

Linea germinale

**Le cellule della linea germinale sono cellule totipotenti che conservano la capacità di generare un nuovo individuo**

**La linea germinale origina precocemente durante lo sviluppo embrionale, separandosi topograficamente dalle cellule della linea somatica**

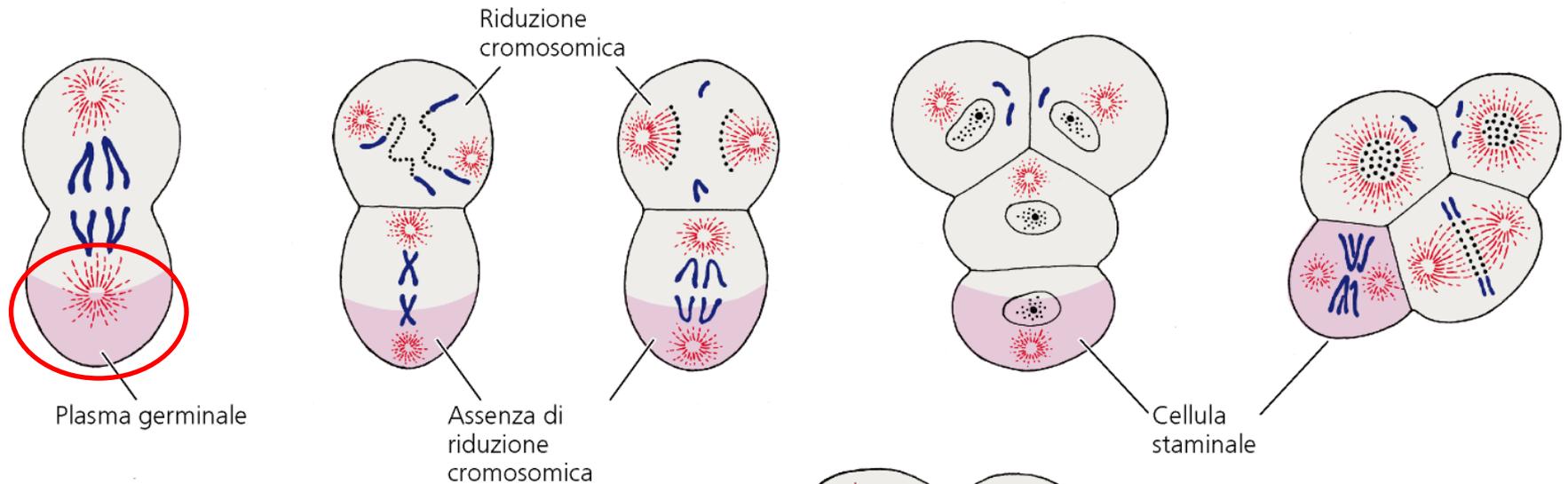
**La linea germinale non origina nella gonade, ma in specifiche aree dell'embrione e solo quando l'abbozzo della gonade si forma, migrano verso di essa e la colonizzano.**

**Le cellule primordiali della linea germinale (PGC) sono in gran parte delle specie animali specificate in modo autonomo, da determinanti citoplasmatici presenti nell'uovo**

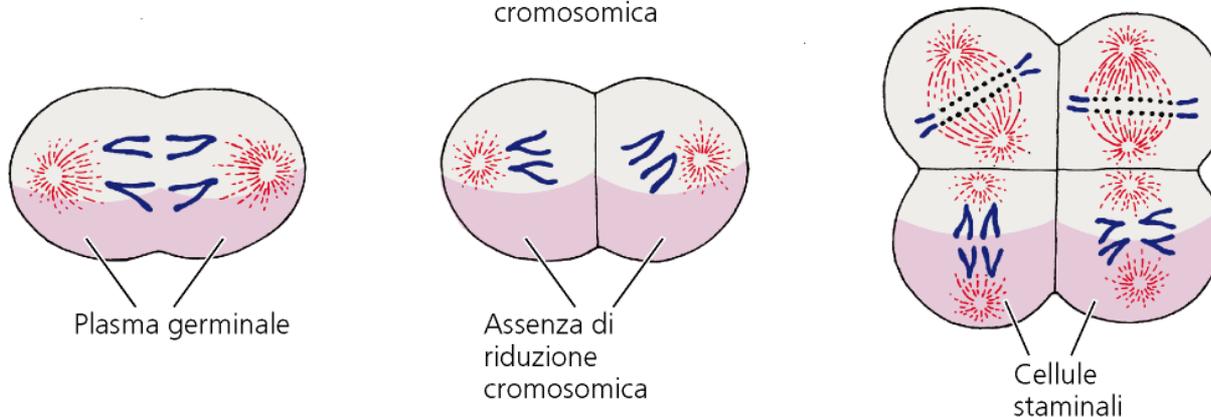
**Questi determinanti (plasma germinale) avrebbero uno scopo protettivo ed eviterebbero possibili condizionamenti che queste cellule potrebbero ricevere durante l'embriogenesi.**

# Plasma germinale (Parascaris)

(A)

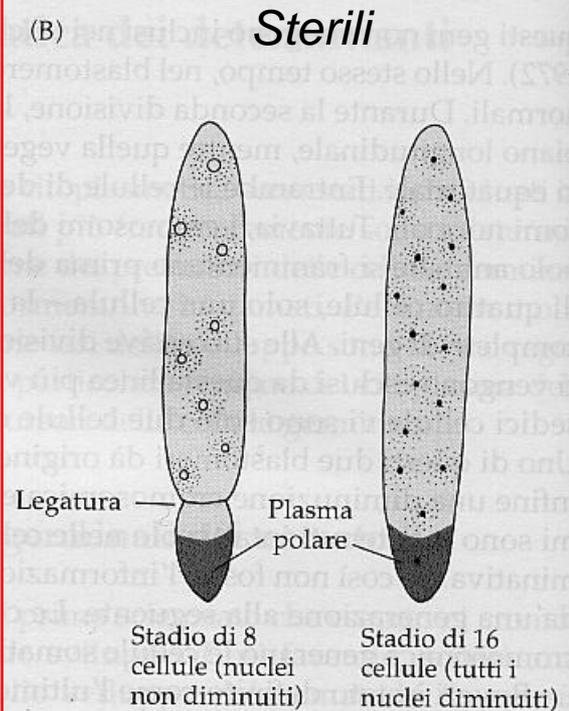
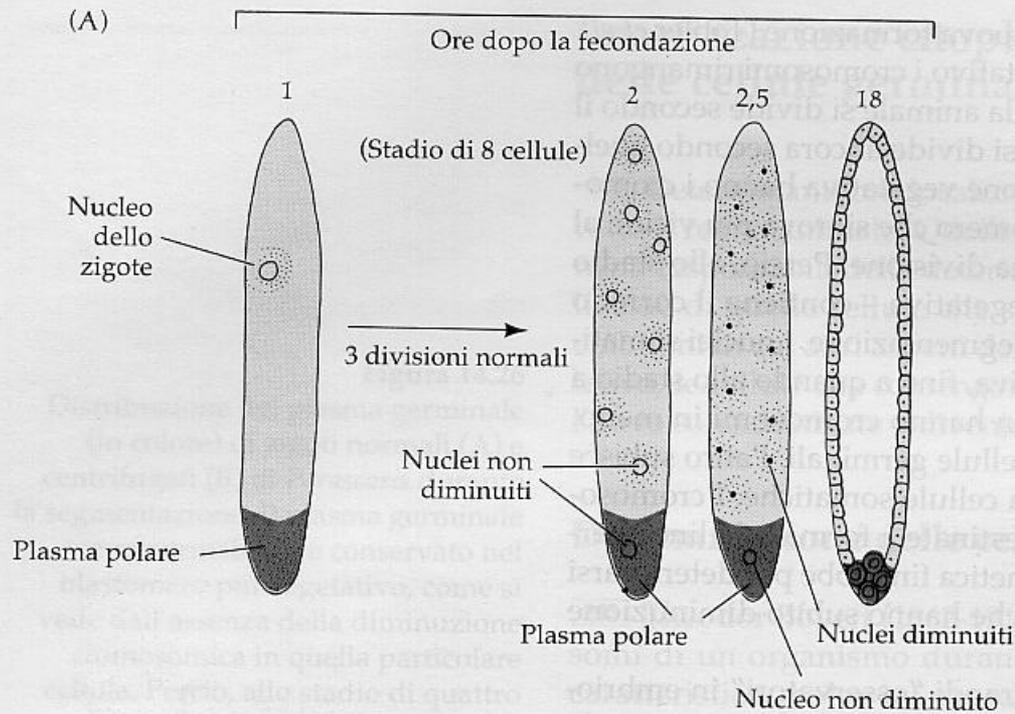


(B)



