

## **ORGANIZZAZIONE DEL CORSO**

**6 CFU (48 ore):**

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

**3 CFU (24 ore) Embriologia**

Inizio lezioni: martedì 5 marzo

Fine lezioni: giovedì 11 aprile (Embriologia)

Orari: Martedì 16.00-18.00

Giovedì 13.00-14.00

Venerdì 08.00-10.00

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) 23 Aprile

Appelli ordinari: 20 Giugno, 5 Luglio, 13 Settembre

Appelli straordinari (solo studenti fuori corso e lavoratori): 24 Aprile, 19 Novembre

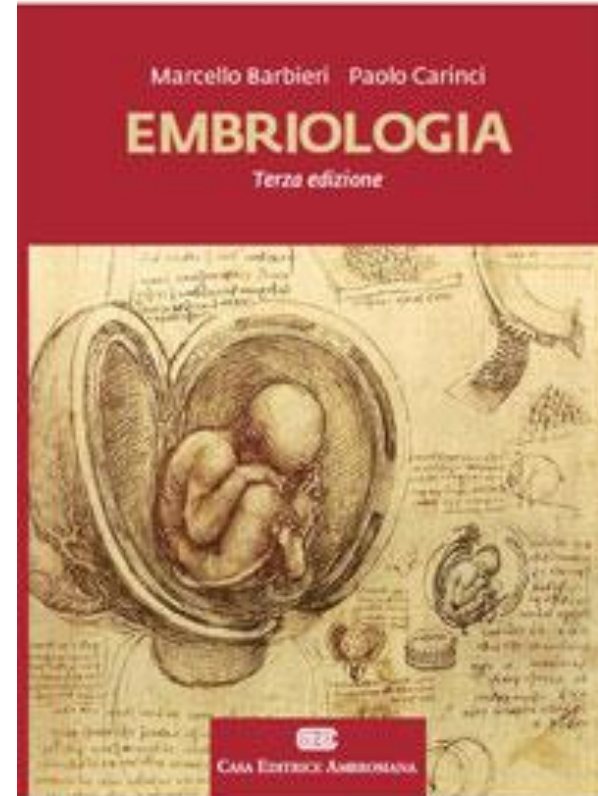
E' possibile sostenere le prove dei due moduli in due appelli diversi, purchè all'interno della stessa sessione (es. si può dividere l'esame fra giugno e luglio, ma non fra giugno/luglio e settembre).

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

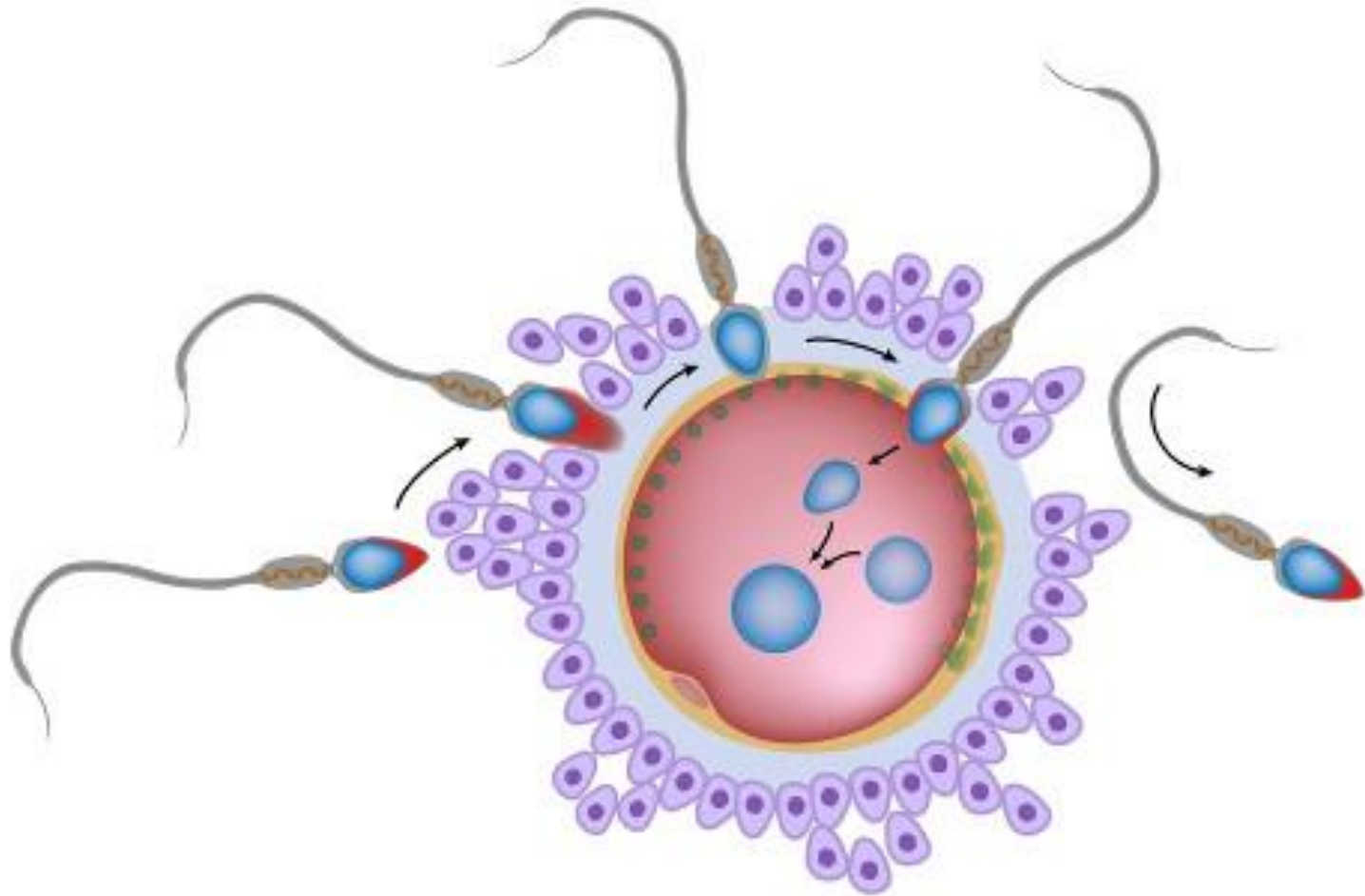
### **Scansioni in formato pdf tratte da testi non più in commercio (per argomenti non trattati in modo esauriente nei testi consigliati)**

Publicati sul sito elearning del corso

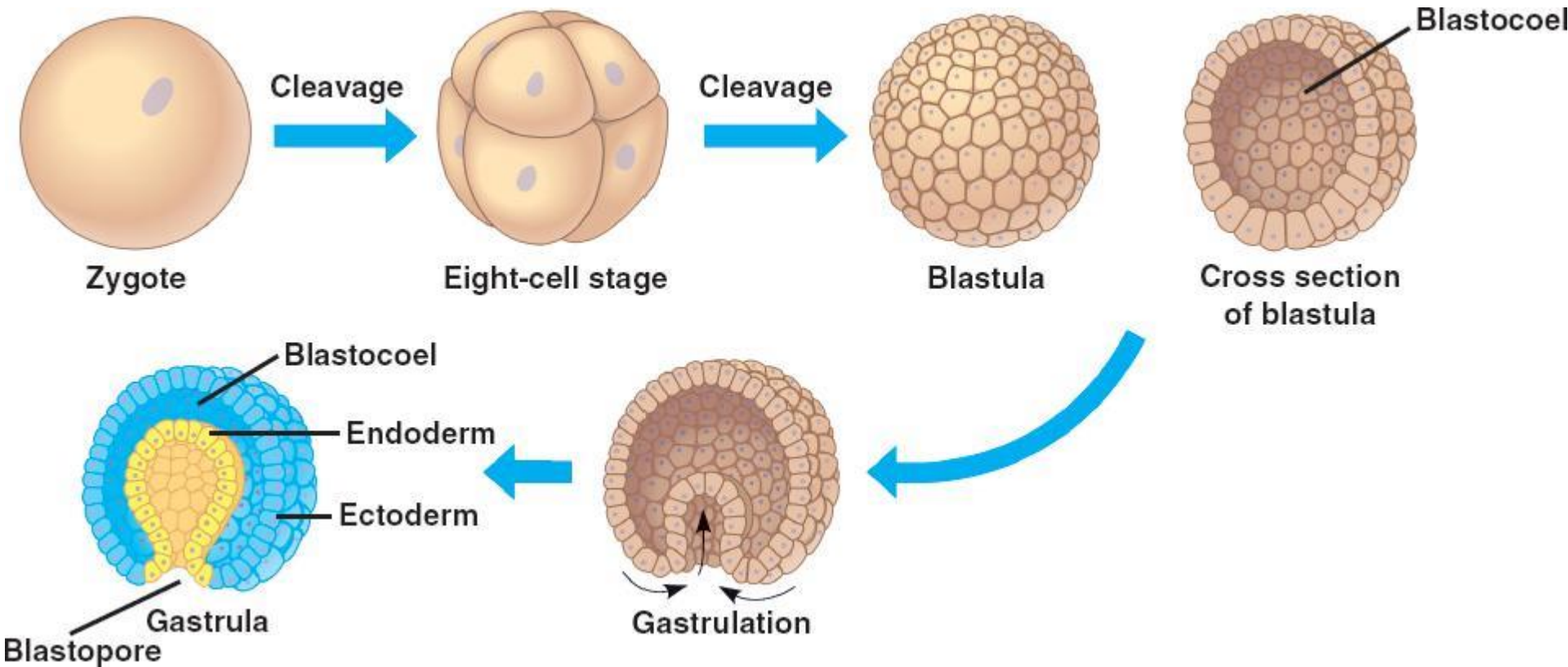
### **Al momento disponibili materiali relativi al corso del 2023**

**Aggiornamento in tempo reale durante il corso**

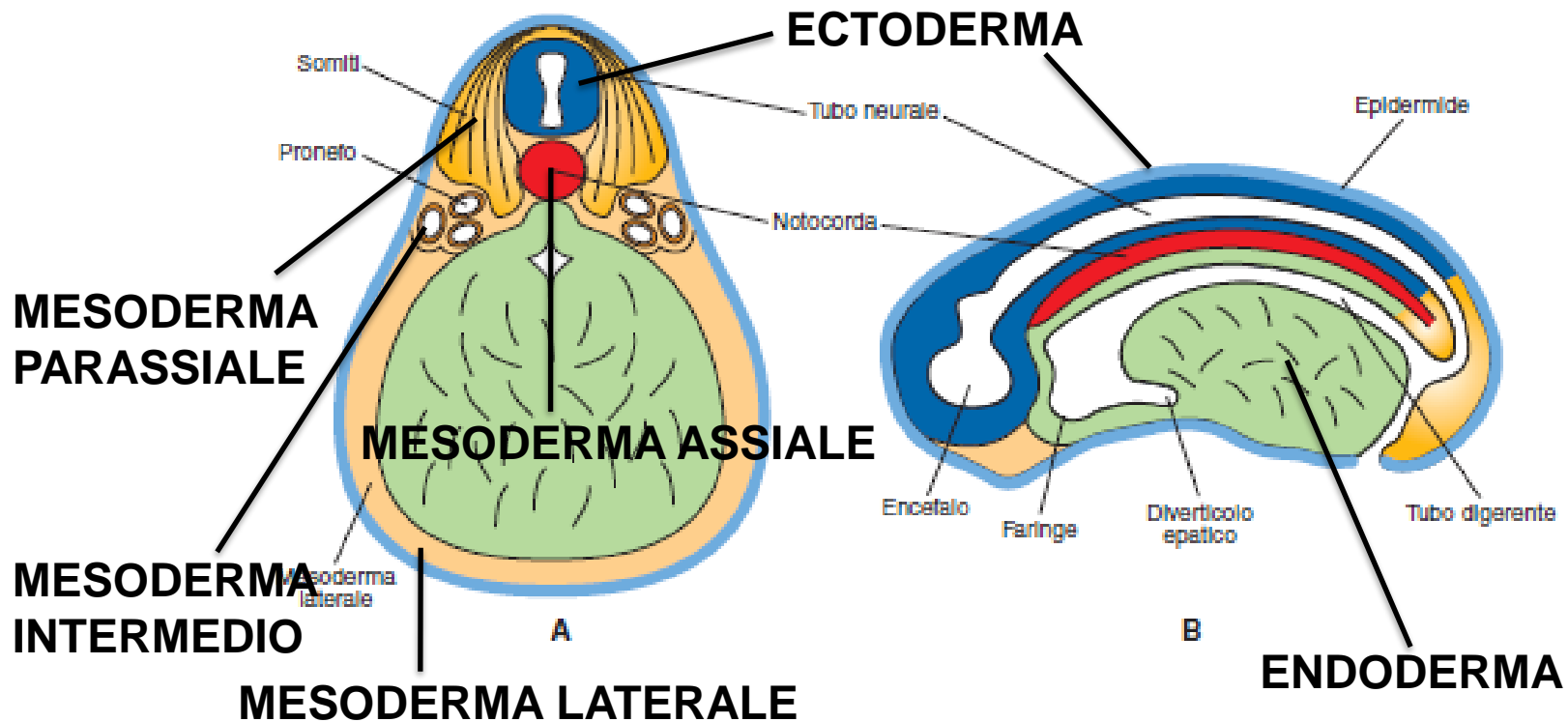
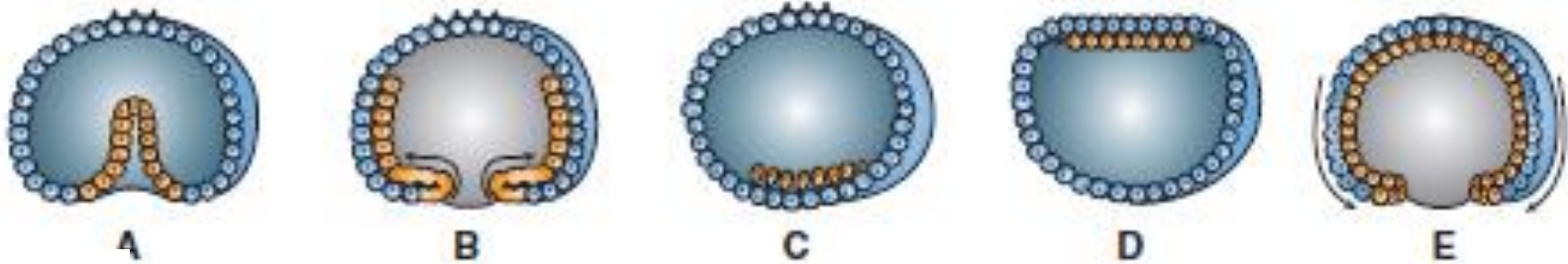
# FECONDAZIONE: FORMAZIONE DI UNO ZIGOTE E INIZIO DELLO SVILUPPO EMBRIONALE



