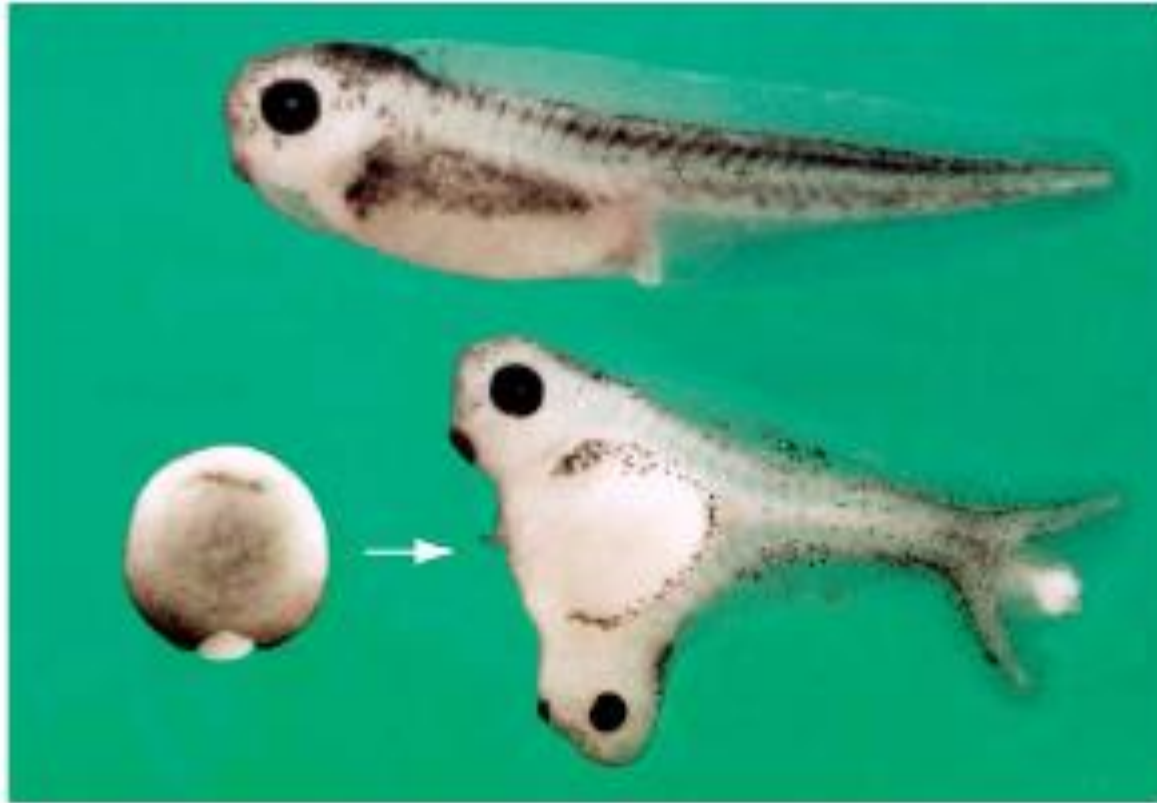


DEVELOPMENTAL BIOLOGY 11e, Figure 11.21  
 © 2016 Sinauer Associates, Inc.

- Fattori paracrini
- Fattori di trascrizione

## **SPECIFICITA' REGIONALE DELL'INDUZIONE NEURALE:**

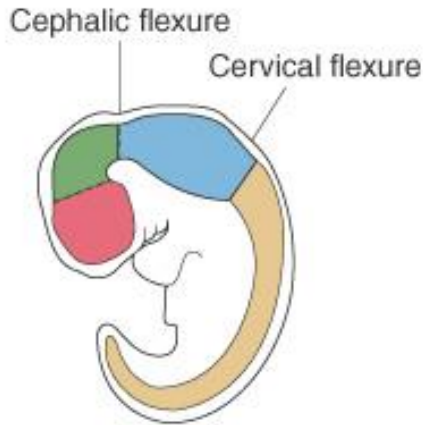
**L'ORGANIZZATORE E' IN GRADO DI INDURRE UN ASSE SECONDARIO CON LA STESSA ORGANIZZAZIONE ANTERO-POSTERIORE DELL'ASSE PRIMARIO**



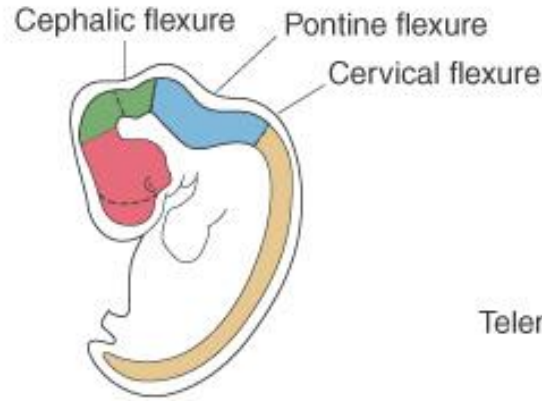
**L'organizzatore non soltanto induce la piastra ed il tubo neurale, ma ne specifica anche la regionalizzazione lungo l'asse antero-posteriore.**

# REGIONALIZZAZIONE ANTERO-POSTERIORE DEL SISTEMA NERVOSO

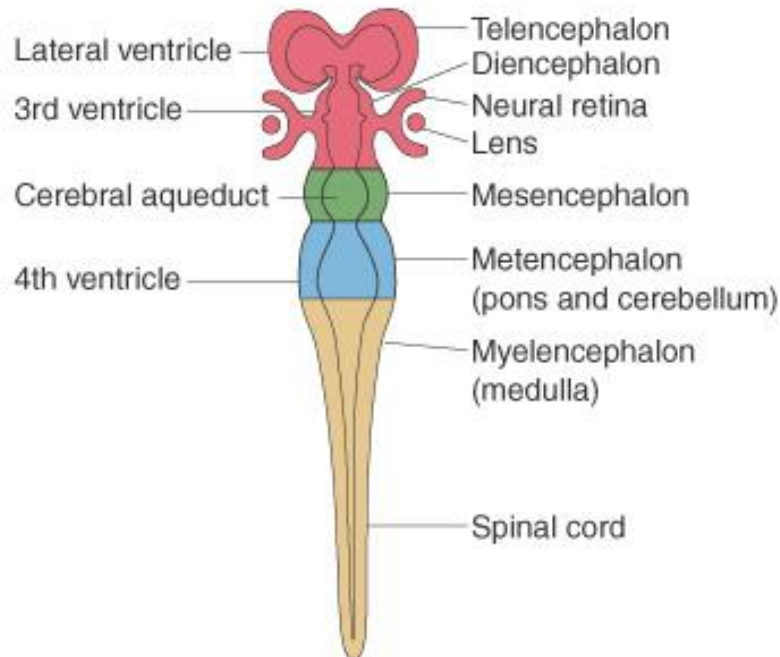
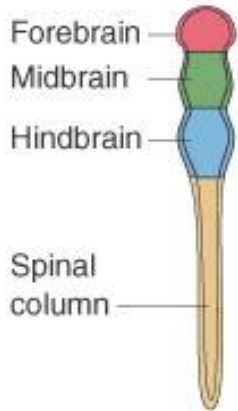
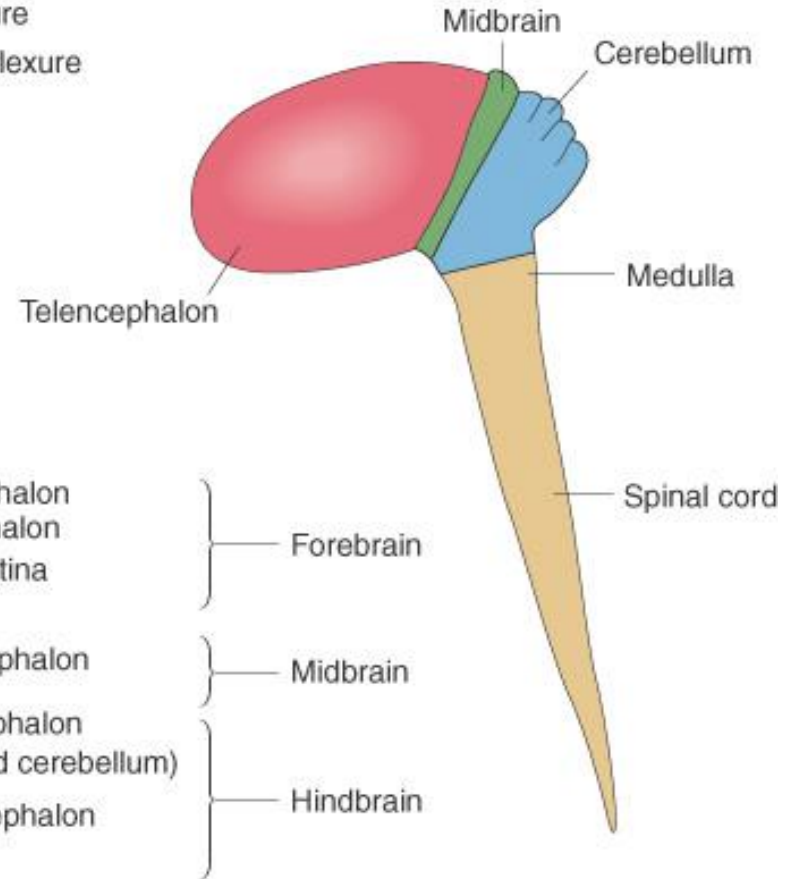
**A**



