

## Bölüm 4

# GAMETOGENEZ, FERTİLİZASYON VE İMLANTASYON

İbrahim KALE<sup>1</sup>

### GİRİŞ

İnsanlarda germ hücrelerinin olgunlaşarak dişi ve erkek gametlere dönüşmesi olayına gametogenez denir. Olgun erkek sperm hücresi oluşumu spermiogenez ve döllemeye hazır olgun yumurta hücresi oluşumu ise oogenez olarak bilinir. Gametogenez sırasında iki önemli hücrenel olay gerçekleşir. Birincisi germ hücrelerindeki diploid (46,2n) yapıdaki kromozom sayısı haploid (23,n) sayıya indirgenir, ikincisi de fertilizasyona hazırlık için hücrelerin morfolojisi değişir. Fertilizasyon ise erkek gamet hücresi olan sperm ile dişi gamet hücresi olan oositin birleşmesi sonucu zigotun oluşmasıdır. Fertilizasyonun olduğu yer olan tuba uterinadan uterus kavitesine doğru ilerlerken zigotta mitoz bölünmeler başlar. Mitozla gelişen bu yeni hücrelere blastomer adı verilir. Döllemenin 5-6. günlerinde blastokist haline gelmiş olan embriyonun uterusun endometriumuna tutunması ise implantasyon olarak adlandırılır.

Kitabın bu bölümde gametogenez (spermatogenez ve oogenez), fertilizasyon ve implantasyon olayları güncel bilgiler ışığında dört ayrı başlıkta ele alınacaktır.

### Spermatogenez

Puberte ile başlayan spermatogenez otokrin, parakrin ve endokrin hormonların kontrolünde, ortalama 74 günde gerçekleşen kompleks bir süreçtir. Spermatogenezin başlaması ve devamlılığı Folikül Uyarıcı Hormon (FSH) ve Lüteinleştirici Hormon'un (LH) kontrolü altındadır. Spermatogenez seminifer tubüllerde bazal membrana yakın bulunan spermatogonial kök hücrelerin mitotik bölünmesi ile başlar. Bu hücrelerin mitoz bölünmesi ile iki tip hücre oluşur. A tipi spermatogoniumlar kök hücreleri yenilerken, B tipi spermatogoniumlar da spermatozitlere

<sup>1</sup> Uzman Doktor, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, dribakale@hotmail.com

gözlenen değişiklikleri ifade eder. Desidualizasyon sırasında iğsi biçimli stromal fibroblast hücreleri farklılaşır, fibronektin ve lamininden zengin sert bir ekstrase-lüler matriks oluşur, stromaya NK hücre akını olur ve spiral arterlerde remodeling gerçekleşir. Desidua oluşumu aynı zamanda trofoblast invazyonunun endometriyum ve yüzeysel myometriyumda sınırlı kalmasını sağlar (28).

Gebeliğin sağlıklı devam etmesi için maternal immun sistemin embriyoya tolerans göstermesi gerekir. Embriyoya karşı immun tolerans maternal lenfositlere fetal antijen sunumunun olmaması ve lenfosit işlevlerinin immumodülasyonu ile mümkün olmaktadır. Gebelerde periferik kandaki T lenfositlerin aksine, desiduada CD8+ T lenfositler major hücre grubu olup, CD4/CD8 oranı tersine dönmüştür. CD4+ T lenfositler, T helper-1 (Th-1) ve T helper-2 (Th-2) olarak adlandırılan iki gruptan oluşmaktadır. Th-2 lenfositler embriyoya karşı immun toleransın sağlanmasından sorumludur. Trofoblastlar ise major histokompatibilite klass 2 antijenlerini eksprese etmeyerek T hücrelerine embriyonun antijenlerini sunmazlar. Desiduada bulunan NK hücrelerinin fonksiyonlarındaki immumodülasyon da embriyonun maternal immun sistem tarafından reddedilmesini engellemektedir (59).

## SONUÇ

Fertilizasyon ve implantasyon henüz tümüyle açıklanamamış karmaşık birçok faktörün etkisi altında oluşmaktadır. Bu süreçlerin anlaşılması için yapılacak olan her yeni çalışma infertilite tedavisindeki gelişmelere ışık tutacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Gametogenez, spermatogenez, oogenez, fertilizasyon, blastokist, implantasyon.

