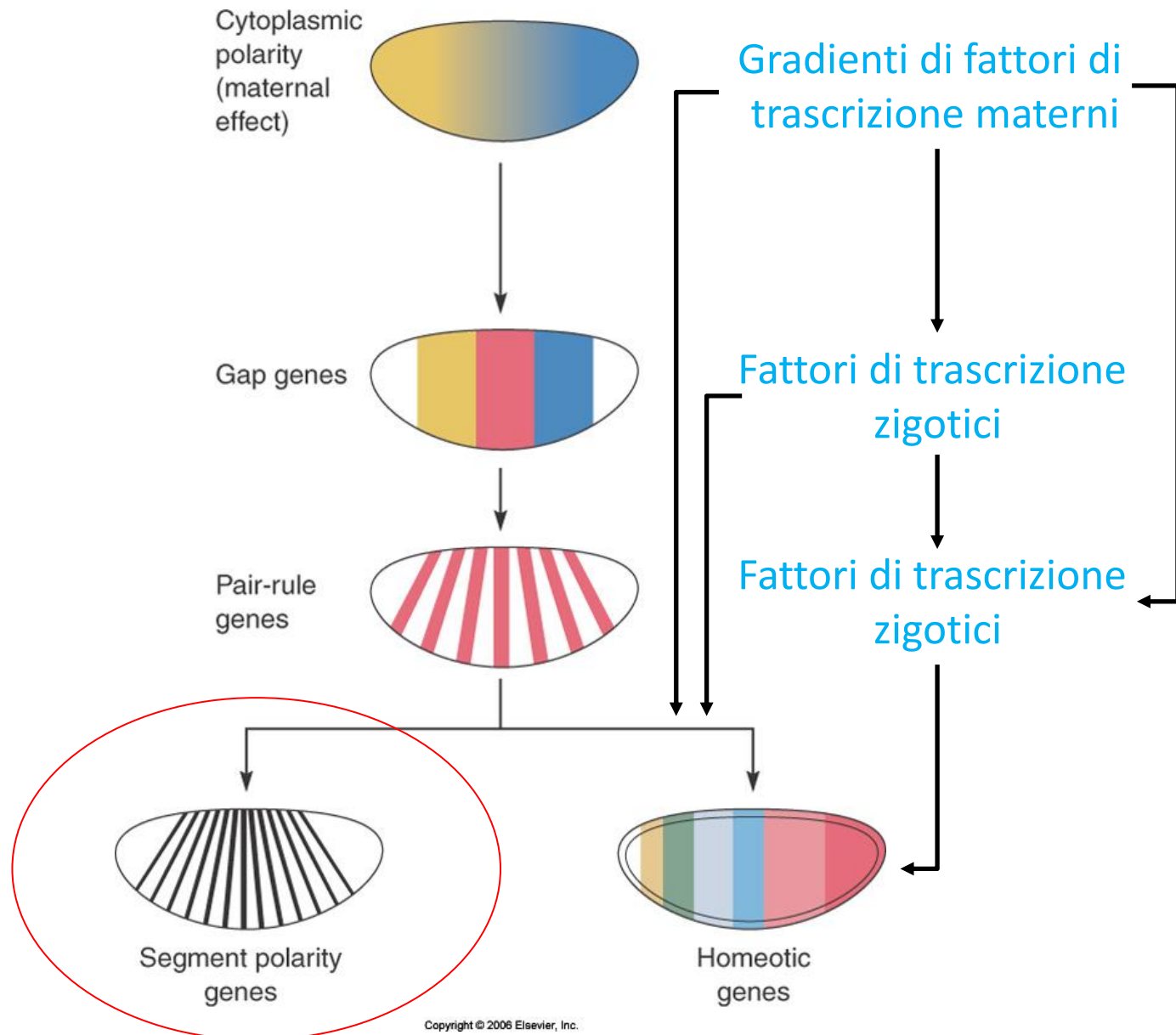


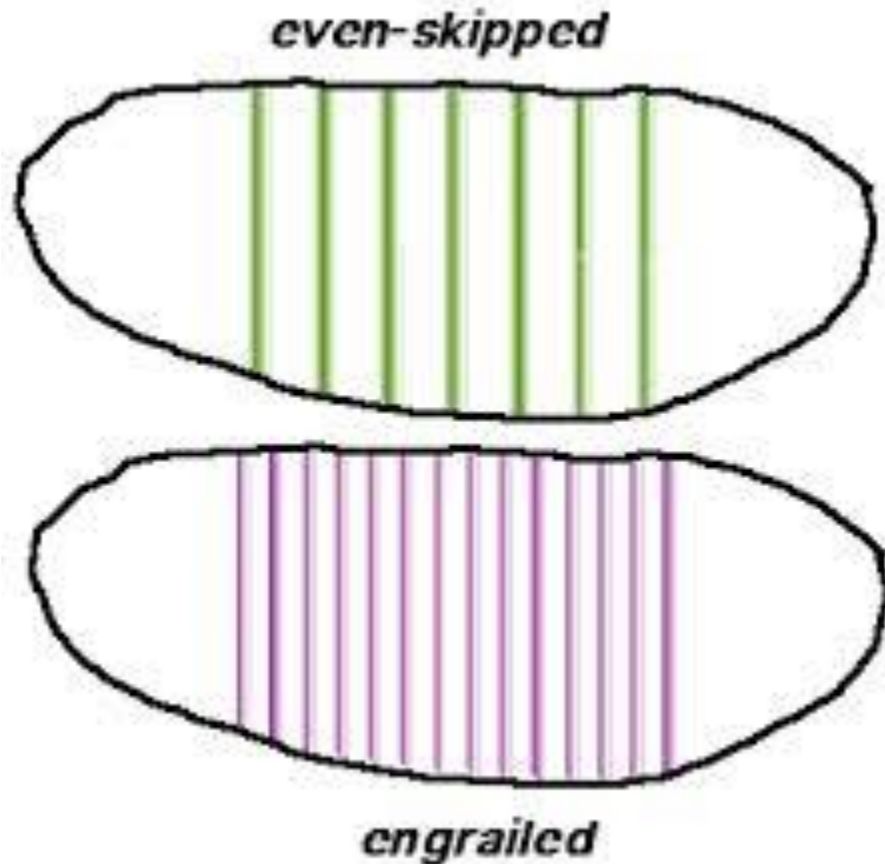
Geni segment-polarity e omeotici: determinano l'organizzazione e l'identità dei segmenti



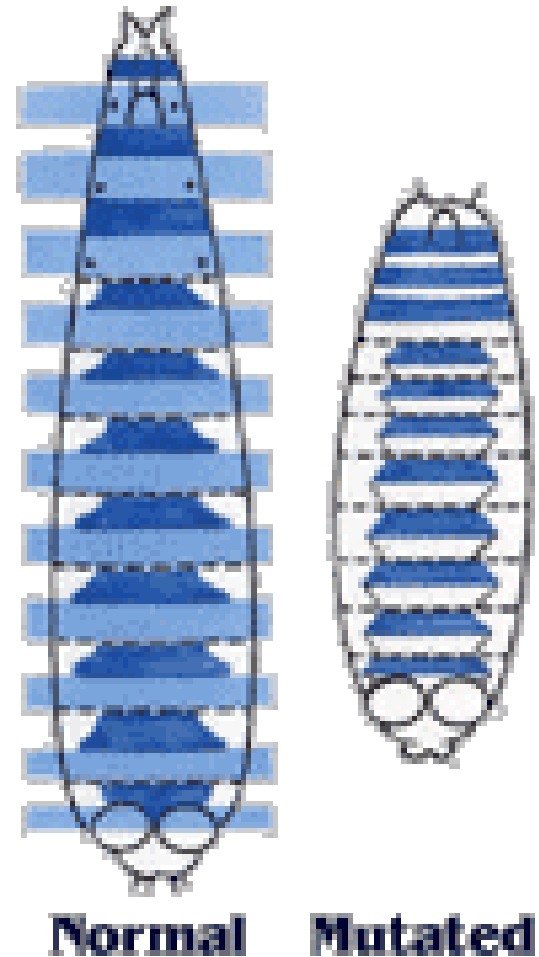
Geni segment polarity: entrano in gioco dopo la cellularizzazione del blastoderma, mediano interazioni inter-cellulari.

Consolidano il pattern segmentale stabilito dai fattori di trascrizione a monte. Stabiliscono i destini delle cellule all'interno di ciascuna unità segmentale.

Nei **mutanti** per questi geni i segmenti si formano tutti, ma sono tutti anomali

