

**Тема :ЭМБРИОГЕНЕЗ ЧЕЛОВЕКА.
ОПЛОДОТВОРЕНИЕ.ДРОБЛЕНИЕ.
ПЕРВАЯ ФАЗА ГАСТРУЛЯЦИИ**



Лектор:

**к.б.н., доцент, зав.
кафедрой биологии
и физиологии
человека**

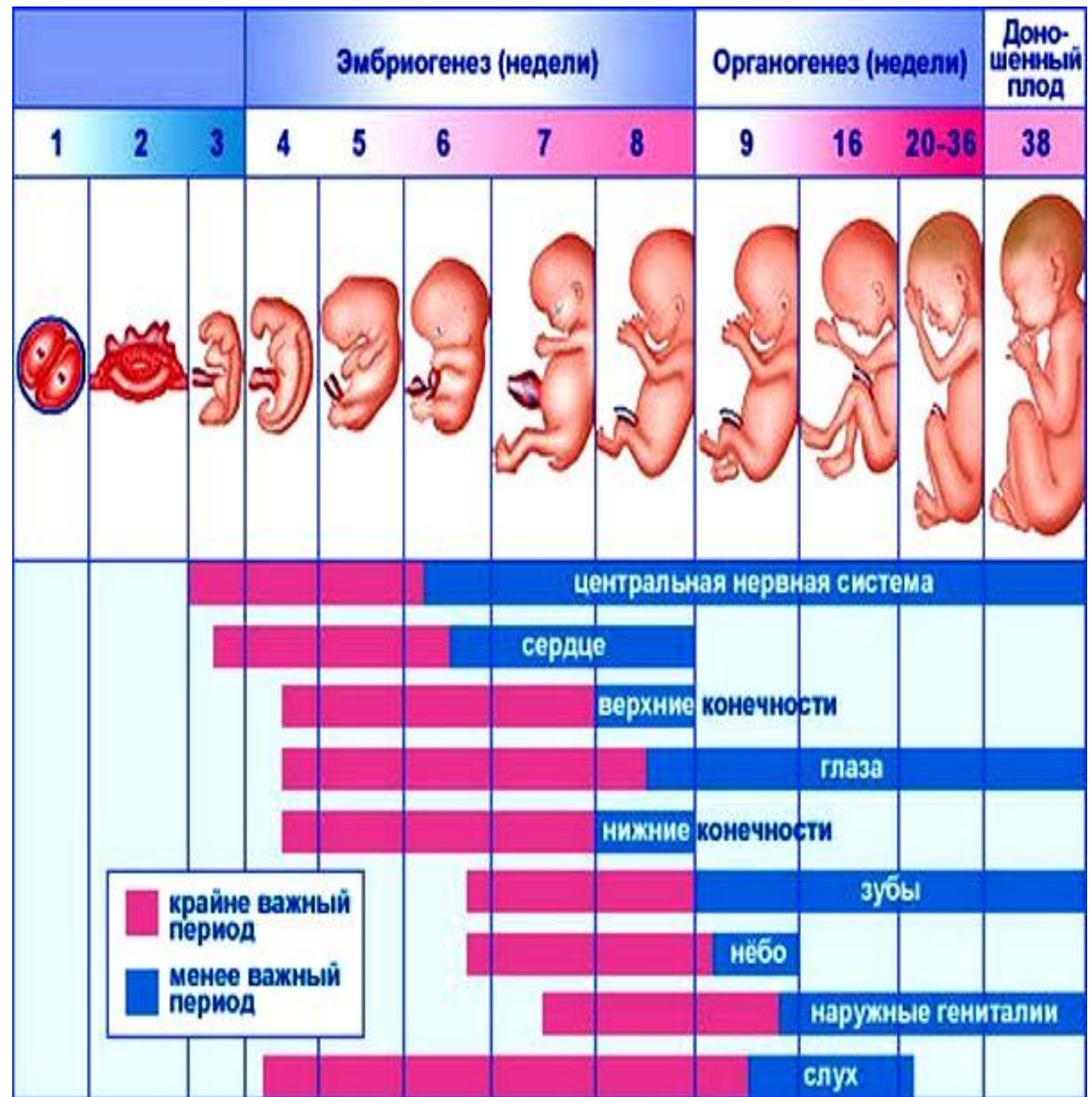
Гарбуз Л.И.

Актуальность темы.

Изучение эмбриологии человека является научным фундаментом для таких медицинских дисциплин, как акушерство, гинекология, педиатрия. Выделенные (1990 г.) эмбриональные стволовые клетки стали центром научных и социальных дискуссий, поскольку их использование может быть основой восстановления утраченных в результате заболеваний функций таких жизненно важных органов, как сердце, печень, почки, головной и спинной мозг. На знаниях закономерностей реализации и молекулярной регуляции ранних этапов эмбриогенеза основывается внедрение в клиническую практику экстракорпорального оплодотворения. Лечение мужского и женского бесплодия, невынашивание беременности, профилактика нарушений развития эмбриона и плода, пренатальная диагностика и мониторинг течения беременности невозможны без понимания процессов, которые происходят при внутриутробном развитии.

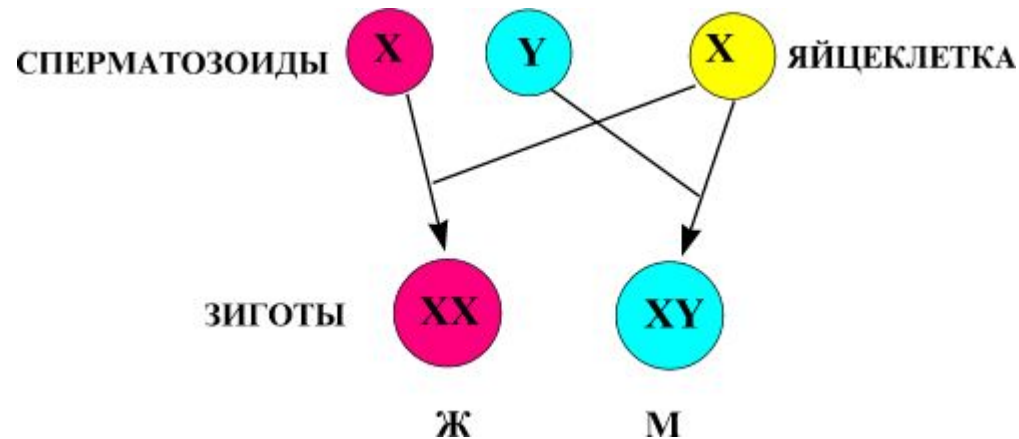
В развитии зародыша человека различают три периода:

начальный (1-я неделя развития),
зародышевый (2—8-я недели развития) и *плодный* (с 9-й недели до рождения ребенка).
 Эмбриональное развитие человека, как и развитие птиц и млекопитающих, состоит из четырех фаз: оплодотворения, дробления, гаструляции, гисто- и органогенеза. Эти процессы осуществляются в начальный, зародышевый и плодный периоды эмбриогенеза человека.



Эмбриогенез тесно связан с прогенезом — гаметогенезом.

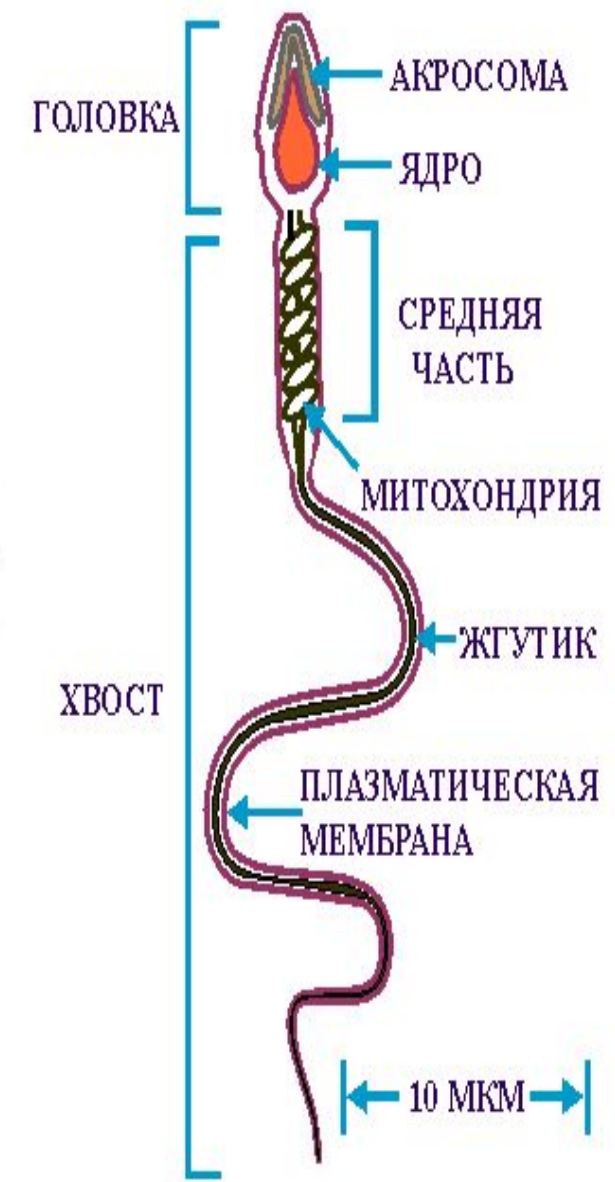
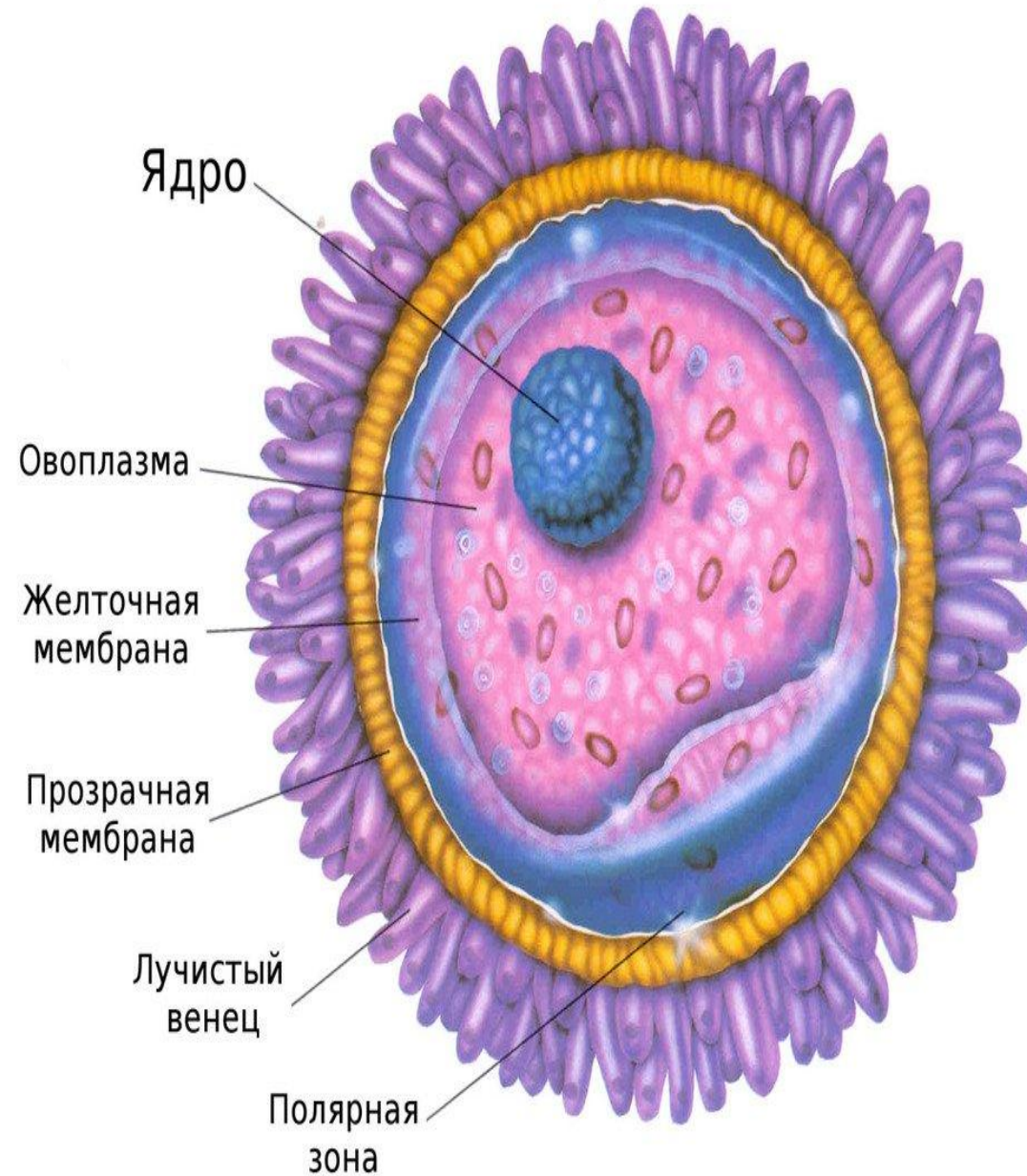
- Половые клетки высокодифференцированные, способны к взаимодействию во время оплодотворения и образованию одноклеточного организма — зиготы. Гаметогенез (развитие половых клеток) определяет качество гамет и включает:
 - 1) образование первичных половых клеток — гонобластов, их накопление в стенке желточного мешка, миграцию в зачатки гонад;
 - 2) размножение предшественниц половых клеток путем митоза;
 - 3) изменчивость за счет кроссинговера, который происходит в профазу первого деления мейоза;
 - 4) образование в половых клетках гаплоидного набора хромосом в результате мейоза;
 - 5) дифференцировку половых клеток (характерна для сперматогенеза).



