CZU: 611.013.12 **https://doi.org/10.59295/sum1(171)2023_20**

ABORDĂRI MODERNE PRIVIND DINAMISMUL MORFOFUNCŢIONAL AL PROCESULUI DE SPERMATOGENEZĂ

Vladimir ȘEPTIȚCHI, Ana LEORDA, Viorica RAISCHI*, *Olesea GROSUL-RAILEANU
Institutul de Fiziologie şi Sanocreatologie, Universitatea de Stat din Moldova

Lucrarea rezumă abordările moderne despre dinamismul morfofuncțional al spermatogenezei ca proces dinamic complex cu evenimente celulare și moleculare bine organizate, care include trei etape funcționale specifice de bază – spermatocitogeneza (mitoza), meioza și spermiogeneza (diferențierea fără diviziune), și duce la formarea spermatozoizilor. Prima etapă presupune diferențierea spermatogoniilor (celule germinale diploide mici) prin diviziunea mitotică în spermatocite primare. A doua etapă necesită meioză, în care celulele diploide – spermatocitele formează spermatide haploide rotunde. Etapa finală a spermatogenezei implică producerea de spermatozoizi maturi și mobili din spermatide rotunde, printr-un proces numit spermiogeneză. În oricare dintre aceste etape pot apărea tulburări funcționale, ceea ce poate duce la perturbarea întregului proces și la infertilitate. Până în prezent, o înțelegere cuprinzătoare a biologiei celulare și a geneticii spermatogenezei este dificilă, deoarece are loc într-un mediu testicular complex, caracterizat printr-o asociere strânsă a spermatozoizilor în curs de dezvoltare cu celulele suplimentare. Prin urmare, este necesar de a intensifica studiul mecanismelor dinamismului morfofuncțional al spermatogenezei și al reglării acesteia în general și la diferite etape.

***Cuvinte-cheie*:** *spermatogeneză, spermatocitogeneză, meioză, spermiogeneză, spermatogonie, spermatocit, spermatidă, spermatozoid.*

MODERN APPROACHES TO MORPHOFUNCTIONAL DYNAMICS OF SPERMATOGENESIS PROCESS

This paper summarises modern approaches to the morphofunctional dynamics of spermatogenesis as a complex dynamic process with well-organised cellular and molecular events, which includes three specific basic functional steps - spermatocytogenesis (mitosis), meiosis and spermiogenesis (differentiation with no cell division), and leads to sperm production. The first stage involves the differentiation of spermatogonia (small diploid germ cells) by mitotic division into primary spermatocytes. The second stage requires meiosis, in which diploid cells - spermatocytes form round haploid spermatids. The final stage of spermatogenesis involves the production of mature, motile spermatozoa from round spermatids in a process called spermiogenesis. At any of these stages, functional disorders can occur, which can lead to disruption of the whole process and infertility. To date, a comprehensive understanding of the cell biology and genetics of spermatogenesis is difficult as it takes place in a complex testicular environment, characterised by a close association of developing spermatozoa with additional cells. Therefore, it is necessary to intensify the study of the mechanisms of the morphofunctional dynamics of spermatogenesis and its regulation in general and at different stages.

Keywords: *spermatogenesis, spermatocytogenesis, meiosis, spermiogenesis, spermatogonia, spermatocyte, spermatid, spermatozoon.*

Introducere

Conform conceptelor moderne, spermatogeneza este un proces cronologic îndelungat, care se caracterizează prin trei faze funcționale specifice: spermatocitogeneza, meioza și spermiogeneza și include, respectiv, formarea spermatogoniilor, spermatocitelor și spermatidelor. O mare varietate de factori sunt implicați în spermatogeneză și s-a raportat că 178 de gene și proteine joacă un rol important în procesul de auto-reînnoire și meioză în timpul spermatogenezei. Spermatogeneza este un proces dinamic cu evenimente celulare și moleculare bine organizate, care conduc la eliberarea unui număr mare de spermatozoizi cu capacitatea de continuare a vieții pe planeta Pământ.

Majoritatea organismelor constau din două linii celulare – celule somatice și celule germinale. Primele sunt necesare pentru generația actuală, în timp ce cele din urmă creează urmași. Celulele germinale mascu-

line și feminine se formează de regulă în timpul spermatogenezei și oogenezei, care au loc în testicule și, respectiv, ovare. Spermatogeneza include diferențierea celulelor stem spermatogonale în spermatocite prin diviziunea celulară mitotică și producerea de spermatide haploide din spermatocite primare tetraploide prin diviziunea celulară meiotică. Spermatidele dau ulterior naștere spermatozoizilor în faza finală a spermatogenezei, numită spermiogeneză. Aceste etape fundamentale, în care proliferarea mitotică precede meioza în timpul spermatogenezei, sunt observate la o mare varietate de organisme. Cu toate acestea, până în prezent, dezvoltarea unei înțelegeri cuprinzătoare a biologiei celulare și a geneticii spermatogenezei este dificilă pentru majoritatea speciilor, deoarece are loc într-un mediu testicular complex, caracterizat prin asocierea strânsă a spermatozoizilor în curs de dezvoltare cu celulele suplimentare.

