

Oosit ve sperm mitokondrileri

Oocyte and sperm mitochondria

Semih Tan¹, Mehmet Caner Özer², Nazlı Çil¹, Murat Serkant Ünal²

ÖZ

Oosit ve sperm mitokondrilerinin oksidatif fosforilasyon yoluyla motilite ve bazı fonksiyonlar için ihtiyaç duyulan enerjiyi üretmeleri dışında, sahip oldukları DNA nedeniyle rolleri oldukça önemlidir. Bunun nedeni, embriyodaki bütün mitokondrilerin oosit kökenli olmasından dolayı, mitokondri DNA'larındaki mutasyonların maternal olarak yeni kuşaklara aktarılması ve mitokondriyal geçişli hastalıklara sebep olmasıdır. Sperm mitokondrileri ise, türler arasında farklı mekanizmalar aracılığıyla spermatogenez esnasında veya embriyogenezin erken evrelerinde eliminasyona uğrar ve varlıklarını sürdürmezler. Bu çalışmadaki amacımız, oosit ve sperm mitokondrilerinin fertilizasyon üzerindeki rollerini araştırmaktır. Veriler, 2018 yılı itibarıyla Pubmed'den taranarak elde edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: mtDNA, ubiquitin- proteazom sistemi, otofaji, endonükleaz G, mitokondri transferi

ABSTRACT

Oocyte and sperm mitochondria also play an important role because of the DNA they possess, besides motility through oxidative phosphorylation and the energy production needed for some functions. This is because all mitochondria in the embryo are oocyte originated, mutations in mitochondrial DNA are transmitted maternally to new generations, and cause maternally inherited mitochondrial diseases. Sperm mitochondria undergoes elimination during spermatogenesis or in the early stages of embryogenesis through variable mechanisms between species, and existence of mitochondria can't keep up. The aim of this study is to investigate the role of oocyte and sperm mitochondria on fertilization. Data analysis starting from 2018 to backwards were obtained from Pubmed.

Keywords: mtDNA, ubiquitin-proteasome system, autophagy, endonuclease G, mitochondria transfer

Giriş

Mitokondriler, eritrositler dışında bütün hücrelerde bulunur ve kendi genetik materyaline sahiptir.^[1,2] Mitokondrilerde 16,5 bp uzunluğunda küçük çift sarmal yapıda daire şeklinde DNA, iki ribozomal RNA, 23 tRNA ve 13 proteini kodlayan 37 gen vardır.^[3] Mitokondri metabolik olaylarda, kalsiyum homeostasında, yağ asitleri oksidasyonunda ve apoptoziste önemli rol oynar.^[4] Mitokondrilerin şekilleri küresel veya uzun silindriktir. Sayıları hücre tipine veya fonksiyonuna göre değişir. Mitokondriler hücrede hareket ederken şekil değiştirebilir. Sayı, dağılım ve morfolojik yapı bakımından oosit ve sperm mitokondrileri arasında bazı farklılıklar vardır. MtDNA'da (mitokondriyal DNA) histonlar yoktur ve DNA koruyucu mekanizmalardan yoksundur. Ayrıca mitokondri DNA'sı çekirdek DNA'sına

göre daha gevşek paketlenmiştir. Bu nedenle SOR (serbest oksijen radikalleri) hasarına daha duyarlıdır. MtDNA mutasyon oranı nükleer genomdan yaklaşık 15 kat fazladır.^[5]

