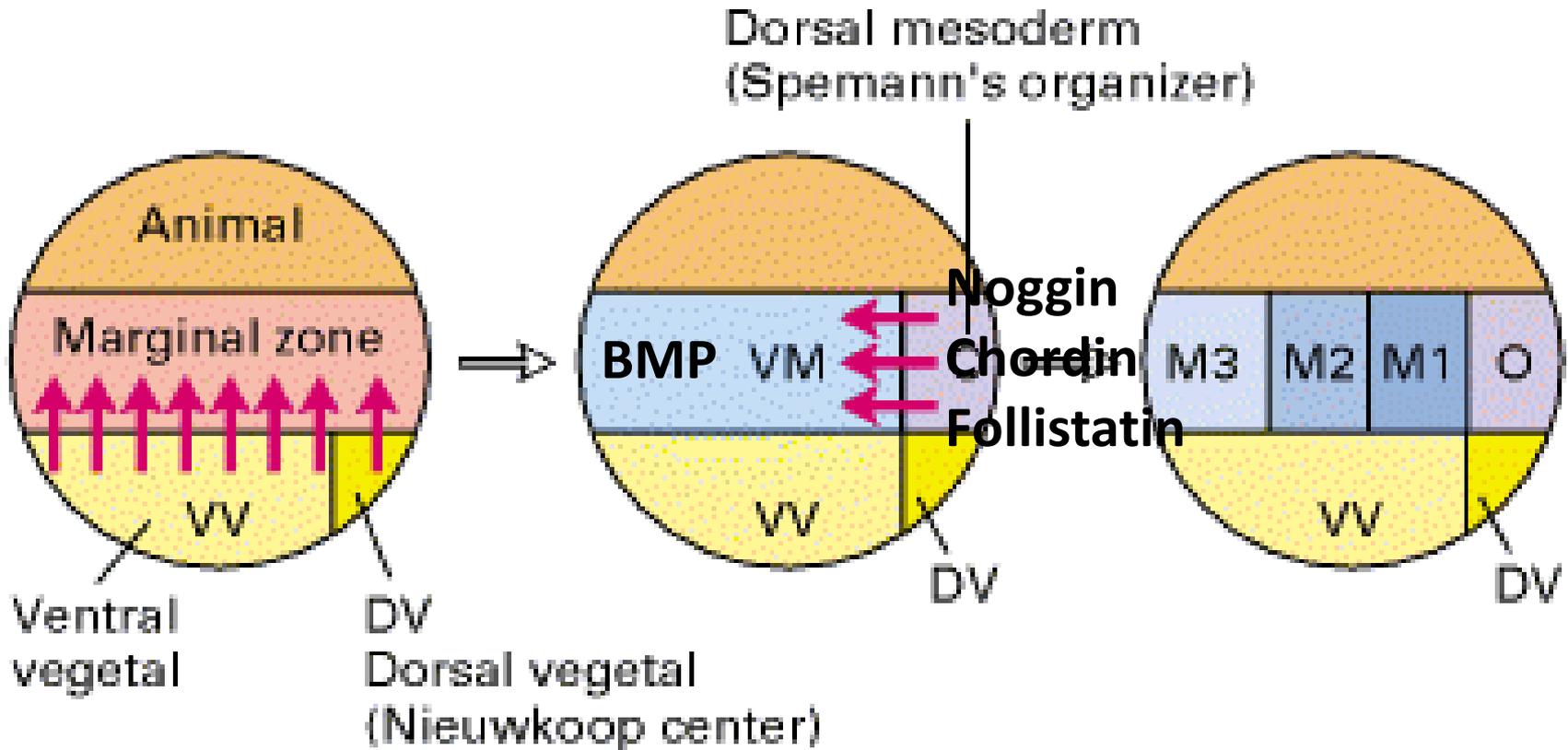
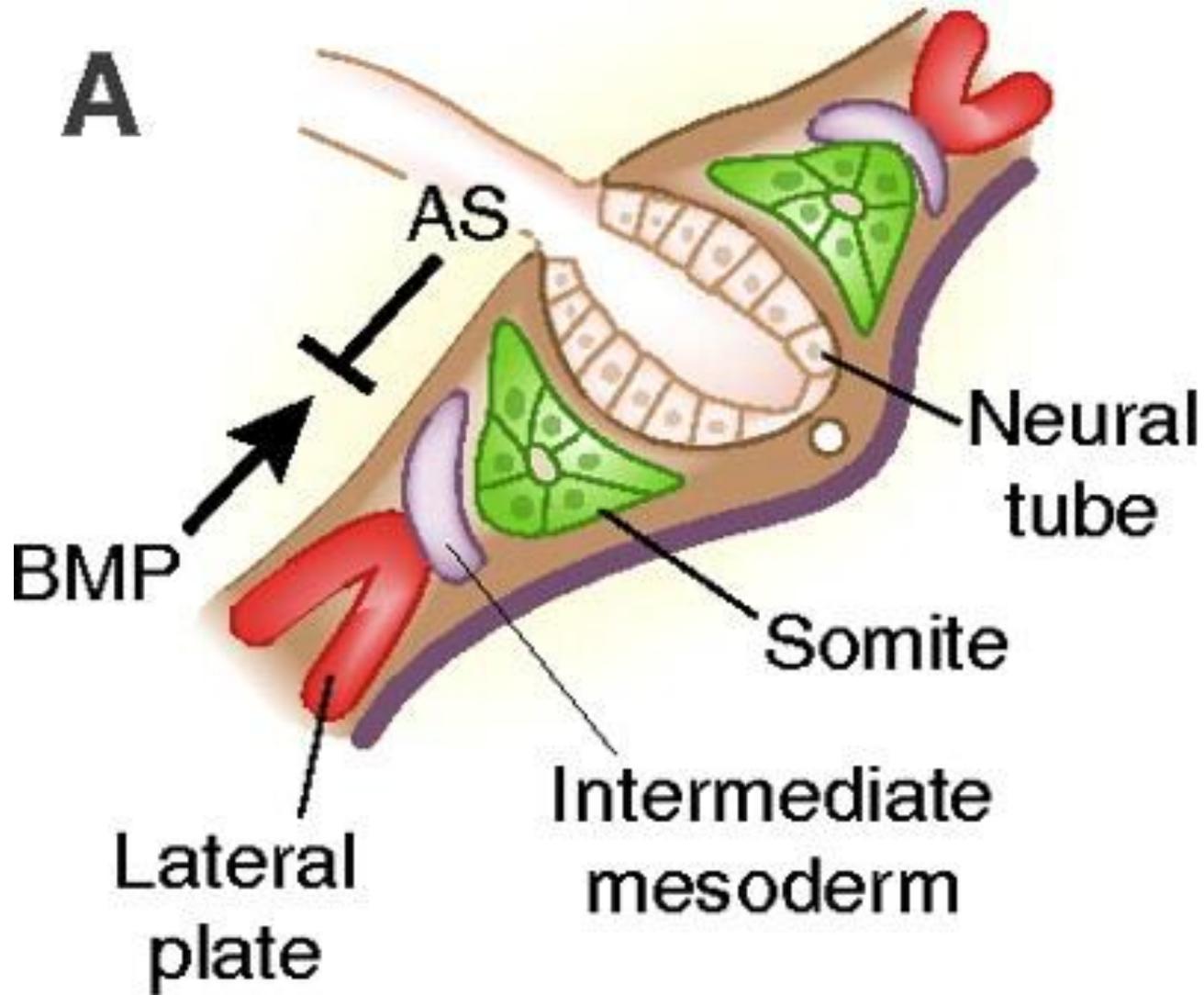


DEVELOPMENTAL BIOLOGY 11e, Figure 18.1
 © 2016 Sinauer Associates, Inc.

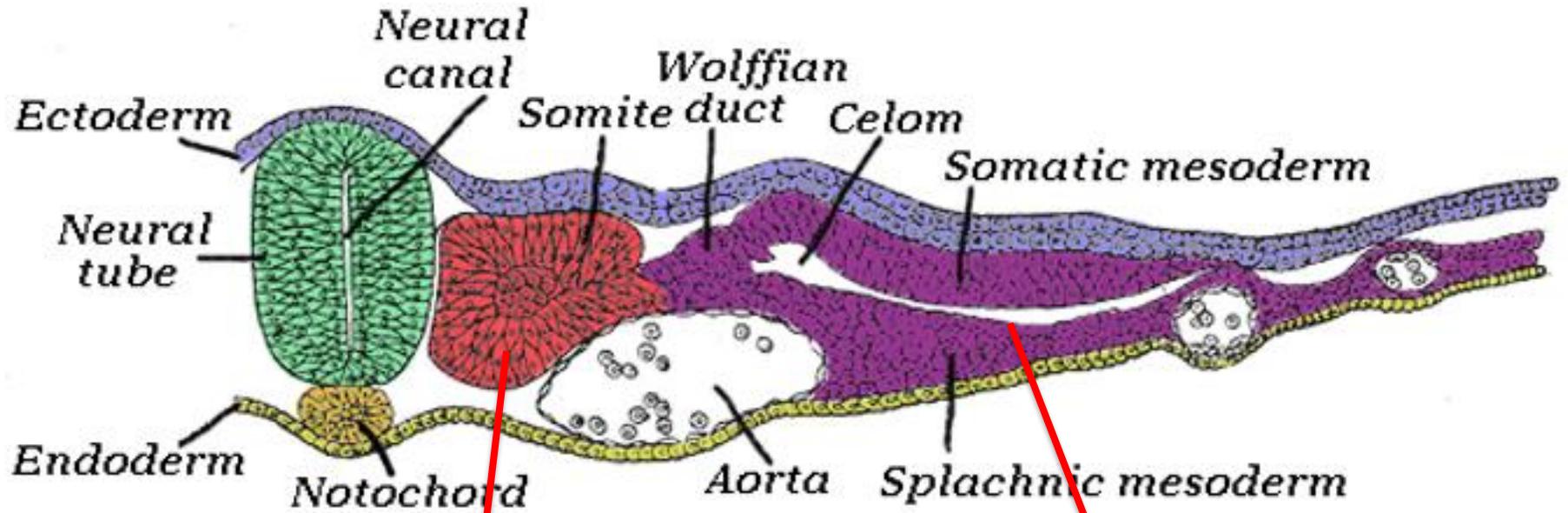
La regionalizzazione del mesoderma lungo l'asse dorso-ventrale e' controllata da un gradiente di segnali BMP



Il mesoderma laterale esprime livelli alti di **BMP4**, mentre il mesoderma assiale esprime **antagonisti** di BMP



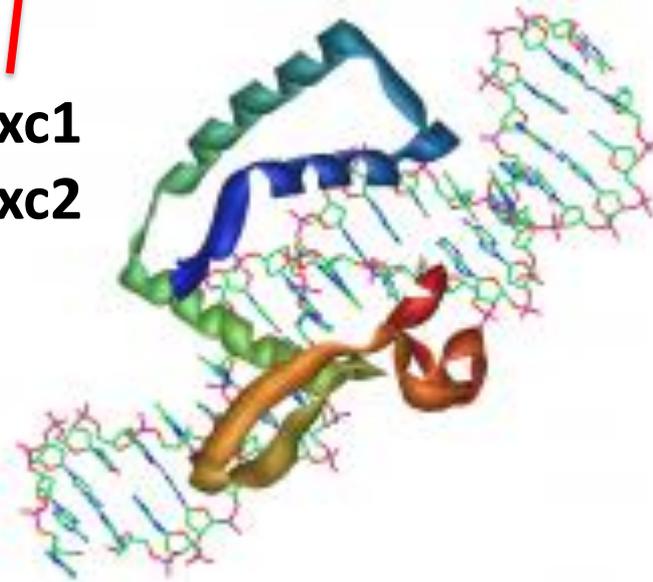
Concentrazioni diverse di segnalazione BMP inducono l'espressione differenziale di **fattori di trascrizione Forkhead**



In topi mutanti per Foxc1/2 il mesoderma parassiale e' rispecificato in mesoderma intermedio

Foxc1
Foxc2

Foxf1

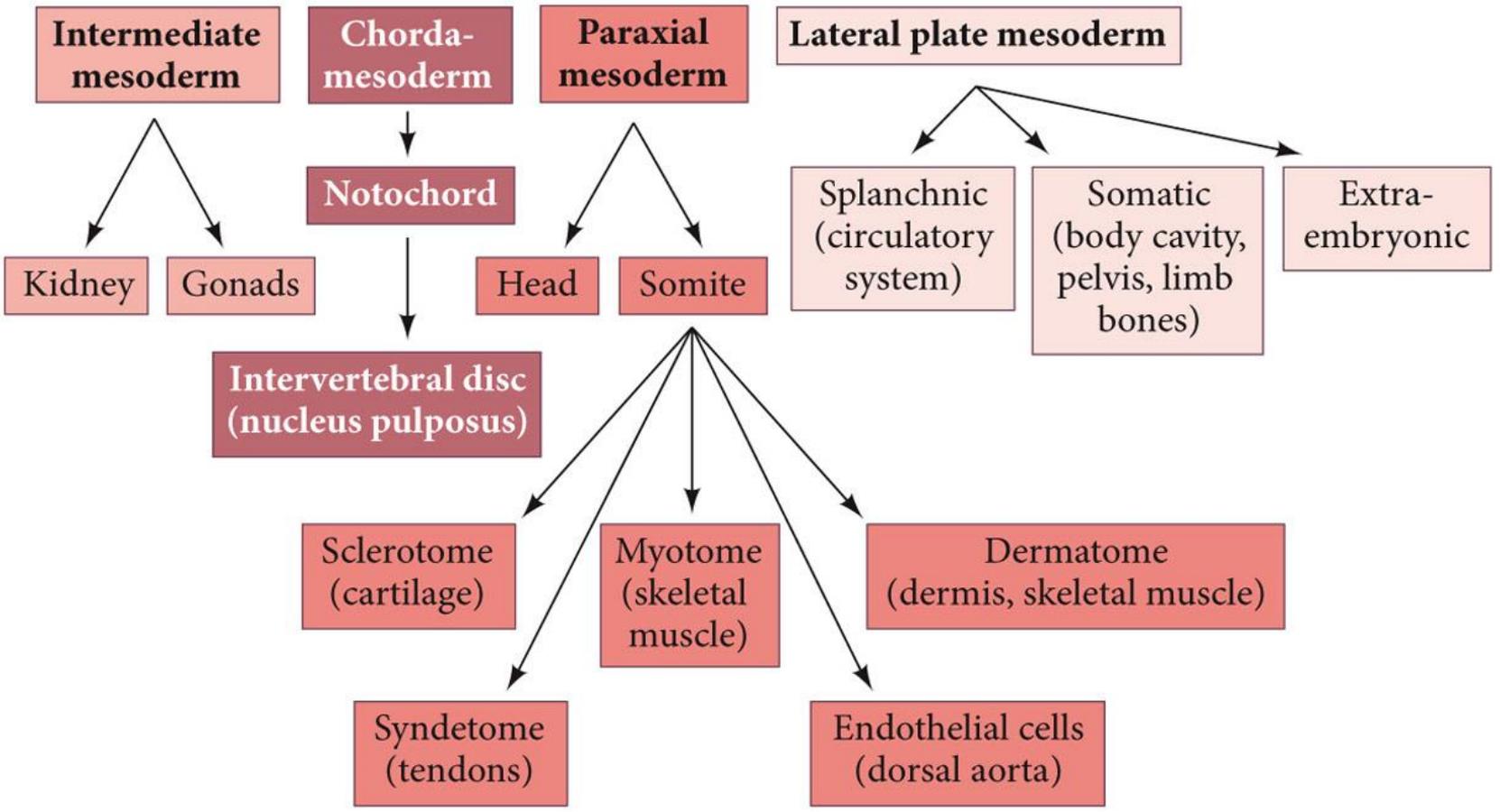
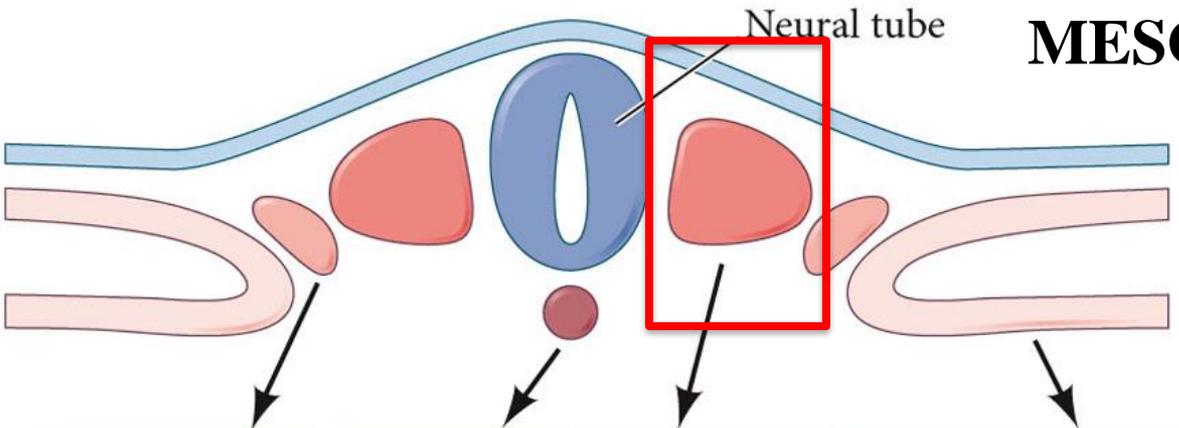


