



Giriş ve Genel Tanımlamalar

Fertilizasyon

Prof.Dr. Alp Can
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Histoloji-Embriyoloji ABD

www.alpcan.com

Embriyoloji (Gelişim Bilimi)

[embriyo=cenin, logos=bilim]

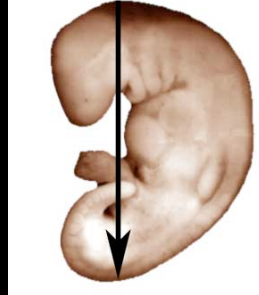
- Tanımsal
- Yapı-işlev ilişkisi
- Moleküler ve hücreSEL gelişim mekanizmaları (prenatal gelişim)
- Evrim (korunan genler)
- Üreme hücreleri ve üremenin kontrolü
- İn vitro fertilizasyon ve benzeri teknikler
- Kök hücreler ve klonlama
- Doğum anomalileri

Doğum Öncesi Yaşam (Prenatal Dönem)

[266 ± 10 gün (döllenmeden sonra)]

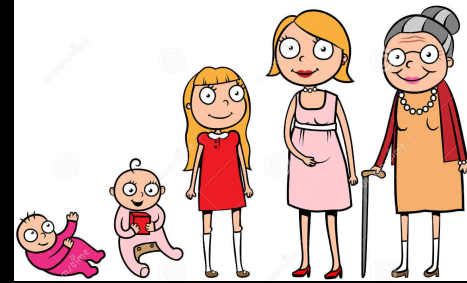
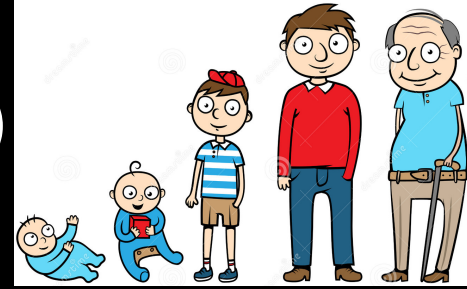
	Pre-embriyon dönemi	Embriyon dönemi	Fetus dönemi
Haftalar	0-3	4-8	9-38
Ağırlık	1.65 µg - 16 mg	16 mg - 4.5 g	4.5 g - 3500 g
Büyüme hızı	x10,000/ay	x 300/ay	x 100/ay
Boy	140 µm - 5 mm TKB	5 mm - 30 mm TKB	3 cm - 36 cm TKB

Tepe-Kalça Boyu (TKB)



Doğum Sonrası Yaşam (Postnatal Dönem)

- Doğum-10. yaş (bebeklik ve çocukluk) (fiziksel yaşama uyum)
- 10-18 yaş (ergenlik) (sosyal yaşama uyum)
- 18-22 yaş (erken yetişkin) (okul, meslek edinme)
- 22-28 yaş (genç yetişkin) (fiziksel olgunluk)
- 28-40 yaş (sosyal yaşam ve meslekte yükseliş)
- 40-70 yaş (fiziksel düşüş)
- Senil dönem (70 yaş sonrası)



"Hayat tramvay gibidir... Tam yer bulmuş, oturacakken bir de bakmışsın son durağa gelmişsin." Camillo SBARBARO

Terimler Bilgisi

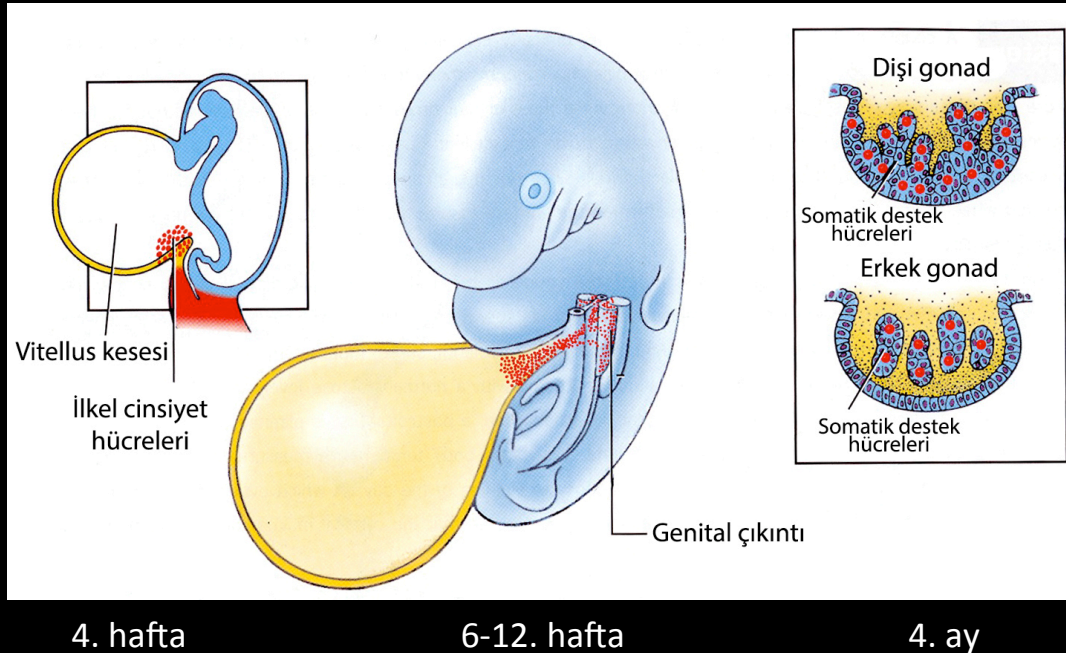
- Genез: Oluşum, doğum
- Ontogenez (ontogeni): Bir bireyin büyümesi, gelişmesi
- Filogenez (filogeni): Bir türün tek bir ata soydan zaman içinde değişimlere uğrayarak meydana gelmesi
- Progeni: Soy, bir hücreden veya hücre grubundan köken alan hücre veya dokular
- İndüksiyon (Uyarım): Bir embriyolojik olayı başlatma
- İndüktör (Uyarıcı): Olayı başlatan
- Responder (Yanıt veren): Bu hücresel/moleküler olaya yanıt veren oluşum
- Farklılaşma (diferansiyasyon): Bir hücrenin/dokunun işlev kazanma yolunda ilerlemesi süreci
- Potensi: Farklılaşma yetkinliği (örn: pluripotensi, multipotensi)