OOSİT MITOKONDRİLERİ

Mitokondriyal replikasyon, primordial germ hücrelerinden itibaren başlar, erken oogeneziste artar ve geç follikülogeneziste maksimuma ulaşır. Daha sonra mitokondri replikasyonu metafaz II oositinden blastosist safhasına kadar değişmez. Oositteki mitokondriler GV (germinal vezikül), MI (metafaz I) ve MII (metafaz II) evrelerinde farklı dağılım gösterir. Olgun bir oosit yaklaşık 100.000 mitokondri içerir. Mitokondrileri az kristaya sahip ve sferik yapıdadır. Oosit matürasyonunda, implantasyon öncesi embriyo ve blastosist gelişimi aşamalarında glikoliz yolu daha az kullanılır. Oosit mitokondrileri ise preimplantasyon embriyo gelişim sürecinde temel enerji kaynağıdır. Ayrıca mitokondrilerin fonksiyonları ve mtDNA içeriği oositin fertilizasyonu için önemlidir. Mitokondriyal DNA kopya sayısının azalması ve mitokondrilerindeki işlev kayıpları oosit kalitesinin azalmasına neden olur. İleri yaş büyük miktarda oosit kalitesini azaltır ve mitokondrilerin ultrastrüktürel yapısını bozar. Optimal mitokondriyal fonksiyonlar oosit matürasyonu, fertilizasyon ve embriyonik gelişim için gereklidir.^[5]

¹Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye

²Denizli Devlet Hastanesi, İnfertilite Merkezi, Denizli, Türkiye

Yazışma Adresi / Correspondence:

Uzm. Dr. Murat Serkant
Denizli Devlet Hastanesi, İnfertilite Merkezi, Denizli, Türkiye
Tel. +90 258 263 93 11-4073
E-mail: serkantunal72@gmail.com

Geliş / Received: 05.09.2018

Kabul / Accepted: 15.11.2018

İlerlemiş maternal yaş, yetersiz embriyonik gelişim, mitokondriyal hastalıklar ve tekrarlayan implantasyon başarısızlıkları oosit mitokondrileri ile ilgili çalışmalarını beraberinde getirmiştir. Son zamanlarda oosit sitoplazma transferi, spindle nükleer transfer, pronükleus ve polar cisimcik I ve polar cisimcik II transferi üzerine denemeler yoğunlaşmıştır. Mayotik içcik transferinde verici oositin içciği çıkarılır; alıcı MII oositin içciği buraya nakledilir ve ICSI işlemi yapılır. Böylece alıcı hücrenin nDNA'sı (nükleer DNA) ve verici hücrenin mtDNA'sı zigotu oluşturur. Pronükleer transferde pronükleuslar bir zigottan diğerine mikromanipülasyon tekniği kullanılarak transfer edilir. Sağlıklı mitokondrileri olduğu bilinen pronükleusları çıkarılmış zigota, bir başka zigotun pronükleusları nakledilir. Böylece yeni oluşumda alıcı zigotun nDNA'sı ve verici hücrenin mtDNA'sı bulunur. Oosit sitoplazma transferi, sağlıklı mitokondrilere sahip MII oosit ooplazmasının %10–15'nin alıcı oositlerine ICSI anında naklidir. Oosit sitoplazması mitokondri, enzim ve bazı organeller içerir. Bu işlem tekrarlayıcı IVF kayıplarında embriyo gelişimi için önemli olabilir. Mitokondriyal replasman tedavisi mitokondriyal hastalıkların tedavisinde yeni bir sayfa açmıştır. Mitokondriyal performansın yükselmesi oosit kalitesi ve üreme performansını artırabilir. Blastomer transferi, sağlıklı olduğu bilinen mitokondriye sahip verici eneklüe edilmiş oosite blastomerin naklidir. Bu tekniklerin %1–2'den az mutant DNA'yı taşıma yönünden optimize edilmesi gerekmektedir.^[6-9] Mitokondriyal geçişli hastalıklarda embriyolara uygulanan PGD (preimplantasyon genetik tanı) teşhis açısından faydalıdır ama bu hastalıkların oluşmasını engelleyemez. Mitokondriyal geçişli hastalıklar toplumda nadir olarak görülmesine rağmen hastalıklara ve erken ölümlere neden olur. Bu çalışmaların çoğu deneysel olmasına rağmen oosit sitoplazması, mayotik içcik, pronükleer transfer insan üzerinde denenmiş ve sağlıklı canlı doğumlar meydana gelmiştir.^[5,10]

