

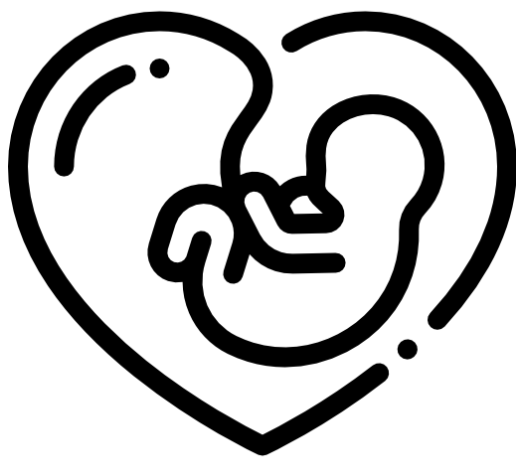
وَمَنْ أَحْيَاهَا فَكَأَنَّمَا أَحْيَا النَّاسَ جَمِيعًا ﴿٣٢﴾

[سورة المائدة : 32]



TEHRAN UNIVERSITY
OF
MEDICAL SCIENCES

جلسه دوم؛ ادامه گامتورنر و لقاح



جزوه نویس: سمانه توتونچیان

اصلاح گر: کیمیا جویبان

تایپیسر: بر دیا رحمتی

با همکاری درسا سیمپاری

نام درس: جنین شناسی

نام اسرادر: دکتر عمیدی

تاریخ: ۹۸/۹/۲۳

 @Dr_jozveh

گروه جزوه نویسی

98 الف

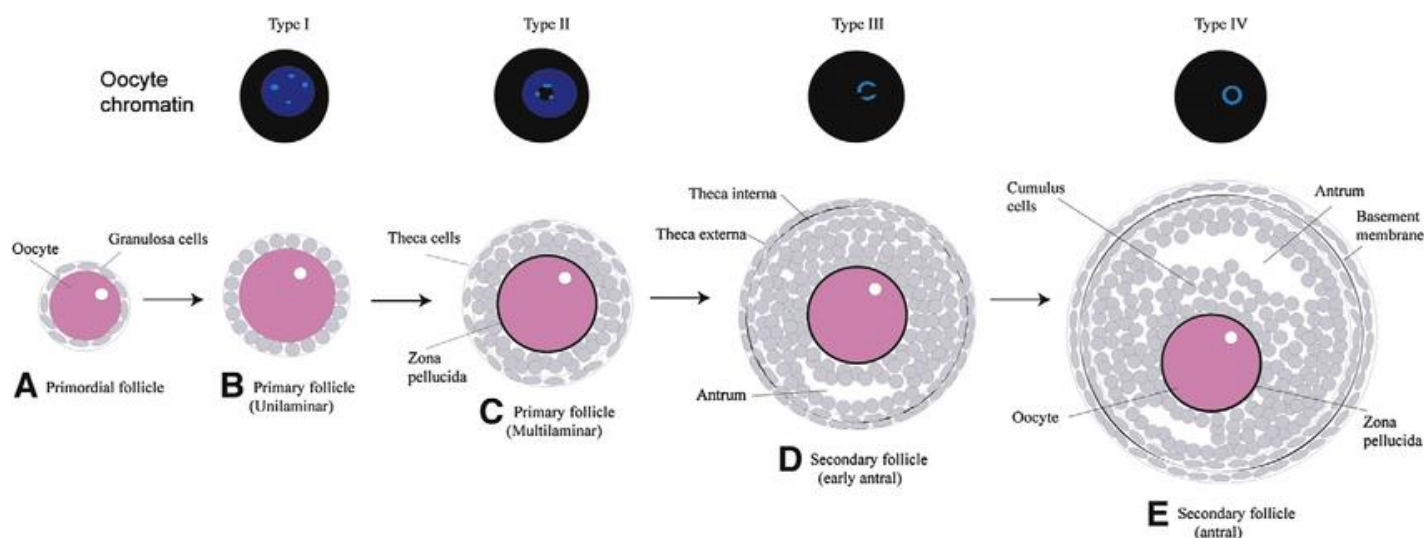
بعد از تولد هر چه در تخمدان هست فولیکول نام دارد.

اووسیت اولیه (در اثر اووژنز، در میوز I) با هسته ی درشت به نام germinal vesicle (متوقف در دیپلوتن) + سلول های تخت به نام سلول های فولیکولار در سیکل ماهانه

۱۵-۲۰ تا از این فولیکول ها شروع به رشد میکنند، سلول های تخت تکثیر پیدا می کنند و سلول های گرانولوزل یک لایه گلیکوپروتئینی بدون سلول (که دارای گیرنده اختصاصی اسپرم همانگونه هست) به خصوص ZP3 تشکیل می شود که کار مشترکی از گرانولوزا و سلول اووسیت اولیه است. از داربست تخمدان هم ۲ لایه theca external و theca internal در داخل حفره ای که سلول های گرانولوزا تشکیل دادند، شکل میگیرد. مایع فولیکولی جمع می شود و سلول های گرانولوزا و آنترال فولیکول رشد می کنند و نهایتاً یکی از فولیکول ها به حداکثر سایز خودش که ۱۸ تا ۲۰ میلی متر است میرسد.

