

30/11/19

EMBRIOLOGIA

1. MITOSI E MEIOSI

Il ciclo cellulare è il periodo che intercorre tra l'origine di una cellula per divisione e la sua divisione successiva. Il ciclo cellulare può essere distinto in 4 fasi:

G1: fase di riposo (non c'è duplicazione del DNA), ma la cellula è metabolicamente attiva e svolge le sue funzioni normali.

S: fase di sintesi, c'è duplicazione del DNA e sintesi degli istoni.

G2: fase di riposo (non c'è duplicazione del DNA), ma la cellula è metabolicamente attiva e svolge le sue funzioni normali.

M: divisione cellulare per mitosi o meiosi

G0: cellula troppo differenziata e che non si divideranno ulteriormente (come i neuroni)

A. Mitosi

Le cellule somatiche e germinali sono diploidi ($2n$), la mitosi è la divisione equazionale di una cellula in cui si formano 2 cellule figlie con lo stesso corredo cromosomico della progenitrice.

È divisa in 4 fasi:

- i. **PROFASE:** i cromosomi (formati da due cromatidi fratelli) spiralizzano la cromatina, nucleoli e membrana nucleare si disgregano. I cromosomi si condensano e si inspessiscono, tra i centrioli si forma il fuso mitotico e si portano ai poli opposti della cellula.
- ii. **METAFASE:** i cromosomi si allineano all'equatore della cellula. Il cinetocore (complesso proteico di centromeri) agisce come attacco per i microtubuli del fuso mitotico, questo complesso consente il movimento dei cromosomi verso i poli.
- iii. **ANAFASE:** prima le coppie di cromatidi fratelli si separano e vengono trascinati verso i poli opposti della cellula. Questo è seguito da un allontanamento dei poli della cellula, derivato dall'allungamento dei microtubuli.
- iv. **TELOFASE:** i due gruppi identici di cromosomi ai poli opposti si decondensano e intorno ad essi si riforma la membrana nucleare. Poi un anello contrattile di actina stringe la membrana cellulare e divide il citoplasma, separando le cellule figlie.

A volte può avvenire una ripartizione non equa del citoplasma e degli organelli citoplasmatici generando nelle cellule figlie un differente potenziale di sviluppo.

B. MEIOSI

È la divisione riduzionale delle cellule, esclusiva delle cellule germinali ed è l'ultima divisione della gametogenesi. Porta alla formazione di gameti aploidi(n), in quanto c'è una sola fase S per due divisioni (meiosi I e meiosi II).

i. PROFASE I:

1. *Leptotene: inizio della condensazione della cromatina.*
2. *Zigotene: accoppiamento dei cromosomi omologhi a formare una tetrate.*
3. *Pachitene: i cromosomi si contraggono, avvengono fratture e risaldature di parti di cromatidi (tra omologhi no tra fratelli), questo fenomeno è chiamato Crossing-over.*
4. *Diplotene: inizia la separazione tra i cromosomi omologhi ma restano legati nei punti in cui è avvenuto il crossing-over (chiasmi)*
5. *Diacinesi: i cromosomi continuano a condensarsi (vi è una separazione completa anche nei chiasmi) e diventano evidenti le coppie di cromatidi con un centromero a coppia.*

ii. METAFASE I: le coppie si attaccano mediante i cinetocori ai microtubuli del fuso e si posizionano sulla piastra equatoriale. I cromatidi fratelli sono ancora uniti ma i centromeri dei cromosomi omologhi sono orientati verso i poli opposti del fuso.

iii. ANAFASE I: i cromatidi fratelli di ogni cromosoma si spostano ai poli opposti

iv. TELOFASE I: intorno a ciascun set si forma la membrana nucleare mentre ha luogo la citodieresi.

C'è poi un breve pausa chiamata INTERFASE o INTERCINESI durante la quale si forma un nuovo fuso, poi ricomincia con la seconda divisione meiotica.

v. PROFASE II: il nucleo contiene sei di cromatidi non completamente despiralizzati.

vi. METAFASE II: i cromatidi si allineano sulla piastra equatoriale.

vii. ANAFASE II: separazione dei cromatidi fratelli che migrano verso i poli opposti del fuso.

viii. TELOFASE II: si riformano le membrane nucleari intorno a ciascun set di singoli cromatidi e il citoplasma si divide nuovamente.

Solo nella spermatogenesi il processo di citocinesi, che ha luogo dopo telofase I e II, divide il citoplasma equamente. Nell'ovogenesi dopo la telofase I una delle due cellule trattiene la maggior parte del citoplasma divenendo ovocita II, mentre l'altra prende nome di globulo polare. Anche nella seconda divisione meiotica avviene ciò,

mentre nel caso il globulo polare vada in contro a divisione dividerà il citoplasma equamente.

2. GAMETOGENESI

I gameti sono cellule aploidi altamente differenziate derivanti da cellule germinali primordiali.

A. SPERMATOGENESI

Si compie delle gonadi maschili (testicoli), è il differenziamento delle cellule germinali maschili in spermatozoi.

Gli spermatogoni, piccole cellule tondeggianti, nel corso dello sviluppo attraverso una serie di divisioni meiotiche formano cellule con caratteristiche di staminalità. Si associano a cellule somatiche (che poi evolveranno nelle cellule del Sertoli, cellule piramidali con funzione di sostegno) formando i tubuli seminiferi. Al di fuori del tubulo si posizionano le cellule di Leyding derivanti dal mesoderma intermedio (produzione di testosterone).

Gli spermatogoni di tipo A hanno già subito divisioni cellulari nel corso dell'organogenesi, quando avverrà la maturità sessuale vengono attivati e attraverso divisioni mitotiche si formano gli spermatogoni di tipo B che sono in grado di dare inizio alla meiosi evolvendo in spermatociti primari, che dopo aver duplicato il loro DNA iniziano la meiosi. Alla fine della meiosi ogni spermatocita si divide in due spermatidi, essi sono cellule completamente aploidi ma non ancora differenziate.