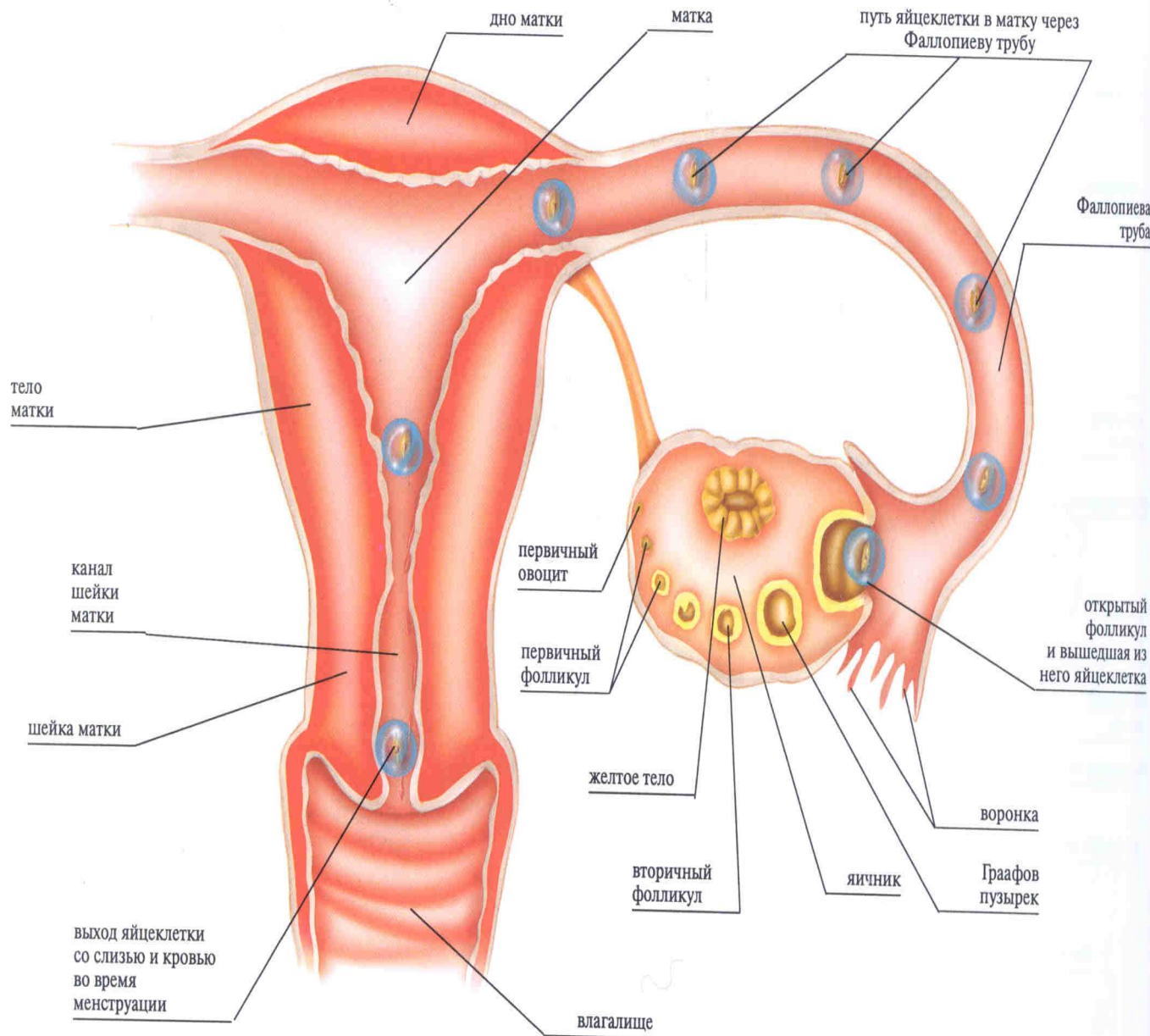
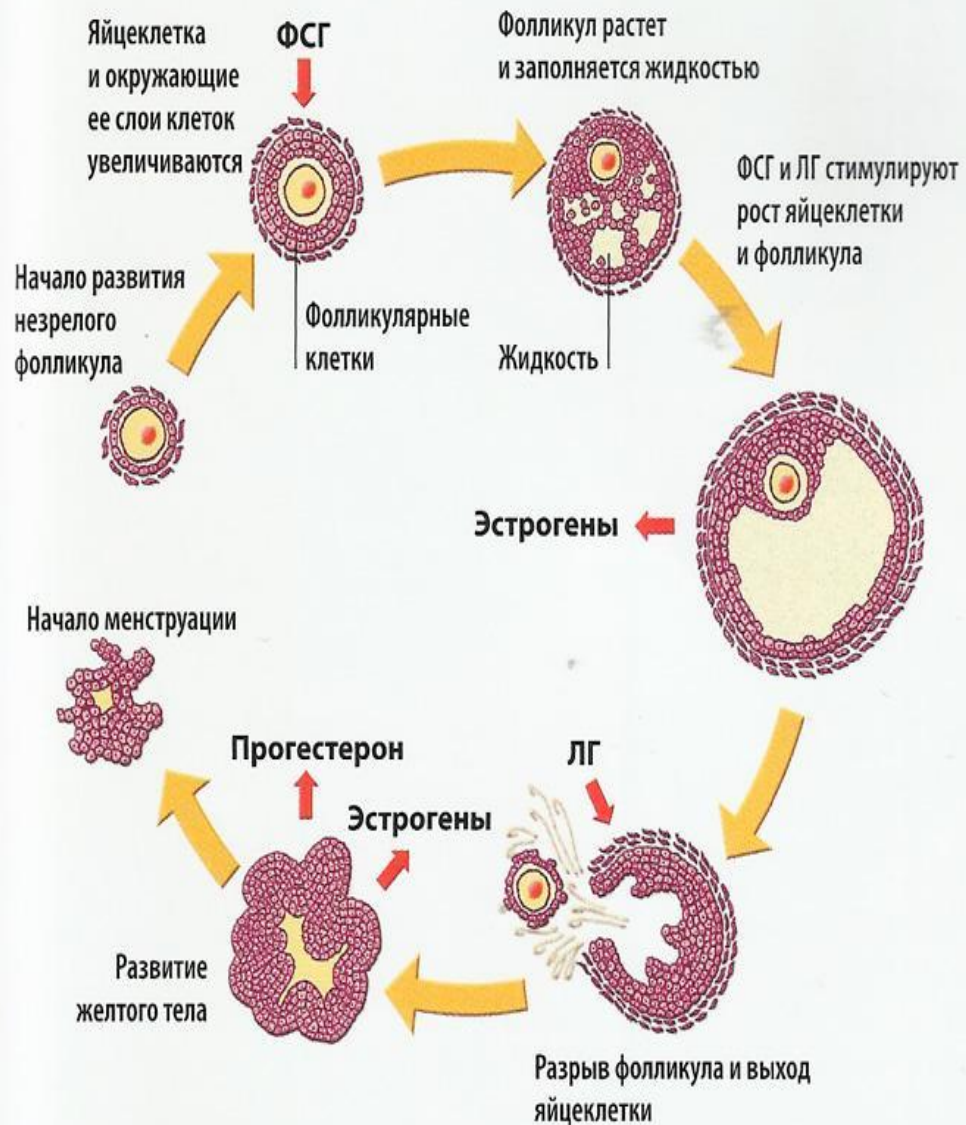
- Участниками процесса оплодотворения у человека являются вторичный овоцит (из которого образуется яйцеклетка) и сперматозоиды. Одним из современных методов диагностики мужского бесплодия является оценка спермограммы, которая учитывает количество, подвижность и строение сперматозоидов. Подвижность сперматозоидов связана с наличием и структурной организацией жгутика, для которого продукцию энергии обеспечивают митохондрии, расположенные в промежуточной части.



- Яйцеклетка человека, как у млекопитающих, — олиго- и изолецитальная, поскольку содержит мало желтка, равномерно распределенного в цитоплазме. При анализе овоцита обратите внимание на особенности строения его цитоплазмы, богатой органеллами, наличие в ней кортикальных гранул.
- **Понятие «оотипическая детерминация».** Снаружи овоцит окружен *прозрачной оболочкой*, которая содержит уникальные гликопротеины — ZP1, ZP2, ZP3, а также *фолликулярным эпителием*. Последний образован несколькими слоями клеток, связанных между собой плотными контактами и десмосомами, их отростки проникают сквозь прозрачную оболочку и формируют контакты с овоцитом, обеспечивая его трофику, защиту и регуляцию



