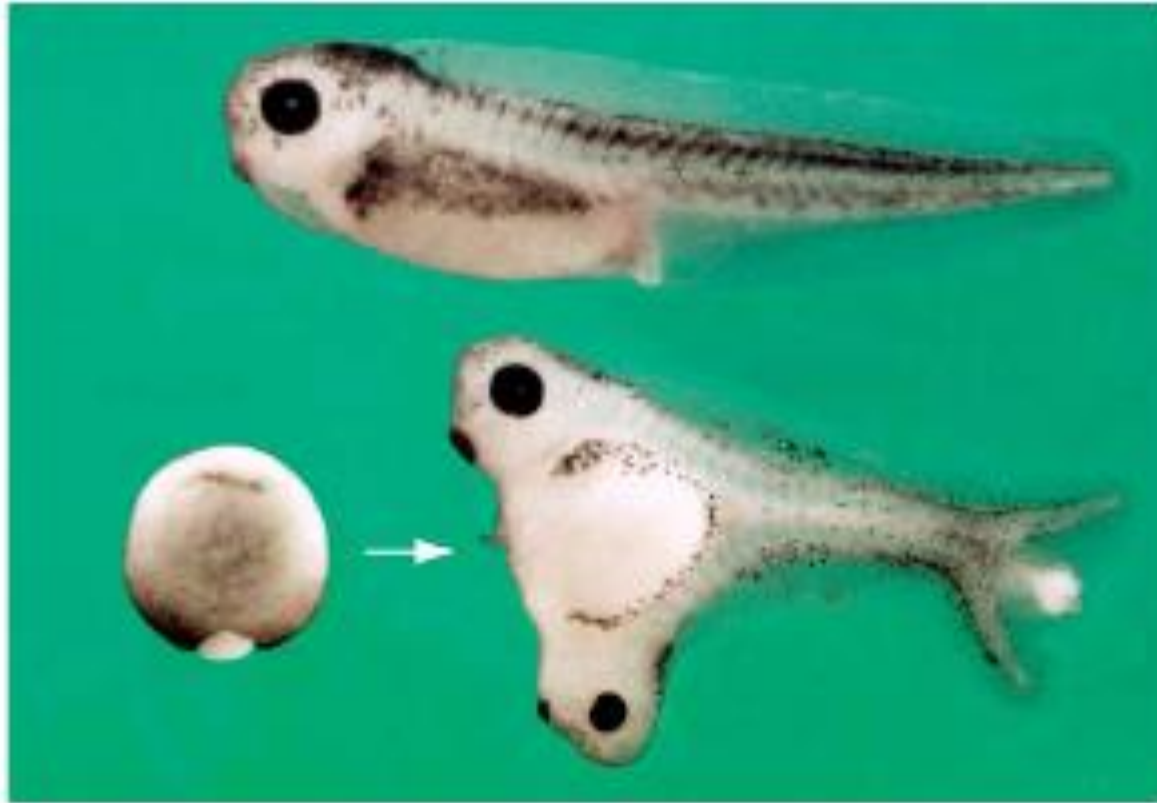


DEVELOPMENTAL BIOLOGY 11e, Figure 11.21
© 2016 Sinauer Associates, Inc.

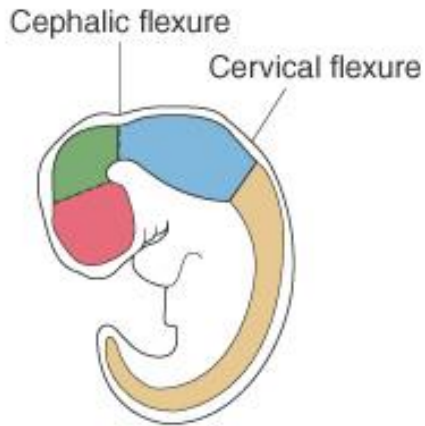
**SPECIFICITA' REGIONALE DELL'INDUZIONE NEURALE:
L'ORGANIZZATORE E' IN GRADO DI INDURRE UN ASSE SECONDARIO CON
LA STESSA ORGANIZZAZIONE ANTERO-POSTERIORE DELL'ASSE PRIMARIO**



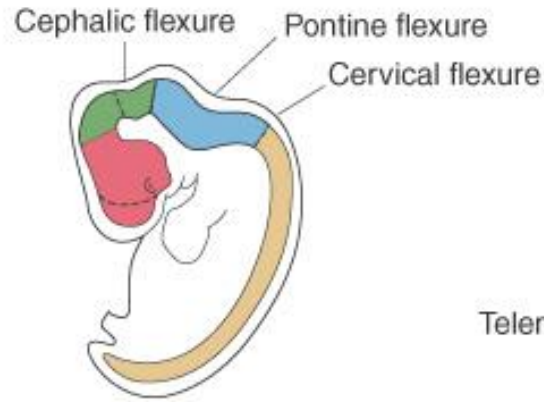
L'organizzatore non soltanto induce la piastra ed il tubo neurale, ma ne specifica anche la regionalizzazione lungo l'asse antero-posteriore.

REGIONALIZZAZIONE ANTERO-POSTERIORE DEL SISTEMA NERVOSO

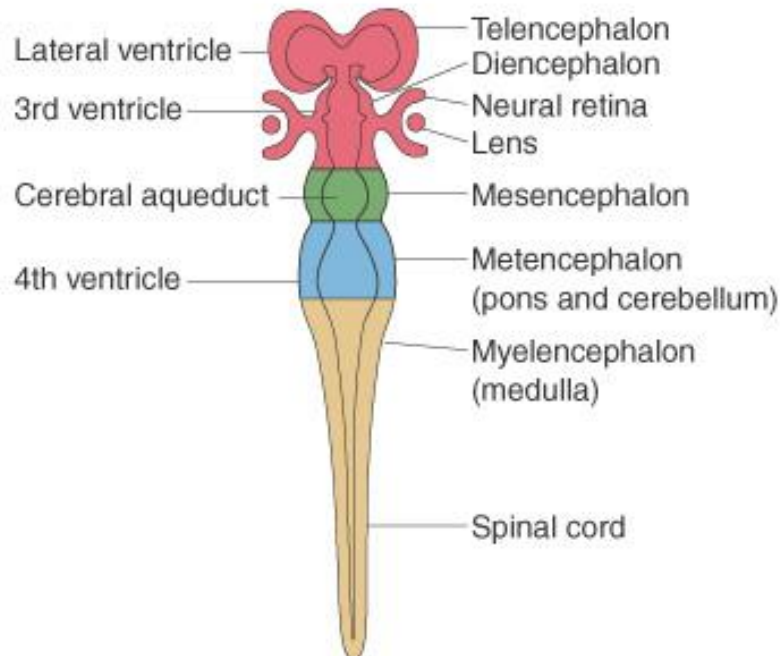
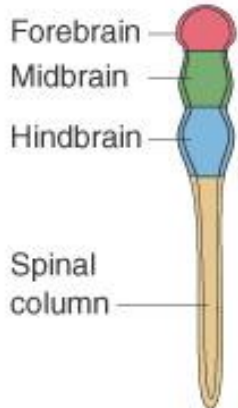
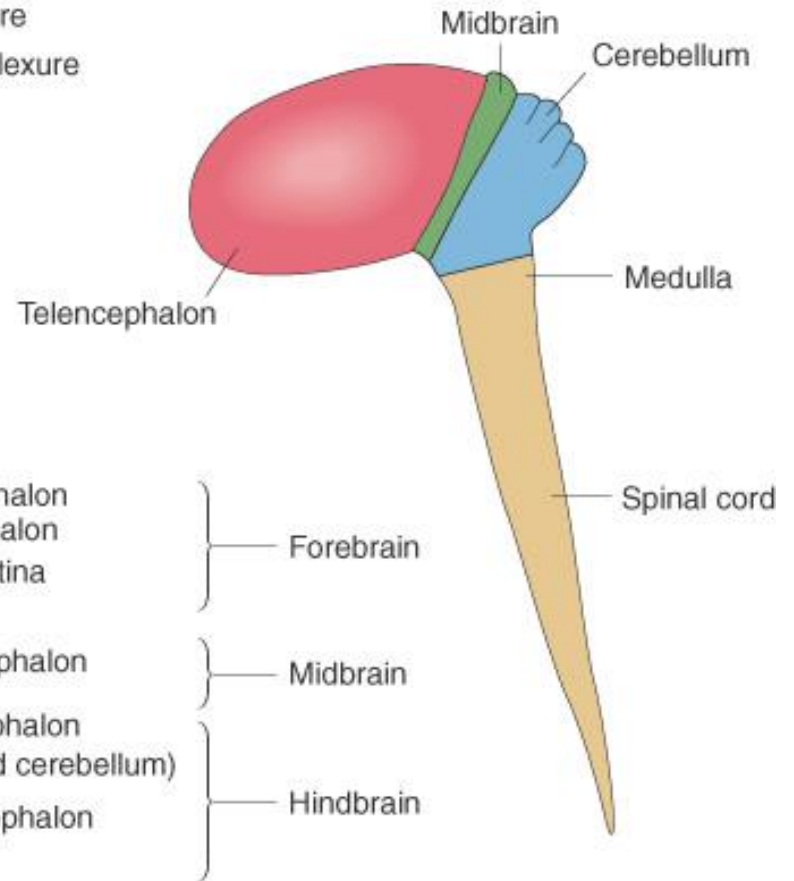
A



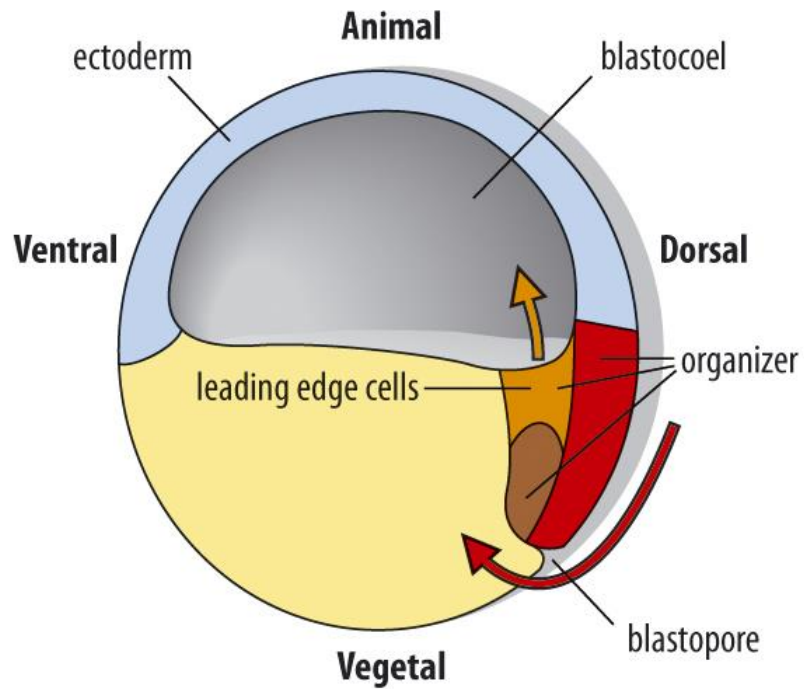
B



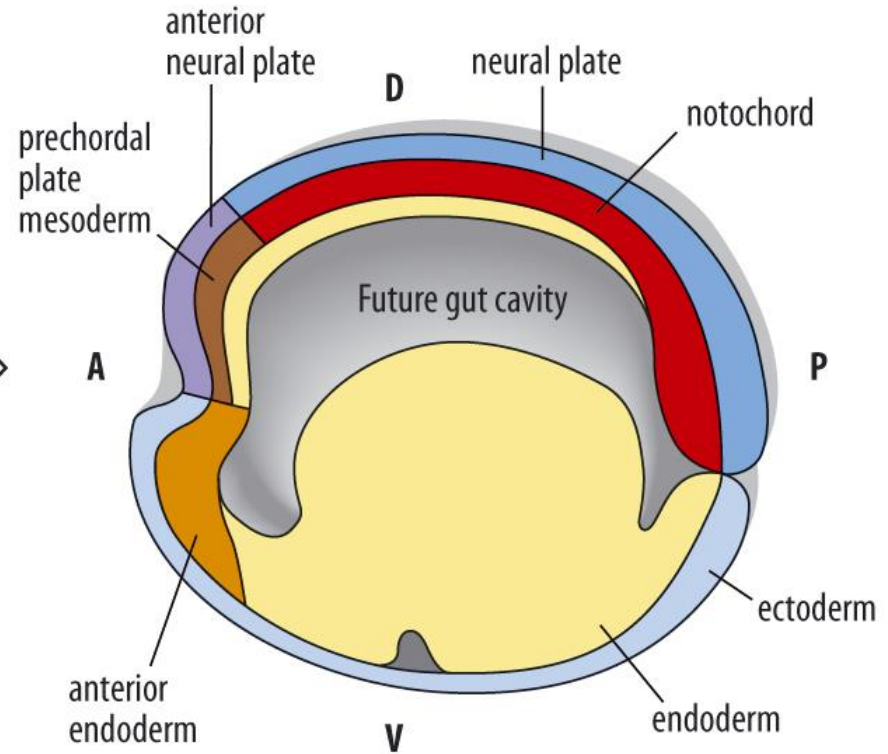
C Adult brain



Xenopus embryo before gastrulation



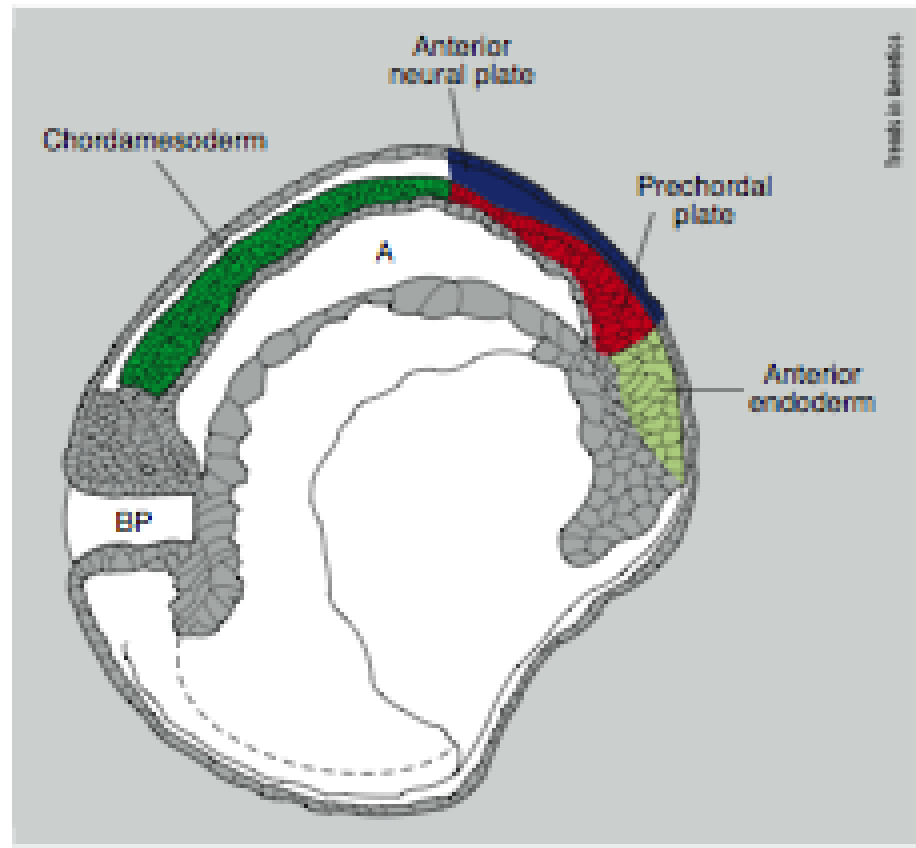
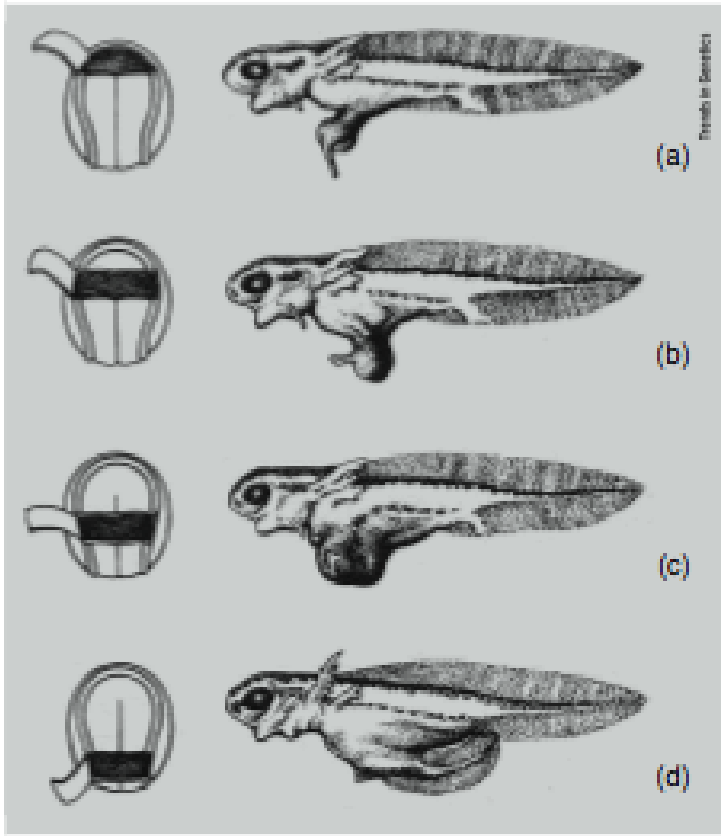
Xenopus embryo after gastrulation



