

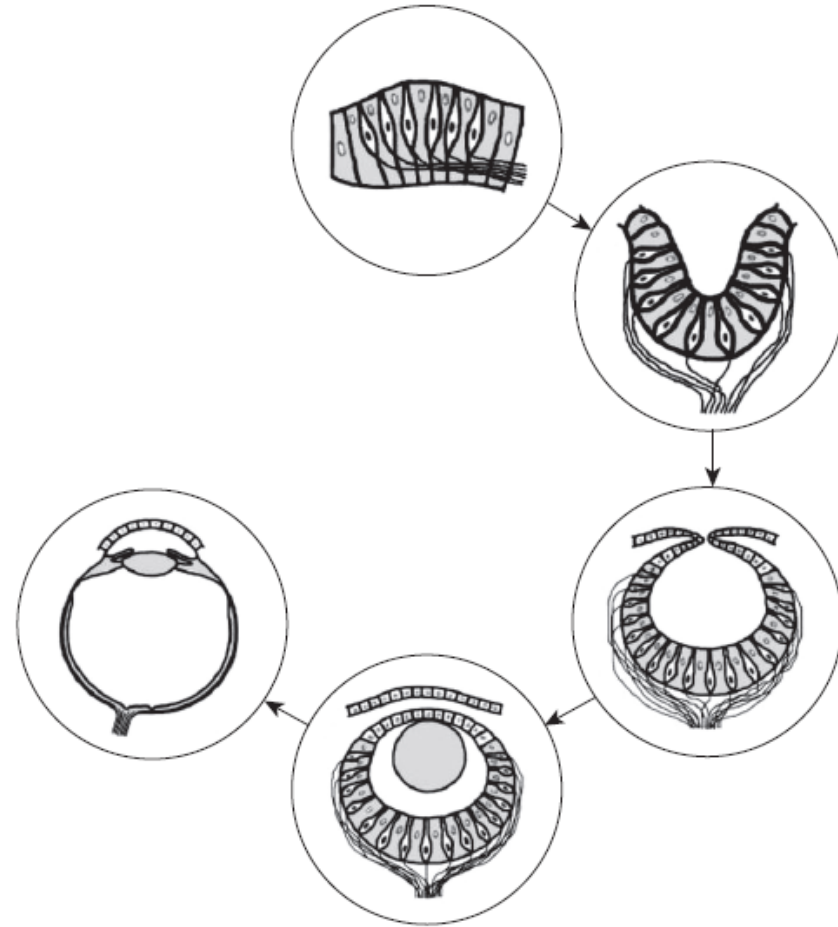
ПОЛОВЫЕ СИСТЕМЫ

1. Развитие половых систем
2. Мужская половая система

1. Развитие половых систем

Мастер-гены и генные сети

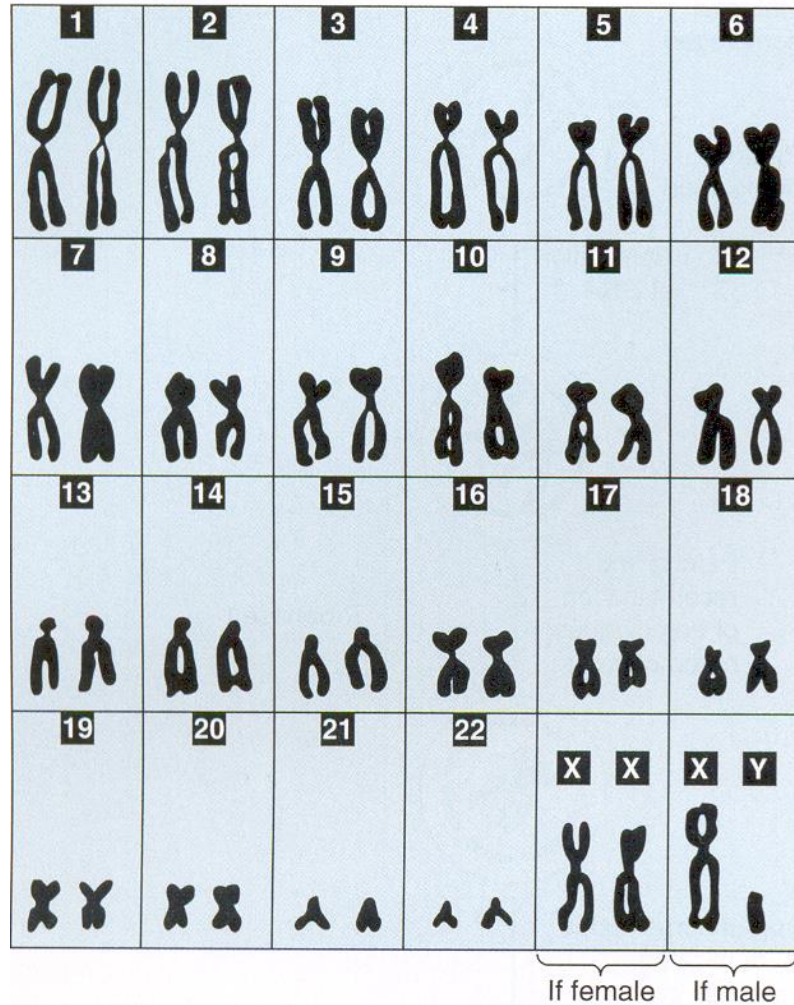
Развитие органа зрения. Ген «безглазия» (ey), мутация которого обуславливает отсутствие глаз у дрозофилы, и гомологичный ему ген «малые глаза» (small eyes) мыши относятся к классу мастер-генов, отвечающих за каскад генных взаимодействий, контролирующую морфогенетическую реакцию формирования глаза. У человека развитие глаза начинается с экспрессии гена Pax6 (paired box 6, 11p13, кодирует гомеодомен). Несмотря на различное строение у разных организмов, глаз имеет в высшей степени консервативную генетическую сеть, управляемую одним-единственным геном, контролирующим развитие глаза у разных, филогенетически удалённых видов животного царства.



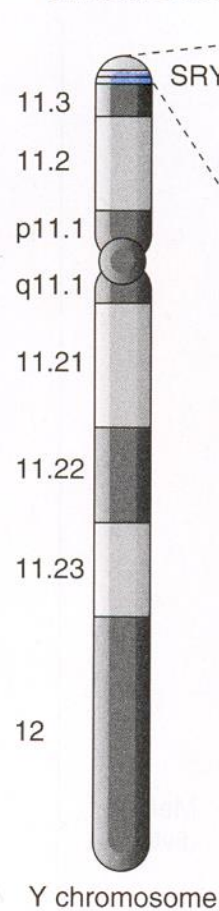
Эволюция органа зрения. По часовой стрелке: глазное пятно → глазная ямка → глазной бокал → глазной пузырь → глазное яблоко [из: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Auge_evolution_ey.png]

Половая дифференцировка

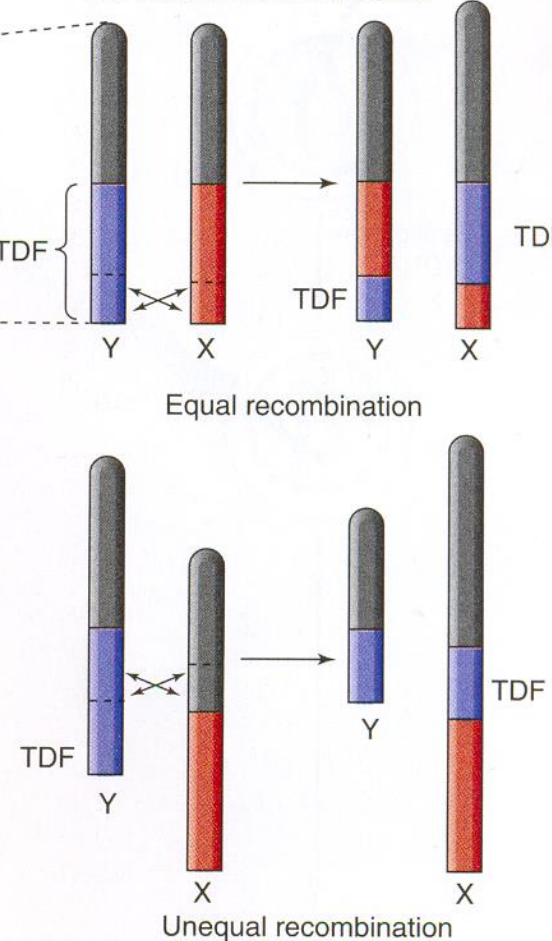
A NORMAL HUMAN KARYOTYPES



B THE Y CHROMOSOME



C TRANSLOCATION OF TDF REGION TO THE X CHROMOSOME

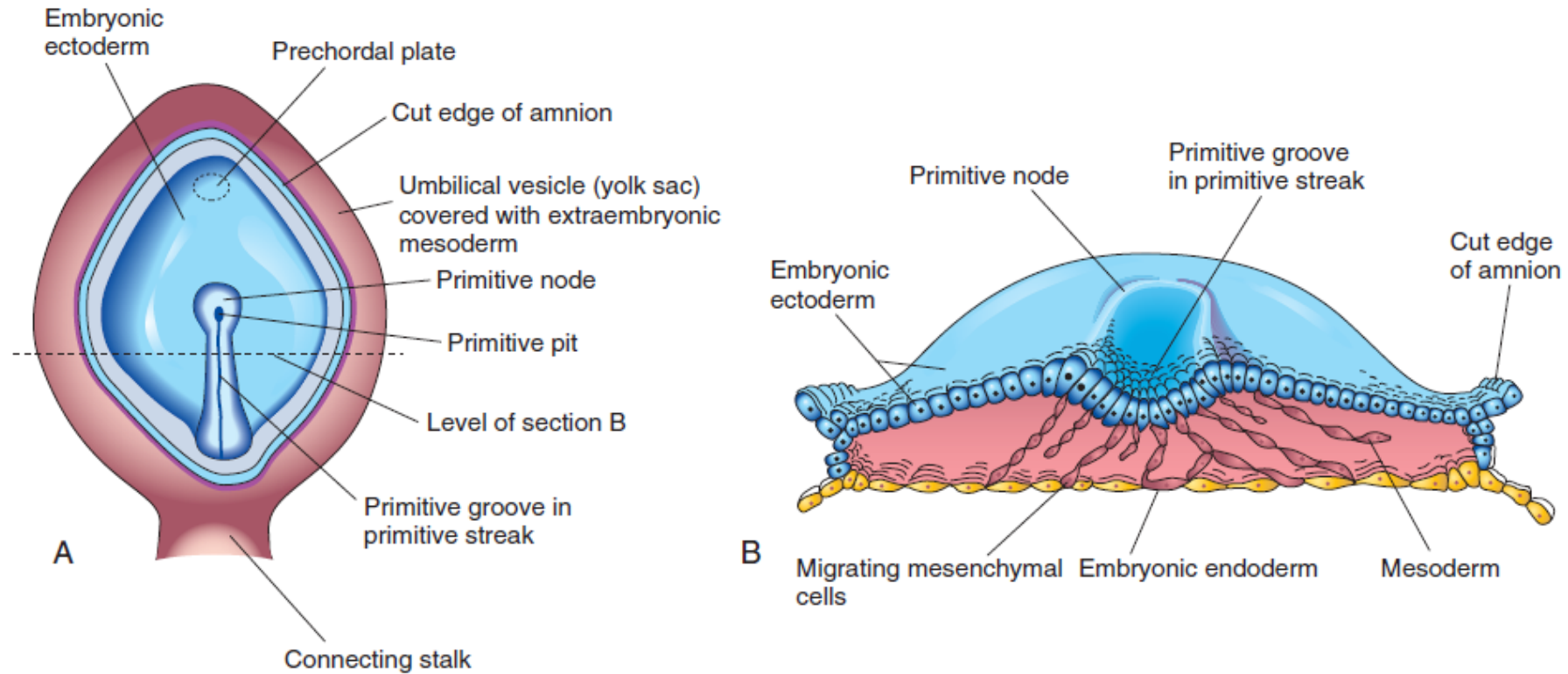


Транслокация гена SRY (*Sex-Determining Region Y*), кодирующего TDF (*Testis Determining Factor*), из Y-хромосомы в X-хромосому в ходе кроссинговера приводит к изменению пола и дисгенезии гонад. В случае оплодотворения яйцеклетки сперматозоидом с Y-хромосомой, утратившей ген SRY, генетические мужчины (46XY) имеют женский фенотип, и наоборот: при оплодотворении яйцеклетки X-хромосомой, получившей ген SRY, генетические женщины (46XX) имеют мужской фенотип.

Y-хромосома содержит ген SRY, который кодирует фактор, детерминирующий развитие мужских гонад — TDF (testis determining factor). **Регуляторный фактор TDF** — индуктор развития мужской половой железы.

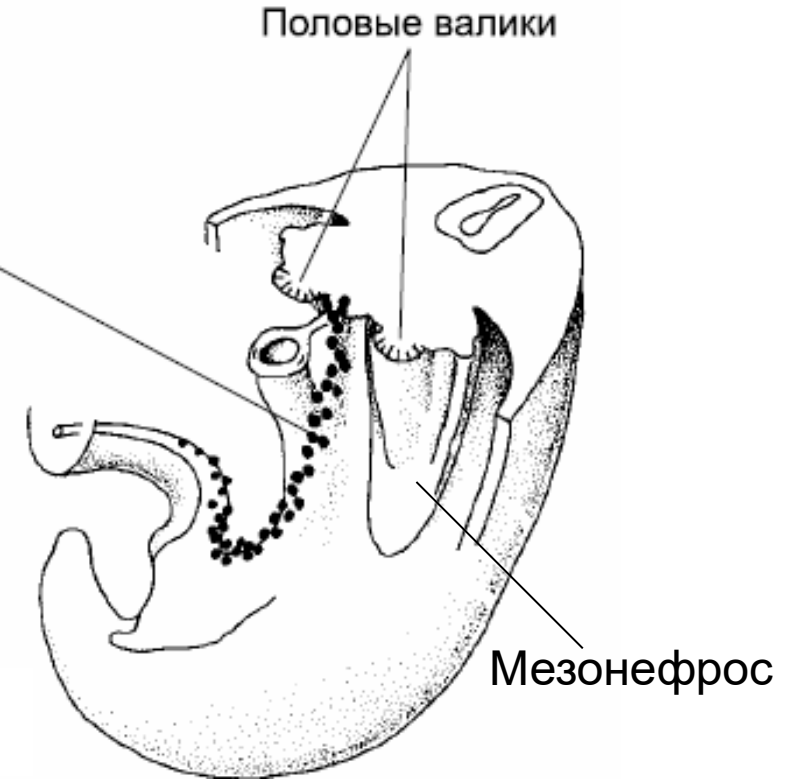
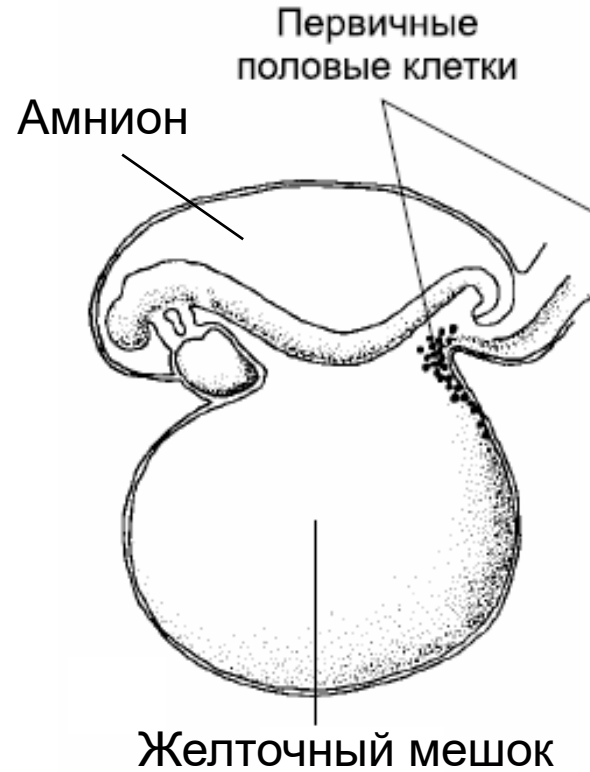
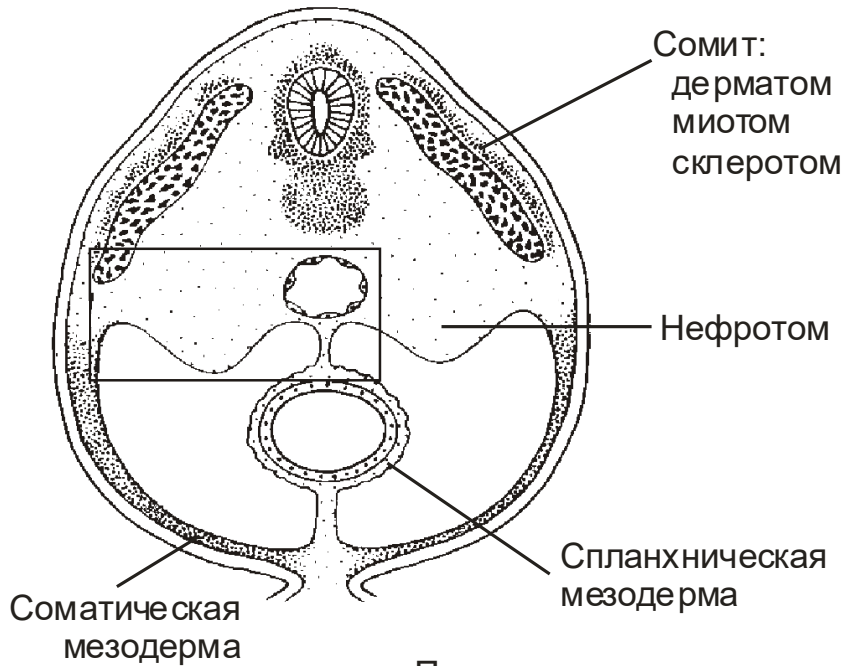
Первичные половые клетки

Реализация программы, обеспечивающей воспроизведение себе подобных форм жизни, закладывается на второй неделе развития, когда из зародыша происходит обособление первичных половых клеток, дающих начало мужским (сперматозоидам) и женским (яйцеклеткам) половым клеткам.



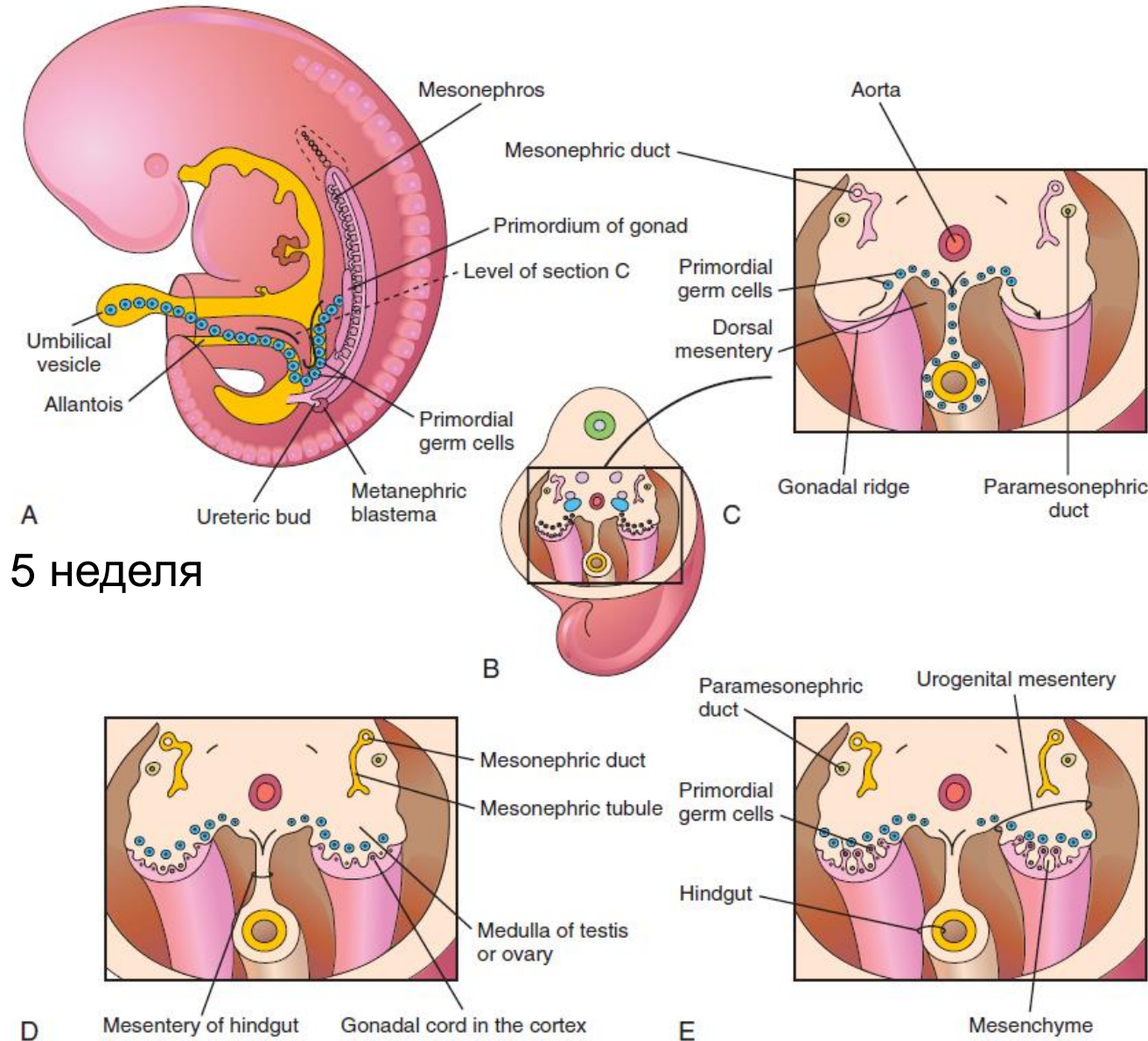
В конце второй недели эмбрионального развития в каудальной части эпибласта происходит дифференцировка примерно 40 первичных половых клеток, которые во время гаструляции мигрируют для временного депонирования в энтодерму желточного мешка. Это позволяет клеткам избежать сигналов дифференцировки, которые получают остальные клетки эпибласта, и сохранить свою плюрипотентность.

Мочевыделительная и половая системы развиваются из нефротомы



На 5 нед. развития на медиальной стороне мезонефроса (в торако-люмбальном отделе нефротомы) формируются гонадные валики — зачатки индифферентных половых желёз.

Миграция примордиальных половых клеток



A

5 неделя

B

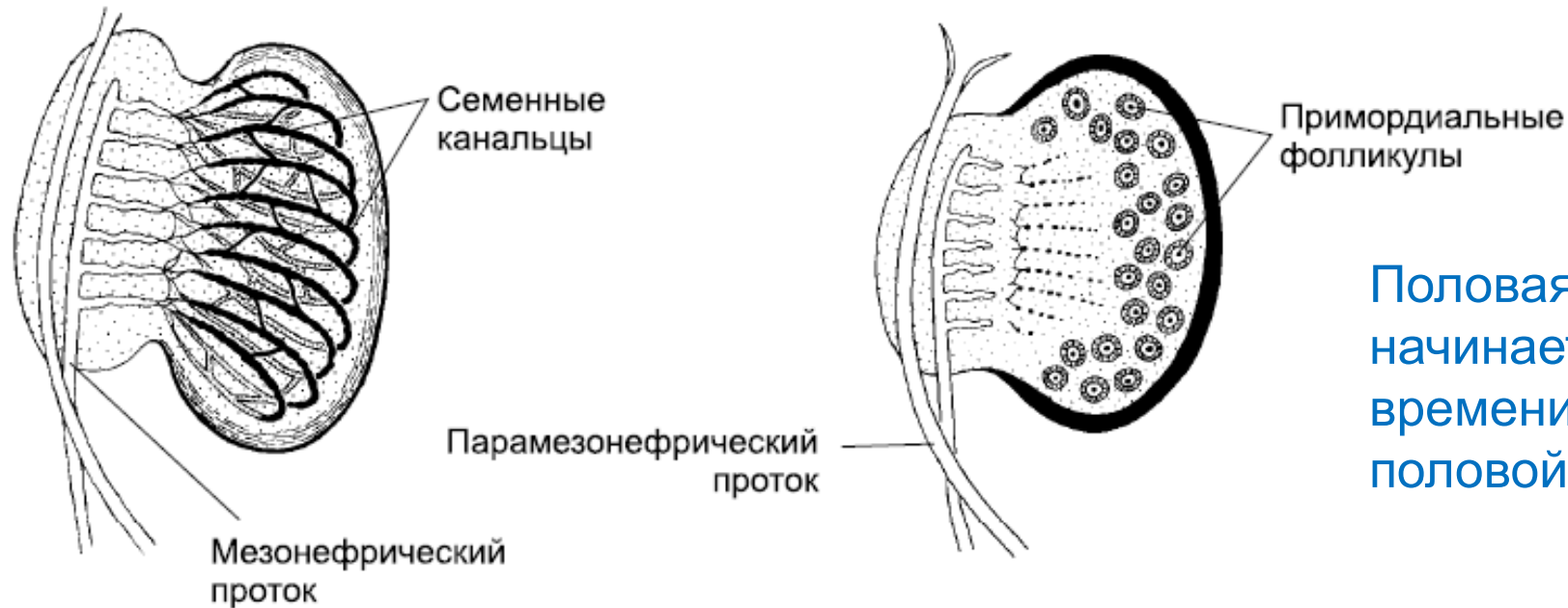
C

D

E

В ходе гаструляции экспрессия *lftm/mil/fragilis* (индуцированный интерфероном трансмембранный белок) обеспечивает миграцию клеток из эпибласта через первичную полосу в энтодерму желточного мешка по принципу репульсивного (отталкивающего) механизма. В ходе миграции половые клетки «сторонятся» клеток мезодермы, также экспрессирующих *lftm/mil/fragilis*. На 4-й неделе развития примордиальные половые клетки мигрируют из стенки желточного мешка по ходу брыжейки в направлении половых валиков. При культивировании примордиальных половых клеток, полученных из половых валиков эмбриона на 5–9-й неделе развития, формируются эмбрионидные тела, из которых выделяют эмбриональные половые клетки. С помощью различных факторов роста из эмбриональных половых клеток получены специализированные клетки — производные всех трёх зародышевых листков.

