

Università degli Studi di Trieste — Dipartimento di Scienze della Vita

Anatomia Comparata e Biologia dello Sviluppo — 029SV

Embriologia

Riassunto Comparato

Segmentazione · Gastrulazione · Neurulazione · Organogenesi

Modelli comparati: *Xenopus laevis* · *Gallus gallus* · *Sus scrofa*

G. Baj · G. Romano

Anno Accademico 2025-2026

Definizioni Fondamentali e Fasi dello Sviluppo Embrionale

Definizioni Chiave

Embriologia: studio sviluppo dal zigote alla nascita

Zigote: singola cellula fecondata (2n)

Ontogenesi: sviluppo del singolo individuo

Filogenesi: storia evolutiva della specie

Teratogenesi: errori dello sviluppo → malformazioni

Preformismo vs Epigenesi

Preformismo (XVII-XVIII sec.): organismo già formato nell'uovo (homunculus — Hartsoeker 1695)

Epigenesi (von Baer): forma si costruisce progressivamente — visione vincente

Leggi di von Baer

I caratteri generali compaiono prima di quelli specifici
L'embrione di specie evoluta assomiglia all'embrione di specie ancestrali (non all'adulto)

Evo-Devo

Piccole variazioni in geni regolatori (Hox, Pax, Wnt) → grandi differenze morfologiche
Eterocronia (tempi) ed Eteropiàsia (luoghi) come meccanismi evolutivi

Fase	Risultato	Evento critico
1. Fecondazione	Zigote (2n)	Rotazione corticale; pronuclei; attivazione ovocita
2. Segmentazione	Morula → Blastula	Divisioni rapide senza accrescimento; MBT
3. Gastrulazione	Gastrula (3 foglietti germinativi)	Movimenti morfogenetici; organizzatore; 3 assi corporei
4. Neurulazione	Neurula (tubo neurale)	Shh, BMP, Wnt/PCP; creste neurali
5. Organogenesi	Embrione (organi)	Somitogenesi; codice Hox; organi definitivi

Clessidra dello Sviluppo & Termini di Posizione

Clessidra: diversità iniziale → conservazione (stadi faringei, simili in tutti i vertebrati) → divergenza tardiva. Le fasi precoci sono più vincolate: variazioni → fallimento

Piani: sagittale (D-S) · frontale/coronale (V-D) · trasversale/assiale (C-caudale)

Assi: anteriore/ventrale · posteriore/dorsale · mediale/laterale · craniale/caudale · prossimale/distale

Tipi di Uova, Distribuzione del Vitello e Leggi di Hertwig

Il tipo di uovo determina il pattern di segmentazione — confronto tra i modelli

Tipo	Vitello	Segmentazione	Blastula	Esempi	Modello
Oligolecitale	Poco, uniforme	Totale uguale	Sferica; blastocele centrale ampio; blastomeri uguali	Riccio di mare, topo, umano	Sus scrofa ★
Mesolecitale	Intermedio, gradiente polo animale → vegetativo	Totale ineguale	Sferica; blastocele eccentrico (spostato al polo animale); micromeri + macromeri	Rana, tritone, Xenopus	Xenopus ★
Telolecitale	Molto, concentrato al polo vegetativo	Parziale discoidale (meroblastica)	Blastodisco bilamellare + cavità subgerminale; vitello indiviso	Pollo, rettili, pesci ossei	Gallus ★
Centrolecitale	Centrale; nucleo periferico	Superficiale (meroblastica)	Blastoderma + sincizio → cellularizzazione tardiva	Drosophila, artropodi (~6000 nuclei prima)	—

Leggi di Hertwig — Orientamento del Fuso Mitotico e Posizione del Nucleo

Legge	Enunciato	Conseguenza	Esempio comparato
1ª — Orientamento del fuso	Il fuso mitotico si orienta lungo l'asse maggiore del citoplasma attivo → la cellula si divide perpendicolarmente a tale asse	La forma della cellula determina il piano di divisione. Cellule allungate si dividono trasversalmente	Xenopus: fuso orientato lungo asse A-V → divisioni meridionali (1ª, 2ª) e latitudinale (3ª)
2ª — Posizione del nucleo	Il nucleo si posiziona al centro del citoplasma attivo — il vitello lo sposta verso il polo animale	Nelle uova ricche di vitello il nucleo è eccentrico (polo animale) → divisioni più rapide al polo animale	Xenopus: nucleo eccentrico → segm. totale ineguale Gallus: nucleo nel blastodisco → segm. discoidale Sus: nucleo centrale → segm. quasi uguale

