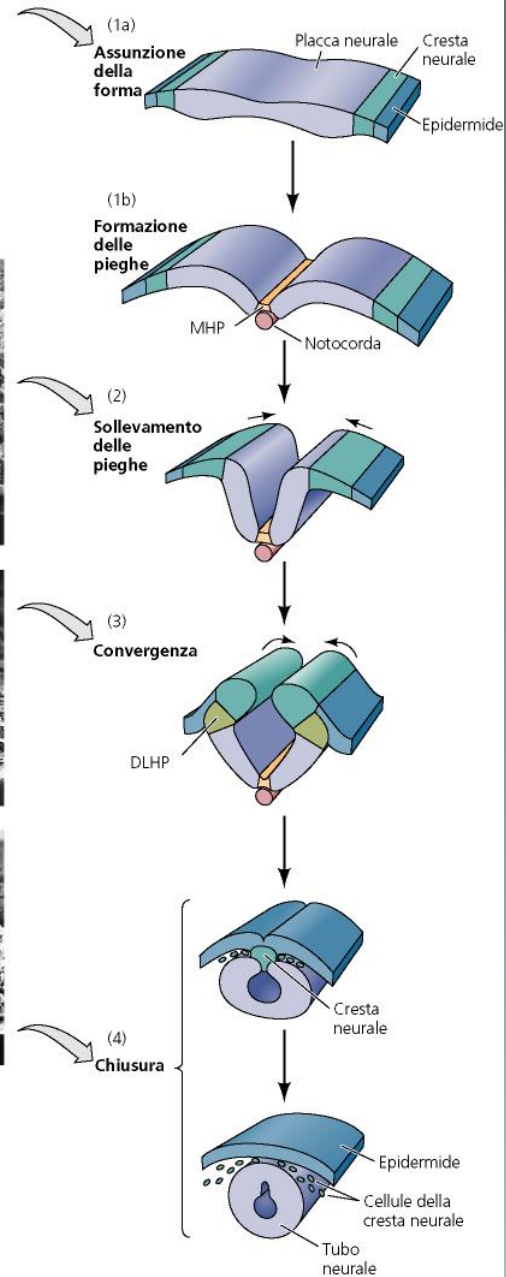
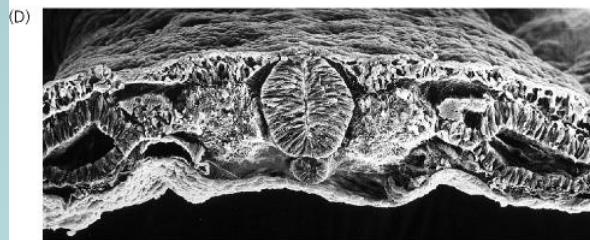
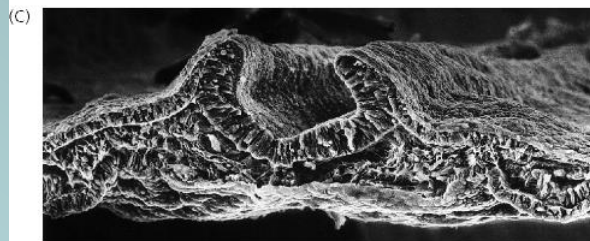
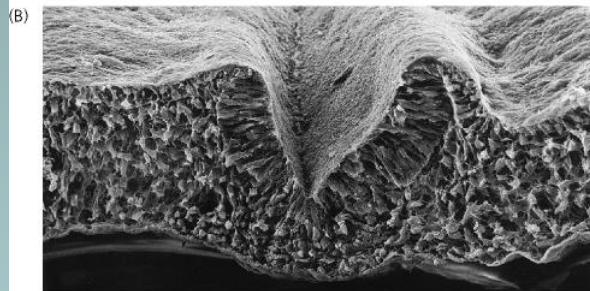
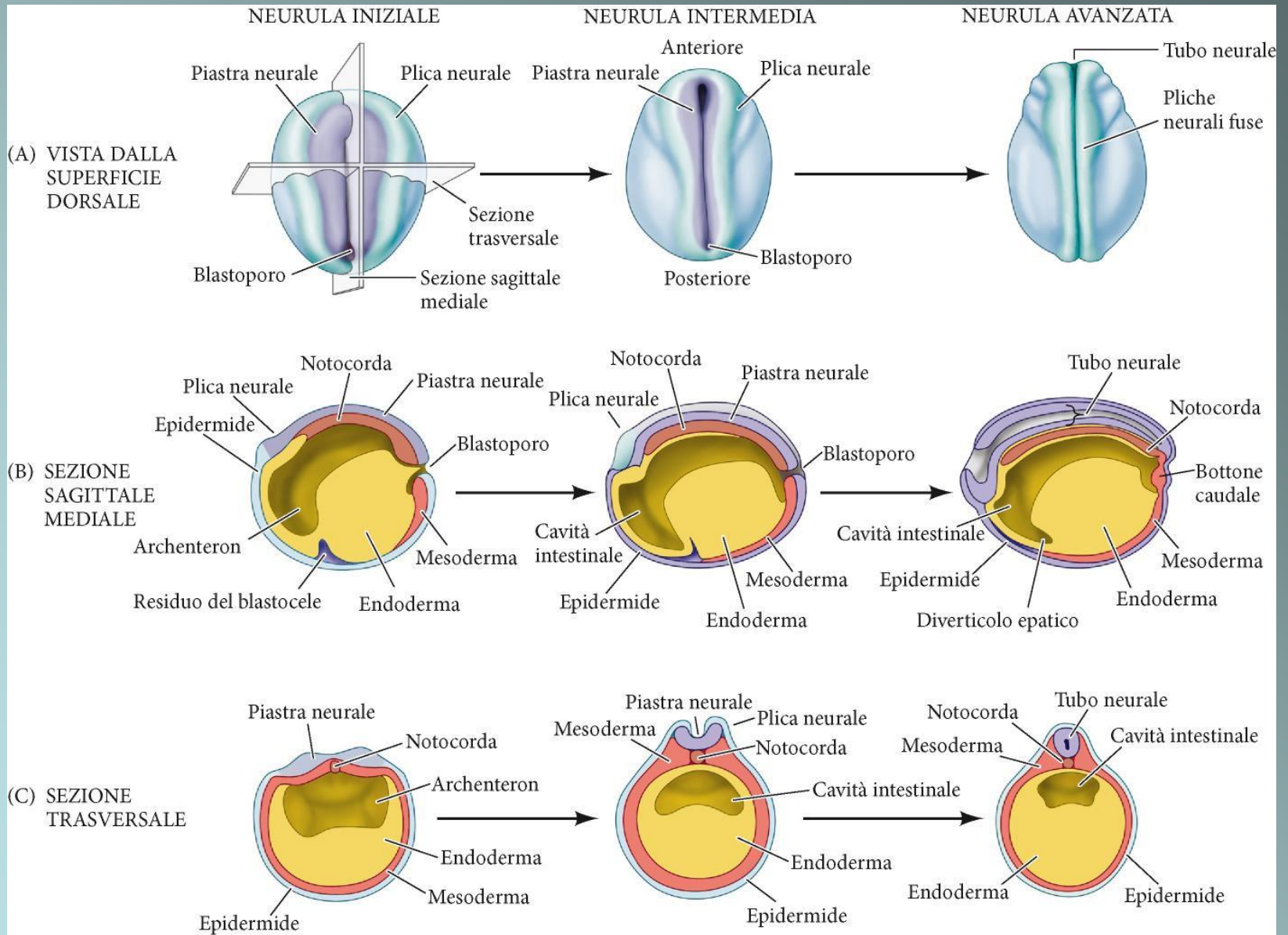


Definizione della polarità antero-posteriore e dorso ventrale nel Sistema nervoso

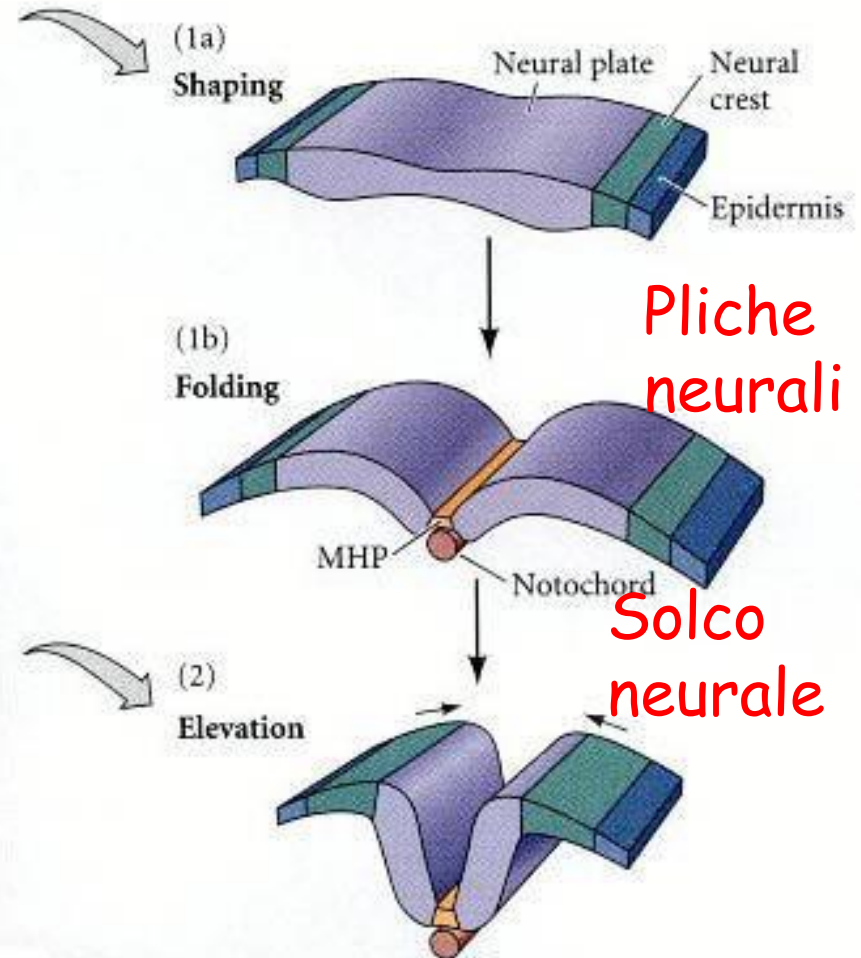
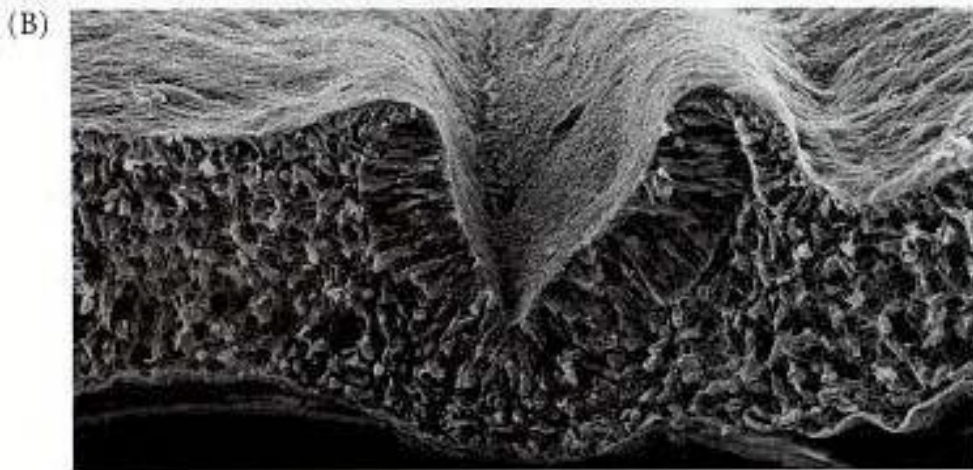




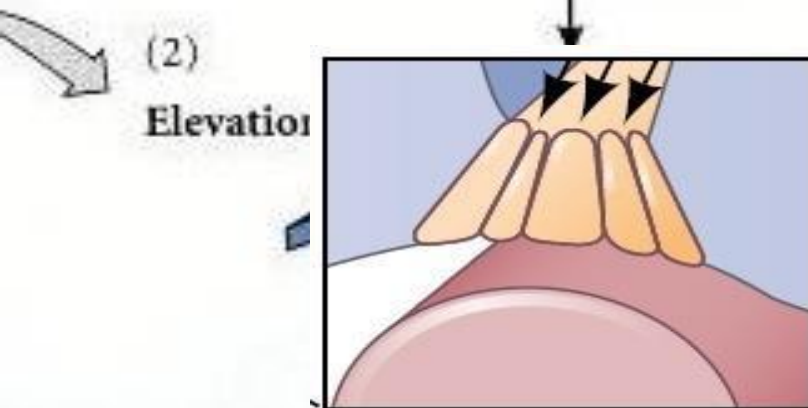
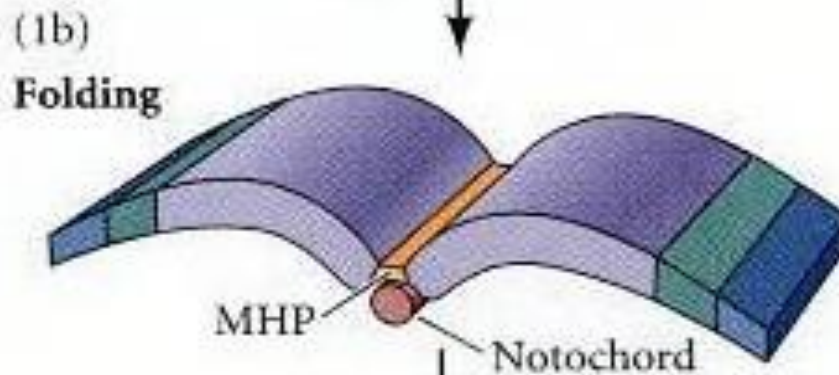
La neurulazione primaria

Avviene nelle regioni
anteriori dell'embrione

Piastra neurale



Punti cardine per la neurulazione



MHP: cellule del punto cardine mediale.

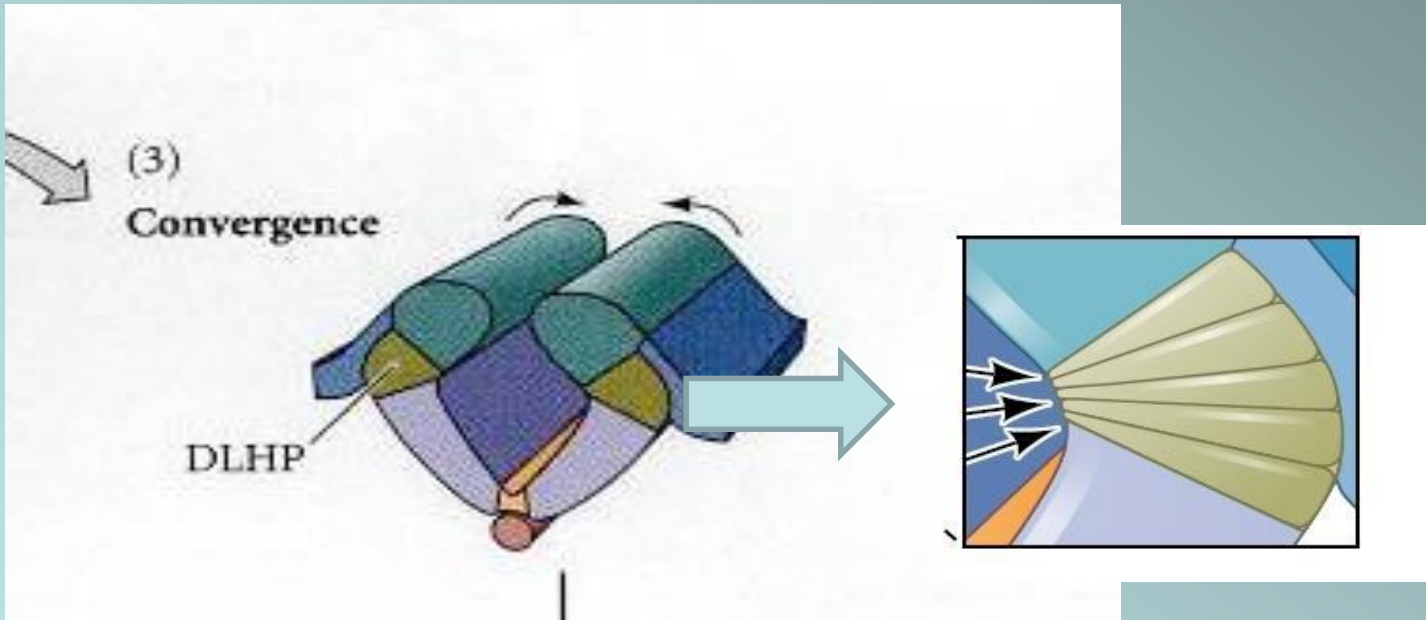
Cellule posizionate sopra la notocorda che acquisiscono una forma a cuneo (modificazioni del citoscheletro di actina)

Punti cardine per la neurulazione

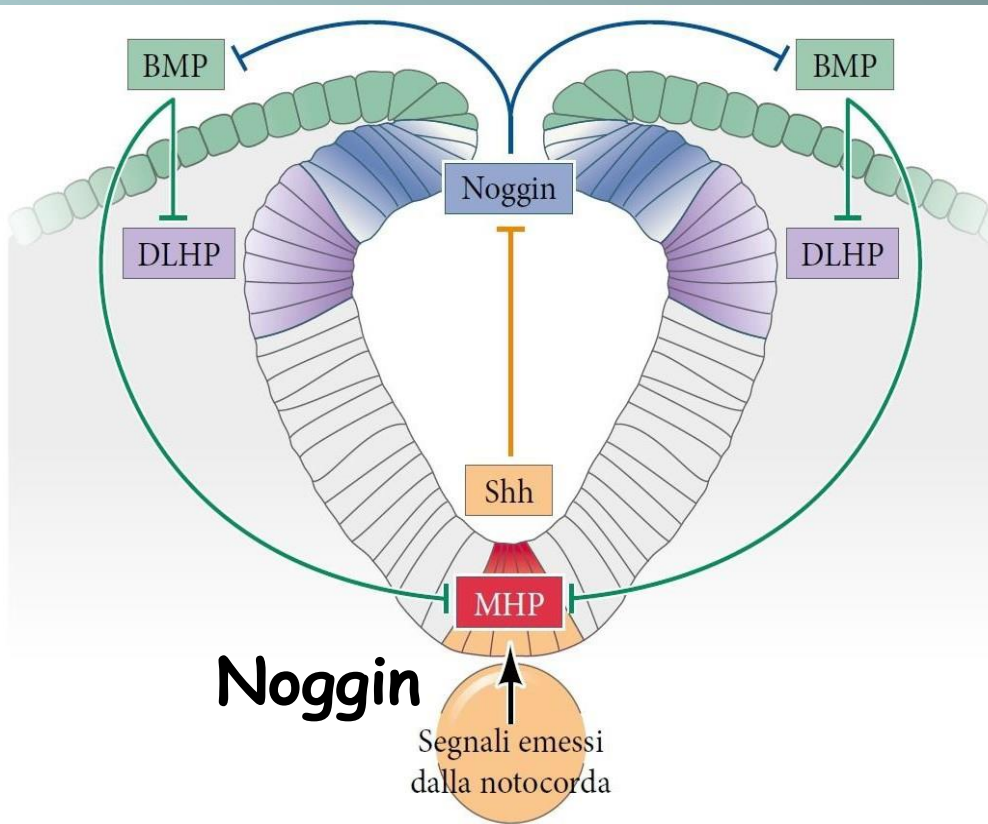
DLHP: **cellule del punto cardine dorsolaterale**.

Cellule posizionate ai lati della piastra neurale che acquisiscono una forma a cuneo (modificazioni del citoscheletro di actina)

Maggiore proliferazione nella porzione dorsale



La formazione dei punti cardine per la neurulazione sono regolati da gradienti di BMP, Noggin e SHH



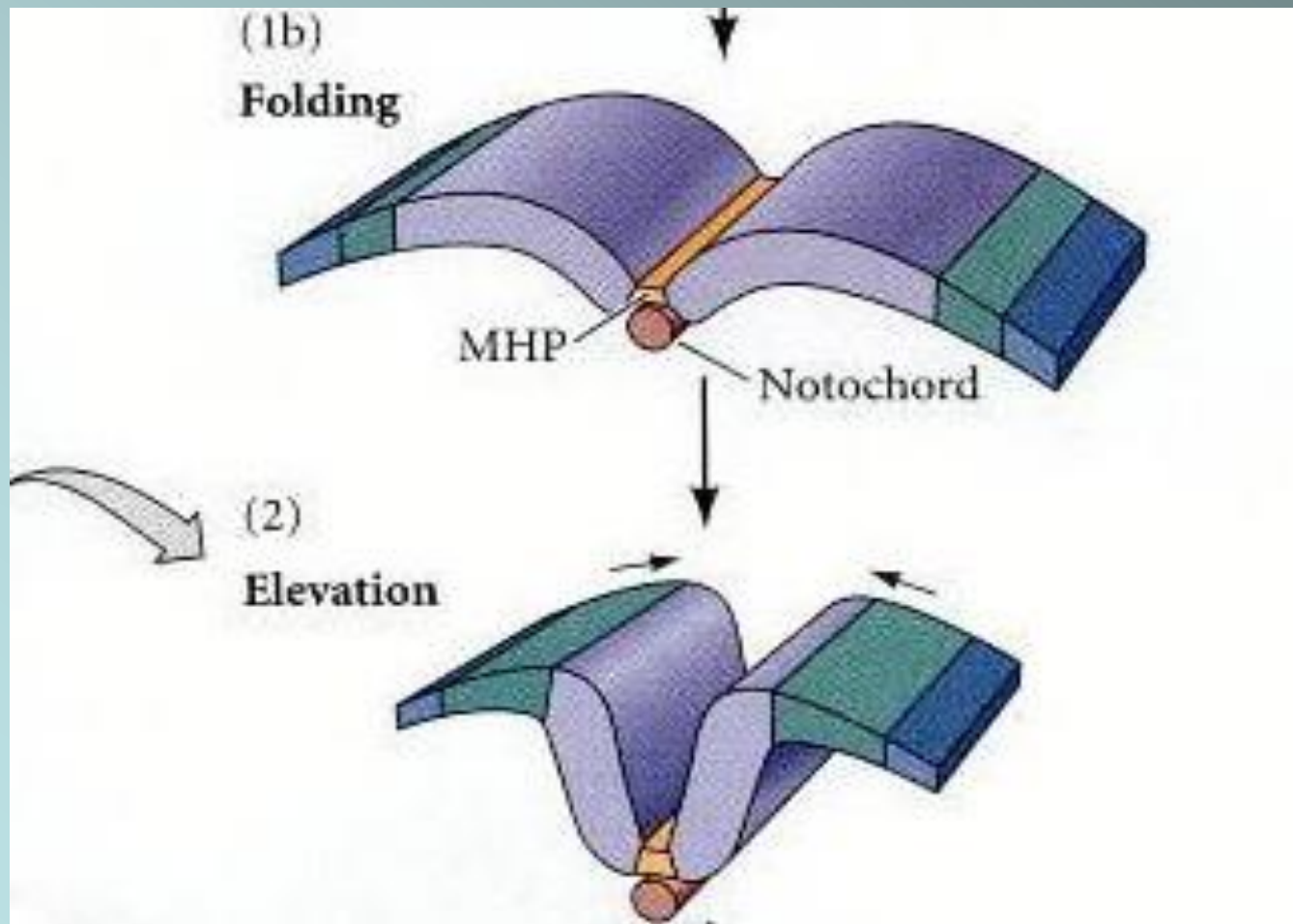
**BMP inibisce la
formazione di punti
cardine**

