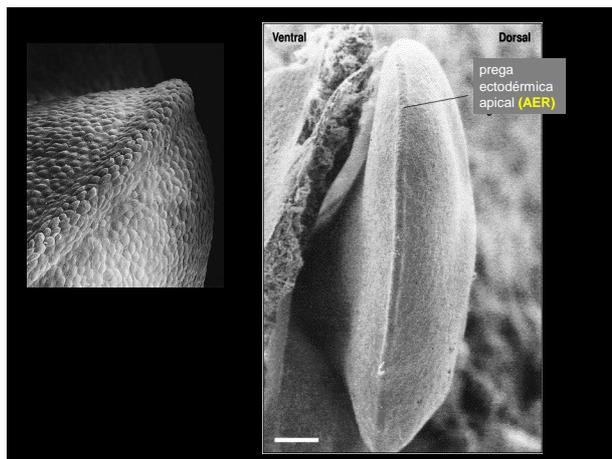
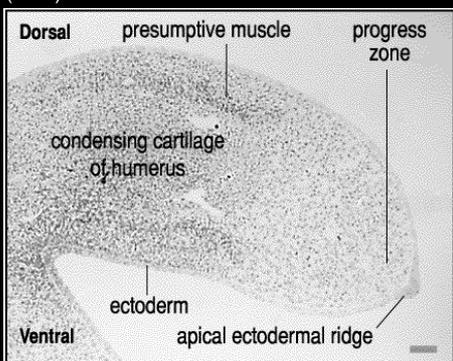


Annu. Rev. Cell Dev. Biol. 2001. 17:87-132

Em aves e mamíferos existe um espessamento distal da ectoderme do broto do membro: a PREGA ECTODÉRMICA APICAL (AER)



As fases desenvolvimento do broto do membro :

	<p>1. Definição do campo do membro</p>
	<p>2. Crescimento do broto</p>
	<p>3. Definição dos eixos</p>

Annu. Rev. Cell Dev. Biol. 2001. 17:87-132

As fases desenvolvimento do broto do membro :

