Černému, PhD. za jeho čas, pomoc s výběrem tématu a jeho důležité rady při psaní této práce. Dále děkuji také své rodině, která mě během psaní podporovala a také svým kamarádům.

Abstrakt

Adenohypofýza je důležitá žláza v hlavě obratlovců. Obecně se její vývoj popisován spolu s migrací a prolamováním primárních úst. Adenohypofyzární plakoda putuje spolu se stomodeální plakodou ventrálním směrem. Stomodeální plakoda poté začíná invaginovat a z orálního ektodermu v tomto místě začíná invaginovat i adenohypofyzární plakoda, vytvářející Rathkeho výchlípku. Výchlípka se odděluje od úst a migruje směrem k mozku, kde vytváří dospělou žlázu. Má tedy původ v orálním ektodermu, i když u některých druhů obratlovců se vývoj liší a může zde být i endodermálního původu. U některých skupin, jako jsou ryby a obojživelníci, se například vůbec nevytváří Rathkeho výchlípka a tím pádem raná migrace adenohypofyzární plakody probíhá trochu jinak. Tyto odlišnosti se u nich vyskytují možná proto, že zde nedochází k hluboké invaginaci primárních úst jako u ostatních obratlovců. Vyskytují se i homologické struktury k hypofýze v rámci strunatců, jako je Hatschekova jamka u kopinatce nebo neurální žláza u pláštěnců, které mají, na rozdíl od obratlovců, endodermální původ.

Klíčová slova: adenohypofýza, plakody, primární ústa, kraniofaciální vývoj, Rathkeho výchlípka, obratlovci

Abstract

Adenohypophysis is very important gland in vertebrate head. In general adenohypophysal development is described together with formation of the primary mouth. Adenohypophysal placode migrates together with stomodeal placode in ventral direction. Stomodeal placode starts to invaginate and from oral ectoderm adenohypophysal placode invaginates to form Rathke's pouch. Pouch is then separated from mouth and migrates towards the brain to make adult hypophysal gland. Origin of adenohypophysis is therefore in oral ectoderm, but in some vertebrates species is this development little different and adenohypophysis can even be endodermal. In some vertebrate groups, like amphibians or fishes there's no sign of Rathke's pouch, thus early migrations of adenohypophysal placode can be different. These differences are there maybe because these groups don't have shallow invagination of stomodeum like other vertebrates. There are some homological structures in other chordate groups, for example Hatshek's pit in amphioxus or neural gland in tunicates, these structures has, in contrast with vertebrates, endodermal origin.

Key words: adenohypophysis, placodes, primary mouth, craniofacial development, Rathke's pouch, vertebrates

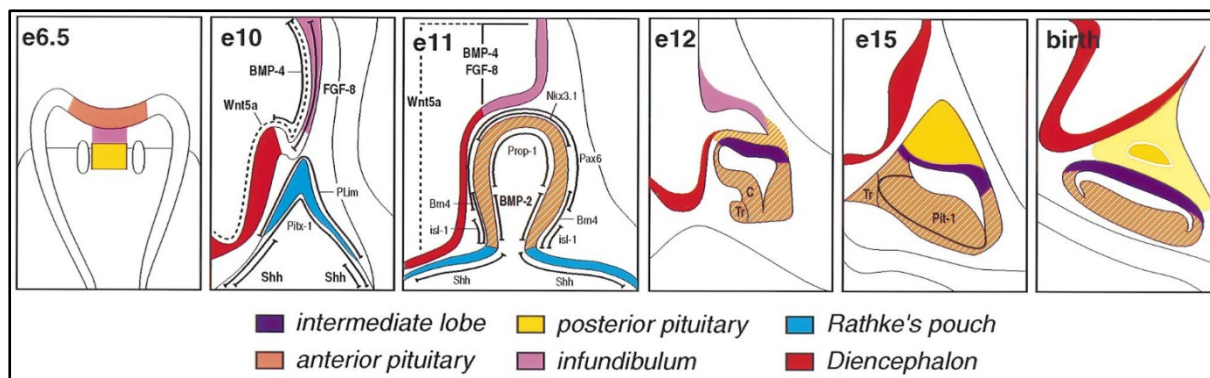
Obsah

Úvod	7
Plakody.....	9
Sliznatky.....	10
Mihule	12
Paryby.....	14
Ryby	15
Obojživelníci	17
Ptáci.....	19
Savci	21
Homologie.....	23
Kopinatci	23
Pláštěnci.....	25
Závěr:	27
Zdroje:	29

Úvod

Adenohypofýza je důležitá žláza, především díky sekreci důležitých hormonů. Nachází se v hlavě obratlovců. Spolu s neurohypofýzou tvoří hypofýzu, podvěsek mozkový, a je tím pádem součástí mozku obratlovců. Jedná se o endokrinní orgán, jež produkuje hormony důležité pro funkci těla obratlovců. Mezi hormony produkované adenohypofýzou u obratlovců patří růstový hormon (STH), prolaktin (PRL), thyreotropní hormon (TSH), folikulostimulační hormon (FSH), luteinizační hormon (LH), adrenokortikotropní hormon (ACTH) a melanocyty stimulující hormon (MSH). Je tvořena třemi částmi pars distalis, pars intermedia a pars tuberalis.

Adenohypofýza vzniká v raném vývoji jako plakoda, která je součástí panplakodálního primordia spolu s dalšími plakodami v ektodermální hlavové části embrya (Schlosser 2006a). Dále její vývoj pokračuje migrací spolu se stomodeální plakodou hlouběji do hlavy, kdy jsou ještě obě plakody od sebe nerozlišené (Schlosser a Ahrens 2004). Adenohypofýza má tím pádem odlišný původ od celé nervové soustavy, jíž je součástí, protože nervová soustava má primárně základ v neurálním ektodermu, kdežto adenohypofýza v neneurálním.



Obrázek 1: Schéma vývoje adenohypofýzy. V prvním obrázku je znázorněno umístění adenohypofýzy, pohled shora, tedy v preplakodálním regionu, poté dochází k její migraci spolu se stomodeální plakodou. Když začínají invaginovat ústa tak se vytváří Rathkeho výchlípku, dále začíná více invaginovat k infundibulu a postupně se začíná oddělovat od úst a vytváří se dospělá žláza. Oranžově je značena adenohypofýza, modře Rathkeho výchlípku, žlutě neurohypofýza, růžově infundibulum a červeně diencefalón. Upraveno podle (Kioussi, Carrière, a Rosenfeld 1999)

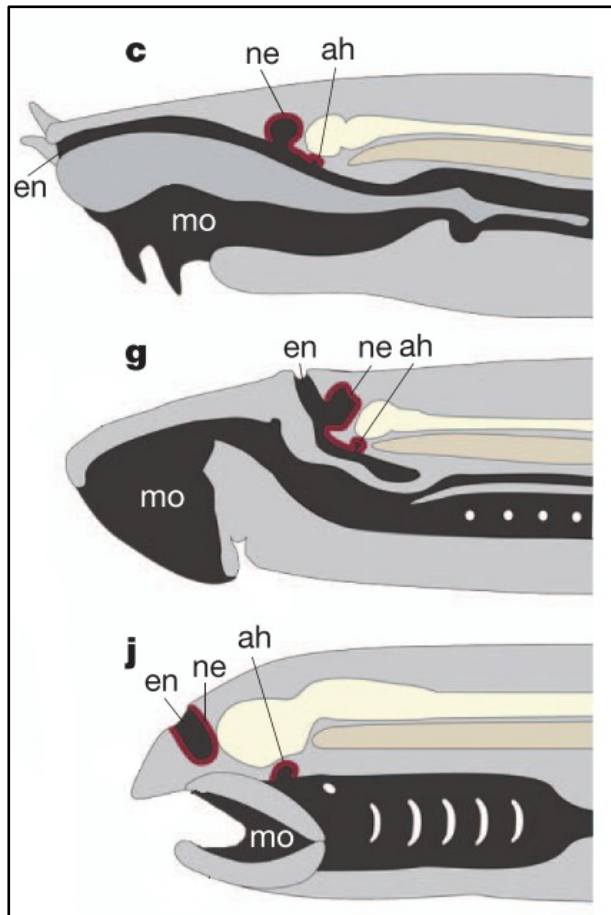
V učebnicích a většině vědeckých článků je následný vývoj adenohypofýzy popisován přes Rathkeho výchlípku, jež byla popsána už v 19. století Rathkem. Když adenohypofyzární plakoda domigruje do oblasti budoucích úst, tak dochází k postupné invaginaci primárních úst (stomodaea) a následnému vytvoření Rathkeho výchlípku. Tato výchlípku invaginuje

dále směrem k k infundibulu, jež je evaginující výběžek z hypotalamu (Obrázek 1). A následným spojením vytváří hypofýzu, která je součástí dospělého obratlovčího mozku (Gilbert 2014).

Nachází se i studie, jež poukazují na to, že vývoj adenohypofýzy nemusí být tak jasný a že se zde může nacházet spousta odlišností. Ať jde o pouhé rozdílné načasování vývoje adenohypofýzy či o razantně odlišný vývoj v rámci jednotlivých skupin obratlovců. Například u ryb (Chapman, Sawitzke, a Campbell 2005; Herzog et al. 2003) a obojživelníků (A. Dickinson a Sive 2007) bylo objeveno, že během vývoje této žlázy se vůbec nemusí vytvářet Rathkeho výchlípek, protože u nich nedochází k tak hluboké invaginaci primárních úst, jak u jiných obratlovců. U kruhoústých je vývoj adenohypofýzy poněkud razantněji odlišný, než mezi skupinami čelistnatců, což ale může být důsledek rozdílné morfologie hlavy, především umístění adenohypofýzy a nasálního epitelu, těchto skupin (obrázek 2).

Klasicky je tedy přijímáno, že vývoj adenohypofýzy začíná v plakodě a je čistě ektodermálního původu, ale dříve zde byly i spekulace, že by mohla mít endodermální původ. Protože například u kopinatce (Gorbman, Nozaki, and Kubokawa 1999a) nebo pláštěnců (Manni et al. 2005) tomu tak je, a jejich hypofyzární homologické struktury mají endodermální původ. Do nedávna se myslelo, že i sliznatky mají adenohypofýzu čistě endodermální (Gorbman 1983).

Ve vývoji adenohypofýzy se vyskytuje spousta specifických genů, které jsou buď exprimovány přímo v adenohypofýze, nebo v okolních tkáních a indukují tím tak její vývoj.



Obrázek 2: Porovnání morfologie hlavy u sliznatky, mihule a žraloka (jako zástupce čelistnatců). Červeně jsou ohraničené párové nozdry a adenohypofýza. Zde je vidět, jak by odlišný vývoj ADH těchto skupin, mohl být ovlivněn jiným umístěním nasálního epitelu. Adenohypofýza je zde označena jako ah, nasální epitel en, párové nozdry ne a ústa mo. Upraveno podle (Oisi et al. 2013a).

