

*Μονάδα Ενδοκρινολογίας Αναπαραγωγής,
Α' Μαιευτική - Γυναικολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή,
Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης*

1. Εισαγωγικά στοιχεία

Η σπερματογένεση, δηλαδή η διαδικασία της παραγωγής των σπερματοζωαρίων, αποτελεί μια συνεχή και περιοδική διαδικασία, που ξεκινά από την εφηβεία, με την έναρξη της κατά ώσεις έκκρισης των γοναδοτροπινών, και συνεχίζεται κατά τη μεγαλύτερη διάρκεια της ζωής του άνδρα.

Η σπερματογένεση λαμβάνει χώρα στο σπερματικό επιθήλιο των σπερματικών σωληναρίων. Κατά την εμβρυογένεση, αρχέγονα βλαστικά ή στελεχιαία κύτταρα (stem cells) μεταναστεύουν στους όρχεις και μετατρέπονται σε ανώριμα βλαστικά κύτταρα, που ονομάζονται σπερματογόνια. Τα σπερματογόνια διατάσσονται σε δύο ή τρεις στοιβάδες, στην εσωτερική επιφάνεια των σπερματικών σωληναρίων. Τα μόνα άλλα κύτταρα των σωληναρίων κατά αυτήν την χρονική περίοδο είναι τα κύτταρα Sertoli, που είναι σωματικά (διπλοειδικά) κύτταρα, τα οποία δεν στηρίζουν απλώς τα βλαστικά κύτταρα, αλλά διαδραματίζουν έναν πολύ σημαντικό ρόλο στην αλληλουχία των γεγονότων της σπερματογένεσης.

Κατά την εφηβεία, τα σπερματογόνια εισέρχονται στον κύκλο της σπερματογένεσης ανά τακτά χρονικά διαστήματα και κατά ομάδες, που ονομάζονται «γενεές». Η ωρίμανση των κυττάρων που ανήκουν στην ίδια γενεά διακρίνεται σε διαδοχικές μιτωτικές, μειωτικές και μετα-μειωτικές φάσεις. Τα σπερματογόνια πολλαπλασιάζονται με συνεχείς μιτωτικές διαιρέσεις. Στη συνέχεια, ορισμένα από αυτά, υφίστανται μείωση για να δώσουν, τελικά, γένεση στις απλοειδικές σπερματίδες, που με τη σειρά τους θα μετατραπούν σε σπερματοζώαρια.

Τα σπερματογόνια βρίσκονται στη βάση της πυραμίδας της σπερματογένεσης. Μπορούν να ανανεώνονται και να παράγουν ένα μεγάλο αριθμό διαφοροποιημένων βλαστικών κυττάρων. Η διατήρηση της φυσιολογικής σπερματογένεσης και, επακόλουθα, της γονιμότητας προϋποθέτει την ύπαρξη ισορροπίας μεταξύ της ανανέωσης των σπερματογονίων και της διαφοροποίησής τους προς σπερματοζώαρια. Αυτές οι δύο διαδικασίες ρυθμίζονται τόσο από τη γονιδιακή έκφραση στα σπερματογόνια όσο και από εξωγενή σήματα, όπως διαλυτούς παράγοντες και μόρια προσκόλλησης από το ορχικό μικροπεριβάλλον, που ονομάζεται «φωλιά»

(niche). Η διαδικασία της σπερματογένεσης, δηλαδή η παραγωγή σπερματοζωαρίων από σπερματογόνια, διαρκεί συνολικά 74 ημέρες, περίπου.

2. Φάσεις της σπερματογένεσης

Η σπερματογένεση, για διδακτικούς λόγους, χωρίζεται σε τρεις φάσεις, οι οποίες, ανάλογα με τη χρονική σειρά με την οποία λαμβάνουν χώρα, είναι ο πολλαπλασιασμός των σπερματογόνιων, η μείωση και η σπερμιογένεση.

2.1. Πολλαπλασιασμός των σπερματογόνιων

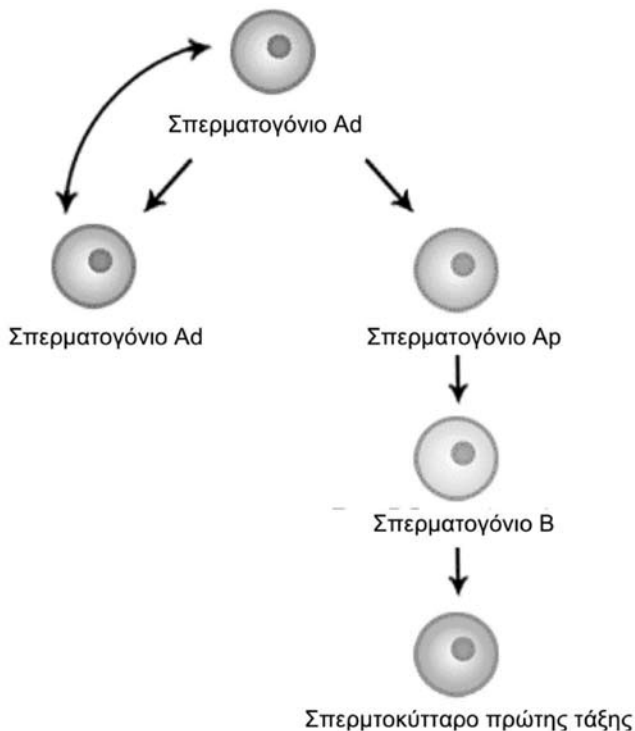
Η πρώτη φάση, αυτή του πολλαπλασιασμού των σπερματογόνιων (spermatogonial replication), περιλαμβάνει τη διαίρεσή τους, τόσο για να αντικαταστήσουν τον εαυτό τους όσο και για να παράγουν έναν αριθμό κυττάρων που θα μετατραπούν σε ώριμα σπερματοζωάρια.

