

C. elegans

Apoptosi

Geni eterocronici

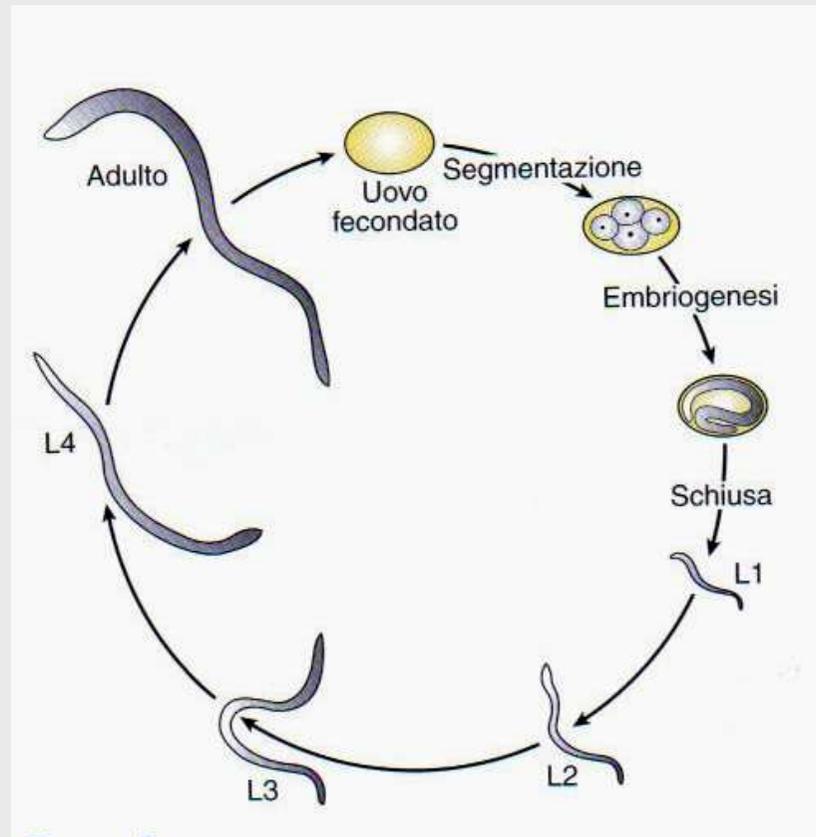
# Pregi del *C. elegans*

- Nematode
- Organismo piccolo, **semplice**, ben strutturato, trasparente
- **Nota la discendenza per ogni cellula**
- Tutto il genoma sequenziato
- Analizzati molti mutanti con fenotipo, per cui si è determinato la funzione del gene
- Nonostante molto lontano dal punto di vista dell'evoluzione, meccanismi dello sviluppo simili a quelli di insetti e vertebrati

# Pregi del *C. elegans*

- Ca. 20.000 geni
- 1mm
- Facilmente coltivabile (mangia E. Coli)
- Ermafrodita (femmina con pochi spermatozoi) → autofecondazione [eterozigote → omozigoti], e occasionalmente qualche maschio
- Ciclo vitale breve: embriogenesi 14 h, adulto in 3 gg
- **Discendenza linea somatica è invariante**

