

Gametogénesis

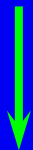
Lic. Adriana Caille

**Laboratorio de Estudios Reproductivos
Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas
Universidad Nacional de Rosario**

DEFINICIÓN DE GAMETOGENÉISIS

Stem cells =

Células Germinales Primordiales (**PGC**)



Gametas =

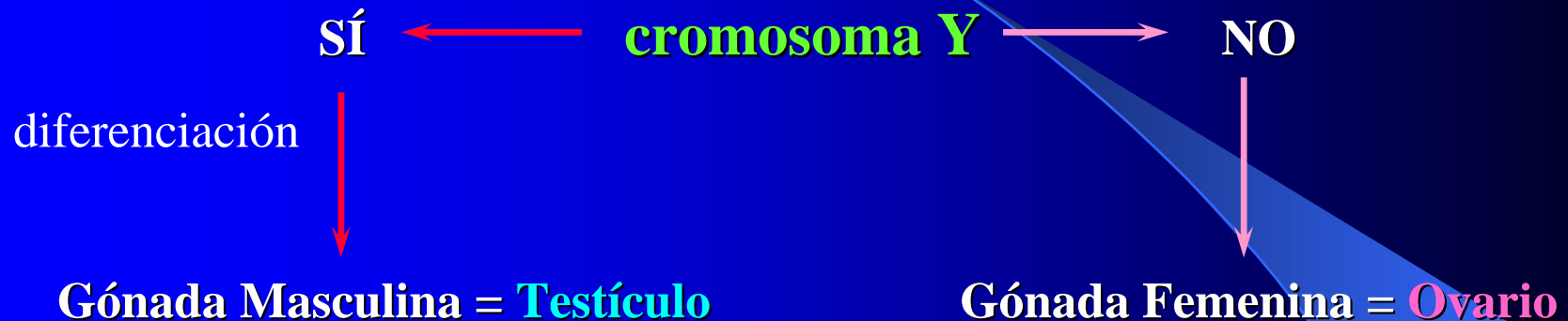
Espermatozoide = **Espermatogénesis**

ú

Ovocitos = **Ovogénesis**

DIFERENCIACIÓN SEXUAL

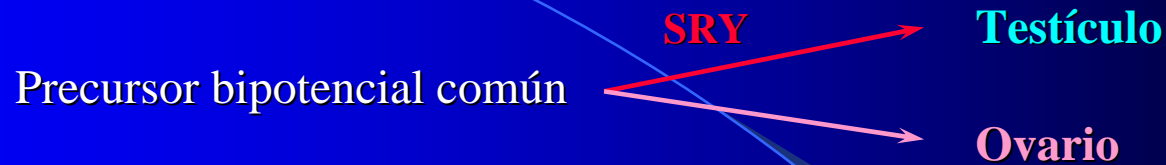
Determinante genético del sexo en **Cromosoma Y**



gen determinante - Testicular = **SR \bar{Y}** (Sex-determining Region of the Y chromosome)

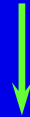
- 📌 brazo corto del **Cromosoma Y**
- 📌 enciende o controla regulación génica para expresión de otros genes down-stream (factor de transcripción)

DESARROLLO DE LAS GÓNADAS



Formación de Gónadas:

- Tejido Mesenquimal Somático = Matriz Gonadal
- Células Germinales Primordiales (**PGC**)



Embrión de 3 semanas: • **PGC** en epitelio del saco vitelino

Embrión de 4 semanas: • **PGC** proliferan y migran desde saco vitelino a cresta genital

- Gónadas Indiferenciadas

Embrión de 6 semanas: • se completó colonización por **PGC**

Embrión de 6-8 semanas: **Macho**: • Ruta Testicular: Expresión del **SRY**

📌 Decisión inicial de 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 presencia de una población de
células germinales normales

2X para ovario

1X para testículo

TESTÍCULO

Testículo

Tejido Intersticial

Cél. de Leydig → Andrógenos «Testosterona»

Tubular Cordonos/
Túbulos Seminíferos

Cél. de Sertoli → MIS/AMH
«Müllerian-Inhibiting Substance»
«Anti-Müllerian Hormone»

PGC → Espermatogonia → Espermatozoide

Cél. Mioides



OVARIO

Tejido Intersticial = glándulas intersticiales en estroma

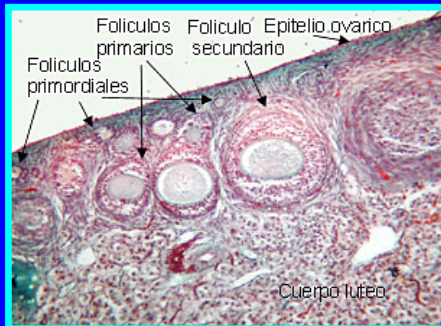
Ovario

Folículos

Cél. Granulosa → Andrógenos

Cél. Teca → ↓ Estrógenos

PGC → Ovogonia → Ovocitos



ESPERMATOGÉNESIS

Comienza:	División de Espermatogonias
Finaliza:	Formación de Espermatozoides
Inicio:	Pubertad
Prosigue:	Contínuamente