Embriyogenezin Aşamaları

1. Gametogenez (Gamet hücrelerinin oluşumu)
2. Fertilizasyon (Döllenme)
3. Klivaj (Yarıklanma)
4. İmplantasyon (Yataklanma)
5. Gastrülasyon (Karınlaşma)
6. Tüp oluşumu (Embriyonun uzun ekseninde uzaması)
7. Organogenez (Organ ve sistemlerin gelişmesi)

İlkel Cinsiyet Hücreleri (İCH) (Primordiyal Germ Hücreleri, PGH)

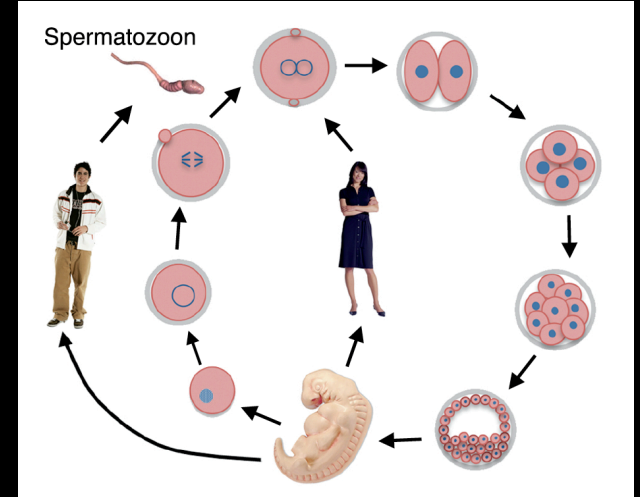
- Kadında ve erkekte gametleri oluşturmak üzere,
- Gelişimin 2. haftasında epiblast hücrelerinin yakınında ortaya çıkan,
- İlk kez 4. haftada vitellus kesesi duvarında belirginleşen,
- 5. haftanın sonuna kadar gonadlara göç eden,
- Bu göçleri sırasında ve sonrasında mitozla çoğalan hücrelerdir.



Gametogenez (Gametlerin Oluşumu)

Germ (cinsiyet) hücrelerinin;

- Ortaya çıkışları
- Göçleri
- Çoğalmaları (mitoz)
- Farklılaşmaları
- Olgunlaşmaları (mayoz)
- Atılma (mayozun devamı)
- Döllenme (fertilizasyon)
- Embriyonun oluşumu (embriyogenez)



Gametogenez

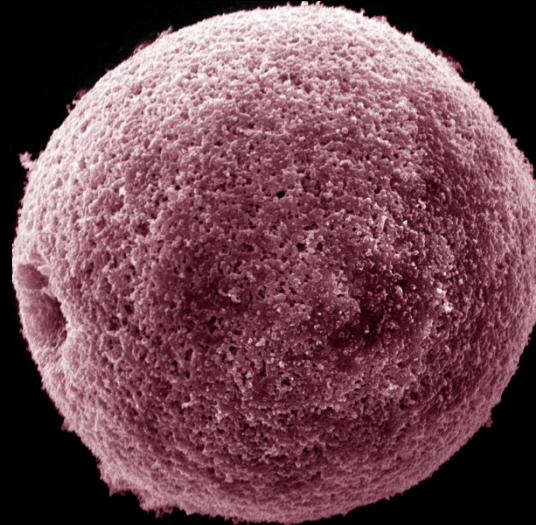
Spermatogenez

Haploid (23) kromozomlu spermatozoon'un gelişimi, olgunlaşması

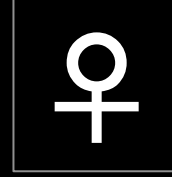


Ovogenez

Haploid (23) kromozomlu ovosit'in gelişimi, olgunlaşması



Terimler Bilgisi



Yetişkin Gametler

Spermatozoon (tekil)

Ovosit (tekil)

Spermatozoa (çoğul)

Ova (çoğul)

Spermatozoonlar (çoğul)

Ovositler (çoğul)

Gametlerin Öncü (Kök) Hücreleri

Spermatogonyum (tekil)

Ovogonyum (tekil)

Spermatogonya (çoğul)

Ovogonya (çoğul)

Gametogenezin Aşamaları

İlkel Cinsiyet Hücreleri

1. Çoğalma

Spermatogonyum

Ovogonyum

2. Mayoz bölünme

Primer Spermatozoid

Primer Oosit

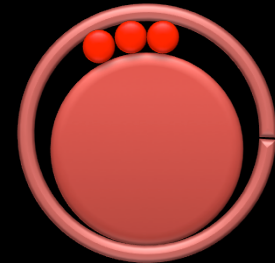
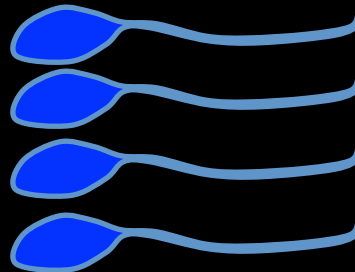
Sekonder Spermatozoid