# Ciclo vitale di *C. elegans*



# Anatomia molto semplice

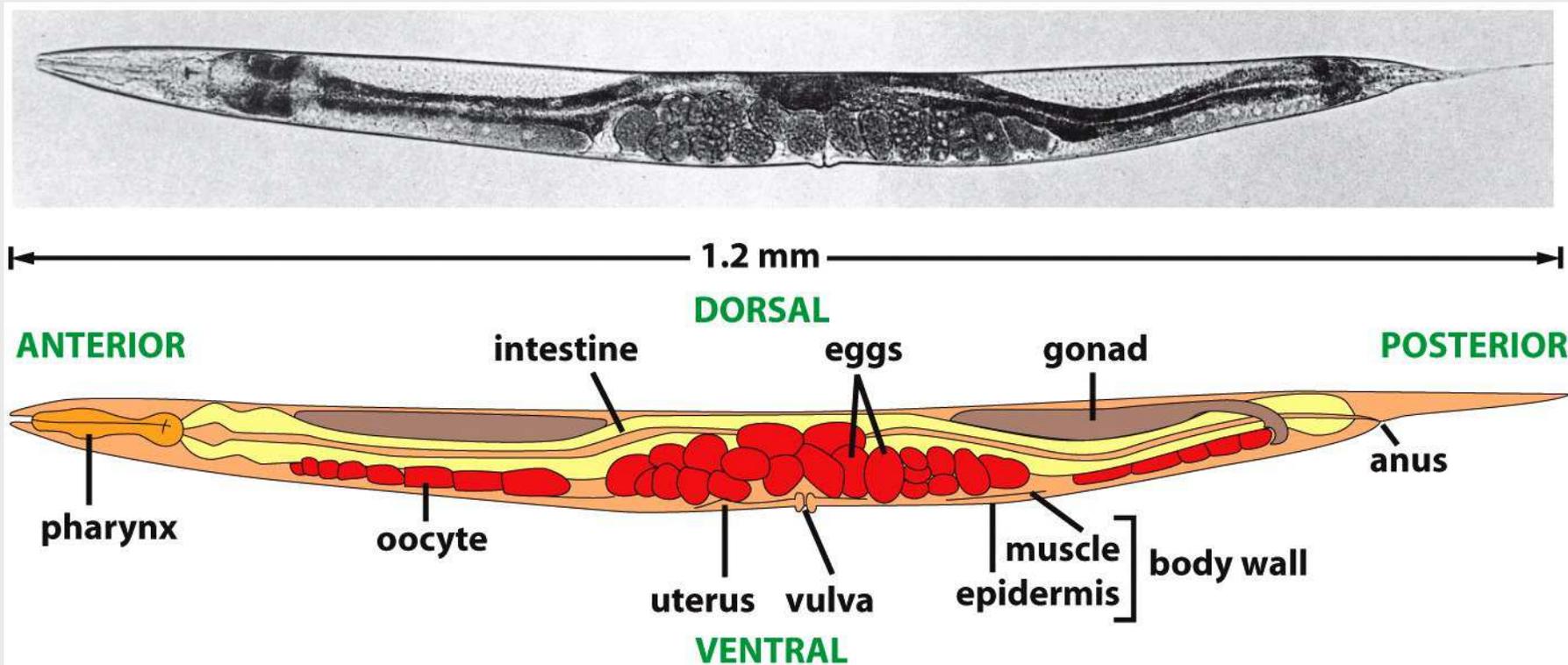
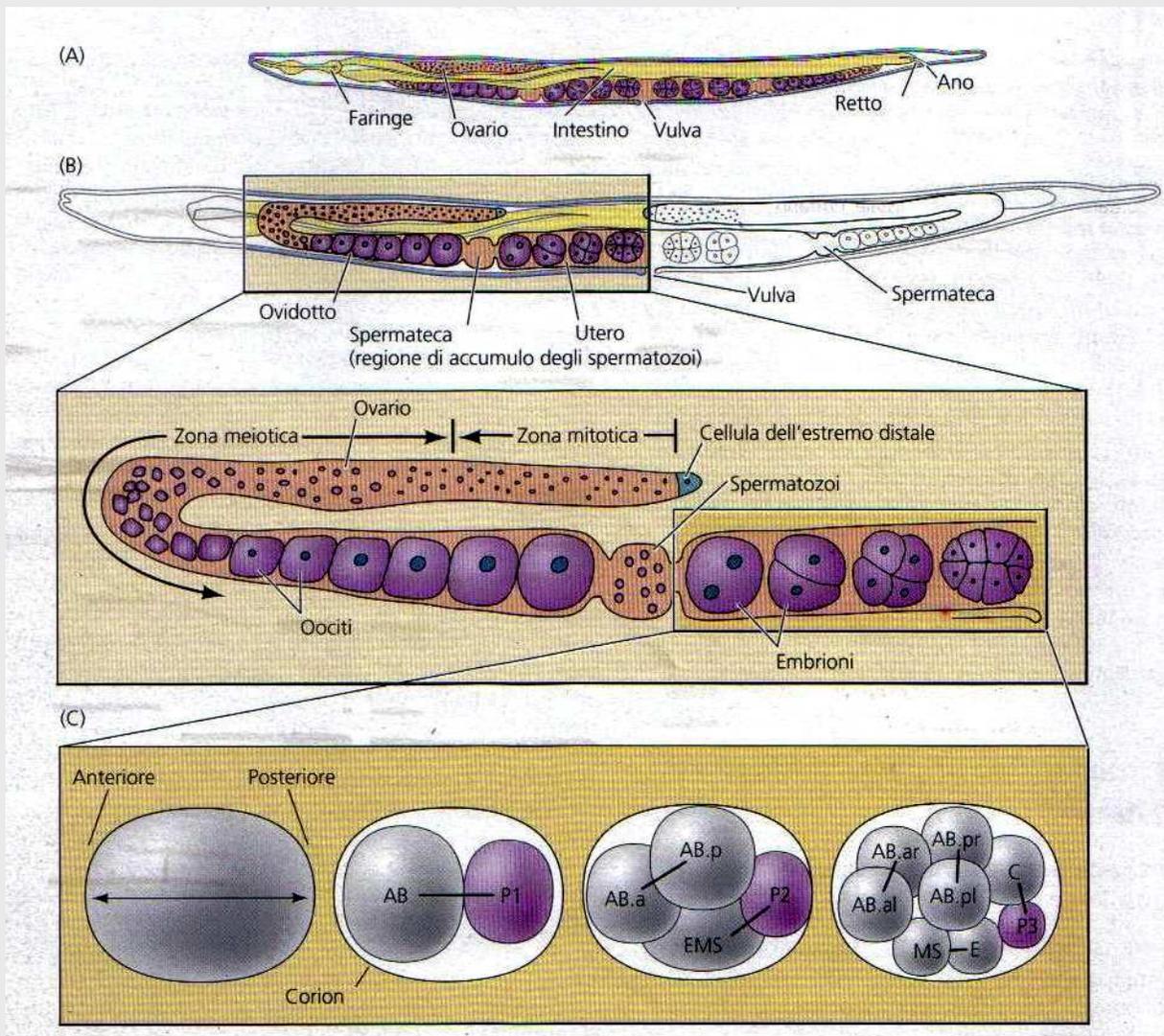
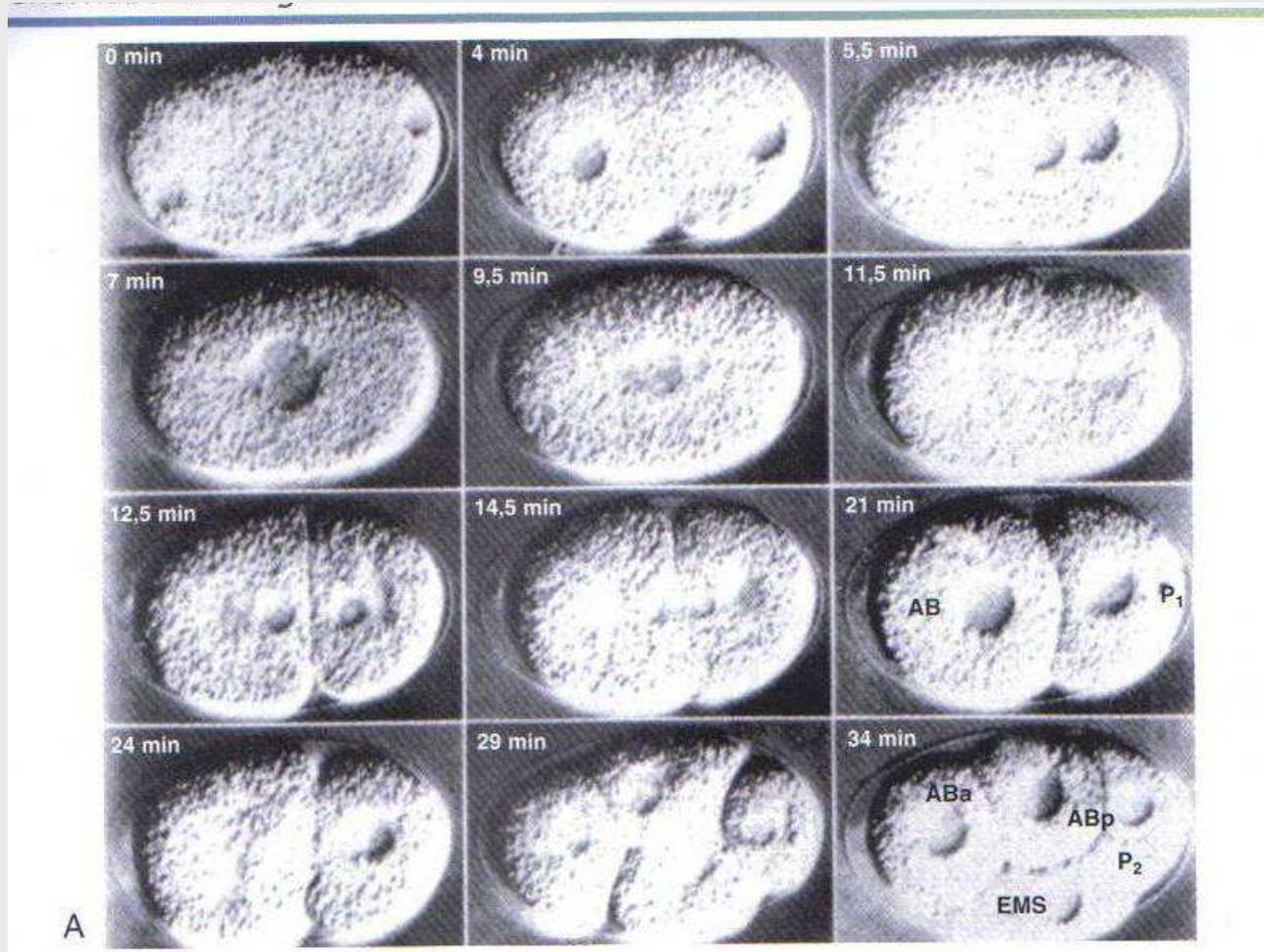


Figure 22-17 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)



# Prime fasi dello sviluppo di *C. elegans*



# Prime fasi dello sviluppo

- Fecondazione definisce futuro polo post
- → due globuli polari eliminati
- Fusione dei 2 pronuclei
- Segmentazione oloblastica ineguale
- Inizialmente **geni a effetto materno** (Par)
- Schema corporeo raggiunto
  - x divisioni asimmetriche
  - e successivamente x interazioni intercellulari

Divisioni asimmetriche →  
segregazione dei granuli P in 1/16  
cellule → linea germinale