Boveri 1910

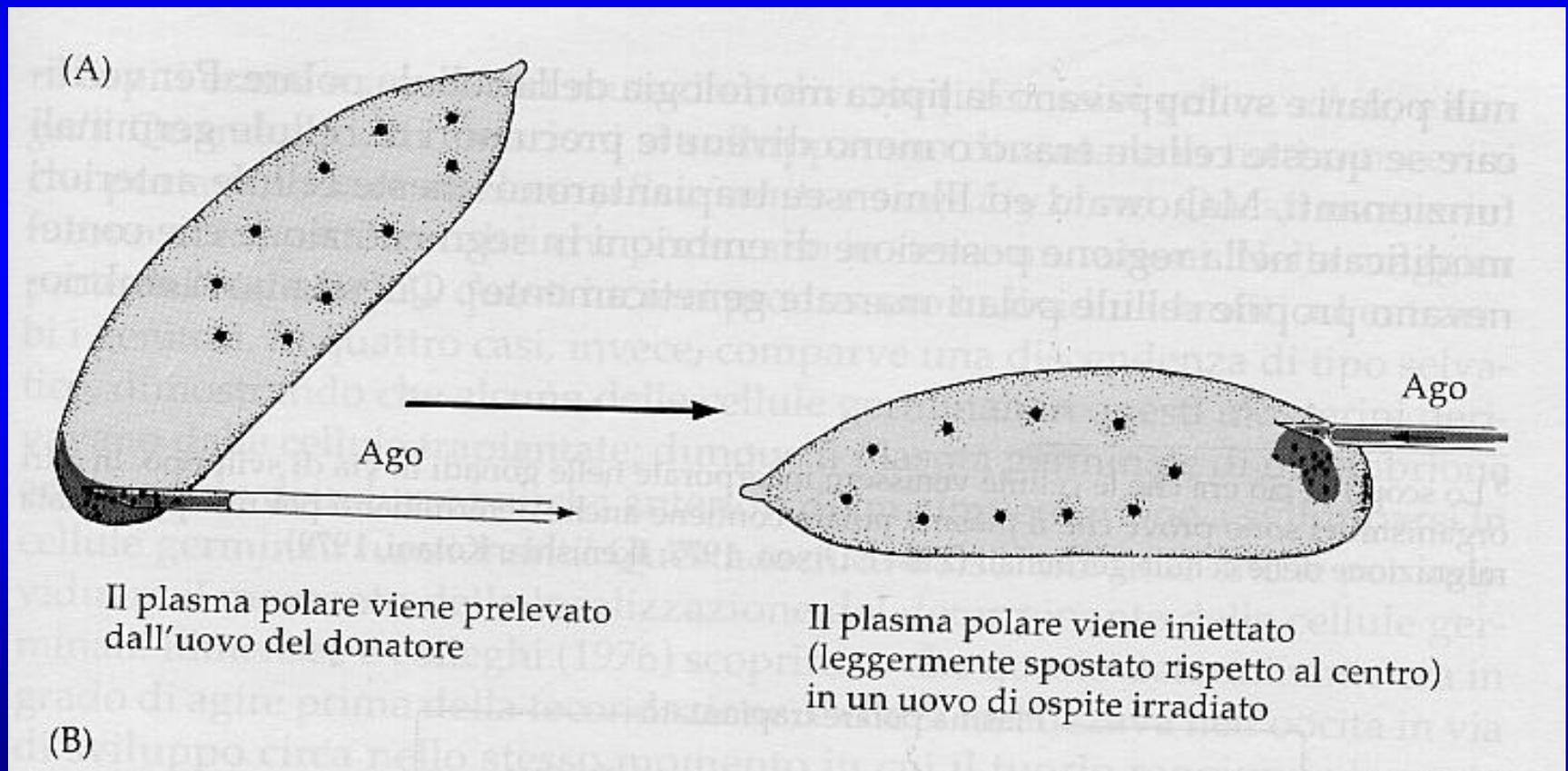
# Plasma polare (insetti)



*Wachtliella*

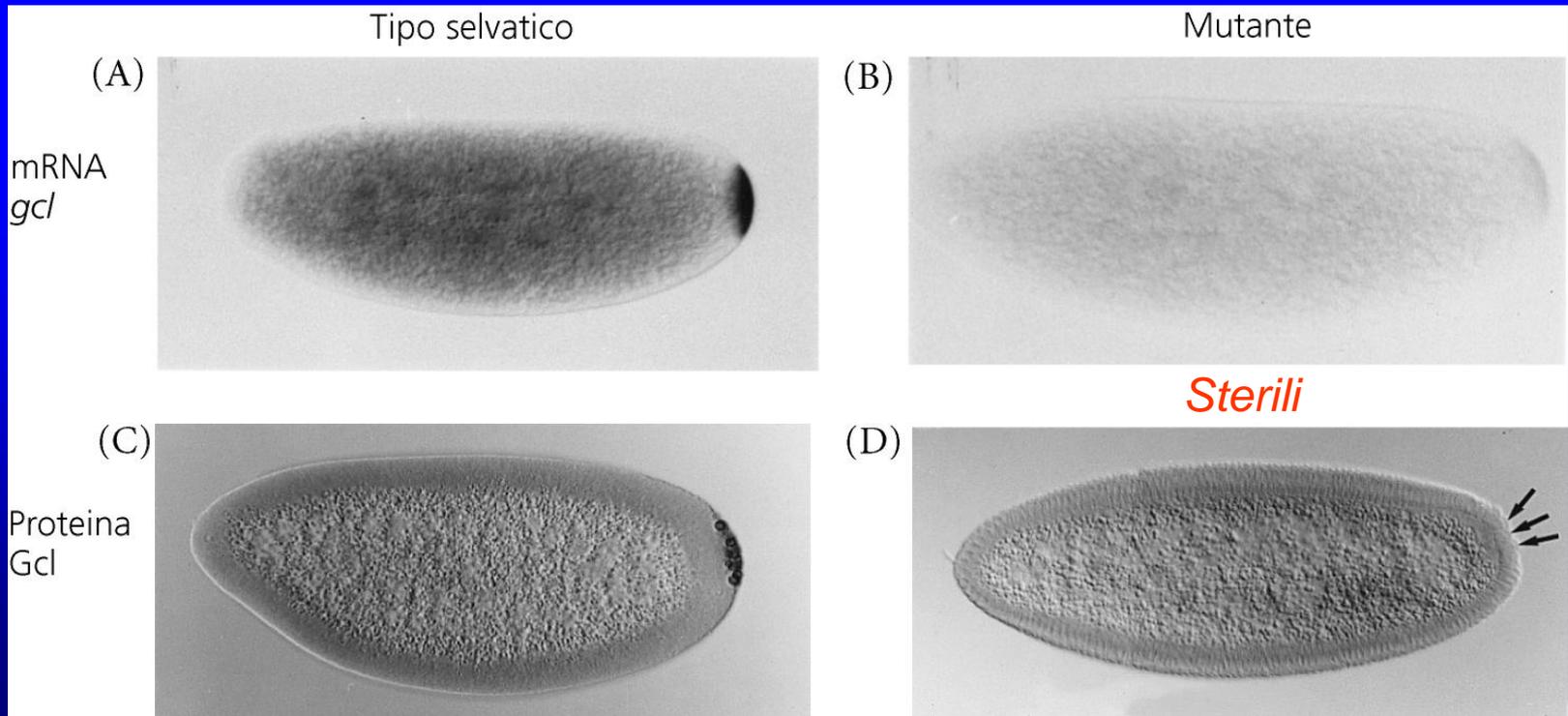
# Plasma polare (insetti)

Si localizza nel polo posteriore ed è ricco di fattori materni responsabili del mantenimento della totipotenza delle PGC



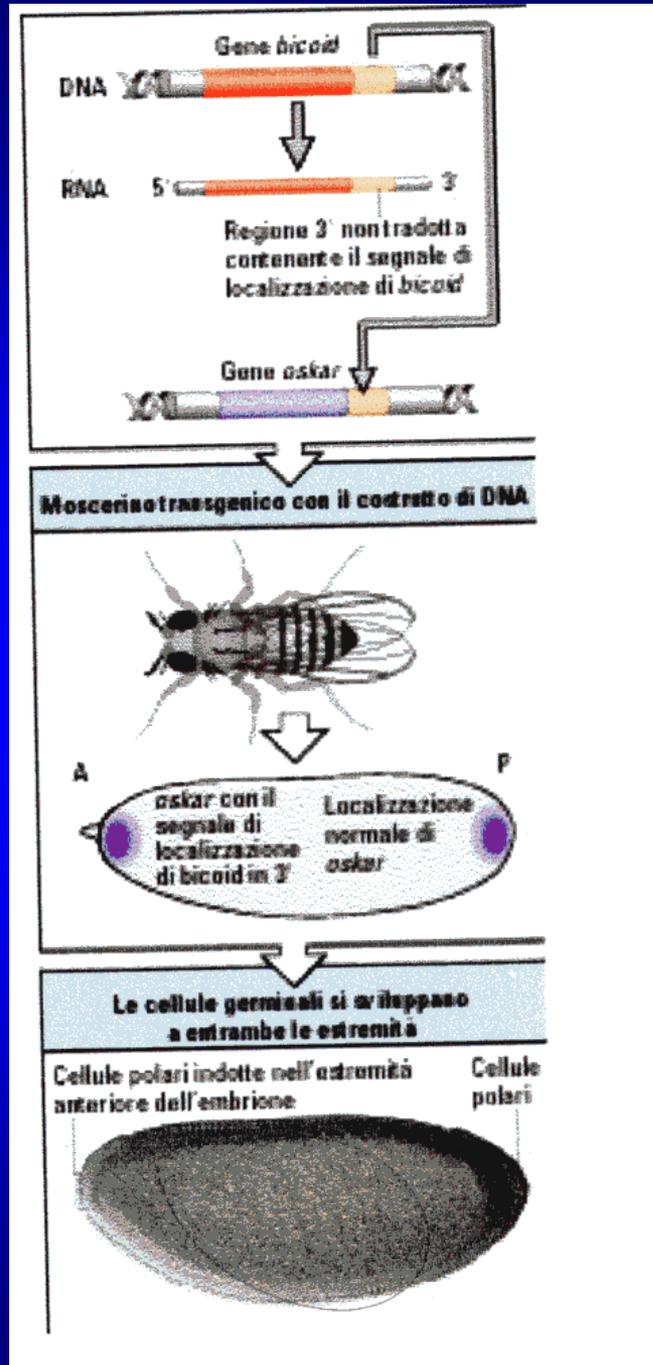
# Determinanti polari in *Drosophila*

- Germ cell less*:
1. prodotto dalle cellule nutrici
  2. in forma di mRNA si localizza posteriormente nell'uovo
  3. è ancorato come mRNA mediante il prodotto del gene *oskar*
  4. viene tradotto dopo la fecondazione ed entra nei nuclei delle cellule polari