Segmentazione e Blastulazione – Meccanismi e Comparazione

Concetti Generali

Segmentazione: divisioni mitotiche rapide senza accrescimento (volume costante). Fase S+M senza G1/G2

MBT – Mid-Blastula Transition: rapporto nucleo/citoplasma raggiunge soglia critica → attivazione del genoma zigote, cellule acquisiscono mobilità, fine controllo materno

Controllo materno: mRNA e proteine materne governano le prime divisioni fino alla MBT

Blastulazione: processo attivo

- Na^+/K^+ -ATPasi (membrana basolat.) → pompa $\text{Na}^+ \rightarrow \text{H}_2\text{O}$ segue per osmosi → blastocele
- Tight junctions (E-caderina + β -catenina) sigillano i blastomeri

Blastocele – 3 funzioni:

- Spazio meccanico per la gastrulazione (collasso → blocca invaginazione)
- Mezzo di diffusione dei morfogeni (BMP4/Chordin, Wnt, Nodal)
- Separazione epiblasto dalle cellule vegetative

Carattere	Xenopus laevis	Gallus gallus	Sus scrofa
Tipo uovo	Mesolecitale	Telolecitale	Oligolecitale
Segmentazione	Totale ineguale (micromeri + macromeri)	Parziale discoidale (solo blastodisco)	Totale quasi uguale (asincrona già da 2 ^a -3 ^a div.)
Velocità	~90 min/div (23°C) 1 ^a div. ~90 min post-fec.	Nell'ovidutto prima dep.; continua a 38°C	12-24 h/div (G1 + G2 completi)
EGA / MBT	~4000 cellule (stadio 8.5) Fine controllo materno	Progressiva; ~HH3-4	EGA precoce: stadio 4 cellule (unico tra i modelli)
Struttura blastula	Sferica – blastocele eccentrico (polo animale) ~128-256 cellule (st. 7-8 N&F)	Blastodisco bilamellare: Epiblasto (sup.) + Ipoblasto (inf.) + cav. subgerminale	Blastocisti: ICM (Oct4/Sox2/Nanog) + Trofoectoderma (Cdx2/YAP) + blastocele
Segnali di asim.	β -catenina nucleare → dorsale (Siamois) BMP4 → ventrale Rotazione corticale → grey crescent	FGF8/Wnt3a (epiblasto post.) → stria Cerberus/Lefty (ipoblasto) → asse A-P Koller's sickle = org. Xenopus	FGF4 (ICM) → FGF-R2 (trofect.) Wnt + Hippo (YAP) → ICM vs trofect. Nodo primitivo → Nodal asimmetrico → L-R
Allungamento blastocisti	N/A	N/A	Unico: G10 → G12: 0.5mm → >100cm (filamentosa)
Staging	Nieuwkoop & Faber (N&F)	Hamburger & Hamilton (HH)	Giorni di gestazione (E = embryonic day)

Fate Maps — Mappe dei Territori Presuntivi Comparate

Territorio presuntivo	Destino finale	Xenopus — blastula (N&F 7-8)	Gallus — epiblasto HH4	Sus scrofa — blastocisti/disco embrionale
Polo animale / Ant. epiblasto	Ectoderma + Neuroectoderma	Tetto blastocele (micromeri pigm.) Roof: massima reattività a Wnt/BMP	Epiblasto anteriore	Epiblasto anteriore (post-stria)
Fascia equatoriale dorsale	Organizzatore → Mesoderma assiale (notocorda) + parassiale	Labbro dorsale — organizzatore di Spemann-Mangold (β-catenina/Siamois)	Koller's sickle (marg. posteriore ipoblasto) = equivalente organizzatore	Nodo primitivo (estremità ant. stria primitiva)
Fascia equatoriale ventrale/laterale	Mesoderma ventrale/laterale (sangue, mesotelio, cuore)	Fascia ventrale equatoriale (Nodal basso)	Epiblasto posteriore laterale	Epiblasto posteriore laterale → stria posteriore
Polo vegetativo / Post. epiblasto	Endoderma (intestino, fegato, pancreas, polmone)	Macromeri (VegT, Nodal) Floor blastocele	Ipoblasto → endoderma extraembrionale (sacco vitellino)	Endoderma primitivo/ipoblasto → sacco vitellino
Strato extraembrionale	Annessi / placenta	N/A (anamniota)	Area opaca (AO) → annessi extraembrionali	Trofoectoderma (Cdx2) → placenta e corio

