

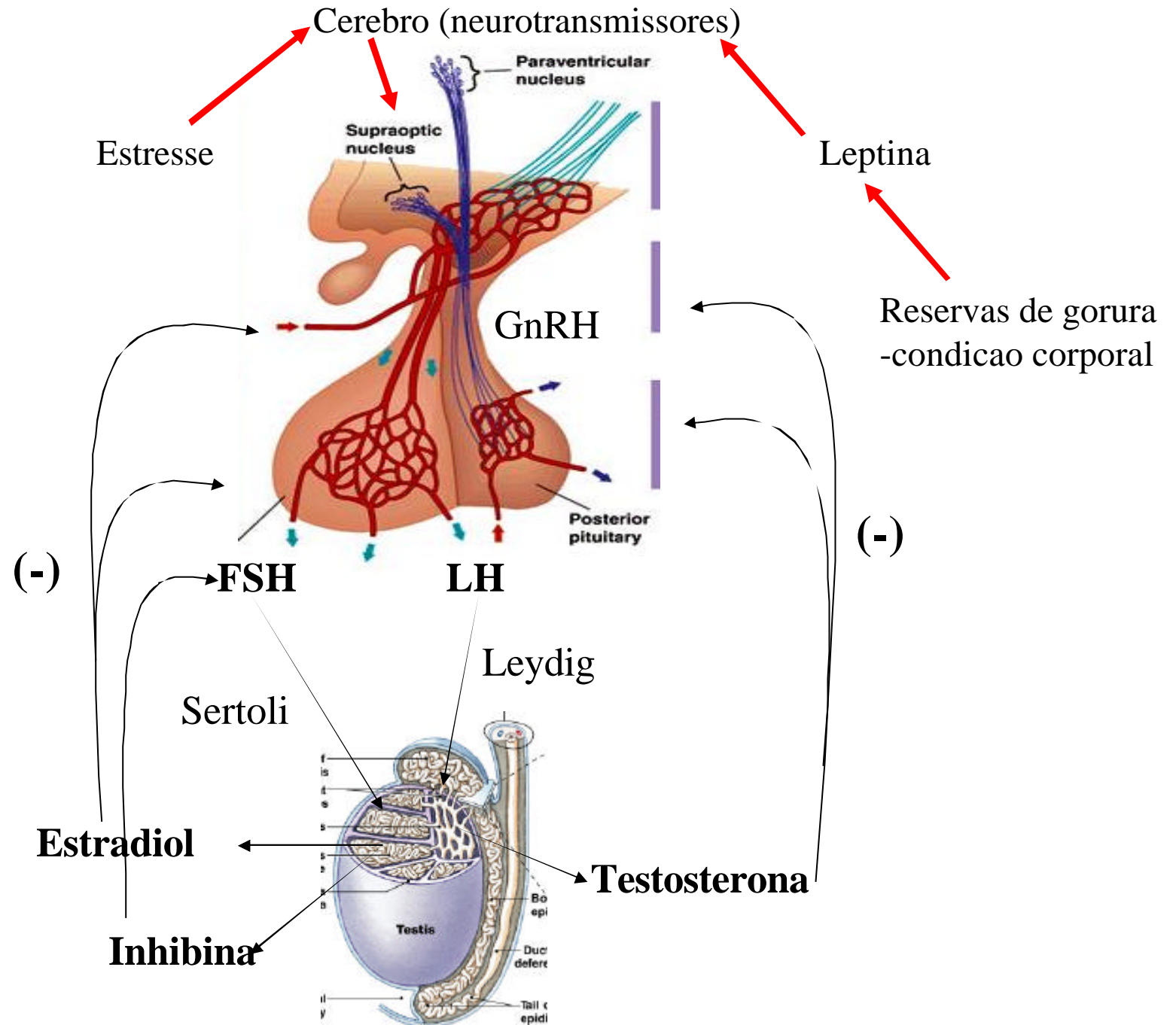
Sistema reprodutivo masculino

www.reproducao.ufc.br

Topicos

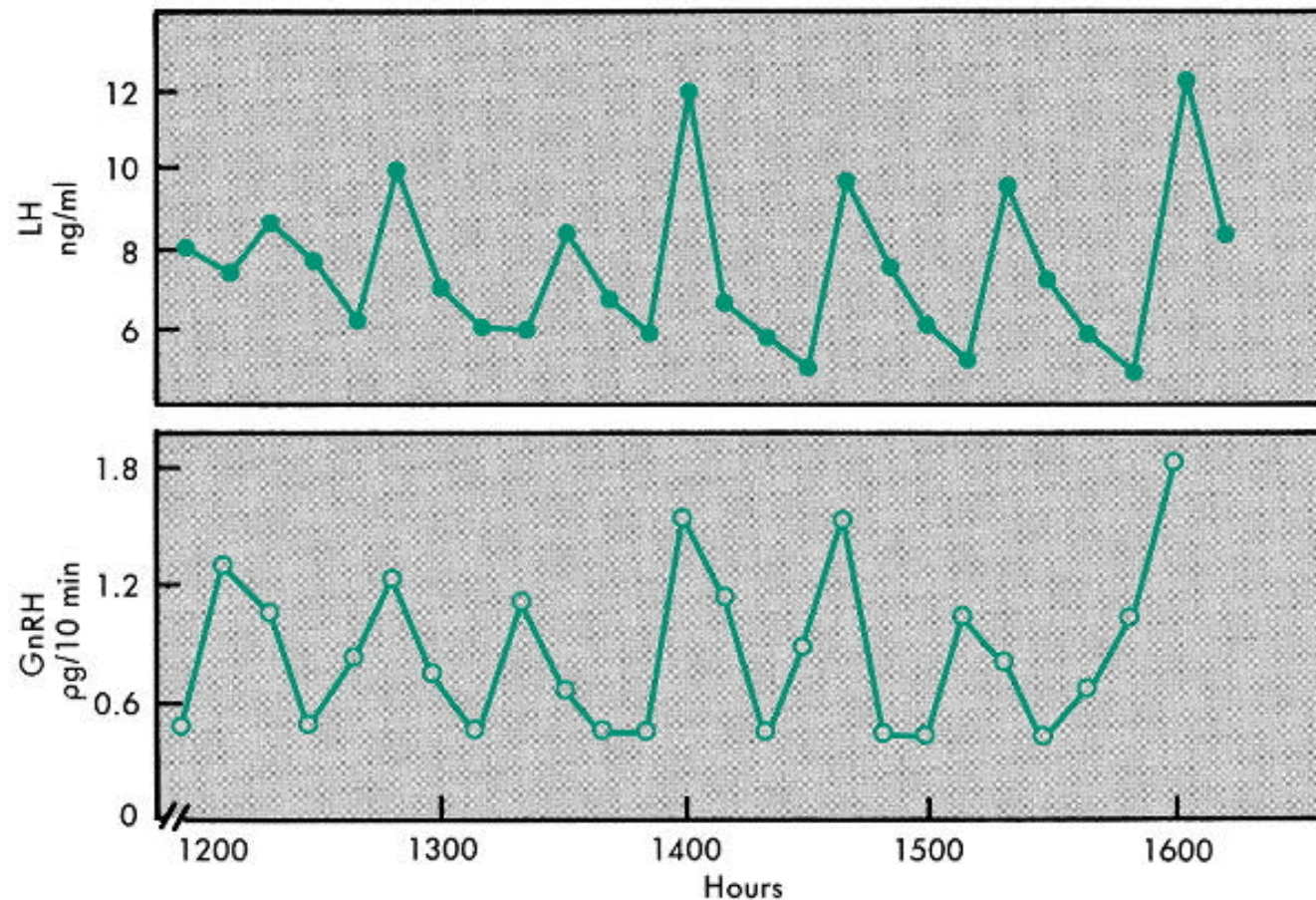
- Eixo hipotalamico-hipofisario-gonadal no macho
- Funcoes dos hormonios
- Organizacao das gonadas, epididimo e trato reprodutivo

- Aspectos funcionais dos tubulos seminiferos
 - Celulas de Sertoli
 - Espermatogenese
 - Celulas de Leydig



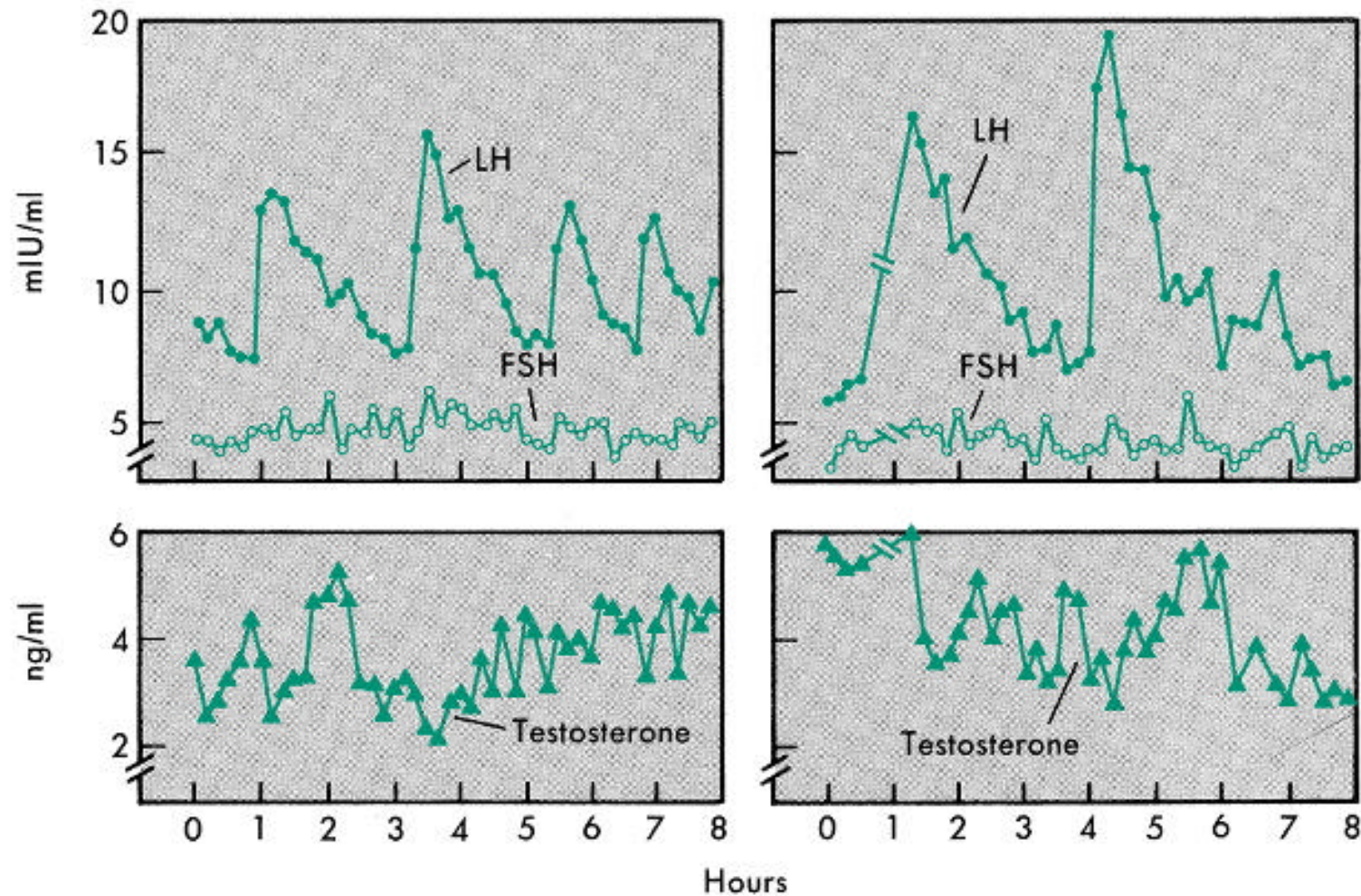
Fluctuation of peripheral vein plasma **LH levels** and portal vein plasma **GnRH levels** in unanesthetized, **ovariectomized female sheep**. Each pulse of LH is coordinated with a pulse of GnRH.

This supports the view that pulsatility of LH release is dependent on pulsatile stimulation of the pituitary by GnRH.



Copyright © 2004, Elsevier, Inc. All rights reserved.

Flutuações pulsáteis dos níveis de LH plasmáticos são refletidos nas flutuações pulsáteis e seu hormônio-alvo, a testosterona. Frequência de pulsos do FSH é muito menor.

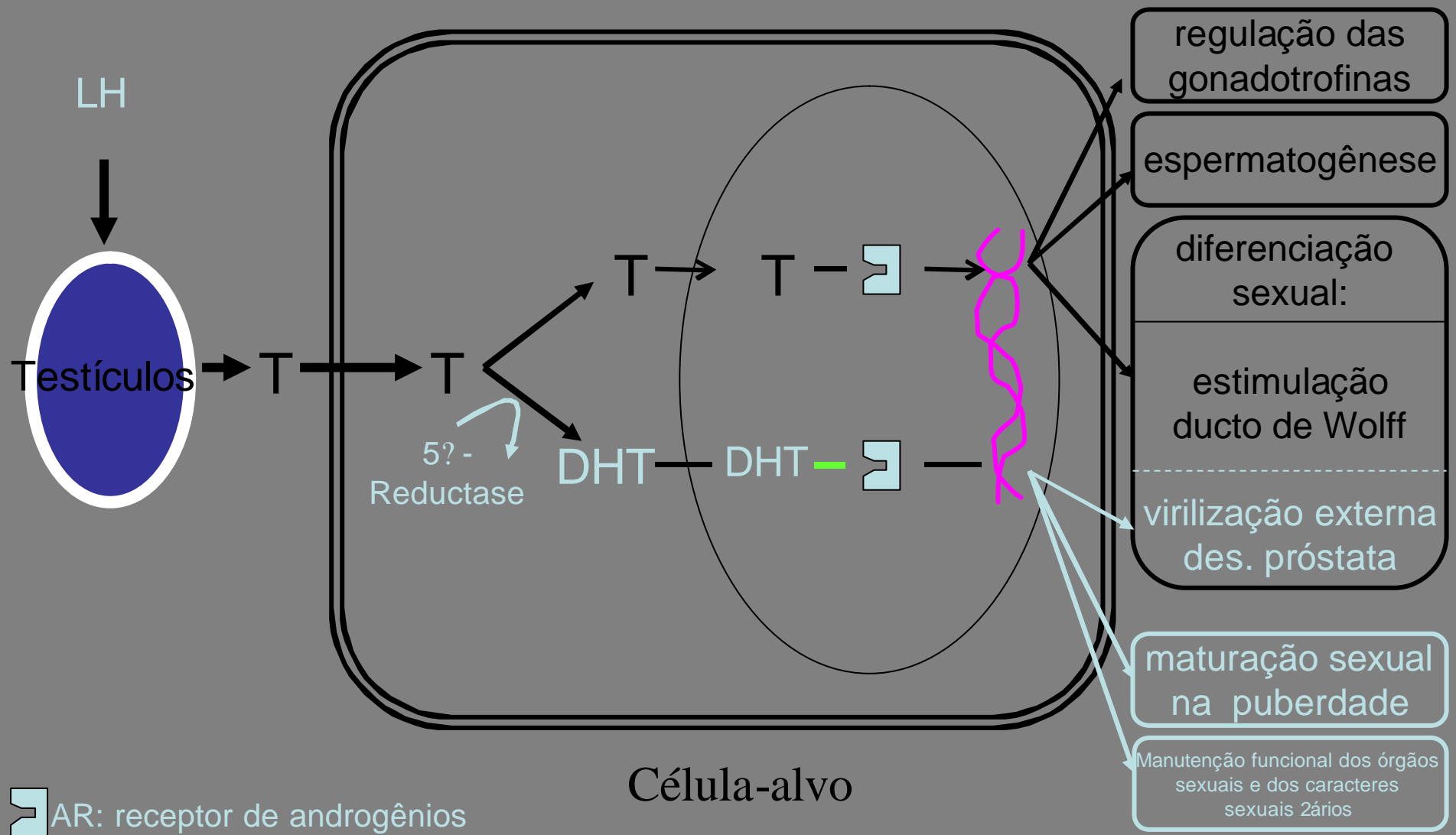


Copyright © 2004, Elsevier, Inc. All rights reserved.

- Funcoes da testosterona:

- Feedback negativo no hipotalamo (GnRH) e hipofise anterior (FSH e LH);
- Modulacao das funcoes das cel. de Sertoli e das cel. germinativas;
- Acao sobre as funcoes do epididimo e glandulas sexuais acessorias;
- Desenvolvimento dos orgaos sexuais e caracteres sexuais secundarios;
- Modulacao da libido e comportamento;
- Acao anabolica sobre celulas musculares;
- Estimula a retencao de Ca e deposicao nos ossos;
- Estimula a divisao de celulas do tecido osseo durante a pre-puberdade e puberdade.
- Participa na formacao de eritrocitos.

