

Προετοιμασία για την κύηση

Στον άνθρωπο, η κύηση αρχίζει με τη ένωση ενός ωαρίου και ενός σπερματοζωαρίου, με μια μακρά προετοιμασία να προηγείται αυτού του γεγονότος. Κατ' αρχάς, τα γεννητικά κύτταρα του άρρενος και του θηλεος πρέπει να υποστούν μια μακρά σειρά αλλαγών (**γαμετογένεση, gametogenesis**), οι οποίες τα μετατρέπουν σε γενετικώς και φαινοτυπικώς ώριμους **γαμέτες (gametes)**, ικανούς να συμμετάσχουν στη διεργασία της γονιμοποίησης. Στη συνέχεια, οι γαμέτες πρέπει να απελευθερωθούν από τις γονάδες και να οδεύσουν προς το ανώτερο τμήμα του ωαγωγού, όπου κανονικά επέρχεται η γονιμοποίηση. Τέλος, το γονιμοποιημένο ωάριο, το οποίο πλέον ονομάζεται **έμβρυο (embryo)**, πρέπει να εισέλθει στη μήτρα, όπου εισχωρεί στον βλεννογόνο (**εμφύτευση, implantation**) προκειμένου να αρχίσει να τρέφεται από τη μητέρα. Όλα αυτά τα γεγονότα αφορούν αλληλεπιδράσεις μεταξύ των γαμετών ή του εμβρύου και του σώματος της μητέρας στο οποίο ανήκουν. εξαρτώμενα ή επηρεαζόμενα από τις ορμόνες των γονέων. Στο παρόν κεφάλαιο, η προσοχή επικεντρώνεται στη γαμετογένεση και στις ορμονικές τροποποιήσεις του σώματος, που καθιστούν εφικτή την αναπαραγωγή.

Γαμετογένεση

Η γαμετογένεση συνήθως διαιρείται σε τέσσερεις φάσεις: (1) εξωεμβρυϊκή προέλευση των γεννητικών κυττάρων και μετανάστευσή τους στις γονάδες, (2) αύξηση του αριθμού των γεννητικών κυττάρων με μιτώσεις, (3) υποδιπλασιασμός του αριθμού των χρωμοσωμάτων μέσω της μείωσης, και (4) δομική και λειτουργική ωρίμαση των ωαρίων και των σπερματοζωαρίων. Η πρώτη φάση της γαμετογένεσης είναι πανομοιότυπη στα δύο φύλα, ενώ υπάρχουν διακριτές διαφορές κατά τις τρεις τελευταίες φάσεις μεταξύ θηλεος και άρρενος.