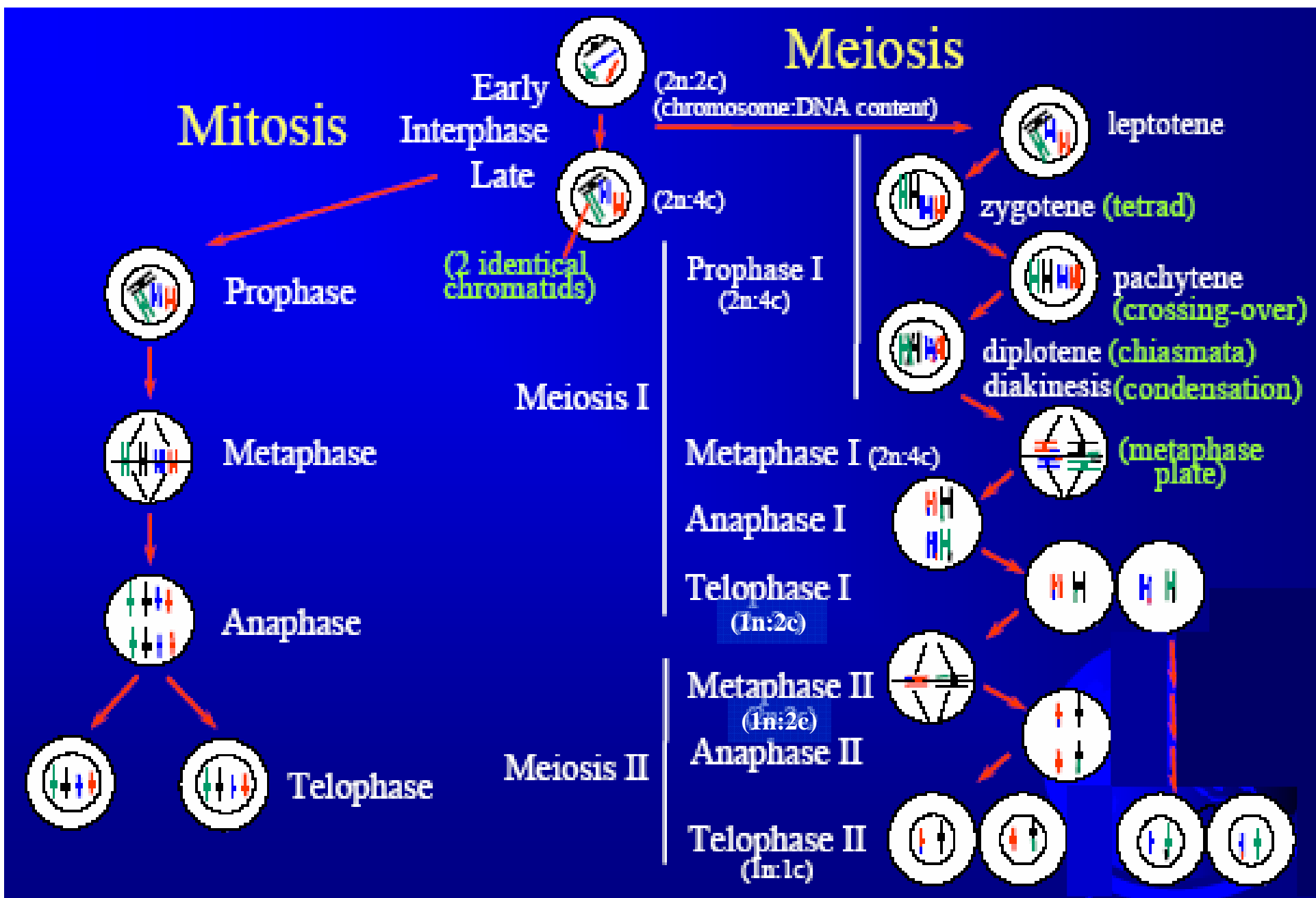
LOCALIZACIÓN Y TIEMPO PARA COMPLETARSE

Ocurre:	Túbulos Seminíferos del Testículo.
Tarda:	64 días en el Hombre.

