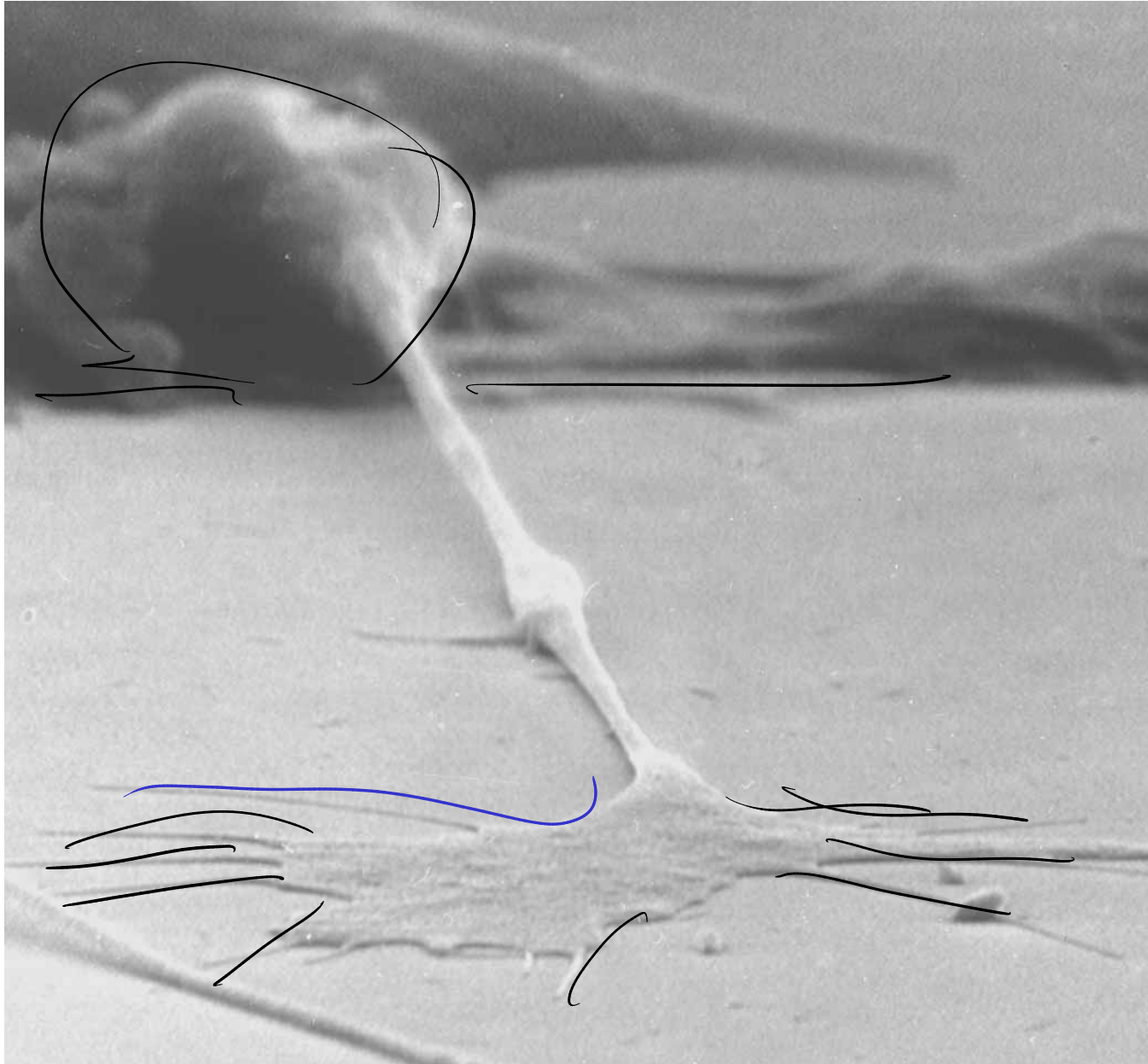


# Applied Chemotaxis: Neural Growth Cone



# Wiring Problem of Neural Networks

Establishing the connections within neural tissue is a highly complex combinatorial problem. A neural cell without connections moves into the “brain region” in development. At this time, it has neither axons nor dendrites.