Rezultate şi discuţii

Spermatogeneza este un proces fiziologic complex și continuu, care derulează în epiteliul seminal. Studiile au arătat, că un bărbat adult normal are nevoie în medie de 64 de zile pentru spermatogeneză și produce aproximativ 150 de milioane de spermatozoizi pe zi [1, 2]. Producerea spermatozoizilor maturi haploizi necesită trei procese principale: 1) celulele stem spermatogoniale (SSC) se auto-reînnoiesc prin mitoză multiplă. La baza epiteliului seminifer, porțiuni de spermatogonii de tip A se diferențiază în spermatogonii de tip B, acestea se diferențiază în continuare în spermatocite primare, care apoi intră în meioză; 2) Meioza. La debutul meiozei, spermatogoniile de tip B se diferențiază în spermatocite preleptotenice, care traversează bariera hematotesticulară (HTB) și intră în compartimentul adluminal. Ulterior, meioza împarte spermatocitele diploide în 4 spermatide rotunde haploide; 3) Spermiogeneza. Spermatidele rotunde suferă citodiferențieri, inclusiv condensarea cromatinei, formarea acrozomilor și formarea cozii. Morfologia spermatozoizilor se schimbă dramatic. În cele din urmă, spermatozoizii maturi sunt eliberați în lumenul tubilor seminiferi, proces, numit spermiație [3]. În procesul de spermatogeneză, puținele spermatogonii cu celule stem, care căptușesc baza tubilor seminiferi se divid prin mitoză pentru a menține numărul de celule stem proprii și produc ciclic spermatocite primare, acestea la rândul lor sunt supuse meiozei pentru a produce spermatide haploide, care se diferențiază în spermatozoizi, fiind eliminați ulterior în lumenul tubilor [4, 5]. Testicululele mamiferelor sunt formate din două compartimente principale: a) interstițiul, care conține celulele Leydig producătoare de testosteron și rețeaua de vascularizație a testiculului; b) tubii seminiferi, care conțin celule Sertoli somatice și celulele germinale în curs de dezvoltare cu care celulele Sertoli se asociază. Spermatogeneza începe cu celule stem spermatogoniale diploide, care se divid mitotic pentru a deveni spermatocite, urmează două diviziuni meiotice în rezultatul cărora se formează spermatide rotunde haploide, iar apoi are loc diferențierea spermatidelor în timpul spermiogenezei pentru a forma spermatide mature. Spermatidele mature intră apoi în epididim, unde se dezvoltă în spermatozoizi cu capacitatea de motilitate direcționată și de fertilitate. Diviziunea celulelor germinale și diferențierea are loc în asociere cu celulele Sertoli. Celulele Sertoli produc proteinele necesare spermatogenezei și, la rândul său, sunt parțial reglementate de modificările în celulele germinale în curs de dezvoltare la care sunt asociate. Interacțiunile complexe dintre celulele Sertoli și celulele germinale din jur sunt determinante pentru spermatogeneză [5, 6]. Celulele Sertoli se extind de la membrana bazală tubulară până la lumenul tubular [6, 7]. Diviziunea spermatogoniilor are loc în partea bazală a tubilor seminiferi, între membrana bazală a tubilor și joncțiunile strânse dintre celulele Sertoli adiacente. Deoarece celulele germinale intră în meioză ca spermatocite primare, ele se deplasează de la regiunea bazală a testiculului la cea adluminală, cu formarea de joncțiuni strânse între ele. Meioza implică împerecherea cromozomilor omologi și crossing-overul/recombinarea genetică între perechile lor. Acest lucru are ca rezultat producerea de spermatocite secundare haploide cu o structura genetică, care diferă unele de altele și de celula din care provin. Spermatocitele secundare și celulele lor derivate (spermatidele) exprimă antigene superficiale unice și, prin urmare, au nevoie de protecție împotriva sistemului imunitar. Joncțiunile strânse Sertoli-Sertoli formează o barieră hemato-testiculară, care ajută la protejarea celulelor meiotice și a celulelor germinale în curs de dezvoltare ulterioare de sistemul imunitar și de substanțele chimice potențial dăunătoare transmise prin sânge [4, 8].