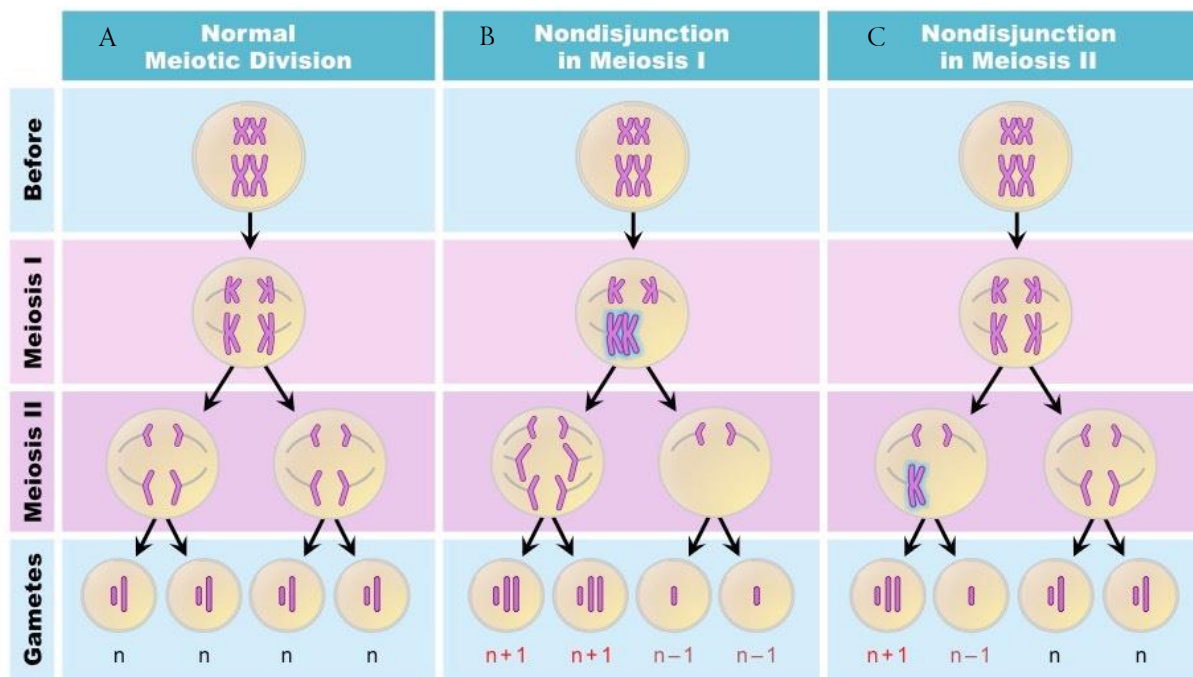
دراثر عوامل درونی (یعنی فشار مایع) و عوامل بیرونی (یعنی بافت اطراف) این فولیکول دچار پارگی می شود و اووسیت I، ۳۵ ساعت بعد از ترشح LH، میوز از سر گرفته و دوباره در متافاز میوز II متوقف شده، که به آن secondary oocyte mature (اووسیت ثانویه) میگویند، و به همراه تعدادی از سلول های گرانولوزا آزاد می شود. مابقی سلول های گرانولوزا شبیه یک غده عمل می کنند به نام جسم زرد که کار ترشح پروژسترون را به عهده دارد.

در سطح تخمدان؛ پاره شدن فولیکول ← آزاد شدن آن به داخل لوله ی فالوپ



سندروم ها

در طی تقسیم میوز گاهی اختلال به وجود می آید؛ یکی از اختلالات عدم انفصال (*nondisjunction*) است.



(A) سلول تقسیم نرمال انجام داده است (ایجاد ۴ سلول هاپلوئید). در عدم انفصال، در میوز I یا II، یکی از جفت کروموزوم های همتا از هم جدا نمیشوند.

یک اسپرم ممکن است با یکی از این اووسیت ها لقاح انجام بدهد. در نتیجه، سلول تخم ایجاد شده دارای ۴۵ کروموزوم (نوعی آنوپلوئیدی؛ مونوزومی برای یک کروموزوم) یا دارای ۴۷ کروموزوم (نوعی آنوپلوئیدی؛ تریزومی برای یک کروموزوم) خواهد بود. این اتفاق، میتواند علت انواعی از ناهنجاری ها باشد.

Note: شیوع تریزومی بیشتر از مونوزومی است. چنان ماندگاری آن ها در طبیعت بیشتر است.

شایع ترین تریزومی: تریزومی ۲۱ - در ۹۵ درصد موارد، بعلت اختلال در میوز است که ۷۵ درصد آن مربوط به اووژنز میباشد (مادر های سن بالا).

- با افزایش سن احتمال تریزومی افزایش می یابد، که دو علت دارد: ۱. با سن بالا مکانیسم دفاعی تخمک تضعیف می شود؛ ۲. هر چه سن بالا باشد تخمک مدت زمان بیشتری را تحت اثرهای محیطی بوده است.
- علت دیگر (به جز nondisjunction) translocation است؛ به این صورت که قطعه ای از یکی از کروموزوم های ۲۱ به یک کروموزوم ۱۴ اضافه میشود که نتیجه آن، اختلال در کار کروموزوم ۱۴ هم می باشد.

