

Figura 4.1 Schema delle vie genitali femminili.

Notare in particolare l'istmo della tuba, dove gli spermatozoi possono sopravvivere anche per qualche giorno, e l'ampolla della tuba, sito in cui avviene normalmente la fecondazione. Sono anche evidenziati alcuni meccanismi (contrazioni delle tonache muscolari degli organi, termotassi, chemiotassi) con cui gli spermatozoi progrediscono verso l'ampolla.

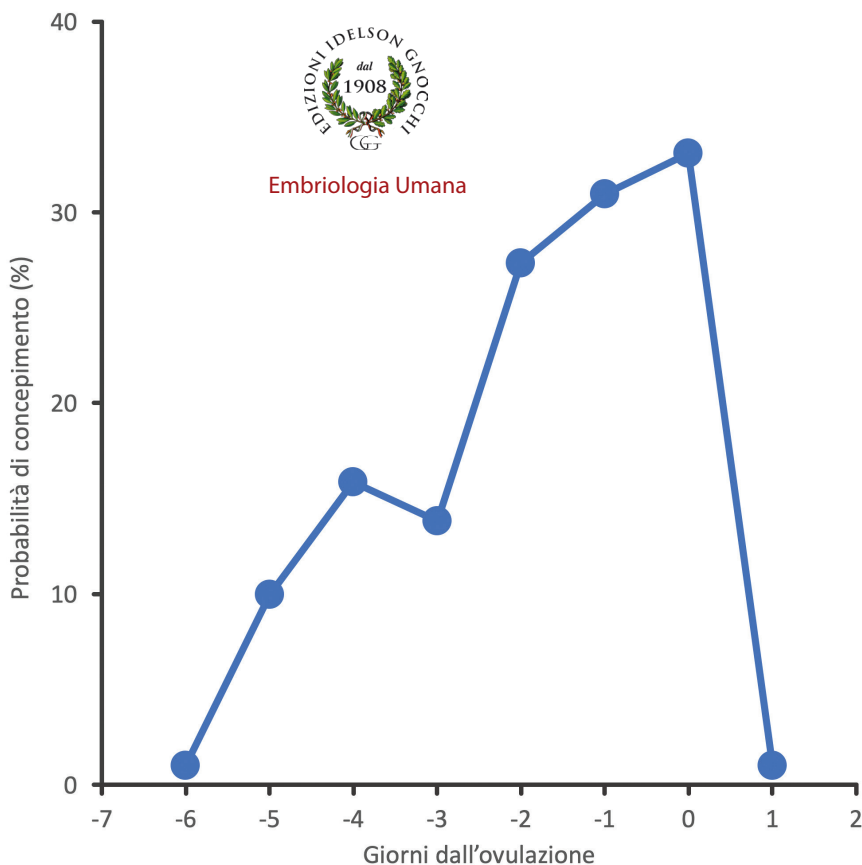


Figura 4.2 Fertilità in funzione della data di ovulazione.

Il grafico mostra i risultati di uno studio, condotto su oltre 200 donne, che valutava la probabilità di concepimento in seguito a un solo rapporto sessuale avvenuto nei giorni immediatamente precedenti e successivi all'ovulazione. La probabilità massima si registra quando il rapporto coincide con il giorno dell'ovulazione, ma i dati dimostrano che gli spermatozoi possono sopravvivere fino a 6 giorni nelle vie genitali femminili, "in attesa" dell'ovulazione. La breve sopravvivenza dell'ovocita giustifica il brusco crollo della probabilità di concepimento quando il rapporto avviene successivamente all'ovulazione.