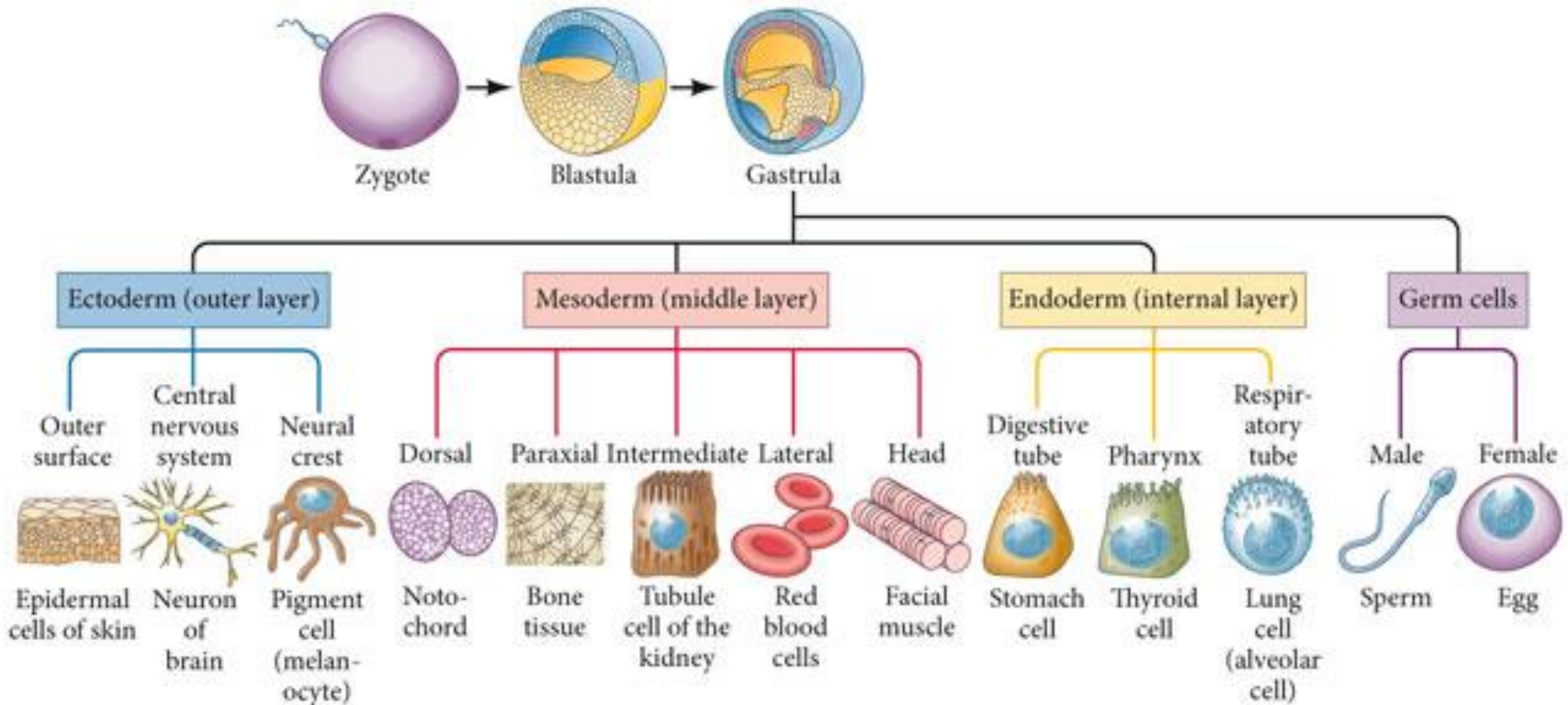
# SEGMENTAZIONE: FORMAZIONE DI UNA BLASTULA PLURICELLULARE A PARTIRE DALLO ZIGOTE



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



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



DEVELOPMENTAL BIOLOGY 11e, Figure 1.7  
© 2016 Sinauer Associates, Inc.



# 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)

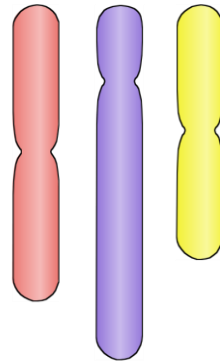
- I due processi si differenziano per tempi e modalità di svolgimento pur nell'ambito della stessa specie.
- Molteplici possono essere le differenze tra specie diverse.

## 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.

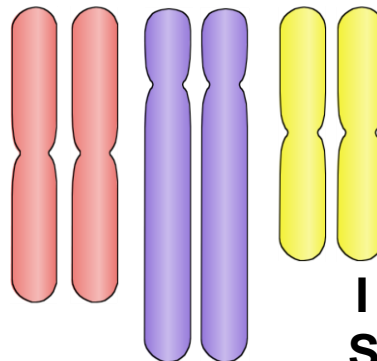
**NEI VERTEBRATI A RIPRODUZIONE SESSUATA GENERALMENTE  
LE CELLULE GERMINALI (GAMETI) HANNO UN CORREDO  
CROMOSOMICO APLOIDE, QUELLE  
SOMATICHE HANNO UN CORREDO DIPLOIDE**

Haploid (N)



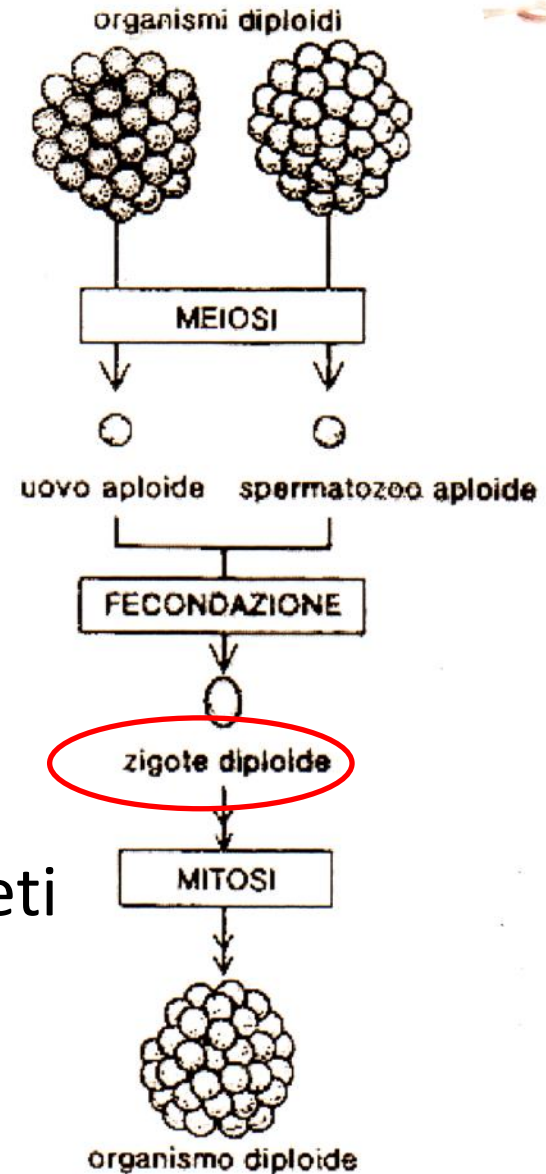
**LE CELLULE GERMINALI  
CONTENGONO UNA SOLA  
COPIA DI CIASCUN  
CROMOSOMA**

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

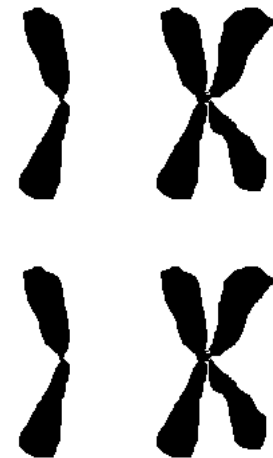
Processo di divisione del corredo cromosomico durante la divisione di cellule somatiche. Ciascuna cellula figlia eredita una copia dei cromatidi paterni e dei cromatidi materni.

