

LO SVILUPPO

Lo SVILUPPO e' un processo che assicura due funzioni principali:

1. LA DIVERSITA' CELLULARE
2. LA CONTINUITA' GENERAZIONALE.

La prima funzione consiste nella produzione e organizzazione di tutti i differenti tipi di cellule del corpo; la produzione di DIVERSITA' CELLULARE e' chiamata DIFFERENZIAMENTO CELLULARE.

I processi che organizzano i vari tipi cellulari in tessuti e i tessuti in organi sono denominati MORFOGENESI (creazione di forma e struttura) e ACCRESCIMENTO (aumento delle dimensioni)

La seconda funzione consiste nella RIPRODUZIONE: la continua generazione di nuovi individui.

STADI DI SVILUPPO

Le caratteristiche principali dello sviluppo sono: la FECONDAZIONE e l'EMBRIOGENESI.

L'embriogenesi comprende una serie di stadi:

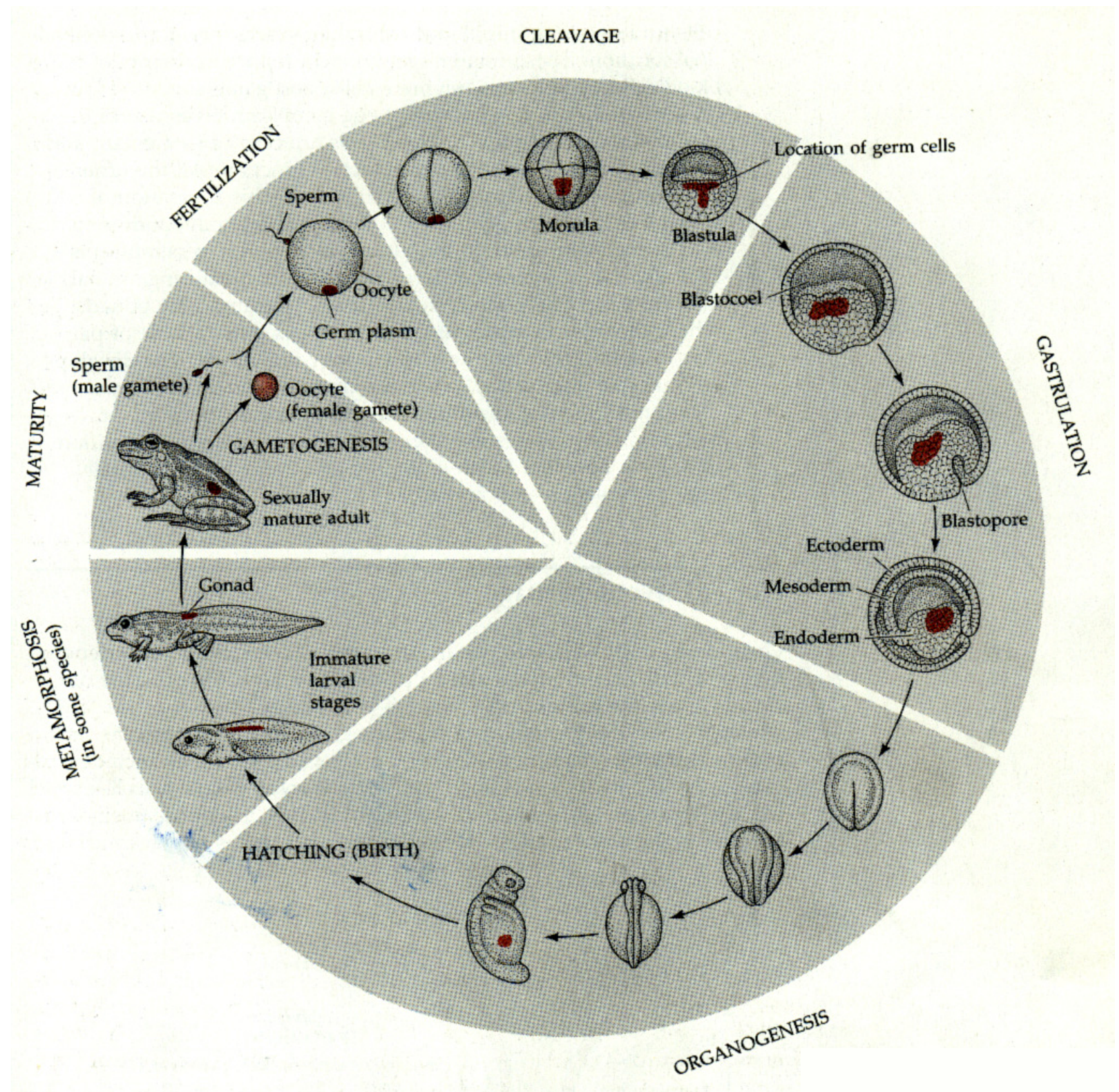
La SEGMENTAZIONE che, attraverso una serie di rapide divisioni mitotiche, porta alla suddivisione del citoplasma dello zigote in cellule denominate blastomeri. Lo stadio finale di questo processo porta alla formazione di una blastula.

La GASTRULAZIONE, che comprende una serie di intensi movimenti cellulari, porta ad un riordinamento cellulare e alla formazione di tre foglietti o strati germinali: un foglietto esterno o ECTODERMA da cui derivano il tessuto nervoso e l'epidermide; un foglietto intermedio o MESODERMA da cui derivano i tessuti connettivi, cuore, polmoni, cellule del sangue e gonadi; un foglietto interno o ENDODERMA da cui derivano fegato, pancreas, rivestimento interno del tubo digerente.

L'ORGANOGENESI che è il processo con cui i tre foglietti embrionali interagiscono per produrre i vari organi.

La GAMETOGENESI che è il processo che porta alla separazione della linea germinale da quella somatica e alla produzione dei gameti.

