

MUNI  
MED

# Úvod do fyziologie reprodukčních funkcí

**doc. MUDr. Markéta Bébarová, Ph.D.**

Fyziologický ústav, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita

# Sylabus – podzim 2023

→ 7 x 2-hod přednáška + závěrečná zkouška formou testu

Týden	Datum	Název přednášky	Vyučující
2	26. 9.	Úvod do reprodukční fyziologie	doc. Bébarová
3	3. 10.	Regulace reprodukčních funkcí	prof. Babula
4	10. 10.	Fyziologie mužského pohlavního ústrojí	dr. Stračina
5	17. 10.	Fyziologie ženského pohlavního ústrojí	dr. Nováková
6	24. 10.	Ovulace, fyziologie oocyty, kapacitace spermií, oplození, fyziologie těhotenství a porodu	prof. Nováková
7	31. 10.	Časný embryonální vývoj	dr. Budínská
8	7. 11.	Fyziologické principy léčebných metod v oblasti reprodukce	prof. Trávník
9	14. 11.	Závěrečný zkušební test	doc. Bébarová

# Úvod do reprodukční fyziologie

- morfologie a funkce ženského a mužského pohlavního ústrojí determinovány během jejich embryonálního vývoje
- správná funkce významně závisí na adekvátním nervovém a humorálním řízení
- gamety vs. somatické buňky (rozdíly na různých úrovních)
- genetická determinace morfologie i funkce gamet i s nimi kooperujícími somatických buněk a jejich modifikace epigenetickými mechanismy
- hodnocení mužské a ženské plodnosti
- tolerance embrya mateřským organismem a jejich vzájemná komunikace

# Úvod do reprodukční fyziologie

→ doporučená literatura:

- Trávník P. Klinická fyziologie lidské reprodukce. 1. vydání, Grada, 2022
- Boron WF & Boulpaep EL. Medical Physiology. 3<sup>rd</sup> edition, Elsevier, 2017
- Johnson MH. Essential Reproduction. 8<sup>th</sup> edition, Wiley-Blackwell, 2018

→ Stavba zárodečných buněk

→ Embryonální vývoj pohlavního ústrojí

# Stavba zárodečných buněk

- Spermie (spermatozoon)
- Oocyt
- odlišnosti od somatických buněk – stavba a fyziologie přizpůsobena funkci

# Stavba zárodečných buněk

## Spermie (spermatozoon)

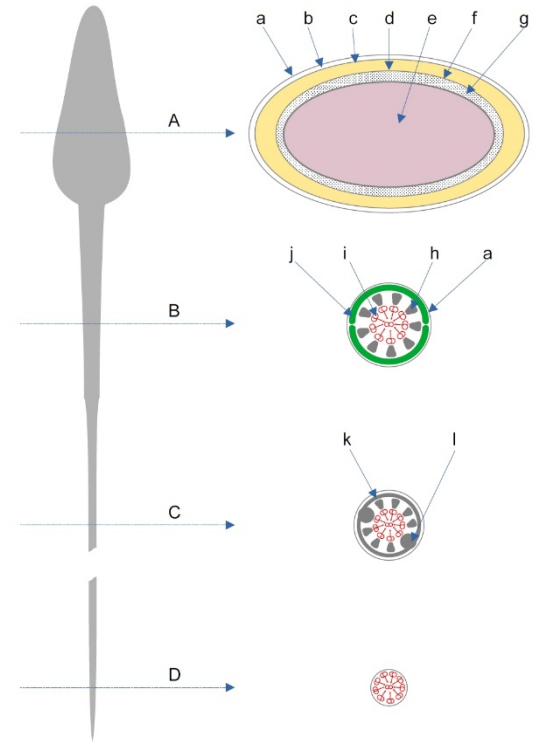
→ funkce:

- průchod cervikálním kanálem (včetně průniku cervikálním hlenem), děložní dutinou a vejcovodem
- vyhledání oocytu
- průnik přes obaly oocytu a splynutí s ním
- předání genetické a epigenetické informace
- aktivace oocytu

→ délka ~60  $\mu\text{m}$

→ povrch – cytoplazmatická membrána a glykokalyx

→ části - hlavička, střední oddíl a bičík



# Stavba zárodečných buněk

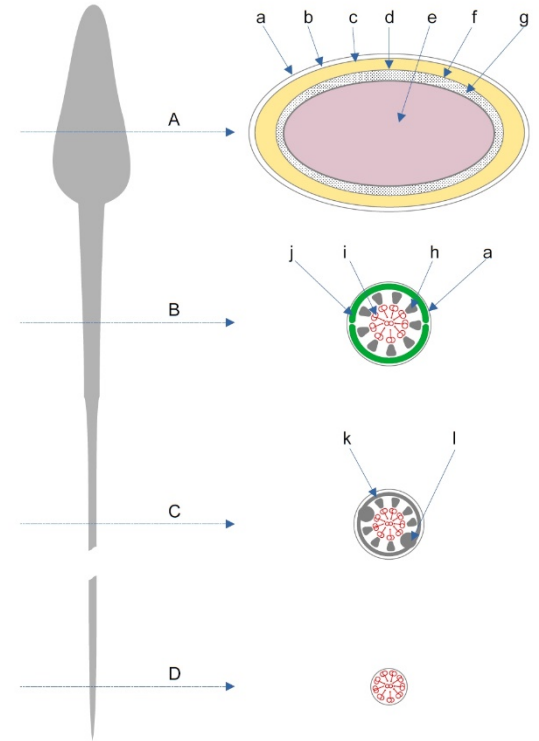
## Spermie (spermatozoon)

### → cytoplazmatická membrána

- po celém povrchu (izolace spermie od okolí)
- polopropustná
- receptory, iontové kanály
- dynamické změny (příprava na oplození)

### → glykokalyx

- zevní strana c.m., cca 60  $\mu\text{m}$ , glykoproteiny
- inhibice předčasné kapacitace, ochrana před imunitní reakcí ženského organismu, formování rezervoáru spermií, maskování proteinů účastnících se oplození...

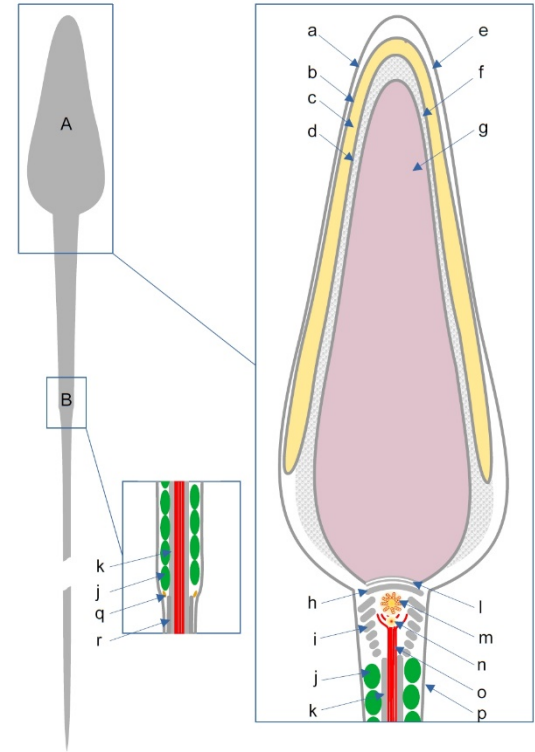


# Stavba zárodečných buněk

## Spermie (spermatozoon)

### → hlavička

- oválná, oploštělá (4-5 x 2-3 x 1,5  $\mu\text{m}$ )
- akrosomální část
- postakrosomální část
- **jádro** (perinukleární matrix/téka, dvou- vrstevná jaderná membrána, jaderná matrix, vysoce kondenzovaný chromatin)
- **akrosom** (váček obklopený akrosomální membránou; glykoproteiny, enzymy podobné lysozomálním včetně hyaluronidázy a proteáz - proakrozin)





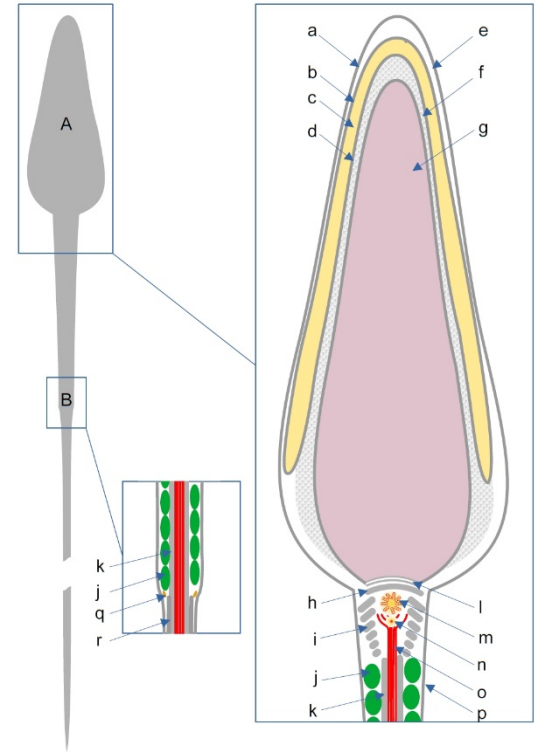
# Stavba zárodečných buněk

## Spermie (spermatozoon)

→ hlavička

→ střední oddíl

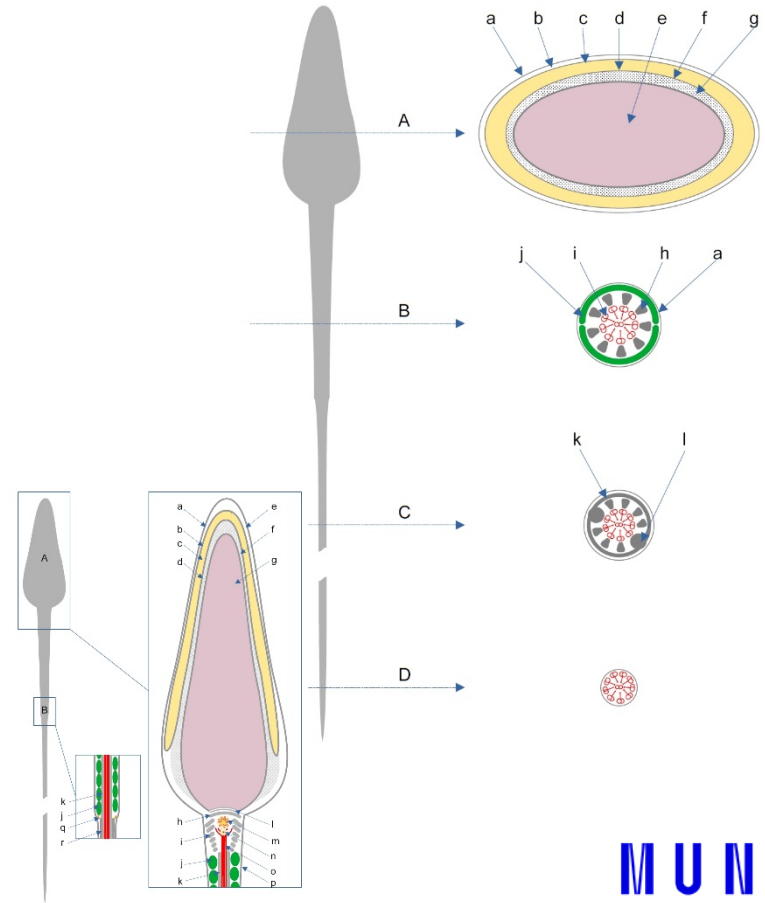
- krček a spojovací oddíl (začíná zde axonema)
- **centrioly** (podílejí se i na formování centrosomů zygoty, prekursorů všech centriolů zygoty i jedince)
  - proximální – skládá se z 9 šikmo uložených tripletů mikrotubulů, osa válce kolmo na osu spermie
  - distální – formuje se z něj pohybový aparát spermie
- **mitochondriální pochva** (longitudinálně za sebou uspořádané mitochondrie, spirálovitě obtáčejí axonemu, zdroj energie pro pohyb spermie)



# Stavba zárodečných buněk

## Spermie (spermatozoon)

- hlavička
- střední oddíl
- bičík (*pars principalis* a *pars terminalis*)
  - pohybový aparát spermie
  - axonema - tvoří osu bičíku
  - segmentované a hladké chordy

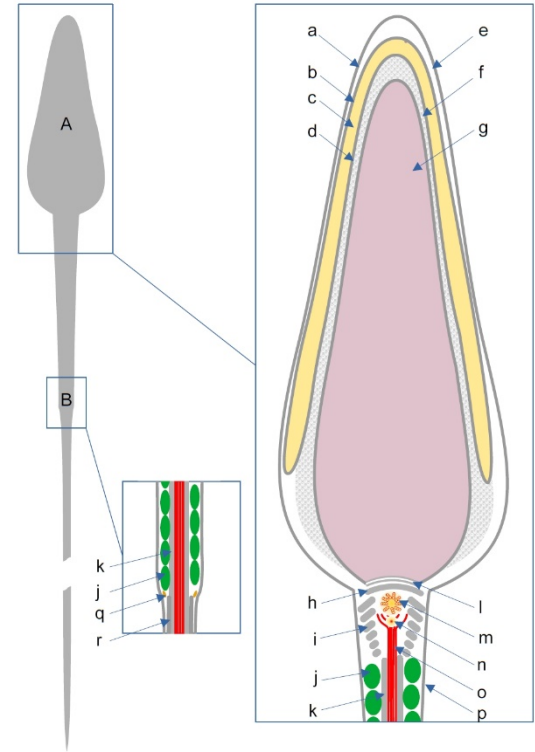




# Stavba zárodečných buněk

## Spermie (spermatozoon)

- hlavička
- střední oddíl
- bičík (*pars principalis* a *pars terminalis*)
  - pohybový aparát spermie
  - axonema - tvoří osu bičíku
  - segmentované a hladké chordy



