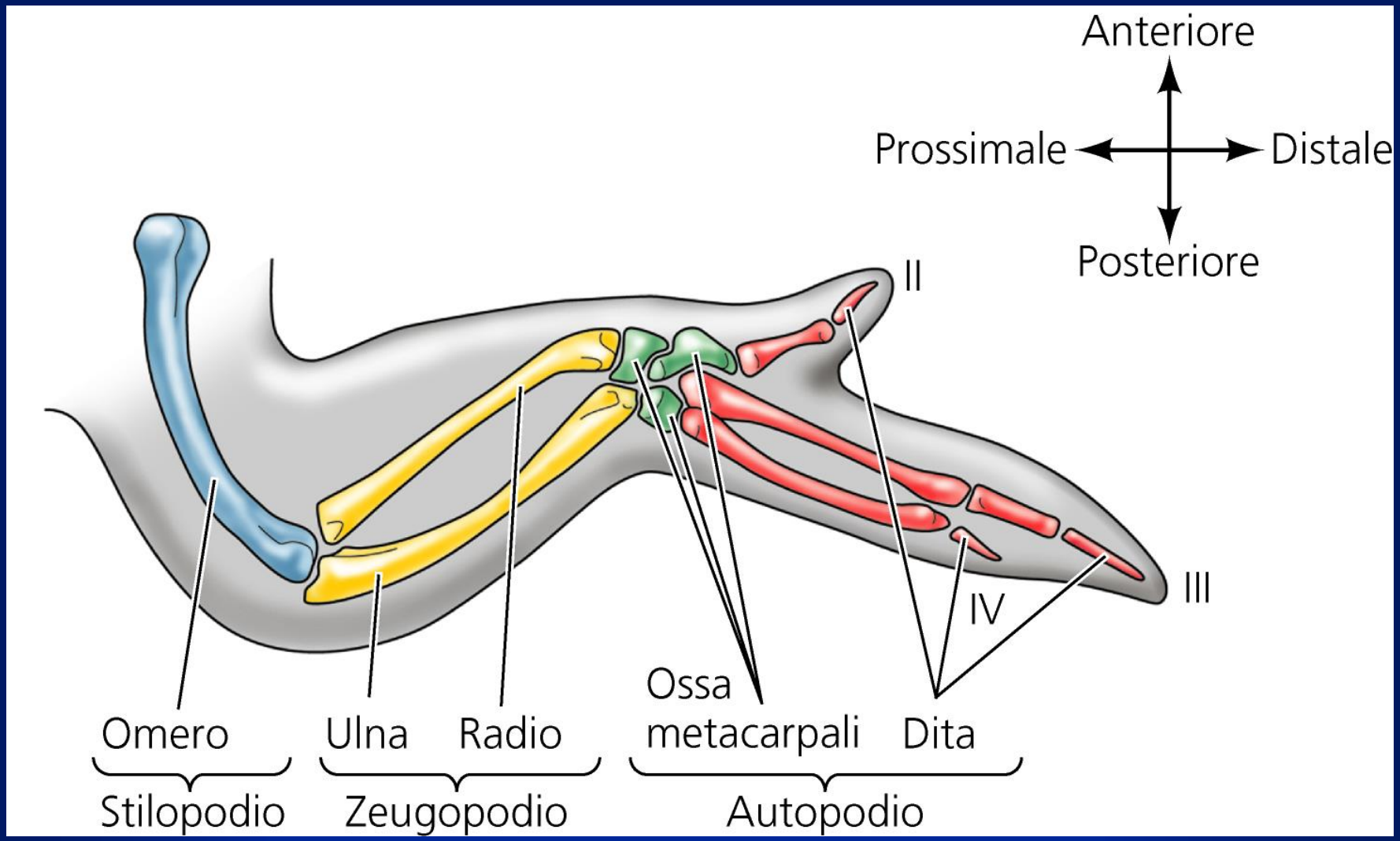
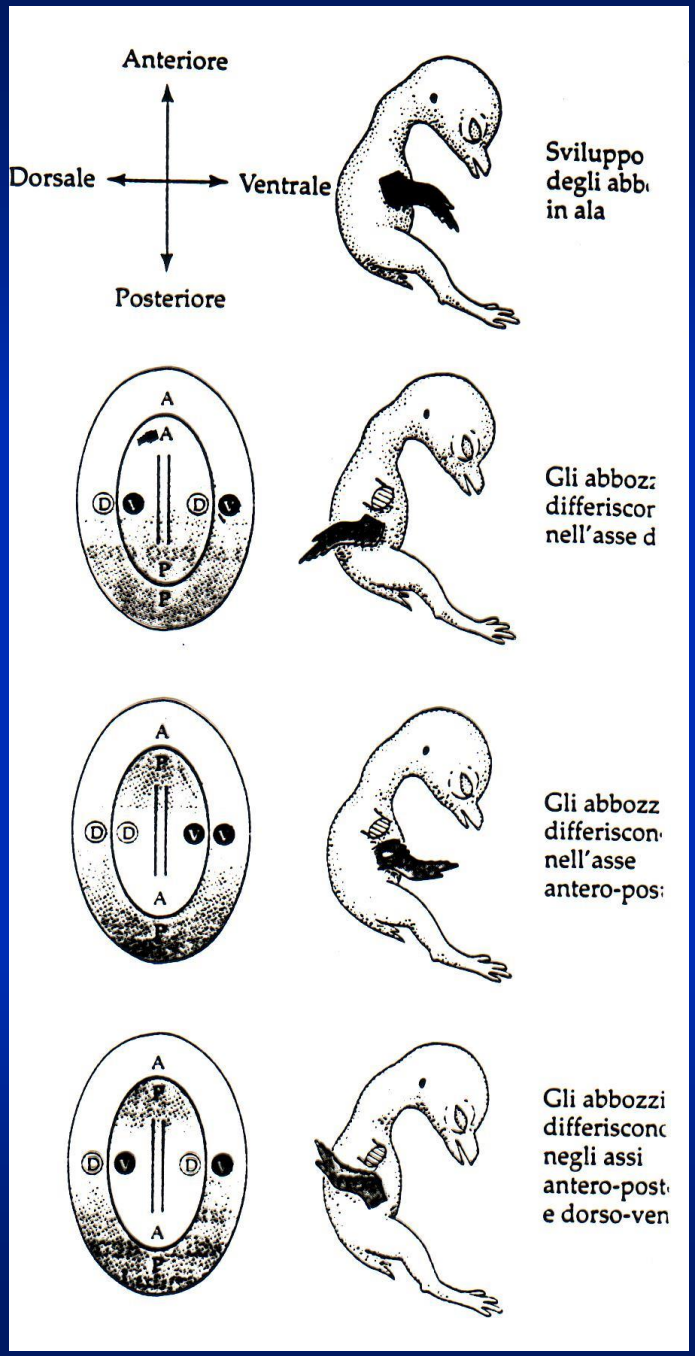
Lo sviluppo dell’arto dei tetrapodi



