

- ***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.



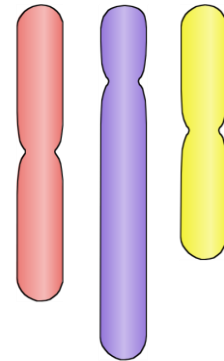
Linea maschile
(spermatogenesi)

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.

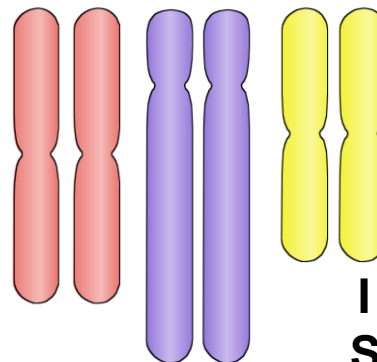
**NEI VERTEBRATI A RIPRODUZIONE SESSUATA GENERALMENTE
LE CELLULE GERMINALI (GAMETI) HANNO UN CORREDO
CROMOSOMICO APLOIDE, QUELLE
SOMATICHE HANNO UN CORREDO DIPLOIDE**

Haploid (N)



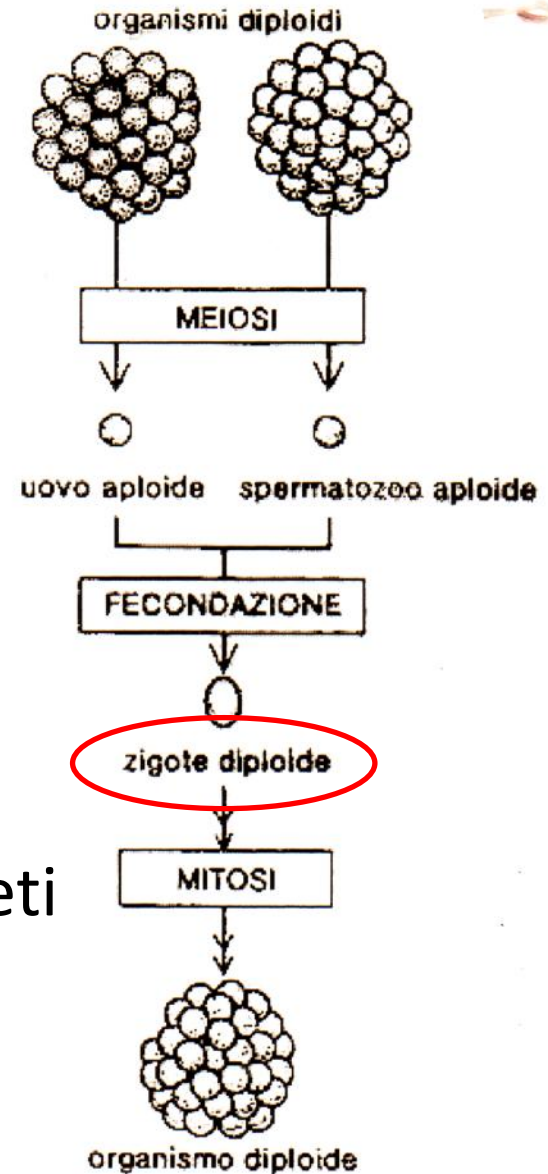
**LE CELLULE GERMINALI
CONTENGONO UNA SOLA
COPIA DI CIASCUN
CROMOSOMA**

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

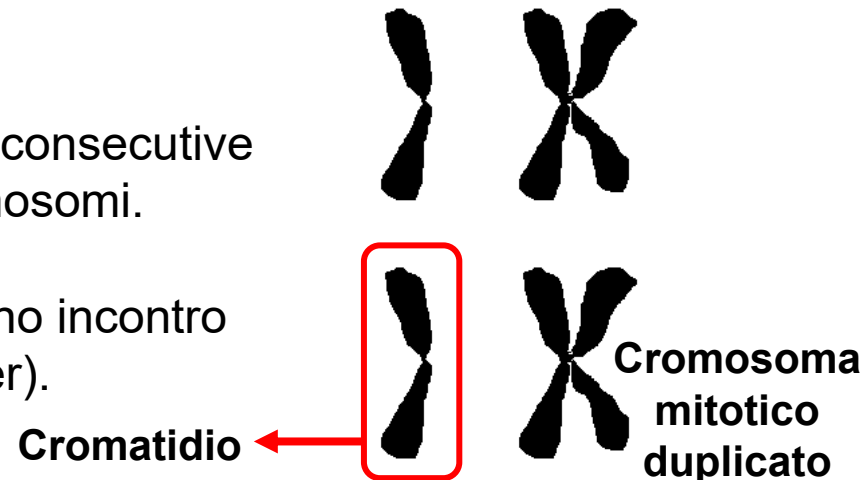
Processo di divisione del corredo cromosomico durante la divisione di cellule somatiche. Ciascuna cellula figlia eredita una copia dei cromatidi paterni e dei cromatidi materni.

MEIOSI

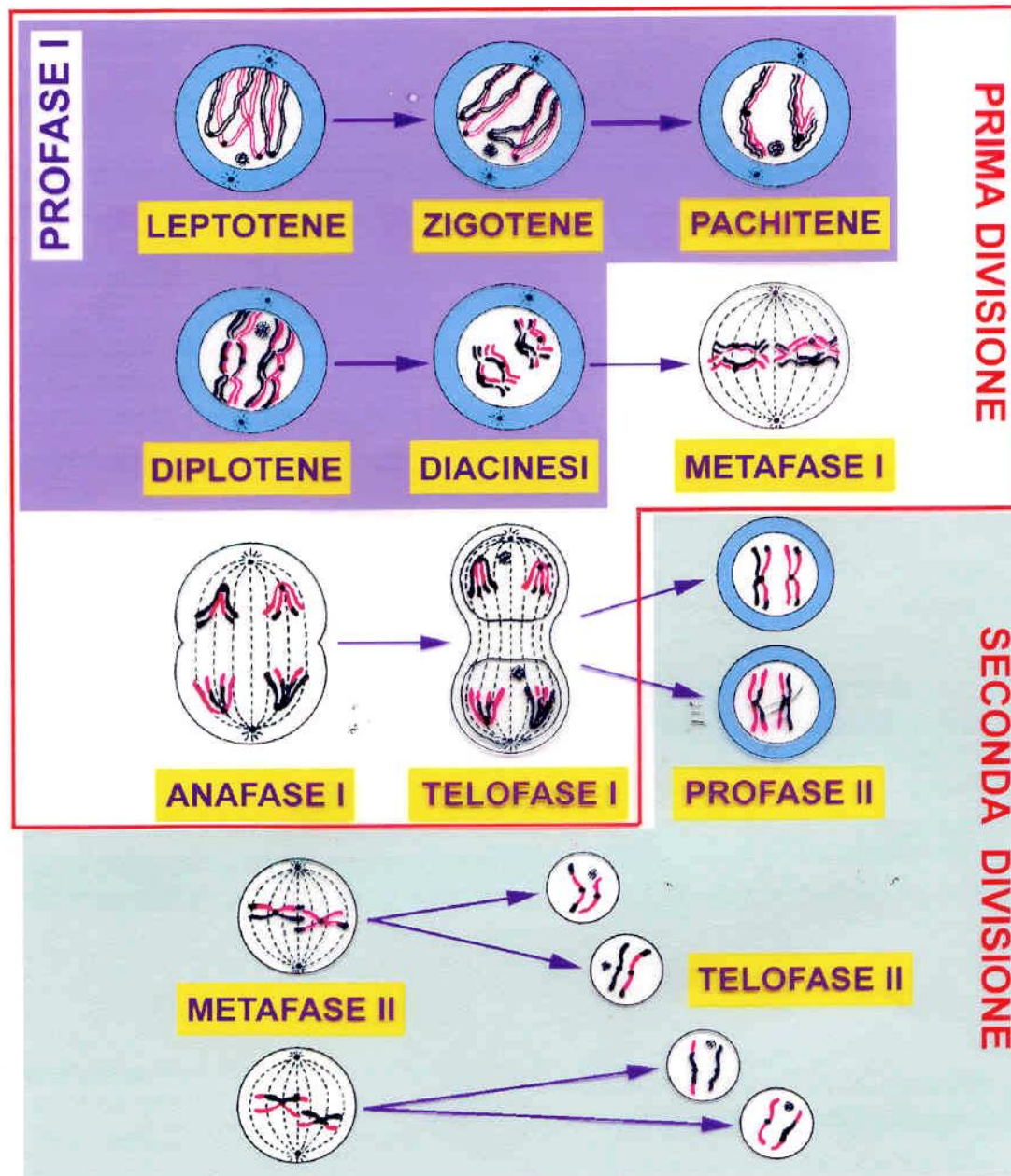
Processo di divisione del corredo cromosomico durante la formazione dei gameti. Per ciascun cromosoma, ciascun gamete eredita un solo cromatidio paterno o materno.

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).



STADI DELLA MEIOSI



DURANTE LA PRIMA PROFASE MEIOTICA HA LUOGO L'APPAIAMENTO DEI CROMOSOMI OMOLOGHI E LA RICOMBINAZIONE (CROSSING-OVER)

