

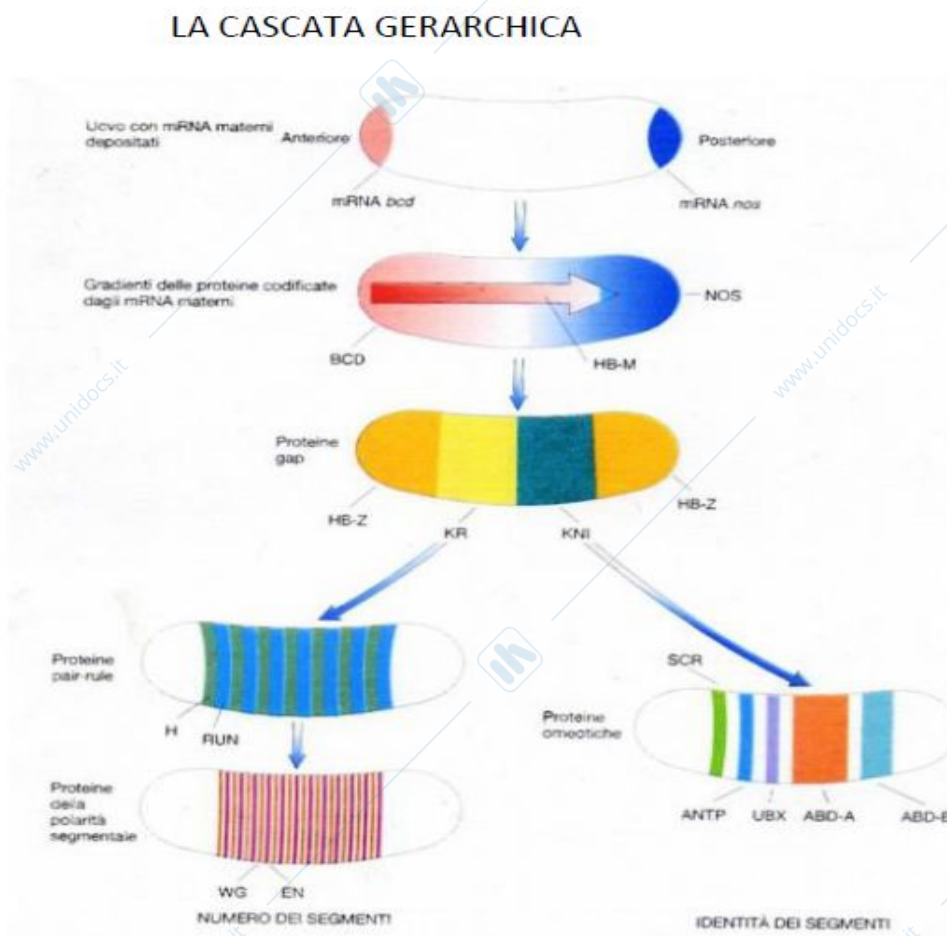
Lezione 22-3-2021

LA CASCATA GERARCHICA

Ripasso: L'altra volta abbiamo parlato dei geni a effetto materno, che sono i primi che nell'embrione di *Drosophila* (ma non solo) agiscono per stabilire gli assi antero-posteriore e dorso-ventrale nell'embrione appena fecondato. Questi geni vengono espressi nella madre durante l'oogenesi, ma le loro funzioni si esplicano nell'embrione: per questo motivo il fenotipo dell'embrione dipende dal genotipo della madre. I geni a effetto materno codificano per proteine, o anche mRNA, che possono funzionare come MORFOGENI: sono fattori di trascrizione che agiscono mediante un gradiente di concentrazione. Tra questi troviamo Bicoid e Nanos. Nanos non è un TF, ma un repressore della traduzione di Bicoid. Un morfogeno della zona posteriore è invece Caudal.

Quando ci sono delle proteine localizzate in parti specifiche o localizzate secondo un gradiente, bisogna "costruire" un embrione segmentato. I geni a effetto materno hanno anche la funzione di attivare i primi geni della segmentazione, i quali stabiliscono il numero di segmenti dell'animale, il cui numero è specie specifico.

I primi geni zigotici attivati sono i GENI DELLA SEGMENTAZIONE. Hanno la funzione di stabilire il NUMERO di segmenti. Poi ci sono i GENI OMEOTICI (a dx nell'immagine), che hanno la funzione di stabilire l'identità di ognuno dei segmenti.

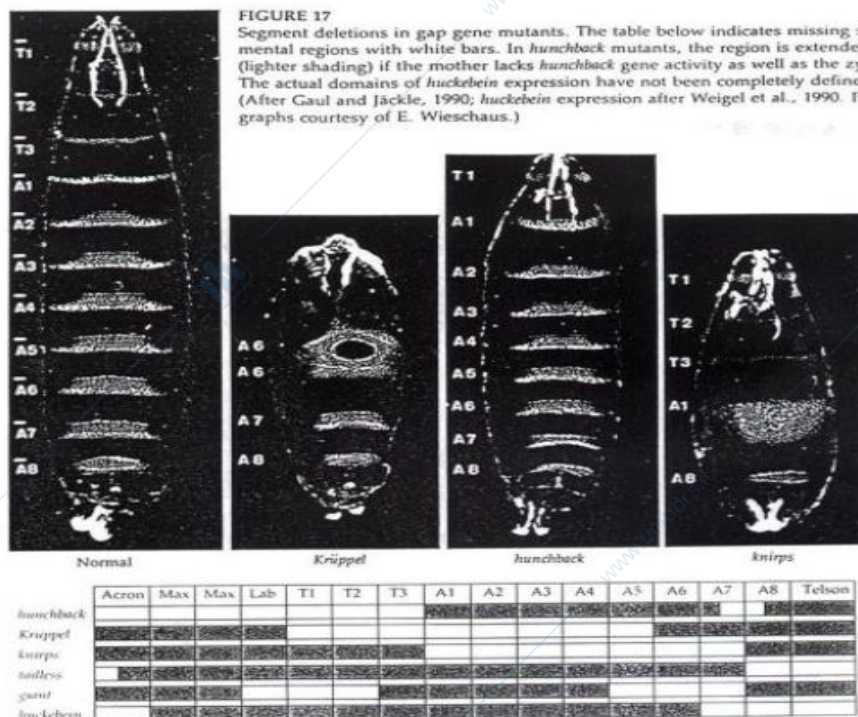


GENI DELLA SEGMENTAZIONE

Sono stati suddivisi in base al loro fenotipo in 3 gruppi:

- **geni gap** i mutanti presentano un particolare fenotipo: mancano di grandi porzioni dell'embrione, di segmenti contigui del corpo. Inizialmente ne sono stati trovati 3, ma poi ne sono stati identificati molti altri.
- **geni pair-rule** i mutanti di questa classe presentano delezioni di segmenti specifici: o mancano tutti i segmenti pari, o mancano tutti i segmenti dispari, oppure manca un a coppia di segmenti contigui (cioè un segmento pari e uno dispari), In poche parole, c'è un'interruzione alternata di vari tratti del corpo. Inizialmente ne sono stati identificati 6, ma anche in questo caso poi ne sono stati trovati molti altri.
- **geni della polarità segmentale** i mutanti mancano di una parte specifica per ogni segmento. Quindi il numero di segmenti è normale, ma ogni segmento manca di un pezzetto, e quello che rimane è duplicato e messo in posizione speculare.

I GENI GAP



I mutanti sono resi visibili attraverso una tecnica che degrada tutti i tessuti molli della larva, lasciando solo la cuticola. Nella prima immagine a SX è rappresentata una larva WT, con tutta una serie di strisce di denticoli di chitina, ognuna delle quali corrisponde ad un segmento. Ognuna di queste strisce è leggermente diversa dalle altre in morfologia, per cui è possibile capire quali segmenti rimangono nei mutanti e quali invece vengono eliminati. In questo caso i segmenti cefalici non si vedono, perché c'è già stata l'involuzione della testa e i segmenti cefalici si sono fusi.