Maternal mitokondriler herhangi bir eliminasyona uğramadığından mtDNA'lar bir sonraki nesile aktarılabilir. Bu yüzden mutasyonu taşıyan erkekler sonraki jenerasyona aktaramazken, dişiler mutasyonu kalıtır. Normal ve mutant mtDNA içeren bir hücre bölündüğünde yavru hücreler homoplazmi olarak bilinen yalnızca normal ya da mutant DNA'yı taşıyan mitokondrileri almış; ya da yavru hücreler heteroplazmi olarak bilinen normal ve mutant DNA'yı taşıyan mitokondrileri almış olabilir.^[11,12] Bu mitokondriyal hastalıklarda bulguların ve şiddetinin farklı dokular ve organlar arasında önemli derecede değişken olmasına sebep olur. Hücre bölünmesinde replike olan mtDNA'lar yeni mitokondrilere rastgele dağılır ve bu yeni mitokondriler de iki yeni hücreye rastgele dağılır. Normal bir insanda homoplazmi bulunmaktadır.^[13]

SPERM MİTOKONDRİLERİ

Spermiogenezisin golgi fazında spermatid sitoplazması çekirdeğin yanında mitokondriler içerir. Akrozomal evrede mitokondriler aksonem boyunca göç ederler. Olgunlaşma evresinde ise sadece orta parçada dış yoğun liflerin çevresinde dizilir.^[14]

Spermde mitokondriler orta parçada bulunur ve yer değiştirmez. Sperm 70–100 arası mitokondri içerir. Mitokondriler total sperm hacminin %15–22'sini kaplar. Sperm hücrelerinde en fazla ATP üretimi mitokondrilere oksidatif respirasyonla, en fazla tüketim ise kuyruk bölgesinde olur. Orta parçadaki mitokondrilere üretilen enerjiyi esas parçaya iletecek bir sistem bulunmadığından dolayı buradaki enerji üretimi glikolizis ile olur. Spermde bölünme ile iki fiziksel bariyer oluşur ve sperm baş, orta parça ve esas parça olmak üzere üç kısma ayrılır. Bu üç bölgede farklı metabolik süreçler işlemektedir. Enerjinin büyük kısmı glikoz ve früktozdan sağlanır ve spermatozoaya girişleri glikoz taşıyıcıları (GLUTs) tarafından yapılır.^[15-19]

Spermatidlerde kuyruk gelişimi olmadığından, laktat mitokondri içine girer ve oksidatif fosforilasyonla enerji elde edilir. Spermiyogenezis, epididimal sperm matürasyonu ve sperm motilitesi için enerji oksidatif fosforilasyon aracılığıyla sağlanır. Baş ve esas parçada ise kapasitasyon, hiperaktif motilite ve akrozom reaksiyonları glikolizis aracılığıyla yapılır. ATP glikoliz ve oksidatif fosforilasyon gibi iki metabolik yolla elde edilir. Oksidatif fosforilasyonla daha fazla miktarda ATP oluşmasına rağmen baskın olan yol glikolizisdir. Baş bölgesi ve esas parça respiratuar enzimlerden yoksundur ve değişik glikolitik enzimlere sahiptir. Çalışmalarda fare, sıçan, hamster ve insan spermatozolarında glikolizin baskın olduğu gösterilmiş, sığır spermatozolarında ise oksidatif fosforilasyonun hakim olduğu ileri sürülmüştür.^[20,21] Oksidatif fosforilasyon spermin orta parçasında meydana gelir. En etkili ATP üretimi bu yolla elde edilir. Elde edilen ATP'nin büyük kısmı aksonemin kollarında dynein ATPaz tarafından kullanılır. Spermatozoada motilite, aktif ve hiperaktif motilite olmak üzere iki şekilde olur. Aktif motilite taze semen spermatozoasında görülür. Düşük amplitüdü simetrik dalgalar flagellum uzunluğu boyunca yayılır ve sperm hücresinin ileri hareketi ile sonuçlanır. Hiperaktif motilite ise flagellar hareketler yüksek amplitüdü ve asimetriktrik.^[18,19]

Spermatozoanın serbest oksijen radikallerine maruz kalması mitokondrilere mutasyonlar için risktir.^[22] Ayrıca yüksek miktardaki SOR oranları spermin iç ve dış mitokondri zarında hasara yol açar. Daha sonra buralardan salınan sitokrom C kaspaz enzimlerini aktive ederek apoptozu

