

## Riproduzione asessuata negli eucarioti

La modalità di riproduzione negli organismi è molto varia e accanto alla riproduzione sessuata ne esiste anche una asessuata che in molte specie animali e nelle piante si alterna alla sessuata. La riproduzione asessuata è un meccanismo di riproduzione semplice e poco dispendioso (no competizione per il partner).

Meccanismo diffuso negli organismi semplici.

- **SCISSIONE**  
Meccanismo di divisione asessuata che operano molti protozoi e molti organismi unicellulari; l'organismo va in mitosi e si generano due cellule figlie. Nei pluricellulari c'è nell'*anemone di mare*.
- **GEMMAZIONE**  
Tipica del lievito *Saccharomyces cerevisiae*. Viene duplicato il materiale genetico, si forma una cellula più piccola che rimane attaccata per un po' (gemma); si accresce e dopo un po' si distacca. La troviamo anche nei pluricellulari (cfr celenterati).
- **FRAMMENTAZIONE**  
Caso tipico della *stella marina*: se si stacca un braccio della stella marina, dal braccio si riesce a rigenerare l'intero organismo. Anche nelle piante: spezzo un ramo e lo ripianto, si rigenera una pianta. Il potenziale differenziativo rimane sempre molto alto. Negli organismi animali più complessi non ci sono questi meccanismi

Vantaggi e svantaggi

Asessuata più rapida e meno costosa

Lo svantaggio è la mancanza di ricombinazione genetica

Nella sessuata abbiamo un meccanismo di meiosi che porta alla formazione dei gameti seguito da fecondazione per generare lo zigote. Vantaggiosa evolutivamente (garantisce ricombinazione) ma molto costoso perché richiede energia anche dispendio per la ricerca del partner.

Per questo negli organismi più semplici si è mantenuto anche una modalità di riproduzione asessuata.

Nella maggior parte degli animali i sessi sono separati, ma esistono molte specie ermafrodite cioè possiedono sia gonadi maschili che femminili che possono andare incontro a autofecondazione o più spesso per le specie che possiedono entrambe le gonadi si devono incrociare con un altro individuo (—> ermafroditismo insufficiente, come i *lombrichi*).

C'è un tipo di ermafroditismo sequenziale: le gonadi si sviluppano in tempi diversi; esempio *Thalassoma bifasciatum*, un pesce.

Partenogenesi comune nelle api: il nuovo organismo si sviluppa dalla cellula uovo non fecondata. Anche nei rettili (una lucertola che vive nel deserto: dalla cellula uovo non fecondata si sviluppa il nuovo individuo) è un processo comune: avvenne con un varano nel museo di Londra.

### GAMETOGENESI

Va di pari passo con la meiosi, che si accompagna alla formazione di cellule specializzate rappresentate dai gameti.

Nel caso della femmina durante la meiosi tre cellule degenerano (globuli polari) e alla fine del processo meiotico si ha una sola cellula uovo, di grandi dimensioni e ricca di citoplasma.

Nel caso della spermatogenesi, si formano a partire da 4 cellule aploidi (spermatidi) vi è un processo di profonde modificazioni strutturali che portano alla formazione degli spermatozoi.

**SPERMATOGENESI** (nei testicoli: organi pari con anche funzione endocrina)

Individuiamo tre fasi:

- **FASE MITOTICA**  
Comune anche all'ovogenesi. Le cellule che daranno origine ai gameti, cioè le cellule germinali, si dividono per mitosi e danno luogo a numerose cellule che poi portano differenziare dando luogo prima agli spermatociti e poi agli spermatidi.