## REFERANSLAR

1. Amann RP. The cycle of the seminiferous epithelium in humans: a need to revisit? *J Androl* 2008;29:469-87.
2. Kızılay F, Altay B. Spermatogenesis, spermiogenesis and clinical reflections. *Androl Bul* 2019;21:177-184 Doi: 10.24898/tandro.2019.27443.
3. Griswold MD. The central role of Sertoli cells in spermatogenesis. *Semin Cell Dev Biol*. 1998 Aug;9(4):411-6. Doi:10.1006/scdb.1998.0203.
4. McLachlan RL, O'Donnell L, Meachem SJ, Stanton PG, de Kretser DM, Pratis K, Robertson DM. Identification of specific sites of hormonal regulation in spermatogenesis in rats, monkeys, and man. *Recent Prog Horm Res* 2002;57:149-79. Doi:10.1210/rp.57.1.149.
5. Zhou R, Wu J, Liu B, Jiang Y, Chen W, Li J, He Q, He Z. The roles and mechanisms of Leydig cells and myoid cells in regulating spermatogenesis. *Cell Mol Life Sci*. 2019 Jul;76(14):2681-2695. Doi: 10.1007/s00018-019-03101-9. Epub 2019 Apr 12.
6. Spermatozoa Development - Embryology.(2019) Unsw.edu.auwebsite: [https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php/Spermatozoa\\_Development](https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php/Spermatozoa_Development).
7. Hogeveen KN, Sassone-Corsi P. Regulation of gene expression in post-meiotic male germ cells: CREM-signalling pathways and male fertility. *Hum Fertil (Camb)*. 2006 Jun;9(2):73-9.

8. Muciaccia B, Boitani C, Berloco BP, Nudo F, Spadetta G, Stefanini M, et al. Novel stage classification of human spermatogenesis based on acrosome development. *Biol Reprod* 2013;89:60. Doi: 10.1095/biolreprod.113.111682.
9. Cooper TG, Yeung C. (2010). Physiology of sperm maturation and fertilization. Nieschlag E, Behre HM, Nieschlag S, (Eds.) *Andrology: Male Reproductive Health and Dysfunction* (pp.61–85). Berlin: Springer-Verlag.
10. Sargın SY, Arpalı E. (2011). Spermatogenez. Önder Çelik (Ed.) *Yardımcı Üreme Teknikleri Temel Klinik ve Embriyolojik Uygulamalar* (s.57-63). Adana: Nobel Kitabevi.
11. Ying, Y and Zhao, G Q, Cooperation of endoderm-derived BMP2 and extraembryonic ectoderm-derived BMP4 in primordial germ cell generation in the mouse. *Dev Biol* 2001; 232: 484- 92. Doi: 10.1006/dbio.2001.0173.
12. Ying, Y, Qi, X, and Zhao, G Q, Induction of primordial germ cells from murine epiblasts by synergistic action of BMP4 and BMP8B signaling pathways. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 7858- 62. Doi: 10.1073/pnas.151242798.
13. Peters H, Byskov AG, Grinsted J. Follicular growth in fetal and prepubertal ovaries of humans and other primates. *Clin Endocrinol Metab.* 1978 Nov;7(3):469-85. Doi: 10.1016/s0300-595x(78)80005-x.
14. Baltus AE, Menke DB, Hu YC et al. In germ cells of mouse embryonic ovaries, the decision to enter meiosis precedes premeiotic DNA replication. *Nat Genet* 2006; 38: 1430- 4. Doi: 10.1038/ng1919.
15. Skinner MK. Regulation of primordial follicle assembly and development. *Hum Reprod Update* 2005; 11: 461- 71. Doi: 10.1093/humupd/dmi020.
16. Nilsson EE and Skinner MK. Bone morphogenetic protein 4 acts as an ovarian follicle survival factor and promotes primordial follicle development. *Biol Reprod* 2003; 69: 1265- 72. Doi: 10.1095/biolreprod.103.018671.
17. Lee WS, Otsuka F, Moore RK, et al. Effect of bone morphogenetic protein-7 on folliculogenesis and ovulation in the rat. *Biol Reprod* 2001; 65: 994- 9. Doi: 10.1095/biolreprod65.4.994.
18. Dong J, Albertini DF, Nishimori K, et al. Growth differentiation factor-9 is required during early ovarian folliculogenesis. *Nature* 1996; 383: 531- 5. Doi: 10.1038/383531a0.
19. Oktay K, Briggs D, Gosden RG. Ontogeny of folliclestimulating hormone receptor gene expression in isolated human ovarian follicles. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3748- 51. Doi: 10.1210/jcem.82.11.4346.
20. Durlinger AL, Kramer P, Karels B, et al. Control of primordial follicle recruitment by anti-Mullerian hormone in the mouse ovary. *Endocrinology* 1999; 140: 5789- 96. Doi: 10.1210/endo.140.12.7204.
21. Kobayashi M, Nakano R, Ooshima A. Immunohistochemical localization of pituitary gonadotrophins and gonadal steroids confirms the 'two-cell, two-gonadotrophin' hypothesis of steroidogenesis in the human ovary. *J Endocrinol.* 1990 Sep;126(3):483-8.
22. Öktem Ö, Urman B; *Reproduktif Yaşam Siklusu: Folikülogenez Menstrüasyon.* *J Turk Soc Obstet Gynecol*, 2012; Vol: 9 Issue: 1 : 1- 24.
23. Pauerstein CJ, Eddy CA, Croxatto HD. Temporal relationships of estrogen, progesterone, and luteinizing hormone levels to ovulation in women and infrahuman primates. *Am J Obstet Gynecol.* 1978 Apr 15;130(8):876-86.
24. Madgwick S, Jones KT. How eggs arrest at metaphase II: MPF stabilisation plus APC/C inhibition equals Cytostatic Factor. *Cell Div* 2007; 2:4. Doi: 10.1186/1747-1028-2-4.
25. Hoffman, B.L., Schorge, J.O., Schaffer, J.I., Halvorson, L.M., Bradshaw K.D., Cunningham F.G. (2015). *Williams Jinekoloji.* (Gökhan YILDIRIM Çev. Ed.). İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri.
26. Beers WH. Follicular plasminogen and plasminogen activator and the effect of plasmin on ovarian follicle wall. *Cell.* 1975 Nov;6(3):379-86.
27. Vardı N. (2011). Fertilizasyon. Önder Çelik (Ed.) *Yardımcı Üreme Teknikleri Temel Klinik ve Embriyolojik Uygulamalar içinde* (s.71-82). Adana: Nobel Kitabevi.
28. Elder K., Dale B. (2011). *In-Vitro Fertilization* (third edition). Cambridge, UK: Cambridge University Press.

