Comprende versione **ebook**

Fondamenti di **Biologia e Genetica**

Riccardo **Pierantoni**
Gilda **Cobellis**
Rosaria **Meccariello**
Rosanna **Chianese**

EdiSES

Accedi all'**ebook** e ai contenuti **digitali**

Espandi le tue risorse

un libro che **non pesa** e si **adatta** alle dimensioni del **tuo lettore**!

COLLEGATI AL SITO **EDISES.IT**

ACCEDI AL **MATERIALE DIDATTICO**

SEGUI LE **ISTRUZIONI**

Utilizza il codice personale contenuto nel riquadro per registrarti al sito **edises.it** e accedere alla **versione digitale** del testo e al **materiale didattico**.

Scopri il tuo **codice personale** grattando delicatamente la superficie

Il volume NON può essere venduto, né restituito, se il codice personale risulta visibile.
L'**accesso al materiale didattico** sarà consentito **per 18 mesi**.

Per attivare i **servizi riservati**, collegati al sito **edises.it** e segui queste semplici istruzioni

Se sei registrato al sito

- clicca su *Accedi al materiale didattico*
- inserisci email e password
- inserisci le ultime 4 cifre del codice ISBN, riportato in basso a destra sul retro di copertina
- inserisci il tuo **codice personale** per essere reindirizzato automaticamente all'area riservata

Se non sei già registrato al sito

- clicca su *Accedi al materiale didattico*
- registrati al sito o autenticati tramite facebook
- attendi l'email di conferma per perfezionare la registrazione
- torna sul sito **edises.it** e segui la procedura già descritta per *utenti registrati*

EdiSES

Riccardo **Pierantoni,** Gilda **Cobellis,**
Rosaria **Meccariello,** Rosanna **Chianese**

Fondamenti di Biologia e Genetica

EdiSES

R. Pierantoni, G. Cobellis, R. Meccariello, R. Chianese
FONDAMENTI DI BIOLOGIA E GENETICA
Copyright © 2018 EdiSES s.r.l. – Napoli

9 8 7 6 5 4 3 2 1 0
2023 2022 2021 2020 2019 2018

Le cifre sulla destra indicano il numero e l'anno dell'ultima ristampa effettuata

A norma di legge è vietata la riproduzione, anche parziale, del presente volume o parte di esso con qualsiasi mezzo.
L'Editore

L'Editore ha effettuato quanto in suo potere per richiedere il permesso di riproduzione del materiale di cui non è titolare del copyright e resta comunque a disposizione di tutti gli eventuali aventi diritto.

Fotocomposizione:
doma book di Massimo Di Grazia – Napoli

Stampato presso la:
Petruzzi S.r.l. – Via Venturelli, 7/B – 06012 Città di Castello (PG)

per conto della
EdiSES s.r.l. – Piazza Dante, 89 – Napoli
Tel. 0817441706/07 Fax 0817441705

http://www.edises.it e-mail: info@edises.it

ISBN 9788833190204

Autori

Riccardo PIERANTONI
Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli

Rosaria MECCARIELLO
Università degli Studi di Napoli Parthenope

Gilda COBELLIS
Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli

Rosanna CHIANESE
Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli

Per i Capitoli mutuati dal Testo "Biologia e Genetica" – IV Edizione

Autori originali:

Paolo Bonaldo, Silvana Dolfini, Massimo Malcovati, Paola Riva, Maria Grazia Romanelli, Maria Luisa Tenchini

Prefazione

Fondamenti di Biologia e Genetica nasce con l'intento di proseguire il percorso iniziato con "Biologia e Genetica" nel lontano 1997. Lo scopo, infatti, è quello di fornire uno strumento didattico, sintetico e semplice ma allo stesso esauriente ed aggiornato, sia per i corsi integrati di Biologia e Genetica previsti dal piano di studi delle lauree triennali di Area Medica e Scienze Motorie, sia per i corsi di Biologia e Genetica di "primo livello" per le lauree in Scienze Biologiche e Biotecnologiche, in Farmacia e in Psicologia nonché per il corso di laurea in Odontoiatria e Protesi Dentaria.

Il testo è stato formulato con l'obiettivo di indirizzare gli studenti alla conoscenza dei concetti fondamentali per un corso di biologia di base e non alla memorizzazione di una quantità di informazioni superflue, risultando pertanto particolarmente adatto per i corsi di laurea che prevedono un corso integrato di Biologia e Genetica nel primo anno e soddisfacendo allo stesso tempo le esigenze di una platea di studenti molto diversificata perché proveniente da scuole secondarie diverse.

Allo scopo di stabilire una connessione delle conoscenze acquisite con le loro applicazioni pratiche sono stati inseriti dei Riquadri che, senza interrompere la continuità del discorso principale, offrono al lettore in alcuni casi la possibilità di acquisire, in modo sintetico e finalizzato alla comprensione dei problemi biologici, parte delle conoscenze propedeutiche che eventualmente gli mancassero, in altri l'illustrazione di alcune applicazioni concrete dei concetti e delle conoscenze presentati nel testo, in altri ancora, infine, la presentazione di aspetti della biologia e della genetica che esulano, almeno in parte, dalla finalizzazione del testo alla biologia umana, ma costituiscono un completamento del quadro biologico generale.

Gli Autori

Indice generale

Capitolo 1

Caratteri generali della materia vivente 1

- Caratteristiche generali della materia vivente 1
  - Complessità specificamente definita 2
  - Capacità di accrescimento 2
  - Capacità di autoriprodursi 2
  - Adattamento all'ambiente 3
  - Dalle molecole alla vita 4
- Approccio sperimentale ai fenomeni biologici 5
- Teoria cellulare 6
  - Cellule procariotiche e cellule eucariotiche 6
  - Organismi monocellulari e organismi pluricellulari 7
- Flusso di materia e di energia nella materia vivente 8
  - Le forme di energia utilizzate dagli organismi viventi 8
  - Organismi fototrofi e organismi chemiotrofi 8
  - L'energia all'interno degli organismi viventi 8
  - Organismi aerobi e organismi anaerobi 9
  - Utilizzazione della materia da parte degli esseri viventi 9
  - Organismi autotrofi e organismi eterotrofi 10

Capitolo 2

Composizione chimica della materia vivente 13

- Importanza biologica dell'acqua 14
  - Acqua come solvente 14
  - Acqua e membrane biologiche 17
  - Dissociazione dell'acqua 18
- Composti del carbonio 19
- Principali classi di composti biologici 22
  - Carboidrati 22
  - Lipidi 25
- Macromolecole biologiche e informazione biologica 30
- Proteine 34
  - Struttura chimica delle proteine 34
  - Struttura tridimensionale delle proteine 38
  - Denaturazione e rinaturazione delle proteine 43

- Regolazione dell'attività biologica delle proteine 44

Principale funzione delle proteine: enzimi 47
- Energia di attivazione delle reazioni chimiche 47
- Enzimi 54
- Vie metaboliche 58

Acidi nucleici 62
- Struttura chimica degli acidi nucleici 62
- Acido desossiribonucleico (DNA) 64
- Acido ribonucleico (RNA) 76
- Flusso di informazione tra le macromolecole biologiche 81

Capitolo 3

Cellula procariotica ed eucariotica: strutture e compartimenti cellulari 83

Cellula procariotica 86
- Morfologia e strutture cellulari 86

Cellula eucariotica 88
- Compartimenti cellulari: nucleo e citoplasma 88
- Membrana plasmatica 89
- Citoscheletro: microtubuli, microfilamenti e filamenti intermedi 97
- Sistema di endomembrane: reticolo endoplasmatico e apparato del Golgi 103
- Lisosomi 108
- Perossisomi 110
- Esocitosi ed endocitosi 110
- Mitocondri 113
- Nucleo 119
- Nucleolo 126
- Matrice extracellulare e adesione cellulare 127
- Giunzioni cellulari 129

Capitolo 4

Comunicazioni cellulari 131

Segnalazione sinaptica 132

Segnalazione paracrina e autocrina 136

Segnalazione endocrina e neuroendocrina 136

Fattori di crescita 137

Trasduzione del messaggio 138

Capitolo 5

Flusso di informazione nella materia vivente 145

Dogma centrale 145
- Duplicazione del DNA nei procarioti 145
- Duplicazione del DNA negli eucarioti 153
- Danni al DNA 155