Με βάση την εμφάνιση του πυρήνα τους, διακρίνονται τρεις λειτουργικά διαφορετικοί τύποι σπερματογόνιων: τα τύπου A βαθυχρωματικά (dark - Ad), τα τύπου A ωχρά (pale - Ap) και τα τύπου B σπερματογόνια (B) (Εικόνα 1). Τα σπερματογόνια τύπου A παραμένουν εκτός του αιματο-ορχικού φραγμού και συνεχίζουν να διαιρούνται από την εφηβεία έως το θάνατο. Με τον τρόπο αυτό, διατηρείται μια δεξαμενή γαμετών που, θεωρητικά τουλάχιστον, διατηρεί τη γονιμοποιητική ικανότητα του άνδρα έως μια προχωρημένη ηλικία. Τα σπερματογόνια Ad δεν οδηγούν άμεσα στην παραγωγή σπερματοζωαρίων. Κύριος ρόλος τους είναι να διατηρούν έναν ικανό αριθμό βλαστικών κυττάρων. Η διαίρεσή τους μπορεί να ακολουθήσει δύο δρόμους: είτε προς την παραγωγή δύο σπερματογόνιων Ad, όμοιων προς το αρχικό, είτε προς την παραγωγή δύο σπερματογόνιων Ap. Αντίθετα, τα σπερματογόνια Ap διαιρούνται μιτωτικά για να παράξουν όμοια κύτταρα - κλώνους, που ενώνονται μεταξύ τους με κυτταροπλασματικές γέφυρες, που επιτρέπουν το συντονισμό των περαιτέρω διαιρέσεων. Τελικά, τα σπερματογόνια Ap διαφοροποιούνται σε σπερματογόνια τύπου B.

Στη συνέχεια, τα σπερματογόνια τύπου B θα διαιρεθούν μιτωτικά προς σπερματοκύτταρα πρώτης τάξης, που αποτελούν ενδιάμεσα διπλοειδικά κύτταρα. Στην πρώτη αυτή φάση της σπερματογένεσης, τα σπερματογόνια μεταναστεύουν προς τον αυλό των σπερματικών σωληναρίων, κινούμενα μεταξύ των κυττάρων Sertoli. Καθώς τα τελευταία είναι μεγάλα κύτταρα, με πλούσιο κυτταρόπλασμα, περιβάλλουν τα σπερματογόνια σε όλη τους την πορεία. Τα σπερματογόνια που περνούν τις συνδέσεις των κυττάρων Sertoli υφίστανται δομικές αλλαγές και μετατρέπονται στα μεγάλα σπερματοκύτταρα πρώτης τάξης (Εικόνα 2).

Τα κύτταρα Sertoli διαχωρίζουν το τοίχωμα του σπερματικού σωληναρίου στο βασικό διαμέρισμα (basal compartment), όπου ανευρίσκονται κυρίως σπερματογόνια και το παρα-αυλικό διαμέρισμα (adluminal compartment), όπου ανευρίσκο-

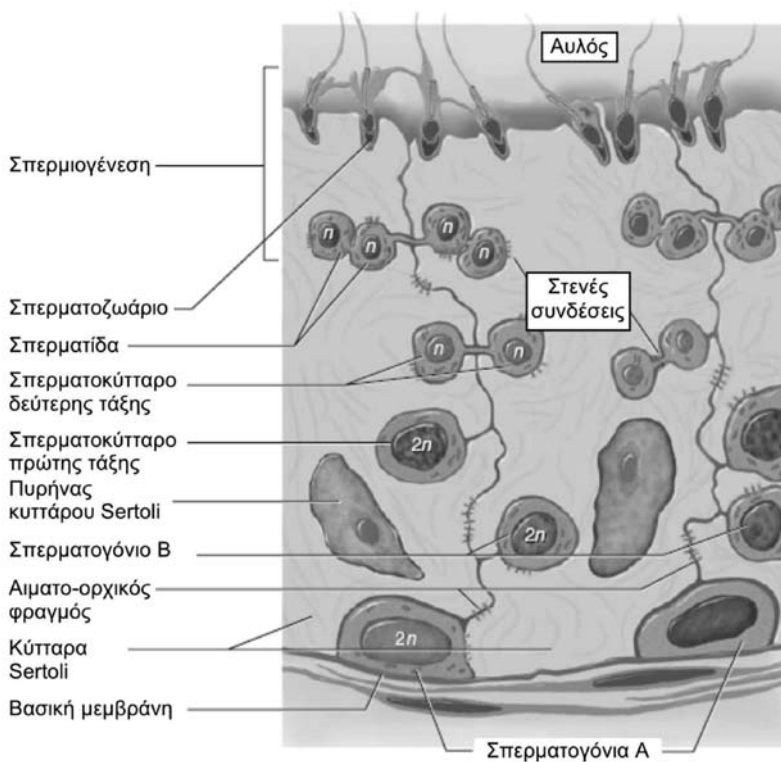
νται πιο προηγμένα κύτταρα της σπερματογένεσης. Έτσι, το βασικό διαμέρισμα βρίσκεται πριν και το παρα-αυλικό μετά τον αιματο-ορχικό φραγμό.



Εικόνα 1. Πολλαπλασιασμός των σπερματογόνιων.

Ασφαλώς, η θέση την οποία έχουν τα κύτταρα στο σπερματικό επιθήλιο δεν είναι τυχαία, καθώς υπάρχει υψηλού βαθμού αρχιτεκτονική οργάνωση: ομάδες παρόμοιων λειτουργικά κυττάρων τοποθετούνται κοντά μέσα στο σπερματικό επιθήλιο, με τα πλέον άωρα κύτταρα προς στη βασική μεμβράνη και τα πλέον ώριμα προς τον αυλό (Εικόνες 2 και 3).