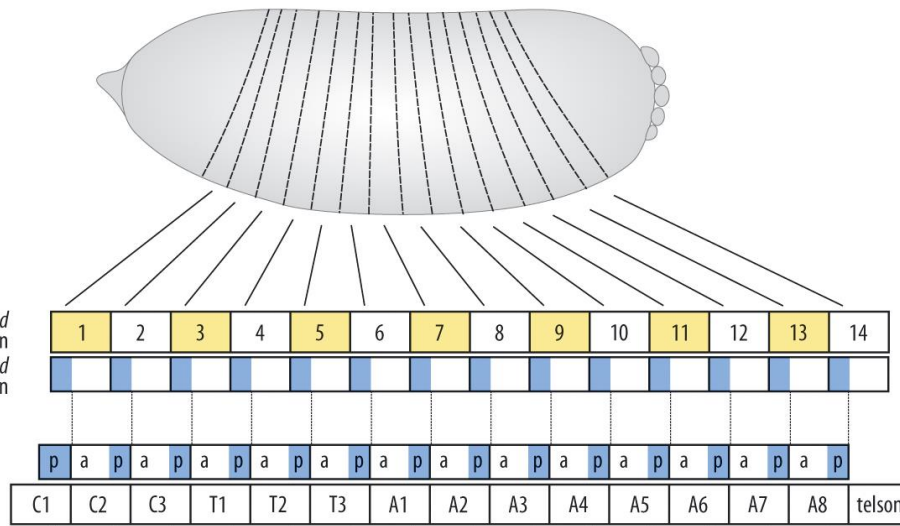


Segment polarity genes

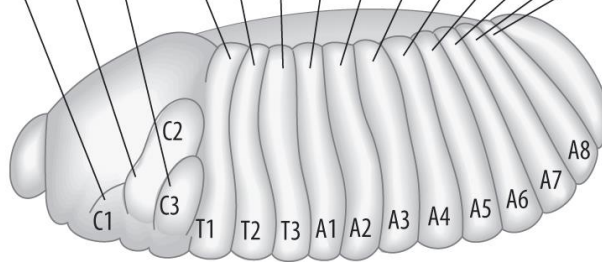


Early embryo

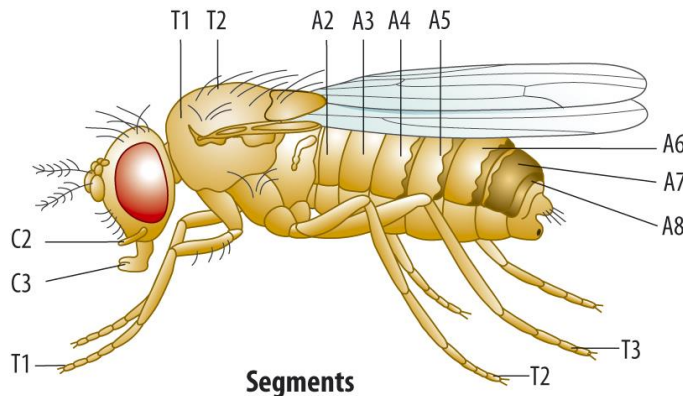
Parasegments



Late embryo



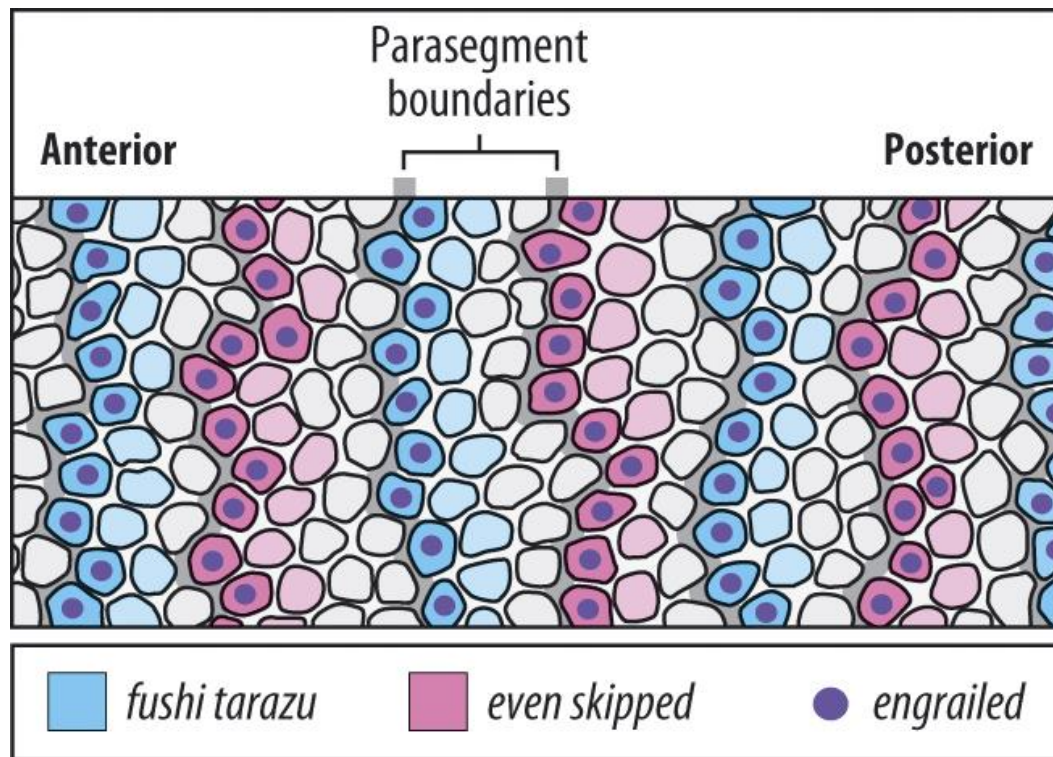
Adult



I geni segment-polarity sono espressi in tutti i parasegmenti, ma solo in una parte specifica di essi: in particolare, nella parte anteriore o in quella posteriore dei parasegmenti.

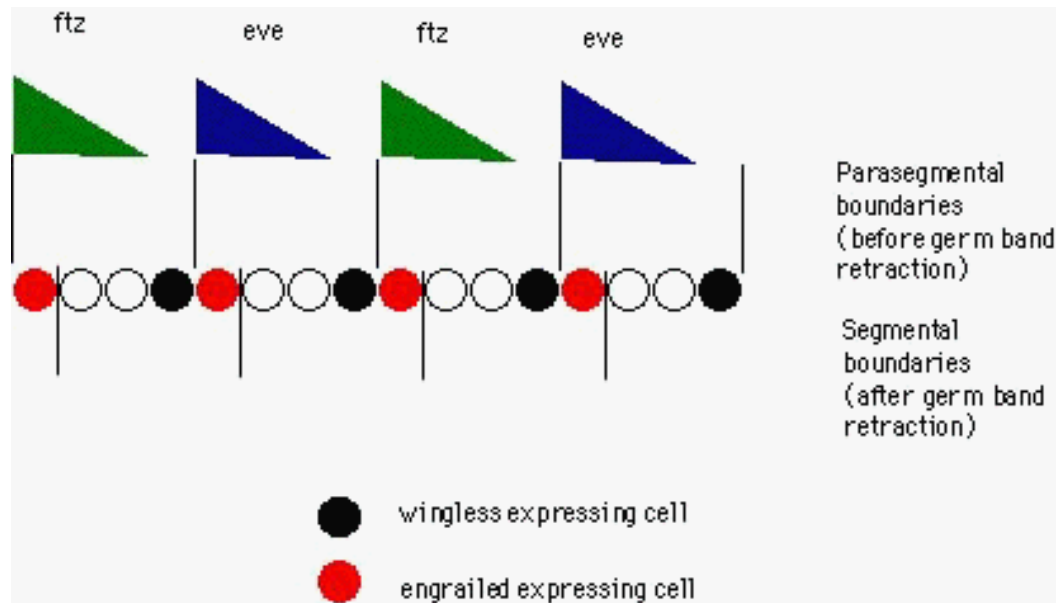
Codificano per **fattori di trascrizione**, ma anche per **fattori paracrini** (ligandi per vie recettoriali)





La trascrizione dei geni segment-polarity e' iniziata dai geni pair-rule:

Engrailed viene attivato nella parte **anteriore** dei parasegmenti in cellule che esprimono **alti livelli** di Even-skipped o Fushi-tarazu, dove invece viene repressa l'espressione di Wingless, che è confinata alla parte **posteriore** dei parasegmenti dove i livelli delle proteine pair-rule sono **bassi**.

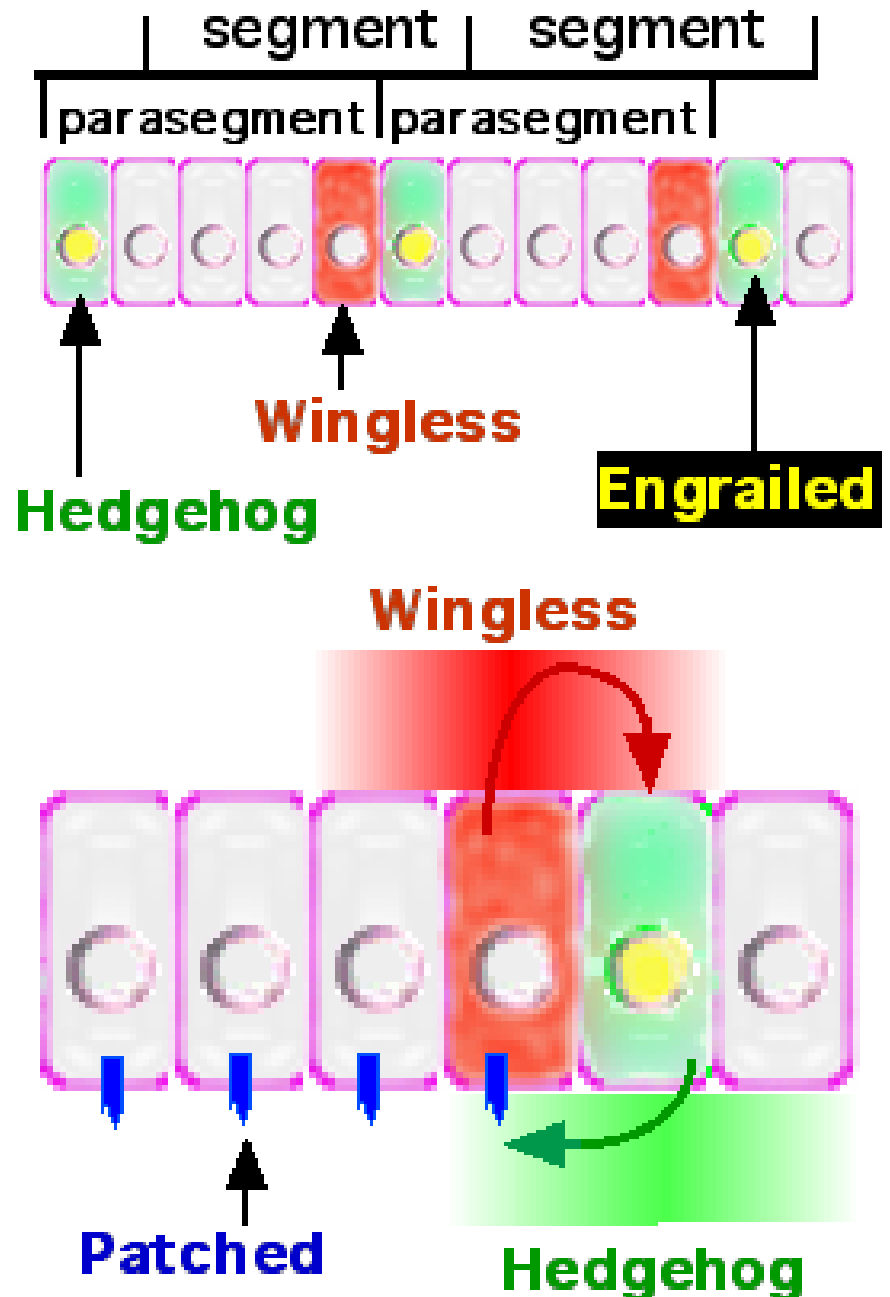


Geni segment polarity:

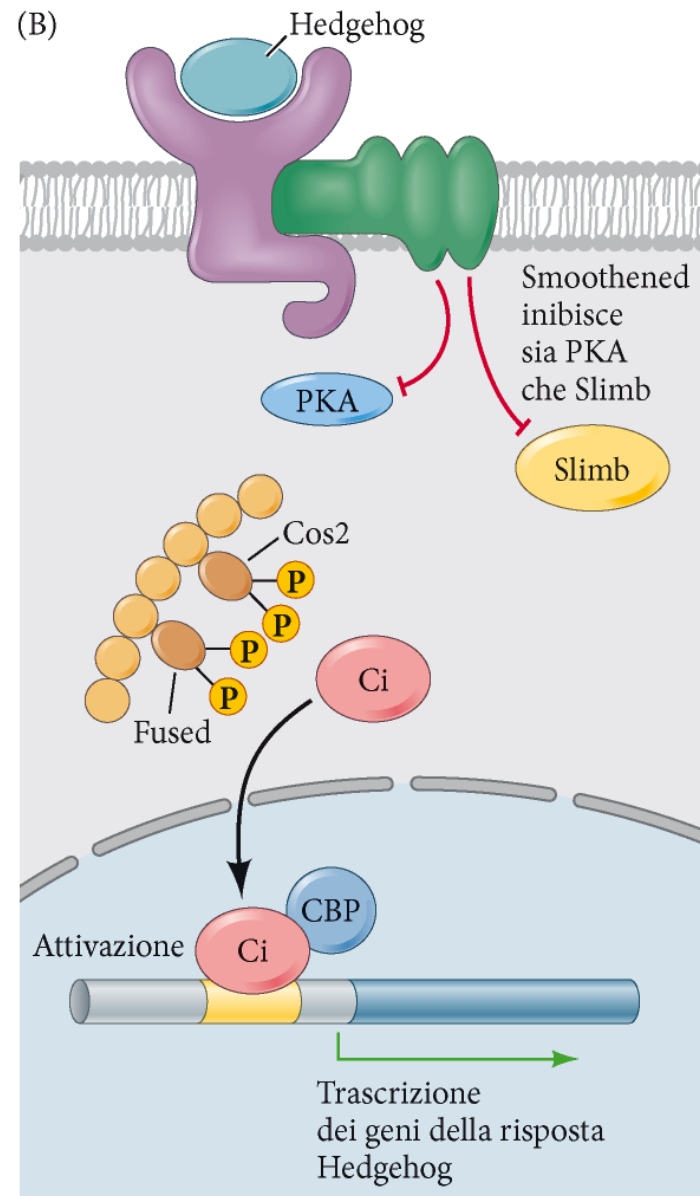
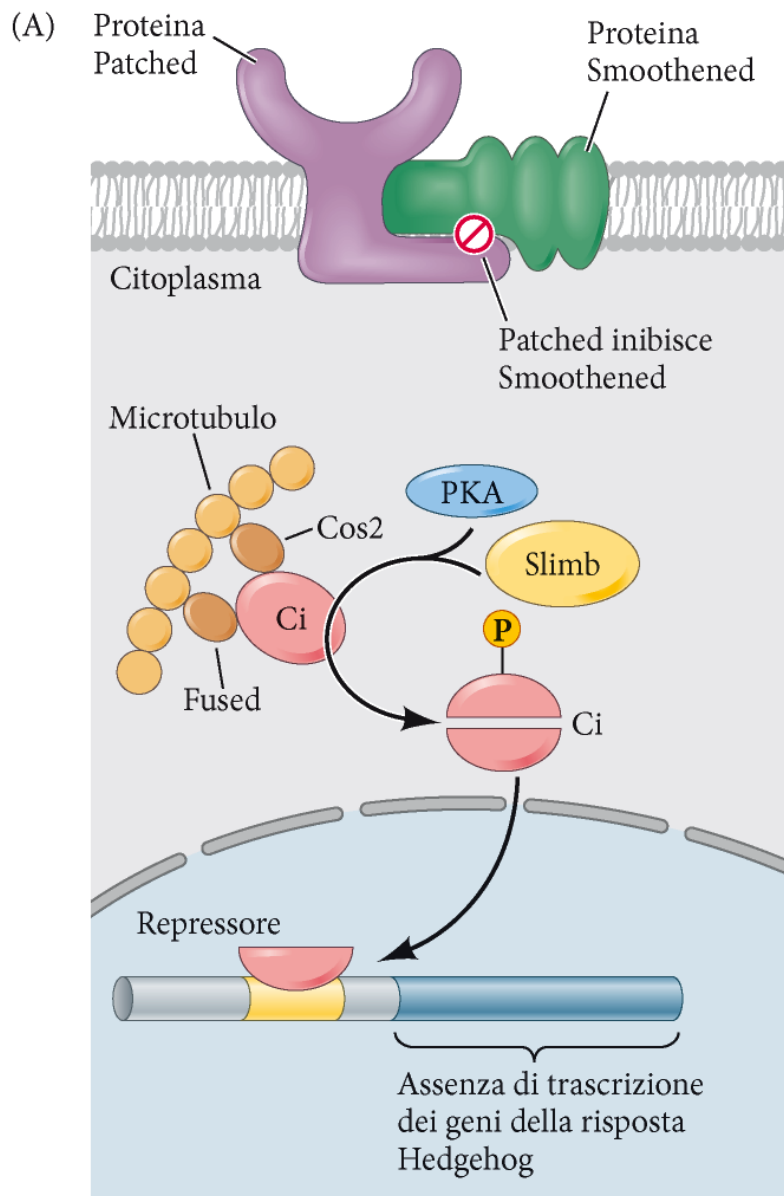
Codificano per il **fattore di trascrizione engrailed**, oppure per componenti delle **vie di segnalazione paracrine Hedgehog** e **Wingless**, di cui questi due geni codificano per i ligandi.