Ações diretas e indiretas da Testosterona



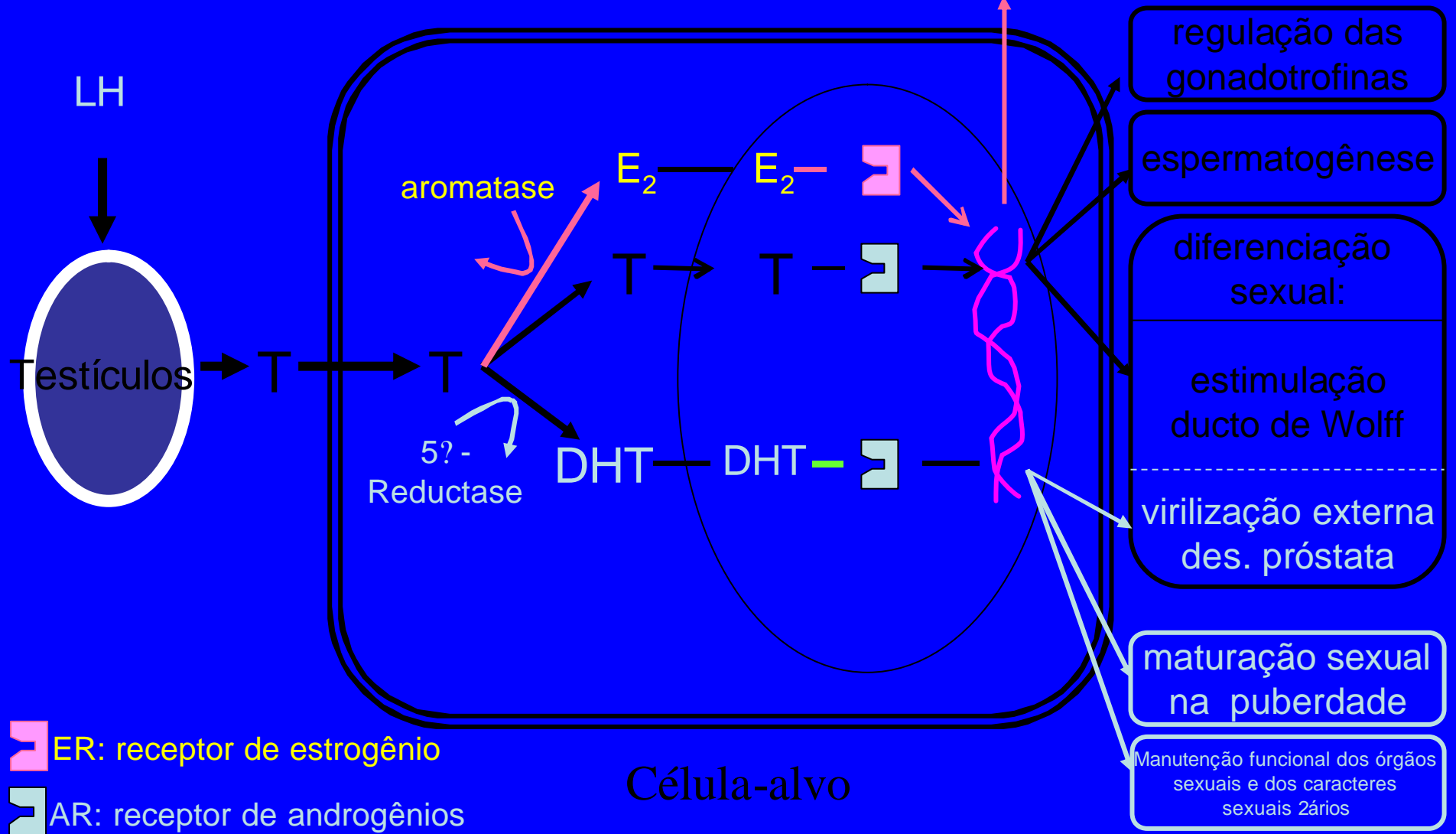
AR: receptor de androgênios

T: testosterona; DHT: diidrotestosterona

Órgãos acessórios, pele da região genital e folículos pilosos

Ações diretas e indiretas da Testosterona

testículos, ossos e SNC

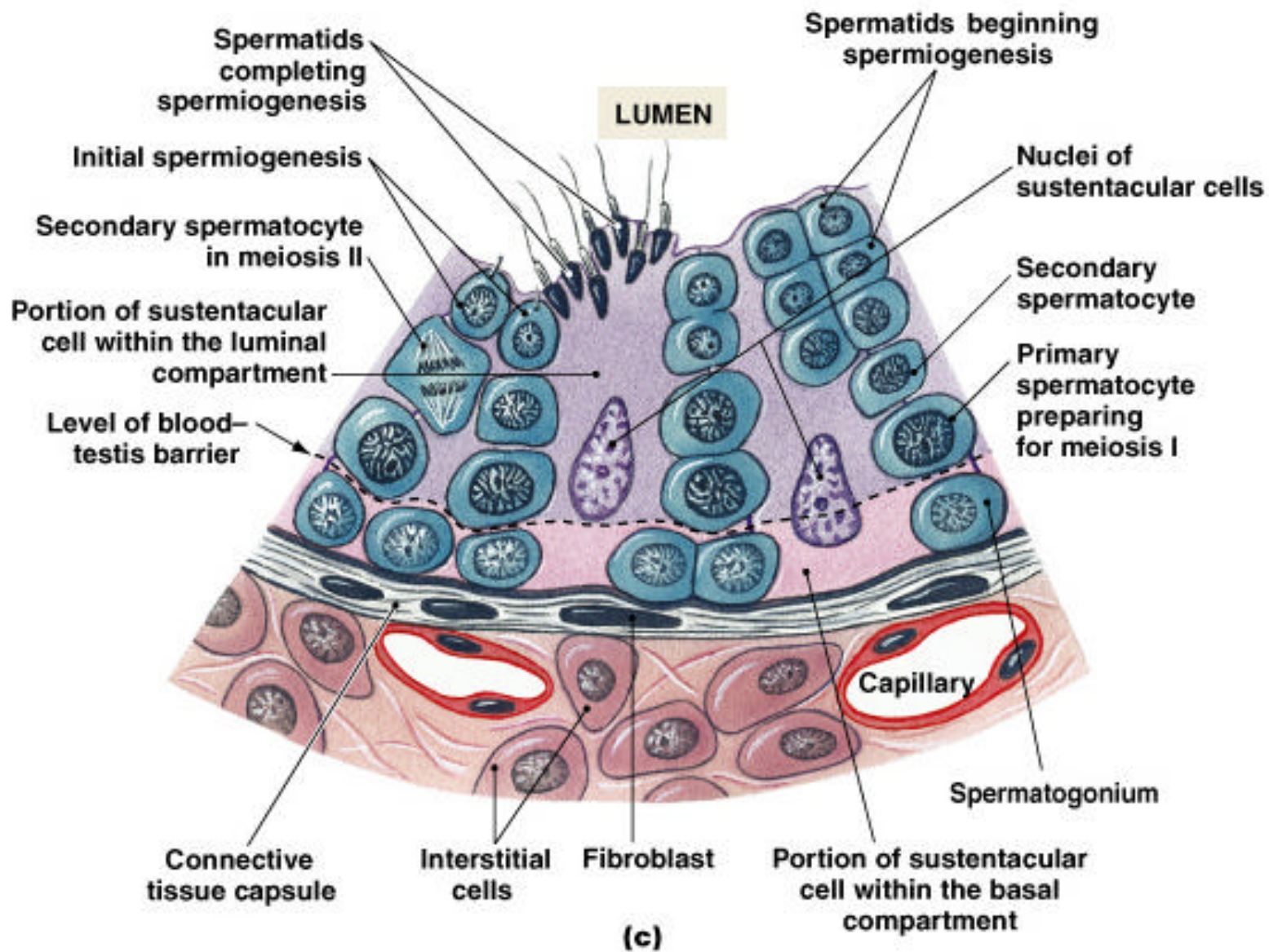


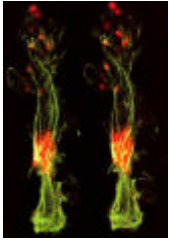
ER: receptor de estrogênio

AR: receptor de androgênios

T: testosterona; DHT: diidrotestosterona; E₂: estradiol

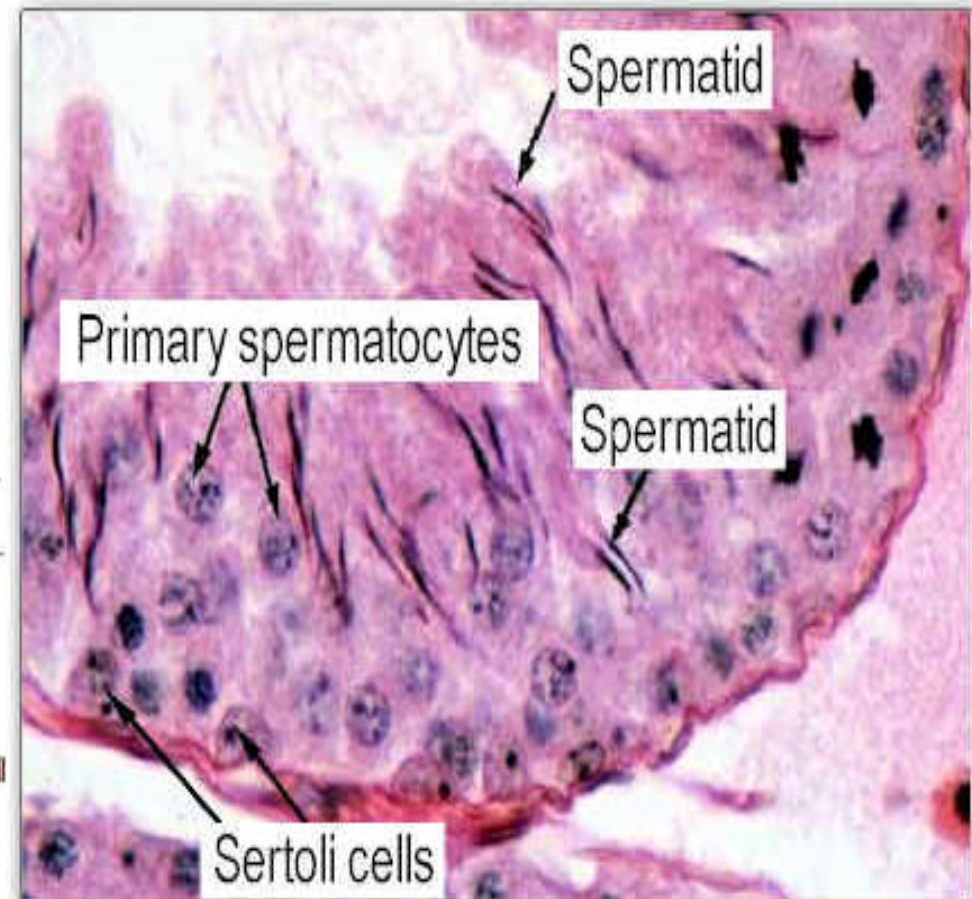
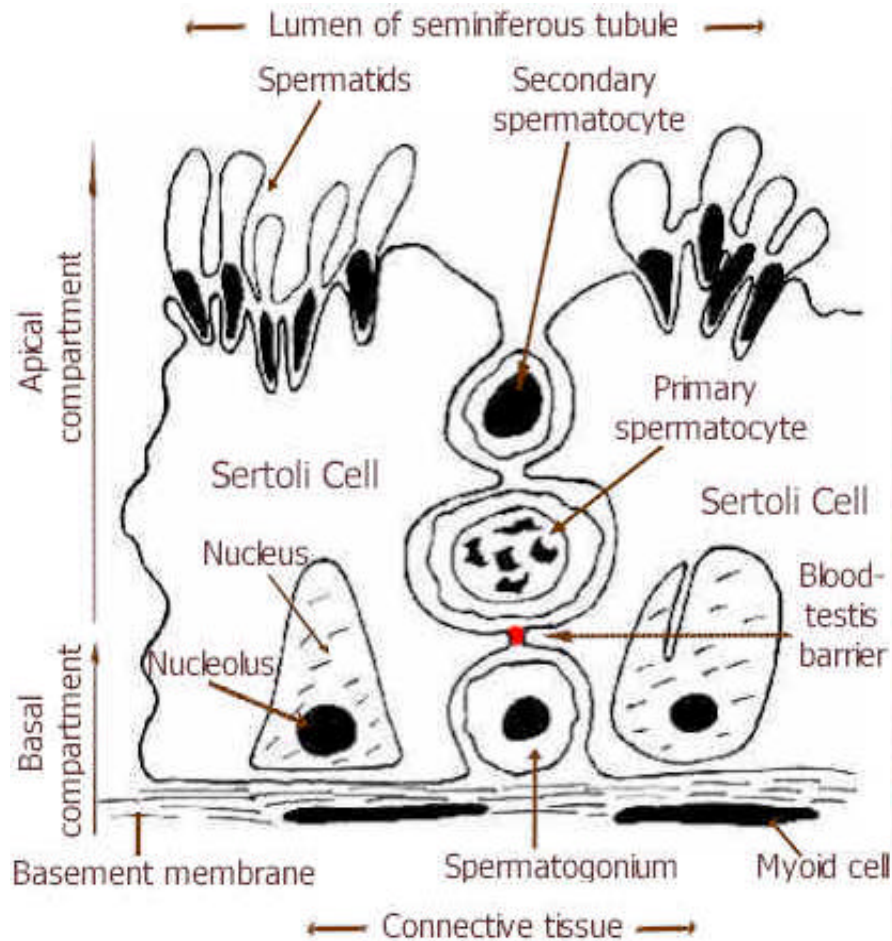
Órgãos acessórios, pele da região genital e folículos pilosos



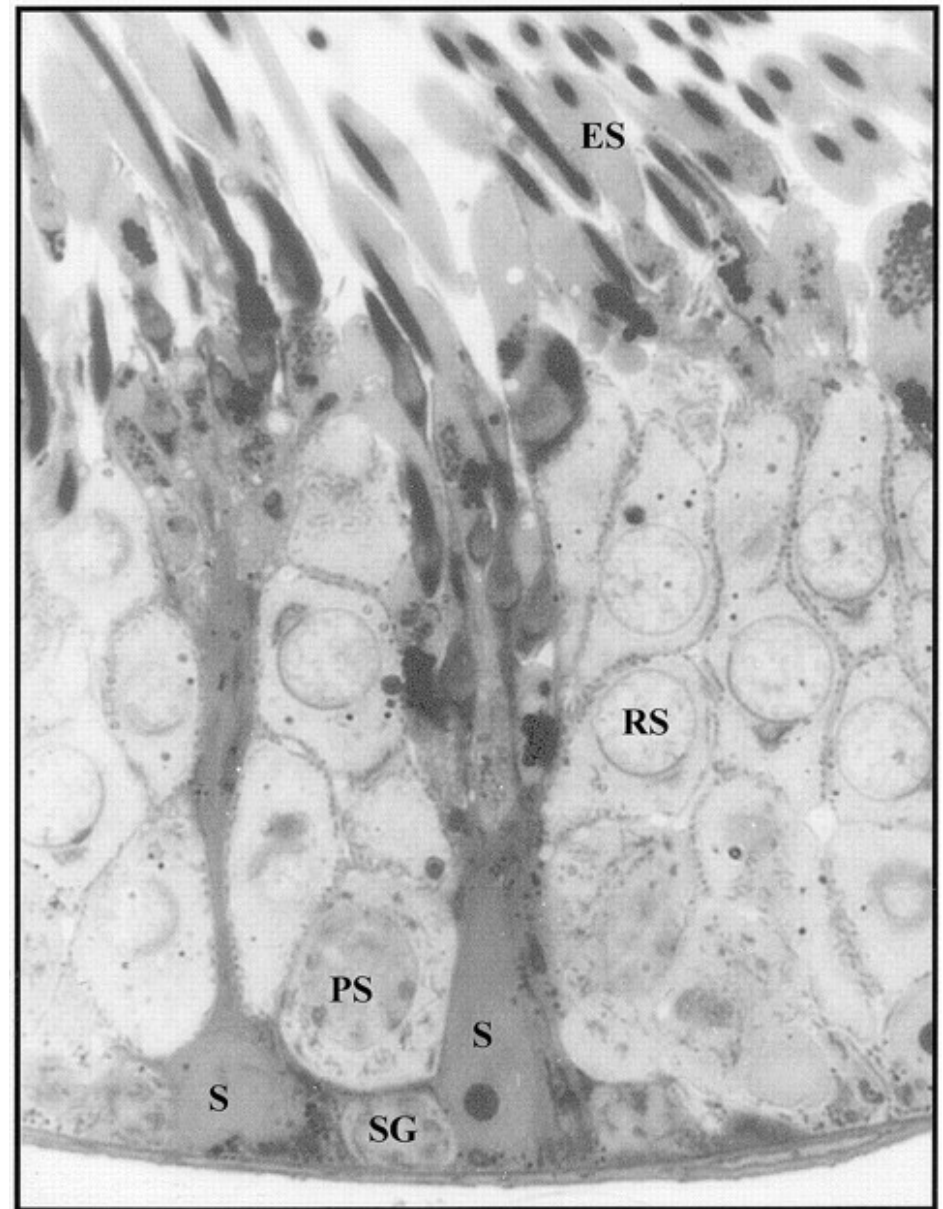


Células de Sertoli e as células espermato gênicas

As células germinativas não possuem receptores para T e FSH. Quem os possui são as células de Sertoli que, sob influências desses hormônios, propiciam a espermatogênese.



Íntima relação entre as células de Sertoli e as células espermatogênicas

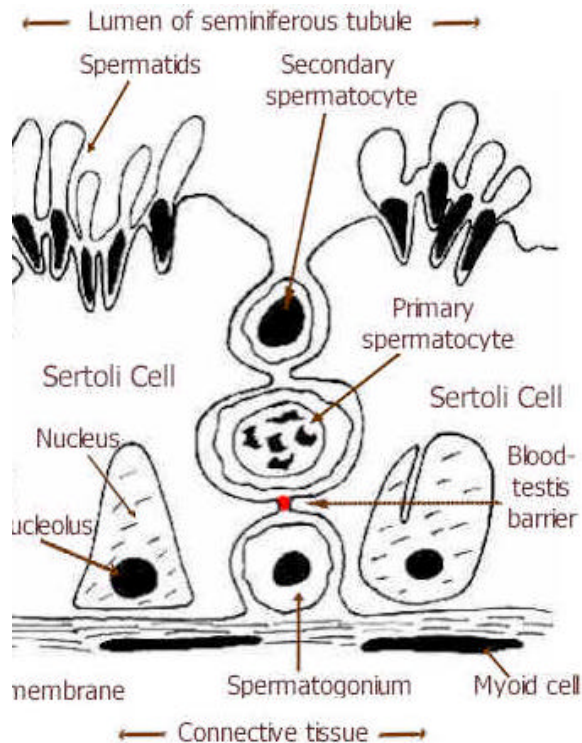


Cross-section of a seminiferous tubule from an **adult Sprague-Dawley rat** showing the organization of testicular cells and the intimate relationships between Sertoli and germ cells. **S**, Sertoli cell nucleus; **SG**, spermatogonium; **PS**, pachytene spermatocyte; **RS**, round spermatid; **ES**, elongated spermatid.

Cheng and Mruk 2002, Physiological Reviews

Células de Sertoli e as células espermatogênicas

Em todos os estágios de diferenciação, as células espermatogênicas estão em íntimo contato com as células de Sertoli que provêm a estas:



- suporte estrutural (microtúbulos)
- suporte metabólico (fornecem lactato para spct 1°)
- regulação do meio interno dos túbulos seminíferos (formam a barreira hemato-testicular, fagocitose)
- secretam proteínas:
 - transportadoras de nutrientes (Fe, Cu e Vit. A)
 - ABP (*ptn ligante de andrógenos*), dentre outras.

As céls. de Sertoli são também endócrinas:

AMH (diferenciação sexual)

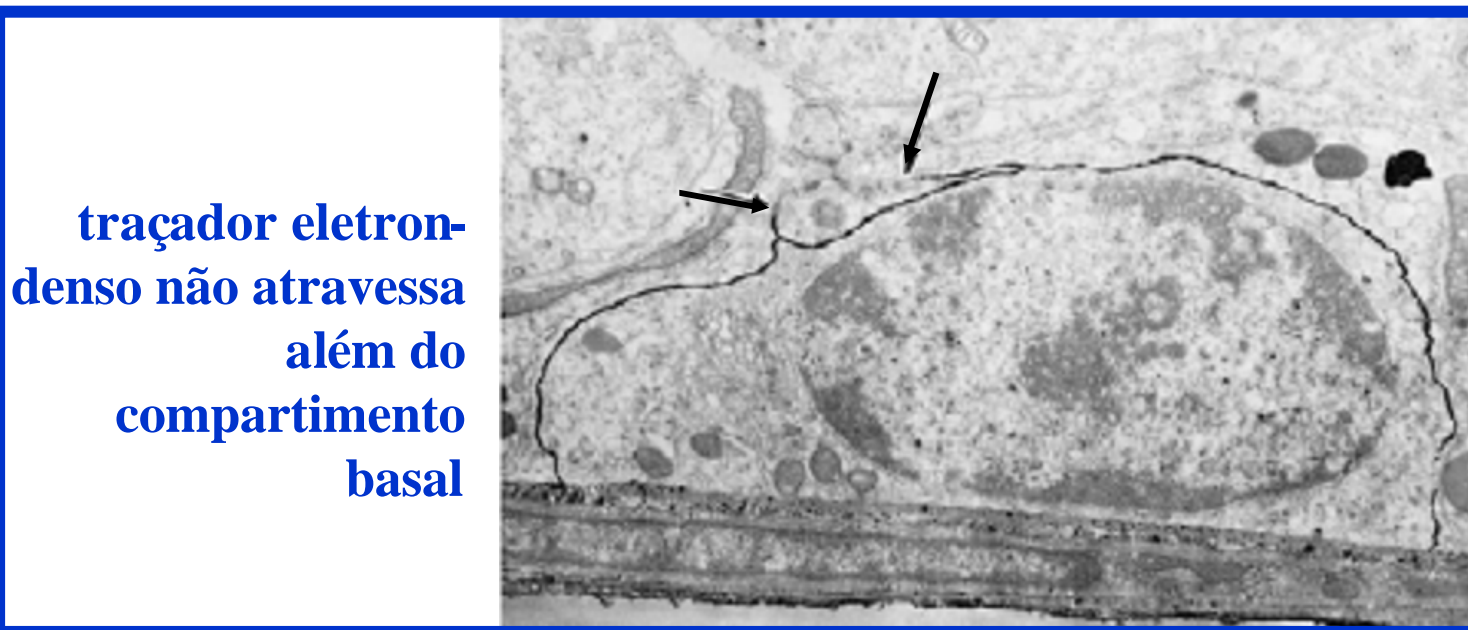
Inibina B e Ativina (regulação da secreção de FSH).

Células de Sertoli e as células espermatogênicas

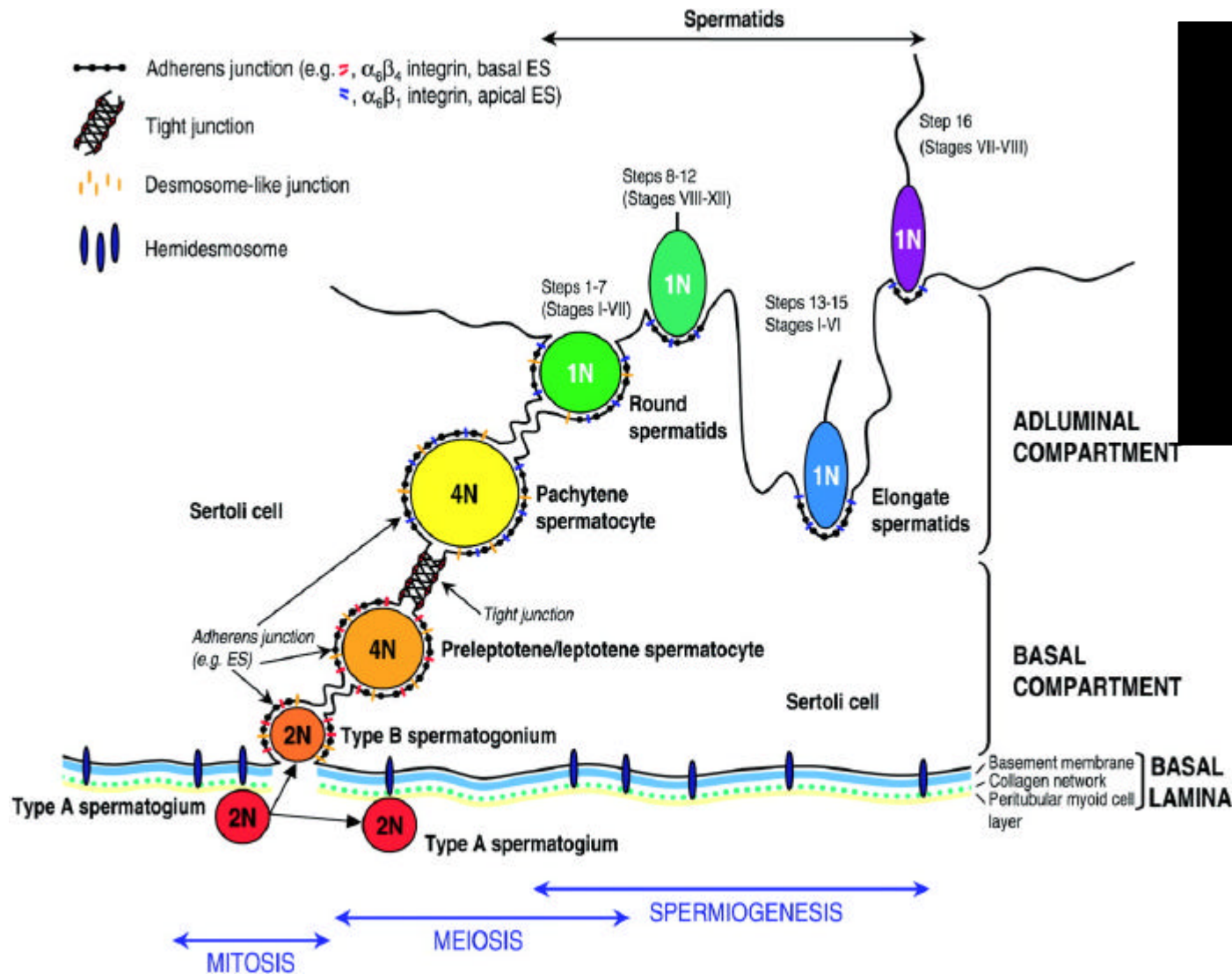
BARREIRA HEMATO-TESTICULAR

(junções firmes ou do tipo *tight*)