Καθώς τα σπερματοκύτταρα πρώτης τάξης ετοιμάζονται για να εισέλθουν στη μακράς διάρκειας πρόφαση της πρώτης μειωτικής διαίρεσης (μείωση Ι), μετακινούνται από τη βασική μεμβράνη του σπερματικού σωληναρίου προς τον αυλό. Σε αυτό το σημείο, τα σπερματοκύτταρα δεσμεύονται από τα κύτταρα Sertoli μέσω ειδικών κυτταρικών συνδέσεων (tight junctions). Μπροστά από το σπερματοκύτταρο, η σύνδεση μεταξύ δύο γειτονικών κυττάρων Sertoli λύεται, ενώ μια νέα σύνδεση σχηματίζεται από την άλλη πλευρά, κλείνοντας έτσι μια ανατομική και λειτουργική «πόρτα», πίσω από το σπερματοκύτταρο (Εικόνα 3).



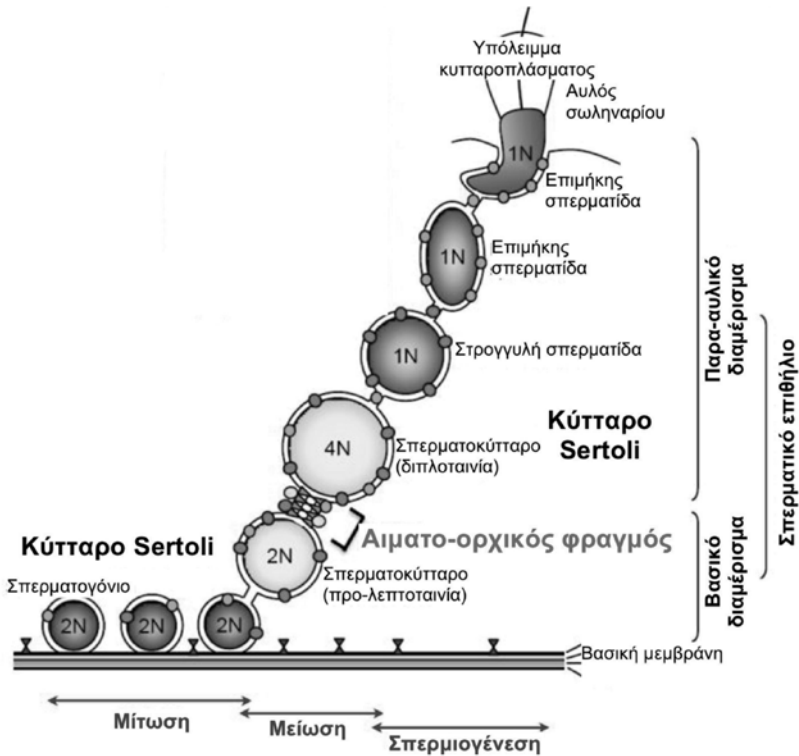
Εικόνα 2. Σπερματικό επιθήλιο

2.2. Μείωση

Η δεύτερη αυτή φάση αποτελείται από δύο κυτταρικές διαιρέσεις του σπερματοκυττάρου πρώτης τάξης, που συνοδεύονται από ένα μόνο διπλασιασμό των χρωμοσωμάτων.

Η πρόφαση της πρώτης μειωτικής διαίρεσης (πρόφαση Ι) καταλαμβάνει περισσότερο από το 90% της συνολικής διάρκειας της μείωσης και διαρκεί τρεις, περίπου, εβδομάδες στα ποντίκια. Η πρόφαση Ι διαιρείται σε τέσσερα επιμέρους στάδια: το στάδιο της λεπτοταινίας, της ζυγοταινίας, της παχυταινίας και της διπλοταινίας. Κατά τη διάρκεια του σταδίου της λεπτοταινίας, τα χρωμοσώματα αρχίζουν να συμπυκνώνονται ενώ σχηματίζονται και θραύσεις και στις δύο αλυσίδες του DNA (double-strand breaks - DSBs). Οι DSBs θα χρησιμεύσουν, αργότερα, στον ανασυνδυασμό των ομόλογων χρωμοσωμάτων. Κατά τη διάρκεια του σταδίου της ζυγοταινίας, οι αδελφές χρωματίδες αρχίζουν να ζευγαρώνουν και να σχηματίζουν συνάψεις (synaptonemal complexes - SCs). Πρόκειται για πρωτεϊνικές δομές, που συνθέτονται από δύο αξονικά στοιχεία κατά μήκος των αδελφών χρωματίδων, και

που συνδέονται με ένα κεντρικό στοιχείο, το οποίο ενώνει ως «φερμουάρ» τα δύο αξονικά στοιχεία. Η σύναψη ολοκληρώνεται στο στάδιο της παχυταινίας, όπου και συμβαίνει ο ομόλογος ανασυνδυασμός. Η πρόφαση Ι ολοκληρώνεται με το στάδιο της διπλοταινίας, όπου ξεκινά ο διαχωρισμός των χρωμοσωμάτων και τα SCs αρχίζουν να εξαφανίζονται.



Εικόνα 3. Συνδέσεις των κυττάρων του σπερματικού επιθηλίου

Μετά την πρόφαση Ι ακολουθεί η μετάφαση, ανάφαση και τελόφαση της πρώτης μειωτικής διαίρεσης, με τελικά προϊόντα δύο σπερματοκύτταρα δεύτερης τάξης για κάθε σπερματοκύτταρο πρώτης τάξης. Κατά τη διάρκεια της δεύτερης μειωτικής διαίρεσης, οι αδελφές χρωματίδες διαχωρίζονται και διαιρούνται για να παραχθούν οι κυκλικές σπερματίδες. Στο τέλος αυτής της φάσης, από ένα σπερματοκύτταρο πρώτης τάξης θα έχουν σχηματιστεί τέσσερις σπερματίδες, που η καθεμιά περιέχει μια απλοειδική ομάδα χρωμοσωμάτων (Πίνακας 1). Πολλά σημεία της διαδικασίας της μείωσης ρυθμίζονται από επιγενετικές τροποποιήσεις.

