INFLUENȚA FACTORILOR INTRINSECI ȘI EXTRINSECI ASUPRA DEZVOLTĂRII CELULELOR SOMATICE ȘI GERMINALE

INFLUENCE OF INTRINSIC AND EXTRINSIC FACTORS ON SOMATIC AND GERM CELLS DEVELOPMENT

CZU: 611.013.1:616.697 **https://doi.org/10.59295/spd2024n.33**

Ion BALAN,
ORCID: 0000-0002-5431-6057
e-mail: balanion@rambler.ru
Universitatea de Stat din Moldova
Dinu GAVOJDIAN,
ORCID: 0000-0001-9603-881X
e-mail: gavojdian_dinu@animalsci-tm.ro
Institutul de Cercetare și Dezvoltare pentru Creșterea Bovinelor, Baloteşti, România
Nicolae ROŞCA,
ORCID: 0000-0003-4705-5618
e-mail: nicolaerosca27@gmail.com
Universitatea de Stat din Moldova
Sergiu BALACCI,
ORCID: 0000-0001-9961-6806
e-mail: sergiobalacci@gmail.com
Universitatea de Stat din Moldova
Vladimir BUZAN,
ORCID: 0000-0002-4982-1315
e-mail: vladimirbuzan@yahoo.com
Universitatea de Stat din Moldova
Vlada FURDUI,
ORCID: 0000-0002-2232-3236
e-mail: vlada.furdui@mail.ru
Universitatea de Stat din Moldova
Galina OSIPCIUC,
ORCID: 0009-0000-6165-6490
e-mail: galadok@rambler.ru
Institutul Ştiinţifico-Practic de Biotehnologii în Zootehnie și Medicină Veterinară, Maximovca, r-l Anenii Noi, Republica Moldova
Vasile HAREA,
ORCID: 0000-0003-1278-1089
e-mail: hareavasile3@gmail.com
Universitatea de Stat din Moldova

Parascovia TURCANU,
ORCID: 0000-0002-4189-8347
e-mail: paula_b1988@yahoo.com
Universitatea de Stat din Moldova
Valerian POPA,
ORCID: 0009-0004-8706-7255
e-mail: popa.valerian@sti.usm.md
Universitatea de Stat din Moldova
Ecaterina VÎHRIST,
ORCID 0000-0002-2217-8331
e-mail: ecaterina.vihrist@sti.usm.md
Universitatea de Stat din Moldova
Artiom FILIPPOV,
ORCID: 0009-0004-4587-0808
e-mail: filippovpitomnik@mail.ru
Universitatea de Stat din Moldova
Vlad TEMCIUC,
ORCID: 0000-0002-0478-0409
e-mail: temciuc95@ mail.ru
Universitatea de Stat din Moldova

Summary. *Mammalian spermatogenesis is the most complex regulated process of cell development and represents a specific physiological process for the study of the peculiarities of the mechanism of spermatogenesis and for perceiving the basic evolution of all developmental processes, since it involves specific molecular processes of somatic and sex cells. Spermatogenesis generates spermatozoa from spermatogonal stem cells through several stages and comprises spermatocytogenesis, meiosis and spermiogenesis with the continuous unfolding of molecular events of mitosis, meiosis and epigenetic dynamic changes at the morphological and molecular level. Spermatogenesis establishes some dynamic changes by overlapping the functions of different types of cells and is maintained by different physiological factors impacting testicular morphofunction. The existing overlaps complicate the conclusive elucidation of the individual roles of different somatic and germ cells in the self-renewal, proliferation and apoptosis of spermatogonial stem cells and create difficulties in understanding the contribution of distinct signaling molecules during spermatogenesis. Several factors, compounds secreted by all somatic cells, including Sertoli cells, peritubular myoid cells and Leydig cells are involved in the regulation and development of spermatogenesis, but the mechanisms by which these factors interact in somatic and germ cells are largely unknown and a comprehensive study of these cells is needed.*