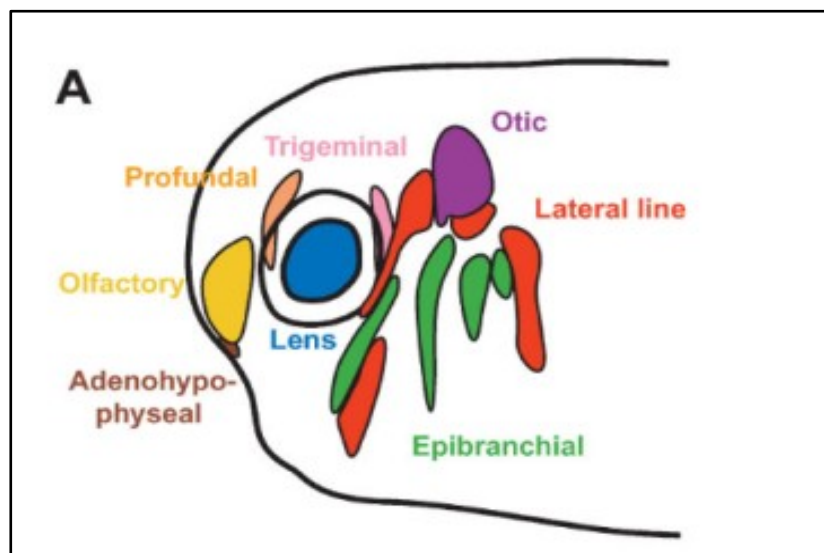
Tyto geny mohou velmi pomoci při zkoumání vývoje a původu adenohypofýzy. Hlavními geny jsou například Pitx geny, Sonic hedgehog (Shh), Lhx a další (Drouin et al. 1998; Treier et al. 2001a). A důležité jsou i další vývojové indukční faktory jako například FGF a BMP (Takuma et al. 1998).

Nejprve se ve své práci budu zabývat plakodami a jejich významem ve vývoji adenohypofýzy. Dále popíšu vývoj adenohypofýzy u jednotlivých skupin obratlovců dle fylogenetického zařazení a na konec zařadím vývoj hypofyzárních homologických struktur u kopinatce a pláštěnců.

Plakody

Plakody jsou výborně popsány na drápatce vodní, proto většina citovaných článků, obrázků a poznatků bude popsána právě na ni. Adenohypofýza vzniká z kraniální ektodermální plakody ve velmi rané fázi vývoje embrya (Schlosser 2006a). Plakody vznikají z kraniálního neneurálního ektodermu v anteriorní části hlavy. Začínají jako malé ztlustěliny ektodermu v hlubších vrstvách než ostatní epidermální struktury a to v různých fázích vývoje, ale nejčastěji krátce po uzavření neurální trubice. Vytváří se v preplakodálním regionu, který má tvar podkovy na vnějších neurálních záhybech okolo neurální destičky. Tato oblast se nazývá panplakodální primordium (Schlosser 2006b).

To že všechny plakody vznikají ze stejného místa, bylo dokázáno tím, že transkripční faktory exprimované v panplakodálním primordiu, jsou exprimovány i ve všech plakodách po jejich rozdělení (Schlosser 2006a). Každá plakoda má dále specifické faktory, které exprimuje, ale například Eya1 nebo Six6 jsou společné pro většinu plakod (Ohto et al. 1999).



Obrázek 3: Schéma rozložení jednotlivých plakod v hlavě embrya drápatky vodní. Hnědě je zde označena adenohypofyzární plakoda a její blízkosti žlutě čichová, oranžově profundální, růžově trigeminální, modře čočková, fialově optická, červeně plakody postranní čáry a zeleně epibranchiální plakody. Upraveno podle (Schlosser 2006).

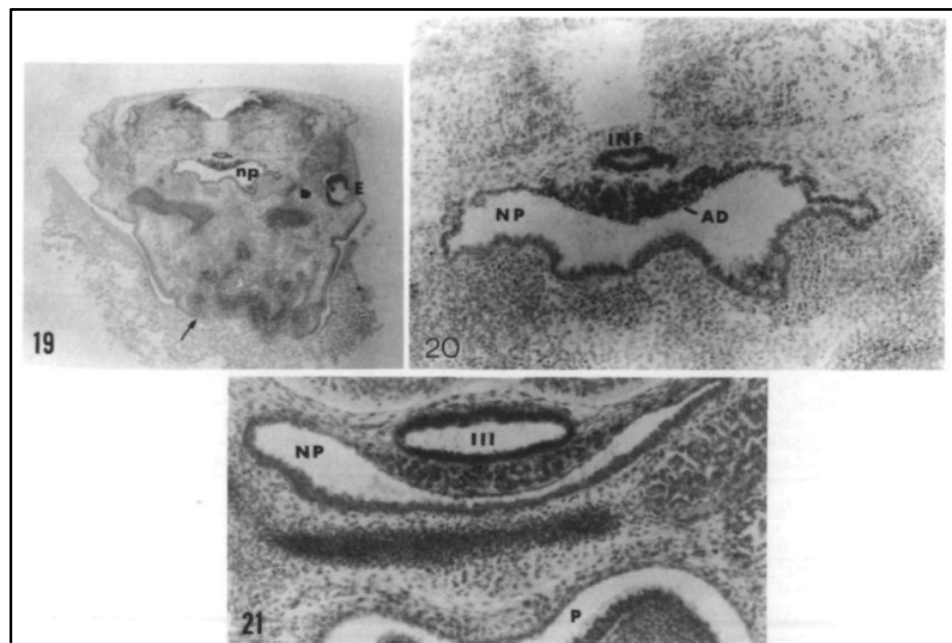
Plakody dále ze své nejinteriornější domény invaginují a dávají vznik subpopulacím migrujících buněk. Mezi ostatní plakody kromě adenohipofyzární patří i čichová, čočková, trigeminální a profundální, optická a série epibranchiálních a hypobranchiálních plakod a plakod postranní čáry (obrázek 3). Výskyt plakod se odlišuje u různých obratlovců, některé se vyskytují jen omezeně (G. R. Northcutt 1996). Adenohipofyzární plakoda ze začátku migruje společně se stomodeem, proto je také tato plakoda někdy nazývána jako stomodeo-adenohypofyzární (A. Dickinson a Sive 2007).

Kraniální plakody spolu s neurální lištou jsou brány jako evoluční novinka u obratlovců (G. Northcutt and Gans 1983), ale jak bude zmíněno dále, toto nemusí být vždy pravda.

Plakody mají také zvýšenou buněčnou proliferaci a jejich vývoj zahrnuje změny buněčných tvarů a morfogenetické pohyby, což plakodám umožňuje to, že se z nich můžou vytvořit velice variabilní druhy migrujících buněk (Schlosser a Ahrens 2004).

Sliznatky

Sliznatky mají někdy nejasné fylogenetické zařazení, někdy jsou spolu s mihulemi řazeny do kruhoústých a někdy jsou sliznatky řazeny blíže k větvi obratlovců (Gaisler a Zima, 2018). Jedná se o živočichy žijící ve velkých hloubkách na dně moře a z toho důvodu je složité získávání jejich embryí (Ota, Kuraku a Kuratani 2007), proto je na ně, oproti ostatním



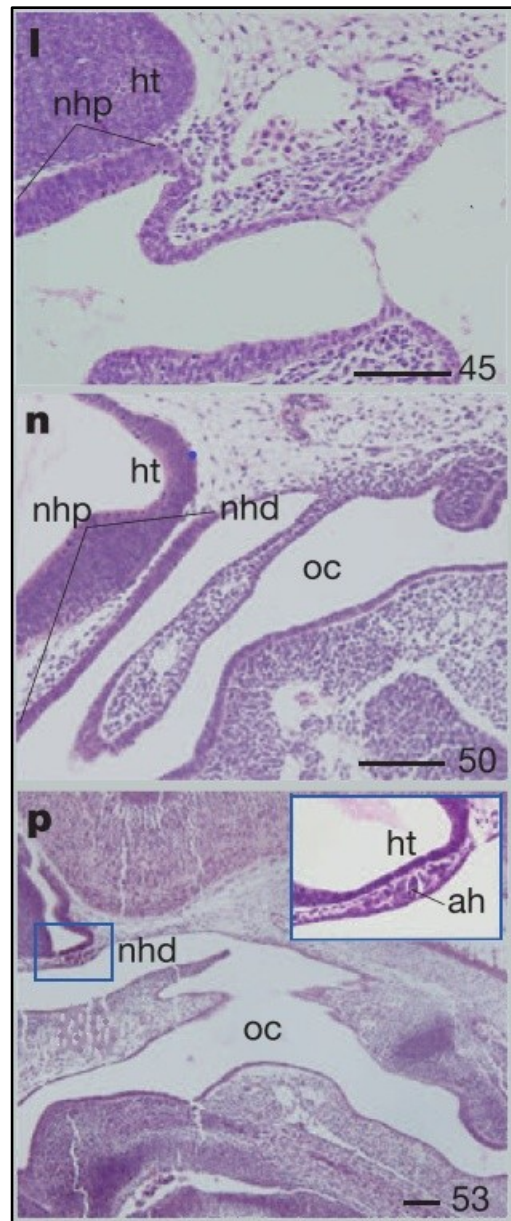
Obrázek 4: Průřez hlavou embrya sliznatky. Na prvním a druhém obrázku je vidět nasopyfygeální duktus, ze kterého se na jeho vrchní straně vytváří adenohipofýza a nad ní infundibulum. Na spodním obrázku je vidět pozdější fáze vývoje, kde se adenohipofýza začíná více spojovat s infundibulem. Np je zde nasopyfygeální duktus, ad adenohipofýza a inf infundibulum. Upraveno podle (Gorbman 1983).

zmíněným třídám obratlovců, velmi málo studií.

Jsou velice zajímavá zvířata, především díky vývoji adenohypofýzy. Byli bráni jako mezistupeň před vznikem obratlovců, protože se myslelo, že adenohypofýza u sliznatek má endodermální původ především díky poznatkům Gorbmana, který zkoumal fixovaná embrya už z 19. století od von Kupffera (Gorbman 1983). Což by znamenalo, že vývoj sliznatčí adenohypofýzy se výrazně liší od ostatních obratlovců a mohly by být blíže kopinatcům, kteří mají endodermální homolog obratlovčí hypofýzy (Nozaki and Gorbman 1992). Toto mohlo by to hrát roli i v určení evolučního vývoje této žlázy.

Tato embrya Gorbman zkoumal zejména pomocí histologie. Z jeho pozorování zjistil, že u sliznatek má adenohypofýza endodermální původ, protože se jedná o derivát z dorsální části nasofaryngeálního ductu a dále její vývoj byl stejně jako jiných obratlovců pod vlivem mezimozku, především infundibula (obrázek 4). Uvažoval i nad tím, že by tato část mozku mohla indukovat vývoj adenohypofýzy z jakéhokoli přidruženého epitelu (Gorbman 1983). Kvůli stáří a kvalitě preparátů zmiňuje, že zde mohlo dojít ke špatné fixaci a tím pádem i k nepřesnému pozorování.

