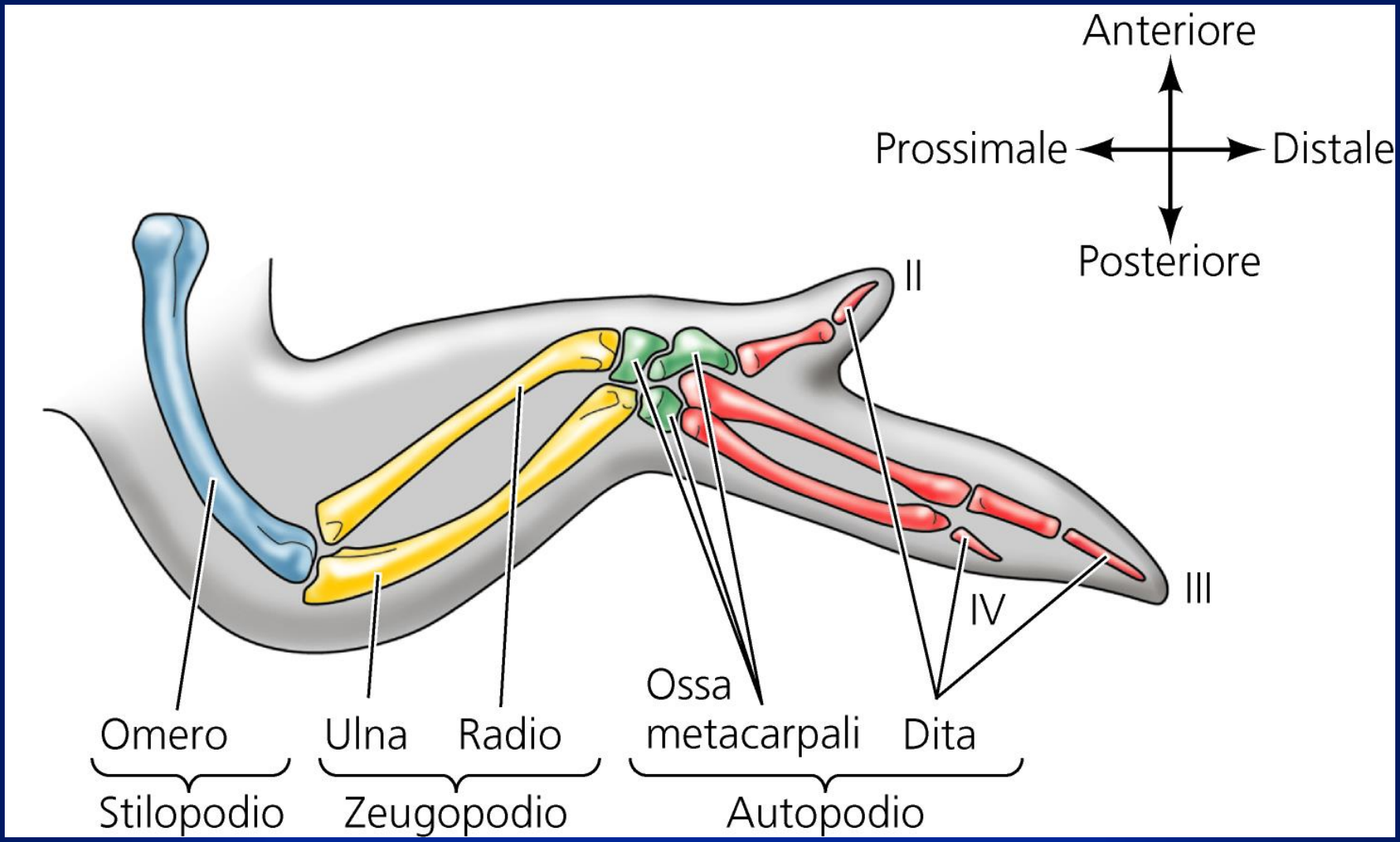
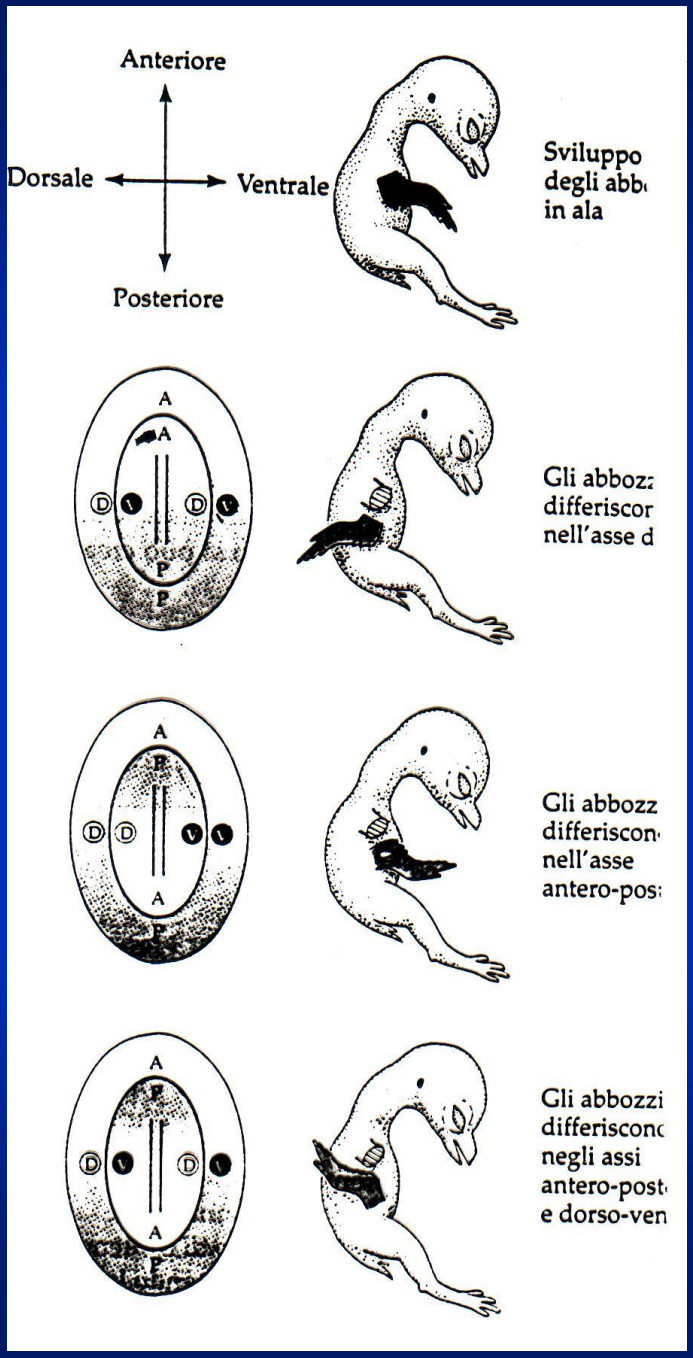
Lo sviluppo dell’arto dei tetrapodi



L'informazione posizionale deve agire secondo un sistema di coordinate tridimensionali

Campo morfogenetico dell'arto:

identifica una regione in cui il destino e la posizione delle cellule è precocemente definito


Anteriore
Dorsale
Ventrale
Posteriore
A
P
D
V
Sviluppo degli abb in ala
Gli abbozz differiscor nell'asse d
Gli abbozz differiscon nell'asse antero-pos
Gli abbozzi differisconc negli assi antero-post e dorso-ven