**B**

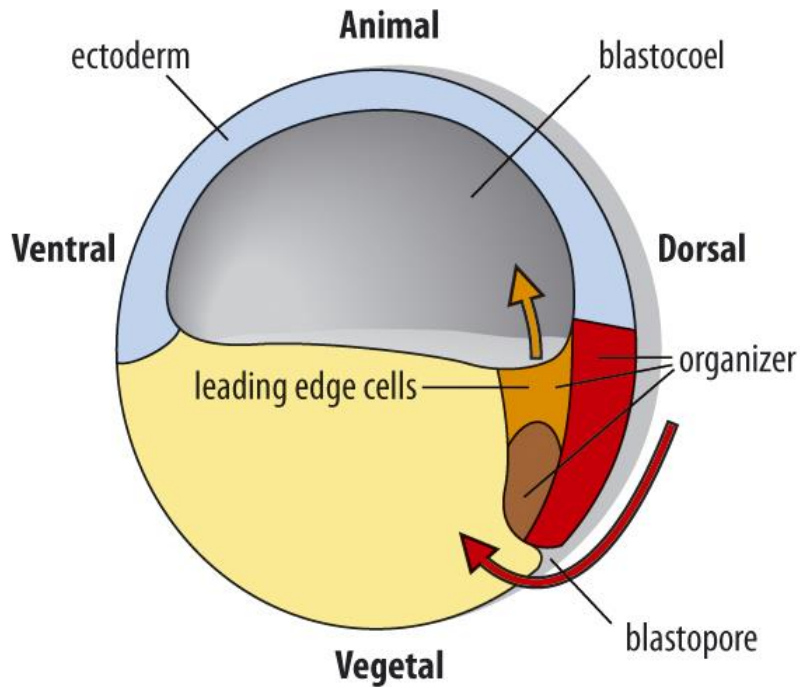


**C** Adult brain

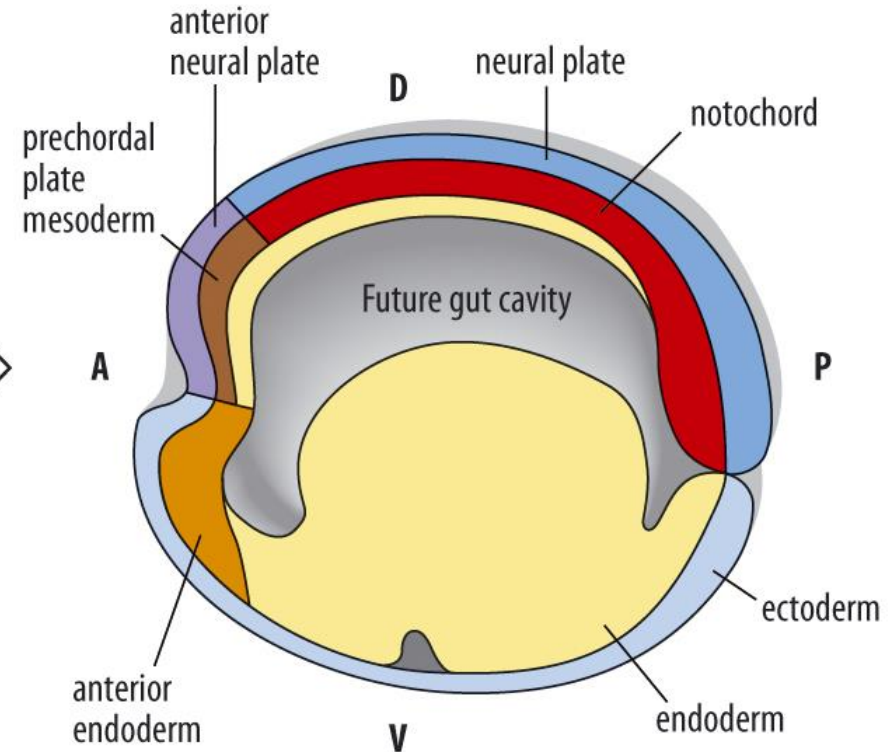


# REGIONALIZZAZIONE ANTERO-POSTERIORE DEI DERIVATI TISSUTALI DELL'ORGANIZZATORE

*Xenopus* embryo before gastrulation



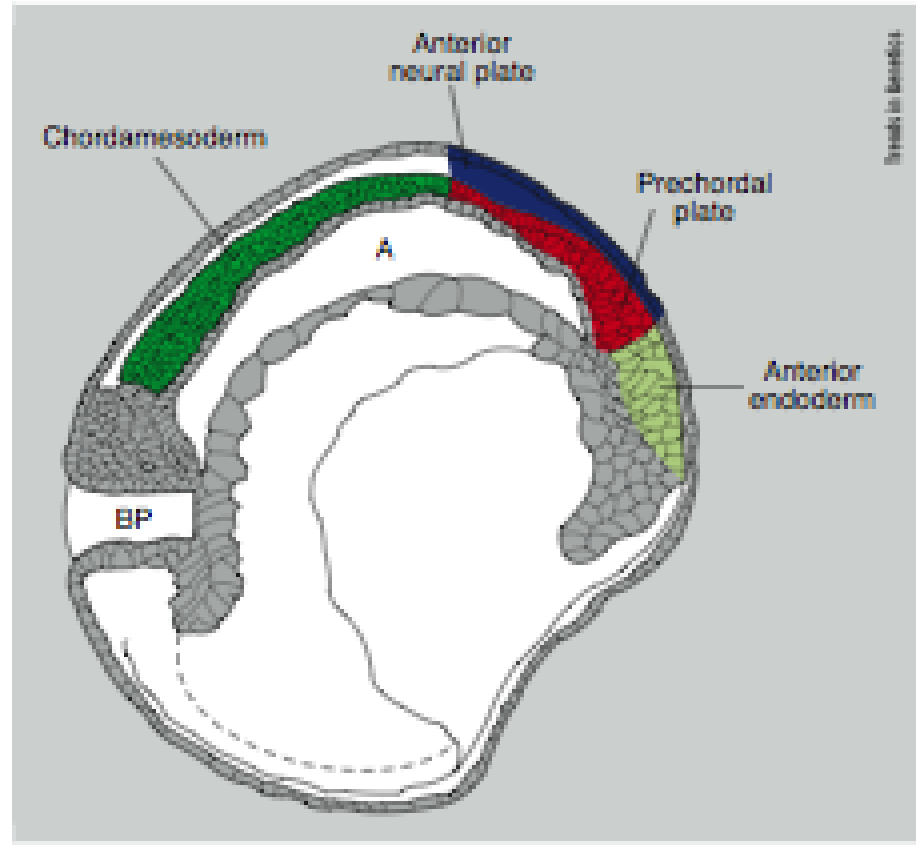
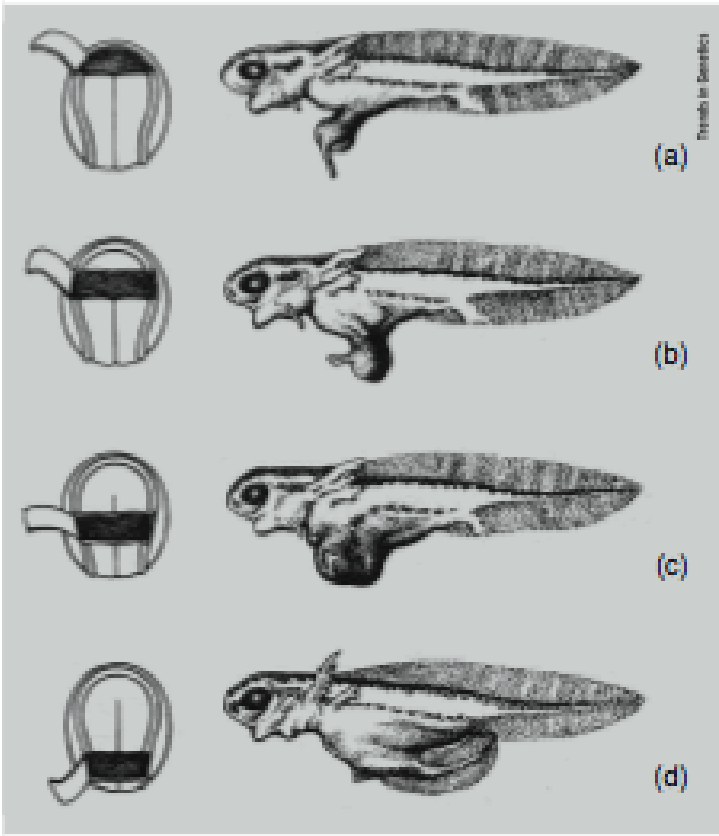
*Xenopus* embryo after gastrulation



# 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

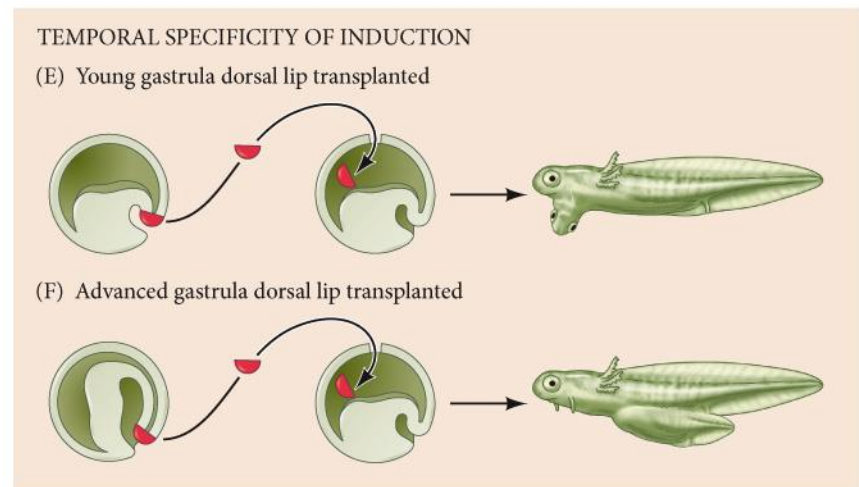
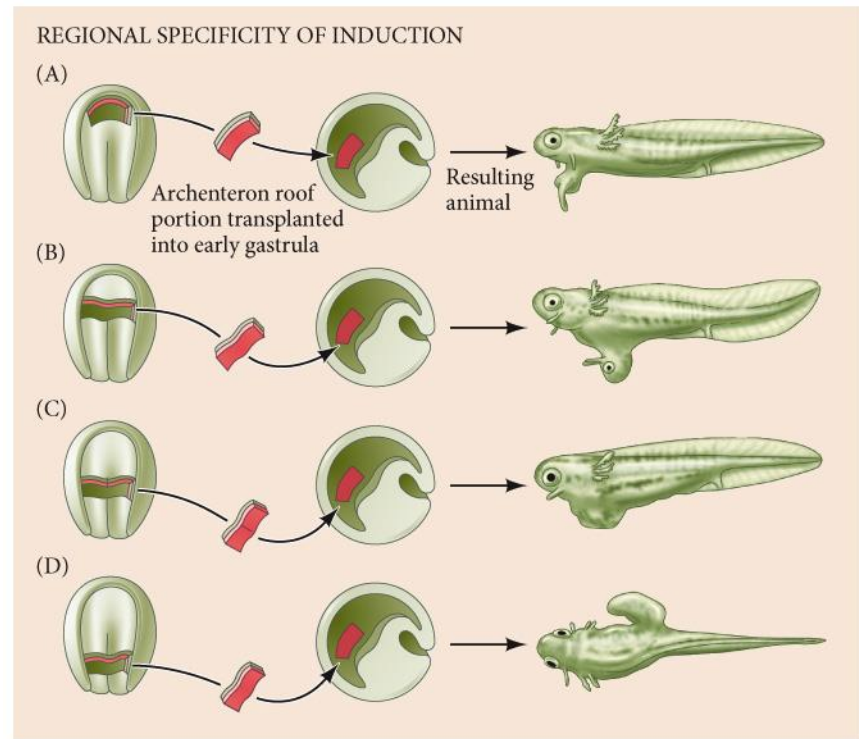
**FIGURE 3. Regional specificity of organizer induction**



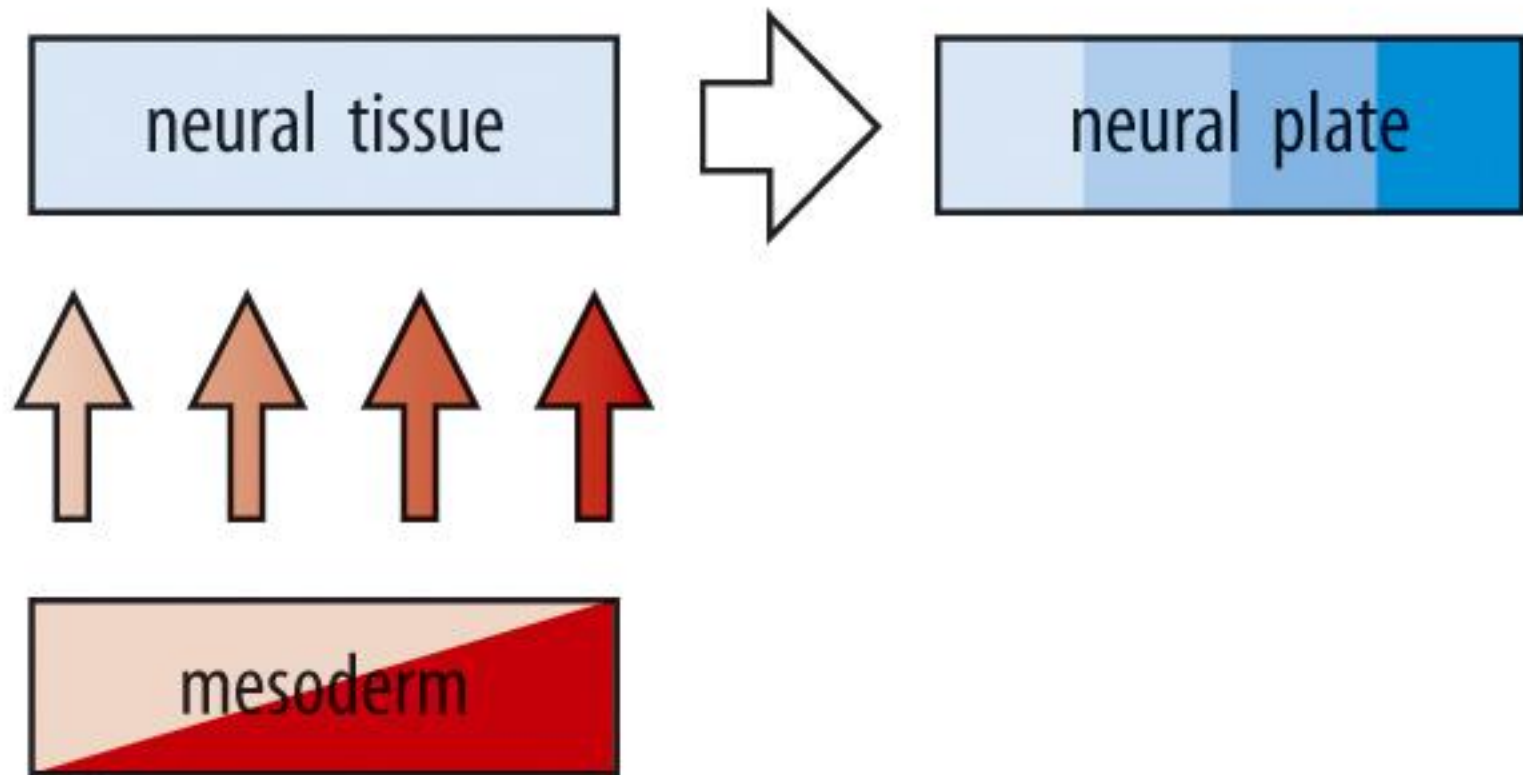
## SPECIFICITA' TEMPORALE DELL'INDUZIONE NEURALE

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



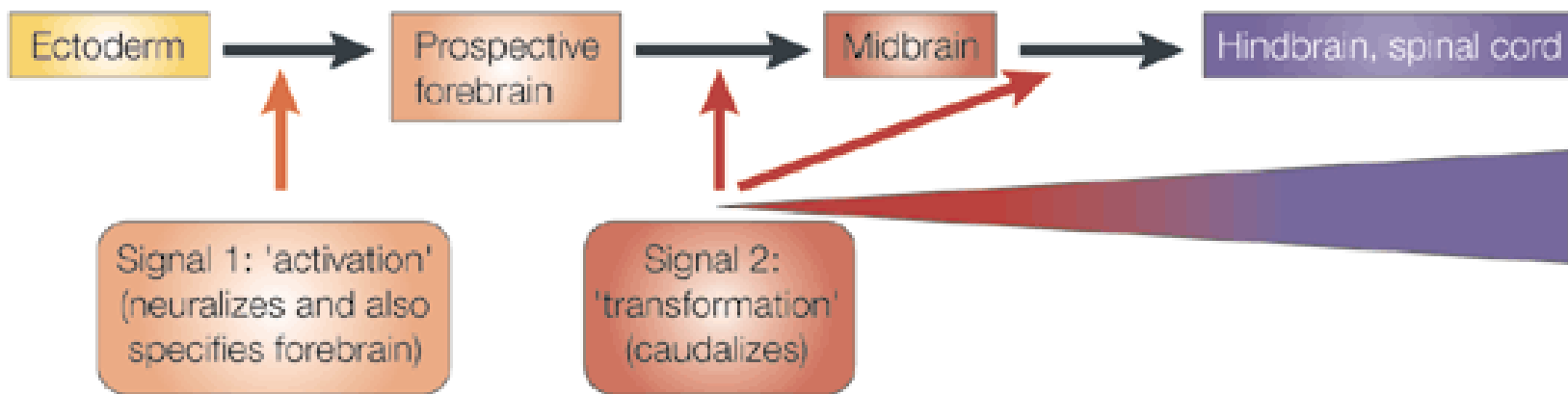
# Graded signals from mesoderm give neural tissue a posterior identity



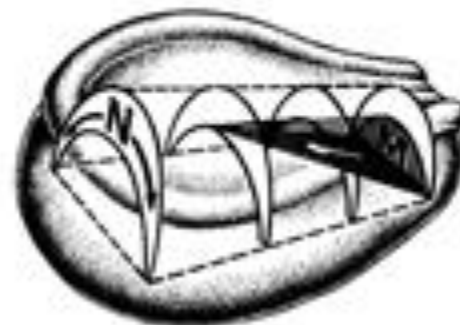
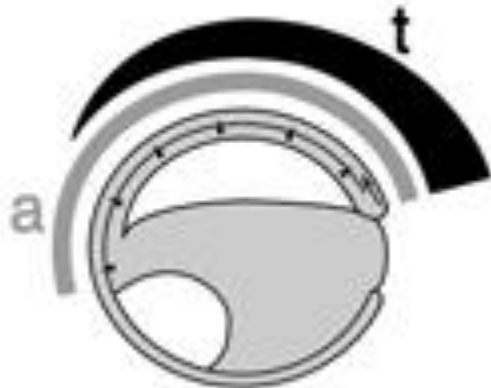
# MODELLO A DUE SEGNALI NELL'INDUZIONE NEURALE

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 -> **TRASFORMAZIONE**



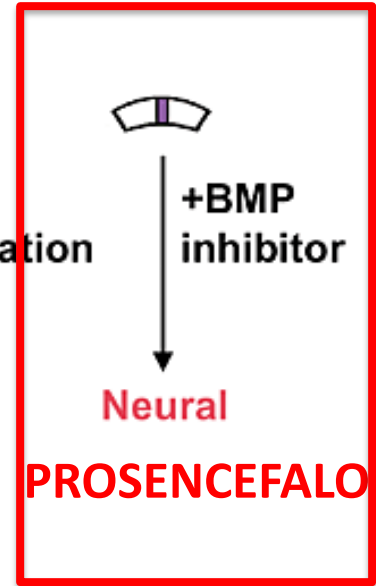
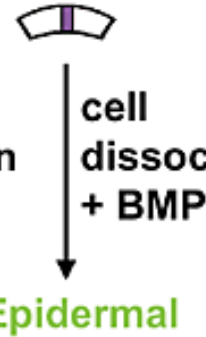
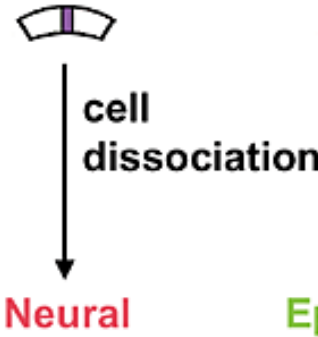
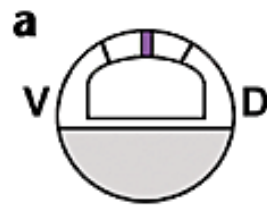
neuroscience