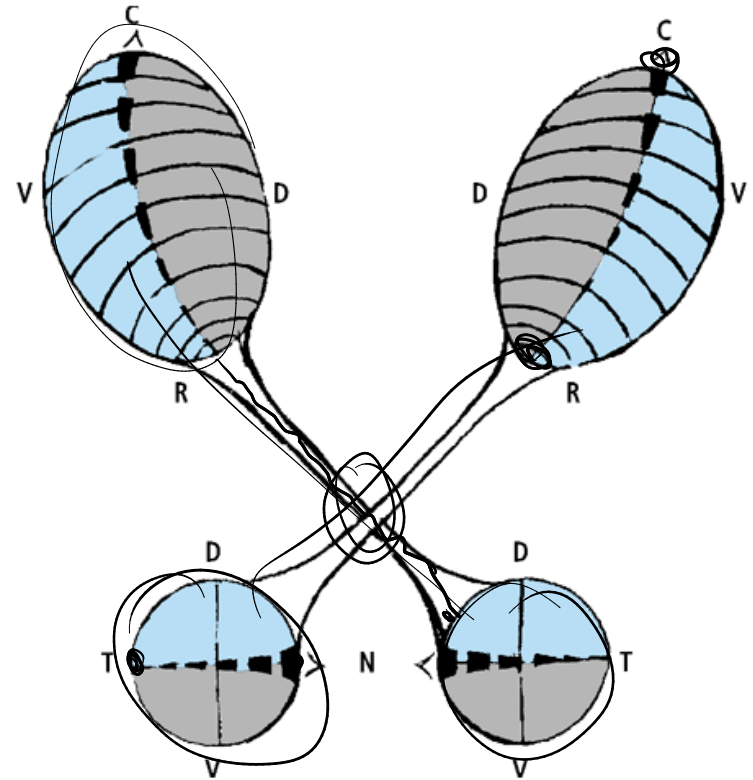
Nature has solved this problem by a combination of strategies. One of them is chemotaxis. Axons grow from a cell body, following a highly dynamic “hand” that searches the environment for chemical messenger molecules.

The second strategy is typically a second step where the wiring is fine tuned based on the neuronal activity.

The most striking example of wiring is the localization maintaining mapping of the retina to the visual cortex, virtually crossing through the brain from its front to its back.

Materials from:

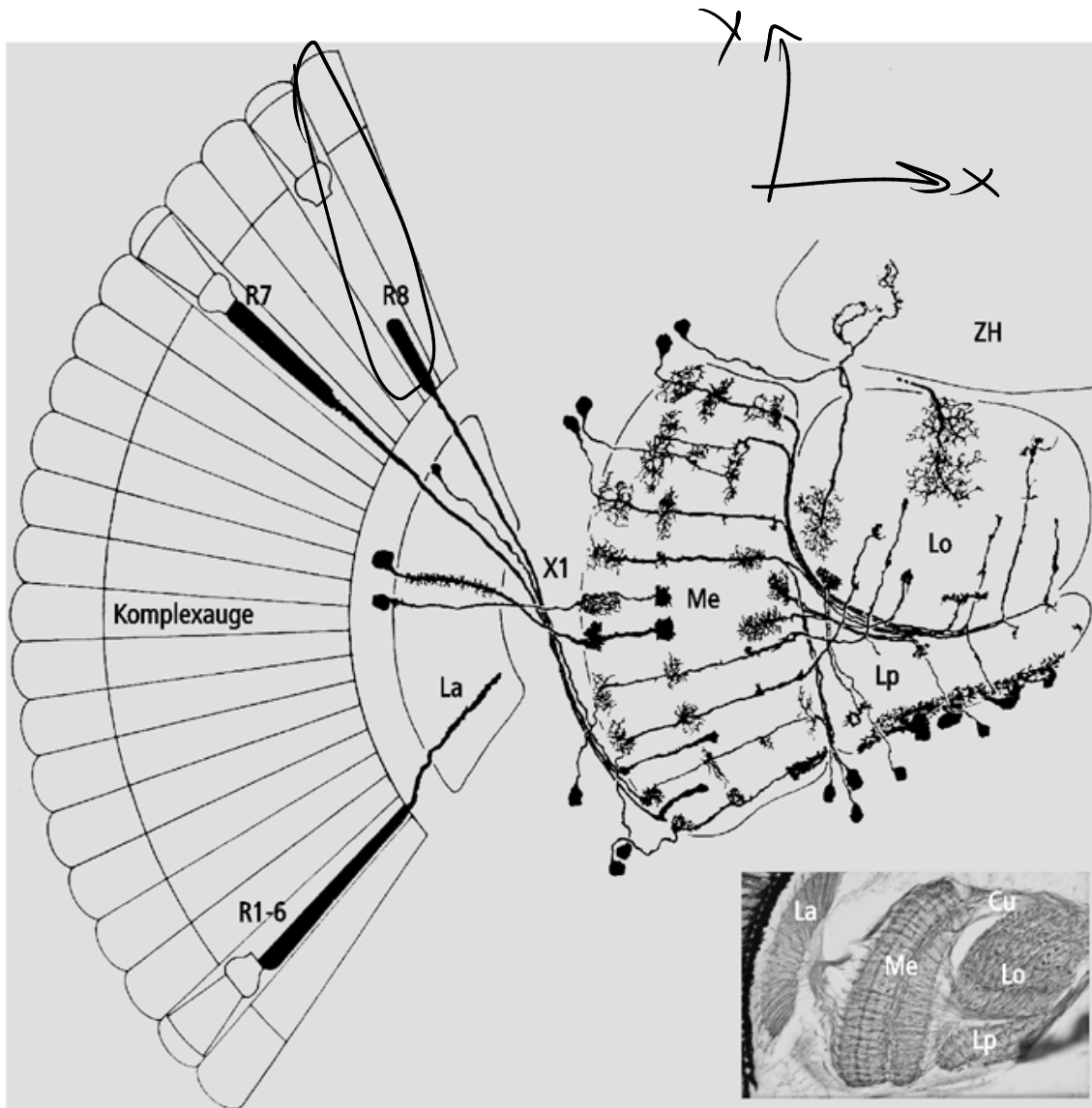
[http://www.zum.de/neurogenetik/3\\_4.html](http://www.zum.de/neurogenetik/3_4.html)



