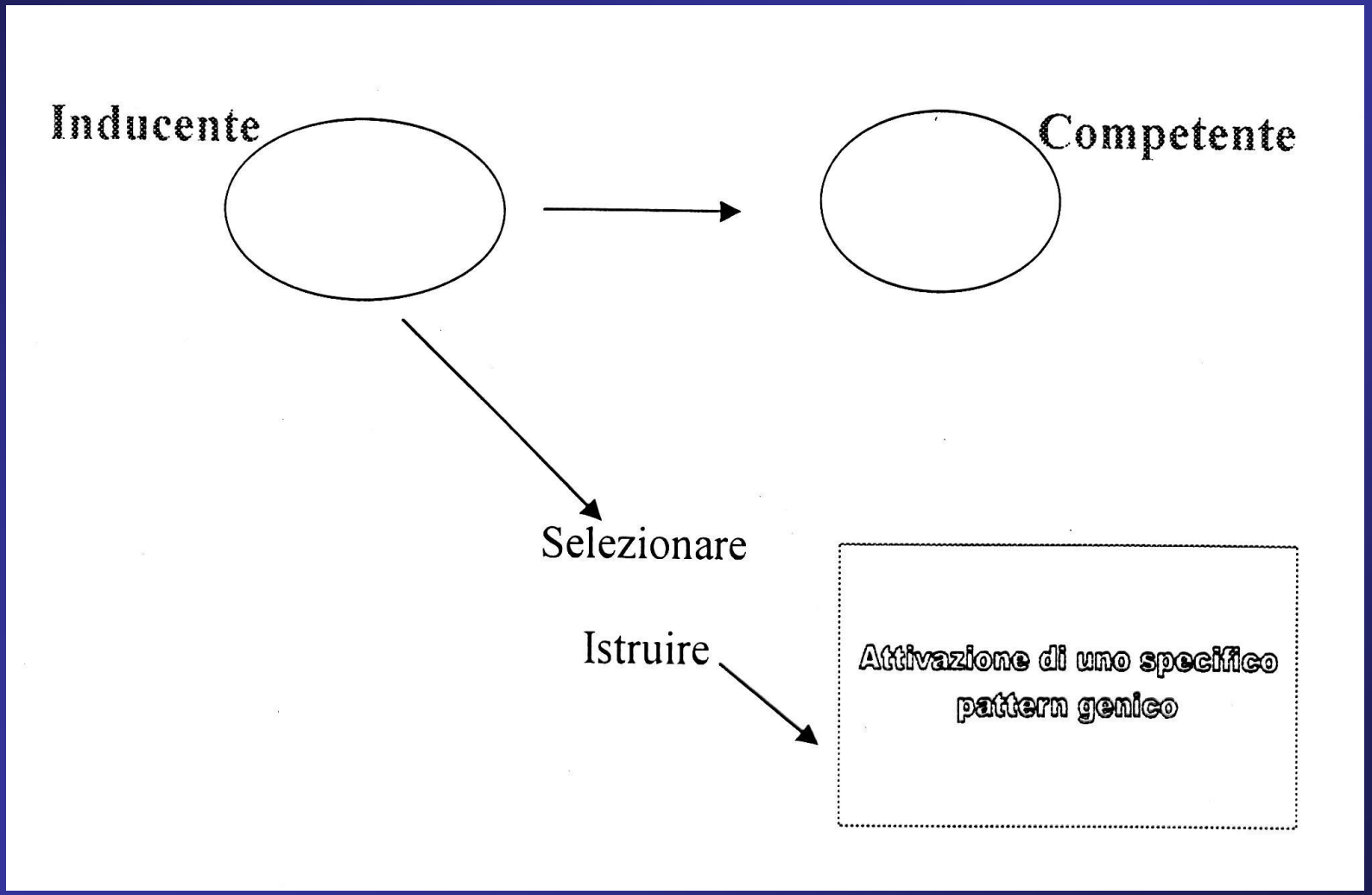
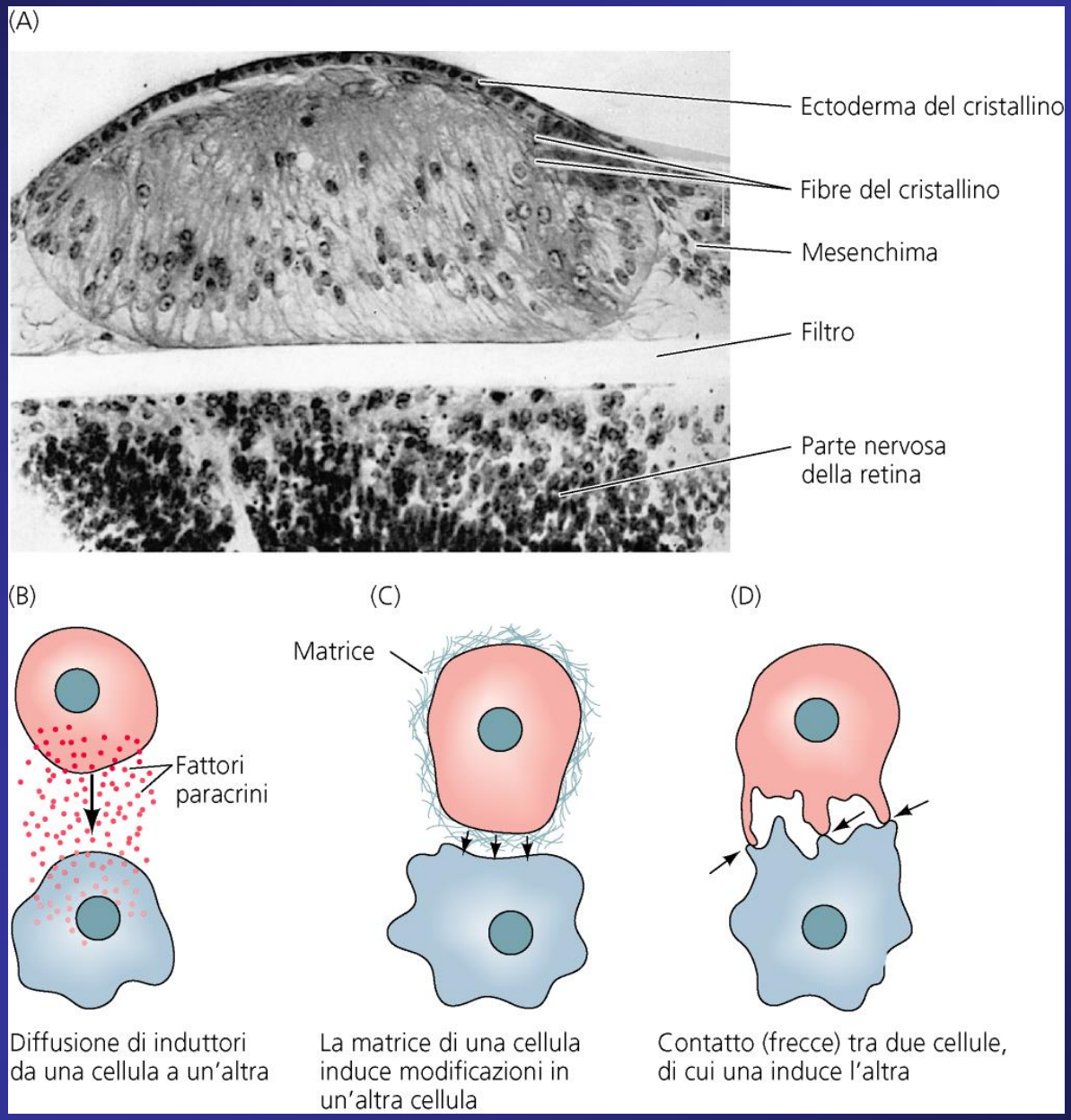
Specificazione condizionata

↓

Induzione embrionale

L'Induzione

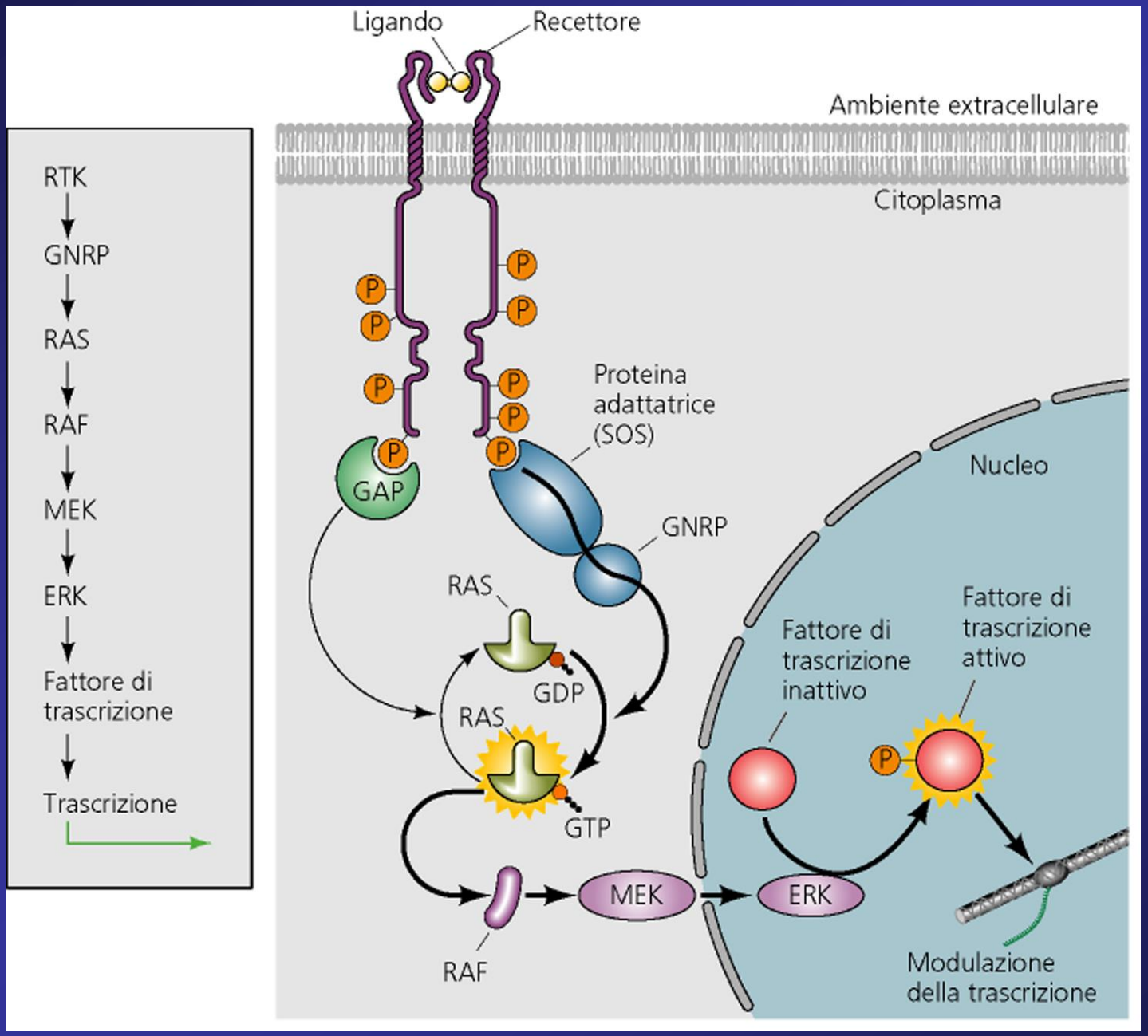

Inducente
Competente
Selezionare
Istruire
Attivazione di uno specifico pattern genico

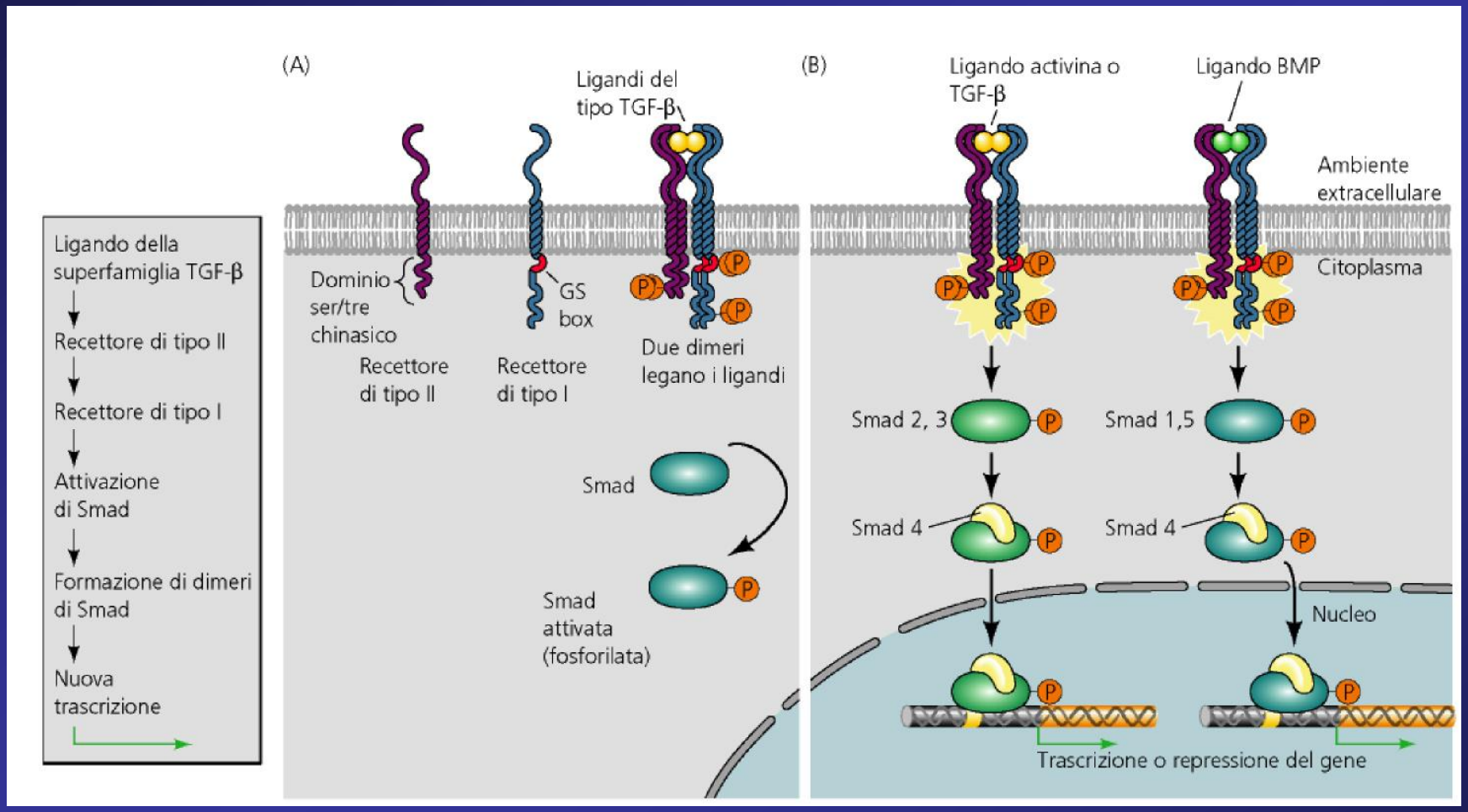

(A)
Ectoderma del cristallino
Fibre del cristallino
Mesenchima
Filtro
Parte nervosa della retina
(B)
Fattori paracrini
Diffusione di induttori da una cellula a un'altra
(C)
Matrice
La matrice di una cellula induce modificazioni in un'altra cellula
(D)
Contatto (frecce) tra due cellule, di cui una induce l'altra