ЯИЧНИКОВЫЙ ЦИКЛ

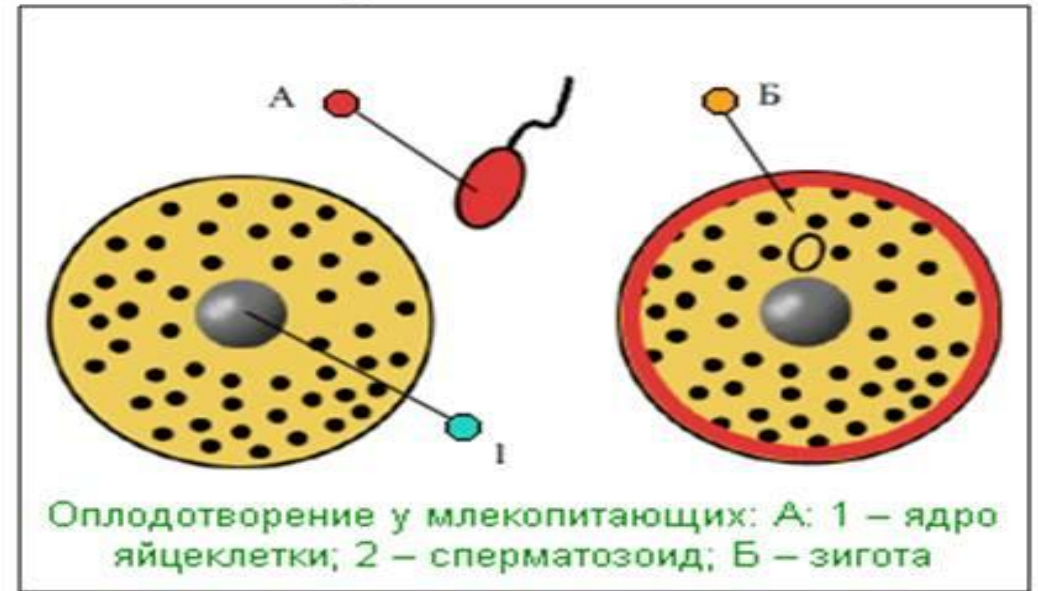


Этапы оплодотворения

Оплодотворение - процесс слияния яйцеклетки со сперматозоидом

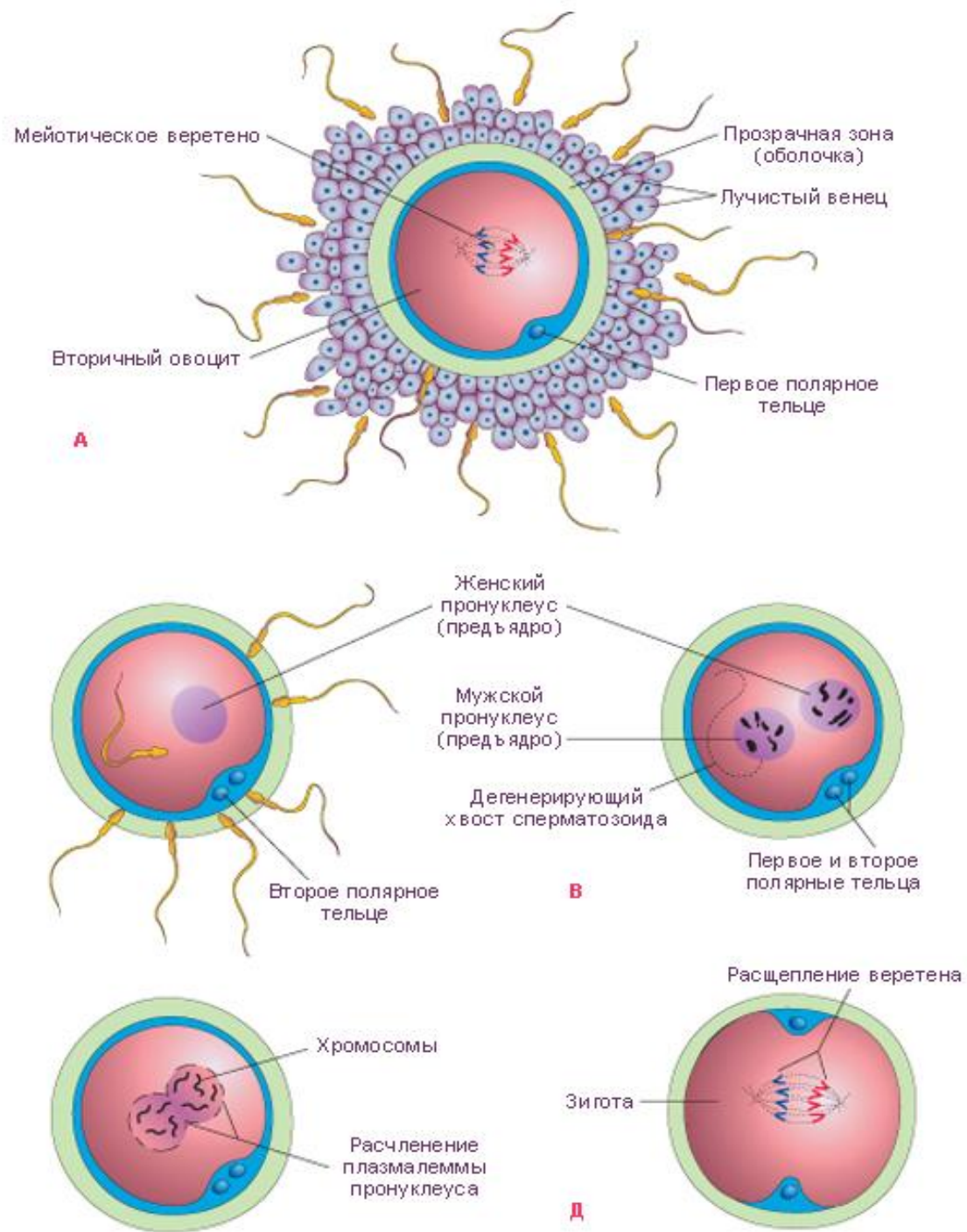
Этапы оплодотворения

- Проникновение сперматозоида в клетку
- Слияние гаплоидных ядер
- Активация зиготы к делению



- Оплодотворение обеспечивает взаимодействие отцовской и материнской гамет, передачу их генетической информации с формированием зиготы. Этому процессу предшествует завершение второго мейотического деления с формированием **яйцеклетки**, в которой активизируется обмен веществ. В результате оплодотворения восстанавливается **диплоидный набор хромосом, характерный для человека**.

- Различают три фазы оплодотворения: **дистантное взаимодействие, контактное взаимодействие и слияние гамет (сингамия)**. Эти фазы реализуются благодаря различным процессам и регуляторам.

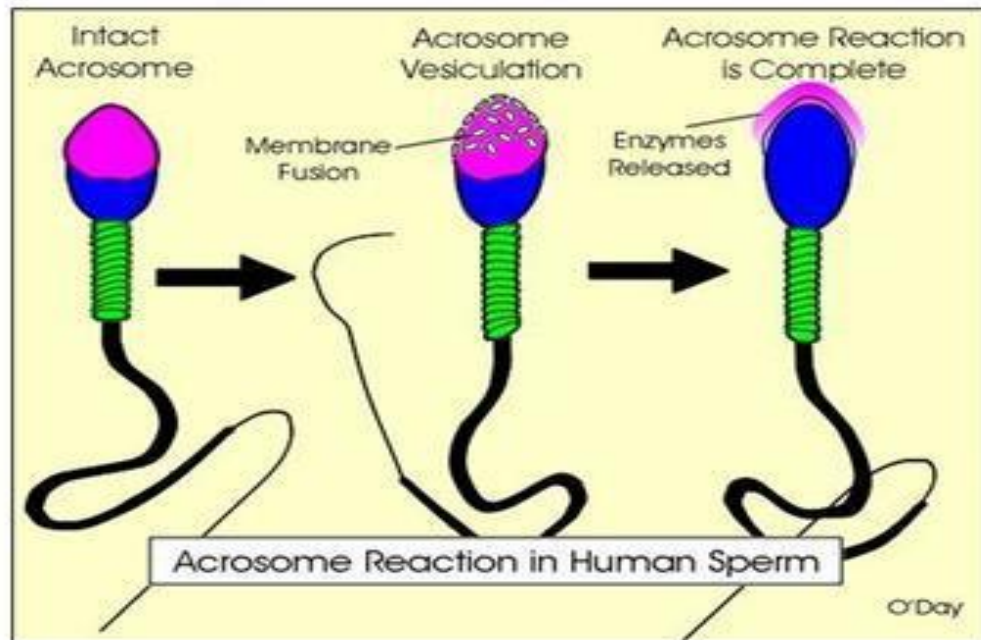


Дистантное взаимодействие гамет

Капацитация (способность сперматозоидов к оплодотворению) – осуществляется благодаря:

-**гиногамонам I** – низкомолекулярные вещества небелковой природы, которые секретируются овоцитом, активируют движения сперматозоидов;

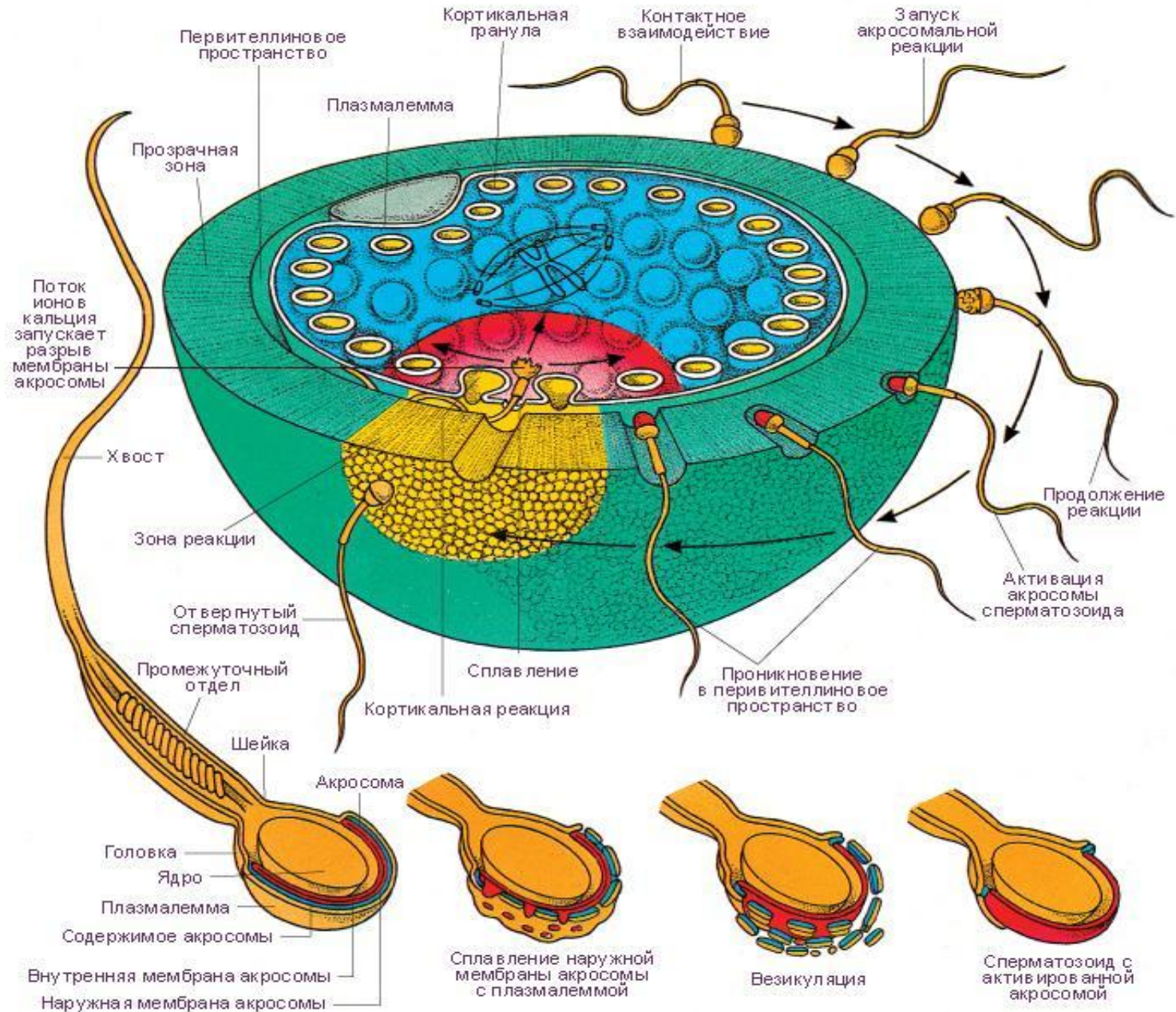
-**субстратам**, секретируемым слизистой оболочкой матки (пируват, малат).



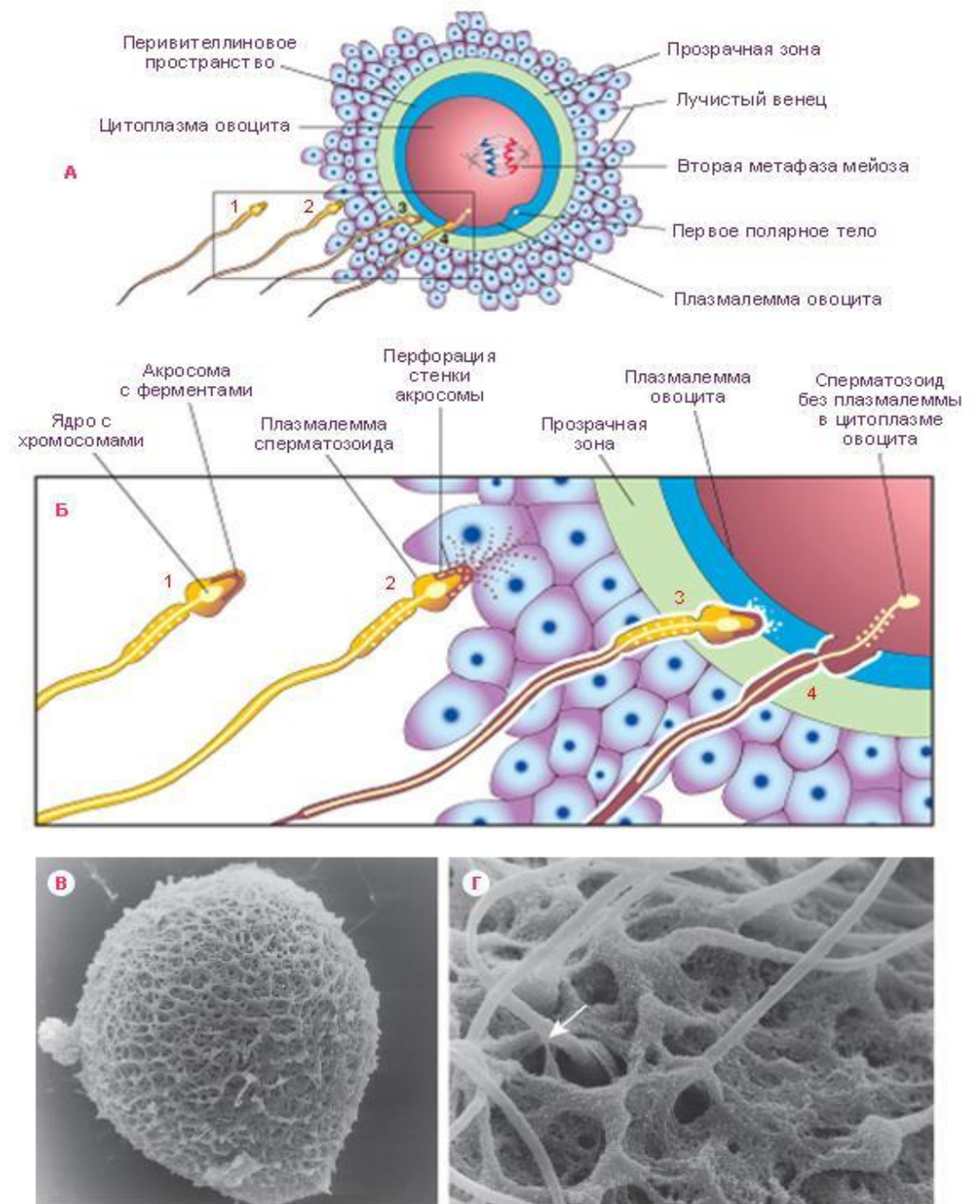
Контактное взаимодействие гамет

Акросомальная реакция – в результате слияния плазмолеммы сперматозоида и наружной акросомальной мембраны высвобождаются ферменты (акрозин, гиалуронилаза), разрушающие барьеры вокруг овоцита (фолликулярный эпителий и блестящую зону).