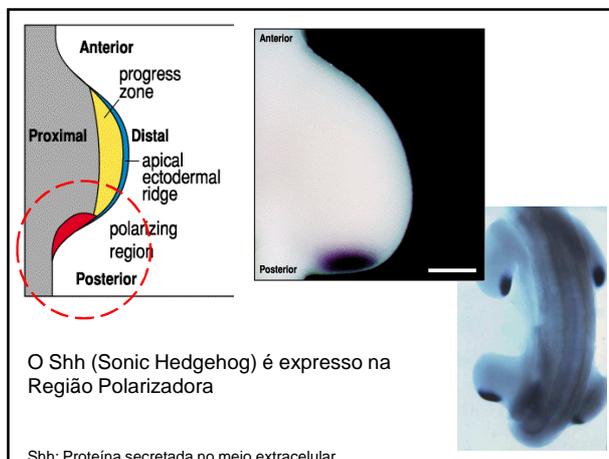
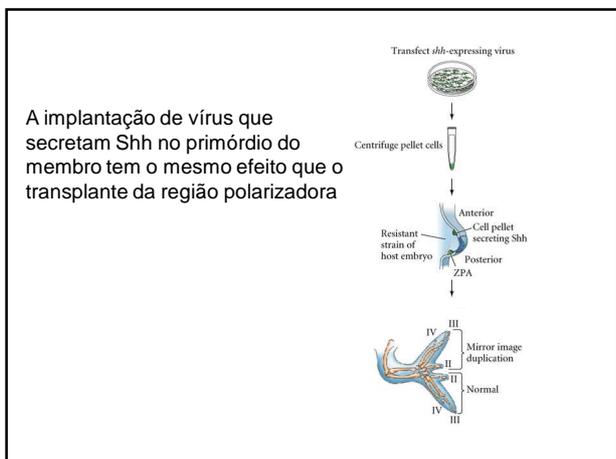
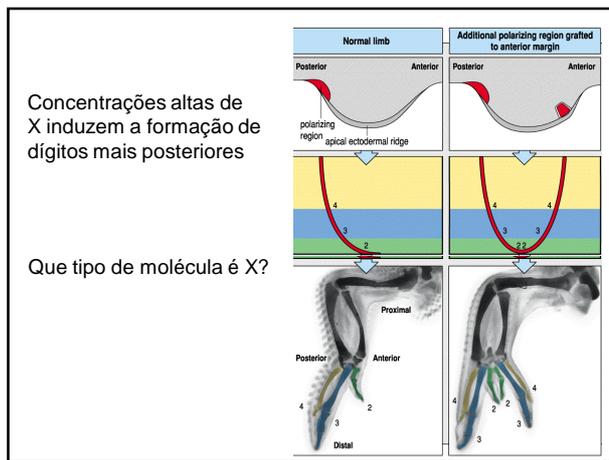
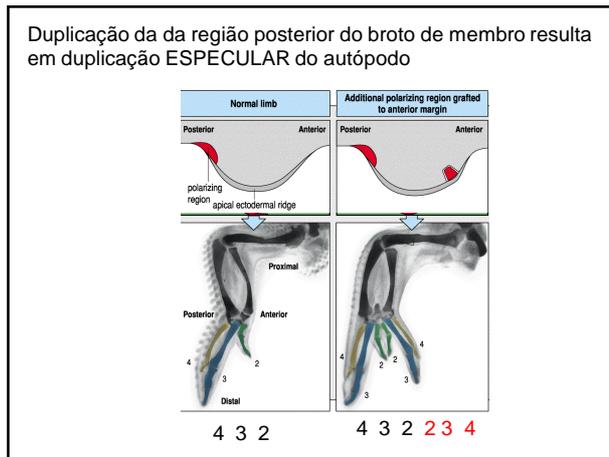
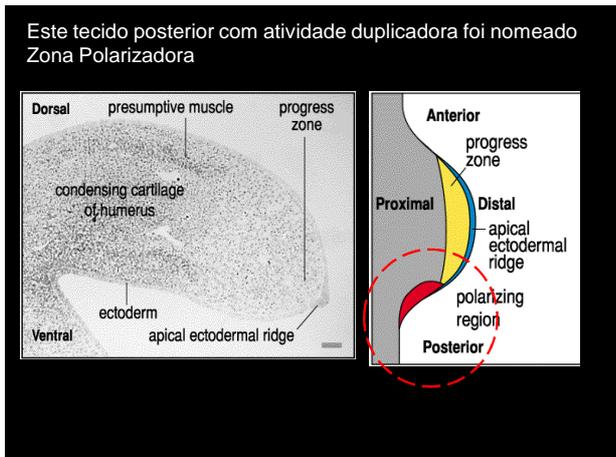
	<p>1. Definição do campo do membro</p>
	<p>2. Crescimento do broto</p>
	<p>3. Definição dos eixos</p>

Annu. Rev. Cell Dev. Biol. 2001. 17:87-132

Eixo Antero-posterior

(ordem dos dígitos)

Duplicação da da região posterior do broto de membro resulta em duplicação do autópodo



O Shh é assimetricamente expresso no Nó de Hensen

HH 5

Síndromes = Efeito Eddie Murphy

Um embrião tem altos níveis de Shh em todo o broto de membro. O fenótipo esperado é:

- Ausência ou redução do crescimento proximo-distal
- Duplicação de estruturas A-P
- Aumento do número de dígitos
- Posteriorização dos dígitos
- Alteração na identidade dos membros.
- Alteração no posicionamento axial dos membros.

A superexpressão de Shh nos membros causa polidactilia

Cartilagem

Sonic Hedgehog

Wild-type

Hx mutant

Maas e Falon, 2005

DEVELOPMENTAL BIOLOGY (4th ed.) © 2005

Shh

© 2000 Sinauer Associates, Inc.