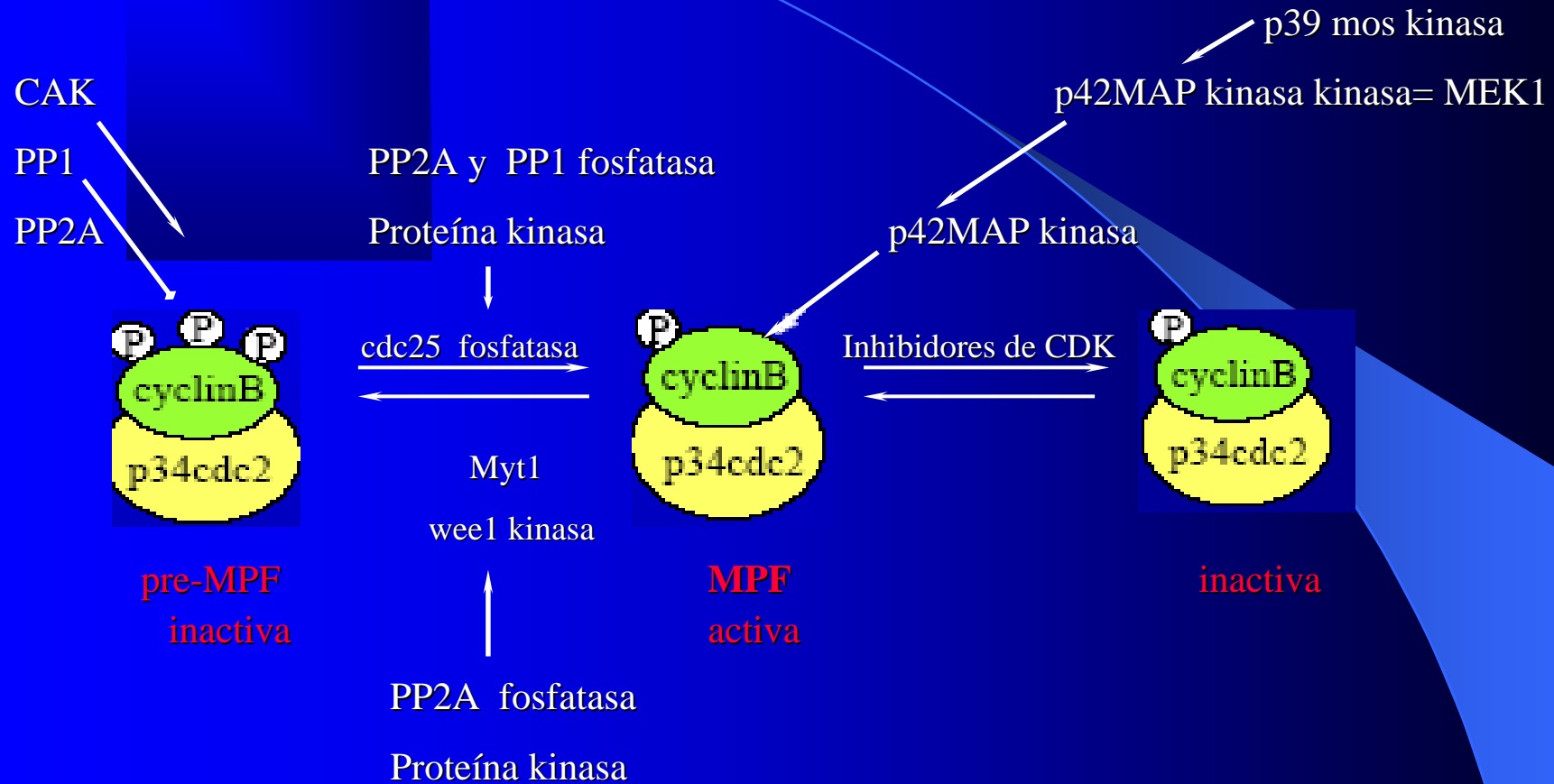
ESPERMATOGÉNESIS

TRES FASES PRINCIPALES

- 📌 **Fase Mitótica Proliferativa:** aumenta el número de células
(Espermatogonias)
- 📌 **Fase Meiótica:** se divide el número de cromosomas, diversidad genética
(Espermatocitos I a II y Espermatocitos II a Espermátides)
- 📌 **Fase de Diferenciación = Espermiogénesis:** «embalaje de cromosomas para entrega»
(Espermatidas a Espermatozoide)



