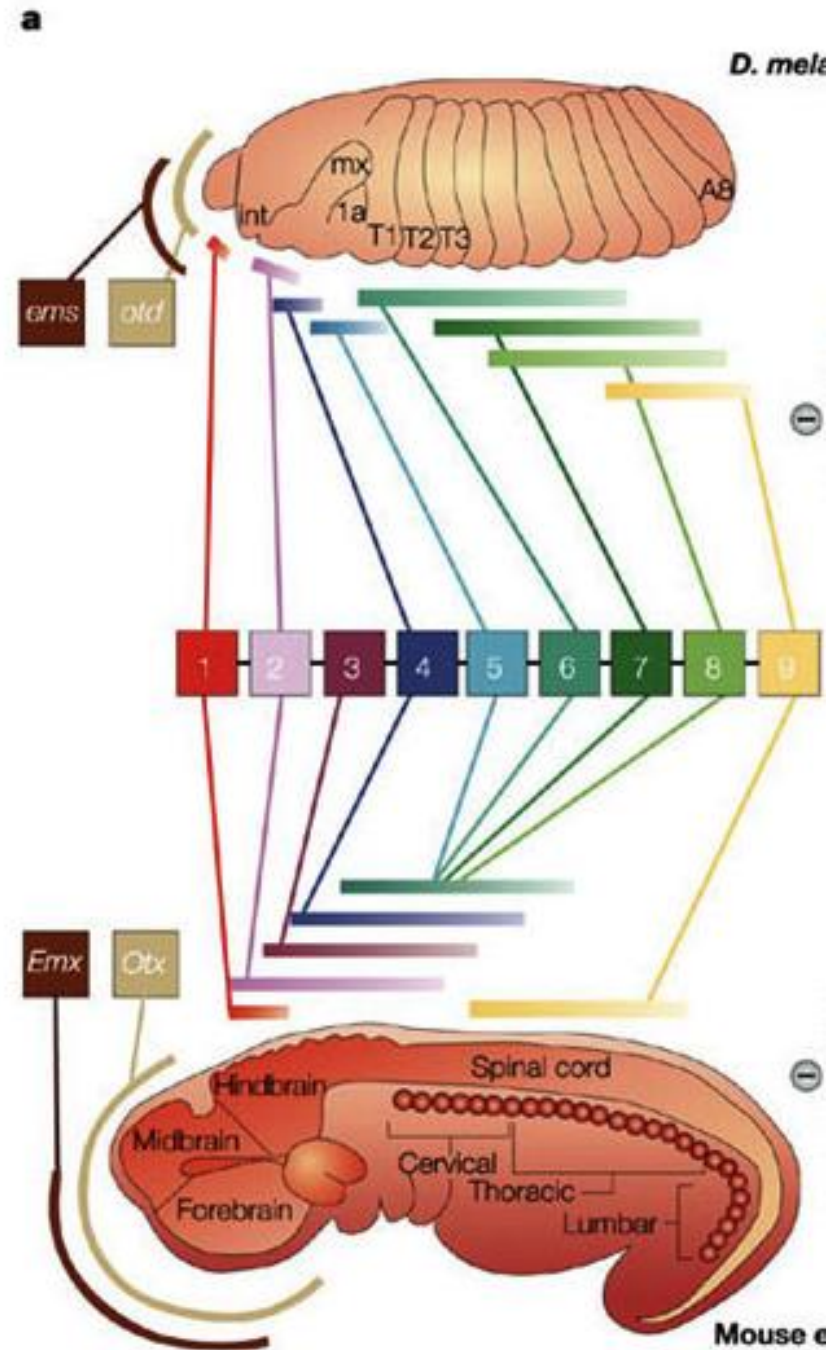


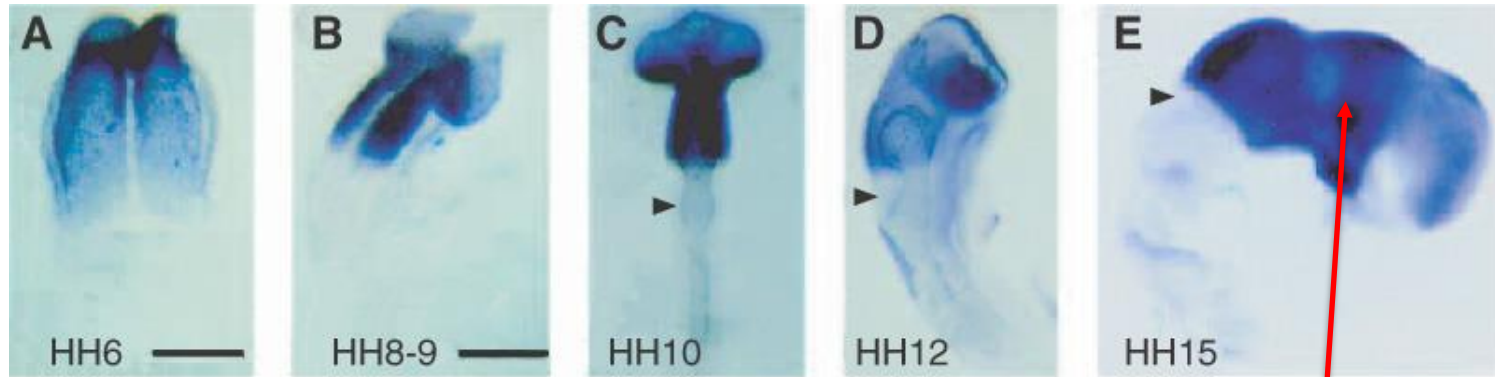
I domini di espressione dei geni Hox si spingono fino al romboencefalo, pertanto essi sono coinvolti nella specificazione della identità antero-posteriore nel **romboencefalo** e nel **midollo spinale**.

Altri geni sono coinvolti nella specificazione della porzione anteriore dell'encefalo (**prosencefalo** e **mesencefalo**). Anche in questo caso alcuni di essi sono omologhi a geni coinvolti nella specificazione delle strutture cefaliche anteriori in *Drosophila* e condificano per **fattori di trascrizione** con omeodominio.

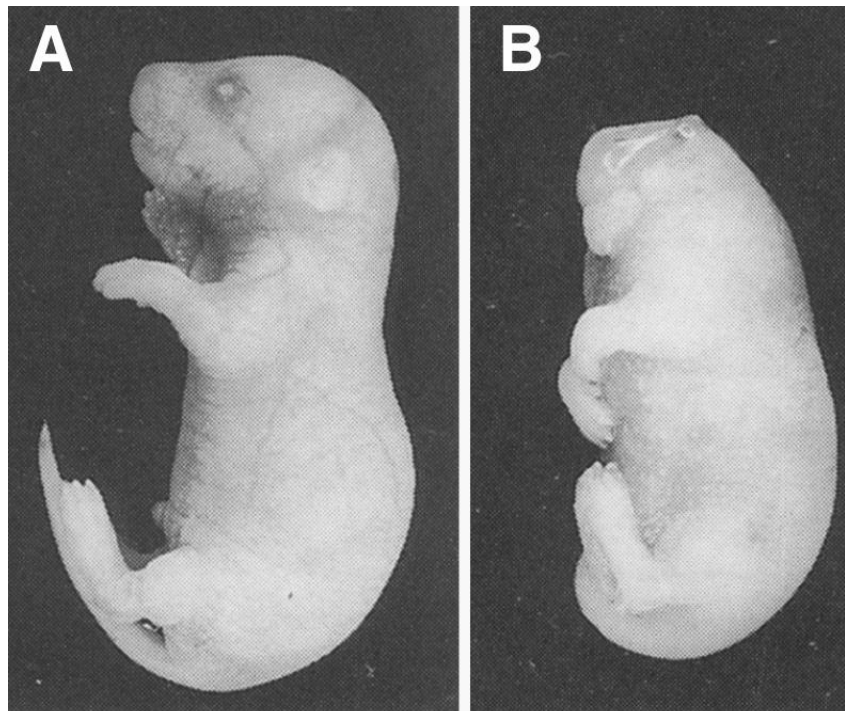
Es: i geni *Otx*, omologhi al gene orthodenticle (*otd*) in *Drosophila*.



# IL GENE **OTX2** HA UN RUOLO CHIAVE NELLA SPECIFICAZIONE DEL TUBO NEURALE ANTERIORE



(From Millet et al., 1996)



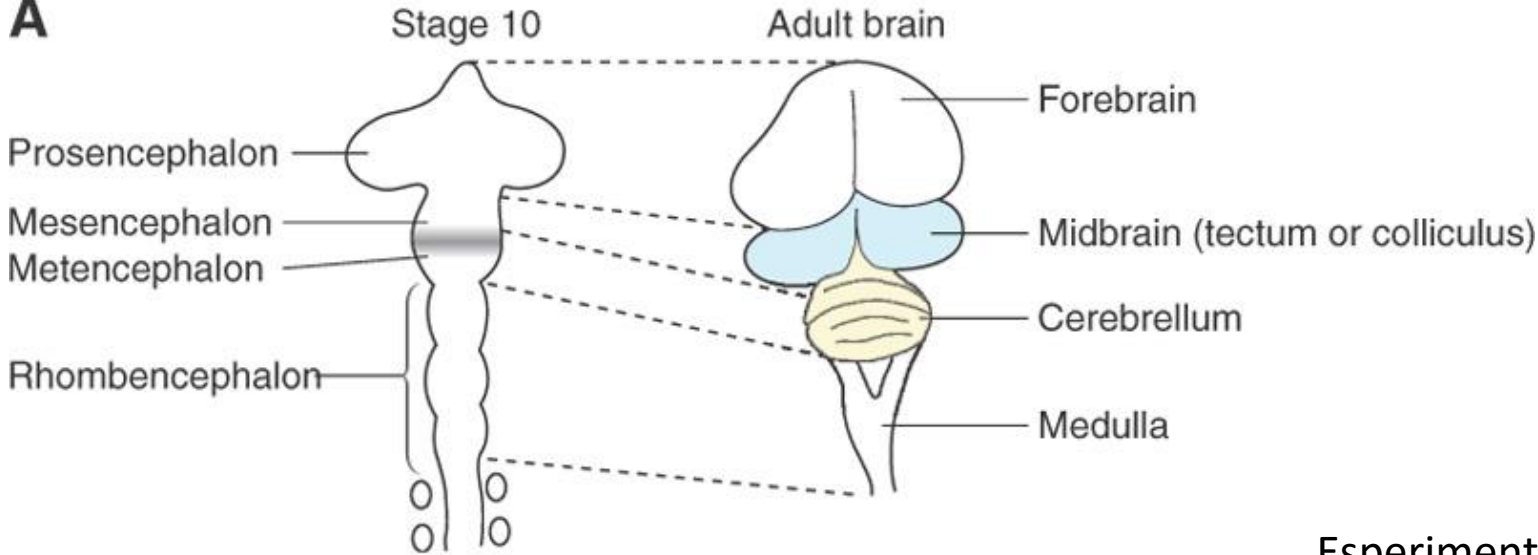
(From Matsuo et al., 1995)

Embrioni di topo **knockout per Otx2** sono completamente privi delle strutture cefaliche anteriori (B). L'embrione in A è WT.

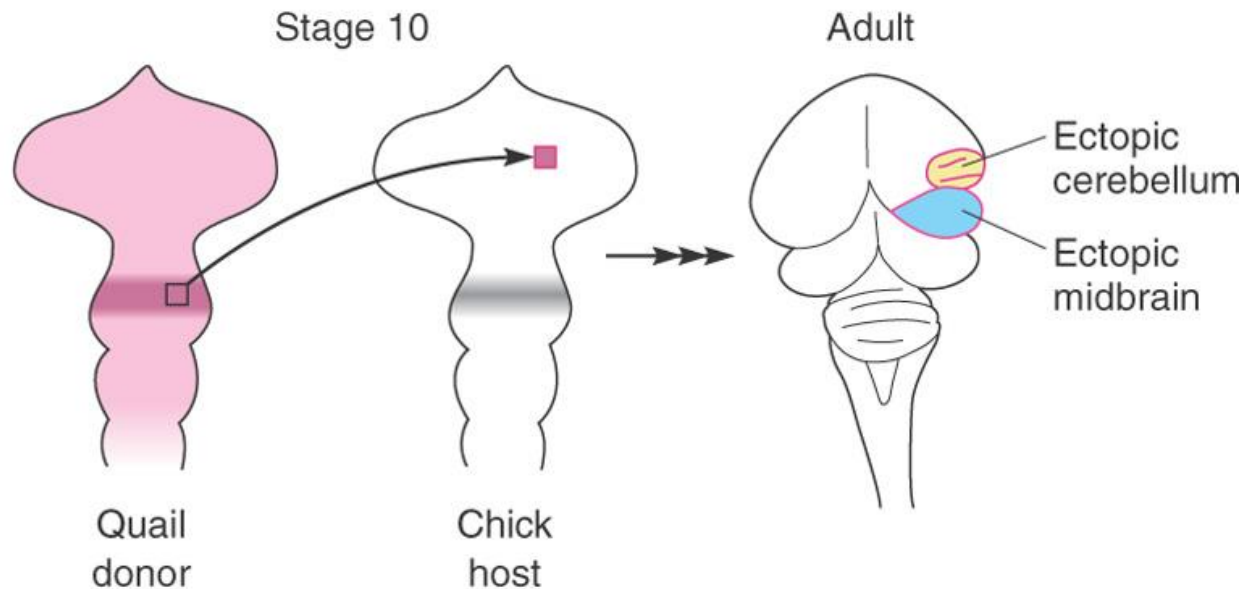
**Espressione del gene Otx2** nelle vescicole del prosencefalo e del mesencefalo nell'embrione di pollo (segnale blu di **ibridazione in situ**). Il triangolo indica il confine posteriore del mesencefalo.