## 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

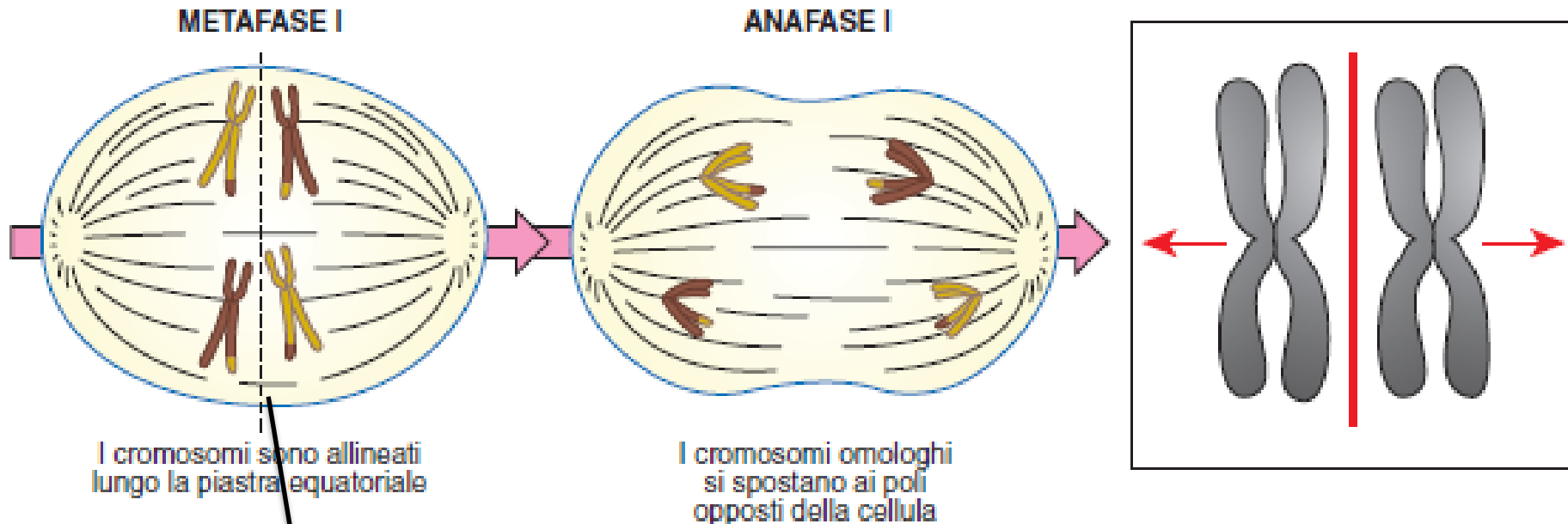


Figura 3

**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**

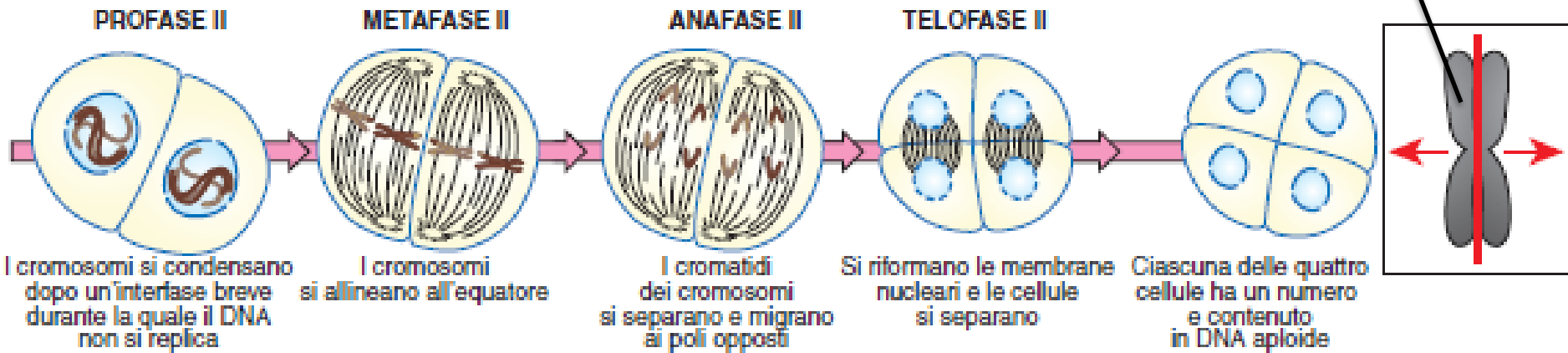
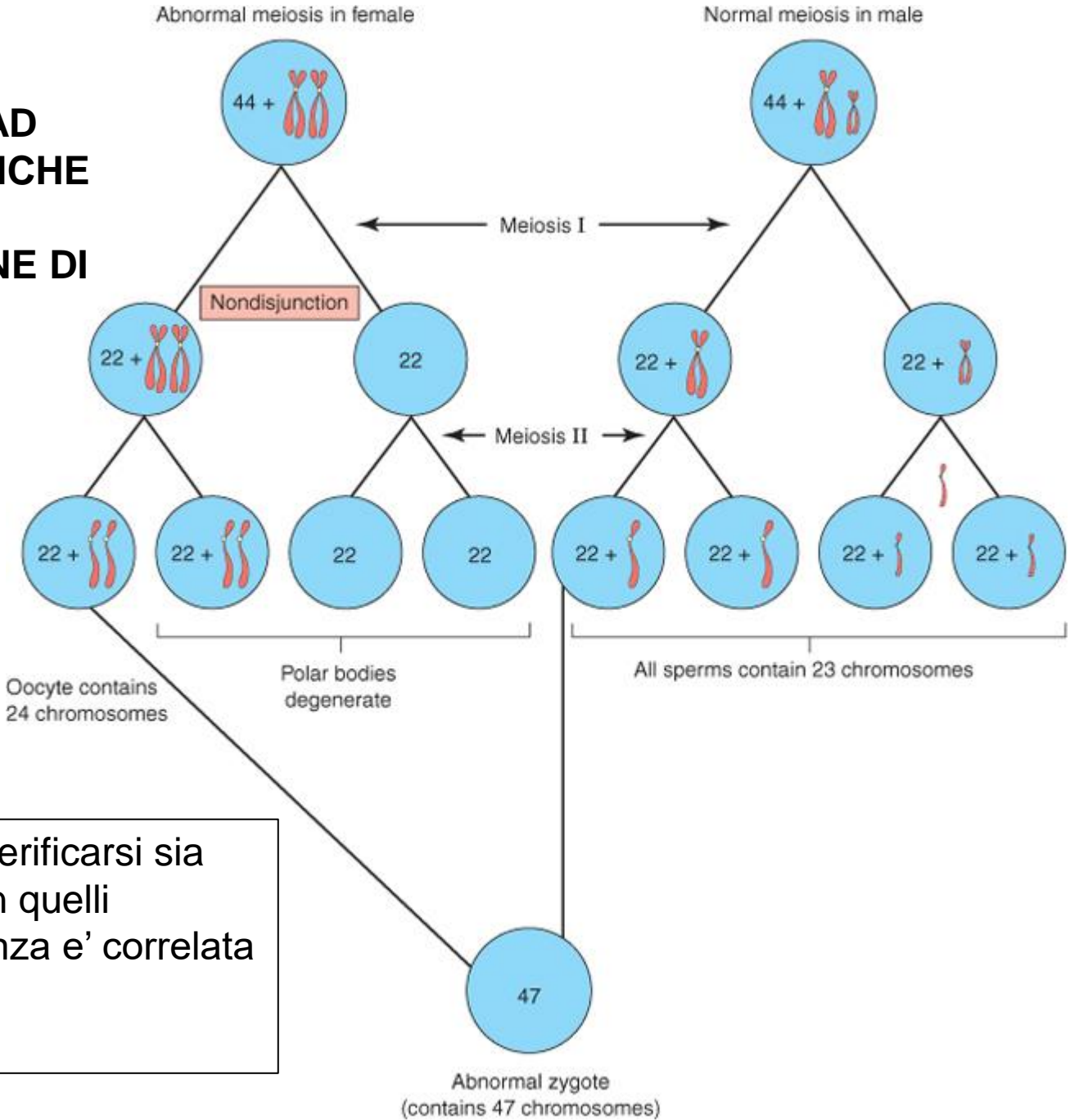


Figura 4

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



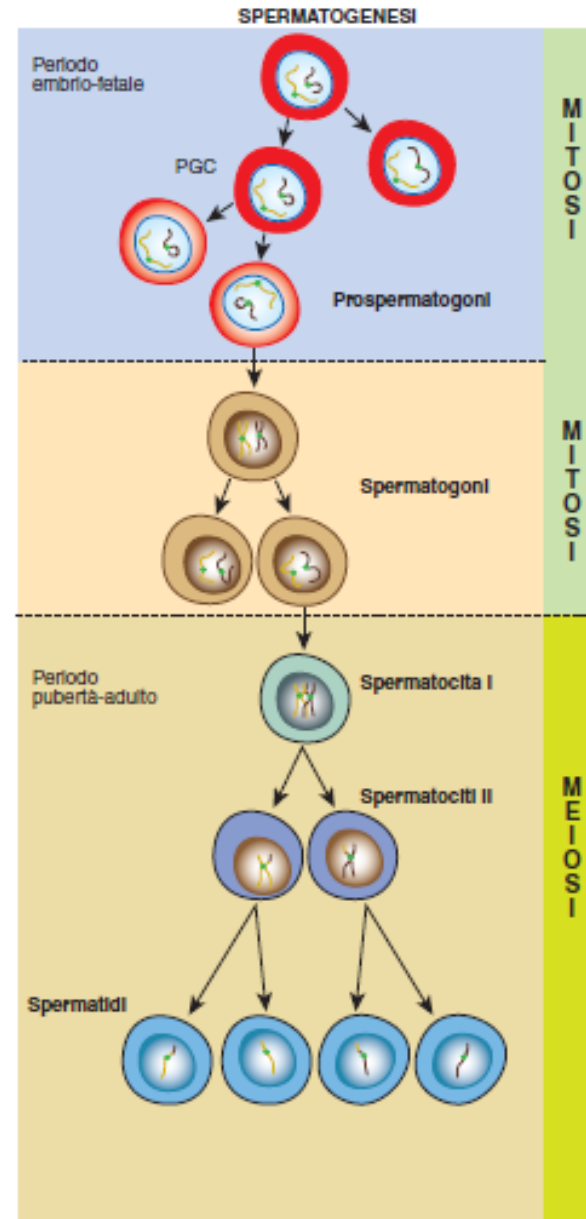
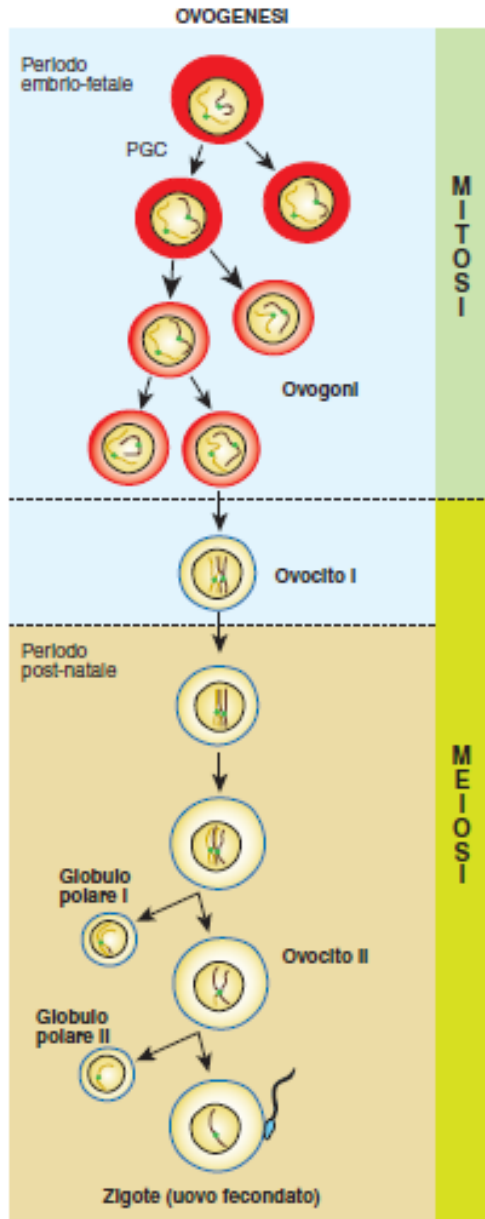
Le aneuploide possono verificarsi sia nei gameti maschili, sia in quelli femminili e la loro frequenza e' correlata all'eta'

## Fasi della gametogenesi

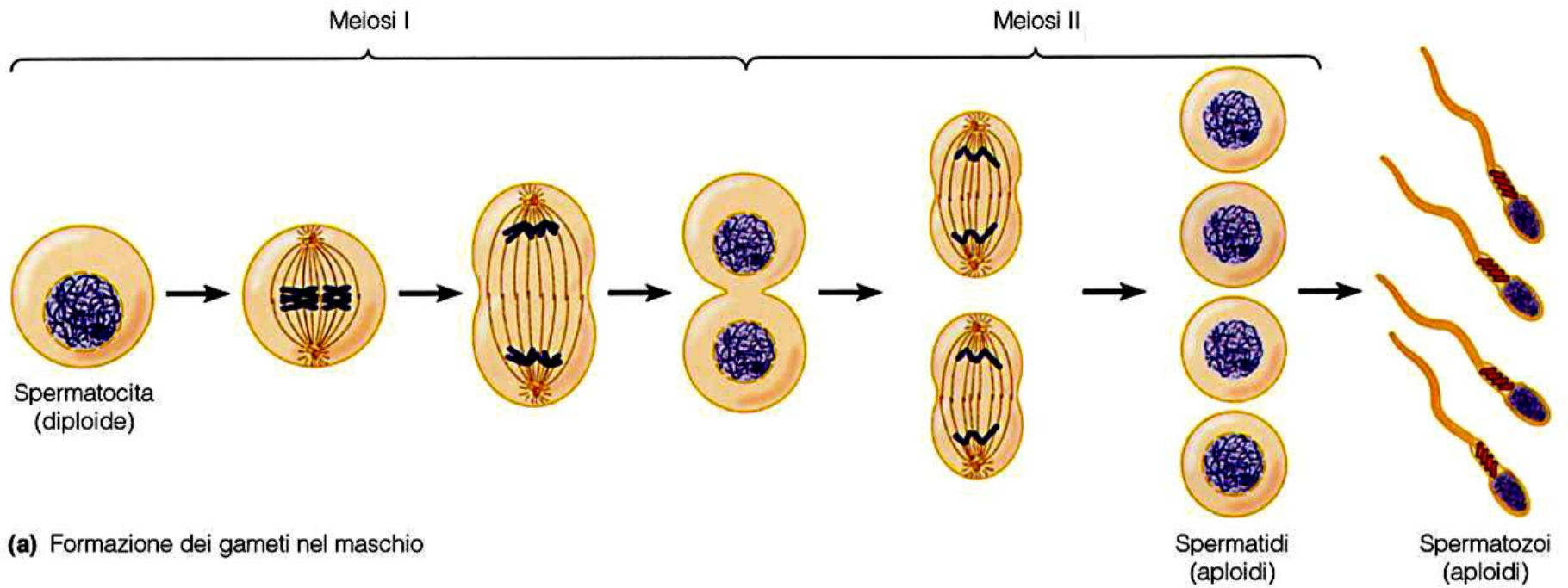
- *Fase Mitotica*: intensa proliferazione delle cellule germinali staminali con lo scopo di aumentare il numero delle cellule germinali
- *Fase meiotica*: riduzione del materiale cromosomico nelle cellule germinali (da  $2n$  a  $n$ )
- *Maturazione meiotica*: è specifica delle cellule germinali femminili;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