Φάση 1: Προέλευση και μετανάστευση των γεννητικών κυττάρων

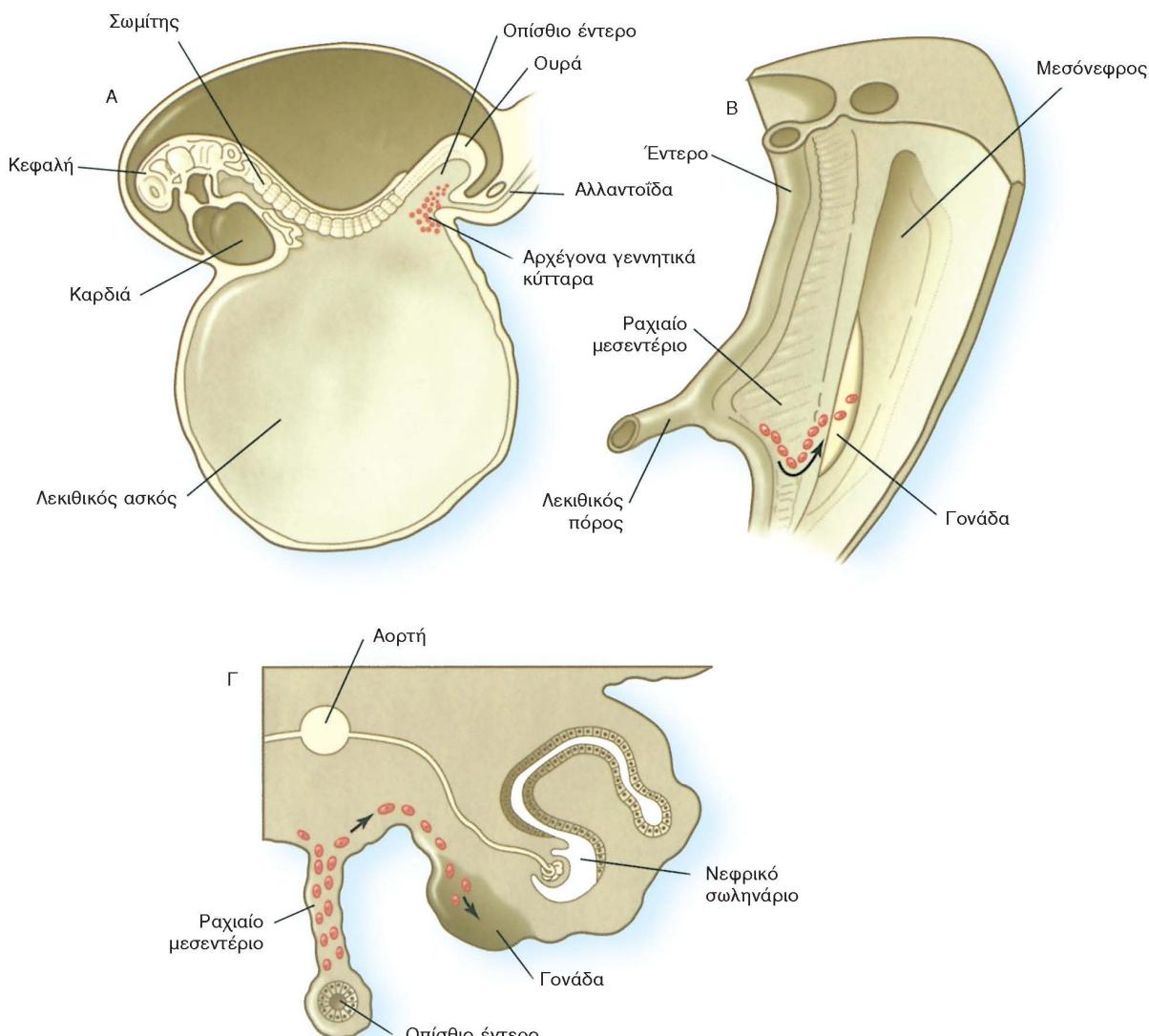
Τα **αρχέγονα γεννητικά κύτταρα (primordial germ cells)** που είναι οι πρώτες αναγνωρίσιμες πρόδρομες

μορφές γαμετών εμφανίζονται εκτός των γονάδων και μεταναστεύουν σε αυτές κατά τα πρώιμα στάδια της εμβρυϊκής ανάπτυξης. Στον άνθρωπο, τα αρχέγονα γεννητικά κύτταρα καθίστανται για πρώτη φορά ευκόλως αναγνωρίσιμα 24 ημέρες μετά τη γονιμοποίηση στο ενδόδερμα του λεκιθικού ασκού (**Εικ. 1-1A**), λόγω του μεγάλου μεγέθους τους και της υψηλής περιεκτικότητάς τους στο ένζυμο αλκαλική φωσφατάση. Σε ποντίκια, η προέλευσή τους έχει ανιχνευθεί σε ακόμη προγενέστερο στάδιο ανάπτυξης (βλ. σ. 417). Τα γεννητικά κύτταρα εξέρχονται από τον λεκιθικό ασκό στο επιθήλιο του οπισθίου εντέρου και ύστερα μεταναστεύουν μέσω του ραχιαίου μεσεντερίου, έως ότου φθάσουν στις καταβολές των γονάδων (**Εικ. 1-1B**). Στα ποντίκια, εκτιμάται ότι περίπου 100 κύτταρα εγκαταλείπουν τον λεκιθικό ασκό, και μέσω πολλαπλασιασμού με μιτώσεις (6 έως 7 διαδοχικές κυτταρικές διαιρέσεις), περίπου 4.000 αρχέγονα γεννητικά κύτταρα εισέρχονται στις αρχέγονες γονάδες.