# IL CONFINE MESENCEFALO - ROMBOENCEFALO (ISTMO) AGISCE DA CENTRO ORGANIZZATORE PER LO SVILUPPO DEL TETTO OTTICO E DEL CERVELLETTO

**A**



**B**



Esperimenti di **trapianto quaglia -pollo**:

- Trapianto dell'istmo nel diencefalo embrionale: induzione di strutture mesencefaliche (tetto ottico) ectopiche.

- Trapianto dell'istmo nel romboencefalo embrionale: induzione di strutture cerebellari ectopiche.

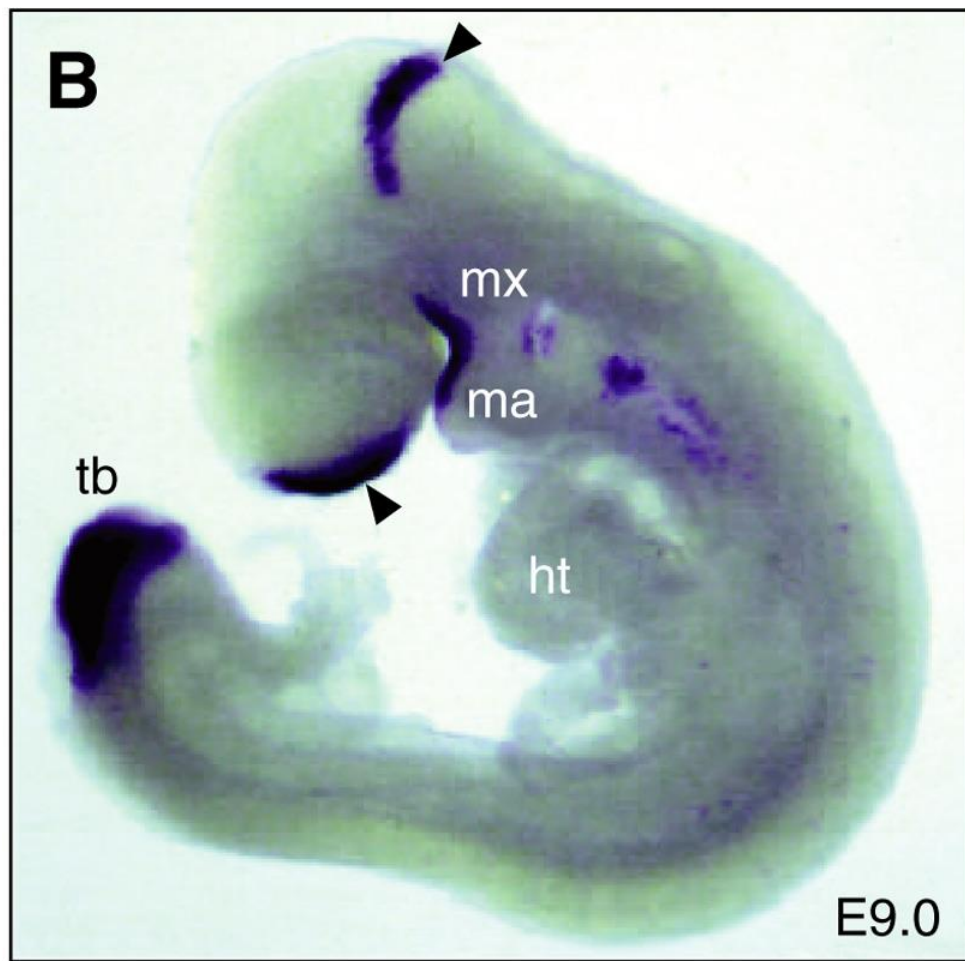
# I FATTORI PARACRINI **WNT1** ED **FGF8** SONO ESPRESI AL CONFINO FRA MESENCEFALO E ROMBOENCEFALO

Wnt1 (ibridazione in situ)

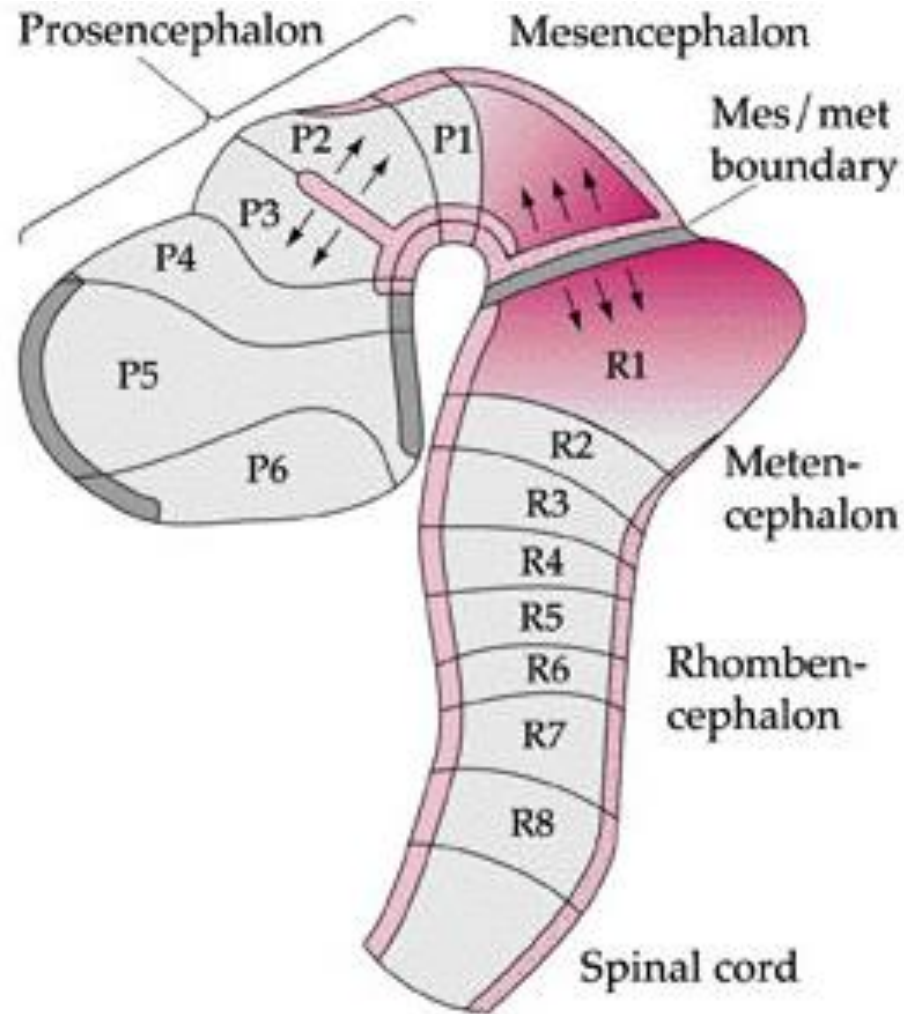


(Modified from Danielson et al., 1997.)

Fgf8 (ibridazione in situ)



(Modified from Crossley and Martin, 1995)



■ *En* (*Engrailed*)

■ *Wnt1*

■ *Fgf8* (*Fibroblast growth factor*)

■ *shh* (*sonic hedgehog*)

Il confine Mesencefalo/Romboencefalo agisce come **organizzatore locale** della porzione intermedia del tubo neurale. Le sue cellule rilasciano **fattori paracrini** (**Wnt1**, **Fgf8**) che diffondono nelle regioni ai due lati del confine e sono essenziali per la formazione del mesencefalo e del cervelletto.

# WNT1 E' NECESSARIO PER LO SVILUPPO DEL TETTO OTTICO E DEL CERVELLETTO



Embrione di topo  
WT: il mesencefalo  
(mb) e il cervelletto  
(cb) si formano  
normalmente



Embrione di topo  
**knockout per Wnt1:**  
il mesencefalo e il  
cervelletto sono  
assenti

Copyright © 2006 Elsevier, Inc.

(Modified from Danielson et al., 1997.)

# ORGANIZZAZIONE DORSO-VENTRALE DELL'ECTODERMA

## Epidermide – Creste neurali – Tubo neurale

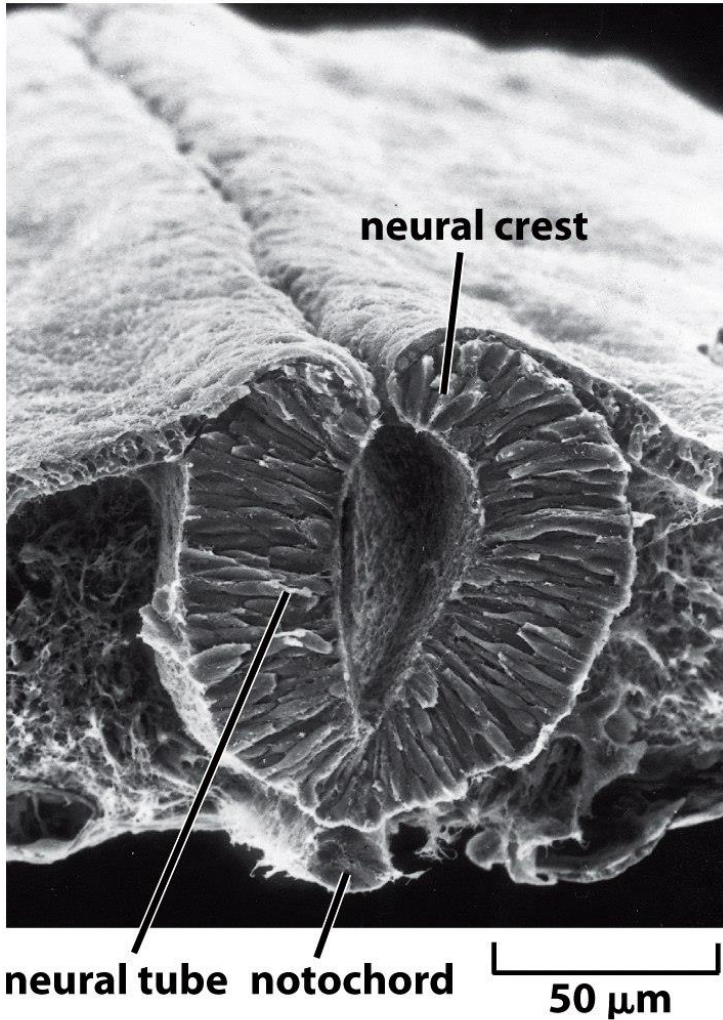
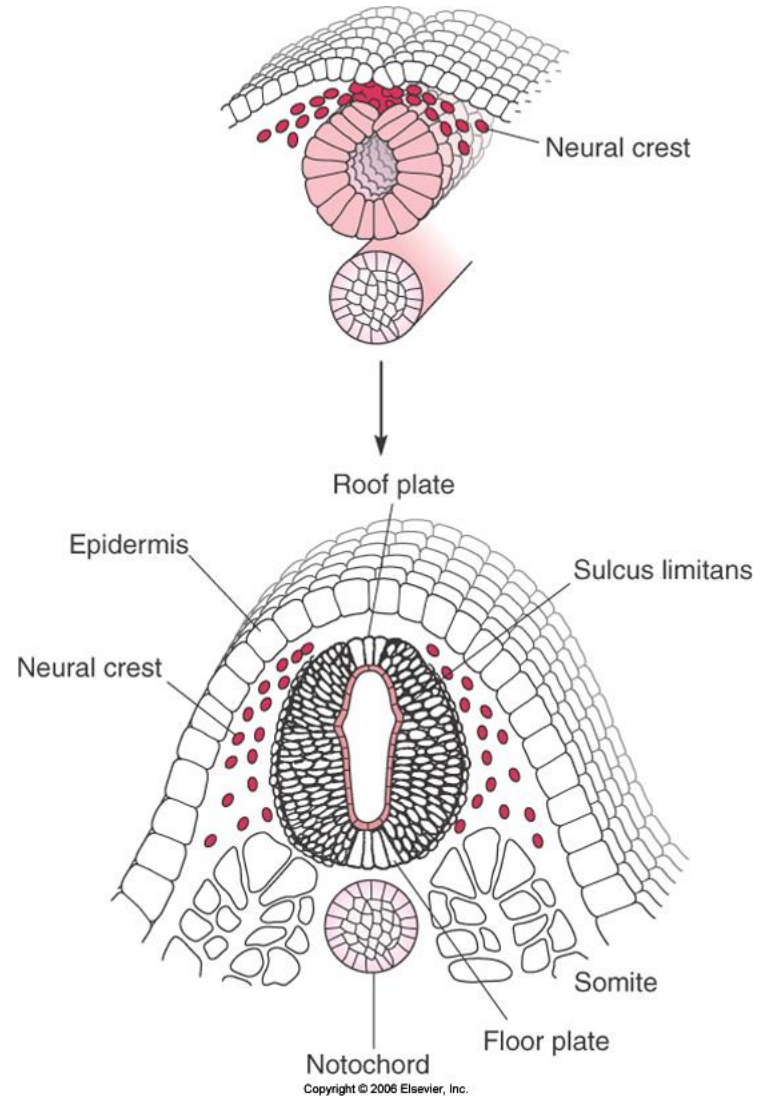
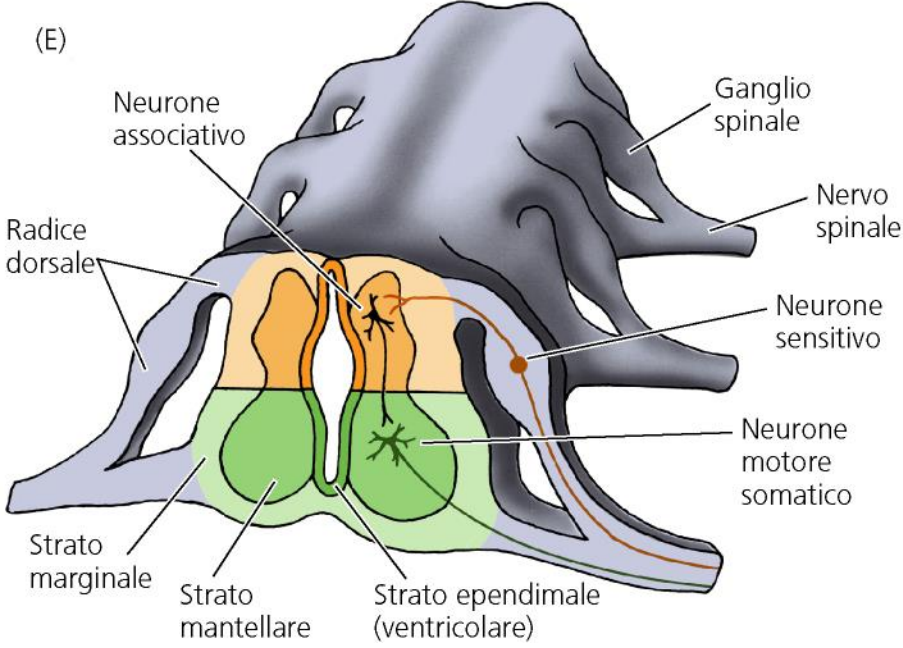
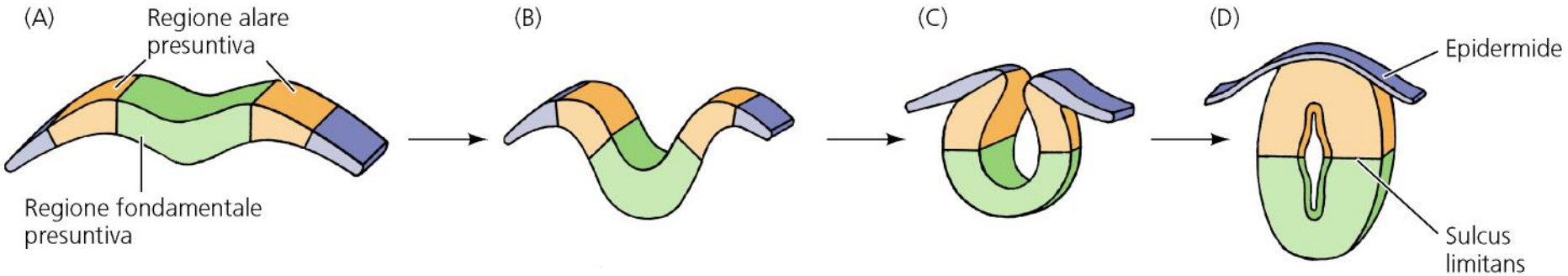


