

ΜΕΙΩΣΗ

ΓΑΜΕΤΟΓΕΝΕΣΗ

Σοφία Χαβάκη

Επίκουρη Καθηγήτρια

Εργαστήριο Ιστολογίας – Εμβρυολογίας

ΕΚΠΑ

ΓΑΜΕΤΟΓΕΝΕΣΗ

Είναι η παραγωγή και διαφοροποίηση των γαμετών:

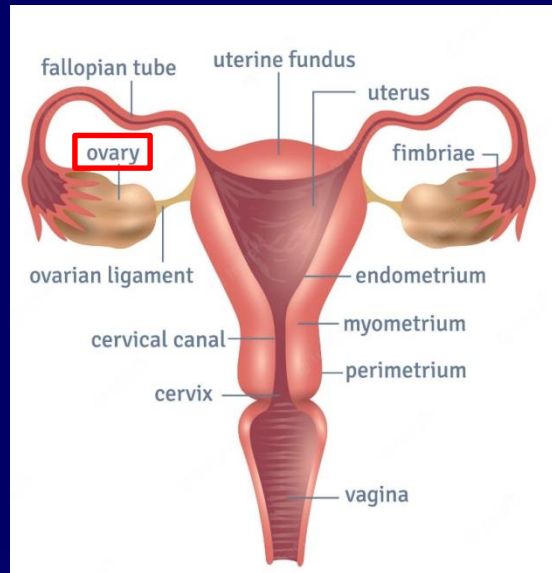
- **ωοκυττάρου** (ωογένεση)
- **σπερματοζωαρίου** (σπερματογένεση)



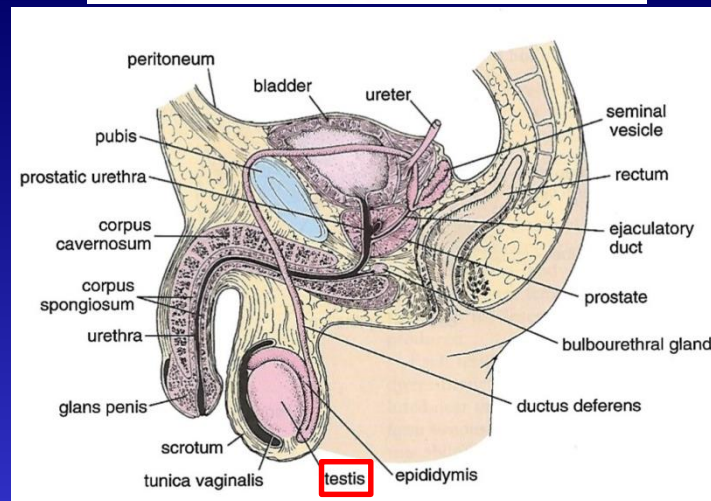
ΓΑΜΕΤΟΓΕΝΕΣΗ

Η ωογένεση και η σπερματογένεση γίνονται στις **γονάδες**:

- ΣΤΙΣ **ωοθήκες** (♀)



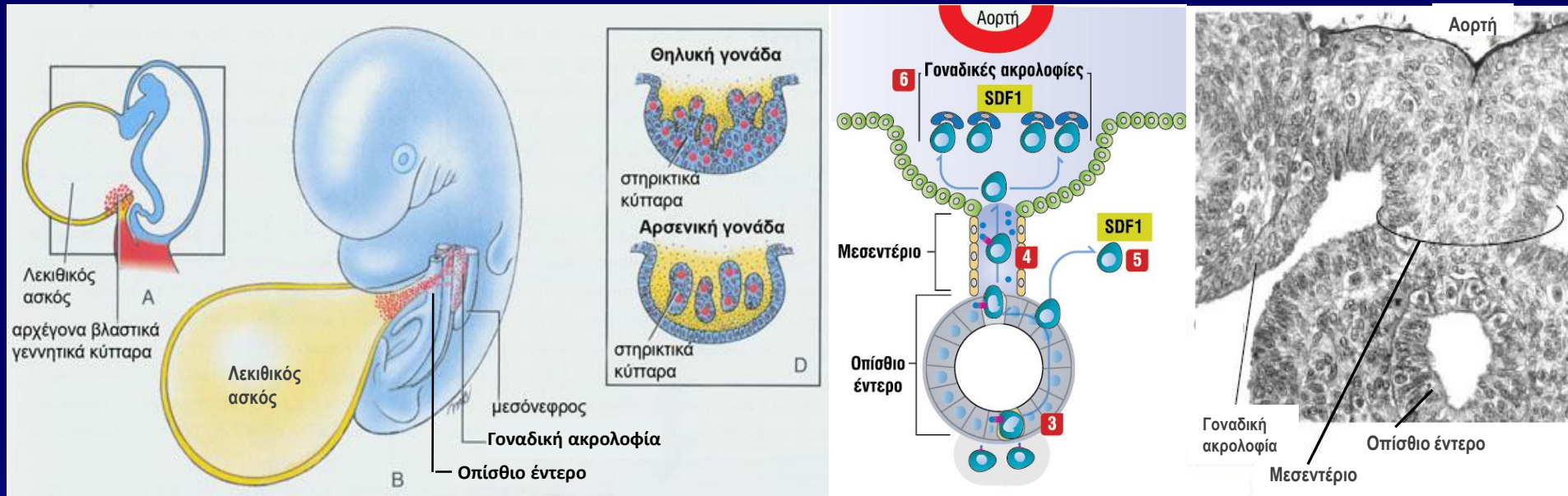
- ΣΤΟΥΣ **όρχεις** (♂)



Αρχέγονα (βλαστικά) γεννητικά κύτταρα

Οι γαμέτες (♀, ♂) κατάγονται από τον ίδιο πρόγονο:

το αρχέγονο (βλαστικό) γεννητικό κύτταρο (*Primordial germ cell*).



Τα αρχέγονα γεννητικά κύτταρα εμφανίζονται στο ανθρώπινο έμβρυο στο **τοίχωμα του λεκιθικού ασκού** στο τέλος της **4^{ης} εβδομάδας** της ανάπτυξης. Από τη θέση αυτή 10-100 κύτταρα **μεταναστεύουν** προς τις αναπτυσσόμενες γονάδες –κατά μήκος του ραχιαίου μεσεντέριου του οπίσθιου εντέρου- όπου φθάνουν στο τέλος της **5^{ης} εβδομάδας** και εισχωρούν σε αυτές στο τέλος της **6^{ης} εβδομάδας** της ανάπτυξης (**αποικισμός**). Κατά την μετανάστευση αυξάνεται ο αριθμός των αρχέγονων γεννητικών κυττάρων μέσω μίτωσης **→** τελικά 2500-5000 εγκαθίστανται στις γονάδες.

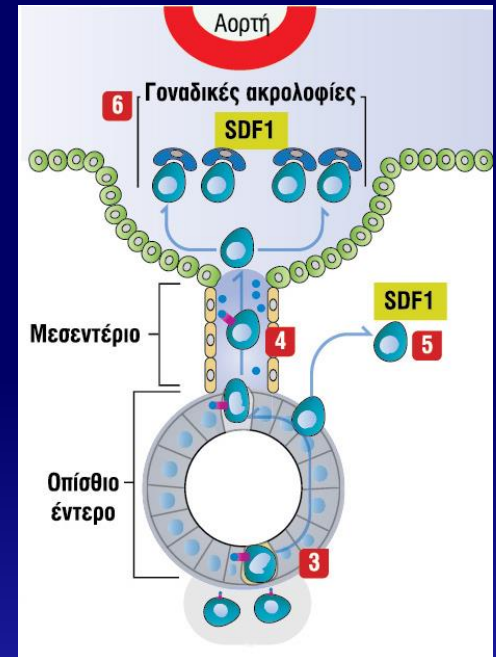
Αρχέγονα γεννητικά κύτταρα (ΑΓΚ)

Πως τα αρχέγονα γεννητικά κύτταρα μεταναστεύουν προς τις γοναδικές ακρολοφίες;

Μέσω ενός χημειοπροσελκυστικού συστήματος :

1. Ο παράγοντας SDF1 (stromal-derived factor 1) που εκφράζεται στις γοναδικές ακρολοφίες και στο παρακείμενο μεσέγχυμα.

