

Corso di Biologia cellulare

Lo sviluppo embrionale

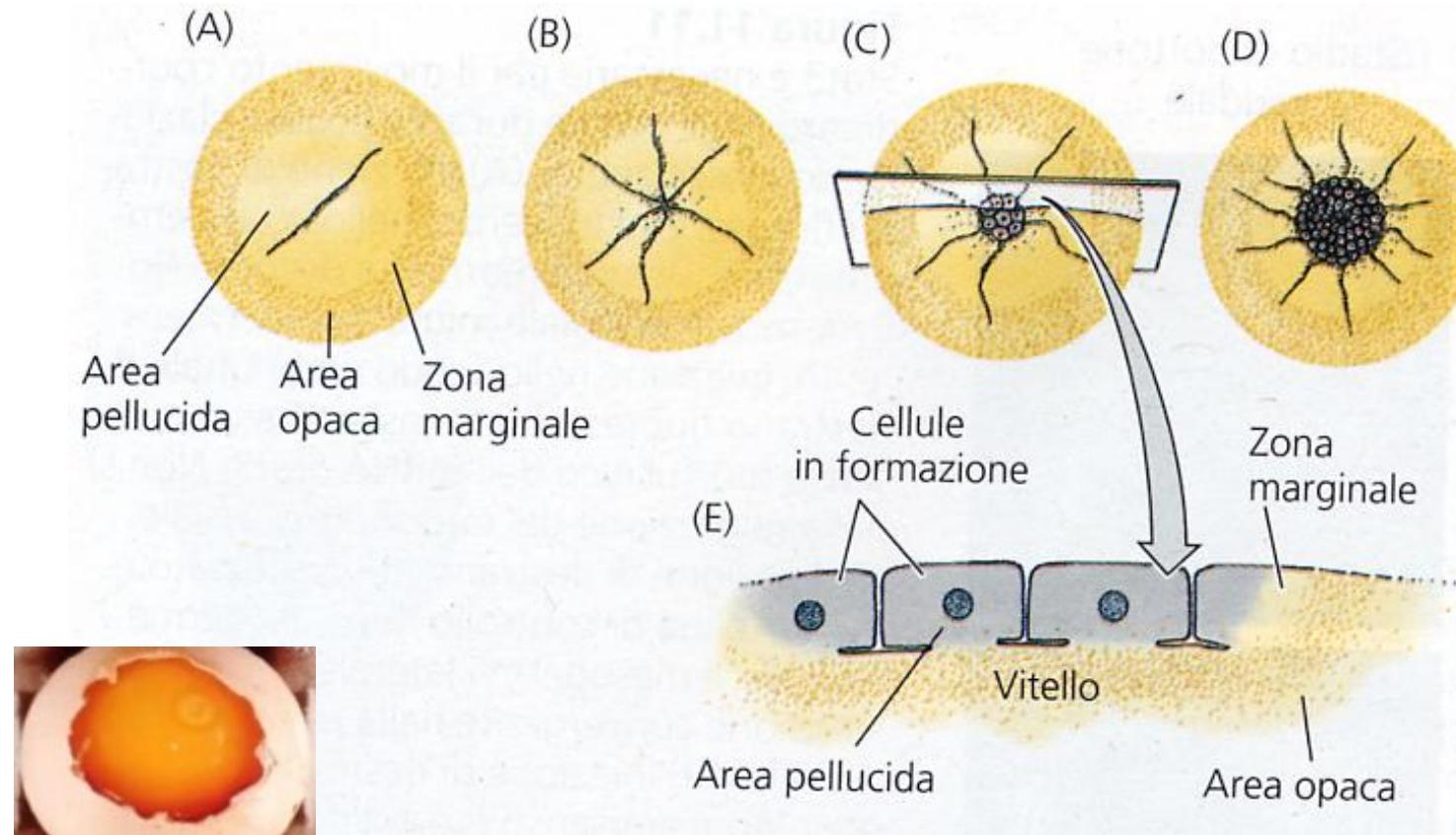
< Le cellule vanno incontro a differenziamento progressivo >

La gastrulazione mediante formazione della *stria primitiva*:

LA GASTRULAZIONE DEGLI AMNIOTI non-mammiferi



Segmentazione discoidale (Amnioti non-mammiferi)



Segmentazione meroblastica discoidale dell'uovo di pollo. (A-D) Quattro stadi visti dal polo animale (il futuro lato dorsale dell'embrione). (E) Embrione all'inizio della segmentazione, visto di lato. (Da Bellairs et al. 1978.)



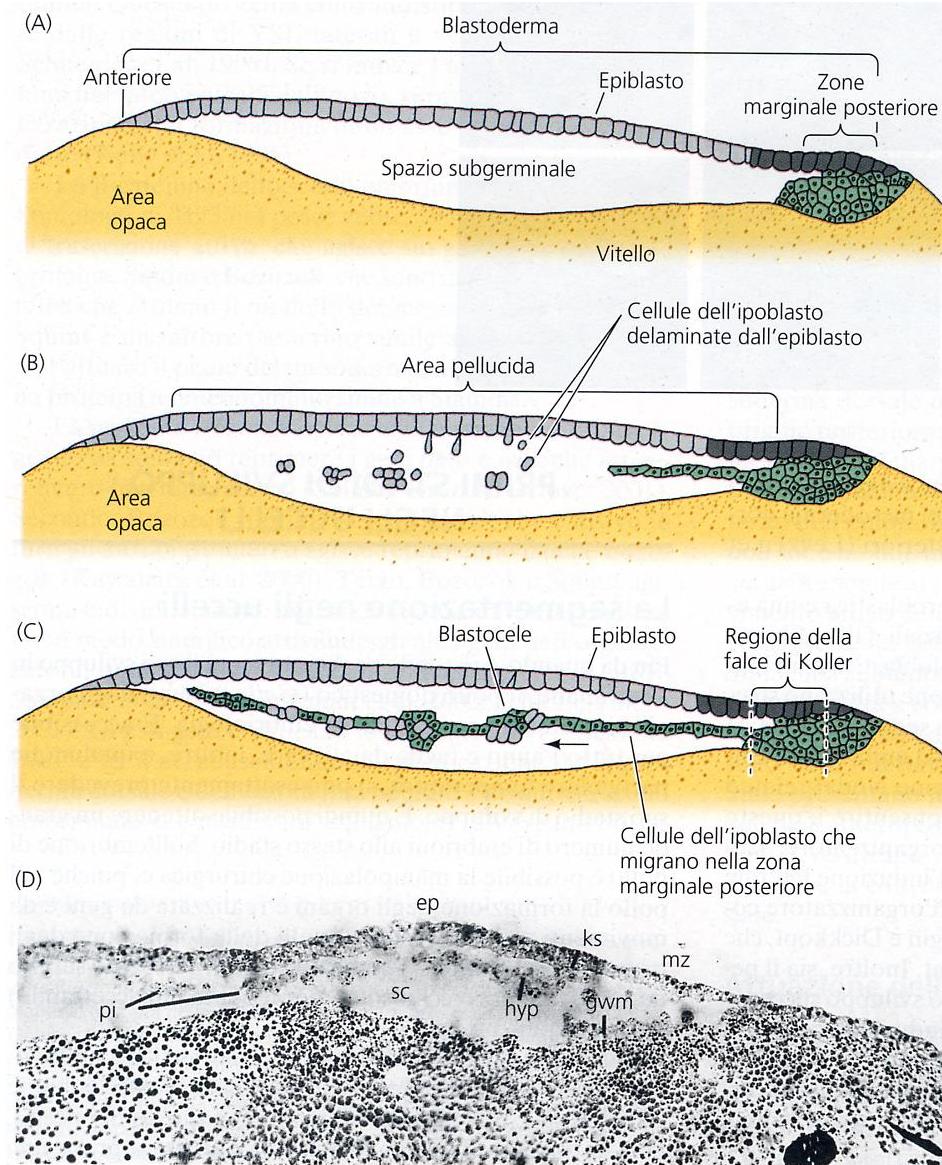


Figura 11.13

Formazione del blastoderma diblastico nell'embrione di pollo. (A, B) Le cellule dell'ipoblasto primario si delaminano singolarmente, formando isole di cellule al di sotto dell'epiblasto. (C) Cellule dell'ipoblasto secondario migrano dal margine posteriore (la falce di Koller e le cellule marginali posteriori al di sotto di questa) al di sotto dell'epiblasto (ep) e incorporano le isole di poliinvaginazione. Mentre l'ipoblasto si muove in direzione anteriore, cellule dell'epiblasto si raccolgono nella regioneposta al davanti della falce di Koller, formando la linea primitiva. (D) La sezione sagittale di un embrione in prossimità del margine posteriore mostra uno strato superiore costituito da un epiblasto centrale (ep) che si continua con le cellule della falce di Koller (ks) e la zona marginale posteriore (mz). Certe cellule si sono delaminate dall'epiblasto, a formare isole di poliinvaginazione (pi) di 5-20 cellule ciascuna. A queste cellule si uniranno le cellule dell'ipoblasto (hyp) che migrano anteriormente dalla falce di Koller, formando lo strato inferiore (ipoblasto secondario). (sc, cavità subgerminale; gwm, margine della parete germinale.) (Da Eyal-Giladi et al. 1992; fotografia per gentile concessione di H. Eyal-Giladi.)

LA FORMAZIONE DELLA STRIA PRIMITIVA

Ispessimento iniziale dell'epiblasto, a livello della falce di Koller

Accumulo di cellule fra epiblasto e ipoblasto

Estensione convergente, che permette alla stria primitiva di allungarsi in senso caudale-cefalico e di restringersi in larghezza

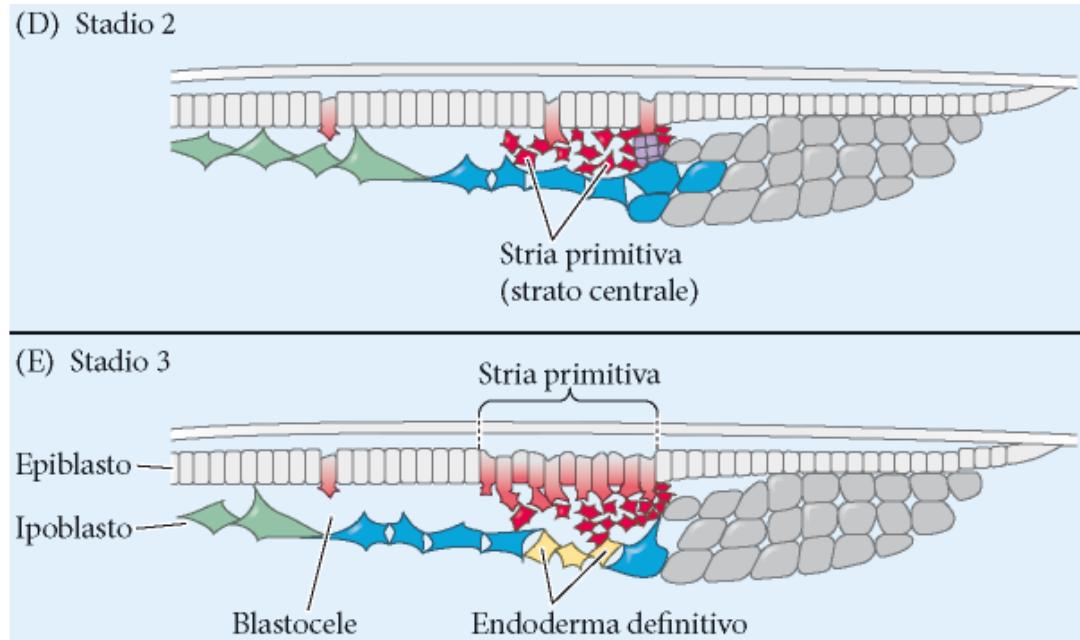
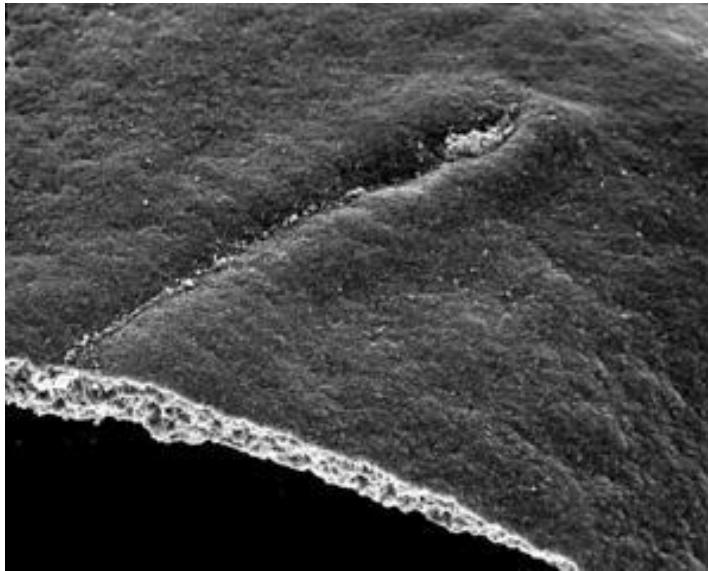


