

Embryology

استاد
عمیدے



تجمیع جنین شناسی

❖ جلسه چهارم: هفته دوم

- لقاح در انسان (Human Fertilization)
- وضعیت تخمک
- تغییرات اسپرم در اپی دیدیم و مجرای منی بر (vas deferens)
- فرآیند آماده سازی اسپرم (Capacitation)
- عبور از لایه های اطراف تخمک
- واکنش آکروزومی (Acrosome Reaction)
- ورود به اووسایت
- رخدادهای پس از ورود اسپرم
- مراحل پس از ورود اسپرم به تخمک
- زیگوت و تقسیمات اولیه
- تمایز و قطبیت در مرحله هشت سلولی و مورولا
- حرکت جنین در لوله فالوپ و ورود به رحم
- تشکیل بلاستوسیست
- لانه گزینی (Implantation)
- توانایی تمایز سلول ها (Potency)
- تقسیم لایه ها در بلاستوسیست
- روز هفتم تا سیزدهم: تحولات مهم
- قانون دوتایی در پایان هفته دوم: در هفته دوم، همه چیز دوبرابر می شود.
- علت عدم پس زدگی جنین توسط سیستم ایمنی مادر
- نمونه سوالات

❖ جلسه پنجم: هفته دوم تا هشتم

- مروری بر وقایع هفته دوم
- گاسترولاسیون
- اهمیت نوتوکرد
- جمع بندی
- نمونه سوالات

❖ جلسه ششم: رشد جنین در دوره فیتال

- دوران بارداری
- زمان تولد
- هیدروپس جنینی
- مایع آمنیون
- ناف
- دوقلوها
- ناهنجاری ها

❖ جلسه هفتم: ناهنجاری های جنینی

- تراولوژی (Teratology)
- عوامل محیطی
- انواع عوامل عفونی اثرگذار
- عوامل شیمیایی (Chemical factors)
- تشعشع (Radiation)
- هورمون ها (Hormones)
- فلزات سنگین

❖ جلسه اول: گامتوژنز

- تعداد کروموزوم
- آلل
- گامت زایی (Gametogenesis)
- Origin and migration
- بلاستوسیست
- سلولهای بدوی جنسی (PGC)
- میتوز
- میوز
- میوز در جنس مذکر و مونث
- جدا نشدن کروموزوم ها در میوز
- Down syndrome
- Edwards syndrome
- Patau syndrome
- Klinefelter syndrome
- Turner syndrome
- نمونه سوالات

❖ جلسه دوم: گامتوژنز 2

- بیشتر بدانید (Bar Body)
- یادآوری جلسه قبلی
- سندروم پرادر ویلی
- سندروم آنجلمن
- اثرگذاری ژنومی (Genomic Imprinting)
- گام چهارم گامتوژنز
- سوالات

❖ جلسه سوم: تخمک گذاری و لقاح

- اسپرماتوژنز
- Acrosomal cap formation
- Nuclear condensation
- Tail formation
- Giant mitochondria formation
- ناهنجاری های اسپرم
- مکانیزم پاره شدن فولیکول
- نمونه سوالات



t.me/whitelib403



گامتوژنز - جلسه 1

فهرست

- تعداد کروموزوم
- آلل
- گامت زایی (Gametogenesis)
- Origin and migration
- بلاستوسیت
- سلولهای بدوی جنسی (PGC)
- میتوز
- میوز
- میوز در جنس مذکر و مونث
- جدا نشدن کروموزوم ها در میوز
- Down syndrome
- Edwards syndrome
- Patau syndrome
- Klinefelter syndrome
- Turner syndrome
- نمونه سوالات

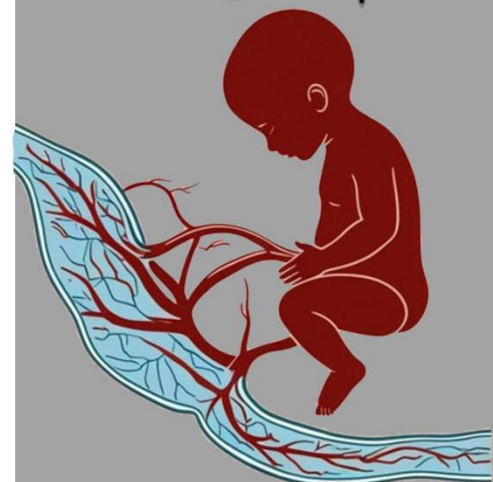


فیلم کلاس



WhiteLib

1403
TUMS



تأییدها:

سهراب سهرابی (سرگروه)

محمد علی افسرده

محمد رضا ذولفقاری

محمد حسین حسینی

ریحانه امیری

سرپرستار علمی:

بنیامین مهدی خانی

وپرستار علمی:

امیررضا شهنی

وپرستار ادبی:

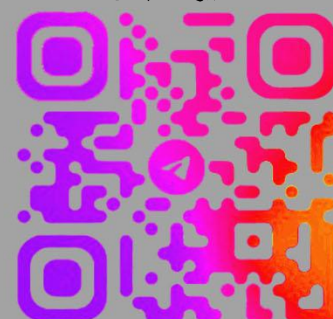
حسین داودی

نمونه سوالات:

مائده کارزاری

تدوین گر:

علیرضا عبادی



تعداد کروموزوم

انسان $2n=46$ کروموزوم دارد. همچنین در بدن انسان 2 نوع سلول وجود دارد:

1- پیکری (Somatic): همه سلول‌های موجود در بافت‌ها به جز سلول‌های جنسی، از این نوع می‌باشند. این سلول‌ها همگی دیپلوئید (Diploid) هستند و $2n=46$ کروموزوم دارند.

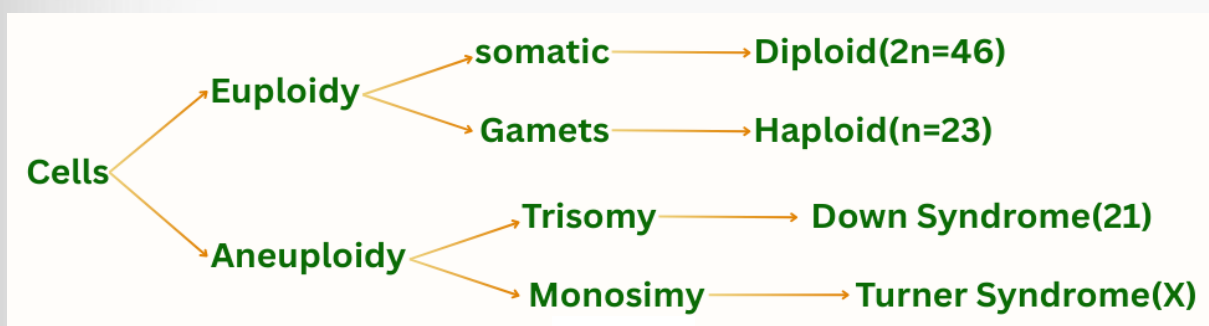
2- سلول‌های جنسی (Gamets): اسپرم در مرد و تخمک در زن از این نوع سلول‌ها می‌باشند. این سلول‌ها هاپلوئید (Haploid) هستند و $n=23$ کروموزوم دارند.

اگر تعداد کروموزوم‌های سلول مضربی از n باشد ($n=23$) به آن سلول Euploidy گفته می‌شود. اگر تعداد کروموزوم‌های سلول یا فردی مضربی از n نباشد، مثلاً یک یا چند کروموزوم بیشتر یا کمتر داشته‌باشد، به آن Aneuploidy می‌گویند.

Aneuploidy معمولاً دو نوع دارد:

1-Trisomy: در این حالت نسبت به تعداد کروموزوم مضرب n یک کروموزوم بیشتر وجود دارد. سندروم داون تریزومی کروموزوم 21 است. در این سندروم فرد 3 عدد کروموزوم 21 دارد.

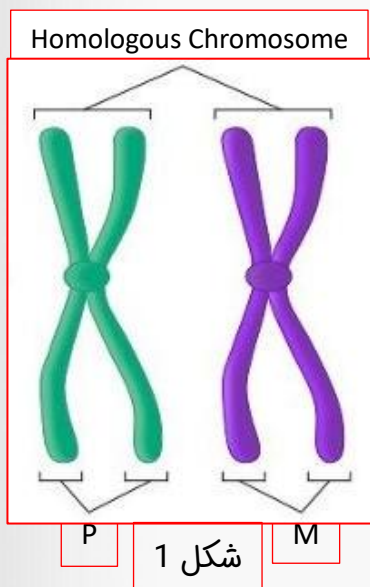
2-Monosomy: در این حالت نسبت به تعداد کروموزوم مضرب n یک کروموزوم کمتر وجود دارد. سندروم ترنر (Turner Syndrome) مونوزومی کروموزوم X است. در این سندروم فرد مونث به جای داشتن دو کروموزوم X، یک کروموزوم X دارد. (نمودار شماره 1)



نمودار 1

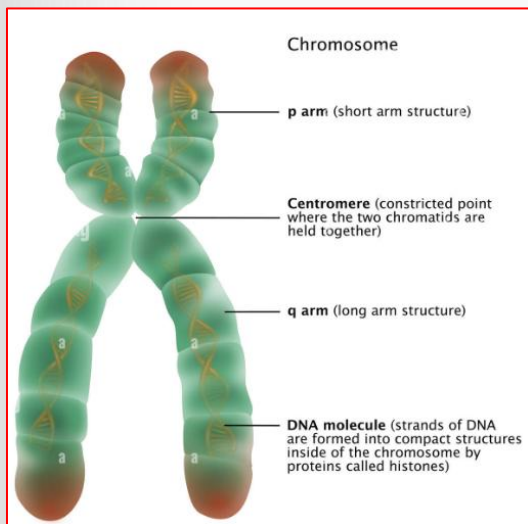
آل

انسان موجودی دیپلوئید است و از هر کروموزوم دو نسخه دارد که یکی از پدر (Paternal or P) و دیگری از مادر (Maternal or M) به او می‌رسند. این دو کروموزوم، کروموزوم همتا (Homologous Chromosome) هستند. (شکل شماره 1)



روی هر کروموزوم، تعداد زیادی آل وجود دارد. آل یکی از دو یا چند شکل متفاوت یک ژن است. اکثر ژن‌های انسان به صورت دو آلی (Biallelic) بیان می‌شوند (حدود 92%). به این معنا که هر دو دگره مربوط به آن ژن (روی دو کروموزوم همتا) توانایی بیان آن ژن را دارند. ژن هورمون رشد مثالی از بای آلی می‌باشد به این معنا که هر دو کروموزوم به ارث رسیده و توانایی تولید هورمون رشد را دارند.

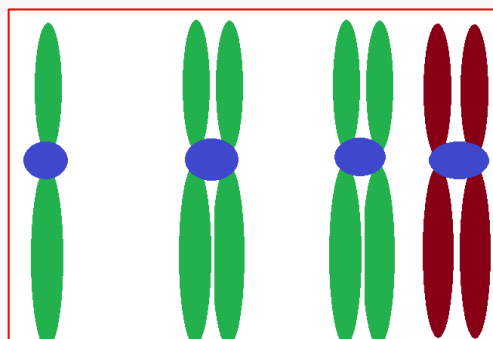
تعداد کمی از ژن‌ها به صورت تک آلی (Monoallelic) بیان می‌شوند (حدود ۸٪). به این معنا که فقط یکی از دو آلل موجود (مادری یا پدری) برای این ژن بیان می‌شود. این ژن‌ها بسیار حساس‌تر می‌باشند به این دلیل که اگر یکی از کروموزوم‌ها در دوران جنینی دچار حذف (Deletion) شود توانایی جبران (Compensation) نداریم. به عنوان مثال فاکتور رشد انسولین (Insulin growth factor 2) یک ژن مونوآلیک است.



شکل ۳

هر کروموزوم سه بخش دارد: بازو کوتاه (p)، بازو بلند (q) و سانترومر (شکل شماره ۳)

دنا در محل سانترومر به صورت هتروکروماتین است. دو بازو و سانترومر روی هم یک کروماتید تشکیل می‌دهند که شامل یک دنا و دو رشته‌ای است. (تعداد مولکول دنا = تعداد کروماتید) تعداد کروموزوم را با n ، تعداد کروماتید را با C و تعداد مولکول دنا را با D نشان می‌دهیم. (شکل شماره ۲)



$$1n=1D(1C) \quad 1n=2D(2C) \quad 2n=4D(4C)$$

شکل ۲

در همانندسازی، تعداد کروموزوم افزایش پیدا نمی‌کند؛ بلکه کروماتیدها دو برابر می‌شوند.

گامت‌زایی (Gametogenesis)

گامت‌زایی به صورت کلی و بدون در نظر گرفتن جنسیت، شامل ۴ فاز است:

۱. منشأ و مهاجرت (Origin and migration)
۲. Mitosis
۳. Miosis
۴. تمایز (Differentiation)

Origin and migration

در هر سیکل ماهانه، یک تخمک از تخمدان آزاد و در لوله‌ی فالوپ مستقر می‌شود. حوالی روز ۱۴ سیکل ماهانه، اگر Coitus (آمیزش) رخ دهد، لقاح می‌تواند در لوله‌ی فالوپ اتفاق بیفتد. پس از لقاح، سلول تخم (Zygote) ایجاد می‌شود که اولین مرحله جنینی است.

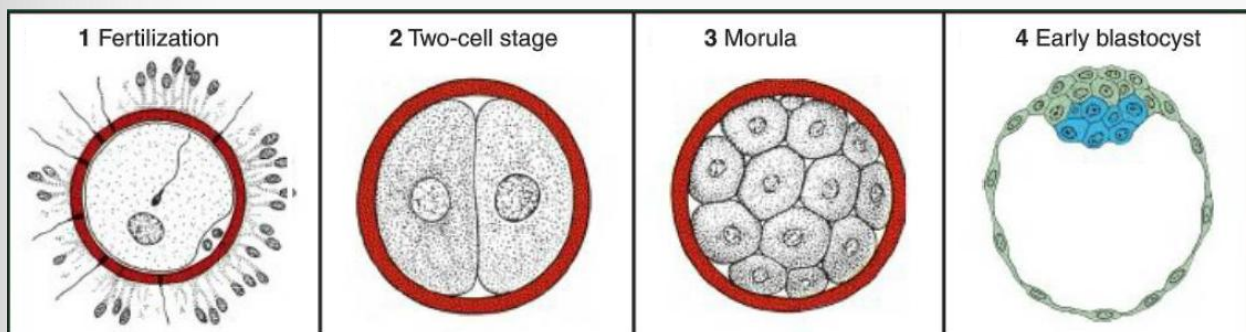
بلاستوسیست

تخم مرحله به مرحله میتوز انجام می‌دهد (بدون تغییر سایز جنین) و به ترتیب، تبدیل به توده‌هایی با ۲ سلول، ۴ سلول و ۸ سلول می‌شود.

❖ لانگمن: از زمانی که زیگوت شروع به تقسیم می‌کند تا زمانی که توده بلاستوسیست تشکیل می‌شود، مرحله Cleavage محسوب می‌شود.

❖ نکته: به هر یک از سلول‌های حاصل از تقسیم زیگوت (از مرحله ۲ سلولی تا مورولا) بلاستومر (Blastomere) می‌گویند. این سلول‌ها با هر تقسیم کوچک‌تر می‌شوند.

بعد از ۸ سلولی، توده‌ای با ۱۶ یا ۳۲ بلاستومر تشکیل می‌شود. این توده سلولی مورولا نام دارد. مورولا وارد حفره رحم (Uterine Cavity) می‌شود و سپس به بلاستوسیست (Blastocyst) تبدیل می‌شود. بلاستوسیست فرآیند لانه‌گزینی (Implantation) را آغاز می‌کند که در این فرآیند جنین در دیواره رحم مستقر می‌شود. (شکل ۴)



شکل ۴

بلاستوسیست اولیه شامل:

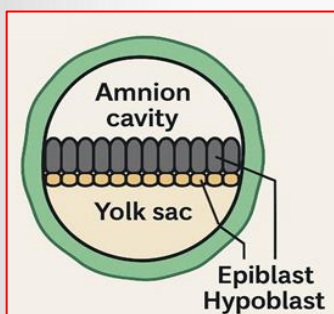
۱. توده سلولی درونی (Inner cell mass or embryoblast)

۲. توده سلولی بیرونی (Outer cell mass or trophoblast)

۳. جدار لقاحی (Zona pellucida)

❖ لانگمن: Zona pellucida پس از مدتی پاره شده و توده بلاستوسیست از آن خارج می‌شود.

روز ۶ توده مورولا وارد حفره رحم می‌شود و تبدیل به بلاستوسیست می‌شود. لانه‌گزینی از روز ۷ شروع می‌شود.



شکل 5

در هفته‌ی دوم که لانه‌گزینی اتفاق می‌افتد، تغییراتی در بلاستوسیت رخ می‌دهد: سلول‌های توده‌ی داخلی از حالت بی‌نظمی خارج شده و نظم پیدا می‌کنند و دو نوع سلول ایجاد می‌شود: سلول‌های استوانه‌ای و بلند (Epiblast) و سلول‌های مکعبی و کوتاه (Hypoblast). دو حفره ایجاد می‌شود: در سمت سلول‌های استوانه‌ای حفره آمنیون (Amnion cavity) و در سمت سلول‌های مکعبی (Yolk sac) (شکل 5).

توده‌ی سلولی خارجی نیز به دو لایه تقسیم می‌شود.

سلول‌های بدوی جنسی (PGC)

بعضی از سلول‌های لایه اپی بلاست به دلایل مولکولی متمایز شده (اعمال‌شون نسبت به سایر سلول‌ها متفاوت می‌شه) و به سلول‌های PGC (primordial germ cells) تمایز می‌یابند که origin یا جد گامت‌ها هستند.

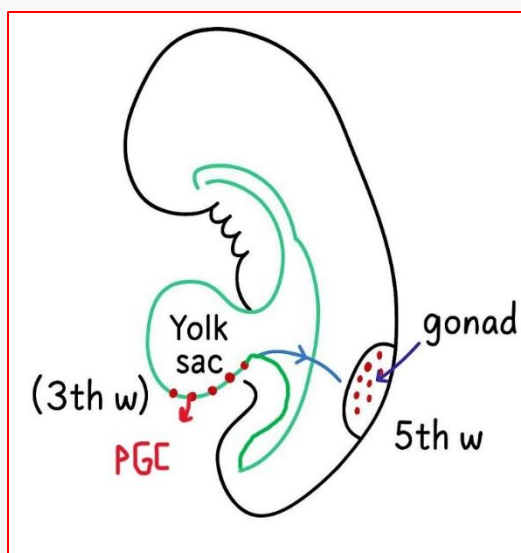
PGC: سلولی دیپلوئید و دارای 46 کروموزوم که جنسیت آن بستگی به زمان لقاح دارد که بسته به نوع اسپرم ورودی، مجموعه 46 کروموزومی XX (female) یا XY (male) تشکیل می‌شود.

○ نکته: جنس گامت‌ها از لایه اپی بلاست است.

از هفته دوم بعد از لقاح به مدت دو تا سه هفته به این علت که لایه اپی بلاست به سه لایه‌ی جنینی اکتودرم، مزودرم و آندودرم تبدیل می‌شود، PGC متمایز شده (مثل بچه‌ای که بزرگ شده و حالا باید بره سرخونه زندگیش) باید این لایه را ترک کند و به تخمدان یا بیضه برود. نحوه حرکت به صورت آمیبی و با کمک رشته‌های اکتین است (ECM به کمک فیبرونکتین‌هایش مانند جاده می‌شود تا این سلول‌ها با حرکت آمیبی خارج شوند).

مهاجرت اولیه: در ادامه سلول‌های PGC به صورت موقتی به کیسه زرده (Yolk Sac) وارد می‌شوند اما به این علت که کیسه زرده در ادامه از بین می‌رود، باید از آنجا هم خارج شود.

اگر در هفته پنجم از نمای لترال به جنین نگاه کنیم، شکل مقابل را مشاهده می‌کنیم که کمی شکل و شمایل انسان به خود گرفته است. (شکل 6)



شکل 6

● **نکته:** در شکل 6 قسمت سبز رنگ داخل جنین لوله گوارش و کیسه زرده (قسمت بادکنک مانند) است. کیسه زرده به صورت متصل به ناحیه بند ناف دیده می‌شود که تا هفته 10 الی 12 باقی می‌ماند و سپس از بین می‌رود.

مهاجرت ثانویه: طبق شکل سلول‌های PGC به کیسه زرده آمده‌اند اما با توجه به از بین رفتن این بخش آنها به سمت گوناد (gonad) منتقل می‌شوند و در هفته پنجم در آن جا به عنوان مقصد نهایی مستقر می‌شوند.

● **نکته:** گوناد یک لفظ خنثی به معنی تخمدان یا بیضه می‌باشد؛ اگر جنسیت مرد باشد بیضه (Testicle) و اگر زن باشد تخمدان (Ovary)

در شکل مقابل روده به سه بخش تقسیم شده که به ترتیب قسمت‌های پیشین، میانی و پسین نام‌گذاری می‌شوند. مهاجرت PGC به گوناد از بند پسین روده انجام می‌شود. این مهاجرت اتفاقی نیست و در مسیر آن، برخی عوامل مولکولی وجود دارند که باعث مهاجرت صحیح سلول‌های PGC به گوناد می‌شوند. سلول‌های PGC در سطح خودشان گیرنده‌هایی بیان می‌کنند که شناساگر (Detector) فاکتورهای هستند که از گوناد ترشح می‌شوند. گیرنده C-kit یکی از این شناساگرها است. این گیرنده برای بقا، تکثیر و مهاجرت صحیح سلول‌های PGC ضروری است. لیگاند این گیرنده عامل SCF (Stem cell factor) است. عامل SCF توسط سلول‌های مزانشیمی اطراف مسیر مهاجرت ثانویه ترشح می‌شود. در نتیجه سلول‌های PGC به سمت گوناد حرکت می‌کنند.

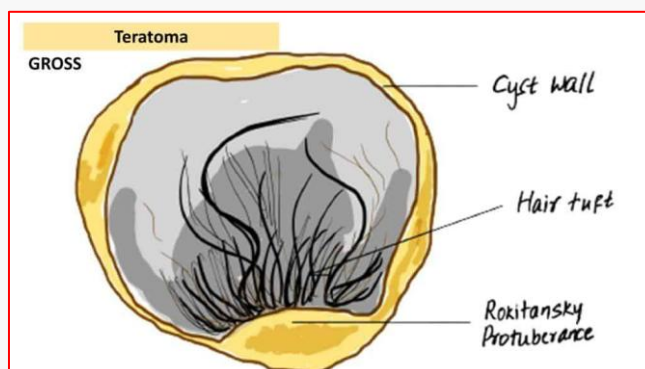
● **لانگمن:** گیرنده C-kit نوعی گیرنده تیروزین کیناز (Receptor tyrosine kinases) است.

● **نکته:** سلول‌های PGC درشت هستند و هسته ای درشت دارند. این سلول‌ها با رنگ آلکالین فسفاتاز (Alkaline phosphatase) مشخص می‌شوند و رنگ بنفش رنگ می‌گیرند. در حالی که سلول‌های بافت‌های اطراف نسبت به این رنگ واکنش نشان نمی‌دهند.

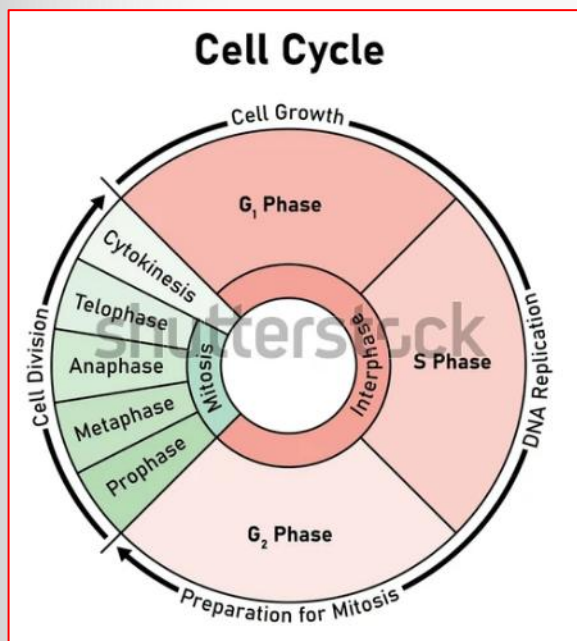
اگر گیرنده‌های سطح PGC درست بیان نشوند، سلول‌ها نمی‌توانند مقصد خود را تشخیص دهند که منجر به مهاجرت نابه‌جای PGC می‌شود. این امر باعث به وجود آمدن ناهنجاری تراتوما (Teratoma) می‌شود که به دو حالت است: BUCCOPHARYNGEAL: مهاجرت نابه‌جا به سمت دهان که باعث ایجاد توده‌های بادکنک مانند و بیرون زده از دهان جنین می‌شود. این توده تنفس نوزاد را بعد از تولد مختل می‌کند.

SACROCOCCYGEAL: مهاجرت نابه‌جا باعث ایجاد توده در ناحیه ساکرال (پشت مهره ساکروم) می‌شود. تراتوما منجر به ناباوری (بهترین حالت) و حتی مرگ می‌شود.

سلول‌های PGC، سلول‌هایی چندتوان یا پرتوان (Pluripotent) هستند. بنابراین وقتی کیسه ایجاد شده در تراتوما تشریح شود داخل آن‌ها ممکن است پوست، مو، ناخن، استخوان، عصب و... مشاهده شود زیرا PGC بنیادی هستند و به انواع سلول‌ها تمایز پیدا می‌کنند. (شکل 7)



شکل 7



شکل 8

میتوز

این سلول‌ها از هفته پنجم که در گوناد مستقر می‌شوند تا ماه پنجم به سرعت تکثیر می‌شوند تا تعدادشان به حدود 7 میلیون برسد که این همان گام دوم گامت‌زایی، یعنی میتوز است. به این دلیل که تعداد کروموزوم ثابت می‌ماند و فقط تعداد سلول‌های PGC افزایش می‌یابد.

به طور مثال در موش این تکثیر به صورتی بوده که از هفته 3 تا 5 این تعداد از 150 عدد به 2000 رسیده است.

چرخه سلولی: شامل G_1 , S, G_2 و تقسیم است. (شکل 8)

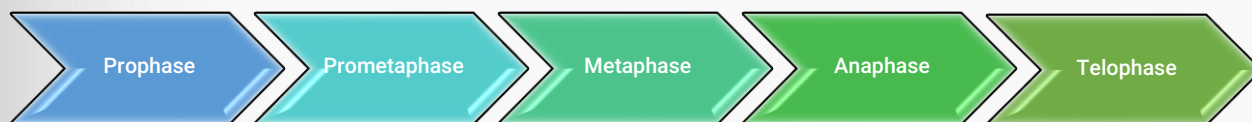
G_1 : رشد سلول و آماده‌سازی مقدمات سنتز

S: همانندسازی دنا

G_2 : ادامه سنتز

نکته: در چرخه سلولی چک پوینت‌هایی وجود دارند که در صورت وجود اختلال آن را اصلاح می‌کنند.

مراحل میتوز (نمودار 2):



نمودار 2

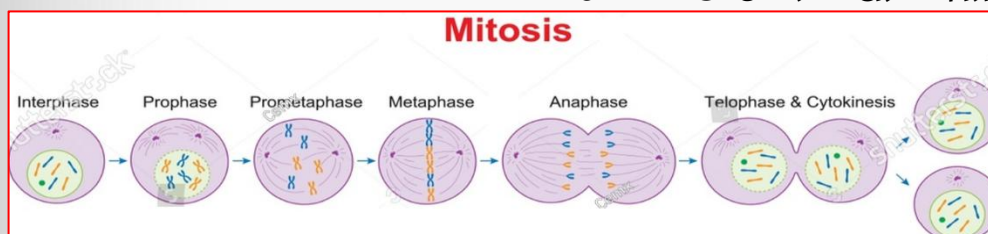
پروفاز: در این مرحله کروموزوم‌ها به خوبی دیده نمی‌شوند و نخ‌های شکل هستند. غشای هسته شروع به پاره شدن می‌کند. سانتیریول‌ها شروع به حرکت به سمت قطبین می‌کنند و بین آن‌ها دوک میتوزی شروع به تشکیل می‌کند.

پرومتافاز: در این مرحله می‌توان کروموزوم‌های فشرده را مشاهده کرد. سانتیریول‌ها کاملاً در قطبین قرار گرفته‌اند و دوک‌های میتوزی به طور کامل ساخته شده‌اند.

متافاز: همه کروموزوم‌ها در استوای سلول قرار می‌گیرند و به دوک تقسیم متصل می‌شوند.

آنافاز: سانترومر شکاف برمی‌دارد و هر کدام از کروموزوم‌های دختری به یک قطب کشیده می‌شوند (دوک تقسیم کوتاه می‌شود).

تلوفاز: در این مرحله با تشکیل حلقه انقباضی توسط رشته‌های اکتین، سیتوکینز آغاز می‌شود. غشای هسته مجدداً تشکیل می‌شود و کروموزوم‌ها شروع به باز شدن می‌کنند. (شکل 9)

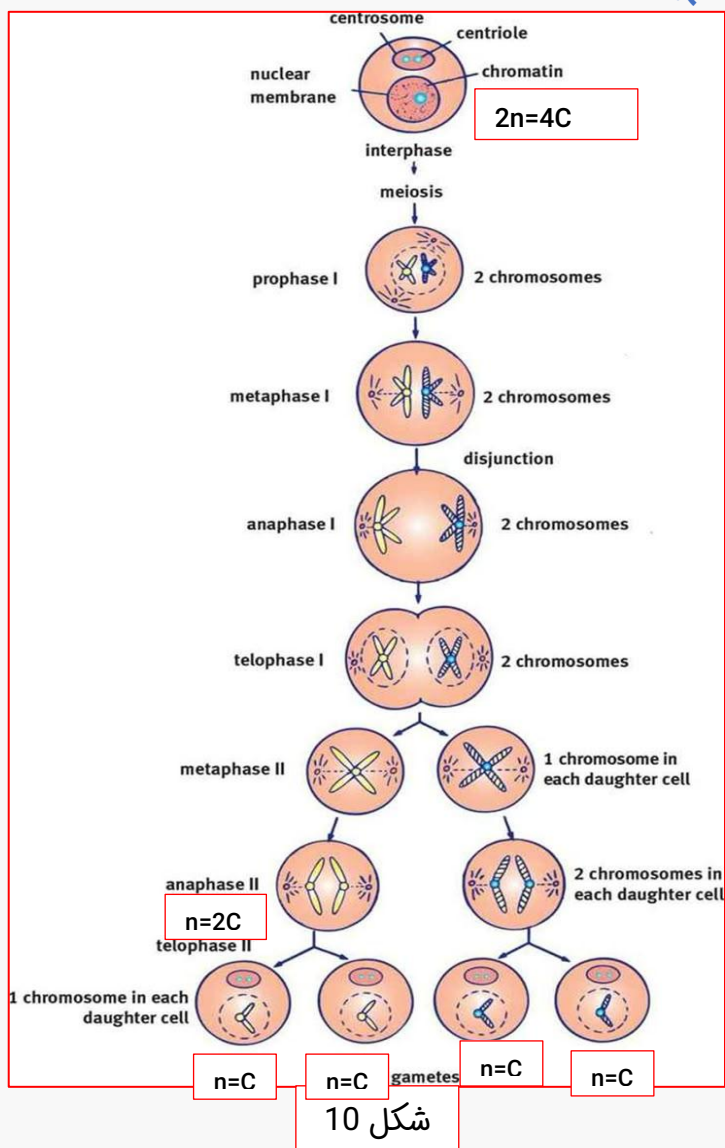


شکل 9 (7)

- نکته: در پایان میتوز، سلول‌های دختر نیز به همان تعداد سلول مادر کروموزوم دارند (n ثابت و D نصف می‌شود).
- نکته: دوک تقسیم از جنس میکروتوبول است.
- نکته: سلول‌های PGC در حین حرکت و نیز پس از مستقر شدن، تقسیم میتوز انجام می‌دهند.