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



**b**  
Blastula



BMP → Epidermal

Gastrula



BMP — Neural

⊥

BMP inhibitors

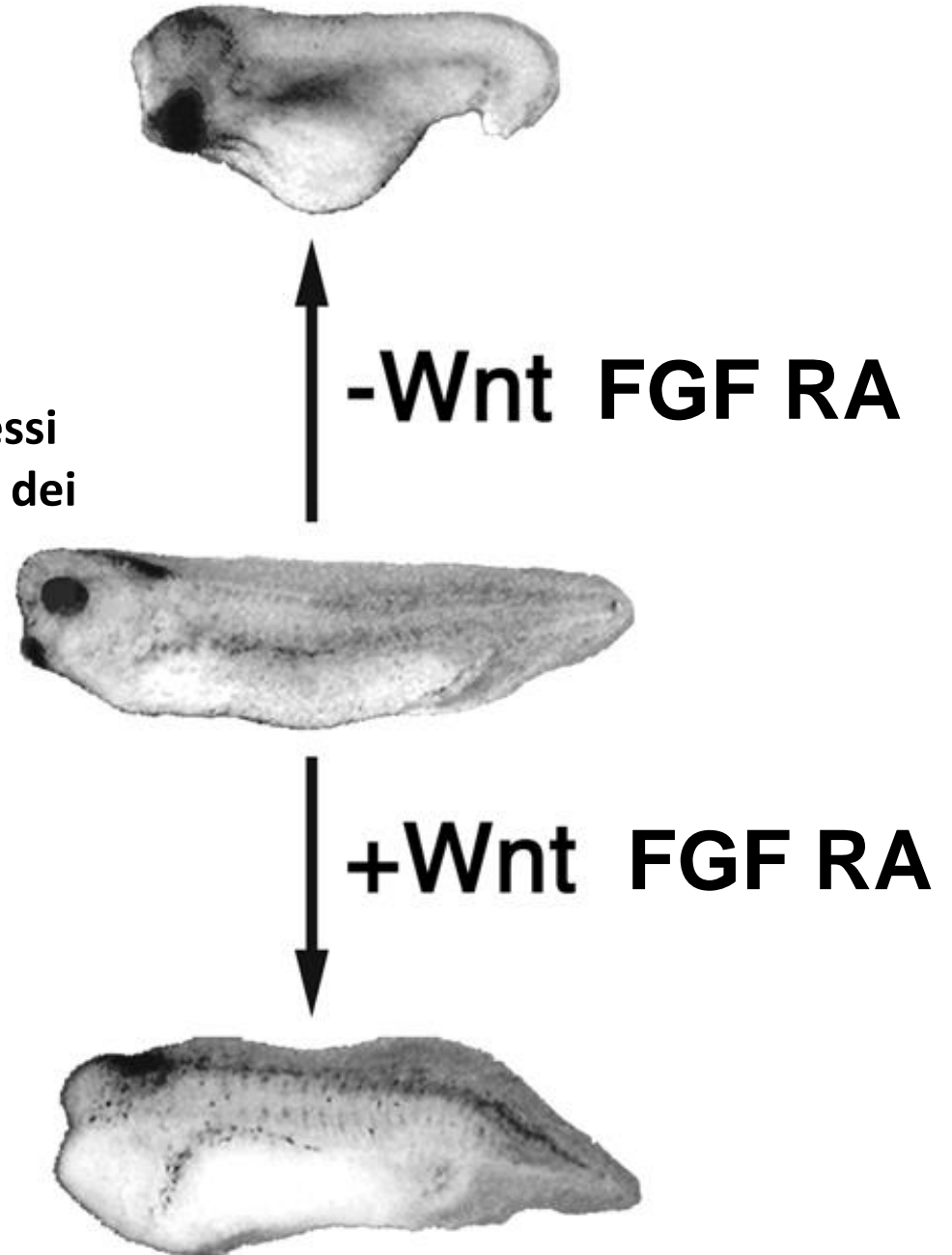
Segnali **Trasformanti** (Posteriorizzanti)

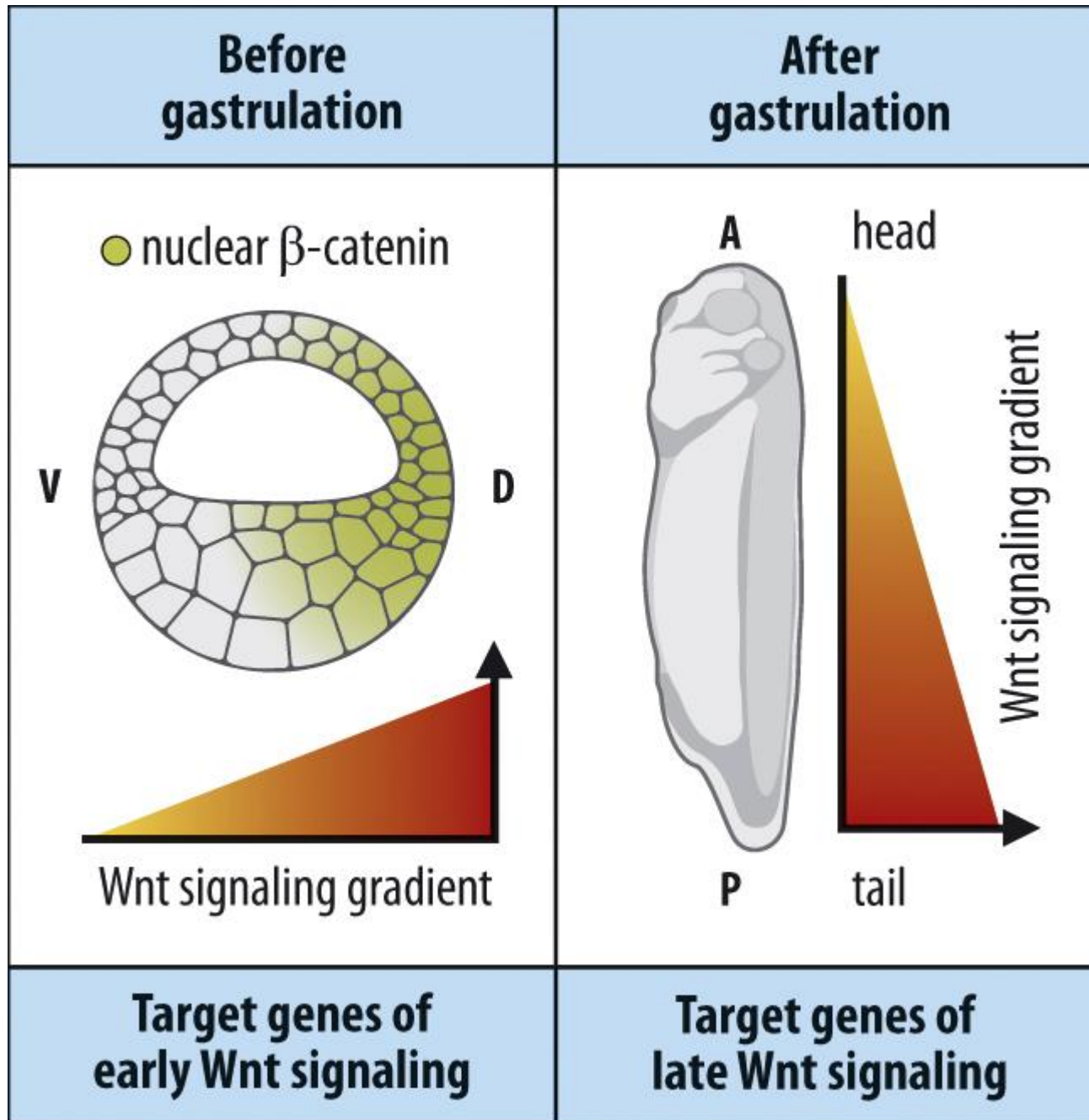
**Wnt**

**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

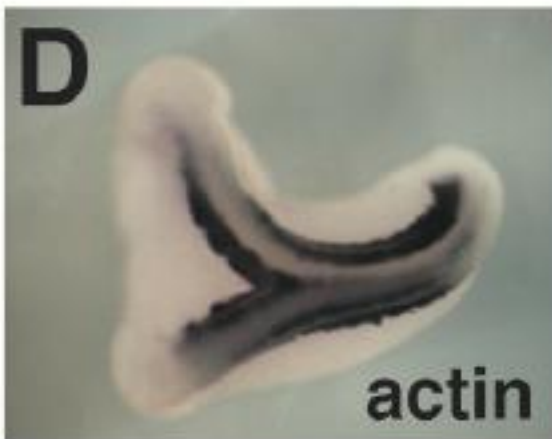
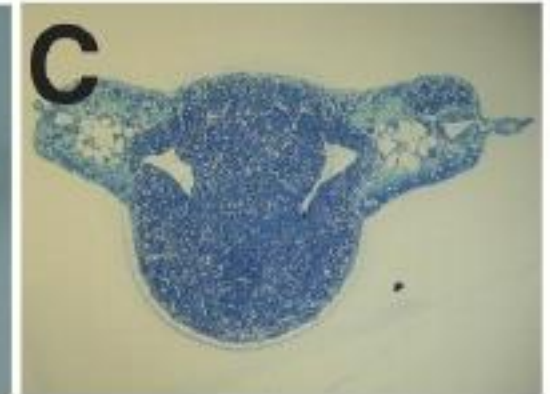




Xnr,  
Siamois,  
Xtwin

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

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



actin

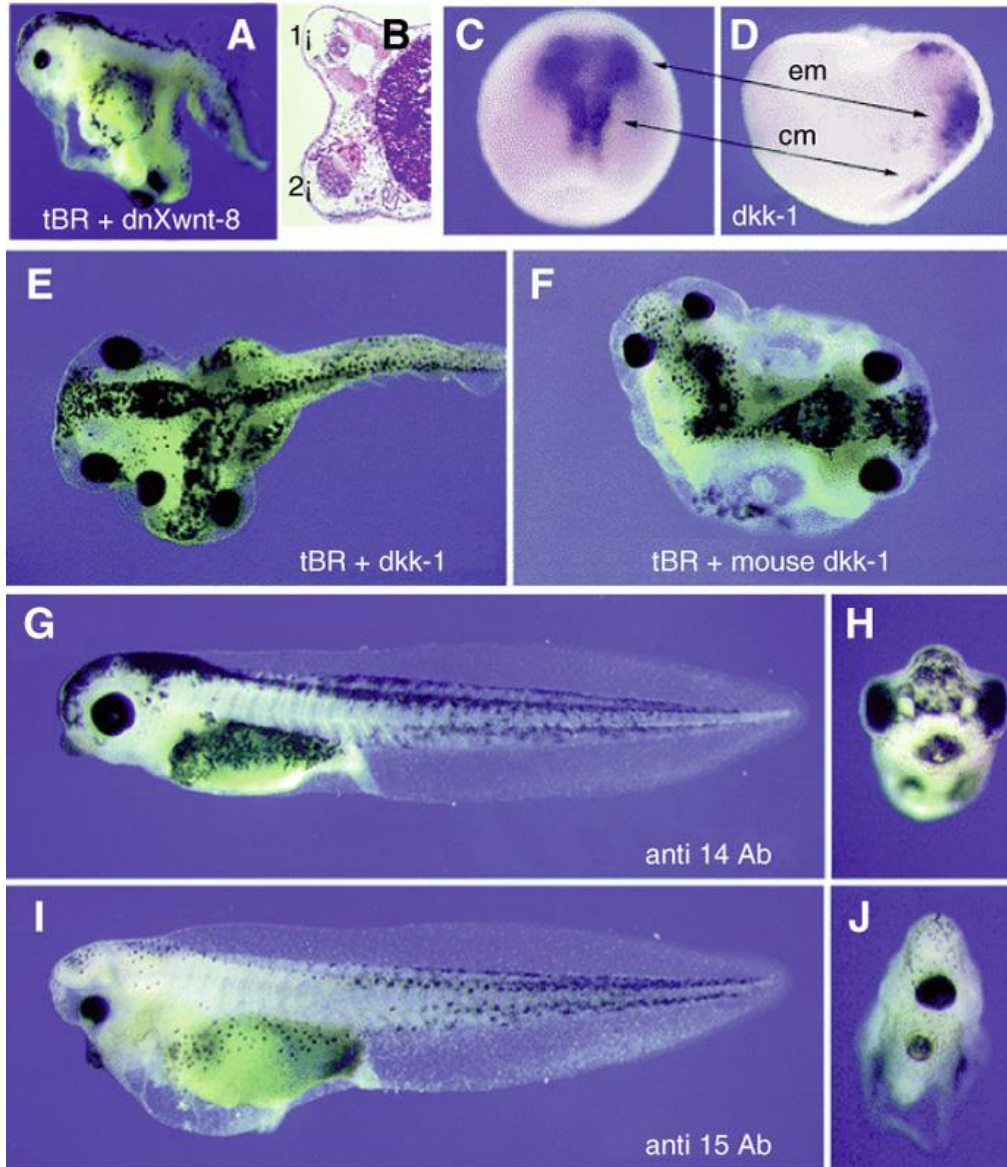


Pax2



Pax6

**L'INDUZIONE DELLA TESTA RICHIEDE ANTAGONISMO DI FATTORI BMP E WNT**  
**Dkkopf (Dkk): antagonista di Wnt** espresso nel mesendoderma dorsale anteriore