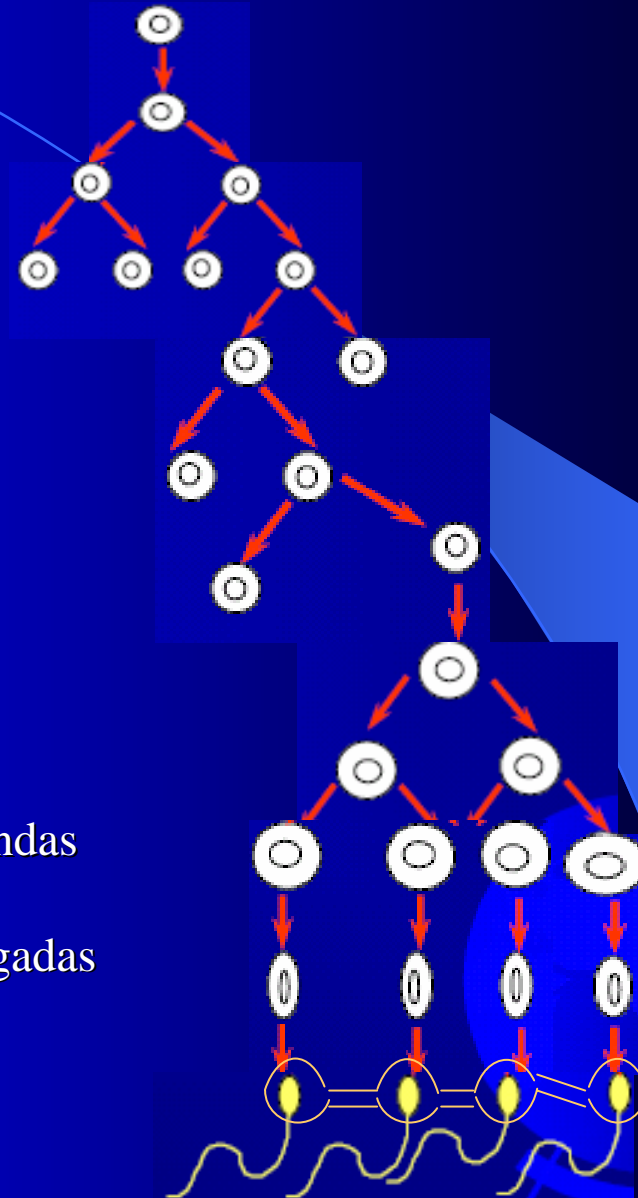
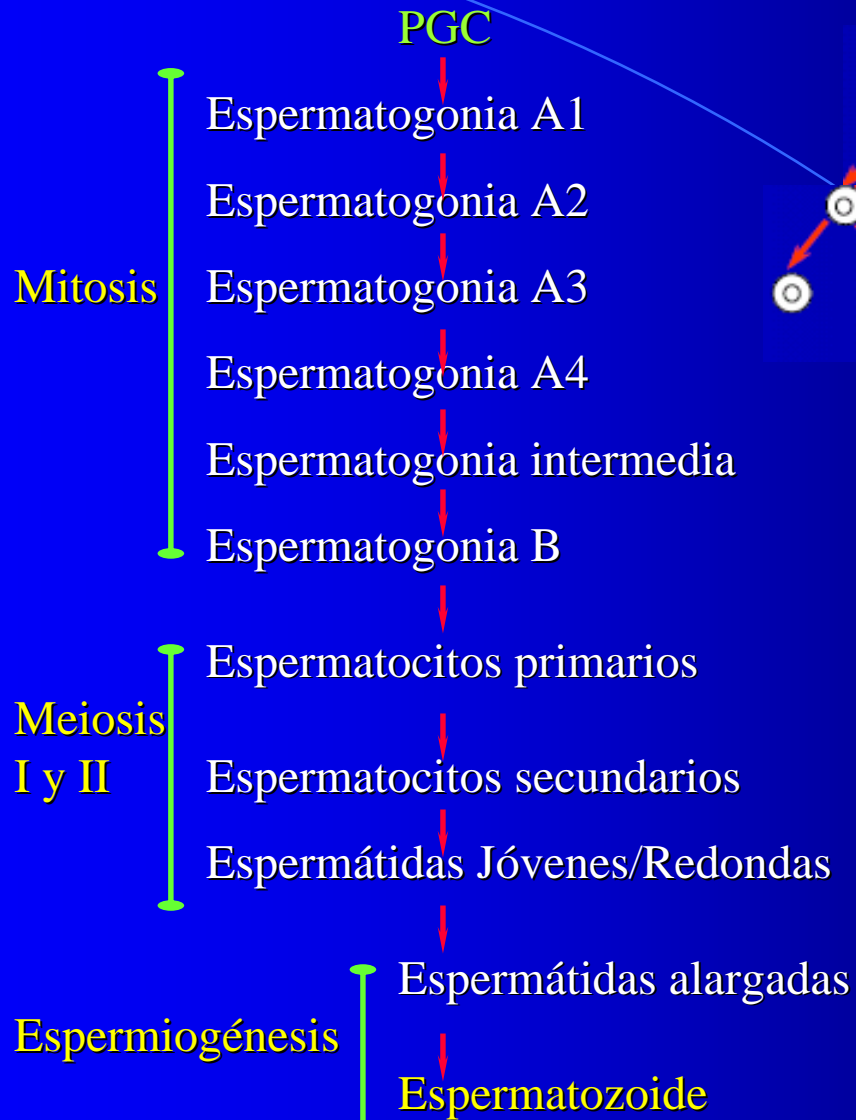
CONTROL DE LA MEIOSIS



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

ESPERMATOGÉNESIS

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

Meta: Producción Continua de Espermatozoides

📌 Rendimiento de la Espermatogénesis

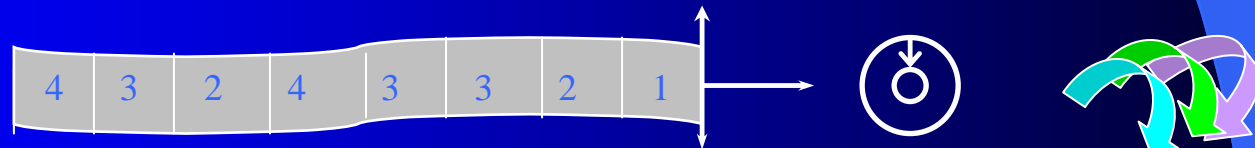
Velocidad constante y característica. Tiempo para completarla: **64 días**
(Desde entrada de Espermatogonia A a la primera mitosis a liberación de sus Espermatozoides descendientes)

📌 Ciclo de la Espermatogénesis (ocurre en tiempo)