A DX nell'immagine, ci sono in ordine 3 **mutanti dei geni gap**:

- Il primo mutante è **Krüppel** questo mutante manca completamente della parte anteriore, ma manca anche di molti segmenti addominali: rimangono solo A6, A7 e A8.
- Il secondo mutante è **Hunchback** viene espresso due volte: una volta nella madre durante l'oogenesi, il cui mRNA è localizzato nell'uovo in maniera omogenea in tutto il citoplasma, e poi

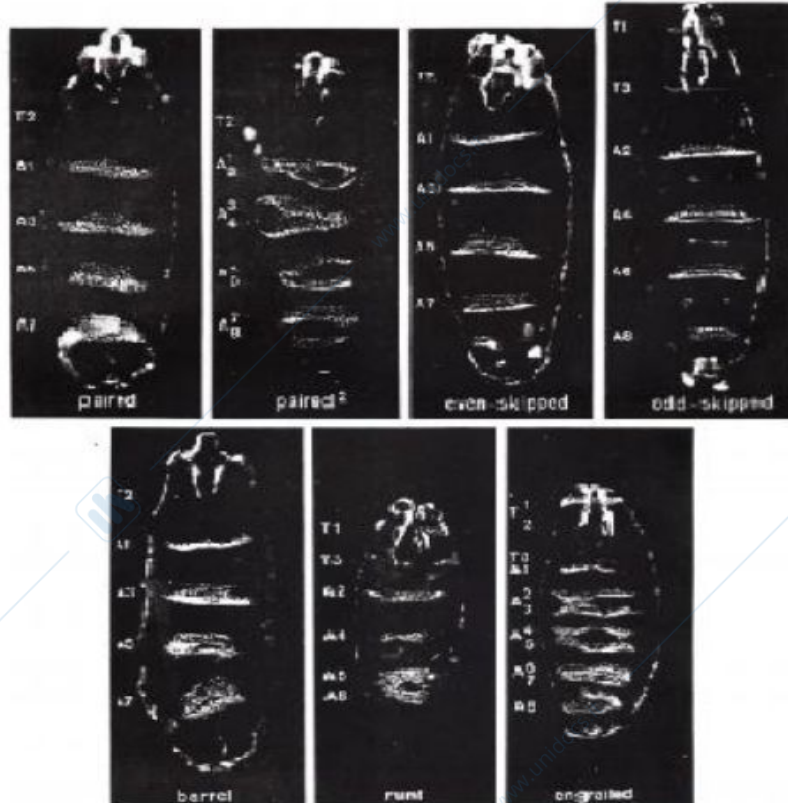
viene espresso nuovamente nello zigote, questa volta formando un gradiente ANTERO-POSTERIORE. Questo perchè Hunchback zigotico è attivato da Bicoid (che forma un gradiente AP perchè il messaggero da cui è codificato è attaccato all'estremità - dei microtubuli).

Nel mutante Hunchback è presente il segmento T1 (anche se di solito non c'è), ma mancano T2 e T3. Quindi manca tutto il torace. Si passa direttamente da T1 ad A1. I segmenti addominali sono tutti presenti.

- L'ultimo mutante è **Knirps** \square presenta tutti e 3 i segmenti toracici (T1, T2, T3), il primo addominale (A1), e l'ultimo segmento addominale (A8). Manca invece dei segmenti da A2 ad A7.

MUTANTI DEI GENI PAIR RULE

I geni pair-rule

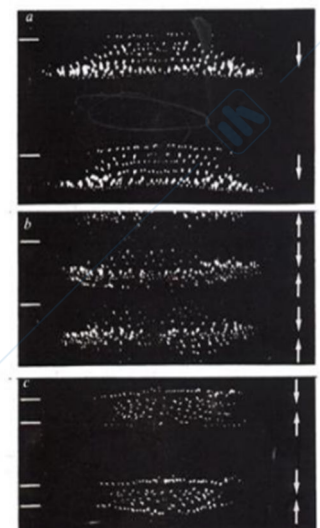


Il mutante even-skipped (il terzo) è sempre citato perché è complementare a fushi-tarazu (qui non descritto), manca dei segmenti T1, T3, A2, A4, A6 e A8. Fushi tarazu fa l'opposto: manca di T2, A1, A3, A5 e A7. Quindi sono presenti sempre segmenti alterni.

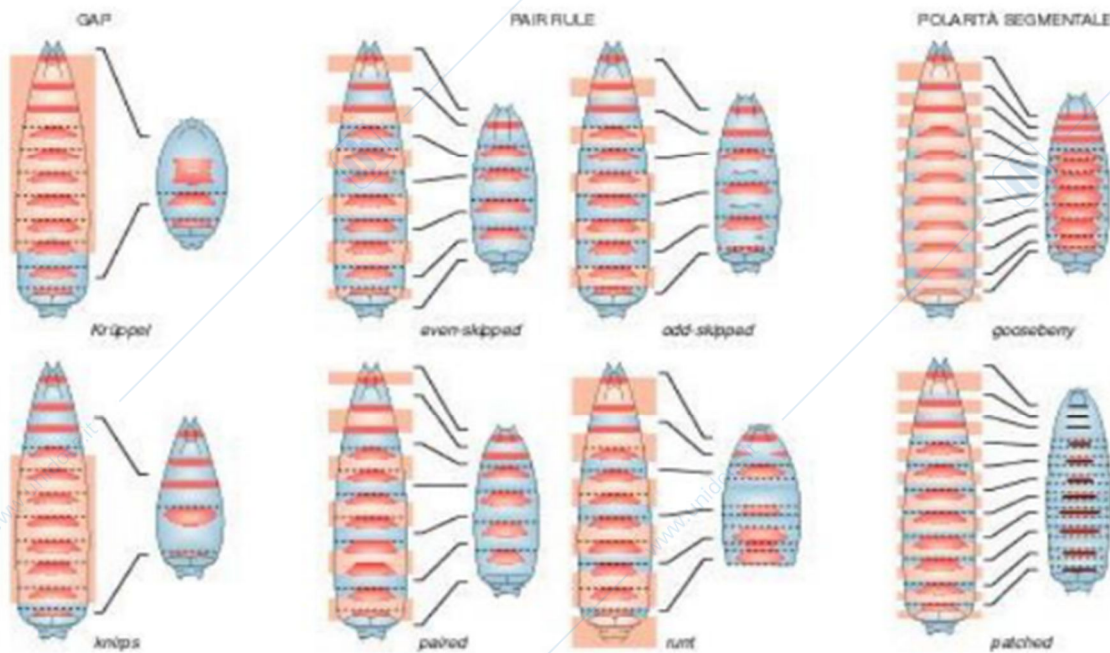
GENI SEGMENT POLARITY

In questa figura è rappresentata un tratto di una larva mutante per i geni della polarità segmentale. Qui sono rappresentati gooseberry e patch. Il primo in alto è un embrione WT: i puntini sono i denticoli di chitina. Nel secondo manca la parte inferiore, mentre la superiore è capovolta. Quindi manca solo un tratto di ogni segmento.

I geni segment-polarity



Geni zigotici della segmentazione



In questa immagine, a Sx ci sono i mutanti dei geni GAP: **Kruppel**, a cui manca tutta la parte anteriore e **Knirps**, a cui manca la regione posteriore.

Al centro ci sono i mutanti dei geni pair-rule, a cui manca un segmento sì e uno no: **even skipped** già lo abbiamo descritto; **paired**, invece, come **runt** (al contrario) manca di un pezzo che corrisponde a due tratti di due segmenti adiacenti. In ogni caso, però, c'è sempre un pezzo sì e un pezzo no rispetto al normale.

A dx poi ci sono i geni della polarità segmentale che mancano di un tratto per ogni segmento. I segmenti ci sono tutti, ma sono comunque geni anormali.