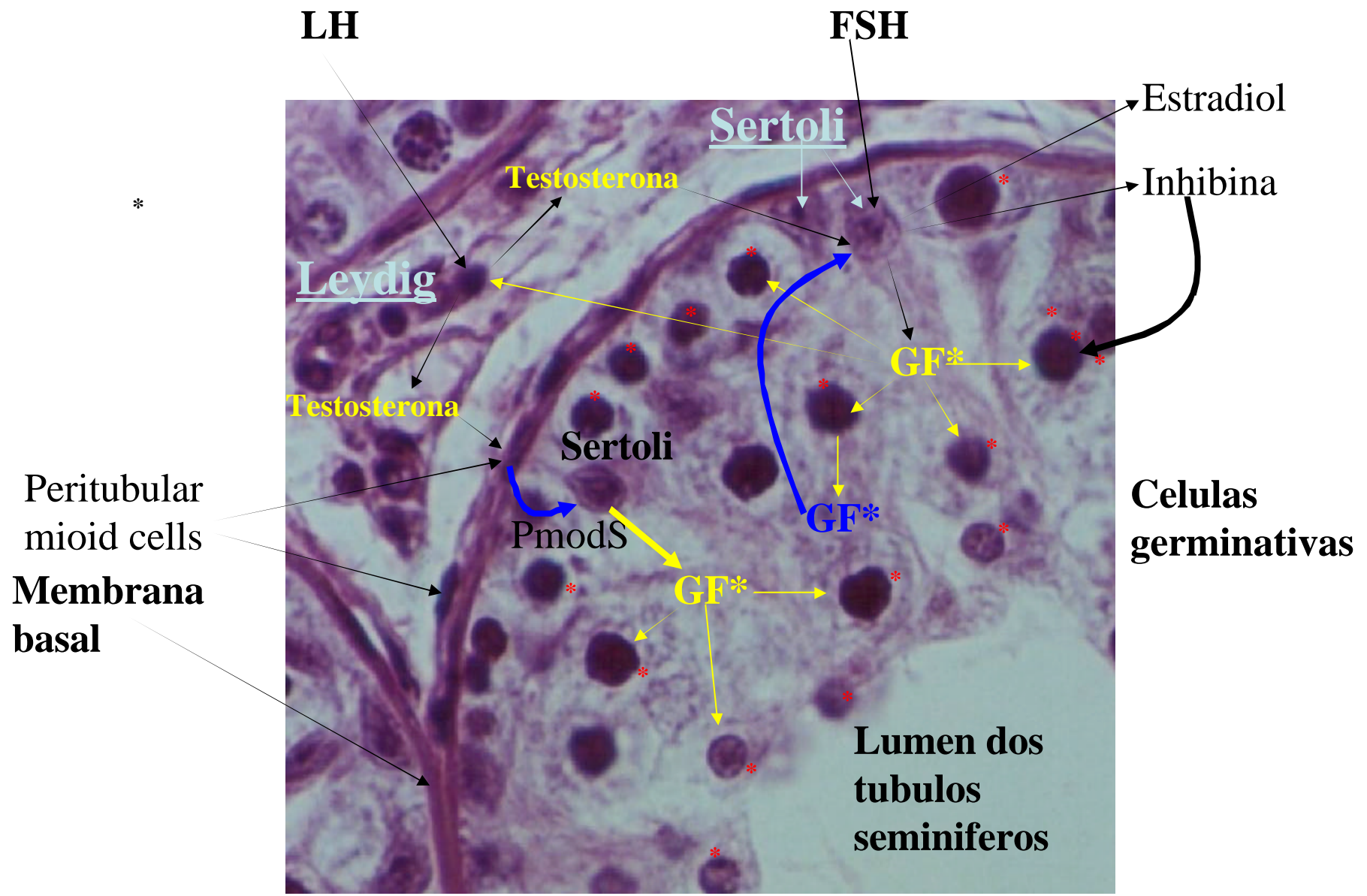
- comunicação entre várias células de Sertoli
- proteção para as células em desenvolvimento contra a resposta auto-imune.
- isola as células germinativas do resto do organismo



Células de Sertoli e a migração das células espermatozoides



A schematic drawing that illustrates extensive changes in tight junction (TJ) and cell-cell actin-based adherens junction (AJ) dynamics during spermatogenesis and spermiogenesis **in the mouse**. This figure was prepared based on reviews and reports cited in sections III and V. Among the AJs in the testis, four functional complexes are known to exist to date, which include cadherin/catenin complex, nectin/afadin complex, tubulobulbar complex, and ES (see sect. V). The ES is composed of basal and apical ES constituted possibly by $\alpha_6\beta_4$ - and $\alpha_6\beta_1$ -integrins, respectively (); however, their binding partner(s), if any, is not known. It is possible that laminin $\alpha_1\beta_1\gamma_1$ -chains and α_3 -chains constitute the binding partners for the basal and apical integrins in the ES, respectively () (see sect. VCI). While it is certain that $\alpha_6\beta_1$ -integrins are found between Sertoli cells and developing spermatids in the apical ES (), it remains to be determined if $\alpha_6\beta_4$ -integrins can be found between Sertoli cells and developing spermatocytes and spermatogonia (type B) in the basal ES, or it is restricted only to the interface of Sertoli cells and the basement membrane. ES, ectoplasmic specialization, a modified testis-specific AJ. *Physiological Reviews, Cheng and Mruk 2002*



GF*: fatores de crescimento (TGF α , TGF β , FGF, EGF, etc).

Interacoes entre gonadotrofinas, celulas de Sertoli, de Leydig e germinativas

- Ha uma interacao complexa entre estes tipos celulares, o que permite o desenvolvimento das celulas germinativas, em associacao a aspectos funcionais das celulas de Sertoli e Leydig.
- As celulas de Sertoli respondem ao FSH sintetizando fatores de crescimento (GF) que modulam a mitose, meiose e diferenciacao dos diversos tipos de celulas germinativas nos tubulos seminiferos.
- As celulas de Leydig secretam testosterona em resposta ao LH. Este esteroide e' fundamental para a espermatogenese mas sua acao ocorre "via" celulas de Sertoli.
- Fatores de crescimento sintetizados pelas celulas germinativas tambem modulam diversas funcoes das celulas de Sertoli.

Celulas de Sertoli

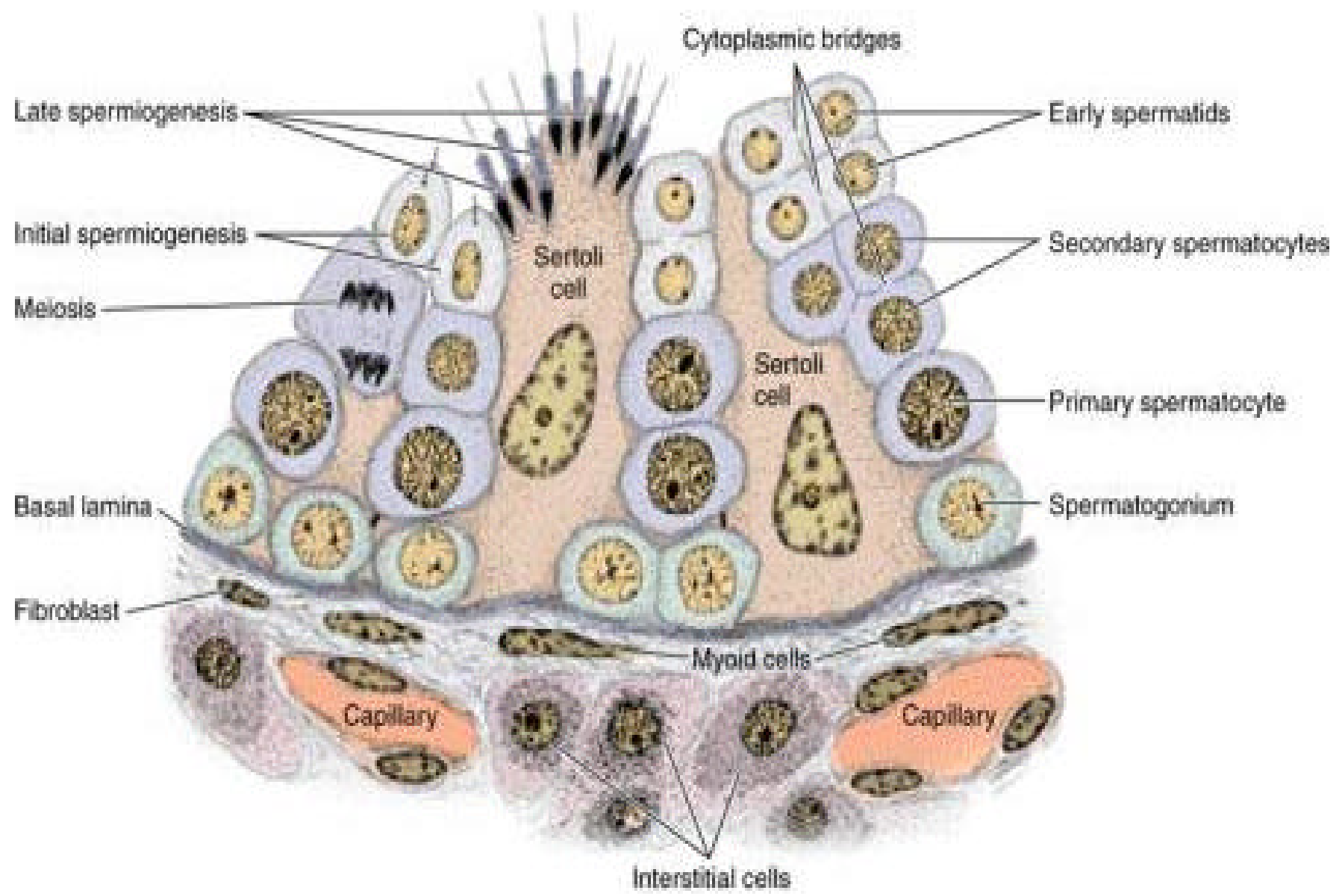
- Responsaveis pela estrutura e funcionalidade da barreira hemato-testicular.
- Secretam o fluido dos tubulos seminiferos.
- Funcao de "nutrir" as celulas germinativas: mediam o transporte de nutrientes, ions e hormonios para as cel. germinativas.
- Produzem a proteina carreadora da testosterona (ABP = androgen-binding protein);
- Respondem ao FSH e sintetizam estradiol, inhibina e fatores de crescimento.
- Possuem receptores para androgenos. Portanto, mediam a acao da testosterona sobre a espermatogenese.
- A funcao das celulas de Sertoli tambem e' influenciada pela testosterona (produzida pelas celulas de Leydig) e fatores de crescimento sintetizados pelas celulas germinativas.

Celulas de Sertoli

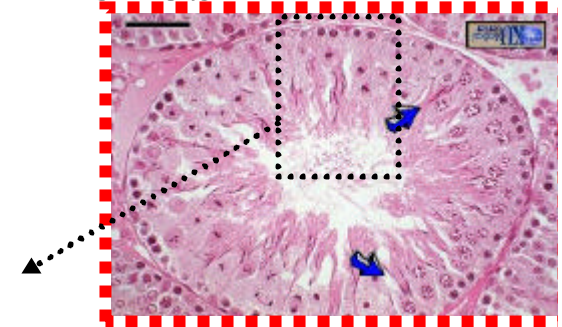
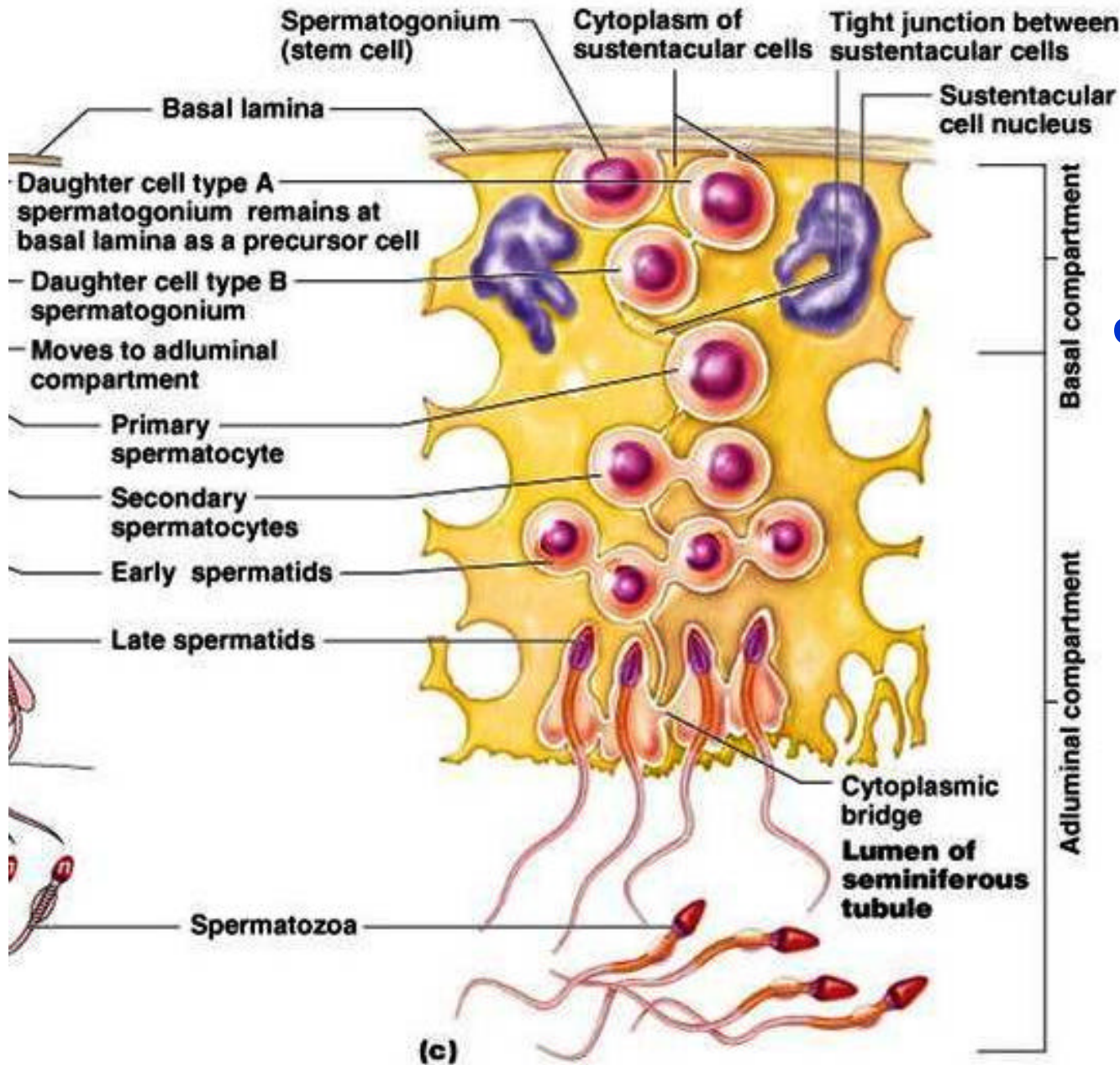
- A mitose das cel. de Sertoli ocorre durante a fase fetal e, em certos casos, ate a pre-puberdade, mas nao apos os animais tornarem-se puberes.
- A multiplicacao das cel. de Sertoli ocorre devido a acao do FSH, entre outros fatores. A diferenciacao das mesmas e' modulada pela acao da testosterona e, em algumas especies, dos hormonios da tireoide.
- Em animais adultos, a populacao de cel. de Sertoli/testiculo esta associada ao tamanho e peso testicular e producao espermatica diaria.
- A populacao de cel. de Sertoli delimita, em ultima instancia, a capacidade potencial de producao de celulas germinativas de um reprodutor adulto.
- Alteracoes no numero ou funcionalidade das cel. de Sertoli tem consequencias diretas sobre a espermatogenese e producao de celulas germinativas.

Espermatogenese

- Producao de espermatozoides (celulas haploides) nos tubulos seminiferous a partir de "espermatogonias".
- Envolve processos de mitose, meiose e diferenciacao celular.
- Os eventos da espermatogenese dependem da funcionalidade das cel. de Sertoli e Leydig e suporte hormonal (gonadotrofinas, testosterona e fatores de crescimento).