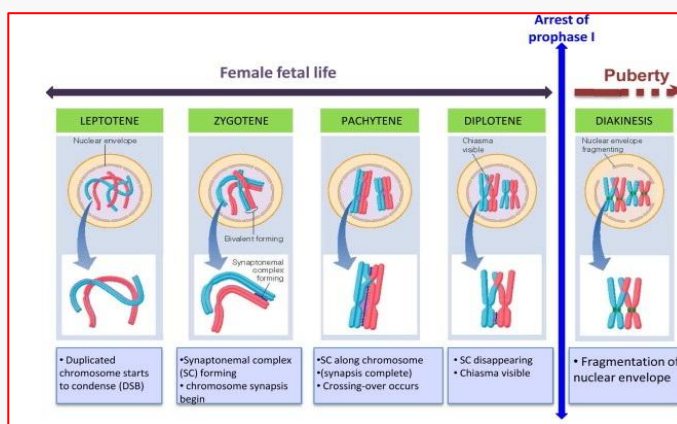
میتوز

میتوز 1 (شکل 10):



دارای 2 هدف است: کاهش کروموزوم و نوترکیبی (مهم تره!)

پروفاز 1: پروفاز میوز 1 در واقع مرحله‌ای طولانی است که خود به 4 قسمت تقسیم می‌شود. (شکل 11)



شکل 11

نکته: عمده اطلاعات ما از جزئیات تقسیم میوز، از مطالعات انجام شده بر روی خرز، سرخس و زبرا ماهی کسب شده و به ندرت روی میوز پستانداران تحقیق انجام شده است.

مراحل پروفاز 1 :

از بین 5 مرحله پروفاز میوز 1، مرحله دیپلوتن (Diplotene) از همه مراحل مهم تر است. همچنین این مرحله طولانی ترین مرحله در بین مراحل میوز است. دقت داشته باشید که تنها مرحله ای که جزئیات آن برای ما مهم است، همین مرحله می‌باشد.

در این مرحله از میوز، اتفاقی متفاوت از میتوز رخ می‌دهد؛ به این صورت که کروموزوم‌های همولوگ با هم جفت می‌شوند (pairing) به این معنا که کاملاً به هم نزدیک شده و یک کمپلکس پروتئینی به نام Synaptonemal Complex Protein بین آن‌ها تشکیل می‌شود.

نکته: از بین پروتئین‌های Synaptonemal Complex Protein تا به حال، تنها 4 پروتئین کشف شده است: Synaptonemal 4/3/2/1 Complex Protein.

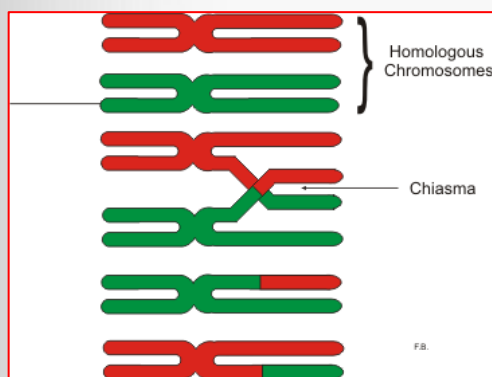
پروتئین‌های این کمپلکس، قسمت‌هایی از کروموزوم‌های پدری و مادری را برش داده، حمل کرده و در جای جدید نصب می‌کنند. (کراسینگ اور) این اتفاق در 30 تا 40 نقطه از هر کروموزوم صورت می‌گیرد. در نتیجه کراسینگ اور نوترکیبی به وجود می‌آید.

نکته: عامل ایجاد تفاوت در طبیعت همین نوترکیبی است که باعث تفاوت ژنتیکی حتی در افراد یک خانواده می‌شود.

نکته خارج از کلاس: کراسینگ اور بین کروموزوم X و Y که همولوگ نیستند هم تا حدی که در عملکرد آنها اختلال ایجاد نکند، انجام می‌شود.

بعد از انجام شدن نوترکیبی (recombination) کروموزوم‌ها، در انتهای مرحله دیپلوتن، پس از تجزیه کمپلکس Synaptonemal

ممکن است کروموزوم‌ها با یکدیگر تقاطع داشته باشند و ساختاری X مانند ایجاد کنند که به این ساختار کیاسما می‌گوییم. (شکل 12)



شکل 12

در جنین مونث، اووسیت های اولین در پایان مرحله دیپلوتن متوقف شده و ممکن است تا 50 سال در همین مرحله متوقف بماند و Pro long prophase را ایجاد کند. پس از بلوغ، در هر دوره ماهیانه یکی از اووسیت های اولیه، تقسیم میوز خود را ادامه می دهد. (شکل 11)

در نهایت، هر کروموزوم وارد یک سلول می شود و در نتیجه طی میوز 1، دو سلول ایجاد می شوند و تعداد مجموعه های کروموزومی سلول مادری در سلول دختری نصف می شود ($n=2c$).

میوز 2 (شکل 10):

دارای یک هدف است: کاهش مقدار مولکول DNA
در نهایت 4 سلول ایجاد می شوند که هر کدام نصف سلول مادری کروموزوم و مولکول DNA دارند. ($n=c$)

میوز در جنس مذکر و مونث

میوز در جنس مذکر به صورت کامل بعد از بلوغ اتفاق می افتد، اما در جنس مونث میوز تا مرحله دیپلوتن پروفاز 1 قبل از تولد انجام می شود، سپس متوقف شده و بقیه مراحل میوز پس از بلوغ انجام می شوند. (شکل 10)

علت شروع میوز در جنس مونث:

در تخمدان (Ovary) فاکتوری به نام رتینوئیک اسید (مشتقات ویتامین A که در بیضه هم هست) توسط فاکتوری به نام Stra8 باعث شروع میوز می شود. اما در بیضه، سلول سرتولی با فاکتور پروستاگلاندین دی 3 (PGD3) از عملکرد رتینوئیک اسید جلوگیری می کند و اجازه شروع میوز را نمی دهد. (نحوه جلوگیری از ادامه میوز در جنین مونث در جلسات بعدی تدریس خواهد شد.)

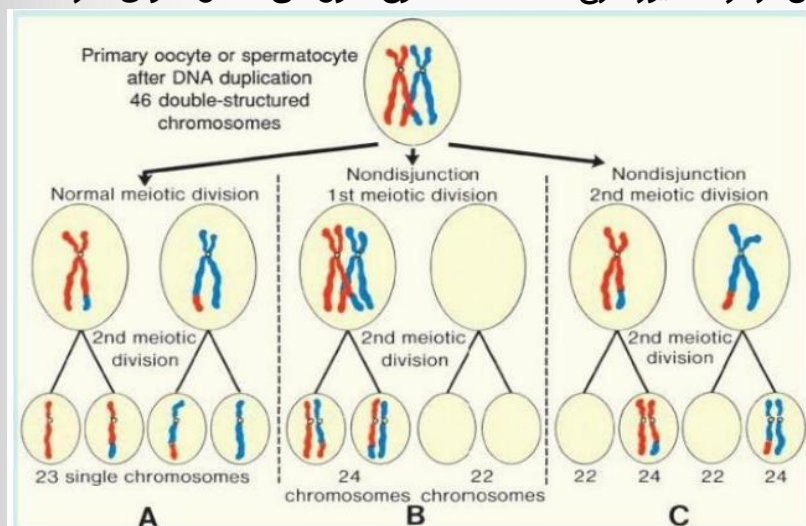
تفاوت دیگری که در میوز دو جنس وجود دارد این است که در جنس مذکر هر 4 سلول حاصل از میوز عملکردی اند (گامت) اما در جنس مونث فقط یکی از سلول ها عملکردی (Mature oocyte) است و 3 تای دیگر گویچه قطبی (Polar body) هستند.

جدا نشدن کروموزوم ها در میوز

جدا نشدن کروموزوم ها (Aneuploidy) هم می تواند در میوز 1 رخ دهد و هم در میوز 2 (شکل 13)

در شکل 13-A هر دو تقسیم میوز به درستی انجام شده اند.

در شکل 13 برای راحتی بقیه کروموزوم ها نشان داده نشده اند. برای مثال در شکل 13-B اگر دو کروموزوم را کروموزوم 1 در نظر بگیریم (در میوز 1 تقسیم درست انجام نشده) دسته ای از سلول ها کروموزوم شماره 1 را ندارند و 22 کروموزوم دارند (Monosomy) و دسته ای دیگر 2 کروموزوم شماره 1 دارند که در مجموع می شود 24 کروموزوم (Trisomy). تفاوت شکل 13-C این است که جدا نشدن در مرحله میوز 2 رخ داده است. اما نوع سلول های حاصل تفاوتی ندارد.



(10)

شکل 13



Down syndrome

اگر این سلول‌ها را تخمک در نظر بگیریم، اگر اسپرم 23 کروموزومی (Euploidy) با تخمک 24 کروموزومی (Aneuploidy) لقاح بدهد، سلول 47 کروموزومی می‌شود (Trisomy) و اگر با تخمک 22 کروموزومی لقاح بدهد سلول 45 کروموزومی می‌شود (Monosomy). سندروم داون در 95% مواقع ناشی از اختلال در میوز است (که 75% مربوط به میوز در مادر می‌باشد).



شکل 14 - کودک مبتلا به سندروم داون

در زنانی که زیر 24 سالگی باردار می‌شوند، احتمال تولد نوزاد مبتلا به سندروم داون 1 در 2000 است. این عدد در زنان 35 ساله 1 در 300 و در زنان 40 سال به بالا 1 در 100 است.

علت: میوز در جنس مونث از قبل از تولد آغاز می‌شود؛ در نتیجه هر چه قدر دیرتر بارداری رخ دهد آن سلول‌ها بیشتر تحت استرس، مواد شیمیایی، دارو و... قرار می‌گیرند و مکانیسم‌های دفاعی بدن برای رفع اختلالات کروموزومی ضعیف می‌شود.

نشانه‌های سندروم داون (شکل 14): چشم کشیده (بادامی شکل)، بینی تخت و پهن، به علت چانه کوچک زبان‌شان اکثراً بیرون است، موهای لخت و چین‌های کف دست (Creaseb) یا یک عدد است یا دو خط موازی است. (شکل 15) اکثر این افراد خیلی زود دچار آلزایمر می‌شوند و IQ پایینی دارند. دچار لوسمی (کم خونی)، اختلال در غده تیروئید، اختلال در قلب (دیواره بین دهلیز ناقص) می‌شوند و به همین علت اغلب زیر 35 سال فوت می‌کنند.



شکل 15

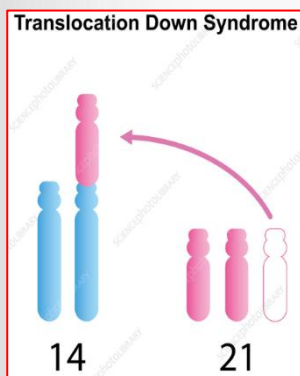
❶ نکته: افراد مبتلا به سندروم داون عقیم نیستند.

4% از موارد ابتلا به سندروم داون، از نوع Translocation می‌باشد که در

این حالت کروموزوم 21 اضافی (کروموزوم 21 یکی از کوچک‌ترین

کروموزوم‌ها است) به کروموزوم دیگری (معمولاً 13، 14 یا 15) متصل می‌شود که در کاریوتیپ مشخص است. (شکل 16) در کاریوتیپ این افراد 2 کروموزوم 21 (نرمال) و یک کروموزوم 14 بلندتر از کروموزوم 14 دیگر است. این نوع سندروم داون، علاوه بر کروموزوم 21، در فعالیت کروموزوم 14 نیز اختلال ایجاد می‌کند.

1% باقی مانده از موارد ابتلا به سندروم داون ناشی از میتوز است. (موزائیسیم) به این معنا که در کاریوتیپ آن‌ها تعدادی از سلول‌ها نرمال هستند و تعدادی دیگر نرمال نیستند. این افراد نسبت به بقیه افراد مبتلا به سندروم داون از وضع بهتری برخوردار هستند؛ آیکو بالاتر و احتمالاً تجربه زندگی معمولی‌تر.



شکل 16

Edwards syndrome



شکل 17

افراد مبتلا سندروم اردوارد یا تریزومی کروموزوم 18، نهایت یک ماه تا یک سال بعد از تولد زنده می‌مانند. چند انگشتی، انگشتان به هم چسبیده، چانه کوچکتر از معمول، گوش‌های پایین‌تر از حد نرمال، اختلالات قلبی عروقی از ویژگی‌های این ناهنجاری می‌باشد. (شکل 17)

لانگمن: جنین‌های مبتلا به این ناهنجاری، استخوان‌های رادیوس و اولنا یا وجود ندارند یا به صورت ناقص و کامل رشد نیافته (Hypoplasia) وجود دارند.

Patau syndrome

جنین‌های مبتلا سندروم پاتائو یا تریزومی کروموزوم 13، نهایتاً 1 ماه بعد از تولد زنده می‌مانند. (اگر قبل از تولد نمیرند). عدم تشکیل چشم، یک نیمکره ای بودن مغز، ناهنجاری‌های قلبی عروقی، شکاف کام و لب (Cleft) از ویژگی‌های این ناهنجاری می‌باشد. (شکل 18)



شکل 18

Klinefelter syndrome

افراد مبتلا به سندروم کلین فلتر (Klinefelter syndrome) دارای کاربوتیپ XXY هستند. یکی از کروموزوم های X این افراد غیر فعال (Barr body) است. این افراد قد نامتناسب و بلندی دارند؛ به صورتی که نیمه تحتانی بدن از نیمه فوقانی بسیار بلندتر است. (پا های بسیار بلند)

پستان های بزرگ (استروژن بالا)، بیضه های کوچک و آلت تناسلی نرمال از دیگر نشانه های ظاهری این سندروم است. (شکل 19) نتایج نمونه برداری بیضه در این سندروم نشان می دهد که لوله های اسپرم ساز بسیار کم هستند و یا اصلا وجود ندارند. (تستسترون کم)

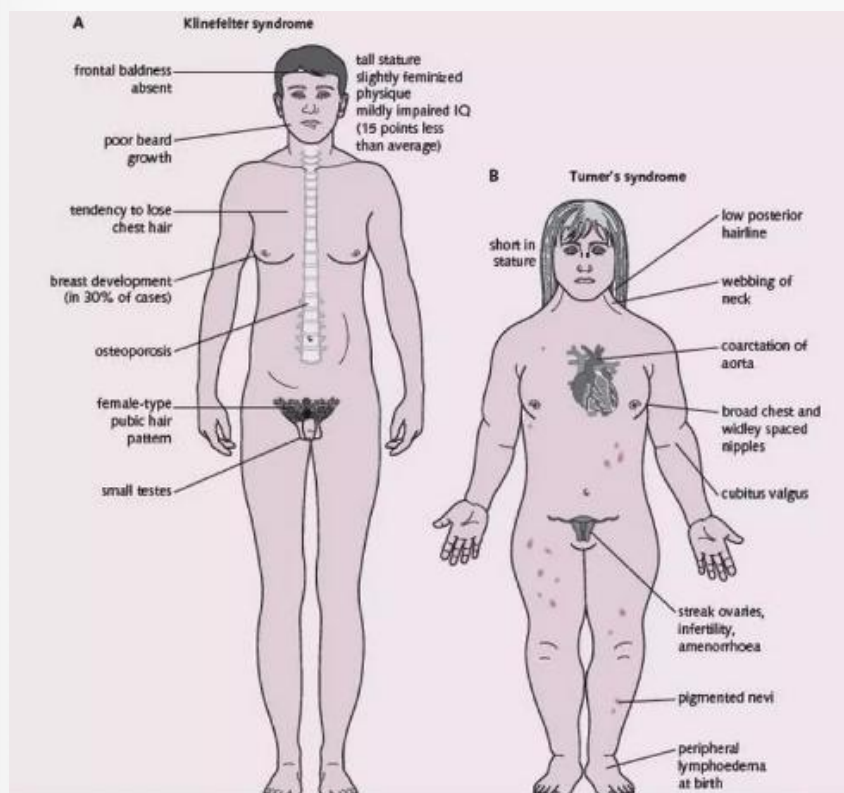
افراد مبتلا به این سندروم اختلال در قوه تکلم دارند و از آیکوی پایینی برخوردارند. بالاترین حد آیکوی در این افراد در حد Borderline (71 تا 84) است.

❶ نکته: افراد مبتلا به این سندروم ممکن است تا زمان ازدواج متوجه بیماری خود نشوند. اغلب این افراد بعد از ازدواج با مشکل ناباوری به پزشک مراجعه کرده و متوجه بیماری خود می شوند.

Turner syndrome

سندروم ترنر یا مونوزومی کروموزوم X، تنها نوع مونوزومی ای است که توانایی حیات پس از تولد در افراد مبتلا به این سندروم وجود دارد. 98% جنین های مبتلا به ترنر می میرند و فقط 2% از آنها متولد می شوند.

❶ نکته: مونوزوم برخلاف تریزومی، در اغلب مواقع منجر به مرگ می شود. گرده پره ای شکل، فاصله زیاد نوک پستان ها (سینه پهن)، تخمدان تحلیل رفته و بدون اووژنیز و بدون سیکل ماهیانه، ناقص بودن رحم و واژن، آیکوی پایین از ویژگی های این سندروم است. (شکل 19)



شکل 19



نمونه سوالات

1- تعیین جنسیت جنین در کدام مرحله از زندگی داخل رحمی اتفاق می افتد؟

1) Cleavage

2) Morula

3) Fertilization

4) Gastrula

جواب: گزینه ۳

منبع: علوم پایه اسفند ۹۹

2- در مرحله گاسترولا محل قرارگیری سلول های زایای بدوی کدام است؟

1) دیواره کیسه زرده

2) لایه اپی بلاست

3) گناد در حال تمایز

4) مزانتز پستی

جواب: گزینه ۱

منبع: علوم پایه خرداد ۱۴۰۰

3- منشأ سلول های زایای آغازین (Primordial Gem Cells) کدام است؟

1) هیپوبلاست

2) مزودرم

3) اپی بلاست

4) ستیغ عصبی

جواب: گزینه ۳

منبع: علوم پایه شهریور ۱۴۰۰

4- بلاستوسیت در کدام روز شروع به نفوذ به داخل اندومتر میکند؟

۴۱)

۶۲)

۹۳)

۱۲۴)

جواب: گزینه ۲

منبع: علوم پایه شهریور ۱۴۰۳

5- کدام یک از موارد زیر در روز هشتم تکوین رویان تشکیل می شود؟

1) حفره آمنیون

2) حفره کوریون

3) پرزهای ثانویه

4) کیسه زرده

جواب: گزینه ۱

منبع: علوم پایه شهریور ۱۴۰۳

6- اولین علائم تمایز (Diffrentiation) در جنین انسان در کدام مرحله شروع میشود؟

1) زیگوت دوسلولی

2) زیگوت چهارسلولی

3) زیگوت ۸ سلولی

4) بلاستوسیت

جواب: گزینه ۳

منبع: آزمون بلوک بافت و تکوین مهر ۱۴۰۲

7- در روز 8 جنینی تمام موارد زیر در جنین شکل گرفته است، به جز:

1) Amnioblast

2) Amnion Cavity

3) Yolk Sac

4) Syncytiotrophoblast

جواب: گزینه ۳

منبع: آزمون بلوک بافت و تکوین مهر ۱۴۰۲

8- فاکتوری که منجر به مهاجرت درست و هدایت سلول های PGC میشود از کجا ترشح میشوند؟

1) gonad

2) Yolk Sac

2) Mid gut

4) هیپ کددام

جواب: گزینه ۱

منبع: تالیفی

9- بازوی بلند کروموزوم با کدام علامت نشانه گذاری میشود؟

p1

q2

c3

d4

پاسخ 2

10- از لحظه لقاح تا ایجاد بلاستوسیست حدودا چند روز زمان لازم است؟

۱) ۷ روز

۲) ۱۴ روز

۳) ۳ روز

۴) ۴ روز

پاسخ ۱

11- کدامیک از سلول های زیر در مجاورت yolk قرار میگیرد؟

۱) fulicular cell

۲) aminoblast

۳) epiblast

۴) hypoblast

پاسخ ۴

12- سلول PGC به کدام رنگ آمیزی مثبت است؟

۱) الکالین فسفاتاز

۲) اسید فسفاتاز

۳) H&E

۴) هیستوشیمیایی

پاسخ ۱

13- عدم مهاجرت درست سلول های PGC منجر به چه پدیده‌ای میشود؟

۱) تومور

۲) تراتوم

۳) اسپینا بیفیدا

۴) آنیوپلوئیدی

پاسخ ۲

14- کراسینگ آور در کدام مرحله از پروفاز رخ می دهد؟

۱) leptotene

۲) zygotene

۳) pachytene

۴) diplotene

پاسخ ۳

15- سلول Spermatid round با کدام یک از سلول های زیر معادل است؟

۱) سلول فولیکولار

۲) تخمک

۳) اووسیت اولیه

۴) اووسیت ثانویه

پاسخ ۲

16- کدام کروموزوم نقش در تعیین جنسیت دارد؟

۱) ۱

۲) ۱۶

۳) x

۴) y

پاسخ ۴



گامتوژنز 2- جلسه 2

فهرست:

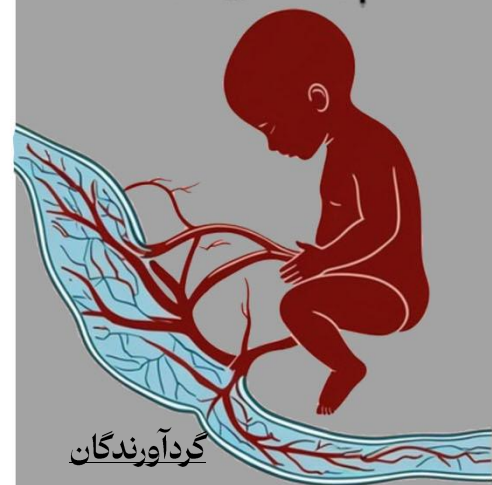
- بیشتر بدانید (Bar Body)
- یادآوری جلسه قبلی
- سندروم پرادر ویلی
- سندروم آنجلمن
- اثرگذاری ژنومی (Genomic Imprinting)
- گام چهارم گامتوژنز
- سوالات



فیلم کلاس



143
TUMS



گردآورندگان

تایپیست ها

کیانا عبدالحی

سارا صادقی

لعیا آسترکی

پریسا انصاری فرد

ویراستاران علمی

سر ویراستار

بنیامین مهدی خانی

ویراستار

فاطمه بگماز

ویراستار ادبی

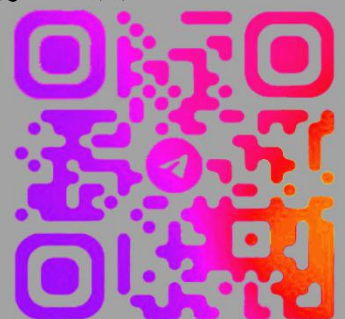
ملیکا مختاری

نمونه سوالات

مائده کارزاری

تدوین گر

ایلیا مقتدری

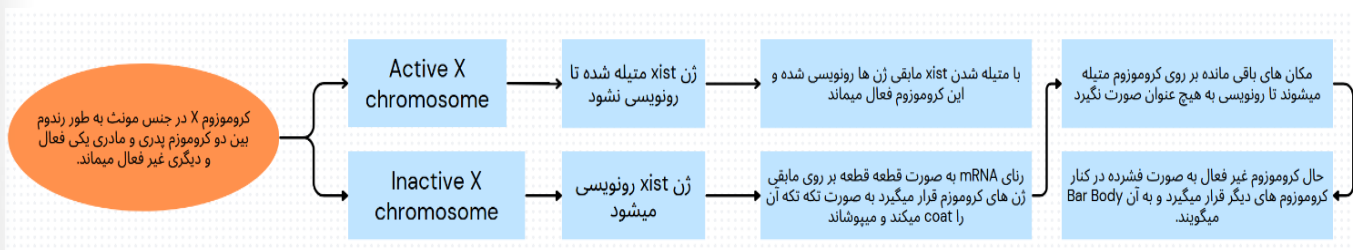
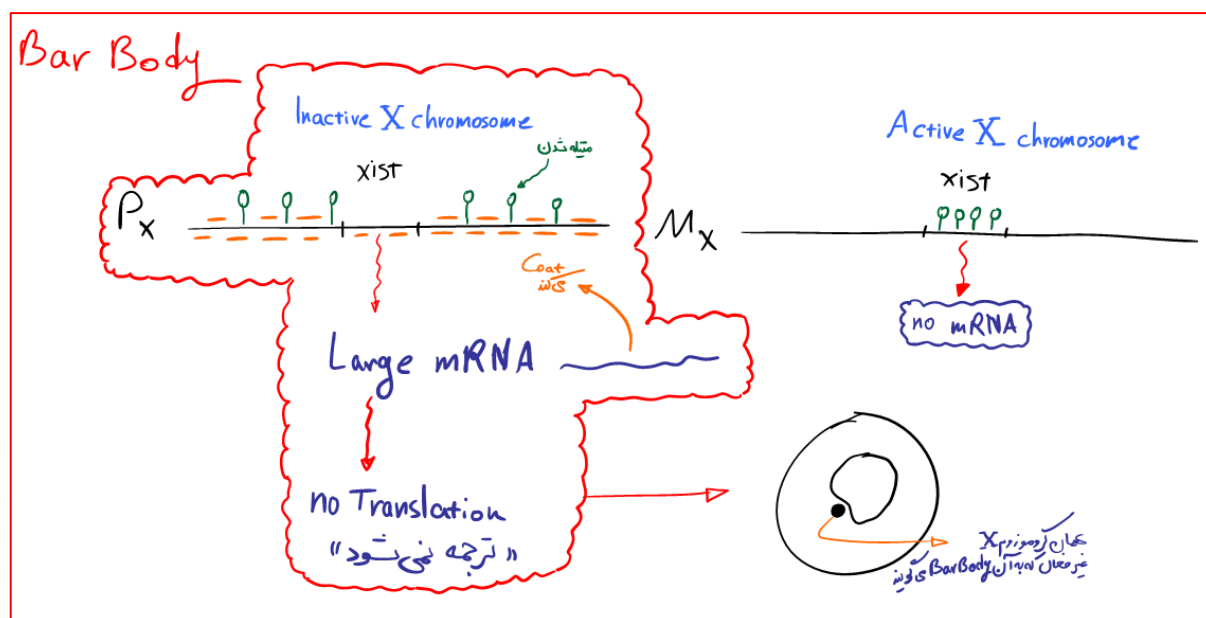


Bar Body (بیشتر بدانید)

در بانوان به صورت رندوم یا کروموزم X مادری یا کروموزم X پدری بیان می‌شود. بر روی کروموزم، توالی ژنی به نام Xist وجود دارد که اگر قرار بر غیر فعال شدن کروموزوم باشد از روی آن Large mRNA رونویسی شده اما برخلاف mRNAهای دیگر ترجمه نمی‌شود؛ بلکه بر روی کروموزوم X تکه تکه شده و آن را coat (میپوشاند) می‌کند. پوشانده شدن DNA عملی پیوسته نیست و در قسمت‌هایی که Coat شدن رخ نداده است، متیلاسیون رخ می‌دهد. هرچند بازهم نقاط کوچکی تحت عنوان سودو ژن ممکن است بیان شوند.

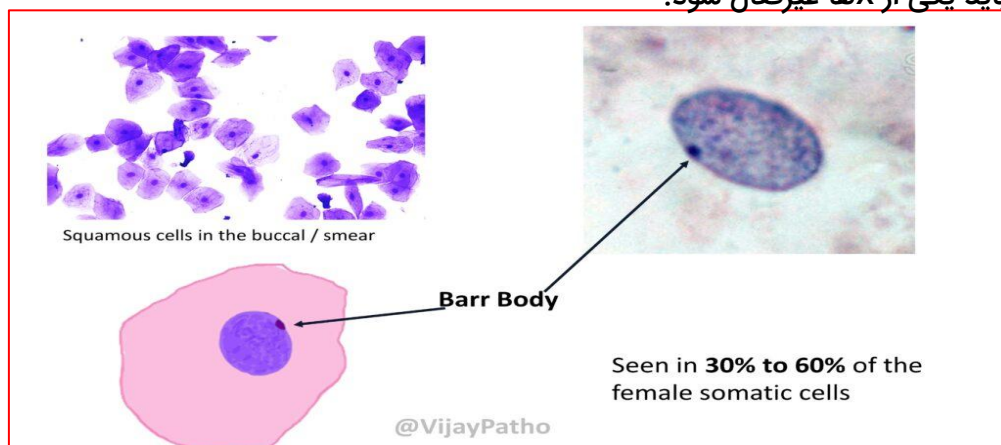
نکته: با عمل آنزیم متیل ترانسفراز (بیشتر در نواحی CpG1)، متیلاسیون رخ داده و باعث می‌شود که آنزیم رنابسپاراز نتواند روی ژن قرار بگیرد و Transcription انجام دهد. در نتیجه این ژن OFF است. کروموزوم X غیرفعال، Barr body نام دارد که به صورت نقطه‌ای کوچک در کنار هسته بازوفیل قابل مشاهده است.

در صورتی که قرار بر فعال شدن کروموزوم باشد، بخش Xist در کروموزوم X متیله شده. بنابراین Large mRNA ساخته نشده و مابقی ژن‌ها بیان می‌شوند.



کروموزوم جنسی خانمها XX می باشد که یکی از این X ها غیرفعال است. این موضوع برای خانمهای نرمال صدق می کند. برای مثال فرد مبتلا به سندروم ترنر داری 45 کروموزوم است؛ یعنی کروموزوم X ای که barr body است را ندارد؛ یا مردان مبتلا به سندروم کلاین فلتر به دلیل داشتن X اضافه دارای barr body هستند.

باربادی ساختاری کوچک و تیره رنگ است که در هسته سلولها دیده می شود و نماینگر یکی از کروموزومهای X غیرفعال است. در اکثر موارد، این ساختار در حاشیه هسته قرار دارد؛ هرچند در برخی موارد ممکن است در بخشهای دیگر هسته نیز مشاهده شود؛ حتی گاهی در نزدیکی هسته نیز دیده می شود. این ساختارها در افرادی که بیش از یک کروموزوم X دارند (مانند خانمها با کروموزومهای XX)، دیده می شود. بنابراین همین که نام barr body می آید، باید دانست که گستره خونی مورد مطالعه در حالت طبیعی مربوط به جنس مونث است و مربوط به X غیرفعال می باشد؛ چرا که در جنس مذکر سالم این ساختار اصلاً معنی ندارد. در سندروم کلاین فلتر کروموزومهای جنسی فرد شامل XXY است و فرد مذکر است. برای این جنس تنها یک کروموزوم جنسی X نیاز است و فرد چون دو کروموزوم جنسی X دارد، پس باید یکی از X ها غیرفعال شود.

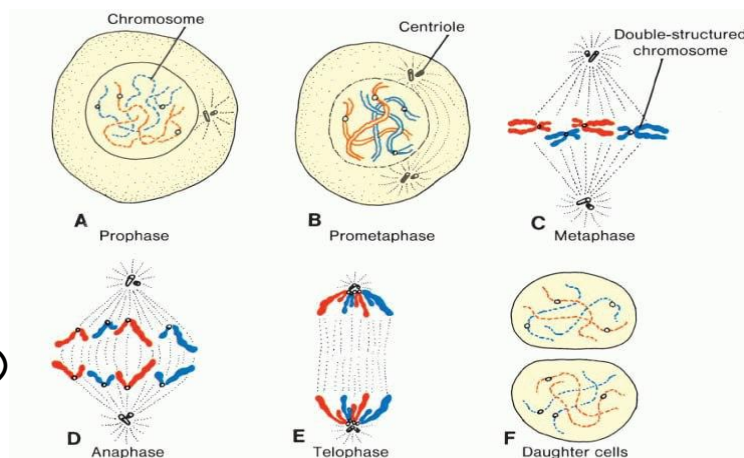


یادآوری جلسه قبلی

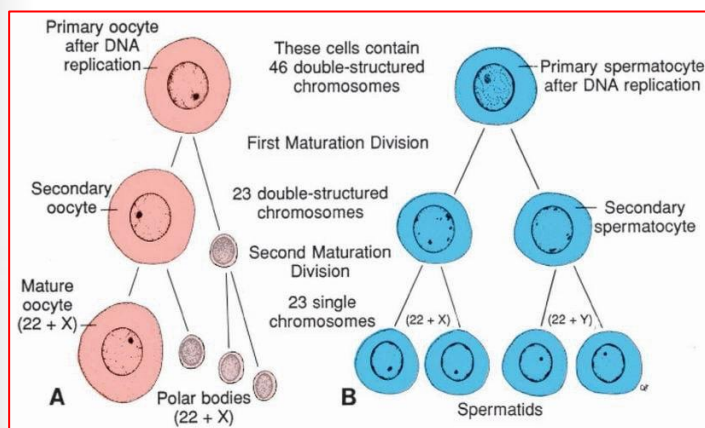
در گامتوژنز، سلولهای PGC از سلولهای اپی بلاست منشأ گرفته و دوبار مهاجرت می کنند:

- در مهاجرت اولیه به دیواره کیسه زرده (Yolk Sac) می روند.
- در مهاجرت ثانویه به gonad وارد می شوند.