Πίνακας 1. Κύτταρα της σπερματογένεσης

Είδος κυττάρων	Πλοειδία / αριθμός χρωμοσωμάτων	Γενετικό υλικό	Διαδικασία
Σπερματογόνια (Ad, Ap, B)	Διπλοειδία / 46	2N	Σπερματοκυτογένεση (μίτωση)
Σπερματοκύτταρα πρώτης τάξης	Διπλοειδία / 46	4N	Σπερματιδογένεση (μείωση I)
Σπερματοκύτταρα δεύτερης τάξης	Απλοειδία / 23	2N	Σπερματιδογένεση (μείωση II)
Σπερματίδες	Απλοειδία / 23	1N	Σπερμιογένεση
Σπερματοζώαρια	Απλοειδία / 23	1N	Απελευθέρωση

2.3. Σπερμιογένεση

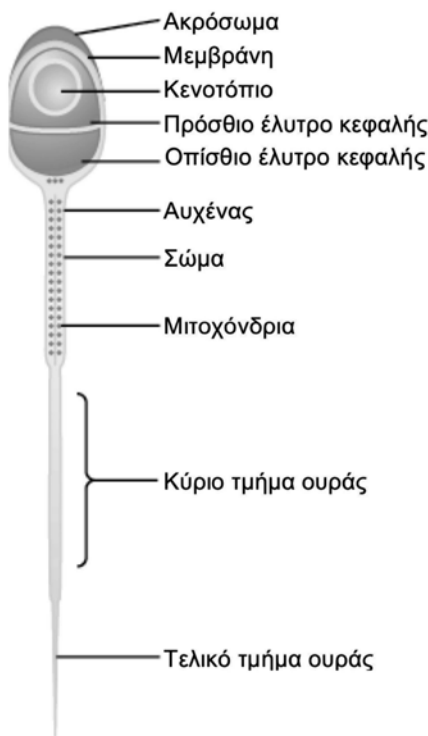
Η σπερμιογένεση (spermiogenesis) είναι η μακρά φάση της σπερματογένεσης κατά την οποία οι απλοειδικές σπερματίδες μετατρέπονται σε σπερματοζώαρια. Οι βασικές μεταβολές που λαμβάνουν χώρα είναι ο σχηματισμός της κεφαλής και της ουράς του σπερματοζωαρίου, και η απώλεια του κυτταροπλάσματός του.

Η φάση της σπερμιογένεσης χωρίζεται σε τέσσερις επιμέρους φάσεις: Κατά την πρώτη φάση (φάση Golgi) σχηματίζεται το ακροσωμικό κυστίδιο (acrosomic vesicle), η χρωματίνη της κάθε σπερματίδας συμπυκνώνεται δημιουργώντας μια συμπαγή μάζα και ο πυρήνας περιβάλλεται από ένα μεμβρανικό παράγωγο του συστήματος Golgi. Κατά τη δεύτερη φάση (φάση Cap), το ακροσωμικό κυστίδιο μετακινείται προς τον πυρήνα της στρογγυλής σπερματίδας και αρχίζει να σχηματίζεται ο πρόδρομος της ουράς (μαστίγιο) από το κεντριόλιο. Κατά την τρίτη φάση (ακροσωμιακή φάση), ο πυρήνας της σπερματίδας επιμηκύνεται και σχηματίζεται το ακρόσωμα, που περιέχει ένζυμα απαραίτητα για τη διείσδυση του σπερματοζωαρίου στο ωάριο. Τέλος, κατά την τέταρτη φάση (φάση της ωρίμανσης), τα μιτοχόνδρια συγκεντρώνονται γύρω από το μαστίγιο, το οποίο διαμορφώνεται πλήρως. Καθώς ο σχηματισμός του σπερματοζωαρίου προχωρά, το μεγαλύτερο μέρος του κυτταροπλάσματος αποβάλλεται (Εικόνα 4). Το τελικό στάδιο της μεταμόρφωσης της σπερματίδας σε σπερματοζώαριο αποτελεί ο σχηματισμός της πολύπλοκης ουράς από το αξονημάτιο (axonemal complex), που αποτελείται από δύο εσωτερικά μονά και εννέα εξωτερικά διπλά μικροσωληνάρια. Στη συνέχεια, το σπερματοζώαριο οδηγείται στην επιδιδυμίδα, όπου ωριμάζει, παραμένοντας εκεί για άλλες 21 ημέρες, και καθίσταται ικανό για γονιμοποίηση.

3. Ρύθμιση της σπερματογένεσης

3.1. Αιματο-ορχικός φραγμός

Ο αιματο-ορχικός φραγμός είναι, επίσης, γνωστός ως φραγμός των κυττάρων Sertoli ή φραγμός του σπερματικού επιθηλίου. Η έννοια του αιματο-ορχικού φραγμού είναι γνωστή εδώ και δεκαετίες και φαίνεται ότι είναι διαφορετικός από