SPECIFICITA' REGIONALE NELL'INDUZIONE NEURALE DA PARTE DI REGIONI DIVERSE DELL'ORGANIZZATORE

Porzioni diverse lungo l'asse AP del mesoderma dorsale inducono
strutture regionalmente specifiche del tubo neurale

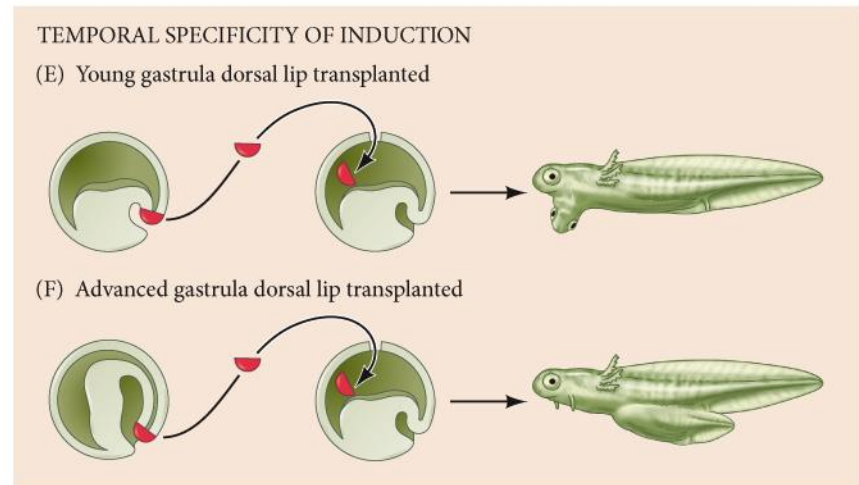
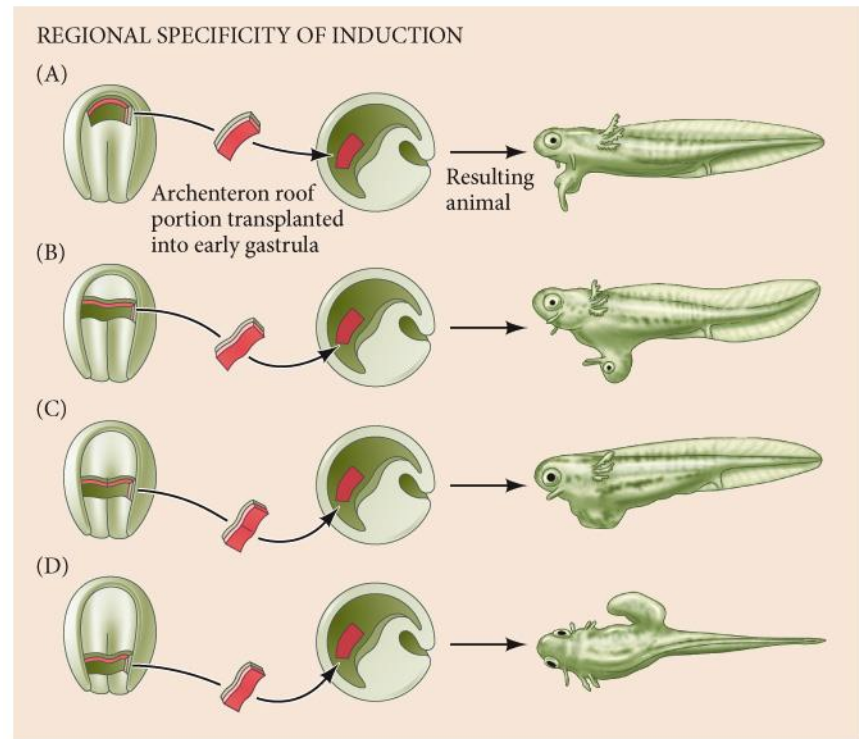
FIGURE 3. Regional specificity of organizer induction



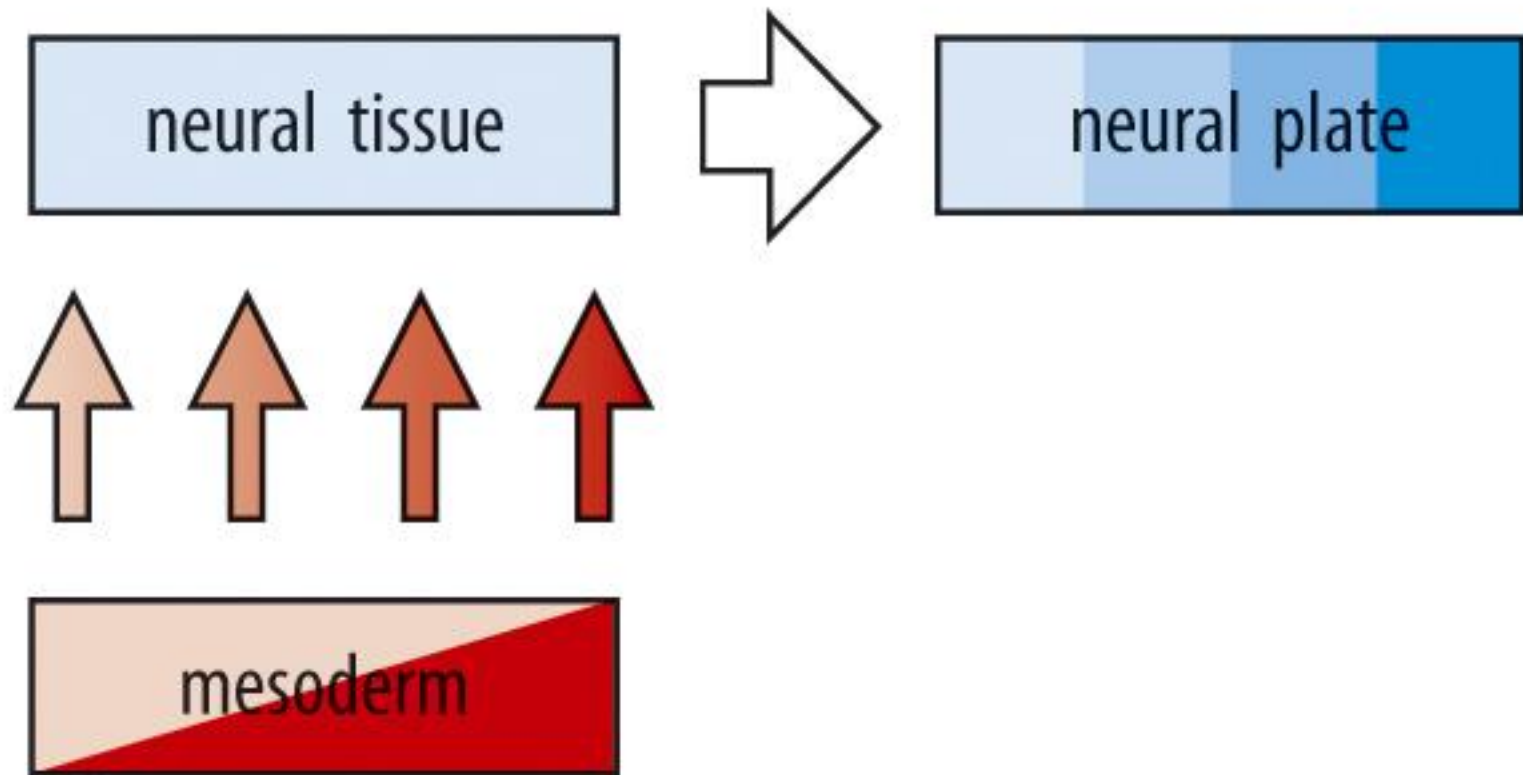
SPECIFICITA' TEMPORALE DELL'INDUZIONE NEURALE

Il labbro dorsale precoce, che da' origine al mesoderma dorsale anteriore, induce la formazione di strutture neurali cefaliche

Il labbro dorsale tardivo, che da' origine al mesoderma dorsale posteriore, induce la formazione di strutture neurali del tronco e della coda



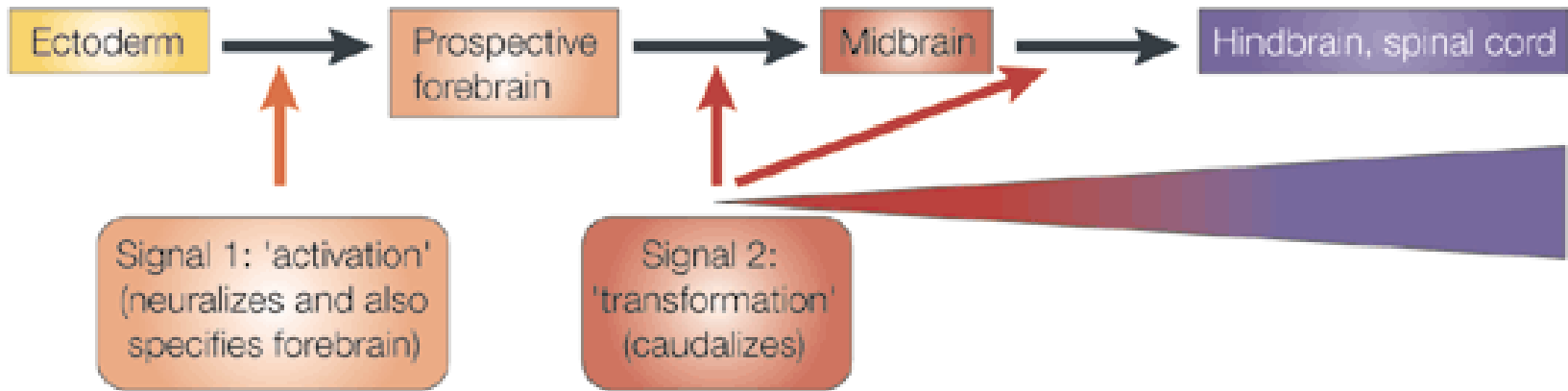
Graded signals from mesoderm give neural tissue a posterior identity



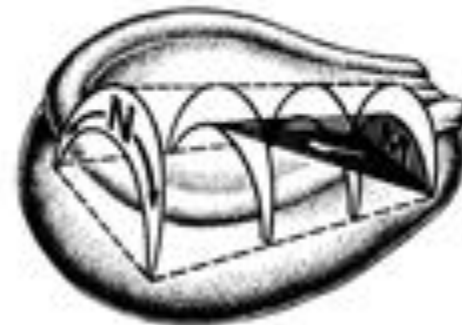
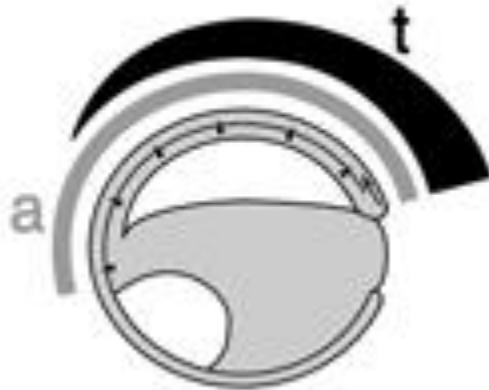
MODELLO A DUE SEGNALI NELL'INDUZIONE NEURALE

Il primo segnale, presente lungo tutto l'asse AP, induce la formazione di tessuto neurale con carattere anteriore (prosencefalo) -> ATTIVAZIONE

Il secondo segnale, presente in modo graduato nelle regioni del tronco, induce la posteriorizzazione progressiva del neuroectoderma soprastante -> TRASFORMAZIONE

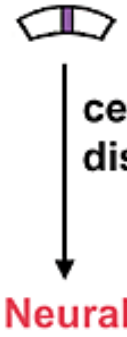
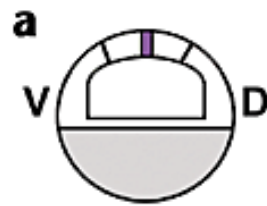


neuroscience

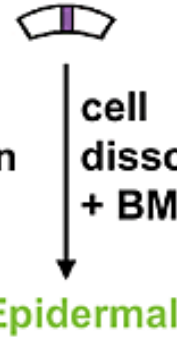


Inibitori di BMP inducono tessuto neurale con carattere anteriore (Prosencefalo) in tessuto ectodermico