Induzioni a breve distanza: meccanismo paracrino

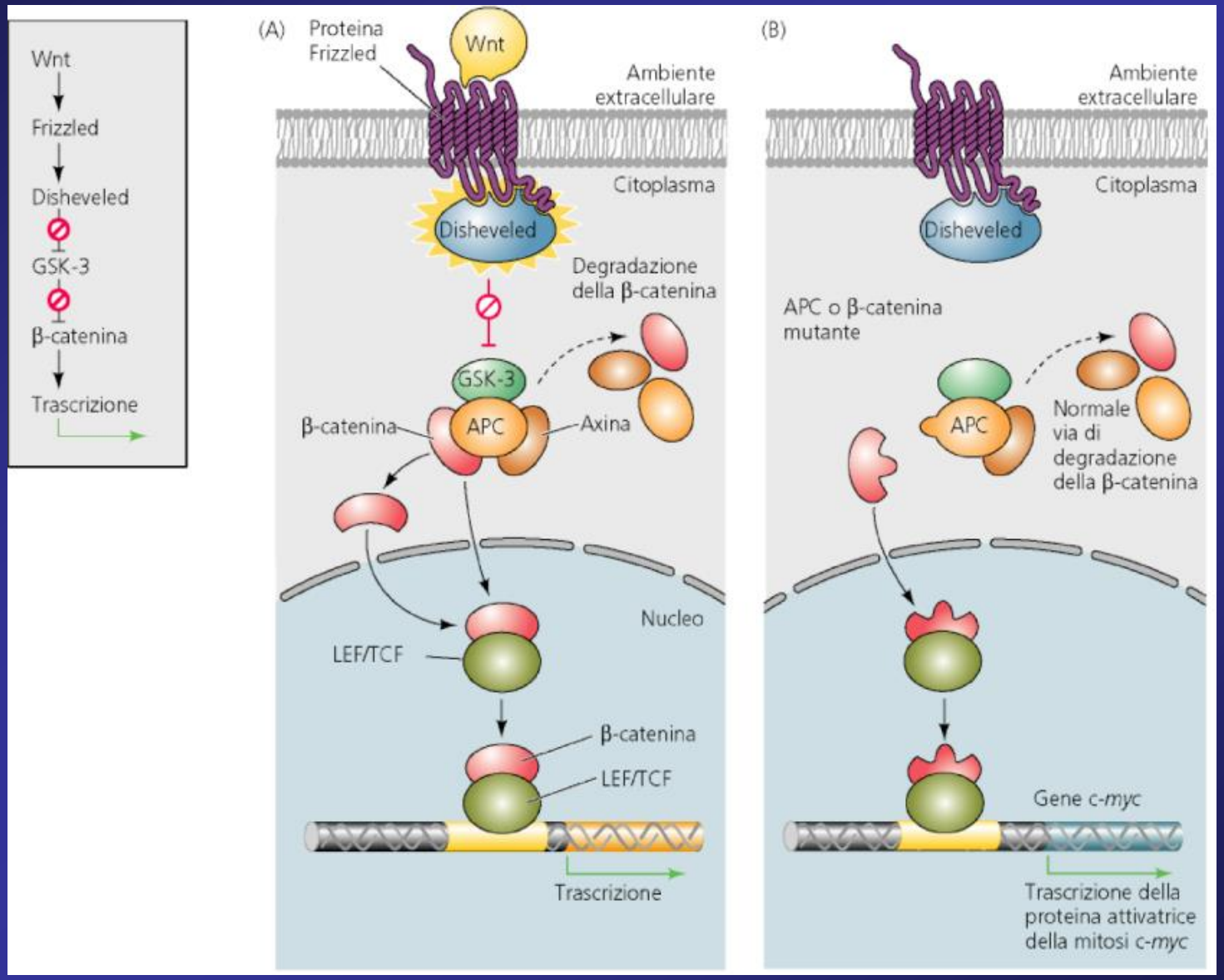
Fattori solubili

- Famiglia dei fattori di crescita
- Ormoni

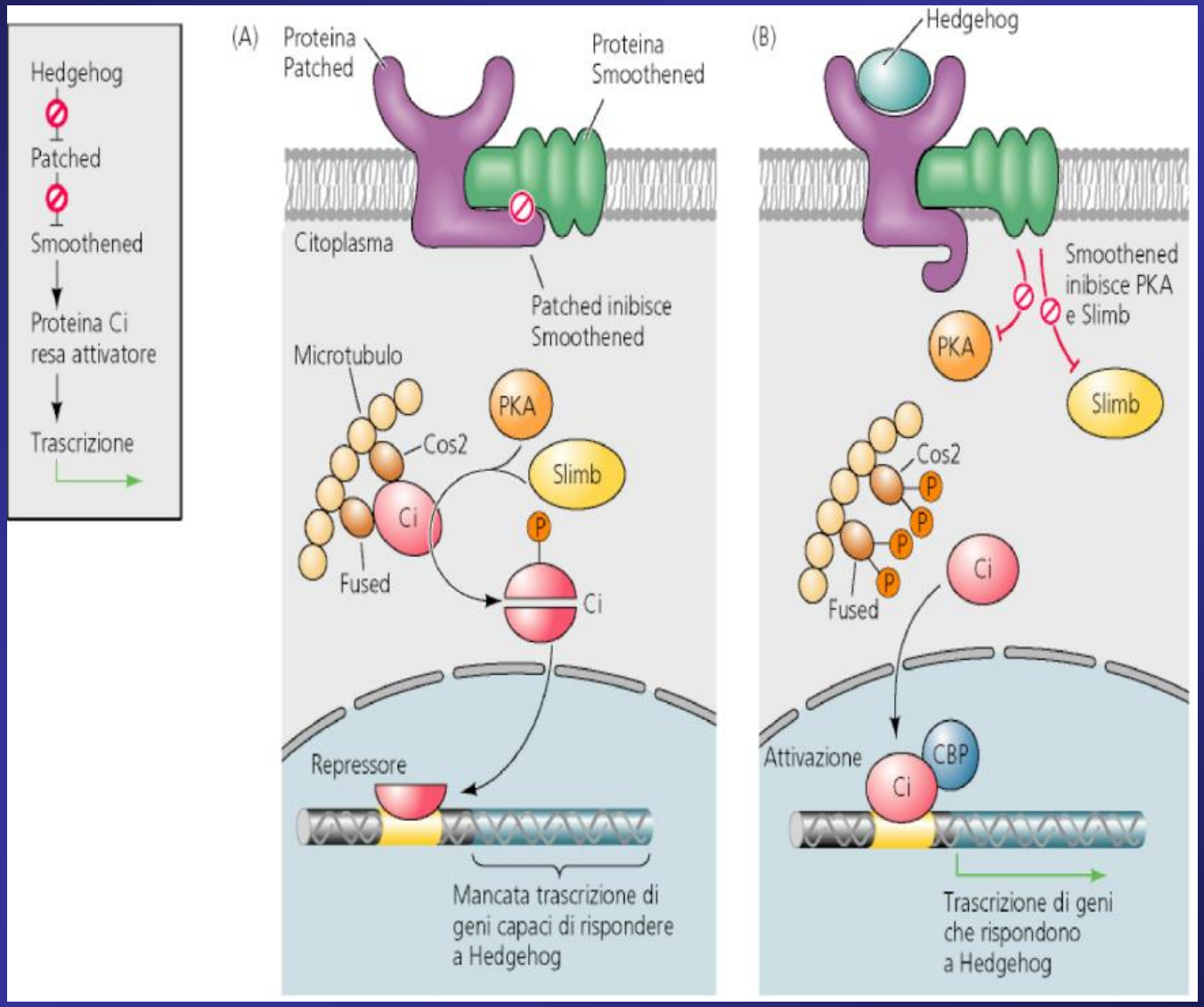

Ligando
Recettore
Ambiente extracellulare
Citoplasma
RTK
GNRP
RAS
RAF
MEK
ERK
Fattore di trascrizione
Trascrizione
P
GAP
Proteina adattatrice (SOS)
GNRP
RAS
GDP
RAS
GTP
RAF
MEK
ERK
Nucleo
Fattore di trascrizione inattivo
Fattore di trascrizione attivo
Modulazione della trascrizione


Ligando della superfamiglia TGF-β
Recettore di tipo II
Recettore di tipo I
Attivazione di Smad
Formazione di dimeri di Smad
Nuova trascrizione
(A)
Ligandi del tipo TGF-β
Dominio ser/tre chinasico
GS box
Recettore di tipo II
Recettore di tipo I
Due dimeri legano i ligandi
Smad
Smad attivata (fosforilata)
(B)
Ligando activina o TGF-β
Ligando BMP
Ambiente extracellulare
Citoplasma
Smad 2, 3
Smad 1,5
Smad 4
Smad 4
Nucleo
Trascrizione o repressione del gene

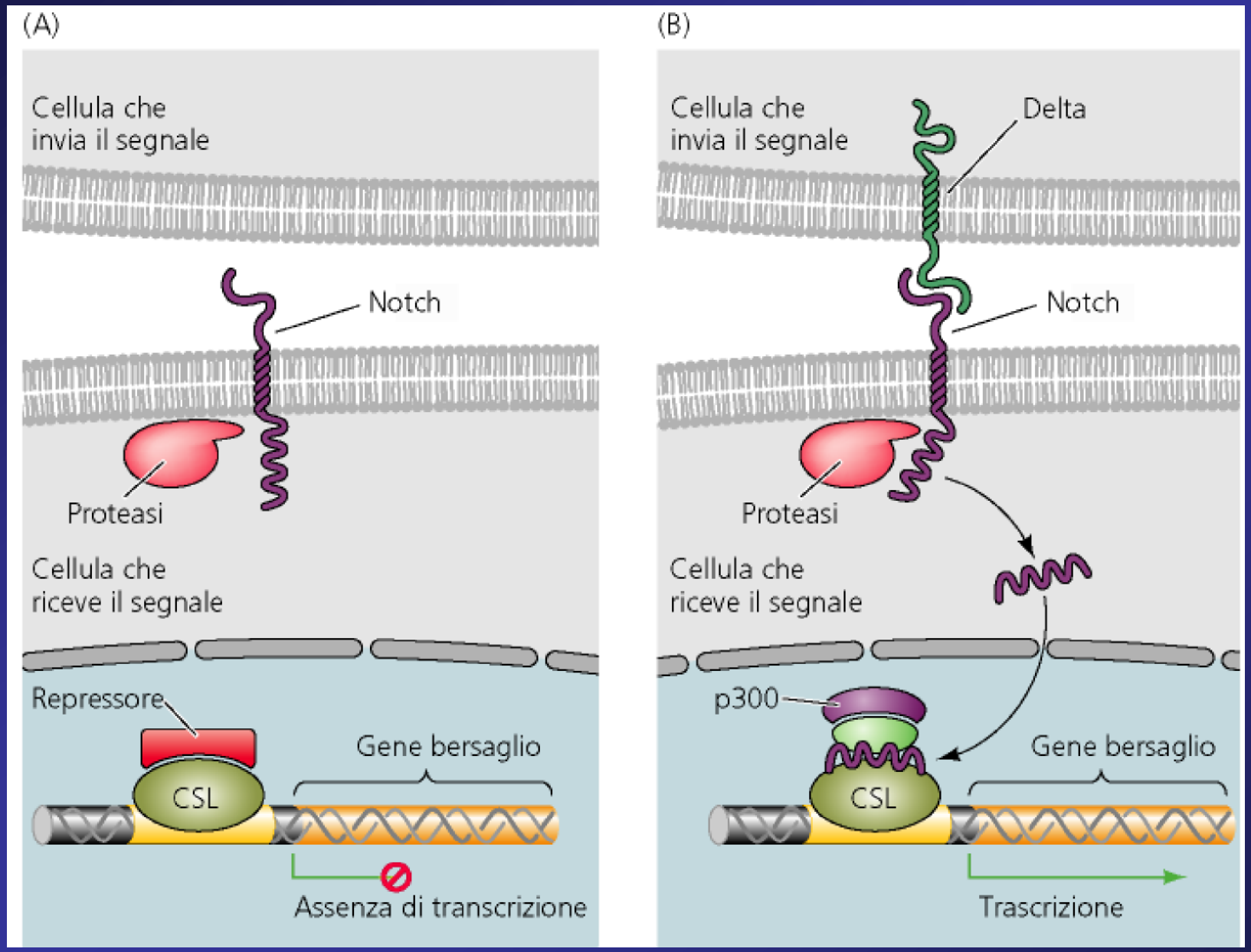
Segnali paracrini: WNT



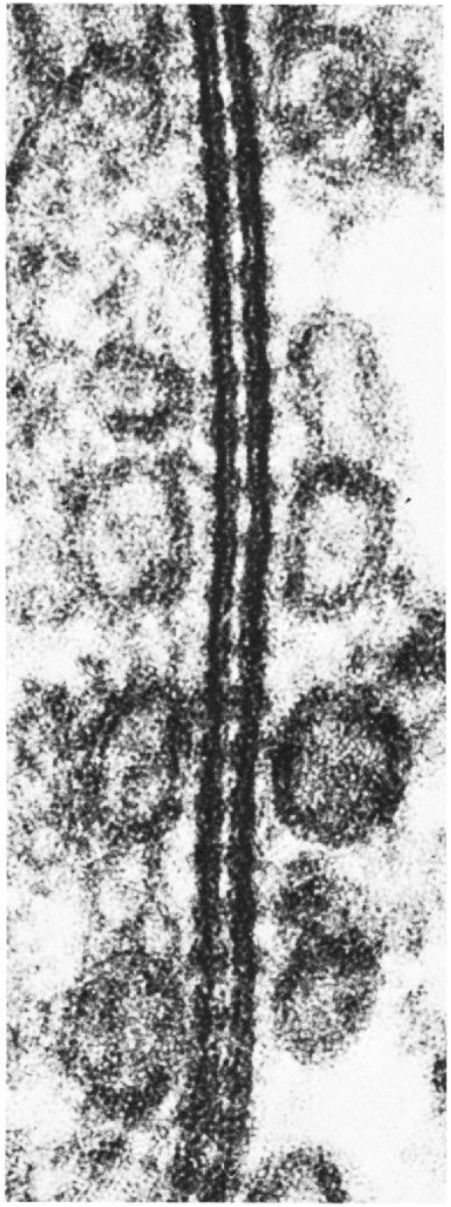
Segnali paracrini: Hedgehog

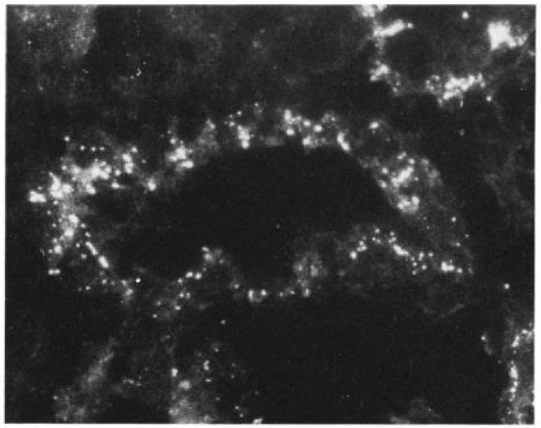


- Interazioni cellula-cellula
- Interazione cellula-matrice
- Giunzioni comunicanti

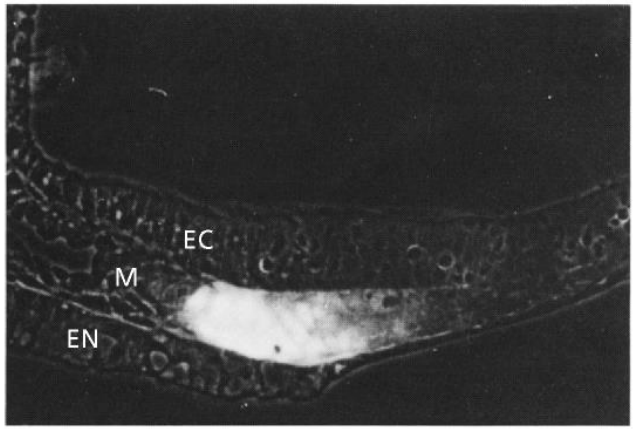

(A)
Cellula che
invia il segnale
Notch
Proteasi
Cellula che
riceve il segnale
Repressore
CSL
Gene bersaglio
Assenza di trascrizione
(B)
Cellula che
invia il segnale
Delta
Notch
Proteasi
Cellula che
riceve il segnale
p300
CSL
Gene bersaglio
Trascrizione

(A)