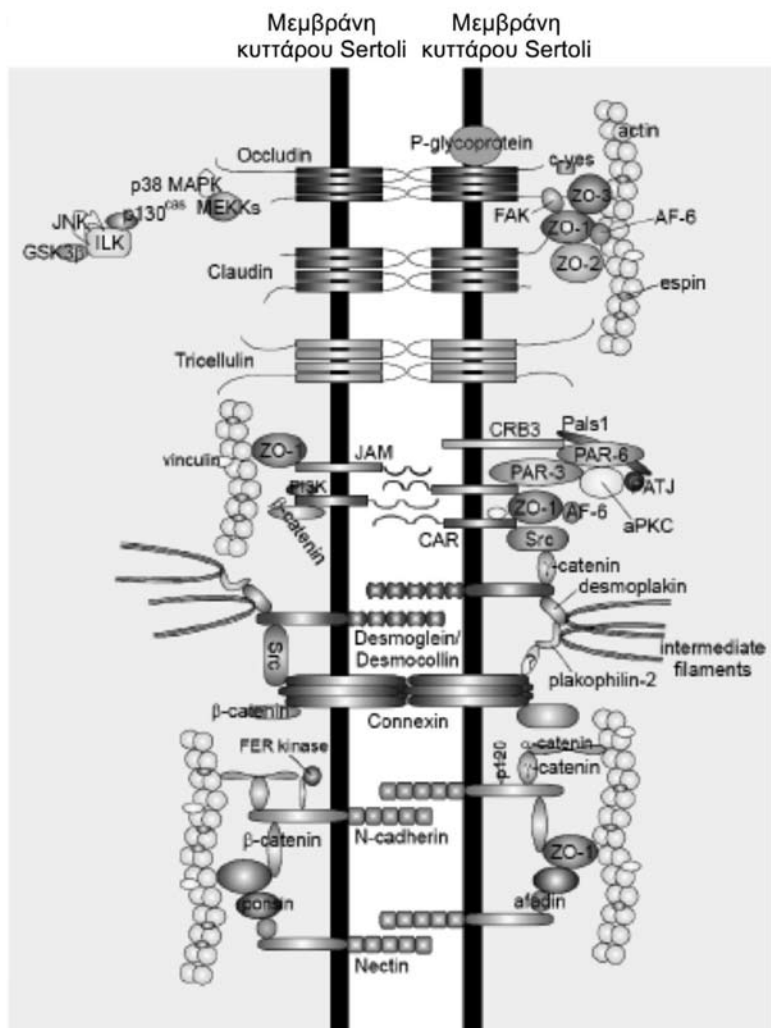


Εικόνα 4. Δομή του σπερματοζωαρίου.

άλλους, αντίστοιχους φραγμούς αίματος - ιστών. Ως παράδειγμα, ο αιματο-εγκεφαλικός φραγμός αποτελείται από συνδέσεις των ενδοθηλιακών κυττάρων των τριχοειδών, που συνεπικουρούνται από τα μυοεπιθηλιακά κύτταρα. Αντίθετα, τα τριχοειδή αγγεία του διάμεσου ιστού των όρχεων συνεισφέρουν ελάχιστα στη λειτουργία του αιματο-ορχικού φραγμού.

Ο αιματο-ορχικός φραγμός επιτελεί πολλές λειτουργίες που είναι ιδιαίτερα σημαντικές για τη σπερματογένεση. Εμποδίζει εκλεκτικά τη δίοδο του νερού, των ηλεκτρολυτών, των ιόντων, των ορμονών και των ουσιών που δρουν παρακρινικά, ρυθμίζοντας, με αυτόν τον τρόπο, τόσο το είδος όσο και την ποσότητα των ουσιών που απαιτούνται για την ανάπτυξη των απλοειδικών σπερματίδων. Ο αιματο-ορχικός φραγμός αποτελεί, επίσης, την ανοσολογική πύλη για το διαχωρισμό των αντιγόνων, που εκφράζονται προσωρινά κατά την

μετα-μειωτική εξέλιξη των σπερματογονίων, από το ανοσολογικό σύστημα του ξενιστή, με σκοπό την αποτροπή της παραγωγής αντι-σπερματικών αντισωμάτων. Τέλος, ο αιματο-ορχικός φραγμός προσδίδει πολικότητα στα κύτταρα του όρχι, καθώς άλλες ουσίες εκκρίνονται προς το διάμεσο χώρο, άλλες προς τα βλαστικά κύτταρα και άλλες προς τον αυλό των σπερματικών σωληναρίων. Στα κύτταρα Sertoli, ο πυρήνας βρίσκεται κοντά στη βασική μεμβράνη και κάθε ένα από αυτά συνδέεται με κυτταροπλασματικές αποφυάδες με 30 έως 50, περίπου, βλαστικά κύτταρα, που βρίσκονται σε διαφορετικά στάδια της ανάπτυξής τους (Εικόνα 5).



Εικόνα 5. Αιματο-ορχικός φραγμός.

Δομικά, ο αιματο-ορχικός φραγμός αποτελείται από:

- Μembranικές πρωτεΐνες των στενών συνδέσεων (tight junctions): occludins, claudins, tricellulin, JAMs, CAR, των συνδέσεων που ομοιάζουν με δεσμοσώματα (desmosome-like junctions): desmogleins, desmocollins και των χασματοσυνδέσεων (gap junctions): connexins, N-cadherins, nectins
- Συμπλέγματα ρυθμιστικών και δομικών πρωτεϊνών
- Μεταφορείς φαρμάκων

Η λειτουργία του αιματο-ορχικού φραγμού ρυθμίζεται από:

- Συντονισμένες δράσεις των κυτοκινών και της τεστοστερόνης
- Πρωτεϊνικές κινάσες: Mitogen-activated protein kinases (MAPK)
- Πρωτεΐνες πολικότητας: Par, Pals1
- Τοπικούς ρυθμιστικούς μηχανισμούς