NATURE OF THE GENE PRODUCTS OF THE PATTERNING GENES:

GAP GENES:

Krupple (Kr)	TF Zn ⁺⁺ finger (like TFIIIA)
knirps (kni)	TF Zn ⁺⁺ finger (steroid hormone R)
hunchback (hb)	TF Zn ⁺⁺ finger (like TFIIIA)
giant (gt)	cloned protein (? function opa repeats)
tailless (tll)	TF Zn ⁺⁺ finger (steroid hormone R)
huckebein (hkb)	TF

PAIR RULE GENES:

hairy (h)	TF HLH helix-loop-helix
even-skipped (eve)	TF homeodomain
runt (run)	cloned protein (? function)
fushi tarazu (ftz)	TF homeodomain
odd-paired (opa)	
odd-skipped (osp)	
sloppy-paired (slp)	cloned, probable TF DNABD (hepatocyte TF)
paired (prd)	TF homeodomain

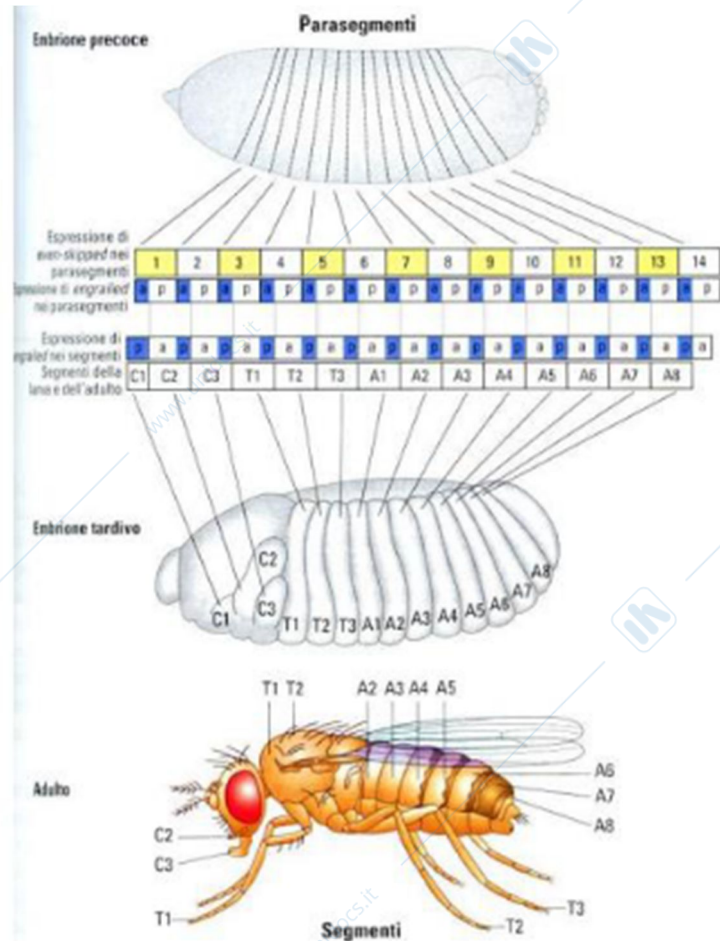
SEGMENT POLARITY GENES:

engrailed (en)	TF homeodomain
wingless (wg)	secreted glycoprotein (int-1 growth factor)
cubitus inter. (ci-D)	
hedgehog (hh)	secreted protein
fused (fu)	ser/thr kinase
armadillo (arm)	cytoplasmic protein (in adhesive junctions)
patched (ptc)	transmembrane protein
gooseberry (gsb)	cloned protein (? function)

Geni zigotici della segmentazione

Molti di questi geni della segmentazione sono fattori di trascrizione. Tra i geni pair-rule, ce ne sono alcuni che hanno un omeodominio, un dominio particolare presente anche nei geni omeotici, che poi analizzeremo. I geni della polarità segmentale sono molto più vari: *engrailed* è un TF con omeodominio, *wingless*, come *hedgehog*, è una glicoproteina che viene secreta, *patched* è una proteina transmembrana. Sono spesso coinvolti in vie di segnalazione.

Relazione spaziale tra segmenti e parasegmenti



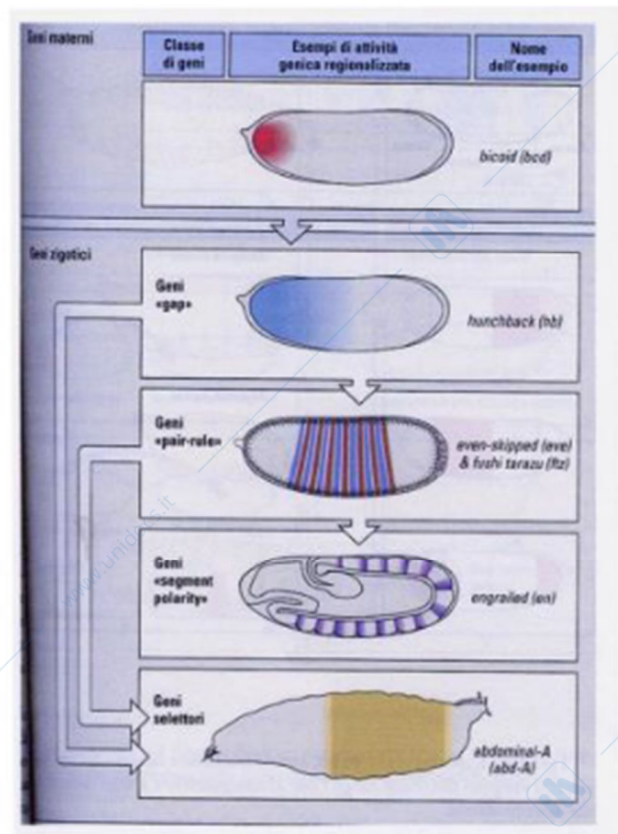
Abbiamo finora parlato di segmenti, che in *Drosophila* sono 14: 3 cefalici, 3 toracici, 8 addominali, che si possono visualizzare nel moscerino adulto. I 3 cefalici sono fusi e non facilmente visualizzabili, ma gli altri sono ben evidenti. Il T1 e il T2 formano la parte più grande del torace, il T3 sta un po' più sotto, e poi ci sono i segmenti addominali che sono riconoscibili per via di alcune strisce trasversali. I geni della segmentazione producono indirettamente i segmenti, perché in realtà i loro domini di espressione spaziale sono i PARASEGMENTI.

In questa immagine si può vedere qual è la relazione tra segmenti e parasegmenti.

Innanzitutto, ogni segmento è denominato mediante una lettera (C - cefalico; T - toracico; A - addominale) seguita da un numero. I parasegmenti sono denominati solamente con numeri da 1 a 14. Analizzando ad esempio il parasegmento 2, si vede che è spostato rispetto al segmento C2: la parte anteriore del parasegmento 2 corrisponde alla parte posteriore del segmento C2; mentre la parte posteriore del parasegmento 2 corrisponde alla parte anteriore del segmento C3. Questo vale per tutti gli altri segmenti e parasegmenti.

La cosa importante è che i GENI DELLA SEGMENTAZIONE VENGONO ESPRESSI NEI PARASEGMENTI.

Espressione temporale dei geni dello sviluppo



Ma come vengono espressi dal punto di vista temporale?

- 1) I geni GAP sono i primi geni zigotici ad essere espressi (seconda figura) e vengono attivati nel sincizio perché vengono attivati dai geni materni che si trovano nel citoplasma. L'embrione di *Drosophila* non forma cellule fino allo stadio di blastoderma sinciziale, a parte le cellule germinali, ed è proprio per questo motivo che i geni GAP vengono espressi e si trovano in un citoplasma comune.
- 2) I geni GAP attivano poi i geni PAIR-RULE (terza figura) I geni PAIR-RULE devono iniziare a stabilire i segmenti, e per questo non possono essere attivati nel sincizio. Vengono attivati allo stadio di blastoderma cellulare.
- 3) I geni della POLARITA' SEGMENTALE vengono espressi durante la gastrulazione. Le regioni viola (quarta figura dall'alto) sono proprio i domini di espressione spaziale di Engrailed durante l'estensione della banda germinale.

Quindi, i parasegmenti in *Drosophila* compaiono tutti contemporaneamente.

- 4) Infine, vengono espressi i geni SELETTORI, tra cui i GENI OMEOTICI. Questi vengono espressi durante la fase tardiva, e saranno espressi poi per tutta la vita dell'organismo, ma iniziano ad essere espressi più o meno contemporaneamente ai geni della polarità segmentale.

Torniamo ad Hunchback. Abbiamo già detto che c'è un **Hunchback materno** diffuso in maniera omogenea in tutto l'embrione come mRNA. Tuttavia, la proteina Hunchback materna è assente nella parte posteriore, dove è presente Nanos, che ne impedisce la traduzione.