Eixo Dorso-ventral
(palma e costas da mão)

Dorsal

Ventral

Humerus, Ulna, Radius, Metacarpus, Digits, Stylopod, Zeugipod, Autopod

O Wnt-7a é expresso na região dorsal do primórdio de membro

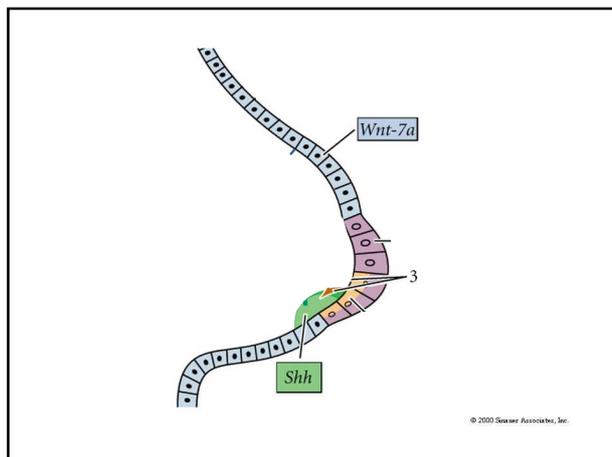
Wnt7a: Proteína secretada no meio extracelular

Mechanisms of Development 116 (2002) 19-27



Camundongos mutantes para Wnt7a apresentam estruturas ventrais na região dorsal.

DEVELOPMENTAL BIOLOGY 202, 228-234 (1998)



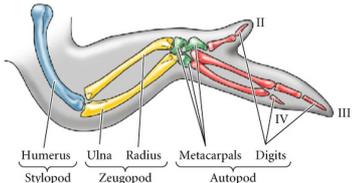
As fases desenvolvimento do broto do membro :

1. Definição do campo do membro
2. Crescimento do broto
3. Definição dos eixos

Annu. Rev. Cell Dev. Biol. 2001. 17:87-132

Eixo Proximo-distal
(braço, antebraço e mão)

Na sequência próximo-distal, o membro é subdividido em: Estilópodo -> Zeugópodo -> Autópodo



Chick wing 4 days	Mouse forelimb 11 days
4½ days	11½ days
5½ days	13 days
6½ days	14 days
8 days	15 days

O esqueleto do membro desenvolve-se no sentido próximo-distal, i.e. estruturas mais proximais surgem primeiro.

A prega ectodérmica apical (AER) define o crescimento do membro

A remoção do AER em tempos progressivos resulta em fenótipo próximo-distal

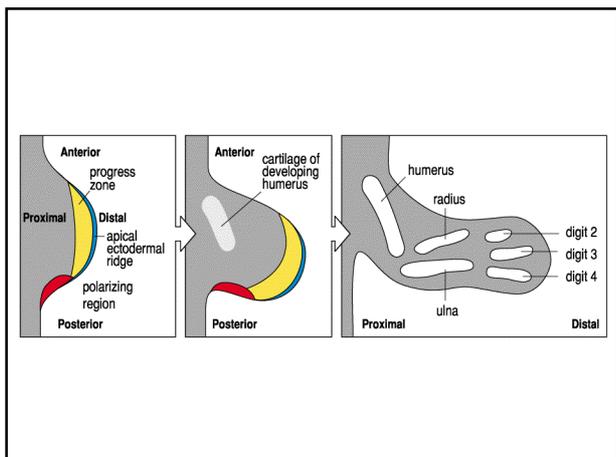
	At 3 days	At 3½ days	At 4 days	Normal limb
Removal of apical ectodermal ridge				
Resulting wing				

A prega ectodérmica apical (AER)

1. Induz proliferação e inibe morte celular
2. Inibe a formação de cartilagem
3. A região onde ocorrem divisões celulares foi denominada Zona de Progresso