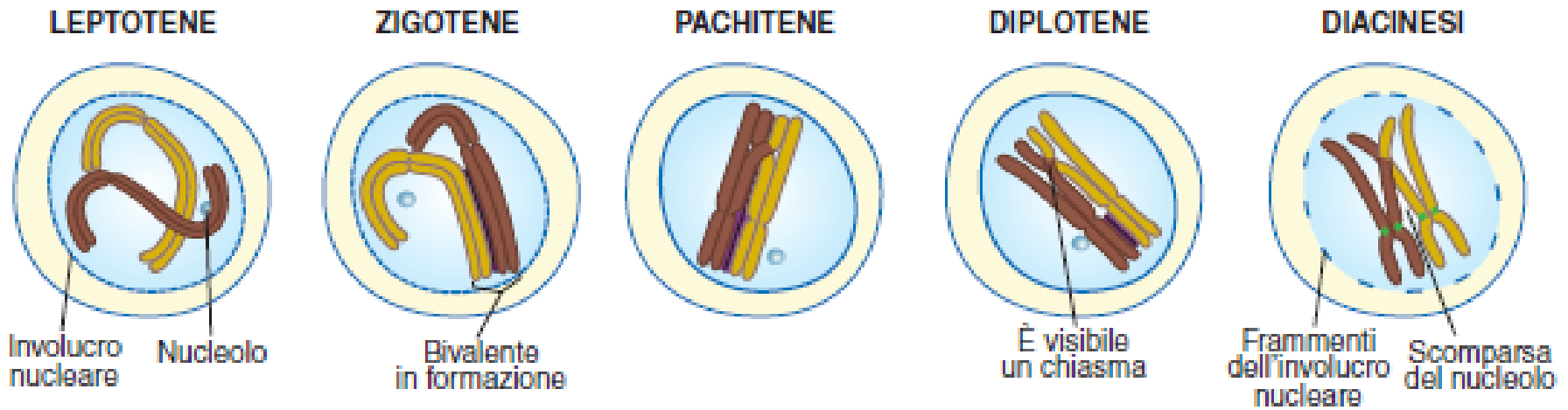


Figura 1

L'APPAIAMENTO DEI CROMOSOMI OMOLOGHI E' MEDIATO DAL COMPLESSO SINAPTONEMALE

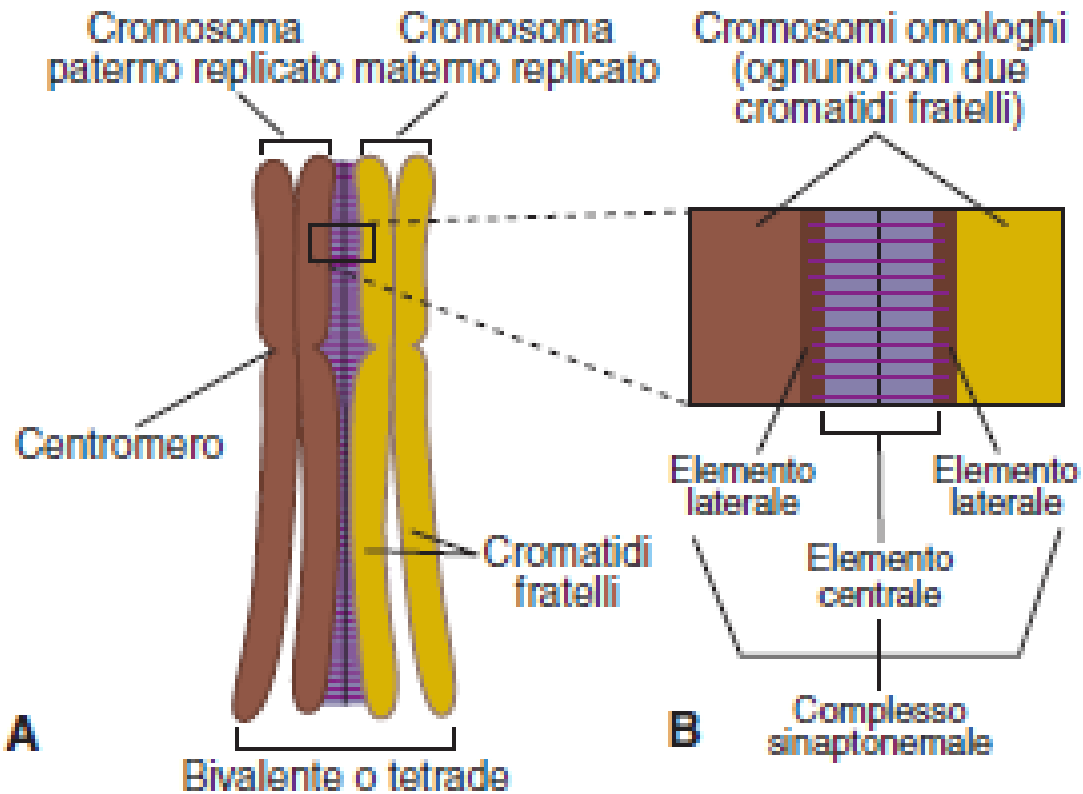


Figura 2

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

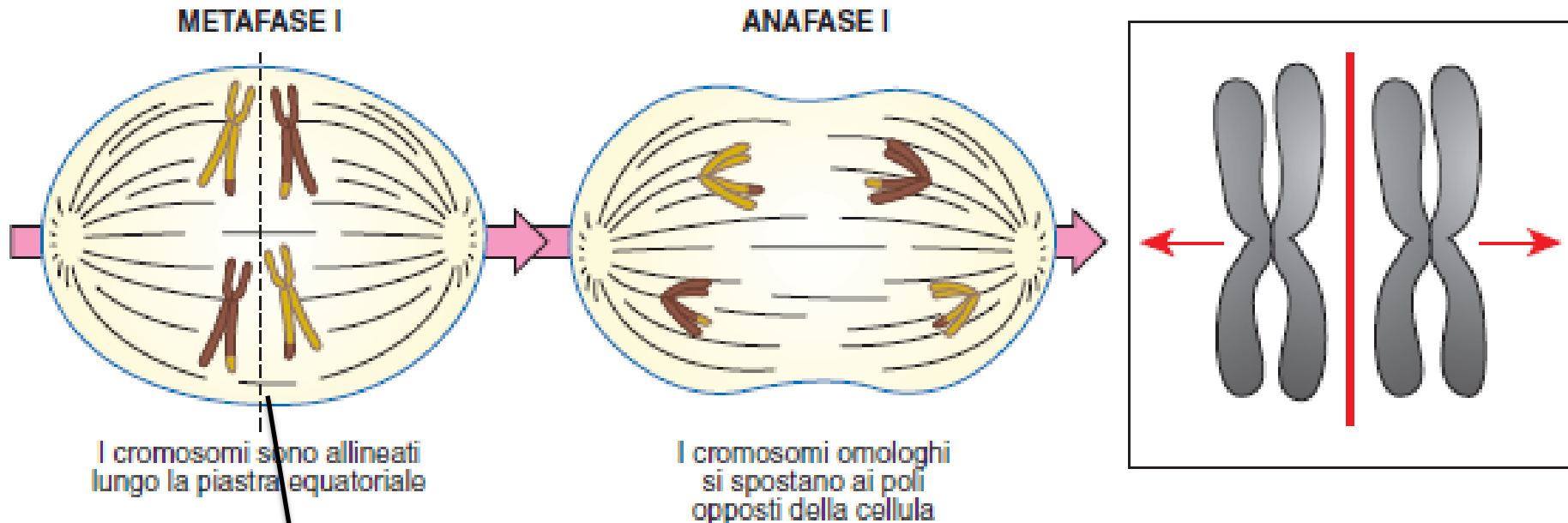


Figura 3

**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

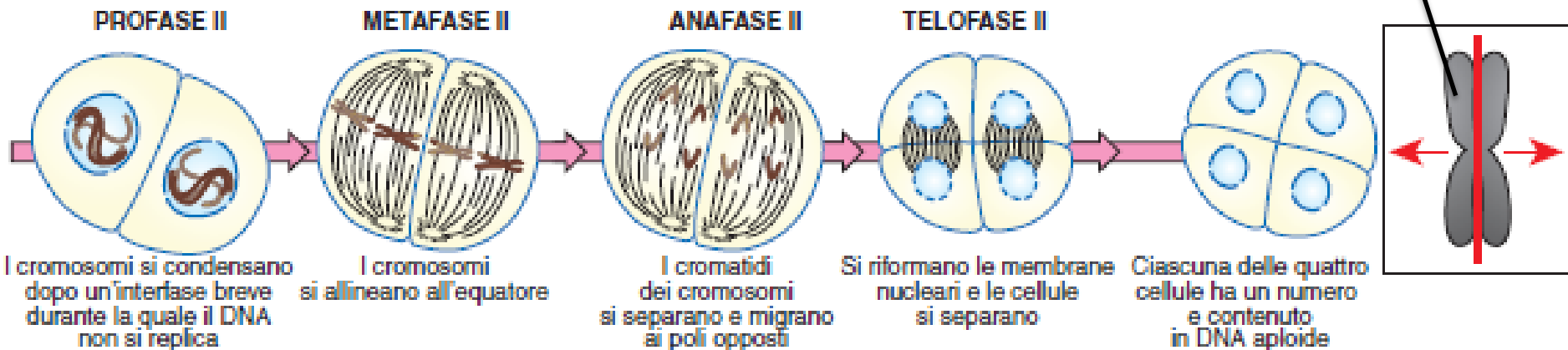
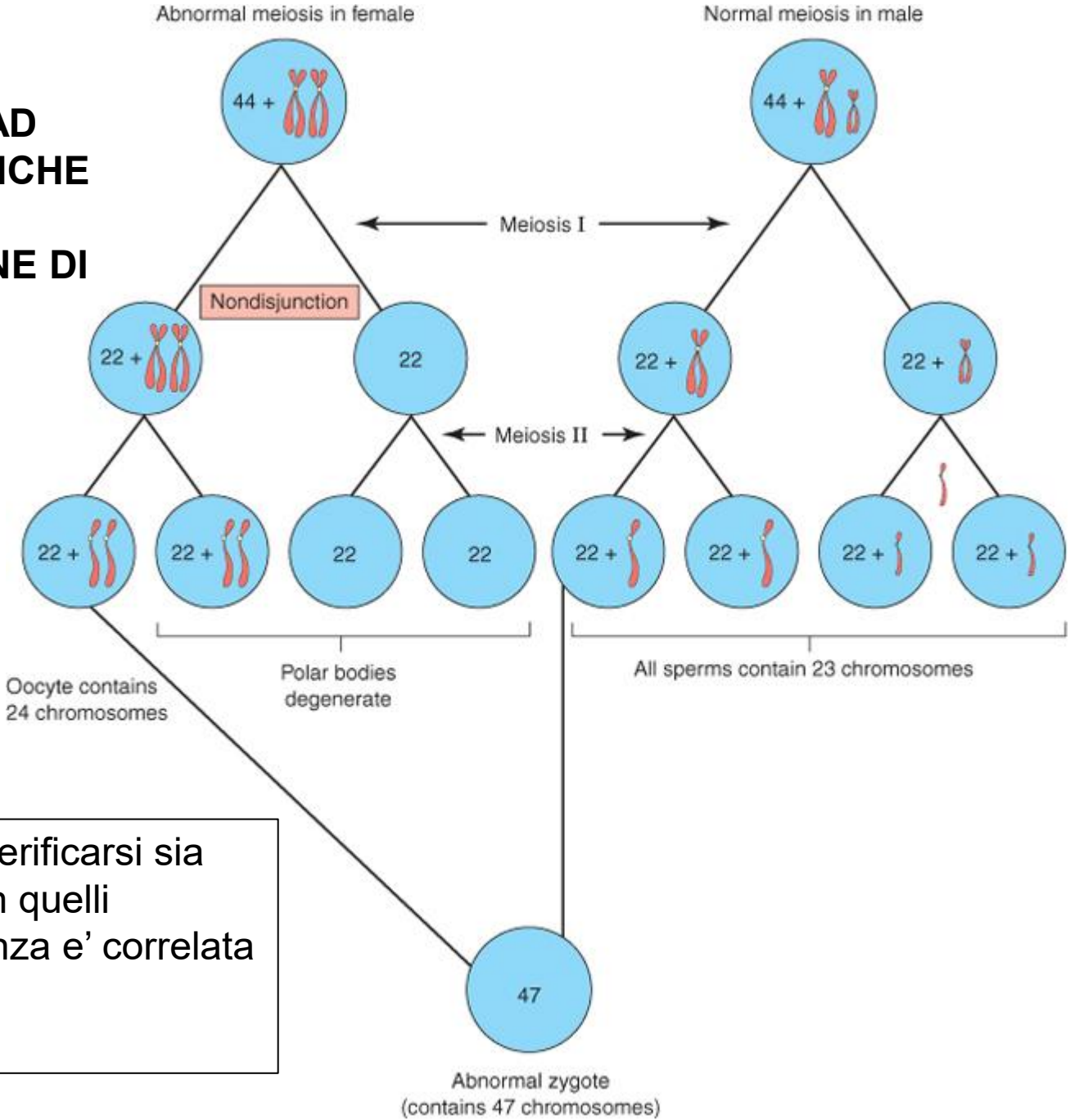


Figura 4

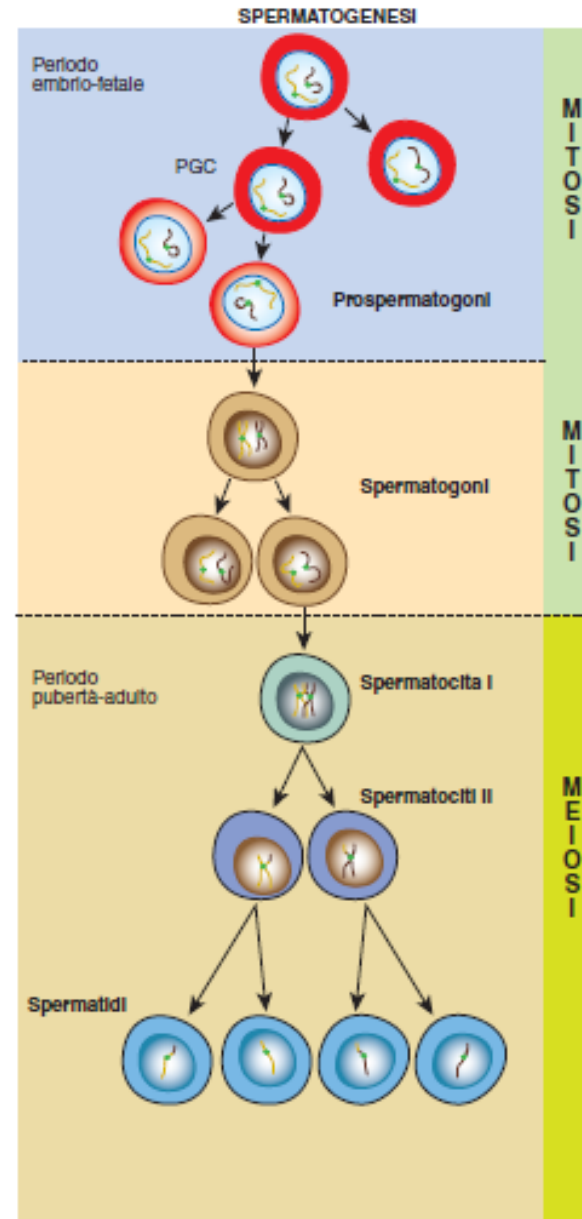
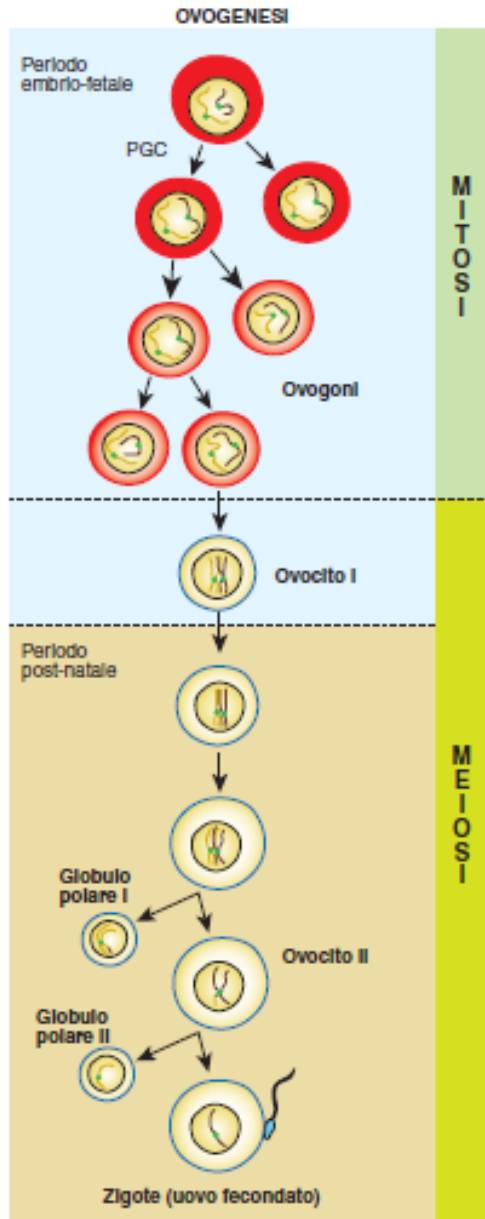
**ALTERAZIONI NEL
PROCESSO MEIOTICO
POSSONO CONDURRE AD
ANOMALIE CROMOSOMICHE
NELLO ZIGOTE, CON
PERDITA O ACQUISIZIONE DI
UN CROMOSOMA
(ANEUPLOIDIE)**