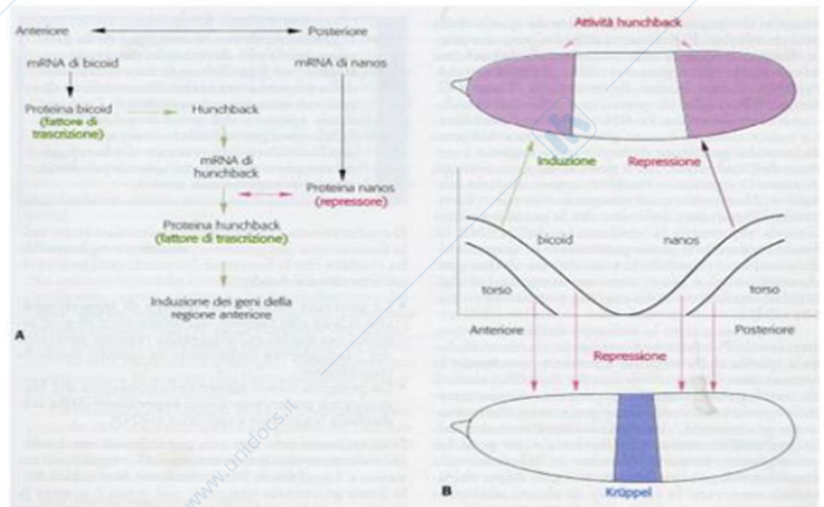
Poi c'è un **Hunchback zigotico** che viene espresso da Bicoid e che forma un gradiente di concentrazione AP.

Considerando questi diversi domini di espressione di Hunchback materno e zigotico, e la presenza

di Nanos nella parte posteriore, si può considerare l'embrione diviso in 3 parti:

- una parte ANTERIORE in cui c'è Hunchback ad alta concentrazione, data la presenza sia della proteina materna, ma anche di quella zigotica indotta da Bicoid
- una regione CENTRALE in cui è presente una concentrazione intermedia di Hunchback, in quanto è presente la proteina materna, ma assente quella zigotica.
- una regione POSTERIORE in cui Hunchback è assente: la proteina materna è assente perché c'è Nanos, e non c'è nemmeno quella zigotica.

Interazione di bicoid nanos e hunchback



L'ATTIVITA' DEL GENE KRUPPEL E' REGOLATA DALLA PROTEINA HUNCHBACK

La regione centrale, in cui Hunchback è in concentrazione intermedia, crea un ambiente favorevole per l'espressione di Kruppel, un altro gene GAP.

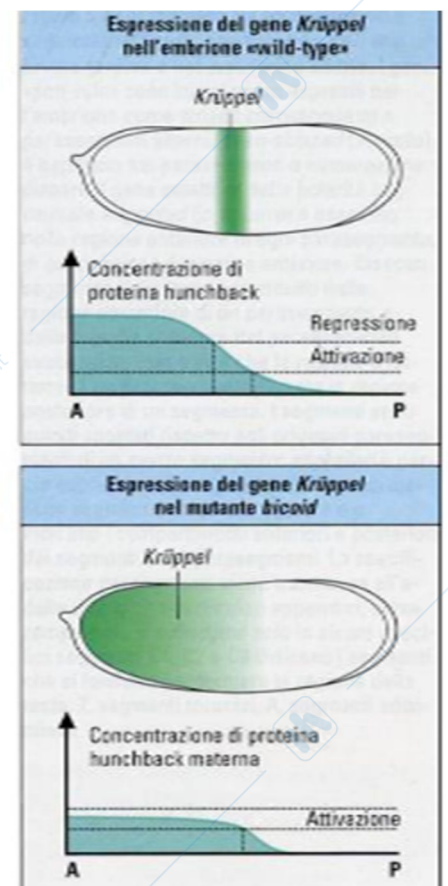
In questa immagine è possibile vedere che, nel mutante bicoid, Hunchback zigotico non viene espresso. Quindi è presente solo Hunchback materno, in una concentrazione così bassa da permettere l'espressione di Kruppel anche anteriormente, oltre che nella porzione centrale.

ESPRESSIONE DEI GENI GAP

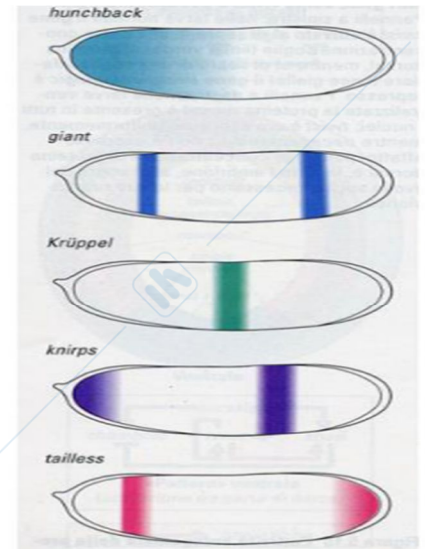
Hunchback e Kruppel si regolano vicendevolmente. Ma la loro espressione regola una serie di altri geni gap.

es. KNIRPS: il limite posteriore di Kruppel definisce il limite anteriore di Knirps. Kruppel, infatti, impedisce normalmente l'espressione di Knirps. Knirps, però, non si può esprimere neanche dove c'è tailless.

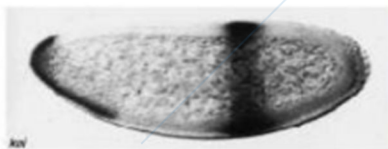
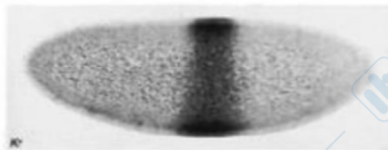
Questo vale per tutti gli altri geni GAP: si regolano a vicenda.



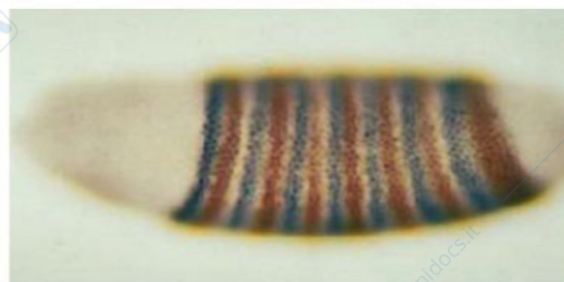
Siamo ancora allo stadio prima del blastoderma, quindi questi confini non sono mai netti, però si sta iniziando a delineare una specie di "pre-segmentazione".



Geni zigotici della segmentazione

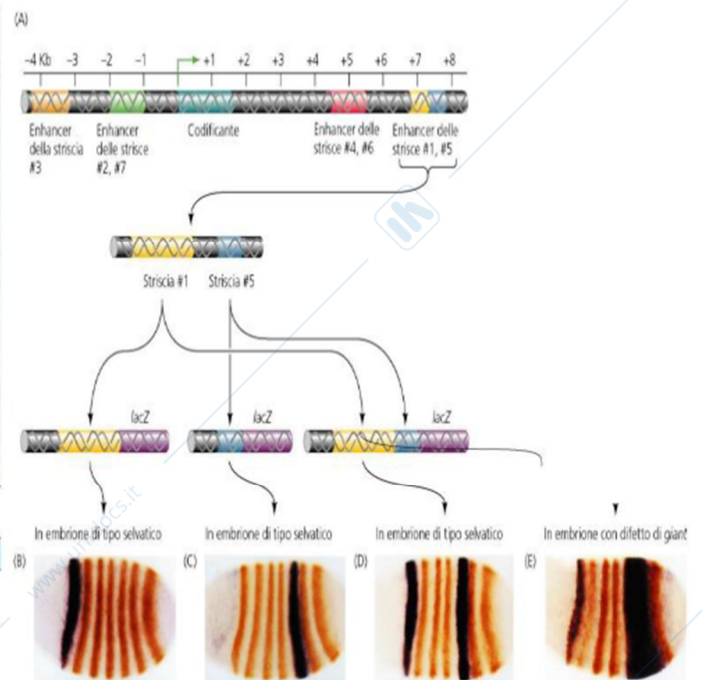
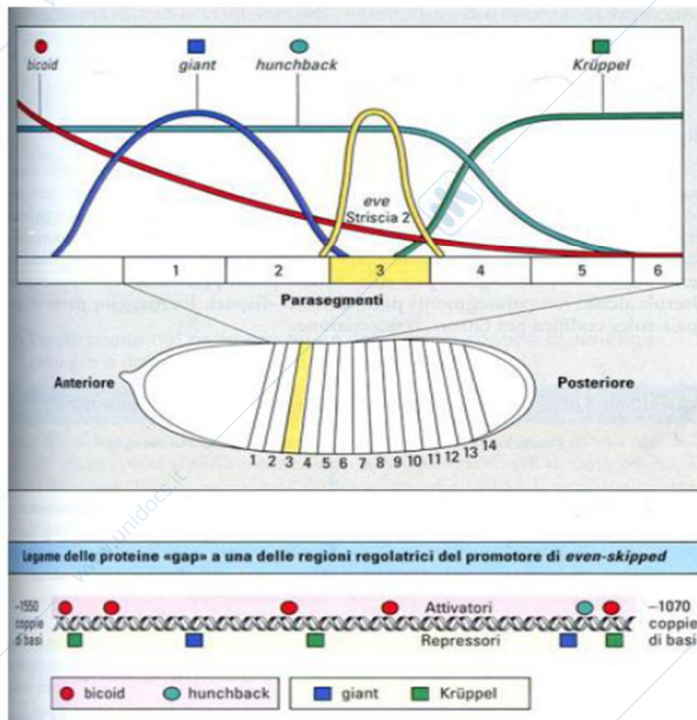