2. Η χημειοκίνη CXCR4, που εκφράζεται από τα αρχέγονα γεννητικά κύτταρα, και αποτελεί τον υποδοχέα του SDF1.

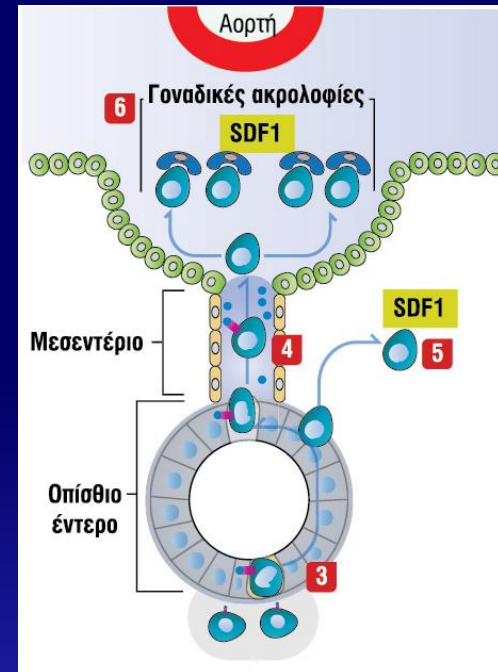


Αρχέγονα γεννητικά κύτταρα (ΑΓΚ)

Πως τα αρχέγονα γεννητικά κύτταρα μεταναστεύουν προς τις γοναδικές ακρολοφίες;

Τρεις επιπλέον παράγοντες εμπλέκονται στη μετανάστευση των αρχέγονων γεννητικών κυττάρων:

1. Ο ρυθμός μετανάστευσης και πολλαπλασιασμού των ΑΓΚ εξαρτάται από την αλληλεπίδραση του υποδοχέα **c-kit** (παράγεται από τα ΑΓΚ) με τον συνδέτη του: τον **παράγοντα των αρχέγονων κυττάρων**, ο οποίος εκφράζεται από τα σωματικά κύτταρα κατά μήκος της μεταναστευτικής πορείας.
2. Η **E-καδερίνη** η οποία εκφράζεται από τα ΑΓΚ είναι απαραίτητη για την μετανάστευσή τους **προς το οπίσθιο έντερο**.
3. Η **ιντεγκρίνη β1**, η οποία εκφράζεται από τα ΑΓΚ, είναι απαραίτητη **για την είσοδό τους στις γοναδικές ακρολοφίες**.



Αρχέγονα βλαστικά γεννητικά κύτταρα

Στις αναπτυσσόμενες γονάδες:

τα αρχέγονα γεννητικά κύτταρα περιβάλλονται από τα επιθηλιακά κύτταρα των αρχέγονων φυλετικών χορδών

αλληλεπίδραση ↓↓

• **Επιθηλιακά κύτταρα των αρχέγονων φυλετικών χορδών**

πολλαπλασιασμός και διαφοροποίηση σε **στηρικτικά κύτταρα**

ωοθηκικά σωματικά **στηρικτικά κύτταρα** (♀)

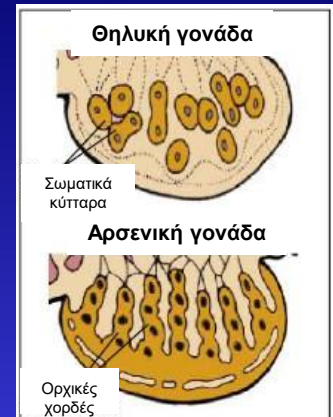
κύτταρα Sertoli (♂)

• **Αρχέγονα βλαστικά γεννητικά κύτταρα**

πολλαπλασιασμός (μιτώσεις)

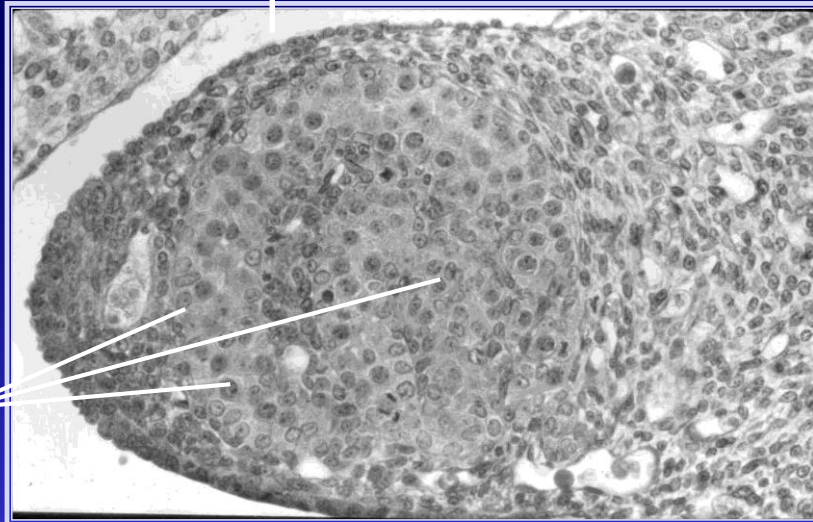
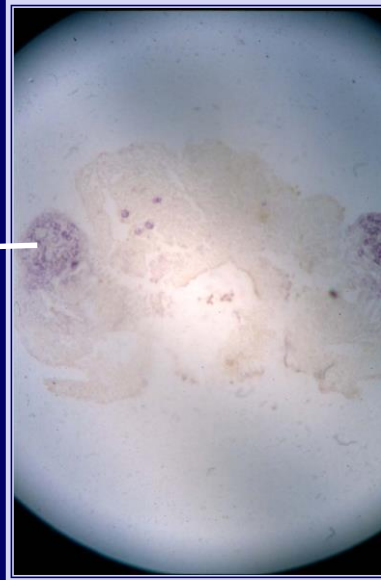
ωογόνια (♀)

σπερματογόνια (♂)



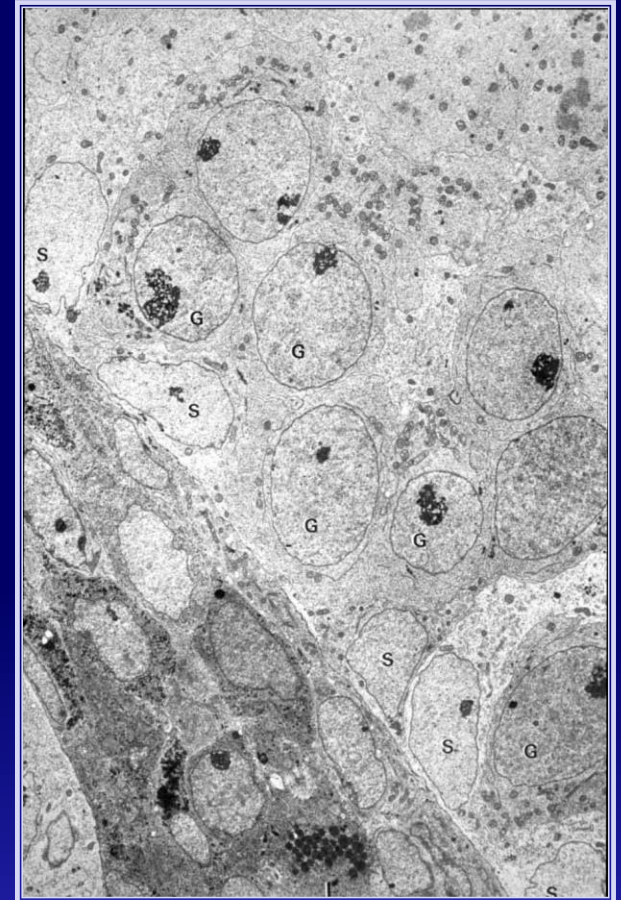
Αρχέγονα βλαστικά γεννητικά κύτταρα

γονάδα



αρχέγονα
βλαστικά
γεννητικά
κύτταρα

ΗΜ Διέλευσης



G: αρχέγονο βλαστικό γεννητικό κύτταρο

S: κύτταρα Sertoli

4 φάσεις γαμετογένεσης

- **Προέλευση** των αρχέγονων βλαστικών γεννητικών κυττάρων και **μετανάστευση-αποικισμός** τους στις αναπτυσσόμενες **γονάδες**
- **Αύξηση του αριθμού** των αρχέγονων βλαστικών γεννητικών κυττάρων μέσω της **μίτωσης**
- **Παραγωγή απλοειδικών** γεννητικών κυττάρων μέσω της **μείωσης**
- **Δομική και λειτουργική ωρίμανση** των γεννητικών κυττάρων (ωαρίων / σπερματοζωαρίων)