Il mesoderma parassiale presuntivo esprime la proteina **Noggin**.

Trattamenti con antagonisti dei segnali BMP (es. Noggin) possono rispecificare le regioni laterali del mesoderma in mesoderma parassiale

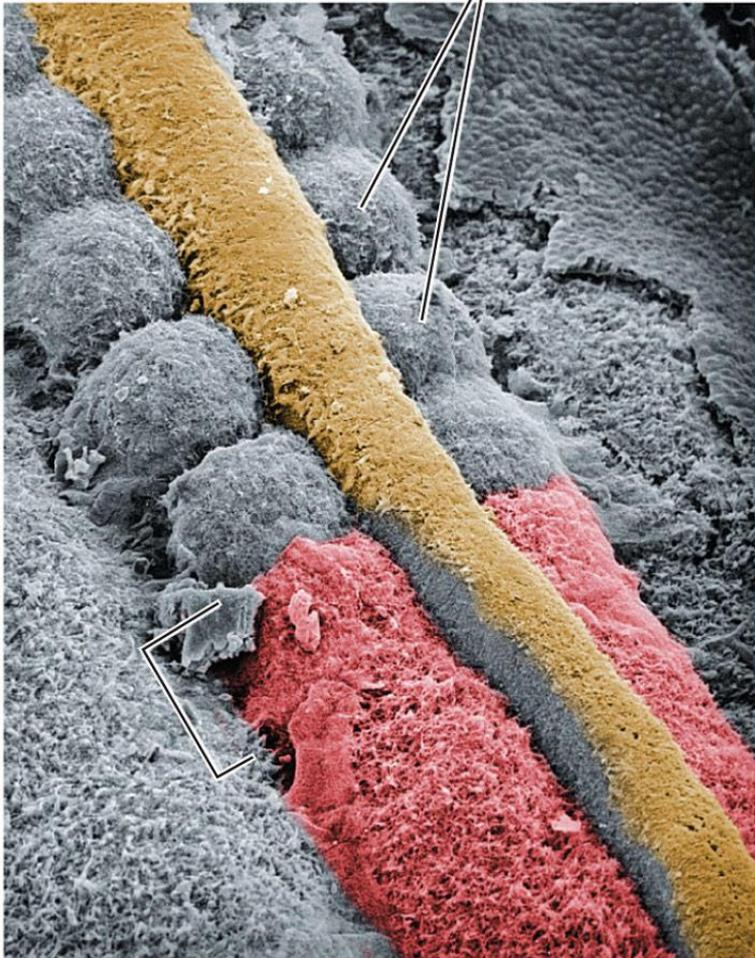


MESODERMA PARASSIALE



DEVELOPMENTAL BIOLOGY 11e, Figure 17.1

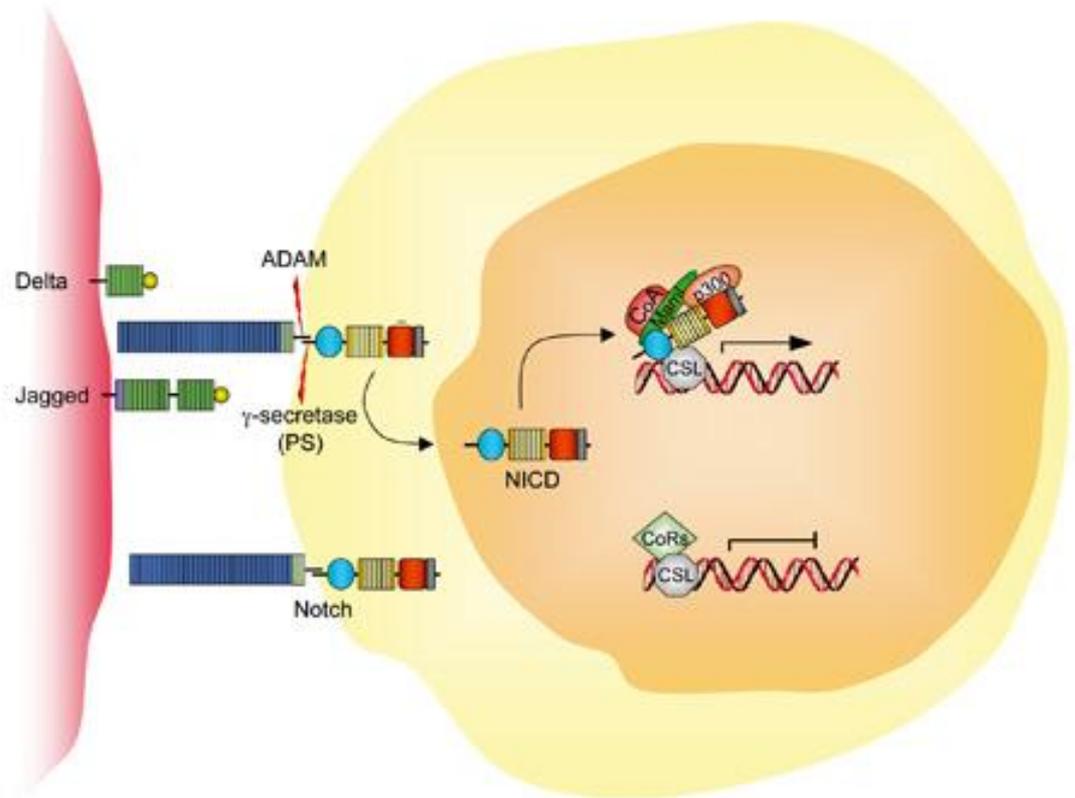
Somites

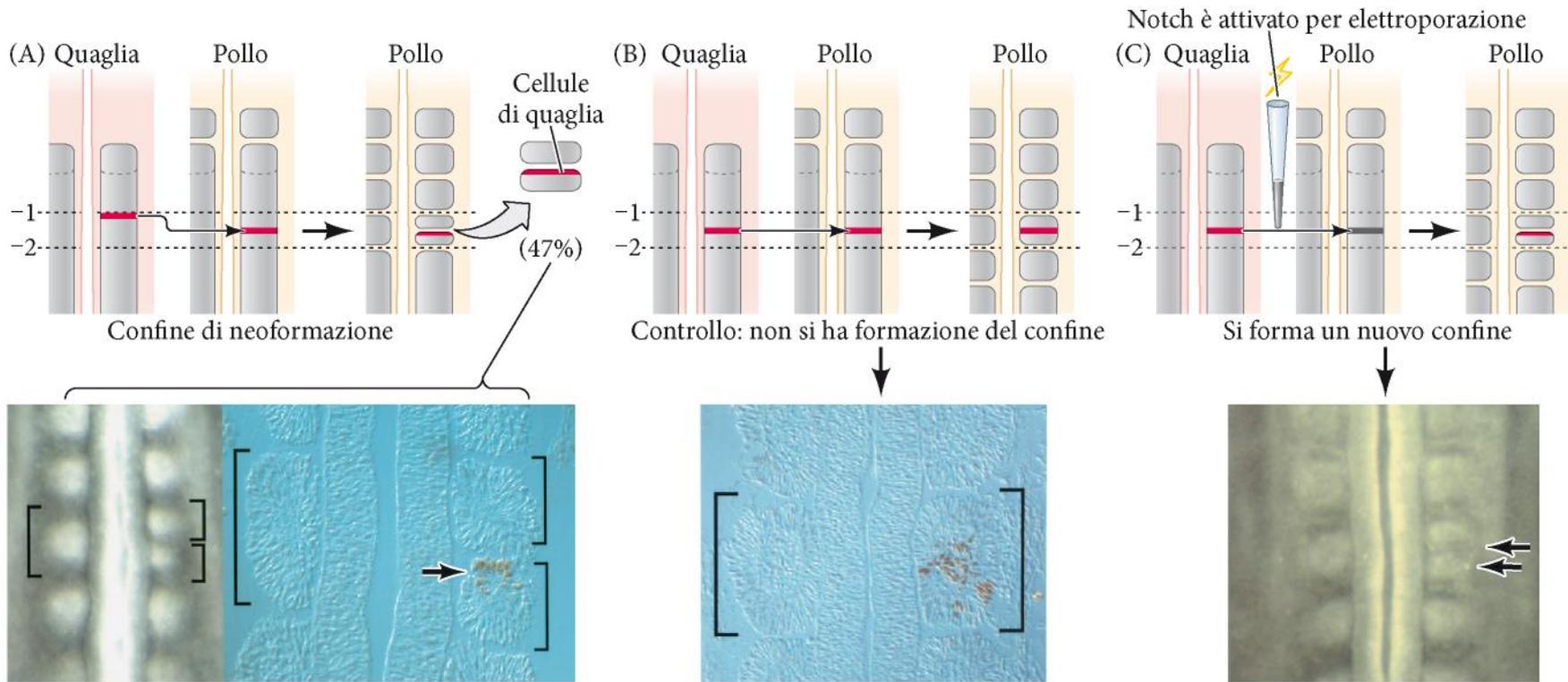


Formazione dei somiti

Non avviene simultaneamente in tutto il mesoderma parassiale ma procede in direzione antero-posteriore.

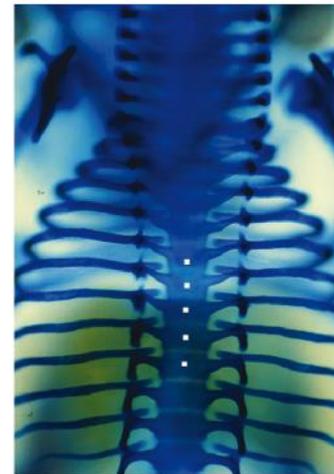
Dipende da un **meccanismo molecolare ad orologio**, basato su oscillazioni periodiche della via di segnale di **Notch**.





Trapianto di cellule di confine induce epitelizzazione e separazione delle cellule sui due lati del confine. Cellule non di confine possono indurre separazione se vi si fa esprimere forma attiva di Notch.

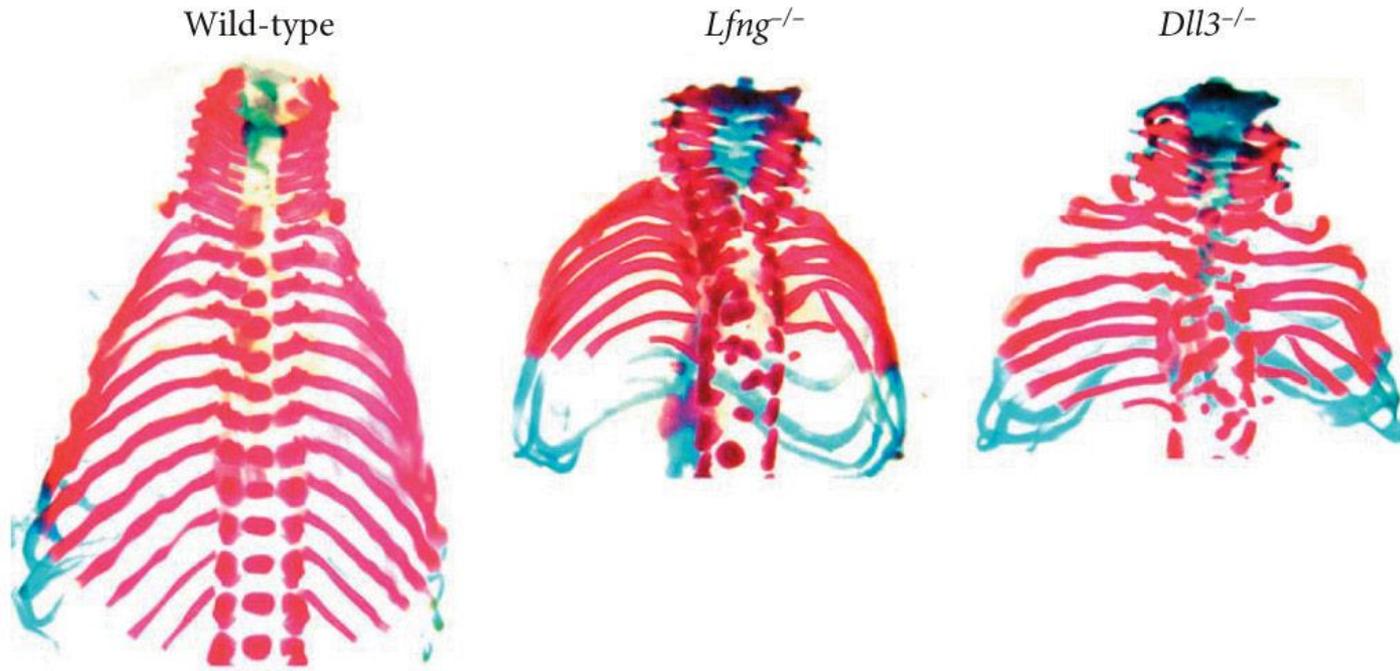
(D) Tipo selvatico (normale)