3. Farklılaşma
Olgunlaşma

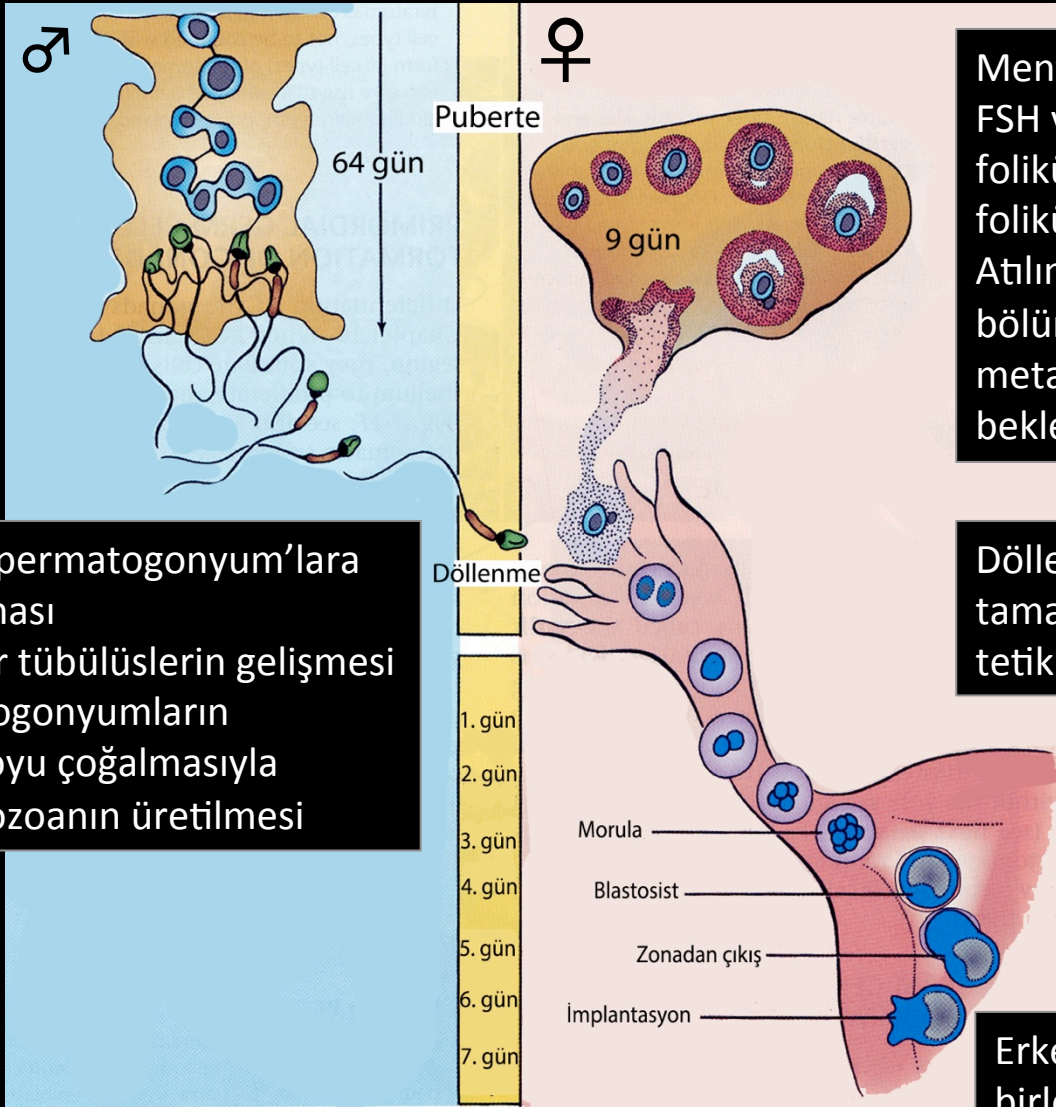
Spermatid

Spermatozoon

Sekonder Oosit



Puberte Sonrası Gelişme



Menstrüal siklusun başlamasıyla FSH ve LH'nin saliverilmesiyle folikülogenez başlar ve bir folikül gelişerek atılır (ovülasyon). Atılım öncesinde mayozun birinci bölümünü tamamlar ve metafaz-II'ye ulaşır döllenmeyi bekler

Döllenme mayozun tamamlanmasını tetikler

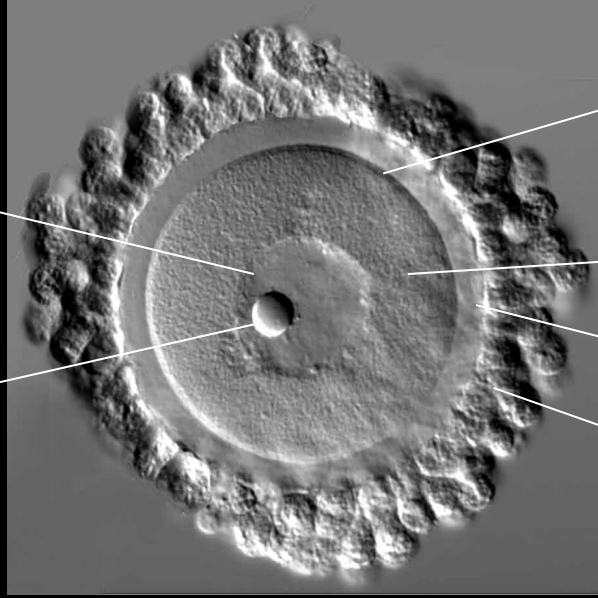
- * İCH'nin spermatogonyum'lara farklılaşması
- * Seminifer tübülüslerin gelişmesi
- * Spermatogonyumların yaşam boyu çoğalmasıyla spermatozoanın üretilmesi

Erkek ve dişi pronükleuslar birleşerek zigotu oluşturur

Ovosit Terminoloji Bilgisi

Germinal vezikül
(çekirdek)