Κύκλος γαμετογένεσης

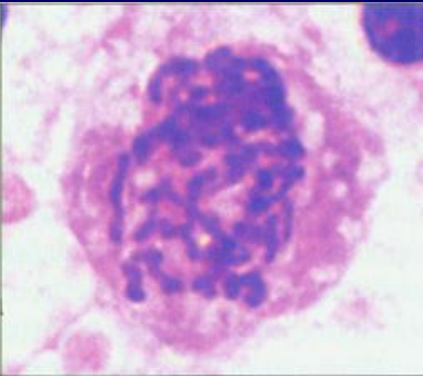
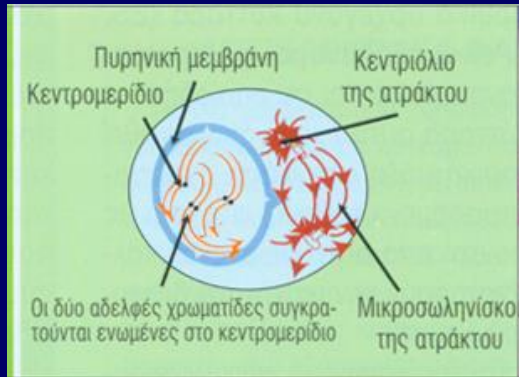
Ο χρόνος που απαιτείται για τη μετατροπή του διπλοειδικού κυττάρου: σπερματογόνιο ή ωογόνιο, σε απλοειδικό γαμέτη: σπερματοζωάριο ή ωάριο, είναι ένας κύκλος γαμετογένεσης.

ΜΙΤΩΣΗ

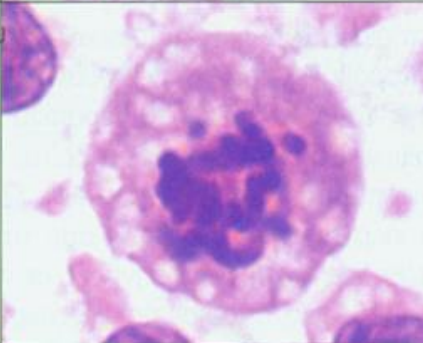
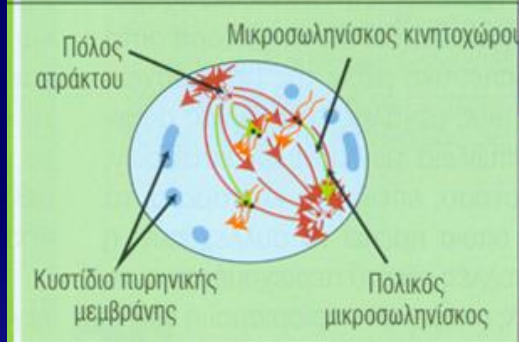
Οπτικό μικροσκόπιο

Μικροσκόπιο αντίθεσης φάσης

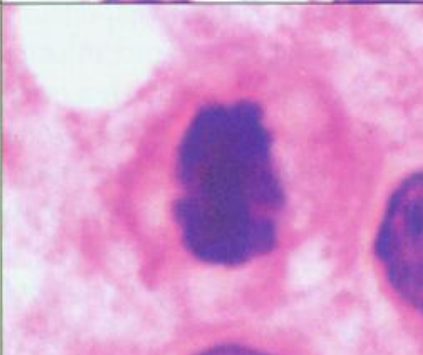
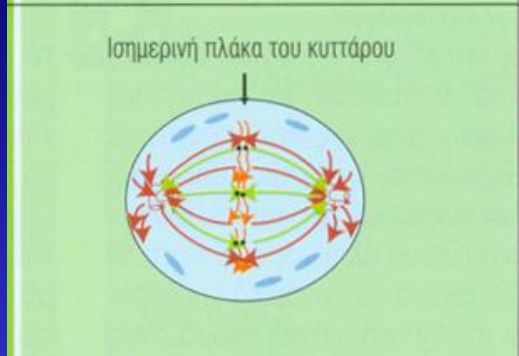
Πρόφαση



Προμετάφαση

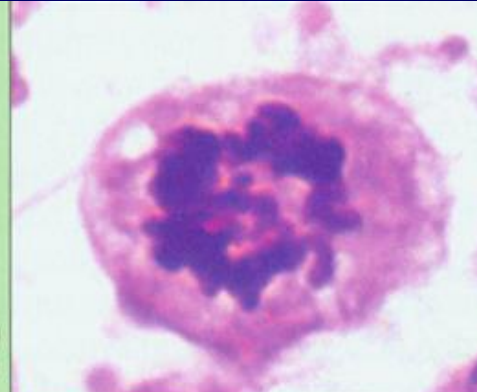


Μετάφαση

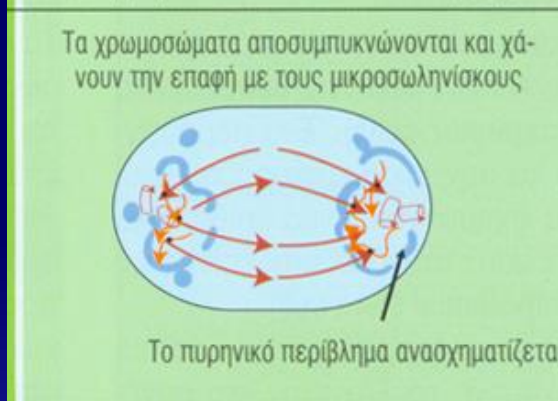


ΜΙΤΩΣΗ

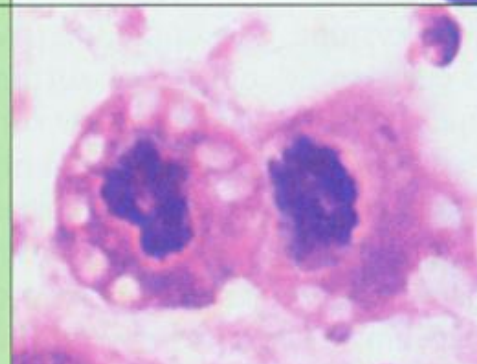
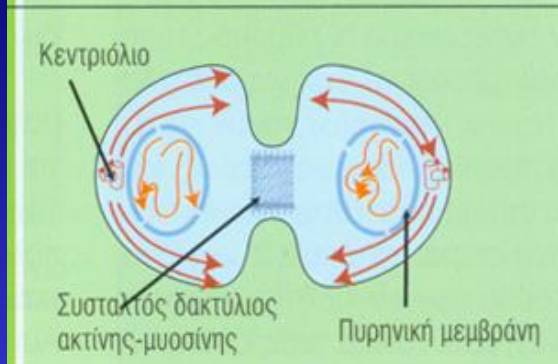
Ανάφαση