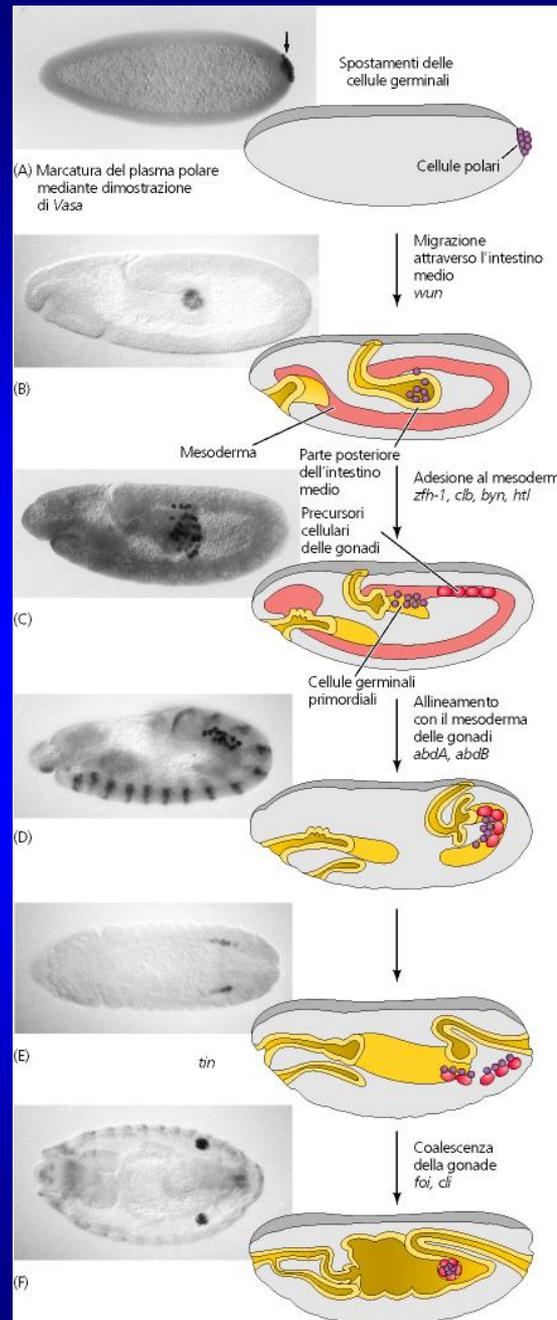
*Generare un costrutto di Oskar che porti la sequenza di ancoraggio e trasporto di bicoid verso la regione anteriore*

*Oskar esogeno si localizza anteriormente e con lui tutti i fattori che da lui vengono legati e spostati in regioni specifiche es. **germ cell less***

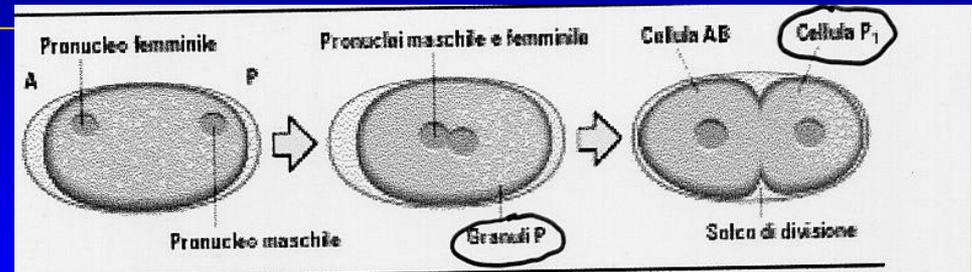


- **RNA ribosomale dei mitocondri**
  1. Nell'embrione si localizza al polo posteriore attraverso il prodotto del gene *tudor*
  2. **E' esterno ai mitocondri**
  3. Se microiniettato al polo posteriore in animali irradiati è in grado di ripristinare la formazione di PGC