Die Verbindung vom Auge zum Tectum bei Fischen und Amphibien. Die Buchstaben kennzeichnen die Position in der Retina und in den beiden tectalen Hemisphären. Axone der ventralen Retina enden im dorsalen Tectum, Axone der dorsalen Retina im ventralen Tectum. Die tectale Zielregion der temporalen Axone ist das rostrale, die der nasal Axone das caudale Tectum. T = temporal, N = nasal, D = dorsal, V = ventral, R = rostral, C = caudal. (Aus Fischbach und Stuermer 1989.)

# Wiring Problem of Neural Networks

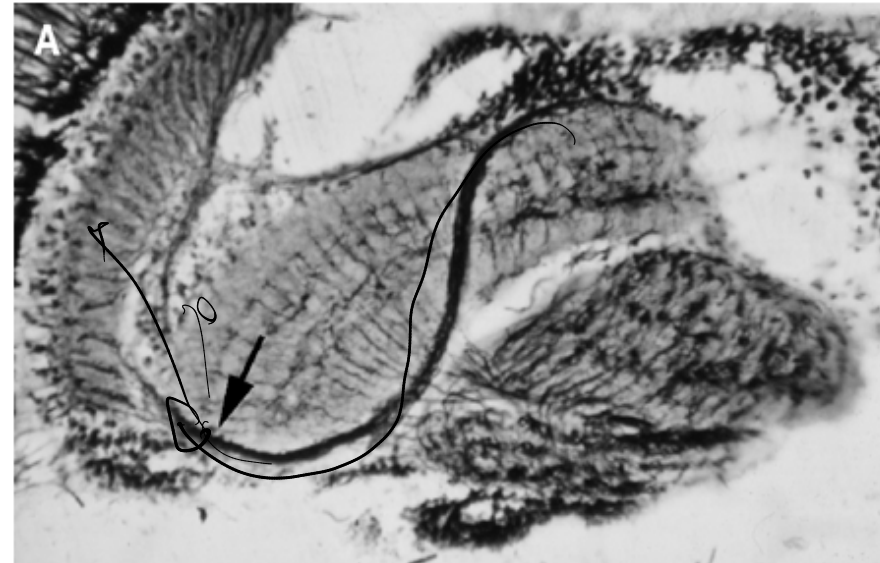
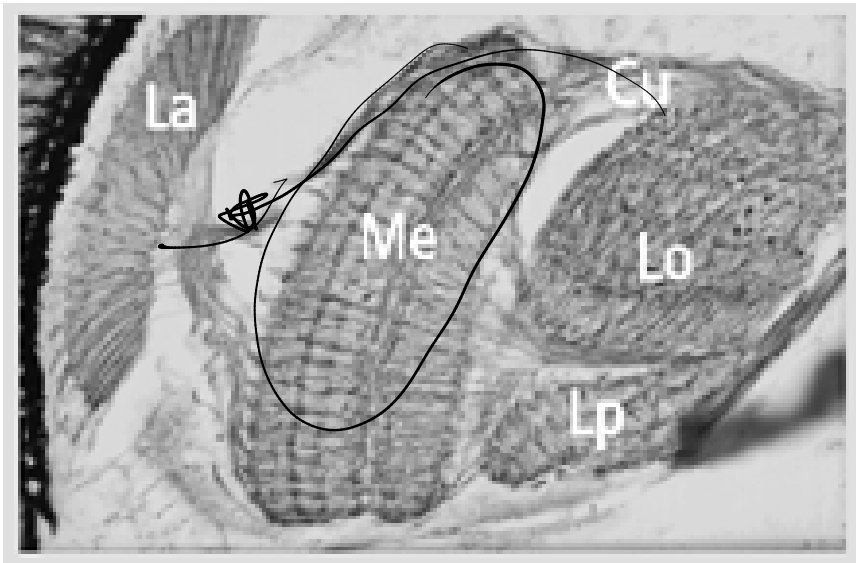
Another example which is well studied is the wiring of the eye of the fruitfly *Drosophila melanogaster*.