Le cellule germinali si chiamano **spermatogoni**. Alla nascita sono molto bassi (A1); verso i 10 anni comincia la loro proliferazione. Con la pubertà l'ipofisi comincia a secernere degli ormoni detti gonadotropine: gli spermatogoni continuano a dividersi per mitosi (spermatogoni A2) e si differenziano in quelli a nucleo chiaro e quelli a nucleo scuro. Gli spermatogoni a nucleo scuro rimangono a fornire una sorta di cellule staminali (servono come potenziale staminale per la produzione degli spermatozoi che continua per tutta la vita—>mantenimento del pool staminale); quelli a nucleo chiaro continueranno a dividersi sempre per mitosi dando luogo agli spermatogoni di tipo B (rimangono collegati da un ponte citoplasmatico) che saranno quelli che intraprendono la meiosi. Gli s di tipo B vanno incontro a accrescimento e diventano **spermatociti primari** che sono quelli che vanno incontro alla prima divisione meiotica che daranno vita agli spermatociti secondari che vanno seconda divisione meiotica (sempre ponte citoplasmatico). Abbiamo quindi gli spermatidi che vanno incontro a profondo rimodellamento morfologico (perdono quasi tutto il citoplasma, eliminano mitocondri tutti gli organuli, il nucleo si condensa e si arricchisce di proteine ancora più basiche degli istoni le PROTAMMINE e si forma un acrosoma che contiene enzimi litici che serviranno durante la fecondazione) e questo processo si chiama spermioistogenesi.

- Fase meiotica
- Fase di spermioistogenesi
  - Formazione dell'acrosoma
  - Formazione anche del flagello
  - Condensazione del nucleo

Tutto questo meccanismo avviene all'interno dei tubuli seminiferi: lume dove vengono rilasciati gli spermatozoi maturi e una parte più esterna vicino alla membrana basale in cui ci sono gli spermatogoni che si stanno dividendo per mitosi. Dalle pareti del tubulo verso il centro troviamo gli spermatozoi a vari gradi di maturazione e si trovano dalle cellule di Sertoli, che servono a guidare la spermioistogenesi, a fagocitare tutto quello che durante la spermioistogenesi gli spermatidi espellono (lo spermatozoo è formato soltanto dal nucleo e dall'acrosoma), forniscono anche dei metaboliti (come il lattato) usati durante l'ovulazione. Dalla base del tubulo si estendono grosse che cellule le ospitano le varie fasi di maturazione: cellule di Leydig che produrranno il testosterone.

#### LA REGOLAZIONE ORMONALE DELLA SPERMATOGENESI

Essa avviene a partire dal rilascio da parte dell'ipofisi di due ormoni, LH e FSH (luteinizzante e follicolo-stimolante). Prendono il nome dal loro ruolo nella gametogenesi femminile. Sono rilasciati dalla stimolazione dell'ipofisi dal fattore di rilascio delle gonadotropine GnRH (LH e FSH) rilasciato dall'ipotalamo.

LH agisce sulle cellule di Leydig e stimola la produzione di testosterone che a sua volta agisce su numerose cellule dell'organismo con lo scopo principale dello sviluppo di caratteri sessuali secondari maschili.

Meccanismo di regolazione a feedback: il testosterone a sua volta determina un'inibizione a livello dell'ipotalamo del fattore di rilascio delle GnRH (che non viene rilasciato con alti livelli di testosterone) e nell'ipotalamo agisce inibendo il rilascio di LH; ha un feedback positivo sulle cellule di Sertoli: stimola le cellule di Sertoli a produrre l'ormone inibina che a sua volta agirà sull'ipotalamo inibendo l'FSH in modo tale che venga complessivamente bloccato il rilascio delle GnRH.

La fase mitotica è indispensabile per il mantenimento di una spermatogenesi continua per tutta la vita dell'uomo.

#### OVOGENESI

Anche nella nostra specie esiste una fase mitotica che però è limitata alla fase embrionale: la fase mitotica in cui gli ovogoni (cellule staminali germinali) si riproducono per mitosi è soltanto una fase embrionale. Poi queste intraprendono la prima divisione meiotica, si arrestano nella profase I della prima divisione meiotica. Le donne alla nascita hanno ovociti primari fermi nella profase della prima divisione meiotica e lì resteranno fino alla pubertà ove poi mensilmente sotto la stimolazione delle GnRH si completerà la meiosi e avverrà l'ovulazione.