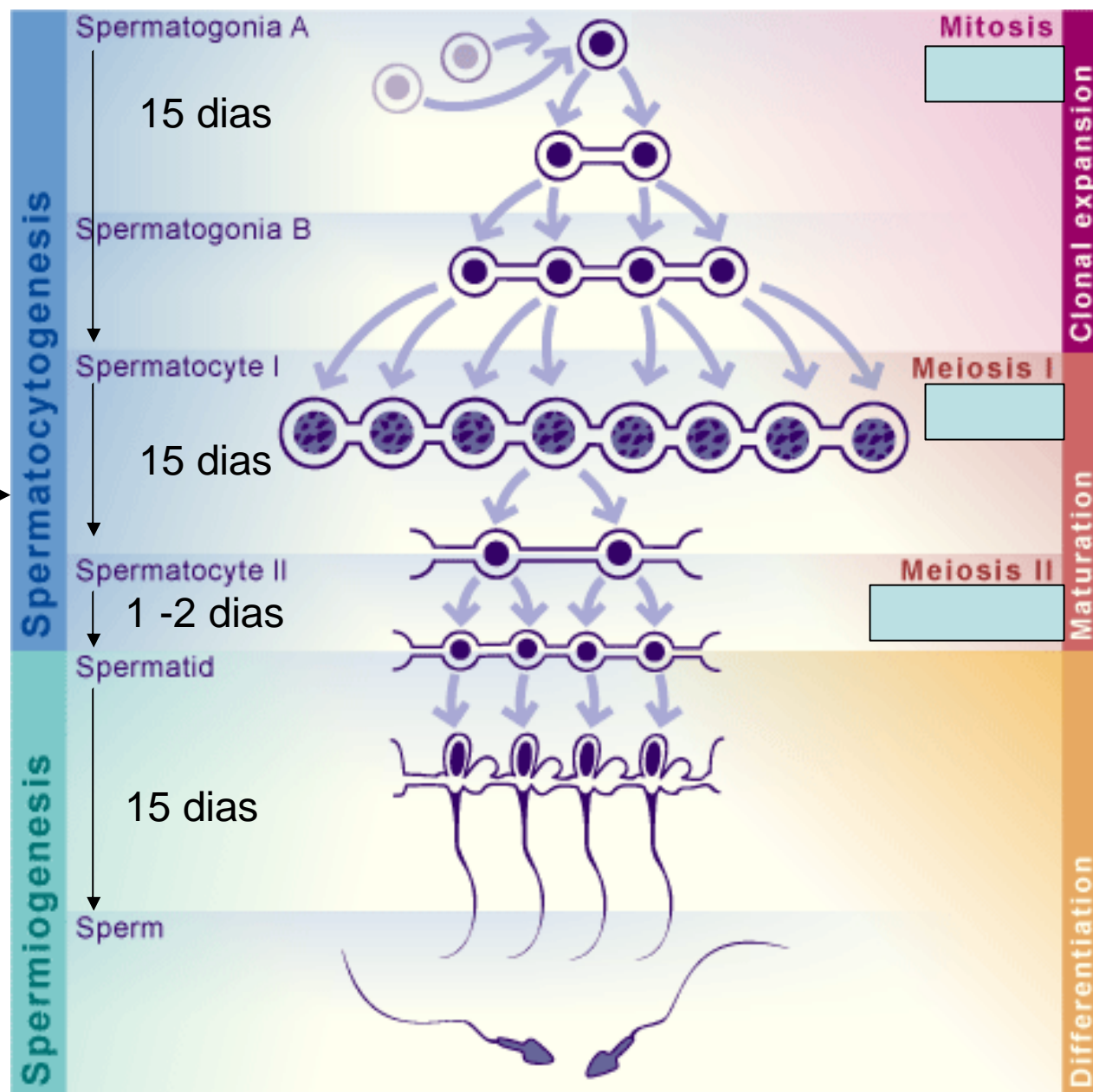


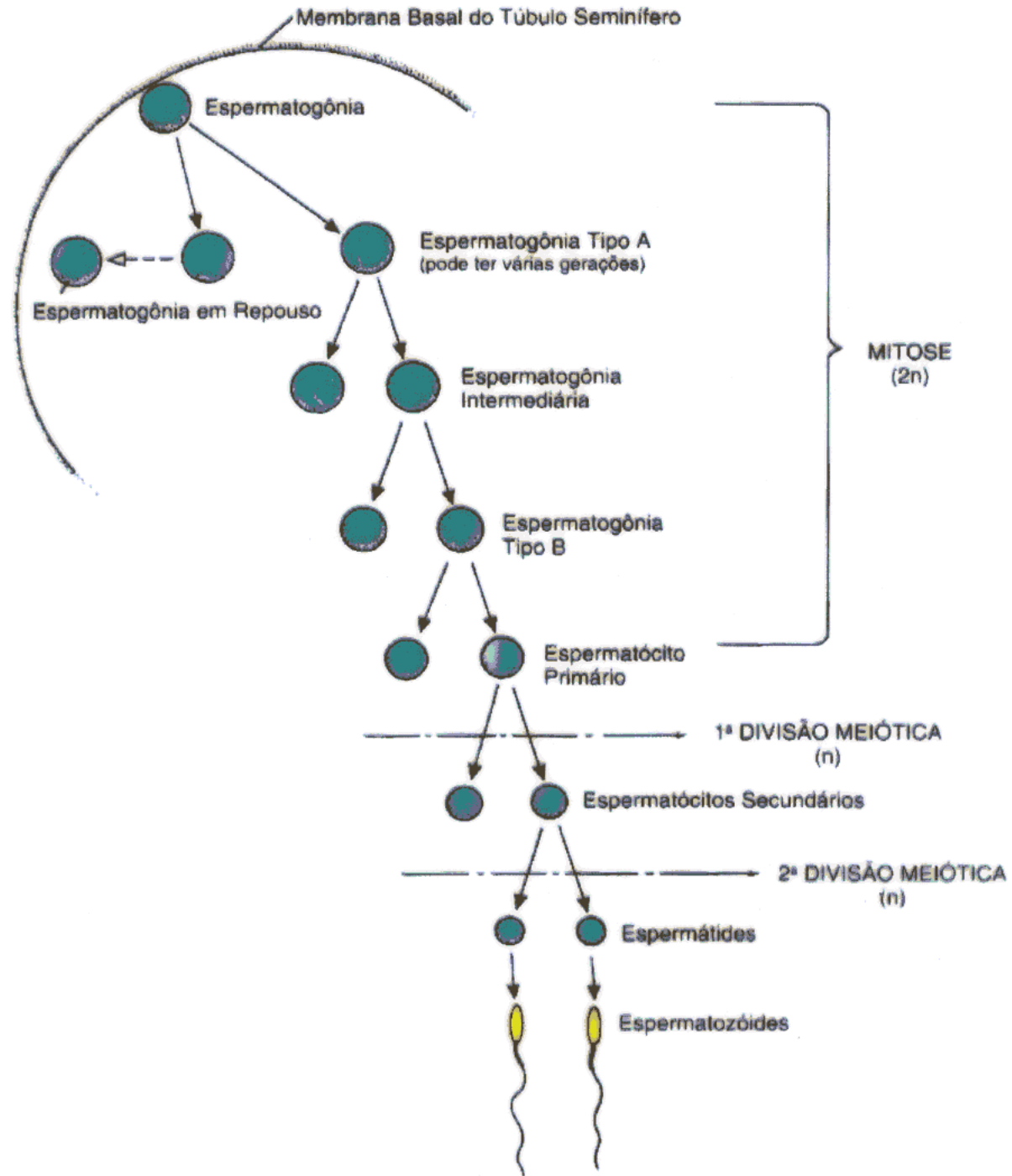
Tipos celulares nos túbulos seminíferos

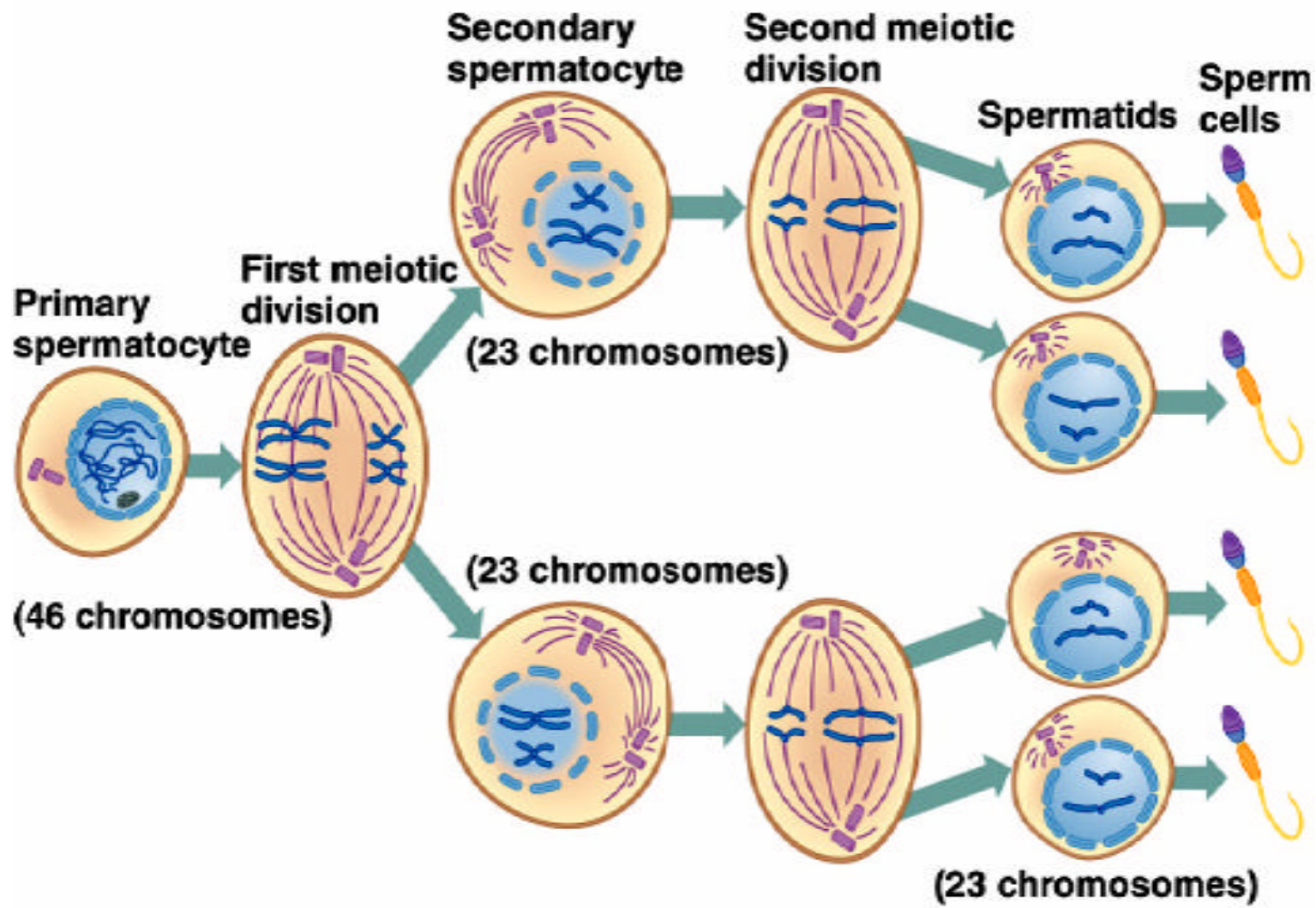


células reprodutoras
 (espermatogônias,
 espermatócitos,
 espermátides e
 espermatozóides)
e células
sustentaculares
(Sertoli)

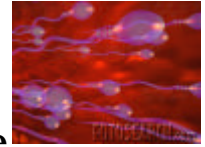
Maior susceptibilidade →



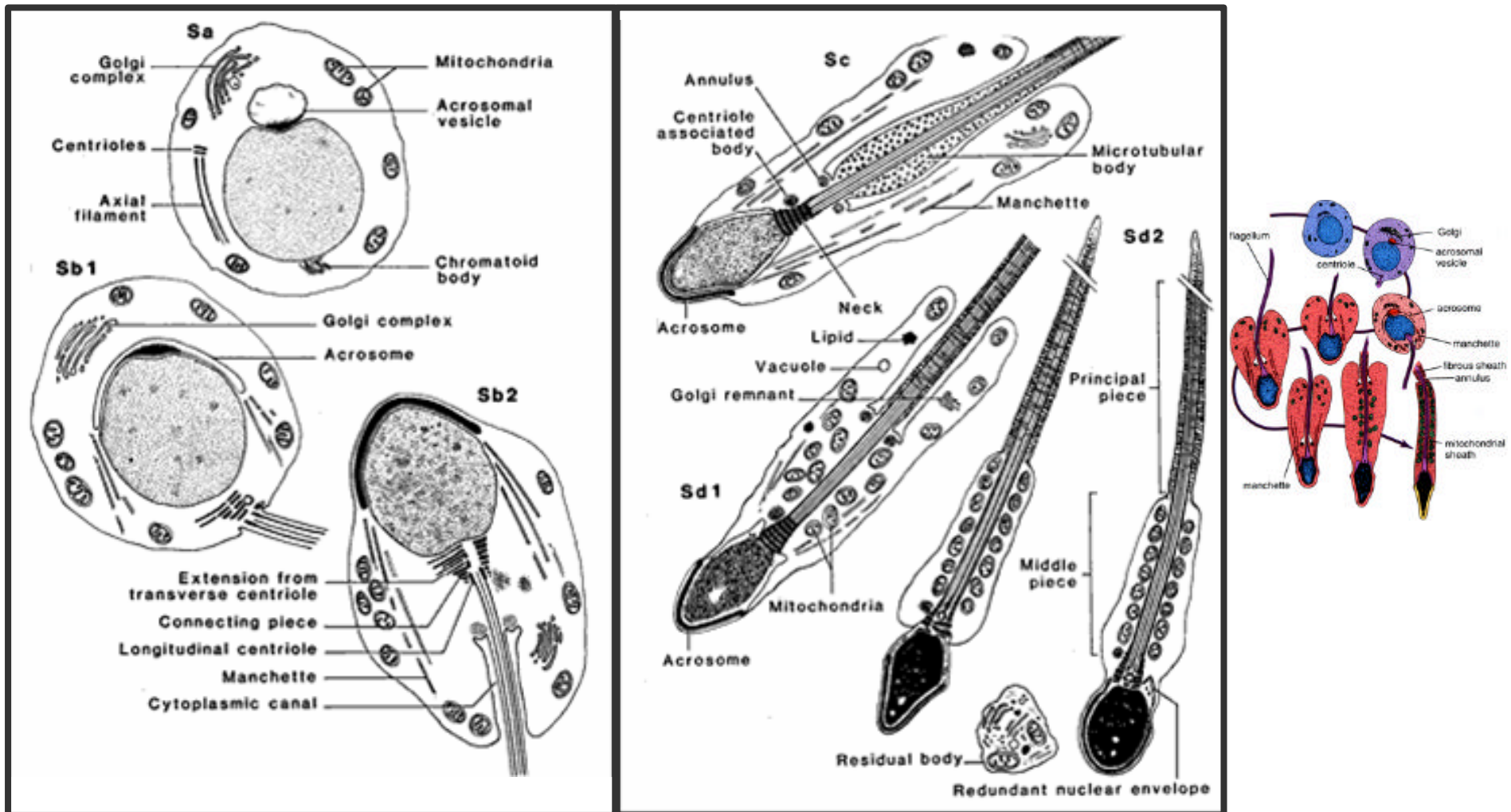




Espermio gênese



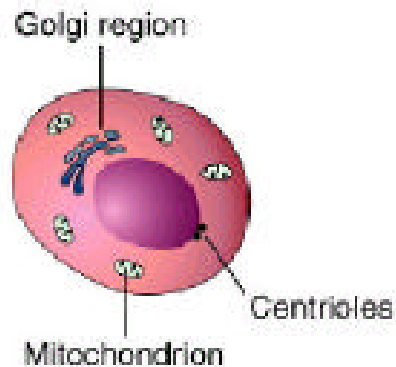
As mudanç as durante a espermiogênese envolvem transformaç ões da espermátide esférica a espermatoz óide maduro: (1) formaç ão do acrossoma, (2) mudanç as nucleares, (3) desenvolvimento do flagelo, (4) reorganizaç ão do citoplasma e organelas celulares e (5) o processo de liberaç ão da cél. de Sertoli (espermiaç ão).



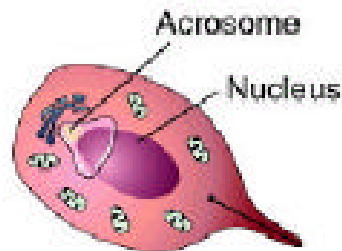
Espermiogênese

As mudanças durante a espermiogênese envolvem transformações da espermatíde esférica a espermatozóide maduro: (1) formação do acrossoma, (2) mudanças nucleares, (3) desenvolvimento do flagelo, (4) reorganização do citoplasma e organelas celulares e (5) o processo de liberação da cél. de Sertoli (espermição).

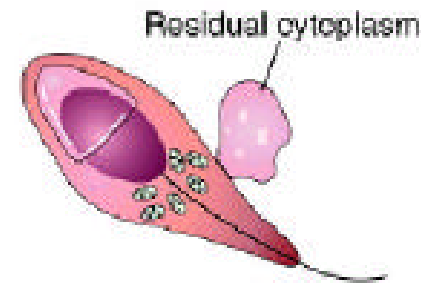
espermiogênese



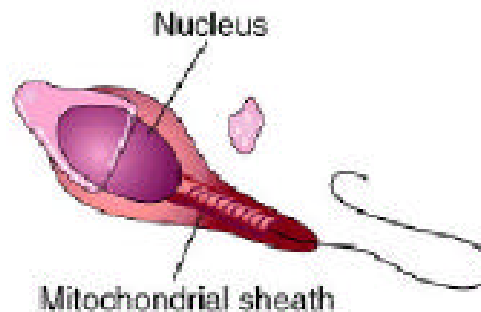
aparelho Golgi forma a vesícula do acrossoma (síntese de enzimas líticas)



cromatina condensa-se no núcleo (inativação)



perda de parte do citoplasma

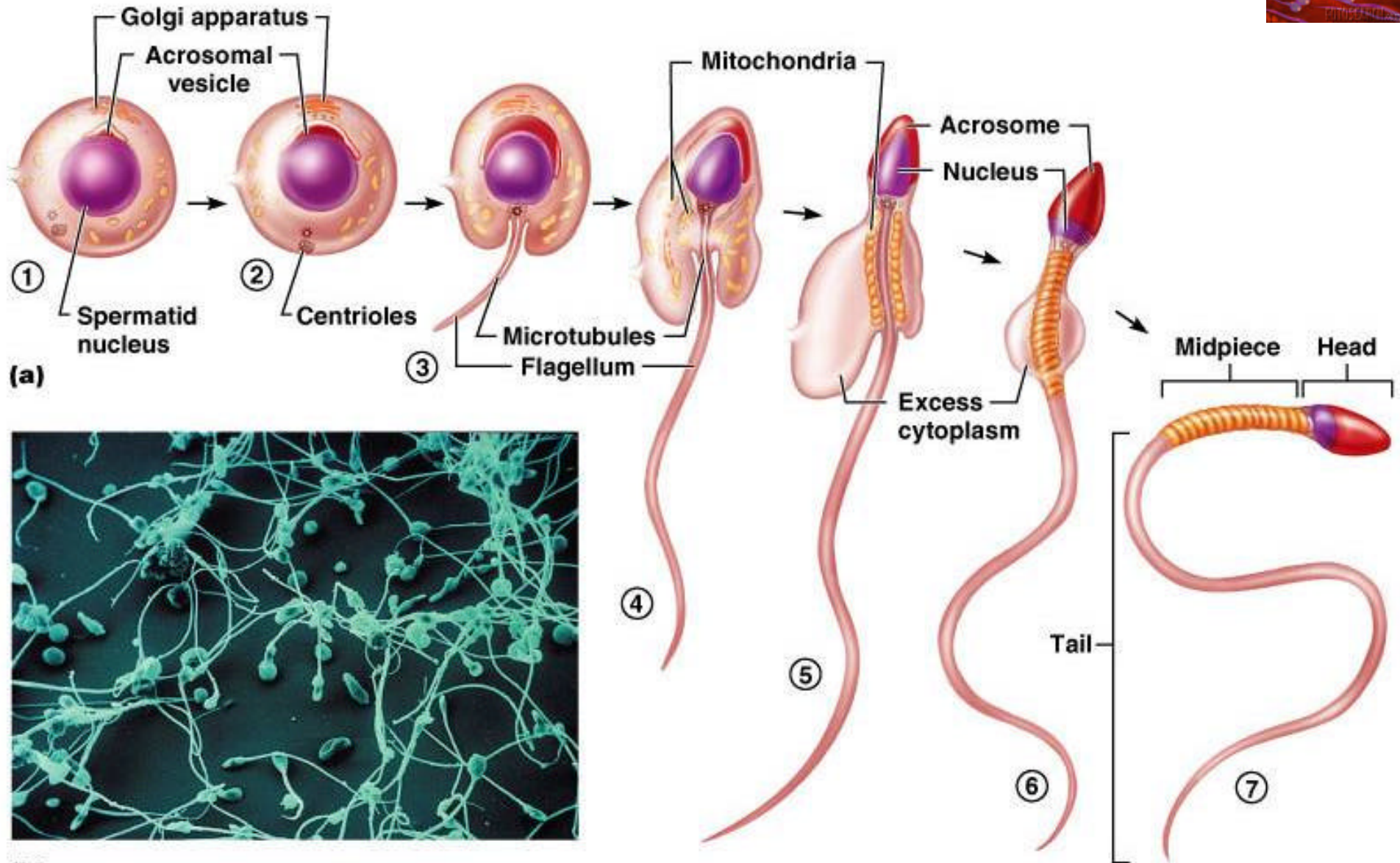
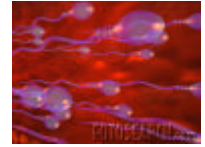


mitocôndrias migram para a base do flagelo e formam agregado (energia)



do centríolo inicia-se a formação do flagelo

Espermatogênese



(b)

Copyright © 2004 Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

Evolucao da espermatogenese

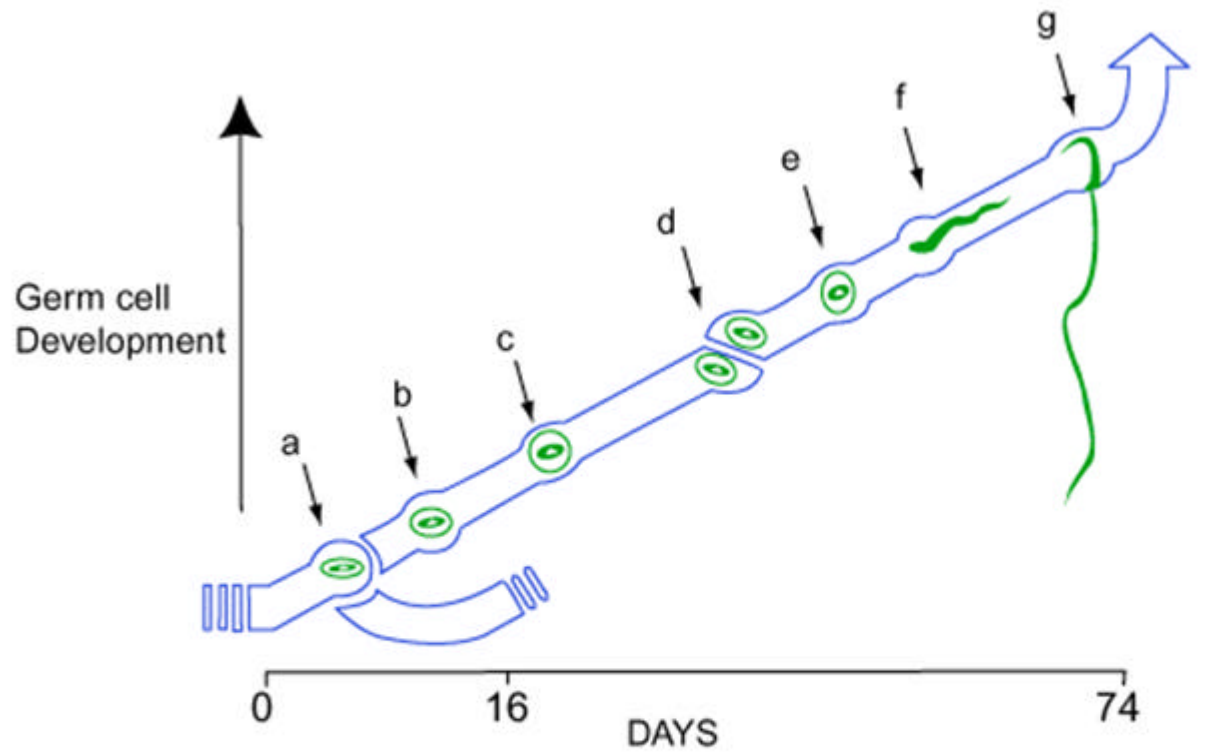
1. **Celulas tronco (espermatogonia) dividem-se por mitose, formando duas celulas "filhas":**
 - uma permanece como espermatogonia de "reserva";
 - outra divide-se em geracoes de espermatogonias (tipo A, intermediaria e B) e diferenciam-se em espermatocitos.
2. **Espermatocitos primarios:**

iniciam meiose
formam espermatocitos secundarios.
3. **Espermatocitos secundarios:**

diferenciam-se em espermatides arredondadas;
4. **Spermatids arredondadas:**

diferenciam-se em espermatozoides;
5. **Espermatozoides:**

perdem contato com o epitelio seminifero;
sao carreados no lumen dos tubulos.