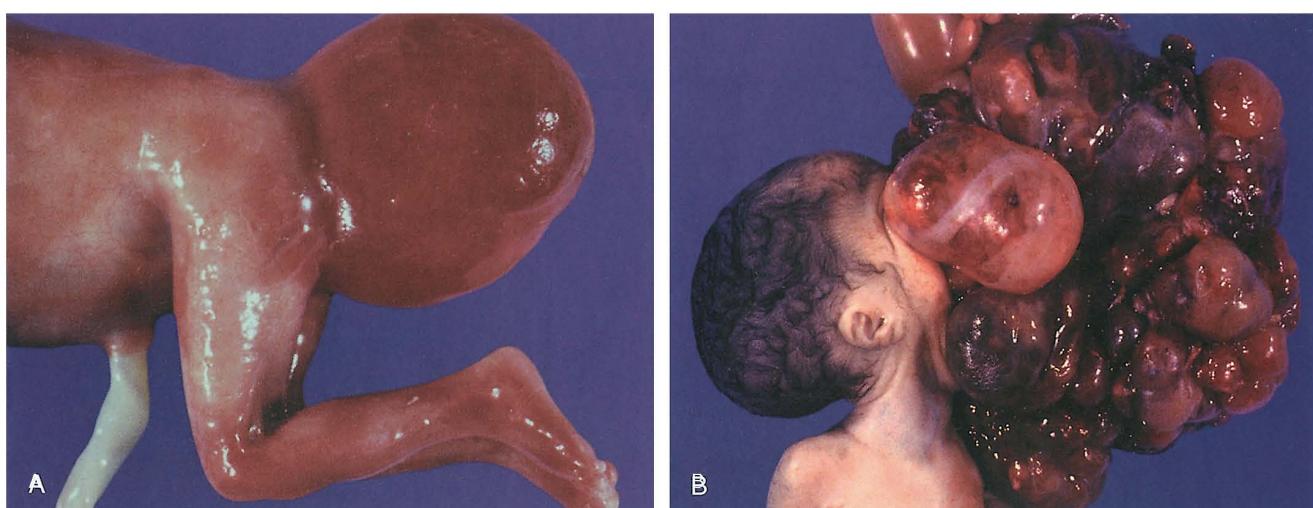
Τα αρχέγονα γεννητικά κύτταρα που οδηγούνται σε λανθασμένη κατεύθυνση και εγκαθίστανται σε εξωγοναδικές θέσεις συνήθως πεθαίνουν, αλλά αν τέτοια κύτταρα επιβιώσουν, είναι δυνατόν να εξελιχθούν σε **τερατώματα (teratomas)**. Τα τερατώματα είναι περίεργοι όγκοι, οι οποίοι περιέχουν ποικιλά μείγματα εξαιρετικά διαφοροποιημένων ιστών, όπως δέρμα, τρίχες, χόνδρο, ακόμη και οδόντες (**Εικ. 1-2**). Απαντούν στο μεσοθωράκιο, στη ιεροκοκκυγική περιοχή, καθώς και στη στοματική περιοχή.

Φάση 2: Αύξηση του αριθμού των γεννητικών κυττάρων με μίτωση

Μετά την άφιξή τους στις γονάδες, τα αρχέγονα γεννητικά κύτταρα αρχίζουν μια φάση γρήγορου μιτωτικού πολλαπλασιασμού. Σε κάθε μιτωτική διαίρεση, κάθε γεννητικό κύτταρο παράγει δύο **διπλοειδείς (diploid)** απογόνους που είναι γενετικώς όμοιοι. Μέσω πολλών επαναλαμβανόμενων μιτωτικών διαιρέσεων, ο αριθμός των αρχέγονων γεννητικών κυττάρων αυξάνει εκθετικά, από εκατοντάδες σε εκατομμύρια. Το πρότυπο του πολλαπλασιασμού μέσω μιτώσεων διαφέρει σημαντικά μεταξύ αρρένων και θηλέων γεννητικών κυττάρων. Τα **ωογόνια (oogonia)**,