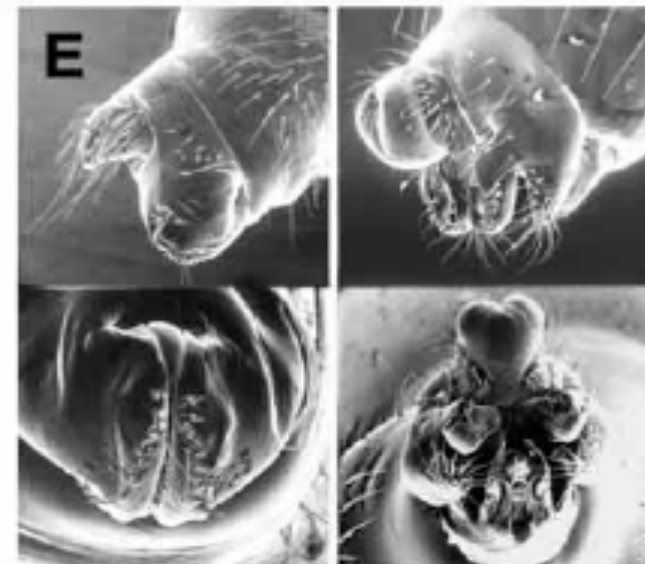
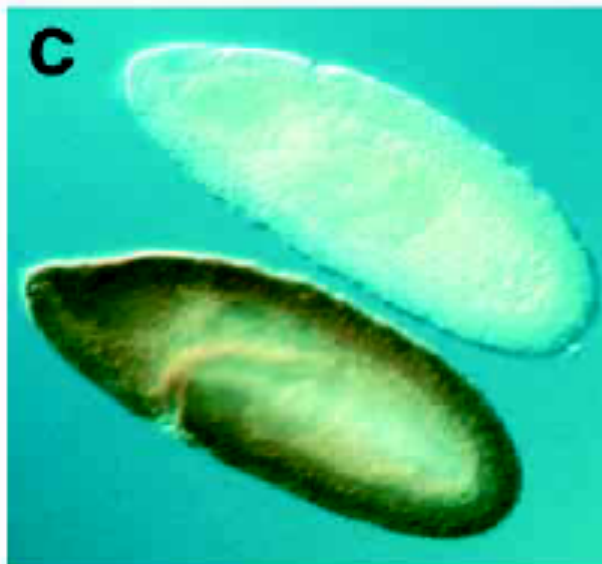
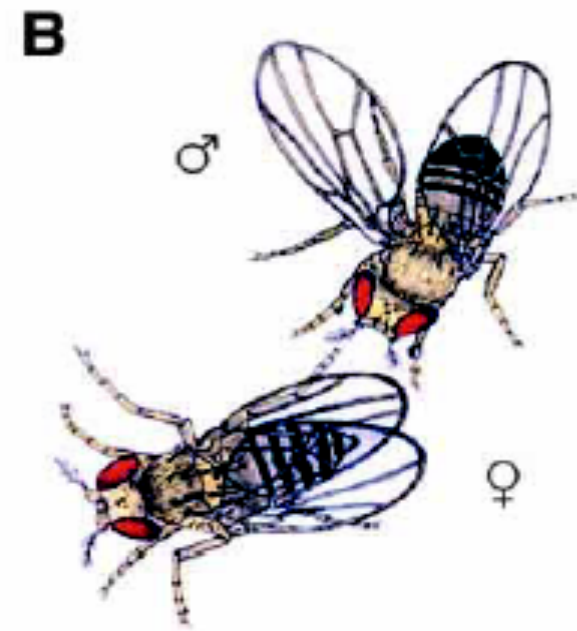
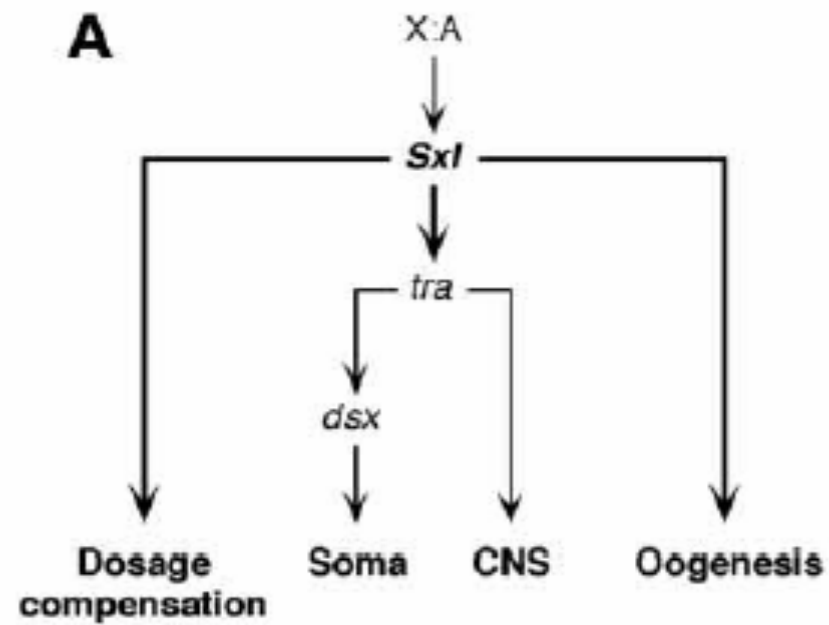
Lo sviluppo negli anfibi: la rana



I diversi tipi di sesso:

- Sesso cromosomico:** determinato dal tipo di cromosomi presenti nello zigote
- Sesso genetico:** determinato dai geni deputati alla trasformazione della gonade indifferenziata in gonade funzionante
- Sesso gonadico:** determinato dai geni deputati al corretto sviluppo della gonade differenziata
- Sesso genitale:** determinato dai geni deputati al corretto differenziamento dei genitali esterni
- Sesso comportamentale:** determinato dai geni che influenzano il comportamento nei confronti del sesso opposto

Dimorfismo sessuale in *Drosophila*





Ginandromorfi

Individui mosaico che presentano strutture maschili e femminili, cioè presentano simultaneamente un fenotipo maschile e femminile; alcune cellule hanno costituzione cromosomica femminile ed altre maschili.

La determinazione del sesso durante l'embriogenesi in *Drosophila* è trasmessa attraverso una gerarchia di geni regolatori ai geni del differenziamento i cui prodotti sono responsabili per il dimorfismo sessuale dell'adulto.

Drosophila

PRINCIPIO

X:A

segnale primario

genetico o ambientale,

differente nei maschi e nelle femmine

Sxl

gene chiave

tra

geni subordinati

dsx

gene "double-sex"

♂ or ♀

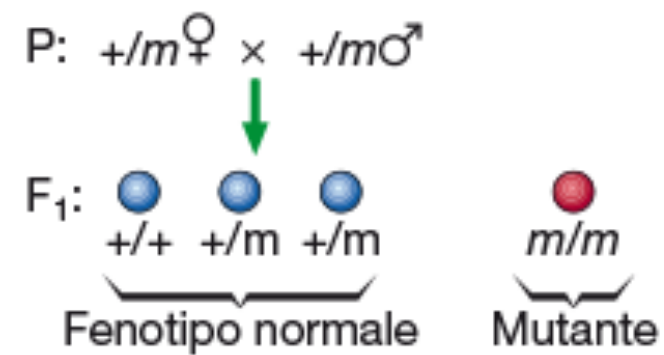
geni del differenziamento

Tabella 12.1 Determinazione del sesso in *D. melanogaster*.

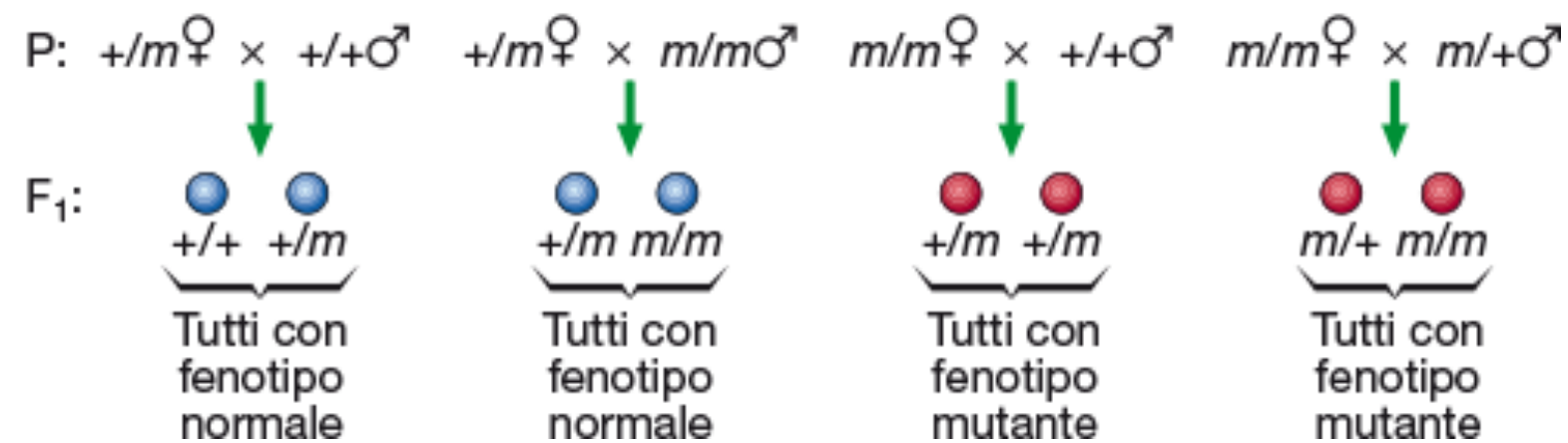
Numero di crom. X	Set di autosomi	Rapporto X/A	Fenotipo
3	2	1,5	Metafemmine*
2	2	1	Femmine normali
2	3	0,67	Intersesso*
1	2	0,5	Maschio normale
1	3	0,33	Metamaschio*
3	3	1	Triploide

