

## MORFOFUNCȚIONALITATEA MITOCONDRIALĂ ÎN EVOLUȚIA SPERMATOGENEZEI LA MAMIFERE

**Balan Ion<sup>1</sup>, Surai Peter<sup>2</sup>, Marin Paula Monica<sup>3</sup>, Balacci Sergiu<sup>1</sup>,  
Roșca Nicolae<sup>1</sup>, Buzan Vladimir<sup>1</sup>, Petcu Igor<sup>4</sup>, Mereuță Ion<sup>1</sup>,  
Osipciuc Galina<sup>5</sup>, Popa Valerian<sup>1</sup>, Vîhrist Ecaterina<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>*Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie, Universitatea de Stat din Moldova, Chișinău, Republica Moldova, e-mail: [balanion@rambler.ru](mailto:balanion@rambler.ru)*

<sup>2</sup>*Centrul de Cercetare Vitagene și Sănătate, Bristol, Marea Britanie*

<sup>3</sup>*Universitatea de Științe Agronomice și Medicină Veterinară, București, România*

<sup>4</sup>*Universitatea Tehnică a Moldovei, Chișinău, Republica Moldova*

<sup>5</sup>*Institutul Științifico-Practic de Biotehnologii în Zootehnie și Medicină Veterinară, Maximovca, r-l Anenii Noi, Republica Moldova*

**Abstract.** In spermatogenesis, mitochondria are particularly important for the development and maintenance of germ cells and the production of healthy gametes. Deficiencies in these processes lead to mitochondrial dysfunction and abnormal spermatogenesis. The classical roles of mitochondria in energy production, metabolism and apoptosis have been well defined, but they also have various other functions. Mitochondria are also involved in testosterone production, regulating proton secretion in the lumen to maintain an acidic state in the epididymis, and condensing sperm DNA. In the available literature on sperm mitochondria, it is increasingly recognized that the morphology and functional status of mitochondria has a significant impact on sperm characteristics. Although mitochondria are recognized as essential for sperm, their exact pathophysiological role and functioning are complex. Understanding and managing mitochondrial quality control could be a valuable approach for developing new strategies in the physiological evolution of spermatogenesis.

**Key words.** Spermatogenesis, mitochondria, metabolism, mitosis, meiosis, apoptosis.

### Introducere

Mitocondriile sunt organite esențiale, delimitate de membrană dublă, cu formarea cristelor, cu propriu material genetic (ADN) și cu o funcție asigurată, în majoritate, de proteinele codificate în genomul nuclear, care facilitează procesele fiziologice distincte esențiale și

homeostazia celulară. În spermatogeneză, mitocondriile joacă un rol esențial evolutiv în dezvoltarea celulelor germinale și orice defecte ale calității mitocondriale pot avea consecințe grave asupra proprietăților celulelor reproductive. Mai mult, fiziologia mitocondrială este unul dintre principalii factori de menținere a integrității cromatinei și a reacției acrozomale [9]. Funcția clasică atribuită mitocondriilor în procesul de spermatogeneză este producerea de adenozintrifosfat (ATP) prin fosforilarea oxidativă [1, 3], inclusiv furnizarea de energie pentru mobilitatea spermatozoizilor. Mitocondriile nu produc numai energie sub formă de ATP, dar și o cantitate mică de specii reactive de oxigen (SRO), care declanșează în mod normal reacții fiziologice esențiale. De nivelul fiziologic al SRO depinde mobilitatea, vitalitatea și potențialul normal al membranei mitocondriale [25], iar disfuncția în fiziologia mitocondrială poate duce la un dezechilibru al SRO, care poate avea efecte dăunătoare asupra calității materialului seminal.

Mitocondriile servesc și ca unități de stocare a calciului, exercită influență asupra semnalizării SRO, facilitează sinteza steroizilor, contribuie la generarea de căldură, reglează moartea celulelor apoptotice și participă la diferite alte procese biologice [15]. Activitatea mitocondrială în spermatogeneză și în funcția spermatozoizilor este esențială, unde diferențierea mitocondriilor în timpul spermatogenezei include modificări dinamice ale morfologiei și funcției moleculare. Aceste modificări structurale și funcționale drastice sunt vitale pentru spermatogeneză și necesită o adaptare constantă la necesitățile energetice în expresia specifică a etapei proteinelor mitocondriale în timpul meiozei [6, 37].