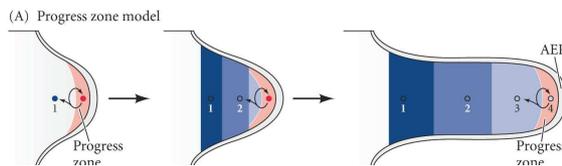
	At 3 days	At 3½ days	At 4 days	Normal limb
Removal of apical ectodermal ridge				
Resulting wing				

As células mais "velhas" formam elementos da região mais proximal

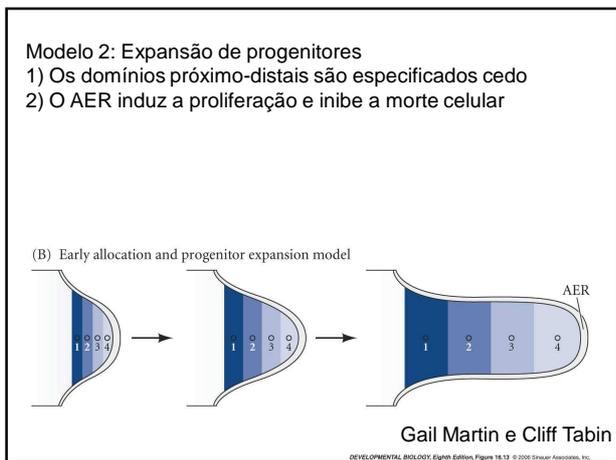


Modelo 1: A Zona de Progresso

- 1) As células proliferantes ficam na Zona de Progresso
- 2) Saída tardia da Z.P. = formação de estruturas distais
- 3) Mais ciclos celulares = estruturas distais

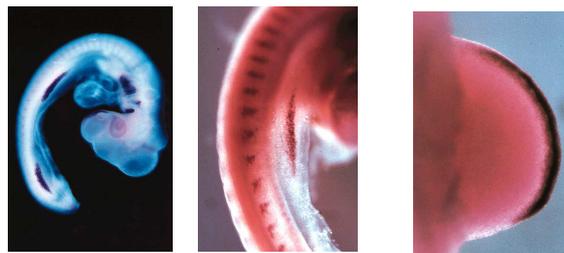


John Saunders



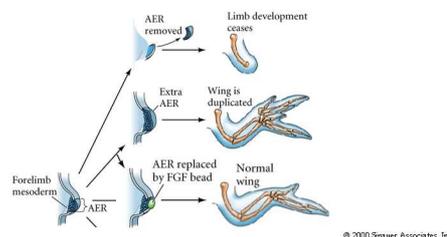
O FGF8 é expresso na prega ectodérmica apical