Even-skipped, fushi tarazu



In questa immagine a sx si vede il profilo di espressione dei geni GAP, evidenziato mediante immunofluorescenza. A dx invece si vede molto bene il fatto che even skipped e fushi tarazu sono complementari: uno elimina tutti i parasegmenti pari e l'altro tutti i parasegmenti dispari. Quindi si formano 7 strisce di ogni proteina (rosso – fushi tarazu; blu – even skipped): insieme formano i 14 parasegmenti.

ESPRESSIONE DEI GENI PAIR RULE



Dall'espressione delle proteine GAP si ottiene l'espressione dei geni PAIR-RULE. Questi geni presentano delle regioni regolative molto complesse.

As esempio, la regione regolativa di *even-skipped* ha moltissimi siti di legame: in rosso, i siti di legame per Bicoid, in verde per Krüppel, in blu per Giant e in azzurro per Hunchback. I quadratini sono repressori, mentre i cerchi sono attivatori.

Come si passa da una situazione in cui sono espressi i geni GAP in zone ampie, ad una situazione in cui c'è un'espressione ripetitiva alternata di geni pair-rule?

In figura è presente un embrione suddiviso in diversi parasegmenti: *even-skipped* è espresso nel terzo parasegmento. In questo contesto Giant è assente perché espresso a monte, così come Krüppel che è espresso a valle. Anche Bicoid è assente, o comunque presente in bassissima concentrazione, mentre Hunchback è altamente presente. Tuttavia, *even-skipped* è espresso anche nel parasegmento 1 e 5. Perché?

Nel parasegmento 1 è vero che c'è un'elevata concentrazione di Hunchback e di Bicoid ma c'è anche Giant. Nel parasegmento 5 Hunchback è assente, ma è altamente presente Krüppel. Quindi, per ogni parasegmento c'è una situazione di espressione genica diversa.

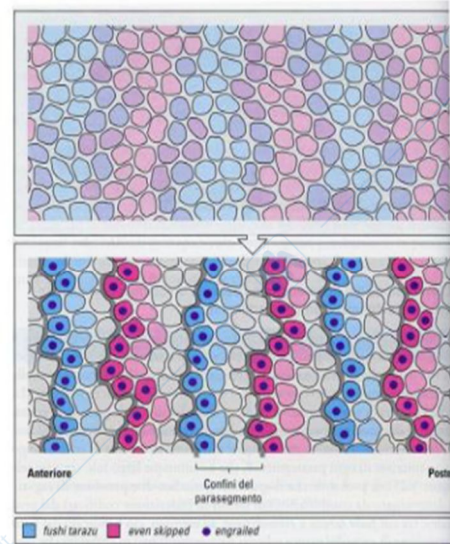
L'espressione alternata NONOSTANTE la presenza di diverse proteine regolatrici attivatori o repressori è determinata proprio da regioni regolative altamente elaborate che sono tipiche per ogni parasegmento. Per esempio, nell'immagine a DX, si vede che ci sono degli enhancer specifici per i vari parasegmenti: enhancer della striscia 3, poi delle strisce 2 e 7, poi di 4 e 6 e così via. Questa cosa è stata dimostrata facendo esprimere *lacZ* sotto specifici enhancer, e ogni volta avremo l'espressione di *lacZ* in strisce diverse.

I geni pair rule sono divisi in due classi: quelli di CLASSE 1 si esprimono un po' prima rispetto a quelli della CLASSE 2.

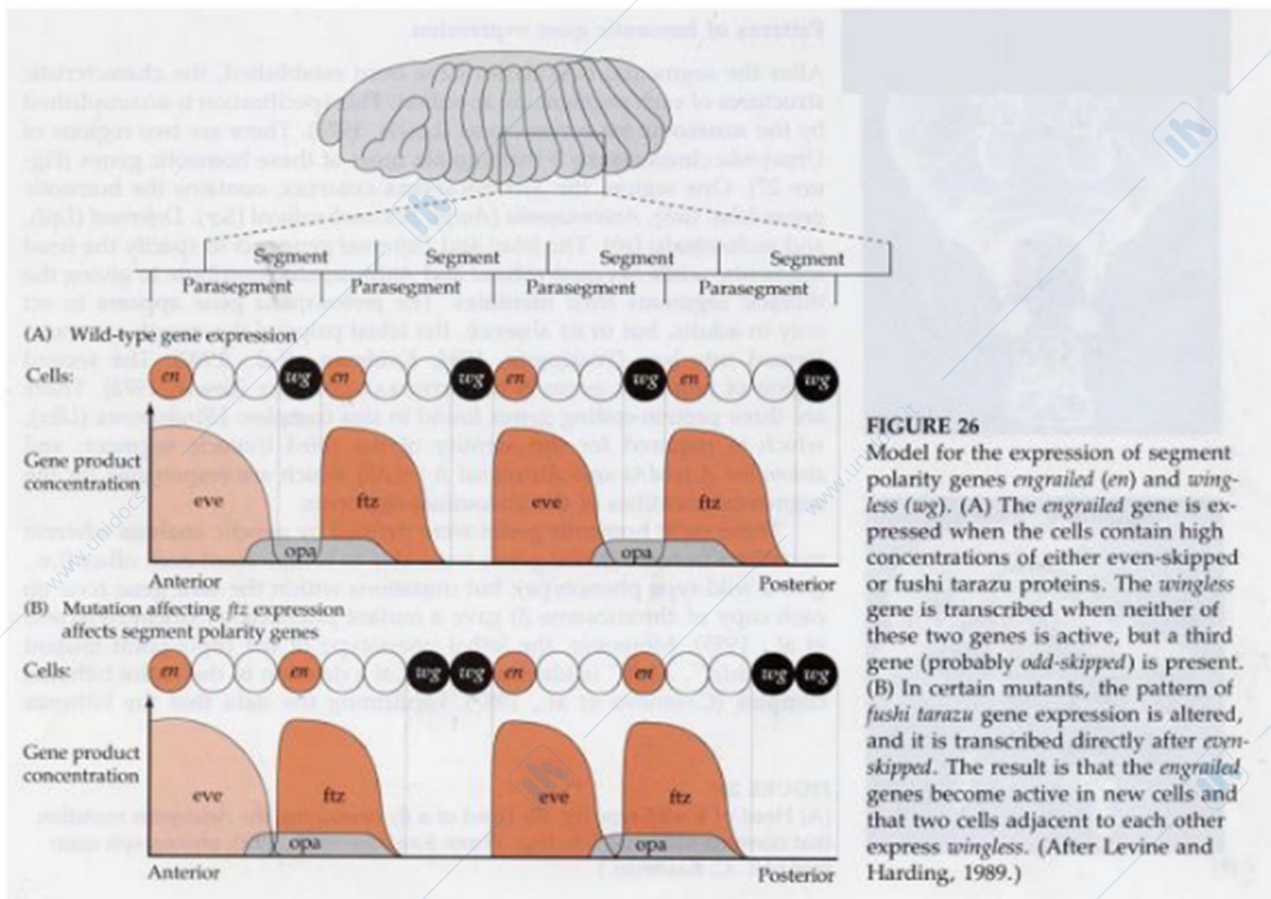
Hanno il compito di attivare i geni della polarità segmentale.