# Stavba zárodečných buněk

## Spermie (spermatozoon)

→ hlavička

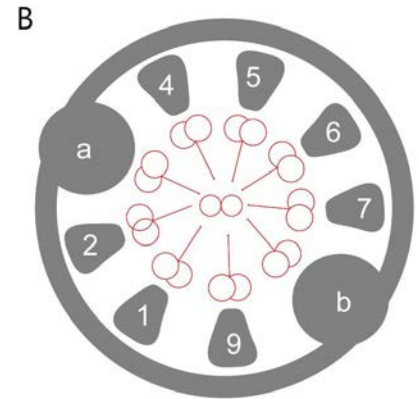
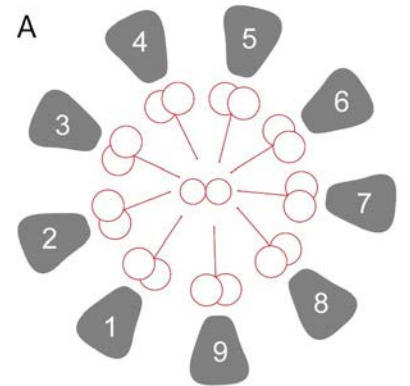
→ střední oddíl

→ bičík (*pars principalis* a *pars terminalis*)

- pohybový aparát spermie

**axonema** - tvoří osu bičíku

**segmentované a hladké chordy** - materiál podobný keratinu, geny *ODF1-4*; 9 hladkých chord kolem axonemy, od báze ke konci bičíku se zužují; chordy 2-4 a 7-9 vymizí dříve než chordy 1, 5 a 6;



# Stavba zárodečných buněk

## Spermie (spermatozoon)

→ hlavička

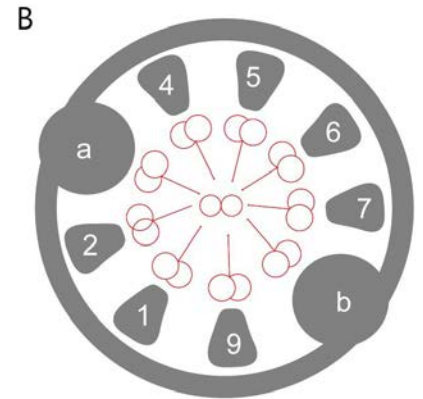
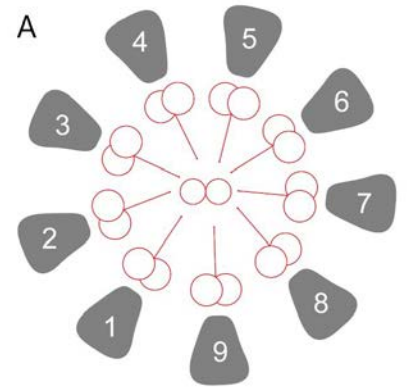
→ střední oddíl

→ bičík (*pars principalis* a *pars terminalis*)

- pohybový aparát spermie

**axonema** - tvoří osu bičíku

**segmentované a hladké chordy** - materiál podobný keratinu, geny *ODF1-4*; 9 hladkých chord kolem axonemy, od báze ke konci bičíku se zužují; chordy 2-4 a 7-9 vymizí dříve než chordy 1, 5 a 6; v oblasti hlavní části bičíku chordy zevně obklopeny žebrovanou fibrózní pochvou podélně zesílenou dvěma sloupci (a, b; gen *ODF2*) nahrazující chordy 3 a 8



# Stavba zárodečných buněk

## Spermie (spermatozoon)

- **hlavička**
- **střední oddíl**
- **bičík** (*pars principalis* a *pars terminalis*)
  - **pohybový aparát spermie**  
axonema - tvoří osu bičíku

# Stavba zárodečných buněk

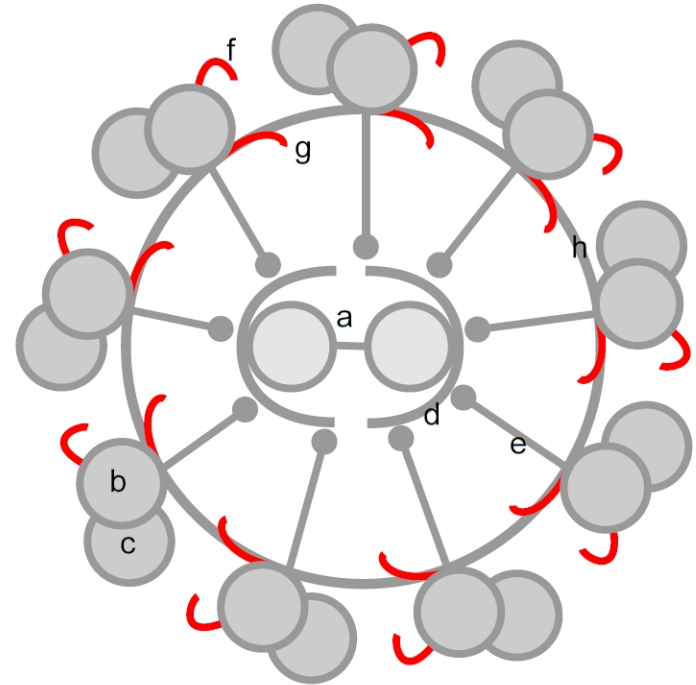
## Spermie (spermatozoon)

- hlavička
- střední oddíl
- bičík (*pars principalis* a *pars terminalis*)

- pohybový aparát spermie

**axonema** - tvoří osu bičíku

2 centrální **mikrotubuly**, kolem centrální pochvy a pak kruh 9 dvojitych periferních mikrotubulů, dublety spojeny nexinem (h); mikrotubuly A (b) a B (c) – 13 vs. 10 protofilament; zevní a vnitřní dyneinové raménko (f a g)

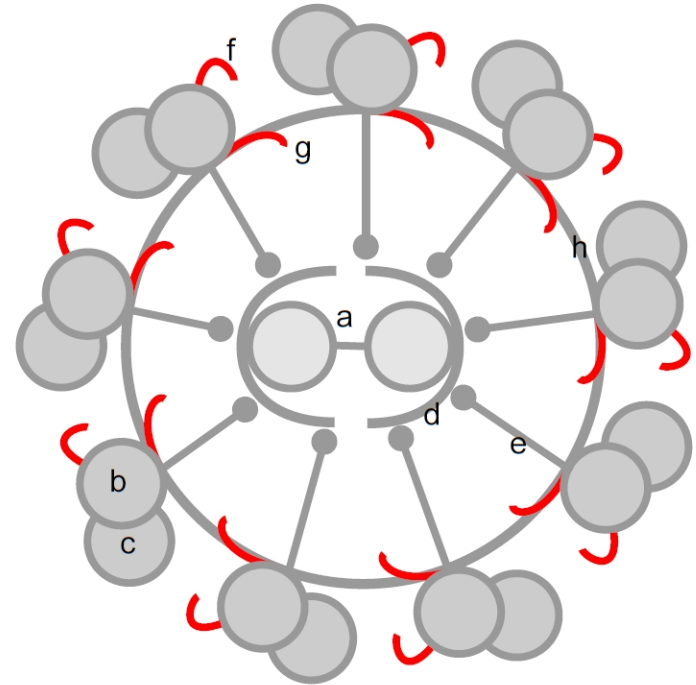




# Stavba zárodečných buněk

## Spermie (spermatozoon)

- **hlavička**
- **střední oddíl**
- **bičík** (*pars principalis* a *pars terminalis*)
  - **pohybový aparát spermie**  
**axonema** - tvoří osu bičíku  
proteinové pohybové soustrojí - **dynein** a  
asociované proteiny, dynein připojen k  
mikrotubulům A a po směru hodinových  
ručiček směřuje k mikrotubulům B (pohled od  
báze ke konci bičíku)



# Stavba zárodečných buněk

## Spermie (spermatozoon)

→ hlavička

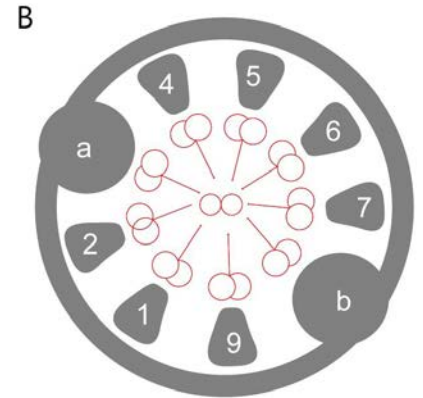
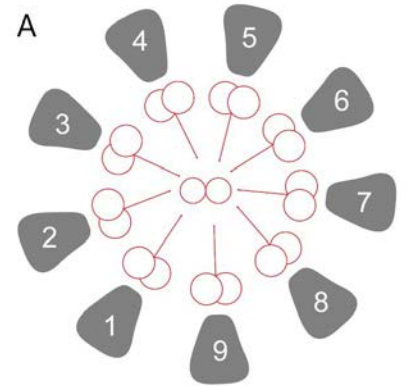
→ střední oddíl

→ bičík (*pars principalis* a *pars terminalis*)

- pohybový aparát spermie

**axonema** - tvoří osu bičíku

dublety 3 a 8 axonemy jsou připojeny k longitudinálním sloupcům fibrózní pochvy; dublety 1-4 – ohnutí na jednu stranu, dublety 6-9 na druhou



# Stavba zárodečných buněk

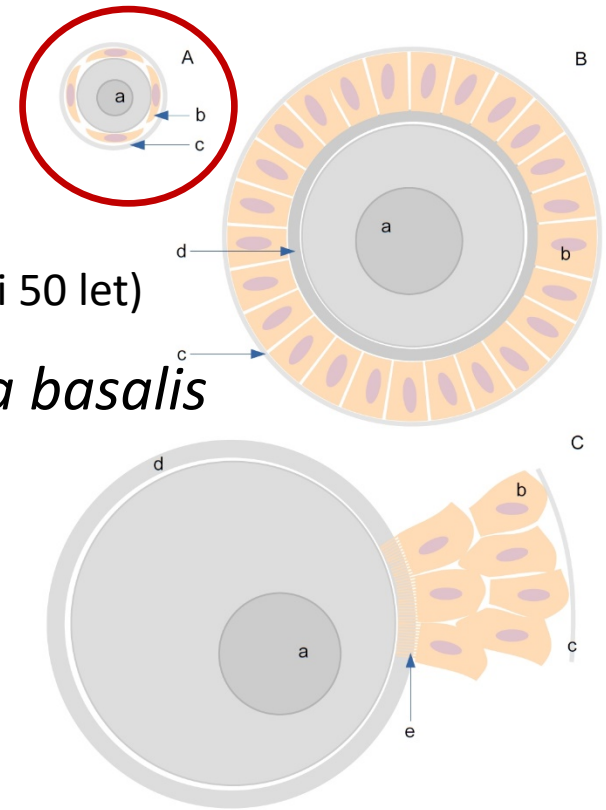
## Oocyt

- struktura velmi dynamická, odlišná v různých stádiích vývoje (velikost, vnitřní struktura)
- cytoplazmatická membrána – oolema
- zevní obal – *zona pellucida*
- mezi nimi – perivitelinní prostor
- součást folikulu (primordiální – primární – sekundární – terciární)

# Stavba zárodečných buněk

## Oocyt – primordiální folikulus

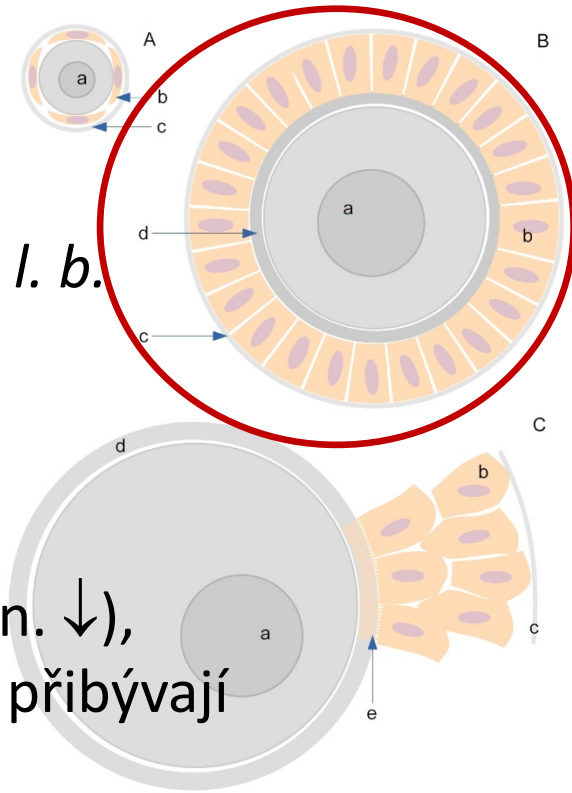
- kůra ovarií, ve skupinách; struktura stabilní (i 50 let)
- oocyt – ploché folikulární buňky (30) – *lamina basalis*
- průměr ~40  $\mu\text{m}$  (oocyt 35  $\mu\text{m}$ , jádro 18  $\mu\text{m}$ )
- jádro – kulovité, jemně rozptýlený chromatin, 2-3 jadérka, kolem něj většina buněčných organel
- mnoho mitochondrií, rozsáhlý Golgiho aparát, nepočetné lysozomy, endoplazmat. retikulum; anulární lamely