Induzione Istruttiva

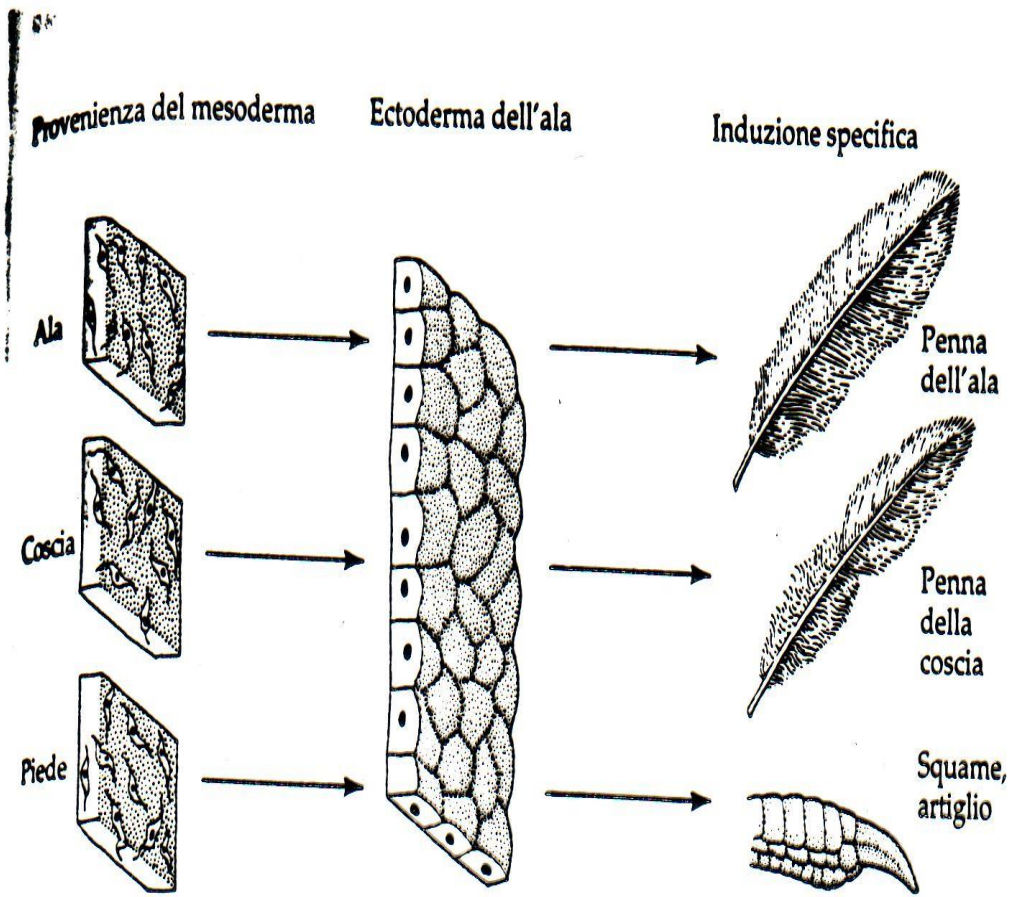
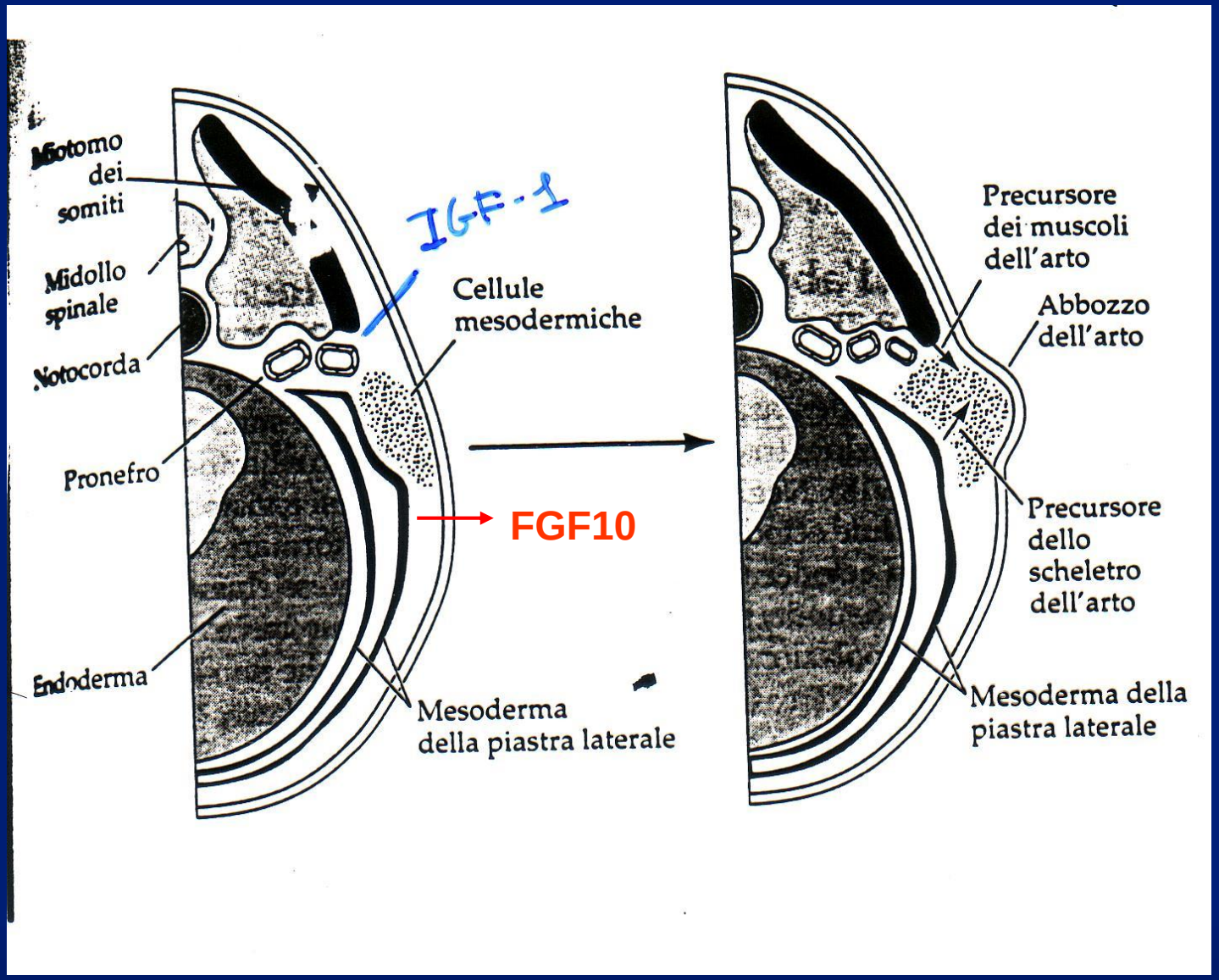
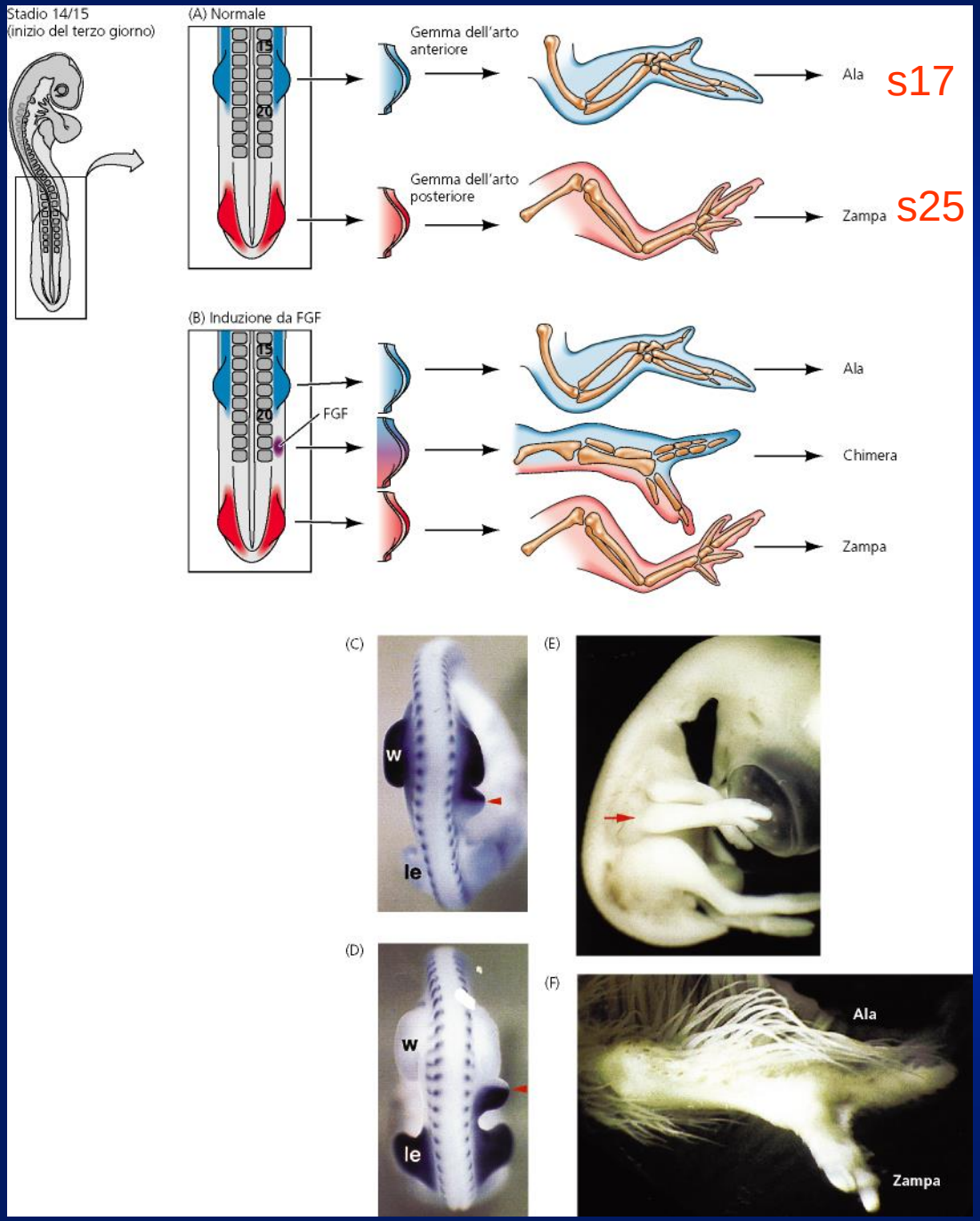


Figura 18.2
Specificità regionale dell'induzione. Quando le cellule del derma (mesoderma) vengono ricombinate con l'epidermide (ectoderma) nel pollo, il tipo di struttura cutanea prodotta dall'ectoderma viene determinata dalla posizione originaria del mesoderma. (Adattamento da Saunders, 1980.)

I primi segnali inducenti che definiscono il campo dell'arto



Mesoderma del miotomo ipoassiale e in parte da mesoderma lateroventrale



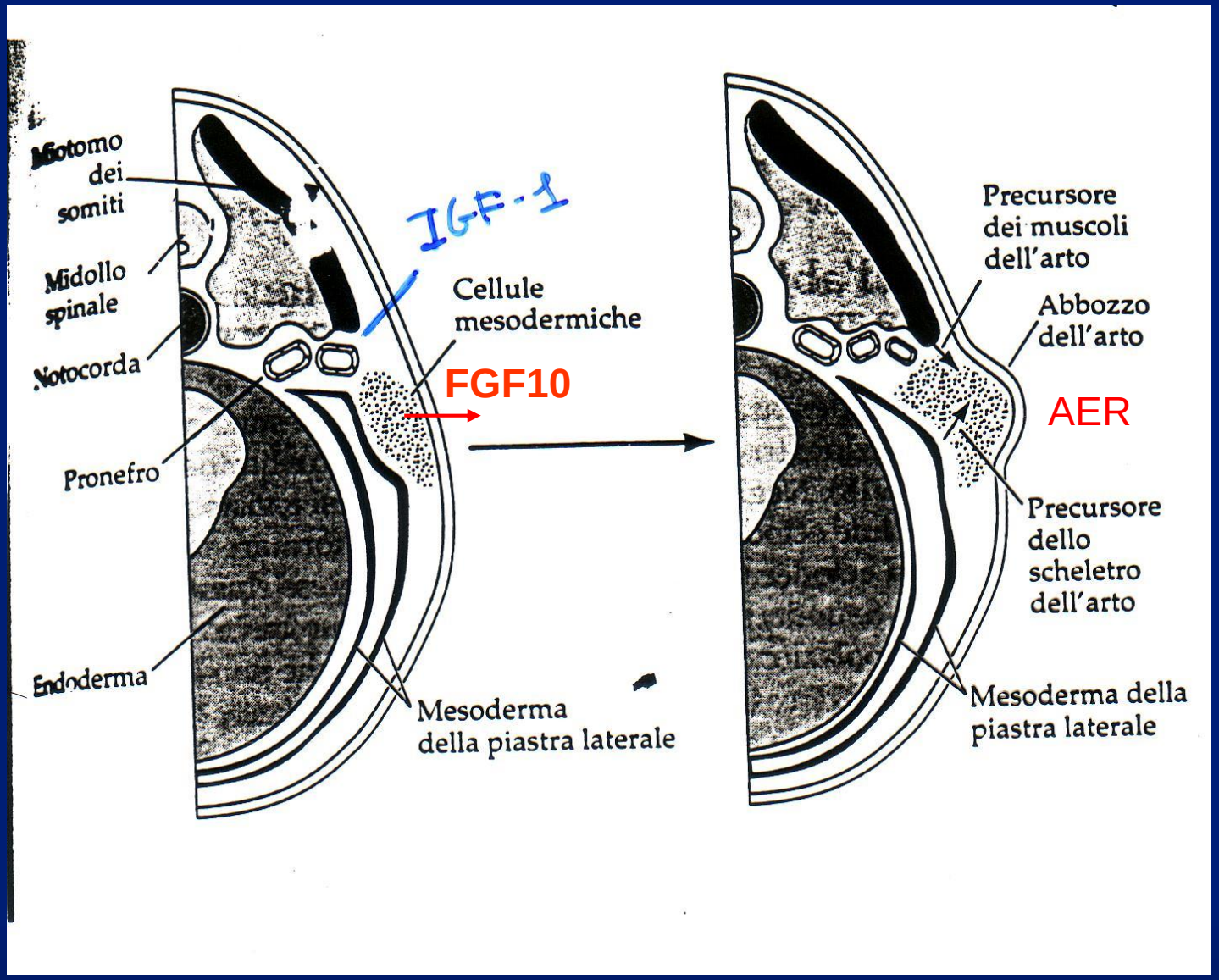
La specificazione regionale del mesoderma