Toto tvrzení víceméně potvrdily nedávné studie sliznatek, jež ukazují, že Gorbman špatně identifikoval nasohypofyzární duktus jako nasofaryngeální (obrázek 5) a tím pádem došlo i k nepřesnému určení původu jako endodermální (Oisi et al. 2013a). Před pár lety, se po dlouhé době, podařilo znovu získat a prozkoumat sliznatčí embrya. Použili zde také histologické zkoumání, ale už i složitější techniky než výše zmíněný Gorbman. Především genovou expresi, díky které zjistili, že ztlustění, ze které bude dále vytvá-

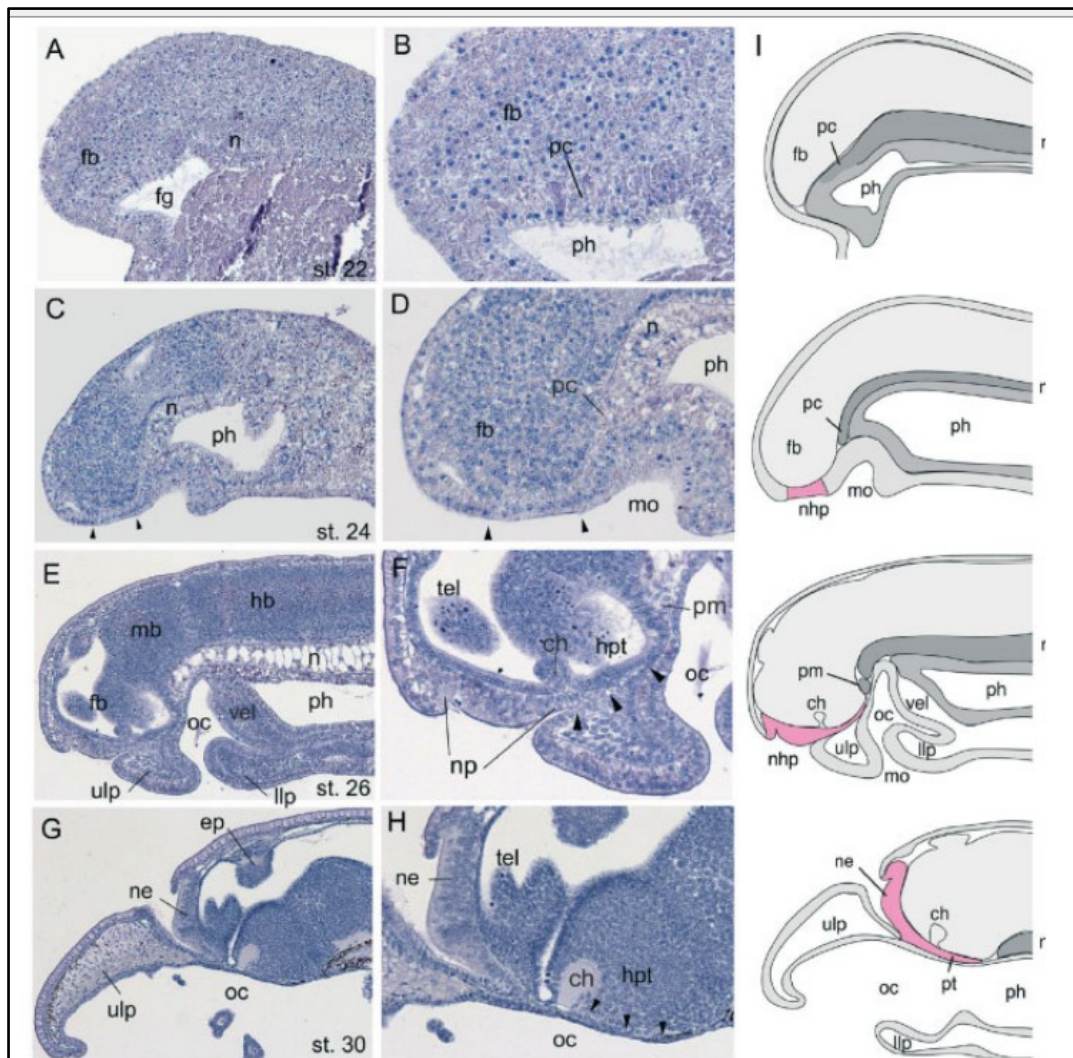


Obrázek 5: Histologické řezy na sliznatčích embryích. Od shora dolů, hlava směřuje doleva, nasohypofyzární plát je zde v blízkém kontaktu s mozkem, dále se vytváří nasohypofyzární duktus a na jeho střeše, se poté začíná tvořit adenohypofýza v přímém kontaktu s mozkem. Zde je tedy vidět její ektodermální původ. Ah je zde adenohypofýza, nhp nasohypofyzární plát, nhd nasohypofyzární duktus, ht hypothalamus a oc orální dutina. Upraveno podle (Oisi et al. 2013a).

řet budoucí adenohipofýzy exprimovala orthology genů Pitx, Lhx a Shh, jenž jsou geny specifické pro vývoj adenohipofýzy a orálního ektodermu u vyšších obratlovců (Oisi et al. 2013a).

Mihule

Mihule patří do kruhoustých, kam jsou někdy i řazeny i výše zmíněné sliznatky. Jedná se o mořské i sladkovodní živočichy. Mihule mají podobný vývoj adenohipofýzy, jaký byl pozorován u sliznatek (Oisi et al. 2013a). Nachází se zde nasohypofyzární duktus, ze kterého se následně vyvíjí dospělá žláza. Vyskytuje se zde spousta heterochronií a heterotrofií oproti



Obrázek 6: Histologické řezy a schéma vývoje hlavy mihule. Hlava směřuje doleva. V prvním sloupci jsou různá stádia vývoje, v dalším přiblížená hlavová oblast a v posledním je to zakresleno schématem. Hlava je doleva, je zde vidět umístění nasohypofyzárního duktus, než se před něj vysuje horní ret embrya a duktus začíná migrovat posterioněji a vytvářet adenohipofýzu a nepárovou nozdru. Nhp je zde nasohypofyzární duktus, pt je hypofýza, ulp je horní ret, mo jsou ústa, ne je nepárová nozdra a oc je orální dutina. Upraveno podle (Uchida et al. 2002).

vyšším řádům obratlovců. (Uchida et al. 2002).

Ektoderm, který se nachází ventrálně od předního mozku, vytváří primordium adeno-hypofýzy, jež je označován jako nasohypofyzární plakoda, která dává vznik i nepárovému čichovému orgánu (Gorbman 1995). Nasohypofyzární plakoda je nezávislá oblast ležící rostrálně od orálního ektodermu (stomodea). Nejspíše zde nedochází ke společné migraci těchto dvou oblastí jako je tomu u čelistnanců (Gorbman 1995).

Vyskytuje se zde pozdní kontakt s hypotalamem, když horní ret začne růst rostrálně, posteriorní část této plakody migruje kaudálně proti rostrálnímu konci notochordu, aby vytvořila de novo kontakt s ventrálním diencefalónem (obrázek 6) (Uchida et al. 2002). Je to poprvé, kdy se u tohoto embrya vytvoří tento vztah podobný vztahu Rathkeho výchlípky a hypotalamu u čelistnanců (Uchida et al. 2002). Toto pozdní spojení se vyskytuje i u kopinatce (Nozaki and Gorbman 1992), mohlo by se možná jednat i o původnější způsob vývoje adeno-hypofýzy z evolučního hlediska.

U mihulí se hledal homolog Pitx genů, které se u čelistnanců vyskytují ve vývoji adeno-hypofýzy. Objevili u nich PitxA, který je velmi příbuzný genům Pitx1 a Pitx2 u čelistnanců, ale jejich shoda není stoprocentní, proto je nelze označit jako orthology. Nebyl nalezen ani jiný gen, který by mohl být jeho homologem. Tento gen je exprimován v nasohypofyzární plakodě i ve stomodeální ektodermu (Boorman and Shimeld 2002). Tento gen se exprimuje ve více částech embrya, které jsou velmi podobné s expresí Pitx genů u čelistnanců, až na pár výjimek, jako je například exprese v endostylu, která je specifická pro kopinatce. Nejdůležitější pro nás je exprese v nasohypofyzárním duktu v jeho nejproximálnější části, která leží pod mozkem a vytváří se z ní adeno-hypofýza, kdežto v distální části duktu buňky tuto expresi ztrácí a vytváří se z nich nepárový čichový orgán (Boorman and Shimeld 2002).

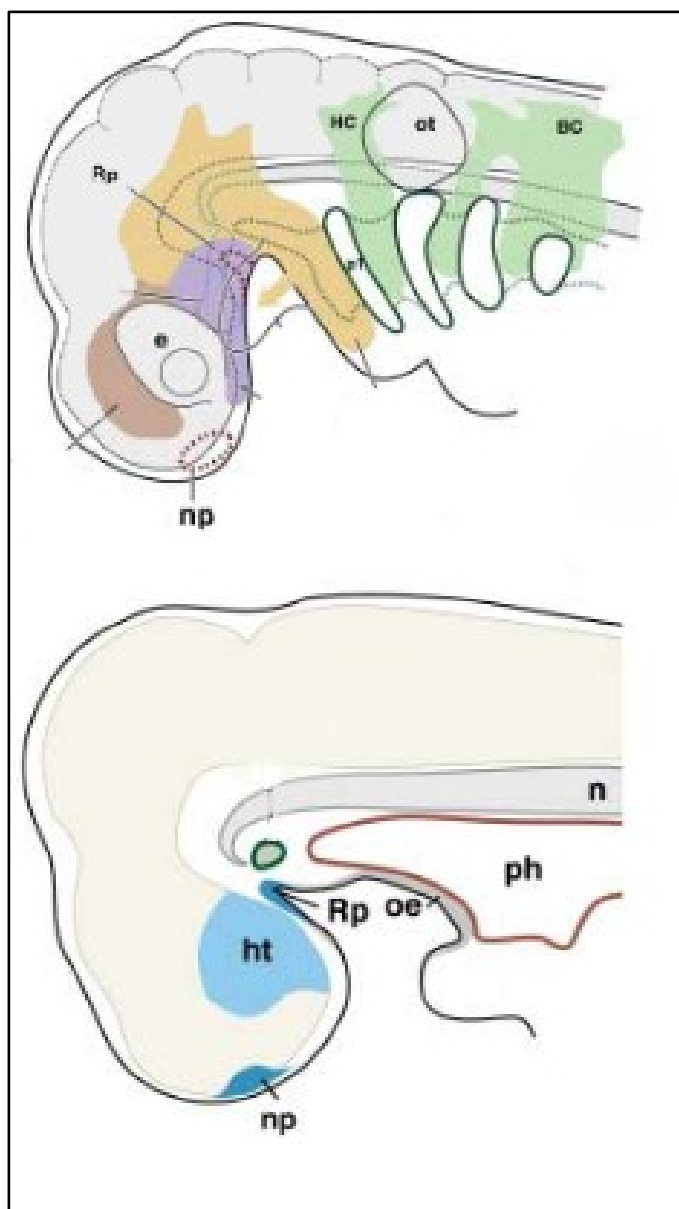
V dospělé adeno-hypofýze u mihulí se vyskytují alespoň 4 typy hormonálních buněk podobných těm u čelistnanců. Buňky podobné ATCH, dále jsou zde přítomné i buňky MSH, GH/PRL a GTH podobné hormonálním buňkám čelistnanců. (Nozaki et al. 2001)

Paryby

Paryby a především příčnoústí jsou bráni jako dobré modelové organismy pro vývoj obratlovců. Využívali se na zkoumání vývoje hlavy, především díky hlubokému stomodeu, přes které je dobře pozorovatelná Rathkeho výchlípka. Proto jsou poznatky o jejich vývoji, i ve starší literatuře z 19. století (Balfour 1878). Ale i v současných studiích je stále tvrzeno, že adenohypofýza u paryb migruje přes Rathkeho výchlípku a je to na jejich embryích i krásně vidět (obrázek 7) (Kuratani and Horigome 2000).

Vývoj adenohypofýzy u paryb byl tedy popsán už v 19. století Blafourem na máčce skvrnité (*Scyliorhinus canicula*). Z jeho pozorování zjistil, že se adenohypofýza vytváří při invaginaci úst jako Rathkeho výchlípka. Tato výchlípka je posteriorní straně ohraničená trávicím traktem a anteriorní straně bází předního mozku. Zjistil tedy, že nemá původ v zažívacím traktu, jak někteří jeho předchůdci tvrdili (Balfour 1878).