Τελόφαση



Κυτταροκίνηση



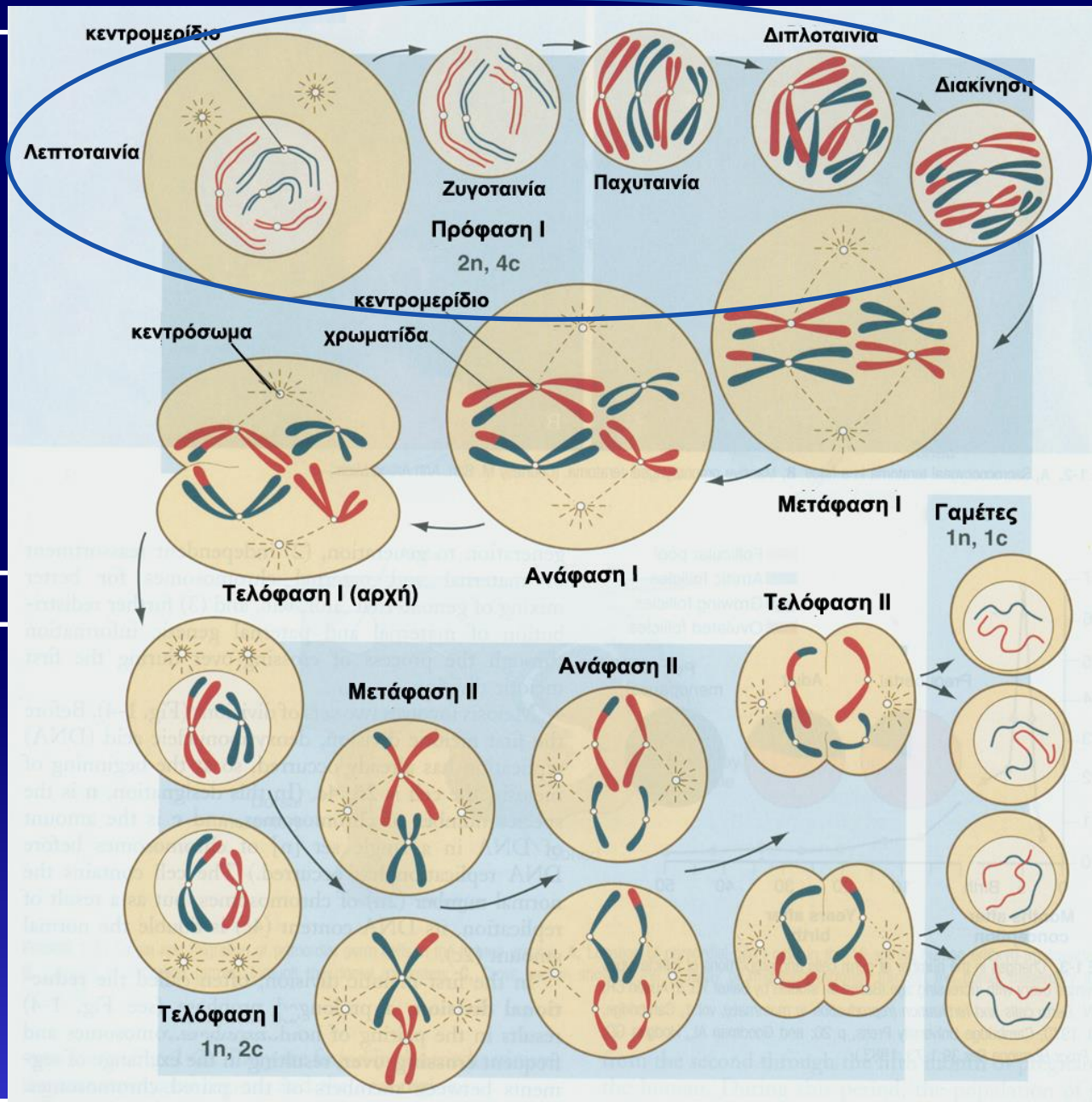
ΜΕΙΩΣΗ

- Πραγματοποιείται **μόνο** στα **γεννητικά κύτταρα**
- **Δύο διαδοχικές** κυτταρικές διαιρέσεις: μείωση I και μείωση II
- Προηγείται **μία** μόνο φάση **διπλασιασμού** του **DNA** (πριν την πρόφαση I)
- Από **ένα διπλοειδικό** κύτταρο (♂: σπερματογόνιο, ♀: ωογόνιο) παράγονται
**4 απλοειδείς γαμέτες** (♂: 4 σπερματοζωάρια ♀: 1 ωάριο + 3 πολικά σωμάτια)

Αποτέλεσμα:

- **Ελάττωση (μείωση)** του αριθμού των χρωμοσωμάτων από **διπλοειδή** ($2n$) σε **απλοειδή** (n)
- **Ανταλλαγή γενετικού υλικού** για τη δημιουργία **γενετικής ποικιλίας** μεταξύ των ατόμων του είδους
- **Τυχαία κατανομή** των **μητρικών και των πατρικών χρωμοσωμάτων** στα θυγατρικά κύτταρα

ΜΕΙΩΣΗ



Μείωση I

Μείωση II

Πρόφαση I

✓ **5 στάδια** : **λεπτοταινία, ζυγοταινία, παχυταινία, διπλοταινία, διακίνηση**

Χαρακτηρίζονται από:

- τον σχηματισμό του **συναπτονηματικού συμπλέγματος** (*synaptonemal complex*)
- τη **σύναψη** (ζευγάρωμα ή σύζευξη) των ομόλογων χρωμοσωμάτων
- τον **επιχiasμό** (*crossing over*) μεταξύ μη αδελφών χρωματίδων των ομόλογων χρωμοσωμάτων
- την **αποσύζευξη** (το διαχωρισμό) των ομόλογων χρωμοσωμάτων

Συναπτονηματικό Σύμπλεγμα (ΣΣ)

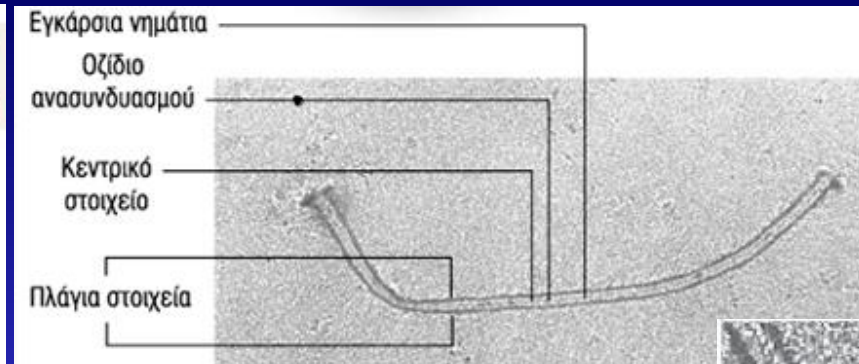
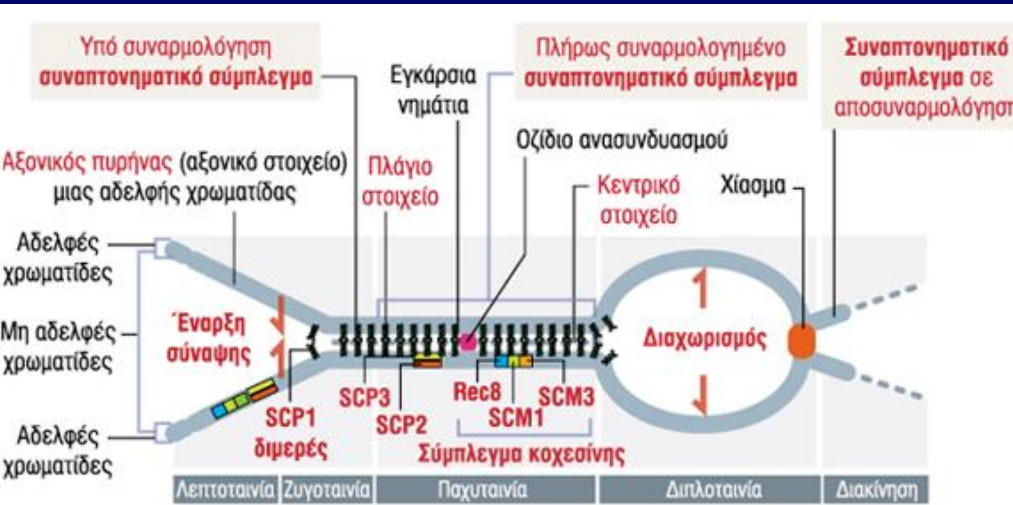
Πρωτεϊνική δομή στον πυρήνα, η οποία συμβάλλει:

- ✓ στη **σύναψη των ομόλογων χρωμοσωμάτων**
- ✓ στον **επιχιασμό** κατά το στάδιο της **παχυταινίας** της πρόφασης I
- ✓ στην **αποσύζευξη** (διαχωρισμό) των ομόλογων χρωμοσωμάτων

• Αποτελείται από **τρία παράλληλα στοιχεία**:

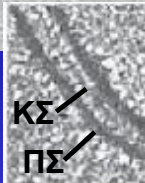
✓ **δύο πλάγια** από πρωτεϊνικό σύμπλεγμα της κοχεσίνης (Rec8, SCM1, SCM3) + SCP2, SCP3
+ **ένα κεντρικό στοιχείο**

