

Programma 9 CFU (ord. 270+ ord. 509 rif 2007)

Principi di Base: definizione di sviluppo e suo significato. Evoluzione storica della biologia dello sviluppo (preformismo ed epigenesi, principi di Von Bauer e di Haeckel, teoria del plasma germinale). Dalla Embriologia alla Biologia dello sviluppo: il passaggio dalla descrizione dei fenomeni all'interpretazione molecolare dei meccanismi. La nascita di una nuova disciplina: *eco-evo-devo*: l'integrazione tra ambiente, sviluppo ed evoluzione.

Approccio anatomico, sperimentale e genetico allo studio della Biologia dello Sviluppo.

Embriologia e sviluppo post-embrionale. Riproduzione. Sessualità. Modalità riproduttive. Sviluppo diretto e indiretto.

GAMETOGENESI: fasi e caratteristiche generali. Linea germinale: segregazione precoce e tardiva. Individuazione precoce del plasma germinale (Parascaris, Insetti, Anfibi). Migrazione delle cellule germinali primordiali (PGC) in Anfibi, Uccelli, Mammiferi. **Spermatogenesi.** Formazione e maturazione del gamete maschile. Spermioistogenesi. Organizzazione del testicolo nei Vertebrati. Struttura del tubulo seminifero nei Mammiferi. Epididimo. Vie genitali maschili e maturazione dello spermatozoo. Capacitazione. Controllo ormonale della spermatogenesi. **Ovogenesi:** fasi e caratteristiche generali. Maturazione meiotica. I° e II° blocco meiotico. Ruolo dell'MPF. Ovulazione. Attività sintetiche durante l'ovogenesi (cromosomi a spazzola, amplificazione genica, sintesi degli organuli citoplasmatici, accumulo di mRNA, formazione dei granuli corticali, vitellogenesi e accumulo di tuorlo, organizzazione dei rivestimenti esterni). Ovogenesi meroistica (insetti). Struttura dell'ovario dei Mammiferi e follicologenesi. Controllo ormonale dell'ovogenesi. Ciclo mestruale. Vie genitali femminili. Struttura e classificazione dei principali tipi di uova.

FECONDAZIONE: caratteristiche generali e fasi. Descrizione del processo in due diversi modelli sperimentali (riccio di mare e mammifero). Chemiotassi. Attivazione dello spermatozoo. Reazione acrosomiale. Contatto e riconoscimento specie-specifico dei gameti. Fusione delle membrane. Ingresso dello spermatozoo. Risposte dell'uovo: blocco rapido e lento della polispermia; movimenti e riarrangiamenti citoplasmatici dell'uovo. Fusione dei pronuclei. Formazione dello zigote.

TAPPE DELLO SVILUPPO: segmentazione e gastrulazione. Modalità della segmentazione in relazione al tipo di uovo. Piani di divisione e simmetria. Segregazione di territori. Velocità di segmentazione e controllo molecolare dei cicli di divisioni (MPF e cicli bifasici). Ruolo dei geni materni nella segmentazione. Attivazione del genoma zigotico. Formazione della blastula. Tipi di blastule. Caratteristiche generali della gastrulazione: Movimenti cellulari; Organizzazione dei territori; Formazione dei foglietti embrionali; Tipi di movimenti morfogenetici.

DESCRIZIONE DELLO SVILUPPO DI SISTEMI MODELLO : sviluppo del riccio di mare (Echinodermi) ; sviluppo dell'anfiosso (Cefalocordati); sviluppo del pesce zebra (Teleostei); sviluppo di *Xenopus* (Anfibi); sviluppo del pollo (Uccelli); sviluppo dell'uomo (Mammiferi). Annessi extraembrionali e loro significato biologico. Derivati dei foglietti embrionali e cenni di organogenesi. Le peculiarità dello sviluppo di *Drosophila* (Insetti).

MECCANISMI MOLECOLARI DELLO SVILUPPO: equivalenza del genoma. Primi esperimenti per la dimostrazione dell'equivalenza del genoma. Trapianti nucleari (King e Briggs, Gurdon, clonazione). Transdeterminazione. Metaplasia. Eccezioni all'equivalenza del genoma.