Omologie Fondamentali — da ricordare all'esame

Blastoporo (Xenopus) ≡ Stria primitiva (Gallus) ≡ Stria primitiva (Sus scrofa) — struttura di ingresso del mesoderma

Labbro dorsale del blastoporo ≡ Nodo di Hensen ≡ Nodo primitivo — l'organizzatore conservato in tutti i vertebrati

La fate map definisce il punto di partenza dei movimenti morfogenetici della gastrulazione — il blastoporo/stria si aprirà esattamente al confine mesoderma/endoderma presuntivi

PARTE 2 — Gastrulazione

Movimenti morfogenetici · Organizzatori · Gradienti molecolari

Gastrulazione — Movimenti Morfogenetici e Gradienti Molecolari

Movimento	Meccanismo	Specie	Controllo molecolare
Invaginazione	Foglio epiteliale si piega verso l'interno formando una tasca o tubo	Xenopus (endoderma)	Actomiosina apicale; contrazione apicale delle bottle cells
Involuzione	Strato superficiale si ripiega verso l'interno — mesoderma scivola sotto l'ectoderma al labbro del blastoporo	Xenopus	Nodal (induction); FGF (mantenimento)
Epibolia	Ectoderma si espande verso il polo vegetativo — cellule si appiattiscono e migrano	Xenopus, zebrafish	E-caderina, actina corticale
Convergenza-Estensione	Cellule si intercalano medialmente → territorio si restringe M-L e si allunga A-P	Tutti i vertebrati	Wnt/PCP (Vangl2, Celsr1, Prickle) Mutazioni PCP → tubo aperto
EMT (Epitelio → Mesenchima)	Cellule perdono giunzioni epiteliali (E-cad↓), acquisiscono N-cad e vimentina → mobilità individuale e migrazione	Gallus, Sus scrofa (stria primitiva)	FGF8 → Snail/Slug (reprimono E-cad) FGF8-/-: ingresso OK, migrazione bloccata
Delaminazione	Uno strato si divide in due per divisioni cellulari asimmetriche (piani diversi)	Gallus (formazione ipoblasto)	FGF + BMP4 dal vitello → separazione epiblasto/ipoblasto

Tre foglietti germinativi — destini

Ectoderma → SNC, epidermide, organi di senso, creste neurali
Mesoderma → notocorda, somiti, muscolo, scheletro, cuore, reni, gonadi
Endoderma → epitelio GI, fegato, pancreas, polmoni, tiroide

Gradiente Nodal — 3 soglie (conservato in tutti i vertebrati)

Alta concentrazione (polo vegetativo) → endoderma (Sox17, Foxa2)
Concentrazione media (fascia equatoriale) → mesoderma (Xbra/Brachyury, Goosecoid)
Bassa/assente (polo animale) → ectoderma (stato di default in assenza di segnale)

Gli Organizzatori — Labbro Dorsale · Nodo di Hensen · Nodo Primitivo

Spemann & Mangold 1924 (Nobel 1935) · Waddington 1933 — funzione conservata in tutti i vertebrati