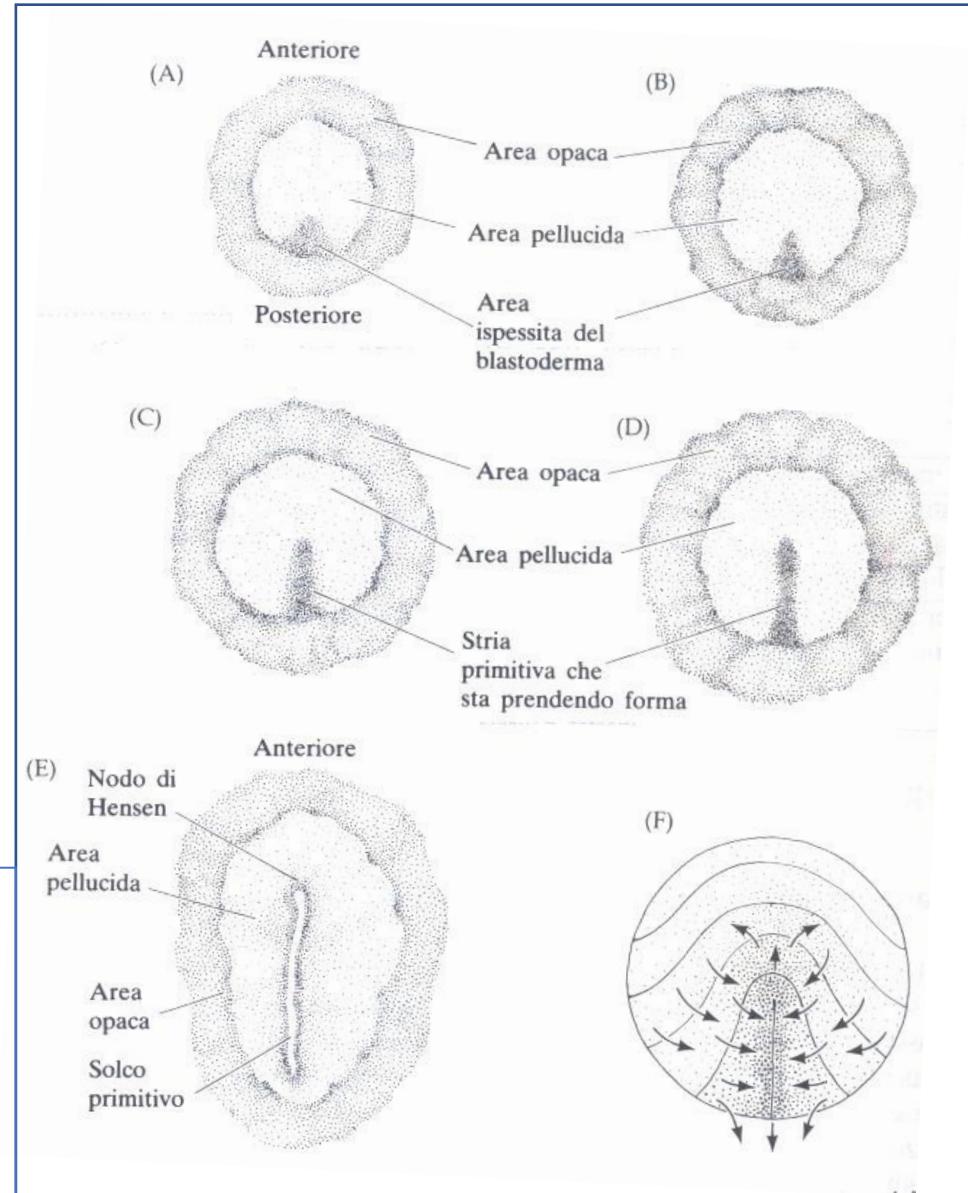
Foto SEM della regione della stria primitiva di un embrione in gastrulazione. Le cellule dell'epiblasto destinate ad entrare nel blastocoele assumono la forma **a bottiglia**.

LA FORMAZIONE DELLA STRIA PRIMITIVA

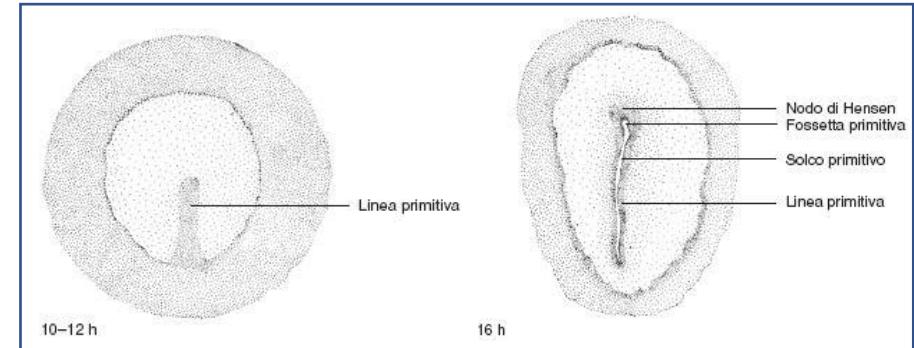
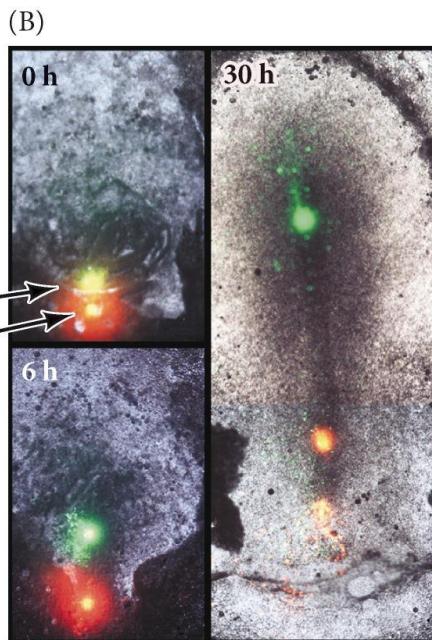
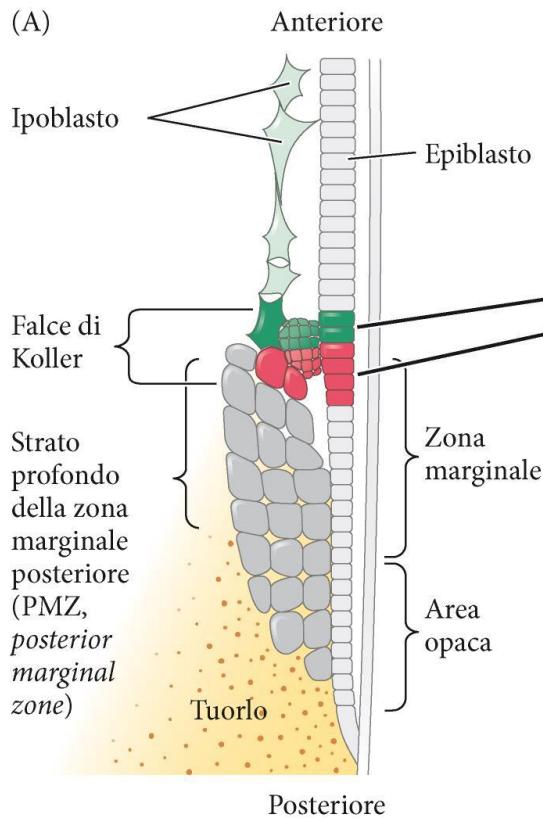


Vista dorsale del blastoderma dell'embrione di pollo, a vari tempi di incubazione:

- a) 3-4 ore,
- b) 5-6 ore,
- c) 7-8 ore,
- d) 10-12 ore,
- e) 15-16 ore.
- f) Riepilogo dei movimenti cellulari.



LA FORMAZIONE DEL NODO DI HENSEN

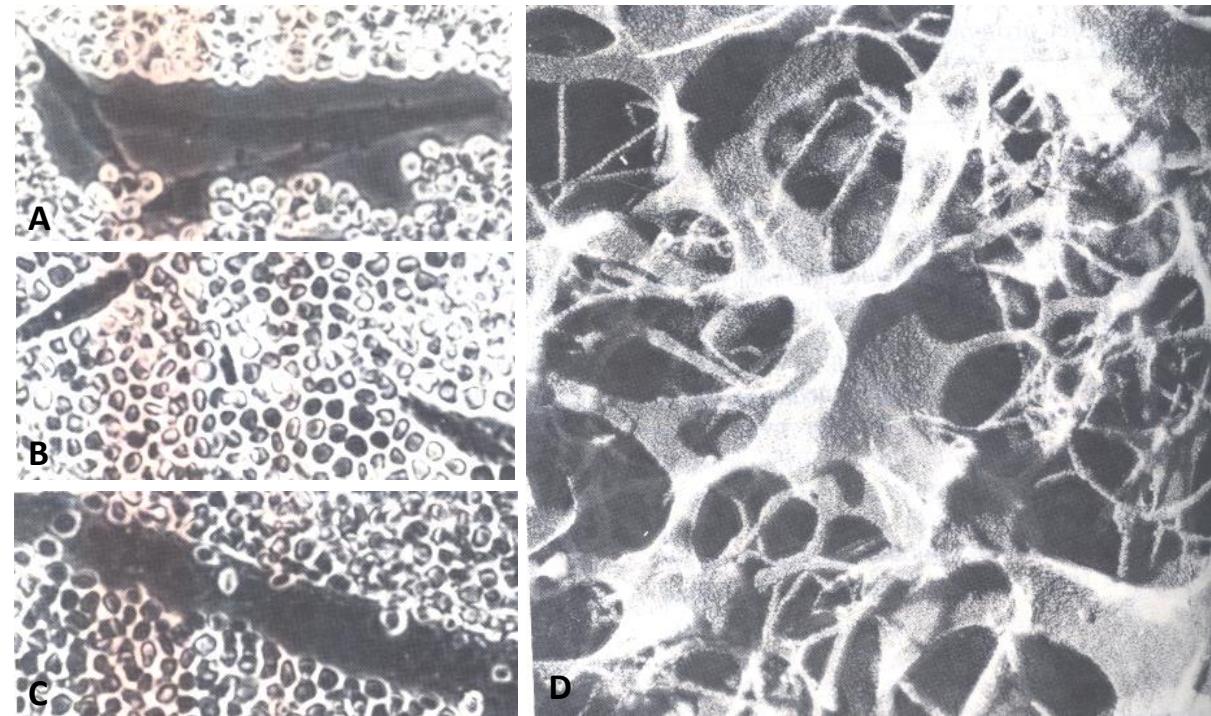


Formazione del nodo di Hensen dalla falce di Koller. Schema dell'estremità posteriore di un embrione ai primi stadi (prima che si formi la linea primitiva), che illustra le cellule marcate nelle fotografie con coloranti fluorescenti. (B) Immediatamente prima della gastrulazione, le cellule dell'estremo anteriore della falce di Koller (epiblasto e strato intermedio) sono state marcate con colorante verde. Le cellule della parte posteriore della falce di Koller sono state marcate con colorante rosso. Con la migrazione, le cellule anteriori hanno formato il nodo di Hensen e i suoi derivati notocordali, le cellule posteriori hanno formato la regione posteriore della linea primitiva. Su ogni fotografia è indicato il tempo trascorso dall'iniezione del colorante. (Da Bachvarova et al. 1998; fotografie per gentile concessione di R.F. Bachvarova.)



Formatosi il solco primitivo, l'ingressione di cellule avviene attraverso una transizione epitelio-mesenchima, stimolata dal *fattore di dispersione* (*Scatter factor*).

L'ingressione di cellule singole è sostenuta dalla matrice extracellulare depositata nel blastocle.



Rivestimento di proteoglicani che circonda cellule mobili.

- A) Rivestimento di ialuronidato che circonda mioblasti di pollo in coltura, che li isola da eritrociti fissati, a distanza significativa dal bordo cellulare.
- B) Se i mioblasti vengono trattati con ialuronidasi, questo rivestimento scompare.
- C) Il rivestimento scompare anche quando i mioblasti cessano di dividersi, quando si uniscono insieme e si differenziano.
- D) Foto SEM di ialuronidato in soluzione acquosa, che mostra un reticolo fibrillare ramificato.