3.2. Δράση των ανδρογόνων

Η τεστοστερόνη, το βασικό ανδρογόνο, παράγεται τοπικά από τα κύτταρα Leydig, με αποτέλεσμα τα επίπεδά της στον όρχι του ενήλικα να παραμένουν σταθερά υψηλά. Οι υποδοχείς των ανδρογόνων (androgen receptor - AR) στον όρχι εντοπίζονται μόνο στα σωματικά κύτταρα, και συγκεκριμένα στα κύτταρα Sertoli, που αποτελούν και το βασικό στόχο της ορμόνης, στα περιωληναριακά κύτταρα, στις λείες μυϊκές ίνες του τοιχώματος των αγγείων και στα κύτταρα Leydig. Αντίθετα, οι AR δεν εκφράζονται στα κύτταρα της σπερματογένεσης, με αποτέλεσμα τα τελευταία να μην αποτελούν άμεσους στόχους της δράσης της τεστοστερόνης. Παρ'όλο που ο ρόλος της τεστοστερόνης στη σπερματογένεση είναι γνωστός από δεκαετίες, δεν έχουν αποσαφηνιστεί πλήρως οι μηχανισμοί με τους οποίους δρα για να υποστηρίξει τη σπερματογένεση. Πειραματικές μελέτες σε αρουραίους έχουν δείξει ότι, εκτός από την κλασική οδό του AR, υπάρχουν και μη κλασικοί μηχανισμοί δράσης της τεστοστερόνης κατά τη διάρκεια της σπερματογένεσης.

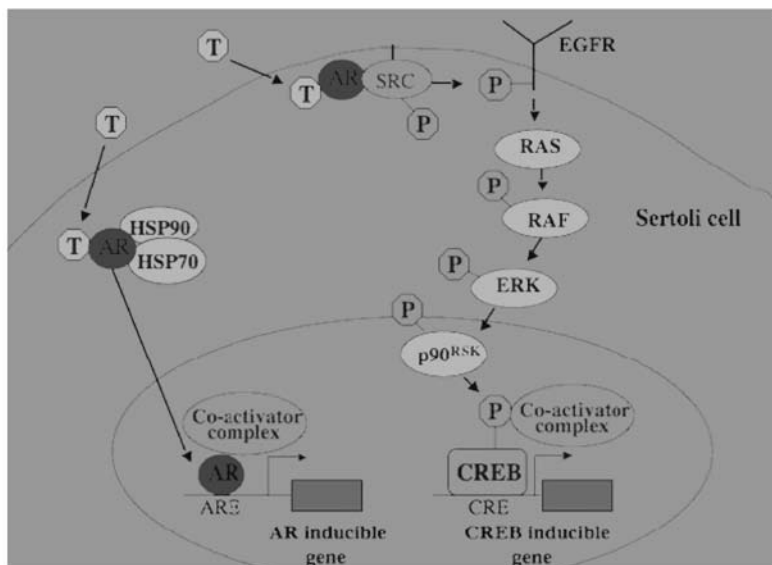
3.2.1. Κλασική οδός δράσης

Η τεστοστερόνη, μέσω του AR, ρυθμίζει τη γονιδιακή έκφραση. Πιο συγκεκριμένα, διαχέεται μέσα από την κυτταροπλασματική μεμβράνη και αλληλεπιδρά με τους AR υποδοχείς, που βρίσκονται στο κυτταρόπλασμα, συνδεδεμένοι με θερμοευαίσθητες πρωτεΐνες (heat shock proteins - HSP) (Εικόνα 6). Με τον τρόπο αυτό, οι AR υφίστανται προσαρμοστικές μεταβολές, απελευθερώνονται από τις HSPs και μεταναστεύουν προς τον πυρήνα. Εκεί, συνδέονται με ειδικές αλληλουχίες του DNA, τα στοιχεία απάντησης των ανδρογόνων (androgen response elements - AREs) και επιστρατεύουν συν-ενεργοποιητές και συν-αναστολείς για να ρυθμίσουν τη μεσολαβούμενη από την τεστοστερόνη μεταγραφή. Αυτός ο μηχανισμός, που αποτελεί την κλασική οδό δράσης της τεστοστερόνης, απαιτεί τουλάχιστον 30 έως 40 λεπτά για να μεταβάλλει τη γονιδιακή έκφραση και ώρες για να παράγει σημαντικά επίπεδα νέων πρωτεϊνών.

3.2.2. Μη κλασική οδός δράσης

Η μη κλασική οδός της τεστοστερόνης ξεκινά με τη σύνδεση της τεστοστερόνης στον AR, είτε στο κυτταρόπλασμα είτε κοντά στην κυτταροπλασματική μεμβράνη (Εικόνα 6). Η σύνδεση αυτή οδηγεί στη φωσφορυλίωση της Src-κινάσης, που βρίσκε-

ται «αγκυροβολημένη» στην κυτταροπλασματική μεμβράνη. Η τελευταία φωσφορυλιώνει τον υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (epidermal growth factor receptor - EGFR), ο οποίος, με τη σειρά του, ενεργοποιεί τον καταρράκτη της MAP-κινάσης, πιθανόν μέσω φωσφορυλίωσης της Raf-κινάσης και ενεργοποίησης της MEK-κινάσης. Στη συνέχεια, η αλληλουχία των ενεργοποιήσεων περιλαμβάνει την ERK-κινάση, την p90-RSK-κινάση και τη φωσφορυλίωση του παράγοντα μεταγραφής CREB, με τελικό στόχο τη διέγερση των στοιχείων απάντησης του cAMP (cAMP response elements - CREs), την επιστράτευση συν-ενεργοποιητών και τη μεταγραφή των γονιδίων.