Keywords: *germ cells, somatic cells, spermatogenesis.*

INTRODUCERE

Spermatogeneza mamiferelor este cel mai complex reglementat proces de dezvoltare celulară și reprezintă un proces fiziologic specific pentru studiul particularităților

mecanismului spermatogenezei și pentru perceperea evoluției de bază a tuturor proceselor de dezvoltare, deoarece implică procese moleculare specifice ale celulelor somatice și sexuale. Spermatogeneza generează spermatozoizii din celulele stem spermatogonale prin mai multe etape și cuprinde spermatocitogeneza, meioza si spermiogeneza cu desfășurarea continuă a evenimentelor moleculare ale mitozei, meiozei și modificărilor dinamice epigenetice la nivel morfologic și molecular. Posibilele disfuncții fiziologice în unul dintre aceste evenimente poate duce la tulburări de spermatogeneză cu consecințe de infertilitate. Tulburările de spermatogeneză, productivitatea și eficiența spermatogenezei pot fi cauzate de un șir de factori ai mediului, referitor la dezvoltarea pubertală, populațiilor de celule germinale degenerate, îmbătrânirii, alimentației, anotimpului anului, interacțiunii celulelor germinale cu celulele somatice, factorilor endocrini și paracrini, factorilor de creștere, moleculelor de semnalizare etc, care contribuie la reglarea spermatogenezei. Spermatogeneza implică multe tipuri de celule somatice și sexuale și este reglementată de o combinație de semnale extracelulare, interacțiuni celulare și circuite moleculare intrinseci. Cercetarea în spermatogeneză a fost accelerată prin aplicarea diverselor tehnologii, culturi de celule, metode, dar până în prezent un model complet al spermatogenezei nu a fost încă determinat, în ciuda elucidării multor funcții fiziologice și moleculare, ceea ce include acest subiect de cercetare pentru îmbunătățirea cunoștințelor cu privire la acest proces. De asemenea, în acest context, pentru o mai bună înțelegere a procesului general al spermatogenezei încercăm să elucidăm pe scurt specificația, dezvoltarea și diferențierea celulelor germinale, inclusiv inițierea meiotică, iar pe baza funcției biologice și dezvoltării celulelor Leydig, Sertoli și mioide peritubulare să revizuim rolul emergent al celulelor somatice și germinale în spermatogeneză.

PARTICULARITĂȚI ALE DEZVOLTĂRII CELULELOR SOMATICE ȘI GERMINALE PRIMORDIALE

Menținerea concentrației celulelor somatice și germinale depinde de un șir de factori identificați extrin- și intrinseci. Acești factori, în majoritate, sunt secretați de celulele somatice testiculare - celulele Sertoli din interiorul tubilor seminiferi, celulele Leydig din stroma dintre tubii seminiferi, celulele mioide peritubulare, celulele interstițiale și celulele din sistemele de circulație.

În timpul dezvoltării pubertale, gonocitele reiau mitoza, se diferențiază în spermatogonii și inițiază spermatogeneză, altele se transformă în celule stem spermatogoniale, care mențin procesul de spermatogeneză pe tot parcursul vieții prin auto-reînnoire și diferențiere continuă în spermatocite pentru a produce spermatozoizi în testicul. Principalele tipuri de celule germinale pe tot parcursul continuu de proliferare și diferențiere celulară a spermatogenezei sunt spermatogoniile (celulele mitotice care alimentează spermatogeneza, inclusiv celulele stem spermatogoniale), spermatocitele (unde are loc meioza) și spermatidele, care împreună reflectă spermiogeneza, în ansamblu. De asemenea, în procesul de spermatogeneză participă grupuri separate, corespunzătoare celulelor testiculare somatice, în special celulele Sertoli, principalele celule suport pentru sperma-

togeneză, dar și alte tipuri de celule, precum celulele Leydig, peritubulare, endoteliale și macrofage.

Celulele somatice (Sertoli, mioide peritubulare, Leydig) sunt prezente în lumenul și membrana exterioară a tubilor seminiferi, inclusiv celulele interstițiale și cele din sistemele de circulație (limfocitele, fibroblastele și macrofagele), care înconjoară tubii seminiferi joacă un rol esențial în spermatogeneză. Numărul acestor celule somatice, în special, al celulelor Leydig și Sertoli, sunt dependente de factorii intrin- și extrinseci, vârstă, perioada și intensitatea de reproducere. Odată cu creșterea concentrației celulelor Leydig și Sertoli crește, respectiv, și volumul de parenchim al testiculelor. Deși structura intercelulară generală a testiculelor este asemănătoare, reglementarea factorilor de mediu tinde să se mențină în specificația celulelor germinale primordiale, cu relevarea diferențelor specifice la diverse mamifere. Celulele germinale primordiale încep să migreze către gonade, care se formează la scurt timp după specificarea lor și devin gonocite. Există câteva studii despre influența factorilor externi și interni de mediu asupra auto-înnoirii și diferențierii celulelor stem spermatogonale, inclusiv a celor endocrini și influența benefică a hipoxiei pentru proliferare. Sistemul endocrin, compus dintr-o rețea complexă de organe și glande, prin intermediul hormonilor coordonează și reglează metabolismul, dezvoltarea și reproducerea corpului. Pe cale autocrină se realizează semnalizarea celulară, care provine de la aceeași celulă și acționează asupra aceluiași tip de celulă, iar prin influența paracrină se reglează comunicarea celulară produsă de celulă pentru a induce modificări în celulele din apropiere. Acești factori importanți paracrini și autocrini asociați cu spermatogeneza sunt, în primul rând, androgenii și alți hormoni secretați de diferite tipuri de celule somatice, inclusiv celulele Leydig, Sertoli, și mioide peritubulare. Reglarea morfofuncțională a acestor celule somatice este necesară pentru derularea adecvată a procesului de spermatogeneză.