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

Induzione Istruttiva

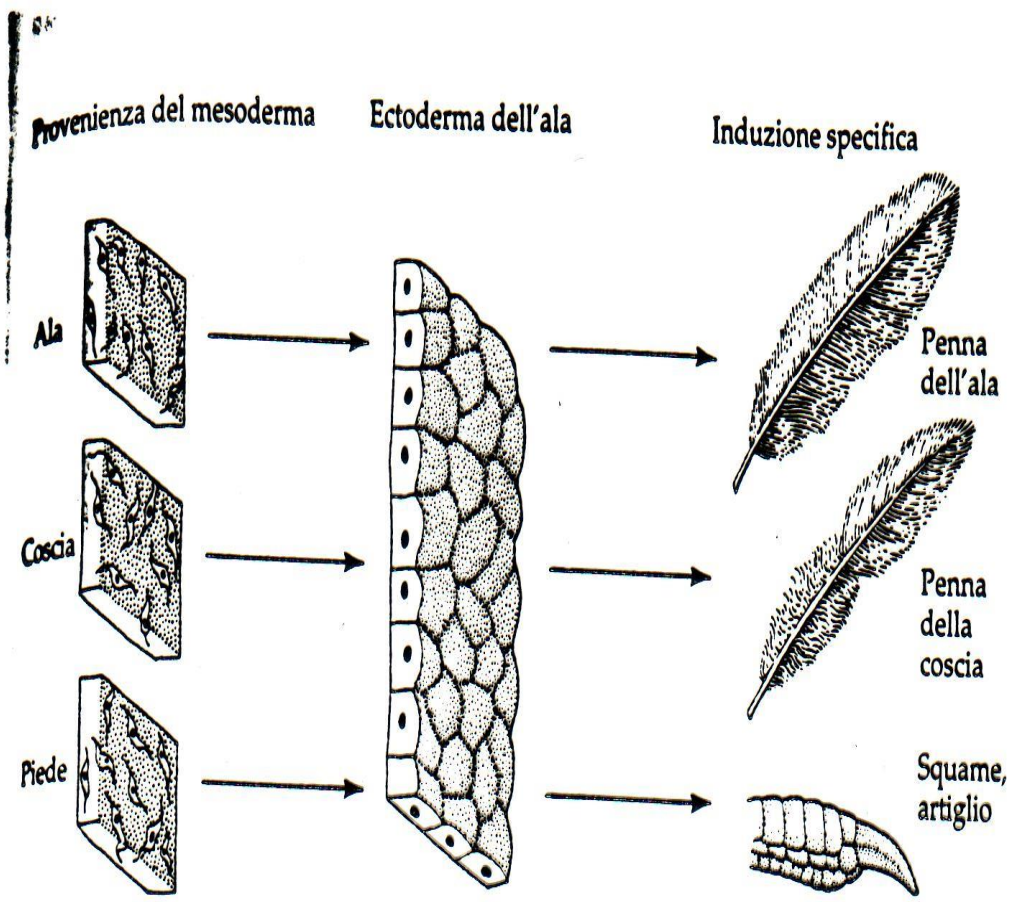
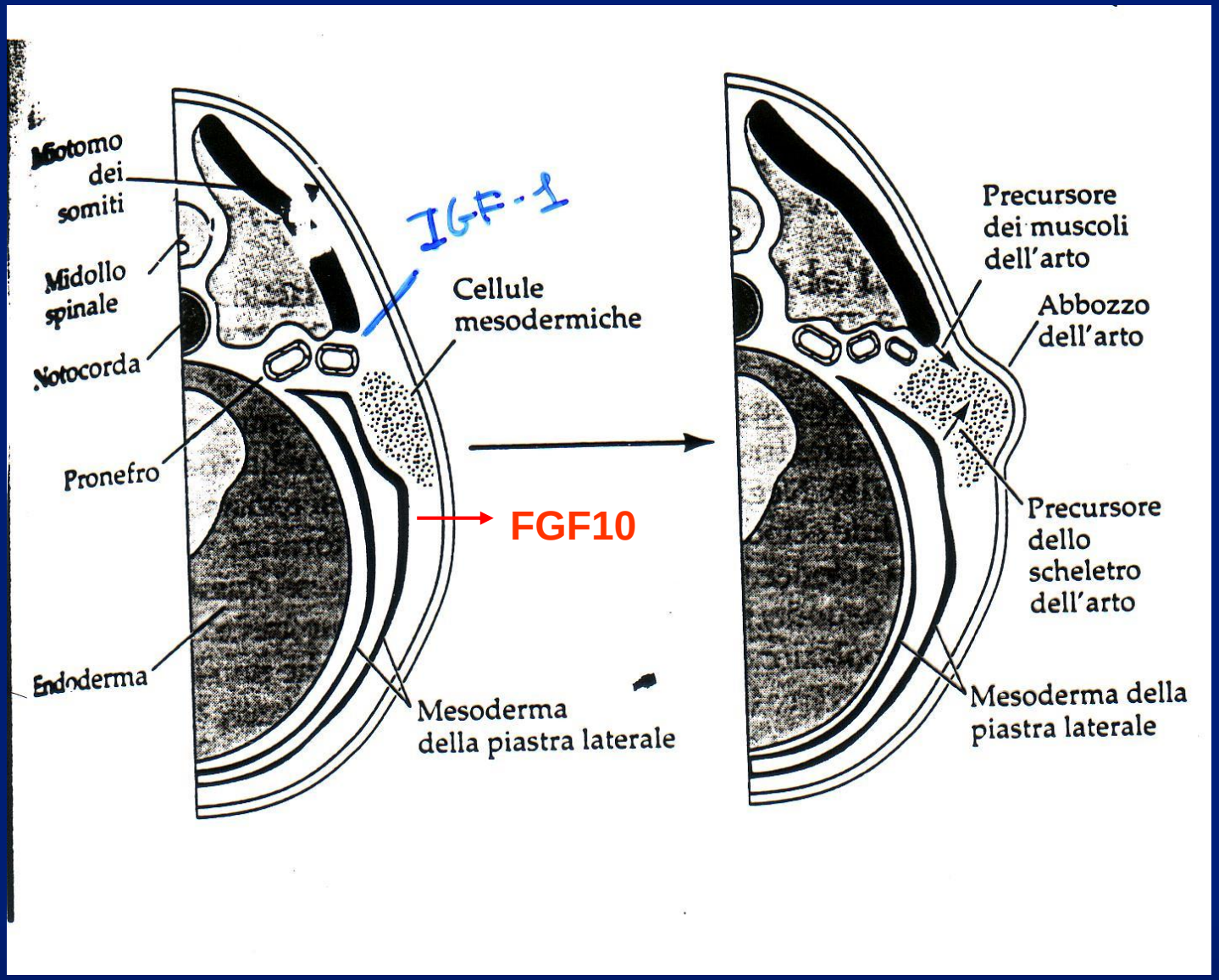
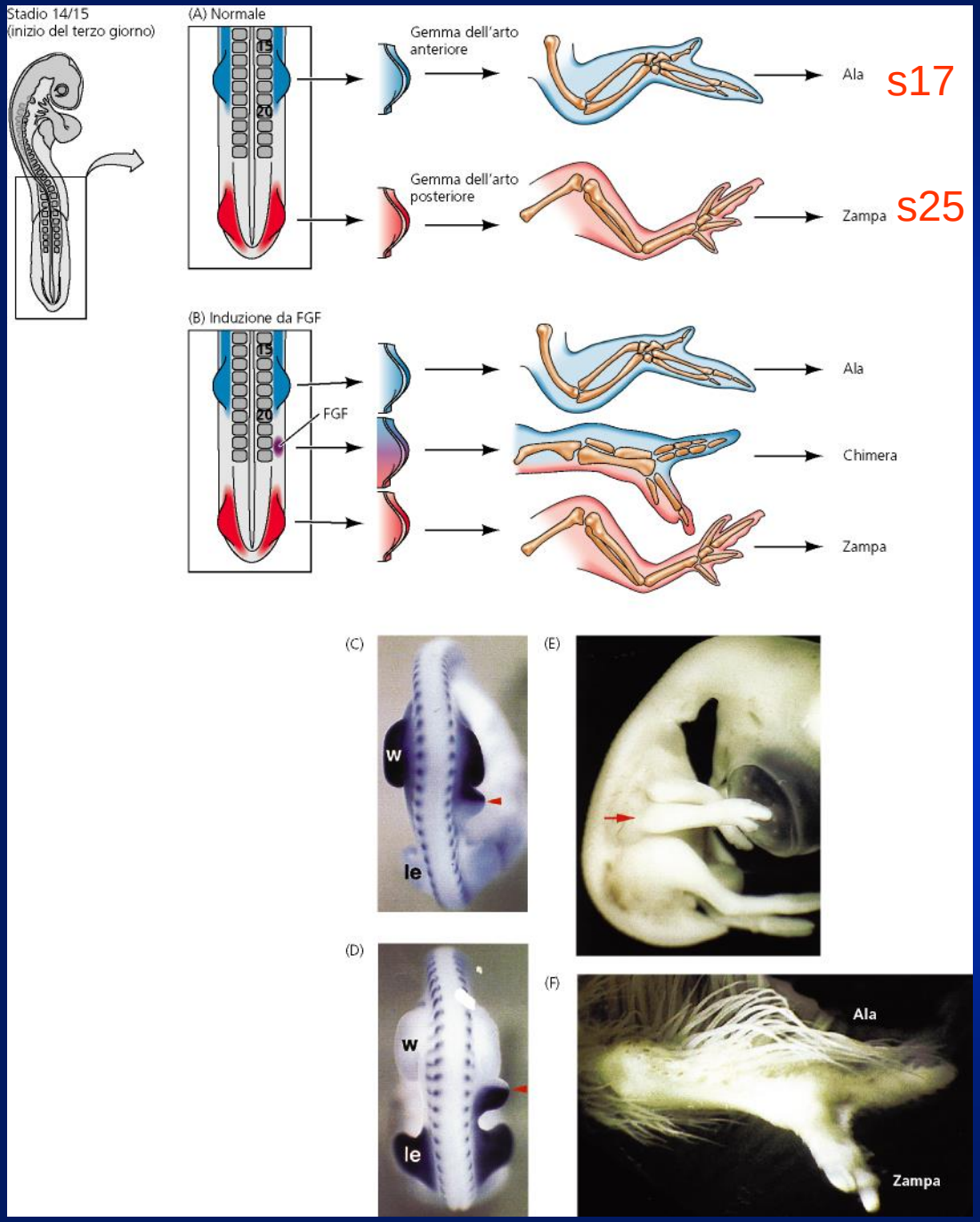


Figura 18.2
Specificità regionale dell'induzione. Quando le cellule del derma (mesoderma) vengono ricombinate con l'epidermide (ectoderma) nel pollo, il tipo di struttura cutanea prodotta dall'ectoderma viene determinata dalla posizione originaria del mesoderma. (Adattamento da Saunders, 1980.)

I primi segnali inducenti che definiscono il campo dell'arto





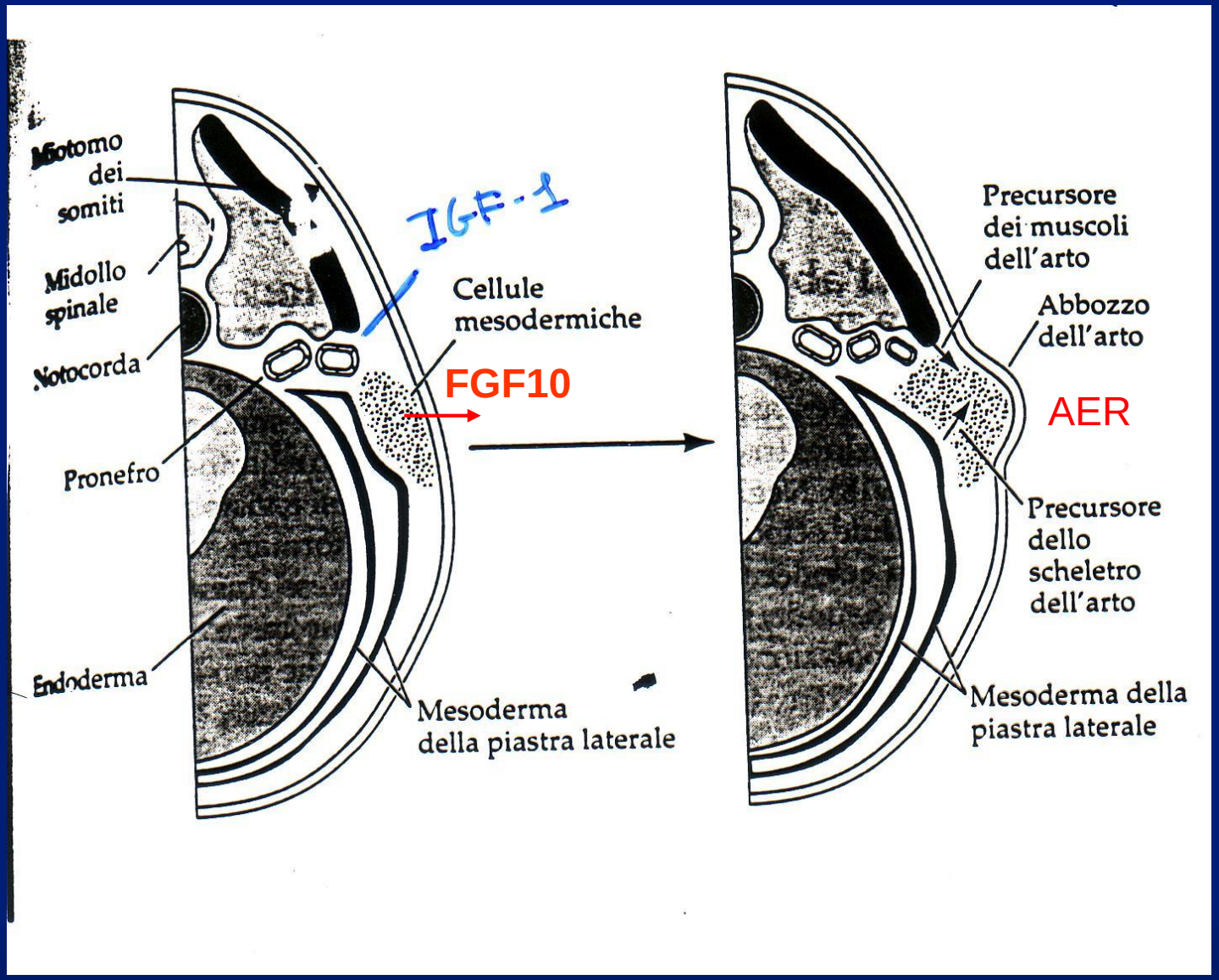
La specificazione regionale del mesoderma