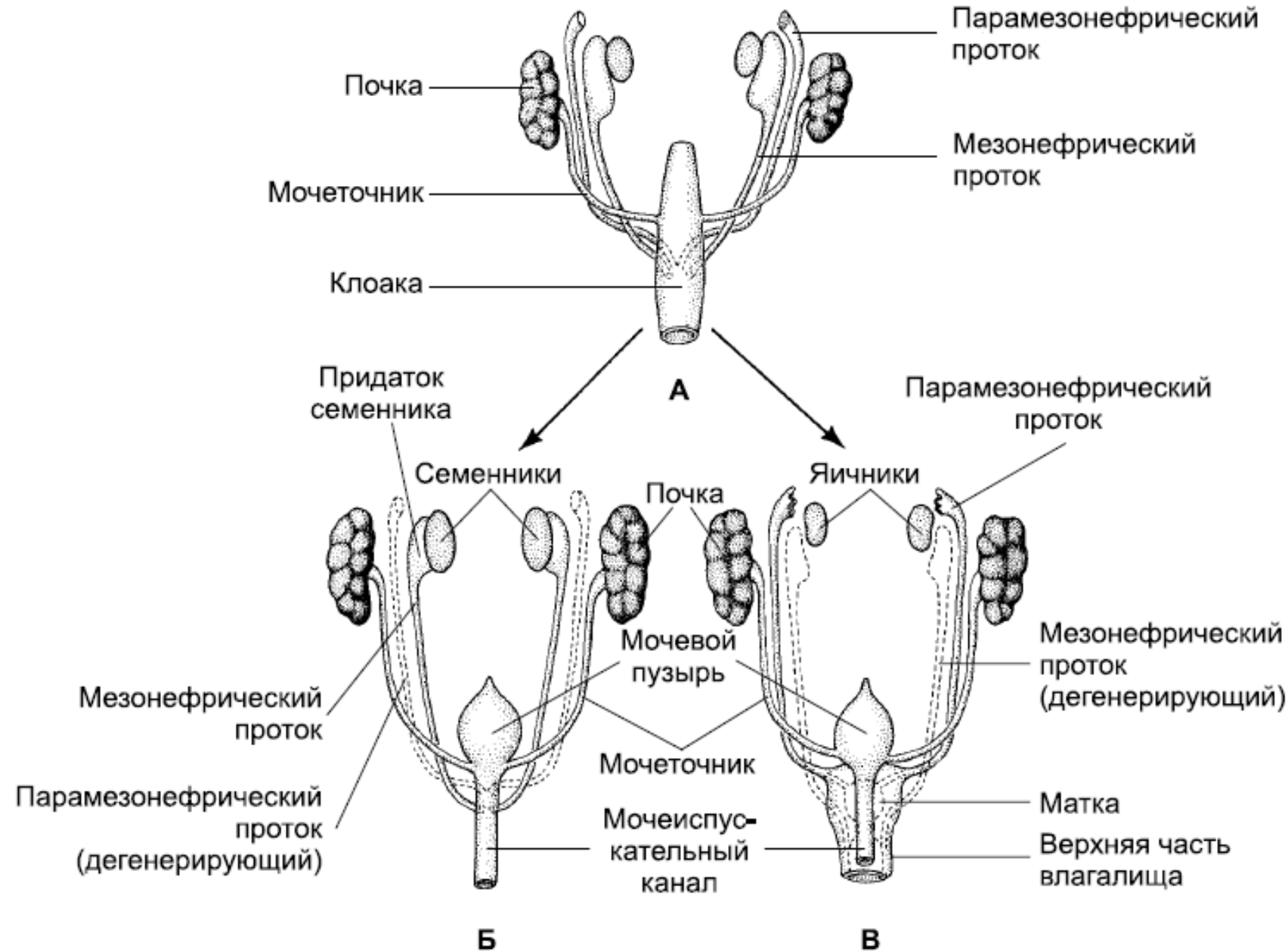
Дифференцировка яичка и яичника из индифферентных гонад



Половая дифференцировка начинается на 8-й неделе. До этого времени зачатки гонад не имеют половой дифференцировки.

- В присутствии TDF индифферентная (бипотентная) гонада развивается как яичко. В отсутствие TDF индифферентная гонада развивается как яичник.
- При кариотипе 46XY из клеток мезенхимы гонадного валика дифференцируются клетки *Лейдига* яичек плода. Под контролем гонадотропинов (хорионического и гипофизарного) клетки *Лейдига* яичек плода секретируют **тестостерон**.
- При кариотипе 46XX из клеток мезенхимы гонадного валика дифференцируются интерстициальные клетки паренхимы яичника → клетки *theca interna* (**секретируют андростендион** → [ароматаза] эстрон).
- Фолликулярные клетки яичника, как и клетки *Сертоли* яичка, происходят из бипотентных клеток первичного полового тяжа (производное висцерального листка спланхнотома).

Дифференцировка половых протоков



Мужской и женский эмбрионы имеют две пары половых протоков: **мезонефрические (вольфовы)** протоки и **парамезонефрические (мюллеровы)** протоки. В каудальном отделе обе пары протоков открываются в мочеполовой синус. Экспрессия TDF в клетках Сертоли инициирует транскрипцию гена, кодирующего МИФ (мюллеров ингибирующий фактор). МИФ вызывает регрессию мюллеровых протоков у плода мужского пола. Регрессия вольфова протока у плода женского пола происходит вместе с мезонефросом.

Дифференцировка женских и мужских половых структур



Экспрессия TDF в клетках Сертоли инициирует транскрипцию гена, кодирующего МИФ (мюллеров ингибирующий фактор). МИФ вызывает регрессию парамезонефрических (мюллеровых) протоков у плода мужского пола. Мутация гена, кодирующего МИФ, приводит к билатеральному крипторхизму, паховым грыжам (в грыжевом мешке находятся матка и маточные трубы).

Дифференцировка внутренних и наружных половых органов

Мужские половые	Индифферентные	Женские половые
Сперматозоиды	Первичные половые клетки	Яйцеклетки
Яичко	Индифферентная гонада	Яичник
Сеть яичка, придаток, семявыносящие протоки, семенные пузырьки	Мезонефрический проток	
	Парамезонефрический проток	Матка, маточные трубы, верхняя часть влагалища
Предстательная, бульбоуретральные железы; мочевой пузырь, проксимальная часть уретры	Мочеполовой синус	Нижняя часть влагалища, мочевой пузырь, уретра
Половой член	Половой бугорок	Клиитор
Дистальная часть уретры	Половые складки	Малые половые губы
Мошонка	Половые валики	Большие половые губы

Гаметогенез

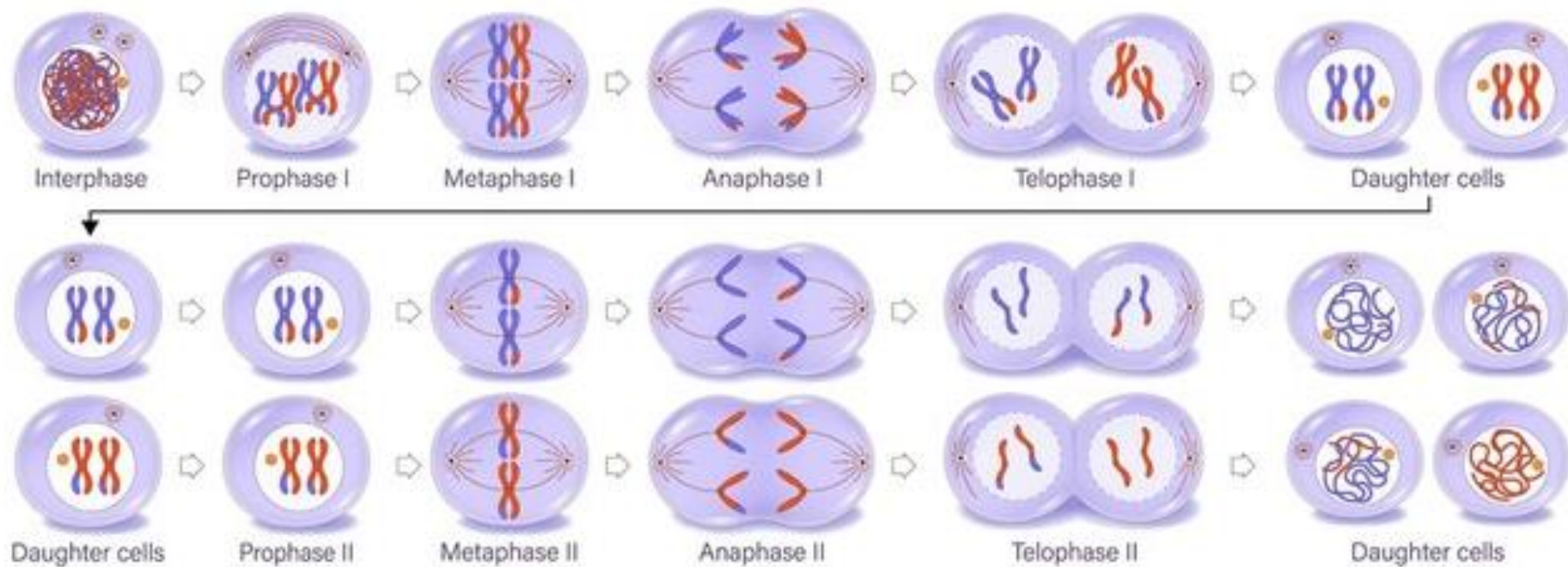
Стадии гаметогенеза

- Размножение. В овогенезе завершается до рождения.
- Рост.
- Созревание (мейоз) — образование гаплоидных гамет, обеспечивающих генетические различия между индивидуумами.
- Формирование (спермиогенез). Эта стадия отсутствует в овогенезе.

Овогенез. В претерпевающих дифференцировку яичниках овогонии вступают в стадию размножения (образуется суммарно около двух миллионов). К семи месяцам внутриутробного развития стадия размножения обрывается, а овогонии дифференцируются в овоциты первого порядка. Завершив стадию роста овоциты первого порядка в профазе первого мейотического деления приобретают оболочку из фолликулярных клеток (образуется примордиальный фолликул). *Первое деление мейоза остаётся незавершённым: образующиеся овоциты первого порядка в профазе первого деления мейоза (в **диплотене**) вступают в длительный период покоя ($2n4c$), продолжающийся до наступления половой зрелости.*

Сперматогенез начинается с наступлением половой зрелости. Яички, в отличие от яичников, располагаются вне полости тела (в мошонке). Это обстоятельство важно для нормального течения сперматогенеза, происходящего при температуре $34\text{ }^{\circ}\text{C}$ и ниже. При крипторхизме сперматогенез блокирован.

У черепах, крокодилов, при нагревании яиц выше определенного значения появляются самки, тогда как самцы развиваются при низких температурных значениях. У некоторых рыб, в том числе и сибаса, температура среды влияет на эпигенетическую регуляцию активности гена ароматазы — фермента, определяющего баланс половых гормонов в организме. Высокие температуры, как правило, способствуют развитию самок, а низкие температуры благоприятствуют развитию самцов.



Первое деление мейоза — **редукционное** (профаза I, метафаза I, анафаза I и телофаза I).

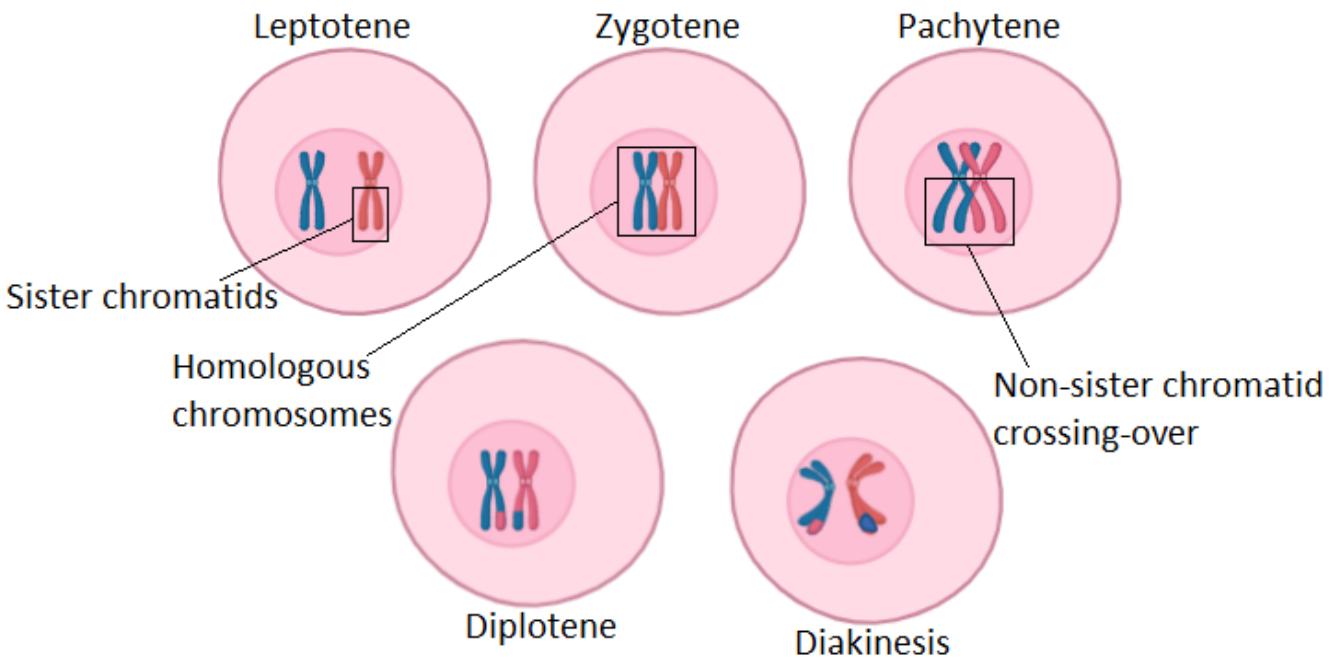
- **Профаза I.** Формирование тетрад и обмен генетической информацией путём кроссинговера между гомологичными отцовскими и материнскими хромосомами.

- **Метафаза I.** Тетрады образуют метафазную пластинку.

- **Анафаза I.** Отцовские и материнские хромосомы распределяются случайным образом по ту или другую сторону экватора митотического веретена, что, наряду с кроссинговером, обеспечивает генетические различия между индивидуумами.

- **Телофаза I.** Формируются ядра, имеющие 23 конъюгированных (удвоенных) хромосомы, происходит цитокинез, образуются дочерние клетки.

Второе деление мейоза — **эквационное** — протекает так же, как митоз (профаза II, метафаза II, анафаза II и телофаза II), но значительно быстрее. Дочерние клетки получают гаплоидный набор генетического материала (22 аутосомы и одну половую хромосому).



Prophase I of Meiosis I

Лептотена. Хроматин конденсируется, каждая хромосома состоит из двух хроматид, соединённых центромерой.

Зиготена. Гомологичные парные хромосомы сближаются и вступают в физический контакт (синапсис) в виде синаптонемального комплекса, обеспечивающего конъюгацию хромосом. **На этой стадии две лежащие рядом пары хромосом образуют бивалент (тетраду).**

Пахитена. Отдельные участки конъюгировавших хромосом перекрещиваются друг с другом и образуют хиазмы. **Здесь происходит кроссинговер — обмен участками между отцовскими и материнскими гомологичными хромосомами.**

Диплотена. Происходит разделение конъюгировавших хромосом в каждой паре, частичная деконденсация хромосом, синтез РНК. В составе бивалента чётко различимы четыре хроматиды.

Диакинез. **Завершается расщепления хромосомных пар.** Разрушается ядерная мембрана, распадается ядрышко. **Формируется митотическое веретено.**

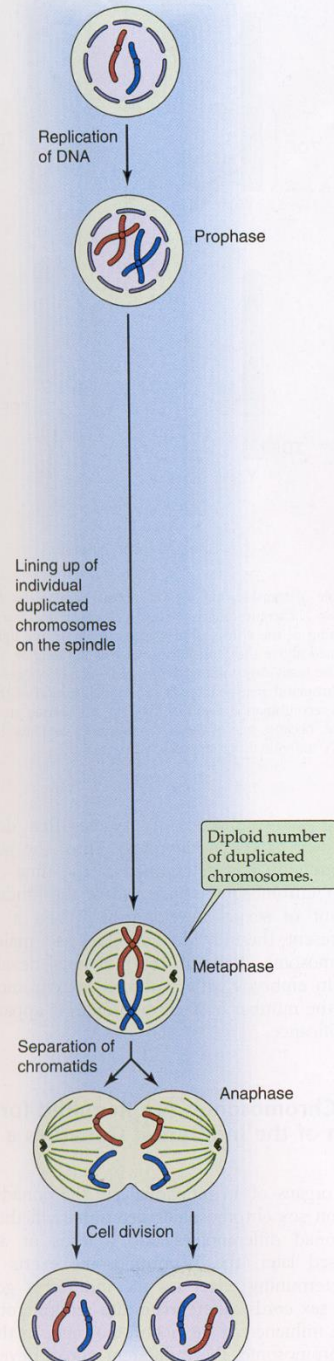
23 отцовские
23 материнские

Дупликация
хромосом

Расхождение
дочерних
хромосом

Образование
двух диплоидных
дочерних клеток

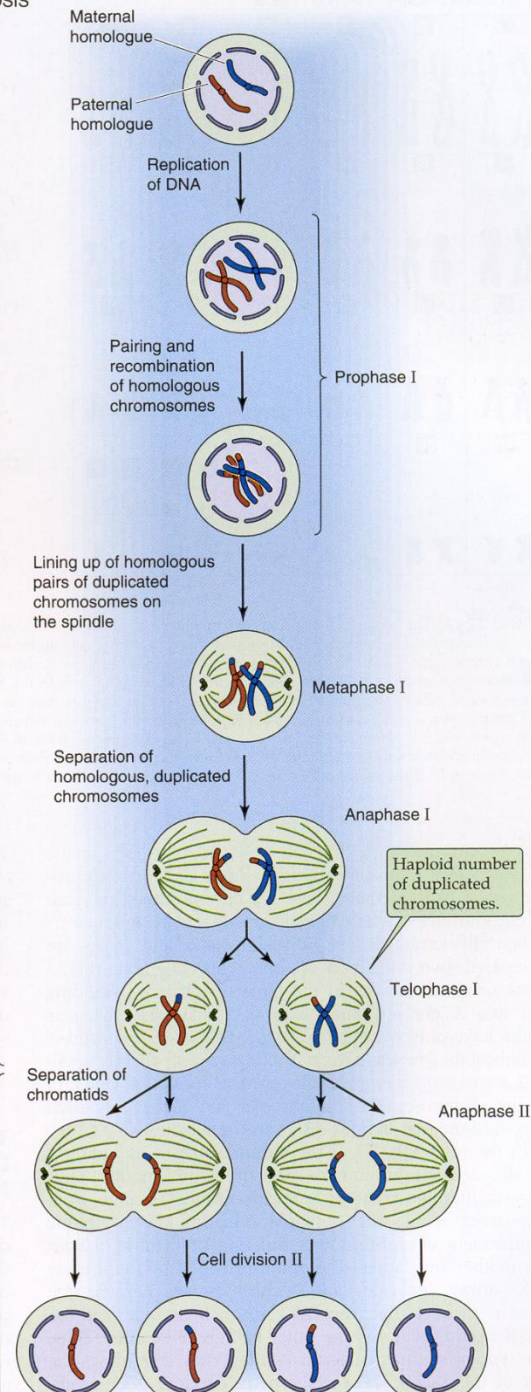
A MITOSIS



B MEIOSIS

Meiotic division I

Meiotic division II



Образование
бивалента (тетрады)

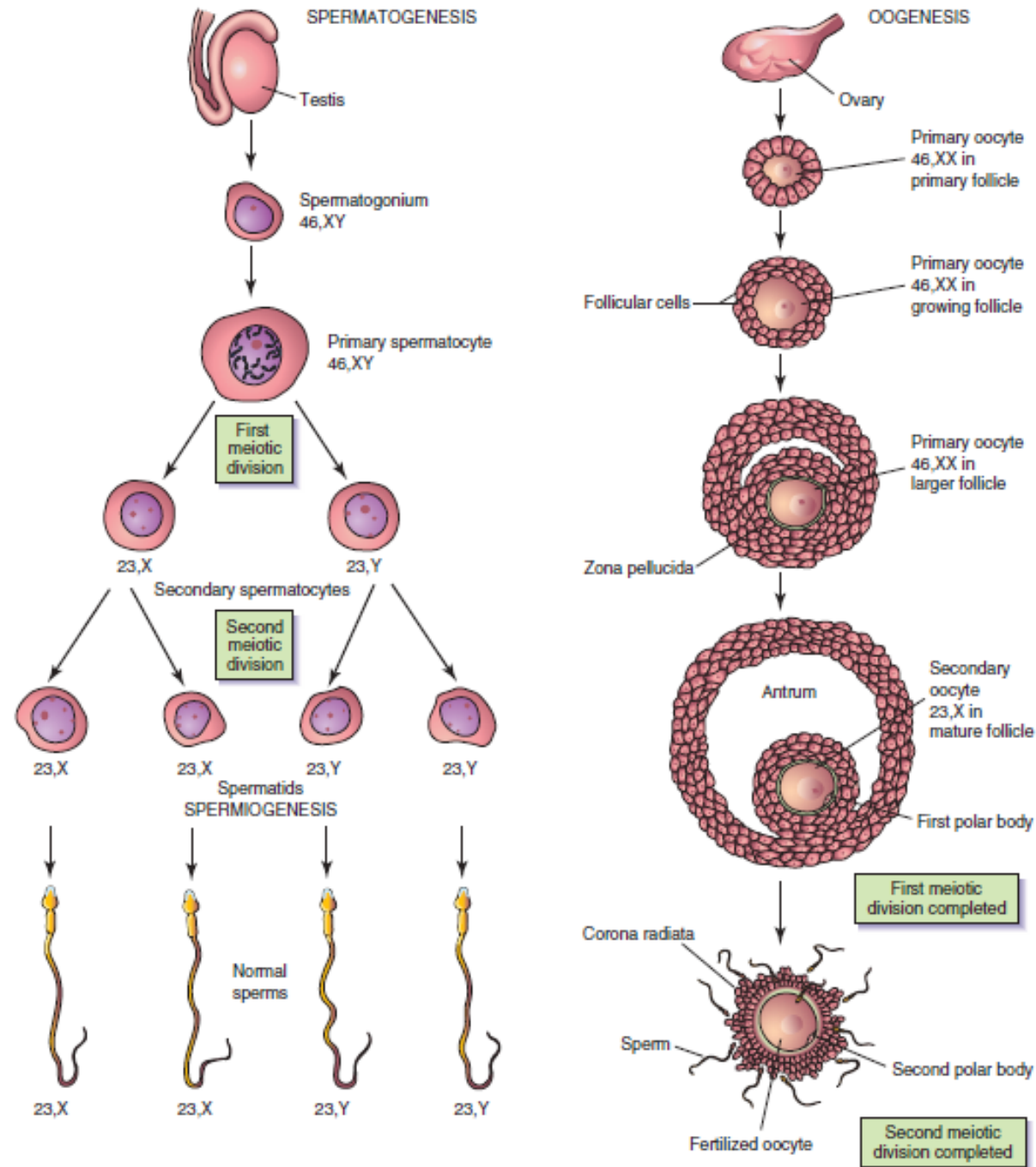
Кроссинговер

Случайное расхождение
23 материнских и 23
отцовских удвоенных
хромосом

Расхождение
дочерних хромосом

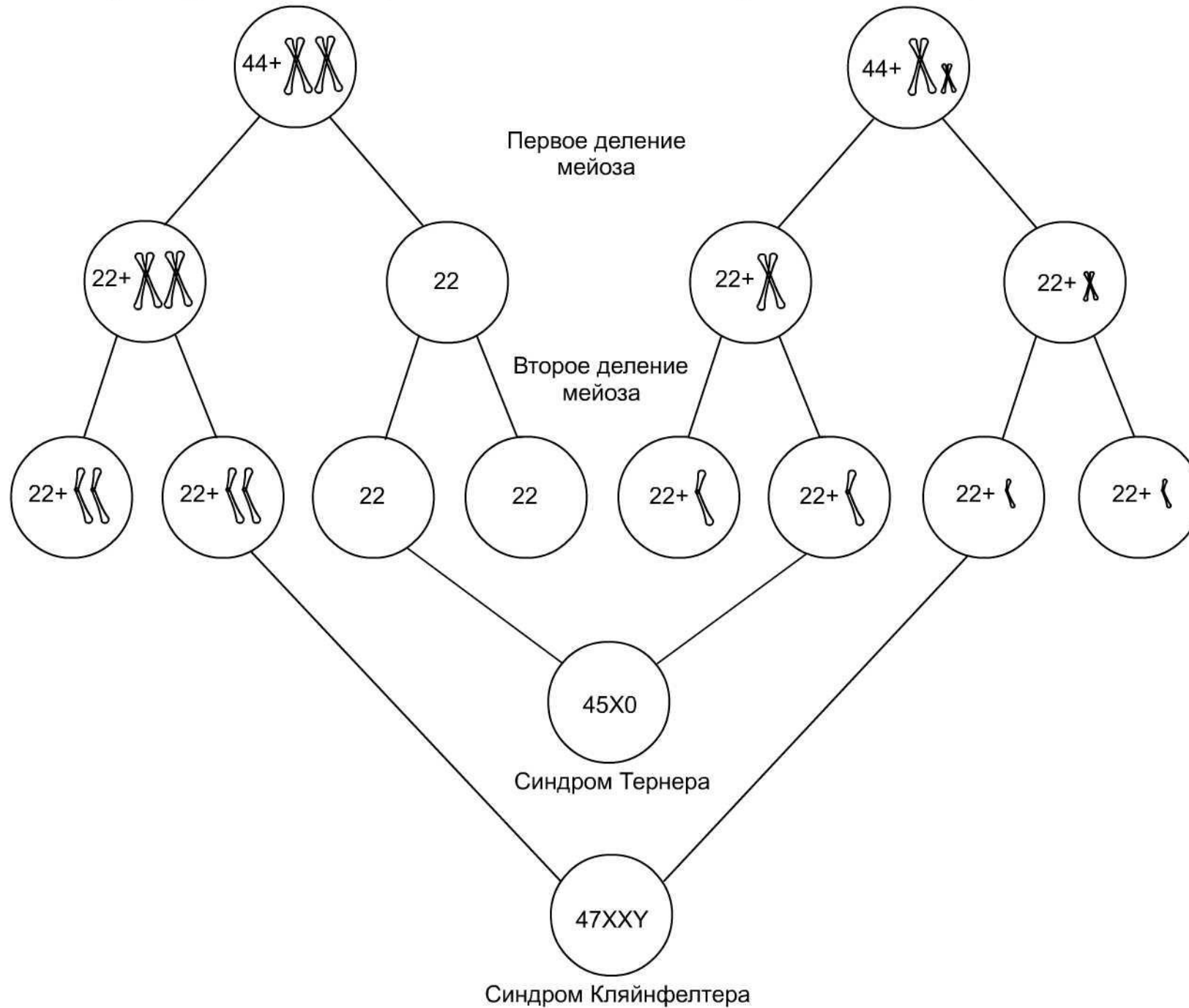
Образование четырех
гаплоидных гамет

Овогенез и Сперматогенез



Нерасхождение хромосом при овогенезе

Нормальный мейоз сперматогенеза



Хромосомные болезни

Известно около 1000 типов хромосомных нарушений (аббераций), выявляемых у человека. Хромосомные болезни встречаются с частотой 2,4 (7) на 1000 живых новорожденных. **Большинство хромосомных заболеваний возникает в результате мутаций *de novo* в мейозе при ово- или сперматогенезе.** Ионизирующее излучение, некоторые химические вещества (мутагены), а также вирусы могут вызывать хромосомные абберации. Из поколения в поколение передаются не более 3-5% из них. Хромосомными нарушениями обусловлены примерно 50% спонтанных аборт и 7% всех мертворождений.

