

La riproduzione sessuata e la  
generazione delle cellule  
germinali mediante meiosi

# La riproduzione

Caratteristica fondamentale degli organismi viventi di generare altri organismi viventi a loro simili

Può essere di due tipi:

**A sessuata** (o **agamica**) --> avviene senza la produzione di gameti e quindi senza fecondazione, può avvenire per scissione o per gemmazione, molto comune tra i procarioti, gran parte degli organismi pluricellulari inferiori, vegetali;

**La progenie è geneticamente identica del genitore, che è unico**

**Sessuata** (o **gamica**) --> si verifica attraverso la fusione di Gameti (aploidi) prodotti con la meiosi.

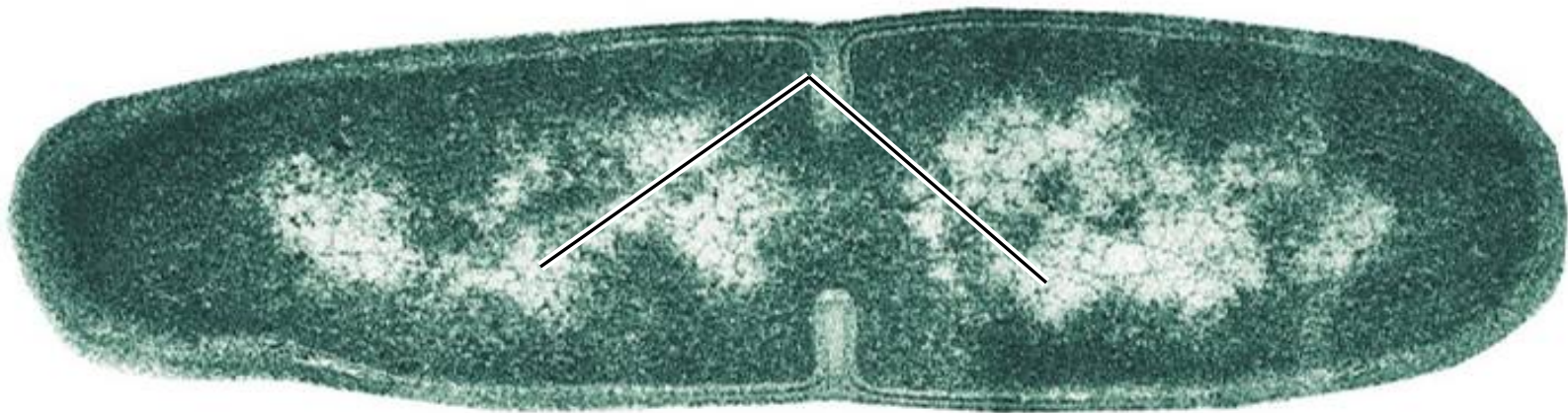
La riproduzione sessuata avviene solo per gli organismi diploidi o più.

**Richiede due genitori e la progenie risulta da un mescolamento del materiale genetico dei genitori.**

# I procarioti si riproducono per fissione binaria

- Le cellule procariotiche si riproducono solo asexualmente
  - **Singolo cromosoma, contenete tutti i geni**
  - **Il cromosoma si replica**
  - **La cellula si divide in due: fissione binaria**

Prokaryotic chromosomes



# • Binary fission of a prokaryotic cell

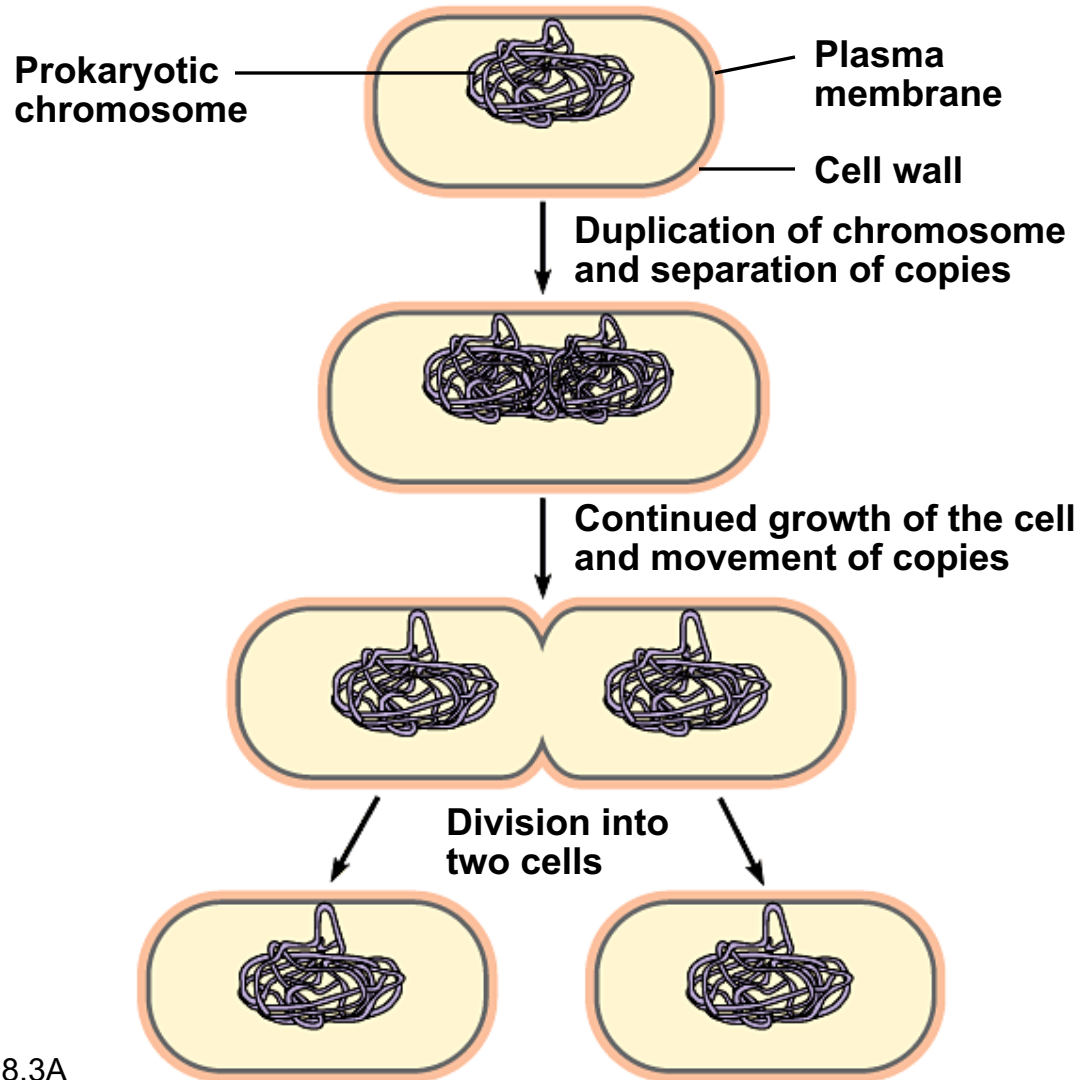
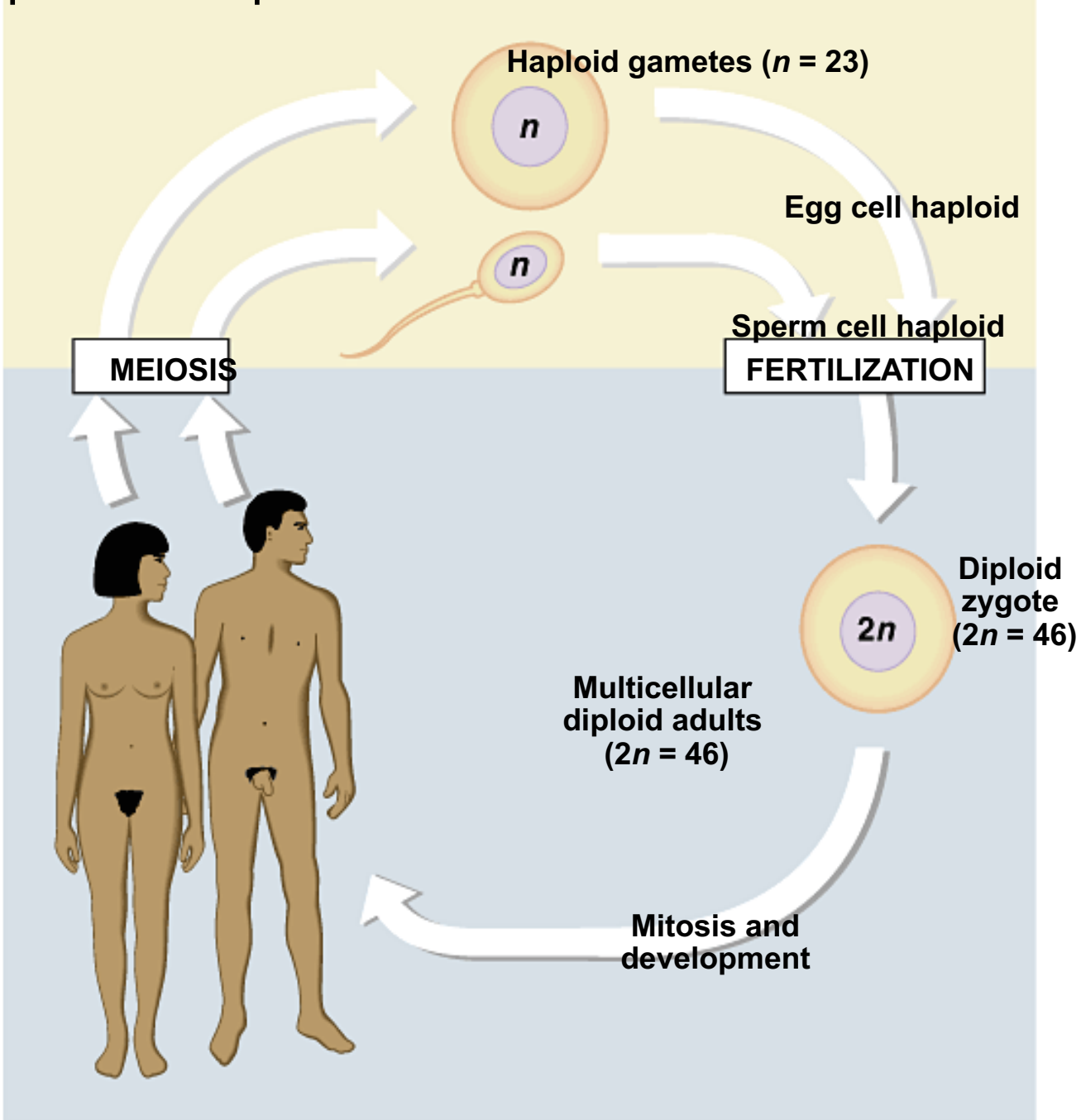


Figure 8.3A

# Gli eucarioti si possono riprodurre a sessualmente o sessualmente



La riproduzione sessuale é più complessa e richiede maggior dispendio di risorse, diversificazione dei sessi etc etc

***MA***

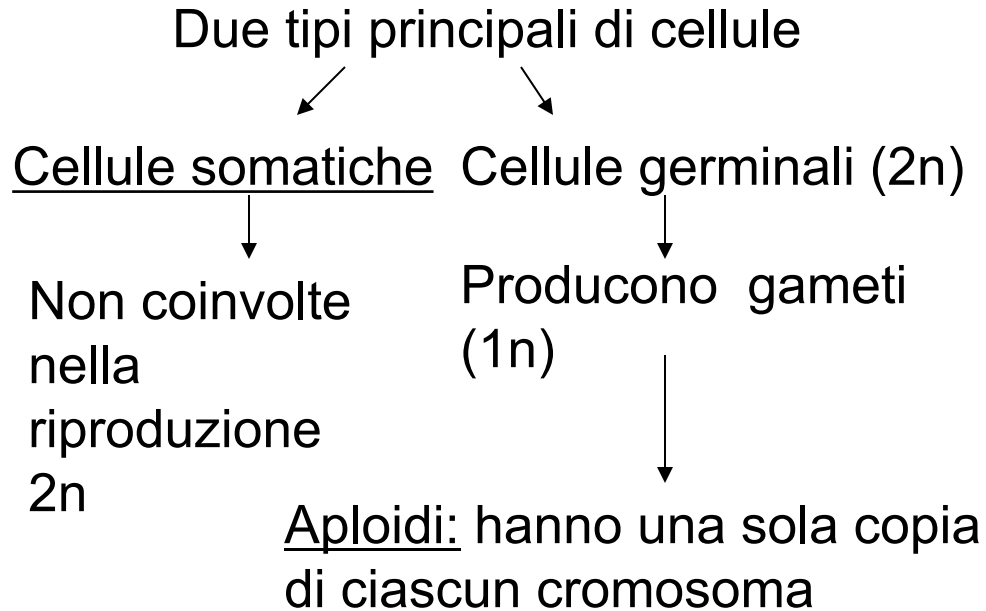
Il rimescolamento dei geni dei genitori crea degli **assetti genetici unici**

Alcuni assetti e quindi alcune progenie sono migliori e più adatti ai cambiamenti

Avere 2 copie di un gene ciascuno da un genitore protegge la progenie dall'effetto di mutazioni nocive: **vantaggio della diploidia**

Molti organismi pluricellulari sono infatti **diploidi**

le loro cellule (quasi tutte) hanno due copie di ciascun cromosoma e quindi di ciascun gene ( $n$ =numero dei diversi cromosomi)



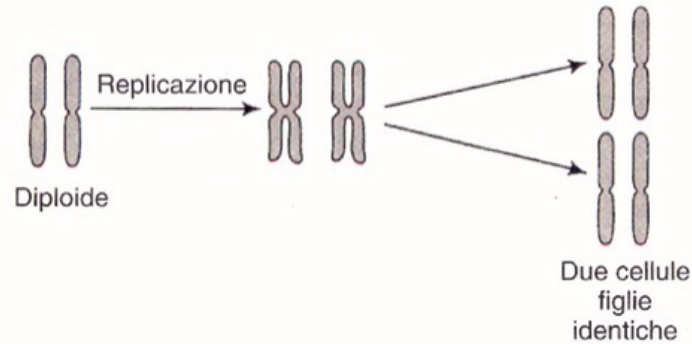
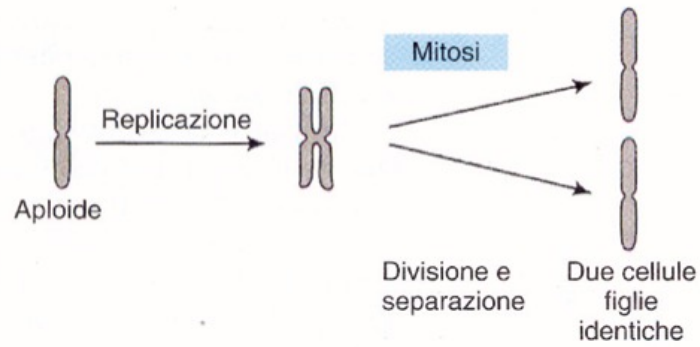
Due gameti (**1n**) si uniscono a formare uno zigote \_\_\_\_\_ (**2n**) --> di nuovo diploide

↓

Zigote=uovo fecondato da cui si sviluppa tutto l' organismo

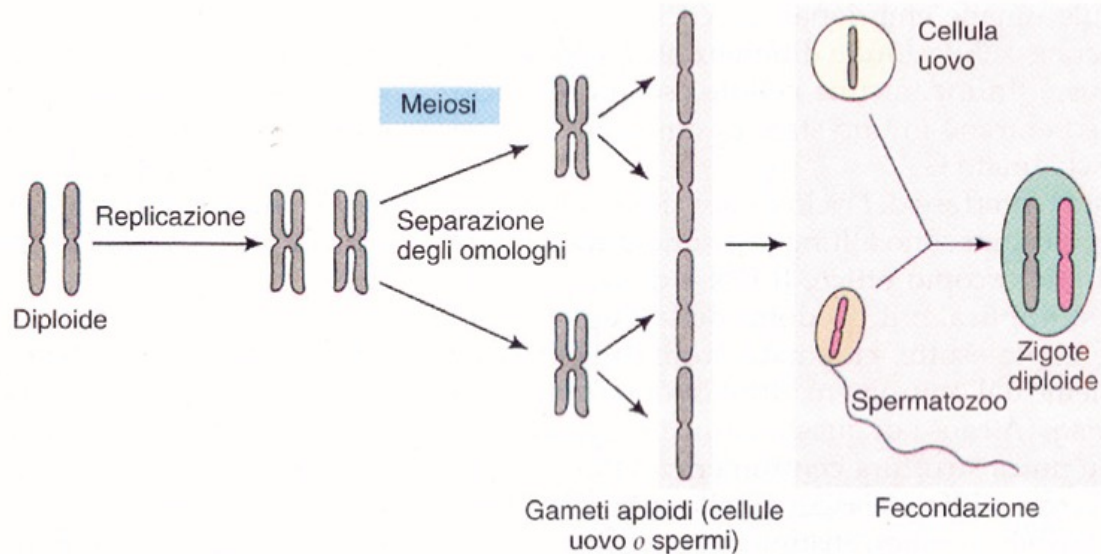
## Riproduzione asessuale

1. Avviene negli organismi aploidi e diploidi
2. Le cellule figlie sono identiche alle cellule "genitrici" (parentali)
3. La mitosi è uguale per quasi tutte le cellule

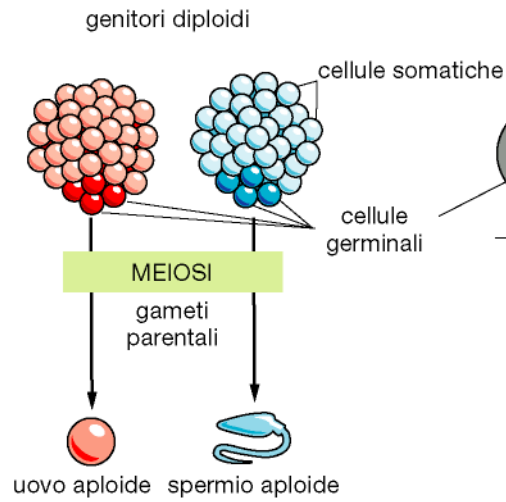


## Riproduzione sessuale

1. Avviene soltanto nelle cellule diploidi
2. Le cellule figlie *non* sono esattamente uguali a quelle parentali (mescolamento genetico)
3. La meiosi è limitata soltanto alle cellule germinali (gameti)



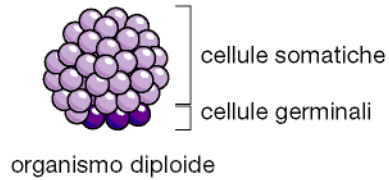




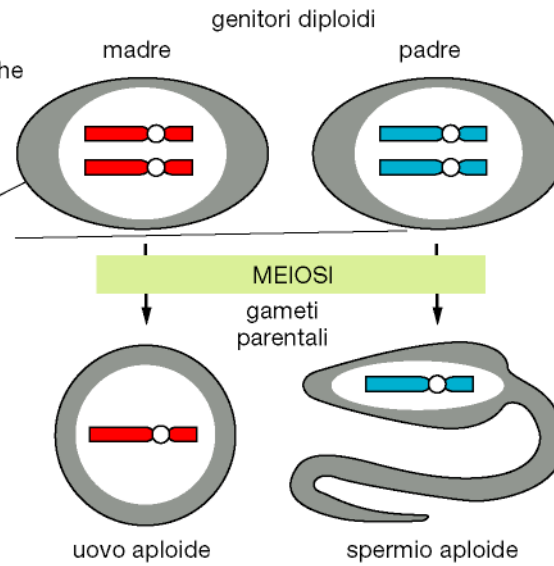
FECONDAZIONE

zigote diploide

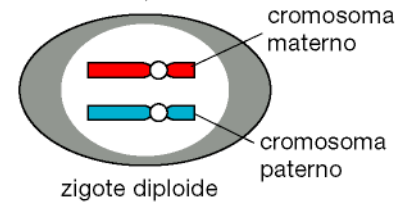
MITOSI



(A)



FECONDAZIONE



MITOSI

nuovo organismo diploide composto da molte cellule

(B)

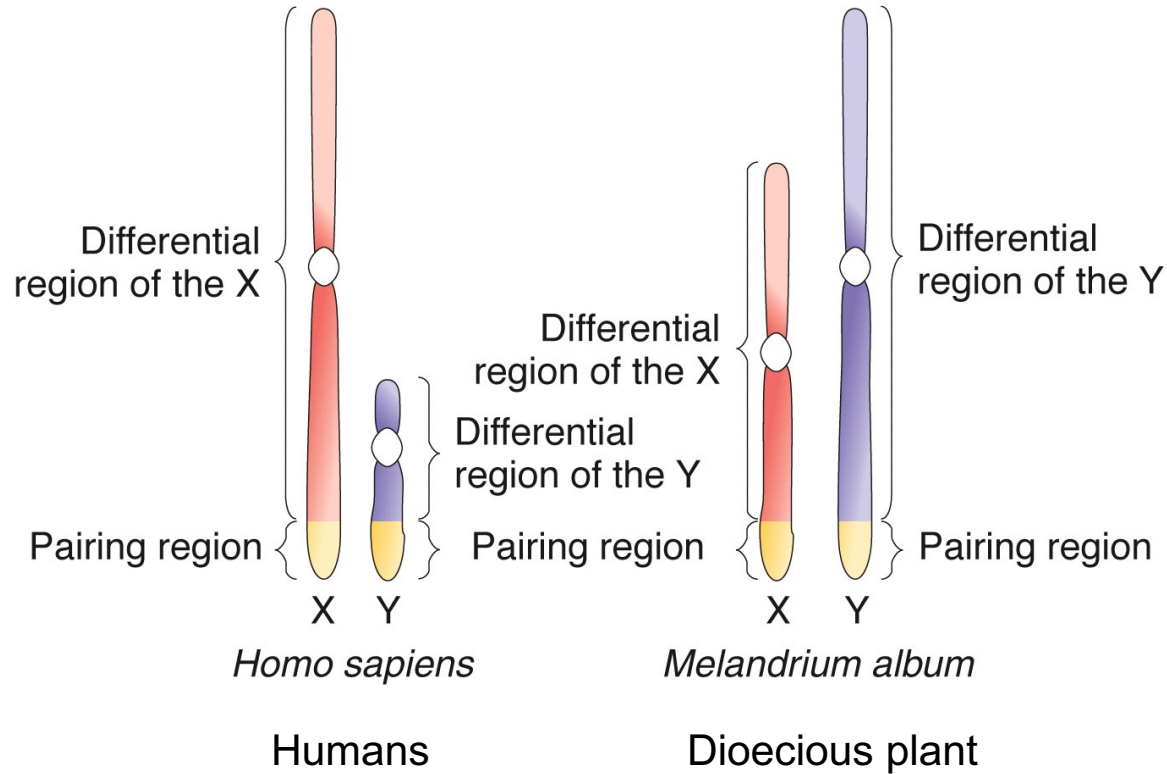
NON ci sono differenze a livello di nessun cromosoma tra maschio e femmina, tranne che per i 2 cromosomi sessuali.