Carattere	Xenopus laevis	Gallus gallus	Sus scrofa
Nome	Labbro dorsale del blastoporo	Nodo di Hensen	Nodo primitivo
Struttura di ingresso	Blastoporo (4 labbri: dorsale, lat., ventrale) Bottle cells → invaginazione	Sulcus primitivo della stria (nodo all'estremità ant.)	Sulcus primitivo della stria (nodo all'estremità ant.)
Esperimento classico	Trapianto labbro dorsale in ricevente → 2° asse corporeo completo (Spemann & Mangold 1924, Premio Nobel 1935)	Trapianto nodo → strutture neurali e assiali nell'ospite (Waddington 1933)	Trapianto nodo → 2° asse (omologia funzionale confermata; conservazione molecolare totale)
Cosa secerne	Chordin, Noggin → inibitori BMP4 Cerberus → inibitore Wnt+Nodal+BMP4 Dkk1 → inibitore Wnt (strutture cefaliche) Shh (dalla notocorda nascente)	Stessa firma molecolare di Xenopus: Chordin, Noggin, Cerberus-like, Dkk1, Shh Nodal asimmetrico → L-R (cilia rotanti)	Identico a Gallus: Chordin, Noggin, Cerberus-like, Dkk1, Shh Nodal asimmetrico → L-R (situs inversus frequente nel maiale!)
Gradiente BMP4 D-V	BMP4 alto ventrale → mes. ventrale, sangue, epidermide Chordin/Noggin nel labbro dorsale → BMP4 basso → neuroectoderma (DEFAULT DORSALE)	Identico — Chordin/Noggin nel nodo inibiscono BMP4 localmente; gradiente mediale (↓) → laterale (↑)	Identico — conservazione molecolare totale in tutti i vertebrati

Gastrulazione Comparata – Tabella Sinottica Completa

Stessa logica molecolare (Nodal, BMP, Wnt, FGF), tre architetture diverse in funzione del tipo di uovo

Carattere	Xenopus laevis	Gallus gallus	Sus scrofa
Tipo uovo / struttura pre-gastr.	Mesolecitale / Blastula sferica	Telolecitale / Blastodisco bilamellare	Oligolecitale / Blastocisti (epiblasto Nanog+)
Asse principale	Dorso-ventrale (D-V)	Antero-posteriore (A-P)	Antero-posteriore (A-P)
Struttura ingresso mes.	Blastoporo (4 labbri: D, lat., V) Bottle cells → invaginazione	Stria primitiva + sulcus primitivo	Stria primitiva + sulcus primitivo
Organizzatore	Labbro dorsale (Spemann)	Nodo di Hensen	Nodo primitivo
Movimenti principali	Involuzione + epibolia + convergenza-estensione	EMT + ingresso nella stria + convergenza-estensione	EMT + ingresso nella stria + convergenza-estensione
Segnali chiave	Nodal/VegT, BMP4, Wnt/ β -cat, FGF, Chordin/Noggin	FGF8 + Wnt3a (stria), Nodal, BMP4, Chordin/Noggin	FGF8 + Wnt3a (stria), Nodal, BMP4, Chordin/Noggin
Ipoblasto	ASSENTE	PRESENTE (provvisorio) Cerberus/Lefty → inibisce stria ant. → definisce asse A-P	PRESENTE (endoderma primitivo) Gata6+ → sacco vitellino; sostituito da endoderma definitivo
Geometria	Radiale (blastula sferica)	Planare (blastodisco piatto)	Planare (disco embrionale piatto)
Gastrula matura	Struttura trilaminare; blastocele → arcènteron Notocorda al tetto dell'arcènteron	Disco trilaminare (st. HH5-6) Mesoderma parassiale + intermedio + laterale	Disco trilaminare (G16-17) Notocorda sull'asse mediano
Timing	~9h post-fecondazione (23°C)	HH3-4 (~18-19h a 38°C)	Giorno 14-15 post-fecondazione
Particolarità	Yolk plug → scompare con epibolia Archènteron (futuro lume GI) Blastoporo si chiude (stadio 12-13)	Nessun blastoporo (uovo telolecitale, vitello massiccio) Stria regredisce mentre mes. assiale si depone cefalicamente	Blastocisti filamentosa prima della gastrulazione (G10→12: da 0.5mm a >100cm) Impianto NON invasivo (epiteliocoriale)

PARTE 3 — Neurulazione & Creste Neurali

Shh · BMP · Wnt/PCP · GRN delle creste · Neurocristopatie

Neurulazione — Induzione, Chiusura del Tubo Neurale e DTN

Shh (notocorda) induce la placca neurale; BMP4 basso = default neurale; Wnt/PCP guida la chiusura

