

Gametogénesis

Lic. Adriana Caille

Laboratorio de Estudios Reproductivos

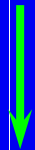
Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas

Universidad Nacional de Rosario

Definición de gametogénesis

Stem cells =

Células Germinales Primordiales (PGC)



Gametas =

Espermatozoide = **espermatogénesis**

ú

Ovocitos = **ovogénesis**

Diferenciación Sexual

El determinante genético del sexo está en el **cromosoma Y**



gen determinante - Testicular = **SRY** (Sex-determining Region of the Y chromosome):

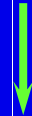
- localizado en el brazo corto del **cromosoma Y**
- enciende o controla la regulación génica para la expresión de otros genes down-stream (= factor de transcripción)

Desarrollo de las gónadas



Se forman las Gónadas:

- Tejido mesenquimal somático = matriz de la gónada
- Células Germinales Primordiales (PGC)



Embrión de 3 semanas: se identifican las PGC en el epitelio del saco vitelino

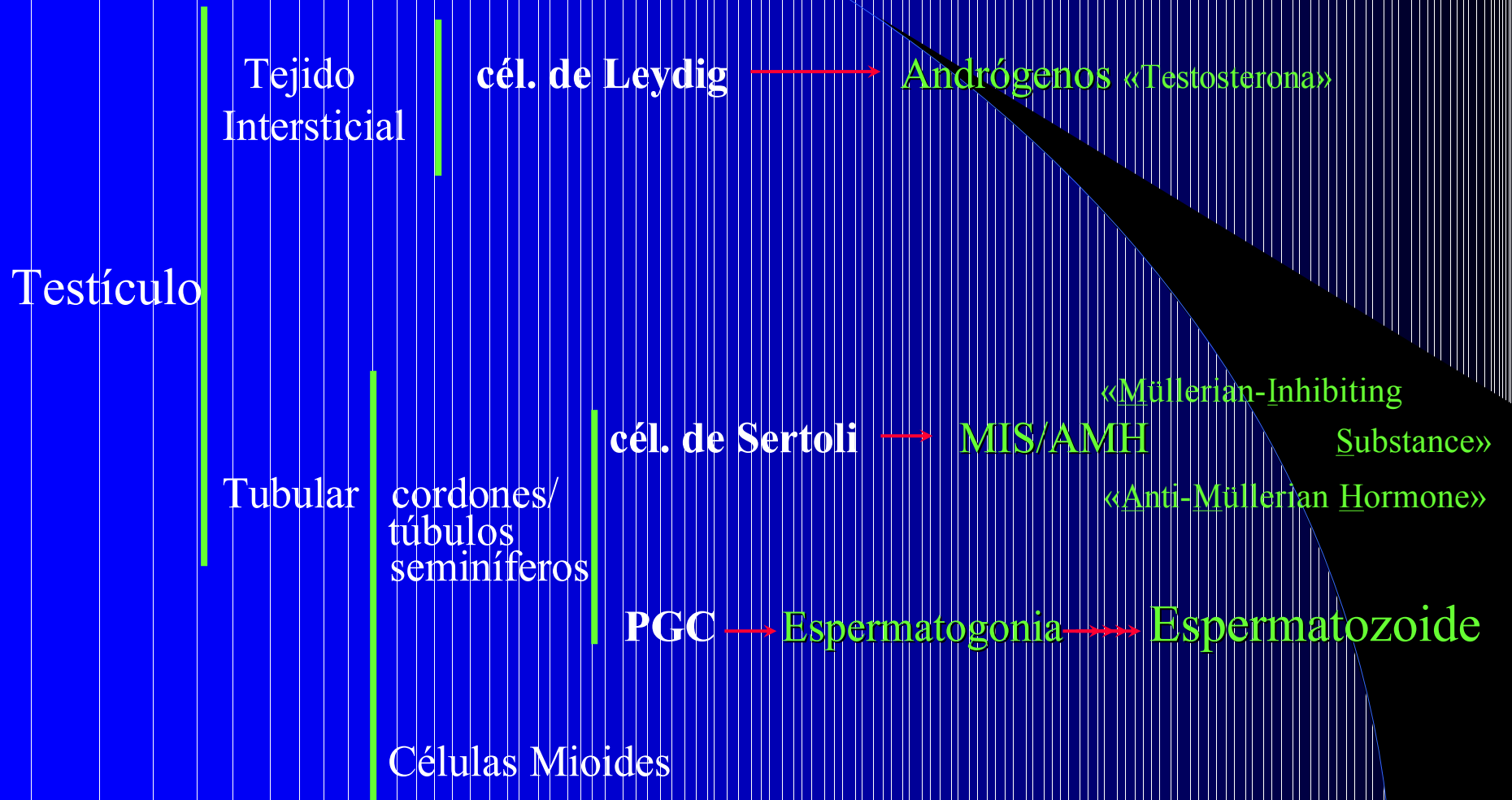
Embrión de 4 semanas: las PGC proliferan y migran desde el saco vitelino a la cresta genital
Gónadas indiferenciadas (no es posible diferenciarlas)

Embrión de 6 semanas: Se completó la colonización por PGC

Embrión de 6-8 semanas: **En el macho:** Ruta Testicular: expresión del SRY

- **Decisión inicial de como generar un testículo o un ovario**
- **Inicio de la formación gonadal:**
depende de la presencia o ausencia de actividad **SRY**
- **Desarrollo de una gónada normal completa:**
depende de la presencia de una población de células germinales normales
 - 2X para ovario**
 - 1X para testículo**

