



On tens el cap? Gens, desenvolupament i evolució del cap a la cua

Florenci Serras 

Departament de Genètica, Institut de Biomedicina de la Universitat de Barcelona (IBUB),
Universitat de Barcelona, Barcelona

Resum: Un dels aspectes de més rellevància en l'evolució animal ha estat l'organització dels teixits i òrgans en els eixos anteroposterior i dorsoventral. Aquests eixos serviran de bastida durant el desenvolupament embrionari per situar, de manera progressiva, les cèl·lules embrionàries en el lloc adequat d'acord amb unes instruccions genètiques. Per exemple, uns gens indiquen on és la part més anterior, el cap, i on és la més posterior, la cua. Aquest patró ha estat tan eficient que es fa servir durant el desenvolupament de la gran majoria d'organismes animals. Uns gens són clau per a aquesta organització: els gens Hox. En aquest article ens centrem en aquest eix anteroposterior i en la funció dels gens Hox durant el desenvolupament del cap a la cua.

Summary: WHERE HAVE YOU PUT YOUR HEAD? GENES, DEVELOPMENT AND EVOLUTION FROM HEAD TO TAIL. – One of the most important issues in animal evolution has been the organization of tissues and organs in the antero-posterior and dorso-ventral axes. These axes act as scaffolds during embryonic development to progressively place cells in the right zone according to their genetic instructions. For example, some instructions indicate the position of anterior/head and of posterior/tail. This head-to-tail pattern has been so successful that most animals use it to organize their body plan. One family of genes is key in this organization: Hox genes. This paper focuses on this antero-posterior axis and on the function of Hox genes in head-to-tail development.

Els organismes estan formats per un conjunt de cèl·lules amb especialitats i funcions ben definides. Una neurona transmet un impuls nerviós i una fibra muscular es contrau. En un mateix individu, les dues tenen el mateix genoma, la mateixa dotació de gens. El que les fa diferents és aquell conjunt de gens que s'expressen de manera diferenciada per a cadascun d'aquells tipus cel·lulars. Podem dir que el desenvolupament aplega aquells canvis que se succeeixen de manera progressiva i que condueixen a la maduresa i funcionament de les cèl·lules. Això ve dirigit per una informació genètica (genotip; genoma) que promou el desenvolupament fins assolir un funcionament complet (fenotip; el producte o funció gènica). Segons aquesta definició, es pot deduir que els humans, igual que en altres organismes, es desenvolupen sempre. Mentre llegim aquestes línies, hi ha cèl·lules que s'estan especialitzant en els diversos tipus cel·lulars, com per exemple a la nostra sang o al nostre intestí. Així doncs, un dels aspectes clau del desenvolupament és la capacitat d'especialitzar-se, un procés que en diem la diferenciació cel·lular (fig. 1A).

Un altre aspecte clau és l'organització dels teixits i òrgans en el temps i l'espai. Una cosa és que una cèl·lula es diferenciï en neurona o múscul, i una altra cosa és que ho faci en el lloc i moment adequat. Com saben les cèl·lules embrionàries que han de construir el cap a la part més anterior de l'embrió? Com saben els embrions on han de construir els braços i les cames? Quin patró fan servir per organitzar-se? Els embrions han de tenir un mecanisme de coordenades que els permeti reconèixer la seva posició. Això és el que es coneix com la formació del patró, la qual s'ha d'establir molt aviat en el desenvolupament i dirigeix l'organització i posicionament dels teixits en el lloc adient i de manera progressiva. La clau de la formació del patró rau en la determinació d'uns eixos, l'anteroposterior (AP) i el dorsoventral (DV), que actuen com a coordenades perquè les cèl·lules embrionàries computin la seva posició i puguin diferenciar-se en el lloc apropiat (fig. 1B).

Un dels eixos amb més implicacions biològiques, i que és l'objectiu d'aquest article, és l'eix AP. La gran majoria d'animals, dels cucs als ma-

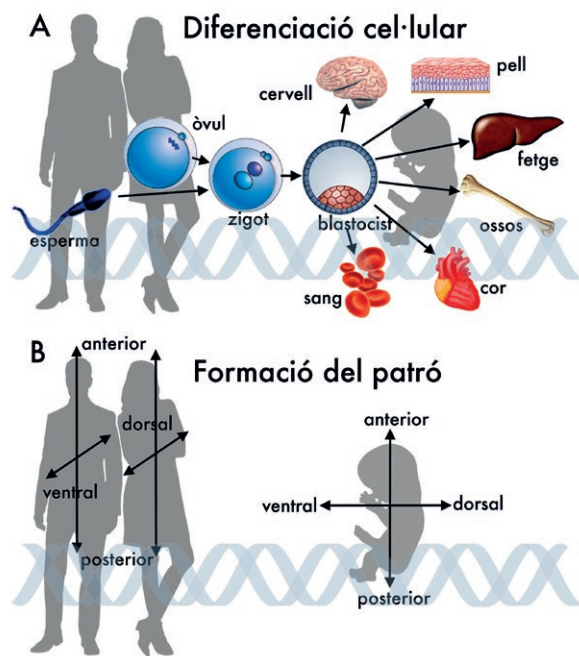


Figura 1. Els dos fonaments clau del desenvolupament embrionari. **A**, la diferenciació és l'especialització progressiva de les cèl·lules. Es regula per l'expressió gènica diferencial. **B**, la formació del patró, es refereix a l'organització de les cèl·lules embrionàries en teixits i òrgans. Per a la formació del patró les cèl·lules embrionàries han de reconèixer la seva posició en l'embrió a partir dels eixos ortòlegs anteroposterior (AP) i dorsoventral (DV).