Çekirdekçik

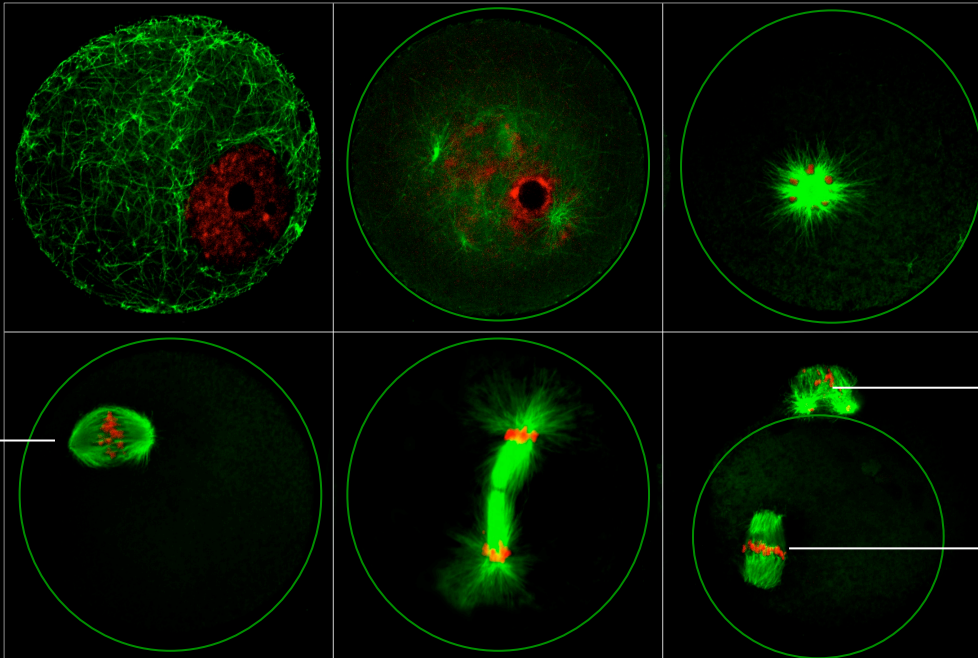


Ovolemme
(hücre zarı)

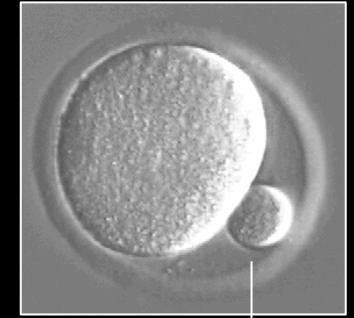
Ovoplazma
(sitoplazma)

Zona pellucida

Kümülüs hücreleri
(corona radiata)