Testículo



Ovario

Tejido intersticial = glándulas intersticiales en estroma

Ovario

Folículos

Cél. Granulosa

Cél. Teca

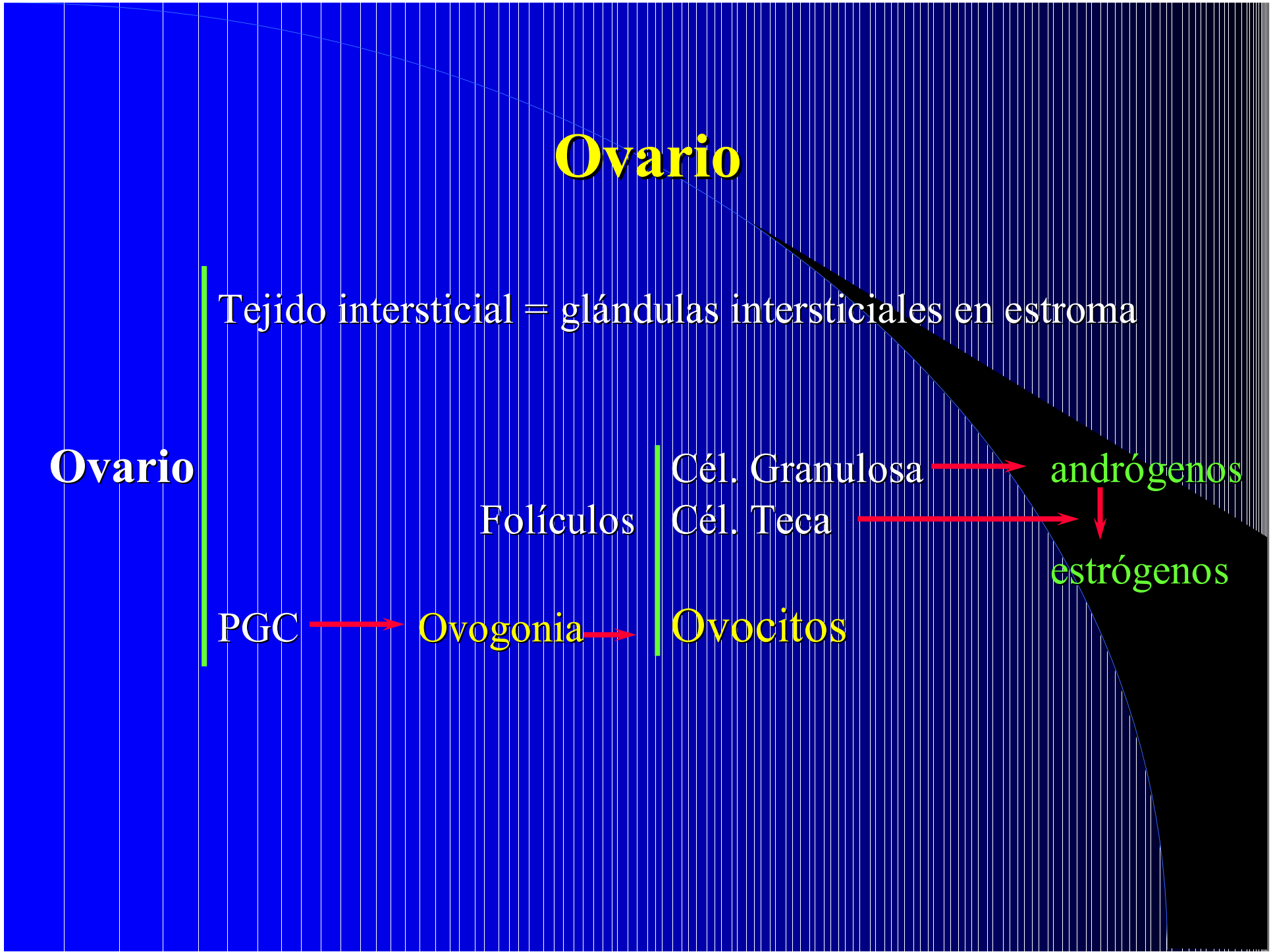
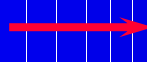
andrógenos

estrógenos

PGC

Ovogonia

Ovocitos



Espermatogénesis

Definición

Comienza con división de espermatogonias y finaliza con formación de espermatozoides.

Se inicia en la pubertad y prosigue continuamente.

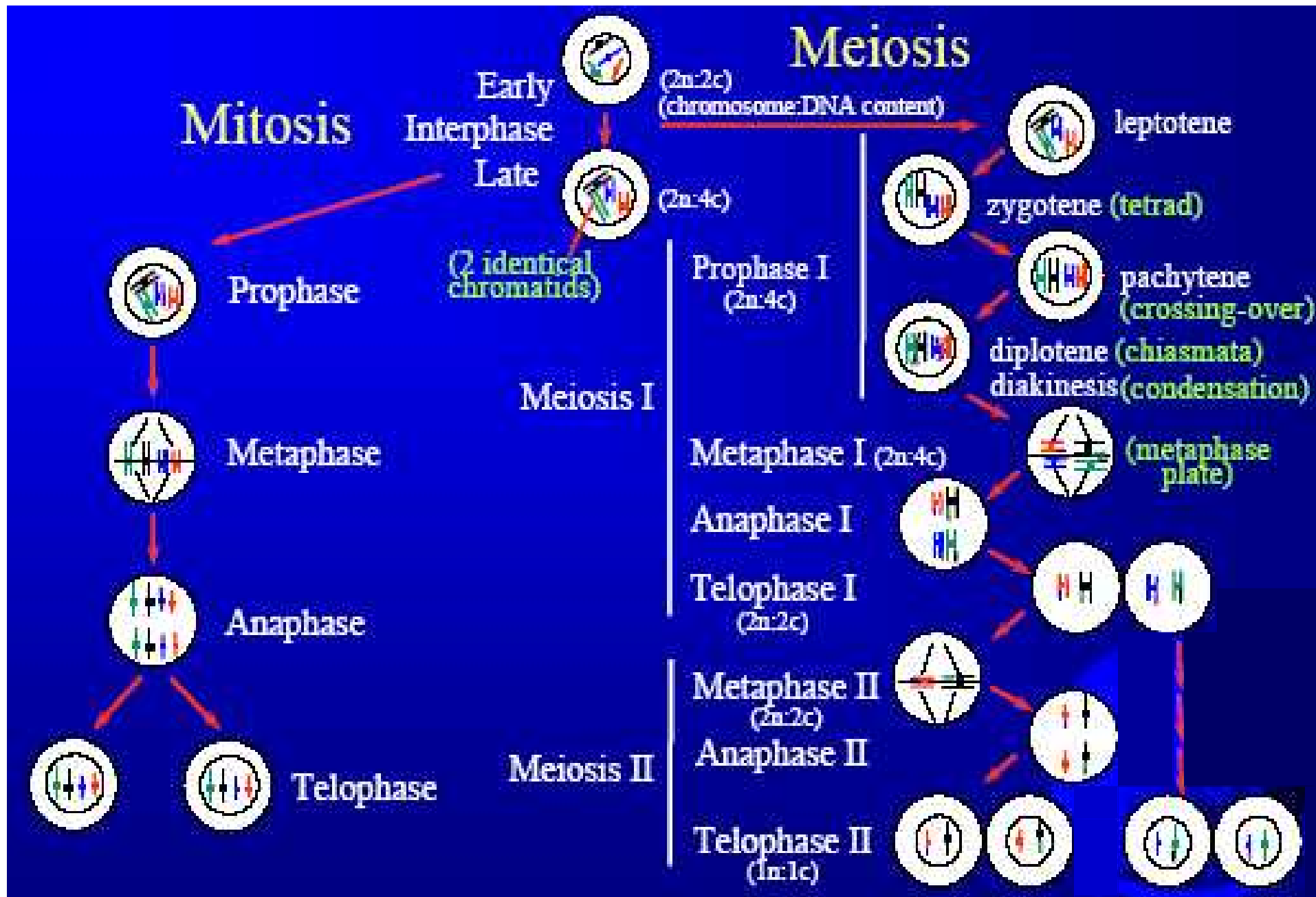
Localización y tiempo para completarse

Ocurre en los túbulos seminíferos del testículo.