Fazele spermatogenezei

1. Proliferarea spermatogonilor. Producția continuă de spermatozoizi și, prin urmare, fertilitatea masculină necesită menținerea unui grup de SSC și diferențierea reglementată a unui subset al acestor celule

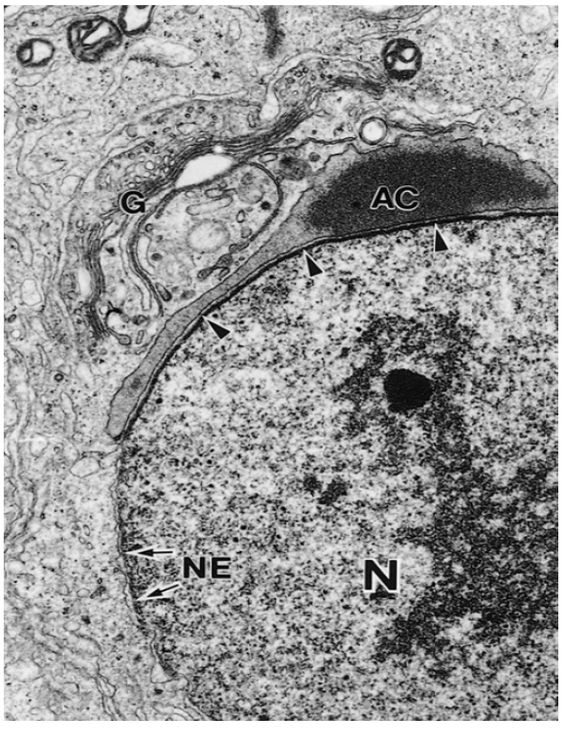
[9]. SSC reprezintă celule unice (As), care codifică subunități ale receptorului factorului neurotrofic al liniei celulare gliale (GDNF) Ret și GFRa1, precum și factorul de transcripție PLZF. SSC-urile nu exprimă Kit, acesta fiind exprimat prin spermatogonii mai mature, diferențiate. SSC sunt destul de puține: șoarecii au aproximativ 30 000 SSC/testicul. În cultură sau după introducerea în blastocist, celulele stem sunt capabile să dea naștere la linii ectodermice, mezodermice și endodermice, indicând pluripotența lor. Divizarea și diferențierea ulterioară a SSC sunt reglementate, cel puțin parțial, de factorii proveniți din mediul lor (nișa lor). Nișa este parțial formată din celule Sertoli, care secretă GDNF, precum și alți factori de creștere care sunt implicați în reglare [5]. Studiul cu implicarea șoarecilor transgenici au arătat, că GDNF participă la suprimarea diferențierii SSC și, prin urmare, la menținerea populațiilor SSC. În schimb, inhibarea transmiterii semnalelor GDNF reduce replicarea cu auto-reînnoirea SSC, permițând astfel formarea spermatogoniei progenitoare în procesul de diferențiere. Spermatogoniile progenitoare se replică, dând naștere la spermatogonii complet diferențiate. După ultima lor diviziune, spermatogoniile intră în meioză ca spermatocite preleptotice. Aceste celule migrează în sus de la baza tubului seminifer și traversează joncțiunea Sertoli-Sertoli. O mare parte din ceea ce se știe despre funcția și reglarea SSC provine din studiile asupra șoarecilor. Trebuie remarcat, însă, că aceste procese la șoareci și la oameni sunt semnificativ diferite [4, 10]. Spre deosebire de șoareci, în cazul oamenilor și al altor primate există două populații de SSCs: celule stem mitotic active, numite spermatogonii A pale (Ap), care susțin spermatogeneza în testiculul normal; și celule stem de rezervă numite spermatogonii A dark (Ad), care proliferează după pierderea unui număr semnificativ de celule spermatogene. Celulele stem/progenitoare diferă, de asemenea, de omologii lor la șoareci prin faptul, că se divid doar o dată sau de două ori înainte de diferențiere. În pofida numărului limitat de repetări, numărul de spermatozoizi, produși per gram de testicul uman este similar la om și la șoareci, sugerând, că numărul de celule stem/progenitoare din testiculele umane ar trebui să fie mult mai mare decât la șoareci. Se consideră, că GDNF joacă un rol important *in vivo* atât în reglarea spermatogenezei atât la om, cât și la șoareci. Ca și în cazul șoarecilor, celulele Sertoli umane exprimă ARNm GDNF, iar transcrierile care codifică subunitățile receptorului GDNF GFRA1 și RET sunt depistate în spermatogoniile izolate atât din testiculele șoarecelui, cât și umane. În plus, GFRA1, domeniul de legare a ligandului receptorului GDNF, este exprimat în spermatogoniile umane Ap și Ad.