mífers, s'organitzen al llarg d'aquest eix AP. Per tant si volem entendre el seu origen, ens hem d'endinsar en l'evolució.

L'origen de l'eix AP: on posar el cap i on la cua?

El disseny d'un eix AP conservat i robust ha estat un dels invents evolutius més exitosos. Situar els òrgans sensorials (p.e. fotoreceptors, ulls, olfacte, boca, etc.) a la part més davantera (anterior) de l'organisme, mentre que el sistema de locomoció o propulsió se situa per darrere, ha estat un encert a l'hora de cercar nutrients, dividir preses o depredadors o per trobar parella i reproduir-se (fig. 1B). Si ens fixem en la majoria dels organismes actuals, quasi tots posseeixen un eix AP amb el cap a A (boca, ulls, amb alguns ganglis o cervell com a centre de control del sistema sensorial, etc.), un tub digestiu que s'expandeix d'A a P, on contacta amb l'exterior per l'anús, i en moltes ocasions elements repetitius que es distribueixen al llarg d'aquest eix. Segments, metàmers, ales, potes, brànquies, etc., segueixen aquesta organització.

Entre els episodis més rellevants de la història de la Terra, destaca la radiació o explosió càmbrica. Aquesta, fa referència a l'evolució explosiva de la vida marina que va iniciar-se fa uns 550 mili-

ons d'anys i va resultar en l'aparició de la majoria de fílums actuals dels metazous al registre fòssil (Zhuravlev i Riding, 2000). És l'aparició més gran de vida animal que ha vist mai el planeta i implica una enorme diversificació d'espècies. Aquesta explosió de fílums va acompanyada per la diversificació de moltes formes i patrons (Dunn *et al.*, 2014; Telford *et al.*, 2015). Abans d'aquesta explosió, la majoria d'organismes consistien en cèl·lules o colònies, o organismes molt simples. És un període on s'introdueix el sistema nerviós, la locomoció, etc. Però la singularitat és que a partir de l'explosió càmbrica apareix aquell eix AP. De fet, l'aparició de l'eix AP, juntament amb el DV, és el detonant de la simetria bilateral present en la majoria d'organismes del regne animal: els *bilateria* o bilaterals (fig. 2). Implica uns organismes amb un tub digestiu polaritzat: una boca en un extrem i un anus a l'altre connectats per un tub intern. L'aparició d'aquest organisme 'tubular' permet l'increment de formes o *bauplans*, i segons el registre fòssil, la gran majoria encara existeixen avui. És més, tot i que la selecció natural ha generat moltes variacions, aquell tub encara hi és en els bilaterals actuals. Des d'un punt de vista de formació del patró, i per tant estrictament embrionari, una pregunta clau és com sap l'embrió on ha de construir A i on P.

Gens que controlen l'eix AP: els gens *Hox*

La resposta la té la genètica i la donaria un insecte, la mosca del vinagre o *Drosophila melanogaster*. Aquest insecte ha estat per més d'un segle, una font d'informació en genètica. La facilitat d'obtenir diverses generacions en poc temps, fàcil reproducció, l'accés a embrions i teixits, col·leccions de mutants, múltiples eines per estudiar la funció dels gens, etc., ha facilitat que aquest organisme esdevingui un model per a moltes investigacions en genètica i biologia del desenvolupament. L'avanç en el coneixement gràcies a aquest organisme ha aportat sis premis Nobel en Medicina i Fisiologia, per treballs realitzats a la *Drosophila* (1933, 1946, 1995, 2004, 2011, 2017) (<https://drosophila4schools.wordpress.com/why-fly/>). Molts laboratoris d'arreu del món que intentaven esbrinar quins eren els gens responsables de l'eix AP, van utilitzar aquest insecte com a model ja que, com a artròpodes, tenen segmentació externa i qualsevol anomalia en algun segment seria fàcil de detectar. El 1995 reben el Nobel Ed Lewis, Christiane Nüsslein-Volhard i Eric Wieschaus pel descobriment dels gens relacionats amb la formació del patró i, entre altres, l'origen de l'eix AP.