SPERMIOGENESI

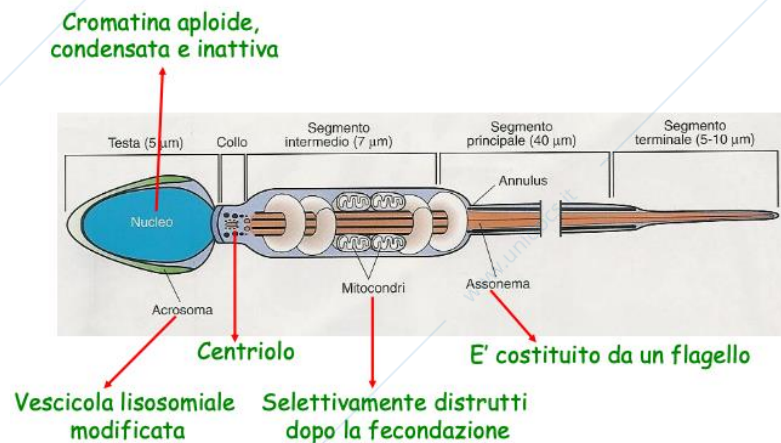
Il processo tramite cui uno spermatide diviene spermatozoo è detto spermioinesi. Durante questa fase la cellula ha inizialmente organuli tipici di una cellula non differenziata, la rielaborazione degli organelli citoplasmatici riguarda principalmente la formazione dell'acrosoma (parte che contiene gli enzimi in grado di "digerire" la membrana extracellulare dell'ovocita) e della coda dello spermatozoo. Le modificazioni nucleari comportano la stabilizzazione del DNA e la riduzione del volume nucleare grazie alla concentrazione della cromatina.

La vescicola acrosomica aderisce alla parte apicale della membrana nucleare e una volta completato lo sviluppo si trasforma in acrosoma maturo. La coda dello spermatozoo (flagello) si forma in relazione alla formazione dell'assonema che ha origine nel centriolo distale e si prolunga per tutto il flagello. I mitocondri si spostano alla base del flagello e si allungano per disporsi a spirale attorno all'assonema (al momento della fecondazione il flagello si stacca, per questo tutti i mitocondri del nuovo nato saranno di origine materna).

In sostanza la spermioinesi è divisa a sua volta in 4 fasi:

- i. Fase del Golgi: dall'omonimo apparato si forma un granulo acrosomico avvolto da membrana.

- ii. Fase del cappuccio: la vescicola acrosomica va a rivestire la parte apicale della membrana cellulare e dal centriolo distale inizia a formarsi il flagello.
- iii. Fase dell'acrosoma: il nucleo si sposta alla periferia della cellula e mitocondri si organizzano intorno all'assonema.
- iv. Fase di maturazione: nucleo e acrosoma assumono la forma tipica della specie e la maggior parte del citoplasma viene assorbito dalle cellule del Sertoli.



Al termine della spermatogenesi lo spermatozoo non è in grado di fecondare, ma durante il passaggio per l'epididimo acquisisce motilità e la capacità di riconoscere l'ovocita, inoltre vengono avvolti dal plasma seminale che da loro nutrimento e protezione. La loro capacità fecondante però rimane latente fino al transito lungo le vie genitali femminili, dove vanno incontro a capacitazione.

B. OVOGENESI

È ciclica, mestruale nei primati ed estrale negli altri mammiferi. L'ovaio è un organo parenchimoso circondato da una sottilissima capsula connettivale.

Gli ovogoni vanno incontro durante la vita uterina a diverse divisioni mitotiche ma a partire dalla 12esima settimana cessano la mitosi e iniziano la meiosi trasformando in ovociti primari che si circondano di cellule nutrici e danno origine ai follicoli ovarici. La meiosi si arresta allo stadio di diplotene (dopo la formazione delle tetradi e del crossing-over), in questo modo gli ovociti primari restano quiescenti fino alla pubertà. Tutti gli ovogoni divengono ovociti primari prima del parto e nei mammiferi la loro moltiplicazione cellulare è limitata alla vita fetale.

Lo sviluppo dei follicoli interessa sia l'ovocita che le cellule che lo circondano:

1. *Follicolo primordiale: ovocita circondato da un singolo strato di cellule appiattite. (ovocita primario)*
2. *Follicolo primario: le cellule che lo circondano si allungano diventando cubiche e iniziano a proliferare, poi gli strati diventano multipli.*

3. *Follicolo secondario: compare una cavità piena di liquido detta antra.*
4. *Follicolo terziario o follicolo di Graf: l'ovocita si porta in posizione eccentrica circondato da un cumulo ooforo e segue un rapido aumento di diametro.*

Nelle ultime fasi di maturazione notiamo un arresto dell'attività mitotica delle cellule follicolari e un'espansione del cumulo ooforo (grazie alle cellule che iniziano a produrre matrice extracellulare mucillaginosa)

La meiosi nell'ovocita riprende con la pubertà grazie a un picco di LH e FSH (ma terminerà solo al momento della fecondazione), si conclude la meiosi I con la produzione del primo globulo polare e inizia la seconda (qui l'ovocita primario diviene secondario e aploide) che si fermerà nuovamente nella metafase II. In questo momento avviene l'ovulazione, cioè il rilascio dell'ovocita da parte del follicolo. La rottura del follicolo avviene grazie alla formazione di una vescichetta traslucida detta stigma, così la maggior parte delle cellule del cumulo ooforo si staccano mentre restano quelle della corona radiata (cellule strettamente adese all'ovocita). Il follicolo collassato che rimane nell'ovaio si trasforma in una ghiandola chiamata corpo luteo la quale secreta progesterone ed estradiolo.

La zona pellucida è una specie di guscio amorfo e acellulare che circonda l'ovocita fino allo stadio di blastocisti, quando lo zigote sguscia fuori da essa la strozzatura può dividerlo in due zigoti identici (gemelli omozigoti)

Il numero di ovociti rilasciati è caratteristico per ogni specie ed è fortemente influenzato da fattori genetici (nel caso umano, infatti, se si hanno casi di parti gemellari in famiglia è più probabile avere gemelli eterozigoti).