Tablo 1. OOSİT ve sperm mitokondrilerinin morfolojik özellikleri ve işlevleri

	<i>Morfoloji</i>	<i>ATP üretimi</i>	<i>Fertilizasyon</i>	<i>Embriyo gelişim aşamasındaki görevleri</i>
Sperm mitokondrileri	Sayı: 70-110 Şekil: helikal DNA içeriği:10-1500	Daha çok glikoliz ile enerji üretilir. Mitokondrilerde ise oksidatif fosforilasyonla enerji elde edilir.	Fertilizasyon öncesi kapasitasyon, hiperaktif motilite ve akrozom reaksiyonu glikoliz aracılığıyla olur. Mitokondrilerde ise spermiyogenezis ve sperm matürasyonu için gerekli enerji oksidatif fosforilasyonla karşılanır.	Fertilizasyondan hemen sonra parçalanır.
Oosit mitokondrileri	Sayı: 100.000 Şekil: sferik DNA içeriği: 200.000	Büyük oranda mitokondrilerde oksidatif fosforilasyonla enerji üretilir.	Oosit matürasyonu için enerji oksidatif fosforilasyonla karşılanır.	Erken embriyo gelişimi için gerekli olan enerji mitokondrilerde oksidatif fosforilasyonla elde edilir.

başlatır. Serbest oksijen radikallerinin sperm motilitesini azalttığı bilinmesine rağmen bunun mekanizması halen bulunamamıştır. Bir hipoteze göre SOR'un neden olduğu membran lipid hasarı nedeniyle glikoz-6-fosfat dehidrogenaz enzimi inhibe olur. Bunun sonucu NADPH'ın hücre içi kullanılabilirliği azalır; okside olmuş glutatyon birikir ve motilite kaybı gerçekleşir.^[23-25] Astenozoospermi olgularında görülen nokta mutasyonlar, multipl delesyonlar, mtDNA haplogrupları erkek infertilitesinin nedeni olabilir. Bunlar semen kalitesini etkileyerek motilitenin azalmasına ve infertiliteye yol açabilirler.^[16,26-28] Astenozoospermik hastaların sperm morfolojilerinde orta parçada bozukluklar olduğu, mitokondrilerinin matriks ve kristallerinde dejenerasyon ve vakuolleşme meydana geldiği bildirilmiştir.^[29,30] Sperm mitokondri bozuklukları; sayısal bozukluklar, irregüler organizasyon, kısa ve uzun mitokondrial kılıf anomalileri, artmış matriks yoğunluğu ve lipid içeriğidir.^[31]

Sperm fonksiyonları ve fertilizasyon için hem mitokondriye bağlı oksidatif fosforilasyona hem de glikolizis yoluyla oluşan mekanizmalara ihtiyaç vardır. Spermin orta parçasında anomaliler oluştuğunda mitokondrileri sayı ve yapı bakımından etkilenebilir. Spermdeki hem mitokondri hem de yapısal bozukluklar elektron mikroskobu, immünfloresan ve cryo-electron mikroskobu ile incelenir. Bu yöntemle sperme ait yapısal defektler daha net ortaya konabilmektedir.^[32]

Farklı türlerde sperm mitokondrilerinin eliminasyon mekanizmaları

Caenorhabditis elegans nematodunun mtDNA'sı, fertilizasyondan sonra 8-16 hücreli aşamada temel olarak otofaji mekanizmasıyla aşamalı bir şekilde parçalanır.^[18,33-36] Ayrıca doğrudan veya dolaylı ubiquitin-proteazom sistemi paternal mtDNA'nın parçalanmasında rol oynar. Ubiquitin adı verilen küçük peptidlerle proteinler işaretlenir. Daha sonra proteazom adı verilen proteolitik enzim demetleri tarafından parçalanır.^[37-39] Bunlara ek olarak mitokondrial endonükleaz G analogu olan CPS-6, mitokondrial

membranlarda bulunur ve fertilizasyondan sonra matrikse taşınır. Muhtemelen paternal mtDNA'nın sadece bir kısmının parçalanmasına neden olur.^[3,40]