Аномалии числа хромосом возникают вследствие нерасхождения хромосом.

Половые хромосомы. Синдром *Тернера* 45 X0, синдром *Кляйнфельтера* 47 ХХУ, 48 ХХХУ; 48 ХХУУ; 49 ХХХХУ.

Аутосомы. Синдром *Дауна* (трисомия 21), трисомия 13, трисомия 18.

Аномалии структуры. К структурным аномалиям хромосом относятся делеции, дупликации, инверсии, инсерции, транслокации.

Синдром Дауна



Подавляющая часть случаев синдрома Дауна вызвана нерасхождением 21 пары хромосом в мейозе у матери, встречается у одного ребёнка из 600–700 новорождённых. Частота рождения детей с синдромом Дауна увеличивается с возрастом матери от 1/2000 в 20 лет до 1/12 в 50 лет.

Пренатальная диагностика

- НИПТ (неинвазивный пренатальный тест, 9–10 нед)
- Биопсия ворсин хориона (11–16 нед)
- Амниоцентез (с 15-й по 20-ю нед)
- Кордоцентез – забор образцов крови из пуповины плода (с 21-й недели)

НИПТ (неинвазивный пренатальный тест) — секвенирование (NGS — Next Generation Sequencing) внеклеточной ДНК плода, циркулирующей в крови матери (9–10 неделя беременности) для выявления генетических синдромов плода:

Синдром Дауна (трисомия 21-й хромосомы).

Синдром Эдвардса (трисомия 18-й хромосомы).

Синдром Патау (трисомия 13-й хромосомы).

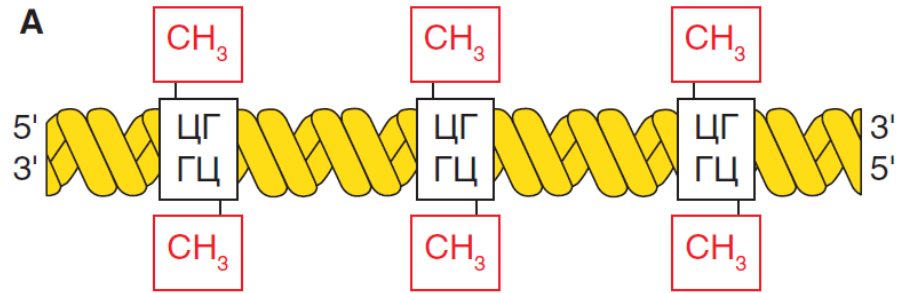
Аномалии половых хромосом (синдромы Шерешевского-Тернера, Клайнфельтера, Якобса и др.).

Скрининг популяции на гетерозиготное носительство мутантных генов

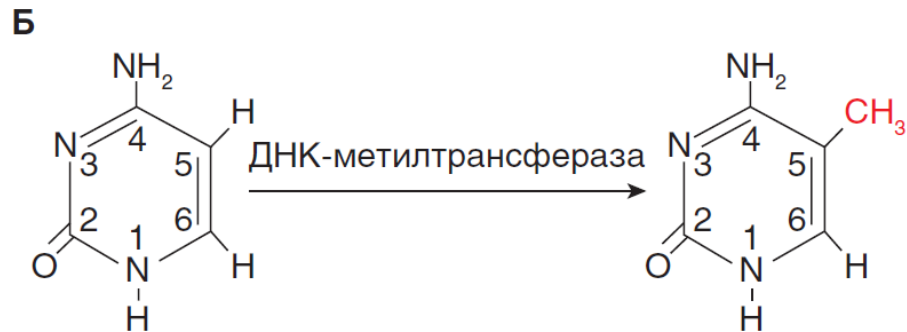
Каждый человек — гетерозиготный носитель пяти и более мутаций. Если у обоих брачующихся будут обнаружены одинаковые мутации, ведущие к болезни Тея–Сакса (детское слабоумие) или муковисцидозу, то вероятность рождения больных детей у таких родителей составит 25%. Скрининг популяции на гетерозиготное носительство включает в себя гены, мутации которых приводят к развитию:

- β-талассемии;
- серповидноклеточной анемии;
- болезни Тея–Сакса;
- муковисцидоза (благодаря скринингу был практически искоренён у еврейского населения США).

Эпигенетика изучает закономерности изменчивости и наследования, обусловленные механизмами, не затрагивающими изменения генетического кода. Эпигенетическое наследование контролируется с помощью механизмов метилирования ДНК, метилирования и ацетилирования гистоновых белков, приводящих к реструктуризации хроматина и, таким образом, к изменению статуса транскрипции. В рамках эпигенетики также рассматриваются процессы геномного импринтинга и инактивации X-хромосомы.



- Метилирование цитозина молекулы ДНК является центральным механизмом эпигенетической регуляции транскрипции.
- Процесс модификации ДНК заключается в присоединении метильной группы к цитозину в составе CpG-динуклеотида в позиции С5 цитозинового кольца.
- Метилированные CpG являются одиночными либо сконцентрированными в CpG-островках (500–3000 п.н.).
- Островки, расположенные в промоторах, гипометилированы (метилирование, как правило, приводит к ингибированию транскрипции).



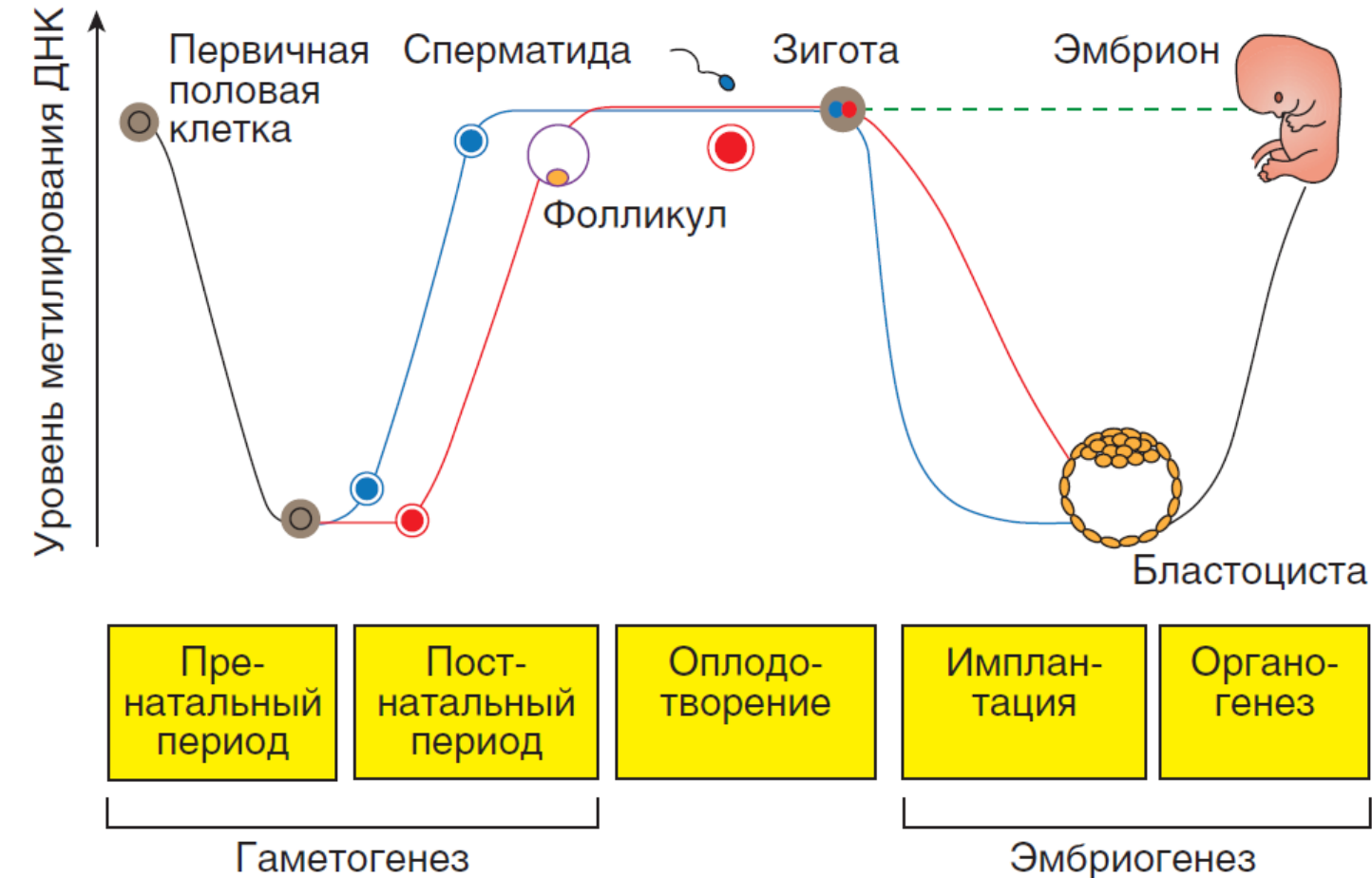
Функциональное значение эпигенетических механизмов для генома. В ядерном геноме гипометилированы транскрипционно активные гены эухроматина. Высоко метилирована ДНК гетерохроматина (транскрипционно неактивные и импринтированные гены). Процессы метилирования/деметилирования обеспечивают: формирование гетеро- и эухроматина; поддержание структуры хромосом; тканеспецифическую (дифференциальную) и последовательную (временную) экспрессию генов; сайленсинг сателлитов и транспозонов; защиту против встраивания в геном чужеродной ДНК.

Геномный импринтинг (от англ. *imprint* — «оставлять след, отпечаток», «запечатлеть») — эпигенетический механизм регуляции экспрессии аллелей гена в зависимости от родительского происхождения гомологичных хромосом.

В диплоидных клетках каждый аутосомный ген представлен двумя аллелями, полученными от материнского и отцовского организмов. В большинстве случаев экспрессия идёт с обеих аллелей одновременно. Однако для некоторых генов транскрипционно активен один аллель в зависимости от того, родителю какого пола он принадлежит. Иными словами, часть генов импринтирована, то есть экспрессируется только материнский или отцовский аллель.

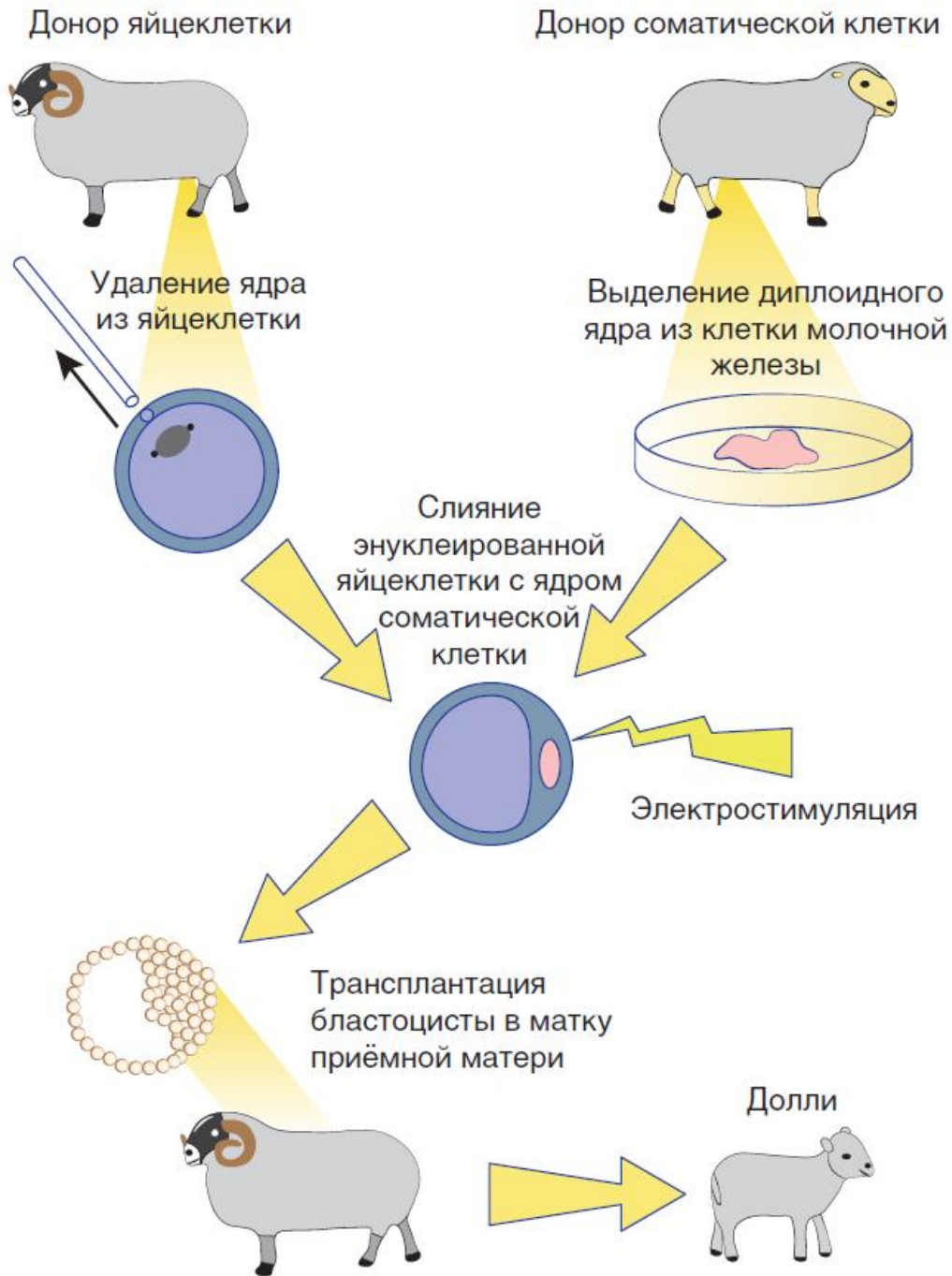
В каждом новом поколении импринт, унаследованный от родителей, должен быть стёрт и в ходе гаметогенеза установлен новый материнский импринт в яйцеклетках и отцовский в сперматозоидах. На сегодняшний день у человека выявлено 100-150 подтвержденных импринтированных генов. В основном они регулируют эмбриональное развитие (развитие плаценты, нервной системы).

Полногеномное деметилирование в эмбриогенезе. Первая волна деметилирования (репрограммирования) генома происходит в первичных половых клетках индифферентных гонад. Полногеномное деметилирование стирает все предыдущие (родительские) фенотипические модификационные признаки. Характер метилирования генома не наследуется, а устанавливается заново в новом организме и поддерживается в половых и соматических клетках, обеспечивая специфическую экспрессию генов для данного организма.



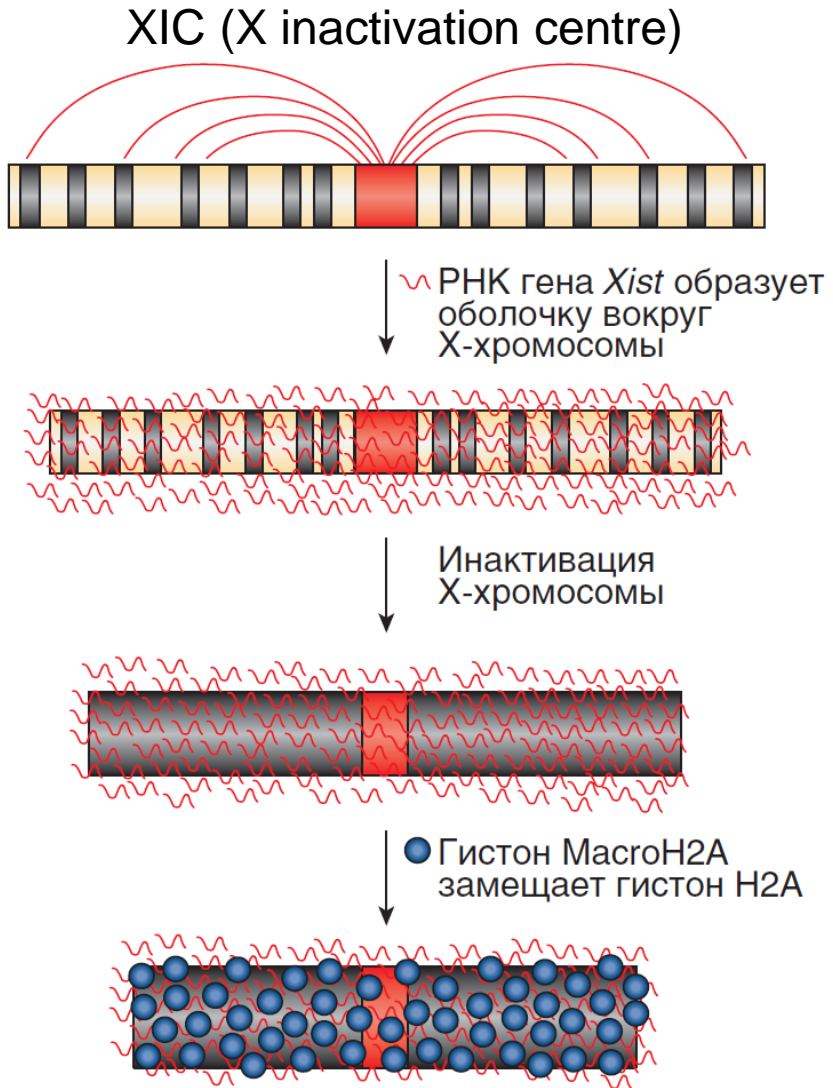
Вторая волна деметилирования осуществляется в отцовском и материнском пронуклеусах в оплодотворённой яйцеклетке. После этого в зародышевых клетках ещё до стадии имплантации бластоцисты совершается активное метилирование обоих родительских геномов. Однако импринтированные гены во время второй волны репрограммирования сохраняют свое метилированное состояние, что позволяет наследовать специфичную для родителей моноаллельную экспрессию генов в соматических клетках в онтогенезе.

Волны метилирования и деметилирования в половых клетках при гаметогенезе и соматических клетках в эмбриогенезе. Красная линия — материнский геном, синяя линия — отцовский геном, зелёная пунктирная линия — импринтированные гены.



Клонирование и эпигенетические механизмы. Естественное метилирование генома вызывает серьёзные препятствия для манипуляций на клеточных ядрах, в частности, для репродуктивного или терапевтического клонирования. В результате неполного деметилирования генома соматические ядра после трансплантации в яйцеклетку не способны программировать нормальное развитие клона.

Овца Долли (из 250 зигот получена одна овца) жила как самая обычная овца. Родила шестерых ягнят. Усыпили в 2003 г по причине прогрессирующего инфекционного заболевания легких.



Лайонизация — процесс инактивации одной из двух X-хромосом в клетках женского организма с образованием неактивного гетерохроматина (полового хроматина). Впервые открыт у млекопитающих английским цитогенетиком Мэри Лайон в 1961 г. Этот процесс обеспечивает дозовую компенсацию генов в женских клетках, чтобы с двух X-хромосом не образовывалось вдвое больше РНК, чем в клетках мужского организма, имеющих только одну X-хромосому. В овоците, как и в клетках зародыша женского пола, на стадии дробления функционируют обе X-хромосомы. **Инактивация X-хромосомы происходит в клетках бластоцисты** на стадии имплантации случайным образом. В одних клетках бластоцисты инактивируется отцовская X-хромосома, в других — материнская. Поэтому в женском организме присутствует «физиологический мозаицизм».



«калико» или
ситцевая

Герминогенные опухоли

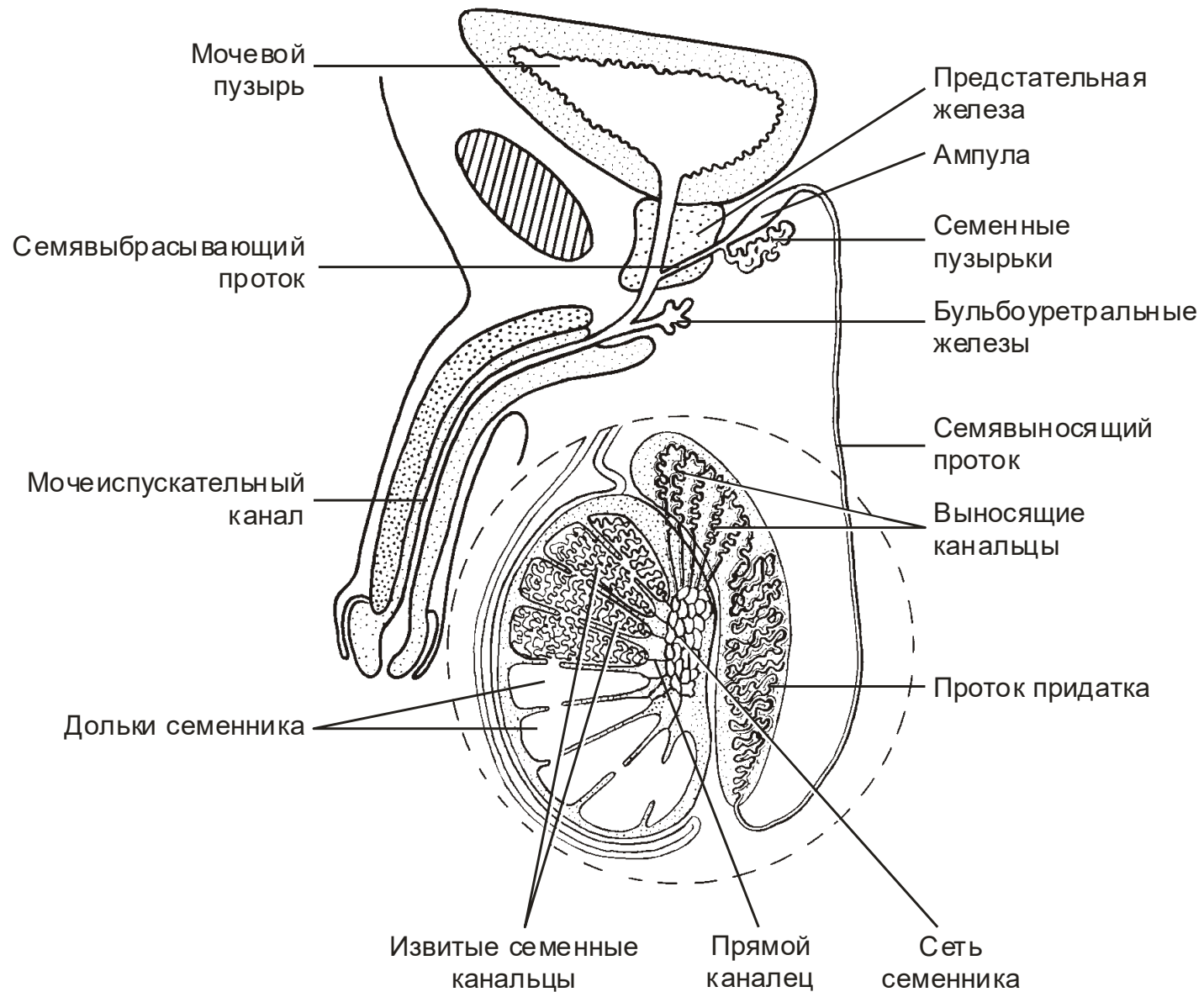
Новообразования возникают из клеточных предшественников половых клеток. Формируются в половых железах, головном мозге (**герминомы**) и в средостении.

Недифференцированные половые клетки в половых железах образуют: **семиномы** яичка, состоят из похожих на сперматогонии клеток; **дисгерминомы** — яичниковый эквивалент семиномы яичка.

Эмбриональная карцинома — высокозлокачественный тип несеминомной герминогенной опухоли.

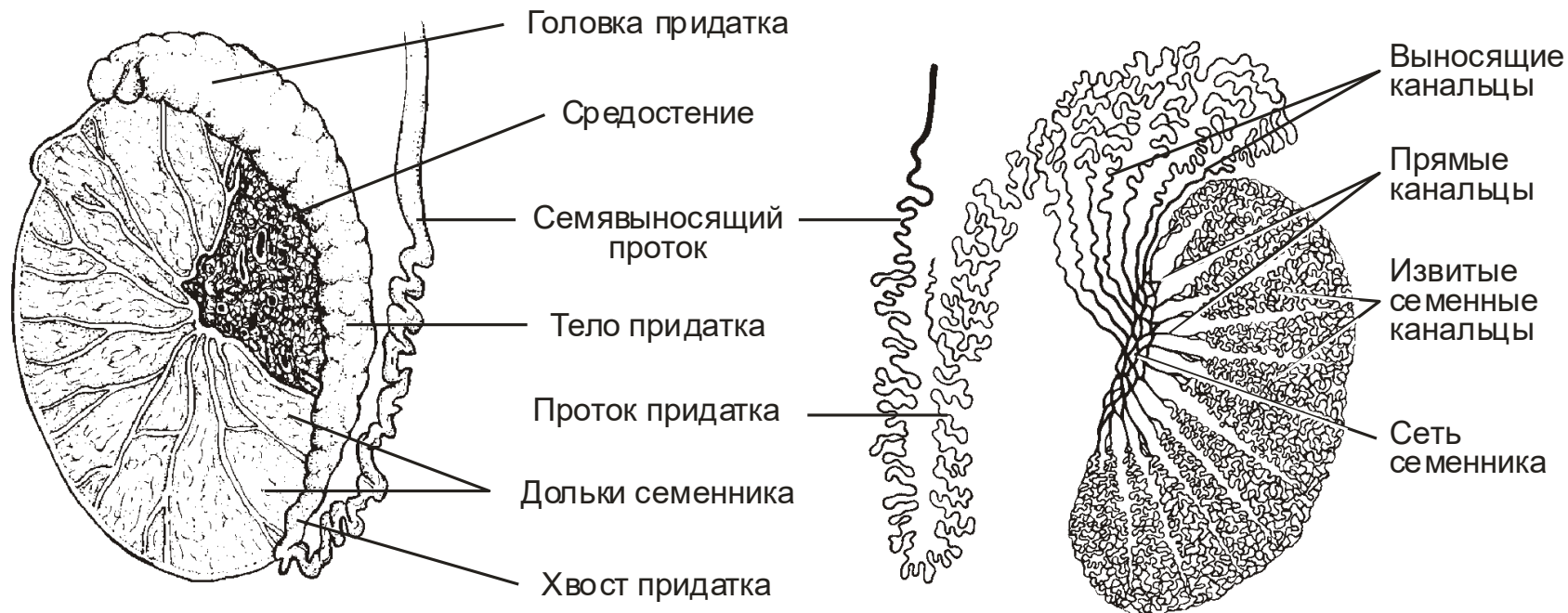
Тестикулярная тератокарцинома. В начале развития напоминает бластоцисту, в которой образуются первичные зародышевые листки. Могут содержать производные всех трёх зародышевых листков (экто-, энто- и мезодермы) в различных соотношениях.