سلولهای PGC در طول مسیر تقسیمهای میتوزی انجام می دهند و سلولهای دختری با تعداد برابر کروموزوم ساخته می شوند.



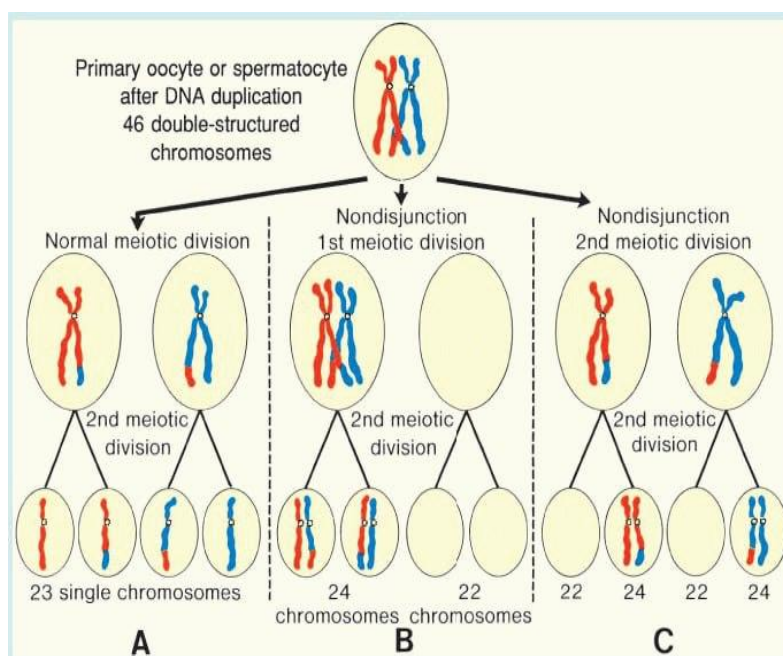
در تقسیم میوز جفت شدن کروموزومها¹، کراسینگ اور²، کمپلکس سیناپتونمال³ و نوترکیبی⁴ را داریم. میوز دارای دو مرحله تقسیم است؛ در تقسیم اول کاهش تعداد کروموزومها و در تقسیم دوم کاهش مقدار DNA را داریم. در نهایت چهار سلول به دست می‌آید.



میوز در جنس مذکر و مونث تفاوت‌هایی دارد. در جنس مذکر، کل پروسه پس از بلوغ اتفاق می‌افتد و چهار سلول به دست آمده از میوز، کاملاً برابر و دارای عملکرد می‌باشند. در جنس مونث، بخشی از این پروسه در دوران جنینی و ادامه آن بعد از بلوغ رخ خواهد داد. همچنین در جنس مونث از چهار سلول به دست آمده، تنها یکی از آنها دارای

عملکرد است و بقیه سلول‌ها، سیتوپلاسم کمی داشته و عملکردی ندارند که به آنها جسم قطبی⁵ می‌گوییم.

در حالت عادی، تمامی گامت‌ها باید هاپلوئید (n) باشند. گاهی در میوز یک یا میوز دو، عدم انفصال صورت می‌گیرد و در نتیجه نامتعادل بودن کروموزومی خواهیم داشت که باعث تریزومی⁶ و یا مونوزومی⁷ خواهد شد.



¹ Pairing

² Crossing over

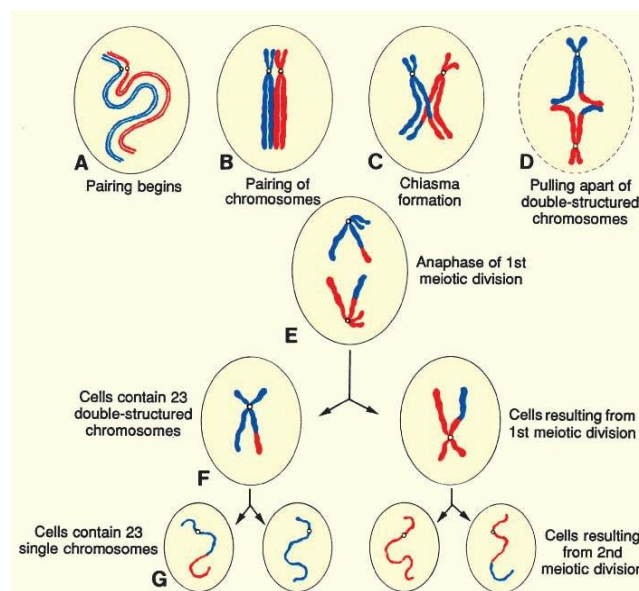
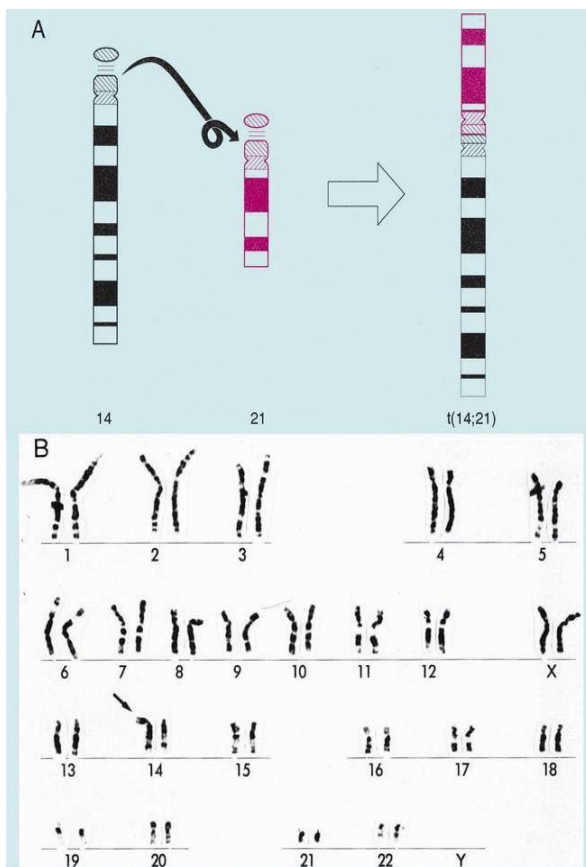
³ synaptonemal complex

⁴ Recombination

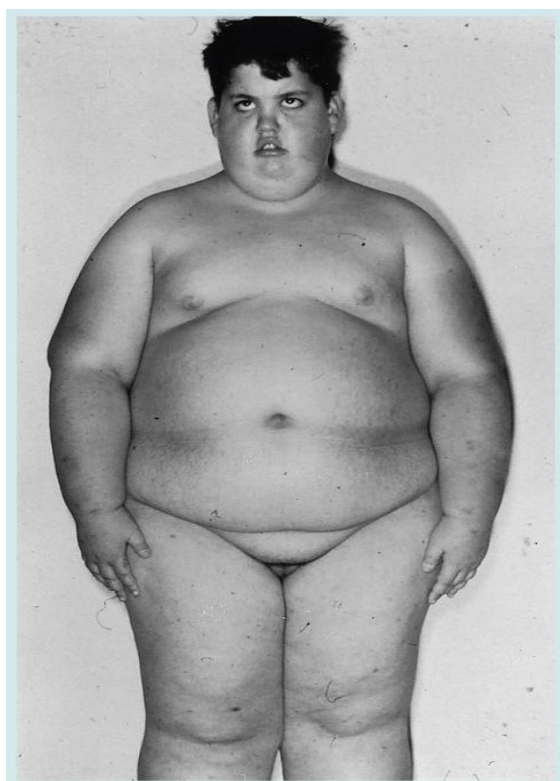
⁵ Polar body

⁶ trisomy

⁷ monosomy



سندروم پرادر ویلی



اختلال ناشی از جهش ژنی کروموزوم شماره 15 پدری است که کروموزوم مادری نتوانسته جهش را جبران کند. مبتلایان، پسرانی (استاد ذکر کرده در پسران مشاهده میشود اما این سندرم در هر دو جنس به یک اندازه مشاهده شده اما در پسر ها زودتر شناسایی میشود به علت عدم نزول بیضه ها) بسیار چاق و فربه و دارای ناتوانی ذهنی هستند. بیضه‌هایشان نزول نکرده و در کیسه بیضه وجود ندارند؛ بلکه در شکم و یا کانال اینگوئینال آن‌ها قرار گرفته است.

سندروم آنجلمن:



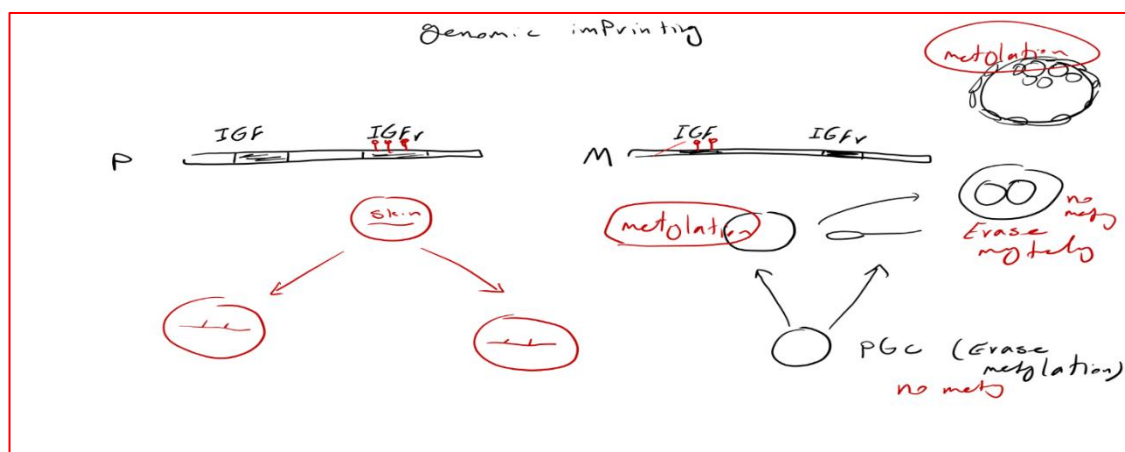
اختلال ناشی از جهش ژنی کروموزوم شماره 15 مادری است که کروموزوم پدری نتوانسته جهش را جبران کند. مبتلایان دخترانی هستند با عقب افتادگی ذهنی که بدون دلیل می‌خندند. افراد مبتلا از لحاظ ظاهری نشانه خاصی ندارند؛ برای همین تشخیص کیس‌ها ممکن است کمی پیچیده باشد.

اثرگذاری ژنومی (Genomic Imprinting)

زمانی که فرد احساس گرسنگی می‌کند، باید انسولین ترشح شود؛ در این حالت هردو کروموزوم مادری و پدری که ژن تولید انسولین را دارند، فعال می‌شوند؛ یعنی اگر این ژن مربوطه در حالت سیری متیله باشد، به هنگام گرسنگی دمتیله می‌شود و بیان ژن اتفاق می‌افتد تا انسولین در بدن افزایش یابد و دوباره ژن متیله می‌شود؛ یعنی به طور مداوم بسیاری از ژن‌های ما بسته به نیاز بدن خاموش و روشن می‌شوند. این یکی از مکانیسم‌های بسیار پیچیده در بدن است که تلاش می‌شود حتی برای درمان سرطان نیز از این مکانیسم بهره‌گیری شود. داروهایی ساخته شده است که با تلاش بر این است که با استفاده از این داروها متیلاسیون ژن را تحت کنترل گرفته و مانع تکثیر سلول سرطانی شوند. تا زمانی که سلول سالم است، این تغییر وضعیت ژن از حالت خاموش به روشن و بالعکس به صورت اتوماتیک انجام شود. سندروم انجل من و پرادر ویلی نیز با اثرپذیری ژنی بوجود آمده‌اند. در بعضی از ژن‌های دو آللی، در دوران جنینی یکی از آلل‌ها برای همیشه متیله می‌شود و دیگر خاموش و روشن نمی‌شود. مثال آن ژن سازنده $IGF2^1$ و $IGF2r$ (IGF 2 receptor) است. فرض کنید یک جهش در این ژن در کروموزوم پدری رخ دهد؛ در حالتی که همین ژن در کروموزوم مادری متیله باشد؛ در این شرایط این جهش و نقص قابل جبران نیست و منجر به بروز سندروم می‌شود. سندروم انجل من و پرادر ویلی نیز در همین شرایط رخ می‌دهند. وقتی در یک پسر، جهش روی کروموزوم شماره 15 پدری رخ دهد، منجر به سندروم پرادر ویلی می‌شود. در این سندروم، کروموزوم شماره 15 مادری حاوی ژن مربوطه است؛ ولی در دوران جنینی برای همیشه متیله شده و عملکرد خود را از دست داده است. اگر این متیلاسیون دائمی رخ نمی‌داد، ممکن بود سندروم عارض نشود. این همان اثرپذیری ژنی است که متفاوت از سندروم تریزومی است. در اثرپذیری ژنی فقط یکی از نسخه‌های ژنی از دو نسخه پدری و مادری فعال است و نسخه دیگر متیله و خاموش شده است.

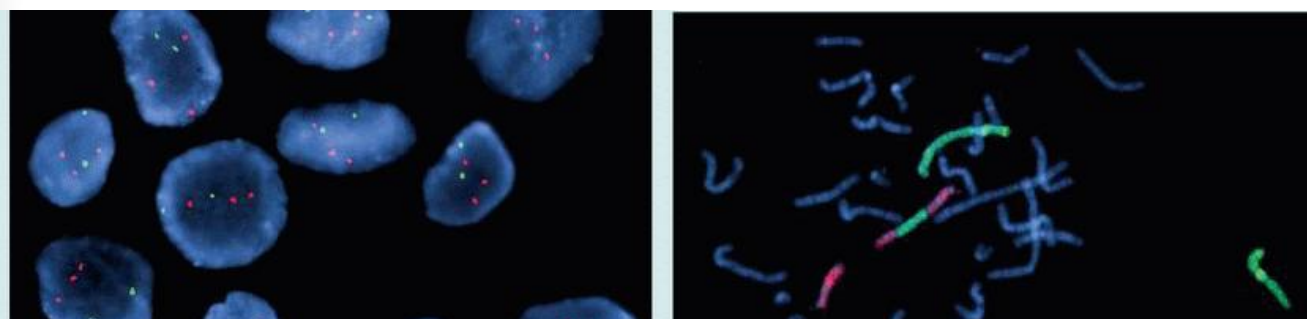
¹ Insulin growth factor 2

نکته: 8 درصد زن‌ها به صورت تک آلی هستند که بسیار در هنگام بروز جهش حائز اهمیت هستند.



- برای تشخیص سندروم‌هایی مثل تریزومی از کاریوتیپ استفاده می‌شود؛ ولی این کاریوتیپ صرفاً برای تشخیص مورد استفاده قرار می‌گیرد و برای پیشگیری کاربردی ندارد.
- ❖ روش FISH

امروزه در روند ¹IVF، اگر به بروز ناهنجاری در سلول حاصل از لقاح مشکوک باشیم، پس از تشکیل جنین، چند سلول آن را می‌توانیم به عنوان نمونه در آزمایشگاه مورد بررسی قرار دهیم و با استفاده از روش ²FISH، اگر ناهنجاری‌هایی مانند تریزومی رخ داده باشد، در آزمایشگاه آن را تشخیص دهیم. روند تشخیص به این صورت است که در ابتدا توالی‌هایی از DNA به صورت مصنوعی تحت عنوان probe تولید می‌شوند و سپس به داخل سلول مورد مطالعه در آزمایشگاه وارد می‌شود. این توالی به صورت اختصاصی طراحی شده که برای مثال به کروموزم 21 متصل شود؛ بنابراین این توالی‌های اختصاصی به کروموزوم‌های 21 موجود متصل می‌شوند و رنگ خاصی را متناسب با نوع طراحی نمایان می‌کنند. حال اگر سلولی سه کروموزوم 21 داشته باشد، زیر میکروسکوپ هنگام مطالعه سلول جنینی سه نقطه با رنگ probe طراحی شده دیده می‌شود، که به معنی حضور سه کروموزوم 21 در سلول است. با این روش می‌توانند پیش از لانه‌گزینی سلول‌های جنینی در دیواره رحم، متوجه ناهنجاری‌های موجود شوند و از تولد نوزادانی با این ناهنجاری‌ها پیشگیری کنند.



¹ لقاح آزمایشگاهی

² Fluorescent In Situ Hybridization

روش FISH (مشاهده سه نقطه به رنگ قرمز در اینجا بیانگر حضور سه کروموزوم 21 در سلول است).

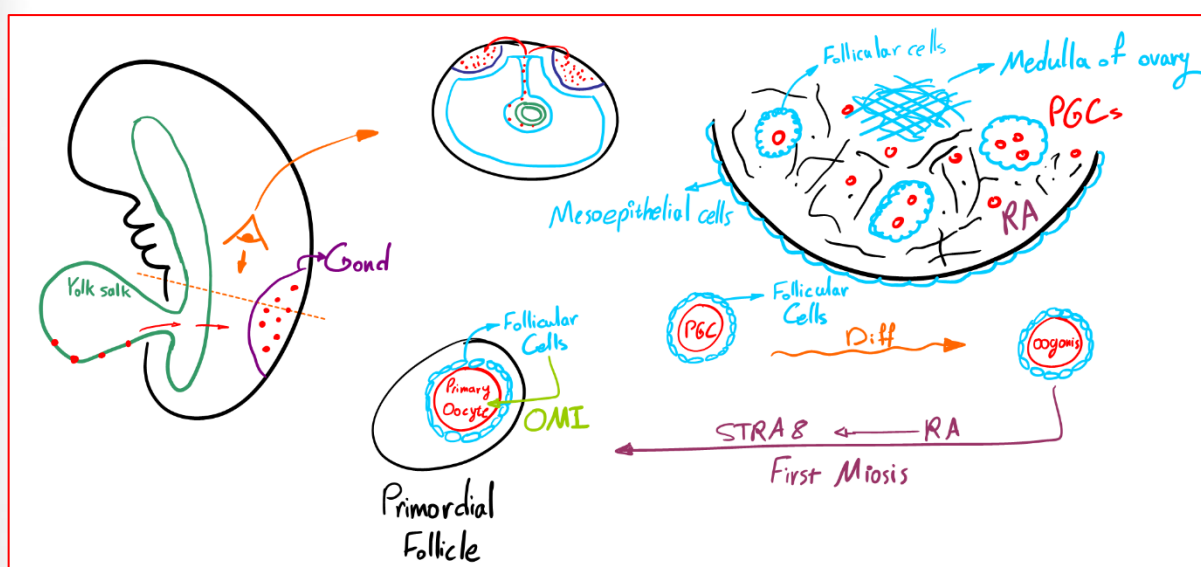
❖ روش دیگری تحت عنوان High resolution metaphase وجود دارد که دقت بیشتری نسبت به روش FISH دارد.

گام چهارم گامتوژنز

گام چهارم گامتوژنز، تمایز یا همان differentiation است.

:Differentiation in Female

در مرحله migration سلول‌های PGC از دیواره کیسه زرده مهاجرت کرده و در دیواره gonad مستقر می‌شوند و ابتدا شروع به تقسیمات میتوز می‌کنند. در سطح ovary، پوششی حاوی سلول‌های مزوپیتلیال (mesoepithelial) وجود دارد، که از جنس بافت پوششی سنگ فرشی ساده است. به محض اینکه PGC به گوناد می‌رسد، سلول‌های مزوپیتلیال در واکنش به ظهور PGC تکثیر می‌شوند. در جنس مذکر این سلول‌ها یکبار تکثیر شده و در جنس مونث دوبار تکثیر می‌شوند؛ نسل اول آن‌ها در عمق قرار گرفته و طی تغییر شکل، مدولای تخمدان¹ را می‌سازند که عروق خونی در این قسمت قرار می‌گیرند. نسل دوم سلول‌ها دور سلول‌های PGC را گرفته که به آن‌ها cortical sex cords یا طناب‌های جنسی می‌گویند. سلول‌های مزوپیتلیال در ابتدا دور چند سلول PGC را فرا می‌گیرند ولی بعد، آنها فقط یک سلول PGC را محاصره می‌کنند؛ سلول‌هایی که همچنان دور چند PGC را گرفته‌اند، دچار مرگ سلولی می‌شوند. بعد از محاصره، از سلول‌های مزوپیتلیال، سلول‌های فولیکولار حاصل می‌شوند. در ادامه، سلول PGC تمایز می‌یابد و به oogonia تبدیل می‌شود و سپس با انجام میوز اول، تبدیل به primary oocyte می‌شود. می‌دانیم در ساختار گوناد RA² وجود دارد. RA از طریق ترشح فاکتوری به نام STRA8³، باعث می‌شود اووگونی وارد



¹ medulla

² رتینوئیک اسید، از مشتقات ویتامین آ

³ Stimulated by retinoic acid 8

فاز میوز اول شده و تا مرحله دیپلوتن پروفاز میوز 1 ادامه پیدا می‌کند و در آن مرحله متوقف شود. در اصل عملکرد این فاکتور شروع میوز یک است.

سلول‌های فولیکولار، ماده‌ای تحت عنوان OMI¹ ترشح می‌کنند که باعث توقف میوز اول می‌شود. این مجموعه‌های خفته و خاموش، از سن بلوغ دختر به نوبت شروع به رشد و پیشبرد ادامه روند میوز می‌کنند؛ ولی ممکن است برخی از مجموعه‌ها حتی تا 50 سال هم خفته باقی بمانند. این موضوع بستگی به زمانی دارد که خانم یائسه شود.

● **نکته:** در زمان تولد طبق لانگمن 800 هزار و طبق گفته استاد، حدود 1 میلیون از این مجموعه‌ها باقی می‌ماند؛ این در صورتی است که تعداد primary oocyte در ماه پنجم به هفت میلیون برسد. مابقی با مرگ سلولی از بین می‌روند. به مجموعه سلول‌های فولیکولار و اووسیت اولیه از نظر بافتی primordial follicle می‌گویند.

Primary oocyte شامل یک سلول و یک ژنوم است؛ ولی primordial follicle شامل سلول اووسیت با تمام سلول‌های فولیکولار دوران است.

پس وقتی یک نوزاد دختر متولد می‌شود، در قشر تخمدان آن حدود یک میلیون primordial follicle یا یک میلیون primary oocyte وجود دارد. تعداد سلول‌های فولیکولار بیشتر از یک میلیون است.

oogenesis شامل دو مرحله قبل از تولد (before birth) و بعد از تولد (after birth) می‌باشد. در دوران جنینی در انتها primordial follicle حاصل می‌شود که تعداد آن حدود یک میلیون است و در قشر تخمدان حضور دارد. پس یک نوزاد دختر تا سن بلوغ، استخر فولیکولی در قشر تخمدان خود دارد. در هر سیکل ماهانه پس از بلوغ، ماهانه حدود 15 تا 20 عدد primordial follicle شروع به رشد کردن می‌کنند تا اینکه نهایتاً یکی از آن‌ها تخمک خود را آزاد می‌کند.

در طول زندگی باروری یک زن، حدوداً 450 تا 500 عدد primordial follicle به بلوغ نهایی می‌رسند.

بیشتر بدانید: چرا در هر دوره جنسی فقط یک اووسیت آزاد می‌شود؟

در دوران تخمک‌گذاری و در هنگام ترشح FSH، چند عدد از فولیکول‌ها شروع به رشد کرده و هرکدام مقداری استروژن از نوع خاص و Inhibin ترشح می‌کنند. ترشح این دو ماده باعث کمتر شدن مقدار FSH شده و در نتیجه فولیکولی که گیرنده‌های بیشتری برای FSH دارد، بیشتر رشد کرده و Inhibin بیشتری تولید کرده و باعث کاهش بیشتر FSH و توقف رشد دیگر فولیکول‌ها می‌شود. این فولیکول به عنوان فولیکول غالب رشد کرده و در آخر، تخمک‌گذاری را انجام می‌دهد.

1. در سندروم کلاین فلتر که مرد با یک کروموزوم X اضافی متولد می‌شود، یکی از کروموزم‌های X غیرفعال است. چرا با اینکه یک X فعال و یک Y فعال داریم، باز هم ناهنجاری رخ می‌دهد؟ پاسخ: زیرا آن کروموزوم ایکسی که باید غیرفعال بشود، کاملاً غیرفعال نشده و حدود 15 الی 20 درصد ژن همچنان بیان می‌شود؛ در نتیجه مقدار ژن‌های مربوطه دو برابر شده که باعث افزایش مقدار استروژن و ناهنجاری‌ها می‌شود.

2. در حالت عادی در خانم‌ها یک کروموزم X غیرفعال است. در سندروم ترنر هم فقط یک کروموزم X کمتر است. پس چرا ناهنجاری رخ می‌دهد؟ پاسخ: زیرا دقیقاً برعکس سندروم کلاین فلتر، مقدار بیان ژن‌ها کاهش یافته و در نتیجه مقدار استروژن پایین می‌آید و موجب ناهنجاری می‌شود.

هیپوفیز:

از هیپوفیز قدامی، دو هورمون مهم ترشح می‌شود که هم در جنس مذکر و هم در جنس مونث مهم هستند.

FSH و LH: در هر دو جنس، هردو هورمون را با نقش‌های متفاوت در دوره بلوغ داریم؛ آیا این دو هورمون از همان ابتدا تاثیرگذارند؟

دوره بلوغ:

ساختار primordial follicle باید در طی سیکل ماهانه تبدیل به preovulatory follicle شود.

اندازه قطر preovulatory follicle حدود 18-20 میلی‌متر است؛ این درحالی است که قطر primordial follicle حدود 4 میکرومتر است. این اندازه باید بزرگ شود تا فولیکول بتواند پاره شود و تخمک گذاری رخ دهد.

چطور این تغییر سایز صورت می‌گیرد؟

در دوره بلوغ به تدریج، سلول فولیکول یک primordial follicle، از حالت flat به حالت cuboid (مکعبی) تبدیل می‌شود. به محض تبدیل شدن به حالت مکعبی، به آن سلول Granulosa می‌گوییم. سپس به تدریج و وقتی سلول بیشتر تغییر شکل داد primordial follicle به primary follicle تبدیل می‌شود. به تدریج یک لایه گلیکوپروتئینی که شامل 4 نوع گلیکوپروتئین است، و محصول مشترک پرایمری اووسیت و گرانولوزا است، تشکیل شده که به آن "Zona pellucida" یا به اختصار Z.P می‌گوییم.

○ نکته: Z.P یک لایه گلیکوپروتئینی است که از Z.P1/Z.P2/Z.P3/Z.P4 تشکیل شده؛ Z.P3 بسیار مهم است چون گیرنده اختصاصی برای اسپرم همان‌گونه است، مثل قفل و کلید؛ به سبب حضور Z.P3 است که برای مثال اسپرم انسان نمی‌تواند تخمک موش را بارور کند. اگر Z.P3 را برداریم، اسپرم هرگونه‌ای، کنار اسپرم هرگونه دیگر می‌تواند باروری ایجاد کند. یعنی اسپرم در انسان گیرنده‌ای دارد که فقط به Z.P3 انسان می‌خورد و می‌تواند آن را باز



کند. اگر در آزمایشگاه Z.P3 را به کمک آنزیم برداریم، می‌توانیم تخمک انسان را با اسپرم خرگوش بارور کنیم. تخمک لقاح تا قبل از بلاستوسیست پیش رفته و پس از آن به دلیل عدم تعادل کروموزومی دیگر پیش نمی‌رود.

سپس سلول‌های گرانولوزا چند لایه شده که در این مرحله به آن growing primary follicle می‌گوییم. بافت همبندی که در داخل تخمدان است، به تدریج در اطراف سلول‌های رشد کرده، دولایه مهم ایجاد می‌کند:

- Theca interna : لایه‌ای پرازعروق و بسیار مهم
- Theca externa : لایه متشکل از رشته‌های کلاژن، الاستیک و فایبروبلاست

○ نکته: تمام این مراحل رخ داده در فولیکول با فاکتورهای رشد منطقه رخ داده و مرتبط با هورمون‌های هیپوفیزی نیست.

در مرحله بعدی، فولیکول بزرگتر شده و سلول‌های گرانولوزا به 5 تا 7 لایه در دور تا دور آن می‌رسند. در این مرحله که preantral follicle نام دارد، به تدریج بین سلول‌های گرانولوزا مایعی جمع شده و حفراتی¹ تشکیل می‌شود. در مرحله بعد، این حفرات یکپارچه یا همگرا شده، یک حفره واحد تشکیل می‌شود و سائز مولکول بزرگتر می‌شود.

○ نکته: بعضی دو مرحله آخر را در منابع مختلف، یک مرحله در نظر می‌گیرند.

در این مرحله سلول‌های گرانولوزا دو دسته می‌شوند:

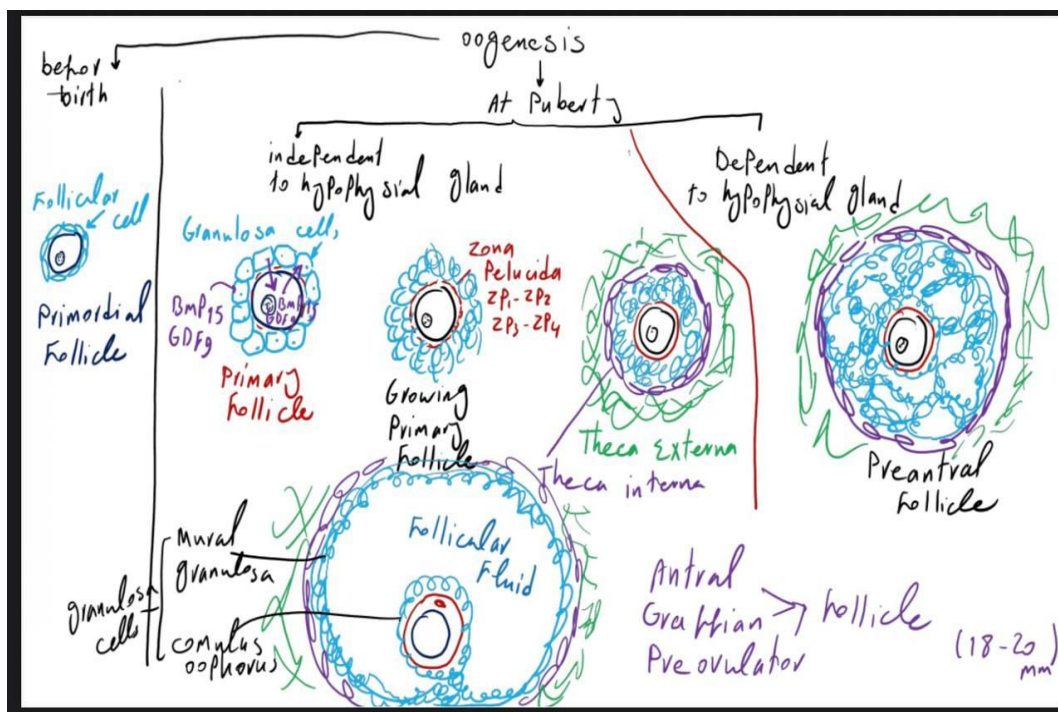
1. cumulus oophorus: سلول‌هایی که به سطح اووسیت چسبیده‌اند.
2. mural granulosa cells: سلول‌هایی که در محیط قرار می‌گیرند.