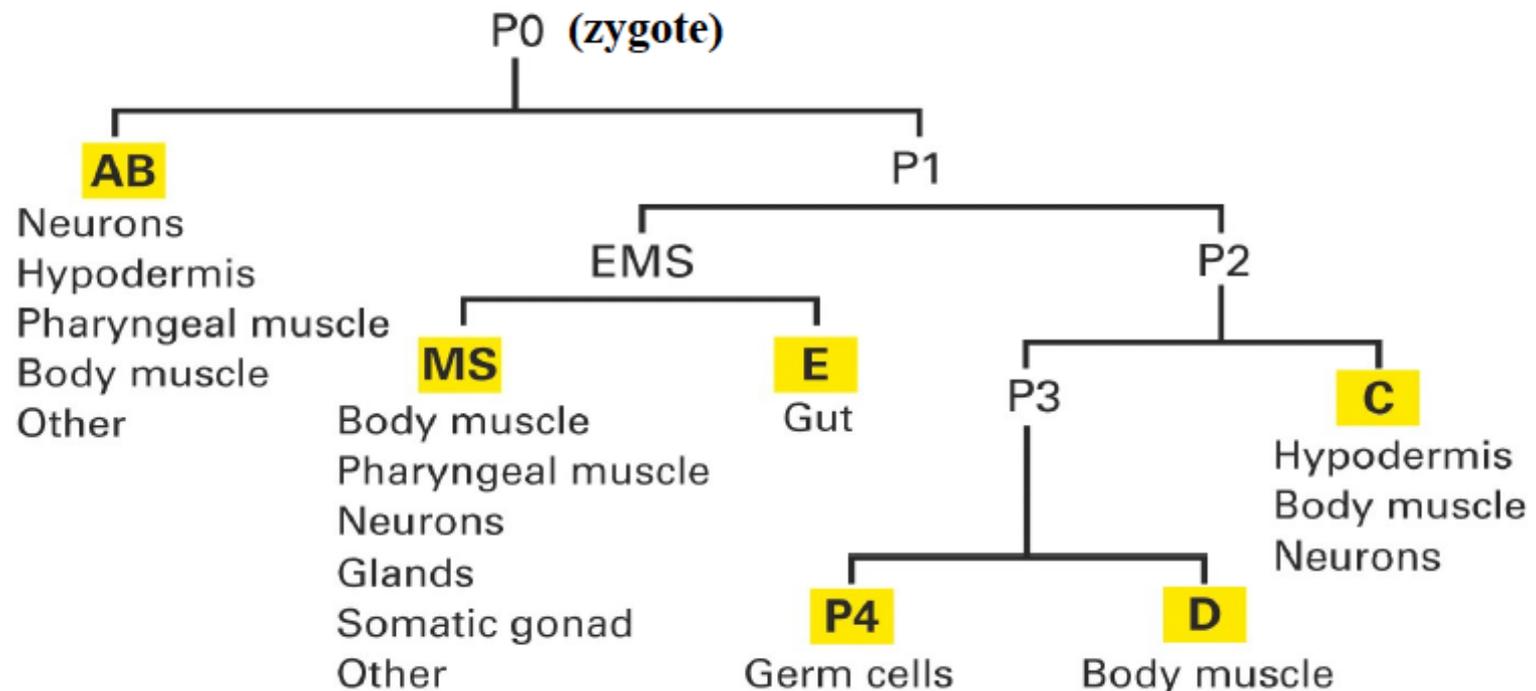
# Migrazione delle PGC



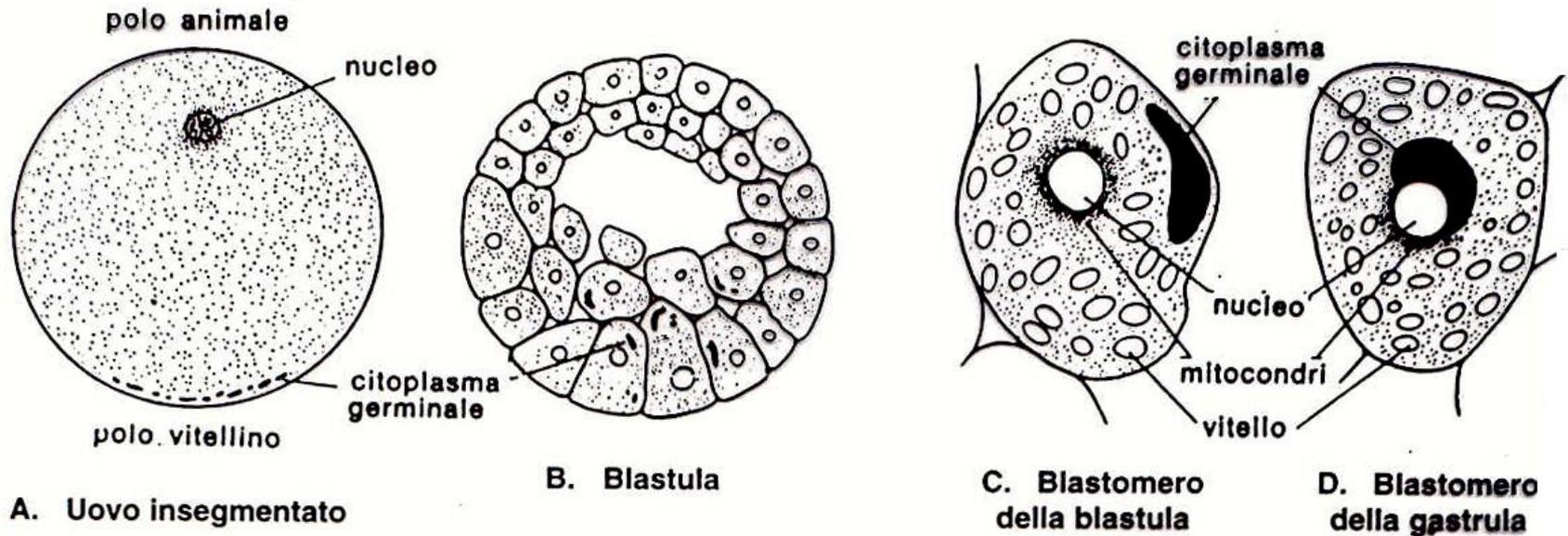
# Granuli polari in *C. elegans*



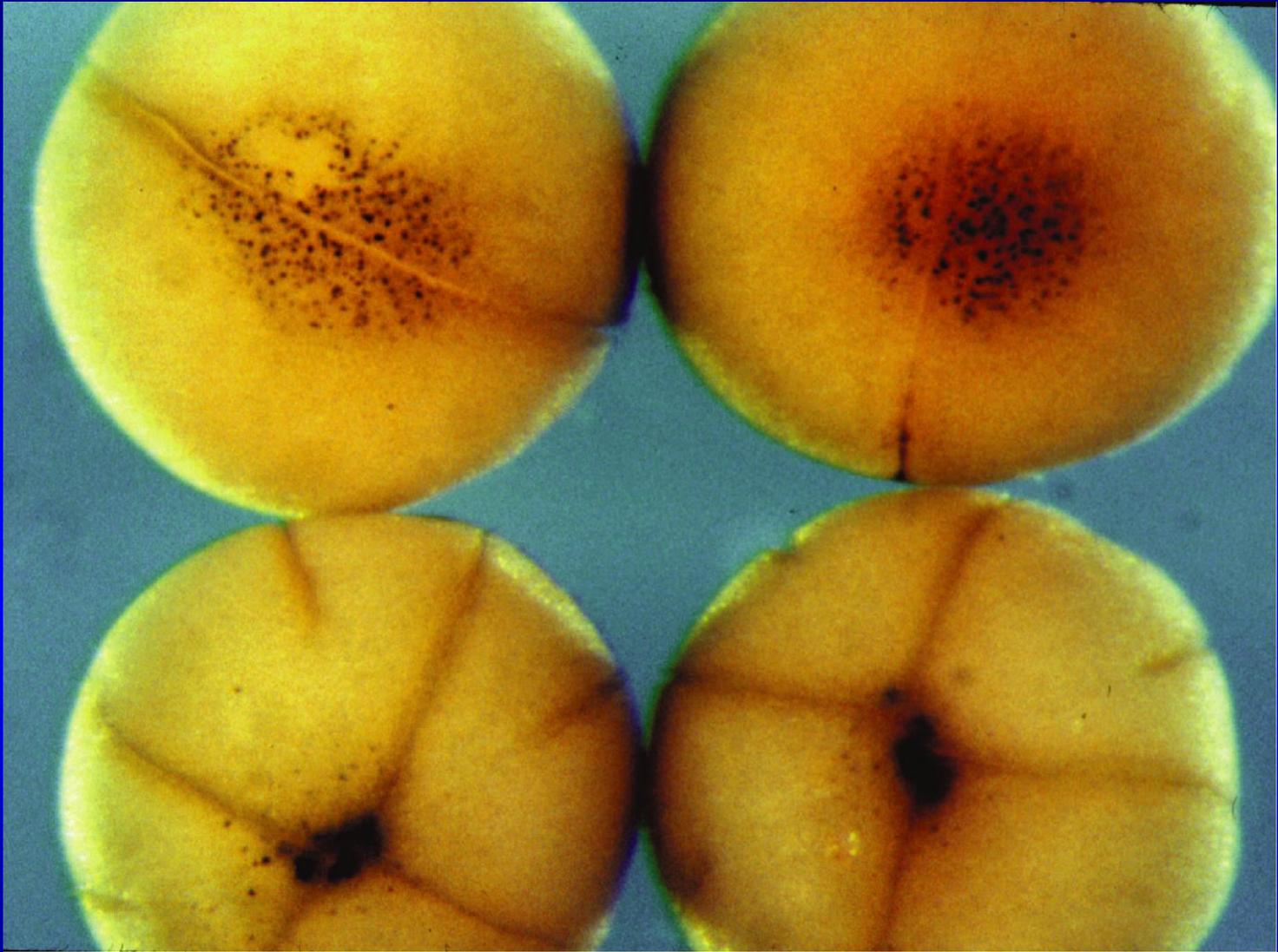
## *C. elegans* develops from Six Founder Cells

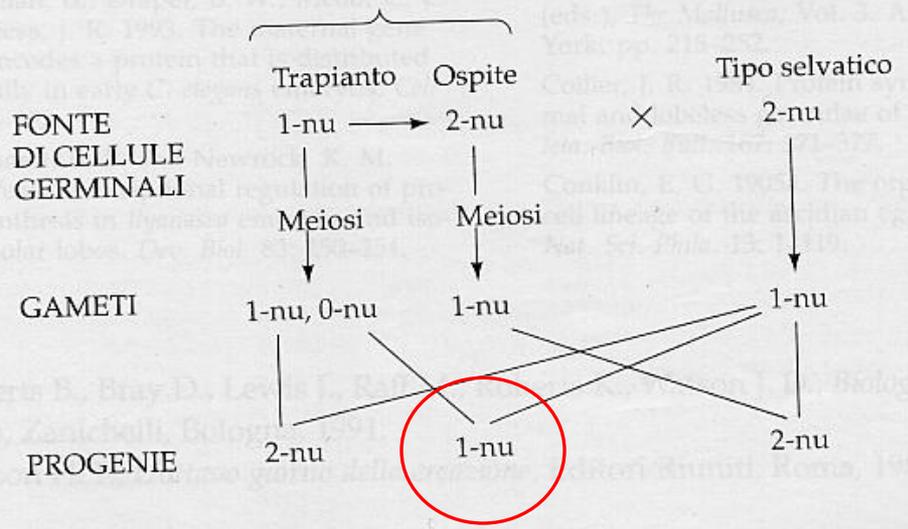
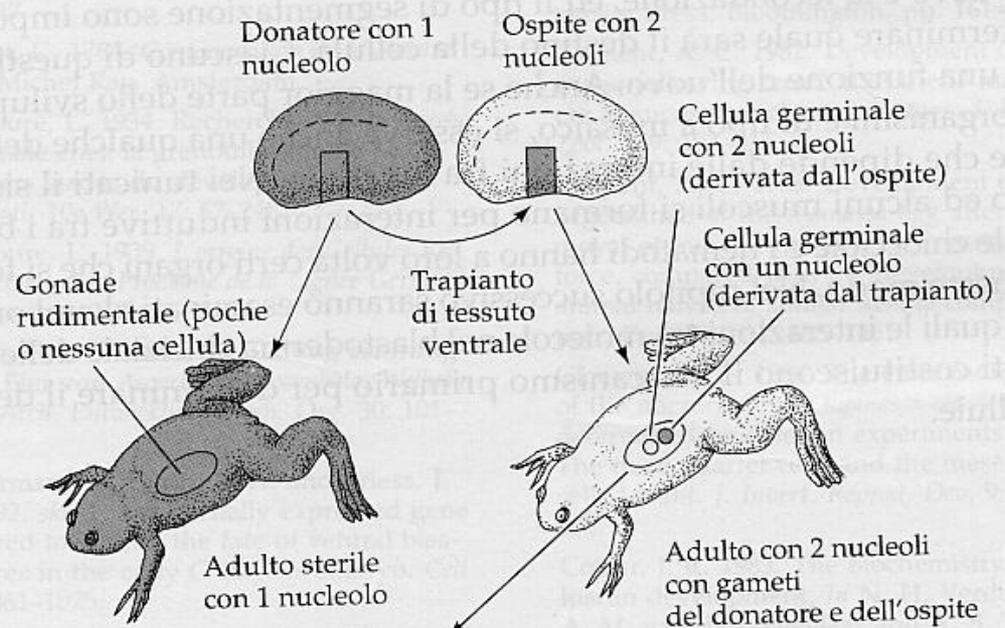


# Plasma germinale (anfibi)

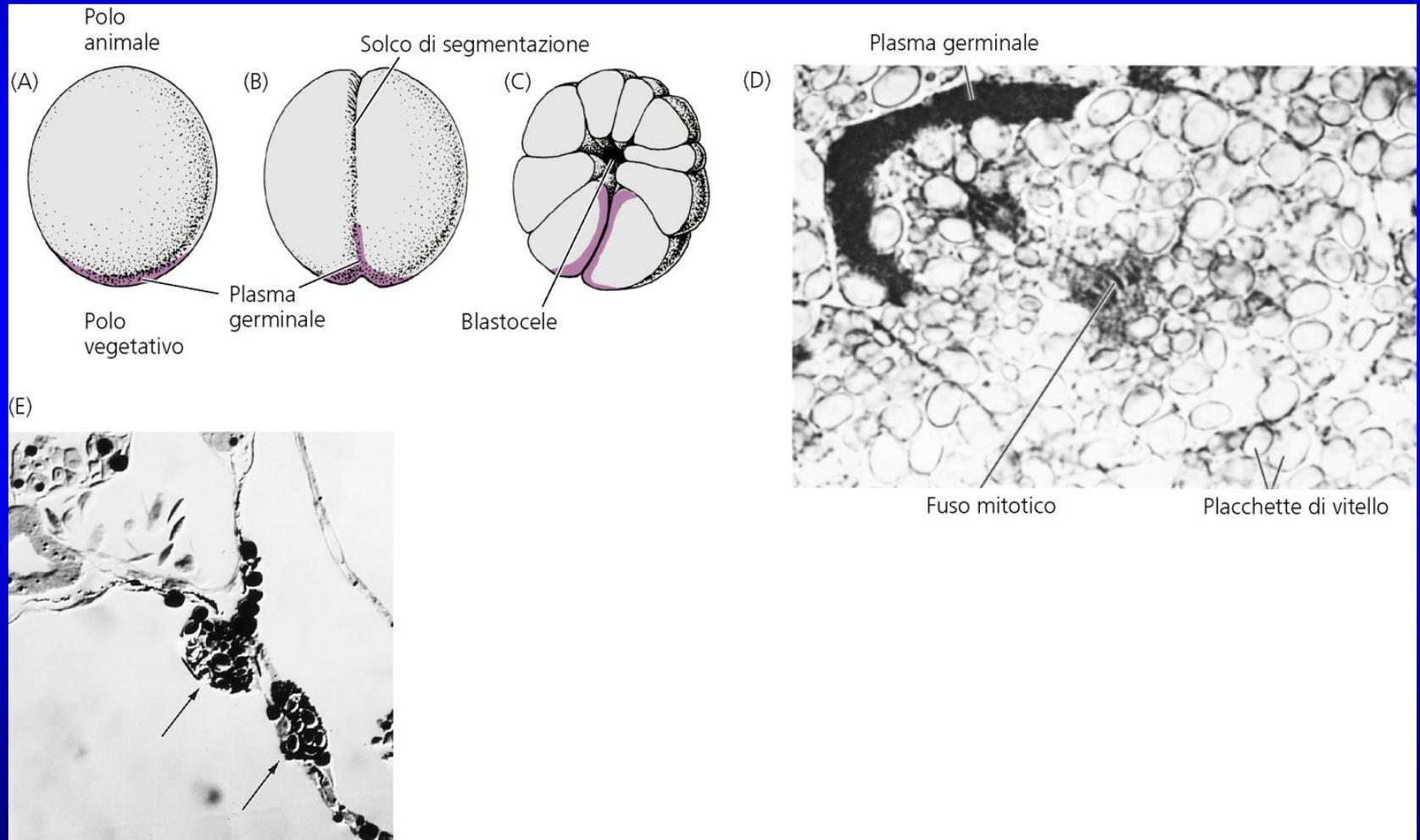


Citoplasma germinale nell'uovo di rana ai primi stadi di sviluppo. A e B, citoplasma germinale al polo vitellino. C e D, dettaglio di protogoni: il citoplasma germinale dapprima si trova alla periferia (C), poi si pone a ridosso del nucleo