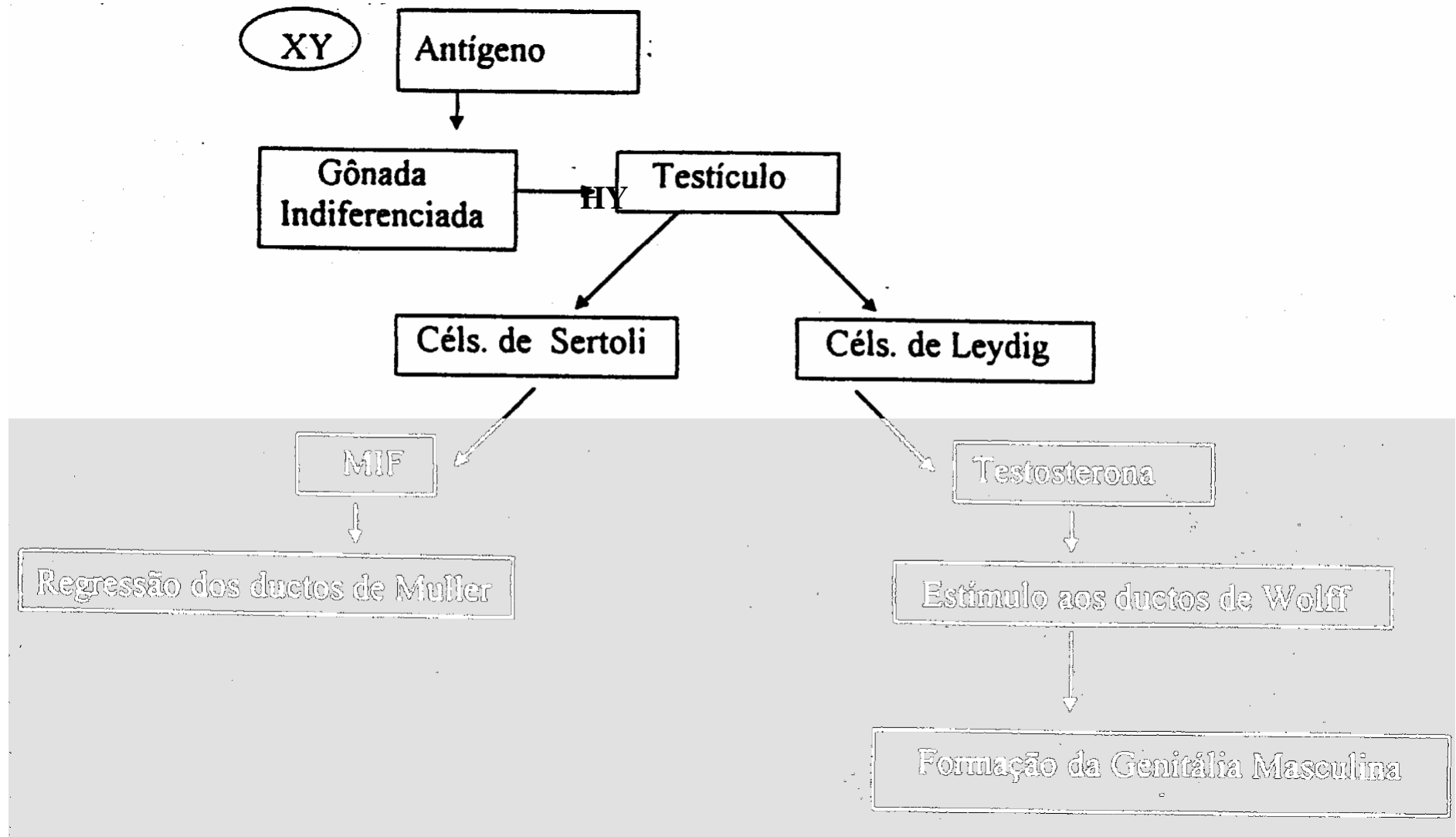
a = Spermatogonia A-type
 b = Spermatogonia A-type
 c = Primary Spermarocyte
 d = 1st and 2nd Meriotic divisions

e = Round Spermatids
 f = Elongated Spermatids
 g = Spermatozoa

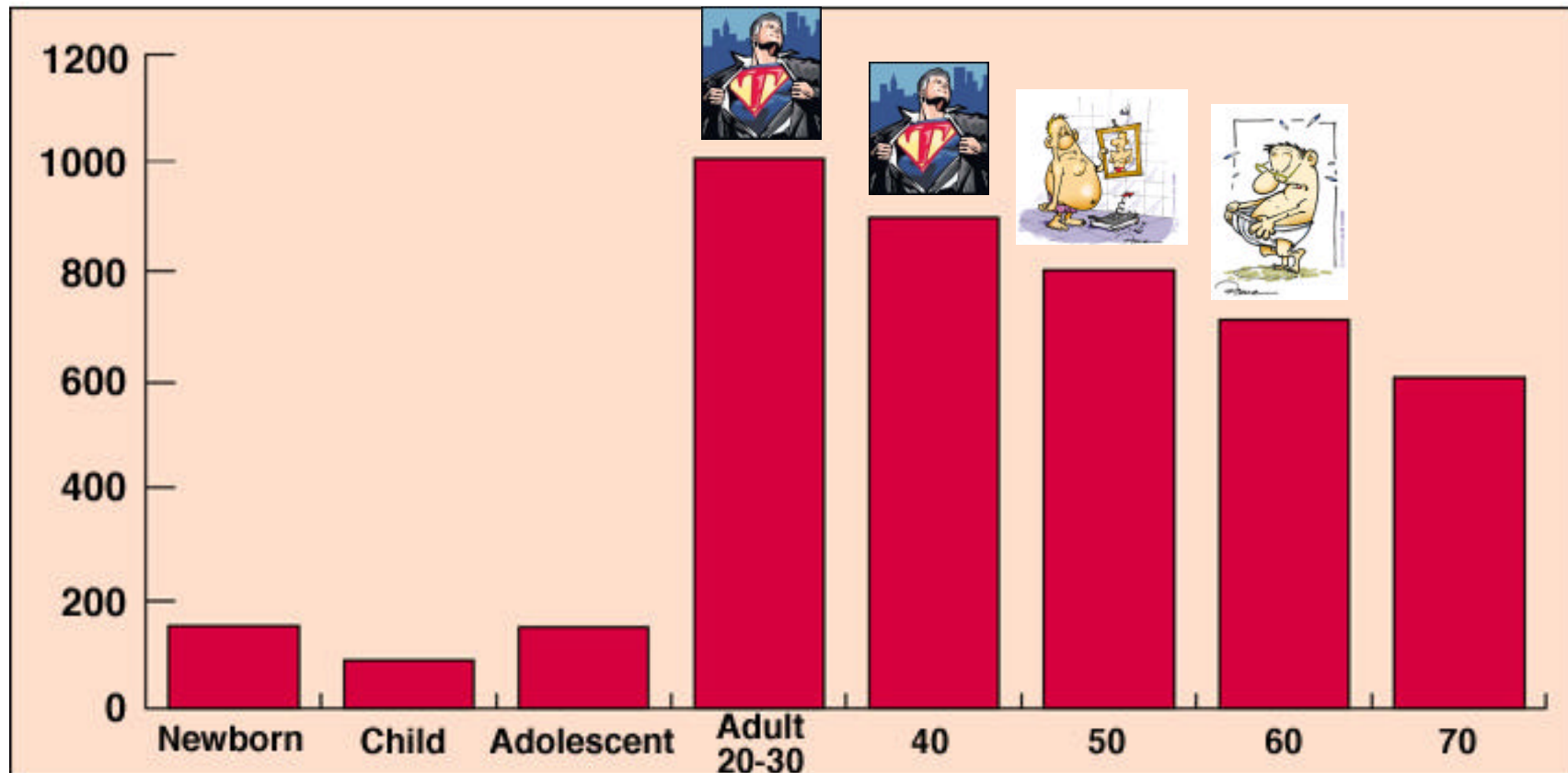
Puberdade e desenvolvimento das gonadas masculinas

- Como o sexo dos mamíferos é determinado e diferenciado ?
- Como as gonadas desenvolvem-se até a pós-puberdade ?

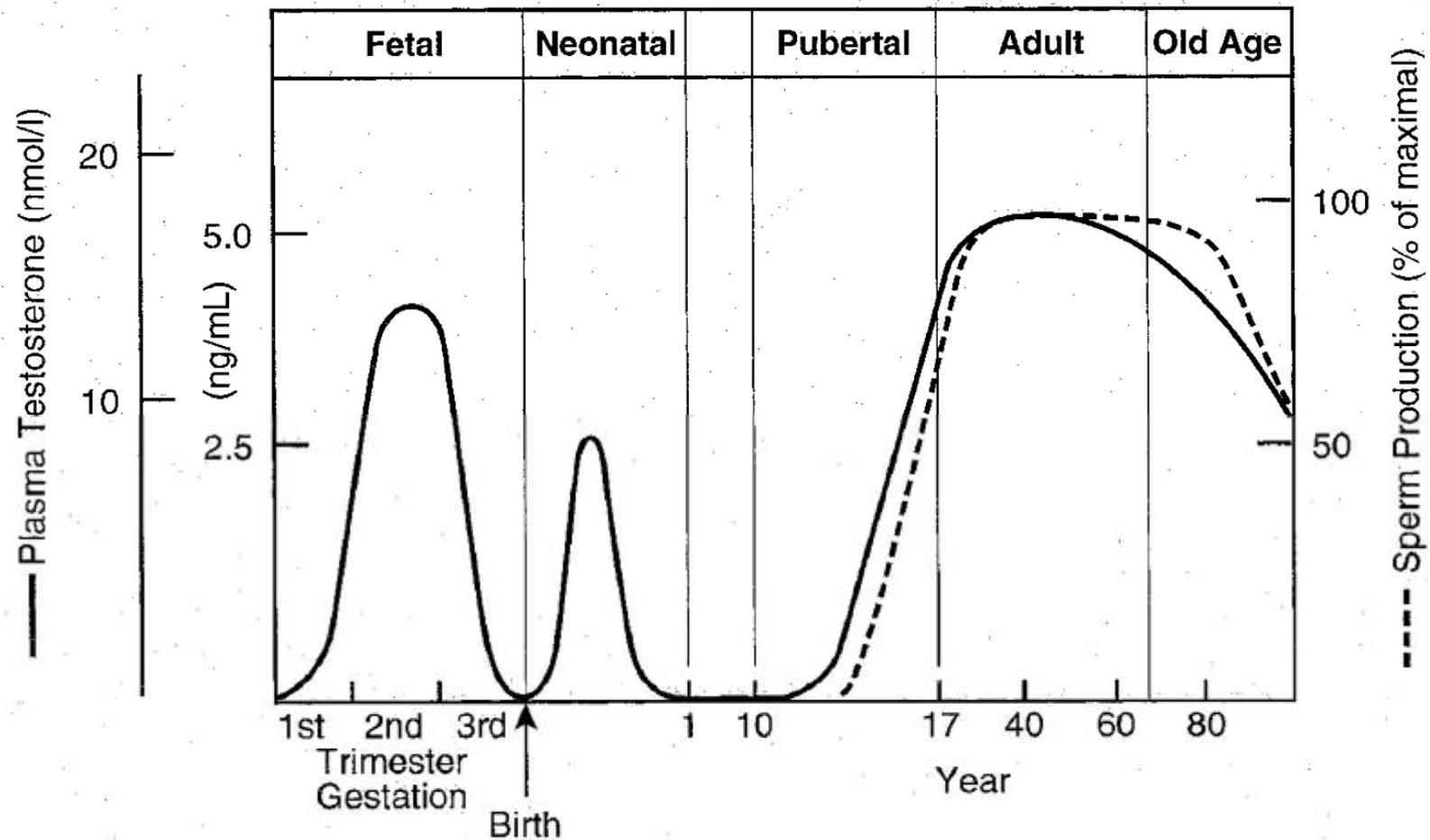
Esquema do controle da diferenciação sexual



Testosterone Production Throughout Life



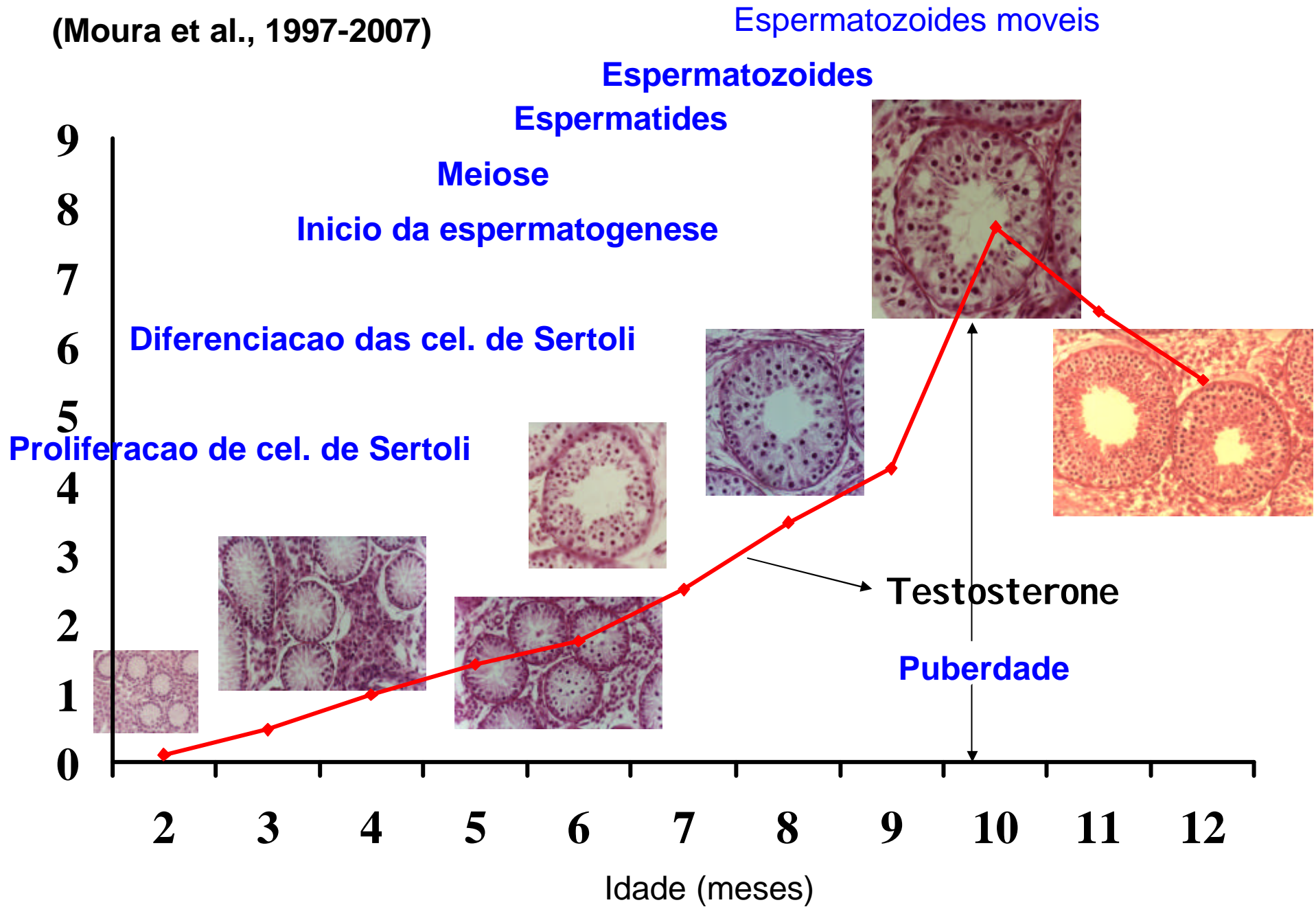
Produção de testosterona ao longo da vida do homem



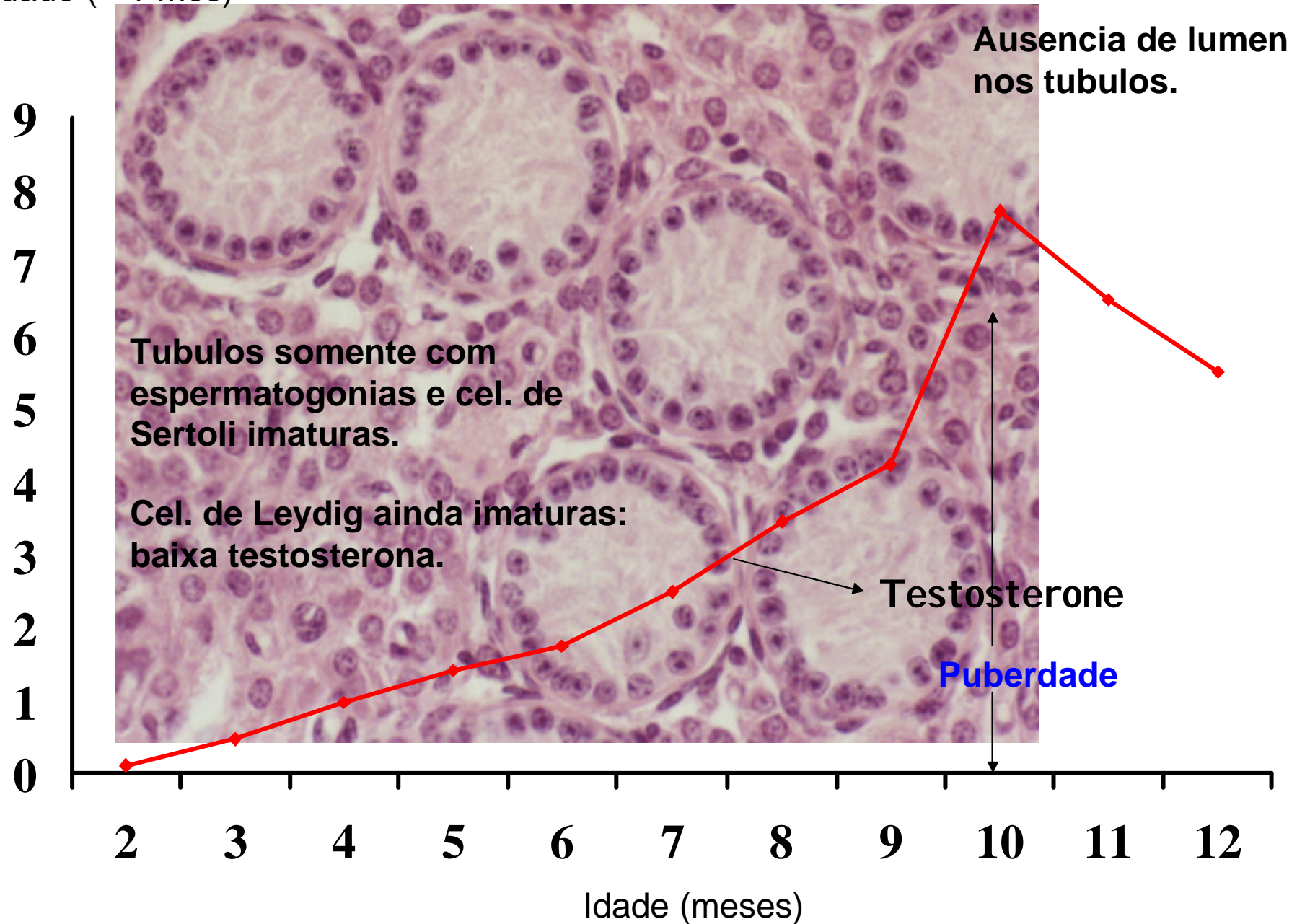
Schematic diagram of the different phases of male sexual function during life as indicated by mean plasma testosterone level and sperm production at different ages. *Willians, 2003*

Desenvolvimento testicular em touros

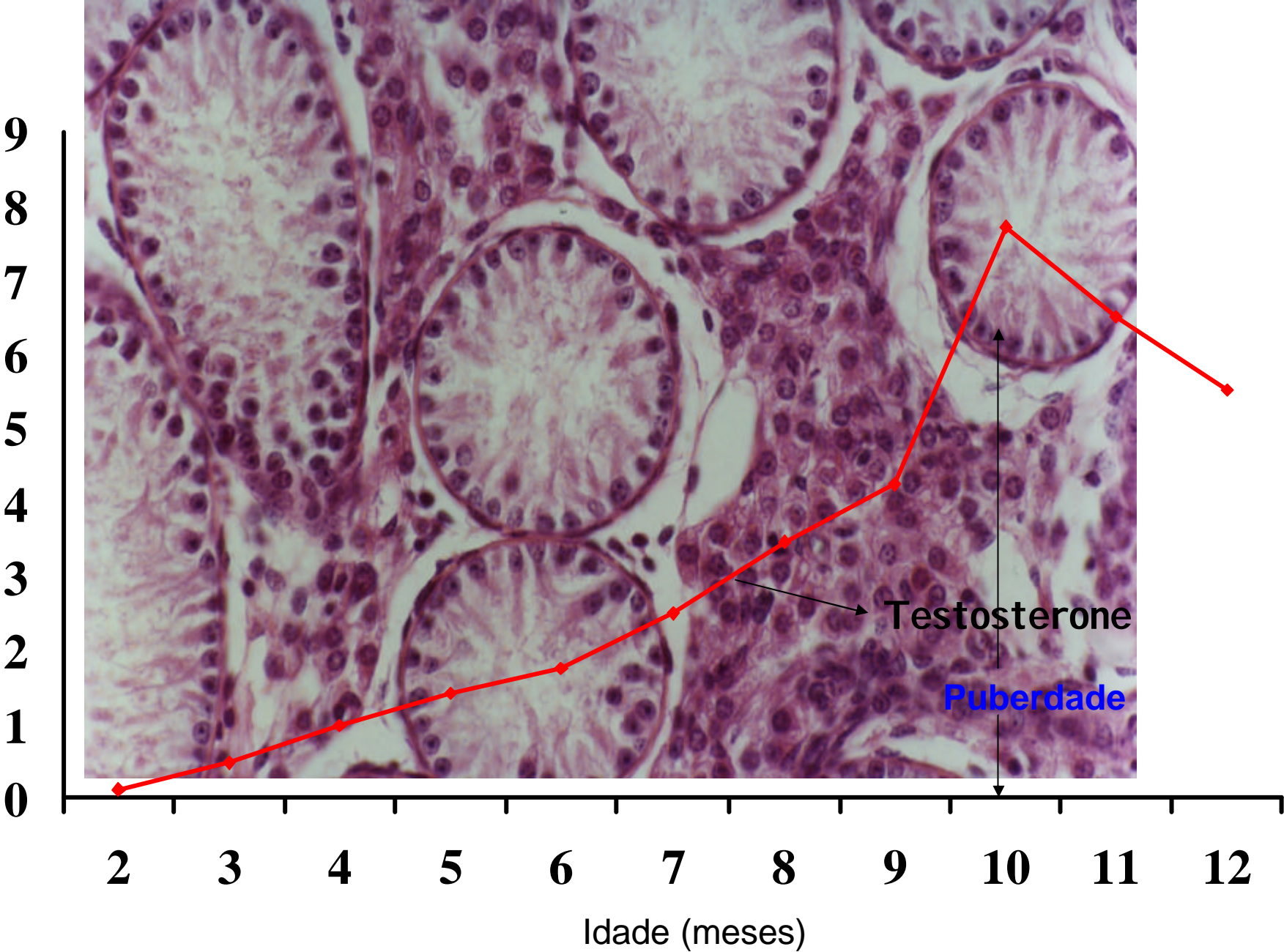
(Moura et al., 1997-2007)