FGF: Proteína extracelular secretada



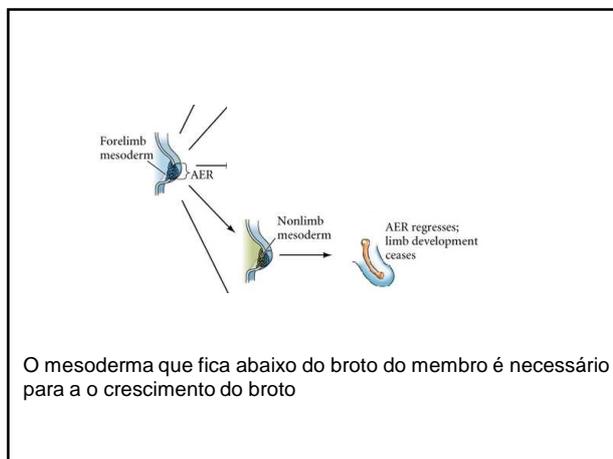
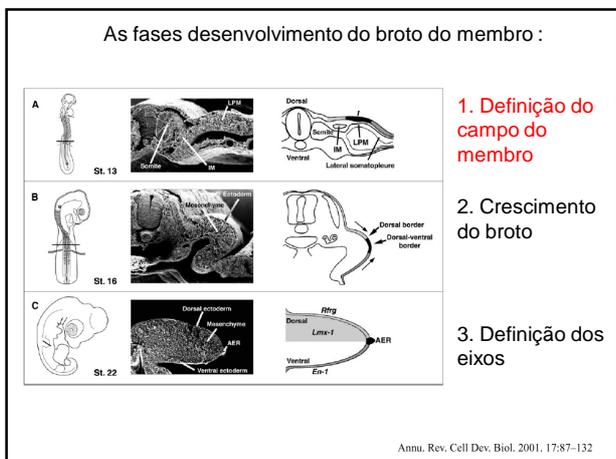
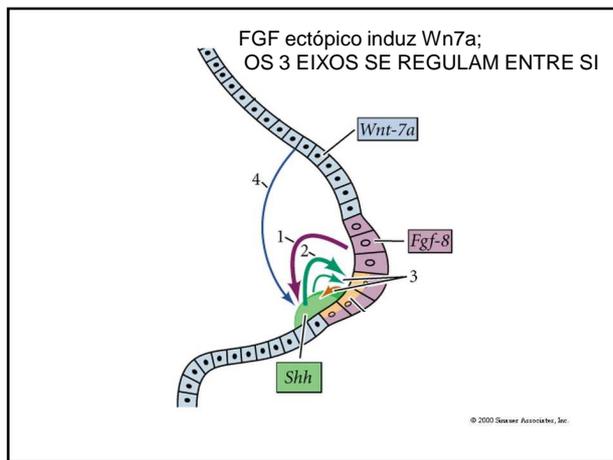
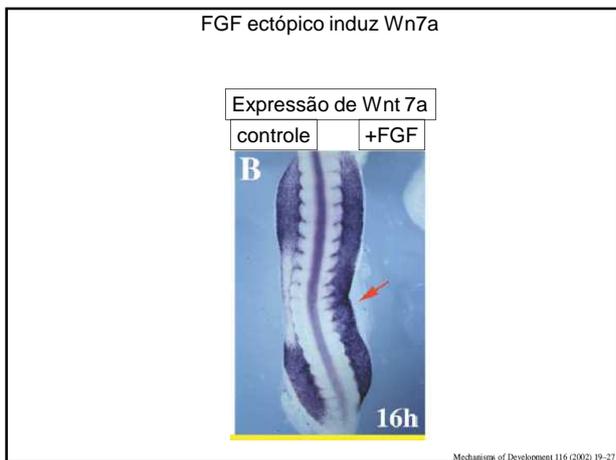
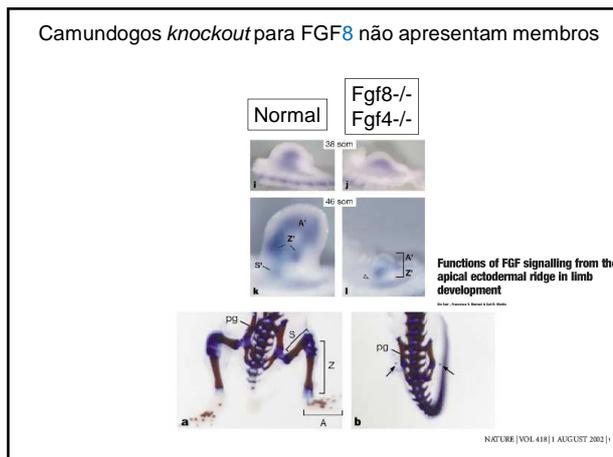
Hipótese:

O FGF8 no Prega Ectodérmica Apical é responsável pelo crescimento do broto do membro.



© 2000 Sinauer Associates, Inc.

A ausência da prega ectodérmica apical (AER) pode ser compensada por FGF8

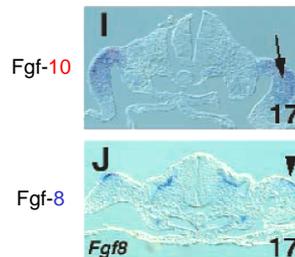


Hipótese:

O FGF8 no Prega Ectodérmica Apical é responsável pelo crescimento do broto do membro.