L'any 1894, William Bateson va denominar homeosi a aquelles anomalies en què una part del cos es transforma en una altra (Bateson, 1894). L'any 1915 Calvin Bridges va descobrir una mutació a la *Drosophila* molt peculiar, coneguda com a *bithorax*, que consistia en una mosca amb dos parells d'ales en lloc d'un i que seria el tret

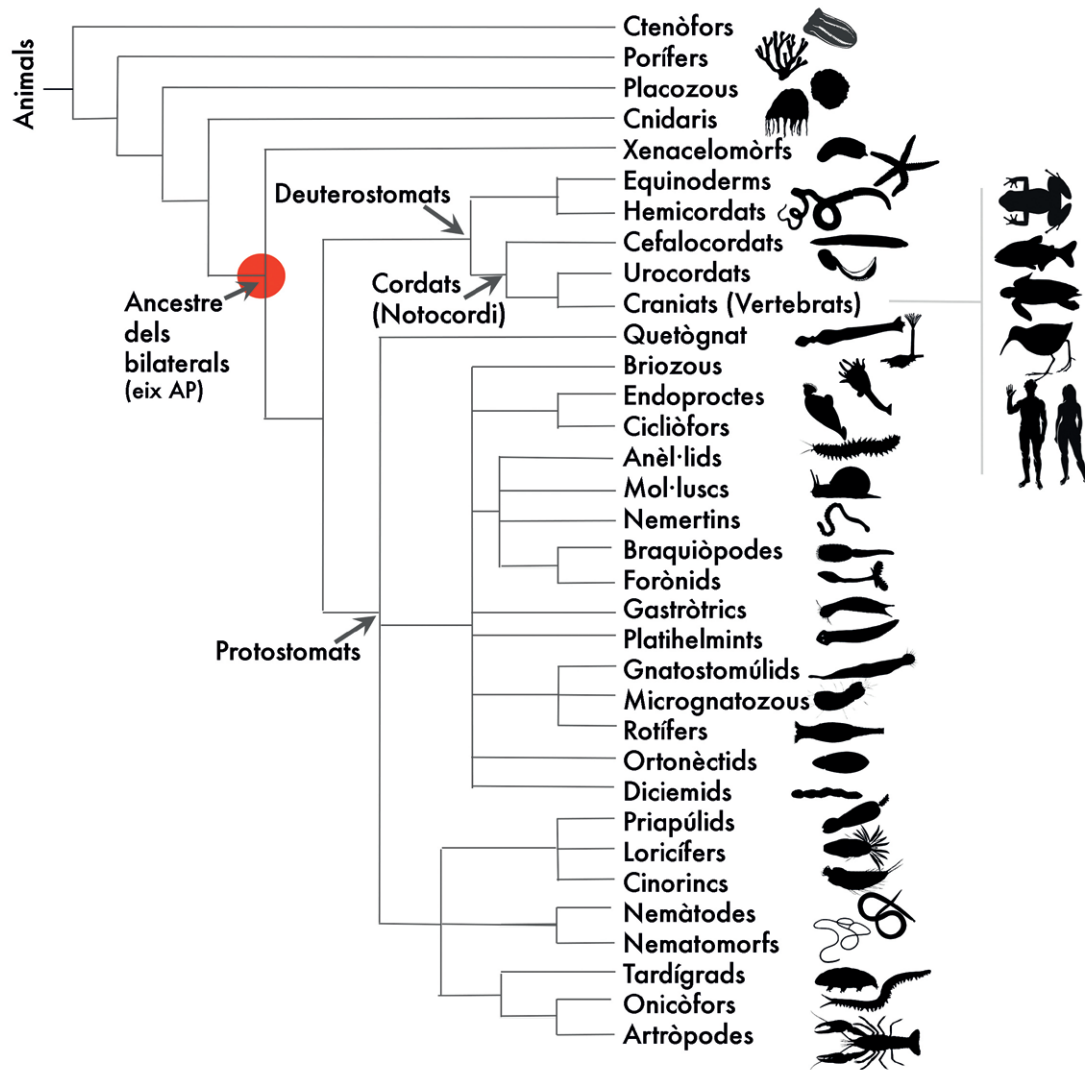


Figura 2. Els bilaterals inclouen una gran varietat de formes construïdes a partir de l'eix AP. La filogènia animal que es mostra, tot i ser hipotètica i amb alguns aspectes encara controvertits, inclou el resultat de múltiples estudis resumits a (Dunn *et al.*, 2014). El punt vermell indica la base dels bilaterals (Bilateria) i l'ombra blava la varietat de formes animals que inclouen i que es reparteixen en dos clades: protostomats i deuterostomats. Els bilaterals desenvolupen simetria bilateral, un eix AP i tres fulles blastodèrmiques (ectoderma, endoderma i mesoderma). El notocordi és un òrgan embrionari té una funció clau dirigint el desenvolupament dels cordats com a centre emissor de molècules senyalitzadores i factors de creixement. Adaptat de Dunn *et al.* (2014); les formes animals representades en negre han estat il·lustrades per Noah Schlottman i carregades a Phylopic (<http://www.phylopic.org>). Es poden reutilitzar sota la Creative-Commons Attribution-ShareAlike 3.0 Unported License.