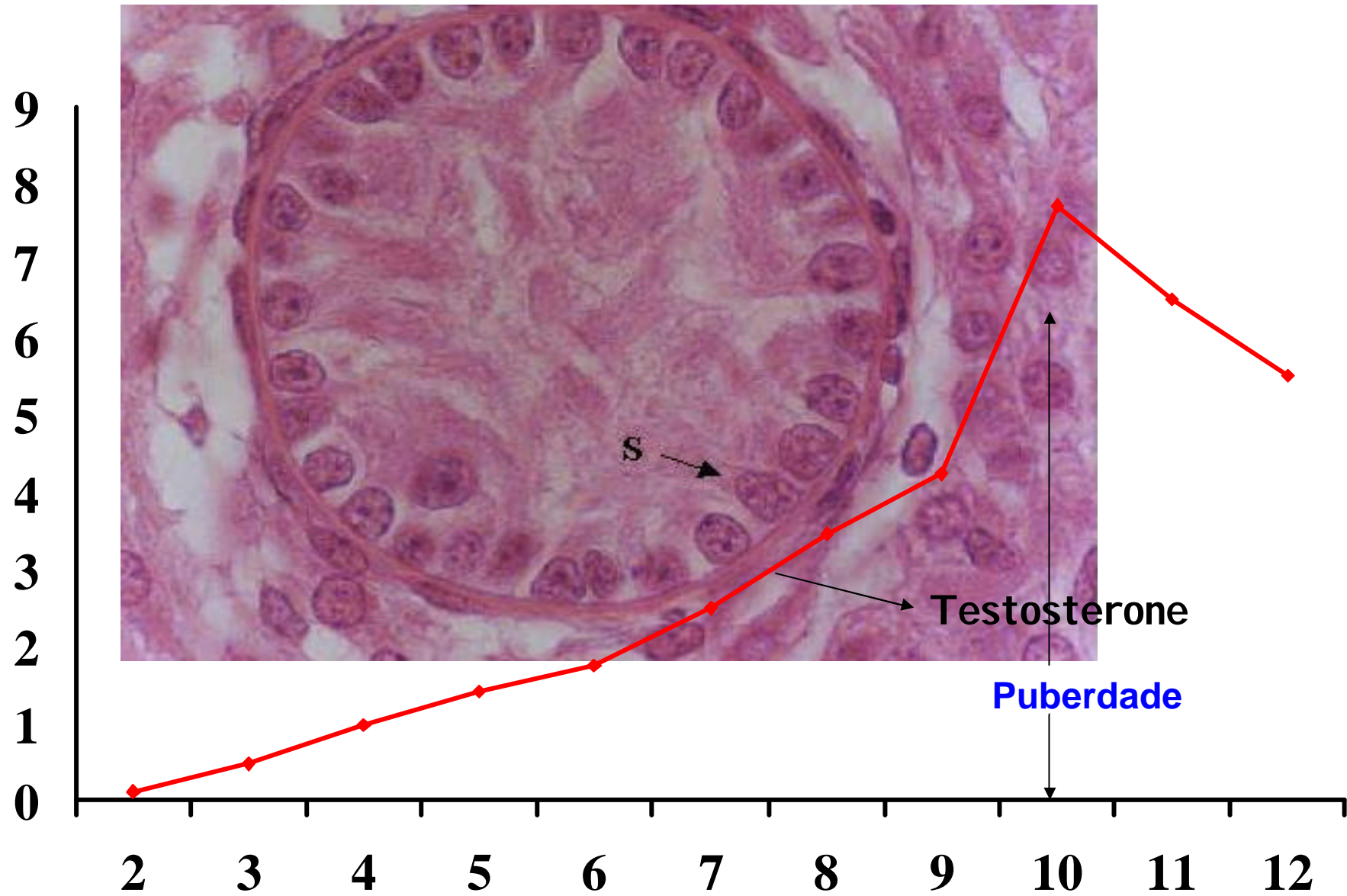
Desenvolvimento testicular em touros: tubulos seminiferos as 4 semanas de idade (~ 1 mes)



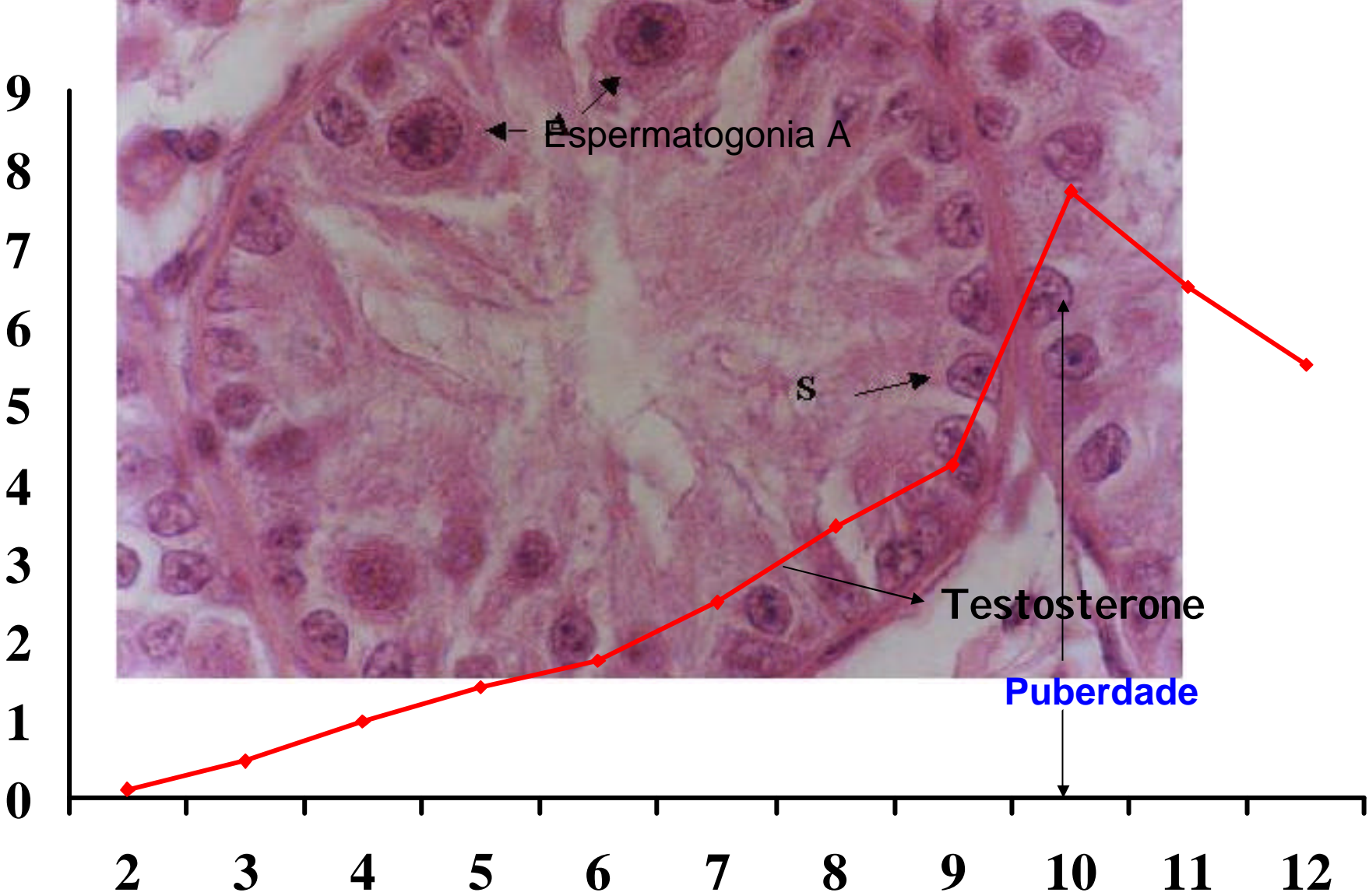
Desenvolvimento testicular em touros: 8 semanas de idade (~ 2 meses)



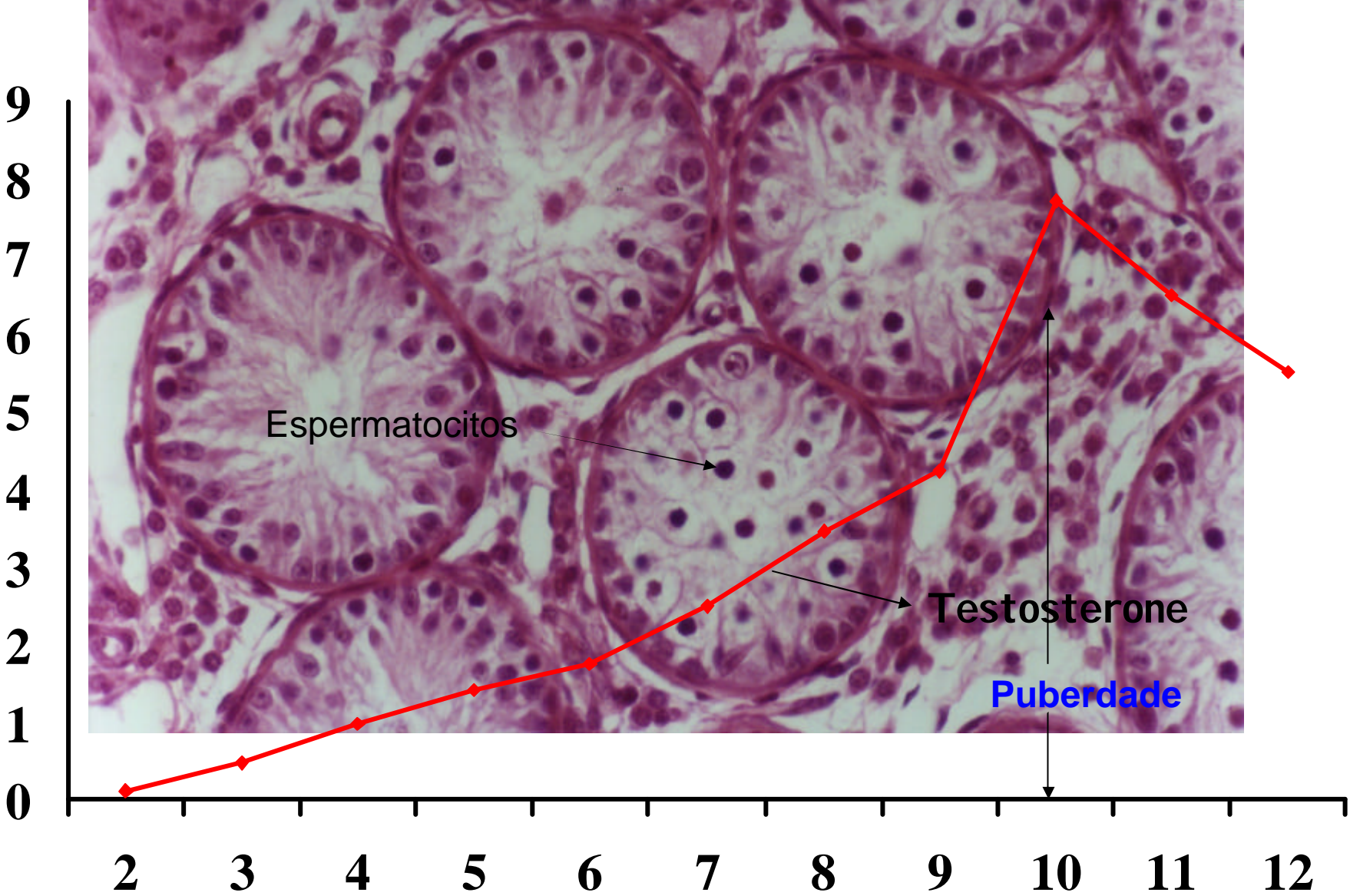
Desenvolvimento testicular em touros: 4 meses



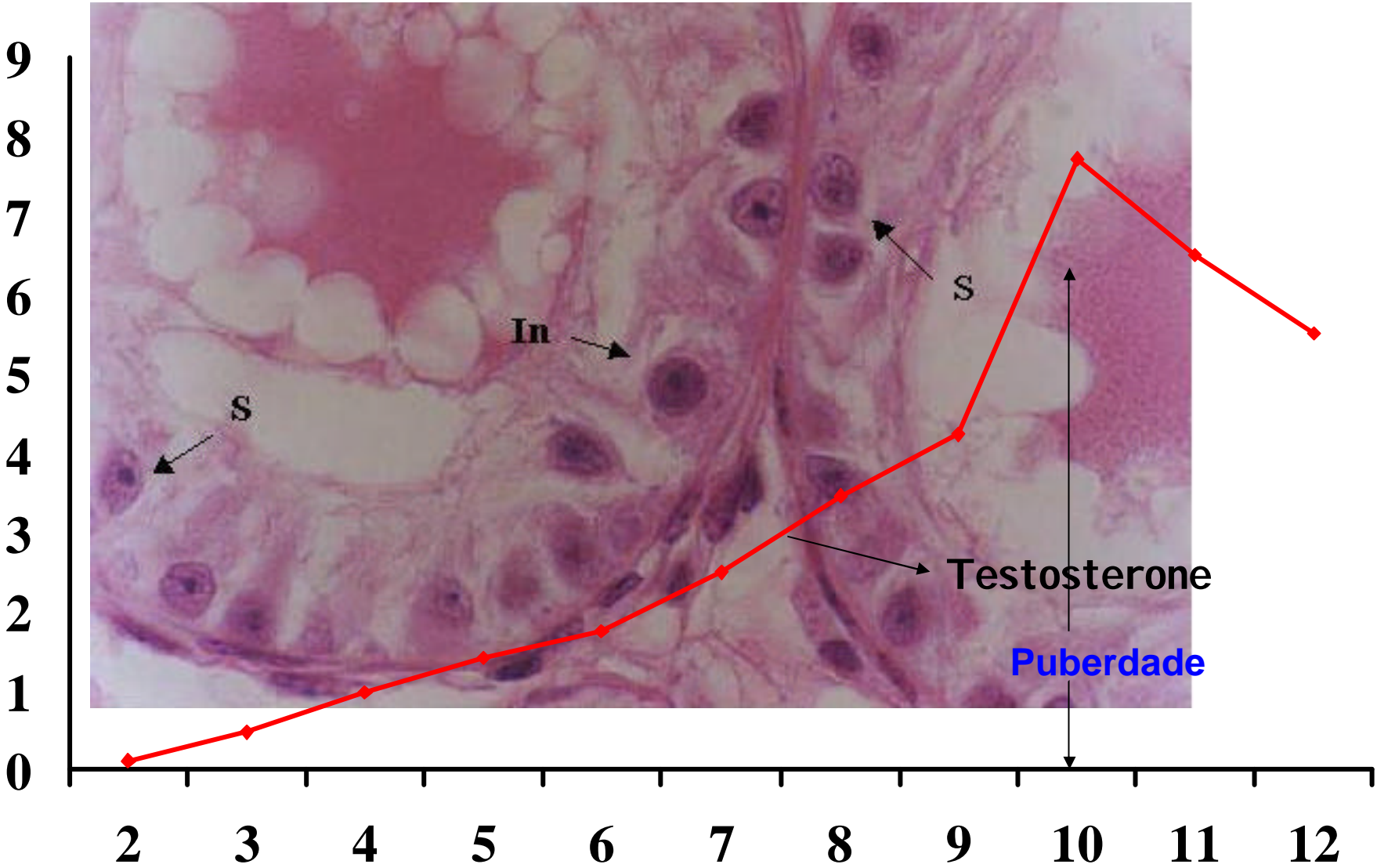
Desenvolvimento testicular em touros: 5 meses



Desenvolvimento testicular em touros: 6 meses

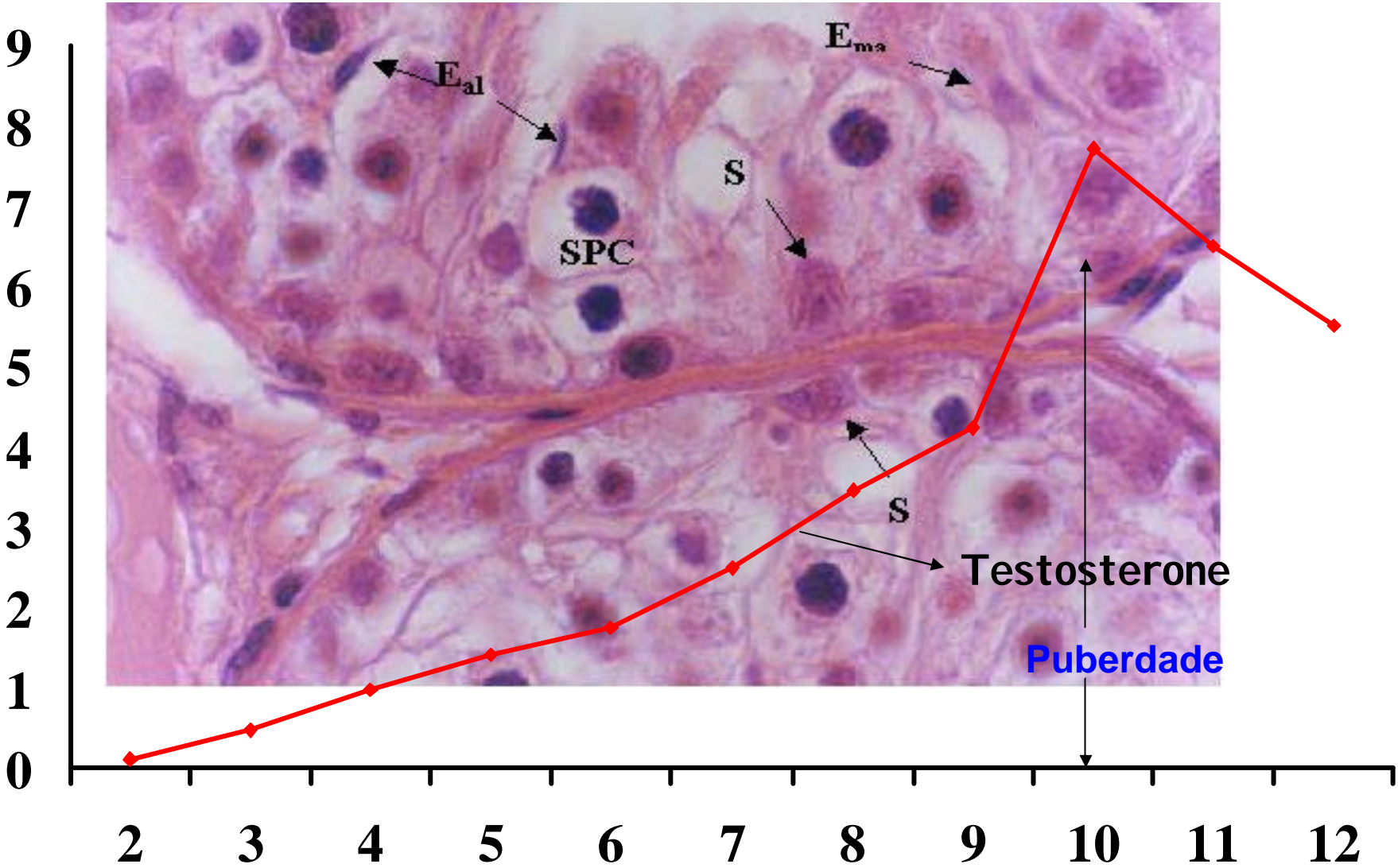


Desenvolvimento testicular em touros: 6 meses



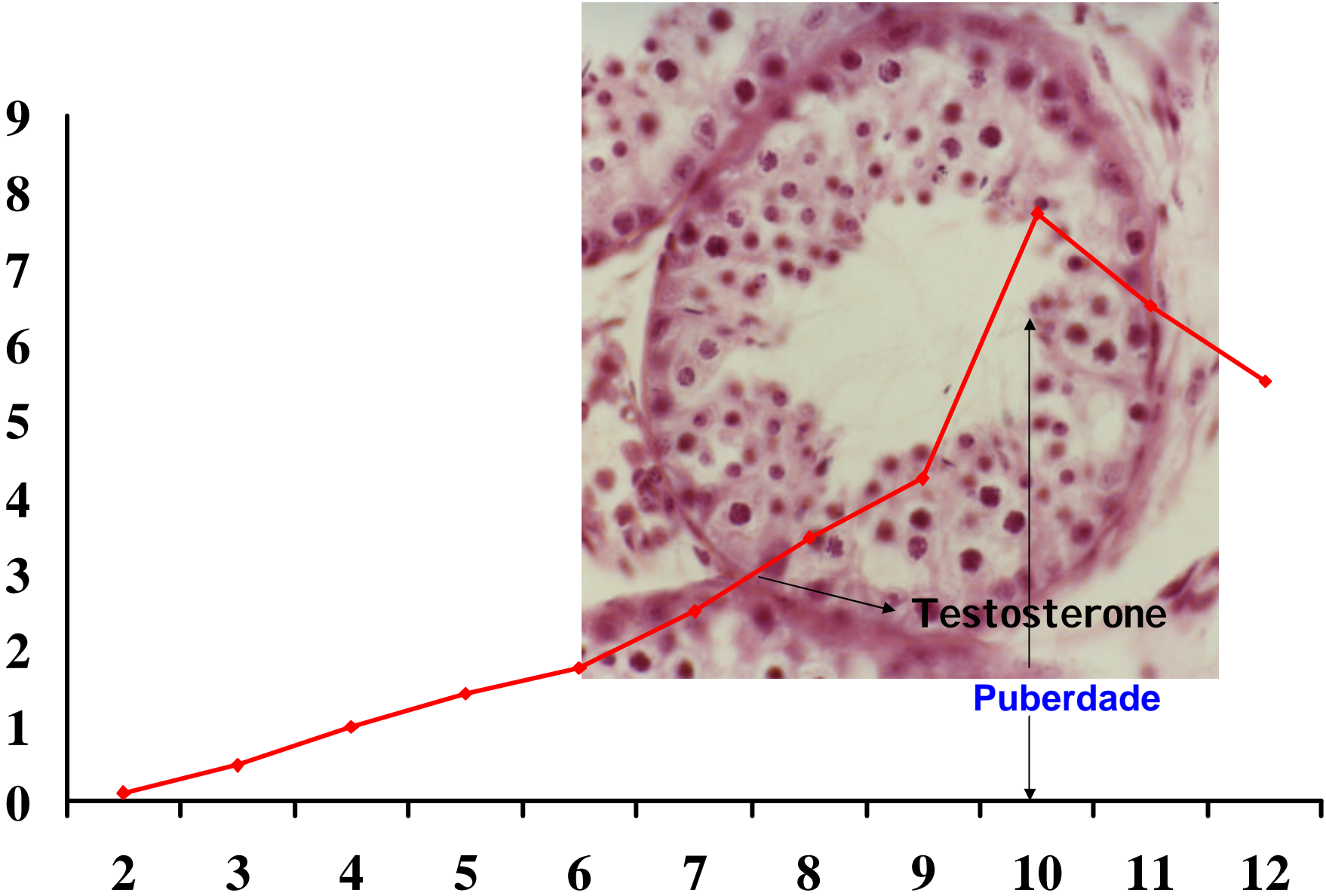
S: cel de Sertoli; In: espermatogonia intermediaria.