2. Meioza. Ca urmare a meiozei, se formează spermatide haploide [11]. În meioză replicarea ADN-ului are loc în timpul fazei S a interfazei. Imediat după replicarea ADN-ului, celulele intră în profaza meiozei (meioza I). În leptoten, prima etapă a primei profaze a meiozei, cromozomii devin vizibili în nuclei, fiecare dintre care constă din două cromatide surori. În timpul zigotenului, cromozomii omologi încep să se împerecheze, ceea ce este facilitat de formarea unui complex sinaptonemal. În timpul pachitenului, cromozomii omologi se împerechează complet și sunt supuși ruperii și reuniriii cromozomiale, urmând recombinarea genetică. În timpul diplotenului, complexul sinaptonemal începe să se distrugă, iar cromozomii omologi se separă unul de celălalt, rămânând legați prin chiasme, regiuni în care a avut loc crossing-overul. La femelele mamiferelor, ovocitele se dezvoltă până la acest stadiu înainte de naștere și rămân în această stare până la reluarea meiozei în timpul pregătirii pentru ovulație. La masculi nu există întârziere a meiozei și, cel mai probabil, procesul este continuu. În diakineză cromozomii se condensează și începe să se formeze fusul meiotic. În metafaza I cromozomii omologi se aliniază în placa de metafază. În anafaza I, cromozomii omologi, fiecare dintre care constă dintr-o pereche de cromatide surori, se deplasează către poli opuși. Prima diviziune meiotică se termină, de fapt, atunci când cromozomii ajung la poli în telofază. Celulele-fiice au un număr haploid de cromozomi, iar fiecare cromozom este format dintr-o pereche de cromatide. Meioza II nu este precedată de sinteza ADN-ului. Cromatidele se separă în celulele fiice rezultate, astfel încât spermatidele haploide primesc jumătate din cantitatea de ADN.

Meioza este un proces complex, supus multor erori și defecte. În acest proces, pot apărea spermatocite apoptotice, despre care se știe că apar frecvent. Uneori pot apărea megalospermatocite, care reprezintă spermatocite foarte mari. În aceste celule, cromozomii omologi nu reușesc să se împerecheze într-un proces numit asinapsie, determinând celulele să devină abortive. Mai mult, spermatogeneza se poate opri la stadiul spermatocitelor primare, încetând modificările morfologice ale celulelor. Se poate observa, că spermatocitele primare mărginesc lumenul tubilor seminiferi. Acestea nu se vor dezvolta în continuare, ceea ce va duce la descompunerea celulelor și la oprirea formării spermatidelor [12].

3. Spermiogeneza. Spermatidele, produse ale meiozei, se maturizează pentru a deveni spermatide alungite (cunoscute și sub numele de spermatozoizi) în timpul spermiogenezei [13]. Maturarea parțială a spermatidei presupune alungirea nucleară și condensarea cromatinei, aceasta din urmă rezultând din înlocuirea histonelor cu protamină bogată în arginină și cisteină în timpul alungirii spermatidei. Condensarea nucleară are ca rezultat cromatina, inactivă din punct de vedere transcripțional, împachetată compact. Maturarea spermatidelor include, de asemenea, formarea unei vezicule acrozomale de către aparatul Golgi și localizarea ulterioară a acesteia peste nucleu (Fig. 1). Acrozomul conține enzime hidrolitice, necesare pătrunderii spermatozoizilor prin membrana celulelor ovulului în timpul fertilizării.

Fig. 1. Microscopie electronică a stadiului de formare a veziculei acrozomale (Å~18000). AC – acrozom; G – aparat Golgi; N este nucleul; NE – membrană nucleară. (conform [14]).



În plus se formează coada spermatozoizilor, iar mitocondriile se adună la baza nucleului, formând partea mijlocie a testiculului spermatozoizilor, lipsită de mobilitate sau de capacitatea de a pătrunde în ovul, ulterior dobândesc ambele calități în epididim [4, 5].

Structura cozii spermatozoidului se aseamănă foarte mult cu un ciliu mobil prin faptul, că axonemul are un aranjament de 9+2 microtubuli. Prin urmare, defectele genetice depistate în cilii mobili pot afecta semnificativ formarea cozii spermatozoizilor. O boală genetică numită dischinezie ciliară primară (DCP) din cauza unei malformații a cililor mobili provoacă boli pulmonare, un risc crescut de infecții și infertilitate masculină. Multe gene sunt asociate cu DCP, cu toate acestea, efectul exact al acestor gene mutante asupra spermatogenezei este încă în curs de investigare [12].