# Stavba zárodečných buněk

## Oocyt – primární folikulus

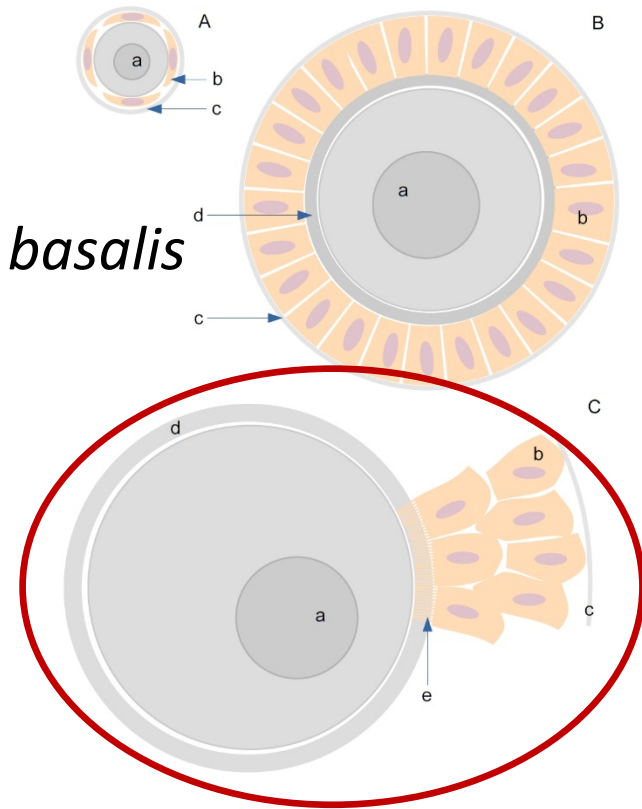
- oocyt – kubické folikulární buňky (100, 1 vrtsva) – *l. b.*
- průměr ~54  $\mu\text{m}$  (oocyt 40  $\mu\text{m}$ , jádro 20  $\mu\text{m}$ )
- jádro – stejné ; buněčné organely již ne kolem jádra, ale rovnoměrně v cytoplazmě
- více granulárního endoplazmat. retikula (agran. ↓), Golgiho aparát - několik skupin v cytoplazmě; přibývají denzní granula, pod oolemou
- začíná se tvořit *zona pellucida* (vrstvička glykoproteinů)
- výběžky folikulárních buněk, mikroklky na povrchu oocytu



# Stavba zárodečných buněk

## Oocyt – sekundární folikulus

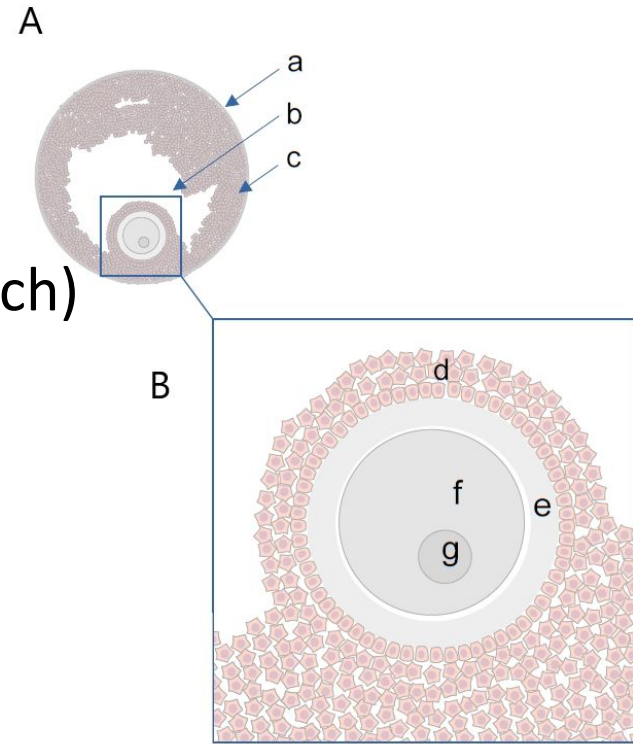
- oocyt – folikulární buňky (2–3 vrstvy) – *lamina basalis*
- zatím ani náznak dutiny
- na povrchu se formuje téka (zevní, vazivový obal)
- jádro – stejná struktura, jen větší
- cytoplazma – první kortikální granula



# Stavba zárodečných buněk

## Oocyt – terciární folikulus

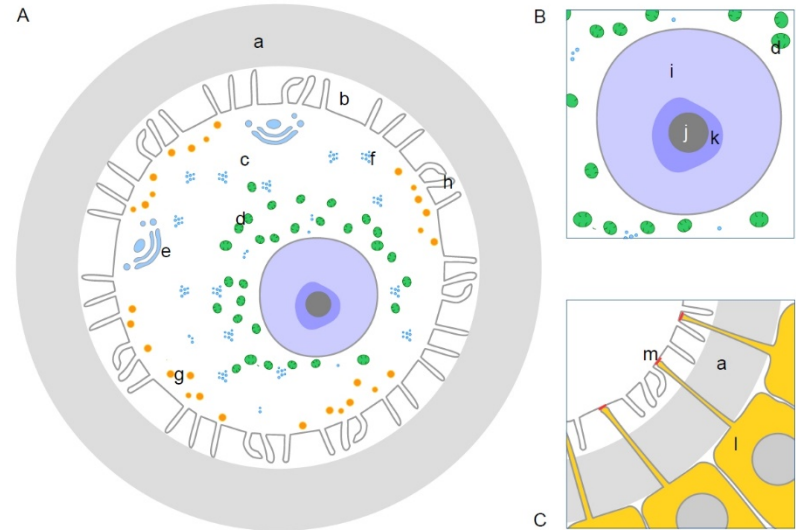
- antrum ve vrstvě folikulárních (granulózových) buněk (→ *membrana granulosa*)
- zvětšování antra → kumulus
- oocyt na periferii, ~100 μm a dále neroste
- téka – vnitřní a zevní vrstva
- jádro – velké, na periferii oocytu (tzv. zárodečný měchýřek, *germinal vesicle*)



# Stavba zárodečných buněk

## Oocyt – terciární folikulus **stádium zárodečného měchýřku**

- jádro – velké, na periferii oocyty; kulaté jadérko uvnitř vrstvy kondenzovaného chromatinu
- cytoplasma – G. a. (e), mnoho mitochondrií (d), kortikální granula
- oolema – filopodia (h)
- výběžky buněk *corona radiata* (délka až 200  $\mu\text{m}$ , šířka 0,1 – 0,4  $\mu\text{m}$ ; v centru aktinová vlákna) přes *zona pellucida* k oocytu (spojeny *gap junctions* a desmozomy; m)

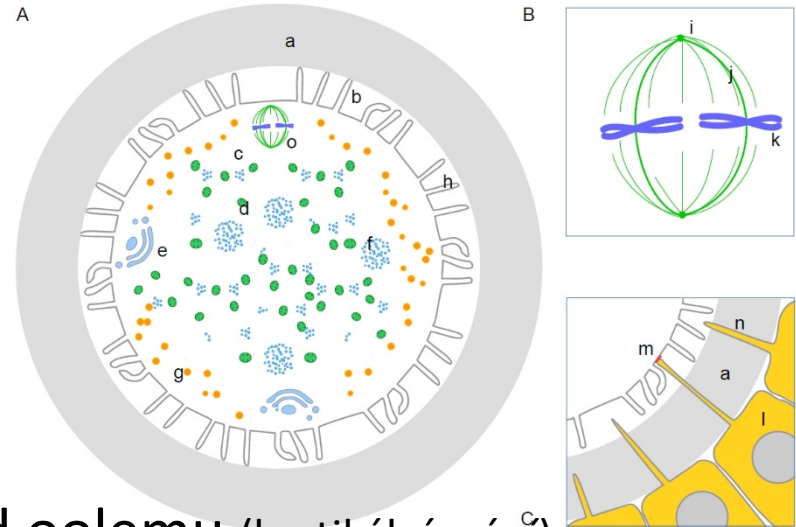




# Stavba zárodečných buněk

## Oocyt – terciární folikulus **stádium metafáze I**

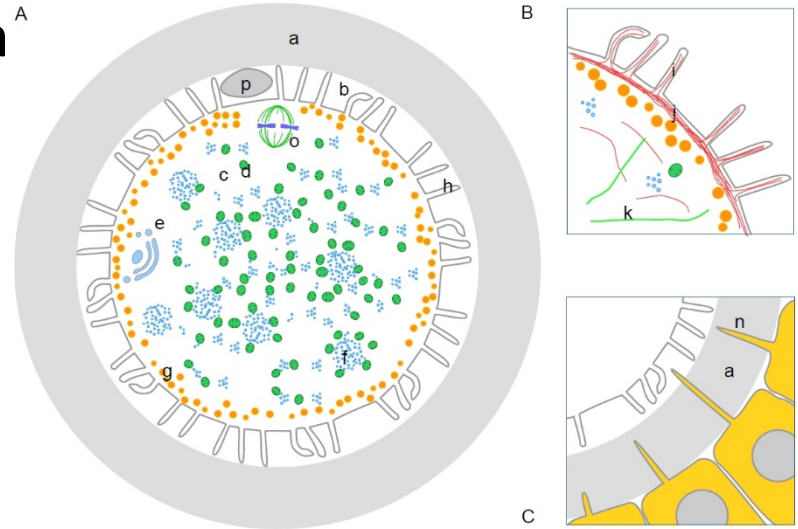
- obnovení meiózy; po rozpadu jádra
- první dělicí vřeténko s chromosomy
- oocyt obklopen expandujícím kumulem, přibývá mezibuněčná hmota; retrakce filopodií (ztráta kontaktu folikulárních buněk s oocytem)
- růst počtu kortikálních granul (g), pod oolem (kortikální zráně)
- změna vazebné kapacity *zona pellucida* pro spermie (zráně *zona pellucida*)



# Stavba zárodečných buněk

## Oocyt – terciární folikulus **stádium metafáze II**

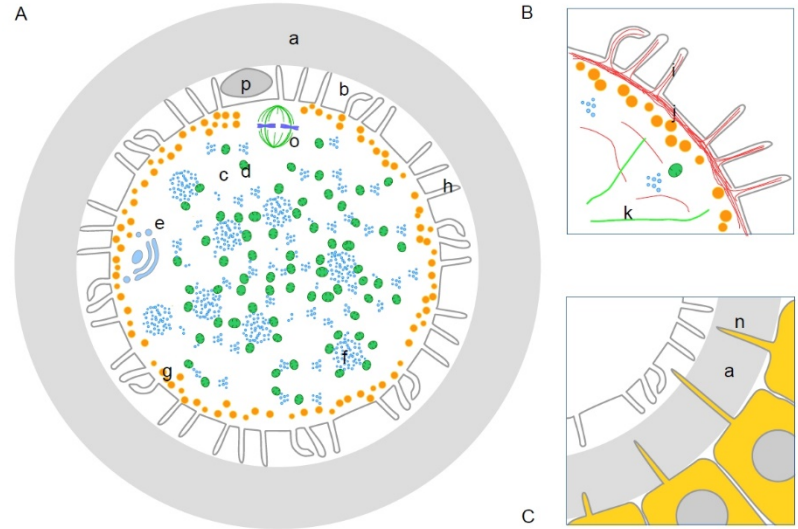
- uložen v expandovaném, hlenovitém<sup>A</sup> kumulu
- dělicí vřeténko s chromosomy – soudkovité, podélná osa kolmo k olemě, nejsou centrioly
- první pólové tělíčko (p)
- zástava vývoje do oplození (*second meiotic arrest*)
- aktinové mikrofibrily pod olemou, ve filopodiích i cytoplazmě (cytoskelet oocytu)



# Stavba zárodečných buněk

## Oocyt – terciární folikulus **stádium metafáze II**

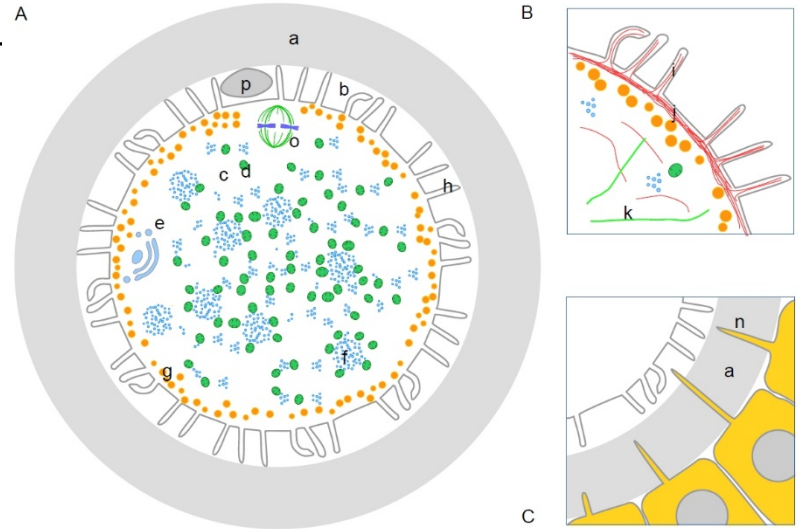
- běžné organely, ale ne granulární e. r. a velmi málo ribozomů
- mnoho mitochondrií (d) difúzně v cytoplasmě
- přibývá hladké e. r. (f)
- G. a. (e) málo (podílí se na tvorbě kortikálních granul a primárních lyzozomů)
- lidský oocyt neobsahuje v žádném stádiu vývoje žloutek ani jinou formu energetických zásob! (žádný glykogen a lipidové kapénky)