Figure 22-97 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

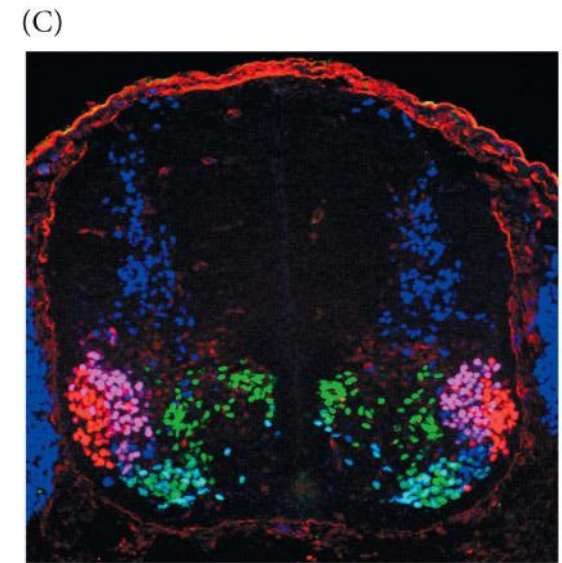
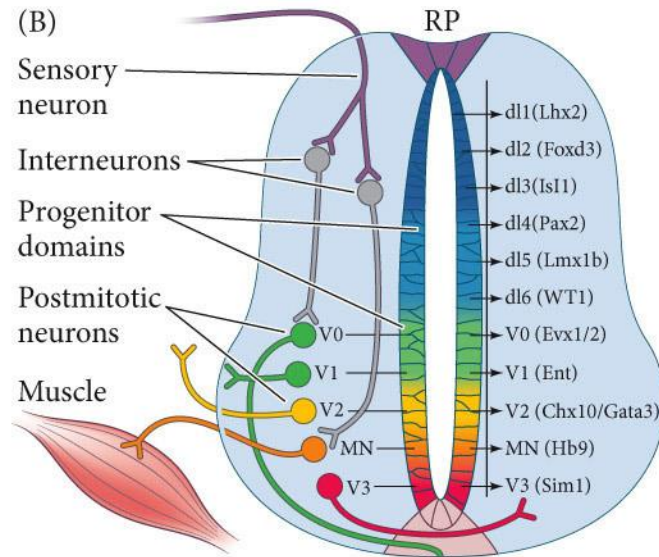
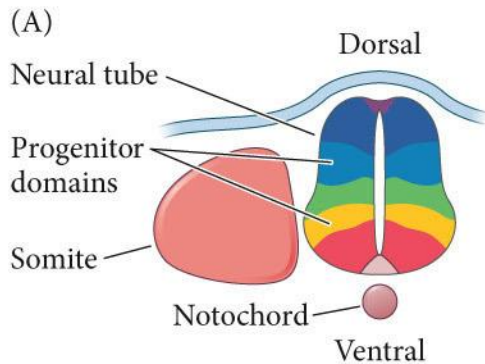


# ORGANIZZAZIONE DORSO-VENTRALE DEL TUBO NEURALE

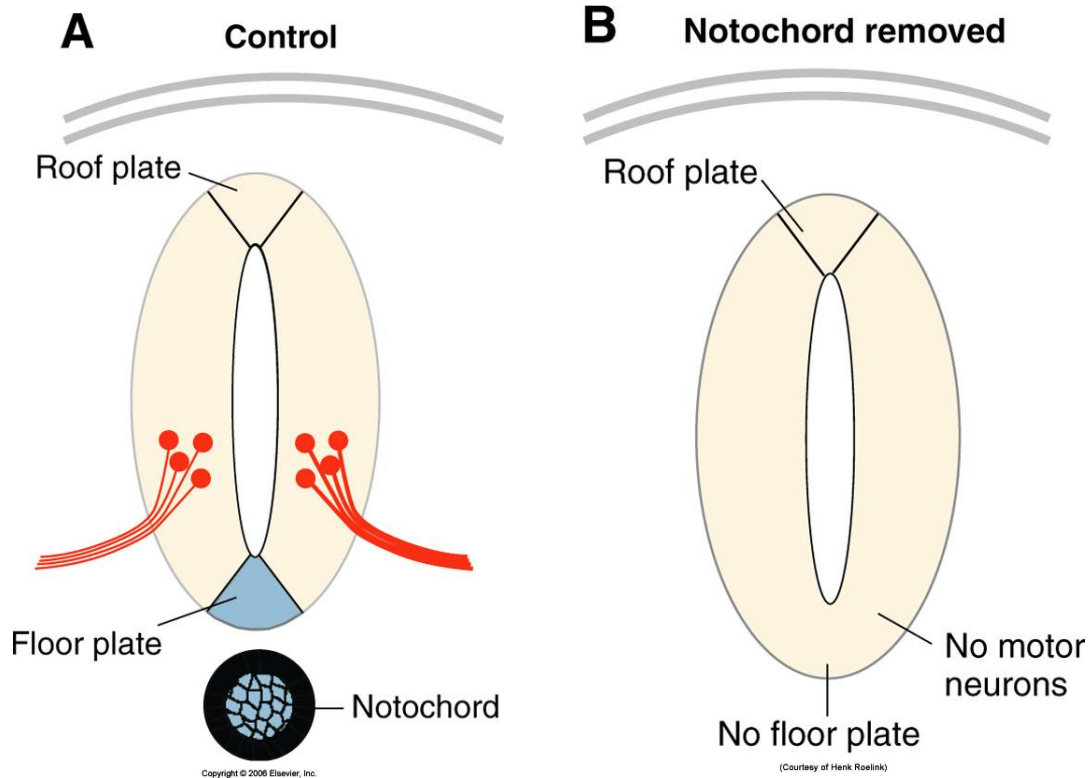




# LA REGIONALIZZAZIONE DORSO-VENTRALE DEL TUBO NEURALE DIPENDE DA **FATTORI DI TRASCRIZIONE** ESPRESSI IN DOMINI SPECIFICI LUNGO L'ASSE DORSO-VENTRALE

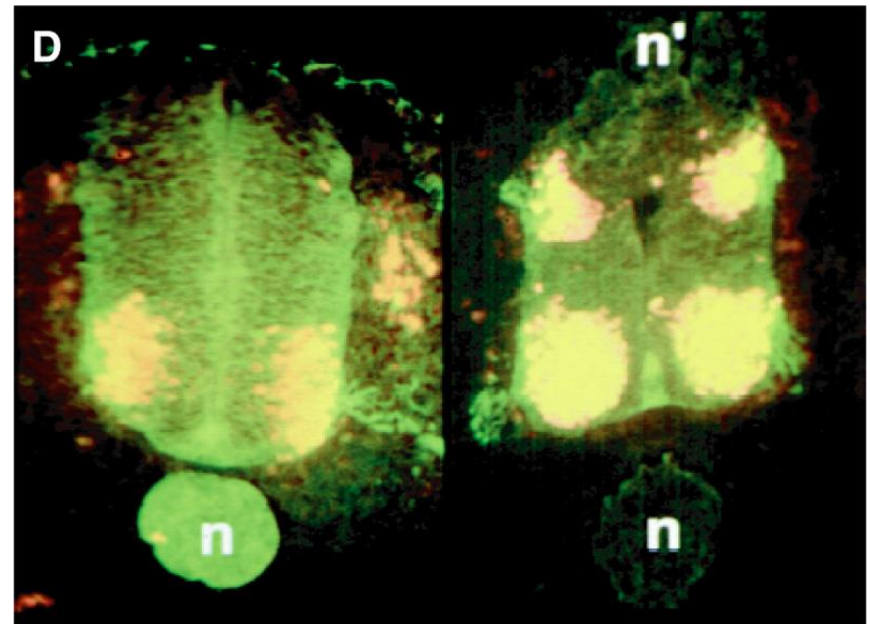
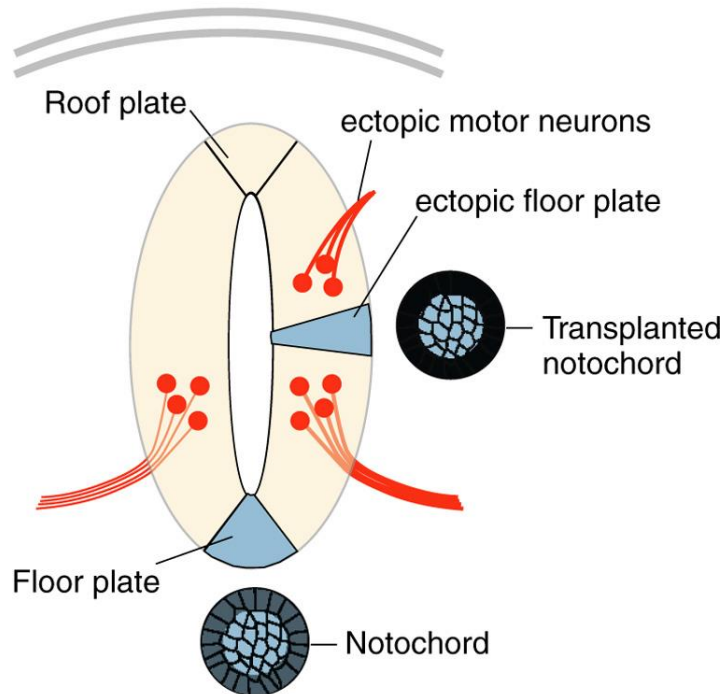


# IL **CORDOMESODERMA** E' NECESSARIO PER LA SPECIFICAZIONE DEI TIPI CELLULARI **VENTRALI** DEL TUBO NEURALE



# RUOLO DEL CORDOMESODERMA NELLA REGIONALIZZAZIONE DORSO-VENTRALE DEL SISTEMA NERVOSO: la **notocorda** agisce come **organizzatore secondario** che induce la specificazione dei tipi cellulari **ventrali** del tubo neurale