I maschi possiedono un cromosoma X ed un cromosoma Y;  
le femmine invece hanno 2 cromosomi X .

ogni cellula uovo conterrà sempre un cromosoma X  
(in quanto le femmine non hanno Y).

Gli spermatozoi possono invece contenere o un X oppure un Y e a seconda del cromosoma contenuto nello spermatozoo si avrà o XX (femmina) oppure XY (maschio).

# Cromosomi X e Y



Ci sono regioni simili (regione di appaiamento): servono durante la meiosi

Il **ciclo cellulare** è l'insieme di eventi ordinati che regolano la crescita e la divisione di una cellula in relazione a stimoli esterni.

Esistono due tipi di divisione cellulare:

**Mitosi** (cellule somatiche)

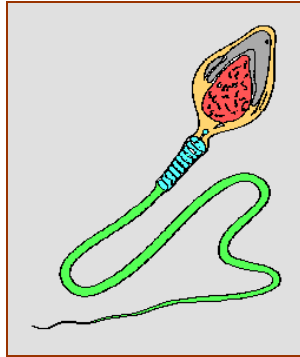
**Meiosi** (cellule germinali)

I due processi sono soggette a meccanismi regolativi di controllo a livello

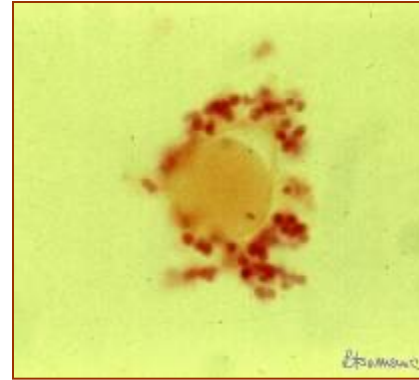
molecolare in parti comuni e in parte specifici

**Tutta l'informazione genetica che ereditiamo è contenuta  
in due cellule:**

**GAMETI**



**Spermatozoo (gamete maschile)**



**Ovocita  
(gamete  
femminile)**

**Queste cellule si formano per un particolare tipo di divisione cellulare**

**MEIOSI**

**Nella Meiosi, i cromosomi di una cellula diploide segregano,  
producendo quattro cellule figlie aploidi.**

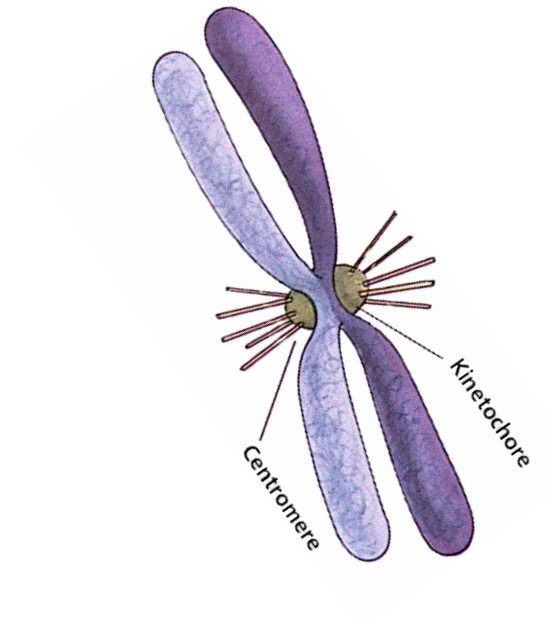
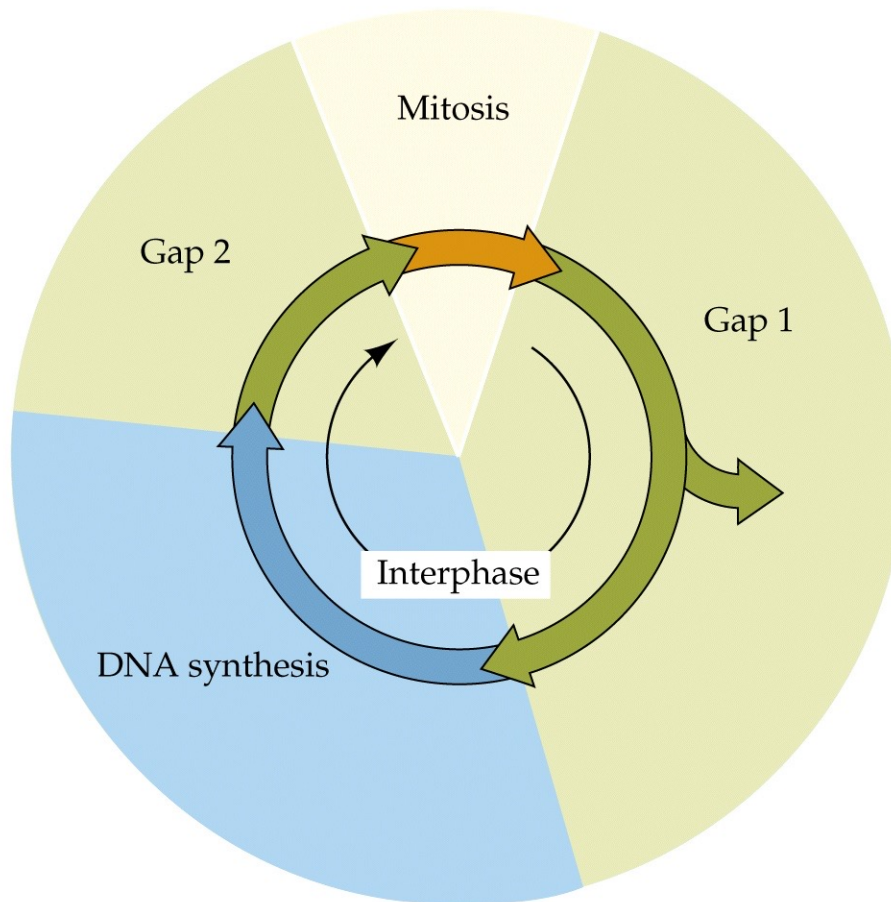
**Con questo fenomeno la Meiosi genera la diversità genetica**

# MEIOSI

- **La meiosi comporta 2 divisioni cellulari. Avviene solo nelle cellule germinali**
- **Produce 4 cellule da una cellula parentale.**
- **Ognuna delle 4 cellule ha 23 cromosomi individuali e non 23 coppie di cromosomi. Ciascuno di questi può essere o materno o paterno: assortimento casuale.**
- **Le 4 cellule quindi non sono identiche tra di loro**
- **La meiosi riduce il numero di cromosomi da diploide ad aploide. - Iniziamo con 46 cromosomi ( $2n$ ). Dopo la prima divisione abbiamo 23 cromosomi doppi ( $n$ ), dopo la seconda divisione 23 cromosomi singoli)**
- **La meiosi, come la mitosi è preceduta dalla replicazione del DNA e dalla duplicazione dei cromosomi.**

# Fasi della meiosi I

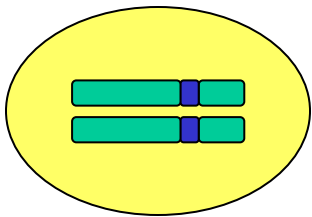
Come in preparazione alla mitosi, il DNA si duplica, e si organizza in due cromatidi fratelli attaccati a livello del centromero (due molecole di DNA identiche associate ad istoni)



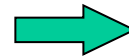
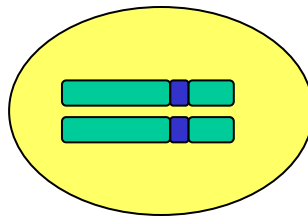
# Meiosi

Scopo: dimezzare il patrimonio genetico

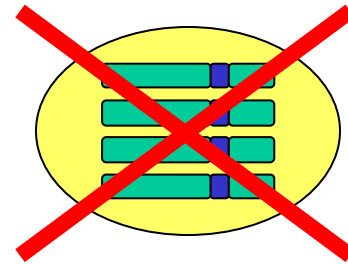
Dalla mamma



Dal papà

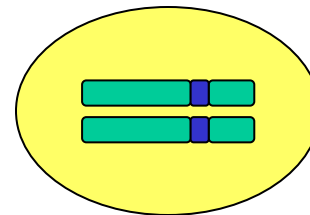
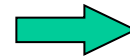
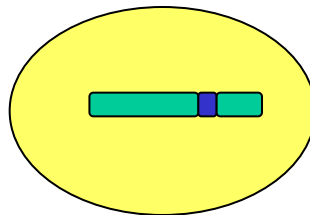
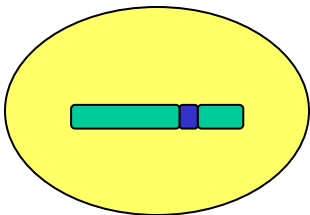


figlio



troppo!

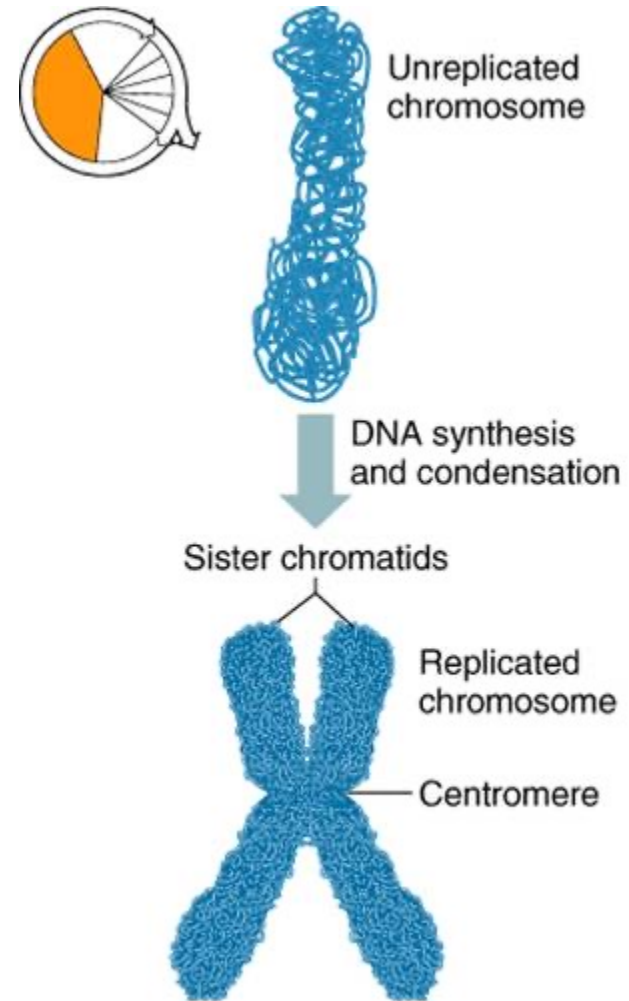
**La meiosi riduce il contenuto genetico dei gameti**



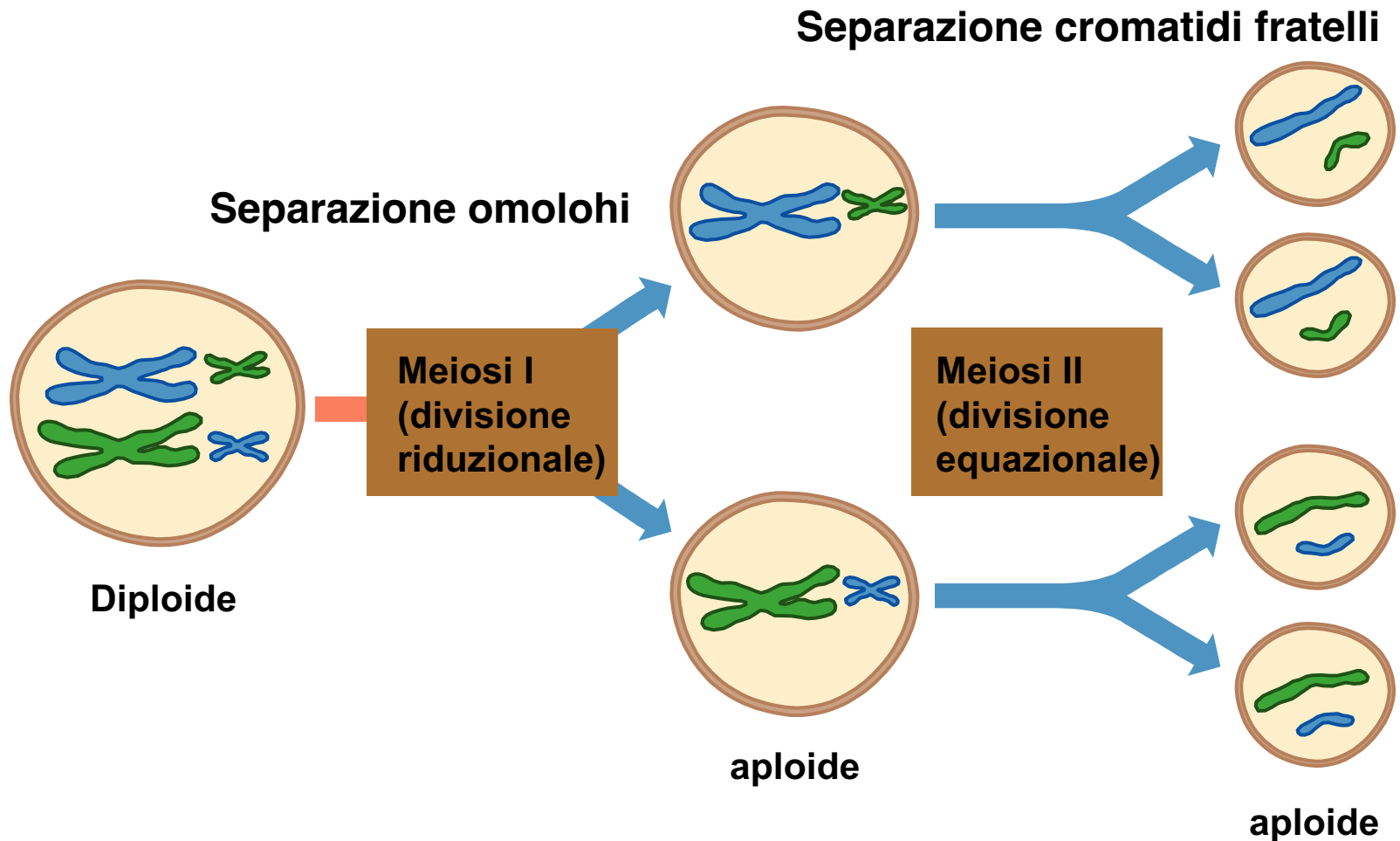


# Replicazione dei cromosomi

- Replicazione: duplicazione dei cromosomi
- Avviene prima della divisione
- Le copie replicate dei cromosomi sono i cromatidi
- Uniti insieme a livello del centromero



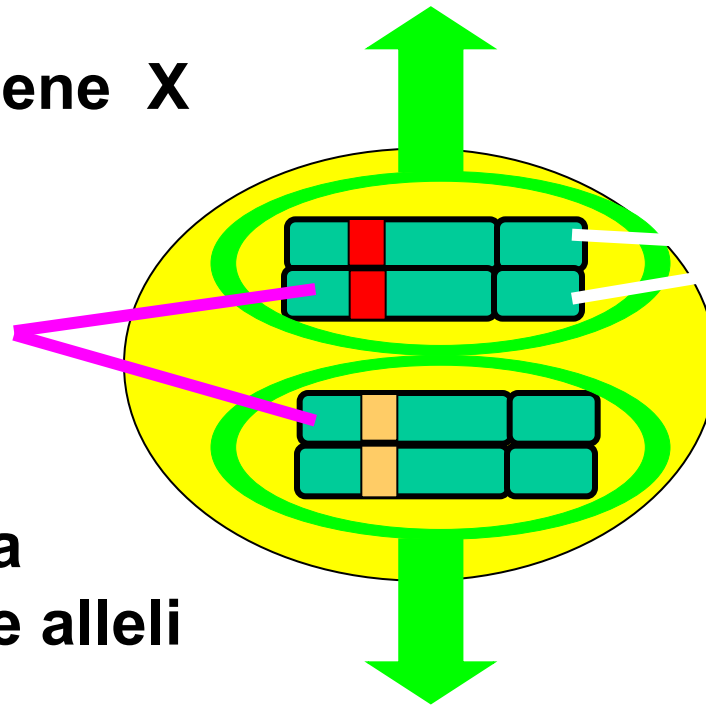
# Meiosi: cell division in two parts



**Risultato: una copia di ciascun cromosoma per gamete**

# Cromosoma replicato

Gene X



omologhi

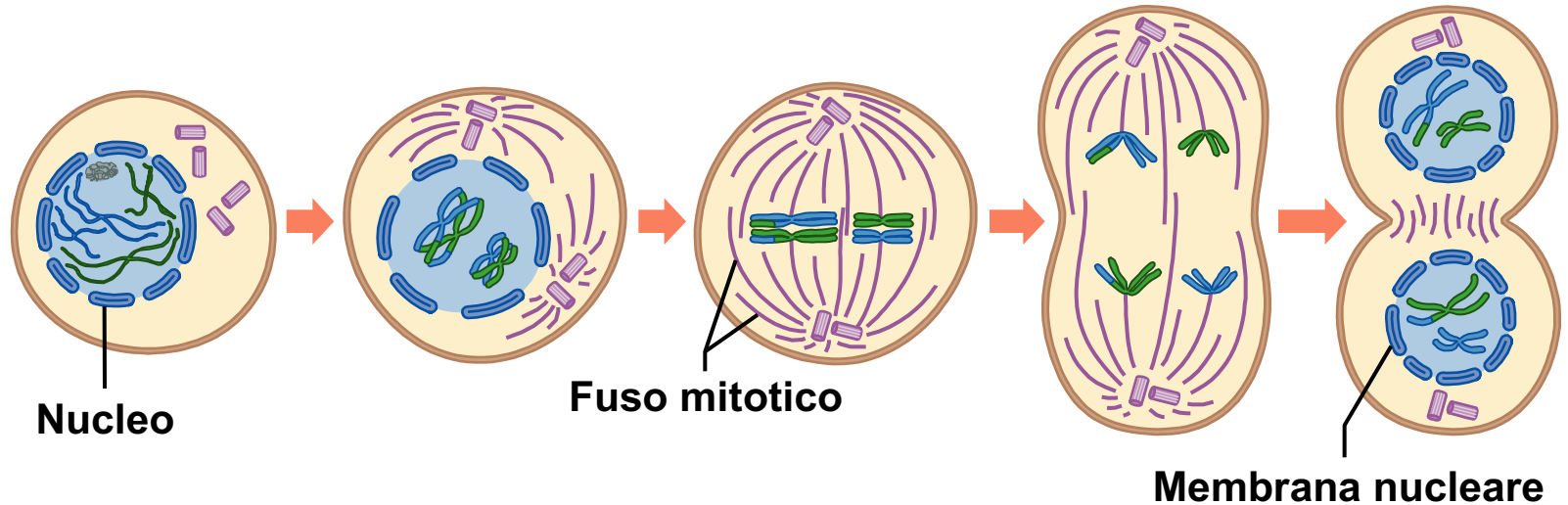
Cromatidi fratelli

Stesso gene ma  
possono essere alleli  
diversi

Stesso gene  
Stesso allele

I cromosomi omologhi si separano in meiosi I quindi i diversi alleli si separano.

# Meiosi I : divisione riduzionale



**Profase I  
(precoce)  
(diploide)**

**Profase I  
(tardiva)  
(diploide)**

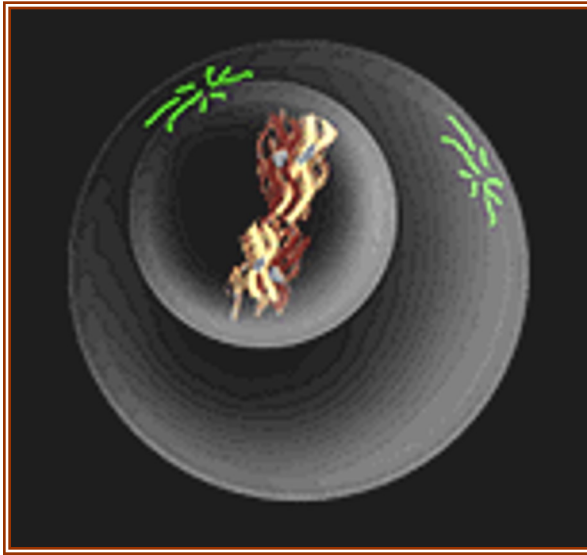
**Metafase I  
(aploide)**

**Anafase I  
(aploide)**

**Telofase I  
(aploide)**

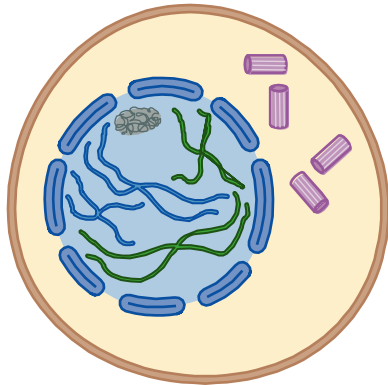
# Le Fasi della Meiosi 1 & 2

## Profase I



La replicazione del DNA precede l' inizio della meiosi I.

i cromosomi omologhi si appaiano e formano le sinapsi. Avviene il **CROSSING OVER** o **ricombinazione genica**: fonte di diversificazione genica. Le coppie di cromosomi sono chiamate **bivalenti**, e la formazione dei chiasmi causati dalla ricombinazione genetica diventa evidente.