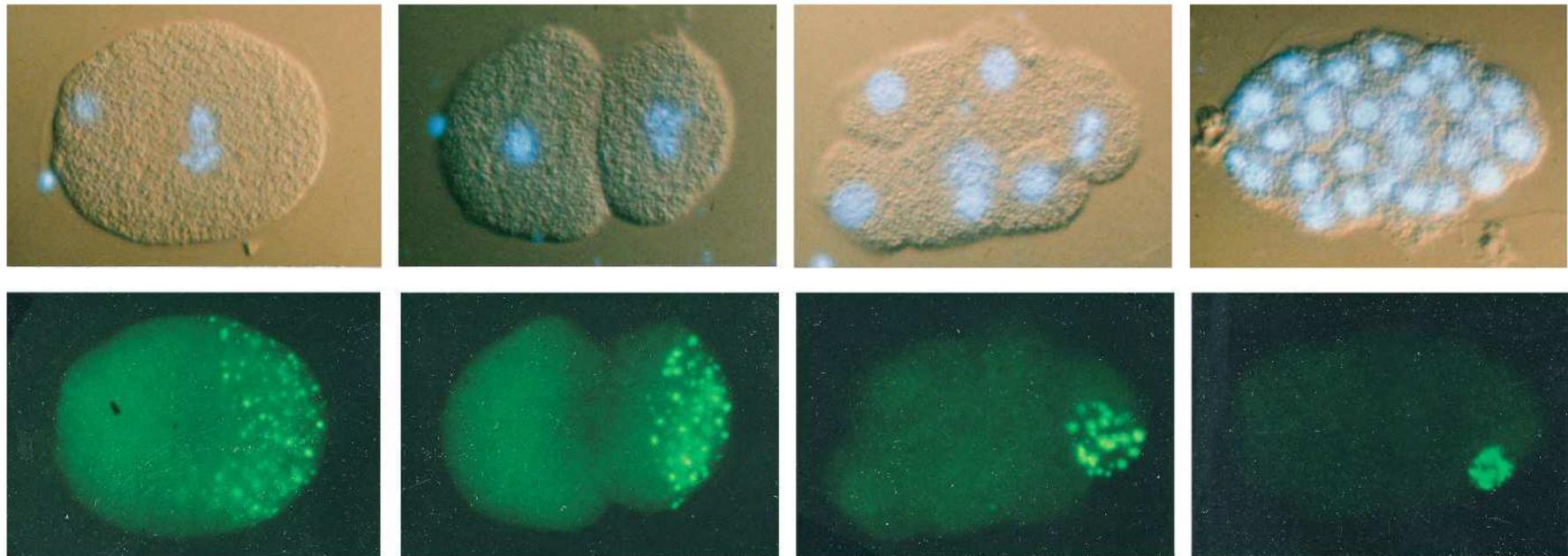
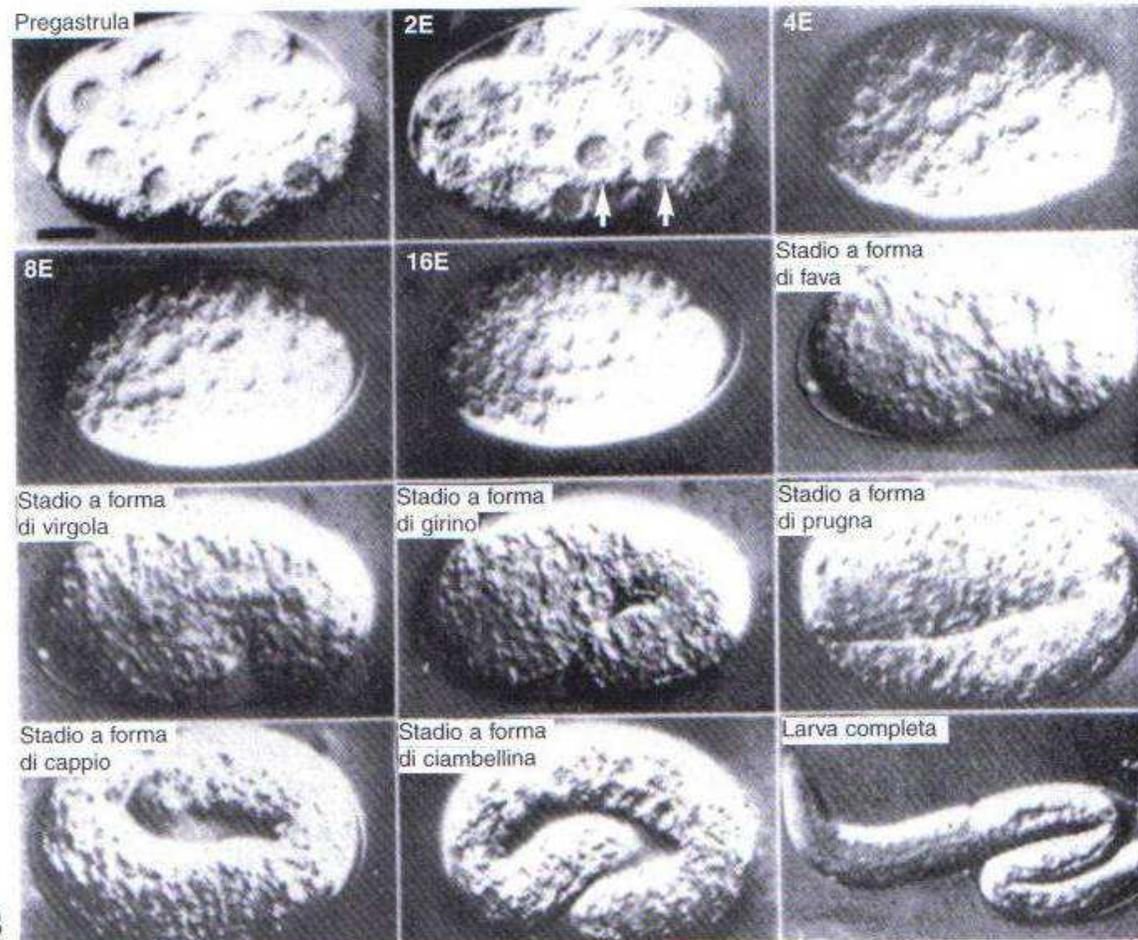