Noggin inibisce BMP e permette la formazione dei punti cardine

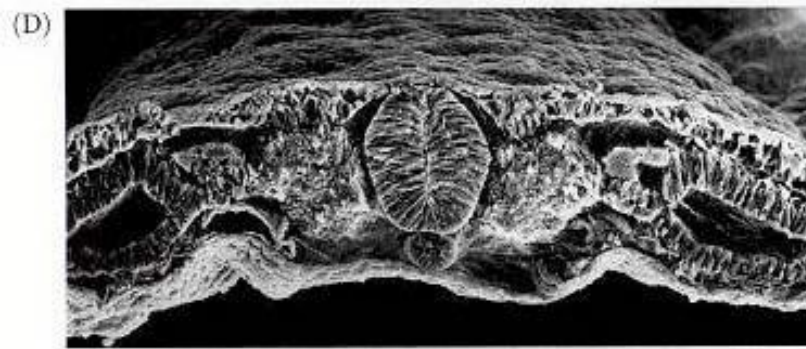
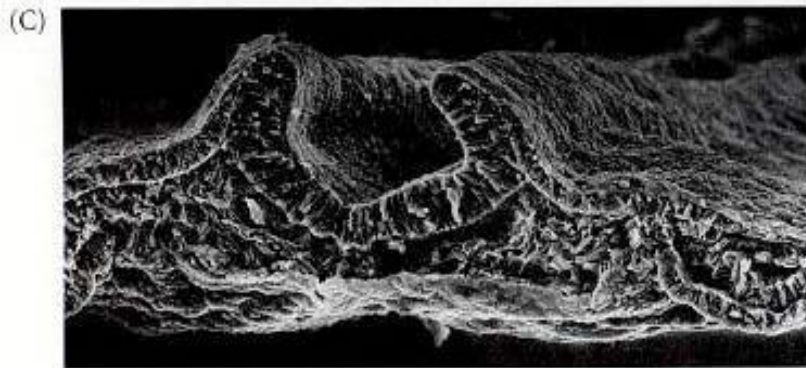
SHH determina la piastra neurale ed impedisce la formazione di punti cardine precoci

Ruolo dell'ectoderma prossimale nella neurulazione

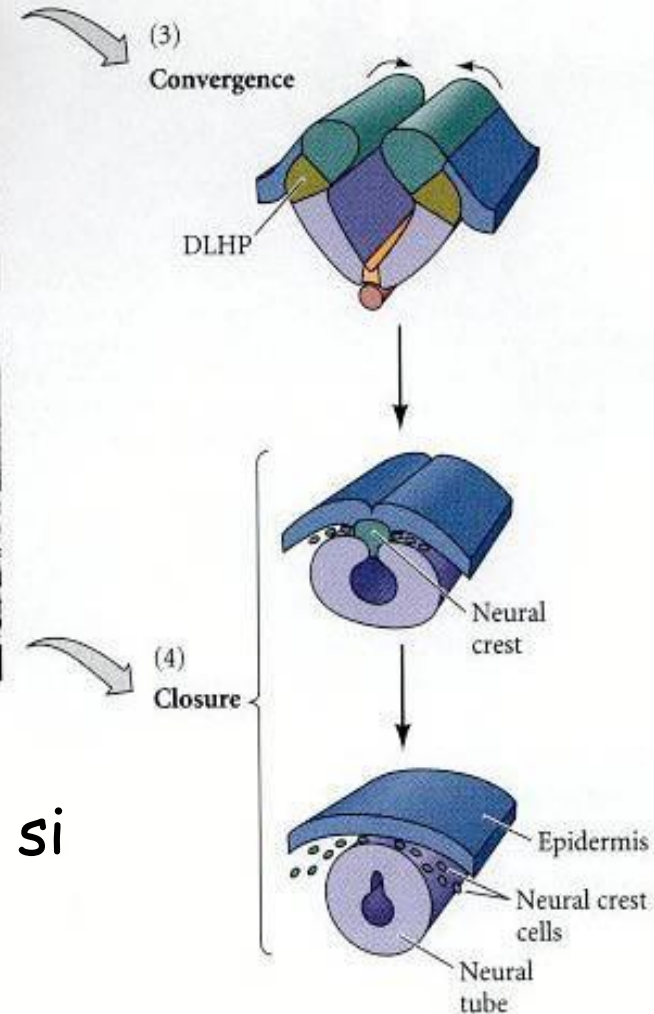
Spinta dell'ectoderma verso la linea mediale
aiuta a far piegare la piastra neurale



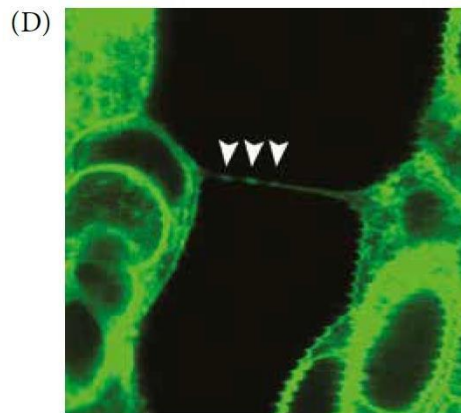
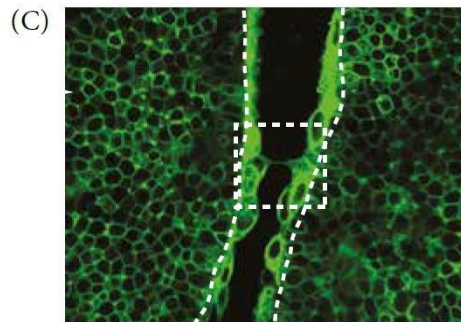
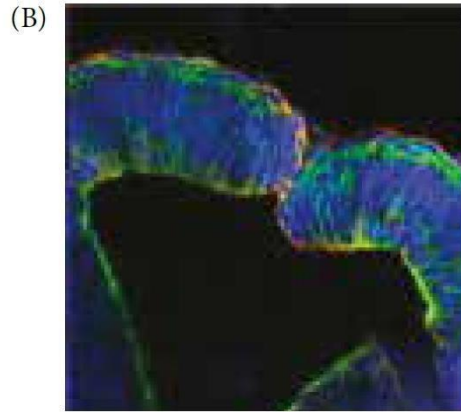
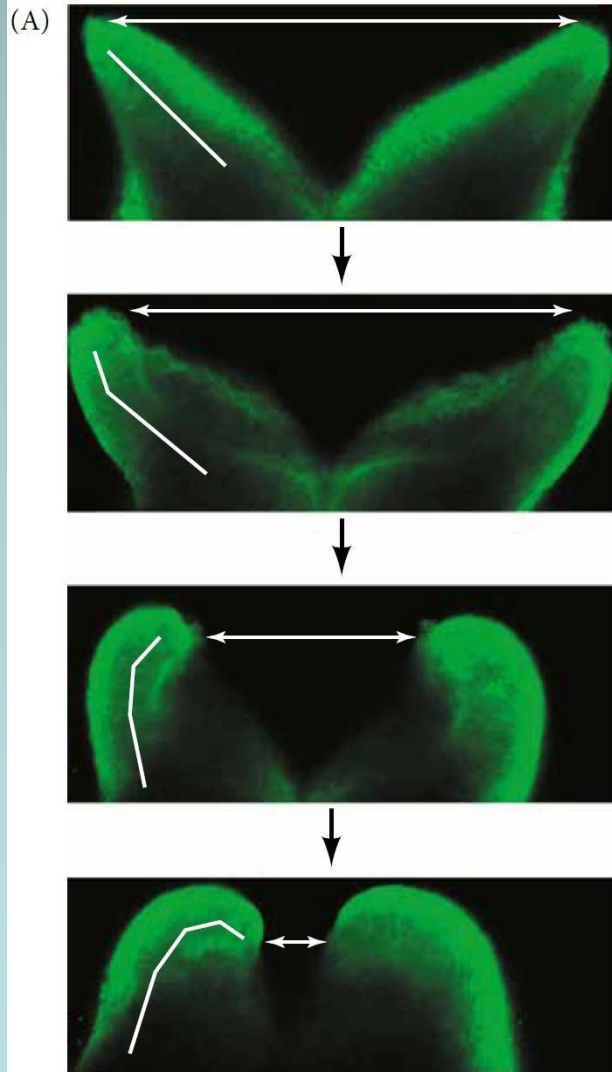
La neurulazione primaria



Tutto il tratto medio anteriore del tubo neurale si forma attraverso questo processo



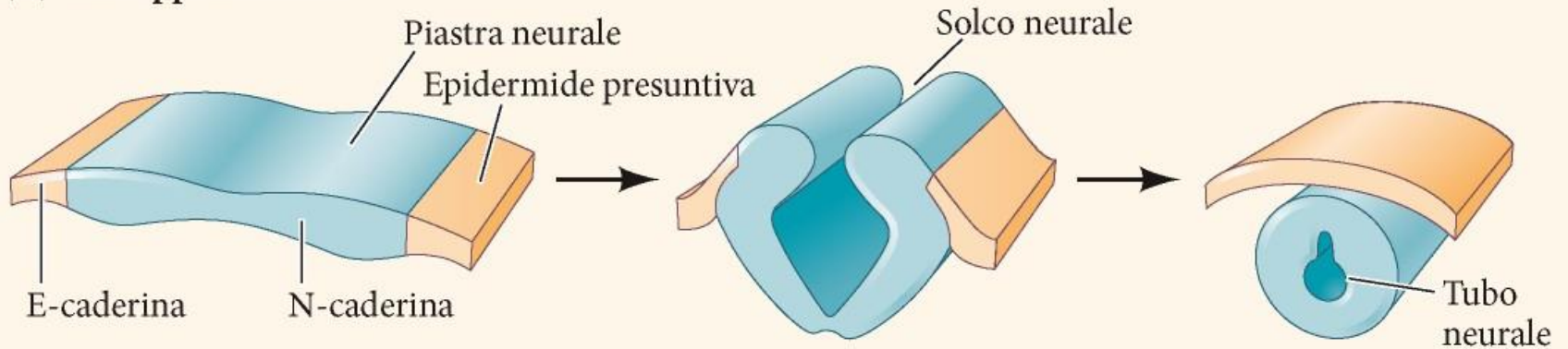
Avvicinamento per la chiusura del tubo neurale



Presenza di filopodi
"ponte" tra l'ectoderma
non neuronale ai due
lati delle pliche

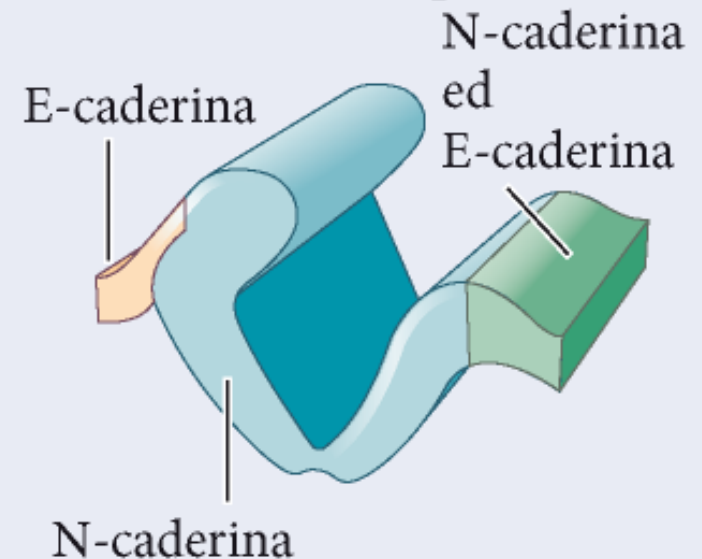
Chiusura del tubo neurale

(A) Sviluppo normale



L'espressione di N-caderina o E-caderina permettono l'adesione differenziale tra cellule

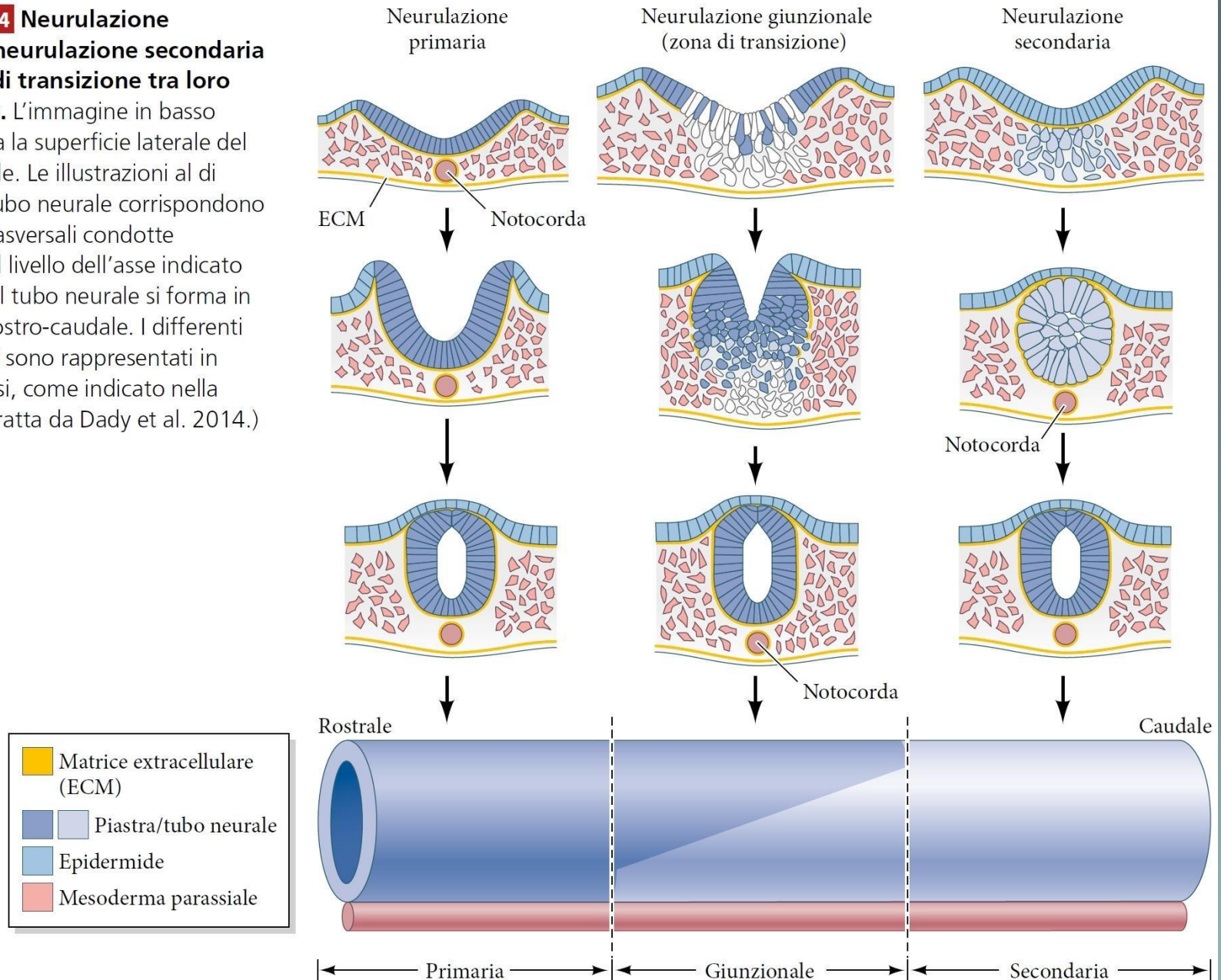
(B) Condizioni sperimentali



Neurulazione primaria e secondaria

FIGURA 13.4 Neurulazione primaria, neurulazione secondaria e le zone di transizione tra loro interposte.

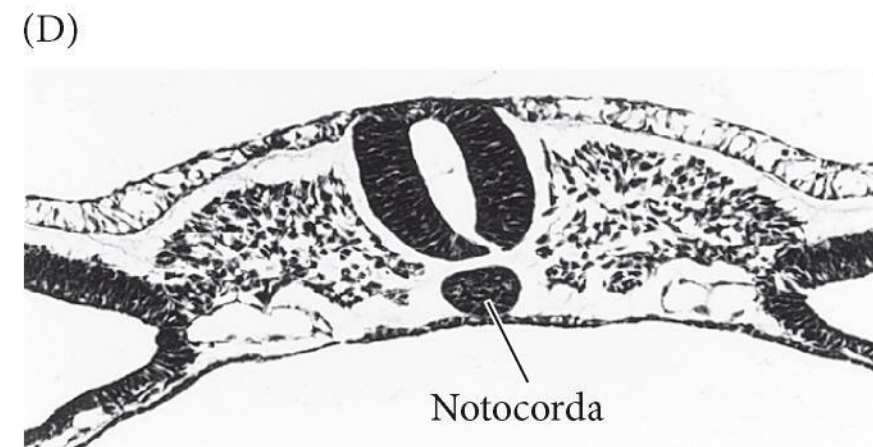
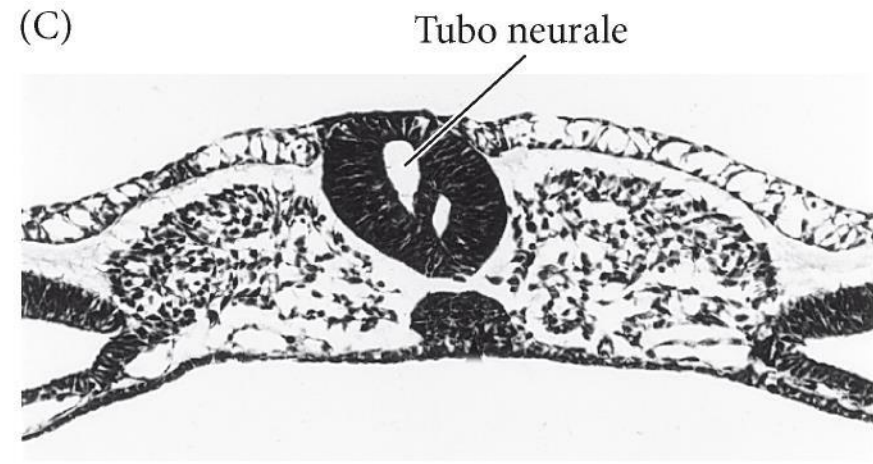
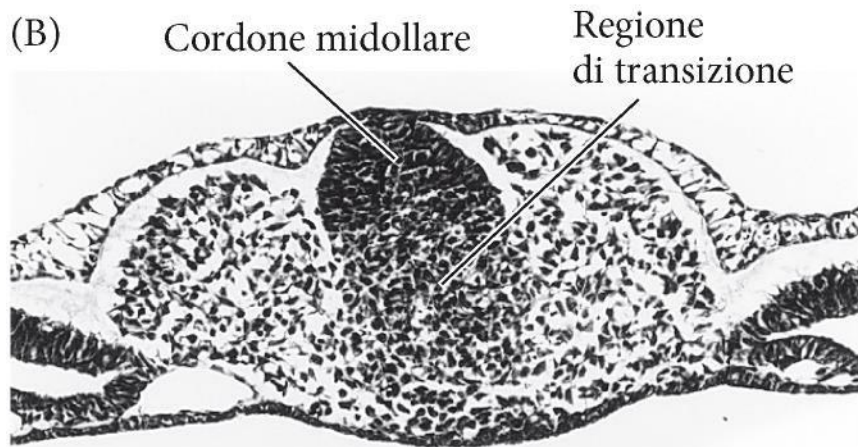
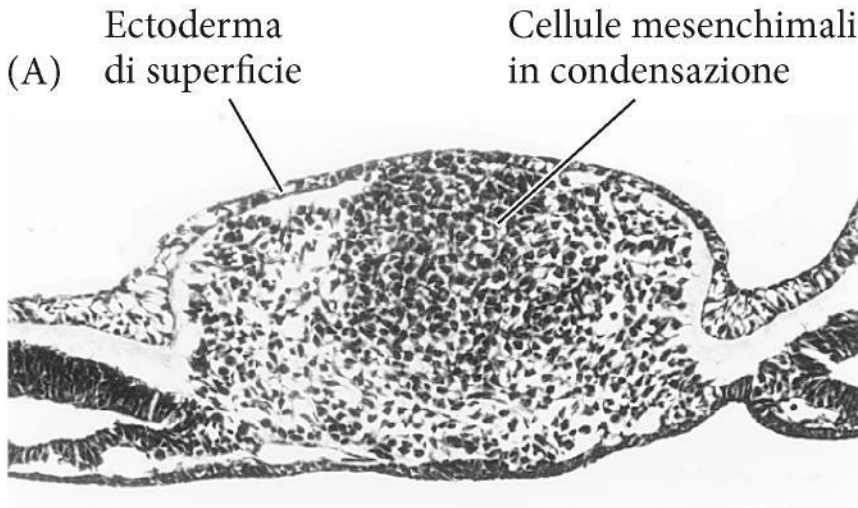
L'immagine in basso rappresenta la superficie laterale del tubo neurale. Le illustrazioni al di sopra del tubo neurale corrispondono a sezioni trasversali condotte attraverso il livello dell'asse indicato via via che il tubo neurale si forma in direzione rostro-caudale. I differenti tipi cellulari sono rappresentati in colori diversi, come indicato nella legenda. (Tratta da Dady et al. 2014.)