Rané fáze vývoje hypofýzy u paryb se zdají být velmi podobné s vývojem u savců (Herring 1911). Adenohypofýza zde začíná také jako plakoda v anteriorní části embrya. A migruje spolu se stomodeální plakodou směrem k místu vzniku budoucích primárních úst (O'Neill, McCole, and Baker 2007). Hypofýza začíná jako dorsální výchlípka ústního ektodermu, Rathkeho výchlípka, jež je na dorsální straně v blízkém kon-

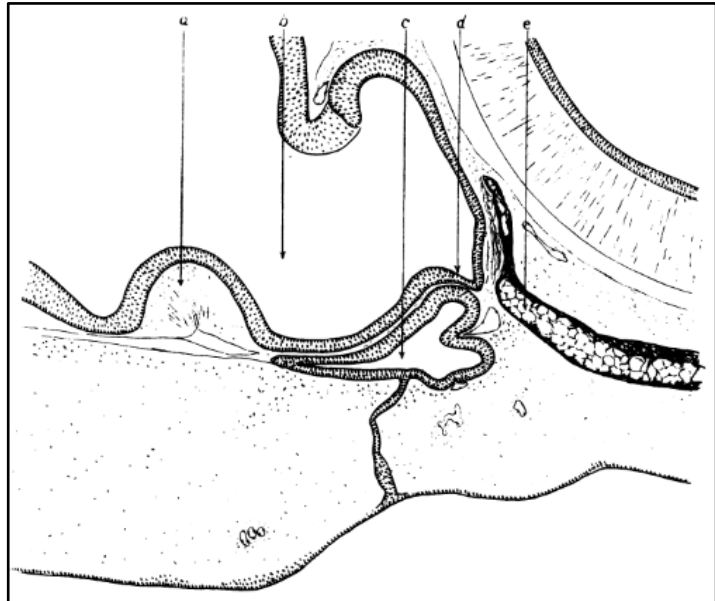


Obrázek 7: Schéma vývoje hlavové části u žraloka. Hlava směřuje doleva, na horním obrázku je vidět hluboká invaginace úst. Na posledním obrázku je znázorněna už invaginující Rathkeho výchlípka z orálního epitelu. Rp je zde Rathkeho výchlípka, ht je hypothalamus, oe je orální ektoderm, ph je farynx a np je nasální plakoda. Upraveno podle (Kuratani 2000).

taktu s diencefalónem, který dále vytváří infundibulární vychlípení, ale poté nevytváří definitivní infundibulum, jež můžeme vidět u ostatních obratlovců (Herring 1911). Další vývoj hypofýzy je vymezen vytvářející se stopkou propojující ústa a hypofýzu především její laterální částí, sama se prodlužuje posteriorním směrem hlouběji do hlavy. Dále pak postupně ztrácí kontakt s ústy, odděluje se od nich a migruje ještě více posteriorně (obrázek 8) (Bauhgartner 1915). Odlišný vývoj, co se týká infundibula u paryb by mohl být způsoben velkým saccus vasculosus, jež se vytváří na obou stranách v blízkosti vyvíjející se Rathkeho výchlípky (Herring 1911).

U žraloků se vyskytují orthology všech hormonů adenohypofýzy a jejich receptorů, jež se dají nalézt u savců (Hara et al. 2018).

Obrázek 8: Schéma vývoje adenohypofýzy u žraloka. Kde b je mozková komora c je zde Rathkeho výchlípka spojená ještě sloupcem buněk s ústy, d je infundibulum a e je struna hřbetní. Upraveno podle (Bauhgartner 1915).



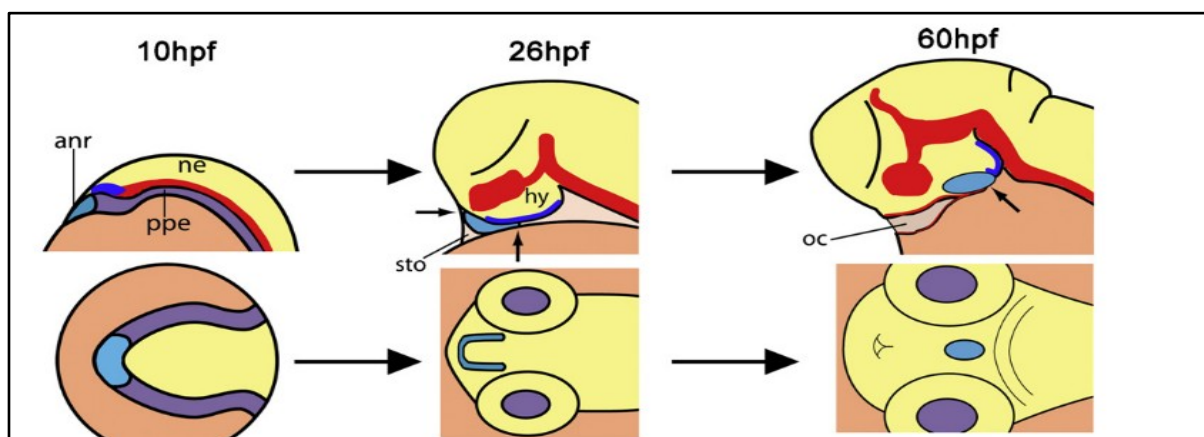
Ryby

U ryb jsou především zkoumané kostnaté ryby, většina současných poznatků je získávána na dániu pruhovaném (*Danio rerio*), který je modelovým organismem. Vývoj adenohypofýzy u ryb se liší, stejně jako u obojživelníků.

Dospělá adenohypofýza u ryb se liší od klasické obratlovců, chybí zde stopka, která ji propojuje s neurohypofýzou, ale i samotná neurohypofýza vypadá jinak, je tvořena z více menších laloků a tvoří klasický posteriorní lalok (Norris 1997). Budoucí pars distalis a pars intermedia začínají být už v brzkém vývoji odděleny horizontální rýhou (Guner et al. 2008). Odlišnosti od savců se nacházejí i v různém načasování produkce jednotlivých hormonů adenohypofýzy, například prolaktin se u ryb tvoří jako první, kdežto u savců jako poslední, což může být způsobeno rozdílným raným vývojem embrya (Herzog et al. 2003). I diferenciaci

buněčných typů adenohypofýzy probíhá u ryb velmi brzy, ještě když je adenohypofýza ve formě ektodermální ztlustěliny, před tím než dochází k migraci hlouběji do embrya. U savců se tato diferenciace děje v pozdějších fázích vývoje (Pogoda and Hammerschmidt 2009).

Primordium adenohypofýzy se stejně jako u níže popsaných obojživelníků tvoří v anteriorním neurálním hřebeni a nachází se v nejanteriornější části této domény. V rámci preplakodálního ektodermu jsou prekurzory v anteriorním neurálním hřebeni organizované ve specifickém pořadí. Adenohypofyzární plakoda se nachází v nejanteriornější části hřebene v těsné blízkosti čichové plakody, vedle plakod čoček (Dutta et al. 2005).



Obrázek 9: Schéma migrace adenohypofýzy v embryu *Danio rerio*. Na druhém obrázku je vidět, jak ještě před prolomením úst, už adenohypofyzární plakoda migruje posteriorněji a dále při prolomení primárních úst se nachází v blízkosti infundibula. Světle modře je zde adenohypofyzární plakoda, fialově preplakodální region, červeně je značena exprese Shh a tmavě modře exprese fgf8. Upraveno podle (Pogoda and Hammerschmidt 2009)

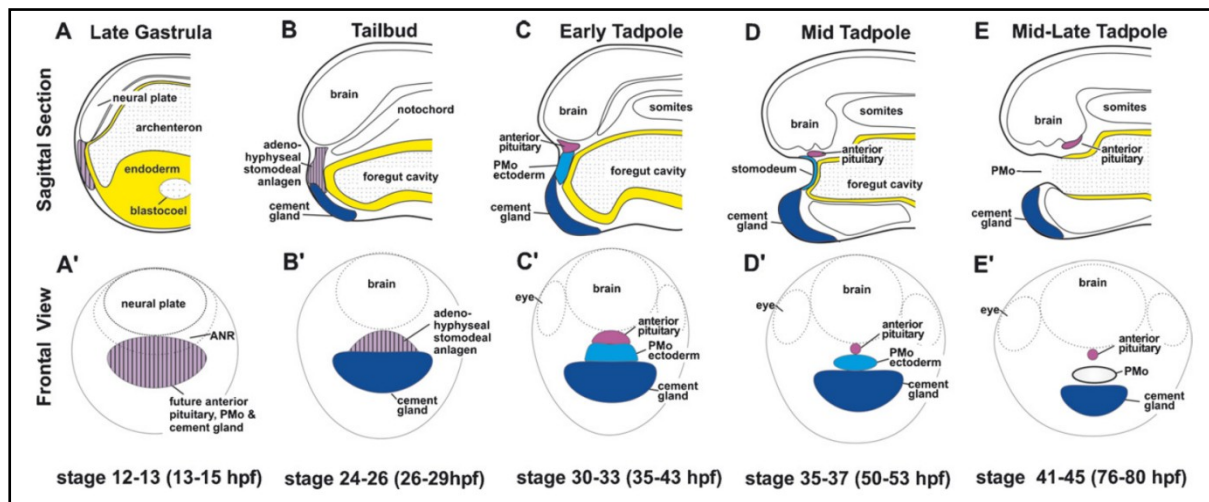
Spolu s prolamující se orální štěrbinou, začínají stomodeální a adenohypofyzární plakoda ze svého anteriorního umístění migrovat posteriorně. Adenohypofyzární plakoda je vmezeřená mezi ventrálním diencefalónem na dorsální straně a na ventrální straně ji ohraničuje strop prolamujících se primárních úst. Nedochozí zde k vytváření Rathkeho výchlípky, i když migrace plakody je velmi podobná migraci přes tuto výchlípku. Výchlípka se zde netvoří, nejspíše z důvodu toho, že pozice cefalického ohybu je více kaudální, než u vyšších obratlovců (Chapman, Sawitzke, and Campbell 2005). I podle molekulárních dat se zde žádná struktura podobná výchlípce nevytváří (Herzog et al. 2003).

U basální linie ryb, do které nespádají kostnaté ryby, se vyskytuje klasický vývoj adenohypofýzy přes Rathkeho výchlípku. Její vymizení je tedy nejspíše sekundární modifikace u kostnatých ryb. (Kuratani et al. 2000).

Ke správnému vývoji adenohipofýzy jsou potřeby různé signály z okolních tkání. Mezi nejdůležitější patří Shh, FGF8 a BMP4/2. Tyto signály napomáhají v různých fázích vývoje (obrázek 9). Sonic hedgehog (Shh) způsobuje buněčnou proliferaci a diferenciaci buněčných typů adenohipofýzy, podílí se dále i na indukci, paternování a růstu adenohipofýzy. Na rozdíl od savců a ptáků kde je tento signál produkován ve ventrálním diencefalonu, je u ryb produkován v orálním ektodermu. (Herzog et al. 2003).

Obojživelníci

Většina současných pokusů na obojživelnících se provádí na drápatce vodní (*Xenopus laevis*), jež je modelovým organismem, i když dřívější poznatky mohou být i na jiných druzích. Na drápatce je velice důkladně popsán vývoj úst, kdežto u vývoje adenohipofýzy to už tak slavné není. Jako u ostatních obratlovců formování adenohipofýzy vzniká jako plakoda. Začíná jako ektodermální ztlustění v anteriorní části budoucí hlavy embrya. (Pieper et al. 2011)



Obrázek 10: Schéma vývoje hlavy u *Xenopus laevis*. Zleva v nejantioriornější části hlavy se nachází primordium, které dává vznik stomodeo-hipofyzární plakodě a cementové žláze. Dále se oddělují a adenohipofyzární plakoda začíná migrovat na stropu stomodea ještě než dochází k prolomení a poté se tedy stomodeum začíná prolamovat a vytváří primární ústa. Ve spodních obrázcích je to samé ale z frontálního pohledu. Zde je i vidět, oproti například žralokovi, že u drápatky se nevytváří tak hluboká invaginace při vývoji úst. Růžové šrafování značí ANR, čistě růžová je adenohipofýza, světle modře je stomodeum, tmavě modře cementová žláza a žlutě endoderm. Upraveno podle (A. Dickinson a Sive 2007).