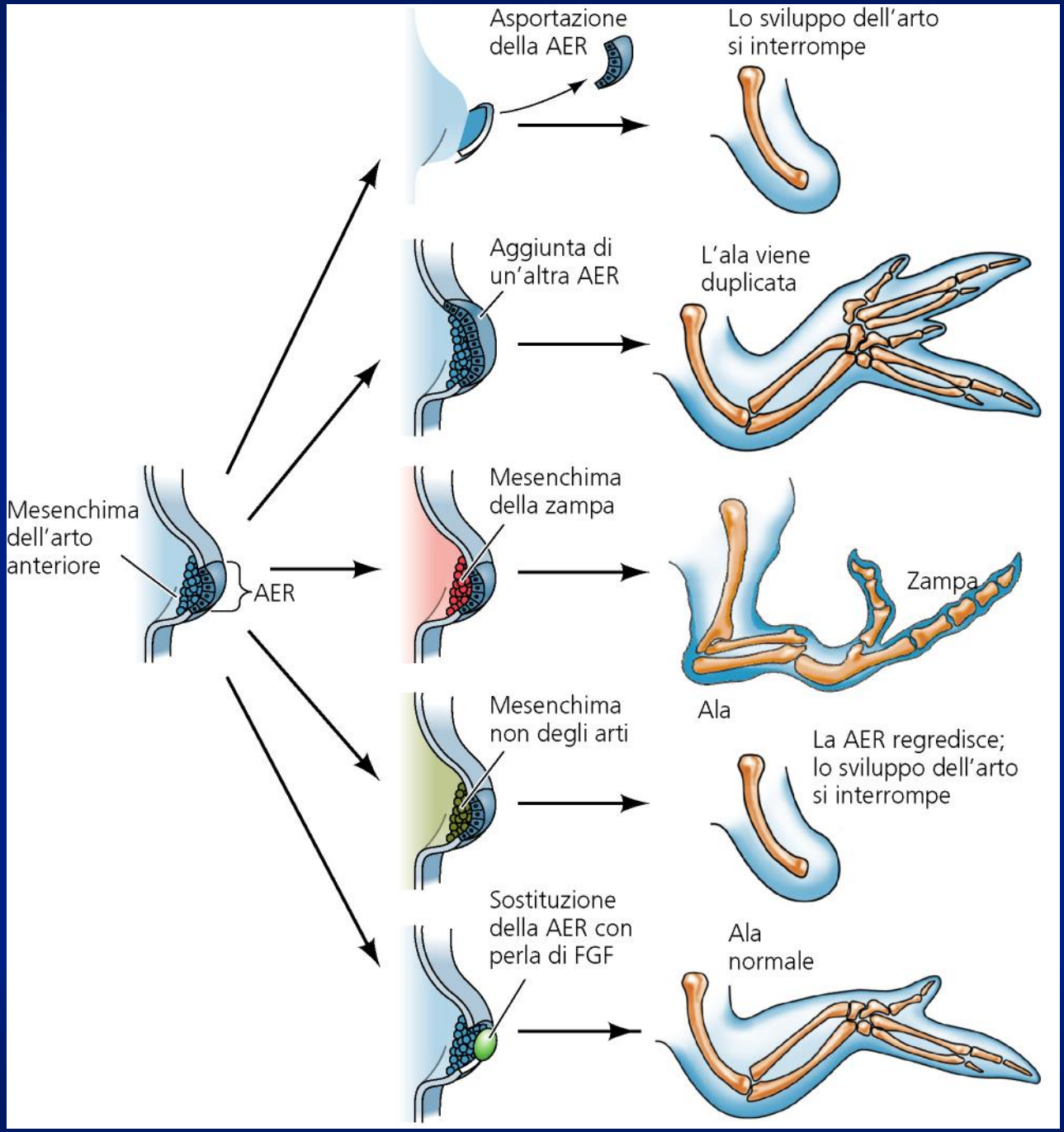
I geni *Tbx* e la specificazione dell'arto

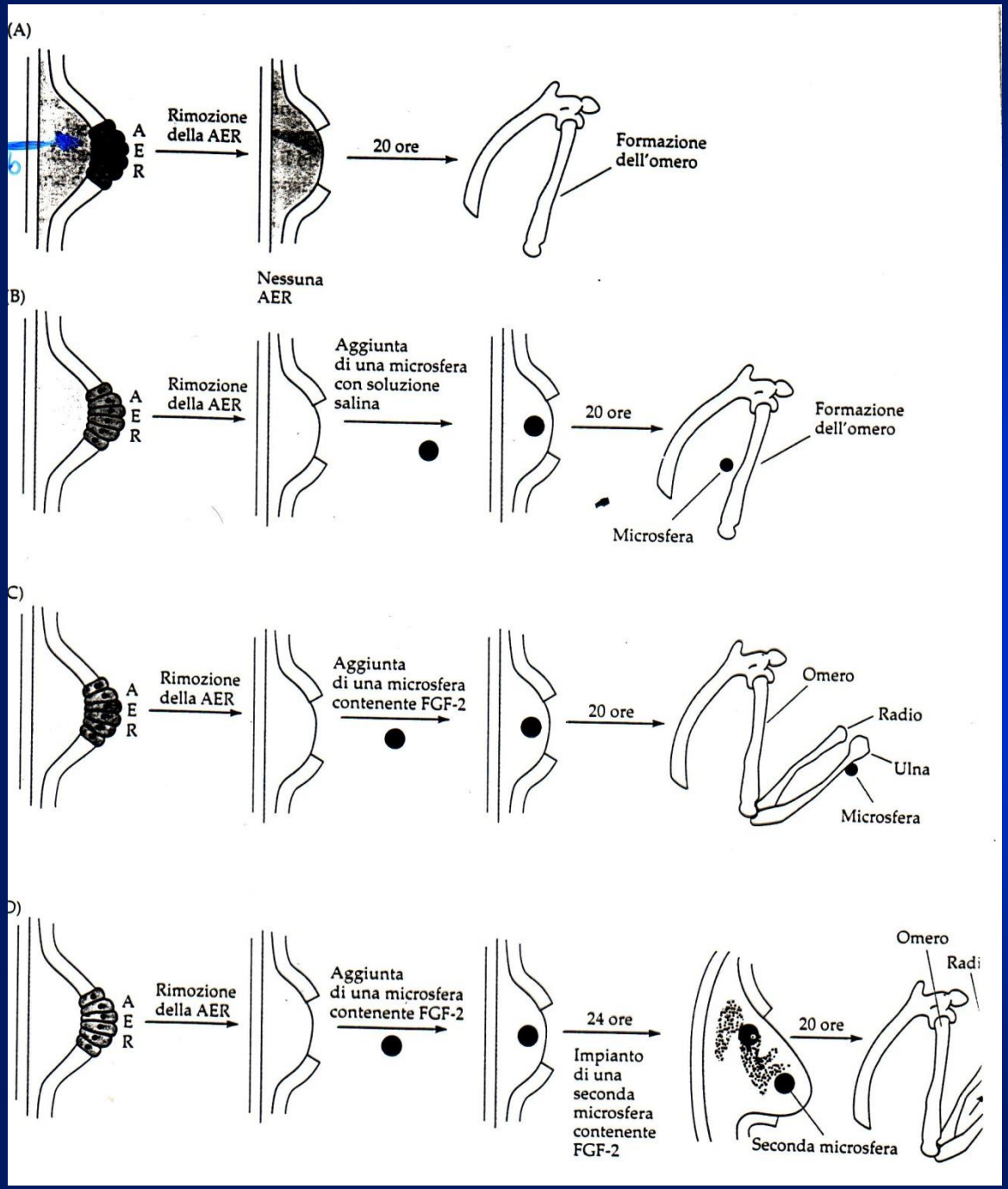
Tbx 5 : arto anteriore

Tbx4: arto posteriore

Specificazione dell'AER




Asportazione della AER
Lo sviluppo dell'arto si interrompe
Aggiunta di un'altra AER
L'ala viene duplicata
Mesenchima dell'arto anteriore
AER
Mesenchima della zampa
Zampa
Ala
Mesenchima non degli arti
La AER regredisce; lo sviluppo dell'arto si interrompe
Sostituzione della AER con perla di FGF
Ala normale