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

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'

Fasi della gametogenesi

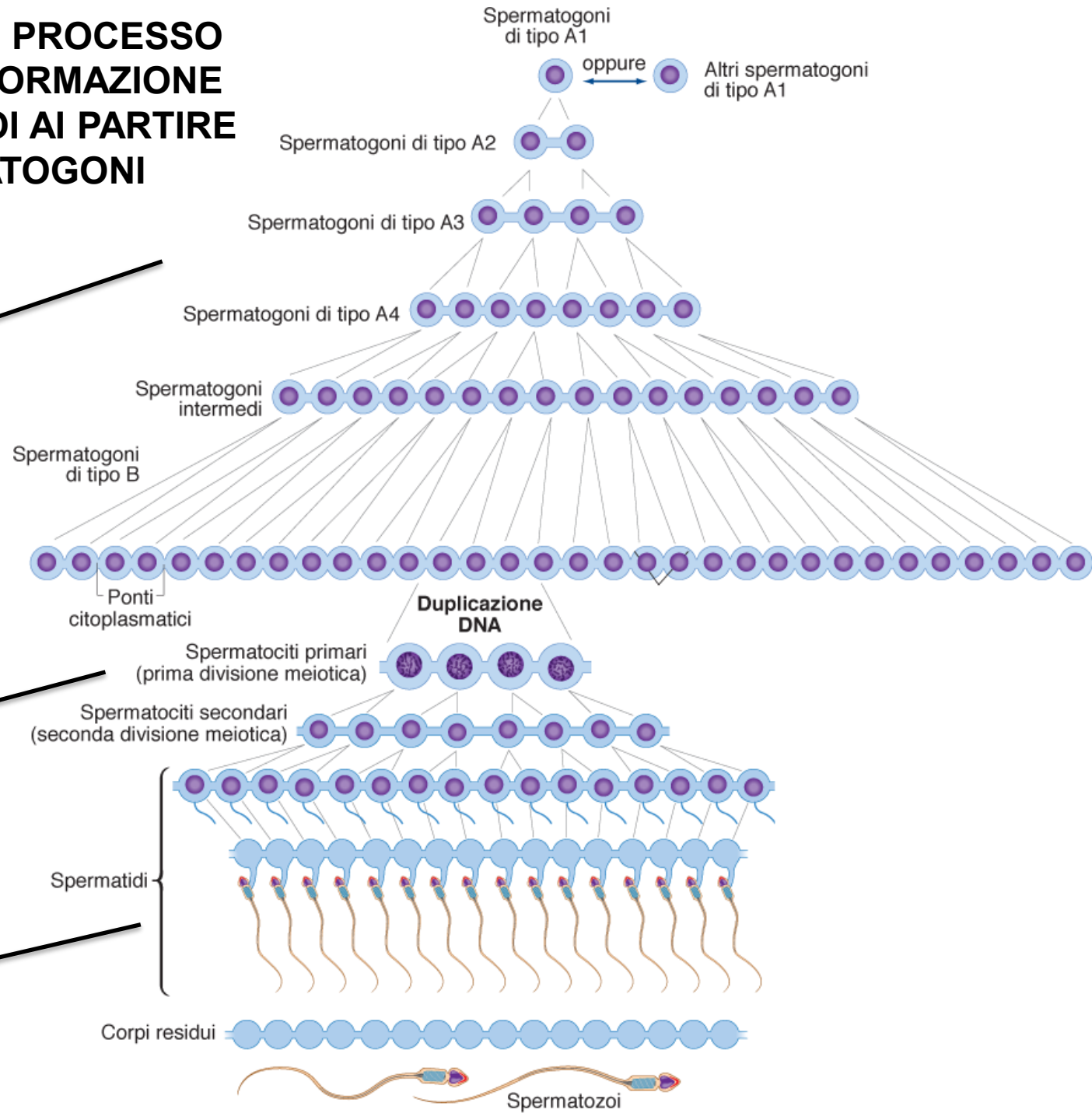
- *Fase Mitotica*: intensa proliferazione delle cellule germinali staminali con lo scopo di aumentare il numero delle cellule germinali
- *Fase meiotica*: riduzione del materiale cromosomico nelle cellule germinali (da $2n$ a n)
- *Maturazione meiotica*: è specifica delle cellule germinali femminili; 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.

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

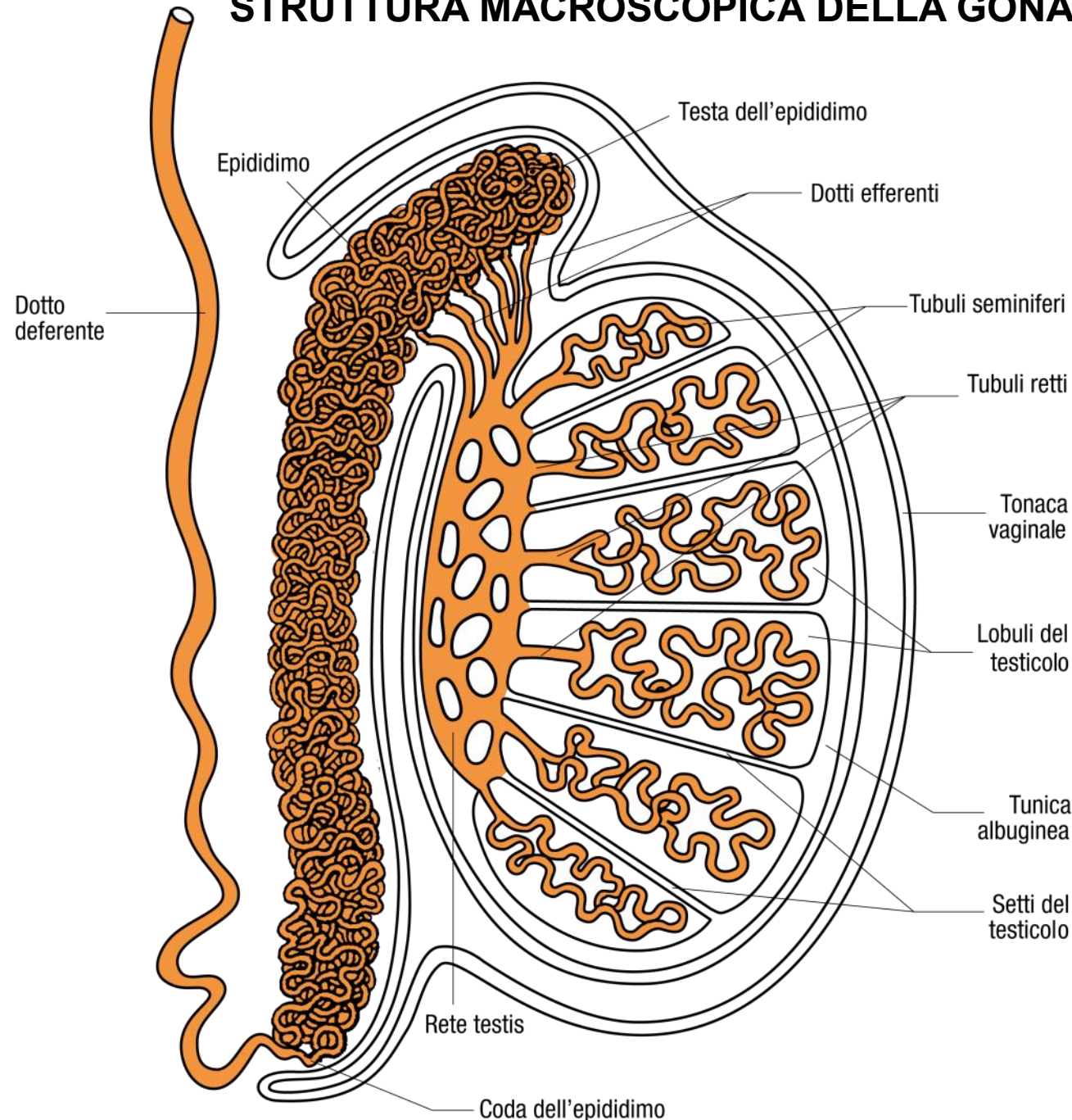
Fase moltiplicativa:
divisione mitotica degli spermatogoni

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 (tonaca albuginea).
- È diviso in 100-200 lobuli da setti connettivali che si formano da prolungamenti della tonaca 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.