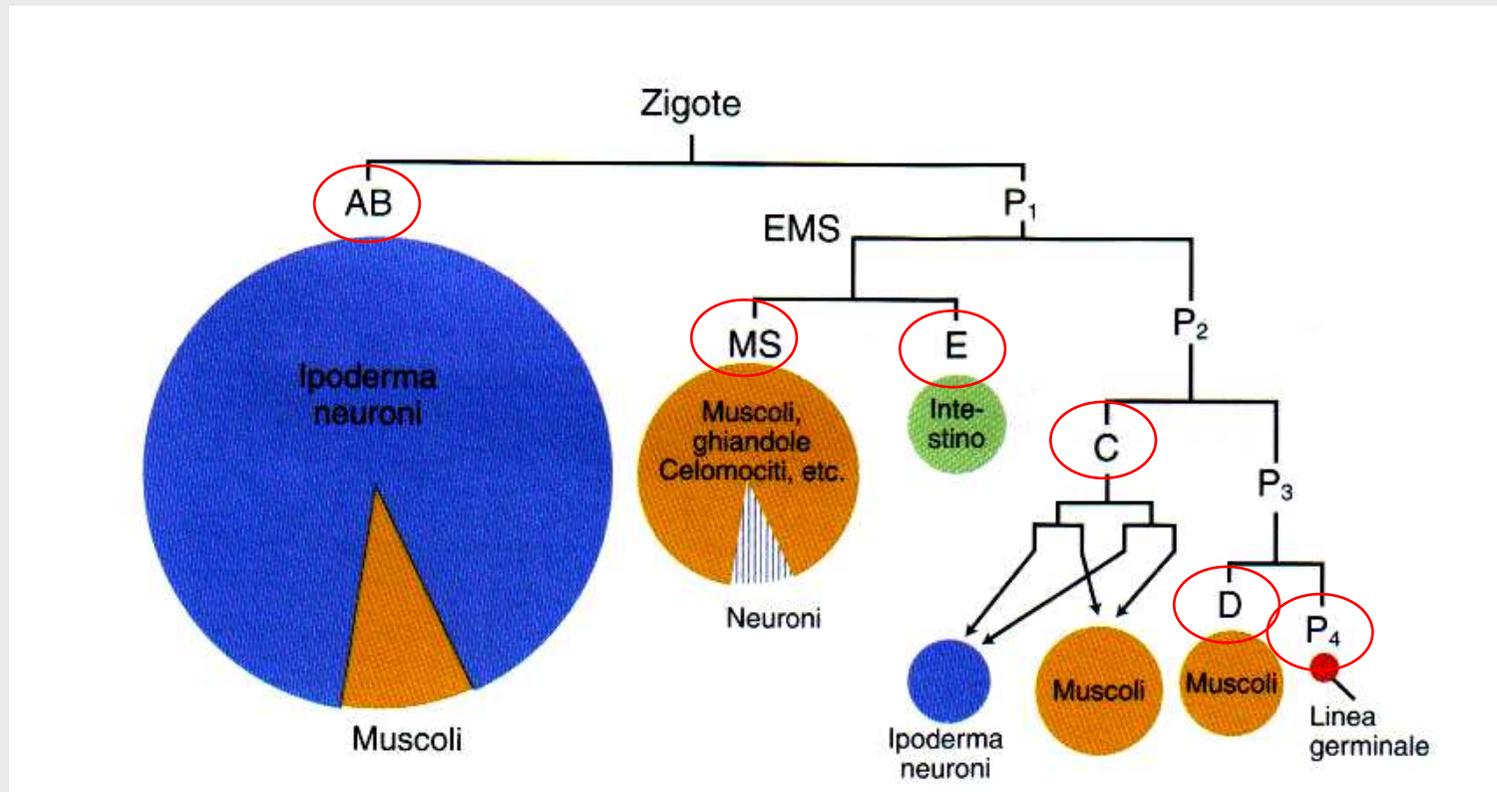
Figure 22-19 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

Sotto controllo di 6 geni della famiglia Par (partitioning)

# Sviluppo di *C. elegans*



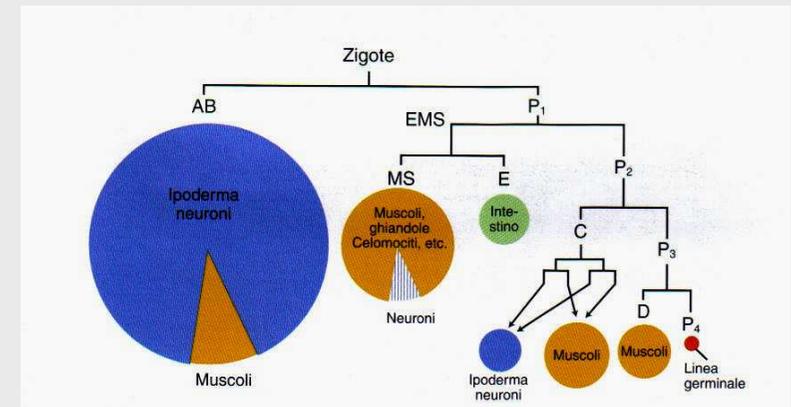
# 6 cellule fondatrici dell'embrione



Dischi proporzionali a n. cellule discendenti; 4 cicli divisorii → 6 cellule fondatrici

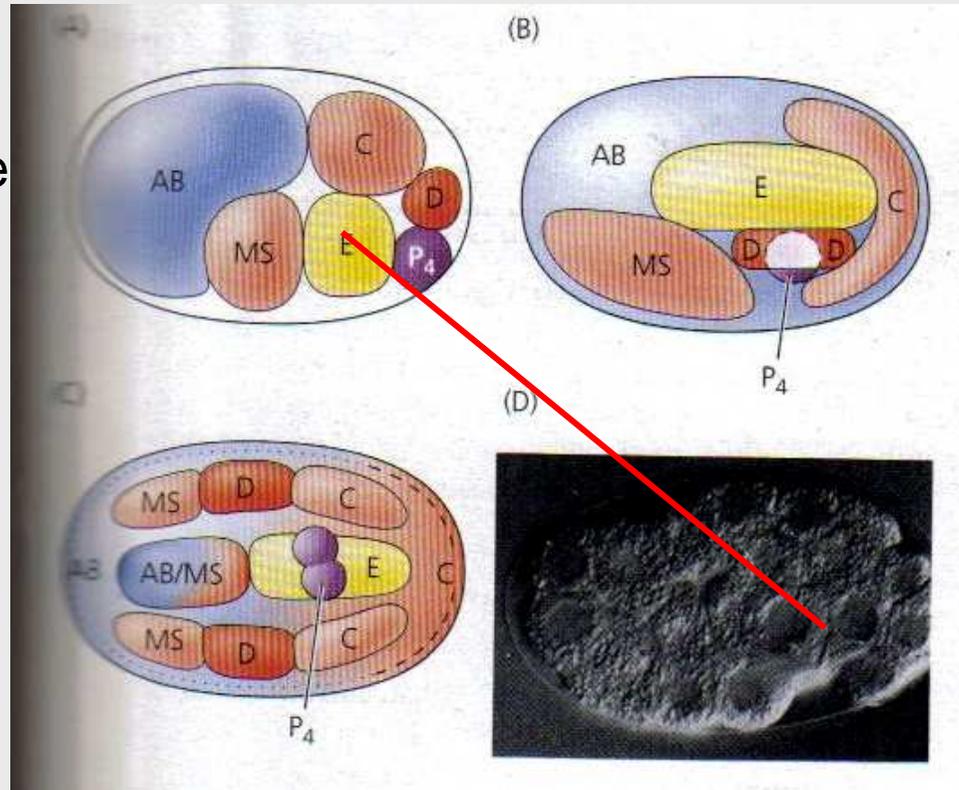
# Gastrulazione (6h)

- Stadio a 28 cellule
- Si invaginano attraverso solco:
- 2 cellule E → futuro tubo digerente
- P4
- Mesoderma (tra ecto e endoderma): MS, C, D → musc
- AB → futura faringe musc (parte ant)
- Le altre AB → ipoderma e nervoso scorrono e racchiudono ventralmente



# Gastrulazione

28 cellule



102 cellule

gastrulazione  
avanzata

- Allungamento progressivo e organogenesi
- 558 cellule → schiusa → larva di 250 micron
- continuo accrescimento
- Ulteriore organogenesi: gonadi, vulva, organo copulatore
- Ermafrodito: 959 cellule somatiche + cellule germinali
- Maschio: 1031 cellule somatiche + cellule germinali
- (in realtà nuclei, perché alcune cellule plurinucleate)