- **2) хемотаксис** — направленное движение сперматозоидов в сторону овоцита, который выделяет специфические вещества — *гиногамоны*;
- **3) реотаксис** — движение сперматозоидов против движения слизи и ресничек на поверхности эндометрия и слизистой оболочки маточной трубы.
- **Контактное взаимодействие** между овоцитом и сперматозоидами происходит путем преодоления барьеров овоцита — слоя фолликулярного эпителия и прозрачной оболочки. Этот сложный процесс обеспечивается за счет акросомальной реакции, во время которой плазмолемма головки сперматозоида сливается с наружной акросомальной мембраной, а потом освобождаются ферменты — **гиалуронидаза** и **акрозин**, которые и разрушают барьеры на пути сперматозоида. **Гиалуронидаза** расщепляет связи между фолликулярными клетками, окружающими овоцит. **Акрозин** способствует пенетрации блестящей оболочки — защитной оболочки яйцеклетки.

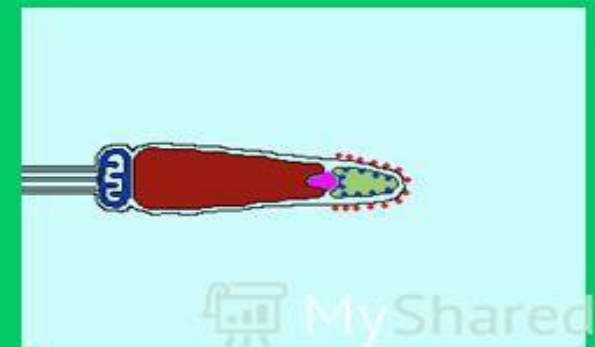
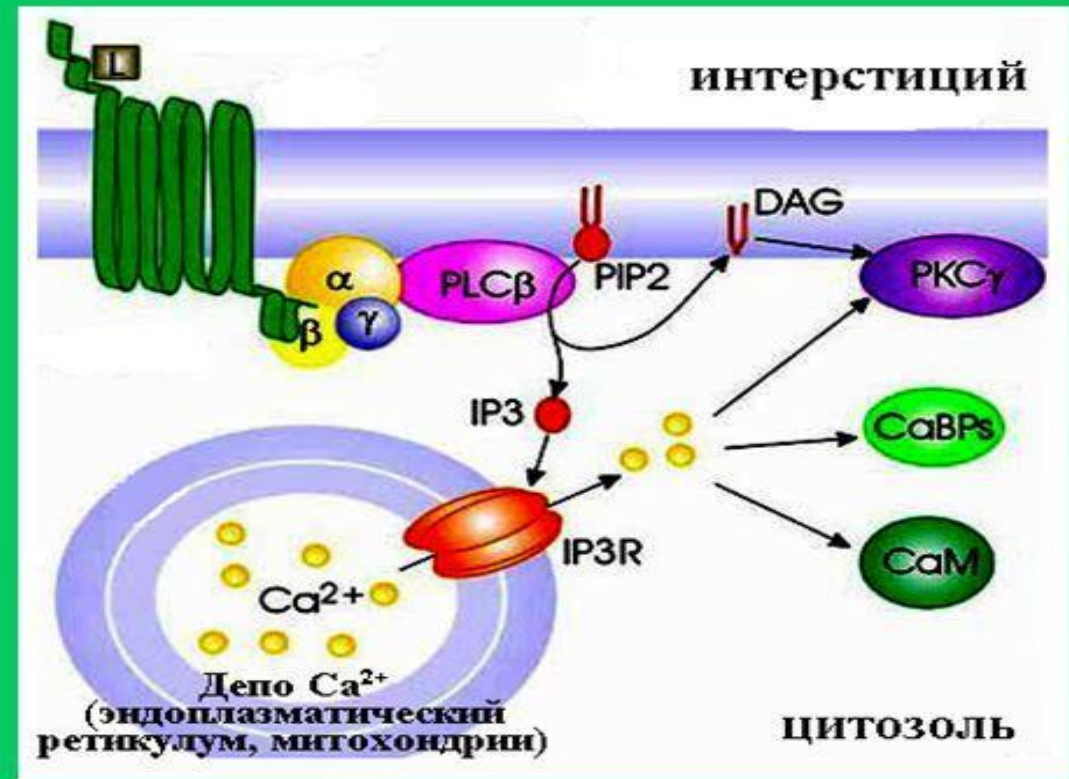


- Во время фазы *слияния гамет* сперматозоид проникает в **перивителлиновое пространство** (между блестящей оболочкой и плазмолеммой яйцеклетки), образуется бугорок оплодотворения и плазматические мембраны гамет сливаются при помощи **дезинтегринов**, специализированных белков слияния. Контакт гамет содействует наличие на плазмолемме овоцита рецепторов к сперматозоидам. Поскольку в оплодотворении участвует большое количество сперматозоидов, важным является механизм блокирования полиспермии за счет **кортикальной реакции**

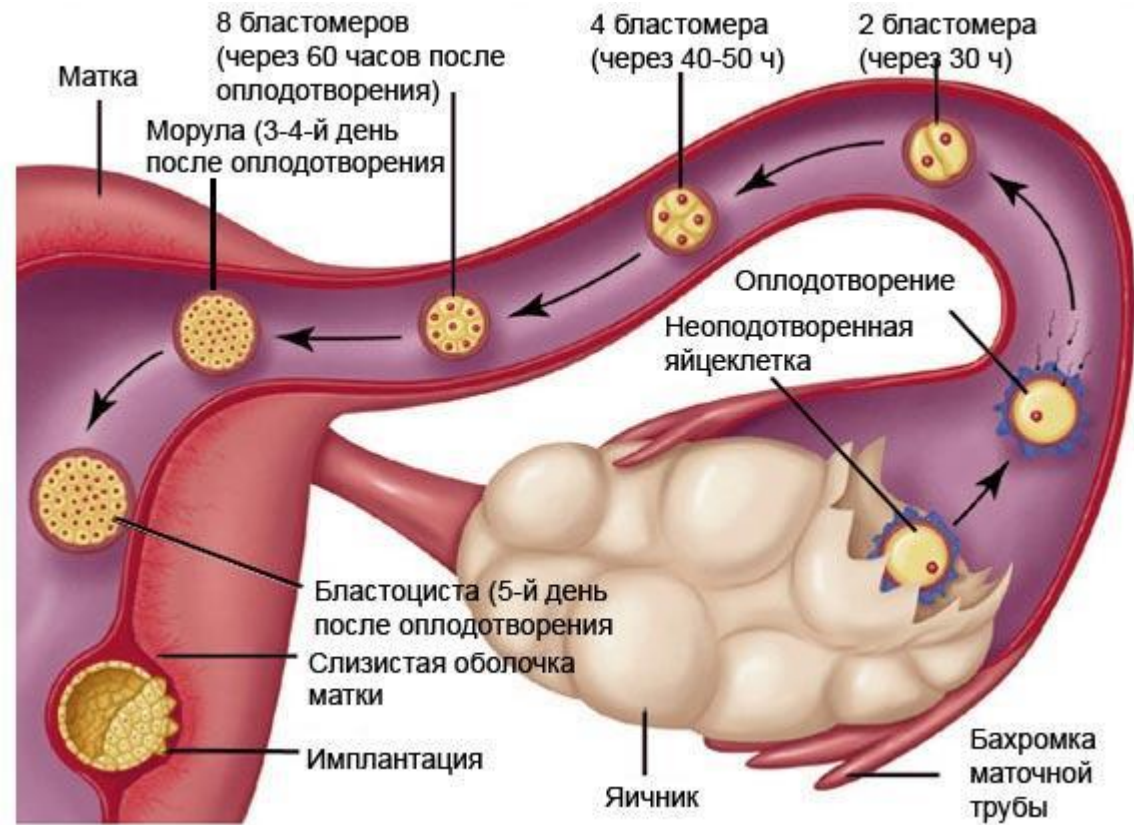


Механизм кортикальной реакции:

- **Прикрепление** спермия к рецептору плазматической мембране яйца
- **активация G-белка**
- **стимуляция активности фосфолипазы C** – расщепляет фосфатидилинозитол-4,5-бифосфат (PIP_2) на **диацилглицерол** – DAG (связан с мембраной) и **инозитолтрифосфат** – IP_3 (диффундирует в цитоплазму).
- **активация Na^+/H^+ -антипортера** (DAG, посредством протеинкиназы C) – усиление белкового синтеза, репликации ДНК, перемещения морфогенетических детерминант в цитоплазме.
- **высвобождение Ca^{2+}** (из внутриклеточных депо) – посредством IP_3 , что приводит к экзоцитозу кортикальных гранул (медленный блок полиспермии), а также активация НАД-киназы (синтез липидных компонентов мембраны *de novo*).

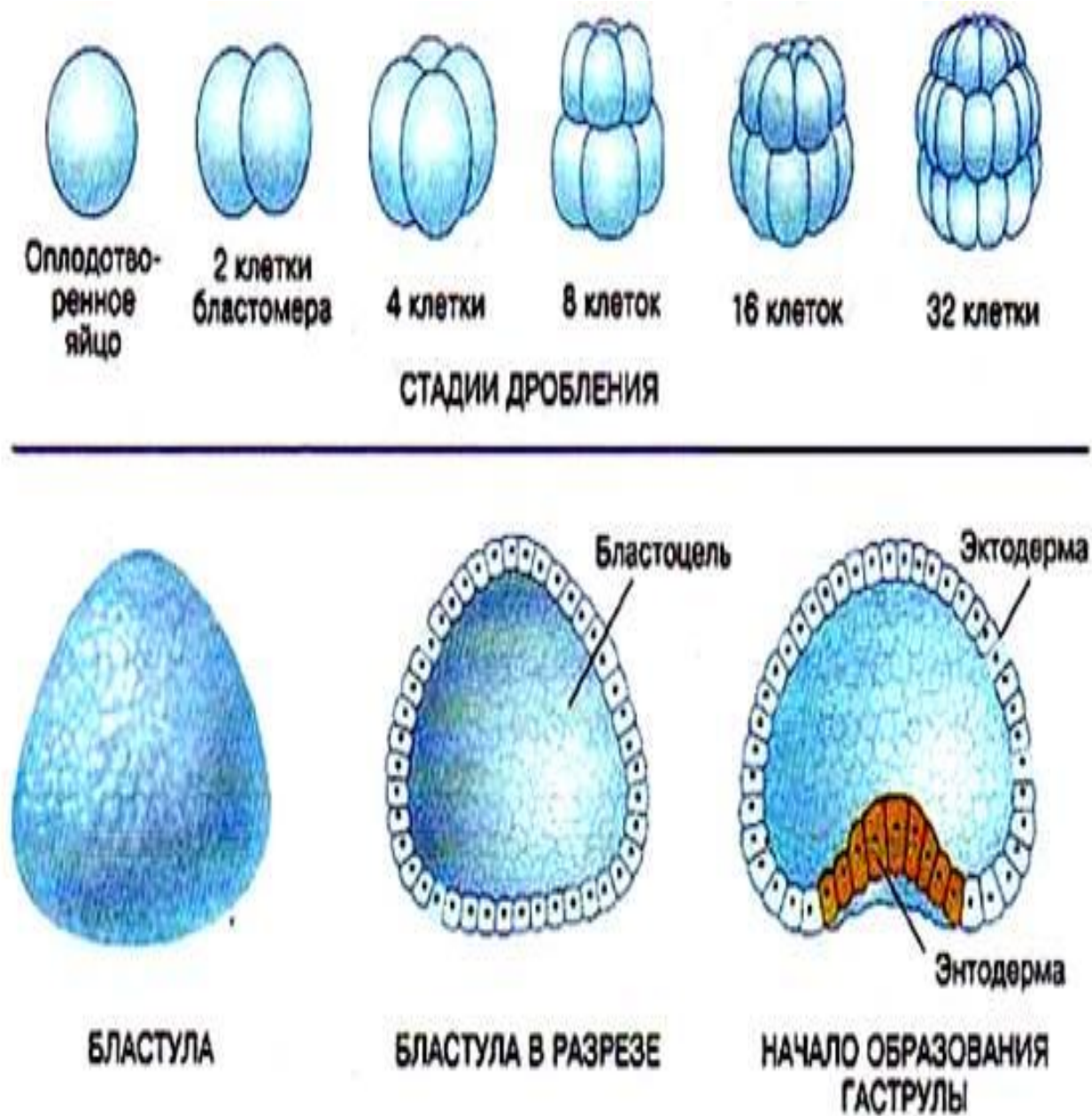


- **Дробление зиготы** осуществляется путем последовательных митотических делений без увеличения объема зародыша. Характер дробления определяется строением яйцеклетки человека (изолецитальная, олиголецитальная); он может быть *полным, неравномерным* и *резко асинхронным* по сравнению с таковым у млекопитающих. Зигота через 30 часов после оплодотворения проходит первое митотическое деление, и образуются два бластомера: темный и светлый. Через 40 часов зародыш состоит уже из трех, а затем из четырех бластомеров.