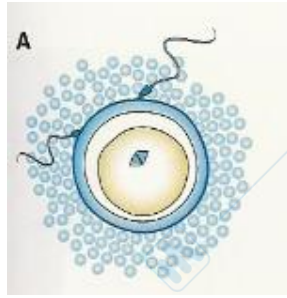
3. FECONDAZIONE

Un eiaculato contiene milioni di spermatozoi ma solo pochi raggiungono l'ovocita in quanto la maggior parte non supera la giunzione utero-tubarica. Ciò che resta si ferma nell'istmo della tuba (riserva tubarica). Per fecondare lo spermatozoo deve andare incontro alla capacitazione, nel tratto tra la vagina e l'ovidotto, che consiste nel rimuovere alcune componenti proteiche dalla membrana plasmatica acrosomiale.

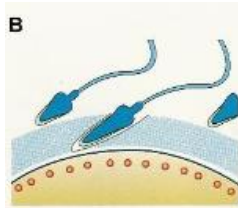
Nell'attesa dell'ovulazione gli spermatozoi restano adesi alle cellule dell'istmo della tuba lasciando intatta la loro capacità fecondante, ma al momento dell'ovulazione una piccola parte di essi viene rilasciata e risale nell'ampolla tubarica dove avviene la fecondazione.

Nella fecondazione possiamo riconoscere diverse fasi:

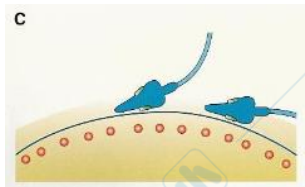
- i. La penetrazione della corona radiata



- ii. La reazione acrosomiale e la penetrazione della zona pellucida, vi è un'iniziale fusione tra la membrana plasmatica e la membrana acrosomiale esterna a cui segue la formazione di alcune vescicole tra le due. Avviene quindi la lisi dell'acrosoma e la liberazione degli enzimi in esso contenuti



- iii. La fusione con la membrana dell'ovocita



- iv. L'ingresso dello spermatozoo nell'ovocita
 v. L'attivazione dell'ovocita (l'ovocita può essere attivato anche artificialmente con alcol, calcio o altri metodi, ma senza uno spermatozoo non darà origine alla vita. PARTENOGENESI)

Subito dopo l'ingresso dello spermatozoo nell'ovocita si ha una reazione corticale, cioè l'esocitosi dei granuli corticali contenuti nel citoplasma dell'ovocita che modifica la struttura della zona pellucida, impedendo la polispermia. Dopo questo si ha la ripresa della meiosi.

La penetrazione dello spermatozoo porta ad un'iperpolarizzazione della membrana plasmatica dell'ovocita e a un aumento della concentrazione intracellulare di calcio.

Dopo la penetrazione e la ripresa della meiosi si formano i due pronuclei, fino a che rimangono separati abbiamo l'OOTIDE. In questa fase i pronuclei entrano in fase S e duplicano il loro DNA avvicinandosi verso il centro dell'ovocita.

Al termine della fase S le membrane dei due pronuclei e i cromosomi si allineano sulla piastra metafisica, in questo modo i genomi si fondono e si forma lo ZIGOTE.

In seguito alla fecondazione l'embrione va incontro alla SEGMENTAZIONE cioè una serie di rapide divisioni cellulari riduzionali (servono a ridurre il volume dello zigote). Le cellule in questa fase vengono chiamate BLASTOMERI, la segmentazione termina con la formazione della Blastocisti. La blastocisti si forma 6 giorni dopo la

fecondazione, è una sfera cava piena di liquido con un diametro iniziale pari a quello dell'ovocita. La cavità si chiama blastocele e la parete è formata da due tipi di cellule:

1. *Trofoctoderma: strato periferico da cui derivano gli annessi embrionali.*
2. *Nodulo embrionale: piccolo ammasso di cellule in posizione eccentrica da cui deriva l'embrione vero e proprio.*

Inizialmente è racchiusa nella zona pellucida, ma nei due giorni successivi alla sua formazione aumenta rapidamente di diametro fino a danneggiare la zona pellucida e sgusciare fuori. Il nodulo embrionale si distingue dalla parete e in alcune specie (come uomo e topo) s'impianta subito nella parete uterina, mentre negli animali domestici la blastocisti rimane libera nel lume per giorni aumentando di diametro o allungandosi.

La secrezione di segnali specifici impedisce la lisi del corpo luteo che assicura la produzione di progesterone che permette l'istaurarsi della gravidanza e il suo perdurare.

MITOCONDRI E RIPRODUZIONE

L'ovocita umano contiene circa 10^5 mitocondri, mentre nello spermatozoo ne troviamo tra i 50 e i 75 che verranno distrutti entro la terza divisione embrionale. Questo avviene in seguito alla loro marcatura con l'Ubiquitina e il conseguente riconoscimento da parte del sistema proteolitico dell'ooplasma (citoplasma della cellula uovo). La trasmissione dei mitocondri avviene quindi esclusivamente per via materna.

PROCREAZIONE ARTIFICIALE

Con l'espressione procreazione artificiale ci si riferisce a tutte le tecniche che permettono di aiutare gli individui a procreare (chirurgiche, ormonali, farmacologiche, ecc). Diversa è la fecondazione artificiale, che invece riguarda solo la fecondazione dell'ovulo da parte dello spermatozoo.

La riproduzione assistita può verificarsi attraverso varie tecniche:

- *Inseminazione artificiale: consiste nell'introdurre degli spermatozoi nell'utero.*
- *Fecondazione in vitro: estrazione di alcuni ovuli nei quali in laboratorio si introduce uno spermatozoo. Se l'ovulo non è in buone condizioni si può prelevare l'ooplasma di un ovocita "buono" per inserirlo nell'ovocita "scadente". La fecondazione poi è seguita dalla coltura in vitro (si simulano le condizioni di temperatura e di gas della cavità uterina). La mastite (come altre malattie) possono modificare la qualità dell'embrione.*

È stato dimostrato inoltre che l'aggiunta di mitocondri agli ovuli aumenta i livelli di energia cellulare permettendone la fecondazione e lo sviluppo. La salute degli ovuli

infatti è un fattore chiave nella fertilità. La compromessa salute degli ovuli è cosa comune quando la donna arriva a una certa età. Anche donne più giovani possono avere una scarsa fertilità a causa di disturbi riproduttivi ereditari, fattori ambientali o altre condizioni mediche. Esistono trattamenti che utilizzano i mitocondri, veri e propri produttori di energia, prelevati da cellule precursori degli ovuli, situate nel rivestimento protettivo delle ovaie. Tali mitocondri, una volta iniettati nell'ovulo, andranno a integrare quelli già esistenti negli ovuli maturi ma ormai privi di forza, permettendo la fecondazione e lo sviluppo embrionario.