Espressione differenziale dei geni. Fattori di trascrizione e loro modalità di azione. Determinazione della funzione dei geni nello sviluppo. Principali metodi per lo studio della regolazione dell'espressione genica. **Determinazione del destino cellulare.** Acquisizione del fenotipo differenziato: commitment, specificazione, determinazione. Specificazione autonoma, condizionata, sinciziale. **Specificazione autonoma o sviluppo a mosaico:** l'esempio dei tunicati e dei molluschi; descrizione delle prime fasi dello sviluppo di questi organismi; segregazione e identificazione di fattori morfogenetici; genealogie cellulari. La peculiarità dello sviluppo di *Caenorhabditis elegans* (Nematodi).

Specificazione condizionata o sviluppo regolativo : l'esempio del riccio di mare, degli anfibi e di altri vertebrati. La specificazione condizionata come risultato di interazioni induttive. L'induzione embrionale: meccanismi che mediano l'induzione Famiglie di fattori diffusibili di crescita e differenziamento. Recettori e principali vie di trasduzione del segnale. Competenza. Induzioni negative. Induzione primaria e secondaria. Induzioni istruttive e permissive.

Adesione e morfogenesi. Ruolo del contatto intercellulare nella determinazione del destino cellulare. Affinità differenziale e segregazione spaziale. Esperimenti di dissociazione e riaggregazione cellulare a vari stadi di sviluppo. Comunicazione intercellulare tramite giunzioni gap. Molecole di adesione; CAM, Caderine, SAM. Interazioni cellula- matrice extracellulare (ECM). Tipi di ECM e loro principali costituenti macromolecolari. Ruolo dell'ECM nel differenziamento, proliferazione e migrazione cellulare.

LA FORMAZIONE DEGLI ASSI IN DROSOPHILA. Origine della polarità antero-posteriore e dorso-ventrale. Segmentazione e sviluppo sinciziale. Asse AP: i geni a effetto materno. Formazione di acron e telson: ruolo dei geni torso e torso-like. Geni zigotici (geni gap, pair-rule, segment-polarity). I geni selettori omeotici: piano di espressione dei geni omeotici e suo mantenimento. I geni realizzatori. Asse DV: ruolo centrale del gene dorsal. La cascata di segnali. Formazione di un gradiente di dorsalizzazione.

LA FORMAZIONE DEGLI ASSI NEGLI ANFIBI E L' INDUZIONE PRIMARIA. Formazione progressiva degli assi corporei. Rotazione del plasma corticale dell'uovo e formazione della semiluna grigia.. Esperimenti di Spemann e Mangold: scoperta dell'induzione embrionale primaria. Il centro di Nieuwkoop: l'induzione del mesoderma dorsale e la formazione dell'organizzatore. Segnali diffusibili e molecole coinvolte nella dorsalizzazione. Ruolo della beta-catenina. I gradienti Wnt e BMP nella formazione degli assi. Induzione del mesoderma intermedio e ventrale. Differenziamento dell'ectoderma neurale. Specificità regionale dell'induzione neurale.

Gli assi corporei dei mammiferi e i principali centri di segnalazione. Specificazione della polarità antero-posteriore nei vertebrati. Geni Hox: omologia e analogie con i geni selettori omeotici di *Drosophila* . Espressione ectopica dei geni Hox e malformazioni embrionali. Acido retinoico e teratogenesi.

SVILUPPO DI TESSUTI E ORGANI DAI FOGLIETTI EMBRIONALI.

Derivati ectodermici. Origine del tessuto nervoso, dell'epidermide e delle strutture cutanee annesse. Sviluppo della placca e del tubo neurale. Sviluppo delle vescicole cerebrali e loro principali derivati nell'encefalo dell'adulto. Citoarchitettura del sistema nervoso centrale. Lo sviluppo dell'occhio : differenziamento di retina, cristallino e cornea e relativi fenomeni di induzioni secondarie. Cresta neurale: specificazione e regionalizzazione delle cellule della cresta neurale. Vie di migrazione e differenziamento delle cellule delle creste. Ruolo della ECM e dei segnali locali sul destino differenziativo finale. **Derivati mesodermici.** Mesoderma parassiale: i

somiti e i loro derivati. Determinazione dello sclerotomo, dermatomo e miotomo. Miogenesi: i fattori di trascrizione della famiglia MyoD: regolazione e funzione. Differenziamento dei mioblasti in vitro. Mesoderma intermedio e sviluppo dell'apparato escretore. Interazioni reciproche nello sviluppo del metanefro. La formazione delle gonadi. **Derivati endodermici.** Tasche faringee. Il tubo digerente e i suoi derivati. Specificazione regionale dell'intestino.