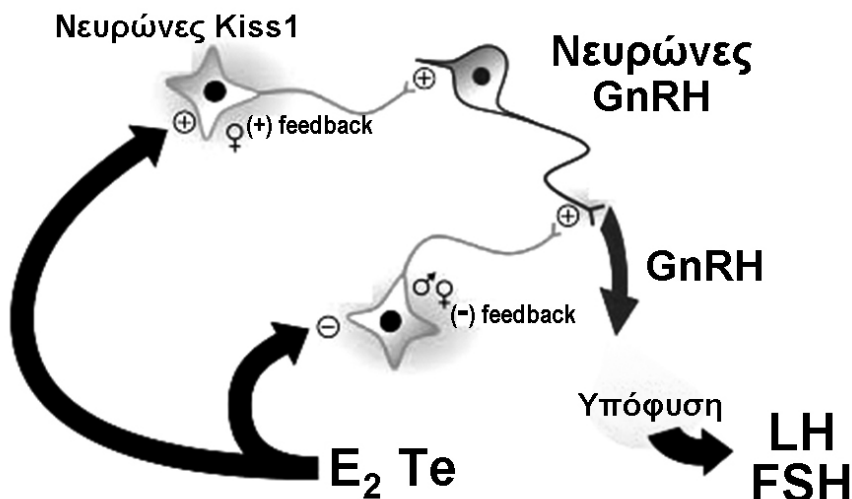
Εικόνα 6. Κλασικές και μη κλασικές οδοί δράσης της τεστοστερόνης

Δεν έχει ακόμη διευκρινιστεί αν η τεστοστερόνη δρα κυρίως μέσω της κλασικής ή της μη κλασικής οδού, όσον αφορά την υποστήριξη της σπερματογένεσης. Η ταυτοποίηση των εξαρτώμενων από την τεστοστερόνη παραγόντων, που απαιτούνται για τη σπερματογένεση θα προσφέρει νέους στόχους για την ανδρική αντισύλληψη αλλά και νέες δυνατότητες για τη θεραπεία της υπογονιμότητας.

3.3. Επιγενετικές τροποποιήσεις

Η επιγενετική είναι ο κλάδος της γενετικής που μελετά τις κληρονομήσιμες μεταβολές στη γονιδιακή έκφραση ή τον κυτταρικό φαινότυπο, που δεν οφείλονται σε αντίστοιχες μεταβολές της αλληλουχίας του DNA. Η σημασία της επιγενετικής ρύθμισης υπογραμμίζεται από το γεγονός ότι οποιαδήποτε απόκλιση της μπορεί

να οδηγήσει σε υπογονιμότητα ή άλλες συνέπειες για τις μελλοντικές γενεές. Οι επιγενετικές μεταβολές, όπως η μεθυλίωση του DNA, η μεθυλίωση, φωσφορυλίωση, ή ακετυλίωση των ιστονών και η αναδόμηση (remodeling) της χρωματίνης έχουν άμεσα αποτελέσματα στη δομή της χρωματίνης (Εικόνα 7). Η ρύθμιση της τελευταίας είναι ιδιαίτερα σημαντική ώστε, από τη μία μεριά, να οργανώνεται το DNA σε μικρό χώρο και, από την άλλη, να καθορίζεται ποια τμήματά του θα μεταγραφούν. Ως αποτέλεσμα, η δομή της χρωματίνης διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στον φαινότυπο του κυττάρου αλλά και ολόκληρου του οργανισμού.



Εικόνα 7. Επιγενετικές τροποποιήσεις κατά τη διάρκεια της σπερματογένεσης

Πολλές από τις επιγενετικές μεταβολές που συμβαίνουν κατά τη σπερματογένεση έχουν μελετηθεί και διευκρινιστεί. Στα βλαστικά κύτταρα που διαιρούνται με μίτωση, η μεθυλίωση του DNA δημιουργεί τα ειδικά πατρικά αποτυπώματα. Στα κύτταρα που διαιρούνται με μείωση, η φωσφορυλίωση βοηθά στον ανασυνδυασμό και το σχηματισμό του σωματίου XY (XY body) ενώ η υπερακετυλίωση στη μετάβαση ιστόνης - πρωταμίνης (histone – protamine transition).

Παρ' όλη την πρόοδο των τελευταίων ετών, πολλά ερωτήματα δεν έχουν ακόμη απαντηθεί, όπως οι λειτουργίες όλων των επιγενετικών τροποποιήσεων της σπερματογένεσης, η χρονική τους ακολουθία και οι παράγοντες από τους οποίους επηρεάζονται. Τελικά, η μεγάλη πρόκληση που τίθεται για την επιστημονική κοινότητα είναι να κατανοήσει το πώς αυτές οι τροποποιήσεις επηρεάζουν τη γονιμότητα.