Note: علائم سندروم داون (تریزومی ۲۱ یا منگولیسیم):

- *چشم های کشیده و بادامی
- *چین های اپی کانتال (چین های پوستی اضافه در سمت داخلی چشم)
- *چانه کوچک- زبان بزرگتر دیده می شود و بیرون از دهان می افتد
- *موهای لخت
- *از خصوصیات بارز: کف دست در این افراد خط های عرضی یا کریز، به تعداد یک یا دو تا موازات به هم هستند (در افراد عادی فرم های ۸۱ و ۱۸ دیده می شود)
- *از نظر فیزیکی: طول عمر کمتر، زودتر پیر می شوند (ممکن است تا ۳۵ سالگی عمر کنند). سریعتر از بقیه دچار آلزایمر می شوند. اکثر IQ پایین (نهایتا در حد border line) - اکثرا عقب افتاده ذهنی
- *علت های عمر کم: اختلالات قلبی عروقی / اختلال در development غده ی تیروئید به صورت hypercalcemia و بیماری های غده تیروئید

تریزومی ۱۸: این نوع تریزومی شیوع کمتری دارد (نهایتاً ۱ یا ۲ سال بعد از تولد فوت میکنند- ممکن است بعلت ناهنجاری قبل از تولد هم از بین بروند). اختلالات قلبی عروقی/ اختلال سیستم اسکلتی: اندام فوقانی دارای flexion و deformation است

تریزومی ۱۳: شدیدتر است- یک ماه قبل تولد یا نهایتاً یک یا دو ماه بعد از تولد فوت می کنند/ اختلال در ریتم قلبی عروقی/ شکاف کام و لب/ عدم تشکیل چشم ها (انوفتالمی)/ هولوپروزنغالی (مغز به خوبی تشکیل نمی شود)

سندروم کلاین فلتز: تریزومی کروموزم X (47; XXY) / قد بلند و قسمت تحتانی تنه به طور غیر عادی بلند/ پستانهای بزرگ (ژنیکوماستیا)/ ممکن است شخص متوجه ناهنجاری نشود و بعد از ازدواج بعلت ناباروری متوجه شود/ ضریب هوشی: border line (متوسط رو به پایین)/ گاهی دچار اختلال تکلم هستند/ بیشتر به علت اختلال در اووسیت ماده

سندروم ترنر: مونوزومی کروموزوم جنسی (45; XO) / تنها موزومی قابل حیات (فقط دو درصد زنده میمانند)/ فاقد bar body / قد کوتاه/ گردن پره ای/ سینه پهن و فاصله نوک پستانها بیشتر از حد طبیعی/ تخمدان ها تحلیل رفته و فاقد سیکل ماهانه اند (در سونوگرافی تخمدان ها نواری شکل دیده میشوند)/ عقیم می باشند/ هوش معمولی

Note: باز سیتوزین می تواند متیله شود (توسط ۳ آنزیم DNA متیل ترانسفراز ۱، ۲ و ۳- یک آنزیم هم برای demethylation وجود دارد). اگر ژنی متیله شود (معمولاً متیله شدن در ناحیه غنی از توالی CG (CpG Islands) اتفاق می افتد)، RNA پلیمراز نمی تواند آن را بیان کند (ژن خاموش است؛ در غیر این صورت ژن روشن است؛ **ژن انسولین به طور مثال، دائماً روشن و خاموش میشود**). برای درمان سرطان دارو هایی هست که ژن ها را خاموش میکنند (تأثیر روی متیله شدن). مکانیسم های کنترل بیان ژن بسیار پیچیده اند و با کنترل آن ها می توان بسیاری از بیماری ها را کنترل کرد.

Note: بطور کلی زیاد و کم بودن X باعث اختلال می شود (افراط و تفریط)؛ به این دلیل که روی کروموزوم های X ژن هایی کلیدی وجود دارند که عدم بیان آن ها به اندازه کافی ایجاد ضایعه میکند. در جنین ماده، هر دو کروموزوم X در هفته اول لقاح فعال هستند و بعد از فرایند جایگزینی، یکی از آن ها به طور تصادفی غیرفعال میشود.

در این کروموزوم های توالی XIST وجود دارد. در یکی از آن ها، این توالی بیان میشود، چند بار رونویسی صورت گرفته و یک large mRNA ایجاد میکند که روی کروموزوم را می پوشاند و باعث میشود عمده ژنوم این کروموزوم متیله و غیرفعال (خاموش) شود (این کروموزوم متیله شده و پوشیده شده توسط large mRNA، bar body نامیده میشود). در کروموزوم دیگر، توالی XIST متیله میشود که در نتیجه، بقیه ژنوم فعال میماند.

توجه کنید که ۱۰ تا ۱۵٪ ژن های کروموزوم غیرفعال بیان میشود و این مکانیسم مطلق نیست.

*فعال بودن هر دو کروموزوم X در همان مدت زمان کوتاه بسیار مهم است. بنابراین، اختلالاتی مانند کلاین فلتز (فعال بودن سه کروموزوم و بیان بیش از حد ژن ها) و سندرم ترنر (کم بودن یک کروموزوم در زمانی که هردو باید فعال باشند) قابل توجه اند. در واقع اثر مخرب اختلالات ژنتیکی در همان مدت کوتاه گذاشته میشود.