✓ ένωση των δύο πλάγιων στοιχείων μεταξύ τους με **λεπτά εγκάρσια νημάτια (SCP1)**



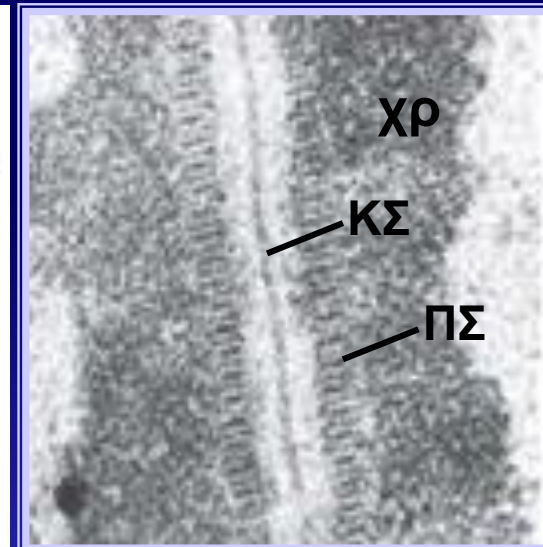
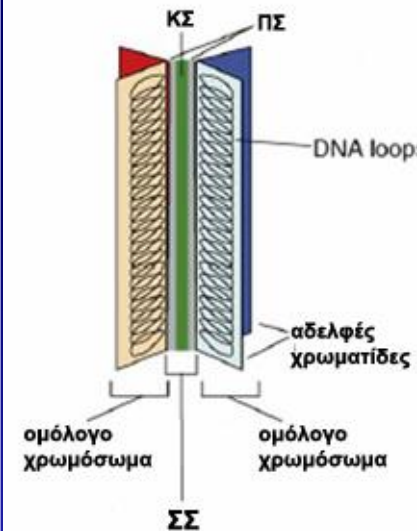
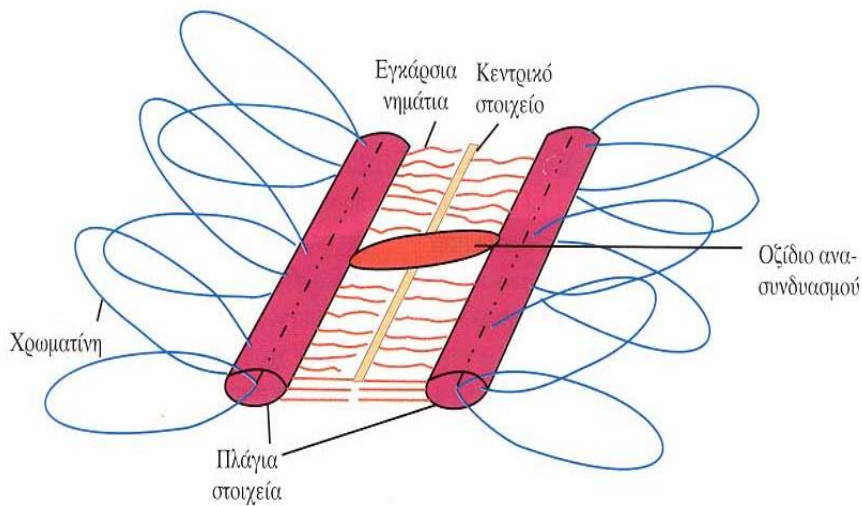
Ηλεκτρονικό Μικροσκόπιο
Διέλευσης

ΠΣ: πλάγιο στοιχείο
ΚΣ: κεντρικό στοιχείο



Συναπτονηματικό Σύμπλεγμα (ΣΣ)

- Οι έλικες της χρωματίνης των συζευγμένων ομολόγων είναι προσκολλημένες στα πλάγια στοιχεία του ΣΣ.
- Ο αριθμός των συναπτονηματικών συμπλεγμάτων ισούται με τον αριθμό των τετράδων, δηλαδή ανέρχεται σε **n/πυρήνα**.

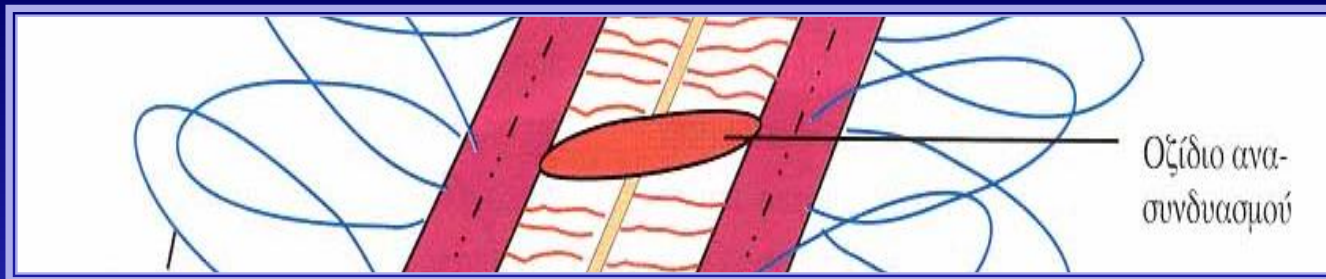


ΠΣ: πλάγιο στοιχείο
ΚΣ: κεντρικό στοιχείο

Ηλεκτρονικό μικροσκόπιο
Διέλευσης

Οξίδιο ανασυνδυασμού

- **Οξίδιο ανασυνδυασμού:** σφαιρική δομή στο κεντρικό στοιχείο του συναπτονηματικού συμπλέγματος κατά την **παχυταινία**.
- Αντιπροσωπεύει **περιοχές** όπου γίνεται **επιχιασμός** (γενετικός ανασυνδυασμός ή αμοιβαία ανταλλαγή)
- Περιέχει τα απαραίτητα ένζυμα για τον επιχιασμό.

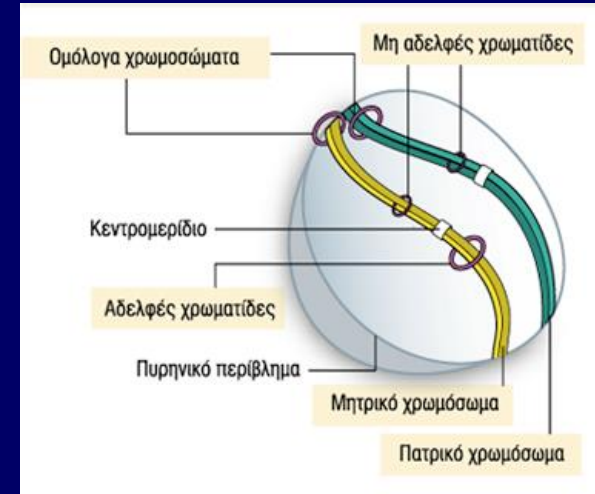


ΜΕΙΩΣΗ Ι

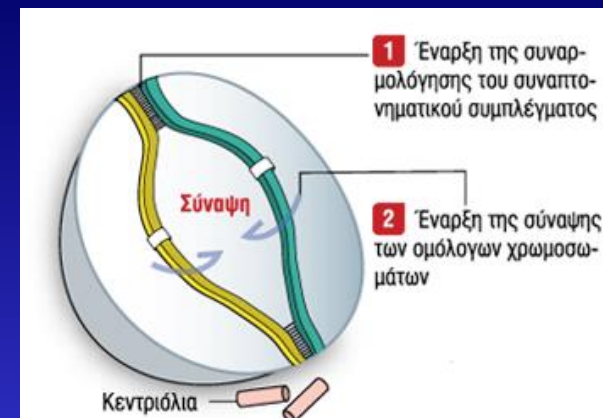
Πρόφαση Ι :

1. Λεπτοταινία: Συμπύκνωση των χρωμοσωμάτων (αποτελούνται από δύο αδελφές χρωματίδες το καθένα). Φαίνονται ως λεπτά νημάτια.