Když byl objeven vývoj adenohipofýzy přes Rathkeho výchlípku, tak se předpokládalo, že je to tak u všech skupin obratlovců. Ale v současnějších studiích bylo zjištěno, že tomu tak úplně není a že u obojživelníků se tato výchlíпка vůbec nevytváří (Kawamura et al. 2002).

Adenohypofýza je zde také tvořena čistě neneurálním ektodermem, a na jejím vývoji se účastní žádný další epitel (Atwell 1918). Bylo zjištěno, že u obojživelníků se adenohypofyzární plakoda vytváří v anteriorním neurálním hřebeni. Jedná se o ektodermální oblast, která hraničí s neurální destičkou, kde jeho mediální část dává vznik buňkám adenohypofýzy a je neneurální (Couly a Le Douarin 1985). Oblast je dále definována i tím, že zde nevznikají buňky neurální lišty.

Ektoderm, z něž se vytvoří budoucí adenohypofyzární plakoda, vzniká v blízkosti s neurální destičkou, která v pozdějších fázích vývoje dává vznik ventrálnímu diencefalonu, ten je poté pro vývoj adenohypofýzy nezbytně nutný, respektive signály z něj, které indukují vývoj žlázy. Jako je například Sonic hedgehog (Shh), jež indukuje její vývoj i u ostatních obratlovců. (Treier et al. 2001b)

U obojživelníků se v nejanteriornější části embrya spolu s adenohypofyzární a čichovou plakodou vyskytuje i cementová žláza (Sive a Bradley 1996). U všech obratlovců část embrya, kde se nachází tato anteriorní doména, je specifická exprimováním genů ze skupiny Pitx, především Pitx1 a Pitx2, které jsou pak dále exprimovány v těchto orgánech z ní vzniklých (A. Dickinson a Sive 2007). Nachází se zde vedle i základ pro budoucí primární ústa, stomodeum, které se spolu s adenohypofyzární plakodou vyskytuje v panplakodálním regionu, který je definován molekulami Eya1 a Six1, a proto se spolu také někdy nazývají stomodeohypofyzární plakoda. Cementová žláza začíná z této oblasti odmigrovávat jako první, kdežto stomodeální plakoda začíná invaginovat, když se hypofyzární plakoda přemísťuje posteriorně, poté obě pokračují s vývojem společně (A. Dickinson a Sive 2007).

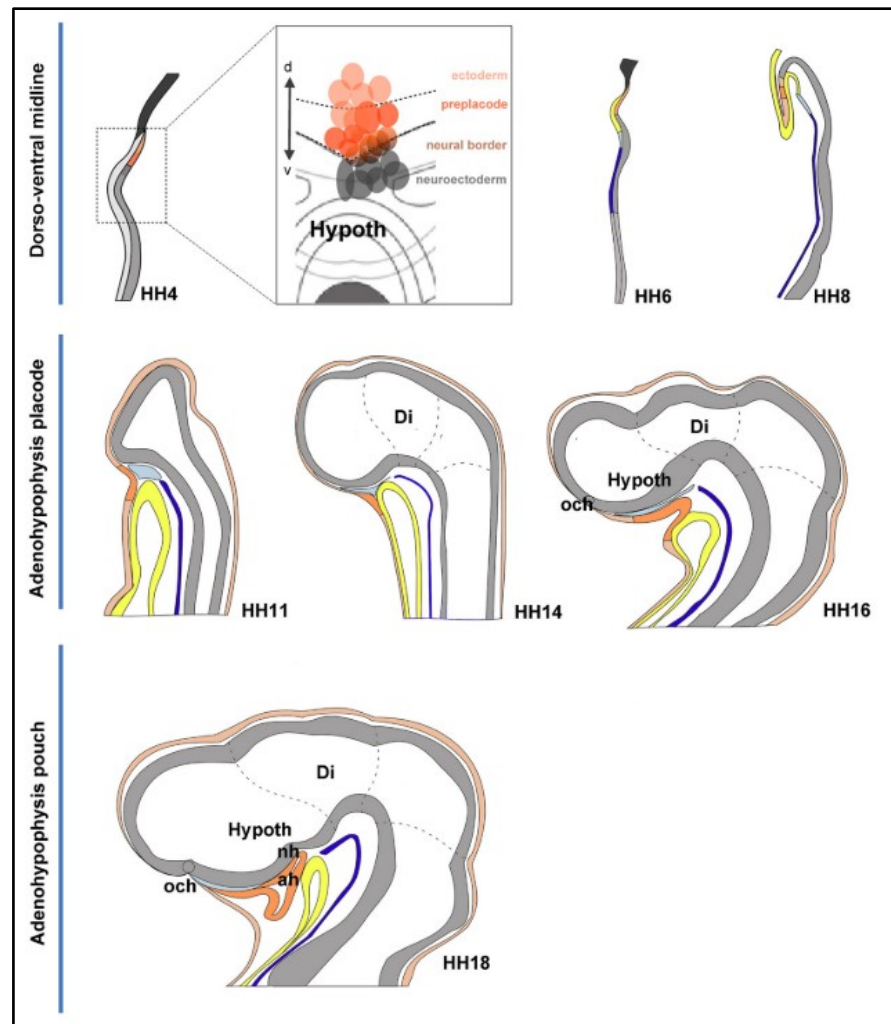
Adenohypofýza tedy začíná vcestovávat hlouběji do hlavy ve chvíli, kdy se začínají vytvářet ústa. Tedy když orální ektoderm začne invaginovat dovnitř (obrázek 10) a přibližuje se ke střevu, endodermu, poté dochází k ruptuře bukofaryngeální membrány a vytváří se primární ústa (obrázek 10) (A. J. G. Dickinson a Sive 2006).

Presumptivní adenohypofýza je obklopena vyvíjejícími se tkáněmi, ventrálně od vyvíjejícího se diencefalonu a anteriorně od struny hřbetní a hlavového mezodermu. Tyto tkáně jsou nezbytné pro vývoj adenohypofýzy, především kvůli expresi různých genů. Pokusy bylo zjištěno, že po odebrání některé části, se i přesto mezodermální faktory exprimovaly, tím pádem nezáleží, z jaké části mezodermu jsou. (Gleiberman, Fedtsova, a Rosenfeld 1999)

To, že adenohypofýza vzniká klasicky přes Rathkeho výchlípku z orálního ektodermu, bylo vyvráceno. Protože bylo zjištěno, že primordium adenohypofýzy migruje nad prolamujícím se stomodeem bez vytváření této výchlípky. (Daikoku a Chikamori 1982). Migrace je sice podobná té při vytváření výchlípky, ale při vývoji úst nedochází k tak hluboké invaginaci a tím pádem se nevytváří ani Rathkeho výchlípku, stejně jak je tomu i u ryb. (Kawamura et al. 2002).

Ptáci

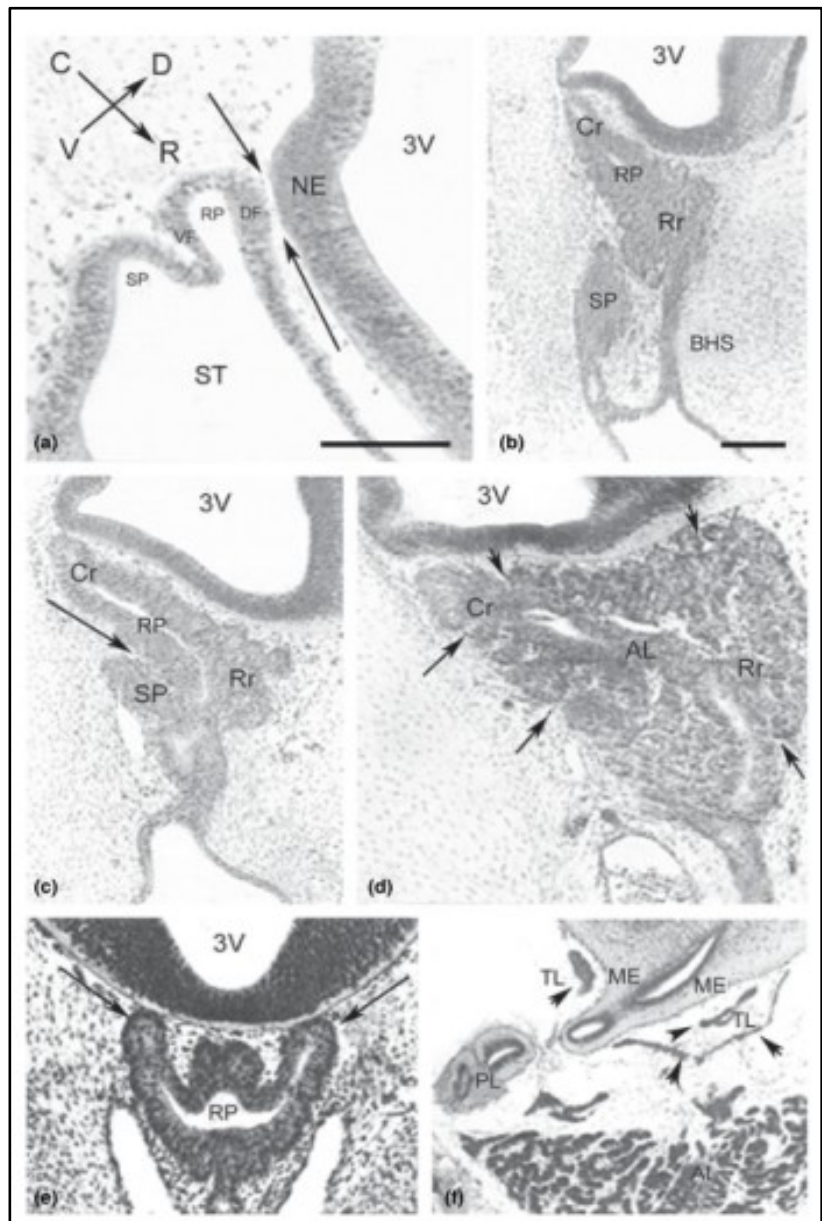
Jako modelovým organismus u ptáků je nejčastěji používáno kuře a křepelka, proto je většina dat získána právě na nich. U ptáků se zdá být vývoj adenohypofýzy stejný jako u savců, tedy klasicky přes Rathkeho výchlípku (obrázek 11) (Couly a Le Douarin 1985). Nicméně zde byly zjištěny i odlišnosti od tohoto vývoje, a to i že by adenohypofýza u křepelky mohla mít endodermální původ (Reyes, González, and Bello 2008).



Obrázek 11: Schéma vývoje adenohypofýzy u kuřete. V prvním řádku obrázku jsou vidět rané fáze vývoje, kde je bližší na druhém obrázku ukázáno, že ektoderm, preplakodární ektoderm a neurální ektoderm jsou odděleny. Níže je zleva zakreslena postupná migrace adenohypofyzární plakody postupně dochází k vytvoření Rathkeho výchlípky, která je už na dolním obrázku zcela separovaná. Oranžově je adenohypofyzární plakoda a dále pak Rathkeho výchlípku, světle oranžově ektoderm, šedě neurální trubice, žlutě střevo a světle modře nechordální destička. Upraveno podle (Sanchez-Arrones et al. 2015)

U ptáků se vytváří adenohypofyzární primordium také v přední části hlavy, ale více ventrálně než u obojživelníků, proto se také místo vzniku označuje jako ventrální neurální hřeben, nazývá se tak proto, že dochází k ohýbání části anteriorního neurálního hřebene více na ventrální stranu (Pearse 1975). Primordium adenohypofýzy se tedy derivuje z anteriorního neurálního hřebene nacházející se anteriorně od neurální destičky, ze které se poté vytváří infundibulum a tedy i budoucí neurohypofýza. Primordium pak začíná migrovat pod mezimozek, posouvá se tedy kaudálně a zastaví se spojením s infundibulární stopkou (Couly a Le Douarin 1987). Expanze primordia adenohypofýzy je nejspíše způsobena proliferací anteriorní části orálního ektodermu a redukcí buněk v Sesselově výchlípce (Takagi et al. 2008). Raný vývoj adenohypofýzy je tedy podobný vývoji u obojživelníků, kde dochází také ke vzniku primordia v anteriorním neurálním hřebeni.