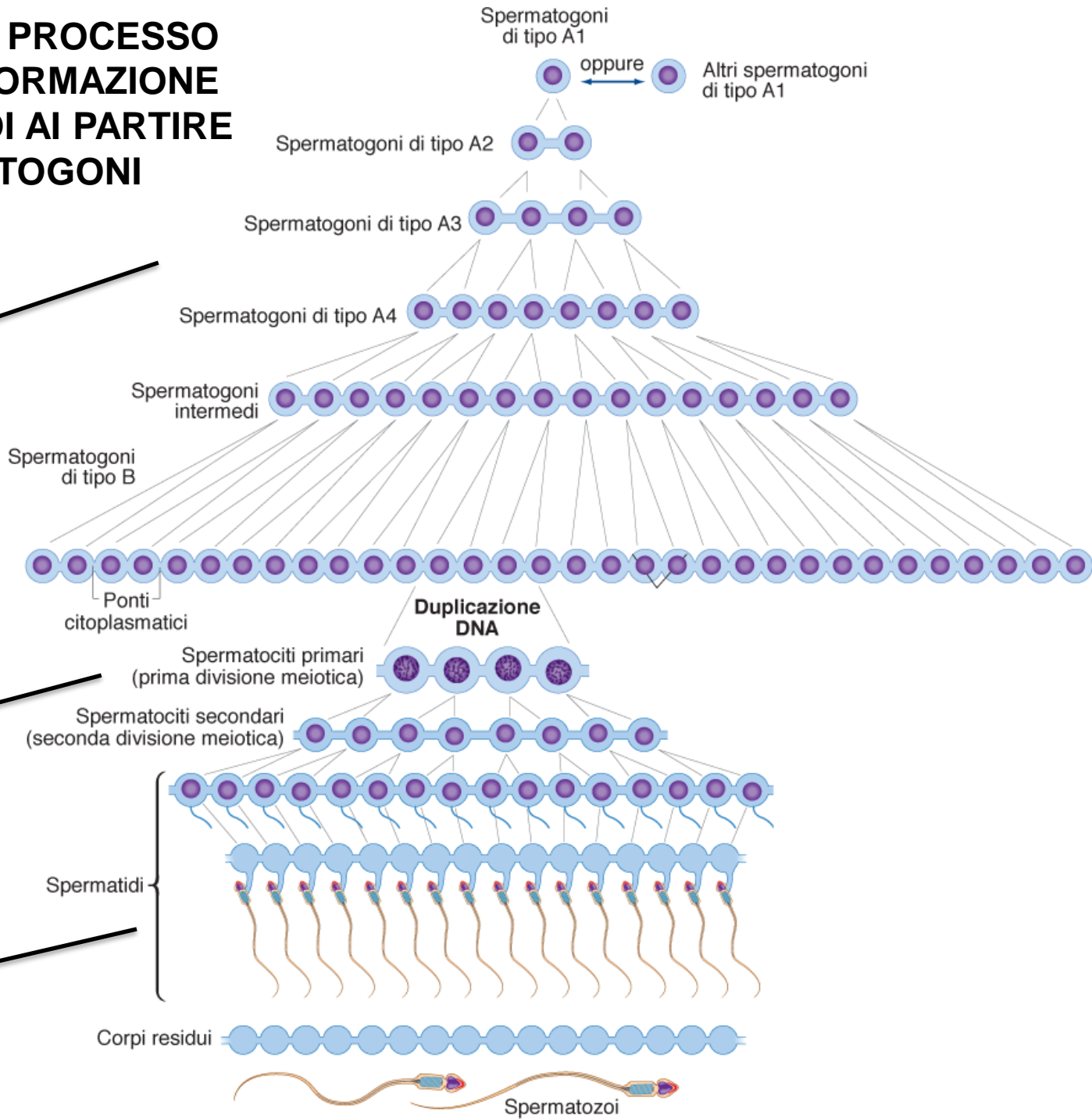


# SPERMATOGENESI: PROCESSO CHE PORTA ALLA FORMAZIONE DEGLI SPERMATOZOI A PARTIRE DAGLI SPERMATOGONI

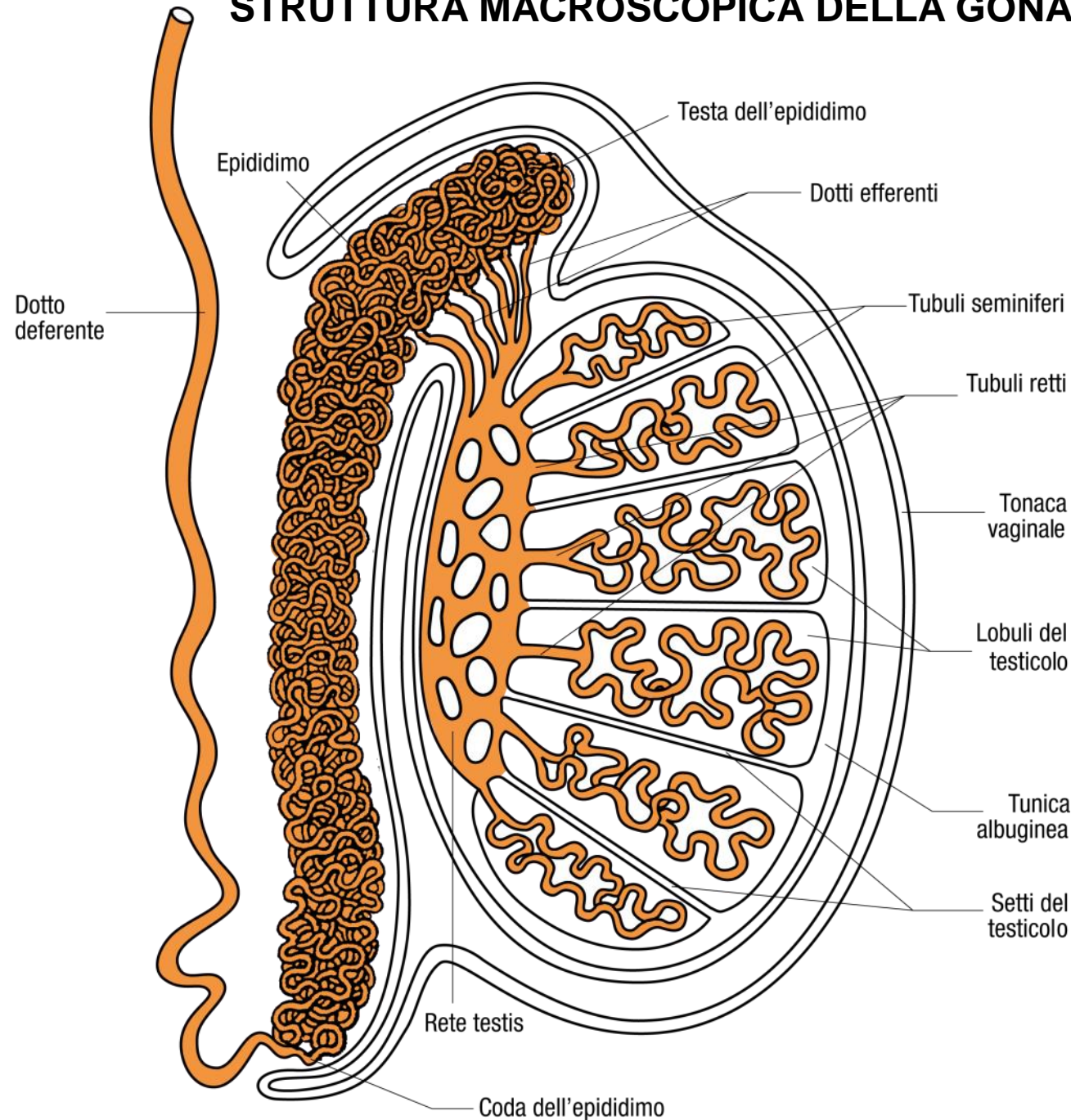
**Fase moltiplicativa:**  
divisione mitotica degli spermatogoni

**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 (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.

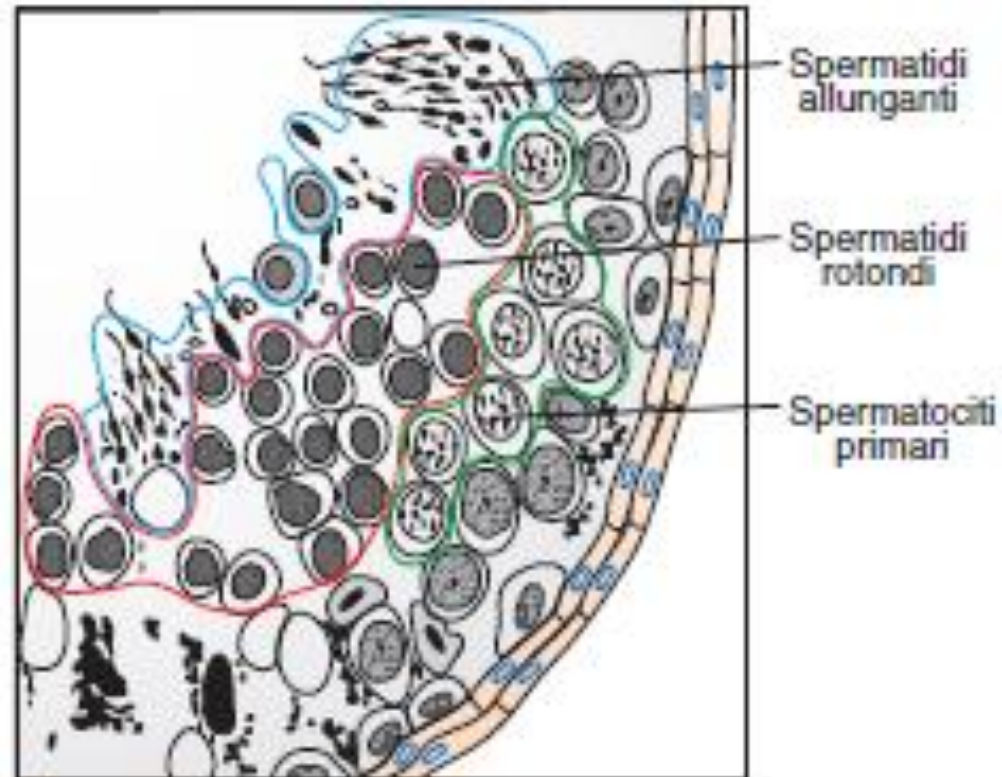
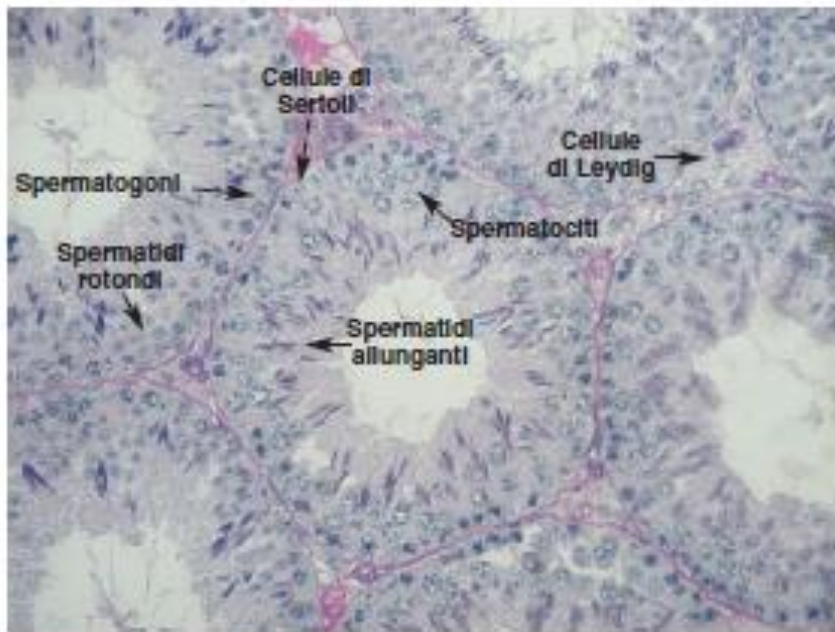
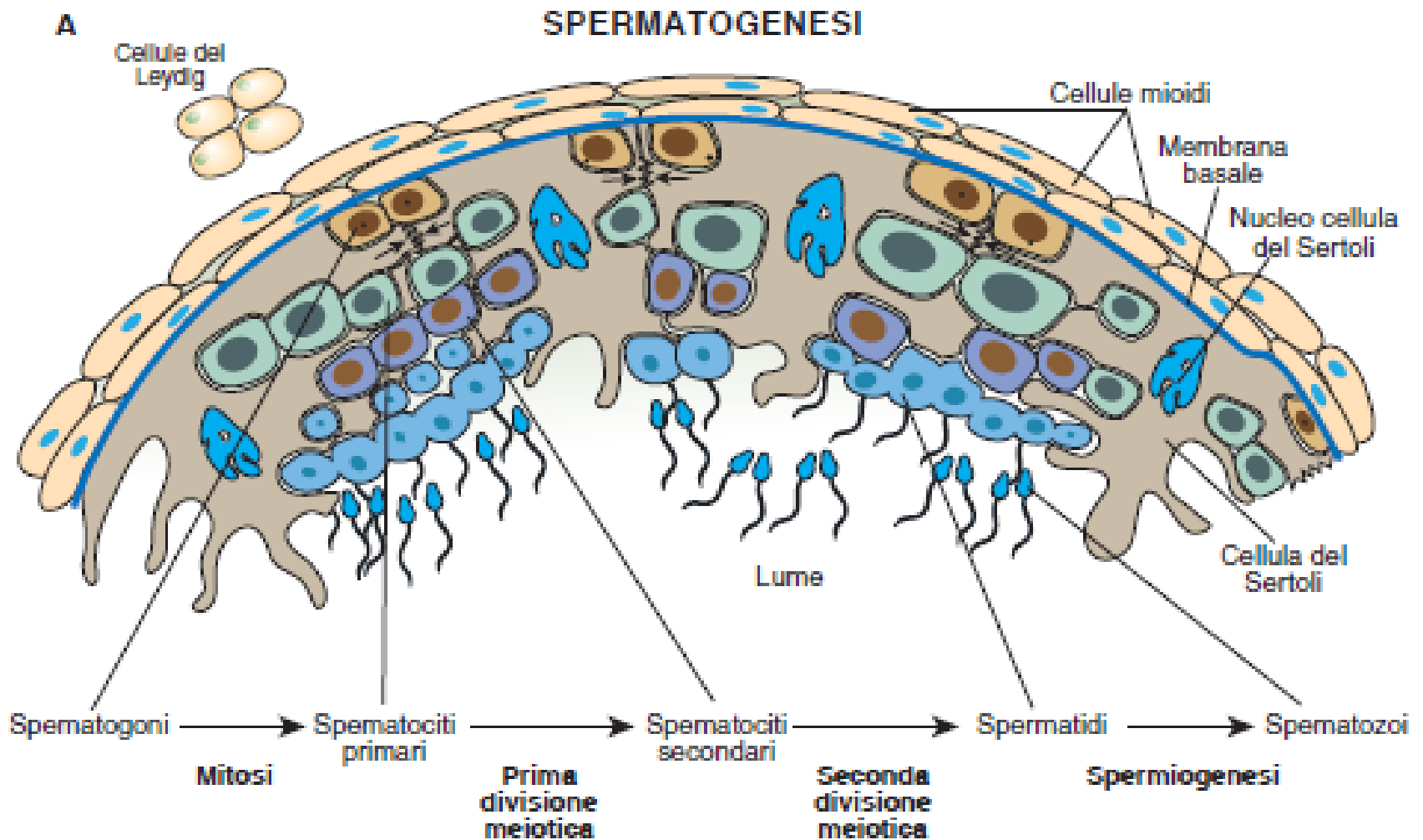
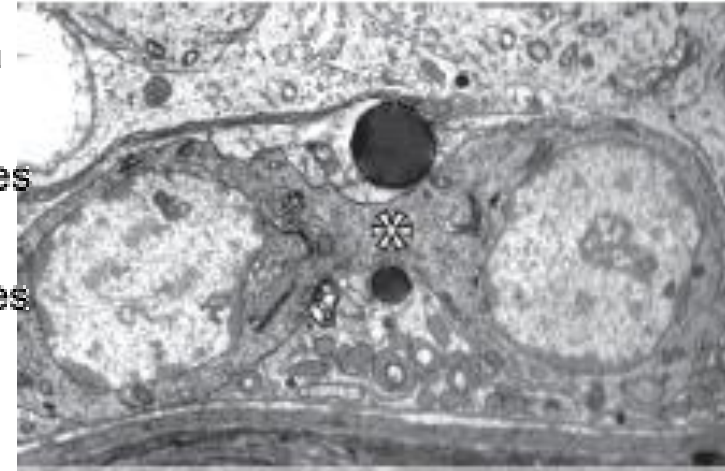
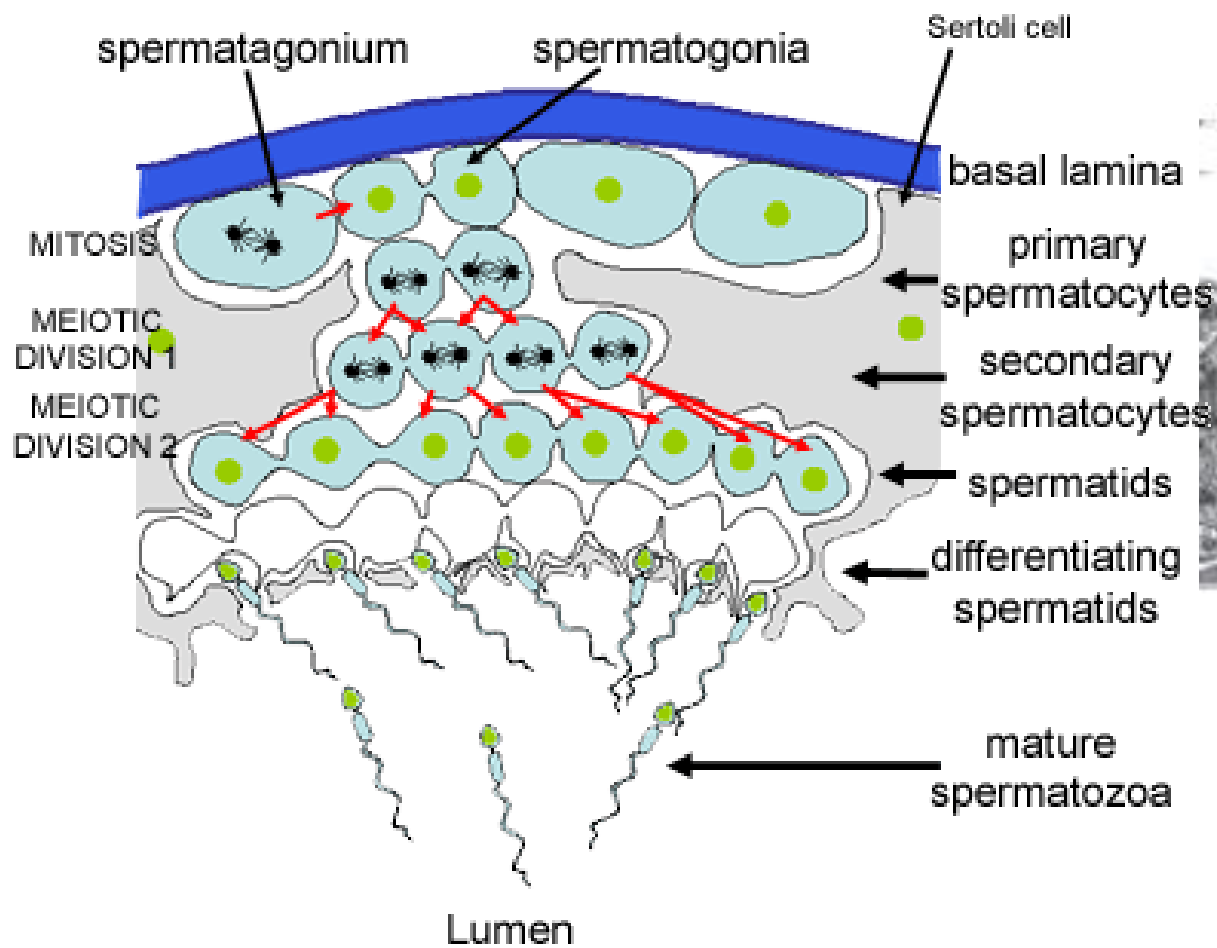