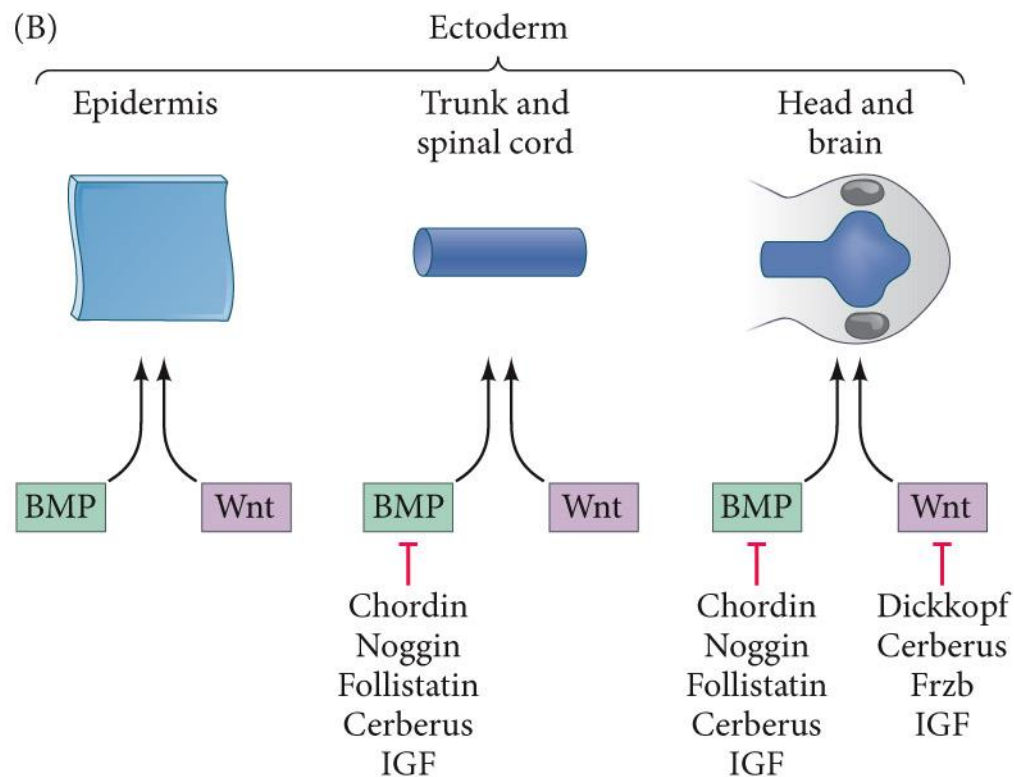
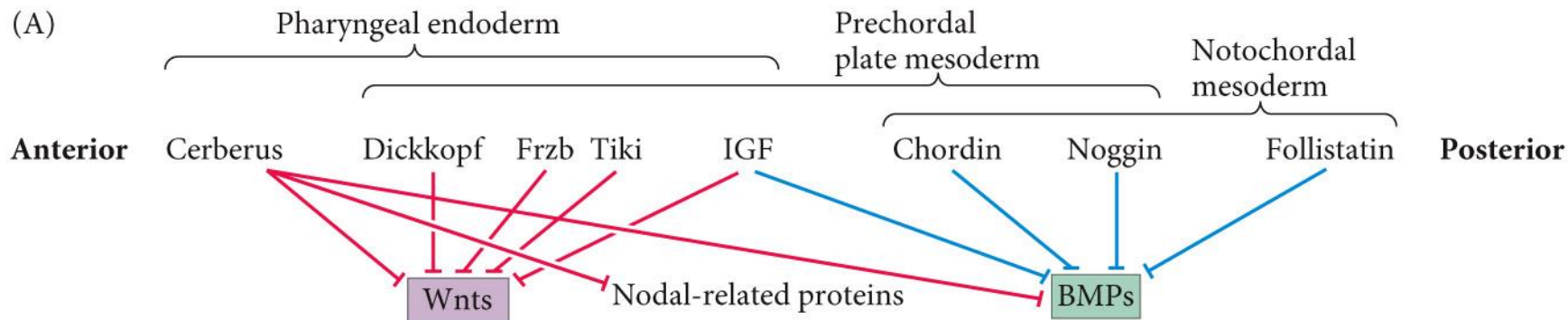
	Organizer	Induction
<b>Endomesoderm</b>	dkk1 cerberus frzb chordin noggin follistatin	→ Head → Head
<b>Chordamesoderm</b>	chordin noggin follistatin	→ Trunk → Trunk

Wnt  
BMP

BMP

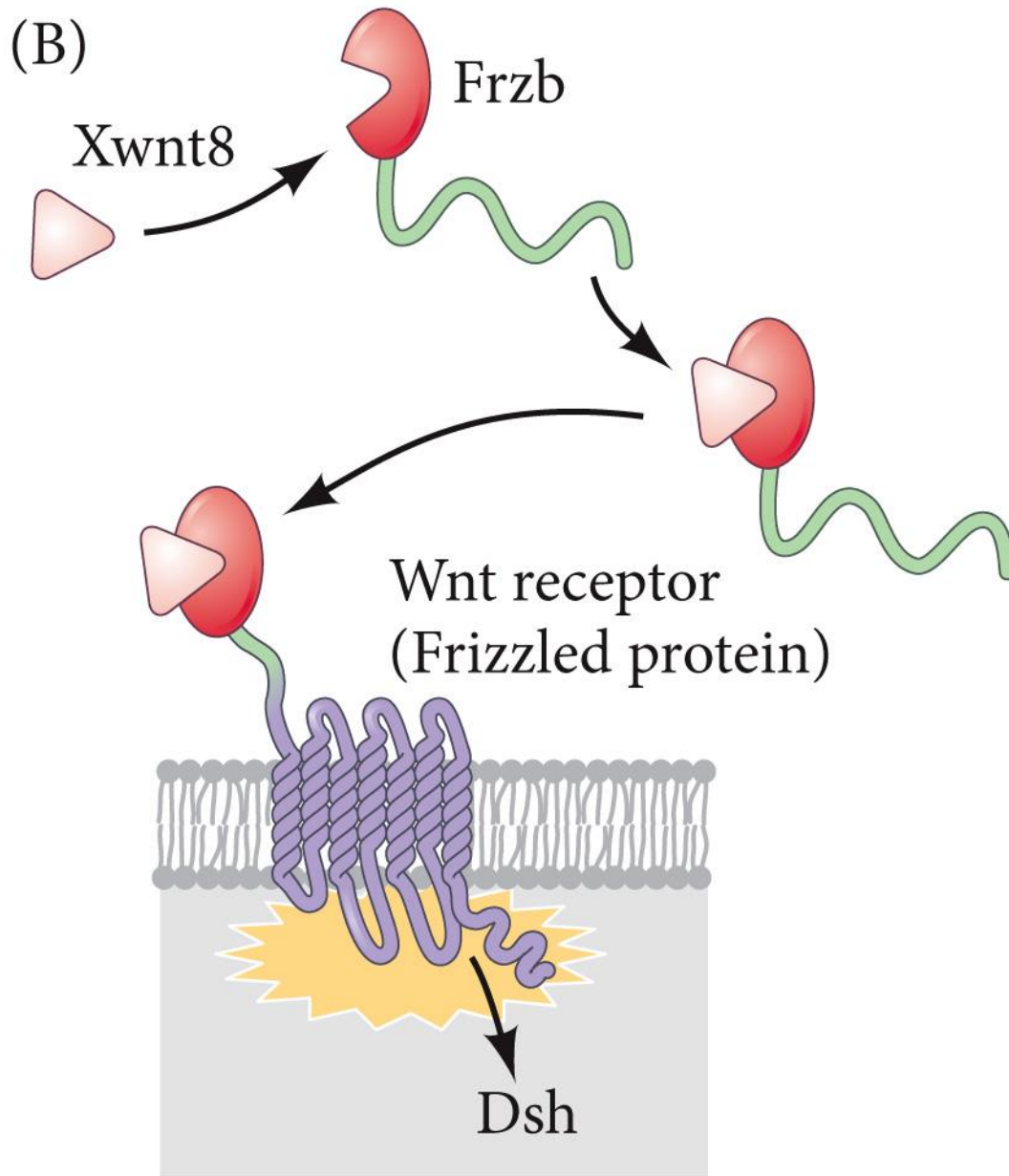
# ANTAGONISTI DI FATTORI WNT SONO NECESSARI PER LO SVILUPPO DELLA TESTA



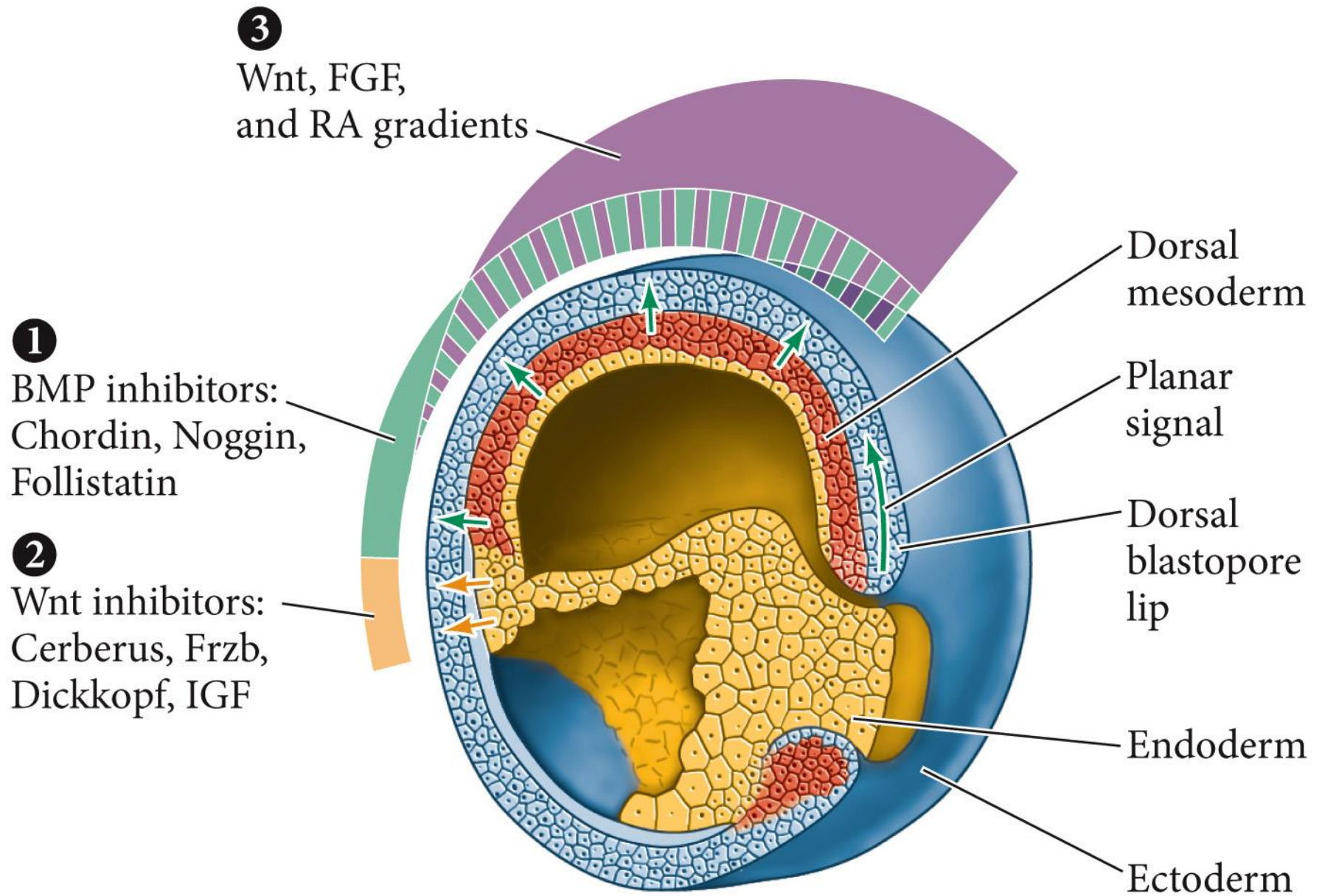


**Cerberus**  
**Dickkopf**  
**Frzb**

**Antagonisti della  
segnalazione Wnt espressi  
nelle regioni anteriori**





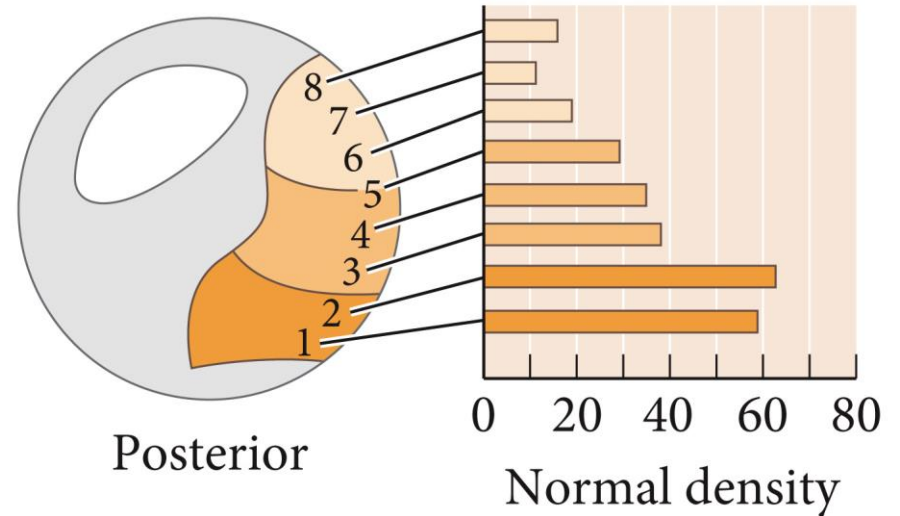


# GRADIENTI ORTOGONALI DI SEGNALI BMP E WNT CONTROLLANO IL PATTERNING D-V E A-P DELL'EMBRIONE

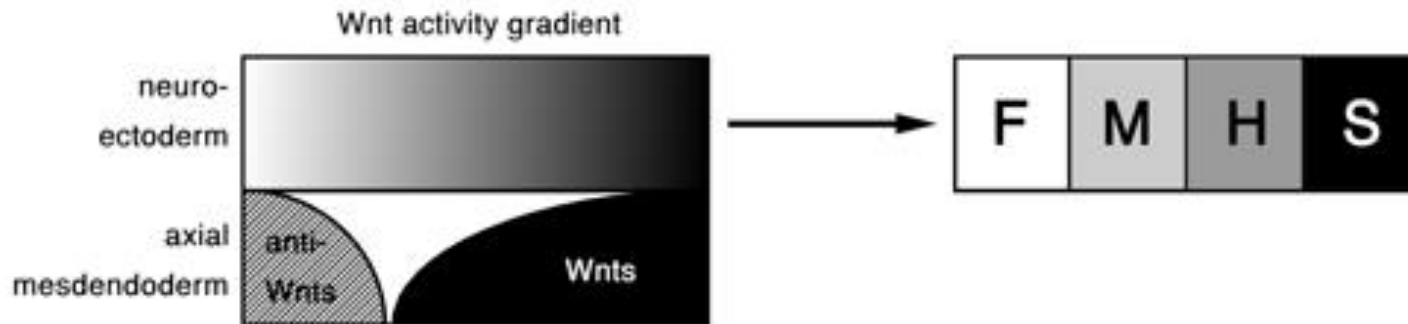
Gradiente di attivazione delle beta-Catenina lungo l'asse AP della piastra neurale

(A)

