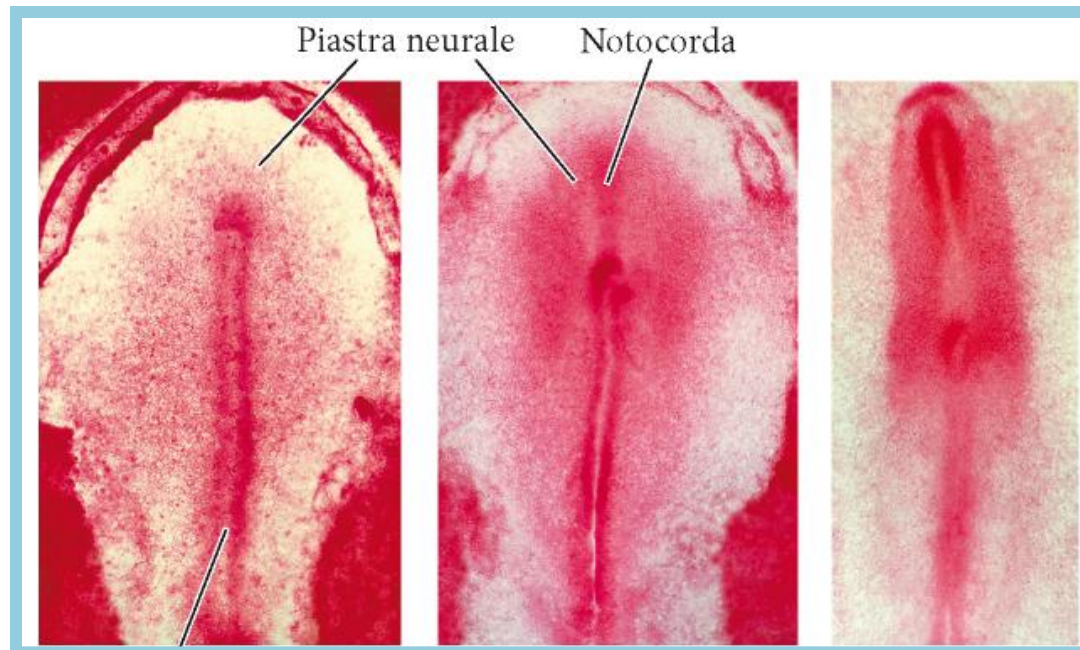




La neurulazione

La neurulazione

La **neurulazione** è il processo mediante il quale, a partire dalla **piastra neurale**, si forma il **tubo neurale**. Il tubo neurale formerà l'**encefalo** anteriormente e il **midollo spinale** posteriormente.



La neurulazione

La piastra neurale è trasformata in tubo neurale con due modalità



Neurulazione primaria:

le cellule adiacenti alla piastra neurale istruiscono le sue cellule a proliferare, invaginarsi e staccarsi dalla superficie a formare un tubo cavo.

La **parte anteriore** del tubo neurale si forma generalmente con questo processo.

Neurulazione secondaria:

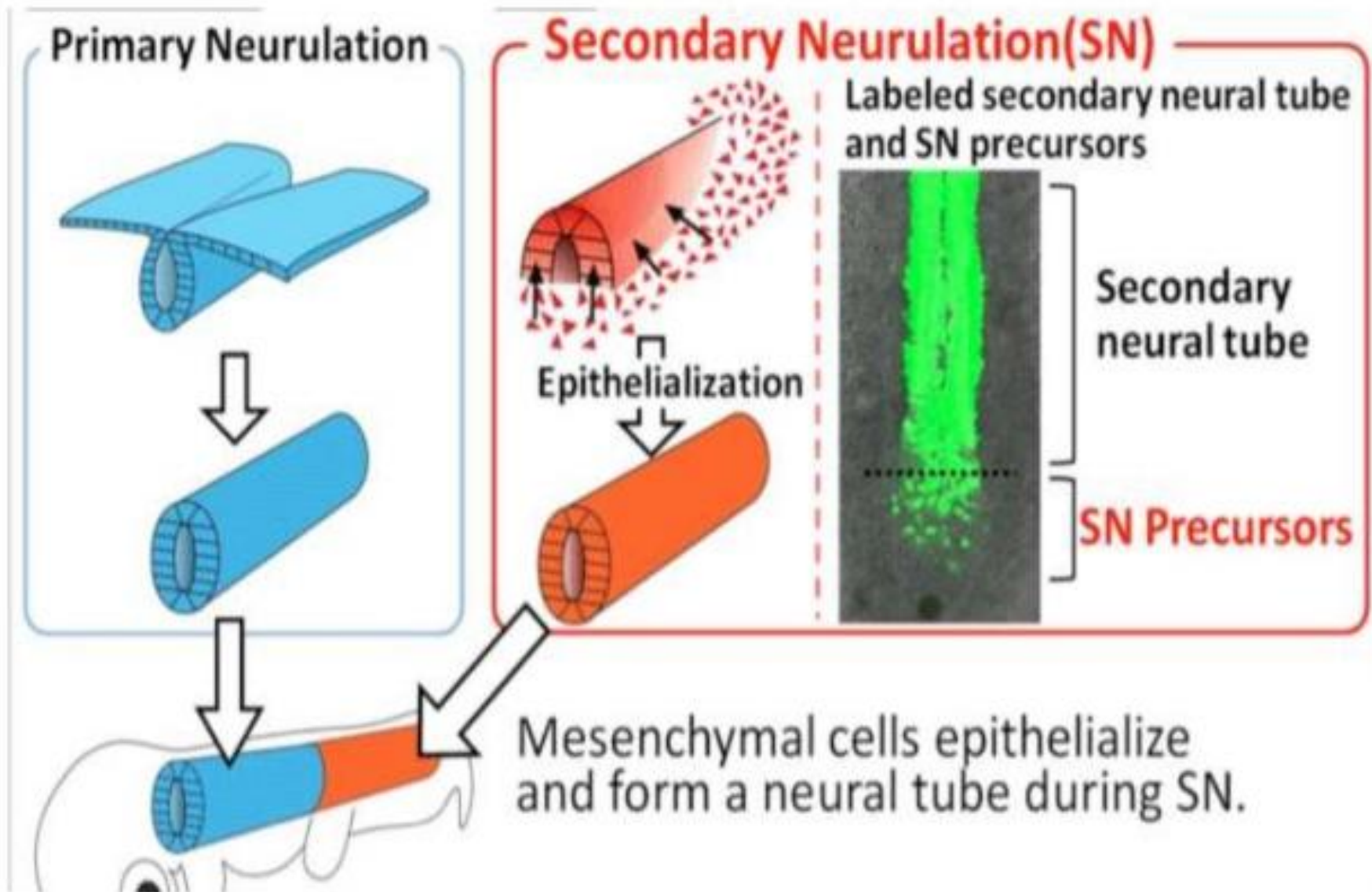
le cellule mesenchimali si fondono e formano il tubo neurale.

La **parte posteriore** del tubo neurale si forma generalmente con questo processo.

La neurulazione

L'unione dei due tubi formatisi separatamente porta alla formazione dell'intero tubo neurale.

La neurulazione



La neurulazione

Negli **uccelli**: la neurulazione primaria porta alla formazione di tutto il tubo neurale, anteriore al ventottesimo paio di somiti.



Negli **mammiferi**: la neurulazione secondaria inizia a livello delle vertebre sacrali della coda

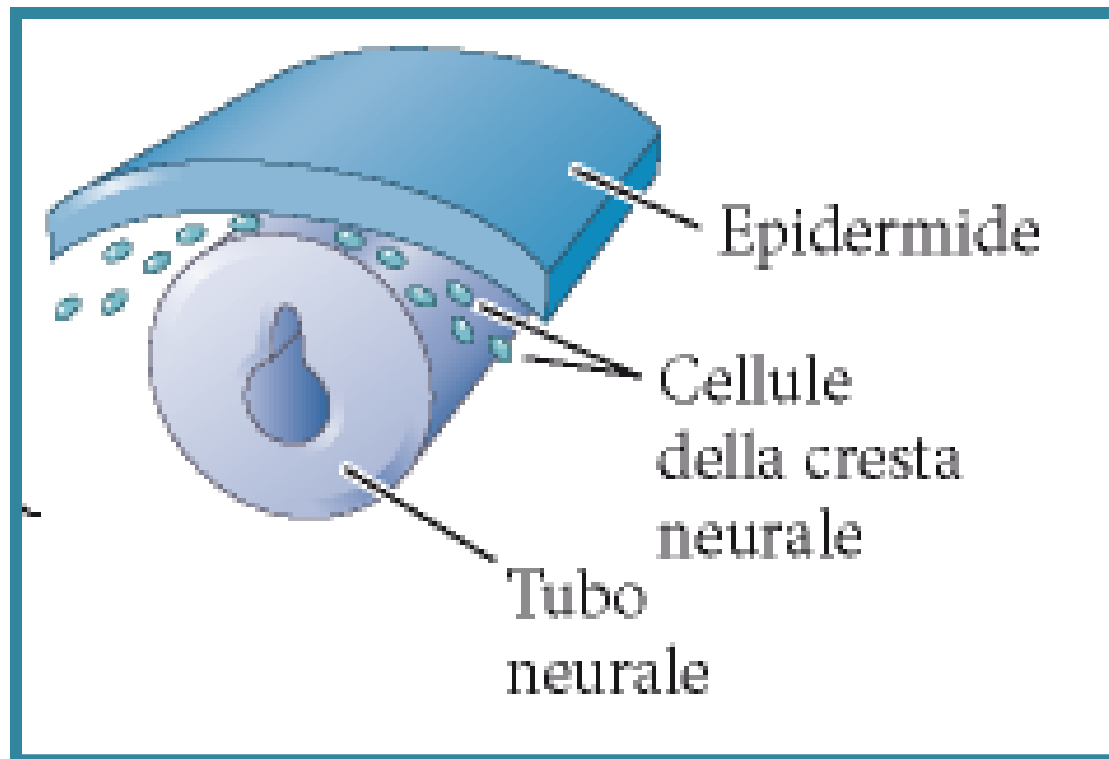


Negli **anfibi e nei pesci**: la neurulazione secondaria porta solo alla formazione del tubo neurale caudale



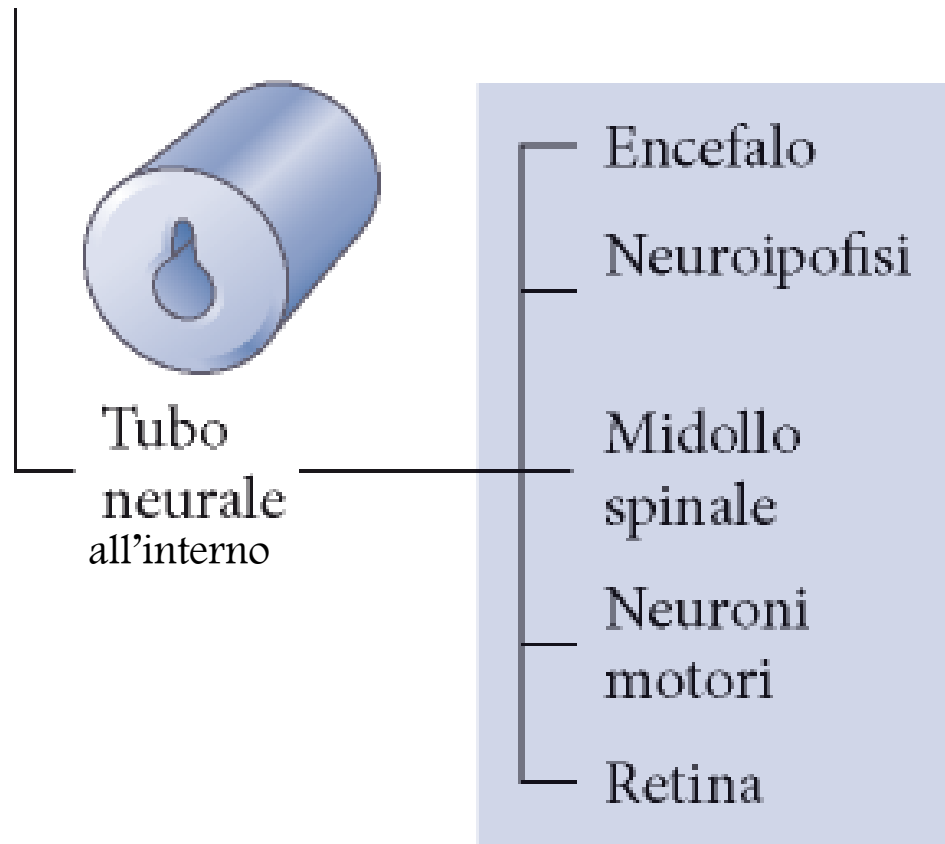
La neurulazione primaria

La neurulazione primaria suddivide l'**ectoderma** in tre serie di cellule; il processo è simile in **tutti i vertebrati**