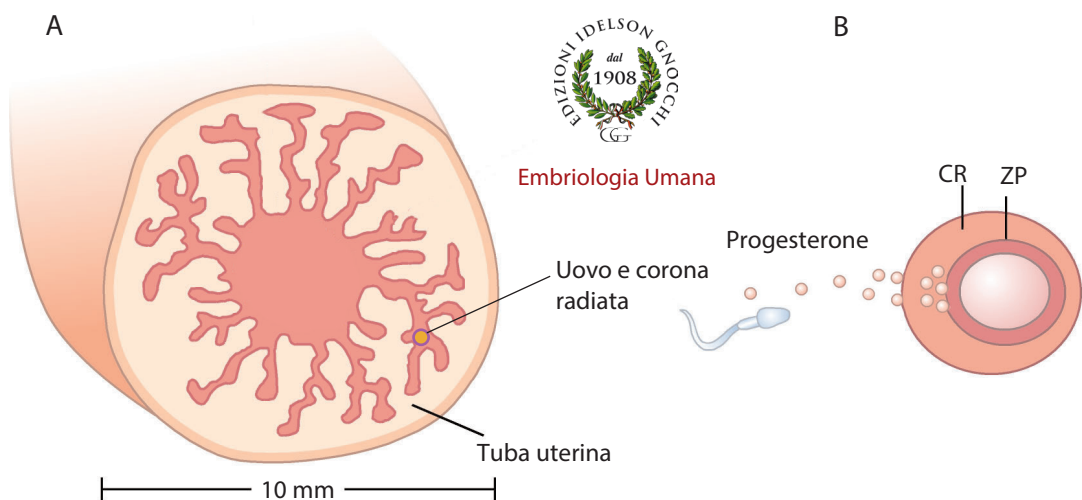


Figura 4.3 *La cellula uovo e la chemiotassi.*

A) Cellula uovo nella tuba uterina in seguito all'ovulazione. La cavità della tuba si presenta notevolmente frastagliata e l'ovocita, accompagnato dalle cellule della corona radiata, è sospinto verso la cavità uterina dall'azione delle ciglia vibratili presenti sull'epitelio di rivestimento. La corona radiata è una probabile fonte di fattori ad azione chemiotattica, che favoriscono l'incontro dei gameti nella porzione ampollare della tuba uterina. B) Uno dei fattori verosimilmente implicati nella chemiotassi è il progesterone, rilasciato sia dall'ovocita che dalle cellule della corona raggiata (CR). ZP, zona pellucida.

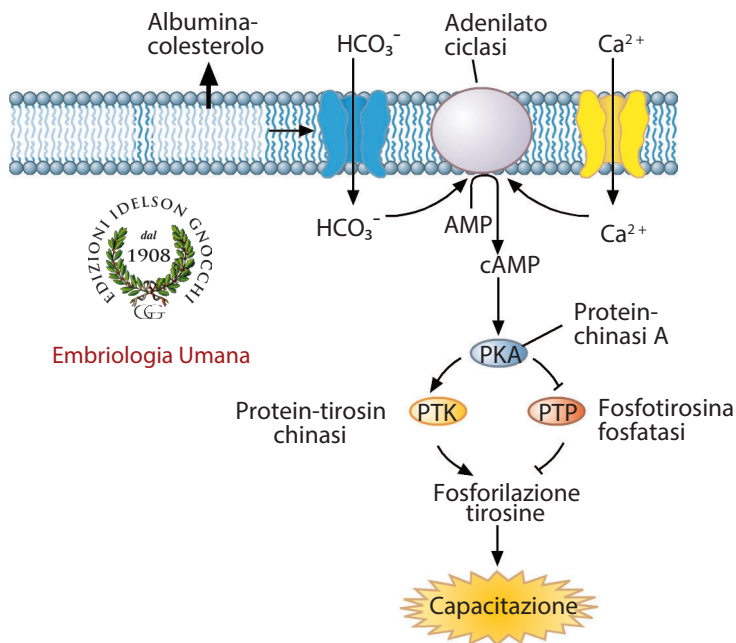


Figura 4.4 Meccanismi molecolari della capacitazione.

Nelle vie genitali femminili la membrana plasmatica degli spermatozoi va incontro a modificazioni che inducono l'entrata di HCO_3^- e Ca^{++} nel citoplasma. Questi eventi stimolano la produzione di AMP ciclico da parte della protein-chinasi A la quale, agendo in modo positivo sulla protein-tirosin chinasi e inibendo la fosfotirosina fosfatasi, porta ad una fosforilazione di residui di tirosina in numerose proteine. Queste modificazioni attivano ulteriori meccanismi alla base della capacitazione.