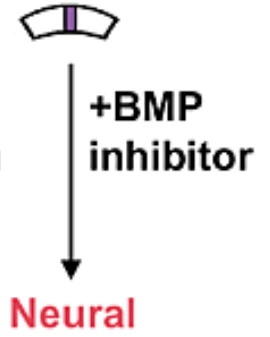
Inibizione di BMP come il segnale di Attivazione nel modello a due segnali dell'induzione neurale



cell dissociation



cell dissociation + BMP



PROSENCEFALO

b
Blastula



BMP → Epidermal

Gastrula

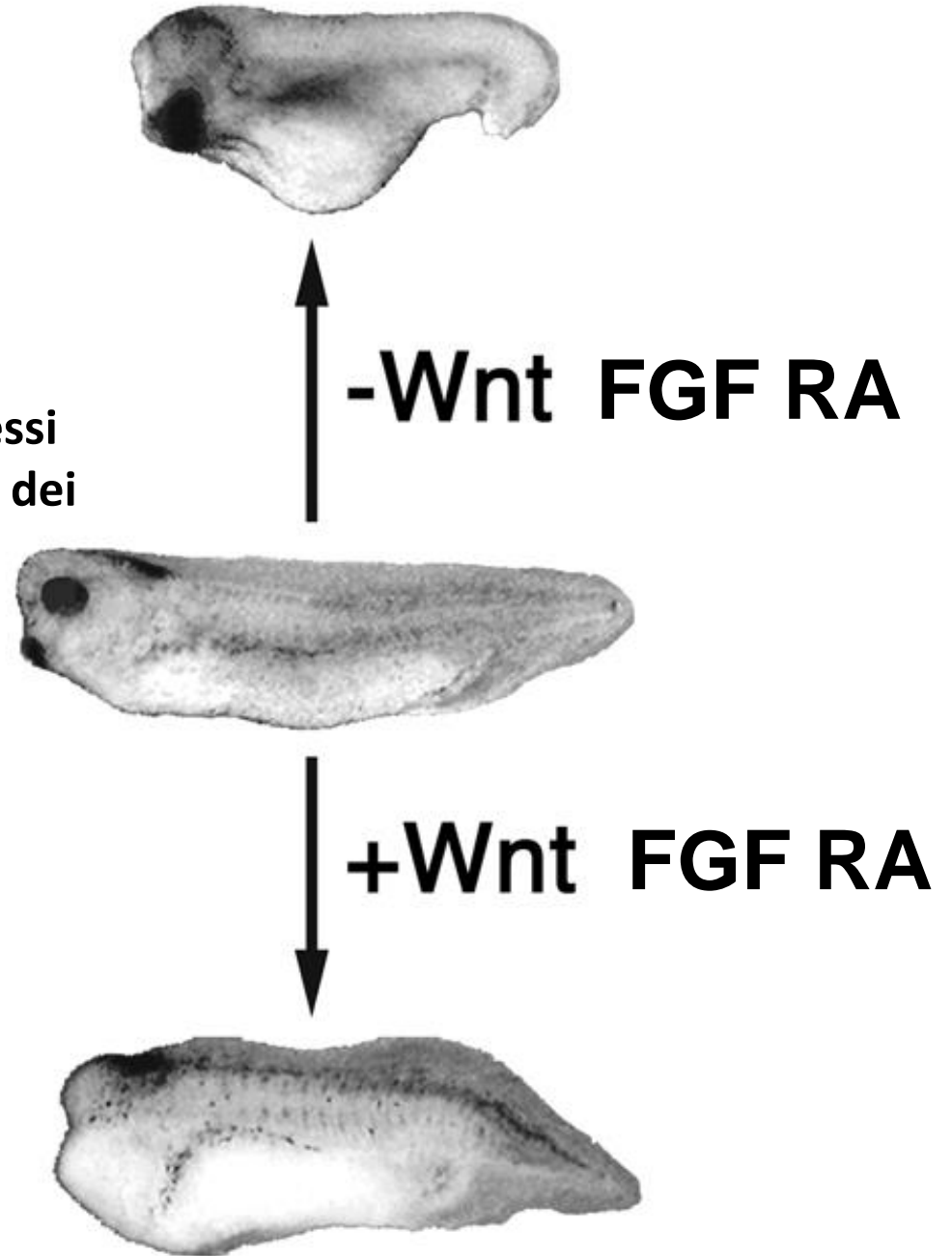


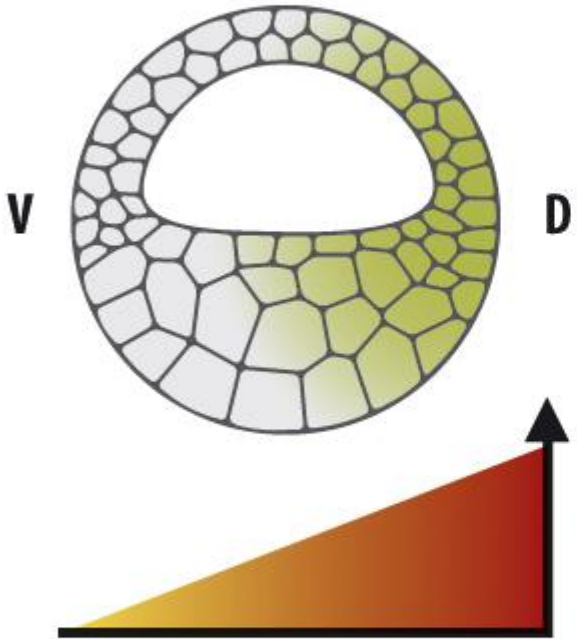
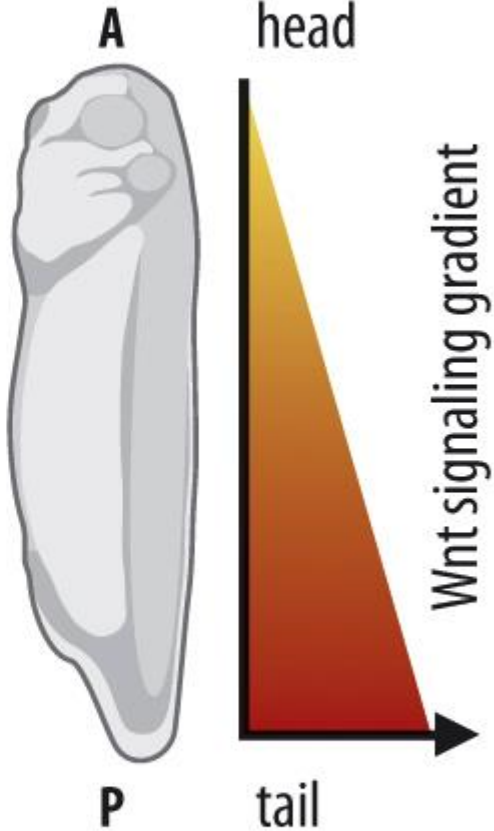
BMP — Neural
|
BMP inhibitors

Segnali Trasformanti (Posteriorizzanti)

Wnt
FGF
Acido Retinoico

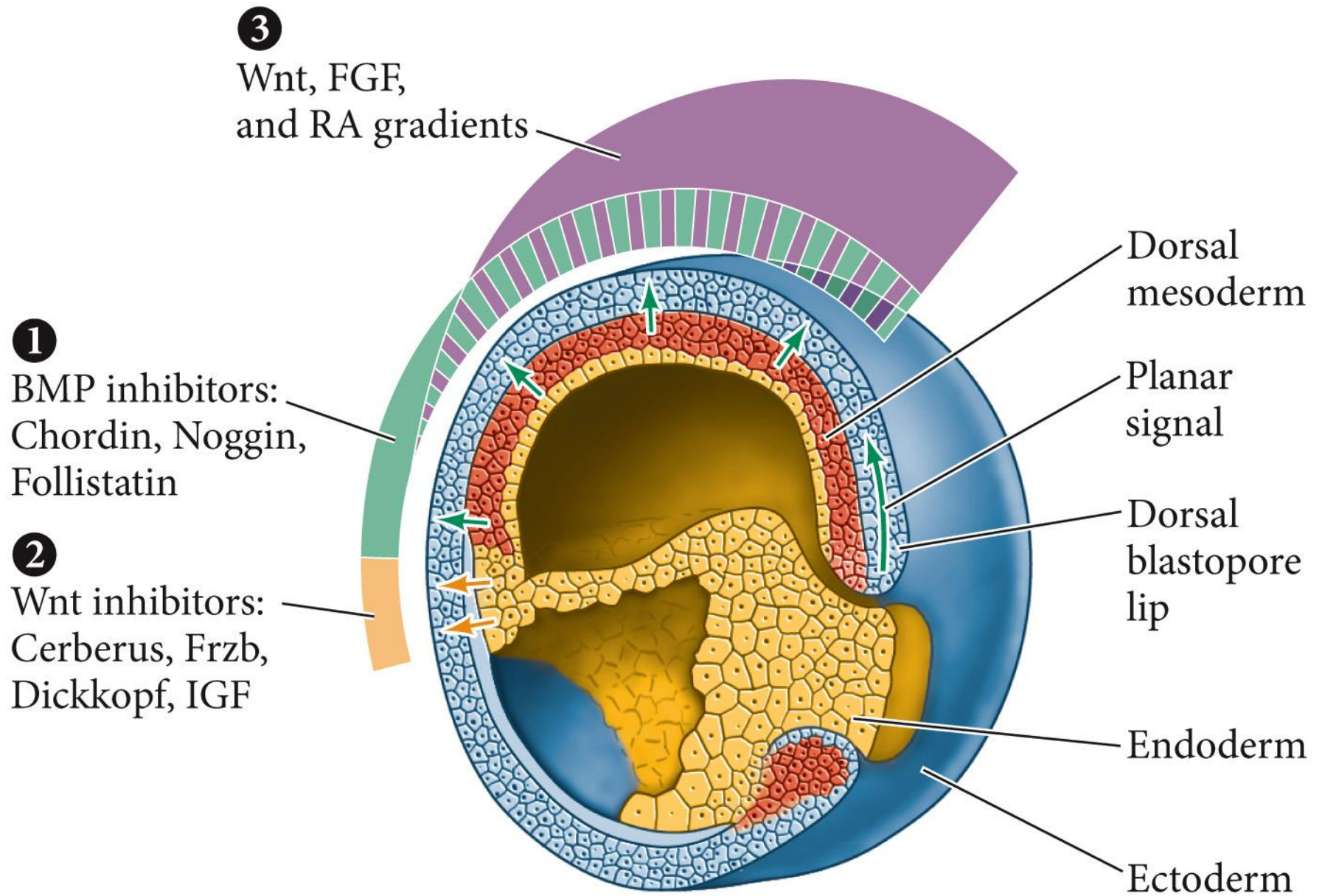
I segnali Wnt tendono ad essere espressi piu' precocemente e ad agire a monte dei segnali FGF e Acido Retinoico nella specificazione posteriore

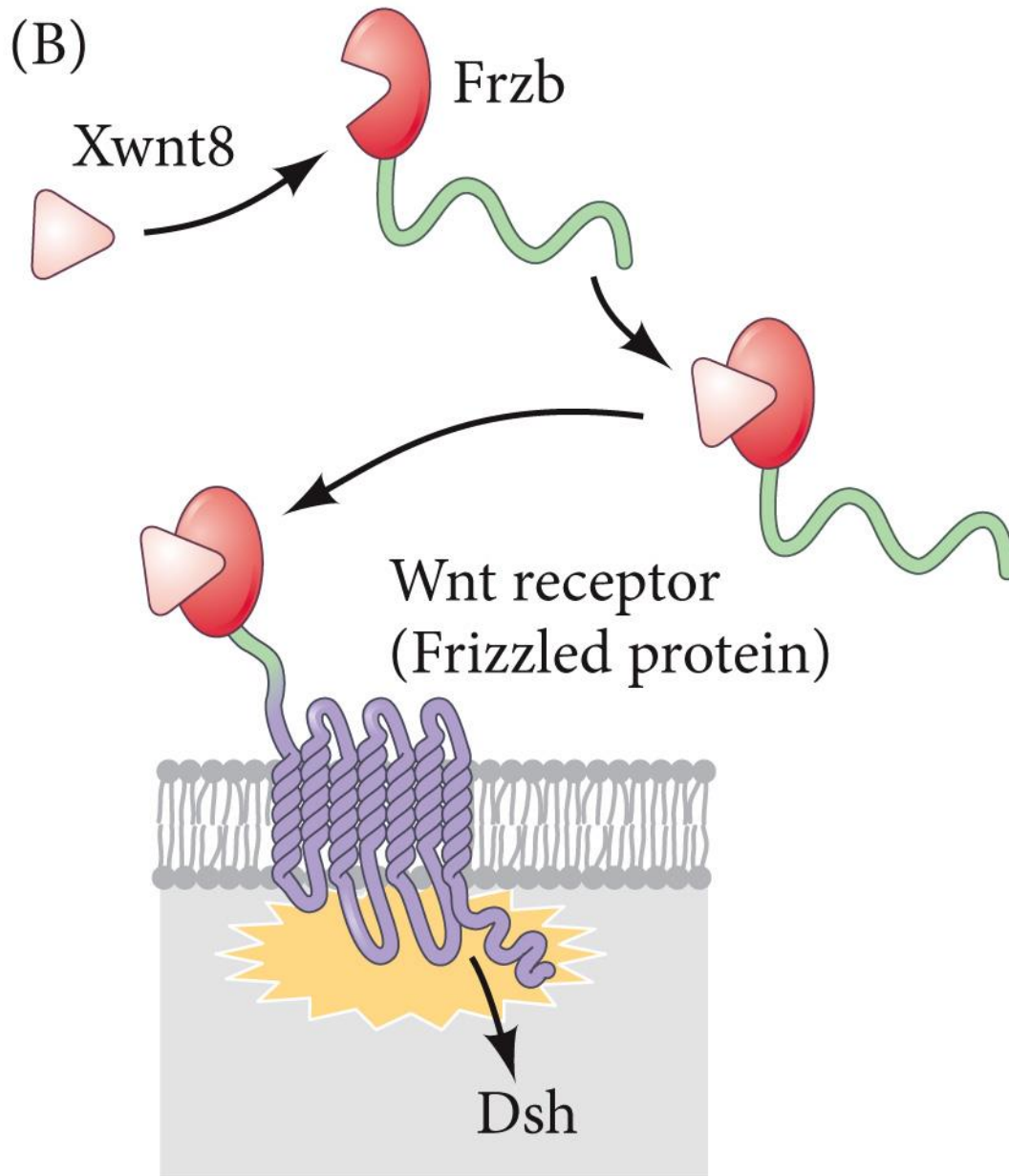


Before gastrulation	After gastrulation
<p data-bbox="343 339 765 401">● nuclear β-catenin</p>  <p data-bbox="343 1090 819 1152">Wnt signaling gradient</p>	 <p data-bbox="1078 1090 1309 1152">Wnt signaling gradient</p>
<p data-bbox="336 1239 788 1368">Target genes of early Wnt signaling</p>	<p data-bbox="1000 1239 1433 1368">Target genes of late Wnt signaling</p>

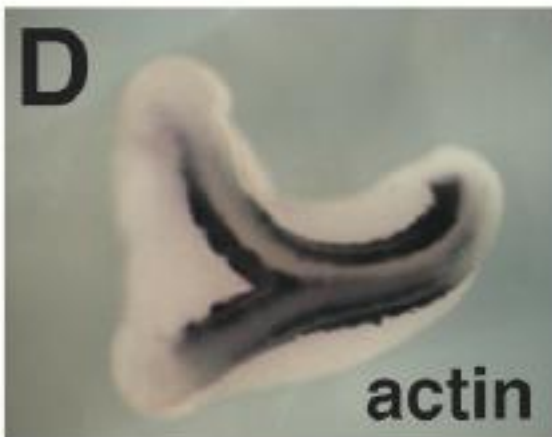
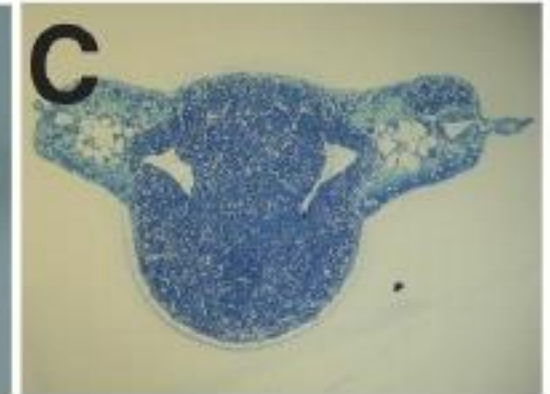
Geni ad azione posteriorizzante: es. geni Cdx (geni omologhi a Caudal di Drosophila)