La condensazione dei cromosomi rende tutto ciò visibile al microscopio ottico

I bivalenti hanno due cromosomi e quattro cromatidi, con ciascun cromosoma che deriva da un genitore

# Profase I della meiosi

I cromosomi omologhi si appaiano (bivalenti) e formano le sinapsi. I bivalenti sono formati da due cromosomi e quattro cromatidi, con un cromosoma derivante da ciascun genitore. La formazione del chiasma determina la ricombinazione genetica (crossing-over).

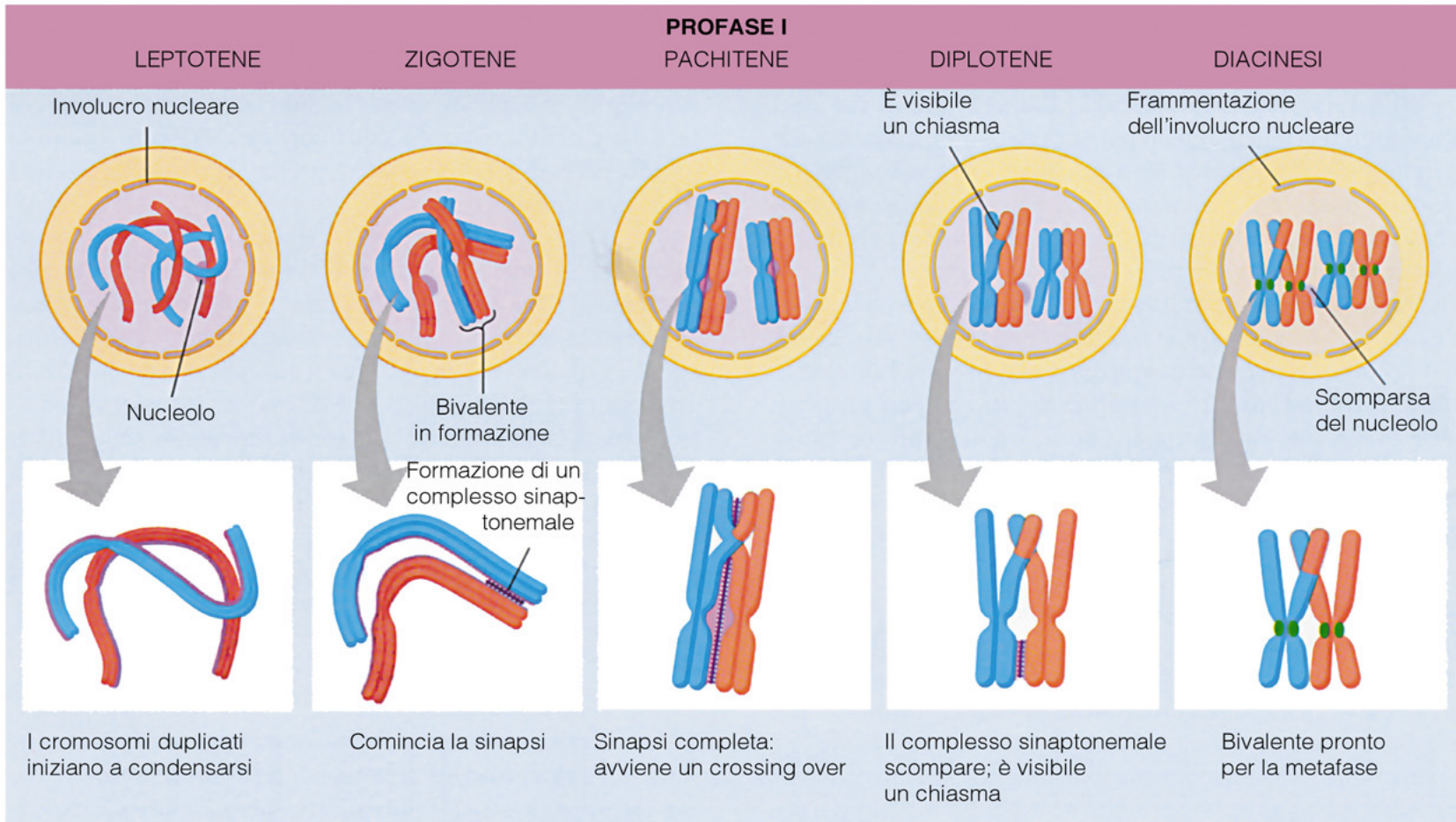


Figura 18-7

# IL MECCANISMO MOLECOLARE DELLA RICOMBINAZIONE (CROSSING-OVER)

Avviene sia tra cromosomi omologhi che tra cromatidi fratelli

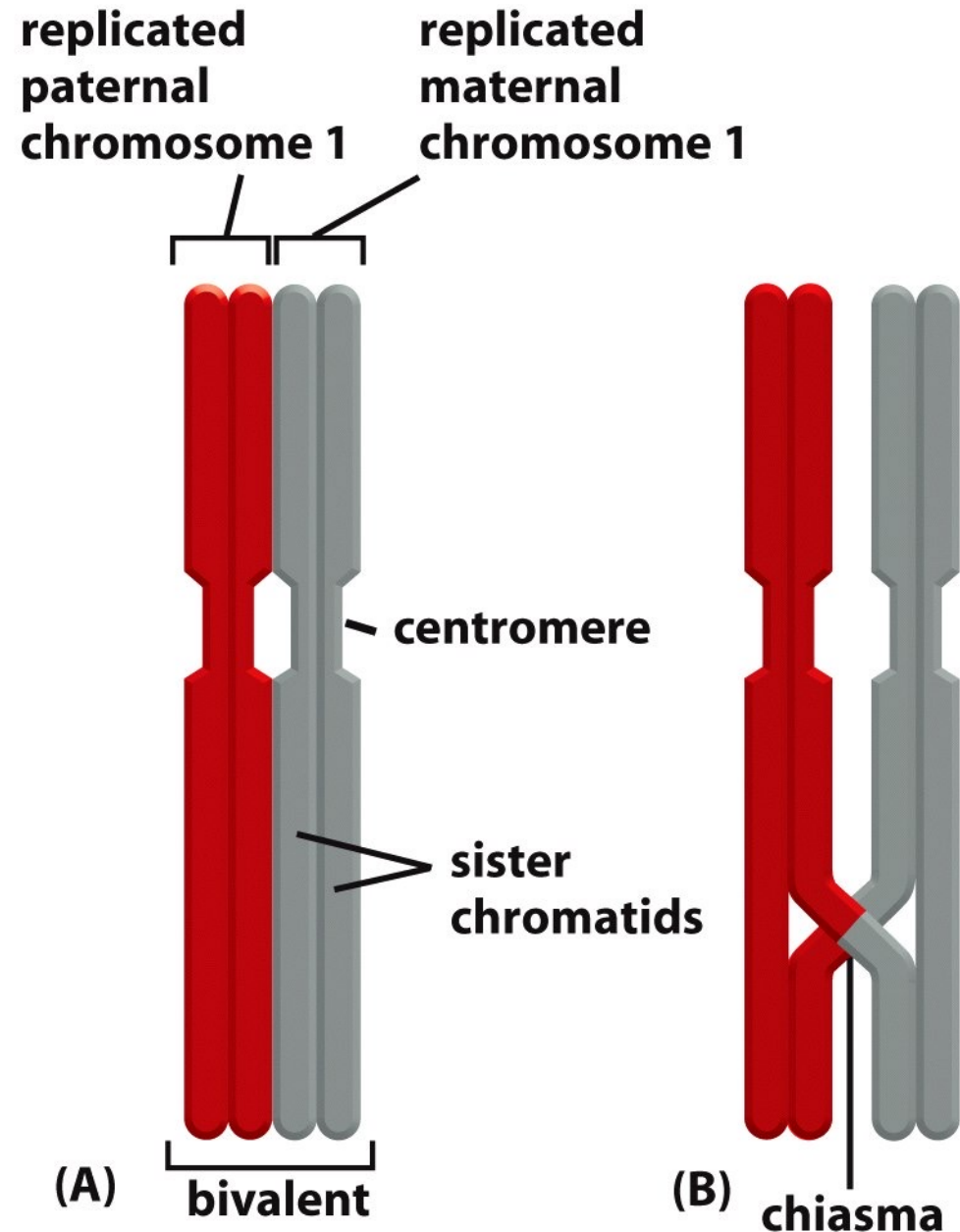
I fenomeni di scambio tra cromatidi fratelli non sono normalmente riconoscibili, a causa dell'identico contenuto di informazione.

La ricombinazione avviene anche in cellule mitotiche.  
La frequenza è però centomila volte inferiore a quella della ricombinazione meiotica.

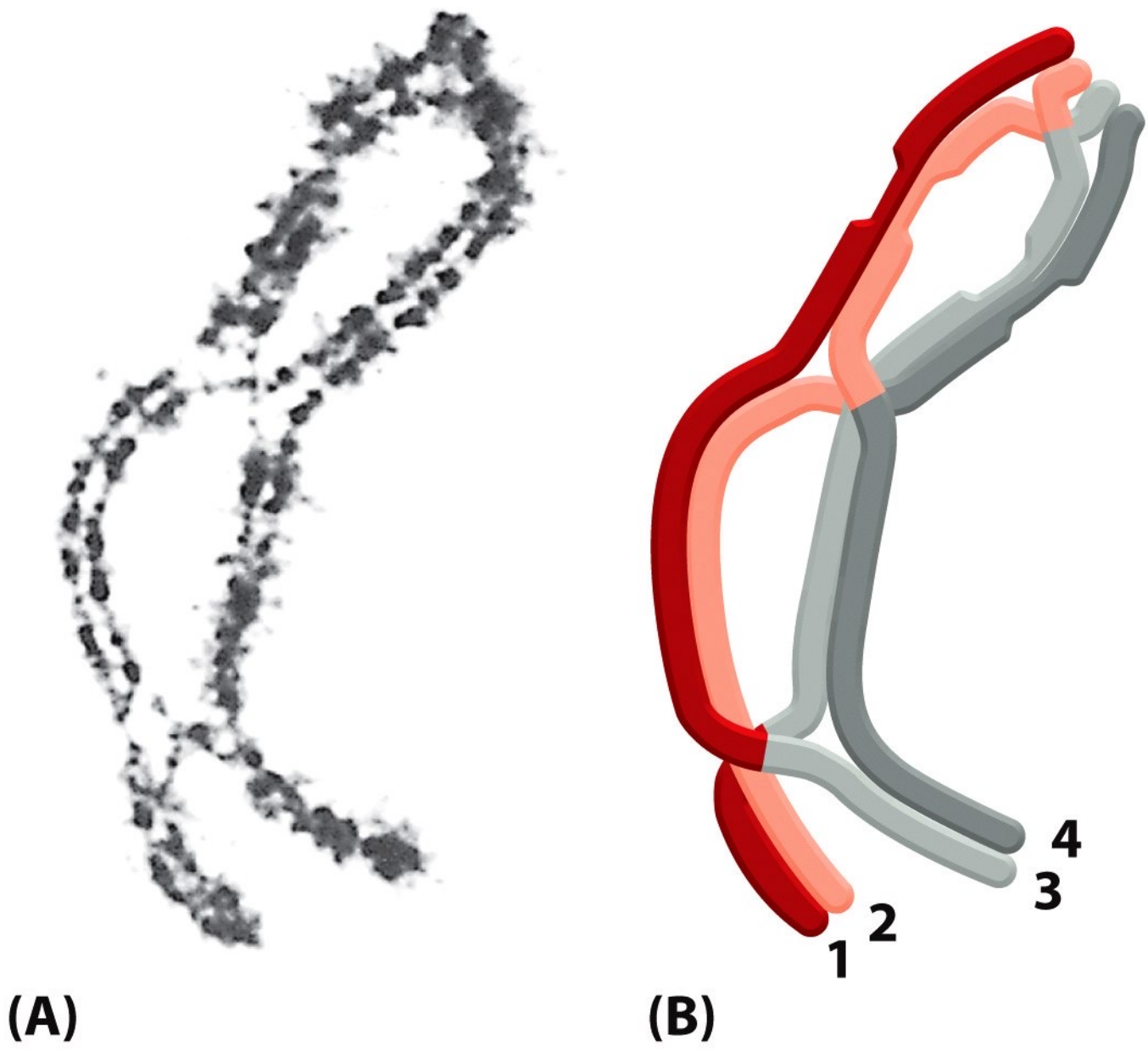
Durante la formazione della tetrade avviene il crossing-over

Quindi, cromosomi omologhi si scambiano tratti di DNA

In diplotene i cromosomi cominciano a separarsi; si evidenzia così l'esito del processo di crossing-over, con la formazione di strutture cruciformi, dette chiasmi.



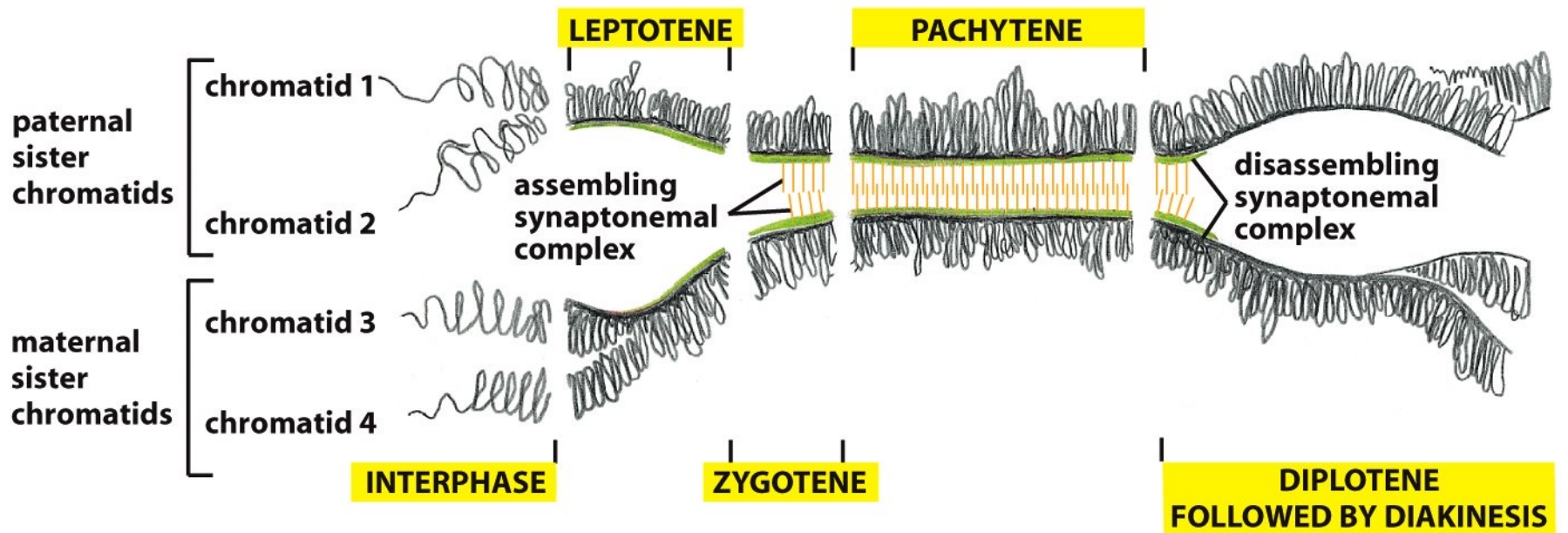




**(A)**

**(B)**

Figure 21-10 *Molecular Biology of the Cell* (© Garland Science 2008)



# ***Ricombinazione del DNA***

Processo enzimatico con cui l'organizzazione lineare del DNA in un cromosoma viene modificata mediante unioni e rotture.

Gli eventi che caratterizzano la ricombinazione genetica si dividono in almeno 3 classi:

***Ricombinazione genetica omologa***: riguarda scambi di materiale genetico tra due molecole qualsiasi di DNA (o segmenti della stessa molecola) che possiedono ampie regioni omologhe.

***Ricombinazione sito-specifica***: in questo caso gli scambi si verificano solo in corrispondenza di una determinata sequenza.

***Trasposizione del DNA***: riguarda solitamente un breve segmento di DNA con una notevole capacità di spostarsi da una posizione di un cromosoma ad un'altra.

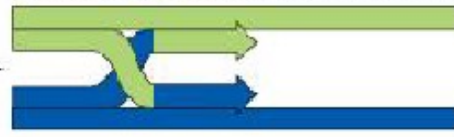
## Ipotetici modelli di ricombinazione

### Scelta della copia

Sintesi di nuovi DNA figli



Scambio per copiare l'altro stampo parentale



DNA figli ricombinanti



### Taglio e unione

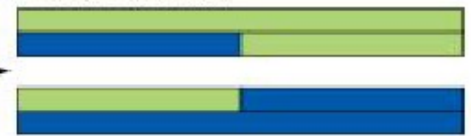
DNA parentali



Taglio e unione incrociata

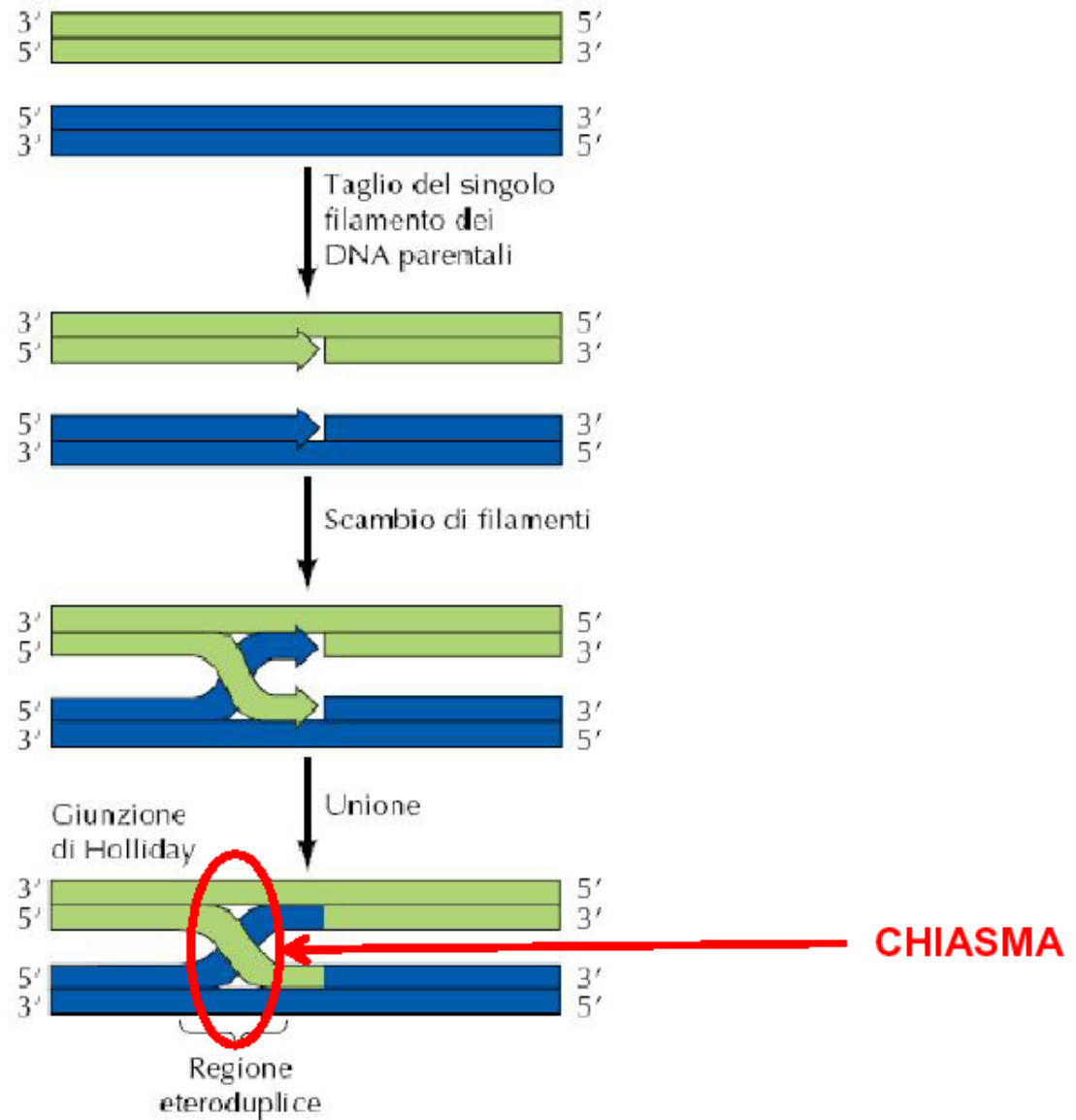


DNA ricombinanti

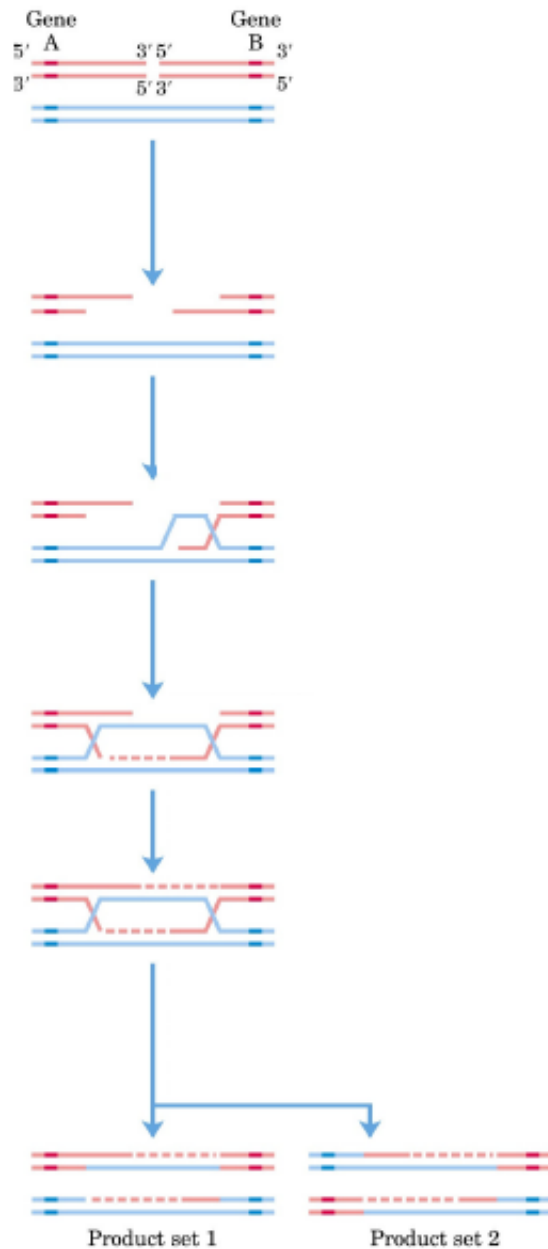


E' stato poi dimostrato che il modello corretto era quello della rottura e riunione