- Inicio cíclico en un punto particular del túbulo
- Rondas iniciadas a intervalos de tiempo constantes
- Duración **16 días** y engloba **6 estadios**, ocurren al mismo tiempo, 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



📌 Espermación: liberación de Espermatozoides en el lumen de los túbulos seminíferos, pasaje a través de la cola del epidídimo: **10 días**

CÉLULAS DE SERTOLI

Estarían Relacionadas en la Organización de la Producción, Ciclos y Ondas de la Espermatogénesis

- ✚ **C.S.** adyacentes presentan gran cantidad de uniones tipo gap, ocurriría la comunicación y sincronización
- ✚ **C.S.** asociadas con células de la línea espermatogénica:
 - Cél. de Sertoli-espermatocitos (gap junctions)
 - Espermatocitos-espermátidas (especializaciones ectoplasmáticas)
 - Cél. de Sertoli-espermátidas elongadas (complejos tubulo-bulbares)

ESPERMIOGÉNESIS

Fase de Diferenciación de la Espermatogénesis

Espermátidas

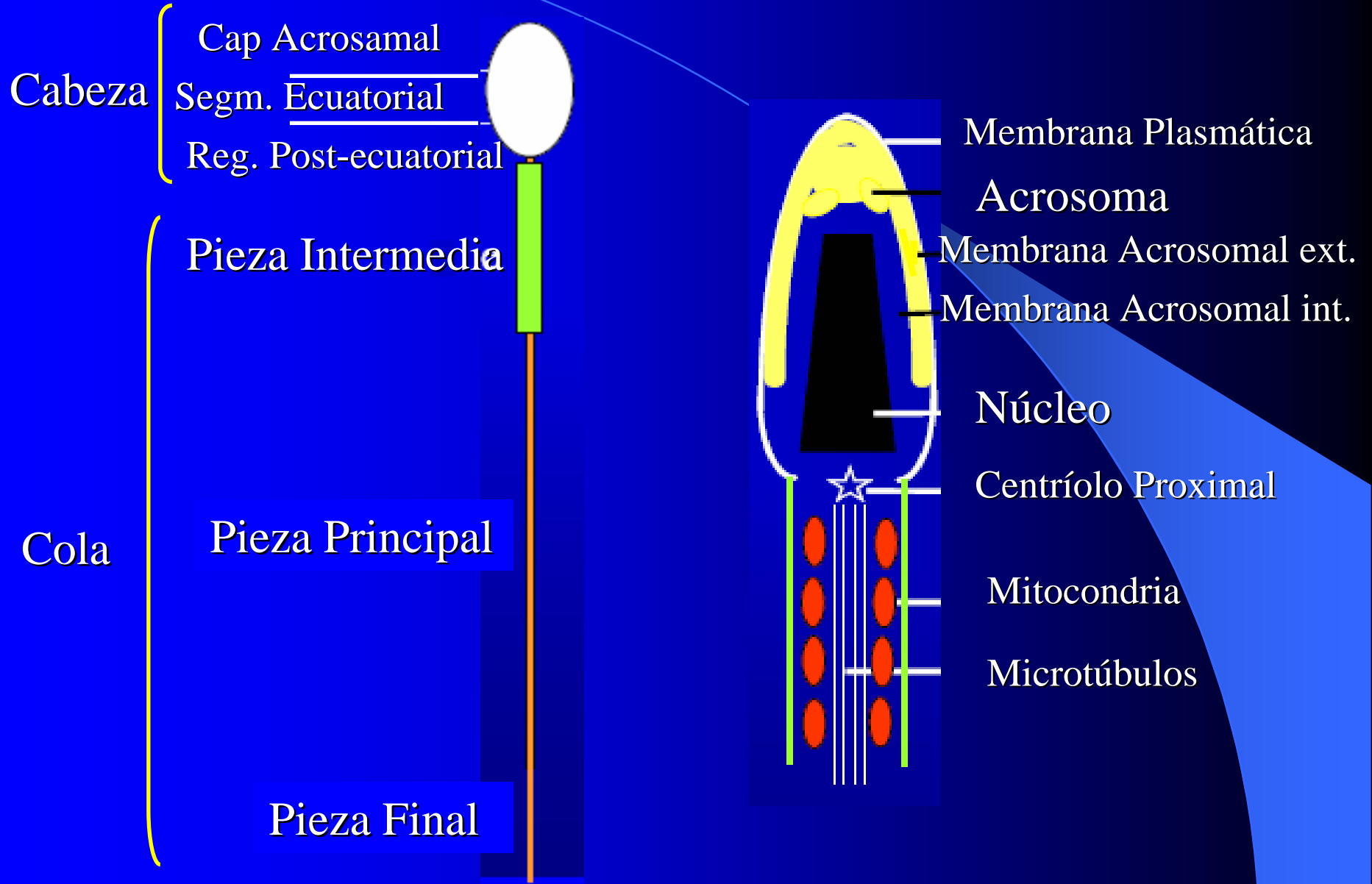


Espermatozoides



- 📌 Remodelado Morfológico:
 - Cambio de forma: redonda a **Alargada**
 - Eliminación del citoplasma
- 📌 Condensación de la Cromatina (protaminas)
- 📌 Generación de **Cola**, propulsión de avance
- 📌 Formación de **Pieza Intermedia**, mitocondrias (energía)
- 📌 Formación del **Segmento Ecuatorial** y **Región Postacrosomal**
- 📌 Desarrollo del **Cap Acrosomal** (enzimas)