Lo sviluppo dell'arto dei tetrapodi. Formazione della gemma dell'arto. Definizione di campo morfogenetico dell'arto. Definizione degli assi prossimo-distale, antero-posteriore e dorso ventrale. L'AER e l'FGF. L'allungamento dell'arto secondo il modello della zona di progressione o secondo il modello della destinazione precoce ed espansione dei progenitori. Ruolo dei geni Hox. La ZPA e la specificazione dell'asse antero-posteriore. Ruolo di Sonic hedgehog. Formazione dell'asse dorso-ventrale. Fenomeni apoptotici nel rimodellamento dell'arto.

APPLICAZIONI BIOTECNOLOGICHE. La clonazione nei mammiferi: il caso di Dolly e Cumulina. La clonazione terapeutica. Le cellule staminali. Staminali embrionali e adulte: origine, potenzialità e limiti.

Testi consigliati e bibliografia

R. Franquinet e J. Foucrier. Embriologia descrittiva. Ed. Edises (per la parte di embriologia)

S. Gilbert. Biologia dello Sviluppo. IV edizione. Ed. Zanichelli

Giudice, Campanella, Augusti Tocco. Biologia dello Sviluppo. Ed. Piccin

NB: Eventuale materiale aggiuntivo sarà fornito a cura del docente e depositato in biblioteca di fisiologia generale. Si invitano comunque gli studenti a consultare in biblioteca il Gilbert II ed. per tutti quegli argomenti che risultano non sufficientemente trattati negli altri testi.

Programma 5 CFU (vecchio ordinamento)(ord. 509)

-Determinazione e migrazione della linea germinale in Nematodi, Insetti e Anfibi. Determinazione primaria del sesso.- L'MPF nella maturazione dell'ovocita e nella regolazione dei processi di segmentazione Peculiarità dello sviluppo degli Insetti. LA POLARITA' DELL'UOVO E DELL'EMBRIONE-Influenza materna sulle prime fasi dello sviluppo. Distribuzione di determinanti citoplasmatici dopo la fecondazione e durante la segmentazione. Uova a mosaico e regolative.-Sintesi e localizzazione precoce di mRNA e proteine specifiche in *Drosophila* e *Xenopus*. PRINCIPALI DERIVATI TISSUTALI-Ectoderma: neurulazione. Evoluzione del tubo neurale: regionalizzazione del sistema nervoso. -Mesoderma: formazione dei somiti e loro successiva evoluzione. I mesomeri e il mesoderma non segmentato delle piastre laterali. Endoderma: cenni sulla formazione del tubo digerente e dell'apparato respiratorio. Organogenesi: cenni sulla formazione dei principali organi (occhio, gonadi). ESPRESSIONE GENICA DIFFERENZIALE

Equivalenza del genoma. Gli esperimenti di trapianti nucleari. Transdeterminazione e metaplasia. La regolazione della espressione genica nello sviluppo embrionale e nel differenziamento cellulare. Trascrizione selettiva dei geni. Meccanismi di controllo post-trascrizionali. Meccanismi di regolazione alternativi: amplificazione genica;

Strategie molecolari per la regolazione stabile e coordinata del programma di sviluppo. I geni della polarità, della segmentazione e i geni omeotici e la regionalizzazione del corpo in Drosophila e Mammiferi.

Il differenziamento del tessuto muscolare

L'INDUZIONE EMBRIONALE

Interazioni cellulari nello sviluppo e nel differenziamento: induzione primaria, induzione del mesoderma, interazioni epitelio-mesenchima.

BASI CELLULARI E MOLECOLARI DELLA MORFOGENESI
Migrazione di cellule: la cresta neurale. Modalità di interazione tra le cellule: giunzioni comunicanti, ormoni e fattori di crescita, matrice extracellulare, molecole di riconoscimento e di adesione specifica. Morfogenesi dell'arto. _RECENTI APPLICAZIONI
La clonazione. Le cellule staminali: tecniche e implicazioni terapeutiche.