Drosophila melanogaster paternal mtDNA'sı büyük miktarda endonükleaz G aracılığıyla ve spermatogenez esnasında elimine olur. Bundan dolayı matür spermde mtDNA çok az bulunur.^[41-44] Fertilizasyonda oosite giren paternal mitokondri endositik ve otofajik degradasyon sistemiyle elimine edilir.^[45] Çin hamsterinde ise fertilizasyon esnasında oosite spermin başı girer fakat mitokondrilerin olduğu kısım ve kuyruk bölgesi dışarda kalır. Birçok memelide insan dahil paternal mitokondriler oosite girer. Değişik gruplar paternal mitokondri ve mtDNA'ların erken embriyogenez esnasında aşamalı olarak kaybolduğunu ileri sürmüşlerdir. Sperm mitokondri iç membran proteinlerinden biri olan prohibitinin mitokondrilerde ubiquitinleşmeye neden olur ve memelilerde paternal eliminasyon sağlar.^[46] Farelerde paternal mtDNA'nın büyük kısmı spermatogenez esnasında elimine olur ve embriyonun yalnızca bir kısmında tespit edilir. Paternal mitokondri dört hücreli safhaya kadar blastomerlerin her birine eşit dağılmaz. Paternal mtDNA kalıntıları aktif olarak kaldırılamaz ve en az morula safhasına kadar kalır. Sonuçta paternal mitokondriler yenidoğan farelerde düşük oranda tespit edilir.^[47-49] Fertilizasyondan önce ve sonra paternal mtDNA geçişini önleyen farklı moleküler mekanizmalar vardır. Bazı türlerde birkaç kombinasyon ile paternal mtDNA geçişini önlemektedir.^[50,51] MtDNA mutasyonlarının nükleer DNA'ya göre yüksek sıklıkla olduğu düşünülür ve çok kopyaya sahip olduğu için heteroplasmie eğilim beklenir. Heteroplasmie, genetik olarak stabil olmayan bir durumdur ve nadir olarak kalıtılır. Eğer mtDNA heteroplasmie oluşursa hızlıca birkaç kuşak sonra segregasyon aracılığıyla homoplasmik duruma geçer.^[3] Sperm mitokondrilerinin eliminasyona uğramalarına rağmen bir erkek hastada paternal mitokondri DNA kalıtımına bağlı miyopati bildirilmiştir.^[52]

Sperm mitokondrileri parçalandıktan sonra proksimal sentriol, sperm asterini oluşturarak erkek ve dişi pronükleusların hareketlerini düzenler. Sentrozom kromozomların çoğalma ve bölünme işlemini gerçekleştirdikleri mitotik ağ oluşturarak zigot için bölünme merkezi sağlamaktadır.^[53-55]

SONUÇ

Fertilizasyon için oosit ve sperm mitokondrilerininin yapısal ve fonksiyonel olarak normal olması gerekir. Oosit fertilize olup zigot oluştuğunda maternal mitokondriler embriyo gelişimi için gereken enerjiyi sağlar. Sperm mitokondrilerinin oosite girdiği zaman tamamen parçalandığı düşünüldüğü için moleküler olarak zigota nasıl katkı sağladıkları bilinmemekte ve bu halen tartışılmaktadır. Diğer yandan solid tümörlerin metabolizmasında uzun zamandır bilinen glikolizisin yanında son zamanlarda mitokondrilerinin de tümörün gelişmesine, metastazına ve enerji üretimine önemli katkıları olduğu gösterilmiştir. Sperm mitokondri eliminasyon mekanizmaları tümör mitokondrilerine de uygulanabilecek şekilde geliştirilebilirse, ileride alternatif olarak yeni kanser tedavileri de düzenlenebilir.

Hakem Değerlendirmesi

Dış bağımsız

Çıkar Çatışması

Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek

Herhangi bir mali destek alınmamıştır.

Peer-review

Externally peer-reviewed.

Conflict of Interest

No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure

No financial disclosure was received.