Xnr, Siamois, Xtwin



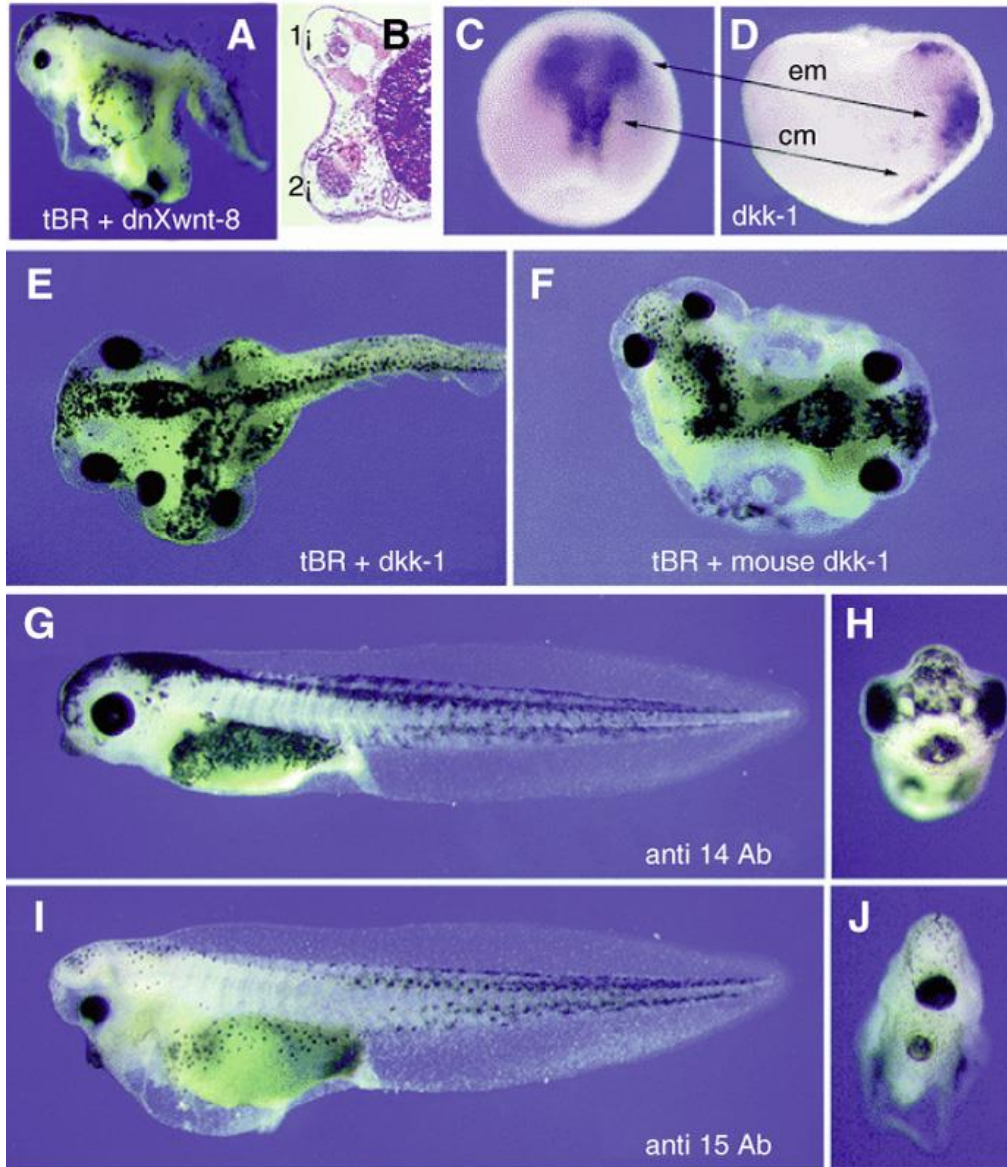


**IN EMBRIONI MICROINIETTATI NELLA REGIONE VENTRALE,
ANTAGONISTI DI FATTORI BMP INDUCONO UN ASSE
SECONDARIO PRIVO DI STRUTTURE CEFALICHE**



L'INDUZIONE DELLA TESTA RICHIEDE ANTAGONISMO DI FATTORI BMP E WNT

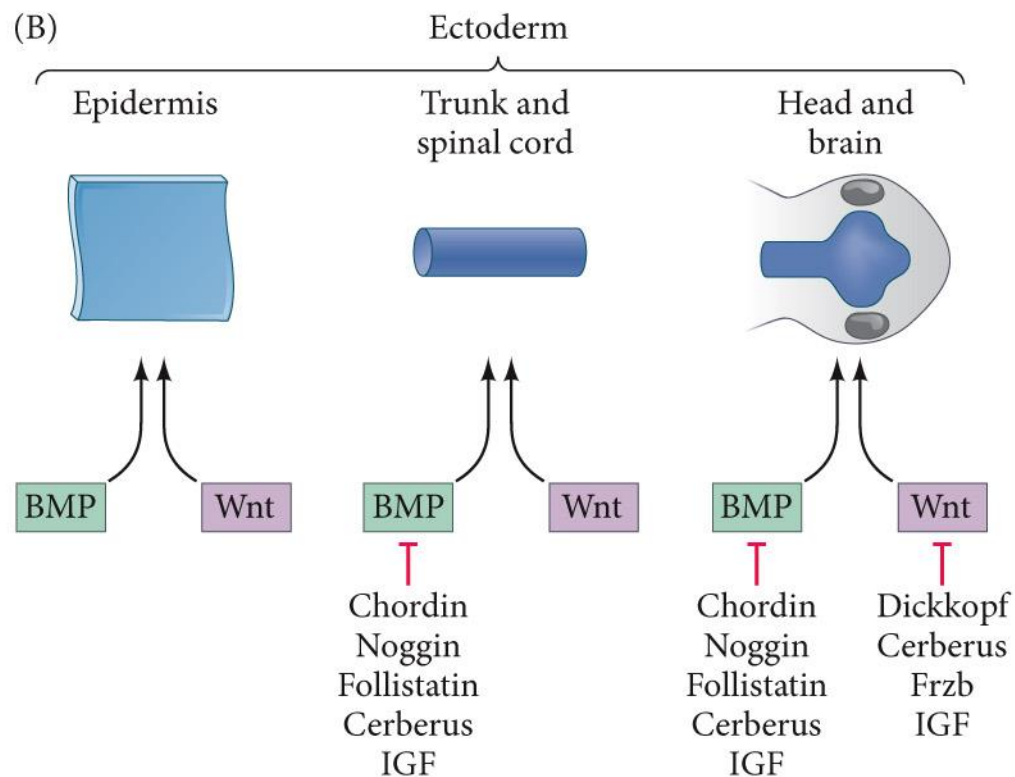
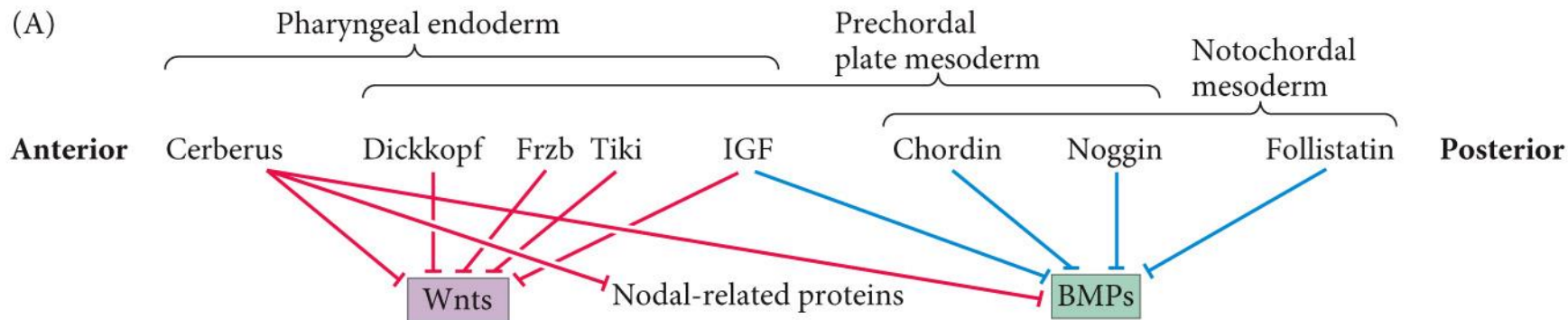
Dkkopf (Dkk): antagonista di Wnt espresso nel mesendoderma dorsale anteriore



	Organizer	Induction
Endomesoderm	dkk1 cerberus frzb chordin noggin follistatin	→ Head → Head
Chordamesoderm	chordin noggin follistatin	→ Trunk → Trunk

Wnt
BMP

BMP



ANTAGONISTI DI FATTORI WNT SONO NECESSARI PER LO SVILUPPO DELLA TESTA

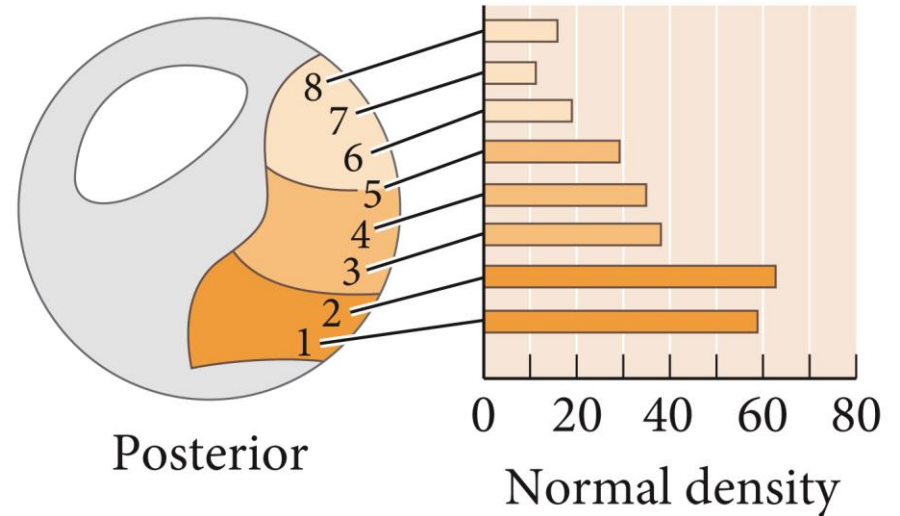


GRADIENTI ORTOGONALI DI SEGNALI BMP E WNT CONTROLLANO IL PATTERNING D-V E A-P DELL'EMBRIONE

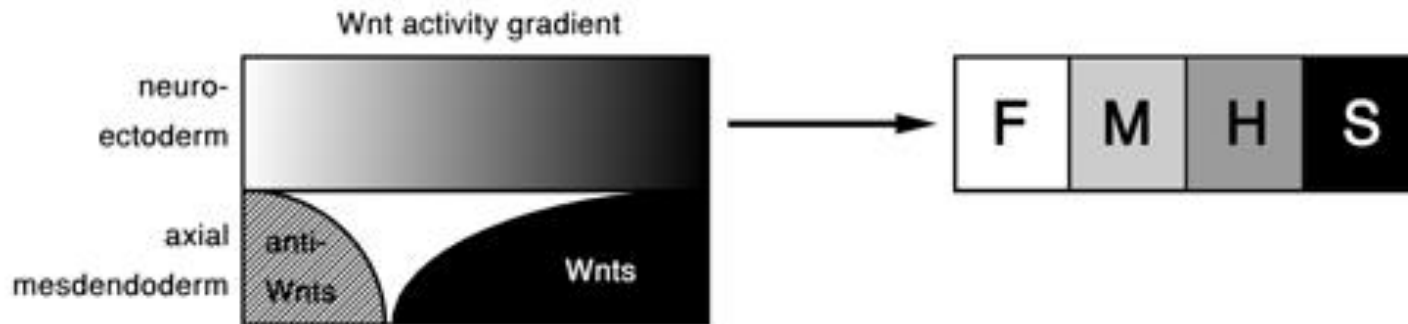
Gradiente di attivazione delle beta-Catenina lungo l'asse AP della piastra neurale

(A)

Anterior



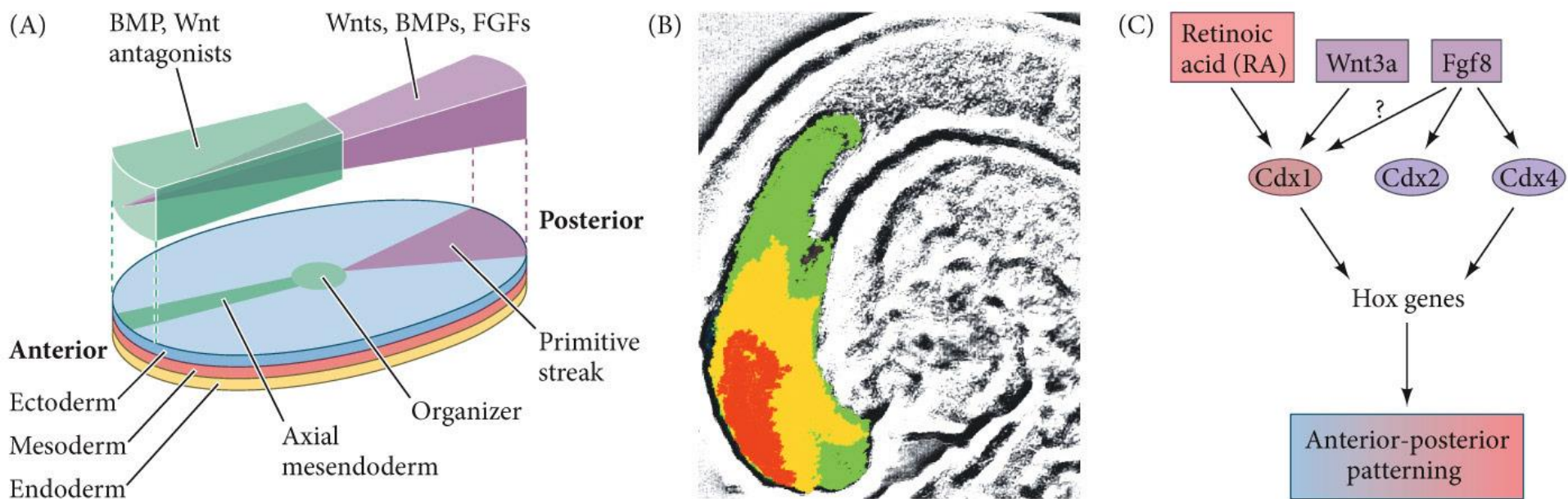
DEVELOPMENTAL BIOLOGY 11e, Figure 11.29 (Part 1)
© 2016 Sinauer Associates, Inc.



CONTROLLO DELLA POLARITA' ANTERO-POSTERIORE NEL TOPO

Fattori Wnt, FGF, Acido Retinoico sono distribuiti secondo gradienti di concentrazione con livelli piu' alti nelle regioni posteriori. Gli antagonisti sono presenti con distribuzione opposta.