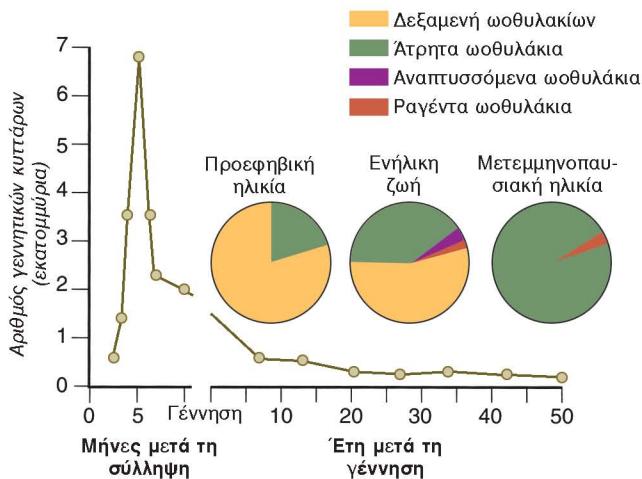


EIKONA 1-1. Προέλευση και μετανάστευση των αρχέγονων γεννητικών κυττάρων στο ανθρώπινο έμβρυο. **A.** Θέση των αρχέγονων γενητικών κυττάρων στο ανθρώπινο έμβρυο σταδίου 16-σωμάτων (μέση οιβελιαία όψη). **B.** Οδός μετανάστευσης (βέλος) διά μέσου του ραχιαίου μεσεντερίου. **C.** Εγκάρσια τομή, στην οποία φαίνεται η μεταναστευτική οδός (βέλη) διά μέσου του ραχιαίου μεσεντερίου μέχρι τη γονάδα.



EIKONA 1-2. **A.** Ιεροκοκκυγικό τεράτωμα σε όψιμο έμβρυο. **B.** Ευμέγεθες στοματοφαρυγγικό τεράτωμα (Ευγενική παραχώρηση: M. Barr, Ann Arbor, Michigan).

4 Μέρος Ι—Πρώιμα στάδια της ανάπτυξης και εμβρυομητρική σχέση



ΕΙΚΟΝΑ 1-3. Άλλαγές στον αριθμό των γεννητικών κυττάρων και στις αναλογίες των τύπων ωοθυλακίων στην ανθρώπινη ωοθήκη καθώς αυξάνεται η ηλικία. (Βασισμένη στις μελέτες Baker TG: In Austin CR, Short RV: *Germ cells and fertilization (reproduction in mammals)*, vol 1, Cambridge, England, 1970, Cambridge University Press, p 20· και Goodman AL, Hodgen GD: *Recent Progr Hormone Res* 39:1-73, 1983).

όπως ονομάζονται τα μιτωτικώς ενεργά γεννητικά κύτταρα του θήλεος, διανύουν μια περίοδο έντονης μιτωτικής δραστηριότητας στην εμβρυϊκή ωοθήκη, από τον δεύτερο έως τον πέμπτο μήνα της κυήσεως στον άνθρωπο. Κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου, ο πληθυσμός των γεννητικών κυττάρων αυξάνεται από μερικές μόνο χιλιάδες σε περίπου 7 εκατομμύρια (Εικ. 1-3). Ο αριθμός αυτός αντιπροσωπεύει τον μέγιστο αριθμό γεννητικών κυττάρων που διαθέτουν οι ωοθήκες στη διάρκεια της ζωής τους. Λίγο αργότερα, πολλά ωογόνια υφίστανται φυσιολογικό εκφυλισμό, ο οποίος ονομάζεται **ατρησία** (atresia). Η ατρησία των γεννητικών κυττάρων είναι ένα διαρκές χαρακτηριστικό γνώρισμα του ιστολογικού τοπίου της ανθρώπινης ωοθήκης, μέχρι την εμμηνόπαυση.

Τα **σπερματογόνια** (spermatogonia), που είναι στον άρρενα τα αντίστοιχα κύτταρα των ωογονίων, ακολουθούν ένα πρότυπο πολλαπλασιασμού μέσω μιτώσεων που διαφέρει σημαντικά από εκείνο του θήλεος. Οι μιτώσεις εκκινούν επίσης νωρίς στον εμβρυϊκό όρχι, σε αντίθεση όμως με τα θήλεα γεννητικά κύτταρα, τα άρρενα γεννητικά κύτταρα διατηρούν την ικανότητά τους να διαιρούνται καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής. Τα σπερματικά σωληνάρια των όρχεων επενδύονται από έναν βλαστικό πληθυσμό, τα σπερματογόνα. Αρχής γενομένης από την εφηβεία, υποπληθυσμοί σπερματογονίων υφίστανται περιοδικώς κύματα μιτώσεων. Οι απόγονοι αυτών των διαιρέσεων εισέρχονται σε μείωση ως συγχρονισμένες ομάδες. Αυτό το σχέδιο μιτώσεων των σπερματογονίων συνεχίζεται καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής.