Adenohypofyzární prekurzory jsou striktně v mimo neurální pozici, dále se adenohypofýza derivuje z Rathkeho výchlípky, která se formuje z orálního ektodermu v kontaktu s vyvíjejícím se diencefalonom. Mediální část plakodálního pásu se zapojí do epitelu stomodeální střechy a



Obrázek 12: Histologické řezy hlavou embrya křepelky. Na obrázcích a) a b) je ukázána přítomnost Rathkeho i Sesselovy výchlípky. Na obrázku c) šipka ukazuje na postupné spojování těchto dvou výchlípek. Na obrázku e) je už vidět vychlípující je Rathkeho výchlípky vytvářející laloky. RP je zde Rathkeho výchlípka, SP Sesselova výchlípka. Upraveno podle (Reyes, González, a Bello 2008)

dále se prodlužuje. Stomodeální buňky derivované z adenohipofyzární domény (Rathkeho výchlípky) jsou umístěné pod hypotalamem (budoucí neurohipofýza), ale ještě nějaký čas jsou obě domény separovány basální membránou, až poté dochází k separaci od stomodea a úplnému spojení s neurohipofýzou a tedy i vzniku dospělé hypofyzární žlázy (Sanchez-Arrones et al. 2015).

Při zkoumání vzniku adenohipofýzy u kuřete a křepelky, byl učiněn objev, že u křepelky japonské (*Coturnix coturnix japonica*) má na vzniku adenohipofýzy, konkrétně na rostální části anteriorního laloku, podíl Sesselova výchlípka (obrázek 12). Jedná se o výchlípku, která se objevuje posteriorně za prolamujícími se primárními ústy. Vzniká tedy jako vychlípenina z předního střeva a tím pádem má endodermální původ (Reyes, González, and Bello 2008). Nic takového zatím nebylo u žádného zástupce ptáků pozorováno. U kuřete je vývoj velmi podobný klasickému vývoji u savců, jež jde přes Rathkeho výchlípku a má čistě ektodermální původ (Reyes, González, a Bello 2008).

Jak už bylo zmíněno výše, jedním z hlavních faktorů indukujících vývoj adenohipofýzy je právě Sonic hedgehog. Shh je u ptáků exprimován ve stomodeu, a když se oddělí diencefalon od orálního ektodermu, tak vzniká další doména exprimující Shh (Takagi et al. 2008). Shh je exprimován i v předním střevě a struně hřbetní, ale ne v orálním ektodermu, který invaginuje jako Rathkeho výchlípka.

Lhx, což je gen specifický pro oblast vznikající adenohipofýzy, se poprvé objevuje v nejanteriornější části Rathkeho výchlípky a jeho exprese se rozšiřuje kaudálně do regionu. Lhx je gen, který se zdá být u všech obratlovců stálý, je exprimován v oblasti presumptivní adenohipofýzy. Esenciální faktory ovlivňující vývoj adenohipofýzy se zdají být konzervované, jak u savců tak ptáků (Takagi et al. 2008).

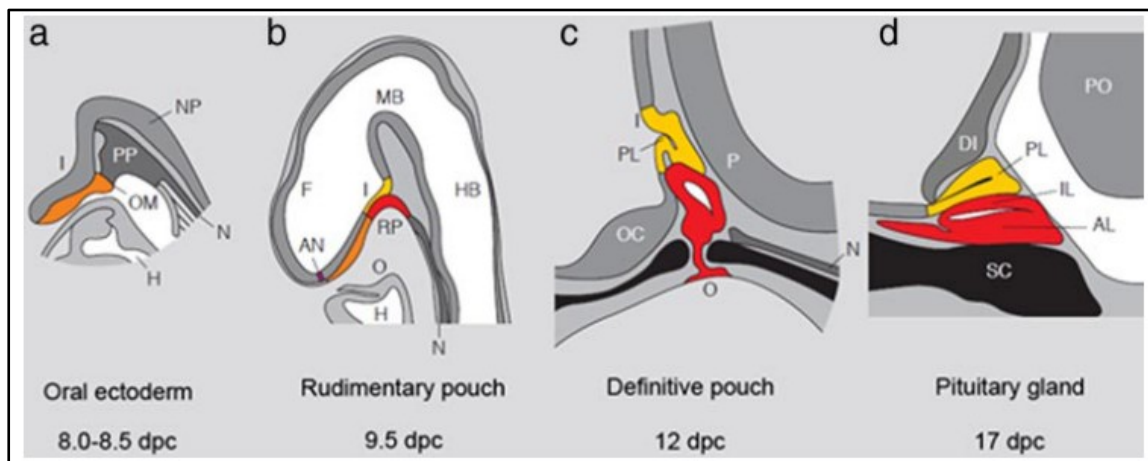
Po formaci Rathkeho výchlípky a infundibula gradient aktivity dorsálního BMP4 a ventrální BMP2 vede k indukci transkripčních faktorů. Každá specifická hormony sekretující buňka je determinována expresí těchto faktorů (Treier a Rosenfeld 1996).

Savci

U savců se jako modelový organismus používá nejčastěji myš či jiní myším příbuzní savci, jako například krysa. Stejně jako u ostatních řádů obratlovců adenohipofyzární vývoj

začíná v panplakodálním primordiū, kde adenohypofýza vzniká jako plakoda. Nejdříve jde o ztluštění ektodermu, která vzniká v nejrostrálnější části budoucí hlavy embrya (Webb a Noden 1993). Od doby kdy se Rathke poprvé zmínil o tom, že adenohypofýza má původ v neneurální části tj. ve stomodeálním ektodermu, bylo to u savců silně akceptováno. (Rathke 1938, podle Kouki et al. 2001)

Bylo předpokládáno, že u všech obratlovců se adenohypofyzární plakoda vzniká v anteriorním neurálním hřebeni, stejně jako to bylo popsáno u předchozích řádů (Kawamura et al. 2002). V novějších studiích bylo zjištěno, že u savců se žádný homolog anteriorního neurálního hřebene nevyskytuje a nejspíše u nich během evoluce vymizelo úplně (Kouki et al. 2001). Vyskytuje se zde jako pár laterálních neurálních hřebenů na okraji neurální destičky, které ale nejsou homology k anteriornímu neurálnímu hřebeni. Presumtivní buňky adenohypofýzy mají původ v ektodermu blíže natlačenému k rostrálnímu konci neurální destičky, toto primordium se zdá být úplně vymizelé z neurálního ektodermu spolu s tím, jak vymizely transversální elementy neurálního hřebene (Kouki et al. 2001).



Obrázek 13: schéma vývoje adenohypofýzy u savců. Hlava směřuje doleva je zde oranžově označený orální ektoderm, ze kterého dále vzniká Rathkeho výchlípk (červená), a poté dochází k separaci od úst a spojování s infundibulem (žluté) a následně ke vzniku dospělé žlázy. Upraveno podle (Kelberman et al. 2009).

Když začíná neurální lišta rychle růst, tak se z tohoto důvodu adenohypofyzární plakoda posune pod přední mozek v rámci střechy orálního ektodermu, poté tato plakoda migruje posteriorně směrem k infundibulu a vytváří tak Rathkeho výchlípku. Když je orální ektoderm specifikovaný, tak začíná iniciace její invaginace, v tu dobu také infundibulum začíná evaginovat směrem k ní, aby vytvořily finální strukturu, a následně se Rathkeho výchlípku kompletně oddělí od orálního ektodermu (obrázek 13) (Rizzoti a Lovell-Badge 2005).

Diencefalon je ve vývoji adenohipofýzy velmi důležitý (Rizzoti a Lovell-Badge 2005) zejména produkcí molekul ovlivňující správný vývoj, jako je například BMP4, jež je první molekula z něj sekretovaná a dále i indukuje růst Rathkeho výchlípky (Daikoku a Chikamori 1982). K indukci vývoje je nutný i mesenchym, nezáleží na tom, z jaké části pochází, ale je důležitý pro přežití adenohipofýzy v in vitro experimentech. Struna hřbetní nemá u myši žádný vliv na správný vývoj adenohipofýzy.

Sonic hedgehog, jež je nejdůležitější faktor pro normální vývoj adenohipofýzy. U myši je pomocí exprese BMP4 potlačena jeho exprese v orálním ektodermu, a tato Shh neexprimující zóna potom invaginuje k vytvoření Rathkeho výchlípky (Zhang 2000). Dále Lhx3, specifický faktor pro vývoj adenohipofýzy, který je detekován v Rathkeho výchlípce i v dospělé žláze, je důležitý pro vývoj adenohipofýzy v raných fázích vývoje a pozdější diferenciaci hormonů sekretujících buněk (Sheng et al. 1997).

Homologie

Hypofýza se nejspíše nevyskytuje pouze u obratlovců, s jejími homology se setkáváme u jiných strunatců i u bezobratlých. I když je jejich morfologie a celkový vývoj velice odlišný je zde možné najít i podobnosti (obrázek 15).

Kopinatci

Kopinatec patří do bezlebečních a spolu s obratlovcí do strunatců. Jde o mořské živočichy.

U kopinatce se vyskytuje struktura nazvaná Hatschekova jamka. Jedná se o mělkou epitelialní rýhu ve stropu orální dutiny, která je nejspíše homologem hypofýzy, díky produkci homologních hormonů s obdobnou funkcí (Olsson 1990). S neurální soustavou má velmi malý kontakt, je zde infundibulu podobný výrůstek z mozku, jež končí v Hatschekově jamce, není ale jisté jestli řídí sekreci jako hypothalamo-hipofyzární systém nebo zda je to více ovlivněno tím, že má tato jamka přímý kontakt s vnějším prostředím (Gorbman, Nozaki, a Kubokawa 1999b).

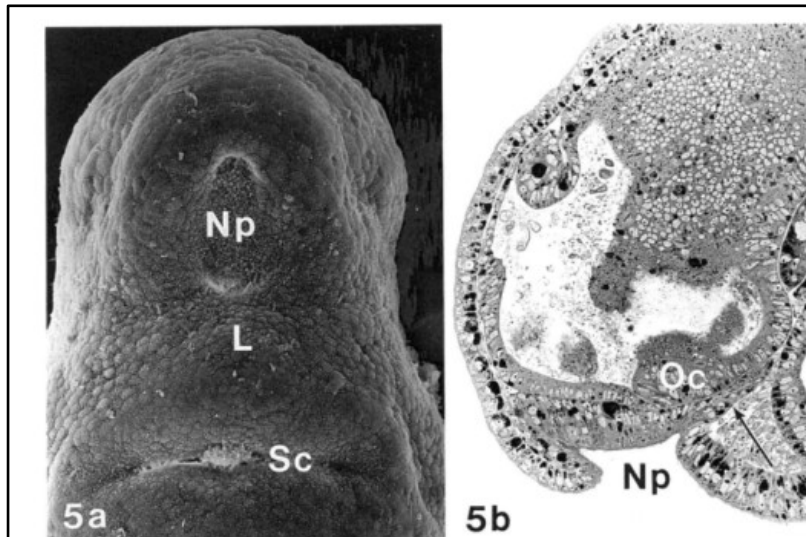
Svou funkcí a produkcí hormonů podobným těm u obratlovců, například gonadotropinů, se zdá být homologní k obratlovčí adenohipofýze. Hormony jsou u nich produkovány sezóně, je to reakce na vnější prostředí, díky tomu, že jamka je otevřena do ústního prostoru

a tím pádem je ve stálém kontaktu s okolní vodou (Nozaki et al. 1992).