(E) Mutante *Dll3*



(A) Mouse



(B) Human

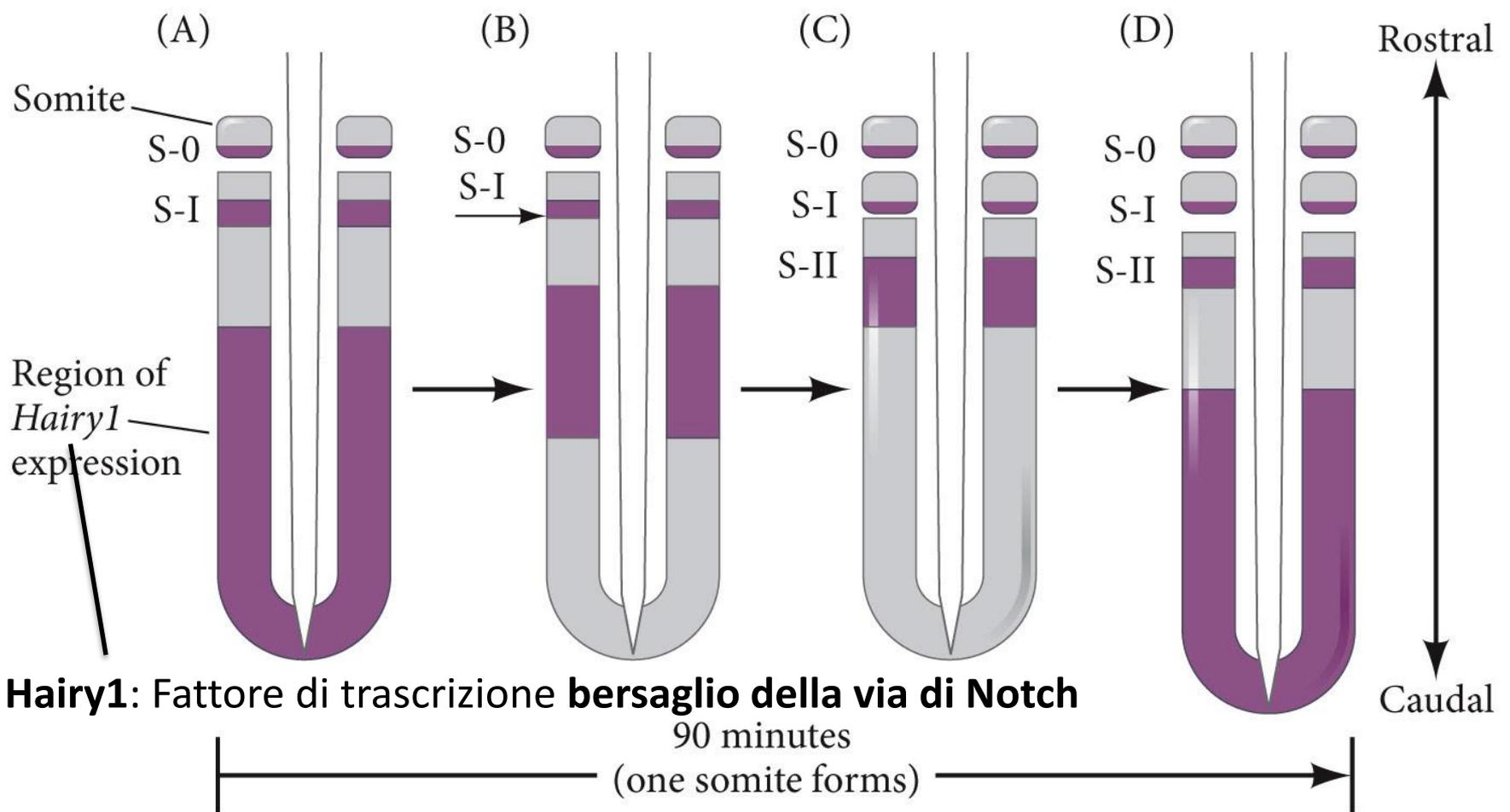
Lfng 564 C-to-A missense mutation (inactive enzyme)



DEVELOPMENTAL BIOLOGY 11e, Figure 17.16
© 2016 Sinauer Associates, Inc.

Mutanti per Notch o ligandi Delta1/3 o altri componenti della via Delta/Notch hanno difetti di segmentazione e di formazione delle vertebre.

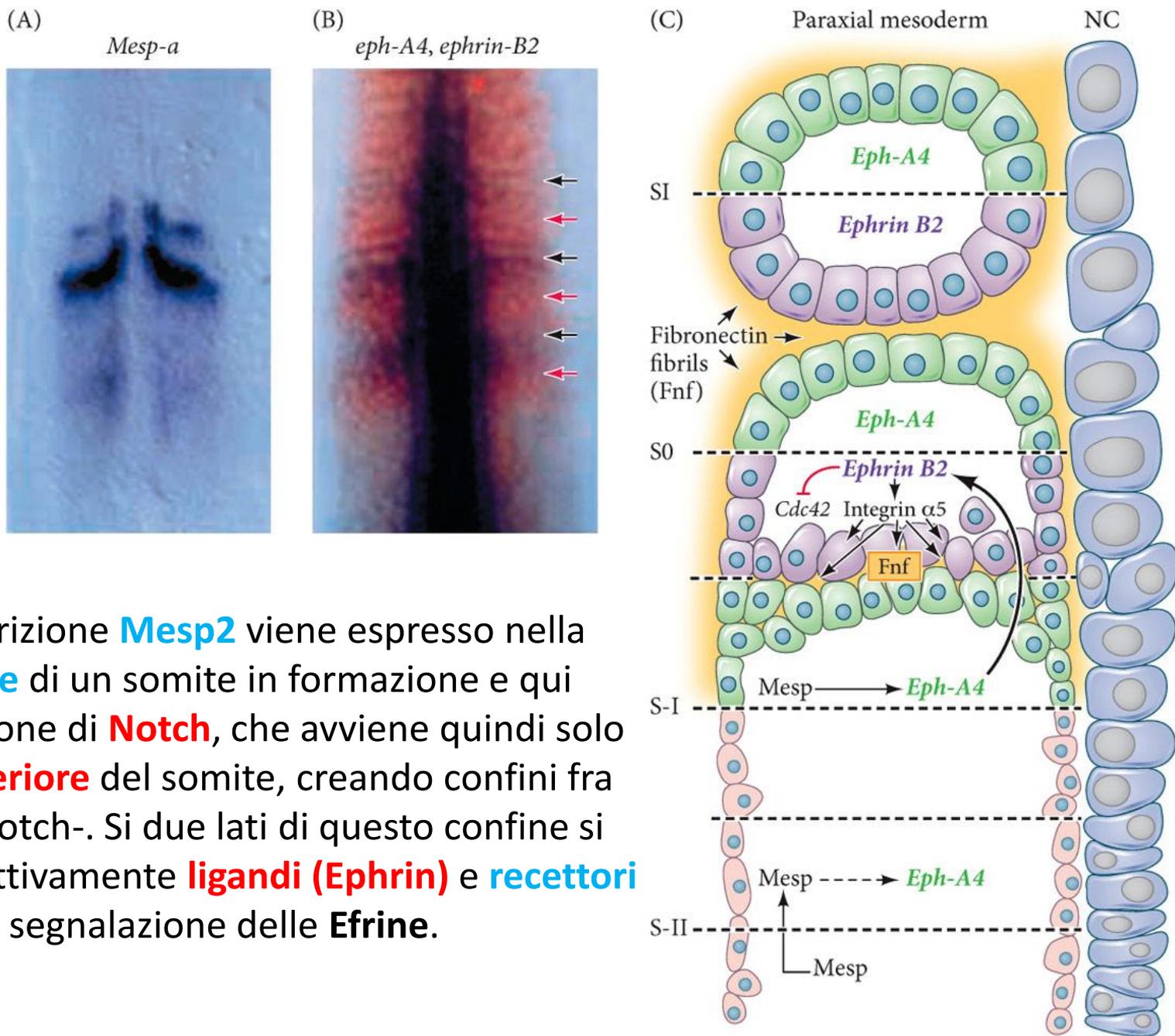
La separazione avviene al confine fra cellule che attivano e cellule che non attivano Notch.



DEVELOPMENTAL BIOLOGY 11e, Figure 17.15

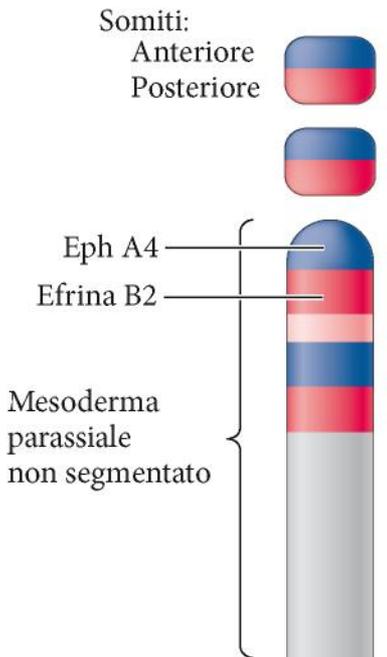
© 2016 Sinauer Associates, Inc.

Il segnale di **Notch** viene attivato con un **andamento spazio-temporale a onda ciclica** nella **porzione posteriore** di ciascun somite in formazione. Ad ogni ciclo, la via di segnale è inizialmente attiva nel mesoderma non segmentato. Quando si forma un nuovo somite, questo dominio si sposta in avanti e si accorcia fino a coincidere con la parte posteriore del somite in formazione, creando un nuovo confine. A quel punto, ricompare l'espressione nella regione non segmentata ed il ciclo ricomincia.

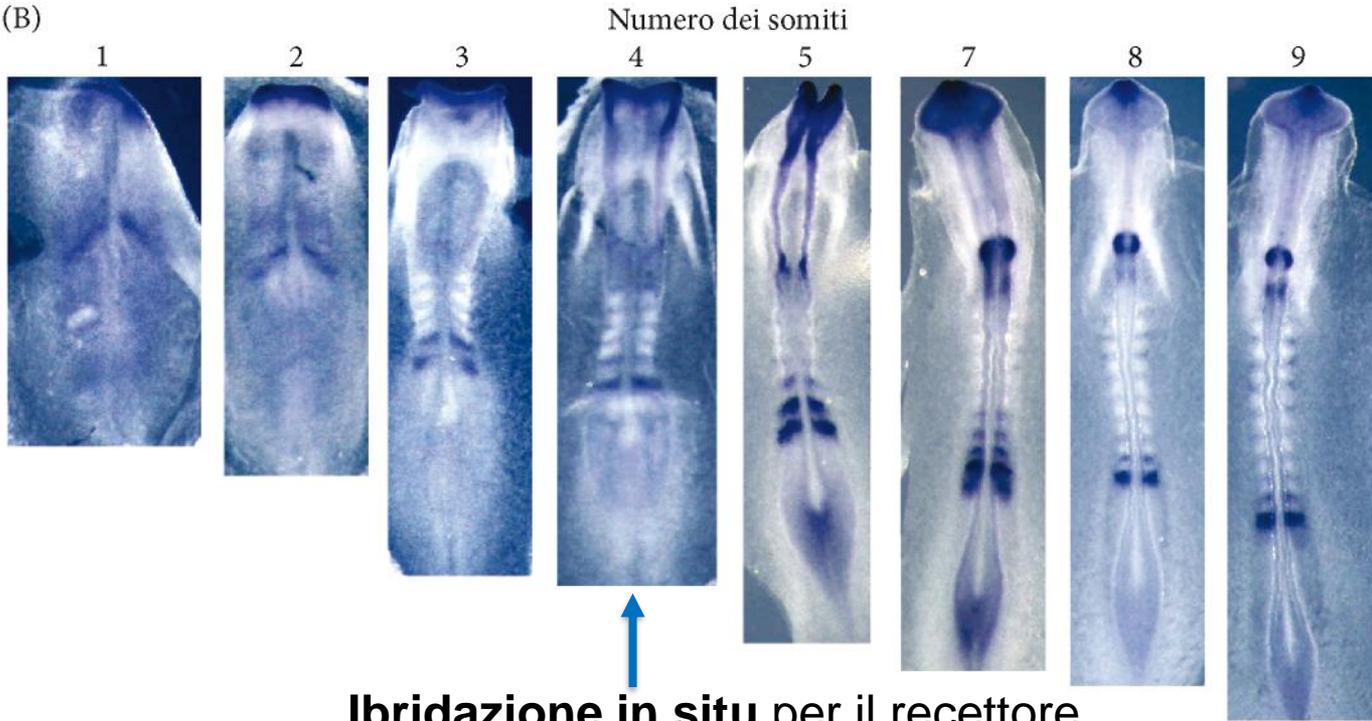


Il fattore di trascrizione **Mesp2** viene espresso nella **regione anteriore** di un somite in formazione e qui inibisce l'attivazione di **Notch**, che avviene quindi solo nella **parte posteriore** del somite, creando confini fra zone Notch+ e Notch-. Si due lati di questo confine si esprimono rispettivamente **ligandi (Ephrin)** e **recettori (Eph)** della via di segnalazione delle **Efrine**.