- Antigene nucleare di proliferazione cellulare (PCNA) 156
- Trascrizione nei procarioti 157
- Trascrizione negli eucarioti 159
- Maturazione degli mRNA 160
- Maturazione di rRNA e tRNA nei procarioti 162
- Maturazione di rRNA e tRNA negli eucarioti 163
- Apparato di traduzione: ribosomi e tRNA 164
- Codice genetico 165
- Attivazione dell'amminoacido 167
- Traduzione nei procarioti 167
- Traduzione negli eucarioti 169
- Modificazioni post-traduzionali e destino post-sintetico delle proteine 169
- Concetto di gene 173
- Organizzazione del genoma 174
- Regolazione dell'espressione genica 175

Capitolo 6

Ciclo cellulare e sua regolazione 185

- Ciclo cellulare mitotico 185
  - Mitosi 187
  - Regolazione del ciclo cellulare mitotico e apoptosi 190
- Ciclo cellulare meiotico 196
  - Meiosi 196
  - Regolazione del ciclo cellulare meiotico 200

Capitolo 7

Sessualità, riproduzione e sviluppo 203

- Riproduzione asessuata 204
  - Clonazione 205
- Riproduzione sessuata 206
  - Gametogenesi maschile 206
  - Gametogenesi femminile 214
- Fecondazione 220
  - Tecniche di fecondazione assistita 221
- Sviluppo embrionale 223
  - Determinazione e differenziamento sessuale 227

Capitolo 8

Virus 231

- Struttura delle particelle virali 231
- Tropismo virale 233
- Genoma virale 233
- Ciclo infettivo dei virus 234
- Infezione da batteriofagi 234
  - Ciclo litico dei fagi virulenti 234
  - Lisogenia 236
- Infezione virale nelle cellule eucariotiche 237

Retrovirus 240
Virus oncògeni 242

Capitolo 9

Principi di genetica generale 243

Le basi cromosomiche dell'ereditarietà 243
- Significato genetico della meiosi 243

Leggi di Mendel ed estensioni dell'analisi mendeliana 247
- Leggi di Mendel 248
- Interazione tra alleli 248
- Reincrocio 251
- Genotipo e fenotipo 252

Ereditarietà legata al sesso 253
- Eterocromosomi 253
- Geni legati al cromosoma X: recessivi e dominanti 254
- Geni legati al cromosoma Y 256
- Inattivazione del cromosoma X 257

Analisi mendeliana nell'uomo: ricostruzione degli alberi genealogici 258
- Ereditarietà autosomica dominante 258
- Ereditarietà autosomica recessiva 258
- Ereditarietà recessiva legata al cromosoma X 259
- Ereditarietà dominante legata al cromosoma X 259
- Problemi relativi all'interpretazione di un albero genealogico 261
- Ereditarietà multifattoriale 264
- Ereditarietà non mendeliana 267

Associazione e ricombinazione 270
- Geni indipendenti e geni concatenati 270
- Crossing–over 272
- Frequenza di crossing-over e frequenza di ricombinazione 274
- Mappe genetiche 274
- Analisi del linkage 276

Capitolo 10

Cromosomi umani 279

Cariotipo umano 279
- Morfologia dei cromosomi metafasici 279
- Tecniche di colorazione e bandeggi dei cromosomi umani 281
- Classificazione e nomenclatura dei cromosomi umani 285

Mappatura dei geni sui cromosomi umani 285
- Applicazioni della mappatura dei geni 287

Capitolo 11

Mutazioni 291

Mutazione genica e basi molecolari 292
- Meccanismi di insorgenza delle mutazioni 294
- Conseguenze sull'informazione genetica 298

- Mutazioni cromosomiche e genomiche 302
  - Mutazioni cromosomiche e conseguenze 302
  - Mutazioni genomiche e conseguenze 307
- Epigenetica 314
  - Metilazione del DNA 315
  - Modifiche post-traduzionali degli istoni 316
  - RNA 316
- Epitrascrittomica 318
- Epimutazioni 319

Capitolo 12

Biologia del muscolo scheletrico 321

- Introduzione al tessuto muscolare 321
- Fibra muscolare scheletrica 323
  - Organizzazione strutturale del sarcomero 323
  - Contrazione del muscolo scheletrico 325
  - Basi molecolari della contrazione: il ruolo di ATP e Ca^{2+} 326
- Bioenergetica del muscolo scheletrico 328
- Biogenesi della fibra muscolare e ruolo delle cellule satelliti nell'adulto 330
- Stress ossidativo e fibra muscolare scheletrica 331
- Genetica del muscolo scheletrico 333
  - Distrofinopatie 336

Capitolo 13

Origine della vita ed evoluzione 339

- Sintesi abiotica delle macromolecole 339
  - Origine della vita 342
  - Mondo a RNA 342
  - Storia della vita 343
- Teoria evolutiva di Charles Darwin 346
  - Selezione naturale 346
  - Principali meccanismi dell'evoluzione 347
- Origine della specie 348
  - Comparsa dell'uomo moderno 349

Capitolo 7

Sessualità, riproduzione e sviluppo

La **riproduzione** è una delle caratteristiche principali degli organismi viventi, necessaria a garantire la sopravvivenza di una specie (vedi Cap. 1). Esistono due diverse modalità di riproduzione: *asessuata* e *sessuata*. La prima, detta anche agamica, è caratteristica dei procarioti e della maggior parte degli eucarioti unicellulari; essa non prevede variabilità genetica, almeno in teoria (vedi in seguito i fenomeni di sessualità). Diversamente, la riproduzione sessuata produce un organismo completamente diverso dall'organismo progenitore. Essa richiede due eventi: la meiosi per la produzione dei gameti aploidi e la fecondazione, ovvero la fusione della cellula uovo e dello spermatozoo, il gamete femminile e il gamete maschile, rispettivamente, con successiva formazione di uno **zigote** o cellula uovo fecondata che possiede il corredo diploide, tipico della specie. La **variabilità genetica** è garantita dal crossing over e dall'assortimento indipendente dei cromosomi omologhi durante la meiosi e dalla fusione di due cellule con patrimoni genetici differenti.

Se per **sessualità** si intende lo scambio di materiale genetico tra individui di una popolazione (o più in generale fenomeni di ricombinazione), allora si può parlare di sessualità anche nei batteri e nei protozoi che, pur avendo una riproduzione asessuata, sono in grado di scambiarsi materiale genetico garantendo nuovi assortimenti di caratteri. Ad ogni modo, in tali organismi la sessualità è un fenomeno indipendente dalla riproduzione, mentre nella riproduzione sessuata i due fenomeni convergono.

Per ricombinare il proprio patrimonio genetico, i batteri hanno elaborato tre meccanismi: trasformazione, coniugazione e trasduzione.

Trasformazione. In seguito alla lisi di un batterio, il suo genoma frammentato viene liberato e può essere trasferito ad un batterio ricevente. Il DNA viene, dunque, acquisito direttamente dall'ambiente extracellulare, ricombina con il genoma del batterio ricevente e conferisce ad esso nuove caratteristiche fenotipiche (**Figura 7.1a**). Tutto ciò si verifica solo se il batterio ricevente è in uno stato fisiologico detto di competenza.

Coniugazione. Richiede il contatto fisico tra due batteri, definiti donatore e ricevente, attraverso pili sessuali, ovvero appendici cellulari, codificate dal plasmide F o della fertilità (**Figura 7.1b**).

Solo batteri F^+, cioè provvisti di plasmide F, sono in grado di sviluppare tali appendici che saranno riconosciute da un recettore su batteri F^-, così da consentire la formazione della coppia di coniugazione. In caso di coniugazione tra batteri F^+ ed F^- non si ha trasferimento di DNA cromosomico, ma di un filamento del plasmide F.

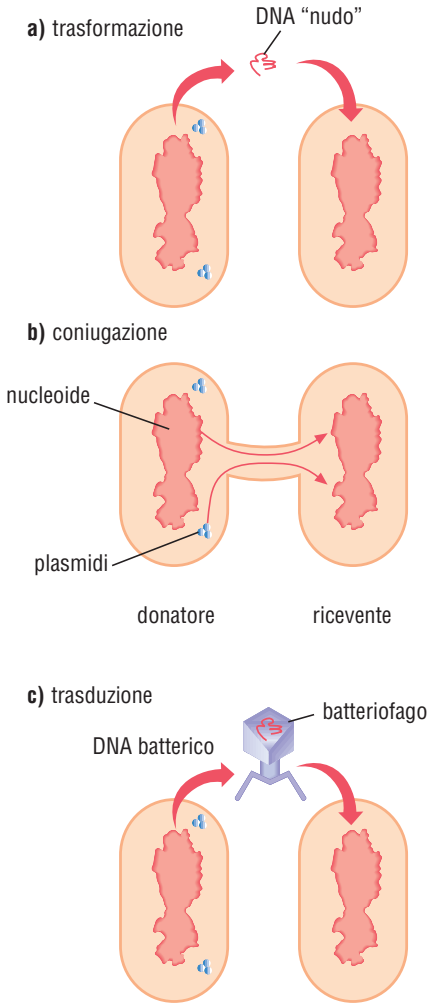


FIGURA 7.1 La sessualità nei batteri si realizza mediante tre diversi meccanismi: **(a)** trasformazione, **(b)** coniugazione, **(c)** trasduzione. Per la spiegazione, vedi il testo.