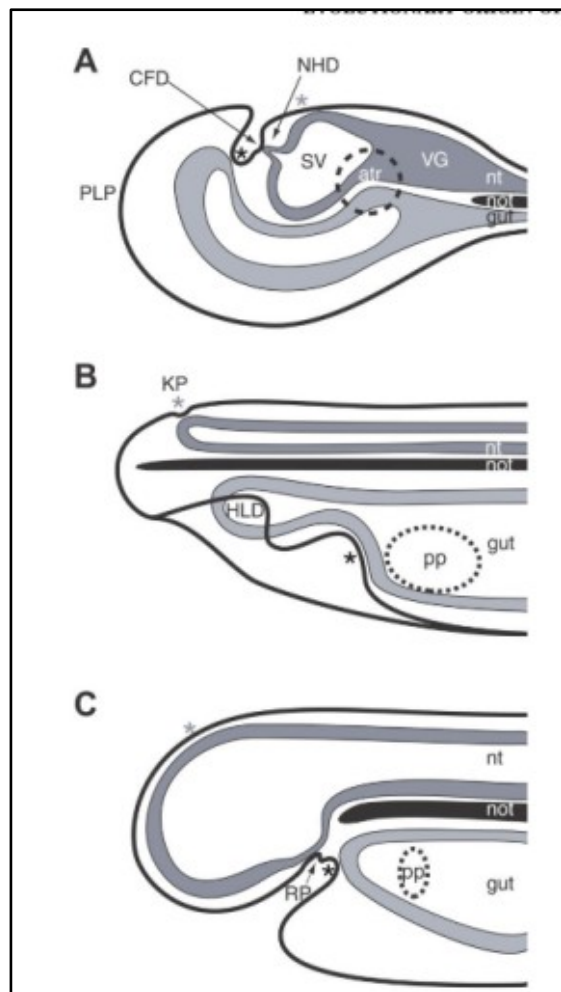
Homologie

s adenohipofýzou je zřejmá, protože například u některých dospělých ryb je otevřený duktus, který propojuje pars distalis adenohipofýzy a ústa, tím reguluje sekreci prolaktinu v závislosti na změně salinity okolního prostředí (Olsson 1990). Je možné, že adenohipofýza u původních obratlovců měla také přímý kontakt s okolním prostředím (Nozaki a Gorbman 1992). Díky těmto poznatkům by mohla Hatschekova jamka být předchůdcem obratlovčí adenohipofýzy, i když je možné, že tato jamka u kopinatce je spíše už degradovaná oproti jeho předkům (Nozaki a Gorbman 1992).

Obrázek 15: Schéma porovnání raného vývoje hlavy u kopinatce, pláštěnce a obratlovce. Na prvním obrázku je larva pláštěnce, je zde vyznačen neurohypofyzární duktus (NHD), dále je larva kopinatce, kde můžeme vidět úplně odlišný vývoj a uspořádání hlavy od pláštěnců. Poslední je raný vývoj obratlovce a zde je vyznačená Rathkeho výchlípka (RP) Upraveno podle (Schlosser 2005).



Obrázek 14: Snímky z histologie a 3D mikroskopie hlavy kopinatce. Na prvním obrázku je frontální pohled na embryo a na druhém směruje hlava doleva. Je zde vidět (šipka) jak nasofaryngeální epitel migruje hlouběji k vytvoření žlázy. Np je zde nasofaryngeální otevírání, sc je stomodeální štěrba. Upraveno podle (Nozaki a Gorbman 1992).

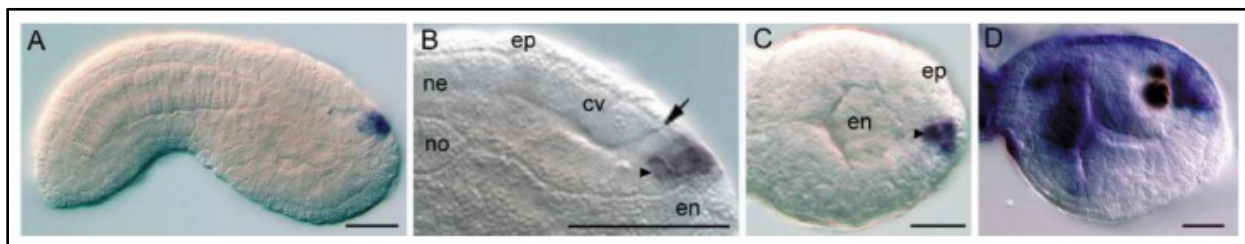


Anteriorní ektoderm u kopinatce nejspíše obsahuje původní smyslové plakody homologní k čichové plakodě u obratlovců (Holland a Holland 2001). V anteriorní části hlavy právě exprimuje homologní geny, které jsou brány jako specifické pro kraniální čichový epitel.

Pláštěnci

Pláštěnci jsou zástupci strunatců, u nichž se také vyskytují homologní struktury podobné hypofýze u obratlovců. Poznatky byly převážně zjišťovány u zástupce sumek, sumky trubičkovité (*Ciona intestinalis*). U pláštěnců se hypofýza jako taková nevyskytuje, protože nejde o obratlovce, ale našly se zde struktury podobné tomuto orgánu.

Plakody jako takové byly brány jako novotiny u obratlovců (G. Northcutt a Gans 1983), ale možná se podobné struktury, jako je neurální lišta a alespoň nějaké plakody, vytvářely ještě před oddělením pláštěnců a obratlovců, což bylo zjištěno podle analýzy vývojových genů, především genů Pitx (Joly et al. 2004). Tedy některé regiony ektodermu mají předpoklad být plakodami, kde jedna z nich je neurohypofyzární duktus neboli neurohypofyzární plakoda, která je jak zdrojem neuronů, cerebrálního ganglia tak i neurální žlázy, jež je homologem k obratlovčí adenohipofýze (Nozaki and Gorbman 1992). Ektoderm, ze kterého vznikají tyto plakody a hypothalamus se nachází v anteriorním neurálním hřebeni, v němž je exprese CiPitx genů (obrázek 16). Jedná se o homolog k Pitx genům u obratlovců, jenž je pak dále exprimován i ve stomodeální ektomeře (farynx u obratlovců) a v dospělém neurálním komplexu. Tedy mohl by být přítomen i ve vývoji tohoto komplexu (Christiaen et al. 2002).



Obrázek 16: Expresí Ci-Pitx genu v embryu sumky. Expresí začíná v anteriorní části embrya, která odpovídá anteriornímu neurálnímu hřebeni u obratlovců. Pak dochází k expresi v neurálním a i neneurálním ektodermu. A dále je i exprimován v endodermu. Ep je zde epidermis, en je endoderm, cv cerebrální váček, no je notochord a šipka na B a C ukazuje na malou expresi Ci-Pitx ve ventrální neurální trubici. Upraveno podle (Christiaen et al. 2002).

U zřasenky středomořské (*Botryllus schlosseri*) bylo objeveno, že stěna stomodea dává vznik evaginaci, ze které se dále vyvíjí neurální žláza, kdežto u Sumky trubičkovité nic

takového objeveno nebylo, tím pádem mohou být i velké odlišnosti ve vývoji této žlázy i v rámci skupiny sumek (Joly et al. 2004).

Sumčí neurální komplex obsahuje hned dvě ektodermální struktury, neurohypofyzární duktus, jež je derivátem neurální trubice a stomodeum (Manni et al. 2005). Neurohypofyzární duktus je krátká slepě zakončená trubice, která spolu s vyvíjející se centrální nervovou soustavou roste posteriorně a splývá se stěnou stomodea. Tento duktus se poté diferencuje na rudiment neurální žlázy. Neurohypofyzární duktus má nejspíše homologní buněčné populace k adenohipofyzární a čichové plakodě (Manni et al. 2005).

Závěr:

Na rozdíl od klasicky uznávaného vývoje, se začíná přicházet na to, že vývoj adeno-hypofýzy se může u jednotlivých skupin obratlovců více či méně lišit. Ať už jde jenom odlišnosti v časovém uspořádání vývoje nebo odlišnosti výraznější, například v původu. Nicméně u všech obratlovců vzniká adeno-hypofýza původně jako plakoda (G. Northcutt a Gans 1983) a vývoj se liší až v pozdějších fázích, zejména při migraci a vytváření či nevytváření Rathkeho výchlípky, jak je tomu například u ryb (Chapman, Sawitzke, a Campbell 2005; Herzog et al. 2003) a obojživelníků (Daikoku a Chikamori 1982; Kawamura et al. 2002).

Vývoj úst je skvěle popsán, například jak je vidět u drápatky vodní (A. J. G. Dickinson a Sive 2006; A. Dickinson a Sive 2007), ale o samotném vývoji adeno-hypofýzy se toho ví, oproti ústům velmi málo. To platí i u ostatních skupin, jiné části hlavy jsou přece jenom více prozkoumány než přímo samotná adeno-hypofýza.

Jak již bylo výše zmíněno například u křepelky. Bylo pozorováno, že by zde adeno-hypofýza mohla mít původ v Sesselově výchlípce, jež je z endodermu (Reyes, González, and Bello 2008). Původně se myslelo, že u sliznatek má hypofýza také endodermální původ (Gorbman 1983), to ale bylo v současnosti vyvráceno (Oisi et al. 2013b). Tím pádem by se něco takového mohlo vyskytovat i u jiných skupin obratlovců, jen to ještě nebylo objeveno, anebo se u křepelky mohlo také jednat o chybu, jako tomu bylo u sliznatek.

Díky nalezeným homologiím adeno-hypofýzy u pláštěnců (Christiaen et al. 2002; Manni et al. 2005) a kopinatce (Nozaki a Gorbman 1992) hypofýza nejspíše vznikla už před oddělením obratlovčí linie, což by potvrdilo i to, že se u nich vyskytují základy některých plakod a mají stejné nebo homologické genové exprese, jako je například gen *Pitx*, jež je brán jako pan-adeno-hypofyzární gen (Drouin et al. 1998).

Vývoj adeno-hypofýzy podle výše zmíněných poznatků je velice zajímavý a nestejný u různých skupin. Proto by stálo za to, zjistit jestli vývoj u jiných druhů, než jsou klasické modelové druhy, na kterých je toto zkoumáno, není také více či méně odlišný. Toto by mohlo i ukázat, jaký způsob vývoje je evolučně původnější.

I když výše byl popsán vývoj u dánia jako ektodermální a s rozdílem od klasického vývoje je zde odlišnost nevytvářením Rathkeho výchlípky. Z ještě nepublikovaných dat bylo zjištěno, že by se mohla právě u ní během vývoje adeno-hypofýzy vyskytovat účast endoder-

mu. Bylo by zajímavé zjistit jak je to u ostatních obratlovců a zda to přeci jenom není endokrinní původ evolučně původnější. Proto by se dalším zkoumáním vývoje adenohipofýzy mohly objevit další zajímavé odlišnosti ve vývoji, tím pádem by mohlo dojít i k přesnému určení jak se adenohipofýza mohla vytvářet a měnit během evoluce u různých skupin obratlovců.