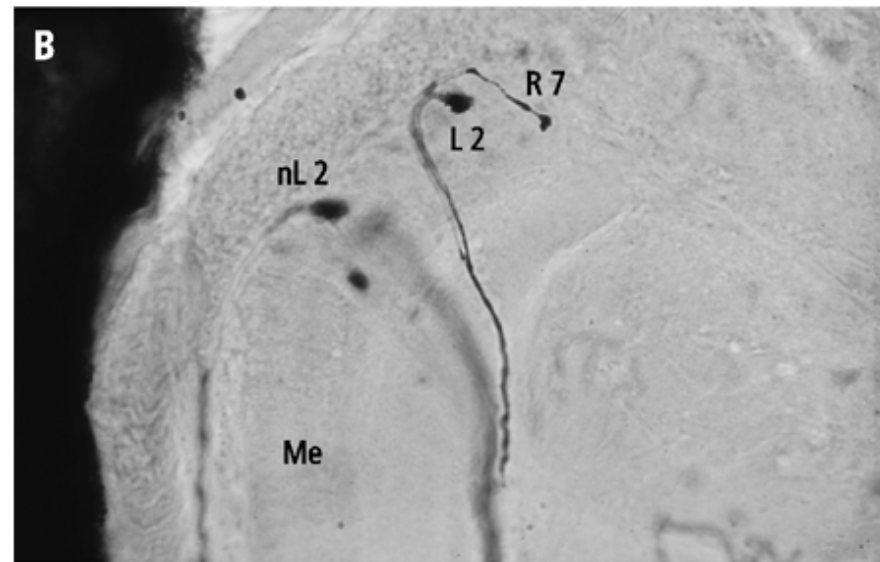
Komposition einiger nach Golgi gefärbter Neurone im optischen Lobus von *Drosophila melanogaster*. Die Axone der Retinulazellen R1-6 enden in der Lamina (La), die von R7 und R8 projizieren retinotop tief in die Medulla (Me). Retinotop bedeutet, daß die Axone ihre retinalen Nachbarschaftsbeziehungen erhalten. Diese werden durch das äußere optische Chiasma (X1) nicht gestört. Medullaneurone tragen die Retinotopie über das innere Chiasma weiter bis in die Lobula (Lo) und die Lobulaplatte (Lp). Die neuronalen Gestalten sind nicht Ausdruck eines zellautonomen Wachstumsprogramms, sondern das Ergebnis von zelltypspezifischen Wechselwirkungen mit der Mikroumwelt während der Entwicklung. ZH = Zentralhirn. (Aus Fischbach und Heisenberg 1984.) Einschub: Horizontaler, silbergefärbter Schnitt (Holmes-Blest-Methode) durch Lamina, Medulla und Lobulakomplex. (Aus Fischbach und Dittrich 1989.)

# Robustness of Wiring

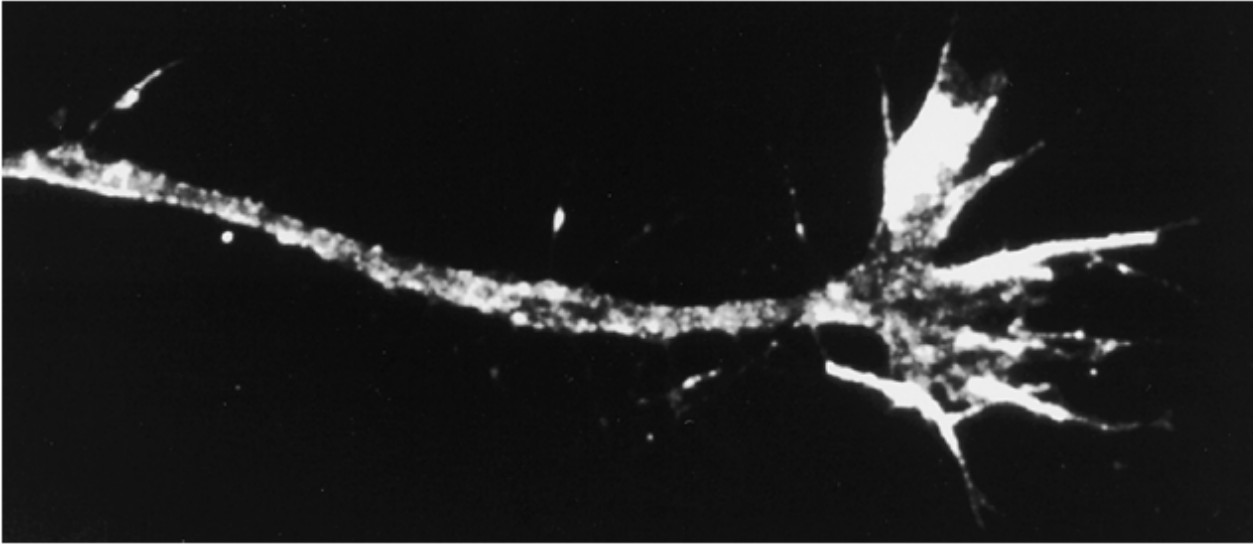
Mutations of one cell adhesion molecules in the fruit fly can be still corrected, obviously by guidance of other messenger molecules.