## Il modello di Holliday per la ricombinazione omologa



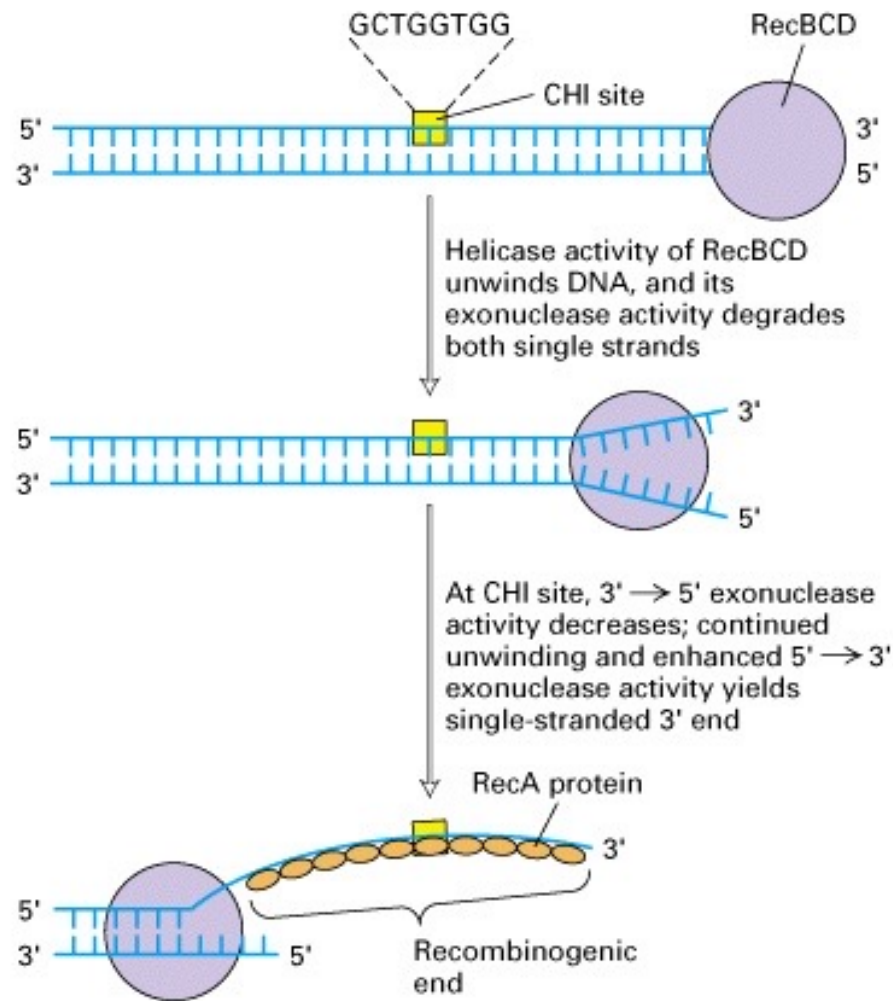
## Ricombinazione durante la meiosi



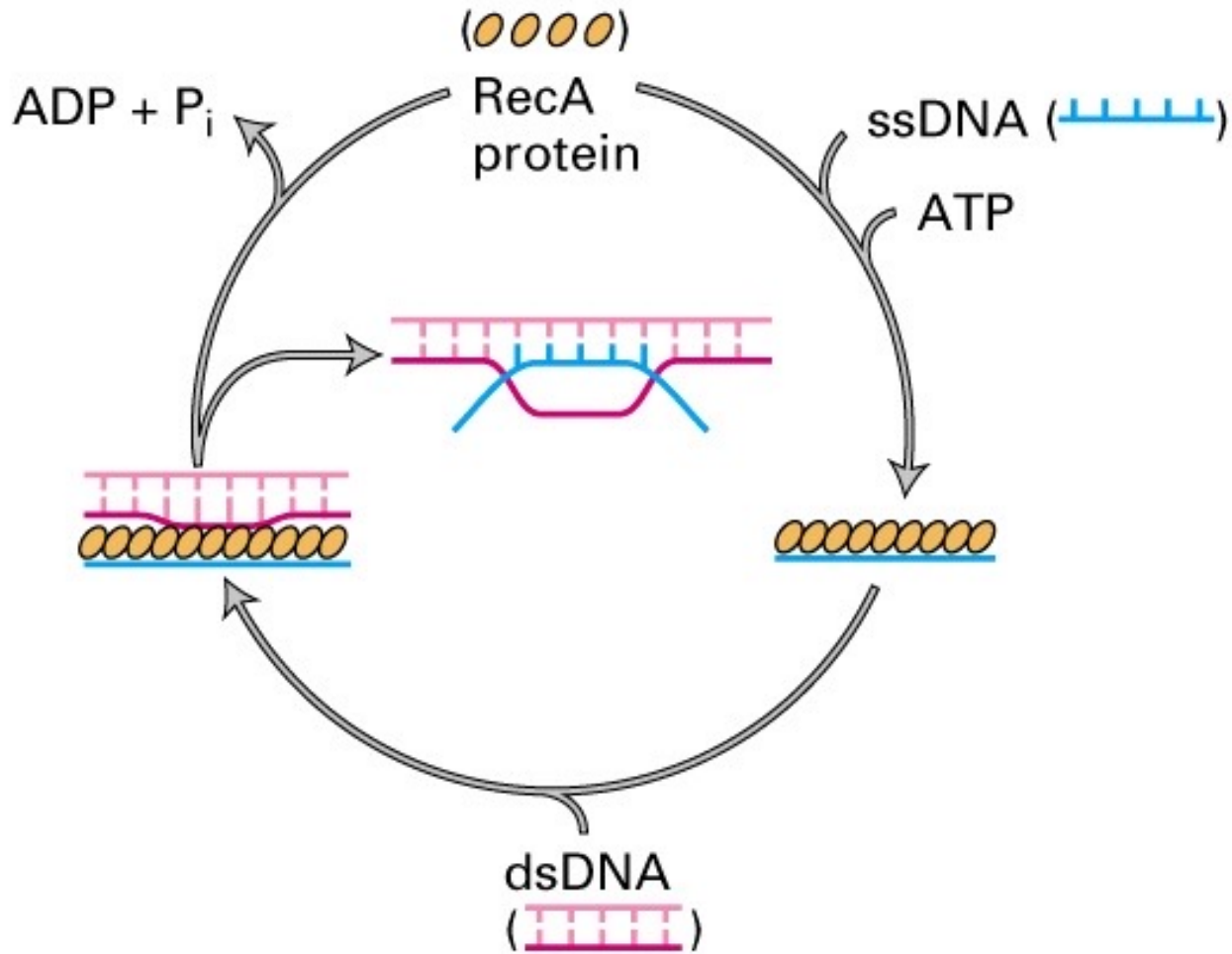
(11)

- La rottura della doppia elica in uno dei due omologhi è convertita in un'interruzione (gap) della doppia elica per azione di una esonucleasi. Le catene con estremità 3' vengono degradate meno di quelle con estremità 5', producendo l'estensione della catena singola all'estremità 3'.
- L'estremità 3' libera si appaia con la sequenza complementare sull'omologo intatto. L'altra catena del duplex viene spostata.
- L'estremità 3' viene estesa per l'intervento della DNA polimerasi e della *migrazione della ramificazione*, generando una molecola di DNA con due incroci (*intermedi di Holliday*).
- In seguito, la replicazione del DNA sostituisce il segmento di DNA mancante dal punto in cui ha avuto origine la rottura della doppia elica.
- Il taglio degli intermedi di Holliday da parte di nucleasi specializzate genera uno dei due prodotti ricombinanti qui schematizzati. Nel prodotto 2 il DNA su entrambi i lati della regione sottoposta a riparazione è stato ricombinato.

# Initiation of recombination by the RecBCD enzyme

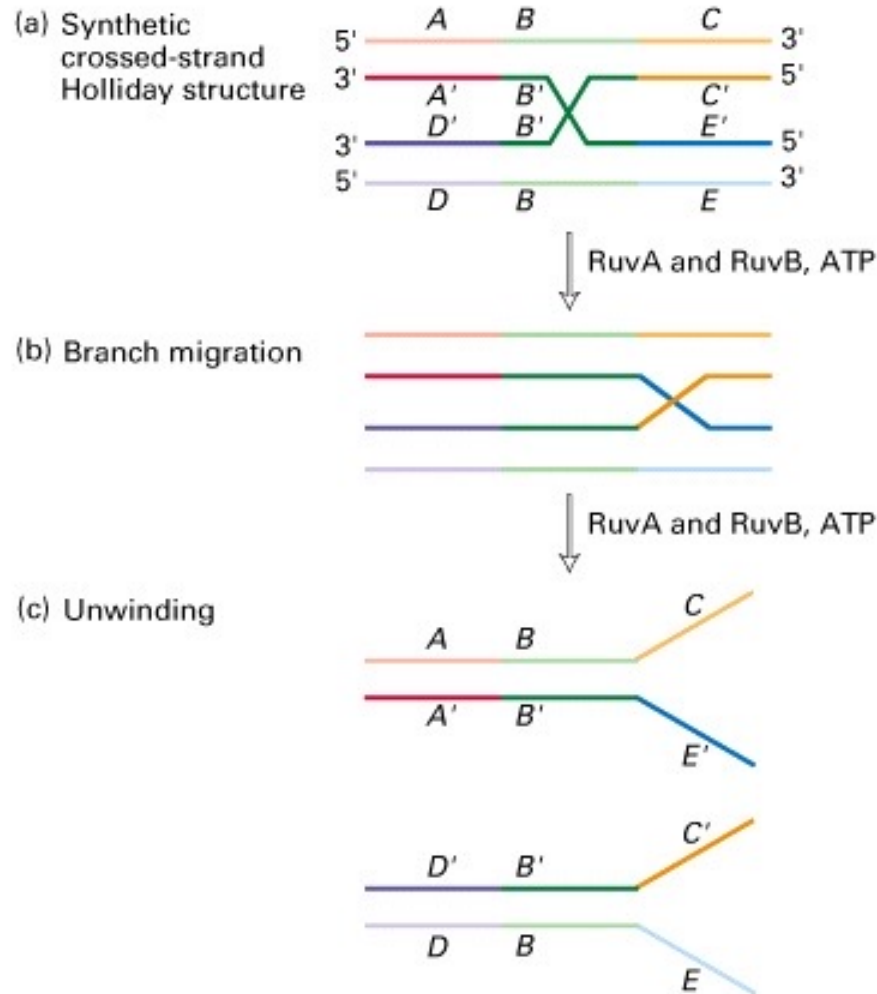


# Strand invasion, homologous pairing, and formation of Holliday-type structure by the RecA protein

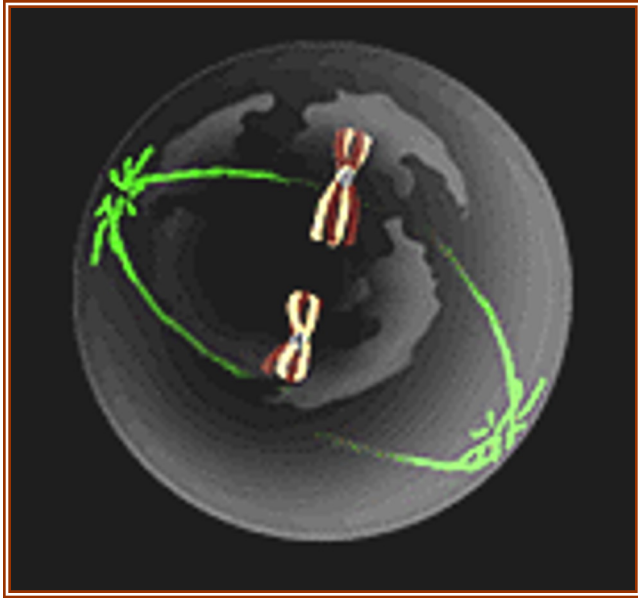




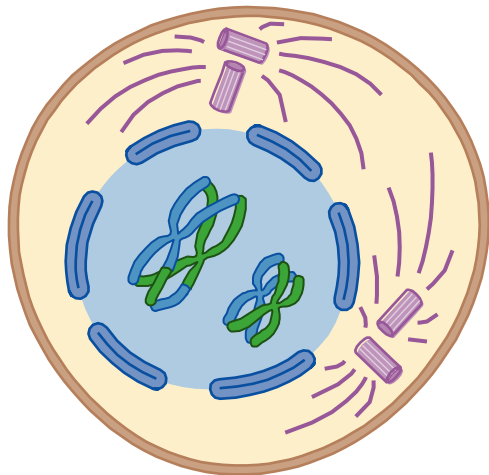
# Branch migration and resolution of Holliday structures depends on Ruv proteins



## Le Fasi della Meiosi 1 & 2



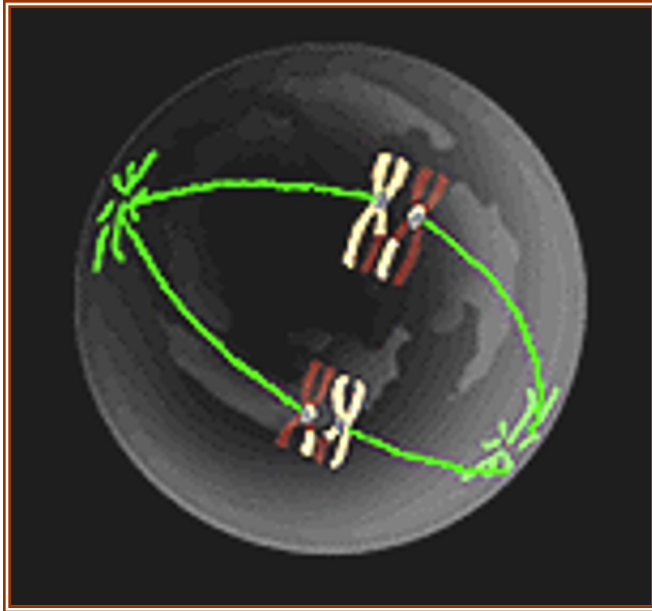
### **Prometafase I**



**La membrana nucleare scompare e si forma il fuso mitotico**

**Si forma un cinetocoro per cromosoma non uno per cromatidio, e i cromosomi attaccati alle fibre del fuso iniziano a muoversi**

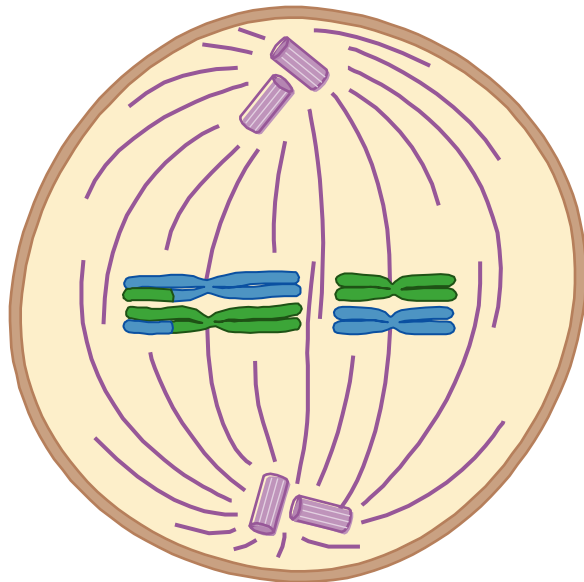
## Le Fasi della Meiosi 1 & 2



**Metafase I**

**I Bivalenti, ciascuno composto da due cromosomi (quattro cromatidi) si allineano sulla piastra metafasica.**

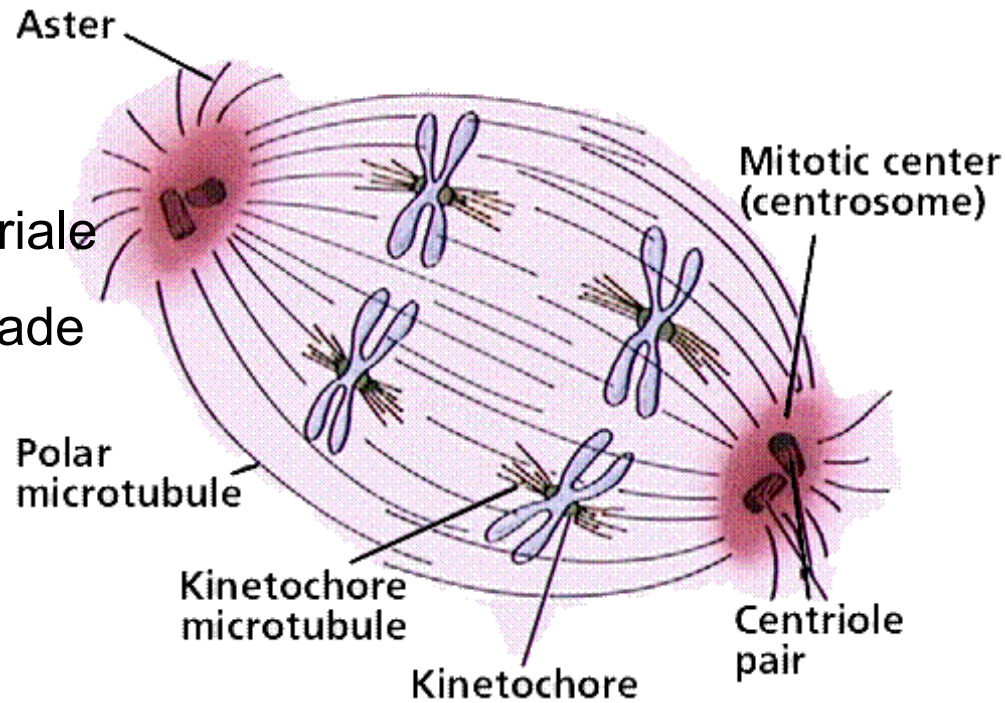
**L' orientamento é casuale, da ciascun lato può esserci qualsiasi omologo parentale.**

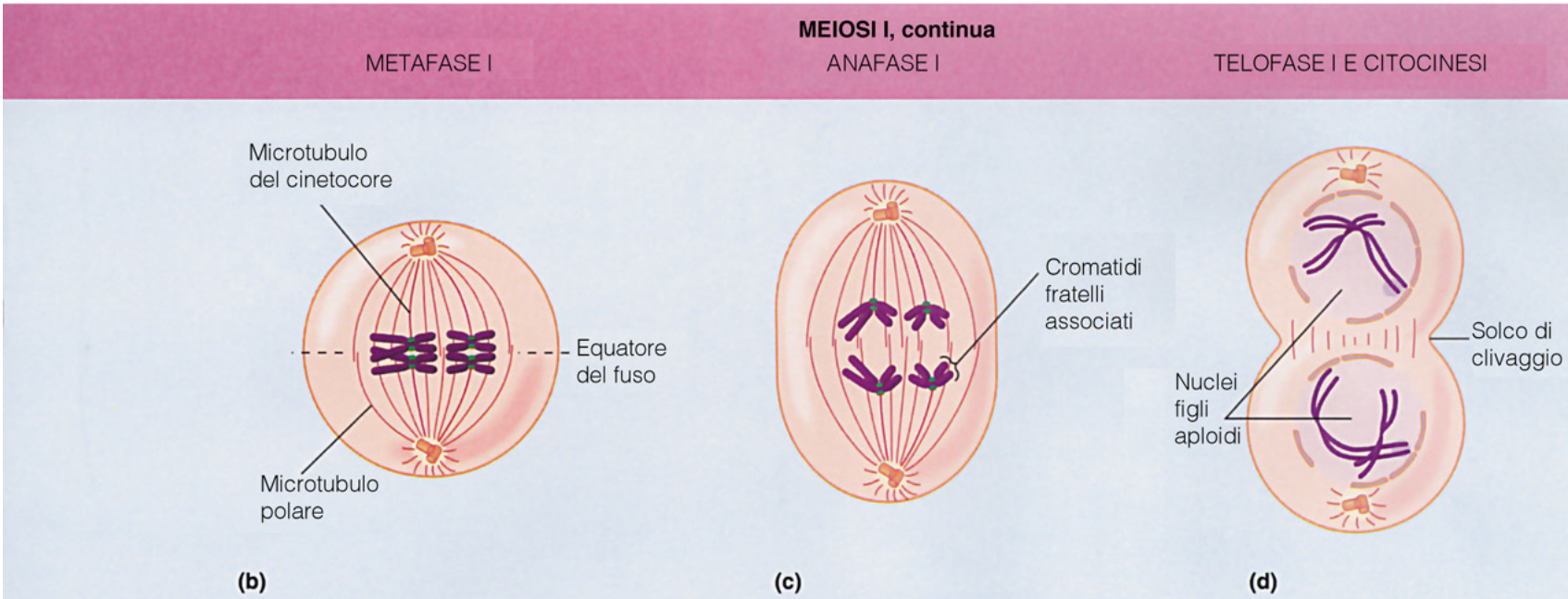


**Ciò significa che le cellule figlie hanno la probabilità del 50% di ricevere sia l' omologo paterno che quello materno di ciascun cromosoma.**

# Metafase I

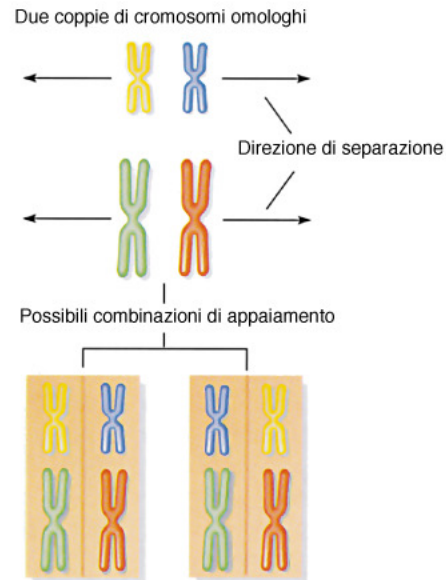
le tetradi si allineano sul piano equatoriale  
i cromosomi omologhi di ciascuna tetrad  
si separano e si allontanano  
metà del corredo cromosomico migra  
verso ciascun polo

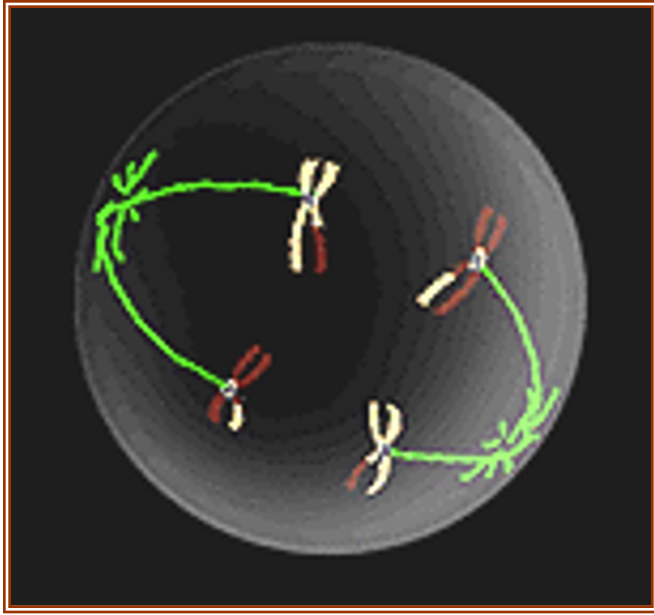




**Figura 1.23**

Le due combinazioni possibili che due paia di cromosomi omologhi possono assumere sulla piastra metafasica nella prima divisione meiotica. I cromosomi paterni sono colorati in giallo e verde, quelli materni in violetto e marrone.