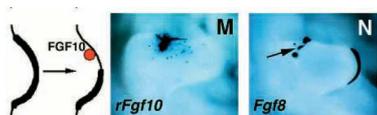
E QUAL A RELAÇÃO ENTRE FGF10 (mesênquima/mesoderma do broto) e FGF8 (prega ectodérmica apical) ?

O FGF10 é expresso no mesênquima/mesoderma do broto e o FGF8 na Prega Ectodérmica Apical



Development 124, 2235-2244 (1997)

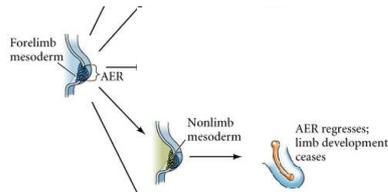
O FGF10 induz a expressão de FGF8



Development 124, 2235-2244 (1997)
Printed in Great Britain © The Company of Biologists Limited 1997
DEV1219

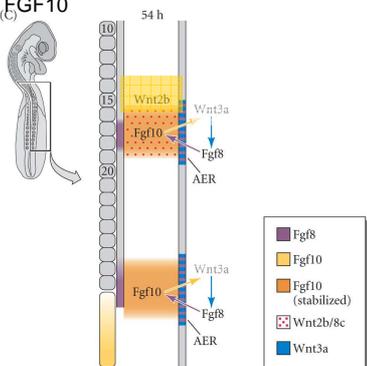
2235

The mesenchymal factor, FGF10, initiates and maintains the outgrowth of the chick limb bud through interaction with FGF8, an apical ectodermal factor

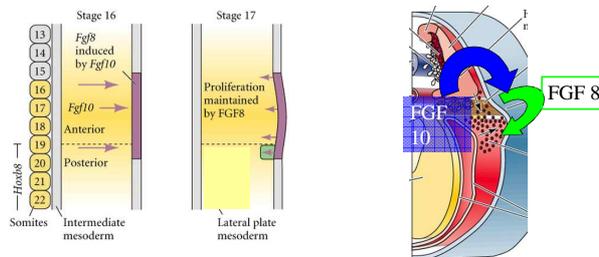


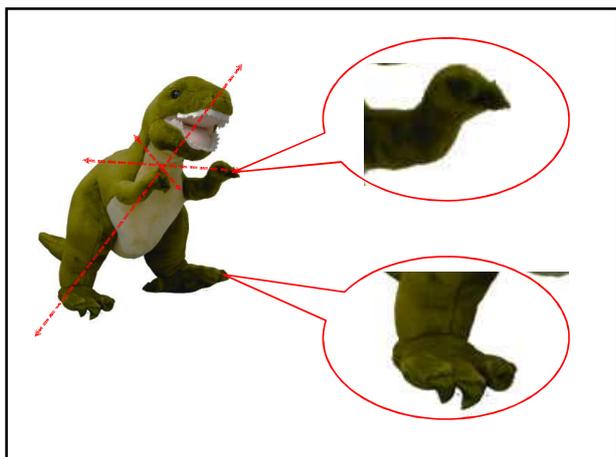
O mesoderma que fica abaixo do broto do membro é necessário para a FORMAÇÃO DO AER e do crescimento do broto

O FGF10 dos futuros brotos de membros induz a produção de FGF8 do ectoderma superficial, que por sua vez mantém a produção de FGF10



DEVELOPMENTAL BIOLOGY, Eighth Edition, Figure 16.8 (Part 5) © 2005 Sinauer Associates, Inc.





O implante de FGF pode gerar tanto m. superior quanto inferior.

Nature 1999 Apr 29;398(6730):814-8.

AER do membro anterior

Mesoderma do membro posterior

Leg

Wing

A identidade do broto de membro (superior ou inferior) é definida pelo mesoderma/mesênquima subjacente

A região do membro anterior expressa o fator de transcrição **Tbx5** e o inferior o **Tbx4**

Development 125, 51-60 (1998)

O implante de FGF pode gerar tanto m. superior quanto inferior.