Diversamente da quanto detto, esistono batteri Hfr, caratterizzati da un plasmide F integrato nel proprio cromosoma. In caso di coniugazione tra batteri Hfr e batteri F^- sarà trasferito un frammento di cromosoma batterico che potrà andare incontro a degradazione, senza effetto finale, oppure integrarsi nel genoma del batterio F^-, con manifestazione di nuovi assortimenti di caratteri.

Anche i protozoi ciliati utilizzano il processo di coniugazione per trasferire il proprio patrimonio genetico da una cellula all'altra, così da indurre variabilità, specialmente in condizioni di stress o di condizioni ambientali instabili.

Trasduzione. Il trasferimento di frammenti di DNA cromosomico avviene tra due cellule grazie ad un batteriofago (**Figura 7.1c**). La trasduzione può essere *generalizzata* o *specializzata*. Nel primo caso il batteriofago impacchetta nel proprio capside un frammento casuale del DNA batterico, oltre al proprio genoma. In questo modo, i batteriofagi possono trasportare qualsiasi gene batterico da una cellula all'altra. In caso di successiva infezione da parte del batteriofago, il frammento di DNA batterico estraneo sarà iniettato in un nuovo batterio infettato e potrà ricombinarsi con il cromosoma batterico ospite.

La trasduzione specializzata prevede, invece, che il genoma del batteriofago – precedentemente integrato mediante ciclo lisogenico in un punto preciso del cromosoma del batterio infettato – si stacchi, sotto opportuni stimoli (stress, raggi UV, ecc.), portando con sé specifici geni batterici presenti nei siti di inserzione. Così facendo, il batteriofago trasferirà in una successiva infezione specifici geni batterici.

È bene notare, nuovamente, come i fenomeni di sessualità non siano connessi a fenomeni di tipo moltiplicativo, e quindi relativi alla riproduzione; nella coniugazione, ad esempio, i due coniuganti non proliferano in seguito allo scambio di materiale genetico. I fenomeni di sessualità, quindi, hanno solo effetti sulla variabilità dovuta alla mescolanza di diversi patrimoni genetici.

Riproduzione asessuata

La **riproduzione asessuata** o **agamica** prevede che un solo genitore (o parti di esso) sia in grado di produrre discendenti a lui geneticamente identici, dei veri e propri cloni cellulari con identico corredo di geni.

Si tratta, dunque, di un processo "conservativo" in quanto trasmette invariato il patrimonio genetico di un organismo. Tale processo presenta vantaggi come il fatto che non c'è spreco di tempo o di energia per la ricerca ed il corteggiamento di un partner, né c'è la necessità di spostarsi per riprodursi. Lo svantaggio principale è, ovviamente, la mancanza di ricombinazione genica e, quindi, la scarsa adattabilità alle modifiche ambientali per assenza di variabilità.

I procarioti e la maggior parte degli eucarioti unicellulari prediligono questa modalità di riproduzione. La riproduzione asessuata rappresenta anche un adattamento tipico degli animali sessili che, impossibilitati a muoversi, non possono andare alla ricerca di un nuovo partner.

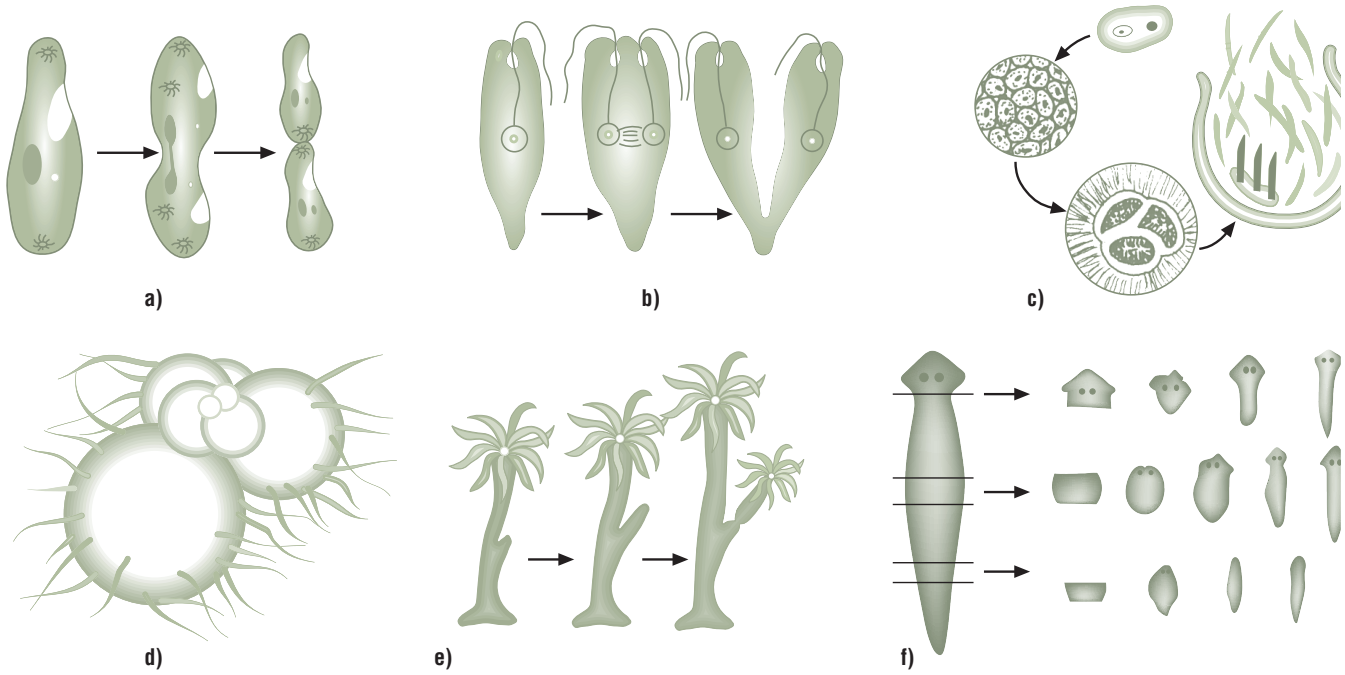


FIGURA 7.2 Vari tipi di riproduzione asessuata. **(a)** Scissione in un protozoo ciliato. **(b)** Scissione in un protozoo flagellato. **(c)** Scissione multipla (sporulazione) in uno sporozoo (protozoo). **(d)** Formazione di colonie per gemmazione in un eliozoo (protozoo). **(e)** Riproduzione per gemmazione in un'idra (celenterato). **(f)** Riproduzione per frammentazione in una planaria (platelminto).

Esistono diverse modalità con cui un organismo si riproduce asessualmente.

Con la **scissione**, anche detta **schizogonia** (tipica dei procarioti e di alcuni celenterati, platelminti e anellidi), l'organismo "generante" duplica il proprio DNA e comincia ad allungarsi. I cromosomi, così si allontanano e si crea un setto che divide la cellula madre in due parti di uguali dimensioni: *scissione binaria* (Figura 7.2a,b). In caso di *scissione multipla* si assiste, dapprima, alla moltiplicazione rapida dei nuclei, non seguita da citodieresi, così da avere la formazione transitoria di un plasmodio. In seguito, i nuclei si avvolgono di un proprio citoplasma, separandosi gli uni dagli altri e formando tanti nuovi individui identici.

La **sporulazione**, una modalità di scissione multipla tipica di funghi, piante, procarioti e protisti, si verifica quando, in condizioni ambientali non favorevoli, l'organismo rallenta il proprio metabolismo trasformandosi in spora, una cellula molto speciale che sopravvive anche in condizioni estreme con un metabolismo lentissimo. Non appena le condizioni ambientali ritornano favorevoli, la spora si riproduce per mitosi (Figura 7.2c).