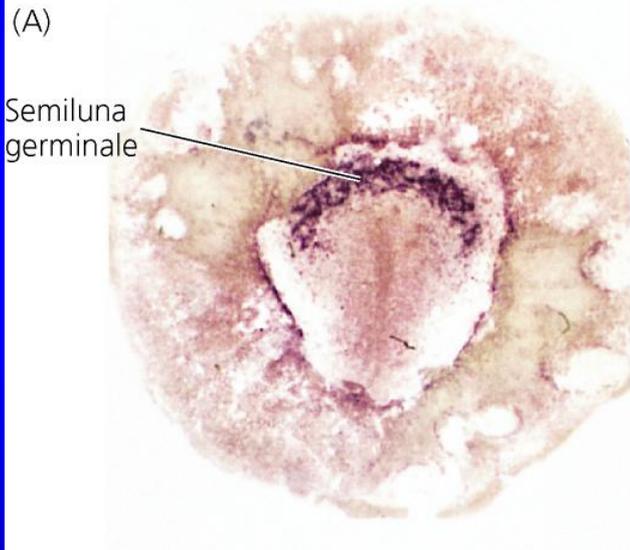




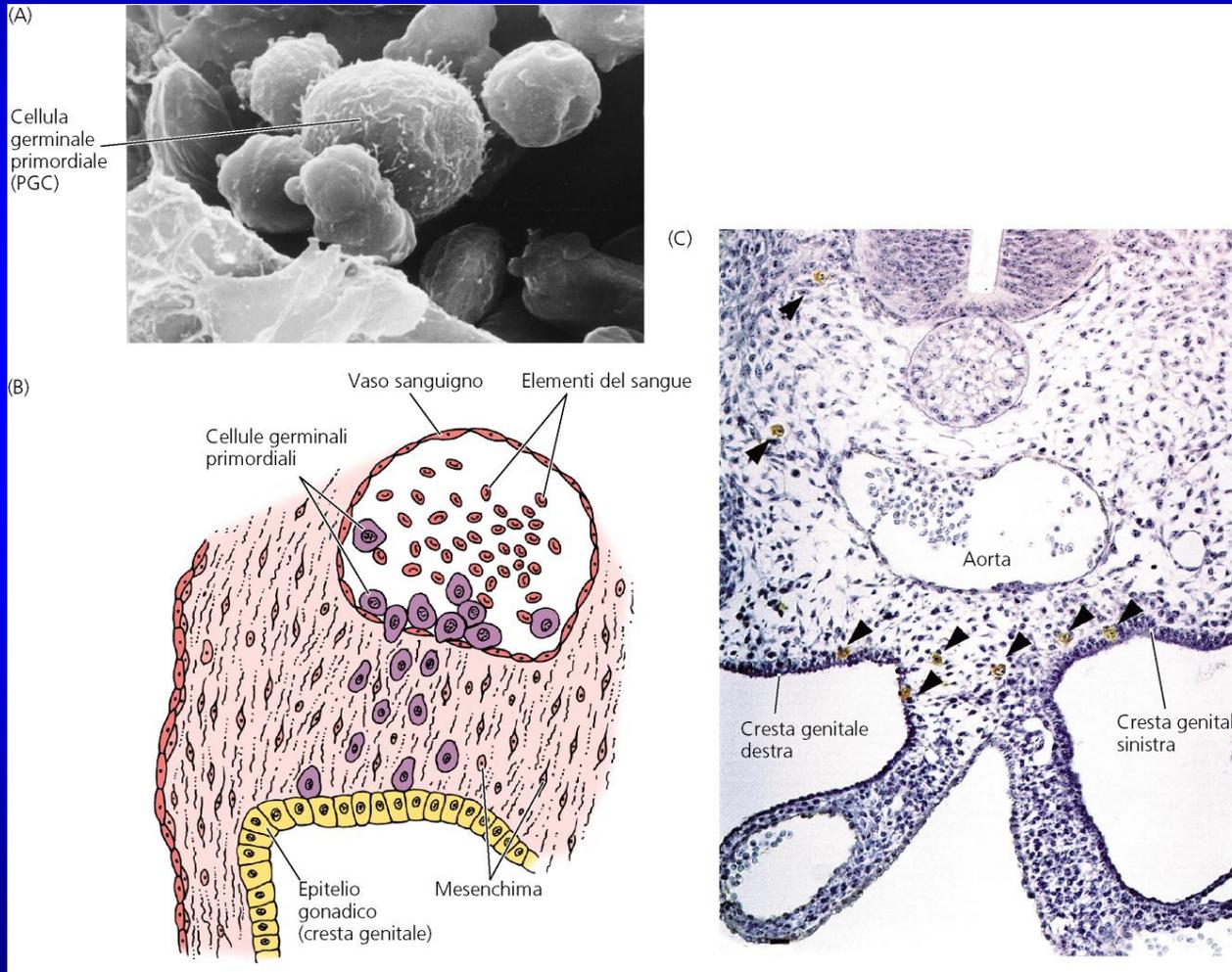
# Migrazione delle PGC



# PGC negli Uccelli

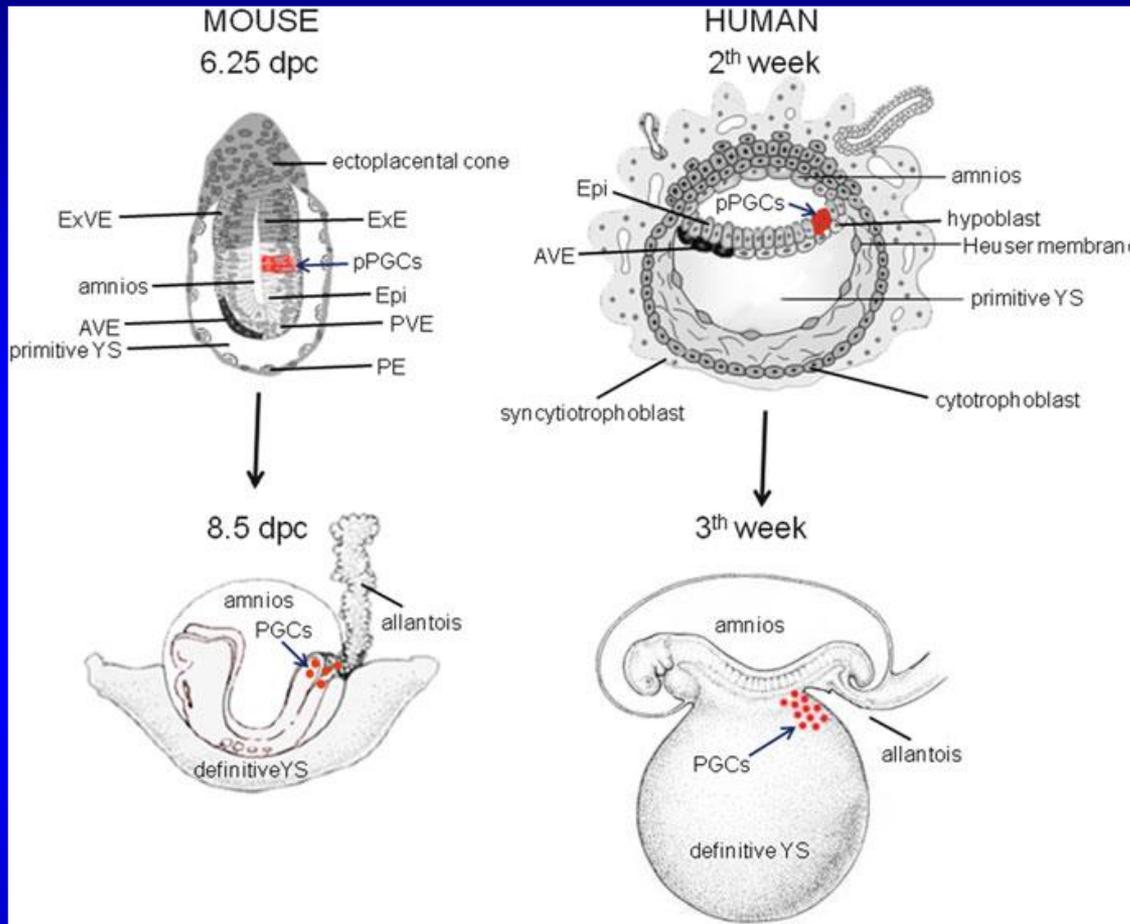


# Migrazione delle PGC nel pollo



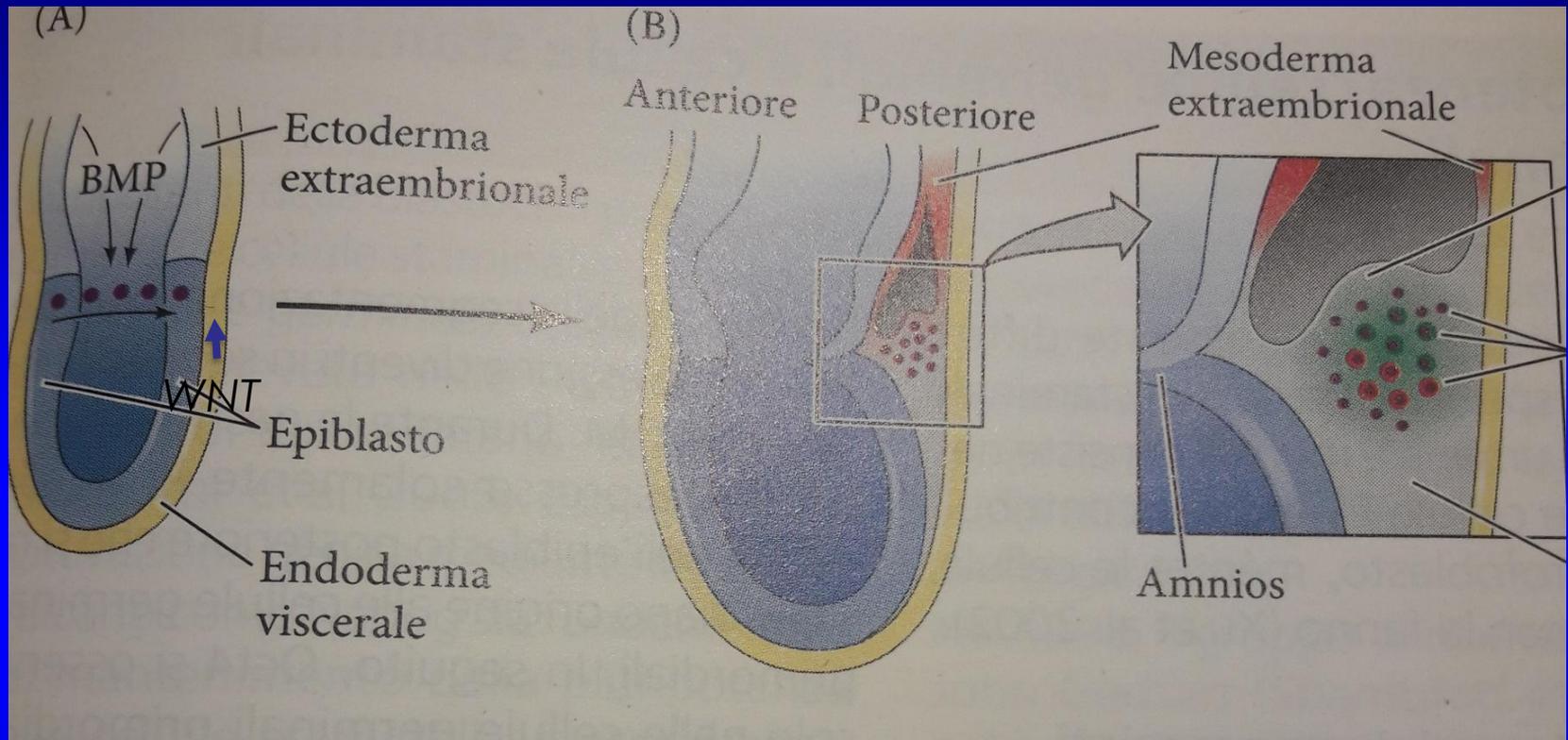
*Entrano nei vasi extraembrionali attraverso il meccanismo di diapidesi e via circolazione extraembrionale rientrano nell'embrione*