*X اصلا روی تعیین جنسیت و development دستگاه تولید مثلی نقشی ندارد برخلاف آن، Y ژنی روی بازوی کوتاه دارد که اگر نباشد باعث عقیمی آقایان می شود.

*X در خصوصیات زنانه نقش ندارد

دسته ای از اختلالات به خاطر gene imprinting ایجاد می شوند (اثر گذاری و اثر پذیری ژنی).

۹۵٪ ژن ها بصورت دو الی بیان می شوند؛ یعنی هم ال پدری و هم ال مادری بیان میشود. **برای مثال، ساخت انسولین را هم ژن مادری هم ژن پدری بر عهده دارند.** اگر نقصی در هریک از ال ها رخ دهد deficiency رخ می دهد نه عدم بیان ژن.

اما ۵ تا ۸٪ ژن ها تک الی هستند؛ یعنی یکی از ژن ها (از کروموزوم پدری یا مادری) در دوران جنینی غیرفعال میشود (این غیرفعال شدن کاملا هدفمند است و تصادفی نیست). اگر ال فعال دچار deletion شود (به صورت نقطه ای یا کلی)، دیگر جبران نمیشود، چون آن ژن در کروموزوم همتا برای همیشه غیرفعال شده است.

مادری و پدری (دو الی)

مثال: Insulin growth factor

پدری (تک الی)

Insulin growth factor receptor

سندروم ها:

Prader-willi syndrome

Angelman Syndrome

- گرفته شده از اسم پسری مبتلا به همین سندروم
- فرد دچار عقب افتادگی ذهنی و چاق است. بیضه ها
درون شکم مانده و درون کیسه بیضه نزول نکرده اند.

- گرفته شده از اسم دختری مبتلا به همین سندروم
- فرد دچار عقب افتادگی ذهنی و خنده های بی دلیل
است. جنسیت دچار اختلال نمیشود.

علت: deletion کروموزوم ۱۵ مادری

علت: deletion بخشی از بازوی بلند کروموزوم ۱۵ مادری

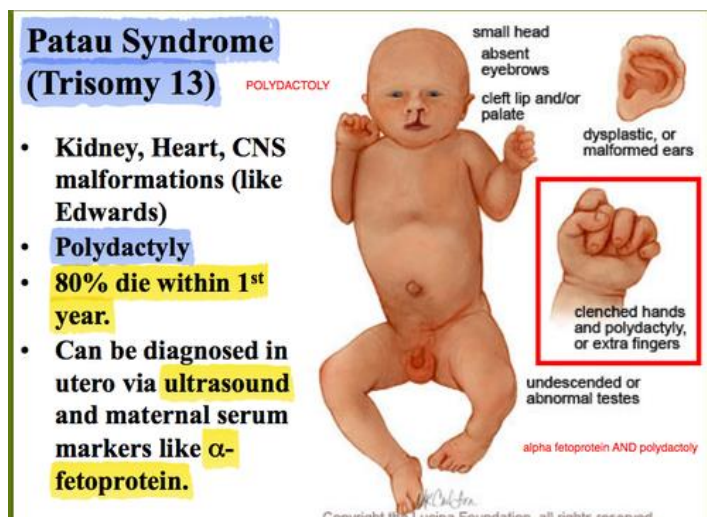
تکنیک Free DNA

برخی سلول های جنینی در حین development می میرند و DNA آن ها آزاد شده، وارد خون مادر میشود. بنابراین میتوان با گرفتن خون مادر و بررسی DNA های آزاد مربوط به این سلول های جنینی، تعدادی از سندروم ها را تشخیص داد (تکنیکی بسیار ساده که تهاجمی نیست). **مثلا با بررسی خون مادر در ماه اول یا دوم بارداری، با قطعیت ۹۹٪ می توان تشخیص داد که جنین دچار سندروم داون می باشد یا خیر.** پیش تر از تکنیک هایی مانند رادیوگرافی، سونوگرافی، بررسی توده ی پشت گردن و آمنیوسنتز (amniocentesis) استفاده میشد که تکنیک های تهاجمی و سختی بودند.