Προσκόλληση των άκρων των χρωμοσωμάτων στην εσωτερική μεμβράνη του πυρηνικού περιβλήματος. Εμφάνιση **πρόδρομων δομών** του συναπτονηματικού συμπλέγματος (ΣΣ). Τα μελλοντικά πλάγια στοιχεία τοποθετούνται κοντά στις αδελφές χρωματίδες

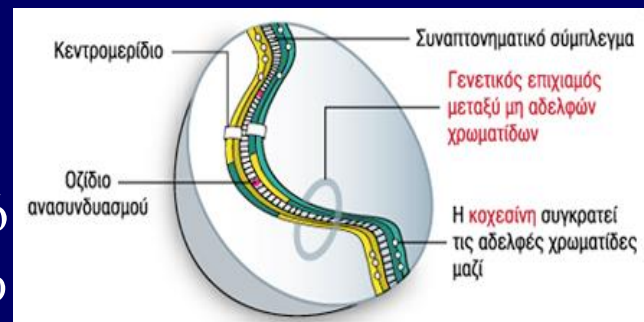


2. Ζυγοταινία: Αρχίζει η **σύναψη** των ομόλογων χρωμοσωμάτων με την **ταυτόχρονη συναρμολόγηση των πλάγιων και κεντρικού στοιχείου του ΣΣ** σε τυχαίες θέσεις μεταξύ των ομόλογων χρωμοσωμάτων.

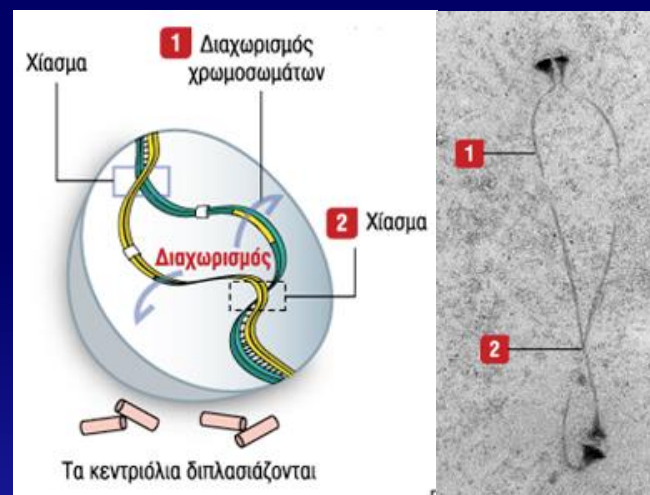


Πρόφαση I (συνέχεια....)

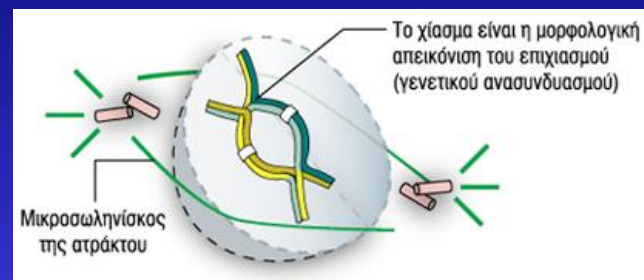
3. Παχυταινία: Ολοκλήρωση της συναρμολόγησης των στοιχείων του ΣΣ, με αποτέλεσμα τα ζεύγη των ομόλογων χρωμοσωμάτων να βρίσκονται σε **πλήρη σύναψη** → ονομάζονται **τετράδες** (αποτελούνται από τέσσερις χρωματίδες). Επιτελείται ο **επιχιασμός** μεταξύ μη αδελφών χρωματίδων.



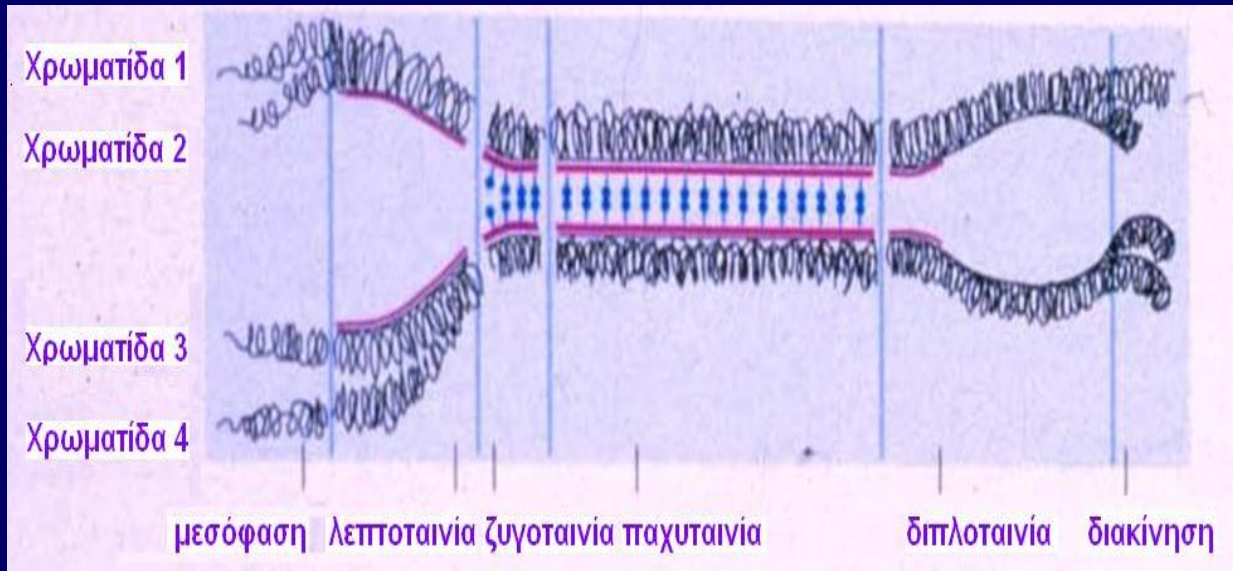
4. Διπλοταινία: Αρχίζει η αποσυναρμολόγηση των στοιχείων του ΣΣ. Τα ομόλογα χρωμοσώματα **διαχωρίζονται** μέχρι μια ορισμένη απόσταση, ενώ **παραμένουν συνδεδεμένα** μέσω των σημείων επιχιασμού. Οι αδελφές χρωματίδες κάθε χρωμοσώματος παραμένουν ενωμένες στα κεντρομερίδια. Τα χρωμοσώματα **αποσυμπυκνώνονται** και γίνεται έντονη **σύνθεση mRNAs και ριβοσωματικού RNA**.



5. Διακίνηση: Μεταβατικό στάδιο από τη διπλοταινία στη μετάφαση I. Τα χρωμοσώματα **συμπυκνώνονται** και η **συνθετική δραστηριότητα διακόπτεται**.



Συναπτονηματικό Σύμπλεγμα στα στάδια της πρόφασης



Λεπτοταινία: Εμφάνιση πρόδρομων δομών του ΣΣ. Τα μελλοντικά πλάγια στοιχεία τοποθετούνται κοντά στις αδελφές χρωματίδες

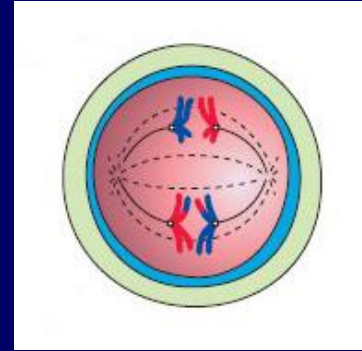
Ζυγοταινία: Διαδικασία συναρμολόγησης των πλάγιων στοιχείων με το κεντρικό

Παχυταινία: Ολοκλήρωση της συναρμολόγησης των στοιχείων του ΣΣ. Σύναψη ομολόγων χρωμοσωμάτων σε όλο το μήκος τους. Πραγματοποιείται ο επιχιασμός (γενετικός ανασυνδυασμός)

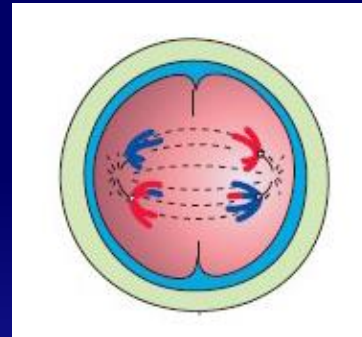
Διπλοταινία: Αποσυναρμολόγηση του ΣΣ, διαχωρισμός των ομολόγων χρωμοσωμάτων

ΜΕΙΩΣΗ I (συνέχεια..)