29. Çalışkan E, Doğer E. (2018). Fertilizasyon ve İmplantasyon. Çiçek N. M., Kahyaoglu İ. (Ed.), Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite El Kitabı içinde (s.73-112). Ankara: Modern Tıp Kitapevi.
30. Rath D, Töpfer-Petersen E, Michelmann HW, et al. Zona pellucida characteristics and sperm-binding patterns of in vivo and in vitro produced porcine oocytes inseminated with differently prepared spermatozoa. *Theriogenology*. 2005 Jan 15;63(2):352-62. Doi: 10.1016/j.theriogenology.2004.09.044.
31. Sathananthan AH. Ultrastructure of human gametes, fertilization and embryos in assisted reproduction: a personal survey. *Micron*. 2013 Jan;44:1-20. Doi: 10.1016/j.micron.2012.05.002.
32. Plachot M. Fertilization. *Hum Reprod*. 2000 Dec;15 Suppl 4:19-30. Doi: 10.1093/humrep/15.suppl\_4.19.
33. Braude P, Bolton V, Moore S. Human gene expression first occurs between the four- and eight-cell stages of preimplantation development. *Nature*. 1988 Mar 31;332(6163):459-61. Doi: 10.1038/332459a0.
34. Plachot M. The blastocyst. *Hum Reprod*. 2000 Dec;15 Suppl 4:49-58. Doi: 10.1093/humrep/15.suppl\_4.49.
35. Eckert JJ, Fleming TP. Tight junction biogenesis during early development. *Biochim Biophys Acta*. 2008 Mar;1778(3):717-28. Doi: 10.1016/j.bbamem.2007.09.031.
36. Watson AJ. The cell biology of blastocyst development. *Mol Reprod Dev*. 1992 Dec;33(4):492-504. Doi: 10.1002/mrd.1080330417.
37. Sheth B, Fesenko I, Collins JE, et al. Tight junction assembly during mouse blastocyst formation is regulated by late expression of ZO-1 alpha+ isoform. *Development*. 1997 May;124(10):2027-37.
38. Liu L, Hammar K, Smith PJ, et al. Mitochondrial modulation of calcium signaling at the initiation of development. *Cell Calcium*. 2001 Dec;30(6):423-33. Doi: 10.1054/ceca.2001.0251.
39. Houghton FD, Thompson JG, et al. Oxygen consumption and energy metabolism of the early mouse embryo. *Mol Reprod Dev*. 1996 Aug;44(4):476-85. Doi: 10.1002/(SICI)1098-2795(199608)44:4<476::AID-MRD7>3.0.CO;2-I.
40. Watkins AJ, Papenbrock T, Fleming TP. The preimplantation embryo: handle with care. *Semin Reprod Med*. 2008 Mar;26(2):175-85. Doi: 10.1055/s-2008-1042956.
41. Bergh PA, Navot D. The impact of embryonic development and endometrial maturity on the timing of implantation. *Fertil Steril*. 1992 Sep;58(3):537-42. Doi: 10.1016/s0015-0282(16)55259-5.
42. Berlanga O, Bradshaw HB, Vilella-Mitjana F, et al. How endometrial secretomics can help in predicting implantation. *Placenta*. 2011 Sep;32 Suppl 3:S271-5. Doi: 10.1016/j.placenta.2011.06.002.
43. Aghajanova L, Hamilton AE, Giudice LC. Uterine receptivity to human embryonic implantation: histology, biomarkers, and transcriptomics. *Semin Cell Dev Biol*. 2008 Apr;19(2):204-11. Doi: 10.1016/j.semcdb.2007.10.008.
44. Hey NA, Graham RA, Seif MW, et al. The polymorphic epithelial mucin MUC1 in human endometrium is regulated with maximal expression in the implantation phase. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994 Feb;78(2):337-42. Doi: 10.1210/jcem.78.2.8106621.
45. Aplin JD. MUC-1 glycosylation in endometrium: possible roles of the apical glycocalyx at implantation. *Hum Reprod*. 1999 Dec;14 Suppl 2:17-25. Doi: 10.1093/humrep/14.suppl\_2.17.
46. Singh H, Aplin JD. Adhesion molecules in endometrial epithelium: tissue integrity and embryo implantation. *J Anat*. 2009 Jul;215(1):3-13. Doi: 10.1111/j.1469-7580.2008.01034.x.
47. Nikas G, Aghajanova L. Endometrial pinopodes: some more understanding on human implantation? *Reprod Biomed Online*. 2002;4 Suppl 3:18-23. Doi: 10.1016/s1472-6483(12)60111-4.
48. Kabir-Salmani M, Nikzad H, Shiokawa S, et al. Secretory role for human uterodomes (pinopods): secretion of LIF. *Mol Hum Reprod*. 2005 Aug;11(8):553-9. Epub 2005 Aug 26. Doi: 10.1093/molehr/gah218.
49. Bentin-Ley U. Relevance of endometrial pinopodes for human blastocyst implantation. *Hum Reprod*. 2000 Dec;15 Suppl 6:67-73.