SPECIFICAȚIA, DEZVOLTAREA ȘI DEFERENȚIEREA CELULELOR GERMINALE

Prin succesiune mitotică spermatogoniile sunt implicate în procesul de meioză. Potrivit modelului acceptat meioza este inițiată de acidul retinoic și se inhibă de substanțe, care degradează acest acid. Acest model a fost recent contestat, deoarece celulele germinale fetale sunt lipsite de enzimele de sinteză a acidul retinoic. Mai mult, recent s-a menționat, că acest acid este necesar numai pentru diferențierea spermatogoniilor, dar nu și pentru declanșarea meiotică prin factorii moleculari intrinseci ca răspuns la semnalizarea acidului retinoic la începutul diferențierii spermatogoniilor. Gradul de activitate a factorilor moleculari intrinseci este cel mai mare în spermatogonii în perioadele inițiale ale spermatogenezei și scade atunci, când celulele intră în faza de meioză și atinge cele mai scăzute niveluri de activitate spre sfârșitul spermatogenezei.

În ultimele două decenii un număr mare de factori ai diferențierii spermatogoniilor și inițierii meiotice au fost identificați și a fost revizuită relația lor de reglementare prin împărțire în două grupe funcționale: cei care mențin concentrația celulelor stem

și cei care promovează diferențierea spermatogoniilor. Pe măsură ce spermatogoniile suferă diferențiere, reorganizarea cromatinei în timpul spermatogenezei este reflectată de dizolvarea și restaurarea acesteia în procesul de meioză. Meioza este o fază prelungită a ciclului celular, în timpul căreia celulele trec prin subfazele leptonem, zigonem, pachinem, diplonem și diakineză cu evenimentele de bază evolutive. Posibilele devieri în aceste procese cruciale necesită de a fi monitorizate de o serie de sisteme de supraveghere, deoarece pot duce la aneuploidie și instabilitate genetică. Deși multe regiuni care sunt deschise în spermatogonii sunt închise în timpul meiozei, chiar și mai multe regiuni noi deschise sunt stabilite în spermatocitele pahitene din cromozomii sexuali, care sunt ulterior închise în spermatide rotunde. Evoluția postmeiotică a spermatidelor, cunoscută și sub denumirea de spermiogeneză, se caracterizează prin modificări morfologice dramatice ale spermatidelor, inclusiv prin formarea de organite speciale, cum sunt flagelul și acrozomul, condensarea nucleului și eliminarea majorității citoplasmei și remodelarea cromatinei. Aceste modificări morfologice, inclusiv remodelarea cromatinei în timpul spermiogenezei este mai dramatică decât remodelarea acesteia în celelalte etape ale spermatogenezei. De asemenea, se menționează, că efectele nocive ale expunerii masculilor la factorii de mediu, inclusiv alimentația neechilibrată, substanțele toxice și stresul, pot fi transmise descendenților, prin mecanisme, care nu sunt pe deplin elucidate.

COMUNICAREA CELULELOR GERMINALE SERTOLI ÎN PROCESUL DE SPERMATOGENEZA

Comunicarea celulelor Sertoli cu celulele stem spermatogoniale se realizează la nivelul structurii testiculare și prin rolul important în dezvoltarea celulelor stem spermatogoniale și activității funcționale testiculare. Celulele Sertoli din tubii seminiferi posedă multiple particularități distinctive referitor la fenotipurile și morfologia lor biochimică. Particularitățile morfologice ale celulelor Sertoli sunt exprimate printr-un reticul endoplasmatic neted, abundența picăturilor lipidice, nucleoli bine dezvoltați, diverse joncțiuni intercelulare, mitocondrii și nuclee cu formă neregulată. Celulele Sertoli sunt reglatori specifici în procesul de auto- și reînnoire și diferențiere a celulelor stem spermatogoniale. Înțelegerea mecanismului de reglare a echilibrului dintre auto-reînnoire și diferențierea celulelor stem spermatogoniale este foarte importantă pentru spermatogeneză, iar celulele Sertoli joacă un rol semnificativ în modularea acestor procese prin secretarea citokinelor și factorilor de creștere. De exemplu, acidul retinoic din celulele Sertoli, ca inductor primar în țesutul testicular, joacă un rol important în procesul de meioză în cordoanele seminifere ale testiculelor și în derularea spermatogenezei. Lipsa enzimelor producătoare de acid retinoic în celulele Sertoli duce la eșecul spermatogoniei de a se include în meioză. Mai mult, concentrațiile mici de celule Sertoli, diminuarea numărului și volumului celulelor germinale, concomitent cu reducerea cantității și calității spermei și influența altor factori ai mediului (acidul retinoic) sunt principalele cauze ale îmbătrânirii testiculare, în special, a epiteliului seminifer. Epiteliului seminifer, în timpul diferitelor stadii de dezvoltare prin intermediul proteinei secretate de celulele Sertoli și