2. Мужская половая система



Сперматогенез (гаметы 22X, 22Y).

Эндокринная функция (тестостерон, эстрогены, ингибин, мюллеров ингибирующий фактор).

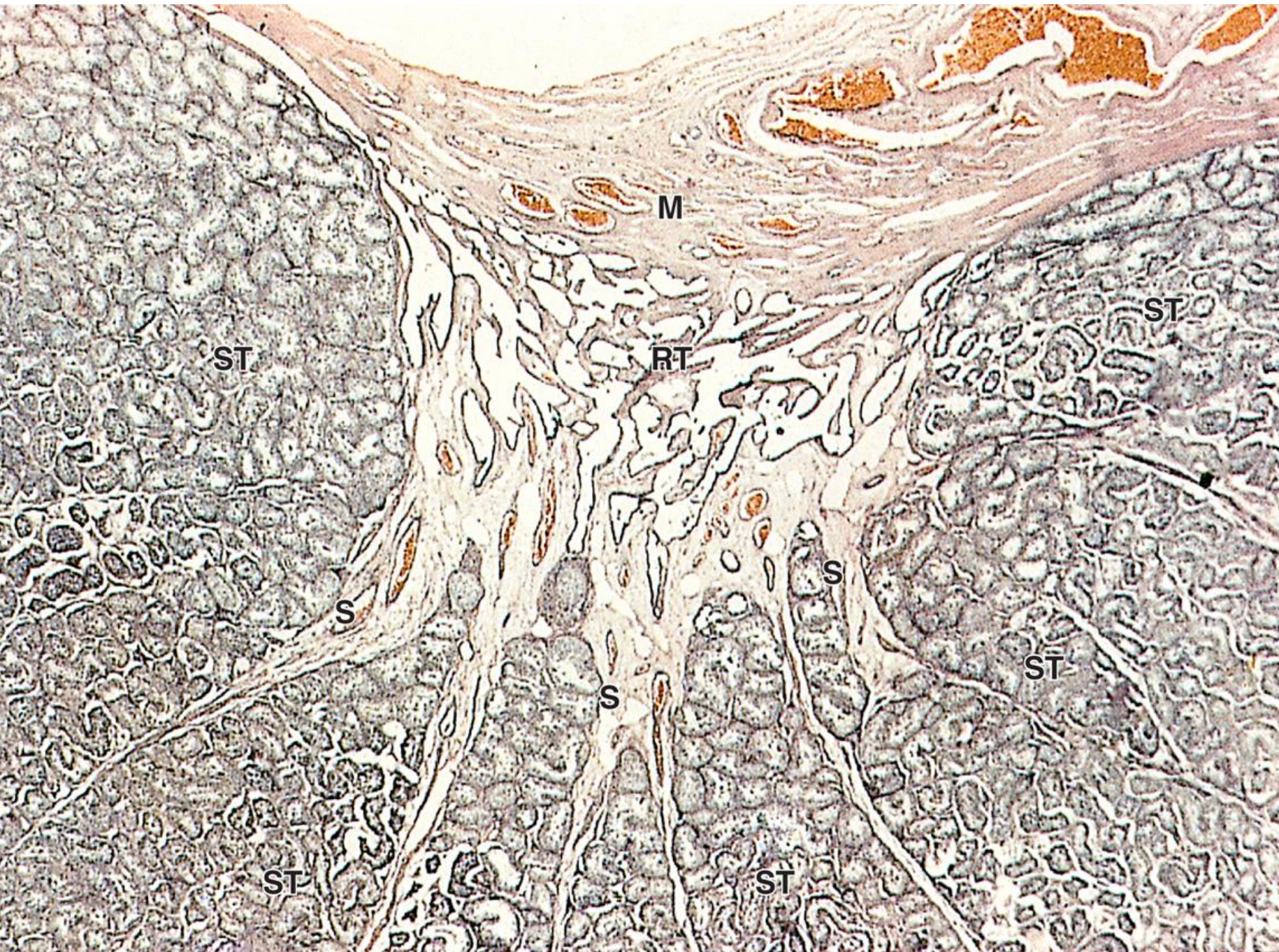


Оболочки

- Медиальная, латеральная и передняя поверхность яичка покрыты брюшиной (*tunica vaginalis*).
- Белочная оболочка (*tunica albuginea*) плотная соединительная ткань полностью окружающая яичко.
- Сосудистая оболочка (*tunica vasculosa*) — внутренний слой белочной оболочки.

Гистология

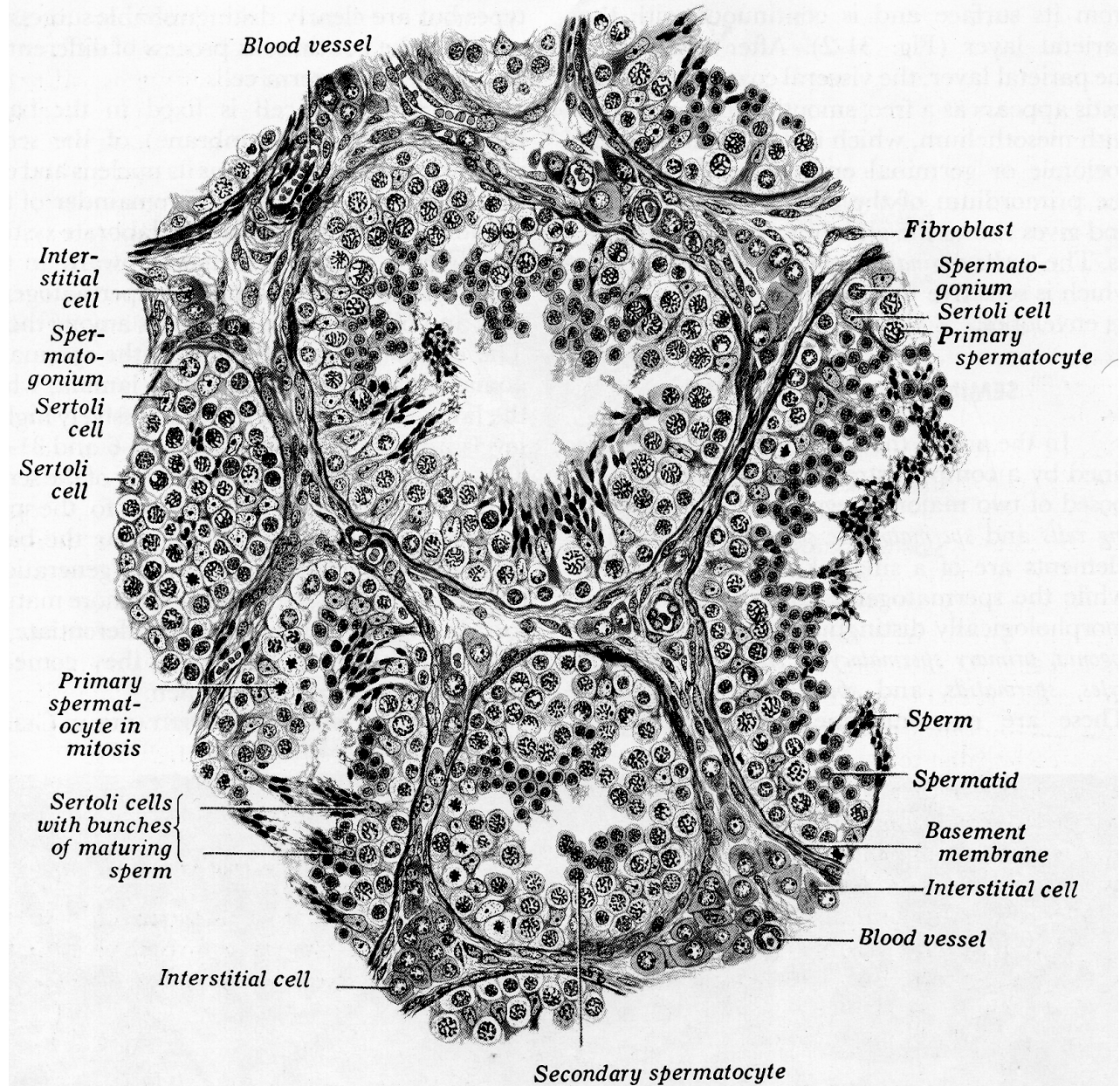
- Соединительнотканые трабекулы делят паренхиму органа на 250 долек, содержащих 1-4 извитых семенных канальцев.
- Средостение (утолщение белочной оболочки) содержит сеть яичка (*rete testis*).
- Интерстициальная соединительная ткань (между канальцами) содержит эндокринные клетки Лейдига.

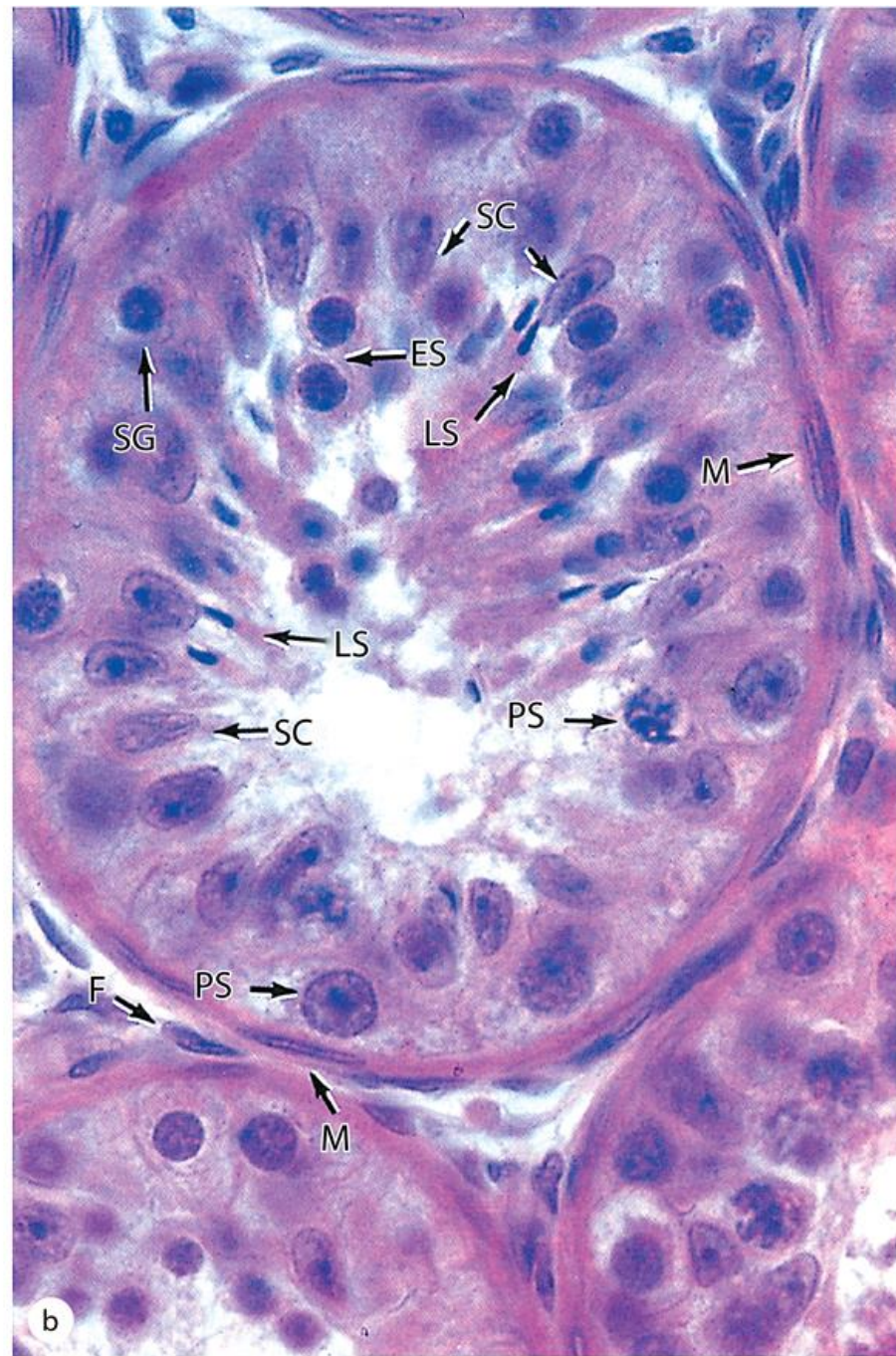
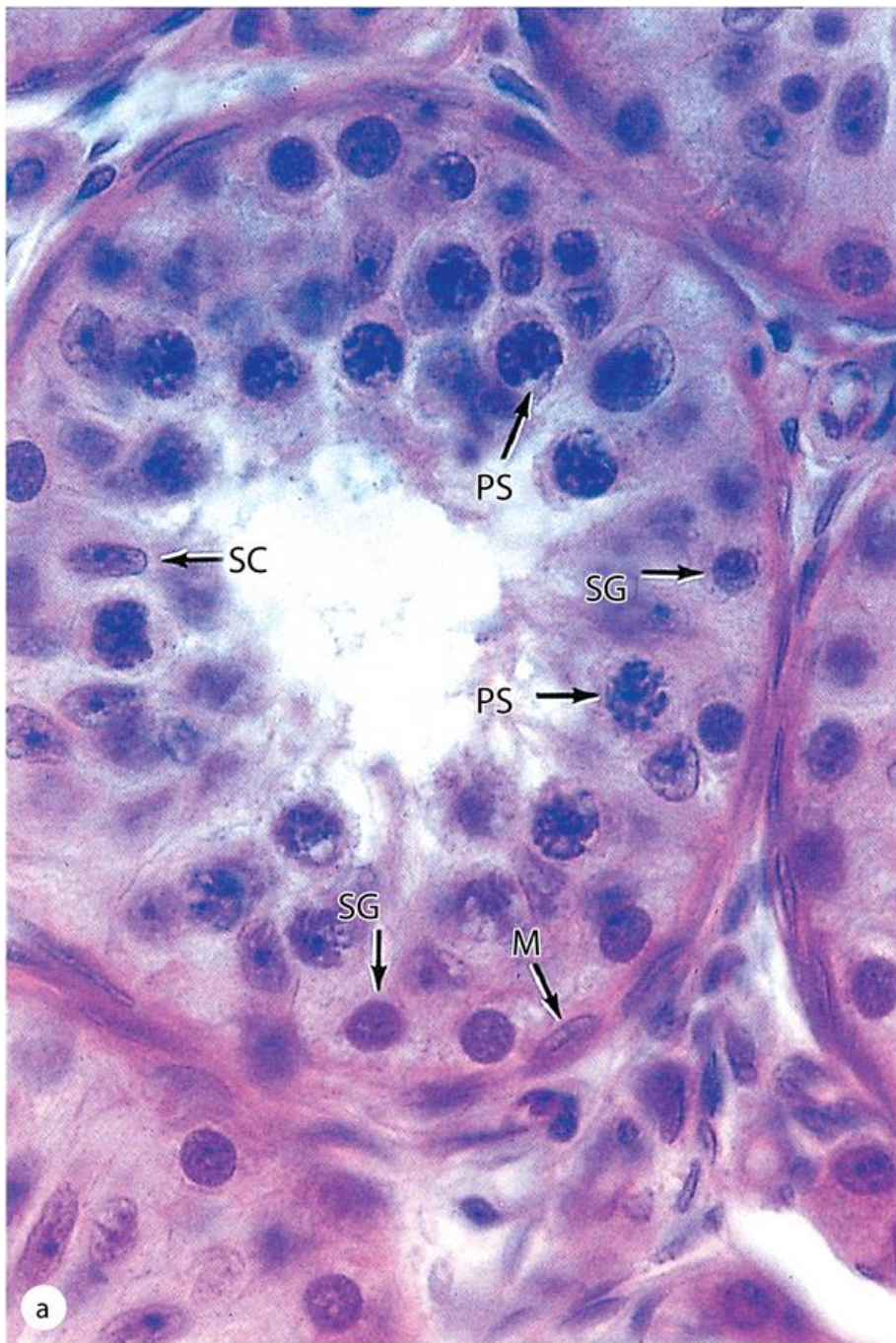


От средостения (**M**) отходят септы (**S**), разделяющие орган на дольки. Извитые семенные каналцы (**ST**) через короткие прямые каналцы открываются в rete testis (**RT**).

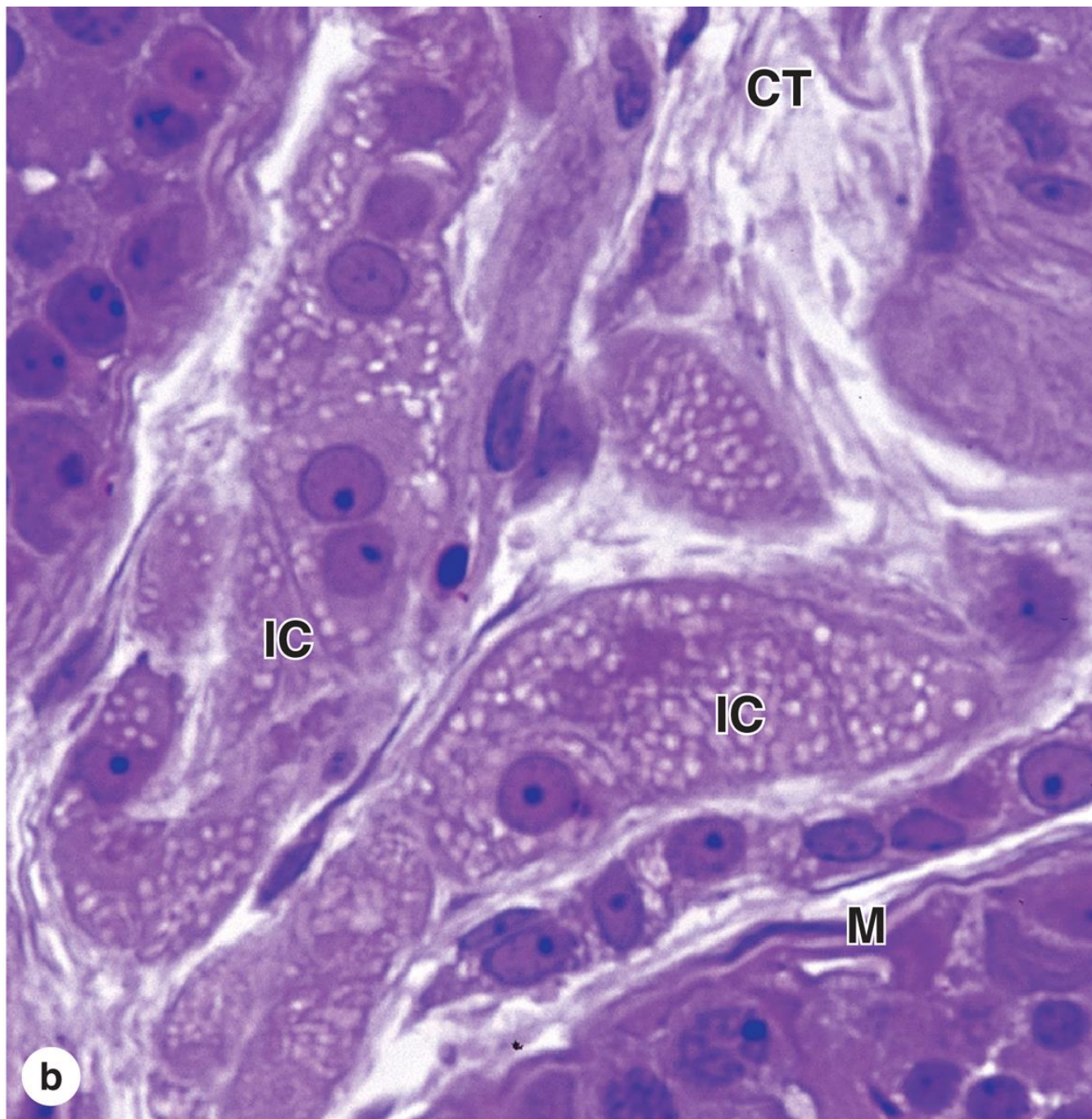
Извитые семенные каналцы

- Каждый длиной 30-80 см и 150 мкм в диаметре; общая длина 300-900 м.
- Открываются в прямые каналцы.
- Снаружи покрыты тонкой соединительнотканной оболочкой.
- Канальцы выстилает **сперматогенный эпителий**, содержащий два типа клеток: половые клетки (сперматогонии, сперматоциты I, сперматоциты II, сперматиды, сперматозоиды) клетки Сертоли.
- Шесть типов клеточных ассоциаций (занимают ограниченный сектор).
- До полового созревания не имеют просвета (извитые семенные тяжи).



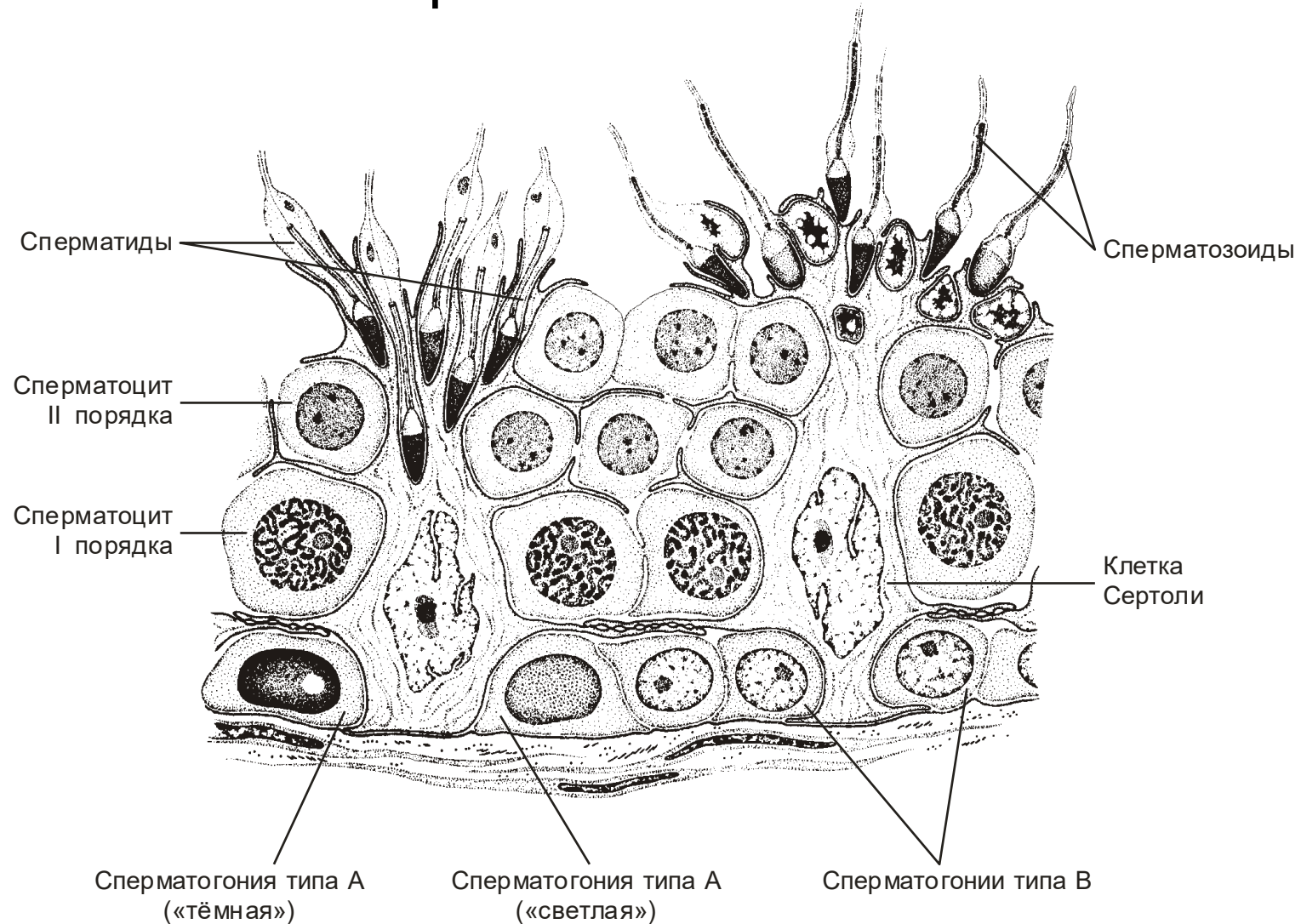


Снаружи извитых семенных канальцев локализуются ГМК (**M**) и фибробласты (**F**). Ближе к базальной мембране располагаются сперматогонии (**SG**). Самые крупные сперматоциты первого порядка (**PS**) находятся в течение 3 недель в профазе первого мейотического деления, занимают положение между базальной мембраной и просветом канальца. Ранние сперматиды (**ES**), поздние сперматиды (**LS**). Клетки Сертоли (**SC**).