Accrescimento (auxocitosi) si trasformano in ovociti primari e si arrestano nella profase I, accrescono ulteriormente e al momento della nascita sono circa 1-2 mln circondati da cellule a singolo strato a formare la struttura del follicolo (**follicolo primordiale**). Alla pubertà sono circa 400.000. Questo aspetto fa sì che nella

nostra specie la fase della vita in cui è possibile avere dei figli è limitata tra i 14 e i 45-50 anni perché il numero degli ovociti è limitato.

Abbiamo gli ovociti primari fermi in profase I e dalla pubertà in poi una volta al mese abbiamo la maturazione di un follicolo così da generare una singola cellula uovo. Dal cambiamento del follicolo avviene il processo della meiosi: si completa la divisione meiotica, si fa la seconda divisione meiotica che si arresta in metafase II: la seconda divisione meiotica si completa al momento della fecondazione.

Oltre al processo di generazione della cellula uovo, questo meccanismo si accompagna a un ciclo ovarico che è quello che avviene dell'ovaio che prevede tutta la maturazione del follicolo, la fase di ovulazione e la fase luteinica.

Mentre avanza la meiosi il follicolo cambia le sue caratteristiche morfologiche.

Dal follicolo primordiale con dentro la cellula uovo circondato da un singolo strato di cellule appiattite. Questi una volta al mese iniziano la fase di maturazione che di fatto inizia da primo giorno di mestruazione. Per cui si ha la formazione di un follicolo primario in cui le cellule diventano cuboidali e poi proliferanti (si chiamano cellule della granulosa). Si inizia a formare una cavità in cui si inizia ad accumulare del liquido. Contemporaneamente arrivano le cellule stromali che formano la teca. Contemporaneamente procede la meiosi: si forma il follicolo maturo in cui si ha la regione col liquido molto ampia, le cellule della granulosa, le cellule stromali della teca e la cellula uovo che verrà rilasciata nelle tube circondata da cellule della granulosa che prendono il nome di cellule della corona radiata. La cellula uovo sarà costituita anche da una struttura detta zona pellucida (tra la cellula e le cellule della granulosa) ricca di glicoproteine.

Le cellule della teca possiedono i recettori per LH mentre le cellule della granulosa recettori per l'FSH.

A questa maturazione del follicolo, contemporaneamente si accompagna la meiosi I, viene intrapresa la meiosi II che si ferma in metafase e a quel punto avviene ovulazione. La cellula uovo circondata dalla zona pellucida e del cumulo ooforo viene rilasciata nelle tube di Falloppio dove se avviene la fecondazione la cellula uovo si sposta nell'utero per la gravidanza.

A questa fase bisogna associare un ciclo di preparazione della mucosa uterina per ospitare l'eventuale cellula uovo fecondata: CICLO UTERINO. Questo si realizza a livello dell'endometrio dove abbiamo proliferazione delle cellule, un suo ispessimento e aumento della vascolarizzazione così da avere un endometrio pronto ad accogliere l'uovo fecondato qualora ci sia stata fecondazione.

Una volta avvenuta l'ovulazione quello che resta delle cellule della teca e della granulosa forma il corpo luteo, una struttura con carattere endocrino col ruolo di secernere progesterone che rimane per circa 15 giorni e se poi non si instaura la gravidanza degenera. Il progesterone è l'ormone chiave che determina la proliferazione della parete uterina dove ci sono dei recettori per il progesterone: questo si legherà alle cellule dell'endometrio stimolandone l'iperproliferazione.

Rappresentazione della maturazione del follicolo accompagnata dalla produzione degli ormoni da parte dell'ipofisi e dalla produzione degli ormoni da parte del follicolo e del corpo luteo; infatti anche le cellule follicolari producono gli ormoni estrogeni che sono i tipici ormoni femminili. Partendo dal primo giorno di mestruazione i valori di LH e FSH sono molto bassi; inizia la maturazione del follicolo e a un certo punto le cellule follicolari cominciano a produrre estrogeni: l'estradiolo stimola le cellule dell'ipofisi a produrre un picco di LH e anche di FSH in minor misura; al picco dell'LH corrisponde il rilascio della cellula uovo nelle tube di Falloppio e quindi ovulazione.