در فاصله بین این دو دسته سلول، follicular fluid قرار دارد. در این مرحله فولیکول رشد کرده را Antral follicle یا Graafian follicle یا preovulatory follicle می‌نامیم. اینجا فولیکول ما حدودا 18 تا 20 میلی‌متر است که با سونوگرافی قابل رویت می‌باشد.

این روند حداقل 180 تا 190 روز (در برخی منابع حتی یک سال) طول می‌کشد. در هر سیکل از این مرحله فولیکول‌ها رشد می‌کنند؛ یعنی فولیکولی که قرار است در این ماه تخمک گذاری را در روز 14 ام انجام دهد، قبلا مراحل این سیکل را پیموده است.

چه درجنس مونث و چه درجنس مذکر، بلوغ آنی اتفاق نمی‌افتد؛ از یک سال قبل علائم به تدریج ظهور پیدا می‌کنند. در پسر بچه‌ها نیز همین گونه است. علائم بلوغ از یک سال قبل به تدریج شروع می‌شود و آنی نیست.

¹cavity



یک سیکل ماهانه در یک خانم 28 روز است؛ این 28 روز به سه فاز تقسیم می‌شود: فاز اول فاز خونریزی یا mense phase است که تعداد روزهای آن متغیر است. فاز بین انتهای روز 5 تا روز 14 ام را فاز folliculogenesis می‌نامیم و از روز 14 ام تا 28 ام را فاز Luteal می‌نامیم. اگر رحم را در نظر بگیریم، همزمان با فاز folliculogenesis در تخمدان، فاز Proliferative یا فاز تکثیری-بازسازی در رحم صورت می‌پذیرد؛ و همزمان با فاز Luteal در تخمدان، فاز Secretory یا ترشحی در رحم رخ می‌دهد.

در چرخه هورمونی، FSH از همان ابتدا اندکی بیشتر از LH است. در روز 14ام، افزایش ناگهانی LH مشاهده می‌شود که به آن Surge می‌گویند. سرچ حداکثر 38 ساعت طول می‌کشد. به طوری که اگر سرچ را یک کوه در نظر بگیریم، این 38 ساعت از دامنه کوه تا قله در نظر گرفته می‌شود.

در سرچ تخمک‌گذاری رخ می‌دهد؛ یعنی فولیکول پاره شده و اووسیت ثانویه با تعداد کمی سلول گرانولوزا آزاد می‌شود. بقایای فولیکول که شامل سلول‌های گرانولوزا و Theca هستند، Corpus luteum یا همان جسم زرد نامیده می‌شوند.

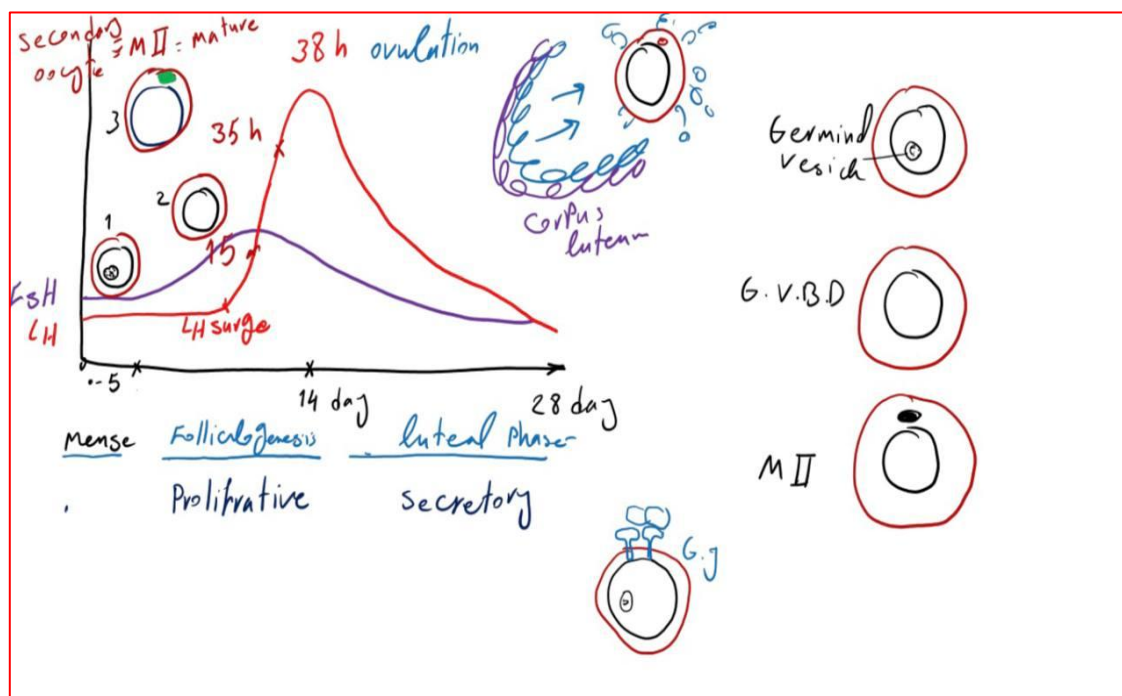
در سرچ هورمون LH، در 15 ساعت و در 35 ساعت دو اتفاق مهم رخ می‌دهد:

15 ساعت بعد از آغاز سرچ، تخمک به حالت GVBD در می‌آید. به هسته تخمک در لحظه آغاز سرچ، germinal vesicle گفته می‌شود. زمانی که 15 ساعت بعد غشای هسته پاره می‌شود، به آن (Germinal Vesicle Breakdown (GVBD گفته می‌شود.

در 35 ساعت بعد از آغاز سرج، میوز یک از سر گرفته شده، به اتمام می‌رسد و میوز دو شروع شده و در مرحله متافاز متوقف می‌شود تا پس از لقاح میوز خود را تکمیل کند. به سلولی که در این مرحله قرار دارد، Mature oocyte یا همان اووسیت ثانویه¹ گفته می‌شود.

چرا ژرمینال وریکول تشکیل می‌شود؟

برای اینکه این سلول ممکن است 50 سال در تخمدان بماند؛ در نتیجه بهترین محافظت این است که یک غشاء دور کروموزوم‌های آن قرار دهیم و مقدار زیادی آب را لابه‌لای کروموزوم‌ها قرار بگیرد.



سوالات

1- کدام اتفاق زیر حدود 35 ساعت بعد از LH surge می‌افتد؟

(1) پاره شدن غشای هسته تخمک اولیه

(2) کامل شدن بلوغ سیتوپلاسمی تخمک

(3) تخمک‌گذاری

(4) کامل شدن میوز اول

منبع: مهر 1403

¹ Secondary oocyte



2- در طی اووژنزیس کدامیک صحیح است؟

- 1) تبدیل فولیکول بدوی (Primordial) به فولیکول اولیه (Primary) وابسته به FSH است.
- 2) تخمک 20 ساعت بعد از LH surge وارد میوز 2 میشود.
- 3) تخمک گذاری 35 ساعت بعد از LH surge اتفاق می افتد.
- 4) در میانه سیکل افزایش ناگهانی LH باعث تولید پروژسترون میشود.

منبع: مهر 1402

3- کدام عامل در پاره شدن فولیکول گراف نقش اساسی دارد؟

- 1) ترشح پروژسترون
- 2) پیک LH
- 3) تاثیر FSH
- 4) انقباضات رحم

منبع: علوم پایه شهریور 1400

4- کدام مورد درباره سندروم ترنر صحیح است؟

- 1) دارای یک کروموزوم اضافی است.
- 2) ناشی از تریزومی کروموزوم X است.
- 3) تنها مونوزومی قابل حیات است.
- 4) فقط در مردان رخ میدهد.

منبع: تالیفی



5- در سندروم داون (تریزومی 21) شایع‌ترین علت ایجاد بیماری چیست؟

1) حذف بخشی از کروموزوم

2) جابه‌جایی Translocation

3) Nondisjunction در اسپرم

4) Nondisjunction در تخمک

منبع: تالیفی

6- کدامیک از ناهنجاری‌های زیر تنها مونوزومی با قابلیت حیات است؟

1) پاتو

2) ادوارد

3) ترنر

4) هیچکدام

7- Translocation سندروم داون بیشتر به خاطر کدام نیست؟

1) 13

2) 14

3) 15

4) 16

پاسخنامه: 1- گزینه 4 2- گزینه 4 3- گزینه 2 4- گزینه 3 5- گزینه 4 6- گزینه 3 7- گزینه 4

1- کدام واقعه باعث تولید سلول فولیکولار می‌شود؟

1) Invagination

2) Implantation

3) Crosstalk

4) Fertilization



2- فاکتور OMI روی کدام سلول، چه اثری دارد؟

1) اووسیت اولیه-تحریکی

2) اووسیت اولیه-مهاری

3) اووگونی-تحریکی

4) هیچ کدام-مهاری

3- طولانی ترین مرحله پروفاز ۱ کدام است؟

1) Leptotene

2) Zygotene

3) Diplotene

4) Pachytene

4- کدام مشتق از ویتامین A، عامل شروع میوز در جنین دختر است ؟

1) Retinoic acid

2) Retinal

3) Retinol

4) عامل محرک ماده دیگری است.

5- کدام یک از عملکردهای Z.P است ؟

1) جلوگیری از لانه گزینی اشتباه

2) ترشح OMI

3) تولید وزیکولهای قشری

4) تغذیه اووسیت در لوله فالوپ

پاسخنامه: 3(1) 2(2) 3(3) 1(4) 1(5)



تخمک گذاری و لقاح - جلسه 3

فهرست

- اسپرمتوژنز
- Acrosomal cap formation
- Nuclear condensation
- Tail formation
- Giant mitochondria formation
- ناهنجاری های اسپرم
- مکانیزم پاره شدن فولیکول
- نمونه سوالات

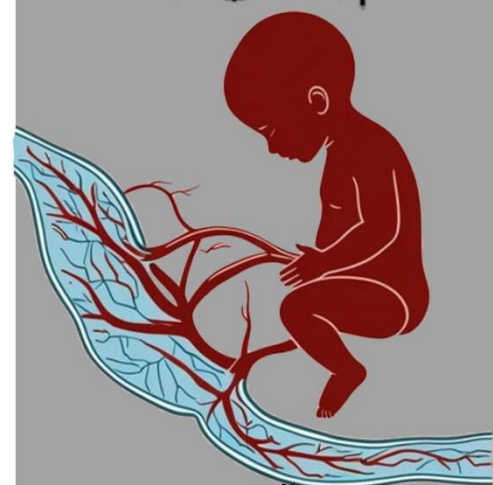


ویدئو کلاس



WhiteJib

1403
TUMS



گردآورندگان

تایپیست ها

ملیکا زاهدی (سرگروه)

مبینا حسینی

نازنین زمانیان

زینب رحمانی

ریحانه خلیج زاده

ویراستاران علمی

بنیامین مهدی خانی (سر ویراستار)

امیررضا شهنی

امیرحسین ظهراپی

طراحی شکل

تینا گوگوچانی

نمونه سوالات

مائده کارزاری

ویراستاران ادبی

معصومه حسین زاده

محمد رضا شکوری

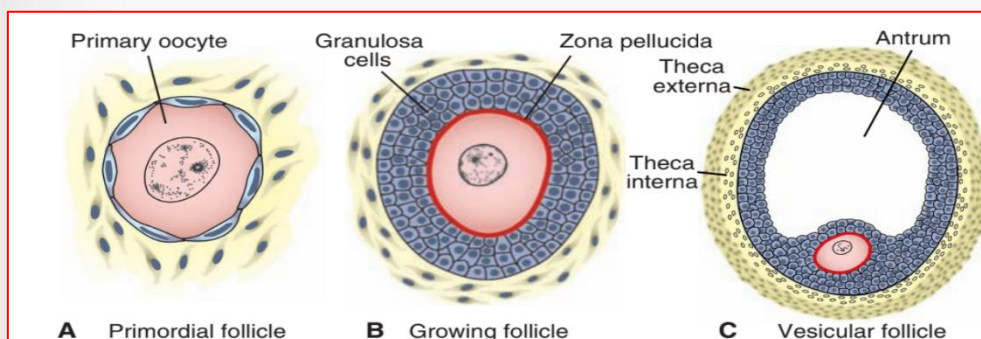
تدوین گر

علی سید صالحی

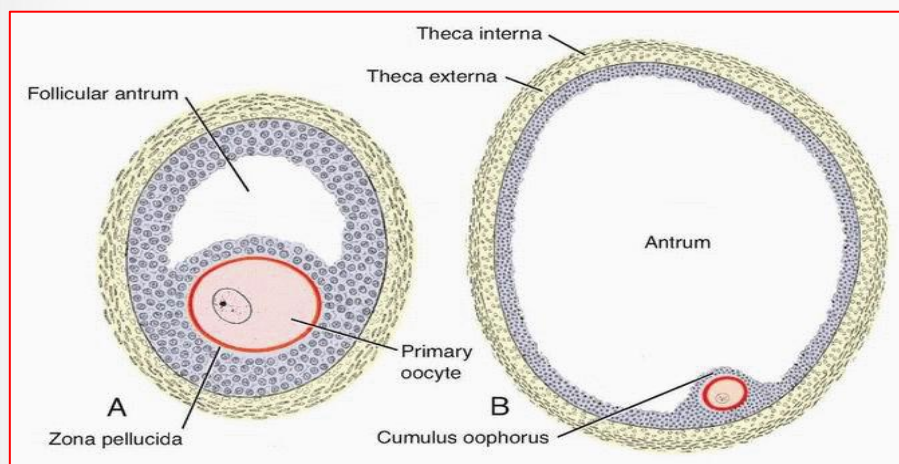


در جلسه پیش، در بحث گامتوژنز، قسمت اووژنز به دو دوره جنینی (Before birth) و پس از بلوغ (After puberty) تقسیم شد. در آن زمان، فولیکول‌های اولیه (Primordial follicle) ایجاد می‌شوند، که شامل اووسیت‌های اولیه‌ای هستند که میوز را آغاز کرده‌اند، اما به دلیل ترشحات OMI از سلول‌های فولیکولار اطراف وارد مرحله دیپلوتن پروفاز شده‌اند و در میوز 1 متوقف شده‌اند.

نوزاد دختر هنگام تولد، حدود یک میلیون (لانگمن: 600 تا 800 هزار) از این ساختارها (Primordial follicle) را، در قشر تخمدان خود دارد. در مرحله پس از بلوغ، سلول‌های فولیکولار شروع به رشد می‌کنند. سلول‌های فولیکولاری که در ابتدا Flat (تخت) هستند، تبدیل به سلول‌های Cuboidal (مکعبی) می‌شوند. سپس لایه ZP (Zona pellucid) ساخته می‌شود. از داربست تخمدان که منشأ مزودرمی دارد، سلول‌های Theca داخلی و خارجی ساخته می‌شوند.



در ادامه فولیکول در مرحله‌های Pre-antral و Antral، به دلیل ترشح مایع فولیکولی از سلول‌های گرانولوزا، رشد می‌کند.



در نهایت، یک فولیکول در اثر ترشح هورمون LH بزرگ شده، و به فولیکول بالغ (Mature follicle) یا گرافین (Graafian follicle) یا فولیکول پیش‌تخمک‌گذاری (Preovulatory) تبدیل می‌شود، که طول این فولیکول حدود ۱۸ تا ۲۰ میلی‌متر (لانگمن: 25 میلی‌متر) است.

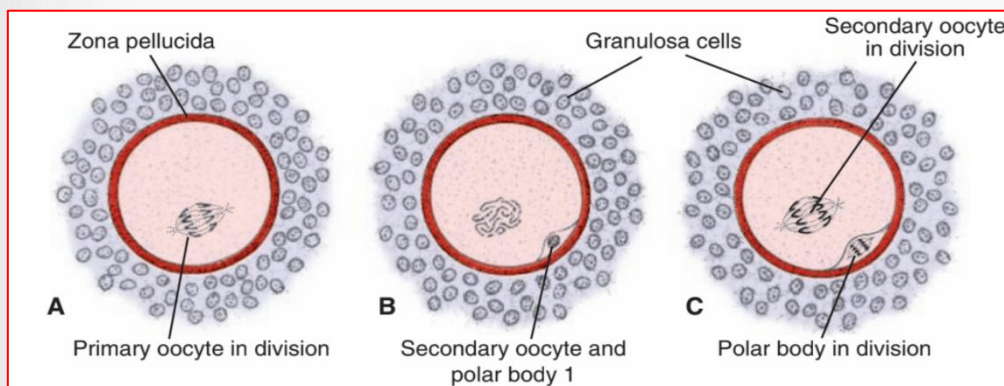
حدود ۳۵ ساعت پس از LH surge، اولین میوز که در دوران جنینی آغاز شده بود، به پایان می‌رسد؛ و سلول

به اووسیت ثانویه (Secondary oocyte) تبدیل می‌شود.



یک فولیکول بالغ از جنین موش که تخمک درون آن قابل مشاهده است.

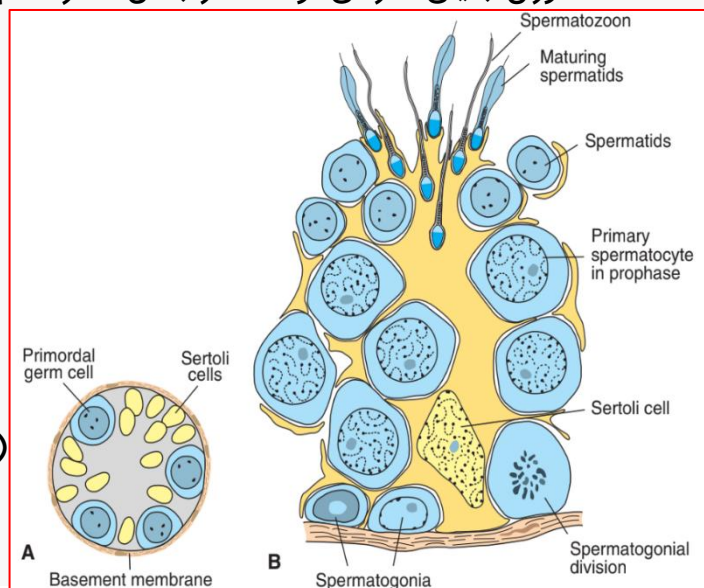
در تصویر سوم، نحوه‌ی ادامه‌ی میوز دیده می‌شود که پس از ۳۵ ساعت از LH surge، اولین گویچه قطبی (Polarbody) آزاد شده، و در فضای پیش‌زرده‌ای (Perivitelline space) قرار می‌گیرد. به فضای بین غشای اووسیت و لایه ZP، فضای پیش‌زرده‌ای یا Perivitelline space گفته می‌شود.



اسپرماتوژنز (Spermatogenesis)

تا اینجا منشأ PGC مشخص شد، سپس مهاجرت کرده، و بعد وارد تکثیر میتوزی شده و در نهایت وارد میوز می‌شود. در این بخش می‌خواهیم به گام چهارم از گامتوژنز، در جنس مذکر که اسپرماتوژنز است بپردازیم.

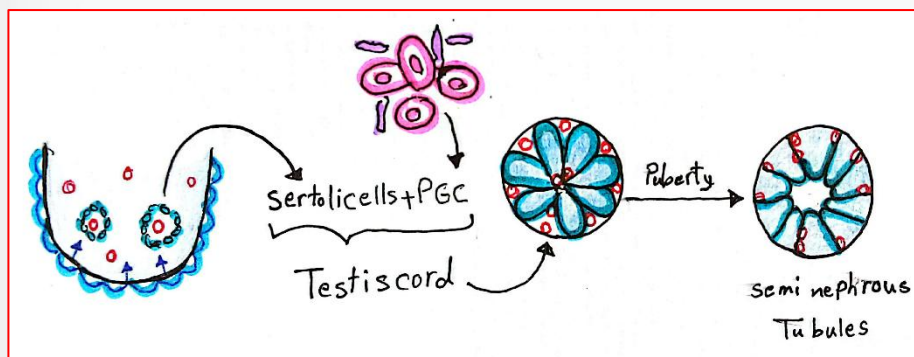
مکانیسم میوز در هر دو جنس مشابه است، تنها زمان وقوع آن متفاوت است. در جنس مونث، میوز در دوران جنینی آغاز می‌شود، اما در جنس مذکر، تمام فرایند میوز پس از بلوغ انجام می‌شود.



در دوره جنینی، هنگام تعیین جنسیت مذکر، در داخل گناد، سلول‌های اپیتلیال (Epithelial cells) که سطح بیضه را می‌پوشانند، مانند جنس مونث، سلول‌های مزو اپیتلیال (Meso epithelial cells) هستند (سلول‌های PGC دارای کروموزوم XY هستند).

از سلول‌های مزو اپیتلیال، برخی به عمق گناد نفوذ کرده، و پس از یک بار تکثیر، اطراف سلول‌های PGC را احاطه کرده، و ساختارهایی به نام طناب‌های بیضه‌ای (Testis cords) ایجاد می‌کنند. سلول‌های مزو اپیتلیالی که در عمق هستند، به سلول‌های سرتولی تمایز می‌یابند. در جنس مونث، این سلول‌ها به فولیکولار تبدیل می‌شدند. پس، سلول‌های سرتولی و فولیکولار، منشا یکسانی داشته و هر دو از مزو اپیتلیوم منشا می‌گیرند. اگر طناب‌های بیضه‌ای را برش دهیم، سلول‌های L شکل دیده می‌شوند که همان سلول‌های سرتولی هستند، و سلول‌های PGC در میان آن‌ها قرار دارند. این لوله‌ها در ابتدا توپر هستند.

پس از تولد تا حدود یک تا یک و نیم سال پیش از بلوغ، سلول‌های سرتولی شروع به ارتباط با یکدیگر می‌کنند، و سلول‌های PGC در میان آن‌ها جای می‌گیرند. در این زمان، لوله‌ها کانالیزه شده، و در وسط آن‌ها فضای توخالی شکل می‌گیرد. در این مرحله به این لوله‌ها، لوله‌های منی‌ساز (Seminiferous tubules) گفته می‌شود.



به مرور زمان، سلول‌های PGC تمایز یافته و به اسپرماتوگونی (Spermatogonia) تبدیل می‌شوند. سپس اسپرماتوگونی به نوع A_{Dark} (زیر میکروسکوپ تیره است) تمایز می‌یابد.

اسپرماتوگونی نوع A_{Dark} در اثر تقسیم، دو نوع سلول ایجاد می‌کند: اسپرماتوگونی A_{Pale} (زیر میکروسکوپ رنگ پریده است) و یک سلول A_{Dark} دیگر. به این خاصیت، نوزایی (Self-renewal) می‌گویند. هر سلولی که توانایی نوزایی داشته باشد، سلول بنیادی محسوب می‌شود.

این پدیده در اووژنز دیده نمی‌شود، به همین دلیل است که اسپرماتوژنز در جنس مذکر تا پایان عمر ادامه دارد، اما اووژنز در دوران جنینی متوقف می‌شود (استاد در کلاس به یافته‌های جدیدی اشاره کردند که با این داده در تضاد است <کلاس دال>).

اسپرماتوگونی A_{Pale} به اسپرماتوگونی نوع B تمایز می‌یابد. نوع B نیز به اسپرماتوسیت اولیه (Spermatocyte) ($2n\ 4C\ Primary$) تبدیل می‌شود.

در این مرحله، میوز ۱ آغاز می‌شود و دو سلول اسپرماتوسیت ثانویه ($n\ 2C$) (Secondary Spermatocyte) به وجود می‌آید. سپس وارد میوز دوم شده و در نهایت، چهار سلول اسپرماتید گرد (Round spermatid) ($n\ C$) خواهیم داشت.

در این مرحله، ژنوم اسپرماتیدها قابل قبول است، اما سلول هنوز بالغ نشده است. اسپرم بالغ، سلولی است دارای قطر ۴-۵ میکرون، بسیار متحرک و کوچک، و دارای هسته فشرده است. تمایز اصلی ما در واقع از این مرحله به بعد شروع می‌شود. از اسپرماتید گرد (Round spermatid) تا اسپرماتوزون بالغ (Mature spermatozoon) یک تمایز کامل طی می‌شود که به آن اسپرمایوزنز (Spermiogenesis) گفته می‌شود. در مرحله اول، یکی از اسپرماتیدهای گرد (Round spermatids) از حالت گردی درمی‌آید و کشیده می‌شود و Elongated spermatid را بوجود می‌آورد.

سپس ۳+۱ تغییر در آن اتفاق می‌افتد:

1- تشکیل کلاهک آکروزومی (Acrosomal cap formation)

2- متراکم شدن هسته (Nuclear condensation)

3- تشکیل دم (tail formation)

3+1 - تشکیل میتوکندری بزرگ (Giant mitochondria formation)

Acrosomal cap formation

در این مرحله، اسپرماتید کشیده شده (elongated spermatid) که دارای دستگاه گلژی (Golgi apparatus) است، گرانول‌های ترشحی که دارای آنزیم هستند، به تدریج همگرا می‌شوند، و تبدیل به کلاهک می‌شوند. در نتیجه، کلاهک آکروزومی توسط دستگاه گلژی ساخته می‌شود. دو سوم سطح هسته را کلاهک آکروزومی (Acrosomal cap) می‌پوشاند. کلاهک آکروزومی شامل آنزیم‌هایی است که برای لقاح مورد نیازند، همانند: نورآمینیداز (Neuraminidase)، هیالورونیداز (Hyaluronidase) و آنزیم‌های شبه-تریپسین (Trypsin-like enzymes).

Nuclear condensation

در حالت عادی، تمام سلول‌های سوماتیک، دارای یک هستهٔ نوکلئوزومی هستند. هیستون‌های H2A، H2B و H3، H4 یک اکتامر تشکیل می‌دهند و رشتهٔ DNA دور این اکتامر پیچیده می‌شود. هیستون H1 نیز مانند یک گیره، در کنار این ساختار قرار می‌گیرد.

این مدل به فضای بزرگی نیاز دارد. اما در اسپرم، چون اسپرم باید از بدن مذکر به بدن مؤنث مهاجرت کند، تنها باید اجزای ضروری را با خود حمل کند. بنابراین، هسته باید بسیار فشرده باشد تا در طول مسیر ژنوم آسیب نبیند.

در نتیجه، در اسپرم بسته‌بندی DNA با هیستون انجام نمی‌شود. در عوض، پروتئینی به نام پروتامین (Protamine) جایگزین هیستون‌ها می‌شود. پروتامین ساختار دونات‌شکل دارد، و از چندین پروتئین تشکیل شده‌است.

DNA به صورت بسیار متراکم همانند یک فنر به دور این پروتئین‌ها جمع می‌شود. تنها ۱۵ درصد آن باز می‌ماند، تا ژن‌های ضروری (Housekeeping genes) برای حیات اسپرم بیان شوند، باقی ژنوم تا زمان لقاح قفل شده، و بیان نمی‌شوند.

Tail formation

در سلول همیشه میکروتوبول وجود دارد؛ یا به شکل مونومر و دایمرهای آلفاتوبولین (α -tubulin) و بتاتوبولین (β -tubulin)، یا به صورت میکروتوبول‌های منفرد (Single microtubules) وجود دارد. در مواقع نیاز، این واحدها به هم می‌پیوندند، و اگر نیازی نباشد، از هم جدا می‌شوند.

در اسپرماتید گرد (Round spermatid)، میکروتوبول‌ها حضور دارند، و در کنار هم قرار می‌گیرند و دم را تشکیل می‌دهند؛ که آرایش 2×9 است، پیدا می‌کنند. سانتیریول ساختار 3×9 دارد که در اینجا به آرایش $(2 \times 9) + 2$ تبدیل می‌شود که همان آکسونم (Axoneme) است.

در پایان تقسیم سلولی دو سانتیریول داریم:

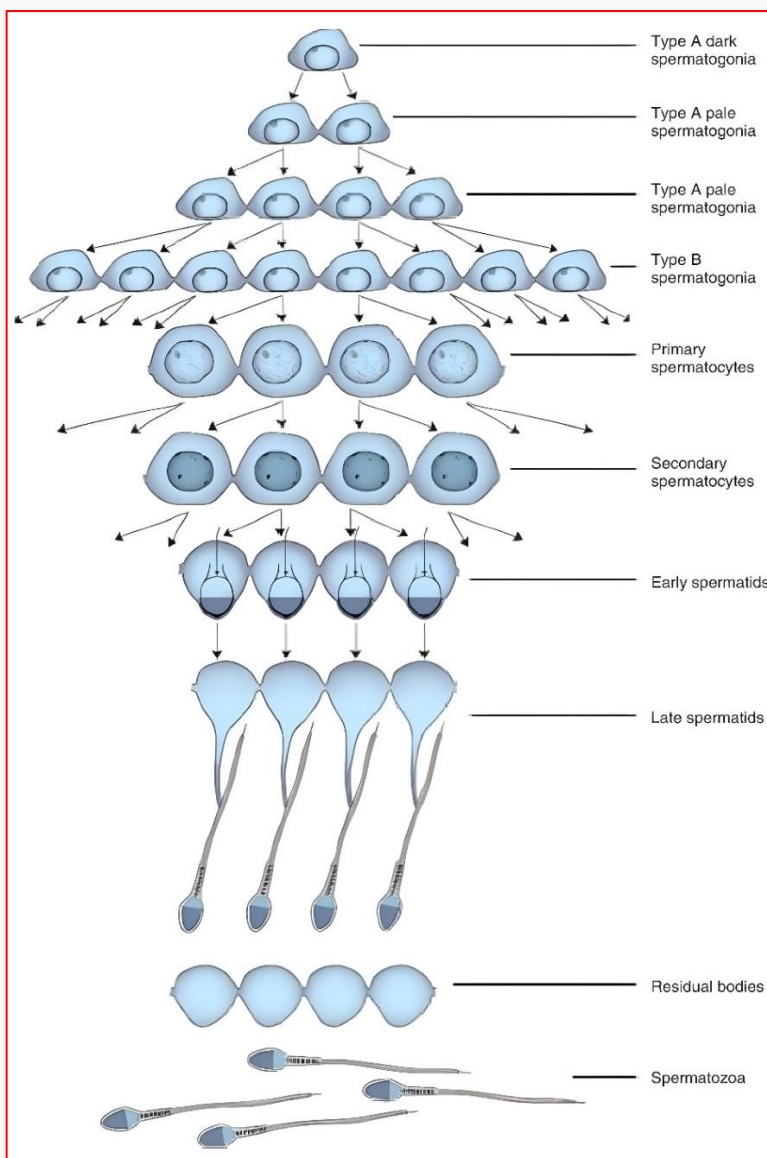
یکی به گردن سلول می‌رود که به آن سانتیریول پروگزیمال (Proximal centriole) گفته می‌شود، و در ساختار آن تغییری ایجاد نمی‌شود. در لقاح، این سانتیریول مورد نیاز است.

اما سانتريول ديستال (Distal centriole) دچار تغيير مي‌شود، به آکسونم تبديل مي‌شود، و دم را تشكيل مي‌دهد.

Giant mitochondria formation

در سلول ميتوکندري‌های زيادی وجود دارند. اين ميتوکندري‌ها به يکديگر مي‌پيوندند و ساختار mitochondrion Giant را ايجاد مي‌کنند. تشكيل اين ميتوکندري بزرگ که حلقوی است که دور ناحیه Midpiece حلقه مي‌زند، و موتور محرکه اسپرم است، در برخی کتاب‌ها به‌عنوان مرحله چهارم در نظر گرفته می‌شود (با بند پایینی مرکزگذاری بشود).

در طی پروسه، قسمت عمده‌ای از سيتوپلاسم از بين مي‌رود و سلول سرتولی آن را فاگوسیتوز می‌کند. به اين سيتوپلاسم اضافه، جسم باقی‌مانده (Residual body) گفته می‌شود.



یادآوری: کل پروسه‌ی اسپرماتوژنز 65 تا 74 روز به طور تقریبی زمان می‌برد و حدوداً روزانه 3 میلیون اسپرم (لانگمن: 300 میلیون) تولید می‌شود.