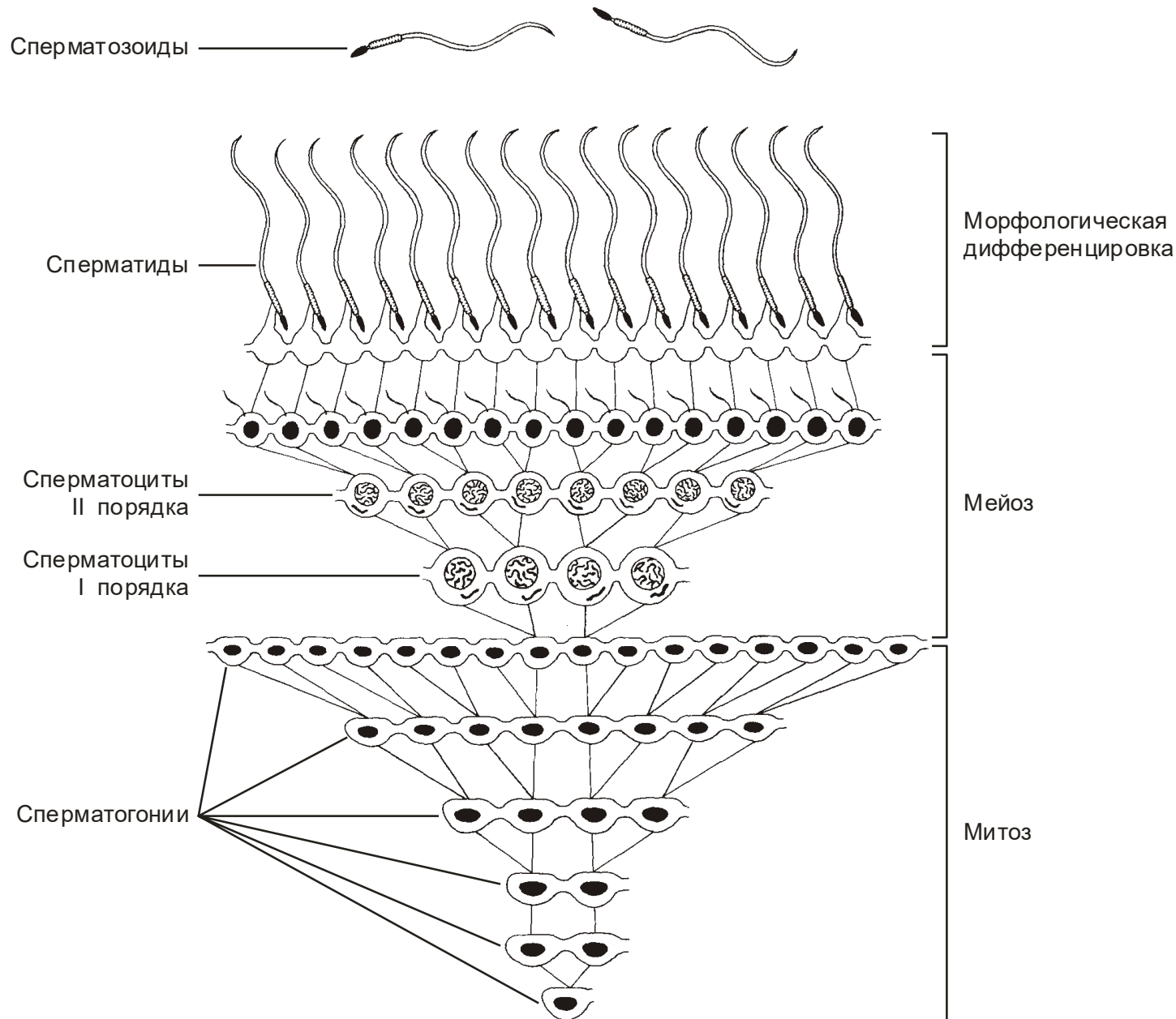
Интерстициальные
клетки (Лейдига) (IC),
ГМК (M), рыхлая
соединительная ткань
(СТ).

Сперматогенный эпителий



Клеточная ассоциация в своем развитии от сперматогоний до сперматозоидов проходит шесть стадий (I–VI), для каждой из которых существует характерный тип сочетания сперматогенных клеток.

Клон сперматогенных клеток



Тёмные сперматогонии А считаются резервными стволовыми клетками, редко вступающими в митоз. Светлые сперматогонии А — полустволовые клетки, находящиеся в непрерывно следующих друг за другом клеточных циклах (интерфаза сменяется митозом).

В результате деления светлой клетки типа А образуются либо две клетки типа В (симметричный митоз), либо одна клетка типа В и одна светлая клетка типа А (асимметричный митоз).

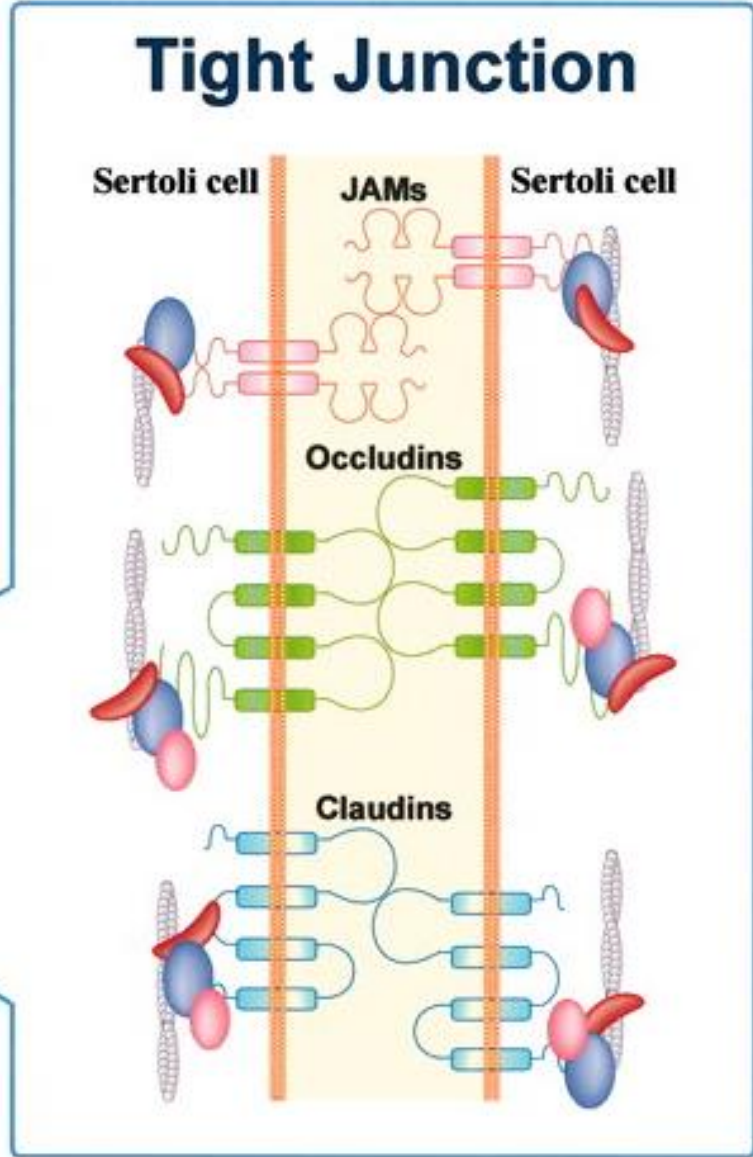
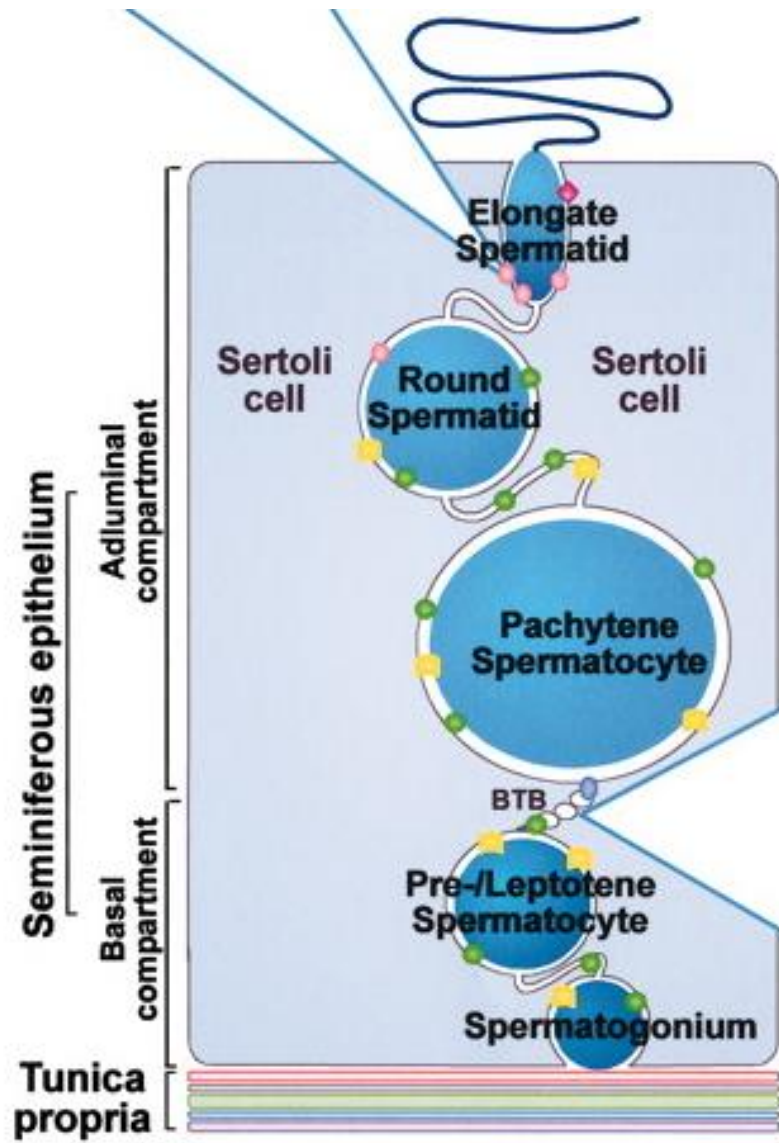
Спермогонии типа В вступают в митоз, но при этом остаются связанными друг с другом с помощью цитоплазматических мостиков.

Клетка Сертоли

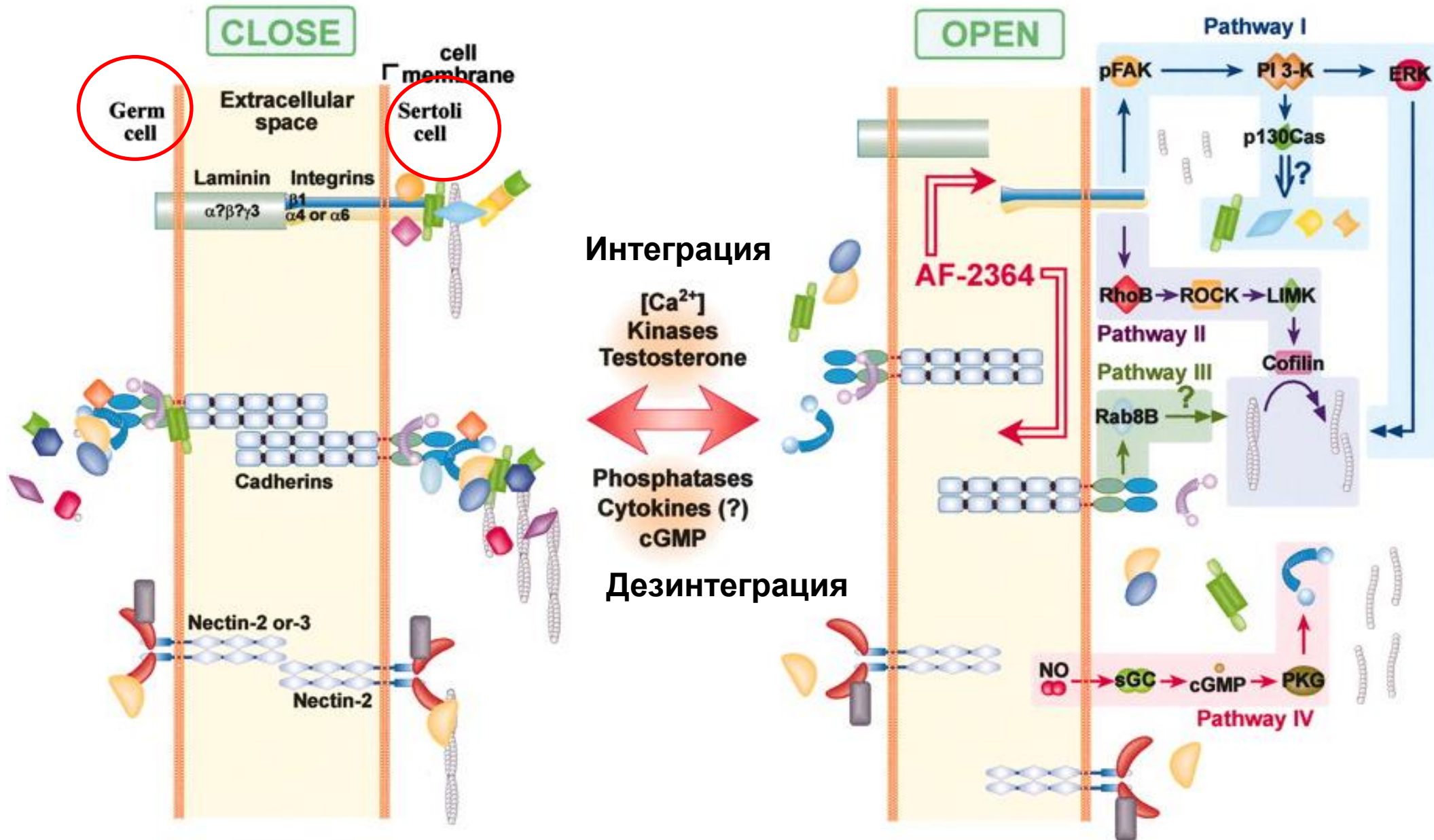
- Цилиндрические клетки с гофрированной апикальной и латеральной поверхностями, куда погружены половые клетки на разных стадиях развития.
- Боковые отростки связаны плотными контактами, разделяющими сперматогенный эпителий на базальное и адлюминальное пространства (**гематотестикулярный барьер**).
- Физическая поддержка половых клеток.
- Трофическая функция.
- Фагоцитоз клеточных остатков после спермиогенеза.
- В мембрану встроены связанные с G-белком рецепторы ФСГ.
- Секретируют в кровь эстрогены, ингибин.
- Секреция в просвет канальца андроген-связывающего белка (АБС), фактора стволовых клеток.
- Секреция жидкости для транспорта сперматозоидов в семенных канальцах.

Гематотестикулярный барьер

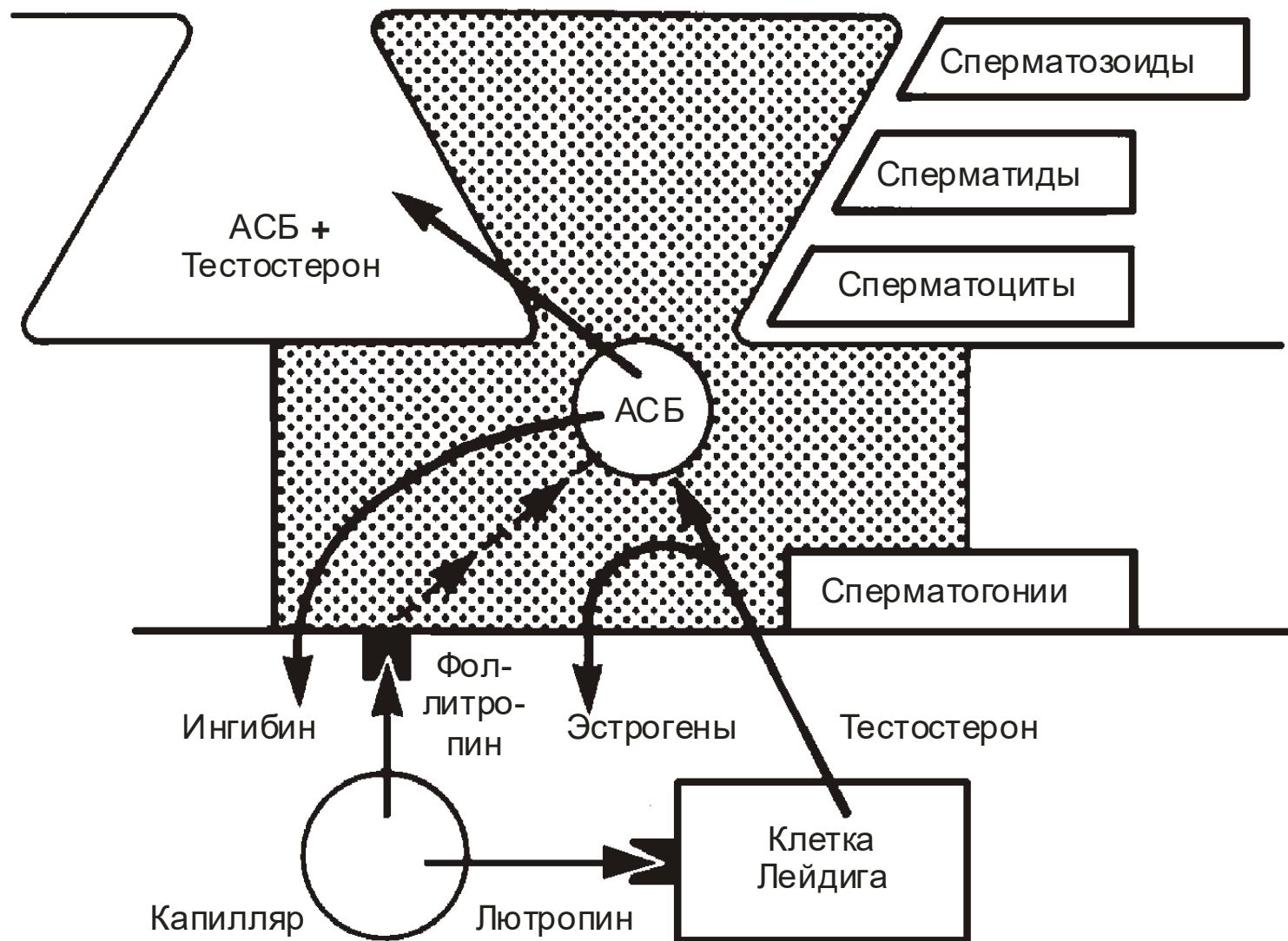
- В адлюминальном пространстве сперматогенного эпителия создаётся специфическая гормональная среда с высоким уровнем тестостерона.
- Избирательная проницаемость барьера изолирует созревающие половые клетки от токсических веществ и препятствует развитию аутоиммунного ответа против поверхностных Ag, экспрессирующихся на мембране сперматозоидов в процессе их созревания.



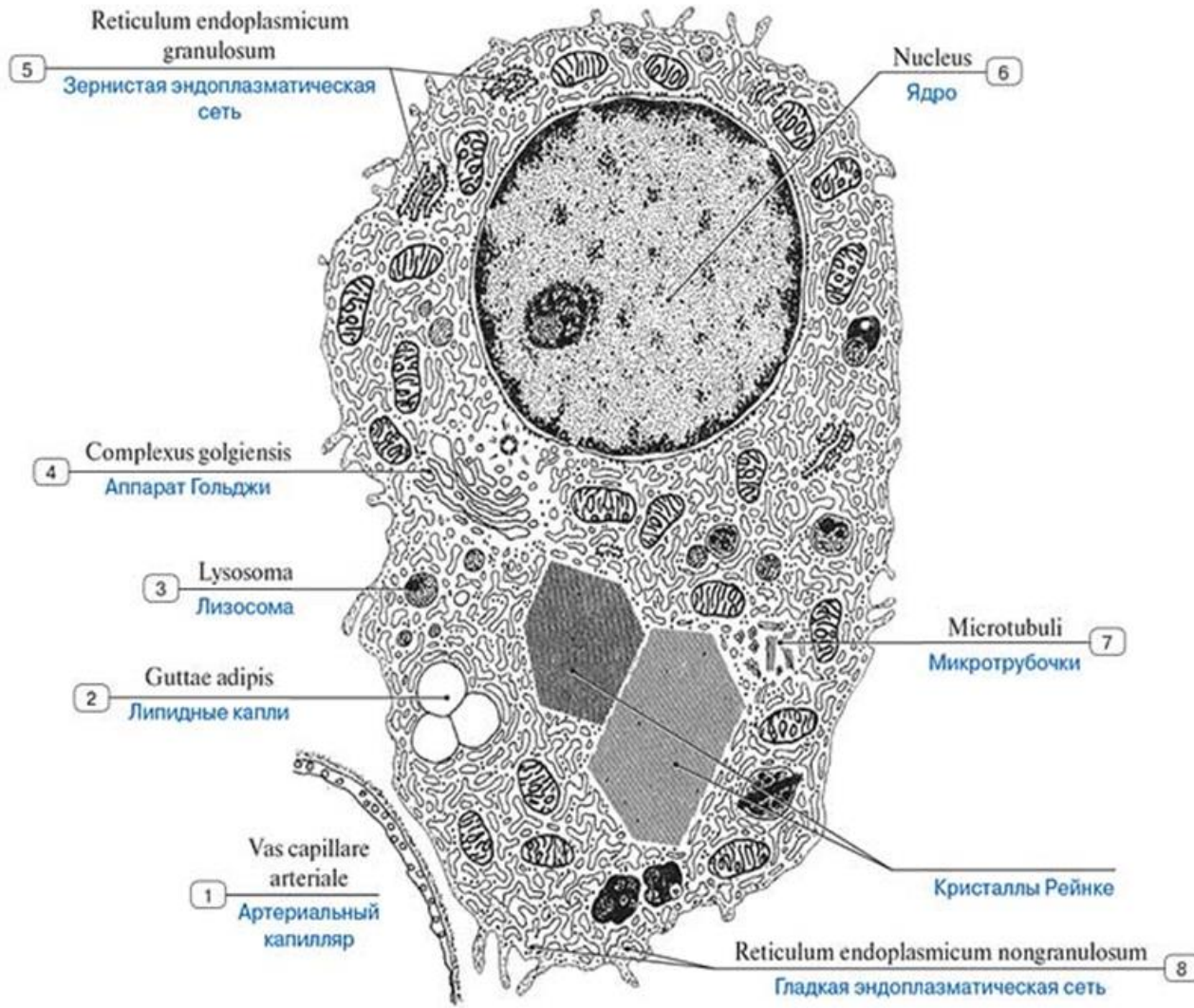
Adherens Junction



Клетки Сертоли и гематотестикулярный барьер

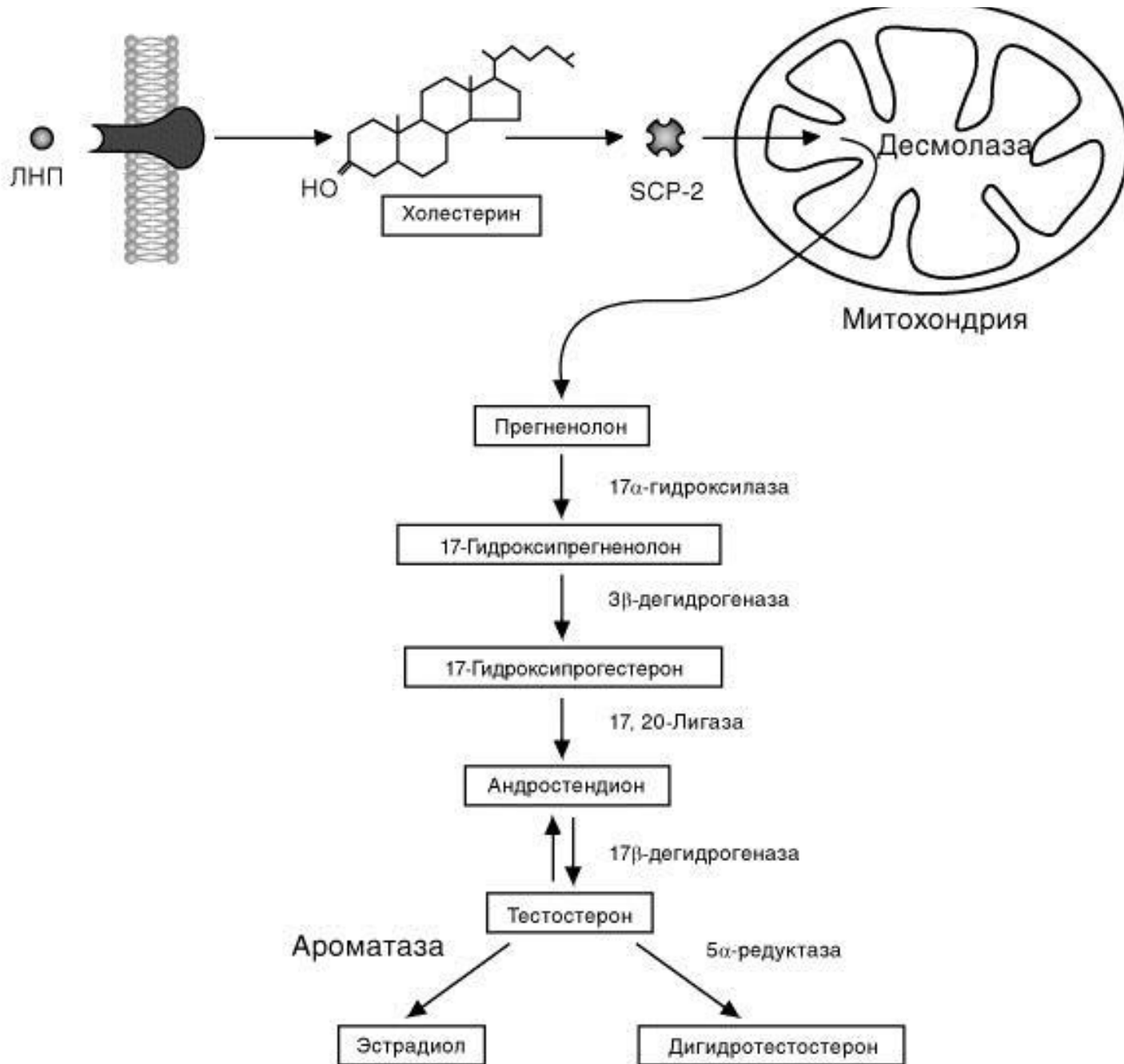


Клетки Лейдига (интерстициальные эндокринные клетки)



- Эндокринная клетка, продуцирующая андрогены.
- Локализуются между извитыми семенными канальцами (интерстициальная клетка).
- Полигональной формы, крупная ацидофильная клетка.
- Развита эндоплазматическая сеть, многочисленные митохондрии, липидные и белковые включения (палочковидные кристаллы Рейнке).
- В мембрану встроены связанные с G-белком рецепторы ЛГ.
- Лютеинизирующий гормон (лютропин) — стимулятор синтеза андрогенов. Взаимодействует с рецептором, связанным с G-белком, активирующим аденилатциклазу. Увеличение в цитозоле цАМФ стимулирует протеинкиназу А (PKA), регуливающую экспрессию SCP (Sterol Carrier Protein), SAP (Sterol-Activating Protein) и ферментов синтеза тестостерона.