## C Notochord transplanted



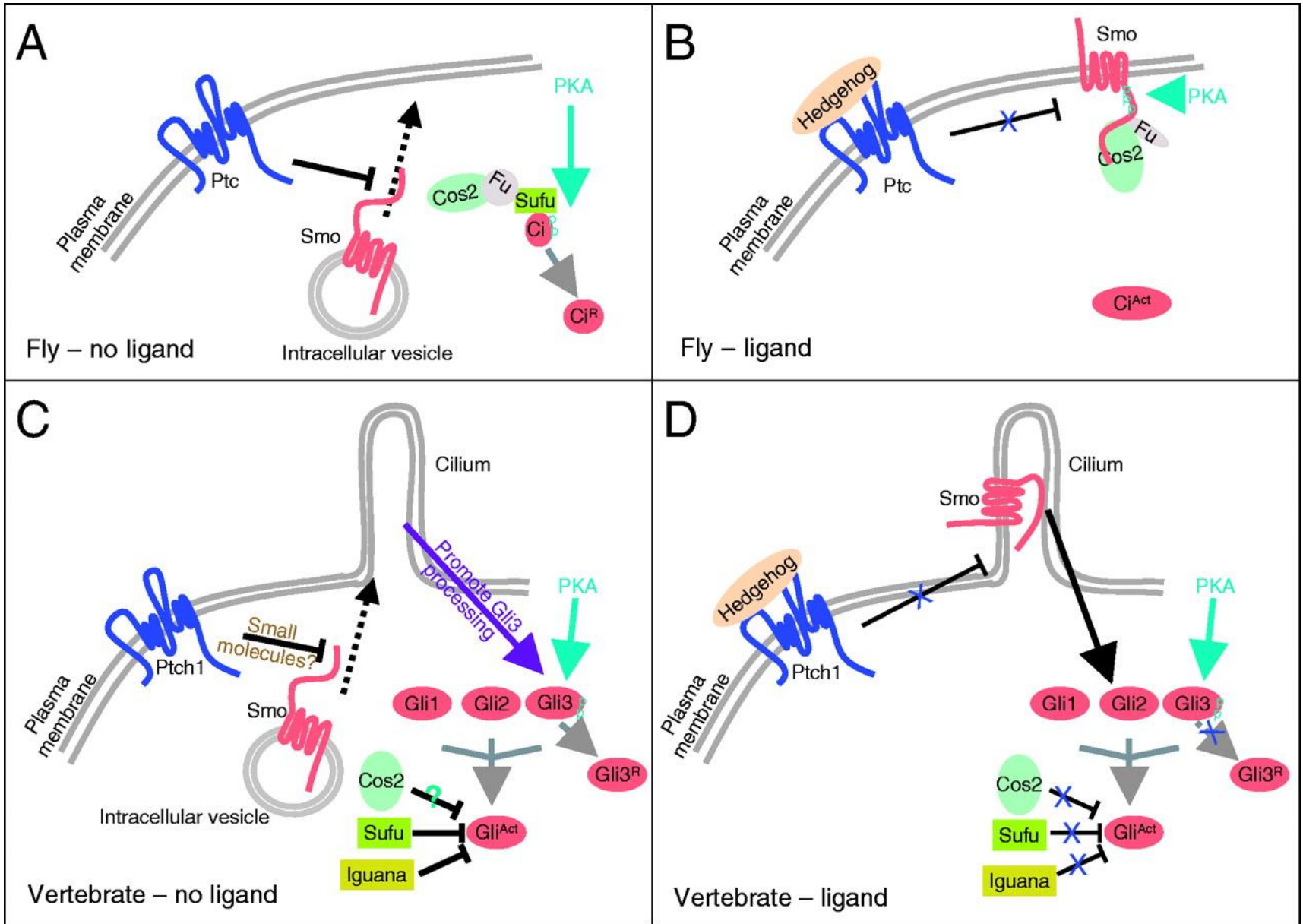
(Courtesy of Henk Roelink)

# IL FATTORE PARACRINO **SONIC HEDGEHOG (SHH)** E' PRODOTTO DAL CORDOMESODERMA E DALLA LAMINA DEL PAVIMENTO



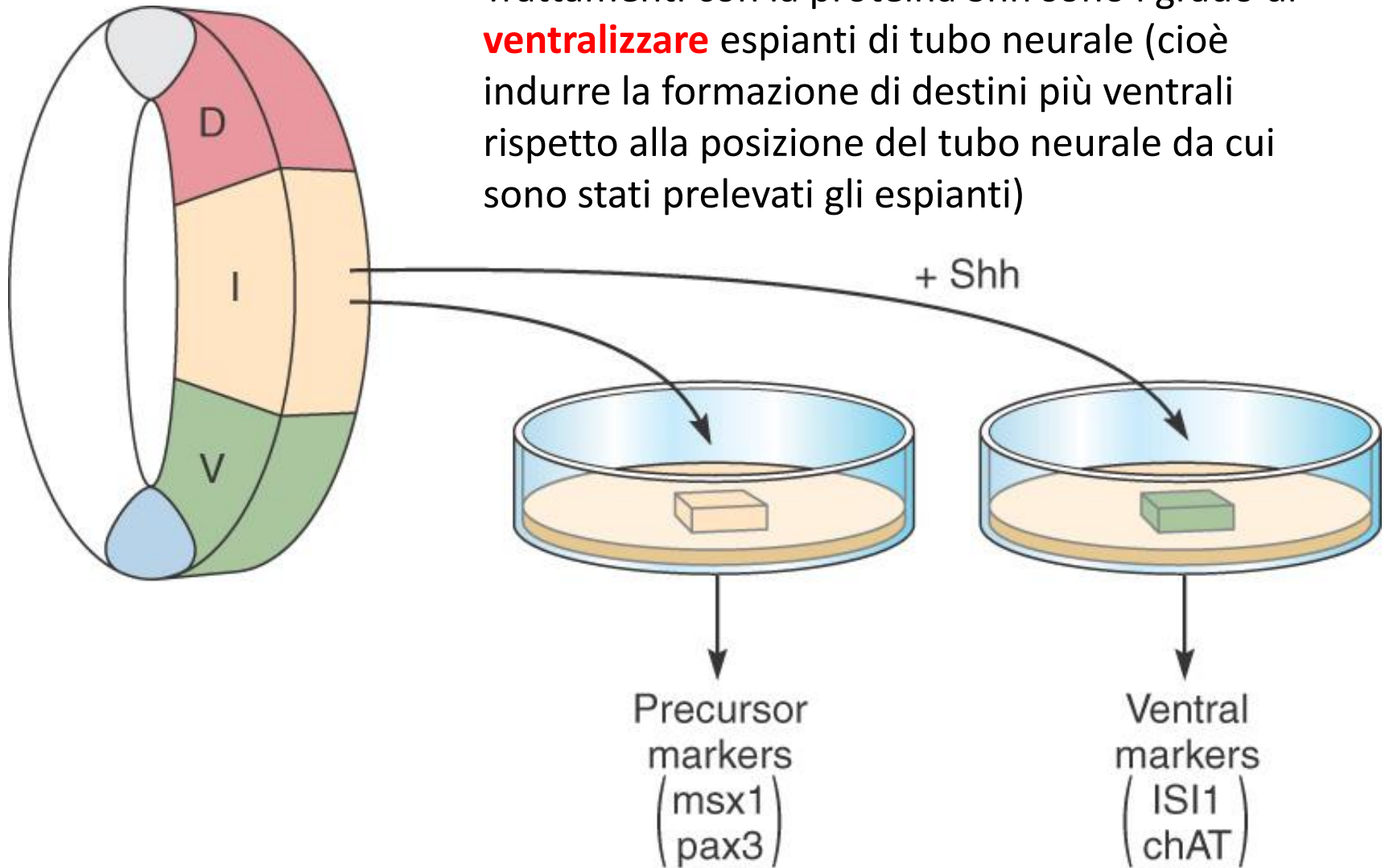
La freccia indica le cellule che esprimono Shh nel pavimento del tubo neurale. La colorazione blu indica l'espressione di Shh anche nella notocorda sottostante (saggi di **ibridazione in situ**)

# LA VIA DI SEGNALE DI HEDGEHOG E' CONSERVATO IN DROSOPHILA E NEI VERTEBRATI



# IL FATTORE **SHH** NELLA REGIONALIZZAZIONE DORSO-VENTRALE DEL TUBO NEURALE: SPECIFICAZIONE DI DESTINI **VENTRALI**

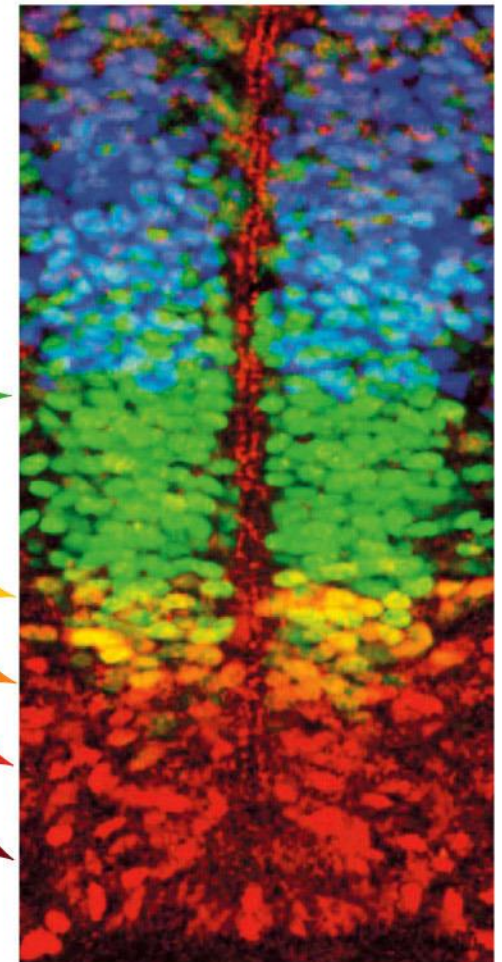
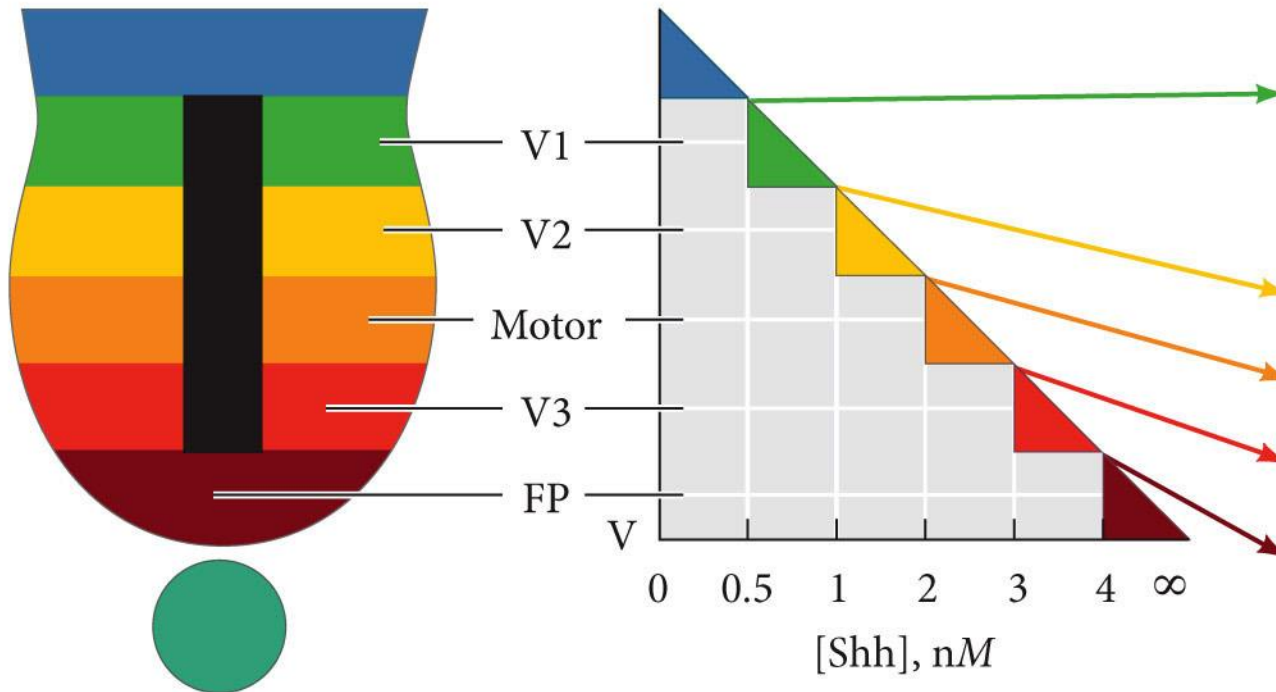
Trattamenti con la proteina Shh sono in grado di **ventralizzare** espianti di tubo neurale (cioè indurre la formazione di destini più ventrali rispetto alla posizione del tubo neurale da cui sono stati prelevati gli espianti)



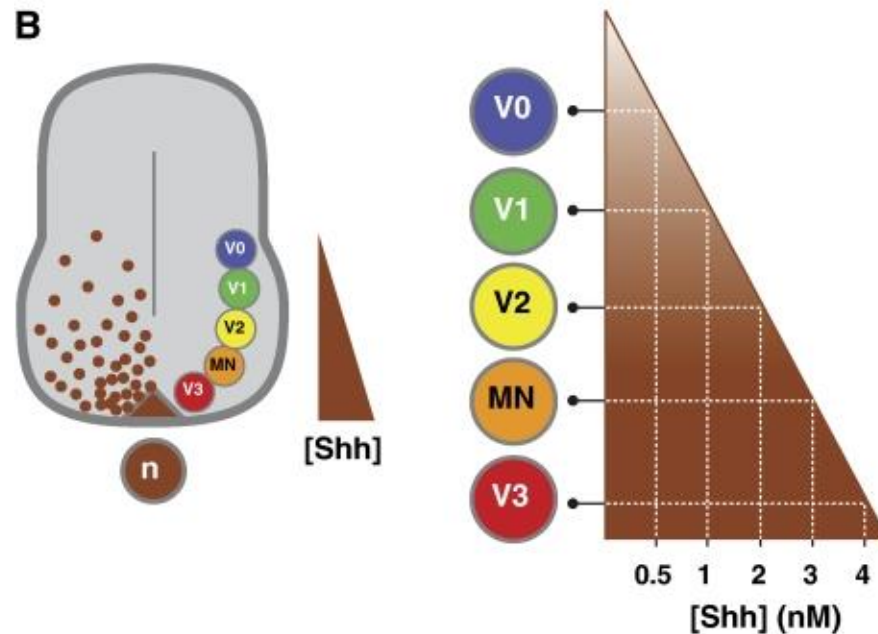
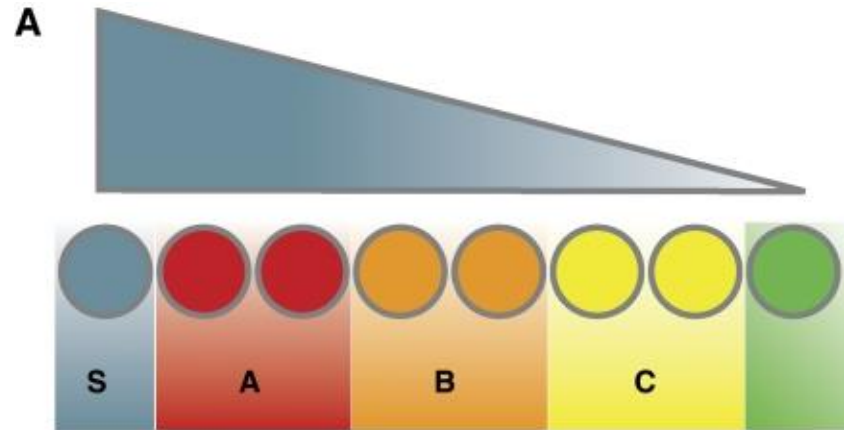
# LA REGIONALIZZAZIONE DORSO-VENTRALE DEL TUBO NEURALE DIPENDE DAI LIVELLI DELLA SEGNALAZIONE SHH