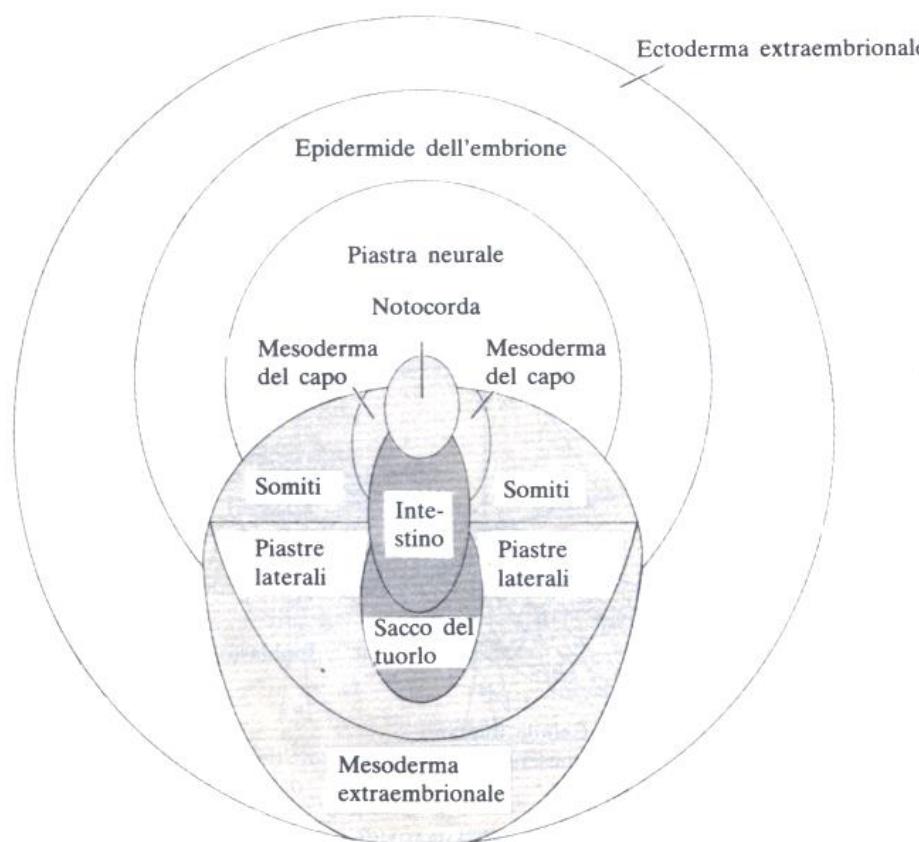


Figura 25. Mappa dei territori presuntivi di embrione di pollo immediatamente prima della gastrulazione. La stria primitiva non si è ancora formata, ma alla fine si estenderà fino alla regione della notocorda. L'ectoderma presuntivo è bianco, il mesoderma presuntivo è grigio chiaro e l'endoderma presuntivo è grigio scuro (Da Balinsky, 1975).

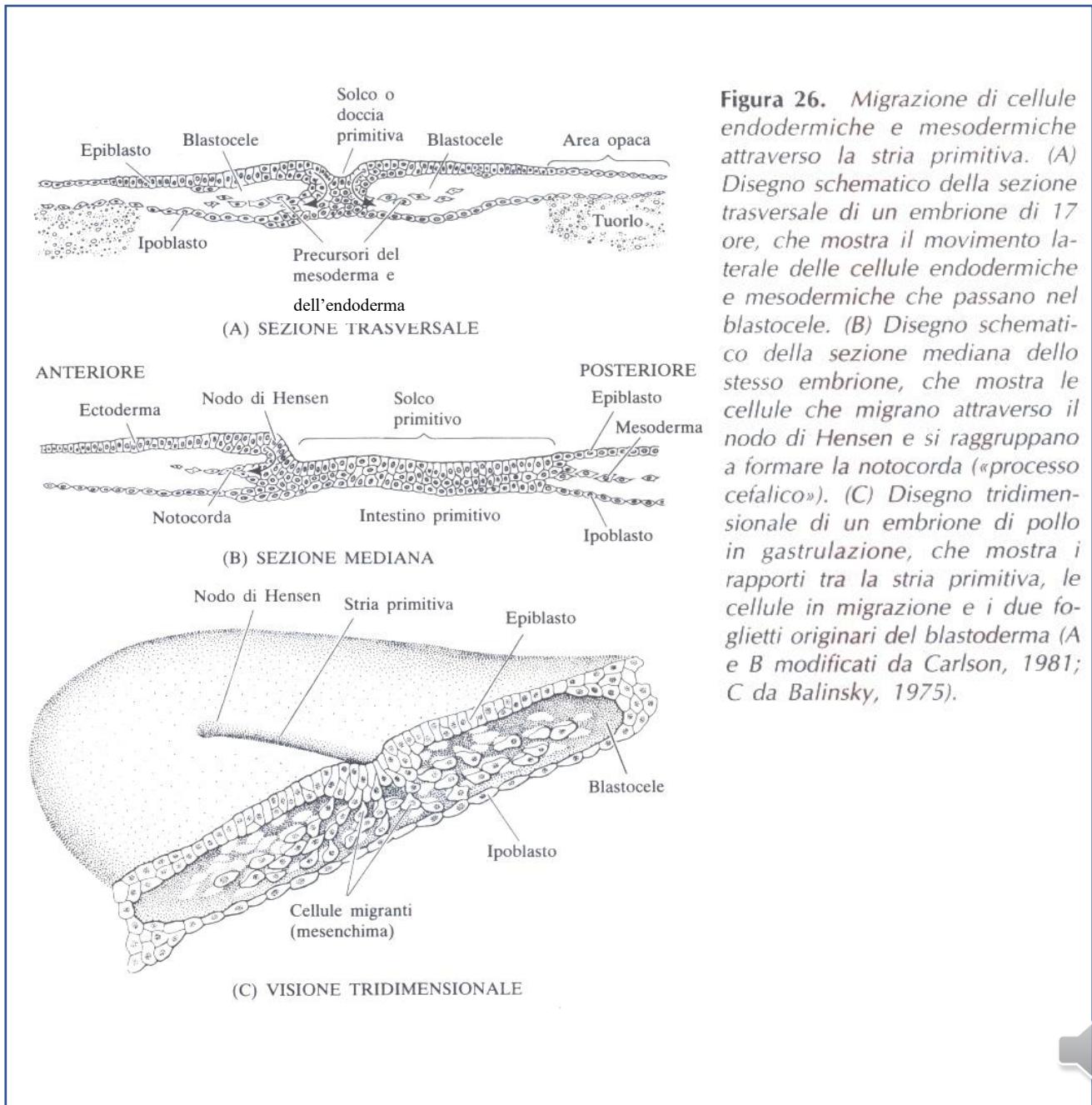
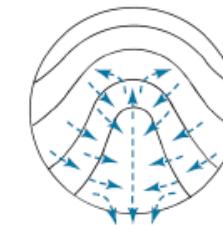
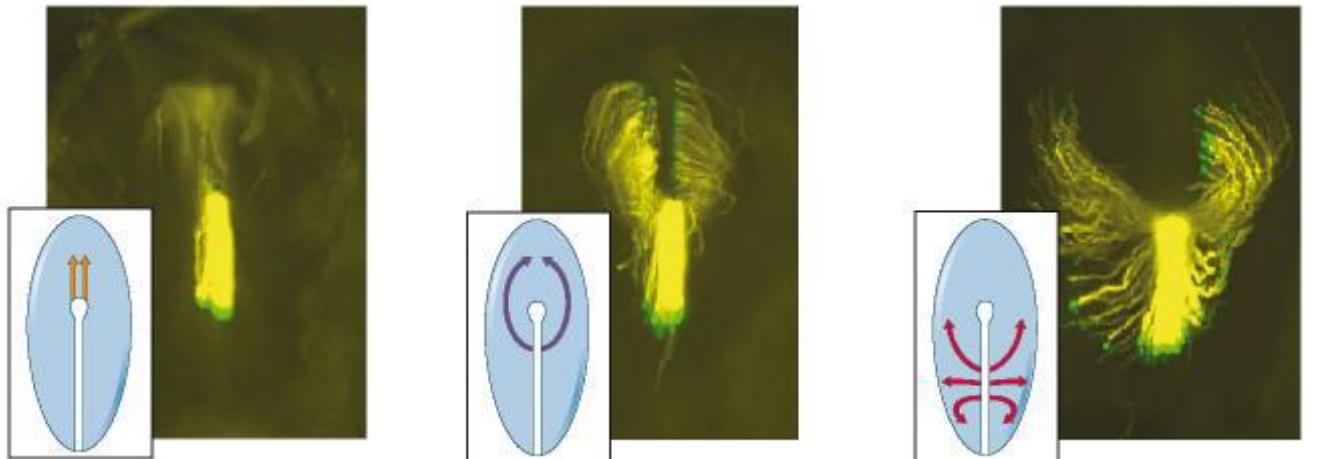
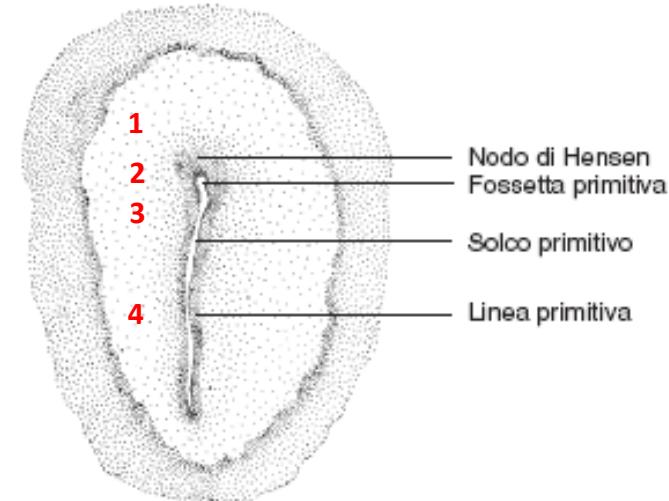


Figura 26. Migrazione di cellule endodermiche e mesodermiche attraverso la stria primitiva. (A) Disegno schematico della sezione trasversale di un embrione di 17 ore, che mostra il movimento laterale delle cellule endodermiche e mesodermiche che passano nel blastocoel. (B) Disegno schematico della sezione mediale dello stesso embrione, che mostra le cellule che migrano attraverso il nodo di Hensen e si raggruppano a formare la notocorda («processo cefalico»). (C) Disegno tridimensionale di un embrione di pollo in gastrulazione, che mostra i rapporti tra la stria primitiva, le cellule in migrazione e i due foglietti originari del blastoderma (A e B modificati da Carlson, 1981; C da Balinsky, 1975).