Induzione della Placca Neurale			
Segnale	Fonte	Effetto	Nota
Shh	Notocorda + mes. parassiale	Induce Sox2, N-CAM → identità neuroectodermale; floor plate (FP)	Conservato; mappa D-V: FP → p0-p3 → pMN
FGF	Notocorda, mes. parassiale	Mantiene competenza ectodermica; previene differenz. epidermica prematura	Via FGFR4 in Xenopus
BMP4 basso (Chordin/Noggin)	Org. dorsale blocca BMP4	Default neurale dorsale (assenza di BMP4 → neuroectoderma)	BMP4 alto → epidermide
BMP4 + Wnt1/3a (roof plate)	Roof plate dorsale del tubo	Interneuroni dorsali dI1-dI6 (Pax7, Msx)	Più rilevante in Gallus

Chiusura del Tubo Neurale — Comparazione e DTN			
Carattere	Xenopus	Gallus	Sus scrofa
Modalità chiusura	Continua: cefalica → caudale (unimodale)	Bidirezionale dal mesencefalo (HH8-9): sia vers. cefalica che caudale	Siti multipli simultanei: S1 giunz. cervicale (primo) S2 pros./mesencefalo S3 neuroporo ant.
Convergenza-estensione	Wnt/PCP (Vangl2, Celsr1, Prickle)	Wnt/PCP, più potente per geometria planare ampia	Identico — siti multipli riducono la distanza percorsa da ogni fronte

Difetti di chiusura del Tubo Neurale

Spina bifida: mancata chiusura del neuroporo posteriore → midollo esposto

Anencefalia: mancata chiusura neuroporo anteriore → assenza emisferi → letale

Acido folico (B9): ↓ DTN del 70% — metilazione DNA e sintesi nucleotidica

Pattern D-V del Tubo Neurale

Ventrale (Shh↑ dalla notocorda e FP): FP (floor plate) interneuroni V0-V3 e motoneuroni somatici

Dorsale (BMP4↑ + Wnt1/3a dal roof plate): dI1 → dI6 → interneuroni dorsali sensori

Logica: la concentrazione dei morfogeni (non la loro presenza/assenza) determina l'identità cellulare del dominio progenitore

Creste Neurali — GRN, Vie di Migrazione, Destini e Neurocristopatie

GRN — Gene Regulatory Network delle Creste Neurali		
Fase GRN	Segnali/Fattori	Effetto biologico
Segnale induttivo	BMP intermedio + FGF + Wnt + Notch/Delta	Al bordo della placca neurale — BMP né alto (epidermide) né basso (neuroect.) = inducer ottimale
Fase I — Border spec.	Pax3, Zic1	Definiscono competenza della zona di transizione (border specification)
Fase II — Induzione	Msx1/2, Dlx5	Amplificano BMP/FGF/Wnt → attivano fase III; mantengono confine netto
Fase III — Determinazione	Snail1/2, Sox9, Sox10, FoxD3	Identità di cresta: ↓E-caderina, ↑caderina-7 + vimentina → EMT e migrazione
Guida migrazione	CXCL12/SDF-1 (attrattivo) Sema3A/3F + Efrine-B/EphB (repulsivi)	Via dorso-lat.: tra ectod. e somiti → melanociti Via ventrale: nei somiti → SNP, cromaffini Craniofacciale: mesenchima cefalico → ossa, denti
<p>Chimera Quaglia-Pollo (Le Douarin): tubo neurale di quaglia trapiantato in embrione di pollo — le cellule di quaglia hanno nucleolo eterocromatico distintivo</p> <p>Risultato: mappa completa dei destini delle creste craniali e del tronco — gold standard ancora oggi</p> <p>Scoperta chiave: il mesenchima cefalico è quasi interamente di origine neurale (non mesodermica)</p>		

Destino (neurocristopatia)	Derivati principali	Gene/pathway
SNP sensoriale	Gangli radice dorsale (DRG), gangli cranici V, VII, IX, X	—
SNP autonomo enterico (Hirschsprung)	Plessi di Meissner e Auerbach (intestino) Gangli simpatici e parasimpatici	RET, EDNRB, SOX10 Sus: modello preclinico!
Glia periferica	Cellule di Schwann (mielinizzazione SNP) Glia satellite nei gangli	Sox10
Melanociti (Waardenburg)	Cute, uvea, orecchio interno (stria vascularis)	PAX3, SOX10, MITF, EDN3
Scheletro cranio-facc.	Ossa membranose volto, mascella, mandibola, zigomatico Malleo e incudine (ossicini udito); dentina	TBX1 + del. 22q11
Neuroendocrino	Cellule cromaffini surrene (adrenalina/noradr.) Cellule C tiroide (calcitonina); glomo carotideo	BRAF V600E, NRAS (N-cad↑, E-cad↓)
Archi faringei	1° arco: cartilagine Meckel → mandibola + malleo 2° arco: stapede, stilo-ioide (Reichert) 3°-6°: ioide, cartilagini laringee	Codice Hox rombomeri: r1-r2 (Hox-neg.) → 1° arco r4 → 2° arco