Unul dintre rolul mitocondriilor este fisiunea și fuziunea, ca procese primare pentru a regla mai multe aspecte, inclusiv distribuția lor în citoplasmă, precum și dimensiunea, forma și numărul lor [9]. Forma și funcția mitocondriilor în fiecare etapă a dezvoltării celulelor spermatogene sunt diferite [36], iar numărul lor crește rapid, de la meioza spermatocitelor, până la formarea acrozomilor spermatidelor, precum și la etapa finală a spermatogenezei, mitocondriile se agreghează cu formarea tecii mitocondriale și a corpurilor reziduale [36]. Prin urmare, controlul calității mitocondriale este menținut prin diferite procese, inclusiv fisiunea și fuziunea mitocondrială, biogeneza, mitofagia și apoptoza [15], procese esențiale pentru mai multe funcții fiziologice, inclusiv pentru spermatogeneză. Spermatogeneza, la rândul său, are loc în tubii seminiferi, unde procesele de proliferare și diferențiere a celulelor

germinale duc la producerea spermatozoizilor, care se bazează, în mare măsură, pe funcția mitocondrială [17]. Pe măsură ce spermatogeneza progresează în evoluție, mitocondriile suferă transformări de condensate, alungire și în activitatea lor de fosforilare oxidativă, de performanța corectă a cărei depinde mobilitatea și funcția spermatozoizilor [33]. În numeroase cazuri, modificările proprietăților fiziologice ale mitocondriilor au potențialul de a provoca disfuncții în derularea spermatogenezei. În acest context, prezentul articol își propune explorarea unei actualizări referitor la rolul mitocondriilor în diferite evenimente ale procesului de spermatogeneză și a calității gameților.

### **Particularități fiziologice ale mitocondriilor sistemului reproducător masculin**

Spermatogeneza, în condițiile menținerii homeostaziei testiculului prin formarea barierei hematotesticulare, evoluează într-un micromediu specializat în spațiul adluminal al epiteliului seminifer testicular [23]. În fiziologia mitocondriilor în condițiile acestui micromediu celular diferit al testiculului, cu implicarea celulelor stem spermatogoniale (CSS), spermatocitelor și spermatidelor, există modificări metabolice și morfologice [26]. Mitocondriile din CSS sunt imature și foarte vacuolate, de formă sferică și cu o matrice cu puțini electroni și puține criste. În schimb, spermatocitele și spermatidele posedă un număr mare de mitocondrii mature [7], care ulterior își schimbă forma și sporesc până la transformare în spermatozoizi maturi [36]. Aceste variații ale numărului, dimensiunii și formei mitocondriale depind de fiziologia funcționării fuziunii și fisiunii, care sunt esențiale pentru menținerea homeostaziei celulelor germinale masculine în timpul diferitelor etape ale spermatogenezei, dependente de activitatea fosforilării oxidative mitocondriale pentru generarea de energie [12, 36]. Cererea mare de energie este predeterminată de necesitatea de finalizare a spermatogenezei și a numărului de gameți. Un rol aparte în reglarea numărului de celule germinale în testicul revine celulelor Sertoli prin modularea apoptozei, ceea ce previne supraproducția de celule germinale și menține homeostazia testiculului [36]. De asemenea, celulele Sertoli joacă un rol important în condensarea mitocondrială în timpul diferențierii, în reglarea evenimentelor transcripționale, asociate cu biogeneza mitocondrială și reglarea gradientului de protoni și a activității fosforilării oxidative în celulele germinale.

Funcționalitatea fiziologică a mitocondriilor este influențată și de către celulele Leydig, din țesutul interstițial al testiculului prin producerea și secreția hormonilor steroizi, care joacă un rol important în reglarea spermatogenezei. În special, celulele Leydig influențează atât matricea mitocondrială, cât și membrana mitocondrială și, prin urmare, participă în procesul de steroidogeneză [30]. În ansamblu, celulele testiculare somatice oferă suport structural și funcțional pentru spermatogeneză.

Ulterior, după părăsirea tubilor seminiferi testiculari, spermatozoizii se maturizează în epididim, celulele cărui sunt considerate ca bogate în mitocondrii, care asigură acidificarea lumenului, activitatea endocitară și secreția de protoni [2]. Activitatea mitocondrială a spermatozoizilor este influențată și de speciile reactive de oxigen, care duc la daune oxidative, afectând funcția spermatozoizilor prin pierderea activității mitocondriale și scăderea mobilității spermatozoizilor [24]. Așadar, mitocondriile joacă un rol vital în fiziologia sistemului reproducător masculin, iar disfuncția lor poate provoca erori semnificative în derularea spermatogenezei.

