

ORGANIZZAZIONE DEL CORSO

6 CFU (48 ore):

3 CFU (24 ore) Istologia (prof. Luca Madaro)

3 CFU (24 ore) Embriologia

Inizio lezioni: lunedì 6 marzo

Fine lezioni: giovedì 13 aprile (Embriologia), giovedì 25 maggio (Istologia)

Orari: Lunedì 10.00-12.00

Giovedì 08.00-10.00

Venerdì 08.00-9.00

Calendario delle lezioni pubblicato sui siti elearning dei due moduli

MODALITA' ESAME (Embriologia)

Prova scritta di Embriologia:

3 domande, 10 punti per domanda.

Ciascuna domanda con una parte di riconoscimento di immagini e una parte di risposta aperta sull'argomento delle immagini.

Un facsimile della prova di esame pubblicato sul sito elearning del corso. Simulazioni delle domande durante la lezione di laboratorio virtuale.

Date delle prove di Embriologia 2023:

Esonero (solo studenti primo anno) 13 e/o 14 Aprile

Appelli ordinari: 13 Giugno, 11 Luglio, 4 Settembre, 20 Settembre

Appelli straordinari (solo studenti fuori corso e lavoratori): 26 Aprile, 15 Novembre

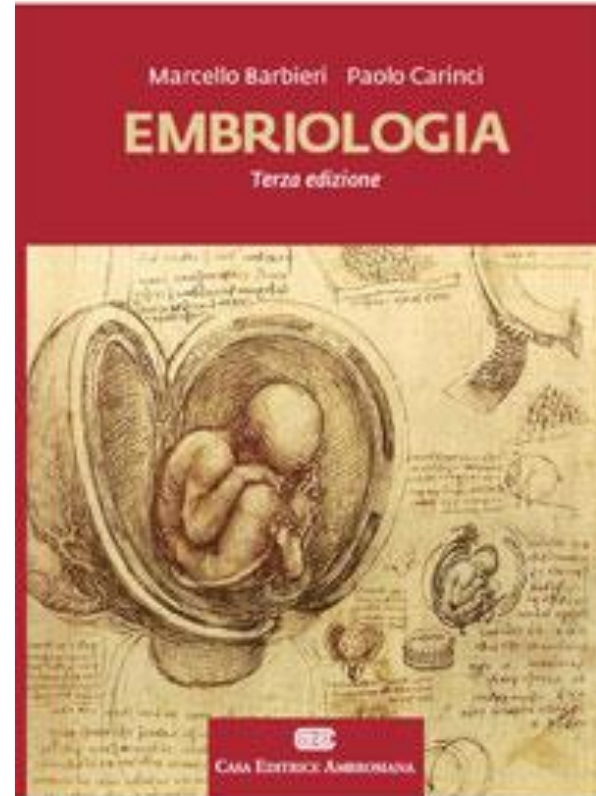
E' possibile sostenere le prove dei due moduli in due appelli diversi, purchè all'interno della stessa sessione (es. si può dividere l'esame fra giugno e luglio, o fra i due appelli di settembre, ma non fra giugno/luglio e settembre).

Il voto finale verrà attribuito sulla base della media fra i voti dei due moduli.

TESTI CONSIGLIATI



Testo principale



Testo di consultazione per capitoli su gametogenesi

ALTRO MATERIALE DIDATTICO SU SITO ELEARNING DEL CORSO

MATERIALI DIDATTICI

File pdf delle diapositive mostrate a lezione

Pubbligate sul sito elearning del corso

Programma complessivo del corso

Publicato sul sito elearning del corso

Argomenti dettagliati delle singole lezioni

Publicati sul sito elearning del corso

Libri di testo

Indicati sul sito elearning del corso

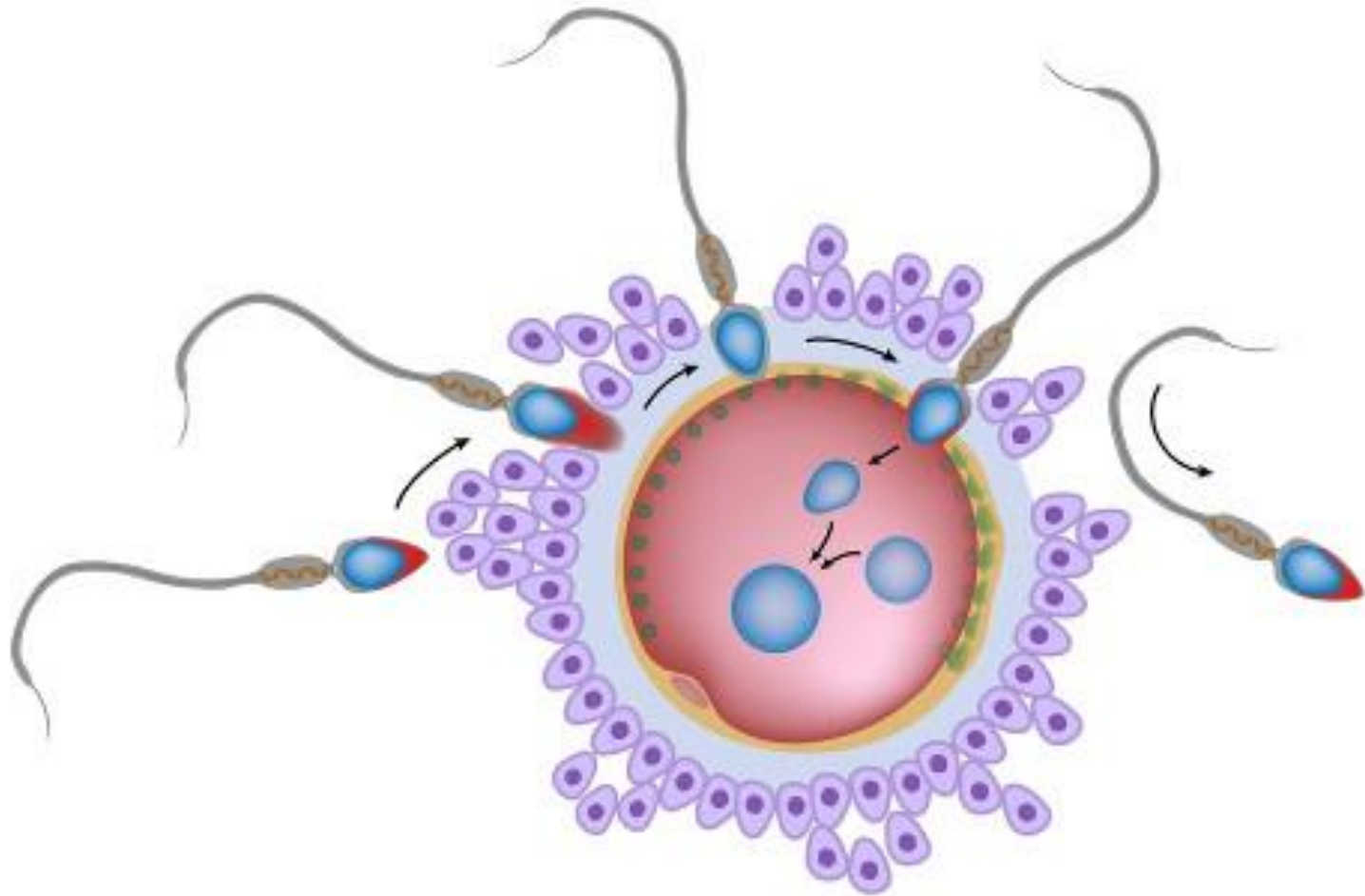
Scansioni in formato pdf tratte da testi non più in commercio (per argomenti non trattati in modo esauriente nei testi consigliati)

Publicati sul sito elearning del corso

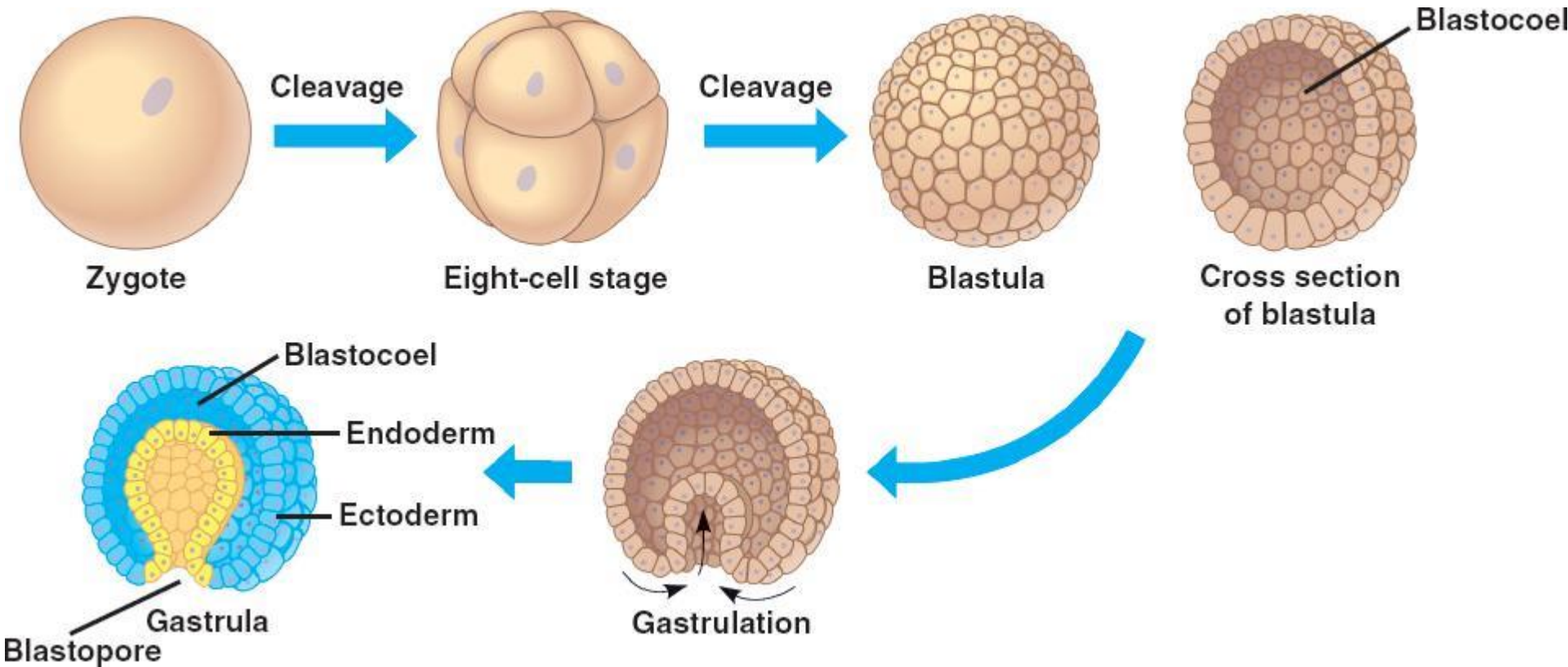
Al momento disponibili materiali relativi al corso del 2022

Aggiornamento in tempo reale durante il corso

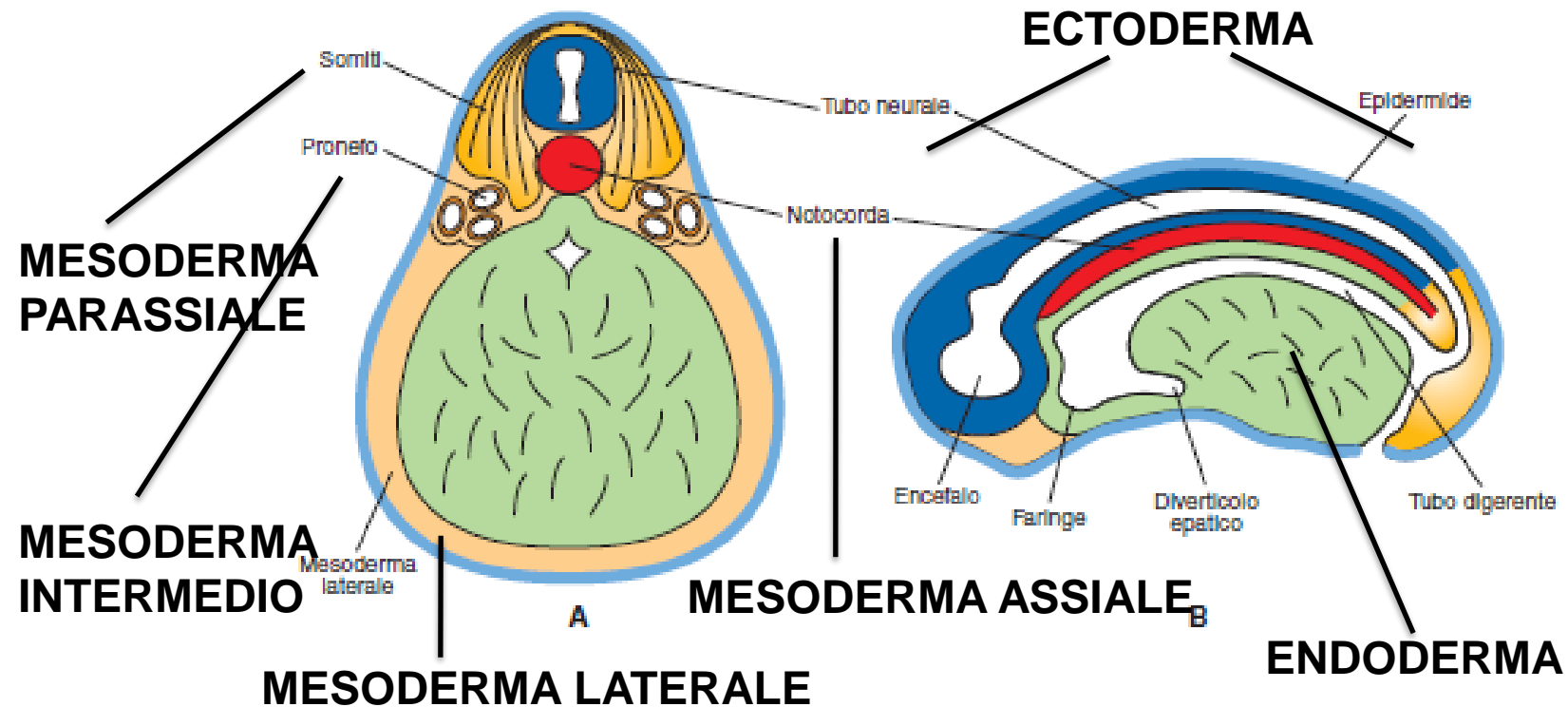
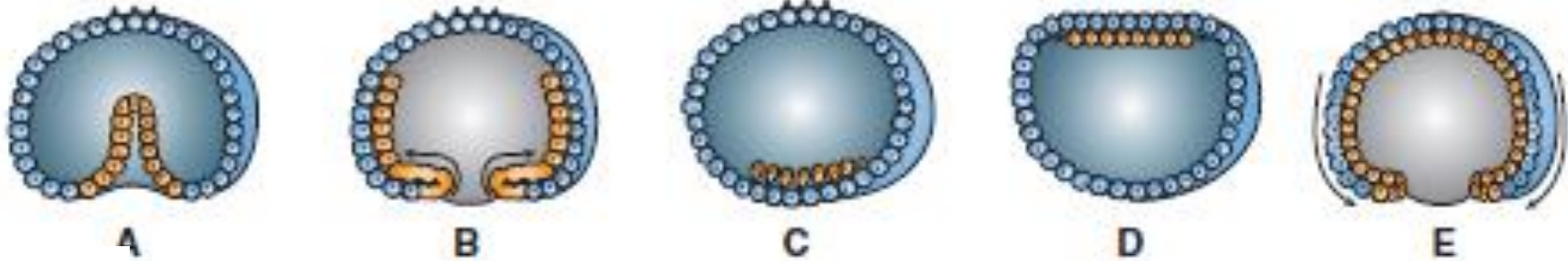
FECONDAZIONE: FORMAZIONE DI UNO ZIGOTE E INIZIO DELLO SVILUPPO EMBRIONALE