# Stavba zárodečných buněk

## *Zona pellucida*

- zevní glykoproteinový (glykoproteiny ZP1-4) obal oocyty (průhledný; tloušťka ~15 μm)
- fibrily a granula v amorfní hmotě
- zásadní význam pro oplození *in vivo* i při konvenčním oplození *in vitro*
- ZP1, 3 a 4 – vazba na kapacitovanou spermii, indukce akrosomální reakce
- ZP2 – jediný vazba na spermii po akrosomální reakci, sekundární receptor pro spermii



# Embryonální vývoj pohlavního ústrojí

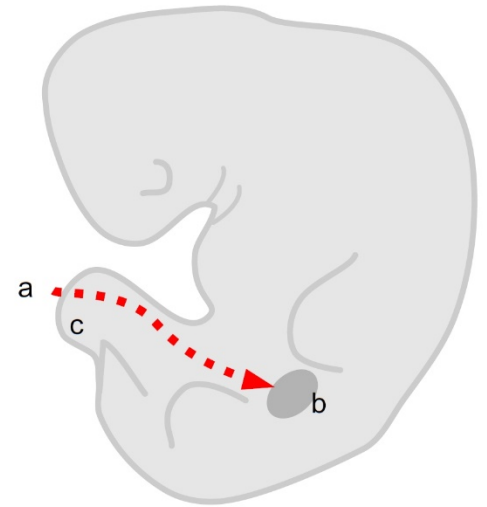
# Embryonální vývoj pohlavního ústrojí

- **determinuje schopnost reprodukce vyvíjejícího se jedince**
- zajištění vývoje pohlavních žláz i ostatních částí pohlavního ústrojí v souladu s genetickou determinací pohlaví
- **odchylky** → poruchy plodnosti a jiné zdravotní problémy
- Původ pohlavních buněk, vývoj základu pohlavního ústrojí
- Meióza a její význam
- Vývoj indiferentního stadia pohlavního ústrojí
- Vývoj mužského pohlavního ústrojí z indiferentního stadia
- Vývoj ženského pohlavního ústrojí z indiferentního stadia

# Embryonální vývoj pohlavního ústrojí

## Původ pohlavních buněk, vývoj základu pohlavního ústrojí

- z primordiálních zárodečných buněk (společné kmenové buňky oocytů a spermií)
- meióza zajišťuje u spermií i oocytů haploidizaci
- epigenetické změny
- ke konci vývoje úzká specializace pro oplození a zahájení embryonálního vývoje
- primordiální zárodečné buňky putují do základu indiferentní pohlavní žlázy (ztrácejí epigenetickou informaci, přeprogramovány na zachování druhu)



# Embryonální vývoj pohlavního ústrojí

## Meióza



# Embryonální vývoj pohlavního ústrojí

## Meióza

- tzv. redukční dělení
- pouze u oocytů a spermií
- zajišťuje konstantní počet chromozomů
- jeden ze zdrojů diverzity genomu
- postupně první a druhé meiotické dělení (meióza I a II)
- před meiózou I proběhne S-fáze a dále se již DNA nesyntetizuje
- poruchy meiózy – významná příčina poruch plodnosti obou pohlaví

# Embryonální vývoj pohlavního ústrojí

## Meióza I

- podobná u oocytů a spermií, ale jiné trvání a počet překřížení chromozomů (*crossing-over*)
- Profáze
- Metafáze
- Anafáze
- Telofáze (interkineze)
- Cytokineze – podobná mitóze (2 rovnocenné spermie nebo oocyt a 1. pólocyt)

# Embryonální vývoj pohlavního ústrojí

## Meióza I - Profáze

→ několik stadií

# Embryonální vývoj pohlavního ústrojí

## Meióza I - Profáze - leptotenní stádium

- začíná proces **kondenzace chromozomů** – v jádře jako dlouhá tenká vlákénka, na obou koncích upnutá k obalu jádra (ztluštění zvané upínací ploténka)
- jadérka zachována (vs. mitotická profáze!)

# Embryonální vývoj pohlavního ústrojí

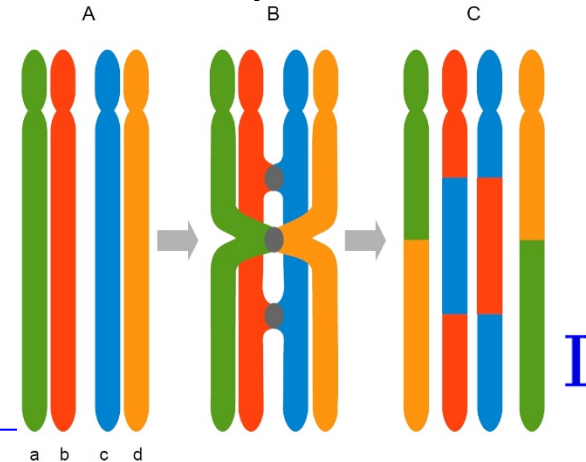
## Meióza I - Profáze - zygotenní stádium

- pokračuje kondenzace chromozomů, zkracují se a ztluštují
- začíná **párování homologních chromozomů** (konjugace, synapse) – přikládají se k sobě postupně po celé délce – vznik bivalentů; postupně se vytváří spoj zvaný synaptonemální komplex
- chromatinová vlákna místy stočena a nahromaděna – chromomery (štětičkovité chromozomy)
- oocyt – konjugují oba X po celé délce, vs. spermie – párování neúplné, jiná velikost X a Y, synapse jen na obou koncích chromosomů (segmenty pseudoautosomální oblasti)

# Embryonální vývoj pohlavního ústrojí

## Meióza I - Profáze - pachytenní stádium

- pokračuje kondenzace bivalentů
- mezi bivalenty se vytvářejí rekombinační uzlíky (~90 nm) a probíhá **crossing-over** (překřížení a přerušení chromatinových vláken nesesterských chromatid a jejich opětná rekonstrukce/rekombinace) – výměna úseků chromatid, a tedy i genových lokusů)
- nepřítomnost chiasmat → možná nesprávná segregace chromozomů
- oocyty – více *crossing-over*, ale chiasmata častěji chybí (~10 % oocytů)



# Embryonální vývoj pohlavního ústrojí

## Meióza I - Profáze - diplotenní stádium

- začíná **desynapse** (postupné rozrušování synaptonemálního komplexu a oddělování homologických párů chromozomů), nejdříve v oblasti centromery a šíří se k periférii, zatím spojeny chiasmata v místech crossing-over
- na konci nastává **terminalizace chiasmata** (posun chiasmata k periférii chromozomů) → prstencovitý tvar bivalentů

# Embryonální vývoj pohlavního ústrojí

## Meióza I - Profáze - diakineze

- rychlá kondenzace chromatid provázená přerušováním transkripce (maximální kondenzace chromozomů)
- chromozomy se uvolní ze spojení s obalem jádra, dokončí se terminalizace chiasmat, obal jádra se rozpadne



# Embryonální vývoj pohlavního ústrojí

## Meióza I - Metafáze

- začíná vymizením jaderného obalu (jako u mitózy)
- po vytvoření meiotického dělicího vřeténka chromozomy v ekvatoriální rovině s centromerami orientovanými k opačným pólům vřeténka

# Embryonální vývoj pohlavního ústrojí

## Meióza I - Anafáze

- uvolnění posledních chiasmat, chromozomy nahodile k protilehlým pólům buňky - jako při mitóze, jen nedochází k oddělení chromatid, ale k oddělení homologních chromozomů – **disjunkce** (každý z nich má obě chromatidy rekombinované během *crossing-over*)

# Embryonální vývoj pohlavního ústrojí

## Meióza I - Telofáze

- u spermatogeneze se formuje obal jádra, u oogeneze ne
- chromozomy zůstávají kondenzovány
- následuje krátká fáze zvaná **interkineze**

# Embryonální vývoj pohlavního ústrojí

## Meióza I - Cytokineze

- jako při mitóze
- spermatogeneze - vznikají dvě rovnocenné buňky
- oogeneze - vzniká oocyt a 1. pólocyt

# Embryonální vývoj pohlavního ústrojí

## Meióza II

- začíná s haploidním počtem chromozomů
- chromozomy ze dvou chromatid spojených jen v místě kinetochoru (tvar X)
- profáze krátká
- další fáze se neliší od mitózy (až na haploidní počet chromozomů)
- výsledný produkt – buňky s polovičním počtem chromozomů tvořených jednou chromatidou

# Embryonální vývoj pohlavního ústrojí

## Meióza

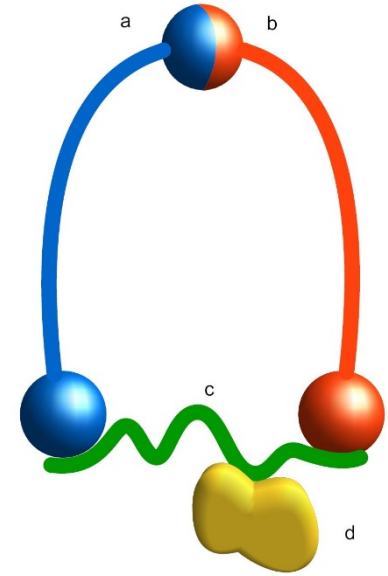
- soudržnost homologních chromozomů zásadní pro správnou segregaci
- chromozomy spojeny chiasmaty a **kohesinem**

# Embryonální vývoj pohlavního ústrojí

## Meióza

### kohezin

- proteinový komplex (poruchy funkce → aneuploidie)
- 4 podjednotky – 1. heterodimer ze dvou SMC (SMC1 a 3; a, b) + 2. kleisin (REC8 nebo RAD21L; c) → uzavřený prsteneček; + 3. STAG3 (d)
- váže se na chromozomy v S-fázi (vazba trvá až do anafáze I, v oblasti centromery až do anafáze II)
- z většiny degradován v profázi

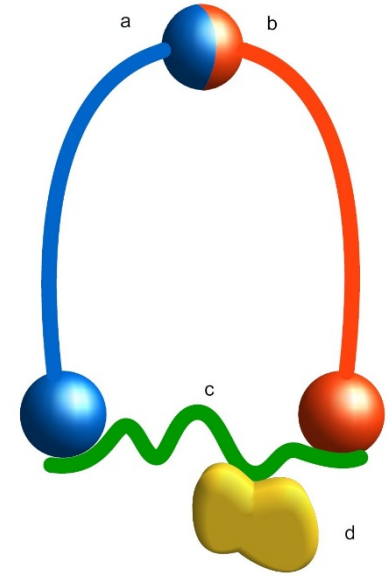


# Embryonální vývoj pohlavního ústrojí

## Meióza

### kohezin

- proteinový komplex (poruchy funkce → aneuploidie)
- 4 podjednotky – 1. heterodimer ze dvou SMC (SMC1 a 3; a, b) + 2. kleisin (REC8 nebo RAD21L; c) → uzavřený prsteneček; + 3. STAG3 (d)
- raménkový kohezin - rozštěpení v metafázi I enzymem separázou (cílí na fosforylovaný kleisin) → rozdělení bivalentu, což umožní pokračování meiózy (rozestup homologních chromosomů k opačným polům buňky v anafázi I)



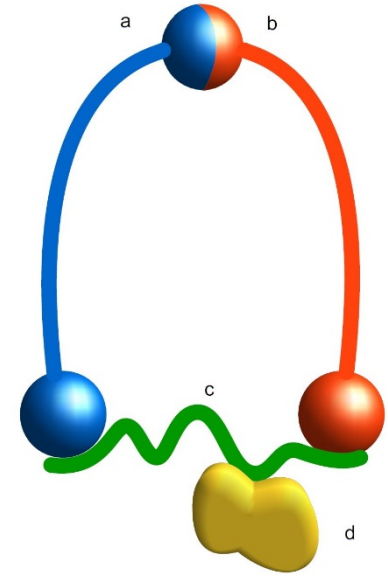


# Embryonální vývoj pohlavního ústrojí

## Meióza

### kohesin

- proteinový komplex (poruchy funkce → aneuploidie)
- 4 podjednotky – 1. heterodimer ze dvou SMC (SMC1 a 3; a, b) + 2. kleisin (REC8 nebo RAD21L; c) → uzavřený prsteneček; + 3. STAG3 (d)
- kohesin v oblasti centromer – spojuje sesterské chromatidy, takže musí zůstat až do anafáze II (dělení chromatid; dřívějšímu rozštěpení v metafázi I brání protein shugoshin SG02 a fosfatáza PP2A tím, že brání fosforylaci, resp. defosforylují kleisin)