(A) Silberfärbung (nach der Holmes-Blest-Methode) eines horizontalen Schnitts durch den optischen Lobus einer irregular chiasm C (irreC)-Mutante, bei der wegen des Ausfalls eines Zelladhäsionsmoleküls ein Faserbündel (Pfeil) aus der posterioren Lamina zunächst falsch verläuft und nur auf einem Umweg in die vordere Medulla zieht. Die vordere Medulla ist auch das normale Projektionsgebiet dieser Fasern. Normalerweise wird für die Verbindung jedoch der kürzeste Weg über das äußere optische Chiasma gewählt (B) Mit der Golgi-Methode dargestellte Axone. nL2 ist das Axon eines normal projizierenden L2-Neurons aus der Lamina. L2 und R7 sind Beispiele für im ektopischen Bündel verlaufende Axone aus der Lamina und Retina. Bemerkenswert ist, daß dieses Laminaneuron



# Structure of Growth Cone



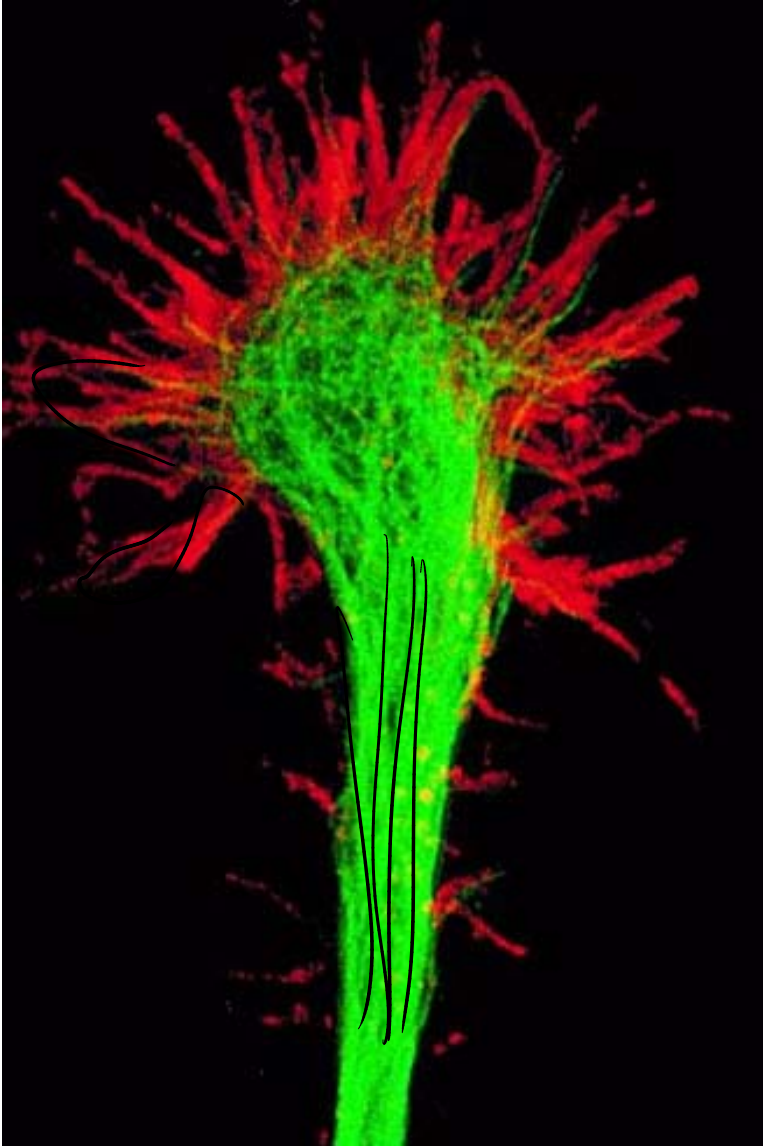
Wachstumskegel an der Spitze eines Axons. Die Filopodien sind fingerförmige Tastapparate, die in ständiger Bewegung die Umgebung nach einem günstigen Weg absuchen und bei Fehlansage kollabieren. (Mit freundlicher Genehmigung von C.A.O. Stuermer.)

HutsonWebFig1.avi

Autorin Prof. Dr. Lara Hudson, Assistant Professor am Department of Biology des Williams Colleges in Williamstown (USA),

1. Ein Wachstumskegel wandert durch das ventrale Vorderhirn eines durchsichtigen Zebrafischembryos. Es handelt sich um das Axon einer Retinalen Ganglionzelle im lebenden Zebrafischembryo etwa 30 Stunden nach der Befruchtung. Das wachsende Axon mit seinem Wachstumskegel, der mit langen Filopodien den richtigen Weg erkundet, ist mit einem fluoreszierenden Farbstoff (Dil) markiert. Der Farbstoff wurde in ein Auge appliziert, der Embryo in Agarose immobilisiert und unter dem konfokalen Mikroskop angeschaut.