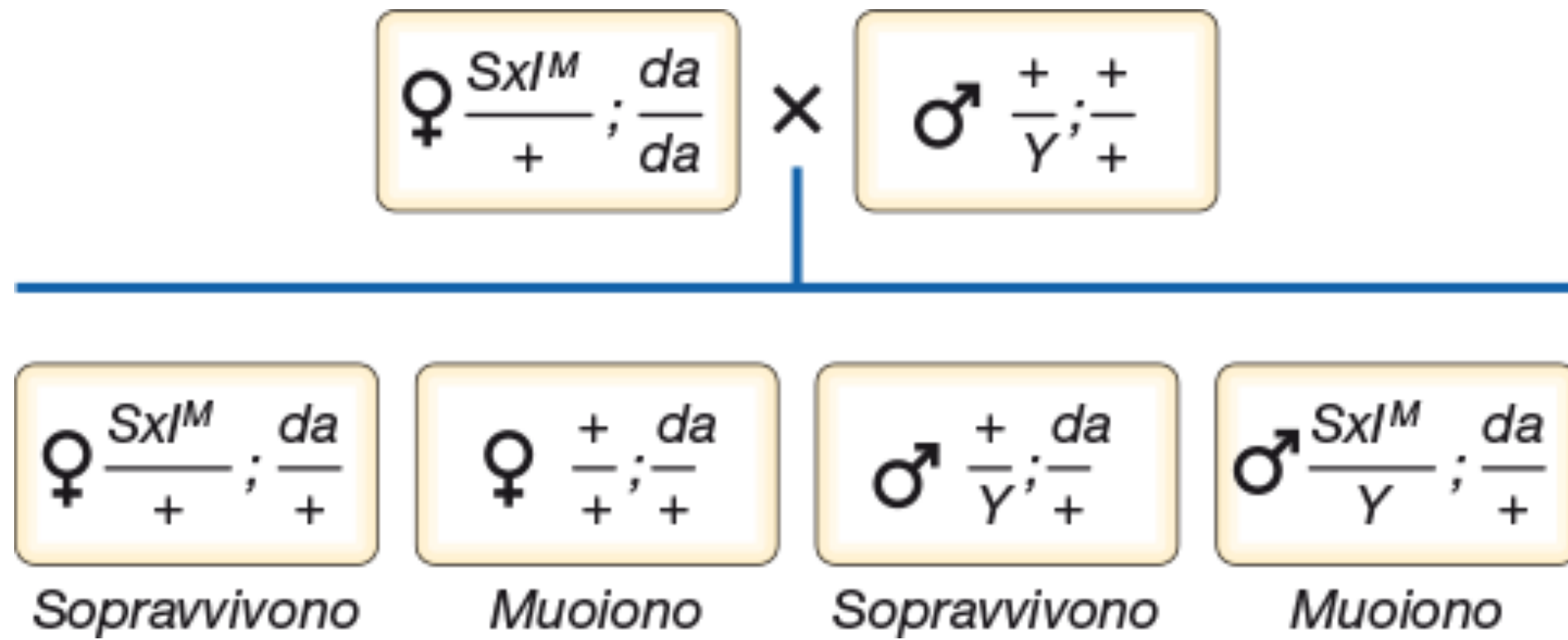
*Intersessi, metafemmine e metamaschi sono sterili.

(a) Geni zigotici



(b) Geni degli effetti materni





P	♀ Df(1) Sxl/+ ; da/da ; +/+ × ♂ +/+ ; +/+ ; Dp(1) Sxl/+	
	♀ Df(1) Sxl/+ ; da/+ ; Dp(1) Sxl/+	(2 dosi)
F ₁	♀ Df(1) Sxl/+ ; +/+ ; +/+	(1 dose)
	♀ +/+ ; da/+ ; Dp(1) Sxl/+	(3 dosi)
	♀ +/+ ; da/+ ; +/+	(2 dosi)

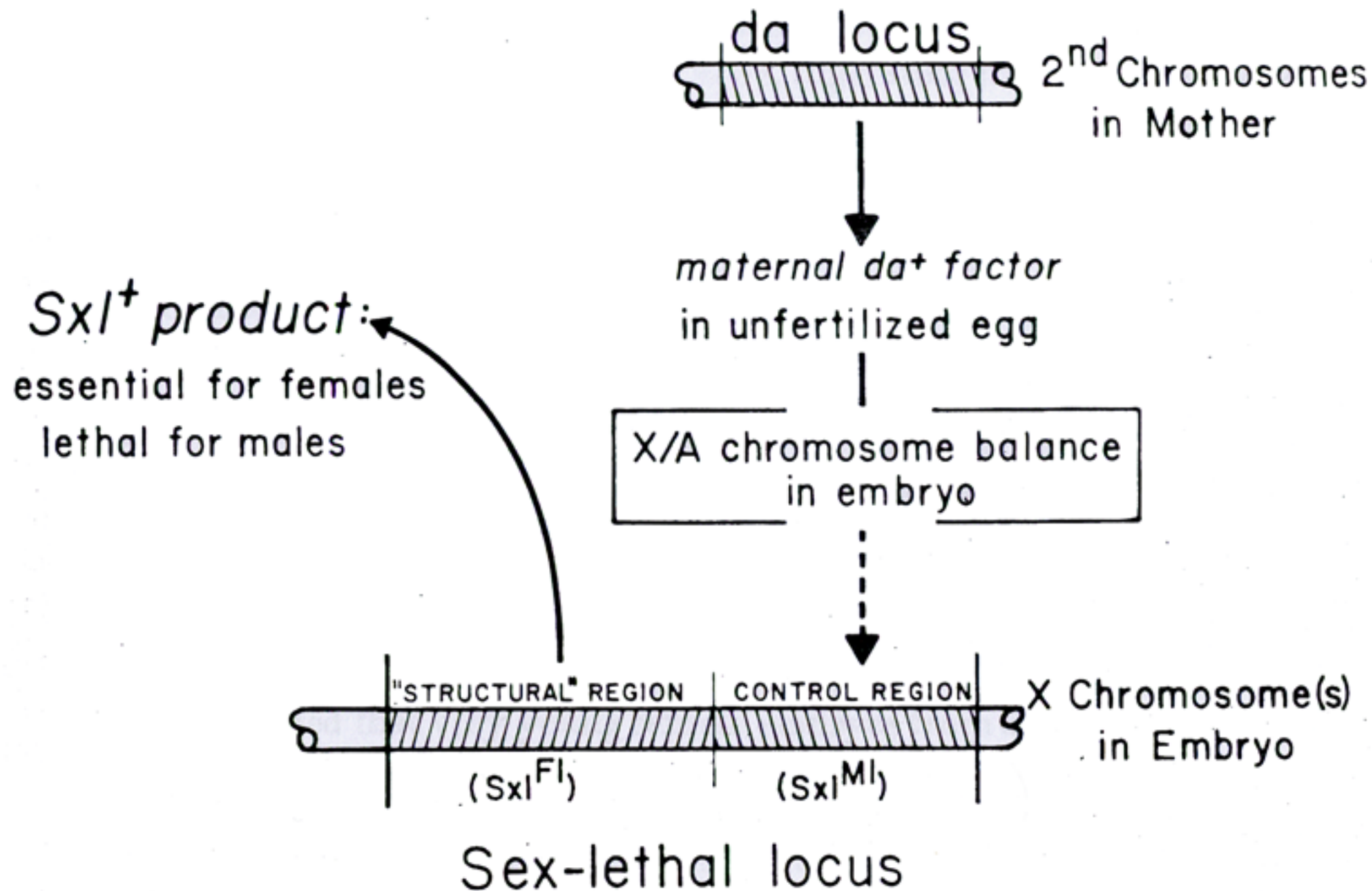


FIGURE 1.—A model to account for the developmental and genetic interactions between the daughterless (*da*) and Sex-lethal (*Sxl*) loci.