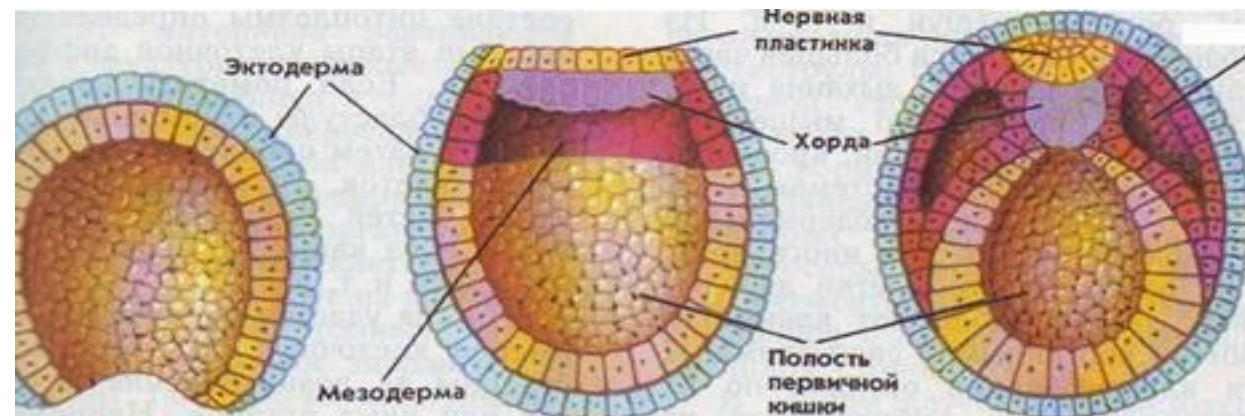
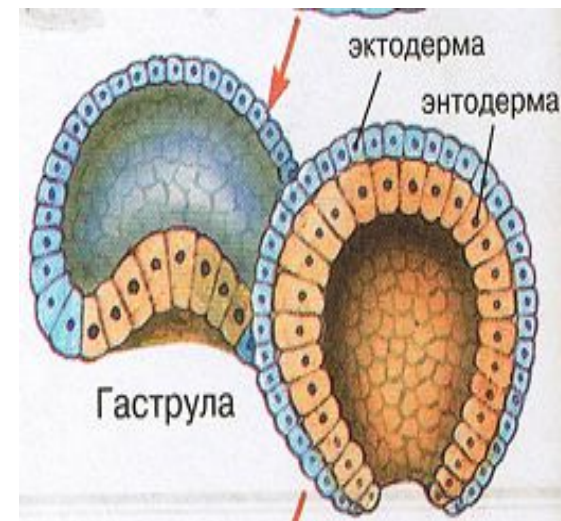
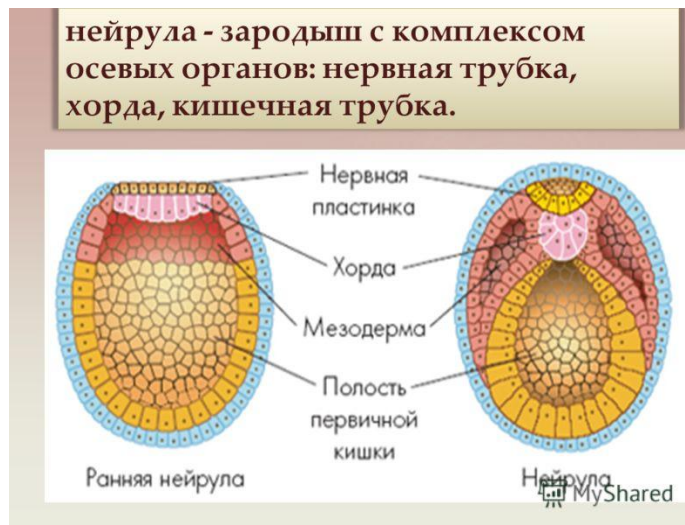
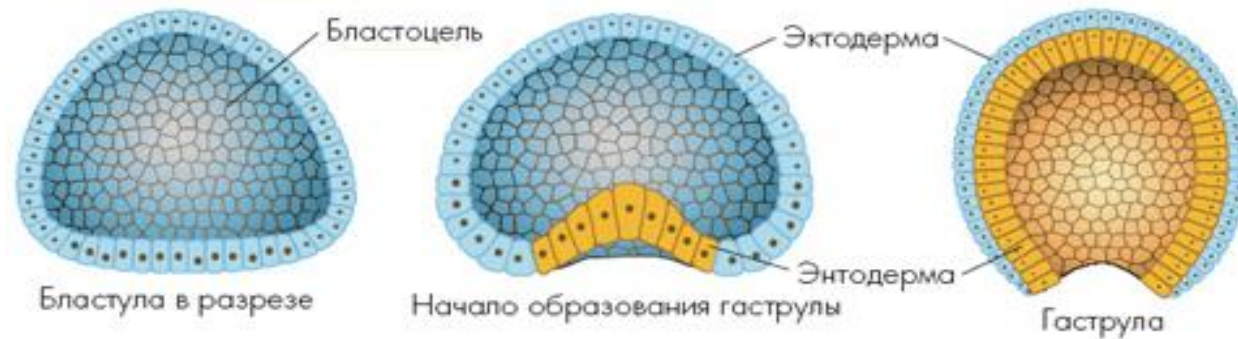


Во время дробления размер зародыша не изменяется. Это связано с наличием оболочки оплодотворения. На 3-и сутки зигота достигает **стадии морулы**. Периферические клетки морулы соединяются с помощью плотных контактов и представлены светлыми бластомерами, которые на стадии бластоцисты образуют **трофобласт**. Полость бластоцисты появляется на 4-е сутки развития, этот процесс называется **«кавитация»**. Зародыш в это время приобретает вид пузырька, который включает трофобласт и эмбриобласт.

- Через 5-5,5 суток после оплодотворения зародыш находится в полости матки и состоит из 107 бластомеров.
- Период с 5 по 7 сутки - стадия свободной бластоцисты, в которой происходит процесс **компактизации** с образованием многочисленных щелевых контактов между бластомерами эмбриобласта. Эмбриобласт трансформируется из узелка в диск с компактно расположенными клетками. **Дробление завершается на 6-7-е сутки развития зародыша.**



- Таким образом, в конце фазы дробления образуется **бластоциста** — многоклеточный зародыш, который состоит из трофобласта, эмбриобласта и полости (бластоцели), заполненной жидкостью. В дальнейшем, после высвобождения из оболочки оплодотворения (хетчинга), бластоциста может имплантироваться, что является необходимым условием начала следующего периода эмбриогенеза — **гастрюляции**.



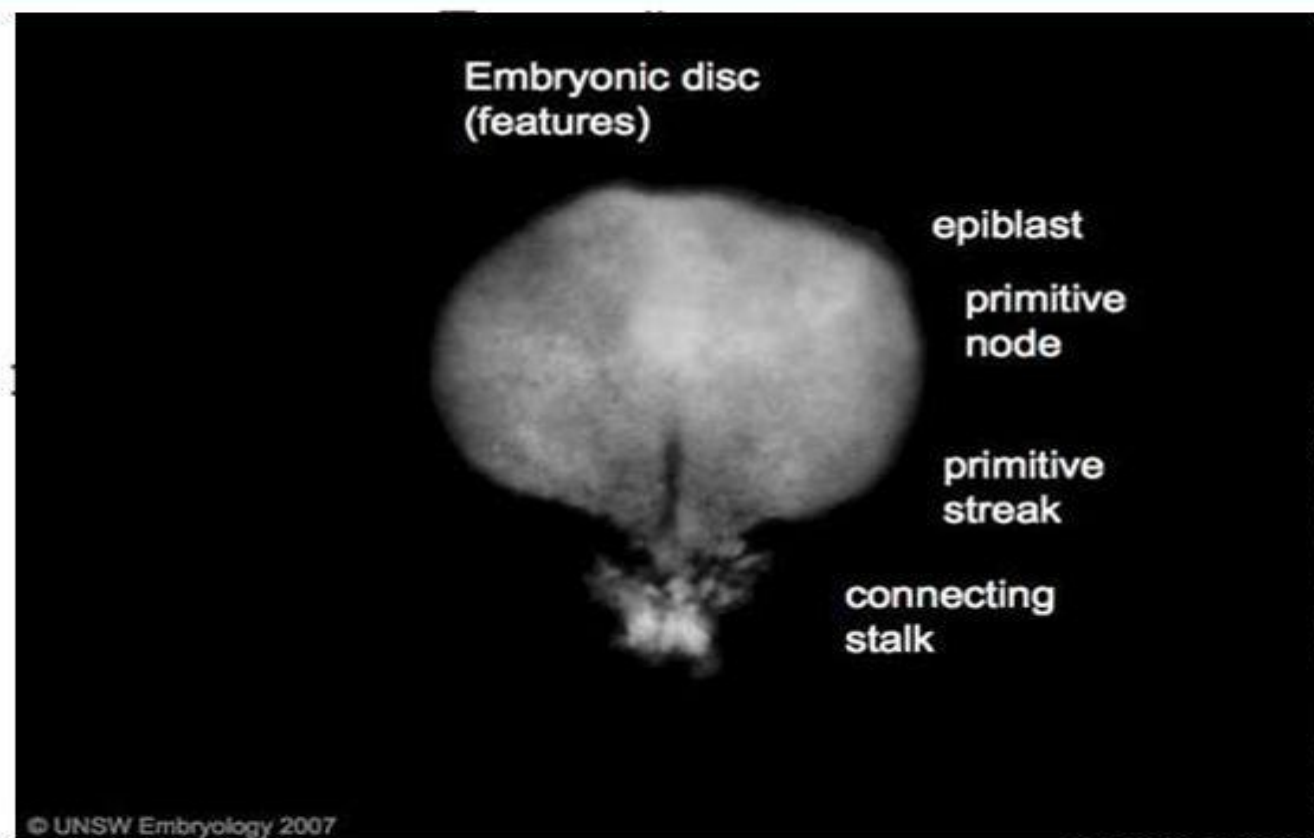
Своевременная и правильная имплантация бластоцисты — один из важнейших этапов нормального развития эмбриона и считается критическим периодом его развития.

Гастрюляция (3)

В период между 9–14 сутками:
в эпибласте начинается дифференцировка
и перемещения клеток:

- **первичная полоска**
- **гензенский узелок**

Из материала первичной
полоски выселяется
зародышевая энтодерма. Ее
клетки, сдвигая клетки
гипобласта, занимают крышу
желточного мешка. В это же
время выселяется и
внезародышевая мезодерма.



Итоги гастрюляции:

- **возникновение 3-х
слойного зародыша**
- **формирование осевого
комплекса зачатков**



Миграции клеток в ходе гаструляции зародыша человека. Формирование первичной полоски, узелка и миграция клеток через первичную бороздку и узелок внутрь между эпибластом и гипобластом. Особенности гаструляции у млекопитающих. Роль кадгеринов в эпителиально-мезенхимных превращениях происходящих в ходе ингрессии и дальнейшей миграции клеток.