In caso di **gemmazione**, una piccola porzione dell'organismo "generante" (gemma), con dimensione minore rispetto alla cellula madre la quale mantiene dunque la propria identità, produce un nuovo organismo indipendente. Le gemme possono anche rimanere unite al genitore formando colonie. La gemmazione è frequente tra i celenterati ed i tunicati (Figura 7.2d,e).

La **frammentazione**, una modalità riproduttiva frequente sia nel mondo vegetale, sia in quello animale, si verifica nel momento in cui un organismo si divide in numerose parti. Ogni parte o frammento è in grado di ricostituire l'intero organismo (Figura 7.2f). Un tipico esempio è offerto dalla planaria.

Clonazione

Per gli organismi che adottano la strategia di riproduzione sessuata, la **clonazione** è solo di tipo sperimentale. Quest'ultima, di solito, si realizza mediante trasferimento nucleare. Negli anni cinquanta del secolo scorso, si cercò di capire meglio come cellule embrionali dotate di uguale patrimonio genetico potessero differenziarsi, diversificandosi strutturalmente e funzionalmente. Due ricercatori americani R. Briggs e T.J. King trapiantarono il nucleo diploide di un blastomero (vedi paragrafo *Sviluppo embrionale*) di rana in una cellula uovo privata di nucleo. Da tale uovo non fecondato si sviluppava un individuo diploide

geneticamente identico al blastomero donatore. Sulla base di tali studi, nel 1997, un gruppo di ricercatori scozzesi coordinato da Ian Wilmut ha fatto nascere la pecora Dolly, utilizzando il nucleo di una cellula somatica prelevata dalla ghiandola mammaria.

Tutti questi esperimenti hanno suggerito che nel corso dello sviluppo embrionale le cellule, pur geneticamente identiche, si differenziano perché viene regolata l'espressione dei propri geni, così da accenderne alcuni, inattivandone altri. In tal modo viene conferita ad ogni cellula la propria identità strutturale e funzionale.

Riproduzione sessuata

La **riproduzione sessuata** prevede l'incontro di due organismi di sesso diverso, capaci di produrre nelle proprie gonadi i gameti (processo noto come **gametogenesi**). La gonade femminile o **ovario** produce la cellula uovo; la gonade maschile o **testicolo** produce lo spermatozoo. Cellula uovo e spermatozoo sono cellule aploidi derivanti dall'ovogenesi e dalla spermatogenesi, rispettivamente, che, fondendosi, daranno origine allo **zigote** o cellula uovo fecondata. Con la fusione di due genomi aploidi si costituirà il genoma diploide, tipico della specie. Tale modalità di riproduzione interessa gli eucarioti uni- e pluricellulari, sia vegetali che animali.

Diversamente dalla riproduzione asessuata, quella sessuata risulta meno efficiente perché richiede il necessario incontro di due cellule ed ha costi energetici superiori. Al contrario, la *variabilità genetica* garantita dalla riproduzione sessuata, tale da migliorare le capacità adattative in seguito a processi di selezione, è il principale vantaggio biologico.

La fecondazione ovvero l'incontro tra spermatozoo e cellula uovo può avvenire all'esterno o all'interno dell'organismo. In caso di **fecondazione esterna**, i due partner (di solito animali acquatici come i pesci o gli anfibi) devono emettere simultaneamente i gameti nell'ambiente acquatico. Il numero di gameti liberati dovrà essere molto elevato per compensare le avversità dell'ambiente stesso e, dunque, facilitare l'incontro fra le cellule. In caso di **fecondazione interna**, invece, gli spermatozoi saranno rilasciati direttamente nelle vie genitali femminili.

Diversamente da quanto descritto, in alcune specie, dette *monoiche*, la gonade maschile e la gonade femminile coesistono nello stesso individuo. In alternativa, si osserva un organo composto da tessuto misto, intermedio tra i due e chiamato "ovotestis". Si parla di **ermafroditismo**. Esso comporta un'autofecondazione come strategia riproduttiva. Tale fenomeno, diffuso sia in piante, sia in animali (ne sono un esempio, lumache, ostriche, pesci), deve il nome al figlio di Hermes ed Afrodite, Ermafrodite, il quale essendo molto bello, fece innamorare perdutamente di sé una ninfa che pregò gli dei di rimanere per sempre unita a lui. Il desiderio fu esaudito alla lettera. L'ermafroditismo si definisce sufficiente nel caso si abbia una contemporanea produzione di gameti; insufficiente in caso contrario. Si parla di *proteroginia* se la produzione degli ovociti precede quella degli spermatozoi; in caso opposto *proterandria*; si assiste, quindi, durante lo sviluppo a fenomeni di inversione sessuale. Specie *proteroginiche* presentano dapprima un ovario che con il passare del tempo si modifica in testicolo. Se avviene il processo opposto, si parla di specie *proterandriche*.

In caso di **partenogenesi** si assiste allo sviluppo dell'uovo senza che ci sia l'intervento dello spermatozoo. Se la progenie ottenuta è composta di soli maschi, la partenogenesi è detta *arrenotoca*; se la progenie ottenuta è composta di sole femmine, la partenogenesi è detta *telitoca*; nel caso in cui in progenie siano presenti ambo i sessi la partenogenesi è detta *deuterotoca*.

La **metagenesi**, invece, è un'alternanza di riproduzione sessuata ed asessuata. Il ciclo vitale delle meduse è un buon esempio di metagenesi.

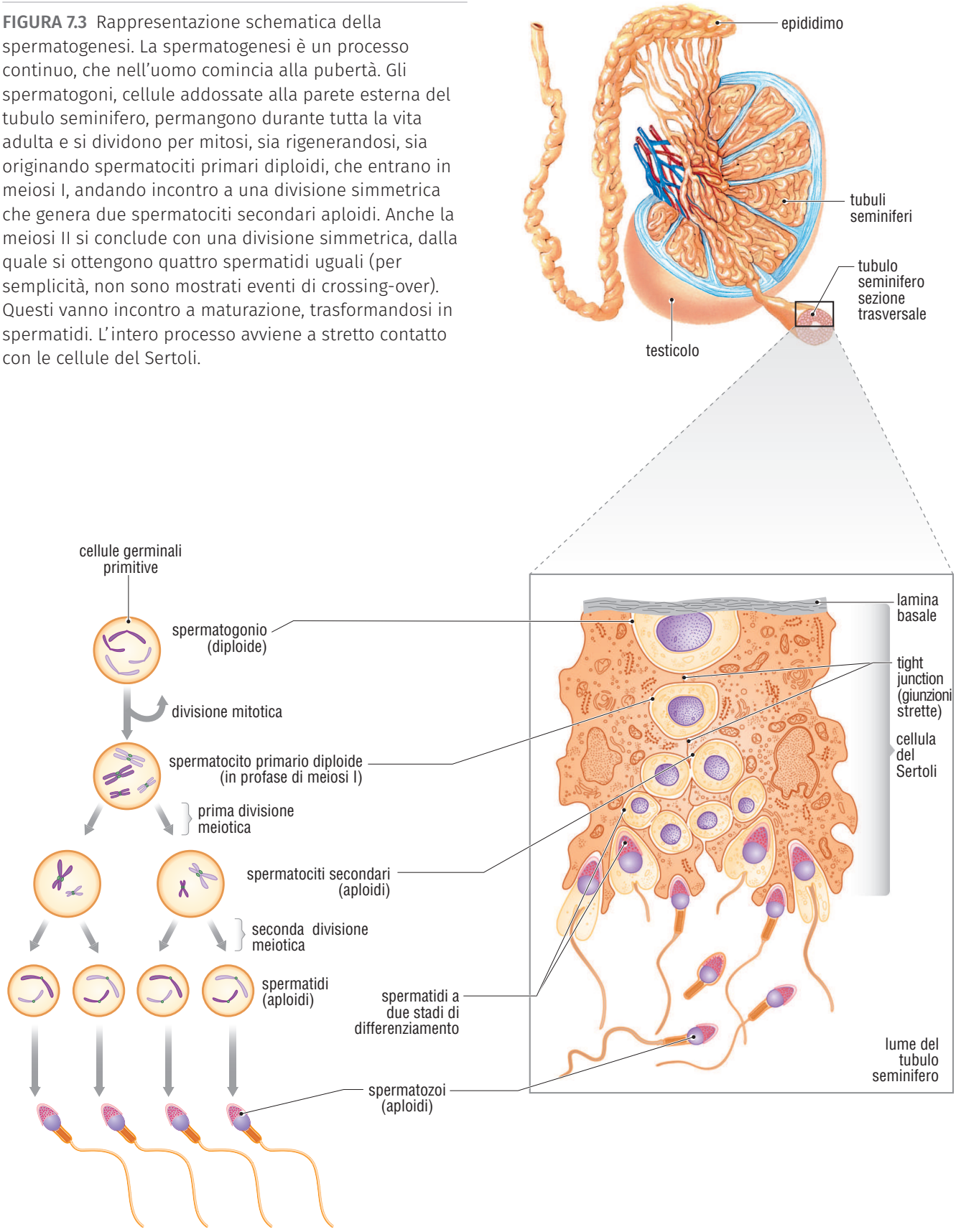
Gametogenesi maschile

Spermatogenesi

La **spermatogenesi** è il processo biologico che consente la graduale trasformazione di cellule germinali diploidi, dette spermatogoni, in spermatozoi. Essa ha luogo nella gonade maschile, ovvero il testicolo, all'interno di una complessa rete di tubuli cavi, chiamati **tubuli seminiferi**. All'interno dei tubuli seminiferi sono presenti sia cellule somatiche, sia cellule germinali.