ناهنجاری‌های اسپرم

در هربار انزال (Ejaculation) به طور طبیعی حدود 2 تا 3 میلی لیتر مایع Semen خارج می‌شود. در حجم 2 تا 3 میلی لیتر از مایع سیمن، حداقل باید 15 تا 20 میلیون اسپرم وجود داشته باشد، و اگر از این مقدار کمتر باشد به آن الیگواسپرمیا (Oligospermia) گفته می‌شود. مقدار طبیعی اسپرم در فرد سالم این حجم مایع باید بین 60 الی 80 میلیون باشد. حداقل 40 درصد اسپرم‌ها باید متحرک باشند (Motility). اگر زیر این مقدار باشد به آن (Asthenospermia) گفته می‌شود. حداقل 4 درصد اسپرم‌ها باید از نظر شکل (morphology) نرمال باشند، در صورتی که کمتر باشد به آن (Teratospermia) گفته می‌شود.

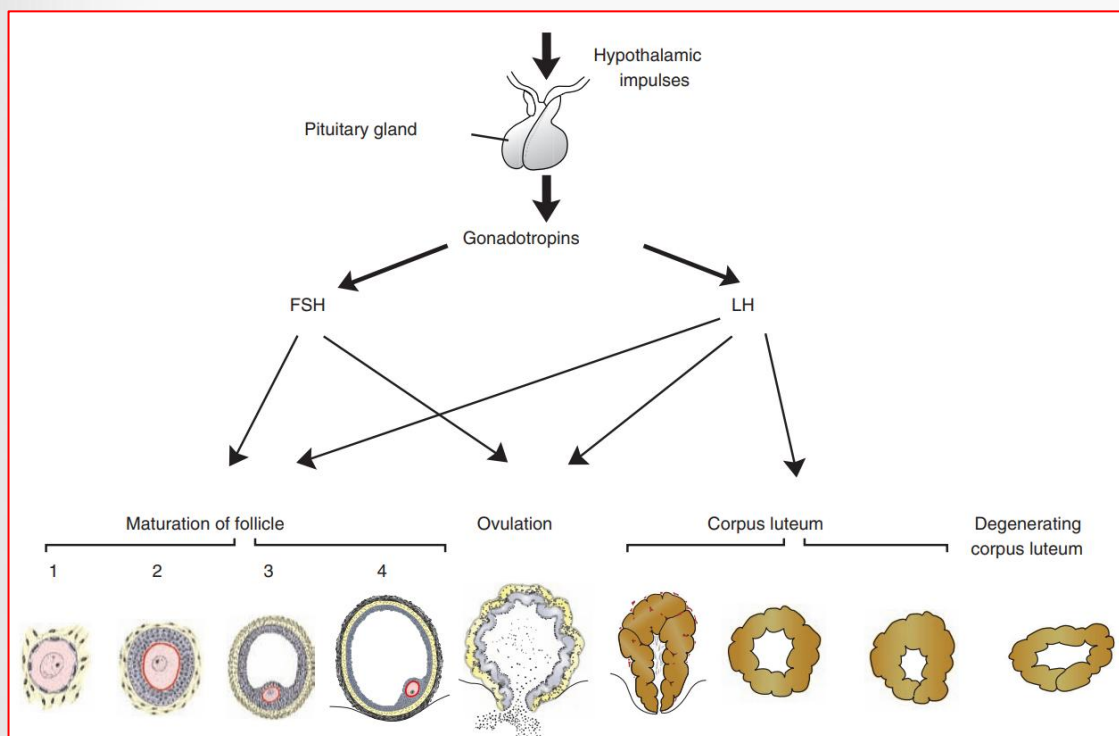
نکته: در افراد نابارور معمولاً این سه ویژگی ذکر شده باهم بروز می‌کند:

Teratospermia + Asterospermia + Oligospermia

که به آن OAT گفته می‌شود.

اگر شخصی اصلاً اسپرم نداشته باشد به آن (Azospermia) گفته می‌شود، که علت‌های متعددی دارد برای مثال ژنتیکی یا انسدادی. علت‌های ژنتیکی به این صورت که روی کروموزوم Y ژنی وجود دارد، به نام آزو (Azo) ژن دچار (Deletion) شده است، و در مایع منی این فرد اسپرم مشاهده نمی‌شود.

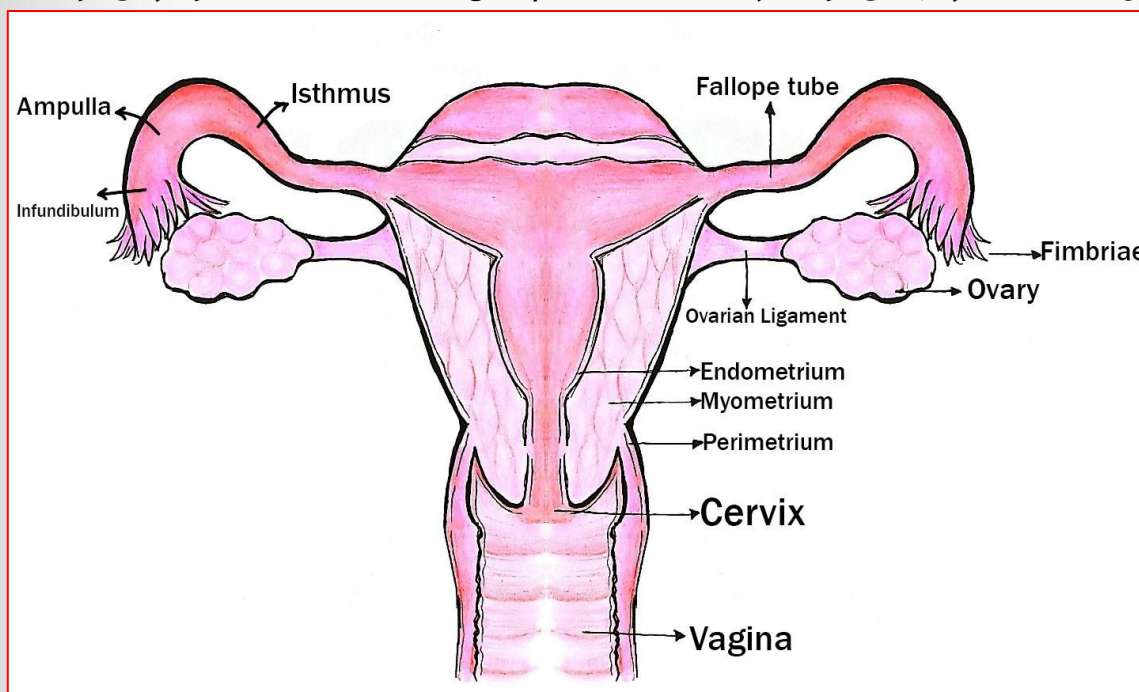
مکانیزم پاره شدن فولیکول (ovulation)



در بلوغ فولیکول، ما شاهد پرولیفریشن سلول‌های گرانولوزا هستیم. پرولیفریشن (Proliferation) به معنی تکثیر است، و عامل آن اووسیت (oocyte) است که یک‌دفعه سلول‌های گرانولوزا از یک لایه به پنج لایه تکثیر می‌شوند. تکای داخلی (Theca interna) یک لایهٔ پر عروق و واسکولار (vascular) است. ولی برخلاف آن گرانولوزا (cell Granulosa) به این اندازه عروق ندارد؛ به این معنی که تکا اینترنا لایه‌ای است که تغذیهٔ آن بسیار خوب است. این سلول هورمونی به نام آندروستندیون (Androstenedione) ترشح می‌کند. این هورمون تقریباً از خانوادهٔ آندروژن‌ها است، که از نظر بیوشیمیایی با تستسترون متفاوت است. تکا اینترنا این هورمون را به گرانولوزا که در مجاورت آن قرار گرفته است می‌دهد. سلول‌های گرانولوزا به کمک آنزیمی به نام (19 Cyp) این هورمون را به دو هورمون استروژنی تبدیل می‌کند، به نام‌های: β estradiol-17 و estrone-E1. بدین ترتیب سطح استروژن بالا می‌رود.

این دو هورمون 3 عملکرد دارند:

1- باعث تکثیر لایه ی اندومتر (Endometrium) می‌شوند. لایه اندومتر در فاز منس (Menstruation) تخریب شده است، و باید دوباره ترمیم شود. ترمیم اندومتر به این شکل است که در قاعده غدد رحمی، یک سری سلول‌های بنیادی وجود دارد، که این هورمون‌های استروژنی می‌آیند و با تاثیرگذاری بر روی این سلول‌ها باعث تکثیر آنها می‌شوند. در نتیجه باعث ضخیم شدن (Thickness) لایه اندومتر می‌شود.



2- باعث کاهش ضخامت دیواره Cervix و افزایش قطر: در سرویکس رحم (Cervix) باعث نازک شدن (Thinness) می‌شود. قسمتی از رحم که به واژن (Vagina) باز می‌شود و ورودی رحم محسوب می‌شود

سرویکس (Cervix) نامیده می‌شود. در ناحیه تنگ سرویکس، مخاط ضخیم نیست. زیرا که اسپرم باید از این بخش گذر کند. این اتفاق برعکس اتفاقی است که در داخل حفره رحم (Cavity) می‌افتد.

یکی از فاکتورهای ناباروری ممکن است، ترشحات موکوسی غلیظ سرویکس باشد؛ که باعث گیر افتادن اسپرم می‌شود. این ناحیه نباید خیلی تنگ باشد، یا ترشحات خیلی غلیظی داشته باشد.

3- هورمون‌های استروژنی وارد خون شده و از طریق آن به هیپوفیز می‌روند و باعث ایجاد بازخورد مثبت (feedback Positive) می‌شوند، و باعث آزاد شدن Luteinizing hormone (LH) می‌شود. افزایش LH سه کار مهم را انجام می‌دهد:

الف) با افزایش فاکتور پیش برنده میوز (Meiosis promoting factor یا MFP) که مجموعه CDKها است (در چرخه سلولی می‌خونیم)، باعث از سر گرفته شدن (Resumption) میوز می‌شود؛ به این صورت که میوز از سر گرفته می‌شود، و در ساعت 35 میوز 1 تموم شده و تخمک این دفعه در مرحله متافاز میوز 2 متوقف می‌شود.

ب) 38 ساعت باعث تخمک گذاری (Ovulation) می‌شود.

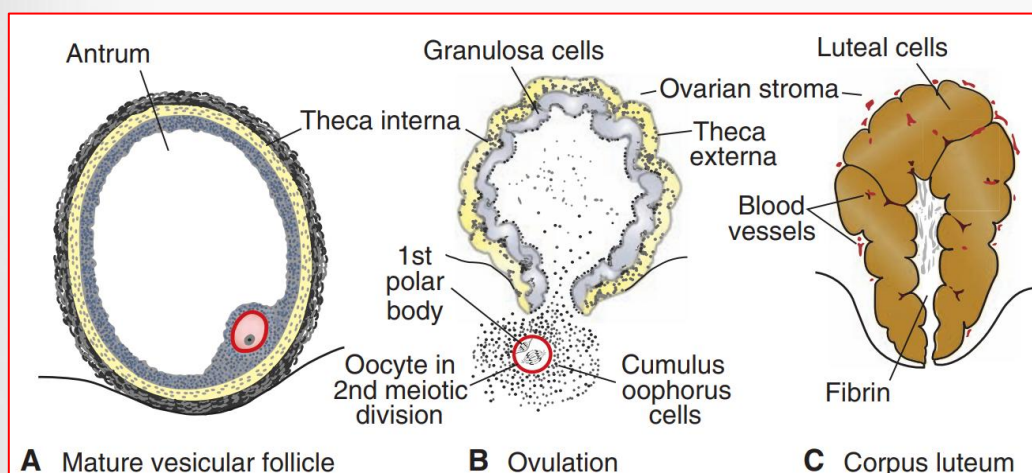
ج) فولیکول پاره شده و تخمک آن آزاد می‌شود. سپس بقایای فولیکول باعث ایجاد جسم زرد می‌شود. جسم زرد پروژسترون ترشح می‌کند، و باعث افزایش آن در خون می‌شود. پروژسترون نیز رحم را برای لانه‌گزینی در صورت وجود آماده می‌کند (Secretory phase).

البته جسم زرد مقداری استروژن نیز ترشح می‌کند. زیرا این هورمون‌ها به راحتی به هم تبدیل می‌شوند. دلیل آن هم وجود هسته استرولی در تمامی آنهاست؛ کلسترول و صفرا و ... هسته استرولی دارند و تنها در

شاخه‌های جانبی با هم متفاوت هستند. برای همین مثلا آنزیم Cyp 19 به راحتی می‌تواند با جابه جا کردن شاخه فرعی (R) آندروژن را به استروژن تبدیل کند.

● نکته: در برخی بیماری‌ها برای خانم‌ها داروهایی را به کار می‌بریم که مهارکننده آروماتاز هستند. و یا کسانی که PCOS (Polycystic ovary syndrome) دارند، میزان آندروژن بسیار بالاست، که سلول گرانولوزا کشش این همه تبدیل را ندارد. در نتیجه در این بیماران Hyperandrogenism داریم. پس داروهایی که استفاده می‌کنیم می‌توانند در این مسیرها نظم (Regulation) را برقرار کنند.

دو فاکتور باعث ovulation و پاره شدن تخمک می‌شوند: 1- درونی 2- بیرونی

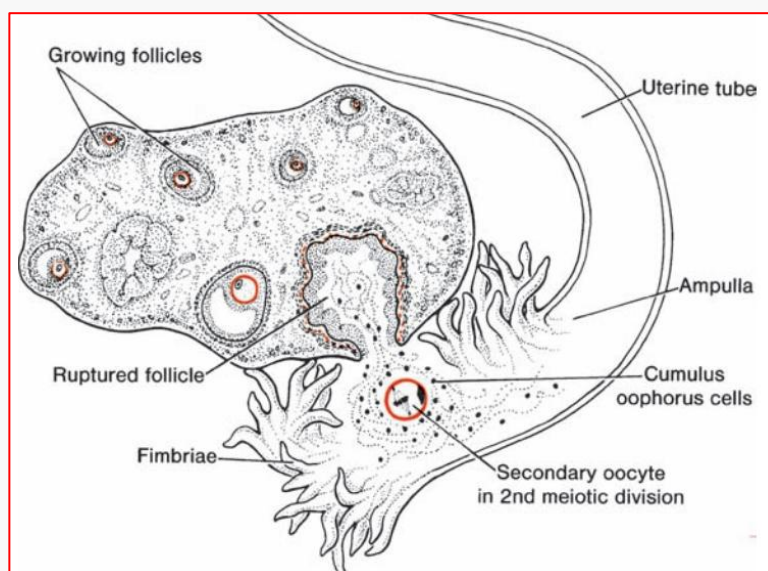


شکل A: در خارج تکا اینترنا، تکا اکسترنال قرار دارد. در وسط فولیکول حفره‌ای پر از مایع فولیکولی است. این مایع فولیکولی آنقدر زیاد می‌شود تا از آستانه تحمل فولیکول گذشته و در نتیجه فولیکول می‌ترکد. مانند یک بادکنک که تنها می‌تواند یک مقدار محدودی از آب را در خود جای دهد، و اگر بیشتر از آن مقدار آب ریخته شود می‌ترکد. این فاکتور درونی و یا فشار از درون محسوب می‌شود.

فشار از بیرون و یا فاکتور بیرونی برای آوردن تخمک به سطح فولیکول است، تا به محض پاره شدن فولیکول، تخمک وارد لوله فالوپ شود.

تکا اکسترنال، رشته‌های الاستین، کلاژن و فایبروبلاست دارد. فایبروبلاست‌های تکا اکسترنال شبه عضله عمل می‌کنند. این رشته‌ها به تخمک فشار می‌آورد که به سطح برود. ولی مسیر برای رفتن به سطح فولیکول بسته است. در نتیجه آنزیم‌های الاستاز و کلاژناز می‌آیند کلاژن و الاستین را حل می‌کنند، و انقباض سلول‌های تکا اکسترنال باعث فشار به تخمک می‌شود، و یک حالت تورمی در اثر ترشح پروستاگلاندین‌ها بوجود می‌آید. در نتیجه فشار از بیرون در اثر پروستاگلاندین‌هایی که ترشح می‌شوند، بوجود می‌آید و باعث انقباض می‌شوند.

در حین و قبل زایمان، پروستاگلاندین بالا می‌رود و باعث انقباضات می‌شود. در اینجا هم پروستاگلاندین بالا می‌رود، و فایبروبلاست‌ها را منقبض می‌کند، و الاستاز و کلاژناز رشته‌ها را حل می‌کنند و فولیکول فشرده می‌شود و به طرف سطح تخمدان می‌آید، به سطح تخمدان فشار وارد می‌شود، و کم‌خون می‌شود؛ و تحت فشار سلول‌های پوششی تخمدان می‌میرد. به این نقطه که تحت فشار قرار گرفته است استیگما (Stigma) می‌گویند؛ و این مرحله همزمان با مرحله منفجر شدن بادکنک است، و وقتی منفجر می‌شود تخمک به لوله فالوپ می‌افتد.



1- اینفاندیبولوم (Infundibulum)

2- آمپولا (Ampulla)

3- ایستموس (تنگه‌ای - Isthmus)

4- داخل دیواره‌ای (Intramural)

خارجی‌ترین بخش دارای زوایندی به نام فیمبریا (Fimbriae) می‌باشد، این قسمت اینفونددیبولوم یا قیف نام دارد. می‌توان فیمبریا را به انگشتان دست و قیف را به کف دست تشبیه کرد.

تحت تاثیر هورمون‌ها، زوائد اینفونددیبولوم شروع به انقباض و مکش می‌کنند، و وقتی تخمک آزاد می‌شود، فوراً توسط زوائد گرفته می‌شود. ولی گاهی هم این اتفاق رخ نمی‌دهد. وقتی تخمک توسط زوائد به لوله فالوپ آمد، در ادامه وارد ناحیه آمپولا می‌شود و همان جا می‌ایستد.

قبل از اینکه تخمک آزاد شود، توده سلول‌های گرانولوزا کومولوس اووفوروس (Cumulus oophorus) نام دارد؛ که در اثر افزایش LH از حالت کمپکت یا متراکم به حالت شعاعی در می‌آیند، و نام آن به کرونا رادیاتا (Corona radiata) تغییر می‌کند، که این اتفاق در اثر ترشح هیالورونیک اسید رخ می‌دهد.

وقتی یک فولیکول دچار رچر و پارگی می‌شود؛ تخمک با تعدادی گرانولوزا که حالت شعاعی پیدا کرده‌اند، آزاد می‌شود. همراه با تخمک گرانولوزا هم می‌آید.

اسپرم باید وارد لوله فالوپ شود، و تخمک موجود در آمپولا را بارور کند. قبل از اینکه اسپرم به سمت تخمک بیاید، باید توان‌یابی (Capacitation) در آن رخ دهد (در دستگاه تناسلی زن).

اسپرم از بیضه وارد اپیدیدیم می‌شود و بعد وارد مجرای وایبرن (Vas deferens) می‌شود، و بعد هم تخلیه می‌شود. در بیضه اسپرم حرکت ندارد. در اپیدیدیم طی مسیر می‌کند و در طی مسیر ادامه بلوغ اسپرم اتفاق

می‌افتد. ادامه بلوغ شامل بدست آوردن موتیلیتی، و همچنین دریافت یک سری گیرنده و گلیکوپروتئین می‌باشد، که توسط اپیدیدیم ساخته می‌شود؛ و روی غشای اسپرم قرار می‌گیرد این گیرنده‌های برای لقاح است. این گیرنده‌ها و گلیکوپروتئین‌ها بیش از حد نیاز به غشای اسپرم اضافه می‌شود (به خصوص گلیکوپروتئین‌ها).

در نتیجه اسپرمی که از اپی‌دیدیم وارد رحم می‌شود، نمی‌تواند تخمک را بارور کند؛ مگر اینکه حدود 5 تا 7 ساعت مکانیسم کیسیتیشن رخ دهد.

کیسیتیشن (capacitation) که در فیمیل جنیتال (مخصوصاً ایستموس) اتفاق می‌افتد، شامل هایپراکتیو شدن اسپرم می‌باشد، که در اثر بالا رفتن مقدار کلسیم در اسپرم رخ می‌دهد. همچنین PH هم در اثر افزایش مقدار بیکربنات بالا می‌رود، و کلسترول غشا اسپرم هم به شدت کاهش می‌یابد، و کلسترول اضافه غشا برداشته می‌شود؛ چون سلول باید سیالیت (Fluidity) داشته باشد و سفت (Rigid) نباشد و همچنین گلیکوپروتئین‌های اضافه هم برداشته می‌شود.

وقتی تخمک در آمپولا هست، فاکتورهای شیمیایی ترشح می‌کند؛ و اسپرم با استفاده از گیرنده‌هایی که مشابه گیرنده‌های چشایی است، می‌فهمد که تخمک در لوله فالوپ هست. همچنین افزایش دمای نیم درجه در خانم‌ها هنگام Ovulation نیز در این شناسایی دخیل است.

● نکته: ترشحات موکوسی سرویکس رقیق می‌شود، و در سمتی که تخمک‌گذاری رخ می‌دهد، گاهی درد حس می‌شود (بخاطر پاره شدن فولیکول این درد رخ می‌دهد).

نمونه سوالات

کدام یک از سلول‌های زیر لایه آمینوبلاست را تشکیل می‌دهند؟

- 1) هیپوبلاست
 - 2) اپی‌بلاست
 - 3) سیتوتروفوبلاست
 - 4) سن سی شیو تروفوبلاست
- جواب: گزینه ۲
منبع: علوم پایه اسفند ۱۴۰۲

کدام ساختار زیر در هفته اول تکامل تشکیل می‌شود؟

- 1) کیسه آمنیون
 - 2) اپی‌بلاست
 - 3) کیسه زرده اولیه
 - 4) بلاستوسل
- جواب: گزینه ۴
منبع: علوم پایه شهریور ۱۴۰۲

قابلیت نفوذپذیری منطقه شفاف توسط کدام یک از وقایع زیر تغییر می کند؟

1)Acrosomal reaction

2)Capacitation

3)Cleavage

4)Cortical reaction

جواب: گزینه ۴

منبع: علوم پایه شهریور ۱۴۰۲

در زمان لقاح، کدام عامل موجب واکنش منطقه ای (zona reaction) می شود؟

1)افزایش هورمون LH

2)ادامه تقسیم دوم میوز

3)نفوذ اسپرم به منطقه شفاف

4)آزاد شدن گرانول های قشری

جواب: گزینه ۴

منبع: علوم پایه اسفند ۱۴۰۱

کدام گزینه در مورد ظرفیت گیری اسپرم صحیح است؟

1)توسط زونا پلوسیدا انجام می شود.

2)از پلی اسپرمی جلوگیری می کند.

3)دربدن خانمها اتفاق می افتد.

4)باعث از بین رفتن سر اسپرم میشود.

جواب: گزینه ۳

منبع: علوم پایه اسفند ۱۴۰۰

در طول هفته دوم زندگی داخل رحمی، تروفوبلاست به کدام یک تمایز می یابد؟

1)Syncytiotrophoblast

2)Intraembryonic mesoderm

3)Secondary yolk sac

4)Epiblast

جواب: گزینه ۱

منبع: علوم پایه اسفند ۱۴۰۰

تمام موارد زیر در روز سیزدهم جنینی اتفاق می افتد به جز:

1)ناحیه لانه گزینی دیواره اندومتر مجددا بازسازی و ترمیم می شود

2)به دلیل خون ریزی مادر باعث عدم اطمینان در تخمین دقیق زمان زایمان خواهد شد

3)حفره کوریون کوچک تر میشود

4)کیسه زرده اولیه به شکل کیست اگروسلولی تبدیل میشود

جواب: گزینه ۳

منبع: بهمن ۱۴۰۲

در مورد لایه zp تمام موارد زیر صحیح است به جز:

- 1) توسط سلول های گرانولوزا و اووسیت اولیه ساخته میشود
- 2) یک لایه گلیکوپروتئینی است که نقش گیرندگی دارد
- 3) از لانه گزینی پیش از موعد جنین جلوگیری میکند
- 4) در انتهای روز هفتم و اوایل روز هشتم نازک و سوراخ می گردد

جواب: گزینه ۴

منبع: بهمن ۱۴۰۲

متراکم شدن (Compaction) که شروع تمایز سلول های جنینی است، از چه مرحله ای در جنین انسان شروع می شود؟

۴1 سلولی

۸2 سلولی

۱۶3 سلولی

۳۲4 سلولی

جواب: گزینه ۲

منبع: بهمن ۱۴۰۲

سلول های آمنیوبلاست - غشای هوزر - سلول های دسیدوا به ترتیب از راست به چپ توسط کدامیک ساخته می شوند؟

الف - اپی بلاست - اپی بلاست - اندومتر

ب - اپی بلاست - هیپوبلاست - اندومتر

ج - اپی بلاست - اپی بلاست - اپی بلاست

د - هیپوبلاست - اپی بلاست - اپی بلاست

جواب: گزینه ۲

منبع: بهمن ۱۴۰۲

در طی اووژنیزیس قبل از تخمک گذاری سلول های تکای داخلی، قادر به تولید کدام ماده زیر می باشند؟

الف - پروستاگلاندین ها

ب - پروژسترون

ج - GDF9 -

د - آندرستنه دیون

جواب: گزینه ۴

منبع: بهمن ۱۴۰۲

جلوگیری از پلی اسپرمی توسط کدام مکانیسم زیر صورت می گیرد؟

1) Acrosomal Reaction

2) Cortical reaction

3) Capacitation

4) Increase Ca^{2+}

جواب: گزینه ۲

منبع: بهمن ۱۴۰۲

عامل اصلی در فعال کردن تخمک در طی فرایند لقاح کدام می باشد؟

PLC (1) زتا (zeta)

Ca²⁺ (2)

Acrosomal Enzymes (3)

Hyaluronidase (4)

جواب: گزینه ۱

منبع: مهر ۱۴۰۳

حفره کوریون _ (Chorionic Cavity) ساقه اتصالی (Connecting Stalk) ، به ترتیب از راست به

چپ توسط کدامیک ساخته می شوند؟

الف (مزودرم خارج رویانی - مزودرم داخل رویانی

ب (مزودرم خارج رویانی - مزودرم خارج رویانی

ج (مزودرم خارج رویانی - مزودرم مجاور محوری

د (مزودرم داخل رویانی - مزودرم خارج رویانی

جواب: گزینه ۲

منبع: مهر ۱۴۰۲

در هفته دوم جنینی) هفته دوتایی ها (تمام ساختارهای زیر شکل می گیرند، بجز:

الف (سیتو تروفوبلاست و سن سی شیو تروفوبلاست

ب (هیپوبلاست و اپی بلاست

ج (آمینوبلاست و تروفوبلاست

د (حفره آمنیون و کیسه زرده

جواب: گزینه ۳

منبع: مهر ۱۴۰۳

اگر در فضای perivitelline، دو جسم قطبی دیده شود، کدام رویداد اخیر رخ داده است؟

Ovulation (1)

Fertilization (2)

Immigration (3)

Prophase 1 (4)

جواب: گزینه 2



گردآورندگان

تألیف‌ها

محمدرضا حاصلی (سرگروه)

امیر عباس بابایی

محمد انارکی

مهدی بستانی

ویراستاران علمی

بنیامین مهدی‌خانی و

آرش رحیمی (سر ویراستاران)

امیررضا شهنی

نمونه سوالات

مآئده کارزاری

ویراستاران ادبی

امیرعباس بابایی

تدوین‌گر

محمدرضا شکوری

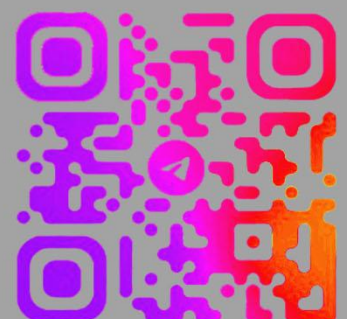
هفته دوم - جلسه 4

فهرست

- لقاح در انسان (Human Fertilization)
- وضعیت تخمک
- تغییرات اسپرم در اپی‌دیدیم و مجرای منی بر (vas deferens)
- فرآیند آماده‌سازی اسپرم (Capacitation)
- عبور از لایه‌های اطراف تخمک
- واکنش آکروزومی (Acrosome Reaction)
- ورود به اووسایت
- رخدادهای پس از ورود اسپرم
- مراحل پس از ورود اسپرم به تخمک
- زیگوت و تقسیمات اولیه
- تمایز و قطبیت در مرحله هشت سلولی و مورولا
- حرکت جنین در لوله فالوپ و ورود به رحم
- تشکیل بلاستوسیست
- لانه‌گزینی (Implantation)
- توانایی تمایز سلول‌ها (Potency)
- تقسیم لایه‌ها در بلاستوسیست
- روز هفتم تا سیزدهم: تحولات مهم
- قانون دوتایی در پایان هفته دوم: در هفته دوم، همه چیز دوبرابر می‌شود.
- علت عدم پس‌زدگی جنین توسط سیستم ایمنی مادر
- نمونه سوالات



ویدئو کلاس



لقاح در انسان (Human Fertilization)

ورود اسپرم به دستگاه تناسلی زن: در هر انزال، به طور میانگین حدود 60 تا 70 میلیون اسپرم وارد واژن می‌شوند. با وجود این تعداد بالا، تنها حدود 1000 اسپرم - و در برخی منابع حتی کمتر (حدود 500) - قادر به رسیدن به محل لقاح در ناحیه آمپولاری لوله فالوپ هستند. اغلب اسپرم‌ها در واژن، رحم یا سایر بخش‌های لوله فالوپ از بین می‌روند و تنها درصد بسیار اندکی به مقصد نهایی می‌رسند.

وضعیت تخمک

تخمک پس از تخمک‌گذاری، وارد ناحیه آمپولاری لوله فالوپ می‌شود. در این مرحله، تخمک در مرحله‌ی متافاز II میوز متوقف شده است و تنها در صورت لقاح می‌تواند میوز دوم خود را کامل کند. تخمک نهایتاً تا 24 ساعت در آمپولا می‌ماند. تخمک به همراه لایه‌ای از سلول‌های گرانولوزا به نام کرونا رادیاتا (Corona radiate) احاطه شده است.

تغییرات اسپرم در اپی‌دیدیم و مجرای منی‌بر (vas deferens)

اسپرم به مدت دو هفته در مجرای اپی‌دیدیم باقی می‌ماند که موجب به دست آوردن توانایی تحرک، افزایش گیرنده‌های CatSper (برای پاسخ به کلسیم و هایپرموتیل شدن) و افزوده شدن گلیکوپروتئین‌های سطحی می‌شود.

فرآیند (Capacitation) آماده‌سازی اسپرم

اسپرم در لحظه‌ی خروج از بیضه و ورود به واژن، توانایی لقاح را ندارد. برای آن‌که اسپرم بتواند تخمک را بارور کند، باید تحت فرآیندی به نام capacitation قرار بگیرد که به‌طور عمده در ناحیه ایسموس لوله فالوپ رخ می‌دهد و حدود 5 تا 7 ساعت زمان می‌برد.

در این فرآیند:

- ترکیبات سطح سر اسپرم به صورت اختصاصی حذف می‌شوند. این ترکیبات لیکوپروتئین‌ها و گیرنده‌های سطحی بی‌استفاده‌ای هستند که در اپی‌دیدیم به اسپرم اضافه شده‌اند.
- کانال‌های یونی فعال‌شده و نفوذپذیری غشا تغییر می‌کند.
- کلسیم وارد سلول می‌شود و تحرک اسپرم افزایش یافته و حالت هایپرموتیل (motive hyper) پیدا می‌کند.
- اسپرم از لحاظ ساختاری برای ورود به تخمک آماده می‌شود؛ مقدار کسترول سطح غشای اسپرم کمتر شده و سیالیت غشای آن افزایش پیدا می‌کند.

عبور از لایه‌های اطراف تخمک

برای رسیدن به داخل تخمک، اسپرم باید سه مانع را پشت سر بگذارد (شکل 1):

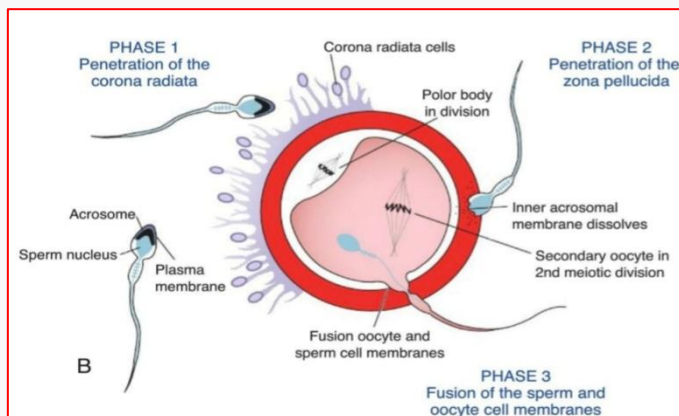
این لایه از سلول‌های گرانولوزا تشکیل شده که اتصال ضعیفی به هم دارند و فاقد اتصال tight هستند.