- Polarizzazione citoplasmatica dell'ocita: co-localizzazione di microtubuli e mitocondri negli oociti competenti in via di maturazione. Ovociti competenti presentano una caratteristica organizzazione del citoscheletro di microtubuli.

-L'apporto di ATP legato alla segregazione dei mitocondri è correlato alla competenza di sviluppo.

Questi 2 aspetti appaiono fondamentali per garantire una corretta realizzazione dei meccanismi post-trascrizionali e rappresentano una condizione per gli studi di polarizzazione citoplasmatica dell'ocita.

4. DIFFERENZIAMENTO

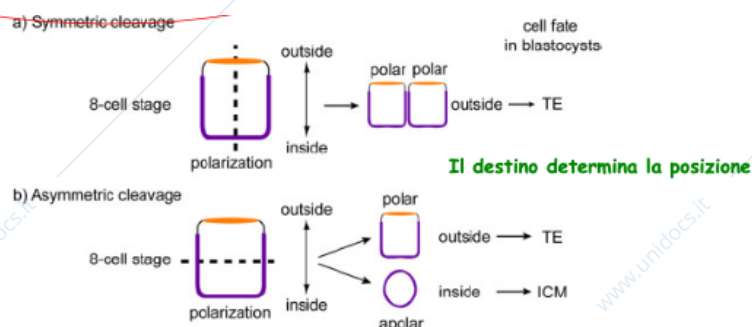
La prima cellula è l'unica a essere totipotente, gradualmente la potenza si restringe e i tessuti si differenziano.

Ci sono due teorie sulle cellule staminali e il differenziamento dei tessuti:

- i. Modello dentro-fuori: se c'è una divisione casuale perpendicolare della cellula, la parte interna resta potente mentre quella esterna si specializza e perde la capacità di riprodursi (la posizione determina il destino)



- ii. Modello di polarizzazione della cellula: quando la cellula si divide in modo asimmetrico si forma una cellula figlia polare e una apolare, quella apolare resta all'interno mentre quella polare va all'esterno (il destino determina la posizione)



La formazione del trafoctoderma è il risultato della combinazione della repressione di Oct4 e dell'attivazione di Cdx2. La contemporanea repressione di Nanog e l'attivazione di Gata6 portano alla formazione dell'ipoblasto, mentre l'attivazione di Nanog e l'espressione di Oct4 determinano la formazione dell'epiblasto.

Il differenziamento è un meccanismo genetico o epigenetico?

Epigenetico

**MECCANISMO
GENETICO**



Caratteri ereditari che risultano da cambi nella sequenza del DNA

oppure

**MECCANISMO
EPIGENETICO**



Caratteri ereditari che non dipendono dalla sequenza del DNA

Vengono modificati gli istoni e il DNA (non la sequenza, ma c'è metilazione), quando il DNA va incontro a metilazione i geni si possono inattivare.

In embriologia servono al differenziamento cellulare, con l'inattivazione di certi geni si passa da una cellula pluripotente a una differenziata. Queste modifiche devono essere trasmesse alle cellule figlie in modo che possano creare nuove cellule differenziate e restare differenziate.

Una cosa molto importante è che queste inattivazioni sono reversibili.

Esempio di fenomeno epigenetico:

- Inattivazione di uno dei due cromosomi X nelle femmine
- Differenziamento cellulare
- Imprinting genomico

A. IMPRINTING

È un caso particolare di modificazione epigenetica.

La manipolazione dell'embrione di topo ha dimostrato che i genomi maschili e femminili non sono equivalenti, ma complementari. Alcuni geni sono espressi solo dall'allele materno, mentre altri solo da quello paterno. Non tutti i geni però sono sottoposti a imprinting.

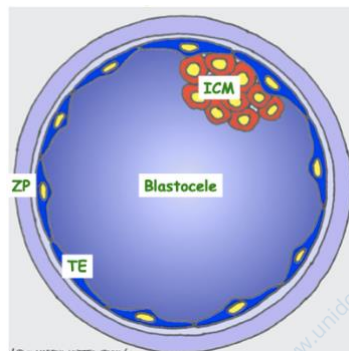
Hanno provato a mettere insieme due pronuclei femminili, ma veniva fuori tanto feto ma poca placenta e organi annessi. Facendo lo stesso con due pronuclei maschili veniva fuori tanta placenta e organi extraembrionali ma poco feto.

B. Cellule germinali primordiali

Al momento della formazione di mesoderma ed endoderma un piccolo gruppo di cellule dell'epiblasto escono dall'embrione e si portano nell'angolo tra allantoide e sacco vitellino. Qui le cellule germinali primordiali (PGC, primordial germ cells) proliferano per 2-3 settimane per poi rientrare nell'embrione portandosi nelle creste genitali dove continuano a proliferare fino a quando le gonadi si differenziano e quindi anche loro si differenziano in ovogoni e spermatogoni.

5. SVILUPPO E DIFFERENZIAMENTO

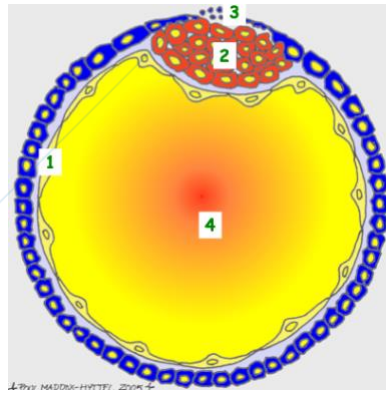
Inizialmente abbiamo la morula che inizia a compattarsi fino a diventare blastocisti. Quando la blastocisti si espande possiamo distinguere la zona pellucida che la riveste, il trofotoderma ed il nodulo embrionale che contiene le cellule pluripotenti da cui derivano le cellule staminali embrionali.