### **Dezvoltarea celulelor germinale în funcție de dinamica mitocondrială**

În timpul spermatogenezei (mitoza spermatogoniilor, meioza spermatocitelor și spermiogeneza postnatală) numărul, morfologia, dimensiunea și localizarea mitocondriilor din celulele germinale masculine se modifică, în funcție de starea de diferențiere a celulelor [14]. Spermatocitele, spermatidele și spermatozoizii conțin mitocondrii de forma mai condensată și mai potrivită pentru structura flagelului spermatozoidului, care sunt ancorate elicoidal, cap la cap, în jurul piesei mediane a cozii spermatozoizilor, fiind mai eficiente metabolic [31]. Profilul metabolic și morfologia mitocondrială se modifică împreună cu micromediul diferențial din testicul, cu menținerea homeostazei imune prin bariera hematotesticulară [23].

În urma procesului de diferențiere, modificările importante ale mitocondriilor se produc prin creșterea și maturarea mitocondrială, asociate cu sporirea ansamblului complexului lanțului respirator mitocondrial și dezvoltarea cristelor [16] și prin creșterea proteinelor mitocondriale, asociate cu organizarea mitocondrială și replicarea AND mitocondrial [11, 13, 27, 34]. Aceste schimbări dramatice ale caracteristicilor mitocondriale sunt esențiale pentru spermatogeneză și, prin urmare, trebuie să fie reglementate cu precizie pentru a susține evenimentele primordiale în dezvoltarea celulelor germinale.

Mitocondriile sunt organite foarte dinamice, care trec prin cicluri coordonate de fisiune și fuziune [4], fuzionează și se divid continuu în două etape distincte, ambele mediate de enzime, asigurând circulația componentelor lor în întregul bazin organelar. Spre deosebire de majoritatea organitelor, care produc fuziune, mitocondriile prin membranele duble asigură funcționalitatea homeostatică în procesul de spermatogeneză prin fosforilarea oxidativă și înglobarea organelor, iar devierile mitofusionale duc la disfuncții mitocondriale și celulare [20]. Totodată, dinamica mitocondrială în spermatogeneză modifică caracteristicile și funcțiile mitocondriale într-o manieră specifică stadiului de dezvoltare și tipului de celule germinale, ceea ce, la rândul său, are un impact direct asupra celulelor reproductive [5, 20].

În special, în stadiul de inițiere a procesului spermatogoniile prezintă mitocondrii mărite, ceea ce constată faptul, că mitofuziunea redusă duce la scăderea fisiunii pentru a compensa activitățile mitocondriale dezechilibrate [5, 38]. În acest caz, diferențierea spermatogonială redusă poate să rezulte din stresul oxidativ sau din cauza eșecului în reechilibrarea mitofuziunii și fisiunii. În rezultat, celulele germinale prezintă o expresie redusă a respirației mitocondriale și a fosforilării oxidative [36], care, la rândul său, compromite funcțiile mitocondriale și blochează diferențierea spermatogonială și meioza în spermatogeneză. În același timp, nivelurile scăzute de mitofuziune și fisiune în spermatozoizi sunt determinate de reducerea activității dinamicii mitocondriale în gameți și prin disfuncții mitocondriale la baza flagelului [28].

Prin urmare, morfologia și distribuția mitocondriilor se schimbă dramatic în timpul spermiogenezei și orice modificare a funcției mitocondriale are ca consecință o reducere a calității materialului seminal, iar spermatogeneza reglează cu atenție morfologia mitocondrială pentru a susține cerințele fiziologice ale celulelor germinale în curs de dezvoltare. Deși mecanismele moleculare, care stau la baza funcțiilor mitocondriale au fost, în mare parte descifrate, rolul activităților mitocondriale în spermatide și spermatozoizi rămâne, în mare parte, necunoscut. Mai mult, în ciuda tranzițiilor mitocondriale de mult cunoscute, rolul factorilor majori în dinamica mitocondrială în timpul spermatogenezei la mamifere a rămas neelucidat, în special, în reglarea transformării și rearanjamentelor mitocondriale.