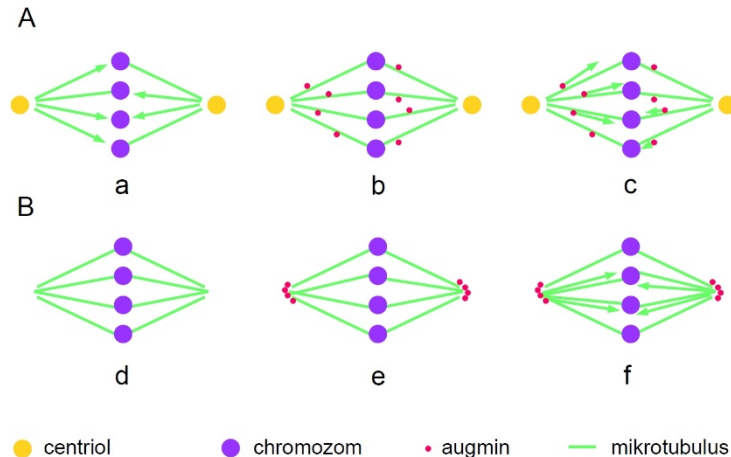
# Embryonální vývoj pohlavního ústrojí

## Meióza

### Formování bipolárního dělicího vřeténka

→ nutné pro správnou segregaci chromosomů

→ oocyty - neobsahují centrioly (vs. somatické buňky, A)



# Embryonální vývoj pohlavního ústrojí

## Meióza

### Formování bipolárního dělicího vřeténka

- nutné pro správnou segregaci chromosomů
- oocyty:
- schopnost opravovat chyby v napojení chromosomů
- připojení dělicího vřeténka na chromosomy monitoruje kontrolor vazby dělicího vřeténka **SAC** – v případě chyby zastaví meiózu ještě před anafází a umožní opravu (inhibuje komplex podporující anafázi APC/C přes složky MPS1, MAD1 a MAD2, které inhibují protein CDC20, klíčový regulátor APC/C; přispívají i proteiny BUB3 a BUBR1, které dotváří kontrolní mitotický komplex MCC)

# Embryonální vývoj pohlavního ústrojí

## Meióza

### Formování bipolárního dělicího vřeténka

- nutné pro správnou segregaci chromosomů
- oocyty:
  - ubikvitin ligáza **APC/C** ve spojení s CDC20 (komplex APC/CCDC20) → destrukce **cyklinu B1 a sekurinu** inhibujících činnost separázy, tj. bránících pokračování meiózy → **separáza** naruší kohesinové komplexy → započítí anafáze
  - protein **ATRX** – vázán během meiózy na heterochromatinu okolo centromery, významná role při navázání mikrotubulů na chromosomy a pro vytvoření bipolární orientace dělicího vřeténka během metafáze II

# Embryonální vývoj pohlavního ústrojí

## Meióza

### Kontrolní body meiózy

- abnormální spermatogeneze – obvykle zástava meiózy a apoptóza
- abnormální oogeneze – meióza obvykle pokračuje, vznik aneuploidních gamet
- díky těmto rozdílům může vést stejná chromosomální přestavba k neplodnosti u muže, ale ne u ženy

# Embryonální vývoj pohlavního ústrojí

## Meióza

### Kontrolní body meiózy

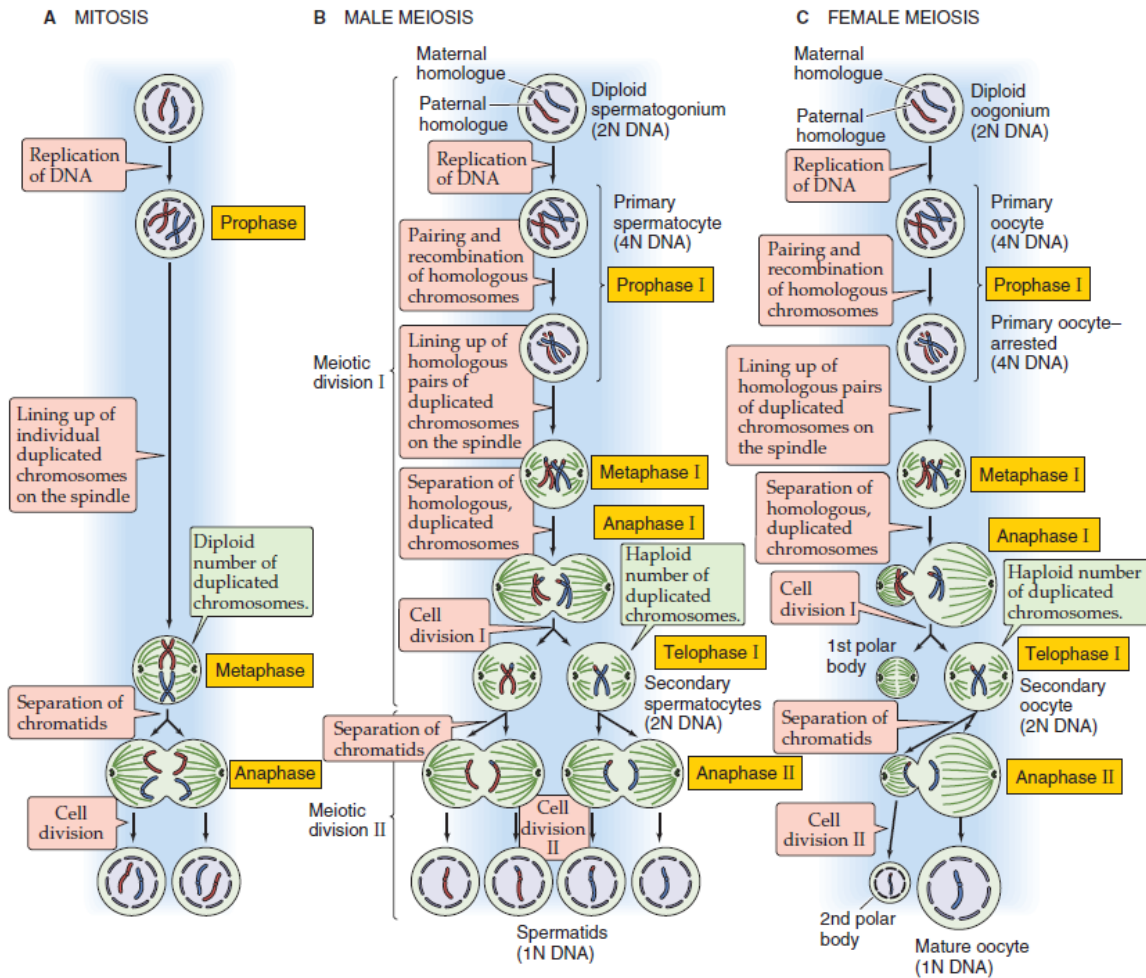
- **kontrolní bod v pachytene** (3. fáze profáze I) – detekce abnormalit v rekombinaci nebo synapsi (asynapse nevede k zástavě meiózy, pokud je opravena před kontrolním bodem a spuštěním apoptózy)
- **kontrolní bod dělicího vřeténka** (v metafázi I) – detekce defektního vřeténka nebo špatně srovnaných chromosomů → blok přechodu z metafáze do anafáze

# Embryonální vývoj pohlavního ústrojí

## Meióza

### Význam

- snížení počtu chromosomů (diploidní, 46 chr. → haploidní, 23 chr.) je klíčové pro tvorbu gamet
- zajišťuje:
  - přesný přenos genetické informace
  - genetickou variabilitu (crossing-over – rozdílné alely stejného genu; na dvojici chromosomů až 20 překřížení; náhodná distribuce chromosomů otcovského a mateřského původu;  $2^{23} \rightarrow 8\,388\,608$  různých kombinací + další variabilita při oplození, při kombinaci 2 sad po 23 chromosomech)





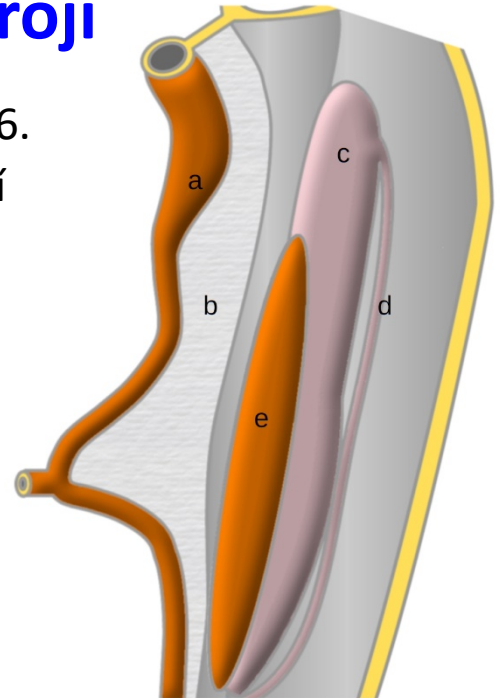
Embryonální vývoj pohlavního ústrojí

**Vývoj indiferentního stadia pohlavního ústrojí**

# Embryonální vývoj pohlavního ústrojí

## Vývoj indiferentního stadia pohlavního ústrojí

- první základ pohlavní žlázy – *plica genitalis* (e; od 6. hrudního po 2. sakrální prvosegment) – žláza později vzniká z její střední části, kraniální část zaniká, kaudální část se změní ve vazivový pruh - *gubernaculum*
- mezodermový epitel na povrchu pliky se zvyšuje a zmnožuje, stává se několikanásobným
- mezi buňky mezodermového epitelu vcestují primordiální zárodečné buňky, tzv. gonocyty

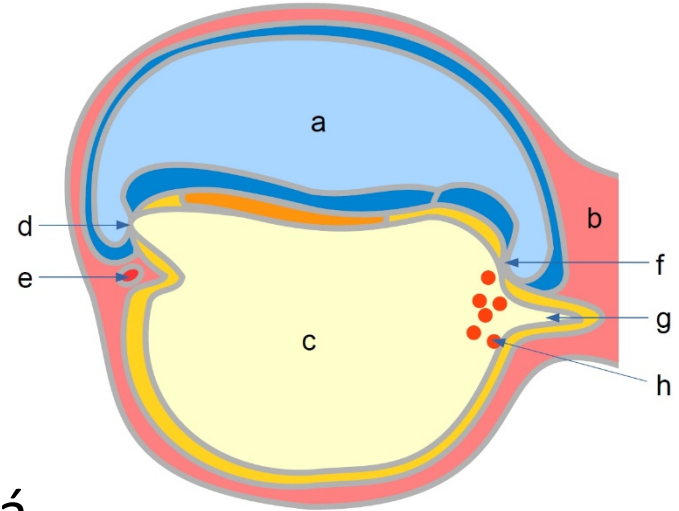


# Embryonální vývoj pohlavního ústrojí

## Vývoj indiferentního stadia pohlavního ústrojí

→ gonocyty

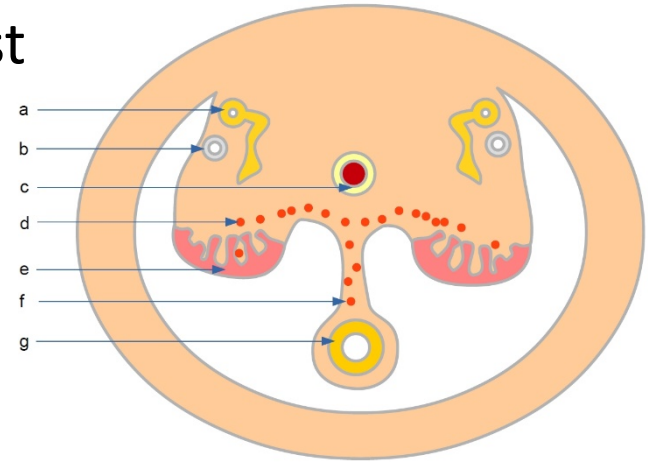
- z epiblastu
- diferencují velmi časně, kolem 22.-24. dne vývoje, pod vlivem genu *SOX17* blízko alantois, kde se dělí (mitóza)
- větší než entodermové buňky, světlá cytoplazma bohatá na glykogen, vysoká aktivita alkalické fosfatázy, kulovité jádro
- 42. – 44. den vcestují do *plica genitalis*



# Embryonální vývoj pohlavního ústrojí

## Vývoj indiferentního stadia pohlavního ústrojí

- růst medulárních provazců → mediální část genitální lišty se zvětšuje a vyklenuje do coelomové dutiny
- na laterální straně se tvoří brázda → oddělení základu gonády od mesonephros
- od mezenteria se odškrcuje úpon gonády (mesorchium nebo mesovarium)



# Embryonální vývoj pohlavního ústrojí

## Vývoj indiferentního stadia pohlavního ústrojí

- směr vývoje pohlaví – geny determinující vznik testes:
- řídicí regulátor - gen *SRY* na chromozomu Y (produkt - protein HY)
  - *SRY* iniciuje kaskádu genové sítě přes expresi genu *SOX9*
  - podpora diferenciací podpůrných a Leidigových buněk, cévní sítě a testikulárního provazce
  - nepřítomnost *SRY* → spuštění alternativní genové kaskády včetně genů determinujících ženské pohlaví (*RSPO1*, *WNT4/β-catenin*, *FOXL2*)
- nerovnováha těchto genů → poruchy sexuálního vývoje