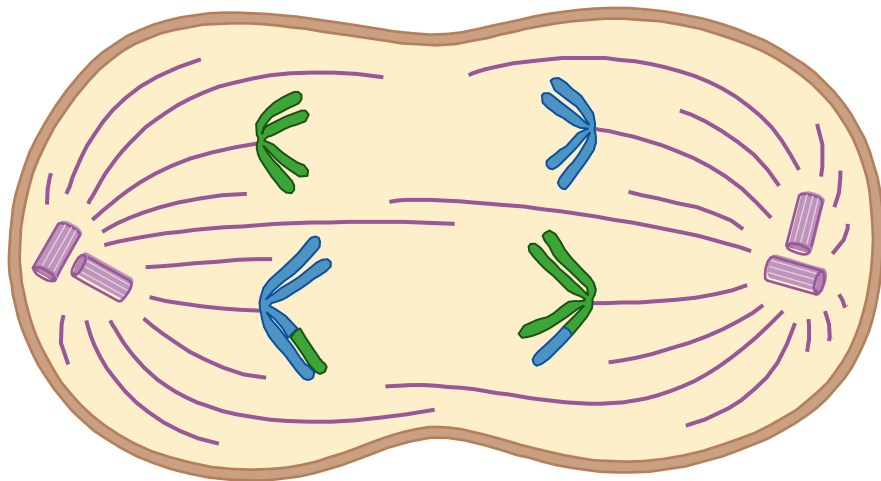




## Anafase I

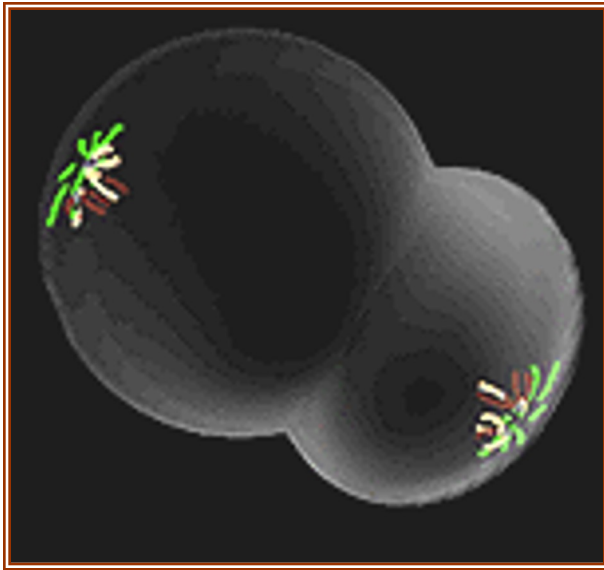
I Chiasmi si disgiungono

I cromosomi, ciascuno con due cromatidi, si muovono verso i poli opposti



I cromatidi fratelli rimangono attaccati a livello del centromero: **non c'è separazione dei cromatidi**

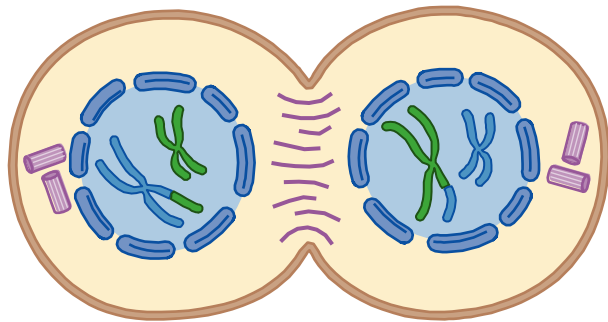




## Telofase I

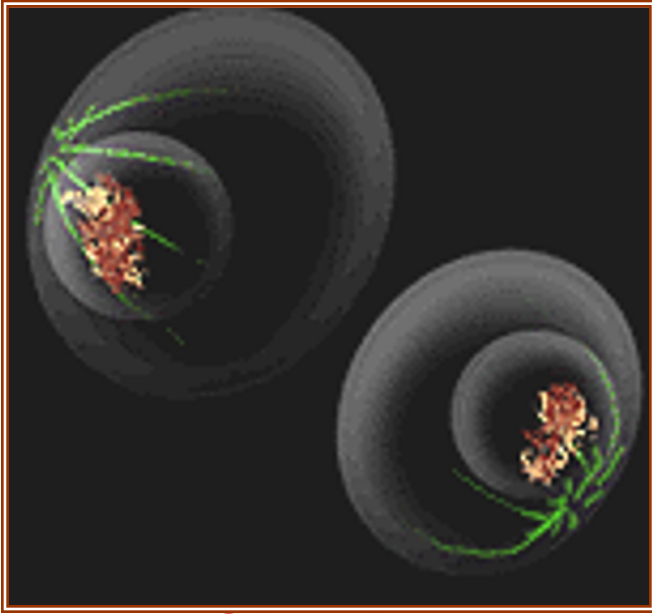
L' involucro nucleare si può riformare,  
E scompare il fuso

Ciascuna cellula figlia è ora aploide  
(23 cromosomi), ma ciascun  
cromosoma ha due cromatidi



la cellula può iniziare rapidamente la  
meiosi 2

## Le Fasi della Meiosi 1



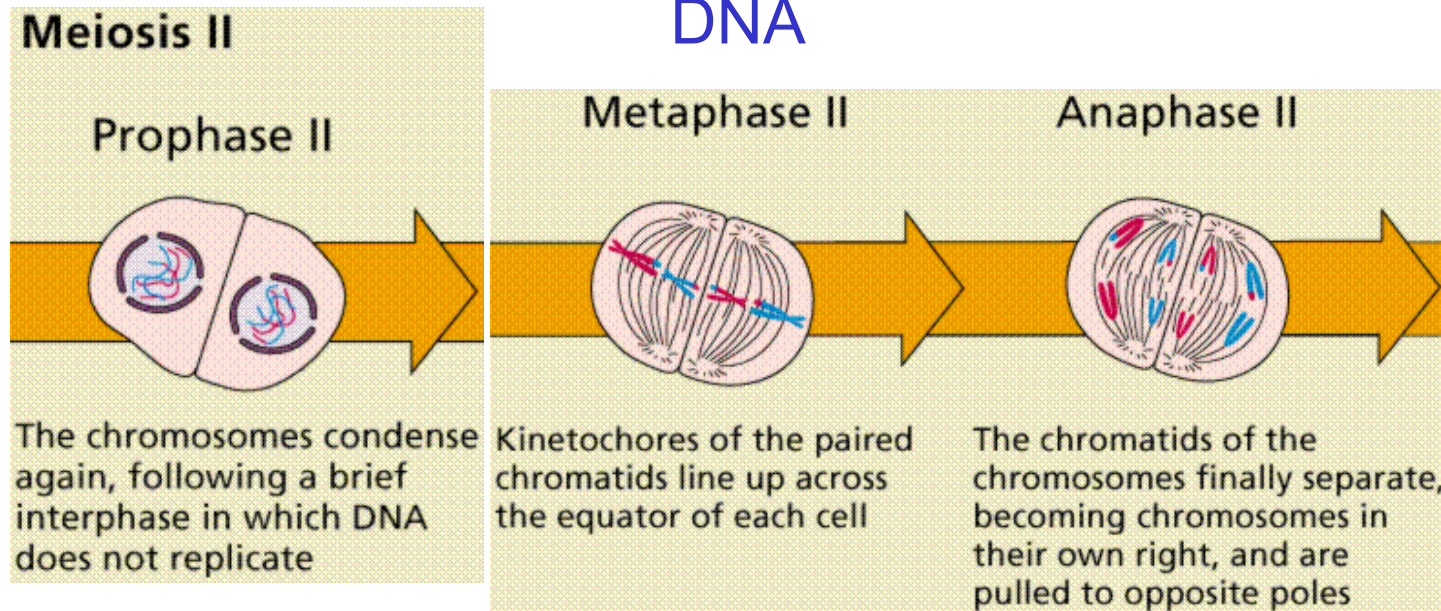
**Citocinesi**

**Analoga alla mitosi dove si formano due cellule figlie complete**



# Meiosi II

Segue la II divisione meiotica, senza ulteriore duplicazione del DNA



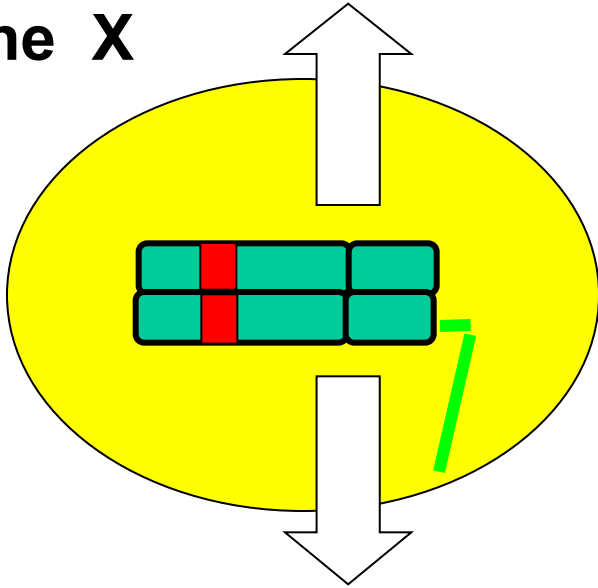
Nella meiosi II si ha la separazione dei cromatidi fratelli.

Divisione equazionale.

# Meiosi II

Solo un omologo di ciascun cromosoma  
é presente nella cellula

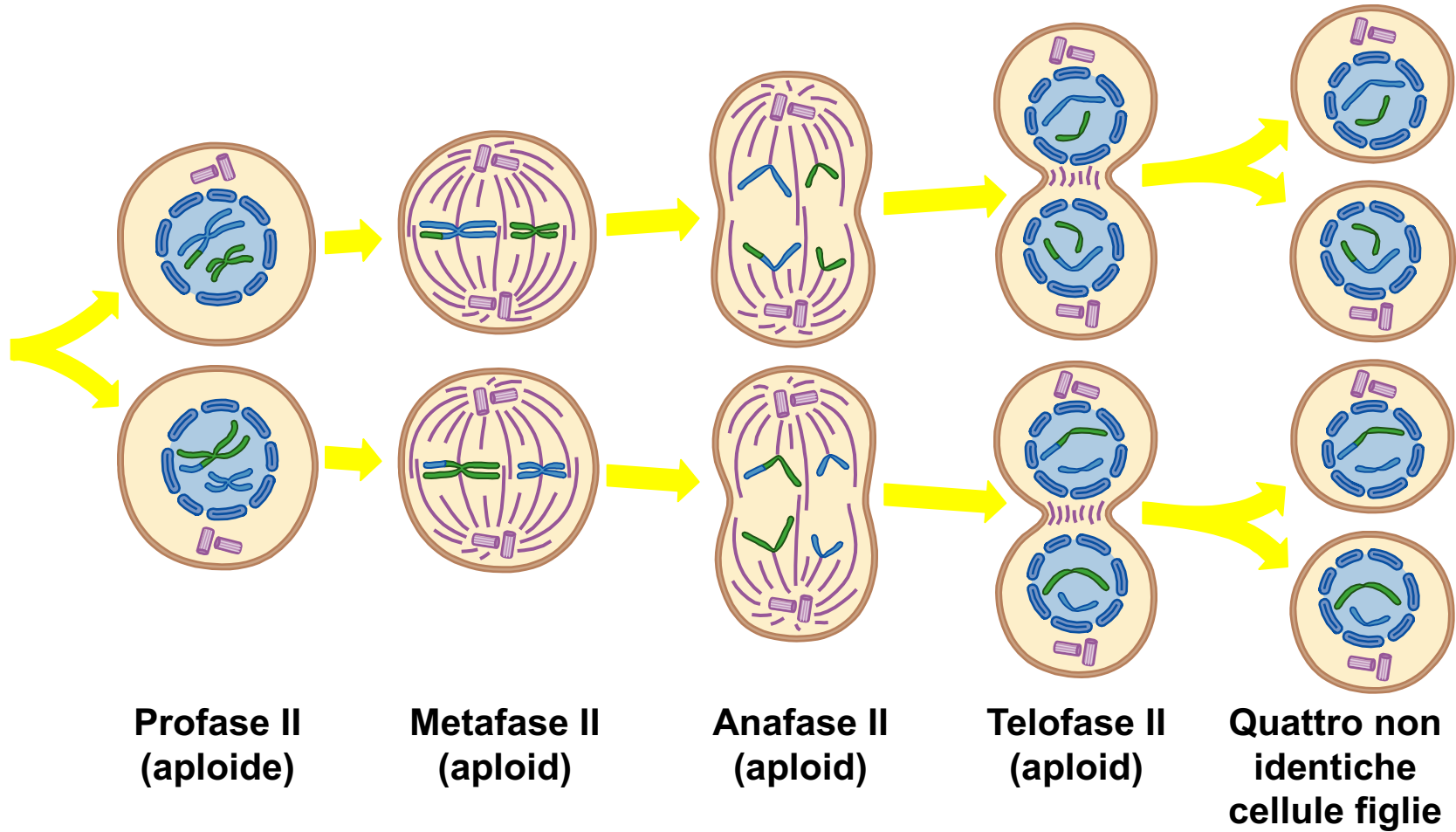
**Gene X**



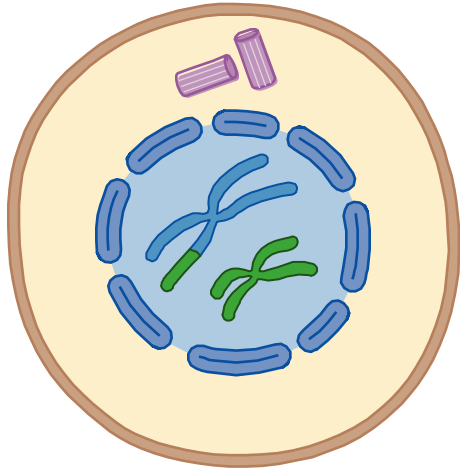
**I cromatidi fratelli portano la  
stessa informazione genica**

**La meiosi II produce gameti con una copia sola  
di ogni cromosoma, una copia di ogni gene.**

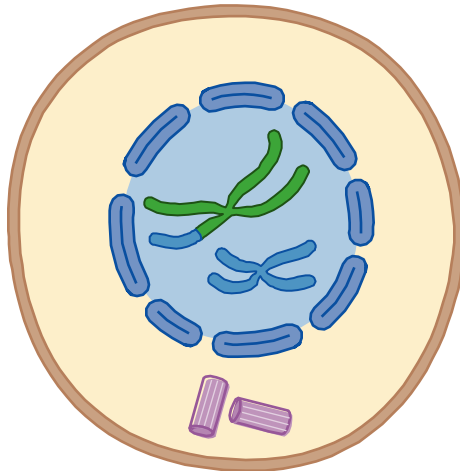
# Meiosi II : divisione equazionale



# Profase II

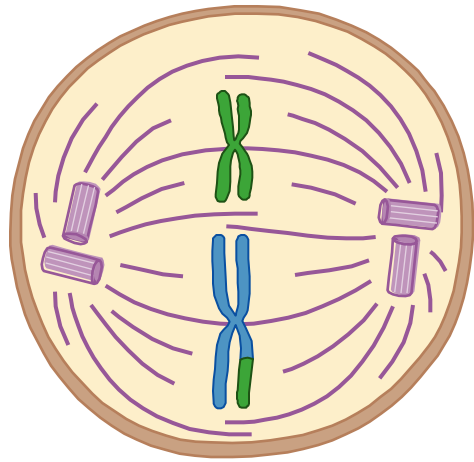


**Si frammenta la membrana nucleare.**

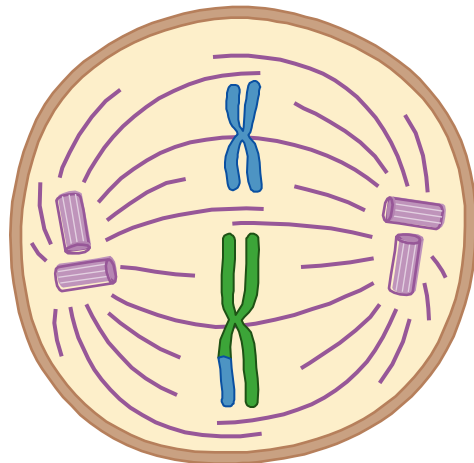


**Si forma il fuso mitotico.**

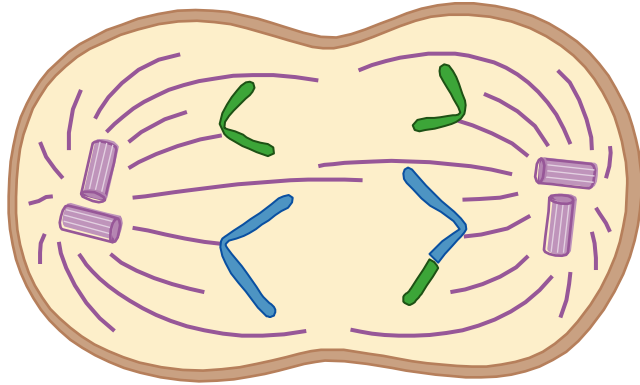
# Metafase II



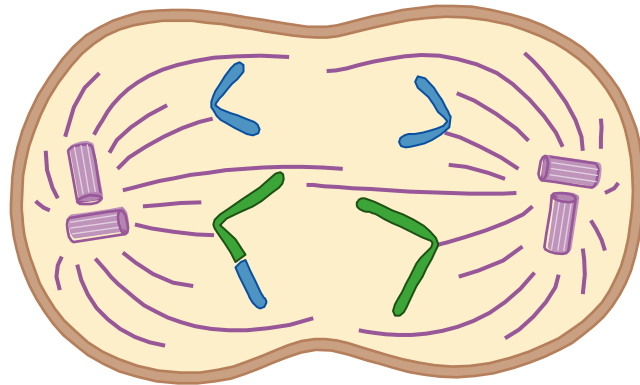
**I cromosomi si allineano lungo l'asse equatoriale della cellula**