(F) Quando espianti di tubo neurale vengono trattati con la proteina Shh, il grado di ventralizzazione dipende dalla concentrazione di Shh (cioè concentrazioni più alte inducono destini più ventrali) -> Shh agisce come **morfogeno** della polarità dorso-ventrale del tubo neurale

(G)



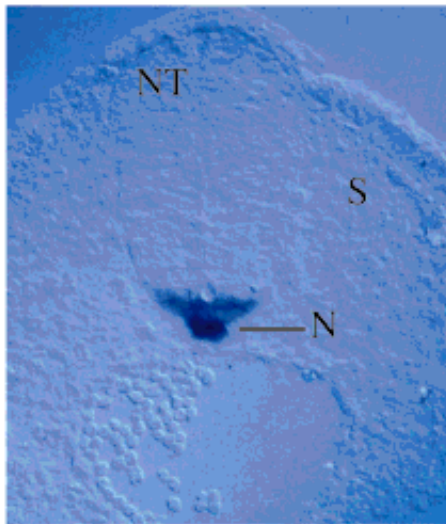
# SHH AGISCE COME UN MORFOGENO NELLA REGIONALIZZAZIONE DORSO-VENTRALE DEL TUBO NEURALE



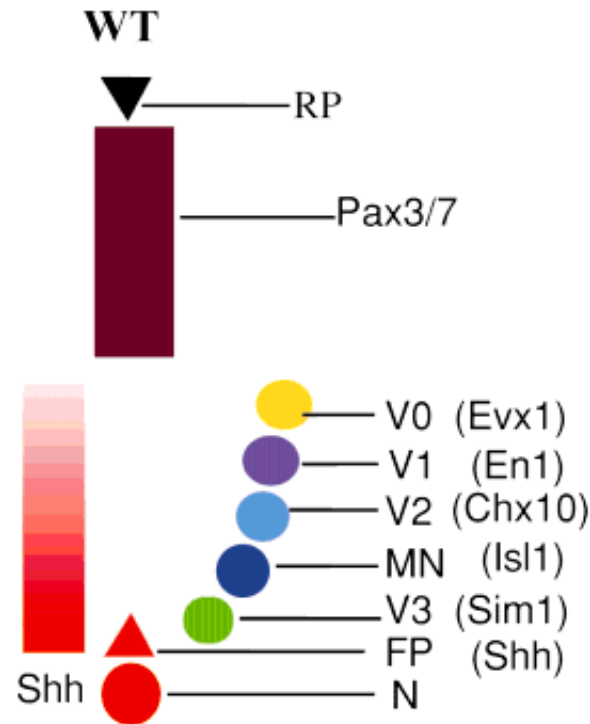


# SHH E' NECESSARIO PER LA SPECIFICAZIONE DEI DESTINI CELLULARI VENTRALI DEL TUBO NEURALE

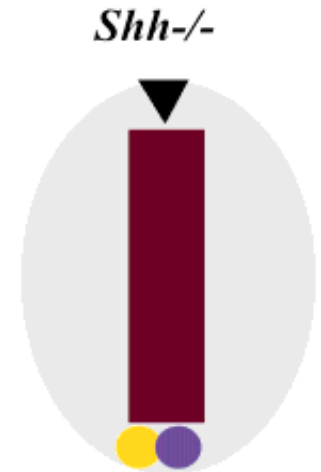
A



B



C

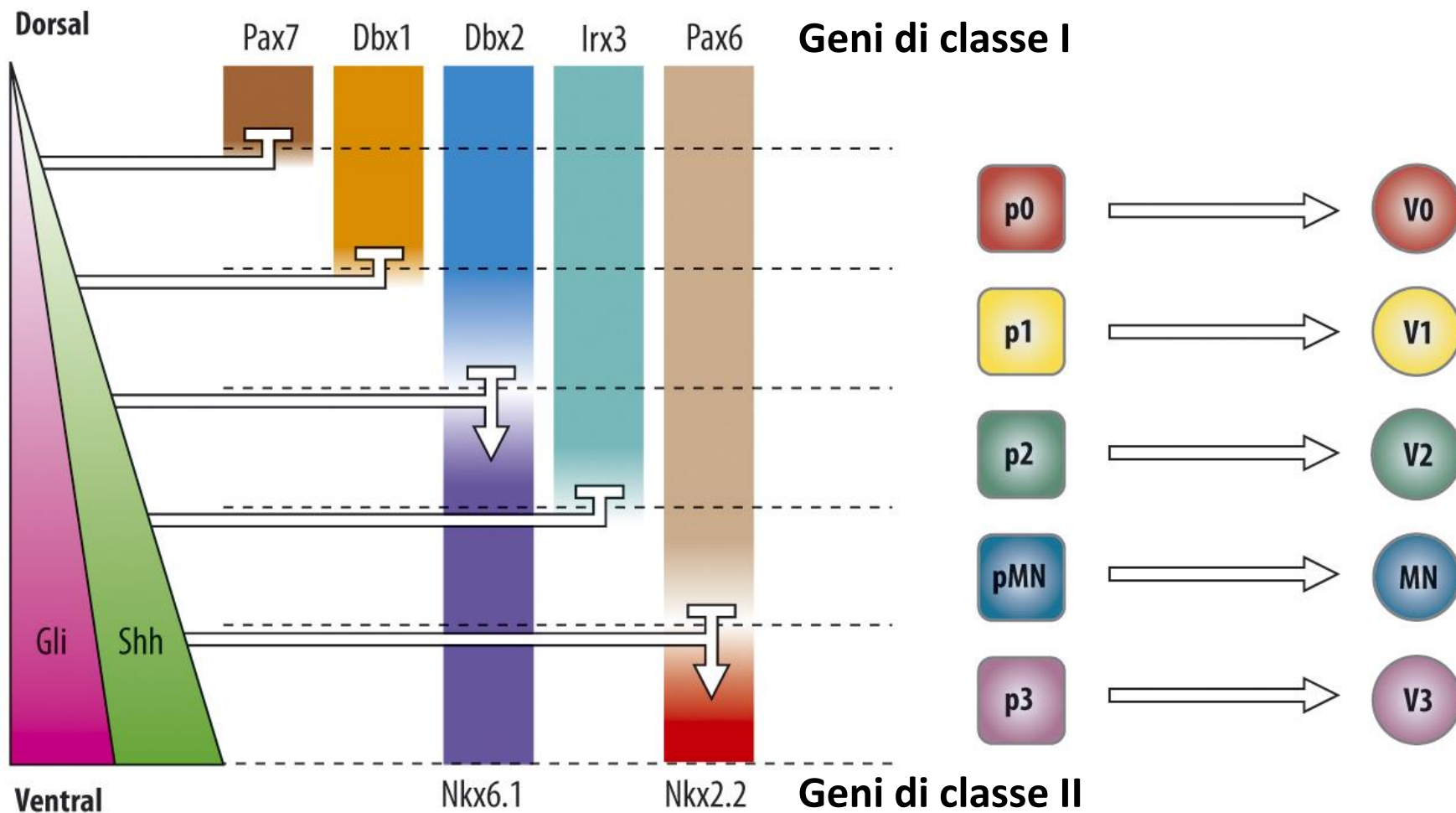


**Nei topi knockout per il gene *Shh*, il gradiente della proteina *Shh* nella parte ventrale del tubo neurale è assente, e i destini caratteristici della regione ventrale non vengono specificati**