Studiile anterioare au arătat, că citoscheletele pe bază de microfilament sunt deosebit de importante pentru spermatogeneză [15]. Pe lângă faptul, că reprezintă o cale de transport molecular microfilamentele mai asigură spermiogeneza, transportul spermatidelor alungite și spermiația. Testiculele mamiferelor au structuri citoscheletice subcelulare specializate pe bază de actină [5, 14]. Actina monomerică globulară (G-actina) este unitatea de bază, care alcătuiește microfilamentul, numit actină filamentoasă (F-actină) [16, 17]. Ca și în cazul microtubulilor, ratele de polimerizare și depolimerizare la ambele capete ale microfilamentelor sunt diferite. Capătul la care microfilamentele cresc rapid este numit „capăt ghimpat” [18]. Pe baza modificărilor dinamice ale actinei microfilamentele sunt implicate într-o serie de evenimente celulare, cum ar fi migrația celulară, diviziunea celulară, morfogeneza celulară și autofagia [4, 19, 20, 21]. Polimerizarea scheletului microfilamentului necesită o combinație de diferite proteine: celor care leagă actina și celor reglatoare ale actinei. Proteinele care leagă actina și cele care reglează direct polimerizarea actinei și organizarea citoscheletică pe bază de actină, acționează ca molecule efectoare prin căi de semnalizare, răspunzând la semnalele extracelulare. Acestea posedă activitate semnificativă de modulare a actinei în testicule. Modificarea nivelurilor lor de expresie prin ARN interference (ARNi), knockout-ului condiționat sau supraexpresie duce la defecte severe în spermatogeneză, demonstrând faptul, că acestea sunt indispensabile pentru spermatogeneză. Mai mult, rețeaua lor de interacțiuni și relațiile de reglementare încă mai necesită a fi explicate. Fiind unul dintre elementele importante ale citoscheletului, rețeaua de microfilamente nu numai că oferă suport structural pentru morfologia și mișcarea celulelor, dar mai participă și la transportul moleculelor de miozină intracelulară [22, 23]. Perturbarea citoscheletului pe bază de actină în timpul spermatogenezei poate afecta fertilitatea masculină [24, 25]. Infertilitatea observată clinic poate fi cauzată de dinamica anormală a actinei. Un complex heterolog, constând din calea de semnalizare a actinei

AMPK/LKB1 și PI3K/Akt reglează rețeaua de actină. Semnalul extracelular, incluzând factori de creștere, nutrienți, hormoni etc., joacă un rol-cheie în menținerea și reglarea spermatogenezei. Astfel, structurile bogate în actină de specializare ectoplasmatică asigură o aderență mai puternică între celulele epiteliului canalului deferent. Prin urmare, spermatidele în curs de dezvoltare pot adera strâns la celulele Sertoli în timpul spermiogenezei și spermiării [4, 5].