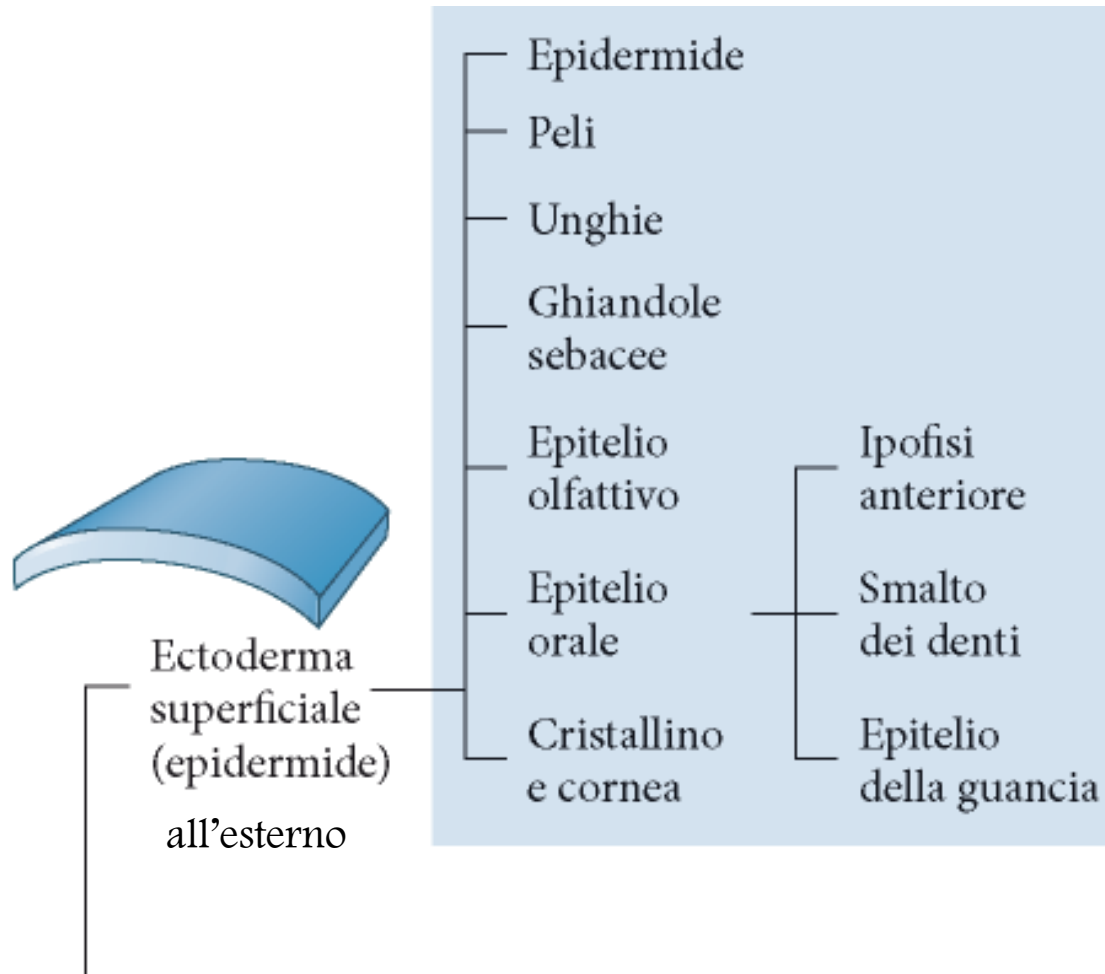


La neurulazione primaria

Ectoderma

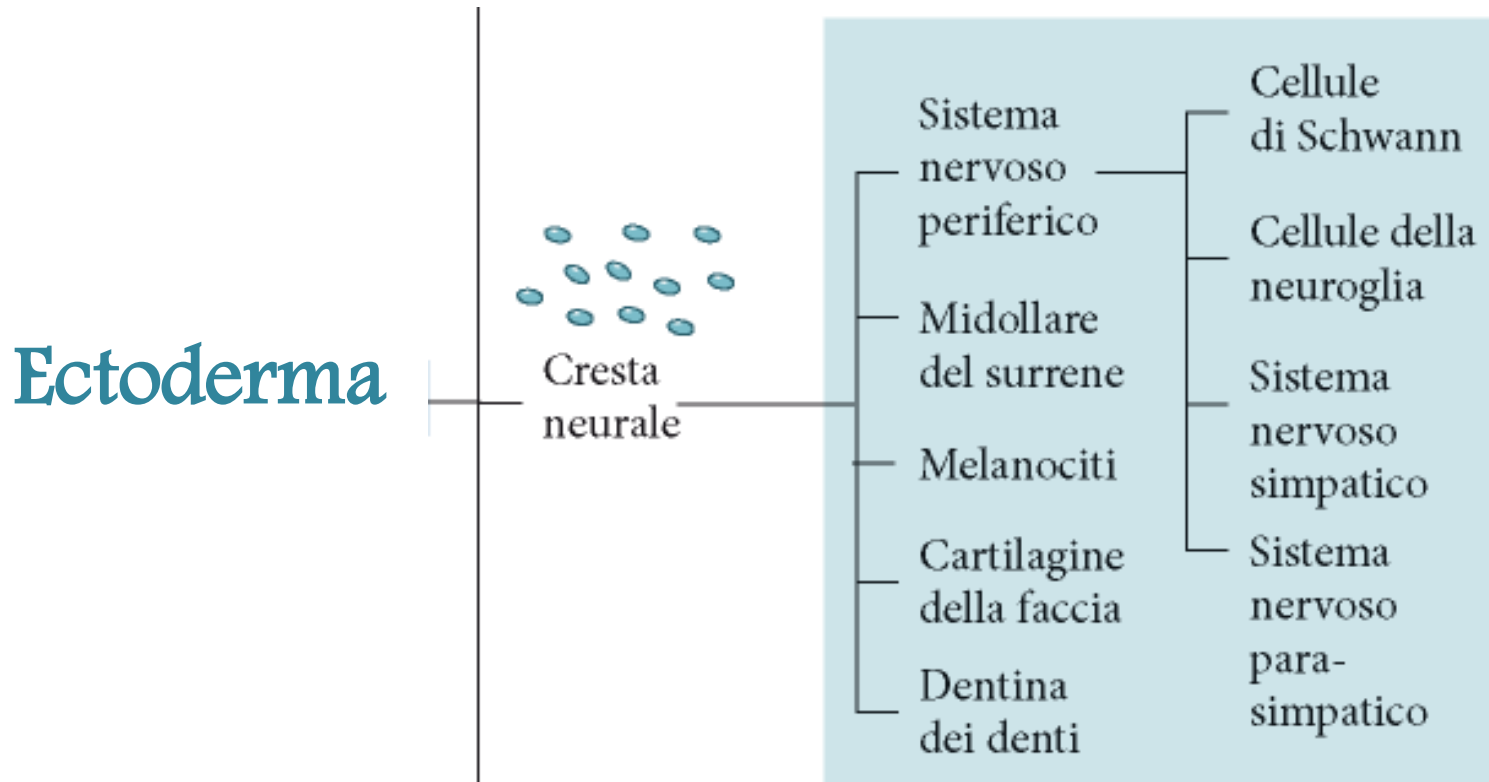


La neurulazione primaria



Ectoderma

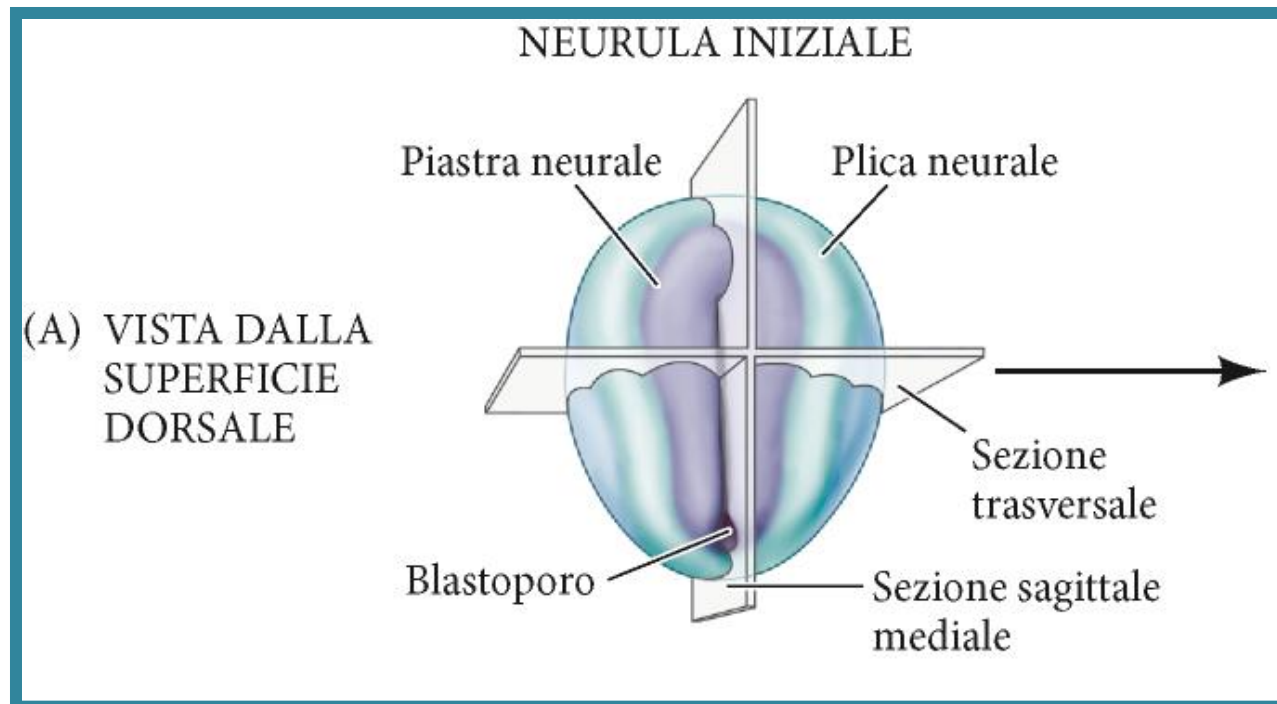
La neurulazione primaria



Queste cellule si formano tra il tubo neurale e l'epidermide, per poi **migrare** in altre sedi

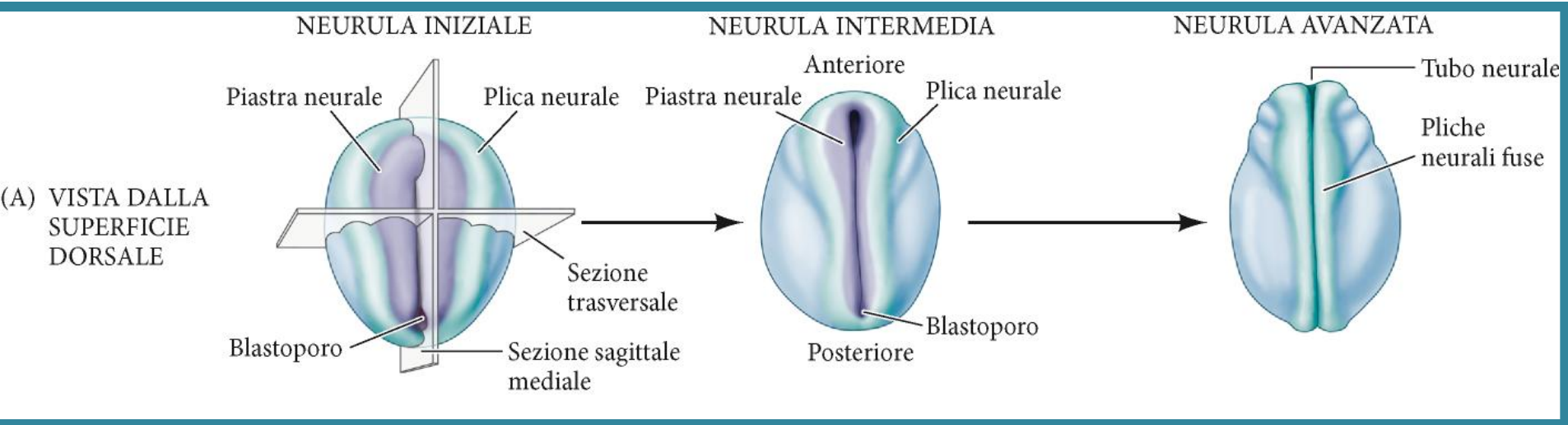
La neurulazione primaria

I **margin**i della piastra neurale si ispessiscono e si sollevano formando le pliche neurali, contemporaneamente al centro della piastra compare un **solco** che divide il lato destro da quello sinistro.



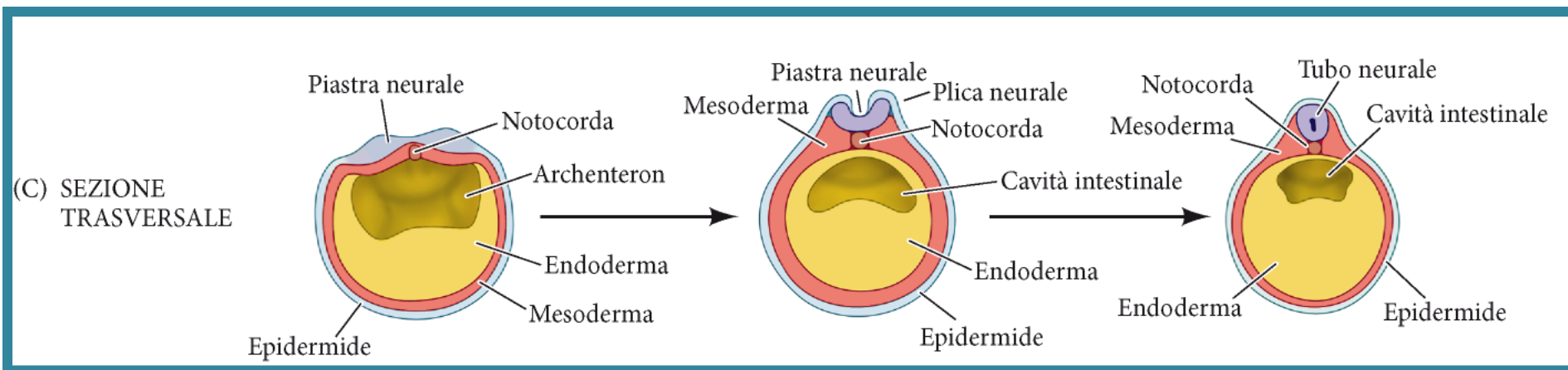
La neurulazione primaria

Le pliche convergono verso la linea mediana dell'embrione, fondendosi per formare il tubo neurale, sotto all'ectoderma.



La neurulazione primaria

Le pliche convergono verso la linea mediana dell'embrione, fondendosi per formare il tubo neurale, sotto all'ectoderma.



La neurulazione primaria



Formazione e ripiegamento della piastra neurale



Assunzione della forma e sollevamento della piastra neurale



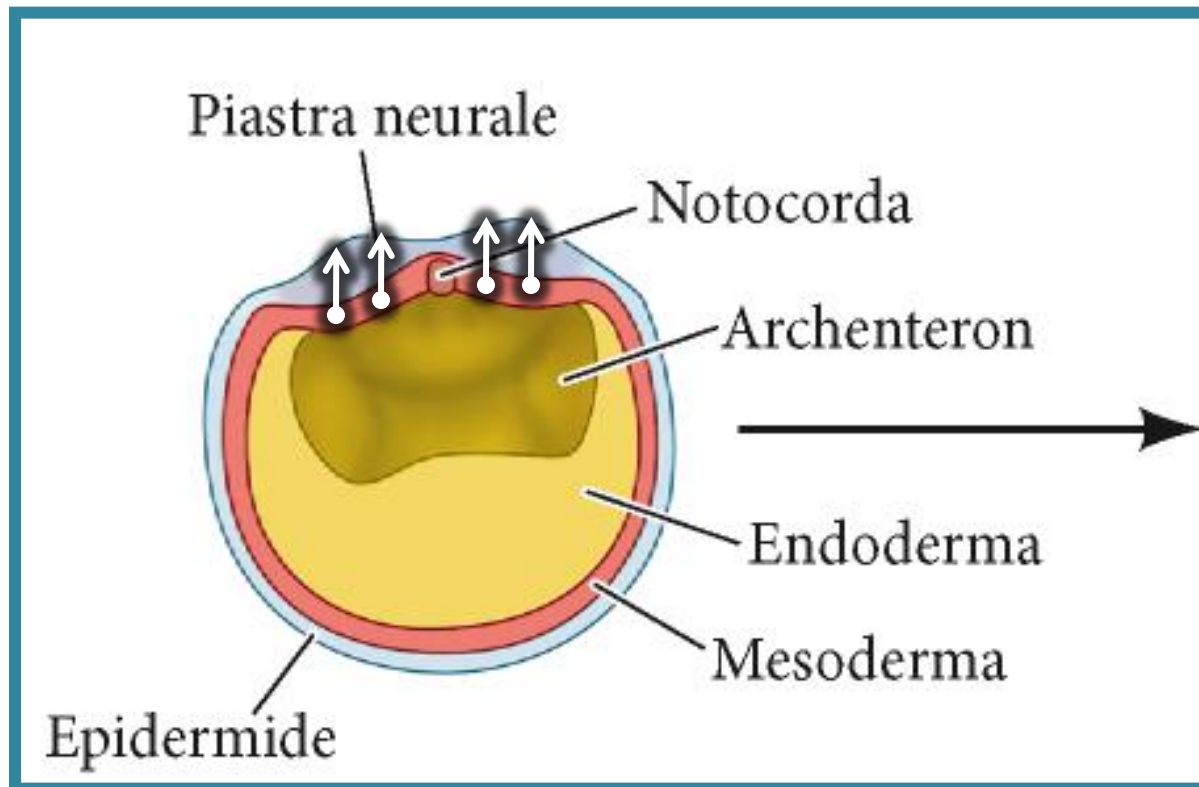
Convergenza delle pliche neurali e formazione del solco neurale



Chiusura del solco neurale e formazione del tubo neurale

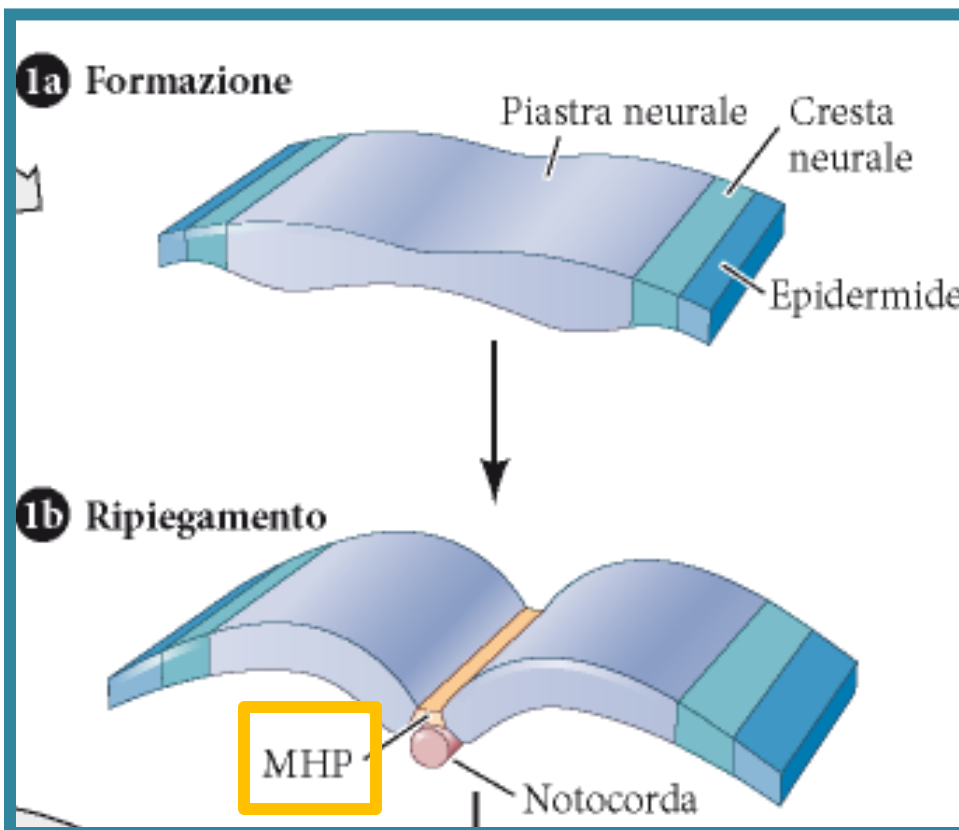
La neurulazione primaria: formazione della piastra neurale

Il processo inizia quando il **mesoderma dorsale** sottostante segnala alle **cellule ectodermiche soprastanti** di accrescersi in altezza, si formano così le **cellule colonnari della piastra neurale**



Ripiegamento, sollevamento e convergenza della piastra

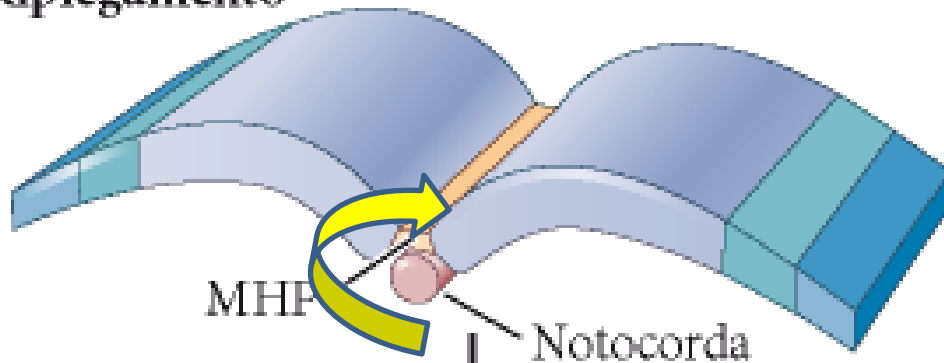
Il **ripiegamento** della piastra neurale avviene per mezzo della formazione di **regioni cardine** nei punti dove la piastra prende contatto con i tessuti adiacenti.