spermatogoniile testiculelor adulte, contribuie la diferențierea celulelor stem spermatogoniale prin căile autocrine și paracrine, care vizează importanța factorului proteic al celulelor stem ca potențial candidat pentru izolarea și identificarea celulelor germinale diferențiate în spermatogeneză. Prin urmare, influența factorului celular stem servește pentru o mai bună înțelegere a spermatogenezei și intervine cu un rol important în reducerea apoptozei în procesul de diferențiere a celulelor stem spermatogoniale. Celulele Sertoli, fiind unele dintre cele mai complexe celule din organism, cu o capacitate extraordinară de a-și schimba continuu forma și de a-și modifica funcțiile pentru a întreține derularea procesului de spermatogeneză acționează și ca agenți fagocitari ai celulelor stem spermatogoniale. Adică, echilibrul spermatogenezei este asigurat de raportul dintre celulele germinale și celulele Sertoli, iar spermatogoniile moarte și compușii reziduali ai procesului sunt degradate și fagocitate de celulele Sertoli. În același timp, concomitent cu implicarea celulelor Sertoli în diferențiere, auto-reînnoire și apoptoză, acestea joacă și un rol important în diferențierea celulelor germinale spermatogoniale.

INTERACȚIUNI DINTRE CELULELE LEYDIG ȘI PROCESUL DE SPERMATOGENEZĂ

Celulele Leydig sunt celule somatice, cu amplasare în spațiile interstițiale dintre tubii seminiferi, de origine steriogeneă și cu rol important de a produce androgeni, necesari procesului de spermatogeneză. Celulele Leydig fetale sunt prezente în grupuri și înconjurate de o membrană bazală, în timp ce grupurile de celule Leydig adulte nu au membrană. Deși sunt similare ca funcție, celulele Leydig fetale și adulte diferă ca morfologie și ultrastructură. Celulele Leydig contribuie la spermatogeneză în moduri diferite, deoarece majoritatea dezvoltării sistemului reproducător masculin este dependent de androgeni. Celulele Leydig contribuie la evoluția spermatogenezei prin implicarea diferiților factori intra- și extratesticulari și sunt principala sursă de androgeni. În spermatogeneză prezența androgenilor în tot tractul reproductiv masculin, inclusiv celulele Leydig reprezintă unul dintre factorii importanți ai reproducției. Androgenii nu sunt doar esențiali pentru diferențierea și comportamentul sexual masculin, dar au și un rol important în derularea fiziologică a spermatogenezei, în special testosteronul, care este cel mai frecvent androgen implicat în menținerea spermatogenezei. Posibilul mecanism constă în faptul, că testosteronul pătrunde în vasele sangvine ale spațiilor interstițiale și tubulii seminiferi și se leagă cu androgenii prezenți în celulele Sertoli și mioidele peritubulare, controlând astfel, semnalizarea celulelor germinale masculine și contribuind la spermatogeneză. Concentrația intratesticulară mare a testosteronului este posibilă din cauza implicării sale în progresia spermatidelor, controlând astfel, meioza. Această teorie este argumentată prin faptul, că deficiența sau pierderea testosteronului influențează modificările expresiei proteinelor implicate în repararea acizilor nucleici, metabolismul, semnalizarea celulelor și apoptoza prin facilitarea progresiei meiotice, fără a afecta proliferarea spermatogonială, cu exprimarea enzimatică majoră în celulele Leydig. Concomitent cu controlul meiozei, testosteronul joacă un rol important și în reglarea spermatogenezei

prin menținerea barierei testiculare, eliberarea spermiilor maturi și conexiunea spermatidelor și celulelor Sertoli. Un alt component prezent în spermatogonii, spermatide și celulele Leydig este oxitocina, ca important factor autocrin, paracrin și endocrin, implicat în steroidogeneză și spermiare. Nivelul de oxitocină este direct proporțional cu reglarea conversiei testosteronului în dihidrotestosteron prin sinteza 5α-reductazei, confirmate prin variabilitatea oxitocinei în organism. Cu toate acestea, rolul oxitocinei, mecanismul de acțiune a ei în celulele Leydig și implicarea acesteia în steroidogeneza rămâne neclar. În același timp, aromataza, prezentă în celulele Sertoli și Leydig, este responsabilă și produce modularea steroidogenezei și spermatogenezei prin conversia testosteronului, care joacă un rol important în dezvoltarea și maturarea țesuturilor tractului reproducător la masculi.