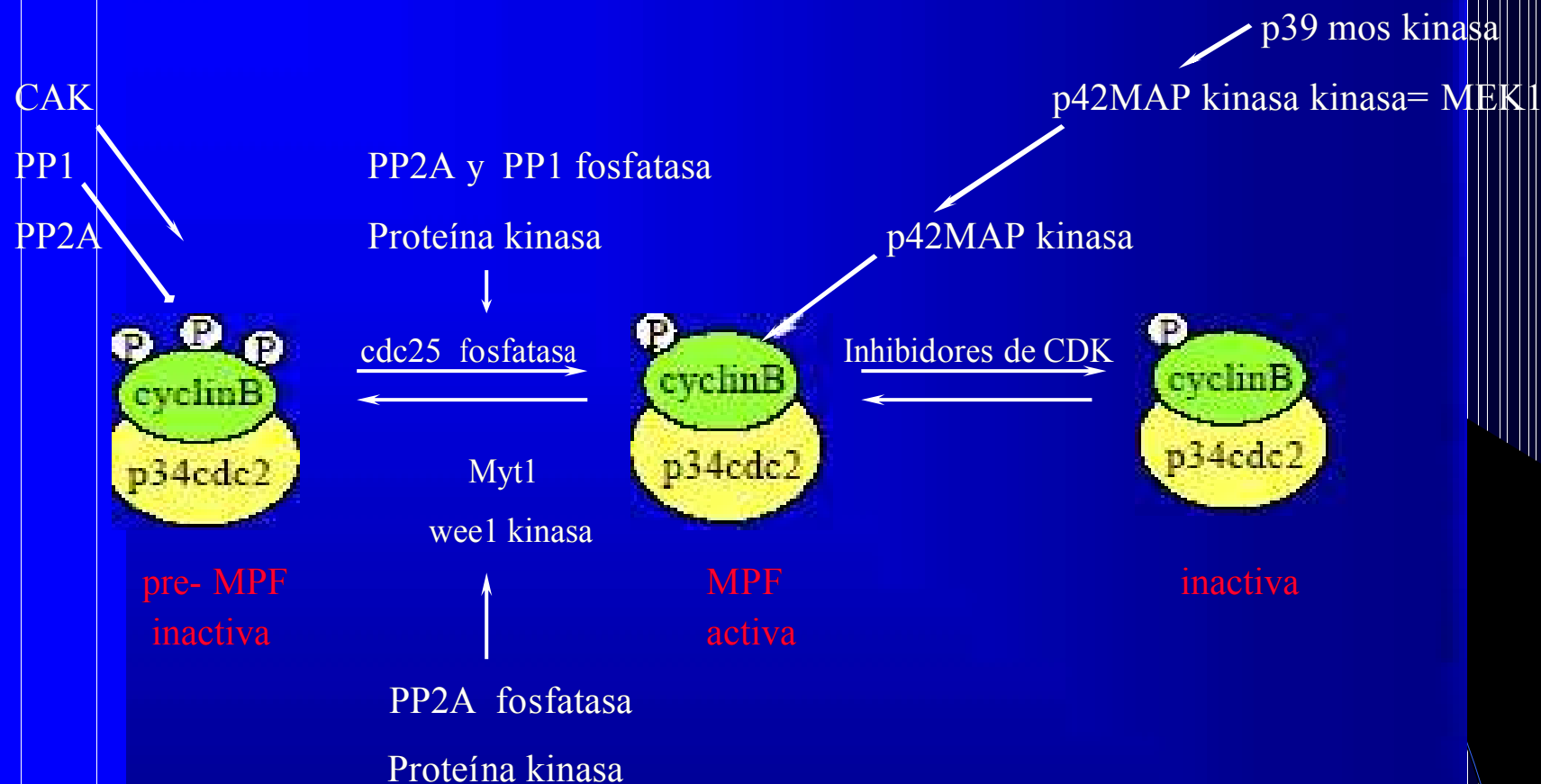
Tarda 64 días en el hombre.

Tres fases principales

- **Fase mitótica proliferativa:** aumenta el número de células (espermatogonia)
- **Fase meiótica:** se divide el número de cromosomas y se genera la diversidad genética (espermatocitos I a II y espermatocitos II a espermátides)
- **Fase de diferenciación = espermiogénesis:** «embalaje de cromosomas para entrega» (espermatidas a espermatozoide)