Биосинтез тестостерона

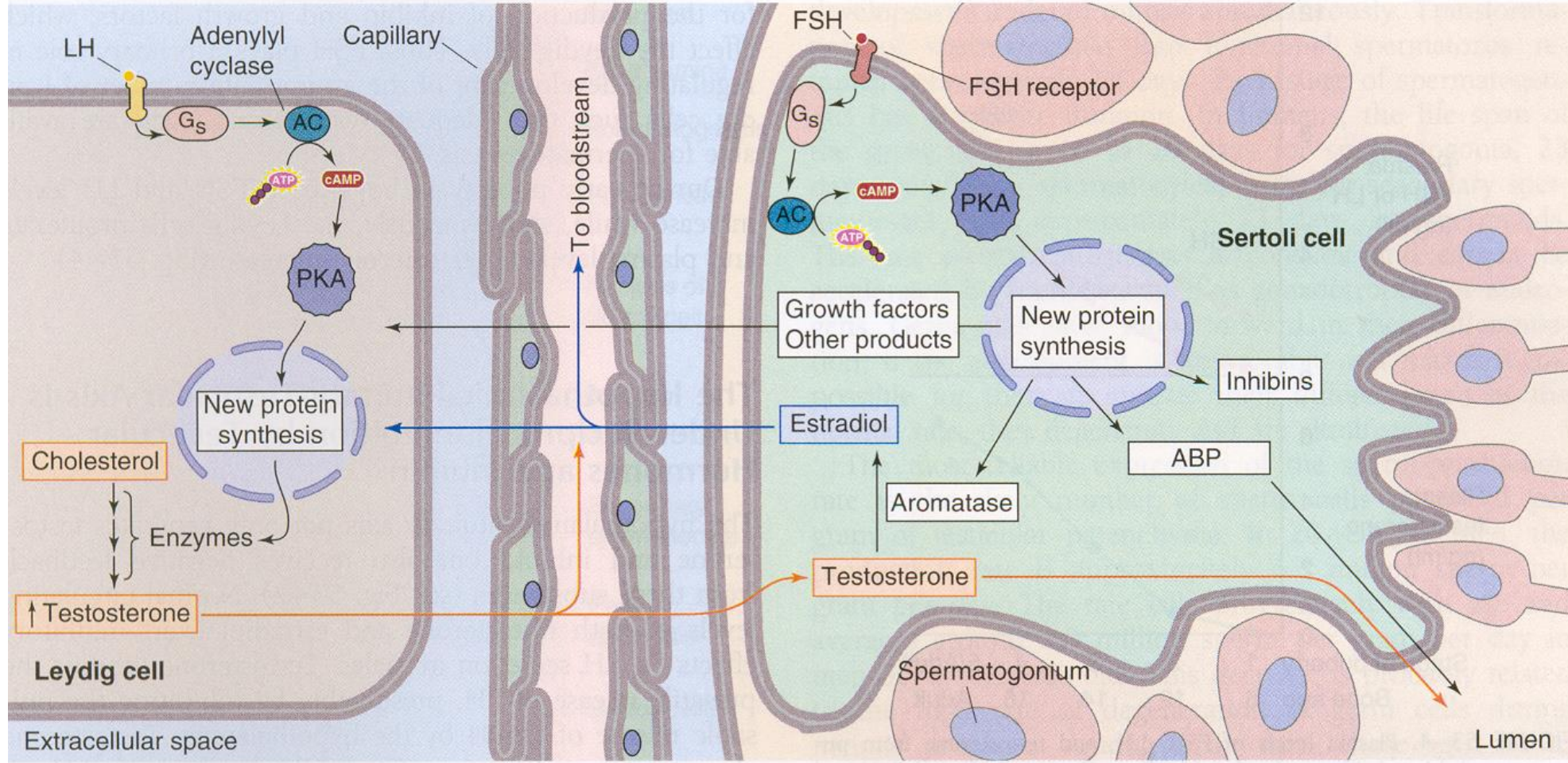


Из цитоплазмы холестерин с помощью белка-переносчика стерина SCP-2 (Sterol Carrier Protein-2) транспортируется в митохондрию. Десмолаза митохондрий катализирует образование из холестерина прегненолона, который транспортируется обратно в цитоплазму. Ферменты, участвующие в дальнейшем синтезе тестостерона, находятся в цитозоле, гладкой эндоплазматической сети или митохондриях. В клетках-мишенях тестостерон может быть конвертирован в дигидротестостерон или эстрадиол.

Тестостерон

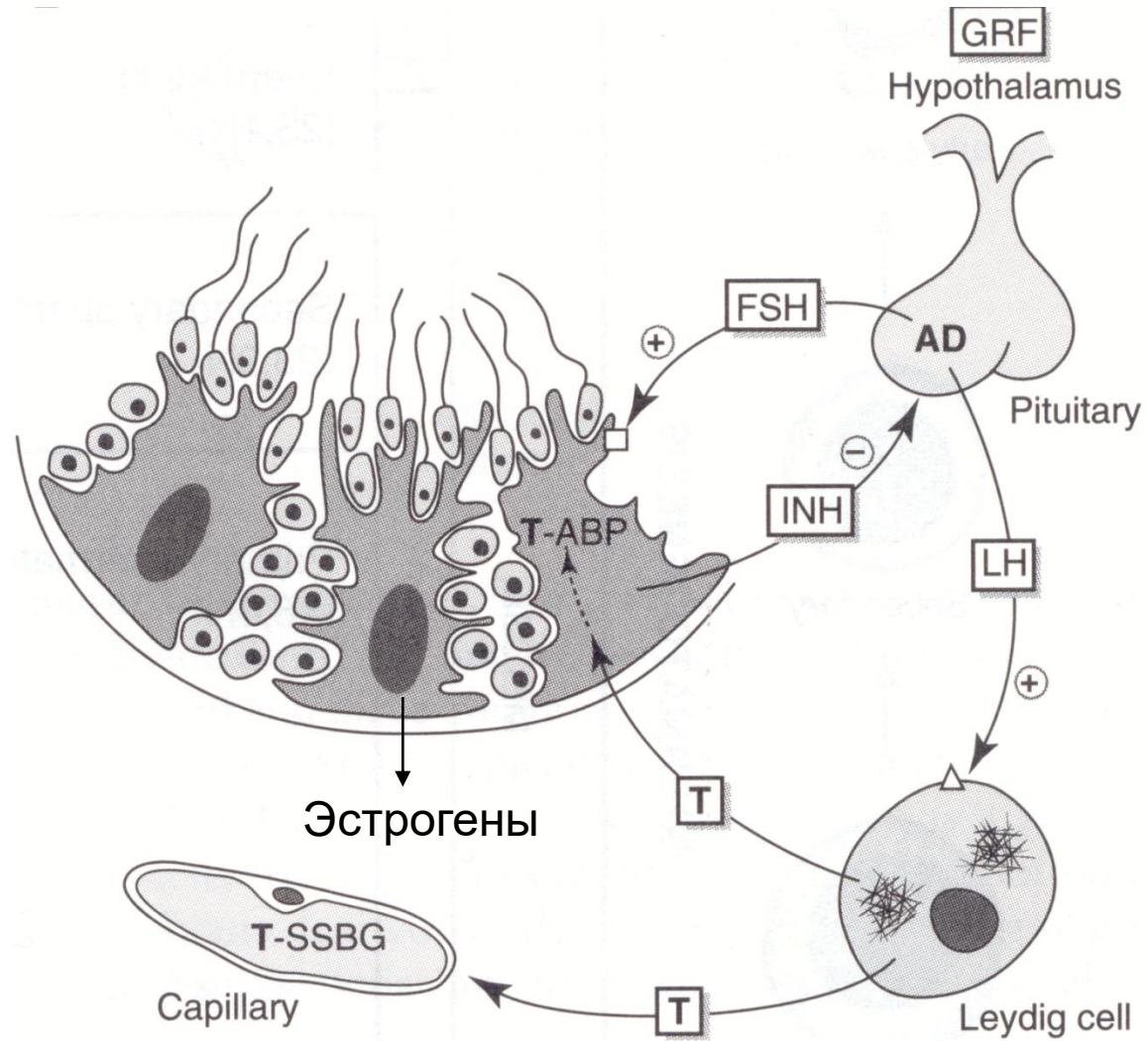
- Тестостерон → (5 α -редуктаза) дигидротестостерон (активнее тестостерона).
- Дигидротестостерон → (3 α -редуктаза) андростендиол (метаболит дигидротестостерона).
- Ароматизация тестостерона в печени, жировой и нервной тканях с помощью фермента ароматазы приводит к образованию эстрадиола и эстрогена.
- Циркулирует в крови в комплексе со стероид-связующим глобулином или альбумином.
- В плодном периоде определяет развитие плода по мужскому типу.
- В постнатальном обеспечивает развитие вторичных половых признаков, сперматогенез, функцию простаты, семенных пузырьков, бульбоуретральных желёз, рост мышечной массы, хряща, окостенение эпифизарной пластинки, увеличение содержания ЛПНП (приносят холестерин в клетки) и снижение ЛПВП (выводят холестерин из клеток).
- Деградация в печени, экскреция с мочой.

Взаимодействие клетки Лейдига и клетки Сертоли



В гладком эндоплазматическом ретикулуме sustentоцитов путём ароматизации происходит превращение тестостерона, синтезированного в интерстициальных эндокринных клетках, в эстрогены. Эстрогены связываются с рецепторами в интерстициальных эндокринных клетках и по паракринному механизму подавляют синтез тестостерона.

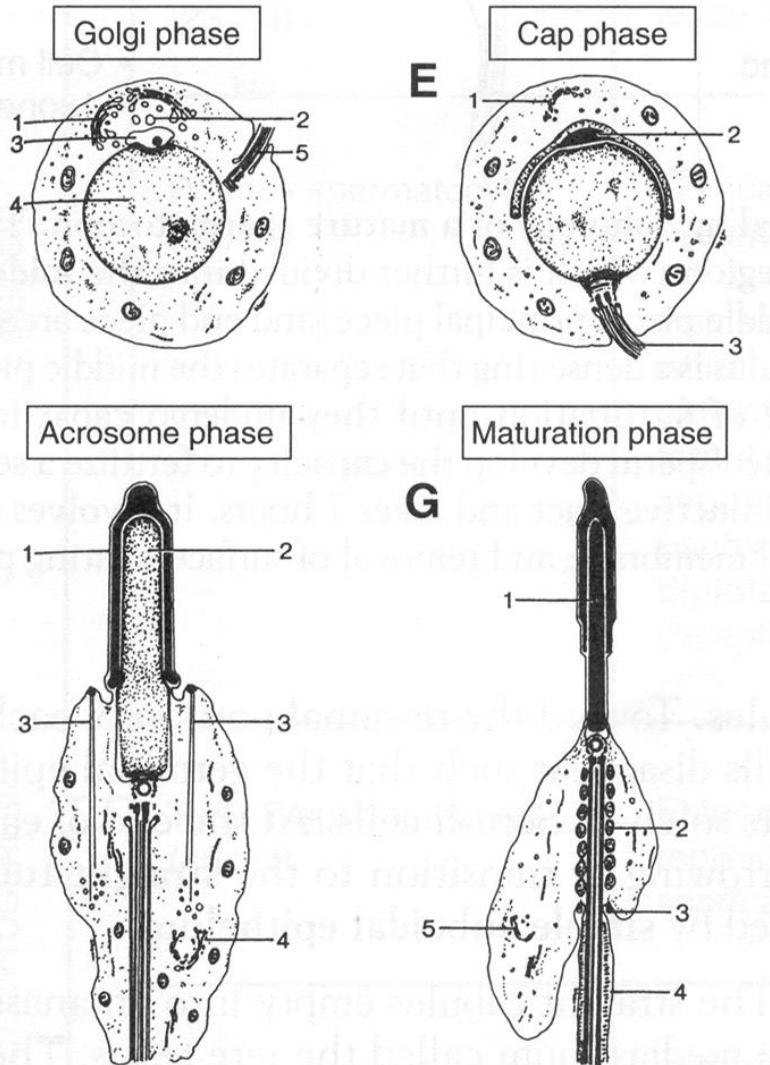
Гормональная регуляция сперматогенеза



Тестостерон и эстрогены крови оказывают ингибирующий эффект на секрецию лютропина гонадотрофами аденогипофиза.

Спермиогенез

Постмейотическая стадия
морфологических изменений сперматид
с образованием сперматозоидов



Фаза Гольджи.

- В составе комплекса Гольджи появляется акросомный пузырёк с акросомной гранулой.
- Центриоли мигрируют на противоположную сторону клетки и инициируют сборку аксонемы

Фаза головной шапочки.

Акросомный пузырёк уплощается, покрывает 2/3 поверхности ядра

Фаза акросомы.

➤ Акросомная гранула заполняет акросомный пузырёк → акросома

➤ Хроматин конденсируется, ядро вытягивается

➤ Цитоплазматические микротрубочки образуют цилиндрическую манжетку, способствующую элонгации сперматиды

➤ Митохондрии мигрируют и спиралеобразно располагаются вокруг аксонемы

➤ Сперматида переворачивается хвостом в просвет канальца

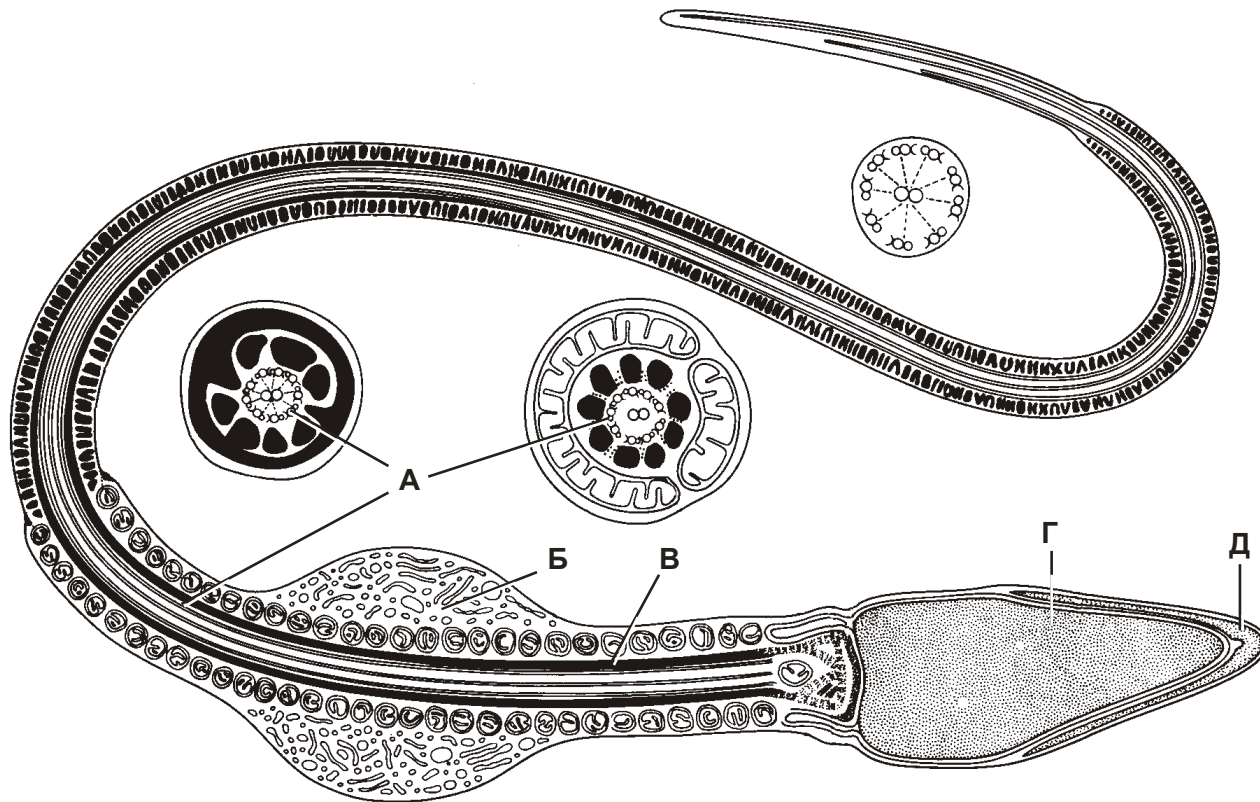
Фаза созревания

➤ Ядро приобретает окончательную форму

➤ Сперматида избавляется от лишней цитоплазмы, разрушается манжетка

➤ Разрываются цитоплазматические мостики

Сперматозоид (др. греч. — семя + жизнь + вид)



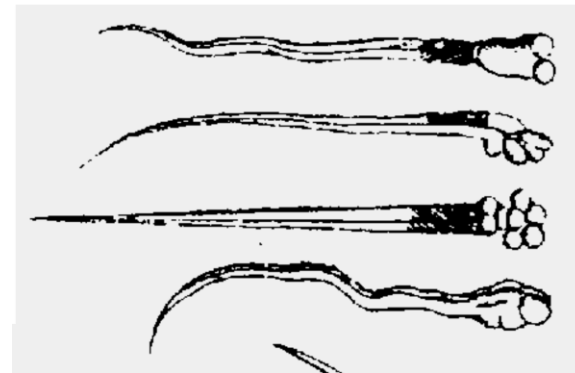
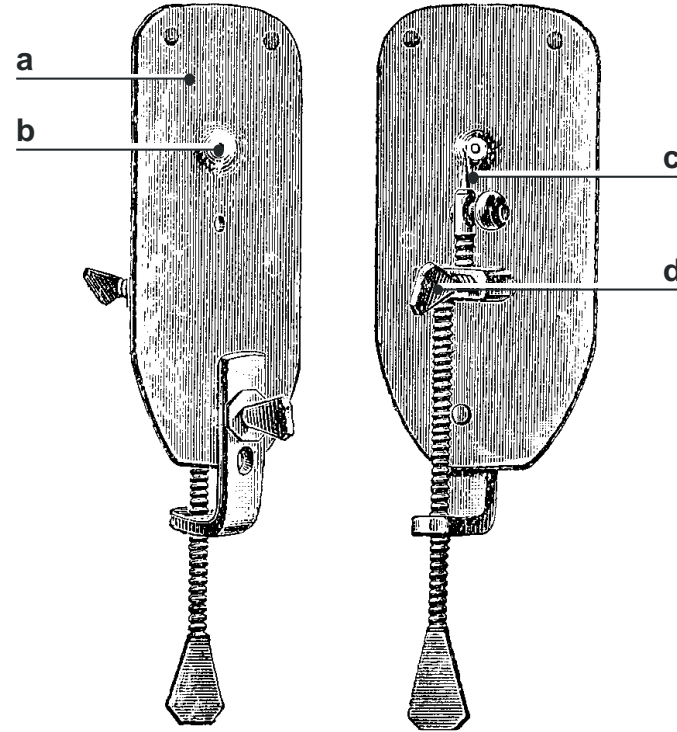
Головка

- Ядро: гаплоидный набор хромосом (22+X, 22+Y)
- Акросома: ферменты (акрозин, гиалуронидаза, фосфолипазы и др.)

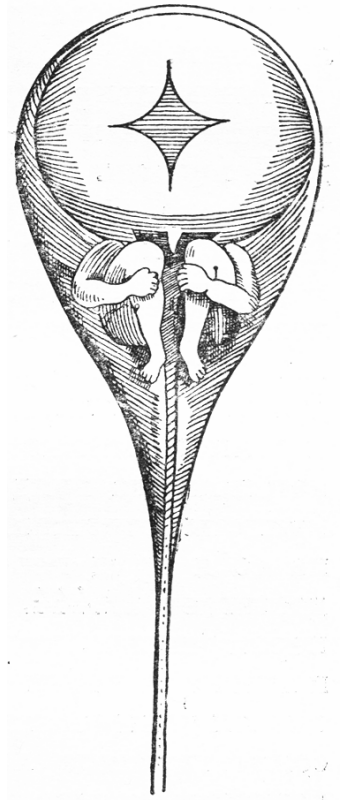
Хвост

- Шейка: две центриоли, дистальная (центр организации аксонемы) и проксимальная, локализуемая рядом с ядром и принимающая участие в формировании митотического веретена зиготы
- Промежуточный отдел (тело): аксонема, фибриллы (9), спиральные митохондрии (50-80)
- Основной отдел: аксонема, фиброзная оболочка из белков (pro-hАКАР82 и hАКАР82)
- Концевой отдел: аксонема

Leeuwenhoek



1678, сперматозоид
человека



Николас Хартсекара,
1694



Ладзаро Спалланцани (1729 – 1799) — итальянский аббат, натуралист, физик.

В 1787 г. итальянский аббат Спалланцани Ладзаро отверг существующую догму о зачатии с помощью «духа семени» и представил доказательство, что для развития яйца лягушки необходимо его прямое взаимодействие с семенной жидкостью.

Он впервые осуществил искусственное оплодотворение у собак. *«Успех этого опыта мне доставил удовольствие, которое я никогда не испытывал в моих философских исследованиях».*

Ему также принадлежит открытие особого чувства навигации в полной темноте (эхолокации), присущего летучим мышам.

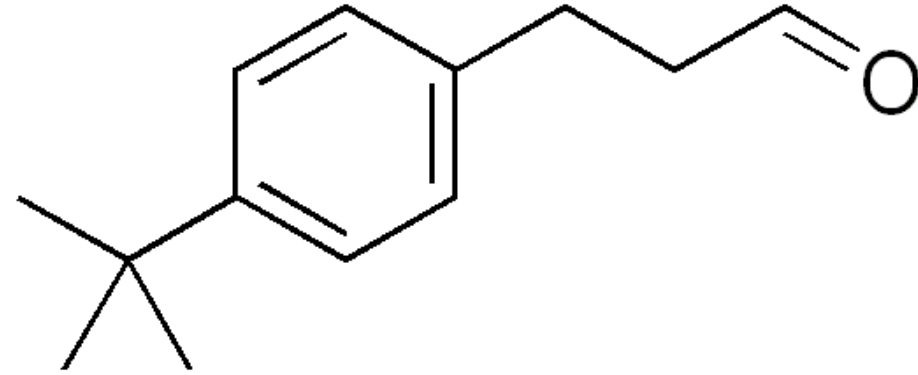
Рецепторный аппарат

Рецептор β 1,4-галактозилтрансфераза I (GalT I) в мембране головки сперматозоида. GalT I взаимодействует с олигосахаридами гликопротеина ZP3 прозрачной оболочки.

Обонятельные рецепторы hOR17-4, локализованные в мембране хвоста сперматозоида, отвечают за хемотаксис. Связанные с G-белком ($G\alpha_{olf}$) рецепторы hOR17-4 активируют аденилатциклазу (mAC III), запускаящую внутриклеточный каскад на повышение уровня ионов кальция в цитоплазме хвоста. Повышение концентрации кальция модулирует движение хвоста сперматозоида, изменяя его направление. Пахучее вещество bourgeonal, имеющее запах цветка ландыша, специфически связывается с рецептором hOR17-4 и является сильным хемоаттрактантом для сперматозоидов. На основе химической формулы bourgeonal ведутся поиски естественных хемоаттрактантов сперматозоидов.

В преовуляторный период в перешейке яйцевода сперматозоиды через углеводные остатки гликопротеинов прикрепляются к эпителиальным клеткам маточной трубы и формируют резерв, где могут находиться до 2-3 сут. Это период, в течение которого сперматозоиды «ожидают» овуляцию, что увеличивает шанс оплодотворения, и завершают созревание в женских половых путях в ходе капацитации.

Бурженаль (ароматический альдегид) главный компонент аромата ландыша



3-(4-tert-butylphenyl)propanal

Мужчины определяют бурженаль в меньшей концентрации чем женщины.

Капацитация

Жизнеспособные подвижные сперматозоиды не способны оплодотворить яйцеклетку пока не пройдут окончательное созревание в женских половых путях. Только после капацитации сперматозоиды смогут пройти через лучистый венец и связаться с прозрачной оболочкой, осуществить акросомную реакцию, проникнуть в яйцеклетку и оплодотворить её. Для успешной капацитации сперматозоиды, должны примерно 5-7 часов, находится в маточной трубе.

Капацитация — комплекс биохимических и физиологических изменений (усиление фосфорилирования остатков тирозина мембранных и цитозольных белков, гиперполяризация мембраны от -40 мВ до -60 мВ), в результате которых сперматозоид приобретает гиперактивность, ориентированное движение по хемотаксису к яйцеклетке и готовность к акросомной реакции. В капацитацию вовлекается постепенно небольшое количество сперматозоидов, что увеличивает вероятность оплодотворения.

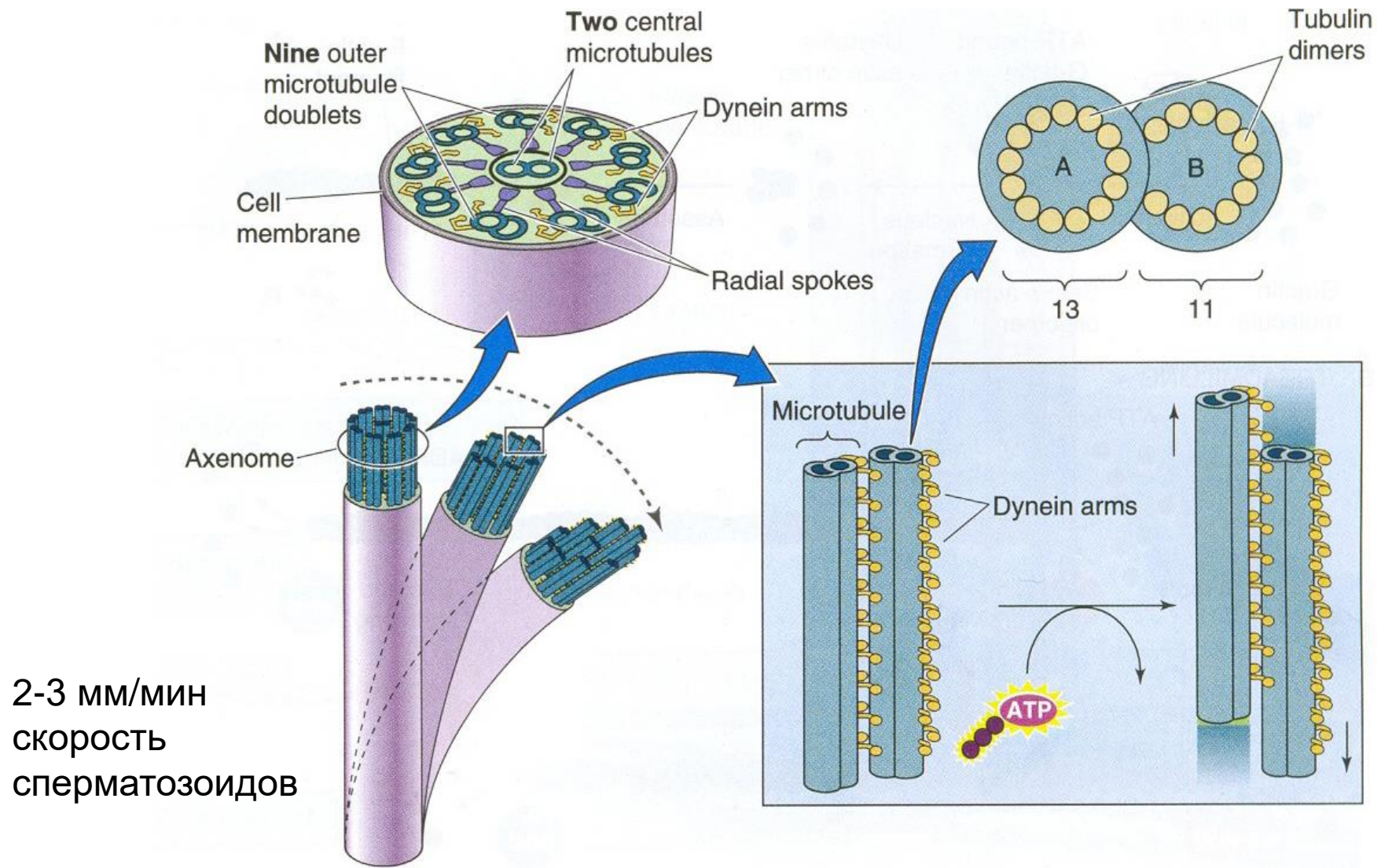


Активный



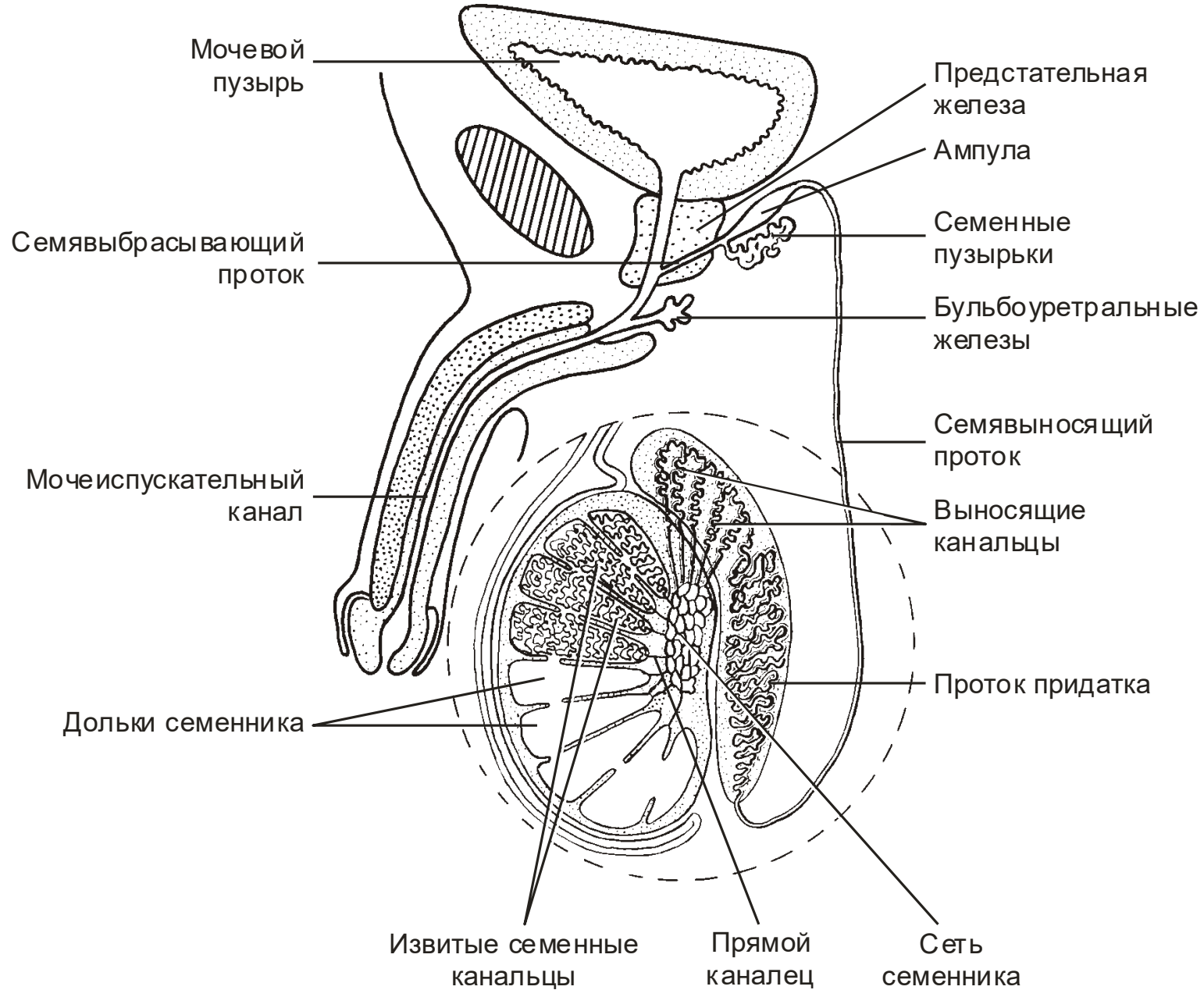
Гиперактивный

Гликоделин-S (гликопротеин) содержится в семенной жидкости, блокирует капацитацию сперматозоидов пока они не проникнут в маточную трубу.