Le cellule somatiche o **cellule del Sertoli** devono il nome al loro scopritore Enrico Sertoli che nel 1865 le identificò chiamandole "cellule nutrici" del testicolo. Esse estendono il proprio citoplasma lungo tutto l'epitelio seminifero, circondando le cellule germinali a diverso stadio di sviluppo (**Figura 7.3**). Tali

FIGURA 7.3 Rappresentazione schematica della spermatogenesi. La spermatogenesi è un processo continuo, che nell'uomo comincia alla pubertà. Gli spermatogoni, cellule addossate alla parete esterna del tubulo seminifero, permangono durante tutta la vita adulta e si dividono per mitosi, sia rigenerandosi, sia originando spermatociti primari diploidi, che entrano in meiosi I, andando incontro a una divisione simmetrica che genera due spermatociti secondari aploidi. Anche la meiosi II si conclude con una divisione simmetrica, dalla quale si ottengono quattro spermatidi uguali (per semplicità, non sono mostrati eventi di crossing-over). Questi vanno incontro a maturazione, trasformandosi in spermatidi. L'intero processo avviene a stretto contatto con le cellule del Sertoli.



cellule sono facilmente distinguibili al microscopio ottico dalle cellule germinali perché dotate di una forma quasi triangolare, nucleo ovale e citoplasma chiaro. Il loro ruolo nel fornire nutrimento e supporto meccanico alle cellule germinali, così come nel fagocitarle in caso di degenerazione, è essenziale. Non a caso, tra le cellule germinali e quelle del Sertoli si sono sviluppati fini meccanismi di comunicazione necessari perché la spermatogenesi si concluda correttamente; essi includono giunzioni strette (tight junctions) e comunicanti (gap junctions) (vedi Cap. 3), comuni ad altri epiteli, e le specializzazioni ectoplasmiche, tipiche del testicolo e ricche in actina. Queste ultime giunzioni si possono distinguere, a loro volta, in basali ed apicali: le prime, insieme alle tight e gap junctions, formano la **barriera ematotesticolare** (**BTB**, *Blood-Testicular Barrier*); le seconde consentono alle cellule del Sertoli di interagire con gli spermatidi in allungamento. La barriera ematotesticolare controlla il passaggio di molecole tra il compartimento basale e luminare, il primo caratterizzato da attive mitosi delle cellule germinali, il secondo occupato prevalentemente dagli stadi meiotici, impedendo che cellule germinali immature possano diffondere incontrollate. La barriera ematotesticolare evita anche che dal circolo ematico giungano sostanze dannose capaci di interferire con la regolare progressione della spermatogenesi e che proteine degli spermatozoi vengano emesse nel circolo sanguigno, dove potrebbero innescare reazioni autoimmuni.

Le **cellule germinali** vanno incontro a ripetute divisioni mitotiche (fase di proliferazione), ricombinazione genetica e riduzione del patrimonio genetico (fase di meiosi) e differenziamento (gli spermatidi si differenziano in spermatozoi; fase di differenziamento). Gli spermatogoni sono le cellule germinali più immature ed indifferenziate, localizzate nella lamina basale dell'epitelio seminifero. Esse sono capaci di replicarsi ripetutamente. Così facendo, nella forma di *spermatogoni di tipo A*, possiedono caratteristiche di cellule staminali, capaci cioè di self-renewal o autorinnovamento. Gli spermatogoni di tipo A sono anche capaci di dare origine a spermatogoni più maturi, *di tipo B*, che rappresentano le cellule progenitrici degli spermatociti. Gli spermatogoni di tipo B accrescono il proprio citoplasma (processo di auxocitosi) trasformandosi in *spermatociti I* o *primari*, cellule diploidi che entrano in meiosi. Ogni spermatocita I genera due *spermatociti II* in seguito alla prima divisione meiotica. Gli spermatociti II sono cellule aploidi che subiscono una seconda divisione meiotica per dare origine a spermatidi rotondi. Così come previsto dalla meiosi (vedi Cap. 6), i quattro spermatidi rotondi prodotti (da ogni spermatocita I) hanno subito un profondo rimescolamento genico risultando così diversi tra di loro e dalla cellula che li ha generati. Ad ogni modo, gli spermatidi sono cellule rotondeggianti ed immotili che dovranno subire importanti cambiamenti per diventare gli spermatozoi motili in grado di fecondare la cellula uovo. Tali cambiamenti hanno luogo durante la *spermiogenesi* anche detta *spermioistogenesi*. Questo processo di differenziamento ha finalità importanti: la formazione dell'acrosoma e del flagello, la delocalizzazione dei mitocondri verso il flagello, l'eliminazione di gran parte del citoplasma così da assumere una forma aerodinamica.

Il primo ad identificare testa e coda dello spermatozoo al microscopio fu il fiammingo Antony van Leeuwenhoek nel 1677 che definì gli spermatozoi degli "animalculi", cioè piccoli animali, presenti nel seme.

La **spermiogenesi** può essere suddivisa in quattro fasi: *fase del Golgi*, *fase del cappuccio*, *fase acrosomica* e *fase di maturazione*. Durante la prima fase si assiste alla formazione della vescicola acrosomiale a partire dall'apparato del Golgi dal quale si staccano numerosi granuli proacrosomici che si fonderanno in un'unica grande vescicola. Durante la fase del cappuccio la vescicola acrosomiale riveste il nucleo dello spermatozoo anteriormente per due terzi; nel frattempo, il centriolo prossimale migra posteriormente al nucleo, mentre il centriolo distale forma il corpuscolo basale del flagello (o coda dello spermatozoo). Durante la fase acrosomica il nucleo si decentra occupando la testa dello spermatozoo ed al suo interno la cromatina sarà fortemente condensata; nel frattempo, i mitocondri migrano verso l'assonema, ovvero lo scheletro del flagello (vedi paragrafo successivo). Durante la fase di maturazione lo spermatozoo acquisisce l'aspetto caratteristico della specie, elimina gran parte del citoplasma attraverso l'espulsione di piccole vescicole dette *corpi residui* che saranno fagocitati dalle cellule del Sertoli, così da risultare una cellula con un maggior grado di aerodinamicità.

Una struttura microtubulare fondamentale sia per la morfologia della testa, sia per la formazione della coda dello spermatozoo è la *manchette*. Si tratta di

una struttura costituita da dimeri di α e β tubulina. Durante la spermatogenesi di topo, la manchette compare a livello degli spermatidi, per disassemblarsi non appena è terminata la formazione del flagello.

Spermatozoi: maturazione e trasporto

Gli **spermatozoi** o gameti maschili sono cellule aploidi destinate a fondere il proprio patrimonio genetico con la cellula uovo durante la fecondazione. Essi mostrano numerose peculiarità tra cui: un genoma aploide altamente condensato e, pertanto, trascrizionalmente inattivo; proteine nucleari specializzate, chiamate protammine, coinvolte nella protezione del genoma; una vescicola acrosomiale, derivante dall'apparato del Golgi, arricchita di enzimi idrolitici quali esterasi, ialuronidasi, acrosina, per la degradazione degli strati protettivi che rivestono la cellula uovo; un assonema per il controllo della motilità; una membrana plasmatica che durante la maturazione dello spermatozoo subisce un profondo rimodellamento delle componenti proteica e lipidica (**Figura 7.4**).