Le cellule della linea mediana della piastra neurale formano il **punto di cardine mediale (MHP)**. Le cellule della MHP si ancorano alla notocorda e costituiscono un cardine che forma un solco sulla linea mediana dorsale.

Ripiegamento, sollevamento e convergenza della piastra

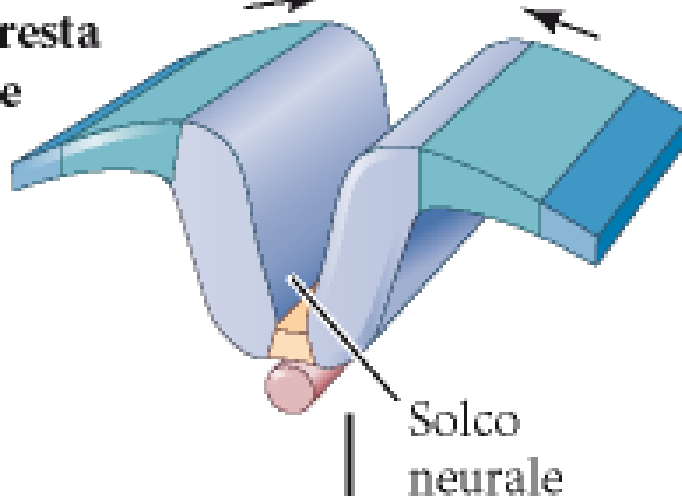
1b Ripiegamento



MHP

Notocorda

2 Sollevamento della cresta neurale

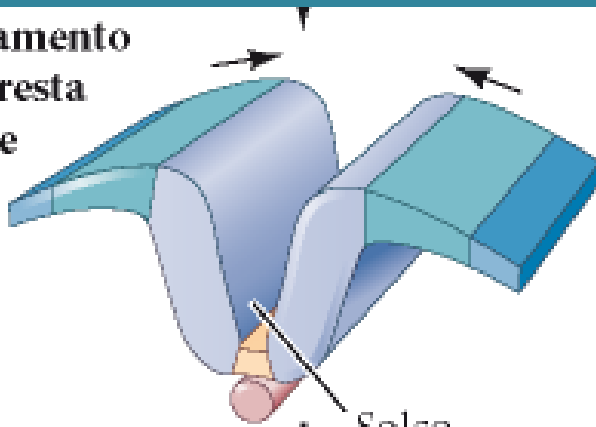


Solco neurale

La notocorda induce le cellule del MHP a ridurre la loro altezza e ad assumere una forma a cuneo

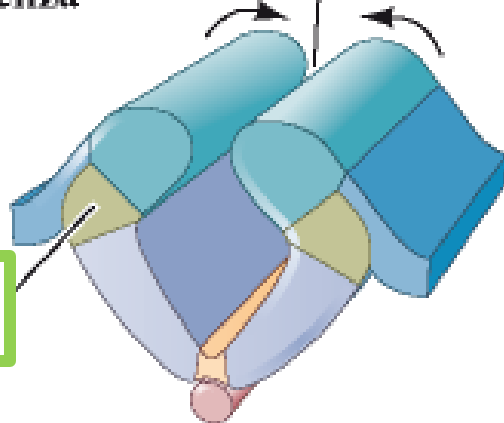
Ripiegamento, sollevamento e convergenza della piastra

2 Sollevamento della cresta neurale



Solco neurale

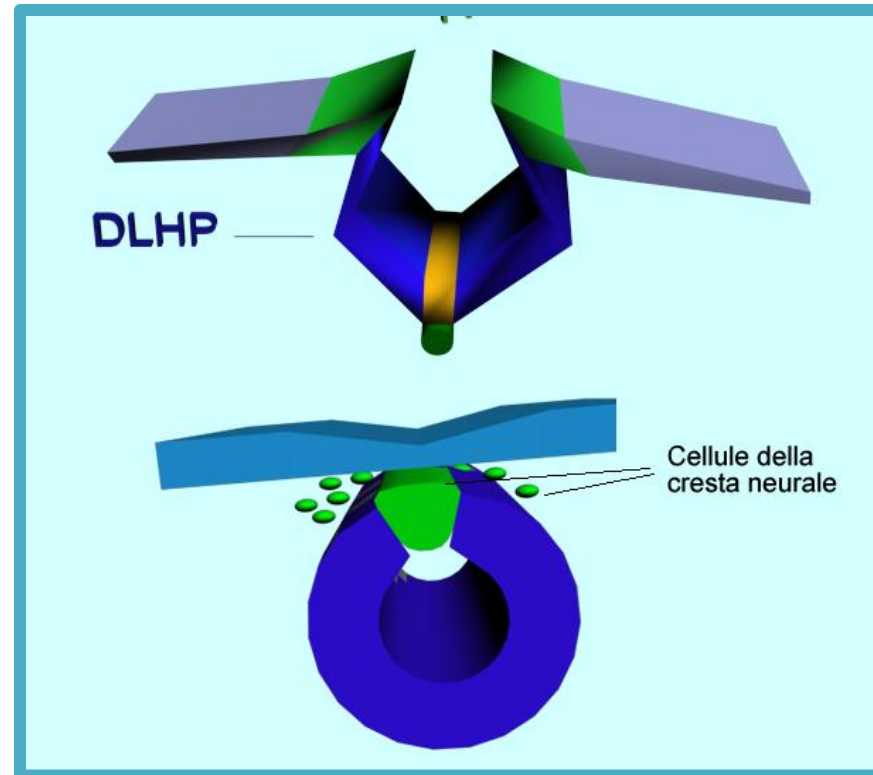
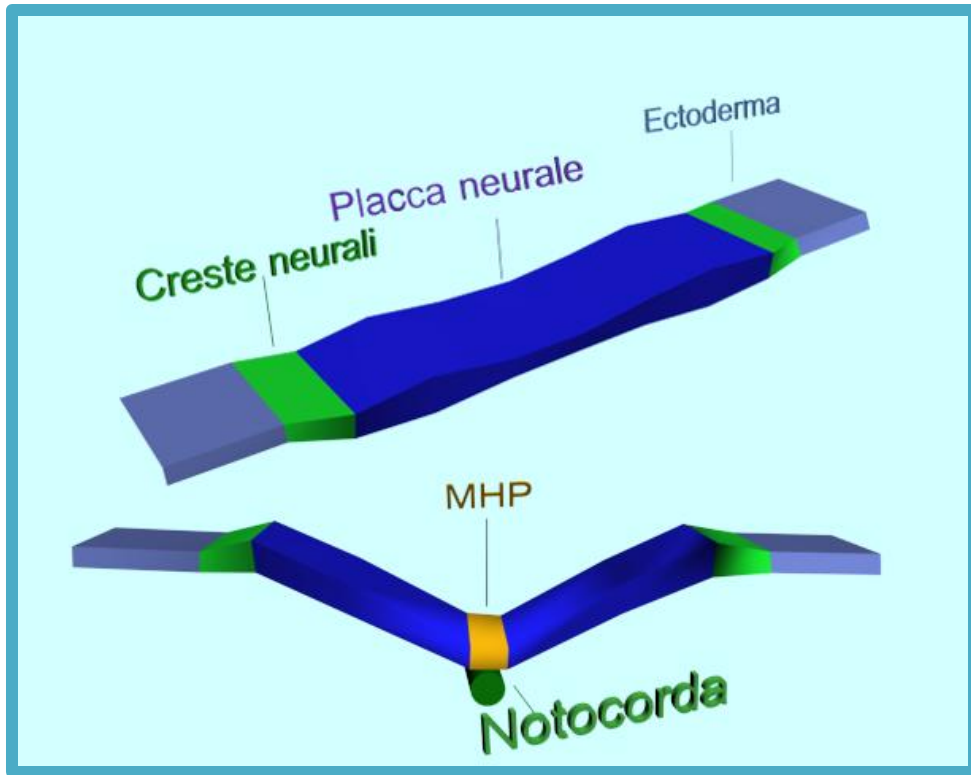
3 Convergenza



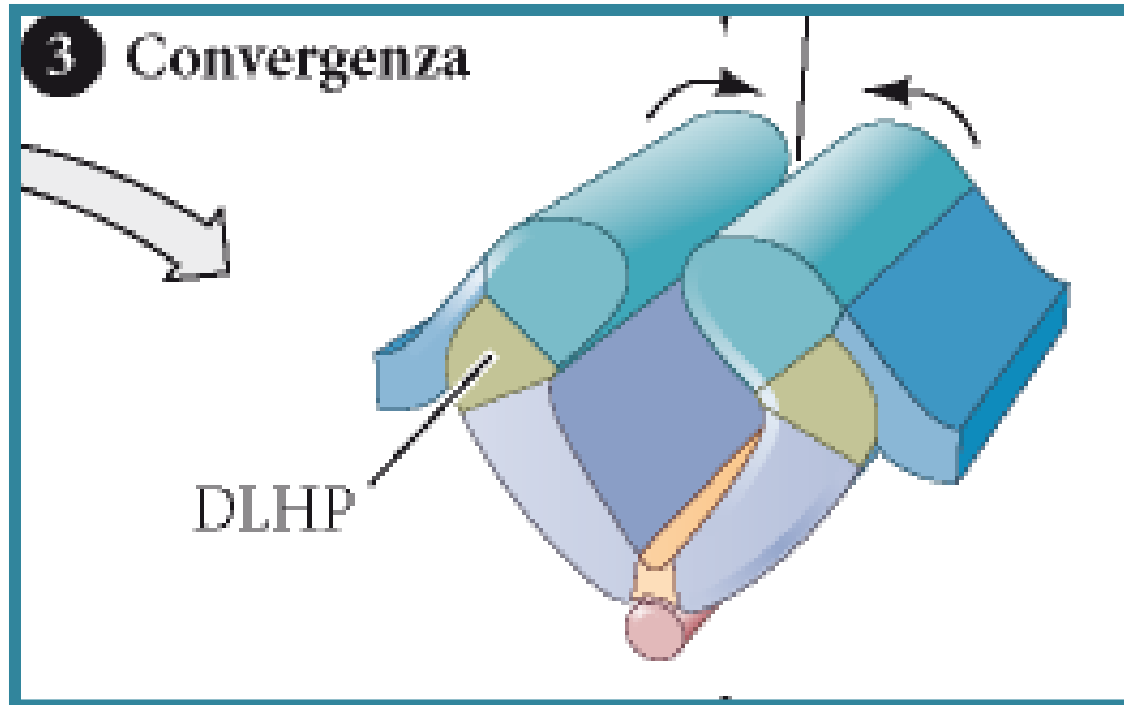
DLHP

Successivamente altre due regioni di cardine, **punti di cardine dorso-laterali (DLHP)**, formano dei solchi adiacenti ai punti di connessione della piastra neurale con il resto dell'ectoderma. Anche le cellule del DLHP aumentano la loro altezza e diventano cuneiformi.

Ripiegamento, sollevamento e convergenza della piastra

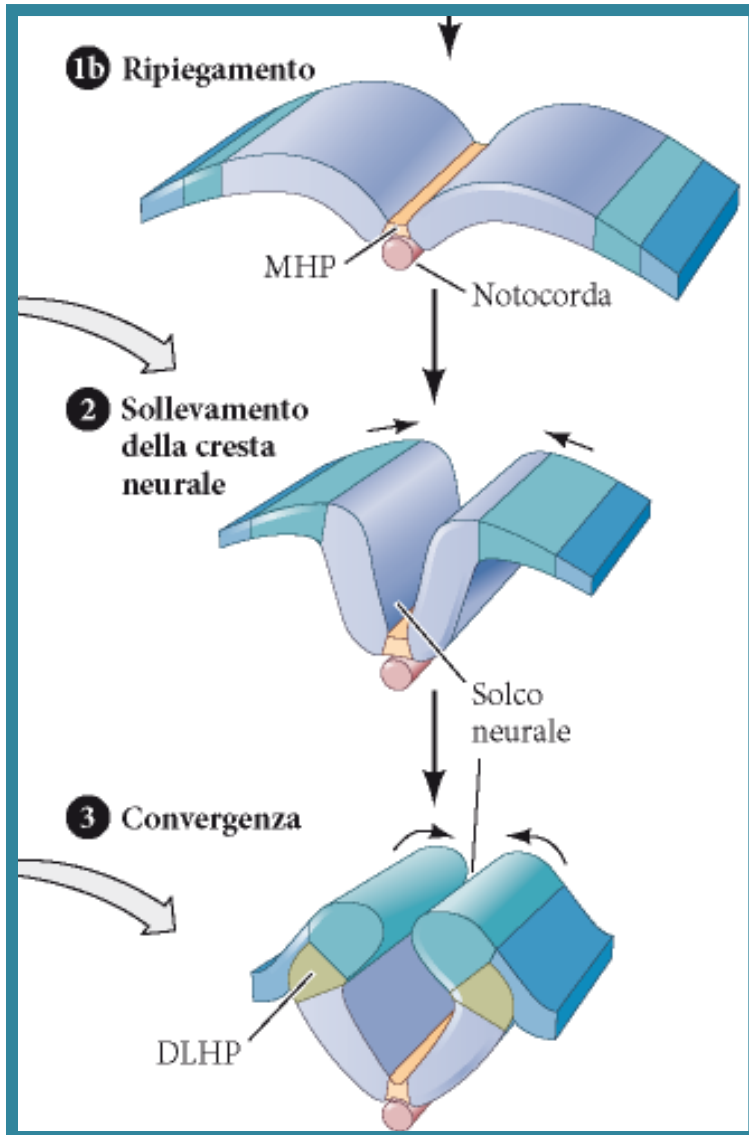


Ripiegamento, sollevamento e convergenza della piastra



La formazione dei punti cardine è determinata da modificazioni della forma delle cellule: nelle DLHP sono coinvolti i **microtubuli** e i **microfilamenti** (infatti inibendo la formazione dei microtubuli o dei microfilamenti la forma di queste cellule non cambia).