de sortida per descobrir la base genètica de les transformacions homeòtiques (Lewis, 1998). Ed Lewis a partir dels anys 60, es va interessar en aquesta mutació homeòtica i d'altres semblants com la *Ultrabithorax* (*Ubx*) (Lewis, 1978). Els dípters com *Drosophila* tenen un sol parell d'ales en el segment toràcic T2 i uns halteris, aparell estabilitzador del vol, al T3 (fig. 3A). De fet, la mutació *Ubx* resultava en la transformació del segment toràcic T3 en T2, o sigui que les mosques resultants es distingeixen a primera vista per tenir un segon parell d'ales que sorgeix del tercer segment toràcic (fig. 3B). Fins aquí semblaria una mera anomalia, però la implicació era fascinant.

No variava el nombre de segments sinó que era la identitat del segment T3 el que va canviar i per tant ens permet inferir que hi ha gens que controlen la identitat dels segments en sentit AP. Les cèl·lules que expressen *Ubx*, saben que es troben en la posició del T3. Si *Ubx* no s'expressa, les cèl·lules adquireixen una identitat diferent, la T2 (Lewis, 1998).

En estudis posteriors es van caracteritzar diversos gens homeòtics agrupats en dos complexos (fig. 4). Parlem de complexos quan els gens estan molt a prop en el genoma. El gen *Ubx* es troba en el que es coneix com a complex Bithorax amb dos altres gens, *abd-A* i *Abd-B*. Es va des-

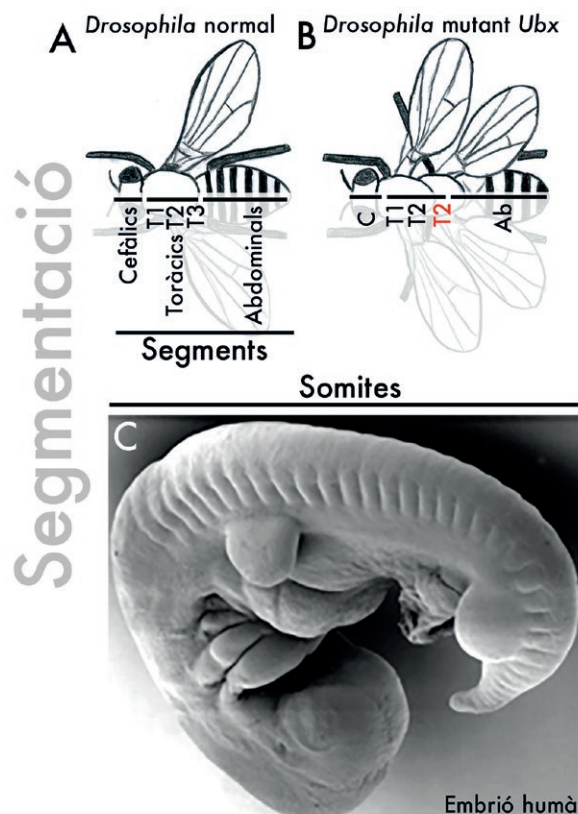


Figura 3. La segmentació. **A**, la segmentació és visible externament en els artròpodes com la *Drosophila*. És un bon indicador de l'organització AP. Consta d'A a P: 3 segments cefàlics, 3 toràcics i 8-9 abdominals. **B**, la mutació *Ubx* transforma el T3 en T2. **C**, la segmentació dels vertebrats és interna, però en l'embrió es pot visualitzar per la distribució AP dels somites, encara que es troben recoberts de l'epidermis. Els dibuixos de *Drosophila* provenen de [Wikimedia Commons](#)

cobrir que una altra transformació homeòtica, *Antennapedia*: en mutants es detecta que el segon segment toràctic, en lloc de pota s'hi desenvolupa una estructura molt diferent que prové d'un segment cefàlic: l'antena. *Antp* formava part del complex Antennapedia de cinc gens principals: *lab*, *pb*, *Dfd*, *Scr*, *Antp*.

Els gens d'aquests complexos estan ordenats en una seqüència de 3' a 5' (orientació que indica la disposició dels nucleòtids de l'ADN). Això no seria gaire rellevant si no anés acompanyat d'una altra premissa: aquesta orientació és un reflex de la seva expressió d'A (gens més a 3') a P (gens més 5'). És a dir, el gen *lab*, que és el que es troba més a 3', s'expressa més anterior (fig. 4). En canvi el gen *Abd-B*, que és el més a 5', és el que arriba la seva expressió a més zones P. Aquesta orientació lineal de 3' a 5' (1 dimensió) que es transforma en A-P (3 dimensions) es coneix com a colinearitat dels gens *hox* (Gaunt *et al.*, 1988; Deschamps i Duboule, 2017; Mallo i Alonso, 2013).