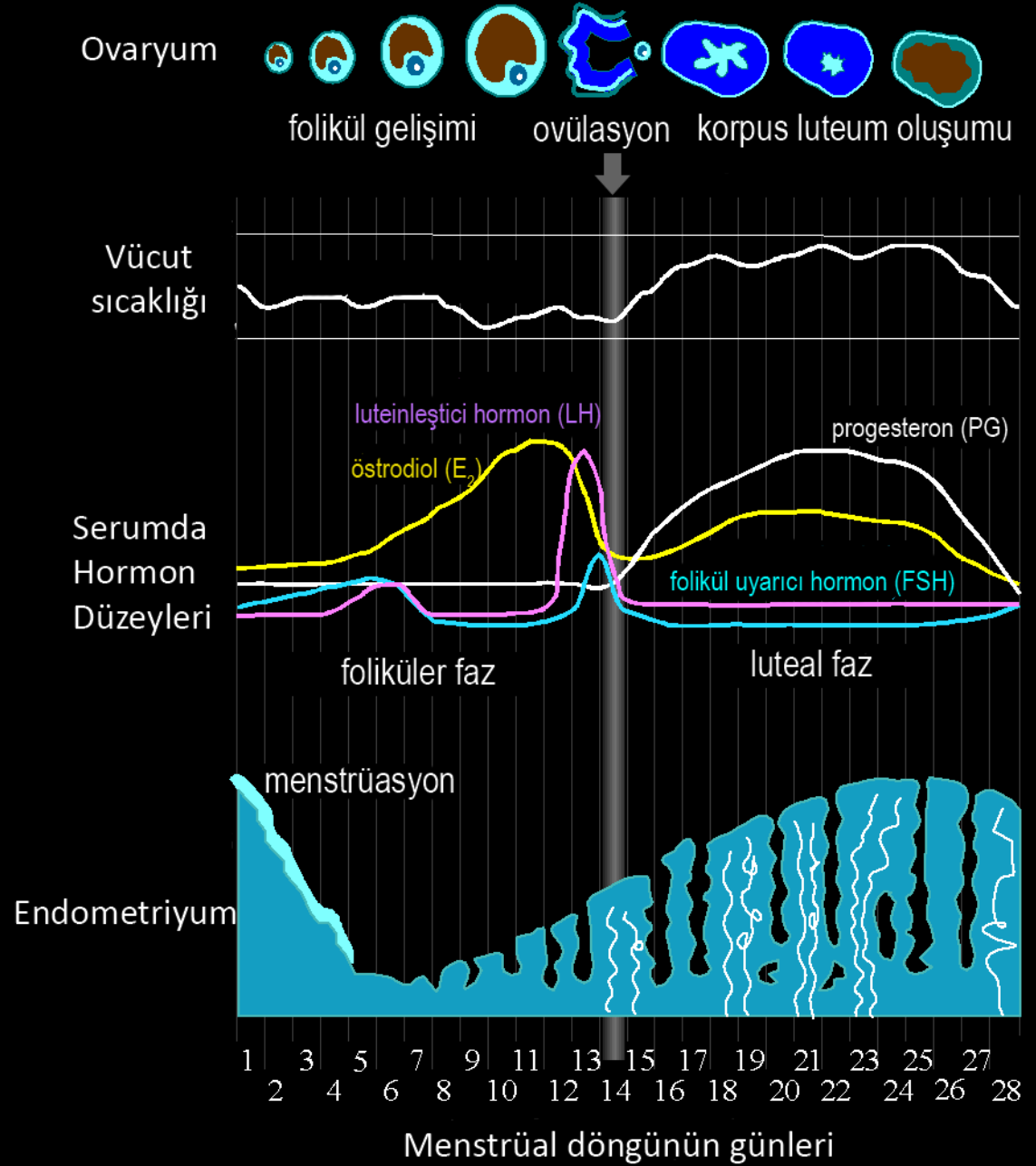
Mayoz
mekiği-1



Kutup cisimciği

Mayoz mekiği-2

Ovülasyon (Menstrüasyon) Döngüsü



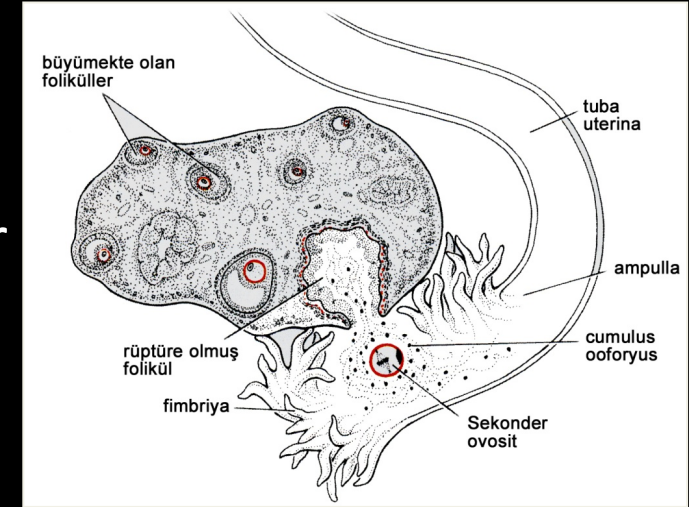
Ovülasyon (ovositin ovaryum dışına atılması)

LH yükselmesiyle;

- Granüloza hc. transzona uzantılarını çeker
- Zona pellucida genişler
- MIS (mayozu durdurucu madde) etkisi

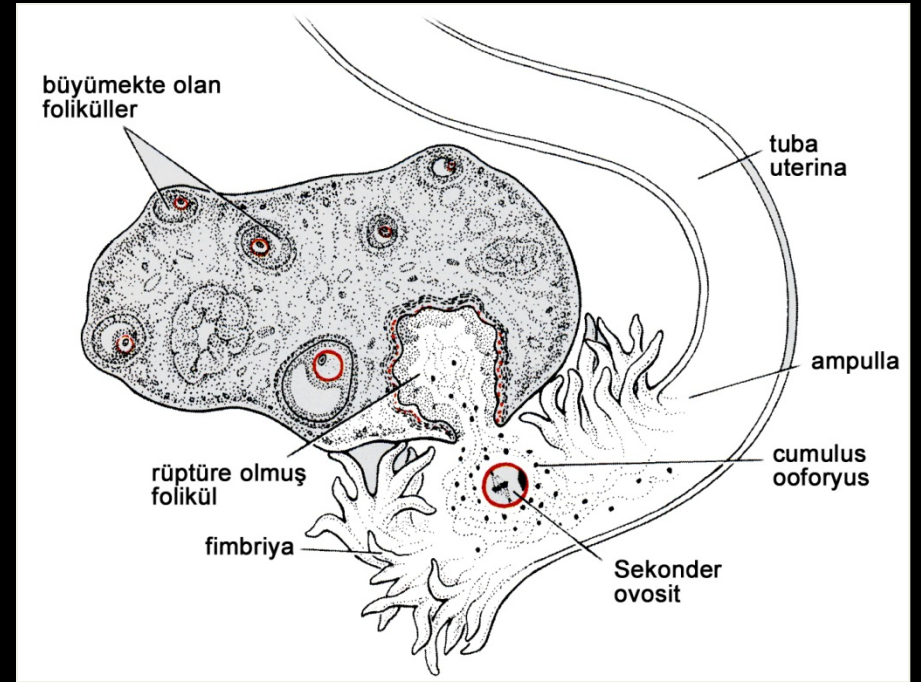
ortadan kalkar

- Mayoz kaldığı yerden hızla devam eder ve birinci mayoz tamamlanır
- 1. kutup cisimciği atılır, 2. mayozun metafazına gelinir (sekonder ovosit=ovum) (ovülasyondan 3 saat önce)
- LH kollajenazları aktive eder, bunun etkisiyle ovaryum duvarı incelir
- Prostaglandinler ovaryum yüzeyinde kasılmaya neden olur ve ovülasyon gerçekleşir.



Fertilizasyon (Döllenme)

- Servikse bırakılan spermatozoa (%1) 2-7 saat içinde ampulla'ya ulaşır.
- Fertilizasyon en sık ampulla bölgesinde olur.
- Döllenmeye uygun olan sekonder ovositin (ovum) tuba uterina'daki yolculuğu 48-72 saat sürer.