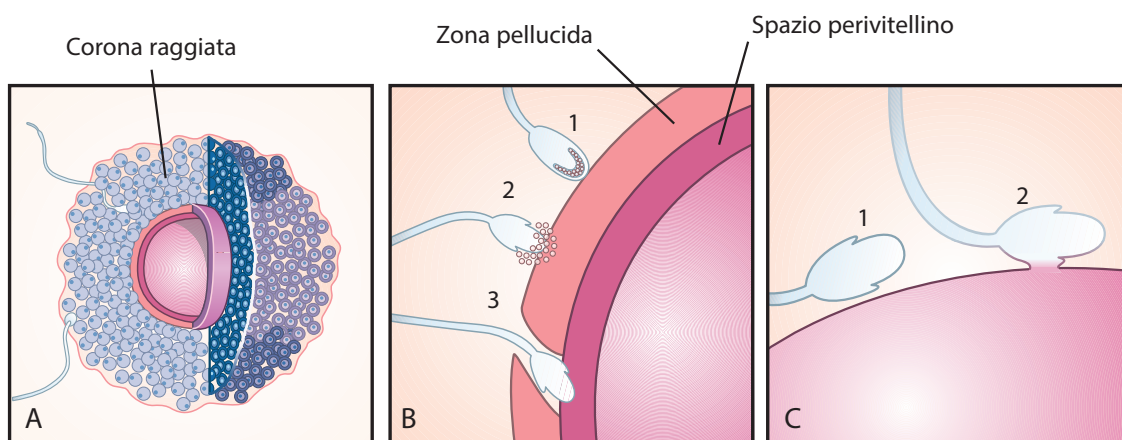


Figura 4.5 *Penetrazione dello spermatozoo e fecondazione.*

A) Grazie ai vigorosi movimenti della coda e della testa, gli spermatozoi si fanno largo attraverso la cellule della corona radiata. B) Una volta raggiunta la zona pellucida (1), il legame tra la testa dello spermatozoo e la glicoproteina ZP3 innesca la reazione acrosomiale (2); le sostanze secrete dall'acrosoma degradano la zona pellucida permettendo agli spermatozoi di accedere allo spazio perivitellino (3). C) La regione equatoriale della testa dello spermatozoo aderisce all'olemma (1) e si ha la fusione delle due membrane (2).



Embriologia Umana

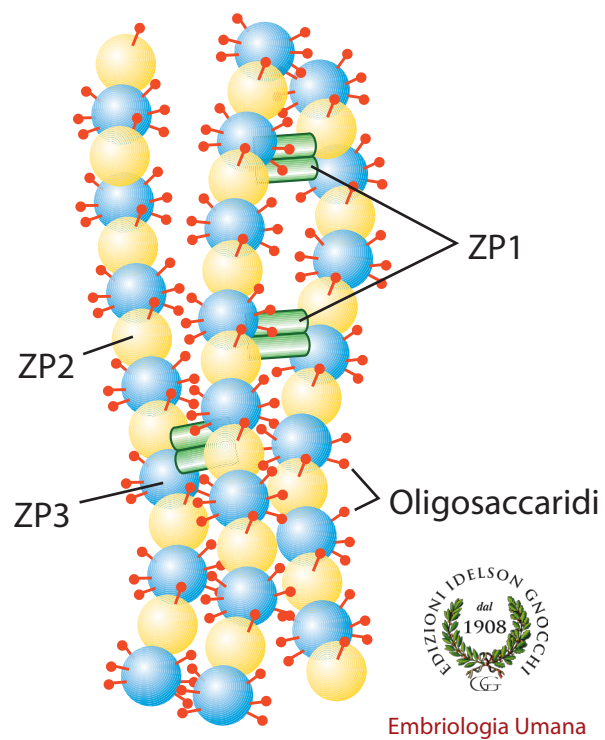
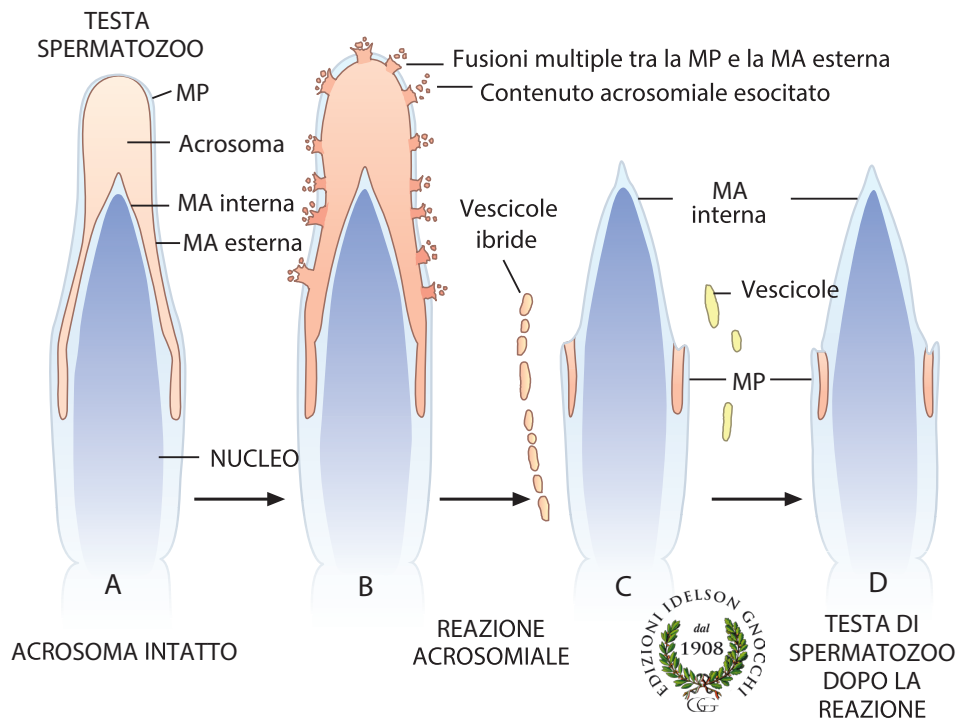