Tots aquests gens inclouen una seqüència de 180 nucleòtids, coneguda com a homeobox (*Hox*), que codifica per un domini d'unió a l'ADN conegut com a homeodomini (McGinnis *et al.*, 1984; Scott i Weiner, 1984). Aquest homeodomini de la proteïna li confereix interaccionar amb llocs molt específics de l'ADN on activarà la transcripció de gens per a cada identitat de segment. Per tant els gens *Hox*, són gens que codifiquen proteïnes reguladores del desenvolupament (Pearson *et al.*, 2005).

Un codi de gens *Hox* és el responsable de l'eix AP de la *Drosophila* i dels humans

El més singular dels gens *Hox*, és justament la seva conservació evolutiva (Holland, 2015). Aquells gens homeòtics dels complexos Antennapedia i Bithorax es troben també en altres organismes, fins i tot en els humans. Els mateixos gens que dirigeixen el desenvolupament de segments ordenats del cap a l'extrem posterior de l'abdomen, també estan implicats en el desenvolupament de les parts més anteriors i posteriors dels vertebrats. El gens *Hox* dels humans tenen unes seqüències d'ADN similars a les d'altres animals, el que vol dir que s'han originat a partir d'un ancestre comú. Els mamífers tenen els gens *Hox* distribuïts en quatre còpies o clústers repartits en quatre cromosomes diferents. Són el producte de duplicacions gèniques que s'han succeït durant l'evolució. El fenomen de les duplicacions de gens es dona en l'evolució com un mecanisme per crear diversificació i complexitat. La *Drosophila* i els vertebrats van heretar d'un organisme ancestral hipotètic o Urbilateria, no només l'ordre dels *Hox* i la colinearitat de la seva expressió, sinó que també la capacitat d'organitzar el cos en sentit AP (fig. 4).

Un aspecte fonamental per entendre la relació dels *Hox* amb el desenvolupament és el codi *Hox*. Els gens *Hox* funcionen per combinatòria. Així, gens *Hox* que s'expressen a la part més anterior generen un codi de proteïnes HOX que, com a factors de transcripció, reconeixen regions reguladores del genoma que portaran a l'activació dels gens que construïran la part anterior. Gens *Hox* que s'expressen a posterior o en zones intermitges creen els codis per al desenvolupament de les estructures respectives.

Un exemple és l'organització de les vèrtebres (Wellik, 2007). El paradigma de la segmentació en vertebrats és la somitogènesi o desenvolupament dels somites. Aquests són blocs de mesoderma que a la part dorsal de l'embrió apareixen seqüencialment en parelles, un a la dreta i l'altre a l'esquerra del tub neural (fig. 3C). Entre altres destins, cada parella de somites contribuirà a construir la part dreta i esquerra, respectivament, de les vèrtebres. Durant el desenvolupament embrionari la segmentació interna es visualitza per aquests blocs ordenats d'A a P (fig.