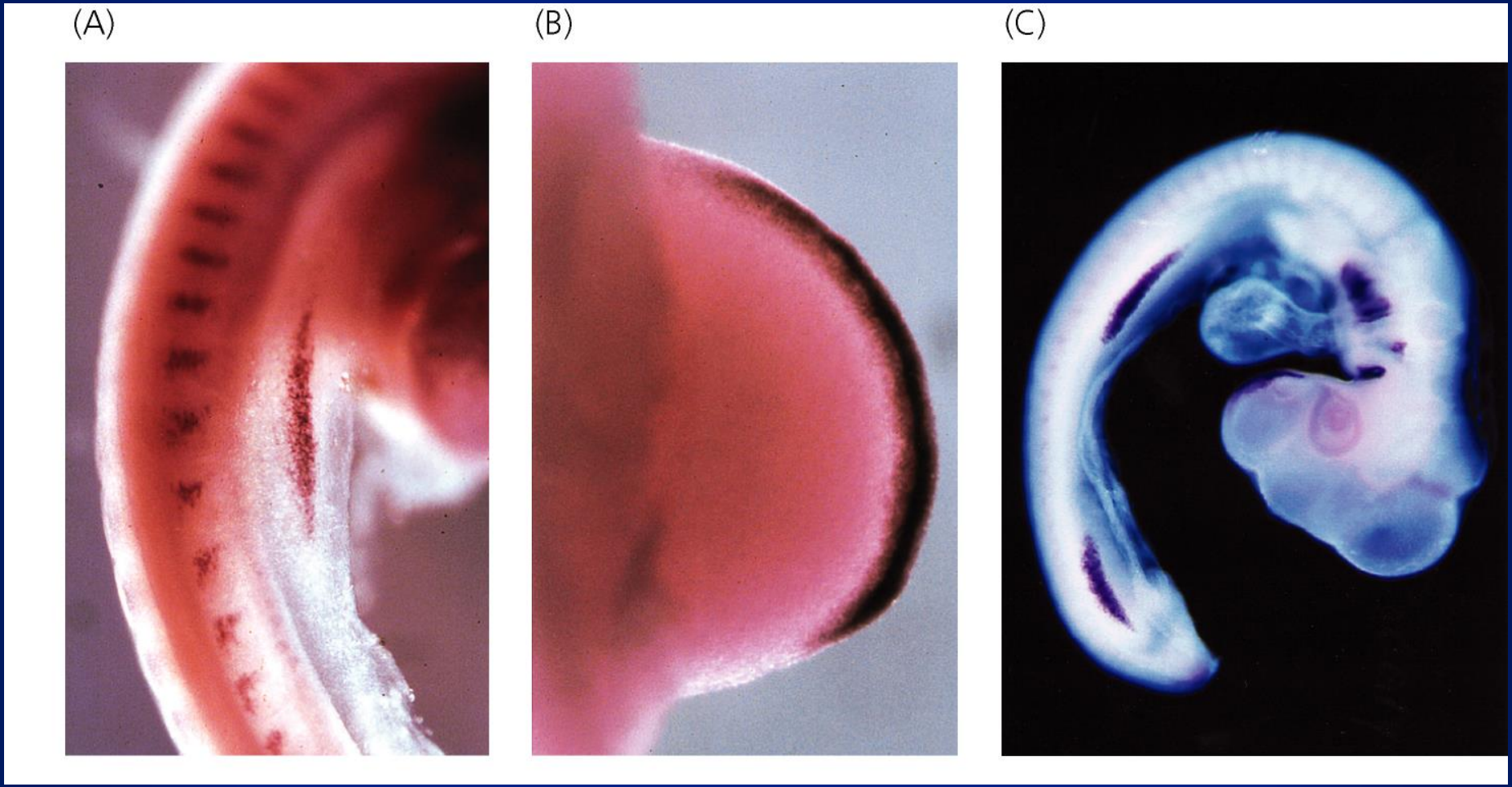
FgF10 prodotto dal mesenchima

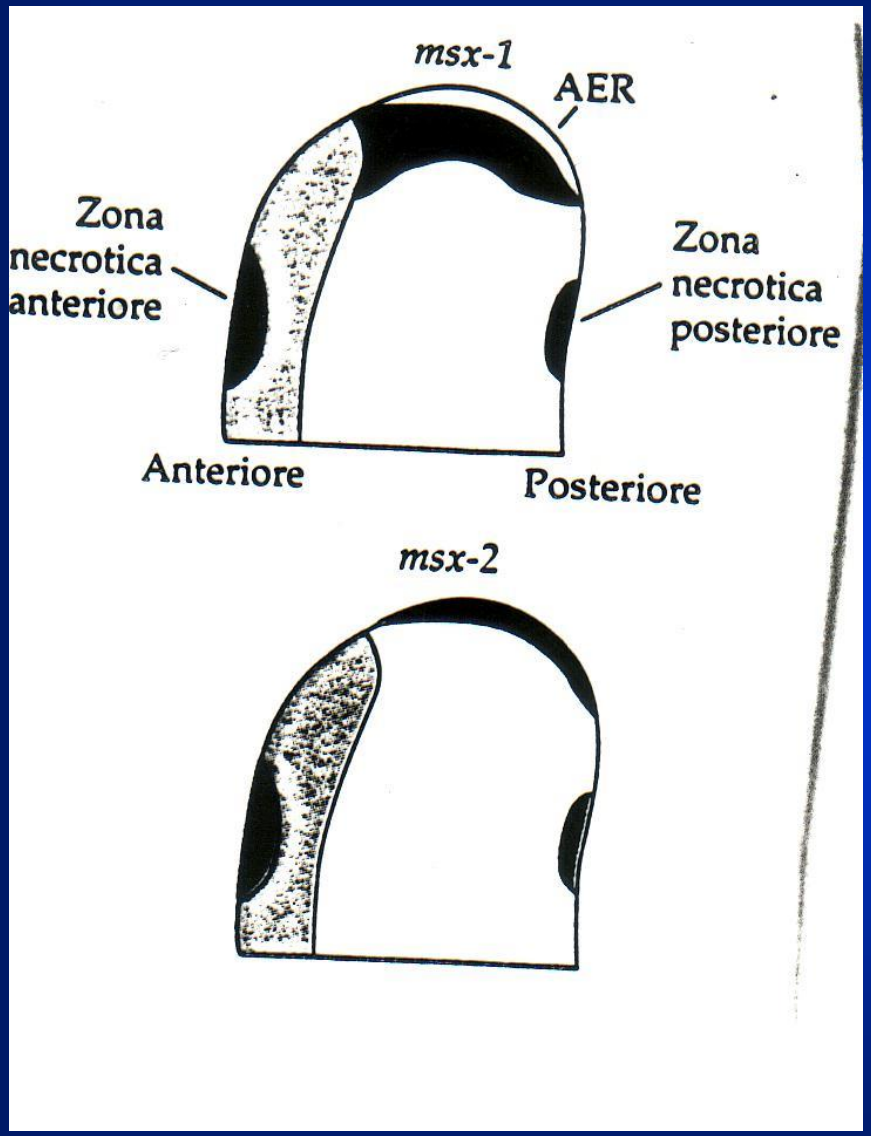
Mesenchima arto

AER

FgF2- FgF8 prodotto dal'AER

Espressione di FgF8 nell'AER

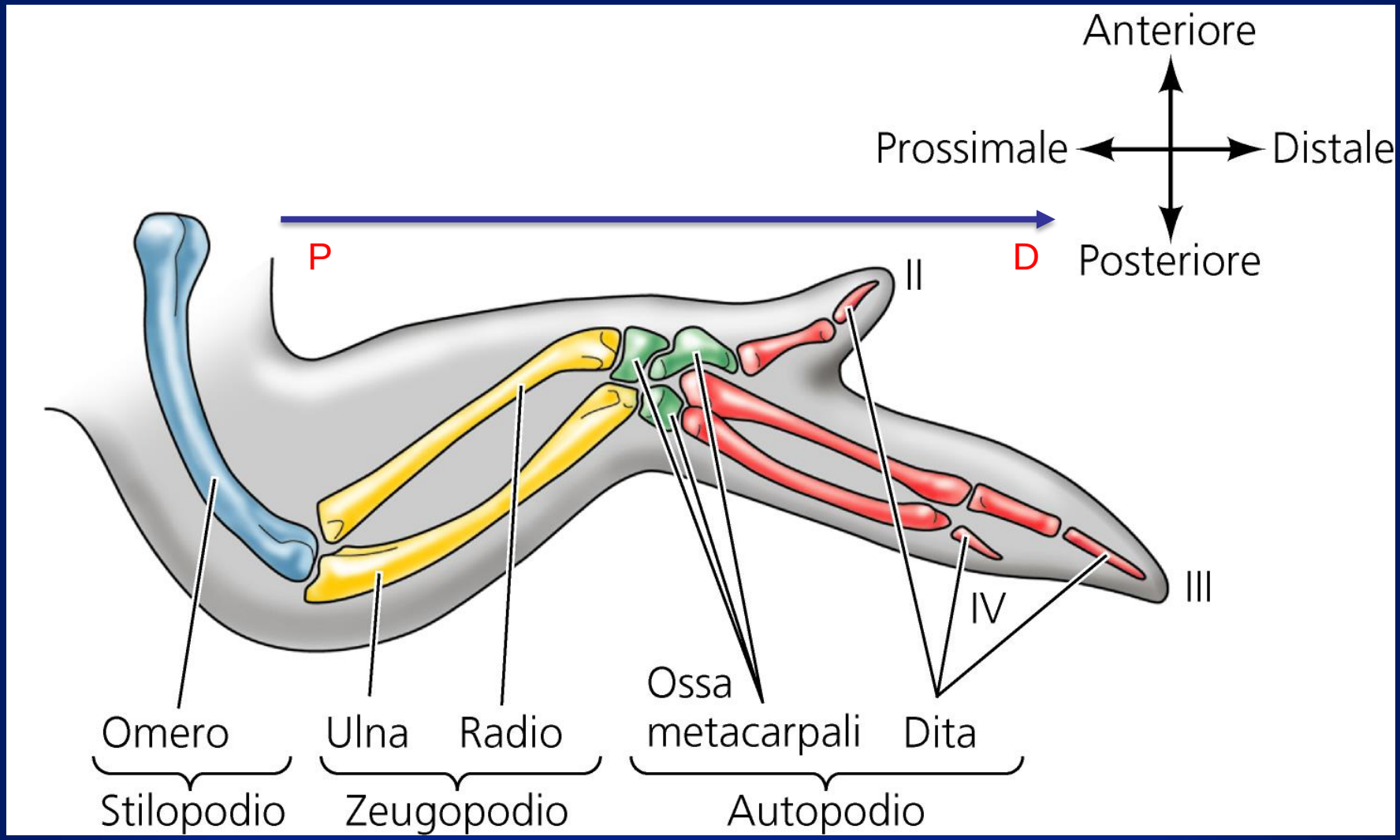




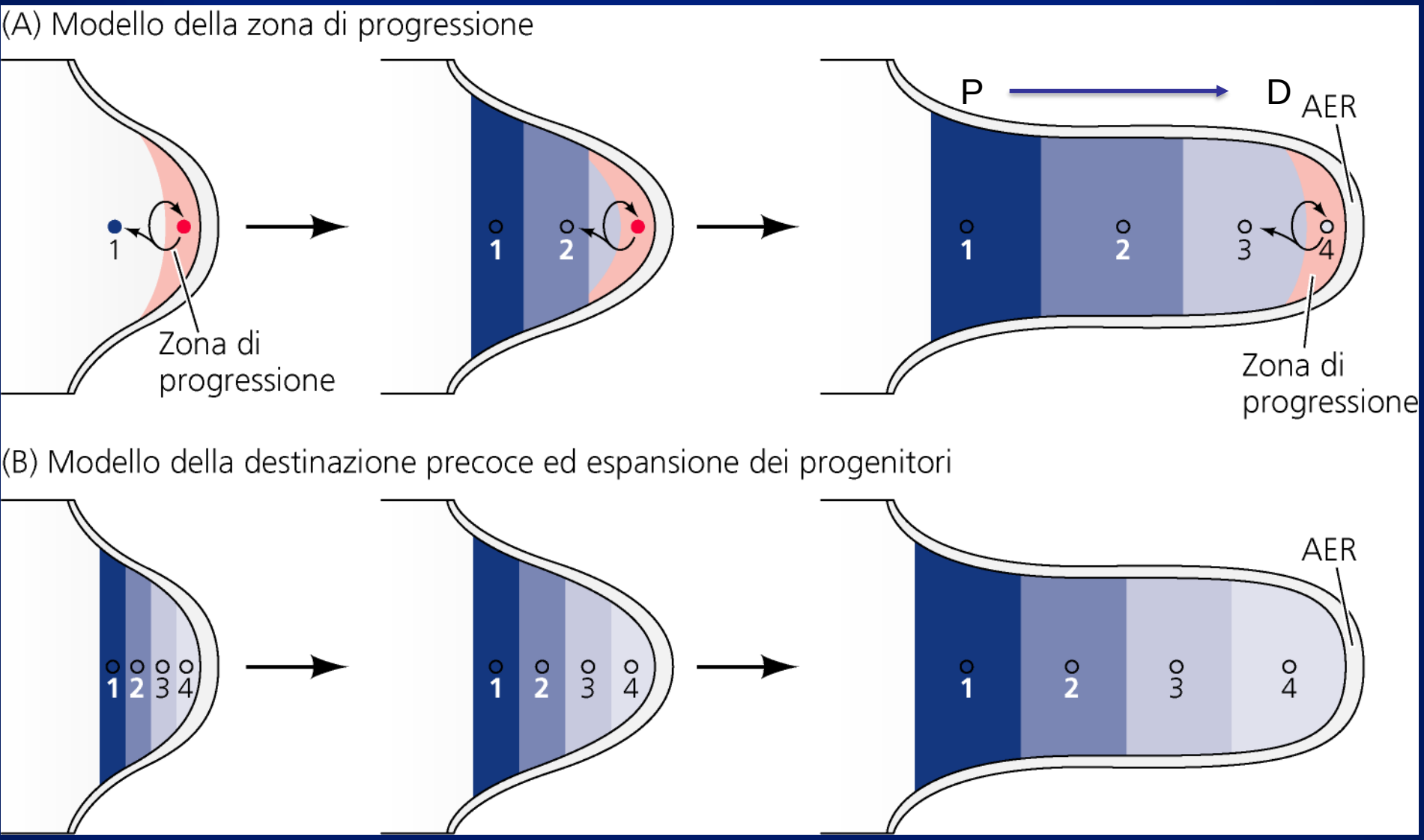
I geni msx (msh)

Msx1. nella zona di allungamento (zona di progressione).

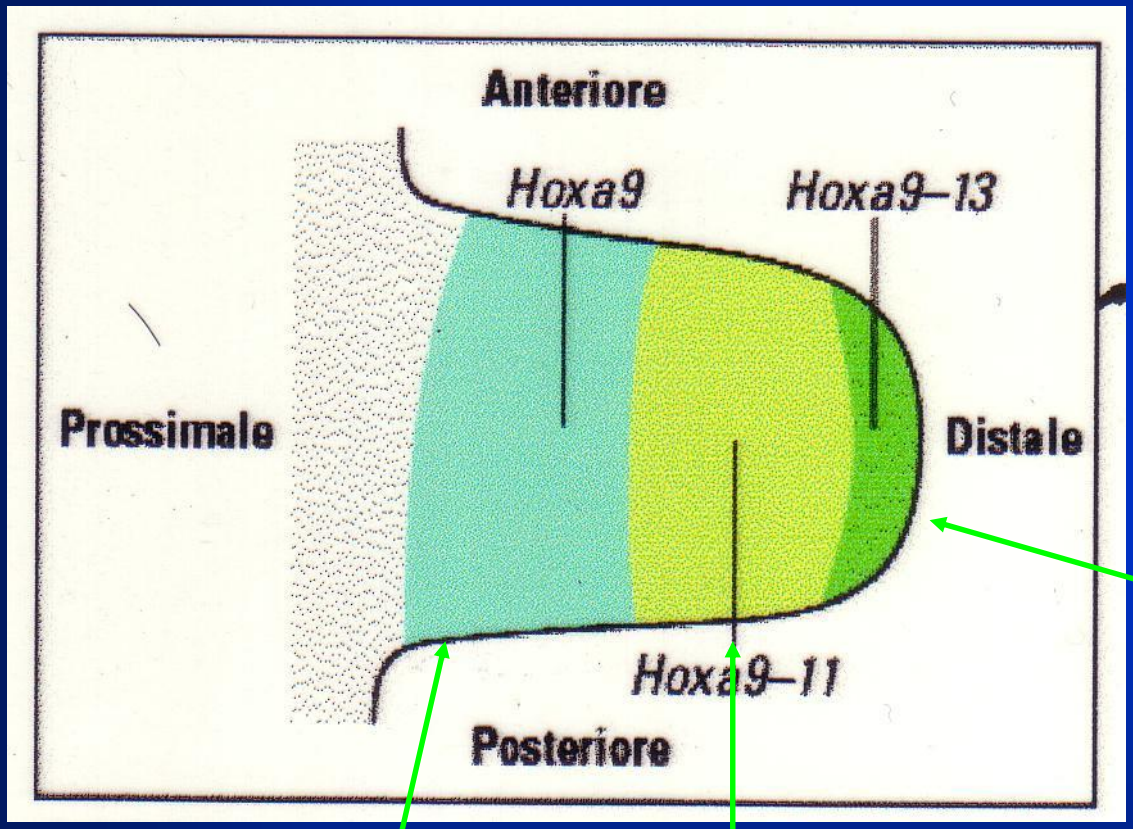