## **Potențialul energetic al mitocondriilor în fiziologia spermatogenezei**

În pofida interesului crescând pentru relația dintre alimentație și sănătatea reproducerii, efectele potențiale ale carbohidraților din rații asupra calității materialului seminal rămân în mare parte neexplorate de cercetarea științifică [10]. Rolul principal al mitocondriilor este de a furniza energie, iar căile metabolice implicate în producerea de energie a spermatozoizilor sunt încă în discuție [8, 32], în special, referitor la suficiența pentru a difuza în întregul flagel [22]. Glucoza este principalul combustibil pentru glicoliză în spermatozoizi, unde este metabolizată în piruvat și lactat pentru a produce ATP, care servesc ca surse potențiale de energie esențială pentru mobilitatea spermatozoizilor. Astfel, orice reducere a absorbției de glucoză și a metabolismului de către spermatozoizi poate duce la o scădere a nivelului de ATP, prin afectarea funcției mitocondriale, care este primordială pentru generarea de energie și menținere a mobilității spermatozoizilor [10]. Mișcarea flagelară a spermatozoizilor este asigurată de energia produsă de mitocondrii, iar mitocondriile spermatozoizilor, la rândul lor, folosesc diferite mijloace pentru a oferi echivalente reducătoare lanțului respirator.

Mitocondriile spermatozoizilor pot să beneficieze și de o sursă alternativă de energie pentru spermatogeneză, prin procesul oxidativ în matricea mitocondrială și a acizilor grași în mitocondrii [10]. Capacitatea spermatozoizilor de a folosi diferite surse de energie și căi metabolice este considerată ca un regulator puternic al activității mitocondriale și permite adaptarea funcțiilor spermatice la condițiile de mediu [18]. Spermatozoizii maturi, prin funcționarea fiziologică sporită a mitocondriilor, pentru supraviețuire în diverse condiții de mediu, folosesc atât glicoliza, cât și fosforilarea oxidativă pentru generarea energiei și asigurarea mobilității și fertilității. Aici rămâne întrebarea esențială, dacă mitocondriile spermatozoizilor trebuie să funcționeze la capacitatea lor maximă, deoarece creșterea activității mitocondriale duce la creșterea producției de SRO [21], care, pe de o parte, sunt considerate produse secundare dăunătoare ale metabolismului mitocondrial, pe de altă parte, îmbunătățește capacitatea spermatozoizilor prin reglarea fosforilării [19]. Prin urmare, este necesară menținerea echilibrului mitocondrial optim între generarea de SRO și apărarea antioxidantă pentru susținerea fiziologică a funcționalității procesului de spermatogeneză [21]. În acest context, menținerea funcției mitocondriale optime este esențială pentru spermatozoizii sănătoși și mitocondriile joacă un rol vital în fiziologia și sănătatea spermatogenezei, iar calitatea și buna funcționare a acestora în

spermatozoizi sunt menținute, nu numai prin mecanisme de biogenează, dar și prin echilibrarea supraproduției și subproduției de ROS. În plus, cercetările viitoare trebuie să se concentreze pe determinarea mecanismelor concrete, care reglează metabolismul mitocondrial și pe identificarea potențialelor posibilități de menținere a funcției mitocondriale în limite fiziologice.

Mai mult, calea metabolică a spermatozoizilor, în ceea ce privește producția de energie, este foarte specifică speciei [35]. La oameni, porci și rozătoare, glicoliza oxidativă este o sursă importantă de energie, în timp ce la cabaline, fosforilarea oxidativă este principala formă metabolică [21]. Cu toate acestea, existența componentelor specifice testiculelor atât ale glicolizei, cât și ale elementelor fosforilării oxidative sugerează schimbări suplimentare sau complementări și în etapele ulterioare de dezvoltare. Aceste două varietăți sunt echilibrate la tauri [29]. Prin urmare, concomitent cu această variabilitate interspecifică, îmbinarea diverselor surse energetice metabolice și diversității informației științifice relevante nu permit de a concluziona unanim referitor la principalele surse metabolice ale spermatozoizilor.