# Structure of Growth Cone



From: NIH Publication No. 97-4038. Printed 1997 Adapted from photo by Paul Letourneau, <http://de.wikipedia.org/wiki/Wachstumskegel>

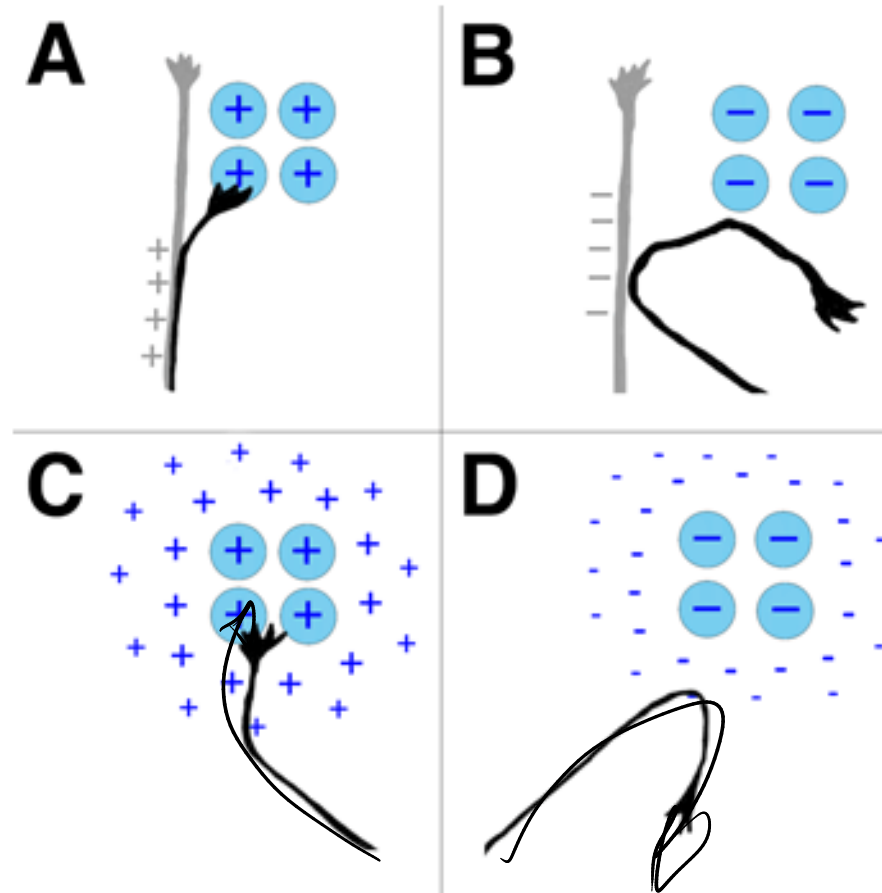
Die Wachstumskegel sind äußerst mobile Zellmembranspezialisierungen mit fingerförmig ausladenden Filopodien oder Mikropikes, die eine Länge bis zu 50  $\mu\text{m}$  erreichen können. Anthropomorph betrachtet gleichen die Suchbewegungen eines Wachstumskegels den Bemühungen eines Blinden, sich mit ausladenden Bewegungen vorwärtszutasten und den besten Weg auszuwählen. Durch Richtungswechsel und Verzweigungen (ein Axon kann mehrere Wachstumskegel an seiner Spitze tragen) sowie die Länge ihrer "Finger" (Filopodien), die häufig kollabieren und neugebildet werden, wird ein relativ großes Areal nach dem richtigen Weg abgesehen.

Den Motor für die Beweglichkeit der Wachstumskegel und das ruhelose, exploratorische Hin und Her der Filopodien stellen Actin-Mikrofilamente dar.