Msx2. nell'AER


Anteriore
Prossimale
Distale
Posteriore
P
D
II
III
IV
Omero
Ulna
Radio
Ossa metacarpali
Dita
Stilopodio
Zeugopodio
Autopodio

Modalità di accrescimento prossimo distale



Geni Hox e l'asse prossimo-distale



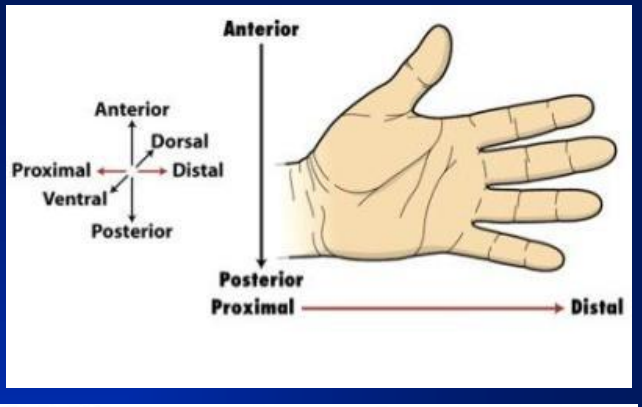
I geni al 5' del complesso omeotico sono espressi nell'autopodio (zona distale), quelli verso il 3' nelle rimanenti parti (più prossimali).