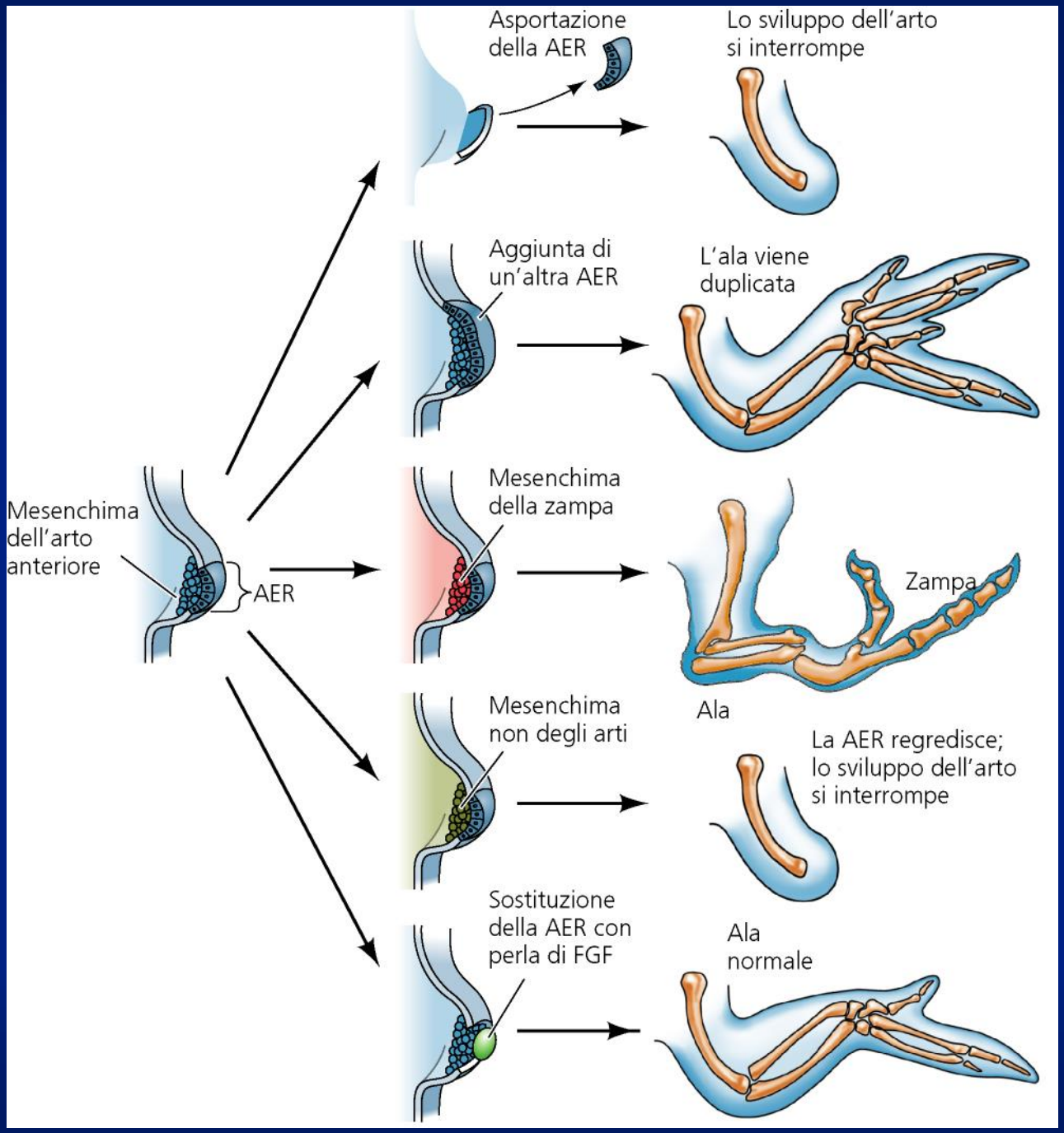
I geni *Tbx* e la specificazione dell'arto

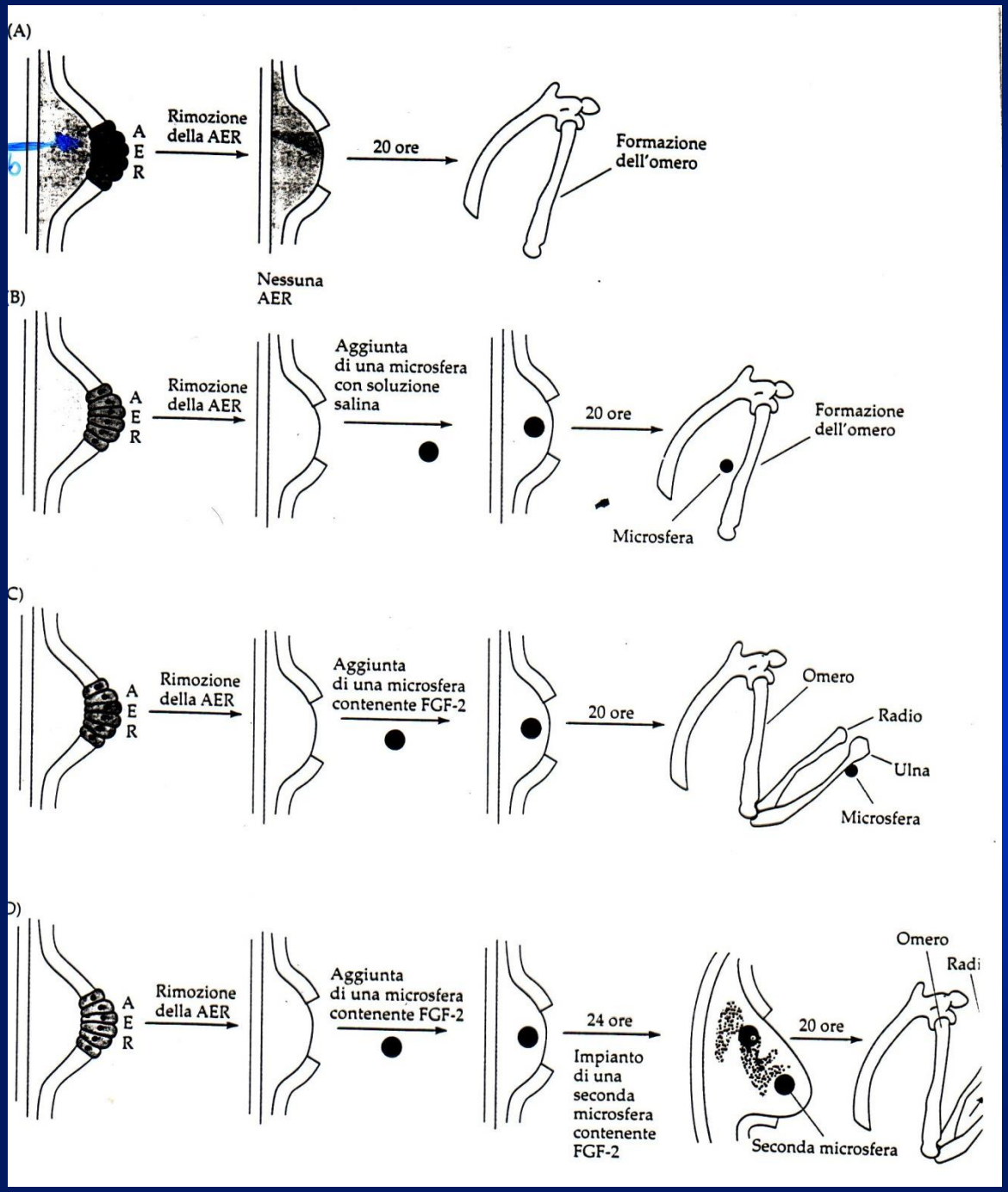
Tbx 5 : arto anteriore

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 della zampa
Zampa
Ala
Mesenchima dell'arto anteriore
AER
Mesenchima non degli arti
La AER regredisce; lo sviluppo dell'arto si interrompe
Sostituzione della AER con perla di FGF
Ala normale