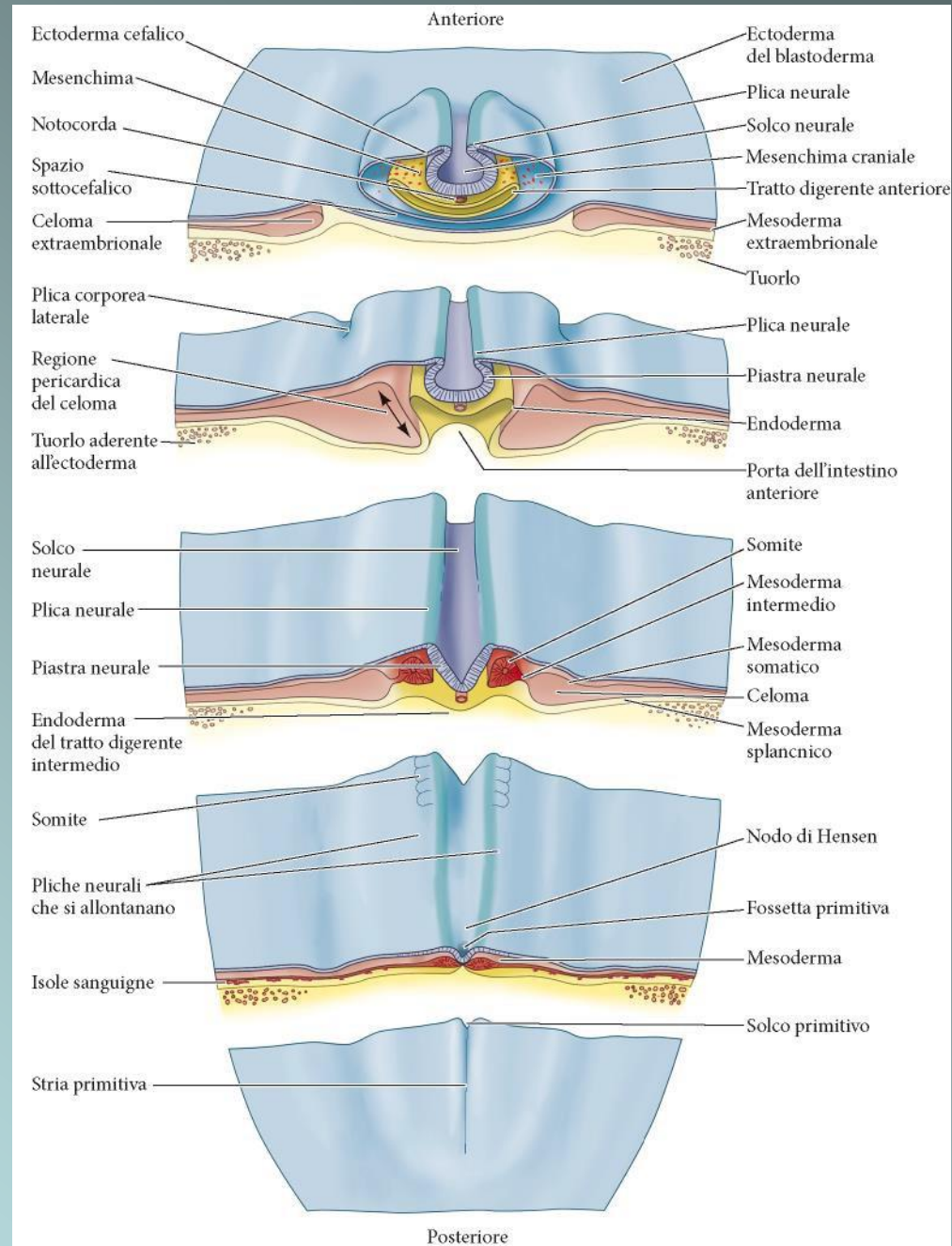
La neurulazione secondaria: condensazione e cavitazione

- Avviene nelle regioni posteriori dell'embrione a partire da cellule di natura mesenchimale

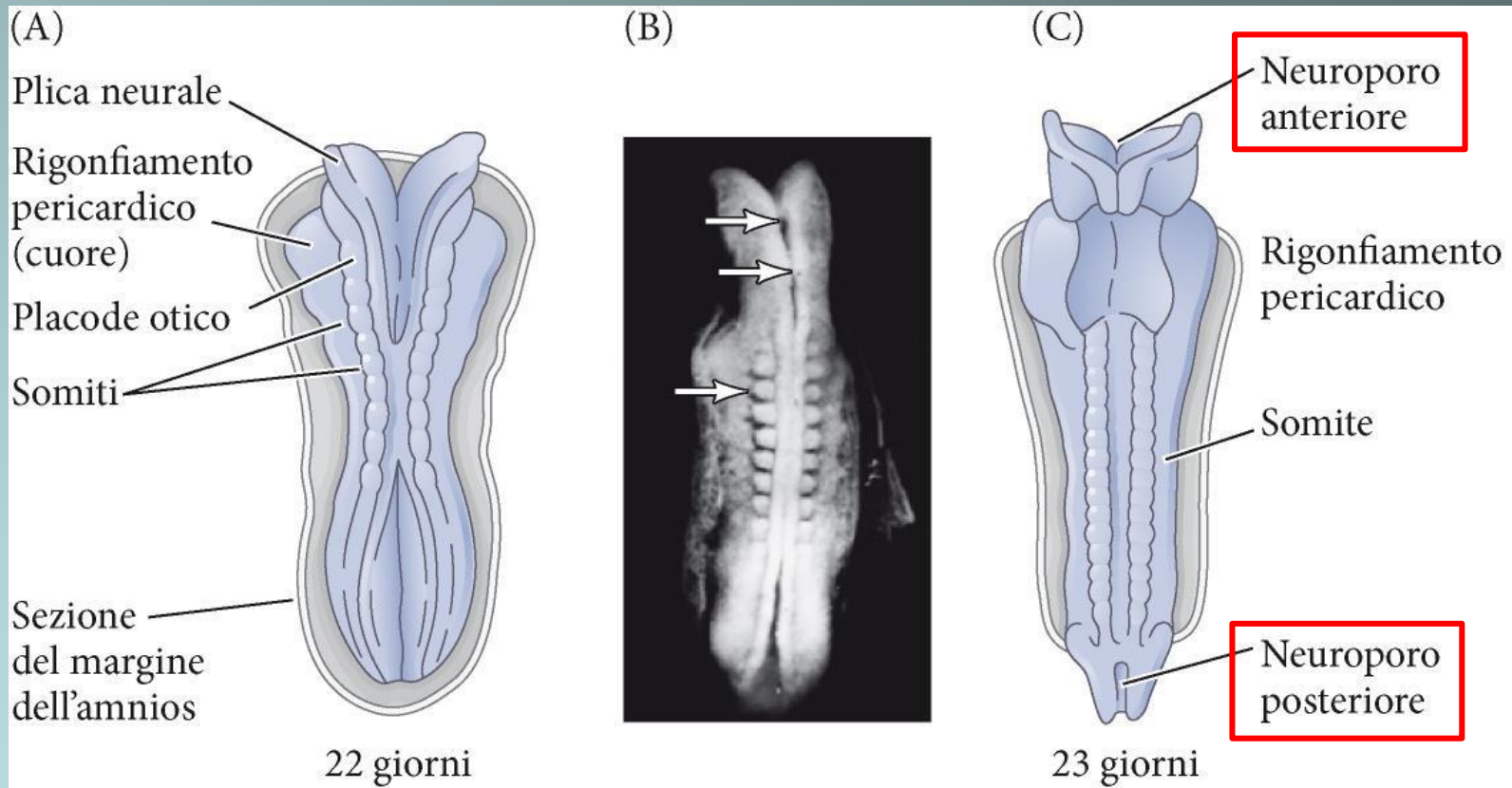
- Processo di transizione mesenchima-epitelio



Negli uccelli, la chiusura del tubo neurale avviene prima nella porzione cefalica e dopo nella porzione caudale.



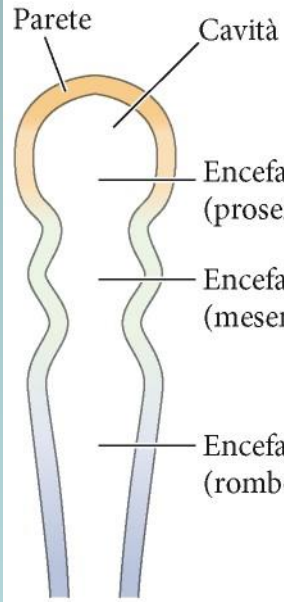
Nei mammiferi la chiusura del tubo neurale avviene in diversi punti contemporaneamente



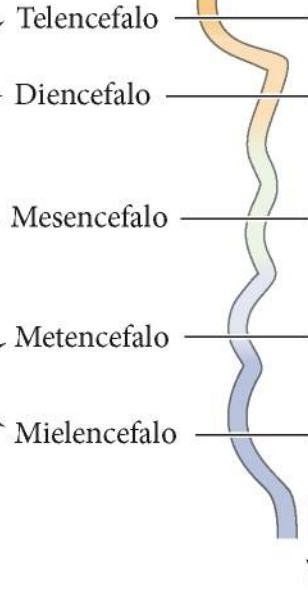
Difetti nella chiusura del tubo neurale. Frequenza: 1:500
Difetti anteriori: anencefalia
Difetti posteriori: spina bifida

Strutture derivate nell'adulto

3 vescicole primarie

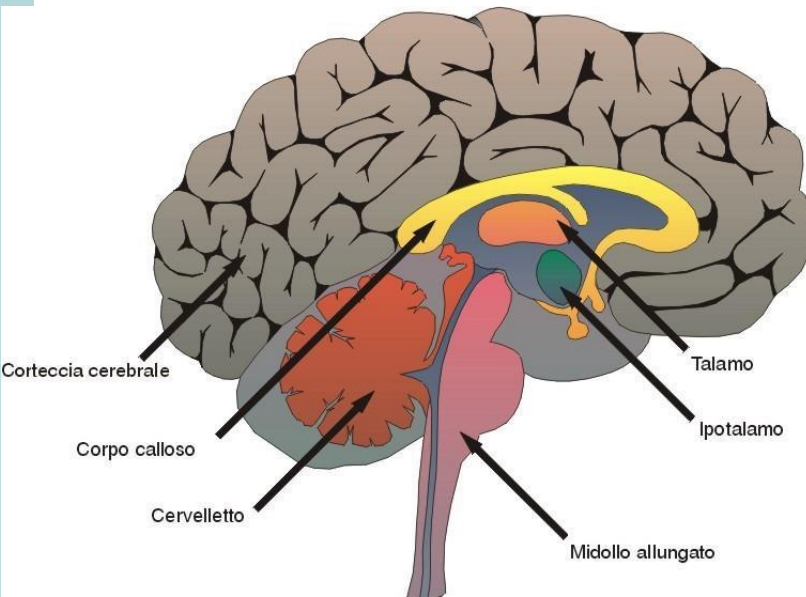


5 vescicole secondarie



Midollo spinale

Lobi olfattivi	– Olfatto
Ippocampo	– Memorizzazione
Corteccia cerebrale	– Associazione (“intelligenza”)
Vescicola ottica	– Vista (retina)
Epitalamo	– Epifisi
Talamo	– Centro di smistamento per neuroni ottici e uditivi
Ipotalamo	– Temperatura corporea, sonno, regolazione della respirazione
Encefalo intermedio	– Tratti di fibre tra l'encefalo anteriore e quello posteriore, lobi ottici, tetto
Cervelletto	– Coordinazione dei movimenti muscolari complessi
Ponte	– Tratti di fibre tra il cervello e il cervelletto (solo nei mammiferi)
Midollo allungato	– Centro dei riflessi delle attività involontarie

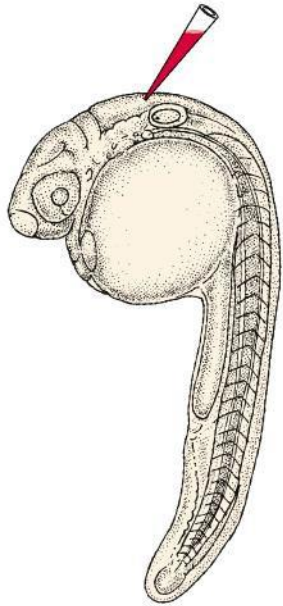


Regionalizzazione del tubo neurale

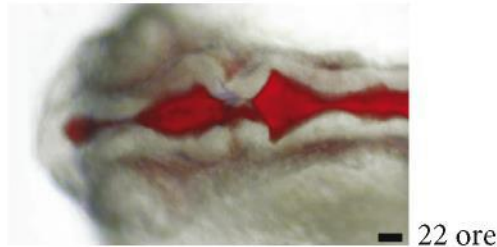
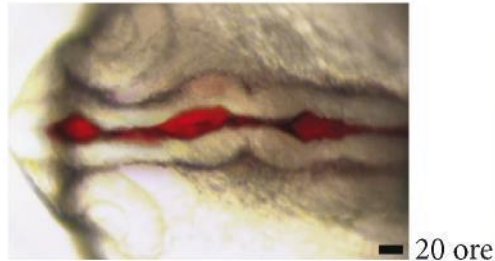
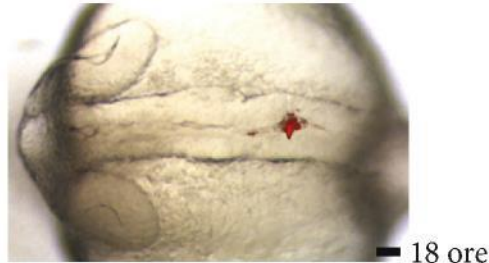
Asse antero-posteriore

Formazione dell'encefalo: ruolo del liquido contenuto nella cavità del tubo neurale

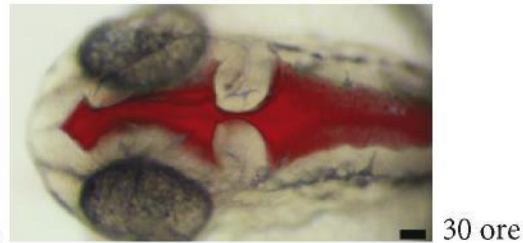
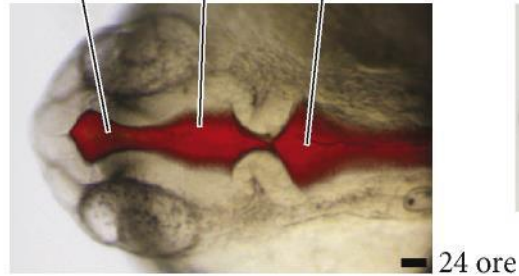
Iniezione di un colorante rosso nella cavità ventricolare dell'encefalo intermedio (18 ore dopo la fecondazione)



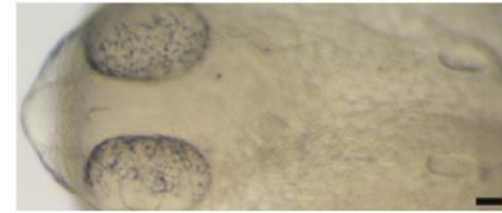
(A)



Encefalo anteriore Encefalo intermedio Encefalo posteriore

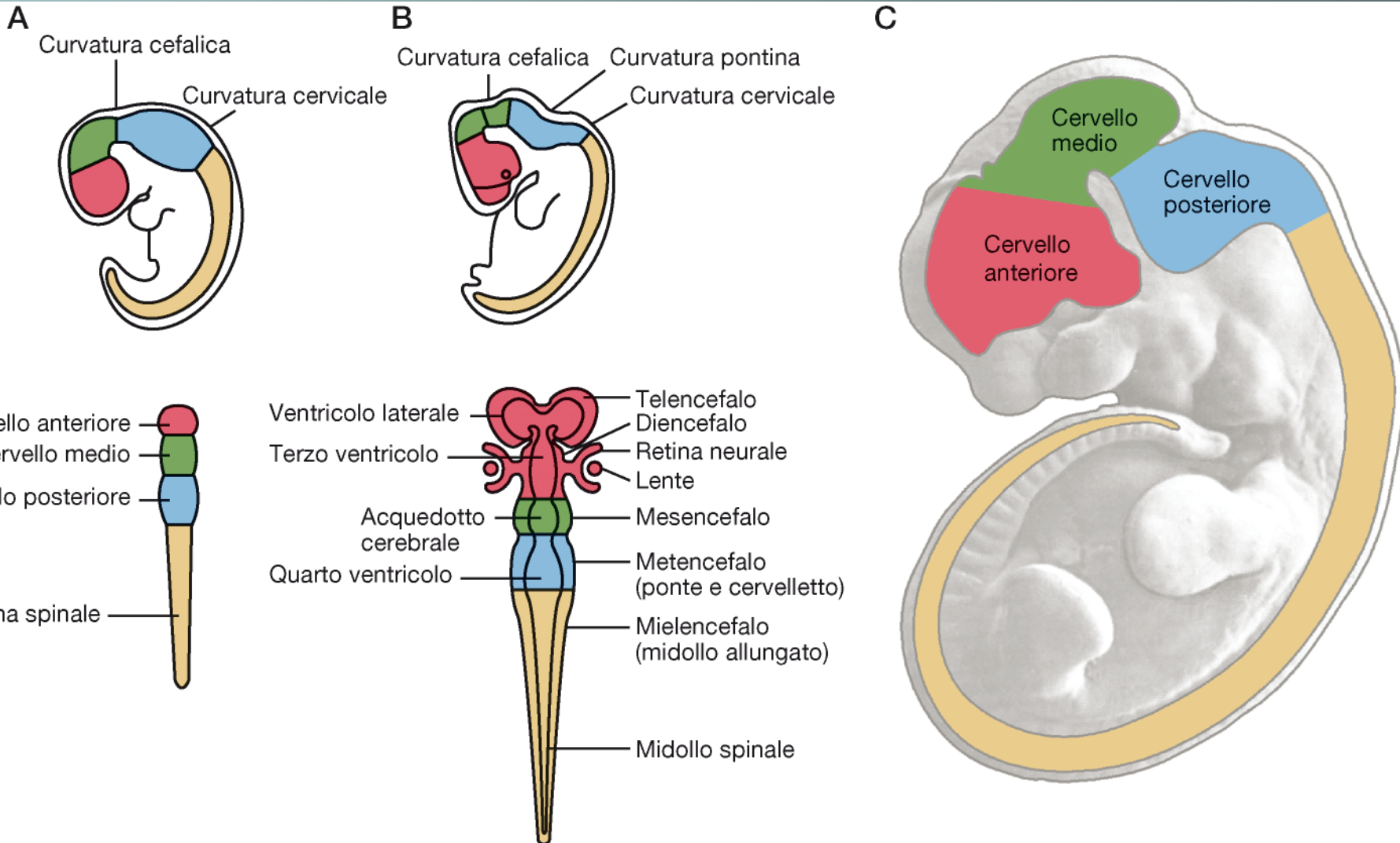


(B) Mutante *snakehead*
(a testa di serpente)