Figura 8



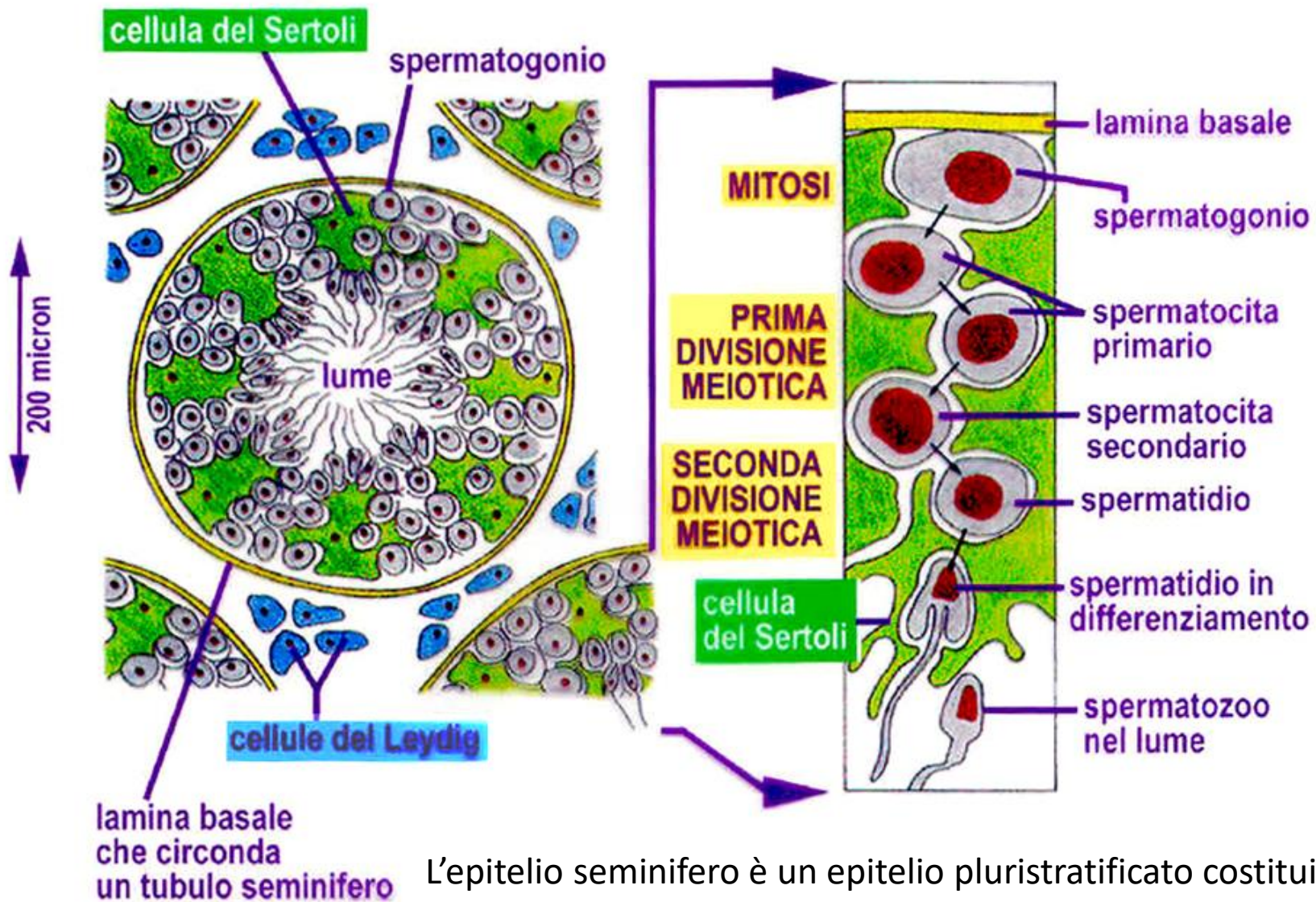


Nell'uomo, ogni 16 giorni una coorte di spermatozoni inizia la spermatogenesi. Poichè la durata del processo di spermatogenesi (74 giorni) è più lunga dell'intervallo fra due successive coorti di spermatozoni che iniziano la maturazione, nell'epitelio coesistono popolazioni in fasi diverse del processo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

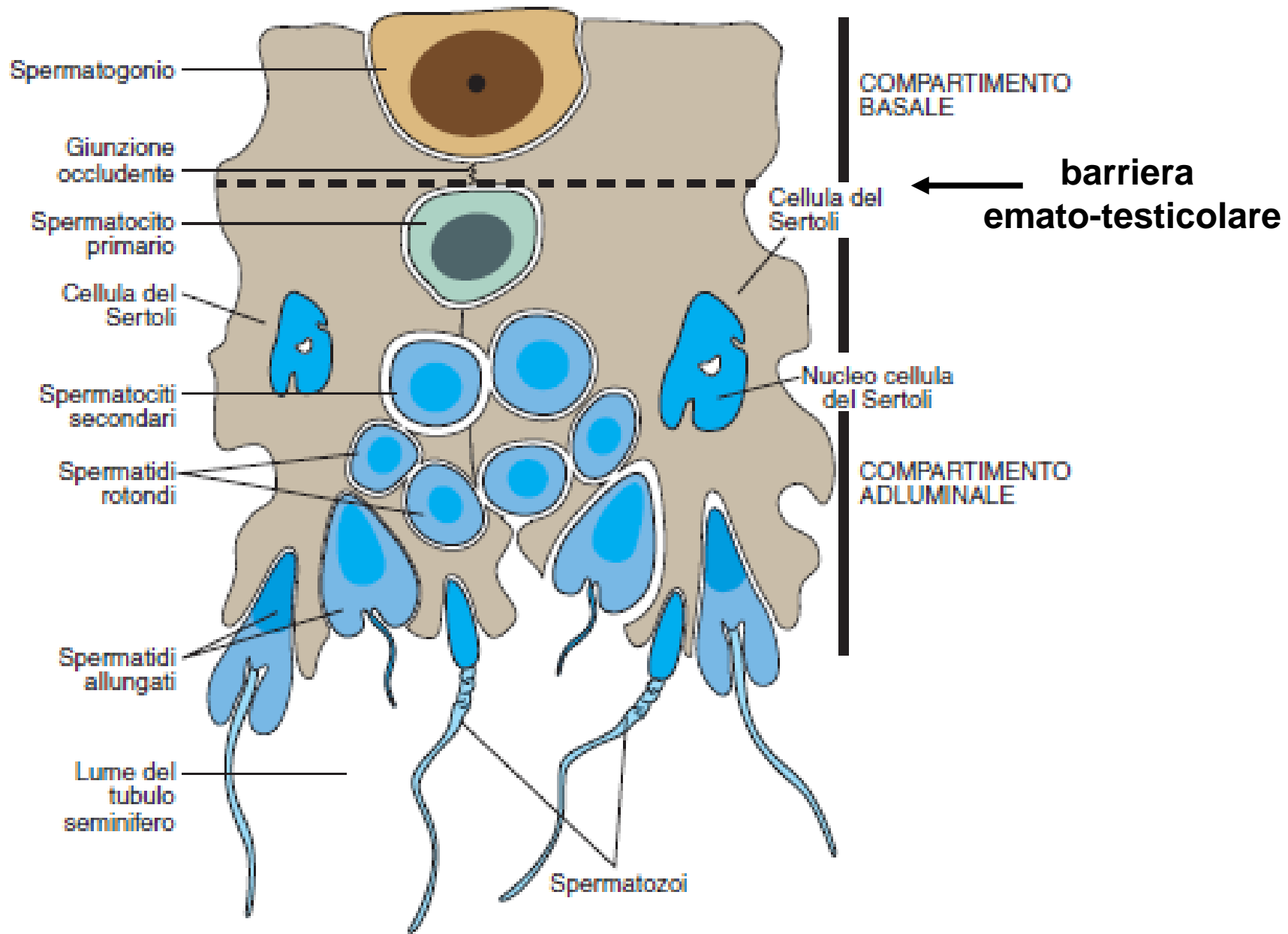
Fagocitosi di cellule germinali degeneranti e di corpi residuali degli spermatidi