Trascrizione

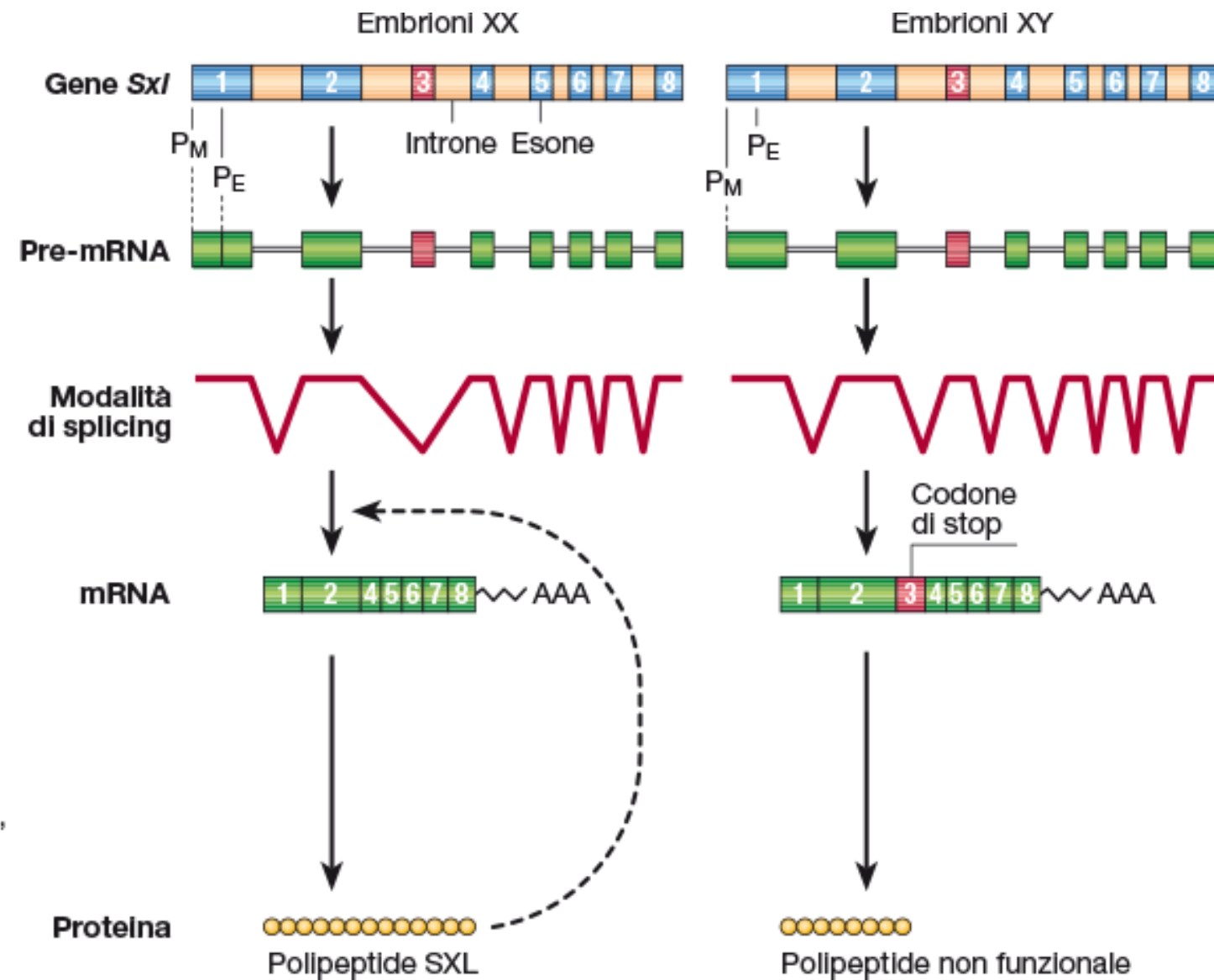
Negli embrioni XX, un segnale molecolare basato sul rapporto X:A dà inizio alla trascrizione del gene *Sxl* dal promotore P_E . Più tardi, la trascrizione inizia dal promotore P_M sia negli embrioni XX che in quelli YY.

Splicing

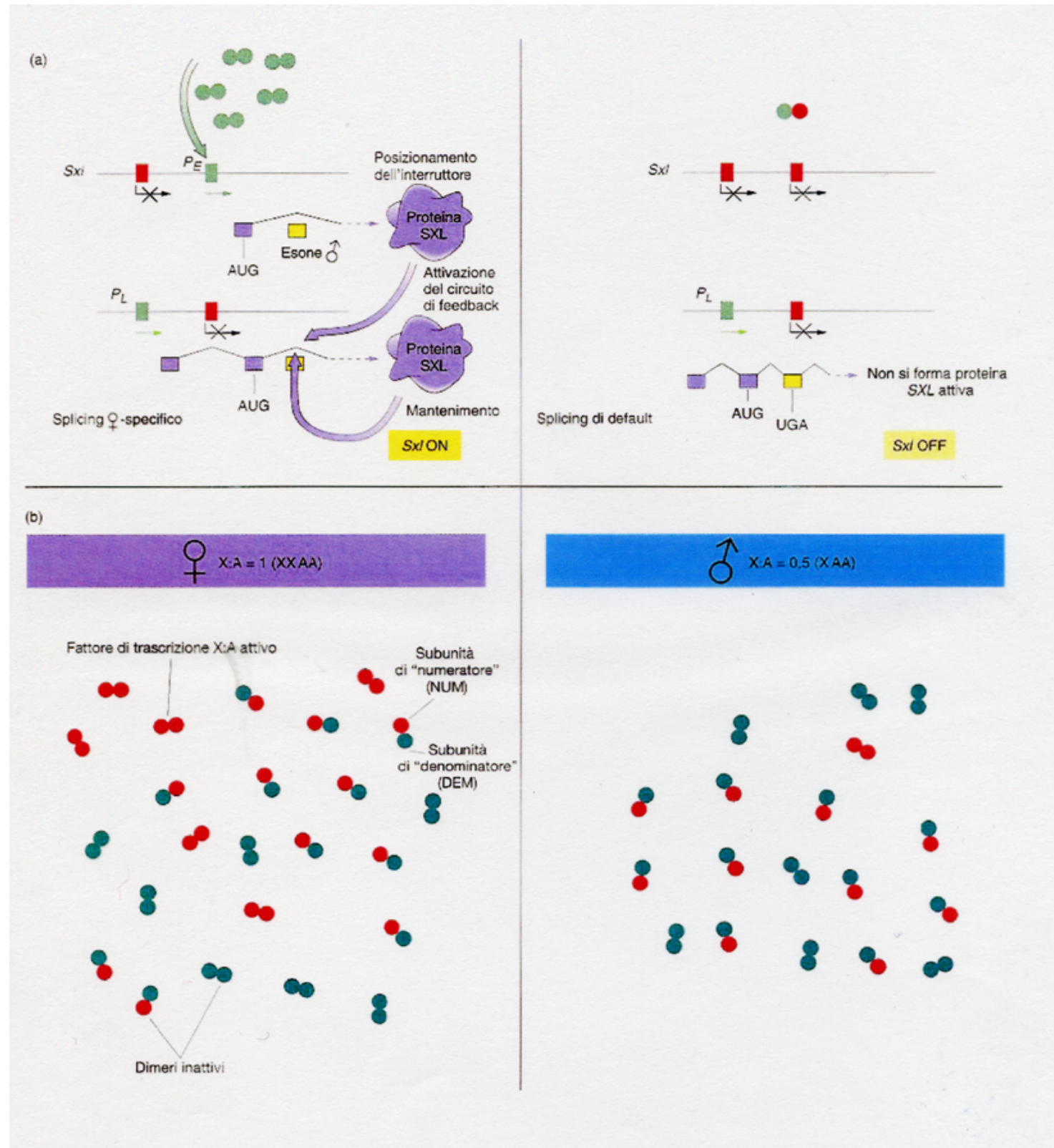
Negli embrioni XX, il trascritto di *Sxl* subisce splicing in modo da contenere tutti gli esoni, tranne il 3. Negli embrioni XY, il trascritto di *Sxl* subisce splicing in modo da contenere tutti gli esoni, compreso il 3.