KAYNAKLAR

1. Sato M, Sato K. Maternal inheritance of mitochondrial DNA by diverse mechanisms to eliminate paternal mitochondrial DNA. *Biochim Biophys Acta* 2013;1833:1979–84. [CrossRef]
2. Breton S, Beaupre HD, Stewart DT, Hoeh WR, Blier PU. The unusual system of doubly uniparental inheritance of mtDNA. isn't one enough? *Trends Genet* 2007;23:465–74. [CrossRef]
3. Sato K, Sato M. Multiple ways to prevent transmission of paternal mitochondrial DNA for maternal inheritance in animals. *J Biochem* 2017;162:247–53. [CrossRef]
4. Song WH, Ballard JW, Yi YJ, Sutovsky P. Regulation of mitochondrial genome inheritance by autophagy and ubiquitin-proteasome system: implications for health, fitness, and fertility. *Biomed Res Int* 2014;981867. [CrossRef]
5. Babayev E, Seli E. Oocyte mitochondrial function and reproduction. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2015;27:175–81. [CrossRef]
6. Wang T, Sha H, Ji D, Zhang HL, Chen D, Cao Y, Zhu J. Polar body genome transfer for preventing the transmission of inherited mitochondrial diseases. *Cell* 2014;157:1591–604. [CrossRef]
7. Craven L, Tuppen HA, Greggains GD, Harbottle SJ, Murphy JL, Cree LM, et al. Pronuclear transfer in human embryos to prevent transmission of mitochondrial DNA disease. *Nature* 2010;465:82–5. [CrossRef]
8. Tachibana M, Amato P, Sparman M, Woodward J, Sanchis DM, Ma H, et al. Towards germline gene therapy of inherited mitochondrial diseases. *Nature* 2013;493:627–31. [CrossRef]
9. Flood JT, Chillik CF, van Uem JF, Iritani A, Hodgen GD. Ooplasmic transfusion: prophase germinal vesicle oocytes made developmentally competent by microinjection of metaphase II egg cytoplasm. *Fertil Steril* 1990;53:1049–54. [CrossRef]
10. Reznichenko AS, Huyser C, Pepper MS. Mitochondrial transfer: Implications for assisted reproductive Technologies. *Appl Transl Genom* 2016;11:40–7. [CrossRef]
11. Breton S, Stewart DT. Atypical mitochondrial inheritance patterns in eukaryotes. *Genome* 2015;58:423–31. [CrossRef]
12. Wolff JN, Gemmell NJ. Lost in the zygote: the dilution of paternal mtDNA upon fertilization. *Heredity (Edinb)* 2008;101:429–34. [CrossRef]
13. Çitli Ş, Ayaz A. Pedigri çizimi ve pedigri analizinde temel prensipler. *Tıbbi Genetik Derneği* 2016;1–8.
14. Kierszenbaum AL. *Histoloji ve Hücre Biyolojisi –Patolojiye Giriş*. Demir R, Çev. Ed. Ankara: Palme Yayıncılık; 2006. pp.531–64.
15. Miki K. Energy metabolism and sperm function. *Soc Reprod Fertil Suppl* 2007;65:309–25.
16. Kumar DP, Sangeetha N. Mitochondrial DNA mutations and male infertility. *Indian J Hum Genet* 2009;15:93–7. [CrossRef]
17. Bucci D, Rodriguez-Gil JE, Vallorani C, Spinaci M, Galeati G, Tamanini C. GLUTs and mammalian sperm metabolism. *J Androl* 2011;32:348–55. [CrossRef]
18. du Plessis SS, Agarwal A, Mohanty G, van der Linde M. Oxidative phosphorylation versus glycolysis: what fuel do spermatozoa use? *Asian J Androl* 2015;17:230–5. [CrossRef]
19. Aydos K. Spermatozoa Metabolizmasına Değişik Bir Bakış: Kompartmantalizasyon. *J Turkish German Gynecol Assoc* 2005;6:204–9.
20. Galantino-Homer HL, Florman HM, Storey BT, Dobrinski I, Kopf GS. Bovine sperm capacitation: assessment of phosphodiesterase activity and intracellular alkalinization on capacitation-associated protein tyrosine phosphorylation. *Mol Reprod Dev* 2004;67:487–500. [CrossRef]
21. Miki K, Qu W, Goulding EH, Willis WD, Bunch DO, Strader LF, et al. Glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase-S, a sperm-specific glycolytic enzyme, is required for sperm motility and male fertility. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:16501–6. [CrossRef]
22. Ünal MS, Özer MC, Sönmez FH, Bayrak G, Demirbağ HO. Seminal sıvının fertilizasyondaki rolü. *Androl Bul* 2017;19:138–43. [CrossRef]
23. Lee J, Richburg JH, Younkin SC, Boekelheide K. The Fas system is a key regulator of germ cell apoptosis in the testis. *Endocrinology* 1997;138:2081–8. [CrossRef]
24. Aitken RJ, Fisher HM, Fulton N, Gomez E, Knox W, Lewis B, Irvine S. Reactive oxygen species generation by human spermatozoa is induced by exogenous NADPH and inhibited by the flavoprotein inhibitors diphenylene iodonium and quinacrine. *Mol Reprod Dev* 1997;47:468–82. [CrossRef]
25. Agarwal A, Ikemoto I, Loughlin KR. Relationship of sperm parameters with levels of reactive oxygen species in semen specimens. *J Urol* 1994;152:107–10. [CrossRef]