PARTE 4 — Organogenesi

Foglietti germinativi · Somitogenesi · Codice Hox · Organi principali

Organogenesi — Derivati dei Tre Foglietti Germinativi

ECTODERMA	MESODERMA	ENDODERMA
Sistema Nervoso Centrale (encefalo, midollo spinale, retina, ipofisi post.)	Muscolo striato scheletrico (da miotomo dei somiti — Myf5/MyoD)	Epitelio gastroenterico (esofago → retto)
Sistema Nervoso Periferico (creste neurali → gangli, Schwann, SNP autonomo e enterico)	Muscolo cardiaco e liscio (mesoderma laterale e splanchnico)	Fegato e pancreas (evaginazioni del tubo intestinale; Foxa2, HNF)
Epidermide e annessi cutanei (cheratinociti, peli, ghiandole, unghie)	Scheletro assile (sclerotomo → vertebre e coste — Sox9/CollageneII)	Polmone e vie aeree (evaginazione ventrale del foregut — FGF10)
Placodi sensoriali (cristallino — Pax6; orecchio interno — Atoh1; olfatto; gangli cranici)	Scheletro appendicolare (mesoderma lamina laterale)	Tiroide, paratiroide, timo (tasche faringee endodermiche)
Adenoipofisi (placodo ipofisario — tasca di Rathke)	Apparato cardiovascolare (cuore: FHF Nkx2.5/Tbx5; SHF Isl1/FGF10; vasi; sangue)	Vescica urinaria e uretra (seno urogenitale)
Smalto dentario (ameloblasti — unica origine ectodermica del dente; dentina = creste neurali)	Rene (metanefro), gonadi, corticale surrene (mesoderma intermedio — GDNF/Ret → ramificazione; Wnt9b → tubuli)	Cellule C della tiroide (creste neurali — calcitonina) [eccezione: endoderma delle tasche faringee = epitelio]
	Derma del tronco e connettivo (dermatomo — Dermo1/Twist; mesoderma laterale)	

Somitogenesi, Clock Molecolare e Codice Hox

Modello Cooke-Zeeman (1976) · Posterior prevalence · Collinearità spaziale e temporale

Componente	Pathway	Meccanismo / Funzione
CLOCK — oscillatore	Notch Wnt FGF	Onda periodica P→A nel PSM. Hes7 si auto-reprime con ritardo (~20 min) → oscillazione sostenuta. Periodo: 30min (zebrafish) 90min (Gallus) 2h (Sus/topo)
WAVEFRONT — fronte det.	FGF8/Wnt3a (dalla coda) vs Acido Retinoico (ant.)	FGF8/Wnt3a mantengono PSM indifferenziato; RA (prodotto anteriormente) antagonizza FGF/Wnt → il punto di equilibrio = wavefront = sito di distacco del somite
DISTACCO somite (MET)	Mesp2 → confine ant. Eph/Ephrin → border E-caderina → MET	Mesp2 definisce il confine anteriore; Eph/Ephrin stabilizzano la barriera; MET → somite epiteliale (somitocele) → si regionalizza rapidamente

Dominio	Induttore	Derivati principali
Sclerotomo ventrale	Shh↑ (notocorda + FP) Pax1, Sox9	Cartilagine (Coll.II) → vertebre e coste Regola di Remak: vertebra = ½ post. N + ½ ant. N+1
Miotomo mediale	Wnt1/3a (cresta) Myf5/MyoD (MRF)	Muscoli epassiali (paravertebrali)
Miotomo laterale	BMP dorsale + HGF/Met	Muscoli ipossiali (parete torac., addome, arti)
Dermatomo	Wnt dalla cresta neurale Dermo1, Twist	Fibroblasti del derma assile