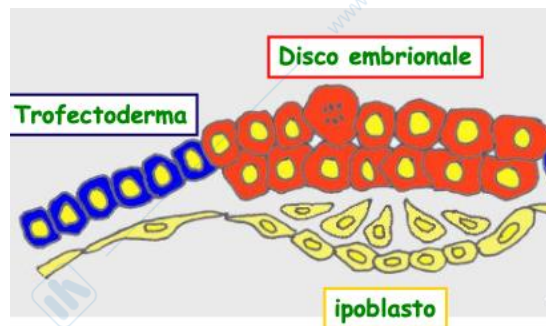
Dopo lo sgusciamento (intorno al nono giorno nel bovino) nel nodulo embrionale possiamo distinguere due diverse popolazioni cellulari:

- i. Ipoblasto: verso il blastocele
- ii. Epiblasto: posto verso il trofotoderma (la parte di trofotoderma a contatto si chiama strato di Rauber e diventa più sottile)

Intorno all'undicesimo giorno l'ipoblasto si espande a rivestire il blastocele, all'interno del quale inizia a formarsi un sacco vitellino primitivo, mentre lo strato di Rauber si assottiglia a tal punto da iniziare a regredire. L'epiblasto rimane pluripotente, infatti da esso avranno origine i foglietti embrionali.



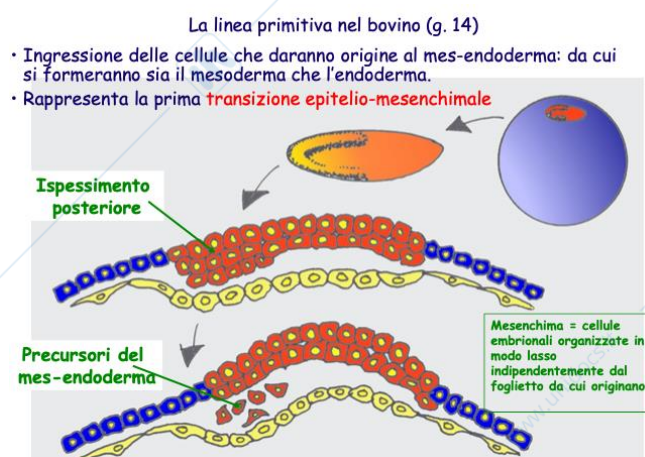
Verso il tredicesimo giorno l'embrione è ancora formato solo da epitelii, lo strato di Rauber è regredito del tutto, l'epiblasto entra in contatto con il lume uterino e insieme all'ipoblasto sottostante prende il nome di disco embrionale (esso rappresenta l'asse dorso-ventrale del corpo). Tra l'epiblasto e il trofocotodermia di formano delle giunzioni strette per mantenere sigillata la cavità del sacco vitellino.



La blastocisti del bovino dopo il tredicesimo giorno diventa tubulare allungandosi, ma già a partire dal sedicesimo inizia a diventare un embrione filamentoso. Nel maiale l'embrione passa nel giro di tre giorni da una sfera di circa 1cm a una struttura filamentosa di circa 1m con un allungamento di 30-45mm/h. Questo fenomeno serve ad avvisare la madre dell'inizio della gravidanza e deve avvenire prima della regressione del corpo luteo.

A. GASTRULAZIONE

Le cellule dell'epiblasto si accumulano nella parte posteriore del disco embrionale costituendo la linea primitiva, questo dà inizio alla gastrulazione.



Alcune cellule dell'epiblasto formano un'invaginazione sostituendo le cellule dell'ipoblasto formando l'endoderma embrionale, le cellule in posizione ventrale rispetto al disco embrionale formano la porzione dorsale del sacco vitellino primitivo, questa parte verrà inglobata dall'embrione e darà origine un'intestino primitivo. L'ipoblasto prende il nome di endoderma extraembrionale e continua i margini del disco embrionale, la parte di sacco vitellino rivestita da questo tessuto darà invece origine al sacco vitellino definitivo.

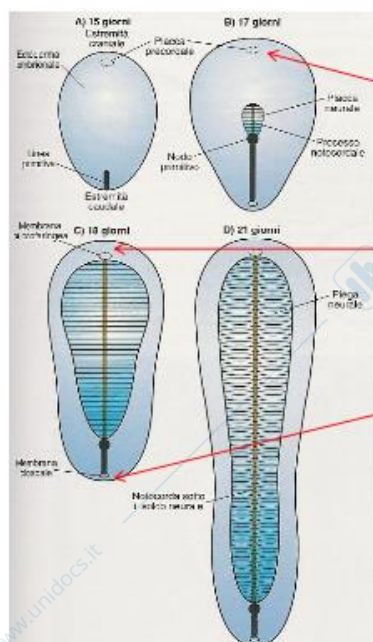
Il mesoderma embrionale ha origine da cellule dell'epiblasto che si sono separate dalla linea primitiva mentre quelle che si staccano dal trofotoderma daranno origine al mesoderma extraembrionale che continuerà fuori dal disco embrionale.

Il mesoderma extraembrionale si divide in due lamine diverse:

1. *Parietale: forma il corion insieme al trofotoderma*
2. *Viscerale: insieme all'endoderma extraembrionale forma la parete del sacco vitellino.*

Celoma: cavità delimitata da corion e sacco vitellino. Inizialmente è presente solo al di fuori del disco embrionale (celoma extraembrionale) poi però questo spazio si estende grazie a ulteriori ripiegamenti della cavità amniotica anche all'interno del disco embrionale dando origine al celoma embrionale. Questo formerà le cavità del corpo o celomatiche (pleura, peritoneo). Alla fine del processo possiamo distinguere la somatopleura (da origine a foglietto parietale di pleura e peritoneo) e la splancnopleura (da cui derivano i foglietti viscerali).