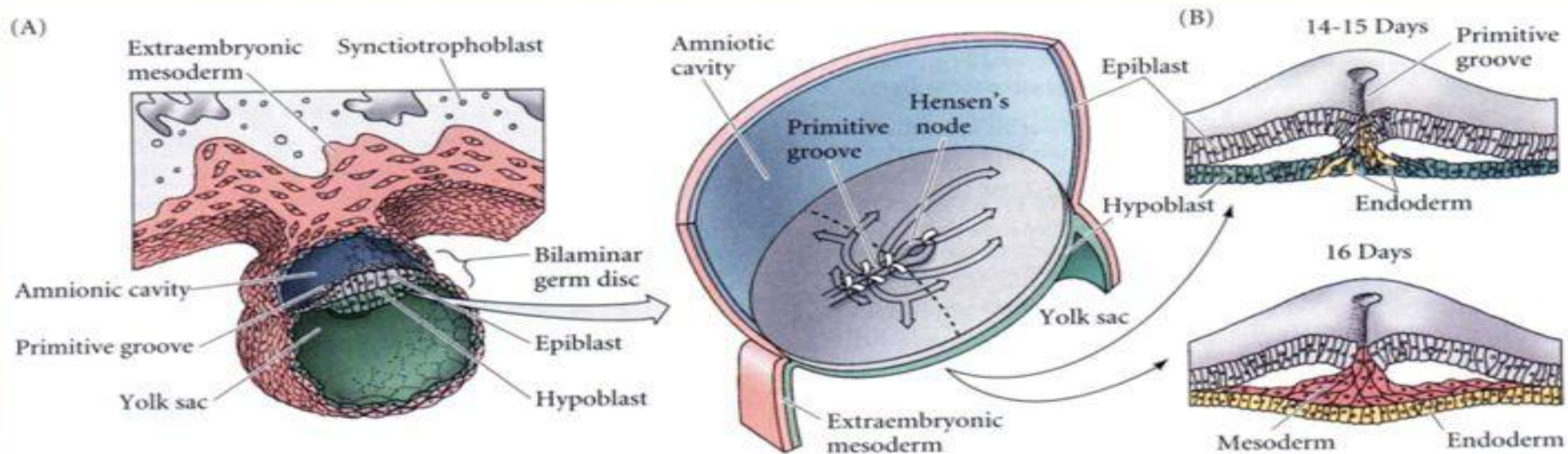
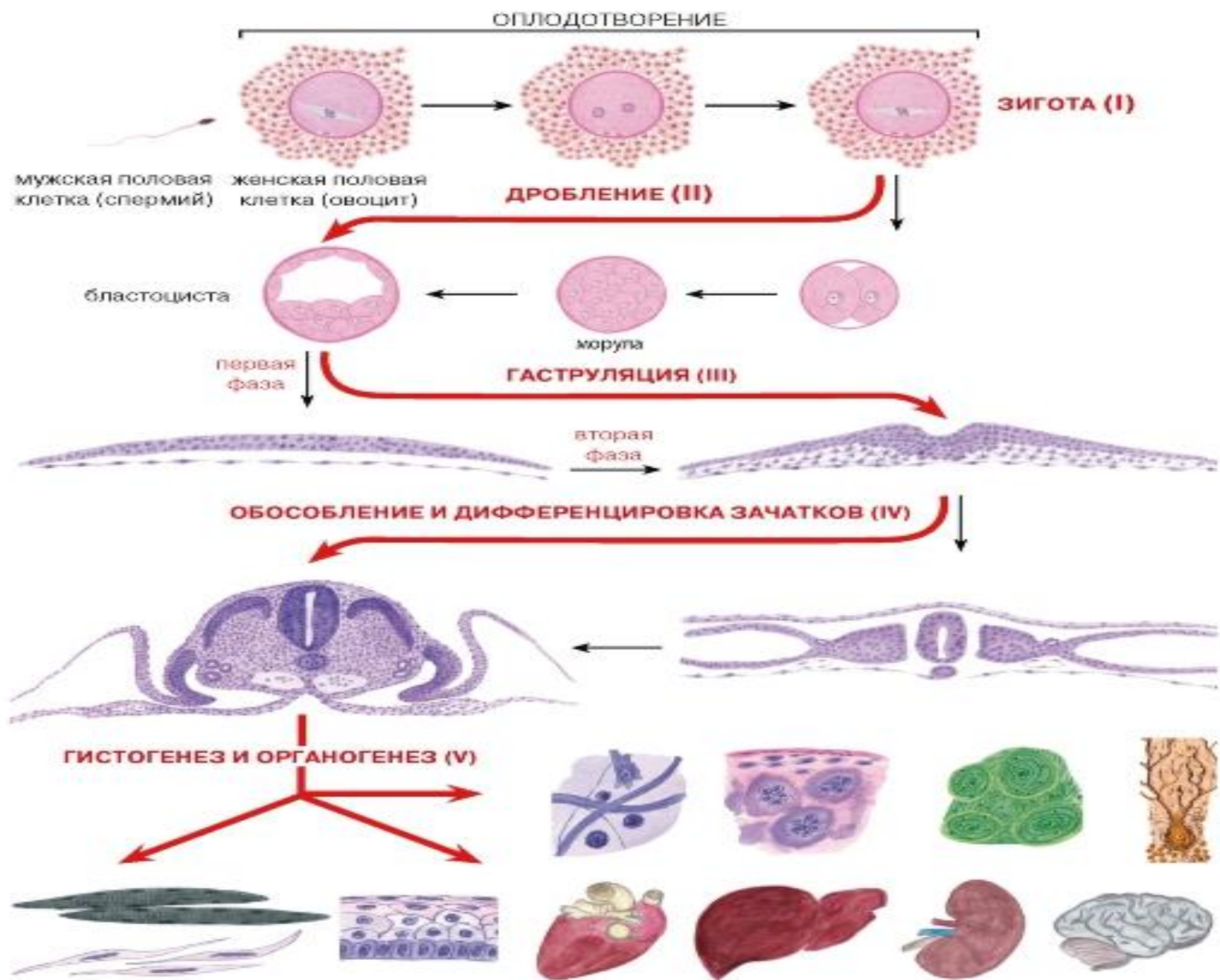


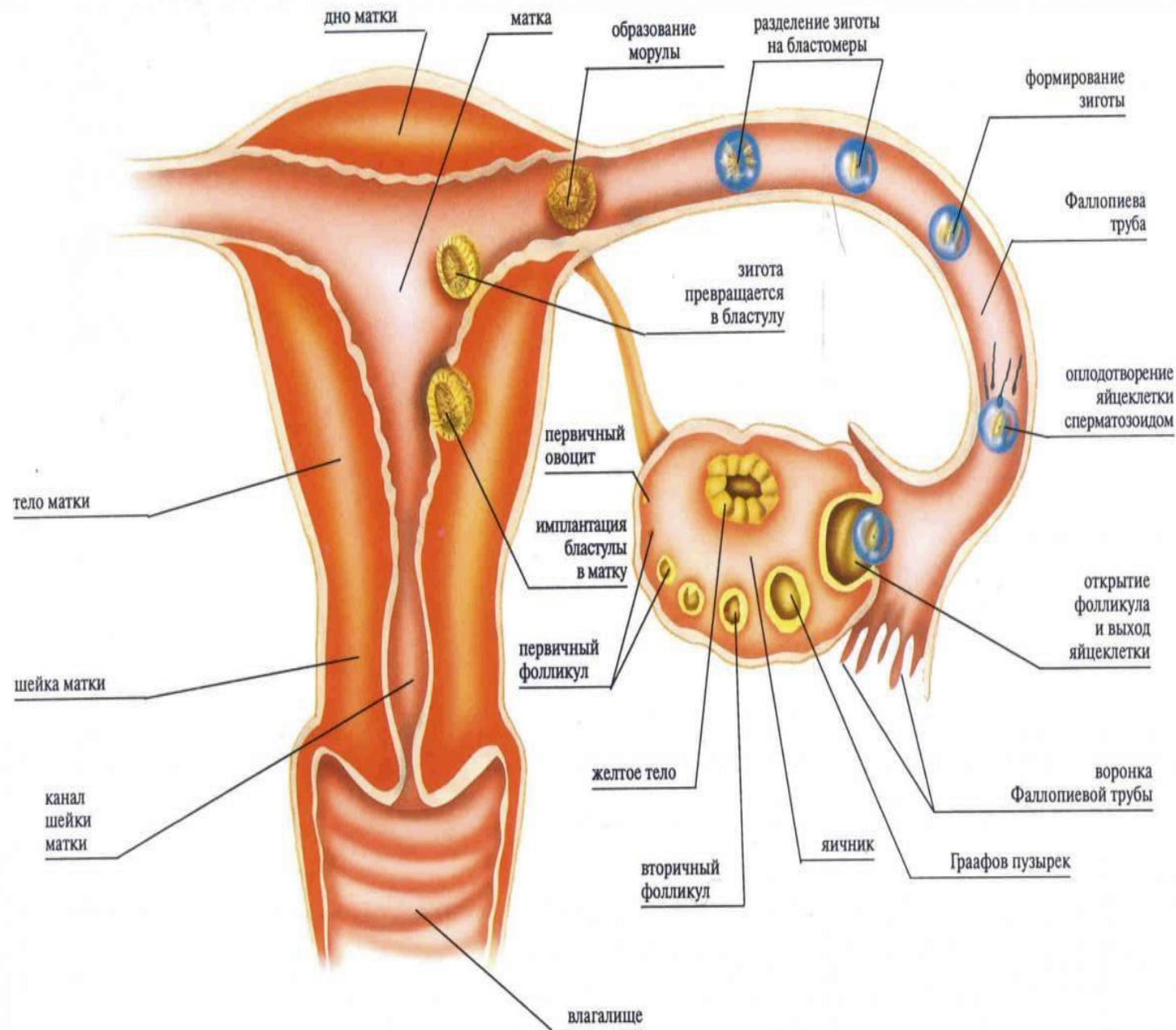
Figure 11.28

Amnion structure and cell movements during human gastrulation. (A) Human embryo and uterine connections at day 15 of gestation. In the upper view, the embryo is cut sagittally through the midline; the lower view looks down upon the dorsal surface of the embryo. (B) The movements of the epiblast cells through the primitive streak and Hensen's node and underneath the epiblast are superimposed on the dorsal surface view. At days 14 and 15, the ingressing epiblast cells are thought to replace the hypoblast cells (which contribute to the yolk sac lining), while at day 16, the ingressing cells fan out to form the mesodermal layer. (After Larsen 1993.)

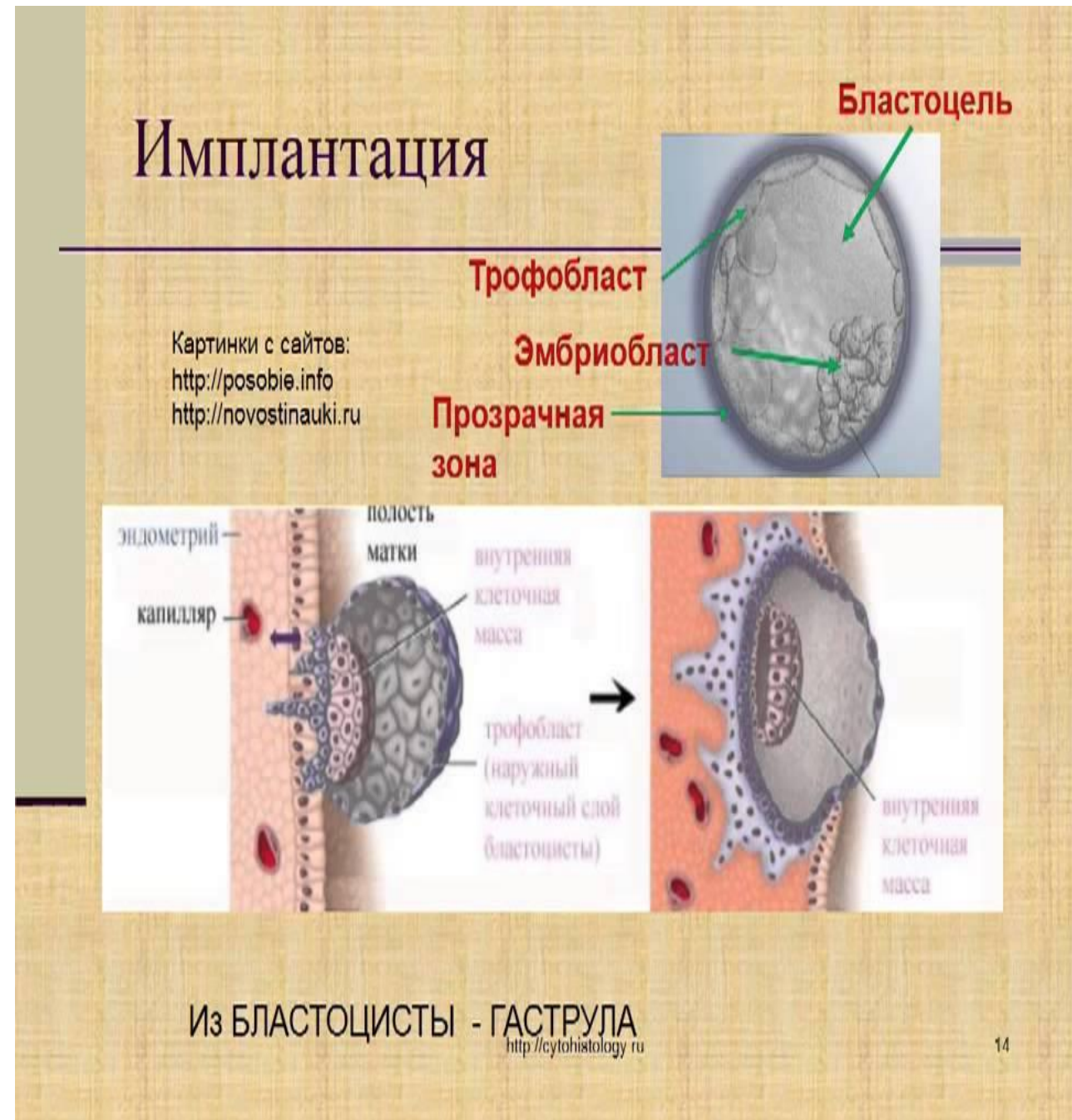
(Gilbert, 2003)