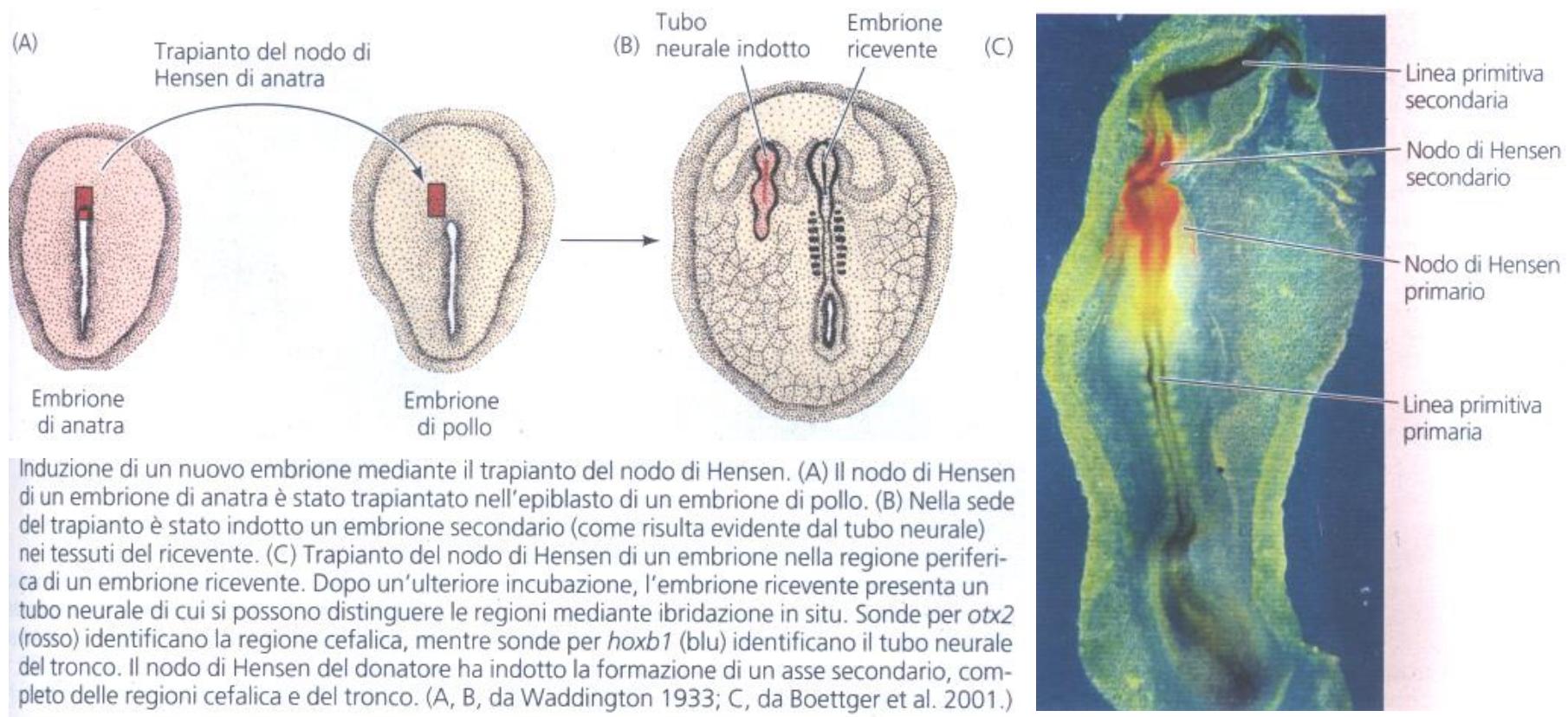


ORDINE DI MIGRAZIONE ATTRAVERSO LA STRIA PRIMITIVA E IL NODO DI HENSEN

- 1) destino: **endoderma anteriore (faringe)**
- 2) destino: **mesenchima della testa e mesoderma della placca precordale**; processo della testa
- 3) destino: **notocorda**
- 4) destino: **mesoderma intermedio**

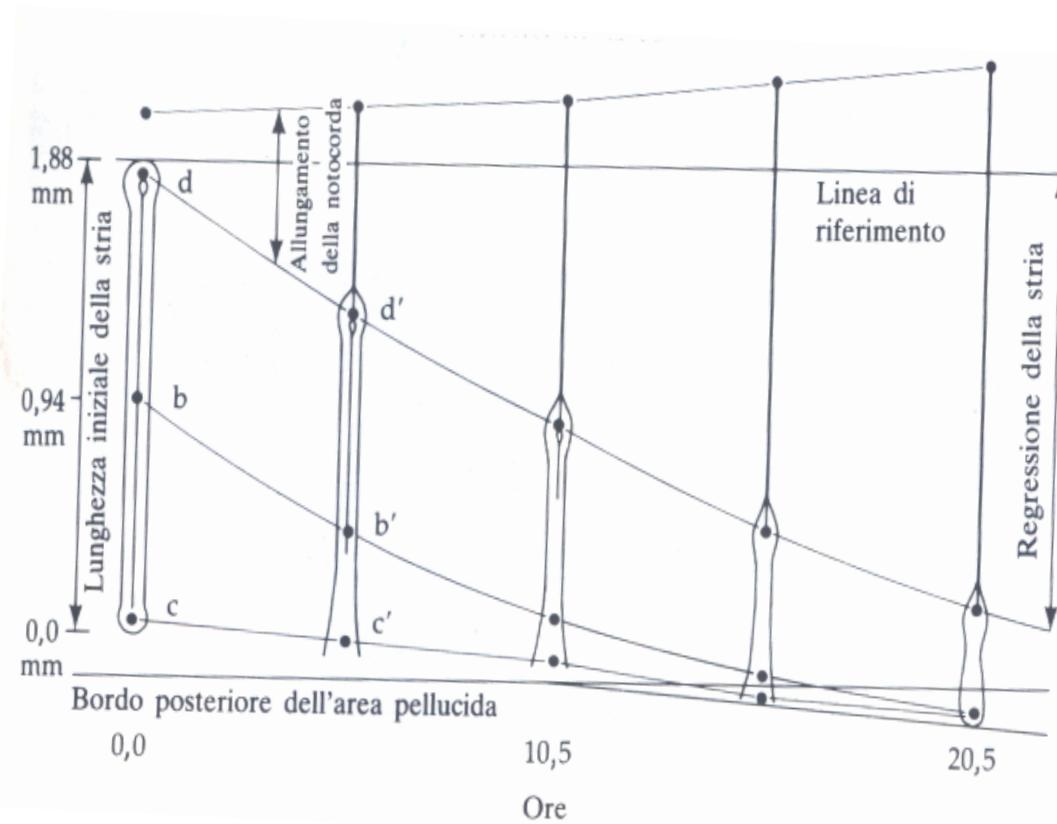


IL TRAPIANTO DEL NODO DI HENSEN PUO' INDURRE UN ASSE SECONDARIO



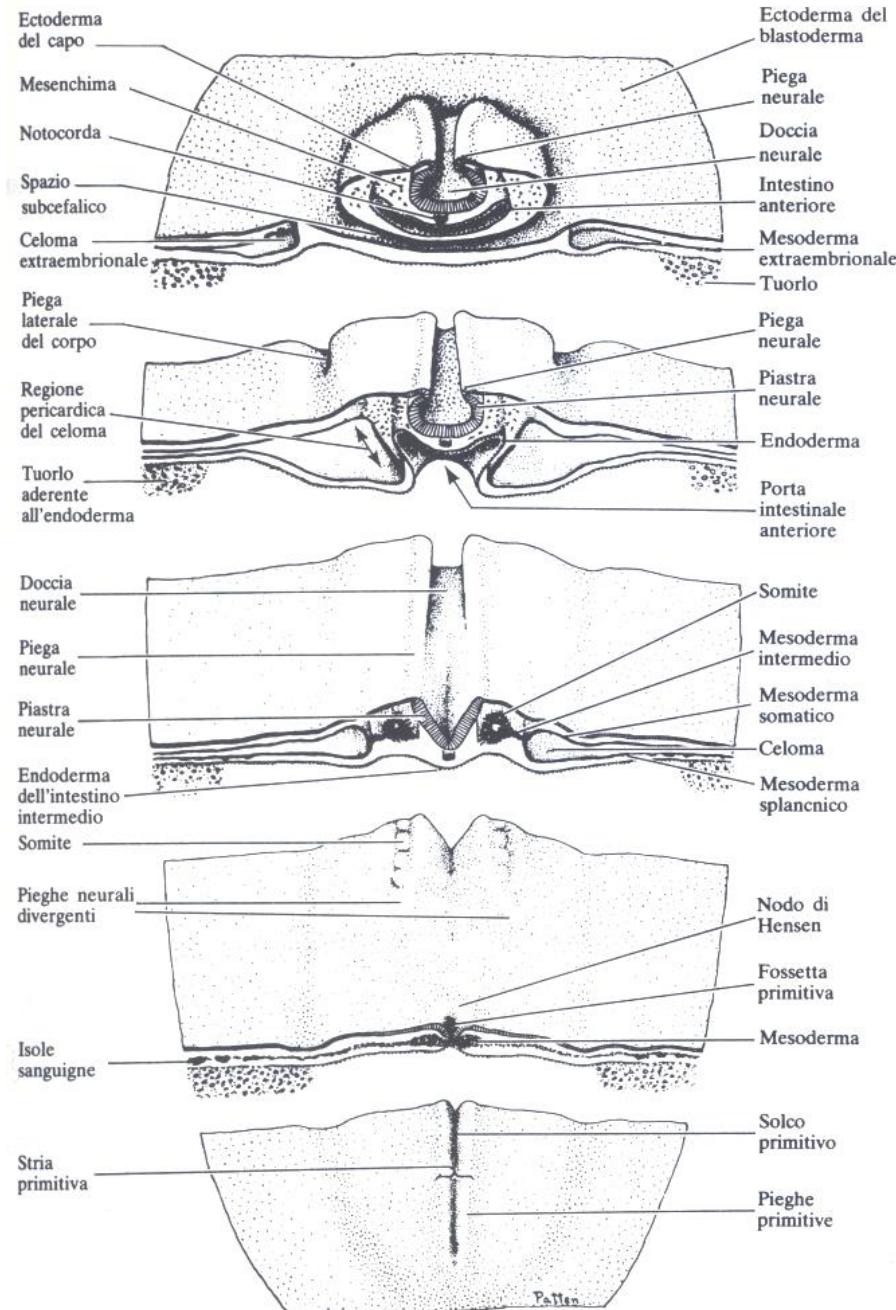
L'EPIBOLIA DELL'ECTODERMA PROVOCA L'ACCORCIAMENTO PROGRESSIVO DELLA STRIA PRIMITIVA (REGRESSIONE)

Figura 27. Regressione della stria primitiva, che lascia la notocorda nella sua scia. I vari punti furono seguiti dopo che la stria primitiva aveva raggiunto la massima lunghezza. Il tempo è in ore, dopo che la stria primitiva aveva raggiunto la massima lunghezza (Da Spratt, 1947).



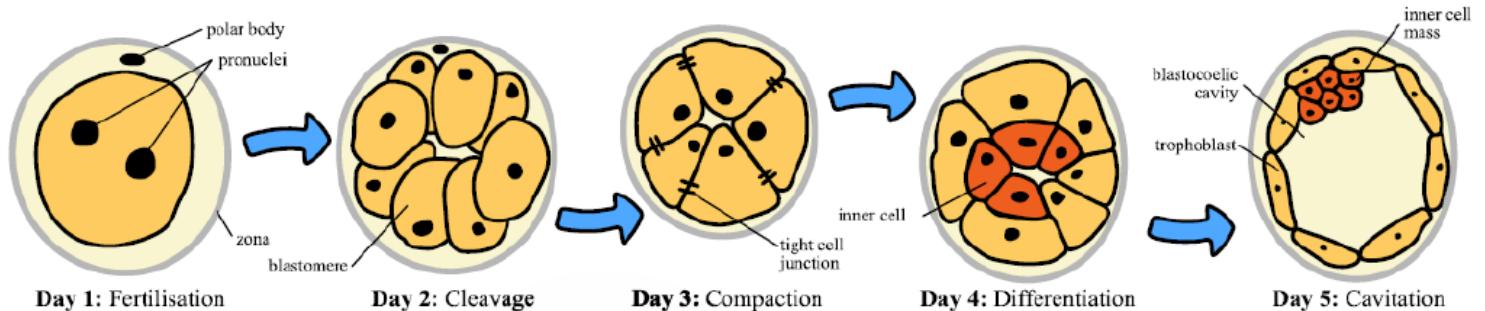
UN GRADIENTE ANTERO-POSTERIORE DELLO SVILUPPO

Stereogramma di un embrione di pollo di 24 ore.
Le parti cefaliche stanno ultimando la neurulazione,
mentre le parti caudali sono ancora in gastrulazione.
(da Patten, 1971, da Huettner, 1949)