## **Concluzii**

Mitocondriile sunt organite esențiale, cu structură distinctă pentru celulele reproductive, iar funcționarea lor fiziologică este esențială pentru derularea procesului de spermatogenează. În dinamica mitocondrială rolul mitocondriilor în menținerea homeostaziei și în reglarea transformărilor metabolice vine în proporționalitate cu specificul stadiului de dezvoltare a celulelor germinale în timpul spermatogenezei. Totodată, este cunoscut, că pe parcursul dezvoltării celulelor germinale, morfologia mitocondrială se schimbă dramatic, cu modificarea coordonată a mitocondriilor și metabolismului în evoluția spermatogenezei, cu accesibilitate la oxigen, cerințe și preferințe energetice. În același timp, rămân necunoscute un șir de mecanisme esențiale ale sănătății mitocondriilor.

Mitocondriile joacă un rol esențial în reglarea funcțiilor specifice celulelor germinale, în generarea de ATP, energia necesară mecanismelor fiziologice implicate în spermatogenează, inclusiv mobilitatea, hiperactivarea, capacitatea și reacția acrozomală a spermatozoizilor. Ele sunt, de asemenea, implicate în echilibrul redox, reglarea calciului și în căile apoptotice, care sunt necesare pentru fuziunea și fisiunea gametică, iar dereglările mitocondriale produc disfuncții ale celulelor reproductive. Mitocondriile sunt susceptibile atât la deteriorările, cât și la prevenirea acestora în funcție de influența factorilor interni și externi, dintre care

sunt supra- și subproducția de ROS, celulele germinale imature, formele patologice de gameți și stresul oxidativ. Evaluarea activității mitocondriale este evidentă pentru menținerea funcției mitocondriale prin echilibrarea căilor metabolice și echilibrului fiziologic în producerea de SRO și prin mecanismul de biogeneza a mitocondriilor funcționale. Menținerea unui echilibru între generarea de ATP și producția de SRO este necesară pentru evoluția fiziologică a spermatogenezei. Astfel, înțelegerea mecanismelor implicate în funcția mitocondrială a proceselor fiziologice specifice celulelor germinale și cercetările privind reglementările mitocondriale ale spermatogenezei vor completa lacunele critice de cunoștințe ale spermatogenezei mamiferelor.

### **Bibliografie**

1. Bergman O., Ben-Shachar D. Mitochondrial Oxidative Phosphorylation System (OXPHOS) Deficits in Schizophrenia: Possible Interactions with Cellular Processes. *Can J Psychiatry*. 2016, 61, 457-469.
2. Brown D., Breton S. Mitochondria-rich, proton-secreting epithelial cells. *J. Exp. Biol.* 1996, 199, 2345-2358.
3. Chakrabarty R.P. & Chandel N.S. Mitochondria as signaling organelles control mammalian stem cell fate. *Cell Stem Cell*. 2021, 28, 394-408.
4. Chan D.C. Fusion and fission: interlinked processes critical for mitochondrial health. *Annual Review of Genetics*. 2012, 46, 265-287.
5. Chen W. et al. MFN2 plays a distinct role from MFN1 in regulating spermatogonial differentiation. *Stem Cell Reports*. 2020a, 14, 803-817.
6. Cheng C. & Sun F. *Molecular Mechanisms in Spermatogenesis*. Springer International Publishing, 2021, 2, 329.
7. Cho Y.M. et al. Dynamic changes in mitochondrial biogenesis and antioxidant enzymes during the spontaneous differentiation of human embryonic stem cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2006, 348, 1472-1478.
8. Du Plessis S. et al. Oxidative phosphorylation versus glycolysis: what fuel do spermatozoa use? *Asian J Androl*. 2015, 17, 230.
9. Durairajanayagam D. et al. Causes and consequences of sperm mitochondrial dysfunction. *Andrologia*. 2021, 53(1), e13666.
10. Ferramosca A., Zara V. Diet and Male Fertility: The Impact of Nutrients and Antioxidants on Sperm Energetic Metabolism. *Int. J. Mol. Sci.* 2022, 23, 2542.
11. Guo J. et al. Chromatin and Single-Cell RNA-Seq Profiling Reveal Dynamic Signaling and Metabolic Transitions during Human Spermatogonial Stem Cell Development. *Cell Stem Cell*. 2017, 21, 533-546.
12. Hara H et al. Mitochondrial Quality Control in COPD and IPF. *Cells*. 2018, 7, 86.