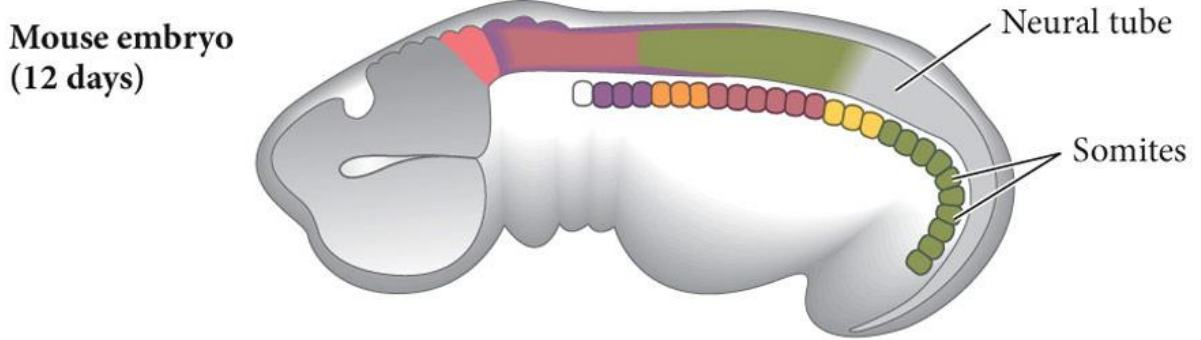
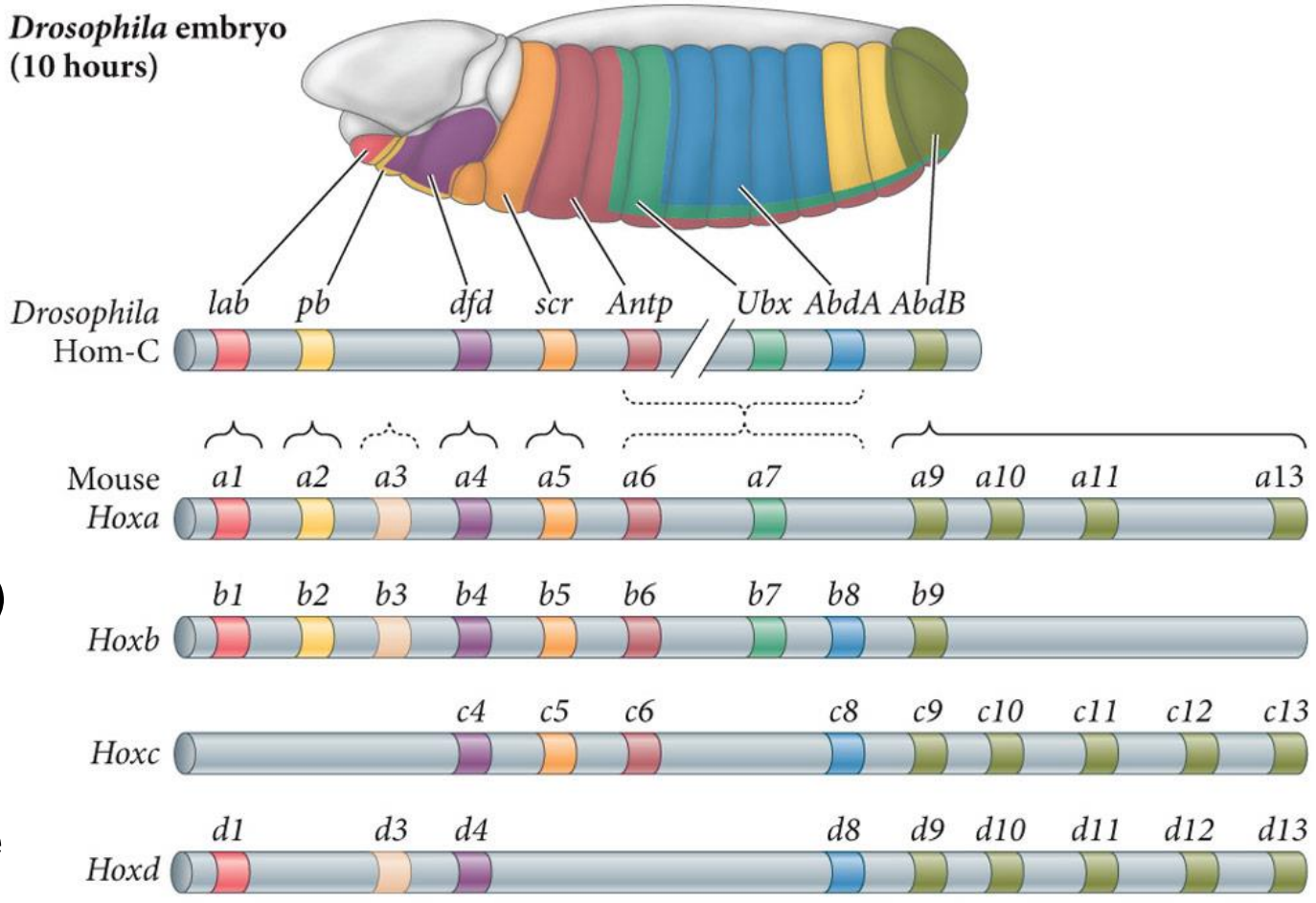
Queste vie di segnale attivano nelle regioni posteriori l'espressione dei geni Cdx, che codificano per fattori di trascrizione correlati al fattore Caudal di Drosophila. I fattori Cdx regolano l'espressione dei geni Hox, omologhi dei geni omeotici di Drosophila.



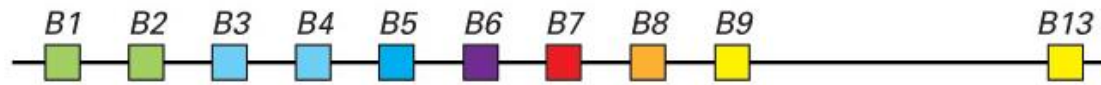
I GENI HOX SONO OMOLOGHI AI GENI OMEOTICI DI DROSOPHILA

Nei mammiferi sono presenti 4 copie del complesso (paraloghi)

L'ordine dei geni sul cromosoma e dei domini di espressione lungo l'asse AP e' conservato fra mammiferi e Drosophila



Temporal and spatial colinearity: order of Hox genes in DNA follows the antero-posterior body axis.

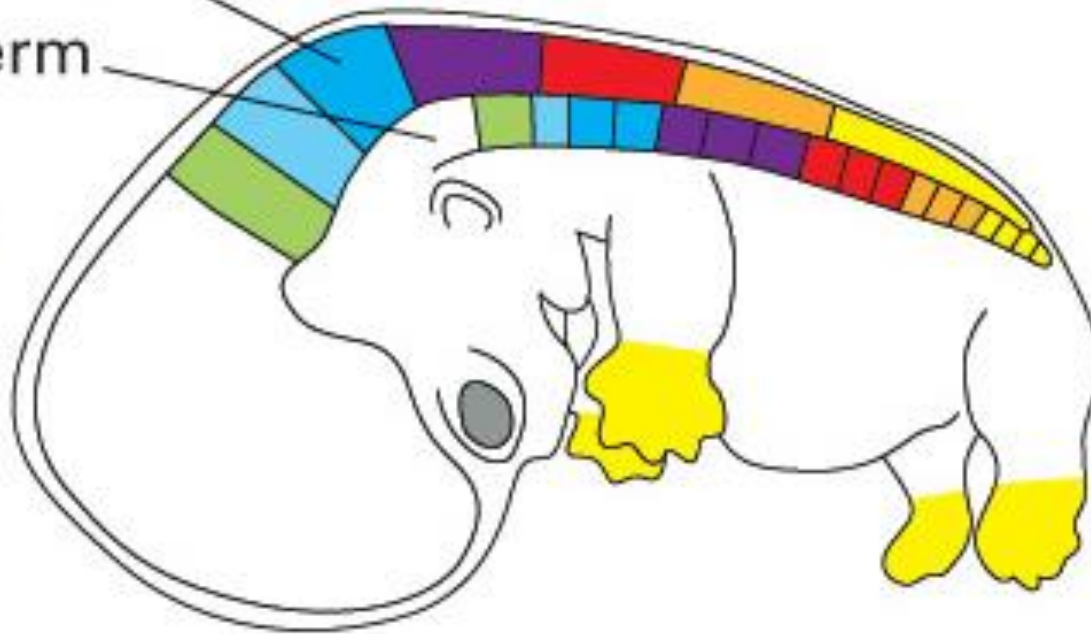


hindbrain and spinal cord

mesoderm

anterior

posterior



I geni omeotici sono caratterizzati dalle proprietà di colinearità spaziale e temporale.

- a) Colinearità temporale: I geni localizzati all'estremità 3' del complesso sono attivati prima di quelli localizzati verso l'estremità 5'.
- b) Colinearità spaziale: I geni localizzati all'estremità 3' sono espressi in domini spaziali anteriori rispetto ai domini di espressione dei geni localizzati verso l'estremità 5'.

Spostandosi nel complesso in direzione 3' → 5' i geni vengono attivati più tardivamente e in regioni progressivamente posteriori.

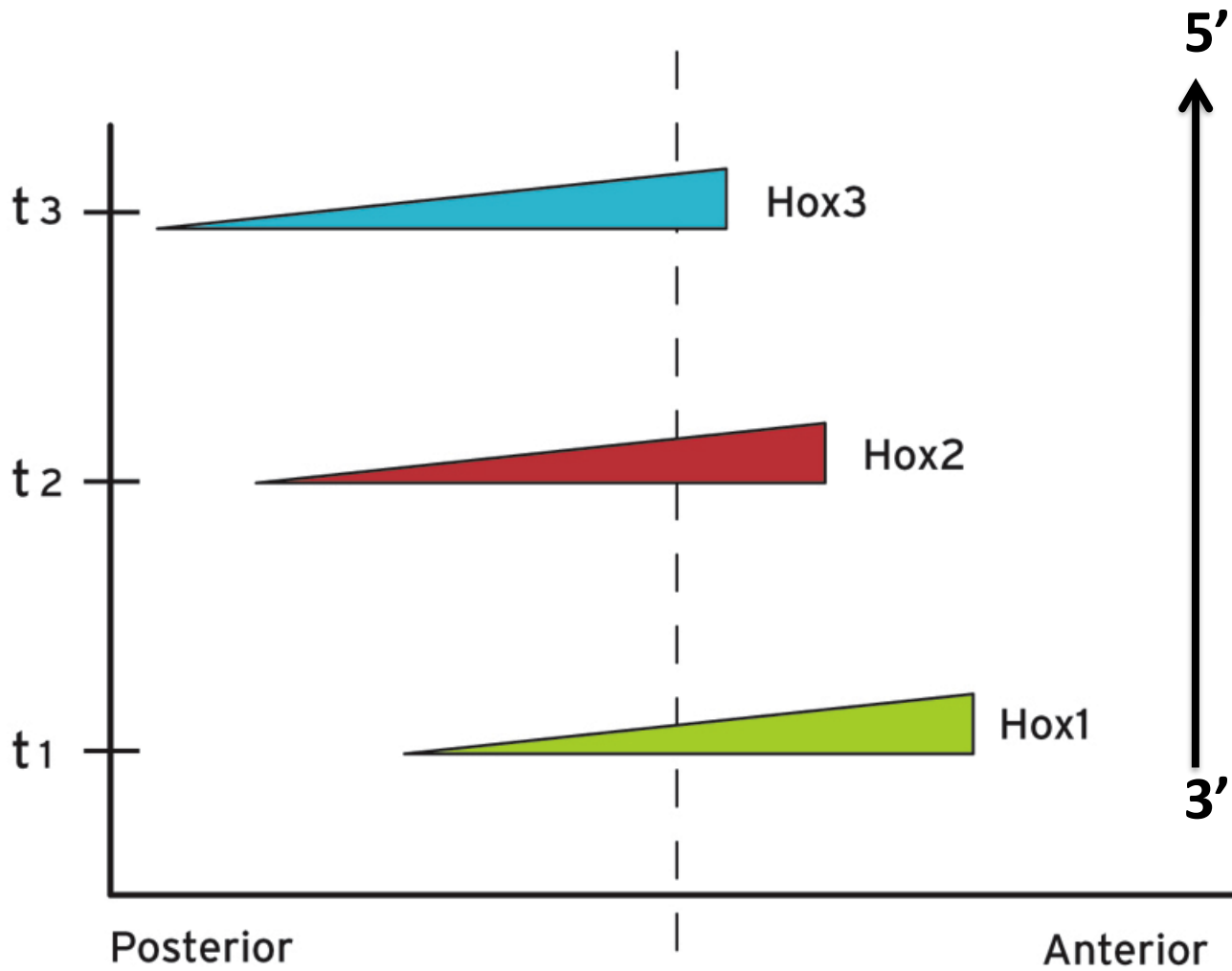
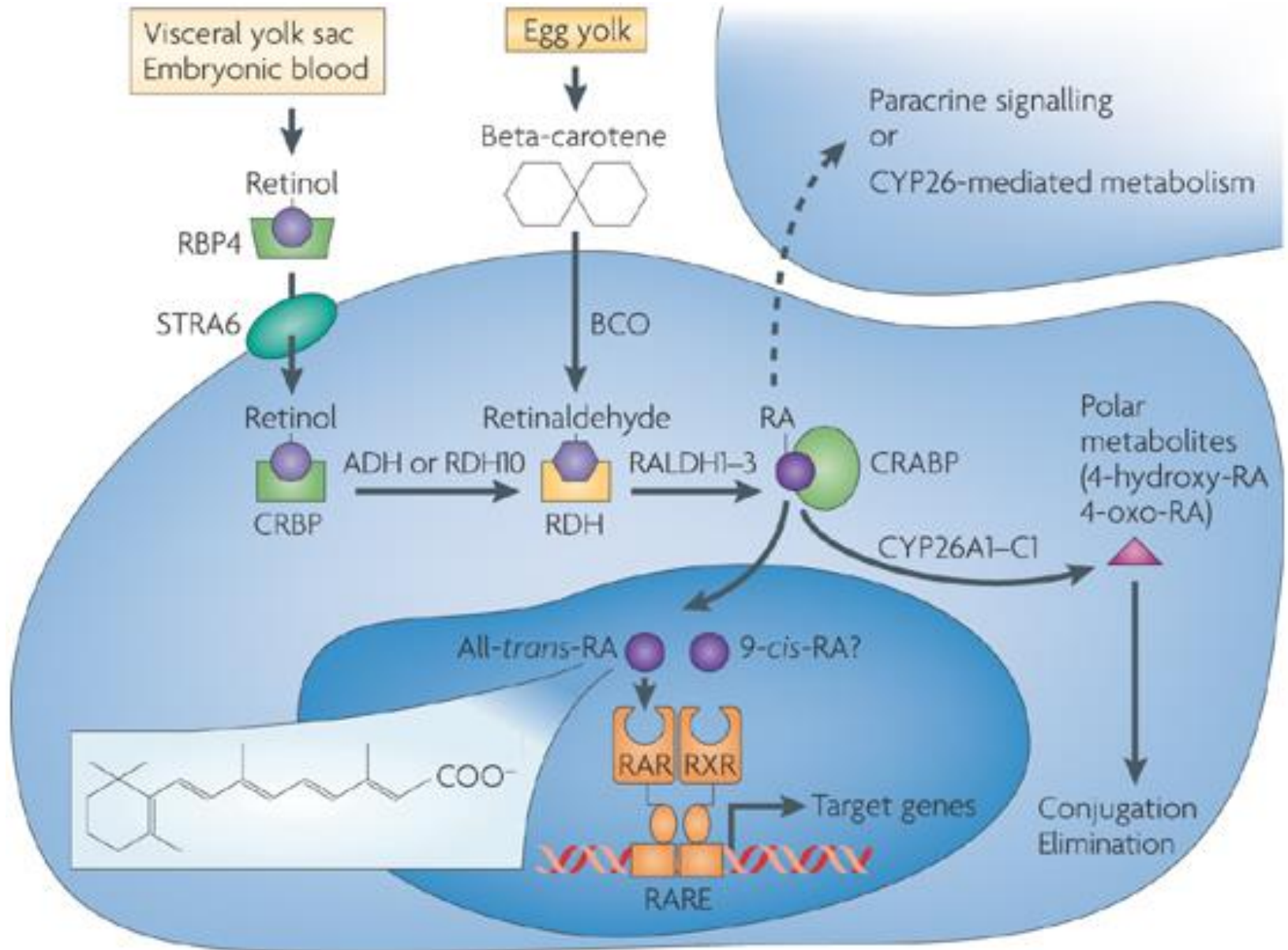
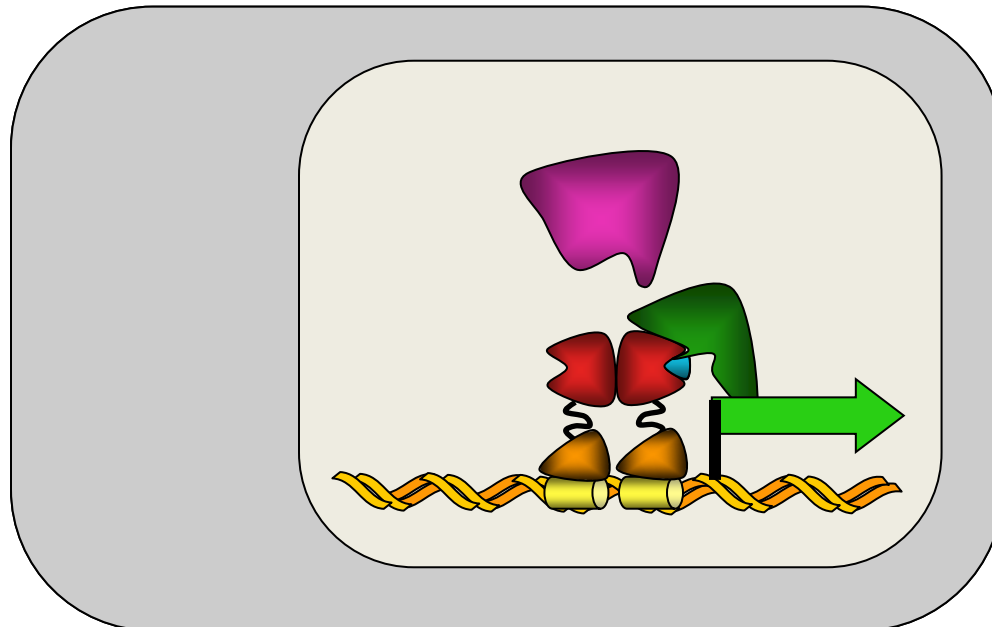
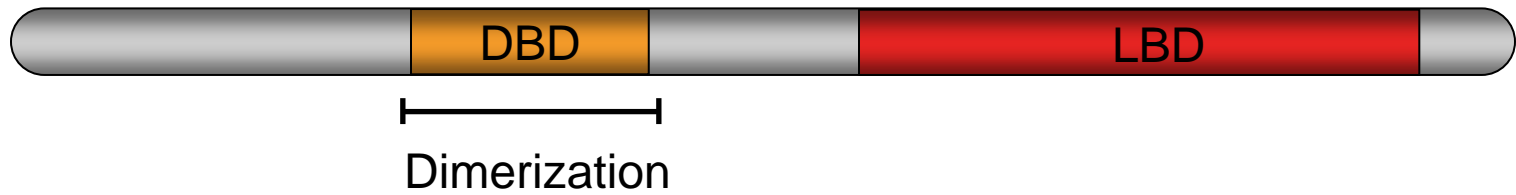