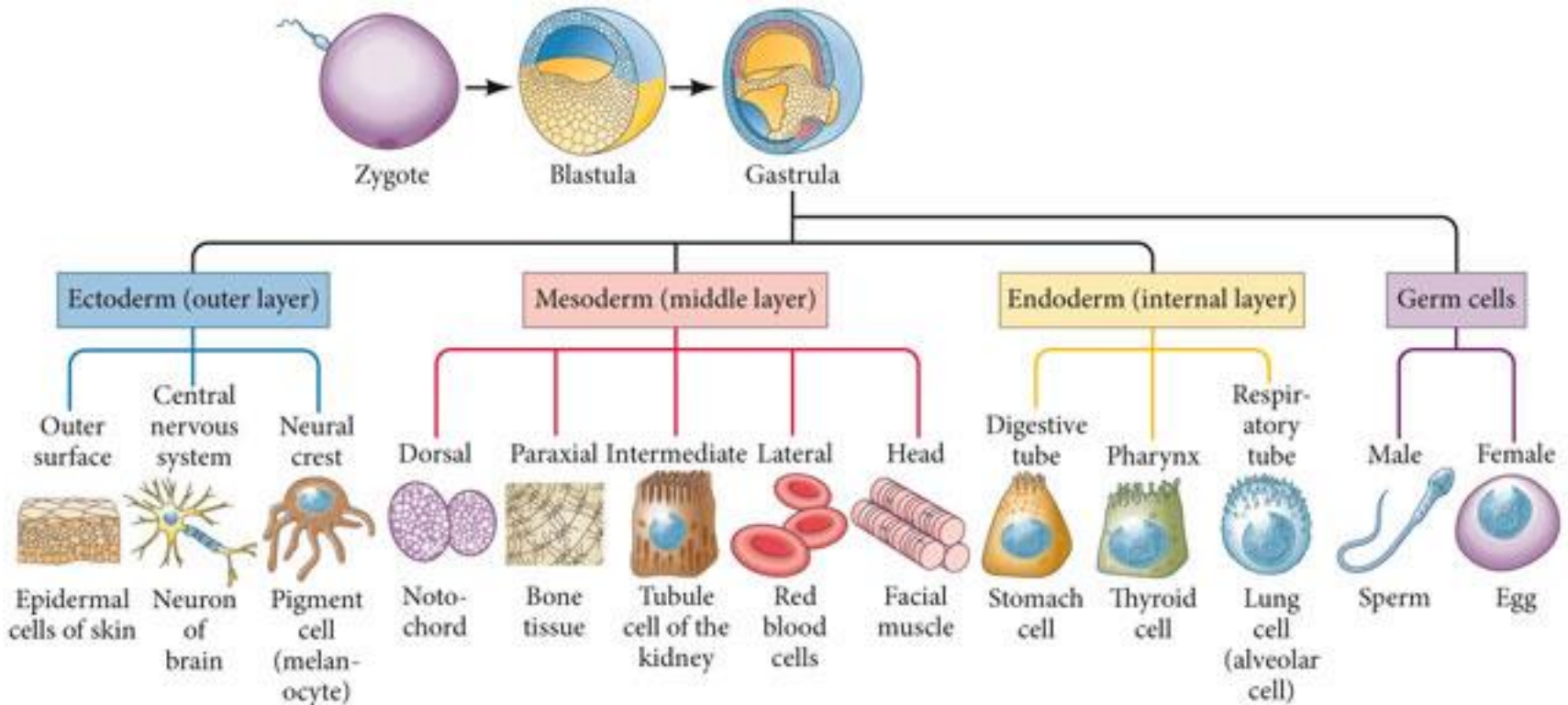
SEGMENTAZIONE: FORMAZIONE DI UNA BLASTULA PLURICELLULARE A PARTIRE DALLO ZIGOTE



GASTRULAZIONE: MOVIMENTI CELLULARI CHE PORTANO ALLA FORMAZIONE DI TRE FOGLIETTI EMBRIONALI CONCENTRICI



LA GASTRULAZIONE E' SEGUITA DALLA FASE DI DIFFERENZIAMENTO CELLULARE E ORGANOGENESI



ALCUNI DEI PRINCIPALI ORGANISMI MODELLO PER LA RICERCA SPERIMENTALE IN BIOLOGIA DELLO SVILUPPO

C.elegans



Drosophila



Zebrafish



Xenopus



Topo



Pollo

Riproduzione sessuata:

Formazione di nuovi individui con caratteristiche diverse da quelle dei genitori.

Per realizzarsi necessita di cellule altamente specializzate (gameti).

Garantisce una maggiore variabilità genica.

E' tipica degli organismi pluricellulari.

Gametogenesi:

Fase che precede la fecondazione.

Implica la maturazione dei gameti maschile e femminile.

Durante questa fase le cellule sessuate acquisiscono la aploidia e la maturità morfologica.

Gametogenesi

Insieme dei processi che porta alla formazione di Gameti.

Gameti sono cellule altamente specializzate a garantire fenomeno della **fecondazione** consentendo quindi la formazione di un nuovo individuo.



Linea maschile
(spermatogenesi)

Linea femminile
(ovogenesi)

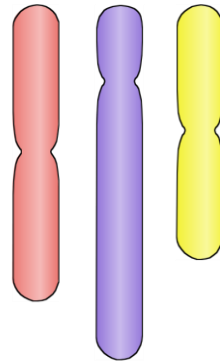
- I due processi si differenziano per tempi e modalità di svolgimento pur nell'ambito della stessa specie.
- Molteplici possono essere le differenze tra specie diverse.

Fasi della gametogenesi

- **Fase Mitotica:** intensa proliferazione delle cellule germinali staminali con lo scopo di aumentare il numero delle cellule germinali
- **Fase meiotica:** riduzione del materiale cromosomico nelle cellule germinali (da $2n$ a n)
- **Maturazione meiotica:** è specifica delle cellule germinali femminili; consente l'acquisizione di proprietà morfologiche durante il processo meiotico
- **Maturazione post-meiotica:** è specifica delle cellule germinali maschili; consente l'acquisizione di proprietà morfologiche e funzionali specifiche.

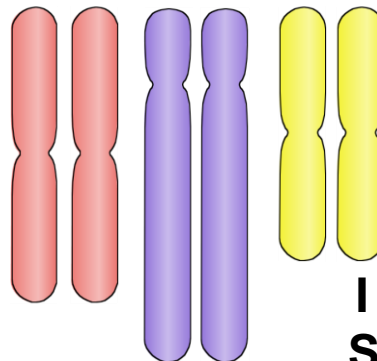
**NEI VERTEBRATI A RIPRODUZIONE SESSUATA GENERALMENTE
LE CELLULE GERMINALI (GAMETI) HANNO UN CORREDO
CROMOSOMICO APLOIDE, QUELLE
SOMATICHE HANNO UN CORREDO DIPLOIDE**

Haploid (N)



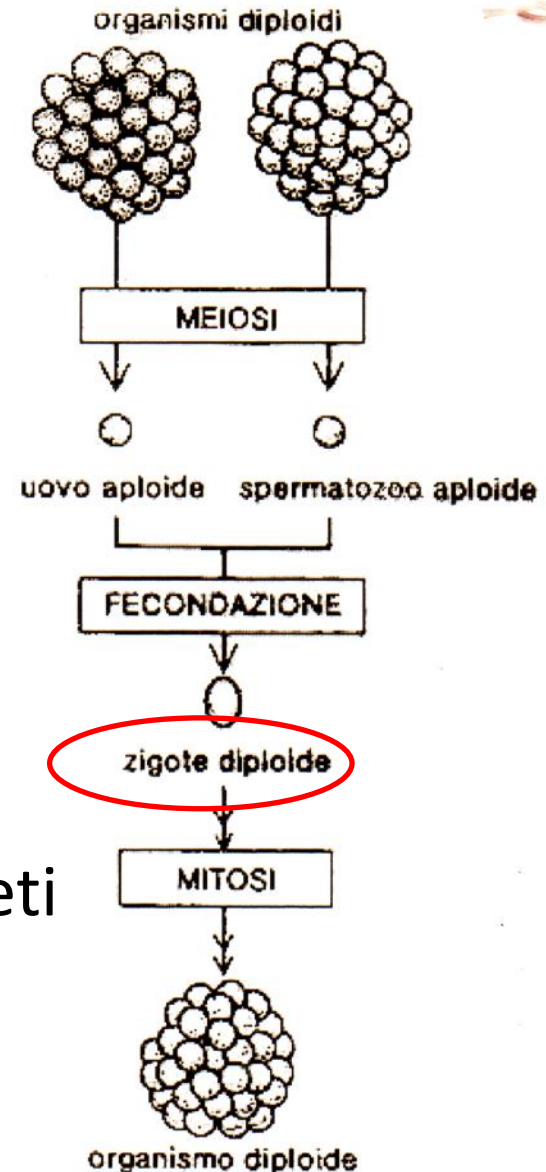
**LE CELLULE GERMINALI
CONTENGONO UNA SOLA
COPIA DI CIASCUN
CROMOSOMA**

Diploid (2N)



**I CROMOSOMI DELLE CELLULE
SOMATICHE SONO PRESENTI IN
DUE COPIE DI ORIGINE
PATERNA E MATERNA (OMOLOGHI)**

- I gameti conseguono l'aploidia durante il processo meiotico
- I tempi e i modi di realizzazione della meiosi sono differenti nei due tipi di gameti
- La diploidia verrà ricostituita alla fecondazione con l'incontro dei due gameti



DIFFERENZE FONDAMENTALI FRA MITOSI E MEIOSI

MITOSI

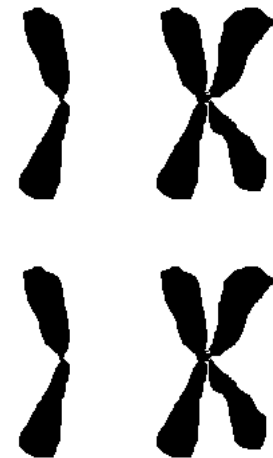
Processo di divisione del corredo cromosomico durante la divisione di cellule somatiche. Ciascuna cellula figlia eredita una copia dei cromatidi paterni e dei cromatidi materni.

MEIOSI

Processo di divisione del corredo cromosomico durante la formazione dei gameti. Per ciascun cromosoma, ciascun gamete eredita un solo cromatidio paterno o materno.

DIFFERENZE FRA MITOSI E MEIOSI

- 1) Le cellule meiotiche effettuano due divisioni consecutive successive a una sola duplicazione dei cromosomi.
- 2) Durante la meiosi i cromosomi omologhi vanno incontro a scambi di materiale genetico (crossing-over).



DURANTE LA PRIMA DIVISIONE MEIOTICA I DUE CROMOSOMI OMOLOGHI (DUPLICATI) SI SEPARANO NELLE CELLULE FIGLIE

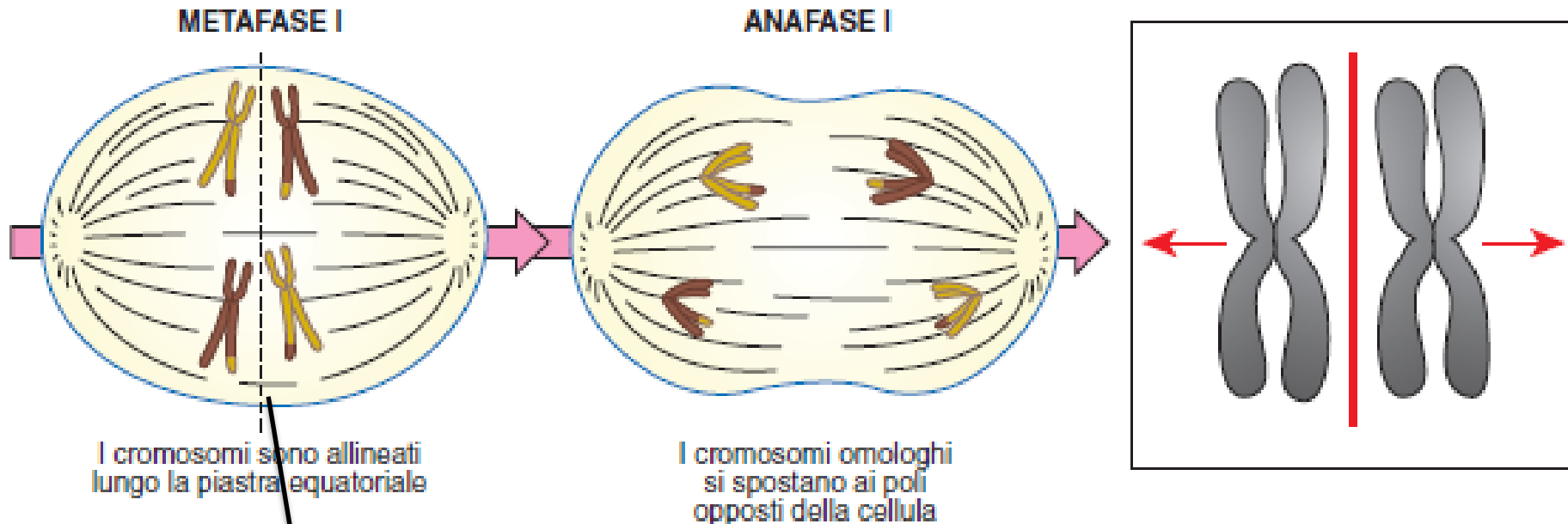


Figura 3

**L'ORIENTAMENTO DEI CROMOSOMI NELLA PIASTRA METAFASICA E' CASUALE
CIASCUNA CELLULA HA IL 50% DI PROBABILITA' DI EREDITARE
IL CROMOSOMA PATERNO O MATERNO**

DURANTE LA SECONDA DIVISIONE MEIOTICA LE DUE COPIE DI CIASCUN CROMOSOMA DUPLICATO (CROMATIDI) SI SEPARANO NELLE CELLULE FIGLIE