# Chemotaxis of Growth cones

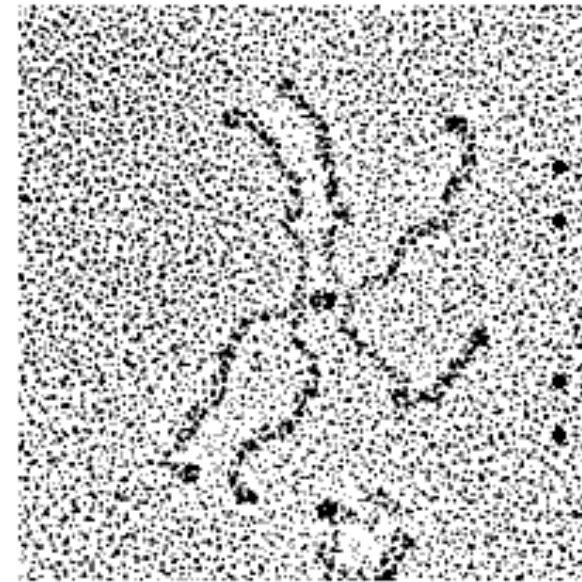
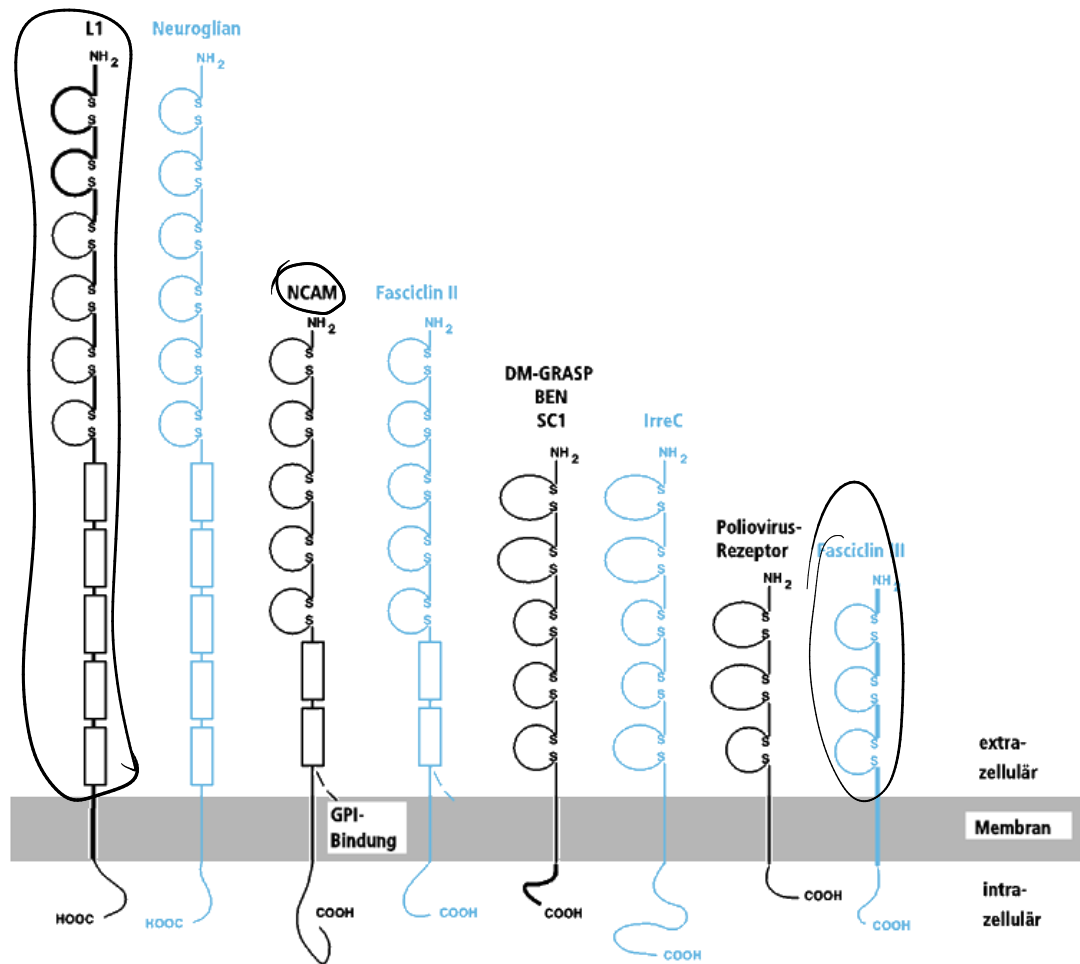
# Strategies of Guidance



Schematische Darstellung von vier Mechanismen, die bei axonaler Weg- und Zielfindung eine Rolle spielen. A Axone können eine Präferenz für andere Axone, Zellen oder die extrazelluläre Matrix aufweisen. B Axone können bestimmte Unterlagen aktiv vermeiden. Axone sind zudem zur positiven C wie negativen D Chemotaxis befähigt.