Quello che rimane a livello dell'ovaio è rappresentato dal corpo luteo che produce il progesterone i cui livelli aumentano subito dopo l'ovulazione permettendo l'ispessimento della parete uterina per la gravidanza. Se la gravidanza non avviene il corpo luteo degenera, si abbassano i valori di progesterone e si ha la mestruazione con sfaldamento della parete dell'endometrio. Se la fecondazione è avvenuta l'embrione secerne la gonadotropina corionica che permette il mantenimento dei livelli di progesterone.

Anticoncezionali: la pillola è costituita da progesterone e estrogeni perché durante tutta la fase in cui il progesterone è elevato si ha un'inibizione della secrezione dell'FSH e dell'LH quindi se questo livello viene mantenuto alto artificialmente viene inibita l'ovulazione: si ha il ciclo uterino ma non si ha il ciclo ovarico. Invece la pillola abortiva contiene un antagonista del recettore del progesterone: sulle cellule dell'endometrio recettori per il progesterone per permettere la proliferazione; se questo legame è impedito dall'antagonista si ha sfaldamento dell'endometrio. La pillola del giorno dopo impedisce l'ovulazione con dosaggi estremamente alti di progesterone; nella pillola del giorno dopo di ha una concentrazione 15 volte maggiore di progesterone rispetto alla pillola normale.

### Anomalie cromosomiche

Alcune anomalie riguardanti il numero di cromosomi derivano da un fenomeno di non disgiunzione la cui probabilità aumenta con l'aumentare dell'età della madre: l'ovocita primario permane in uno stato di arresto della meiosi per un tempo molto lungo per cui si pensa che ci possano essere dei danni soprattutto all'apparato di fuso che causano l'alterazione della migrazione dei cromosomi durante la meiosi.

### FECONDAZIONE

Processo estremamente complesso. Cellula uovo matura: zona pellucida (struttura glicoproteica che si forma tra l'ovocita e le cellule della granulosa) e cellule della zona radiata che derivano dalle cellule della granulosa. La fecondazione per avvenire necessita di un processo a carico degli spermatozoi detto capacitazione che avviene quando lo spermatozoo viene in contatto con le tube: aumento dell'attività della membrana plasmatica (diminuiscono le quantità di colesterolo → membrana più fluida) e vengono modificate proteine che avrebbero potuto influenzare negativamente il legame tra spermatozoo e cellula uovo. Sono quindi in grado di iniziare il loro ingresso nella cellula uovo: lo spermatozoo si deve fare spazio tra le cellule della zona radiata e della zona pellucida → utilizza l'enzima IALURONIDASI che scinde i legami tra le cellule e che si trova anche nell'acrosoma. Una volta che lo spermatozoo è entrato in contatto con la zona pellucida avviene il contatto delle proteine della membrana dello spermatozoo e proteine della zona pellucida (zona P3 che determina la specificità del riconoscimento) e si ha la fusione della membrana dello spermatozoo con la membrana della cellula uovo.

C'è anche un meccanismo che impedisce l'ingresso di ulteriori spermatozoi nella cellula uovo: ne deve entrare uno solo. Interviene il blocco della polispermia: quello descritto è assente nei mammiferi, descritto nelle specie a fecondazione sterna e permette un'inversione di potenziale di membrana della cellula uovo che da -70 diventa +30 per un ingresso massiccio di ioni sodio e ciò determina un'alterazione della membrana e di un blocco dell'ingresso di ulteriori spermatozoi.