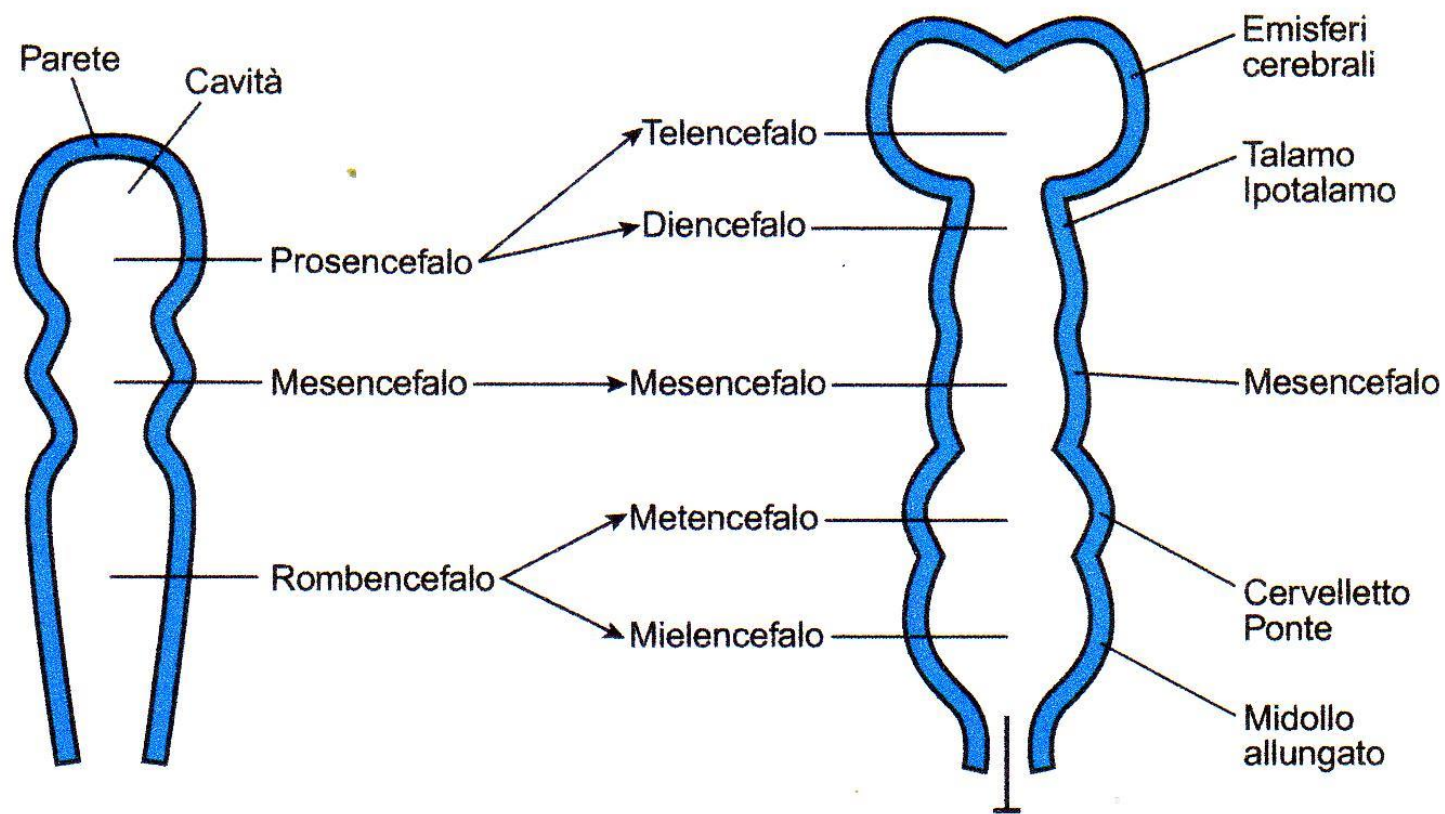


Aumento di 30 volte del volume

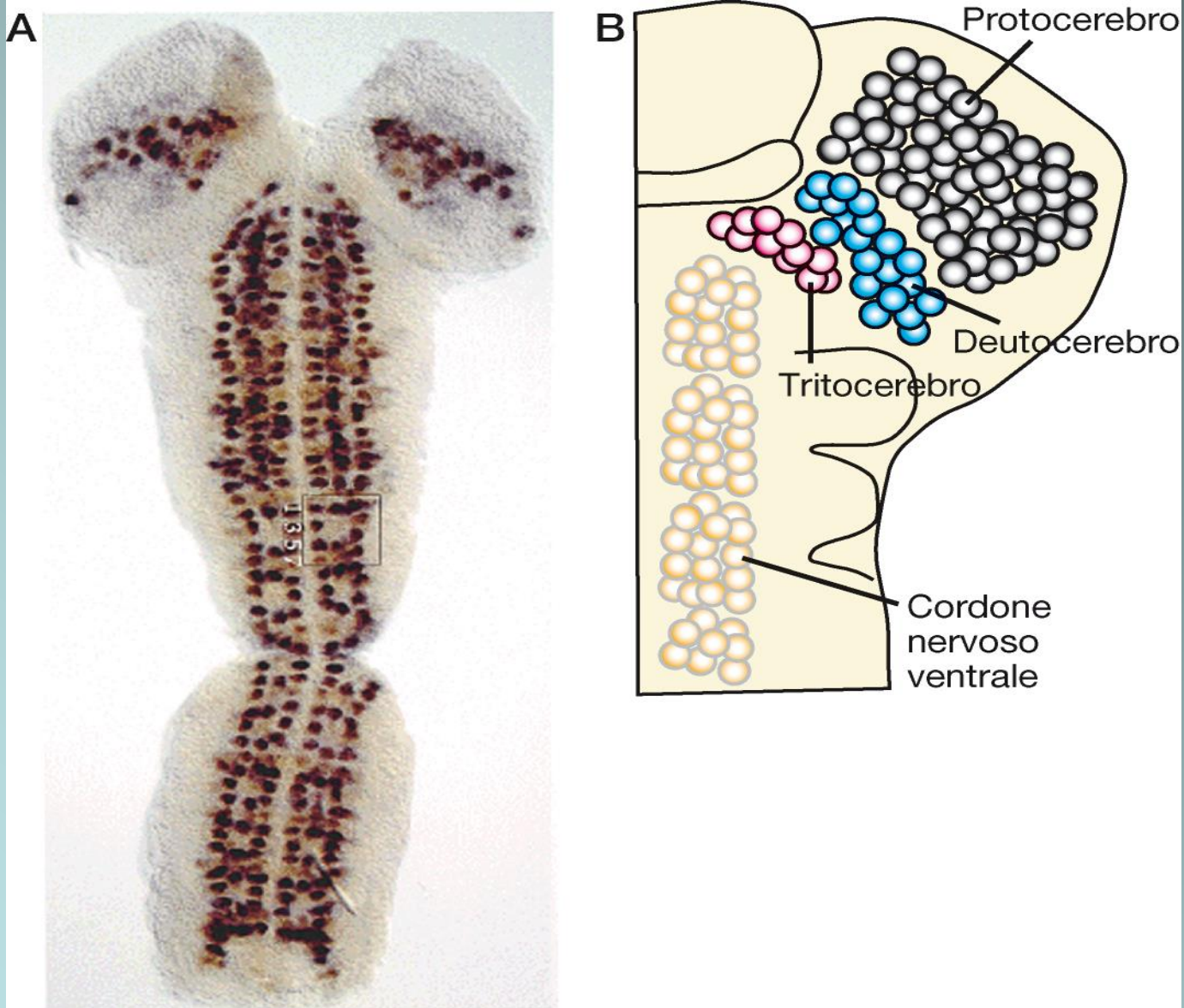
Regionalizzazione SN nel Vertebrato

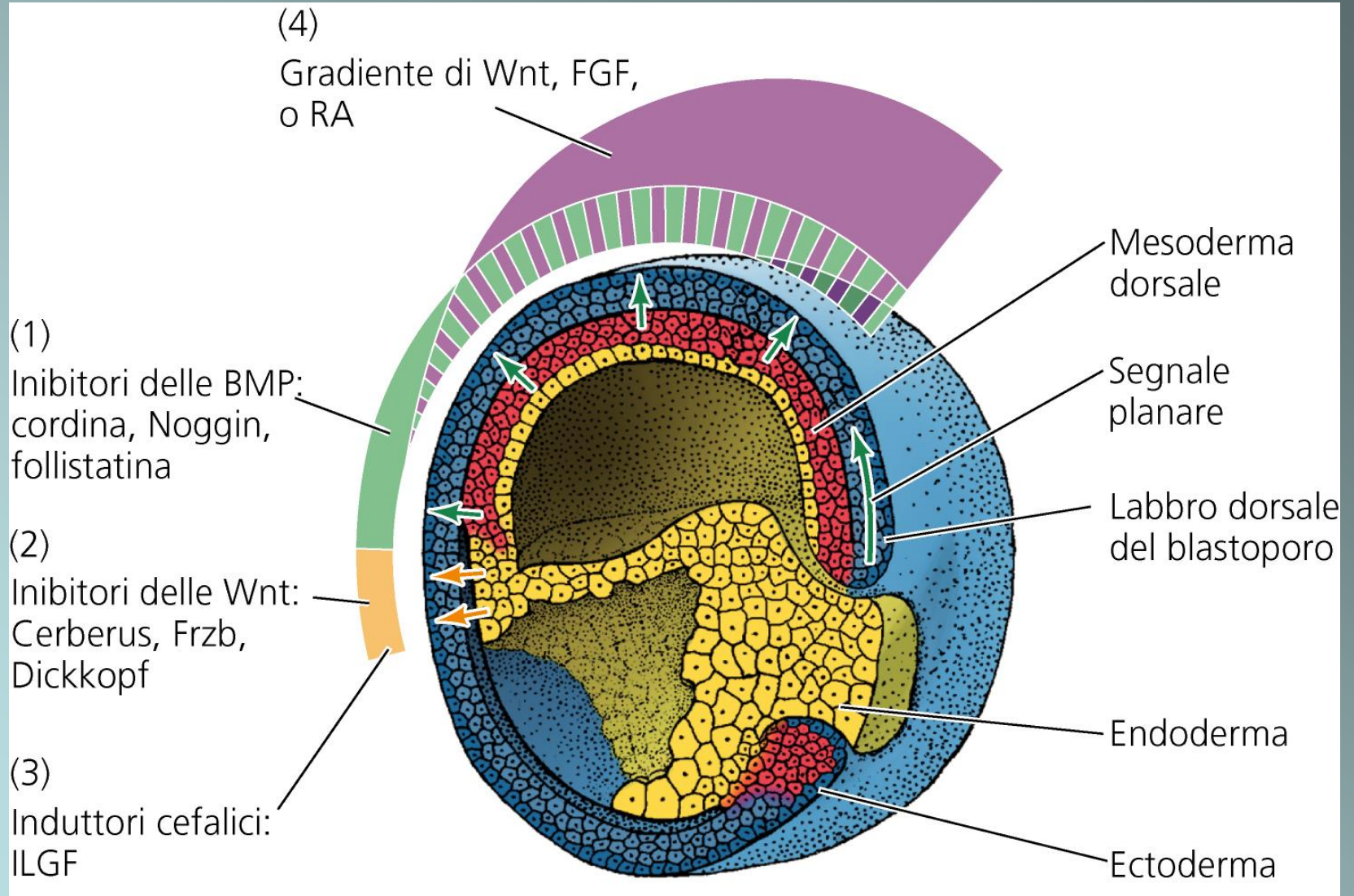


Regionalizzazione SN



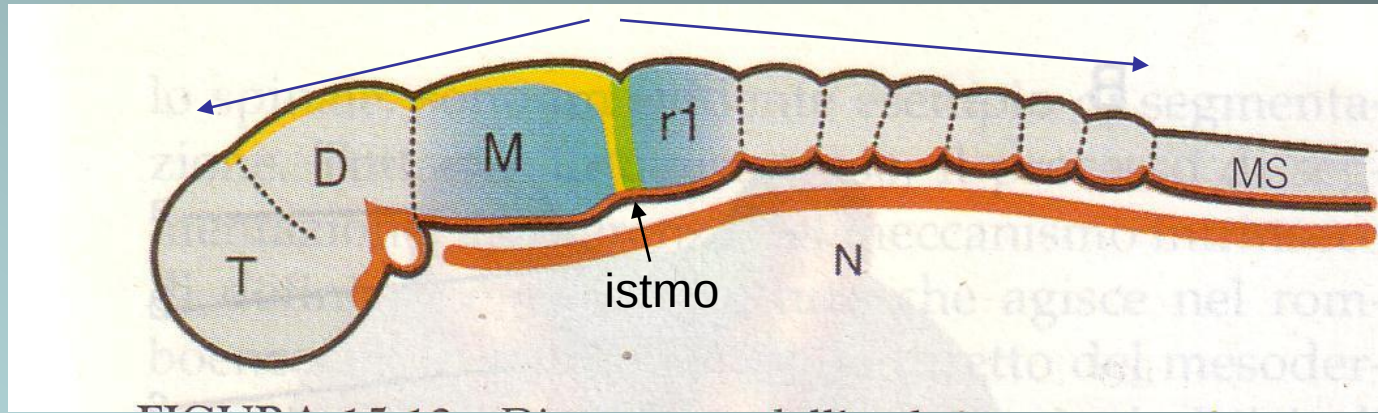
Regionalizzazione SN in Drosophila





La definizione dell'asse antero posteriore è dipendente da specifiche molecole e dalla loro concentrazione

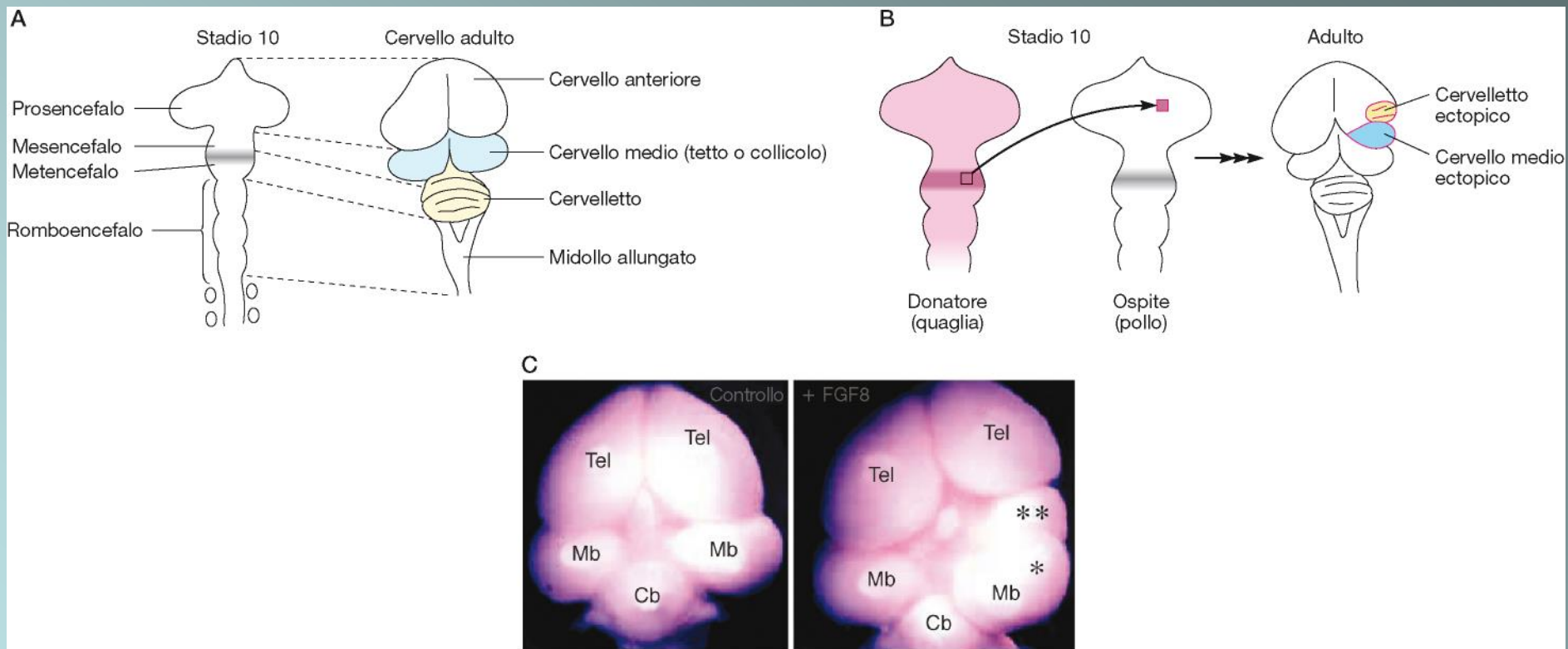
I geni di confine



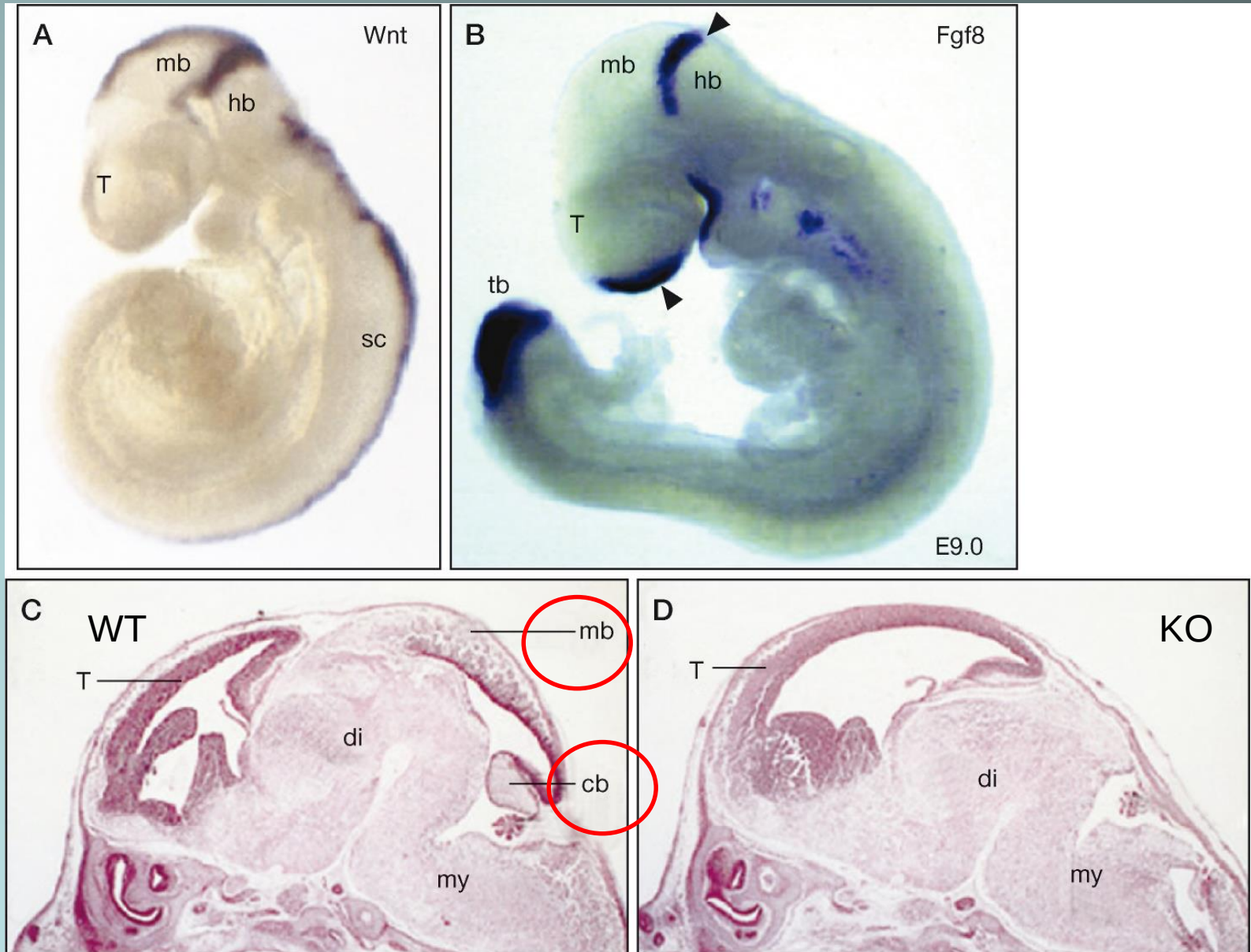
FgF8: Marca il confine nella zona dell'istmo tra mesencefalo e romboencefalo

WNT: Dalla zona dell'istmo alla regione rostrale

Engrailed: massima concentrazione nell'istmo e segue poi gradiente in direzione rostrale e caudale

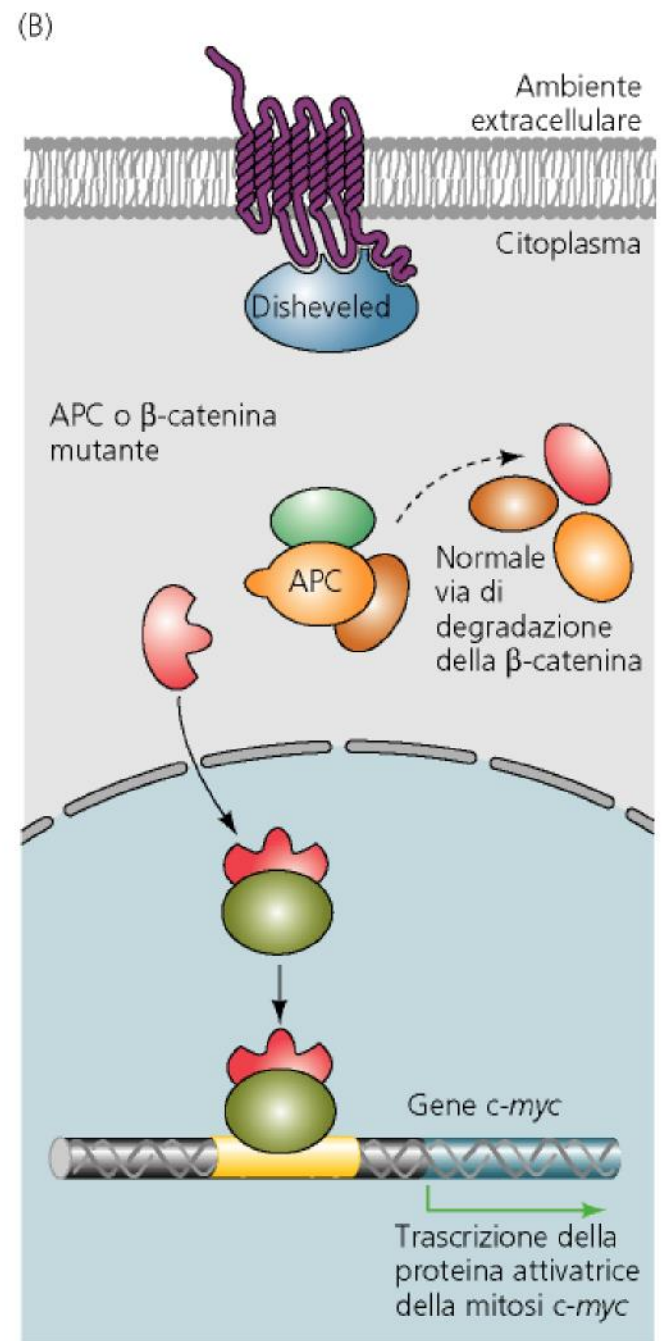
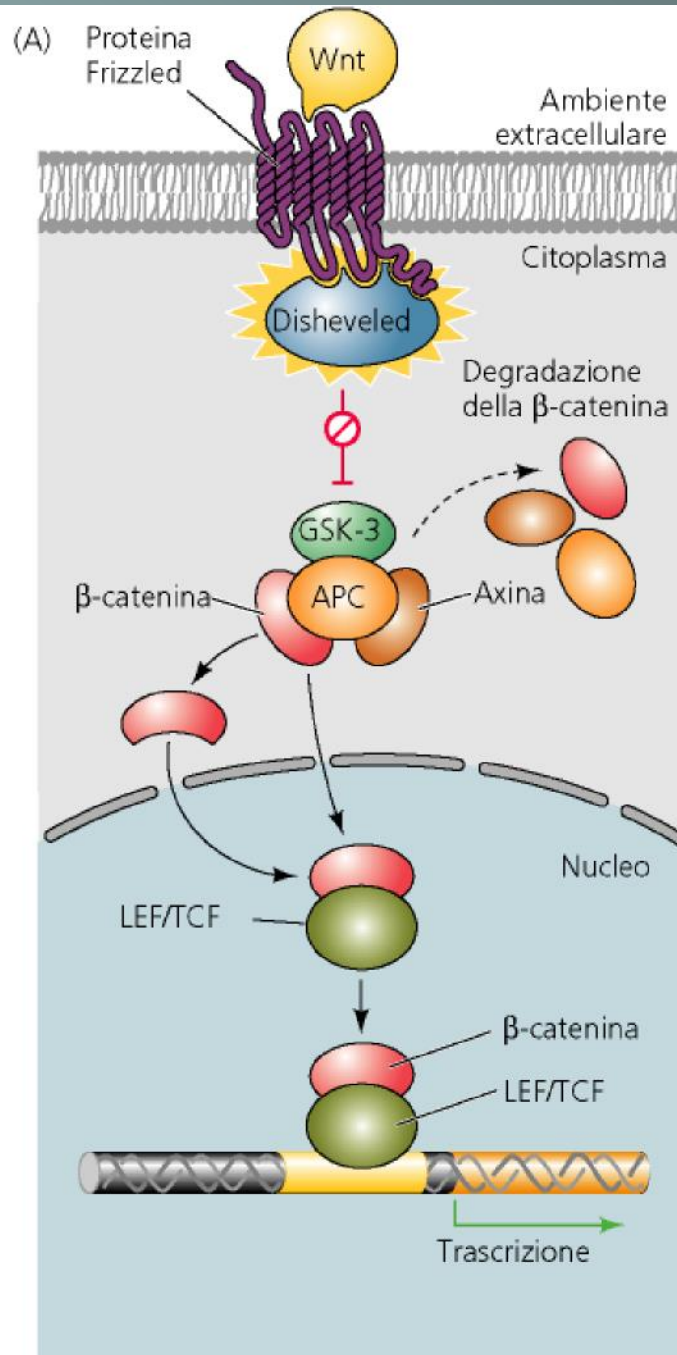
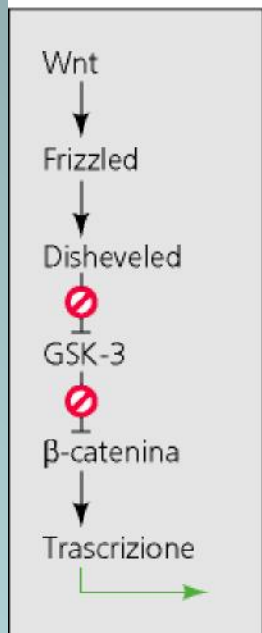


1. Trapianto di pezzo di cervelletto
2. trapianto di sfera imbevuta di FGF8



KO WNT1 non presenta regione mesencefalica

Il KO di WNT1 mostra assenza di espressione anche di engrailed 1



(4)
Gradiente di Wnt, FGF,
o RA

(1)
Inibitori delle BMP:
cordina, Noggin,
follistatina

(2)
Inibitori delle Wnt:
Cerberus, Frzb,
Dickkopf

(3)
Induttori cefalici:
"GF"