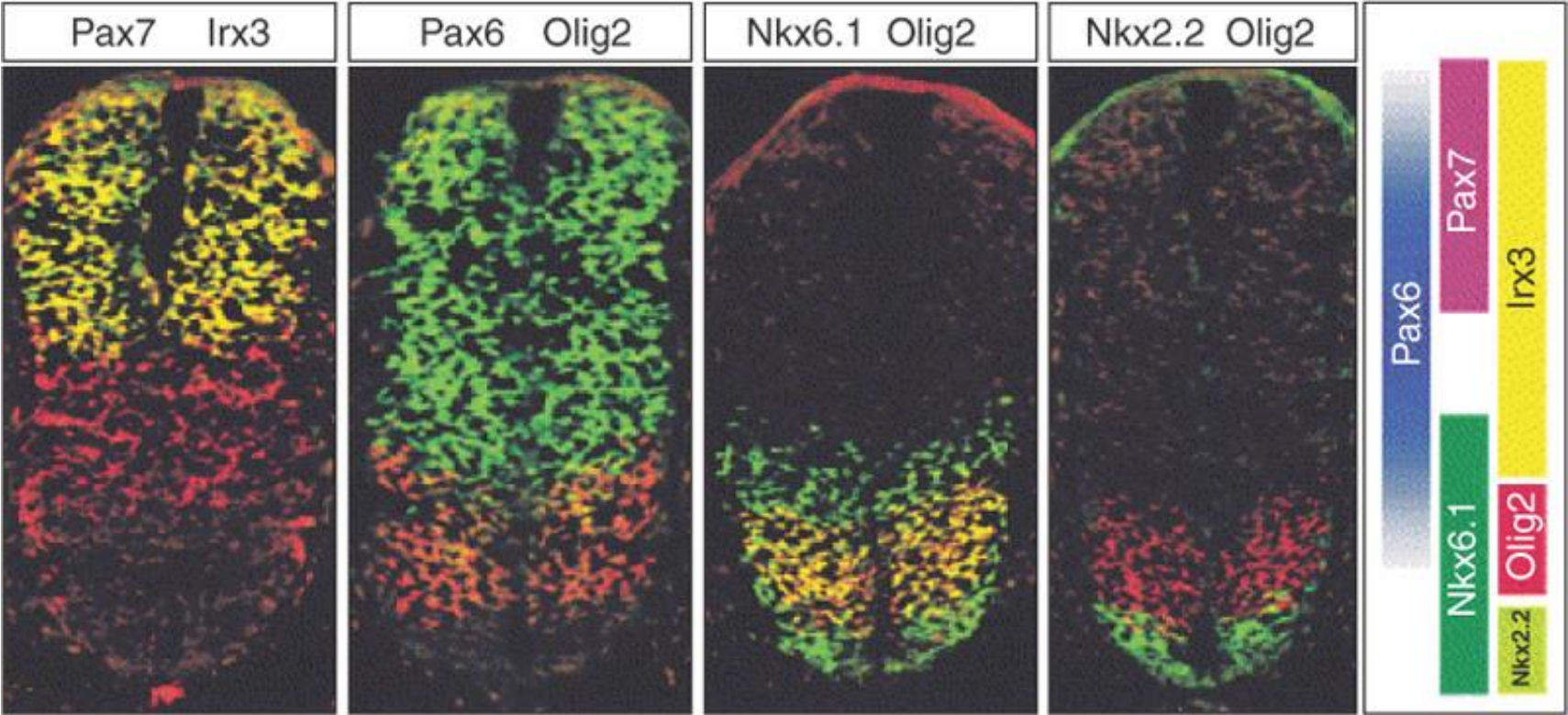
# SHH REGOLA L'ESPRESSIONE DI DUE CLASSI DI FATTORI DI TRASCRIZIONE

**CLASSE I:** REPRESSI DA SHH - **CLASSE II:** ATTIVATI DA SHH

CIASCUN GENE DI CLASSE I/II RISPONDE (ATTIVAZIONE O REPRESSIONE) A CONCENTRAZIONI SPECIFICHE DI SHH

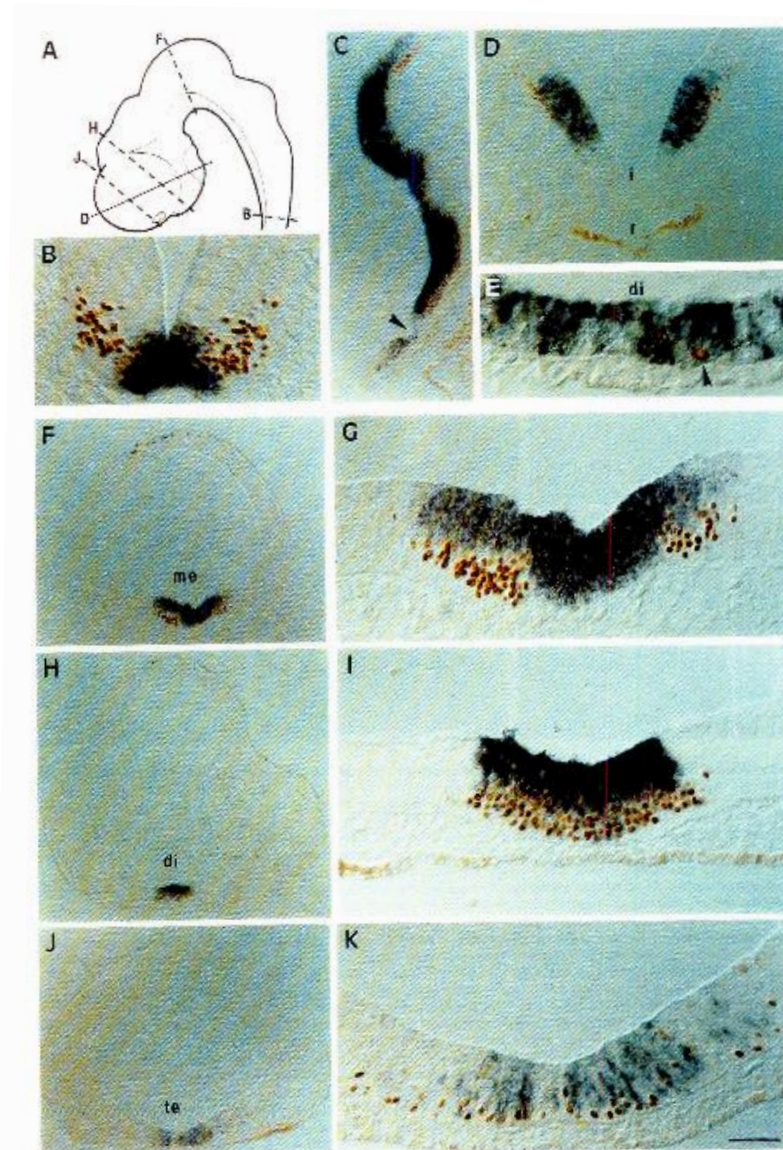


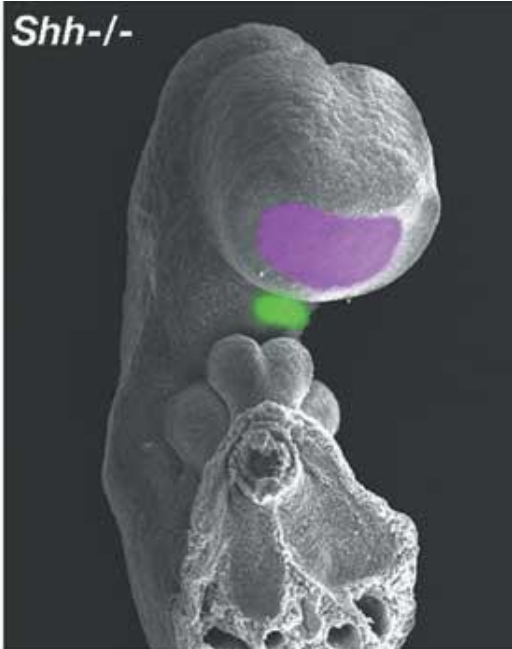
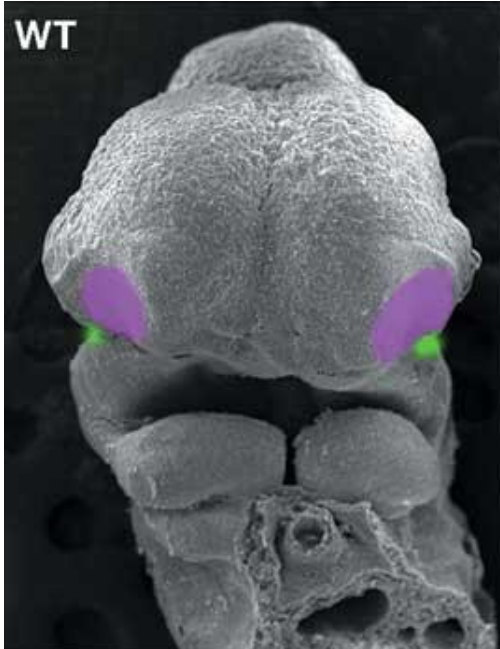
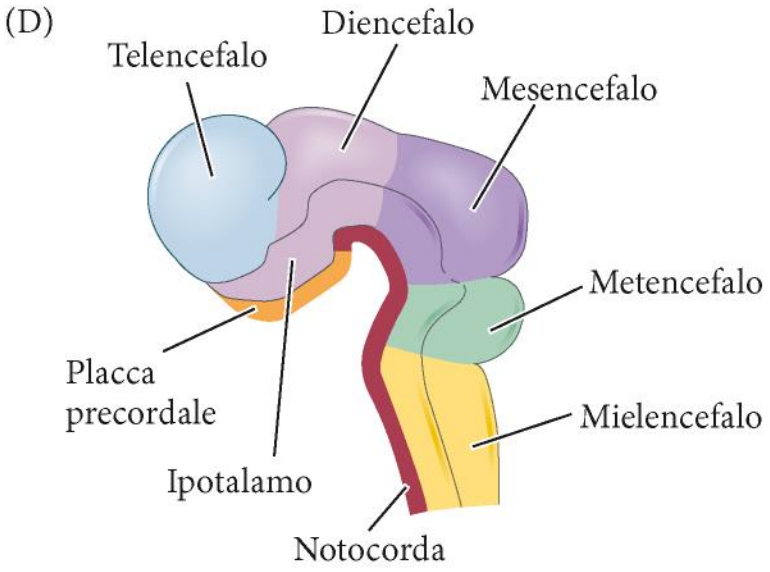
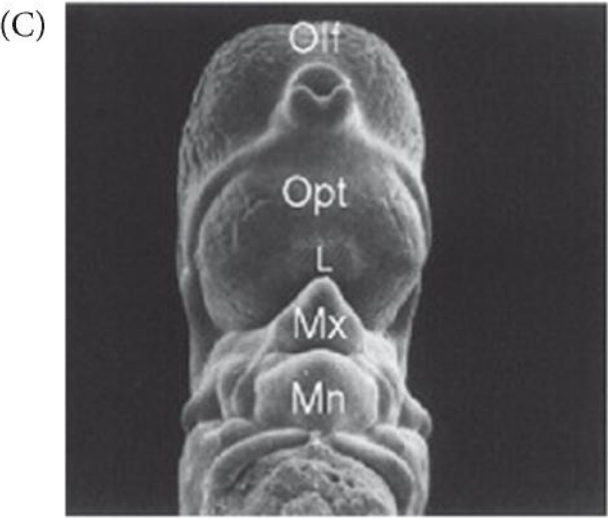
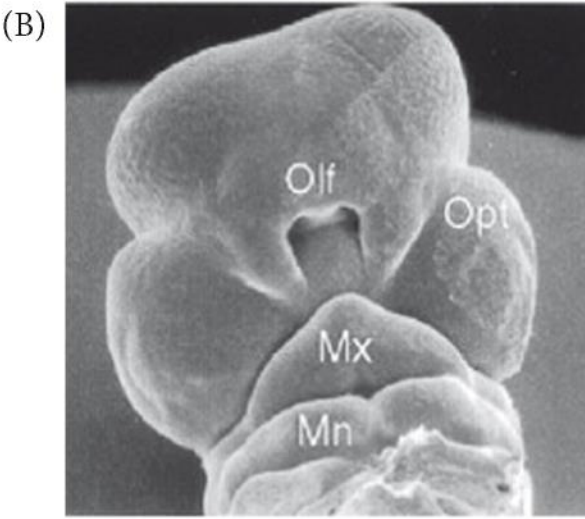
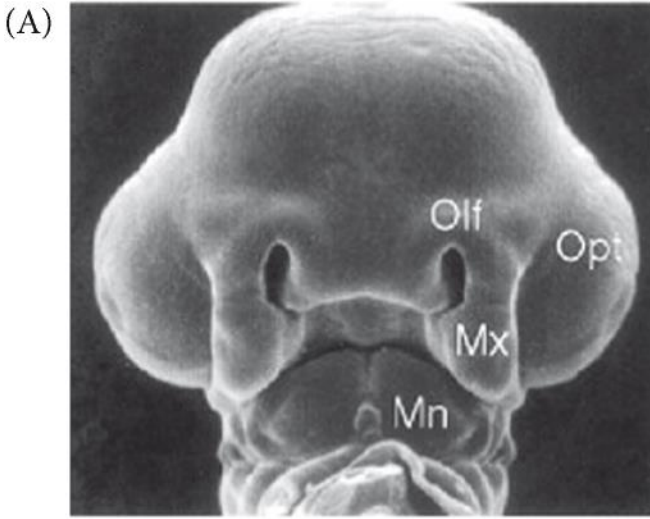
# LA REGIONALIZZAZIONE DORSO-VENTRALE DEL TUBO NEURALE E' MEDIATA DA UN CODICE COMBINATORIO DI FATTORI DI TRASCRIZIONE



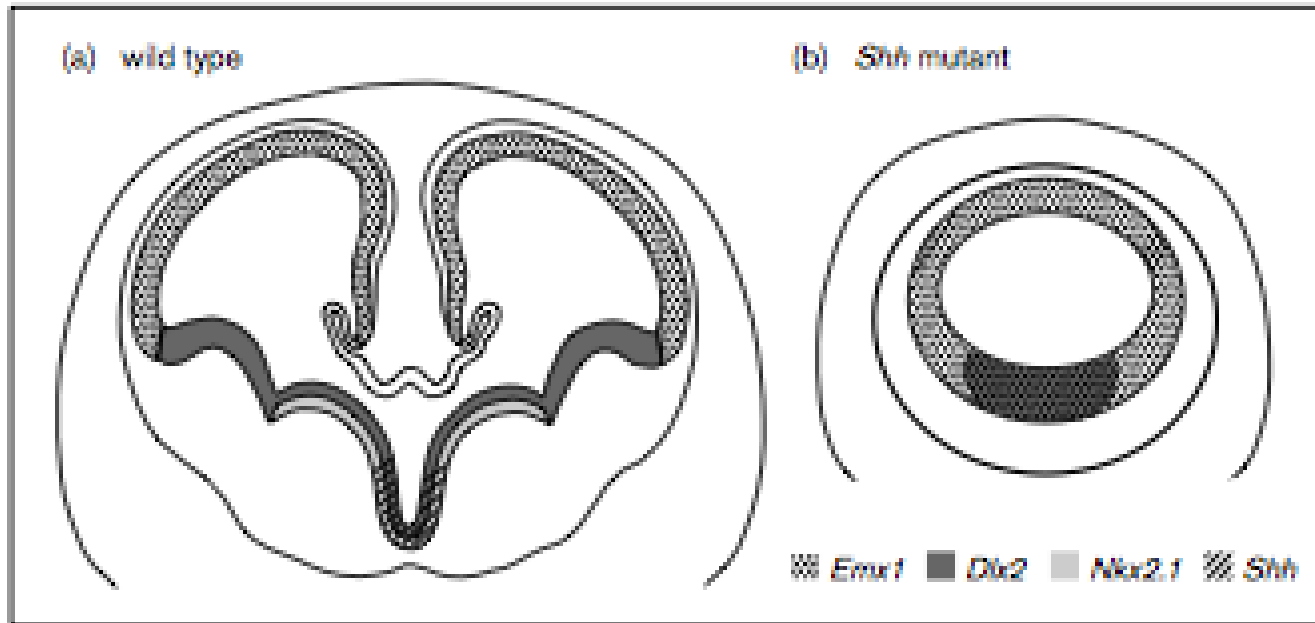
(From Wichterle et al., 2002.)