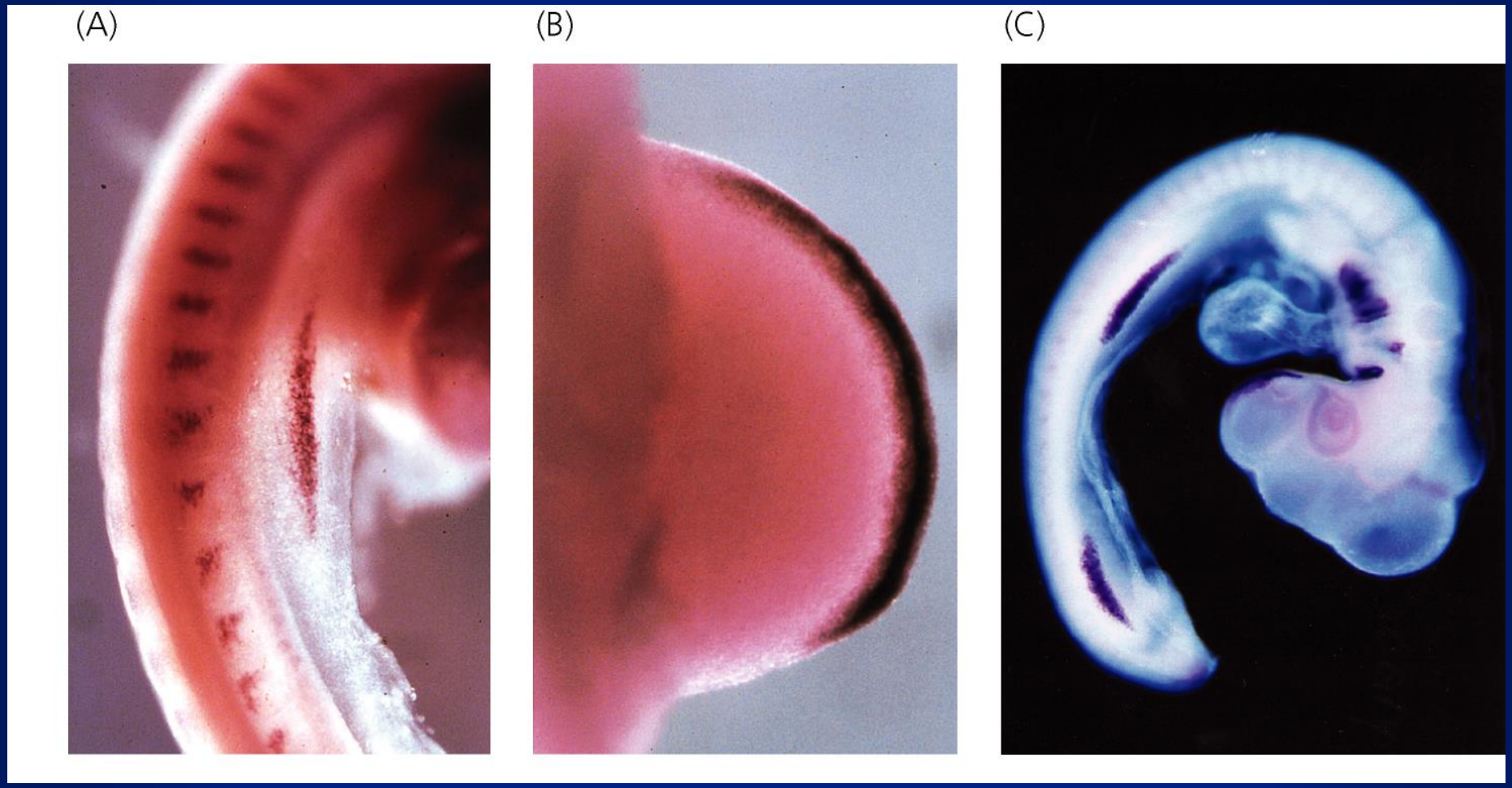
FgF10 prodotto dal mesenchima

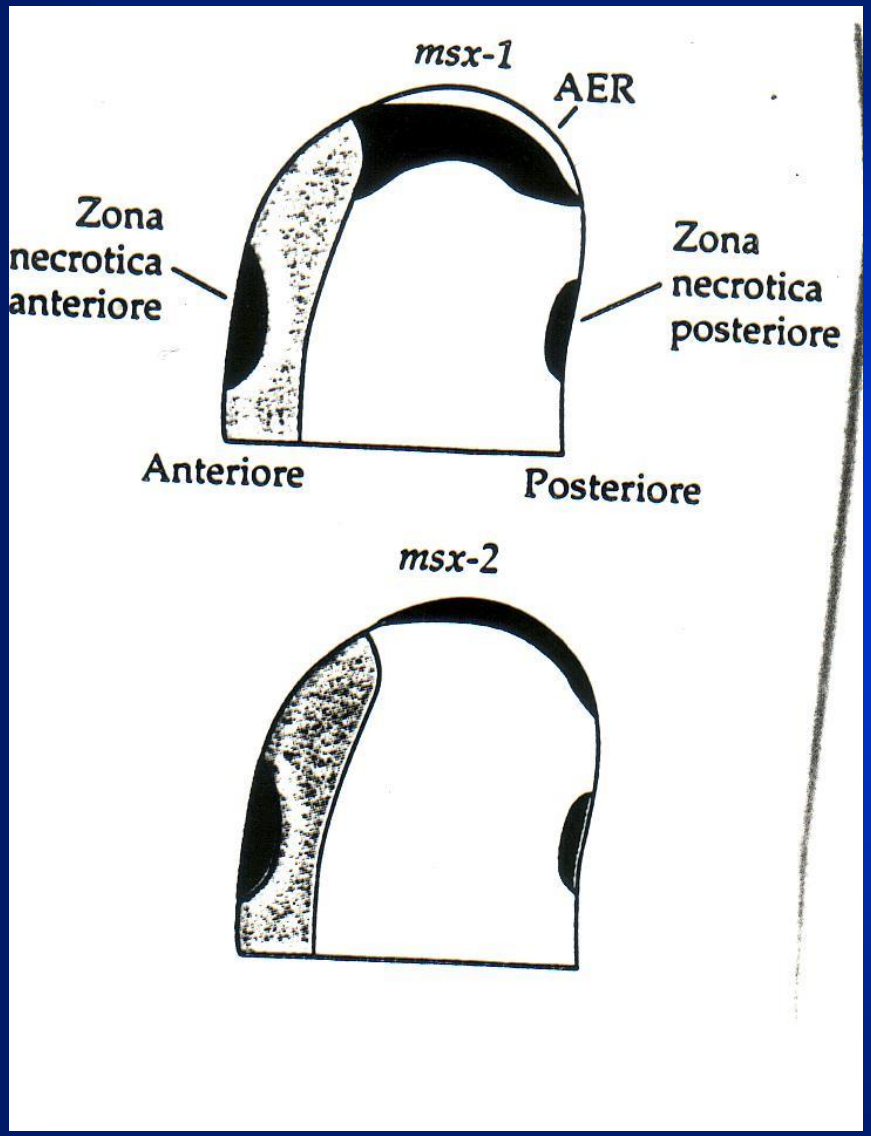
Mesenchima arto

AER

FgF2- FgF8 prodotto dal'AER

Espressione di FgF8 nell'AER

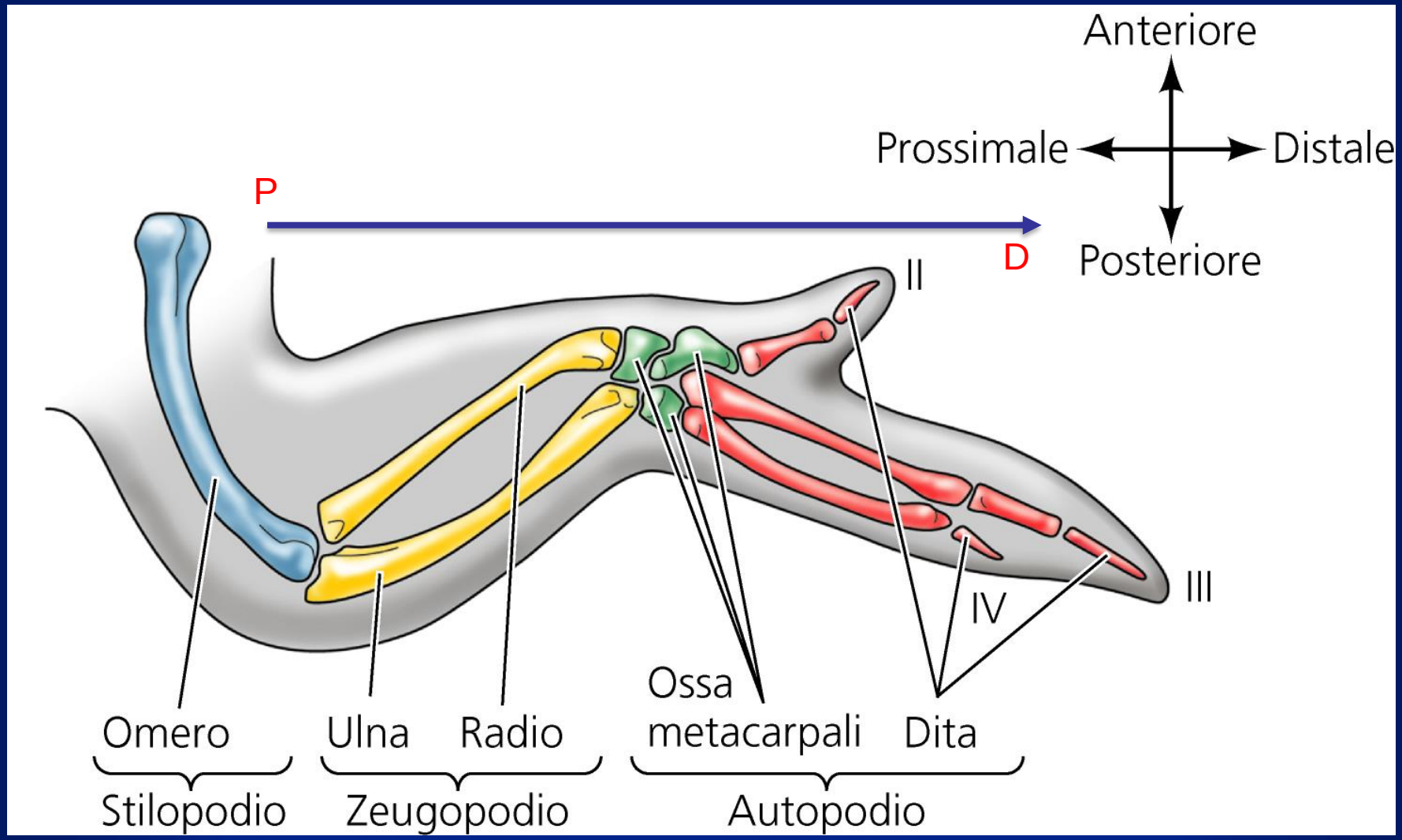




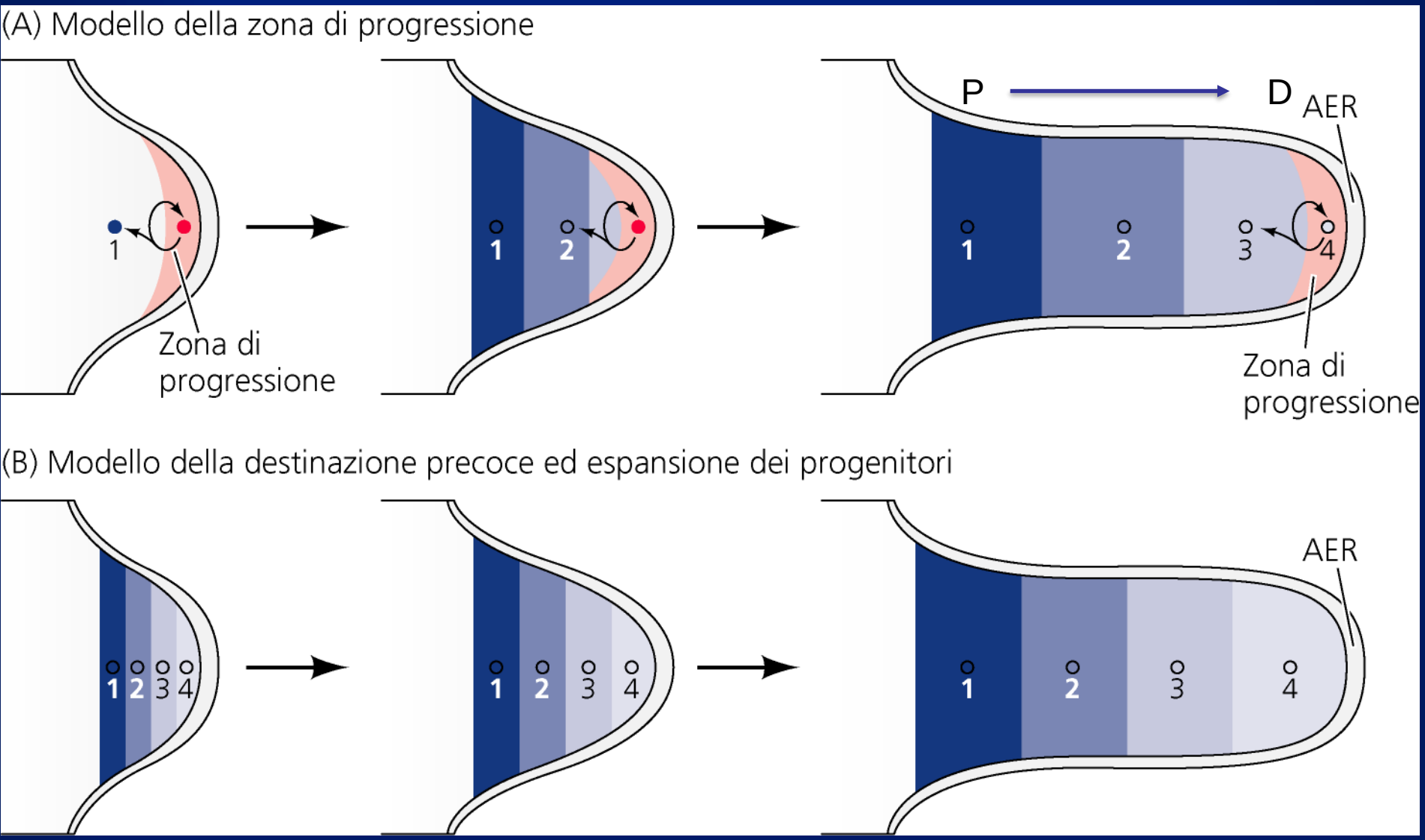
I geni msx (msh)