Control de la meiosis

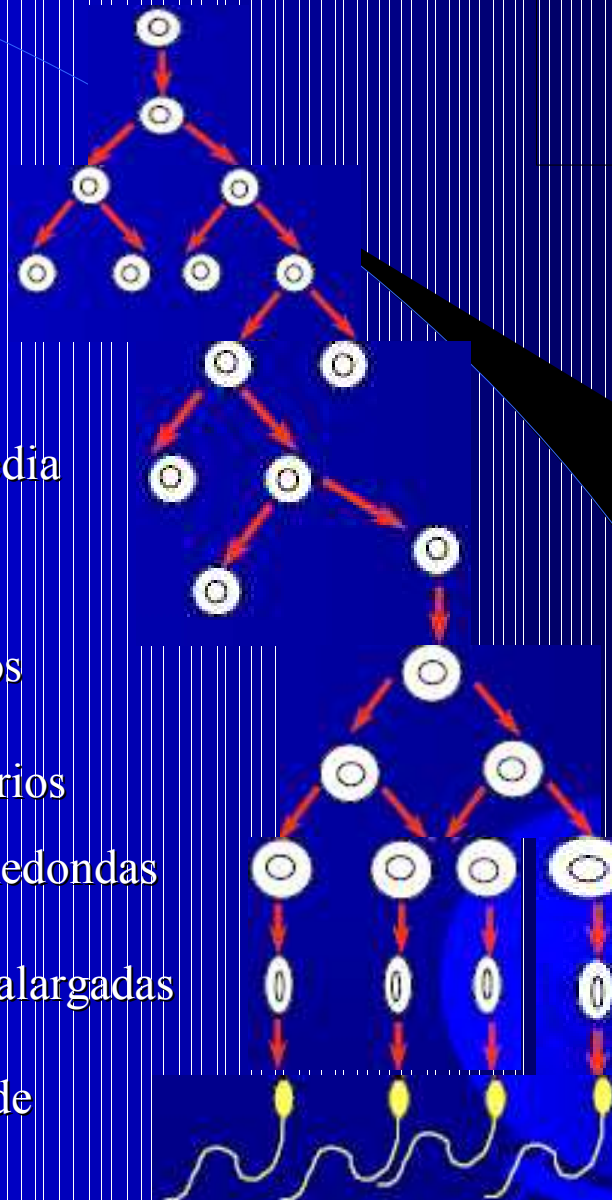
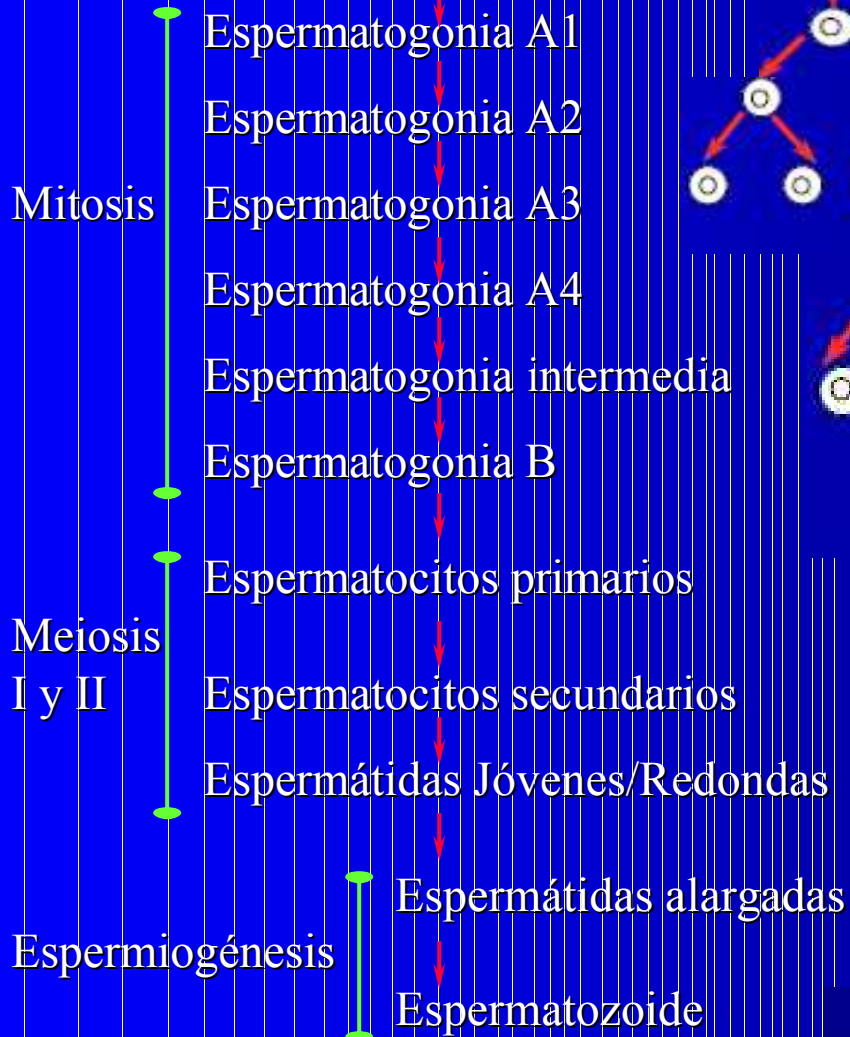


Una cascada de activación de kinasas y fosfatasas lleva a la iniciación de la meiosis

Espermatogénesis

PGC

Túbulos seminíferos

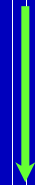


Factores genéticos que afectan la fertilidad masculina

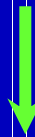
AZF = Azoospermic Factor

DAZ = Deleted in Azoospermia

2- 21% de los hombres con oligozoospermia severa o azoospermia



Deleciones en la región AZF en el brazo largo del cromosoma Y donde se localizan los genes DAZ



Desorden espermatogénico

Organización temporal y espacial de la espermatogénesis

Meta: producción continua de espermatozoides

Rendimiento de la espermatogénesis

Procede a velocidad constante y característica. Tiempo para completarla, en el hombre, **64 días**

(Desde entrada de espermatogonia A a la primera mitosis a liberación de sus espermatozoides descendientes)

Ciclo de la espermatogénesis (ocurre en tiempo)

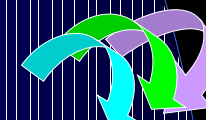
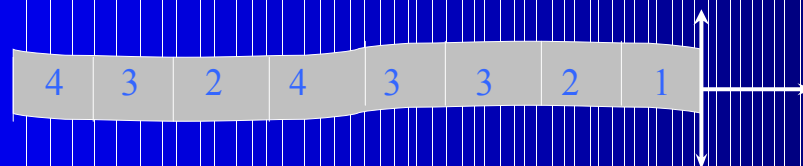
Inicio cíclico en un punto particular del túbulo

Rondas iniciadas a intervalos de tiempo constantes

Duración del ciclo en el hombre **16 días** y engloba 6 estadios, que ocurren al mismo tiempo, se manifiesta progresivamente de periferia a lumen de los túbulos seminíferos.