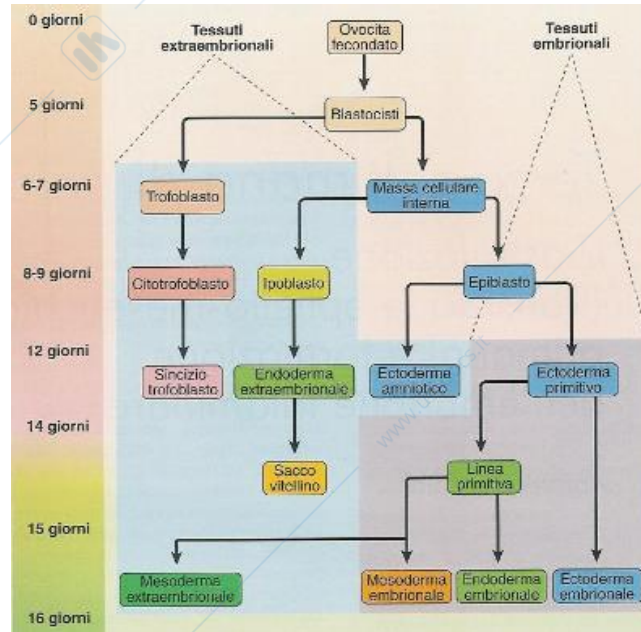
La linea primitiva è posta all'estremità caudale del disco embrionale e determina l'asse cranio caudale del corpo. Alla sua estremità craniale si forma il nodo primitivo (nodo di Hansen) che è formato da una porzione di cellule specializzate dell'epiblasto che differenziandosi in mesoderma formano la notocorda che rimane in posizione anteriore rispetto alla linea primitiva.



Anteriormente la notocorda è delimitata dalla **placca precordale**. Anteriormente a questa l'epiblasto è così adeso all'endoderma che non c'è spazio per il mesoderma. In questo punto si forma la **membrana bucco-faringea** che chiude temporaneamente l'inizio del tubo intestinale primitivo. Posteriormente esiste una struttura simile chiamata **membrana cloacale** che chiude la futura apertura comune di intestino, apparato urinario e organi genitali. Si noti il progressivo cambiamento della forma del disco embrionale

B. 3 FOGLIETTI EMBRIONALI

Ciò che resta dell'epiblasto assume il nome di endoderma che insieme a ectoderma e mesoderma forma i 3 foglietti embrionali.

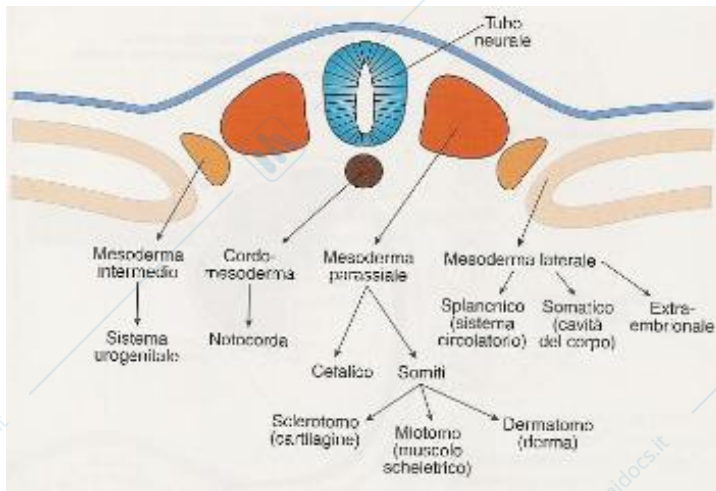


La notocorda formatasi dal mesoderma induce l'ectoderma sovrastante a differenziarsi in neuroectoderma. Da lì iniziano a formarsi diverse strutture come la placca neurale, i suoi margini (pieghe neurali) iniziano a sollevarsi dando origine alla doccia neurale che quando le pieghe si fonderanno diverrà il tubo neurale. La parte delle pieghe neurali che non viene incorporata nel tubo forma le cellule della cresta neurale che migrano estensivamente dando origine ai numerosi tessuti (muscoli dell'iride, melanociti, neuroni del sistema nervoso periferico...).

Inizialmente il tubo neurale si apre nella cavità amniotica da ambo le parti, la chiusura di questi due neuropori dà inizio alla formazione del sistema nervoso centrale.

Sopra il tubo neurale a formare un rivestimento c'è l'ectoderma di rivestimento che formerà poi anche il rivestimento del corpo (cute, annessi cutanei e ghiandole), placodi acustici (orecchio interno) e ottici (cristallino dell'occhio) e l'epitelio che riveste la cavità orale.

C. DIFFERENZIAMENTO DEL MESODERMA



La formazione del mesoderma è l'evento principale della gastrulazione, si divide in 4 regioni:

1. *Notocorda: guida per la formazione della colonna vertebrale*
2. *Mesoderma parassiale: mesoderma vicino alla notocorda, vicino a dove c'è la testa si formano dei blocchi di cellule compatte (somitomeri) da queste si originano i somiti che al loro interno hanno una cavità chiamata somitocela (tranne i primi 7) che contiene cellule che mantengono lo stato di mesenchima (il numero di somiti indica l'età embrionale). Somiti e somitomeri si formano a coppie ai lati del tubo neurale. Nella regione della testa diventano tessuto osseo e cartilagineo, mentre nel resto del corpo*

Da ogni somita si formano:

1. **sclerotomo** -> vertebre e costole;
2. **miotomo** -> muscoli;
3. **dermatomo** -> derma e sottocute (parti connettivali della cute) del dorso.

In seguito ogni miotomo e dermatomo riceverà la sua **componente nervosa** dal tubo neurale. Questa disposizione a segmenti rimarrà valida anche nell'adulto ed avrà ripercussioni cliniche importanti (x es. **Anestesia tronculare**).