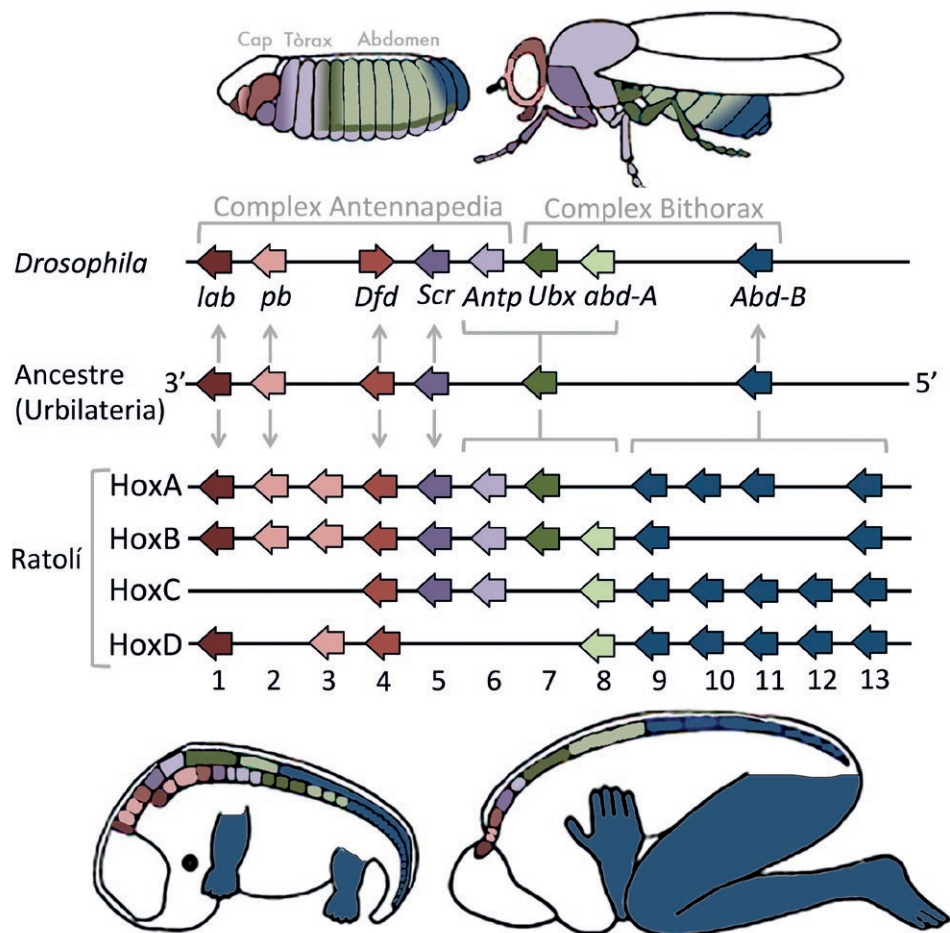


Figura 4. Genètica de l'eix AP: Els gens *Hox* a *Drosophila* i a mamífers. Distribució dels gens en els complexos Antennapedia i Bithorax a *Drosophila*. Els gens ortòlegs a mamífer i els de *Drosophila* provenen d'un ancestre, Urbilateria, hipotètic. Les fletxes (gris) indiquen l'origen. Els mamífers tenen quatre complexos (ABCD) en diferents cromosomes. Alguns gens s'han perdut en l'evolució. Per exemple, els gens *Hox* 2 i 3 dels complexos de mamífer provenen d'un gen (rosat) de l'ancestre, però en el complex HoxC el 2 i el 3 s'han perdut. Els gens *Hox* del 9 al 13 provenen del gen més a 5' (blau fosc). La colinearitat de l'expressió es detecta en embrió. Els adults indiquen les corresponents zones desenvolupades a partir dels *Hox*. A les extremitats, l'eix pròxim distal de l'húmer-mà, del fèmur-peu o del dits de la mà o del peu, es controlen pels *Hox*9-13 que provenen d'aquell 5' de l'ancestre.

3C). Cada somita està programat per diferenciar-se en la vèrtebra que li correspon segons la seva posició. Una somita del tòrax desenvolupa vèrtebres amb costella i una somita de la zona lumbar desenvolupa un tipus de vèrtebra diferent i sense costella. Però, com saben els somites el seu destí? Doncs per l'expressió d'una combinatòria de gens *Hox* de manera que es genera un codi en sentit A-P (fig. 5). Els *Hox* humans més a 3', que provenen d'un ancestre comú als 3' del complex Antennapedia (p.e. gens *lab*, *pb*, *Dfd*), contribuiràn a les zones més anteriors (p.e. cervicals), mentre que els *Hox* 5', que provenen d'un ancestre comú als del complex Bithorax (p.e. *Abd-B*), contribuiràn a zones més posteriors (p.e. lumbar, sacres). I les zones intermèdies per les combinatòries *Hox* que generaran el codi d'identitats corresponents (figs. 4 i 5).

La reutilització del codi *Hox*

Un cop establert l'eix AP, es reutilitzen els mateixos gens per desenvolupar altres estructures que necessiten diferenciar un extrem de l'altre, és a dir, que necessiten generar polaritat. Les extremitats, les ales, etc., són estructures que s'han afegit al llarg de l'eix AP durant l'evolució i han conferit algun tipus d'avantatge. Fixem-nos en nosaltres. Els braços els tenim en el mateix lloc. En el punt on es troba l'expressió màxima de *Hoxc6*, on es desenvolupa la primera vèrtebra toràctica, és un senyal perquè es formin els primordis de l'extremitat anterior (Richardson *et al.*, 1998; Mallo i Alonso, 2013). Cèl·lules epidèrmiques i mesenquimàtiques en aquest nivell de l'AP, saben que han d'engegar l'activació dels gens per desenvolupar l'extremitat anterior. El