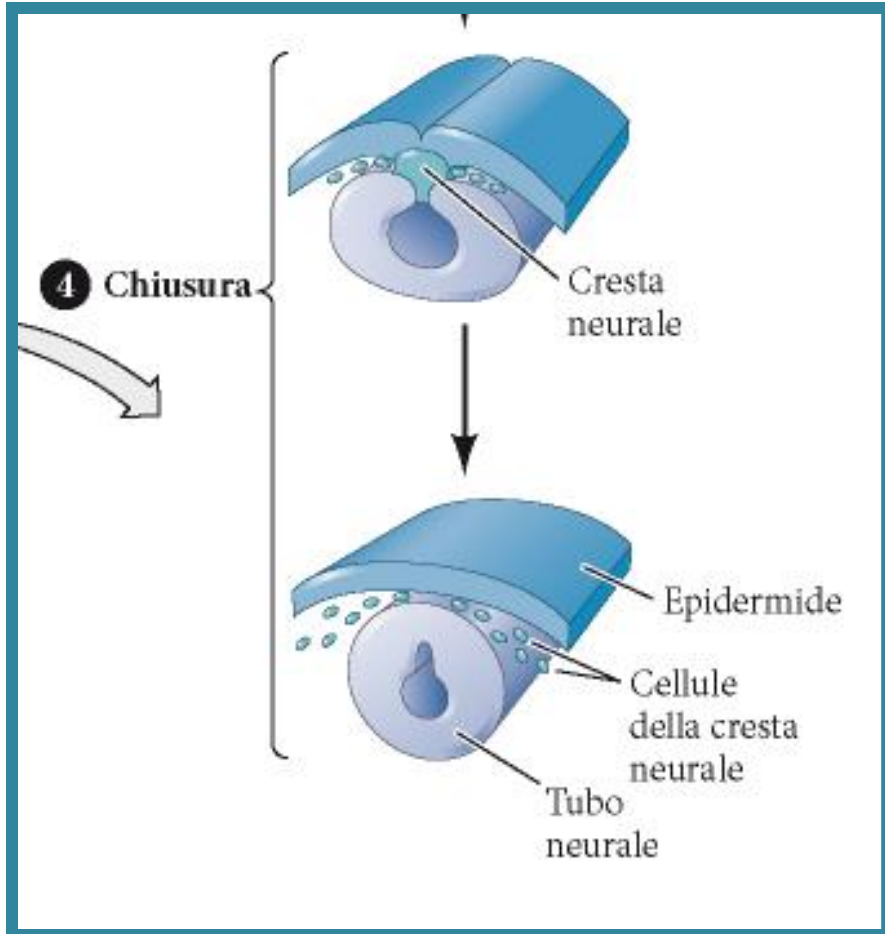
Ripiegamento, sollevamento e convergenza della piastra



La piastra si piega attorno alle regioni cardine, ogni cardine agisce quindi come un **perno**. Inoltre l'**ectoderma** superficiale **preme verso al linea mediana** fornendo una **forza estrinseca** utile al ripiegamento della piastra.

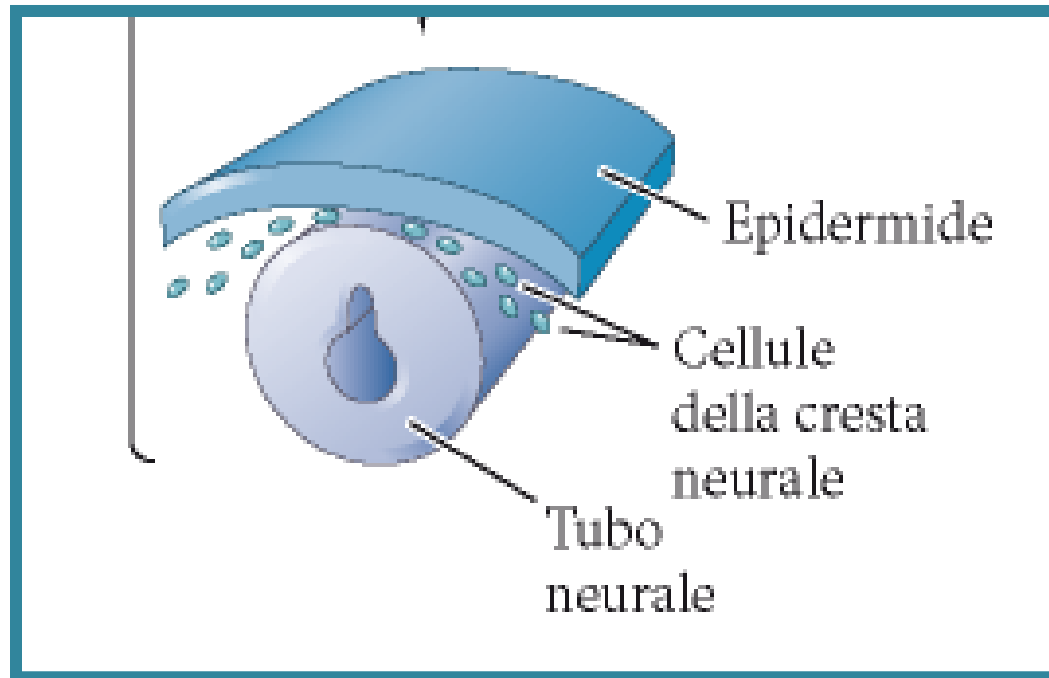
Questi movimenti assicurano che la chiusura avvenga verso l'interno e non verso l'esterno.

Chiusura del tubo neurale



Il tubo si chiude quando le pliche neurali si uniscono a livello della linea mediana dorsale. In alcune specie le cellule al punto di giunzione formano le cellule della **cresta neurale**.

Chiusura del tubo neurale

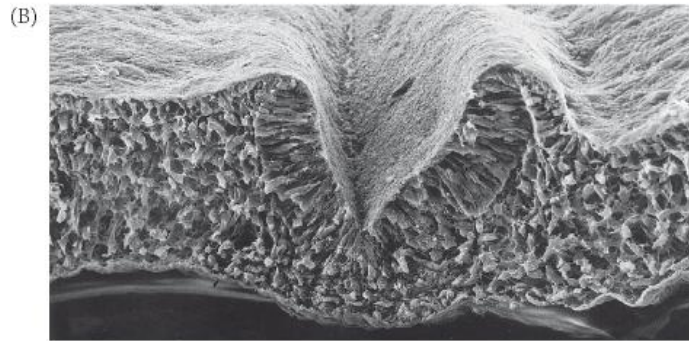


Nei mammiferi le cellule delle creste neurali migrano dalla regione cefalica quando le pliche sono ancora sollevate, negli uccelli invece le cellule non migrano dalla regione dorsale finchè il tubo non si è chiuso.

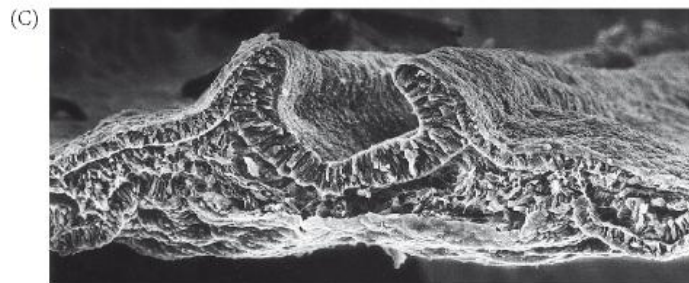
Chiusura del tubo neurale



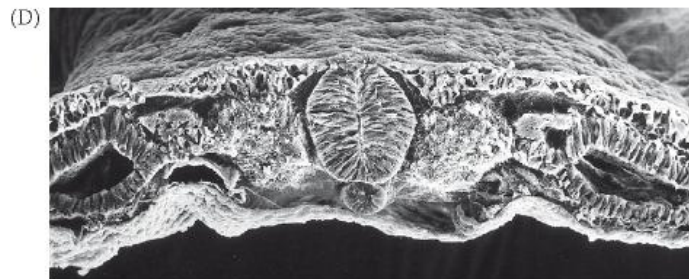
Formazione



Sollevamento della
cresta neurale

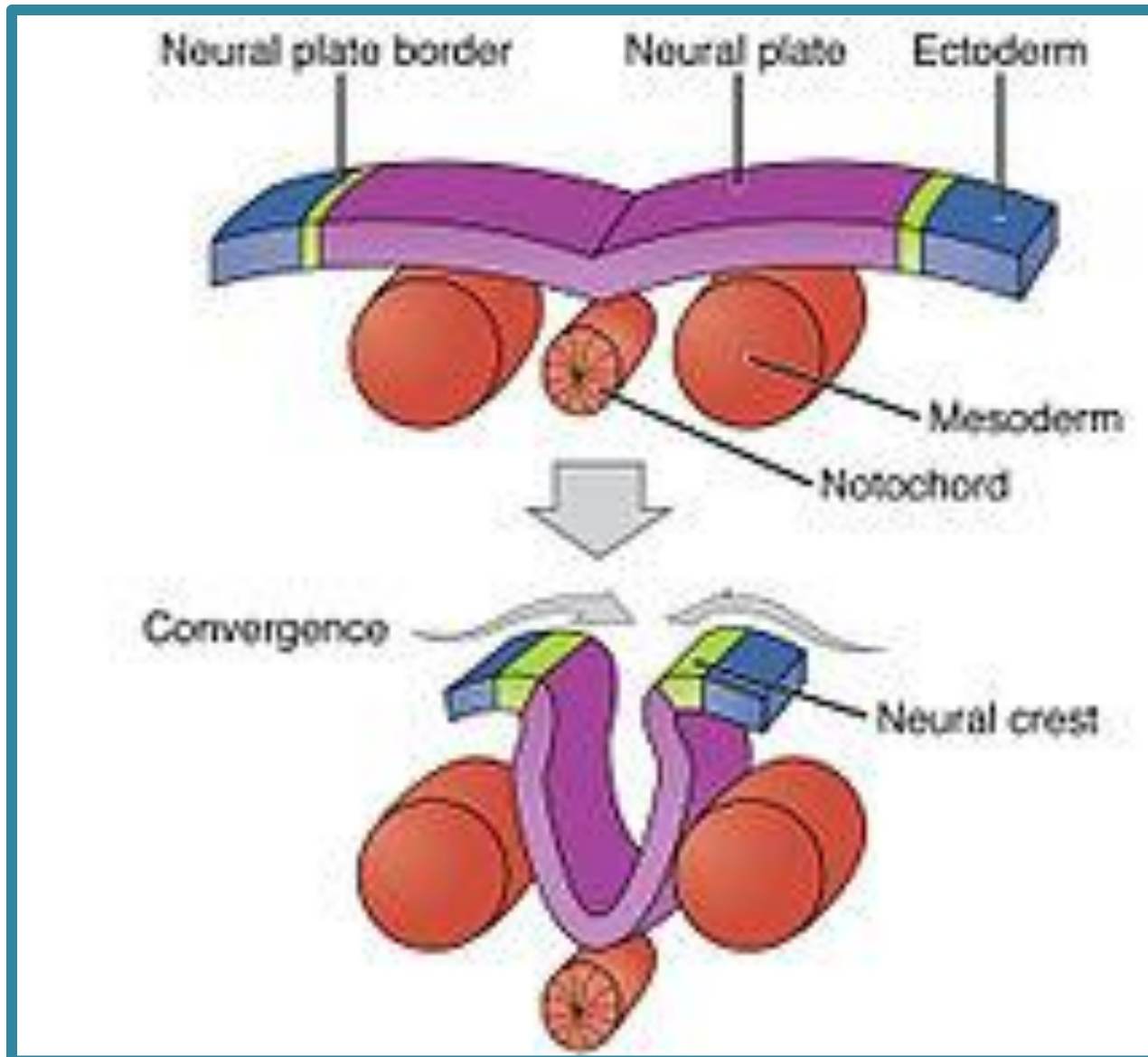


Convergenza

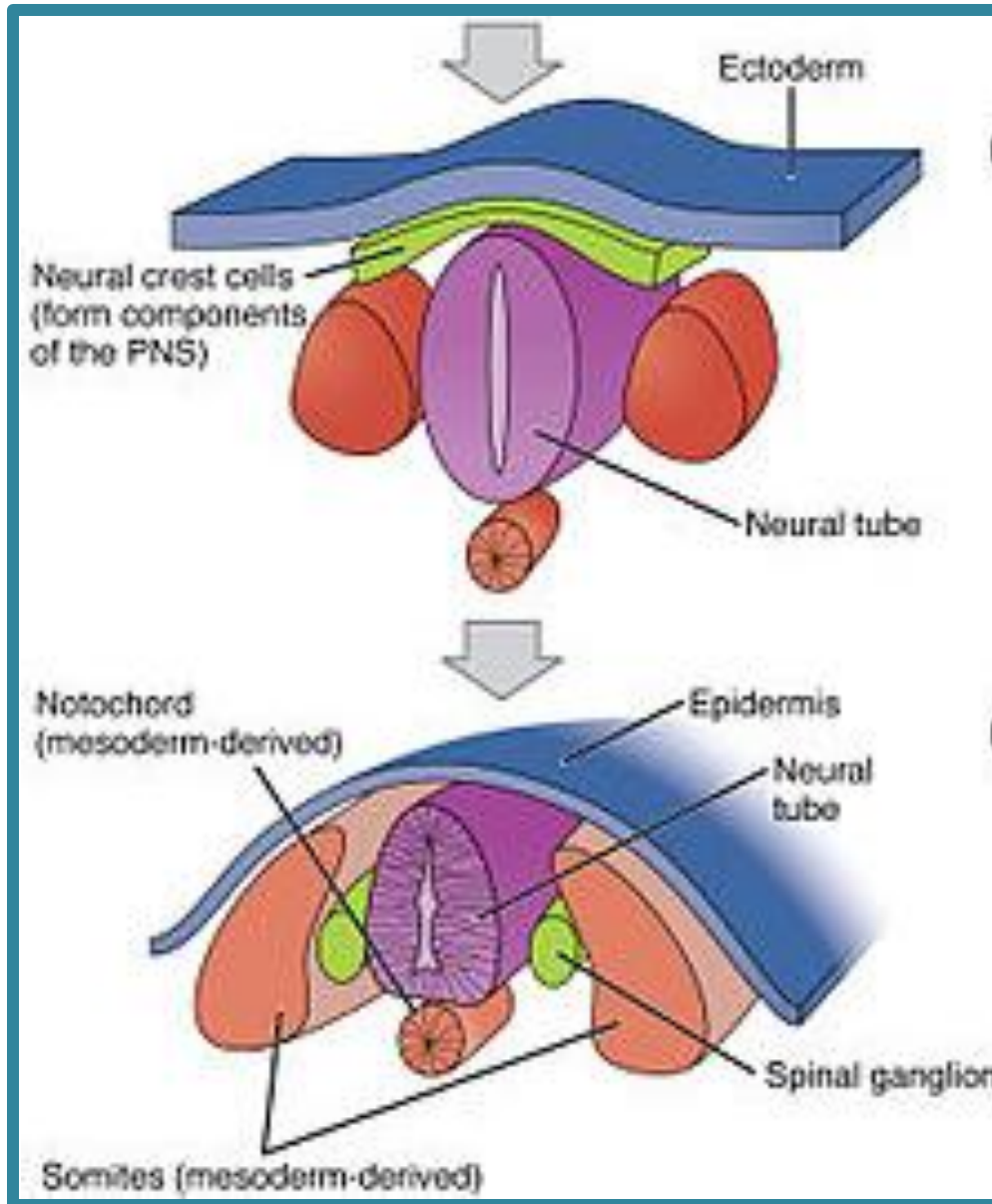


Chiusura

Chiusura del tubo neurale

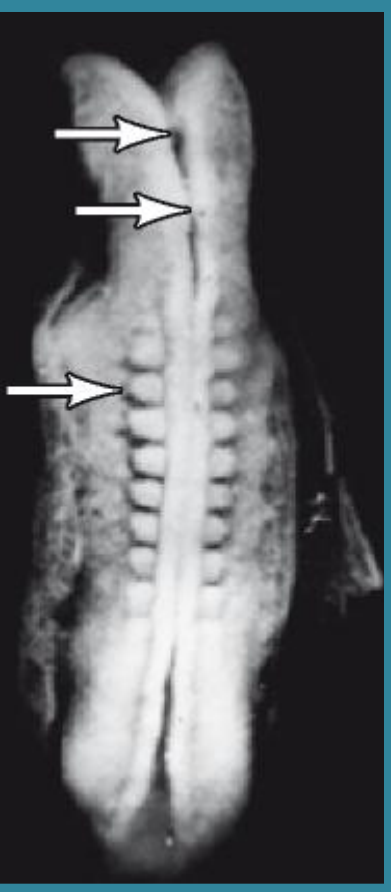


Chiusura del tubo neurale



Chiusura del tubo neurale

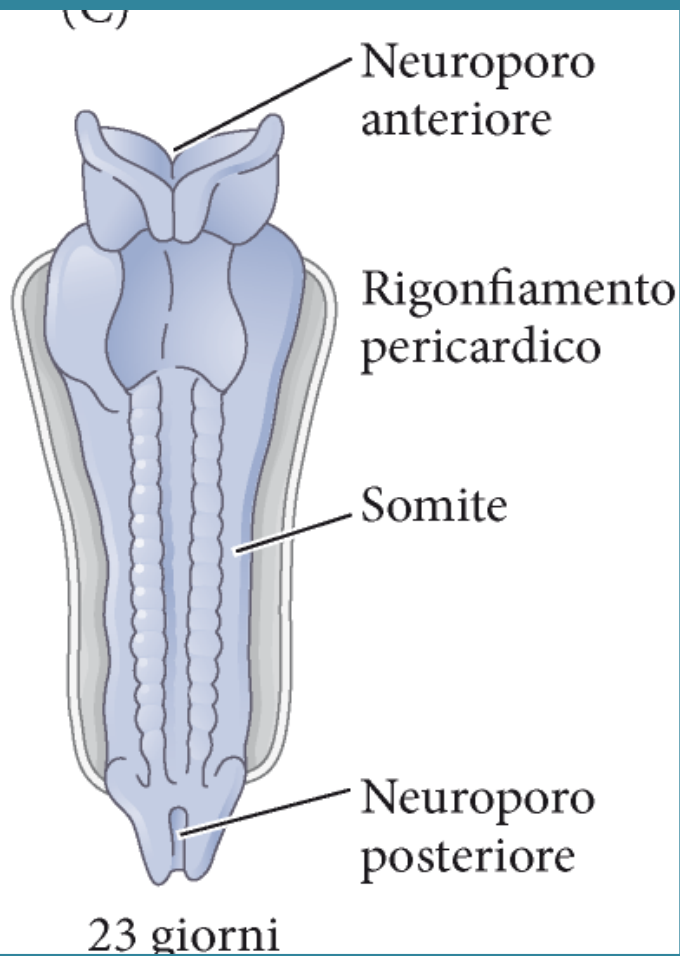
Nei mammiferi la chiusura del tubo neurale inizia in più punti lungo l'asse antero-posteriore. Nell'uomo ci sono tre siti di chiusura del tubo neurale, la mancata chiusura porta difetti diversi del tubo neurale.