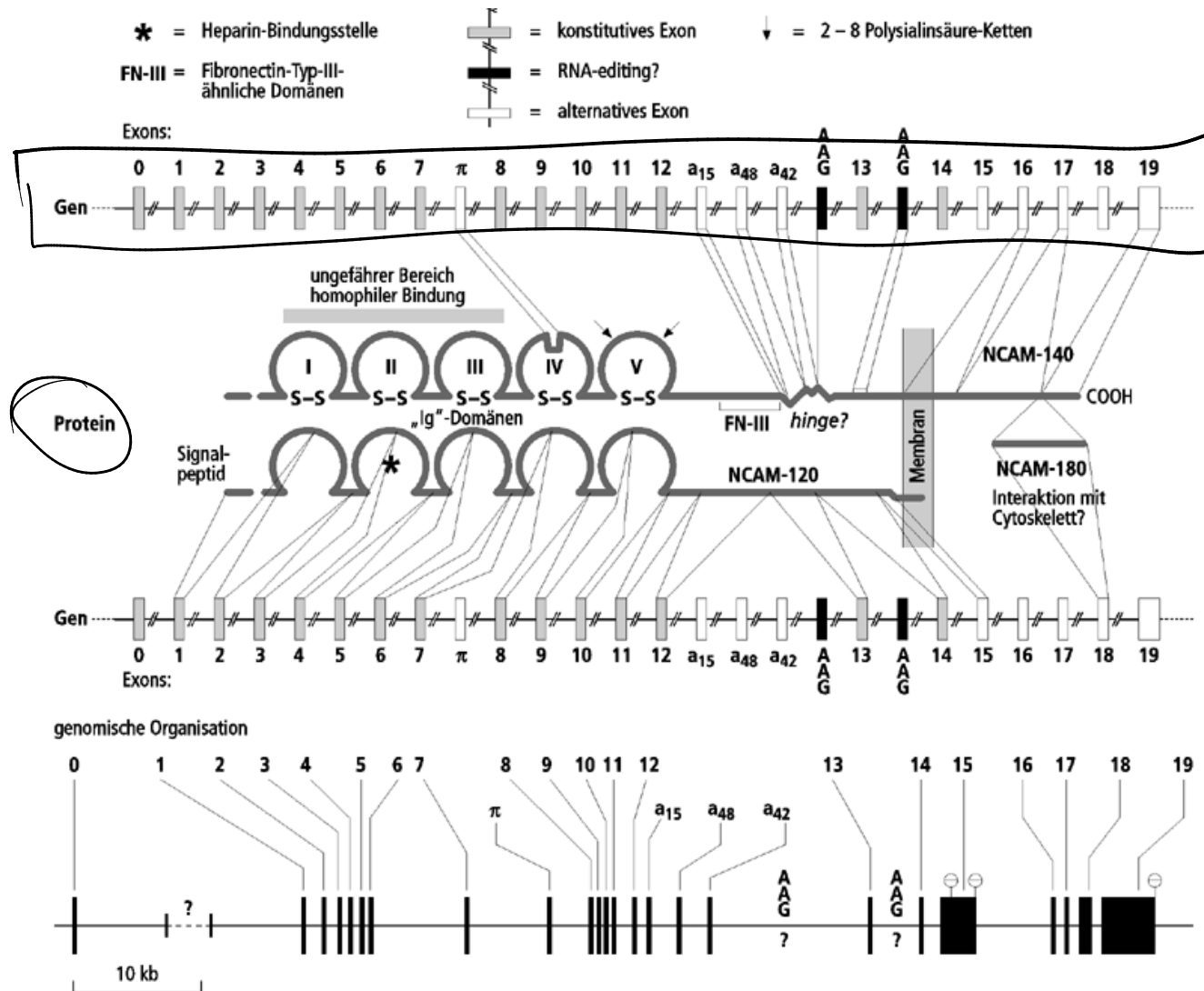


# Molecules of Guidance



Neurale Zelladhäsionsmoleküle der Immunoglobulin-Superfamilie bei Vertebraten und Invertebraten. Die Familienzugehörigkeit wird durch die sogenannten Immunoglobulin-Domänen des extrazellulären Bereichs festgelegt (durch die Loopstruktur und S S im Schema angedeutet). Dies sind Abschnitte von 40-70 AS, die durch Disulfidbrücken in einer  $\beta$ -Faltblattstruktur zusammengehalten werden. Die rechteckigen Boxen stehen für eine zweite Art von wiederholten Domänen, über die einige der gezeigten Moleküle verfügen. Diese Sequenzelemente von etwa 100 AS Länge zeigen Homologie zu der Fibronectin-Typ-III-Domäne.

# Genetics of Guidance



NCAM und die durch differentielles Spleißen produzierten Protein-Isoformen. Extrazellulär besitzen alle NCAM-Isoformen fünf Immunoglobulin- und bis zu 2 Fibronectin-Typ-III-Domänen. Ober- und unterhalb der Proteine sind in schematischer Weise die konstitutiven (grau) und alternativen (weiß) Exons aufgereiht. Der vom jeweiligen Exon codierte Bereich im Molekül ist dargestellt. Bei zwei Triplets (AAG, schwarze Boxen) scheint es sich um nachträgliche Insertionen durch RNA-Editing zu handeln. Insgesamt - bei unabhängigem Gebrauch der alternativen Exons - sind mindestens 192 NCAMs mit unterschiedlicher Aminosäuresequenz konstruierbar. (Schema mit freundlicher Genehmigung von W. Wille.)

# Conclusion

- Neural networks are wired by axon guidance along chemical messengers.
- The growth cone guides the axon with a highly dynamic hand-like structure by chemotaxis
- Most messengers are NCAM (Neural Cell Adhesion Molecule) which are expressed combinatorially splicing of Exons.