Anterior



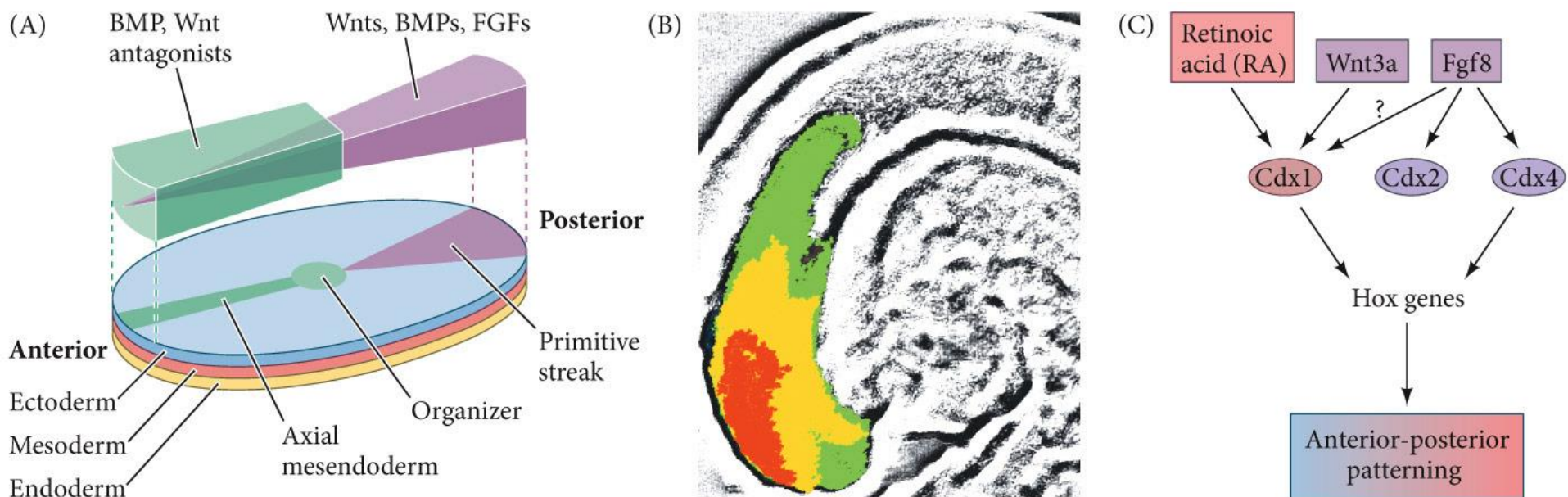
*DEVELOPMENTAL BIOLOGY* 11e, Figure 11.29 (Part 1)  
© 2016 Sinauer Associates, Inc.



# 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.

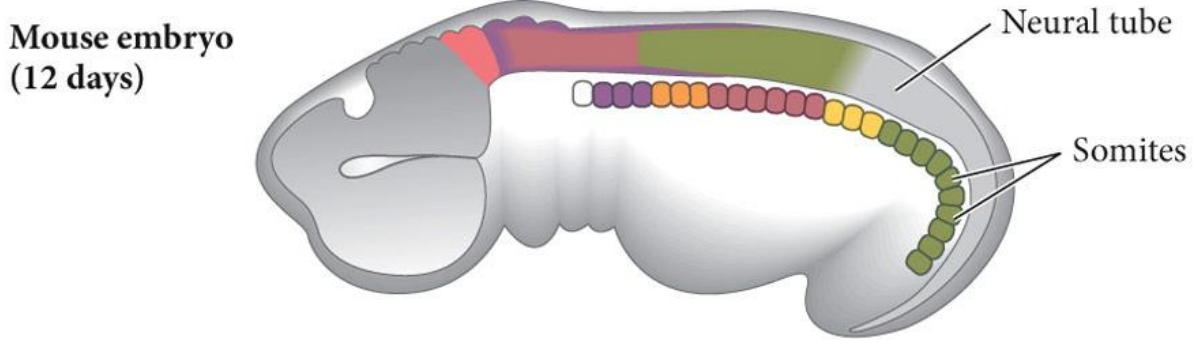
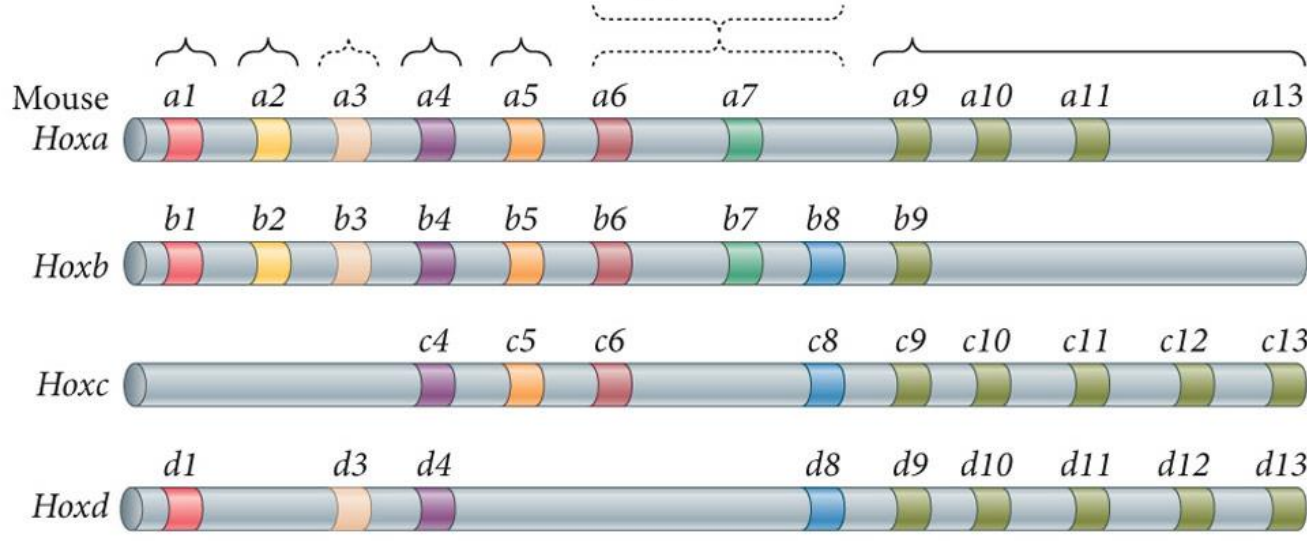
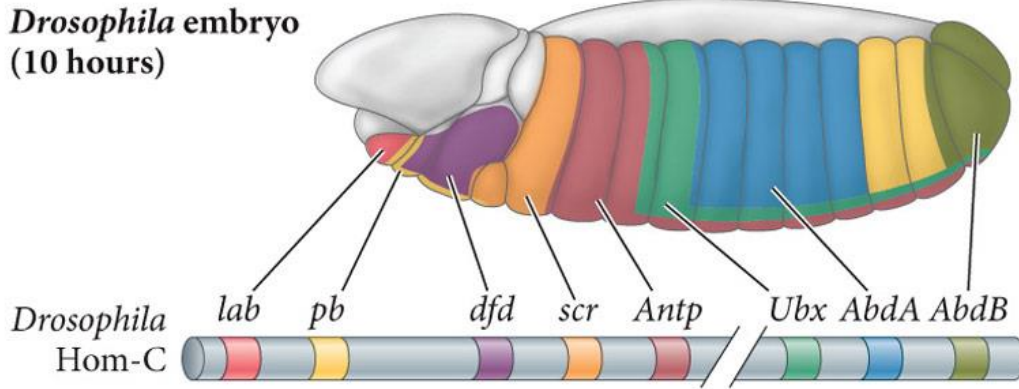
Queste vie di segnale attivano nelle regioni posteriori l'espressione dei geni **Cdx**, che codificano per fattori di trascrizione correlati al fattore Caudal di Drosophila. I fattori Cdx regolano l'espressione dei geni **Hox**, omologhi dei geni omeotici di Drosophila.



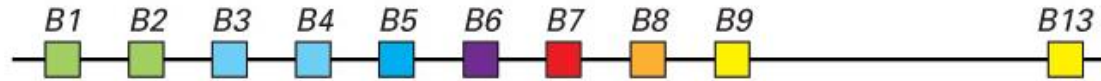
# I GENI HOX SONO OMOLOGHI AI GENI OMEOTICI DI DROSOPHILA

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

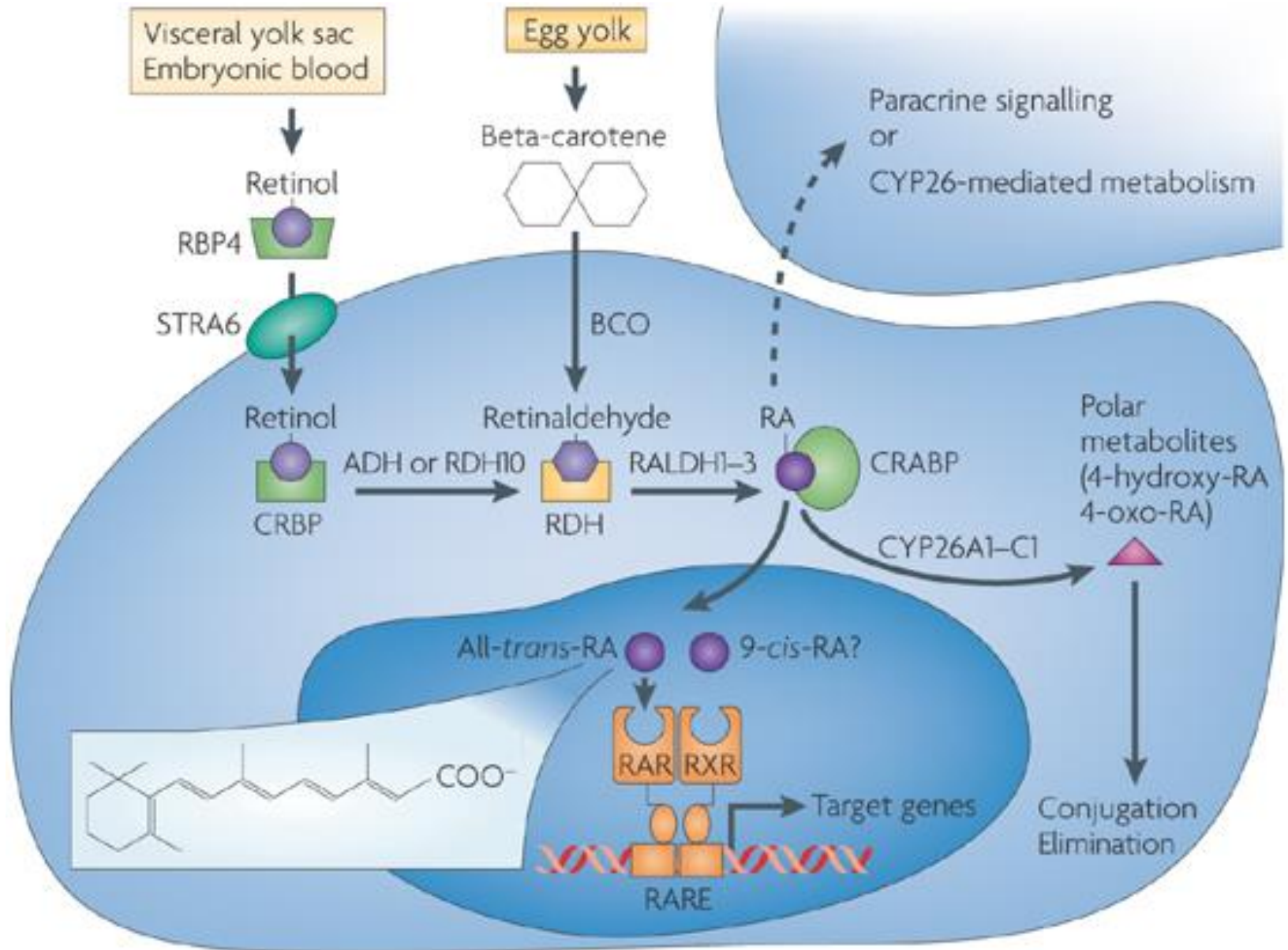
anterior



posterior

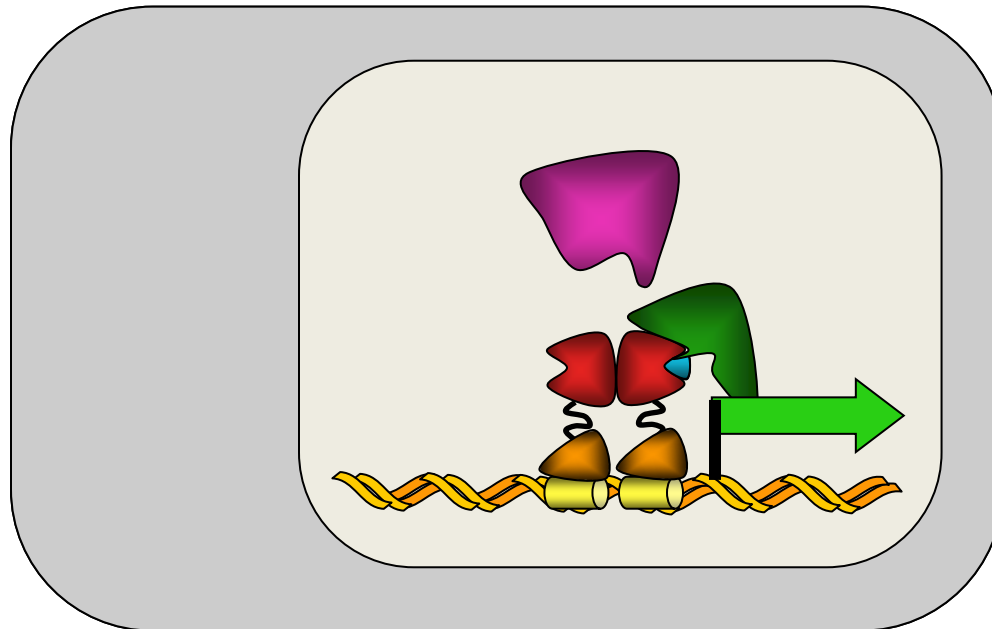
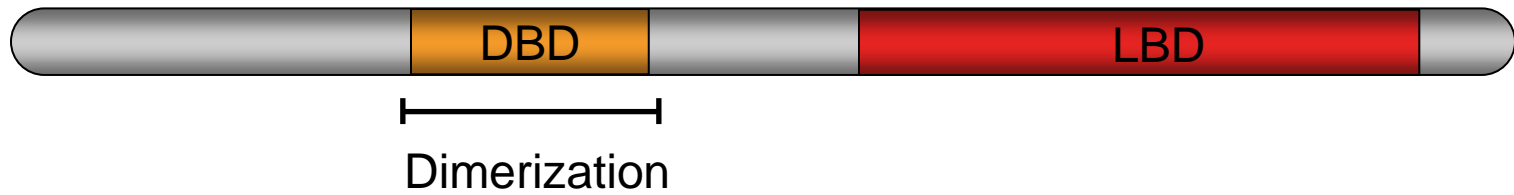
Spostandosi nel complesso in direzione 3' -> 5' i geni vengono attivati piu' tardivamente e in regioni progressivamente posteriori