Nel caso della nostra specie si ha un fenomeno detto reazione corticale: in prossimità della membrana plasmatica della cella uovo ci sono dei granuli che vengono esocitati e che modificano le proprietà delle membrane di rivestimento della cellula uovo così che si blocchi l'ingresso di ulteriori spermatozoi. Viene modificata la zona pellucida con la perdita della proteina t3 così la cellula uovo diventa impenetrabile.

Se avviene la fecondazione viene completata la meiosi II e viene espulso il secondo blocco polare. A questo punto una volta che i due nuclei contenenti il genoma aploide si trovano nella stessa cellula il materiale genetico viene duplicato e avviene la prima mitosi.

L'uovo fecondato andrà incontro a divisione mitotica per formare l'embrione e si avrà il progressivo sviluppo dei tre foglietti embrionali e da questi la formazione dei vari tessuti. Questo è un processo di differenziamento a cui si accompagna un processo che prevede il mantenimento di alcuni distretti in cui sono contenute le cellule staminali cioè cellule indifferenziate che mantengono la possibilità di dividersi e differenziarsi in vari tipi cellulari dell'adulto.

Cellule staminali unipotenti come ovogoni e spermatogoni: si dividono, ma possono differenziarsi solo in ovociti e spermatozoi non in altro tipo.

Le prime cellule staminali scoperte sono quelle nel midollo osseo e sono quelle che originano le cellule mature del sangue.

In generale le cellule staminali vengono classificate sulla base del loro grado di potenza e quindi della loro capacità di differenziarsi.

Le totipotenti sono le cellule dello zigote e le cellule dell'embrione nei primissimi giorni di sviluppo: possono dare origine a tutti e tre i foglietti embrionali ma possono originare anche le cellule che costituiranno gli annessi embrionali. Dopodiché diventano pluripotenti: si possono suddividere in tutte le cellule dei tre foglietti embrionali ma hanno perso la capacità di dare origine alle cellule degli annessi embrionali. Cfr *blastocisti*: possono essere prelevate

Le cellule multipotenti sono maggiormente differenziate: hanno perso la capacità di dare origine a tutti e tre i foglietti embrionali, possono dare origine alle cellule di un determinato tessuto o organo. Si trovano anche nell'adulto. Cfr *midollo osseo* (originano le cellule circolanti nel sangue) e *cellule mesenchimali*: possono dare

origine a una serie di tessuti prevalentemente del connettivo con alta potenzialità differenziativa; sono state inizialmente trovate nel midollo osseo ma non danno origine a cellule del sangue e poi trovati anche in altri distretti dell'organismo e circolanti nel sangue; hanno alto potenziale differenziativo e sono utilizzate nella rigenerazione tissutale (ricostruire l'epitelio nei lesionati).

Fu ipotizzata nel 1962 la presenza di cellule staminali nel cervello: esperimenti utilizzando un nucleotide marcato che normalmente viene incorporato ma solo se le cellule si moltiplicano—>ci si aspettava che a livello del cervello non si ritrovasse quel nucleotide incorporato; invece si è ritrovata in alcune regioni del cervello. Alcune cellule nel 1990 furono isolate da un gruppo canadese: queste cellule avevano delle caratteristiche tipiche delle cellule staminali; queste cellule si trovano nella zona dell'ippocampo e sono di fatto cellule staminali coinvolte in fenomeni legati alla memoria e all'apprendimento.

Le cellule staminali sono state trovate in molti tessuti.

Le cellule staminali possono dividersi per periodi molto lunghi, hanno una morfologia poco specializzata e sono caratterizzata da un'espressione di trascrizione tipica che servono a mantenerle nel loro stato di staminalità.

Embrionali pluripotenti, staminali adulte multipotenti.

Normalmente le cellule staminali si trovano nelle nicchie staminali che può avere disposizione diversa a seconda del tessuto. Generalmente in prossimità della membrana basale circondate da cellule stromali.

Può dividersi con una divisione simmetrica (la cellula staminale si divide ed entrambe sono staminali) o asimmetrica in cui la cellula si differenzia: generalmente se rimane in contatto con la membrana basale una cellula sola, l'altra intraprende il percorso del differenziamento.