Figure 1

METABOLISMO DELL'ACIDO RETINOICO



nuclear receptor structure/function

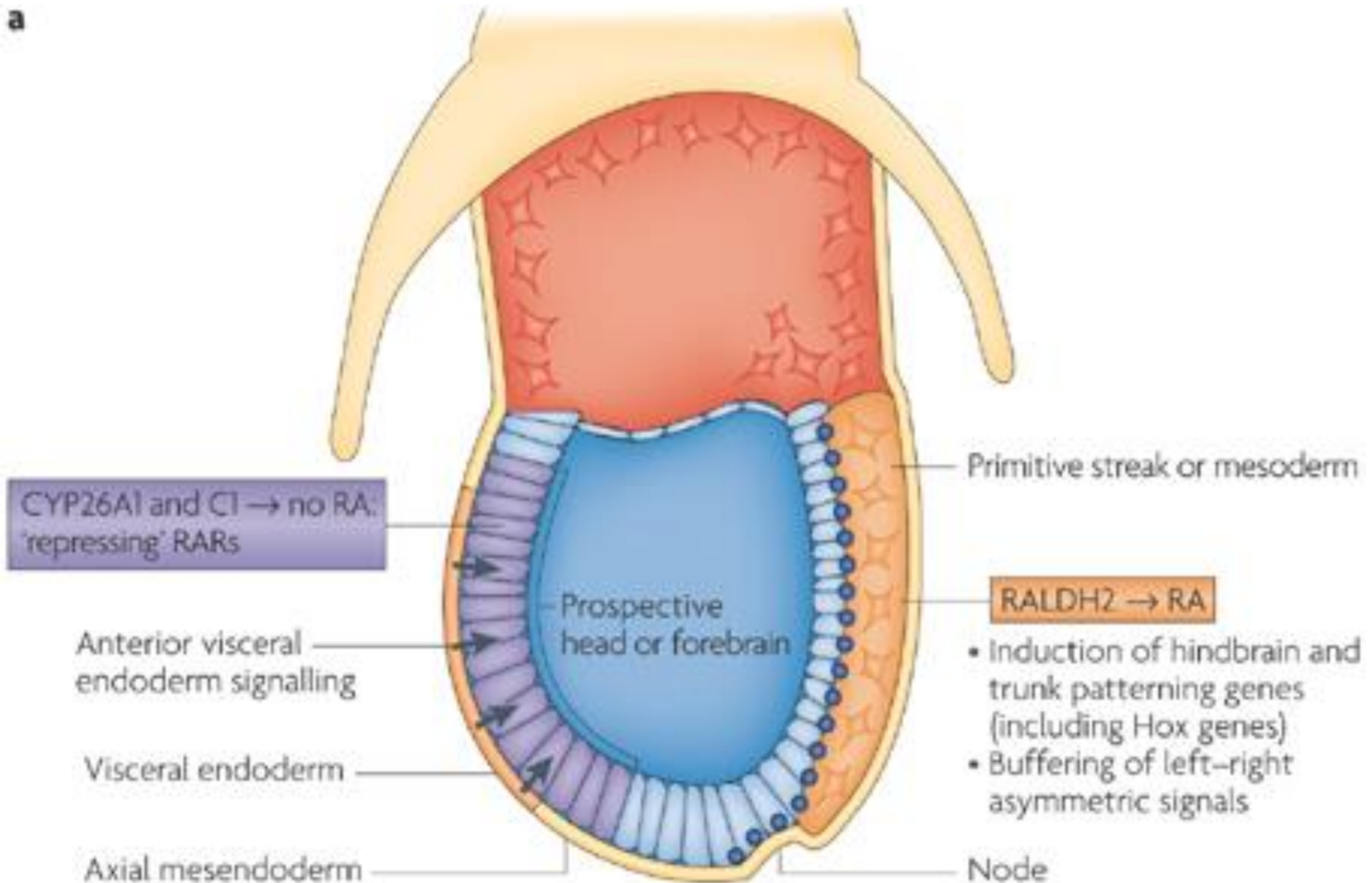


corepressor
ligand
coactivator

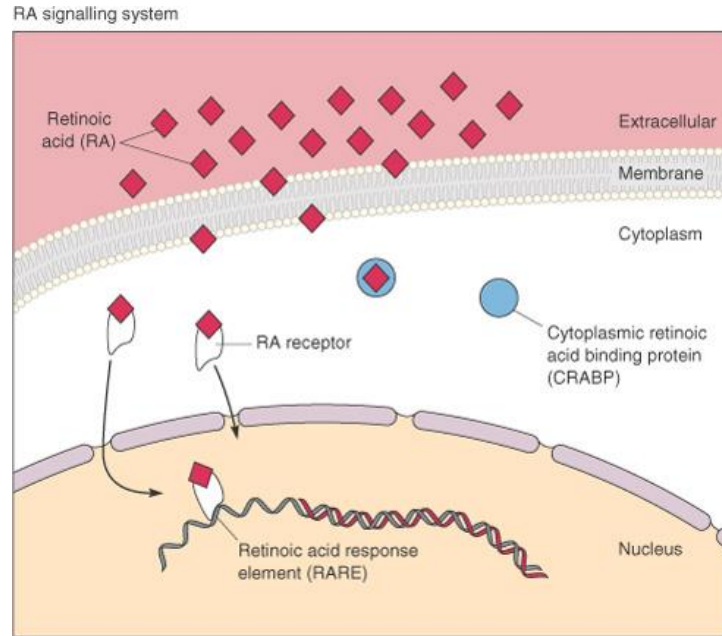
Fig. 22

L'ACIDO RETINOICO E' PRODOTTO NELLE REGIONI POSTERIORI DELL'EMBRIONE E DEGRADATO IN QUELLE ANTERIORI

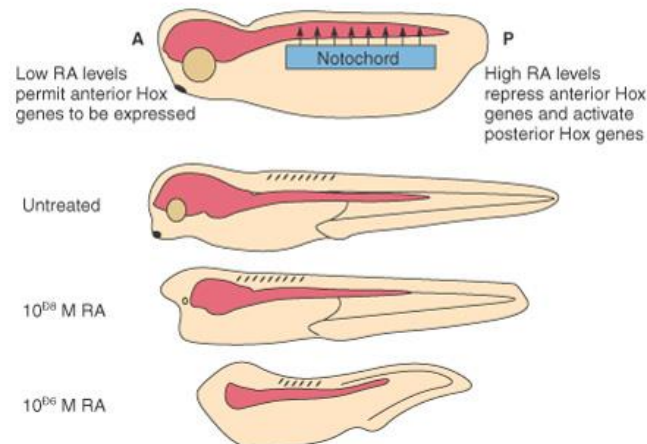
a



L'ACIDO RETINOICO CONTROLLA IL PROFILO DI ESPRESSIONE DEI GENI HOX



RA in posterior mesoderm at neurula stage



Sin AR



Deacetilación de la Histona
y *represión* de la transcripción

Con AR



Acetilación de la Histona
y *activación* de la transcripción

ESTRUCTURA TÍPICA DEL CLUSTER
DE GENES HOX EN CORDADOS

COLINEARITA' DI RISPOSTA DEI GEN HOX ALL'ACIDO RETINOICO

Retinoic acid activates HOX genes sequentially in cultured human teratocarcinoma cells

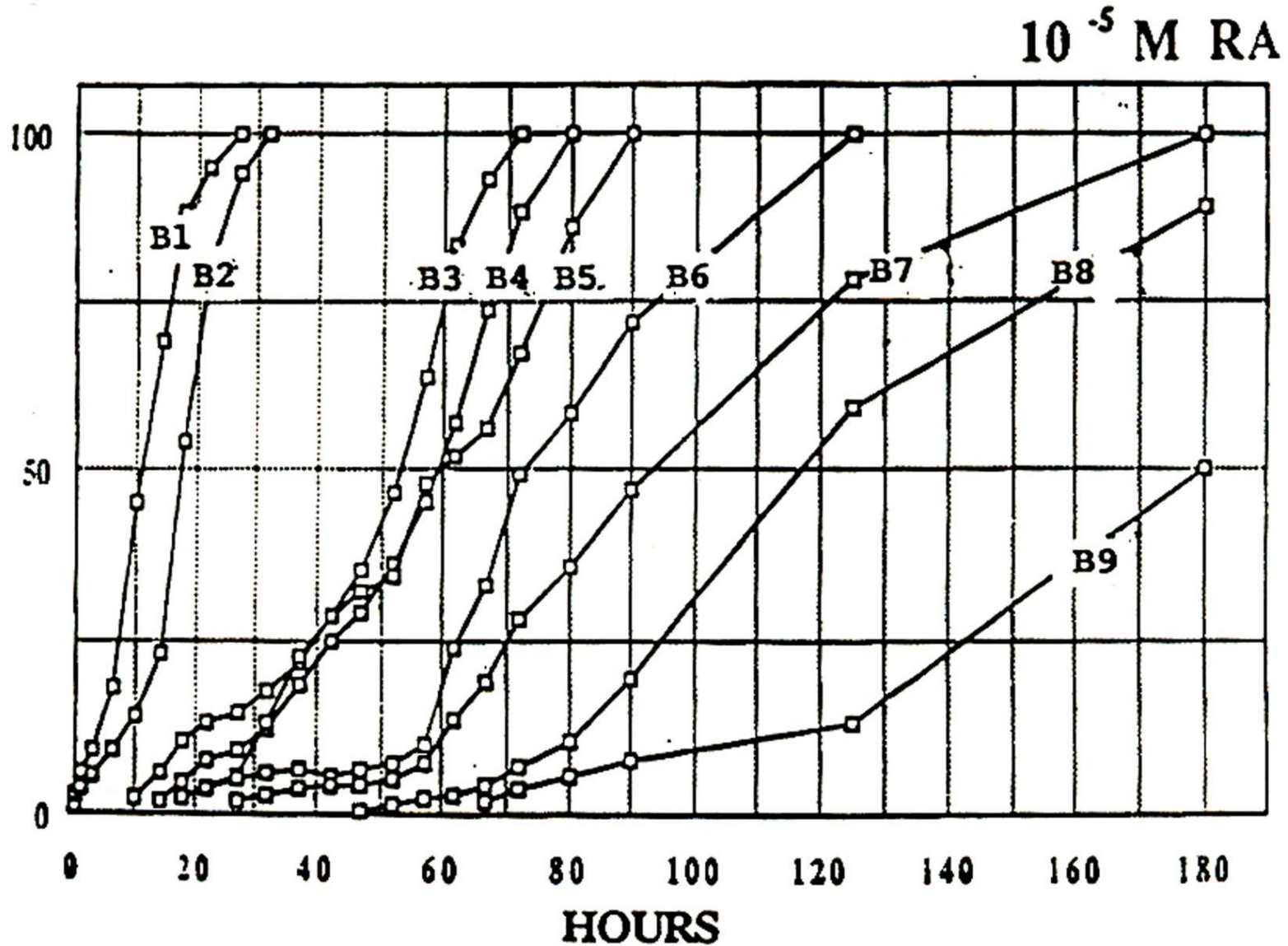
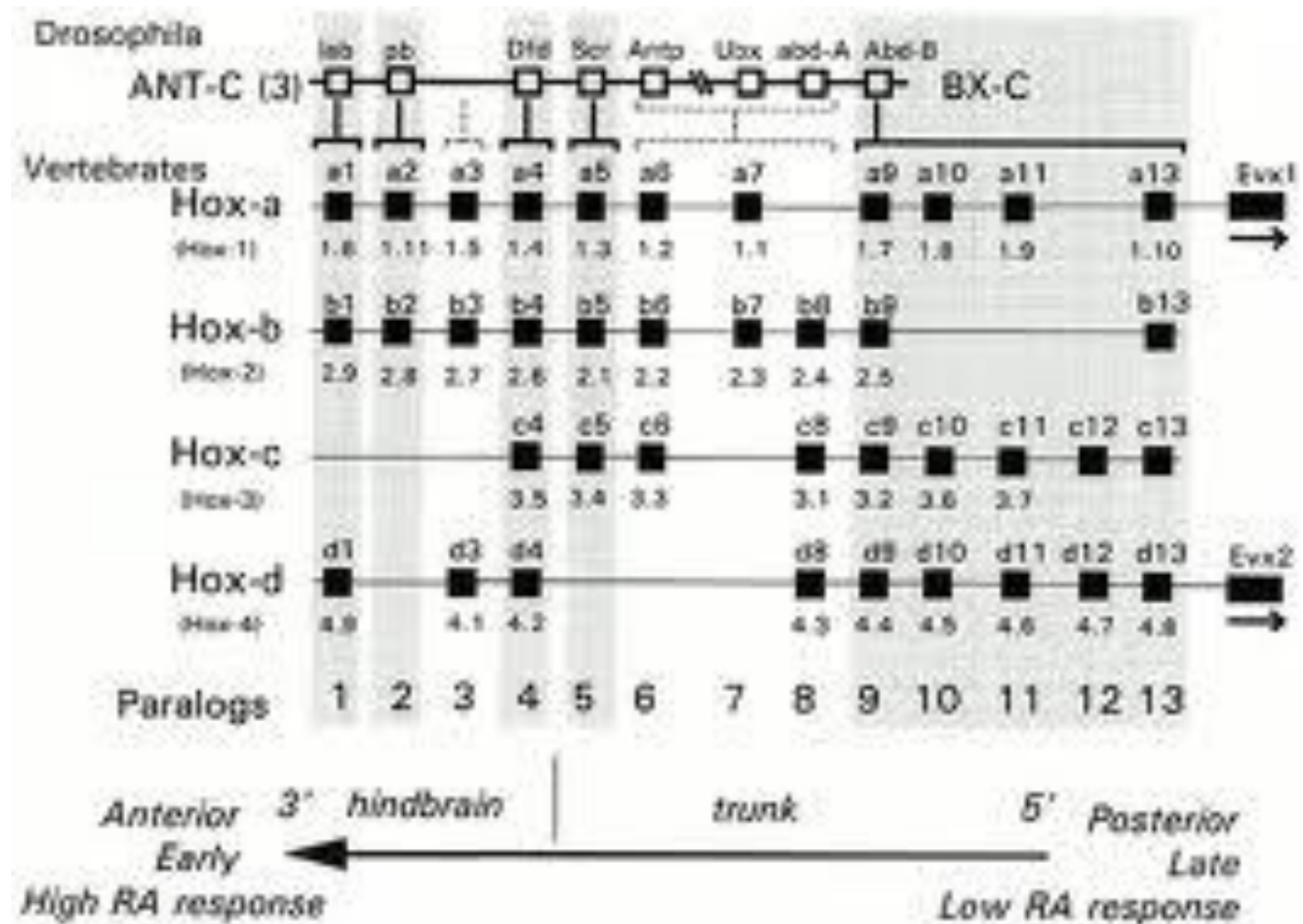