50. Illingworth IM, Kiszka I, Bagley S, et al. Desmosomes are reduced in the mouse uterine luminal epithelium during the preimplantation period of pregnancy: a mechanism for facilitation of implantation. *Biol Reprod.* 2000 Dec;63(6):1764-73. Doi: 10.1095/biolreprod63.6.1764.
51. Illingworth IM, Kiszka I, Bagley S, et al. Desmosomes are reduced in the mouse uterine luminal epithelium during the preimplantation period of pregnancy: a mechanism for facilitation of implantation. *Biol Reprod.* 2000 Dec;63(6):1764-73. Doi: 10.1095/biolreprod63.6.1764.
52. Aplin JD. Adhesion molecules in implantation. *Rev Reprod.* 1997 May;2(2):84-93. Doi: 10.1530/ror.0.0020084.
53. Lessey BA. Two pathways of progesterone action in the human endometrium: implications for implantation and contraception. *Steroids.* 2003 Nov;68(10-13):809-15. Doi: 10.1016/j.steroids.2003.09.004.
54. Red-Horse K, Zhou Y, Genbacev O, et al. Trophoblast differentiation during embryo implantation and formation of the maternal-fetal interface. *J Clin Invest.* 2004 Sep;114(6):744-54. Doi: 10.1172/JCI22991.
55. Duc-Goiran P, Mignot TM, Bourgeois C, et al. Embryo-maternal interactions at the implantation site: a delicate equilibrium. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1999 Mar;83(1):85-100 Doi: 10.1016/s0301-2115(98)00310-8.
56. Cohen M, Meisser A, Bischof P. Metalloproteinases and human placental invasiveness. *Placenta.* 2006 Aug;27(8):783-93. Epub 2005 Oct 24. Doi: 10.1016/j.placenta.2005.08.006.
57. Jauniaux E, Watson AL, Hempstock J, et al. Onset of maternal arterial blood flow and placental oxidative stress. A possible factor in human early pregnancy failure. *Am J Pathol.* 2000 Dec;157(6):2111-22. Doi: 10.1016/S0002-9440(10)64849-3.
58. Lunghi L, Ferretti ME, Medici S, et al. Control of human trophoblast function. *Reprod Biol Endocrinol.* 2007 Feb 8;5:6. Doi: 10.1186/1477-7827-5-6.
59. Hunt JS, Petroff MG, McIntire RH, et al. HLA-G and immune tolerance in pregnancy. *FASEB J.* 2005 May;19(7):681-93. Doi: 10.1096/fj.04-2078rev.