Figura 4.6 *Organizzazione molecolare della zona pellucida.*

L'associazione tra le glicoproteine ZP1, ZP2 e ZP3 porta alla formazione delle robuste strutture fibrillari che costituiscono la zona pellucida.



Embriologia Umana

Figura 4.7 Modificazioni morfologiche associate alla reazione acrosomiale.

A) Schema della testa di uno spermatozoo prima della reazione acrosomiale. Oltre all'acrosoma sono indicate la membrana plasmatica (MP) e le membrane acrosomiali (MA) interna ed esterna. B) e C) Stadi intermedi della reazione acrosomiale. Fusioni multiple tra membrana plasmatica e membrana acrosomiale esterna permettono al contenuto dell'acrosoma di riversarsi all'esterno, mentre i frammenti delle due membrane fuse (vescicole ibride) si staccano dalla cellula e vengono perdute. D) Con il completamento della reazione acrosomiale, la parte anteriore della testa dello spermatozoo sarà rivestita dalla membrana acrosomiale interna. Essa si continua in corrispondenza della regione equatoriale con la membrana plasmatica della parte posteriore della testa che non è stata interessata dalla reazione acrosomiale.

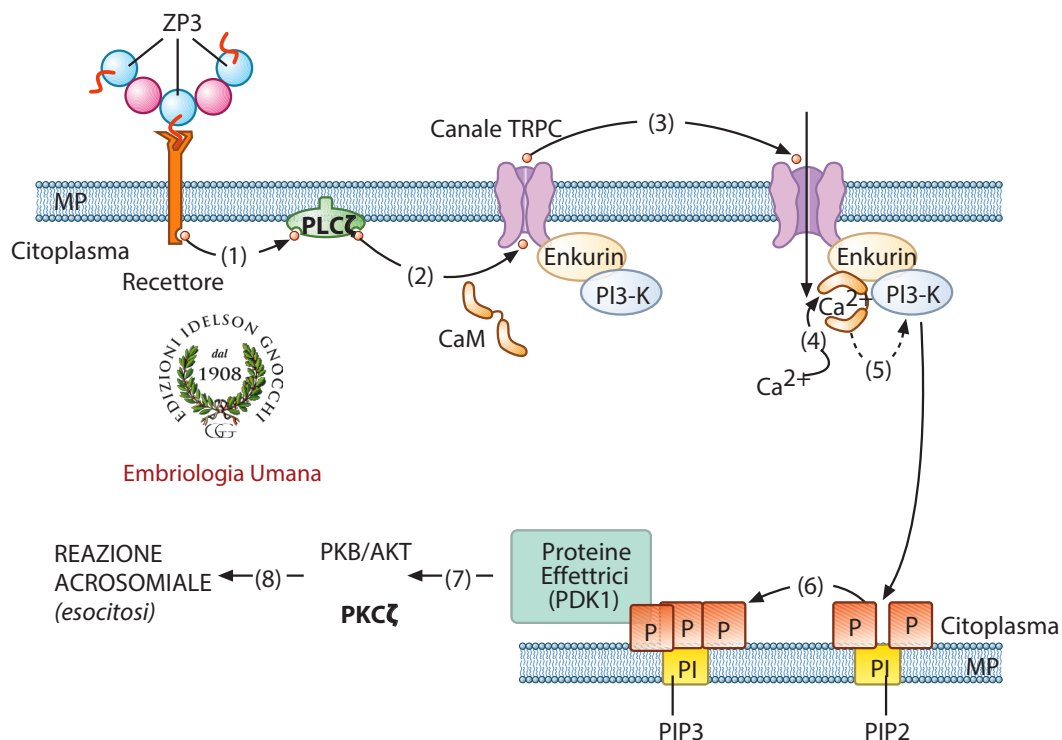


Figura 4.8 Meccanismi molecolari nella reazione acrosomiale.