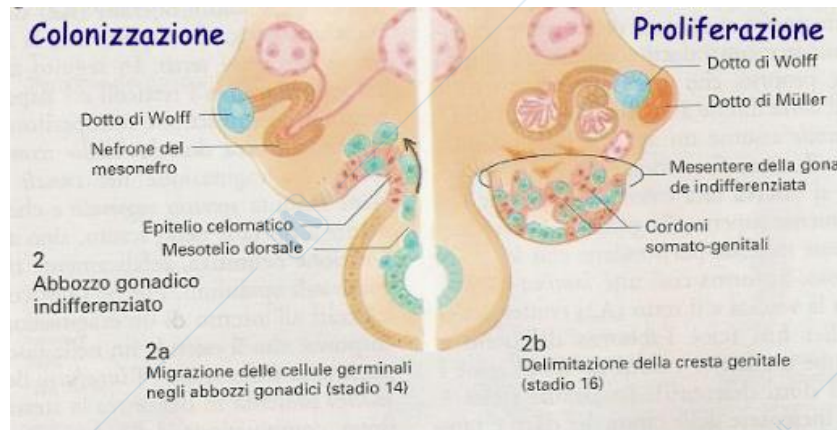
3. *Mesoderma intermedio: connette il mesoderma parassiale a quello laterale. Da origine al sistema urogenitale, la sua parte anteriore da origine al pronefro che poi degenera, mentre la parte caudale forma il mesonefro che rimane compatto per più tempo. Da questo si formano: il dotto di Wolff (vie genitali maschili), il dotto di Muller (vie genitali femminili) e le creste genitali (gonadi inifferenziate). Alla fine anche il mesonefro regredisce dando spazio al metanefro che da origine ai reni.*

4. *Mesoderma laterale: da origine a 2 lamine, il mesoderma somatico (somatopleura) che fa parte della parete dell'amnios e il mesoderma viscerale (splanchnopleura) che fa parte della parete extraembrionale del sacco vitellino. Limitano il celoma embrionale che si divide in: cavità pleurica, pericardica e peritoneale.*

Il mesoderma viscerale da origine a: cuore, endotelio dei vasi e muscolatura liscia. Quello somatico: parete delle cavità celomatiche e fa da componente mesenchimale per l'origine degli arti.

D. Origine di gameti e gonadi

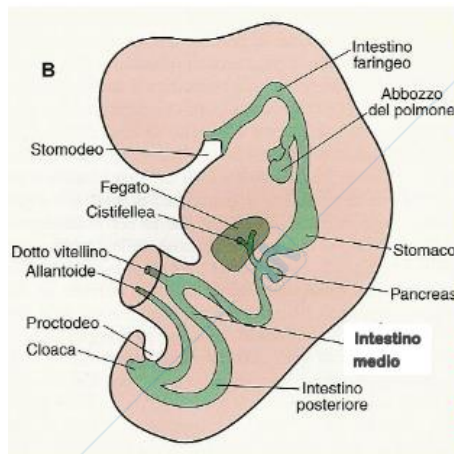
Le cellule germinali originano nella porzione caudale del sacco vitellino per poi migrare nelle creste genitali e iniziare a proliferare, ma sono ancora indifferenziate per i due sessi. Se è presente il cromosoma Y si avrà poi un differenziamento in senso maschile grazie a due ormoni (AMH e DHT)



E. I RPIEGAMENTI DELL'EMBRIONE

L'embrione si piega in senso ventrale intorno al trentesimo giorno, questo avviene a causa della crescita dell'ectoderma che segue la formazione del cervello e del midollo spinale (a partire dal tubo neurale) e viene favorito dall'accrescimento dell'amnios. Questo ripiegamento causa l'assorbimento del sacco vitellino da parte dell'embrione e si trasforma nell'intestino posteriore che a sua volta diverrà cloaca.

Un altro ripiegamento (trasversale però) avviene a causa dell'accrescimento del mesoderma parassiale, quindi la somatopleura si ripiega verso il piano mediano formando un cilindro. Il sacco vitellino intrappolato nel celoma darà origine anche all'intestino anteriore.



L'intestino primitivo decorre lungo l'asse cranio-caudale dalla membrana bucco-faringea alla membrana cloacale. Risulta diviso in 3 parti: l'intestino anteriore, dalla membrana bucco-faringea all'intestino medio che è la porzione dove sbocca il dotto vitellino e l'intestino posteriore che si continua fino alla membrana cloacale. La porzione più anteriore prende il nome di intestino faringeo che termina con lo stomodeo, depressione ad imbuto che si trasformerà nella bocca; posteriormente termina col proctodeo che darà origine al canale anale ed ai genitali esterni

Nella regione ombelicale la chiusura resta incompleta, il sacco vitellino esterno resta collegato all'embrione e viene diviso in tre parti: l'intestino primitivo, il dotto vitellino e il sacco vitellino definitivo che sta esterno all'embrione.

F. ENDODERMA

Dopo che l'intestino primitivo si differenzia in tre parti da esso si sviluppano i rivestimenti epiteliali del lume gastrico, del sistema respiratorio, della vescica urinaria, cavità e antro dei timpani e tuba uditiva dall'endoderma derivano anche le principali ghiandole: il parenchima delle tonsille, la tiroide, paratiroide, timo, fegato e pancreas.

6. PLACENTA E ANNESSI EMBRIONALI

A. Annessi embrionali

Sono organi che circondano l'embrione per nutrirlo e proteggerlo nel corso dello sviluppo. Nei mammiferi possiamo distinguere: amnios, corion, sacco vitellino, allantoide e cordone ombelicale. Nei mammiferi vivipari il sacco vitellino va incontro a rapida involuzione e si sviluppa il cordone ombelicale. Dopo che si sono formati i foglietti extraembrionali il mesoderma esterno si chiama extraembrionale.

i. UOVO AMNIOTICO

È un guscio calcareo fragile che permette la espirazione aerea e impedisce la disidratazione. All'interno ci sono il corion e l'amnios che protegge l'embrione dalla compressione.

L'albume fornisce un'ulteriore riserva nutritiva e protegge dalle infezioni microbiche. Il sacco vitellino corrisponde al tuorlo che contiene le principali sostanze nutritive, mentre l'allantoide immagazzina le sostanze di rifiuto.