# Specificazione condizionata nei mammiferi

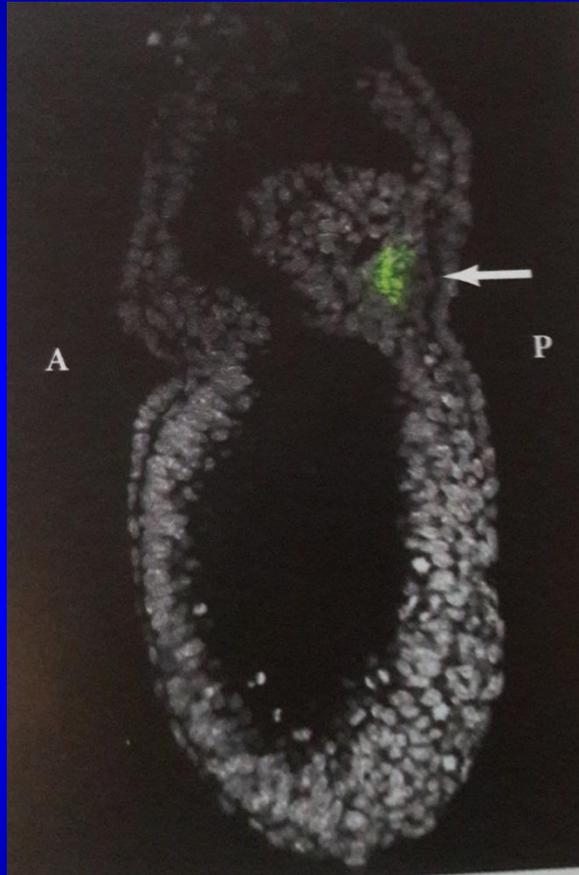


***Nel mammifero topo***

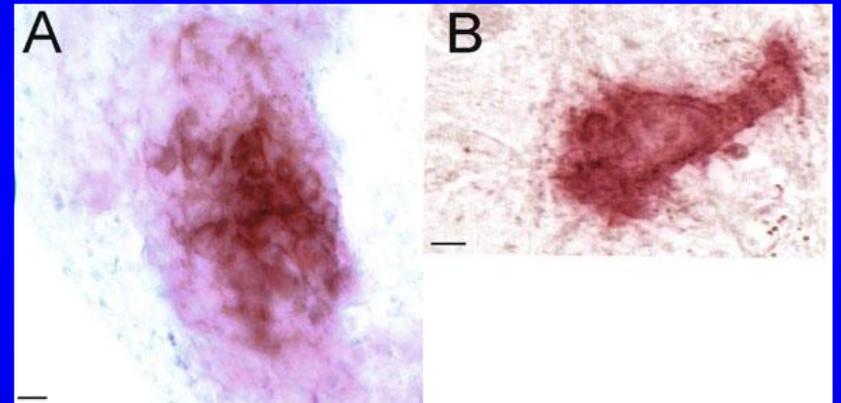
*Originano dall'epiblasto prossimale posteriore  
adiacente all'ectoderma extraembrionale*



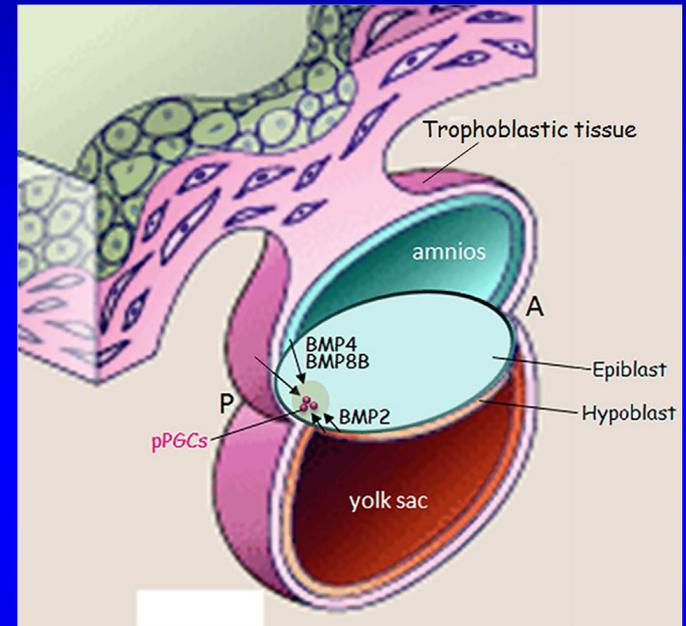
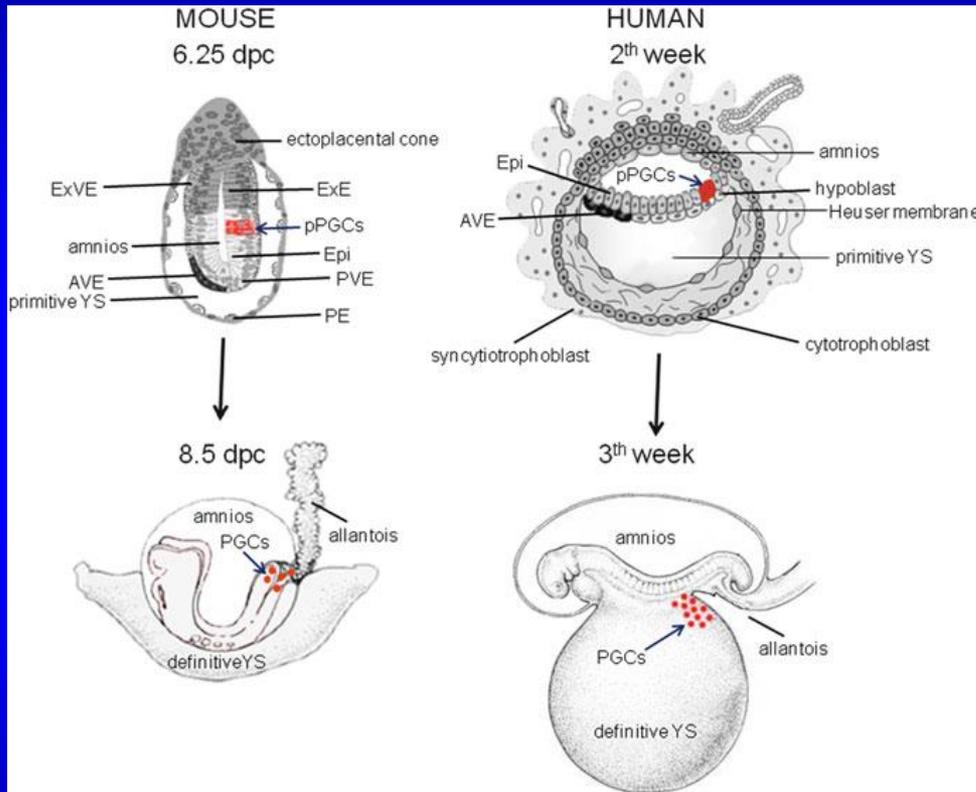
1. WNT prodotto da endoderma viscerale favorisce la competenza EP ai segnali BMP
2. BMP prodotta da ectoderma extraembrionale specifica le PGC



*AP-positive PGC a livello  
del mesoderma extra-embrinale ,  
vicino l'imbocco dell'allantoide*



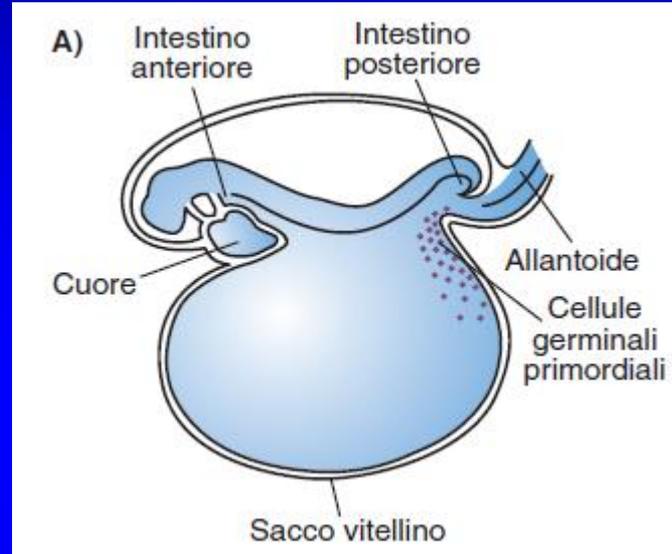
# Origine delle PGC nell'uomo



1. **WNT/BMP2** prodotto da endoderma viscerale favorisce la competenza EP ai segnali BMP4 e 8