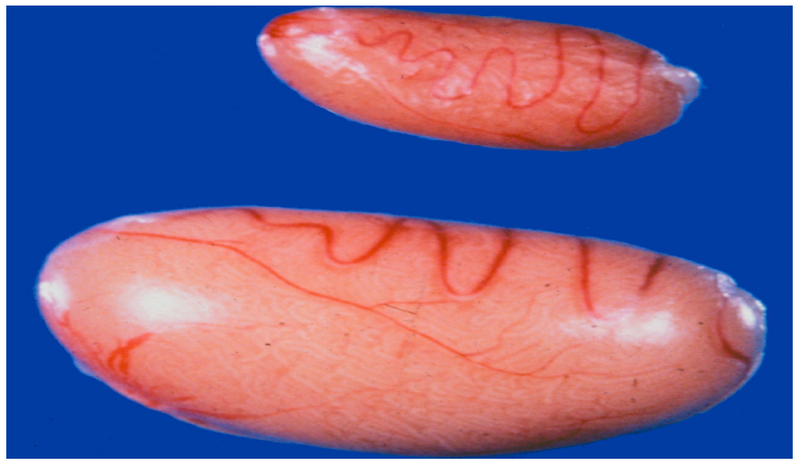
Ciclul epiteliului seminal

Spermatogeneza este un proces continuu care, așa cum este descris mai sus, include proliferarea și diferențierea spermatogoniilor, meioza și spermiogeneza [4, 6]. Spermatozoizii sunt produși în mod constant, de la pubertate până la bătrânețe. În orice locație dată de-a lungul tubilor seminiferi, se observă dezvoltarea simultană a cohortelor de spermatogonii, spermatocite și spermatide. Spermatogoniile sunt situate de-a lungul membranei bazale, spermatocitele – mai aproape de lumenul tubului, iar spermatidele sunt cel mai aproape de lumen. Celulele nu sunt distribuite aleatoriu, dar oriunde de-a lungul tubului, acestea sunt organizate în stadii bine definite, determinate de patru-cinci cohorte de celule germinale [5]. Orice secțiune transversală a tubilor seminiferi conține una sau două generații de spermatogonii, una sau două generații de spermatocite și una sau două generații de spermatide. Diferitele generații de celule germinale formează stadii morfologice identificabile, definite de seturi specifice de asociații celulare, care se succed în timp în orice zonă dată a tubilor seminiferi. Diferitele regiuni ale unui tub seminifer dat vor conține diferite etape ale ciclului, al căror rezultat final este producția continuă și asincronă de spermă. Asociațiile celulare prezente în orice locație dată se schimbă în timp, pe măsură ce celulele se diferențiază. Seria de asociații celulare, care în cele din urmă produc spermatozoizi din spermatogonii se numește ciclul tubului seminifer. Termenul „ciclu” este utilizat deoarece orice asociație de celule particulară prezentă la un moment și într-un loc dat va fi depistată din nou la un moment ulterior în aceeași locație tubulară. Ciclul continuă din momentul pubertății pe toată durata vieții masculului. Timpul necesar pentru formarea spermatozoizilor din spermatogonii variază în funcție de specie. La om, spermatogeneza are loc în aproximativ 64 de zile, iar la șobolani aproximativ în 48 de zile. Celulele nu se deplasează lateral pe lungimea tubilor. Cu toate acestea, observarea de-a lungul lungimii tubului arată, că etapele sunt situate în mare parte în ordine succesivă, deși există scurte inversiuni ale acestei ordini segmentare, numite modulații. Ordinea secvențială a etapelor de-a lungul tubilor constituie așa-numita „undă a epiteliului seminal”.

Reglarea hormonală și paracrină a spermatogenezei

Este cunoscut faptul, că o serie de factori, atât endocrini, cât și paracrini, reglează supraviețuirea celulelor germinale în timpul spermatogenezei. Testosteronul, produs de celulele Leydig din compartimentul interstițial al testicului, este necesar pentru spermatogeneză [26]. O scădere prelungită a concentrației de testosteron intratesticular poate duce la o pierdere semnificativă a celulelor germinale și astfel la o scădere a volumului testicular și, în cele din urmă, la infertilitate [4, 27] (Fig. 2).

Fig. 2. Impactul scăderii pe termen lung a concentrației de testosteron intratesticular asupra volumului testicular. Scăderea volumului testicular apare din cauza pierderii celulelor germinale (conform [4]).



Sunt puțin cunoscute mecanismele celulare și moleculare, care stau la baza reglării spermatogenezei de către testosteron. Situația este complicată de faptul că celulele germinale, a căror supraviețuire depinde de concentrații adecvate de testosteron, nu exprimă receptori de androgeni. Se consideră, că scăderea concentrației intratesticulare a testosteronului este mediată de expresia receptorilor androgeni somatici. Pe lângă testosteron, menținerea spermatogenezei poate depinde și de preparatele foliculostimulante, hormonul foliculostimulant (FSH). Celulele Sertoli conțin receptori atât pentru testosteron, cât și pentru FSH. Factorii paracrini din celulele Sertoli, dintre care unii pot fi reglați de testosteron, joacă un rol important în reglarea spermatogenezei. Hormonul FSH stimulează proliferarea spermatogoniilor, în timp ce testosteronul susține spermatogeneza [5, 28]. Estrogenul, precum și factorii de creștere, cum ar fi insulina și acidul retinoic, sunt, de asemenea, necesari pentru spermatogeneza la mamifere [29].

Astfel, producția de gameți masculini este esențială pentru supraviețuire și reproducere. Spermatogeneza este un proces lung și ordonat prin care spermatozoizii se formează în tubii seminiferi și sunt clasificați în: spermatocitogeneză (mitoză), meioză și spermiogeneză (diferențiere fără diviziune). Spermatocitogeneza implică diviziunea celulelor mitotice pentru a crește producția de spermatozoizi și formarea de celule stem și spermatocite primare. Spermiogeneza reflectă un exemplu de neegalat al diferențierii celulare la elaborarea sistemului enzimatic penetrant și autopropulsat pentru genomul masculin, spermatozoizi.