Fig. 21

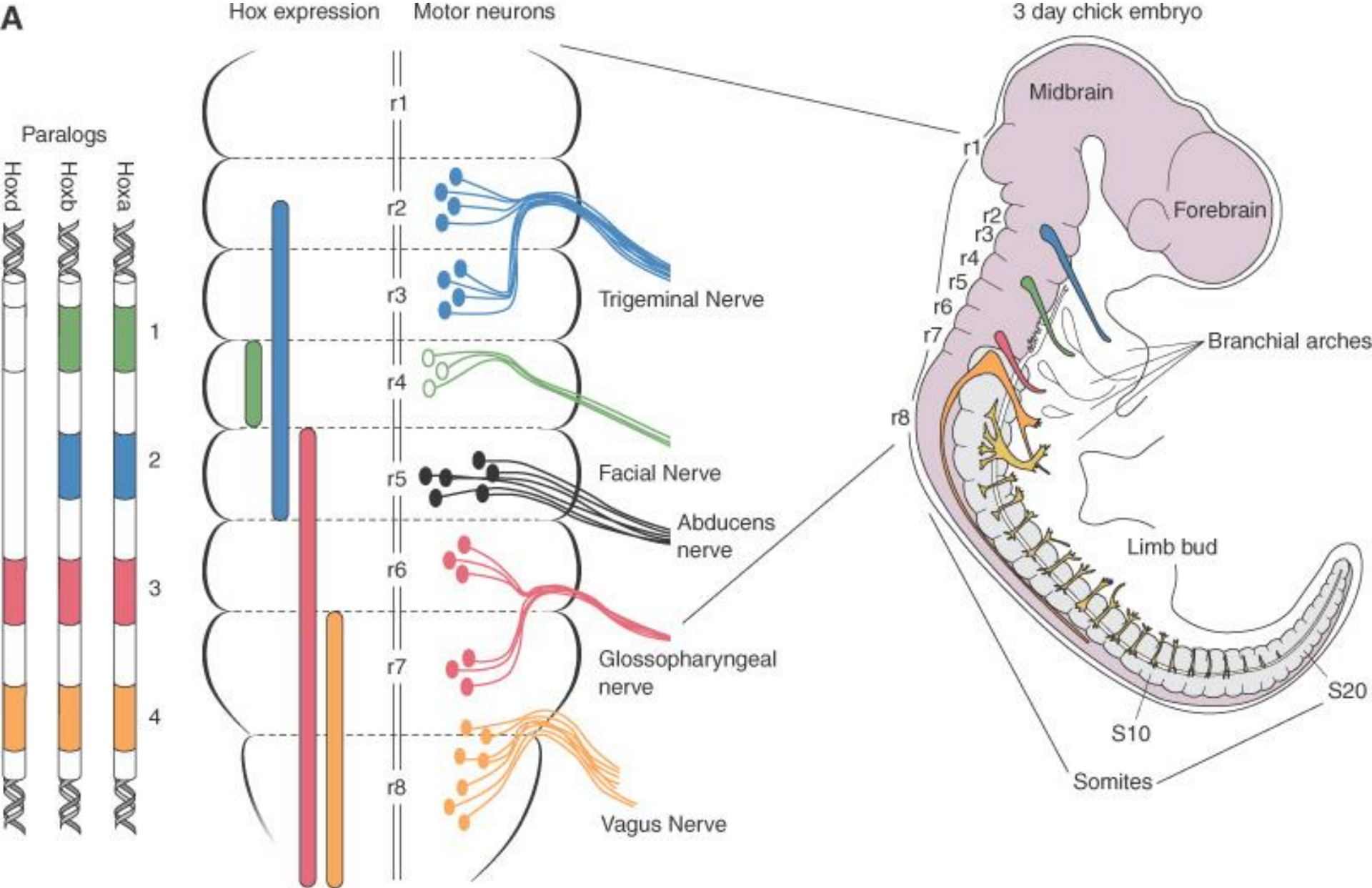
L'ACIDO RETINOICO CONTROLLA IL PATTERN DI ESPRESSIONE SPAZIO-TEMPORALE DEI GENI HOX



Attivati a dosi piu' basse di RA o con tempi di esposizione minori

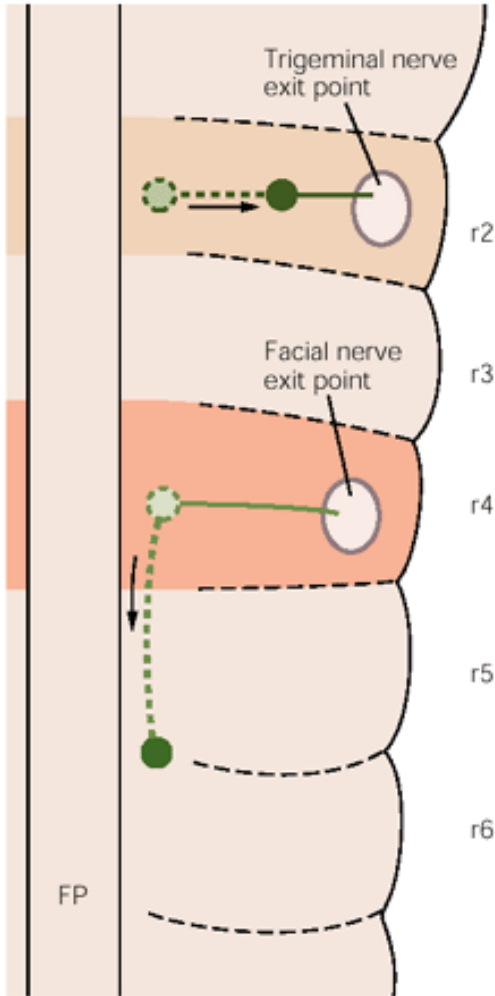
Attivati a dosi piu' alte di RA o con tempi di esposizione maggiori