ESPRESSIONE DEI GENI DELLA POLARITA' SEGMENTALE

In questa immagine si vede che inizialmente l'espressione di questi geni nelle cellule è piuttosto sfocata, ma che mano a mano diventa sempre più focalizzata ed è facilmente visibile l'espressione di *even skipped* e *fushi tarazu* (rispettivamente rosa e azzurro). Infine, nelle cellule che si trovano più anteriormente sia della striscia di *even skipped* che di *fushi tarazu*, compare l'espressione di *engrailed* (pallini scuri).



A questo punto stiamo entrando nella gastrulazione. I parasegmenti sono definiti. Ogni parasegmento è formato da circa 4 strisce di cellule, in figura rappresentati come 4 cerchietti.



Siccome *even-skipped* e *fushi tarazu* si esprimono alternativamente, qui abbiamo un parasegmento in cui si esprime *even-skipped* e uno in cui si esprime *fushi tarazu*, e così via.

☐ Prendiamo ad esempio il primo parasegmento: dove *even-skipped* è molto concentrato, viene espresso *engrailed* (prima cellula). Quando *even skipped* diminuisce di concentrazione, *engrailed* non è più espresso (seconda e terza cellula). Dove *even skipped* è completamente assente, si esprime *wingless* (quarta cellula).

Secondo parasegmento: dove fushi tarazu è molto concentrato, si esprime engrailed. Poi due cellule vuote, dove la concentrazione di fushi tarazu sta diminuendo, e infine una quarta cellula che esprime wingless, dove fushi tarazu è assente.

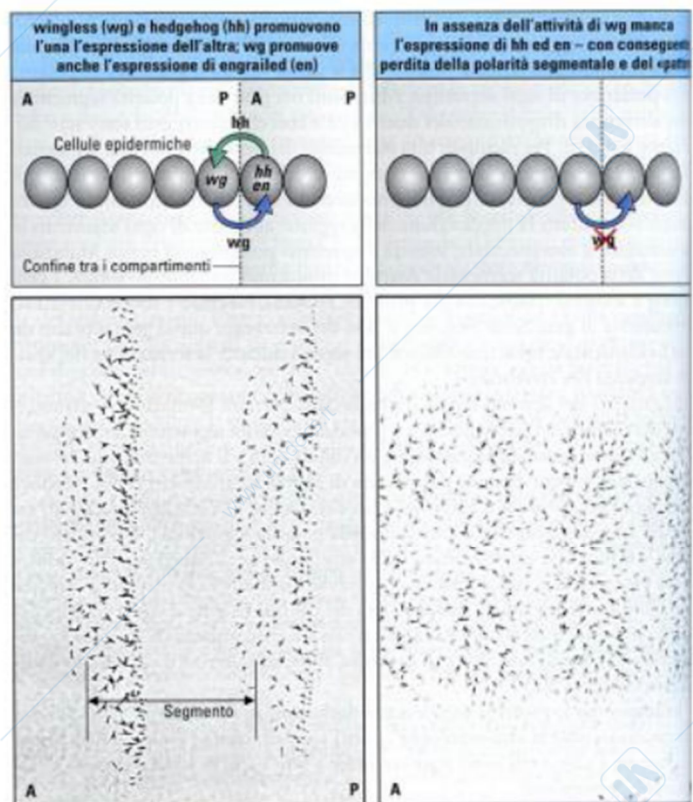
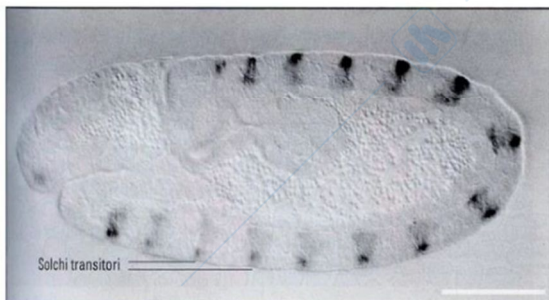
Quindi noi abbiamo questi parasegmenti in cui i geni della polarità segmentale sono sempre espressi nello stesso modo: nella prima cellula è espresso engrailed e nell'ultima wingless.

Se consideriamo i due parasegmenti contigui, vediamo che la cellula che esprime wingless, del parasegmento precedente, si trova accanto alla cellula che esprime engrailed del parasegmento successivo.

Guardando l'immagine in basso, quando c'è una mutazione per fushi tarazu per cui questo si esprime in una cellula troppo anteriore, si viene a creare una disfunzione nel patterning, per cui in questo caso si perde la cellula che esprime wingless, e al suo posto viene espresso engrailed. Poco dopo si trova un "buco" in cui sono assenti sia even-skipped che fushi tarazu, e avremo due cellule contigue che esprimono wingless. Questo crea problemi nella segmentazione che sta avvenendo.

L'immagine a sx evidenzia il pattern di espressione di engrailed in un embrione tardivo, in cui c'è l'estensione della banda germinale.

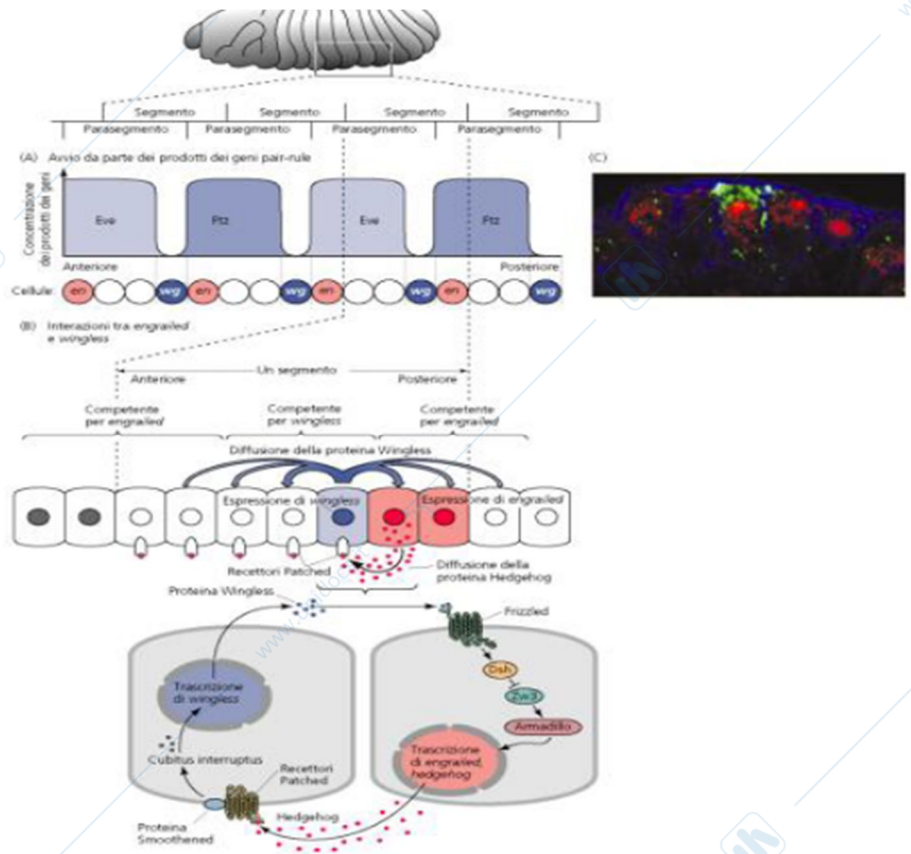
Espressione di *engrailed* in un embrione tardivo



Nell'immagine a dx si possono vedere le due cellule contigue, che appartengono a due parasegmenti diversi. La più posteriore del parasegmento anteriore esprime wingless, mentre la più anteriore del parasegmento posteriore esprime engrailed. Queste due cellule interagiscono tra di loro. La cellula che esprime **engrailed** induce l'espressione di un'altra proteina della polarità segmentale: **Hedgehog**. Hedgehog è una molecola paracrina, che viene prodotta e può diffondere, andandosi a legare su un recettore (**Patched**) delle cellule del parasegmento accanto, in particolare sulla cellula che esprime **Wingless**. Anche Wingless è una molecola paracrina, quindi esce dalla cellula e si lega a un recettore presente nella cellula che esprime Engrailed, chiamato Frizzled. C'è quindi un'interazione reciproca.