Concluzii

1. Spermatogeneza reprezintă un proces ordonat și îndelungat de formare a spermatozoizilor în tubii seminiferi cu implicarea a peste 45 de gene, care include spermacitogeneza (mitoza), meioza și spermiogeneza (diferențierea fără diviziune). Până în prezent, o înțelegere multilaterală a biologiei celulare și a geneticii spermatogenezei este dificilă pentru majoritatea speciilor, deoarece are loc într-un mediu testicular complex, caracterizat prin asocierea strânsă a spermatozoizilor în curs de dezvoltare cu celule suplimentare.

2. Celulele stem spermatogonale sunt esențiale pentru menținerea spermatogenezei pe tot parcursul vieții și elucidarea modului în care aceste celule funcționează este crucială pentru înțelegerea mecanismului infertilității masculine. Sunt necesare cercetări suplimentare pentru a obține o mai bună înțelegere a dinamicii SSC.

3. Diviziunea celulelor sexuale **și diferențierea are loc în asociere cu celulele Sertoli**, care produc proteinele necesare spermatogenezei și, la rândul lor, sunt parțial reglementate de modificările în celulele germinale în curs de dezvoltare cu care sunt asociate. Interacțiunile complexe dintre celulele Sertoli și celulele germinale **înconjurătoare au un rol decisiv pentru spermatogeneză.**

4. Degenerarea celulelor germinale poate avea loc pe tot parcursul spermatogenezei, dar în special – în timpul spermatocitogenezei, meiozei și poate varia în funcție de dezvoltarea sexuală, vârstă și specie.

5. Modificările celulare și moleculare din timpul spermatogenezei sunt strict reglementate de factori externi și interni, care în unele condiții pot perturba derularea fiziologică a acestui proces. Reglarea complexă celulară, paracrină și endocrină a spermatogenezei mamiferelor prezintă o provocare majoră pentru înțelegerea cuprinzătoare a acestui proces.

6. Tulburările în orice stadiu al spermatogenezei pot duce la formarea de gameți nefuncționali sau embrioni anormali, astfel importanța studierii riscurilor legate de infertilitatea masculină este evidentă.

Referințe:

1. MISELL, L.M., HOLOCHWOST, D., BOBAN, D., ET AL. A Stable Isotope-Mass Spectrometric Method for Measuring Human Spermatogenesis Kinetics In Vivo // *The Journal of Urology*, 2006, 175(1), p. 242-246.
2. AMANN, R.P., HOWARDS, S.S. Daily spermatozoal production and epididymal spermatozoal reserves of the human male // *J. Urol,* 1980 (124), p. 211-215.
3. NISHIMURA, H., L'HERNAULT, S.W. Spermatogenesis // *Curr. Opin. Cell Biol*, 2017, 27, p. 988-994.
4. GOLDBERG, E., ZIRKIN, B. R. Spermatogenesis: Overview // *Encyclopedia of Reproduction*. 2018, p. 13-18.