Onda de la espermatogénesis (ocurre en espacio)

En regiones adyacentes del túbulo seminífero, parecen estar en fase avanzada o retardada



Espermiación, liberación de los espermatozoides dentro del lumen de los túbulos seminíferos, **pasaje a través de la cola del epidídimo: 10 días**

Células de Sertoli

Parecen estar relacionadas en la organización de la producción, ciclos y ondas de la espermatogénesis

- Las células de Sertoli adyacentes presentan gran cantidad de uniones tipo gap, a través de las cuales ocurriría la comunicación y sincronización
- Las células de Sertoli está asociadas con las células de la línea espermatogénica:

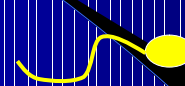
Células de Sertoli-espermatocitos (gap junctions)

Espermatocitos-espermátidas (especializaciones ectoplasmáticas)

Células de Sertoli-espermátidas elongadas (complejos tubulobulbares)

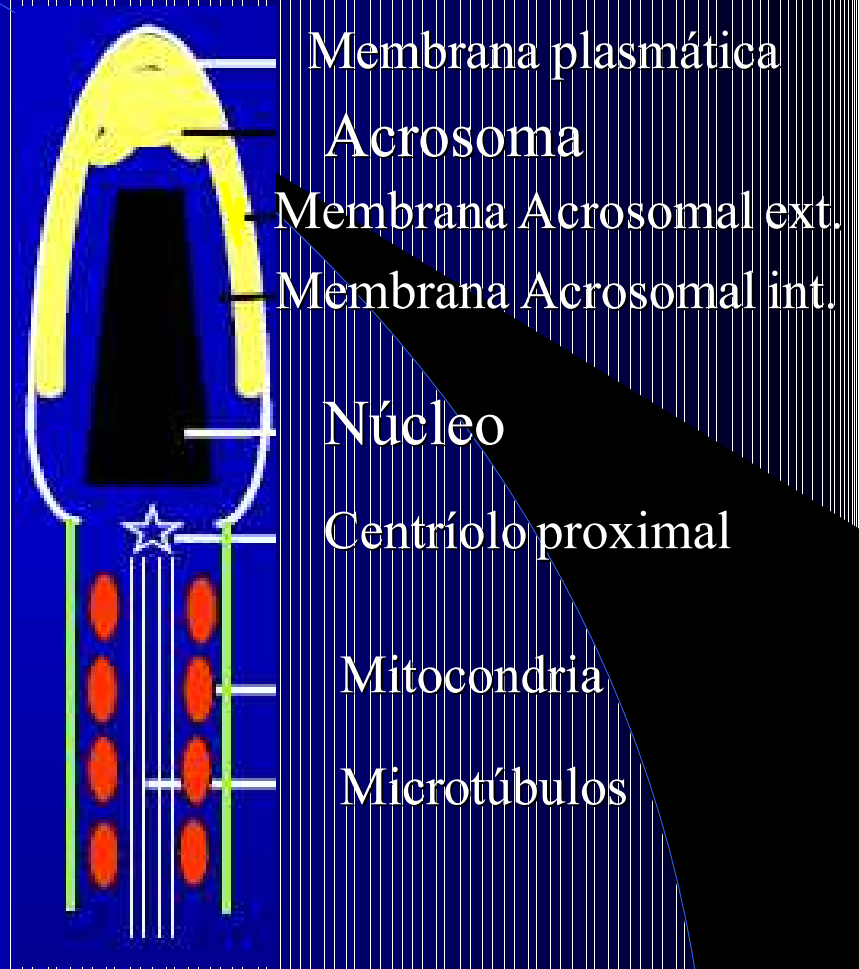
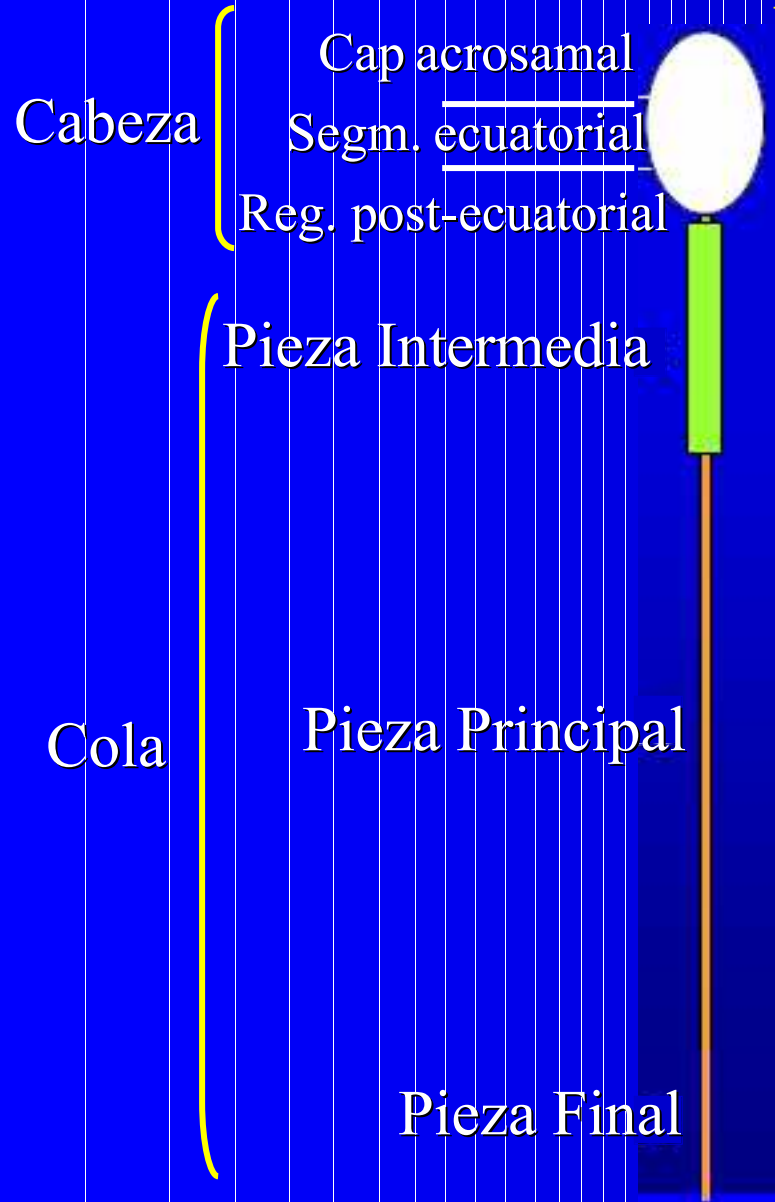
Espermiogénesis

Fase de Diferenciación de la espermatogénesis
Pasaje desde Espermátidas a Espermatozoides



- Remodelado Morfológico:
cambio de forma: de redonda a **alargada**
eliminación del citoplasma
- Condensación de la cromatina (protaminas)
- Generación de una **cola** para propulsión de avance
- Formación de la **pieza intermedia** conteniendo las mitocondrias (energía)
- Formación de **segmento ecuatorial** y **región postacrosomal**
- Desarrollo del **cap acrosomal** (enzimas)