ESPERMATOZOIDE



HORMONAS EN LA ESPERMATOGÉNESIS

Pubertad Aumento de Niveles de Andrógenos y
Comienzo de Espermatogénesis

- ✦ **LH:** receptores en **Cél. de Leydig**, estimula producción de **Testosterona**
- ✦ **Testosterona:** pasa a túbulos, receptores de andrógeno dentro de **Cél. de Sertoli**
- ✦ **FSH:** receptores en **Cél. de Sertoli**, estimula:
 - síntesis de RNA y proteínas
 - movilización de fuentes de energía
 - producción del fluido testicular
 - output de las proteínas de Cél. de Sertoli, ABP e inhibina
 - producción de receptores intracelulares de andrógenos
- ✦ **Testosterona** y **FSH** sinérgicamente en las **Cél. de Sertoli**, permiten completar la **Espermatogénesis**

ESPERMATOGÉNESIS Y APOPTOSIS

Muerte Celular Programada: Espermatogonia, Espermatocito y Espermátida

📌 Rol durante la Espermatogénesis

- Regular Nro. Cél. Germinales (número apropiado que puedan ser soportadas y maduras por las Cél. de Sertoli)
- Remover Cél. Aberrantes (falta reparación del DNA o presencia de anomalías cromosómicas)

📌 Inductores

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

📌 Control en Células Espermatogénicas

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

OVOGÉNESIS

Comienza: División de la Ovogonia

Finaliza: Formación de un Ovocito II

Localización y Tiempo para que se complete

Ocurre: Ovario

Inicio: Vida fetal

Se arresta 2 veces:

- Estadío Diploteno (Profase I) de la Meiosis I
- Metafase II de la Meiosis II, 13 a 50 años (pubertad - menopausia)

OVOGÉNESIS

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



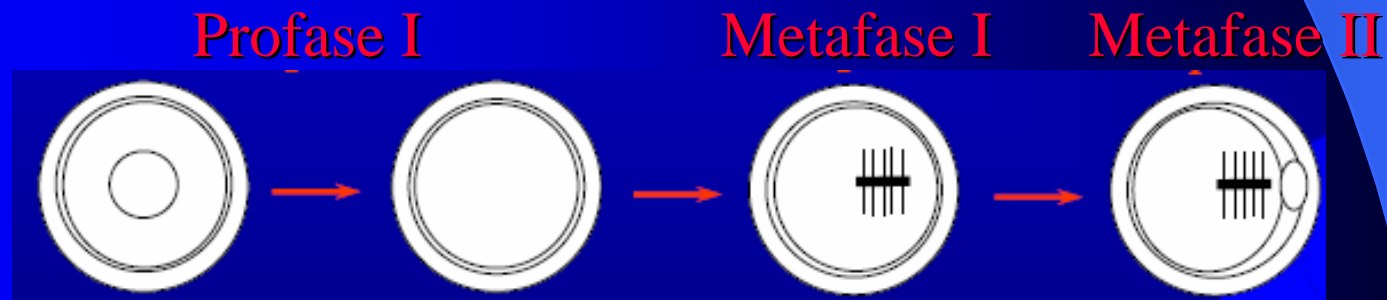
MADURACIÓN MEIÓTICA

Ovocito I arrestado al estadio Diploteno (Profase I) de la Meiosis I

Se reanuda la Meiosis y progresa hasta Metafase II.

OCURRE BAJO 2 CONDICIONES:

- 📌 Folículos Antrales: oleada de gonadotrofina preovulatoria endógena o gonadotrofina exógena
- 📌 In vitro: espontáneamente en ovocitos competentes recuperados desde los Folículos



Estadíos: GV GVBD
 Ruptura de Vesícula Germinal

DESARROLLO FOLICULAR

Folículos Primordiales

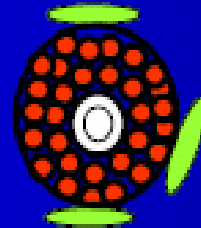
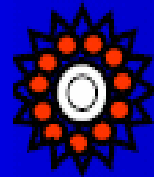
= **unidad funcional del ovario**