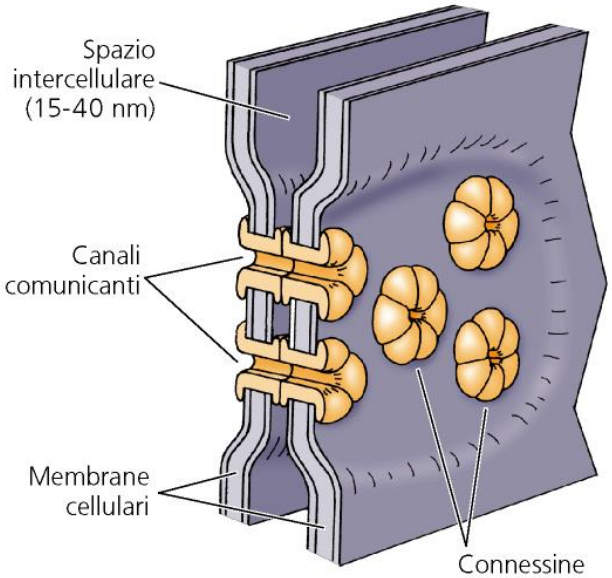




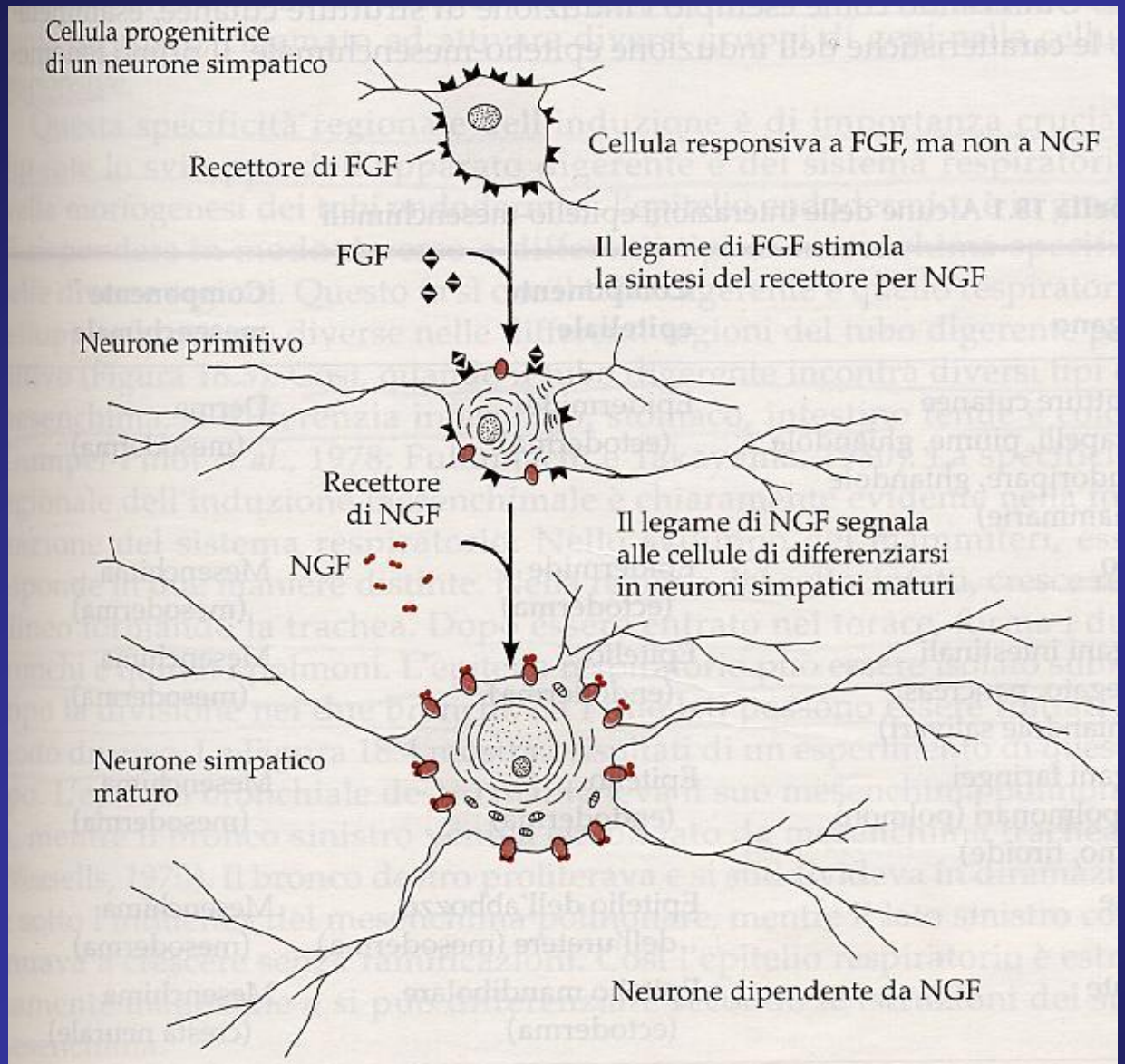
(B)


EC
M
EN

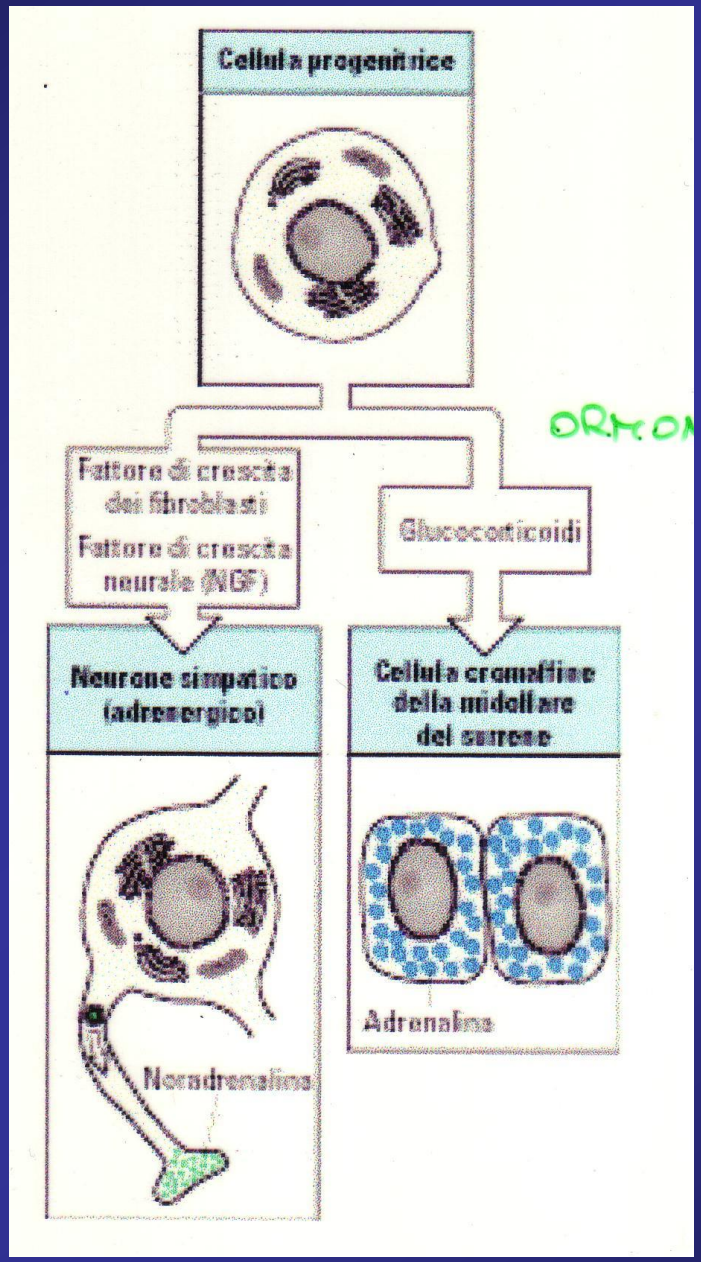
(C)


Spazio intercellulare (15-40 nm)
Canali comunicanti
Membrane cellulari
Connessine

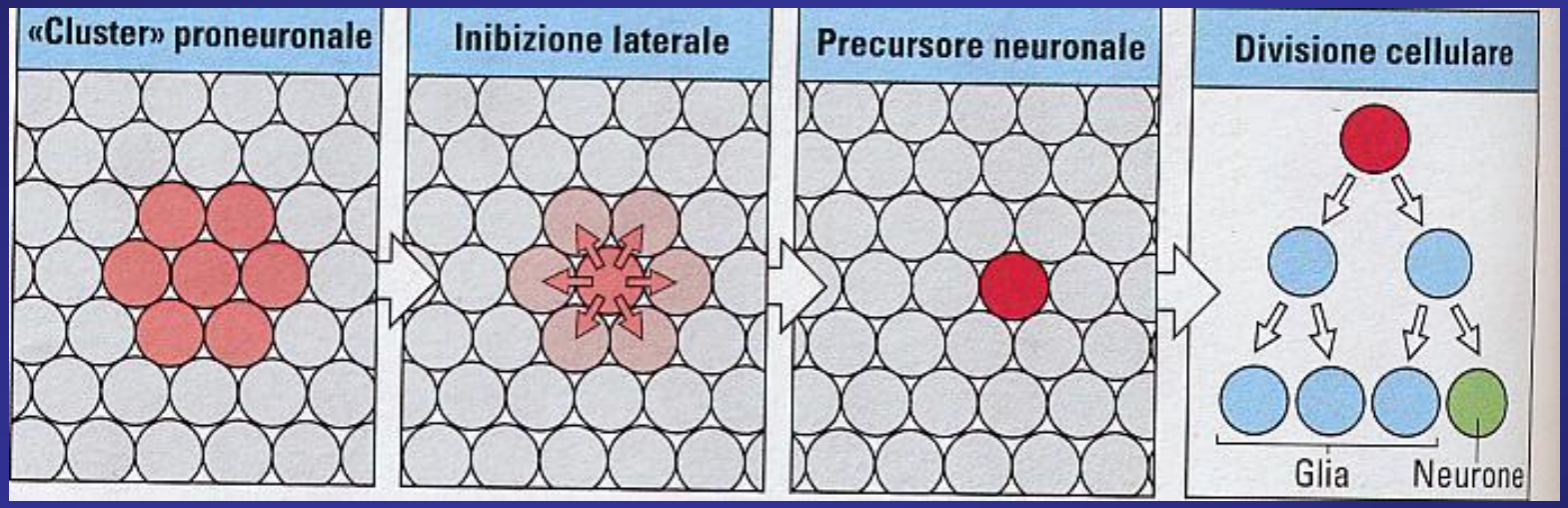
(D)


Cellula progenitrice
di un neurone simpatico
Recettore di FGF
Cellula responsiva a FGF, ma non a NGF
FGF
Il legame di FGF stimola
la sintesi del recettore per NGF
Neurone primitivo
Recettore
di NGF
NGF
Il legame di NGF segnala
alle cellule di differenziarsi
in neuroni simpatici maturi
Neurone simpatico
maturo
Neurone dipendente da NGF

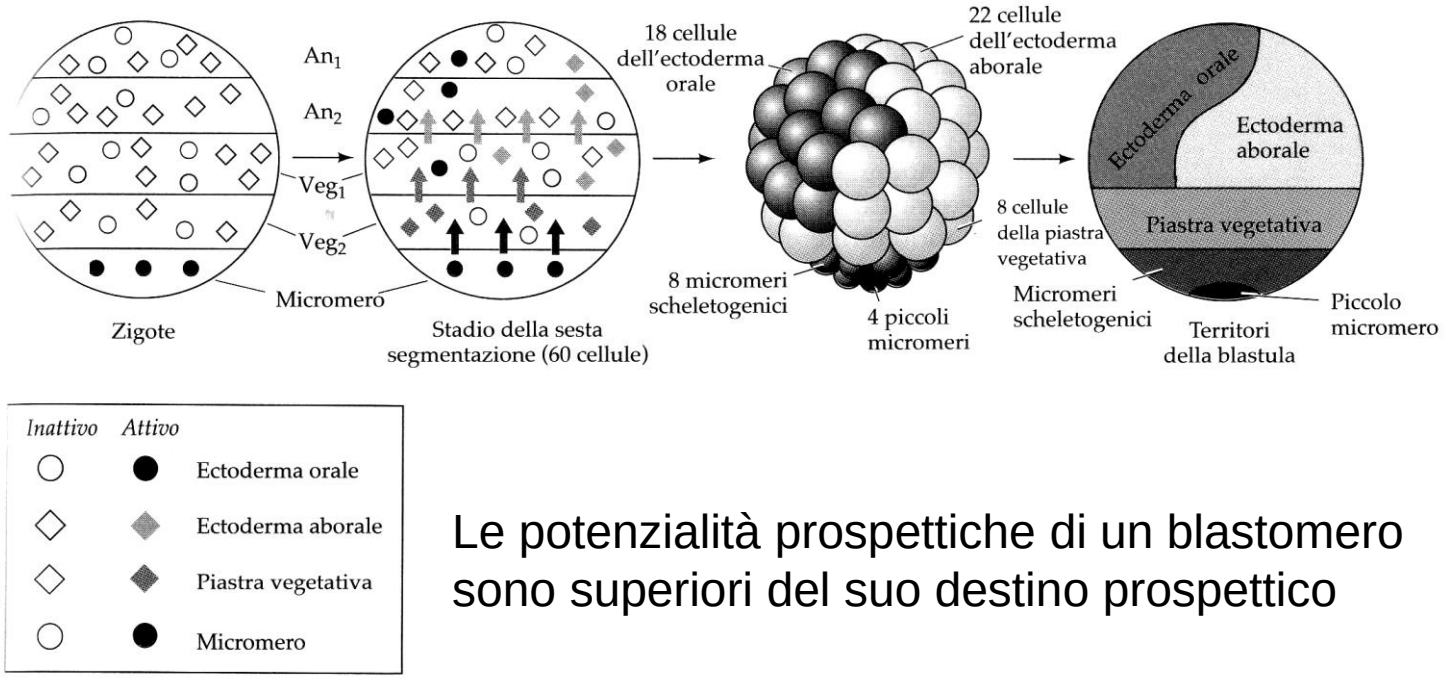
COMPETENZA


Cellula progenitrice
ORMON
Fattore di crescita dei fibroblasti
Fattore di crescita neurale (NGF)
Glucocorticoidi
Neurone simpatico (adrenergico)
Cellula cromaffine della midollare del surrene
Noradrenalina
Adrenalina

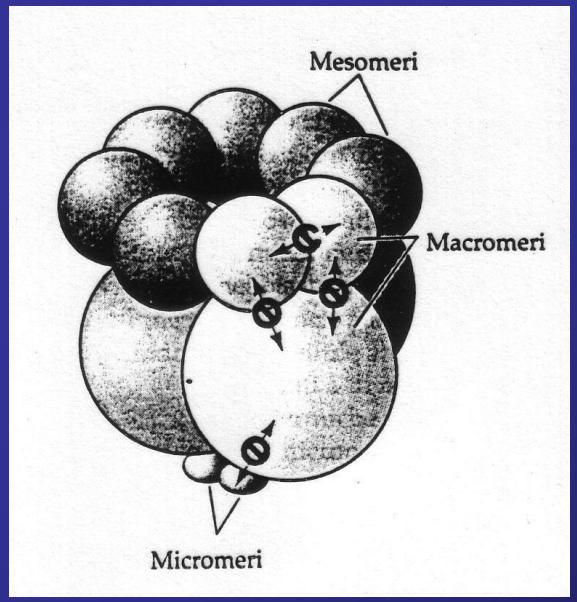
Induzioni negative



Inibizione laterale negli insetti



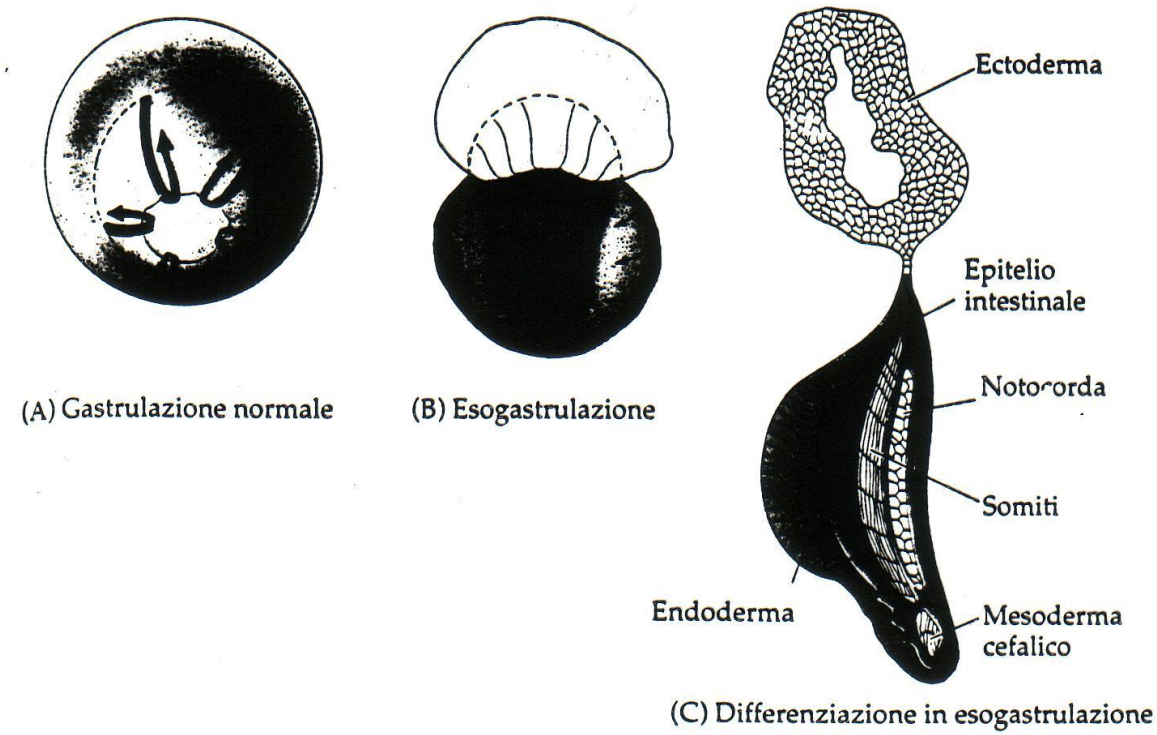
Le potenzialità prospettiche di un blastomero sono superiori del suo destino prospettico