Espermatozoide



Rol de las hormonas en la espermatogénesis

En la pubertad los niveles de andrógenos aumentan y comienza la espermatogénesis

LH unión a sus receptores en las **células de Leydig** estimulando la producción de **testosterona**

Testosterona pasa a los túbulos, unión a receptores de andrógeno dentro de las **células de Sertoli**

FSH unión a sus receptores en las **células de Sertoli** estimulando:

síntesis de RNA y proteínas

movilización de fuentes de energía

producción del fluido testicular

output de las proteínas de células de Sertoli, ABP e inhibina

producción de receptores intracelulares de andrógenos

Testosterone y **FSH** actúan sinérgicamente en las **células de Sertoli** permitiendo que se llegue a completar la espermatogénesis

Espermatogénesis y apoptosis

Apoptosis o muerte celular programada

- Espermatogonia, espermatocitos y espermátidas

Rol de la apoptosis durante la espermatogénesis

- Regulación del número de células germinales (mantiene el número apropiado de células que puedan ser soportadas y maduras por las células de Sertoli)
- Remoción de células aberrantes (falla en la reparación del DNA o presencia de anomalías cromosómicas)

Inductores de apoptosis

- Defectos genéticos
- Depleción hormonal
- Aumento en la temperatura
- Compuestos tóxicos, radiaciones

Control de la apoptosis en células espermatogénicas

- Sistema Fas/FasL: proteínas de transmembrana Fas y Fas Ligando (FasL expresado por células de Sertoli pueden inducir apoptosis en células que expresan Fas)
- Balance entre apoptosis-inducción (Fas) y -proteínas de inhibición (Bax y Bcl2)

Ovogénesis

Definición

Proceso que comienza con la división de la ovogonia y finaliza con la formación de un ovocito II

Localización y tiempo para que se complete

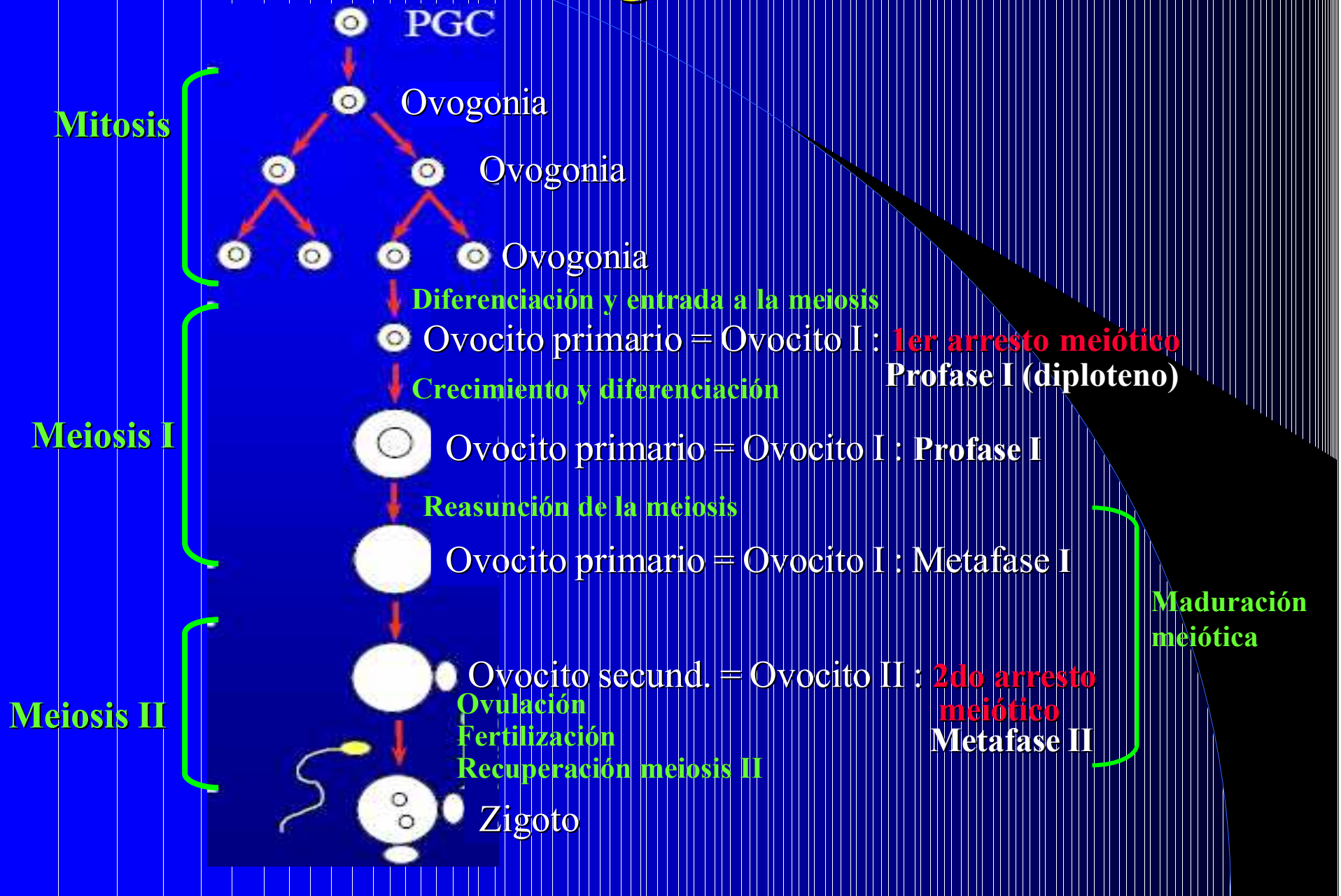
Ocurre en el ovario

Comienza durante vida fetal y se arresta 2 veces: - estadio diploteno (profase I) de la meiosis I
- metafase II de la meiosis II
13 a 50 años (pubertad-menopausia)

Tres fases primordiales

- Fase Mitótica proliferativa: aumenta el número de células (ovogonia)
- Fase Meiótica: se divide el número de cromosomas, diversidad genética (ovocito I a ovocito II)
- Fase de Diferenciación: durante el arresto en profase I (ovocito I)