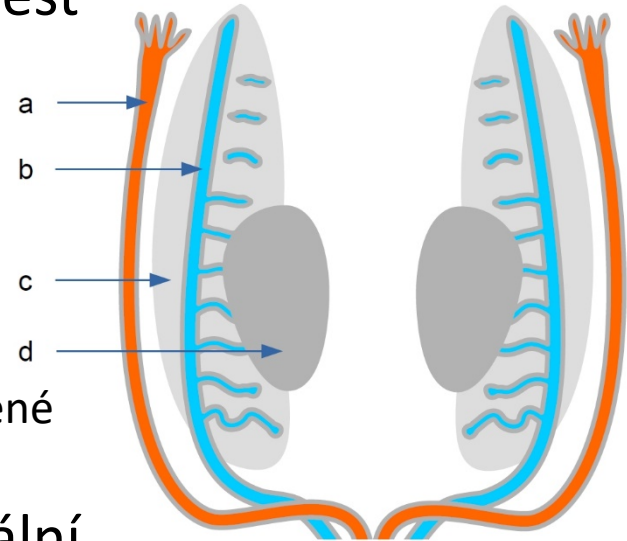
# Embryonální vývoj pohlavního ústrojí

## Vývoj indiferentního stadia pohlavního ústrojí

→ zpočátku obě pohlaví oba páry vývodných cest

→ Wolffův (mesonefrický) vývod (b)

- vývod pronefros
- kraniální část vzniká spojováním kanálku pronefros
- kaudální část vrůstá do kloaky (do již oddělené části sinus urogenitalis)
- lumen se tvoří později, z kraniální i kaudální části



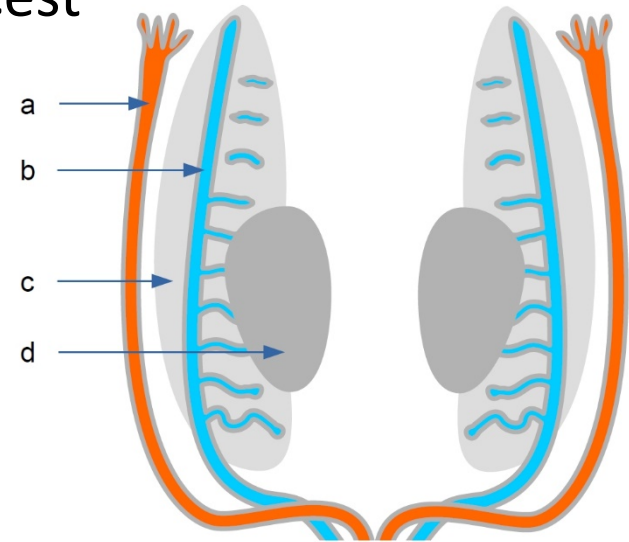
# Embryonální vývoj pohlavního ústrojí

## Vývoj indiferentního stadia pohlavního ústrojí

→ zpočátku obě pohlaví oba páry vývodných cest

→ Müllerův (paramesonefrický) vývod (a)

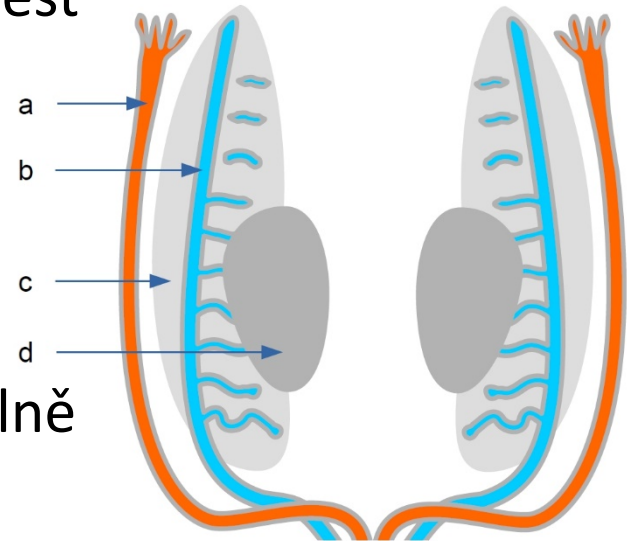
- začátkem 6. týdne
- laterálně od Wolffova vývodu
- vchlípením coelomového epitelu
- ústí zůstává otevřeno do tělní dutiny
- slepý konec prorůstá kaudálně do mezenchymu urogenitální lišty
- postupný vznik lumen



# Embryonální vývoj pohlavního ústrojí

## Vývoj indiferentního stadia pohlavního ústrojí

- zpočátku obě pohlaví oba páry vývodných cest
- oba vývody paralelně, při vstupu do pánve se kříží; Müllerovy vývody pak probíhají v těsné blízkosti
- kaudální konce obou probíhají v genitálním provazci ventrálně od základu rekta a dorzálně od *sinus urogenitalis*, kam oba ústí

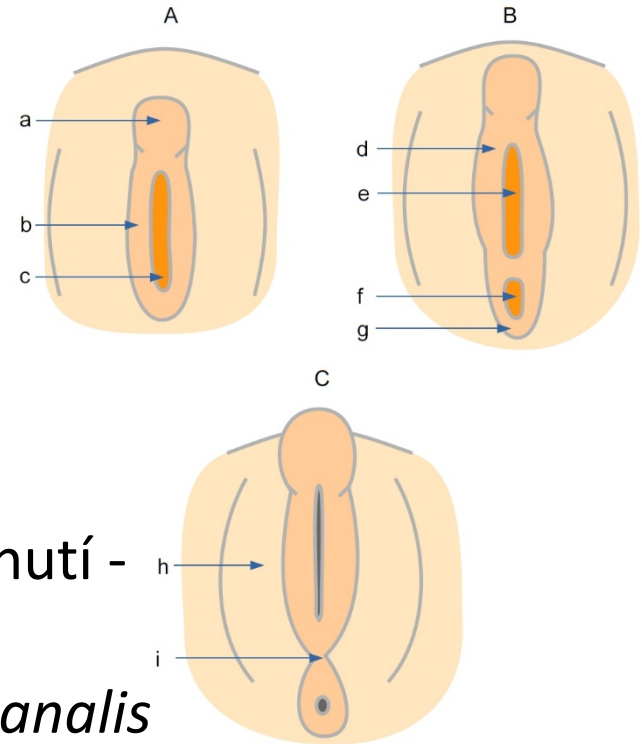




# Embryonální vývoj pohlavního ústrojí

## Vývoj indiferentního stadia pohlavního ústrojí

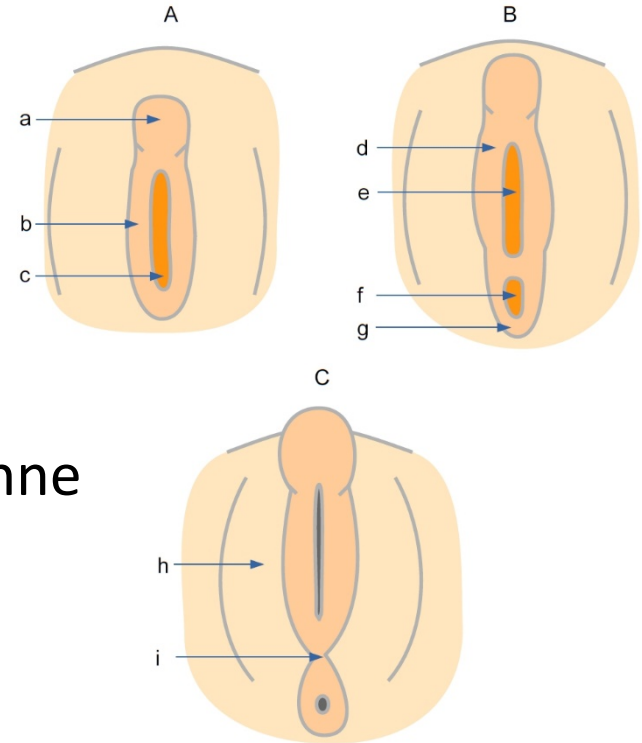
- zevní genitál – základem pro jeho vývoj je *sinus urogenitalis* a pohlavní hrbolek
- pohlavní hrbolek - z kloakových řas vznikajících bujením mezenchymu po stranách kloakové membrány; řasy před kloakovou membránou srostou
- 6. týden – na kloakových řasách lehké prohnutí - rozdělení kloakové membrány na přední *membrana urogenitalis* a zadní *membrána analis*



# Embryonální vývoj pohlavního ústrojí

## Vývoj indiferentního stadia pohlavního ústrojí

- bujení mezenchymu po stranách → genitální valy (*tori genitales*), které jsou základem pro skrotální valy a labia majora
- 6. – 7. týden – genitální hrbolek se prodlužuje ve falus (na konci rozšířený)
- urogenitální membrána se díky tomu protrhne a vznikne štěrbina (*orificium urogenitale*)
- proliferací entodermu kloaky se zakládá uretrální ploténka



Embryonální vývoj pohlavního ústrojí

**Vývoj mužského pohlavního ústrojí**

# Embryonální vývoj pohlavního ústrojí

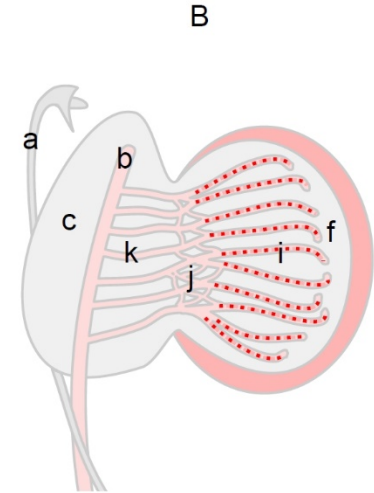
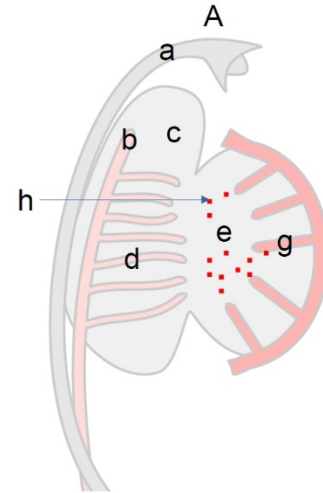
## Vývoj mužského pohlavního ústrojí

- gen **SRY** → protein **HY**, který se váže na membránu gonocytů → indukuje v nich produkci **induktor vývoje mužské pohlavní žlázy**, která pak produkuje **testosteron a antimülleriánský hormon** → vývoj mužských pohlavních orgánů

# Embryonální vývoj pohlavního ústrojí

## Vývoj mužského pohlavního ústrojí - varle

→ 6. – 8. týden – primární provazce proliferují a pronikají do dřeně žlázy → řada dobře ohraničených a vzájemně anastomozujících buněčných pruhů, v blízkosti hilu sít ještě tenčích pruhů (základ *rete testis*)

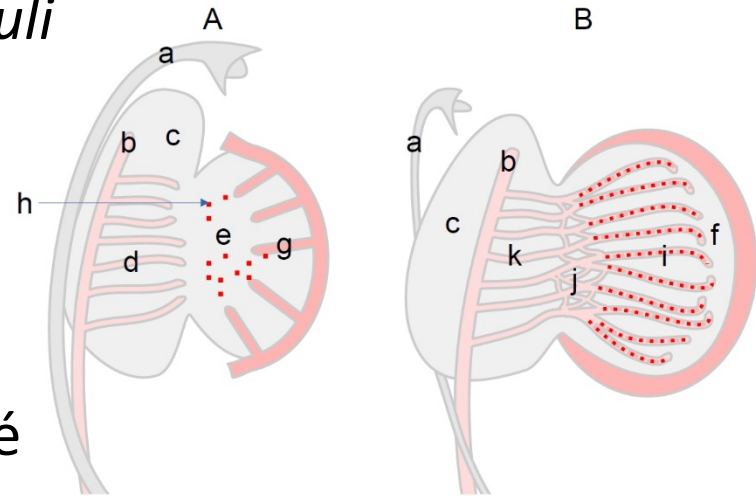


→ postupně ztrácejí primární pruhy spojení s povrchem gonády → vzniká fibrózní povrchová vrstva (konec 7. týdne; základ *tunica albuginea*)

# Embryonální vývoj pohlavního ústrojí

## Vývoj mužského pohlavního ústrojí - varle

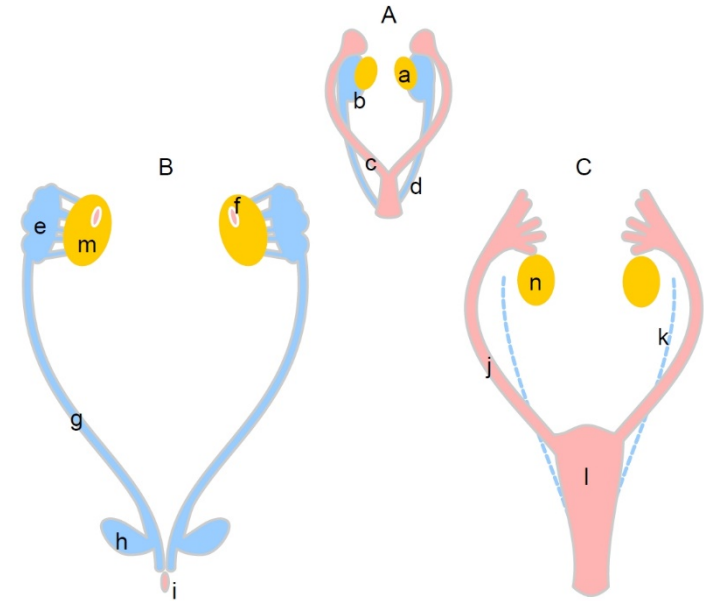
- 4. měsíc – provazce se přeměňují v *tubuli seminiferi contorti* a *tubuli recti* (do puberty neluminizované)
- z gonocytů vznikají **buňky spermiogenetické řady**
- z epitelových buněk provazců podpůrné **Sertoliho buňky**
- mezenchym mezi kanálky se diferencuje v intersticiální **Leydigovy buňky** (velmi četné mezi 4. – 6. měsícem)