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

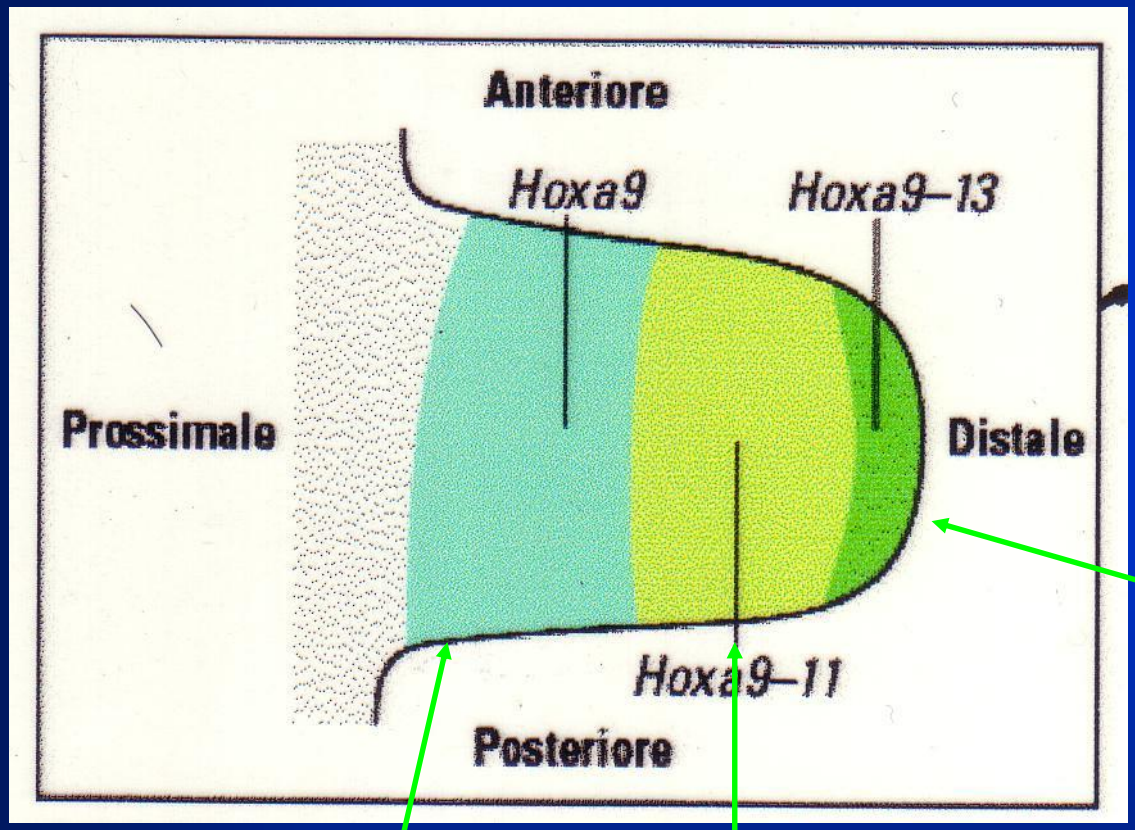
Msx2. nell'AER


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



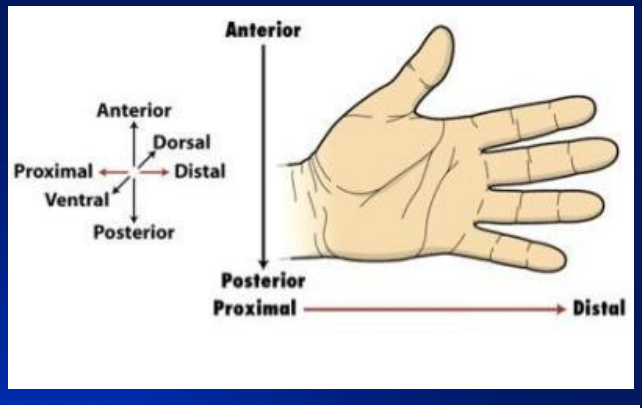
Stilopodio

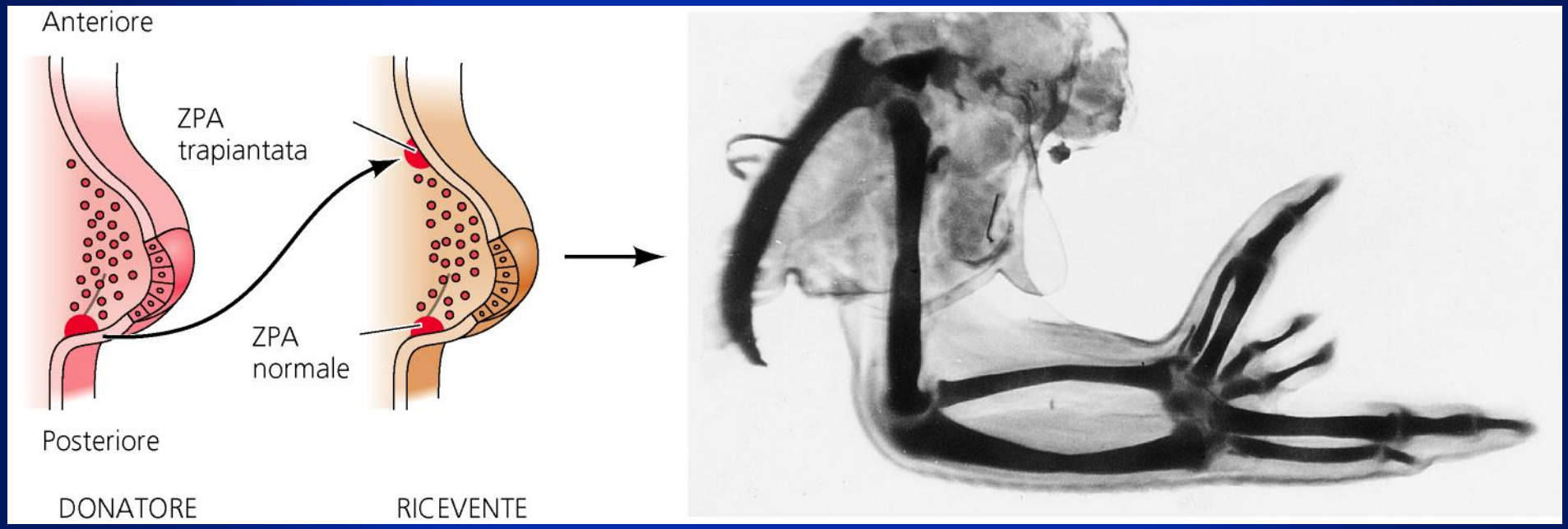
Zeugopodio

Autopodio

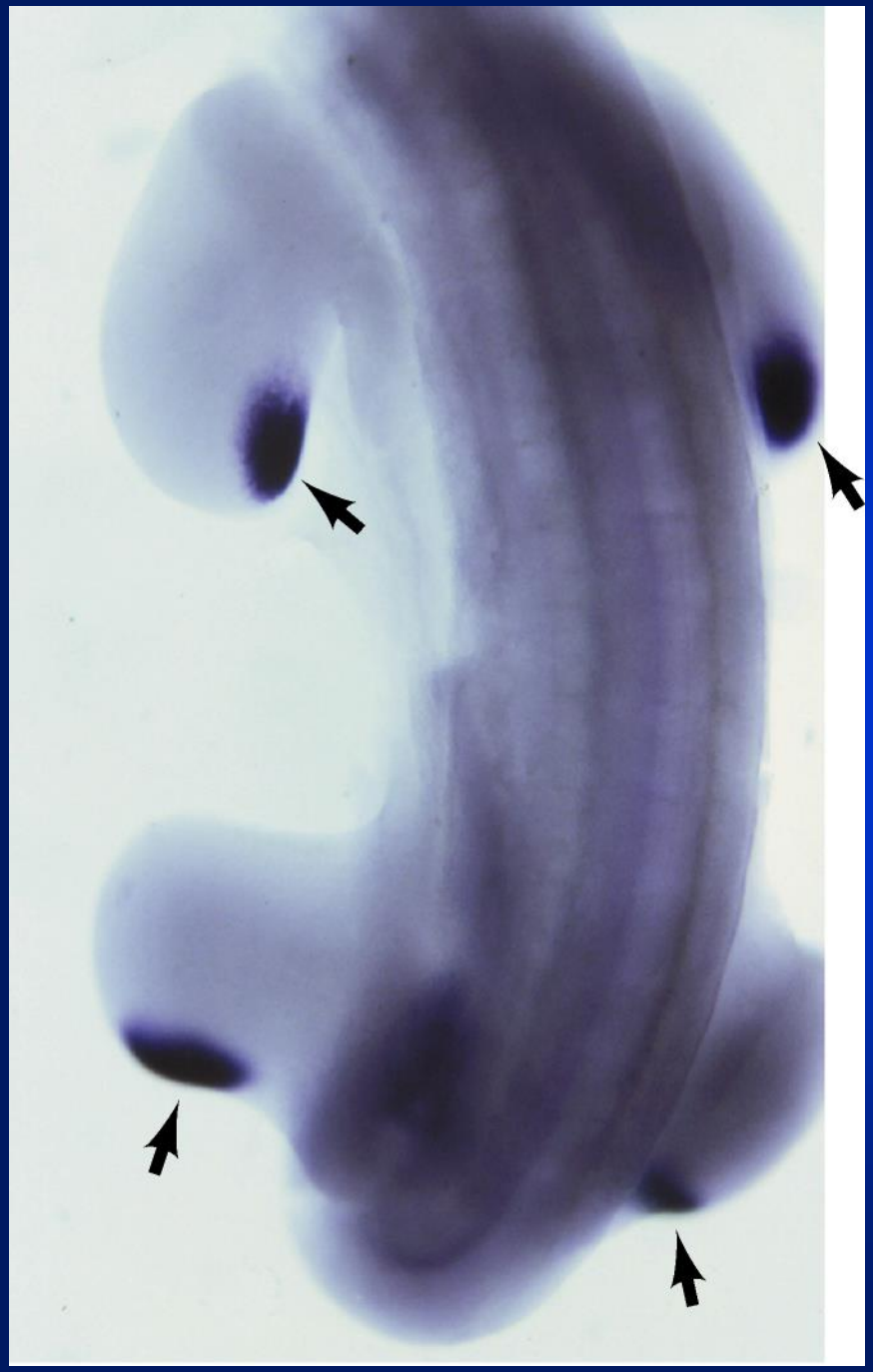
I geni al 5' del complesso omeotico sono espressi nell'autopodio (zona distale), quelli verso il 3' nelle rimanenti parti (più prossimali).