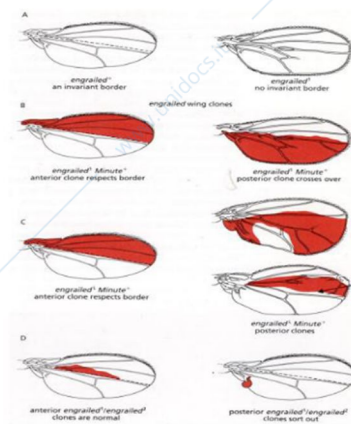
Nella parte bassa della figura, si possono vedere tutte le proteine che vengono coinvolte.

- Recettore Frizzled lega Wingless, questo induce l'attivazione dell'espressione di Dash, Zw3, Armadillo che portano all'attivazione di Hedgehog.
 - Hedgehog fuoriesce e va a legarsi al recettore Patched, attivando Cubitus interruptus, il quale regola l'espressione di Wingless.
- Quindi c'è un "colloquio" continuo tra queste due cellule.
- Il crosstalk tra queste due cellule crea un CONFINE tra i due parasegmenti che diventa sempre più stabile.



Come abbiamo già detto, il confine tra due parasegmenti successivi cade all'interno del segmento. Quali sono di fatto gli effetti dei mutanti della polarità segmentale sullo sviluppo?

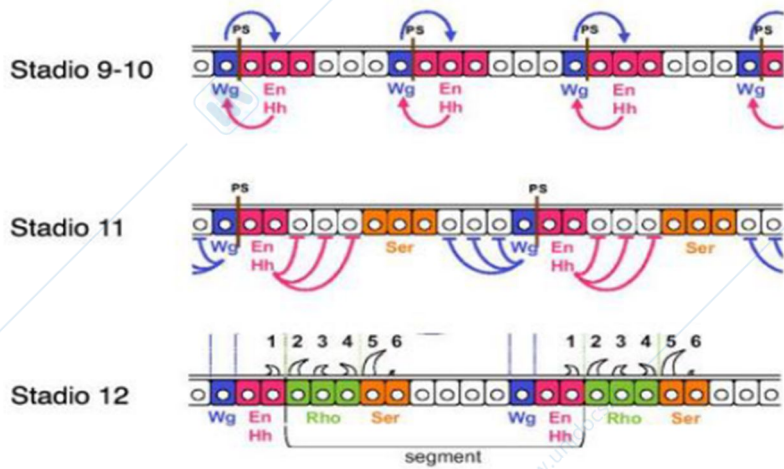
Nei mutanti ciuffetto avevamo visto che, nonostante gli sforzi di far estendere la macchia all'altra parte dell'ala oltre la linea immaginaria, non ci si riusciva. La macchia poteva essere piccola o grande, ma si trovava sempre o da una parte o dall'altra dell'ala. Tuttavia, inducendo mutazioni nei geni della polarità segmentale, questa macchia era in grado di invadere l'altra metà dell'ala. Quindi la funzione essenziale dei geni della polarità segmentale è proprio quella di stabilire un CONFINE NETTO tra la parte anteriore e quella



La funzione dei geni segment-polarity

posteriore delle strutture del corpo, e quindi di creare i cosiddetti COMPARTIMENTI. Siccome il confine del segmento cade all'interno del parasegmento, si vengono a creare sia all'interno del segmento che del parasegmento due regioni, che prima avevamo chiamato regione anteriore e posteriore, ma che sono chiamati COMPARTIMENTI. I compartimenti sono molto più importanti sia dei segmenti che dei parasegmenti. In realtà, nel momento in cui viene stabilito il numero giusto di parasegmenti, i geni della segmentazione terminano di funzionare e si formano i segmenti. I segmenti però hanno sempre al loro interno il confine tra parasegmenti, che è un confine INVALIDICABILE, per cui ogni segmento risulta suddiviso in due COMPARTIMENTI. I compartimenti sono di fatto i domini di espressione spaziale dei geni omeotici.

Generazione del pattern intrasegmentale



Il pattern di segmentazione continua: allo stadio 9 e 10 si individuano tutti i domini di espressione di wingless, engrailed e di hedgehog. Si forma un gradiente di concentrazione tra cellule adiacenti:

- Wingless forma un gradiente postero-anteriore
- Engrailed forma un gradiente antero-posteriore.

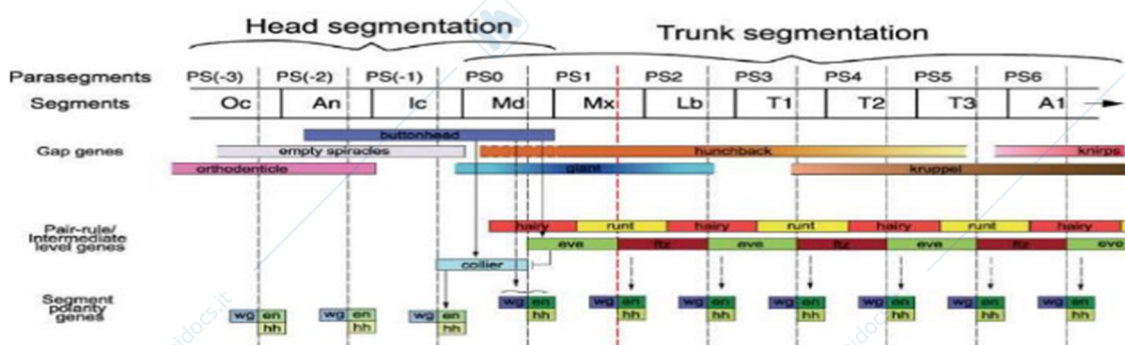
Nel frattempo le cellule si sono divise e le strisce da 4 sono diventate circa 7. Di queste 7 cellule le prime 3 esprimono engrailed a diverse concentrazione, 3 cellule non esprimono nulla, mentre l'ultima esprime wingless.

Allo stadio 11 il numero di cellule aumenta: 2 mantengono l'espressione di Engrailed ed Hedgehog, altre 3 rimangono vuote, ma a questo stato in 3 cellule viene espresso Serrate (Ser). Altre 3 rimangono vuote, perché Wingless blocca l'espressione di Ser. L'ultima cellula esprime Wingless.

Infine, allo stadio 12, le cellule in verde inizieranno a esprimere Rho. Nelle cellule accanto a dove si esprime Rho si formeranno questi denticoli di chitina che caratterizzano i segmenti.

I denticoli di chitina hanno all'interno del segmento una diversa morfologia, che è stata utile per capire il fenotipo dei mutanti

Segmentazione della testa e del tronco in Drosophila



I geni della testa e del tronco sono determinati da due differenti cascate di geni della segmentazione.

Questa figura riepiloga quello che succede nei vari parasegmenti e segmenti lungo il corpo della larva. Sono espressi prima i geni GAP, poi PAIR-RULE e poi i geni della polarità segmentale.

Cosa succede per la testa?

La testa è costituita da 3 segmenti cefalici. Anteriormente ai segmenti cefalici c'è l'ACRON. Nell'acron si forma la gran parte della testa. I geni che si occupano di stabilire il numero di segmenti dell'acron sono diversi rispetto a quelli del tronco.