La mancata chiusura nei punti 2 e 3 anteriori porta ad una condizione letale di **anencefalia**, in cui il prosencefalo viene a contatto con il liquido amniotico e degenera.

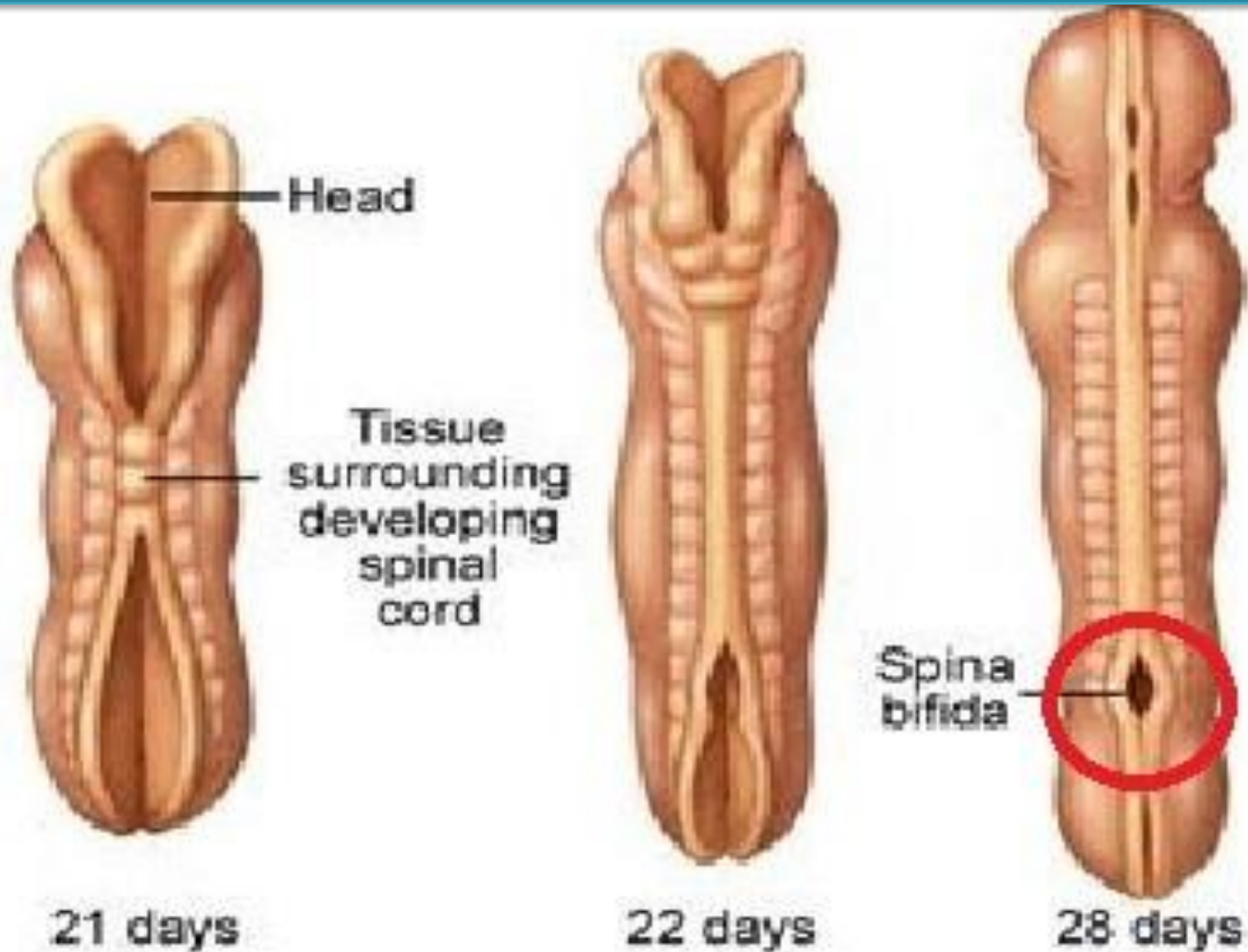
La mancata chiusura nella regione posteriore: **SPINA BIFIDA**.

Chiusura del tubo neurale



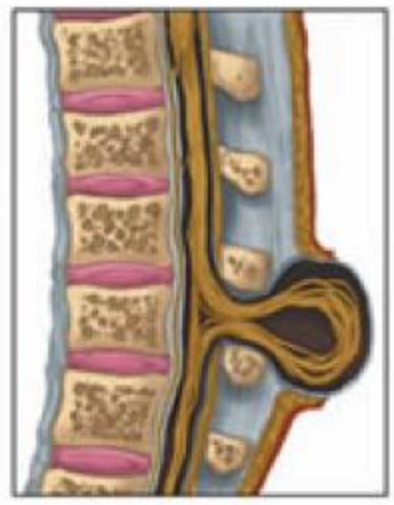
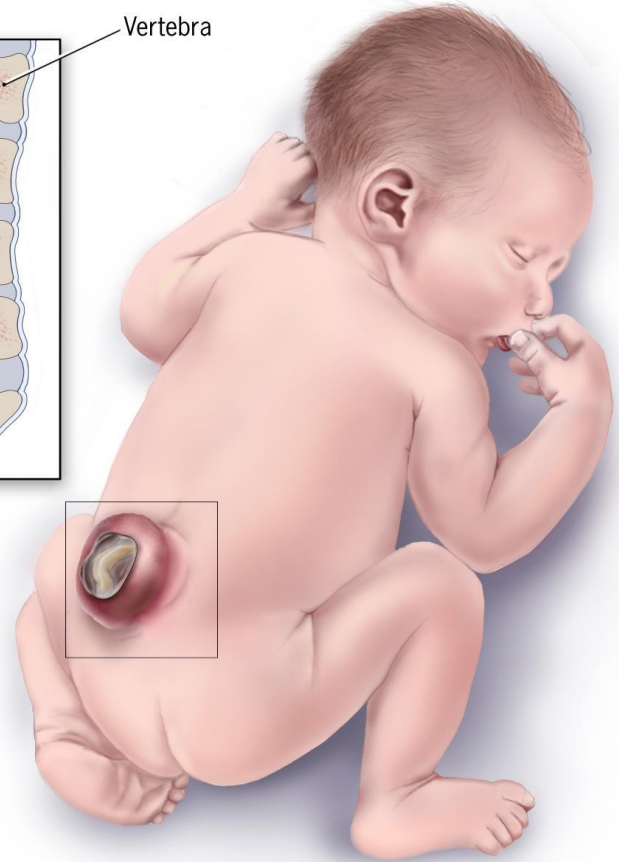
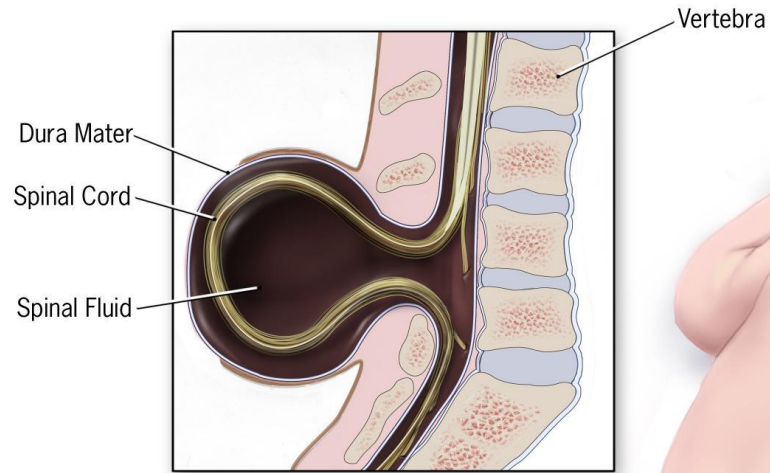
Le due estremità aperte del tubo neurale sono il **neuroporo anteriore** ed il **neuroporo posteriore**. Nell'uomo la mancata chiusura delle regioni posteriori del tubo neurale porta alla malformazione della spina bifida, con esposizione del midollo spinale. La mancata chiusura delle regioni anteriori del tubo neurale porta alla condizione letale di **anencefalia**, in cui il proencefalo resta a contatto con il liquido amniotico ed in seguito degenera.

Chiusura del tubo neurale

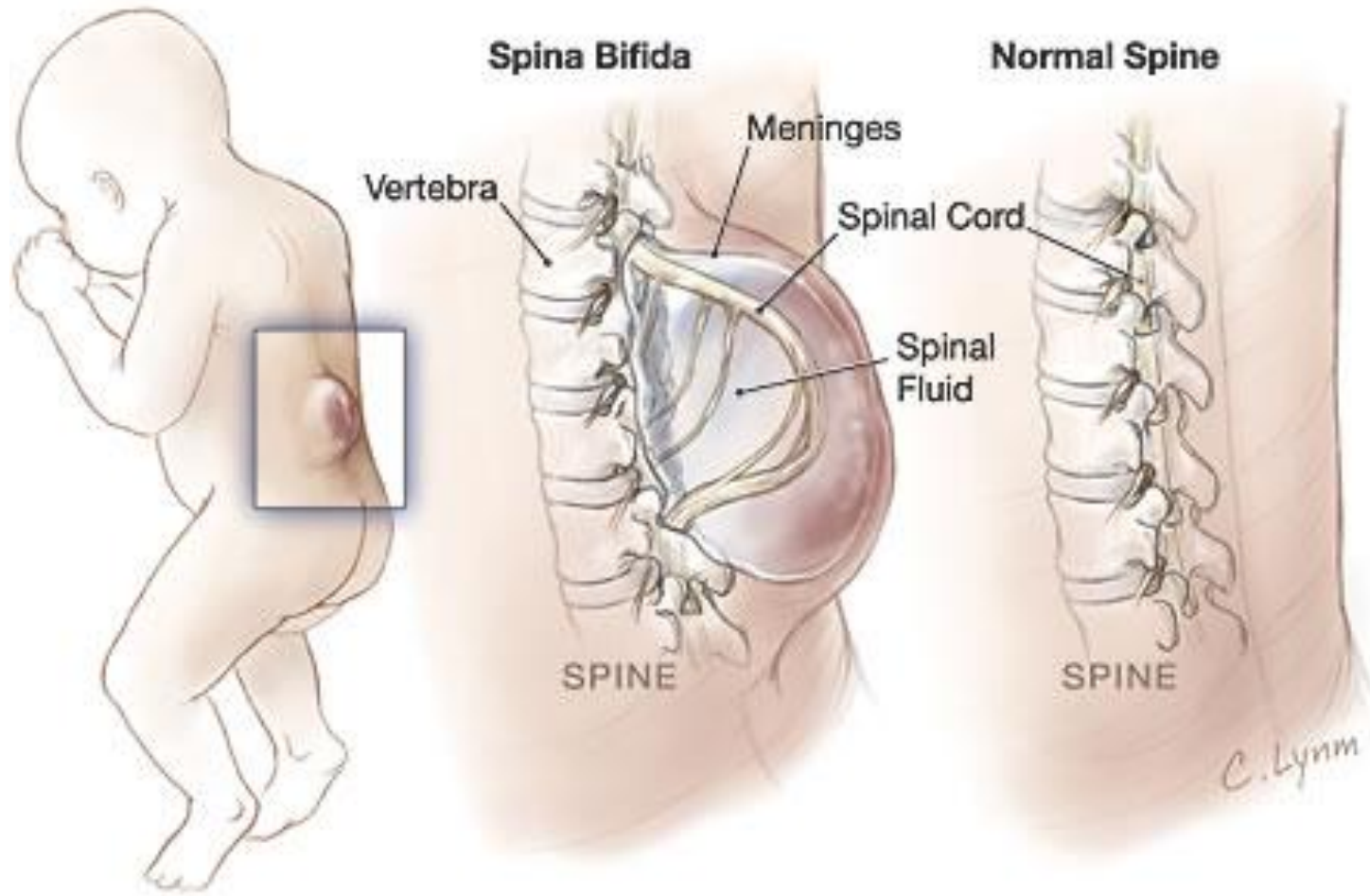


Chiusura del tubo neurale

Spina Bifida (Open Defect)

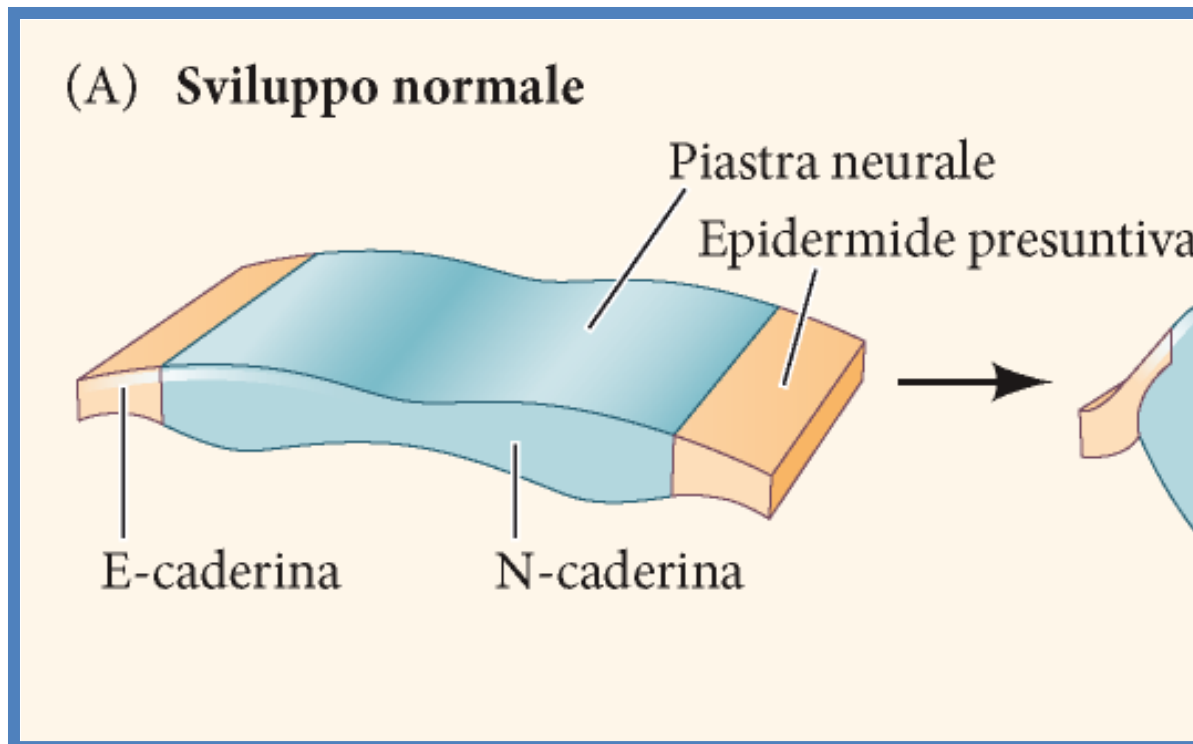


Chiusura del tubo neurale



Chiusura del tubo neurale

Alla fine del processo il tubo neurale forma un cilindro chiuso che si separa dall'ectoderma sovrastante. Le cellule che diventeranno tubo **neurale** smettono di produrre **E-caderine** e sintetizzano **N-caderina** e **N-CAM**.