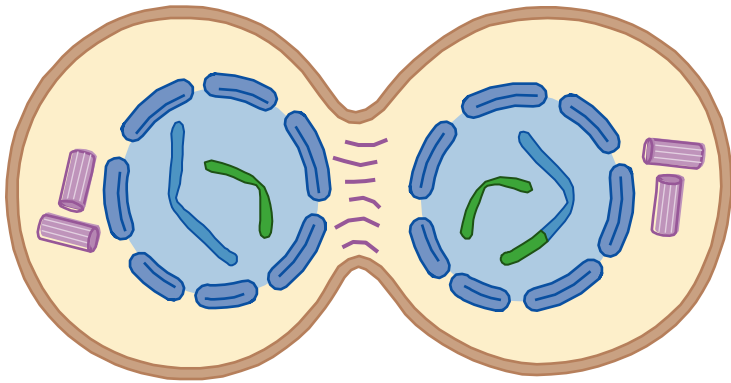
# Anafase II



**I cromatidi  
fratelli si  
separano e  
sono portati al  
poli opposti  
della cellula**



# Telofase II

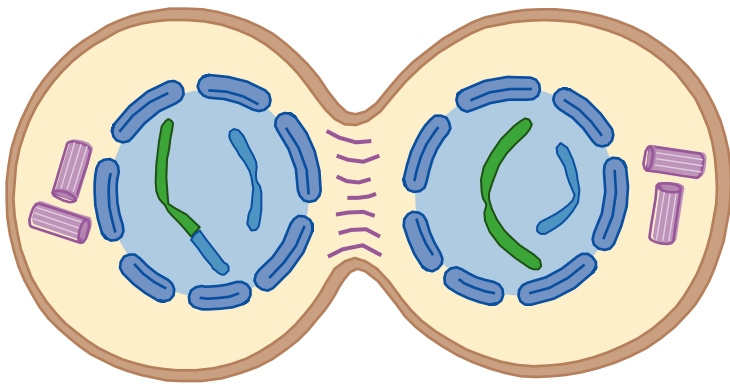


**Si riassume la membrana nucleare.**

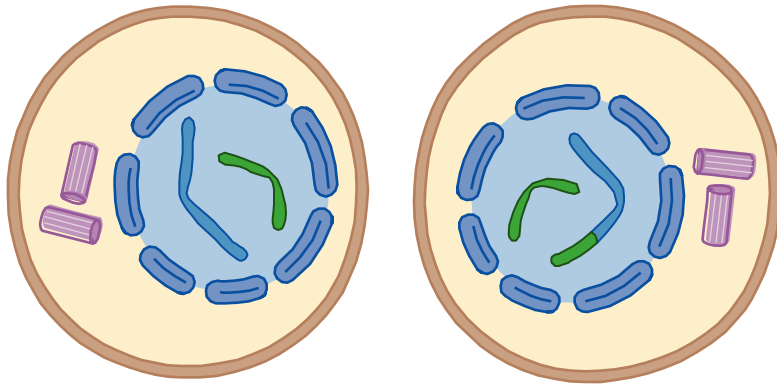
**I cromosomi si decondensano.**

**Il fuso sparisce.**

**La citochinesi divide le cellule in due.**



# Risultato della meiosi

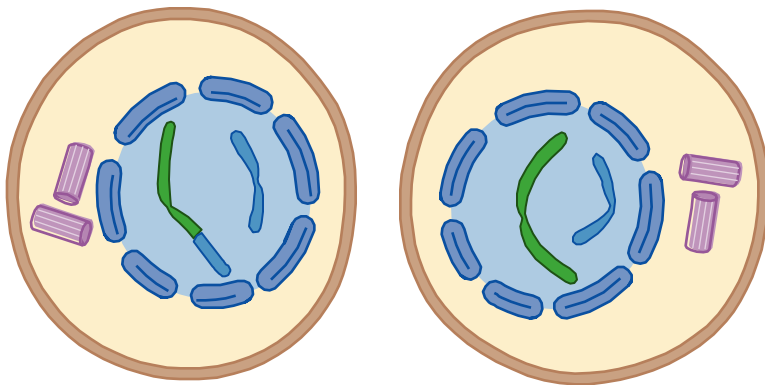


## **GAMETI**

**4 cellule aploidi**

**1 copia di ciascun cromosoma**

**1 allele di ciascun gene**



**Diverse combinazioni di alleli per i diversi geni lungo il cromosoma**



# CONSEGUENZE E SIGNIFICATO DELLA MEIOSI

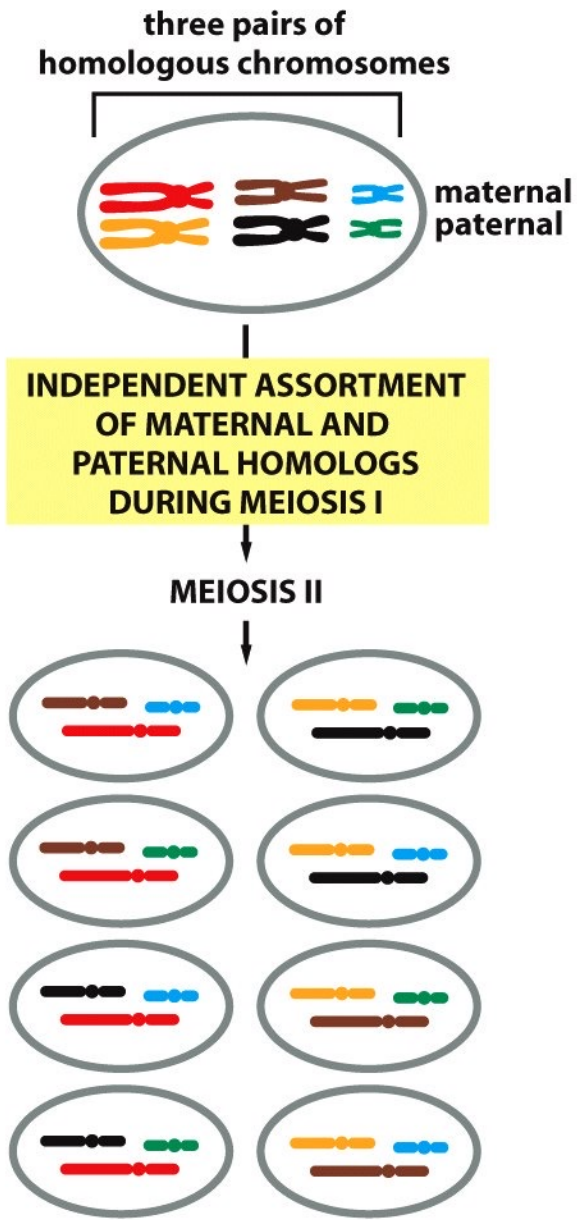
RIDUZIONE A META' DEL NUMERO CROMOSOMICO ( $2N \rightarrow N$ )  
OGNI GAMETE EREDITA UNA COPIA DI OGNI CROMOSOMA

RIMESCOLAMENTO DEL PATRIMONIO EREDITARIO MEDIANTE:

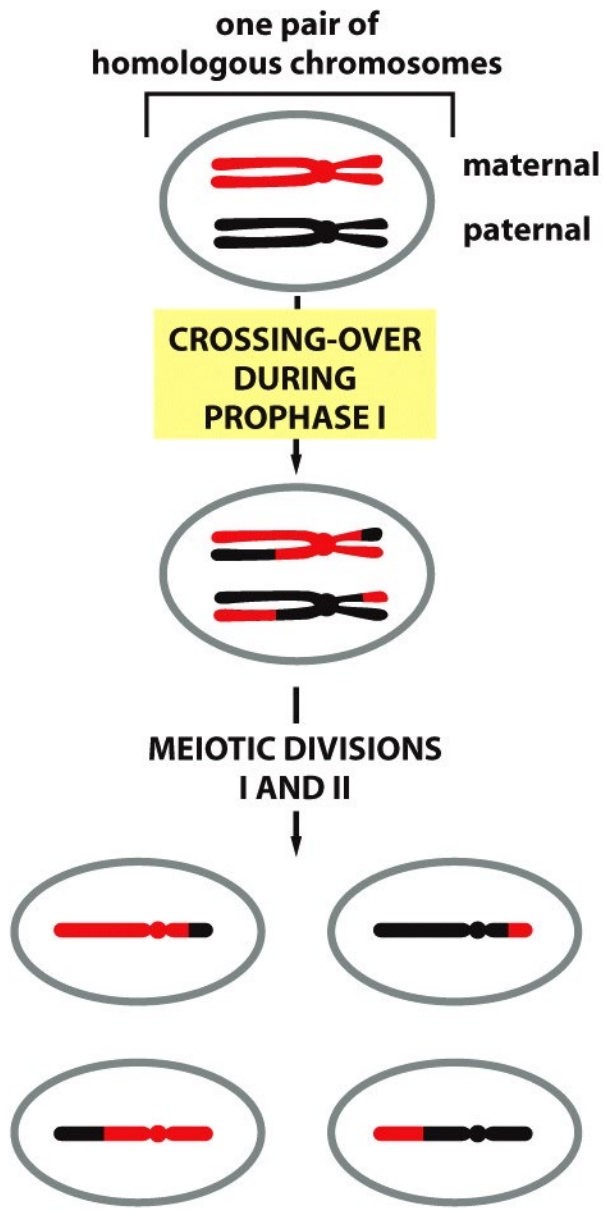
- ASSORTIMENTO CASUALE DEI CROMOSOMI OMOLOGHI ALLA I DIVISIONE MEIOTICA. (PER 23  $N \rightarrow 2^{23}$  COMBINAZIONI).
- ASSORTIMENTO CASUALE DEI CROMATIDI FRATELLI ALLA II DIVISIONE MEIOTICA.
- NUOVE COMBINAZIONI DI CROMOSOMI NEI GAMETI

SCAMBIO DI PARTI TRA CROMATIDI OMOLOGHI  
MEDIANTE CROSSING-OVER

NUOVE COMBINAZIONI DI GENI NEI CROMOSOMI



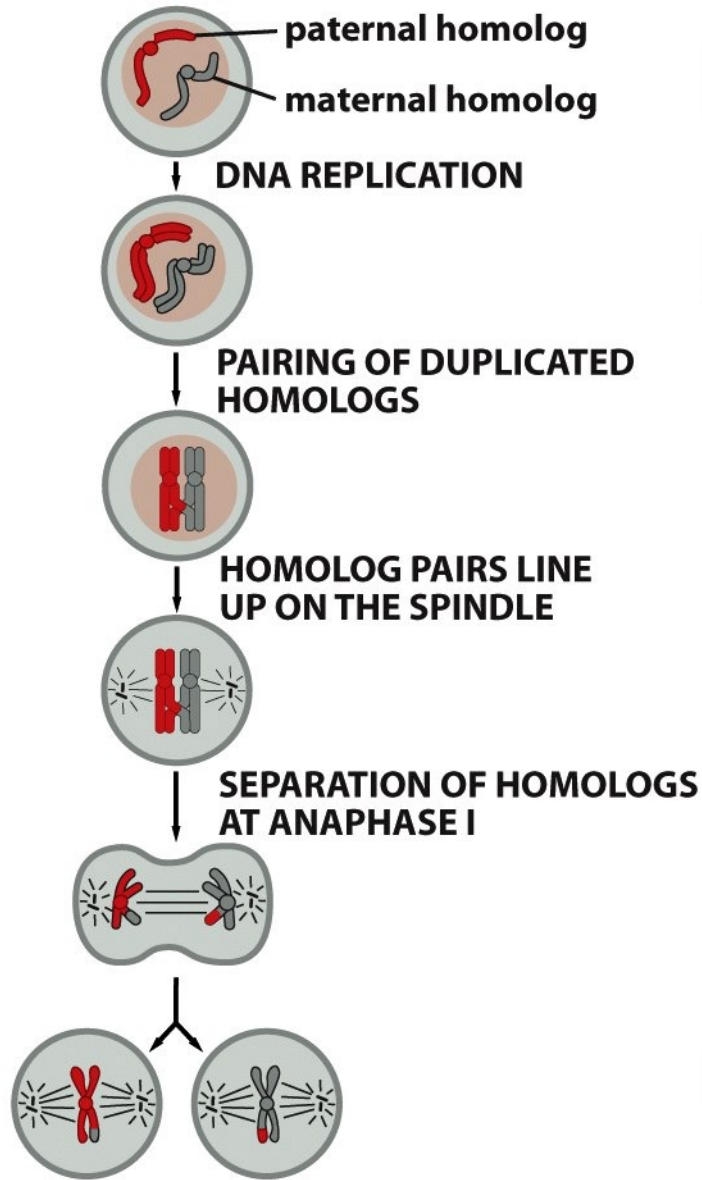
$$2^n \rightarrow 2^3$$



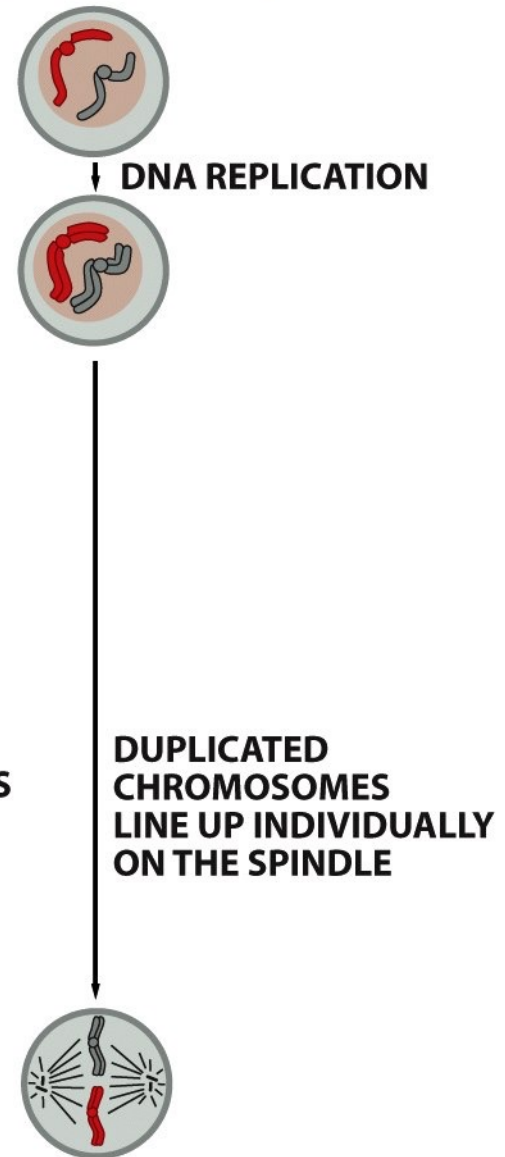
**MEIOTIC S PHASE**

**MEIOSIS I**

**(A) MEIOSIS**

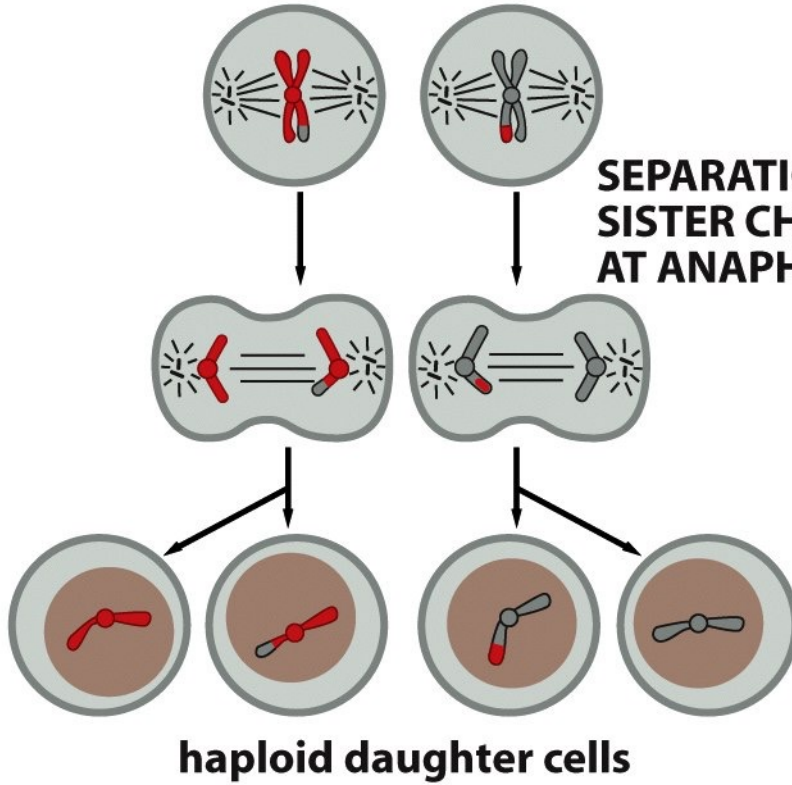


**(B) MITOSIS**

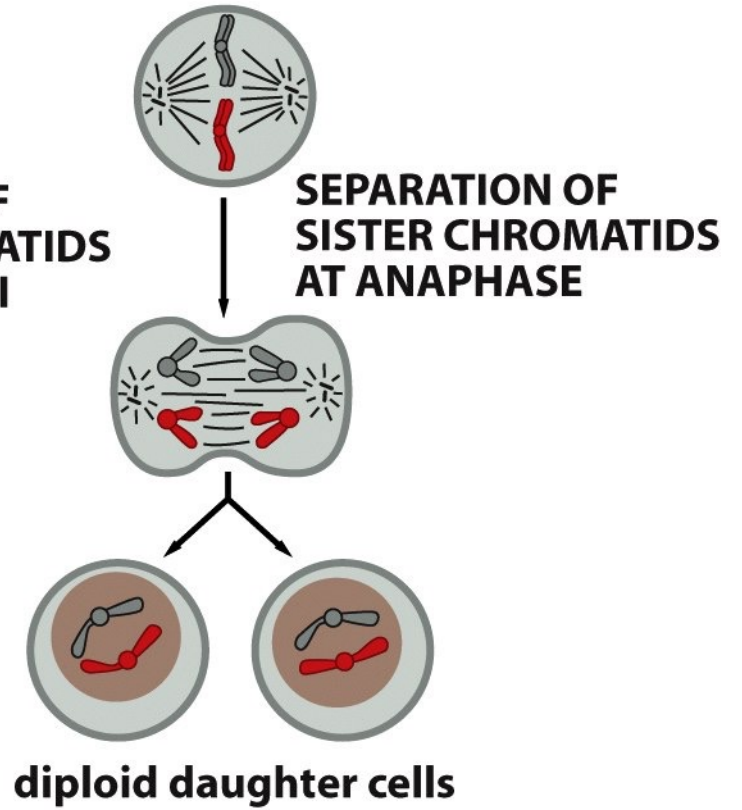


**MEIOSIS II**

**(A) MEIOSIS**

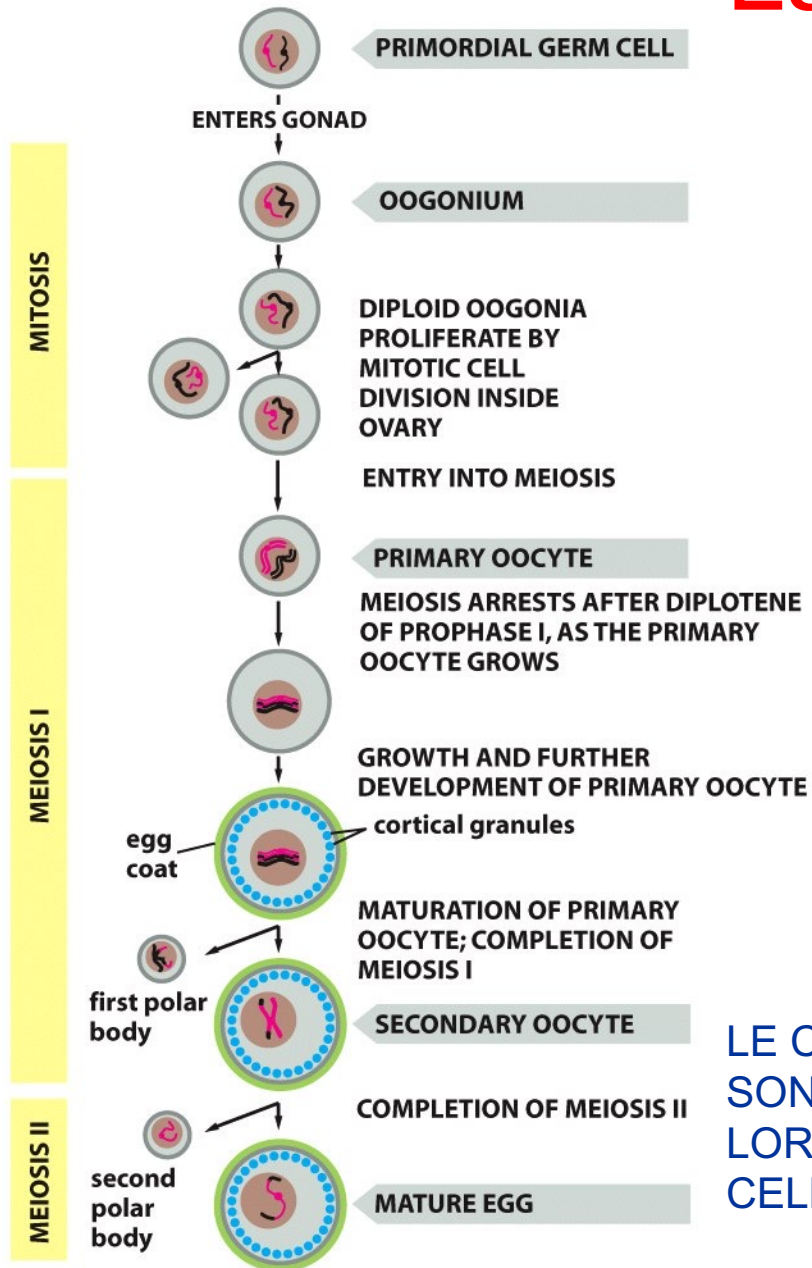


**(B) MITOSIS**

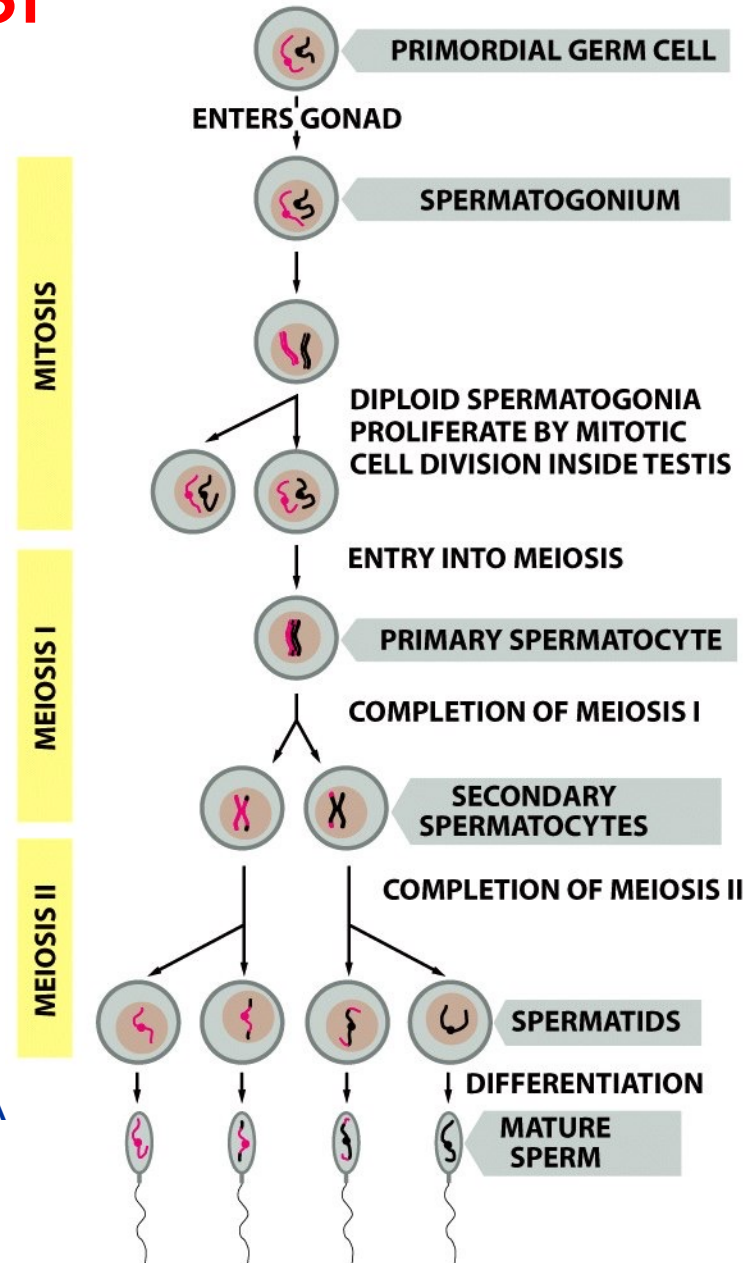


# La Meiosi

È una modalità di divisione cellulare, che si realizza solo per preparare i GAMETI.