Ovogénesis



Desarrollo Folicular

folículos primordiales

= **unidad funcional del ovario**

puede permanecer en este estado
arrestado por mas de 50 años

crecimiento ↓

folículos primarios o
preantrales

folículos secundarios o
antrales

folículos preovulatorios

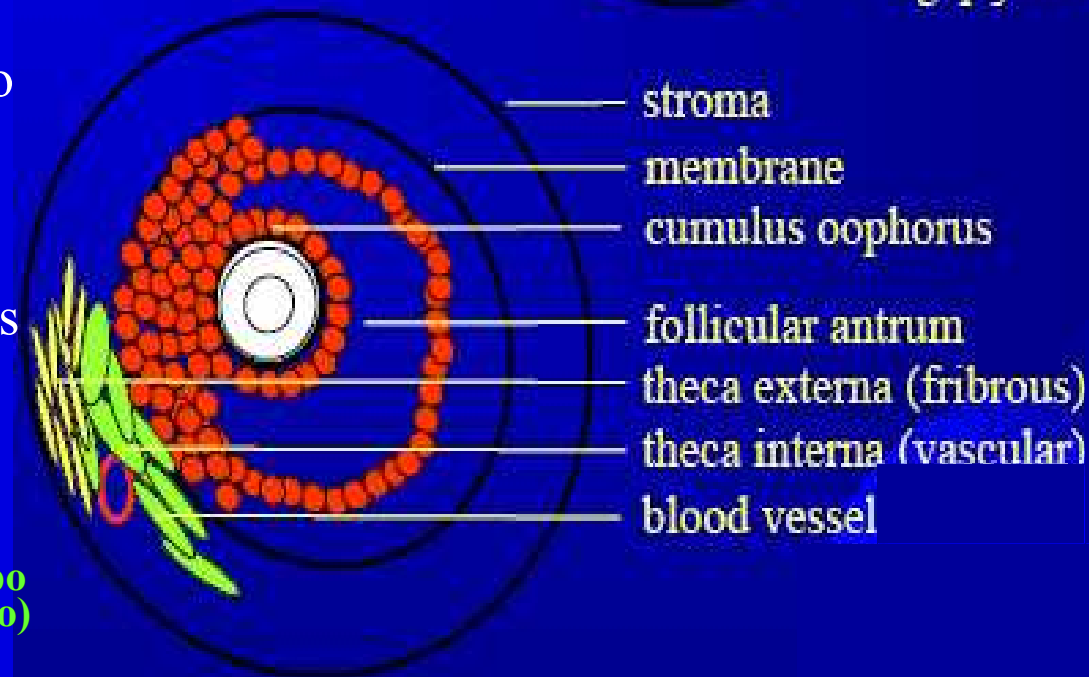
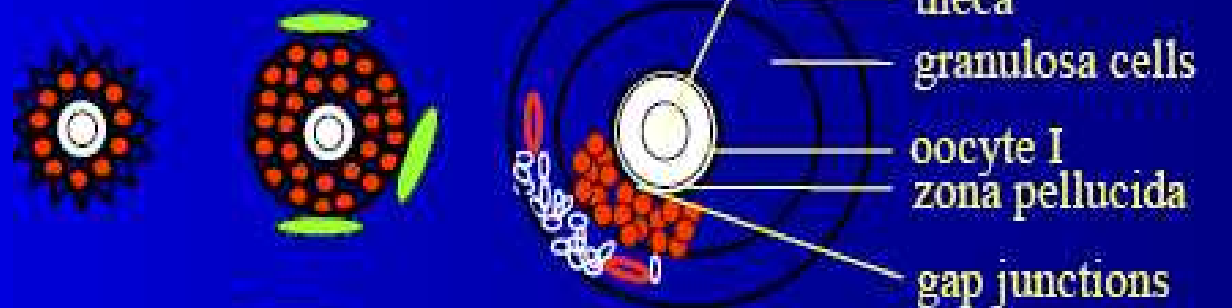
fase preantral : 85 días

fase antral : 8- 12 días

fase preovulatoria : 37 horas

fase lutea : 12- 15 días (cuerpo
luteo = folículo postovulatorio)

3 estadios del desarrollo



Desarrollo y maduración folicular

Vida fetal y neonatal:

Pocos folículos primordiales pueden reasumir el desarrollo esporádica e incompletamente

Pubertad:

Reclutamiento regular de folículos primordiales dentro de un pool de folículos creciendo

Pocos folículos primordiales recomienzan a crecer todos los días, entonces se forma un goteo continuo de folículos desarrollados.

Transición primordial a preantral:

Aumento en el diámetro del folículo primordial desde 20 a 500 μm

Aumento en el diámetro del ovocito desde 60 a 120 μm (tamaño final)

Síntesis de RNA y turnover de proteínas en el ovocito (esencial para la maduración ovocitaria, embrión temprano)