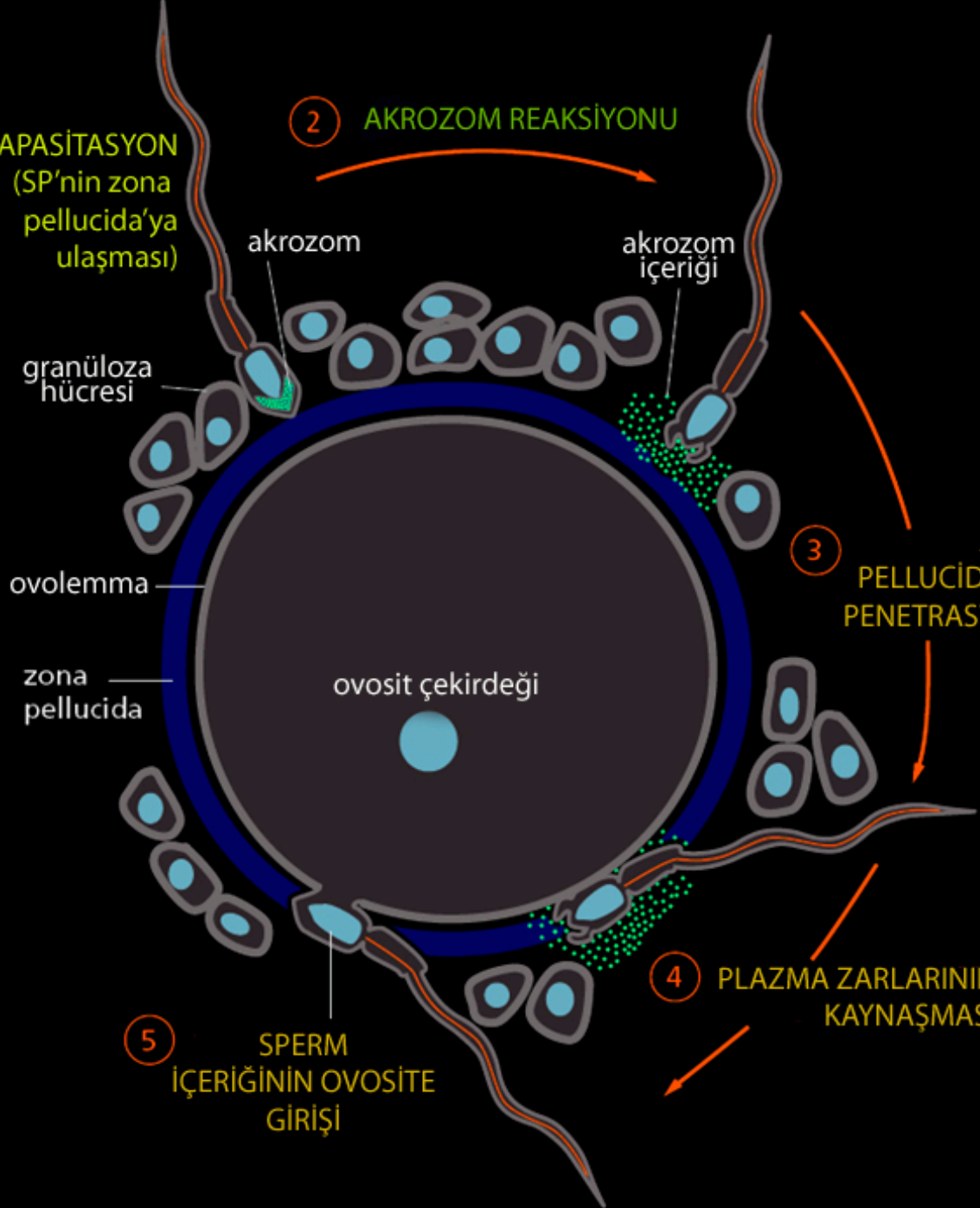
1 KAPASİTASYON
(SP'nin zona
pellucida'ya
ulaşması)

2 AKROZOM REAKSİYONU

3 ZONA
PELLUCİDA'NIN
PENETRASYONU

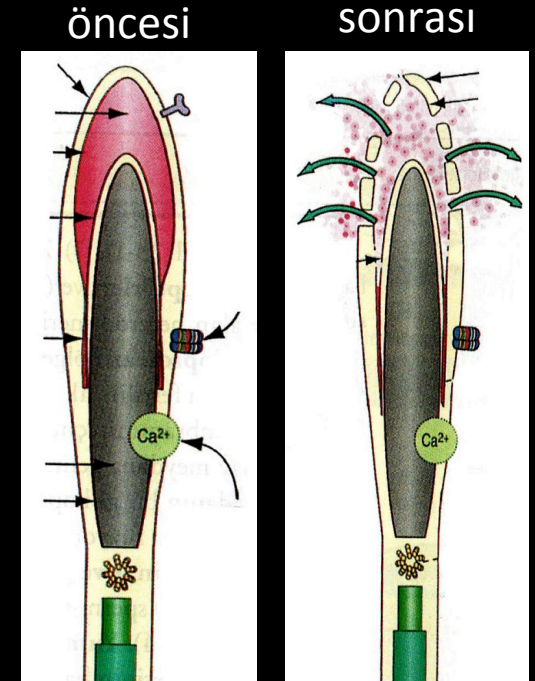
4 PLAZMA ZARLARININ
KAYNAŞMASI

5 SPERM
İÇERİĞİNİN OVOSİTE
GİRİŞİ



Kapasitasyon

- SP'nin corona radiata tabakasını geçmesidir
- 6-8 saat sürer
- SP'ların aktif kuyruk hareketiyle gerçekleşir
- Corona radiata'yı geçenler zona pellucida'ya ulaşır
- SP yüzey molekülleriyle ZP3 proteininin etkileşimi olur
- SP zarındaki glikoproteinler ortadan kalkar, akrozom başı çıplak kalır
- Bu aşamayı birçok SP başarır



Akrozom Reaksiyonu

- SP'nin zona pellucidayı geçmesidir
- SP'nin zona pellucida'ya tutunması sonrasında ZP-3 proteininin etkisiyle akrozom'dan bir dizi enzimlerin saliverilmesi ve ZP'nin eritilerek geçilmesini sağlar
- Sonuçta SP ovositin plazma zarına temas eder