26. May-Panloup P, Chretien MF, Savagner F, Vasseur C, Jean M, Malthiery Y, Reynier P. Increased sperm mitochondrial DNA content in male infertility. *Hum Reprod* 2003;18:550–6. [\[CrossRef\]](#)
27. Talebi E, Karimian M, Nikzad H. Association of sperm mitochondrial DNA deletions with male infertility in an Iranian population. *Mitochondrial DNA A DNA Mapp Seq Anal* 2017;29:615–23. [\[CrossRef\]](#)
28. Piomboni P, Focarelli R, Stendardi A, Ferramosca A, Zara V. The role of mitochondria in energy production for human sperm motility. *Int J Androl* 2012;35:109–24. [\[CrossRef\]](#)
29. Folgero T, Bertheussen K, Lindal S, Torbergesen T, Oian P. Mitochondrial disease and reduced sperm motility. *Hum Reprod* 1993;8:1863–8. [\[CrossRef\]](#)
30. Pelliccione F, Micillo A, Cordeschi G, D'Angeli A, Necozone S, Gandini L, et al. Altered ultrastructure of mitochondrial membranes is strongly associated with unexplained asthenozoospermia. *Fertil Steril* 2011;95:641–6. [\[CrossRef\]](#)
31. Alkan E, Başar MM. Sperm motilite bozuklukları: Terminoloji, etiyoloji ve tedavide yenilikler. *Androl Bul* 2014;16:186–90.
32. Linck RW, Chemes H, Albertini DF. The axoneme: the propulsive engine of spermatozoa and cilia and associated ciliopathies leading to infertility. *J Assist Reprod Genet* 2016;33:141–56. [\[CrossRef\]](#)
33. Al Rawi S, Louvet-Vallee S, Djeddi A, Sachse M, Culetto E, Hajjar C, et al. Postfertilization autophagy of sperm organelles prevents paternal mitochondrial DNA transmission. *Science* 2011;325:1144–7. [\[CrossRef\]](#)
34. Sato M, Sato K. Monitoring of Paternal Mitochondrial Degradation in *Caenorhabditis elegans*. In: Hattori N, Saiki S, editors. *Mitophagy. Methods in Molecular Biology*, Vol. 1759. New York, NY: Humana Press; 2017. [\[CrossRef\]](#)
35. Sato M, Sato K. Maternal inheritance of mitochondrial DNA. degradation of paternal mitochondria by allogeneic organelle autophagy, allophagy. *Autophagy* 2012;8:424–5. [\[CrossRef\]](#)
36. Sato M, Sato K. Degradation of paternal mitochondria by fertilization-triggered autophagy in *C. elegans* embryos. *Science* 2011;334:1141–4. [\[CrossRef\]](#)
37. Taylor EB, Rutter J. Mitochondrial quality control by the ubiquitin-proteasome system. *Biochem Soc Tran* 2011;39:1509–13. [\[CrossRef\]](#)
38. Sutovsky P. Sperm proteasome and fertilization. *Reproduction* 2011;142:1–14. [\[CrossRef\]](#)
39. Sutovsky P, Moreno RD, Ramalho-Santos J, Dominko T, Simerly C, Schatten G. Ubiquitinated sperm mitochondria, selective proteolysis, and the regulation of mitochondrial inheritance in mammalian embryos. *Biol Reprod* 2000;63:582–90. [\[CrossRef\]](#)
40. Sato M, Sato K. Dynamic regulation of autophagy and endocytosis for cell remodeling during early development. *Traffic* 2013;14:479–86. [\[CrossRef\]](#)