Φάση 3: Υποδιπλασιασμός του αριθμού των χρωμοσωμάτων μέσω της μείωσης Στάδια της μείωσης

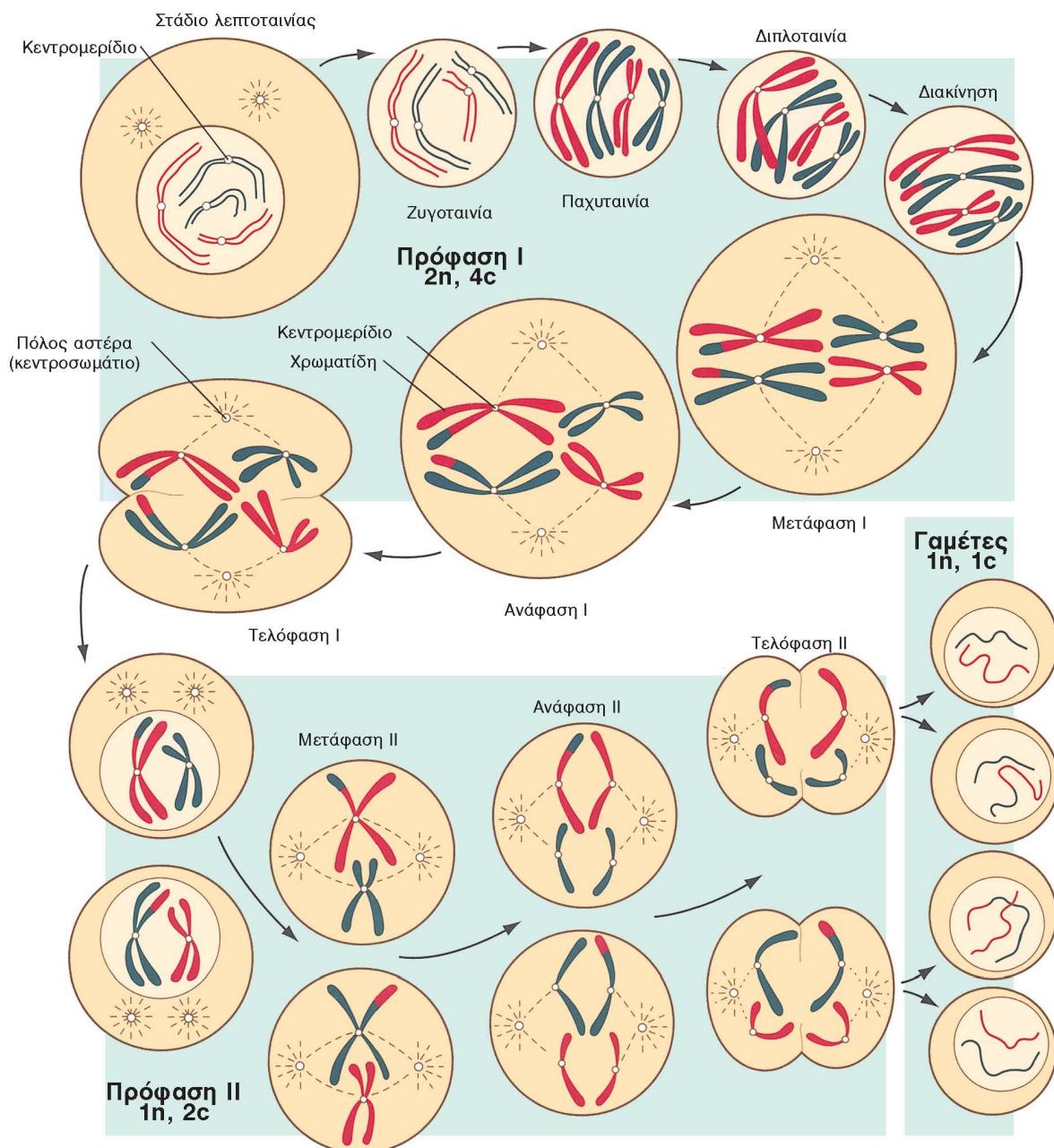
Η βιολογική σημασία της μειωτικής διεργασίας στον άνθρωπο είναι παρόμοια με αυτή σε άλλα βιολογικά είδη.

Πρωταρχικής σημασίας είναι (1) η μείωση του αριθμού των χρωμοσωμάτων από τον διπλοειδή (2n) στον **απλοειδή (haploid)** (1n) αριθμό, έτσι ώστε ο αριθμός χρωμοσωμάτων του βιολογικού είδους να διατηρείται σταθερός από γενεά σε γενεά, (2) η τυχαία ανακατάταξη των χρωμοσωμάτων μητρικής και πατρικής προέλευσης για την καλύτερη ανάμειξη των γενετικών χαρακτηριστικών, και (3) η περαιτέρω ανακατανομή των μητρικών και πατρικών γενετικών πληροφοριών μέσω της διεργασίας του επιχιασμού κατά την πρώτη μειωτική διαίρεση.