Engrailed ed Hedgehog vengono attivati nel compartimento anteriore di ciascun segmento, Wingless nelle cellule adiacenti corrispondenti al margine posteriore del compartimento adiacente.

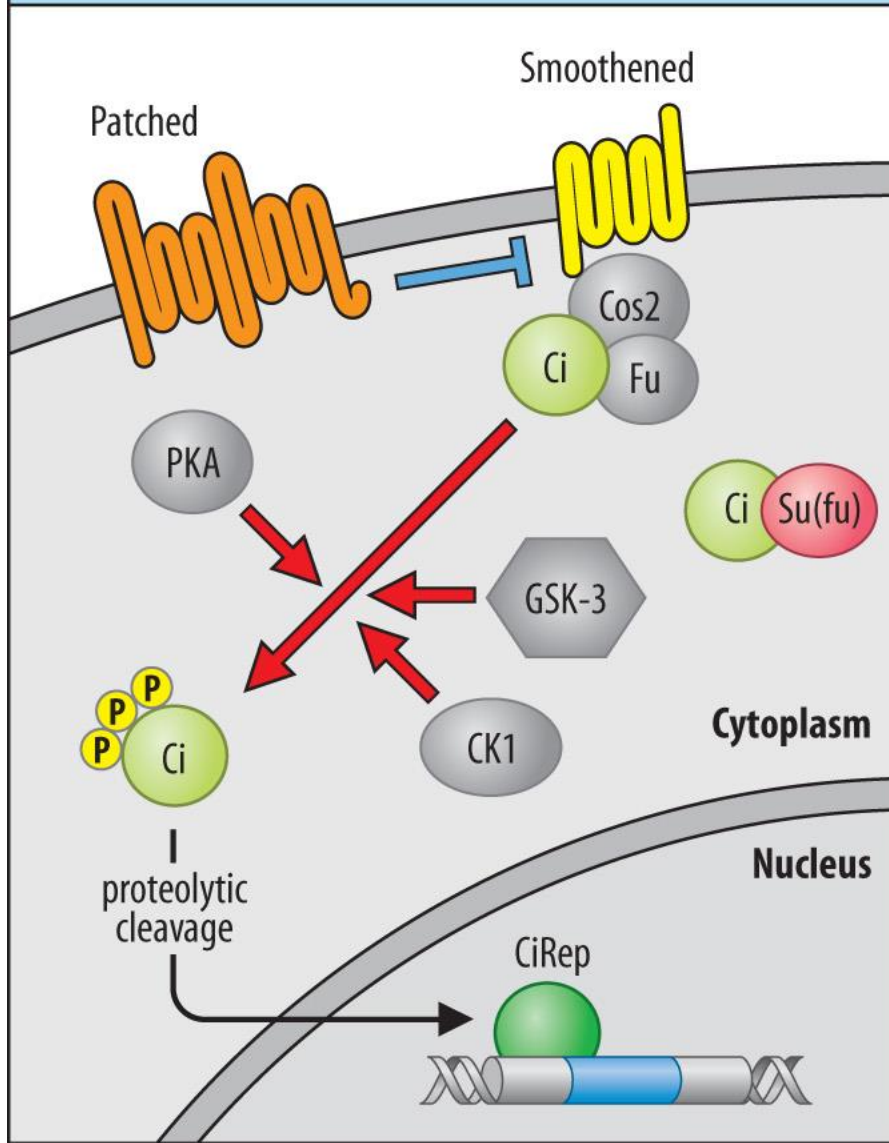
Le vie di segnalazione Hedgehog e Wingless comunicano fra di loro in cellule adiacenti, mantenendo in questo modo i confini e la corretta polarità dei parasegmenti.



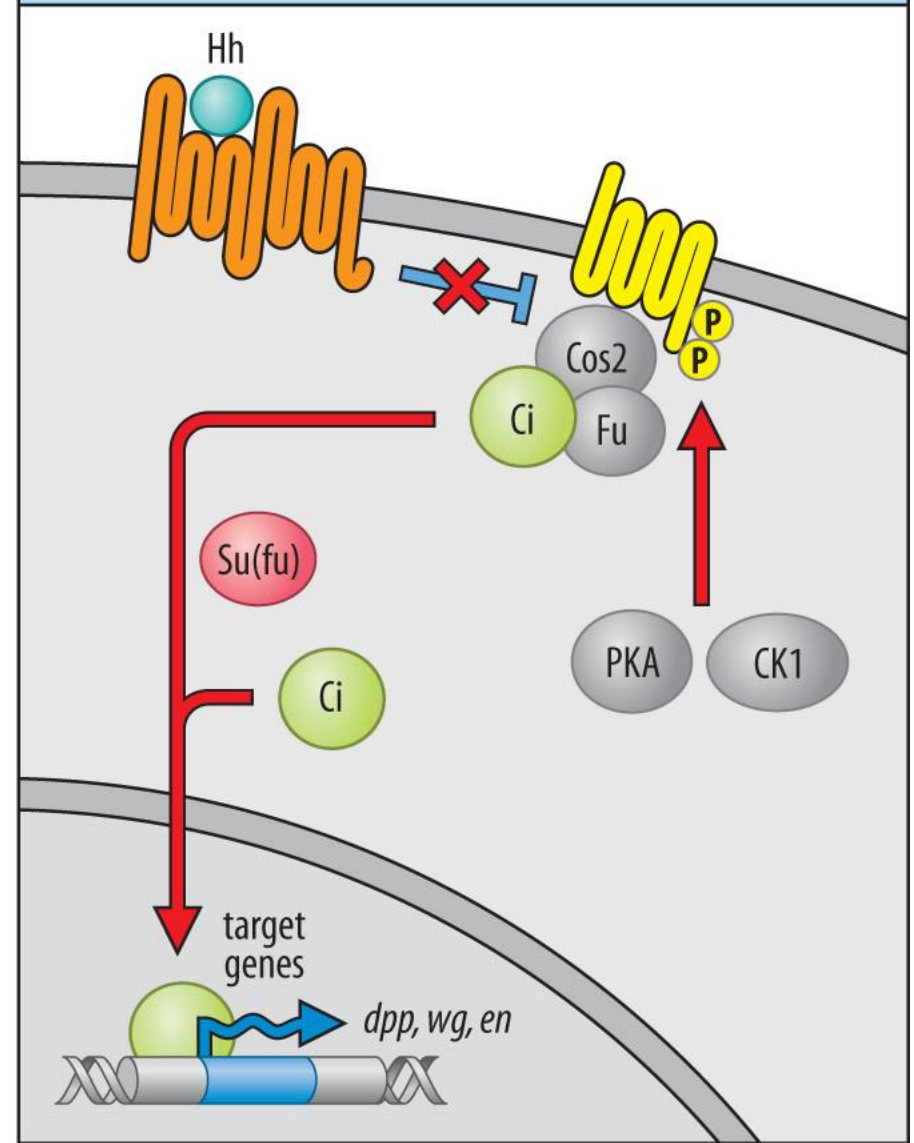
CASCATA DI TRASDUZIONE DEL SEGNALE DEI LIGANDI HEDGEHOG



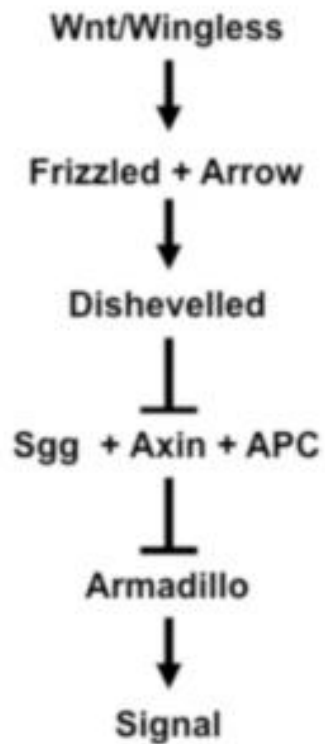
No Hedgehog present: Ci is converted to a repressor



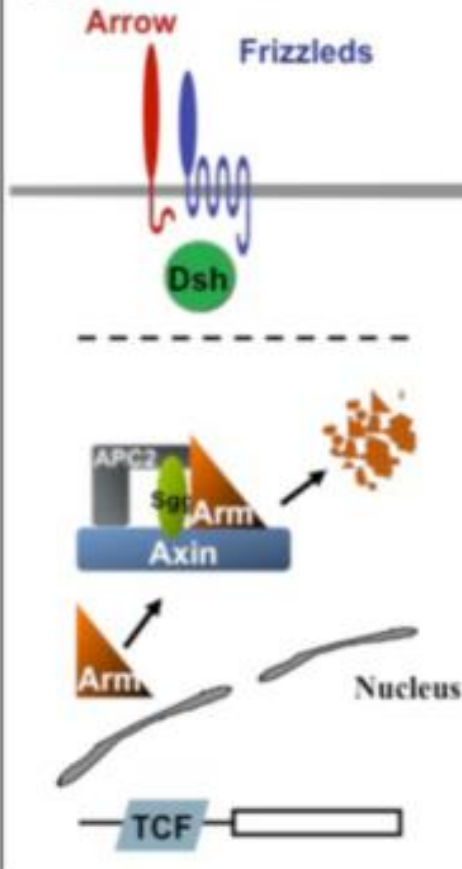
Hedgehog present: Ci acts as a gene activator



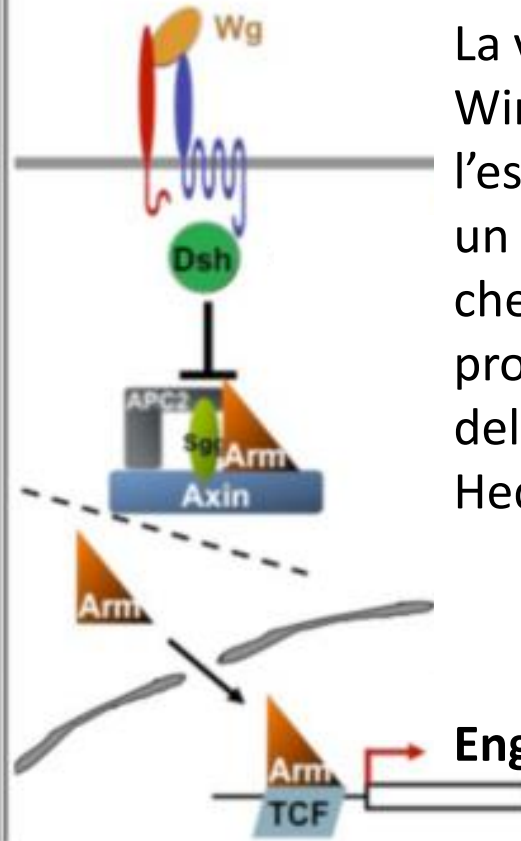
Wingless e' un gene bersaglio della via di segnale Hedgehog