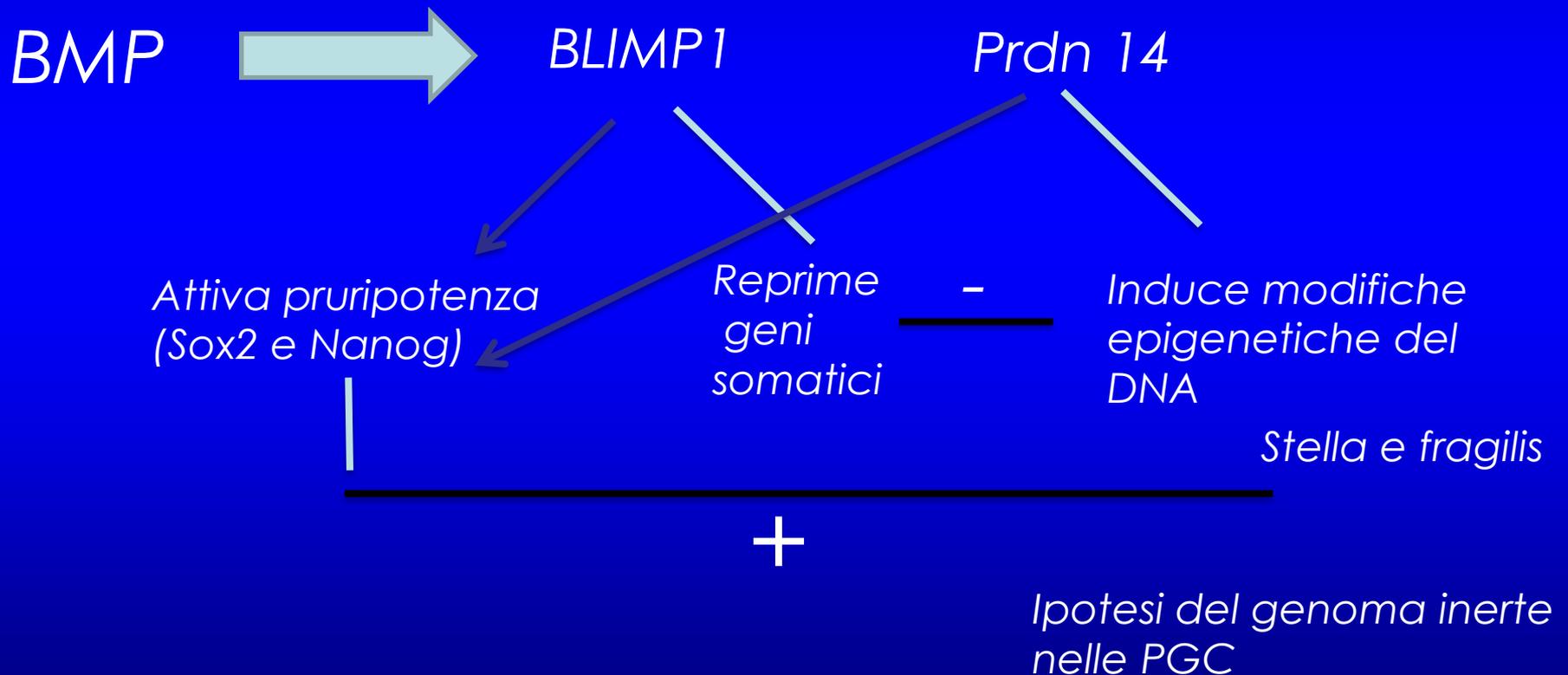
2. **BMP4 e 8** prodotti da ectoderma extraembrionale specificano le PGC

# PGC nei Mammiferi



Le cellule destinate a diventare PGC esprimeranno i geni *fragilis* e *stella*.

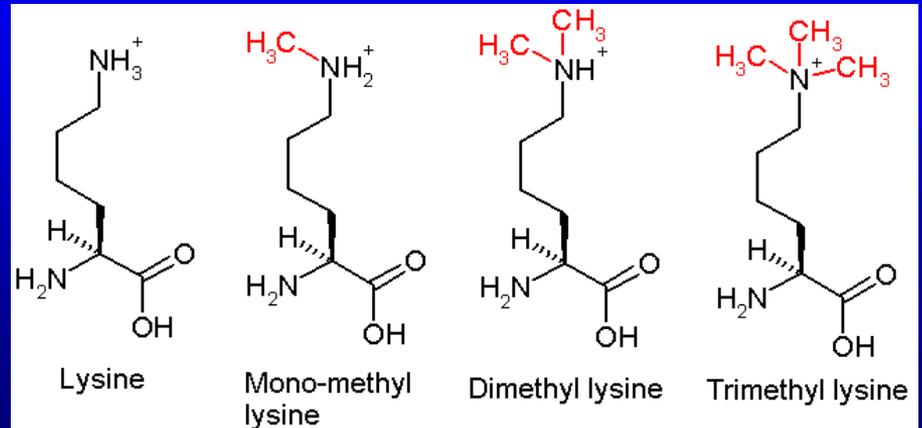
# Fattori responsabili della formazione delle PGC nel mammifero topo



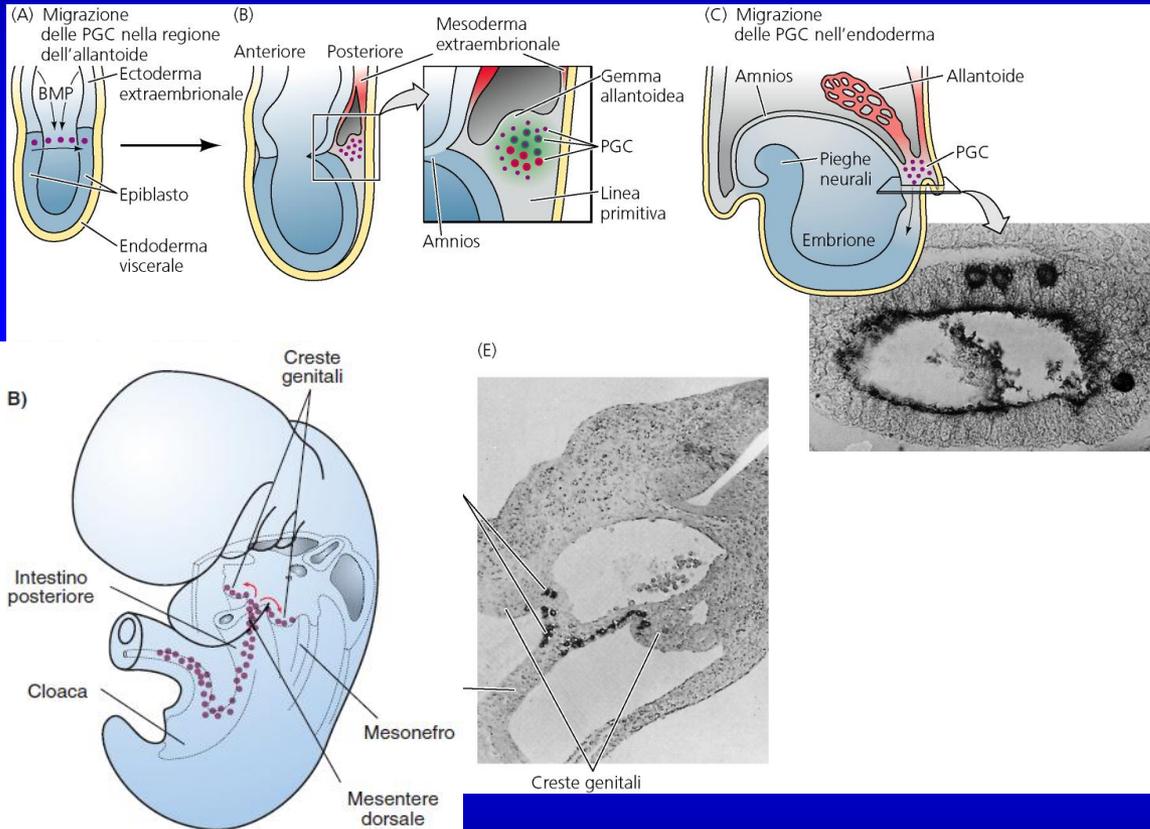
# Riprogrammazione epigenetica

1. Durante la specificazione delle PGC è prelevante una fase di rimodellamento epigenetico formando così un DNA quiescente
2. Inizio e durante migrazione vi è una riduzione di H3K9me2 e aumento di H3K9me3 che si associa con promotori di alcuni geni inattivi. Questa modifica correla con una quiescenza genica

Durante la migrazione avviene una graduale de-metilazione. Viene riattivato anche il cromosoma X inattivo nelle donne. Il massimo della riattivazione si ha nella gonade.



# Migrazione delle PGC umane



*PGC entrano nell'intestino  
nella 4 settimana di gestazione  
Ingresso iniziale è passivo  
tramite assorbimento del sacco  
Vitellino*