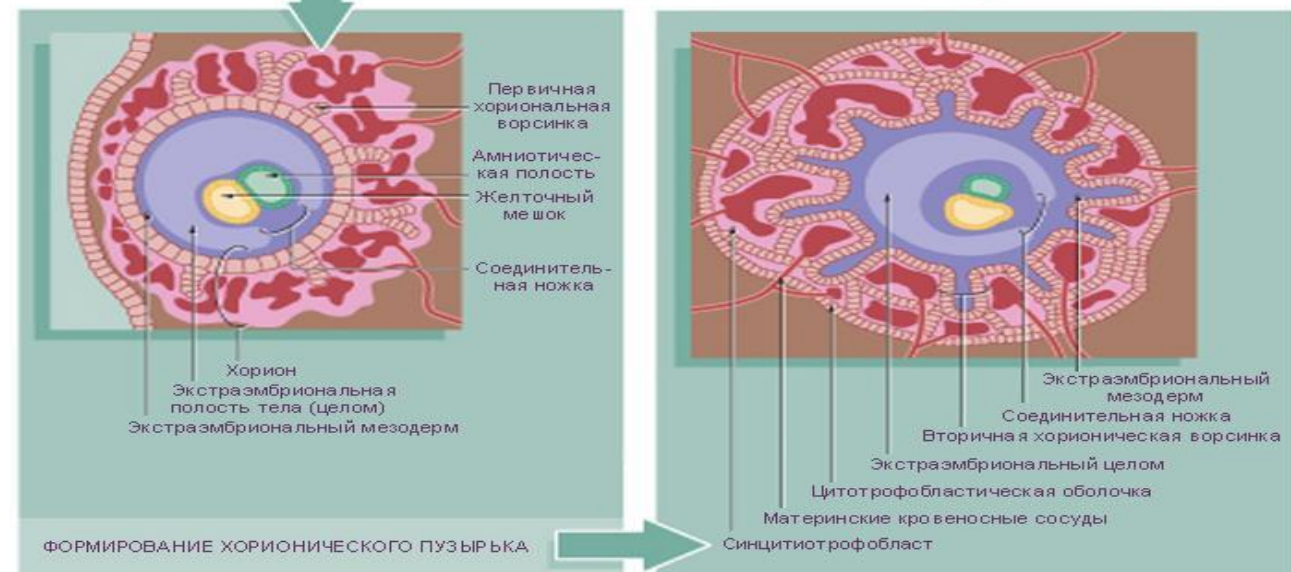
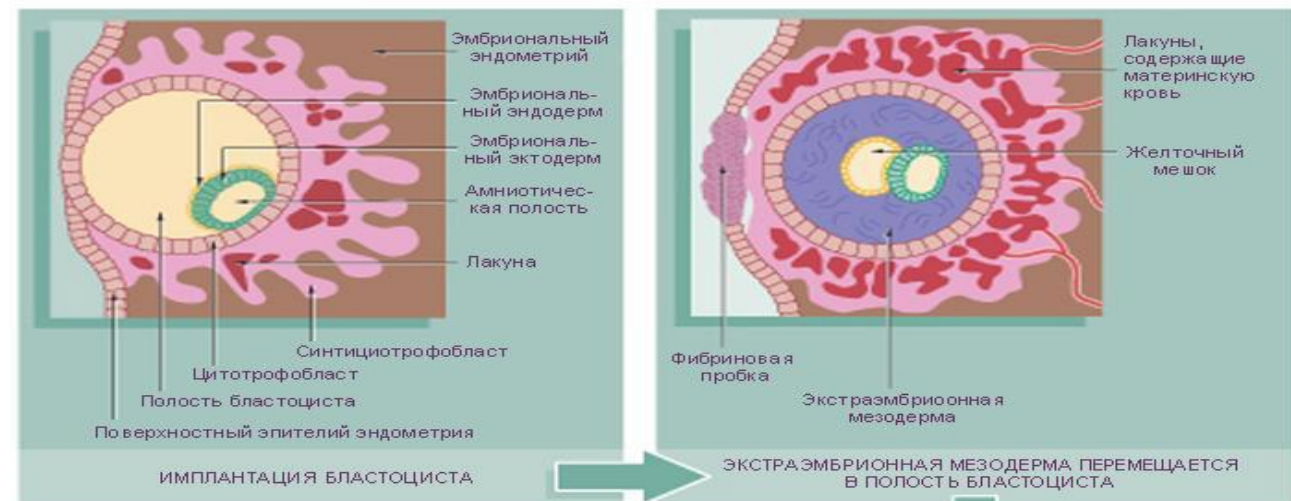
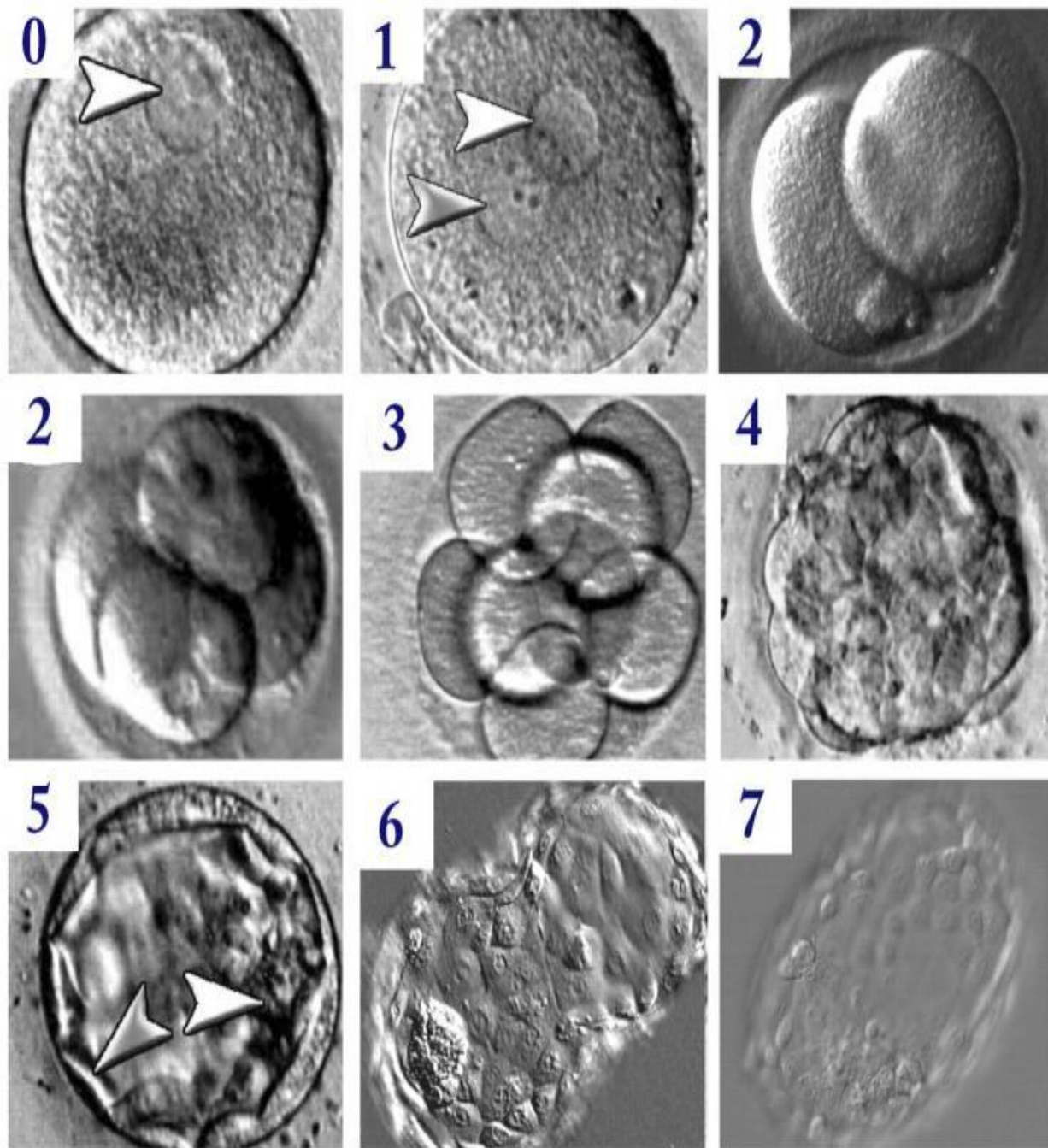


- **Имплантация** — погружение зародыша в слизистую оболочку матки. Процесс начинается на 7-е сутки после оплодотворения. Имплантация, как правило, происходит в верхней части полости матки, чаще на передней или задней ее стенке. Различают две фазы имплантации; **адгезию (прилипание)** и **инвазию (погружение)**.
- Во время *адгезии* между клетками трофобласта и эпителиоцитами слизистой оболочки матки формируются адгезивные контакты. Блостоциста «катится» по поверхности эндометрия, пока не найдет оптимальное место — «окно имплантации» (богатое рецепторами и факторами роста, которые экспрессируют, эпителиоциты эндометрия. Здесь происходит разрушение десмосом между клетками эндометрия, начинается деление и миграция клеток трофобласта вглубь. Это приводит к формированию двух слоев: **цитотрофобласта и симпластотрофобласта, образующих первичные ворсинки**.