# Embryonální vývoj pohlavního ústrojí

## Vývoj mužského pohlavního ústrojí - vývodné cesty

- zánik *mesonefros* (b) → zánik jeho vylučovacích kanálků kraniálně od gonády
- kanálky poblíž varlete ztrácejí glomeruly, zkrátí se a spojují se s *rete testis* a přemění se v *ductuli efferentes*
- kanálky kaudálně od varlete → *paradidymis*

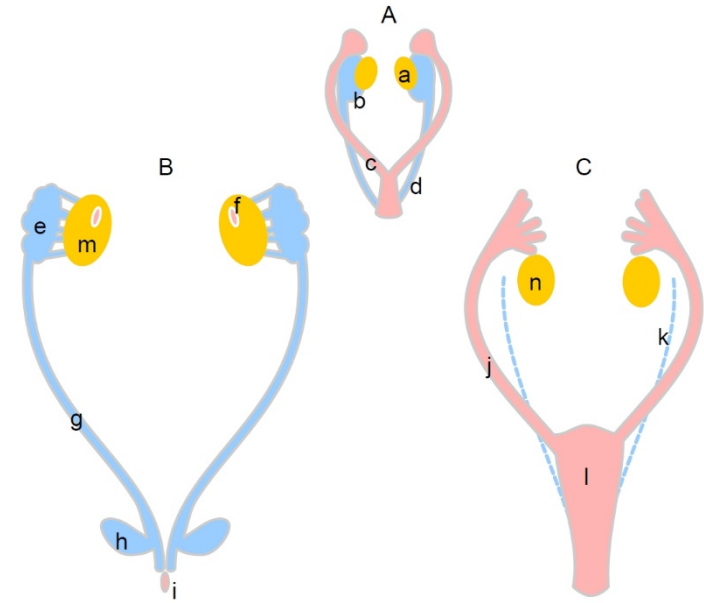


# Embryonální vývoj pohlavního ústrojí

## Vývoj mužského pohlavního ústrojí - vývodné cesty

→ Wolffův vývod (d):

- zůstává zachován
- kraniální konec → nefunkční *appendix epididymis*
- střední a kaudální část → *ductus epididymis* (vývod nadvarlete), *ductus deferens* (chámovod) a *ductus ejaculatorius*



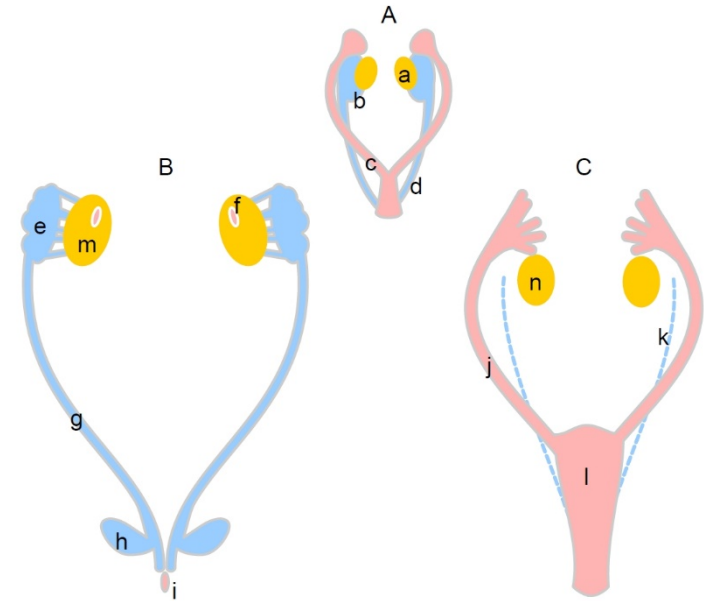


# Embryonální vývoj pohlavního ústrojí

## Vývoj mužského pohlavního ústrojí - vývodné cesty

→ Müllerův vývod (c):

- téměř zcela zaniká
- → *appendix testis*
- → *utriculus prostaticus*



# Embryonální vývoj pohlavního ústrojí

## Vývoj mužského pohlavního ústrojí - přídatné žlázy

### → prostata:

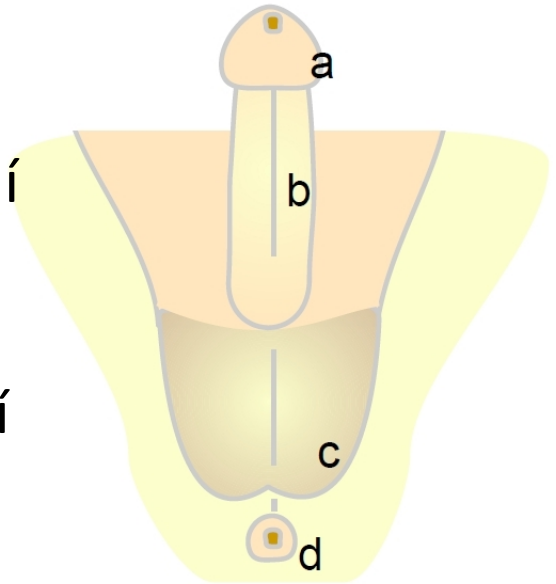
- vyvíjí se koncem 3. měsíce
- z epitelu primitivní uretry a horního konce *sinus urogenitalis*
- proliferace epitelu → solidní buněčné štěpy vrůstající do okolního mezenchymu
- luminizace čepů → žlázky
- stroma se diferencuje z mezenchymu

# Embryonální vývoj pohlavního ústrojí

## Vývoj mužského pohlavního ústrojí - zevní pohlavní orgány

→ **falus:**

- vzniká růstem pohlavního hrbolku
- během růstu do délky vytahuje urogenitální řasy dopředu – ty tvoří stěnu této hluboké urogenitální štěrbiny
- epitelová výstelka z entodermu → uretrální ploténka

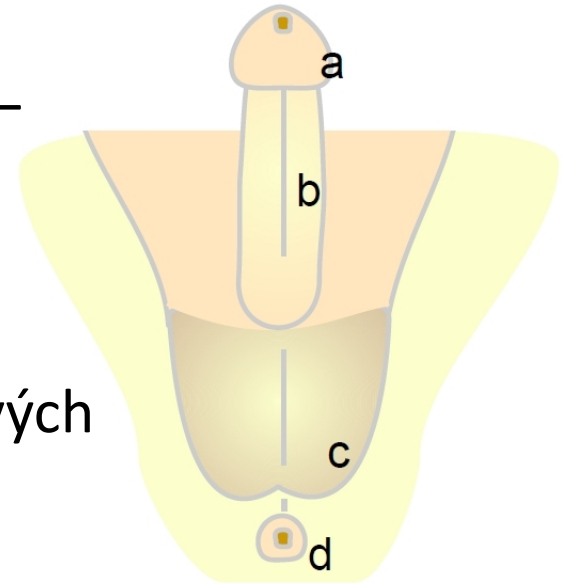


# Embryonální vývoj pohlavního ústrojí

## Vývoj mužského pohlavního ústrojí - zevní pohlavní orgány

### → falus:

- konec 3. měsíce – srůst urogenitálních řas – mezi nimi vzniká budoucí *pars spongiosa urethrae* (nedosahuje až ke *glans penis*); narušení srůstu → hypospadie
- konec uretry vzniká proliferací ektodermových buněk z vrcholu *glans penis* do hloubky → pruh k dočasnému konci uretry
- luminizace epitelového pruhu → defitivní ústí uretry

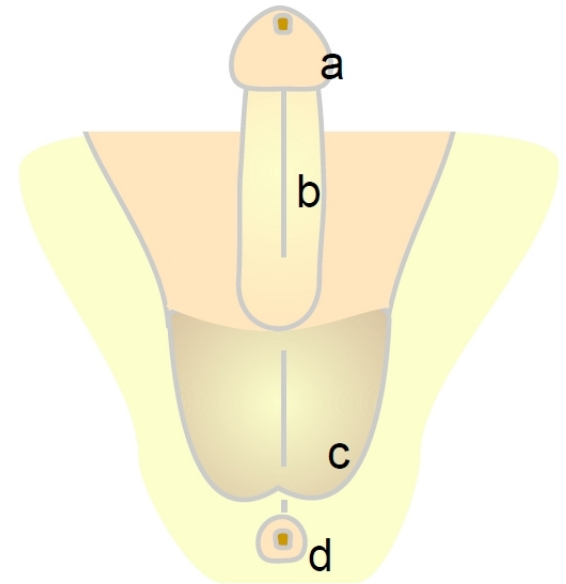


# Embryonální vývoj pohlavního ústrojí

## Vývoj mužského pohlavního ústrojí - zevní pohlavní orgány

### → skrotum:

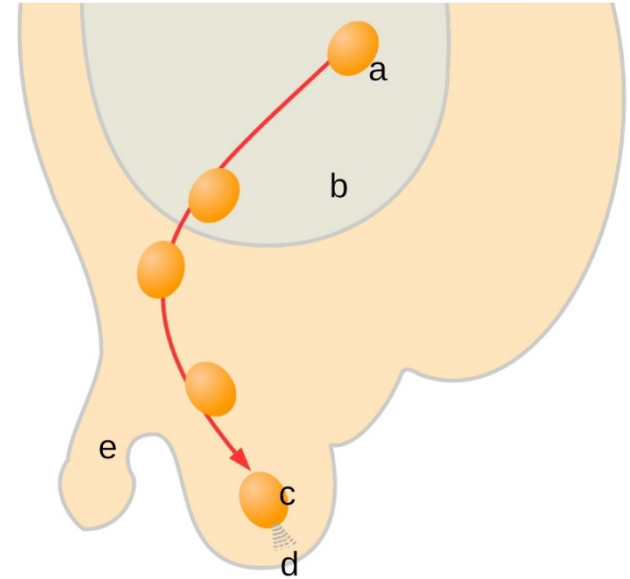
- v indiferentním stadiu laterálně od pohlavních řas
- při růst falu se ocitnou kaudálně a blízko sebe – srostou (mediální strany se spojí v *septum scroti*) → skrotum (každý val ½)



# Embryonální vývoj pohlavního ústrojí

## Vývoj mužského pohlavního ústrojí - sestup varlete

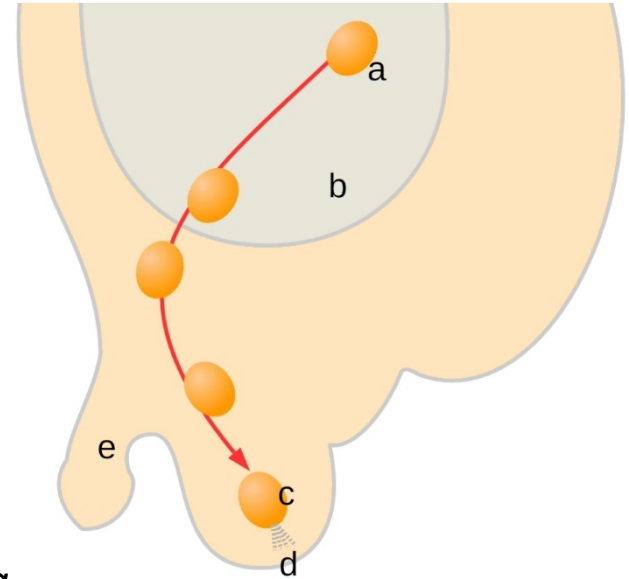
- konec 2. měsíce – varlata a mesonefros spojeny se stěnou dutiny břišní peritoneální řasou – její kraniální část zaniká, kaudální se ztlušťuje + mezenchymový provazec v třísle → *gubernaculum testis*
- *gubernaculum* – prustupuje budoucím inguinálním kanálem a spojuje se s mezenchymem skrotálních valů



# Embryonální vývoj pohlavního ústrojí

## Vývoj mužského pohlavního ústrojí - sestup varlete

- výrazný růst embrya ve 2. měsíci + omezené prodlužování gubernacula → sestup varlat
- začátek 3. měsíce – varlata v inguině, kde setrvávají do 7. měsíce
- 7. měsíc – zahájen sestup do skrota (v době porodu ukončen – jinak riziko neplodnosti a nádorů varlete); varle obaleno dvěma peritoneálními listy *tunica vaginalis* (viscerální list přímo naléhá na varle, parietální list tvoří vnější obal)



# Embryonální vývoj pohlavního ústrojí

## Vývoj ženského pohlavního ústrojí



# Embryonální vývoj pohlavního ústrojí

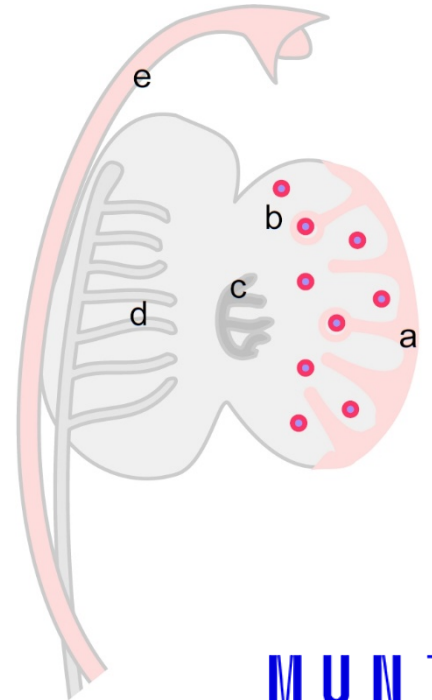
## Vývoj ženského pohlavního ústrojí

- dán nepřítomností chromozomu Y (gen *SRY*)
- gonocyty neprodukují induktor vývoje mužské pohlavní žlázy → vývoj ovaria chybí produkce testosteronu i antimülleriánského hormonu → vývoj ženských pohlavních orgánů