# Albero genealogico delle cellule intestino

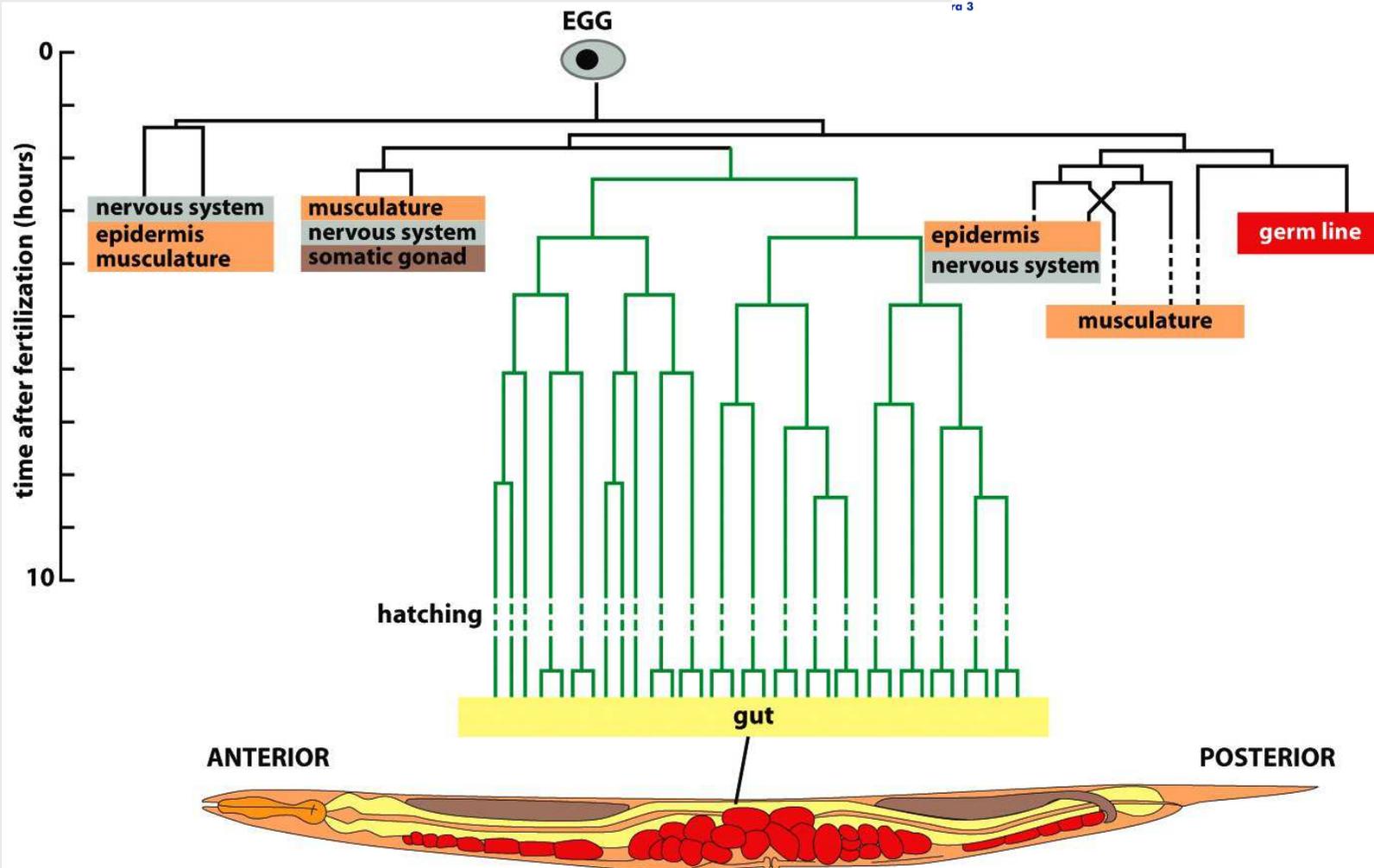
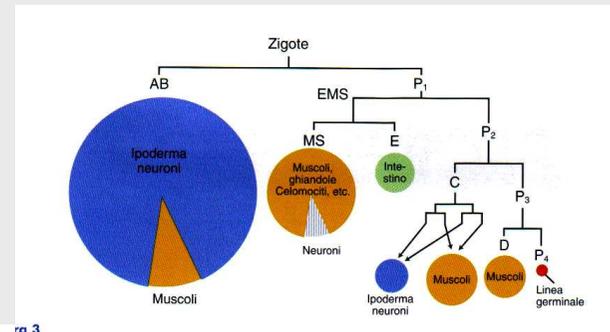
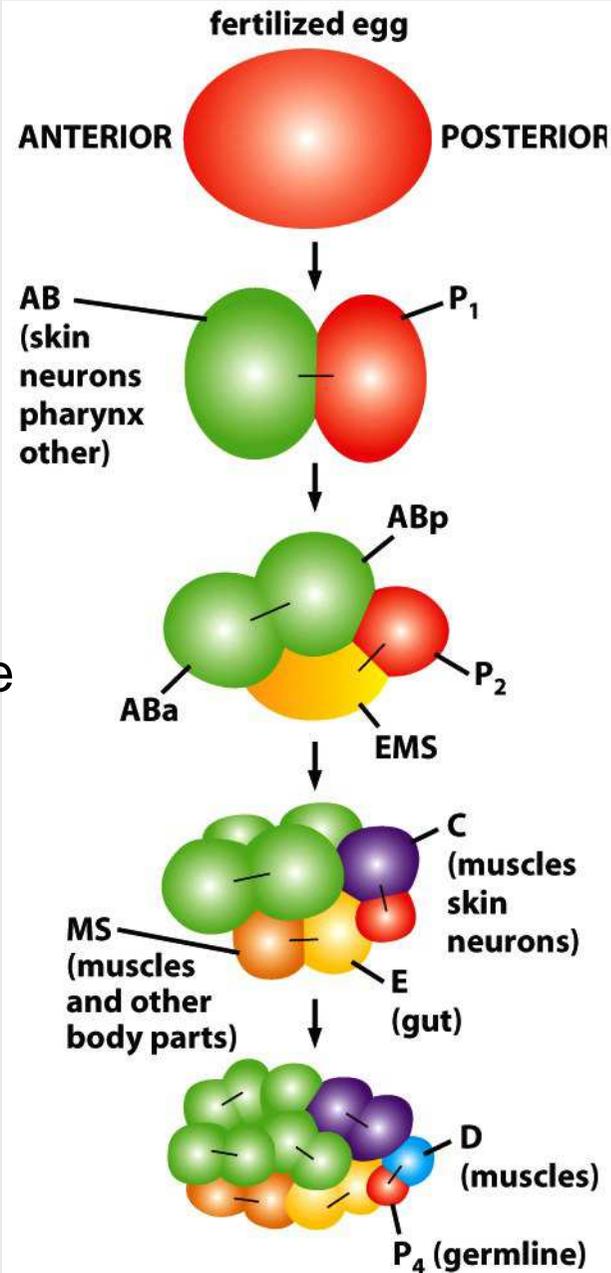


Figure 22-18 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

# Sviluppo

- Mappate tutte le discendenze dalle singole cellule fondatrici
- Altamente prevedibile, perché riproducibile e correla con le divisioni sequenziali
- Dipende da interazioni cellula-cellula e processi autonomi interni alla cellula (**geni eterocronici**)
- Tranne intestino e gonade (derivano da 1 cellula fondatrice → 8 e 16), gli altri tessuti derivano da più cellule fondatrici