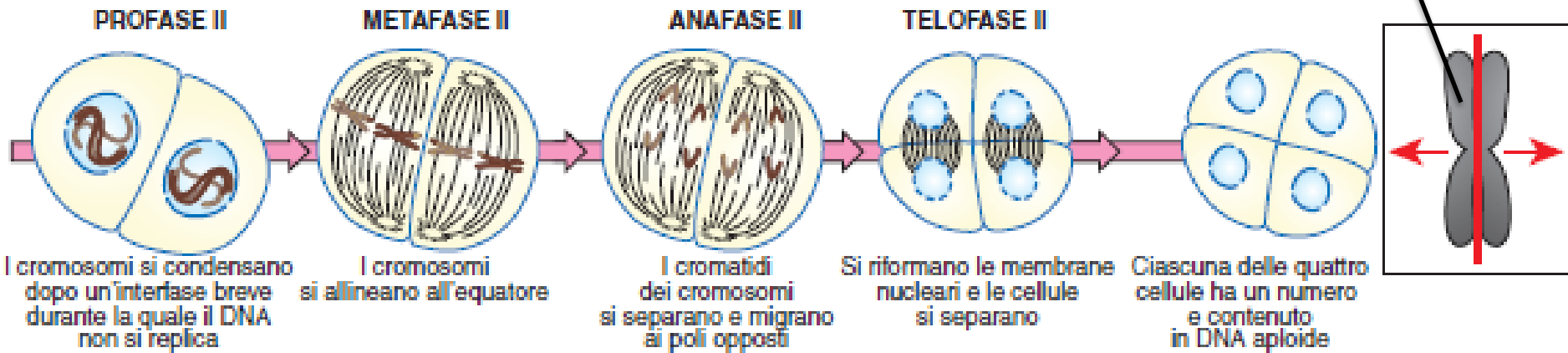
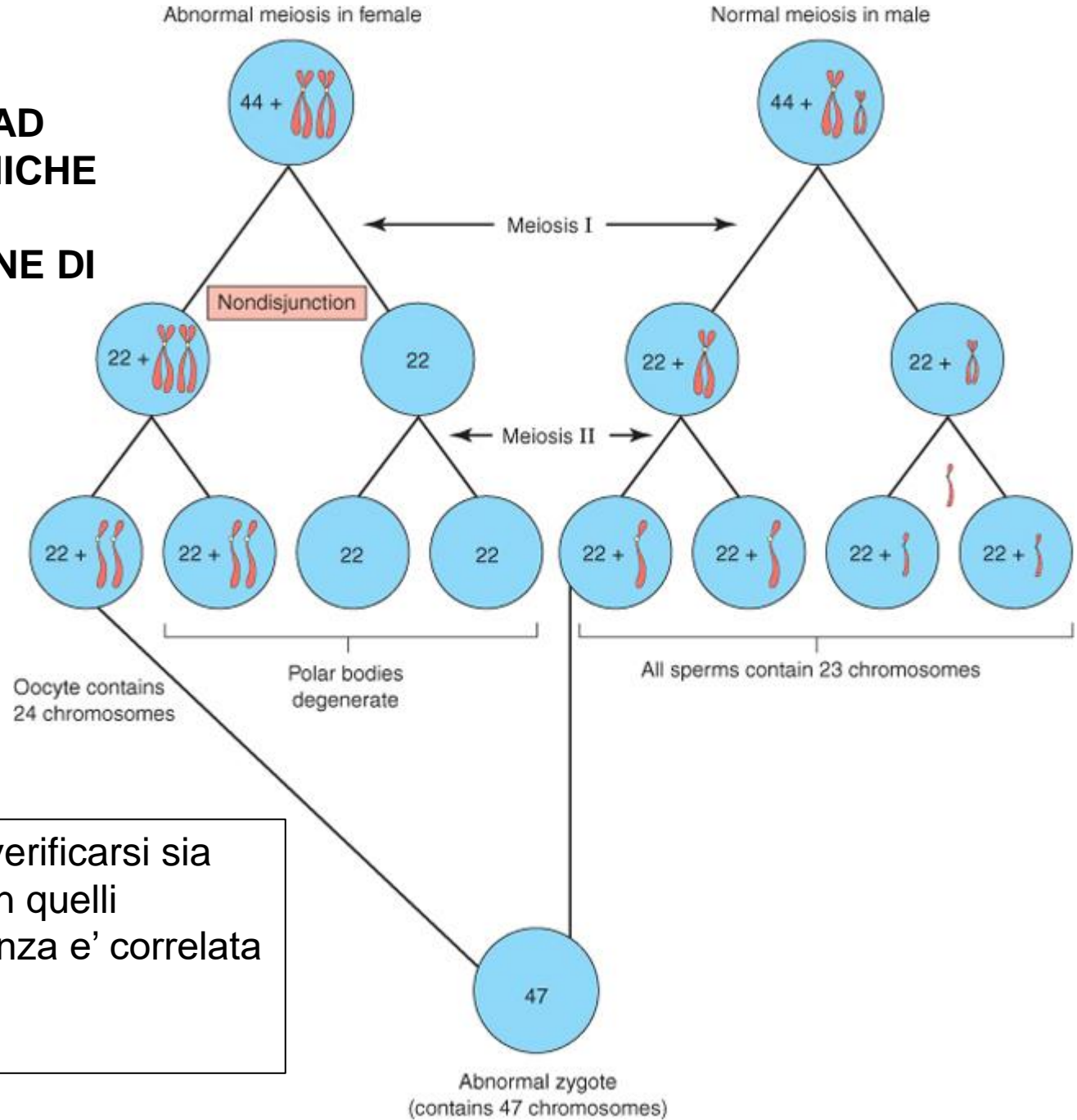


Figura 4

**ALTERAZIONI NEL
PROCESSO MEIOTICO
POSSONO CONDURRE AD
ANOMALIE CROMOSOMICHE
NELLO ZIGOTE, CON
PERDITA O ACQUISIZIONE DI
UN CROMOSOMA
(ANEUPLOIDIE)**



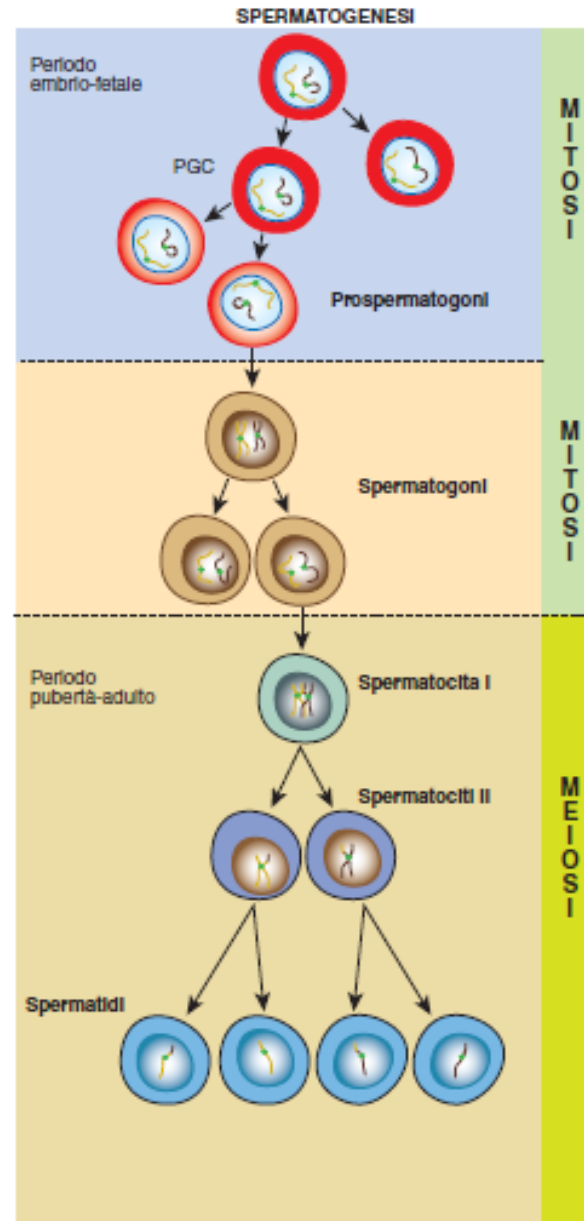
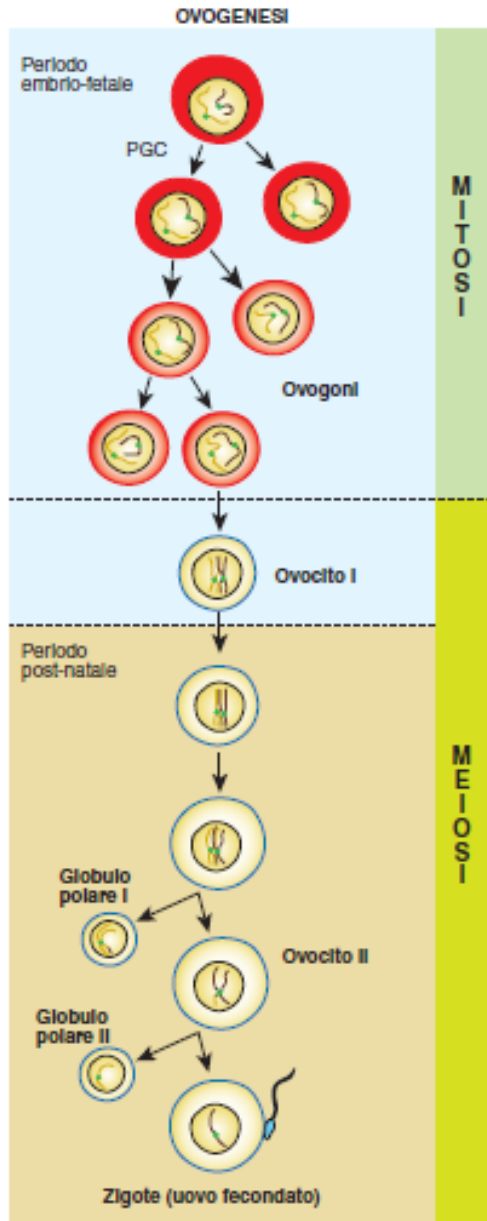
Le aneuploide possono verificarsi sia nei gameti maschili, sia in quelli femminili e la loro frequenza e' correlata all'eta'

Fasi della gametogenesi

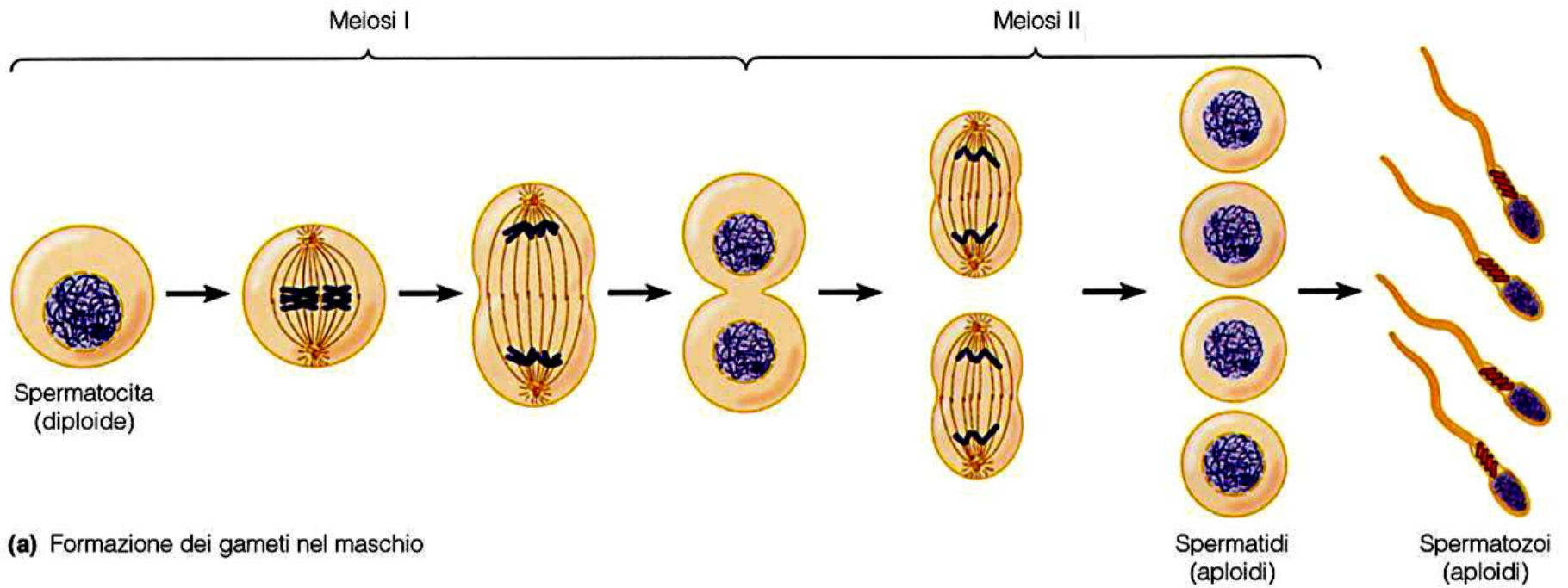
- *Fase Mitotica*: intensa proliferazione delle cellule germinali staminali con lo scopo di aumentare il numero delle cellule germinali
- *Fase meiotica*: riduzione del materiale cromosomico nelle cellule germinali (da $2n$ a n)
- *Maturazione meiotica*: è specifica delle cellule germinali femminili; consente l'acquisizione di proprietà morfologiche durante il processo meiotico
- *Maturazione post-meiotica*: è specifica delle cellule germinali maschili; consente l'acquisizione di proprietà morfologiche e funzionali specifiche.