La **test**a dello spermatozoo include principalmente nucleo ed acrosoma, con scarso citoplasma. La dimensione e la forma della testa dipendono dalla specie esaminata. Nell'uomo la lunghezza della testa è di circa 5 µm, nel topo 8,3 µm, nel ratto 12,1 µm. Alterazioni della morfologia della testa dello spermatozoo sono associate a sterilità maschile (vedi paragrafo *Sterilità legata a difetti dello spermatozoo*). Nel nucleo il compattamento della cromatina è reso possibile dalla sostituzione degli istoni con proteine di transizione, prima, e con piccole proteine altamente basiche quali le protammine, poi. Tale processo è noto come *spiazzamento istonico*. Il DNA risulta così molto impacchettato; esso si condensa in strutture dette toroidi del diametro di circa 50 nm che circondano un "core" di protammine. Il filamento di 50 nm si ripiega poi in

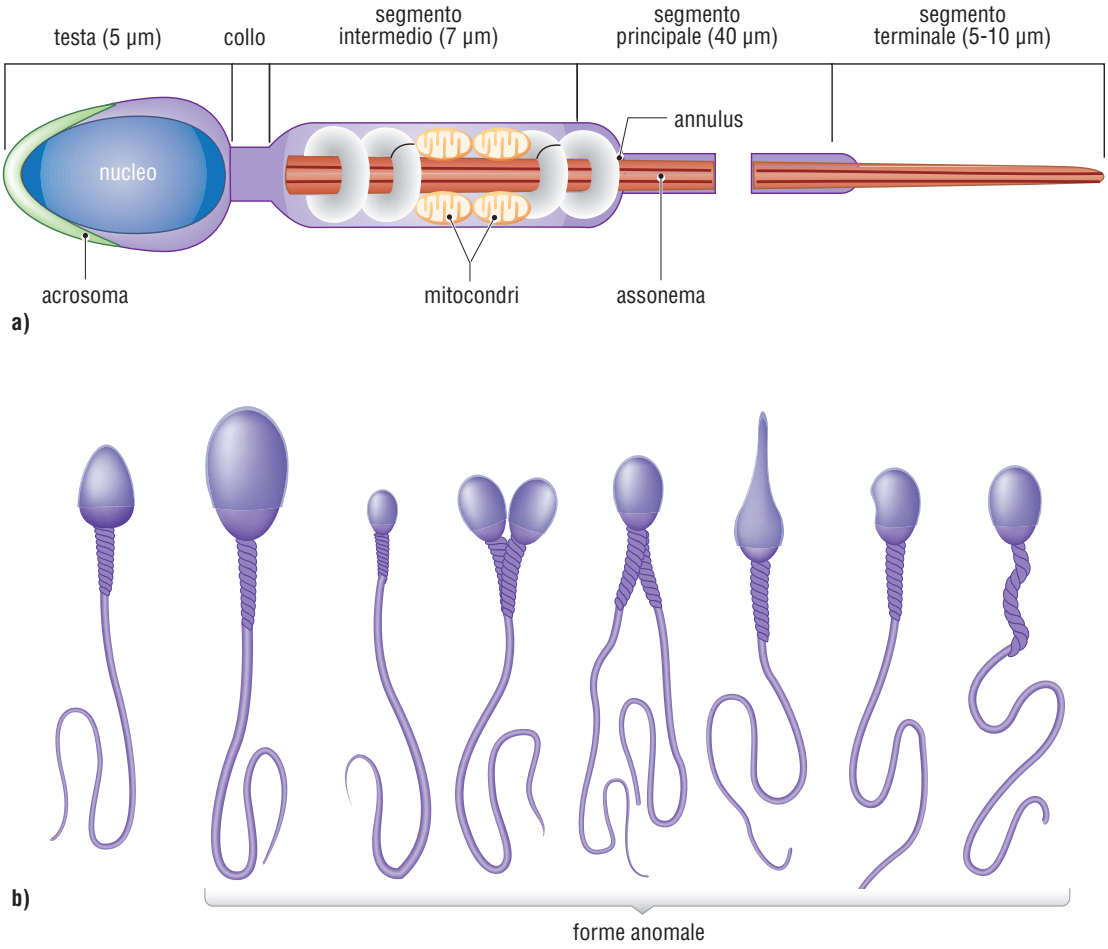


FIGURA 7.4 Struttura degli spermatozoi umani. **(a)** Rappresentazione schematica della struttura. **(b)** A sinistra immagine di uno spermatozoo normale; a destra forme anomale di solito associate a problemi di fertilità.

anse supportate da una matrice proteica nucleare. Ad ogni modo il 5-15% di DNA rimane associato agli istoni (processo noto come *ritenzione istonica*), specialmente in regioni contenenti promotori di geni che codificano per fattori trascrizionali coinvolti nello sviluppo embrionale. Tale impacchettamento conservato sia nell'uomo, sia nel topo suggerisce un ruolo potenziale degli istoni paterni proprio nelle prime fasi di sviluppo embrionale. In aggiunta, le regioni telomeriche e centromeriche dei cromosomi degli spermatozoi sono associate sia agli istoni, sia alle protammine, suggerendo un ruolo potenziale di tali regioni nel posizionamento dei cromosomi paterni in seguito a fecondazione.

Sebbene gran parte della testa dello spermatozoo sia occupata dal nucleo, è presente anche l'acrosoma. Come detto prima, l'**acrosoma** si forma durante la spermiogenesi, a partire da granuli provenienti dall'apparato del Golgi. La fusione degli stessi finalizzata a formare un'unica grande vescicola rivestita da membrana che incappuccia il nucleo è un evento fondamentale che se non avviene correttamente è motivo di sterilità. Spermatozoi privi di acrosoma mostrano generalmente teste rotondeggianti; tale patologia è nota come *globozoospermia* (vedi più avanti). L'acrosoma è una struttura altamente conservata tra le specie a dimostrare l'importanza del suo contenuto per la fecondazione. Una fine analisi proteomica ha suggerito che il contenuto proteico acrosomiale – prevalentemente costituito da proteasi, idrolasi, trasferasi, modulatori enzimatici, proteine citoscheletriche – è dinamicamente regolato durante il transito degli spermatozoi lungo l'epididimo. Molti degli enzimi presenti nell'acrosoma sono in comune con i lisosomi, eccetto l'acrosina e l'enzima ialuronidasi.

Alla base del nucleo è presente la regione del **collo**, un sito di articolazione tra la testa e la coda dello spermatozoo, caratterizzato prevalentemente dalla presenza dei centrioli. Durante la spermiogenesi, lo scheletro della **coda**, noto come assonema, origina dal centriolo distale, destinato a degenerare una volta che ha svolto la sua funzione, mentre il centriolo prossimale migra in posizione caudale al nucleo. Anomalie legate al centrosoma dello spermatozoo sono anch'esse causa di sterilità. Nel collo è pure presente una placca basale di materiale denso dove si ancorano 9 colonne segmentate fibrose.

Gli spermatozoi dei mammiferi sono provvisti di un lungo **flagello** che può essere morfologicamente suddiviso in 3 segmenti: intermedio, principale e terminale. Come detto prima, l'impalcatura del flagello è l'assonema (vedi Cap. 3).

In aggiunta all'assonema, nel segmento intermedio, è presente una guaina mitocondriale, posta tra la membrana plasmatica e le 9 colonne fibrose, responsabile della produzione di ATP, fattore chiave per le tante funzioni degli spermatozoi, tra cui la motilità. I mitocondri degli spermatozoi possono usare diversi substrati per produrre ATP, attivando così numerose vie metaboliche. Il segmento intermedio termina con una struttura proteica ad anello chiamata *annulus*, posta subito oltre la fine della guaina mitocondriale. Nel segmento principale permane l'assonema, ma la guaina mitocondriale è sostituita da una guaina fibrosa, mentre in quello terminale si trova unicamente l'assonema.

A mano a mano che gli spermatidi maturano in spermatozoi, essi si allontanano dalla lamina basale dell'epitelio seminifero e cambiano il loro orientamento, rivolgendo le teste verso il lume del tubulo, così da essere espulsi più facilmente durante la *spermiazione*.

Gli spermatozoi, pertanto, lasciano il tubulo seminifero e confluiscono in un dotto più ampio e convoluto che collega la rete testis ai vasi deferenti: l'*epididimo*, dove completano la loro maturazione. L'epididimo ha un ruolo importante nella maturazione degli spermatozoi e nell'acquisizione della loro motilità nel passare progressivamente dall'epididimo prossimale a quello distale.