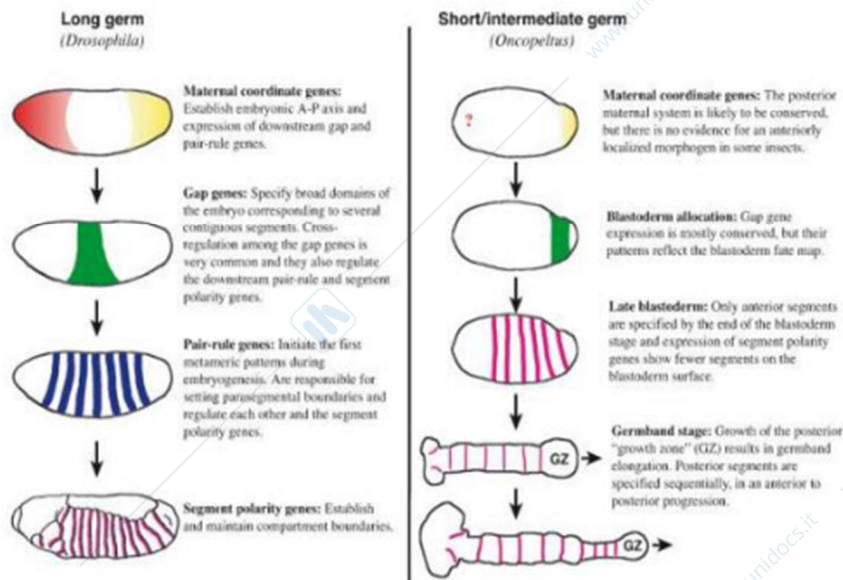
I geni GAP in questo caso sono: **orthodenticle, empty spiracles e buttonhead**.

I geni pair rule è come se mancassero.

Si passa direttamente ai geni della polarità segmentale, che invece sono gli stessi del tronco.

Quindi tra testa e tronco alcuni geni sono conservati, mentre altri sono completamente diversi.

Segmentazione in *Drosophila* e negli altri insetti a banda germinale corta



La *Drosophila* è un insetto che ha uno sviluppo con una **banda germinale lunga**: si forma una banda germinale che gira intorno all'embrione, quindi il parasegmento che occuperà la parte più posteriore dell'addome inizialmente si forma dorsalmente e anteriormente. In questo caso i parasegmenti si formano tutti insieme.

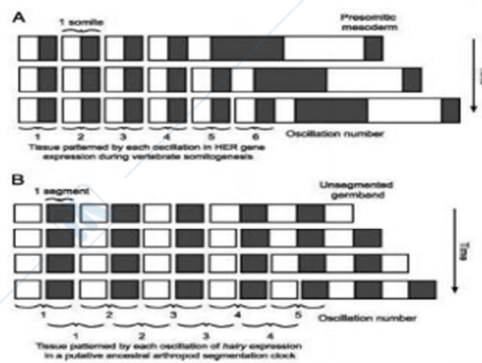
Ci sono però altri insetti che hanno un diverso tipo di sviluppo, con una **banda germinale corta**.

In questo caso sono espressi sempre i **geni materni**, che però hanno una funzione solo nella parte posteriore dell'embrione. Non sembra che in questi insetti sia presente un morfogeno delle parti anteriori. Anche l'espressione dei **geni gap** è diversa: questi geni sono sempre conservati, ma vengono espressi più posteriormente rispetto a *Drosophila*. I **geni pair-rule** funzionano in maniera molto simile, anche se di solito mostrano meno strisce rispetto a quelle che dovrebbero avere in relazione al numero di segmenti della specie.

I **geni della polarità segmentale** si esprimono diversamente: da una zona di crescita posteriore (GZ) mano mano vengono aggiunti i vari parasegmenti. La banda germinale è corta perché non gira intorno all'embrione, ma occupa solo la parte ventrale posteriore. In questa zona posteriore si forma la zona di crescita, da cui parte la formazione dei vari parasegmenti.

Quindi si può osservare una certa temporalità.

Segmentazione nei vertebrati e negli artropodi



Nei vertebrati il pattern metamerico è stabilito dalla segmentazione del mesoderma parassiale embrionale in strutture transienti conosciute come somiti. La somitogenesi rispecchia la segmentazione degli artropodi a banda germinale corta. Membri della famiglia Hairy/Enhancer of split (HER) giocano un ruolo nella somitogenesi. L'espressione a strisce di HER è dovuta a un oscillatore.

Paradossalmente, questa situazione è molto simile a quella che si osserva nei vertebrati, compresi i mammiferi. I vertebrati non sono segmentati, però c'è una suddivisione di tipo metamerico durante lo sviluppo. Possiamo considerare i **somiti**, che sono delle strutture transienti durante lo sviluppo dei vertebrati, come equivalenti dei segmenti degli insetti a banda germinale corta. Infatti, c'è una zona di crescita posteriore da cui si formano i vari somiti.

E' stato scoperto che esiste un orologio (CLOCK) che fa sì che, con una periodicità stabilita, che può essere più o meno veloce a seconda degli organismi, i somiti (o i parasegmenti, a seconda della specie di cui si parla) si formino nella parte posteriore e, mano mano che ne vengono aggiunti altri, i primi si spostino verso la porzione anteriore

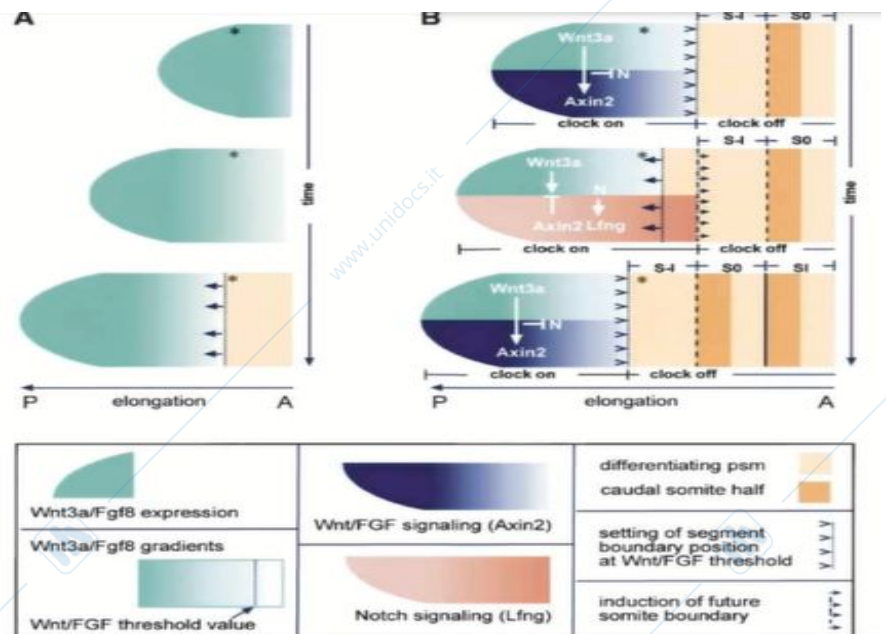
Tra i geni coinvolti in questo CLOCK e nella produzione di somiti c'è Hairy, importante per dare questa periodicità; ma sono state individuate anche altre vie di segnalazione, come la via di segnalazione Notch e quella di Wnt3a.

C'è una zona di crescita anteriore in cui inizialmente viene espresso Fgf8. Le cellule che lo producono vengono poi spostate anteriormente, portando con loro Fgf8. Insieme a Fgf8 viene espresso Wnt3a. Si forma quindi un gradiente di Fgf8/Wnt3a crescente in senso AP.

Nella porzione anteriore inizia il differenziamento e si forma un doppio somite.

Wnt3a viene espresso CICLICAMENTE, per cui ci sono delle fasi di espressione seguite da mancata espressione, e questo permette di creare un confine tra un somite e l'altro. Mano mano che si formano, vengono spinti verso la parte anteriore.

In tutto questo entra a far parte Notch, che è attivato da Wnt.



Il processo di somitogenesi tipico dei vertebrati è conservato negli insetti più primitivi (a banda germinale corta). *Drosophila* è un insetto molto evoluto, e per questo ha assunto delle caratteristiche che lo differenziano dagli altri insetti. D'altra parte, tutto ciò che è comune a vertebrati e insetti è un qualcosa che doveva già essere presente nel progenitore comune, il famoso antenato urbilatero. L'evoluzione di alcuni meccanismi in *Drosophila* è avvenuta dopo la scissione tra protostomi e deuterostomi. Ciò che è conservato in *Drosophila* è sicuramente qualcosa di più semplice, che poi si è complicato in seguito alla separazione. Quindi, anche insetti diversi da *Drosophila* possono essere usati come modelli per capire processi di sviluppo più complicati che avvengono nei vertebrati.