A**B**

No Wg/Wnt

**C**

With Wg/Wnt

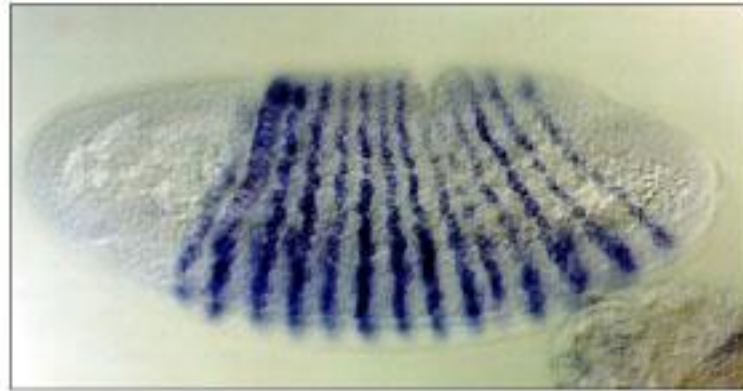


La via di segnale di Wingless attiva l'espressione di Engrailed, un fattore di trascrizione che nelle stesse cellule promuove l'espressione della molecola di segnale Hedgehog

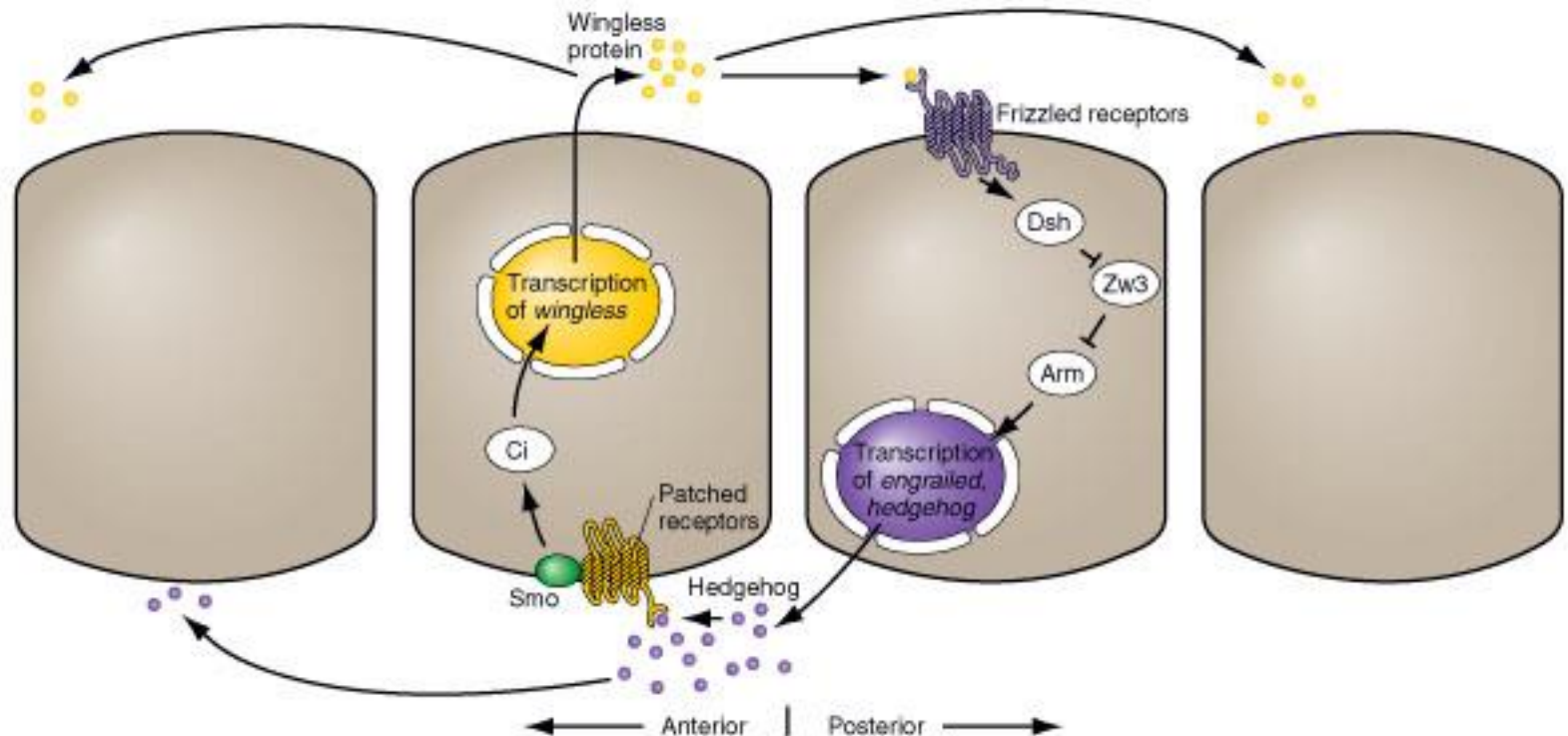
Si crea un circuito genetico di autoregolazione che agisce sui due lati del confine fra parasegmenti e mantiene il piano segmentale stabilito dai geni pair-rule.

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display.

(a) Distribution of Engrailed protein

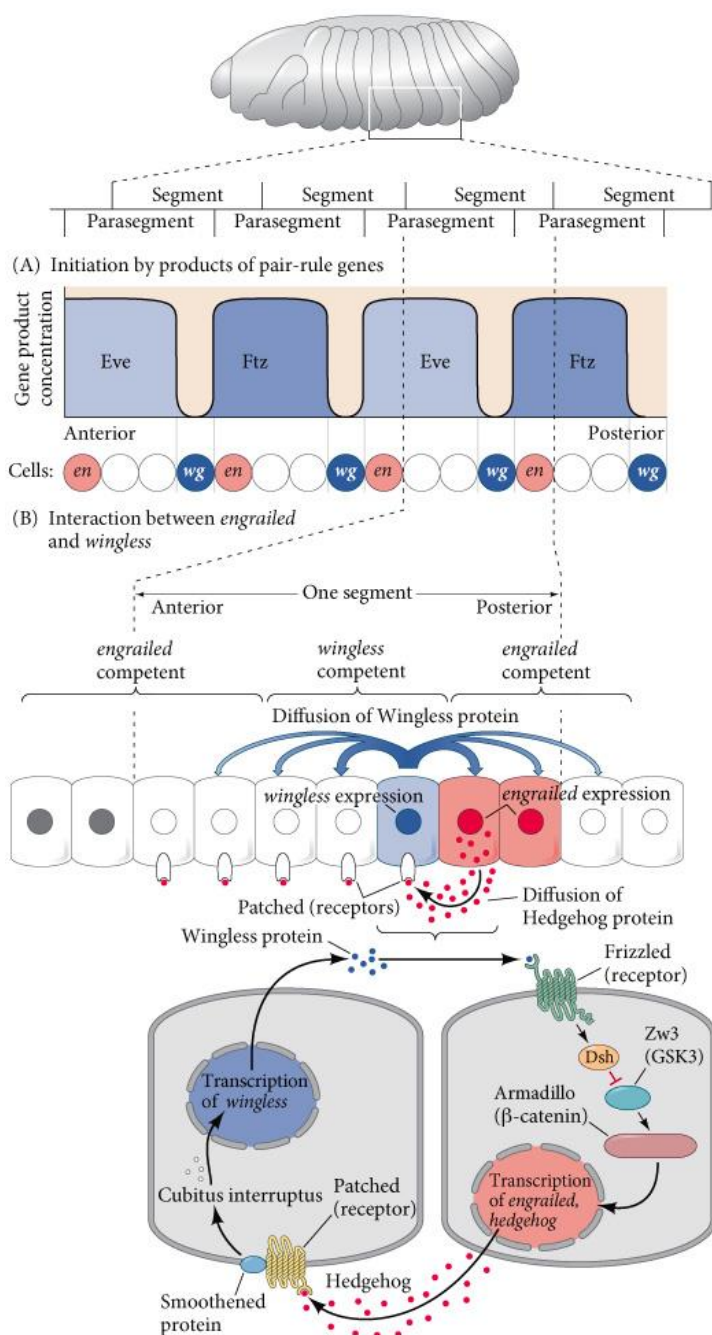


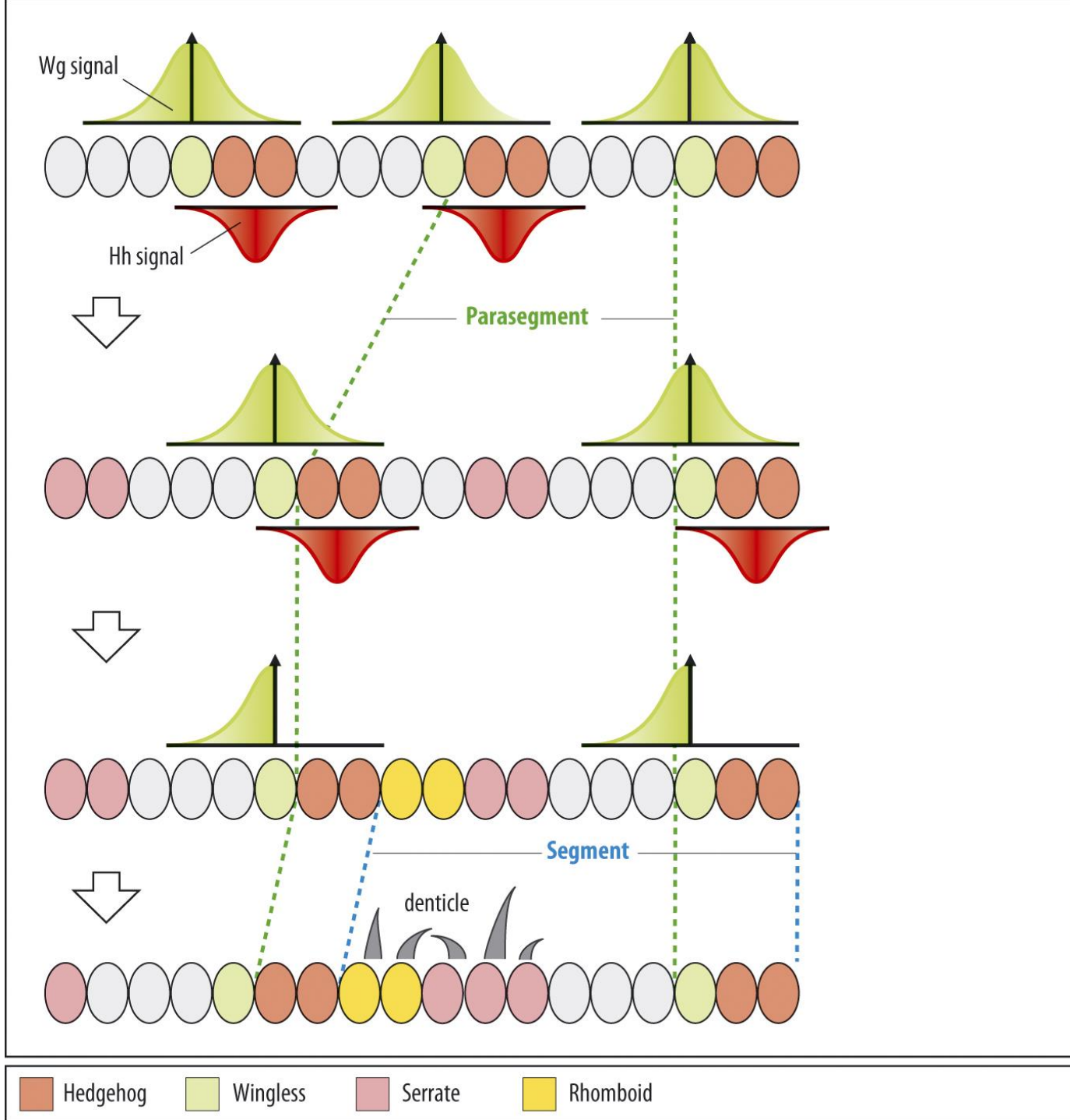
(b) Segment polarity genes establish compartment borders.