Le induzioni embrionali

- Induzione primaria (ind. Mesoderma, sistema nervoso)

- Induzione secondaria: interazione epitelio-mesenchima (organogenesi)

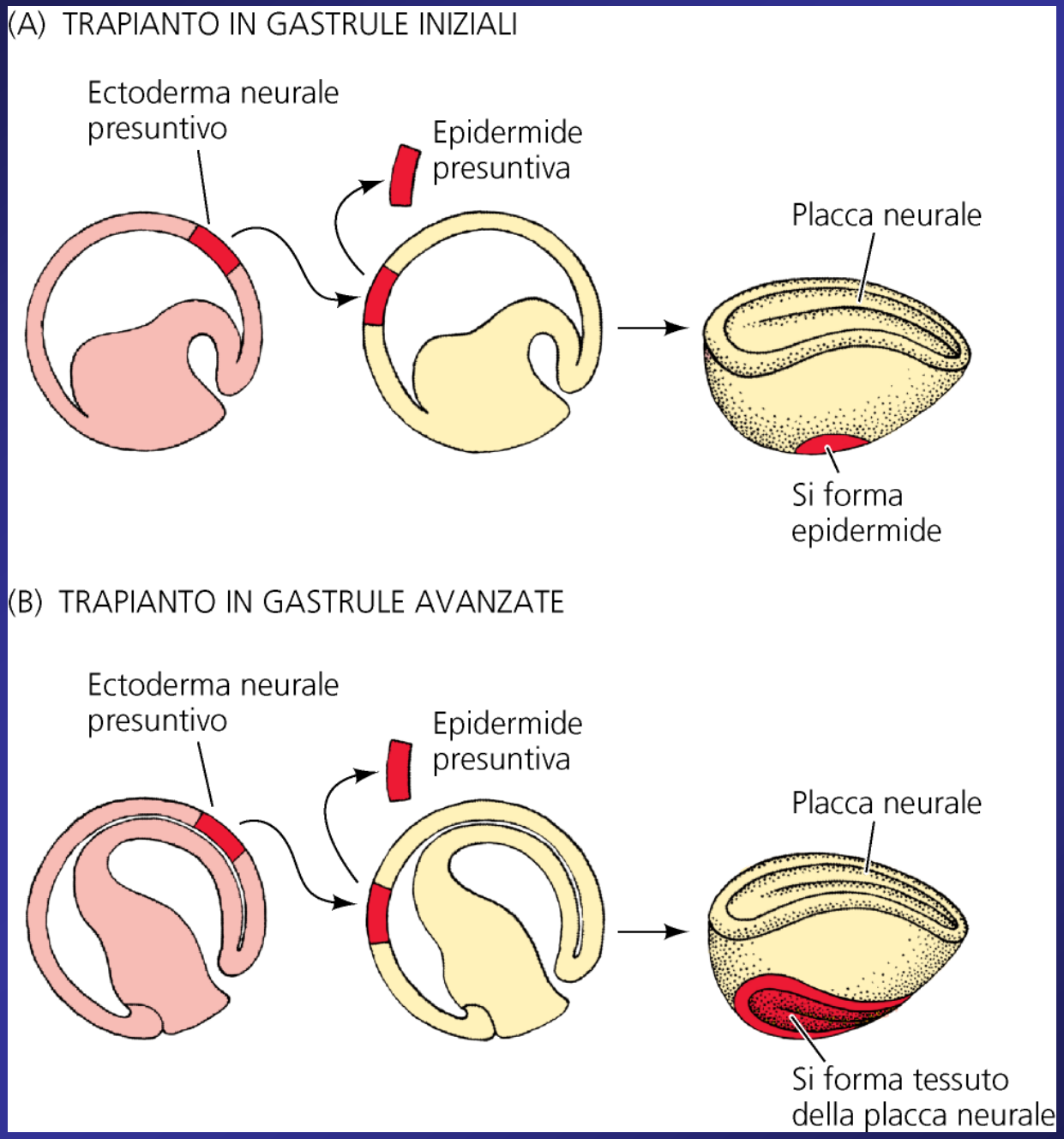


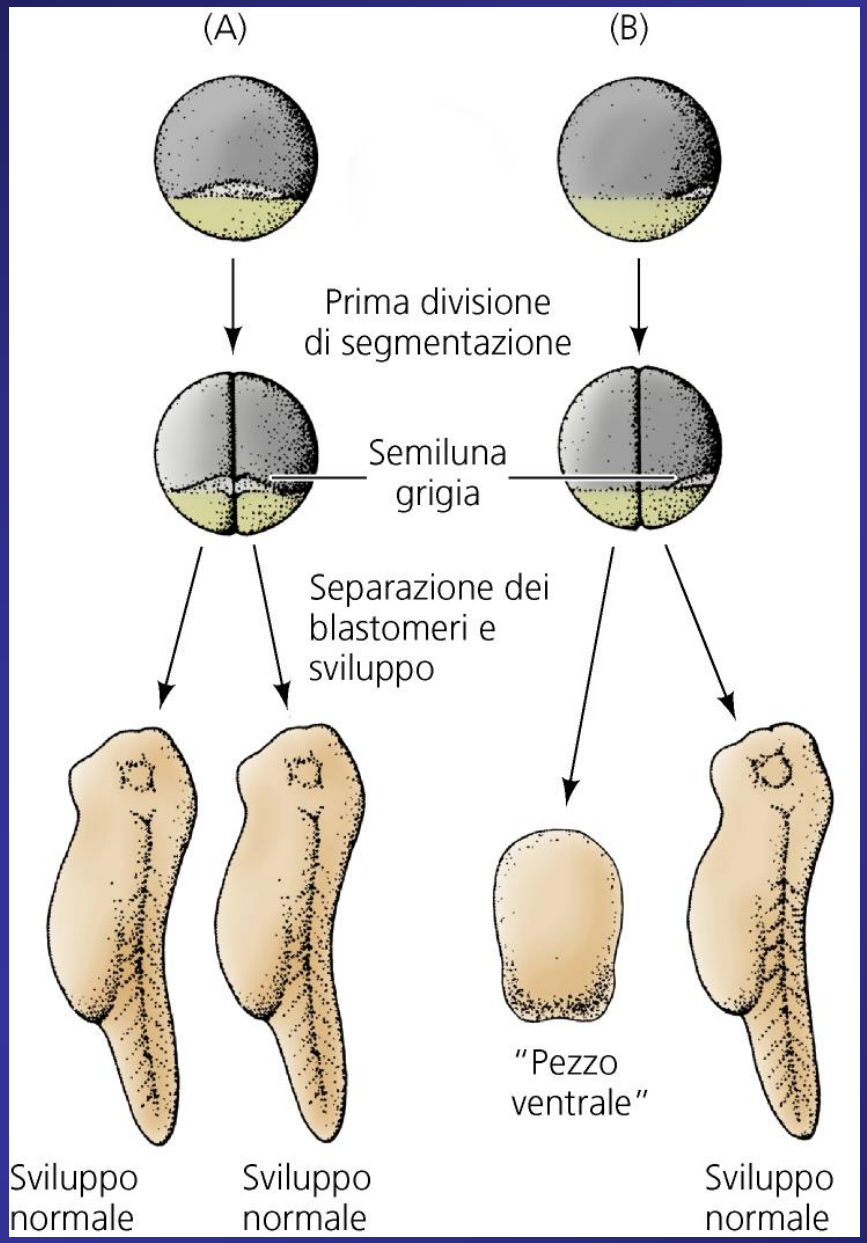
(A) Gastrulazione normale

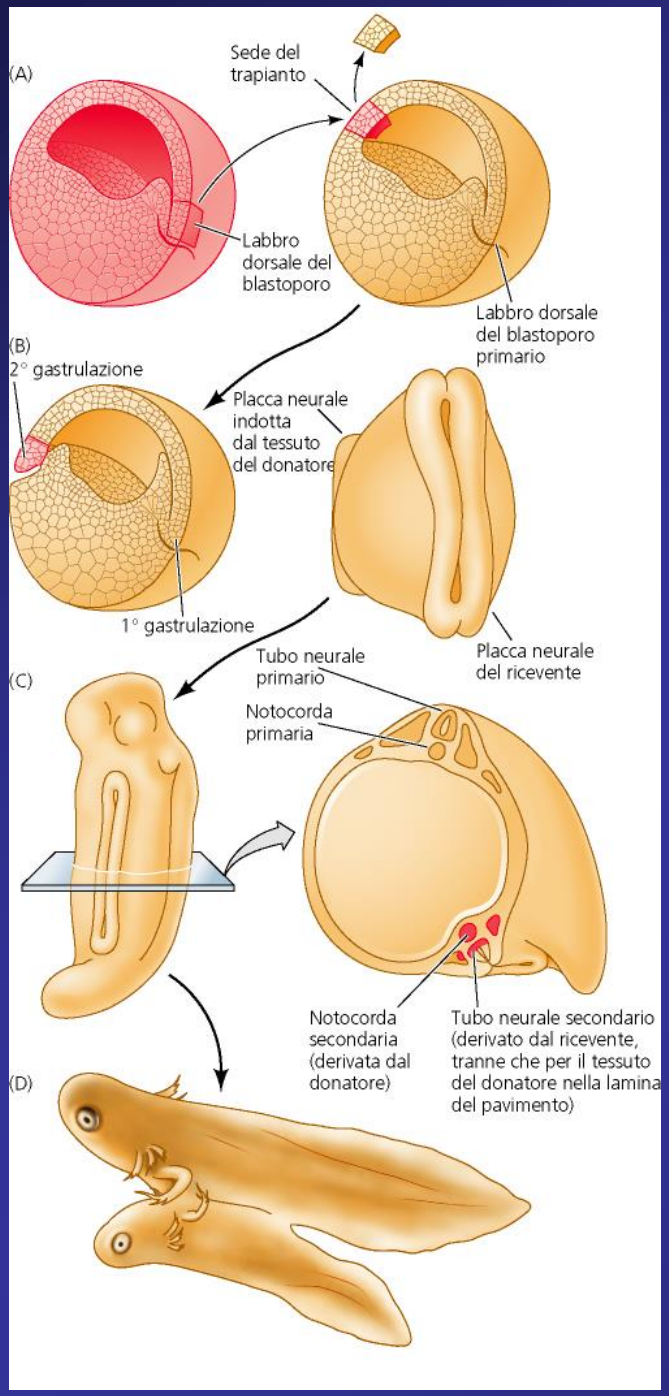
(B) Esogastrulazione

(C) Differenziazione in esogastrulazione

Figura 16.35
Esogastrulazione. (A) Nella gastrulazione normale, il mesoderma si involve sotto l'ectoderma. Tu[illegible]ia, quando l'embrione di anfibio viene posto in una soluzione salina ipertonica, il mesoderma subisce esogastrulazione (B), estroflettendendosi all'esterno dell'ectoderma, anziché involversi nell'embrione. (C) L'ectoderma in queste esogastrulazioni non forma tessuto neurale. (Da Holtfreter e Hamburger, 1955.)

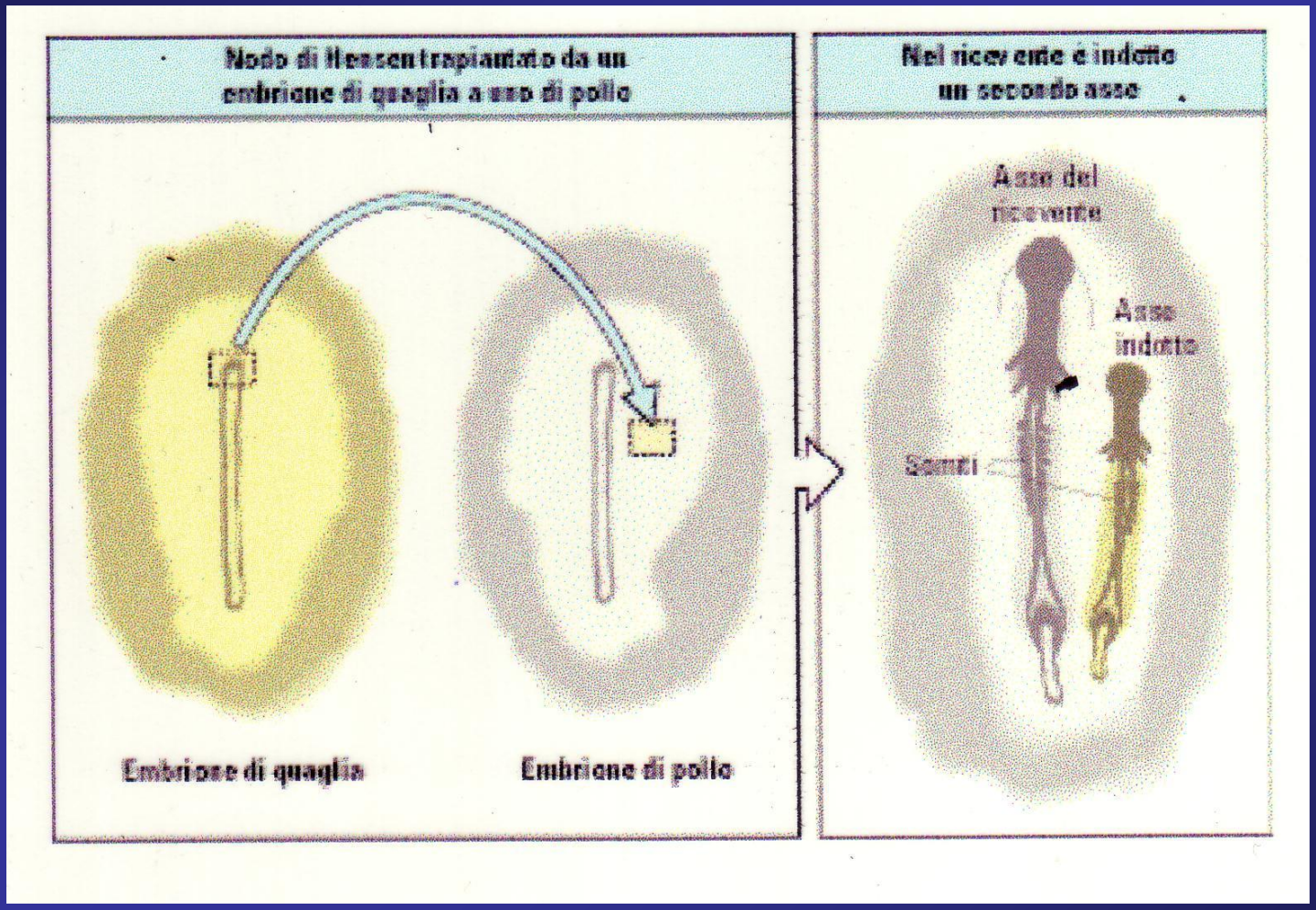

(A) TRAPIANTO IN GASTRULE INIZIALI
Ectoderma neurale presuntivo
Epidermide presuntiva
Placca neurale
Si forma epidermide
(B) TRAPIANTO IN GASTRULE AVANZATE
Ectoderma neurale presuntivo
Epidermide presuntiva
Placca neurale
Si forma tessuto della placca neurale