All'inizio della gastrulazione il trofotoderma è rivestito internamente da uno strato di mesoderma extraembrionale e insieme formano il corion. In seguito il corion forma delle pieghe chiamate PIEGHE CORION-AMNIOTICHE che rivestono il disco

embrionale che quindi si ritrova racchiuso nella cavità amniotica. Il punto in cui le pieghe corion-amniotiche si fondono è chiamato MESAMNIOS.

Se il mesamnios persiste fino al momento del parto il neonato nasce nudo dato che l'amnios si lacera. Se invece regredisce il neonato nasce avvolto dall'amnios intatto che quindi dovrà essere lacerato per evitare il soffocamento del neonato (nascere con la camicia)

Il celoma inizialmente è tutto esterno, poi se ne forma una parte interna chiamato celoma embrionale. L'epiblasto invece è da dove derivano i foglietti embrionali.

CORION

Il corion è l'annesso embrionale più esterno (il trofotoderma che si fonde con il foglietto parietale del mesoderma extraembrionale da origine ad esso), la sua parete è inizialmente liscia poi comincia a sviluppare una serie di vili che possono regredire in alcune zone (corion laeve) e differenziarsi specificamente in altre in base al tipo di placenta (corion frondosum).

Nelle placente più superficiali (per apposizione) i villi sono formati da un'asse connettivale vascolarizzato da vasi allantoidei e rivestito da epitelio semplice (citrofoblasto). Mentre nelle placente endoteliocoriali ed emocoriali i villi sono rivestiti da citrofoblasto internamente ed esternamente da sinciziotrofoblasto (sincizi: fusioni cellulari).

SACCO VITELLINO

Nei mammiferi ha perso la sua funzione trofica (di nutrizione) ma resta importante perché nella sua parete prendono origine i primi vasi sanguigni, ai quali darà anche origine il cordone ombelicale.

ALLANTOIDE

L'allantoide si forma nelle prime settimane di gestazione come un'estroflexione dell'intestino posteriore che si spinge nel celoma extraembrionale. Serve per accumulare le sostanze di rifiuto, non a caso si forma alla fine dell'intestino dove poi avremo il retto. Occupa poi il volume tra corion e amnios, ma nel mammifero subentra al sacco vitellino nell'origine della vascolarizzazione dei villi coriali.

La sua parete è formata da uno strato interno di origine endodermica e da uno strato esterno derivante dal mesoderma viscerale.

Nei mammiferi ha perso l'originale funzione di vescica urinaria ma resta sviluppata fornendo vascolarizzazione ai villi coriali collegando l'embrione alla circolazione placentare. È molto sviluppato soprattutto in carnivori ed equidi.

CORDONE OMBELICALE

Si forma inizialmente quando l'amnios si estende trasversalmente e le pieghe longitudinali e trasversali dell'embrione portano alla separazione del celoma embrionale dal celoma extraembrionale. Le due cavità rimangono in comunicazione

attraverso una strozzatura (ombelico cutaneo) inizialmente ampia e corta che poi si allunga e si restringe formando il cordone ombelicale. Esternamente è rivestito da ectoderma embrionale, all'interno ci sono i dotti vitellino e allantoideo con relativi vasi che sono contenuti nella gelatina di Warton (connettivo lasso mucoso) che fa da impalcatura al cordone e protegge i vasi da costrizioni in caso di piegature.

B. PLACENTA

È l'annesso embrionale più importante tipico dei mammiferi vivipari, provvede agli scambi materno-fetali per la nutrizione, la respirazione e l'escrezione dei cataboliti. Ha anche una funzione endocrina, infatti secerne ormoni come estrogeni, progesterone e prolattina.

È formata da una componente fetale (corion) e l'endometrio materno (parete uterina). Prima che la placenta si formi l'embrione si nutre assorbendo i secreti delle ghiandole uterine (latte uterino/istitrofo). Mentre dopo la sua formazione la nutrizione avviene tramite l'assorbimento dei metaboliti della madre attraverso la circolazione placentare.

Il sangue materno e quello fetale non si mischiano mai, ma dalla madre al feto possono passare: farmaci, virus, parassiti e batteri.

La placenta può essere classificata secondo diverse caratteristiche:

- i. In base alla vascolarizzazione del corion:
 1. *Allantoidea: vascolarizzata dai vasi allantoidei*
 2. *Vitellina o onfaloide: vascolarizzata dai vasi vitellini (tipica dei marsupiali, nei carnivori la troviamo in contemporanea all'allantoidea, mentre negli equidi è limitata solo alla prima fase)*
- ii. In base alla distribuzione dei villi coriali:
 1. *Diffusa: villi su tutta la superficie e affondano in piccole nicchie della mucosa uterina (suino ed equidi).*
 2. *Multiplo o cotiledonare: villi radunati in piccoli ciuffi (cotiledoni) che si inseriscono in punti ben distinti della mucosa uterina (carnucole) a formare placentomi (ruminanti).*
 3. *Zonata: i villi formano un anello che avvolge la fascia equatoriale (carnivori)*
 4. *Discoidale: i villi sono raggruppati in una zona ovoidale o circolare (roditori e primati)*
- iii. In base al comportamento della mucosa uterina:
 1. *Decidua: (carnivori, roditori e primati) la placenta presenta una decidua, cioè profonde modificazioni della mucosa uterina per consentire l'impianto della blastocisti. Questo tipo di placenta consente il passaggio di anticorpi. Quando il corion si distacca si ha un'emorragia più o meno imponente. Si distinguono quindi tre aree: una decidua basale (area in rapporto con i villi coriali), una decidua*

capsulare (area in rapporto con il corion laeve) e una decidua parietale (area non coinvolta nell'impianto)

- 2. Adeciduata: (suini, equidi e ruminanti) la placenta in cui la mucosa uterina non subisce modifiche atte all'impianto (epitelio-coriale degli equidi e sindesmo-coriale dei ruminanti). I villi staccandosi dalla parete uterina non causano sanguinamento. La protezione immunitaria in questo caso viene conferita attraverso l'assunzione del colostro all'inizio dell'allattamento.*