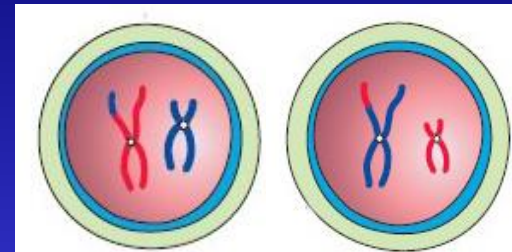
Μετάφαση I: Η πυρηνική μεμβράνη κατακερματίζεται. Οι τετράδες διατάσσονται στην άτρακτο, στο επίπεδο της ισημερινής πλάκας του κυττάρου. Η συμπύκνωση των χρωμοσωμάτων είναι μέγιστη και διακρίνονται τα χιάσματα.



Ανάφαση I: τα **ομόλογα χρωμοσώματα χωρίζονται** και μετακινούνται προς τους αντίθετους πόλους. Οι αδελφές χρωματίδες είναι ενωμένες στο κεντρομερίδιο.



Τελόφαση I: Αποτέλεσμα: 2 θυγατρικά κύτταρα. Κάθε θυγατρικό κύτταρο έχει **n** χρωμοσώματα. Το καθένα αποτελείται από δύο αδερφές χρωματίδες (**2c**) ενωμένες στο κεντρομερίδιο.



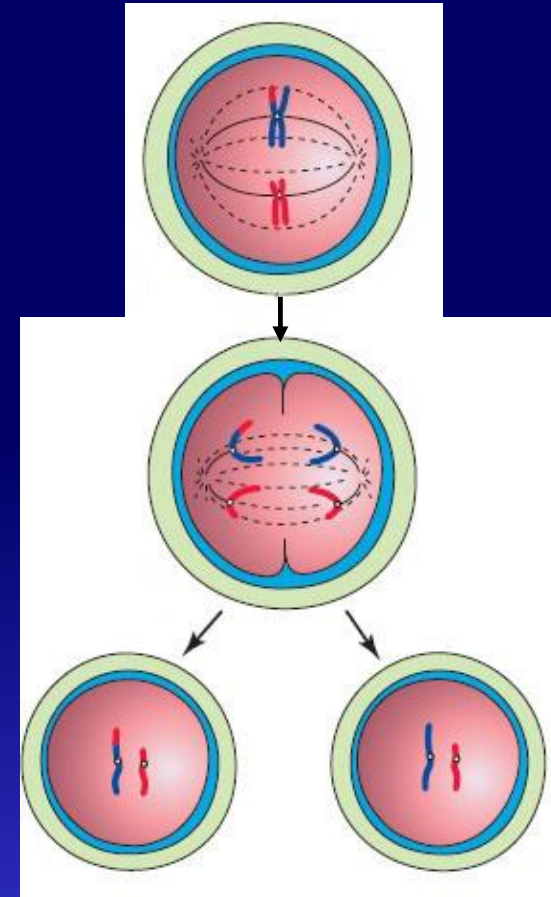
ΜΕΙΩΣΗ II

Τα **αυξημένα** επίπεδα του παράγοντα **MPF** (Maturation Promoting Factor) στα γεννητικά κύτταρα **εμποδίζουν** την αποκατάσταση του πυρήνα **μεταξύ των δύο μειωτικών διαιρέσεων**.

Μετάφαση II: Τα χρωμοσώματα διατάσσονται στη δεύτερη άτρακτο στο επίπεδο της ισημερινής πλάκας του κυττάρου.

Ανάφαση II: τα **κεντρομερίδια διαχωρίζονται** και οι αδελφές χρωματίδες κάθε χρωμοσώματος μετακινούνται προς τους αντίθετους πόλους.

Τελόφαση II: Αποτέλεσμα: 4 κύτταρα (γαμέτες) με **n** χρωμοσώματα μονής χρωματίδας (**1c**).



Η συμπεριφορά των φυλετικών χρωμοσωμάτων κατά τη μείωση

➤ Στο θηλυκό άτομο:

τα δύο **X χρωμοσώματα** συμπεριφέρονται ως **αυτοσώματα**.

➤ Στο αρσενικό άτομο:

τα φυλετικά χρωμοσώματα **X και Y**, παρουσιάζουν ομολογία στα τελικά άκρα των βραχέων σκελών τους → **ψευδοαυτοσωματική περιοχή** → **σύναψη** → **επιχιασμός**

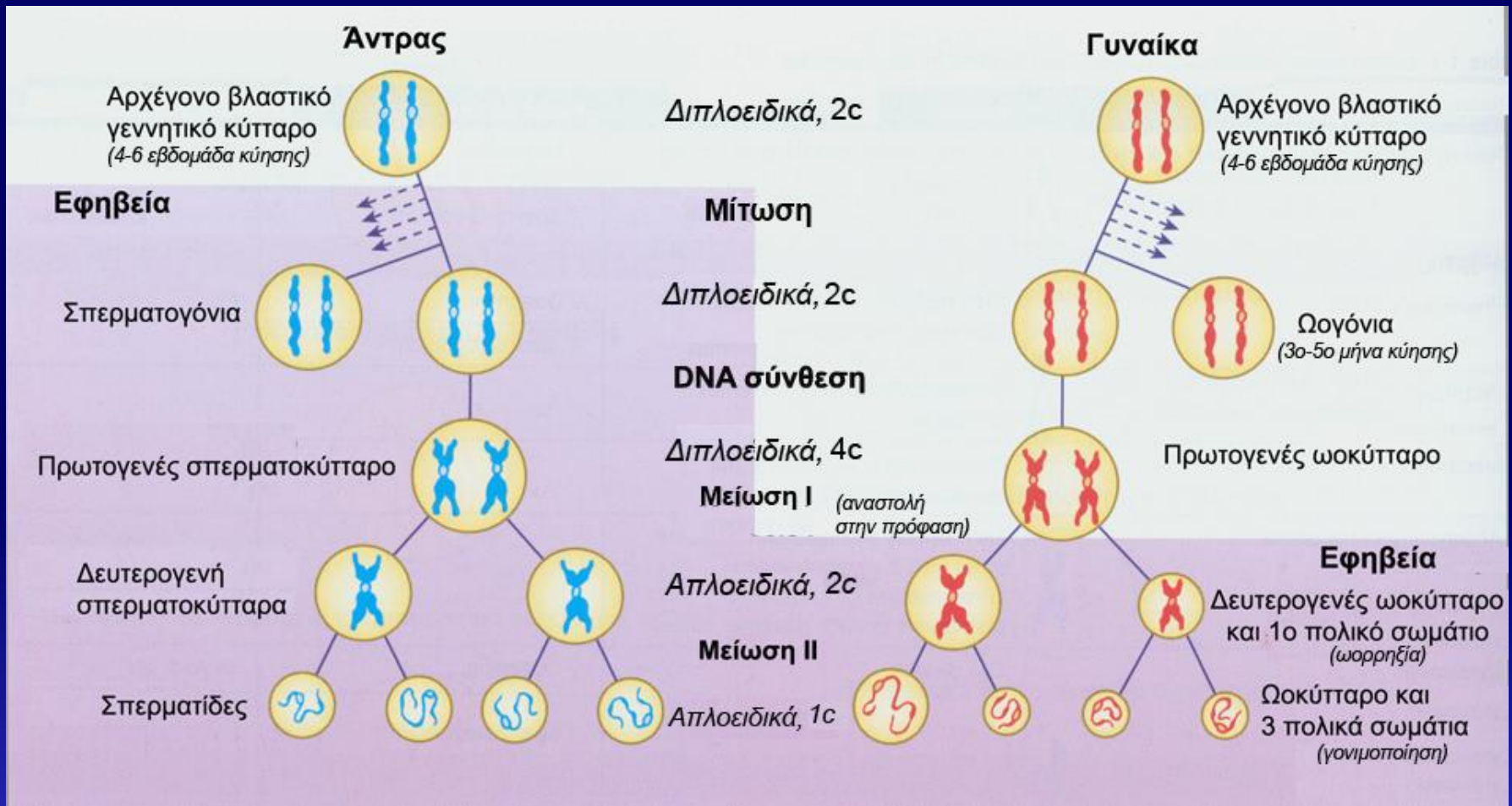
Το υπόλοιπο τμήμα τους δεν παρουσιάζει ομολογία.