Asse dorso-ventrale



P2: Delta e ABp: Notch

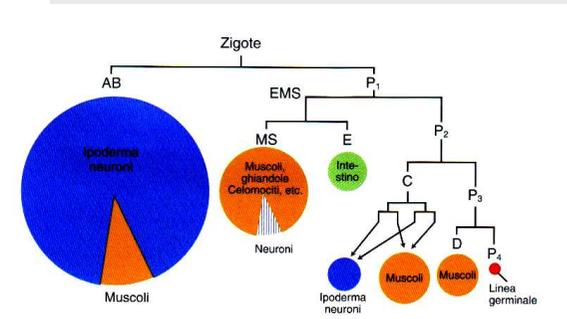
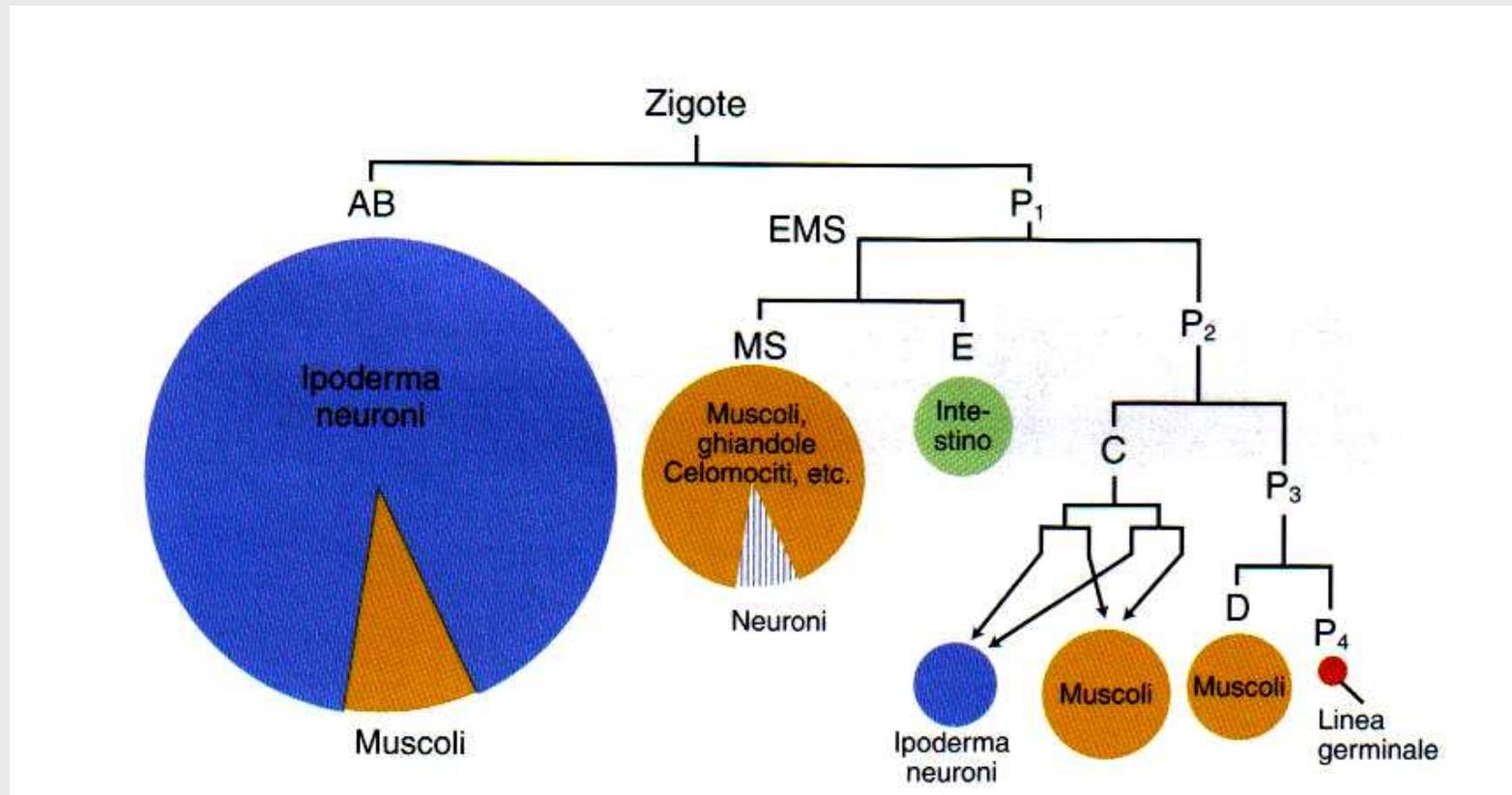


Figure 22-20 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

# Cellule fondatrici dell'embrione



Dischi proporzionali a n. cellule discendenti; 4 cicli divisorii → 6 cellule fondatrici