Codice Hox — Identità Asse A-P		
Regione A-P	Geni Hox	Strutture
Craniale r1-r2 (Hox-neg.)	—	1° arco: mascella, mandibola, malleo, incudine
r4	Hoxa2, Hoxb2	2° arco: stapede, stilo-ioide, corno min. ioide
r6-r7	Hoxa3, Hoxb3, Hoxd3	3°-4° arco: ioide, cartilagini laringee
Cervicale C3-C7	Hoxa3-Hoxa5	Vertebre cervicali KO HoxB4 → C3 diventa C2 (occipitalizzazione)
Toracico	Hoxc5-Hoxc8	Vertebre toraciche + coste Misexp. Hoxc8 ant. → costole cervicali (posteriorizzazione)
Lombo-sacrale	Hoxd9-Hoxd13	Vertebre lombari, sacro, arti

Principi chiave del Codice Hox

Collinearità: posizione nel cluster ≡ dominio A-P di espressione (3'=ant., 5'=post.) e ordine temporale
Posterior prevalence: gene Hox 5' (posteriore) domina su 3' se coespressi → identità del segmento
Regolazione: RA↑ → attiva Hox 5' | FGF/Wnt3a (coda) → gradiente post. | PRC2/MLL → memoria epigenetica

Organogenesi — Sviluppo dei Principali Organi

Organo	Origine (foglietto)	Meccanismo / Pathway	Segnale chiave
Vescicole cerebrali	Neuroectoderma	Prosencefalo → Telencefalo (corteccia, gangli base) + Diencefalo (talamo, retina) Mesencefalo → collicoli, SN Romboencefalo → Metencefalo (ponte, cervelletto) + Mielsefalo (bulbo)	Otx2 vs Gbx2 (confine pro/mesen-rombo) FGF8 + Wnt1 (istmo-organizzatore) Codice Hox nei rombomeri (r1-r8)
Occhio	Diencefalo (retina) + Ectoderma (cristallino)	Diencefalo → vescicola ottica → induce placode del cristallino (Sox2) → coppa ottica a doppia parete (retina neurosensoria + RPE) Peduncolo ottico → nervo ottico	Pax6 (master regulator, conservato da Drosophila — eyeless) Induzione reciproca vescicola ↔ placode
Cuore	Mesoderma splancnico ant. (cardiogenic crescent)	D-loop (verso dx) → Nodal/Lefty/Pitx2 → asimmetria sinistra-destra Septazione → cuscinetti endocardici (EMT, TGFβ/BMP)	Nodal → Pitx2 (L-R)
Rene — metanefro	Mesoderma intermedio	Pronefro → mesonefro (transitorio) → metanefro (definitivo nei tetrapodi)	GDNF/Ret → ramificazione Wnt9b → tubuli + glomeruli
Stomaco + Intestino	Endoderma (epitelio) + Mesoderma splancnico (muscolatura, connettivo)	Stomaco: dilatazione foregut → rotazione 90° oraria (curvatura maggiore a sin.) + 45° dorsoventrale Intestino medio: erniazione ombelicale fisiologica (5 ^a -10 ^a sett.) → rotazione 90° antioraria (art. mesent. sup.) → al rientro 180° → posizione definitiva	BMP, FGF, Wnt → spec. A-P dell'intestino
Polmone	Endoderma (epitelio) + Mesoderma splancnico (mesenchima, vasi)	Fasi: pseudoghiandolare → canalicolare → sacculare → alveolare (36 ^a sett. → 2 anni postnatali)	Surfactante (DPPC, pneumociti II) → sopravv. prematuro

Riepilogo Sinottico — Segnali Molecolari per Stadio

Pathway conservati in tutti i vertebrati — variazioni morfologiche, stessa logica molecolare