5. TONG YANG, WAN-XI YANG. The dynamics and regulation of microfilament during spermatogenesis // *Gene,* 2020, 744:144635.
6. RUSSELL, L. D., ETTLIN, R. A., SINHA HIKIM, A. P., CLEGG, E. D. *Histological and histopathological evaluation of the testis. Clearwater*, Florida: Cache River Press, 1990, 286 pag.
7. RUSSELL, L. D., TALLON-DORAN, M. Three-dimensional reconstruction of a rat stage V Sertoli cell: 111. A study of specific cellular relationships // *American Journal of Anatomy*, 1983, Vol. 167, p. 181-192.
8. FRANÇA, L.R., HESS, R.A., DUFOUR, J.M., ET AL. The Sertoli cell: One hundred fifty years of beauty and plasticity // *Andrology*, 2016, Vol. 4, p. 189-212.
9. DE ROOIJ, D. G. The nature and dynamics of spermatogonial stem cells // *Development*, 2017, Vol. 144, p. 3022-3030.
10. SINGH, D., PADUCH, D. A., SCHLEGEL, P. N., ET AL. The production of glial cell line-derived neurotrophic factor by human Sertoli cells is substantially reduced in Sertoli cell-only testes // *Human Reproduction*, 2017, Vol. 32, p. 1108-1117.
11. GRISWOLD, M.D. Spermatogenesis: The commitment to meiosis // *Physiological Reviews*, 2016, Vol. 96, p. 1-17.
12. SUEDE, SH., MALIK, A., SAPRA, A. *Histology, Spermatogenesis*. 2023 Mar 6 // StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. PMID: 31985935.
13. O'DONNELL, L. Mechanisms of spermiogenesis and spermiation and how they are disturbed // *Spermatogenesis*, 2015;4(2): e979623.
14. GARTNER, L. P. *Textbook of histology* / L. P. Gartner. 4nd ed., Philadelphia, PA: Elsevier, 2017, 655 p.
15. FLAHERTY, S. P., WINFREY, V. P., OLSON, G. E. Localization of actin in mammalian spermatozoa: a comparison of eight species // *Anat. Rec,* 1986, Vol. 216, p. 504-515.
16. KIERSZENBAUM, A. L., TRES, L. L. The acrosome-acroplaxome-manchette complex and the shaping of the spermatid head // *Arch. Histol. Cytol*, 2004, Vol. 67, 271-284.
17. WINDER, S.J., AYSCOUGH, K.R. Actin-binding proteins // *J. Cell Sci*, 2005, Vol. 118, p. 651-654.
18. SU, W., MRUK, D. D., CHENG, C. Y. Regulation of actin dynamics and protein trafficking during spermatogenesis–Insights into a complex process // *Biochem. Mol*, *Biol*, 2013, Vol. 482, p. 153-172.
19. DA COSTA S. R., OKAMOTO C. T., HAMM-ALVAREZ S. F., ET AL. Actin microfilaments – the many components, effectors and regulators of epithelial cell endocytosis // *Adv. Drug Deliv, Rev*, 2003, Vol. 55, p. 1359-1383.
20. XIAO, X., MRUK, D. D., TANG, E. I., ET AL. N-wasp is required for structural integrity of the blood-testis barrier // *PLoS Genet*, 2014, Vol. 10, e1004447.
21. DUNLEAVY, J. E. M., O'BRYAN, M., STANTON, P. G., O'DONNELL, L. The cytoskeleton in spermatogenesis // *Reproduction*, 2019, Vol. 157, p. 53-72.
22. ZAKRZEWSKI, P., LENARTOWSKI, R., RĘDOWICZ, M. J., ET AL. Expression and localization of myosin VI in developing mouse spermatids // *Histochem. Cell Biol*, 2017, Vol. 148, p. 445-462.
23. LI, L., TANG, E. I., CHEN, H., ET AL Sperm release at spermiation is regulated by changes in the organization of actin- and microtubule-based cytoskeletons at the apical ectoplasmic specialization-A study using the adjudin model // *Endocrinology*, 2017, Vol. 158, p. 4300-4316.
24. JOHNSON, K. J. Testicular histopathology associated with disruption of the Sertoli cell cytoskeleton // *Spermatogenesis,* 2015;4(2): e979106.
25. LI, N., LEE, W. M., CHENG, C. Y. Overexpression of plastin 3 in Sertoli cells disrupts actin microfilament bundle homeostasis and perturbs the tight junction barrier // *Spermatogenesis*, 2016;6(1): e1206353.
26. ZIRKIN, B. R. Spermatogenesis: Its regulation by testosterone and FSH // *Seminars in Cell and Developmental Biology*, 1998, Vol. 9, p. 417-421.
27. WANG, C., FESTIN, M. P., SWERDLOFF, R. S. Male hormonal contraception: Where are we now? // *Current Obstetrics and Gynecology Reports*, 2016, Vol. 5, p. 38-47.
28. WALKER, W. H. Testosterone signaling and the regulation of spermatogenesis // *Spermatogenesis,* 2011, Vol. 1, p. 116-120.
29. SMITH, L. B., WALKER, W.H. The regulation of spermatogenesis by androgens // *Semin. Cell Dev. Biol,* 2014, Vol. 30, p. 2-13.

Date despre autori:
***Vladimir ŞEPTIŢCHI**,* doctor habilitat în ştiinţe biologice, conferenţiar cercetător, cercetător ştiinţific principal, Institutul de Fiziologie şi Sanocreatologie, USM.
E-mail: septitchi@mail.ru
ORCID: 0000-0002-6306-7021

Ana LEORDA, doctor în ştiinţe biologice, conferenţiar cercetător, cercetător ştiinţific coordonator, Institutul de Fiziologie şi Sanocreatologie, USM.
Email: leorda-ana64@mail.ru
ORCID: 0000-0002-2923-8843

Viorica RAISCHI, doctor în ştiinţe farmaceutice, cercetător ştiinţific superior, Institutul de Fiziologie şi Sanocreatologie, USM.
E-mail: vioricalana@gmail.com
ORCID: 0000-0003-3392-364

Olesea GROSUL-RAILEANU, doctorandă, Școala doctorală științe biologice, geonomice, chimice și tehnologice, USM**.**
Email: railianu.radu@yandex.com
ORCID: 0000-0002-4305-3503

Notă: *Articolul a fost elaborat în cadrul proiectului: 20.80009.7007.25. – Metode şi procedee de menţinere şi conservare a biodiversităţii în funcţie de integritatea gametogenezei şi variabilitatea alimentară.*

Prezentat la 03.04.2023