41. DeLuca SZ, O'Farrell PH. Barriers to Male Transmission of Mitochondrial DNA in Sperm Development. *Dev Cell* 2012;22:660–8. [\[CrossRef\]](#)
42. Yu Z, O'Farrell PH, Yakubovich N, DeLuca SZ. The Mitochondrial DNA Polymerase Promotes Elimination of Paternal Mitochondrial Genomes. *Curr Biol* 2017;27:1033–9. [\[CrossRef\]](#)
43. Sherengul W, Kondo R, Matsuura ET. Analysis of paternal transmission of mitochondrial DNA in *Drosophila*. *Genes Genet Syst* 2006;81:399–404. [\[CrossRef\]](#)
44. Wolff JN, Sutovsky P, Ballard JWO. Mitochondrial DNA content of mature spermatozoa and oocytes in the genetic model *Drosophila*. *Cell Tissue Res* 2013;353:195–200. [\[CrossRef\]](#)
45. Politi Y, Gal L, Kalifa Y, Ravid L, Elazar Z, Arama E. Paternal mitochondrial destruction after fertilization is mediated by a common endocytic and autophagic pathway in *Drosophila*. *Dev Cell* 2014;29:305–20. [\[CrossRef\]](#)
46. Sutovsky P, Van Leyen K, McCauley T, Day BN, Sutovsky M. Degradation of paternal mitochondria after fertilization: implications for heteroplasmy, assisted reproductive technologies and mtDNA inheritance. *Reprod Biomed Online* 2004;8:24–33. [\[CrossRef\]](#)
47. Luo SM, Ge ZJ, Wang ZW, Jiang ZZ, Wang ZB, Ouyang YC, et al. Unique insights into maternal mitochondrial inheritance in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013;110:13038–43. [\[CrossRef\]](#)
48. Kustova ME, Kidgotko OV, Sokolova VA, Bass MG, Zakharova FM, Vasil'ev VB. Distribution in early mouse embryos of foreign mtDNA transmitted along the paternal lineage. *Tsitologiya* 2015;57:39–46.
49. Rojansky R, Cha MY, Chan DC. Elimination of paternal mitochondria in mouse embryos occurs through autophagic degradation dependent on PARKIN and MUL1. *eLife* 2016;5. [\[CrossRef\]](#)
50. Kasashima K, Nagao Y, Endo H. Dynamic regulation of mitochondrial genome maintenance in germ cells. *Reprod Med Biol* 2014;13:11–20. [\[CrossRef\]](#)
51. Luo SM, Schatten H, Sun QY. Sperm mitochondria in reproduction: good or bad and where do they go? *J Genet Genomics* 2013;20:40:549–56. [\[CrossRef\]](#)
52. Schwartz M, Vissing J. Paternal inheritance of mitochondrial DNA. *N Engl J Med* 2002;347:576–80. [\[CrossRef\]](#)
53. Sutovsky P, Schatten G. Paternal contributions to the mammalian zygote: fertilization after sperm-egg fusion. *Int Rev Cytol* 2000;195:1–65. [\[CrossRef\]](#)
54. Palermo GD, Colombero LT, Rosenwaks Z. The human sperm centrosome is responsible for normal syngamy and early embryonic development. *Rev Reprod* 1997;2:19–27. [\[CrossRef\]](#)
55. Sutovsky P, Hewitson L, Simerly C, Tengowski M, Navara C, Haavisto A, Schatten G. Intracytoplasmic sperm injection for Rhesus monkey fertilization results in unusual chromatin, cytoskeletal and membrane events but eventually leads to pronuclear development and sperm aster assembly. *Hum Reprod* 1996;11:1703–12. [\[CrossRef\]](#)