Zdroje:

- Atwell, Wayne J. 1918. "The Morphogenesis of the Hypophysis in the Tailed Amphibia." *American Journal of Anatomy* 53(9): 1689–99.
- Balfour, Francis Maitland. 1878. Cambridge University *A Monograph on the Development of Elasmobranch Fishes*.
- Bauhgartner, E. A. 1915. "The Development of the Hypophysis in *Squalus Acanthias*." *Journal of Morphology* 26(3).
- Boorman, Clive J., and Sebastian M. Shimeld. 2002. "Cloning and Expression of a Pitz Homeobox Gene from the Lamprey, a Jawless Vertebrate." *Development Genes and Evolution* 212(7): 349–53.
- Chapman, Susan C., Arleen L. Sawitzke, and Douglas S. Campbell. 2005. "A Three-Dimensional Atlas of Pituitary Gland Development in the Zebrafish." *The Journal of Comparative Neurology* 440(December 2004): 428–40.
- Christiaen, Lionel, Paolo Burighel, William C Smith, and Philippe Vernier. 2002. "Pitx Genes in Tunicates Provide New Molecular Insight into the Evolutionary Origin of Pituitary." *International Journal on Genes and Genoms* 287: 107–13.
- Couly, G. F., and N. M. Le Douarin. 1985. "Mapping of the Early Neural Primordium in Quail-Chick." *Developmental Biology* 439: 422–39.
- . 1987. "Mapping of the Early Neural Primordium in Quail-Chick Chimeras." *Developmental Biology* 214.
- Daikoku, Shigeo, and Mika Chikamori. 1982. "Effect of the Basal Diencephalon on the Development of Rathke's Pouch in Rats: A Study in Combined Organ Cultures." *Developmental Biology* 202: 198–202.
- Dickinson, Amanda J.G., and Hazel Sive. 2006. "Development of the Primary Mouth in *Xenopus Laevis*." *Developmental Biology* 295(2): 700–713.
- Dickinson, Amanda, and Hazel Sive. 2007. "Positioning the Extreme Anterior in *Xenopus*: Cement Gland, Primary Mouth and Anterior Pituitary." *Seminars in Cell and Developmental Biology* 18(4): 525–33.
- Drouin, Jacques et al. 1998. "The PTX Family of Homeodomain Transcription Factors during Pituitary Developments." *Molecular and Cellular Endocrinology* 140(1–2): 31–36.
- Dutta, Sunit et al. 2005. "Pitx3 Defines an Equivalence Domain for Lens and Anterior Pituitary Placode." *Development*: 1579–90.

- Gaisler Jiří, Zima Jan 2018. *Zoologie obratlovců*. 3. přepracované vydání, Academia.
- Gilbert, Scot F. 2014. *Developmental Biology*. Tenth edition, Sinauer Associates, Inc.
- Gleiberman, Anatoli S, Natalia G Fedtsova, and Michael G Rosenfeld. 1999. "Tissue Interactions in the Induction of Anterior Pituitary : Role of the Ventral Diencephalon , Mesenchyme , and Notochord." *Developmental Biology* 353: 340–53.
- Gorbman, Aubrey. 1983. "Early Development of the Hagfish Pituitary Gland: Evidence for the Endodermal Origin of the Adenohypophysis." *Integrative and Comparative Biology* 23(3): 639–54.
- . 1995. "Olfactory Origins and Evolution of the Brain-Pituitary Endocrine System: Facts and Speculation." *General and Comparative Endocrinology* 97(2): 171–78.
- Gorbman, Aubrey, Masumi Nozaki, and Kaoru Kubokawa. 1999a. "A Brain-Hatschek's Pit Connection in Amphioxus." *General and Comparative Endocrinology*.
- . 1999b. "A Brain-Hatschek ' s Pit Connection in Amphioxus." *General and Comparative Endocrinology* 254: 251–54.
- Guner, Burcu, A Tuba Ozacar, Jeanne E Thomas, and Rolf O Karlstrom. 2008. "Graded Hedgehog and Fibroblast Growth Factor Signaling Independently Regulate Pituitary Cell Fates and Help Establish the Pars Distalis and Pars Intermedia of the Zebrafish Adenohypophysis." *Endocrinology* 149(9): 4435–51.
- Hara, Yuichiro et al. 2018. "Shark Genomes Provide Insights into Elasmobranch Evolution and the Origin of Vertebrates." *Nature Ecology & Evolution* 2(November).
<http://dx.doi.org/10.1038/s41559-018-0673-5>.
- Herring, P.T. 1911. "The Development of the Elasmobranch Pituitary." IV(2).
- Herzog, Wiebke et al. 2003. "Adenohypophysis Formation in the Zebrafish and Its Dependence on Sonic Hedgehog." *Developmental Biology* 254(1): 36–49.
- Holland, Linda Z., and Nicholas D. Holland. 2001. "Evolution of Neural Crest and Plakodes: Amphioxus as a Model for the Ancestral Vertebrate?" *Journal of Anatomy*: 85–97.
- Joly, Phane et al. 2004. "Neurogenic and Non-Neurogenic Plakodes in Ascidians." *Journal of Experimental Zoology* 504(September): 483–504.
- Kawamura, Kosuke, Tom Kouki, Genri Kawahara, and Sakae Kikuyama. 2002. "Hypophyseal Development in Vertebrates from Amphibians to Mammals." *General and Comparative Endocrinology* 126(2): 130–35.
- Kioussi, Chrissa, Catherine Carrière, and Michael G. Rosenfeld. 1999. "A Model for the Development of the Hypothalamic-Pituitary Axis: Transcribing the Hypophysis." *Mechanisms of Development* 81(1–2): 23–35.

- Kouki, Tom et al. 2001. "Developmental Origin of the Rat Adenohypophysis Prior to the Formation of Rathke's Pouch." *Development* 963: 959–63.
- Kuratani, Shigeru, and Naoto Horigome. 2000. "Developmental Morphology of Branchiomic Nerves in a Cat Shark, *Scyliorhinus Torazame*, with Special Reference to Rhombomeres, Cephalic Mesoderm, and Distribution Patterns of Cephalic Crest Cells Developmental Morphology of Branchiomic Nerves in a C." *Zoological Science*.
- Manni, Lucia, Alberto Agnoletto, Giovanna Zaniolo, and Paolo Burighel. 2005. "Stomodaeal and Neurohypophysial Placodes in *Ciona intestinalis*: Insights into the Origin of the Pituitary Gland." *Journal of Experimental Zoology Part B: Molecular and Developmental Evolution* 304(4): 324–39.
- Northcutt, Glenn, and Carl Gans. 1983. "The Genesis of Neural Crest and Epidermal Placodes: A Reinterpretation of Vertebrate Origins." *The Quarterly Review of Biology* 58(1): 1–28.
- Northcutt, Glenn R. 1996. "The Origin of Craniates: Neural Crest, Neurogenic Placodes, and Homeobox Genes." *Israel Journal of Zoology* 42(SUPPL.): 37–41.
- Nozaki, Masumi et al. 2001. "Adenohypophysial Cell Types in the Lamprey Pituitary: Current State of the Art." *Comparative Biochemistry and Physiology - B Biochemistry and Molecular Biology* 129(2–3): 303–9.
- Nozaki, Masumi, and Aubrey Gorbman. 1992. "The Question of Functional Homology of Hatschek's Pit of *Amphioxus* (*Branchiostoma Belcheri*) and the Vertebrate Adenohypophysis." *Zoological science* 9(2): 387–95.
- O'Neill, P., R. B. McCole, and C. V.H. Baker. 2007. "A Molecular Analysis of Neurogenic Placode and Cranial Sensory Ganglion Development in the Shark, *Scyliorhinus Canicula*." *Developmental Biology* 304(1): 156–81.
- Ohto, Hiromi et al. 1999. "Cooperation of Six and Eya in Activation of Their Target Genes through Nuclear Translocation of Eya." *Molecular and Cellular Biology* 19(10): 6815–24.
- Oisi, Yasuhiro et al. 2013a. "Craniofacial Development of Hagfishes and the Evolution of Vertebrates." *Nature* 493: 175–80.
- . 2013b. "Craniofacial Development of Hagfishes and the Evolution of Vertebrates." *Nature* 493(7431): 175–80.
- Olsson R. 1990. Evolution of chordate endocrine organs. *Prog Clin Biol Res* 342:272–281.
- Ota, Kinya G., Shigehiro Kuraku, and Shigeru Kuratani. 2007. "Hagfish Embryology with Reference to the Evolution of the Neural Crest." *Nature* 446(7136): 672–75.

- Pearse, A. G. E. 1975. "Neuroectodermal Origin of Avian Hypothalamo-Hypophyseal Complex : The Role of the Ventral Neural Ridge." *Journal of Embryology and Experimental Morphology* 34: 311–25.
- Pieper, Mareike, Gerald W. Eagleson, Werner Wosniok, and Gerhard Schlosser. 2011. "Origin and Segregation of Cranial Placodes in *Xenopus Laevis*." *Developmental Biology*.
- Pogoda, Hans Martin, and Matthias Hammerschmidt. 2009. "How to Make a Teleost Adenohypophysis: Molecular Pathways of Pituitary Development in Zebrafish." *Molecular and Cellular Endocrinology* 312(1–2): 2–13.
- Reyes, R., M. González, and A. R. Bello. 2008. "Origin of Adenohypophysial Lobes and Cells from Rathke's Pouch in Chicken (*Gallus Gallus*) and Japanese Quail (*Coturnix Coturnix Japonica*). Expression of Calcium-Binding Proteins." *Journal of Veterinary Medicine Series C: Anatomia Histologia Embryologia* 37(4): 272–78.
- Rizzoti, Karine, and Robin Lovell-Badge. 2005. "Early Development of the Pituitary Gland: Induction and Shaping of Rathke's Pouch." *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders* 6(3): 161–72.
- Sanchez-Arrones, Luisa, Jose L. Ferran, Mafias Hidalgo-Sanchez, and Luis Puelles. 2015. "Origin and Early Development of the Chicken Adenohypophysis." *Frontiers in Neuroanatomy* 9(FEB): 1–12.
- Schlosser, Gerhard. 2006a. "Induction and Specification of Cranial Placodes." *Developmental Biology*.
- . 2006b. "Induction and Specification of Cranial Placodes." *Developmental Biology* 294(2): 303–51.
- Schlosser, Gerhard, and Katja Ahrens. 2004. "Molecular Anatomy of Placode Development in *Xenopus Laevis*." *Developmental Biology* 271(2): 439–66.
- Sheng, Hui Z. et al. 1997. "Multistep Control of Pituitary Organogenesis." *Science* 278(5344): 1809–12.
- Sive, Hazel, and Leila Bradley. 1996. "A Sticky Problem: The *Xenopus* Cement Gland as a Paradigm for Anteroposterior Patterning." *Developmental Dynamics* 205(3): 265–80.
- Takagi, Hiroyasu et al. 2008. "Detailed Analysis of Formation of Chicken Pituitary Primordium in Early Embryonic Development." *Cell and Tissue Research* 333(3): 417–26.
- Takuma, Naoyuki et al. 1998. "Formation of Rathke's Pouch Requires Dual Induction from the Diencephalon." *Development* 125(23): 4835–40.

- Treier, Mathias et al. 2001a. "Hedgehog Signaling Is Required for Pituitary Gland Development." *Development* 386: 377–86.
- . 2001b. "Hedgehog Signaling Is Required for Pituitary Gland Development." 386: 377–86.
- Treier, Mathias, and Michael G. Rosenfeld. 1996. "The Hypothalamic-Pituitary Axis: Co-Development of Two Organs." *Current Opinion in Cell Biology* 8(6): 833–43.
- Uchida, Katsuhisa et al. 2002. "Development of the Adenohypophysis in the Lamprey: Evolution of Epigenetic Patterning Programs in Organogenesis." *Journal of Experimental Zoology* 176(July): 1–20.
- Webb, Jacqueline F., and Drew M. Noden. 1993. "Ectodermal Placodes Contributions to the Development of the Vertebrate Head." *Integrative and Comparative Biology* 33(4): 434–47.

Nepřímé citace:

Rathke H (1838) Über die Entstehung der Glandula pituitaria. Arch Anat Physiol Wiss Med 1838:482–485