Η μείωση περιλαμβάνει δύο διαδοχικές κυτταρικές διαιρέσεις (Εικ. 1-4). Πριν από την πρώτη μειωτική διαίρεση, έχει ήδη πραγματοποιηθεί ο διπλασιασμός του δεσοξυριβονουκλεϊκού οξέος (DNA), οπότε, στην αρχή της μείωσης, το κύτταρο είναι 2n, 4c (Σύμφωνα με αυτή τη σύμβαση, **n** είναι ο αριθμός χρωμοσωμάτων του βιολογικού είδους και **c** είναι η ποσότητα DNA που περιλαμβάνεται σε μία και μόνο ομάδα [n] χρωμοσωμάτων προτού επέλθει διπλασιασμός του DNA). Το κύτταρο περιέχει τον κανονικό αριθμό χρωμοσωμάτων (2n), αλλά, λόγω του αναδιπλασισμού, το περιεχόμενό του σε DNA (4c) είναι διπλάσιο του φυσιολογικού (2c).

Κατά την πρώτη μειωτική διαίρεση, η οποία συχνά αποκαλείται καθ' αυτή **μειωτική διαίρεση (reductional division)**, μια παρατεταμένη πρόφαση (βλ. Εικ. 1-4) οδηγεί στον σχηματισμό ζευγών μεταξύ ομολόγων χρωμοσωμάτων και σε συνχονύς **επιχιασμούς (crossing-over)**, που έχουν ως αποτέλεσμα την ανταλλαγή τμημάτων μεταξύ των μελών του ζεύγους χρωμοσωμάτων. Επιχιασμοί παραπορούνται ακόμη και στα φυλετικά χρωμοσώματα. Το φαινόμενο λαμβάνει χώρα σε μια μικρή περιοχή, ομόλογη μεταξύ των χρωμοσωμάτων X και Y. Ο επιχιασμός δεν είναι εντελώς τυχαία διεργασία. Αντιθέτως, παρατηρείται σε ειδικές θέσεις κατά μήκος των χρωμοσωμάτων, οι οποίες είναι γνωστές ως **θερμά σημεία (hot spots)**. Η θέση τους εξαρτάται από τη διαμόρφωση των πρωτεΐνων που οργανώνουν τα χρωμοσώματα κατά τα πρώτα στάδια της μείωσης. Μία από αυτές τις πρωτεΐνες είναι η **κοεσίν (cohesin)**, η οποία βοηθά τις αδελφές χρωματίδες να κρατηθούν μαζί κατά τη διαίρεση. Η υπερμεθυλίωση των ιστονών στη χρωματίνη καταδεικνύει ειδικές θέσεις θραύσης του DNA και μεταγενέστερης επισκευής του, μετά την ολοκλήρωση του επιχιασμού. Μία άλλη πρωτεΐνη, η **κοντενσίν (condensin)** έχει σημαντικό ρόλο στη συμπίεση των χρωμοσωμάτων, η οποία είναι απαραίτητη προκειμένου να πραγματοποιηθούν οι μιτωτικές και οι μειωτικές διαιρέσεις.

Κατά τη μετάφαση της πρώτης μειωτικής διαίρεσης, τα ζεύγη χρωμοσωμάτων (**τετράδες, tetrads**) παρατάσσονται στη μεταφασική (ισημερινή) πλάκα, έτσι ώστε κατά την ανάφαση I το ένα χρωμόσωμα ενός ομολόγου ζεύγους να κινηθεί προς τον έναν πόλο της ατράκτου και το άλλο χρωμόσωμα του ζεύγους προς τον αντίθετο πόλο. Αυτό αποτελεί μια από τις κύριες διαφορές μεταξύ μιας μειωτικής και μιας μιτωτικής διαίρεσης. Σε μια μιτωτική ανάφαση, το κεντρομερίδιο μεταξύ των αδελφών χρωματίδων κάθε χρωμοσώματος χωρίζεται αφού τα χρωμοσώματα έχουν παραταχθεί στη μεταφασική πλάκα, και μία χρωματίδη από το κάθε χρωμόσωμα μεταναστεύει προς τον κάθε



EIKONA 1-4. Σύνοψη των κυριότερων σταδίων της μείωσης σε ένα σχηματοποιημένο γεννητικό κύτταρο.