I geni segment-polarity svolgono una funzione duplice:

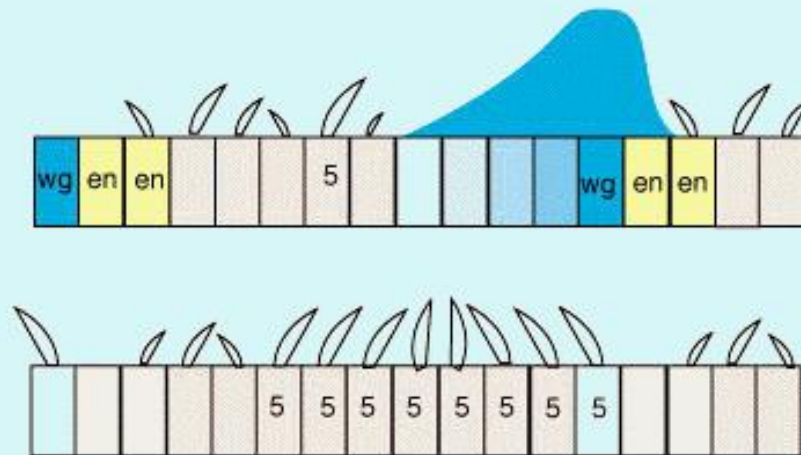
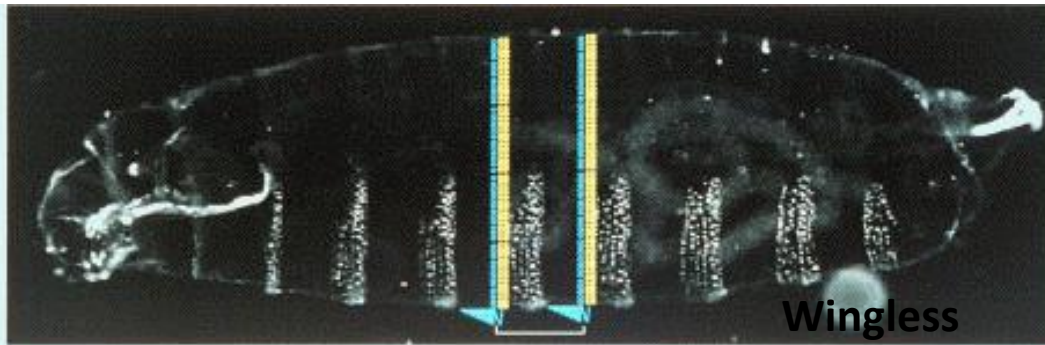
- In una prima fase, attivandosi sui due lati del confine fra parasegmenti adiacenti lo stabilizzano, consolidando l'organizzazione segmentale dell'embrione.
- Il confine fra parasegmenti diventerà il confine fra la metà anteriore e la metà posteriore di un segmento e giocherà un ruolo molto importante nell'organizzazione delle strutture formate nelle parti anteriore e posteriore segmento; ad esempio le cellule sui due lati del confine **non possono mescolarsi** e formano strutture diverse.
- In questa seconda fase il confine agisce come **organizzatore** della struttura del segmento: i fattori paracrini (wg e hh) prodotti dalle cellule del confine diffondono nel segmento dando alle cellule una precisa identità in base alla loro concentrazione; in questa fase wg e hh agiscono quindi come **morfogeni** all'interno di ciascun segmento.

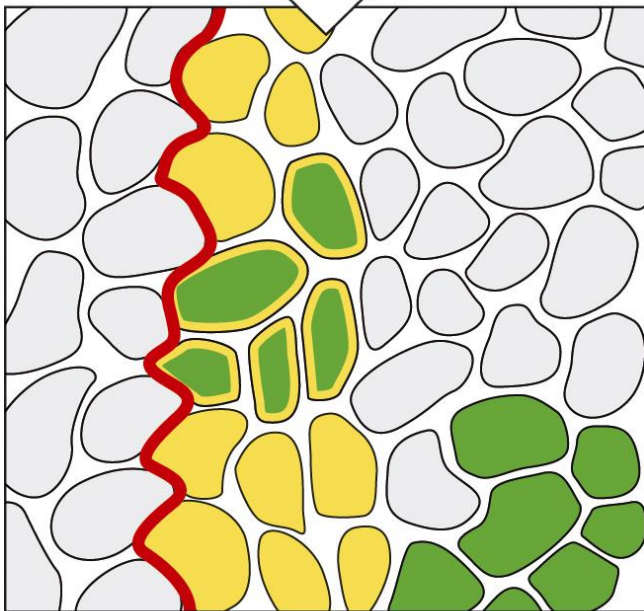
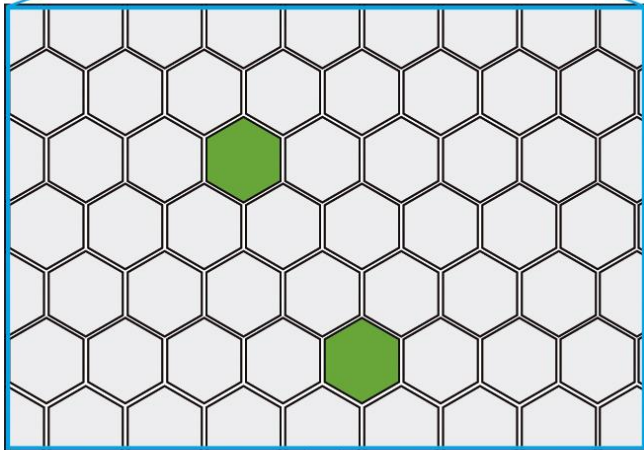
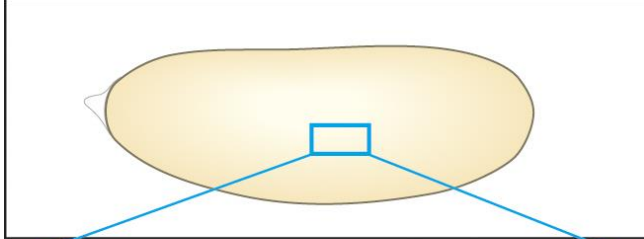




Le molecole Hedgehog e Wingless agiscono come morfogeni: diffondono nello spazio extracellulare creando dei gradienti di concentrazione che specificano la diversa identità delle cellule all'interno del segmento in base alla posizione del gradiente (es. distribuzione delle strutture cuticolari all'interno del segmento).

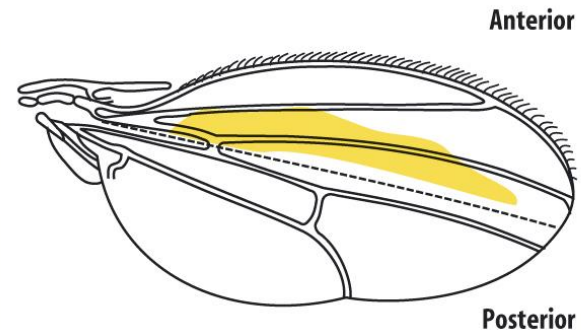
I gradienti tendono ad avere una direzione preferenziale rispetto alle cellule di confine in cui i morfogeni sono prodotti, in modo da distinguere la metà anteriore e posteriore del segmento. Ad esempio wg diffonde prevalentemente in direzione anteriore.



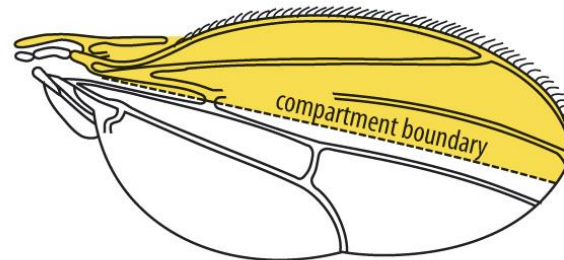


engrailed
 compartment boundary
 marked cell

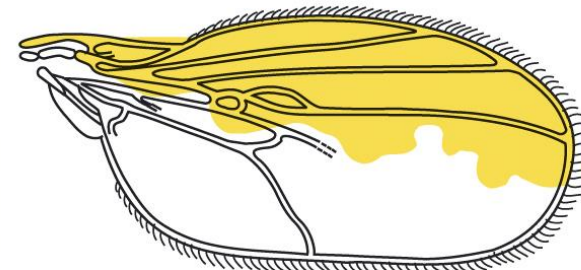
Wild-type wing with normal clone



Wild-type wing with *Minute* clone



engrailed mutant wing



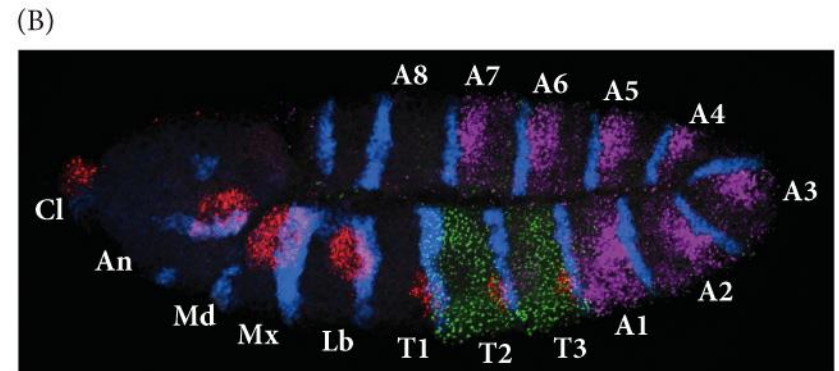
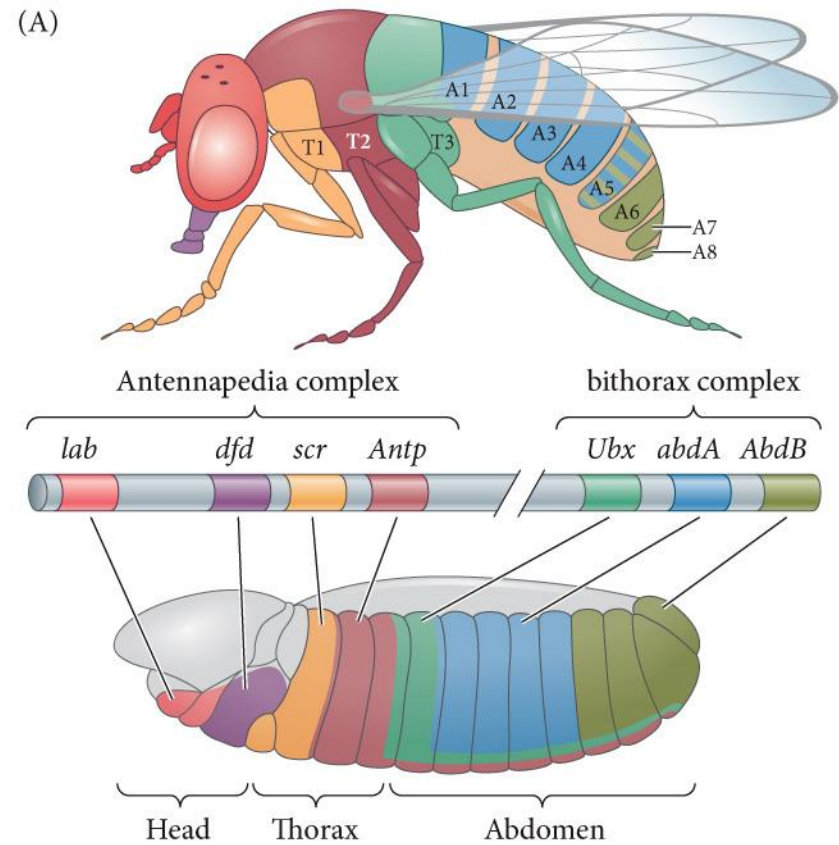
Geni selettori omeotici (Complesso HOM-C)

Specificano l'identità e quindi le strutture caratteristiche di ciascun segmento.

Sono organizzati in **due complessi** nel cromosoma 3. Ciascun complesso è costituito da geni omeotici vicini nella stessa regione cromosomica (cluster).