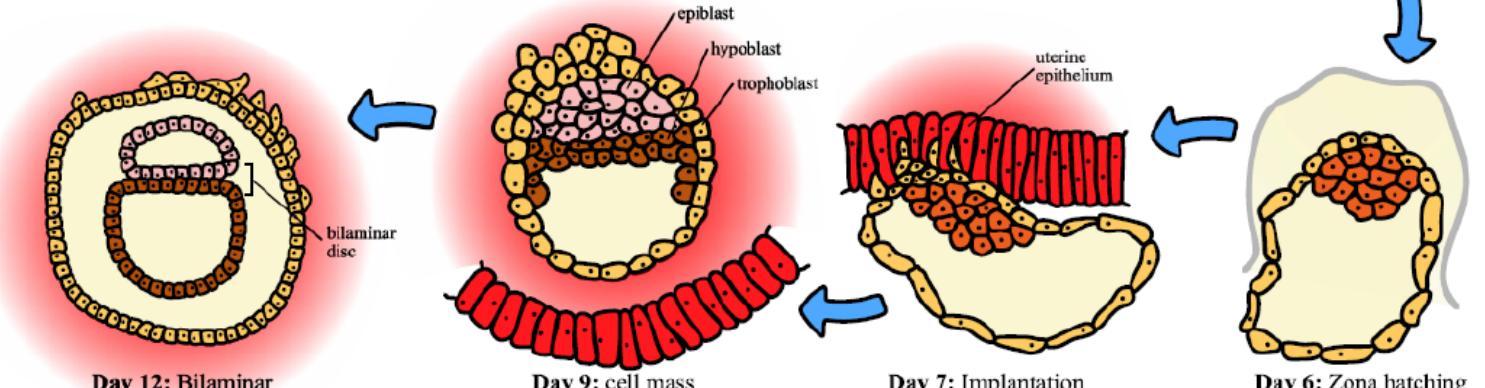


LA GASTRULAZIONE DEI MAMMIFERI EUTERI

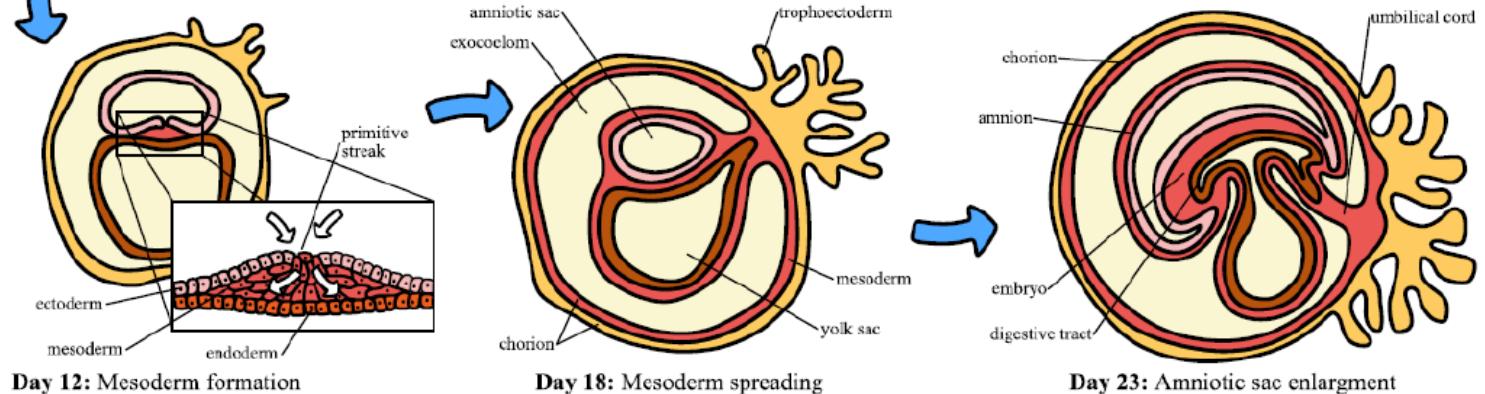
Nelle tube uterine



Nella decidua



Gastrulazione e
placentazione



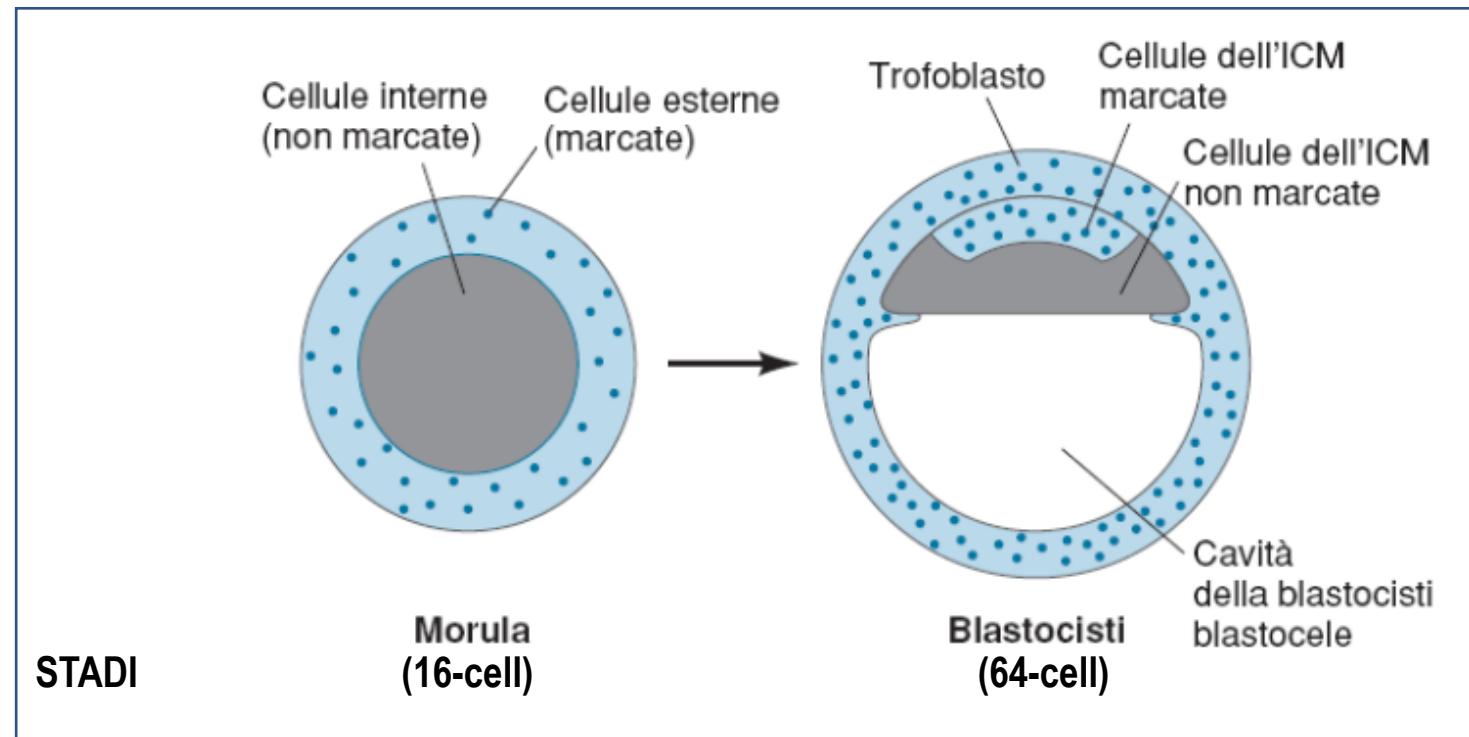
ESPERIMENTI DI MARCATURA SUPERFICIALE DEI BLASTOMERI

SULLA MORULA (16-cellule):

le cellule della ICM della blastocisti (64-cellule) derivano in maggioranza dai blastomeric interni della morula (qualcuna da quelli esterni).

SULLA BLASTOCISTI (64-cellule):

non si verifica passaggio di cellule fra i due compartimenti (ICM e trofoblasto). I destini sono separati.



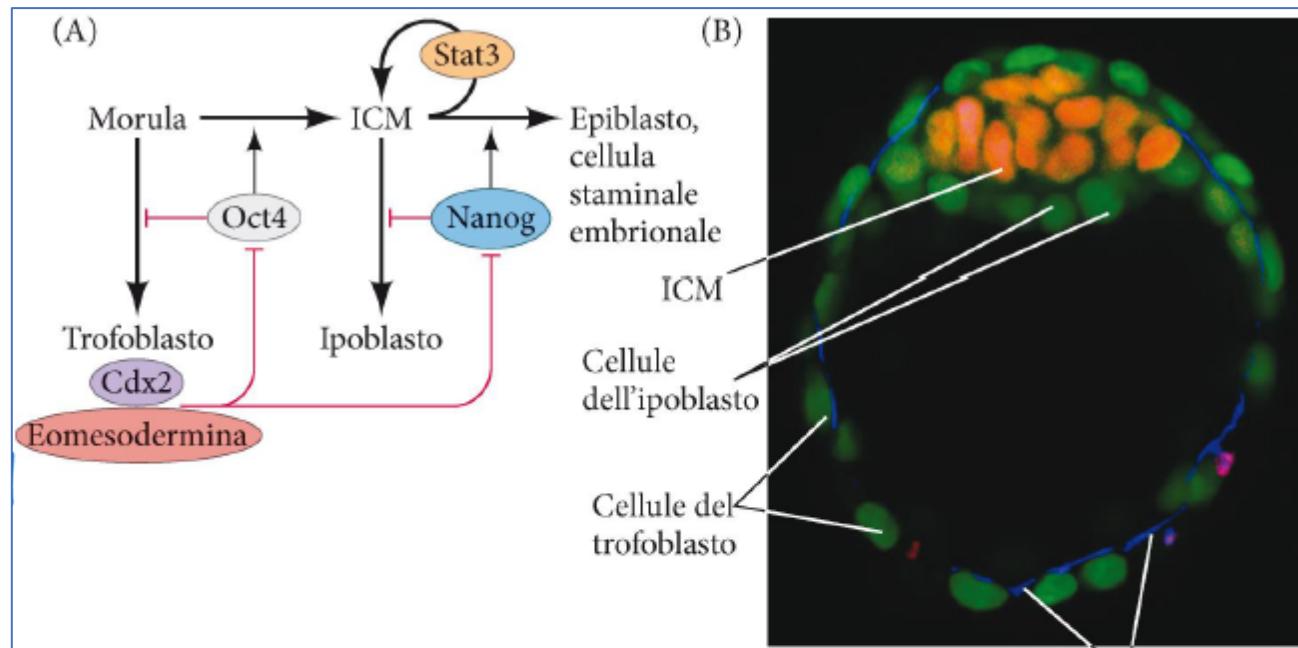
LE CELLULE DEL TROFOBLASTO E DELLA ICM DIFFERISCONO NELL'ESPRESSONE GENICA

Prima della formazione della blastocisti, ogni blastomero della morula esprime sia Cdx2 sia Oct4.

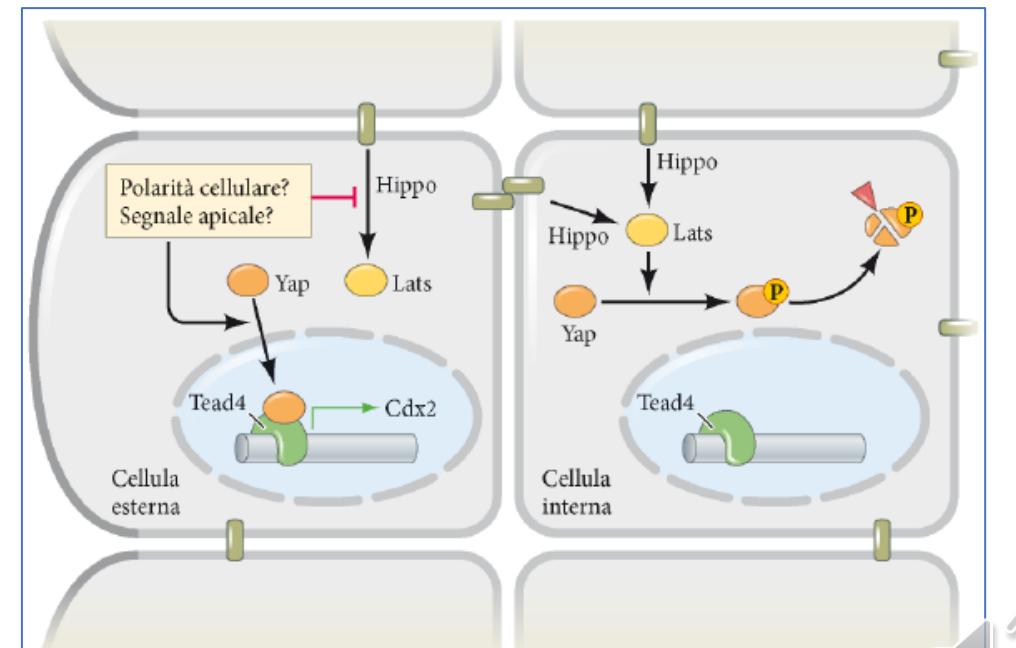
Poi, con la formazione della blastocisti, solo le cellule del trofoblasto esprimono il fattore di trascrizione **Cdx2** che inibisce l'espressione di **Oct4** e **Nanog**.

Le cellule della ICM continuano a esprimere **Oct4** (fattore di Yamanaka) che, insieme a **Stat3** (fattore di autorinnovamento), mantengono il pool di cellule pluripotenti.

Nanog impedisce alle cellule della ICM di diventare ipoblasto.