عبور از این لایه بیشتر به تحرک اسپرم وابسته است و آنزیم خاصی نیاز ندارد. در حیوانات به آنزیم نیاز است.

1. زونا پلوسیدا (Zona Pellucida):

یک لایه گلیکوپروتئینی متراکم است که شامل چهار نوع پروتئین ZP1 تا ZP4 می‌باشد. پروتئین ZP3 نقش کلیدی در تشخیص اسپرم‌های انسانی دارد و باعث شروع واکنش آکروزومی می‌شود.

2. غشای اووسیت



واکنش آکروزومی (Acrosome Reaction)

پس از اتصال اسپرم به ZP3، این واکنش آغاز می‌شود. طی آن:

- غشای پلاسمایی خود اسپرم با غشای آکروزوم هم‌جوشی پیدا می‌کند.
- آنزیم‌هایی مانند هیالورونیداز، تریپسین‌لیک، و آکروزین آزاد می‌شوند که به تجزیه زونا پلوسیدا کمک می‌کنند.
- پلی‌مریزاسیون اکتین در ناحیه داخلی اسپرم، غشای داخلی آکروزوم را به بیرون می‌راند تا با غشای اووسایت تماس برقرار کند.
- اتصال غیرقابل برگشت به ZP2 برقرار می‌شود و اسپرم به حرکت خود ادامه می‌دهد تا به فضای پیش زرده ای (perivitelline) که بین زونا و غشای تخمک قرار دارد، برسد.

○ **نکته اضافه:** برای جلوگیری از آزادسازی آنزیم‌های تجزیه کننده آکروزومی به خود اسپرم، غشای بین آکروزوم و سر اسپرم به کمک پروتئین‌های اکتین به یک دیگر متصل می‌شوند و از پاره شدن آکروزوم به سمت داخل اسپرم جلوگیری می‌کنند.

ورود به اووسایت

در فضای perivitelline، اسپرم به سطح تخمک رسیده و از ناحیه equatorial با غشای تخمک ادغام می‌شود. گیرنده‌های دخیل در این اتصال شامل:

1. Izumo در اسپرم
2. Juno (Folr4) و CD9 در تخمک هستند.

پس از اتصال، ادغام دو غشا رخ داده و کل اسپرم — از جمله دم آن — وارد تخمک می‌شود. دم اسپرم برای تشکیل سانتیریول ضروری است، چون سانتیریول مادر در تخمک تحلیل رفته است. از این رو می‌توان گفت سانتیریول پدری را مشاهده می‌کنیم که برای تقسیم سلول لقاح یافته حاصله ضروری است.

رخدادهای پس از ورود اسپرم

سه اتفاق مهم بلافاصله پس از ورود اسپرم به تخمک رخ می‌دهد:

2. واکنش قشری (cortical reaction)

گرانول‌های قشری (cortical granules) که در زیر سطح اووسایت قرار دارند در واکنش به ورود اسپرم به فضای پیرامون زونا ترشح می‌شوند. آنزیم‌های این گرانول‌ها باعث:

- تخریب ساختار فضایی گیرنده‌های ZP2 و ZP3
- سخت شدن زونا
- جلوگیری از ورود اسپرم‌های دیگر (پیشگیری از پلی‌اسپرمی) می‌شوند.

3. تکمیل میوز 2 توسط اووسایت (meiosis resumption)

افزایش کلسیم باعث خروج تخمک از متافاز II، تکمیل میوز دوم، و آزاد شدن جسم قطبی دوم می‌شود که زیر میکروسکوپ قابل مشاهده است. در IVF پس از قرار دادن اسپرم در کنار تخمک اگر پس از 10 ساعت جسم قطبی دوم را مشاهده نکردیم، مشکل در فرایند میوز و یا لقاح صورت گرفته است.

4. فعال شدن اووسایت (oocyte activation)

فعال‌سازی اووسایت توسط فسفولیپاز C زتا (PLC ζ) موجود در اسپرم انجام می‌شود که منجر به افزایش کلسیم داخل سلولی و مجموعه‌ای از واکنش‌های متابولیک فعال‌کننده تخمک می‌گردد. در افرادی این پروتئین در اسپرمشان وجود ندارد که منجر به ناباروری می‌شود. برای مقابله با این رخداد، می‌توان در کلینیک از calcium ionophore استفاده کرد که منجر به فعال‌سازی و رخ دادن موج کلسیمی داخل سلولی می‌شود.

مراحل پس از ورود اسپرم به تخمک:

1. نزدیک شدن ژنوم‌های مادری و پدری:

- پس از ورود اسپرم، ژنوم پدری باید در کنار ژنوم مادری قرار گیرد.
- دوک تقسیم متافاز 2 معمولاً در مجاورت یا مقابل polar body قرار دارد.
- هنگام انجام میکرواینجکشن (تزریق اسپرم در تخمک)، لازم است polar body در موقعیت ساعت ۱۲ یا ۶ قرار گیرد تا اسپرم در جهت مناسب تزریق شود.

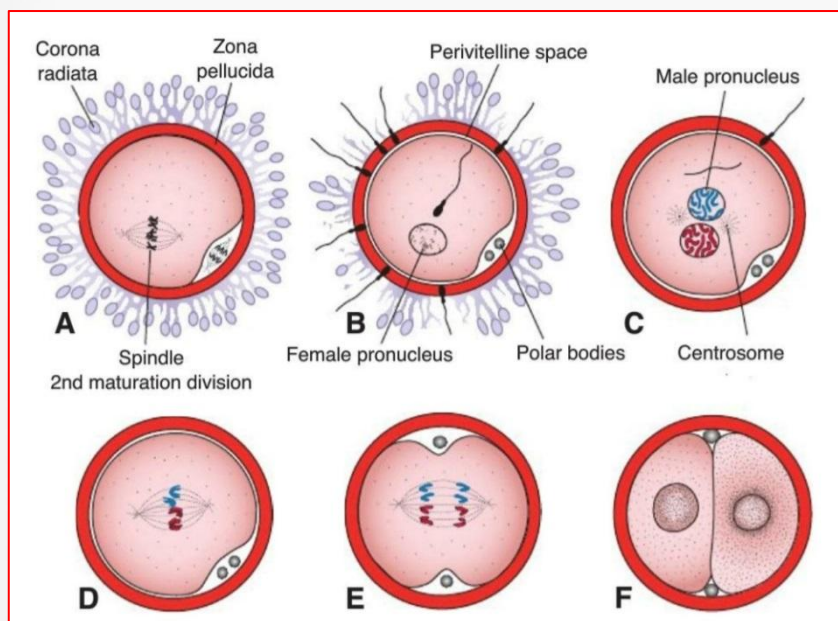
2. آرایش میکروتوبول‌ها: (Sperm Aster Formation)

- سانتریول پروگزیمال و آکسونیم اسپرم، چتری از میکروتوبول‌ها تشکیل می‌دهند (Sperm Aster) که ژنوم مادری را به سمت خود می‌کشد.
- این فرایند طی ۵ تا ۱۰ ساعت پس از ورود اسپرم رخ می‌دهد.
- این ساختار شامل میکروتوبول‌های تاژک نیز می‌شود.
-



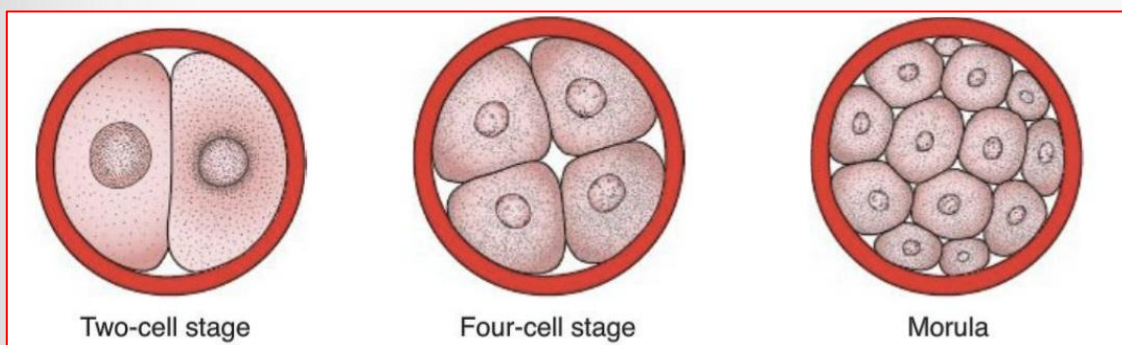
3. تشکیل پیش هسته ها:

- دو پیش هسته (Pronucleus) ایجاد می شود، هر یک با غشایی موقت احاطه شده اند.
- DNA پلی مرز انسان نیاز به محیط محصور برای فعالیت دارد، به همین دلیل این غشاها شکل می گیرند.
- ژنوم ها همانند سازی می کنند تا برای اولین میتوز آماده شوند.



زیگوت و تقسیمات اولیه:

- اولین میتوز منجر به تشکیل دو بلاستومر می شود.
- در مراحل بعد، تقسیمات سلولی به ترتیب منجر به مراحل چهار سلولی، هشت سلولی، مورولا و بلاستوسیست می شوند. مورولا به مراحل 16 و 32 سلولی زیگوت گفته می شود.
- تا قبل از مرحله بلاستوسیست، اندازه کل جنین تغییر نمی کند ولی تعداد سلول ها بیشتر و اندازه آن ها کوچک تر می شود.



تمایز و قطبیت در مرحله هشت سلولی و مورولا

قطبیت سلولی: (Cell Polarity)

- در مرحله هشت سلولی، سلول های مرکزی، شکل تخت تری پیدا می کنند؛ بنابراین اتصالات Gap Junction بین آن ها افزایش می یابد که باعث تمایز و قطبیت سلول ها می شود.

در مرحله مورولا، با جابه‌جایی سلول‌های محیطی و مرکزی، سرنوشت نهایی سلول‌ها تغییر می‌کند.

حرکت جنین در لوله فالوپ و ورود به رحم

حرکت مژک‌ها:

قبل از تخمک‌گذاری، مژک‌های لوله فالوپ از داخل به خارج حرکت دارند. این حرکات در اثر هورمون‌هایی مانند پروژسترون انجام می‌شوند و باعث می‌شوند فرآیند تخمک‌گذاری راحت‌تر انجام شود. پس از تخمک‌گذاری، جهت ضربان مژک‌ها معکوس می‌شود تا جنین به سمت رحم هدایت شود.

سندروم کارتاژنر (Kartagener Syndrome):

فلج مژک‌ها در لوله فالوپ منجر به ناتوانی در انتقال جنین و ناباروری می‌شود.

تشکیل بلاستوسیست

تشکیل بلاستوسل:

در روز ششم، جنین به رحم می‌رسد و به دلیل ترشحات خودش و رحم، حفره‌ای به نام بلاستوسل تشکیل می‌شود.

سلول‌ها به دو دسته تقسیم می‌شوند:

1. Inner Cell Mass (Embryoblast): سلول‌های مرکزی
2. Outer Cell Mass (Trophoblast): سلول‌های اطراف و محیطی

نقش لایه ZP (zona plusica):

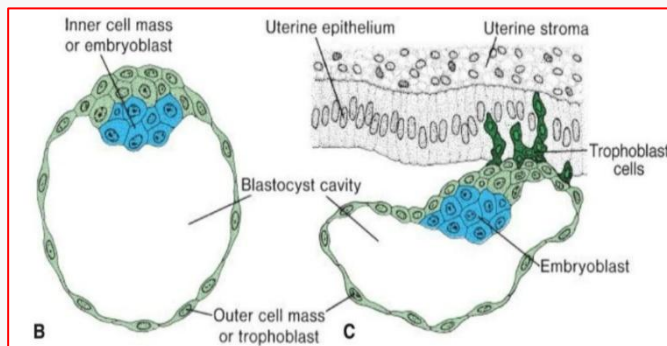
- گیرنده‌ی اختصاصی ZP3 برای شناسایی اسپرم
- جلوگیری از لانه‌گزینی زودهنگام تا زمان رسیدن به رحم

Hatching: در روز ششم پس از لقاح، با نازک شدن لایه ZP، جنین از این لایه خارج می‌شود و به لایه اندومتر فرو می‌رود.

لانه‌گزینی (Implantation)

بعد از اینکه جنین از لایه ZP خارج شد توسط گیرنده‌هایی که بر روی سمت Inner cell mass تروفوبلاست قرار دارند بر روی رحم قرار می‌گیرد. به این گیرنده‌ها آلفا 5 و بتا 3 گفته می‌شود. که از نوع اینتگرین هستند.

○ **نکته:** اگر جنین با جهت‌های مختلف روی رحم قرار بگیرد، با



چرخیدن کاری می‌کند تا از طریق این گیرنده‌ها به رحم متصل شود.

نکته: چسبیدن جنین به اندومتر: جنین از سمت قطب Embyoblast به دیواره رحم می‌چسبد.

بارداری نابجا (Ectopic Pregnancy):

در صورت لانه‌گزینی خارج از لندومتر، مثل ناحیه آمپولا، ممکن است جنین تا دو ماه زنده بماند اما در نهایت منجر به پارگی و خونریزی خطرناک می‌شود.

توانایی تمایز سلول‌ها (Potency)

توانایی تمایز	نوع سلول بنیادی
همه سلول‌های بدن و جفت (قبل از بلاستوسیت)	Totipotent
همه سلول‌های بدن به جز جفت (Embyoblast)	Pluripotent
چند نوع سلول مرتبط (مثلاً سلول‌های خونساز)	Multipotent
فقط یک نوع خاص (مثلاً سلول‌های پوست)	Unipotent

تقسیم لایه‌ها در بلاستوسیت

1. Inner Cell Mass به دو لایه تقسیم می‌شود:

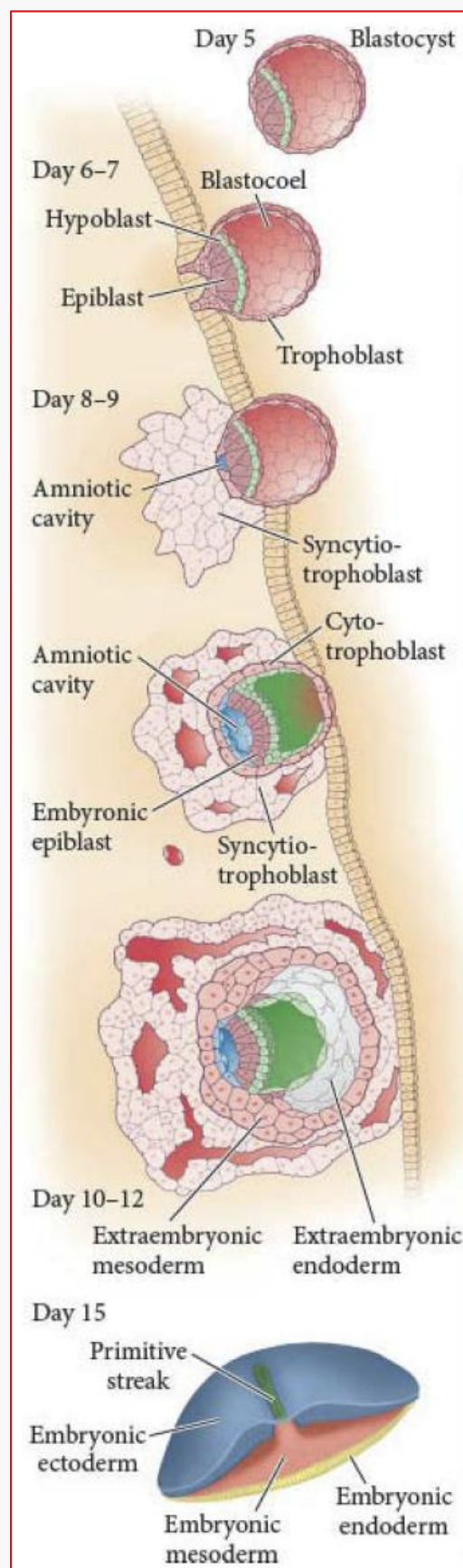
اپی‌بلاست (استوانه‌ای) در سطح بالایی (به سمت حفره رحم)

هایپوبلاست (مکعبی) در سطح پایینی (به سمت دیواره رحم)

2. Outer Cell Mass به دو لایه تقسیم می‌شود:

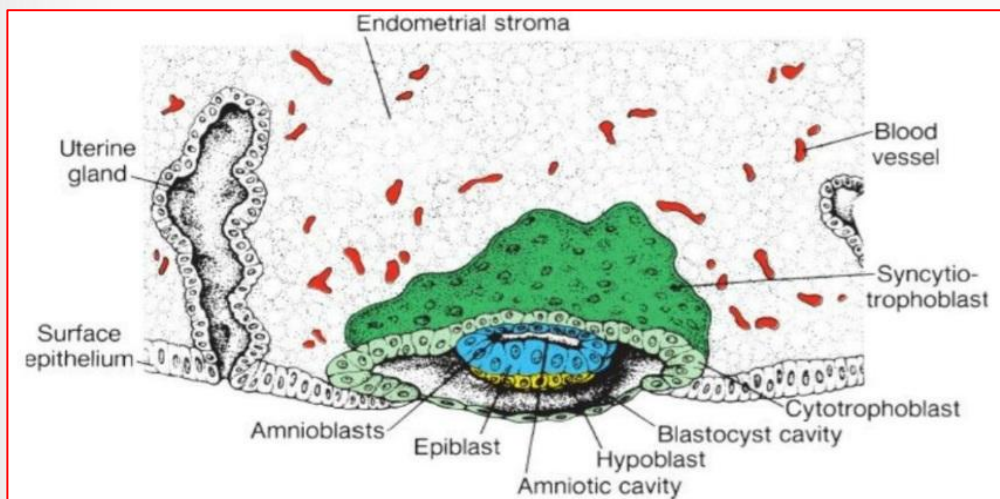
سنسیتیوتروفوبلاست (Syncytiotrophoblast): ته‌اجمی، بدون مرز سلولی

سیتوتروفوبلاست (Cytotrophoblast): سلول‌های مجزا



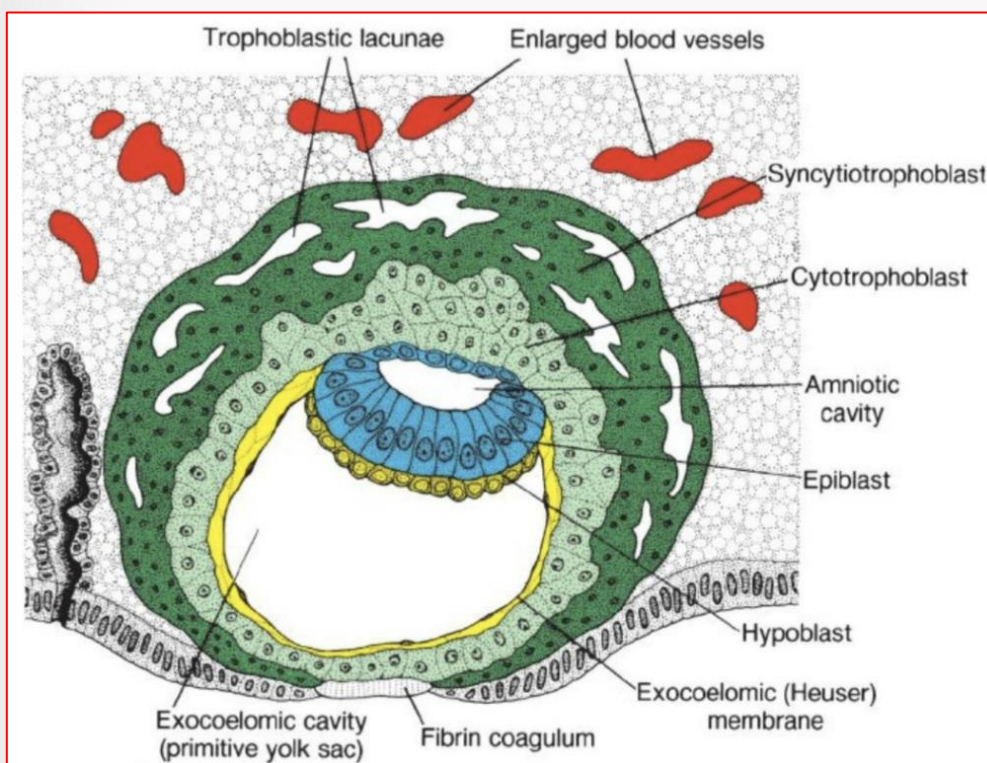
روز هفتم تا سیزدهم: تحولات مهم (شکل 5)

- روز ۷-۸: ایجاد یک لایه جدید از اپی بلاست به نام آمینیوبلاست و تشکیل حفره‌ی آمینیون (Amnion cavity). همچنین جنین در لایه اندومتر بیشتر نفوذ می‌کند.



روز ۹:

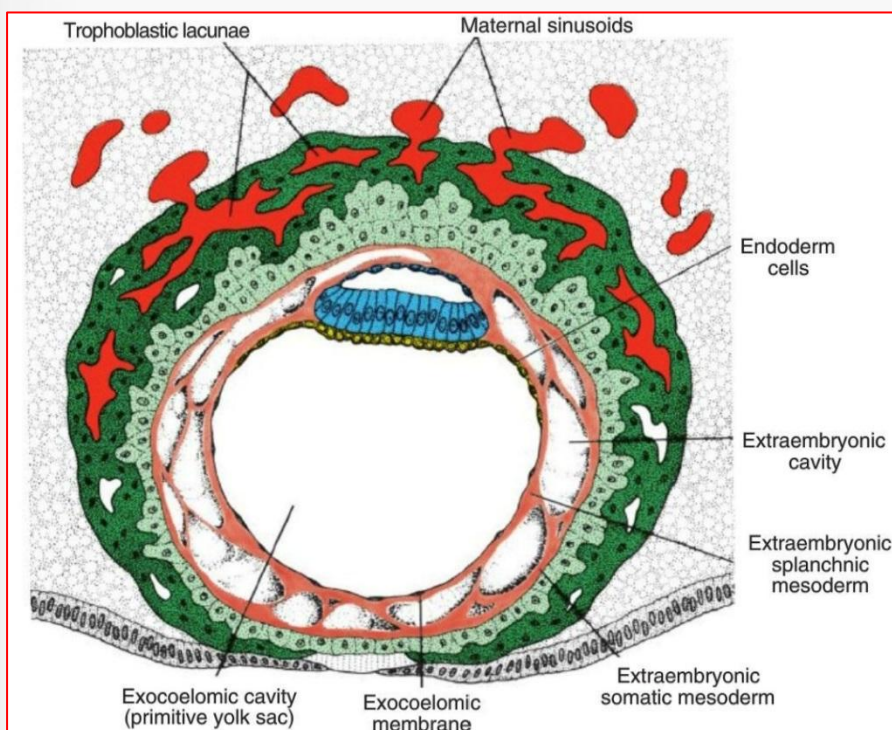
- محل ایمپلنتیشن را بافتی موقت به نام فیبرین کواگولوم (Fibrin coagulum) می‌پوشاند. این بافت ارتباط بین حفره رحم و حفره جنینی را قطع می‌کند.
- از لایه هایپوبلاست، لایه‌ای جدید تشکیل می‌شود به نام exocoelomic membrane یا Hauser membrane



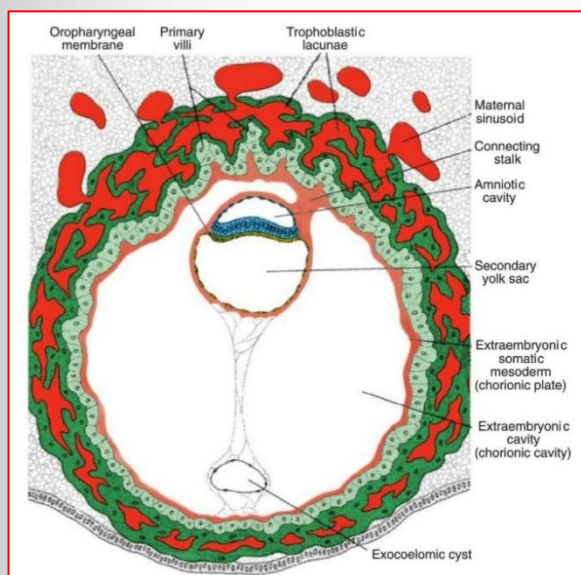
- این لایه همراه با هایپوبلاست، کیسه زرده اولیه (primitive yolk sac) یا exocoelomic cavity را می‌سازد.
- ایجاد حفراتی به نام لاکونا در Syncytiotrophoblast.

این حفرات با به هم پیوستن واکوئل‌ها به وجود می آیند.

- ترشح MMP (matrix metalloproteinase) برای تهاجم به اندومتر و فرورفتن بیشتر در اندومتر.
- روز ۱۱-۱۲ (مرحله Uteroplacental Circulation):
 - ایجاد مزودرم خارج‌رویانی (Extraembryonic mesoderm) از تقسیم سلول‌های کیسه زرده و تقسیم آن به دو لایه:
 - لایه سوماتوپلوریک (Somatopleuric): روی کیسه آمینیون و سیتوتروفوبلاست.
 - لایه اسپلانکتوپلوریک (Splanchnopleuric): روی کیسه زرده.
 - ایجاد حفره‌ی کوریونیک (Chorionic cavity) بین دو لایه مزودرم خارج‌رویانی.



- اولین تماس خونی بین مادر و جنین (Uteroplacental Circulation) با ریختن خون مادر به درون لاکونا.



• روز ۱۳:

- ایجاد کیسه زرده ثانویه (secondary/definitive yolk sac) با تقسیم سلول‌های هایپوبلاست و تحلیل کیسه زرده اولیه و تبدیل شدن آن به سیست.
- گسترش حفره‌ی کوریونیک و تشکیل بند ناف از ناحیه‌ای که مزودرم خارجی به هم چسبیده باقی مانده است.
- ممکن است خونریزی مختصر رخ دهد که با قاعدگی اشتباه گرفته شود.

قانون دوتایی

در پایان هفته دوم: در هفته دوم، همه چیز دوبرابر می شود.

تقسیم به دو لایه	ساختار اولیه
اپی بلاست + هایپوبلاست	Inner Cell Mass
سنسیتیوتروفوبلاست + سیتوتروفوبلاست	Outer Cell Mass
سوماتوپلوریک + اسپلانکتوپلوریک	مزودرم خارجروپانی
کیسه زرده ثانویه + آمینیون	کیسه های جنینی

علت عدم پس زدی جنین توسط سیستم ایمنی مادر

- هورمون های کلیدی:
 - HCG و پروژسترون (ترشح توسط سلول های تروفوبلاستی، به ویژه سنسیتیوتروفوبلاست)
- مکانیسم های ایمنی:
 - فعالیت لنفوسیت های T تنظیمی (T-reg)
 - بیان آنتی ژن های HLA-G در سلول های جنین که غیرتحریک کننده و غیرفعال اند.
 - در صورت نقص این مکانیسم ها، سقط مکرر ممکن است رخ دهد.

نمونه سوالات

کدام جمعیت سلولی زیر پتانسیل تقسیم سلول ندارد و فقط من میتواند وارد تمایز شود؟

1) اسپرماتوگونی نوع B

2) اسپرماتوگونی نوع A

3) اسپرماتید

4) اسپرماتوسیت ثانویه

جواب: گزینه ۳

منبع: علوم پایه اسفند ۱۴۰۳

کدام یک از موارد زیر حاوی رسپتور اختصاص برای اسپرم است؟

- 1) طبقه شفاف
 - 2) کومولوس اووفروس
 - 3) سلول های گرانولوزا
 - 4) سلول های تاج شعاعی
- جواب: گزینه ۱
- منبع: علوم پایه شهریور ۱۴۰۳

الگوی رده های سلول جنسی در بیضه یک پسر 8 ساله تا کدام مرحله سلولی است؟

- 1) سلول های زایای بدوی
 - 2) اسپرماتوگونی نوع A
 - 3) اسپرماتوسیت اولیه در مرحله پاکی تن
 - 4) اسپرماتید گرد
- جواب: گزینه ۱
- منبع: علوم پایه اسفند ۱۴۰۱

فرایند اووژنز در چه زمانی شروع میشود؟

- 1) بلوغ
 - 2) تولد
 - 3) دوره رویانی
 - 4) دوره جنینی
- جواب: گزینه ۳
- منبع: علوم پایه شهریور ۱۴۰۱

سلولهای بلاستومر در مرحله 16 سلولی کدام خاصیت زیر را از نظر توانایی Potency دارند؟

- 1) Totipotent
 - 2) pluripotent
 - 3) Multipotent
 - 4) Unipotent
- جواب: گزینه ۱
- منبع: مهر ۱۴۰۲



کدامیک درباره Spermiogenesis صحیح است؟

- 1) از اپی دیدیم شروع شده و در لوله رحم تکمیل می شود.
- 2) سانتریول های اسپرماتید گرد تبدیل به دم اسپرم می شوند
- 3) بخشی از روند اسپرماتوژنزیس است که اسپرماتوگونی ها تمایز می یابند.
- 4) تا قبل از این مرحله اسپرم قابلیت باروری را ندارد

جواب: گزینه ۴

منبع: مهر ۱۴۰۲

از کدامیک از مراحل رشد فولیکولی هورمون های هیپوفیزی (LH-FSH) میتوانند آنها را تحت تاثیر قرار دهند؟

- 1) preantral
- 2) Antral
- 3) primary
- 4) secondary

جواب: گزینه ۱

منبع: مهر ۱۴۰۳

کدام یک عامل تحریک سلول های اووگونی برای شروع میوز در جنس مونث میباشد؟

- 1) OMI
- 2) FSH
- 3) هورمون آنتی مولرین (AMH)
- 4) RA

جواب: گزینه ۴

منبع: مهر ۱۴۰۳

کدام یک از سلول های زیر منشاء مشترکی با سلول های گرانولوزا دارد؟

- 1) سلول های تکای خارجی
- 2) سلول های سرتولی
- 3) سلول های لیدیگ
- 4) سلول های تکای داخلی

جواب: گزینه ۲

منبع: مهر ۱۴۰۳

کدام واقعه باعث تولید سلول فولیکولار میشود؟

۱) invagination

۲) implantation

۳) cross talk

۴) fertilisation

پاسخ ۳

فاکتور OMI روی کدام سلول و چه اثری دارد؟

۱) اووسیت اولیه-تحریکی

۲) اووسیت اولیه-مهاری

۳) اووگونی-تحریکی

۴) هیچ کدام-مهاری

پاسخ ۲

طولانی ترین مرحله پروفاز ۱ کدام است؟

۱) leptotene

۲) zygotene

۳) diplotene

۴) pachytene

پاسخ ۳

کدام مشتق از ویتامین A عامل میوز در جنین دختر است؟

۱) retinoic acid

۲) retinal

۳) retinol

۴) عامل محرک ماده دیگری است

پاسخ ۱

کدامیک از عملکرد های zp است؟

۱) جلوگیری از لانه گزینی اشتباه

۲) ترشح OMI

۳) تولید وزیکول های قشری

۴) تغذیه اووسیت در لوله فالوپ

پاسخ ۱



Perivitelline اگر در فضای دو جسم قطبی دیده شود، کدام رویداد اخیراً رخ داده؟

1) ovulation

2) fertilization

3) immigration

4) prophase

پاسخ ۲

کدام عامل با تحریک RA مقابله میکند؟

1) PGD3

2) LH

3) ZP3

4) GV

پاسخ ۱

کدام مرحله، آخرین مرحله در Spermiogenesis است؟

1) acrosome cap

2) nucleus condensation

3) cytoplasm remove

4) tail formation

پاسخ ۳

اگر در مردی فقط Morphology اسپرم ایراد داشته باشد، دچار چه اختلالی است؟

1) OAT

2) oligo spermia

3) terato spermia

4) astheno spermia

پاسخ ۳

هفته دوم تا هشتم - جلسه 5

فهرست:

• مروری بر وقایع هفته دوم

• گاسترولاسیون

• اهمیت نوتوکورد

• جمع بندی

• نمونه سوالات



فیلم کلاس



1438
TUMS



تأییدیه ها:

سرگروه:

ملیکا زاهدی

اعضا:

مبینا حسینی - نازنین زمانیان

- زینب رحمانی - ریحانه خلج

زاده

ویراست ادبی:

مانی علامه - محمدرضا شکوری

ویراست علمی:

سر ویراستار:

بنیامین مهدی خوانی

اعضا:

مائده کارزاری - امیررضا شهنی

طراحی شکل:

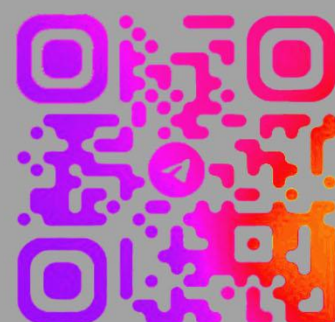
حسین محمدی

نمونه سوالات:

مائده کارزاری

تدوین:

ایلیا مقتدری



مروری بر وقایع هفته دوم

در جلسه گذشته، مباحث مربوط به هفته دوم بررسی شد. در این مرحله، توده سلولی درونی (inner cell mass) به دو لایه تقسیم می‌شود: اپی‌بلاست (epiblast) و هایپوبلاست (hypoblast). به این ساختار دولایه‌ای، دیسک زایای دولایه‌ای (bilaminar germ disc یا bilaminar embryonic disc) گفته می‌شود. در جلسه فعلی، بررسی می‌شود که چگونه این دیسک دولایه‌ای به دیسک سه‌لایه‌ای (trilaminar) تبدیل می‌شود.