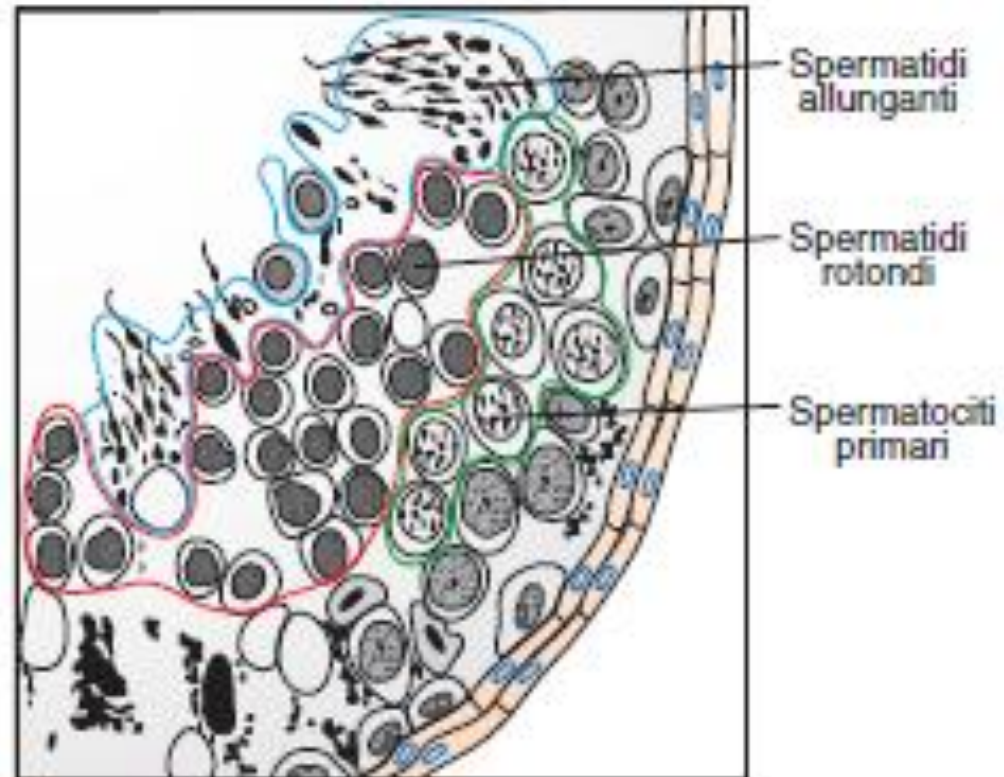
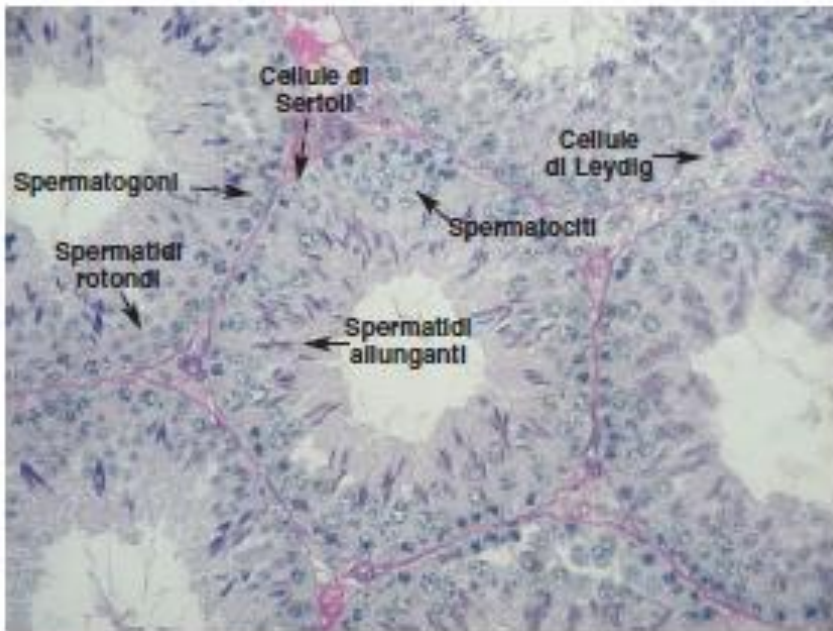
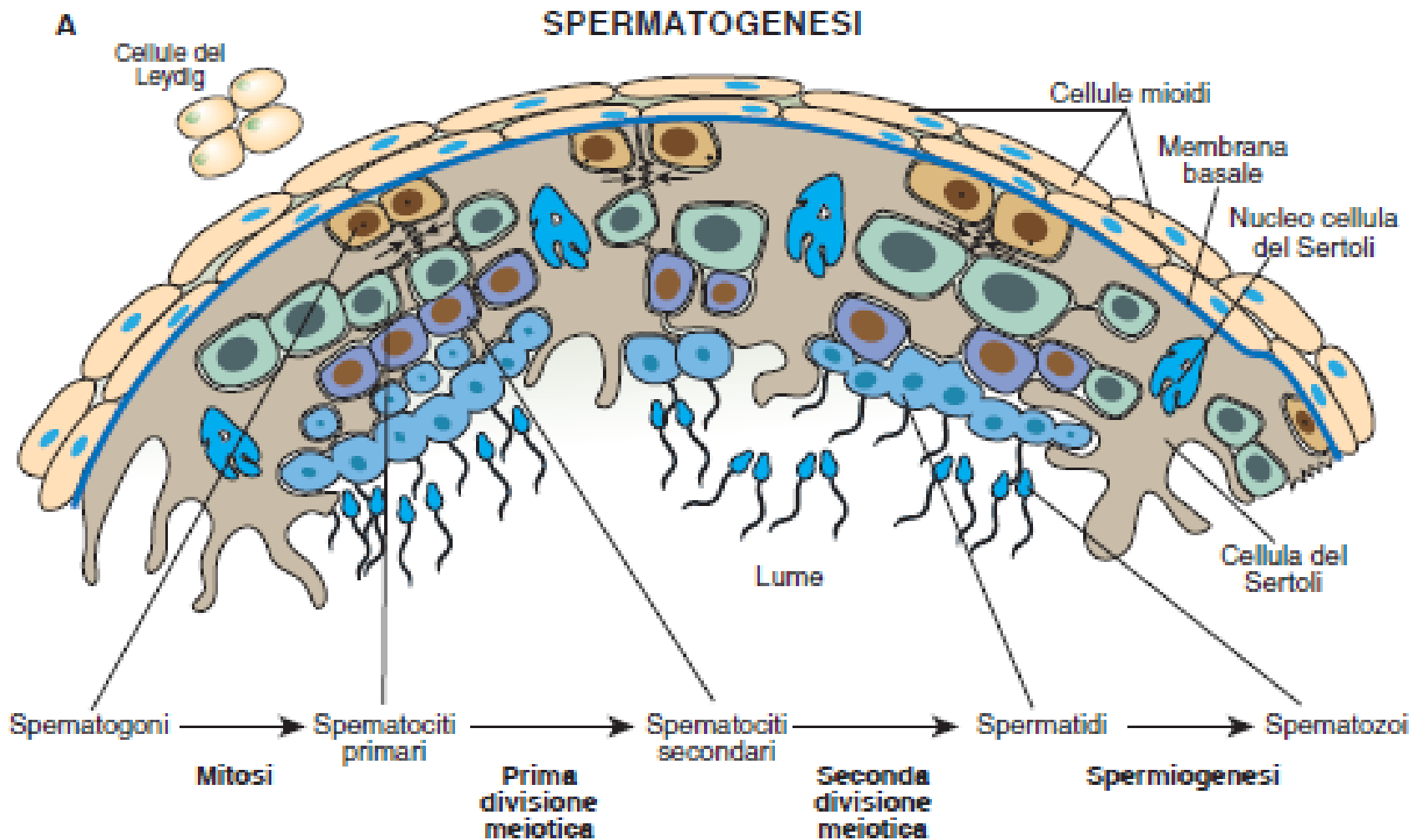
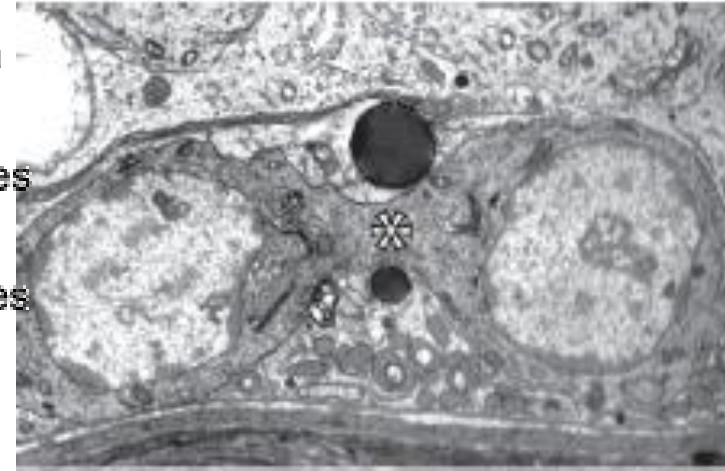
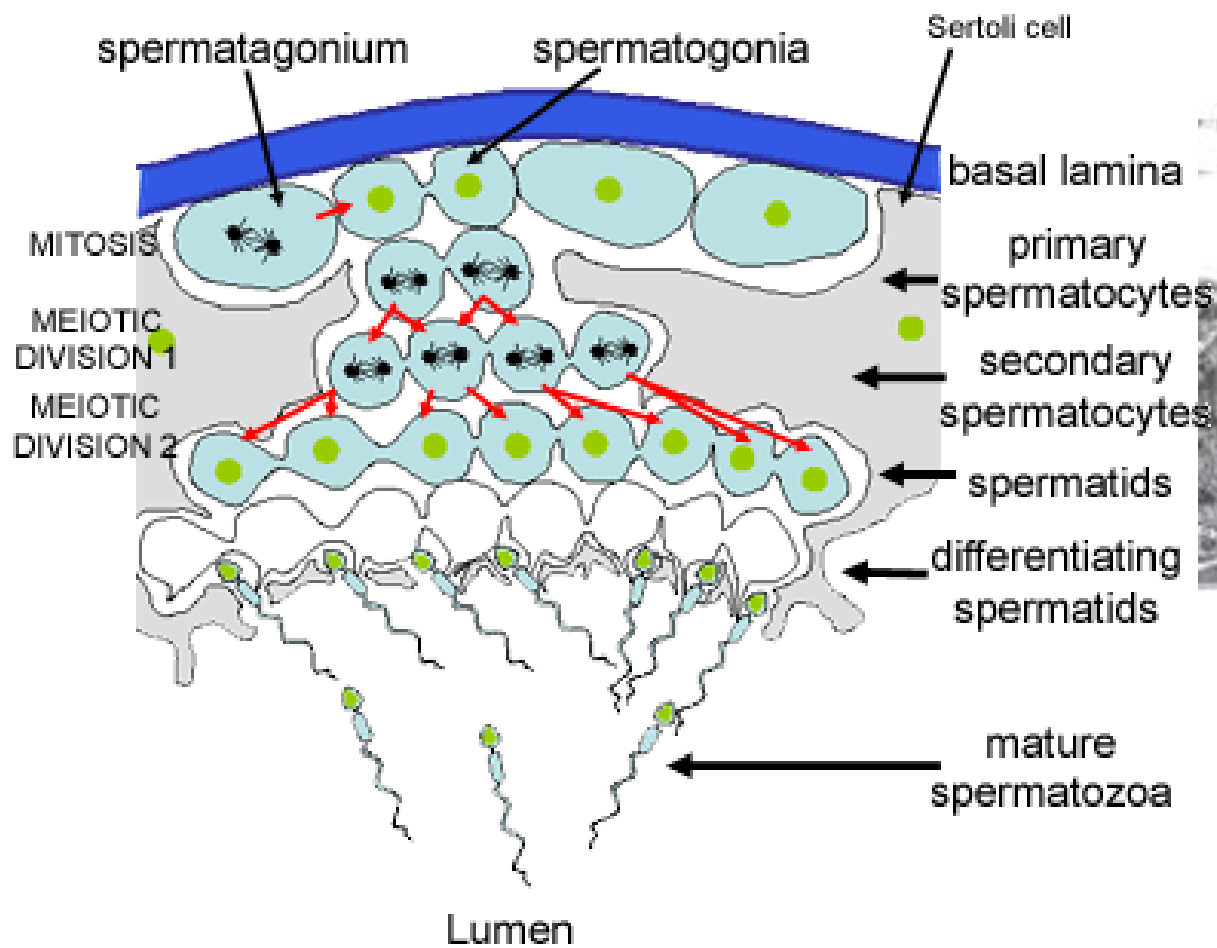


Figura 8

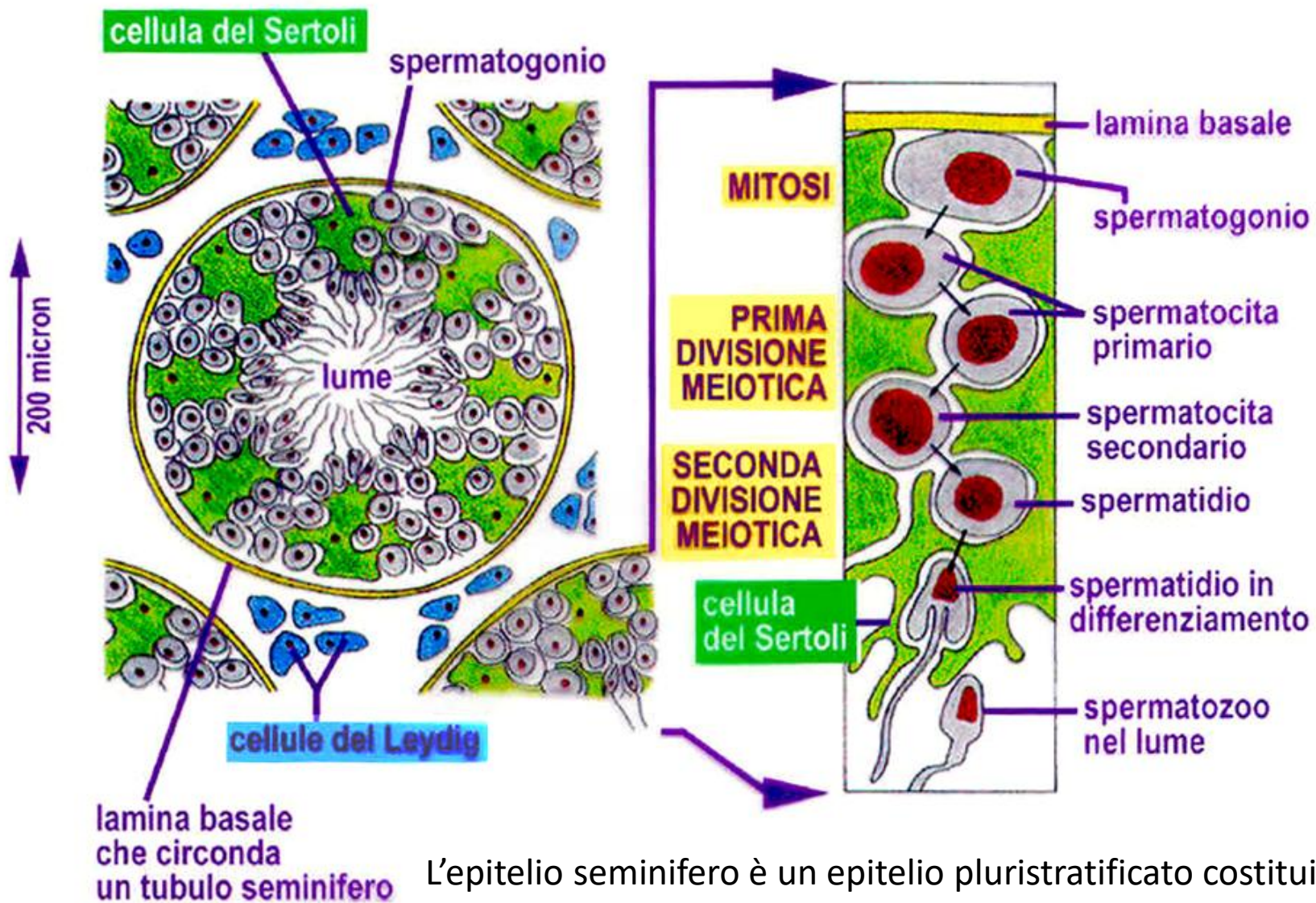


Nell'uomo, ogni 16 giorni una coorte di spermatozoni inizia la spermatogenesi. Poichè la durata del processo di spermatogenesi (74 giorni) è più lunga dell'intervallo fra due successive coorti di spermatozoni che iniziano la maturazione, nell'epitelio coesistono popolazioni in fasi diverse del processo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