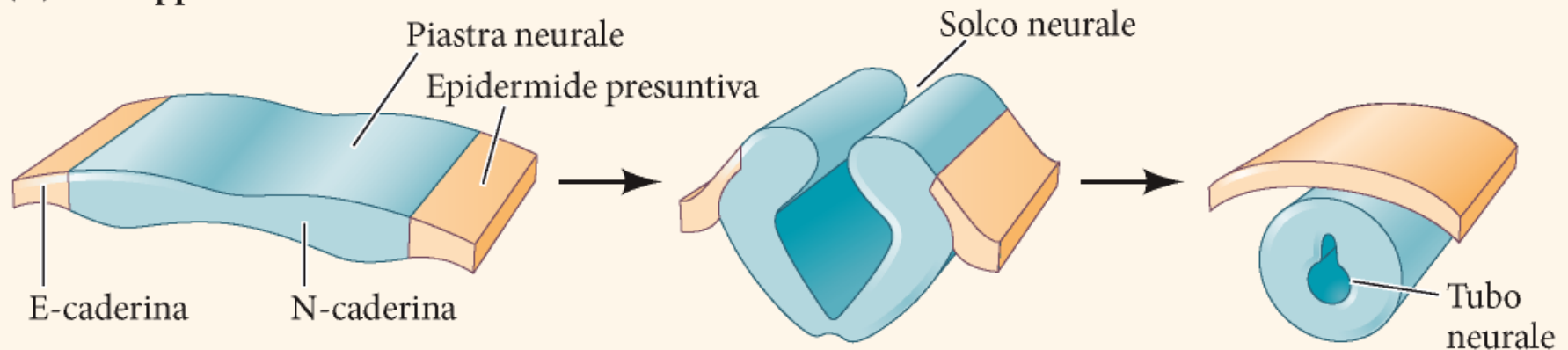


Chiusura del tubo neurale

Allo stadio di piastra neurale si osserva **N-caderina** nella piastra neurale, mentre nell'**epidermide presuntiva** si riscontra **E-caderina**.

Procedendo nello sviluppo le cellule neurali che esprimono N-caderina si separano dalle cellule dell'epidermide che contengono E-caderina. Le cellule delle creste neurali che non esprimono né E-caderina né N-caderina, si disperdono.

(A) Sviluppo normale



Chiusura del tubo neurale

Nell'uomo la chiusura del tubo neurale è guidata da una complessa interazione di fattori genetici e ambientali.

Fattori genetici:

Pax3, Sonic, Openbrain essenziali per la formazione del tubo neurale

Fattori associati all'alimentazione:
colesterolo e la folacina

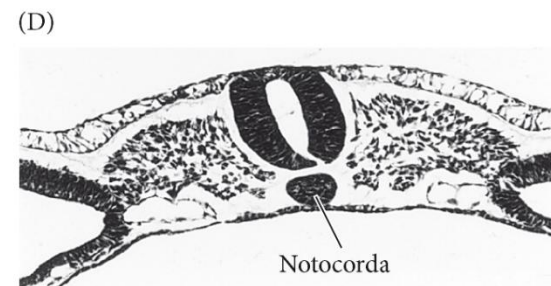
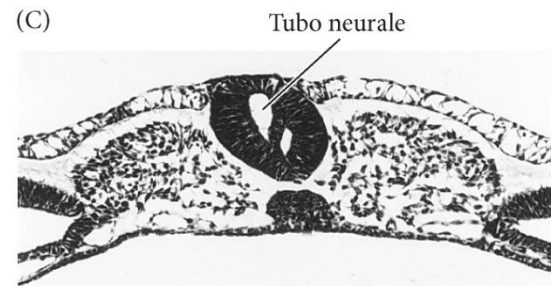
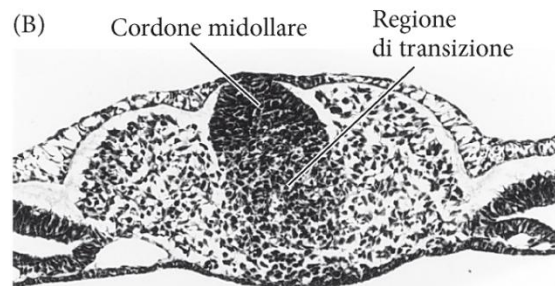
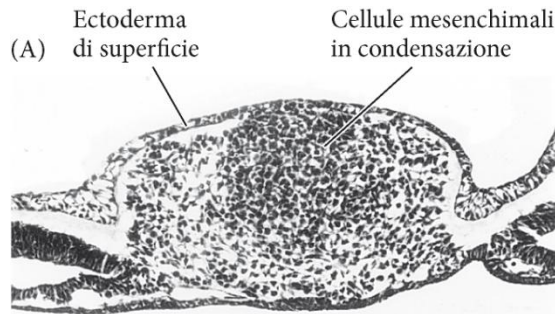
Neurulazione secondaria

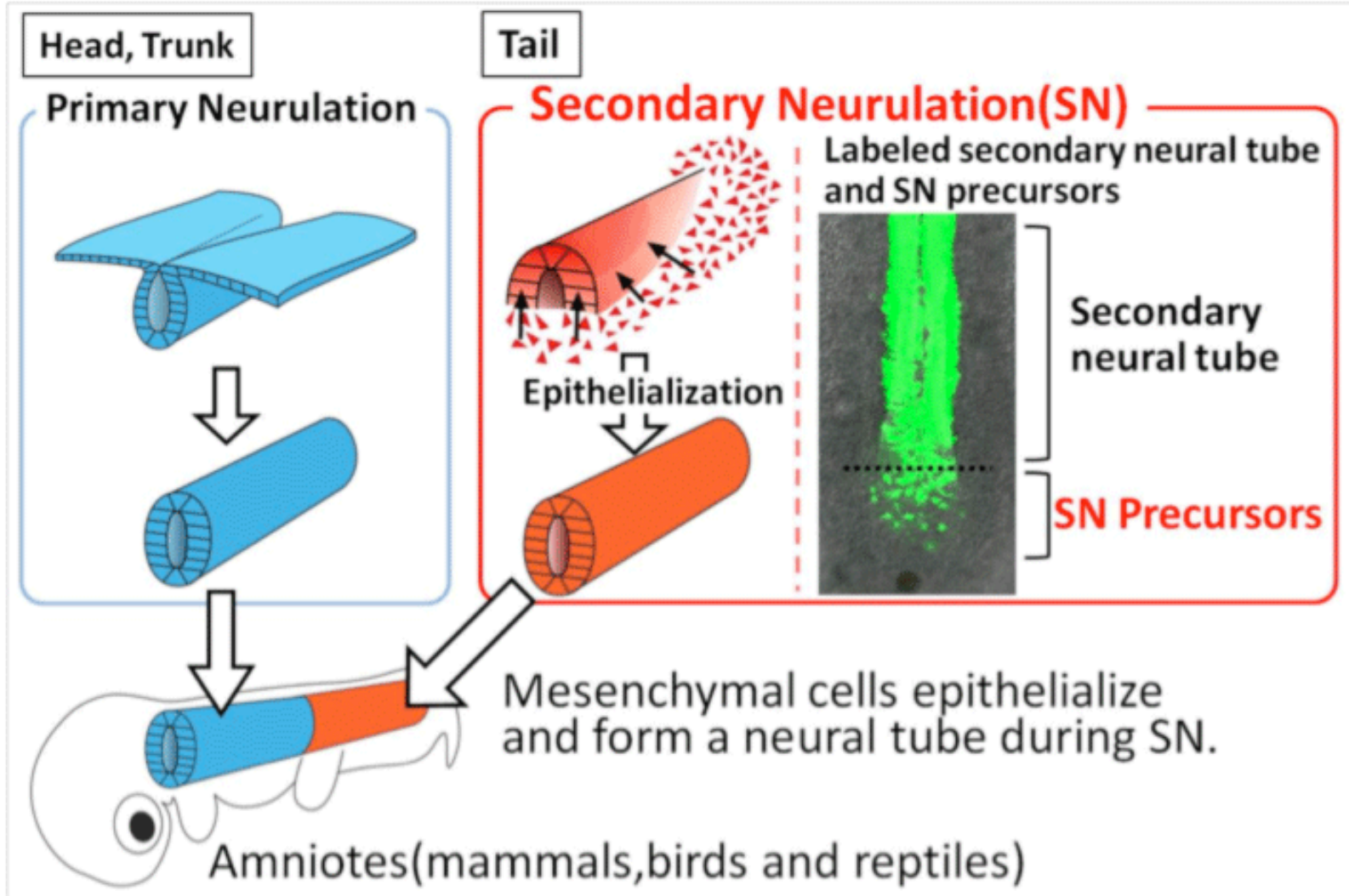
1.

A partire dal futuro ectoderma ed endoderma vengono prodotte **cellule mesenchimali** che si fondono per formare un **cordone midollare** al di sotto dell'ectoderma superficiale.

2.

La parte centrale del cordone va incontro a **cavitazione** per formare degli spazi vuoti (lumi) che si fondono in un'unica **cavità centrale**





Nell’embrione umano e nel pollo si ritiene che esista una **regione di transizione** a livello della giunzione fra il tubo neurale anteriore, primario, e quello posteriore, secondario, negli embrioni umani si osservano cavità coalescenti nella regione di transizione

Differenziamento del tubo neurale

Il tubo neurale si differenzia nelle varie regioni (encefalo e midollo spinale) in tre modi differenti

1.

Anatomico-macroscopico: il tubo neurale e il lume presentano rigonfiamenti

3.

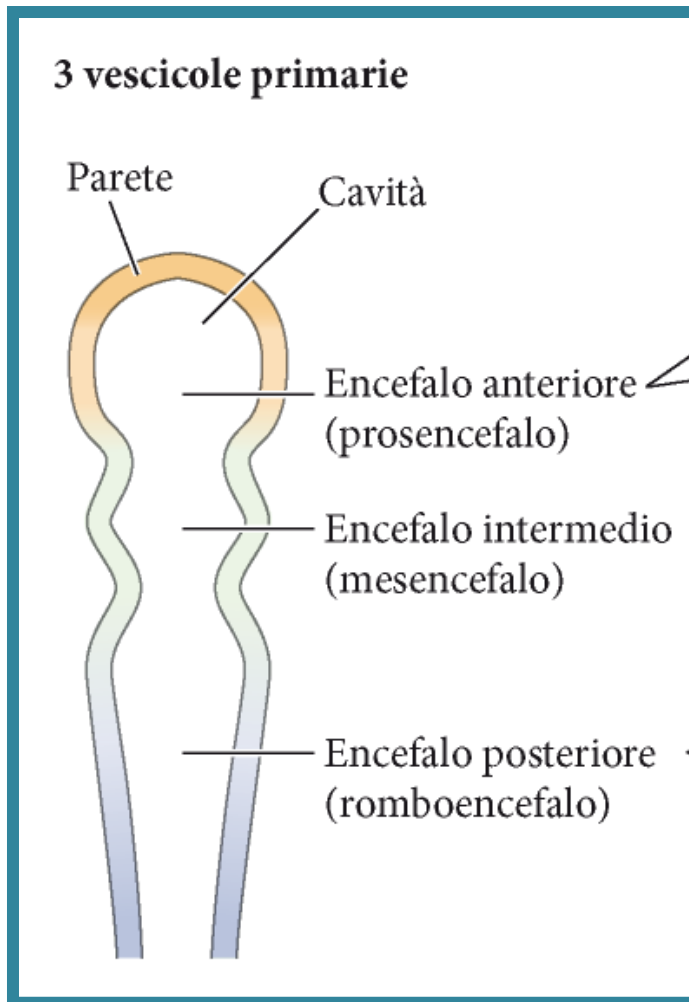
Cellulare: le cellule si differenziano in numerosi tipi di cellule nervose (neuroni) e cellule di sostegno (glia)

2.

Tissutale: le cellule della parete del tubo neurale si riorganizzano per formare le diverse regioni funzionali dell'encefalo e del midollo spinale

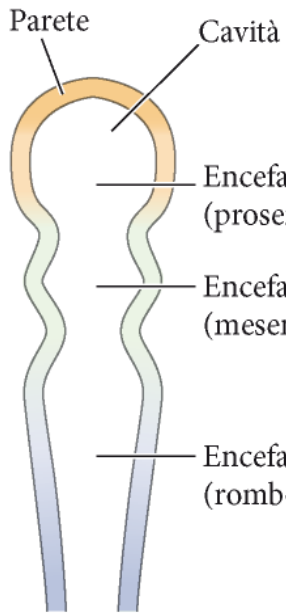
Differenziamento del tubo neurale

Prima che si sia formata la parte posteriore, la parte anteriore del tubo neurale va incontro a drastiche modificazioni



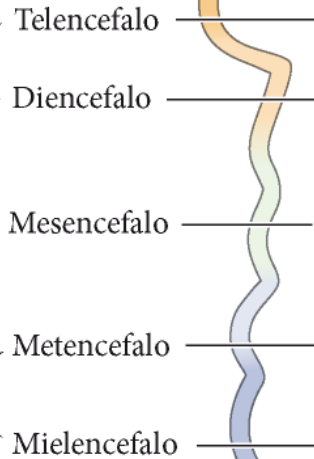
Differenziamento del tubo neurale

3 vescicole primarie



A

5 vescicole secondarie



P

Ippocampo	- Memorizzazione
Corteccia cerebrale	- Associazione ("intelligenza")
Vescicola ottica	- Vista (retina)
Epitalamo	- Epifisi
Talamo	- Centro di smistamento per neuroni ottici e uditivi
Ipotalamo	- Temperatura corporea, sonno, regolazione della respirazione
Encefalo intermedio	- Tratti di fibre tra l'encefalo anteriore e quello posteriore, lobi ottici, tetto
Cervelletto	- Coordinazione dei movimenti muscolari complessi
Ponte	- Tratti di fibre tra il cervello e il cervelletto (solo nei mammiferi)
Midollo allungato	- Centro dei riflessi delle attività involontarie

Polarità dorso-ventrale del tubo neurale

La polarità **ventrale** è indotta dalla notocorda



Sonic hedgehog

La polarità **dorsale** è indotta dall'epidermide soprastante



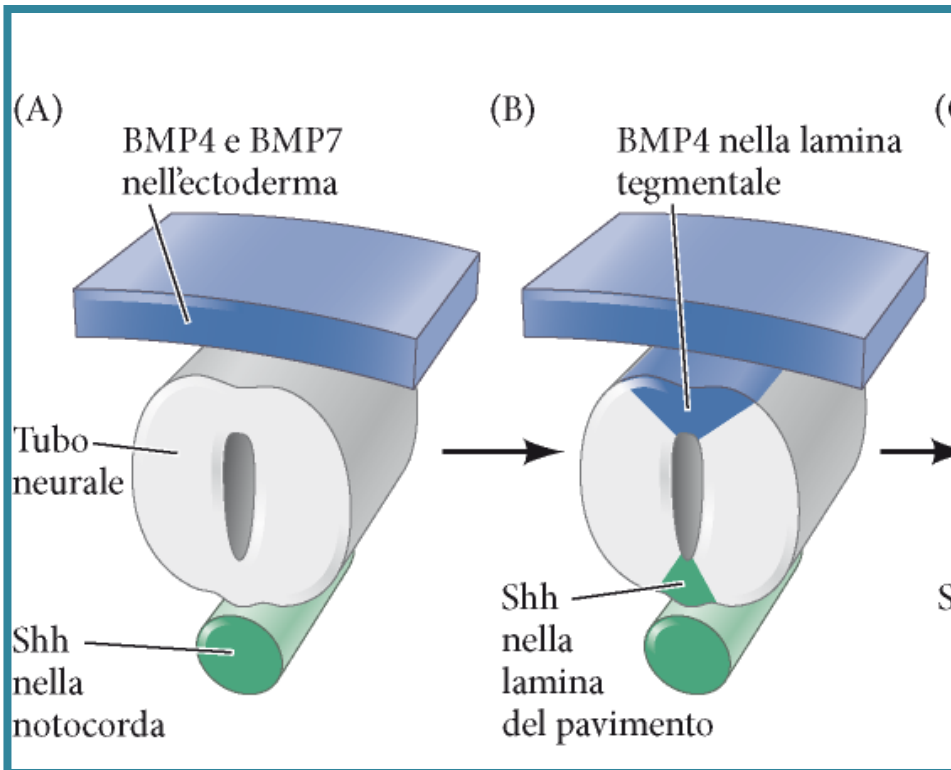
TGF- β

Polarità dorso-ventrale del tubo neurale

Sonic hedgehog



Secreto dalla notocorda induce le cellule del cardine mediale a diventare la **lamina del pavimento** del tubo neurale che a loro volta secernono Sonic che forma un gradiente locale la cui massima concentrazione è nella parte più ventrale del tubo neurale