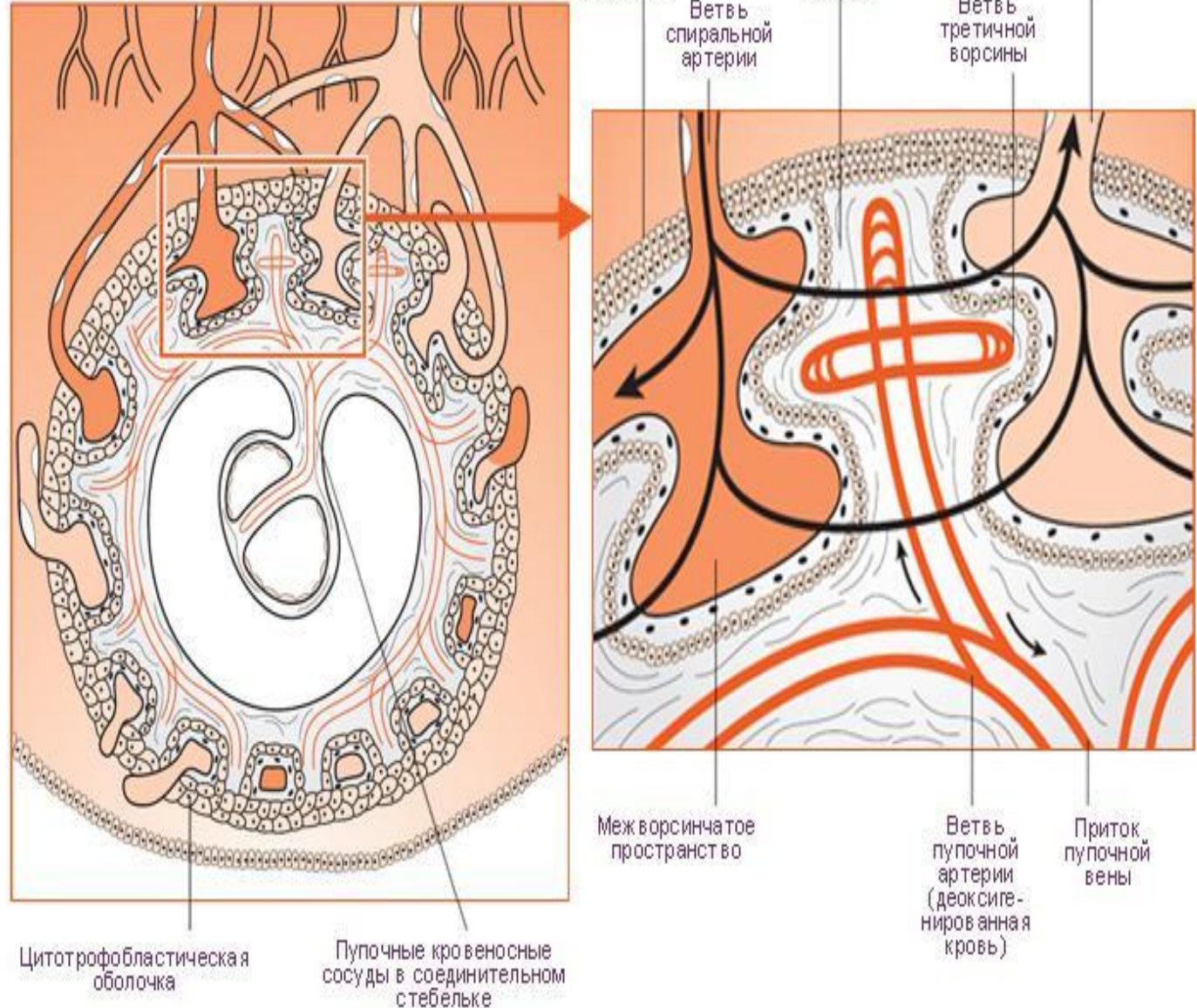
- Во время *инвазии* протеолитические ферменты симпластотрофобласта разрушают слизистую оболочку матки, образуется так называемая имплантационная ямка, сюда погружается зародыш. Необходимо подчеркнуть, что дефект эндометрия на месте инвазии закрывается путем эпителизации на 11-е сутки развития.
- **Гаструляция зародыша человека происходит в две фазы. Первая фаза начинается вместе с имплантацией** (на 7-е сутки) и продолжается до 13—14-х суток. **Вторая фаза охватывает период с 14-х по 17-е сутки развития.**
- На 7-е сутки эмбриогенеза эмбриобласт бластоцисты в результате деления расщепляется на наружный листок — **эпибласт** и внутренний листок — **гипобласт**, из него развивается внезародышевая энтодерма. Из задней области эпибласта (области ранней первичной полоски), выселяются клетки в полость бластоцисты и формируют внезародышевую мезодерму. В эпибласте на 8-е сутки, в результате накопления жидкости в центре клеточной массы, образуется полость. **Эта полость увеличивается, возникает амниотический пузырек.**



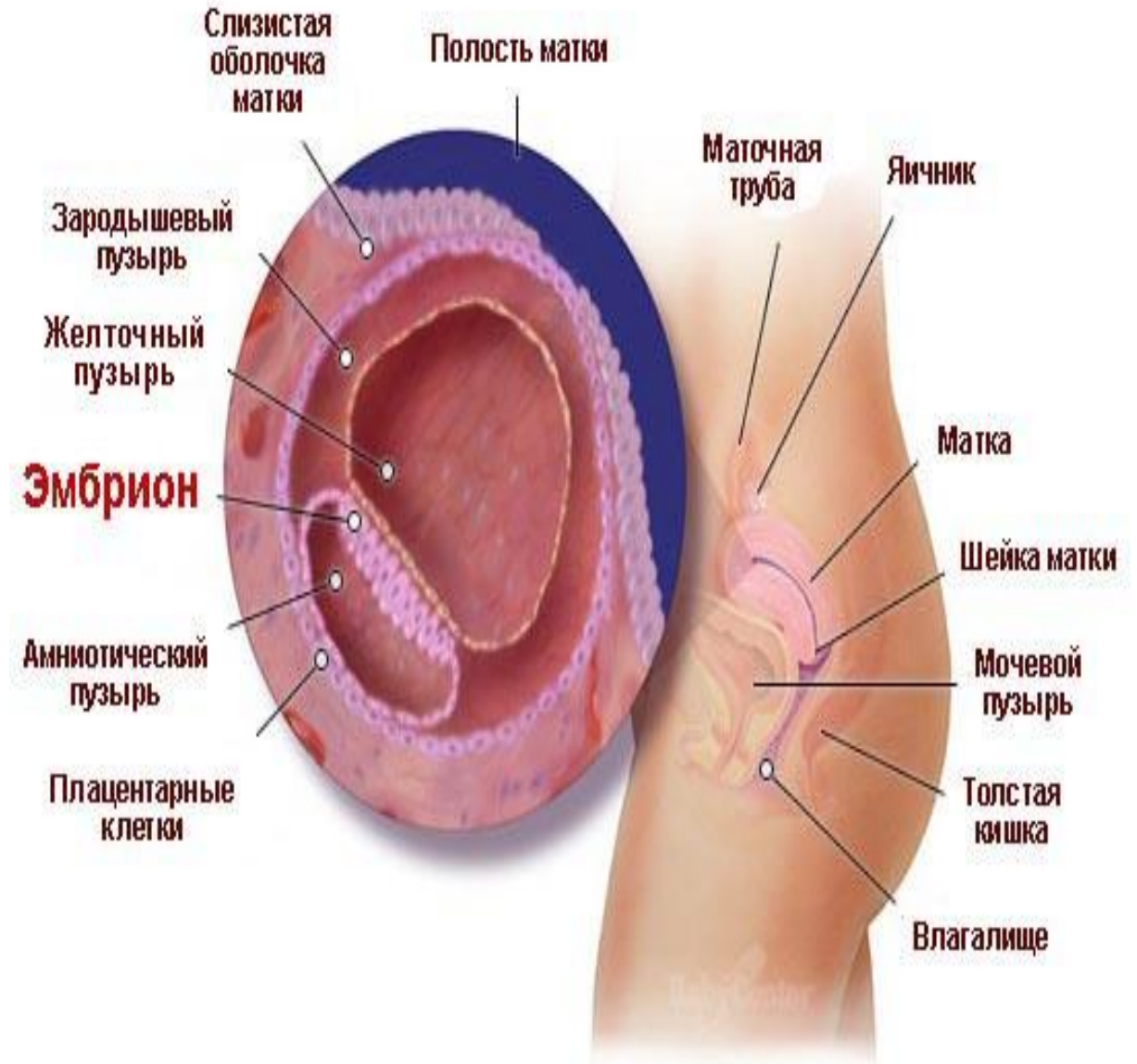


- **Эпибласт** на дне пузырька формирует зародышевый щиток, из которого во второй фазе гаструляции образуются все зародышевые листки. Крышу амниотического пузырька формирует внезародышевая эктодерма, которая представлена амниобластами. Гипобласт в период с 9-х по 11-е сутки растет, его края срастаются и возникает **желточный пузырек**. Параллельно происходит выселение клеток по периферии эпибласта и образование внезародышевой мезодермы, которая растет в направлении трофобласта и на 11-е сутки заполняет полость бластоцисты. Клетки внезародышевой мезодермы (мезенхимы) вырастают в первичные ворсинки трофобласта, формируя вторичные ворсинки хориона, которые обращены вглубь слизистой оболочки матки и называется **ворсинчатый хорион**. С 15-х суток во вторичные ворсинки вырастают кровеносные капилляры и образуются *третичные*.

21 день после оплодотворения

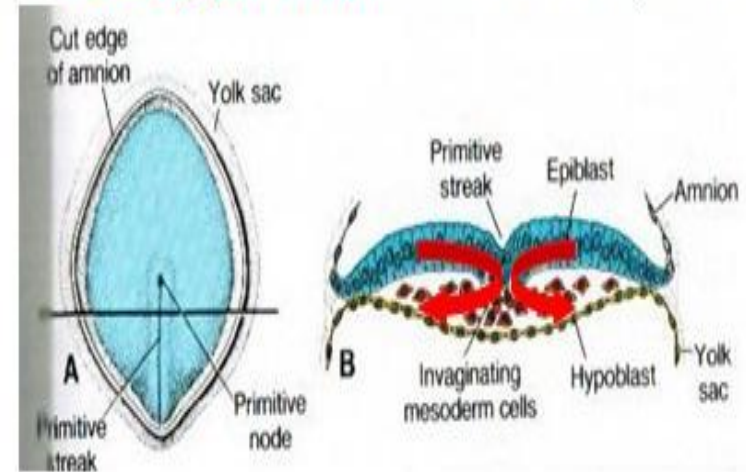


- Зародыш на протяжении первых двух недель для трофики использует секрет маточных желез и продукты распада тканей эндометрия (*гистiotрофный тип питания*), а после полного погружения и разрушения сосудов эндометрия его питание осуществляется непосредственно из материнской крови (*гематотрофный тип питания*). На противоположной стороне хориона ворсинки со временем редуцируются — формируется гладкий хорион. Ворсинчатый хорион впоследствии будет участвовать в образовании плаценты. Таким образом, на 13—14-е сутки у зародыша человека уже есть хорион, амниотический и желточный пузырьки. Внезародышевая мезодерма (мезенхима) окружает амниотический и желточный пузырьки, обеспечивая образование стенки амниона и желточного мешка, а также формирует амниотическую ножку — тяж, который идет от будущего каудального конца зародыша к хориону.

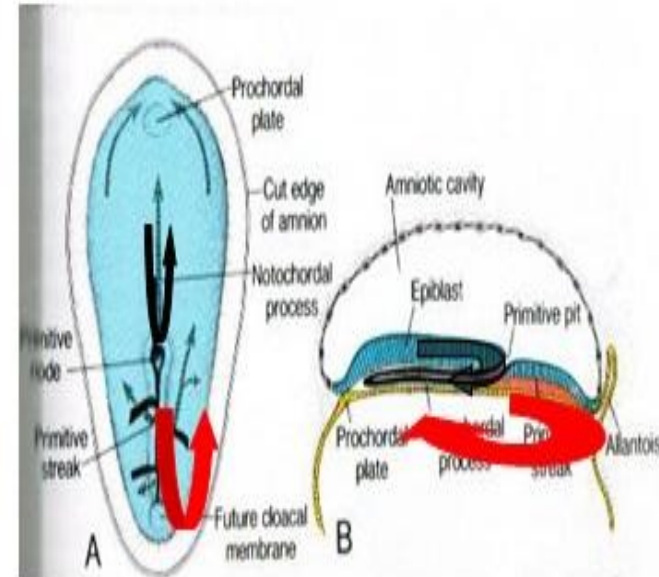


- В конце первой фазы гаструляции (13—14-е сутки) эмбрион человека образован в основном внезародышевыми органами: хорионом (трофобласт и внезародышевая мезодерма), амнионом (внезародышевые эктодерма и мезодерма), желточным мешком (внезародышевые энтодерма и мезодерма), амниотической ножкой; и только небольшая часть его является материалом зародышевого щитка — это эпибласт на дне амниотического пузырька, из которого позднее будет формироваться тело самого зародыша. Раннее развитие внезародышевых органов создает необходимые условия для внутриутробного развития зародыша человека.

Образование **МЕЗОДЕРМЫ** в области первичной полоски



Образование **ХОРДЫ** в области первичного узелка



Критические периоды эмбриогенеза

- Момент оплодотворения
- Имплантация зародыша в стенку матки (1-я неделя)
- Смыкание нервной трубки (4-я неделя)
- Закладка основных органов и формирование плаценты (3 - 8-я неделя)
- Рост головного мозга (15-22-я неделя)
- Дифференцировка полового аппарата (20-24-я неделя)
- Момент рождения



Временная шкала

0	Оплодотворение			ЗАРОДЫШЕВЫЙ ПЕРИОД
с 1 по 4 день	Дробление			
с 4 по 7 день	Стадия бластоцисты			
7-й день	Первая фаза гаструляции	Имплантация		ЭМБРИОНАЛЬНЫЙ ПЕРИОД
			Первичное образование внезародышевых органов	
с 14 по 17 день	Вторая фаза гаструляции			
с 18 по 28 день	Формирование комплекса осевых зачатков		Образование амниотического пузыря и плаценты	
с конца 3-й недели по 8-ю неделю	Первичное формирование тканей, органов и систем			
с 9-й по 40-ю неделю	Дальнейшее развитие тканей, органов и систем		Функционирование плаценты и оболочек плода	ПЛОДНЫЙ ПЕРИОД

Спасибо за внимание!