Mesoderma
dorsale

Segnale
planare

Labbro dorsale
del blastoporo

Endoderma

Endoderma faringeo

Mesoderma della placca precordale

Mesoderma
notocordale

Anteriore

Cerberus

Dickkopf

Frzb

Cordina

Noggin

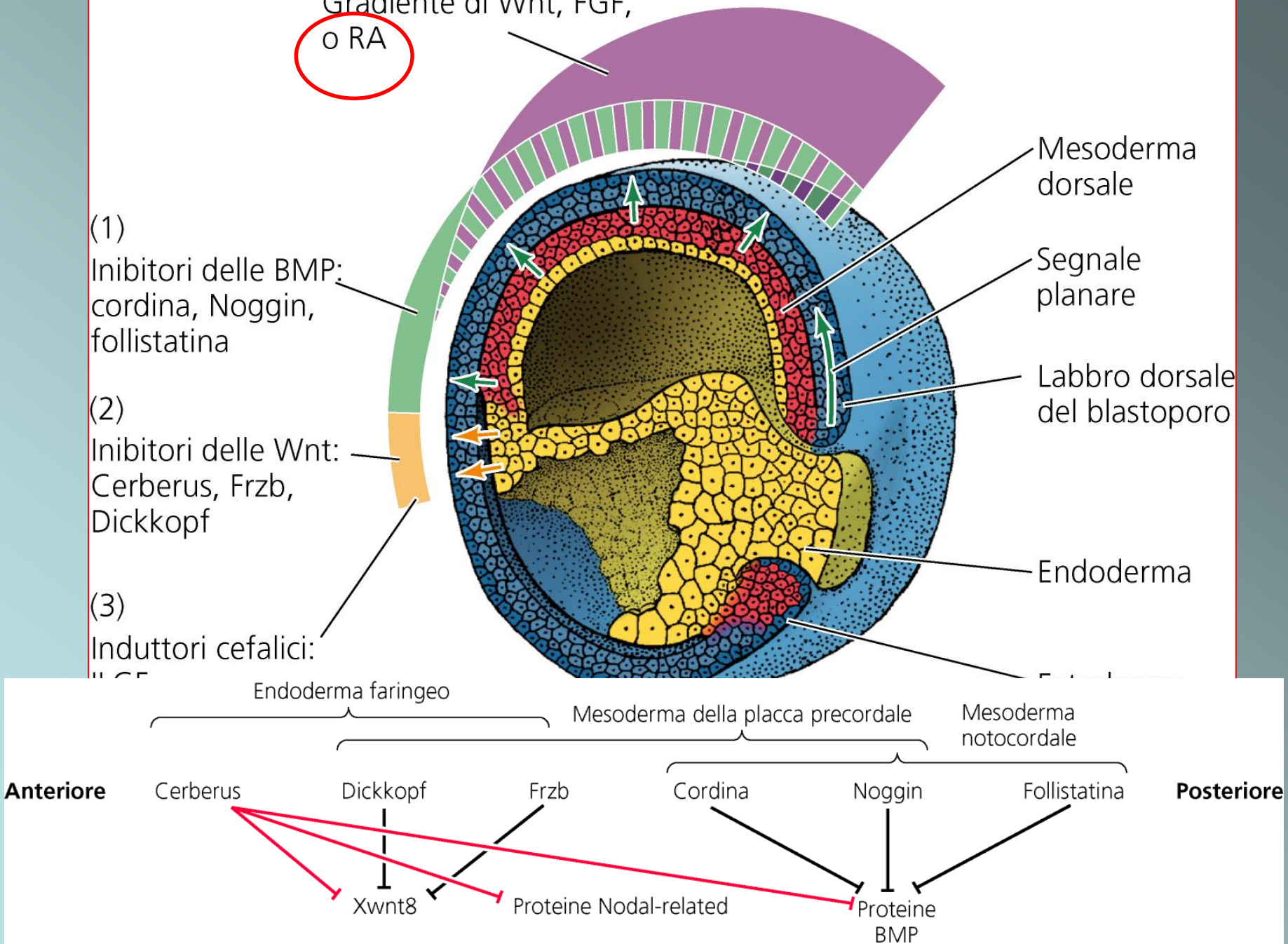
Follistatina

Posteriore

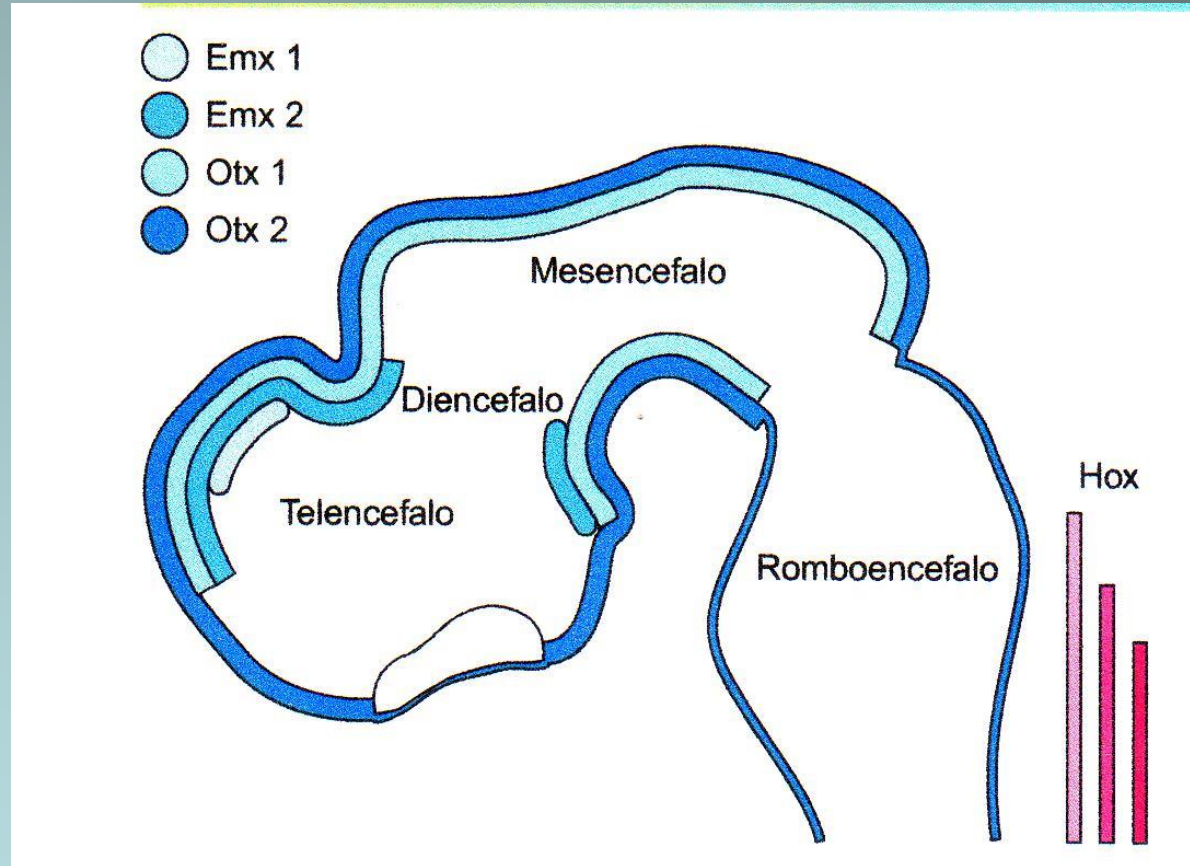
Xwnt8

Proteine Nodal-related

Proteine
BMP



Gli omeotici contribuiscono alla regionalizzazione del Forebrain e del Midbrain



Otx: omologo del gene *orthodenticle* (*otd*)

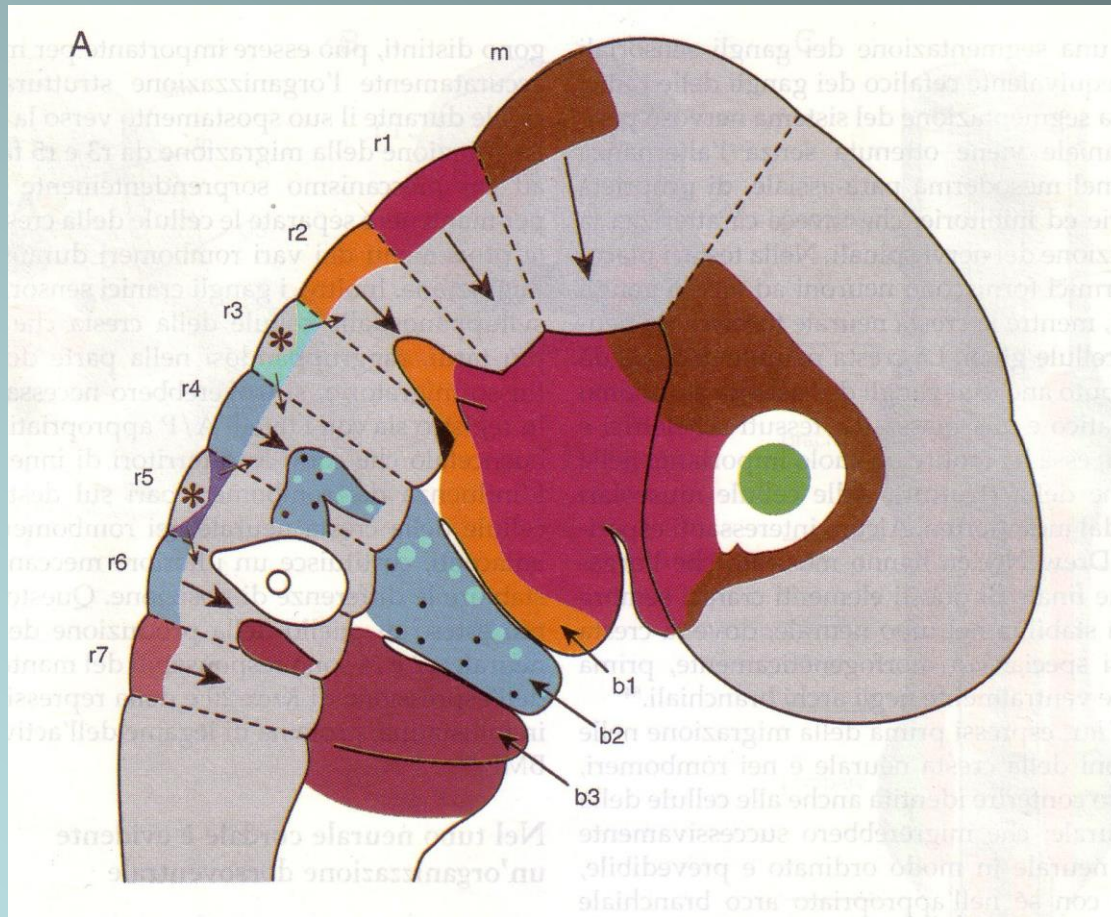
Emx: omologo di *empty spiracles* (*ems*)

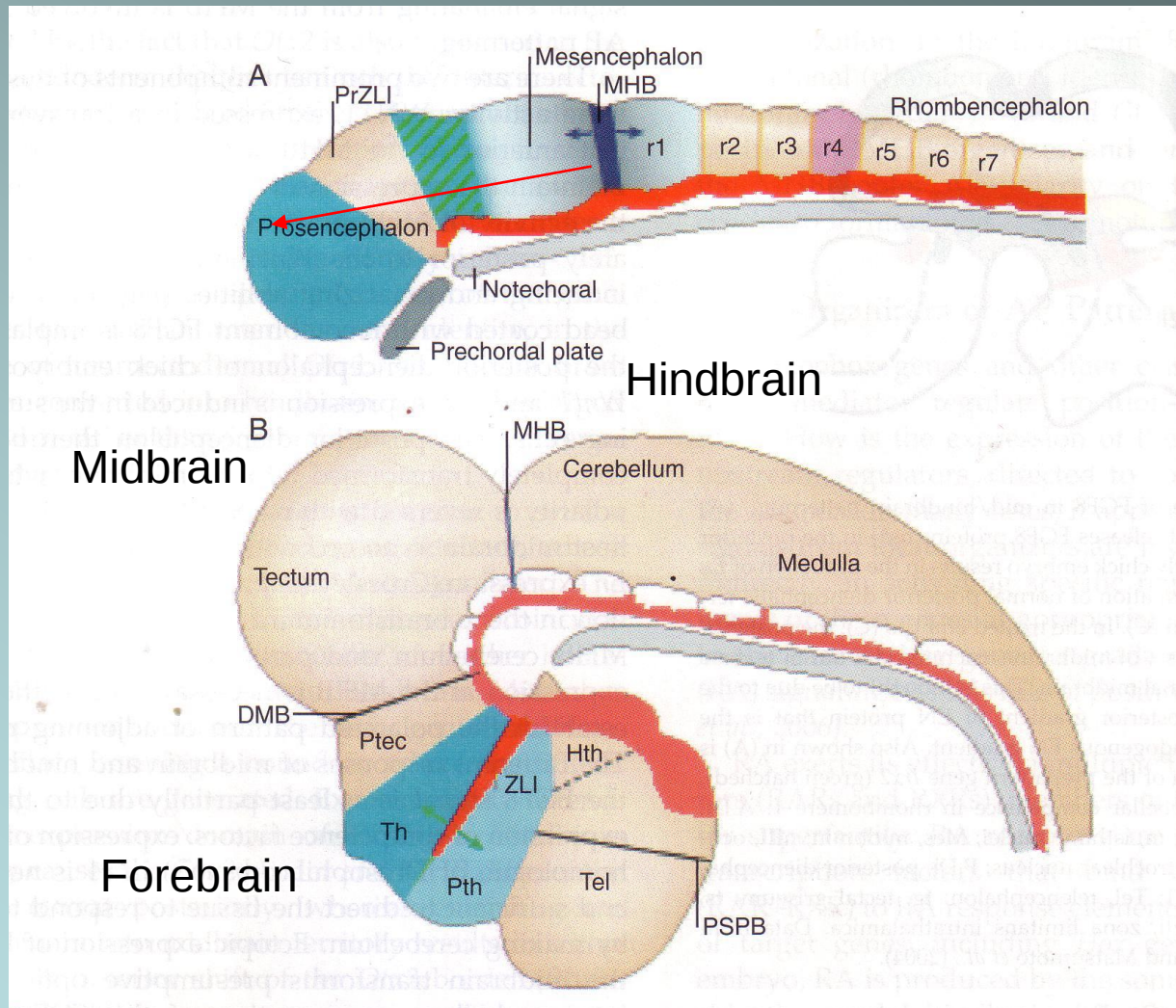


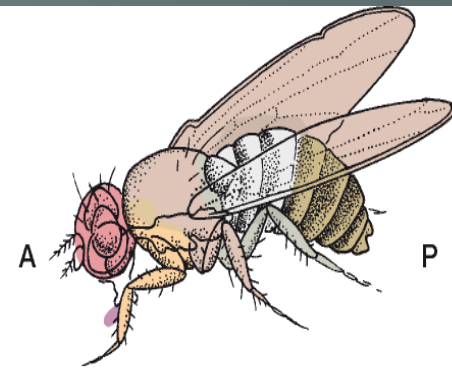
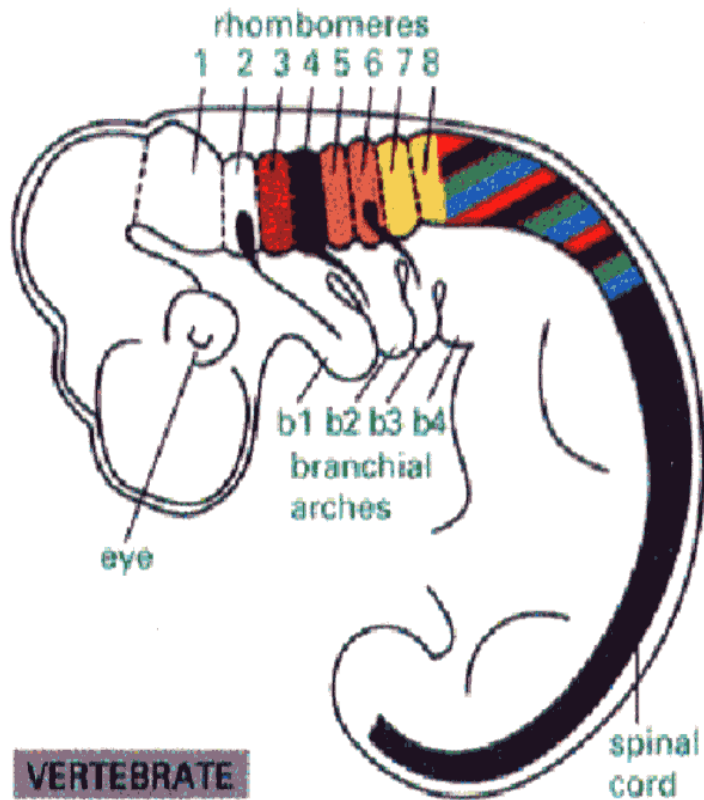
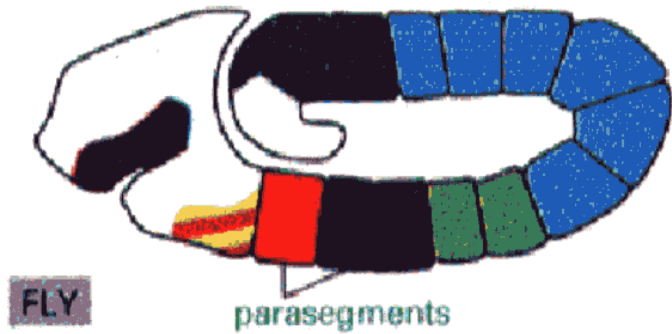
La loro parziale sovrapposizione contribuisce a definire le regioni del telencefalo, diencefalo e mesencefalo dorsali

$emx1 < emx2 < otx1 < otx2$

La segmentazione del Romboencefalo







Drosophila 3' **lab** **pb** **dfd** **scr** **Antp** // **Ubx** **Abd-A** **Abd-B** 5'

Compleso Antennapedia Compleso Bithorax

Topo

Hoxa, cromosoma 6

3' **a1** **a2** **a3** **a4** **a5** **a6** **a7** **a9** **a10** 5'

Hoxb, cromosoma 11

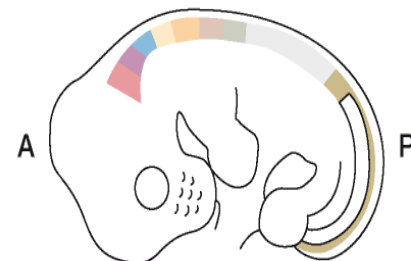
b1 **b2** **b3** **b4** **b5** **b6** **b7** **b8** **b9**

Hoxc, cromosoma 15

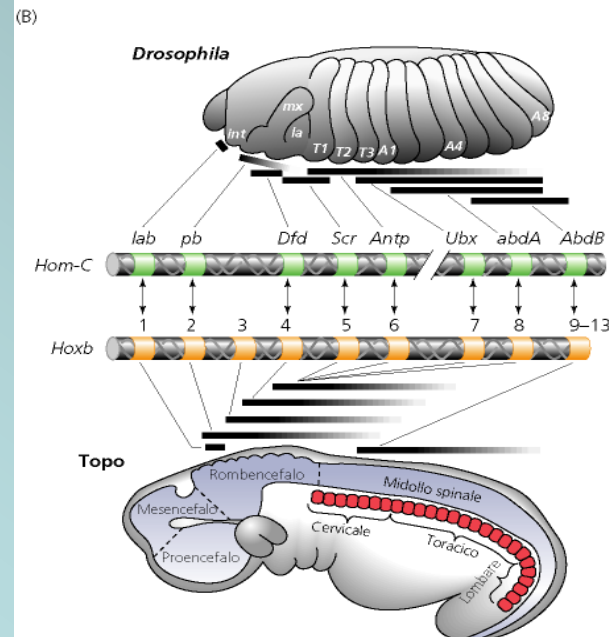
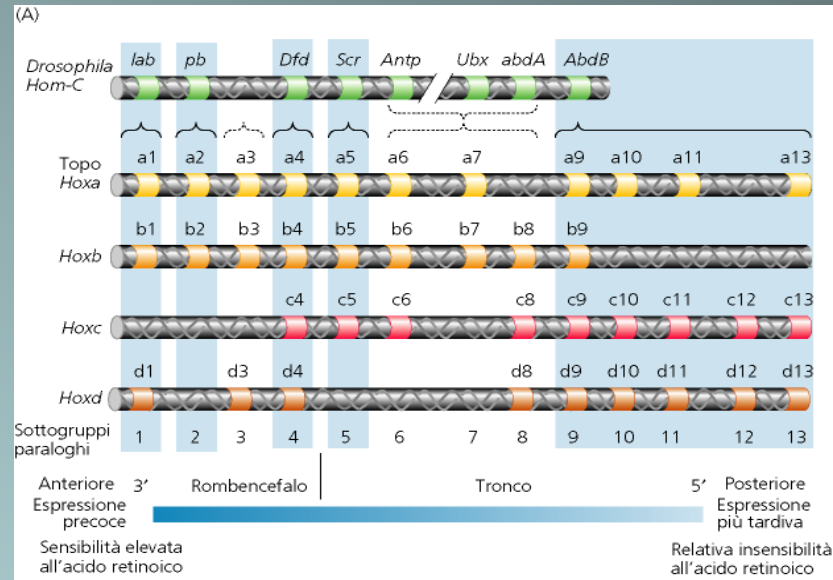
c4 **c5** **c6** **c7** **c8** **c9** **c10**