# SHH E' ESPRESSO NELLE REGIONI VENTRALI DEL TUBO NEURALE A TUTTI I LIVELLI ANTERO-POSTERIORI

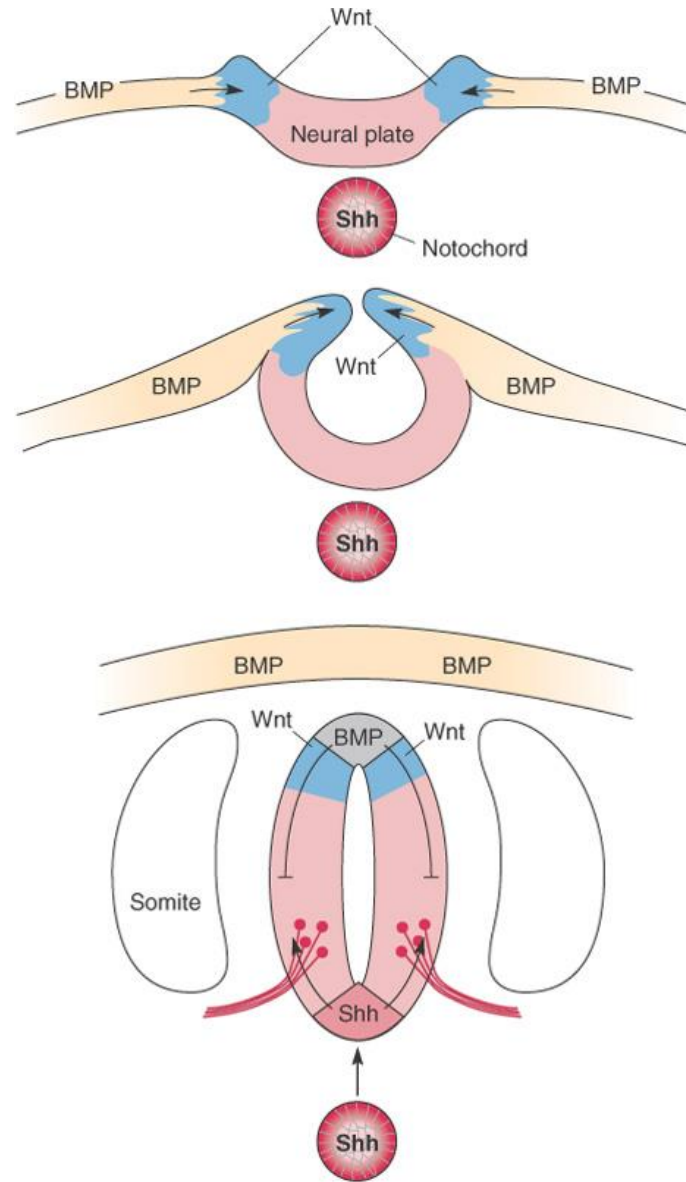




# MUTAZIONI DEL GENE SHH UMANO CAUSANO OLOPROSENCEFALIA

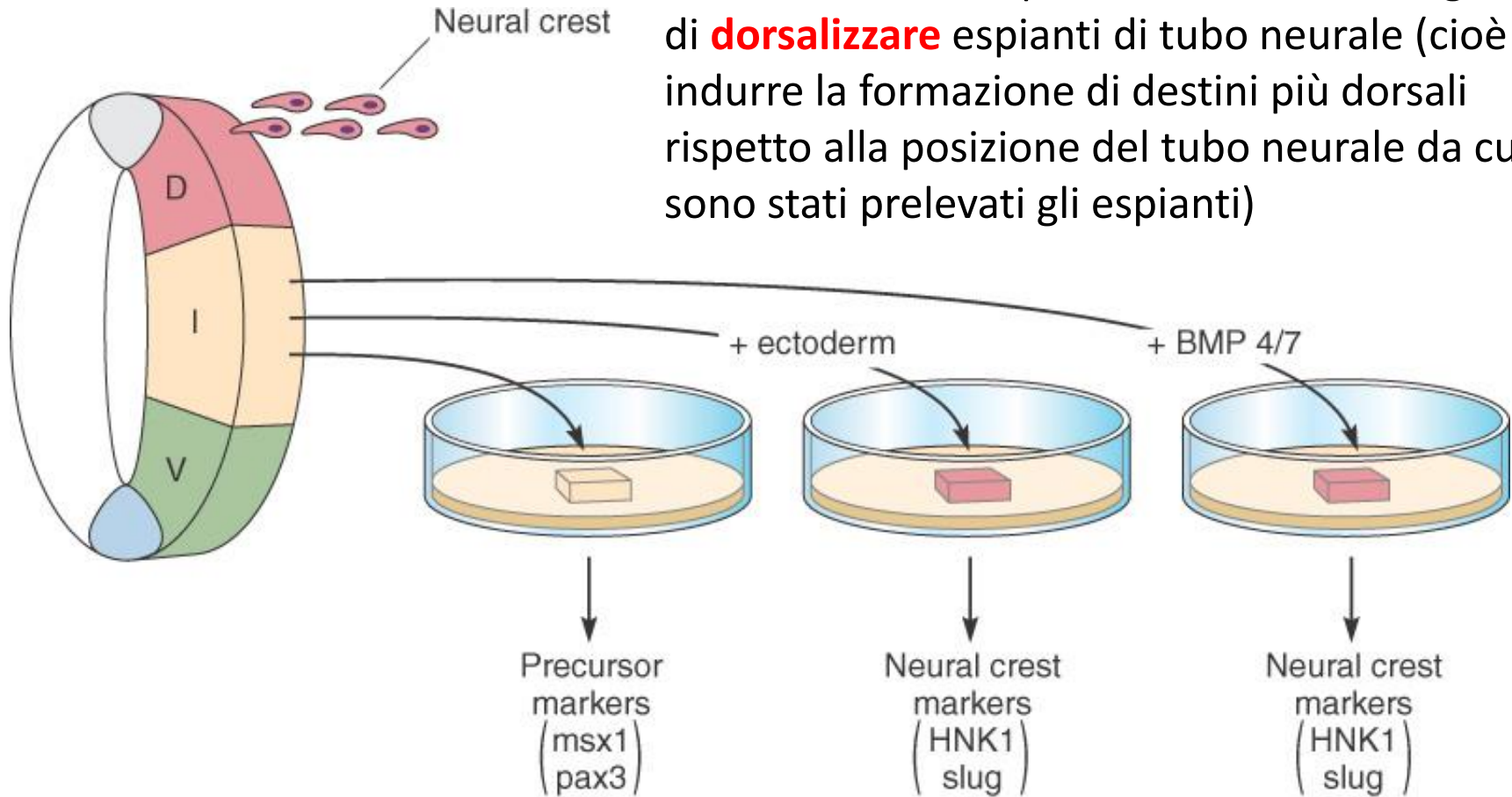


# L'ECTODERMA NON NEURALE E LA LAMINA TEGMENTALE DEL TUBO NEURALE SONO SORGENTI DI FATTORI BMP



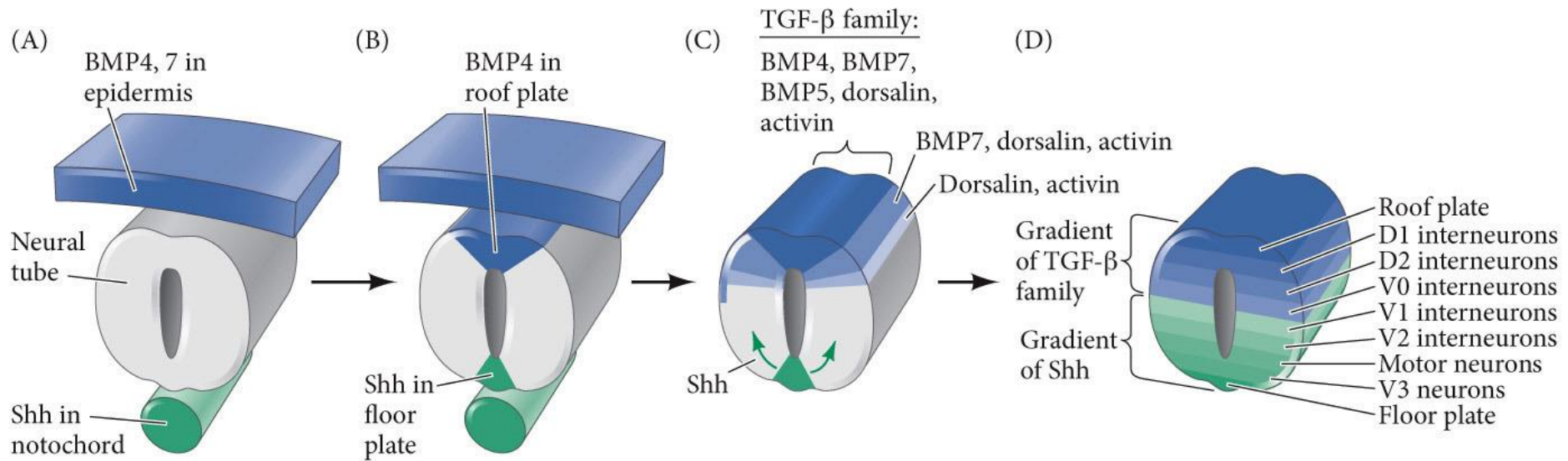
# I FATTORI **BMP** E ALTRI SEGNALI TGF $\beta$ SPECIFICANO LE REGIONI **DORSALI** DEL TUBO NEURALE

Trattamenti con le proteina BMP sono in grado di **dorsalizzare** espianti di tubo neurale (cioè indurre la formazione di destini più dorsali rispetto alla posizione del tubo neurale da cui sono stati prelevati gli espianti)





# LA REGIONALIZZAZIONE DORSO-VENTRALE DEL TUBO NEURALE E' REGOLATA DALL'INTERAZIONE FRA I MORFOGENI PRODOTTI DALL'EPIDERMIDE E DAL TETTO DEL TUBO NEURALE (TGFβ) E DALLA NOTOCORDA E DAL PAVIMENTO DEL TUBO NEURALE (SHH)

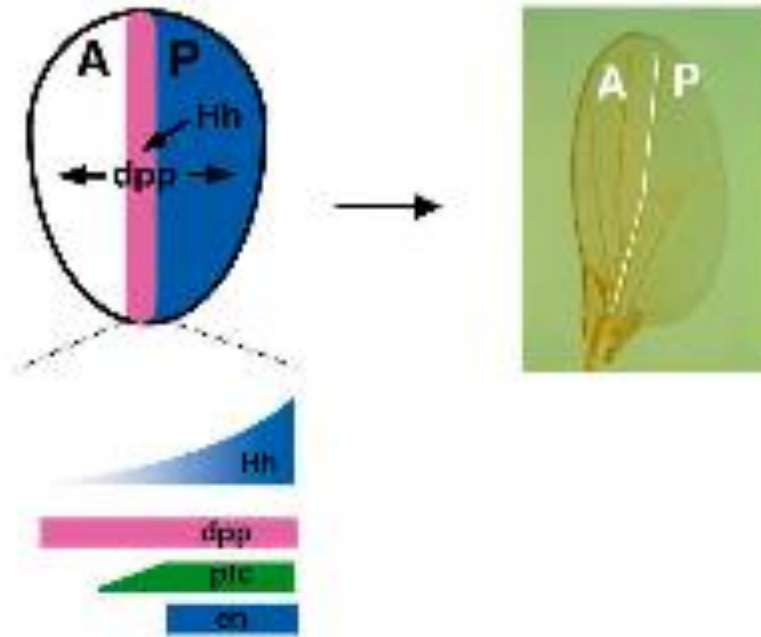


DEVELOPMENTAL BIOLOGY 11e, Figure 13.19 (Part 1)

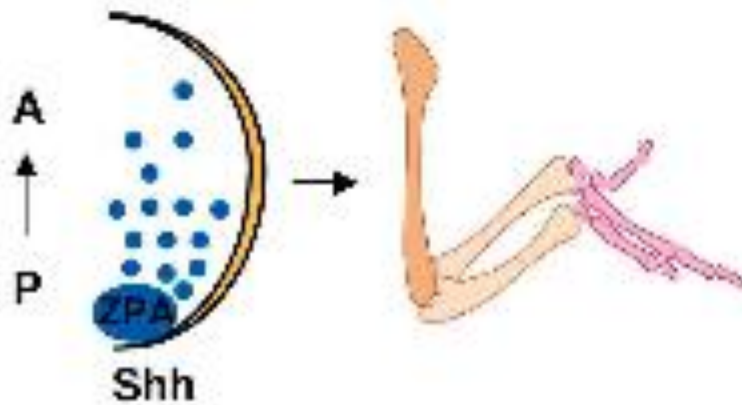
© 2016 Sinauer Associates, Inc.

# SHH AGISCE COME MORFOGENO NELLA FORMAZIONE DI DIVERSE STRUTTURE EMBRIONALI E ORGANISMI

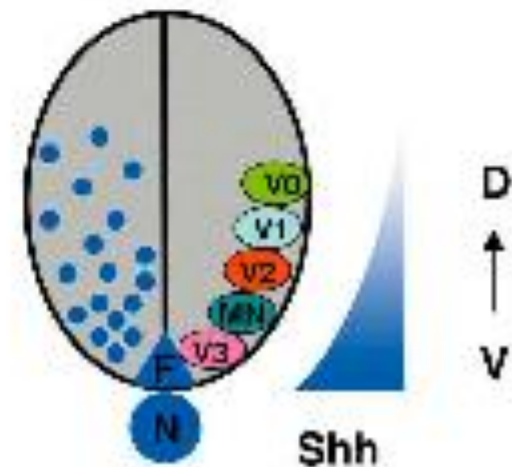
a



b



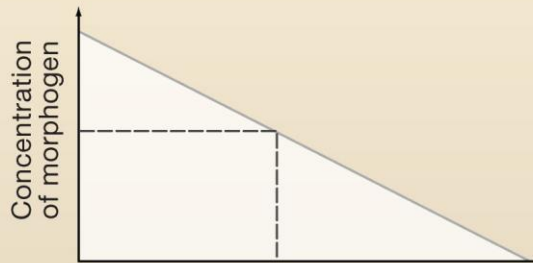
c



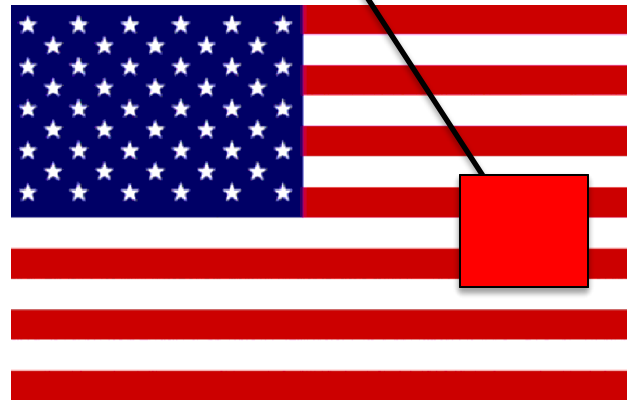
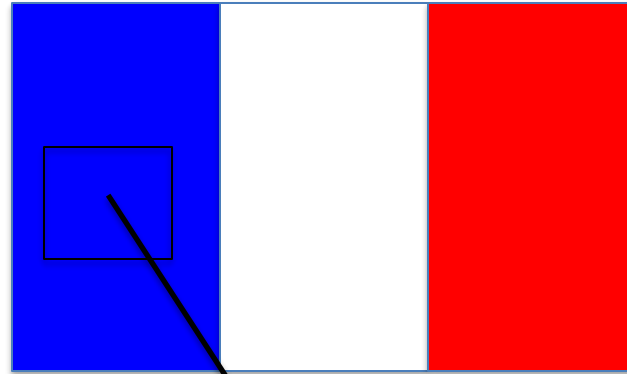
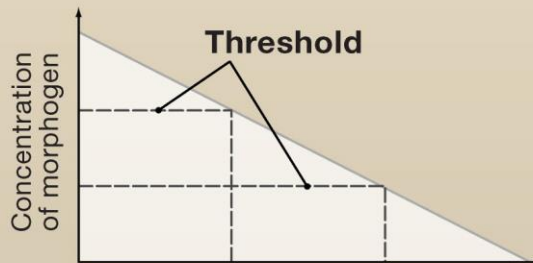
Each cell has the potential to develop as blue, white, or red



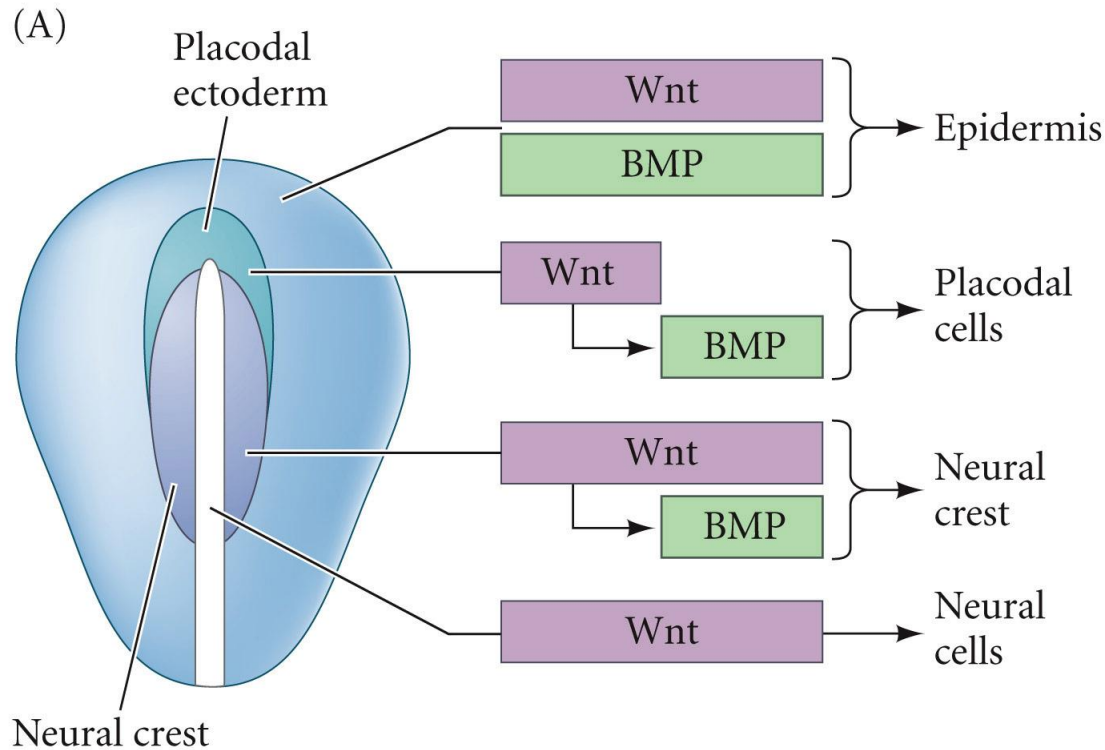
Position of each cell is defined by the concentration of morphogen



Position value is interpreted by the cells which differentiate to form a pattern



**Placodi cefalici:** regione di confine fra ectoderma epidermico e piastra neurale, anteriore al dominio delle creste neurali. Contribuiscono alla formazione di strutture sensoriali (epitelio olfattivo, occhio, orecchio, etc).