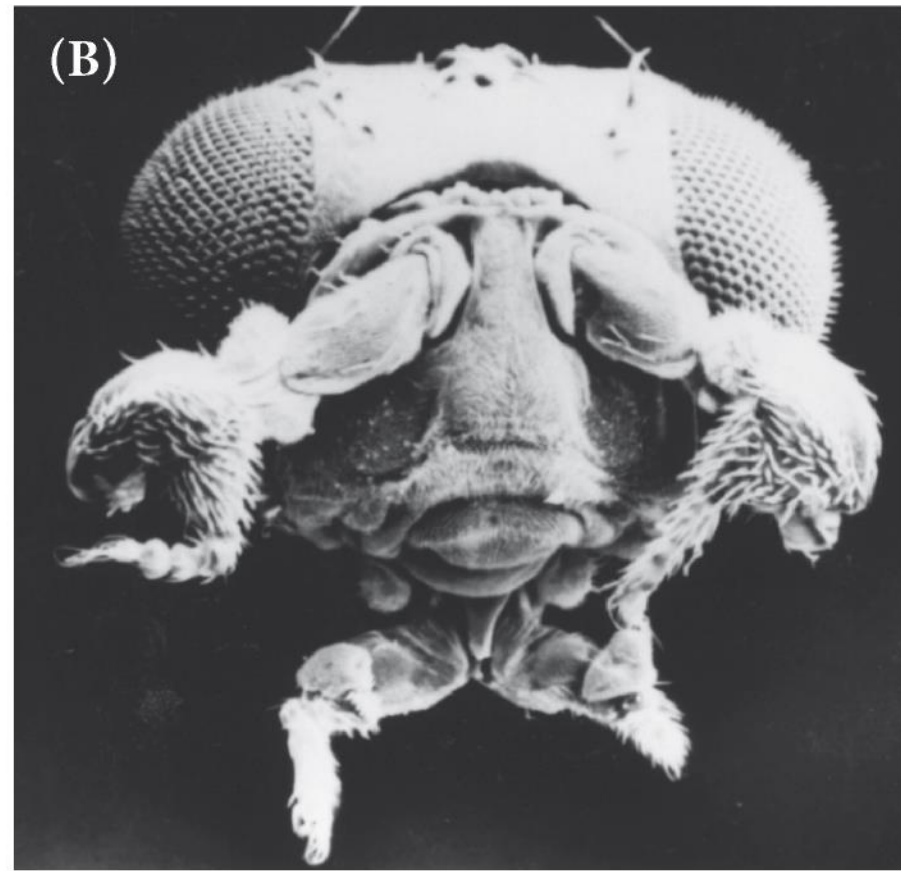
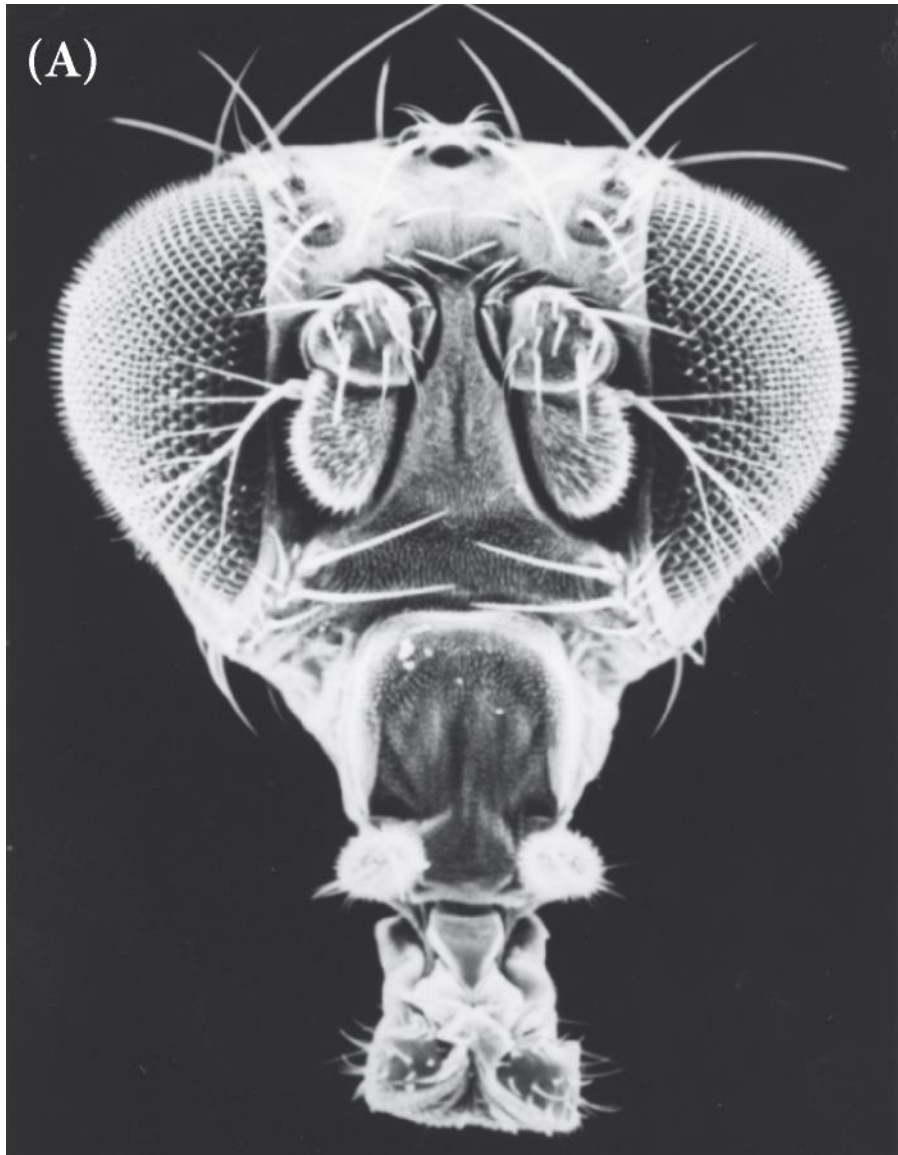
Complesso Antennapedia: contiene i geni che specificano l'identità dei segmenti cefalici e dei primi due toracici.

Complesso Bithorax: contiene i geni che specificano l'identità del terzo segmento toracico e di quelli addominali.



Mutazioni nei geni omeotici causano **trasformazioni omeotiche**, cioè trasformazioni di un segmento in un altro. Es. Mutazione nel gene Ultrabithorax -> trasformazione del segmento T3 in un altro segmento T2 (con ali).

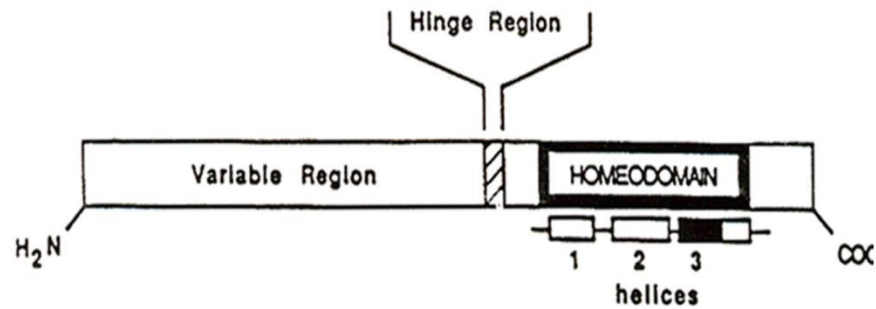
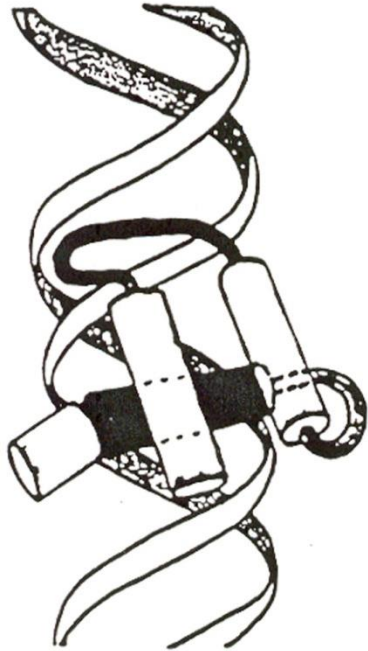




Mutazione Antennapedia: il gene Antennapedia si esprime in modo anomalo nei segmenti cefalici che acquistano parziale identità toracica (zampe al posto di antenne).

I geni omeotici codificano per fattori di trascrizione contenenti un caratteristico domicilio di legame al DNA detto **omeodominio**

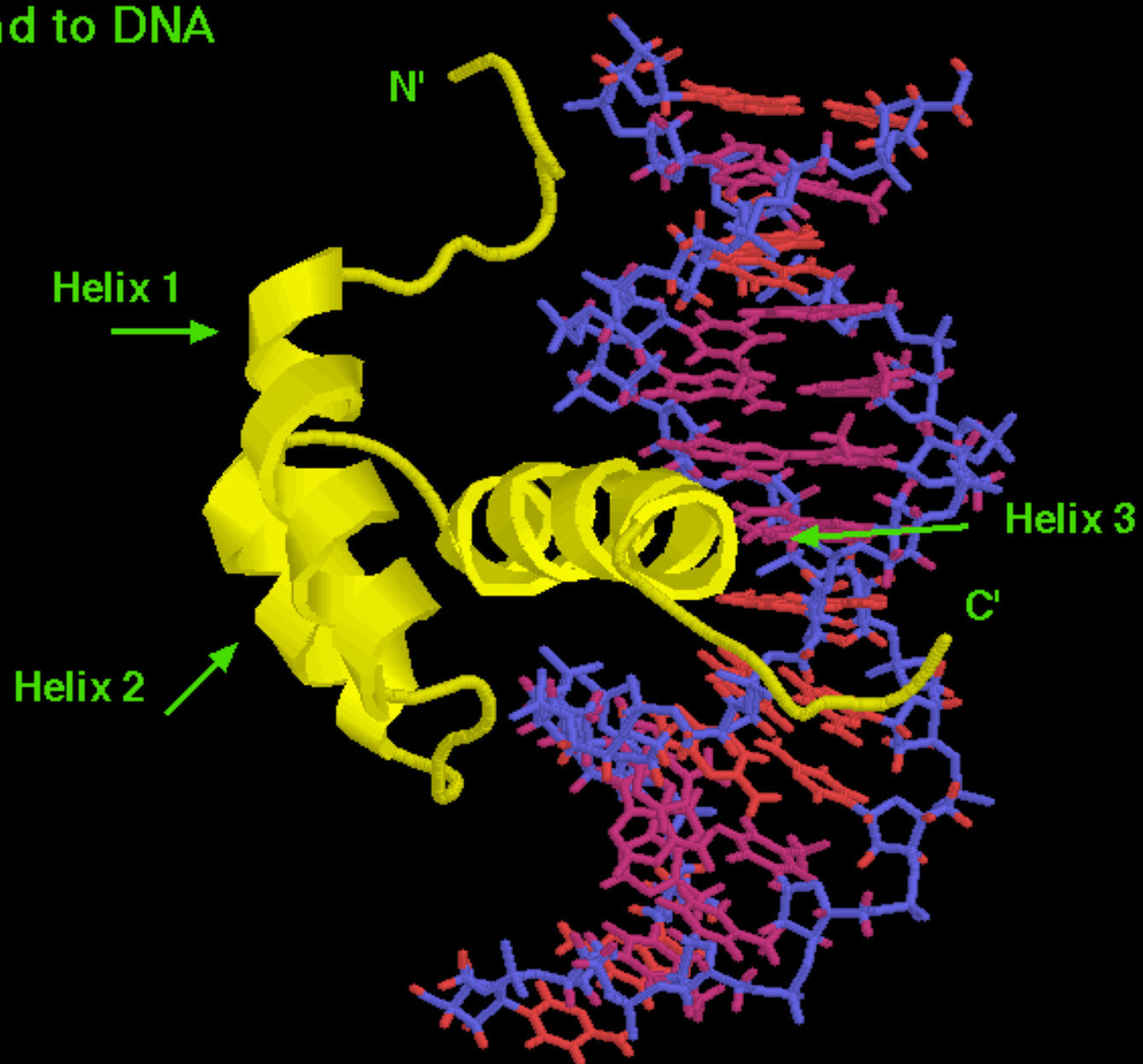
Homeobox refers to nucleic acid. Homeodomain refers to protein.