Hoxd, cromosoma 2

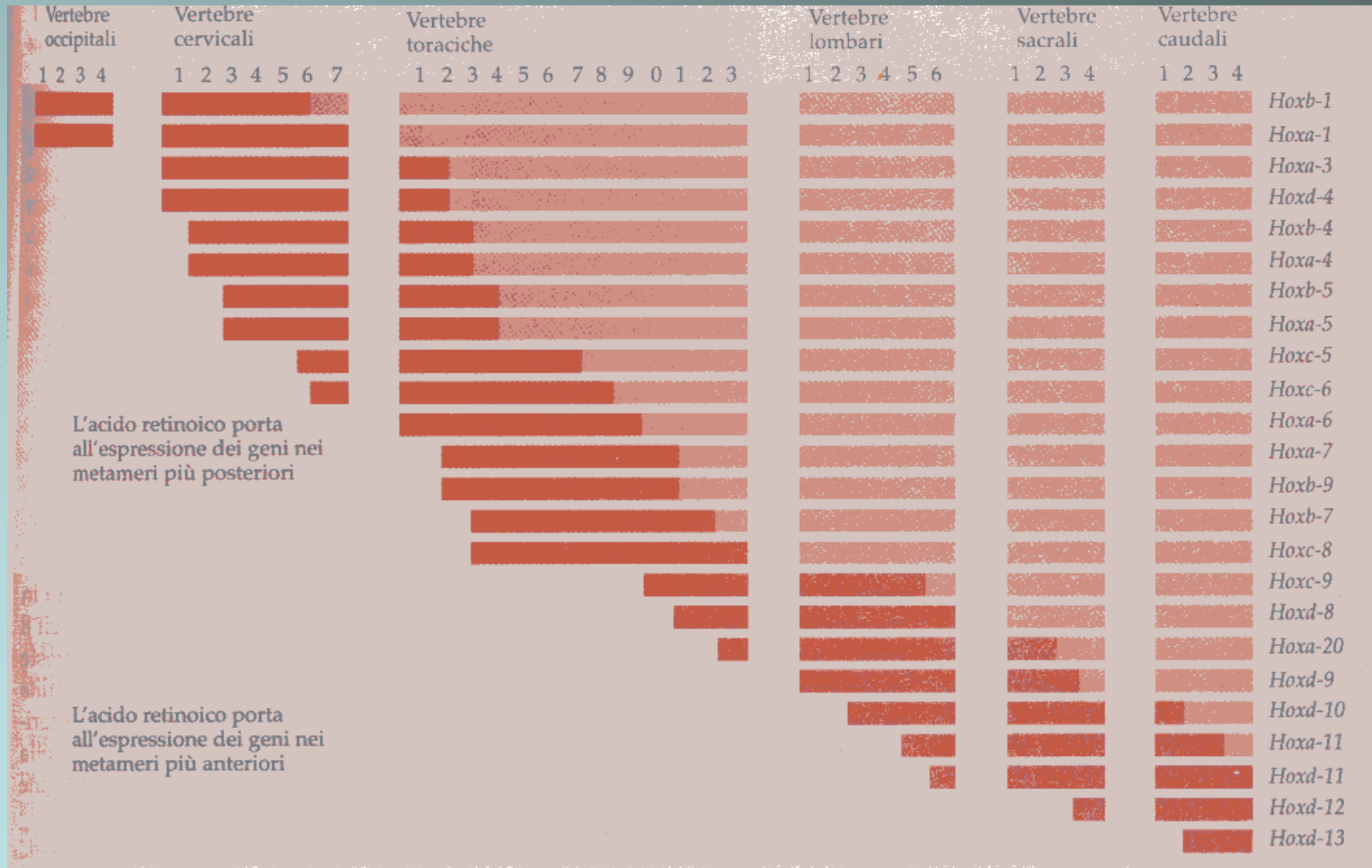
d1 **d3** **d4** **d8** **d9** **d10**



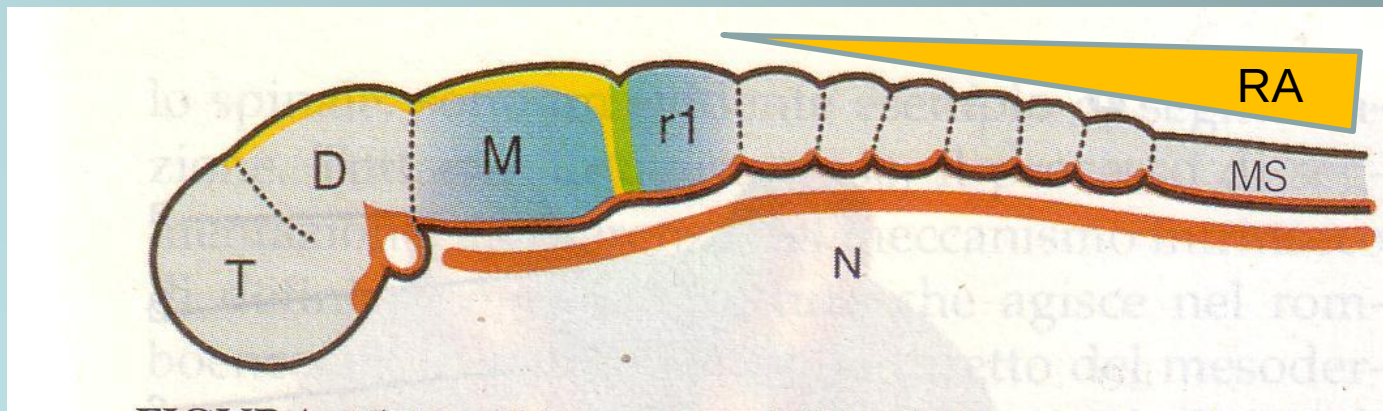
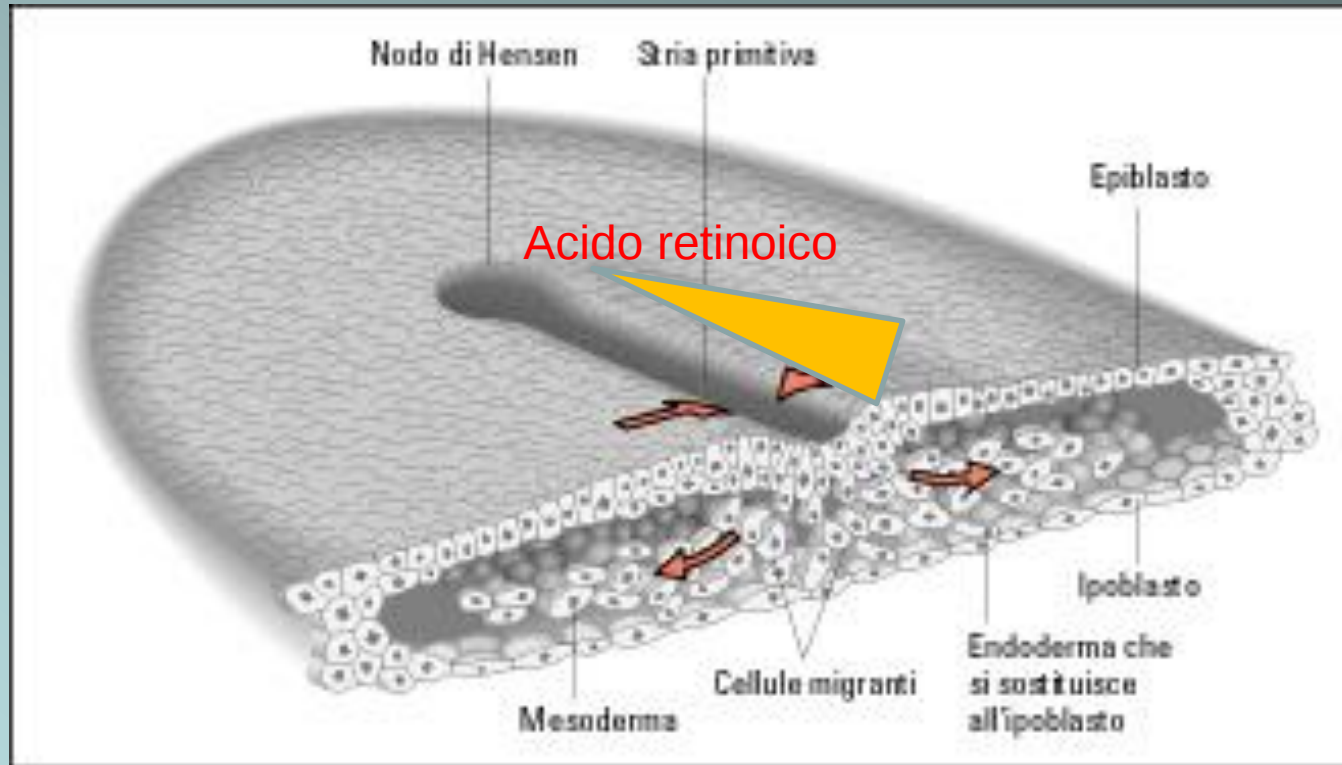
Accensione progressiva dalla regione 3' al 5'



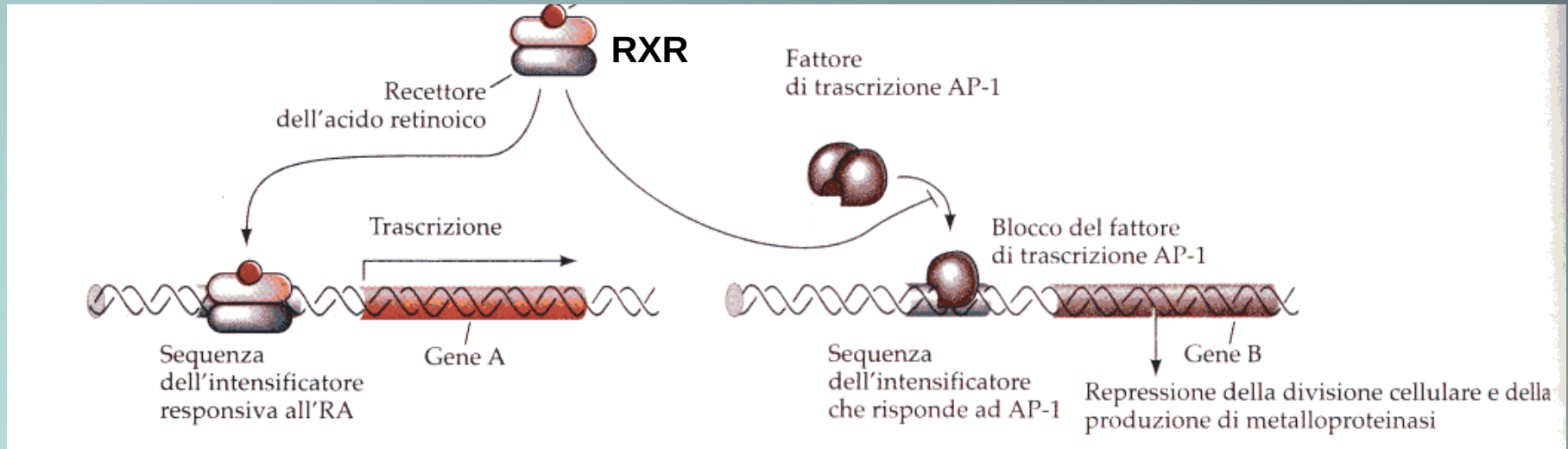
Progressiva accensione dei geni HOX lungo l'asse A-P

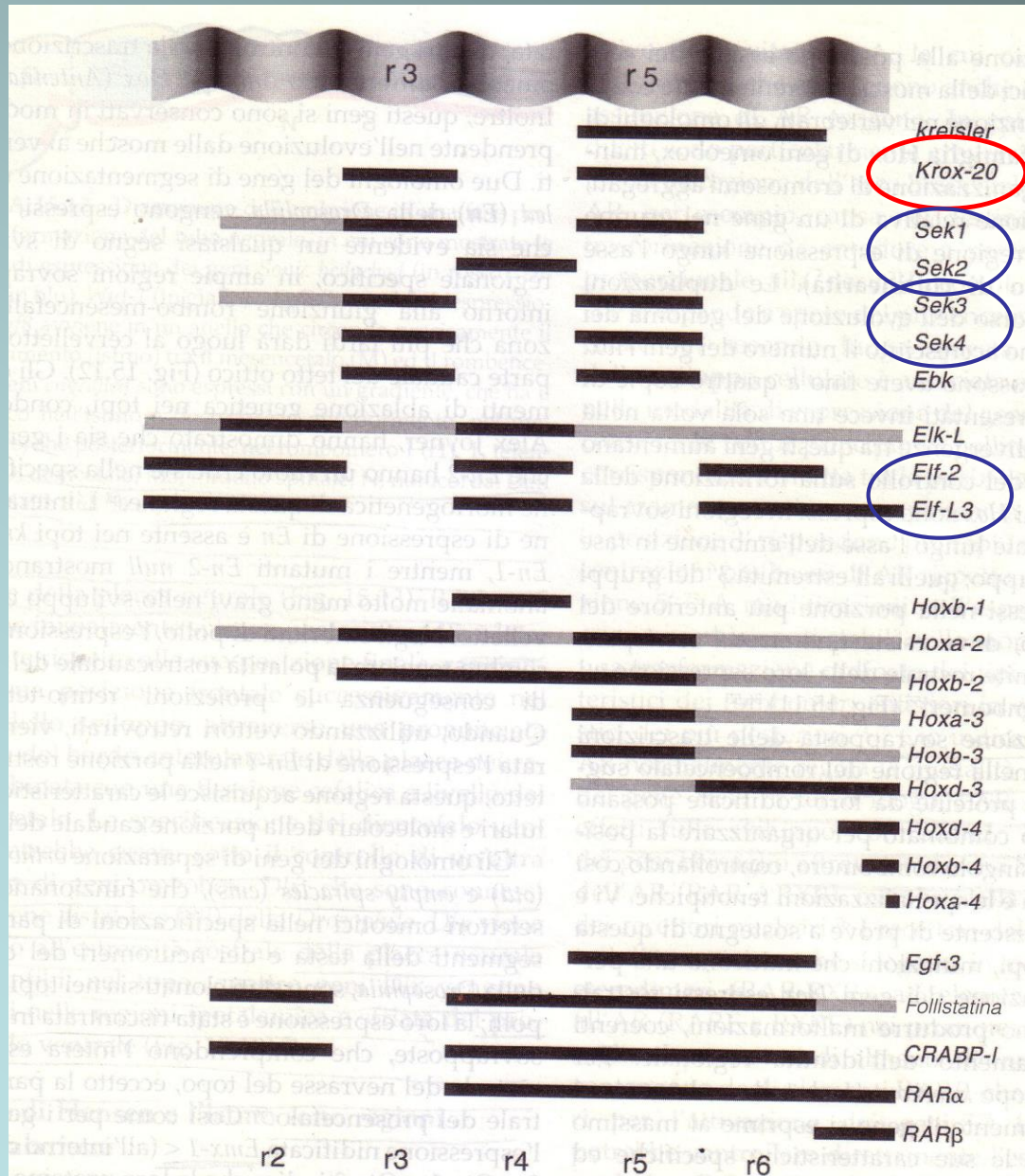


Gradiente di Acido Retinoico



RA controlla accensione dei geni HOX





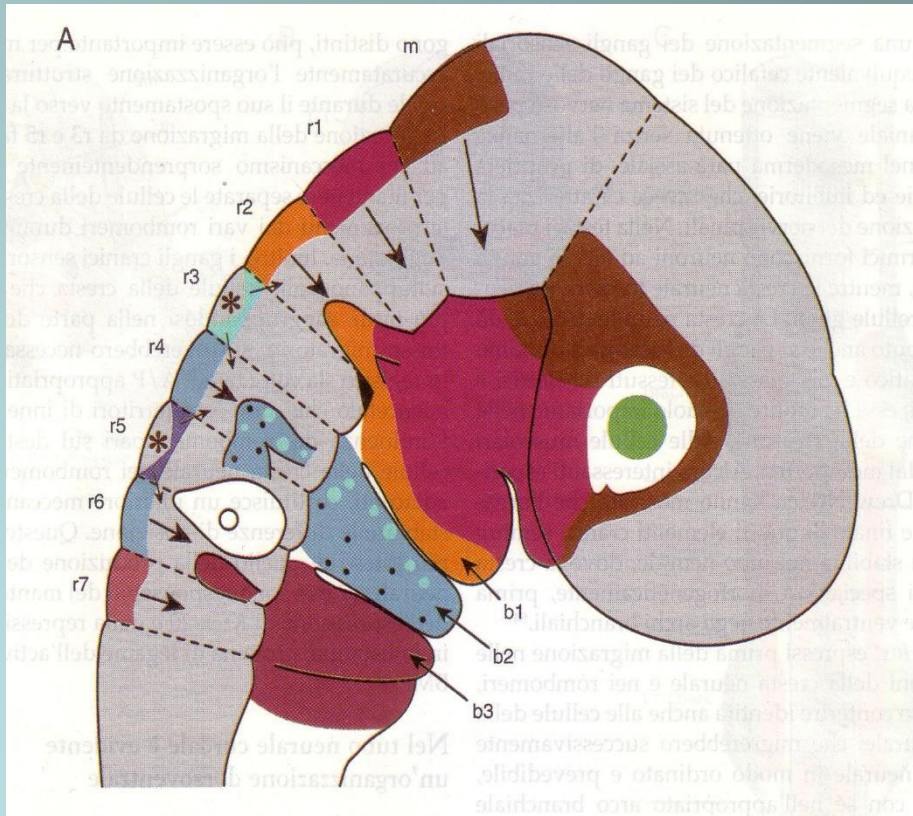
Krox 20



Geni HOX

Recettori per Eph (Sek)
e i loro ligandi Elf

Migrazione delle cellule di cresta neurale



24 Migration of neural crest cells

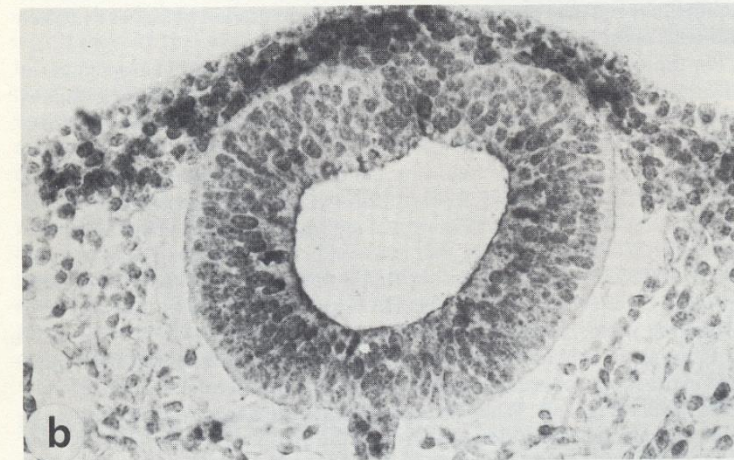
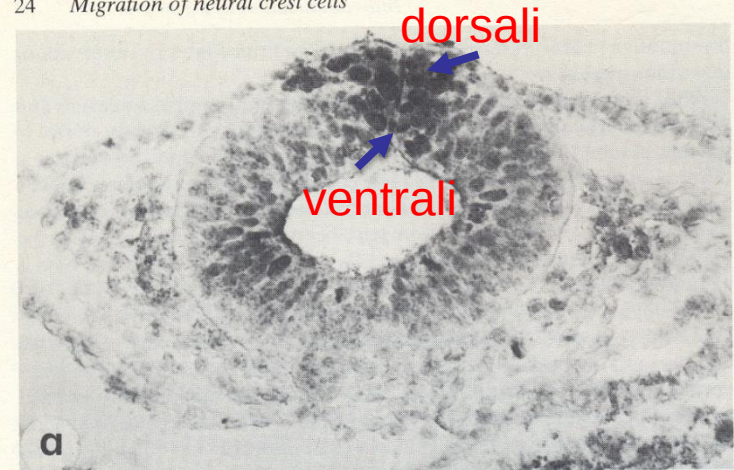
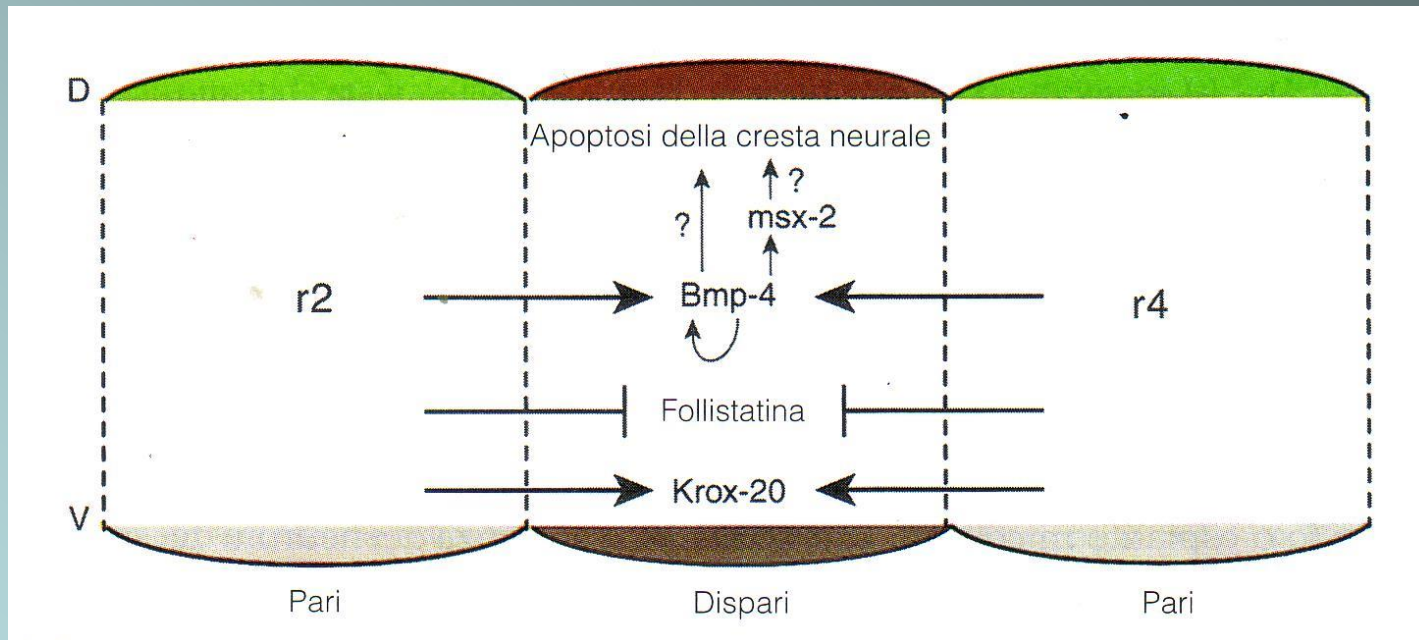


Fig. 2.1. The neural crest cells during (a) and after (b) closure of the neural tube at the mesencephalic level; at the trunk level, in (c) the crest is not yet individualized; in (d) crest cells are in the process of migration. Method of Karnovsky and Roots (1964) and action of iso-OMPA, an inhibitor of non-specific cholinesterases. ($\times 240$)

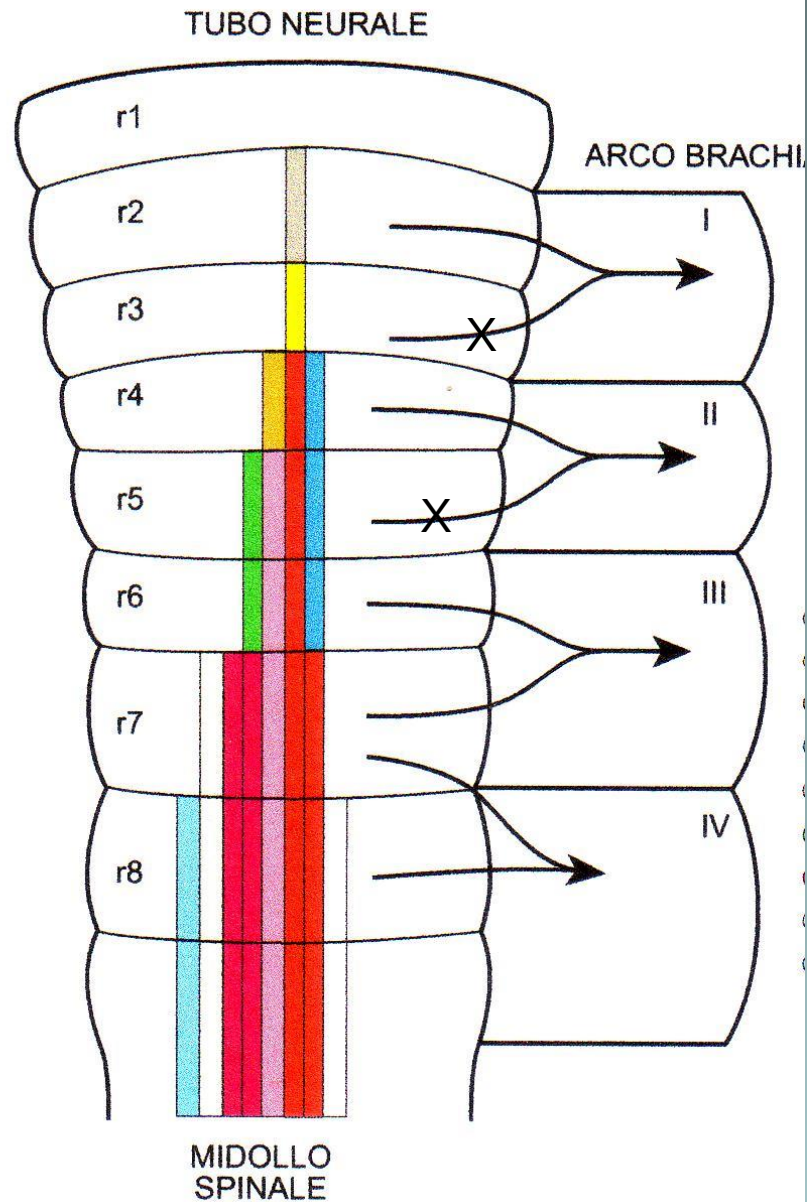
Interazioni tra i rombomeri



Le cellule della cresta neurale più dorsali dei rombomeri r3 e r5 vengono indotte a morire sotto influenza dei rombomeri pari.