Дефекта гена *DNAI1* (**axonemal dynein intermediate chain 1**) — причина синдрома Картагенера. В сочетании с *situs viscerum inversus* характеризуется отсутствием одной или обеих динеиновых ручек. Клиника: рецидивирующие инфекции дыхательных путей (бронхоэктазия, синусит), стерильность у мужчин, пониженная фертильность у женщин. Аутосомно-рецессивный тип наследования.

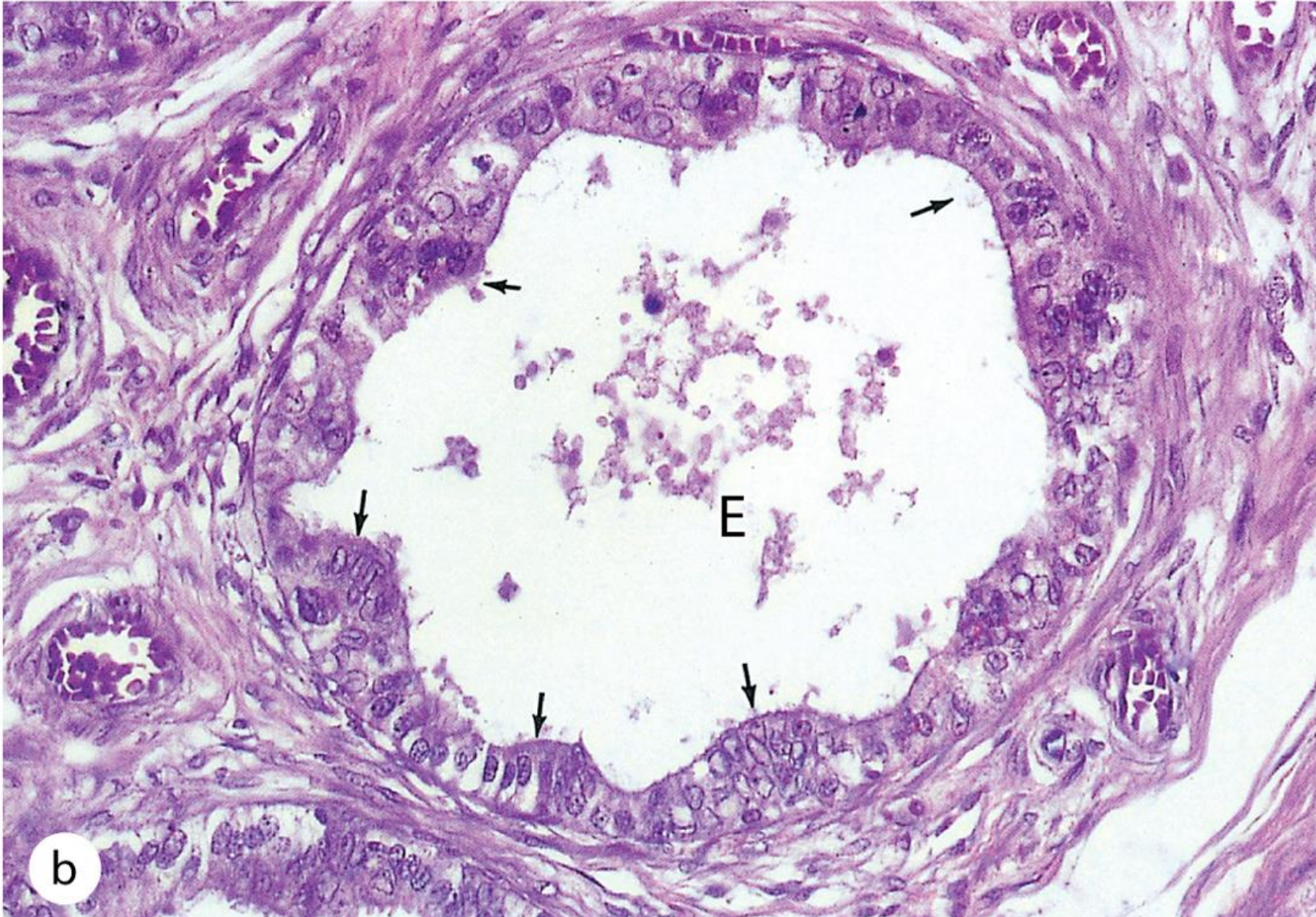
Половые протоки



ПРИДАТОК ЯИЧКА

В придатке яичка различают головку (*caput epididymidis*), тело (*corpus epididymidis*) и хвост (*cauda epididymidis*). Головка придатка представлена 10–12 выносящими канальцами (*ductuli efferentes*). Тело и хвост придатка образованы протоком придатка (*ductus epididymis*), в который открываются *ductuli efferentes*.

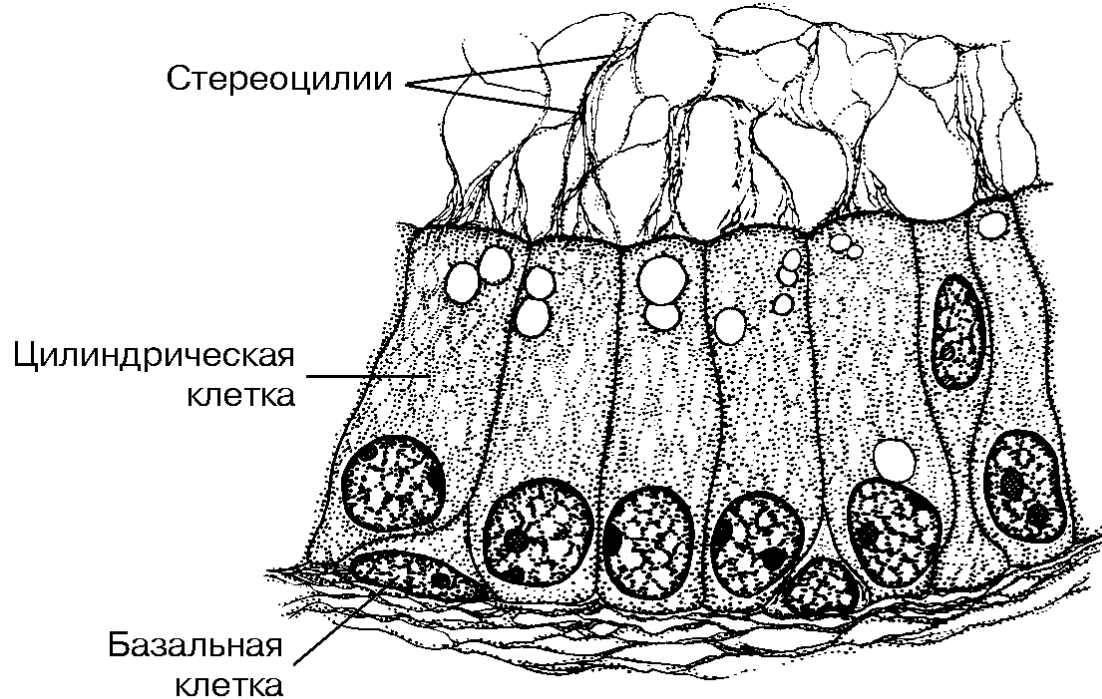
Выносящие каналцы (*ductuli efferentes*)



Выстланы эпителием, клетки которого имеют разную высоту (*гирляндный эпителий*). Высокие цилиндрические клетки снабжены ресничками, способствующими перемещению сперматозоидов. Низкие кубические клетки имеют микроворсинки и содержат лизосомы. Функция этих клеток заключается в реабсорбции жидкости, образующейся в яичках. Снаружи эпителиальной выстилки располагается собственный слой с циркулярно ориентированными ГМК также способствующими продвижению сперматозоидов по выносящим каналцам.

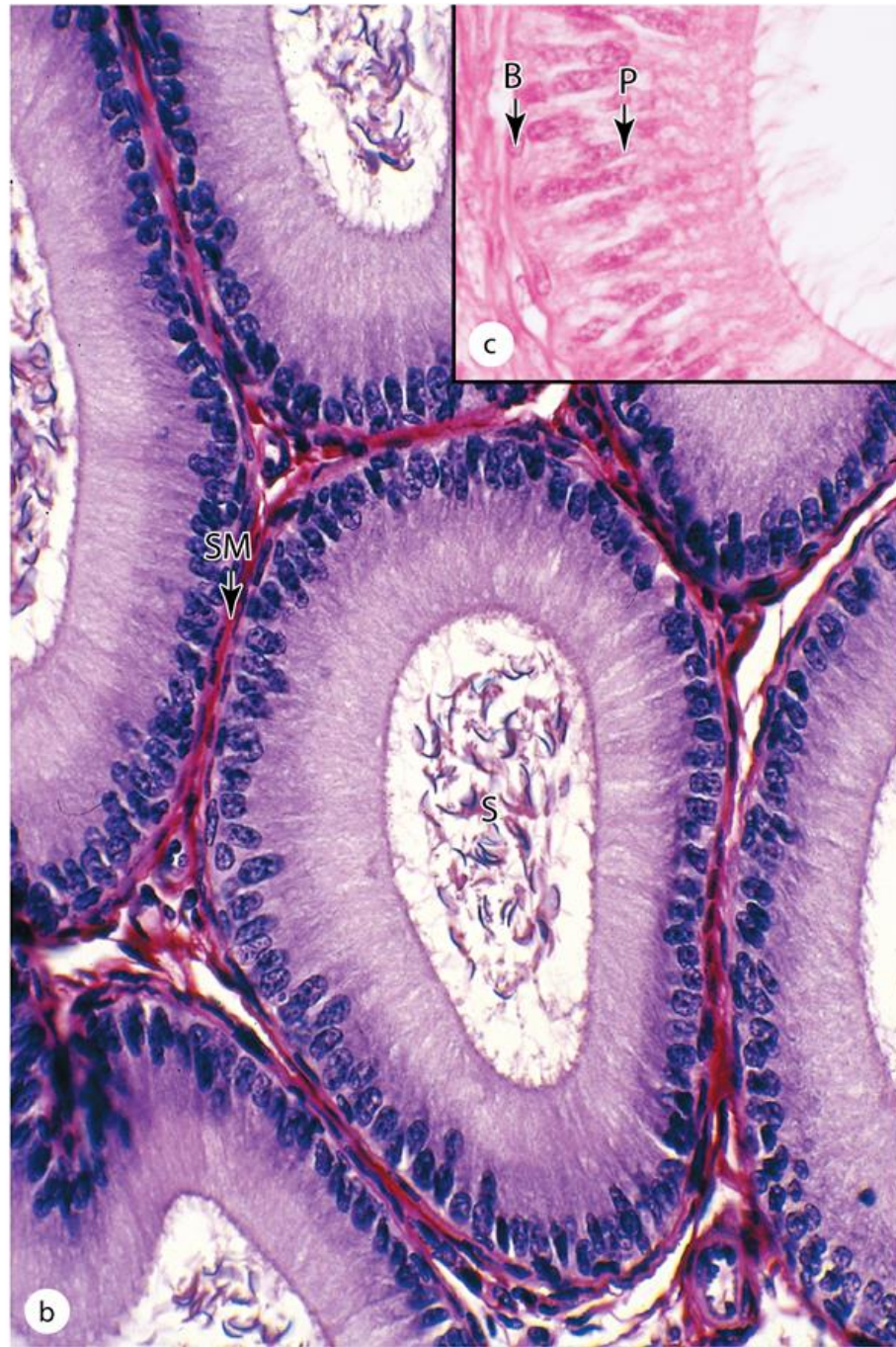
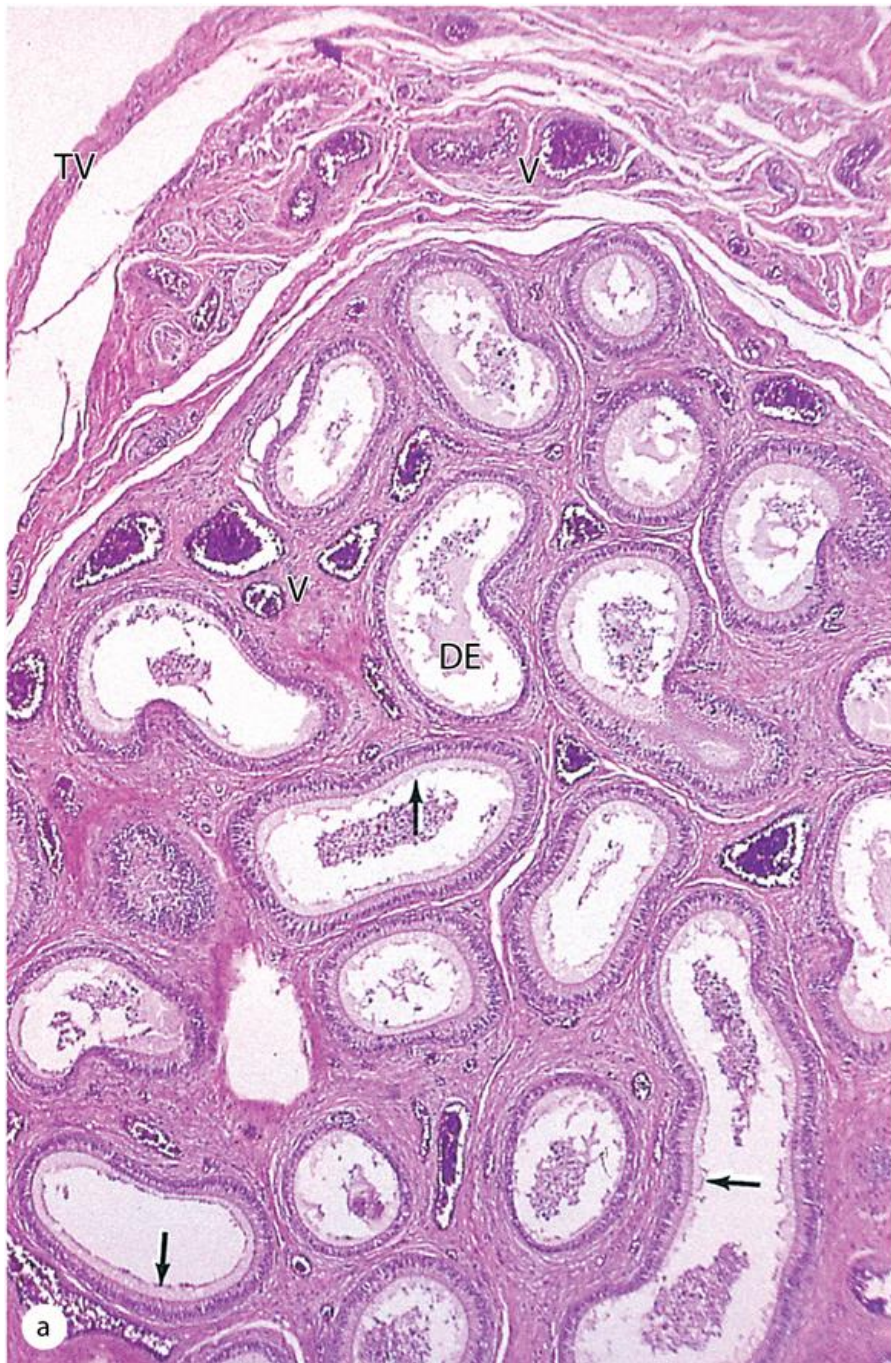
Проток придатка (*ductus epididymis*)

- Одиночный и сильно извитой каналец длиной 6 метров.
- Эпителии многорядный цилиндрический: различают базальные (стволовые) и главные – цилиндрические клетки со стереоцилиями. Главные клетки обеспечивают реабсорбцию жидкости, фагоцитоз погибших сперматозоидов, секрецию сиаловой кислоты и глицерофосфохолина, ингибирующих капацитацию.
- Под эпителием располагается собственный слой, окружённый циркулярно ориентированными ГМК. Сокращения ГМК способствуют продвижению сперматозоидов в семявыносящий проток.

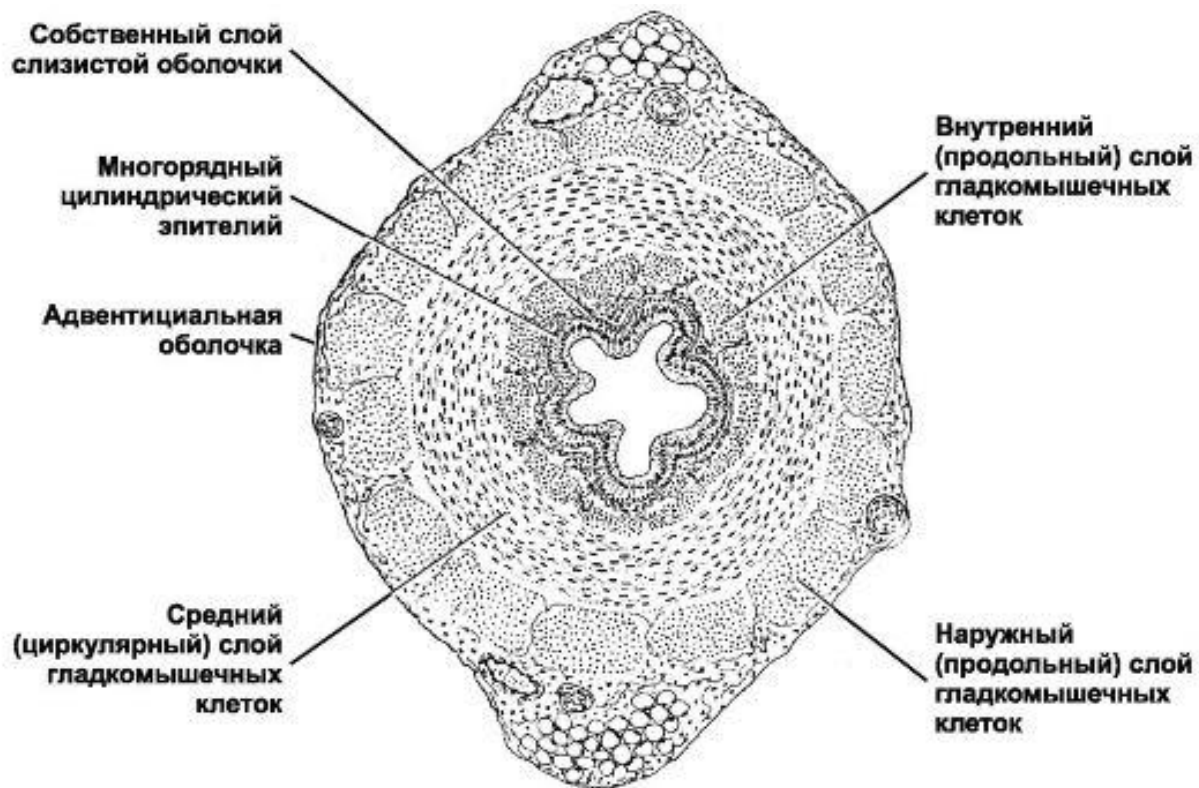


Пламенный эпителий

Место функционального созревания и запасания сперматозоидов. Сперматогенез (путь от сперматогонии до сперматозоида) в извитых семенных канальцах длится 65 дней, но окончательная дифференцировка сперматозоидов происходит в протоке придатка яичка в течение следующих двух недель.



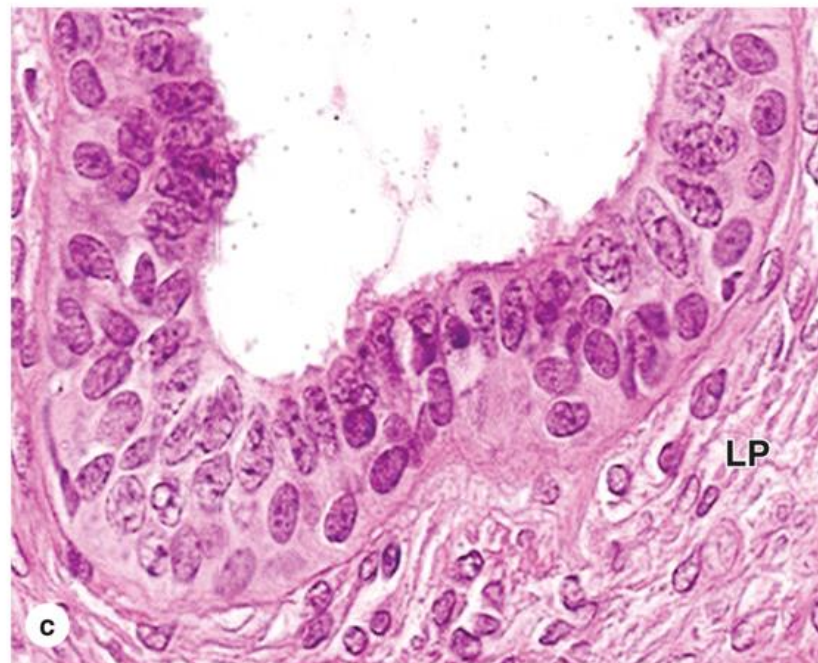
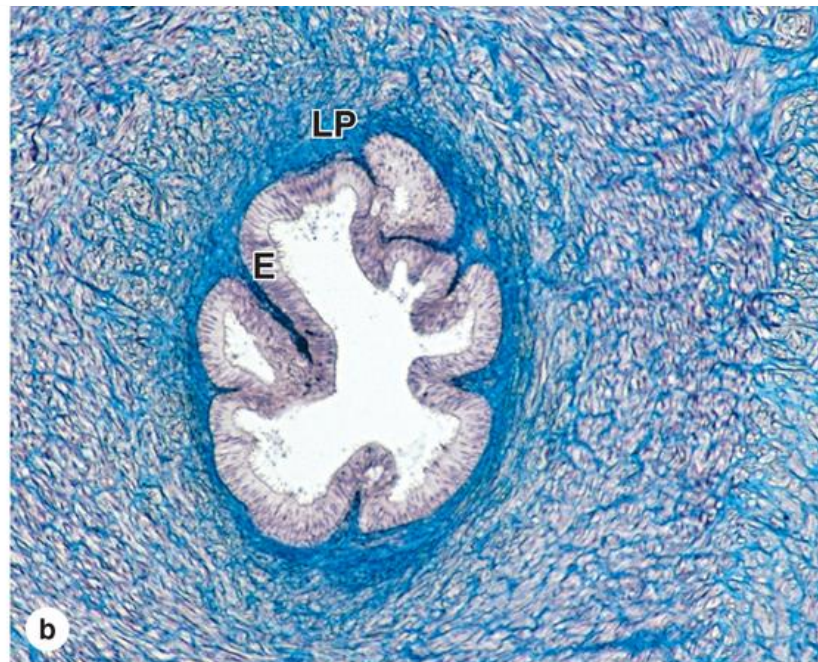
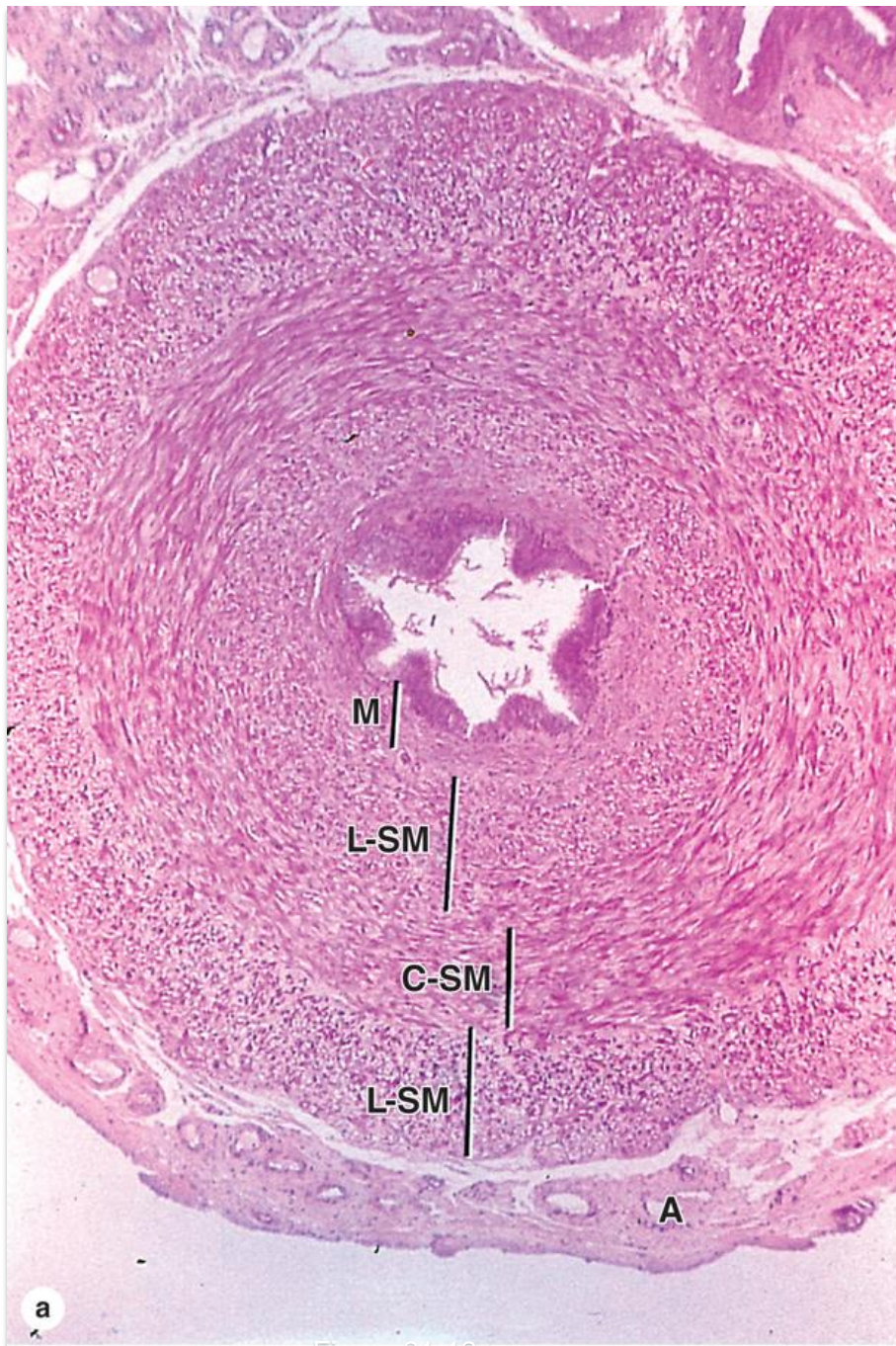
Семявыносящий проток (*ductus deferens*)



Имеет толстую стенку, состоящую из слизистой, мышечной и адвентициальной оболочек. Слизистая оболочка представлена собственным слоем и многорядным цилиндрическим эпителием. Мышечная оболочка образована внутренним и наружным продольными и средним циркулярным слоями ГМК. Снаружи — адвентициальная оболочка. Сокращение ГМК способствует выбрасыванию сперматозоидов во время эякуляции.