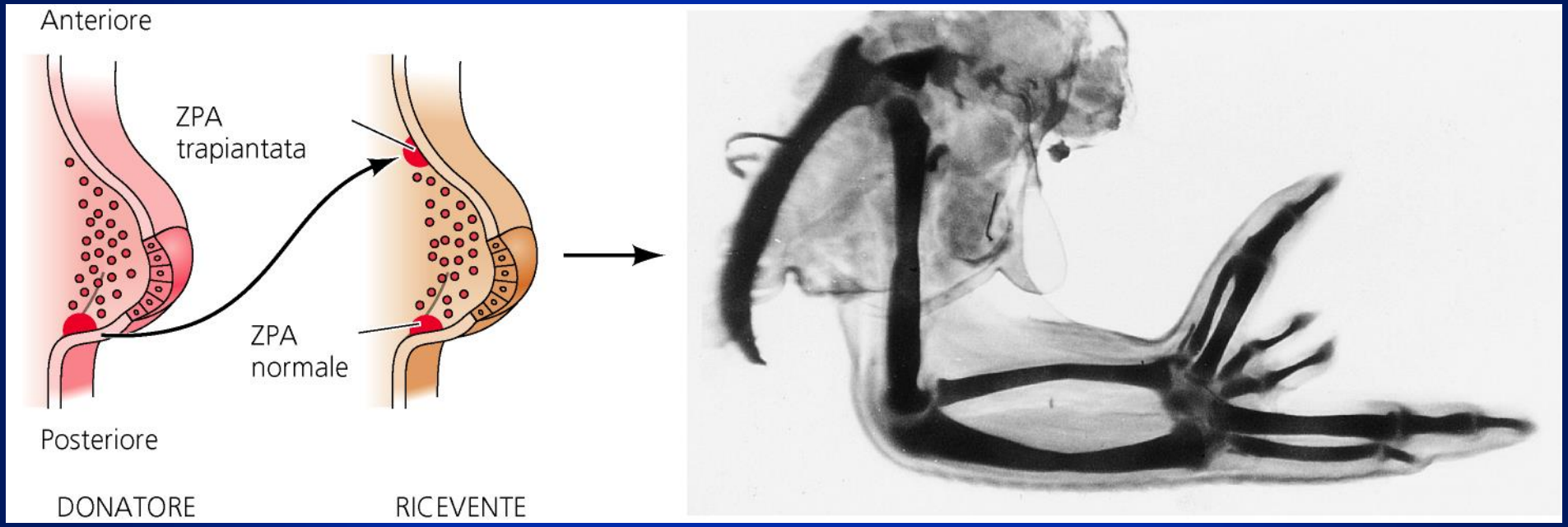
Autopodio

Stilopodio

Zeugopodio

Asse antero-posteriore





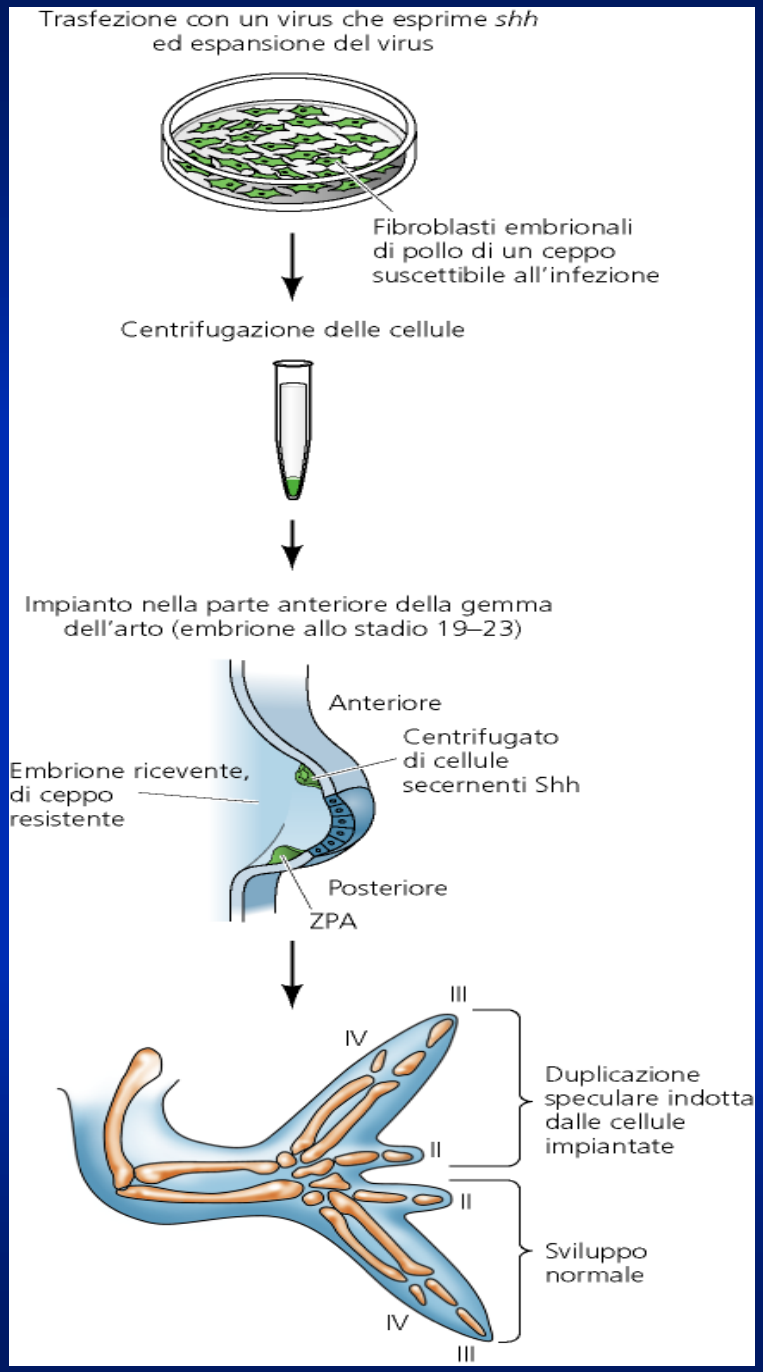
ZPA; zona ad attività polarizzata. Identifica la regione mesodermica posteriore dell'arto

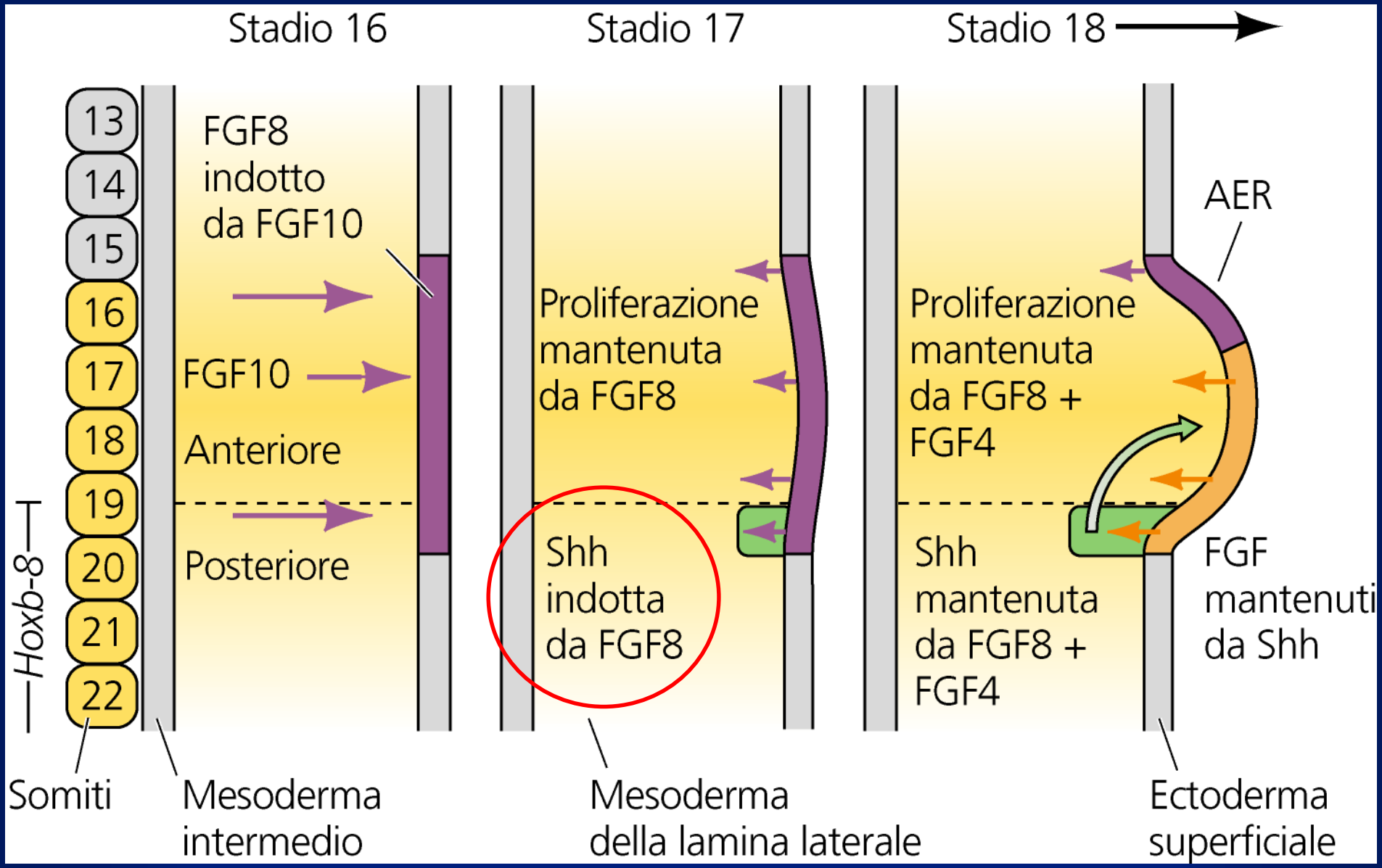


Sonic hedgog è il morfogeno della ZPA

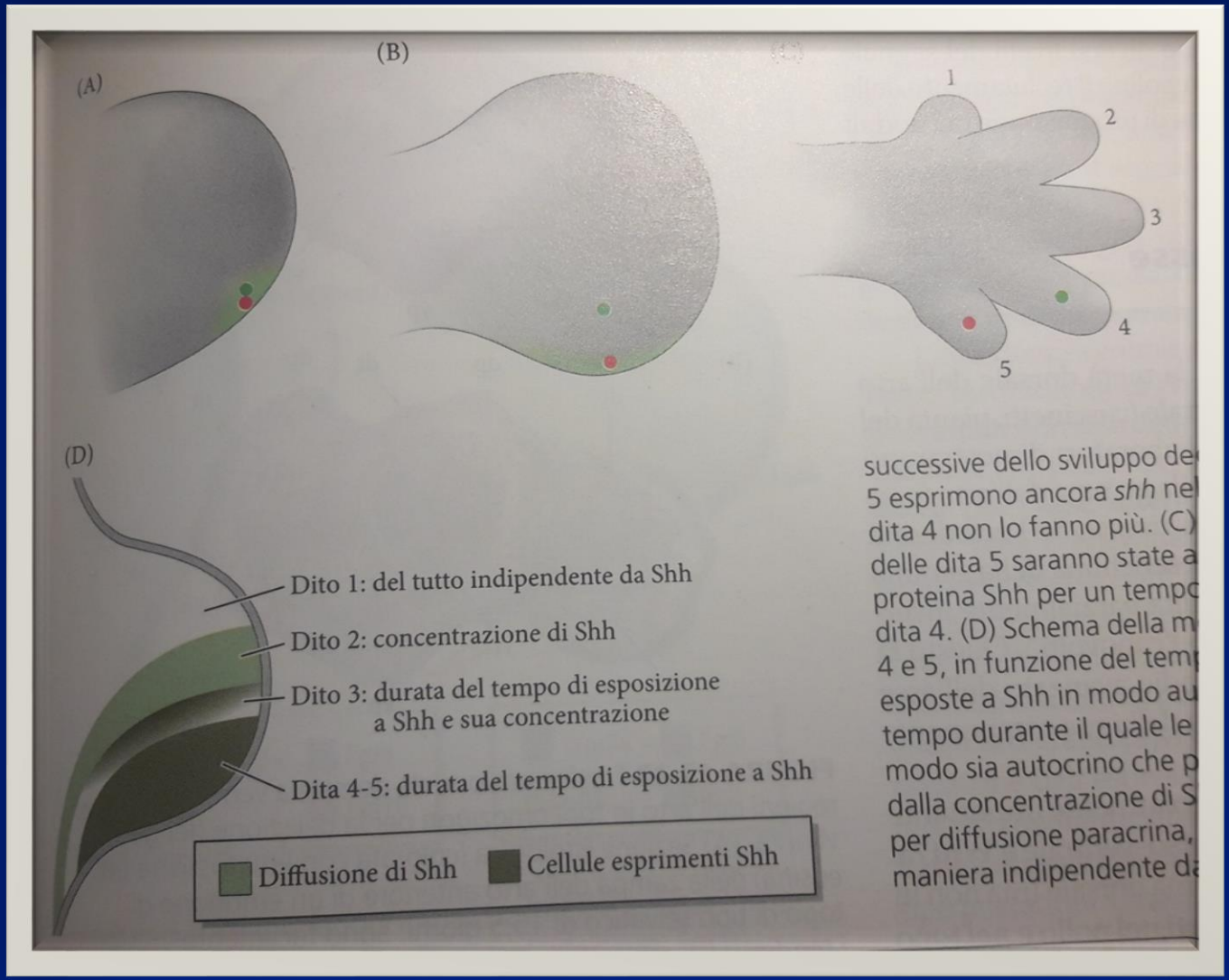
Roles of SHH signaling:
- Limb development
- Neural differentiation
- Facial morphogenesis
- Hair and feather development
- Forming the midline of the body




Trasfezione con un virus che esprime *shh* ed espansione del virus
Fibroblasti embrionali di pollo di un ceppo suscettibile all'infezione
Centrifugazione delle cellule
Impianto nella parte anteriore della gemma dell'arto (embrione allo stadio 19–23)
Anteriore
Centrifugato di cellule secernenti Shh
Embrione ricevente, di ceppo resistente
Posteriore
ZPA
III
IV
II
Duplicazione speculare indotta dalle cellule impiantate
II
Sviluppo normale
IV
III

