

## Abstrakt v Češtině

Ačkoli hraje tvorba svazků axonů zásadní roli při vývoji nervových sítí, velice málo je známo o její dynamice a jejích výchozích biofyzikálních mechanismech. V modelovém systému neuronů kultivovaných *ex vivo* z explantátu embryonického myšího čichového epitelu jsme pozorovali dynamické interakce mezi axony prostřednictvím jejich těl, které vedly k procesům zipování a odzipování a regulovaly tak tvorbu svazků. Tento systém se ukázal jako vhodný způsob přípravy vzorku pro studium takovýchto interakcí, využili jsme jej ke provedení podrobných biofyzikálních analýz zipovacích procesů, které nastávaly buďto spontánně, nebo byly vyvolány mechanickými nebo farmakologickými manipulacemi.

Ukážeme, že k zipování dochází na základě protichůdných tendencí adheze mezi těly axonů a mechanického napětí v axonu. Tato teze je kvantitativně podpořena odpovídajícími změnami globální struktury axonální sítě bez účasti růstových vrcholů, pokud dojde k farmakologické manipulaci kultury. Kalibrované mechanické manipulace interagujících těl axonů pak poskytují kvalitativní oporu tvrzení, a umožňují změřit hodnoty mechanického napětí axonů systému. Dále také představíme biofyzikální model popisující dynamiku zipovacích procesů, který nám umožní efektivně stanovit hodnoty zbývajících biofyzikálních parametrů. Poskytneme několik metodicky nezávislých, ale souladných, kvantifikací síly adheze mezi jednotlivými axony, což je první odhad této veličiny vůbec. V rámci tohoto modelu podrobně prozkoumáme disipativní síly související s lokální dynamikou těl axonů, stanovíme nejvýznamnější disipativní mechanismy pro různé typy pozorovaných procesů, a odhadneme hodnotu odpovídajícího koeficientu tření.

Provedeme segmentaci záznamu časového vývoje axonální sítě a extrahujeme statistické a geometrické míry struktury jejího grafu. Ukážeme, že změny globální statistiky sítě a změny lokální geometrie jsou korelované, a jejich časový vývoj je v souladu s předpovědmi našeho modelu na kvalitativní úrovni. V návaznosti na to kvantifikujeme vztah mezi jednotlivými vlastnostmi zipů a globálními charakteristikami vyvíjející se axonální sítě *ex vivo*. V rámci modelu rovněž vysvětlíme vztah mezi daty pořízenými *in vivo* Robertsem a Taylorem v roce 1982, která uvádějí populační rozdělení pozorovaných úhlů, po kterými se dva axony potkávají, a daty, která ve stejném systému udávají pravděpodobnost, že pro daný pár axonů při kontaktu dojde k zipovacímu procesu. Srovnáme také vývoj topologie našeho *ex vivo* systému s analogickým vývojem ve dvourozměrných pěnových strukturách. Jedinečný charakter axonální sítě má mnoho podobností s dvourozměrnou kapalnou penou, avšak má také mnoho jedinečných vlastností, například vyšší stabilitu některých konfigurací a vratnost některých topologických změn.

V rámci práce prezentujeme důsledný mechanismus, který popisuje vzájemné lokální interakce těl axonů, podpořený nahromaděnými experimentálními důkazy. Tento mechanismus lze vztáhnout ke změnám globální struktury axonální sítě na pomalejších časových škálách, analogicky jako v případě dobře prostudovaného vztahu mezi místními relaxačními procesy, topologickými změnami a hrubnutím ve dvourozměrných kapalinových pěnách. Nakonec tato pozorování a analýzu diskutujeme v rámci možného funkčního

významu *in vivo* a přikládáme mechanickému napětí novou roli ve vývoji nervové sítě: možnost regulace tvorby svazků axonů a jejich prostřednictvím také vliv na formování neuronálních topografických map.