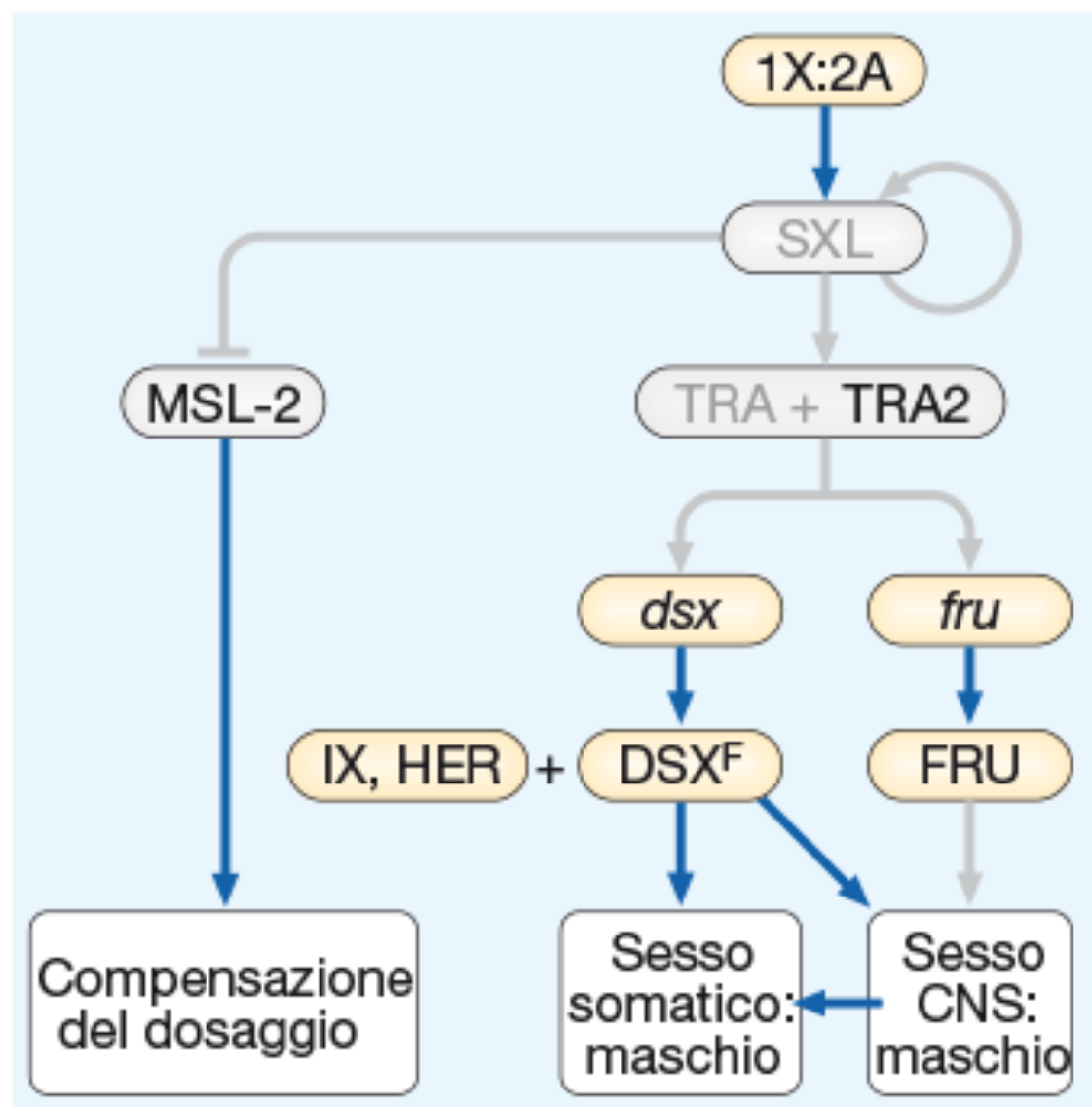
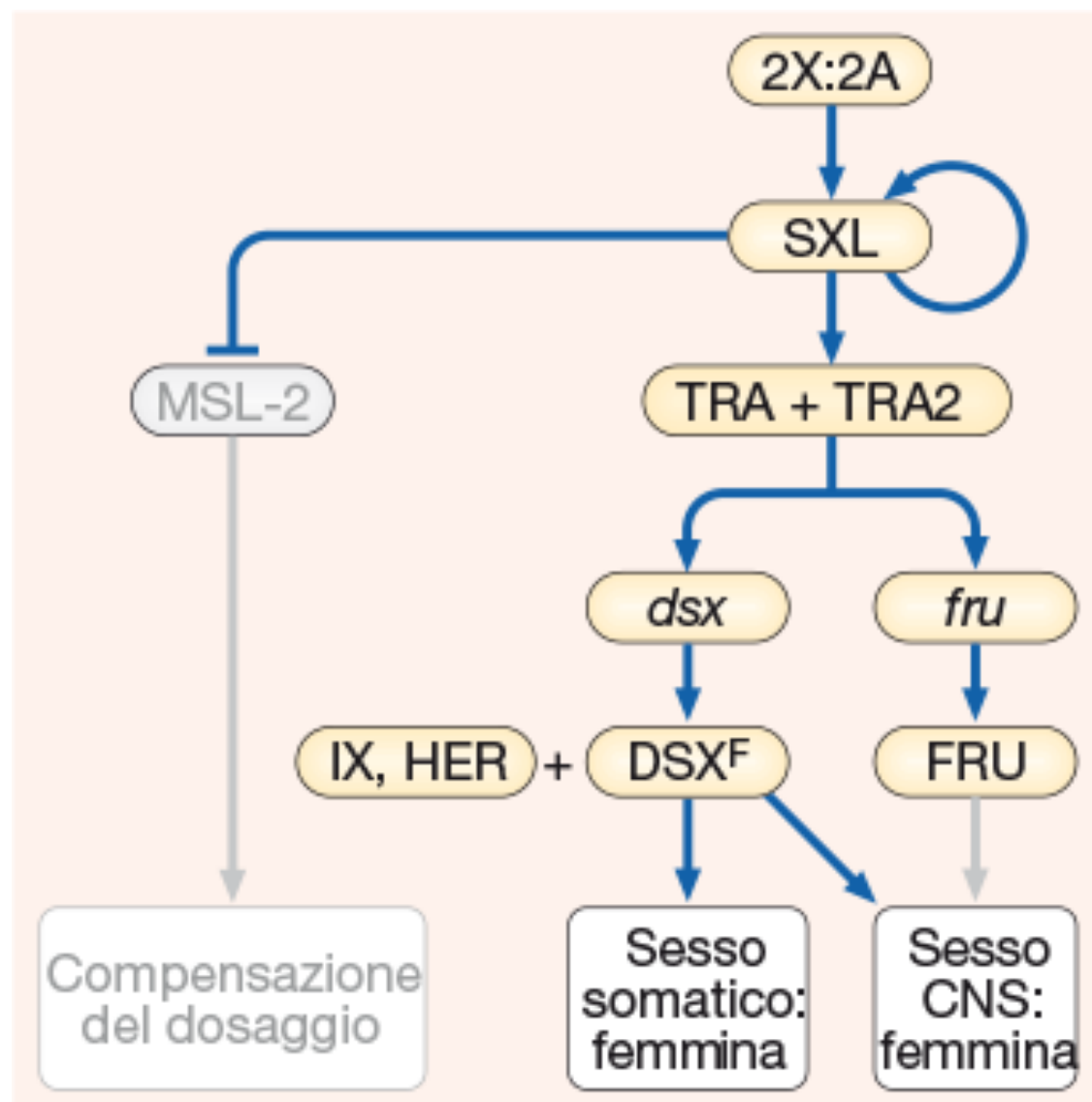
Traduzione

Negli embrioni XX, l'mRNA di *Sxl* viene tradotto in un polipeptide (SXL) che agisce come regolatore di splicing, compreso lo splicing dei suoi trascritti. Negli embrioni XY, un codone di stop nell'esone 3 impedisce la traduzione dell'mRNA di *Sxl* in un polipeptide funzionale.