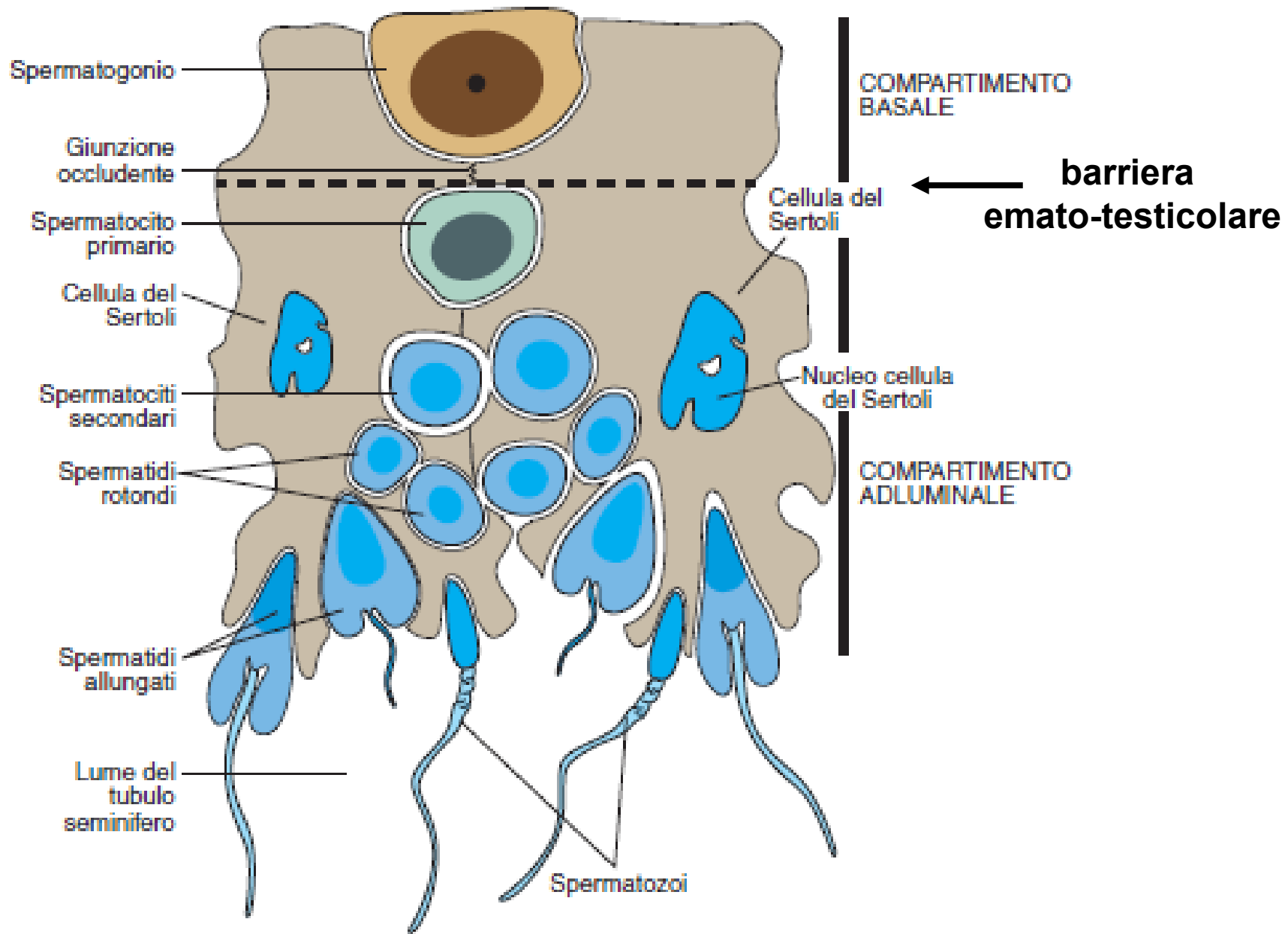
Fagocitosi di cellule germinali degeneranti e di corpi residuali degli spermatidi

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

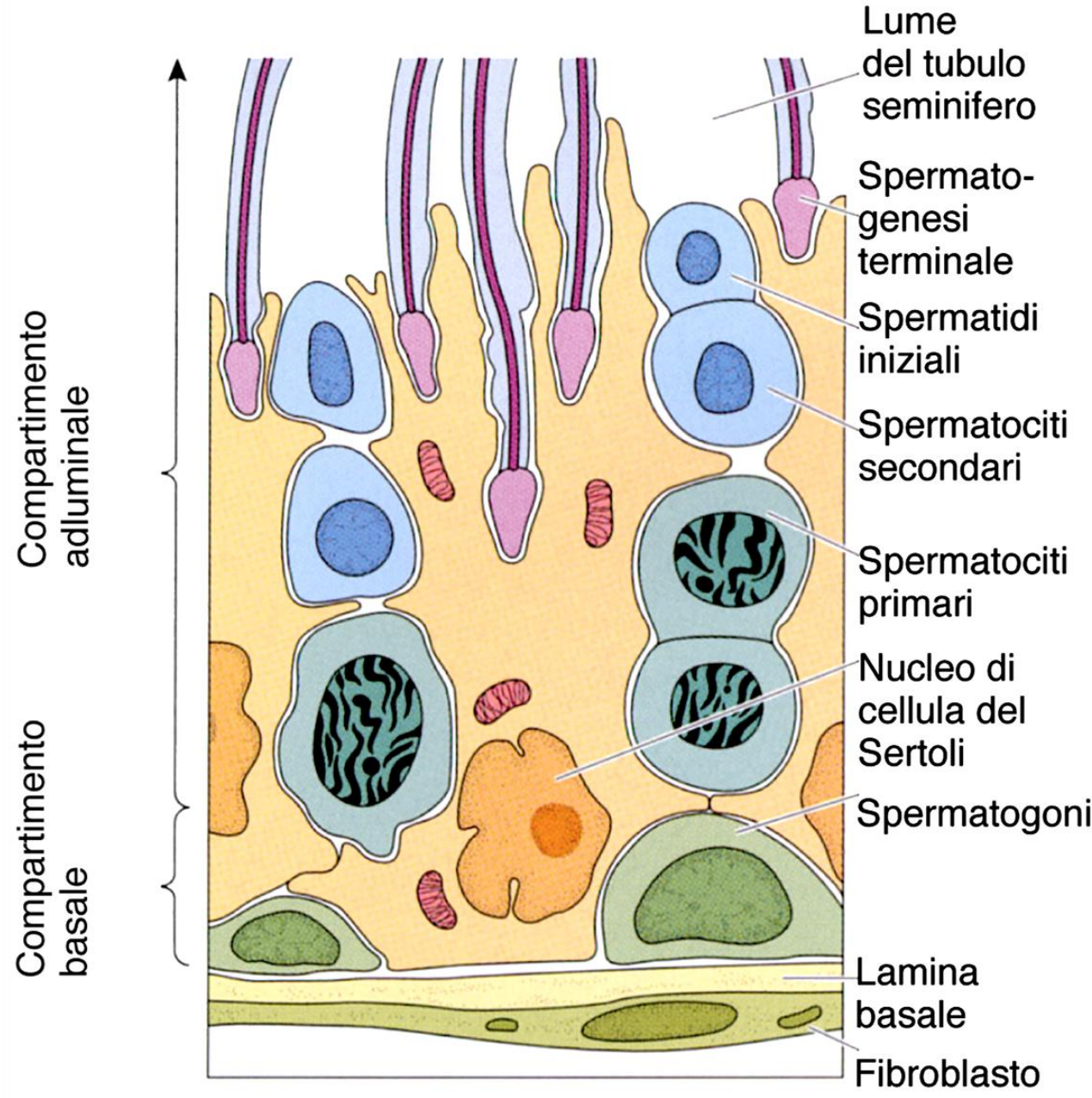
Regolazione del rilascio degli spermatozoi maturi nel lume dei tubuli

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

B



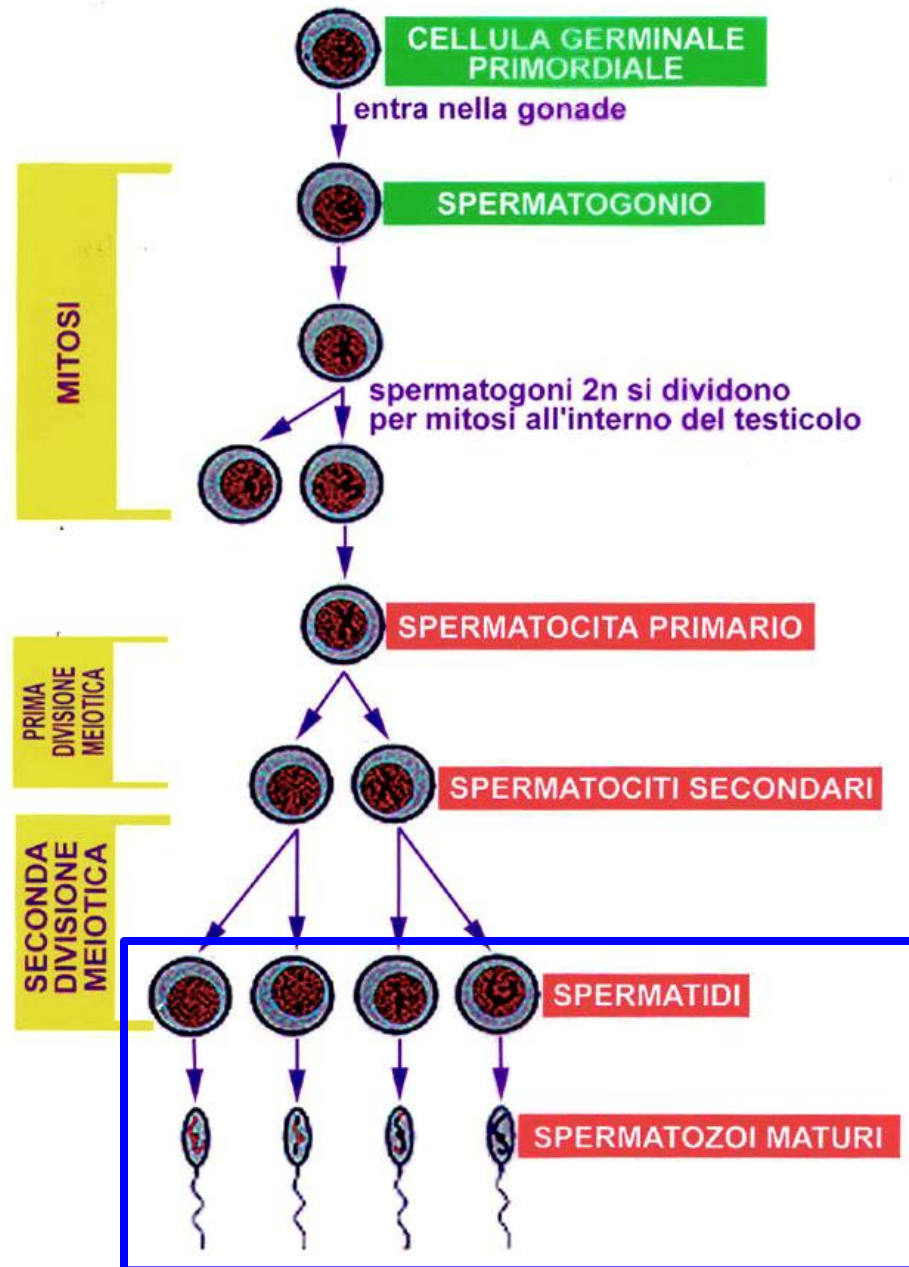
Le cellule germinali si trovano a stretto contatto con le cellule del Sertoli, che formano la **barriera emato-testicolare** tramite giunzioni occludenti. Essa separa l'epitelio nei compartimenti basale (a contatto con la rete sanguigna) e adluminale. Le cellule germinali si trovano inizialmente nel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



FUNZIONI DELLA BARRIERA EMATO-TESTICOLARE

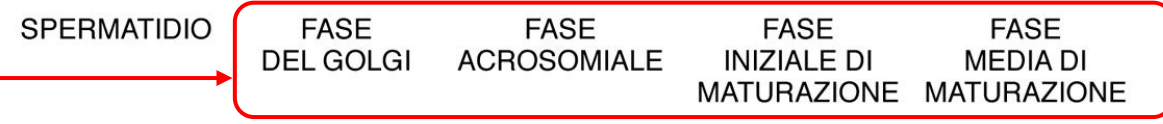
- Suddivide l'epitelio seminifero in un compartimento basale e in un compartimento adluminale, caratterizzati da due microambienti diversi. Gli spermatogoni nel compartimento basale sono esposti al fluido interstiziale che si origina dai vasi sanguigni; spermatociti, spermatidi e spermatozoi nel compartimento 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.