Questo effetto è mediato da BMP4 e Msx-2

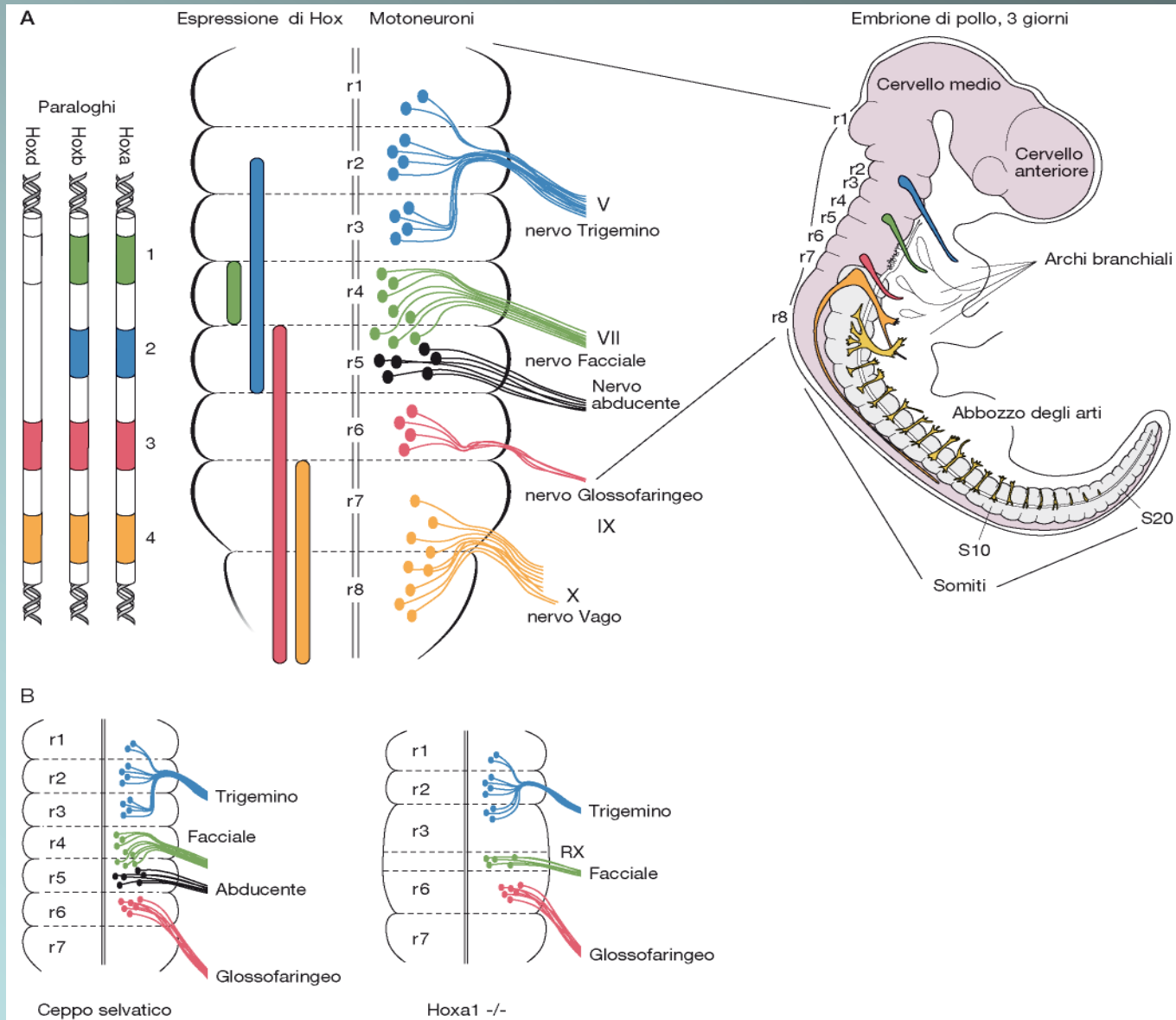
Prima ondata migratoria



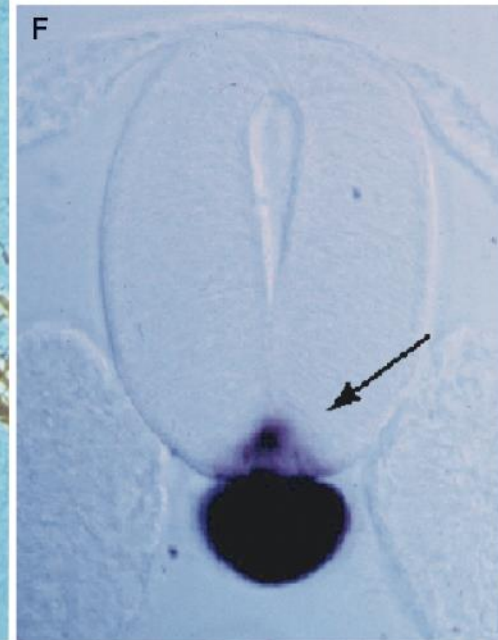
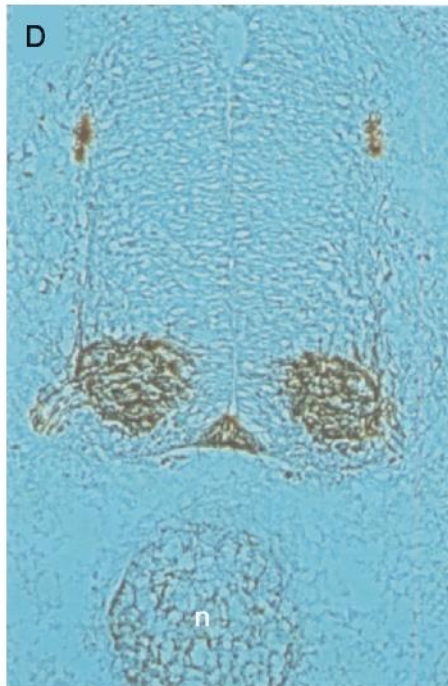
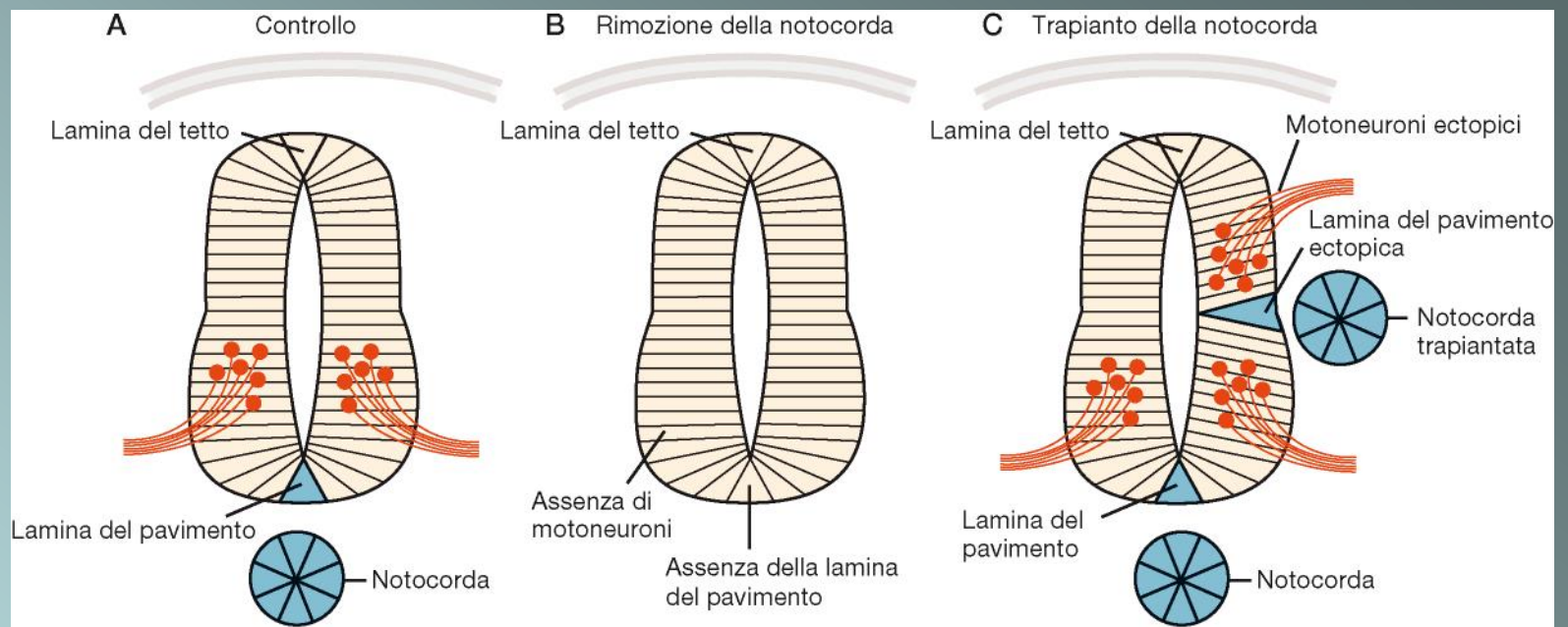
mandibolare

ioide

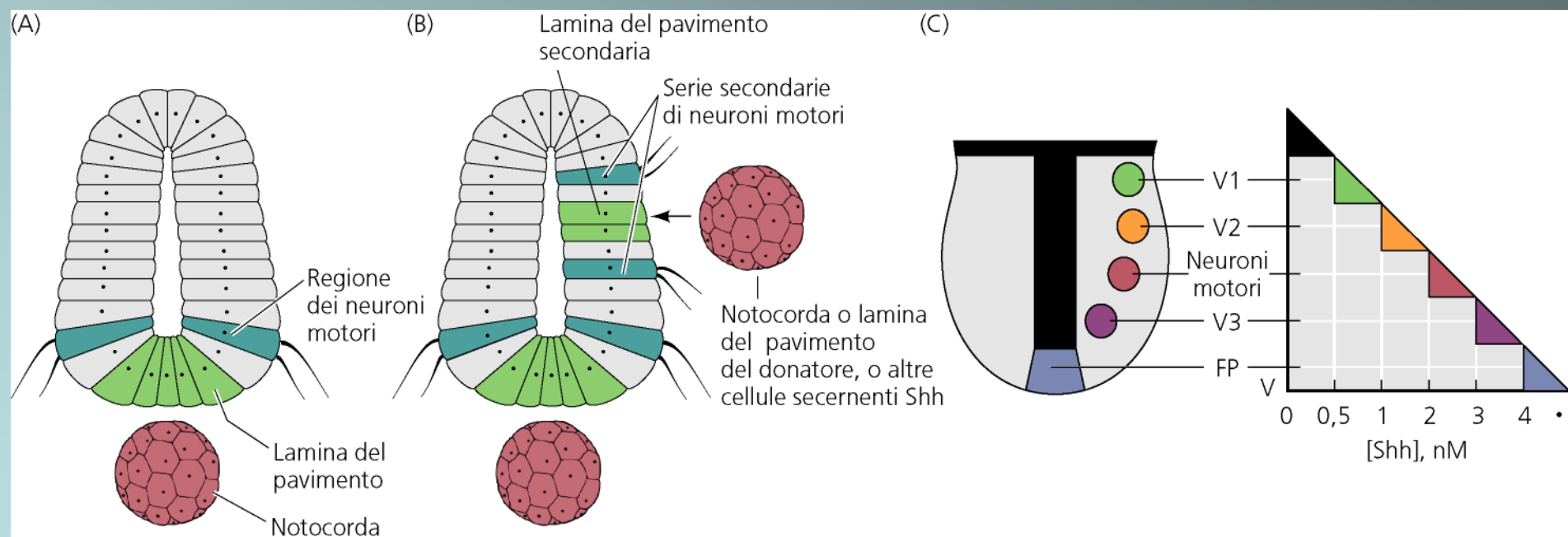
Seconda ondata migratoria



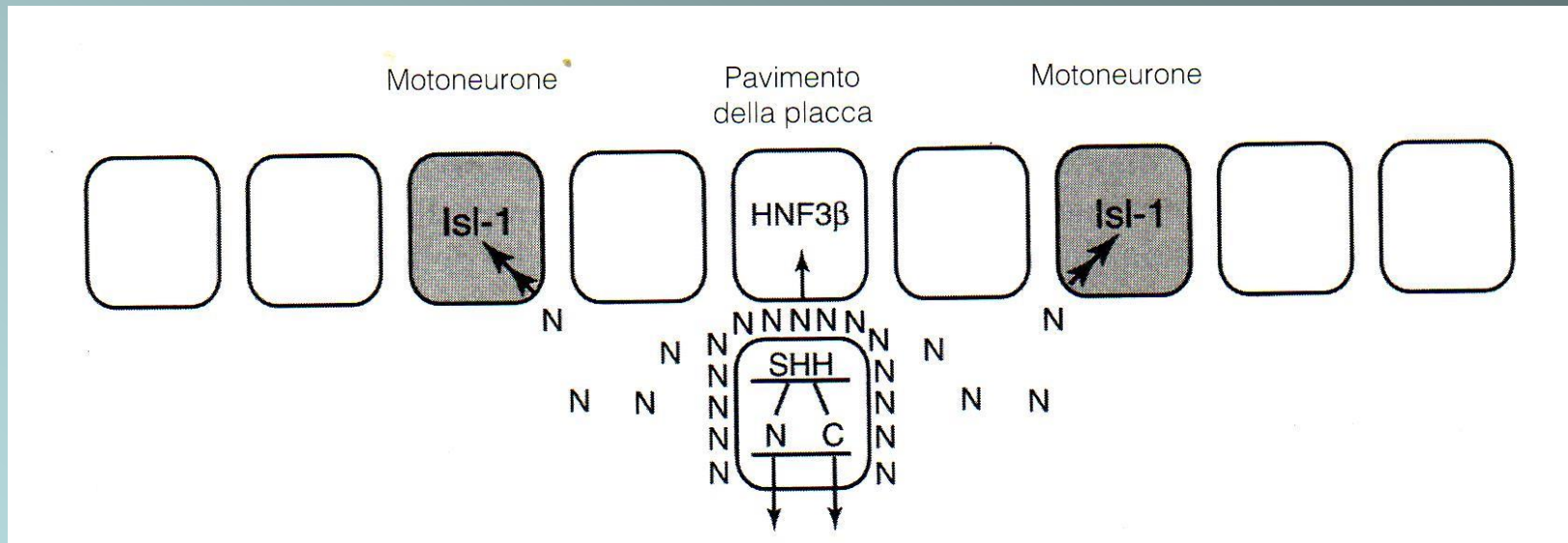
Asse Dorso Ventrle



Distribuzione del gradiente di Shh



Effetti prodotti dal gradiente di Shh



Alte concentrazioni di Shh inducono la lamina del pavimento (HNF3β)

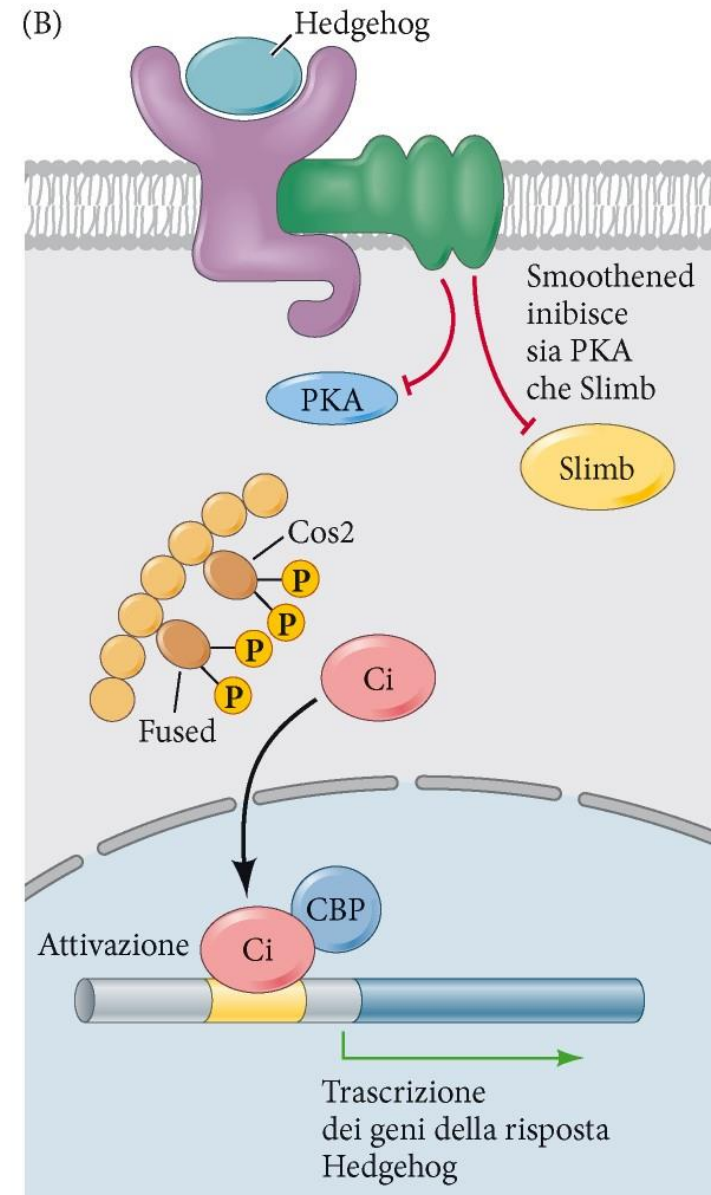
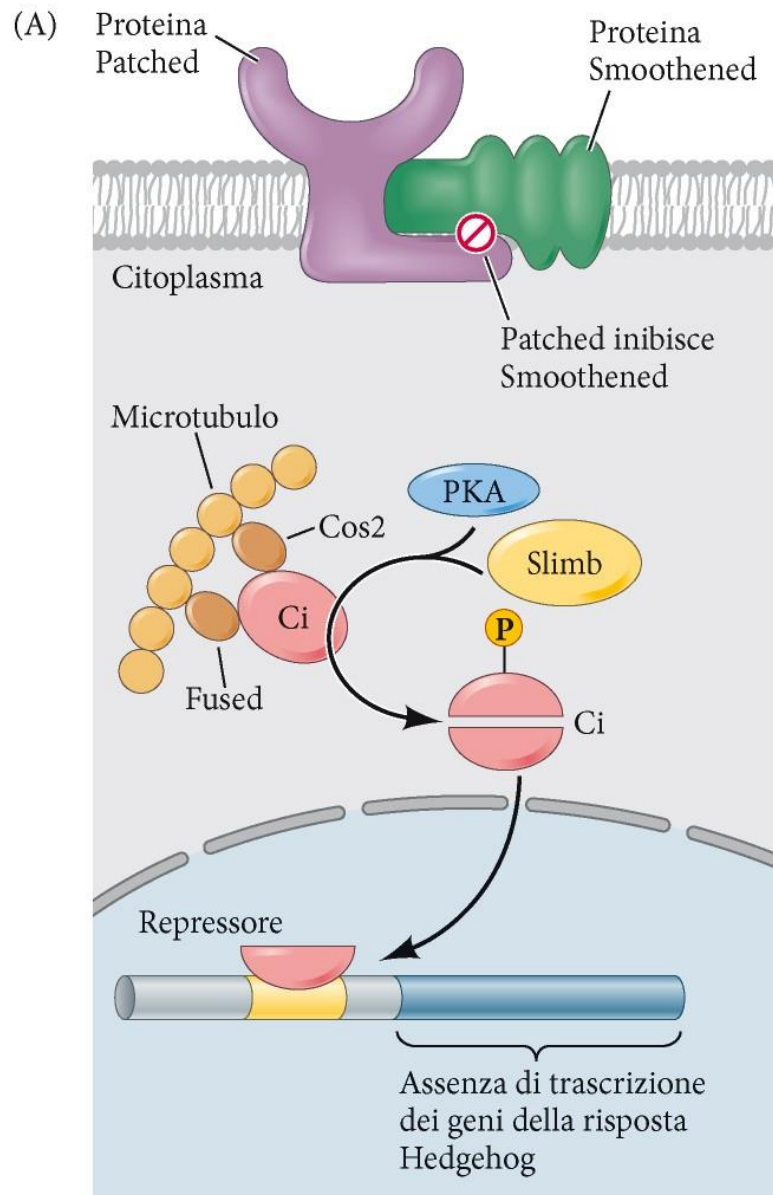
Minori concentrazioni di Shh inducono la zona dei motoneuroni (islet1)

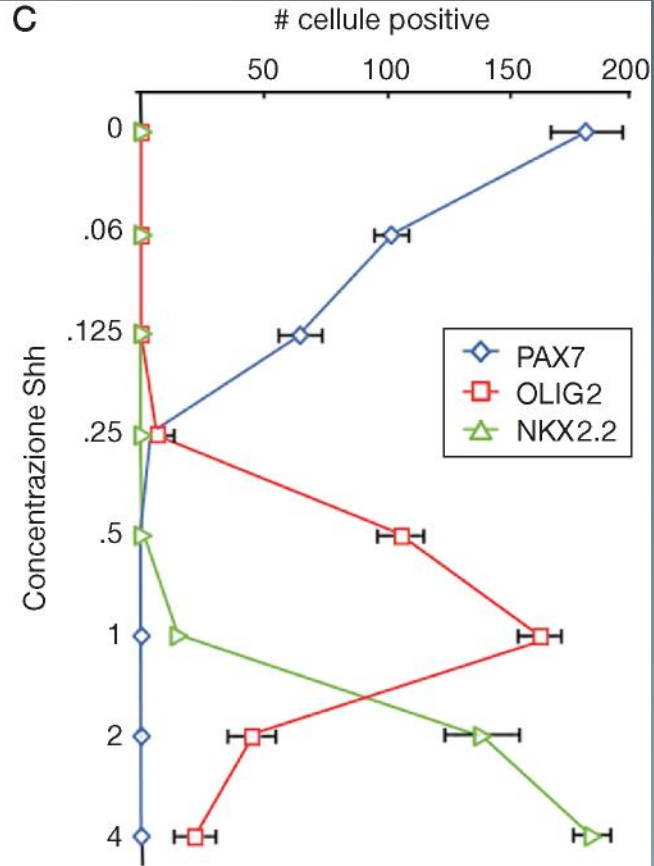
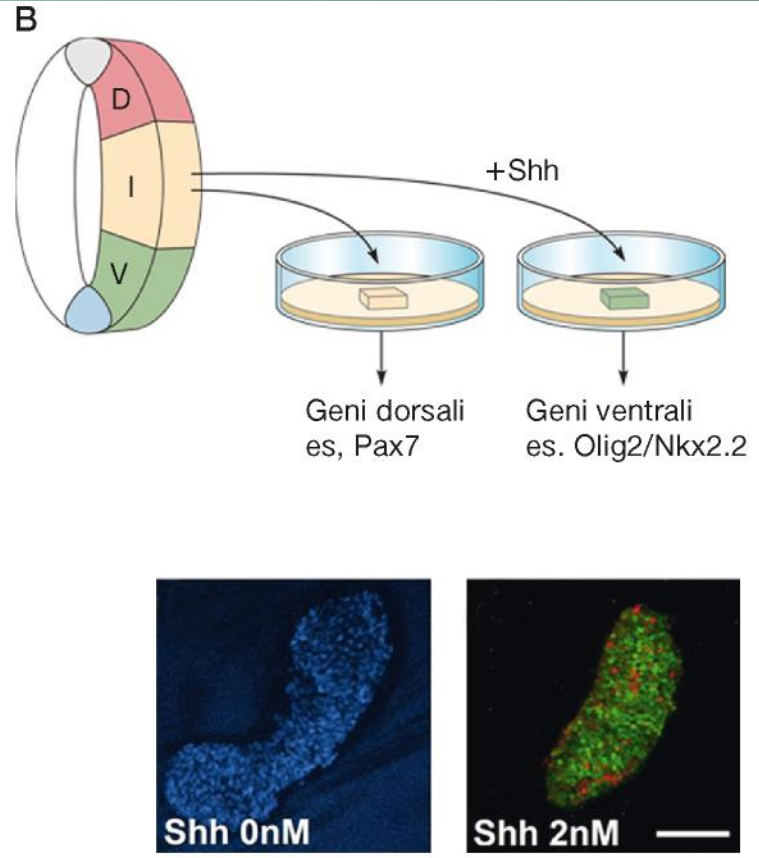
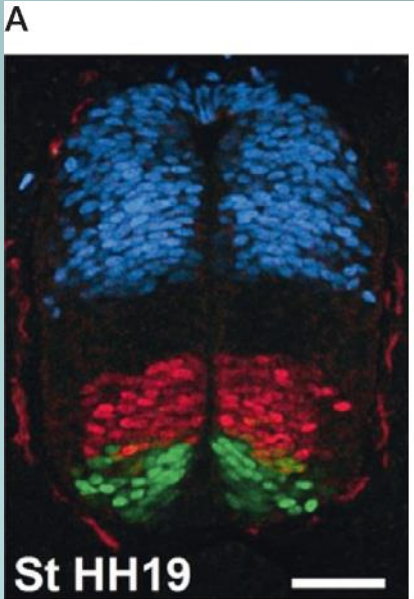
Via di trasduzione del segnale di Sonic Hedgehog