تکنیک *(FISH) Fluorescence in situ hybridization*

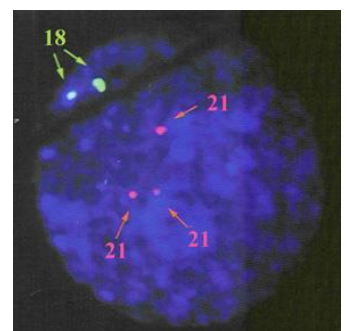
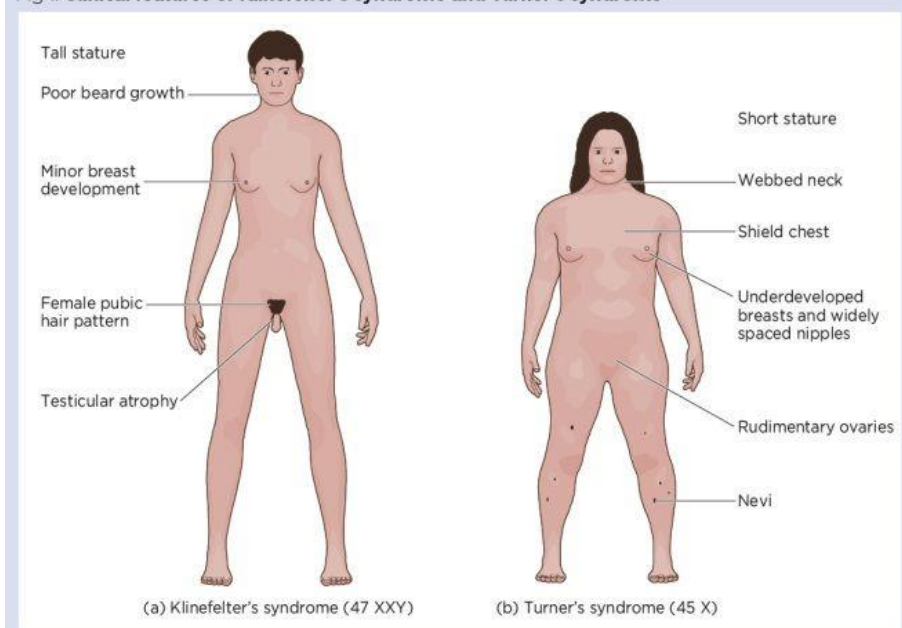
راهی است برای بررسی تعداد کروموزوم های جنین؛ در محیط آزمایشگاه چند اسپرم و تخمک را لقاح میدهند (IVF) و چند جنین شکل میدهند؛ سپس در مرحله هشت سلولی، یک سلول را برداشته و با استفاده از توالی های فلورسنت مصنوعی مشخصی، موارد خاص را تشخیص می دهند. **مثلا میتوان در بررسی با میکروسکوپ، با استفاده از این روش متوجه شد که در سلول چند کروموزوم ۲۱ وجود دارد.** در واقع تشخیص داده میشود که چند توالی مصنوعی به کروموزوم مشخصی متصل است. اگر یک جنین تعداد غیر طبیعی از یک کروموزوم داشته باشد، آن جنین را به بدن مادر منتقل نمی کنند.

Trisomy 18 (Edward's Syndrome)



- unusually small head
- back of the head is prominent
- ears are malformed and low-set
- mouth and jaw are small (may also have a cleft lip or cleft palate)
- hands are clenched into fists, and the index finger overlaps the other fingers
- Clubfeet (or rocker bottom feet) and toes may be webbed or fused

Fig 1. Clinical features of Klinefelter's syndrome and Turner's syndrome



بررسی تریزومی ۲۱ با استفاده از تکنیک FISH

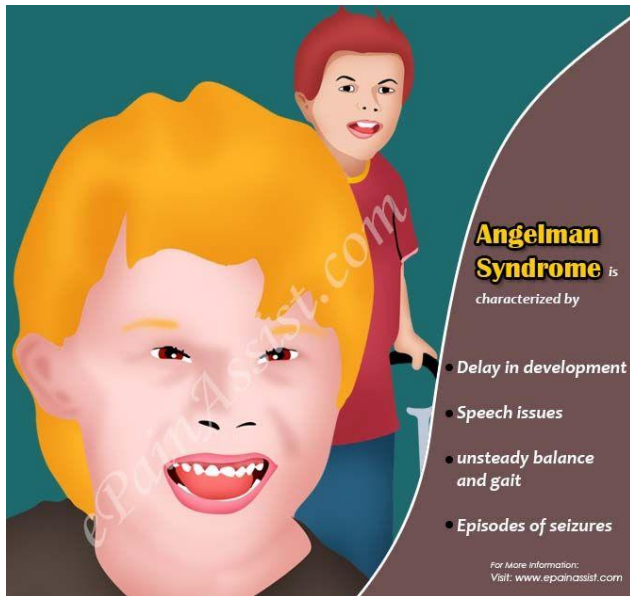


Fig 1. Patient at the age of 6 years and 4 months. (photo published with parents consent). سندروم پرادرویلی

لقاح

در هر ml مایع منی حدود ۱۰۰ میلیون اسپرم وجود دارد. اگر این مقدار به زیر ۱۵ میلیون در هر ml کاهش یابد، ناباروری رخ می دهد (الیگواسپرمی). علت های دیگری برای ناباروری میتواند تحرک کمتر از تحرک طبیعی اسپرم ها (آستنواسپرمی) و شکل طبیعی کمتر از ۴٪ (تراتواسپرمی) باشد.

← تا ۹۶٪ مورفولوژی غیرطبیعی باعث ناباروری نمیشود.

اسپرم بعد از رها شدن از لوله های منی ساز وارد اپیدیدیم می شود. در آنجا اسپرم برای مدتی باقی می ماند تا بتواند متحرک شود. این متحرک شدن مستلزم اضافه شدن پروتئین هایی به غشا اسپرم میباشد (خصوصاً رسپتورهای پروتئینی). در نتیجه قدرت باروری افزایش می یابد.

آخرین تغییر اسپرم در دستگاه تناسلی ماده انجام می شود؛ اگر انجام نشود نمی تواند تخمک را بارور کند.