Семявыбрасывающий проток (*ductus ejaculatorius*)

Открывается в простатическую часть мочеиспускательного канала. Слизистая оболочка состоит из многорядного цилиндрического эпителия и собственного слоя. Мышечная оболочка отсутствует. Снаружи — адвентициальная оболочка.



Ductus deferens

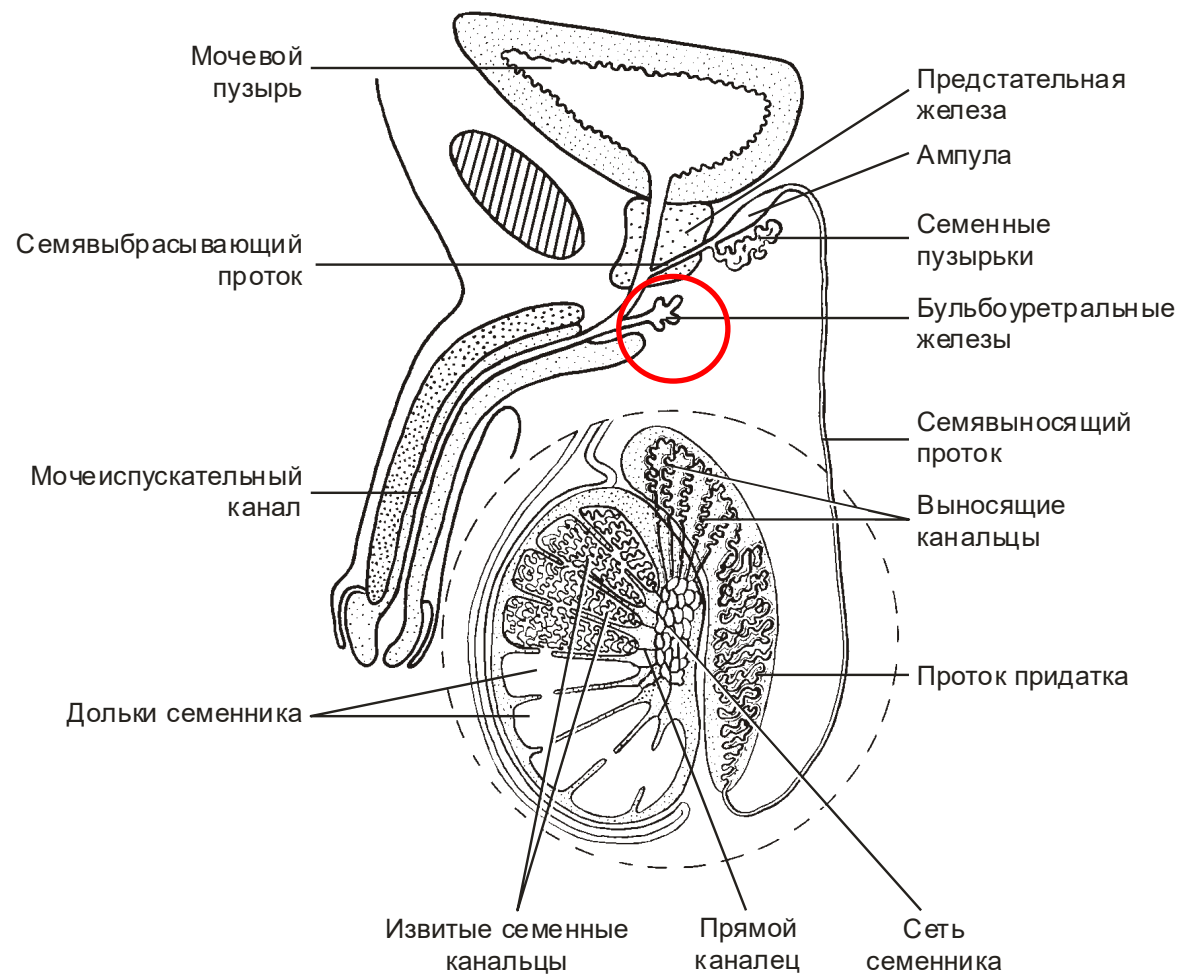
(a) Mucosa (**M**), muscularis (внутренний и наружный продольные слои ГМК (**L-SM**) средний циркулярный (**C-SM**), adventitia (**A**).

(b) Lamina propria (**LP**) богата эластическими волокнами, вместе с эпителием (**E**) образует продольные складки.

(c) Многорядный эпителий с базальными клетками и цилиндрическими, некоторые из них имеют стереоцилии.

Figure 21-12

Добавочные железы



Бульбоуретральные железы Купера — две трубчато-альвеолярные железы, погружённые в скелетную мышечную ткань мочеполовой диафрагмы. Вязкий слизистый секрет (галактоза, галактозамин, галактуроновая кислота) выделяется в период полового возбуждения, служит для смазки уретры перед эякуляцией.

Семенные пузырьки — две сильно извитые трубки длиной до 15 см, открывающиеся в семявыбрасывающий проток (сразу за ампулой семявыносящего протока). Стенка трубки состоит из трёх оболочек: слизистой, мышечной и соединительнотканной.

Слизистая оболочка имеет выраженную складчатость; выстлана однослойным многорядным цилиндрическим эпителием (секреторные и базальные клетки) с подлежащим собственным слоем.

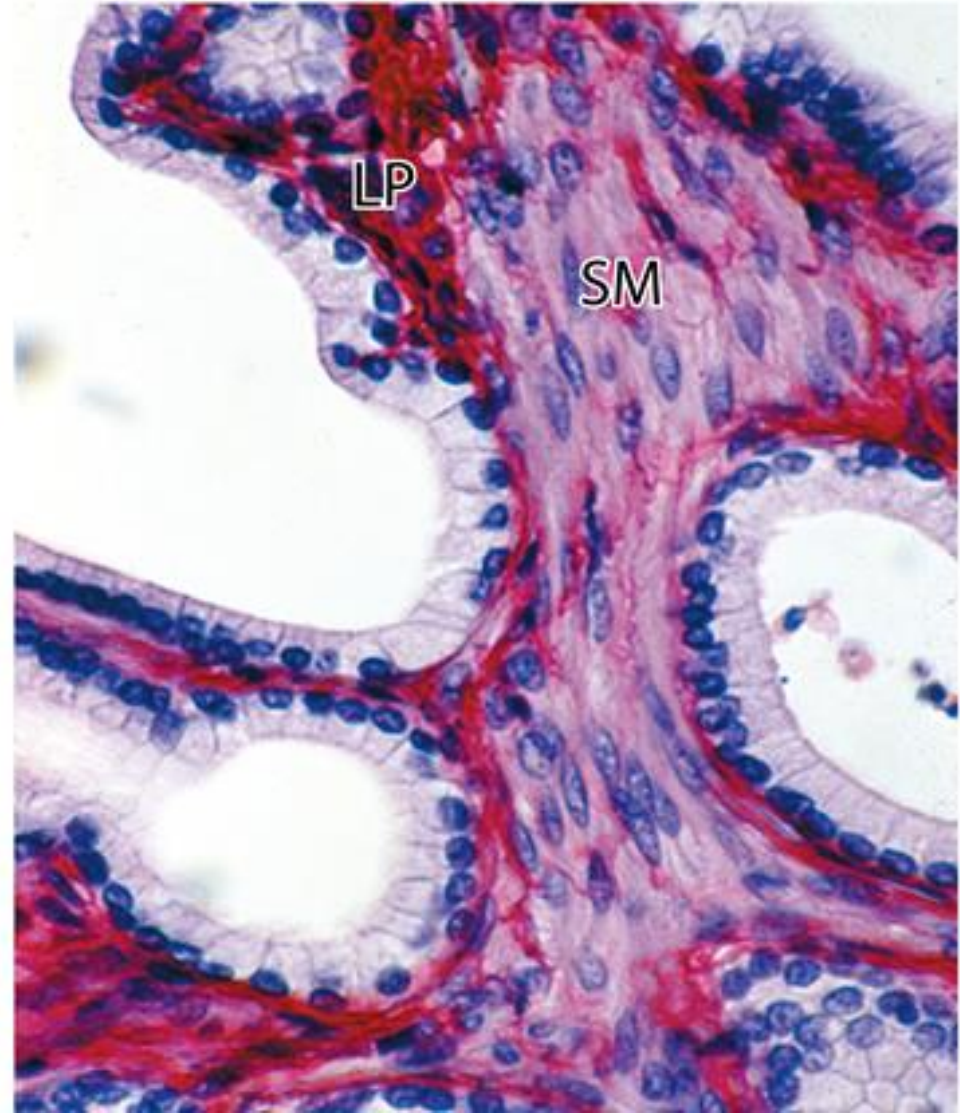
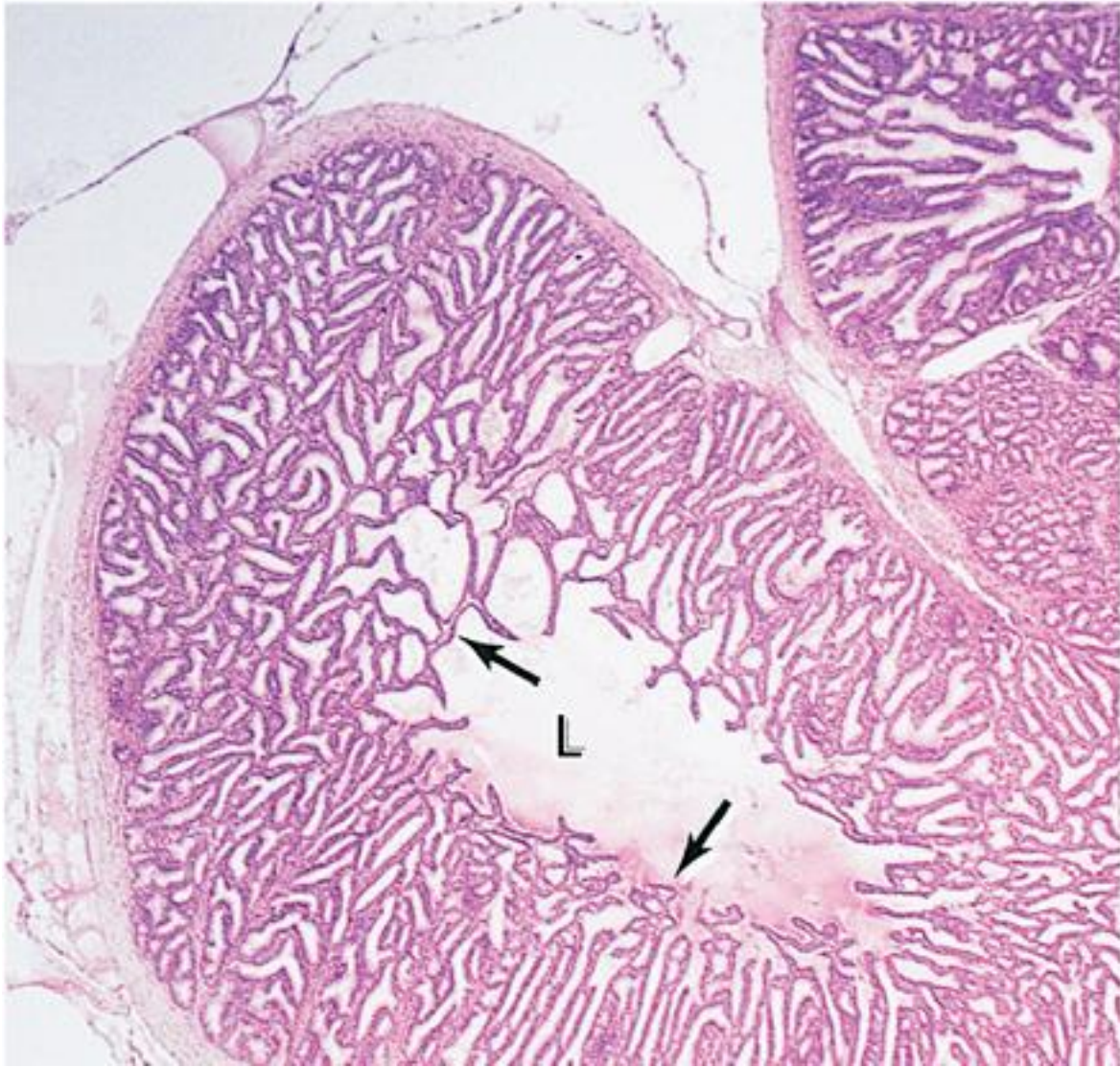
Мышечная оболочка образована внутренним циркулярным и наружным продольным слоями ГМК.

Секрет

- Вязкая желтоватого цвета жидкость (70% эякулята), поступает в семявыбрасывающий проток во время эякуляции.
- Секрет семенных пузырьков содержит гликоделин-S, **семеногелины I и II**, аминокислоты, фруктозу, соли аскорбиновой и лимонной кислот, холин, простагландины — т.е. вещества, обеспечивающие сперматозоиды энергетическим запасом, повышающие их выживаемость и функциональную активность.
- Фруктоза и кристаллы холина маркёры семенной жидкости в судебной медицине.

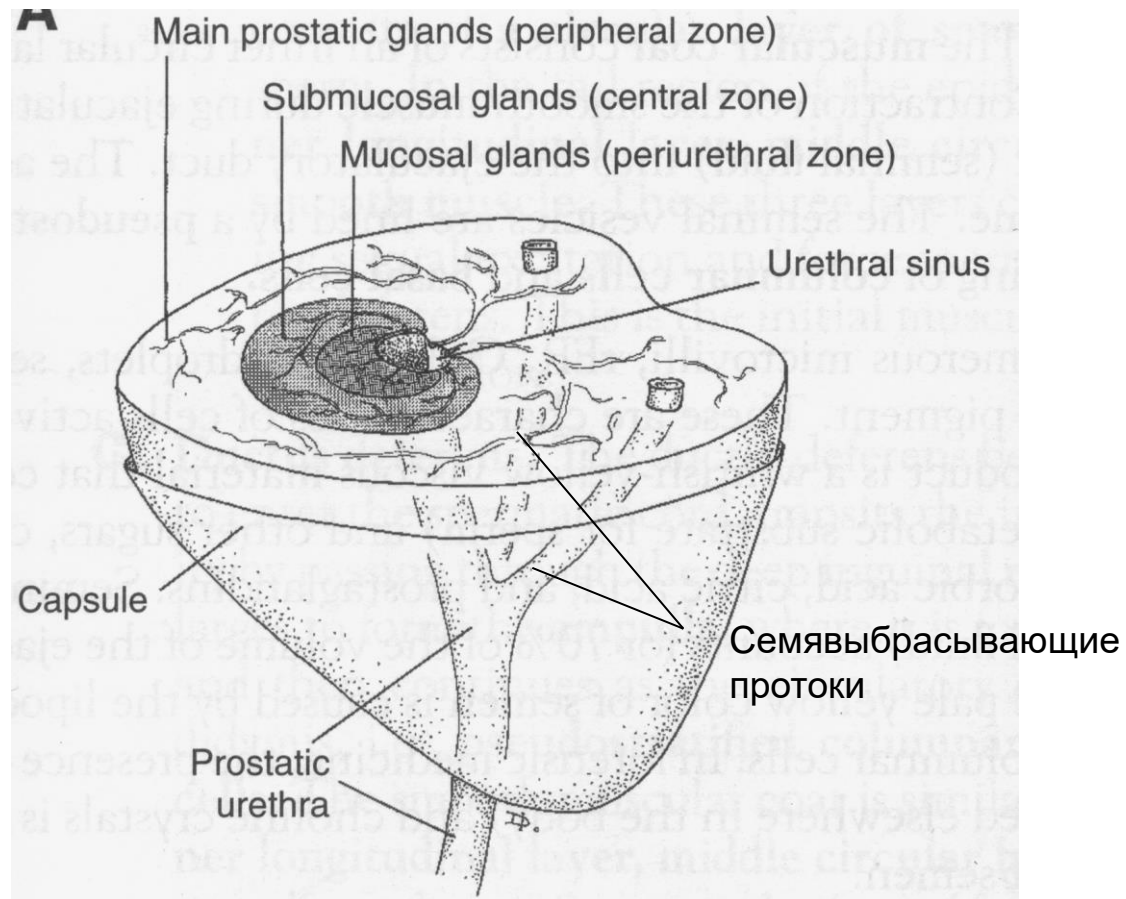
Семеногелины I и II — основные белки семенной жидкости, образуют гелеобразный матрикс, заключающий в себя сперматозоиды, ферменты, фруктозу, витамины, металлы и др. Белки расщепляются с помощью **простато-специфического антигена (PSA)** с образованием фрагментов, вследствие чего происходит разжижение спермы и обеспечивается подвижность сперматозоидов.

Семенные пузырьки



Тонкие складки (**стрелки**), просвет (**L**), два слоя ГМК (**SM**), lamina propria (**LP**).

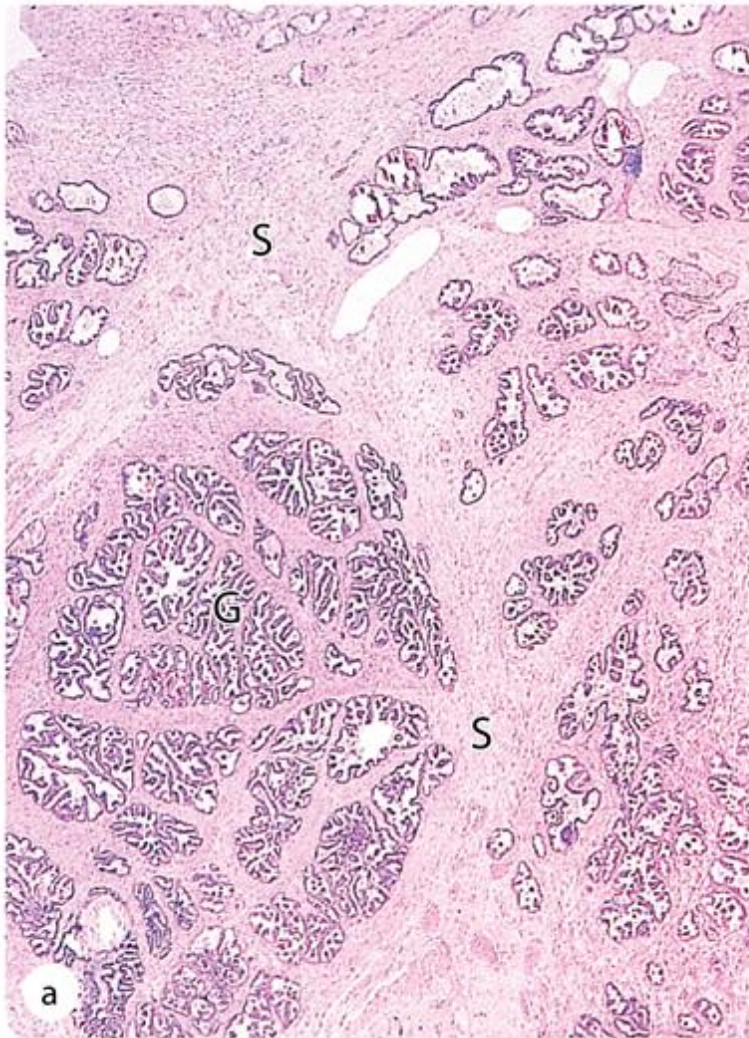
Предстательная железа — мышечно-железистый орган



Гистология. Состоит из 30–50 разветвлённых трубчато-альвеолярных желёз, разделённых содержащими значительное количество ГМК перегородками соединительной ткани. Каждая железа имеет собственный выводной проток, открывающийся в просвет уретры. Конкременты — тельца диаметром до 100 мкм.

Секрет попадает в мочеиспускательный канал за счёт сокращения ГМК железы, принимает участие в разжижении семени и способствует его прохождению по мочеиспускательному каналу при эякуляции. Протеолитические ферменты [фибринолизин, **простатоспецифический антиген** (сериновая протеаза)] препятствуют агрегации сперматозоидов.

Предстательная железа



- (a) Мышечно-железистый орган, содержащий множество трубчато-альвеолярных желёз между слоями ГМК.
(b) Конкремент, состоящий из белка и солей кальция (CA), эпителий (E), lamina propria (LP), ГМК (M).
(c) Пластинчатый вид конкремента (CA).

Клинические аспекты

Мутация гена 5α -редуктазы вызывает дефицит дигидротестостерона → недоразвитие наружных половых органов.

Мутация гена рецептора андрогенов (синдром тестикулярной феминизации), яички в брюшной полости, женские наружные половые органы, матка и маточные трубы отсутствуют, ПО СОЦИАЛЬНОМУ ПОЛОЖЕНИЮ ЖЕНЩИНА (46XY, мужской псевдогермафродитизм).

Семинома

90% опухолей яичка из половых клеток. Повышенный уровень хорионического гонадотропина человека.

Тератокарцинома яичка

В ранней стадии развития напоминает бластоцисту «мужская беременность». Позже появляются производные всех трёх зародышевых листков (железистая ткань, хрящ, многослойный плоский эпителий). Повышенный уровень альфа-фетопротеина.

Доброкачественная гипертрофия простаты

Лечение: ингибиторы 5α -редуктазы, антагонисты рецепторов андрогенов.

Карцинома (рак предстательной железы)

Маркёр: увеличение в крови содержания простато-специфического Аг
Метастазы в позвонки поясничного отдела, кости таза.

Рамон-и-Кахаль С. Избранные научно-популярные труды. В 4-х кн. Кн. 2. Мир глазами восьмидесятилетнего: впечатления артериосклеротика

«Броун-Секару принадлежит заслуга предсказания связи между атрофией желез внутренней секреции, особенно половых, и роковым явлением старения. И он даже предложил для его замедления инъекцию экстрактов половых желез. Гансенман (Hansenmann) также настаивал на концепции, что старость и смерть связаны с атрофией половых желез, внутренняя секреция которых, вероятно, не только управляет появлением внешних признаков пола, но и влияет на деятельность более благородных органов. В такого рода представления привнесли интересные данные искусные эксперименты Штейнаха (Steinach), касающиеся пересадки яичников и семенников кастрированным животным, пол которых меняется в соответствии с трансплантированными половыми железами.

Влекомый похвальной смелостью Ликкенштейн (Lickenstein) повторил на мужчине с заболеванием половых органов опыты Штейнаха по пересадке, используя железы молодых мужчин. Но наиболее активным и восторженным апостолом этого учения является Сергей Воронов. Ему он посвятил многие годы опытов над животными и человеком».

«Так как невозможно, по вполне понятным причинам, выбрать сильных и молодых мужчин, чтобы взять у них семенные железы, пользуйтесь обезьяньими, особенно от шимпанзе. Как видно, несмотря на неизбежное возражение, что наблюдаемые улучшения представляют собой явления самовнушения, число получивших облегчение и воодушевленных от обезьяньей пересадки клиентов растет с каждым днем. Прооперированные утверждают, что они чувствуют себя более быстрыми, живыми и сильными; они отмечают улучшение у себя памяти, а также повышение умственной и физической работоспособности. И, наконец, кажется, что выздоровление достигает благоразумной длительности, чтобы считать бесполезными новые подобные операции».

Знаменитую повесть «Собачье сердце» Михаил Булгаков написал в 1925-м. В 1920-м Сергей Воронов с целью омоложения пересадил семенную железу шимпанзе человеку.



Сергей (Самуил) Абрамович Воронов (1866-1951)