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

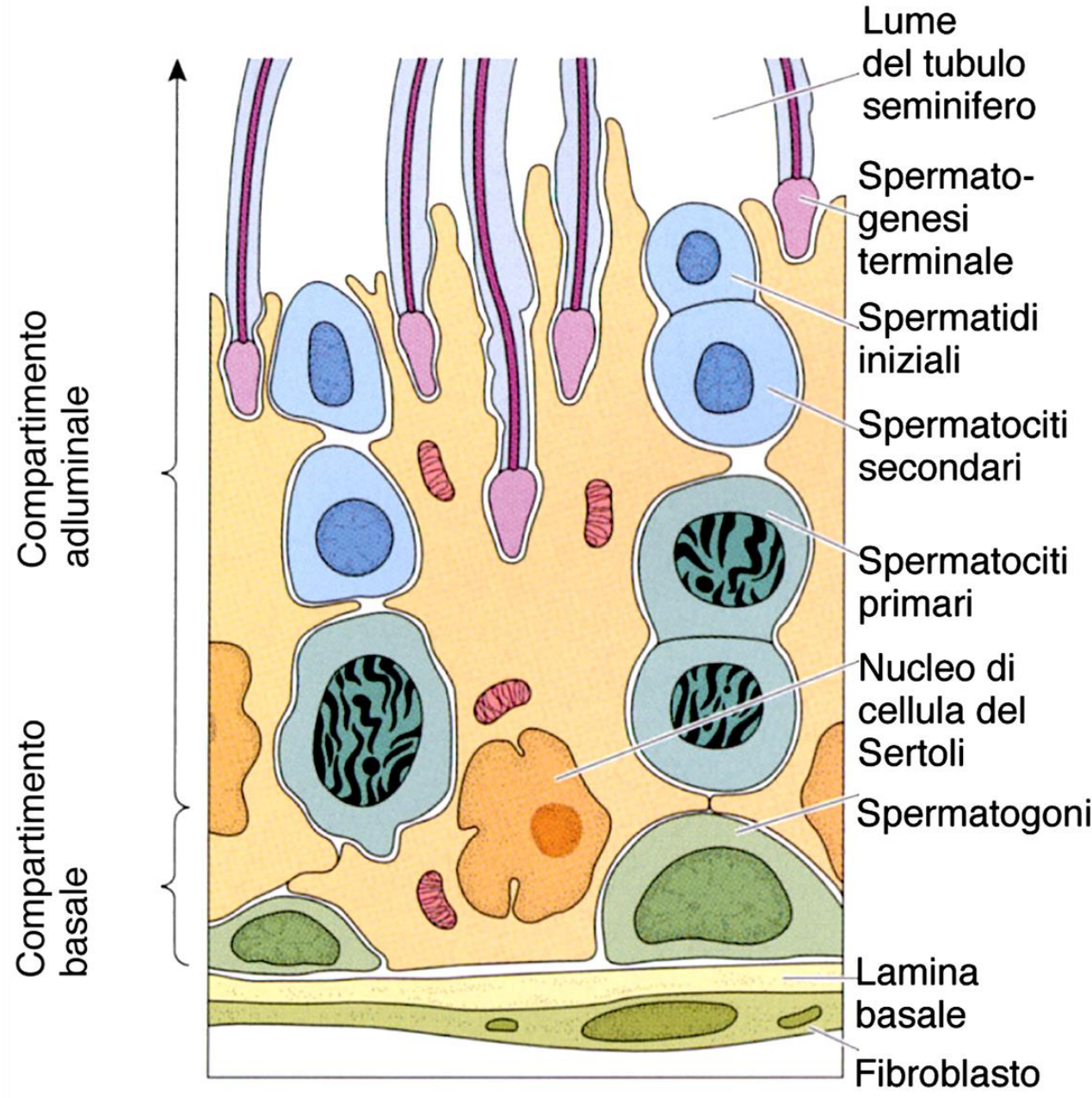
Regolazione del rilascio degli spermatozoi maturi nel lume dei tubuli

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

B



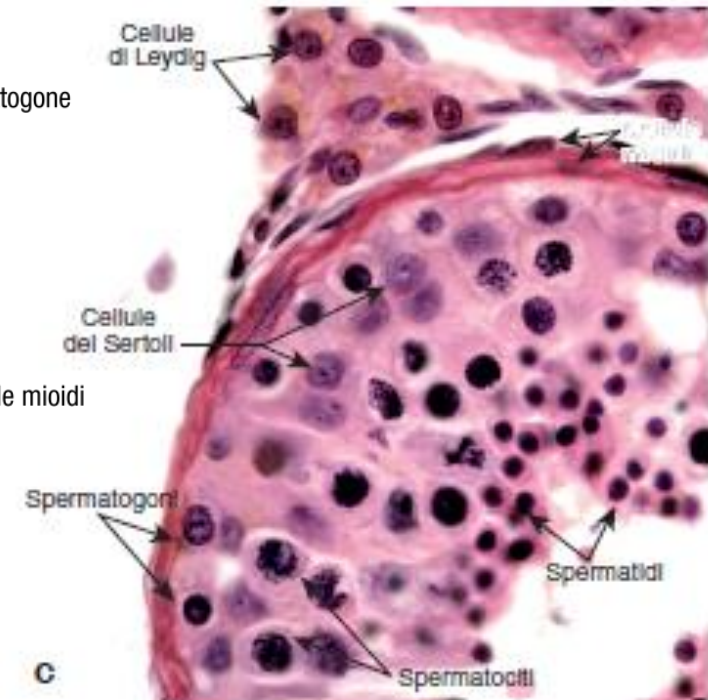
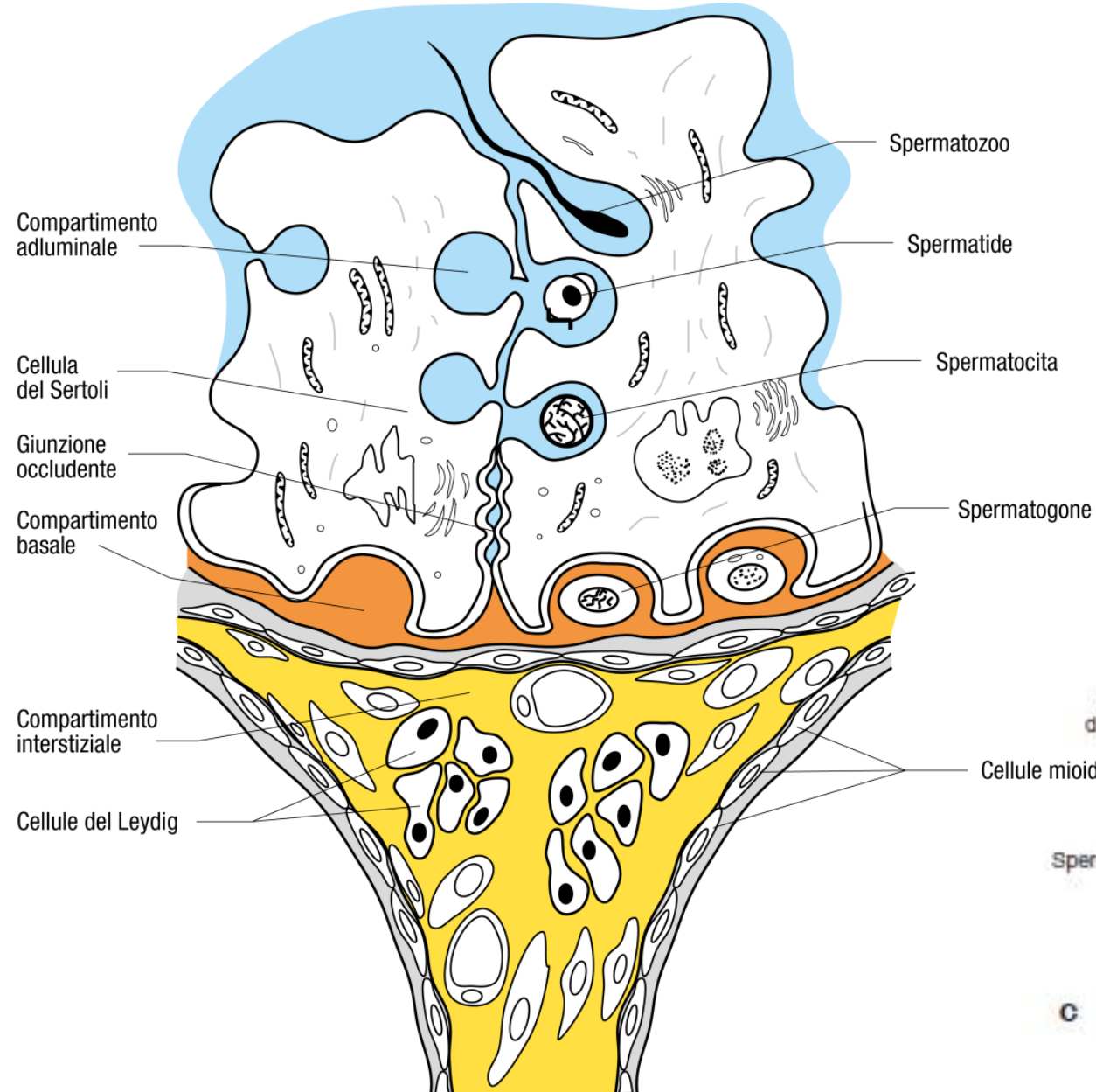
Le cellule germinali si trovano a stretto contatto con le cellule del Sertoli, che formano la **barriera emato-testicolare** tramite giunzioni occludenti. Essa separa l'epitelio nei compartimenti basale (a contatto con la rete sanguigna) e adluminale. Le cellule germinali si trovano inizialmente nel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



## FUNZIONI DELLA BARRIERA EMATO-TESTICOLARE

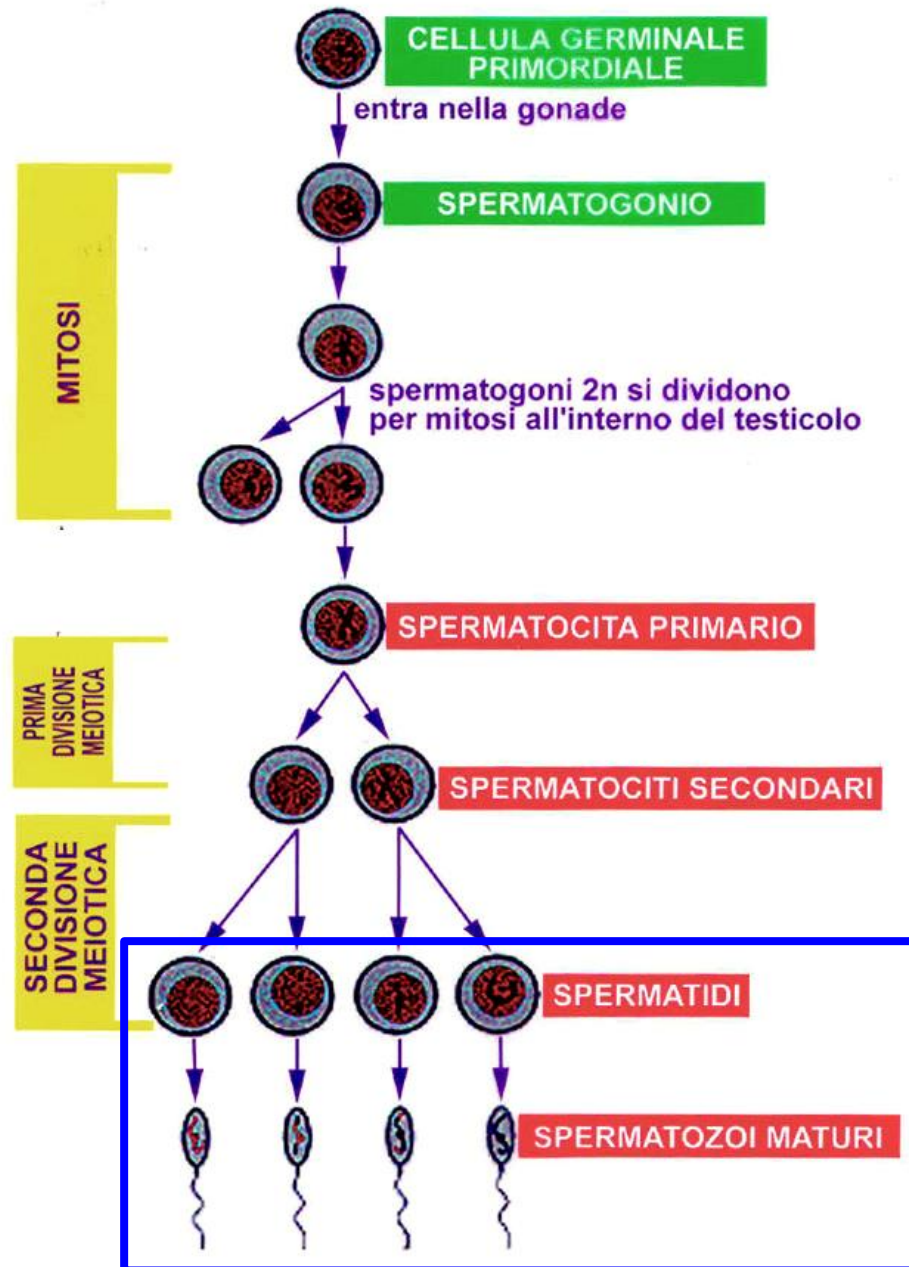
- Suddivide l'epitelio seminifero in un compartimento basale e in un compartimento adluminale, caratterizzati da due microambienti diversi. Gli spermatogoni nel compartimento basale sono esposti al fluido interstiziale che si origina dai vasi sanguigni; spermatociti, spermatidi e spermatozoi nel compartimento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