πόλο της μιτωτικής ατράκτου. Η δραστηριότητα αυτή έχει ως αποτέλεσμα τα θυγατρικά κύτταρα μετά από μια μιτωτική διαίρεση να είναι γενετικώς όμοια μεταξύ τους, ενώ τα θυγατρικά κύτταρα μετά την πρώτη μειωτική διαίρεση είναι γενετικώς ανόμοια. Κάθε θυγατρικό κύτταρο της πρώτης μειωτικής διαίρεσης περιέχει απλοειδή (1n) αριθμό χρωμοσωμάτων, αλλά κάθε χρωμόσωμα αποτελείται ακόμη από δύο χρωματίδες (2c) συνδεδεμένες με ένα κεντρομερίδιο. Δεν απαιτείται περαιτέρω διπλασιασμός του χρωμοσωματικού DNA μεταξύ πρώτης και δεύτερης μειωτικής διαίρεσης, διότι κάθε απλοειδές θυγατρικό κύτταρο που προκύπτει από την πρώτη μειωτική διαίρεση περιέχει ήδη χρωμοσώματα σε αναδιπλασιασμένη κατάσταση.

Η δεύτερη μειωτική διαίρεση, που ονομάζεται **εξισω-**

τική διαίρεση (equational division), είναι παρόμοια με μια συνηθισμένη μίτωση, με τη μόνη διαφορά ότι πριν από τη διαίρεση το κύτταρο είναι απλοειδές (1n, 2c). Όταν τα χρωμοσώματα παρατάσσονται κατά μήκος της ισημερινής πλάκας στη μετάφαση II, τα κεντρομερίδια μεταξύ των αδελφών χρωματίδων διαιρούνται, επιτρέποντας στις αδελφές χρωματίδες κάθε χρωμοσώματος να μεταναστεύσουν στους αντίθετους πόλους της συσκευής της ατράκτου κατά την ανάφαση II. Κάθε θυγατρικό κύτταρο της δεύτερης μειωτικής διαίρεσης είναι αληθώς απλοειδές (1n, 1c).

Μείωση στο θήλυ

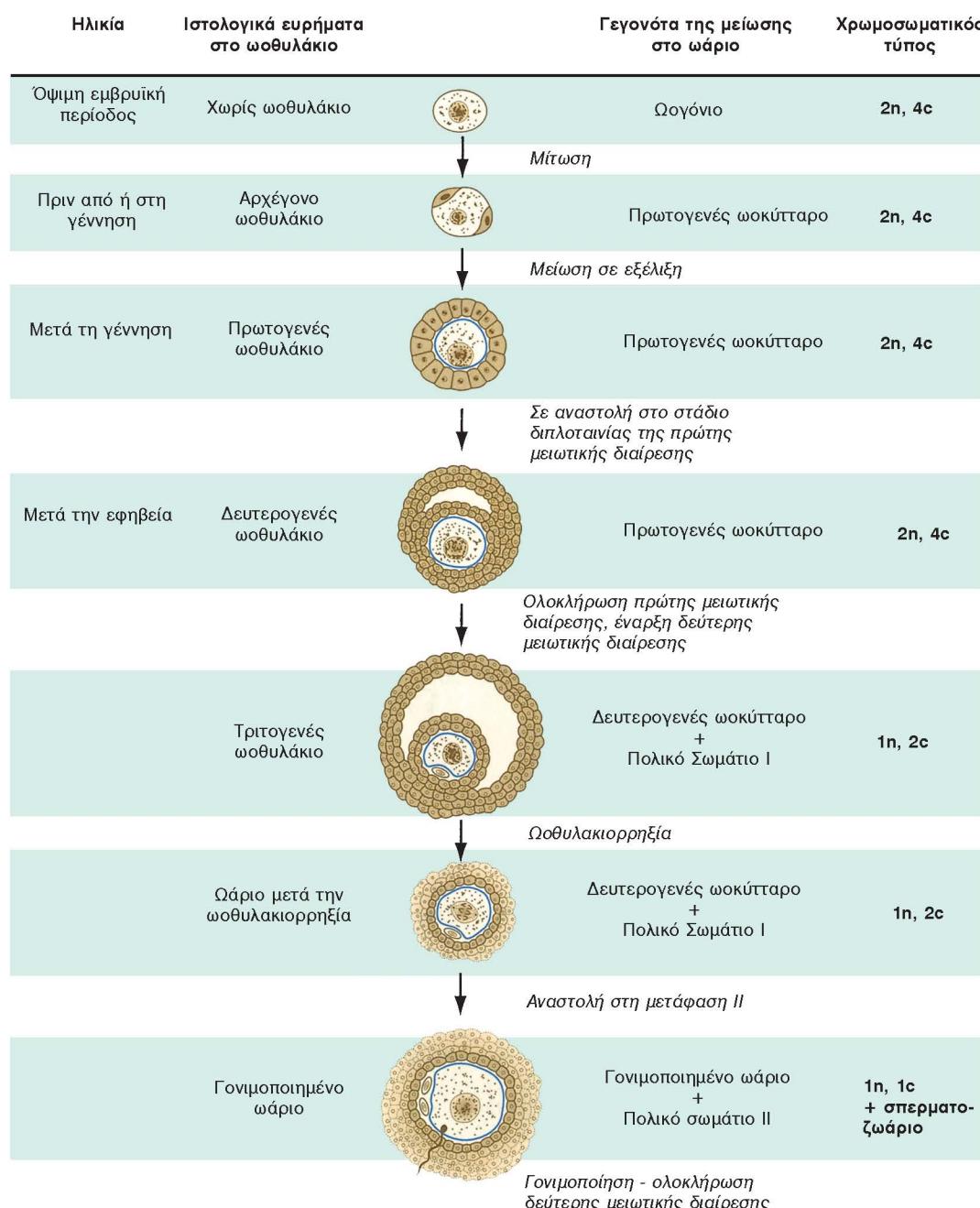
Η μειωτική διεργασία προϋποθέτει και άλλες κυτταρικές δραστηριότητες, εκτός από την ανακατανομή του χρωμο-