# METABOLISMO DELL'ACIDO RETINOICO



# nuclear receptor structure/function

---

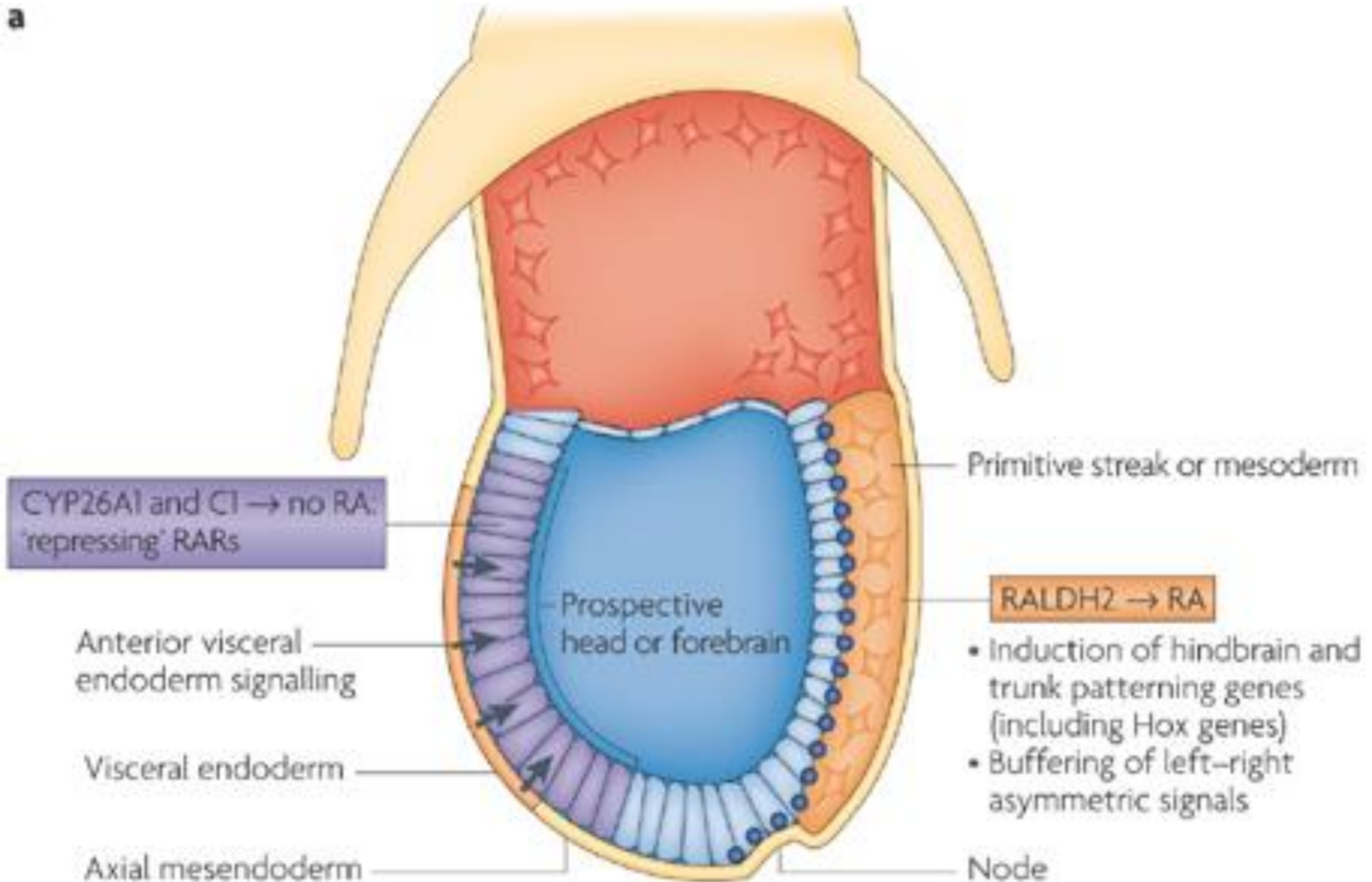


corepressor  
ligand  
coactivator

Fig. 22

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

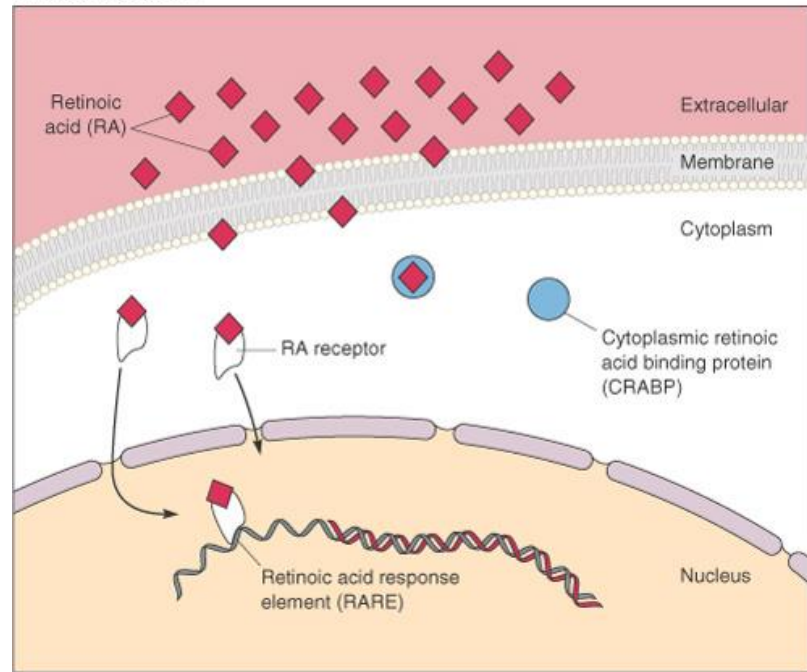
a





# L'ACIDO RETINOICO CONTROLLA IL PROFILO DI ESPRESSIONE DEI GENI HOX ATTRAVERSO SITI RARE PRESENTI NEI COMPLESSI HOX

RA signalling system



*Sin AR*

Deacetilación de la Histona y *represión* de la transcripción



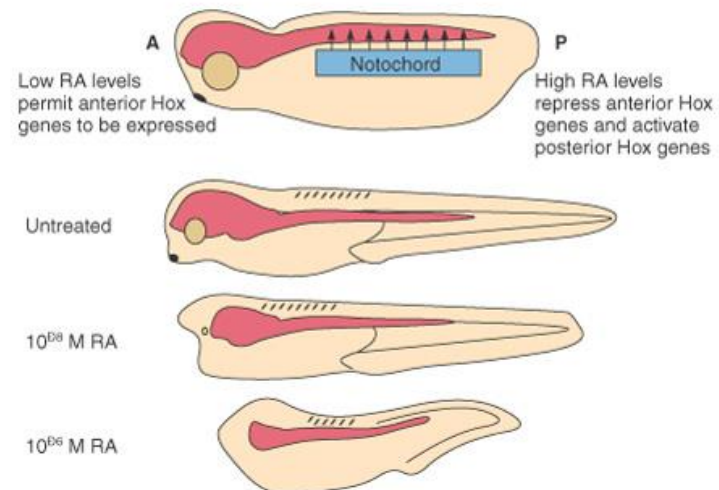
*Con AR*

Acetilación de la Histona y *activación* de la transcripción



ESTRUCTURA TÍPICA DEL CLUSTER DE GENES HOX EN CORDADOS

RA in posterior mesoderm at neurula stage



# COLINEARITA' DI RISPOSTA DEI GEN HOX ALL'ACIDO RETINOICO

Retinoic acid activates HOX genes sequentially in cultured human teratocarcinoma cells

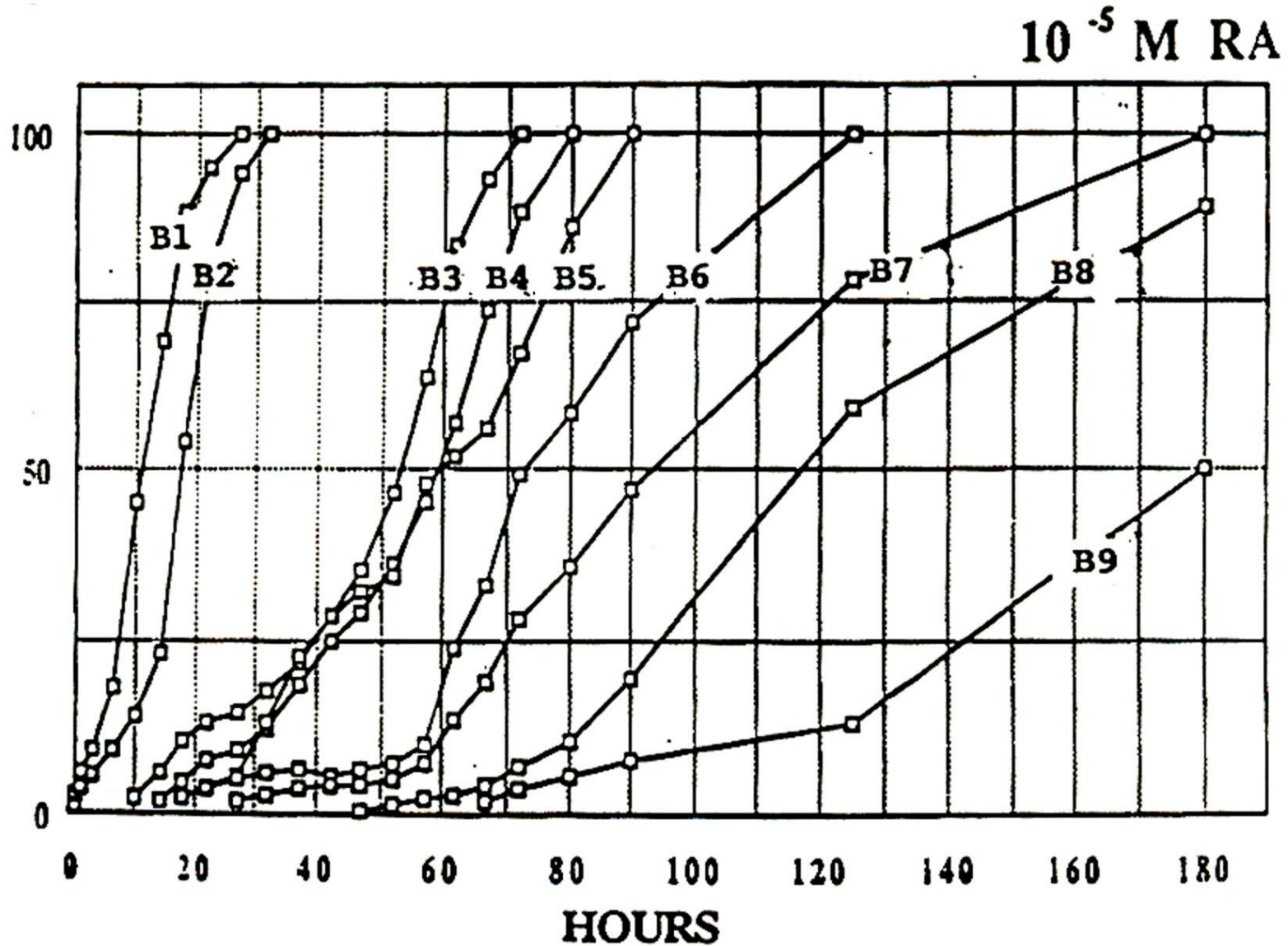
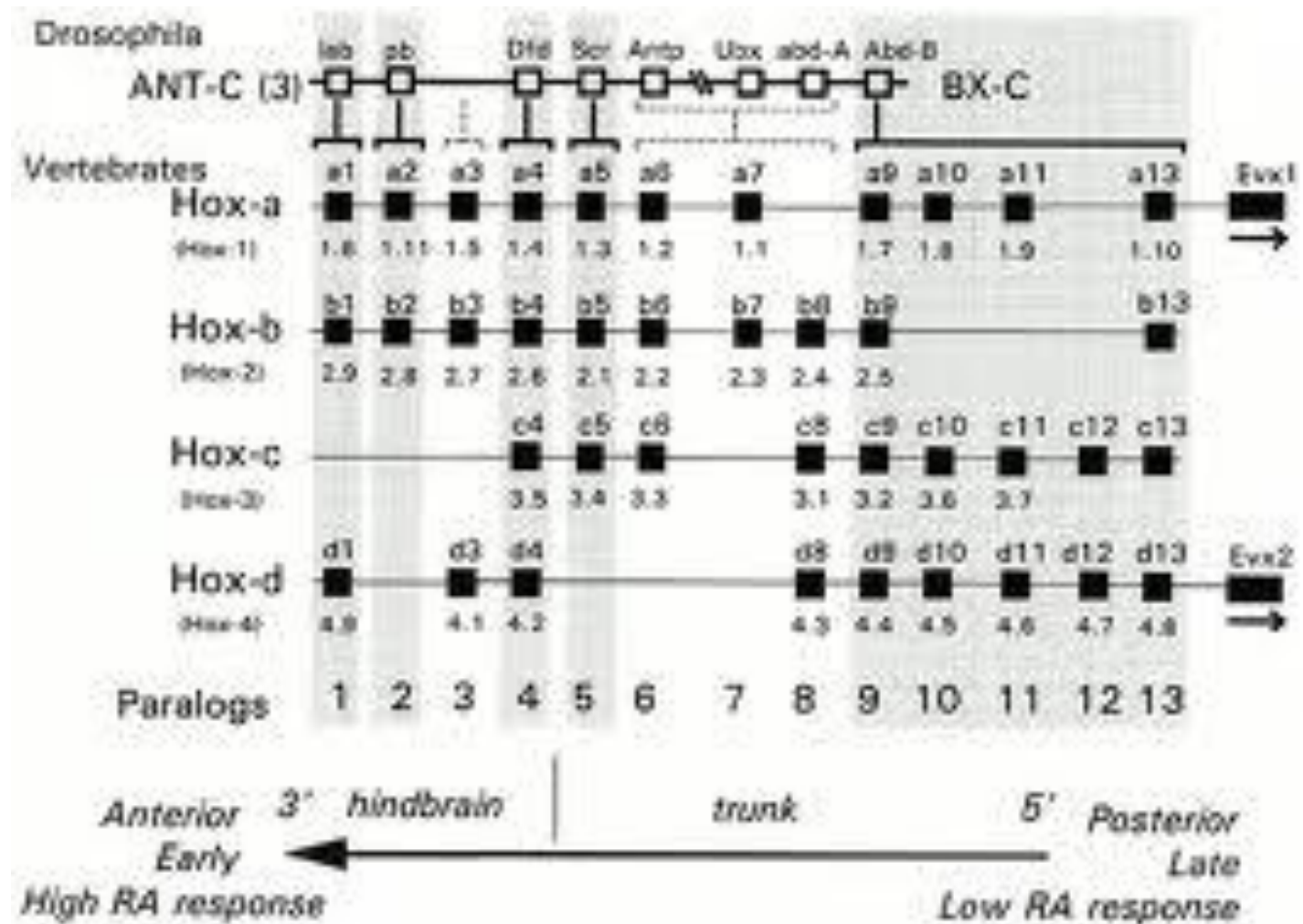