Modello per la regolazione della trascrizione di *Sxl*





La determinazione del sesso nei mammiferi

- La determinazione primaria del sesso riguarda lo sviluppo delle gonadi ed è strettamente cromosomica. Individui con due cromosomi XX sono femmine, individui con un cromosoma X e un cromosoma Y si sviluppano in maschi.
- Il cromosoma Y porta il gene *Sry* (*sex-determining region of the Y chromosome*) che codifica un fattore di determinazione del testicolo che regola il differenziamento della gonade bipotente in testicolo.
- *Sry* è specifico dei mammiferi, *Sox9* è conservato in tutti i vertebrati. Probabilmente quindi *Sox9* è il gene più antico nella determinazione del sesso.
- Nei mammiferi, la determinazione primaria del sesso induce quindi il differenziamento della gonade indifferenziata in testicolo o in ovaio. Essi a loro volta inducono la determinazione secondaria del sesso che comporta lo sviluppo del fenotipo rispettivamente maschile o femminile attraverso la secrezione di ormoni sessuali.

Meccanismi di natura ambientale (ESD)

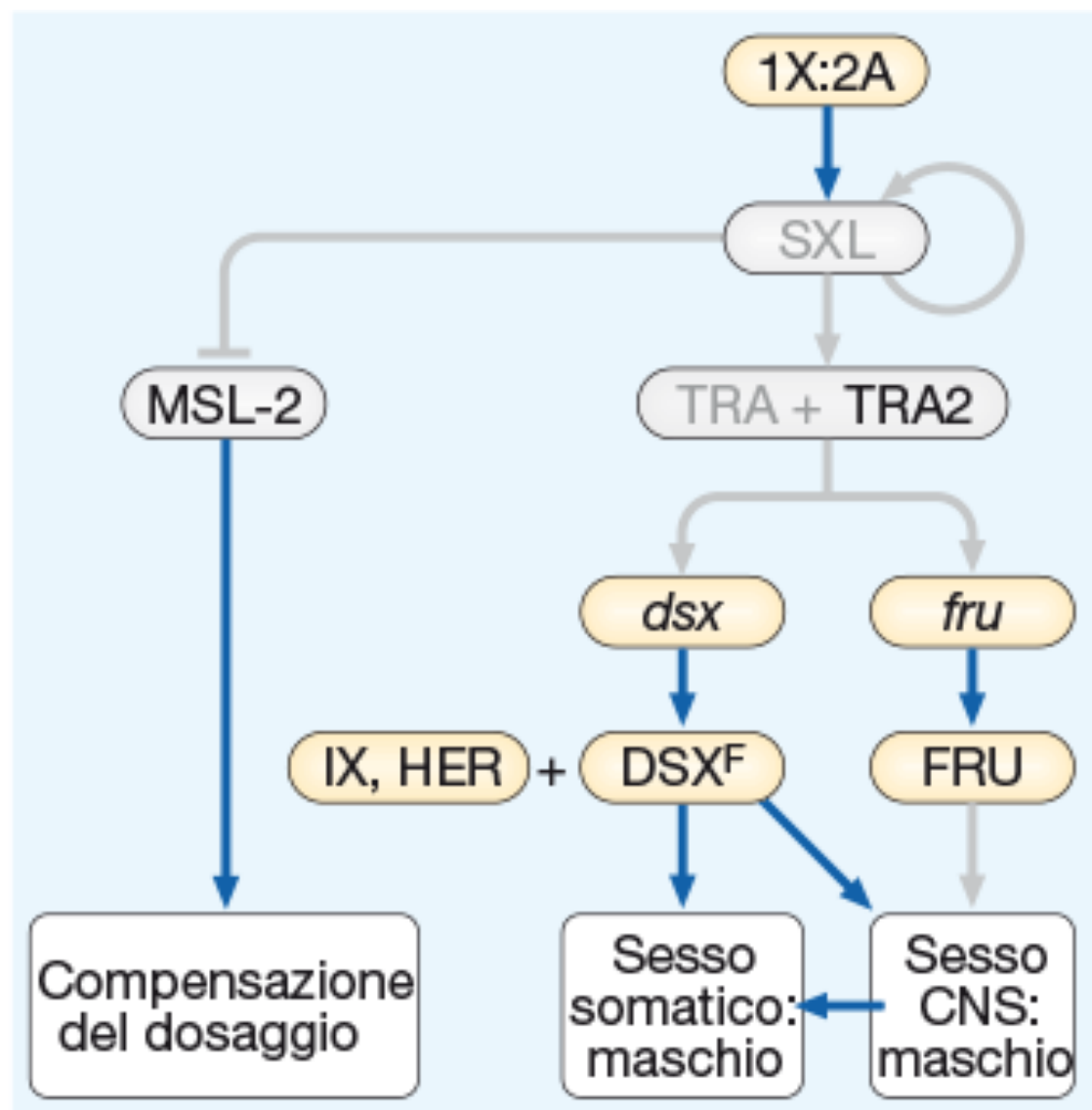
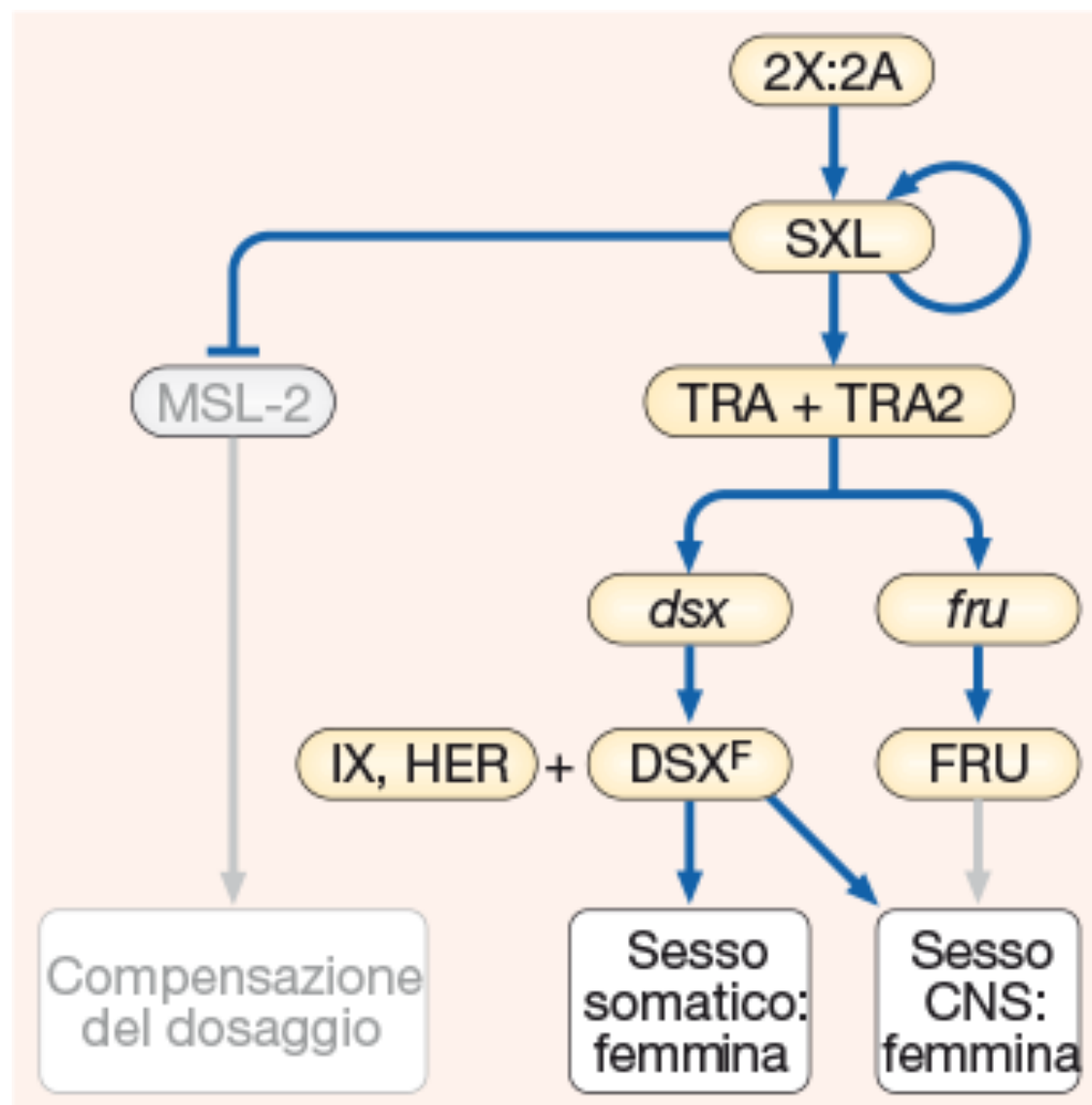
La determinazione ambientale del sesso è regolata da vari fattori ambientali come la temperatura, il fotoperiodo e la densità di popolazione.