Desenvolvimento testicular em touros: 8 meses

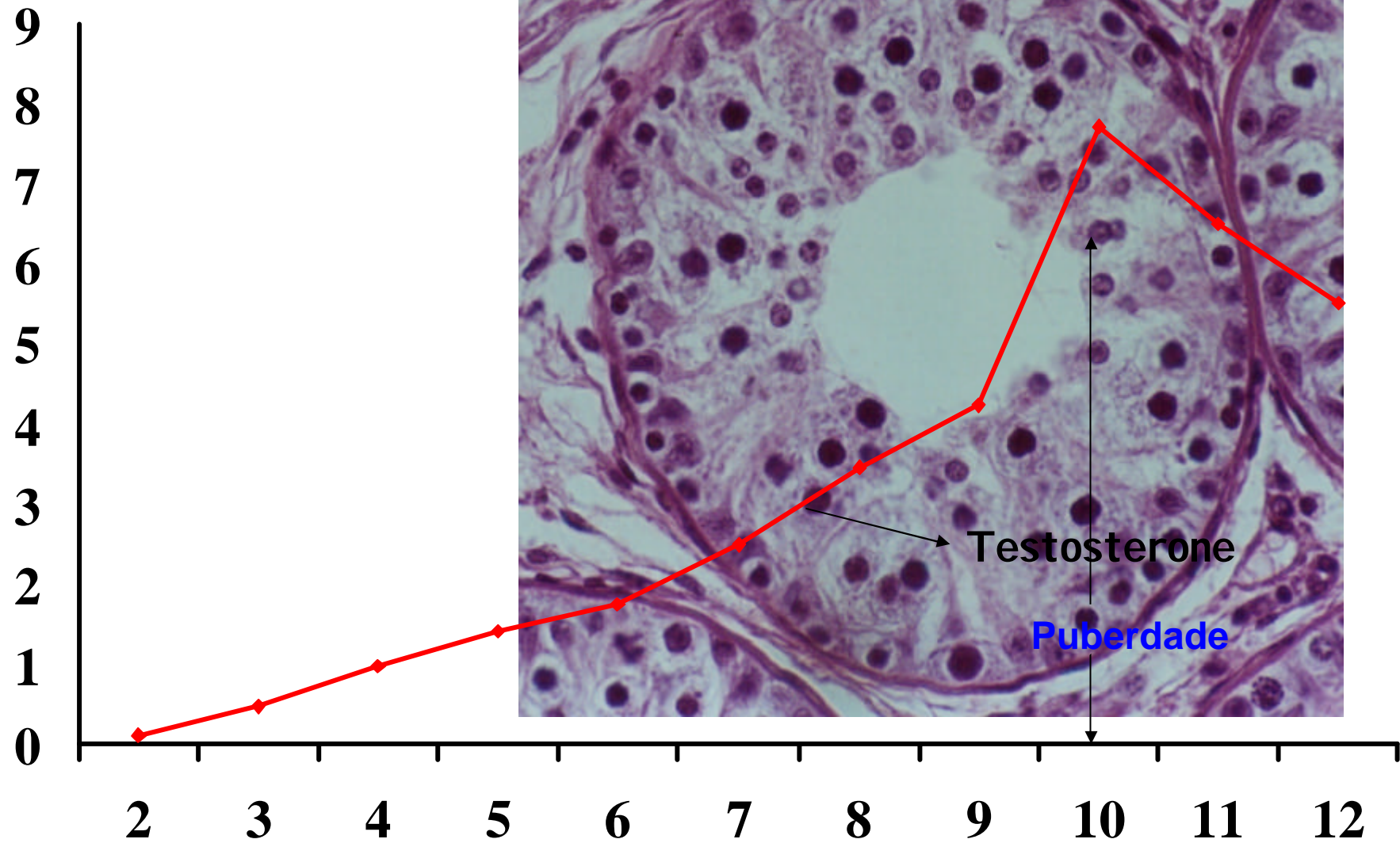


S: cel de Sertoli; SPC: espermatocitos; E: espermatides

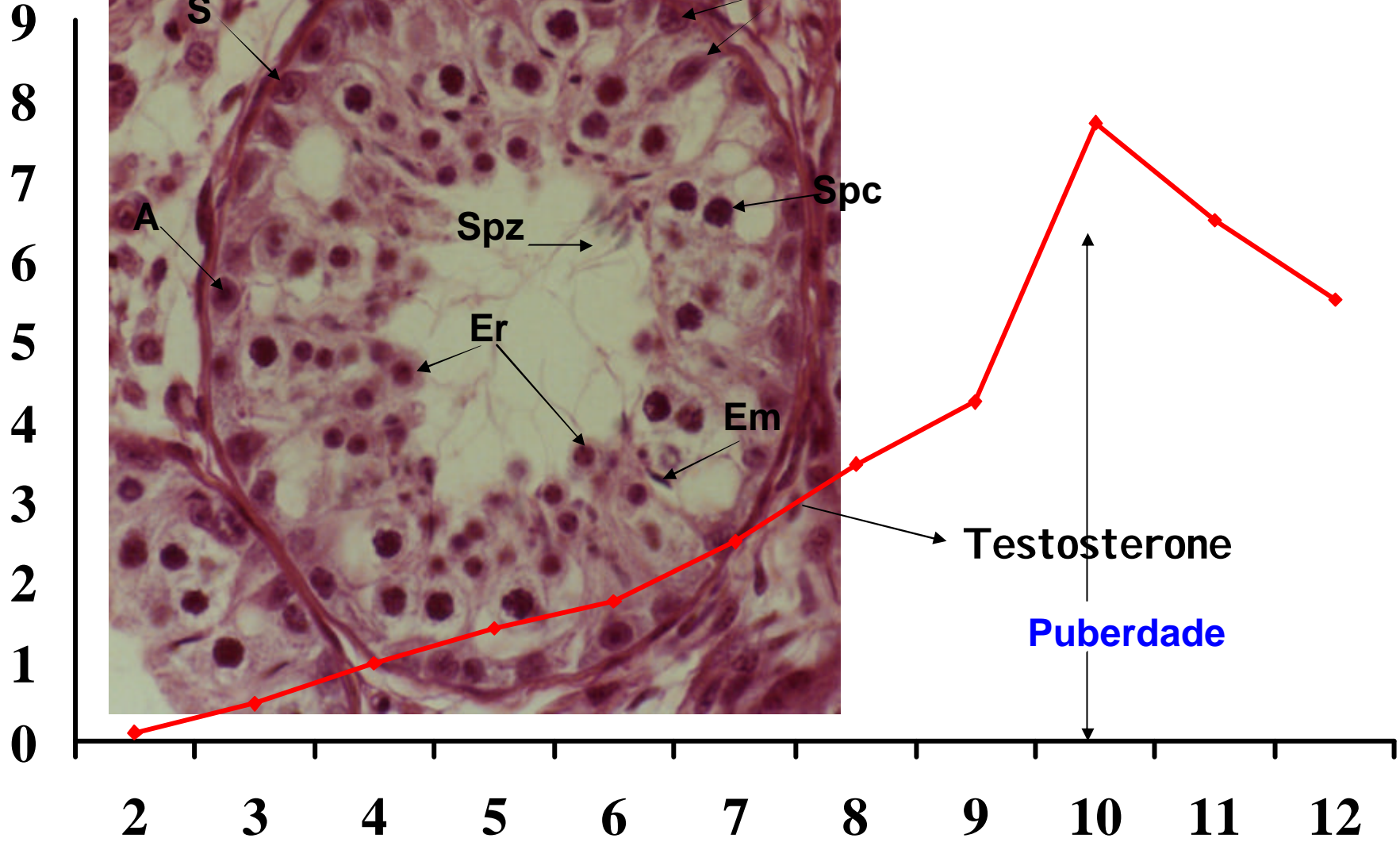
Desenvolvimento testicular em touros: 10 meses



Desenvolvimento testicular
em touros: 10 meses

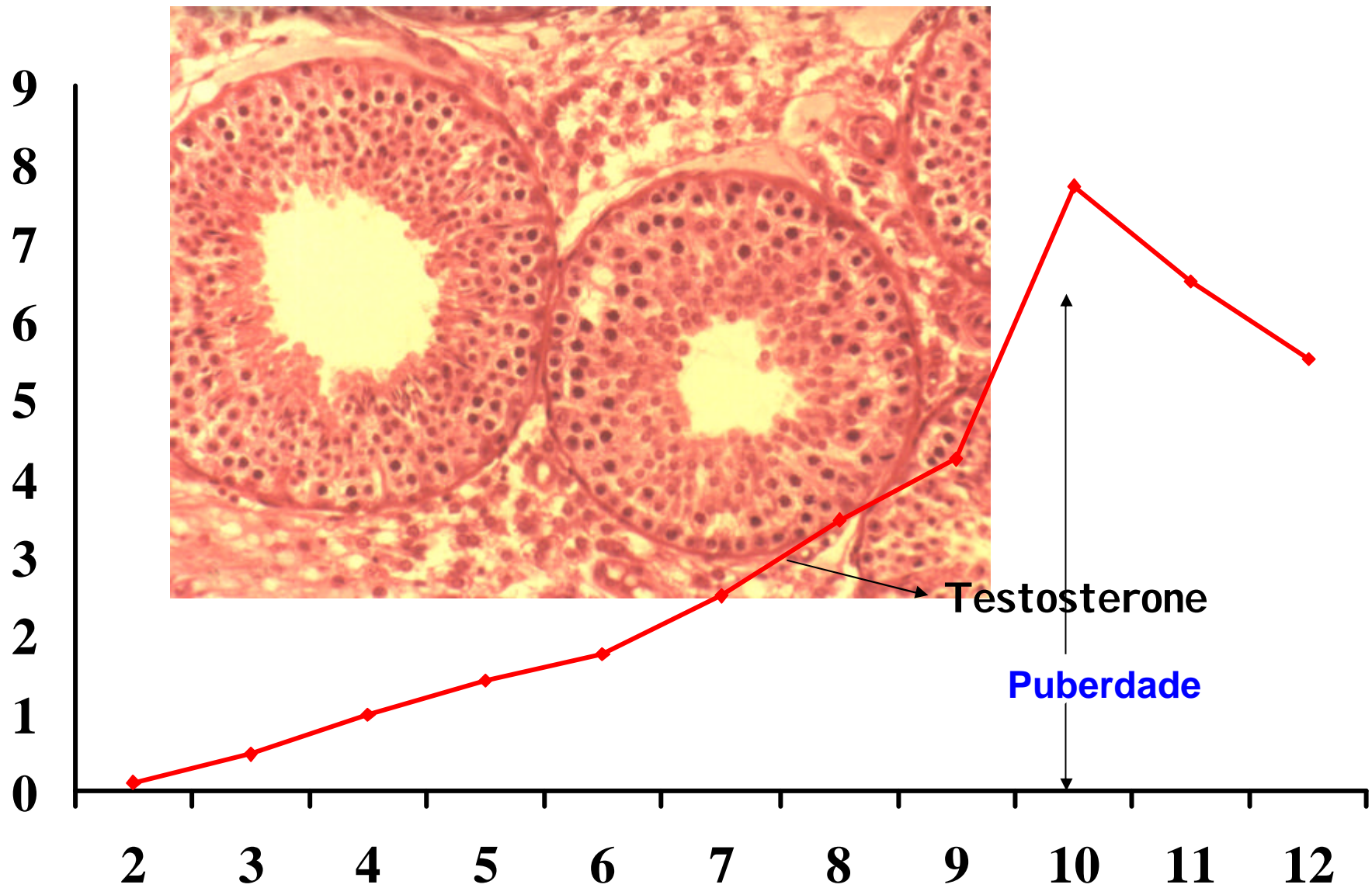


Desenvolvimento testicular em touros: 10 meses

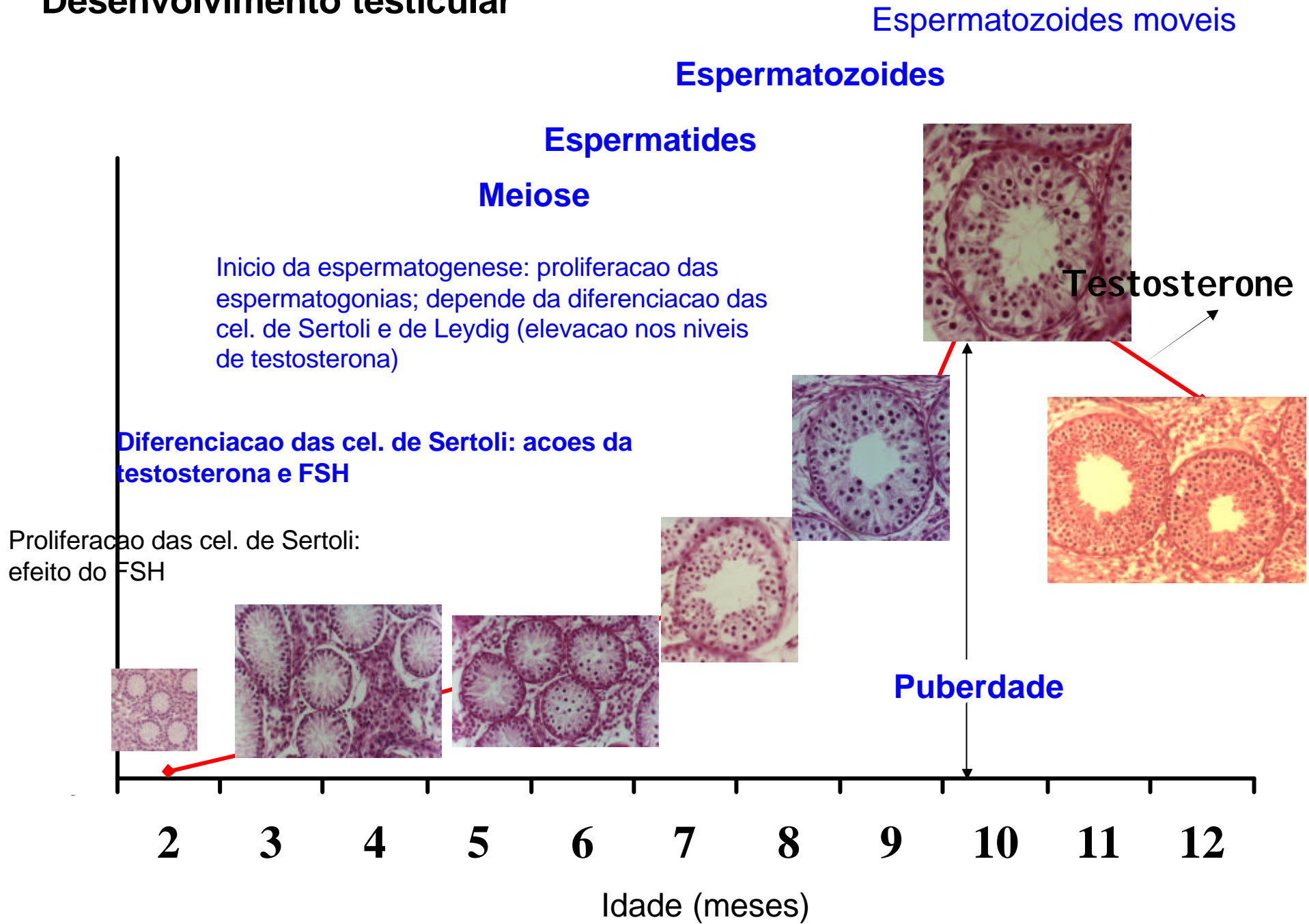


S: cel de Sertoli; SPC: espermatocitos; E: espermatides

Desenvolvimento testicular em touros: 12 meses




Desenvolvimento testicular

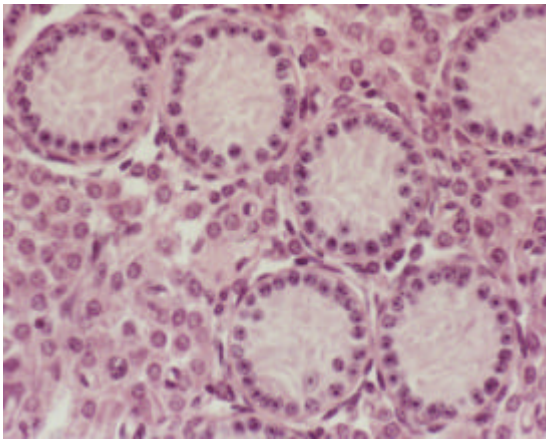


Percurso dos espermatozoides ate a ejaculacao

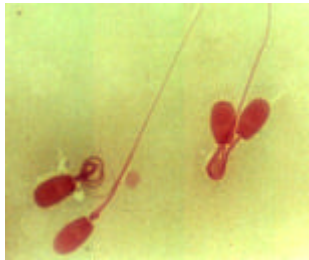
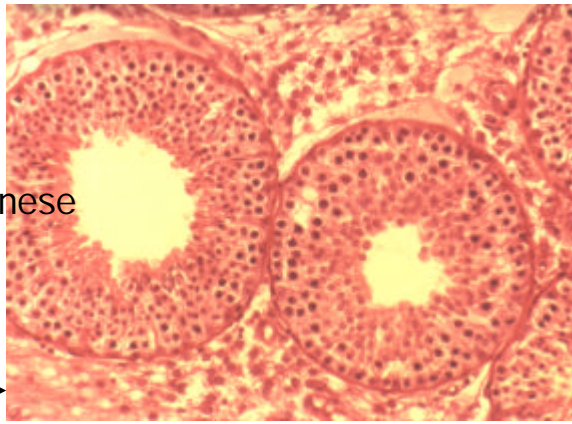
1. Tubulos seminiferos
2. Rete testis
3. Vaso eferente
4. Epididimo: cabeca, corpo e cauda
5. Vaso deferente
6. Uretra



Ejaculacao: semen entra em contato com as secrecoes das glandulas sexuais acessorias



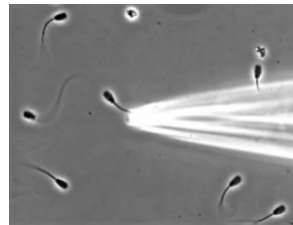
Puberdade
Espermatogênese
Sertoli
Leydig



SPTZ imaturo

Epidídimo

Maturacao



SPTZ móveis

Ejaculacao (contato com as secrecoes das glandulas sexuais acessorias)

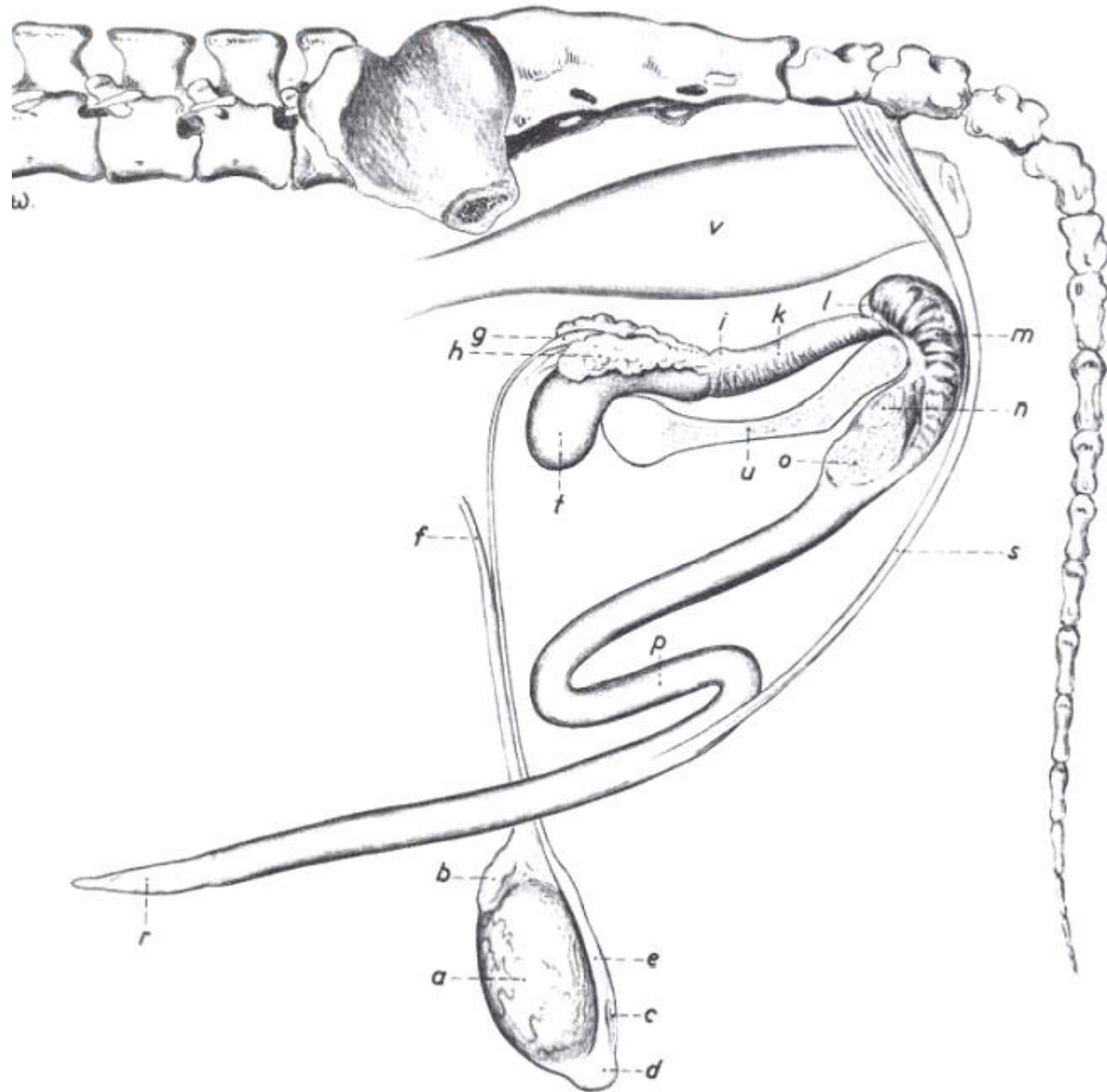
Sêmen

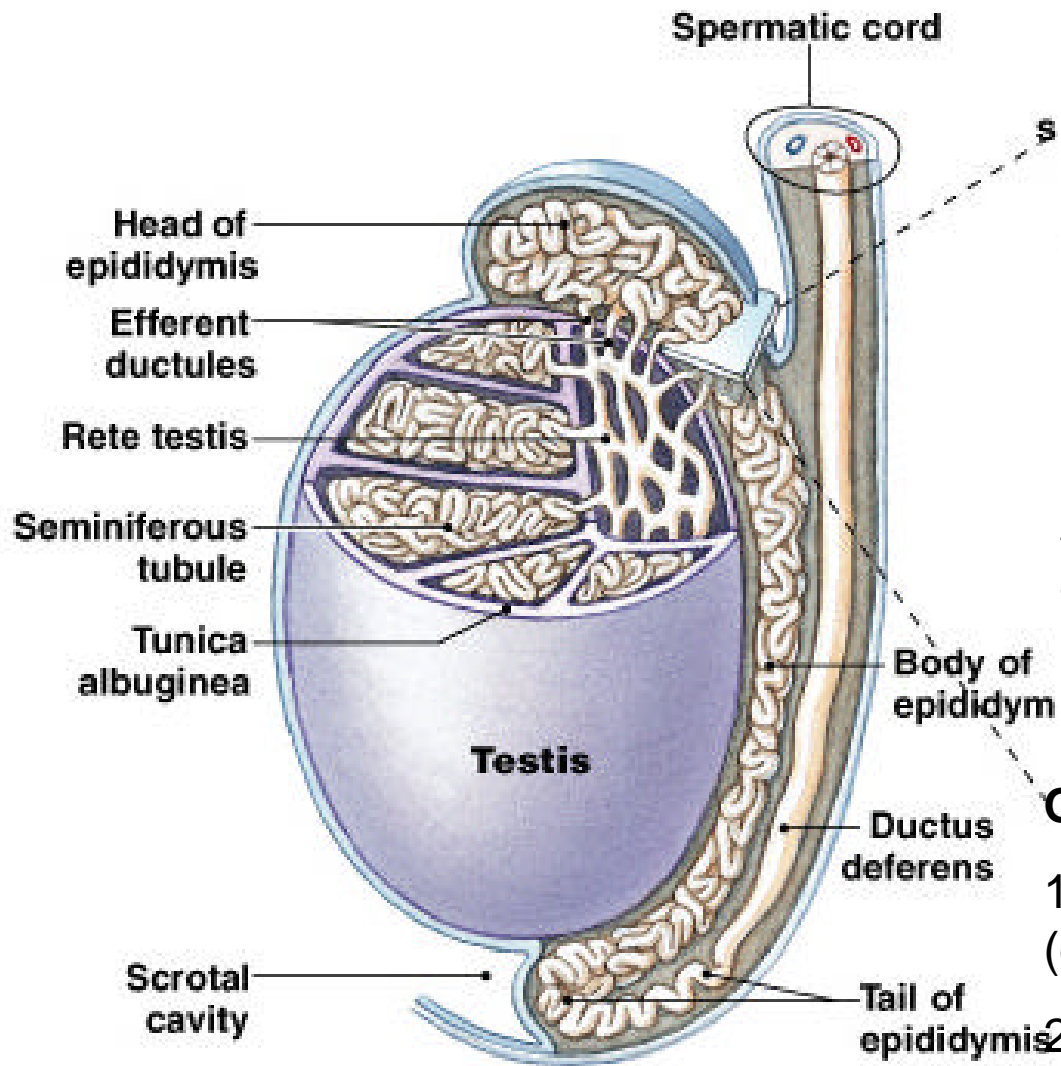
Trato reprodutivo feminino

Capacitação

Reação acrossomica







Epididimo: maturacao e armazenamento dos espermatozoides

Maturacao:

1. envolve mudancas bioquimicas e morfologicas nos espermatozoides
2. Permite ao espermatozoide adquirir motilidade e capacidade de penetrar e fecundar oocitos.