Lo schema illustra i principali complessi molecolari che portano alla reazione acrosomiale. (1) Il legame della ZP3 con il suo recettore attiva la fosfolipasi C (PLC). (2) La PLC agisce sul canale TRPC (Transient Receptor Potential Cation). (3) Il canale si apre facendo entrare il Ca^{2+} dall'ambiente extracellulare nel citoplasma. Al canale è ancorata una proteina adattatrice chiamata Enkurin, che funziona come una piattaforma che facilita l'interazione di diverse proteine. Infatti, Enkurin recluta la fosfatidilinositolo-3-chinasi (PI3K) e può anche legarsi alla Calmodulina (CaM), ma solo quando questa è combinata con il calcio. Enkurin è pertanto capace di localizzare un sensore del calcio, la Calmodulina al canale. (4) L'entrata del calcio fa assemblare il complesso Ca^{2+} -Calmodulina, il quale (5) attiva la PI3K con meccanismo non ancora chiarito. (6) La PI3K catalizza la formazione di fosfatidilinositolo-3,4,5-trifosfato (PIP3) dal fosfatidilinositolo-4,5-difosfato (PIP2). (7) Il PIP3 recluta sulla membrana delle proteine effettrici (ad esempio la PDK1, la protein chinasi dipendente da fosfoinositide) le quali attivano un gruppo di chinasi, tra cui la protein-chinasi B e la protein-chinasi $\text{C}\zeta$. (8) Queste ultime chinasi controllano una serie di attività enzimatiche che inducono la reazione acrosomiale. PI, fosfatidil-inositolo; P, fosfato.

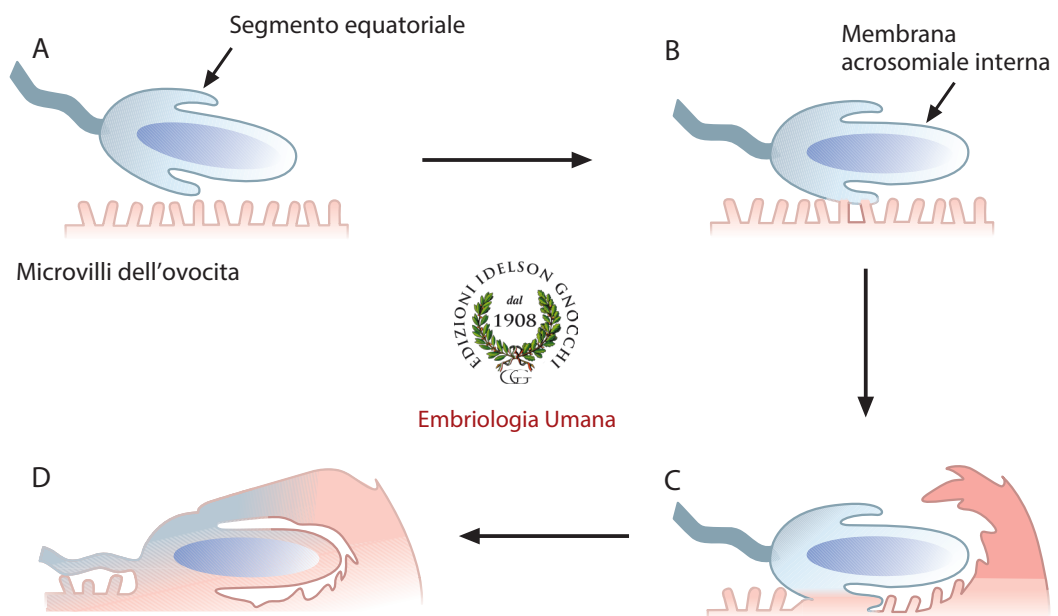


Figura 4.9 Interazione tra le membrane plasmatiche dello spermatozoo e dell'ovocita nei mammiferi.