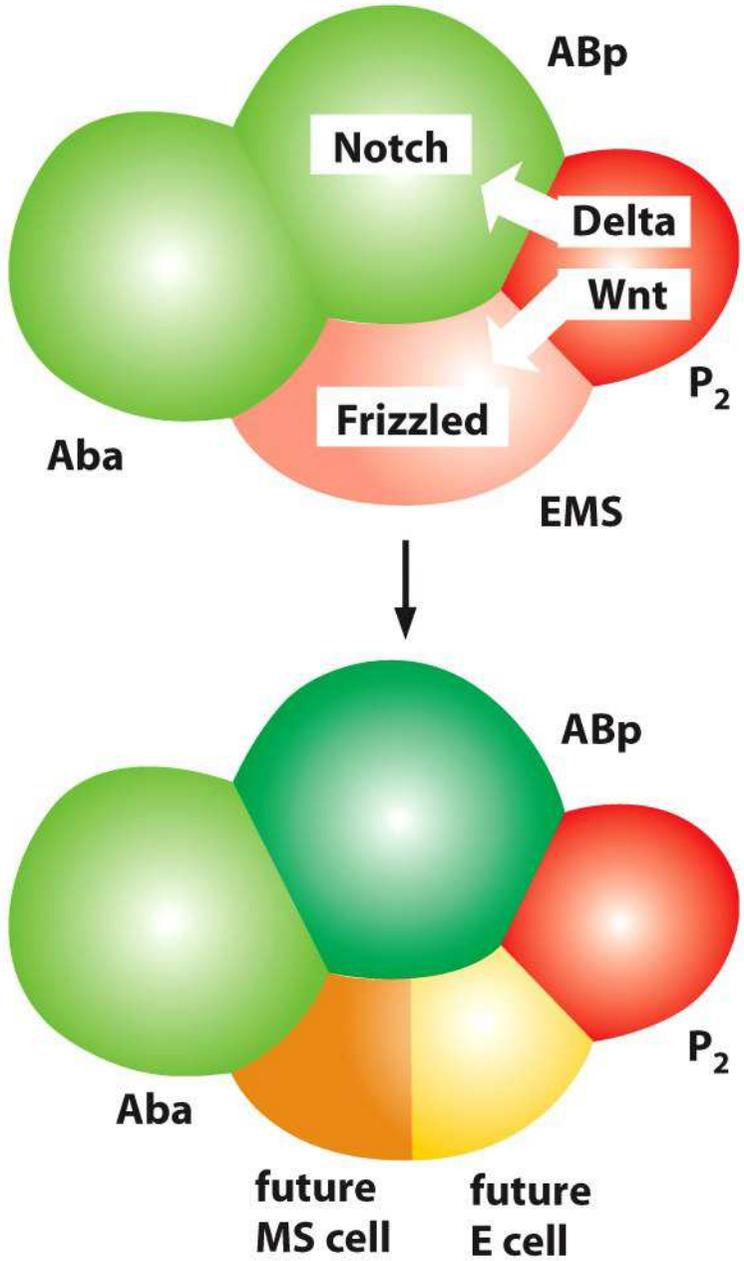
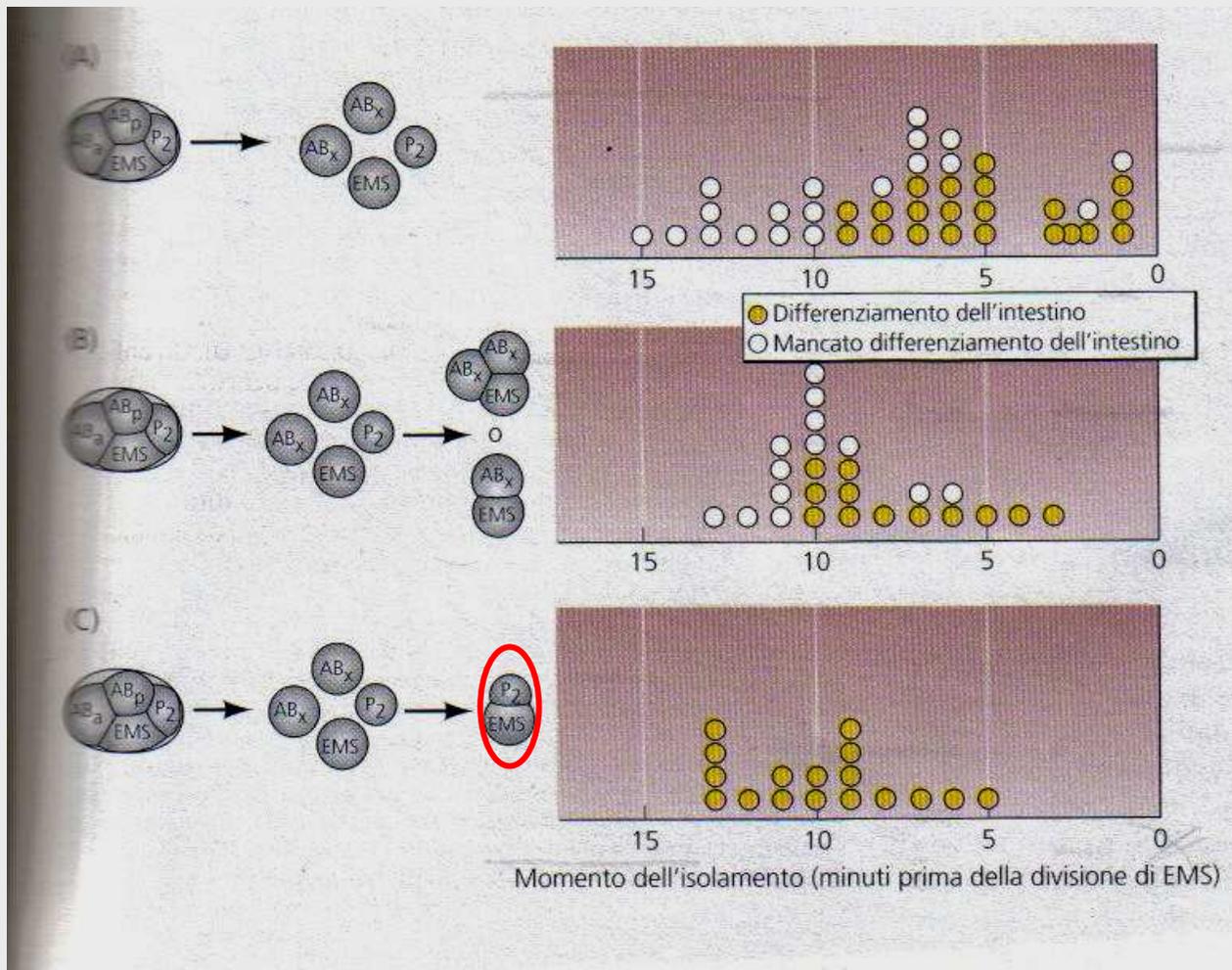


Figure 22-21 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

# Manipolazioni

- Microchirurgia
- Raggio laser x uccidere selettivamente cellule
- Ago per spostare cellule (ABa-ABp)
- Colture cellulari
- Screen genetici (interazioni  $P_2$ -EMS)
  - Mutante *Mom* (more mesoderm e no gut: Wnt-Frizzled KO): manca intestino E
  - mutante *Pop*: extra intestino E

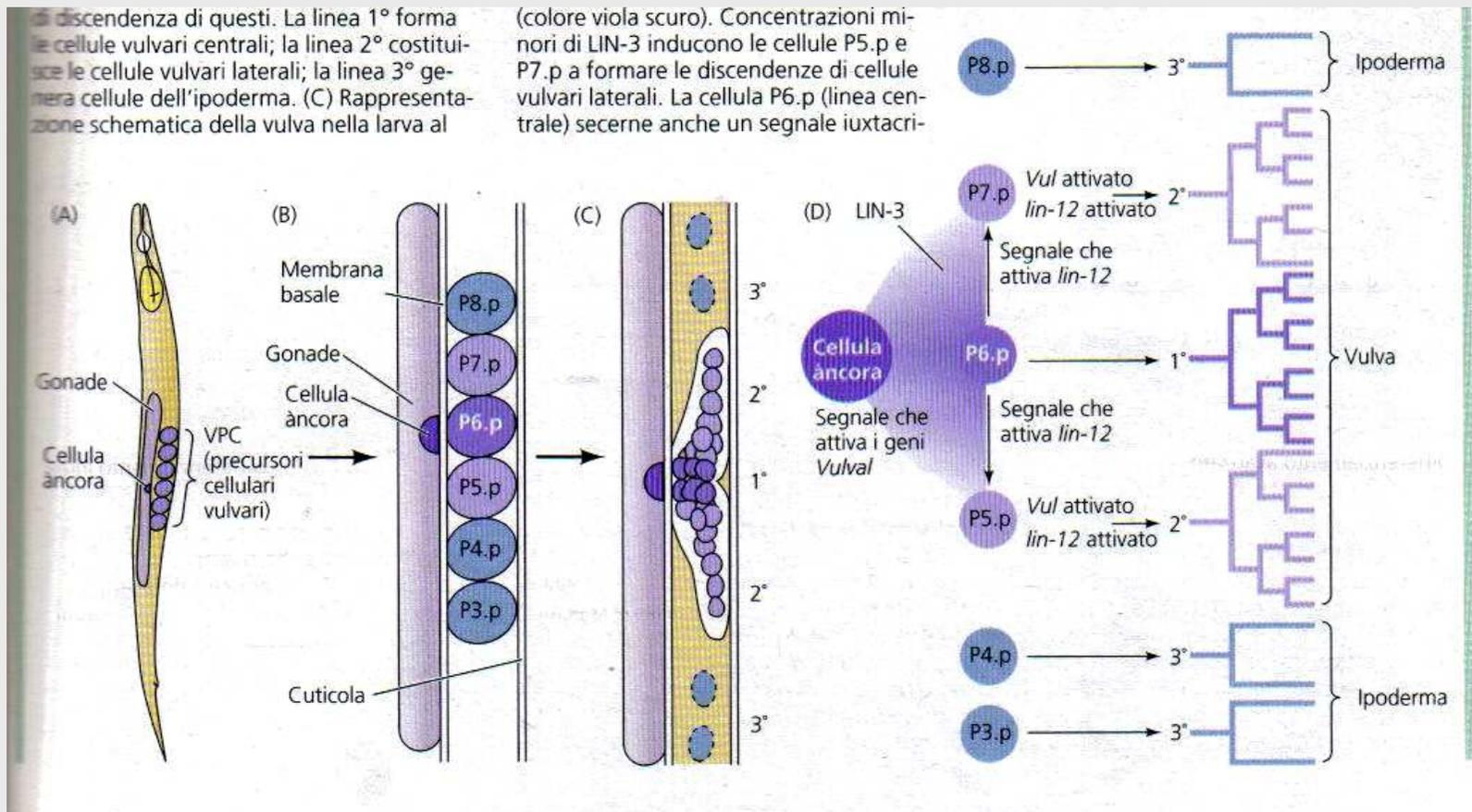
# Solo interazione EMS-P2 → intestino



# Segnalazione mediata da Notch

- Stadio 4 cellule: P2-ABp →
- Stadio di 12 cellule: EMS – discendenti di ABa e non discendenti ABp
- Diversa responsività nel tempo, a seconda della precedente storia della cellula