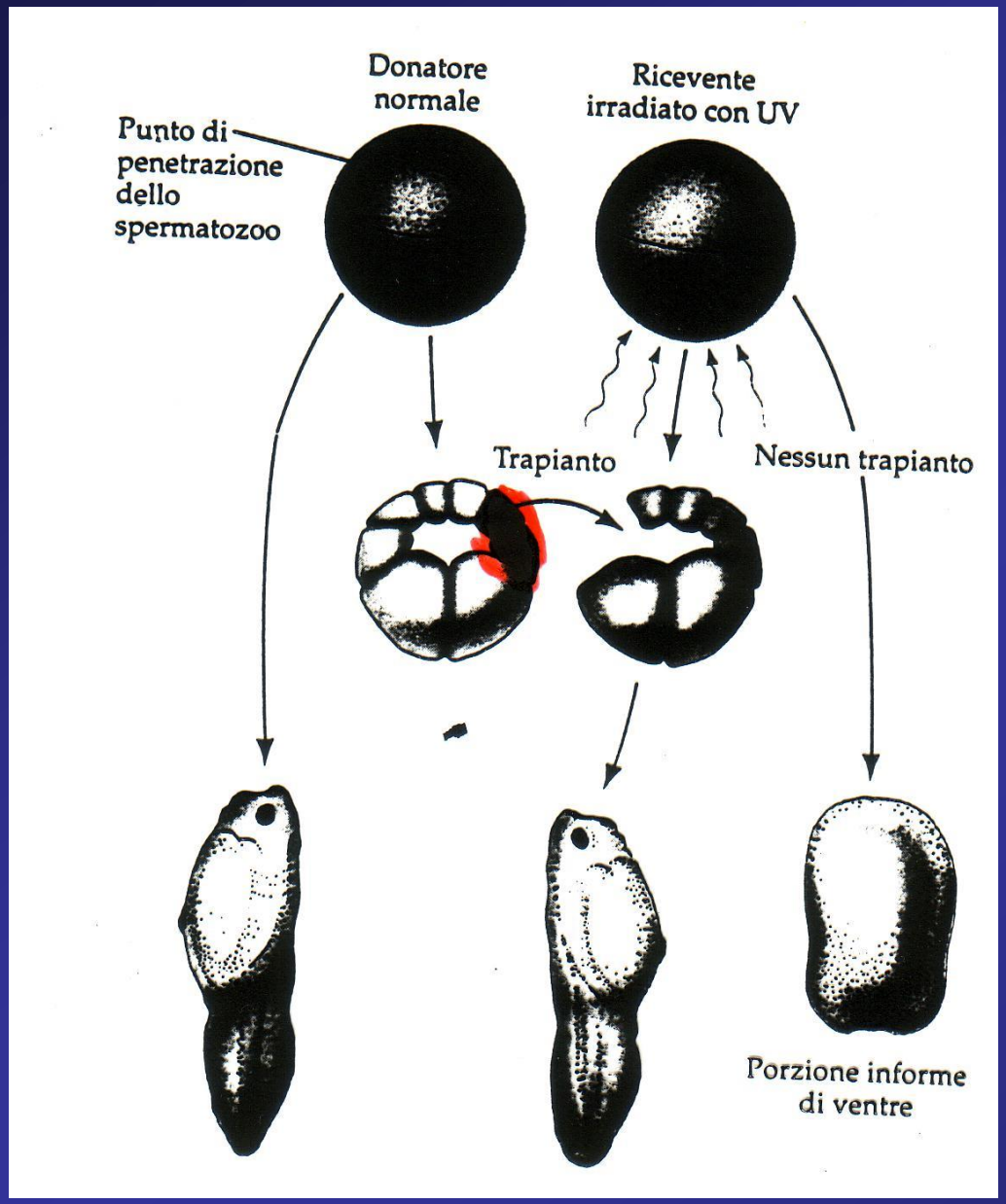

(A)
(B)
Prima divisione
di segmentazione
Semiluna
grigia
Separazione dei
blastomeri e
sviluppo
"Pezzo
ventrale"
Sviluppo
normale
Sviluppo
normale
Sviluppo
normale



L'Organizzatore primario

Labbro dorsale del blastoporo

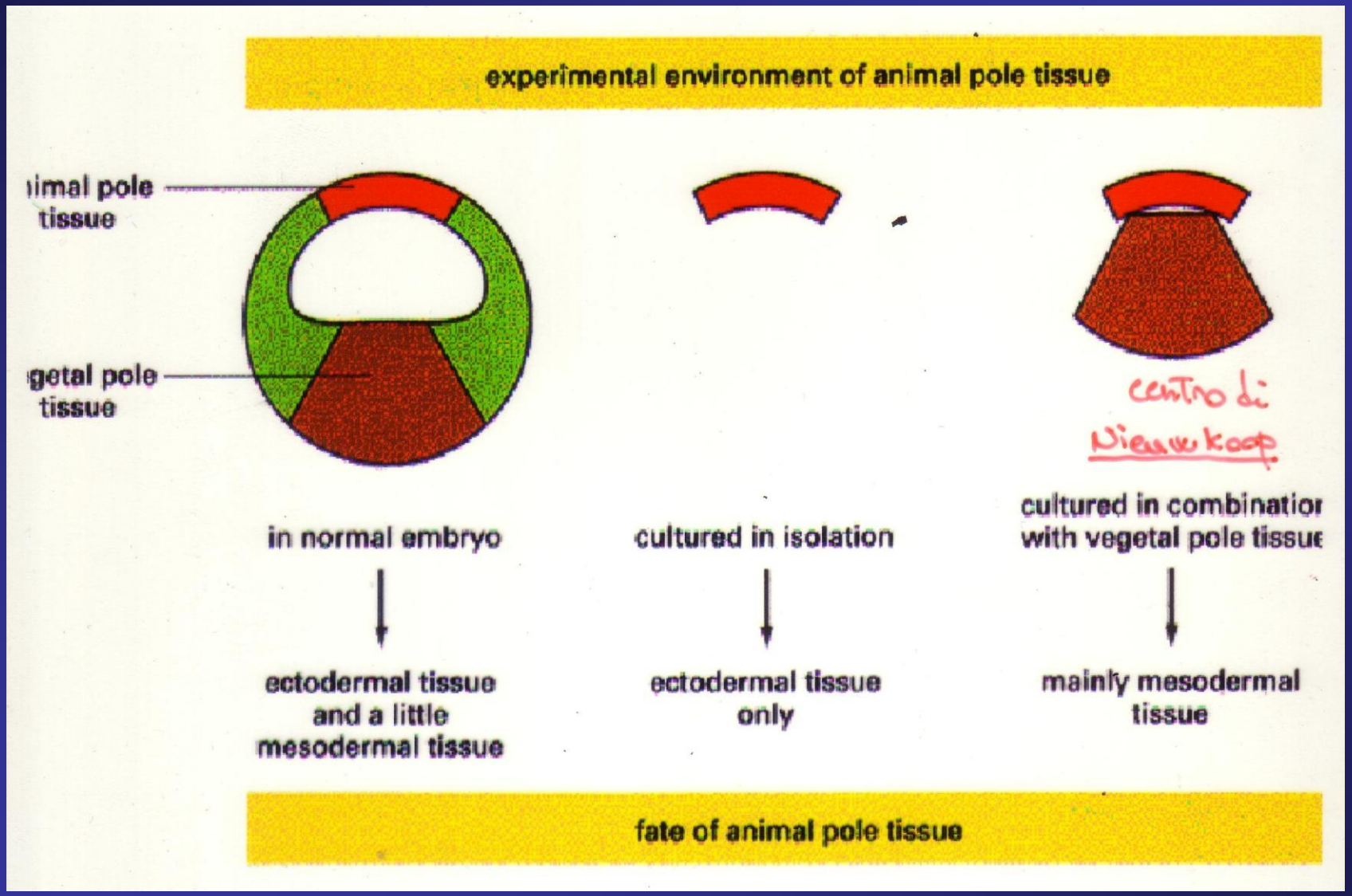

Nodo di Hensen trapiantato da un embrione di quaglia a uno di pollo
Nel ricevente è indotto un secondo asse
Asse del ricevente
Asse indotto
Somiti
Embrione di quaglia
Embrione di pollo

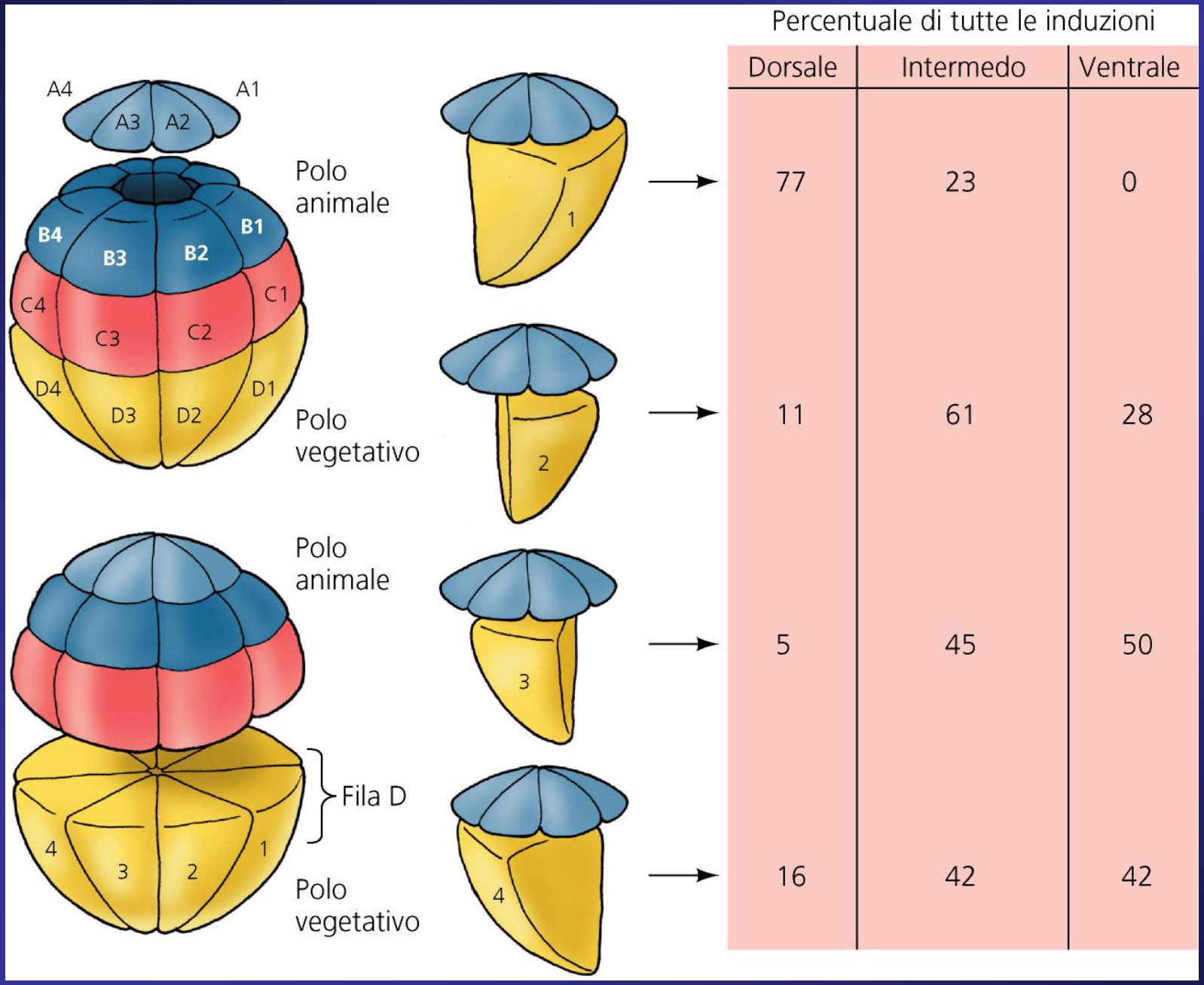


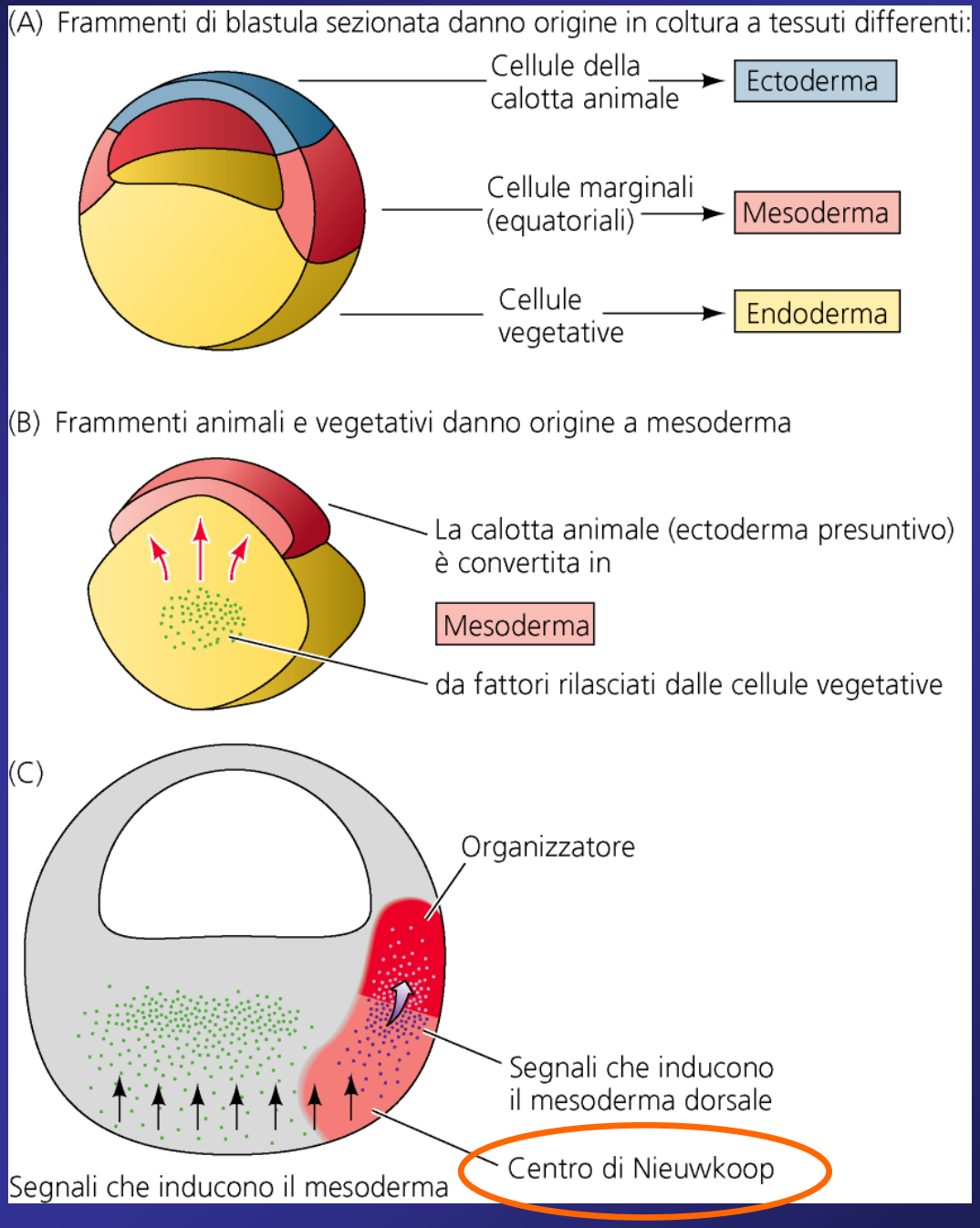
Labbro dorsale del blastoporo= Organizzatore primario

Regione in grado di condizionare lo sviluppo dell'embrione

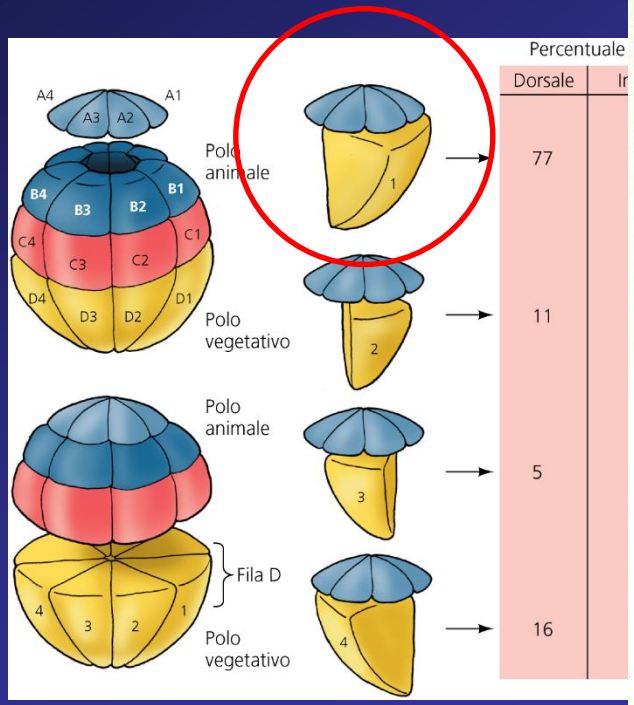
E' una regione autospecificata?