# Embryonální vývoj pohlavního ústrojí

## Vývoj ženského pohlavního ústrojí - ovarium

- medulární pruhy se rozpadají, zbytky mizí v základu dřene ovaria (*zona medullaris*)
- malé zbytky provazců spolu s kanálky mesonefros → rudimentální *rete ovarii* (c)
- nová, druhá generace pruhů, tzv. kortikální pruhy (proliferace coelomového epitelu) → základ kůry ovaria (*zona corticalis*); rychle se množící oogonie rozvolňují strukturu pruhů

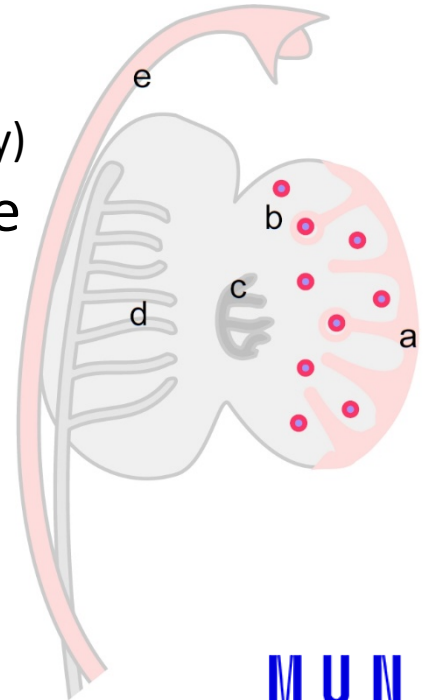


# Embryonální vývoj pohlavního ústrojí

## Vývoj ženského pohlavního ústrojí - ovarium

→ 3. měsíc - kůra souvislou buněčnou vrstvou:

- mezenchymové buňky (vazivo dřene, intersticiální buňky)
- indiferentní buňky coelomového – diferencují ve **folikulární buňky**
- oogonie – převládají, mitoticky se množí do konce 6. měsíce (až 6 milionů), část přímo zaniká, část se podílí na vzniku primárních folikulů, část zanikne atrezií folikulů; po zástavě mitózy začnou oogonie růst → **oocyty**

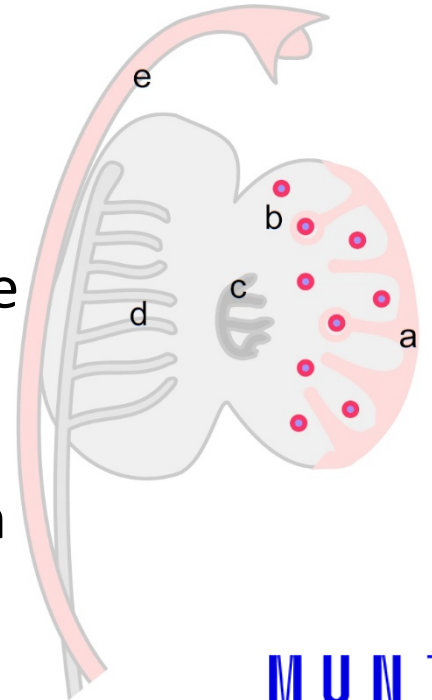


# Embryonální vývoj pohlavního ústrojí

## Vývoj ženského pohlavního ústrojí - ovarium

→ **oocyty:**

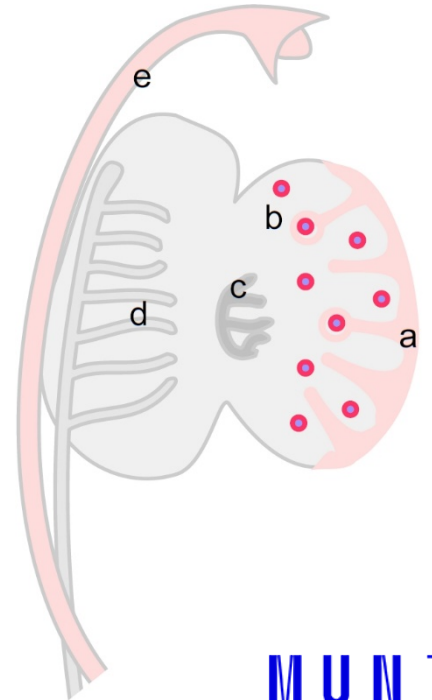
- obaleny jednou vrstvou folikulárních buněk → **primordiální folikuly**
- vstup do profáze meiózy (ještě ve fetálním období), ale zástava v diplotenní fázi, pokračování až v pubertě (diktyotenní stadium)
- při narození 700 000 – 2 000 000 primordiálních folikulů



# Embryonální vývoj pohlavního ústrojí

## Vývoj ženského pohlavního ústrojí - ovarium

- průběh gubernacula přerušen inzercí na stěně Müllerova vývodu
- 12. týden – sestup ovaria do malé pánve, rotace z podélné do příčné polohy (původní kaudální pól mediálně)
- zbytek kaudální části gubernacula → *ligamentum teres uteri*
- kraniální část gubernacula → *ligamentum suspensorium ovarii*



# Embryonální vývoj pohlavního ústrojí

## Vývoj ženského pohlavního ústrojí - vývodné cesty

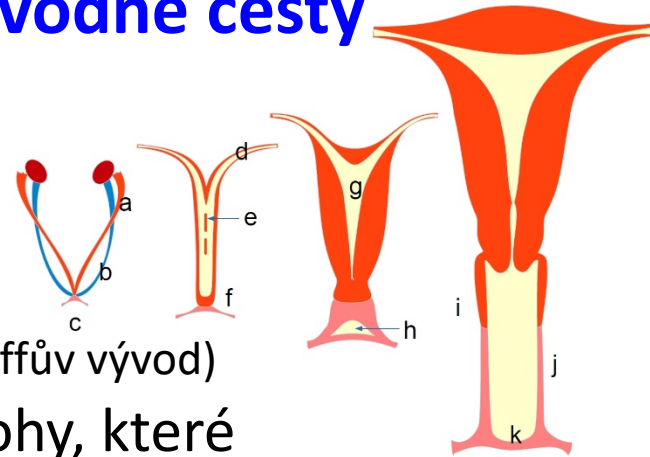
- Wolffův kanálek z většiny zaniká, zbytek → část močového měchýře a uretry

# Embryonální vývoj pohlavního ústrojí

## Vývoj ženského pohlavního ústrojí - vývodné cesty

→ Müllerův vývod = základ vývodných cest:

- kraniální část (vertikálně a laterálně od Wolffova vývodu) → vejcovody
- střední část (horizontálně, ventrálně pak kříží Wolffův vývod) → dlouhé, mediálně rozšířené děložní rohy, které jsou vtahovány do dělohy → *fundus uteri*
- kaudální část (vertikálně) – paralelně v genitálním provazci; kaudální úseky srostou, přepážka vymizí → *canalis uterovaginalis* - kraniální část → *corpus a cervix uteri*

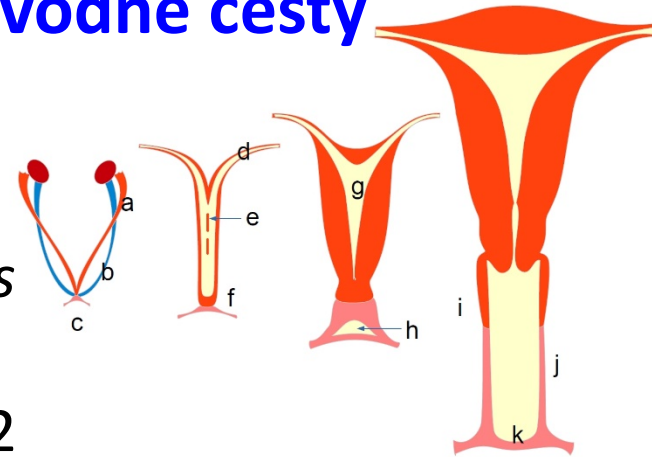


# Embryonální vývoj pohlavního ústrojí

## Vývoj ženského pohlavního ústrojí - vývodné cesty

→ *canalis uterovaginalis*:

- slepě končící konec se prodlužuje, koncem 9. týdne se přiloží zezadu k *sinus urogenitalis*
- oblast kontaktu – bujení entodermu → 2 sinovaginální bulby – jejich epitel proliferuje, bulby se spojí a obrostou kaudální konec *canalis uterovaginalis* → epitelová vaginální ploténka

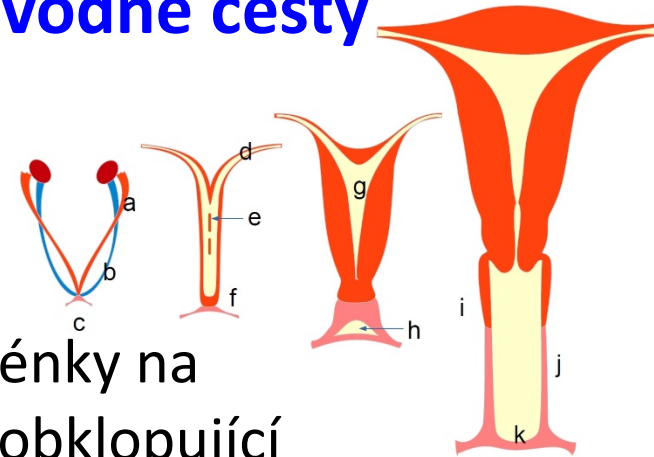




# Embryonální vývoj pohlavního ústrojí

## Vývoj ženského pohlavního ústrojí - vývodné cesty

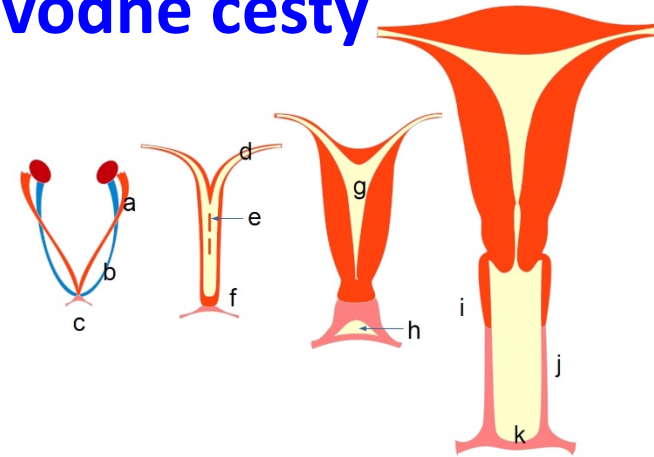
- vaginální ploténka roste proliferací buněk kraniálně do délky a postupně se od dolního konce luminizuje (11. týden)
- 5. měsíc – proliferace epitelu vaginální ploténky na rozhraní budoucího cervixu a vaginy → val obklopující budoucí cervix; uvnitř valu vzniká dutina – základ poševní klenby; val rozdělen na 2 lamely, vnitřní vytvoří děložní čípek



# Embryonální vývoj pohlavního ústrojí

## Vývoj ženského pohlavního ústrojí - vývodné cesty

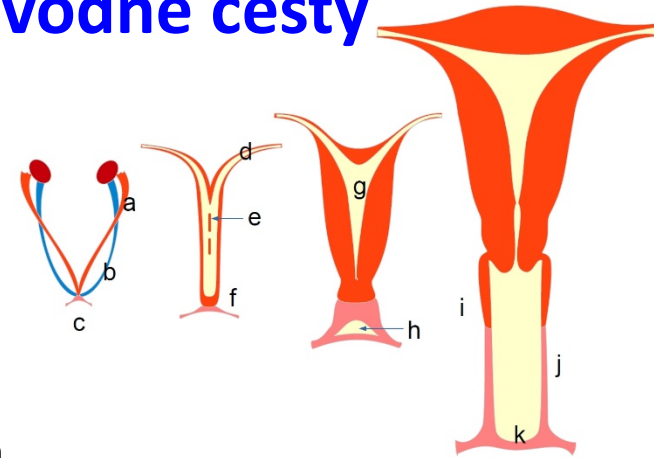
- vagina – ze dvou základů, z kaudálního úseku *canalis uterovaginalis* a ze *sinus urogenitalis*
- lumen vaginy zpočátku oddělen od *sinus urogenitalis* mezenchymem, postupně vzniká hymen s otvorem ventrálně (*ostium vaginae*)



# Embryonální vývoj pohlavního ústrojí

## Vývoj ženského pohlavního ústrojí - vývodné cesty

- mezoderm *canalis uterovaginalis* → výstelka děložní sliznice a děložní žlázy
- mezenchym v okolí *canalis uterovaginalis* → děložní svalovina
- epitel vaginální ploténky → epitel pochvy a děložního čípku



# Embryonální vývoj pohlavního ústrojí

## Vývoj ženského pohlavního ústrojí - zevní genitál

- genitální hrbolek → klitoris (prepucium volnými okraji přechází laterálně do labia minora)
- uretrální řasy nesrůstají → *labia minora pudendi*
- pohlavní valy nesrůstají, zvětšují se → *labia majora pudendi*
- *sinus urogenitalis* krátký a široký → *vestibulum vaginae*