LA GAMETOGENESI MASCHILE E FEMMINILE AVVENGONO CON UNA DIVERSA CINETICA TEMPORALE

Nell'oogenesi la meiosi inizia durante il periodo fetale, si arresta alla nascita e riprende con la pubertà'



La meiosi maschile inizia con la pubertà'

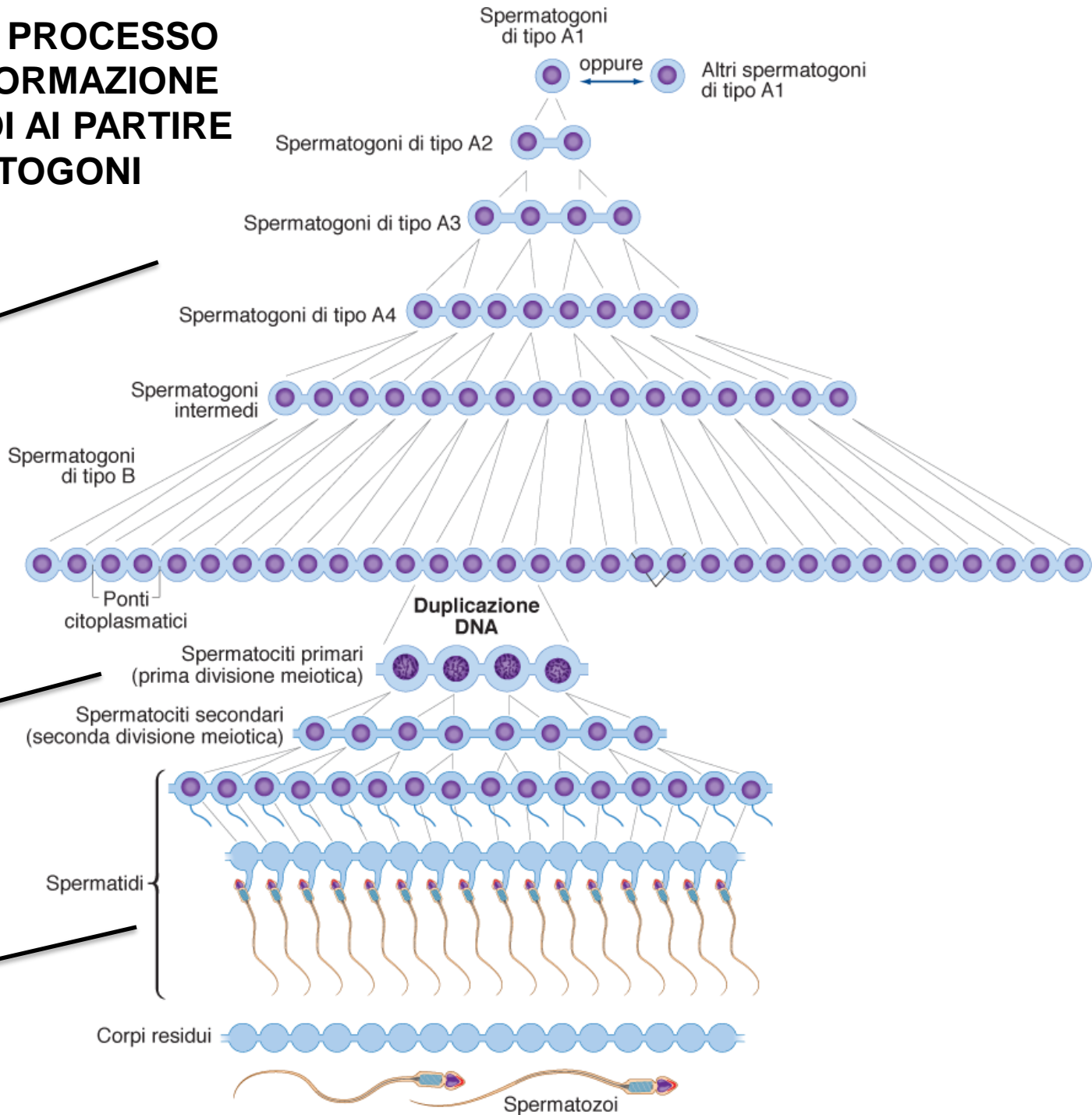


SPERMATOGENESI: PROCESSO CHE PORTA ALLA FORMAZIONE DEGLI SPERMATOZOI A PARTIRE DAGLI SPERMATOGONI

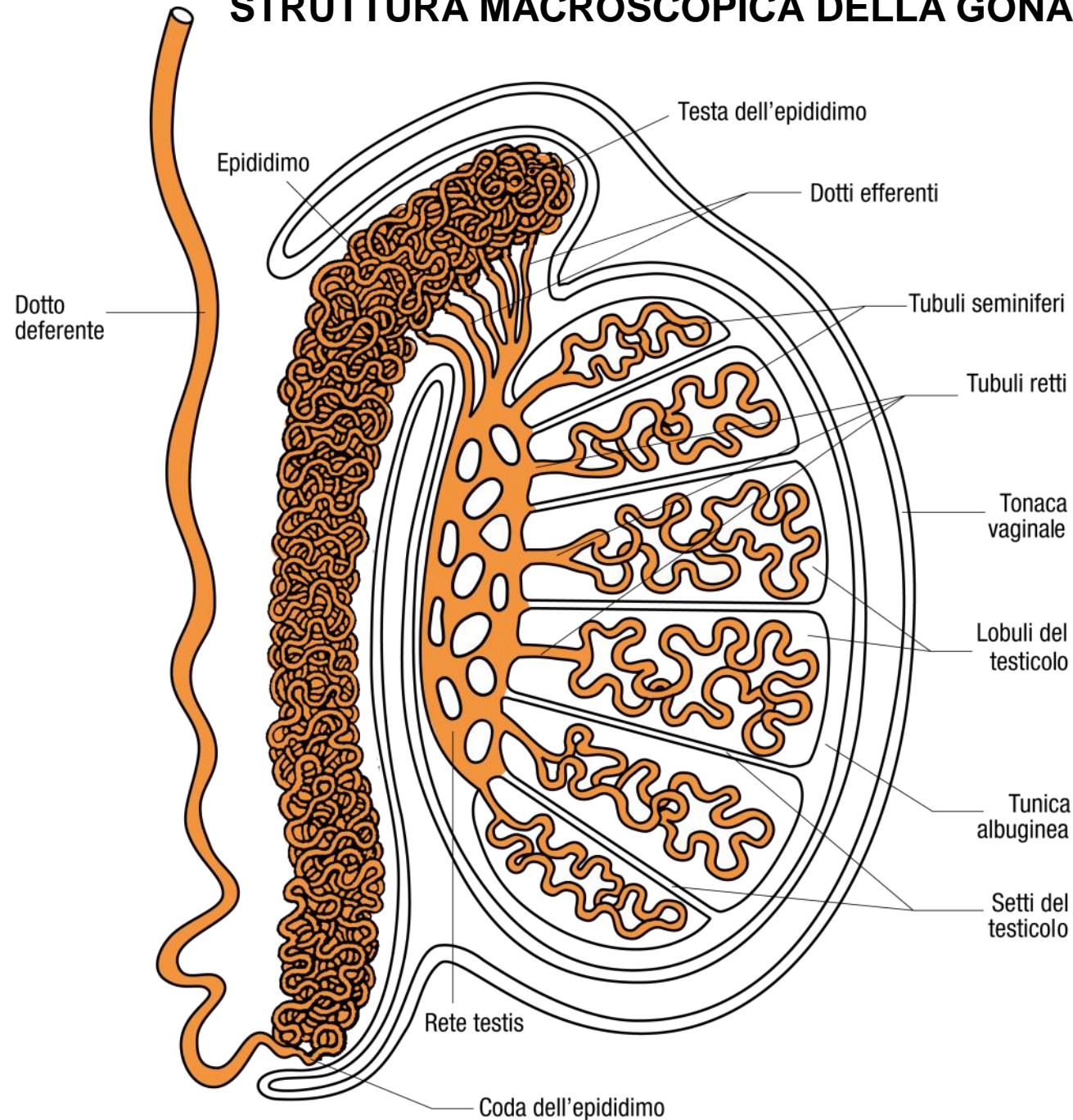
Fase moltiplicativa:
divisione mitotica degli spermatogoni

Fase meiotica:
formazione delle cellule aploidi (spermatidi)

Fase differenziativa:
Gli spermatidi si differenziano in spermatozoi



STRUTTURA MACROSCOPICA DELLA GONADE MASCHILE



- Il testicolo è racchiuso in una capsula connettivale fibrosa (tonica albuginea).
- È diviso in 100-200 lobuli da setti connettivali che si formano da prolungamenti della tonica albuginea.
- Ogni lobulo contiene da 1 a 4 tubuli seminiferi, ognuno dei quali cresce fino a 50-150 cm.
- Gli spazi intertubulari sono occupati da tessuto connettivo lasso interstiziale contenente vasi sanguigni e linfatici.
- **Produce i gameti maschili (spermatozoi) e gli ormoni androgeni.**

LA SPERMATOGENESI HA LUOGO NEI TUBULI SEMINIFERI, DOVE COESISTONO CELLULE GERMINALI A DIVERSI STADI DI MATURAZIONE

La maturazione dei gameti attraverso le fasi moltiplicativa, meiotica e differenziativa è accompagnata dal loro spostamento dalla parte periferica della parete dei tubuli al lume all'interno dei tubuli. L'**epitelio seminifero** che costituisce la parete dei tubuli seminiferi è quindi una struttura dinamica costituita da popolazioni cellulari in continuo cambiamento.

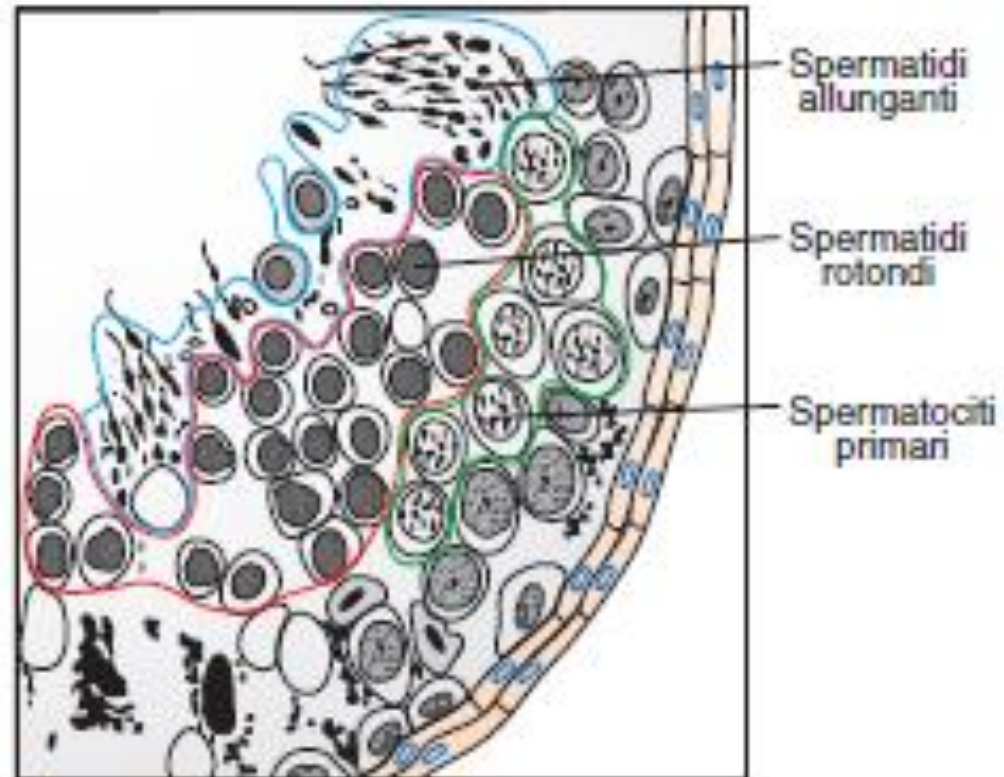
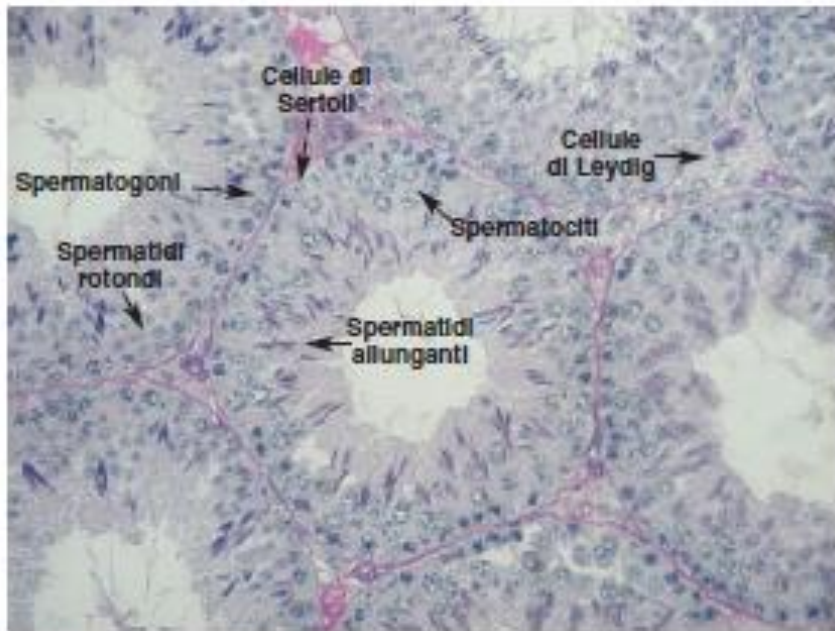
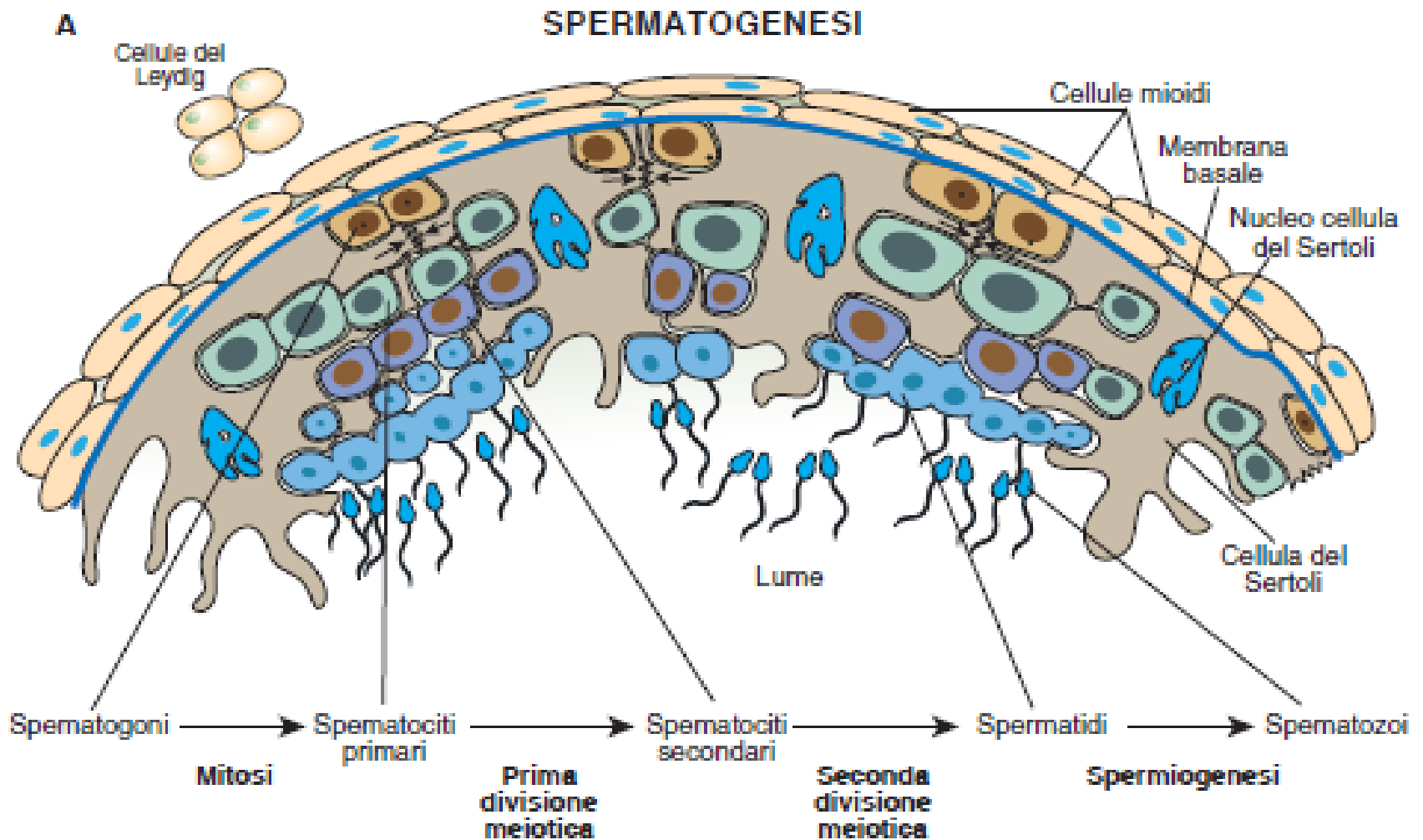
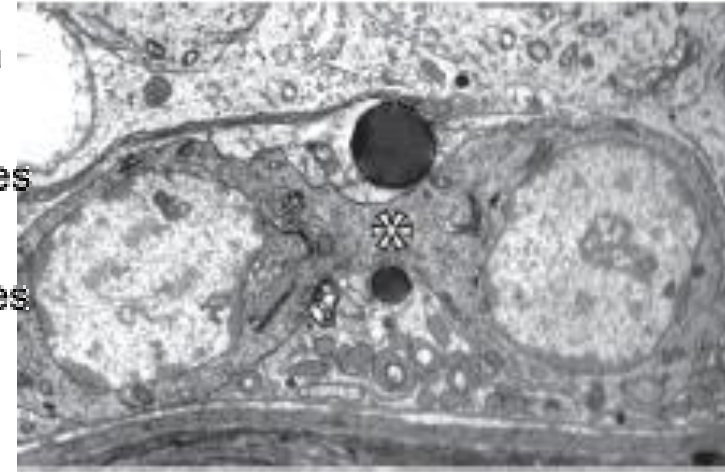
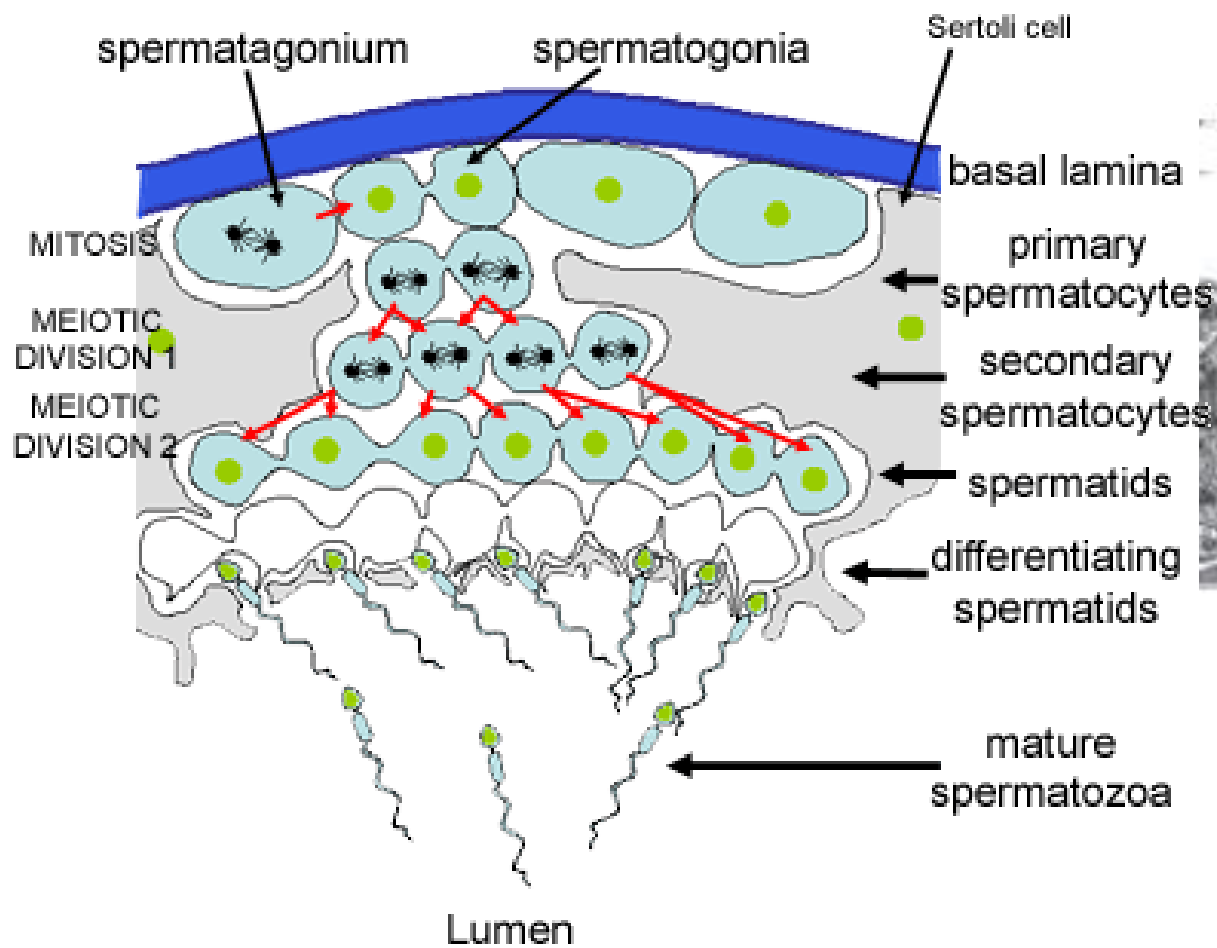