(A)

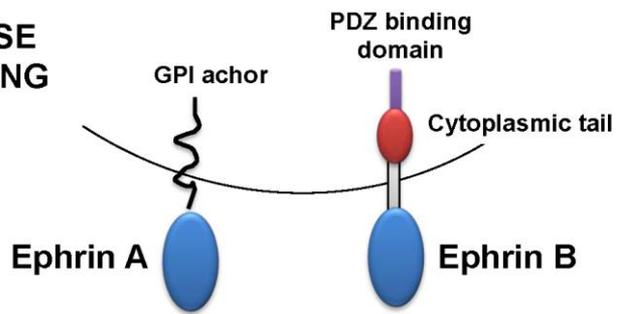


(B)

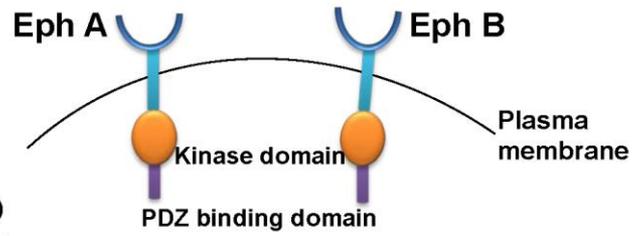


Ibridazione in situ per il recettore EphA4: viene espresso nella parte **anteriore** dei somiti in formazione

REVERSE SIGNALING

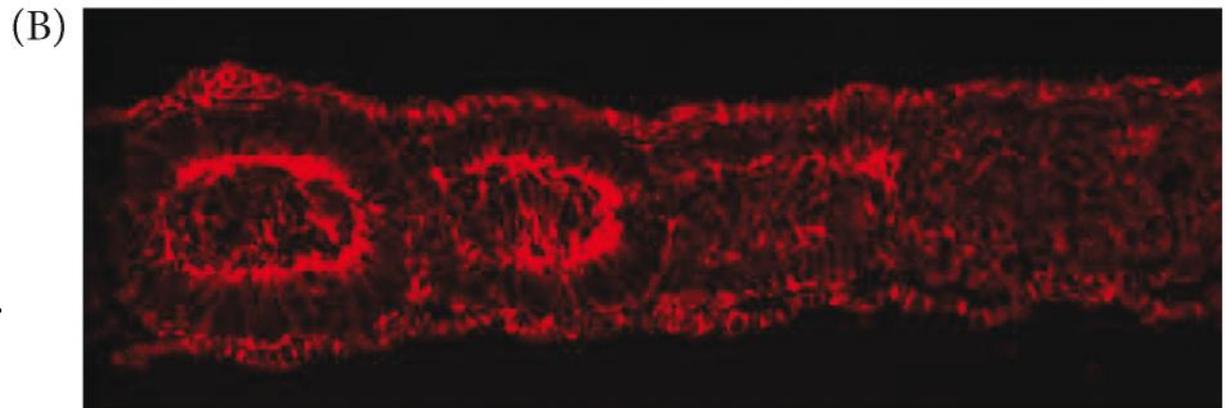
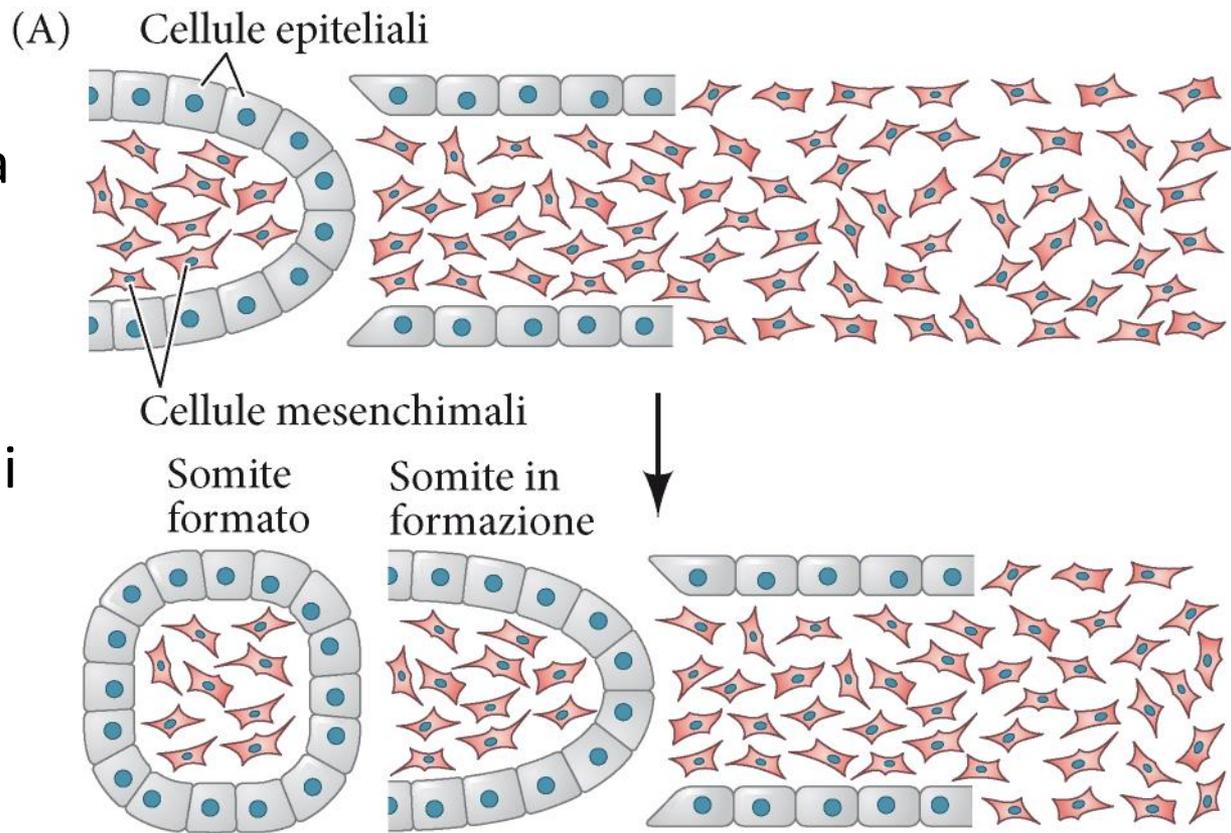


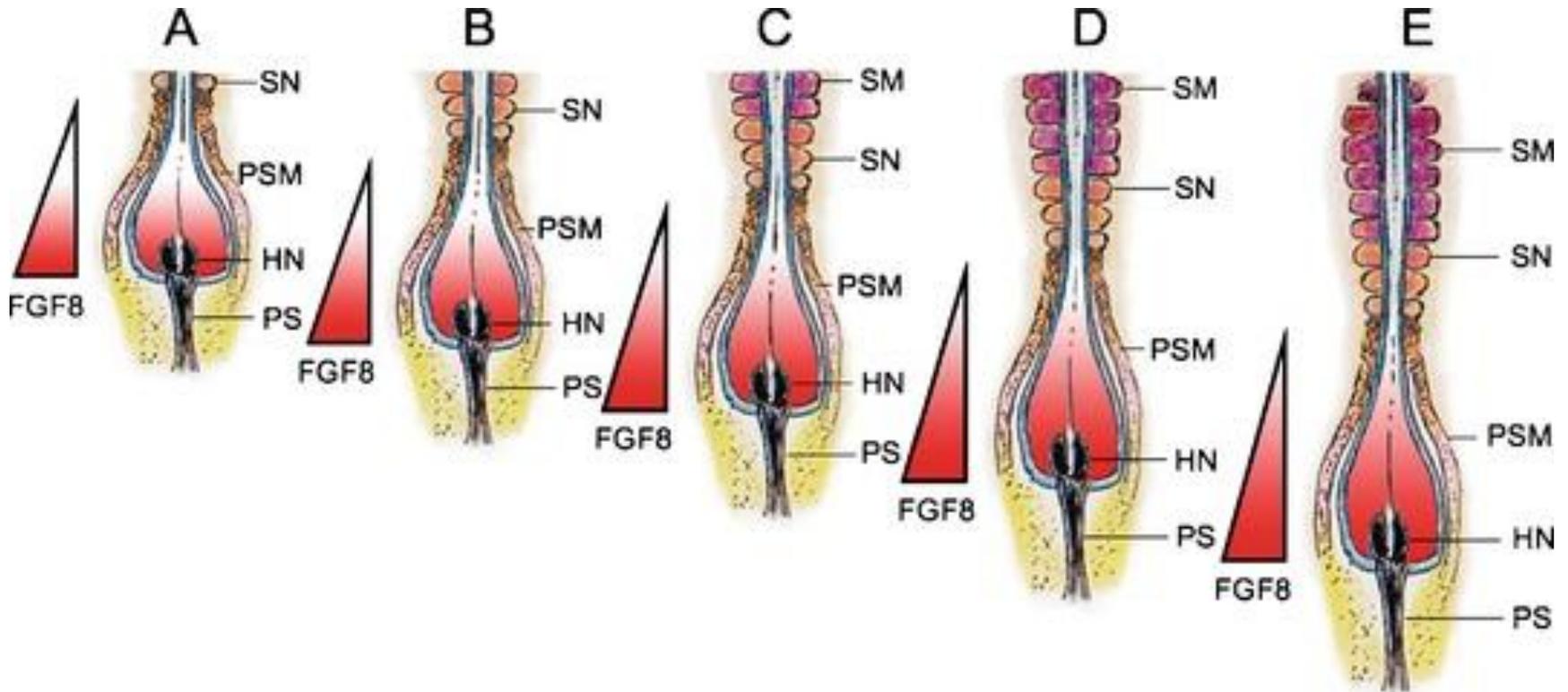
FORWARD SIGNALING



L'attivazione della via di segnale delle Efrine causa **repulsione** fra le cellule che esprimono il ligando e quelle che esprimono il recettore, portando alla separazione dei somiti. Al tempo stesso, essa induce i processi di **epitelizzazione** sui due lati del confine.

Transizione mesenchima epitelio dipende da variazioni nei livelli di proteine GTPasi Cdc42 e Rac1, che regolano vie di segnale intracellulari. Inoltre sintesi di **Ncaderina** nelle cellule esterne favorisce adesione in epitelio, mentre espressione di integrina α 5 e sintesi **fibronectina** favorisce separazione fra i somiti tramite la matrice extra-cellulare.

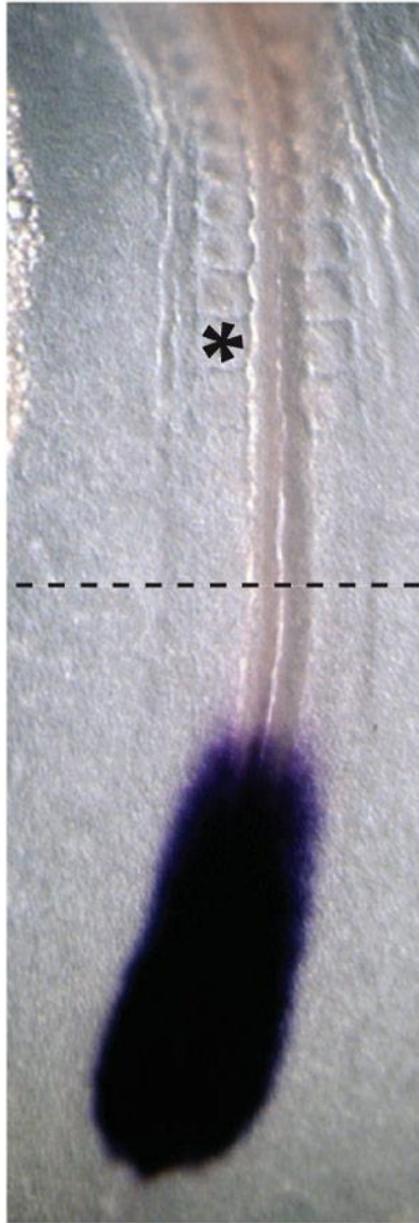




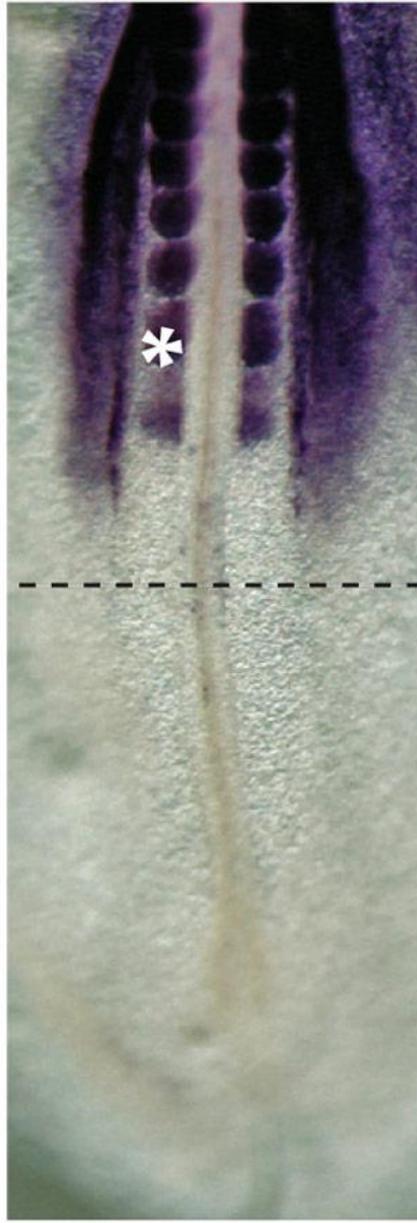
La regolazione di questi processi ciclici e' complessa. Si pensa che possa essere correlata al progressivo **spostamento in direzione caudale** dei gradienti **FGF** e **Wnt** (prodotti al livello del **nodo** e del **bottone caudale**) a mano a mano che la stria primitiva regredisce e che, successivamente, la regione caudale si accresce. Quando nella porzione anteriore del mesoderma non segmentato i livelli di questi fattori scendono al di sotto di una soglia si attivano i segnali che portano alla formazione di un somite. Inoltre i somiti producono **acido retinoico** che **reprime la via FGF**, mentre la via FGF stimola espressione di **enzimi che degradano acido retinoico** nel mesoderma non segmentato.