puede permanecer
arrestado mas de 50 años



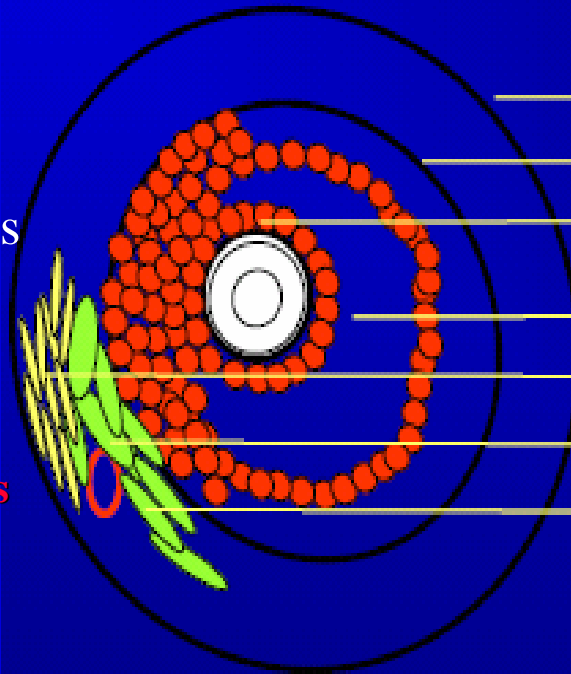
crecimiento ↓

Folículos Primarios
(Preantrales)



Folículos Secundarios
(Antrales)

Folículos Preovulatorios



3 ESTADIOS DEL DESARROLLO

Fase Preantral: **85 días**

Fase Antral: **8 - 12 días**

Fase Preovulatoria: **37 horas**

Fase Lútea : **12 - 15 días**

(Cuerpo Lúteo = Folículo Postovulatorio)

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 en Crecimiento
- ✦ Pocos Folículos Primordiales recomienzan a crecer todos los días, entonces se forma un goteo continuo de Folículos Desarrollados.

DESARROLLO Y MADURACIÓN FOLICULAR

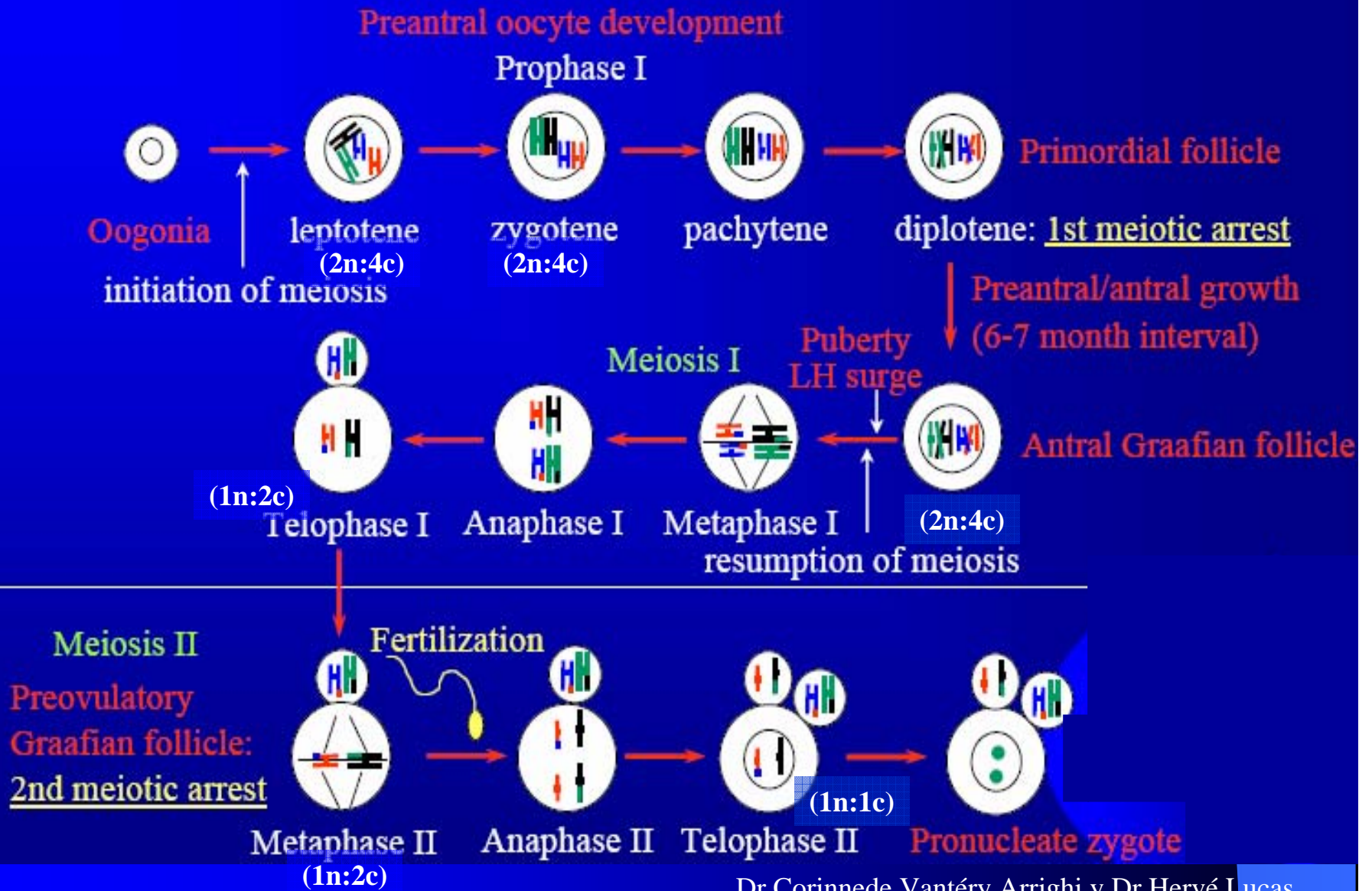
Transición Primordial a Preantral:

- 📌 Aumento en el diámetro del Folículo Primordial (de 20 a 500 μm)
- 📌 Aumento en el diámetro del Ovocito (de 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 Cél. de la Granulosa

Transición Preantral a Antral:

- 📌 Proliferación de Cél. de la Granulosa
- 📌 Aparición de un fluido viscoso entre Cél. de la Granulosa = Fluido Folicular y formación del Antro Folicular
 - ➔ . Secreción de Cél. Granulosa (mucopolisacáridos)
 - ➔ . Transudado Sérico
- 📌 Síntesis de RNA y turnover de proteínas en el Ovocito

ESTADÍOS DE LA MEIOSIS DURANTE EL DESARROLLO OVOCITARIO/FOLICULAR





HORMONAS EN LA OVOGÉNESIS

✦ Gonadotrofinas regulan Crecimiento del Folículo en Estadíos Tardíos (Folículo Antral)

- Gonadotrofinas previenen Atresia Folicular:

FSH = Hormona Folículo-Estimulante

LH = Hormona Luteinizante

- **FSH** y **LH**: unión a Receptores Foliculares (expresados en Fase Preantral Temprana), inducen producción y liberación de Esteroides estimulando el crecimiento Antral más tardío:

- **Receptor FSH** (cél. de la Granulosa): aromatización de **Andrógenos** (cél. de la Teca) a **Estrógenos**

- **Receptor LH** (cél. de la Teca): **Andrógenos** y **Estrógenos**

- **Estrógenos** estimulan proliferación de **Cél. de la Granulosa** y junto a **FSH** estimulan aparición de **Receptores LH** en capas externas de **Cél. de la Granulosa**, crítico para Fase Preovulatoria del Crecimiento Folicular.

OVOGÉNESIS Y APOPTOSIS

📌 Apoptosis de Células Germinales: Desarrollo Ovariano Fetal

📌 Apoptosis de Cél. de la Granulosa y Atresia Folicular Postnatal

- Atresia básica de Folículos Inmaduros (inicia en Ovocitos)
 - Atresia cíclica de maduración y Folículos Completamente Maduros (inicia en Cél. de la Granulosa)
- (Acción anti-apoptótica de la **FSH**)

~ **500.000 Folículos No-Atrésicos/Ovario al nacimiento (Stock de Folículos)**



Atresia Folicular

~ **400 se desarrollarán a Estadío Preovulatorio Liberando un Ovocito para posible Fertilización**

📌 Apoptosis de Ovocitos durante envejecimiento y terapias para cáncer

- Ovocitos encerrados-cúmulos reclutados desde mujeres añosas por superovulación
- Ovocitos expuestos a quimio- y/o radioterapia

COMPARACIÓN OVOGÉNESIS Y ESPERMATOGÉNESIS

SIMILITUDES

📌 FASES DE LA GAMETOGÉNESIS:

- Fase Mitótica Proliferativa: mitosis Ovogonias o Espermatogonias
- Fase de Crecimiento: aumento volumen citoplasmático de Ovogonia o Espermatogonia para convertirse en Ovocitos I o Espermatocitos I, respect.
- Fase Meiótica: mecanismo de la meiosis

DIFERENCIAS

- 📌 Duración y Momento de Gametogénesis
- 📌 Duración de Fase Proliferativa
- 📌 Importancia de Fase de Crecimiento y Momento de Fase de Diferenciación
- 📌 Momento y Resultados de Meiosis
- 📌 Sincisio entre tipos Cel. Espermatogénicos: Cél. conectadas a través de Puentes Citoplasmáticos

EN MASCULINO: Gónada Masculina sobrelleva cambios en su organización SRY-dirigidos

- ✦ Proliferación de Cél. de Cordones Sexuales (se internan en región medular estableciendo contacto con ingrowing de cordones medulares del mesonefro)
- ✦ Formación de Cordones Testiculares Definitivos, los cuales incorporan PGC y secretan una membrana externa basal = Cordones Seminíferos (Túbulos Seminíferos en adulto)
- ✦ En Cordones Seminíferos: PGC se convierten en Espermatogonia y Cél. de Cordón Mesodermal dan salida a las Cél. de Sertoli
- ✦ Espacio mesénquimal se vasculariza y desarrolla como tejido del estroma, en este las cél. se condensan en cluster para formar las Glándulas Intersticiales, Cél. de Leydig

EN FEMENINO: Gónada Femenina parece continuar indiferente y no expresa **SRY**

- ✦ **Cordones sexuales** son mal-definidos
- ✦ Pequeños clusters de cél. rodeando las **PGC**, llamadas **Ovogonias**, para iniciar la formación de los **Folículos Primordiales**
- ✦ Cél. mesenquimales dan salida a las **Cél. de la Granulosa** del **Folículo** y la **Ovogonia** se transforma en **Ovocito**