لوله ی فالوپ شامل: ۱- شیپور، ۲- Ampulla (محل لقاح)، ۳- Isthmus (تنگه) و ۴- ضخامت دیواره رحم میباشد.

اووسیت به همراه تعدادی سلول به نام corona radiata رها میشود و در لوله فالوپ مستقر میگردد. مسیر عبور اسپرم نیز به این صورت می باشد: واژن ← گردن رحم ← تنه ی رحم ← لوله های فالوپ

$10^2 - 10^3$ اسپرم از آن حجم زیاد می توانند نهایتاً خود را به اطراف تخمک برسانند. با ورود اسپرم به فالوپ، طی ۵-۷ ساعت capacitation (ظرفیت پذیری) رخ می دهد (این پدیده عمدتاً در ابتدای ورود در ناحیه ی اسیموس رخ می دهد)



در capacitation:

1. مقدار Ca^{2+} درون اسپرم افزایش میابد چون در لقاح لازم است و برای تحرک بیشتر اسپرم کاربرد دارد.
2. افزایش pH سلول و افزایش HCO_3
3. مهمتر از همه پروتئین هایی که در اپیدیدیم به سطح غشا اضافه شده اند و گیرنده ها را اشغال کرده اند، برداشته شده و مقدار کلسترول اضافی در غشا کاهش پیدا میکند تا انعطاف پذیری غشا افزایش یابد.
- تخمک فاکتور هایی شیمیایی ترشح می کند که اسپرم را از محل تخمک آگاه میکند. گیرنده هایی مشابه گیرنده های چشایی در اسپرم یافت شده اند که این فاکتورها را شناسایی و حضور تخمک را حس میکنند. Ca^{2+} که بالا رفته بود باعث hyper activation اسپرم شده و سرعت حرکت آن را خیلی بیشتر می کند تا به سمت تخمک برود.

Note: از آنجایی که ممکن است اسپرم زودتر از اووسیت به محل لقاح رسیده باشد، تا ۲۴ ساعت می تواند بدون کاهش فعالیت در دستگاه تناسلی ماده زنده بماند.

اسپرم ۳ سد را برای بارور کردن باید رد کند:

1. کرونا رادیاتا- اسپرم خیلی راحت از آن عبور می کند. چون:

a. فاصله بین سلول های کرونا رادیاتا زیاد است

b. اسپرم hyper activate است

c. اسپرم ها زیاد اند و همدیگر را هل میدهند

2. لایه ZP (zona pellucida): مهم ترین گیرنده ZP_3 است که اسپرم به آن متصل میگردد. اگر اسپرم و تخمک از دو گونه متفاوت باشند این اتصال رخ نمیدهد.

3. بعد جفت شدن اسپرم با گیرنده ی ZP، واکنش آکروزومی رخ می دهد (zona reaction)؛ آنزیم هایی با اگزوسیتوز رها میشوند که کمک می کنند اسپرم از لایه ی گلیکوپروتئینی عبور کند، وارد فضای پرومیتیلی (پیش زرده ای) می شود بین zona و اووسیت. غشای رأس اسپرم تخریب شده و از بین رفته، و اسپرم نمی تواند با کله وارد تخمک شود پس مثل هلیکوپتر عمود پایین آمده. دوباره گیرنده ها جفت شده (در غشای اسپر و تخمک) و اسپرم به جز غشا محتویاتش را وارد می کند. (دم اسپرم هم وارد می شود)

*غشا راس اسپرم از بین رفته است و گیرنده های موجود در استوای اسپرم باید به گیرنده های روی سطح تخمک متصل شوند. سپس محتویات اسپرم (بدون غشا) وارد میشوند. اسپرم که وارد شد پشت سرش تمام پل ها را خراب میکند (جلوگیری از پلی اسپرمی که در حد صدم ثانیه رخ می دهد). دانه های محتوی آنزیم در قشر تخمک وجود دارند که بعد ورود اسپرم،

این محتویات با اگزوسیتوز خارج شده و گیرنده های ZP_3 را خنثی می کنند؛ بنابراین از ورود اسپرم ممانعت به عمل می آید (اگر مکانیسم کند رخ بدهد و ۲ اسپرم وارد شود سلول $3n$ ایجاد خواهد شد که نهایتاً تا ۸ سلول پیش رفته، از بین می رود). این واکنش cortical reaction نام دارد.

اسپرم فسفولیپازی به نام PLC را وارد میکند که فاکتور فعال کننده ی تخمک میباشد. این فاکتور میوز II متوقف شده را دوباره راه می اندازد. میوز کامل شده و دومین گویچه قطبی آزاد می شود.