Fig. 21

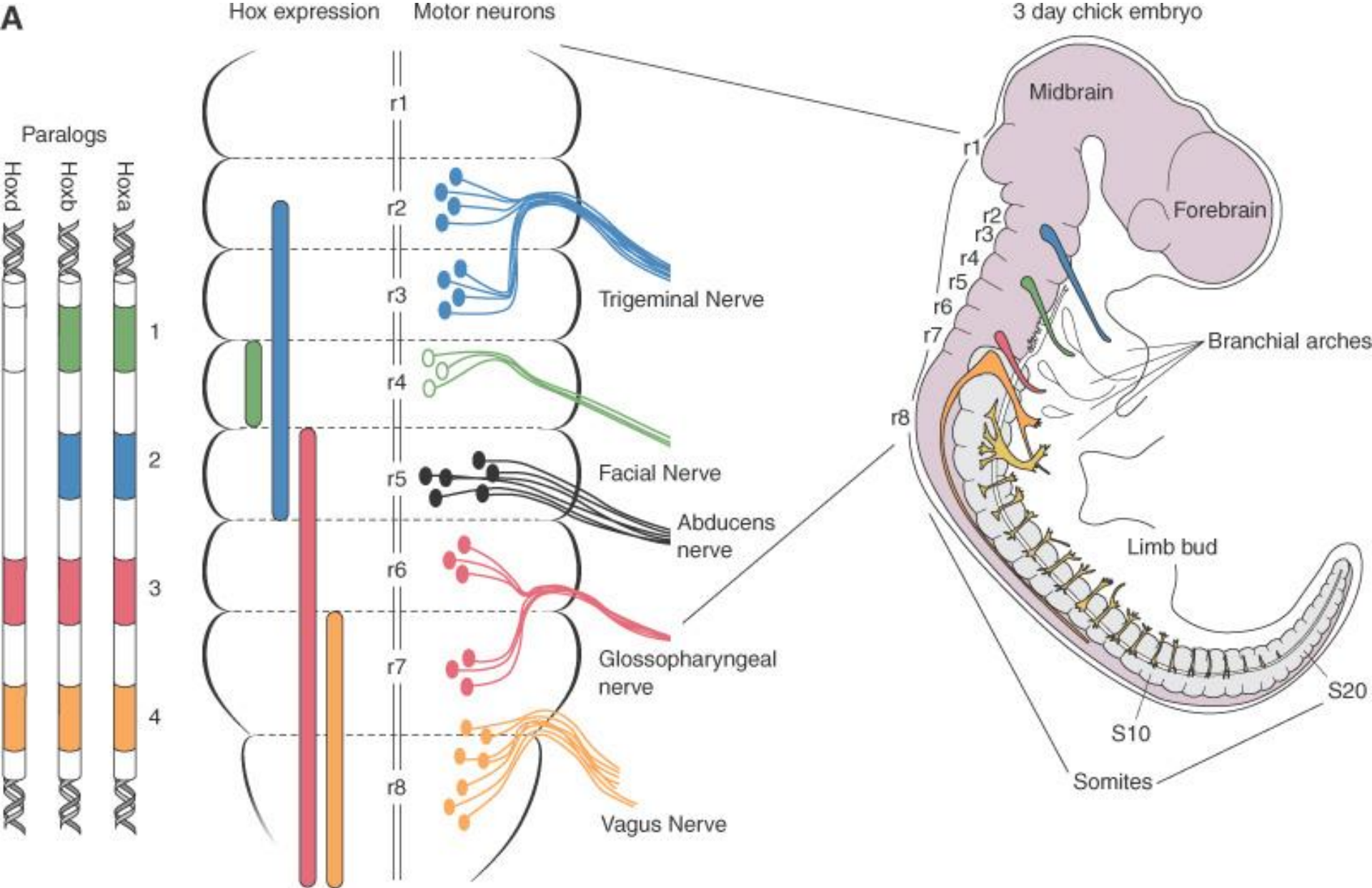
# L'ACIDO RETINOICO CONTROLLA IL PATTERN DI ESPRESSIONE SPAZIO-TEMPORALE DEI GENI HOX



Geni Hox in 3': attivati a dosi piu' basse di RA o con tempi di esposizione minori

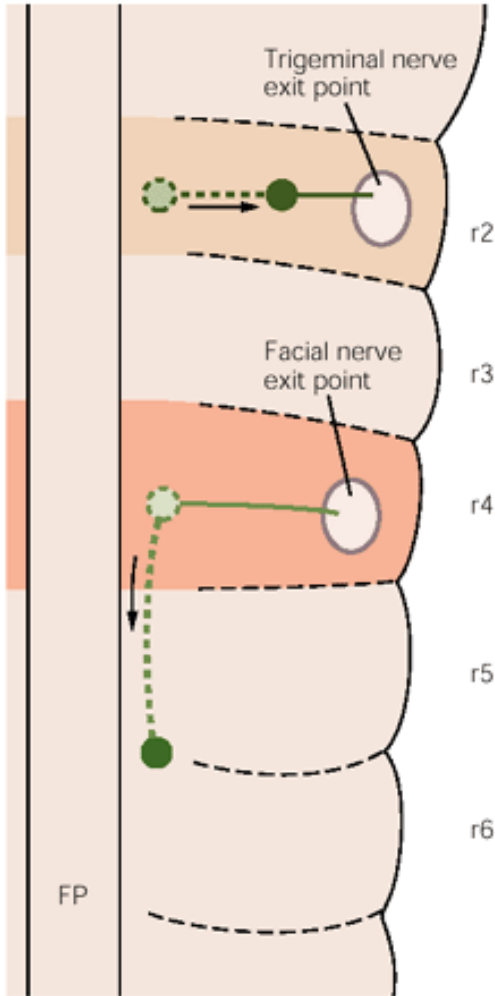
Geni Hox in 5': attivati a dosi piu' alte di RA o con tempi di esposizione maggiori

# PATTERNING A-P DEL ROMBOENCEFALO MEDIANTE UN CODICE HOX

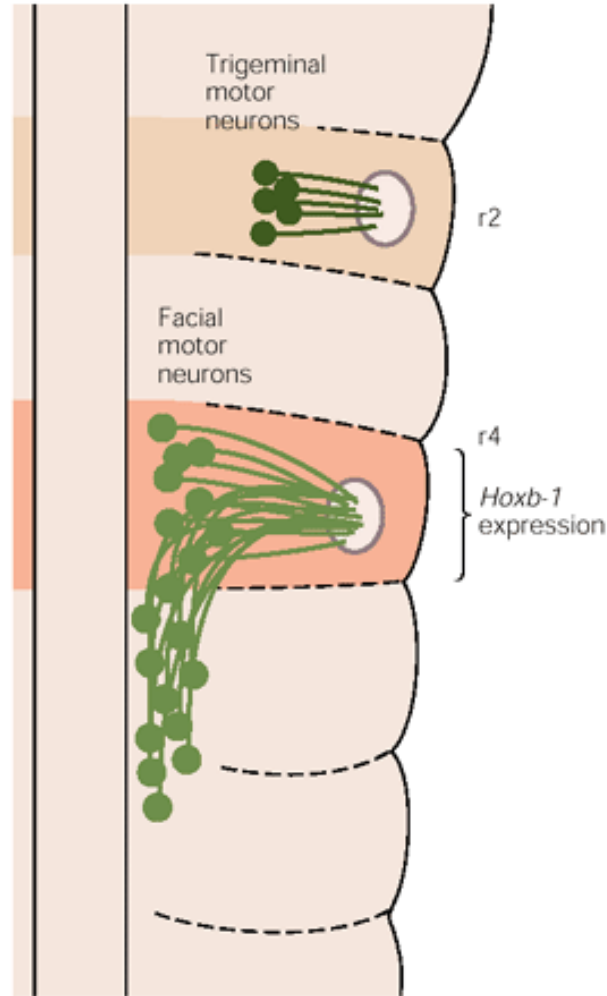


# LA SPECIFICAZIONE DEI ROMBOMERI DIPENDE DALL'AZIONE DI GENI HOX SPECIFICI

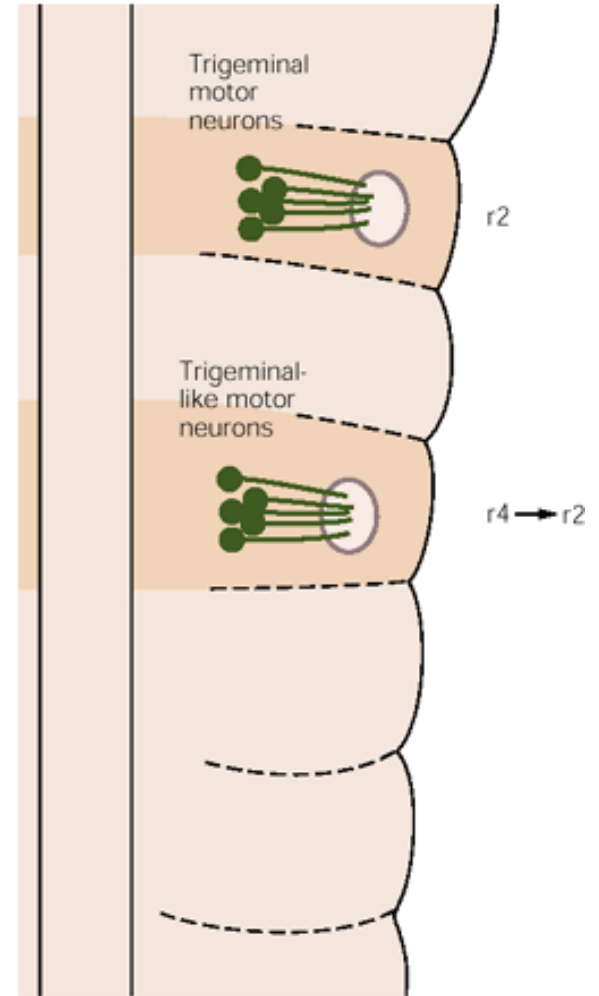
A Migratory trajectories



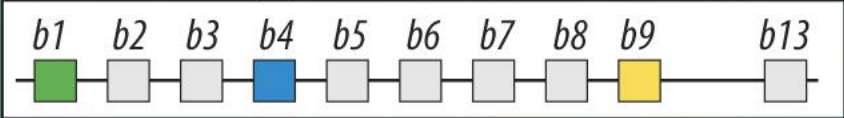
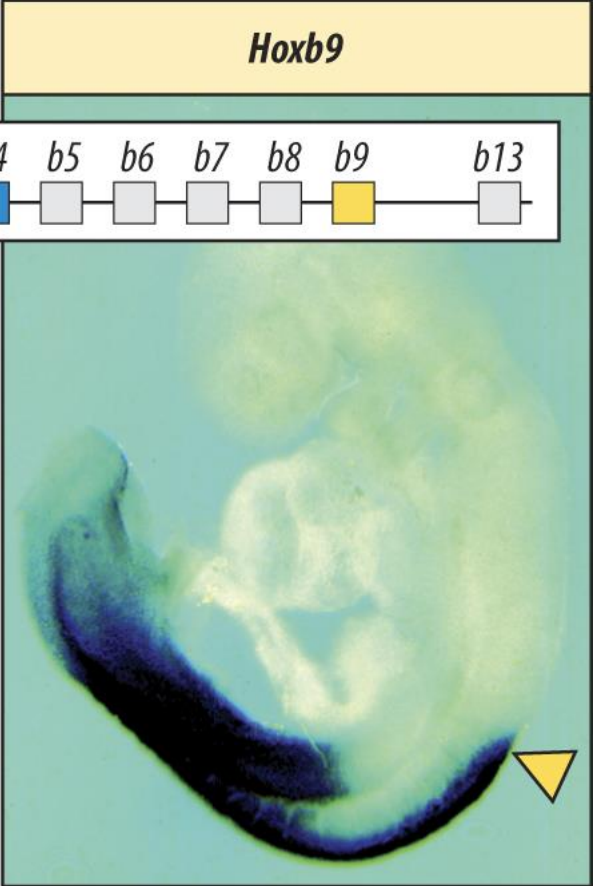
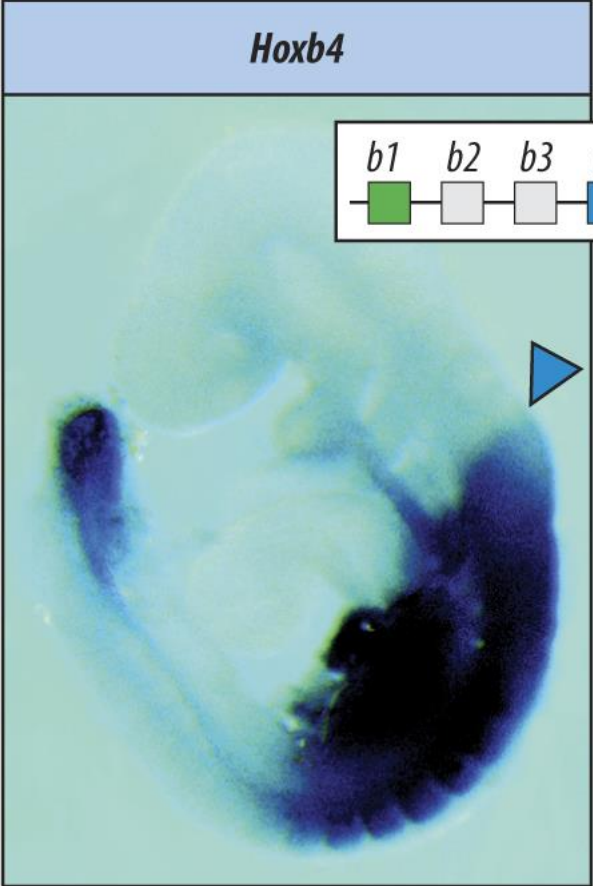
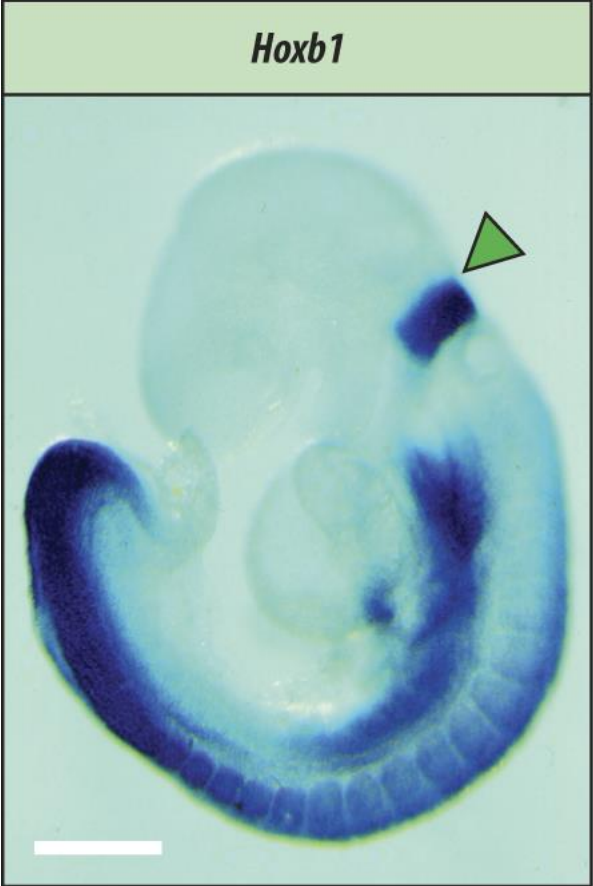
B<sub>1</sub> Wild type