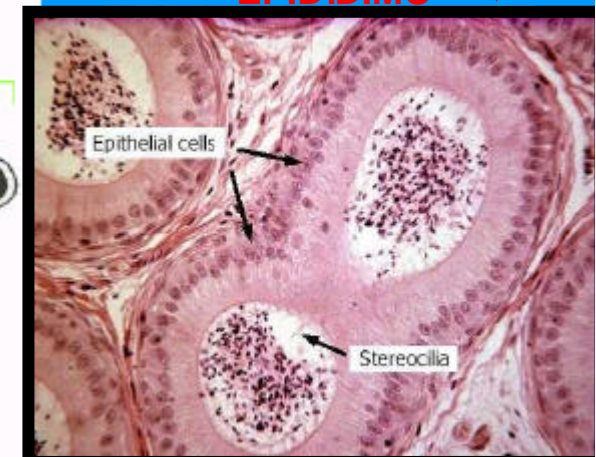
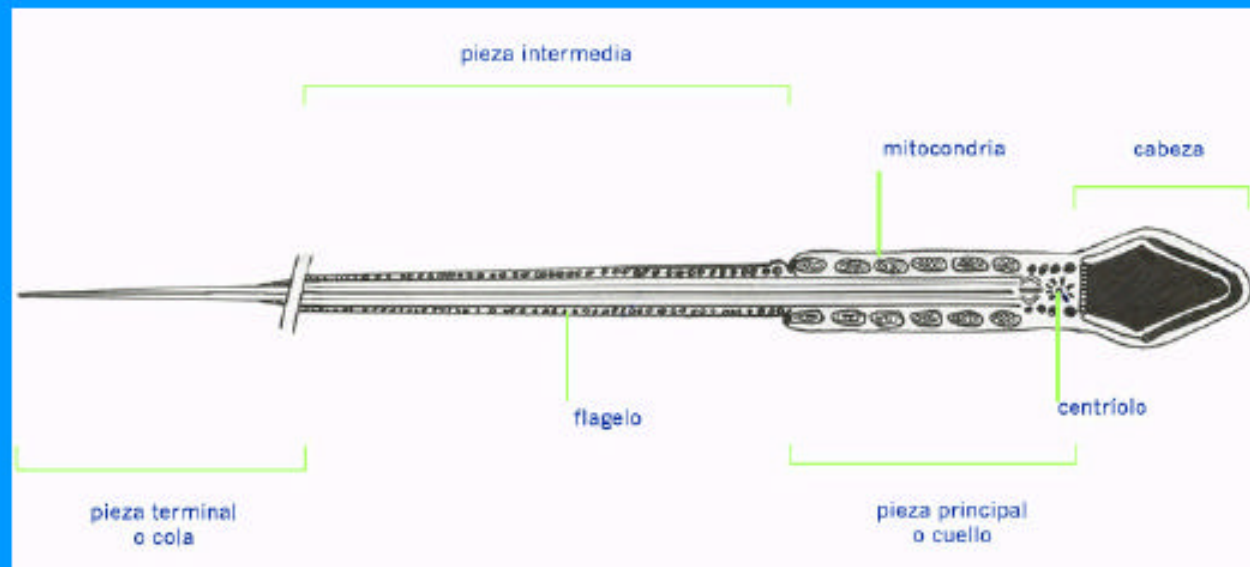
Outras funcoes do epididimo:

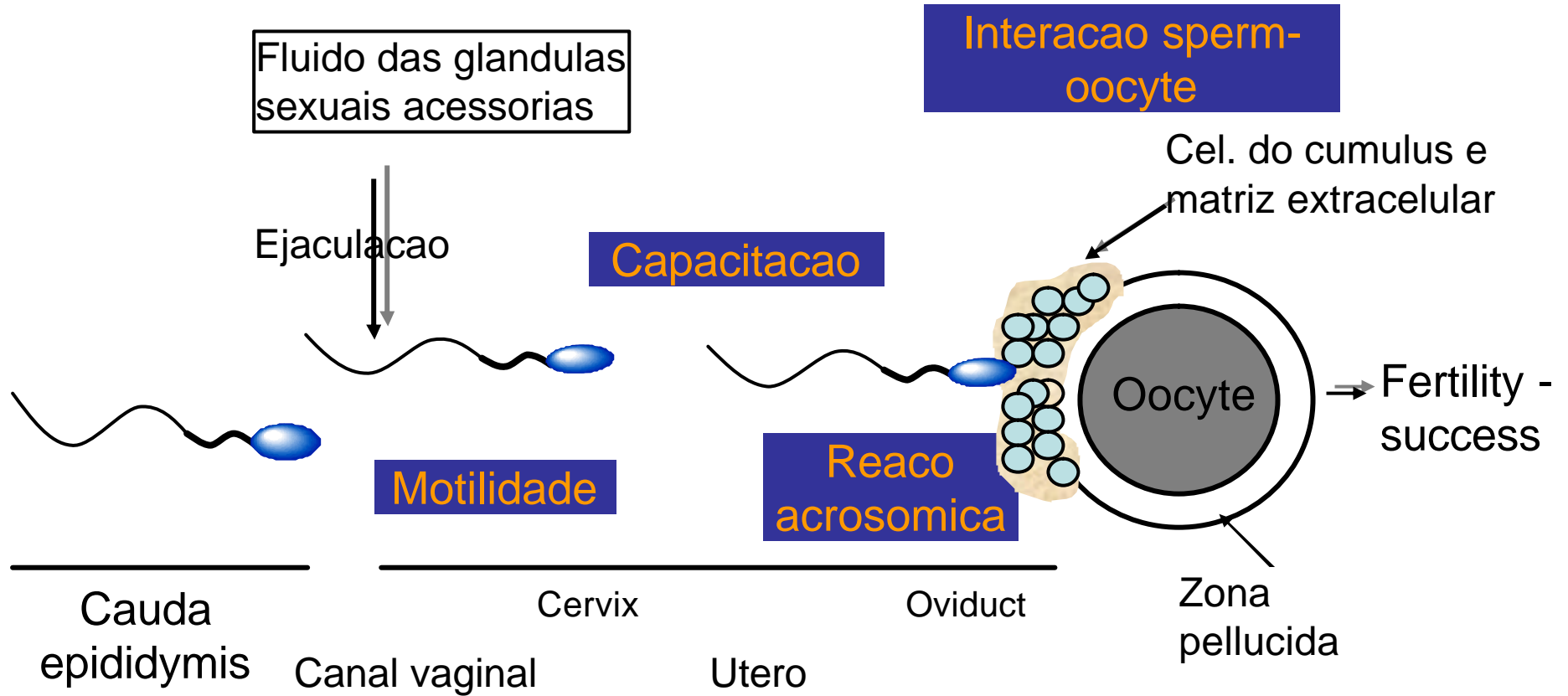
1. Armazenar os espermatozoides (cabeca do epididimo).
2. Proteger os espermatozoides contra processos oxidativos, capacitacao prematura e reacao do sistema imunologico.

(a)

MATURAÇÃO DO ESPERMATOZÓIDE

- No fim da espermiogénese os espermatozoides são imóveis
- Processo maturação ocorre no **Epidídimo**
- Maturação: alterações na motilidade, no metabolismo e na morfologia do espermatozóide
- Espermatozóide adquire motilidade e capacidade de fertilização



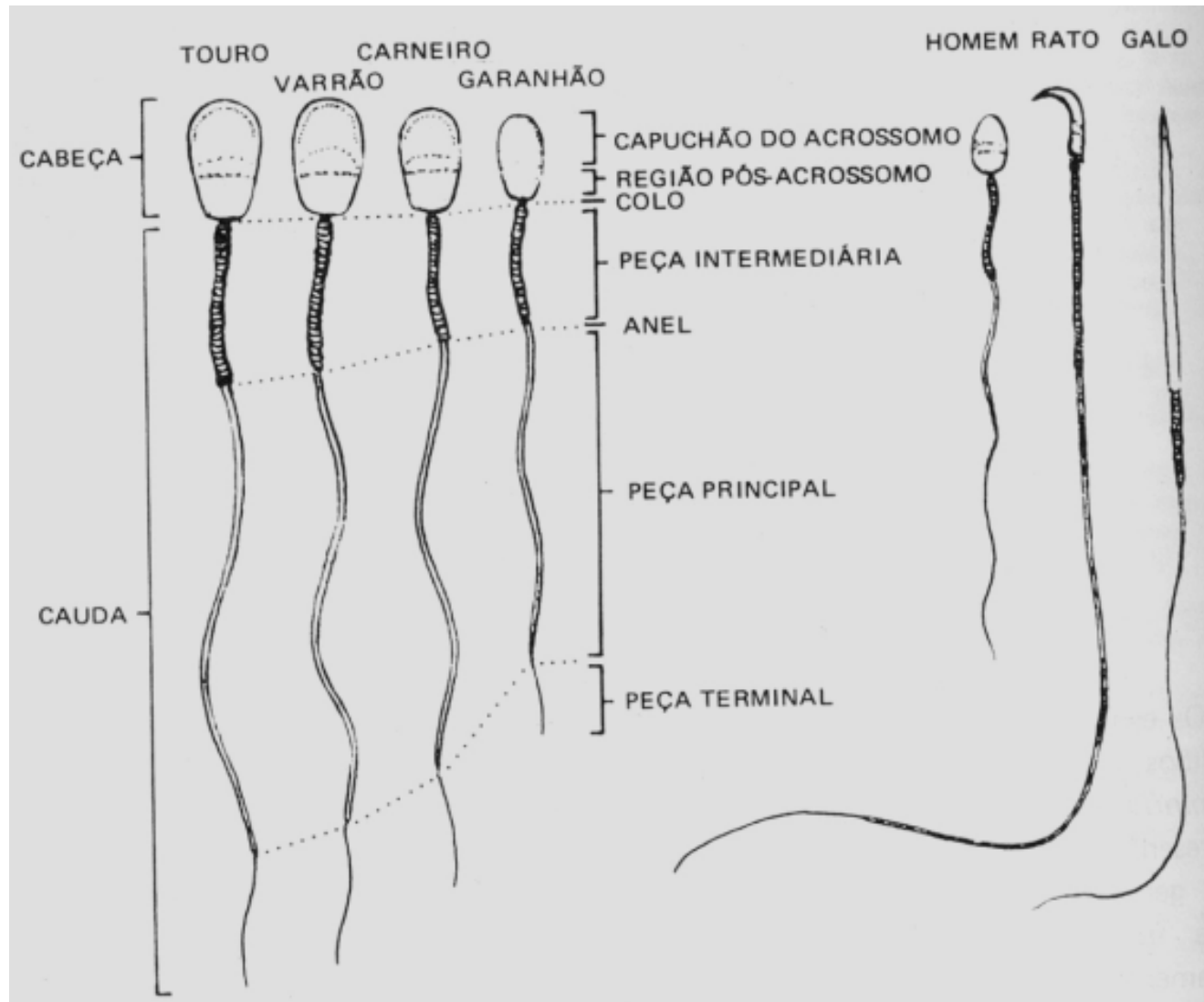


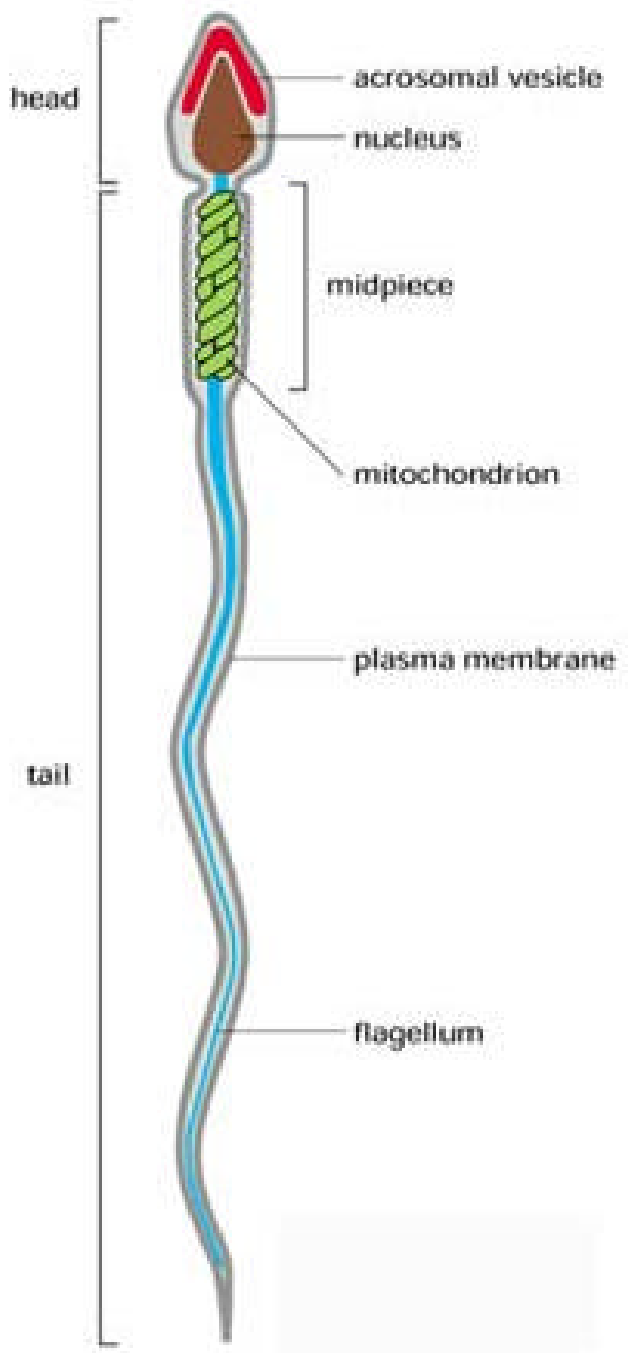
Semen: cel. espermaticas+fluido das glandulas sexuais acessorias e cauda do epididimo

Secreções das glândulas sexuais acessórias (GSA):

- **Função geral:** prover os espermatozoides de meio para sobrevivência e motilidade no trato reprodutivo da fêmea;
- **Específicas:** GSA secretam proteínas que viabilizam:
 - capacitação espermática
 - proteção contra processos oxidativos e contra reação do sistema imunológico da fêmea
 - motilidade
 - reação acrosômica
 - interação com o oviduto

Esquema comparativo de espermatozóides em diferentes espécies





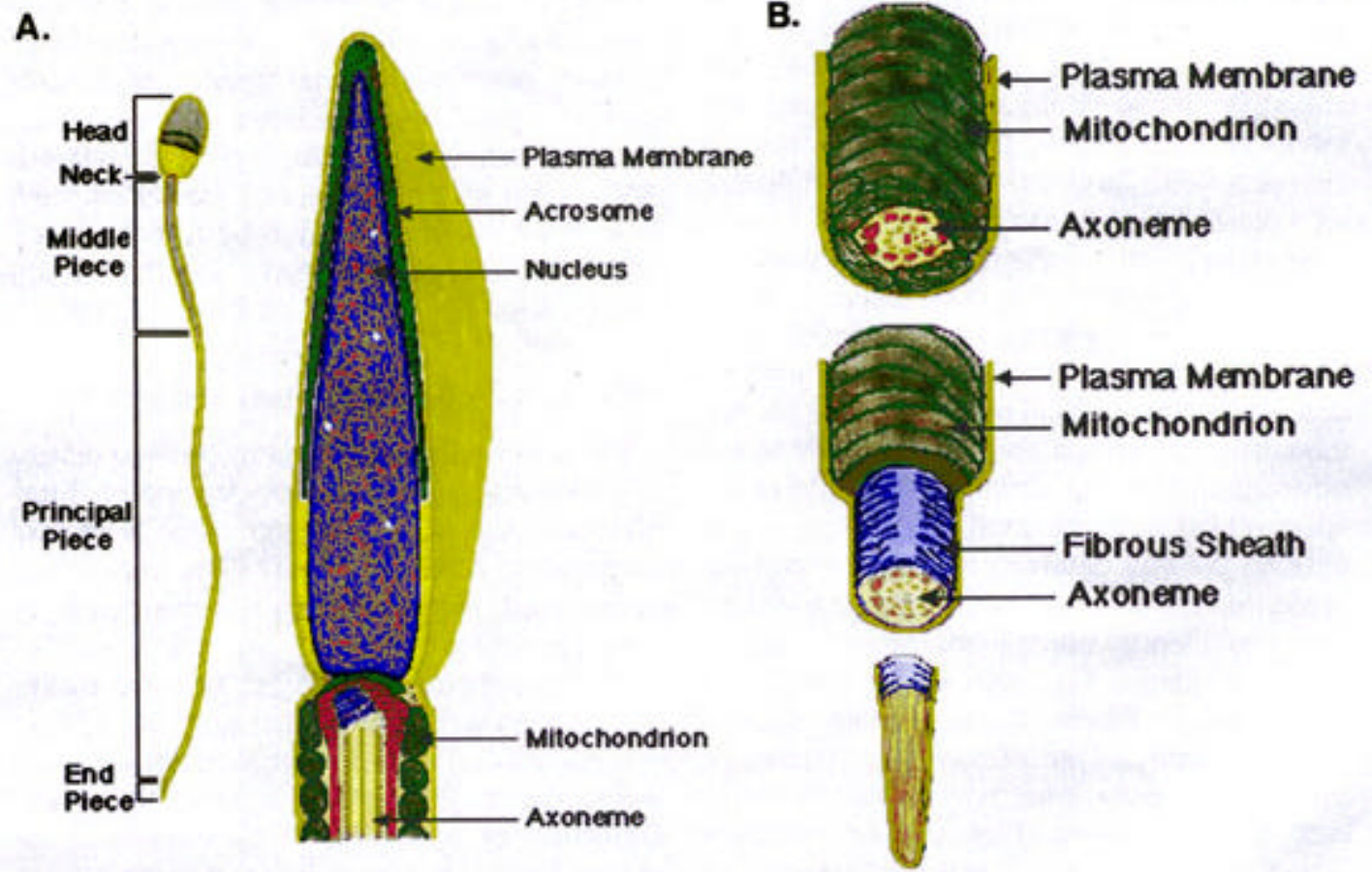


FIG. 2. A. Major elements common to mammalian spermatozoa. B. Middle piece (top), principal (center) and end piece (bottom) of a spermatozoon viewed in cross section.

Capacitacao espermatica

- Ocorre no trato reprodutivo da femea
- Processo mediado por proteínas das glandulas sexuais acessorias e por componentes do fluido do oviduto
- Envolve:
 - alteracoes na estrutura e composicao da membrana dos espermatozoides
 - ativacao de mecanismos intracelulares de fosforilacao
 - hiperativacao espermatica

Espermatozoide no oviduto

- Ligam-se ao epitelio do oviduto, mediados por proteínas da membrana dos espermatozoides
- Formacao de um reservatorio de espermatozoides no oviduto
- Liberacao de espermatozoides gradualmente do reservatorio oviduto permite que celulas espermaticas atinjam o local de fertilizacao em momentos diferentes.
 - maior chance de encontrar o ovulo.