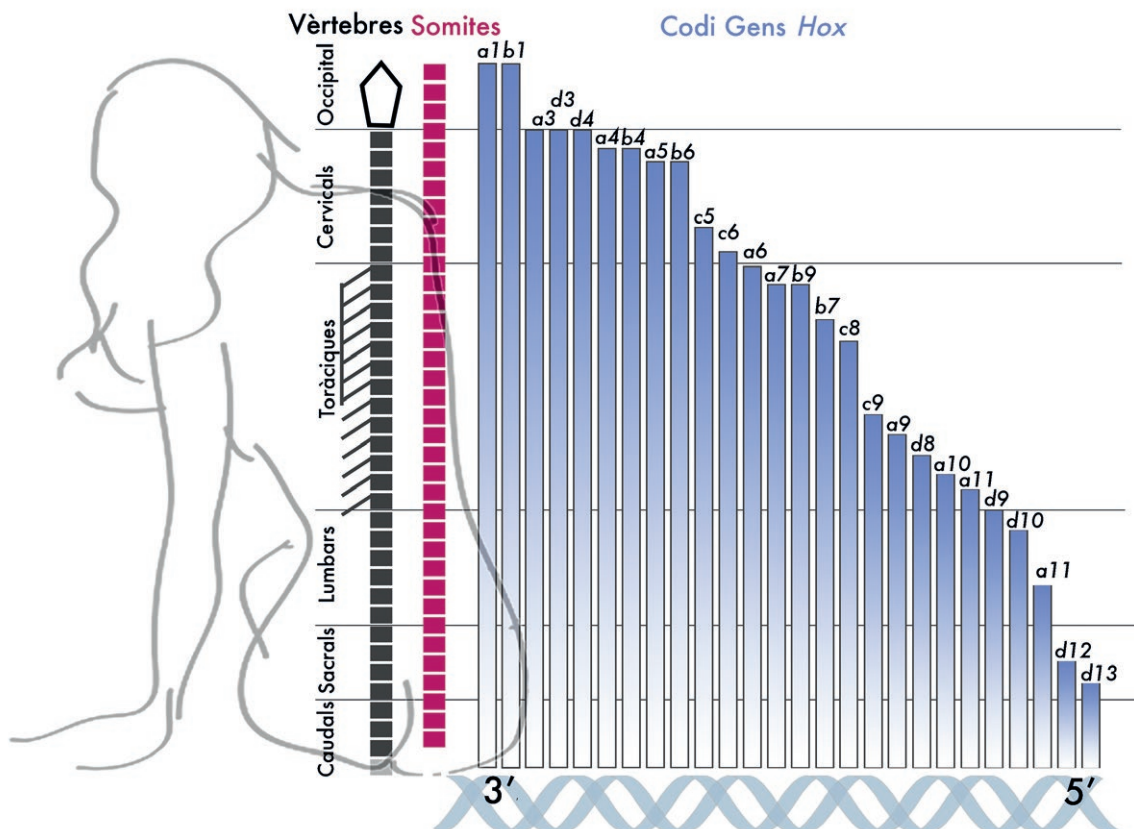


Figura 5. Combinatòria de l'expressió del gens *Hox* per adjudicar la identitat dels segments en els mamífers (somites, en l'embrió; vèrtebres en l'adult).

mesoderma o mesènquima subjacent formarà seqüencialment l'húmer, el cúbit i el radi, a més de la musculatura associada, reutilitzant el codi *Hox* per desenvolupar totes les parts en sentit húmer-dits de la mà (eix pròximodistal). Exactament el mateix codi funciona per a les ales dels ocells, per a les extremitats anteriors dels amfibis i per a la posició de les aletes pectorals dels peixos. De manera similar el codi *Hox* indica on s'ha de posicionar el primordi de l'extremitat posterior. Un altre exemple de reutilització dels gens *Hox* més a 5' en el desenvolupament dels genitals externs. Per uns mecanismes de regulació molt refinats, els mateixos gens que controlen el desenvolupament dels dígits, poden reactivar-se per desenvolupar el clítoris i el penis dels mamífers (Lonfat *et al.*, 2014; Dollé *et al.*, 1991). En resum, els gens *Hox* compleixen la premissa que allò que funciona tendeix a reutilitzar-se, i per tant encaixen com a exemple de parsimònia dels mecanismes evolutius.

Innovacions més enllà del codi *Hox*

Com s'ha esmentat al principi i de del punt de vista evolutiu, aquell tub primitiu ha estat molt avantatjós i ha esdevingut la base per ge-

nerar una enorme diversitat de formes en els bilaterals. Moltes d'aquestes formes representen innovacions amb un significat evolutiu i adaptatiu, com les ales o les potes. Però també ha estat el suport per generar altres complexitats. Per exemple, el cervell més anterior i evolucionat i els ossos de la cara dels vertebrats s'han desenvolupat de manera independent del codi *Hox* AP, però han utilitzat l'eix AP per muntar-los a la part més anterior. Si representéssim el codi *Hox* a la *Drosophila* i el dels humans sobre l'eix A-P, ens adonaríem d'una diferència significativa: el codi *Hox* a l'insecte funciona de la part més anterior fins a la més posterior de tot l'organisme; en canvi als mamífers, per exemple, la part més anterior del cap (prosencefal, mesencefal i part anterior del romboencefal) està lliure de l'acció combinatòria del codi *Hox* (fig. 4) (Le Douarin *et al.*, 2012). L'evolució ha portat a generar un sistema nerviós central (SNC) molt complex, i a la vegada es crea una innovació afegida: els ossos de la cara per protegir aquesta complexitat. Aquests ossos provenen de cèl·lules que migren i proliferen per cobrir el cervell anterior (cresta neural). És a dir, l'eix AP serveix de bastida per afegir-hi nous elements i crear més complexitat.

Conclusió

El missatge que ens hem de quedar, és que l'eix AP és un dels grans èxits de l'evolució. Una gran majoria de formes animals s'han expandit a partir del sorgiment dels bilaterals, una estratègia amb un eix AP, que permet crear complexitat evolutiva. Així doncs, durant la formació del patró, els gens *Hox* els hem d'entendre com eines que utilitzen els embrions per generar polaritat i organització dels òrgans i teixits.