B<sub>2</sub> *Hoxb-1* mutant

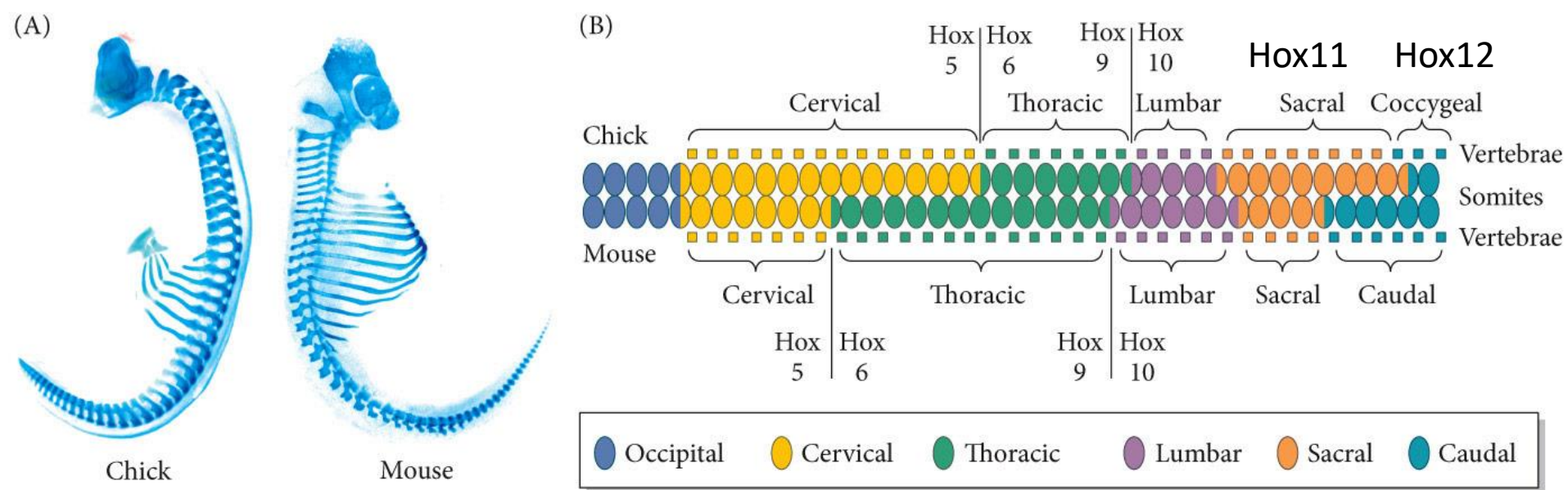


# L'ESPRESSIONE DEI GENI HOX PIU' IN 5' E' RISTRETTA AL MIDOLLO SPINALE



# 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.



Anterior

Vertebral regions

Posterior

cervical

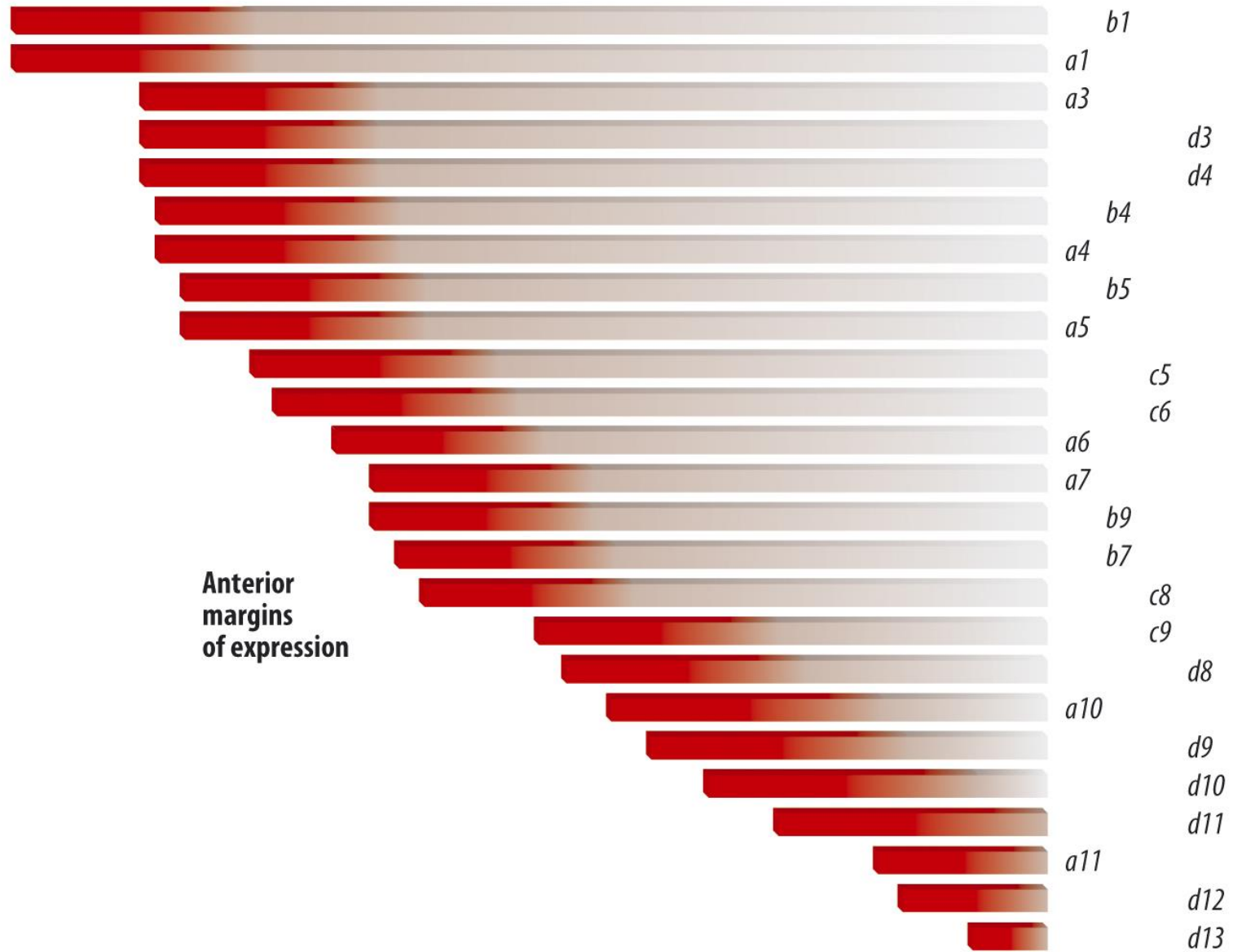
thoracic

lumbar

sacral

caudal

Hox genes

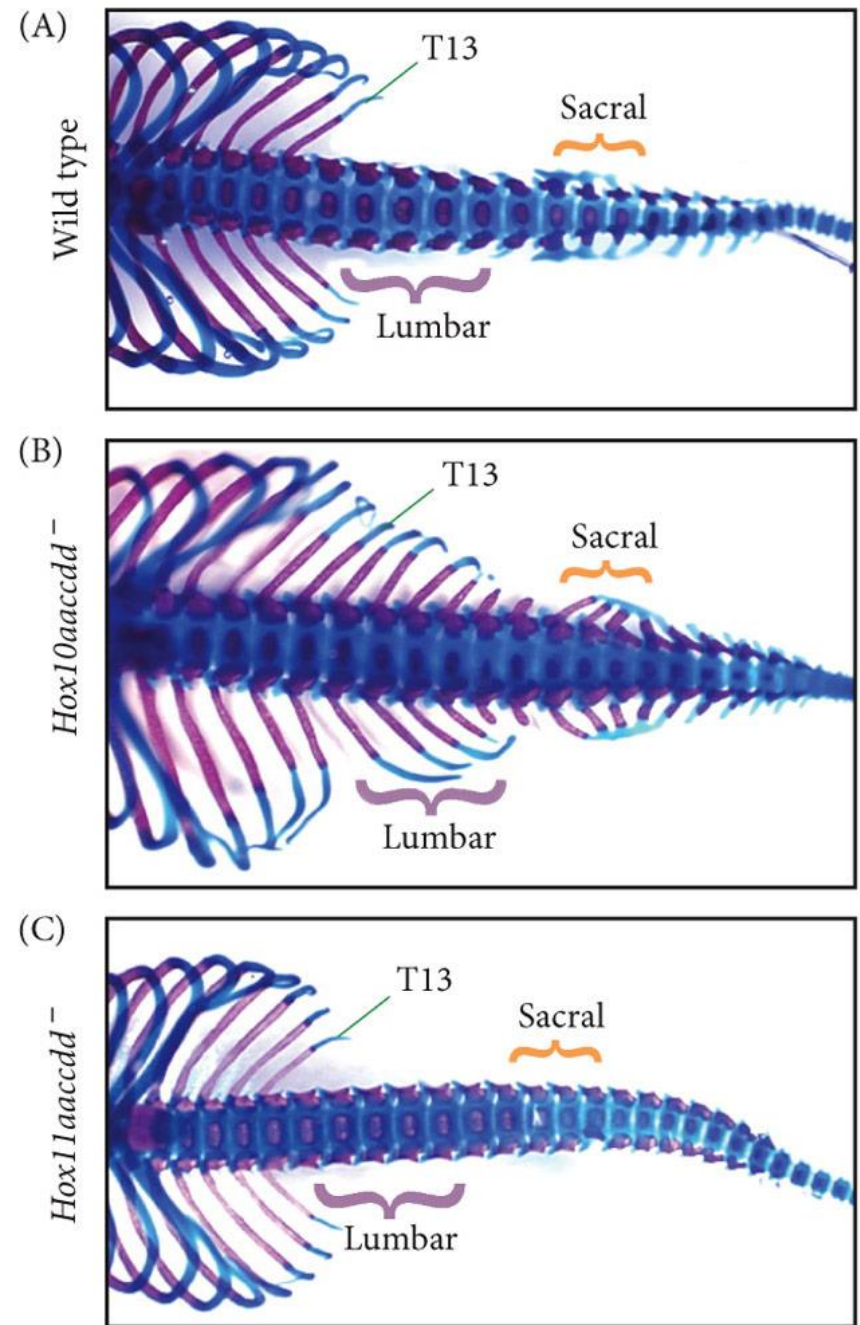




**Eliminazione dei paraloghi Hox10  
-> conversione di vertebre  
lombari in toraciche**

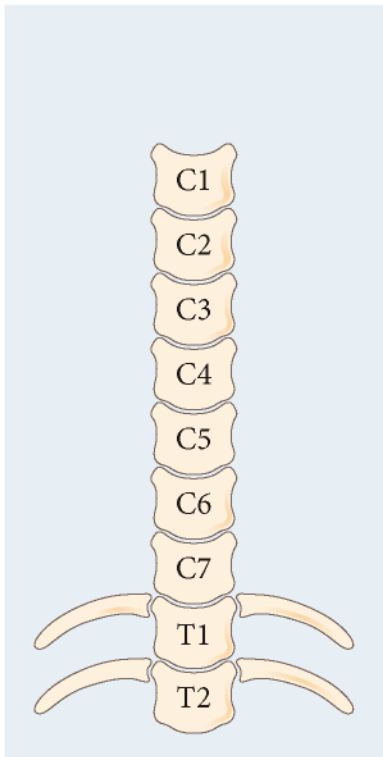
**Eliminazione dei paraloghi Hox11  
-> conversione di vertebre sacrali  
in lombari**

**Trasformazioni omeotiche di tipo  
anteriorizzante**

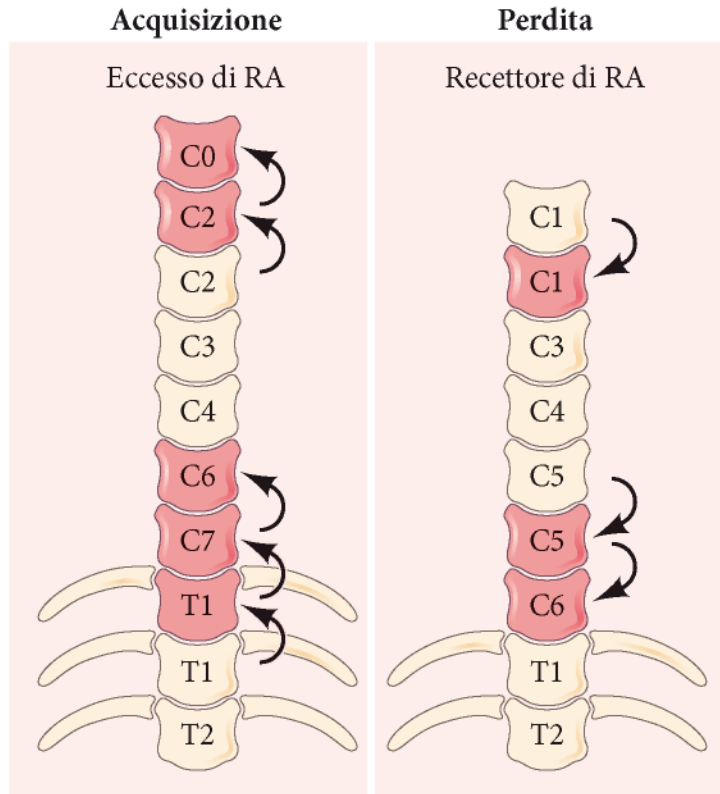


# Somministrazione di Acido Retinoico esogeno o blocco della sua via di segnale portano a trasformazioni omeotiche posteriorizzanti o anteriorizzanti modificando i domini di espressione dei geni Hox

(A) Sviluppo normale



(B) Acido retinoico (RA)



(C) Geni Hox