Figura 8

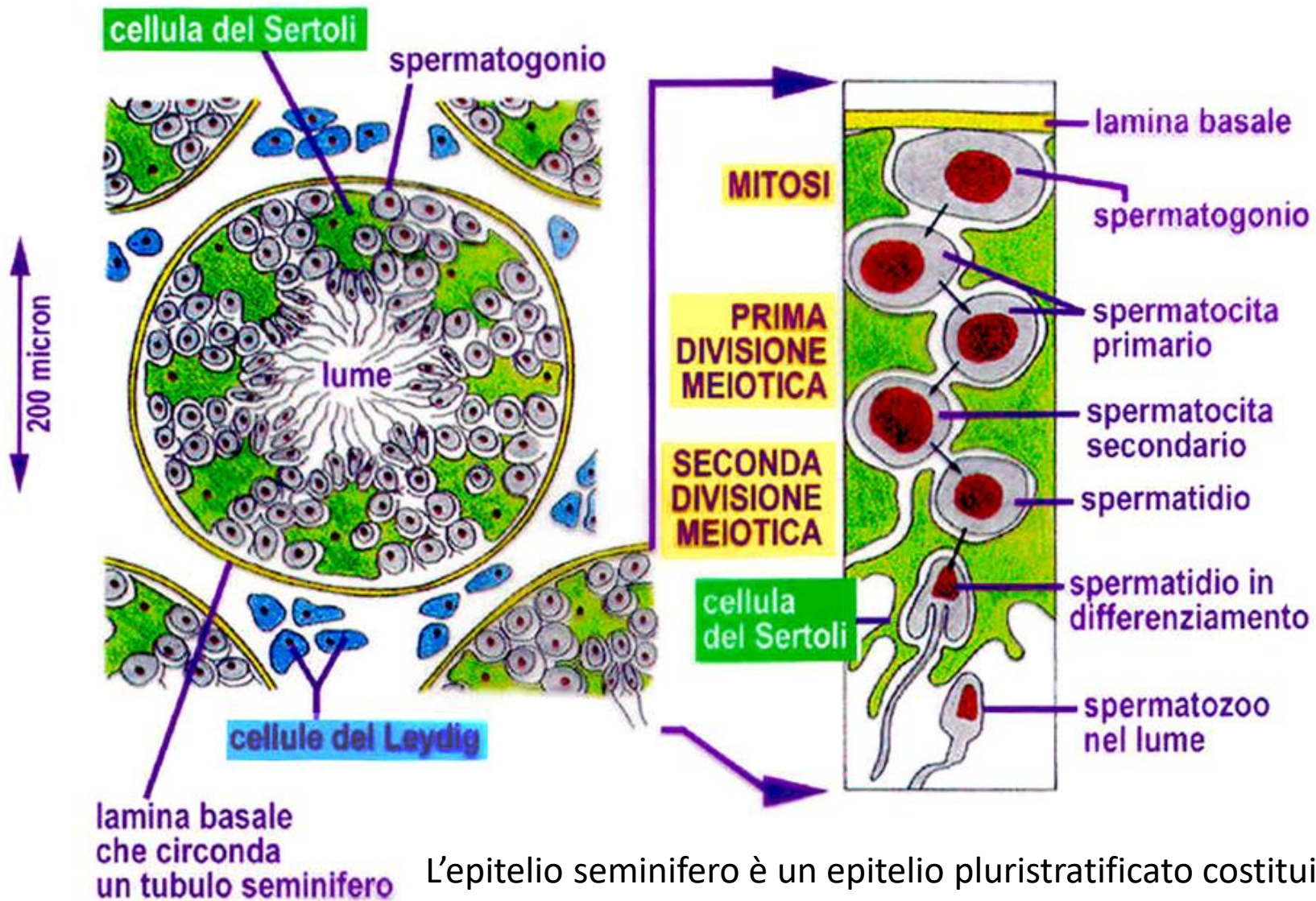


Nell'uomo, ogni 16 giorni una coorte di spermatozoni inizia la spermatogenesi. Poichè la durata del processo di spermatogenesi (74 giorni) è più lunga dell'intervallo fra due successive coorti di spermatozoni che iniziano la maturazione, nell'epitelio coesistono popolazioni in fasi diverse del processo di maturazione.



I gameti in maturazione rimangono uniti attraverso ponti citoplasmatici. Essi servono a sincronizzare la maturazione dei cloni cellulari derivati da uno stesso spermatogonio, ma anche a permettere lo scambio di molecole (ad esempio gli RNA trascritti dai cromosomi X e Y, che non sono completamente omologhi; in questo modo certi prodotti genici di questi due cromosomi possono essere espressi anche nei gameti che sono privi dell'uno o dell'altro cromosoma dopo la meiosi). I ponti sono fragili e le cellule che si separano precocemente possono riacquisire uno stato staminale indifferenziato (spermatogoni di tipo A).

I TUBULI SEMINIFERI DEI MAMMIFERI



L'epitelio seminifero è un epitelio pluristratificato costituito da una componente germinale (gameti in maturazione) e da una componente somatica, le **cellule del Sertoli**.

LE CELLULE DEL SERTOLI SVOLGONO VARIE IMPORTANTI FUNZIONI

Non sono mitoticamente attive – sono arrestate in fase G0/G1 del ciclo cellulare

Funzione di nutrimento e supporto strutturale delle cellule germinali

Convertono il glucosio ematico in lattato, che viene usato come substrato energetico dalle cellule germinali

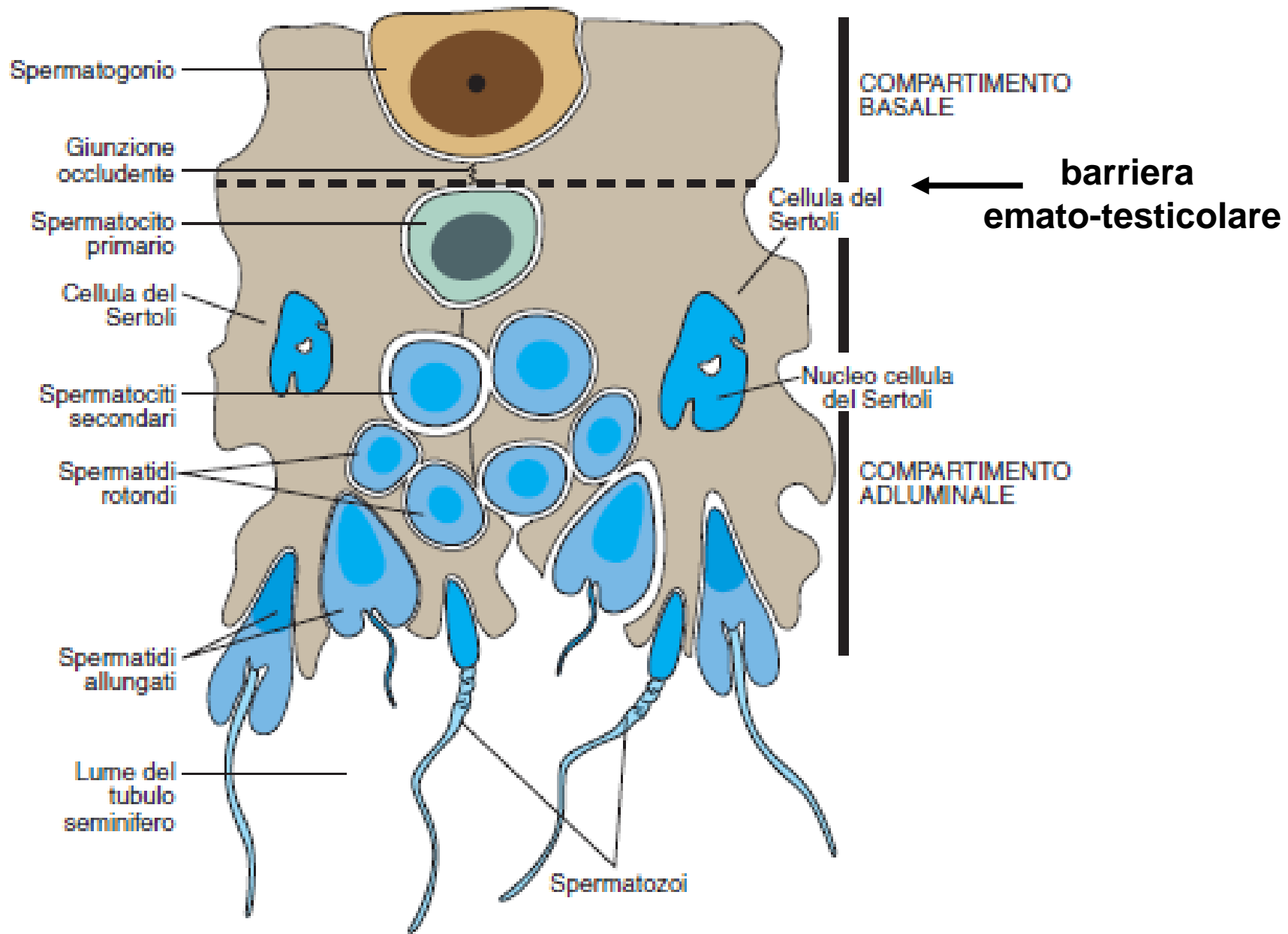
Fagocitosi di cellule germinali degeneranti e di corpi residuali degli spermatidi

Produzione di sostanze endocrine e paracrine
che regolano i processi di gametogenesi