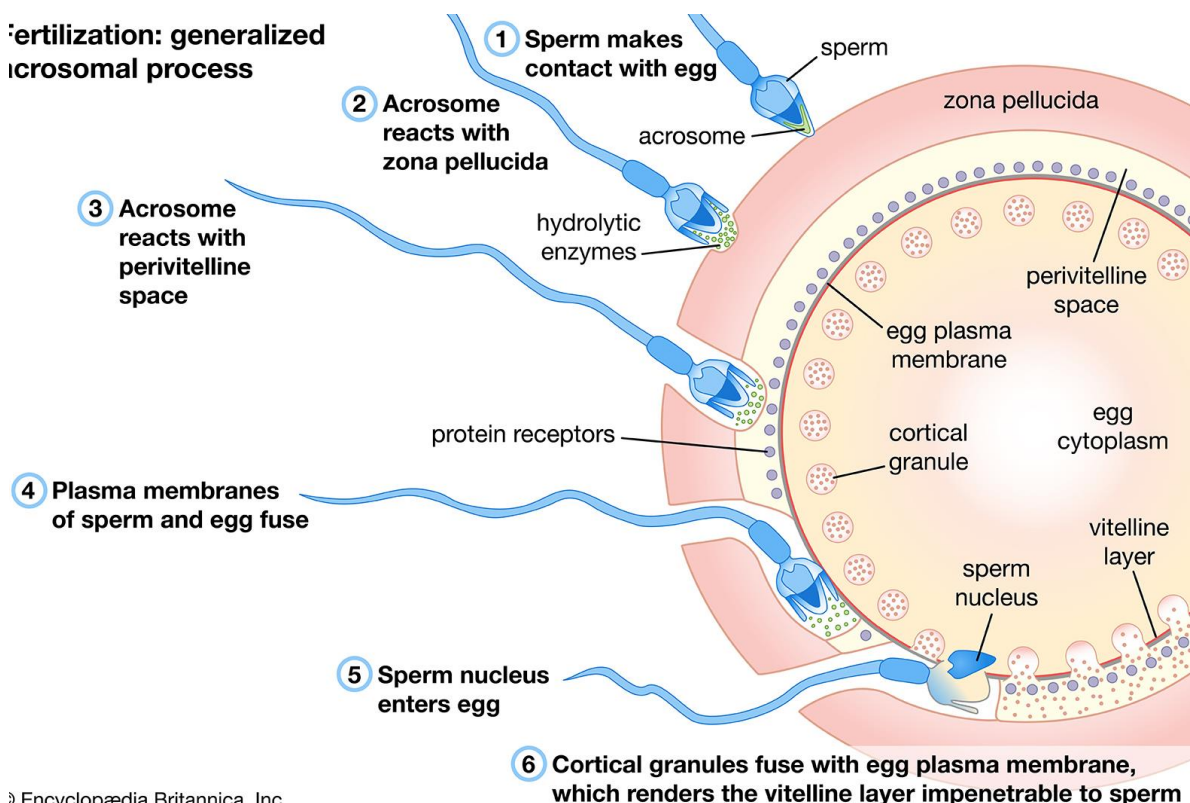
Note: اسپرمی که وارد میشود پس از میوز اووسیت جنین را تعیین میکند (با کروموزوم جنسی خود).

*لقاح در قسمت Ampulla انجام می گیرد. پس از لقاح تخم ایجاد شده باید به سمت رحم حرکت کند و در قسمت فوقانی- خلفی implant شود، در همین زمان (حین لقاح) مژک های سلول های استوانه ای فالوپ تحت تأثیر هورمون ها (غالباً پروژسترون و کمی استروژن) به سمت رحم زنش خواهند داشت.

Note: گاهی جایگزینی به جای رحم در قسمت های دیگر بدن مادر رخ میدهد، که در این صورت حاملگی نابجا (Ectopic pregnancy) اتفاق افتاده است (شایع ترین جا: ناحیه ی ampulla).

Note: در انسان میتوکندری منشا مادری و سانتیول منشا پدری دارد (در همستر و موش برعکس است). اما میتوکندری پدری هم حین لقاح وارد میشود و اختلال در DNA میتوکندریایی پدر میتواند باعث ایجاد بیماری شود.

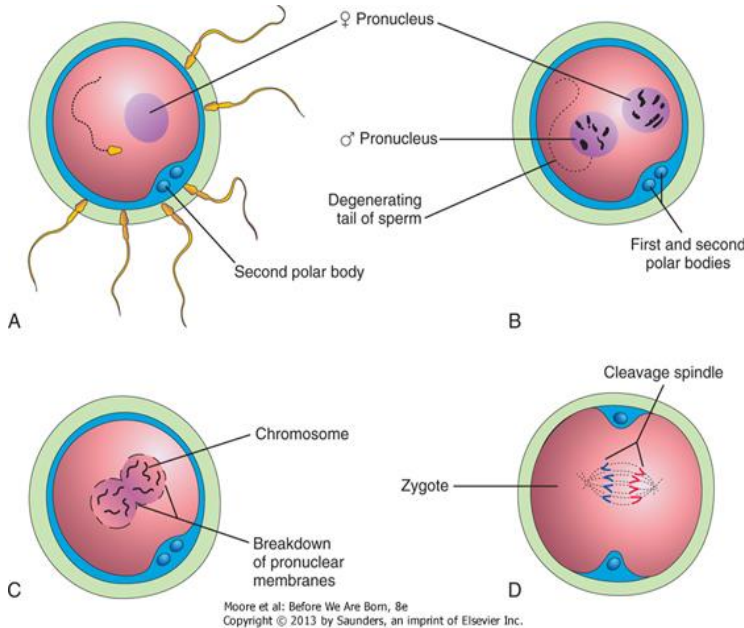
Fertilization: generalized acrosomal process



© Encyclopædia Britannica, Inc.