Durante il loro transito lungo l'epididimo gli spermatozoi incontrano, inoltre, un nuovo ambiente extracellulare che modula fortemente la loro composizione biochimica e la loro funzionalità. Una fine comunicazione tra gli spermatozoi e le cellule epiteliali dell'epididimo ha luogo durante questo transito, principalmente attraverso vescicole note come *epididimosomi*. Il contenuto di tali vescicole – fortemente condizionato dal segmento epididimale esaminato (testa, corpo o coda) – è ricco di proteine e di un'eterogenea popolazione di non-coding RNA, specialmente miRNA e frammenti di tRNA (vedi Cap. 5). Tali molecole sono rilasciate nella cellula uovo al momento della fecondazione e risultano fortemente coinvolte nelle prime fasi di sviluppo embrionale.

Oltre l'epididimo, gli spermatozoi percorrono i dotti deferenti dove sono aggiunte sostanze secrete da ghiandole accessorie, così da dare origine allo *sperma*. Gli spermatozoi provenienti dal testicolo costitu-

iscono solo il 5% del liquido seminale che per il 95% è costituito da plasma seminale, contenente secrezioni della prostata, delle vescicole seminali, delle ghiandole bulbo-uretrali.

La piena capacità fecondante degli spermatozoi sarà acquisita nelle vie genitali femminili, sede della *capacitazione*. Tale processo prevede numerosi cambiamenti strutturali e biochimici a carico degli spermatozoi. Durante la capacitazione, la fluidità della membrana plasmatica aumenta grazie alla rimozione di colesterolo; la membrana plasmatica subisce, inoltre, un totale rimodellamento cambiando il suo contenuto glicoproteico e lipidico. Aumenta il pH citosolico e diverse proteine dello spermatozoo sono fosforilate a livello di residui di tirosina. Tali modifiche comportano lo "smascheramento" di recettori sulla superficie cellulare che aiutano gli spermatozoi ad interagire con la zona pellucida (come sarà dettagliato in seguito). Aumenta, inoltre, la motilità cellulare e lo spermatozoo è pronto a subire la reazione acrosomiale, sotto opportuni stimoli.

Controllo endocrino, paracrino, autocrino della spermatogenesi

La spermatogenesi è finemente controllata da un complicato network di regolatori che agiscono sia a livello del sistema nervoso centrale, sia localmente nel testicolo (vedi Cap. 4).

L'ipotalamo, disposto ventralmente al diencefalo, contiene neuroni secernenti l'ormone di rilascio delle gonadotropine o **GnRH**, un **decapeptide** con una struttura altamente conservata nelle varie classi di vertebrati. Numerose forme molecolari sono state isolate e studiate.

Le cellule gonadotrope dell'adenoipofisi, provviste di recettore per il GnRH, sono il principale target di questo ormone che stimola, a sua volta, il rilascio delle gonadotropine: l'**ormone follicolo stimolante** (o **FSH**) e l'**ormone luteinizzante** (o **LH**). Attraverso il circolo sanguigno, FSH ed LH arrivano al testicolo, dove stimolano la spermatogenesi e la steroidogenesi. In particolare, l'FSH controlla l'attività delle cellule del Sertoli che sono stimolate a secernere numerose sostanze tra cui: la *proteina legante gli androgeni* (ABP, *Androgen Binding Protein*) che lega testosterone e diidrotestosterone (DHT), così da aumentarne la concentrazione a livello tubulare favorendone il giusto apporto per il completamento della spermatogenesi; il fattore neurotrofico derivato da una linea di cellule gliali (GDNF), che induce la proliferazione degli spermatogoni indifferenziati; l'inibina B responsabile di inibire selettivamente la secrezione ipofisaria di FSH con un meccanismo di feedback negativo; l'attivina con funzione opposta all'inibina.

L'LH stimola la produzione di testosterone da parte delle **cellule di Leydig** (**Figura 7.5**). Tali cellule, generalmente organizzate in cluster, costituiscono la maggiore componente endocrina del testicolo. Esse presentano un abbondante reticolo endoplasmatico liscio e numerosi mitocondri. Sono state scoperte nel 1850 dallo scienziato tedesco Franz Leydig, come le cellule responsabili della sintesi di androgeni. Tali ormoni controllano la produzione di spermatozoi, lo sviluppo dei caratteri sessuali secondari, così come lo sviluppo dello scheletro e della muscolatura. Mediante meccanismi di feedback negativo, il testosterone, il principale androgeno, inibisce la secrezione ipotalamica del GnRH.

Accanto alla comunicazione endocrina appena descritta, la spermatogenesi è fortemente influenzata da meccanismi di regolazione di tipo autocrino/paracrino (vedi Cap. 4). I bioregolatori locali devono, quindi, essere prodotti *in loco* (direttamente nel testicolo) ed agire *in loco* attraverso specifici recettori. L'azione intragonadica del testosterone è un tipico esempio di regolazione autocrina e paracrina. Infatti, in seguito alla sua produzione da parte delle cellule di Leydig sotto lo stimolo dell'LH, il testosterone è in grado di regolare direttamente l'attività delle cellule che lo hanno prodotto attraverso meccanismi di tipo autocrino (le cellule del Leydig sono provviste di recettori per gli androgeni). Il testosterone prodotto dalle cellule del Leydig controlla anche l'attività delle cellule del Sertoli e delle **cellule peritubulari mioidi** (cellule che rivestono esternamente il tubulo seminifero la cui contrazione facilita la spermiazione) attraverso meccanismi, quindi, di tipo paracrino.

Nel testicolo dei mammiferi sono presenti due popolazioni di cellule di Leydig: fetali e adulte, le prime permangono nel testicolo post-natale, le seconde hanno il compito principale di produrre testosterone, a partire dal colesterolo. Se tradizionalmente il testosterone è stato considerato un ormone esclusivamente maschile, gli estrogeni sono risultati la controparte ormonale femminile. A partire dal 1930, numerosi studi dimostrano che alte dosi di estrogeni sono in grado di indurre malformazioni del tratto riproduttivo maschile. In realtà, l'estradiolo, il principale estrogeno, è prodotto nel testicolo sia dalle cellule di Leydig, sia dalle cellule germinali. I recettori degli