13. *Hermann B.P. et al.* The Mammalian Spermatogenesis Single-Cell Transcriptome, from Spermatogonial Stem Cells to Spermatids. *Cell Rep.* 2018, 25, 1650-1667.
14. *Hermo L. et al.* Surfing the wave, cycle, life history, and genes/proteins expressed by testicular germ cells. *Micros Res The.* 2010, 73(4), 364-408.
15. *Huang M.L. et al.* The Role of the Antioxidant Response in Mitochondrial Dysfunction in Degenerative Diseases: Cross-Talk between Antioxidant Defense, Autophagy, and Apoptosis. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2019, 6392763.
16. *Lord T., Nixon B.* Metabolic Changes Accompanying Spermatogonial Stem Cell Differentiation. *Dev. Cell.* 2020, 52, 399-411.
17. *Lv C. et al.* Role of Selective Autophagy in Spermatogenesis and Male Fertility. *Cells.* 2020, 9, 2523.
18. *Martin-Hidalgo D. et al.* AMPK function in mammalian spermatozoa. *IJMS.* 2018, 19, 3293.
19. *Meyers S.A.* Cryostorage and Oxidative Stress in Mammalian Spermatozoa. In *Studies on Men's Health and Fertility.* Totowa, NJ, USA. 2012, 41-56.
20. *Mishra P. & Chan D.C.* Metabolic regulation of mitochondrial dynamics. *Journal of Cell Biology.* 2016, 212, 379-387.
21. *Moraes C.R., Meyers S.* The sperm mitochondrion: organelle of many functions. *Anim Reprod Sci.* 2018, 194, 71-80.
22. *Mukai C., Travis A.* What sperm can teach us about energy production: sperm energy production. *Reprod Domest Anim.* 2012, 47, 164-169.
23. *Naito M., Itoh M.* Patterns of infiltration of lymphocytes into the testis under normal and pathological conditions in mice. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2008, 59, 55-61.
24. *O'Flaherty C.* Peroxiredoxins: Hidden players in the antioxidant defence of human spermatozoa. *Basic. Clin. Androl.* 2014, 24, 4.
25. *Panner Selvam M.K. et al.* The effect of oxidative and reductive stress on semen parameters and functions of physiologically normal human spermatozoa. *Free Radic Biol Med.* 2020, 152, 375-385.
26. *Park Y.J., Pang M.G.* Mitochondrial Functionality in Male Fertility: From Spermatogenesis to Fertilization. *Antioxidants.* 2021, 10, 98.
27. *Pfanner N. et al.* Mitochondrial proteins: From biogenesis to functional networks. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2019, 20, 267-284.
28. *Pham A.H. et al.* Mouse lines with photo-activatable mitochondria to study mitochondrial dynamics. *Genesis.* 2012, 50, 833-843.
29. *Piomboni P. et al.* The role of mitochondria in energy production for human sperm motility: mitochondria functionality in human spermatozoa. *Int J Androl.* 2012, 35, 109-124.

30. *Prince F.P.* Lamellar and tubular associations of the mitochondrial cristae: Unique forms of the cristae present in steroid-producing cells. *Mitochondrion*. 2002, 1, 381-389.
31. *Ramalho-Santos J. et al.* Mitochondrial functionality in reproduction: From gonads and gametes to embryos and embryonic stem cells. *Hum. Reprod. Update*. 2009, 15, 553-572.
32. *Rodriguez-Gil J.E., Bonet S.* Current knowledge on boar sperm metabolism: Comparison with other mammalian species. *Theriogenology*. 2016, 85, 4-11.
33. *Ruiz-Pesini E. et al.* Human mtDNA haplogroups associated with high or reduced spermatozoa motility. *Am. J. Hum. Genet.* 2000, 67, 682-696.
34. *Sohni A. et al.* The Neonatal and Adult Human Testis Defined at the Single-Cell Level. *Cell Rep.* 2019, 26, 1501-1517.
35. *Storey B.T.* Mammalian sperm metabolism: oxygen and sugar, friend and foe. *Int J Dev Biol.* 2008, 52, 427-437.
36. *Varuzhanyan G. et al.* Mitochondrial Fission Factor (Mff) Is Required for Organization of the Mitochondrial Sheath in Spermatids. *Biochim. Biophys. Acta Gen. Subj.* 2021, 1865, 129845.
37. *Wang X. et al.* Mitochondrial regulation during male germ cell development. *Cell. Mol. Life Sci.* 2022, 79, 91.
38. *Zhang J. et al.* ROS and ROS-mediated cellular signaling. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2016b, 4350965.