Memelilerdeki bazı akrozom enzimleri	
Asit proteinaz	β -galaktosidaz
Akrozin	β -glukuronidaz
Aril aminidaz	Hyarulonidaz
Kollagenaz	Fosfolipaz C
Esteraz	Proakrozin

Zona (Kortikal) Reaksiyonu

- SP zarındaki *fertilin* ile ovolemmadaki *integrin*'ler birbirine bağlanır
- SP'nin başındaki Juno ile ovositteki Izumo-1 birbirine bağlanır
- SP'nin baş, orta ve kuyruk parçası içeri girer (hücre zarı dışarıda kalır)
- SP'nin ovolemma'ya temasıyla Ca^{+} artışı gerçekleşir
 - Partenogenetik uyarım
- Kortikal granüllerinden lizozomal enzimler salıverilir
- Perivitellin aralığa çıkan enzimler ZP üzerindeki SP reseptörlerini sindirir ve SP'ye geçirgenlik durur. [Ovosit (integrin'ler) - SP (Fertilin'ler)]
- Böylece birkaç SP daha ZP içine gömülmüş olsa da sadece birisi içeri girebilir.

Polispermi
bloğu

JUNO

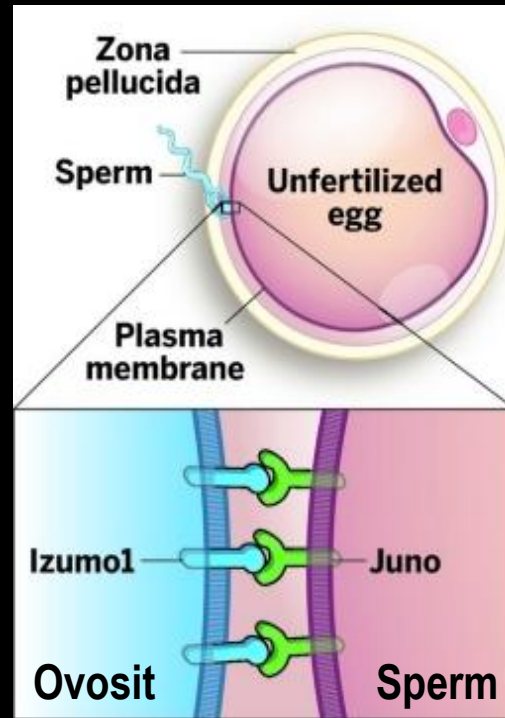
A MOLECULE FOR LIFE

Izumo; (Ig süperailisi üyesi); 2005

The immunoglobulin superfamily protein Izumo is required for sperm to fuse with eggs

Naokazu Inoue¹, Masahito Ikawa², Ayako Isotani^{1,3} & Masaru Okabe^{1,2,3}

¹Genome Information Research Center, ²Research Institute for Microbial Diseases, ³Faculty of Pharmaceutical Sciences, Osaka University, Yamadaoka 3-1, Suita, Osaka 565-0871, Japan



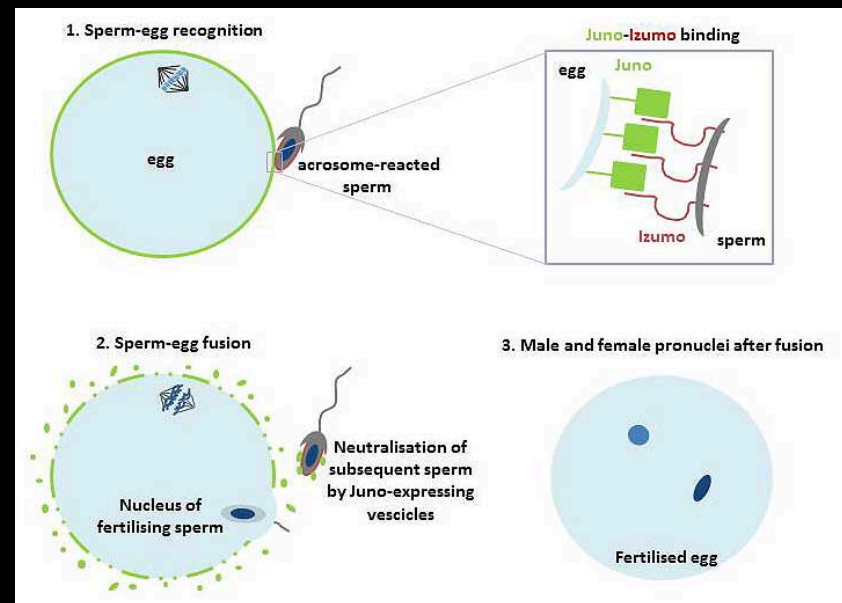
Juno; (folik asit reseptörü 4); 2014

Juno is the egg Izumo receptor and is essential for mammalian fertilization

Enrica Bianchi¹, Brendan Doe², David Goulding³ & Gavin J. Wright¹

Fertilization occurs when sperm and egg recognize each other and fuse to form a new, genetically distinct organism. The molecular basis of sperm-egg recognition is unknown, but is likely to require interactions between receptor proteins displayed on their surface. Izumo1 is an essential sperm cell-surface protein, but its receptor on the egg has not been described. Here we identify folate receptor 4 (Folr4) as the receptor for Izumo1 on the mouse egg, and propose to rename it Juno. We show that the Izumo1-Juno interaction is conserved within several mammalian species, including humans. Female mice lacking *Juno* are infertile and *Juno*-deficient eggs do not fuse with normal sperm. Rapid shedding of Juno from the oolemma after fertilization suggests a mechanism for the membrane block to polyspermy, ensuring eggs normally fuse with just a single sperm. Our discovery of an essential receptor pair at the nexus of conception provides opportunities for the rational development of new fertility treatments and contraceptives.