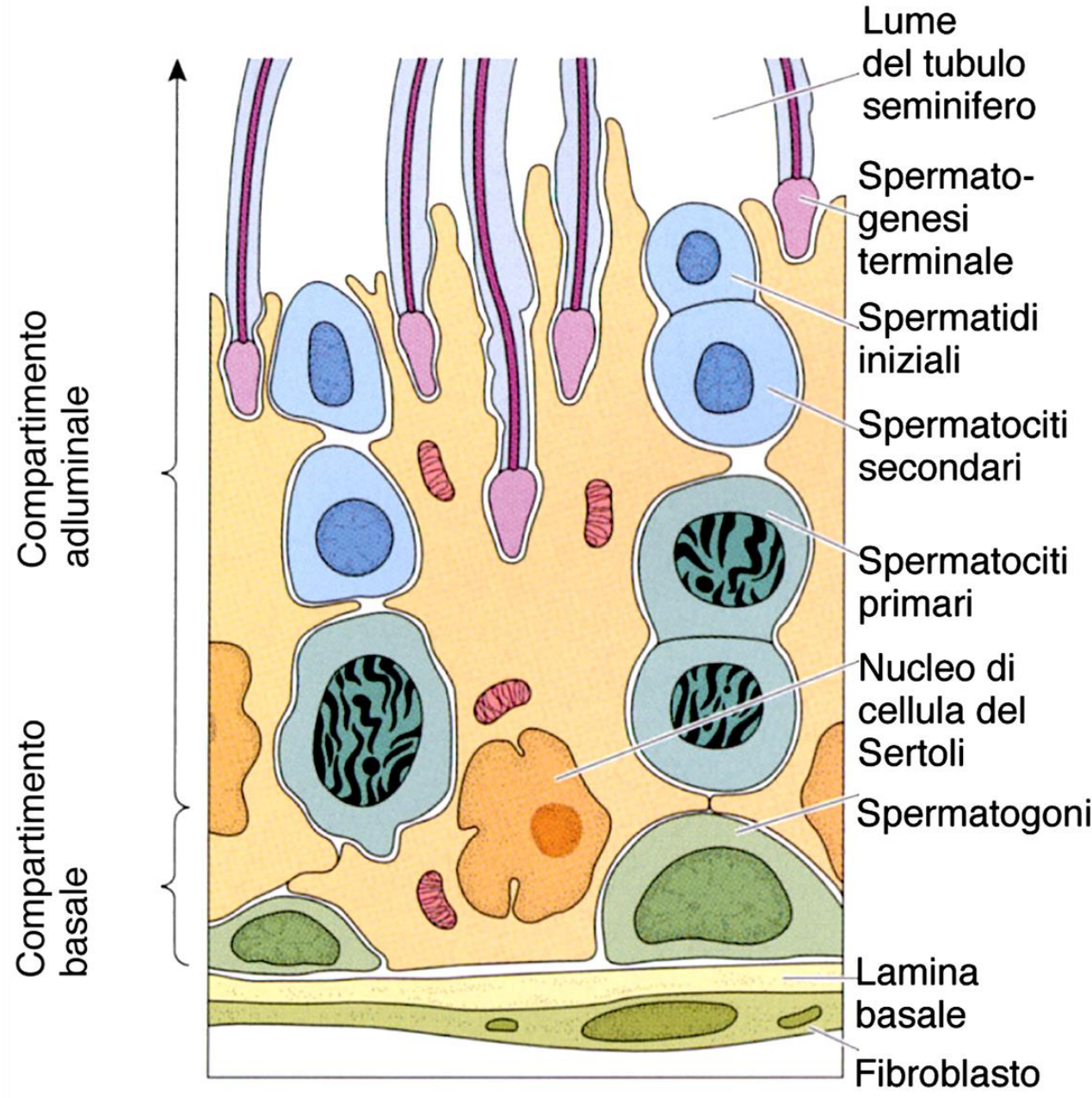
Regolazione del rilascio degli spermatozoi maturi nel lume dei tubuli

Con la barriera emato-testicolare isolano le cellule germinali in maturazione dalla rete vascolare e dal sistema immunitario

B



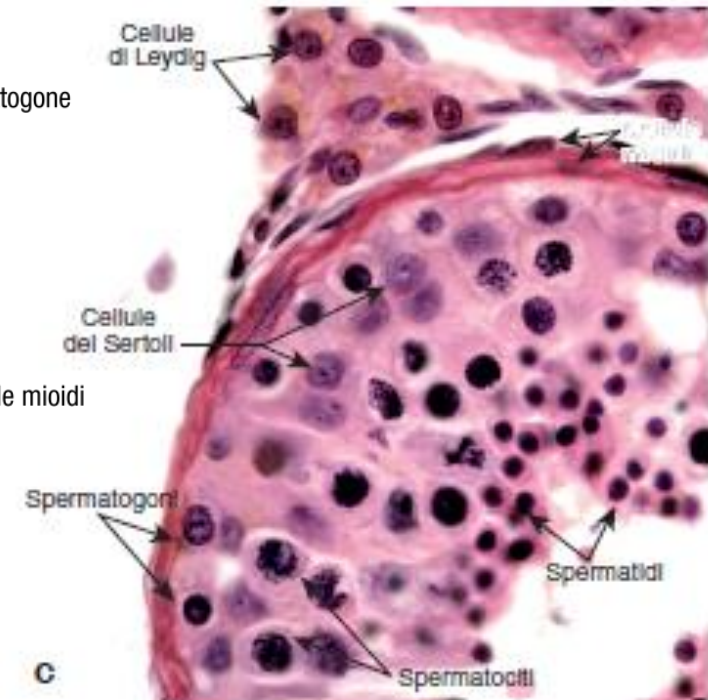
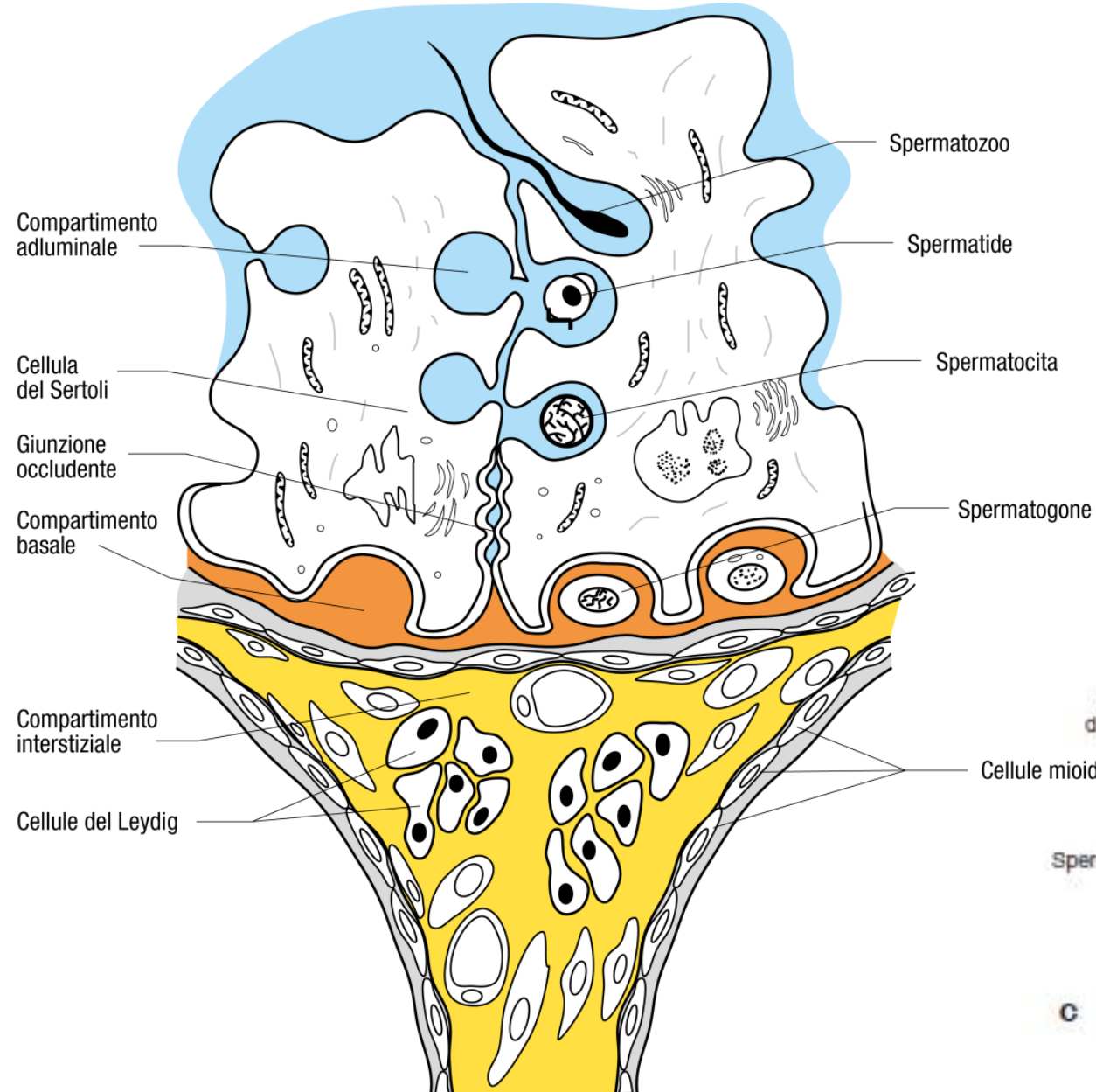
Le cellule germinali si trovano a stretto contatto con le cellule del Sertoli, che formano la **barriera emato-testicolare** tramite giunzioni occludenti. Essa separa l'epitelio nei compartimenti basale (a contatto con la rete sanguigna) e adluminale. Le cellule germinali si trovano inizialmente nel compartimento basale, ma oltrepassano la barriera all'inizio della meiosi e si differenziano nel compartimento adluminale.



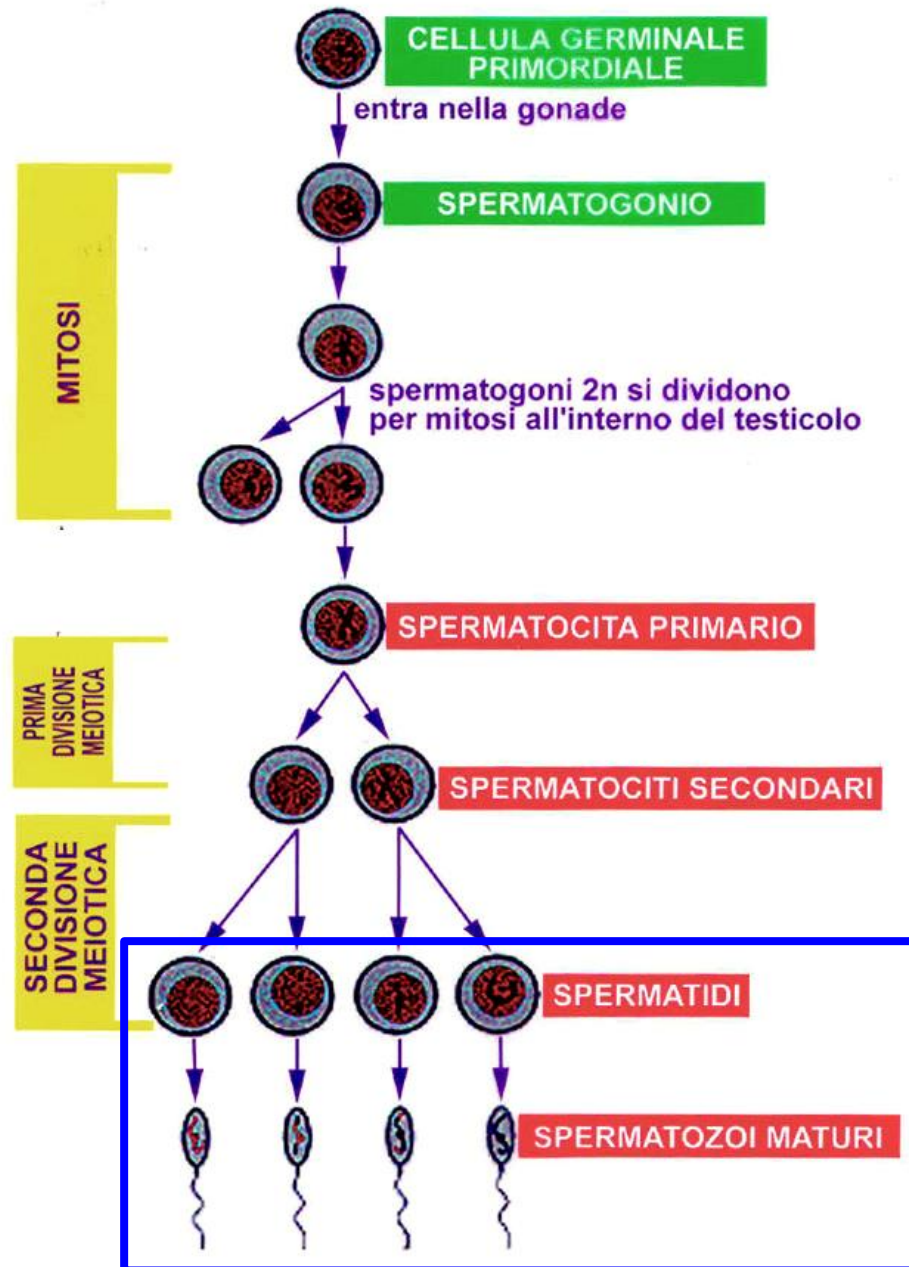
FUNZIONI DELLA BARRIERA EMATO-TESTICOLARE

- Suddivide l'epitelio seminifero in un compartimento basale e in un compartimento adluminale, caratterizzati da due microambienti diversi. Gli spermatogoni nel compartimento basale sono esposti al fluido interstiziale che si origina dai vasi sanguigni; spermatociti, spermatidi e spermatozoi nel compartimento adluminale sono isolati dal fluido interstiziale e sono invece esposti al fluido tubulare, prodotto dalle cellule del Sertoli.
- Agisce come **barriera immunologica**. Gli antigeni espressi negli spermatozoi potrebbero innescare una reazione autoimmune in quanto compaiono successivamente all'acquisizione della competenza immunologica. La barriera isola i gameti in fasi avanzate del processo maturativo dal sistema immunitario proteggendoli da reazioni autoimmuni (**privilegio immunitario del testicolo**). Alla protezione concorrono segnali prodotti dalle cellule del Sertoli, che inibiscono localmente la risposta immunitaria.
- Come fanno i gameti in maturazione ad attraversare la barriera? Le giunzioni occludenti fra le cellule del Sertoli si aprono temporaneamente per permettere il passaggio degli spermatociti all'inizio della meiosi e si richiudono subito dopo. L'apertura temporanea e la riformazione delle giunzioni è regolata da segnali paracrini prodotti dalle cellule del Sertoli e da metalloproteasi prodotte dai gameti.