LE CELLULE FIGLIE SONO DIVERSE TRA LORO E DALLA CELLULA MADRE





# Errori della meiosi

- \* Non-disgiunzione- gli omologhi non si separano durante la meiosi 1  
risultato: aneuploidia  
di solito è letale a livello embrionale  
Trisomia 21, eccezionalmente porta alla sindrome di Down

## Cromosomi del sesso

sindrome di Turner: monosomia dell' X  
sindrome di Klinefelter: XXY

- \* Traslocazioni e delezioni: trasferimento di un pezzo di cromosoma su un altro o perdita di frammenti di cromosoma.

La meiosi non avviene sempre correttamente

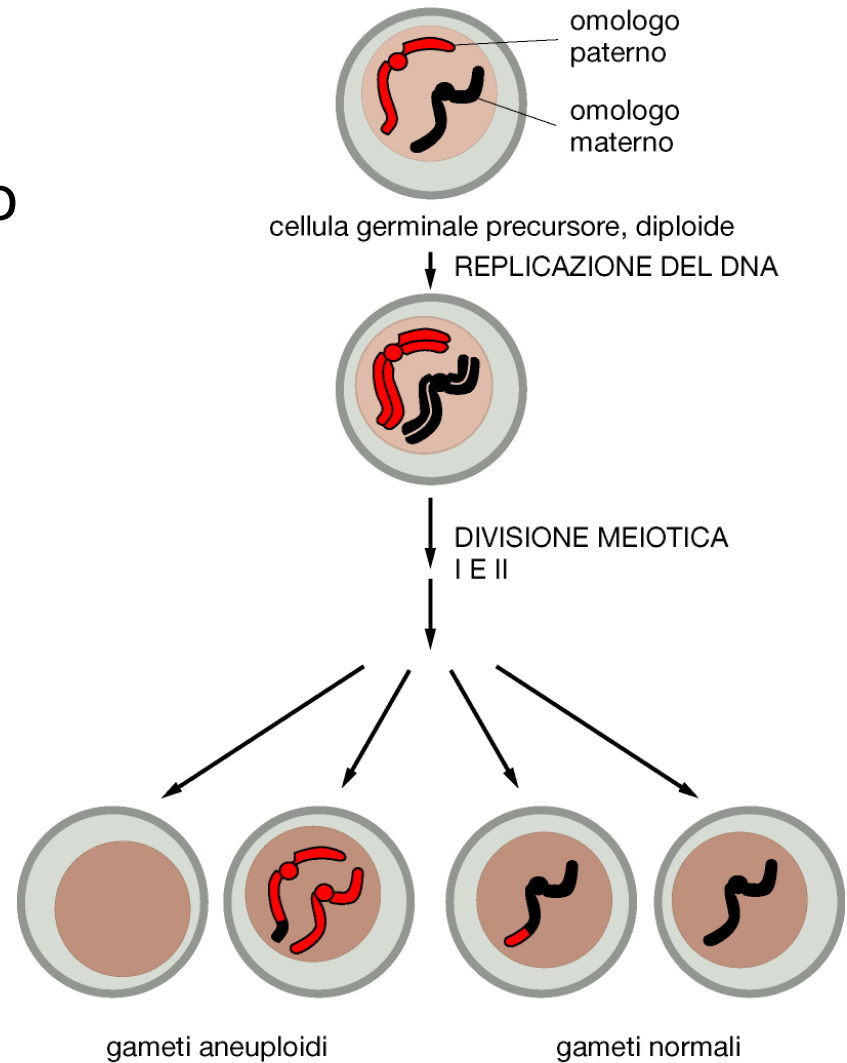
- a volte la distribuzione dei cromosomi omologhi non é uniforme  
e.g. I cromatidi fratelli non si separano



Alcuni gameti hanno extra cromosomi, altri non ne hanno  
--> non-disgiunzione

Risulta in gemeti **aneuploidi**

***La sindrome di Down: extra cromosoma 21***



## Determinazione del sesso: 2 meccanismi:

### 1. Determinazione genotipica

cromosoma Y  
cromosoma X

### 2. Determinazione ambientale

e.g., le tartarughe usa la temperatura

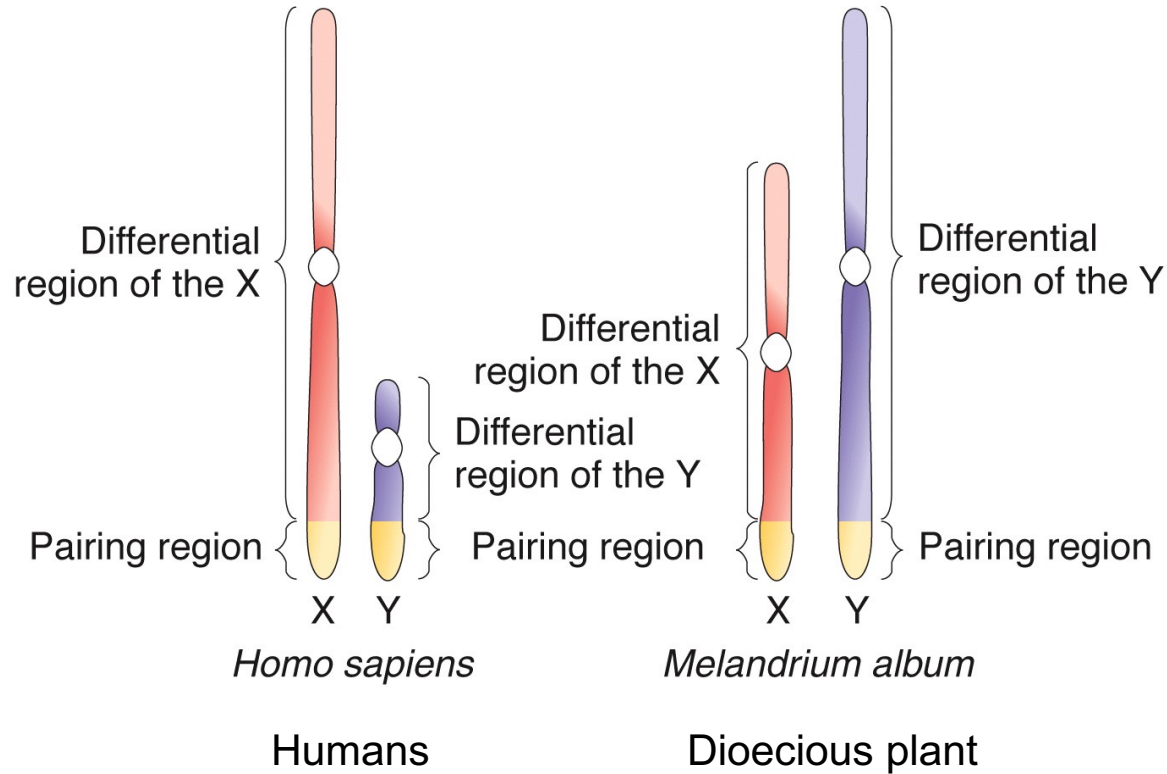
> 32° C produce femmine

< 28° C produce maschi





# Cromosomi X e Y



Ci sono regioni simili (regione di appaiamento): servono durante la meiosi

## 1. Determinazione del sesso genotipico

1. Determinata dai cromosomi X e Y.

2. Due metodi:

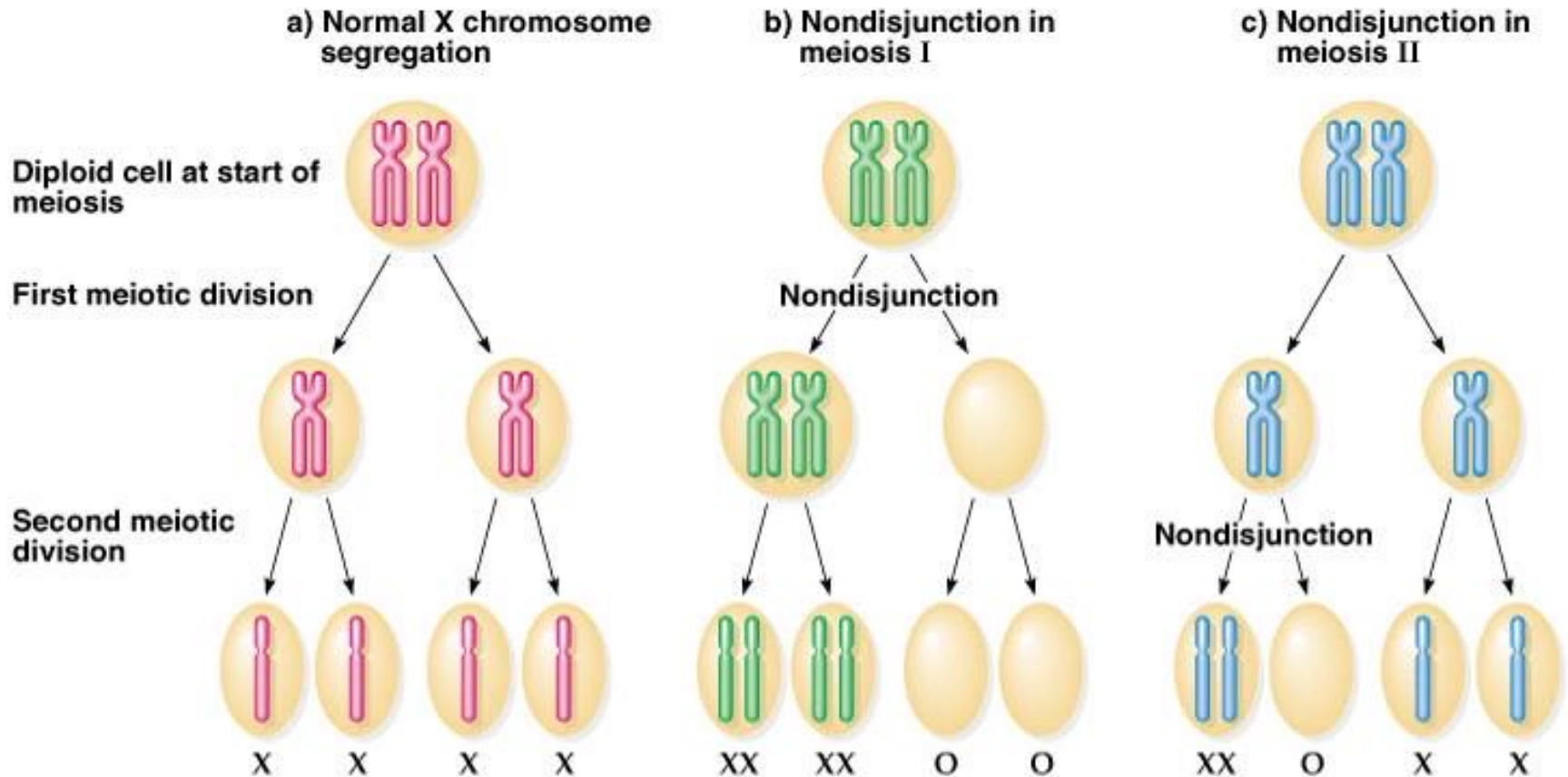
1. Dipendente dal cromosoma Y (e.g., uomo e altri mammiferi)

XX= femmina

XY= maschio

2. Dipendente dal bilanciamento cromosoma X-autosomi (e.g., *Drosophila*, *Caenorhabditis* nematode)

# Non disgiunzione in meiosi del cromosoma X



## XO “Turner Syndrome”

- ✓ Female
- ✓ Sterile
- ✓ 1/10,000 (molti feti XO muoiono prima della nascita).
- ✓ altezza inferiore alla media, mammelle poco sviluppate, organi sessuali immaturi.

## ✓ XXY “Klinefelter Syndrome”

- ✓ Maschio
- ✓ 1/1000
- ✓ Altezza superiore al normale, testicoli poco differenziati, mammelle nel 50% dei casi. Above average height, under-developed testes, and breast development in ~50%

XY-Maschio altezza inferiore alla media, problemi di fertilità.

XXX-femmina, normale, qualche problema di crescita.

# L'epidemiologia delle anomalie cromosomiche

Table 1. *Frequency and distribution of chromosome abnormalities in different categories of clinically recognizable human pregnancies<sup>a</sup>*

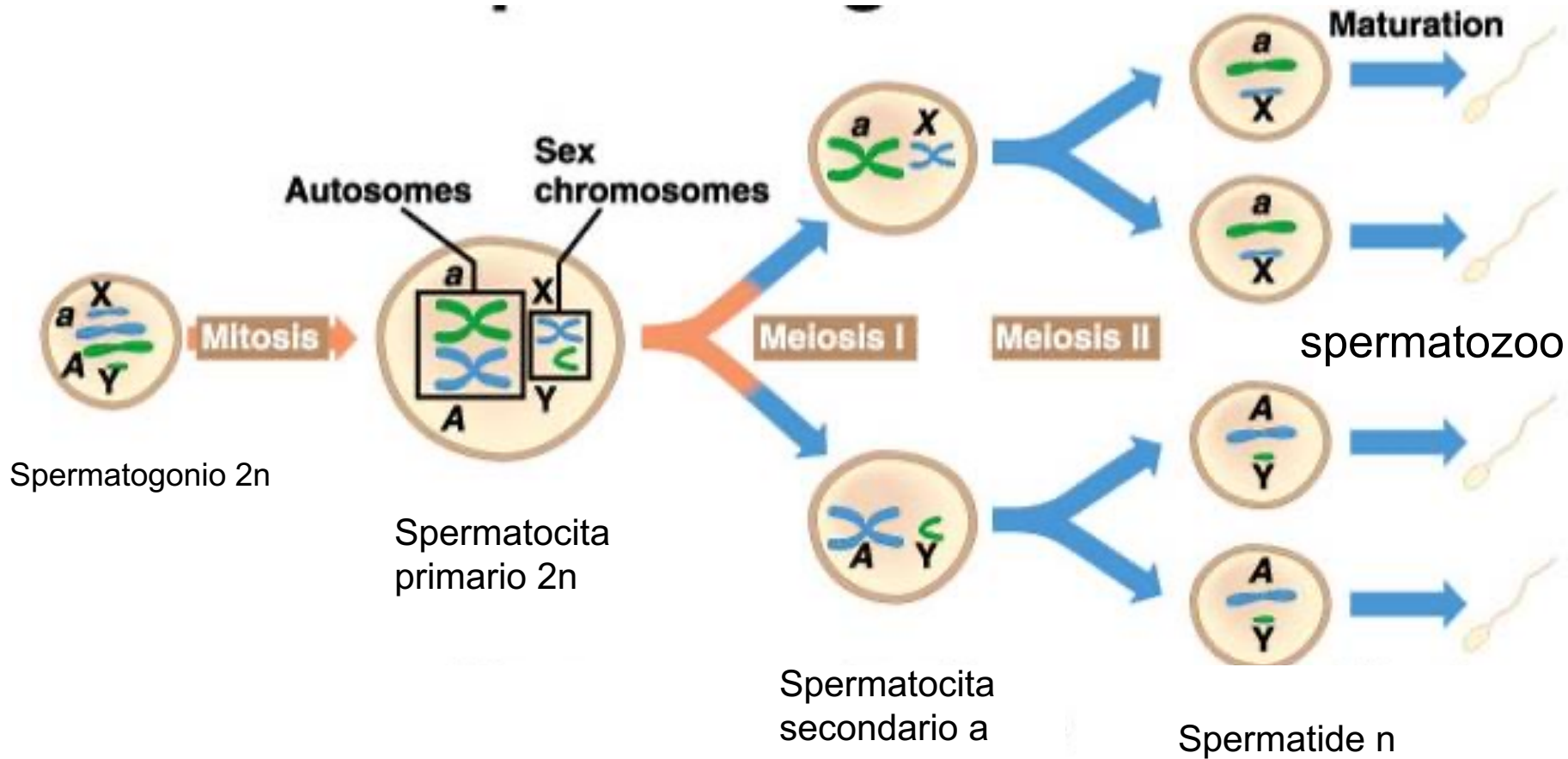
Chromosome abnormality	Frequency of abnormality (%)			Probability of abnormal fetus surviving to term (%)
	Spontaneous abortions	Stillbirths	Livebirths	
All abnormalities	50	5	0.5	5
Trisomy: 16	7.5	–	–	0
13, 18, 21	4.5	2.7	0.14	15
XXX, XXY, XYY	0.3	0.4	0.15	75
All others	13.8	0.9	–	0
Sex chromosome monosomy (45, X)	8.7	0.1	0.01	1
Triploidy	6.4	0.2	–	0
Tetraploidy	2.4	–	–	0
Structural abnormality	2.0	0.8	0.3	45

<sup>a</sup> Sources of data are given in Ref. 1.