6 Μέρος Ι—Πρώιμα στάδια της ανάπτυξης και εμβρυομητρική σχέση

σωματικού υλικού. Αργά κατά την όψιμη εμβρυϊκή περίοδο, τα ωογόνια εισέρχονται στην πρώτη μειωτική διαίρεση και καλούνται πλέον **πρωτογενή** (ή **πρωτοταγή**, δηλαδή πρώτης τάξεως) **ωοκύτταρα** (**primary oocytes**).

Η μείωση στον θήλυ ανθρώπινο οργανισμό είναι ιδιαίτερα χαλαρή διεργασία. Καθώς τα πρωτογενή ωοκύτταρα εισέρχονται στο στάδιο διπλοταινίας της πρώτης μειωτικής διαίρεσης κατά τους πρώτους μήνες μετά τη γέννηση, επέρχεται η πρώτη εκ των δύο αναστολών της μειωτικής διεργασίας (**Εικ. 1-5**). Η αναστολή της μειωτικής διεργασίας στη φάση διπλοταινίας είναι η περίοδος κατά την οποία το πρωτογενές ωοκύτταρο προετοιμάζεται για τις ανάγκες του εμβρύου. Στα ωοκύτταρα των αμφιβίων και άλλων κατώτερων σπονδυλωτών, τα οποία πρέπει να

αναπτυχθούν έξω από το σώμα της μητέρας και συχνά σε εχθρικό περιβάλλον, είναι ιδιαίτερα επωφελές τα πρώτα στάδια της ανάπτυξης να επέρχονται τάχιστα, έτσι ώστε το στάδιο της ανεξάρτητης μετακίνησης και διατροφής να επιτυγχάνεται το συντομότερο δυνατόν. Αυτές οι συνθήκες καθιστούν απαραίτητη μια στρατηγική αποθήκευσης των υλικών που απαιτούνται για τα πρώιμα στάδια της ανάπτυξης πολύ πριν από την ωοθυλακιορρήξια και τη γονιμοποίηση, επειδή η κανονική διεργασία βιοσύνθεσης δεν θα ήταν αρκετά γρήγορη για να εξασφαλίσει την παραγωγή των υλικών που απαιτούνται στο ταχέως αυλακούμενο έμβρυο. Στα είδη αυτά, η λέκιθος συσσωρεύεται, τα γονίδια για την παραγωγή ριβοσωματικού ριβονουκλεϊκού οξέος (rRNA) ενισχύονται, και πολλοί τύποι μορίων



ΕΙΚΟΝΑ 1-5. Σύνοψη των σημαντικών γεγονότων κατά την ωογένεση και την ανάπτυξη των ωοθυλακίων στον άνθρωπο.