Ενδεικτική βιβλιογραφία

- Baarends WM, grootegeed JA. Chromatin dynamics in the male meiotic prophase. Cytogenetic and Genome Research 2003, 103:225–34.
- Bernacki J, Dobrowolska A, Nierwinska K, Malecki A. Physiology and pharmacological role of the blood-brain barrier. Pharmacol Rep 2008, 60:600–22.
- Cheng CY, Mruk DD. An intracellular trafficking pathway in the seminiferous epithelium regulating spermatogenesis: a biochemical and molecular perspective. Crit Rev Biochem Mol Biol 2009, 44:245–63.
- Cobb J, Handel MA. Dynamics of meiotic prophase I during spermatogenesis: from pairing to division. Semin Cell Dev Biol 1998, 9:445–50.
- Dadoune JP. New insights into male gametogenesis: what about the spermatogonial stem cell niche? Folia Histochem Cytobiol 2007, 45:141–7.
- de Kretser DM, Kerr JB. Cytology of the testis. In: The Physiology of Reproduction. New York: Raven Press, 1994.
- Goldberg AD, Allis CD, Bernstein E. Epigenetics: a landscape takes shape. Cell 2007, 128:635–8.
- Griswold MD. Perspective on the function of Sertoli cells. In: griswold MD, (ed). Sertoli cell biology. San Diego: Elsevier Science, 2005, p. 15–8.
- Griswold MD. The central role of Sertoli cells in spermatogenesis. Semin Cell Dev Biol 1998, 9:411–6.
- Kato A, Nagata Y, Todokoro K. δ -tubulin is a component of intercellular bridges and both the early and mature perinuclear rings during spermatogenesis. Dev Biol 2004, 269:196–205.
- Lyon MF, Glenister PH, Lamoreux ML. Normal spermatozoa from androgenresistant germ cells of chimaeric mice and the role of androgen in spermatogenesis. Nature 1975, 258:620–2.
- Morelli MA, Cohen PE. Not all germ cells are created equal: aspects of sexual dimorphism in mammalian meiosis. Reproduction 2005, 130:761–81.
- Mruk DD, Cheng CY. Anchoring junctions as drug targets: Role in contraceptive development. Pharmacol Rev 2008, 60:146–80.
- Roeder GS. Meiotic chromosomes: it takes two to tango. Genes Dev 1997, 11:2600–21.
- Ruizeveld de Winter JA, Trapman J, Vermey M, Mulder E, Zegers ND, van der Kwast TH. Androgen receptor expression in human tissues: an immunohistochemical study. J Histochem Cytochem 1991, 39:927–36.
- Sar M, Lubahn DB, French FS, Wilson EM. Immunohistochemical localization of the androgen receptor in rat and human tissues. Endocrinology 1990, 127:3180–6.
- Setchell, BP. Blood-testis barrier, junctional and transport proteins and spermatogenesis. In: Cheng, CY (ed). Molecular mechanisms in spermatogenesis. Austin, TX: Landes Bioscience / Springer Science, 2008, p. 212–33.
- Shang Y, Hu X, di Renzo J, Lazar MA, Brown M. Cofactor dynamics and sufficiency in estrogen receptor-regulated transcription. Cell 2000, 103:843–52.
- Shang Y, Myers M, Brown M. Formation of the androgen receptor transcription complex. Mol Cell 2002, 9:601–10.
- Sharpe RM. Regulation of spermatogenesis. In: Knobil E, Neil JD (eds). The physiology of reproduction. New York: Raven Press, 1994, p. 1363–434.
- van Rooijen JH, van Assen S, van Der Kwast TH, et al. Androgen receptor immunoexpression in the testes of subfertile men. J Androl 1995, 16:510–6.
- Zirkin BR, Santulli R, Awoniyi CA, Ewing LL. Maintenance of advanced spermatogenic cells in the adult rat testis: quantitative relationship to testosterone concentration within the testis. Endocrinology 1989, 124:3043–9.

Ερωτήσεις πολλαπλής επιλογής

1. Κατά τη διάρκεια της σπερμιογένεσης
 - α. Οι απλοειδικές σπερματίδες μετατρέπονται σε σπερματοζωάρια.
 - β. Λαμβάνουν χώρα δύο κυτταρικές διαιρέσεις.
 - γ. Παράγονται οι στρογγυλές σπερματίδες.
 - δ. Πολλαπλασιάζονται τα σπερματογόνια
2. Η χρονική σειρά με την οποία λαμβάνουν χώρα οι φάσεις της σπερματογένεσης είναι:
 - α. Μείωση, πολλαπλασιασμός των σπερματογονίων και σπερμιογένεση.
 - β. Πολλαπλασιασμός των σπερματογονίων, μείωση και σπερμιογένεση.
 - γ. Σπερμιογένεση, πολλαπλασιασμός των σπερματογονίων και μείωση.
 - δ. Σπερμιογένεση, μείωση και πολλαπλασιασμός των σπερματογονίων.
3. Τα ωχρά τύπου A (Ap) σπερματογόνια:
 - α. Παραμένουν εκτός του αιματο-ορχικού φραγμού.
 - β. Διαφοροποιούνται σε σπερματογόνια τύπου B.
 - γ. Παράγουν σπερματογόνια Ad.
 - δ. Το (α) και το (β).
4. Τα κύτταρα Sertoli:
 - α. Είναι σωματικά (διπλοειδικά) κύτταρα.
 - β. Έχουν ως αποκλειστικό ρόλο τη στήριξη των βλαστικών κυττάρων.
 - γ. Συνδέονται με 2 έως 5 βλαστικά κύτταρα το καθένα.
 - δ. Όλα τα παραπάνω.
5. Ο αιματο-ορχικός φραγμός:
 - α. Αποτελείται από συνδέσεις των ενδοθηλιακών κυττάρων των τριχοειδών.
 - β. Προσδίδει πολικότητα στα κύτταρα του όρχι.
 - γ. Επιτρέπει την ελεύθερη δίοδο των ηλεκτρολυτών.
 - δ. Όλα τα παραπάνω.
6. Οι υποδοχείς των ανδρογόνων (AR) στον όρχι:
 - α. Εντοπίζονται στα κύτταρα Sertoli, στα περιωληγναριακά κύτταρα, στις λείες μυϊκές ίνες του τοιχώματος των αγγείων και στα κύτταρα Leydig.
 - β. Είναι συνδεδεμένοι με θερμο-ευαίσθητες πρωτεΐνες (heat shock proteins – HSP).
 - γ. Στον πυρήνα, συνδέονται με ειδικές αλληλουχίες του DNA.
 - δ. Όλα τα παραπάνω.

7. Κατά τη σπερματογένεση, στα κύτταρα που διαιρούνται με μείωση:
- α. Η φωσφορυλίωση βοηθά στη μετάβαση ιστόνης – πρωταμίνης.
 - β. Η φωσφορυλίωση βοηθά στον ανασυνδυασμό και το σχηματισμό του σωματίου ΧΥ.
 - γ. Η υπερακετυλίωση βοηθά στον ανασυνδυασμό και το σχηματισμό του σωματίου ΧΥ.
 - δ. Τίποτα από τα παραπάνω.

Σωστές απαντήσεις κατά σειρά

α,β,δ,α,β,δ,β