L'Effetto ambientale sulla determinazione del sesso può essere di 2 tipi

- **Graduale** (più comune): graduale spostamento del rapporto sessi in relazione al variare del parametro ambientale che induce lo sviluppo di un determinato sesso. Sono molti i fattori ambientali che hanno un effetto del genere.
- **Soglia**: si verifica quando il rapporto sessi varia da uno a zero in uno stretto range di variazione del parametro ambientale. In sostanza c'è un punto limite a destra del quale si ottiene un solo sesso e a sinistra l'altro.

Esistono 2 categorie di ESD

- **Reale ESD:** il sesso è influenzato ad un certo punto dello sviluppo (**periodo critico**) e, una volta determinato, non è più sensibile alle variazioni ambientali.
- **Ermafroditismo sequenziale (inversione sessuale):** il sesso è piuttosto labile e può cambiare durante la vita riproduttiva.

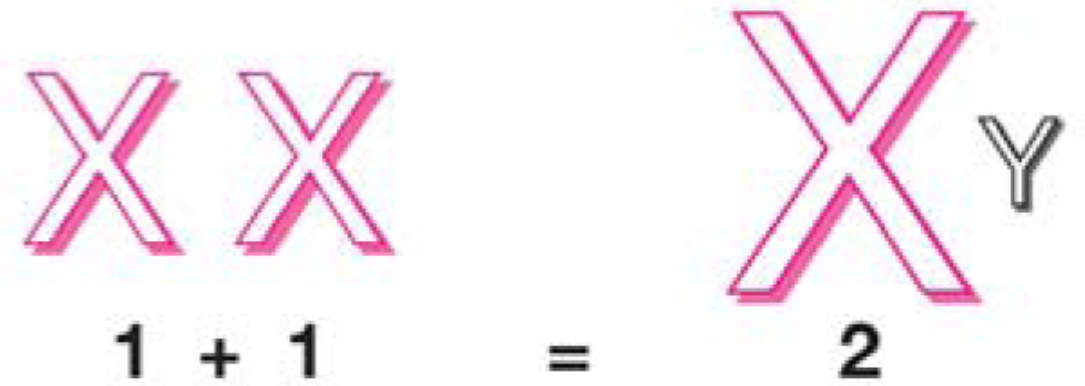


COMPENSAZIONE DEL DOSAGGIO:

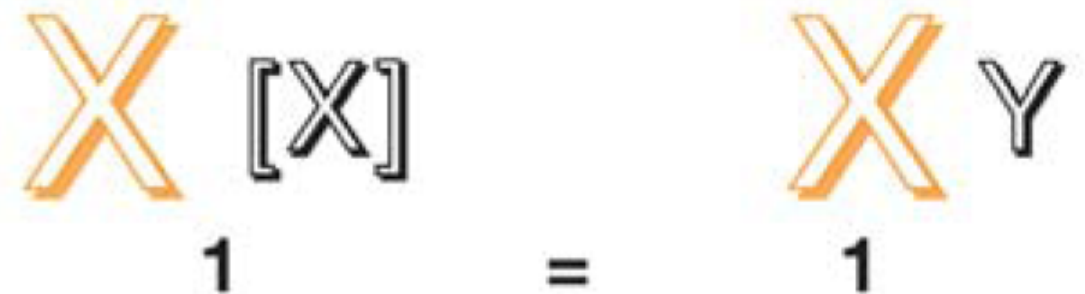
Meccanismo che consente di eguagliare la quantità di prodotti dei geni associati all'X nel maschio e nella femmina

Meccanismi di compensazione del dosaggio

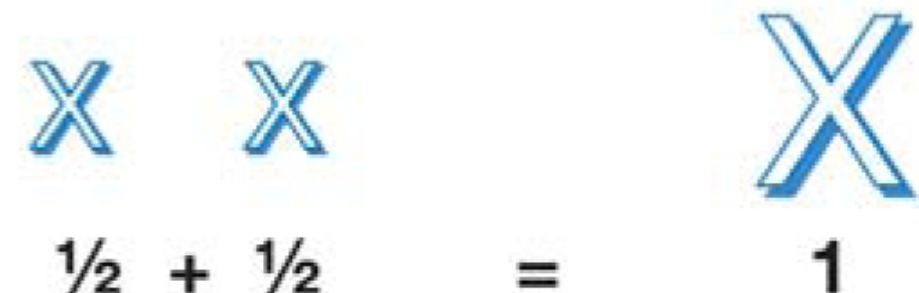
Hypertranscription (*Drosophila*)

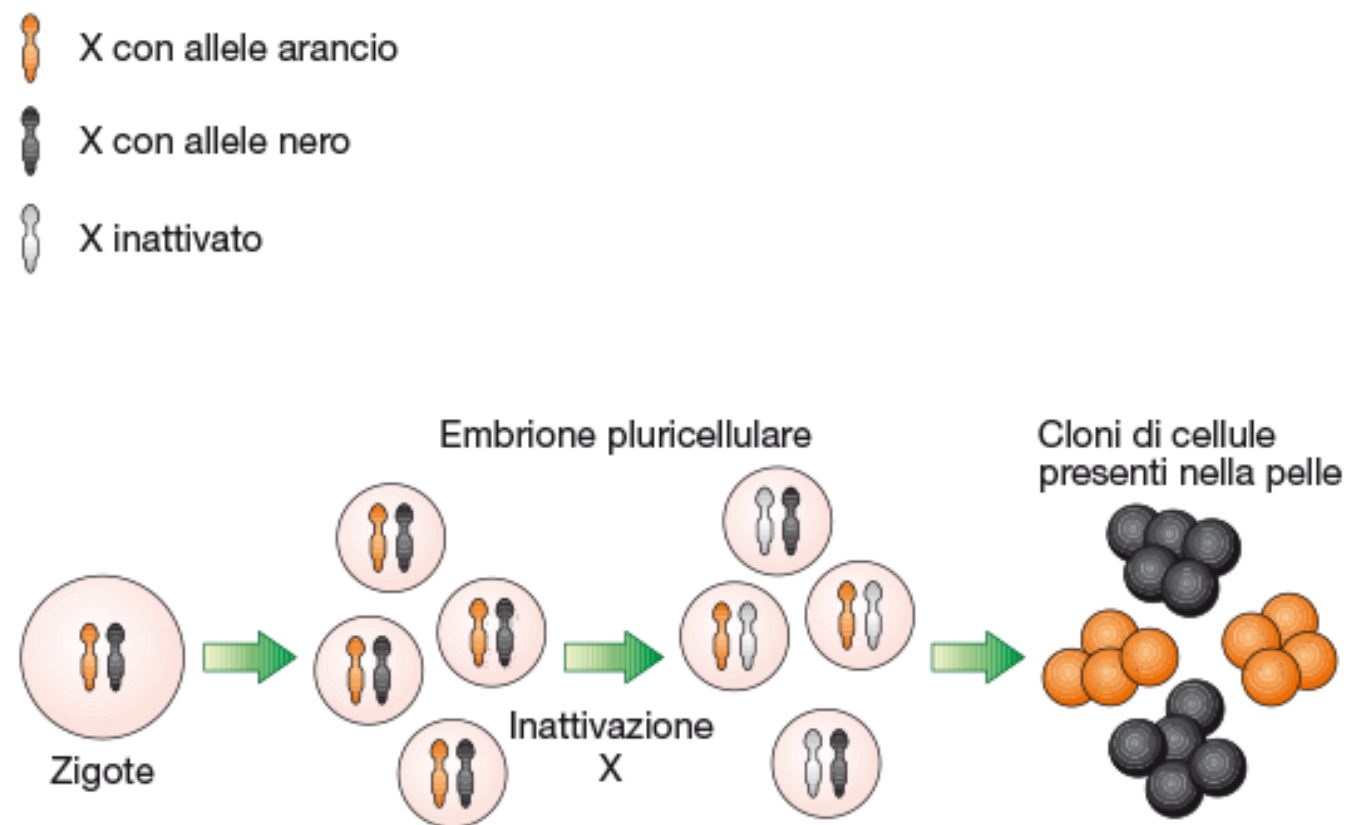


X-inactivation (mammals)



Hypotranscription (*Caenorhabditis*)





Muller 1931

Mutanti ipomorfi w^a

maschi(X^{w^a}/Y) e femmine (X^{w^a}/X^{w^a}) hanno lo stesso livello di pigmento.