Stadio	Segnali / Pathway principali	Strutture prodotte
Pre-gastrulazione	VegT→Nodal (Xen) β -catenina/Siamois (dorsalizzazione) Wnt3a+FGF8 (Gallus, Sus → stria) FGF4 ICM (Sus)	Asimmetria D-V o A-P Competenza per gastrulazione Fate map pre-patternata
Gastrulazione	Nodal (3 soglie: endo/meso/ecto) BMP4 D-V FGF8→EMT (cadherin switch) Wnt/PCP (conv-est.) Chordin/Noggin (organizzatore) Nodal asimmetrico → L-R	3 foglietti germinativi Arcènteron (futuro GI) Notocorda Asse A-P, D-V, L-R definitivi
Neurulazione	Shh (notocorda → FP e 11 domini ventrali) BMP4 basso (default neurale) BMP4+Wnt1/3a roof plate (dI1-dI6) Wnt/PCP (chiusura tubo: continua/bidirezionale/multipla) Acido folico (metilazione DNA)	Tubo neurale → SNC 11 domini progenitori D-V Neuropori ant. e post.
Creste Neurali	BMP intermedio+FGF+Wnt+Notch → GRN: Pax3/Zic1 → Msx/Dlx5 → Snail/Sox9/Sox10/FoxD3 CXCL12 (attrattivo) Sema3+Efrine (repulsivi) HGF/Met (arti)	SNP completo (DRG, simpatici, Schwann, enterico) Melanociti; cellule cromaffini surrene Scheletro cranio-facciale Cellule C tiroide
Somitogenesi	Clock: Notch (Hes7)/Wnt (Axin2)/FGF (Dusp4) Wavefront: FGF8/Wnt3a (coda) vs RA (ant.) Mesp2+Eph/Ephrin (MET, distacco somite) Shh → sclerotomo (Pax1/Sox9) Wnt/BMP → dermomiotomo Myf5/MyoD → miotomo	Sclerotomo → vertebre e coste Miotomo → muscolo striato Dermatomo → derma assile
Asse A-P / Hox	Acido retinoico (RA) → collinearità (3'=ant., 5'=post.) FGF/Wnt3a (coda) → gradiente posteriore PRC2 (H3K27me3) → silenziamento epigenetico MLL/Trithorax (H3K4me3) → attivazione Posterior prevalence (Lewis)	Identità vertebrale e segmentale Identità archi faringei e organi Identità arti (Hoxd9-d13)

Filo Conduttore — I Segnali Molecolari Trasversali a Tutto il Corso

Stesse molecole, fasi diverse: la conservazione evolutiva come concetto unificante del corso

Fase	Nodal / TGF- β	BMP4	Wnt	FGF	Shh
Pre-gastrulazione	VegT→Nodal (Xen): induce mesoderma Gradiente animale-veg → identità	Polo ventrale → inibisce dorsalizzazione (opposto a Chordin)	β -cat/Siamois: dorsalizzazione (Xen) Wnt3a (Gallus/Sus): convergenza → stria	FGF4 → mantiene trofoectoderma (Sus) FGF8 (epiblasto post.) → stria	—
Gastrulazione	3 soglie: Alta → endoderma (Sox17) Media → mesoderma (Xbra/Gsc) Bassa → ectoderma (default)	Alto ventrale → mes. laterale/sangue/epidermide Basso dorsale (Chordin/Noggin) → neuroectod. + mes. assiale	Wnt/PCP → convergenza-estensione Wnt3a → stria primitiva (Gallus/Sus)	FGF8 → EMT (Snail/Slug) \downarrow E-cad \uparrow N-cad → migrazione mes. FGF8-/- : ingresso OK, migrazione NO	Notocorda nascente nel nodo (durante regressione)
Neurulazione	Lefty (inibitore Nodal) affina gradiente Nodal asim. → L-R → Pitx2 → situs	Basso (Chordin/Noggin) → default neurale Alto laterale → epidermide Roof plate → dI1-dI6 (dorsale)	Wnt/PCP (Vangl2, Celsr1) → chiusura tubo Wnt1/3a (cresta) → dermomiotomo	FGF (via FGFR4) → mantiene competenza ectodermica	Notocorda → floor plate (FP) Induce Sox2, N-CAM → placca neurale 11 domini D-V nel tubo
Creste Neurali	—	BMP intermedio al bordo placca neurale → specificazione cresta (né alto=epid. né basso=neuroect.)	Wnt amplifica segnale BMP Wnt/Notch → affinamento confine	FGF (mes. parassiale) → abbassa soglia di risposta al BMP	—
Somitogenesi / Hox	—	Dorsale (roof plate) → dermatomo Laterale → mes. laterale	Wnt3a (coda) → PSM indifferenziato Wnt1/3a (cresta) → dermomiotomo	FGF8 (coda) → wavefront (indifferenziat.) Clock Notch/Wnt/FGF → orologio segm.	Notocorda → sclerotomo (Pax1/Sox9) → cartilagine → vertebre e coste