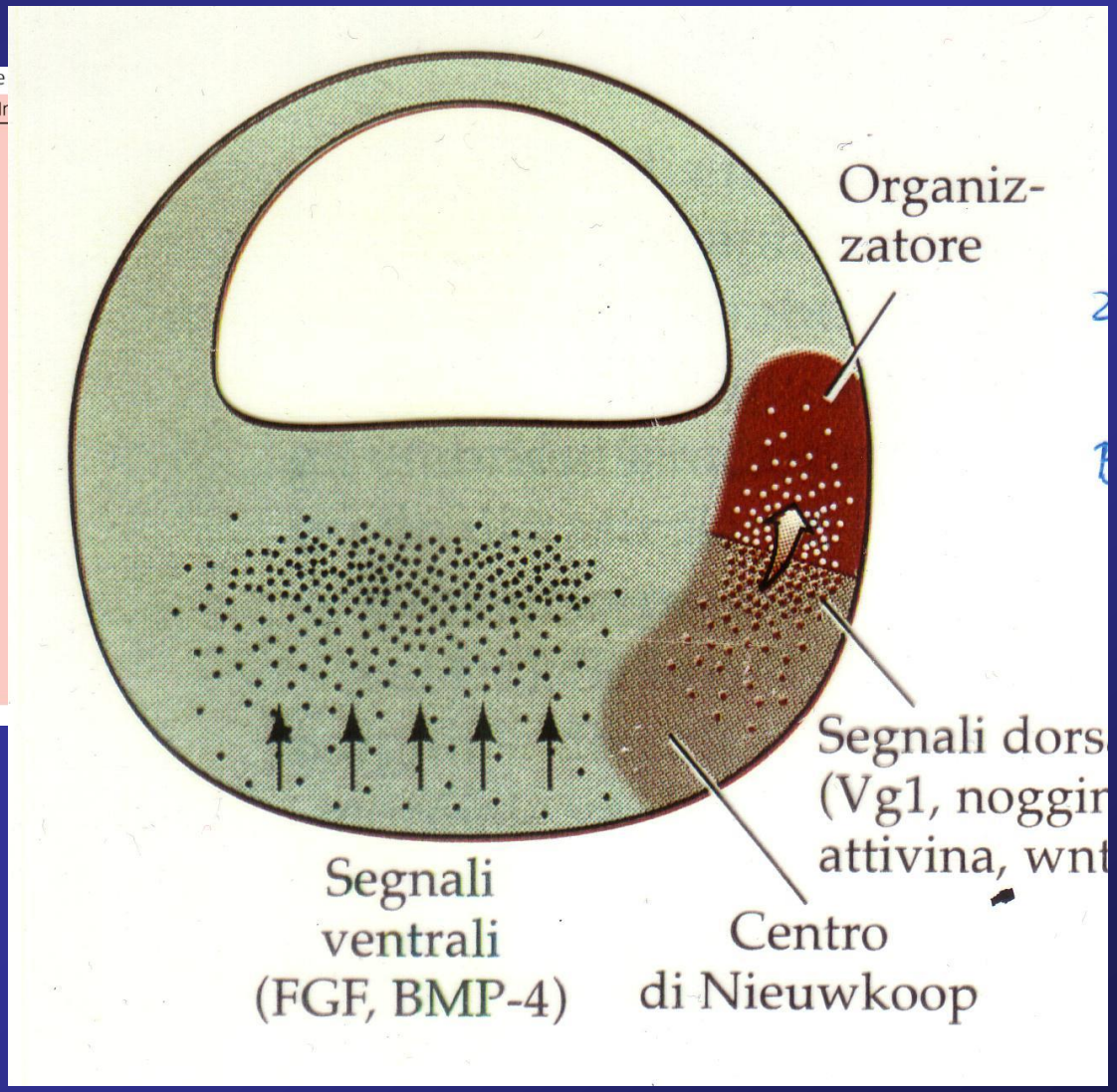

experimental environment of animal pole tissue
imal pole tissue
getal pole tissue
centro di Nieuwkoop
in normal embryo
cultured in isolation
cultured in combinatior with vegetal pole tissue
ectodermal tissue and a little mesodermal tissue
ectodermal tissue only
mainly mesodermal tissue
fate of animal pole tissue


A4
A1
A3
A2
B4
B3
B2
B1
C4
C3
C2
C1
D4
D3
D2
D1
Polo animale
Polo vegetativo
Polo animale
Fila D
4
3
2
1
Polo vegetativo
1
2
3
4
Percentuale di tutte le induzioni
Dorsale
Intermedo
Ventrale
77
23
0
11
61
28
5
45
50
16
42
42


(A) Frammenti di blastula sezionata danno origine in coltura a tessuti differenti:
Cellule della calotta animale
Ectoderma
Cellule marginali (equatoriali)
Mesoderma
Cellule vegetative
Endoderma
(B) Frammenti animali e vegetativi danno origine a mesoderma
La calotta animale (ectoderma presuntivo) è convertita in
Mesoderma
da fattori rilasciati dalle cellule vegetative
(C)
Organizzatore
Segnali che inducono il mesoderma dorsale
Centro di Nieuwkoop
Segnali che inducono il mesoderma

Induzione del Mesoderma Dorsale





VG-1 → mRNA di origine materna

Prodotto in forma inattiva e ubiquitariamente presente dopo Fecondazione

Forma attiva prodotta dopo taglio proteolitico (successivamente alla rotazione corticale)

Iniziatore del centro di Newkoop

Veg-T: fattore di trascrizione che si localizza nell'endoderma

↓

Attivina → gene zigotico

Induce l'espressione del gene Brachury (acceso nel mesoderma)

Tgf-B

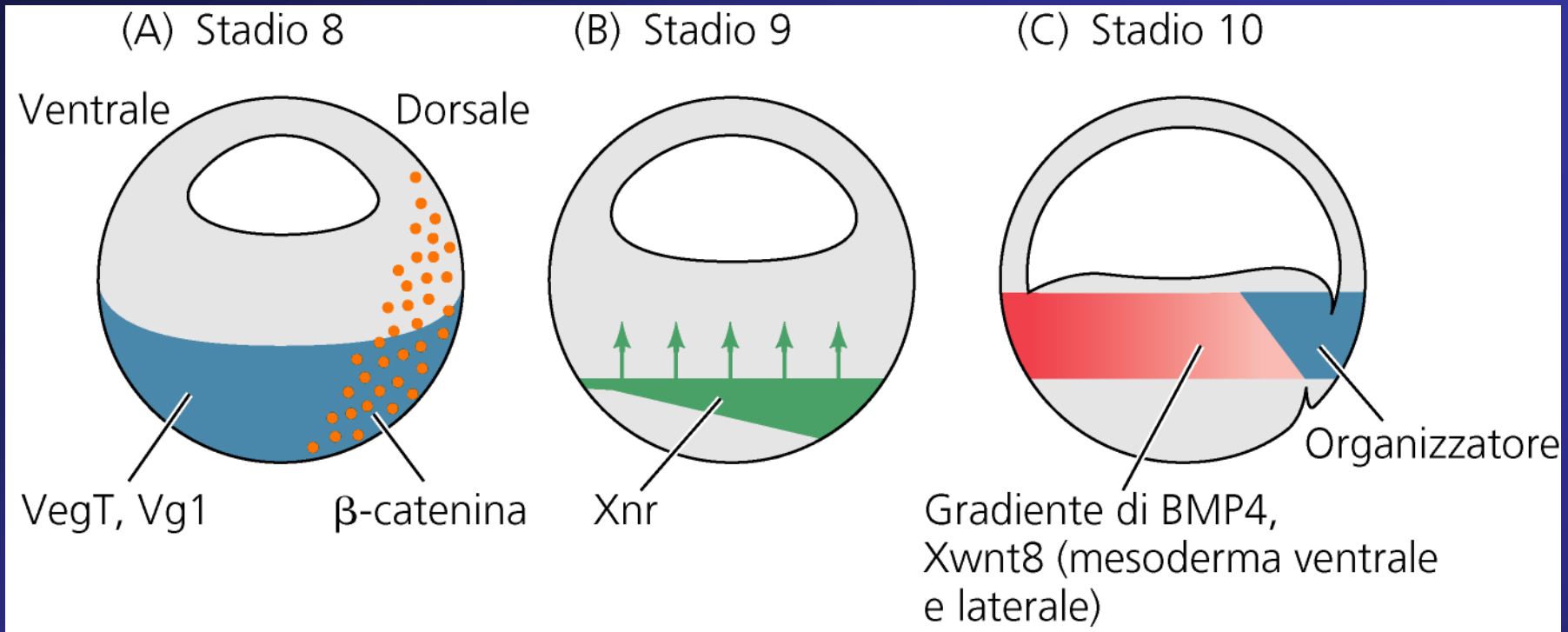
importante per la formazione di mesoderma, ma non determinante per la formazione di mesoderma dorsale

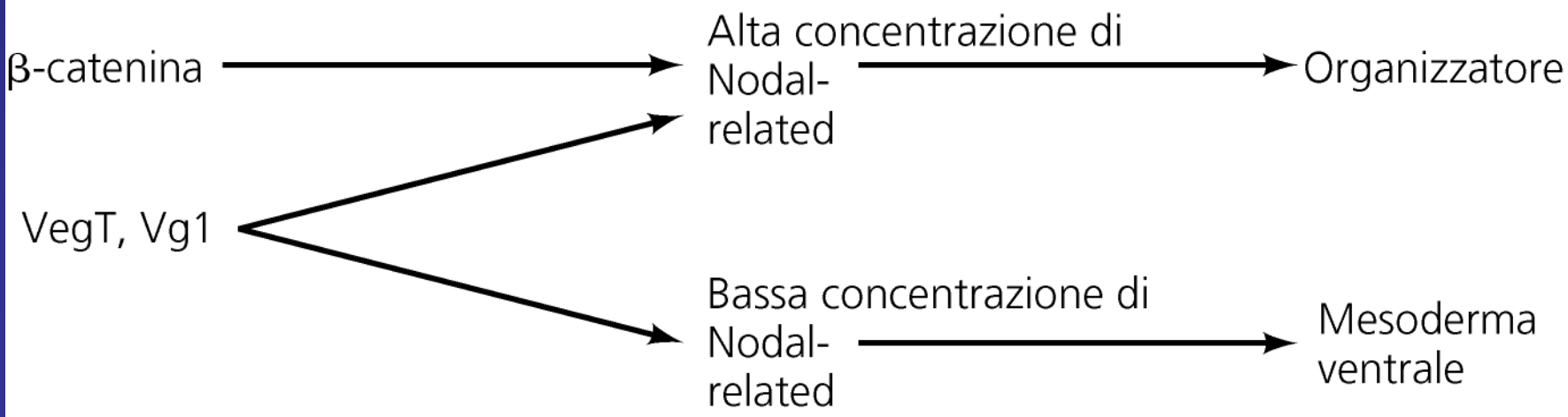
Proteine Nodal releted (Derriere) : induce il gene xbra

Noggin → gene zigotico

Determinante per la dorsalizzazione dell'embrione

Prodotta dallo stesso Organizzatore primario


(A) Stadio 8
(B) Stadio 9
(C) Stadio 10
Ventrale
Dorsale
VegT, Vg1
β-catenina
Xnr
Organizzatore
Gradiente di BMP4,
Xwnt8 (mesoderma ventrale
e laterale)


β-catenina
VegT, Vg1
Alta concentrazione di
Nodal-
related
Organizzatore
Bassa concentrazione di
Nodal-
related
Mesoderma
ventrale

VG-1 → mRNA di origine materna

Prodotto in forma inattiva e ubiquitariamente presente dopo Fecondazione

Forma attiva prodotta dopo taglio proteolitico (successivamente alla rotazione corticale)

Iniziatore del centro di Newkoop

Veg-T: fattore di trascrizione che si localizza nell'endoderma

↓

Attivina → gene zigotico

Induce l'espressione del gene Brachury (acceso nel mesoderma)

importante per la formazione di mesoderma, ma non determinante per la formazione di mesoderma dorsale