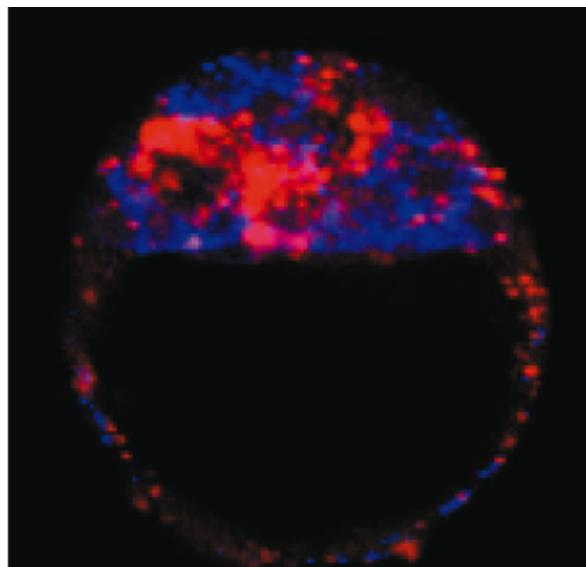


L'espressione di Cdx2 è regolata dalla via di trasduzione del segnale **Hippo**, probabilmente in modo dipendente dalla posizione.



DAY 3,5 pf

Le cellule della ICM destinate a generare i futuri **epiblasto (Nanog-IR; blu)** e **ipoblasto (Gata6-IR; rosso)** non sono distribuite in lamine distinte, ma possono essere identificate per il differente profilo di espressione.



DAY 4,5 pf

SI ABBOZZA IL DISCO GERMINALE BILAMINARE

Si forma l'ipoblasto per delaminazione della ICM.

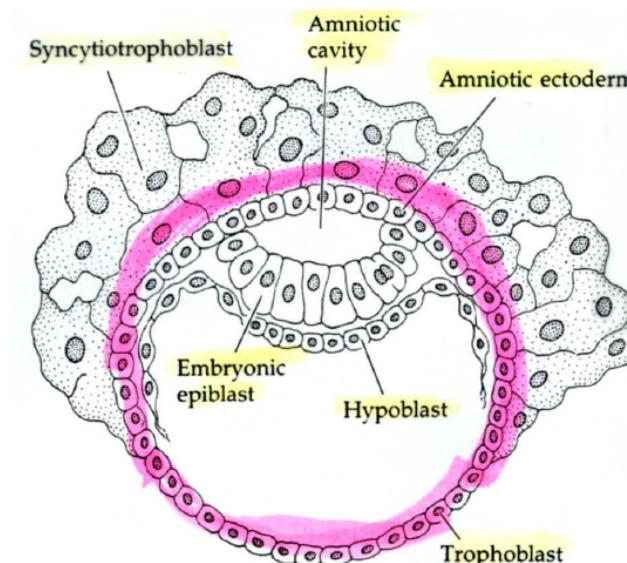
Il resto della ICM forma l'epiblasto.

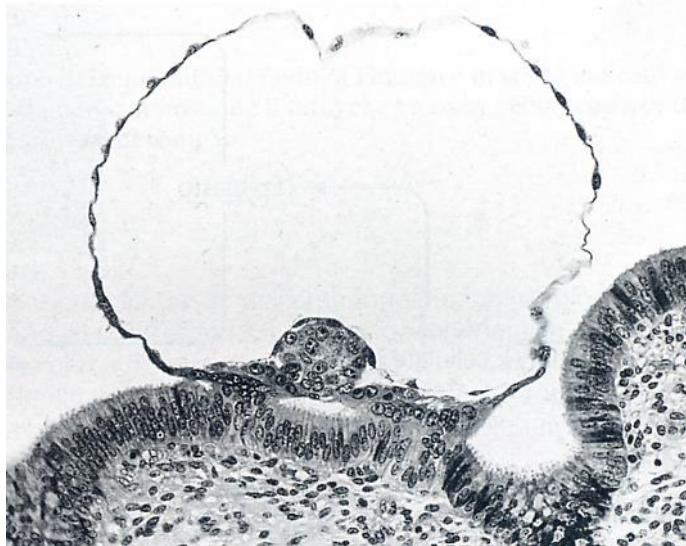
Fra le due lamine si costituisce un blastocele secondario.

L'epiblasto, causa accumulo di liquido, si suddivide in epiblasto embrionale e epiblasto amniotico.

SI FORMA L'AMNIOS

L'ipoblasto si divide in una porzione viscerale (sotto l'epiblasto) e parietale (sotto il trofoblasto).





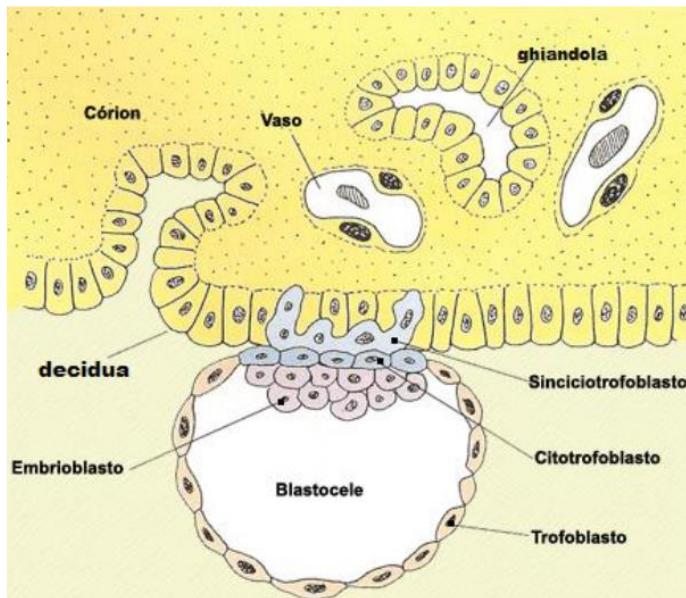
La blastocisti si impianta nell'utero.

Si avvia il differenziamento del trofoblasto (citotrofoblasto e sinciziotrofoblasto).

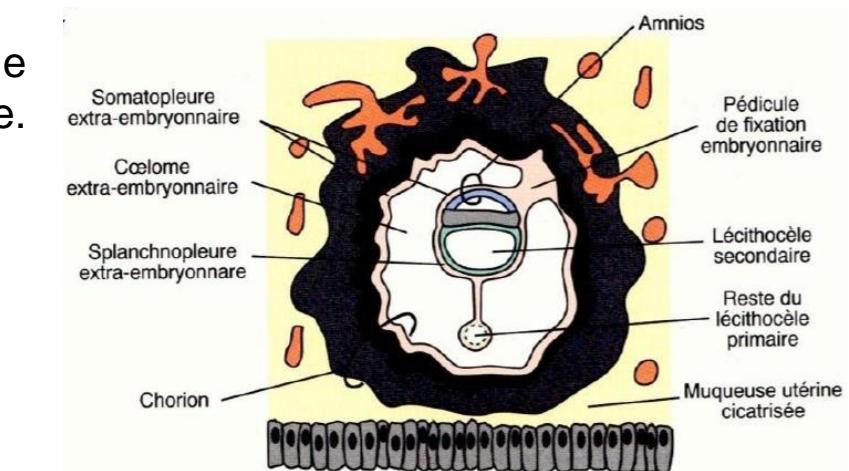
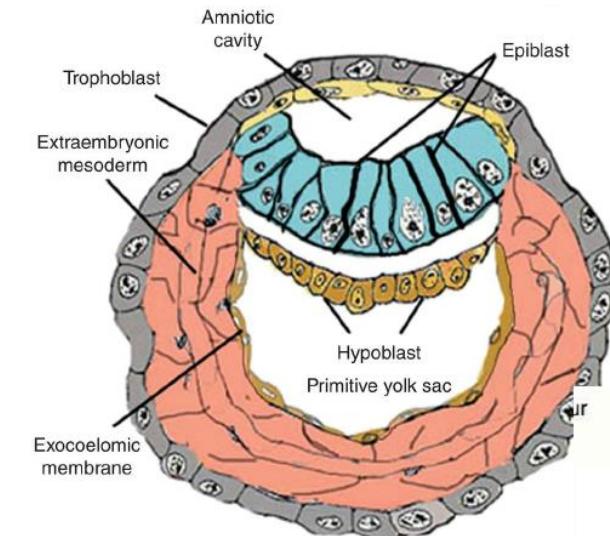
Il citotrofoblasto invia segnali di attrazione verso i vasi sanguigni materni.

Il mesoderma extraembrionale penetra nel trofoblasto e origina i vasi sanguigni dell'embrione (scambi con la madre).

Il peduncolo (collegamento fra embrione e trofoblasto) formerà il cordone ombelicale.



Si avvia la formazione della placenta:
CORION, parte embrionale
DECIDUA, parte materna