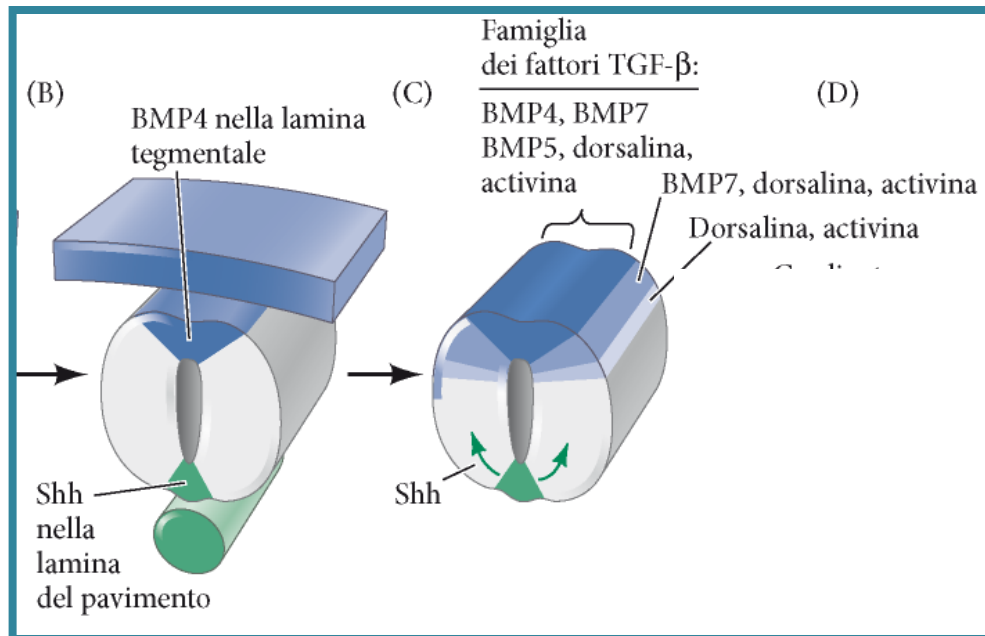


Polarità dorso-ventrale del tubo neurale

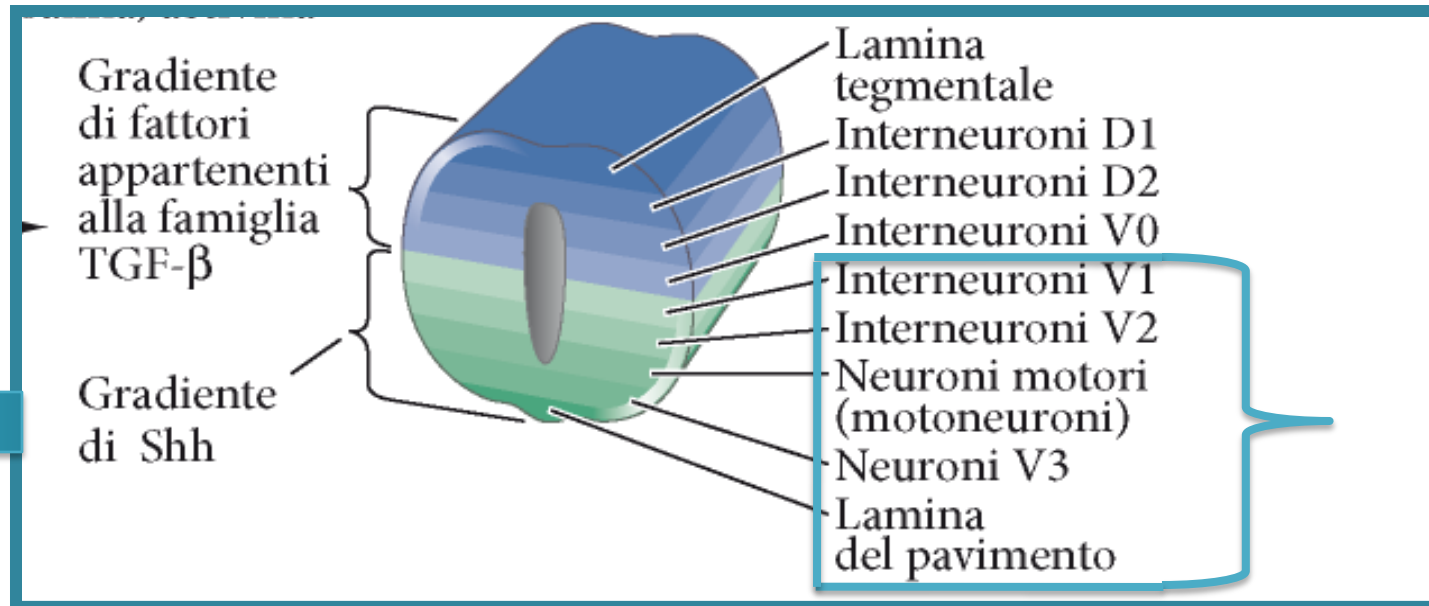
**TGF- β :
BMP4/7, dorsalina,
activina**



La proteina BMP4 prodotta dalla lamina tegmentale induce una cascata di proteine TGF- β nelle cellule adiacenti. Le cellule dorsali risultano così prima esposte a maggiori concentrazioni di TGF- β rispetto a cellule neurali più ventrali.



Polarità dorso-ventrale del tubo neurale



Le cellule adiacenti alla lamina del pavimento esposte ad **elevate concentrazioni di Sonic** (e bassi segnali di TGF- β), diventano **neuroni ventrali V3**

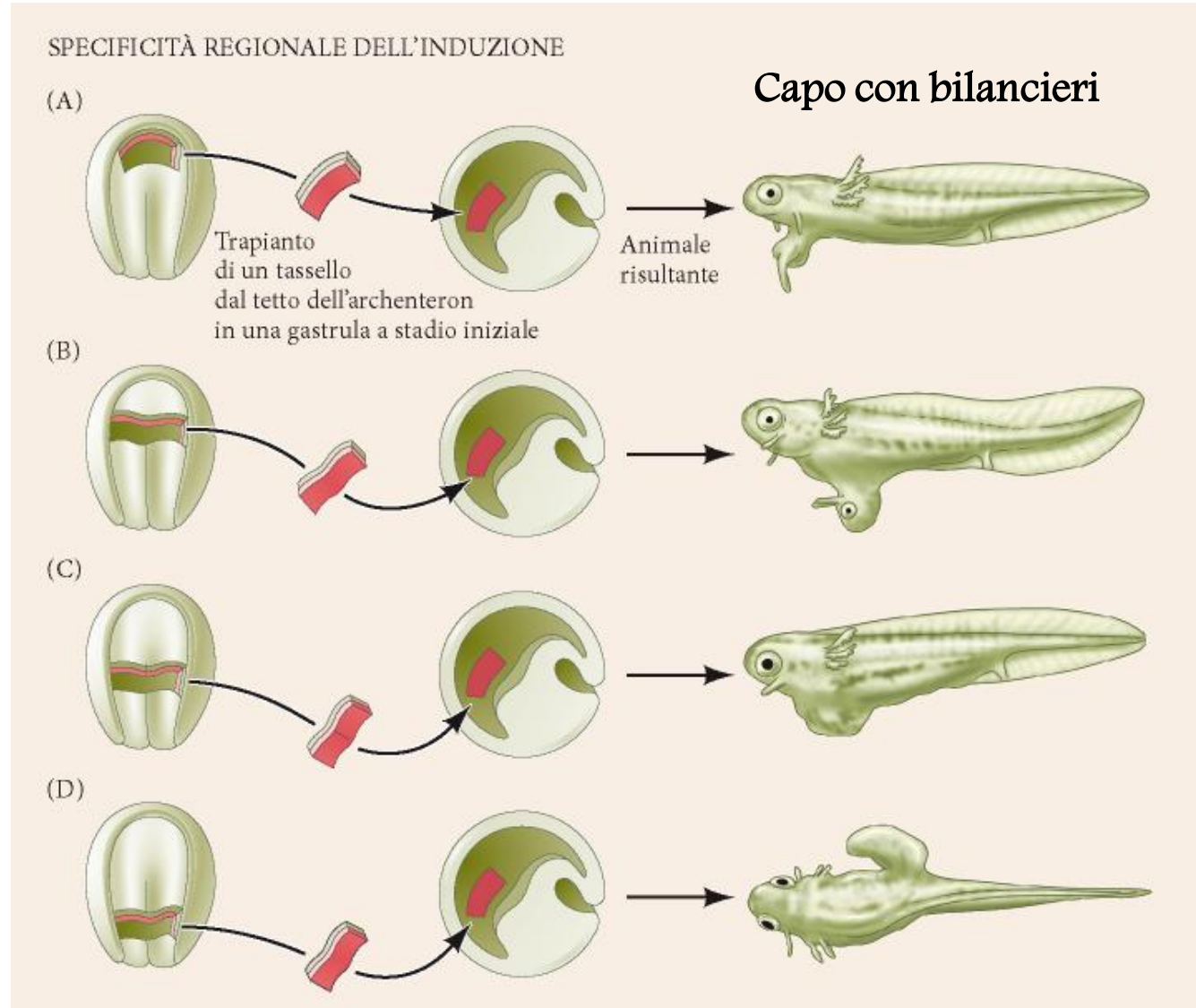
Le cellule più dorsali esposte ad un **gradiente inferiore di Sonic** e lievemente maggiore di TGF β , diventano **motoneuroni**. I gruppi successivi che ricevono Sonic in concentrazioni ancora minori, diventano **interneuroni**

A photograph of a brown tree frog with large, prominent black eyes, perched on a green leaf. The frog is the central focus, with its body and limbs clearly visible. The background is dark and out of focus, highlighting the frog and the leaf it sits on. The text is overlaid on the bottom half of the image.

**L'induzione neurale
negli anfibi**

Otto Mangold: specifica induzione regionale

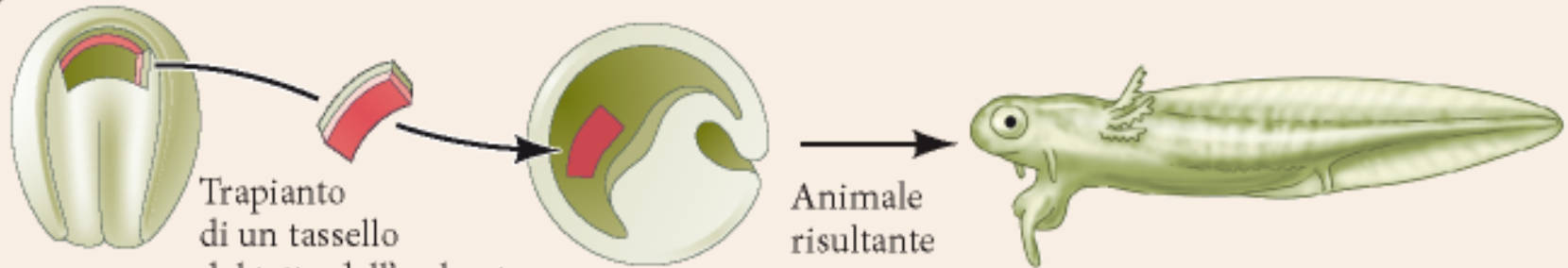
4 tasselli
successivi dal
tetto
dell'archenteron
da gastrule
avanzate
trapiantati nel
blastocele di
gastrule iniziali



Otto Mangold: specifica induzione regionale

SPECIFICITÀ REGIONALE DELL'INDUZIONE

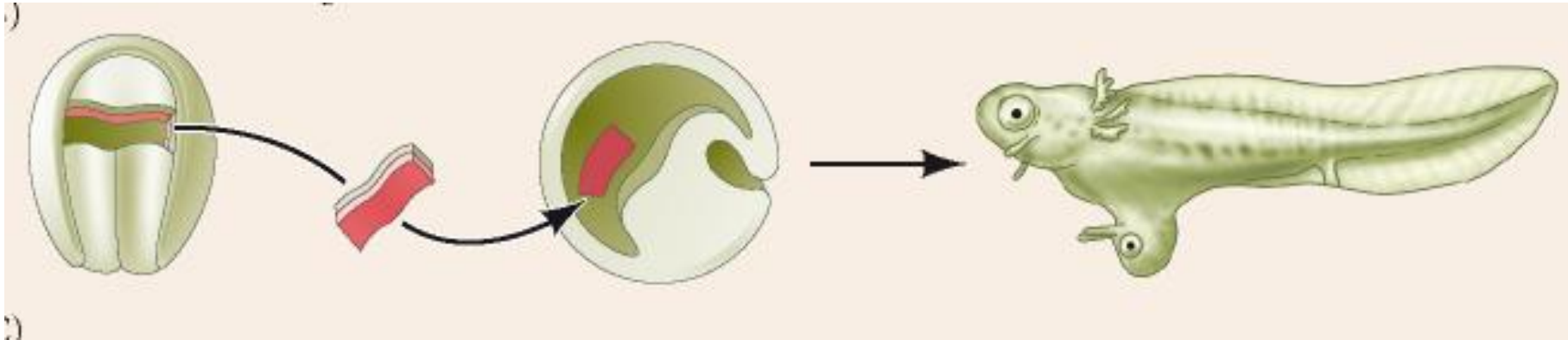
(A)



(B)

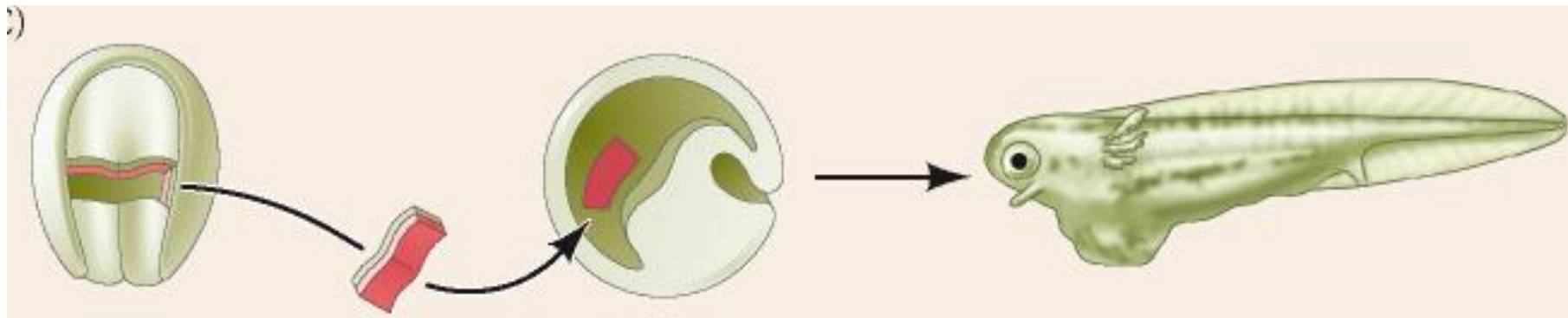
La parte più anteriore del tetto dell'archenteron (contenente mesoderma cefalico) **induce** i bilancieri e parti dell'apparato buccale.

Otto Mangold: specifica induzione regionale



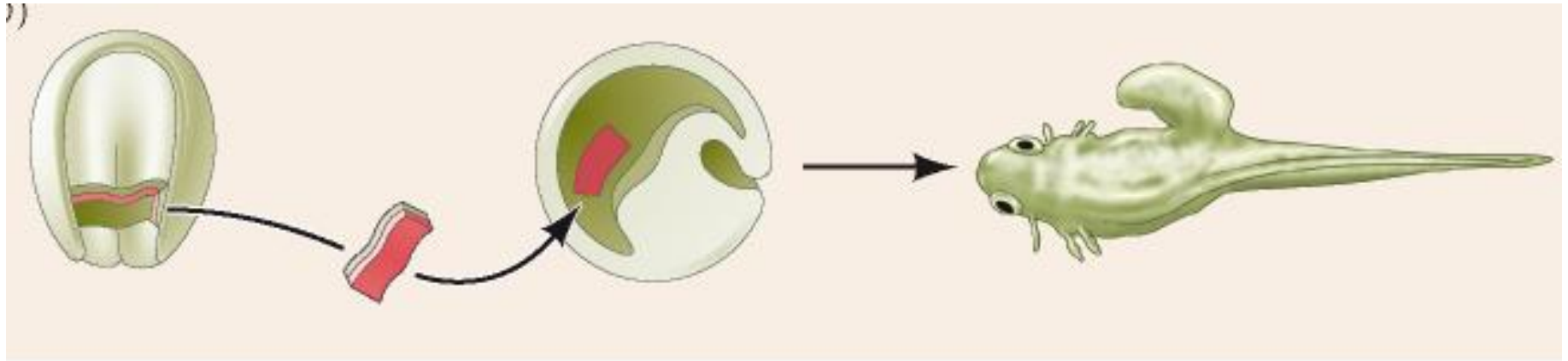
Il pezzo successivo induce gli occhi, naso, bilancieri e vescicole otiche.