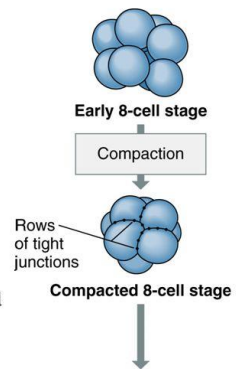
تقسیم سلول تخم

بعد از ورود اسپرم، در اطراف کروموزوم های پدری و مادری دو غشای مجزا موقتاً تشکیل میشود و پیش هسته ها (pronucleus) را ایجاد میکند. پیش از ایجاد پیش هسته باید هیستون ها توسط پروتامین ها جایگزین شوند و مجدداً recondensation رخ دهد. در تشکیل پیش هسته اطراف کروموزوم های پدری، سلول نقش خود را با تشکیل sperm-aster از سانتیریول ها و آکسونم های اسپرم ایفا میکند (که به تشکیل شیار تقسیم کمک میکند). ضرورت تشکیل پیش هسته ها نیاز به انجام replication در فضای بسته است.



Compaction

- Most studies focus on mouse
 - Easily bred
 - Large litters
- Compaction**
 - Mouse blastomeres through 8 cell stage form a loose arrangement with plenty of space between them
 - Then **cell adhesion molecule**
 - E-cadherin** starts to be expressed
 - Begin to group together into a compact ball of cells



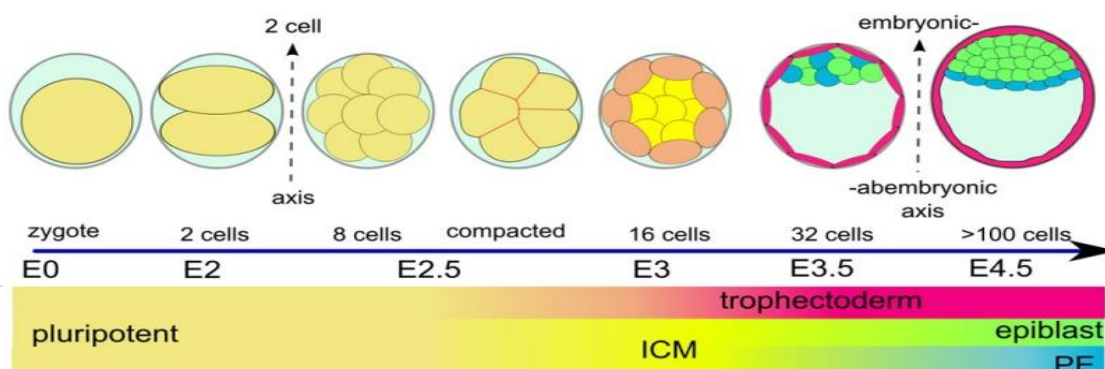
سپس اولین تقسیم صورت میگیرد. بعد از آن تقسیم های متوالی دیگری بدون رشد سلول های حاصل از تقسیم رخ میدهد؛ بنابراین سایز توده سلولی با سایز سلول تخم اولیه تفاوتی نمیکند.

در مرحله هشت سلولی compaction رخ میدهد، که در طی آن سلول ها در مرکز تخت می شوند و اتصالات سلولی (خصوصاً gap junction) زیاد شده و کم کم قطبیت شروع می شود. ضمن ورود به رحم این قطبیت بیشتر می شود.

سلول های مرکزی و محیطی سرنوشت های متفاوتی در پیش میگیرند

(در مرحله ۱۶ تا ۳۲ سلولی، توده سلولی مورولا نامیده میشود)

در نتیجه قطبیت، سلول ها در دو ناحیه تجمع می یابند. در مرز فالوپ و رحم توده سلولی مورولا است و درون رحم این توده بلاستوسیست می باشد که شامل: (inner cell mass) embryoblast، (outer cell mass) trophoblast و حفره ای پر از مایع به عنوان blastocoel می باشد.



در حوالی روز ششم در فضای رحم توده سلولی آماده لانه گزینی می باشد. گیرنده هایی بر روی تروفوبلاست مسئول تشخیص اندومتر و جایگزینی هستند. در اثر ترشحات رحم و ترشحات خود تروفوبلاست zona pellucidia (ZP) رفته رفته نازک تر شده و نهایتاً سوراخ میشود و جنین از آن بیرون می پرد (مشابه بیرون آمدن یک جوجه از تخم مرغ)، که hatching نامیده میشود.

Note: بنابراین ZP دو کاربرد دارد: اول آنکه گیرنده اختصاصی مربوط به همان گونه را دارد و از لقاح گامت های دو گونه مختلف جلوگیری میکند، و دوم، از لانه گزینی پیش از موعد جلوگیری میکند. در ضمن در اثر عمل ZP حجم توده سلولی ثابت می ماند.

اگر جنین حرکت نکند و ZP تخریب شود، ممکن است Ectopic pregnancy رخ دهد که میتواند در دهانه رحم، سطح تخمدان یا حتی در فضای شکمی باشد. جنین ممکن است در این وضعیت ممکن است بتواند تا دو ماه به بقا ادامه بدهد اما به دلیل نازک بودن لوله رحم باعث ایجاد پارگی و خونریزی داخلی می شود و جزو موارد اورژانسی می باشد (ممکن است باعث فوت مادر شود).