Gli spazi interstiziali fra i tubuli seminiferi contengono le cellule del Leydig, importanti per la produzione di testosterone



LA SPERMATOGENESI



SPERMIOISTOGENESI: TRASFORMAZIONI MORFO-FUNZIONALI CHE PORTANO AL DIFFERENZIAMENTO DEGLI SPERMATOZOI DAGLI SPERMATIDI

AVVIENE IN QUATTRO FASI PRINCIPALI

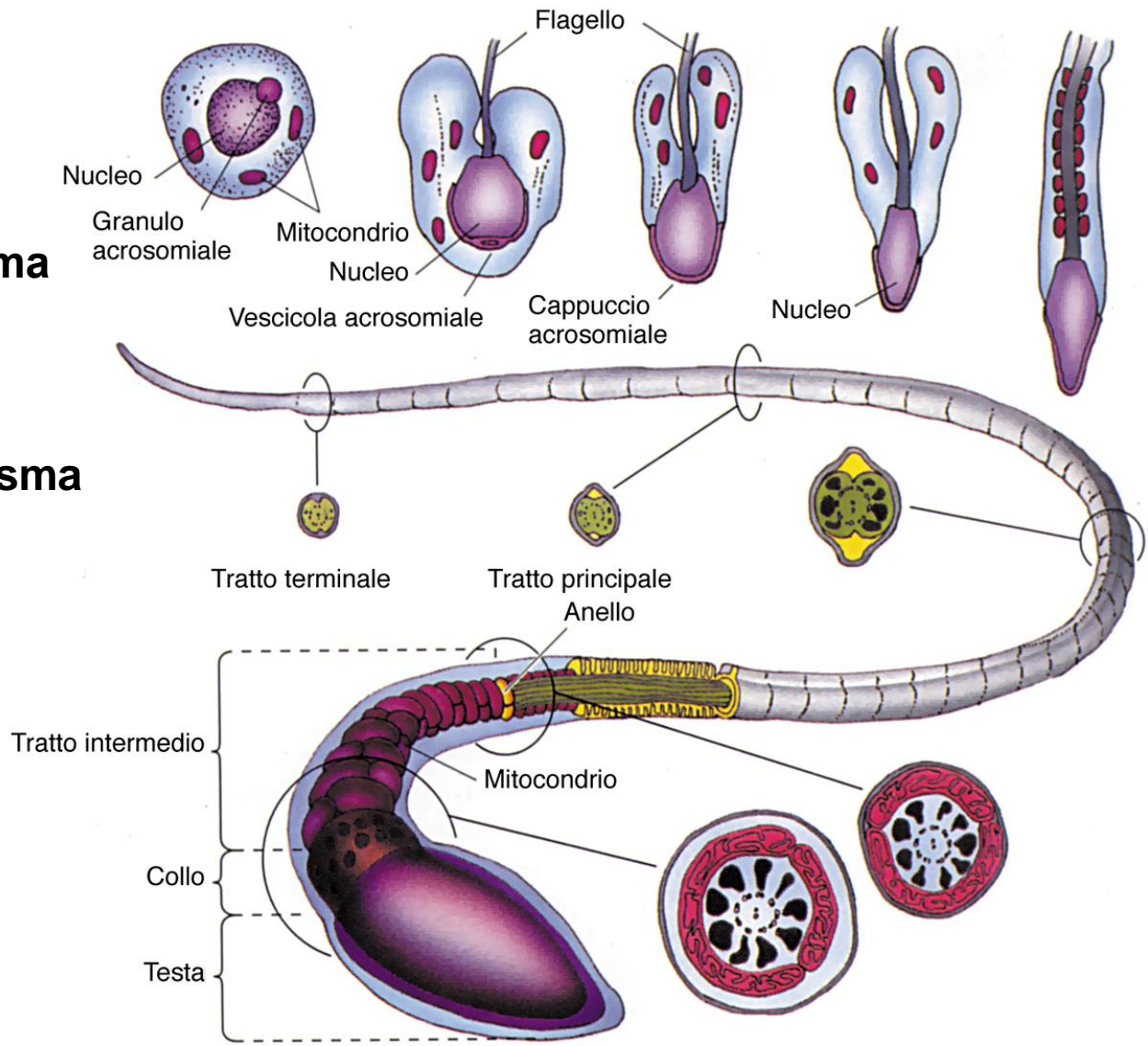
SPERMATIDIO FASE DEL GOLGI FASE ACROSOMIALE FASE INIZIALE DI MATURAZIONE FASE MEDIA DI MATURAZIONE

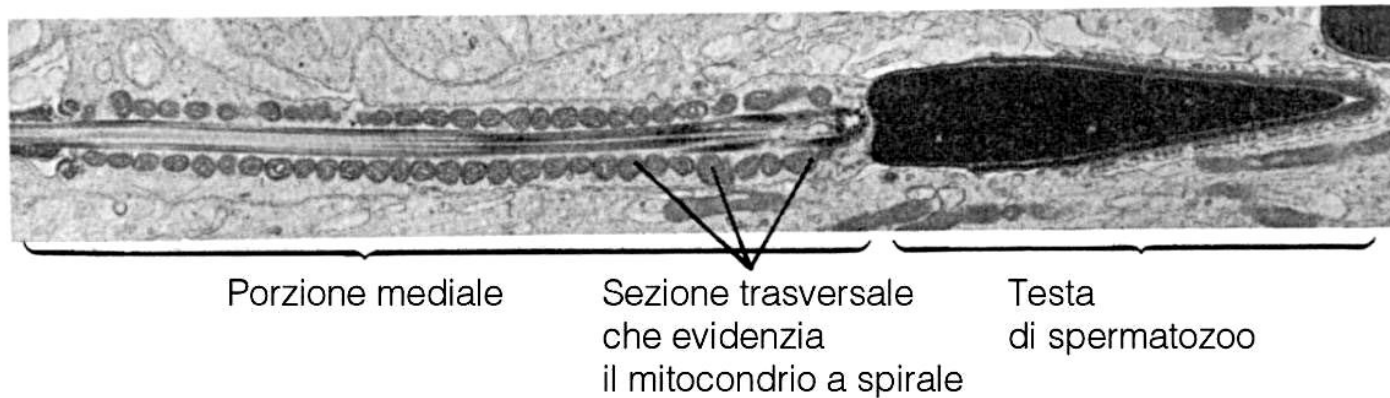
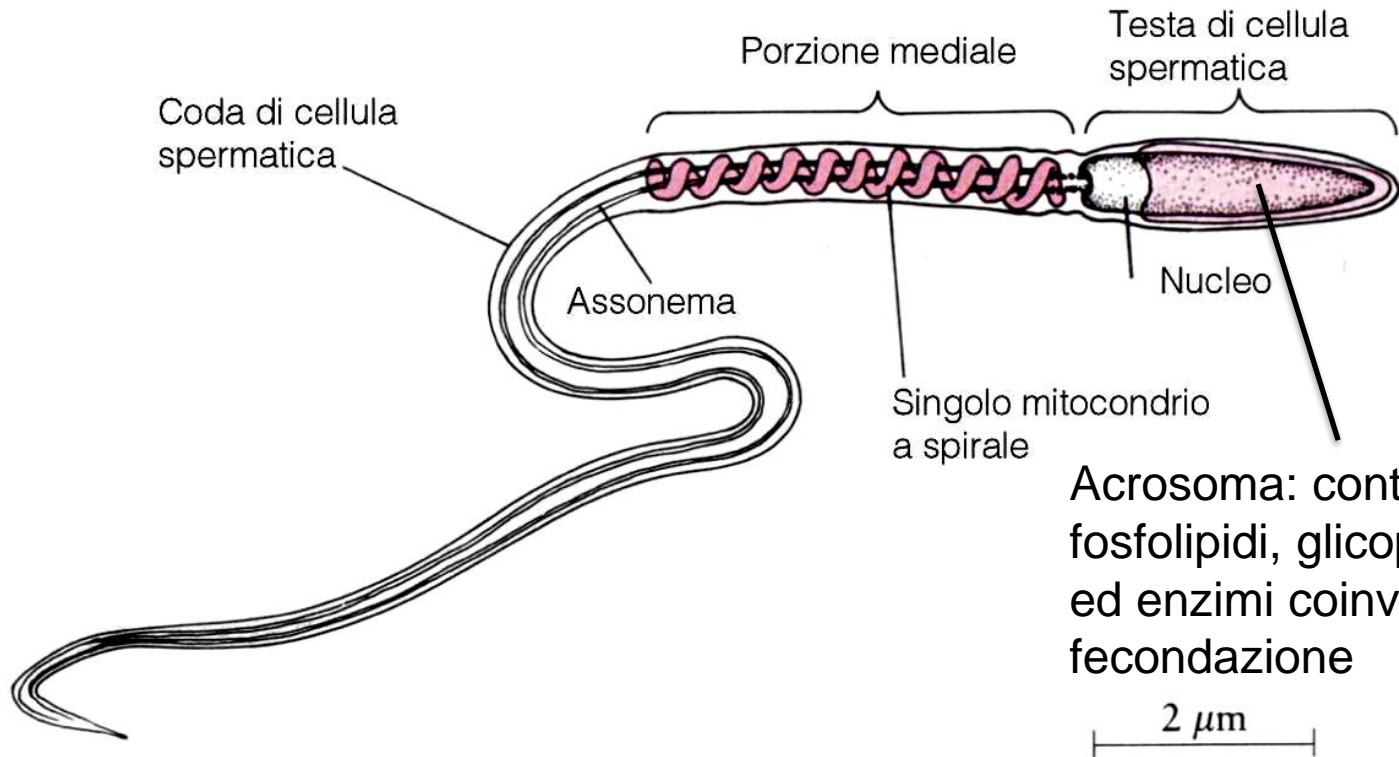
Formazione dell'acrosoma

Sviluppo del flagello

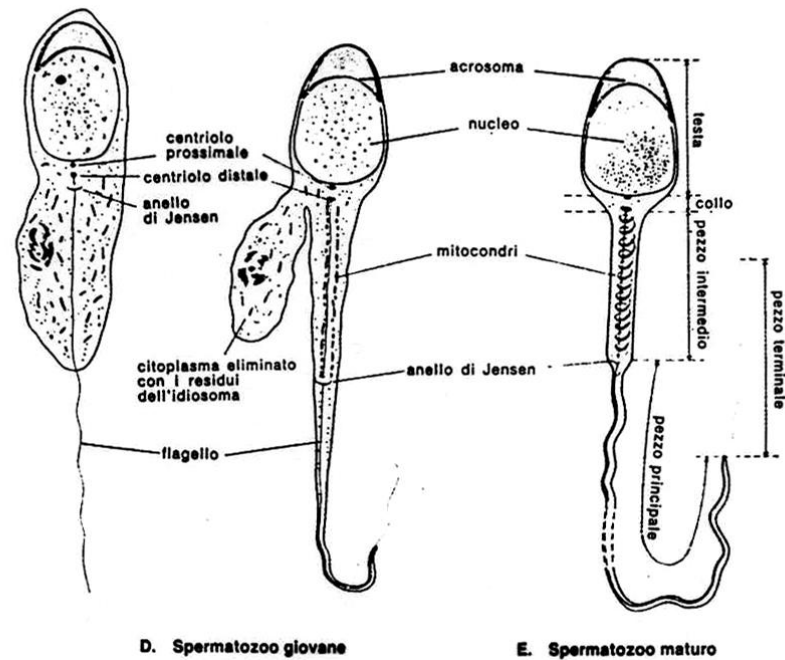
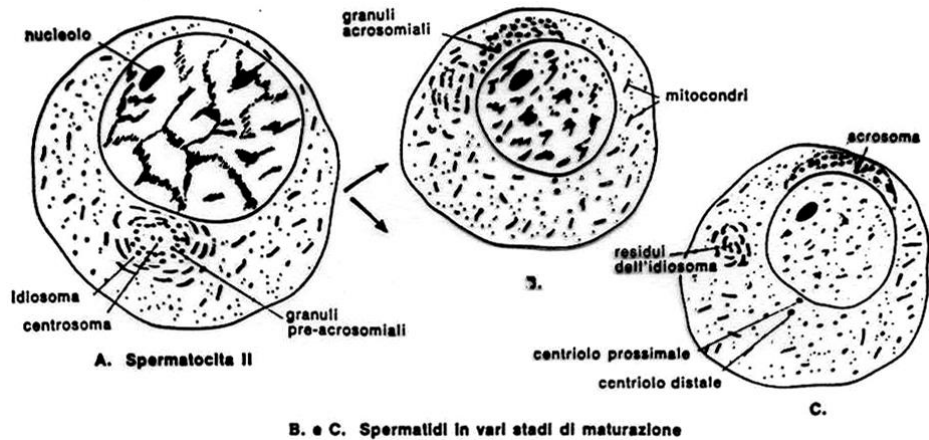
Eliminazione del citoplasma