ROLUL CELULELOR MIOIDE PERITUBULARE ÎN SPERMATOGENEZĂ

Celulele mioide peritubulare se disemineză în tubii seminiferi și comparativ cu alte celule somatice, este cunoscut, relativ, puțin despre rolul lor în spermatogeneză. Acestea reprezintă o parte importantă a nișei testiculare și sunt considerate a fi implicate în contracția tubului, ceea ce facilitează spermiația. Mioidele peritubulare participă la formarea laminei bazale a tubilor și contribuie la secreția compușilor matricei extracelulare. De asemenea, recent s-a demonstrat, că celulele mioide peritubulare joacă un rol important în creșterea testiculară în ontogeneza postnatală, prin stimularea proliferării celulelor Sertoli. Celulele Sertoli intervin ca regulatori cheie ai dezvoltării mioidelor în testicul și susțin vascularizarea testiculară. Celulele mioide peritubulare contribuie la proliferarea celulelor stem spermatogoniale, iar prin produșii proteici, manipulează diferențierea acestora. La rândul său, funcțiile de implicare a celulelor mioide peritubulare în procesul de spermatogeneză sunt coordonate de androgeni, care, totodată, reglează steroidogeneza și spermatogeneza prin intermediul celulelor somatice, inclusiv a celulelor mioide peritubulare, pe cale para- sau autocrină, dar nu prin intermediul celulelor germinale. Celulele mioide peritubulare joacă un rol important în reglarea celulelor Leydig și Sertoli, paralel cu existența ipotezei precum, că depunerea de androgeni este menținută prin interacțiunea celulelor mioide peritubulare cu celulele Leydig. Mai mult, celulele mioide peritubulare în combinație cu alți factori promovează auto-reînnoirea celulelor stem spermatogoniale și participă în integritatea structurală a tubilor seminiferi și morfofuncționalitatea și barierei hematotesticulare.

CONCLUZII

Spermatogeneza stabilește unele schimbări dinamice prin suprapunerea funcțiilor diferitelor tipuri de celule și este menținută prin diverși factori fiziologici cu impact asupra morfofuncționalității testiculare. Suprapunerile existente complică elucidarea concludentă a rolurilor individuale ale diferitelor celule somatice și germinale în auto-reînnoirea, proliferarea și apoptoza celulelor stem spermatogoniale și crează dificultăți în

înțelegerea contribuției moleculelor distincte de semnalizare în timpul spermatogenezei. Cu toate acestea, odată cu progresul studiilor s-a constatat, că semnalele para-, auto- și endocrine furnizate la nivelul celulelor testiculare, inclusiv macrofagii și celulele somatice, influențează celulele germinale direct sau indirect prin celulele Sertoli, menținând astfel, spermatogeneza. În activitatea sa celulele Sertoli reglementează dezvoltarea și funcționarea celulelor Leydig steroidogene, direcționează specificația celulelor interstițiale în celulele Leydig fetale steroidogene și continuă susținerea morfofuncțională a celulelor Leydig adulte, care, la rândul lor, mențin producția de androgeni testiculari pe tot parcursul vieții. De asemenea, se elucidează impactul celulelor Sertoli asupra numărului și funcției altor celule somatice testiculare, cum sunt celulele mioide peritubulare, celulele vascularizației testiculare și celulele imune rezidente din interstițiu. Mai mulți factori și compuși secretați de celulele somatice, inclusiv Sertoli, mioide peritubulare și Leydig sunt implicați în reglarea și derularea spermatogenezei, însă, cu toate acestea, mecanismele prin care acești factori interacționează în celulele somatice și germinale sunt, în mare parte, necunoscute și este necesar un studiu cuprinzător al acestor celule.

REFERINȚE

NOTĂ. Articolul este elaborat în cadrul subprogramului: cod - 011001, „*Mecanisme de reglare a homeostaziei organismului și a sănătății și elaborarea procedeelor și măsurilor de menținere a ei*”.