Meccanismo a onda e orologio

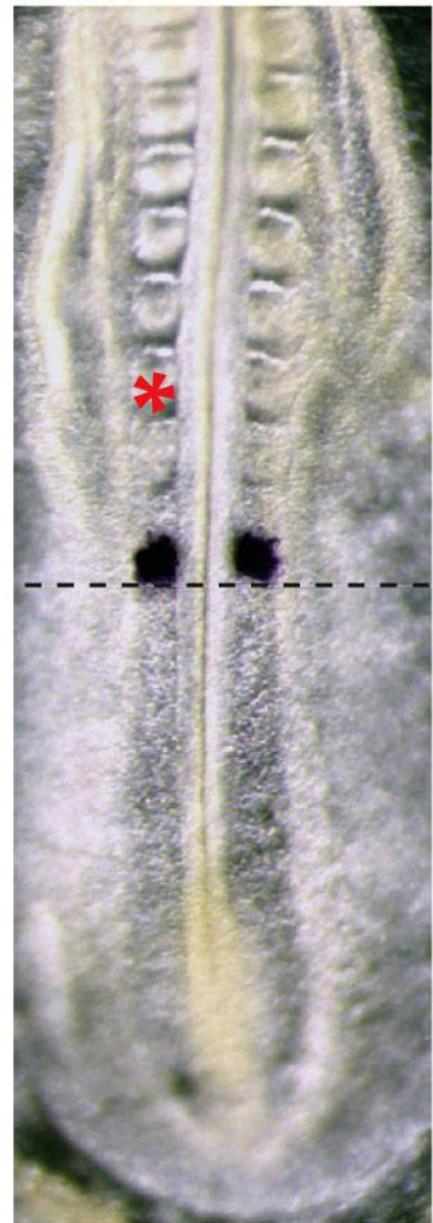
(A) Fgf8



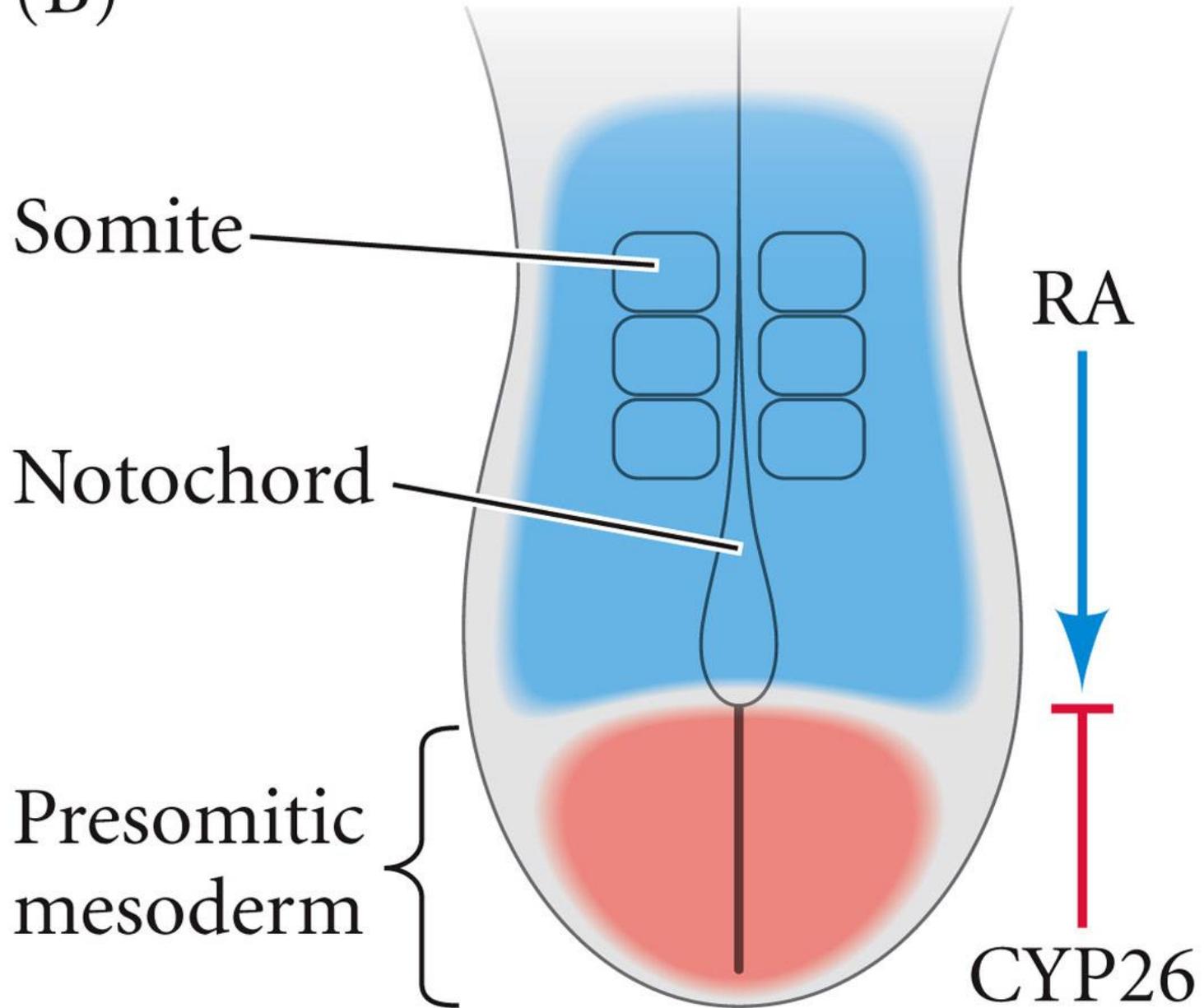
(B) Raldh2



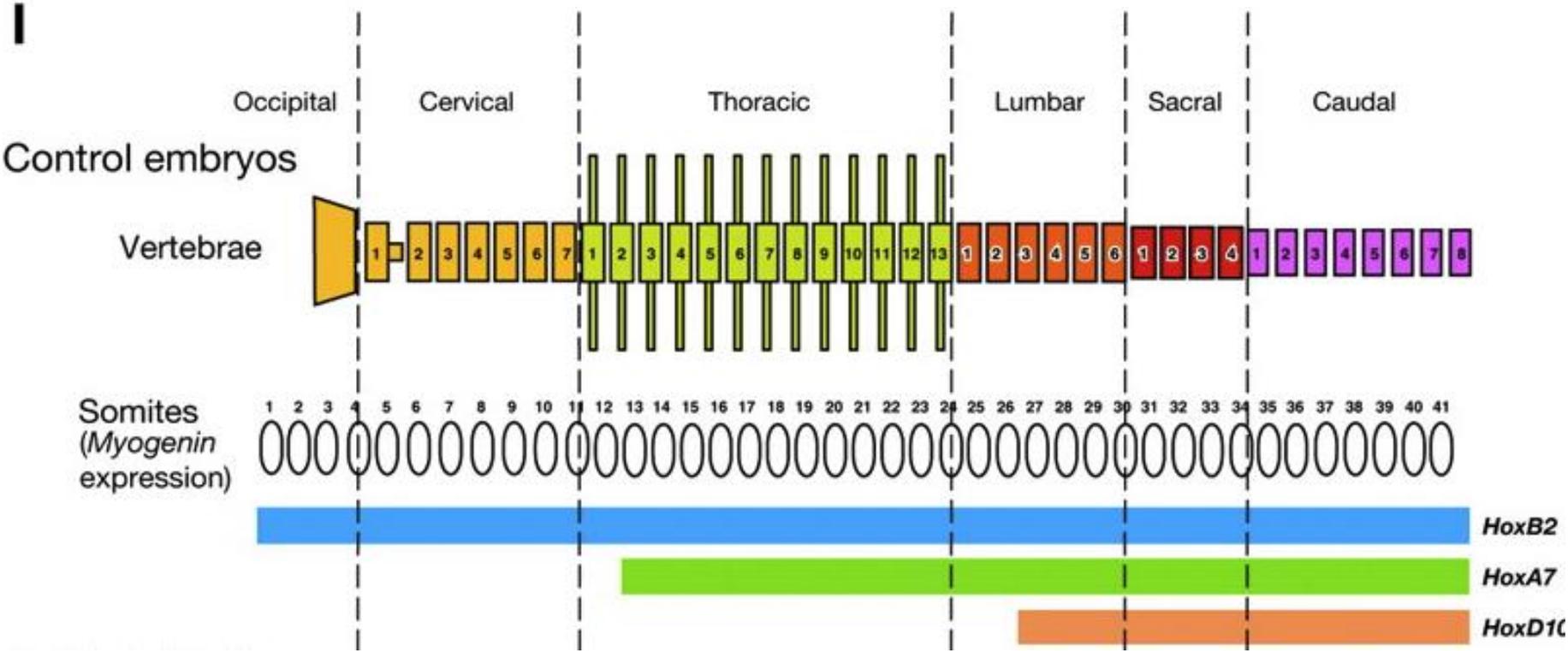
(C) Mesp



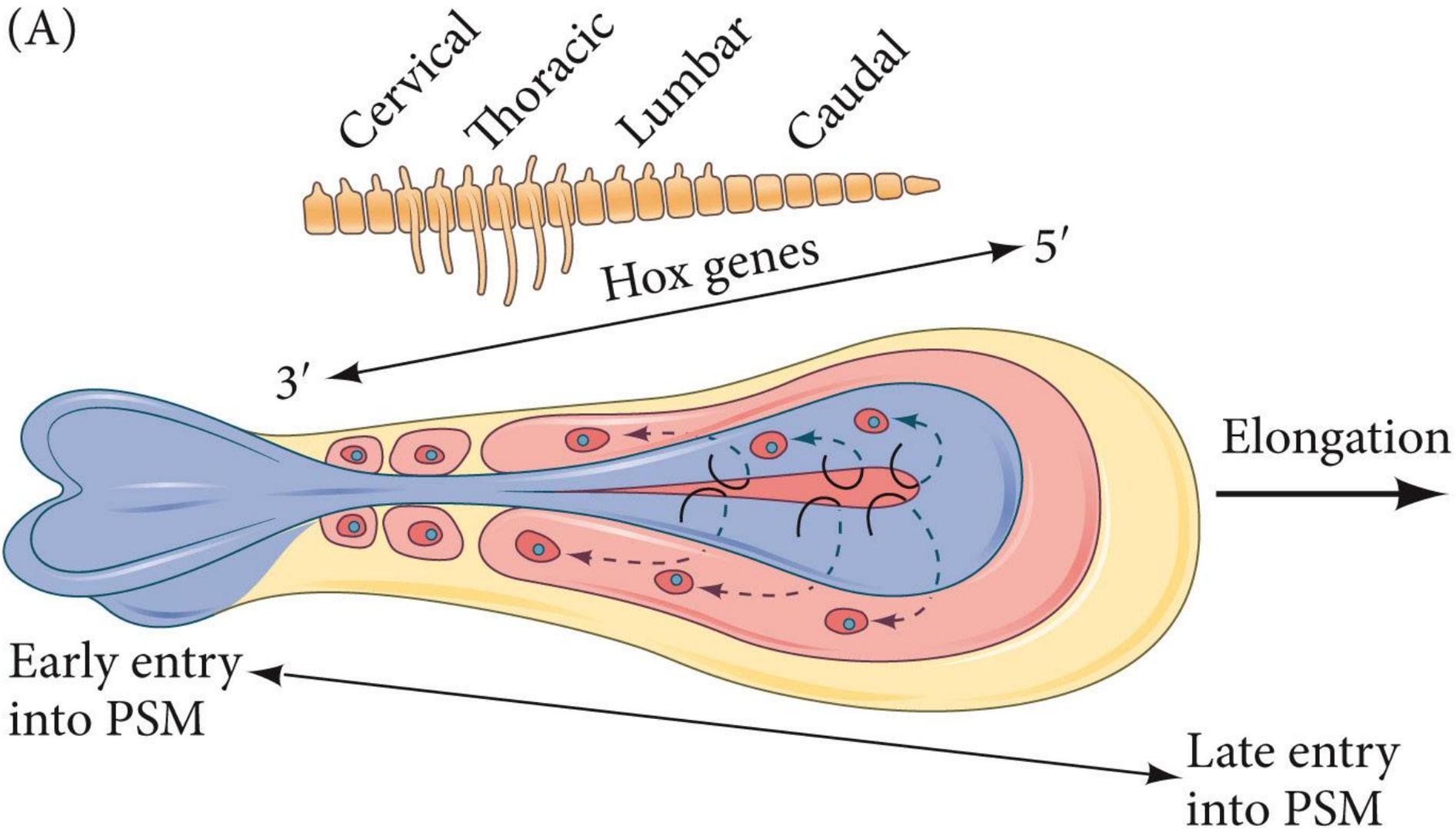
(B)



I geni Hox controllano l'identita' dei somiti



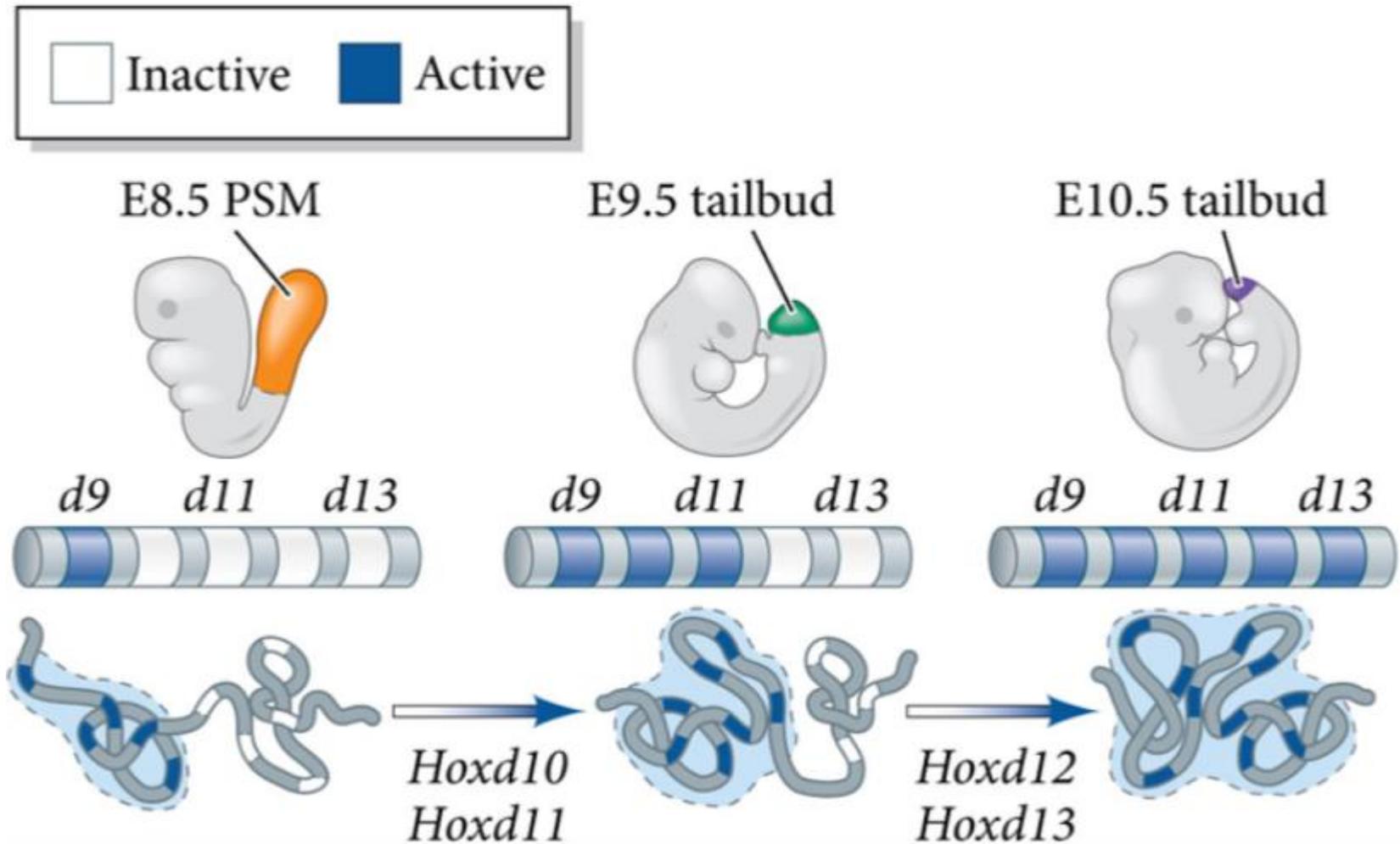
(A)