Condensazione della cromatina nel nucleo

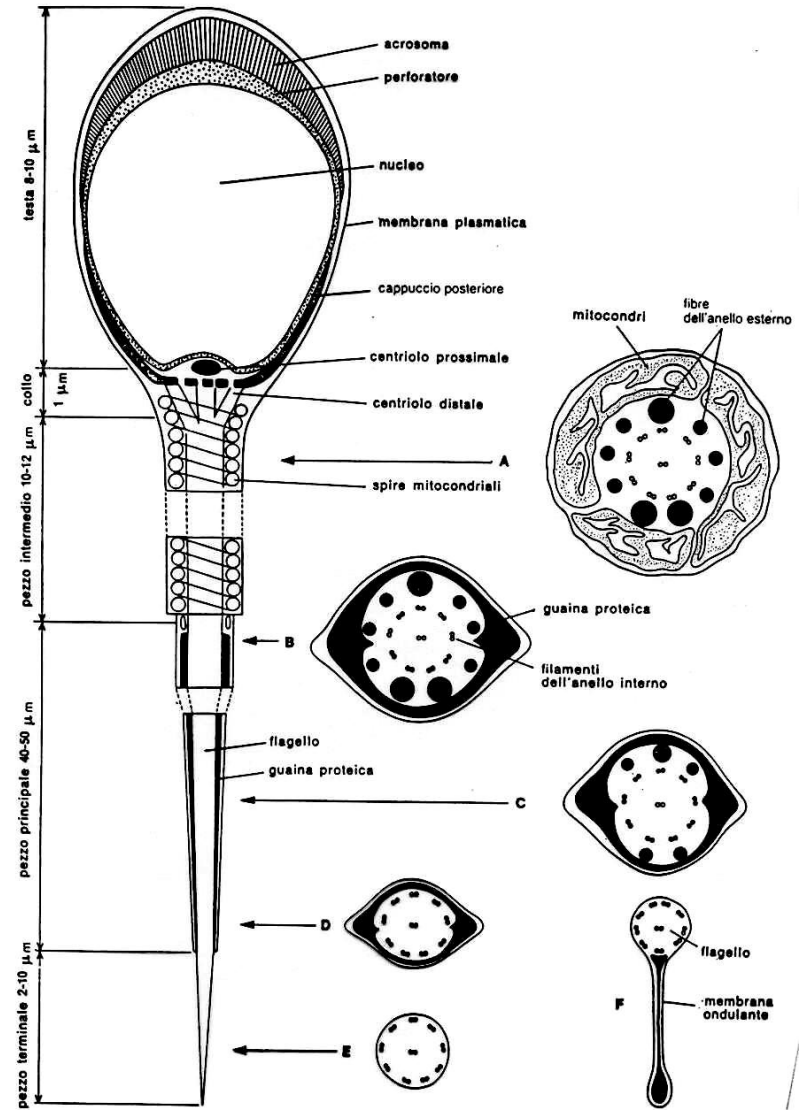




Riduzione del citoplasma



Formazione del flagello



DURANTE LA SPERMIOISTOGENESI LA CROMATINA VA INCONTRO A DISIDRATAZIONE E COMPATTAZIONE

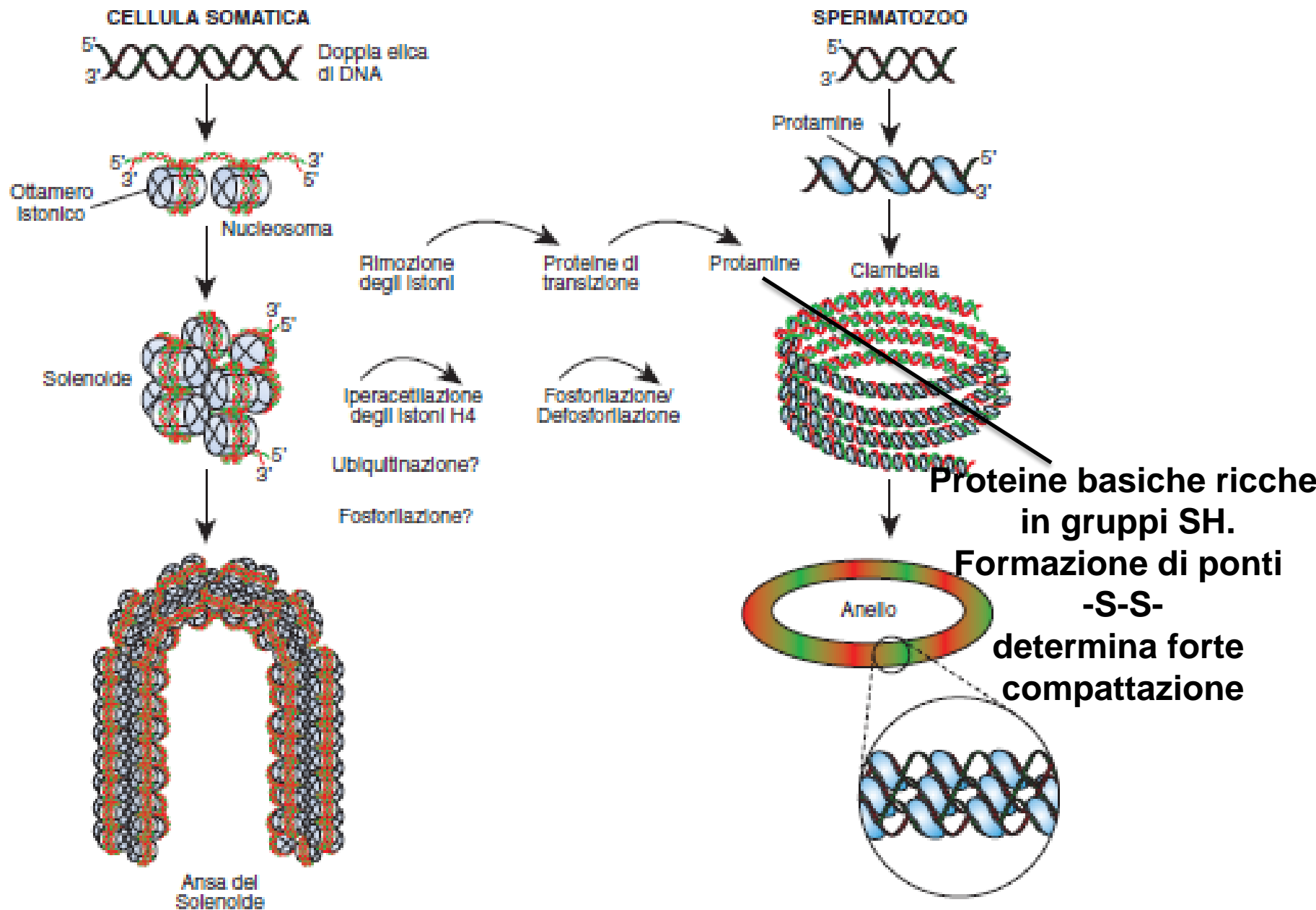
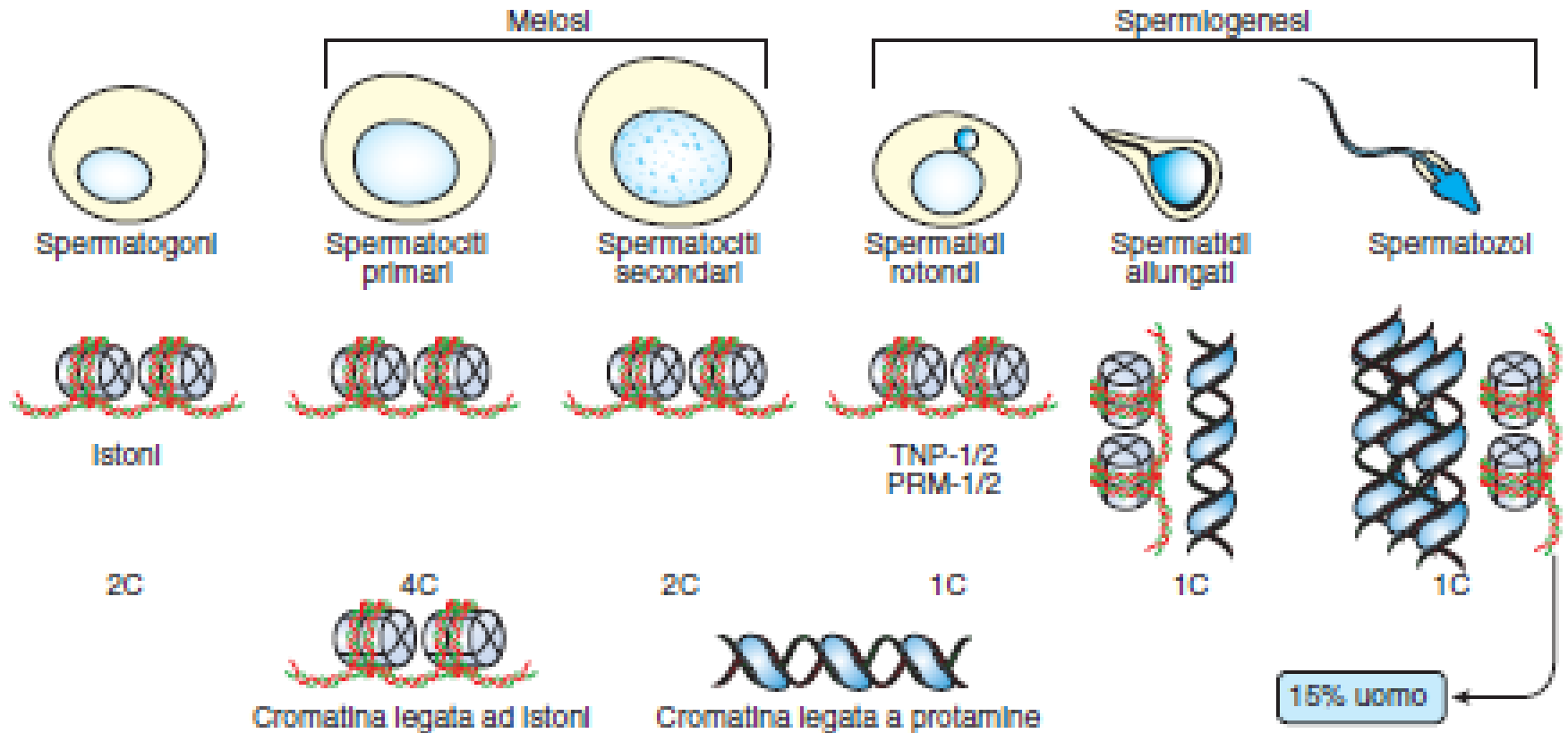


Figura 13

LA SOSTITUZIONE DEGLI ISTONI CON PROTAMINE E' PROGRESSIVA E PUO' ESSERE PARZIALE IN ALCUNE SPECIE

SPERMATOGENESI



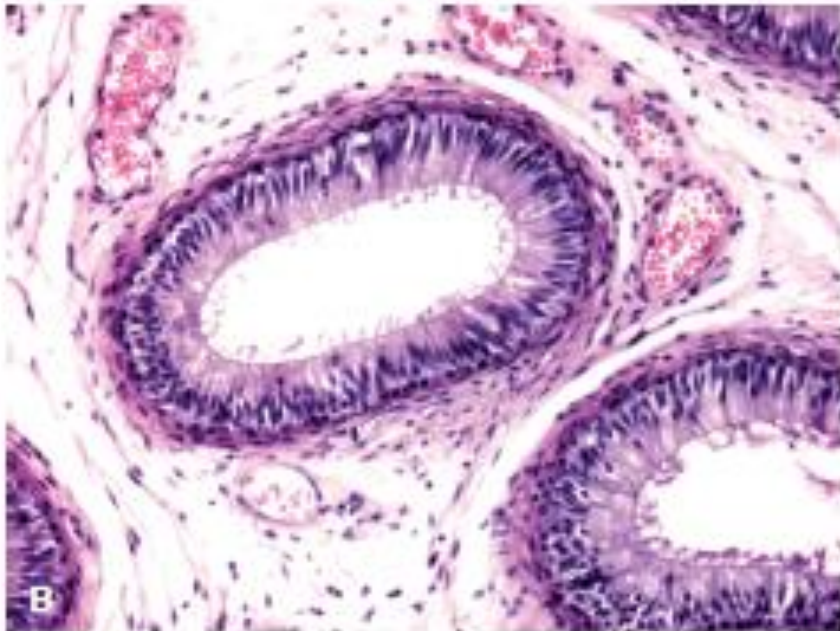
Riduzione del volume nucleare (5% del volume di una cellula somatica)
per facilitare la motilita'.

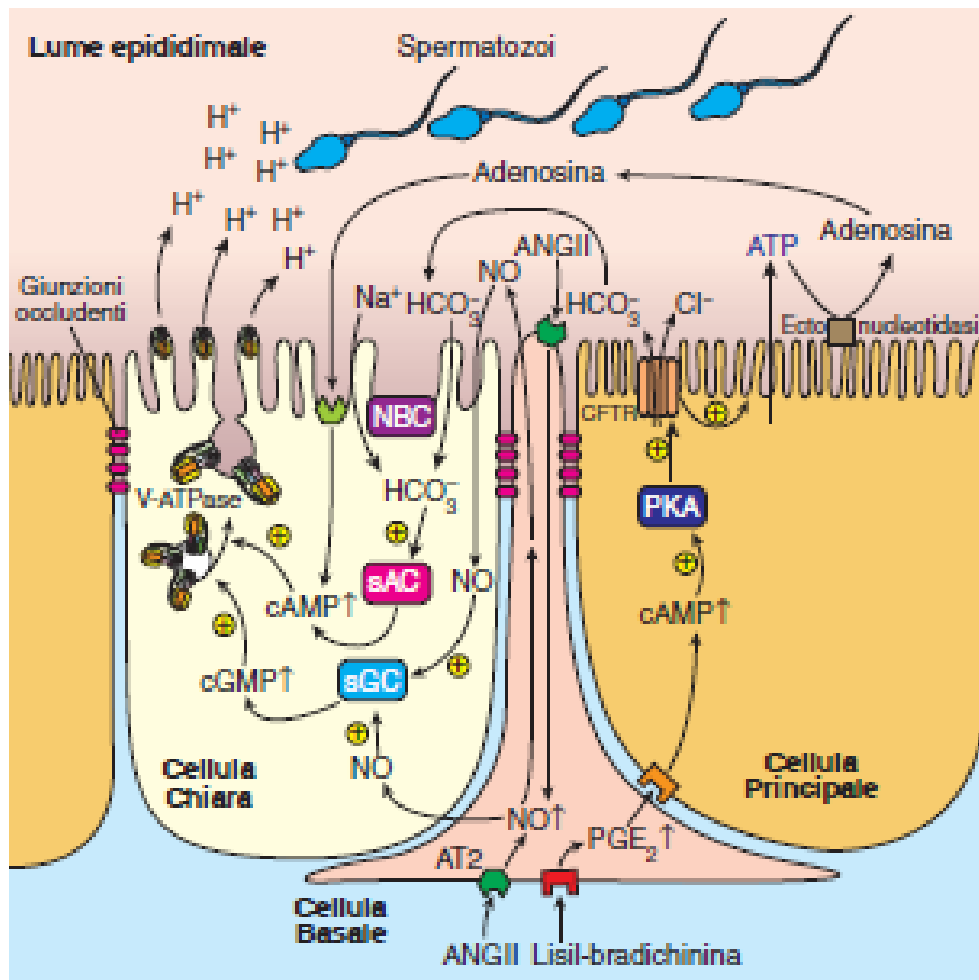
Protezione del DNA da danni fisici o chimici.

Ruolo nella riprogrammazione del genoma paterno durante le prime fasi dello sviluppo.

Il processo di maturazione degli spermatozoi continua durante il passaggio nell'**epididimo**, un dotto molto lungo (circa 6 m) in cui gli spermatozoi permangono per diversi giorni (tempo di transito 2-6 giorni); esso presenta un epitelio pseudostratificato costituito da tre tipi cellulari: cellule basali, principali e chiare (le ultime due con microvilli).

L'epididimo presenta una intensa attività secernente che crea uno specifico microambiente luminale, ricco di proteine, ioni inorganici e piccole molecole organiche che regolano la maturazione degli spermatozoi. Le cellule ependimali presentano giunzioni occludenti, che creano una **barriera emato-epididimale**, che isola l'ambiente luminale dal sistema vascolare, mantenendone la composizione, e funge come barriera immunologica per gli spermatozoi.





Per impedire l'attivazione prematura degli spermatozoi nell'epididimo, è necessario mantenere un **ambiente acido**. Il microambiente luminale dell'epididimo viene acidificato grazie a una pompa protonica ATPasi presente nella membrana apicale delle cellule chiare. La pompa protonica viene stimolata da segnali biochimici innescati dalle cellule principali e dalle cellule chiare.

Nell'epididimo, la membrana plasmatica degli spermatozoi si arricchisce di colesterolo, che ne riduce la fluidità prevenendo la fusione prematura con l'acrosoma (che dovrà avvenire durante la fecondazione), e le proteine di superficie vengono mascherate per evitare l'attacco dal sistema immunitario femminile. Tali modifiche rendono lo spermatozoo temporaneamente incapace di interagire con il gamete femminile e dovranno essere rimosse durante il passaggio nei tratti dell'apparato genitale femminile.