# 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

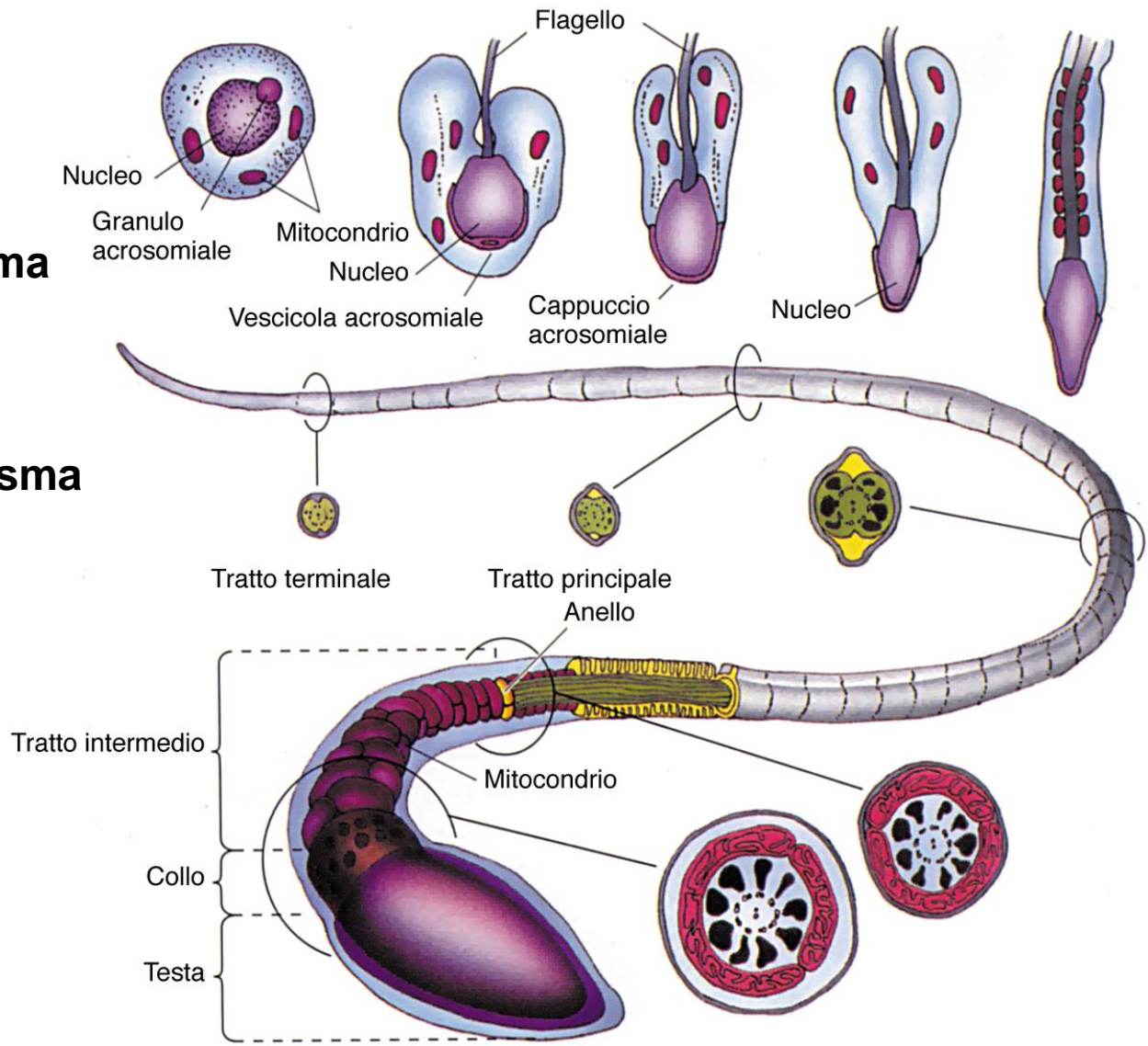
SPERMATIDIO      FASE DEL GOLGI      FASE ACROSOMIALE      FASE INIZIALE DI MATURAZIONE      FASE MEDIA DI MATURAZIONE

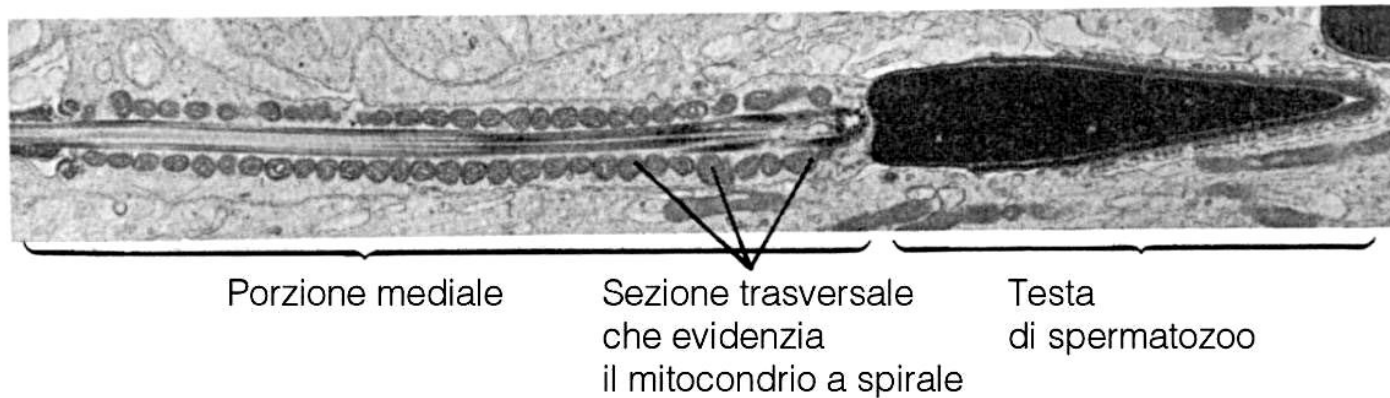
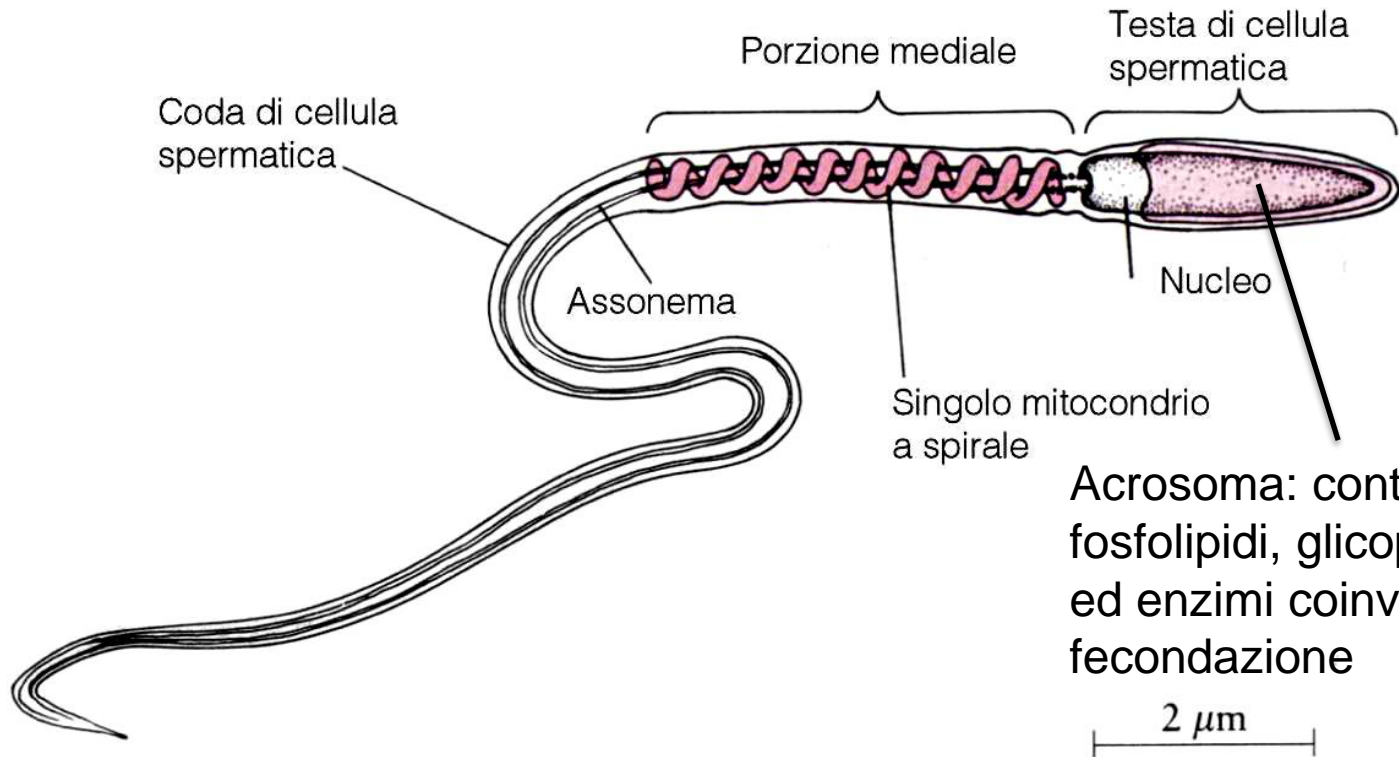
**Formazione dell'acrosoma**

**Sviluppo del flagello**

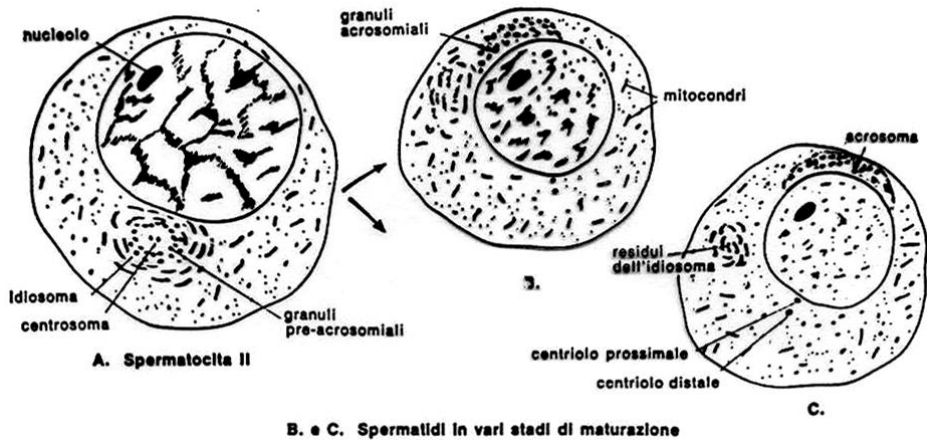
**Eliminazione del citoplasma**

**Condensazione della cromatina nel nucleo**



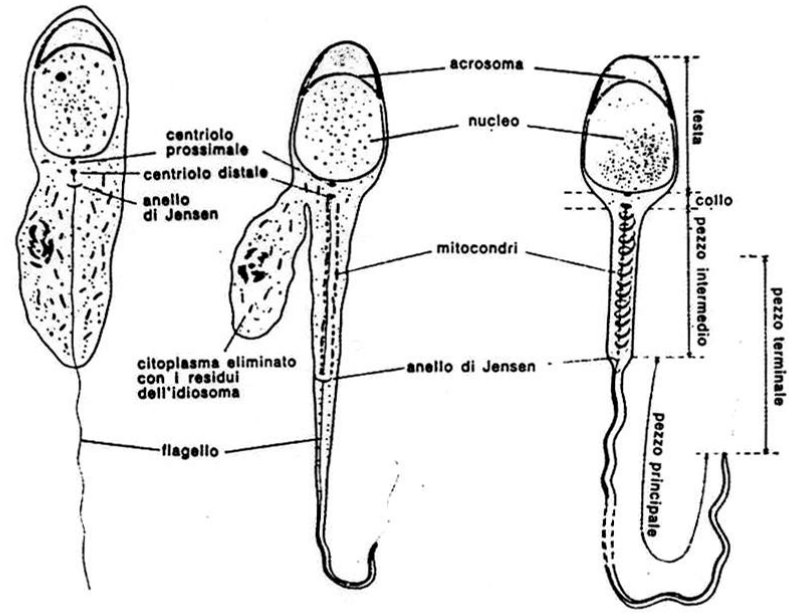


# Riduzione del citoplasma



A. Spermatocita II

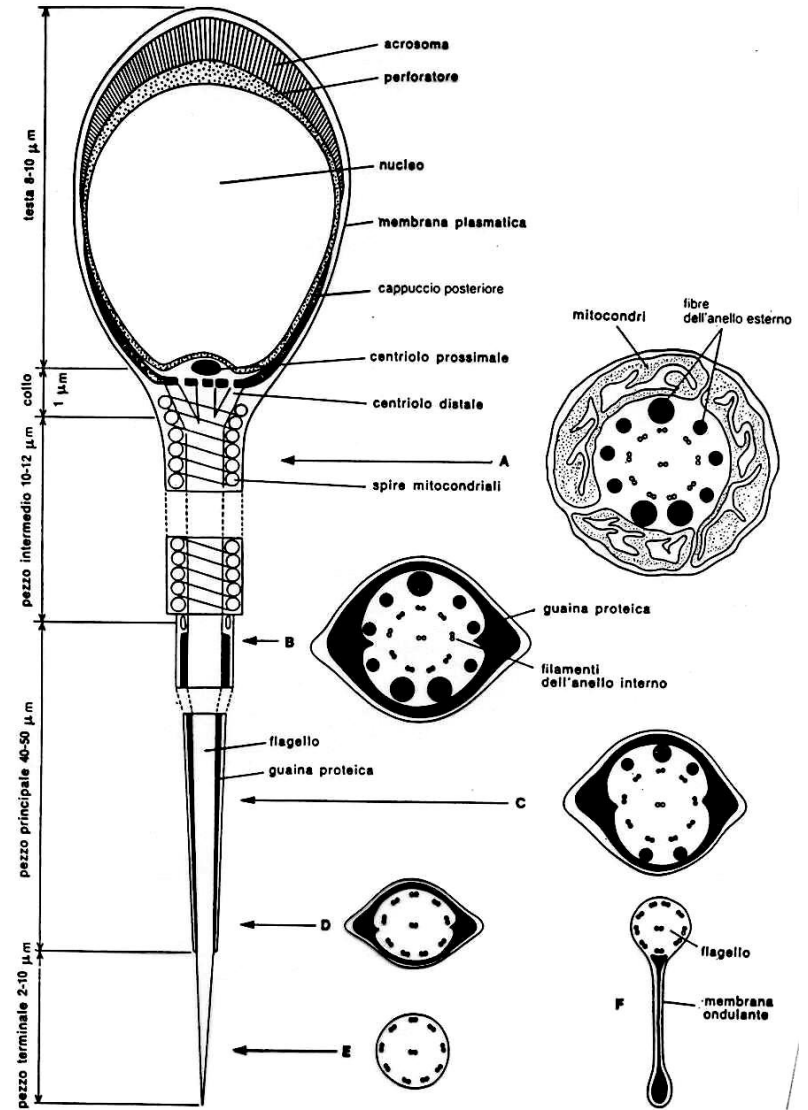
B. e C. Spermatidi in vari stadi di maturazione