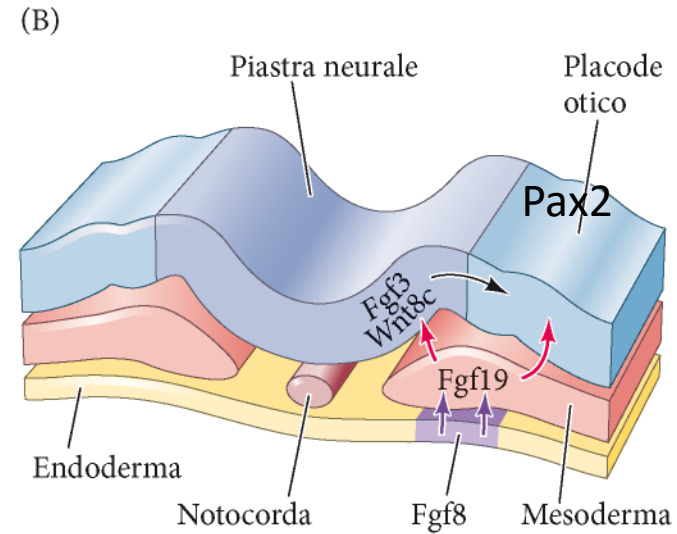
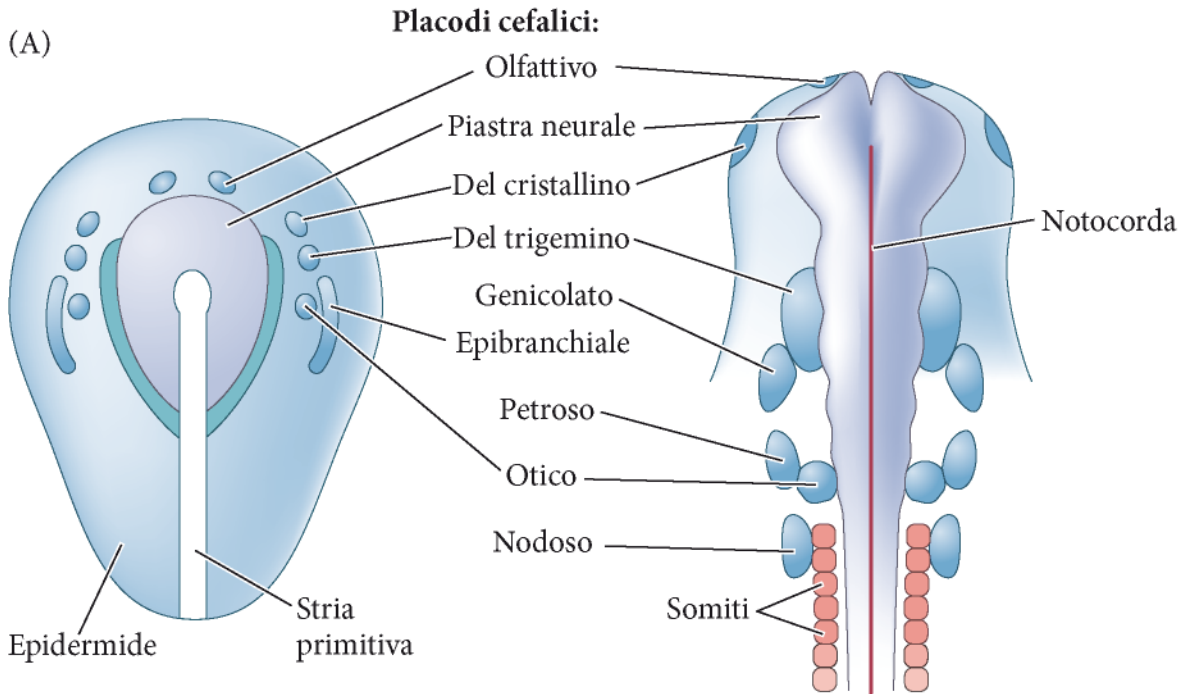


DEVELOPMENTAL BIOLOGY 11e, Figure 16.2 (Part 1)  
© 2016 Sinauer Associates, Inc.

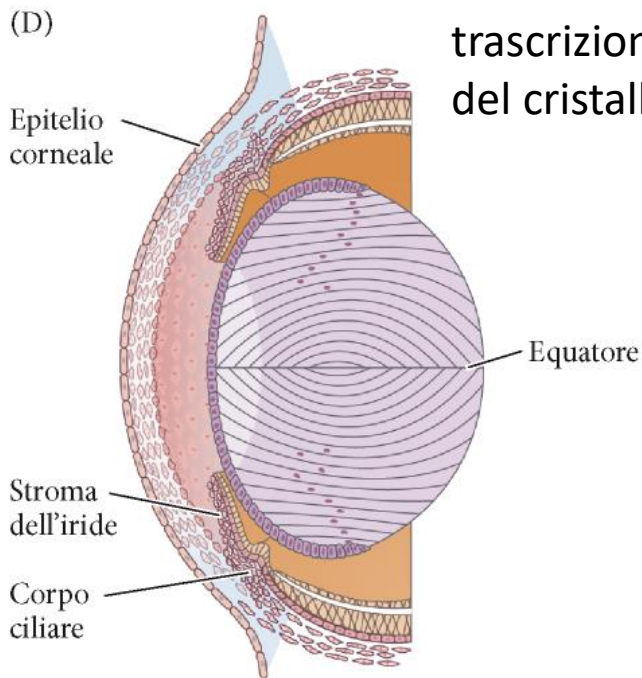
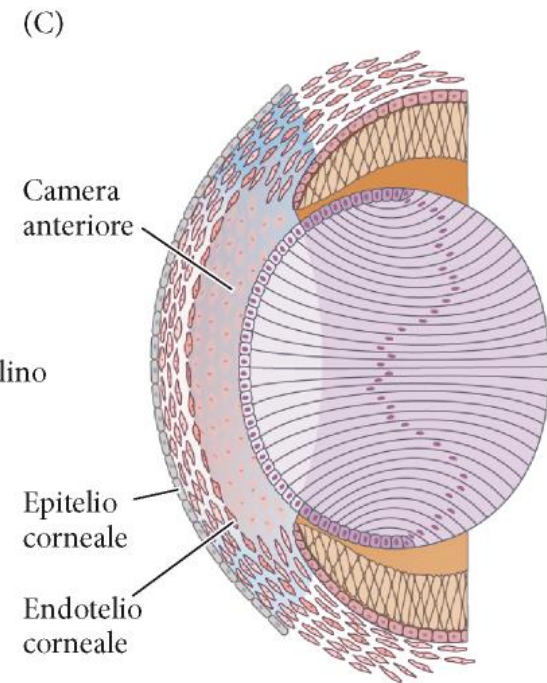
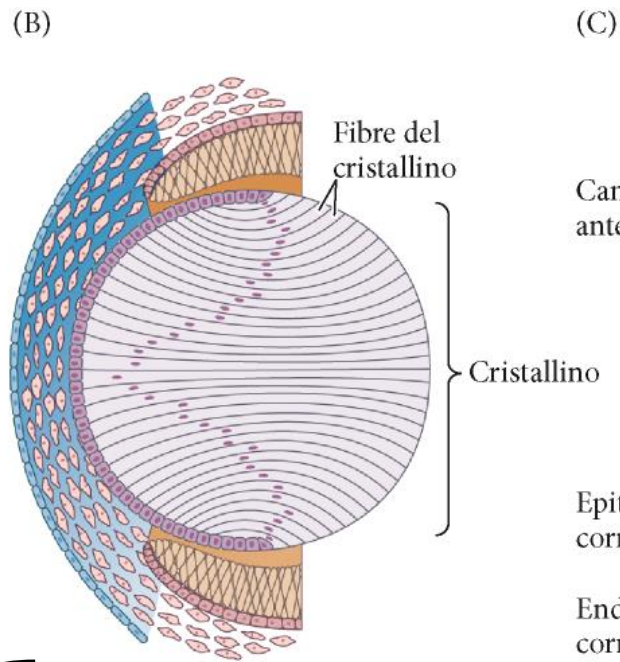
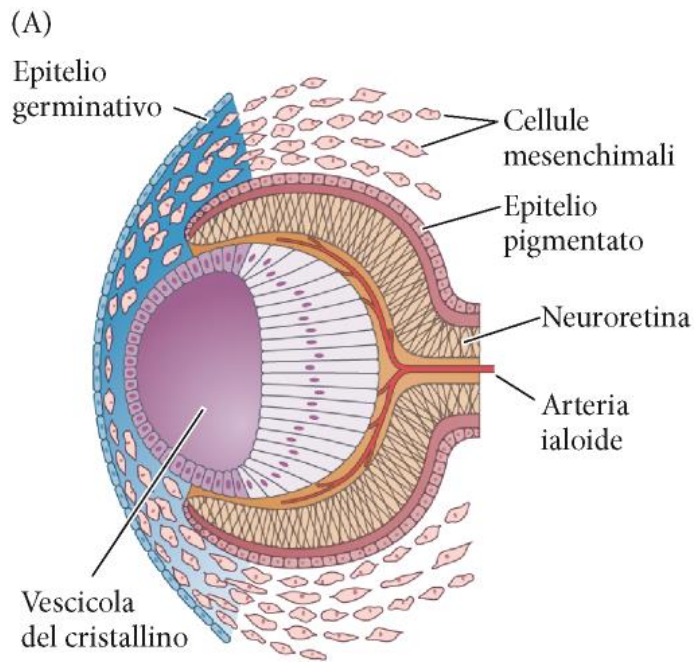
**Specificazione dei diversi territori ectodermici** dipende dai **livelli** e la **durata** dei segnali **BMP** e **Wnt**. Alti livelli BMP + Wnt -> **epidermide**. Livelli intermedi BMP + Wnt transiente -> **placodi**. Livelli intermedi BMP + Wnt prolungato -> **creste neurali**. Inibizione BMP e Wnt -> **piastra neurale anteriore**. Inibizione BMP e attivazione Wnt -> **piastra neurale posteriore**.

**Placode olfattivo** -> neuroni olfattivi; **Placode del cristallino** -> cristallino; **Placode otico** -> epitelio sensoriale uditivo.

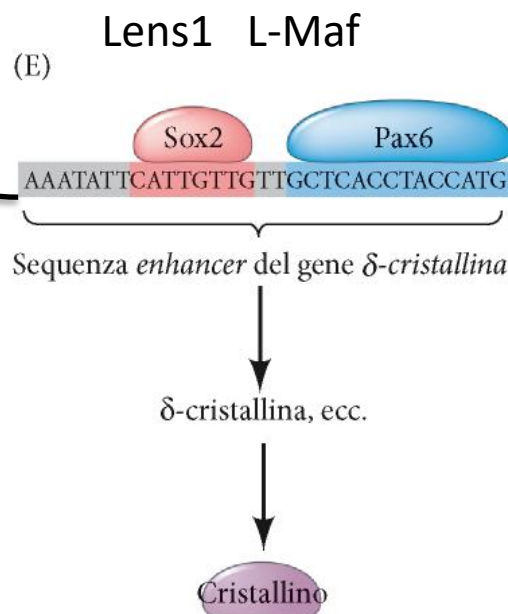
Derivano da un territorio unico, l'**ectoderma placodale**, che esprime i fattori di trascrizione Six1, Six4, Eya. Successivamente **interazioni induttive** specifiche suddividono questo territorio nei diversi placodi. In questa fase è importante l'interazione del placode con i **tessuti circostanti**.



Specificazione del placode otico: FGF8 prodotto dall'endoderma faringeo induce mesoderma parassiale anteriore a produrre FGF19. FGF19 stimola nelle cellule della piastra neurale sovrastante la produzione di FGF3 e Wnt8c. FGF19, FGF3 e Wnt8c collaborano nella specificazione del placode otico, in cui inducono l'espressione di fattori di trascrizione specifici (es. Pax2)



Fattori di trascrizione del cristallino



Differenziamento del **cristallino** richiede interazione con **vescicola ottica**, che produce segnali **iuxtacrinici (Delta)** e **paracrinici (BMP4, FGF8)**. Questi segnali attivano nell'ectoderma superficiale l'espressione di **fattori di trascrizione** che promuovono la formazione del cristallino.