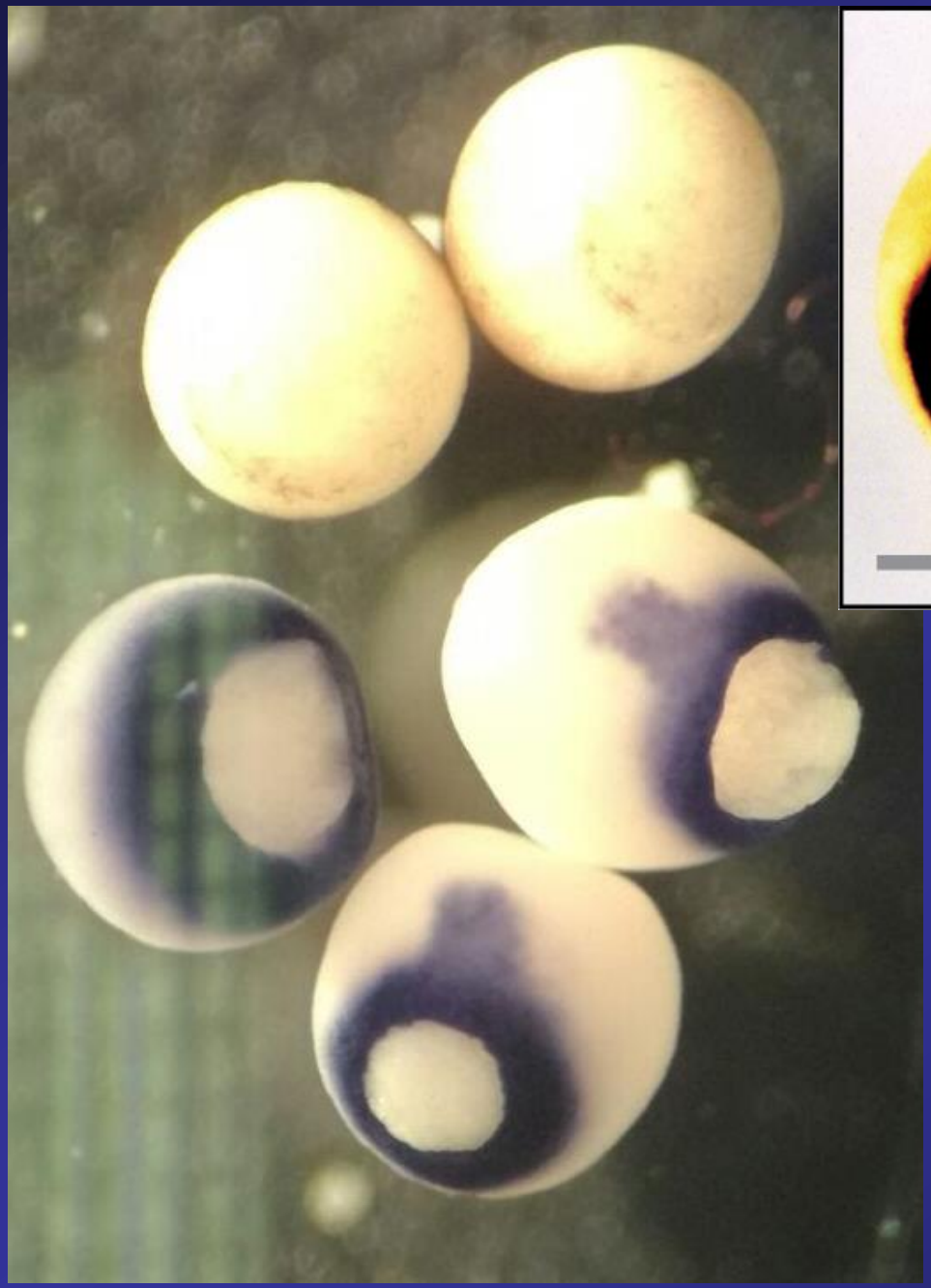
Tgf-B

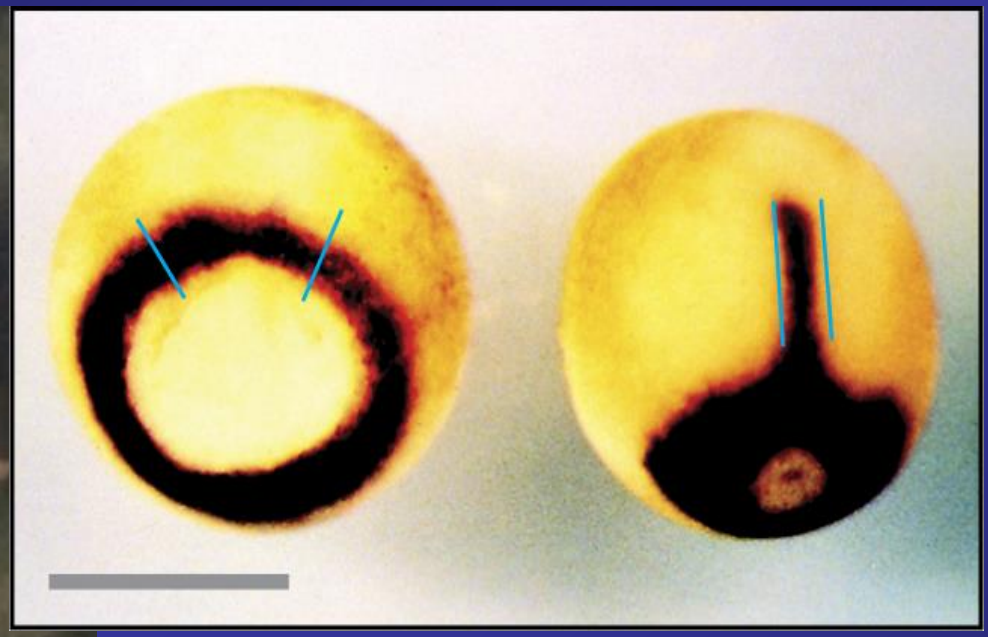
Proteine Nodal releted (Derriere) : induce il gene xbra

Noggin → gene zigotico

Determinante per la dorsalizzazione dell'embrione

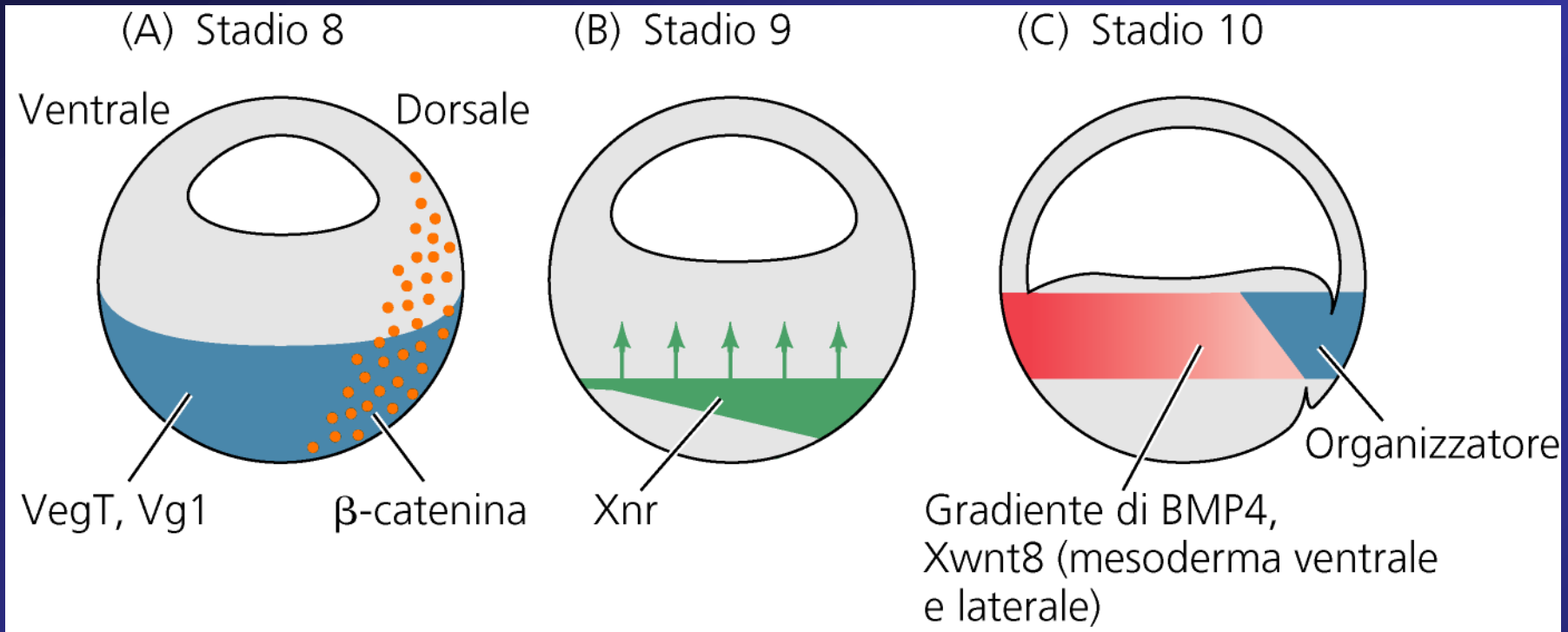
Prodotta dallo stesso Organizzatore primario

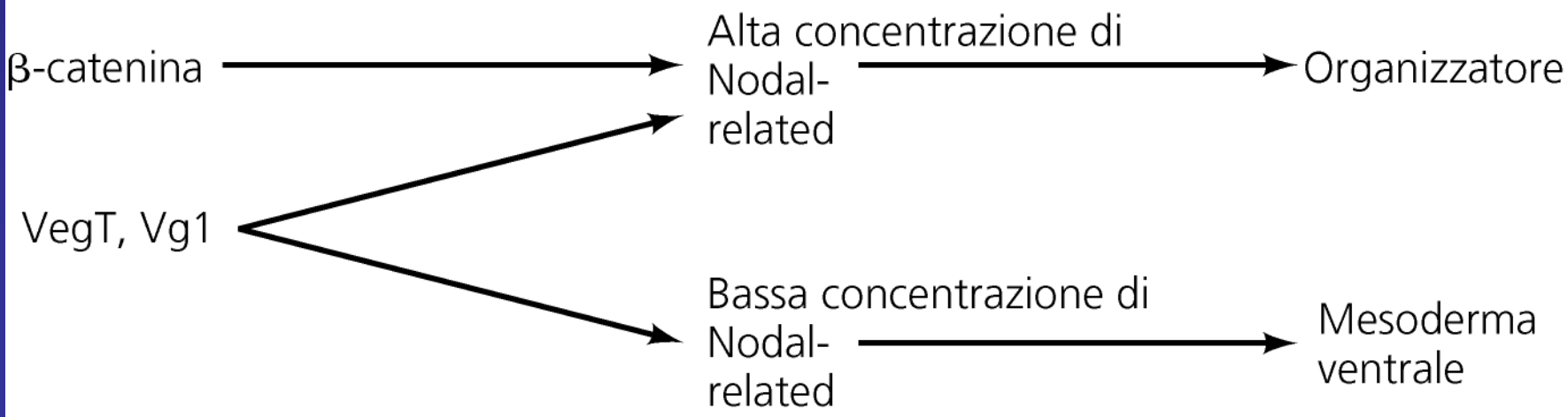


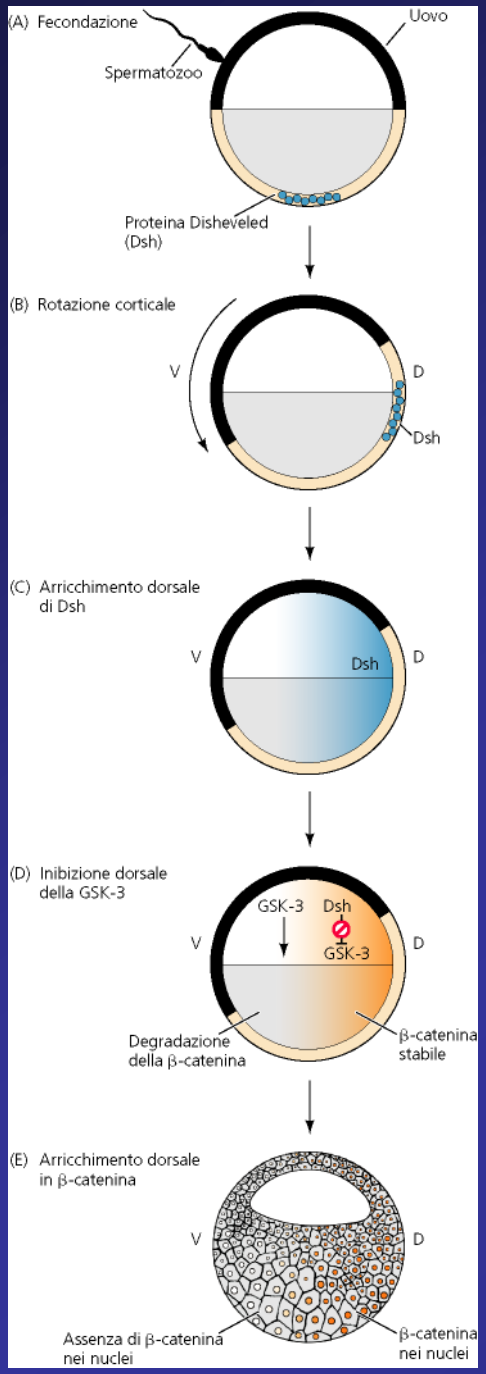


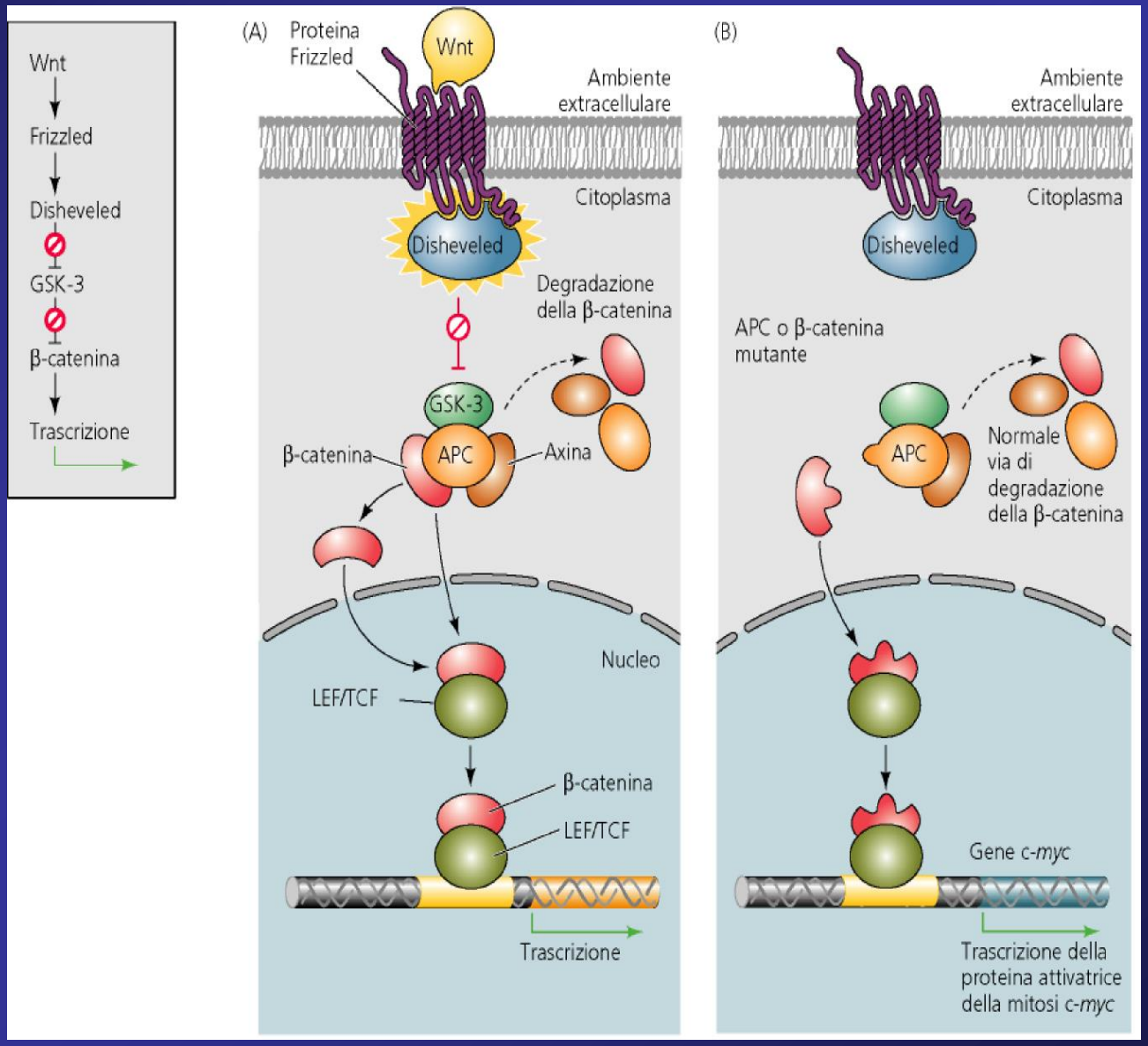
Gene xbra= brachury

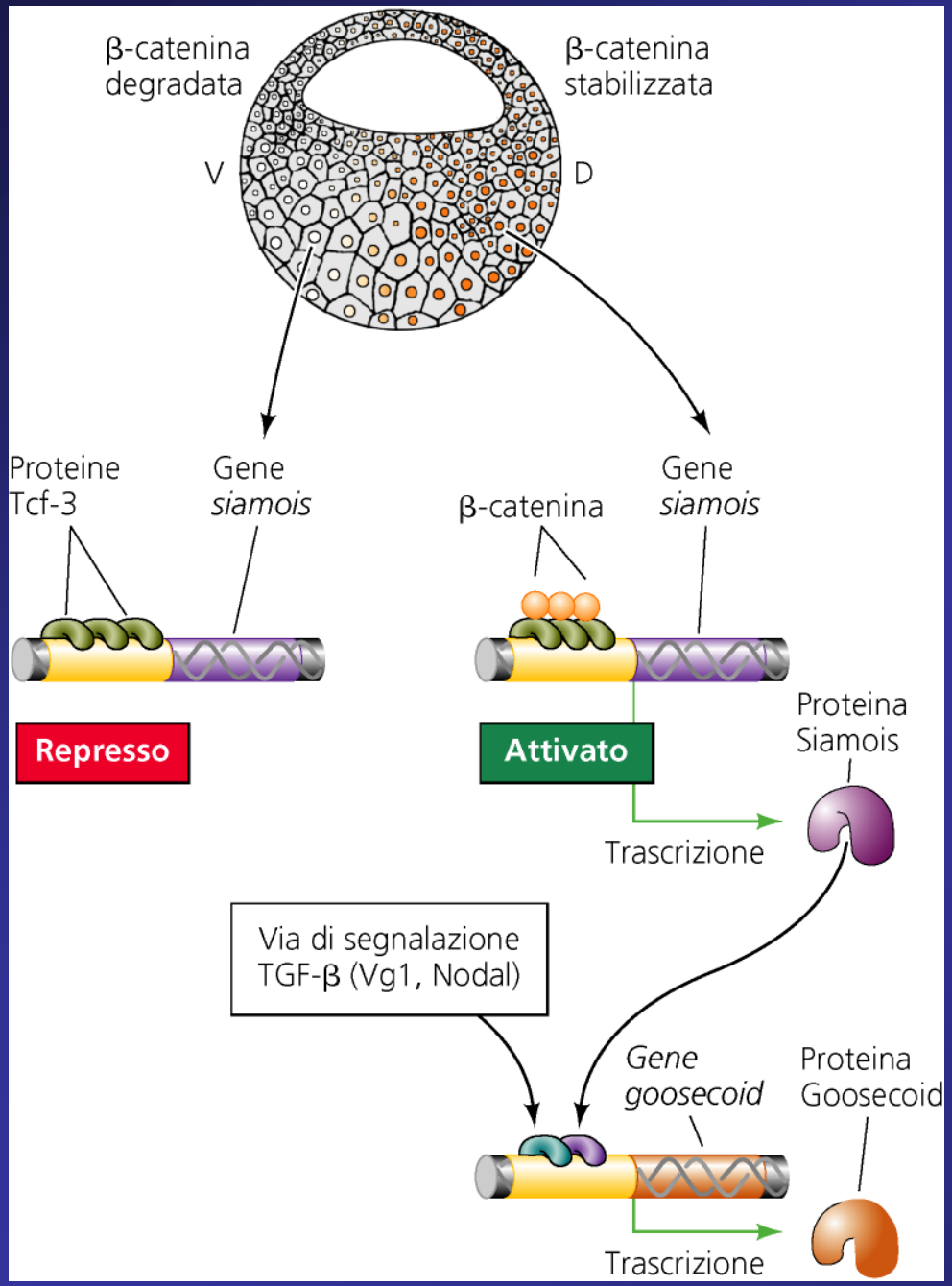
marcatura di tutta l’area mesodermica


(A) Stadio 8
(B) Stadio 9
(C) Stadio 10
Ventrale
Dorsale
VegT, Vg1
β-catenina
Xnr
Organizzatore
Gradiente di BMP4,
Xwnt8 (mesoderma ventrale
e laterale)