LA SPERMATOGENESI



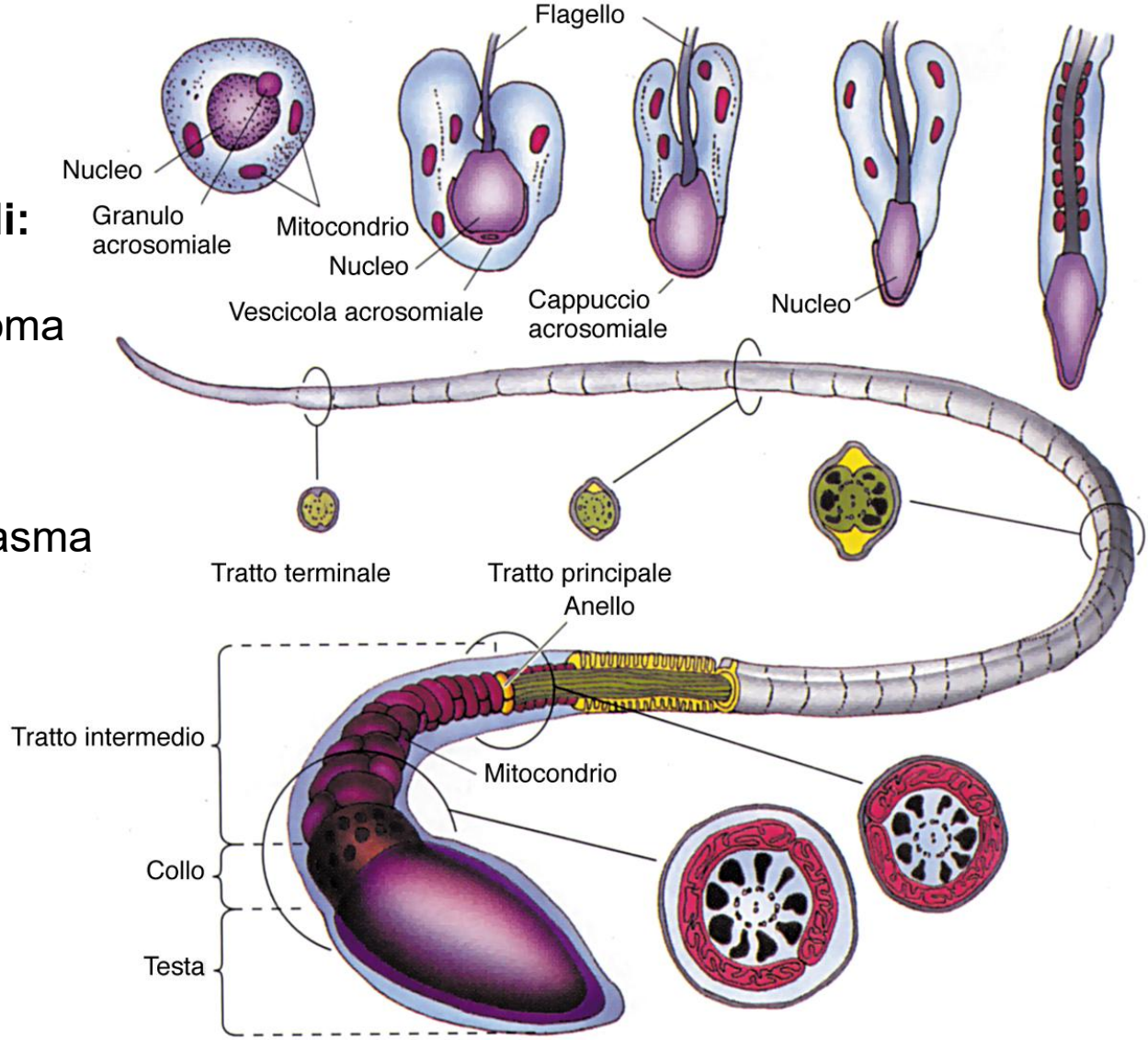
SPERMIOISTOGENESI: TRASFORMAZIONI MORFO-FUNZIONALI CHE PORTANO AL DIFFERENZIAMENTO DEGLI SPERMATOZOI DAGLI SPERMATIDI

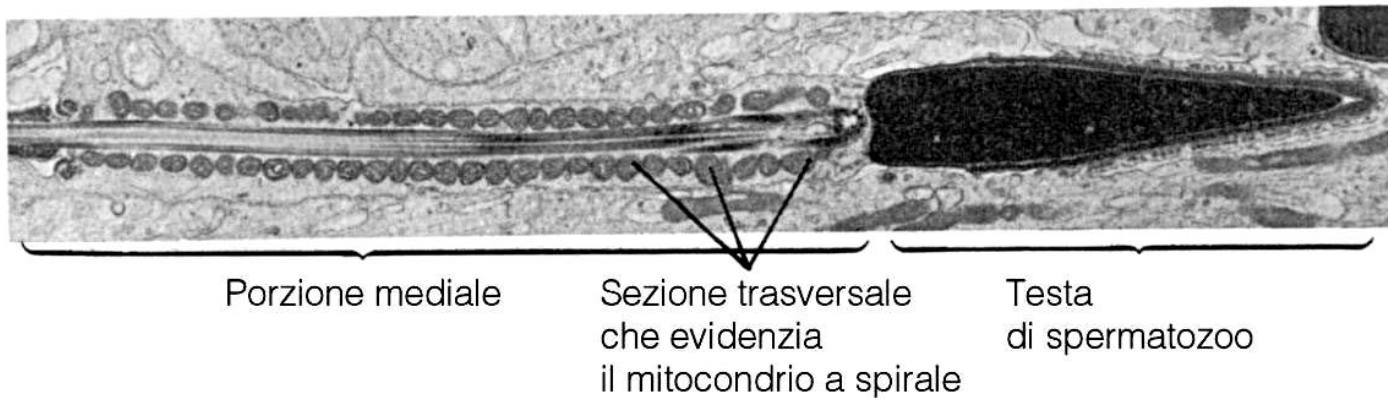
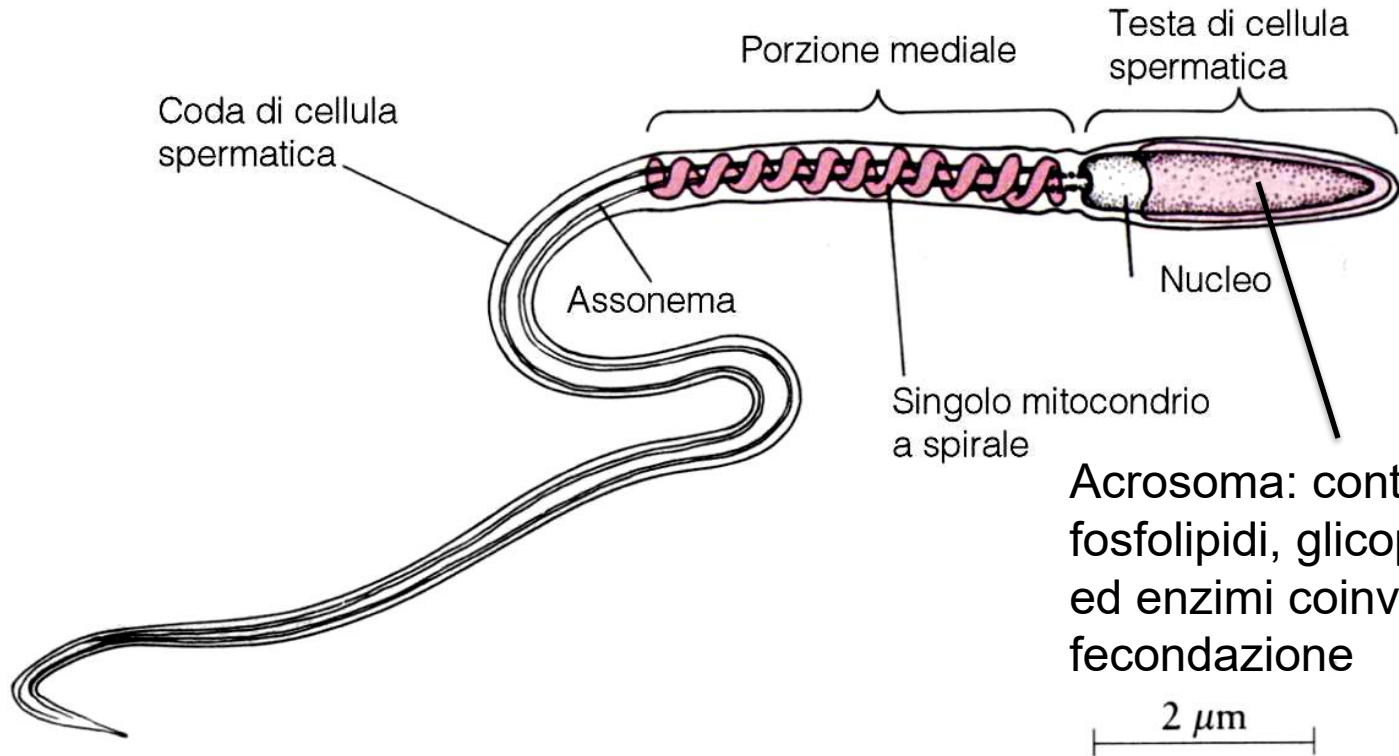
AVVIENE IN QUATTRO FASI PRINCIPALI



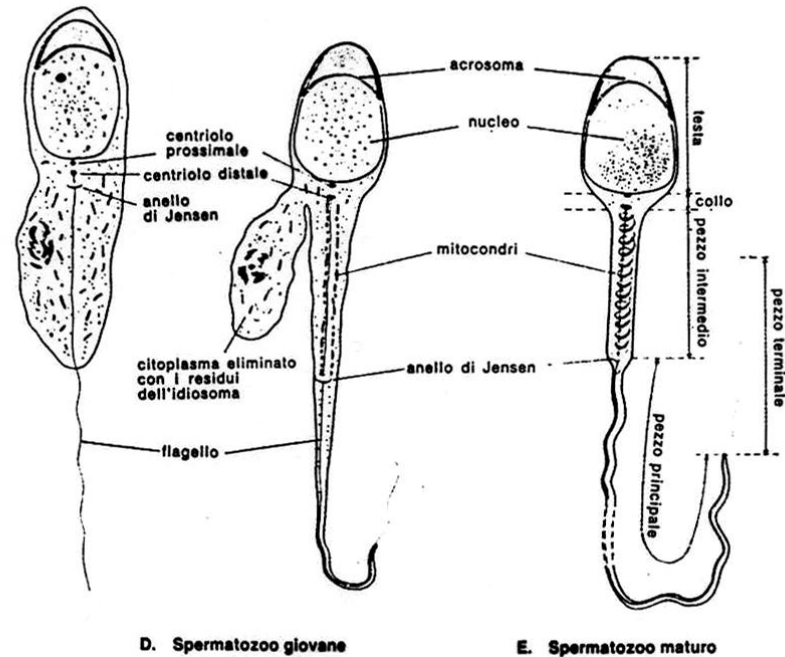
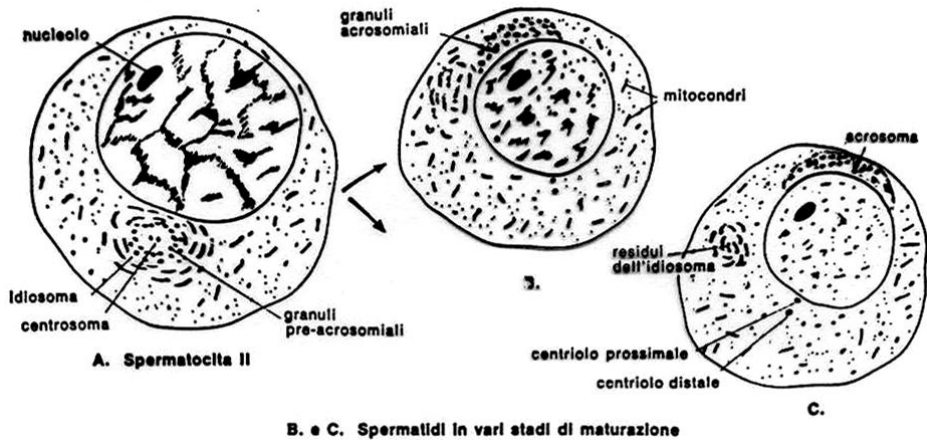
Trasformazioni principali:

- Formazione dell'acrosoma
- Sviluppo del flagello
- Eliminazione del citoplasma
- Condensazione della cromatina nel nucleo