PATTERNING A-P DEL ROMBOENCEFALO MEDIANTE UN CODICE HOX

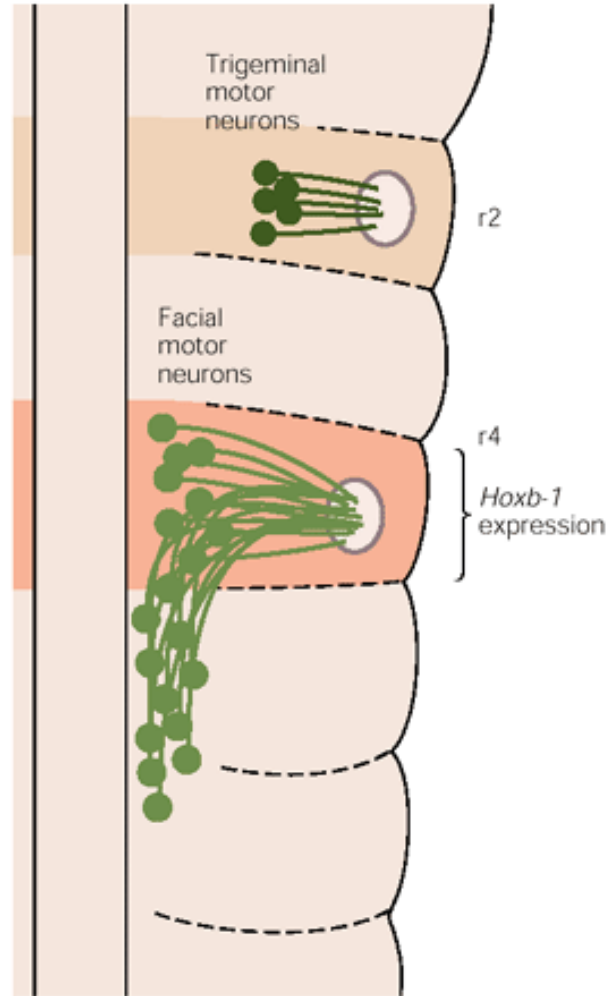


LA SPECIFICAZIONE DEI ROMBOMERI DIPENDE DALL'AZIONE DI GENI HOX SPECIFICI

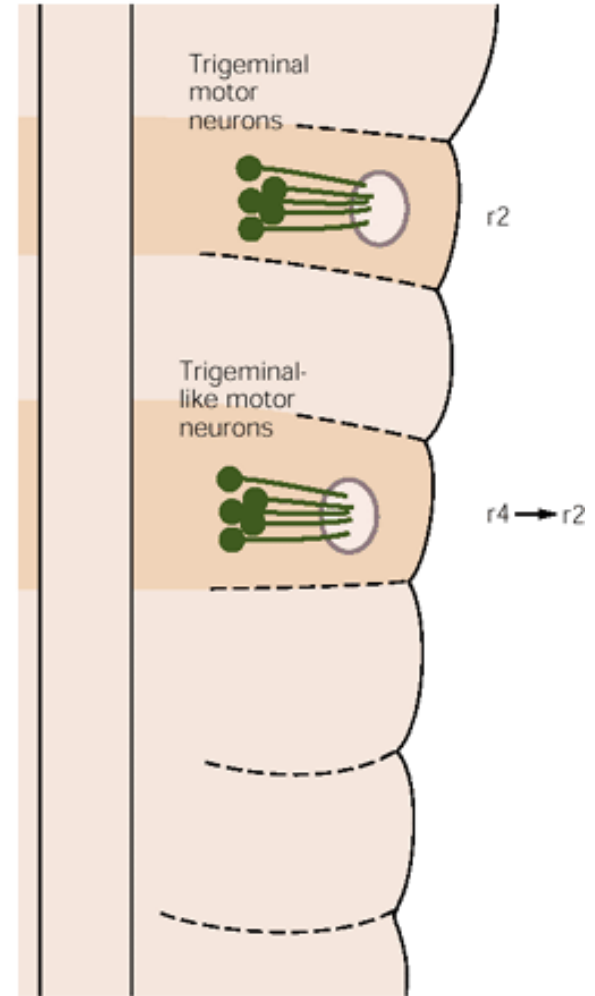
A Migratory trajectories



B₁ Wild type

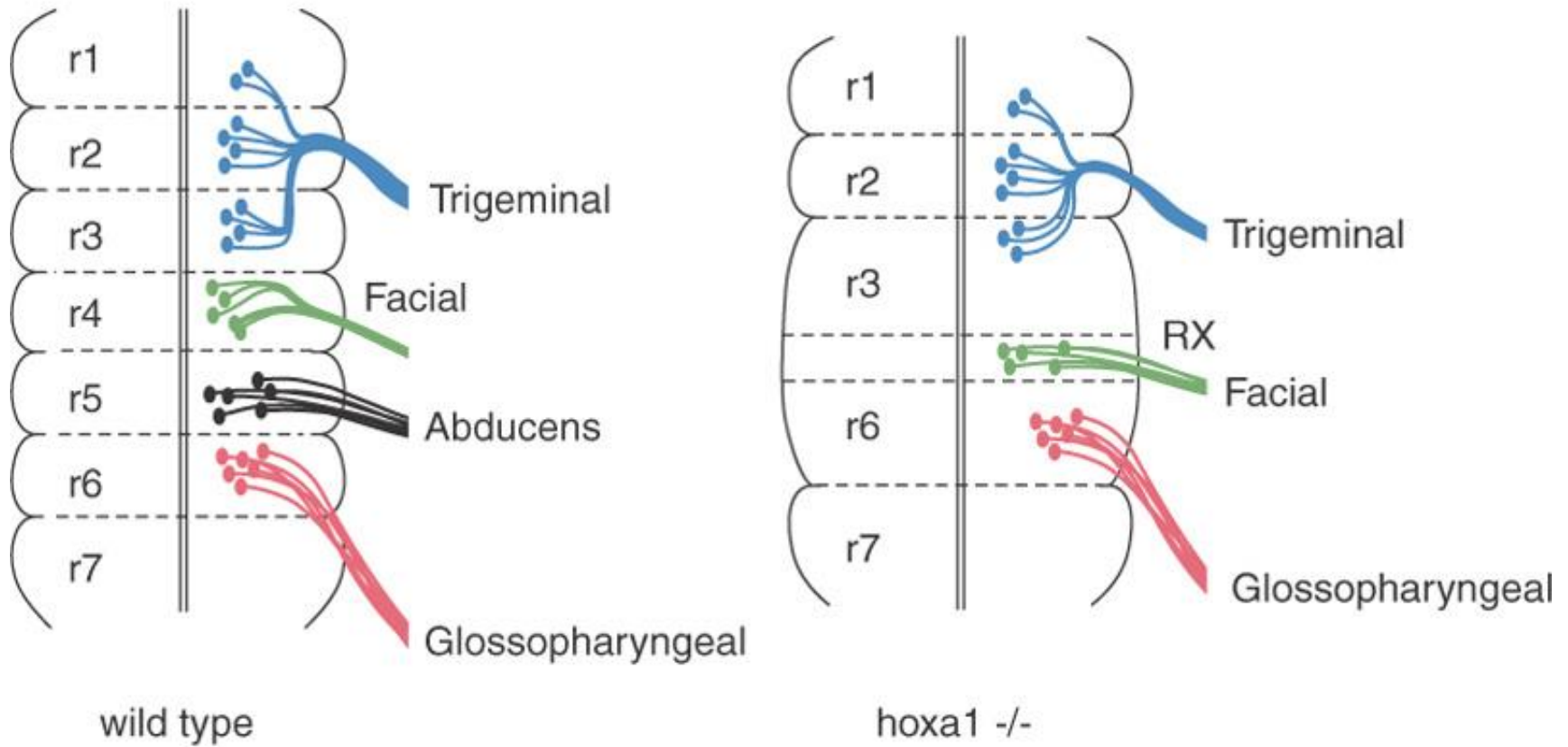


B₂ *Hoxb-1* mutant

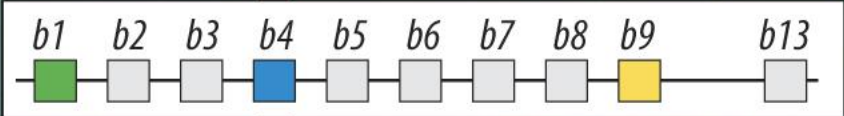
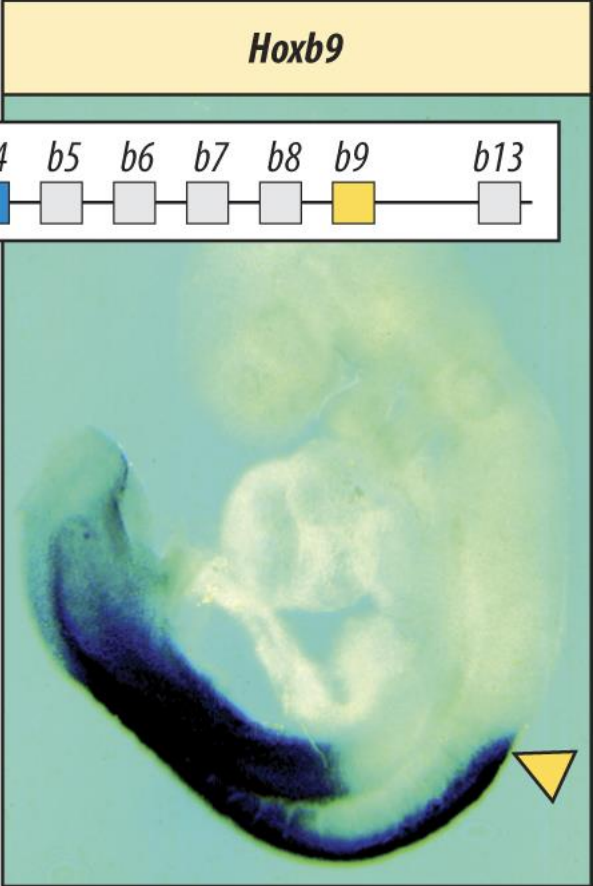
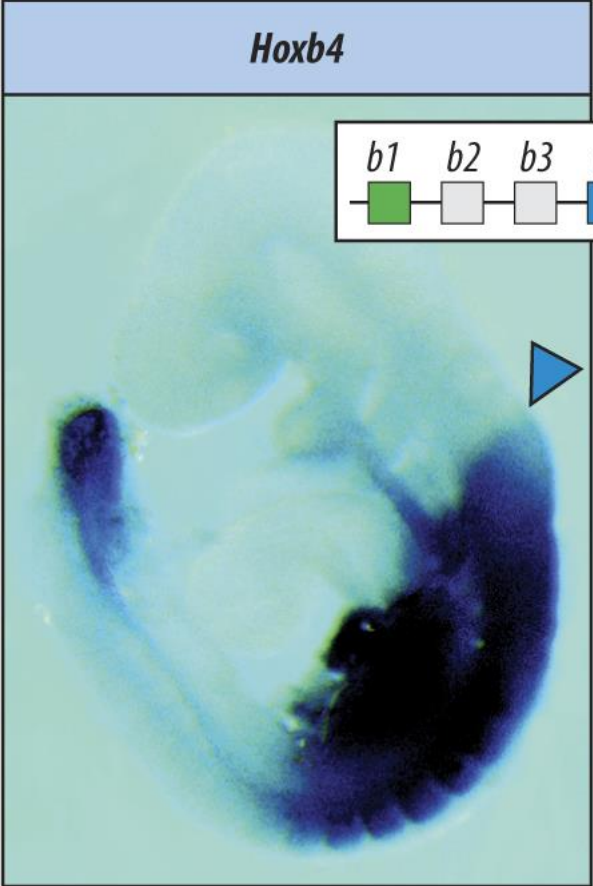
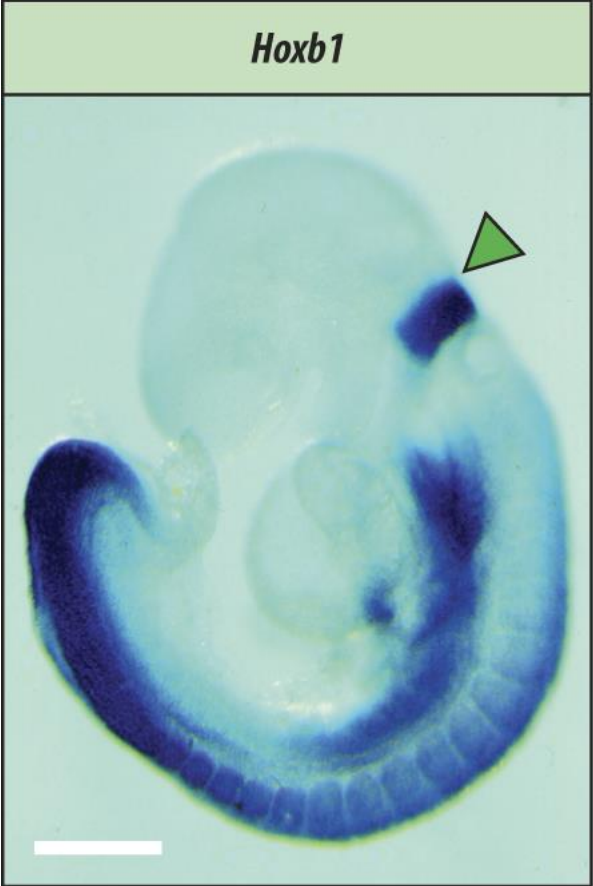


LA SPECIFICAZIONE DEI ROMBOMERI DIPENDE DALL'AZIONE DI GENI HOX SPECIFICI

B

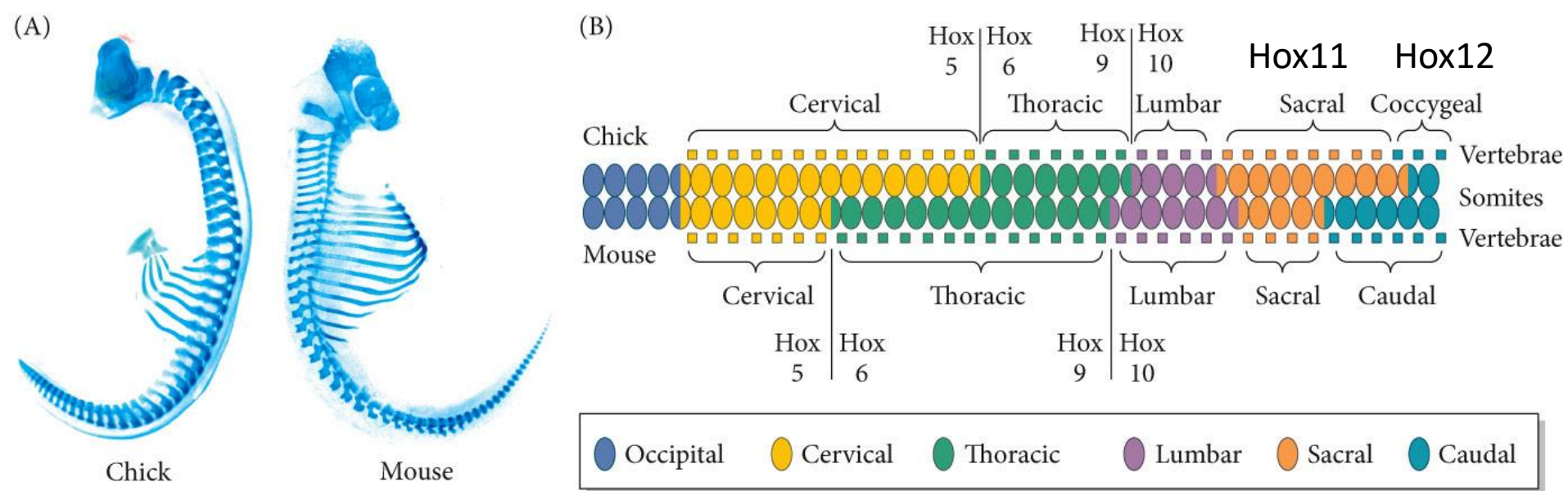


L'ESPRESSIONE DEI GENI HOX PIU' IN 5' E' RISTRETTA AL MIDOLLO SPINALE



GENI HOX E CONTROLLO DELL'IDENTITA' DELLE VERTEBRE

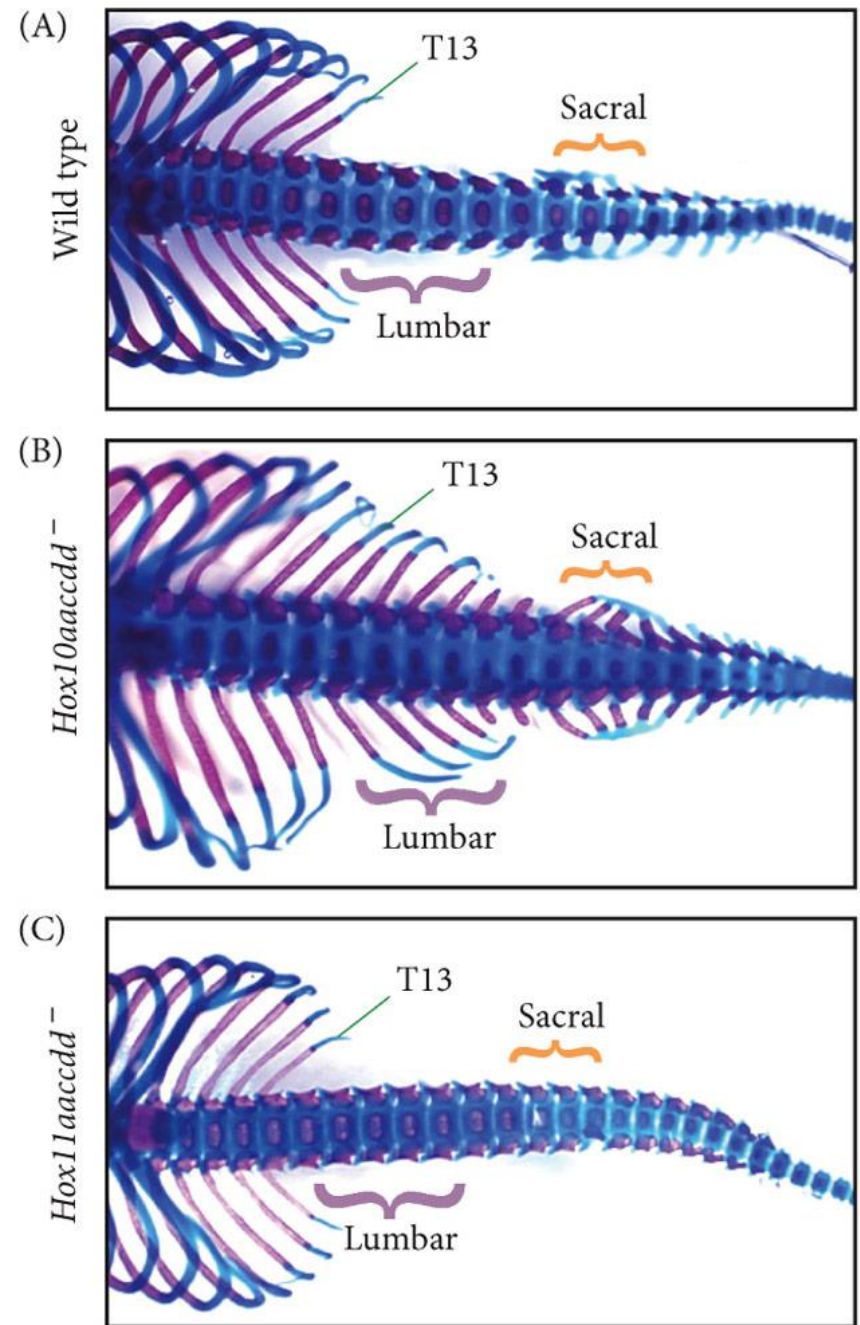
Il confronto fra i domini di espressione dei geni Hox e la suddivisione della colonna vertebrale nel topo e nell'uomo mostra una chiara correlazione fra la formazione di vertebre cervicali e toraciche ed i domini dei geni Hox5 e 6; e fra la formazione di vertebre toraciche e lombari ed i domini dei geni Hox9 e 10.



**Eliminazione dei paraloghi Hox10
-> conversione di vertebre
lombari in toraciche**

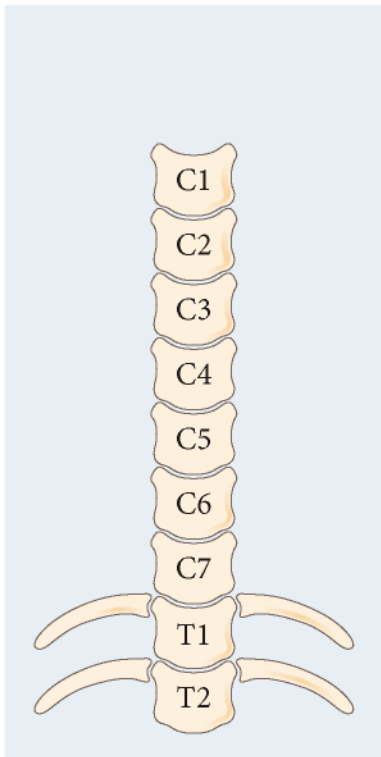
**Eliminazione dei paraloghi Hox11
-> conversione di vertebre sacrali
in lombari**

**Trasformazioni omeotiche di tipo
anteriorizzante**

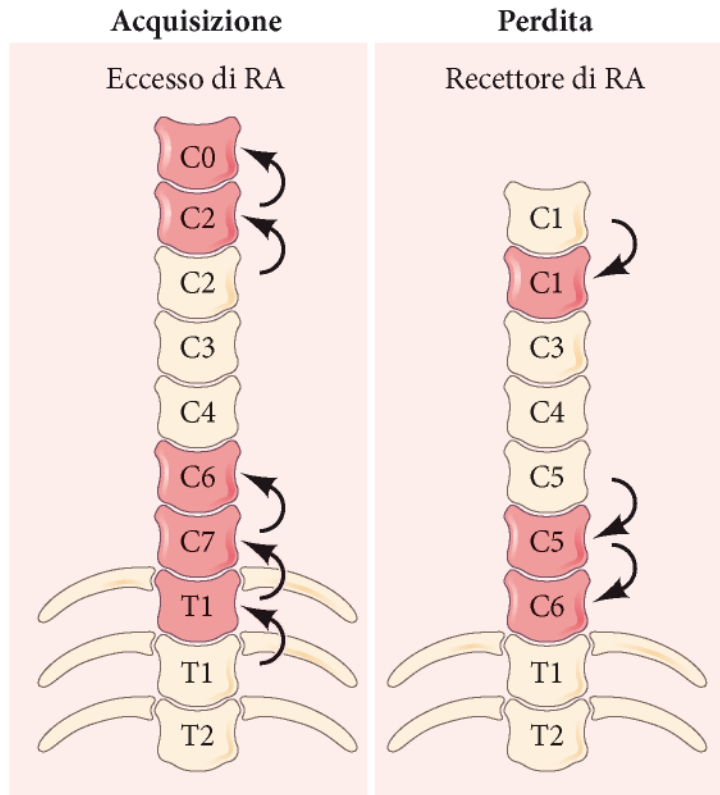


Somministrazione di Acido Retinoico esogeno o blocco della sua via di segnale portano a trasformazioni omeotiche posteriorizzanti o anteriorizzanti modificando i domini di espressione dei geni Hox

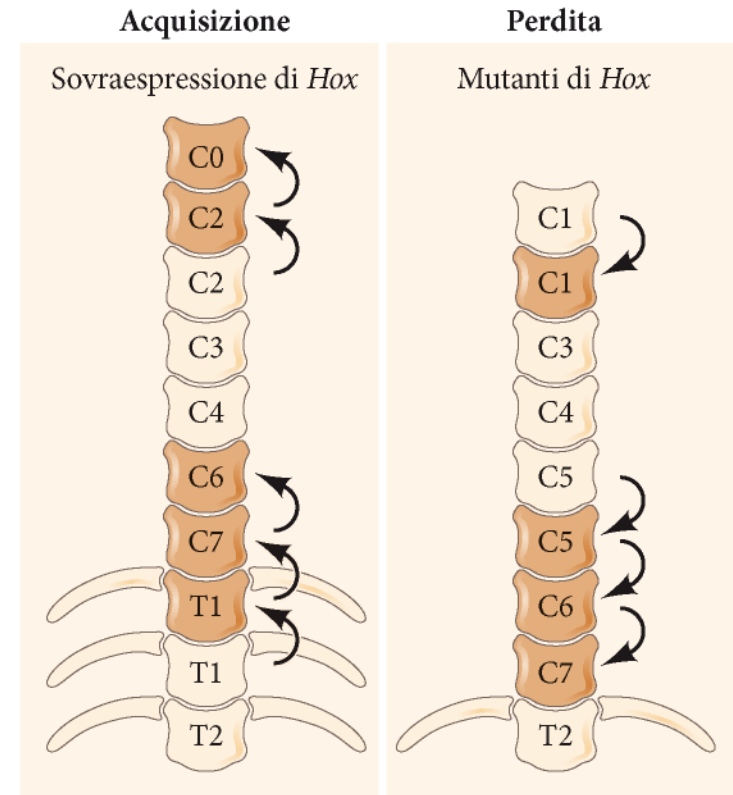
(A) Sviluppo normale



(B) Acido retinoico (RA)



(C) Geni Hox



Anterior

Vertebral regions

Posterior

cervical

thoracic

lumbar

sacral

caudal

Hox genes