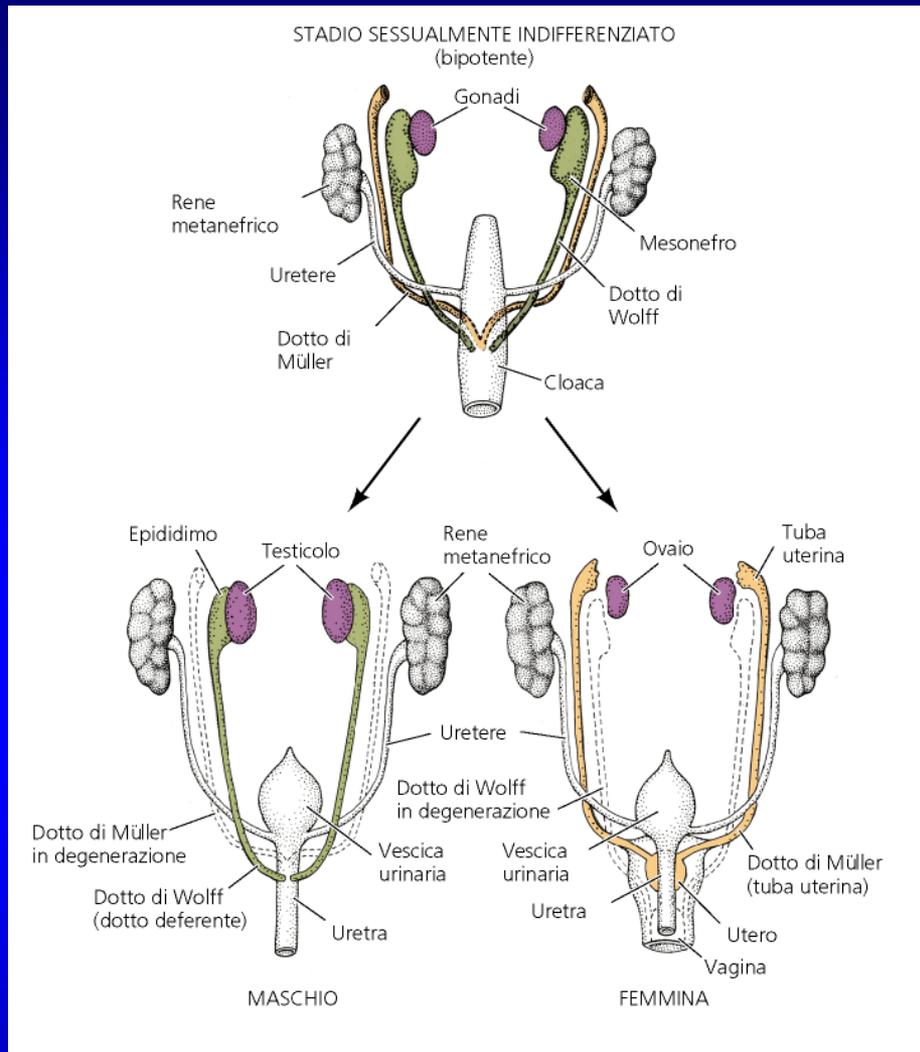
*Nella 5 settimana sono  
nell'intestino*

*In seguito invadono il  
mesenchima*

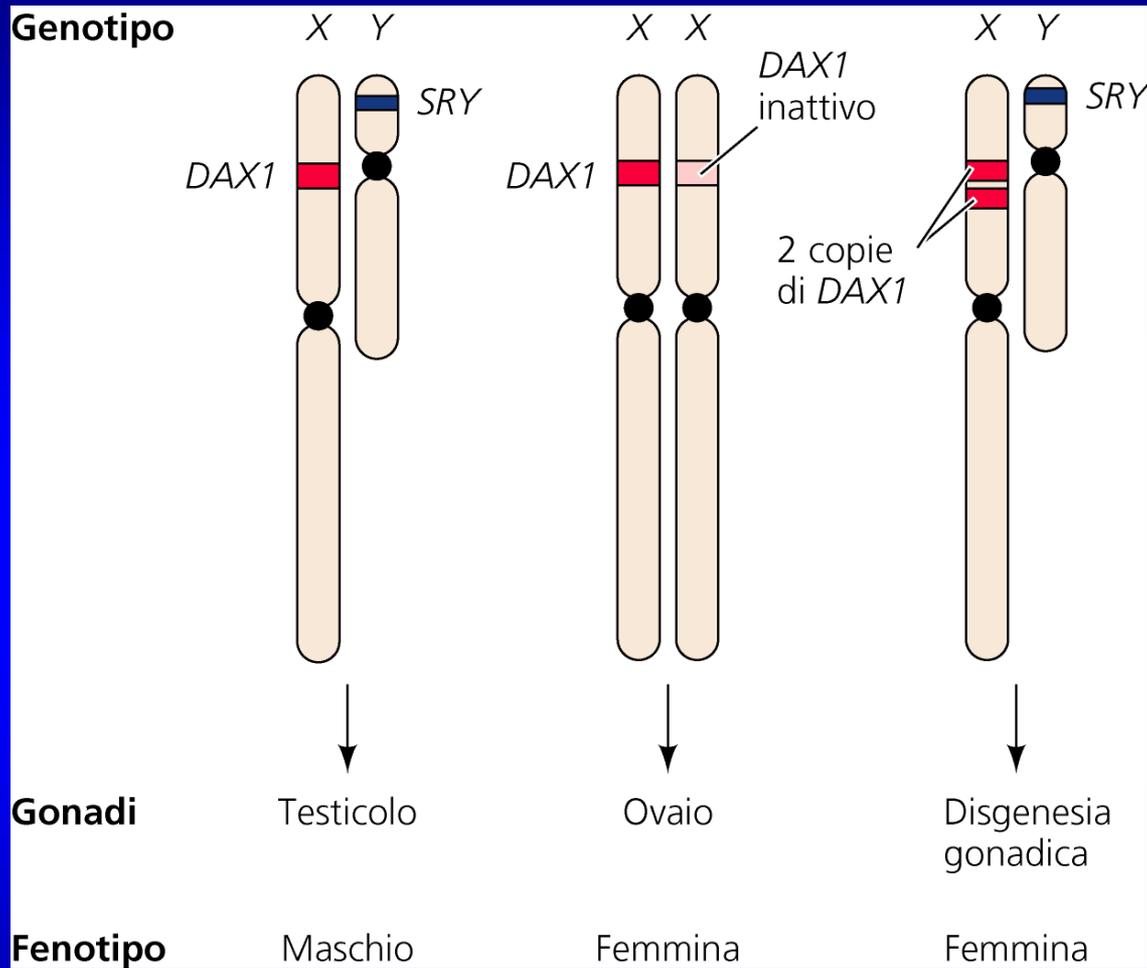
*Chemoattraenti: KL/Kit; WNT5A*

*Fibre periferiche che innervano  
l'intestino e la glia associata  
(Schwann cells ) potrebbero  
influenzare la migrazione delle  
PGC*

*La migrazione delle PGC è favorita da  
interazioni con ECM (fibronectina,  
collagene IV, laminina)*



<b>GONADI</b>		
Tipo di gonade	Testicolo	Ovaio
Cordoni sessuali	Midollari (interni)	Corticali (esterni)
<b>DOTTI</b>		
Dotti che persistono per il trasporto dei gameti	Dotti di Wolff	Dotti di Müller
Differenziamento dei dotti	Epididimo, dotto deferente, vescichetta seminale	Tuba uterina, utero, cervice, parte superiore della vagina



## CONFERMA DEL RUOLO DI *Sry* IN TOPI TRANSGENICI

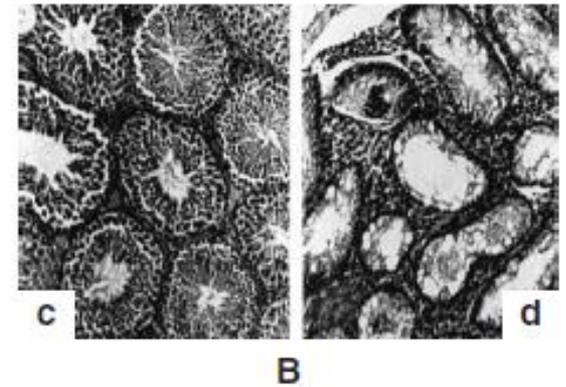
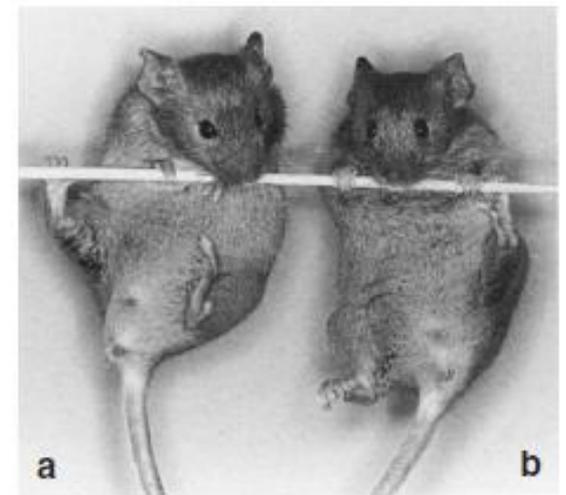
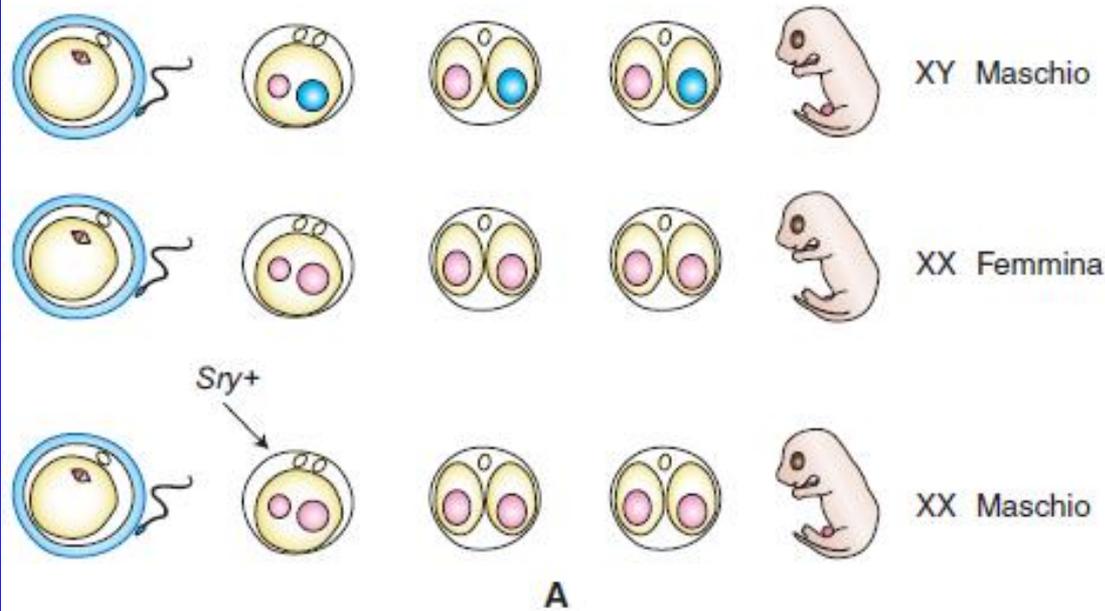


Figura 6

*Topi XX transgenici per sry<sup>+</sup> mostrano la formazione di testicoli sebbene in contesto genetico XX. I testicoli in questo caso sono privi di gameti*

*Tuttavia cellule PGC XY trapiantate in gonadi XX si differenziano in oociti  
Indipendentemente dal contesto genetico delle PGC, l'ambiente condiziona  
il loro destino*