# Gametogenesisi

- spermatogenesisi
- oogenesisi

# Spermatogenesi: formazione degli spermatozoi



# Spermatogenesi

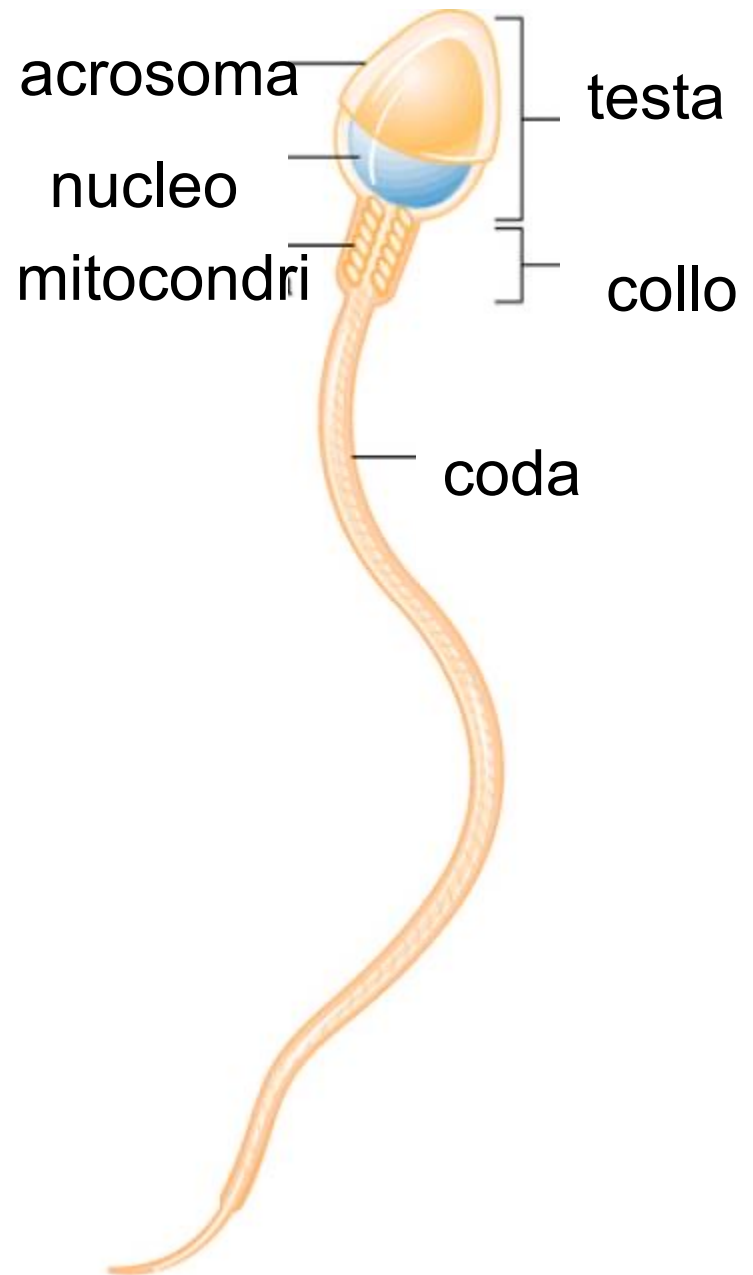
## 3 passaggi

1) Nel testicolo (tubuli seminiferi) le cellule staminali producono un pool di **spermatociti** x mitosi

2) La **meiosi** produce 4 **spermatidi**

3) La **spermiogenesi** è il processo di maturazione che porta alla formazione dello **spermatozoo** maturo

Il tutto avviene in 65-75 giorni





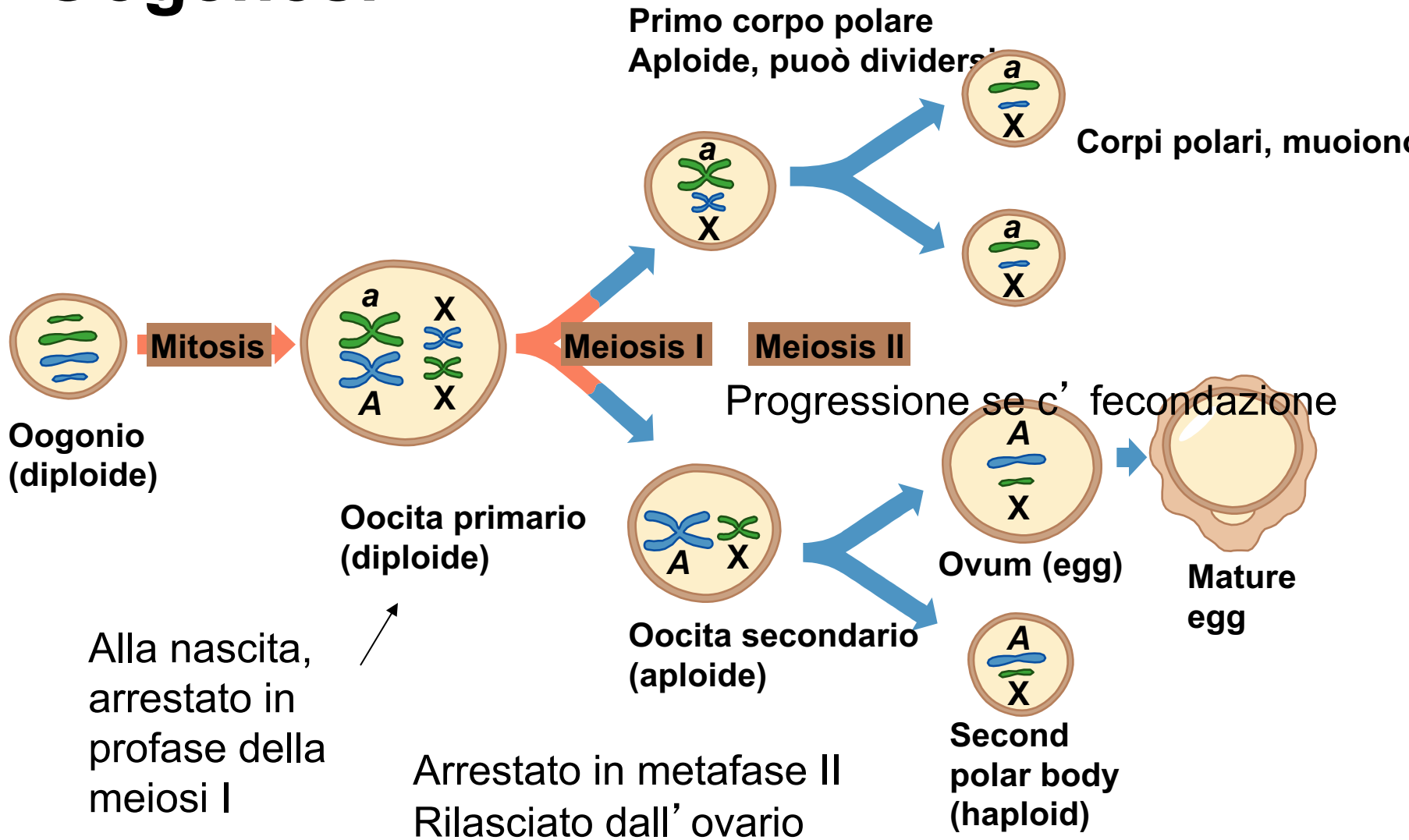
# OOGENESI

- **Lo sviluppo dell' uovo avviene nell' ovario**
- **Inizia prima della nascita**
- **Accellera durante la pubertà**
- **Finisce in menopausa**
- **Tra pubertà e menopausa l' oogenesi avviene ad intervalli ben definiti: ciclo ovarico**
- **L' ovario femminile alla nascita contiene già tutti i follicoli ovarici**

# OOGENESI

- **Questi follicoli iniziano tutti la meiosi durante lo sviluppo fetale , ma la meiosi é arrestata in profase I dopo la ricombinazione meiotica.**
- **Questi oociti arrestati rimangono quiescenti finché non si entra in pubertà.**
- **A questo punto pochi oociti alla volta iniziano il processo di maturazione a ogni ciclo ovarico o mestruale.**
- **Alla nascita ogni femmina porta già 2-3 milioni di oociti quiescenti in profase I.**

# Oogenesi

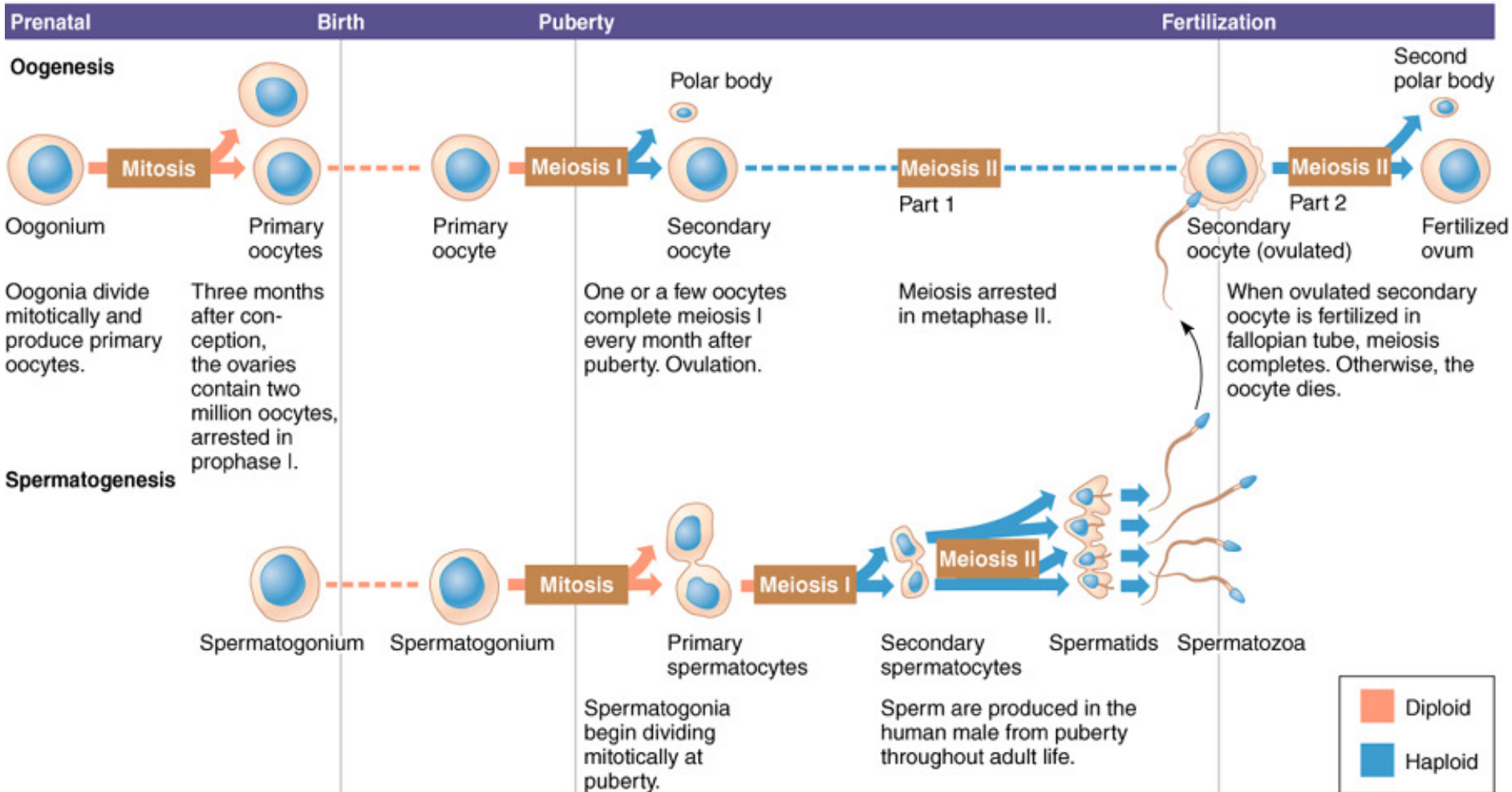


# Oogenesi: formazione dell' uovo

- Solo uno dei quattro prodotti di meiosi diventa un uovo.
- I tre rimanenti prodotti della meiosi sono i corpi polari.

# Oogenesis versus Spermatogenesis

Time →

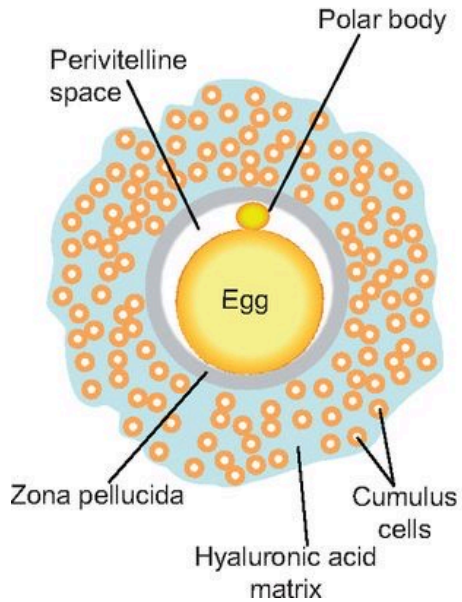


**Table 2.7 A Comparison of the Duration of Meiosis in Males and Females**

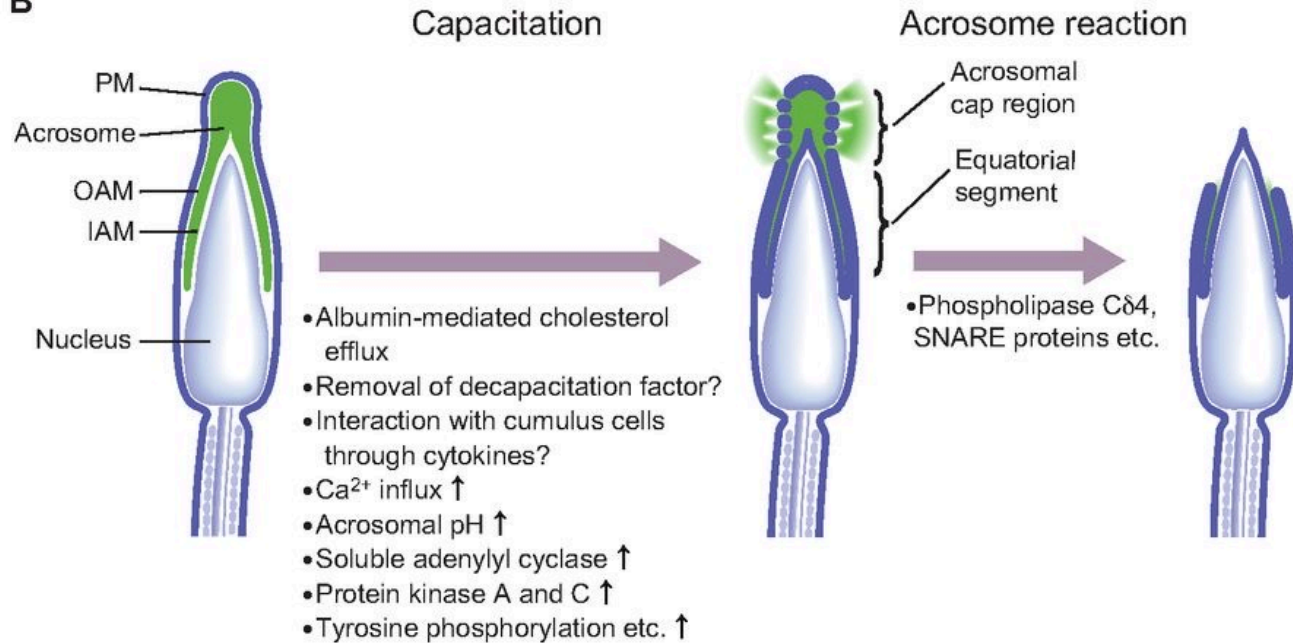
Spermatogenesis		Oogenesis	
Begins at Puberty		Begins During Embryogenesis	
Spermatogonium	}	Oogonium	}
↓		↓	
Primary spermatocyte	}	Primary oocyte	}
↓		↓	
Secondary spermatocyte	}	Secondary oocyte	}
↓		↓	
Spermatid	}	Ootid	}
↓		↓	
Mature sperm	}	Mature egg-zygote	}
Total time		48 days	

## The features of mammalian eggs and spermatozoa.

A



B



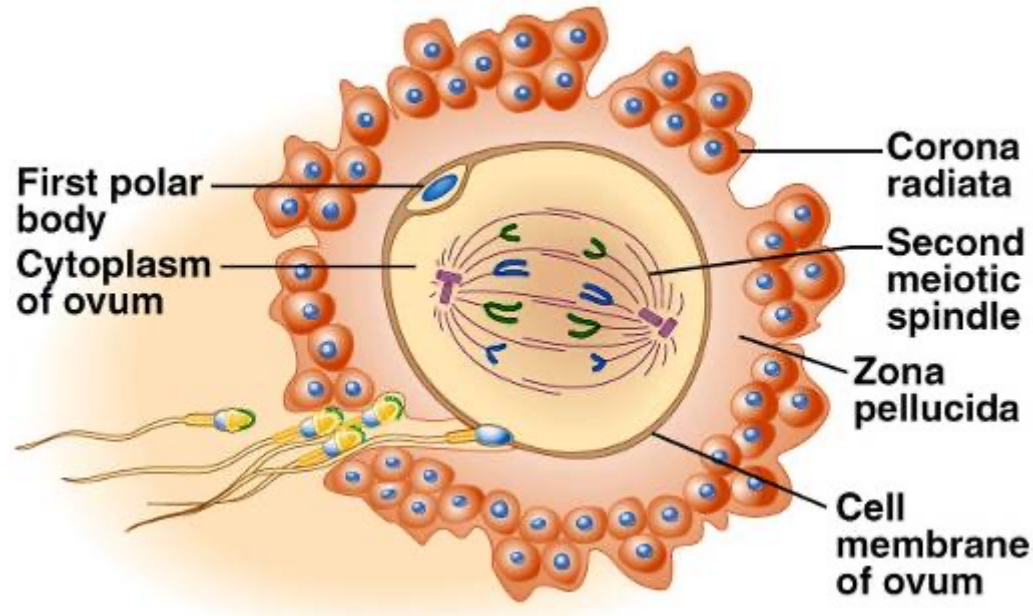
## Zona pellucida Proteins: ZP1-3

**outer acrosomal membrane (OAM)**  
**inner acrosomal membrane (IAM).**

Masaru Okabe Development 2013;140:4471-4479



# Fecondazione

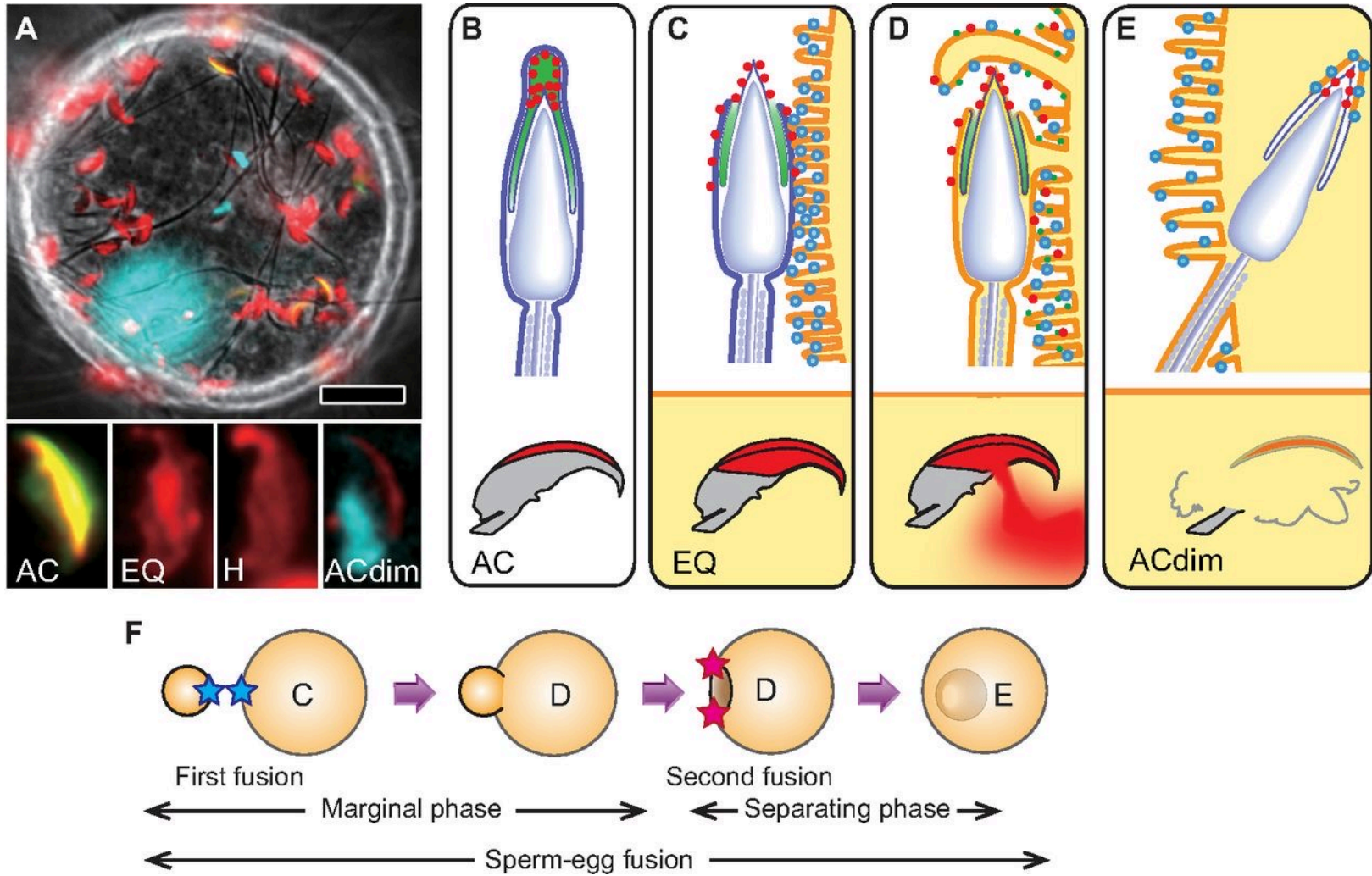


- **Unione dell' uovo con lo spermatozoo**
- **La Meiosis II nell' uovo progredisce solo quando entra lo spermatozoo ed é completata quando si forma un uovo e il secondo corpo polare**
- **Dopo la fecondazione, avvengono reazioni chimiche che prevengono l' entrata addizionale di spermatozoi**

**Uovo fecondato: zigote**

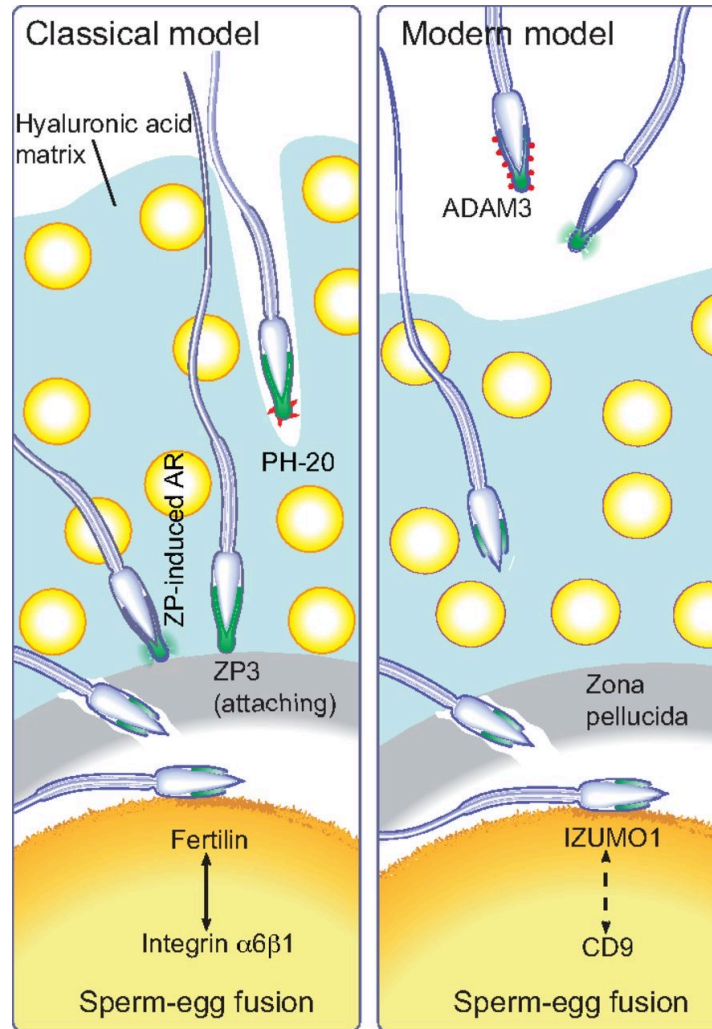


## Two distinct fusion steps in sperm-egg fusion.



Masaru Okabe *Development* 2013;140:4471-4479

## Mechanism of fertilization: old and new models.



Masaru Okabe Development 2013;140:4471-4479

# REAZIONE CORTICALE