Otto Mangold: specifica induzione regionale



Il pezzo successivo induce il rombencefalo

Otto Mangold: specifica induzione regionale

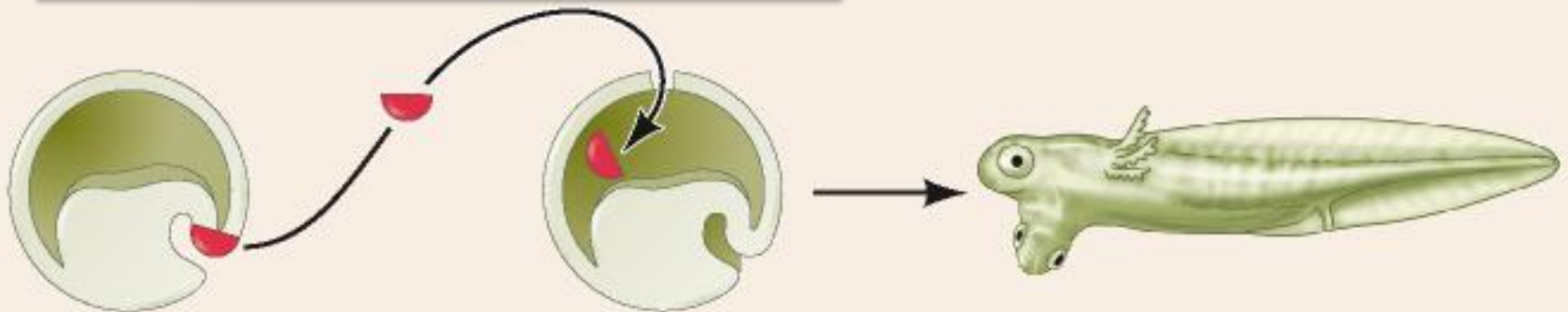


Il pezzo più posteriore induce la parte dorsale del tronco e del mesoderma della coda.

Otto Mangold: specifica induzione regionale

SPECIFICITÀ TEMPORALE DELL'INDUZIONE

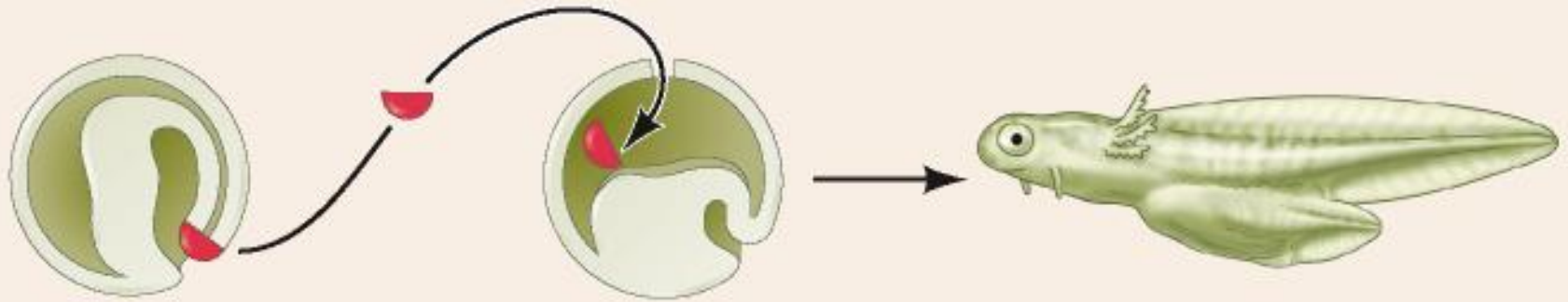
(E) Trapianto del labbro dorsale di una gastrula giovane



Si formano **strutture cefaliche secondarie** trapiantando il labbro dorsale del blastoporo di gastrule iniziali in gastrule allo stesso stadio


Otto Mangold: specifica induzione regionale

(F) Trapianto del labbro dorsale di una gastrula più avanzata



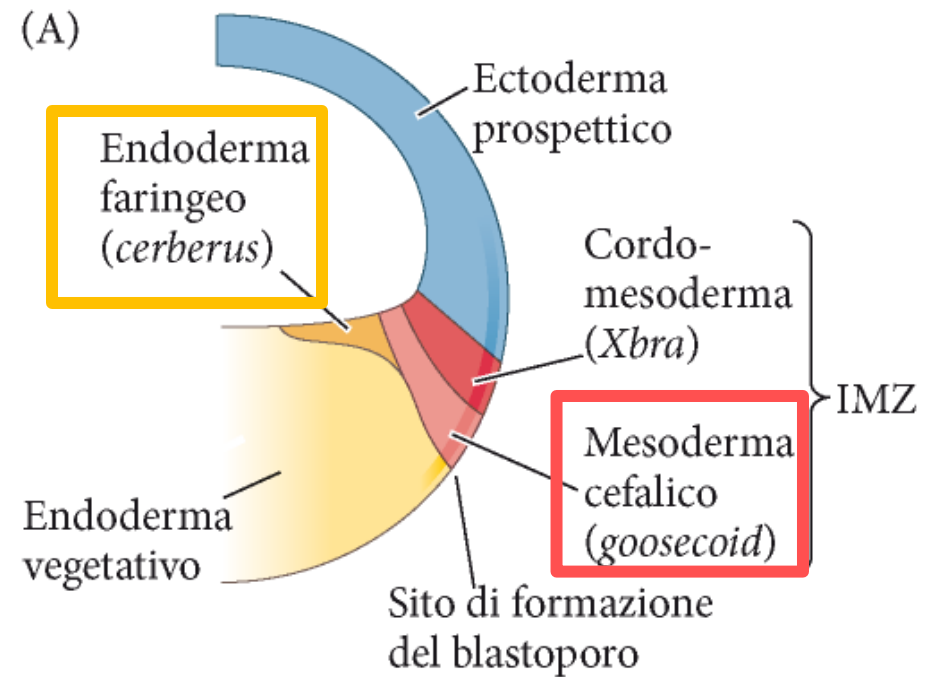
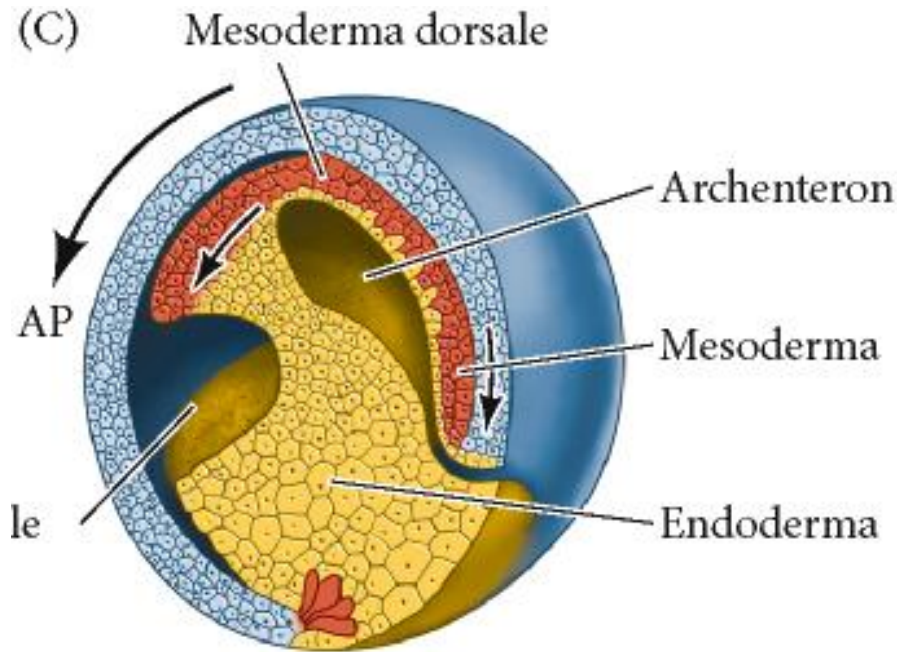
Si formano **code secondarie** trapiantando il labbro dorsale del blastoporo di gastrule iniziali in gastrule allo stadio iniziale

Otto Mangold: specifica induzione regionale

Two pink pushpins are positioned at the top corners of the text box, one on the left and one on the right, appearing to hold the text in place.

Quindi le **prime cellule** che si portano all'interno dall'organizzatore inducono la **formazione dell'encefalo e del capo**, mentre le cellule che costituiscono il labbro del blastoporo in gastrule più avanzate inducono le cellule sovrastanti a diventare midollo spinale e coda.

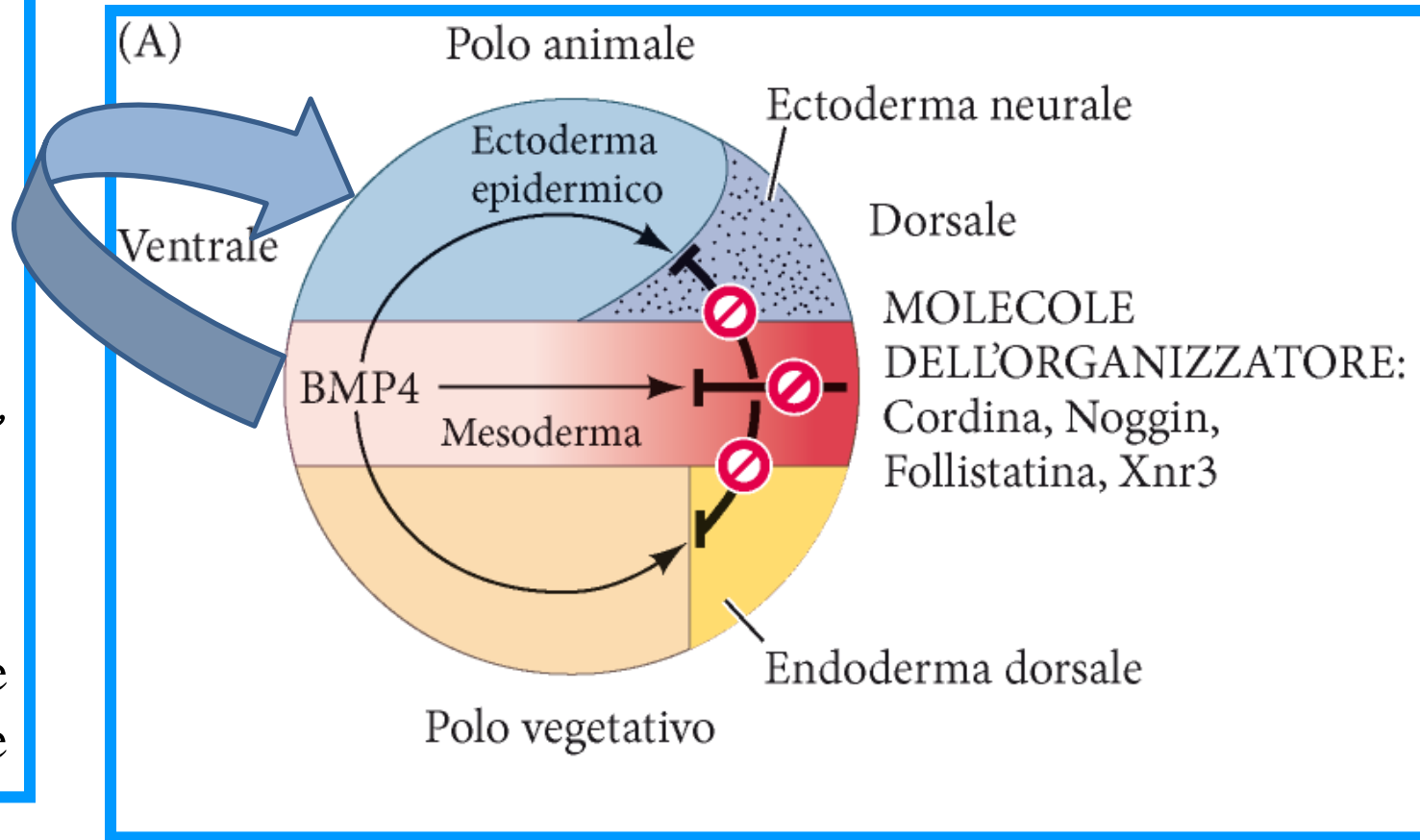
Quali sono le molecole coinvolte nella regionalizzazione?



Nella regione anteriore della testa e dell'encefalo non c'è la notocorda ma l'**endomesoderma** che induce le strutture anteriori del capo bloccando la via Wnt e BMP4

Induttori epidermici: BMP

Le proteine BMP reprimono i geni coinvolti nella formazione del tessuto neurale, attivano altri geni coinvolti nella determinazione dell'epidermide



L'epidermide è quindi istruita dal segnale BMP e l'organizzatore agisce bloccando il segnale BMP, impedendo che raggiunga l'ectoderma sovrastante

Quali sono le molecole coinvolte nella regionalizzazione?

Cerberus  Induce le strutture più anteriori del capo

Cerberus



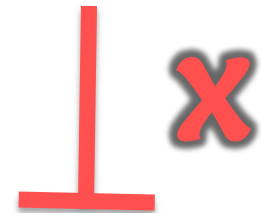
Endomesoderma
faringeo

Cerberus



BMP, proteine
correlate a Nodal e
Xwnt8

lega



Cerberus



BMP, proteine
correlate a
Nodal e Xwnt8



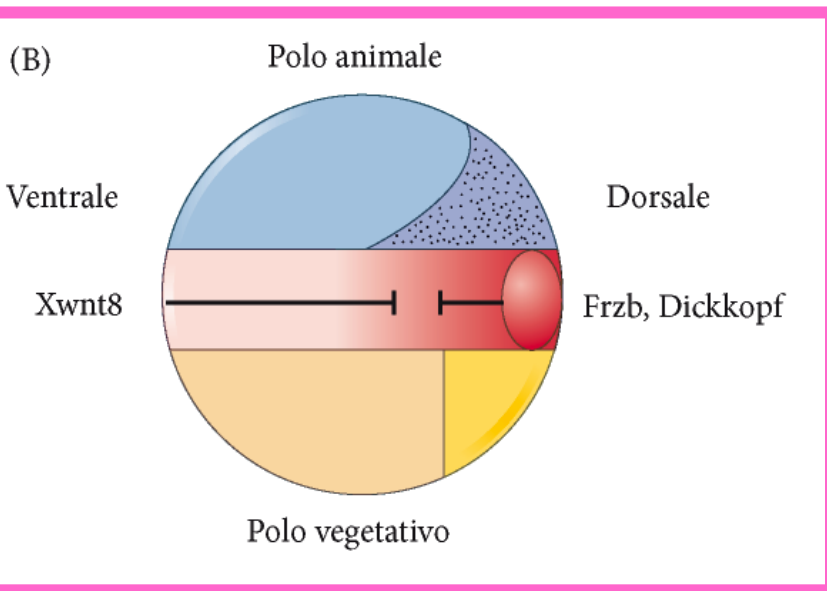
La capacità
dell'endomesoderma
di indurre la testa

Quali sono le molecole coinvolte nella regionalizzazione?

Frzb e Dickkopf



Nell'endomesoderma che attua l'embolia

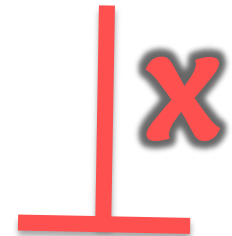


Frzb in eccesso



Non si ha la segnalazione di Wnt e gli embrioni sono privi di strutture ventrali posteriori

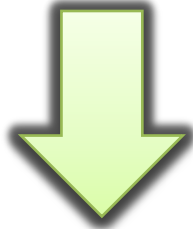
Dickkopf



Interagisce con i recettori Wnt impedendo la segnalazione

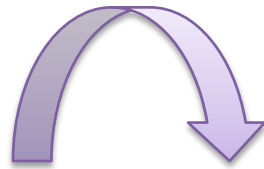
Quali sono le molecole coinvolte nella regionalizzazione?

Proteine che impediscono i segnali BMP e Wnt di raggiungere il nucleo.



IGF

parte anteriore del tubo neurale,
strutture encefaliche, placodi
sensoriali



Abbondanti nella **parte anteriore** del tubo neurale