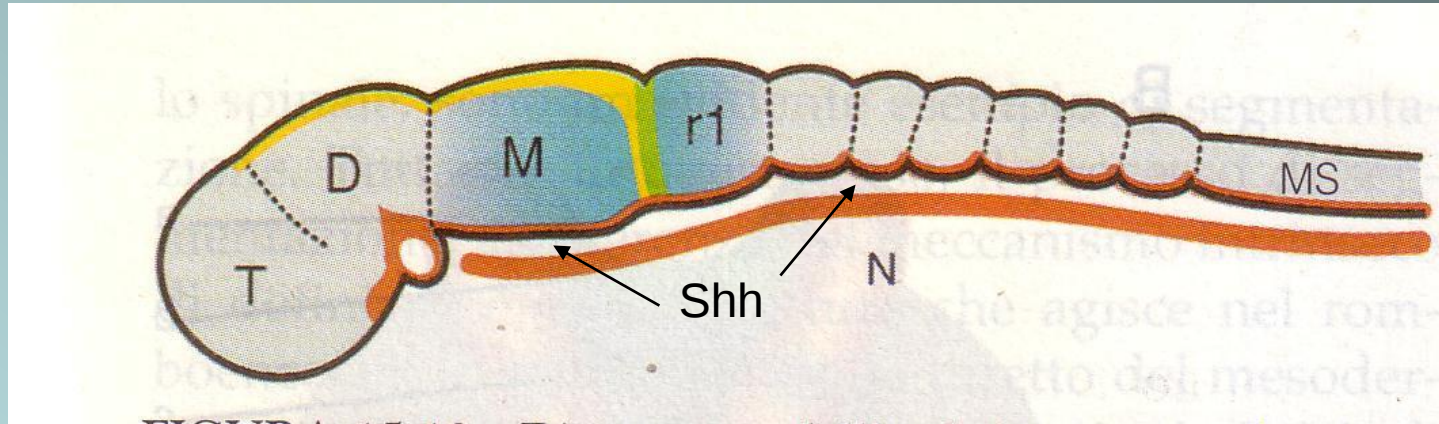


**Ci:
cubitus
interruptus.**

**Chiamato
GLI nei
mammiferi**



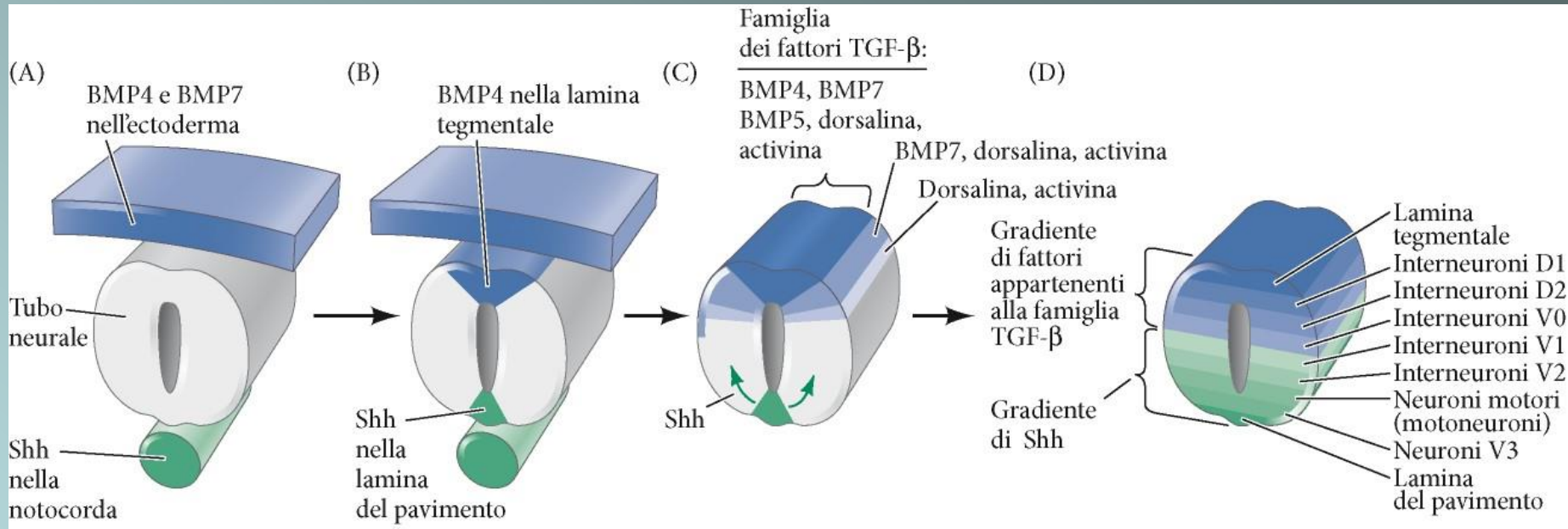




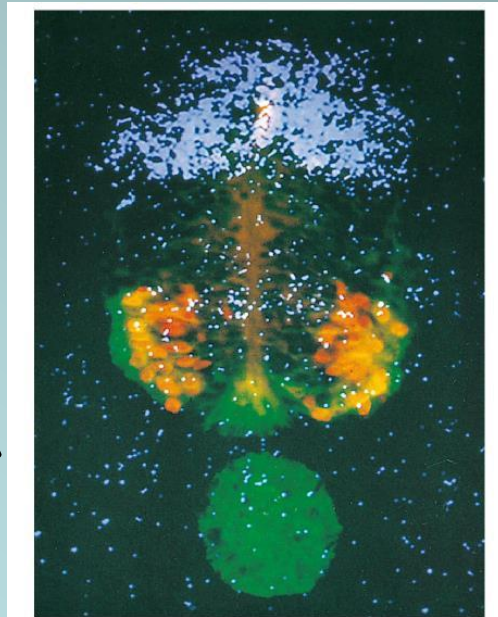
Shh è distribuito lungo tutto l'asse ventrale del tubo neurale

Influenza la formazione oltre che dei motoneuroni spinali anche i neuroni serotoninergici del nucleo del *Rafe* (romboencefalica) e quelli dopaminergici della *substantia nigra* (mesencefalica).

Differenziamento del tubo neurale



Gradienti opposti di sonic-hedgehog e fattori della famiglia TGF-beta



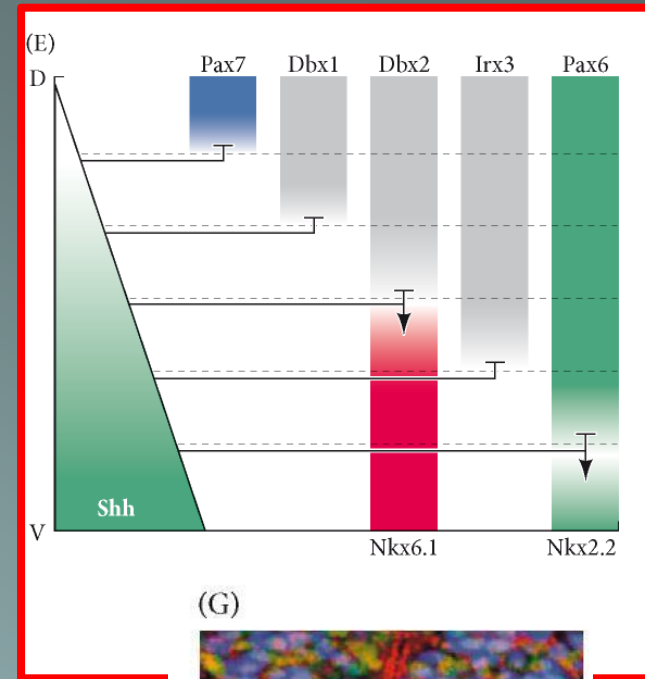
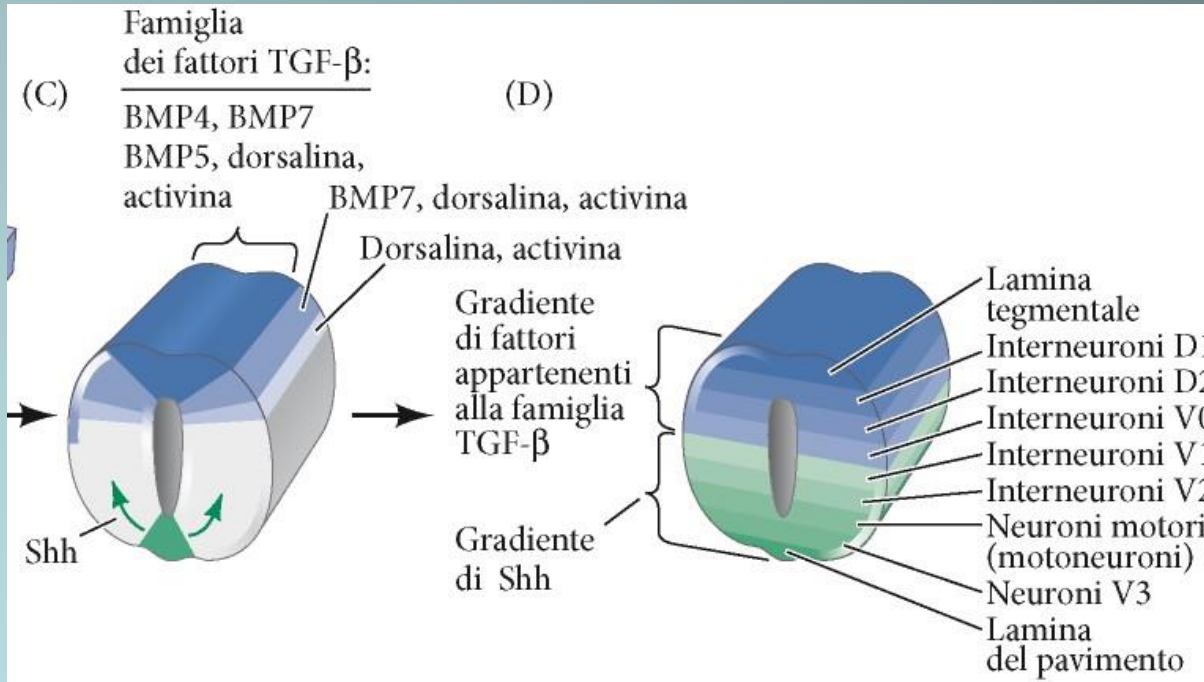
Dorsalin, BMP (blu)

Interneuroni

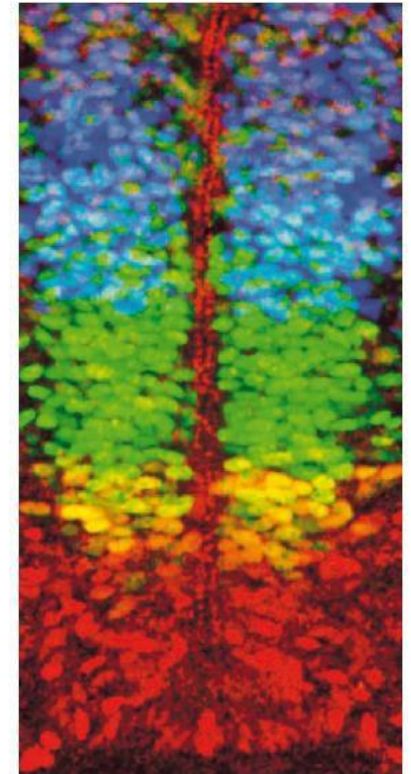
Motoneuroni (arancio)

Sonic-hedgehog (verde)

Differenziamento dorso-ventrale del tubo neurale

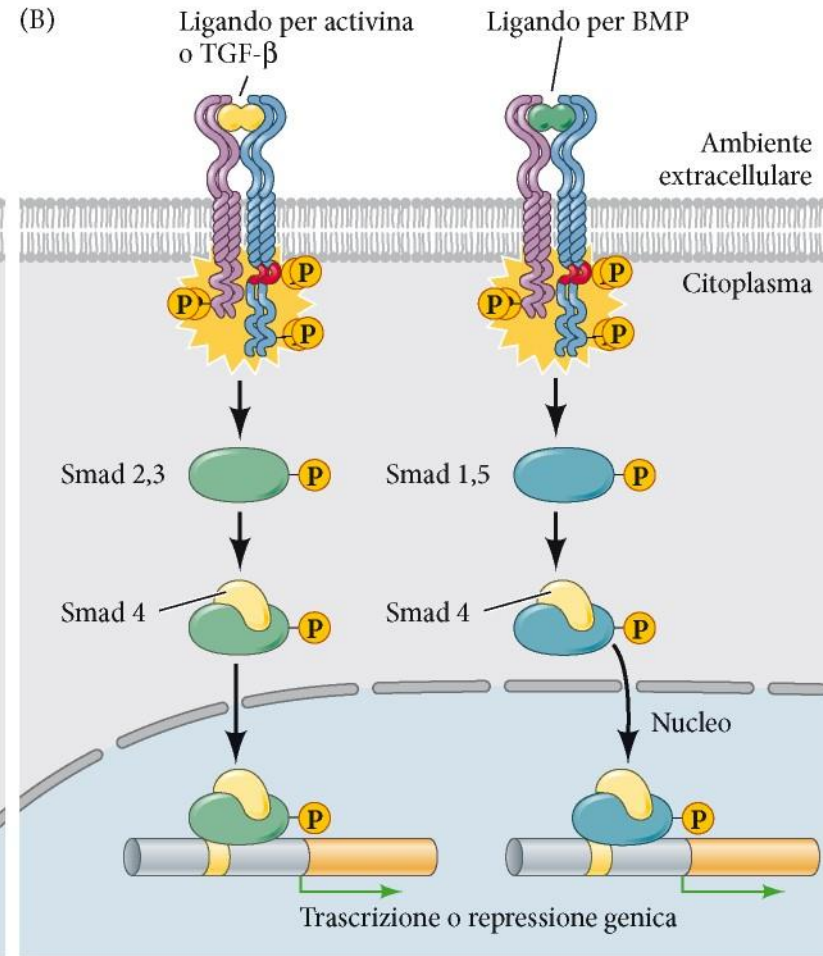
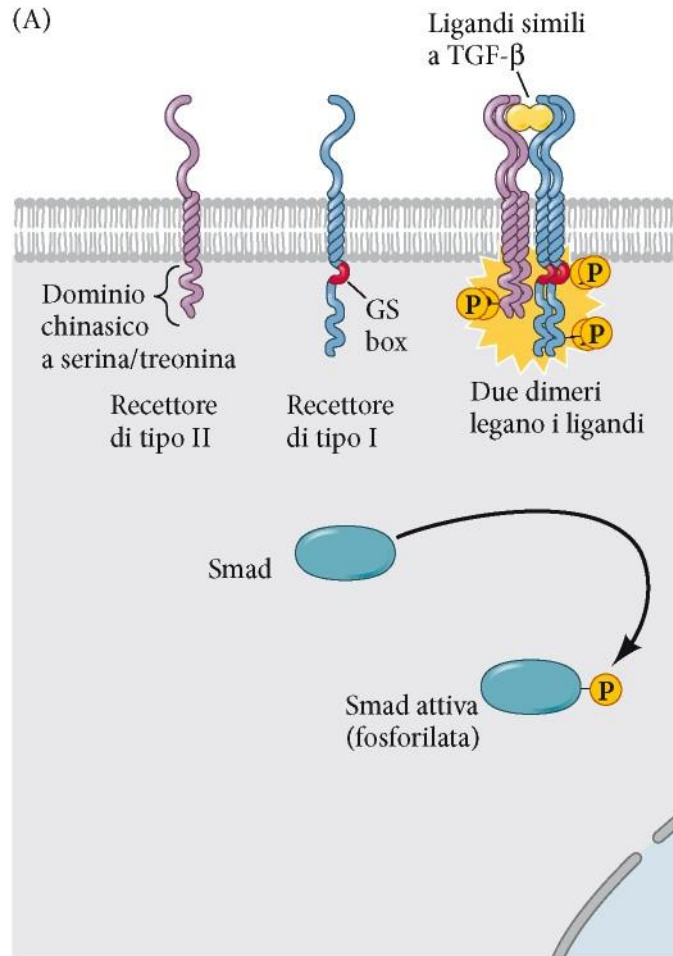


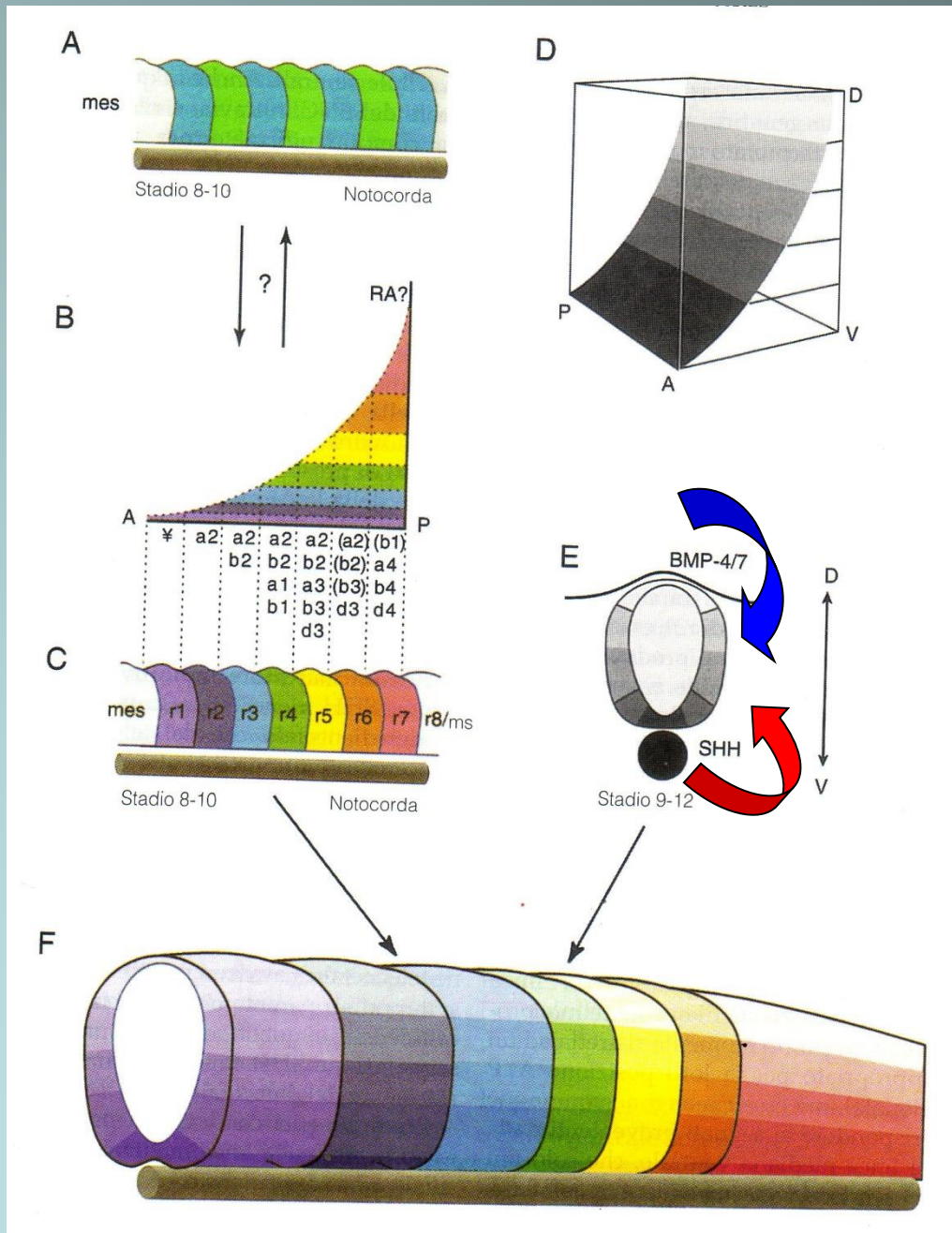
(G)



I gradienti di fattori diffusibili stabiliscono dei territori specifici di espressione di fattori trascrizionali

Trasduzione del segnale dei fattori della famiglia $\text{TGF}\beta$

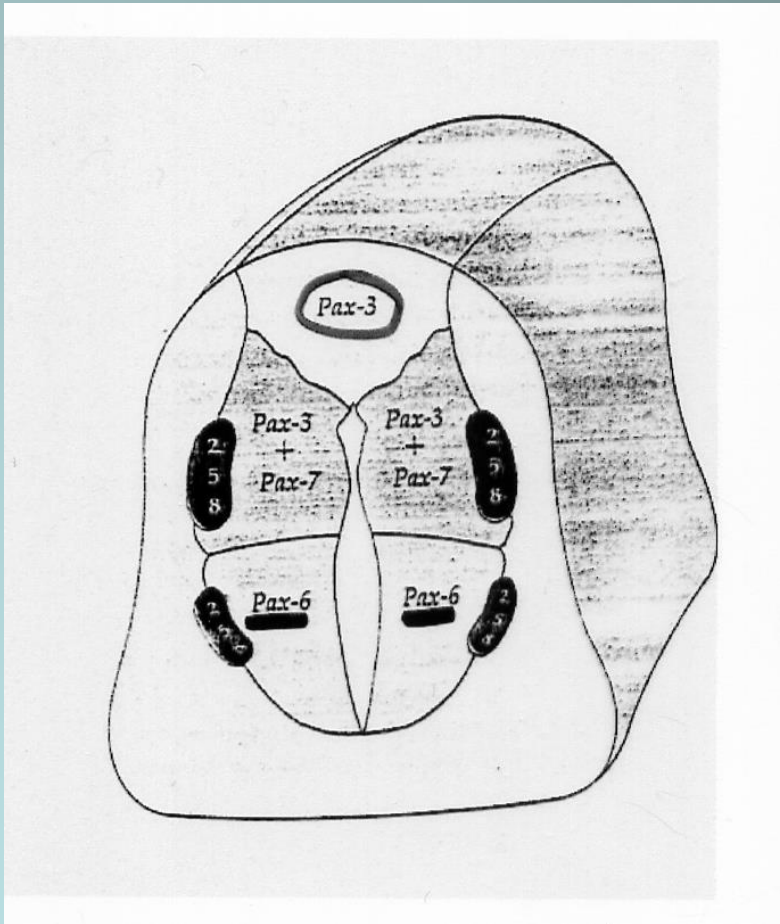




BMP4-7: gradiente dorso-ventrale

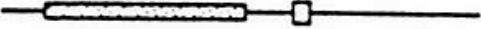
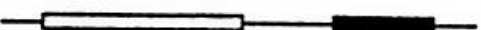
Shh: gradiente ventro-dorsale

Geni Pax



- Sono omologhi dei geni *paired* di *Drosophila*
- Regolano l'asse D-V del tubo neurale
- Pax 3 è richiesto per la chiusura del tubo neurale
- Pax 3 e Pax 7 sono sotto controllo di gradienti di BMP-4/7
- Pax 6 è controllato da gradienti di Shh

Mutazioni dei geni PAX

Gene	Chromosome	Structural Features			Mouse Mutants	Homologous Human Syndromes
		PD	OP	HD		
<i>Pax -1</i>	2				<i>undulated (un)</i> <i>(sclerostoma)</i>	
<i>Pax -2</i>	19					Nervo ottico (coloboma)
<i>Pax -3</i>	1				<i>splitch (sp)</i> <i>(SNC)</i>	Waardenburg Syndrome I <i>(def. udito)</i> <i>(int. ment.)</i>
<i>Pax -4</i>	6					
<i>Pax -5</i>	4			?		
<i>Pax -6</i>	2				<i>small eye (sey)</i> <i>(occhio)</i>	Aniridia <i>(Iride)</i>
<i>Pax -7</i>	4					
<i>Pax -8</i>	2				<i>Danforth's short tail (Sd)</i> ?	

Integrazione tra segnali che agiscono nell'asse D/V