Asse antero-posteriore

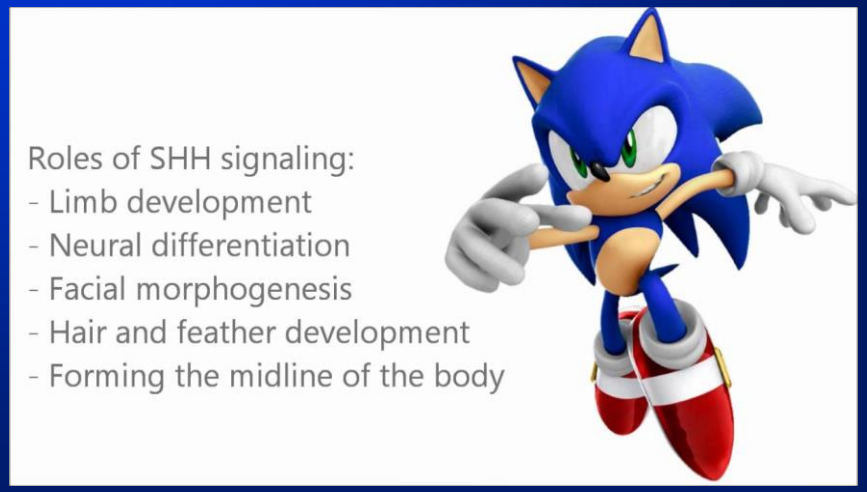


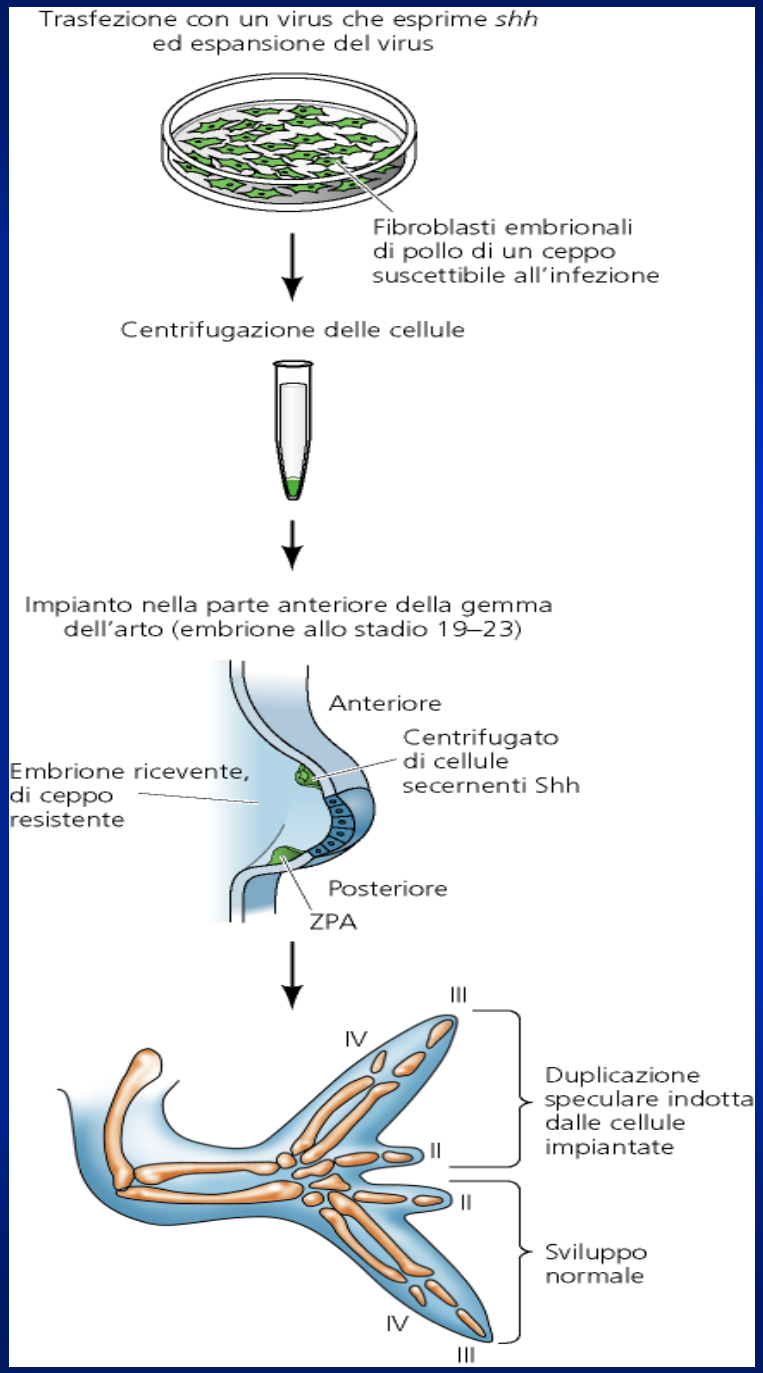


<u>ZPA</u>; zona ad attività polarizzata. Identifica la regione mesodermica posteriore dell'arto



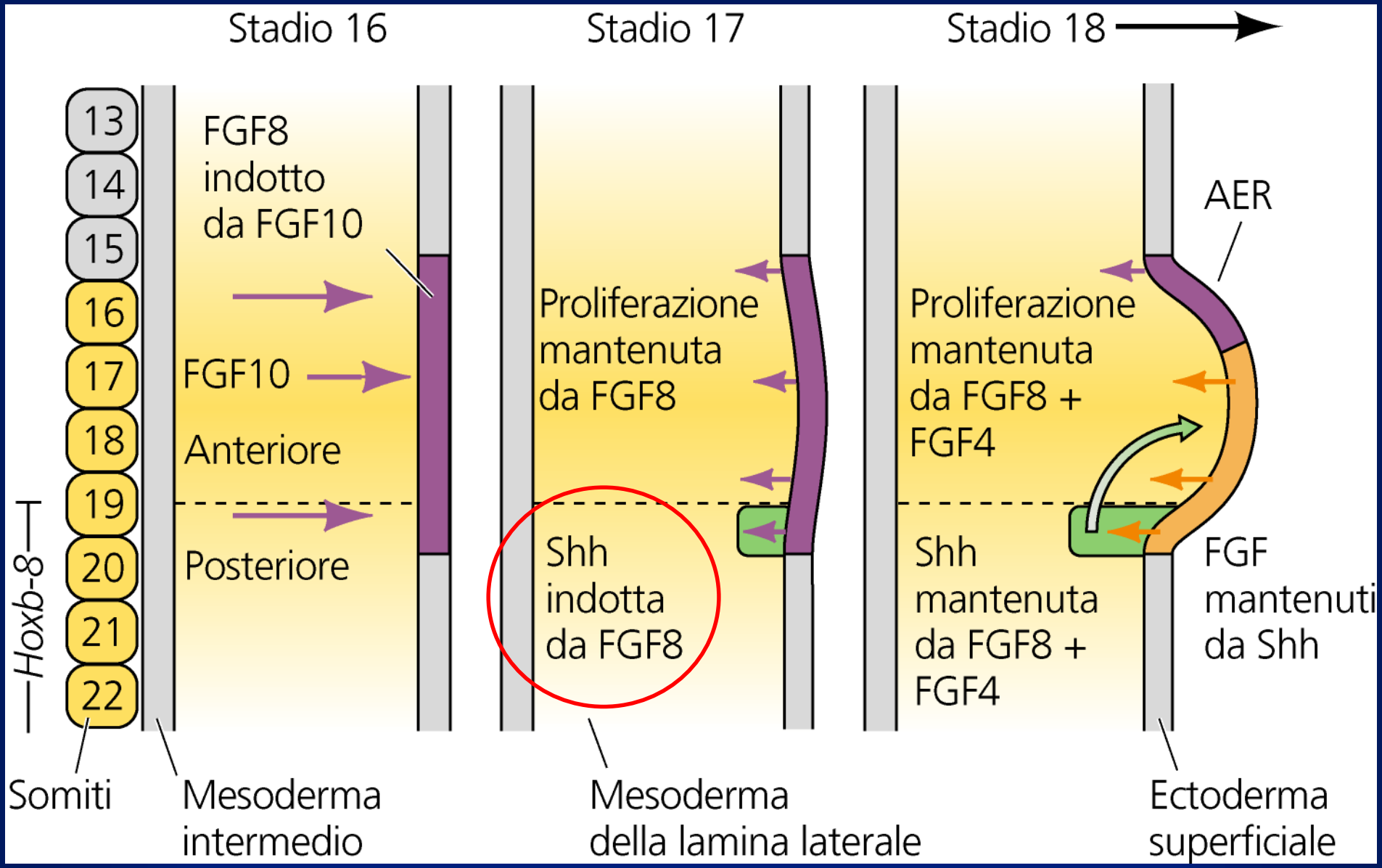
***Sonic hedgog* è il morfogeno della ZPA**