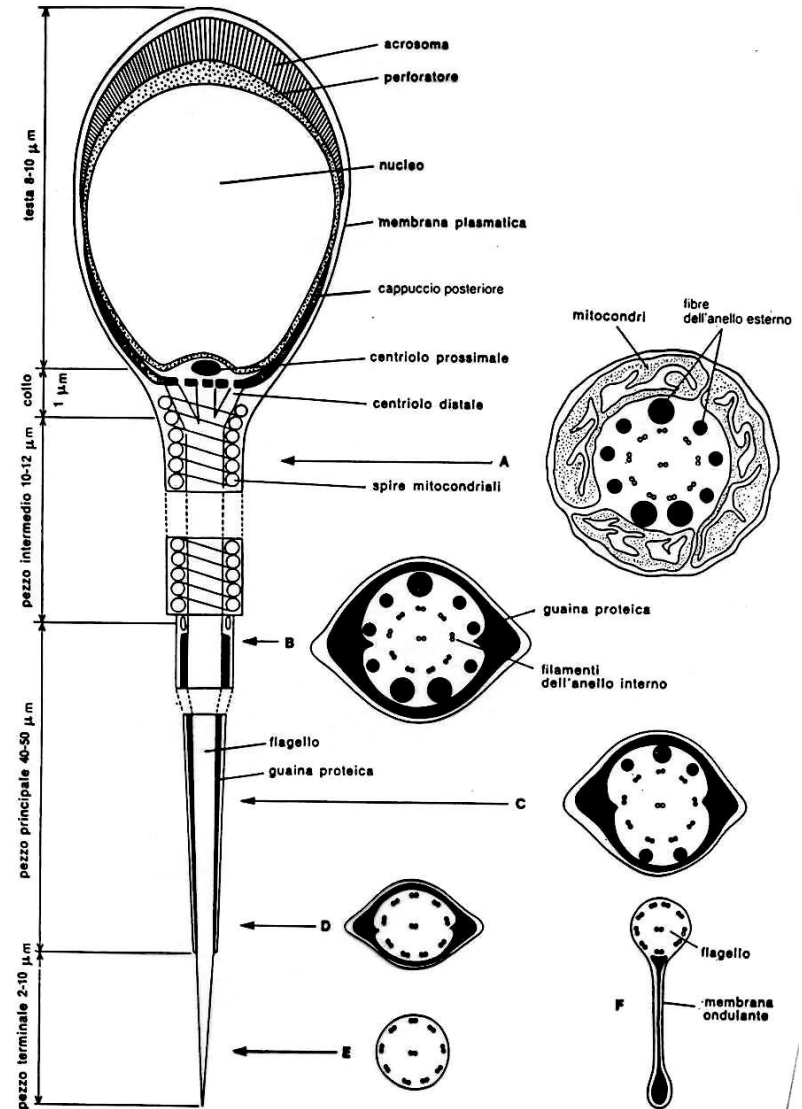




Riduzione del citoplasma



Formazione del flagello



DURANTE LA SPERMIOISTOGENESI LA CROMATINA VA INCONTRO A DISIDRATAZIONE E COMPATTAZIONE

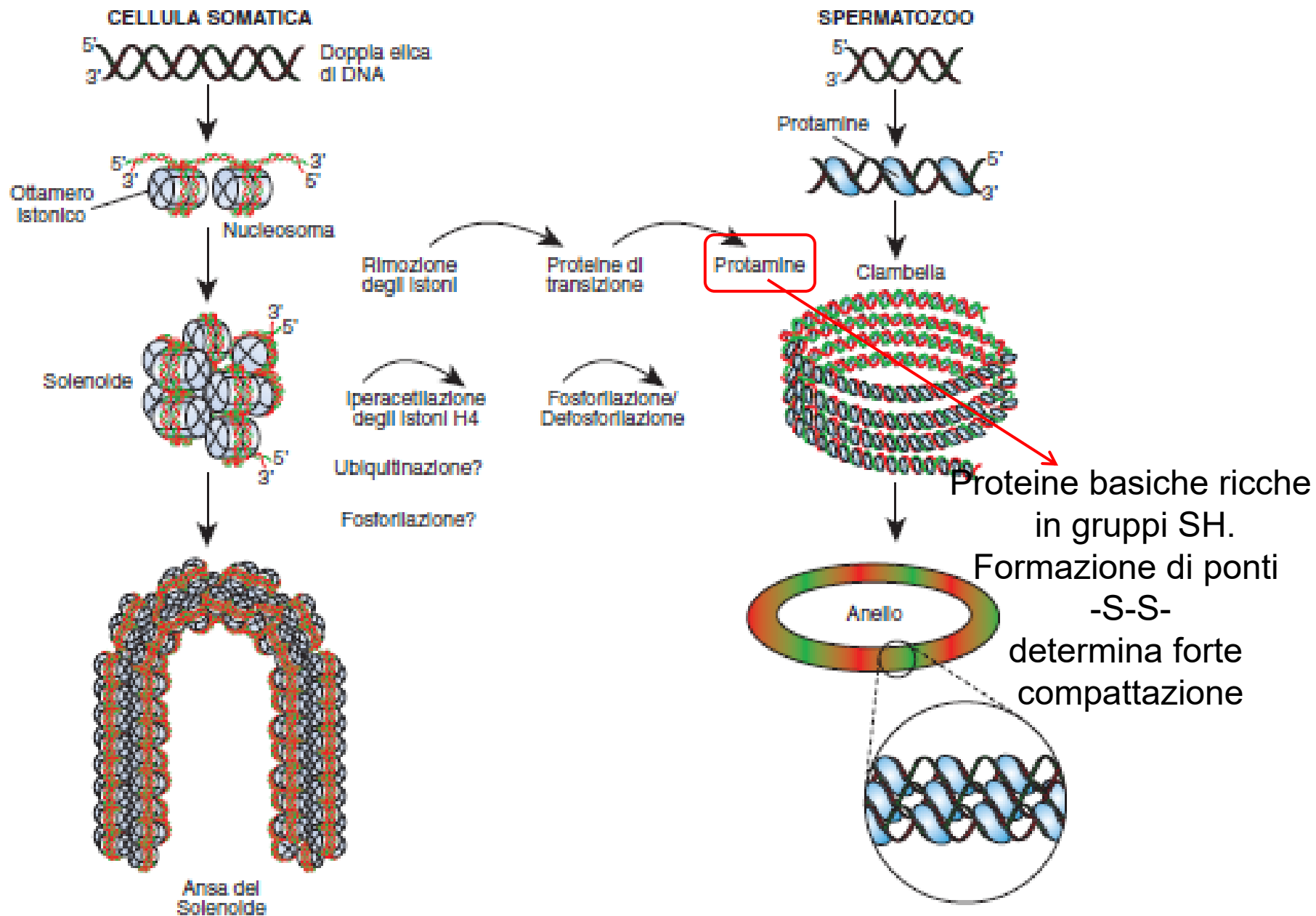
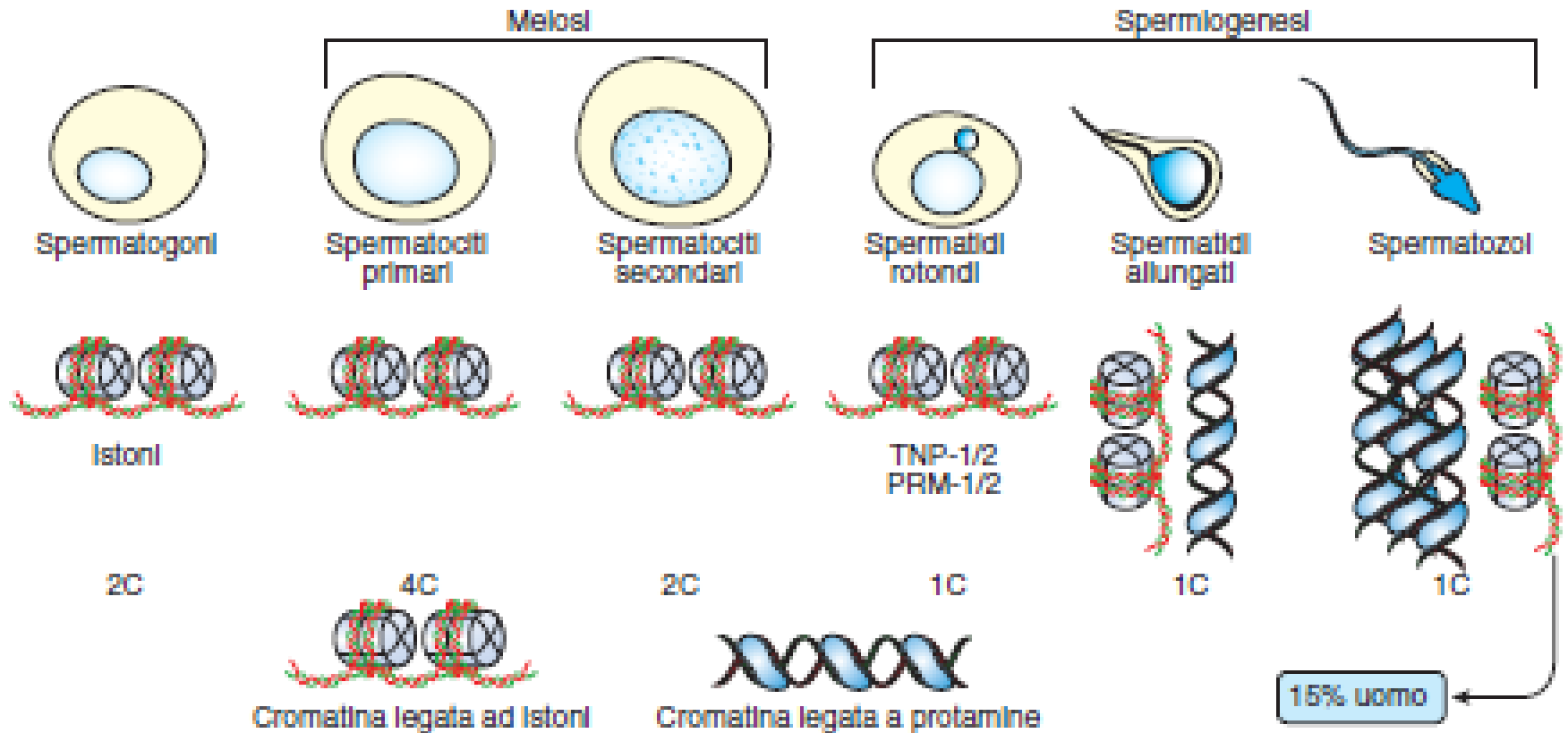


Figura 13

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

SPERMATOGENESI



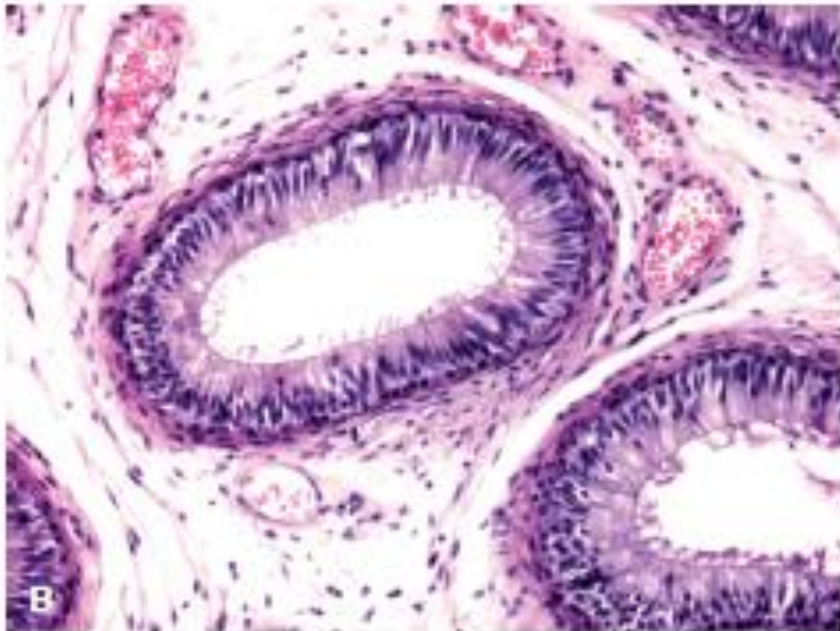
Riduzione del volume nucleare (5% del volume di una cellula somatica)
per facilitare la motilità.

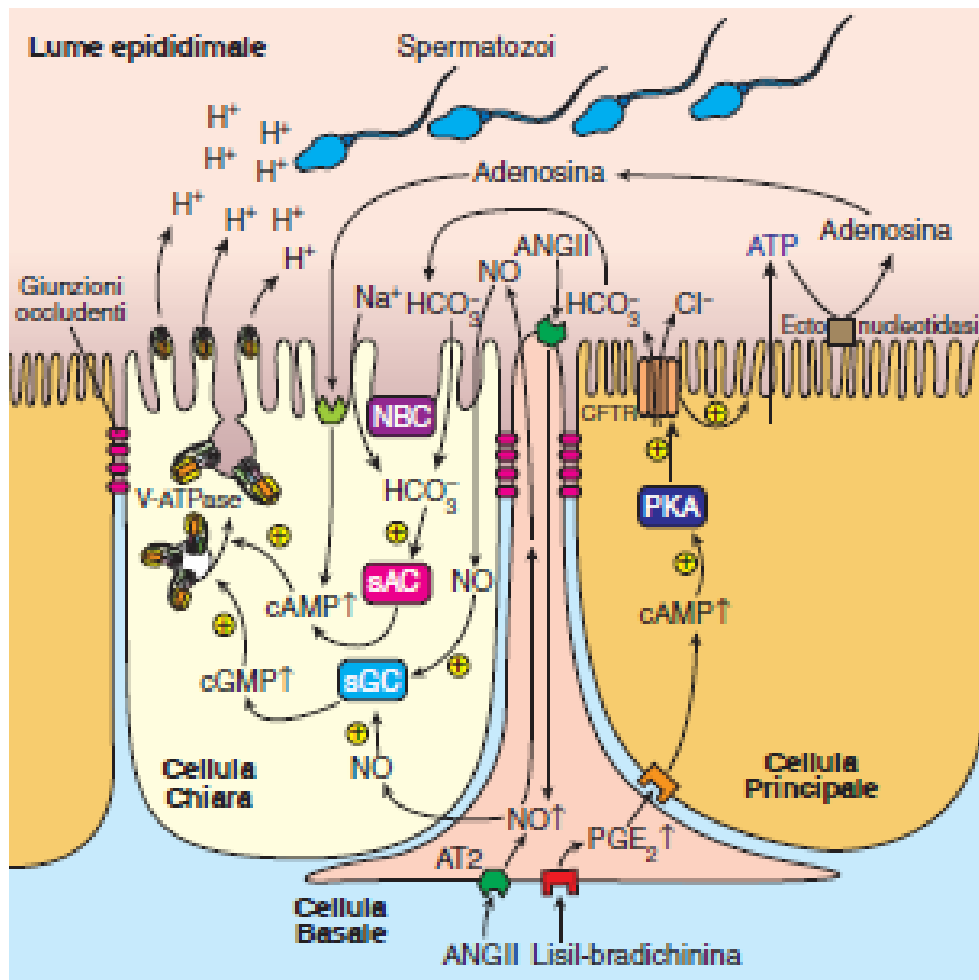
Protezione del DNA da danni fisici o chimici.

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 epididimali 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.