در جلسه قبل، شکل‌گیری حفره آمنیون، لایه آمنیون، کیسه زرده (yolk sac)، connecting stalk و کوریون توضیح داده شد.

روز هفتم، جنین به دیواره رحم متصل می‌شود.

در روز هشتم، سیتوتروفوبلاست (cytotrophoblast) که مرز سلولی مشخصی دارد، لایه‌ای جدید بدون مرز سلولی به نام سین‌سیتیوتروفوبلاست تشکیل می‌دهد. تفاوت این دو در وجود یا عدم وجود مرز سلولی است. سین‌سیتیوتروفوبلاست خاصیت آنزیماتیک دارد و با ترشحاتش باعث نفوذ به بافت اندومتر رحم می‌شود. همان‌طور که در تصویر می‌بینید، این لایه روز به روز به مویرگ‌های مادری نزدیک‌تر می‌شود.

در روز نهم، جنین به طور کامل وارد اندومتر می‌شود. محل implantation با fibrin coagulum یا coagulation plug مشخص می‌شود. درون لایه سین‌سیتیوتروفوبلاست، حفراتی به نام لاکونا (lacunae) ایجاد می‌شوند که به رگ‌های خونی مادری نزدیک‌ترند اما هنوز ارتباط مستقیمی با آن‌ها برقرار نکرده‌اند. به همین دلیل، روز نهم را مرحله لاکونار (lacunary stage) می‌نامند.

لایه جدید توسط هایپوبلاست ایجاد می‌شود به نام غشای هایوزر (Heuser's membrane). به این ترتیب، اولین حفره‌ای که تشکیل می‌شود، آمنیون است، سپس بلاستوسل و در نهایت حفره اولیه کیسه زرده (primary yolk sac) به وجود می‌آید.

در روزهای یازدهم و دوازدهم، عروق خونی مادر وارد حفرات لاکونا می‌شوند و در نتیجه، گردش خون رحمی-جفتی (uteroplacental circulation) برقرار می‌شود. در این مرحله، مزودرم خارجی رویانی (extraembryonic mesoderm) ایجاد می‌شود. در برخی منابع به آن extraembryonic retinaculum نیز گفته شده، اما طبق گفته استاد، این دو با یکدیگر تضادی ندارند.

extraembryonic mesoderm به دو لایه تقسیم می‌شود:

1. لایه اسپلانکنیک (splanchnic) که فقط سطح کیسه زرده را می‌پوشاند.

2. لایه سوماتیک (somatic) که سقف کیسه زرده و سطح داخلی سیتوتروفوبلاست را می‌پوشاند.

حفره‌ای که بین این دو لایه تشکیل می‌شود، حفره کوریونی (chorionic cavity) نام دارد.

در روز سیزدهم، کیسه زرده ثانویه (definitive yolk sac) ساخته می‌شود. کیسه زرده اولیه به صورت یک کیست در می‌آید و سپس از بین می‌رود و کیسه زرده ثانویه جایگزین آن می‌شود.

مهم‌ترین نتیجه این تحولات در روز سیزدهم، بزرگ شدن حفره کوریون است؛ در نهایت، یک حفره کوریونی بسیار بزرگ خواهیم داشت.

:partial mole hydatidiform

اگر دو اسپرم وارد یک اووسیت شوند، سه پیش‌هسته (pronucleus) تشکیل می‌شود که منجر به ایجاد جنینی با ساختار تری‌پلوئید و غیرطبیعی می‌گردد. این جنین به شکل یک کیست هیداتی فرم در می‌آید که تنها جفت رشد می‌کند و جنینی شکل نمی‌گیرد. در نتیجه در این نوع بافت جنینی وجود دارد ولی غیر طبیعی است و به رشد طبیعی ادامه نمی‌دهد.

تروشیای هیداتیدیفرم: در مول هیداتیدیفرم، سلول‌های تروفوبلاست به صورت غیرطبیعی و بیش‌ازحد تکثیر می‌شوند که به چنین ساختاری تروشیای هیداتیدیفرم گفته می‌شود. در واقع، این ساختار یک جنین نیست، بلکه بافت تروفوبلاستی است که HCG زیادی تولید می‌کند و موجب می‌شود مادر در آزمایشات علائم بارداری نشان دهد. در نهایت، این بافت به شکل تومور درآمده و باعث خون‌ریزی و دفع می‌شود.

:Complete hydatidiform mole

در حالت دیگر، اگر اسپرم وارد اووسیتی شود که هسته آن به دلایلی نامعلوم از بین رفته و نمی‌تواند همانندسازی کند، فقط هسته اسپرم باقی می‌ماند و همانندسازی می‌کند. نتیجه، تشکیل یک پیش‌هسته تک‌منشأی مردانه (Single male pronucleus) است که دو کروموزوم هاپلوئید تولید می‌کند و یک نوکلئوس دیپلوئید حاصل می‌شود. اما در این حالت هیچ جنینی وجود ندارد و فقط بافت جفتی رشد می‌کند چرا که فاقد ژنوم مادری است.

در حالت دیگری، دو اسپرم وارد اووسیتی با هسته از بین رفته می‌شوند. حاصل، ۴۶ کروموزوم خواهد بود، اما باز هم جنینی تشکیل نمی‌شود ولی همانند حالت‌های قبل جفت تشکیل می‌شود.

تروشیای ناقص عوارض و خون‌ریزی کمتری دارد، چون در آن هسته اووسیت باقی می‌ماند. اما در دو حالت دیگر، هسته اووسیت نیز حذف شده است.

نتیجه‌گیری:

ژنوم مادری برای تشکیل جنین بسیار حیاتی است، اما برای تشکیل جفت، وجود آن ضرورتی ندارد؛ زیرا در هر سه حالت، جفت تشکیل می‌شود ولی جنین خیر. در واقع این موضوع نشان دهنده این است که ژن‌های پدری بخش اعظم تکامل تروفوبلاست را تنظیم می‌کنند.

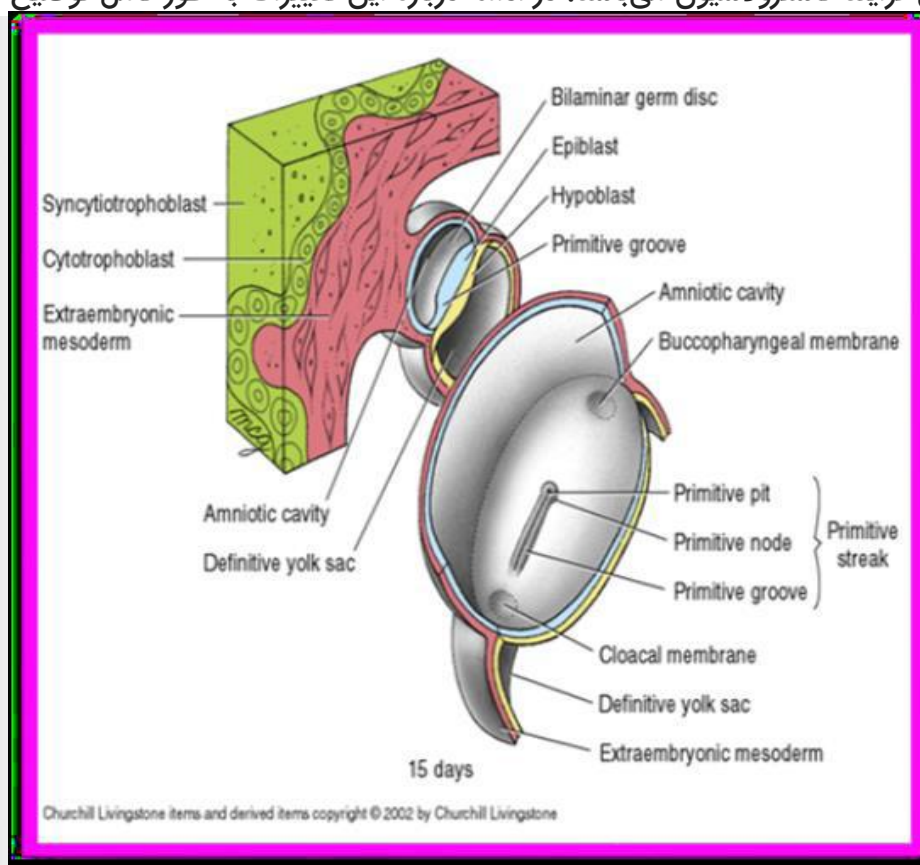
در تمام حالت‌ها جفت تشکیل می‌شود و حتی HCG نیز ترشح می‌کند؛ اما به دلیل اینکه بیشتر از حالت معمول است، پزشکان فکر می‌کنند که چند قلوپی رخ داده در صورتی که در آینده به صورت تومور دفع می‌شود.

در مورد بارداری خارج رحمی (ectopic pregnancy)، شایع‌ترین محل رخداد در ناحیه آمپولا (ampulla) است، هرچند که می‌تواند در هر جایی از لوله فالوپ، گردن رحم (cervix)، سطح تخمدان یا حتی حفره شکمی نیز رخ دهد.

Gastrulation

اگر جنین را همچون یک توپ تصور کنیم و دو کاغذ متقاطع روی آن قرار دهیم، کاغذ رویی اپی‌بلاست و کاغذ زیرین هایپوبلاست خواهد بود. نیمه بالایی تبدیل به حفره آمنیون و نیمه پایینی تبدیل به کیسه زرده می‌شوند. در تصویر، نمای بالایی از کیسه آمنیون نشان داده شده است و اولین لایه‌ای که دیده می‌شود، اپی‌بلاست است.

در تصویر زیر در واقع یک برش عرضی از حفره آمنیون را می‌بینیم. همان طور که از پیش می‌دانید در کف این حفره سلول‌های اپی‌بلاست وجود دارند. در سلول‌های اپی‌بلاستی تغییراتی را مشاهده می‌کنیم که مربوط به شروع فرایند گاسترولاسیون می‌باشد. در ادامه درباره این تغییرات به طور کامل توضیح می‌دهیم.



در هفته سوم، فرآیند گاسترولاسیون آغاز می‌شود. گاسترولاسیون فرایندی است که طی آن دیسک جنینی از دو لایه به سه لایه تبدیل می‌شود: اکتودرم، مزودرم داخل رویانی و اندودرم.

به روند تشکیل سه لایه جنینی (اکتودرم - مزودرم داخل رویانی - اندودرم) گاسترولاسیون می‌گوییم. در سلول‌های اپی‌بلاستی ژن مربوط به فاکتور رشد فیبروبلاستی بیان می‌شود که شروع گاسترولاسیون با بیان این ژن آغاز می‌شود.

در اثر فاکتور رشد فیبروبلاستی شماره 8 (8FGF)، در خط وسط اپی‌بلاست، شیار اولیه (primitive streak) ظاهر می‌شود که از ناحیه دم جنین شروع می‌شود به سوی ناحیه سری گسترش می‌یابد. انتهای این شیار حالت گودافتاده‌ای دارد به نام حفره ابتدایی (primitive pit) و لبه آن را گره اولیه (primitive node) می‌نامند.

به تدریج از قسمت دم جنین به تدریج یک شیار در خط وسط ایجاد می‌شود که تا اواسط جنین یا کمی جلوتر ادامه پیدا می‌کند و بعد به شکل یک گودی و یا فرورفتگی در می‌آید. به شیار ایجاد شده primitive streak گفته می‌شود و به حفره ایجاد شده primitive pit و به لبه این حفره primitive node گفته می‌شود.

اگر کلاس درس را به حفره آمیون تشبیه کنیم، سنگفرش کلاس اپی‌بلاست، زیر آن آجرهایی به عنوان هاپیوبلاست و زیر آن‌ها زیرزمین به عنوان کیسه زرده است. حال اگر این سنگ‌ها که در ابتدا با یکدیگر هم‌تراز هستند، در خط وسط نشست کنند، یک شیار ایجاد می‌شود و این خط در ادامه در میانه کلاس تبدیل به یک حوض گرد و یا فرورفتگی می‌شود. به فرورفتگی ایجاد شده pit و به شیار امتداد یافته streak و به لبه حوض (فرورفتگی) ایجاد شده نیز node می‌گوییم.

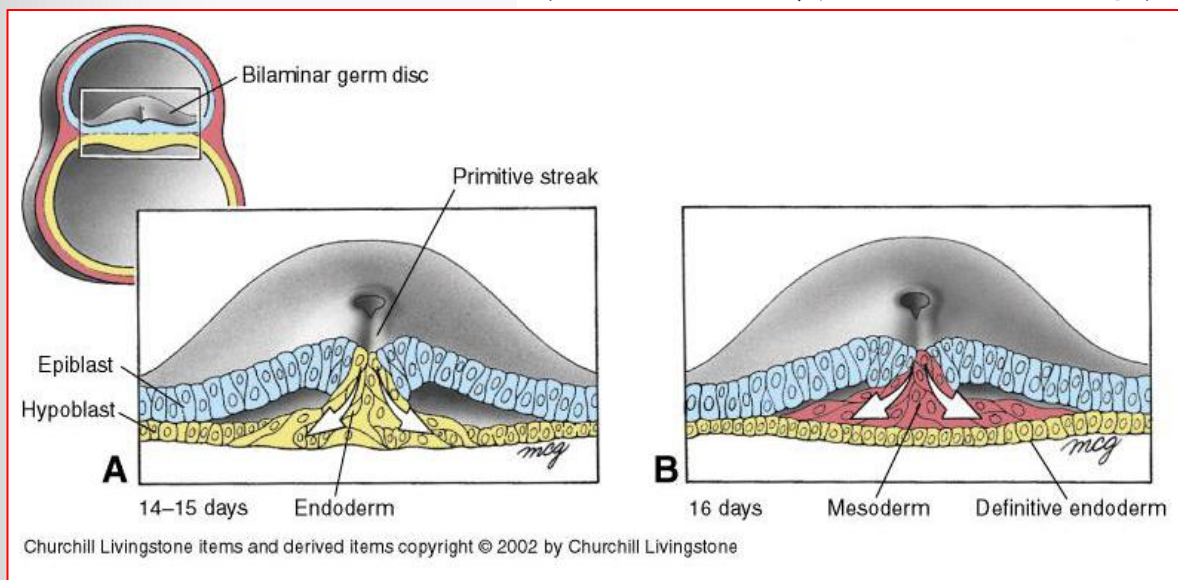
در گام بعدی، سنگ‌های دو طرف شیار ایجاد شده در کلاس درس (سلول‌های اپی‌بلاست) تکثیر پیدا می‌کنند و با حرکت آمیبی به سمت شیار می‌روند و هم زمان با حرکت این سلول‌های تکثیر شده این شیار مثل فیلم‌های تخیلی دهن باز می‌کند و سلول‌ها از طریق شیار آن به سمت پایین می‌روند و جایگزین لایه زیرین (هایپوبلاست) شده و آن را حذف می‌کنند.

با صورت گرفتن این جایگزینی، لایه جدید که سقف کیسه زرده هست می‌شود لایه اندودرم. پس از آن، باز هم از شیار یا همان دهن باز شده سلول‌ها به سمت پایین رفته و یک لایه جدید بین سنگ و لایه جایگزین شده، به نام مزودرم داخل رویانی ایجاد می‌کنند. سپس در انتهای هفته سوم شیار بسته می‌شود و ردی از آن نمی‌ماند. تمامی این اتفاقات در یک هفته می‌افتد.

پس از بسته شدن شیار، به سلول‌های اپی‌بلاست (همان کفپوش کلاس)، اکتودرم می‌گوییم.

حال در واقع دو لایه اپی بلاست و هایپو بلاست تبدیل می‌شوند به سه لایه اکتودرم، مزودرم داخل رویانی و اندودرم.

بنابراین سه لایه جنینی، همگی از اپی بلاست منشأ می‌گیرند.



سلول‌هایی که از لبهٔ primitive node در آن حوض می‌افتند، به طور مستقیم بخشی به نام notochord را ایجاد می‌کنند.

سلول‌هایی که از طریق شیار پایین آمده‌اند، به همه قسمت‌های بدن جنین می‌روند. در درجه اول اندودرم و سپس مزودرم داخل رویانی Intra embryonic mesoderm را تشکیل می‌دهند.

ولی سلول‌هایی که از طریق فرورفتگی پایین می‌روند، در دو فاز حرکت می‌کنند:

در فاز اول صفحه‌ای به نام prechordal plate را می‌سازند و در فاز دوم notochord ساخته می‌شود.

سلول‌هایی که از لبه آمده‌اند، مستقیماً notochord را تشکیل می‌دهند.

از نظر طبقه‌بندی notochord و prechordal plate جز مزودرم محسوب می‌شود؛ چرا که هر دو در لایه وسط

هستند. صرفاً نامشان متفاوت است و در واقع نوعی مزودرم هستند. تنها تفاوت آن‌ها موقعیت مکانی

مهاجرت سلول‌ها است. در واقع مزودرم داخل رویانی سلول‌هایی هستند که از primitive streak پایین

رفتند؛ اما این سلول‌ها، سلول‌هایی هستند که از گره اولیهٔ primitive node به پایین رفته‌اند. به عبارتی

خط مستقیم را طی کرده‌اند.

این سلول‌ها یک بافت دیگر را نیز جلوتر از نوتوکورد تشکیل می‌دهند به نام prechordal plate.

• گاسترولاسیون = تبدیل جنین bilaminar به trilaminar

• اگر شیار اولیه باز بماند چه اتفاقی می‌افتد؟

چون آخرین لایه‌ای که ساخته می‌شد مزودرم است، مزودرم زیاد می‌شود و در نتیجه باعث ایجاد teratoma در جنین می‌شود.

sacroccoccygeal teratoma دو منشأ دارد:



1. مهاجرت نابجای سلول‌ها PGC

2. بسته شدن دیر هنگام شیر اولیه

• اگر شیر اولیه زودتر بسته شود، مثلاً اواسط هفته سوم، چه اتفاقی می‌افتد؟

در اینجا مزودرم کم هست - به خصوص در نواحی تحتانی بدن- چون آخرین مزودرم‌هایی که ساخته می‌شوند، مربوط به اندام تحتانی و پایین تنه هستند. در نتیجه جنین دچار سندروم پری دریایی یا Sirenomelia می‌شود. در این ناهنجاری اندام‌های تحتانی و دستگاه ادراری تناسلی (urogenital) و پایین ستون فقرات مشکل داشته و پاها به هم چسبیده‌اند.

○ نکته: تفاوت prechordal plate و نوتوکورد فقط از نظر زمانی است.

هر دو در یک راستا هستند، prechordal plate اولین سلول‌هایی هستند که از حفره اولیه عبور می‌کنند و به پشت غشای دهانی-حلقی (oropharyngeal membrane) می‌روند.

سلول‌هایی که بعداً حرکت می‌کنند، نوتوکورد را تشکیل می‌دهند.

prechordal plate برای القا و تشکیل مغز دارای اهمیت است چرا که اکتودرم روی آن قرار گرفته است و نوتوکورد در القای لوله عصبی (هم مغز و هم نخاع) مهم است.

اهمیت نوتوکورد:

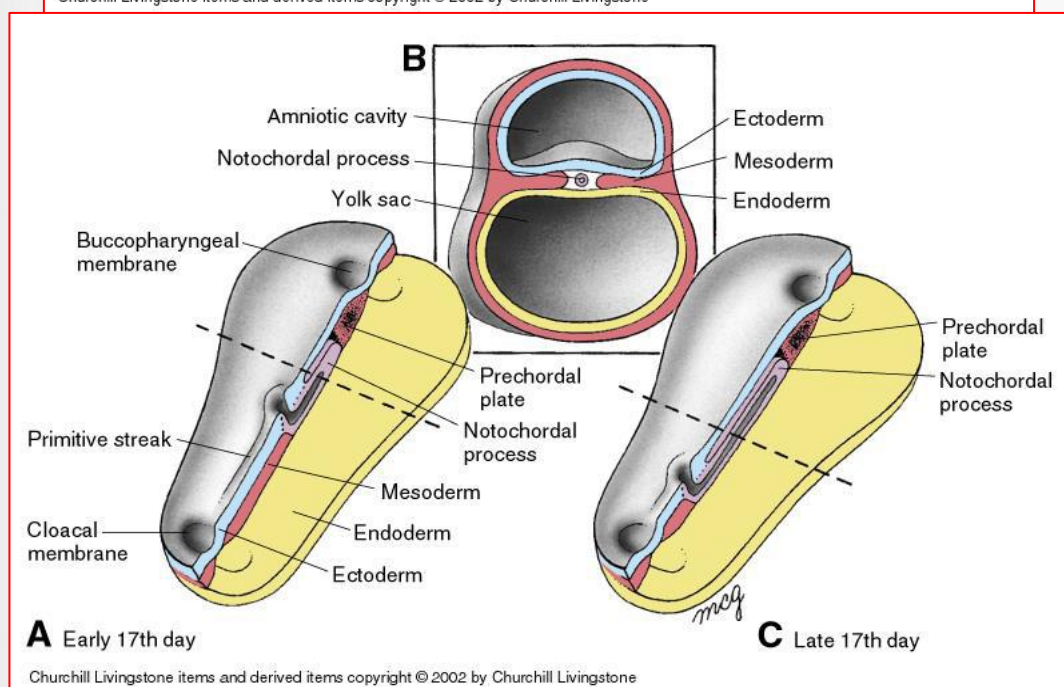
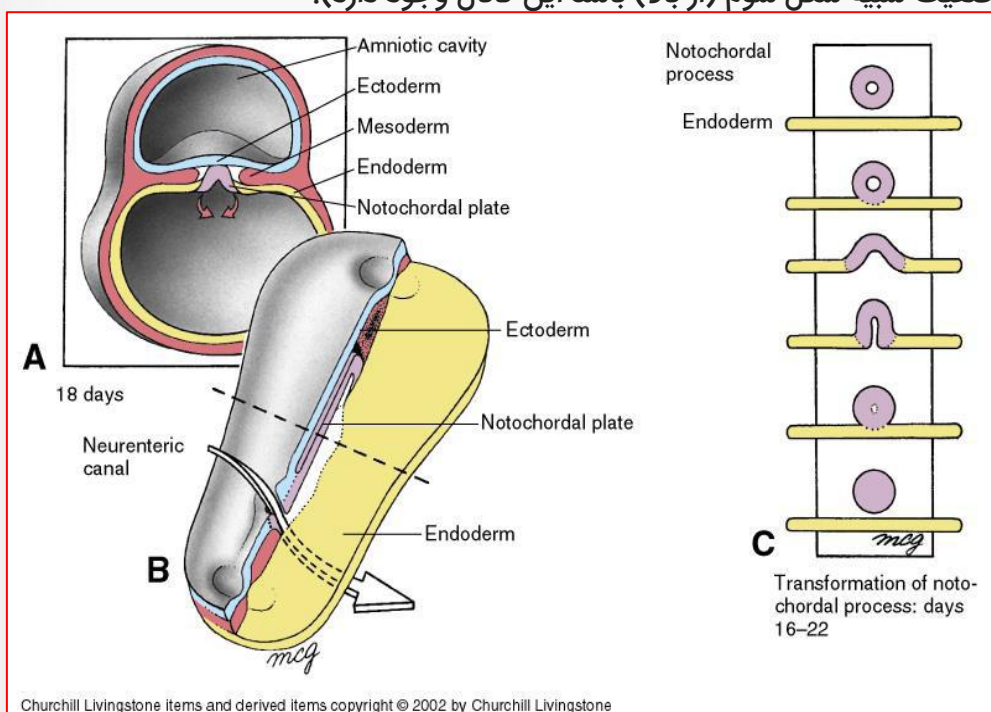
نوتوکورد وقتی که تشکیل شود به آن گره سازمان دهنده (organizer) یا Hensen node می‌گویند. نوتوکورد باعث تشکیل ستون فقرات و القای اکتودرم برای تشکیل دستگاه عصبی مرکزی می‌شود. پس اگر نوتوکورد را برداریم ستون فقرات و مغز و نخاع تشکیل نمی‌شوند.

نکته دیگری که وجود دارد این است که نوتوکورد پس از ایفای نقش خود و القای مغز و نخاع خودش از بین می‌رود. در واقع تنها اثری که از نوتوکورد در بدن ما الان وجود دارد هسته دیسک بین مهره‌ای است.

نوتوکورد اول (در ابتدای مهاجرت) که ساخته می‌شود یک لوله توخالی می‌باشد که به آن notochordal process گفته می‌شود. در مرحله بعد به اندودرم که در تصویر به رنگ زرد است، می‌چسبد و در مرحله بعدی پس چسبیدن به شکل یک صفحه plate در می‌آید و به صورت موقت بخشی از سقف کیسه زرده را هم می‌سازد که به notochordal plate نام داد. سپس نوتوکورد دوباره

جمع شده و جدا می‌شود. در این مرحله به آن definitive notochord گفته می‌شود. اگر شکل اول را با شکل آخر مقایسه کنید، متوجه می‌شوید که در شکل اول نوتوکورد توخالی (نوتوکوردال پراسس) می‌باشد و این مراحل صورت می‌پذیرد تا توپر شده و تبدیل به دفتیو نوتوکورد شود؛ در این حالت function پیدا می‌کند و ترشح دارد. زمانی که توخالی است سلول‌های آن قابلیت القایی و ترشح را ندارند.

در فاصله زمانی که نوتوکورد به اندودرم می‌چسبد و بخشی از سقف کیسه زرده را می‌سازد - یعنی در مرحله notochordal plate - برای مدت کوتاهی کیسه زرده و حفره آمنیون با هم ارتباط دارند که به آن neurenteric canal گفته می‌شود. دلیل وجود این کانال این است که نوتوکورد از گودی اولیه آغاز شده که این گودی در کف حفره آمنیون است. این کانال فقط دو سه روز می‌تواند باز باشد. (وقتی وضعیت شبیه شکل سوم (از بالا) باشد این کانال وجود دارد).



نوتوکورد به دلیل فاکتورهایی که ترشح می‌کند، برای القای صفحه عصبی و تشکیل ستون فقرات و تشکیل مغز و نخاع مهم است.

نحوه شناسایی عملکرد نوتوکورد با استفاده از جوجه:

اگر نوتوکورد را برداریم صفحه عصبی لوله عصبی، ستون فقرات، مغز و نخاع تشکیل نمی‌شود. از جوجه‌ای نوتوکورد را برداشته و در جوجه دیگر کاشته‌اند در این حالت دو نوتوکورد در یک جوجه داریم و دو لوله عصبی و دو ستون فقرات تشکیل می‌شود. در پایان هفته 3 اگه همان برشی که در هفته 2 می‌زدیم و اپی‌بلاست را می‌دیدیم، تکرار کنیم کف حفره آمنیون اکتودرم را می‌بینیم.

علت مهاجرت سلول‌های لایه اپی‌بلاست به سمت پایین از طریق شیار:

سلول‌های اپی‌بلاستی پیش از اینکه مهاجرت کنند، روی غشای پایه قرار دارند و بین سلول‌ها نیز اتصالات محکمی از نوع E Cadherin وجود دارد.

هنگامی که این سلول‌ها می‌خواهند به سمت شیار حرکت کنند دو اتفاق مهم می‌افتد:

1. غشای پایه زیر سلول‌ها تکه تکه شده و سست می‌شود.

2. اتصالات بین سلول‌ها نیز کاهش یافته و سست می‌شوند.

در نتیجه سلول‌ها از یکدیگر به راحتی جدا می‌شوند و با حرکت آمیبی به سمت شیار حرکت می‌کنند. در گاسترولاسیون محورهای بدن نیز تعیین می‌شوند. یک سری مکانیسم‌های مولکولی درباره این موضوع وجود دارند که منجر به تعیین چپ و راست بدن و در واقع Laterality می‌شوند؛ مثلاً چرا قلب باید در سمت چپ بدن قرار گیرد.

● نکته: Laterality اصطلاحی است که به تعیین محور چپ و راست بدن جنین اشاره دارد ان فرایند در اوایل رشد جنینی (حدود هفته سوم) رخ می‌دهد و برای شکل‌گیری مناسب موقعیت اندام‌ها بسیار حیاتی است. اگر Laterality درست اتفاق نیفتد، می‌تواند منجر به situs inversus شود که در آن تمام یا بیشتر احشای داخلی به طور کامل وارونه قرار گرفتند.

اولین محوری که در بدن شکل می‌گیرد محور سری-دمی می‌باشد که حتی قبل از هفته سوم شکل می‌گیرد.

دوم‌محور دیگر یعنی چپ-راست و قدام-خلف در طی گاسترولاسیون شکل می‌گیرند.

(مبحث این قسمت ظاهراً به دوستان ج گفته نشده)

سلول‌های راس گره اولیه (Primitive node) مژک‌هایی (cilia) دارند که به سمت چپ زنش دارند. در ادامه غلظت فاکتوری به نام nodal در سمت چپ بالا می‌رود. ماده 5 هیدروکسی‌تریپتوفان (HT5) باعث حفظ Nodal می‌شود و Nodal به صورت آبشاری باعث بیان فاکتوری به نام 2PITEX شده و این فاکتور باعث بیان 2LEFTY می‌شود. این عوامل باعث می‌شوند که محور سمت چپ تشکیل شود به عنوان مثال وقتی که قلب می‌خواهد تشکیل شود، حلقه زدن یا looping خود را به سمت چپ انجام می‌دهد.

همچنین در سمت راست آنزیمی به نام مونوآمین اکسیداز (MAO) فاکتور HT5 یا همان سرتونین serotonin را تجزیه یا متابولیزه می‌کند. در سمت چپ فاکتوری به نام snail بیان می‌شود. در خط میان فاکتوری به نام 1lefty بیان می‌شود که اجازه نمی‌دهد شیب غلظت چپ به راست بیاید و مانند یک سد عمل می‌کند. در واقع فاکتور 1lefty از شیب غلظت چپ به راست nodal جلوگیری می‌کند و از طرف دیگر در سمت راست نیز اگر HT5 وجود داشته باشد MOA آن را متابولیزه می‌کند؛ چون غلظت Nodal به دلیل وجود سرتونین در سمت چپ بالاست. در نتیجه به این دلایل مولکولی محور راست و چپ شکل می‌گیرد.

اگر مژک‌هایی که به سمت چپ زنش داشتند، فلج باشند اختلال در laterality به وجود می‌آید و ممکن یکی از اعضا یا کل اعضای جنین جابه‌جا شده باشند که به آن situs inversus می‌گوییم. این اختلال معمولاً بدون مشکل عملکردی است و فرد می‌تواند سالم باشد در بیشتر کیس‌هایی که کل احشا جابه‌جا هستند، طحال تعیین کننده است. یعنی طحال اگر جابه‌جا شود، به احتمال زیاد سایر احشا نیز جابه‌جا هستند.