D. Spermatozoo giovane

E. Spermatozoo maturo

# Formazione del flagello



# DURANTE LA SPERMIOISTOGENESI LA CROMATINA VA INCONTRO A DISIDRATAZIONE E COMPATTAZIONE

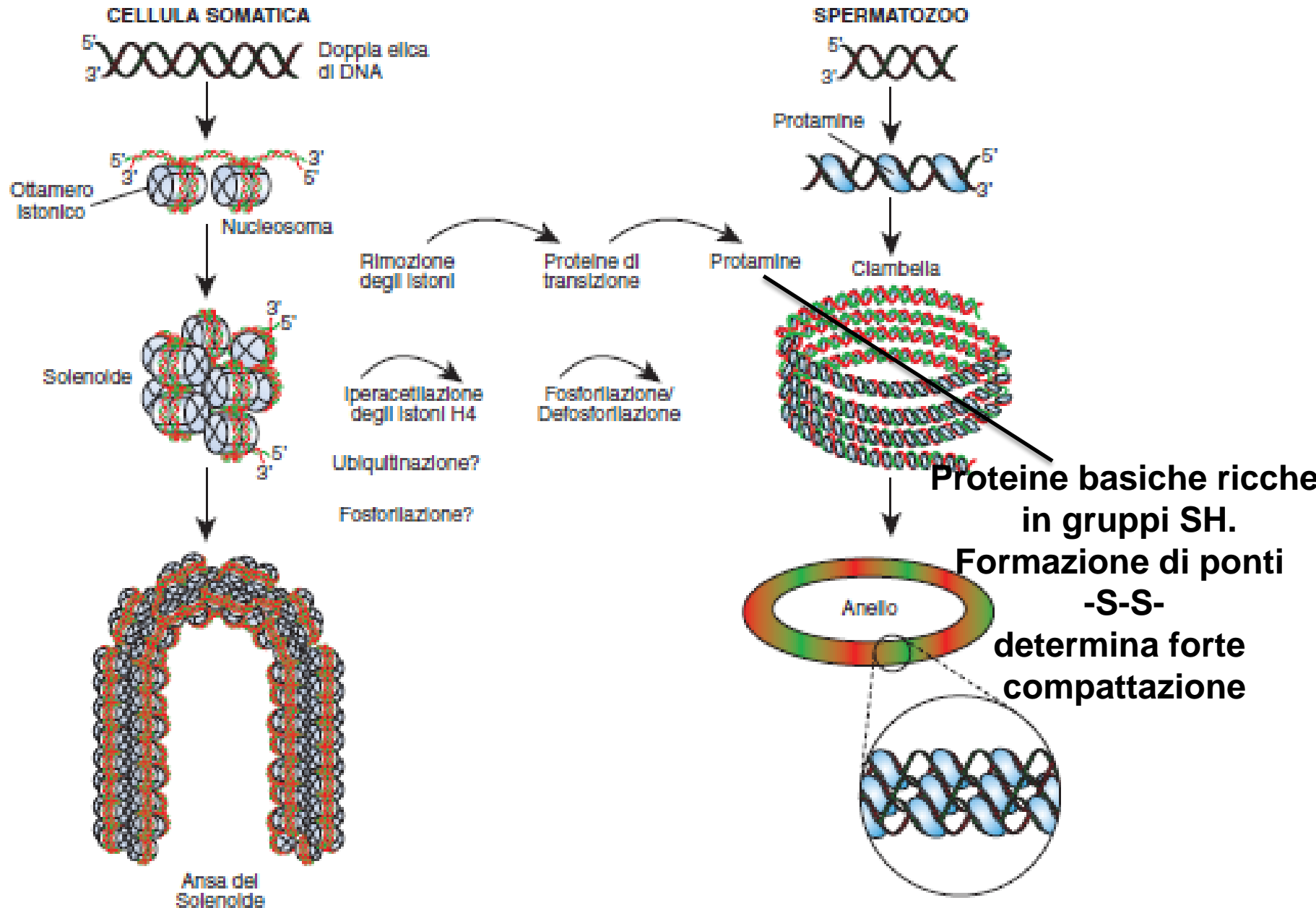
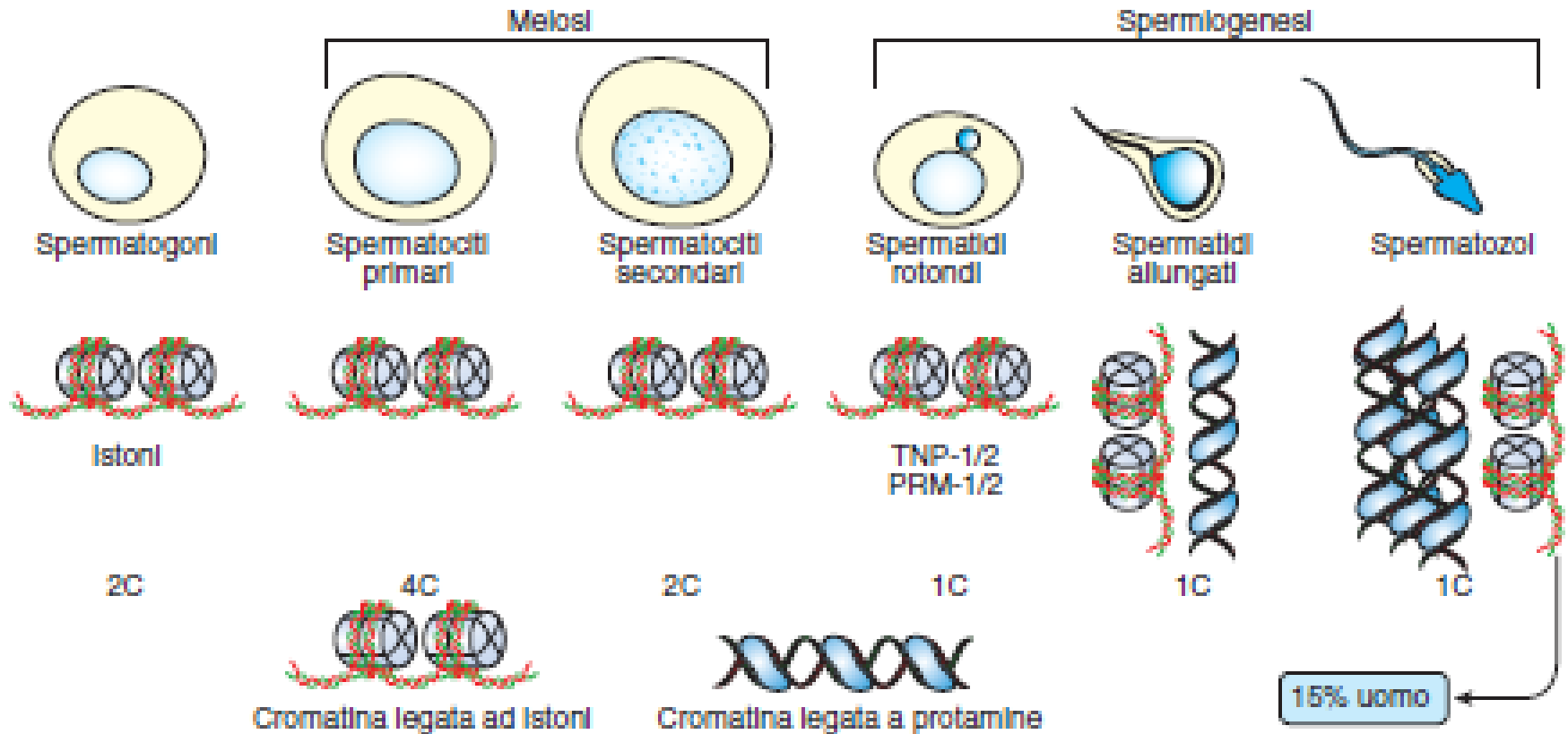


Figura 13

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

## SPERMATOGENESI



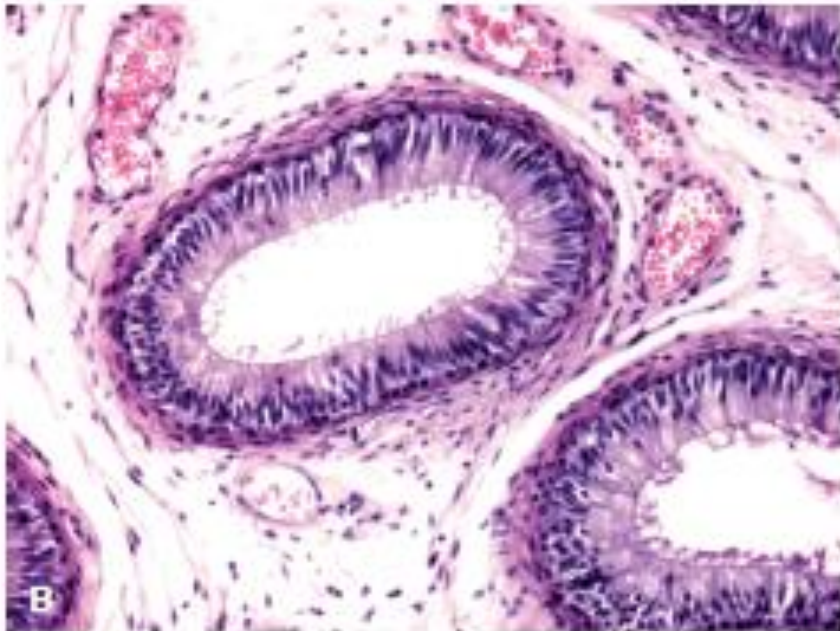
Riduzione del volume nucleare (5% del volume di una cellula somatica)  
per facilitare la motilità.

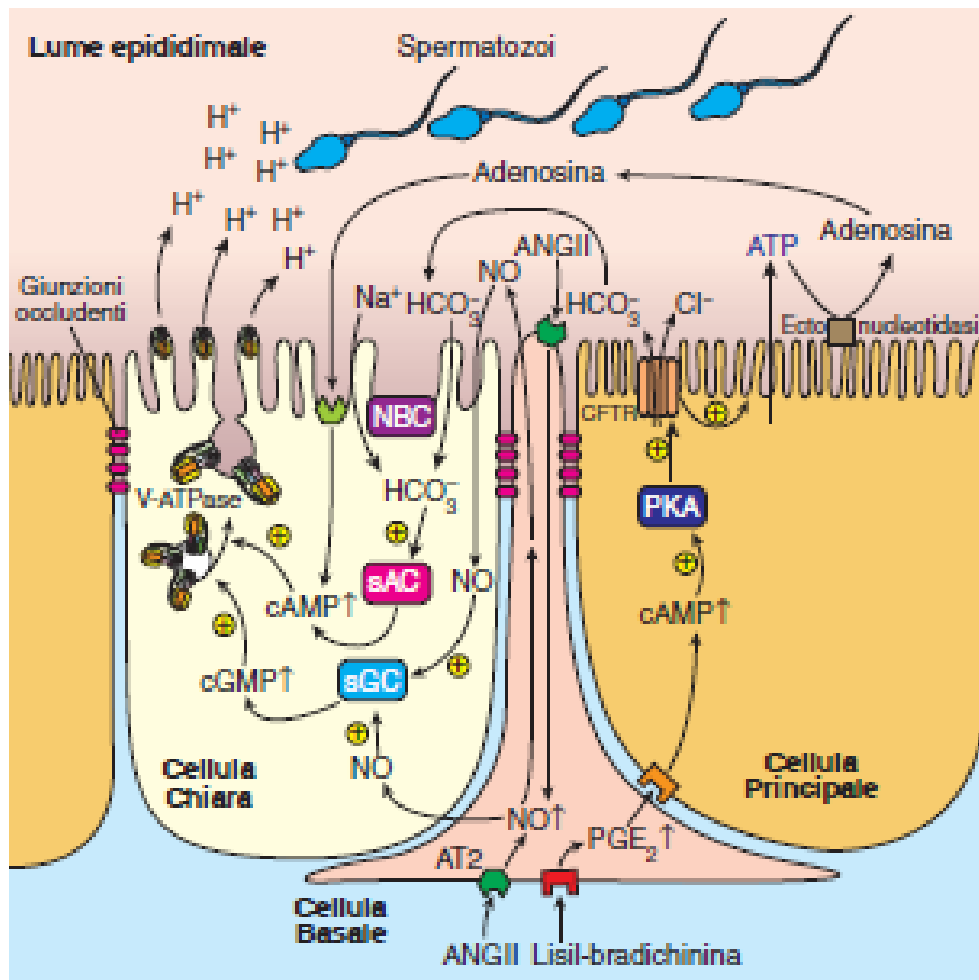
Protezione del DNA da danni fisici o chimici.

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 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.