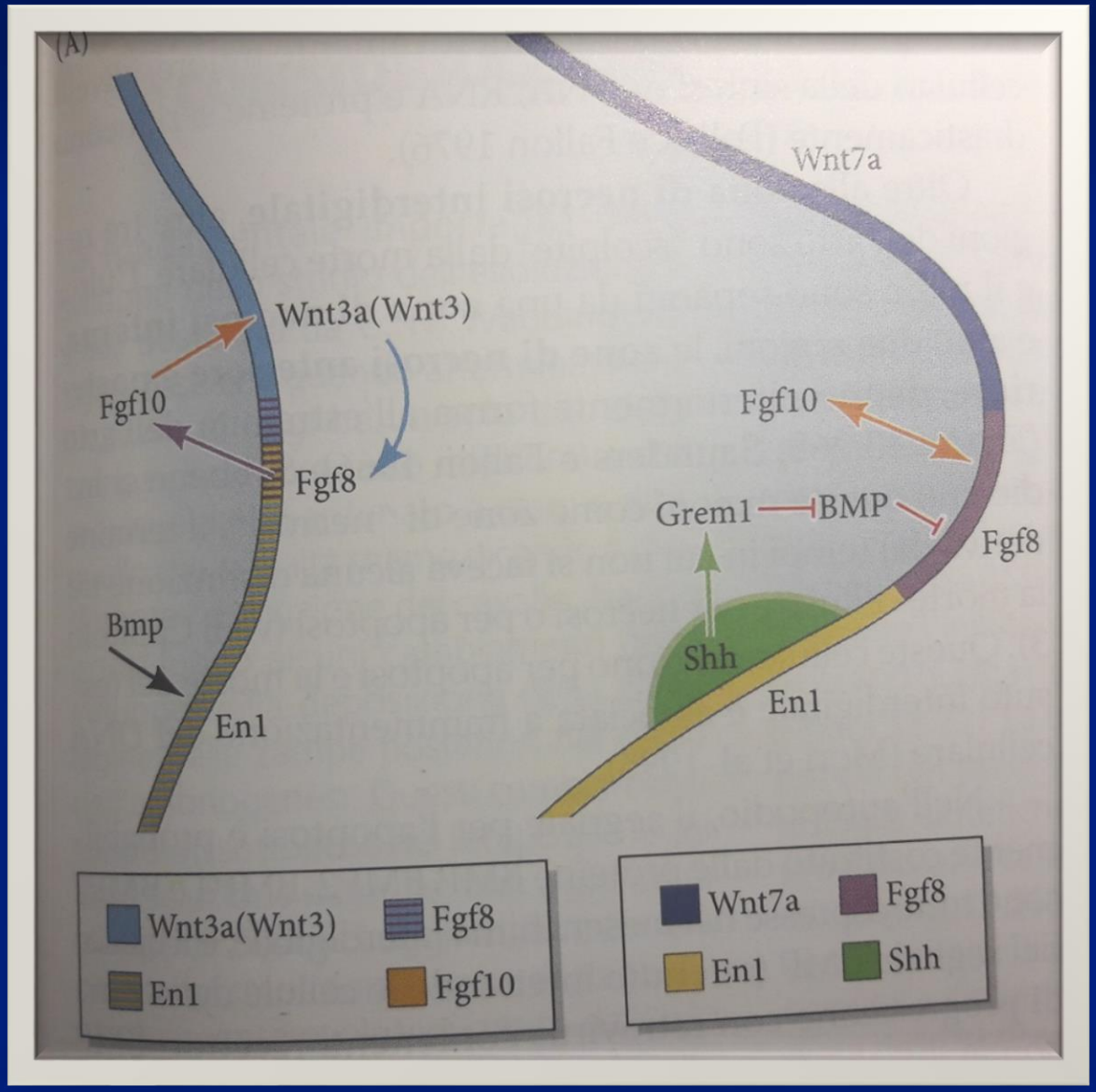


Il mesenchima posteriore quando esprime Hoxb8 e dHAND è competente a rispondere all'FGF8 producendo SHH



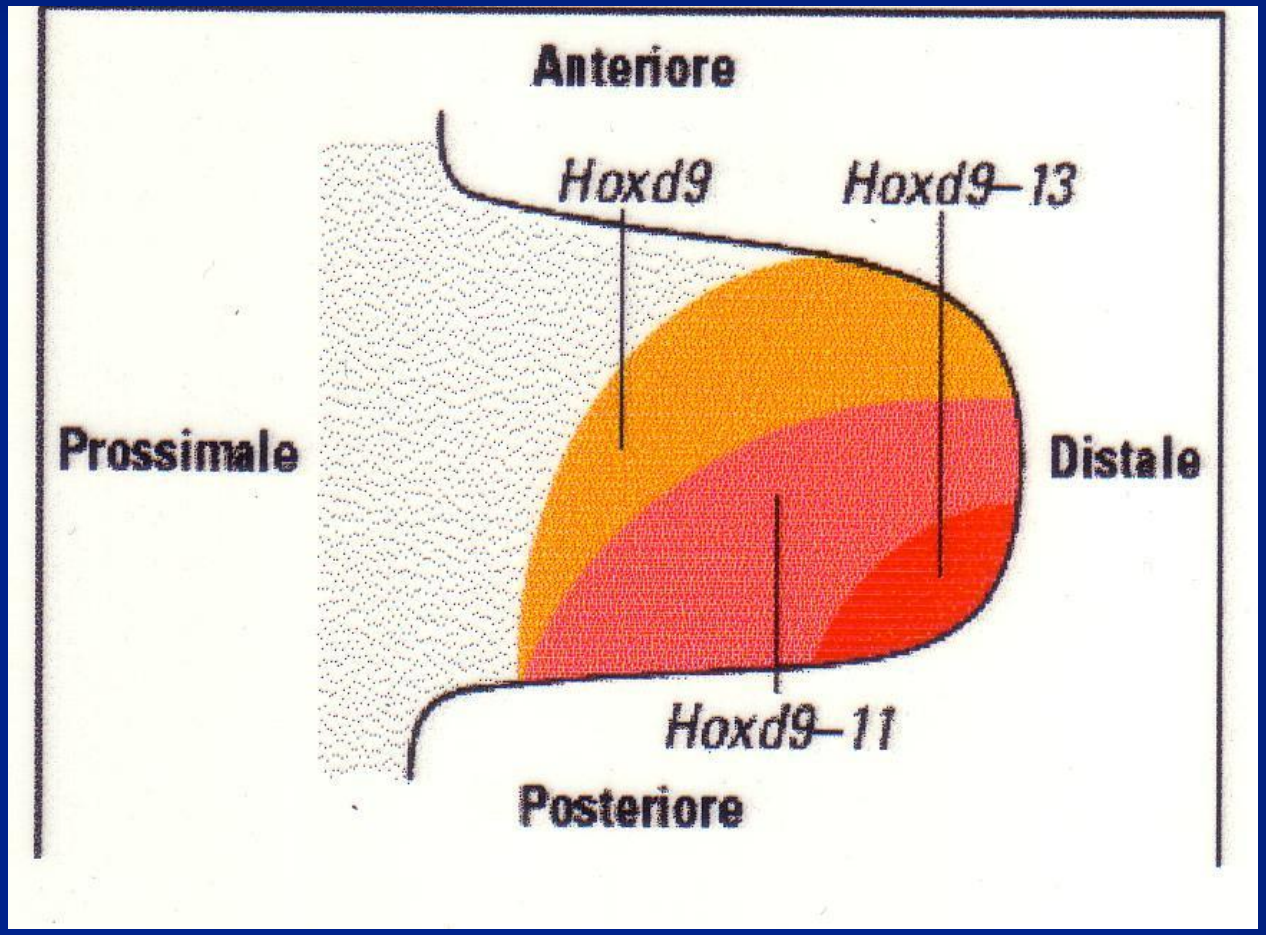
successive dello sviluppo de
5 esprimono ancora *shh* ne
dita 4 non lo fanno più. (C)
delle dita 5 saranno state a
proteina Shh per un tempo
dita 4. (D) Schema della m
4 e 5, in funzione del tem
esposte a Shh in modo au
tempo durante il quale le
modo sia autocrino che p
dalla concentrazione di S
per diffusione paracrina,
maniera indipendente da

Il gradiente di Shh stabilisce l'orientamento PA in funzione del tempo di esposizione delle cellule a SHH