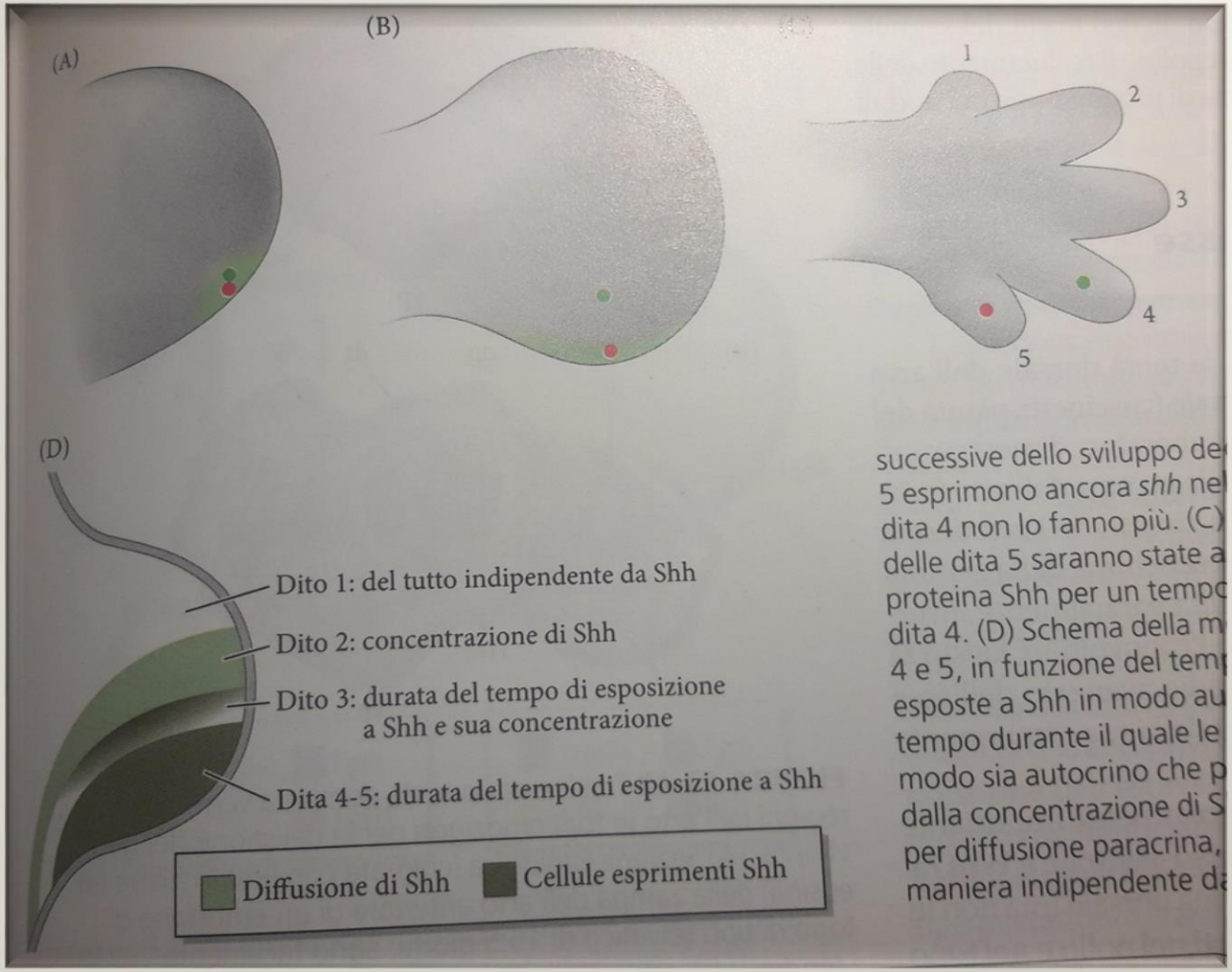


Fibroblasti esprimenti SHH sono stati trapiantati nella regione anteriore dell'abbozzo dell'arto

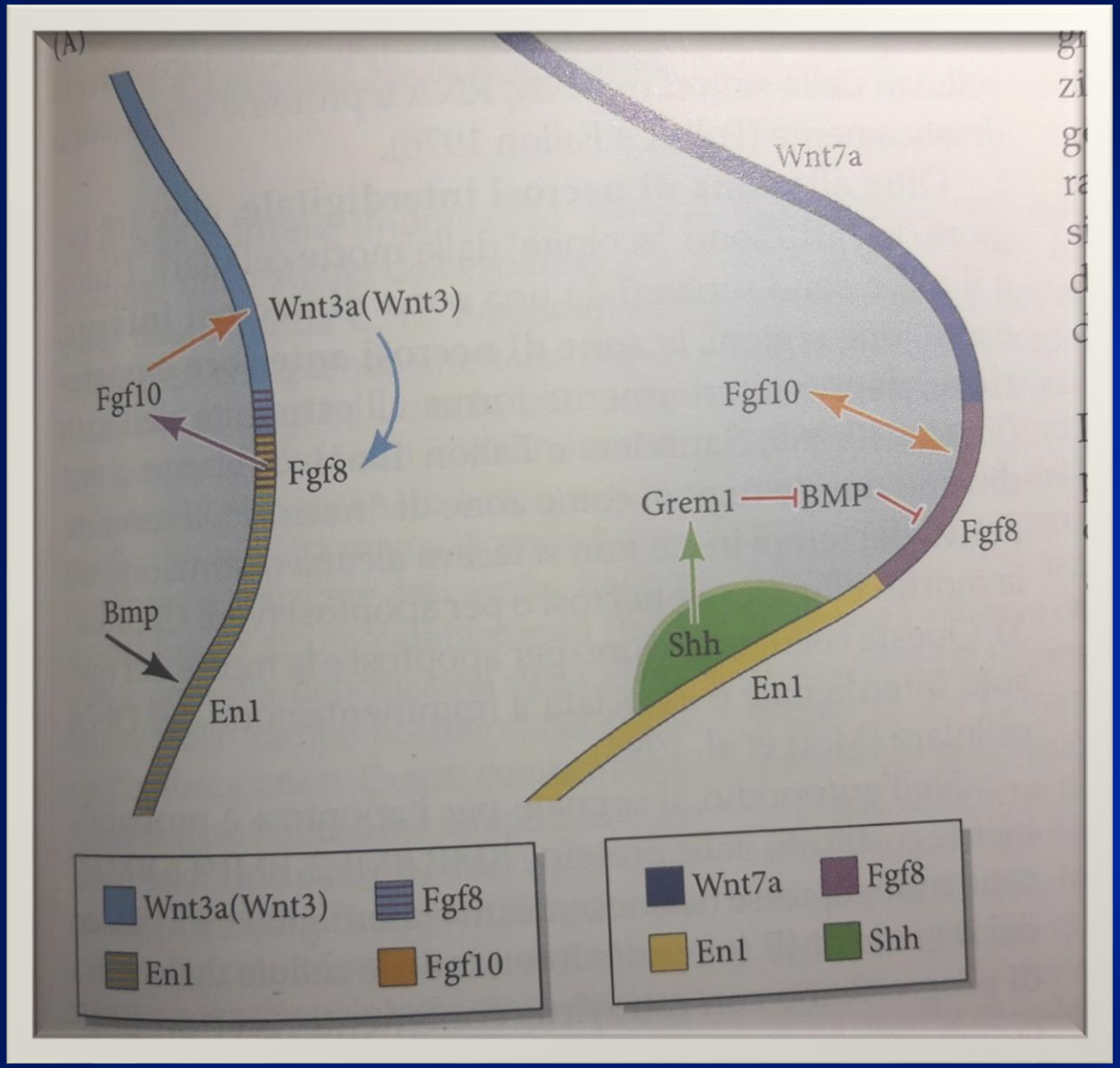
Duplicazione dell'autopodio



Il mesenchima posteriore esprime Hoxb8 e dHAND in risposta all'FGF8, regolando l'espressione di SHH



Il gradiente di Shh stabilisce l'orientamento PA in funzione del tempo di esposizione delle cellule a SHH e dal grado di espressione di BMP4.