Nature 508; 483-87, 2014



SP ovoplazmaya girince mayoz bölünme aşamaları nasıl ilerler ?

M-II duraksaması (c-mos ve MAP kinaz) ortadan kalkar



Ovosit aktive olur ve mayoz devam eder, 2. kutup cisimciği atılır



Kromatin dekondanzasyonu olur ve çekirdek zarı yeniden oluşur



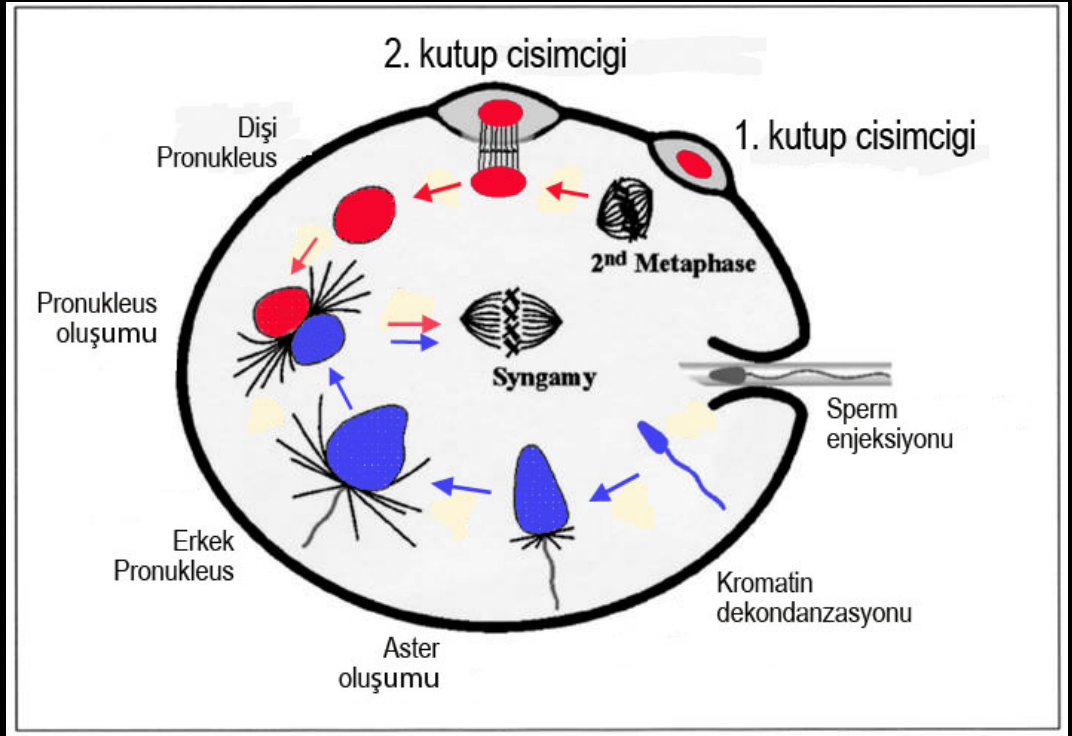
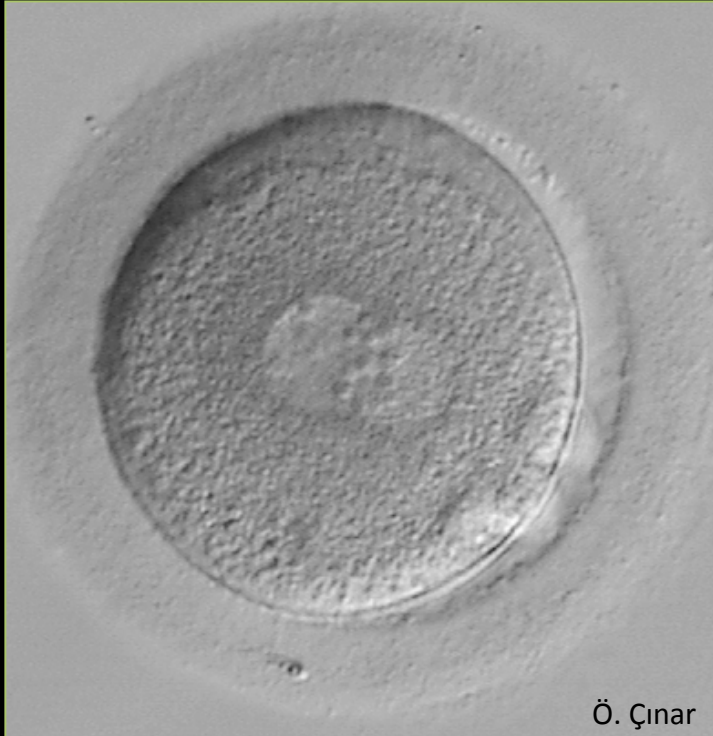
Pronükleuslar oluşur → Singami → **ZİGOT**



Pronükleus Oluşumu

Erkek pronükleusu'nun oluşumu 3 evrede meydana gelir.

- Spermatozoona ait çekirdek zarının erimesesi
- Yoğunlaşan spermatozoon kromatininin sitoplazmada genişlemesi
- Pronükleus zarını oluşturmak üzere nükleer zarın yeniden şekillenmesi



Fertilizasyon sonucunda

- Diploid kromozom sayısına tekrar ulaşılır
- Cinsiyet belirlenmiř olur
- İlk mitoz bölünme ile (yarıklağma=cleavage) yaşam başlar



iki hücreli embriyon

Gelişim Hataları

- 1 veya 3 pronükleus oluşumu
- Pronükleus'ların eş zamanlı oluşmaması
- Erken singami
- Erken yarıklanma
- Yarıklanmanın duraksaması