Shh e BMP sono espressi alternativamente lungo l'asse A-P

GENI Hox-d e l'asse antero-posteriore

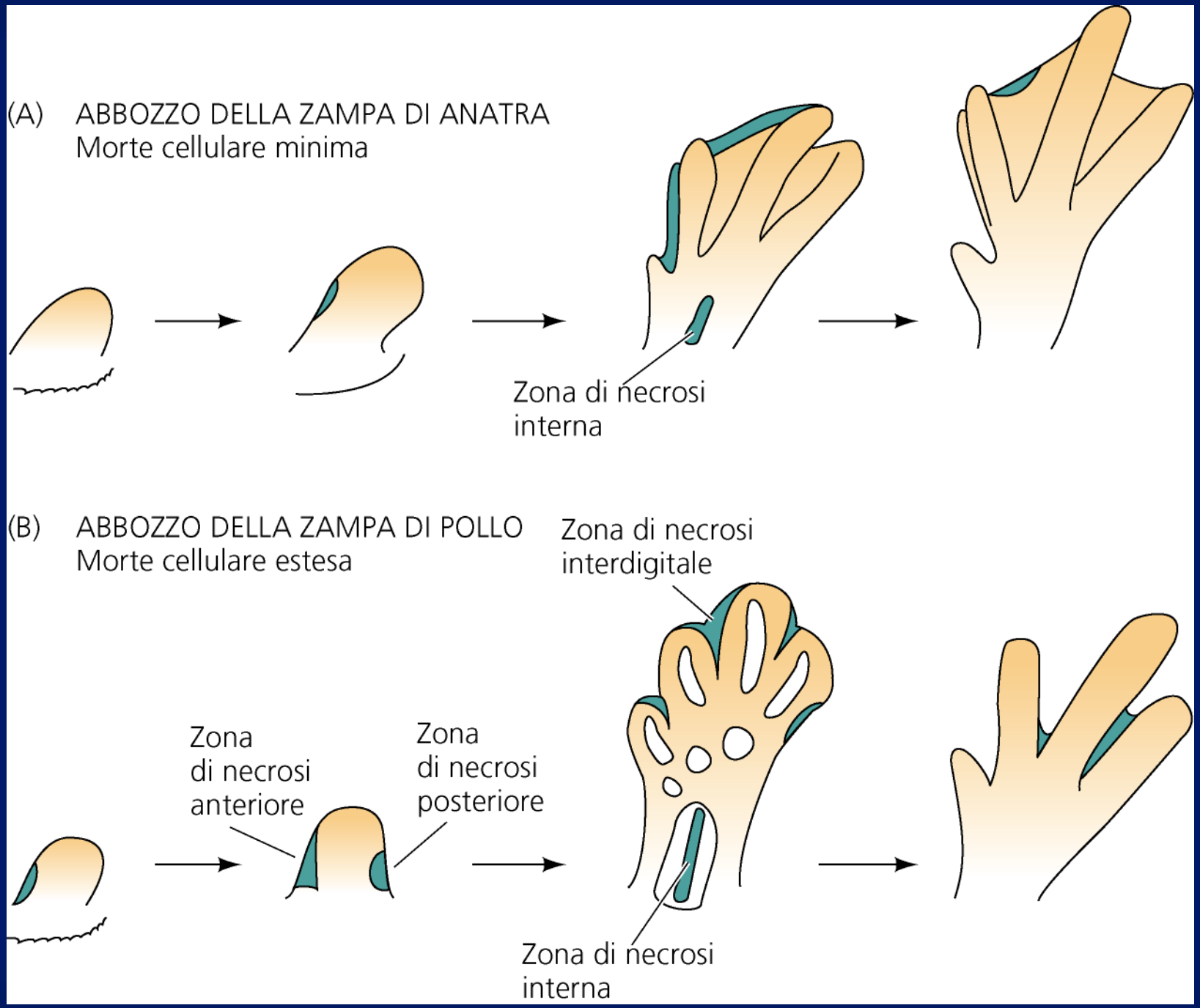


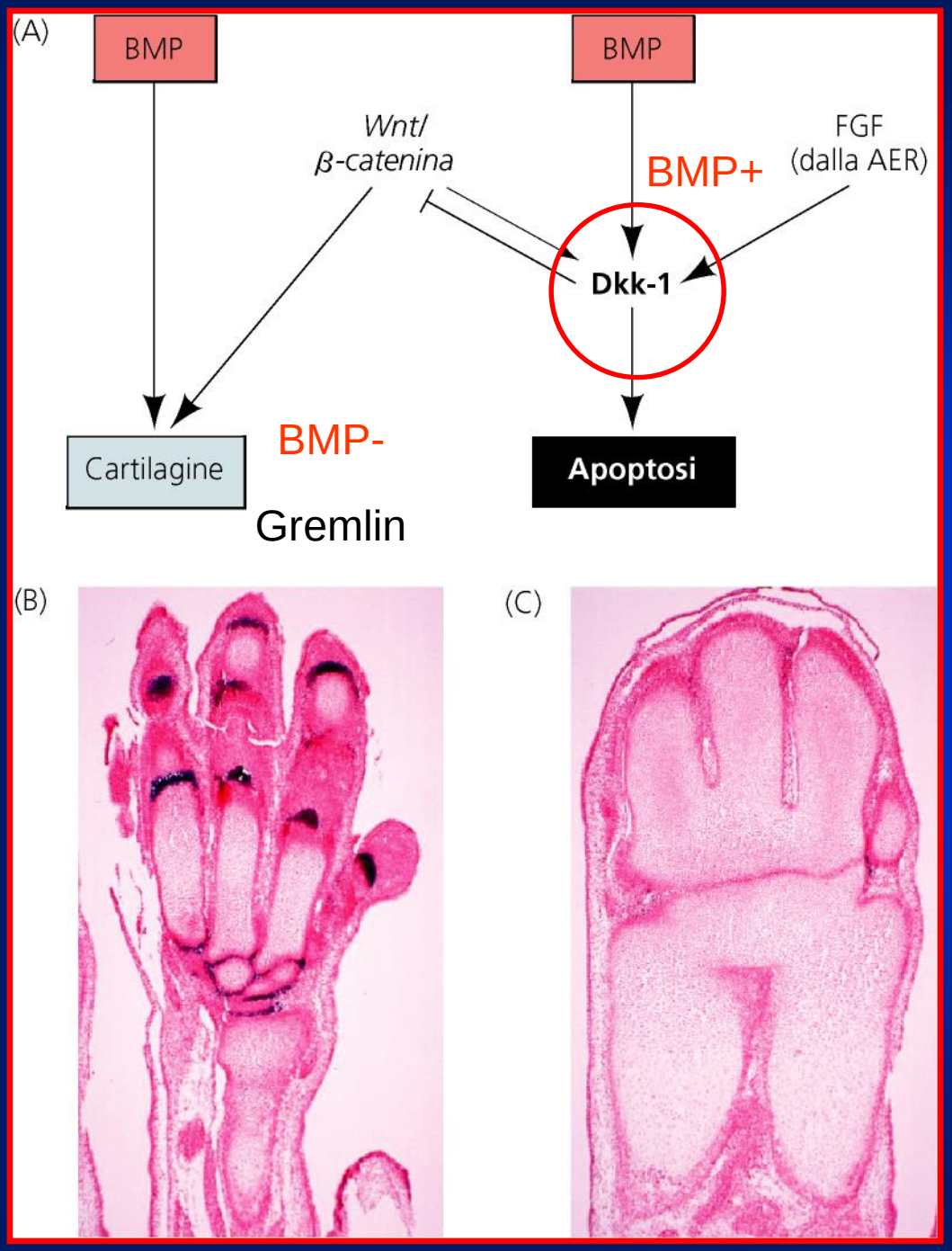
La specificazione delle dita dell'arto è favorita da una regolazione dipendente dalla regione interdigitale.
Ogni regione interdigitale specifica il dito posto nella regione anteriore ad essa

Asse dorso-ventrale

- Engrailed si localizza ventralmente ancor prima che si formi l'AER

- Wnt è espresso nell'ectoderma dorsale
- Wnt attiva Lmx1 nel mesenchima dorsale
- KO per Lmx portano ad un arto mancante delle strutture dorsali


(A) ABBOZZO DELLA ZAMPA DI ANATRA
Morte cellulare minima
Zona di necrosi interna
(B) ABBOZZO DELLA ZAMPA DI POLLO
Morte cellulare estesa
Zona di necrosi interdigitale
Zona di necrosi anteriore
Zona di necrosi posteriore
Zona di necrosi interna



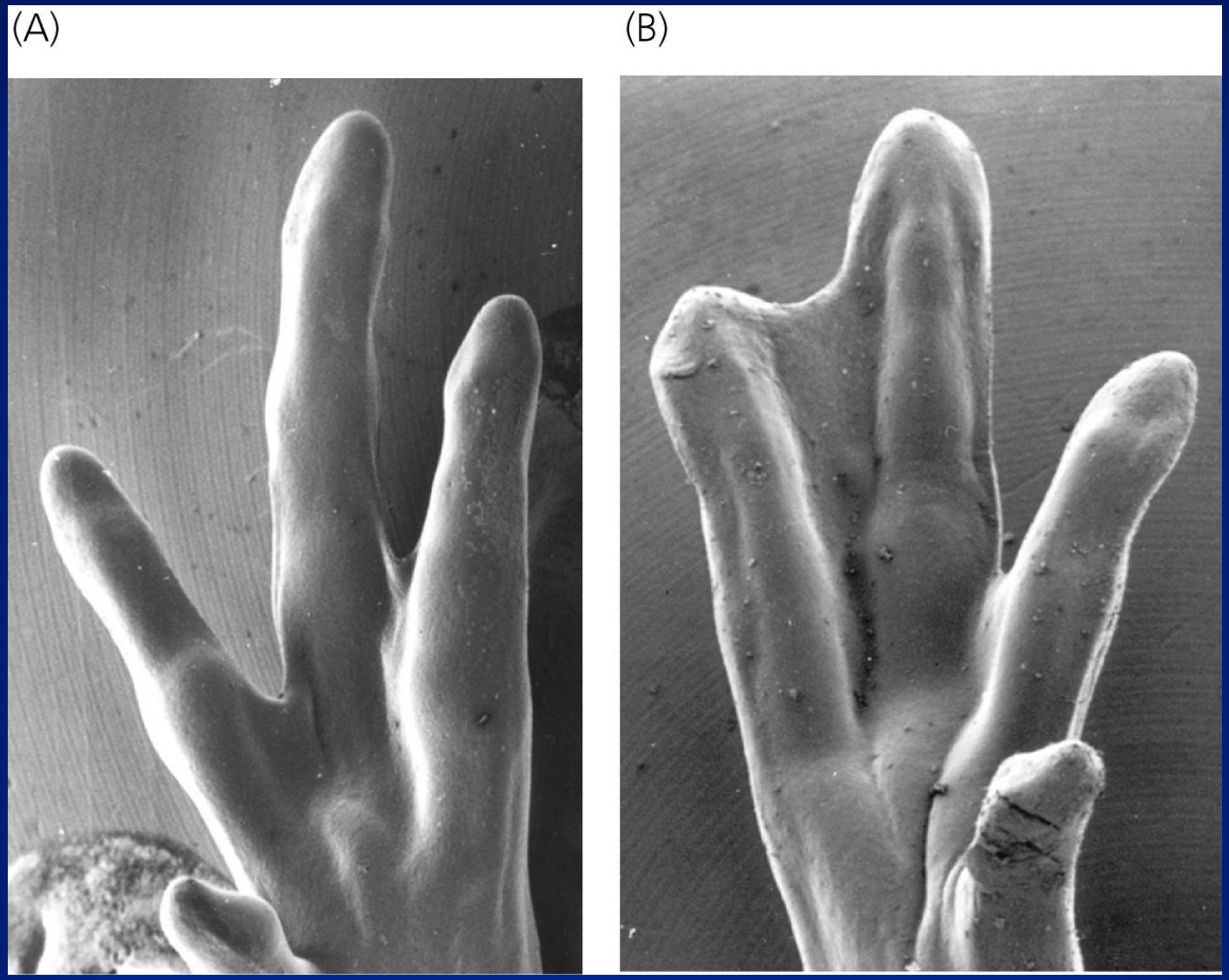
BMP espresso nel mesenchima interdigitale

Favorisce formazione cartilagine delle dita e la specificazione delle dita

In un secondo momento BMP favorisce la morte delle cellule della regione interdigitale

La cartilagine è protetta dall'espressione di Gremlin, inibitore di BMP

- -Il segnale di necrosi sarebbe attivato da BMP espresso nel mesenchima interdigitale
- Il blocco del segnale di BMP impedisce l'apoptosi interdigitale
- Le cartilagini delle dita producono *gremlin* e questo le preserverebbe dal segnale di morte di BMP



Nell’arto palmato l’espressione di Gremlin è presente anche nella regione interdigitale, bloccando l’apoptosi di questa regione.
L’ assenza di Gremlin ne impedisce la sua funzione nella zona ID ,
per cui si perde l'Arto palmato