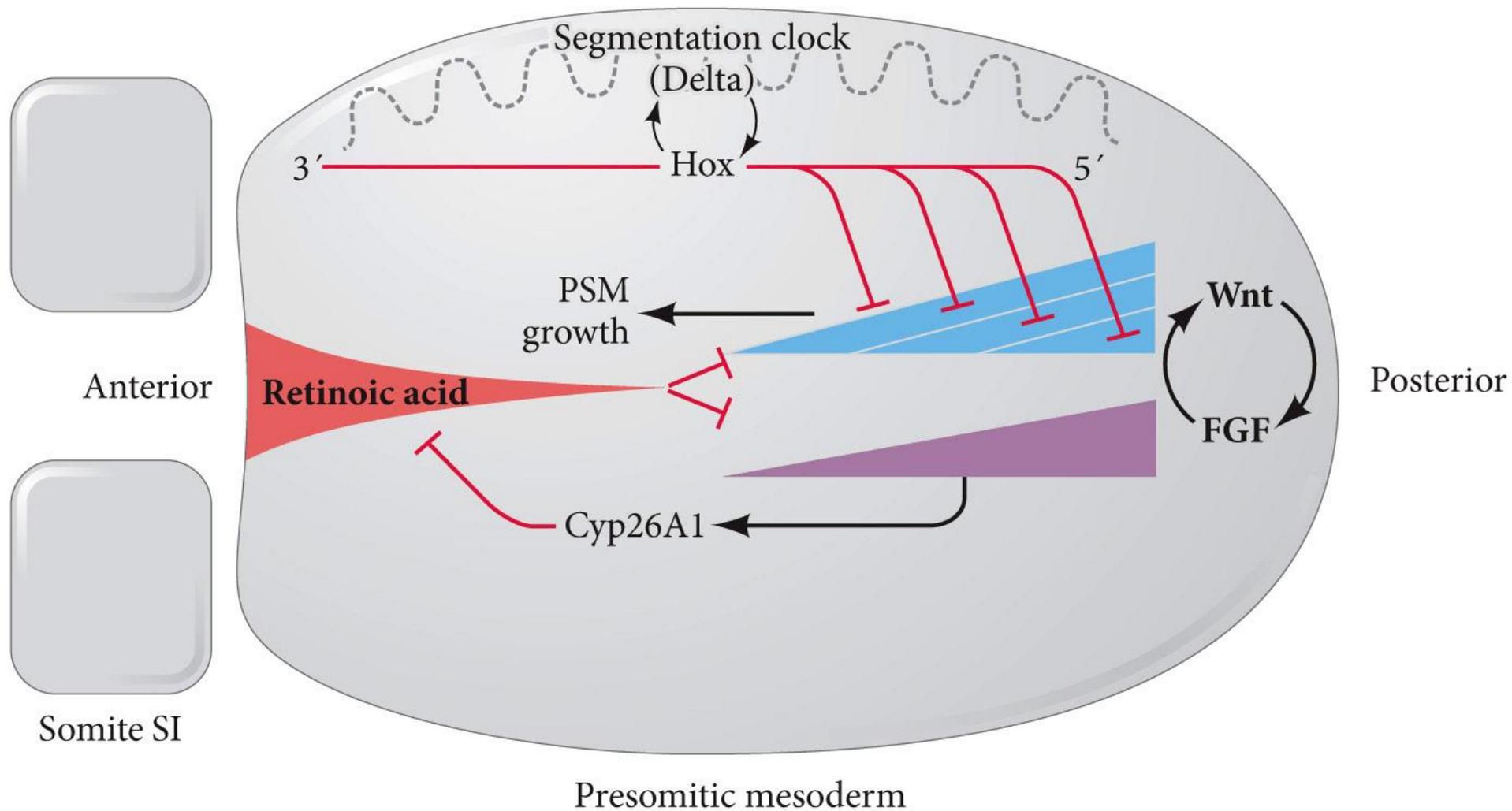
DEVELOPMENTAL BIOLOGY 11e, Figure 17.8 (Part 1)
© 2016 Sinauer Associates, Inc.

Il processo di somitogenesi è coordinato con la **specificazione della identità** antero-posteriore dei somiti attraverso la progressiva attivazione dell'espressione di **geni Hox più in 5'** in **somiti più tardivi/posteriori**

(B) Transition to chromatin states

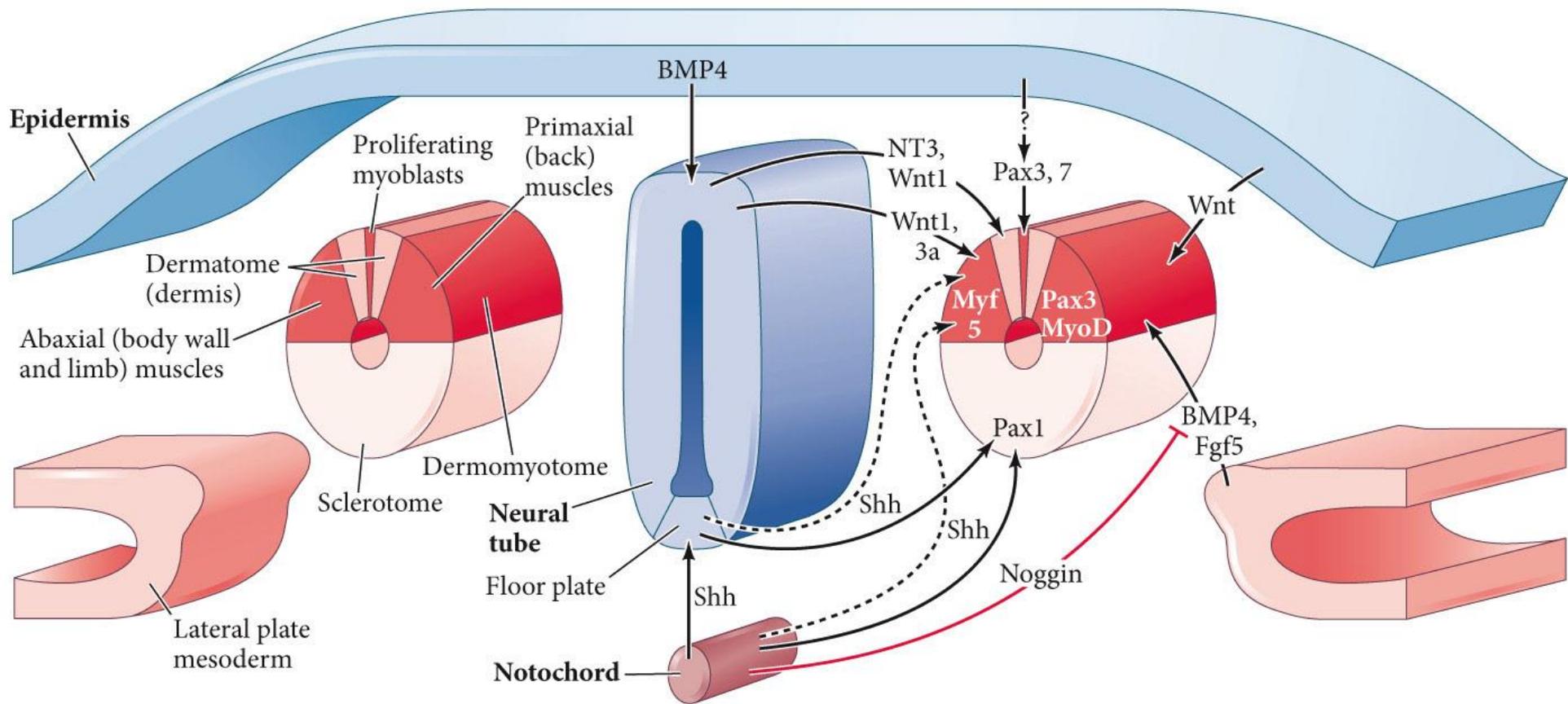


L'attivazione dei geni **Hox** nel mesoderma parassiale secondo una **colinearità spazio-temporale** dipende dalla transizione progressiva del complesso Hox in una **configurazione attiva della cromatina in direzione 3' -> 5'**.



DEVELOPMENTAL BIOLOGY 11e, Figure 17.19
 © 2016 Sinauer Associates, Inc.

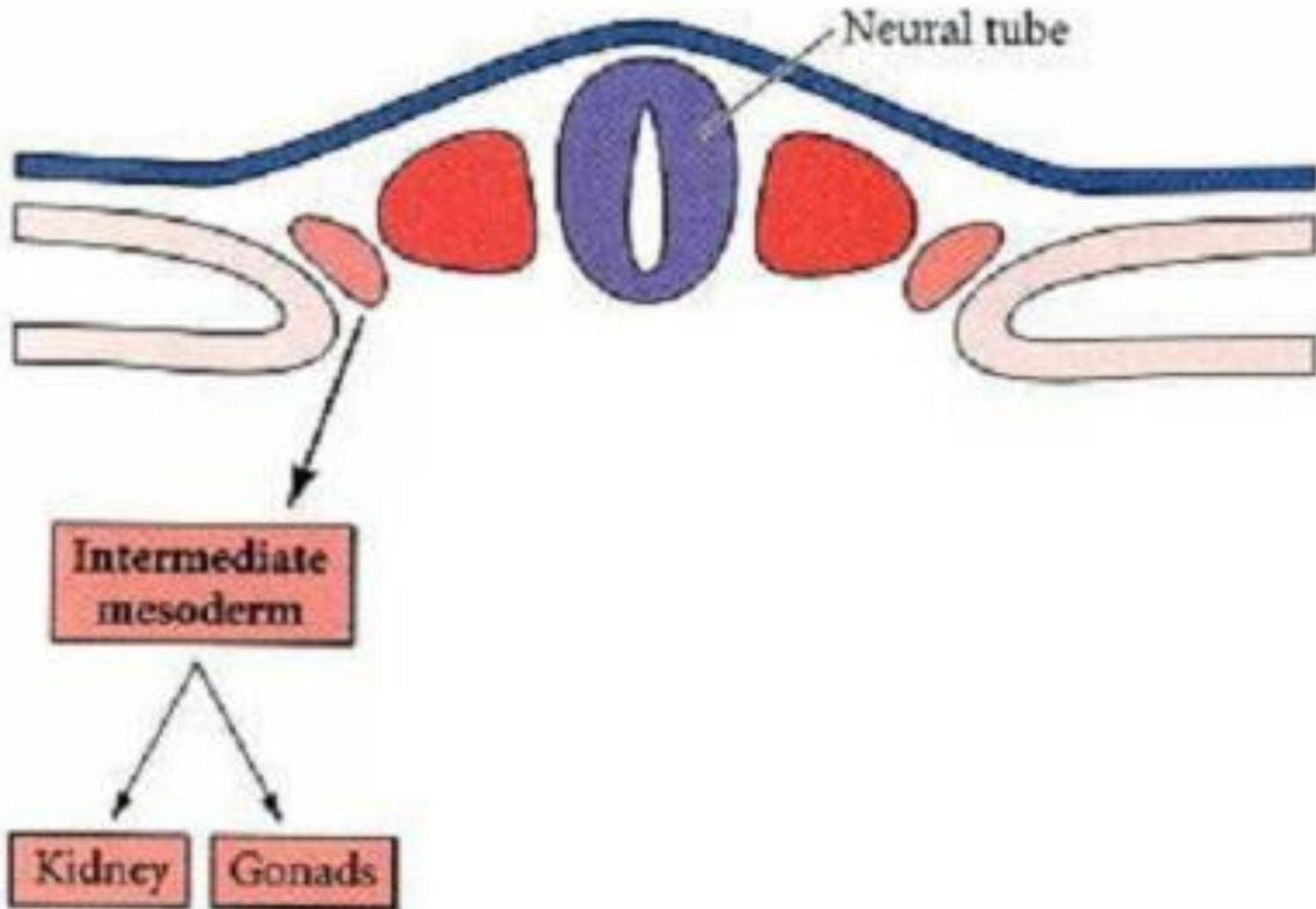
I geni **Hox più in 5'** reprimono le vie di segnalazione **Wnt/Fgf**. Ciò porta all'arresto dell'accrescimento in senso caudale e alla conclusione del processo di somitogenesi.

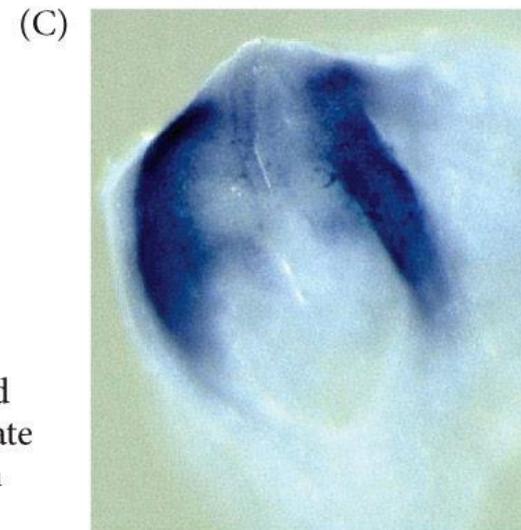
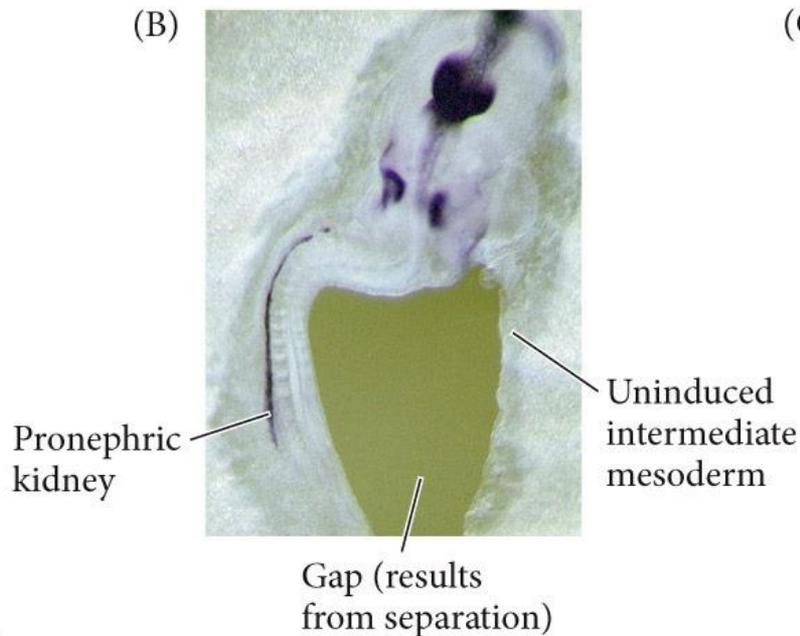
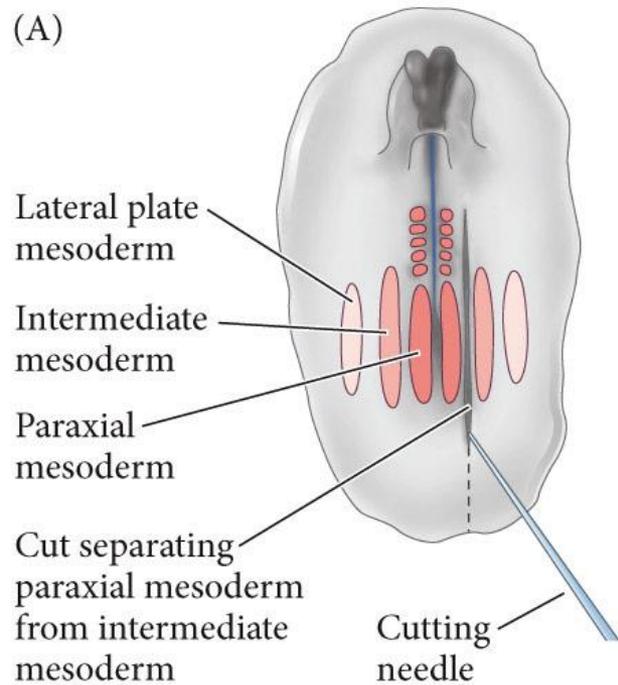


DEVELOPMENTAL BIOLOGY 11e, Figure 17.21
 © 2016 Sinauer Associates, Inc.