Comunicación bidireccional entre ovocito y células de la granulosa

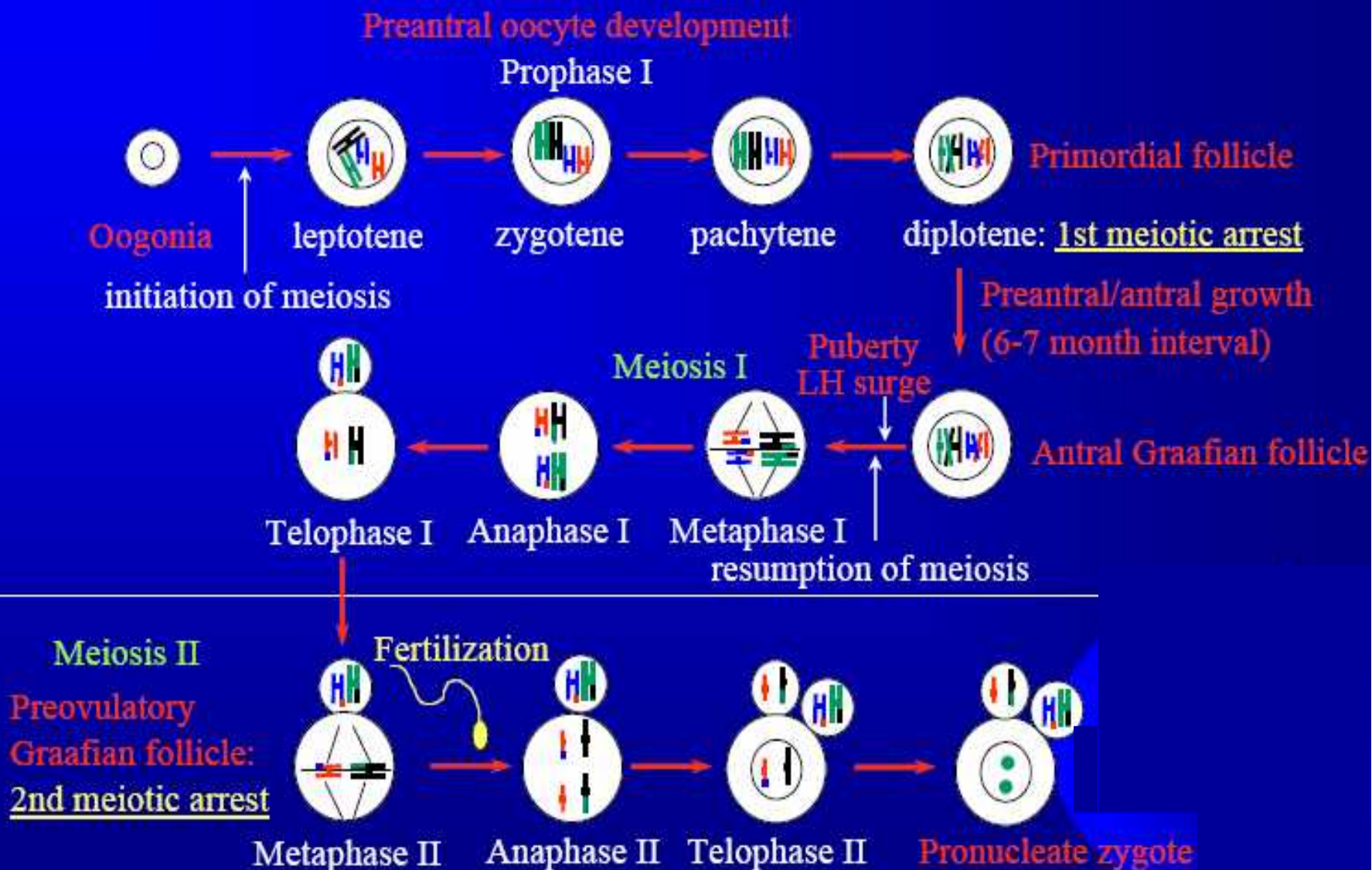
Transición preantral a antral:

Proliferación de las células de la granulosa

Aparición de un fluido viscoso entre células de la granulosa = fluido folicular (secretión de cél. granulosa + transudado sérico)

Síntesis de RNA y turnover de proteínas en el ovocito

Estadíos de la meiosis durante el desarrollo ovocitario/folicular



Rol de las hormonas en la ovogénesis

Cómo algunos folículos primordiales comienzan a desarrollarse como folículos preantrales?

No es comprendido completamente

Parece ocurrir independientemente de cualquier control extraovárico

Participación de acciones paracrinas de citokinas, **EGF**, dentro del ovario

Crecimiento del folículo en estadios tardíos (folículo antral) regulado por gonadotrofinas

Atresia folicular es prevenida por presencia de gonadotrofinas:

- **FSH** = Hormona Folículo-Estimulante
- **LH** = Hormona Luteinizante

FSH y **LH** se unen a receptores foliculares, expresados en fase preantral temprana, para inducir producción y liberación de esteroides que estimulan el crecimiento antral más tardío:

- Receptor para **FSH** en las **células de la granulosa**: aromatización de **andrógenos**, provistos desde las **células de la teca**, a **estrógenos**
- Receptor para **LH** en las **células de la teca**: **andrógenos** y **estrógenos**

Estrógenos pueden obligar a **células de la granulosa** a estimular su proliferación y junto con **FSH** estimulan aparición de receptores de **LH** en capas externas de **células de la granulosa**, crítico para entrar en fase preovulatoria del crecimiento folicular.

Ovogénesis y apoptosis

Apoptosis de células germinales durante el desarrollo ovariano fetal

Apoptosis de células de la granulosa y atresia folicular postnatal

- Atresia básica de folículos inmaduros (iniciado en los ovocitos)
- Atresia cíclica de maduración y folículos completamente maduros (iniciado en células de la granulosa)
(Acción anti-apoptótica de la FSH)

~ 500'000 folículos no-atresicos por ovario al nacimiento (stock de folículos)



Atresia folicular

~ 400 se desarrollaran al estadio preovulatorio y liberaran un ovocito para su posible fertilización

Apoptosis de ovocite durante envejecimiento y terapias para cáncer

- ovocitos encerrados-cúmulos reclutados desde mujeres anosas por superovulación
- ovocitos expuestos a quimio- y/o radioterapia

Comparación entre espermatogénesis y ovogénesis

Similitudes

- Fases de la gametogénesis:

Fase mitótica proliferativa: mitosis de espermatogonias u ovogonias

Fase de crecimiento: aumento en volumen citoplasmático de la espermatogonia u ovogonia para convertirse en espermatocitos I u ovocitos I respectivamente.

Fase meiótica: mecanismo de la meiosis

Diferencias

- Duración y momento de la gametogénesis
- Duración de la fase proliferativa
- Importancia de la fase de crecimiento y momento de la fase de diferenciación
- Momento y resultados de la meiosis
- Sincisio entre tipos celulares espermatogénicos: células conectadas a través de puentes citoplasmáticos

En masculino: gónada masculina sobrelleva cambios en su organización SRY-dirigidos

- Proliferación de las células de los **cordones sexuales** se internan dentro de la región medular estableciendo contacto con ingrowing cordones medulares del mesonefro
- Formación de los cordones testiculares definitivos los cuales incorporan PGC y secretan una membrana externa basal = **cordones seminíferos** (**túbulos seminíferos** en los adultos)
- En cordones seminíferos: PGC se convierten en **Espermatogonia** y células de cordón mesodermal dan salida a las **células de Sertoli**
- Lo holgado del mesénquima se vasculariza y desarrolla como tejido del estroma dentro del cual las células se condensan en cluster para formar las glándulas intersticiales, **células de Leydig**

En femenino: gónada femenina parecen continuar indiferente y no expresa SRY

- **Cordones sexuales** son mal-definidos
- Pequeños clusters de células rodeando las PGC, llamadas **Ovogonias**, para iniciar la formación de los **folículos Primordiales**
- Células mesenquimales dan salida a las **células de la Granulosa** del folículo y Ovogonia se transforma en **Ovocitos**

Diferenciación de los 2 sexos

Dependiente de la actividad endócrina del testículo fetal