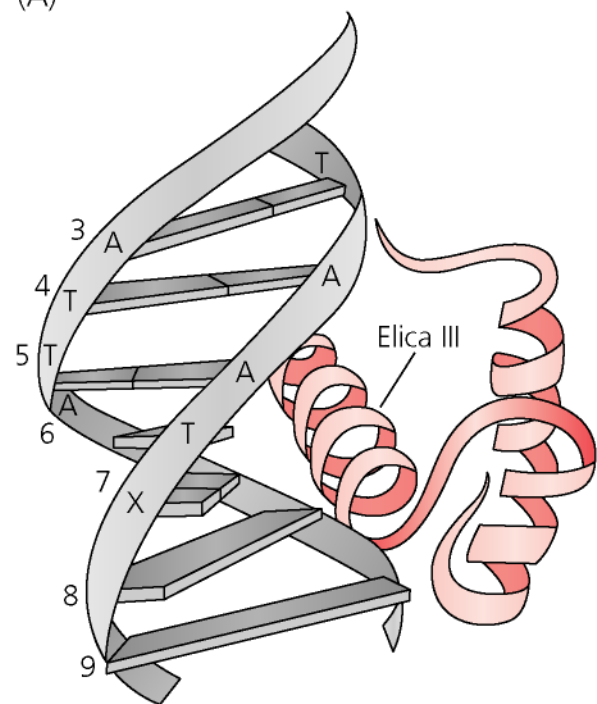
The homeodomain is a 60 aa DNA-binding domain that is very conserved during evolution. It fits into the major groove of the DNA.

The term homeobox is reserved for the nucleic acid sequences that encode homeodomains. Since they are highly conserved, they can be detected by low-stringency hybridization across species.

Antennapedia homeodomain bound to DNA



(A)

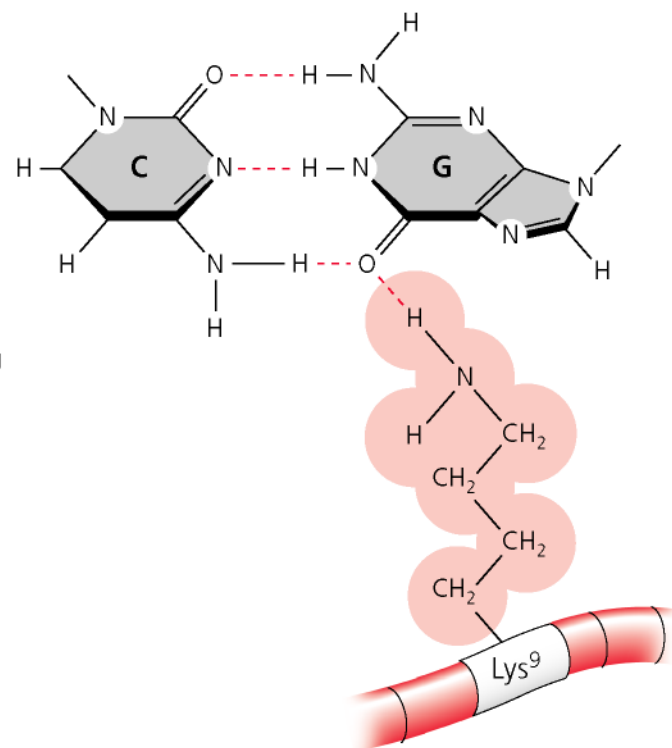


(B)

Sito Bicoid, coppia di basi 7

Citosina

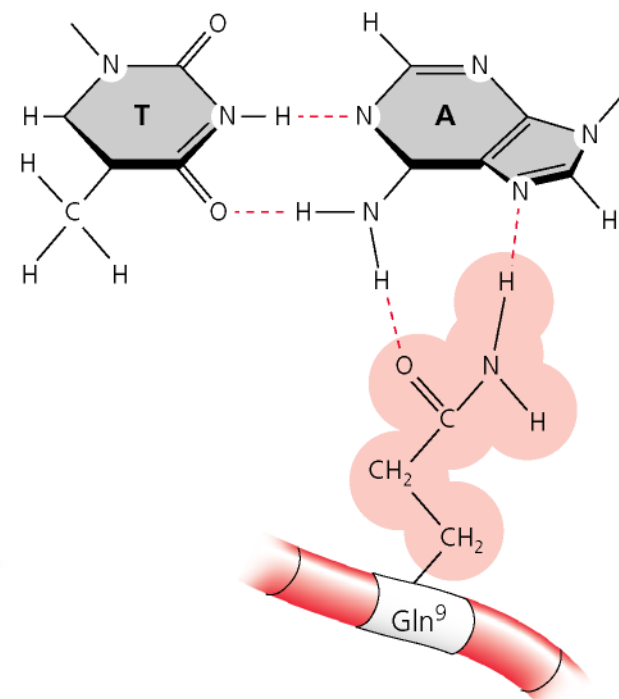
Guanina



Sito Antp, coppia di basi 7

Timina

Adenina



I geni omeotici sono caratterizzati dalle proprietà di colinearità spaziale e temporale.

- a) **Colinearità temporale:** I geni localizzati all'estremità 3' del complesso sono attivati prima di quelli localizzati verso l'estremità 5'.
- b) **Colinearità spaziale:** I geni localizzati all'estremità 3' sono espressi in domini spaziali anteriori rispetto ai domini di espressione dei geni localizzati verso l'estremità 5'.

Spostandosi nel complesso in direzione 3' → 5' i geni vengono attivati più tardivamente e in regioni progressivamente posteriori.

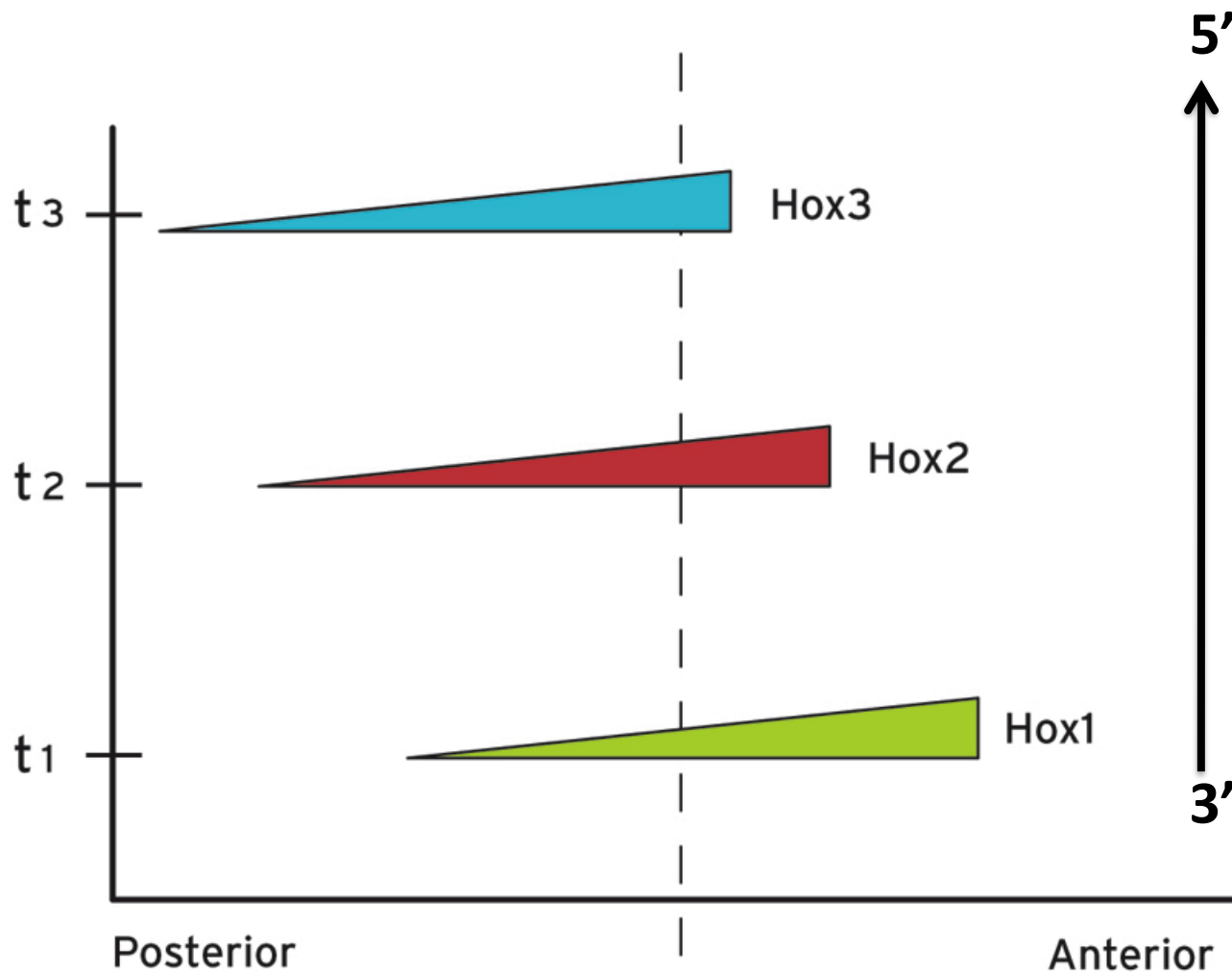
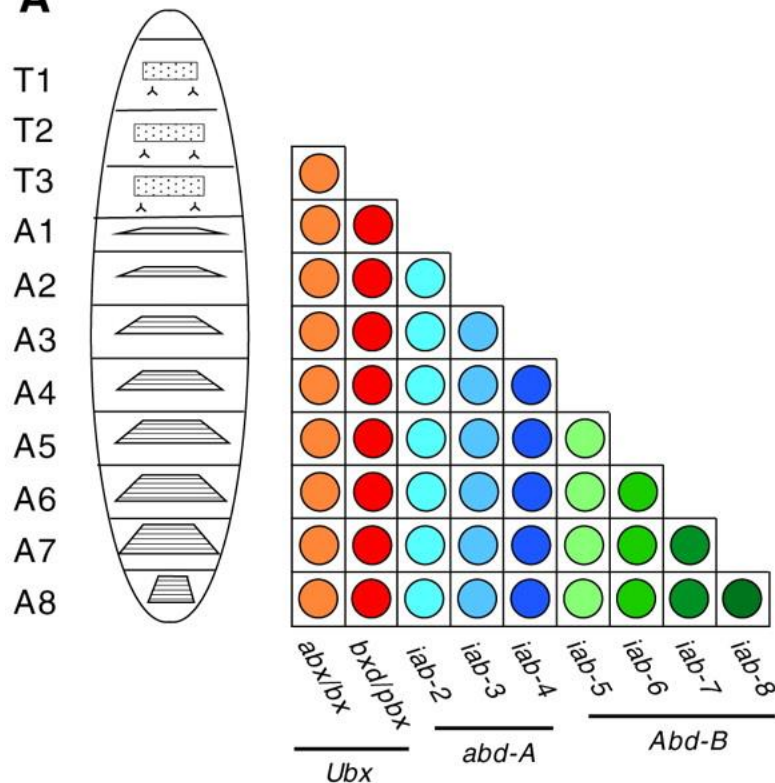


Figure 1

A



Modello combinatorio di Lewis

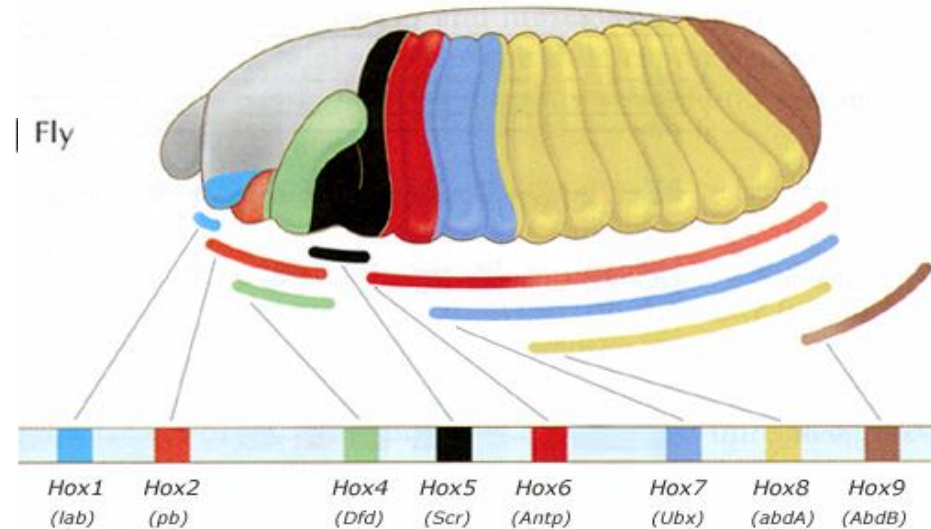
Mutazioni con perdita di funzione dei geni omeotici tendono a trasformare i segmenti in senso anteriore (i segmenti in cui e' normalmente attivo il gene mutato tendono ad acquisire l'identita' di segmenti anteriori ad essi).