Nature 1999 Apr 29;398(6730):814-8.

Hipótese:

A identidade do membro depende da expressão de **Tbx5** e **Tbx4**.

A expressão de *Tbx4* na metade posterior do broto forma um membro misto.

DEVELOPMENTAL BIOLOGY, Eighth Edition, Figure 16.7 (Part 2) © 2005 Sinauer Associates, Inc.

O que determina o padrão de expressão de *Tbx5* e *Tbx4*?
 OU SEJA
 O que determina que um par de membros seja
Superior/Anterior
Inferior/Posterior?

O padrão de expressão de genes da família Hox para o membro anterior e posterior são diferentes.

Hox (homeobox): Fator de transcrição= homeótico

NATURE | VOL. 387 | 1 MAY 1997

O padrão de Hox para o membro anterior e posterior são diferentes

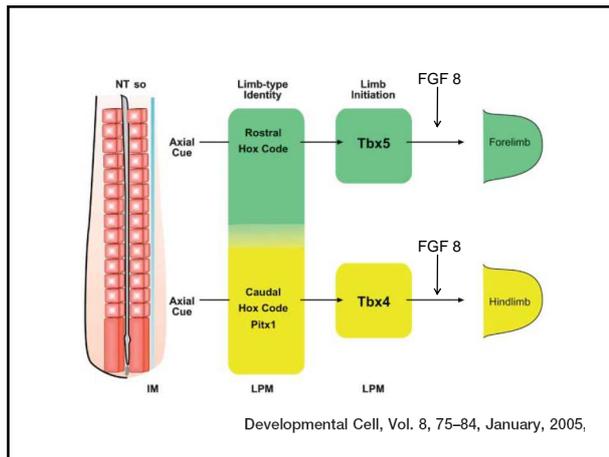
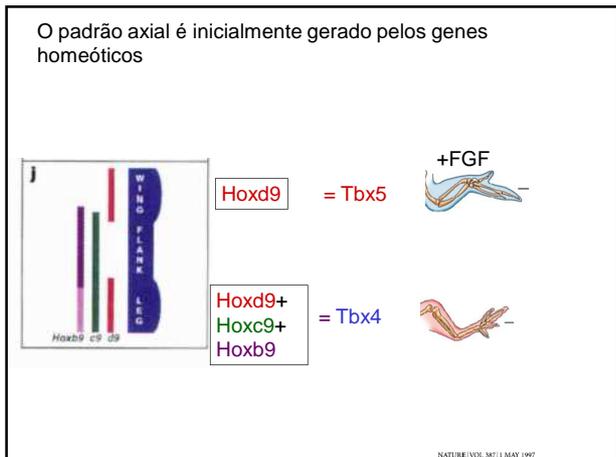
NATURE | VOL. 387 | 1 MAY 1997

O padrão axial é inicialmente gerado pelos genes Hox

NATURE | VOL. 387 | 1 MAY 1997

A implantação de FGF expande o domínio de Hox correspondente

NATURE | VOL. 387 | 1 MAY 1997



Um embrião tem superexpressão de Tbx4 por toda a região do flanco. O fenótipo esperado seria:

- Ausência ou redução do crescimento proximo-distal
- Duplicação de estruturas A-P
- Aumento do número de dígitos
- Posteriorização dos dígitos
- Alteração na identidade dos membros.
- Alteração no posicionamento axial dos membros.

PORQUÊ AS COBRAS NÃO TÊM PERNAS?

a HOXC8

h Chick Python

Cervical Forelimb

Thoracic Flank

Lumbar Hindlimb

Thoracic Flank

Hindlimb

d HOXC8

HOXC6
HOXC8

Developmental basis of limblessness and axial patterning in snakes

Martini J, Collier I & Choury Tiedari

NATURE | VOL 399 | 3 JUNE 1999

NATURE VOL 399 3 JUNE 1999