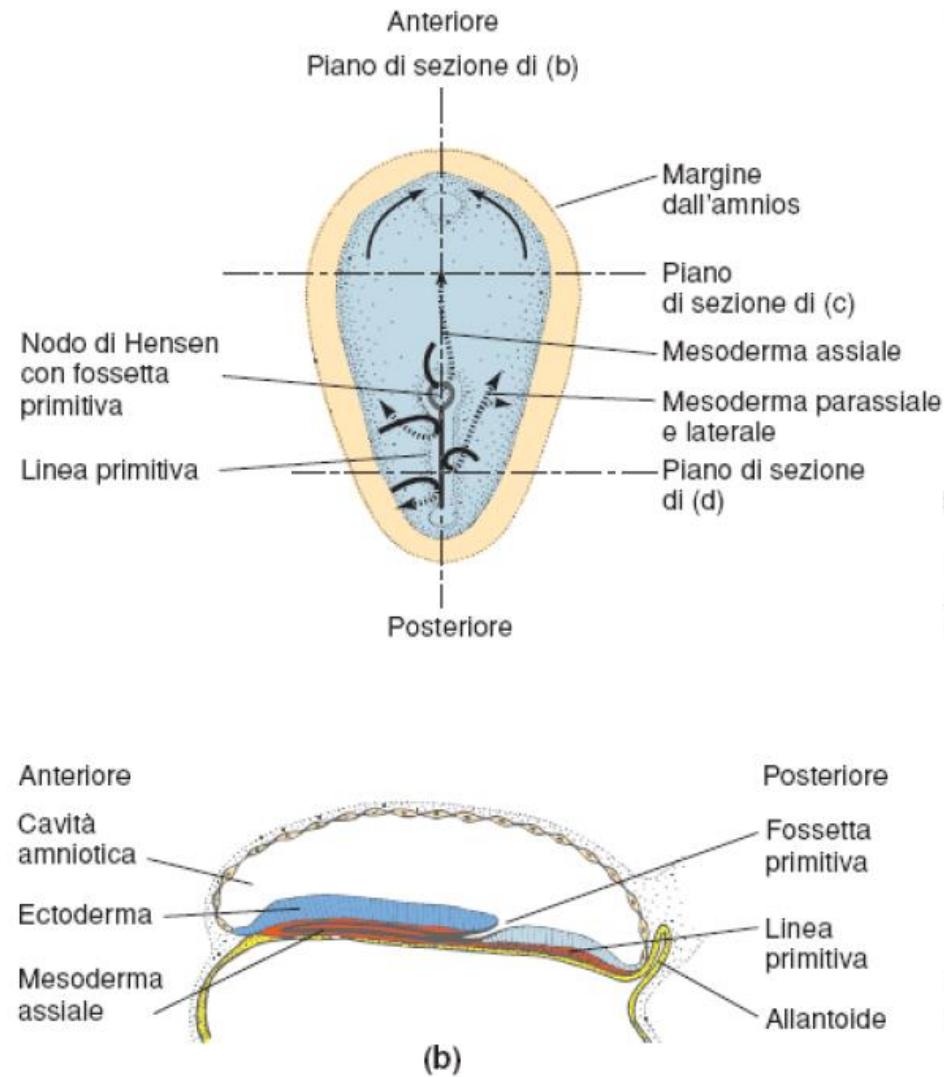
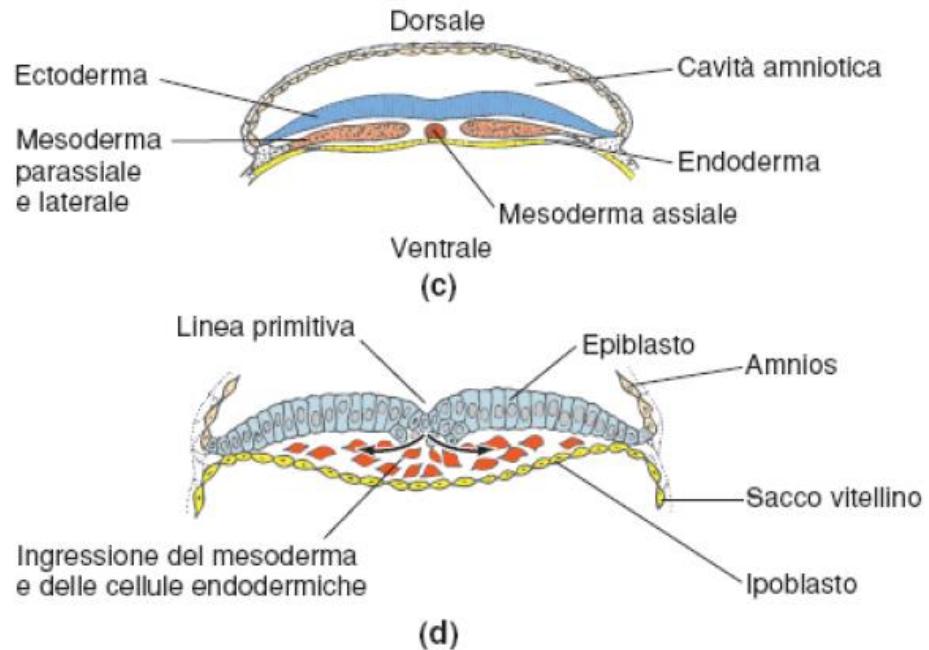
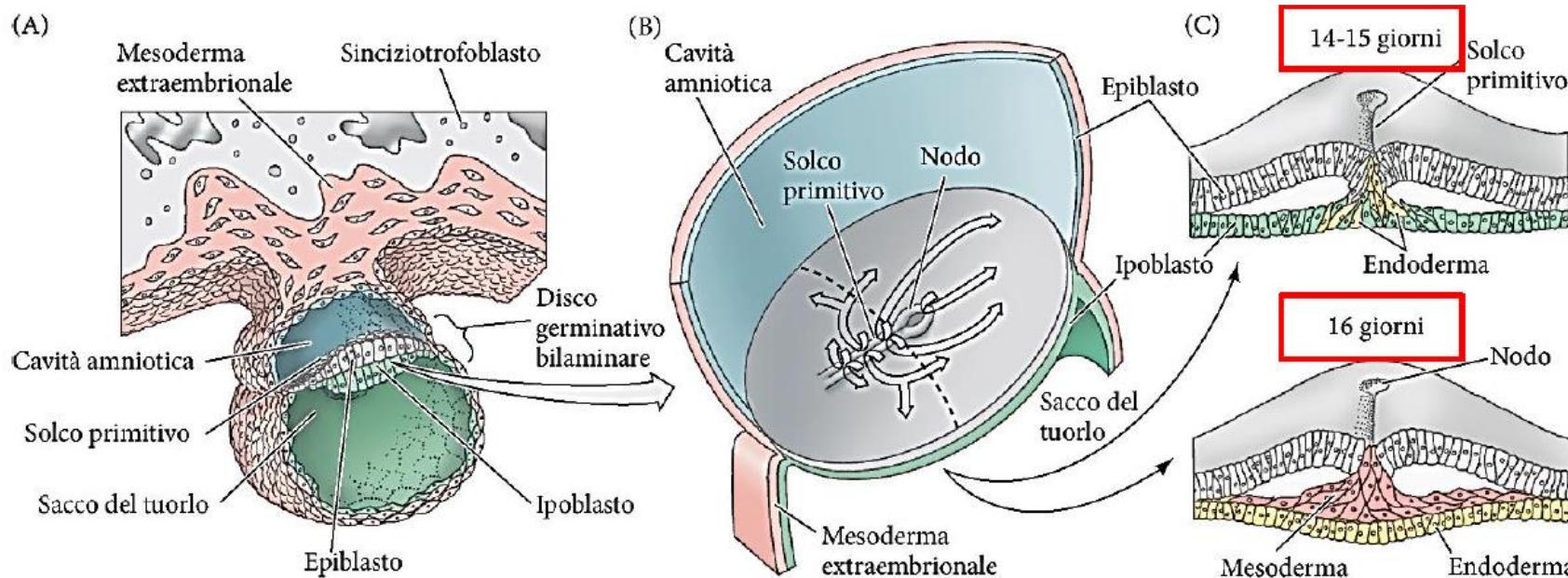


Figura 10.34 Gastrulazione in un embrione umano di 16 giorni. **(a)** Visione dal lato dorsale dell'epiblasto dopo che l'amnios è stato rimosso. Le cellule dell'endoderma e del mesoderma convergono verso la linea primitiva, entrano attraverso la fossetta primitiva e la doccia primitiva e si localizzano tra l'epiblasto e l'ipoblasto (frecce tratteggiate). **(b)** Sezione sagittale dello stesso embrione. **(c)** Sezione trasversale dello stesso embrione in **(a)** a livello della regione davanti del nodo di Hensen. **(d)** Sezione trasversale effettuata posteriormente al nodo di Hensen.



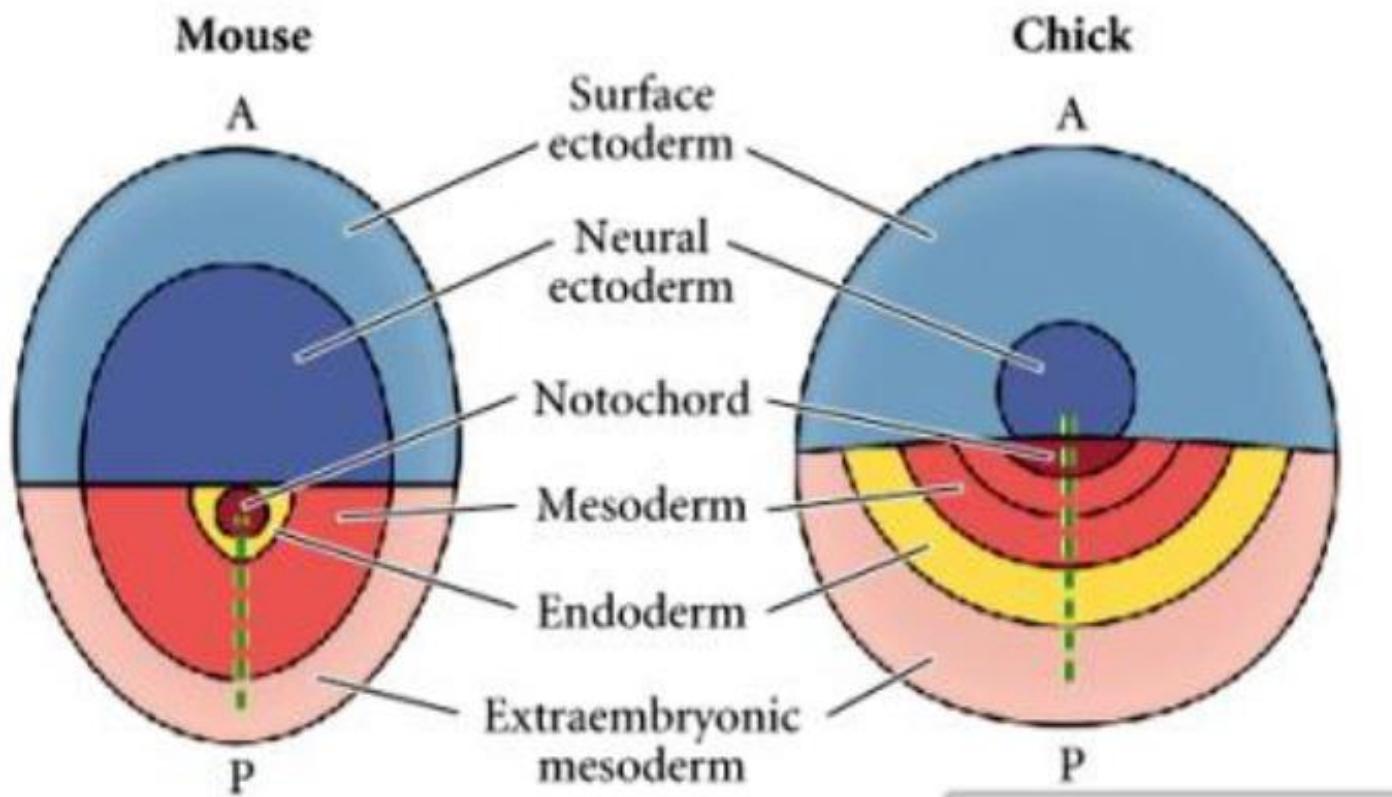
LA FORMAZIONE DELLA STRIA (o LINEA) PRIMITIVA

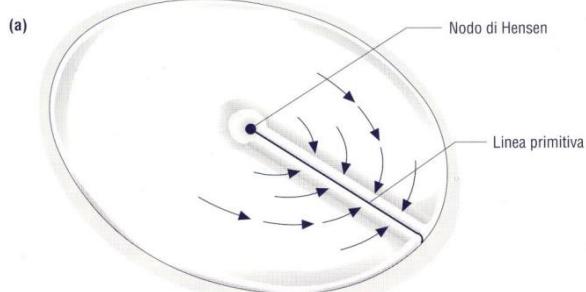


Si forma il nodo primitivo (futuro lato posteriore) che si allunga anteriormente a formare la stria primitiva. I blastomeri dell'endoderma e mesoderma prospettico migrano attraverso la stria primitiva e il nodo, a seconda del loro destino finale.

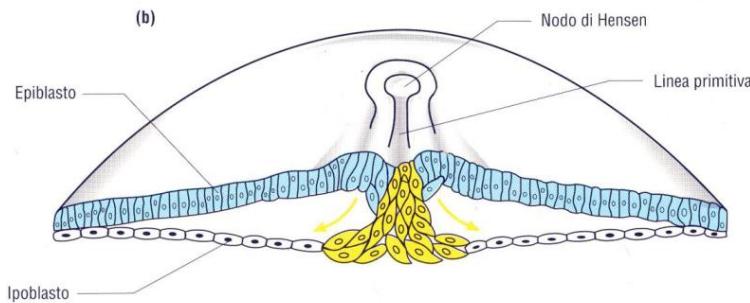
La transizione epitelio-mesenchima dei blastomeri che compiono l'ingressione nel solco primitivo è regolata da FGFs (es. FGF8), che reprimono l'espressione di E-caderina e inducono l'espressione del fattore di trascrizione Snail, come anche di geni del mesoderma, quali *Brachyury* e *Tbx6*.





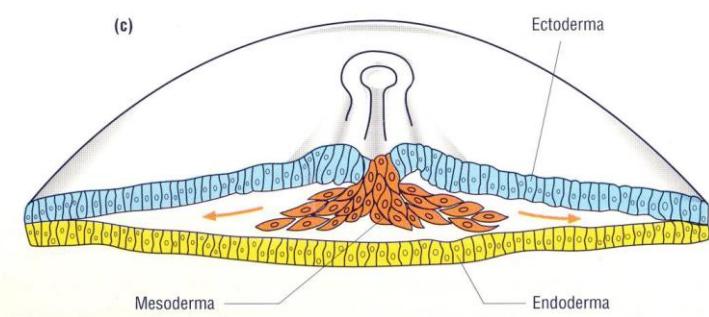


L'epiblasto migra verso la linea primitiva;



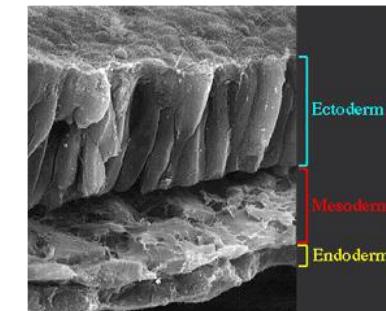
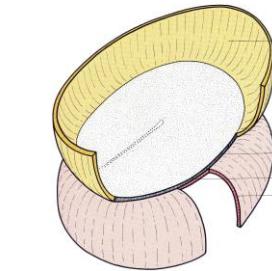
(15 giorni)