Sclerotomo viene indotto nella parte ventro-mediale del somite da segnali provenienti dalla notocorda (**Noggin, Shh**), che attivano espressione di Pax1. Ciò provoca repressione Ncad ed EMT. Il **dermatomo** viene specificato in risposta ai segnali **Wnt6** (epidermide) ed **NT3 e Wnt1** (tubo neurale). Il **miotomo epiaassiale** viene indotto dai segnali **Wnt1/3** e bassi livelli **Shh** (tubo neurale), mentre il **miotomo ipoassiale** viene indotto da segnali **Wnt** di origine epidermica insieme a segnali prodotti dal mesoderma laterale.

MESODERMA INTERMEDIO





DEVELOPMENTAL BIOLOGY 11e, Figure 18.3
 © 2016 Sinauer Associates, Inc.

La formazione del mesoderma intermedio dipende da interazioni con il mesoderma parassiale. Se i due tessuti vengono artificialmente separati il mes. intermedio non si forma. Co-coltura di mes. parassiale con mes. laterale induce formazione di strutture renali nel mesoderma laterale. Queste interazioni attivano l'espressione dei fattori di trascrizione **Lim1**, **Pax2**, **Pax8**, che sono essenziali per lo sviluppo del rene.

(D)

Mesonephric tubules

Gonad

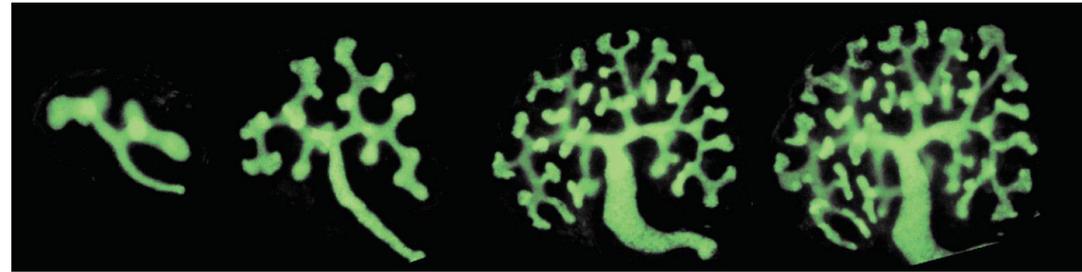
Nephric (Wolffian) duct

Metanephrogenic mesenchyme

Ureter



0.5 mm



0 h

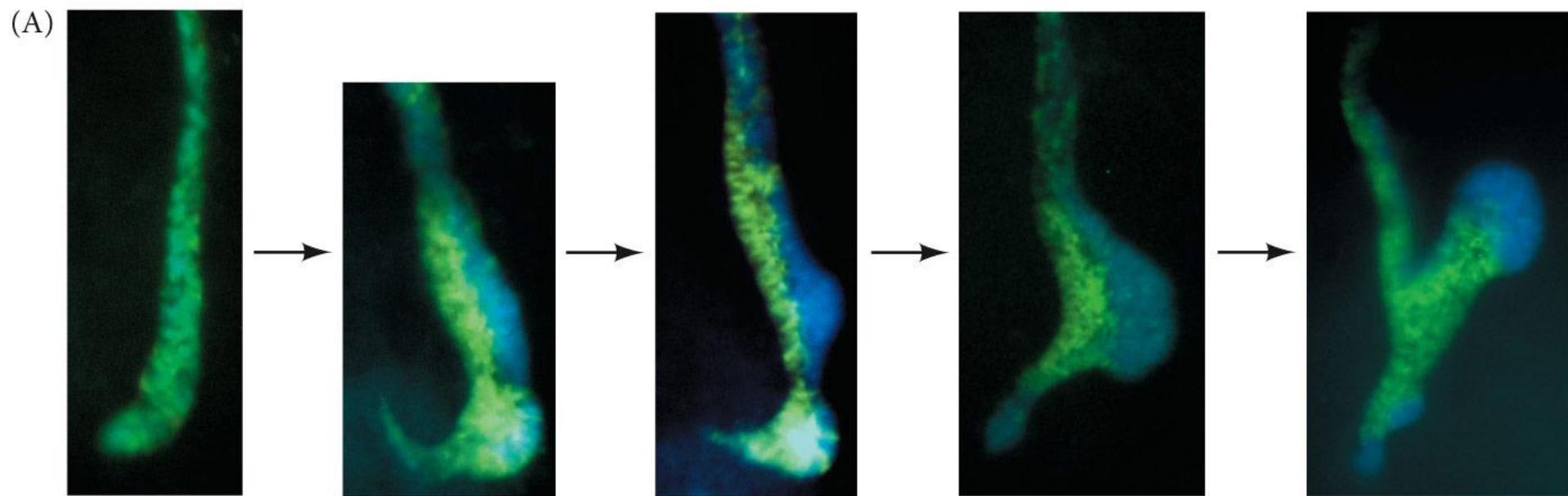
24 h

60 h

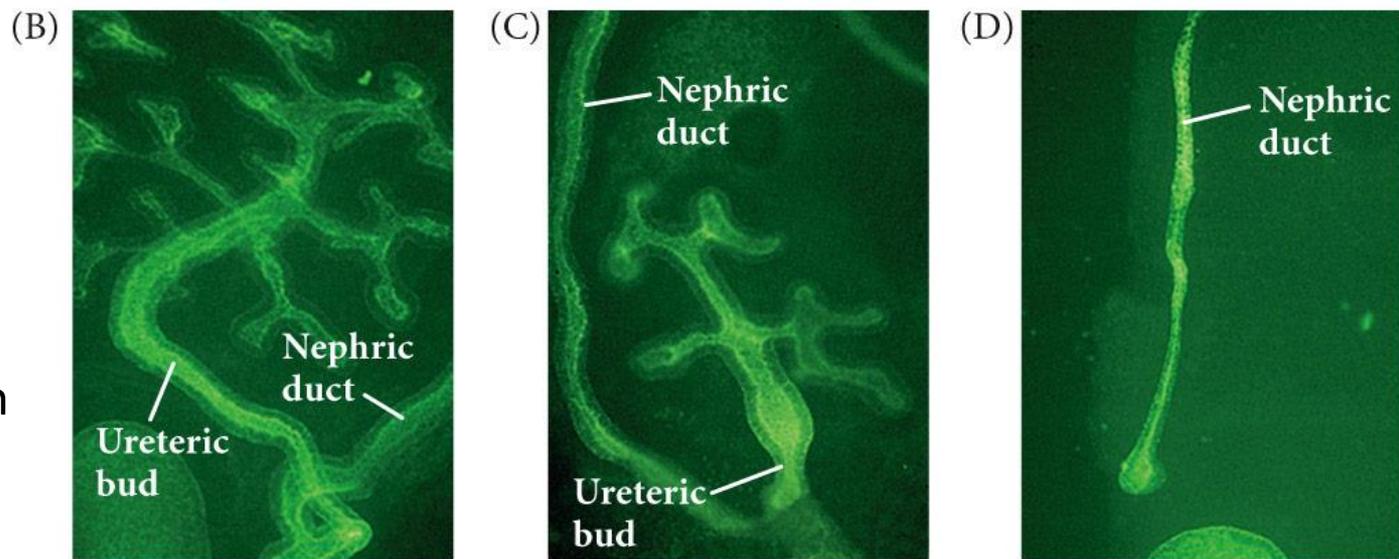
84 h

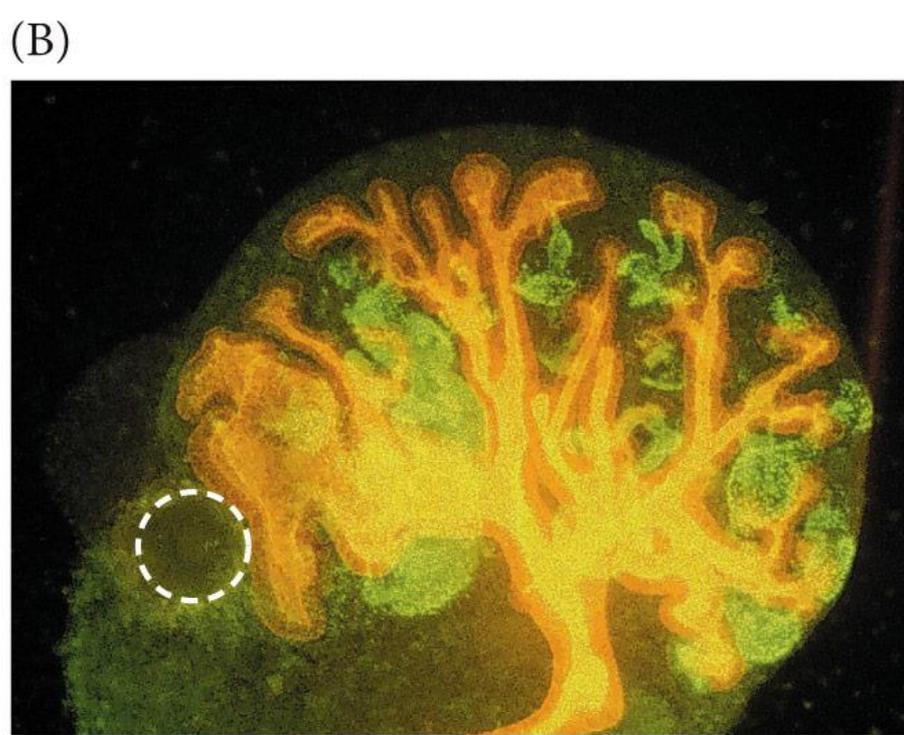
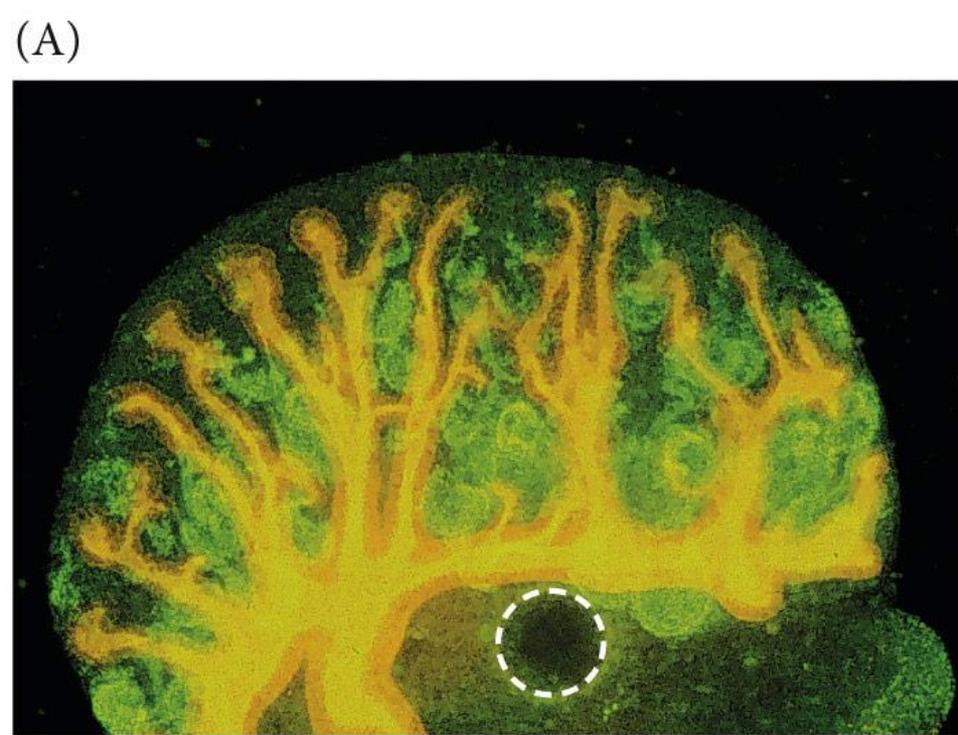
DEVELOPMENTAL BIOLOGY 11e, Figure 18.5
© 2016 Sinauer Associates, Inc.

Le cellule del **mesenchima metanefrogeno** esprimono il **fattore paracrino GDNF**. Espressione di GDNF e' localizzata nella porzione posteriore del mesenchima (adiacente al dotto nefrico) e repressa in quella anteriore. Le cellule della gemma ureterica esprimono **recettore** per GDNF (**Ret**) e proliferano in direzione della sorgente di GDNF. Cellule della gemma rilasciano fattori paracrini FGF2 e BMP7 che promuovono sopravvivenza e addensamento delle cellule del mesenchima.



Cellule Ret+ (blu)
migrano verso il
mesenchima.
La crescita e
ramificazione della
gemma e' impedita in
mutanti per GDNF.



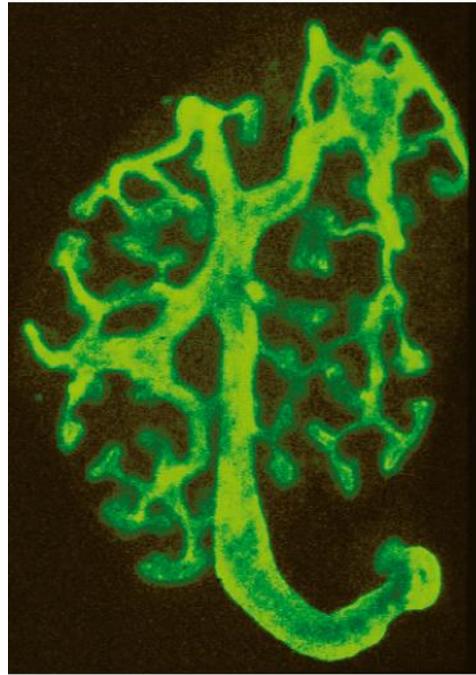


DEVELOPMENTAL BIOLOGY 11e, Figure 18.8
© 2016 Sinauer Associates, Inc.