(A) Una volta entrato nello spazio perivitellino, lo spermatozoo si lega ai microvilli che ricoprono la superficie dell'ovocita. (B) La fusione con l'olemma inizia a livello della regione equatoriale della membrana plasmatica dello spermatozoo. (C) e (D) La regione posteriore della testa e la coda dello spermatozoo sono incorporati nella cellula uovo per fusione diretta delle membrane delle due cellule (C), mentre la parte anteriore della testa viene inglobata per formazione di estroflessioni citoplasmatiche da parte dell'ovocita (C) e (D)

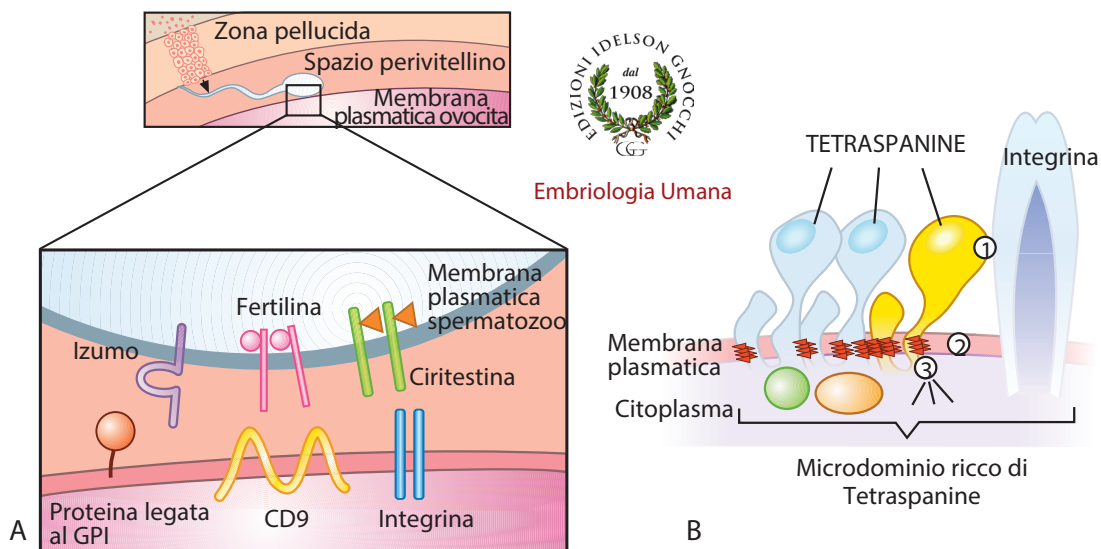


Figura 4.10 *Meccanismi di riconoscimento e fusione delle membrane dei gameti.*

A) Pannello in alto: uno spermatozoo si è fatto strada attraverso la zona pellucida ed è penetrato nello spazio perivitellino. Il pannello in basso mostra un ingrandimento del quadro superiore in cui sono indicate le molecole che sono finora state implicate nel riconoscimento e nella fusione delle membrane delle due cellule. Finora, evidenze dirette di un ruolo necessario nel riconoscimento/fusione sono state ottenute soltanto per Izumo, proteina dello spermatozoo, e CD9, proteina di membrana dell'ovocita che fa parte della superfamiglia delle Tetraspanine. Un ruolo potrebbero avere anche delle proteine legate all'olemma tramite il glicosil-fosfatidil-inositolo (GPI). Gli altri componenti (Fertilina, Cirtestina, Integrine) potrebbero avere un ruolo accessorio nella fecondazione. B) Caratteristiche delle Tetraspanine. Il nome deriva dal fatto che queste proteine sono ancorate alla membrana plasmatica mediante quattro domini transmembrana. Una loro caratteristica è quella di aggregarsi mediante le regioni transmembrana, probabilmente interagendo con il colesterolo, formando dei microdomini ricchi di Tetraspanine (2). In tali microdomini esse reclutano altre proteine di membrana, come ad esempio alcune Integrine, con le quali interagiscono mediante il dominio extracellulare (1). Infine, con il dominio citoplasmatico possono ancorare il citoscheletro (3) o altri organuli citoplasmatici. Queste caratteristiche suggeriscono che CD9 potrebbe intervenire nella fecondazione non legando direttamente recettori per l'ovocita presenti sullo spermatozoo, ma regolando la funzione di molecole associate ai microdomini, che sono gli immediati responsabili della riconoscimento/fusione delle membrane dei due gameti.