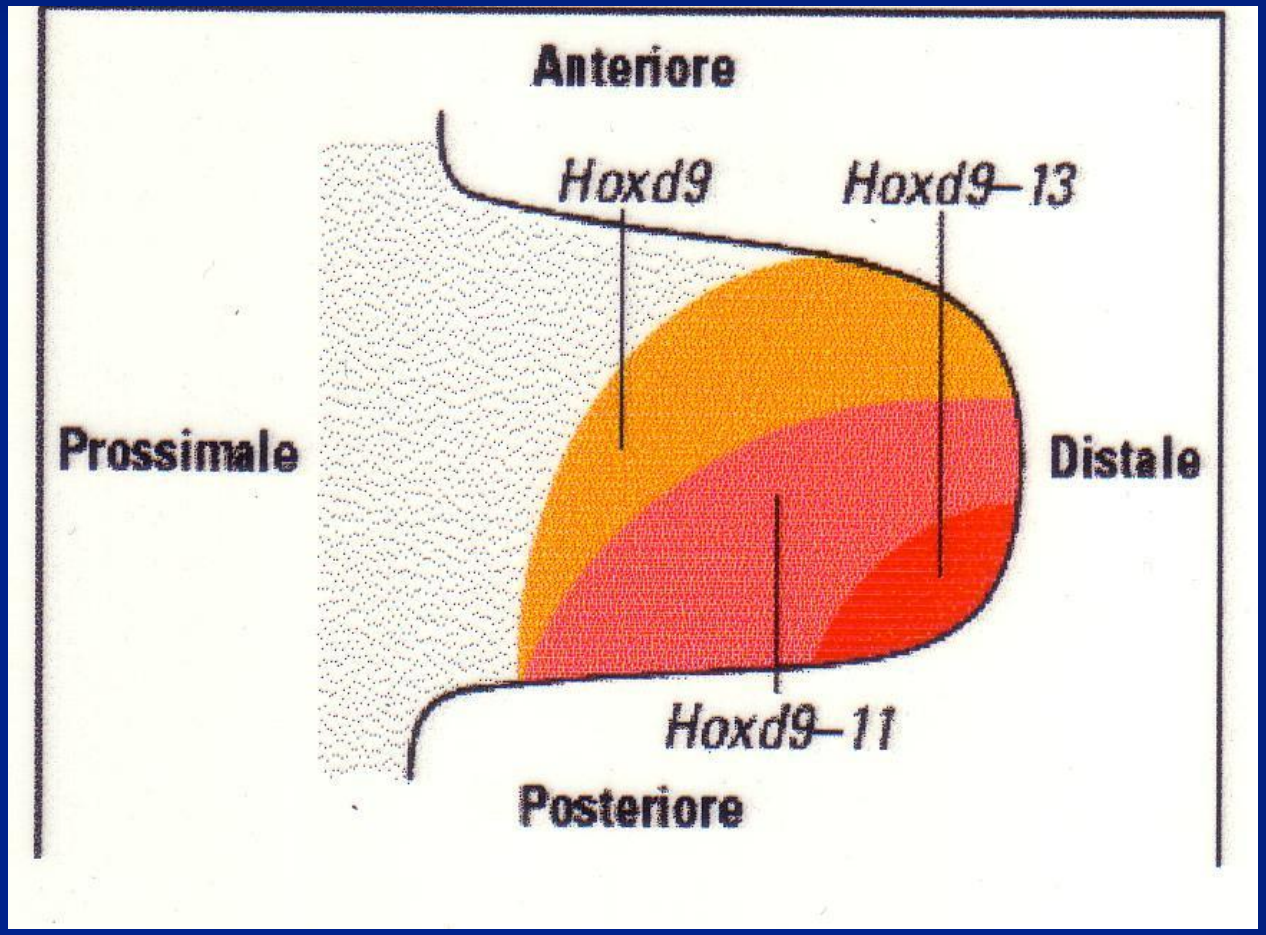
SHH

Gremlin

BMP4

Shh e BMP sono espressi alternativamente

GENI Hox-d e l'asse antero-posteriore

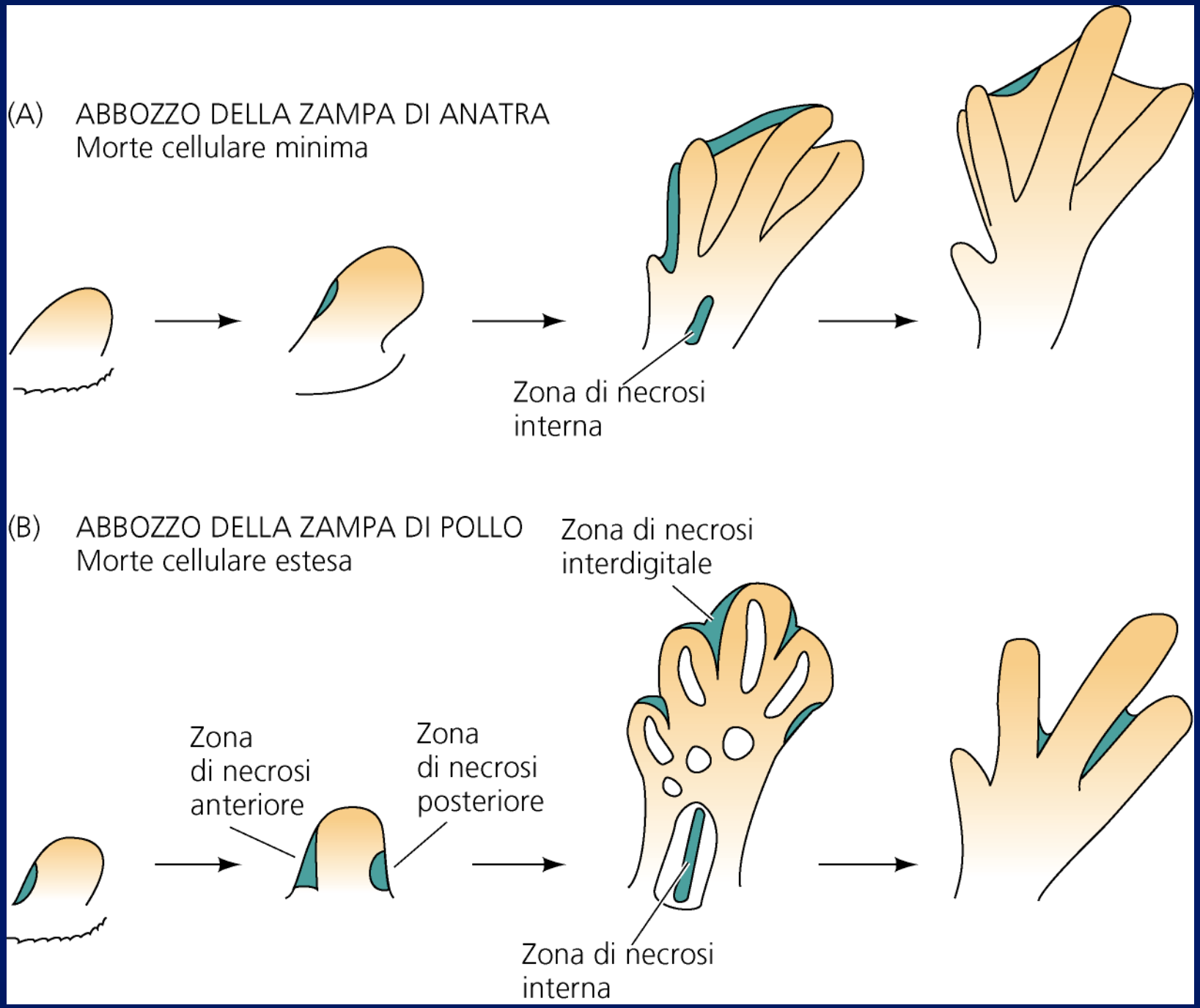


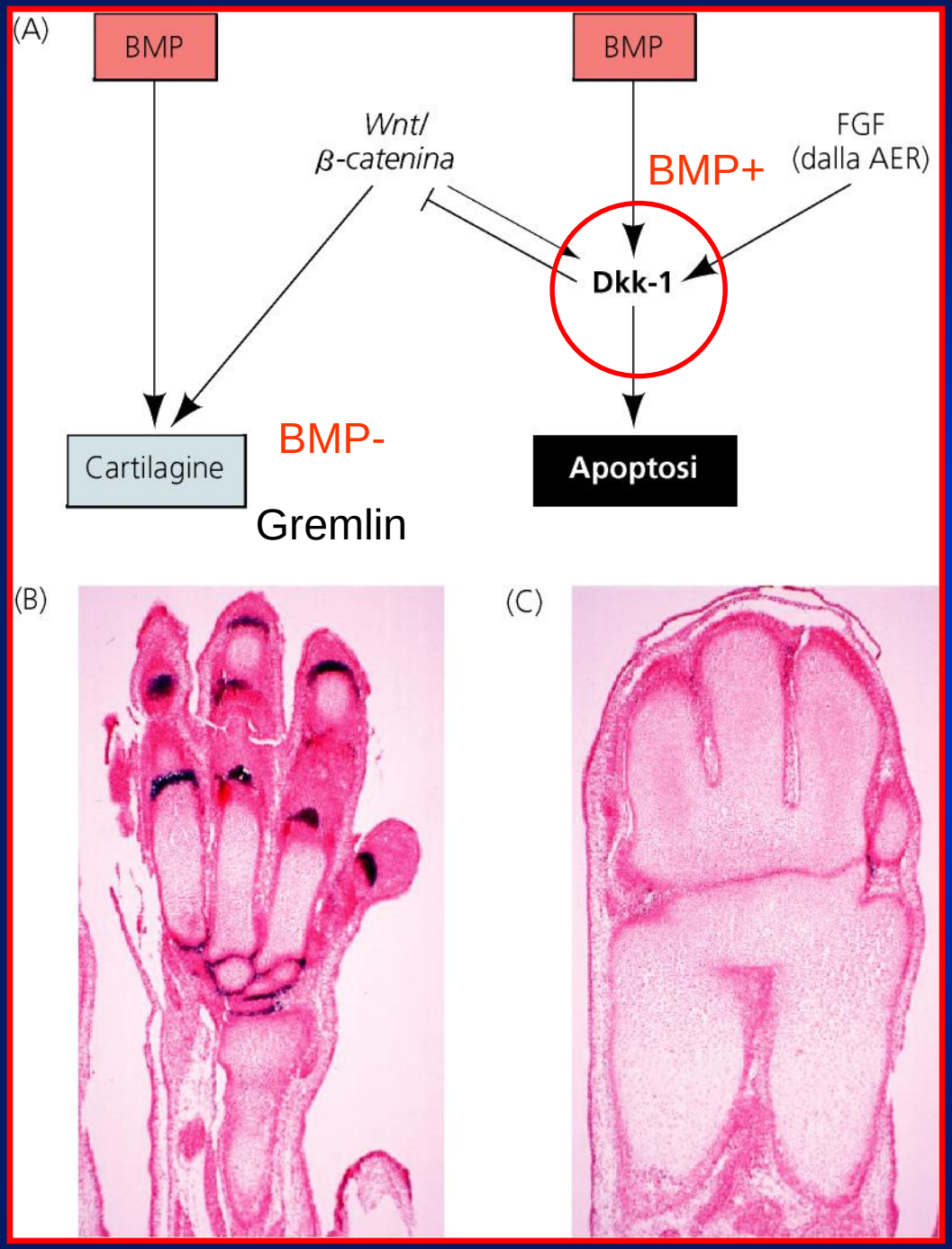
La specificazione delle dita dell'arto è favorita da una regolazione dipendente dalla regione interdigitale.
Ogni regione interdigitale specifica il dito posto nella regione anteriore ad essa

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

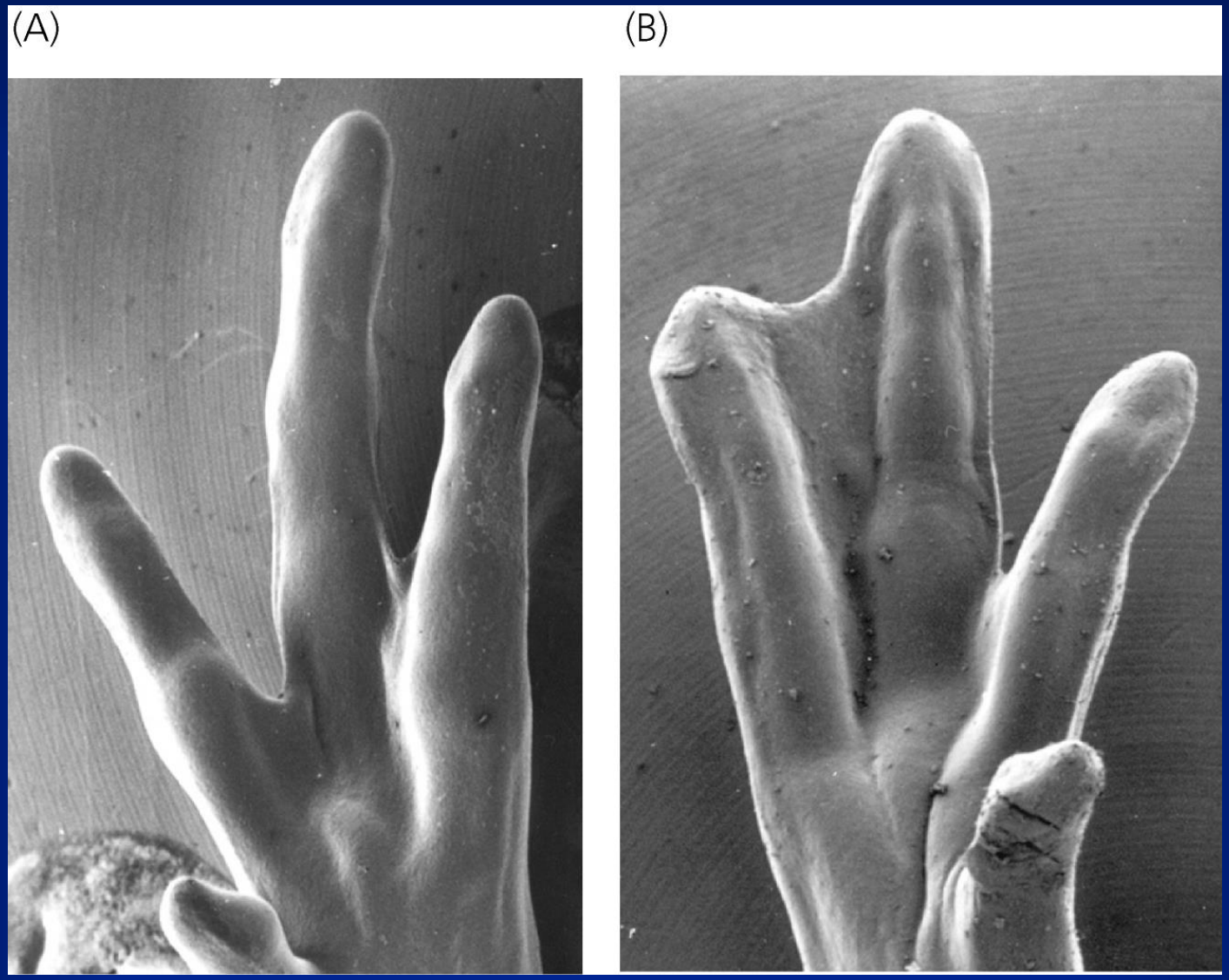

(A) ABBOZZO DELLA ZAMPA DI ANATRA
Morte cellulare minima
Zona di necrosi interna
(B) ABBOZZO DELLA ZAMPA DI POLLO
Morte cellulare estesa
Zona di necrosi interdigitale
Zona di necrosi anteriore
Zona di necrosi posteriore
Zona di necrosi interna



BMP espresso nel mesenchima interdigitale

BMP favorisce la morte delle cellule della regione interdigitale

La cartilagine è protetta dall'espressione di Gremlin, inibitore 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 azione nella zona ID ,
per cui si perde l'Arto palmato

- 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