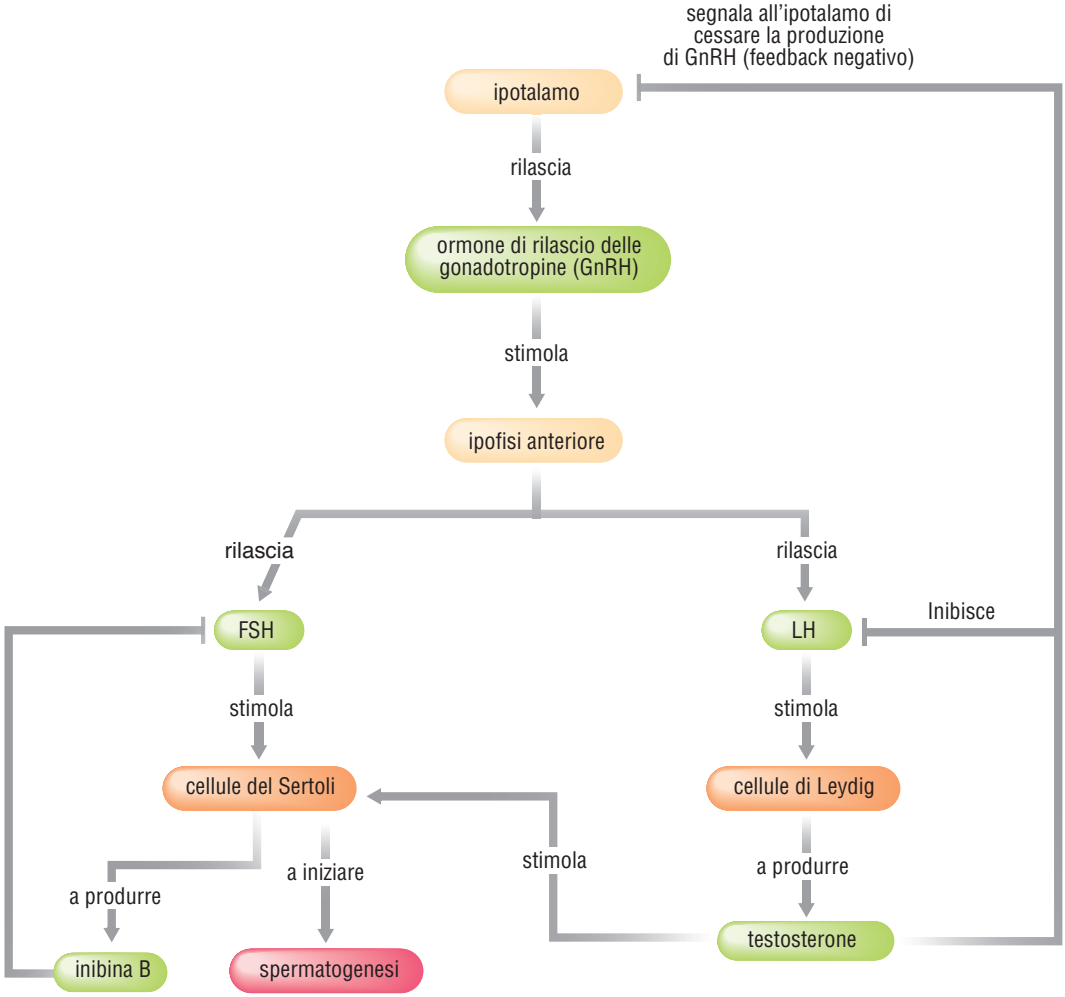


FIGURA 7.5 Il controllo ormonale della spermatogenesi. Il rilascio di GnRH ipotalamico stimola la produzione di gonadotropine ipofisarie FSH ed LH, che andranno a legarsi ai recettori presenti sulle cellule del Sertoli e sulle cellule di Leydig, rispettivamente. Le cellule del Sertoli produrranno inibina B, che inibisce il rilascio di FSH; le cellule di Leydig produrranno testosterone, che a sua volta controllerà l'intera spermatogenesi ed inibirà con feedback negativo la produzione di GnRH.

estrogeni sono stati identificati tanto nel testicolo quanto nell'epitelio epididimale. Infatti è opinione attuale che, essendo sia il testosterone che l'estradiolo prodotti da entrambe le gonadi, sia inopportuno parlare di "ormoni maschili e femminili".

Con le scoperte degli ultimi 20 anni il numero di potenziali regolatori del GnRH è aumentato. Le **kisspeptine** sono tra i più potenti modulatori positivi dei neuroni GnRH secernenti. Prodotte dal gene *kiss1* ("*ki*" in riferimento al posto in cui sono state scoperte, famoso per la produzione dell'Hershey Chocolate Kiss e "*ss*" indica sequenza soppressore di metastasi) sono state isolate per la prima volta nel 1996 in cellule di melanoma, prima, in placenta umana, poi. Il recettore attivato dalle kisspeptine è GPR54.

Diversamente dal ruolo stimolatorio delle kisspeptine, l'ormone inibente il rilascio delle gonadotropine o **GnIH**, un **peptide ipotalamico** scoperto nel 2000 negli uccelli, ha un ruolo negativo sull'asse ipotalamo-ipofisi-gonade, agendo tanto nell'encefalo quanto sull'ipofisi.

I peptidi esaminati in questo paragrafo, insieme ai loro recettori, possono essere prodotti direttamente nella gonade, oltre che nell'ipotalamo, suggerendo una loro possibile attività autocrina/paracrina nella regolazione della produzione degli steroidi sessuali e nella maturazione delle cellule germinali (**Figura 7.6**).

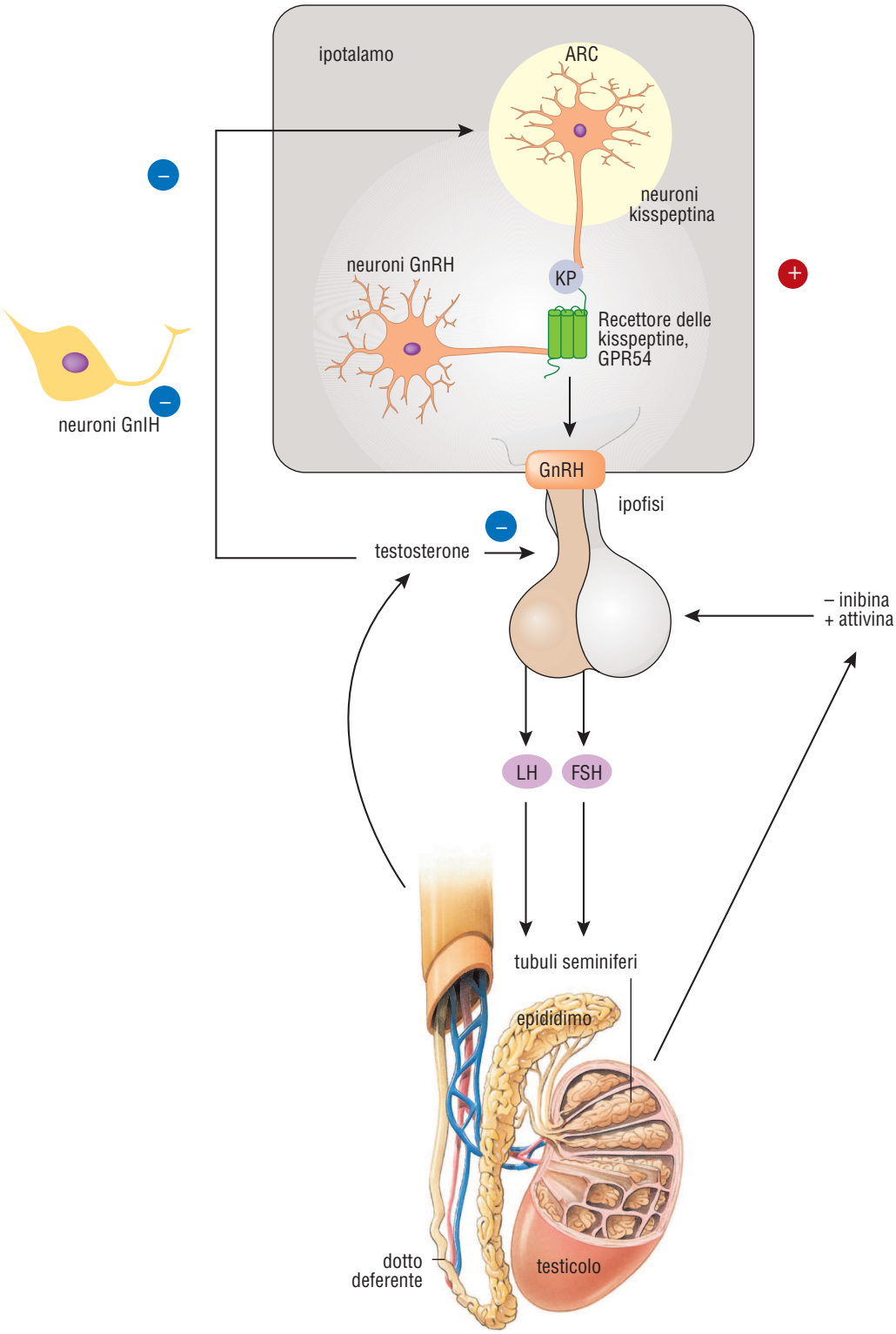


FIGURA 7.6 Schematizzazione dell'asse ipotalamo-ipofisi testicolo. Afferenze a livello ipotalamico dei neuroni kisspeptina, con effetto stimolatorio, e dei neuroni GnIH, con effetto inibitorio sui neuroni GnRH. Questi ultimi, a loro volta, sono responsabili di indurre il rilascio di LH ed FSH da parte dell'ipofisi. Le gonadotropine giungono al testicolo dove regolano steroidogenesi e spermatogenesi. Meccanismi di feedback da parte del testicolo sull'attività dell'ipofisi avvengono attraverso il testosterone o molecole quali inibina/attivina. ARC: nucleo ipotalamico arcuato; KP: kisspeptina.

Fondamenti di
Biologia e Genetica

Accedi all'**ebook** e ai **contenuti digitali** › **Espandi** le tue risorse › con un libro che **non pesa** e si **adatta** alle dimensioni del tuo **lettore**

All'interno del volume il **codice personale** e le istruzioni per accedere alla versione **ebook** del testo e agli ulteriori servizi. L'accesso alle risorse digitali è **gratuito** ma limitato a **18 mesi dalla attivazione del servizio**.

EdiSES
www.edises.it

ISBN 978-88-3319-020-4

€ 32,00