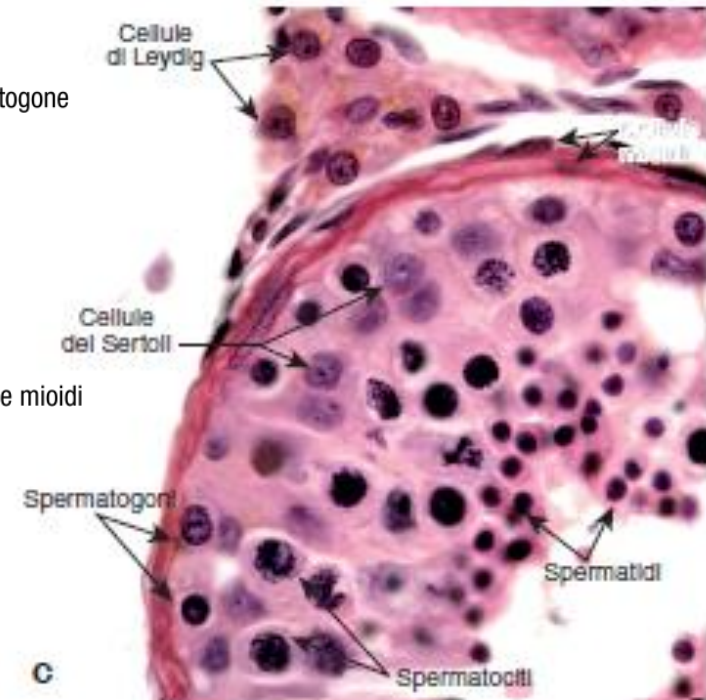
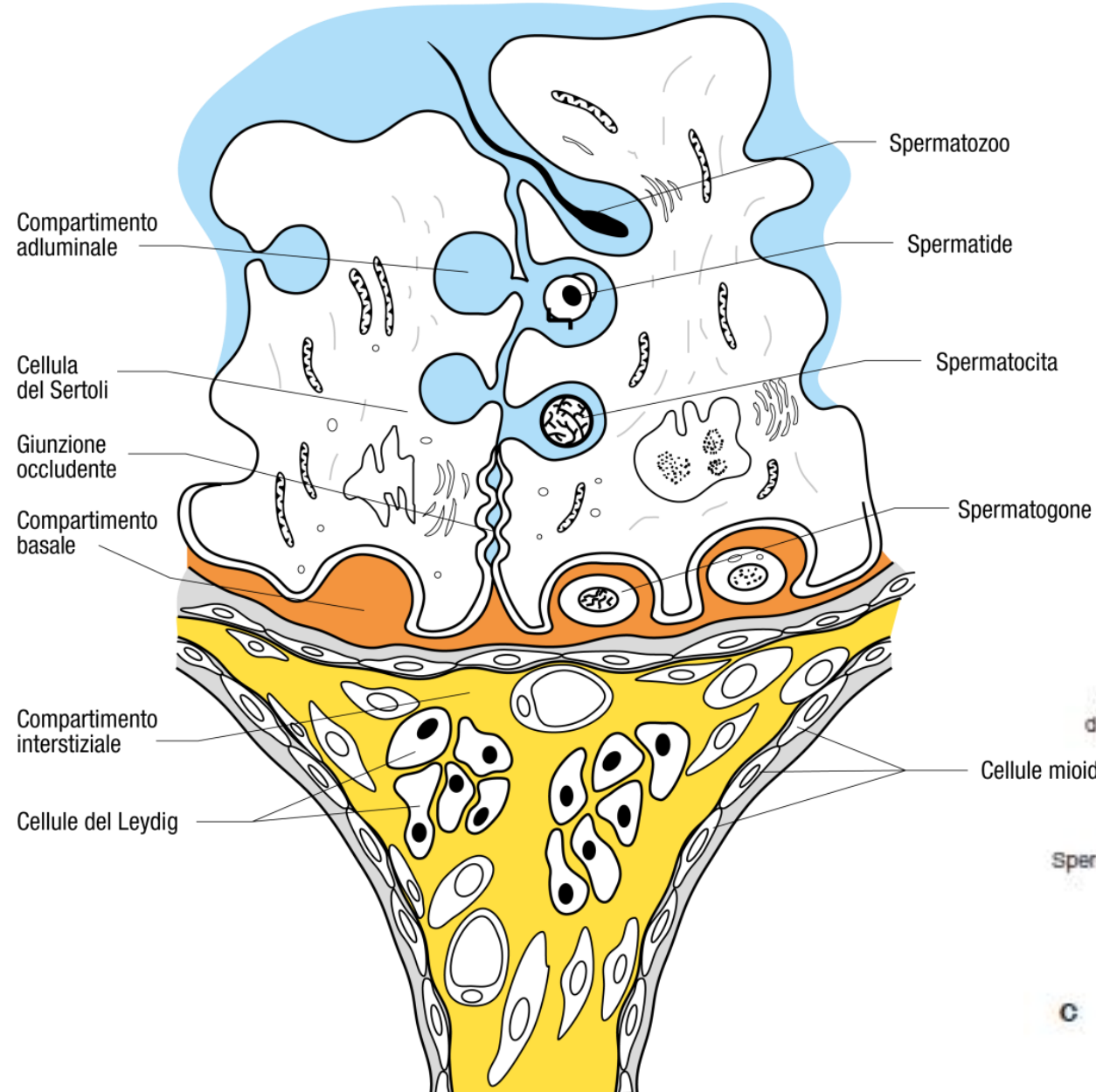




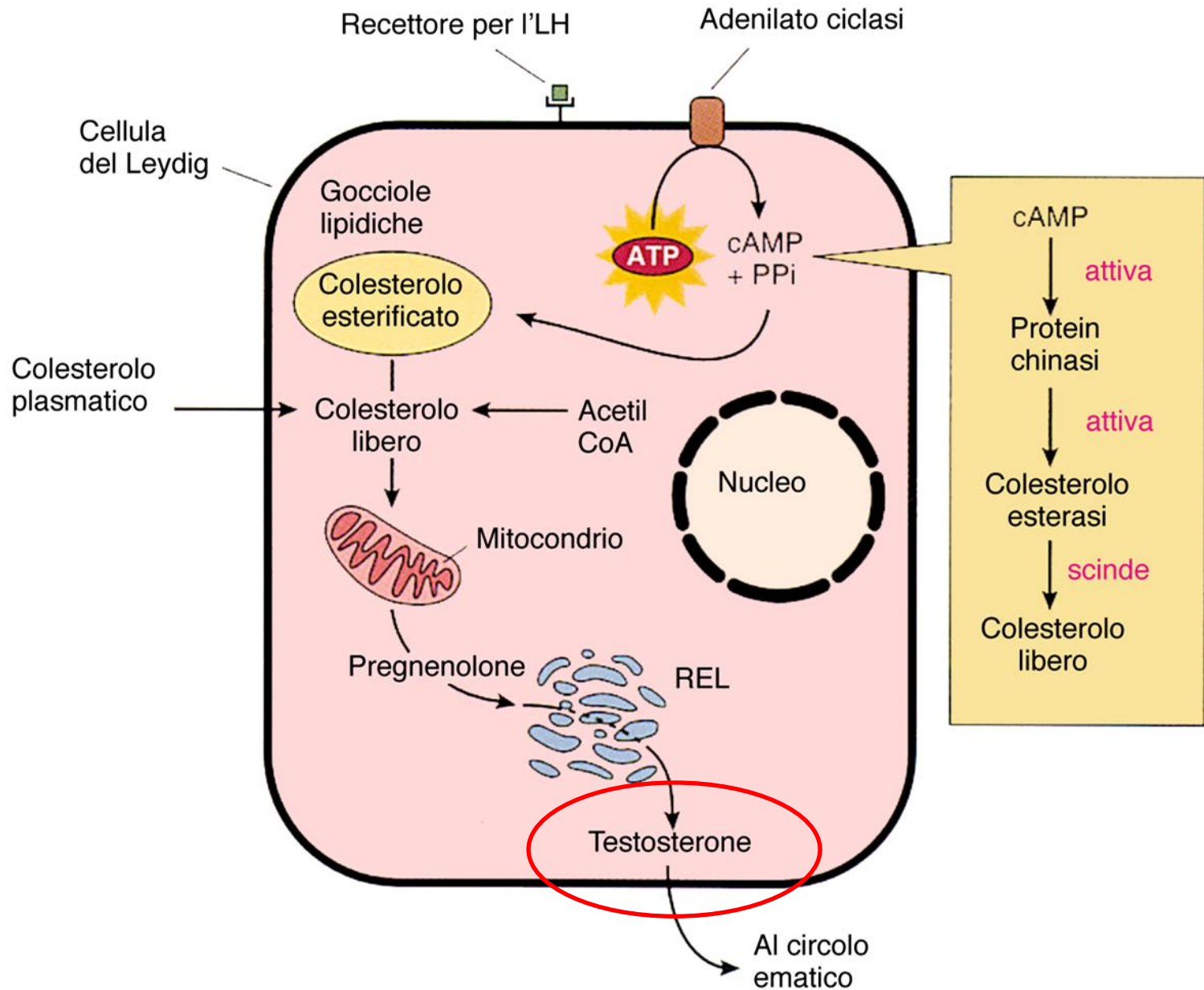
Per impedire l'attivazione prematura degli spermatozoi nell'epididimo, è necessario mantenere un **ambiente acido**. Il microambiente luminale dell'epididimo viene acidificato grazie a una pompa protonica ATPasi presente nella membrana apicale delle cellule chiare. La pompa protonica viene stimolata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

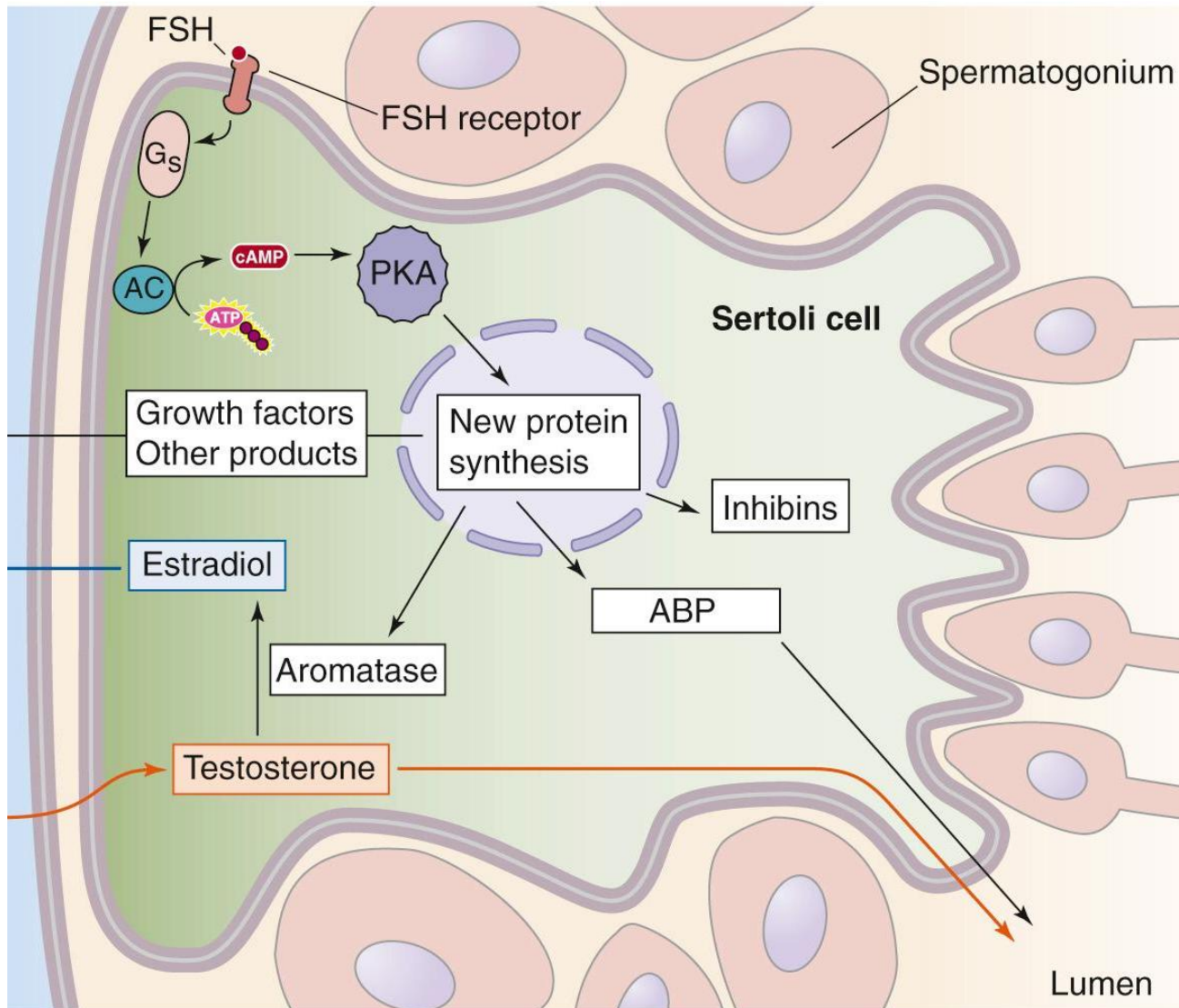
Gli spazi interstiziali fra i tubuli seminiferi contengono le **cellule del Leydig**, importanti per la produzione di **testosterone**



L'ormone ipofisario **LH** stimola le cellule del Leydig a produrre il **testosterone**



L'ormone ipofisario **FSH** stimola le cellule del Sertoli a produrre **ABP** e **Inibina**



LA SPERMATOGENESI E' REGOLATA DA ORMONI PRODOTTI DALL'IPOTALAMO, DALL'IPOFISI, DALLE CELLULE DEL LEYDIG E DALLE CELLULE DEL SERTOLI