# Sviluppo della vulva



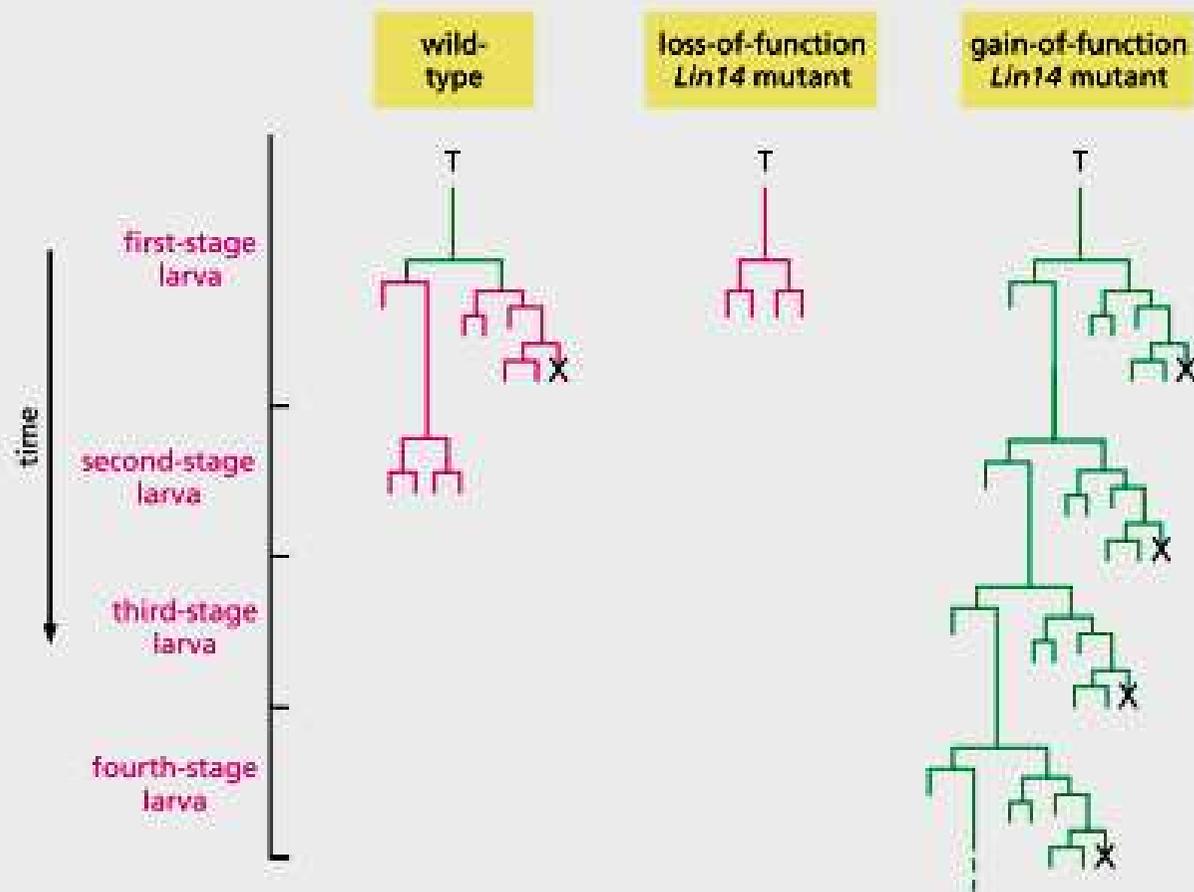
La cellula àncora produce EGF-like, che si lega a suo recettore su cellule progenitrici della vulva



# Geni eterocronici

- Controllano lo scorrere temporale degli eventi
- Se mutati → fenotipi eterocronici (presenti cellule di stadi diversi)
- Agiscono in serie a cascata
- *Lin4* e *Let7*: microRNA legano e portano a degradazione mRNA di altri geni eterocronici
- *Lin4* --| *lin14*
- > *Lin4* → progressione larva 1-larva 3
- > *Let7*: larva tardiva- adulto
- I **primi microRNA descritti**
- (Ruolo anche in metamorfosi *Drosophila*)

# Azione di *Lin14* (microRNA)



# Le cellule sentono il trascorrere del tempo (orologio intrinseco)

- Meccanismo intrinseco, indipendente dall'ambiente.
- # limitato di divisioni cellulari in vivo
  - cellule corteccia cerebrale: topo: 11 cicli; scimmia: 28 cicli (orologio interno!!!)
- e in colture in vitro:
  - progenitori nervo ottico ratto 7g → 8 divisioni → oligodendrociti
- Legato allo stato della cromatina???

# L'apoptosi è essenziale nello sviluppo di *C.e*

Delle 1030 cellule iniziali:  
131 devono morire

Ben predicibili le cellule

Pro-apoptosi  
*Ced3, Ced4, Egl1* (cell death abnormal)  
*Apaf, Bad*

Anti-apoptosi: *Ced9/bcl2*

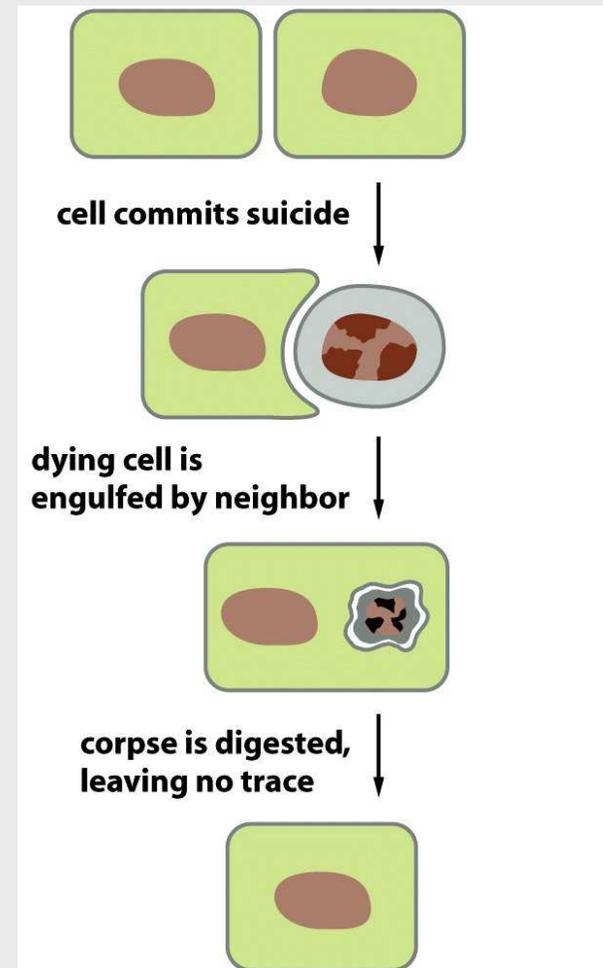


Figure 22-23 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)