

## NICCHIA GERMINALE DI DROSOPHILA

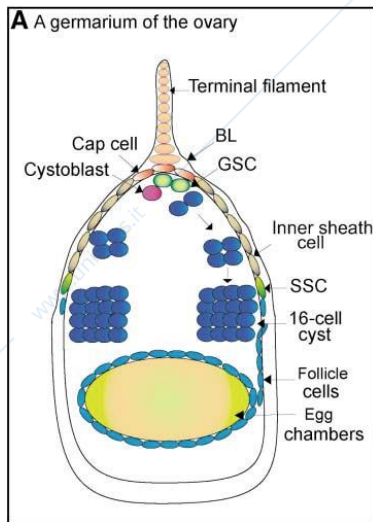
### GONADI FEMMINILI

L'ovario di *Drosophila* è composto da circa 20 – 30 strutture, gli **ovarioli**.

All'interno di queste strutture c'è la nicchia, dove si trovano le cellule staminali germinali che producono gli oociti.

La nicchia presenta una struttura ben definita:

- una regione in cui le cellule vengono mantenute staminali (*nicchia staminale*)
- e man mano che si prosegue, dall'alto verso basso, i segnali e le popolazioni cambiano (dalle staminali si producono i progenitori e poi le cellule mature; modello a spirale)



Nella regione appuntita, il filamento terminale, ci sono alla base le **CAP CELLS** o **CELLULE A CAPPuccio**

connesse con 2 - 3 **CELLULE STAMINALI GERMINALI** (**GSC = germinal stem cell**):

1. le GSC si dividono formando il primo dei progenitori di transito, il **CISTOBLASTO** o **oogonio**
2. il quale si divide altre 4 volte formando i **CISTOCITI**, progenitori di transito delle generazioni successive - di 16 solo 1 diventerà l'oocita finale (i cistociti inibiscono i geni che consentono alle cellule di ciclare, le altre cellule diventano cellule di supporto).

Gli elementi per una corretta omeostasi del tessuto sono:

- **Giunzioni aderenti** mediate da **caderine**
- **Segnali BMP** che interagiscono con recettori serina-treonina chinasi
- **Dimensione della nicchia**
- **Segnali EGF** (*epidermal growth factor*), recettore tirosin-chinasico
- **Segnali JAK/STAT**, recettori tirosin-chinasici

### Giunzioni aderenti

Le cap cells sono strettamente connesse alle cellule germinali staminali attraverso le giunzioni aderenti, formate da **de-caderina** e **armadillo** (la  $\beta$ -catenina nei Vertebrati).

La giunzione aderente è importante:

- 1) **perché consente alla nicchia di ritenere le proprie staminali germinali**: in questo modo, nella zona alta della nicchia, ci saranno sempre almeno 2-3 cellule staminali germinali
- 2) **perché le caderine sono associate a specifici signaling cellulari che favoriscono la quiescenza**, interferendo con i segnali WNT: le caderine, all'interno della cellula, sono associate a diversi tipi di proteine tra cui le *catenine* che servono a collegarle al citoscheletro (quindi permettono sia di mediare cambiamenti di forma ma anche di interferire con il segnale di WNT → più giunzioni aderenti si formano, più si indebolisce il segnale di WNT e quindi viene favorito BMP).

Questo perché WNT va a ridurre la degradazione della  $\beta$ -catenina e la usa come fattore di trascrizione per trascrivere i geni che gli servono. Per questo motivo, il segnale di WNT, per funzionare, ha bisogno che ci sia  $\beta$ -catenina libera nel citoplasma: ma se viene sequestrata all'interno delle giunzioni aderenti non c'è e quindi WNT perde un suo elemento chiave del signaling.

### BMP signaling

Le cap cells secernono 2 fattori della famiglia di BMP:

**Dpp** e **Gpp**, molecole che insieme vanno a interfacciarsi con i recettori transmembrana delle GSC.

Il signaling che parte va ad inibire la trascrizione di alcuni fattori pro-differenziativi, in particolare *Bam* e *Bgcn*, che bloccano la capacità di self-renewal.

Sostanzialmente, l'interazione cellula-cellula (giunzioni aderenti) e il signaling BMP mantengono le GSC staminali.

### Nicchia germinale

Ciò che permette alle GSC di dividersi in modo asimmetrico sono:

- **La dimensione della zona apicale e la zona dove si trovano le cap cells** → essendo molto piccola la zona apicale, solo 2/3 delle GSC riesce a rimanere in contatto con le cap cells;
- **Signaling di BMP di tipo paracrino** → Dpp e Gbb sono secreti dalle cap cells e diffondono solo in un piccolo spazio della nicchia, perché oltre un determinato limite i segnali non arrivano più e non si potranno istruire le cellule a rimanere indifferenziate;
- **Orientamento del fuso mitotico** → l'orientamento del fuso è legato ad un organello detto *spectrosoma* che si trova nella regione adiacente alle cap cells ed attrae il polo del fuso mantenendolo in posizione corretta per avere una cellula staminale e una cellula che viene buttata fuori: quando una GSC si divide, delle cellule figlie, 1 riuscirà a rimanere nella zona staminale della nicchia, mentre l'altra verrà buttata fuori non ricevendo più i segnali delle cap cells → questa cellula è il **cistoblasto** → si attivano i segnali pro-differenziativi dei geni Bam e Bgcn e comincia il differenziamento.

### CELLULE DI SUPPORTO

- **Escort Stem Cells**, in contatto con le GSC;
- **Escort Mature Cells**, in contatto con il cistoblasto.

Le escort cells ricevono segnali dalla nicchia per differenziarsi e vengono influenzate da segnali di JAK/STAT, in particolare il **segnale UPD**.

### GONADI MASCHILI

La situazione è simile alle gonadi femminili ma con qualche differenza: la nicchia staminale è costituita dal **testicolo**, dove troviamo le cellule staminali.

Il testicolo è formato da un tubo lungo con:

- Estremità apicale dritta
- Estremità basale arrotolata (all'interno ci sono popolazioni staminali e progenitori)

Non ci sono più cap cells ma le **HUB CELLS**

Le cellule di supporto non sono le escort cells ma le **CELLULE DELLA CISTI** o **CySC** (anche queste divise in CySC e CySC mature).

Hub cells → sono connesse con le GSC, le quali si dividono producendo:

- **Spermatogonio o oogonioblasto**
- Che si divide altre 4 volte producendo **16 spermatozoi primari** (ottenuti senza citochinesi)
- Nella fase pre-meiotica, avviene la maturazione degli spermatozoi primari e si formano **64 spermatozoi** (con la meiosi) che subiscono differenziameti per arrivare alla forma finale.

Nella gonade maschile c'è più spazio e si possono ospitare più GSC nella nicchia staminale, rispetto alla controparte femminile. Il signaling più importante riguarda **JAK/STAT**, il cui segnale è **UPD** → segnale importante per:

- mantenere uno stato indifferenziato delle staminali
- mantenere lo stato staminale delle cellule della cisti

Anche qui sono importanti le **giunzioni aderenti** ma con una differenza: l'orientamento del fuso non dipende così tanto dallo *spectrosoma* ma dal *centrosoma*; la cellula che riceverà il centrosoma più maturo rimane collegata alle hub cells. Le GSC avranno sempre il centrosoma più maturo e la divisione sarà sempre asimmetrica.