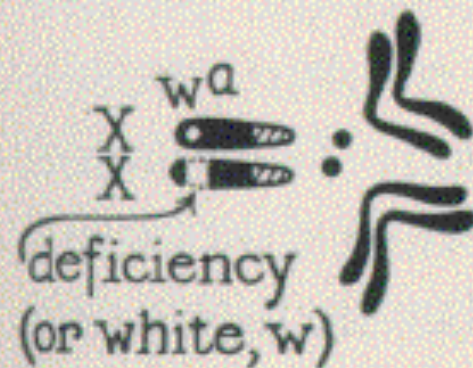
- Femmine con una singola dose di w^a producono metà del pigmento presente nei maschi normali.

- Maschi con due dosi di w^a producono il doppio del pigmento che si trova nelle femmine

Apricot Eye (w^a)



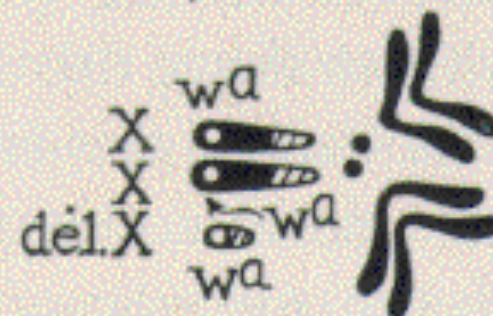
♀ 1 dose



♀ 2 doses



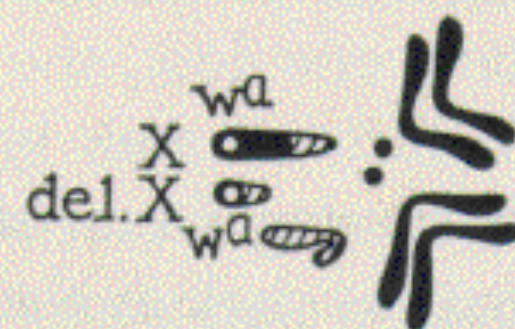
♀ 3 doses



♂ 1 dose



♂ 2 doses



In *Drosophila* la compensazione
del dosaggio si ottiene mediante

ipertrascrizione del cromosoma X del
maschio

I geni *mle*, *msl-1*, *msl-2*, *msl-3* e *mof* sono trascritti e tradotti (tranne *msl-2*) in entrambi i sessi

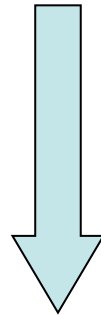
Cosa determina allora la differenza tra i maschi e le femmine ?

Relazione tra *Sxl* e *msl-2*

Nella femmina *SXL* reprime la traduzione di
dell'mRNA di *MSL-2* legandosi a siti multipli al
5' e al 3' non tradotto

Nel maschio l'mRNA di *MSL-2* viene tradotto
regolarmente

Anche le altre proteine si localizzano
negli stessi siti solo sul cromosoma X del
maschio



formano il complesso **MSL**

Cosa succede se manca una delle proteine
del complesso MSL?

Si ha una ridotta associazione delle altre

Formazione del complesso MSL nei mutanti

nei mutanti *msl-1* e *msl-2* non si ha la formazione del
complesso



**MSL-1 e MSL-2 sono le
proteine più interne**

nei mutanti *mle*, *mof* e *msl-3* il complesso si forma solo su
35-40 siti sull'X



**MLE, MOF e MSL-3
sono le proteine più
esterne**

Ruolo degli RNA roX1 e roX2 nella compensazione

La proteina MLE ha domini di interazione con l'RNA

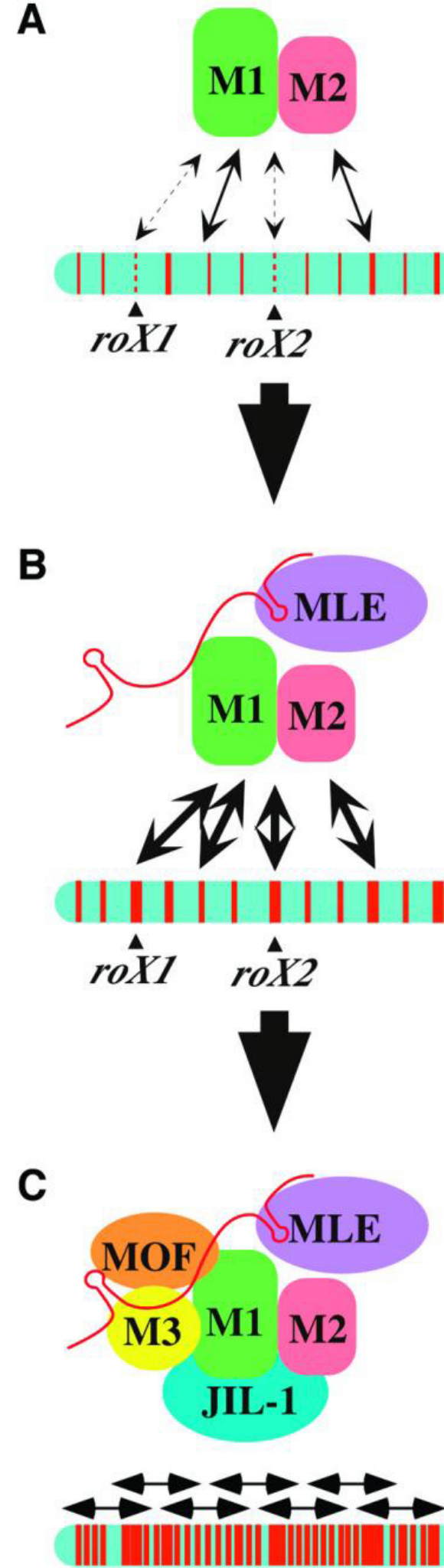
Sono stati scoperti dei trascritti maschio specifici roX1 e roX2 (RNA on the X chromosome) implicati nella compensazione del dosaggio presenti nel nucleo nei neuroni adulti e in quasi tutte le cellule delle larve e degli embrioni

Modello per l'assemblaggio del complesso msl e la diffusione sul cromosoma X

A) msl1 e msl2 mostrano una interazione debole con quasi tutti i siti di entrata.

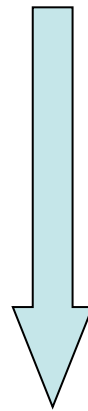
B) quando mle è presente, rox2 è incorporato nel complesso permettendo un legame forte con i siti di entrata

C) quando anche msl3 e mof sono presenti il legame e la diffusione avvengono lungo tutto il cromosoma X

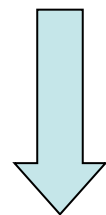


Negli stessi siti in cui il complesso MSL si
lega all'X

l'istone H4 è acetilato sulla lisina 16
Acetilazione



attivazione della cromatina



Ipertrascrizione
dell'X

Fenomeno genico o cromosomico?

- Geni X-linked traslocati sugli autosomi restano compensati
- Geni autosomici traslocati sull'X non vengono compensati
- Non tutti i geni sono compensati [geni “Numeratori”, geni sesso specifici (proteine del tuorlo), geni che hanno controparti sull'Y (*bobbed*) o sugli autosomi ($LSP1\alpha$)]
- Geni compensati si possono trovare accanto a geni non compensati