Agraïments

Voldria agrair a Pere Martínez, Emili Saló, David Bueno, Marta Riutort i Jordi Paps pel seus comentaris i suggeriments.

Bibliografia

- Bateson, W. 1894. *Materials for the study of variation*. Macmillan and Co., London.
- Deschamps, J. i Duboule, D. 2017. Embryonic timing, axial stem cells, chromatin dynamics, and the Hox clock. *Genes & Development*, 31(14): 1406-1416. DOI: [10.1101/gad.303123.117](https://doi.org/10.1101/gad.303123.117)
- Dollé, P., Izpisua-Belmonte, J.C., Brown, J.M., Tickle, C. i Duboule, D. 1991. HOX-4 genes and the morphogenesis of mammalian genitalia. *Genes & Development*, 5(10): 1767-1776. DOI: doi.org/10.1101/gad.5.10.1767
- Le Douarin, N.M., Couly, G. i Creuzet, S.E. 2012. The neural crest is a powerful regulator of pre-otic brain development. *Developmental Biology*, 366(1): 74-82. DOI: [10.1016/j.ydbio.2012.01.007](https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2012.01.007)
- Dunn, C.W., Giribet, G., Edgecombe, G.D. i Hejnol, A. 2014. Animal phylogeny and its evolutionary implications. *Annual Review of Ecology, Evolution, and Systematics*, 45(1): 371-395. DOI: [10.1146/annurev-ecolsys-120213-091627](https://doi.org/10.1146/annurev-ecolsys-120213-091627)
- Gaunt, S., Sharpe, P. i Duboule, D. 1988. Spatially restricted domains of homeo-gene transcripts in mouse embryos: relation to a segmented body plan. *Development*, 104: 169-179.
- Holland, P.W.H. 2015. Did homeobox gene duplications contribute to the Cambrian explosion? *Zoological Letters*, 1: 1, 8 pp. DOI: [10.1186/s40851-014-0004-x](https://doi.org/10.1186/s40851-014-0004-x)
- Lewis, E.B. 1978. A gene complex controlling segmentation in *Drosophila*. *Nature*, 276(5688): 565-570. DOI: [10.1038/276565a0](https://doi.org/10.1038/276565a0)
- Lewis, E.B., 1998. The bithorax complex: the first fifty years. *The International Journal of Developmental Biology*, 42(3): 403-415.
- Lonfat, N., Montavon, T., Darbellay, F., Gitto, S. i Duboule, D. 2014. Convergent evolution of complex regulatory landscapes and pleiotropy at Hox loci. *Science*, 346(6212): 1004-1006. DOI: [10.1126/science.1257493](https://doi.org/10.1126/science.1257493)
- Mallo, M. i Alonso, C.R. 2013. The regulation of Hox gene expression during animal development. *Development*, 140(19): 3951-3963. DOI: [10.1242/dev.068346](https://doi.org/10.1242/dev.068346)
- McGinnis, W., Levine, M.S., Hafen, E., Kuroiwa, A. i Gehring, W.J. 1984. A conserved DNA sequence in homeotic genes of the *Drosophila* Antennapedia and bithorax complexes. *Nature*, 308(5958): 428-433. DOI: [10.1038/308428a0](https://doi.org/10.1038/308428a0)
- Pearson, J.C., Lemons, D. i McGinnis, W. 2005. Modulating Hox gene functions during animal body patterning. *Nature Reviews Genetics*, 6(12): 893-904. DOI: [10.1038/nrg1726](https://doi.org/10.1038/nrg1726)
- Richardson, M.K., Allen, S.P., Wright, G.M., Raynaud, A. i Hanken, J. 1998. Somite number and vertebrate evolution. *Development*, 125(2): 151-160.
- Scott, M.P. i Weiner, A.J. 1984. Structural relationships among genes that control development: sequence homology between the Antennapedia, Ultrabithorax, and fushi tarazu loci of *Drosophila*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 81(13): 4115-4119. DOI: [10.1073/pnas.81.13.4115](https://doi.org/10.1073/pnas.81.13.4115)
- Telford, M.J., Budd, G.E. i Philippe, H. 2015. Phylogenomic Insights into Animal Evolution. *Current Biology*, 25(19): R876-R887. DOI: [10.1016/j.cub.2015.07.060](https://doi.org/10.1016/j.cub.2015.07.060)
- Wellik, D.M. 2007. Hox patterning of the vertebrate axial skeleton. *Developmental Dynamics*, 236(9): 2454-2463. DOI: [10.1002/dvdy.21286](https://doi.org/10.1002/dvdy.21286)
- Zhuravlev, A. i Riding, R. 2000. *The Ecology of the Cambrian Radiation*. Columbia University Press, New York. DOI: [10.7312/zhur10612](https://doi.org/10.7312/zhur10612)