β-catenina
VegT, Vg1
Alta concentrazione di
Nodal-
related
Organizzatore
Bassa concentrazione di
Nodal-
related
Mesoderma
ventrale


(A) Fecondazione
Uovo
Spermatozoo
Proteina Disheveled (Dsh)
(B) Rotazione corticale
V
D
Dsh
(C) Arricchimento dorsale di Dsh
V
Dsh
D
(D) Inibizione dorsale della GSK-3
GSK-3
Dsh
GSK-3
V
D
Degradazione della β-catenina
β-catenina stabile
(E) Arricchimento dorsale in β-catenina
V
D
Assenza di β-catenina nei nuclei
β-catenina nei nuclei

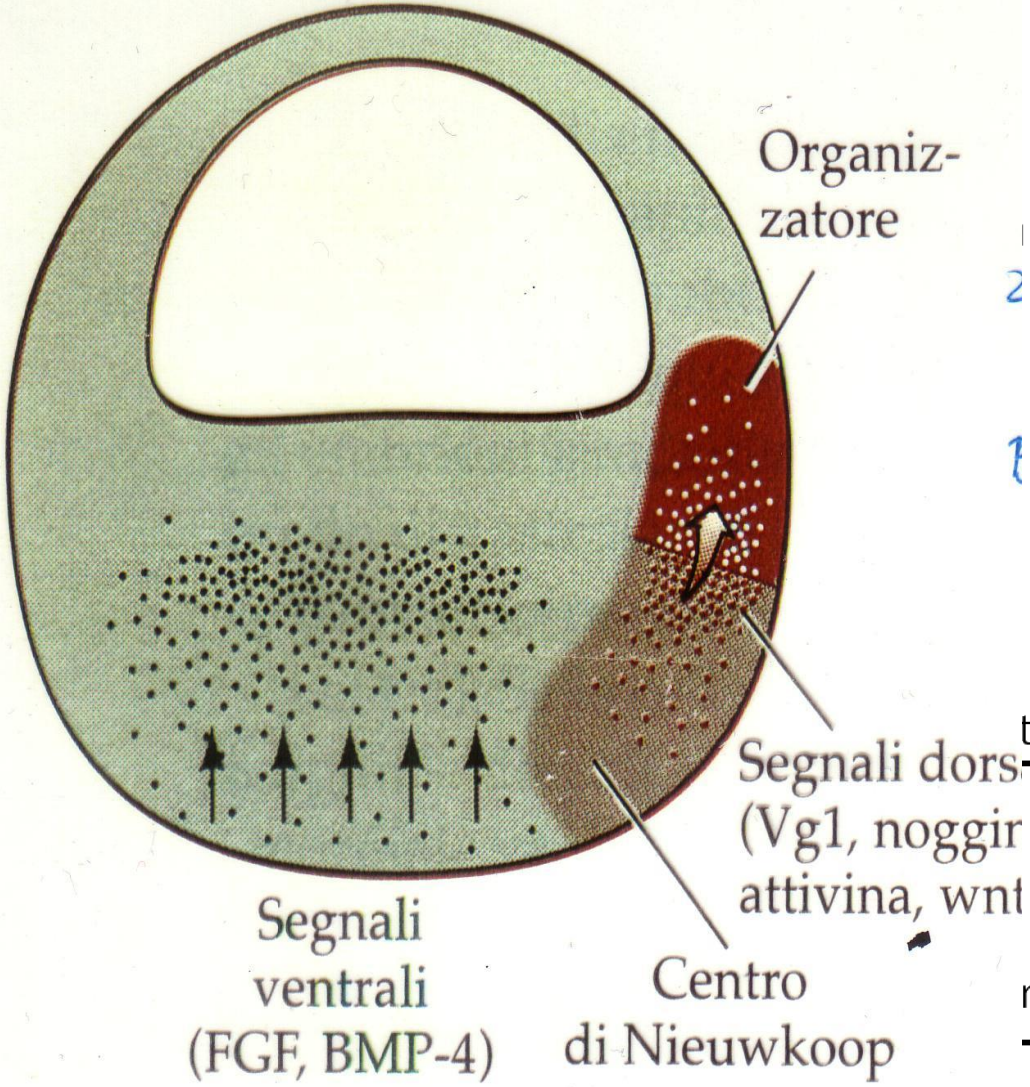

Wnt
Frizzled
Disheveled
GSK-3
β-catenina
Trascrizione
(A)
Proteina Frizzled
Wnt
Ambiente extracellulare
Citoplasma
Disheveled
Degradazione della β-catenina
GSK-3
APC
β-catenina
Axina
Nucleo
LEF/TCF
β-catenina
LEF/TCF
Trascrizione
(B)
Ambiente extracellulare
Citoplasma
Disheveled
APC o β-catenina mutante
APC
Normale via di degradazione della β-catenina
Gene c-myc
Trascrizione della proteina attivatrice della mitosi c-myc



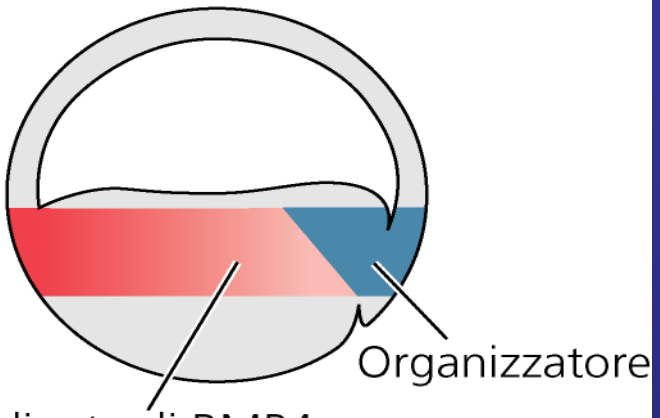
Vg1 e Beta-catenina inducono l'espressione di *goosecoid*, gene omeotico specificamente espresso nel mesoderma dorsale

Goosecoid= gene omeotico specifico della regione di mesoderma dorsale

Mesoderma latero-ventrale: la via BMP4



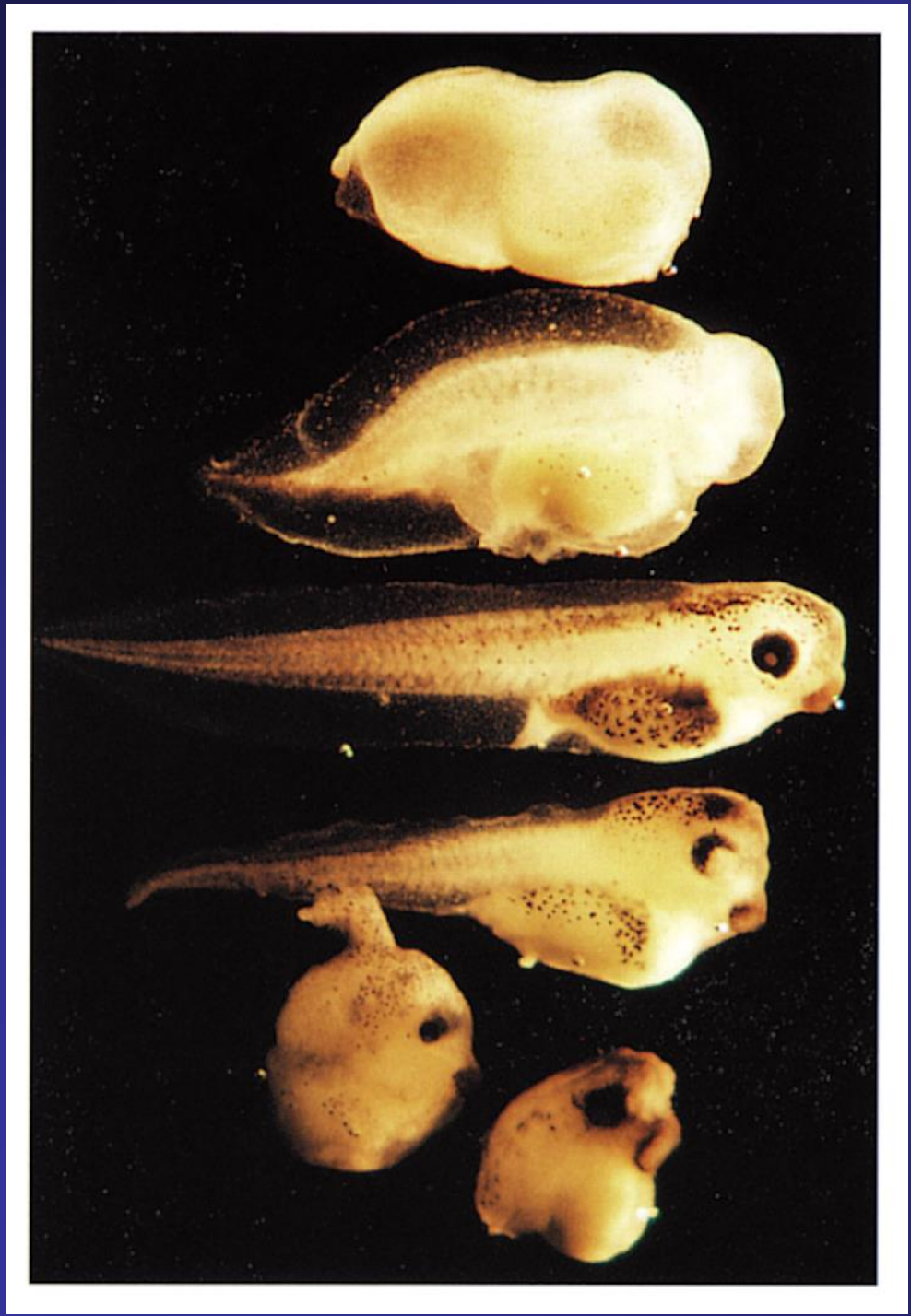
(C) Stadio 10



Gradiente di BMP4,
Xwnt8 (mesoderma ventrale
e laterale)

trazione di → Organizzatore

ntrazione di → Mesoderma
ventrale

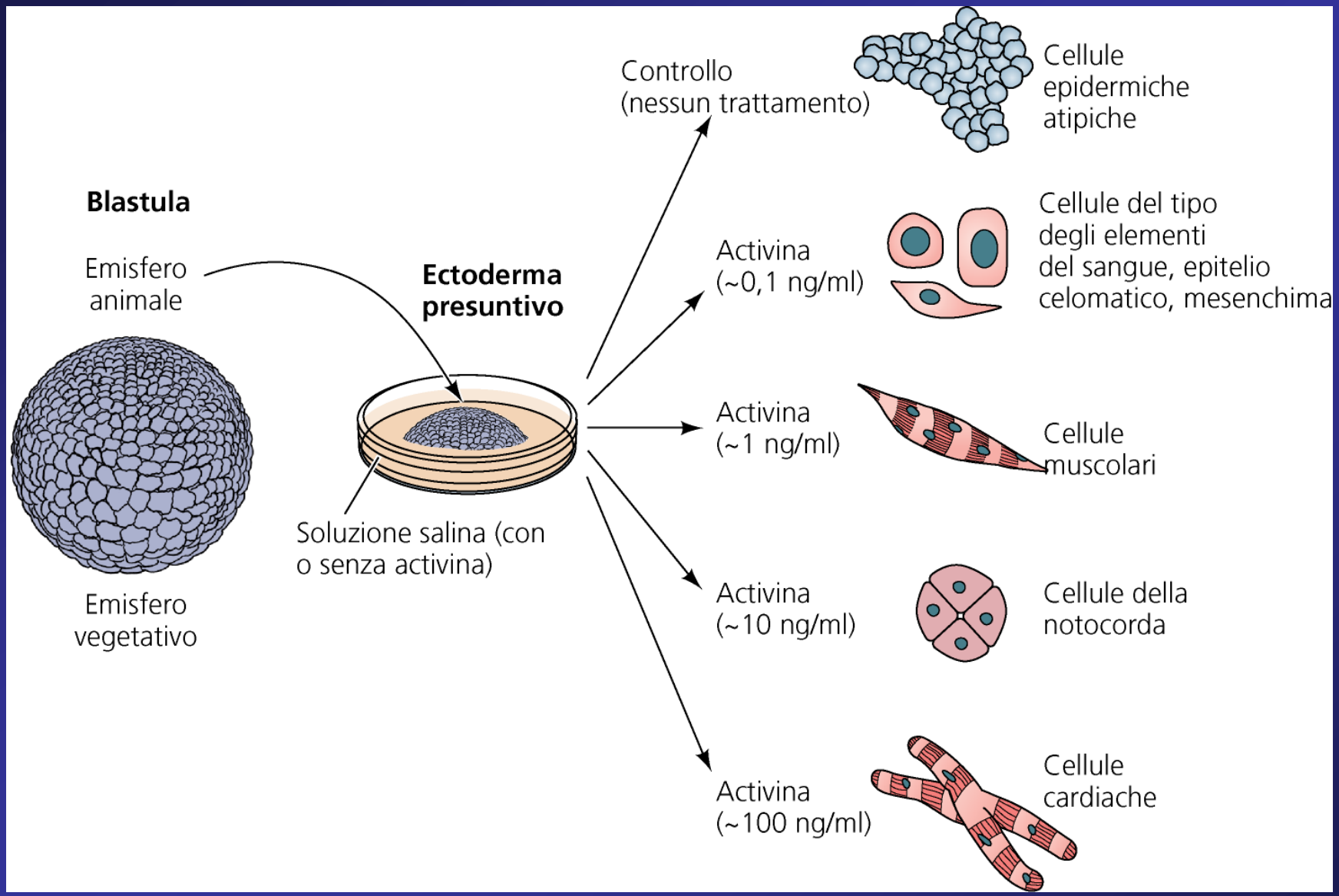


All’aumentare di noggin,
si formano strutture dorsali
anteriori.

Noggin

↓

Competitore del fattore BMP4


Blastula
Emisfero animale
Emisfero vegetativo
Ectoderma presuntivo
Soluzione salina (con o senza activina)
Controllo (nessun trattamento)
Cellule epidermiche atipiche
Activina (~0,1 ng/ml)
Cellule del tipo degli elementi del sangue, epitelio celomatico, mesenchima
Activina (~1 ng/ml)
Cellule muscolari
Activina (~10 ng/ml)
Cellule della notocorda
Activina (~100 ng/ml)
Cellule cardiache