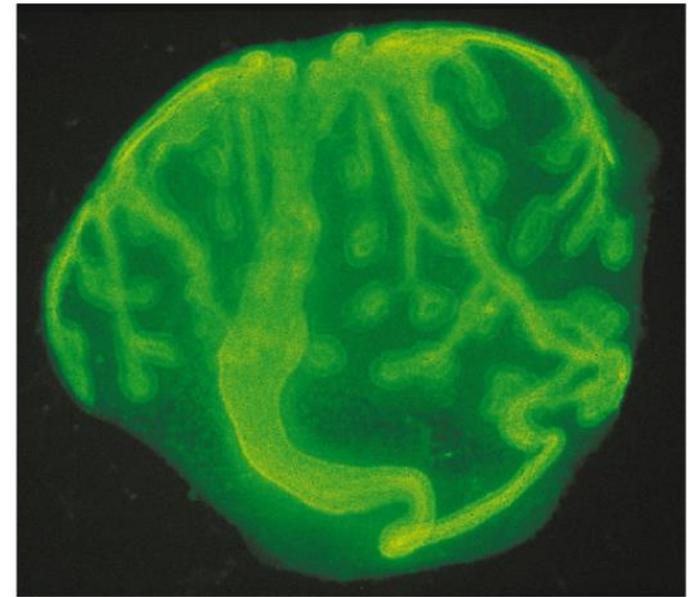
Quando la gemma entra nel mesenchima, GDNF prodotto dal mesenchima promuove l'espressione di **Wnt11** all'**apice della gemma**. Le cellule all'apice della gemma rilasciano Wnt11, che **regola livelli GDNF** e stimola la **ripartizione del mesenchima**. A sua volta, il **GDNF** prodotto dal mesenchima induce la **ramificazione della gemma ureterica**. Fattori **TGF β** (TGF β 1 e BMP4) **limitano ramificazione** della gemma almeno in parte stimolando la produzione di matrice extra-cellulare che circonda l'epitelio della gemma, impedendo la ramificazione.

Espianti di rene coltivati in presenza di fattori TGF β mostrano riduzione delle ramificazioni

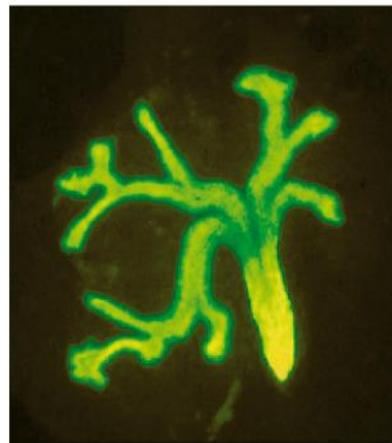
(A)



(B)



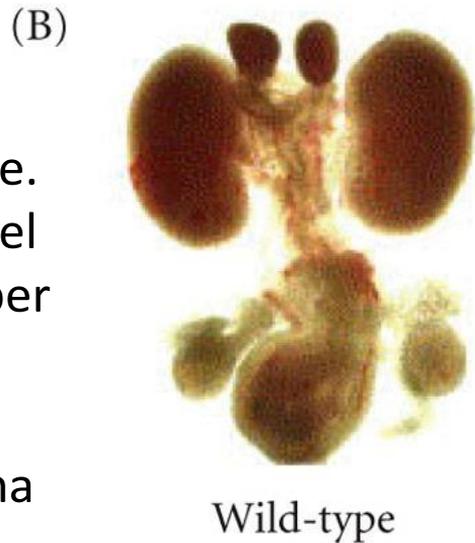
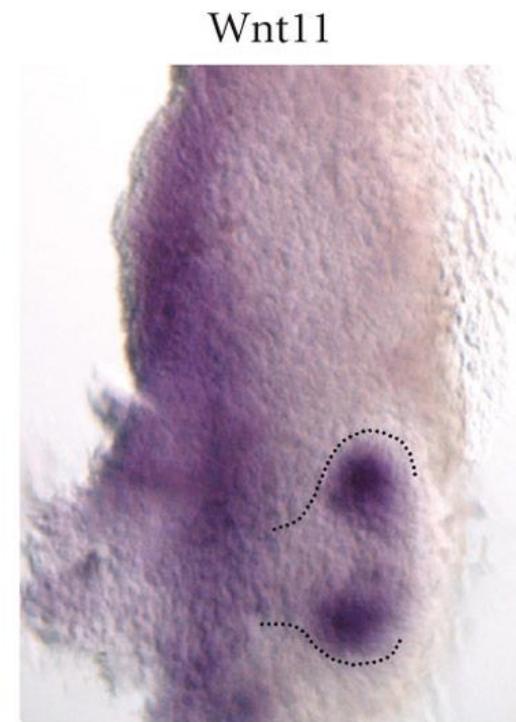
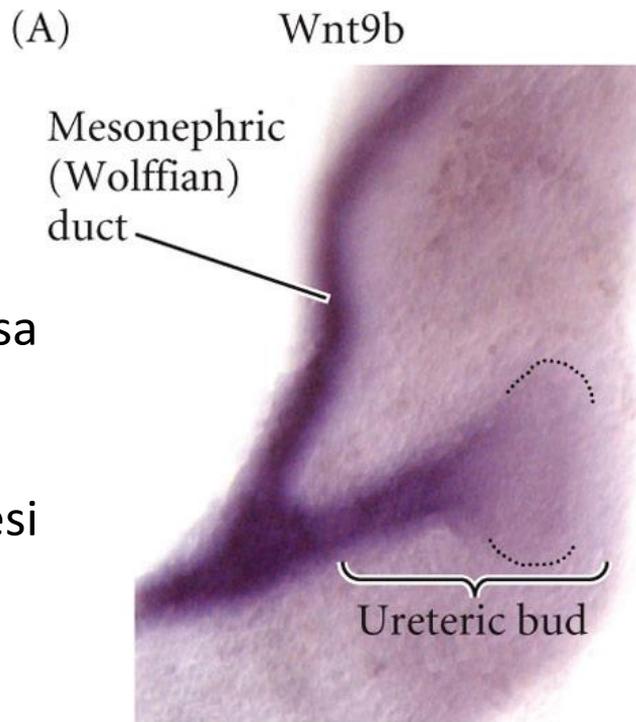
(C)



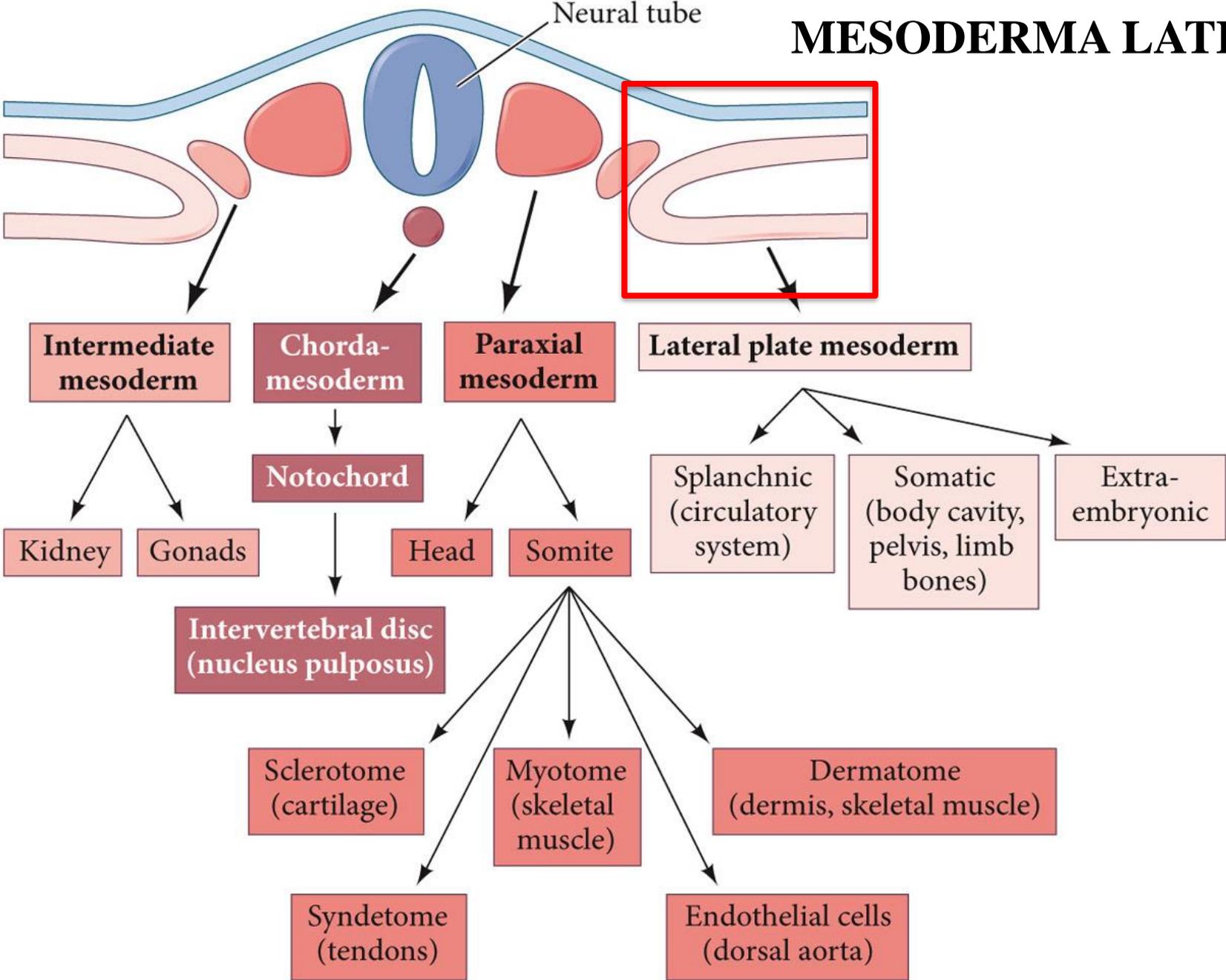
(D)



I lati della gemma rilasciano segnali **Wnt6** e **Wnt9b**, che stimolano segnale **Wnt4** **autocrino** nel mesenchima. Attivazione segnale Wnt causa **aggregazione ed epitelizzazione** del mesenchima attraverso sintesi di E-caderina, formazione di lamina basale epiteliale contenente laminina, espressione di recettori per laminina nelle cellule mesenchimatiche e modificazioni citoscheletriche. Espressione di Pax2 e Lim1 nel mesenchima e' importante per questi processi (ruolo nella maturazione oltre che nella specificazione del mesoderma intermedio).

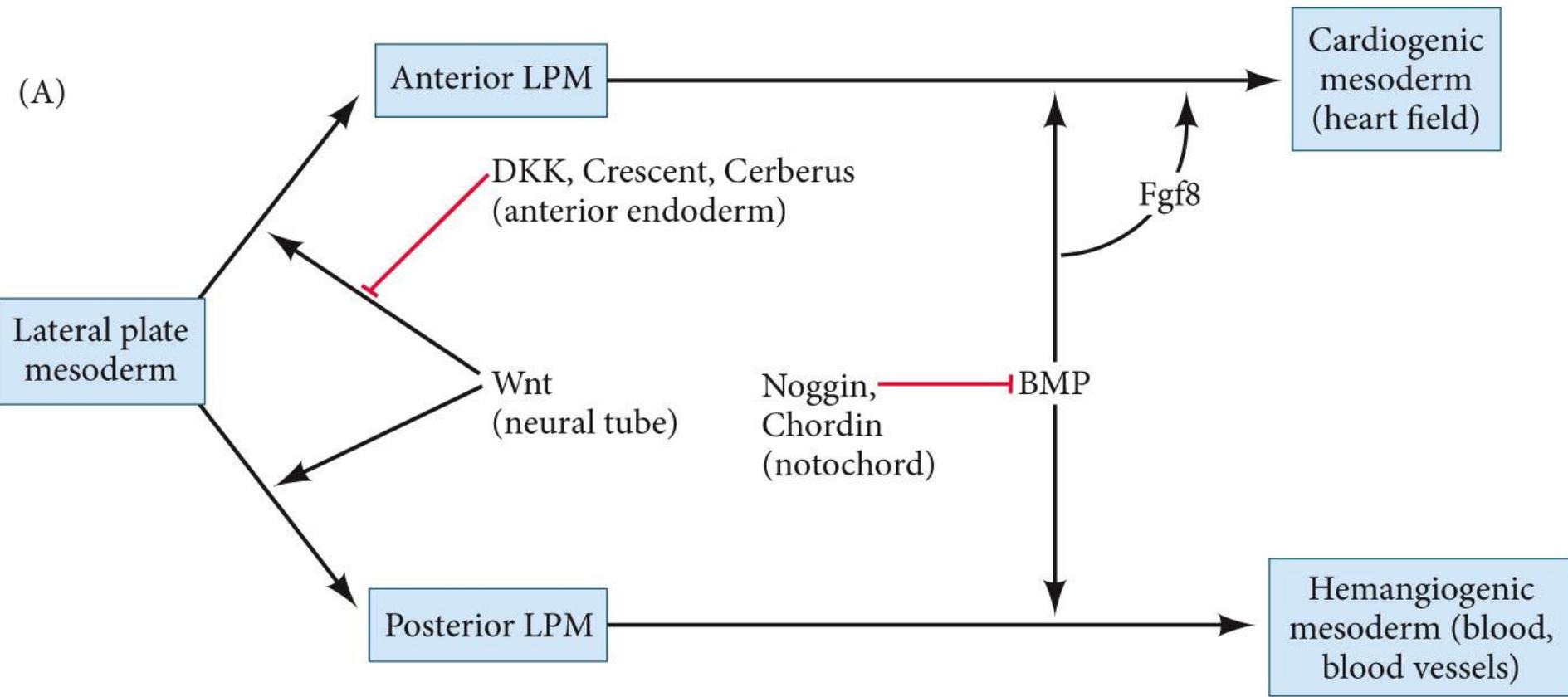


MESODERMA LATERALE



DEVELOPMENTAL BIOLOGY 11e, Figure 17.1

(A)



DEVELOPMENTAL BIOLOGY 11e, Figure 18.14 (Part 1)

© 2016 Sinauer Associates, Inc.

Il **mesoderma cardiogenico** viene specificato dall'**endoderma anteriore** adiacente.

Se l'endoderma anteriore viene rimosso il cuore non si forma.

Segnali **Wnt** presenti nelle regioni embrionali **posteriori** inducono il mesoderma laterale a formare mesoderma **emoangiogenico** piuttosto che cardiogenico. Questi segnali vengono inibiti nel mesoderma da **antagonisti di Wnt** prodotti dall'**endoderma anteriore**. L'endoderma produce inoltre segnali **BMP** che promuovono differenziamento cardiaco o emoangiogenico in base ai livelli di segnale Wnt.