Πριν την πρόφαση I, τα μη ομόλογα τμήματα συμπυκνώνονται στο *φυλετικό κυστίδιο* (εντοπίζεται κοντά στην πυρηνική μεμβράνη). Έτσι παραμένουν μεταγραφικά αδρανή, ώστε να αποφεύγεται κάθε πιθανός ανασυνδυασμός.

Σύγκριση Μίτωσης / Μείωσης

Μίτωση	Μείωση
Γίνεται στα σωματικά κύτταρα	Γίνεται στα γεννητικά κύτταρα
Παράγονται διπλοειδή (2n) κύτταρα	Παράγονται απλοειδείς (n) γαμέτες
Μία κυτταρική διαίρεση	Δύο κυτταρικές διαιρέσεις
Η πρόφαση διαρκεί 30 min	Στα αρσενικά άτομα , η πρόφαση I διαρκεί 10 μέρες . Στα θηλυκά άτομα , η πρόφαση I διαρκεί χρόνια
Δεν γίνεται σύναψη ομόλογων χρωμοσωμάτων	Κατά τη ΜΙ γίνεται σύναψη ομόλογων χρωμοσωμάτων και προκύπτουν τετράδες
Δεν γίνεται γενετικός ανασυνδυασμός	Γίνεται γενετικός ανασυνδυασμός
Προκύπτουν όμοια θυγατρικά κύτταρα σε σχέση με τα πατρικά	Παράγονται διαφορετικά θυγατρικά κύτταρα (γενετική ποικιλία) σε σχέση με τα πατρικά

Χρονικό πλαίσιο γαμετογένεσης μεταξύ άντρα και γυναίκας



Σπερματογένεση / Ωογένεση

Σπερματογένεση

Ωογένεση

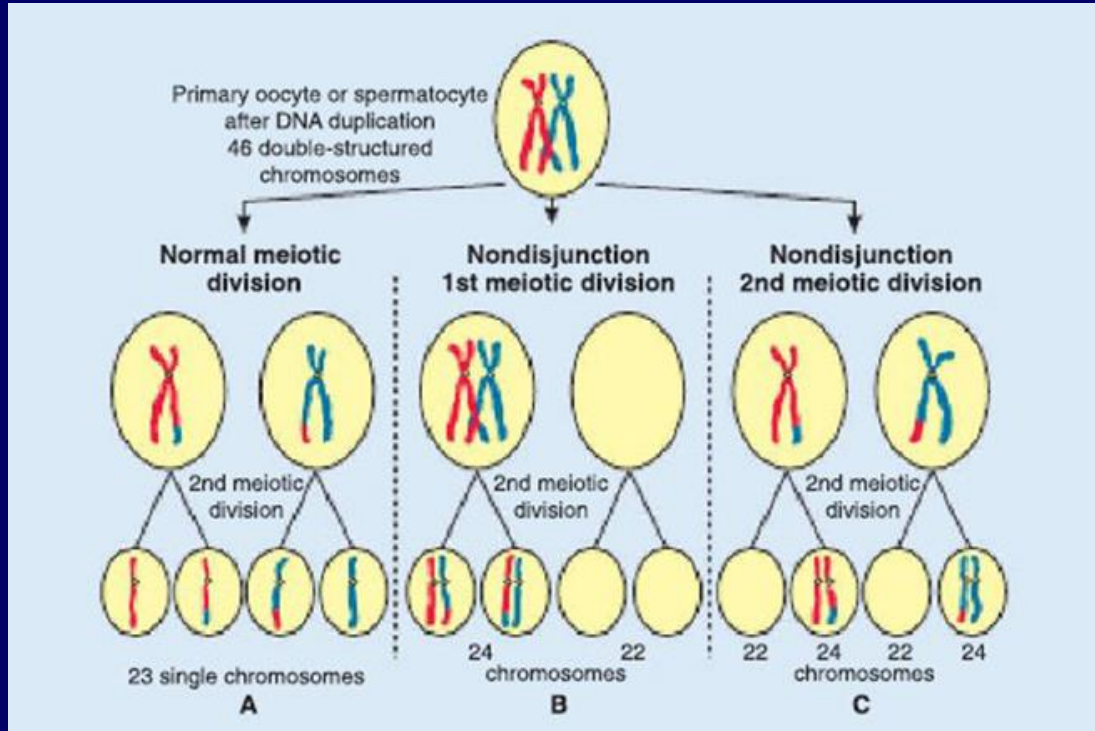
Ομοιότητες

- Ίδια διαδρομή μετανάστευσης των αρχέγονων βλαστικών γεννητικών κυττάρων
- Αύξηση αριθμού σπερματογονίων / ωογονίων με μιτώσεις

Διαφορές

Σπερματογένεση	Ωογένεση
Αρχίζει στην εφηβεία Είναι συνεχής	Αρχίζει στην εμβρυική ζωή Είναι ασυνεχής (1 ^η αναστολή: στη διπλοταινία της πρόφασης I → συνέχιση κατά την ωορρηξία 2 ^η αναστολή: στη μετάφαση II συνέχιση κατά την γονιμοποίηση)
Σπερματοζωάρια: όμοια σε μέγεθος	Ωοκύτταρο > πολικά σωμάτια

Ανωμαλίες διαχωρισμού χρωμοσωμάτων κατά τη μείωση



- Ανωμαλία διαχωρισμού των δύο ομόλογων χρωμοσωμάτων κατά τη μείωση I
- Ανωμαλία διαχωρισμού των δύο αδελφών χρωματίδων κατά τη μείωση II



Αποτέλεσμα: κάποιοι γαμέτες έχουν 24 χρωμοσώματα και κάποιοι 22 χρωμοσώματα

- Κατά τη γονιμοποίηση, εάν γαμέτης με 23 χρωμοσώματα ενωθεί με γαμέτη με 24 ή 22 χρωμοσώματα, τότε προκύπτει ζυγώτης με 47 χρωμοσώματα (**τρισωμία**) ή 45 χρωμοσώματα (**μονοσωμία**) αντίστοιχα.

Τρισωμία 18 - Σύνδρομο Edwards

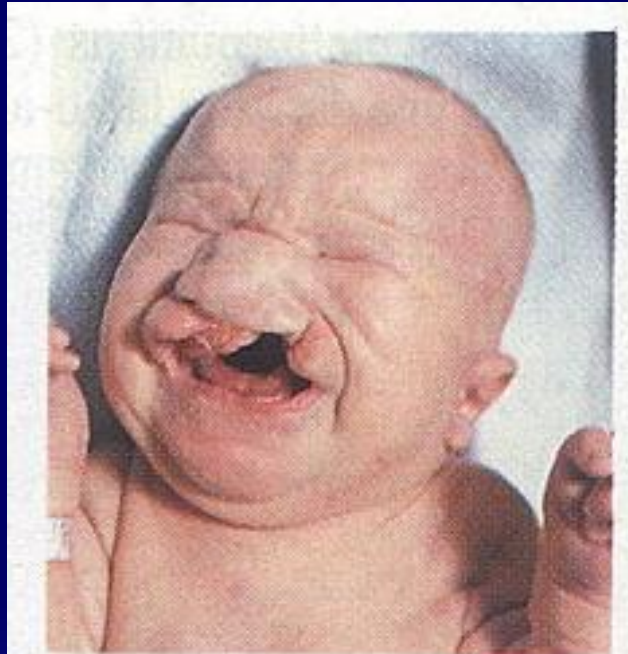


Δυσμορφίες:

- Μικρογναθία
- Χαμηλή πρόσφυση ώτων
- Κοντό στέρνο
- Σφιγμένα χέρια και εφίπτευση του δείκτη και του 5^{ου} δάκτυλου
- Δυσπλασίες καρδιάς, νεφρών

Το νεογνό καταλήγει τον 1^ο -2^ο μήνα

Τρισωμία 13 - Σύνδρομο Patau



3. Trisomie 13

Δυσμορφίες:

- Μικροφθαμία
- Σχιστία του χείλους και της υπερώας
- Ανώμαλα ότα με χαμηλή πρόσφυση
- Σφιγμένα χέρια και πολυδακτυλία
- Δυσπλασίες καρδιάς

Το νεογνό καταλήγει τον 1^ο μήνα