Ipotesi: l'identita' di un segmento dipende dalla azione combinatoria dei geni omeotici in esso espressi.

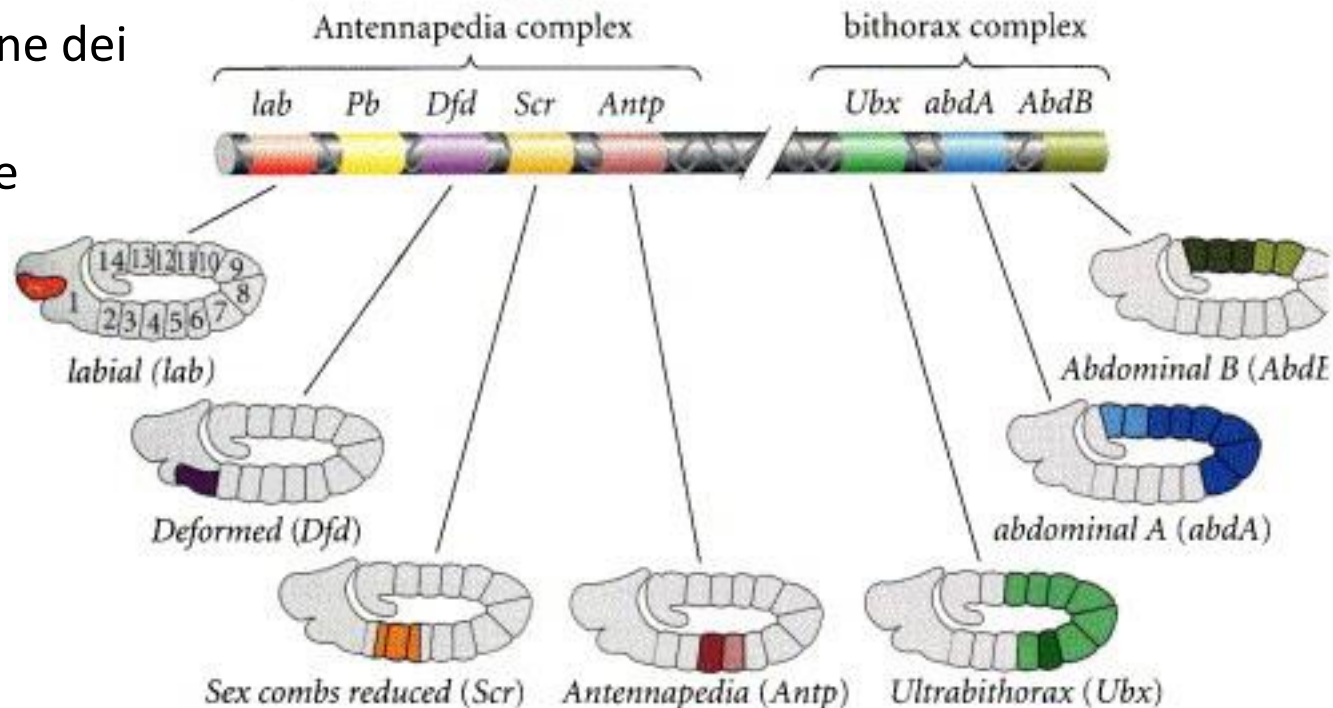
I geni omeotici hanno domini di espressione dinamici

(a)

Fase precoce
Sovrapposizione
dei domini di
espressione



Fase tardiva
Segregazione dei
domini di
espressione

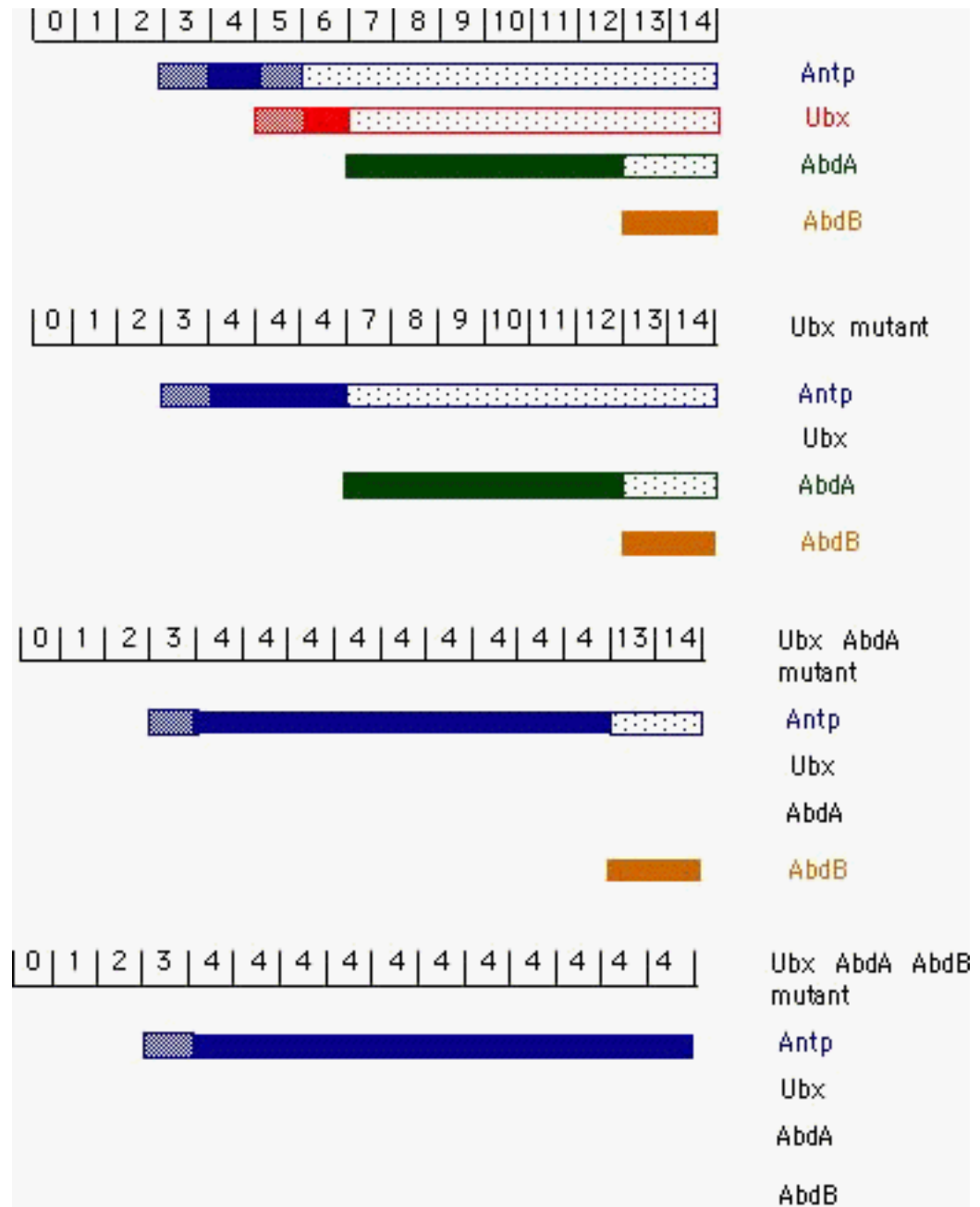


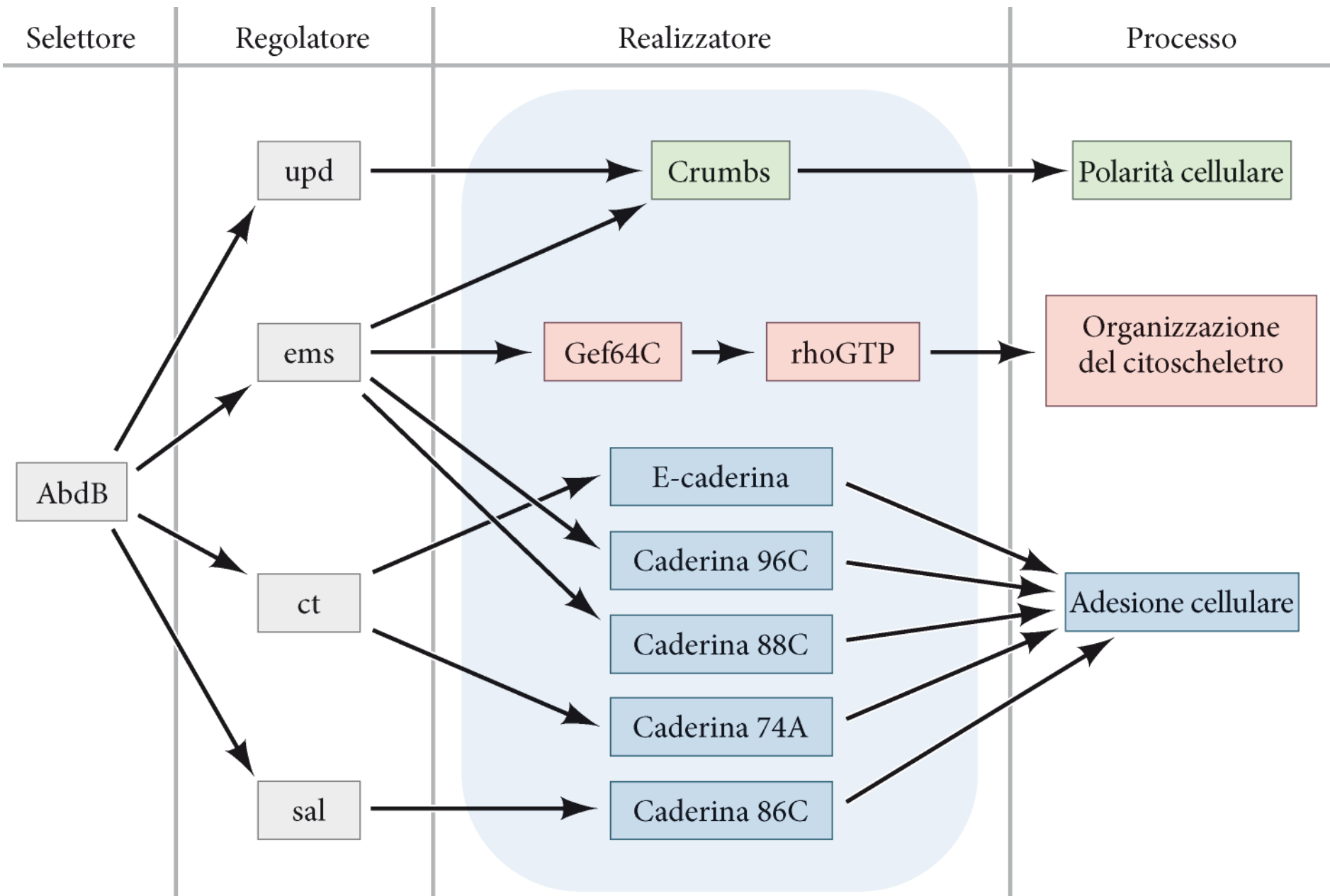
Modello della prevalenza posteriore

La funzione dei geni piu' in 5' (posteriori) tende a dominare su quella dei geni piu' in 3' (anteriori).

Cio' e' dovuto almeno in parte alla capacita' dei geni posteriori di **reprimere** l'espressione dei geni anteriori.

In base a questo modello, la mutazione di un gene omeotico provoca la trasformazione in senso anteriore del segmento in cui esso è normalmente attivo, perchè provoca la derepressione del gene omeotico espresso nel segmento precedente, che quindi viene espresso in due segmenti.





Il complesso dei geni omeotici e' presente in tutti gli organismi pluricellulari a simmetria bilaterale