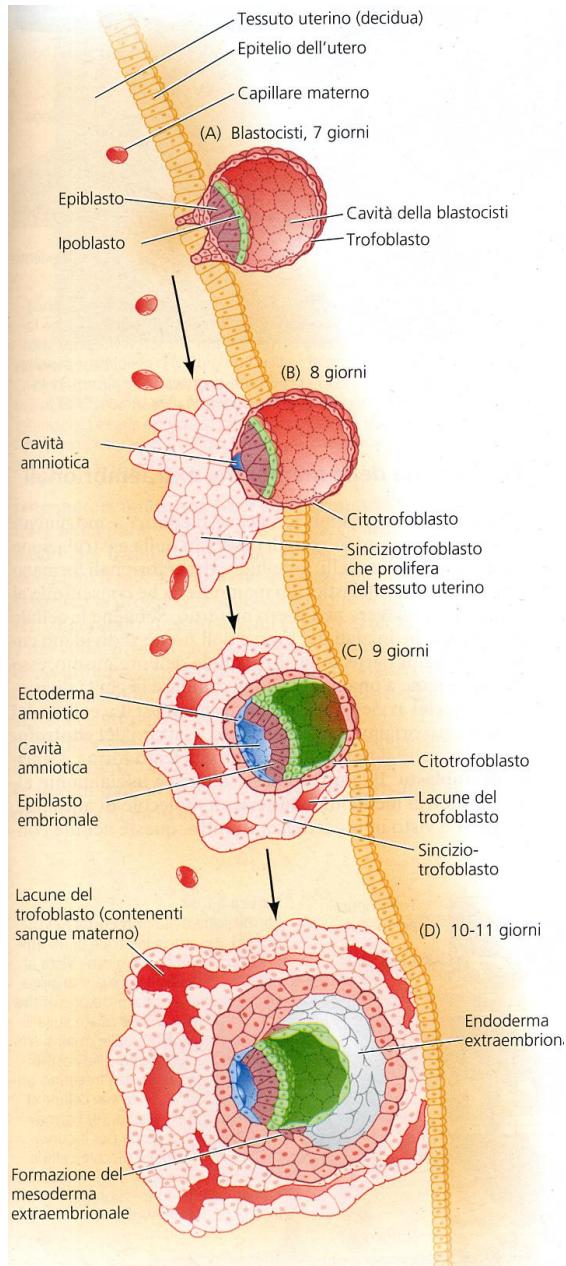
Le cellule dell'epiblasto che entrano nel solco primitivo spostano l'ipoblasto e formano l'endoderma;



(16 giorni)

Una seconda migrazione attraverso il solco primitivo forma il mesoderma. Si assiste all'accrescimento ed allungamento del disco embrionale;





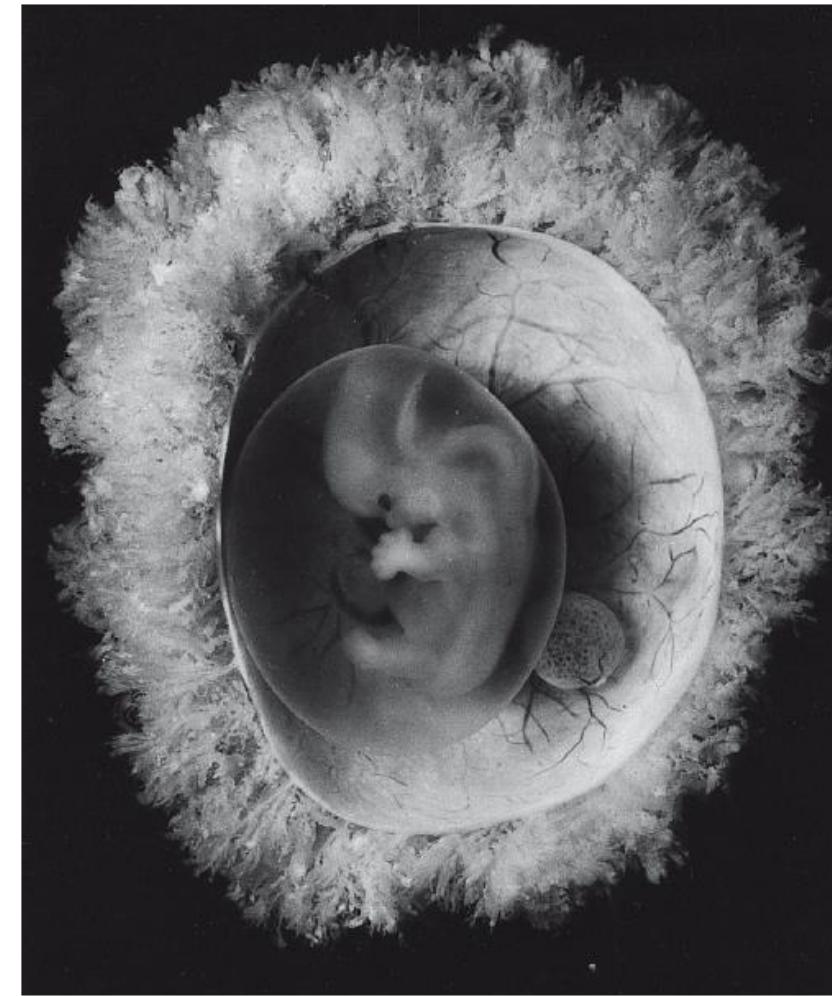
Formazione dei tessuti nell'embrione umano nei giorni dal settimo all'undicesimo. (A, B) Blastocisti umana immediatamente prima della gastrulazione. Dalla massa cellulare interna si delaminano le cellule dell'ipoblasto che rivestono la cavità della blastocisti, formandosi l'endoderma extraembrionario del sacco vitellino primitivo e un blastodisco bilaminare (epiblasto e ipoblasto) simile a quello che si osserva nell'embrione degli uccelli. Il trofoblasto si divide in citotrofoblasto, che formerà i villi, e sinciziotrofoblasto, che penetrerà nei tessuti uterini. (C) Nel frattempo l'epiblasto si divide in ectoderma amniotico (che circonda la cavità amniotica) ed epiblasto embrionale. Il mammifero adulto si forma dalle cellule dell'epiblasto embrionale. (D) L'endoderma extraembrionario forma il sacco vitellino.



Nella seconda settimana, comincia a formarsi
la *placenta primitiva*

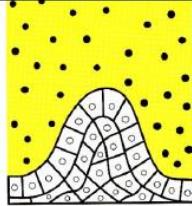


E' sferica e circonda completamente
la cavità del corion (celoma extraembrionale).
Realizza la prossimità fra sangue materno e embrionale
ed una estesa superficie di scambio.

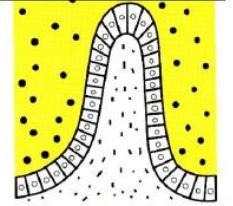


Embrione e placenta umani a 50 giorni di gestazione. L'embrione si trova all'interno dell'amnios e si possono vedere i suoi vasi sanguigni estendersi nei villi coriali. La piccola formazione sferica a destra dell'embrione è il sacco vitellino. (Carnegie Institution of Washington, per gentile concessione di C.F. Reather.)

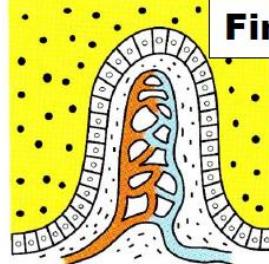
13° giorno



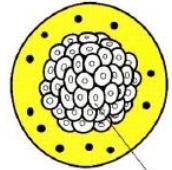
15° giorno



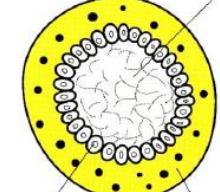
Fine 3^a settim.



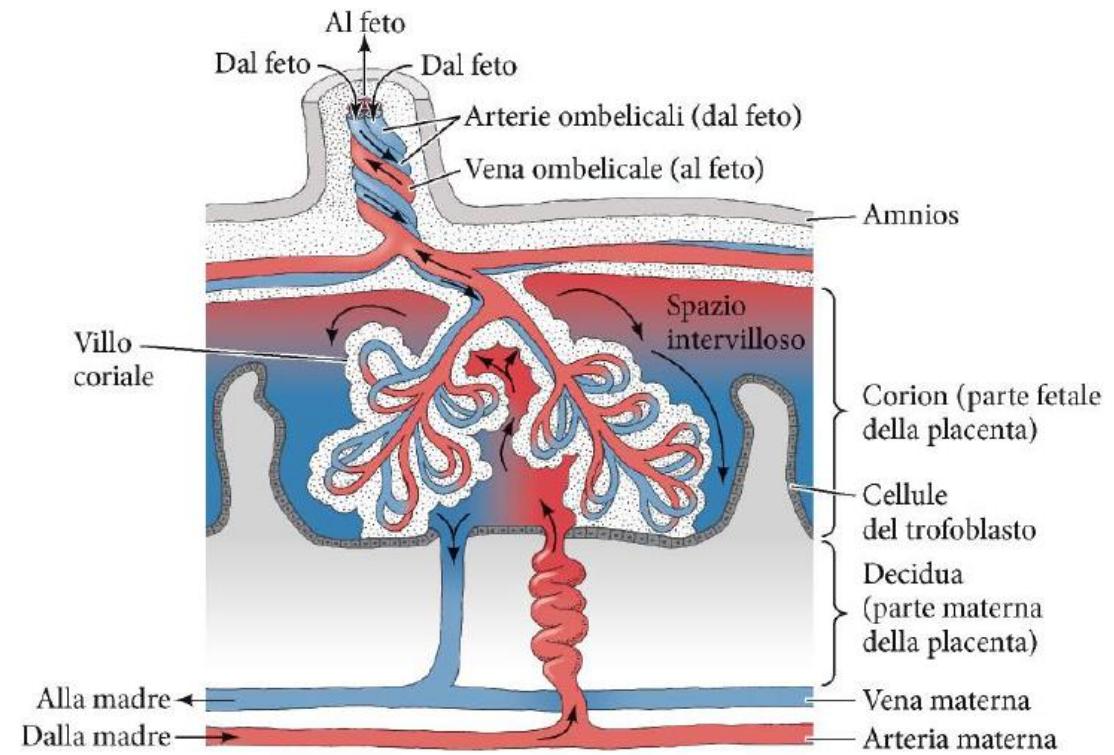
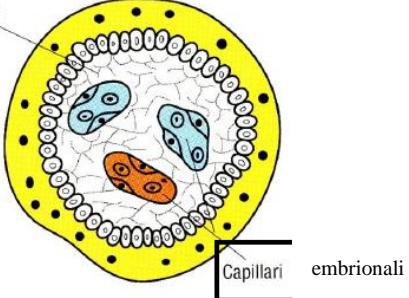
Villi 1ari



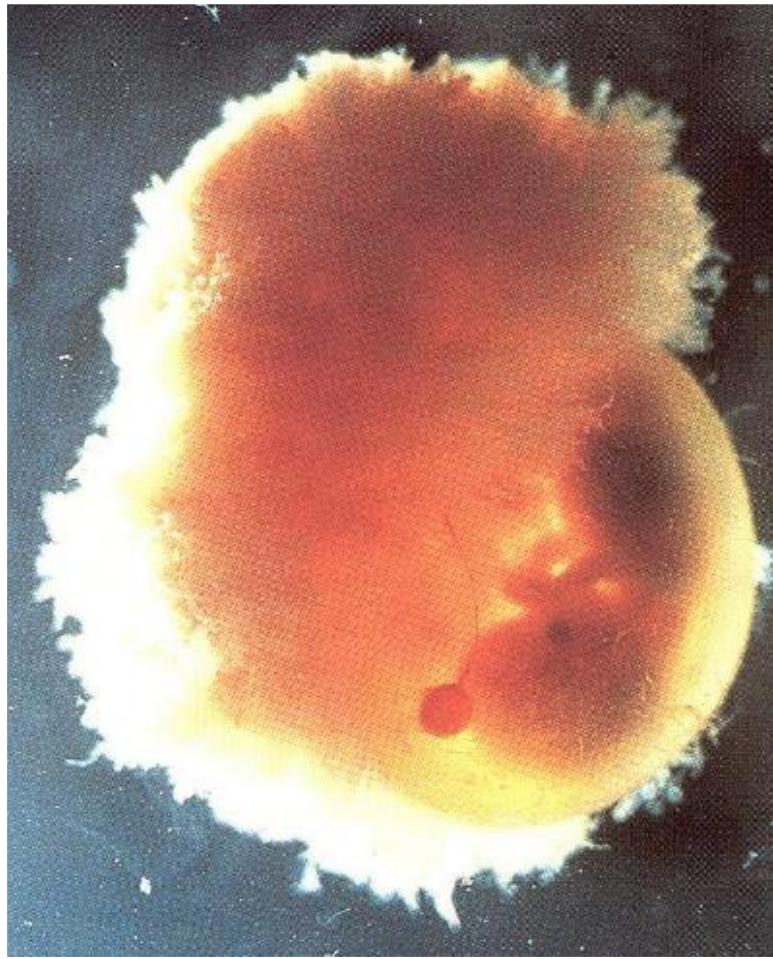
Villi 2ari



Villi 3ari



Nel terzo mese, comincia a formarsi
la placenta definitiva



E' discoidale e occupa solo una parte del corion.