● نکته: فاکتور مهم در شکل‌گیری محور قدامی پشتی 4BMP می‌باشد.

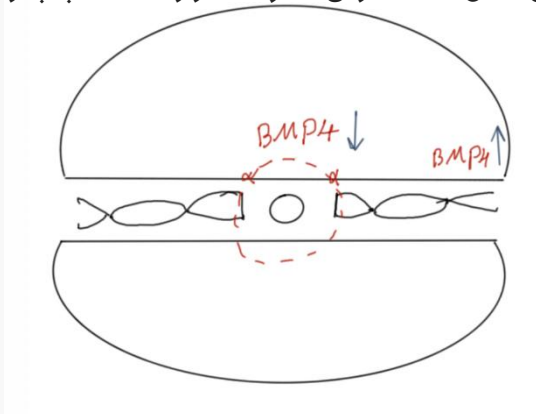
سوال: چه مواردی در بدن ما از لایه اکتودرم ساخته می‌شوند؟ لوله عصبی دستگاه عصبی مرکزی نوتوکورد سه ماده ترشح می‌کند:

1. Noggin
2. Chordin
3. Follistatin

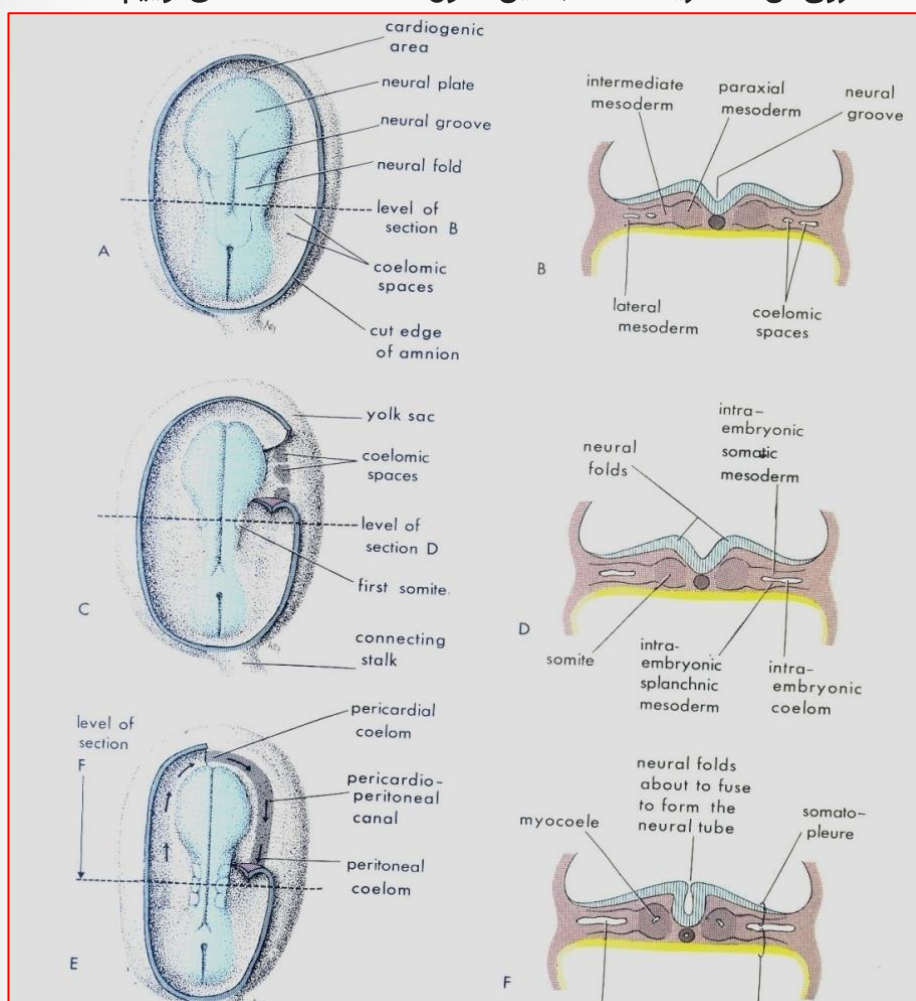
در انتهای هفته سوم در سرتاسر جنین (در هر 3 لایه جنینی) پروتئینی از خانواده Transforming Growth Factor (TGF) بیان می‌شود. این پروتئین (4BMP) Bone Morphogenetic Protein 4 است که ابتدا در استخوان کشف شد و بعدها در جنین دیده شد که هر سه لایه جنین این فاکتور را ترشح می‌کنند و به شدت شیب غلظتی آن بالا است. سه فاکتوری که نوتوکورد ترشح می‌کند بی‌ام‌پی‌فور را مهار و کم می‌کنند. اما فقط در شعاع اثر دایره‌ای شکل خودش (نوتوکورد) می‌تواند این عمل را انجام دهد. به این بخش کوچک از مزودرم بخش مجاور محور می‌گویند. (محدوده دایره‌ای (بخش کوچکی از مزودرم و از بالا اکتودرم) در شکل استاد)

سه غلظت متفاوت 4BMP نوتوکورد وجود دارد؛ در محدوده اثر نوتوکورد غلظت 4bmp کم است و در بیرون این محدوده زیاد است. همچنین در ناحیه‌ای که مرز محدوده اثر نوتوکورد می‌باشد، غلظت میانگین 4bmp را داریم.

(سه بخشی که استاد روی شکل علامت زدن به ترتیب از راست به چپ زیاد کم و متوسط غلظت بی ام پی فور می‌شود).

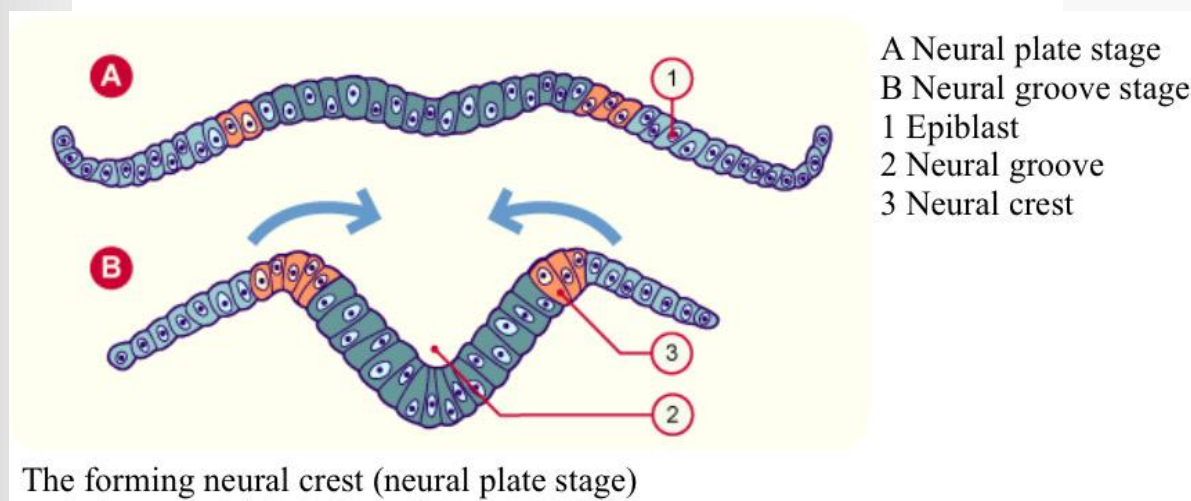
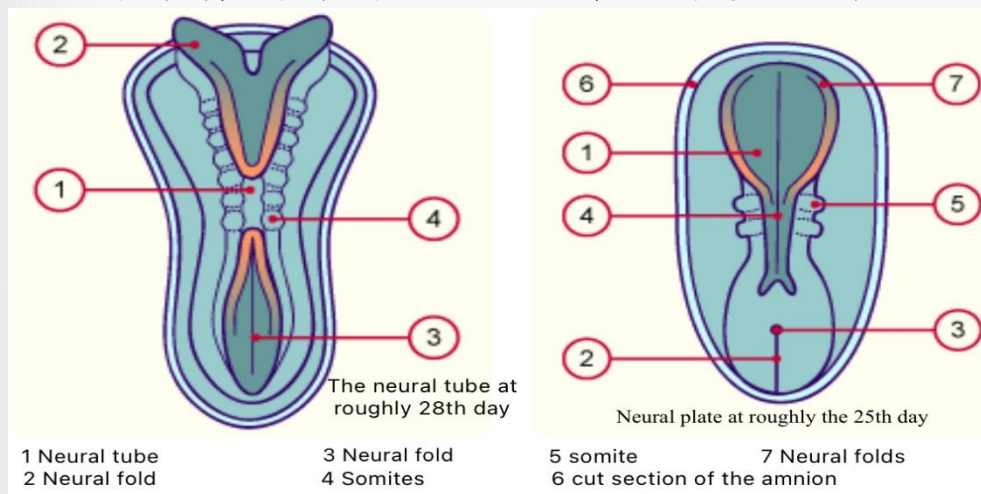


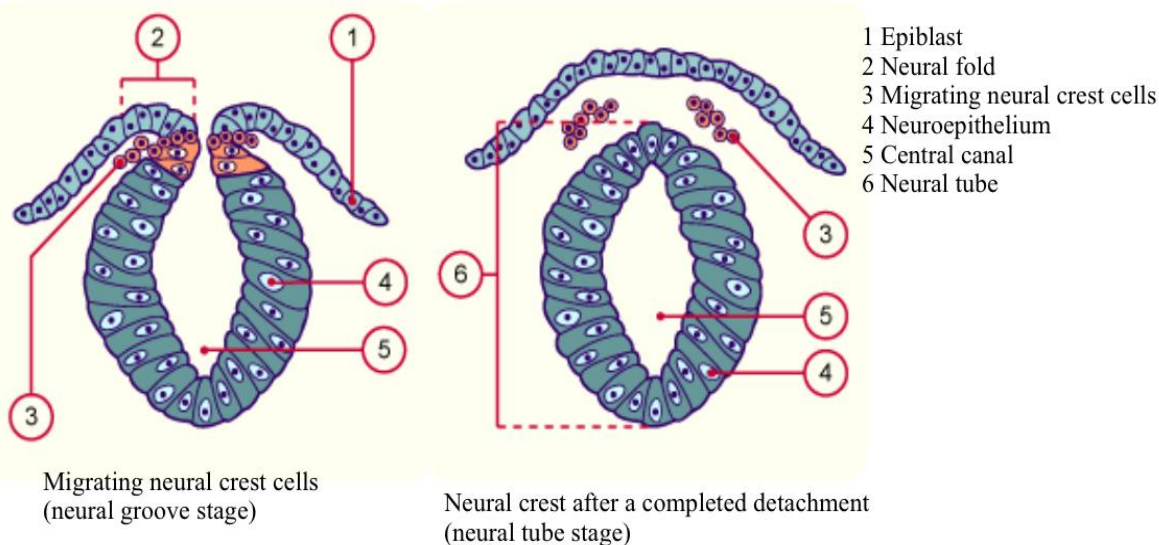
نوتوکورد با غلظت کم 4BMP روی سلول‌های اکتودرمی تاثیر می‌گذارد و یک ضخیم شدگی قاشقی شکل درست می‌کند. این ضخیم شدگی نسبت به اطراف خود ارتفاع بیشتری دارد. به این ضخیم شدگی Neural plate یا صفحه عصبی می‌گویند که بخشی از فرایند Neurulation (عصب دار شدن) است. کم کم در این صفحه شیار به وجود می‌آید که به آن neural groove می‌گویند. لبه این شیار Neural fold نام دارد. در برش عرضی، Neural fold را می‌بینیم که درمرز لبه آن سلول‌هایی داریم که غلظت 4BMP روی آن‌ها نه زیاد است؛ به این سلول‌ها neural crest می‌گوییم.



این شکل یک برش کروئال است. کل صفحه در این برش یک خط دیده می‌شود و اگر این لبه تا بخورد، قسمت وسط groove است؛ قسمت تا خورده fold است و سلول‌هایی که بر روی مرز fold با اکتودرم اولیه هستند، Neural crest cells هستند. لبه‌های روی چین کم کم به هم می‌رسند و فیوز می‌شوند. اولین جایی که این اتصال صورت می‌گیرد، ناحیه اکسیپیتال است. سپس مانند یک زیپ به سمت بالا و پایین بسته می‌شود. وقتی که متصل شد، آن سه قسمت از هم جدا می‌شوند و neural tube ساخته می‌شود. در ابتدا سر و ته این تیوب باز است و مایع آمنیون در آن جریان دارد؛ چرا که در کف حفره آمنیون قرار دارد. این تیوب باید بسته شود؛ چون مایع آمنیون خورنده است و در عین حال این بافت نیز بافت حساسی است. در روز ۲۵ قسمت سری بسته می‌شود و در روز ۲۸ قسمت دمی بسته می‌شود. به انتهای سری نوراپور قدامی یا cephalic گفته می‌شود و به انتهای دمی نوراپور دمی یا caudal می‌گویند. (استاد صفحه کاغذ رو با سه تا خط به این شکل تقسیم‌بندی کردند.)

در ادامه نورال کرست‌ها هم از نورال پلایت جدا می‌شوند. سلول‌های نورال کرست که مربوط به تنه هستند، پس از بسته شدن لوله جدا می‌شوند. آن‌هایی که مربوط به سر و گردن هستند، پیش از بسته شدن لوله جدا می‌شوند. دو قسمت باقیمانده در طرفین نیز به هم جوش می‌خورند و تبدیل به surface اکتودرم می‌شوند و همان طور که قبلاً گفته شده، تیکه‌ای که groove بود، یعنی همان نورال فلد نیز تا خورده و تبدیل به نورال تیوب می‌شود؛ در آینده مغز و نخاع را ایجاد می‌کند. دقت کنید در ابتدا سر و ته آن باز است ولی بعداً سر و ته آن بسته می‌شود. نورال کرست یا قبل از بسته شدن یا بعد از بسته شدن مهاجرت می‌کند. آن‌هایی که مربوط به تنه هستند و به طرف قدامی طرفی حرکت می‌کنند بعد از بسته شدن و آن‌هایی که مربوط به سر و گردن هستند قبل از بسته شدن لوله مهاجرت می‌کنند. یعنی اول در تیوب قرار دارند و بعداً جدا می‌شوند.





سلول‌های نورال کرستی که به طرف پشت می‌روند تبدیل به ملانوسیت (رنگدانه پوست) می‌شوند و

آن‌هایی که در تنه حرکت می‌کنند، تبدیل به گانگلیون‌های سمپاتیک و پاراسمپاتیک، گانگلیون‌های ریشه پشتی اعصاب نخاعی و مغز و غده فوق کلیوی، تبدیل به سلول‌های شوان می‌شوند که در اعصاب محیطی میلین را می‌سازند. در دیواره‌بندی قلب به خصوص قلب در قسمت membranous یا خروجی قلب نقش دارند. در مزانشیم سر و صورت، برای ساخت استخوان نیز نقش دارند و بسیار تنوع بافتی ایجاد می‌کند. اکتودرم بافت‌هایی را می‌سازد که ارتباط ما را با دنیای بیرون برقرار می‌کند.

Surface ectoderm اپی‌درم پوست، مو و ناخن را می‌سازد. علاوه بر این در بعضی قسمت‌های صورت مانند چشم ضخیم می‌شود. این نکته درباره otic placode و lens placode می‌باشد. درواقع این برجستگی و ضخیم‌شدگی در اکتودرم سطحی بعداً به عمق می‌رود و عدسی چشم را می‌سازد. همچنین otic placode نیز به عمق رفته و گوش داخلی را می‌سازد.

نتیجه‌گیری: اکتودرم اولیه ما با این بازی BMP ۴ به سه بخش تقسیم می‌شود:

surface ectoderm، که الان در کف حفره آمنیون قرار دارد که در واقع همان اکتودرم اولیه است.

neural tube، که مغز و نخاع را می‌سازد.

neural crest، نیز مهاجرت می‌کند.

یک برش کروئال از لوله‌ای که ساخته شد می‌زنیم و سر و ته باز دارد که نام‌گذاری آن به این صورت است. (شکل استاد)

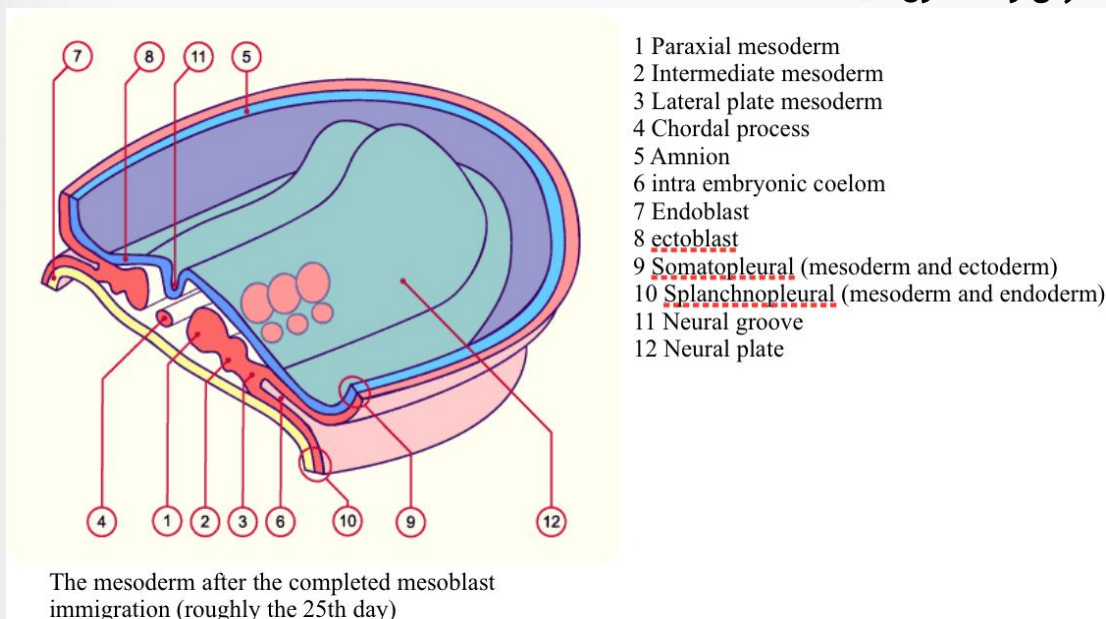
سوراخ بالایی روز ۲۵ جنینی بسته می‌شود و سوراخ پایینی روز ۲۸ بسته می‌شود؛ اگر این اتفاق صورت نگیرد، ناهنجاری رخ داده و مغز تشکیل نمی‌شود. سلول‌هایی که در دیواره نورال تیوب وجود دارند، نوروایپ‌تلیال نام دارند. هر بافتی در سیستم عصبی، سلول‌های نوروایپ‌تلیال را می‌سازد. پس از بسته شدن سوراخچه در هفته سوم، بلافاصله در هفته بعد قسمت حجیم آن تبدیل می‌شود به ۳ حبابچه: مغز پیشین، مغز میانی و مغز پسین. در هفته پنجم به ۵ حبابچه تبدیل می‌شوند. این عمل بسیار حیاتی است. برای همین است که مادران حتی ۳ ماه قبل از بارداری اسید فولیک مصرف می‌کنند. فولیک اسید از اختلالات ساخت لوله عصبی جلوگیری می‌کند.

○ نکته: اگر سوراخ عصبی قدامی (anterior neuropore) بسته نشود نقص شدید در تشکیل مغز و جمجمه ایجاد می‌شود که به آن Anencephaly گفته می‌شود.

○ نکته: هرچه سلول در سیستم عصبی وجود دارد ضخامت نورال تیوب آن را می‌سازد.

○ نکته: یک هفته بعد، مغز پیشین دو نیمکره را می‌سازد.

سلول‌های ستیغ عصبی (neural crest cells) دارای حرکت آمیبی هستند و ماتریکس خارج سلولی (ECM/ extracellular matrix) به حرکت این سلول‌ها کمک زیادی می‌کند؛ فیبرونکتین و لامینین مانند ریل عمل می‌کنند. سلول‌های ستیغ عصبی همه جای بدن نمی‌روند. این سلول هرجایی که هیپاران سولفات وجود داشته باشد، نمی‌رود. اختصاصی شدن این سلول‌ها همان BMP ۴ متوسط است و سپس به دنبال آن WNT، ۳ foxD و snail است. این فاکتورها سلول‌های ستیغ عصبی را اختصاصی می‌کنند. فاکتوری به نام slug (۲) (به مهاجرت این سلول‌ها کمک می‌کند. مسائل مولکولی زیادی پشت متنوع شدن سلول‌های ستیغ عصبی وجود دارد. این سلول‌ها به نقاط مختلفی از بدن مهاجرت می‌کنند؛ مانند سر و گردن و غدد فوق کلیه.



مزودرم (mesoderm) براساس موقعیت قرارگیری در لایه خودش به ۳ بخش تقسیم می‌شود:

۱ paraxial mesoderm: بخشی که نزدیک به لوله عصبی و خط وسط است، مزودرم مجاور محور نام دارد.

اگر paraxial در اطراف neural plate به شکل یک سری بلوک درآمد، به آن سومایت (somite) گفته می‌شود.

paraxial mesoderm به دو شکل آرایش پیدا می‌کند: ۱ somite: حالت بلوکی دارند ۲ Somitomere: حالت بلوکی ندارند و سلول‌ها پخش و پراکنده هستند.

Somitomere ها در اطراف سر و صورت و گردن پخش هستند، بلوکی نمی‌شوند و حالت دوناتی (مثل شیرینی دونات که توخالی می‌باشد) پیدا نمی‌کنند؛ ولی از ناحیه occipital به پایین به شکل بلوک در می‌آیند که به آن‌ها سومیت گفته می‌شود.

اولین زوج سومیت‌ها روز بیستم در اکسیپیتال ظاهر می‌شوند؛ سپس روزی ۳ جفت اضافه می‌شود و در

انتهای ماه پنجم تعداد جفت‌های آن به ۴۲ تا ۴۴ می‌رسند. تا این زمان می‌گوییم سن جنین برای مثال ۲۰ سومیتی و یا ۴۰ سومیتی است؛ یعنی سن بر اساس تعداد سومیت محاسبه می‌شود.

Somite حالت دونات شکلی دارد. اگر با یک خط این بخش را به دو قسمت ventromedial و dorsolateral تقسیم کنیم (که درواقع شکسته می‌شوند به دلیل تأثیر مواد نوتوکوردی)، قسمت داخلی به طرف لوله عصبی sclerotome نام دارد که مهره و دنده‌ها را برای ما می‌سازد و قسمت خارجی dermomyotome است که عضلات مخطط (striated muscles) همان عضله اندام‌ها و تنه و لایه درم (derm) پوست را می‌سازد.

اپی‌درم پوست توسط surface ectoderm ساخته می‌شود ولی درم پوست توسط dermomyotome ساخته می‌شود.

وقتی که somite شکسته می‌شود، سلول‌های قسمت ventromedial که همان sclerotome است، جدا می‌شوند و به اطراف notochord و لوله عصبی می‌روند و اطراف آن‌ها حالت پراکنده دارند و درواقع پخش می‌شوند. فاکتوری در آن‌ها به نام PAX ۱ بیان می‌شود. دو انتهای مابقی سلول‌ها (dermomyotome) عضلات را می‌سازند و بخش وسط هم درم پوست را می‌سازند Myotome. هایی که پشت هستند و به اکتودرم و لوله‌ی عصبی نزدیک‌تر هستند (MyoD gene) back extensor muscles و آن‌هایی که در انتهای جلویی قرار دارند، ماهیچه‌های limb و قسمت قدامی طرفی تن (Myf gene) body wall را برای ساخت تنه و اندام‌ها، می‌سازند. سلول‌هایی که اطراف notochord و لوله عصبی رفتند نیز مهره‌ها یا vertebra را تشکیل می‌دهند.

در آناتومی در ناحیه سینه در مهره زائده‌ای وجود دارد به نام زائده‌ی دنده‌ای که از قسمت آن زائده دنده رشد می‌کند (فقط در ناحیه توراسیک) اگر در جاهای دیگر غیر از ناحیه توراسیک رشد کند، به آن دنده اضافی گفته می‌شود.

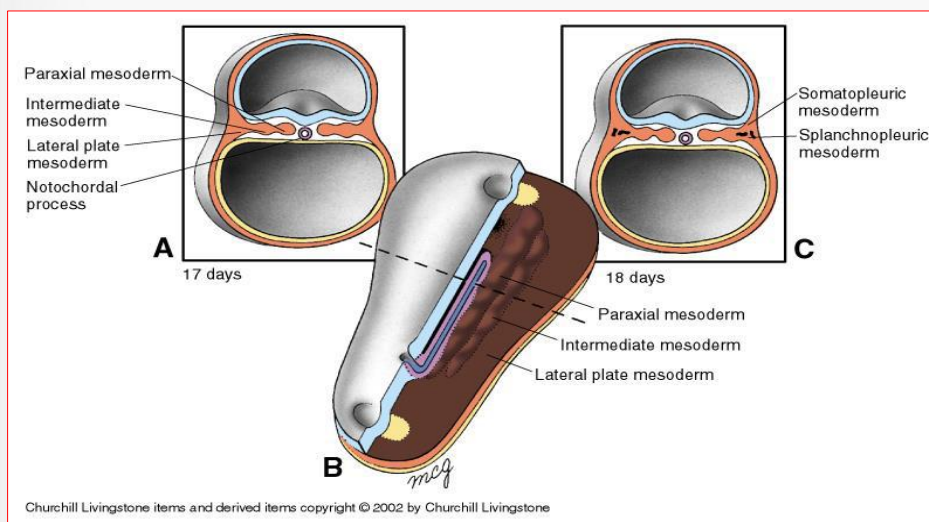
در نتیجه مهره و دنده هر دو محصول sclerotome هستند. در نهایت که این ساختارها تشکیل شدند نقش notochord کمرنگ می‌شود. پس notochord باید حذف شود. زیرا لوله عصبی را به وجود آورده و باعث القا شده‌است.

وقتی که notochord از بین رفت، بقایای آن هسته دیسک بین مهره‌ای (nucleus pulposus) را می‌سازند. در نتیجه تبدیل به یک ساختار آناتومیک می‌شود که نقش ترشحی و القایی خود را از دست می‌دهد.

سؤال: در ابتدا همگی سومیت بودند پس چگونه برخی مهره و دنده می‌سازند و تعدادی درم و تعدادی نیز عضله؟

در اینجا فاکتورهای مهم ترشحی عمل می‌کنند. برای مثال WNT که از سقف لوله عصبی ترشح می‌شود برای عضله مهم است؛ و یا در اینجا notochord و کف لوله عصبی دو تا فاکتور راترشح می‌کنند به نام‌های noggin و SHH (sonic hedgehog) که باعث می‌شوند که در سلول‌های sclerotome (سلول‌های شکمی داخلی) فاکتوری به نام PAX اترشح شود. میزان SHH و noggin کم بوده و نمی‌توانند به قسمت لترال بروند. همچنین لوله عصبی می‌آید و بر وسط جایی که در نهایت تبدیل به درم پوست می‌شود اثر گذاشته و فاکتوری به نام NT۳ neurotrophin (۳) (می‌سازد؛ در نتیجه در آن ناحیه PAX ۳ بیان می‌شود. در نهایت استخوان، عضله و درم ساخته می‌شوند.

WNT باعث بیان ژن‌های Myf و MyoD در سلول‌های دو انتهای Dermomyotome می‌شود که در ساخت عضلات مخطط پشت و تنه و اندام‌ها نقش دارند. این دو فاکتور نیز پروتئین‌های عضله (اکتین و میوزین) ساخته شوند. در این قسمت یک موج مولکولی داریم که سلول‌هایی که در ابتدا یک ماهیت دارند تغییر شکل می‌دهند.



۱: intermediate. قسمت وسط مزودرم نام دارد.

این مزودرم در در تشکیل دستگاه ادراری تناسلی شرکت می‌کند. درواقع مزودرم میانی یک سری تجمعات سلولی را از گردن به سمت پایین می‌سازد که به این تجمعات سلولی در گردن Pronephros می‌گویند. در انسان این pronephros چیز خاصی نمی‌سازد و مزودرم میانی از گردن شروع می‌شود به بلوک شدن مثل سومیت. در ناحیه قفسه سینه و بالای کمری (upper lumbar) به آن Mesonephros گفته می‌شود. این قسمت در هفته ۴ تا ۶ عملکردی است که به آن temporary kidney یعنی کلیه موقت می‌گوییم. بعد از هفته ششم درجنس مؤنث، کاملاً از بین می‌رود و درجنس مذکر باقی می‌ماند و بخش عمده‌ای از دستگاه تناسلی داخلی را می‌سازد. درساکرا ل یک توده به نام metanephros می‌شود. این متانفروز در ادامه کلیه واقعی (definitive kidney) را می‌سازد که در واقع قسمت عمده کلیه ما را شامل خواهد شد.

۲: lateral plate

قسمت لترال خودش ۲ لایه می‌شود که مشابه تقسیم‌بندی مزودرم خارج رویانی است:

الف) splanchnic

ب) somatic

بین این دو لایه حفره‌ای ایجاد می‌شود به نام حفره مزودرم درون رویانی (intraembryonic mesoderm cavity) که بسیار کوچک است.

حفره درون رویانی در امتداد حفره خارج رویانی (extraembryonic mesoderm cavity) است و هیچ مرزی بین آن‌ها وجود ندارد.

حفره خارج رویانی همان حفره کوریون (chorionic cavity) است.

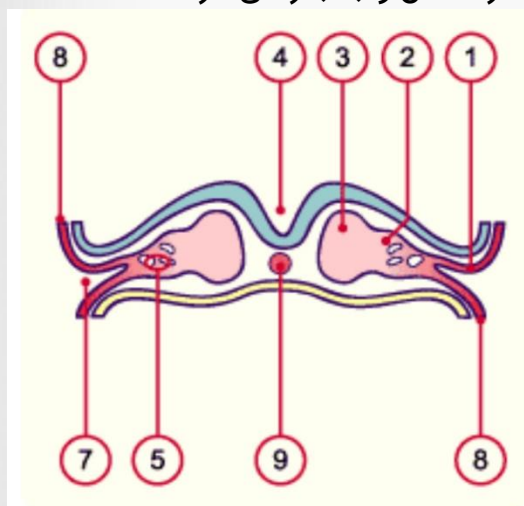
(در تصویر حفره کوریون، somatic، splanchnic و connecting stalk نشان داده شده است).

لایه سوماتیک در امتداد سوماتیک و لایه اسپلنکنیک در امتداد اسپلنکنیک مزودرم خارج رویانی قرار می‌گیرد.

روی حفره‌ی آمنیون و سطح داخلی سیتوتروفوبلاست، لایه سوماتیک قرار دارد و روی کیسه زرده لایه اسپلنکنیک قرار دارد. این لایه‌ها به ترتیب در امتداد لایه سوماتیک و اسپلنکنیک داخل رویانی قرار می‌گیرند

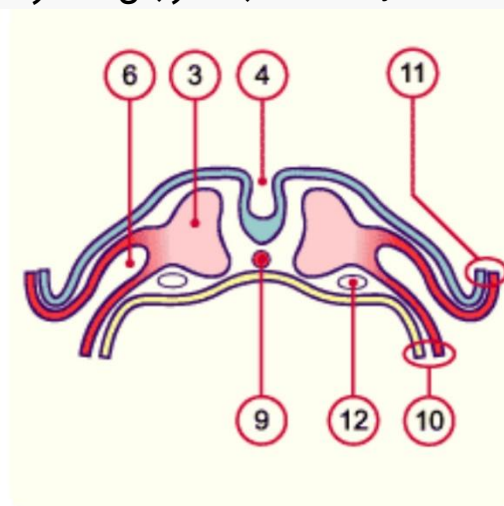
و درواقع به هم می پیوندند و یکی می شوند.

intraembryonic cavity بعداً در بدن ما حفرات پری کارد صفاق و جنب را می سازد.



Coelomic vacuoles at roughly the 23rd day

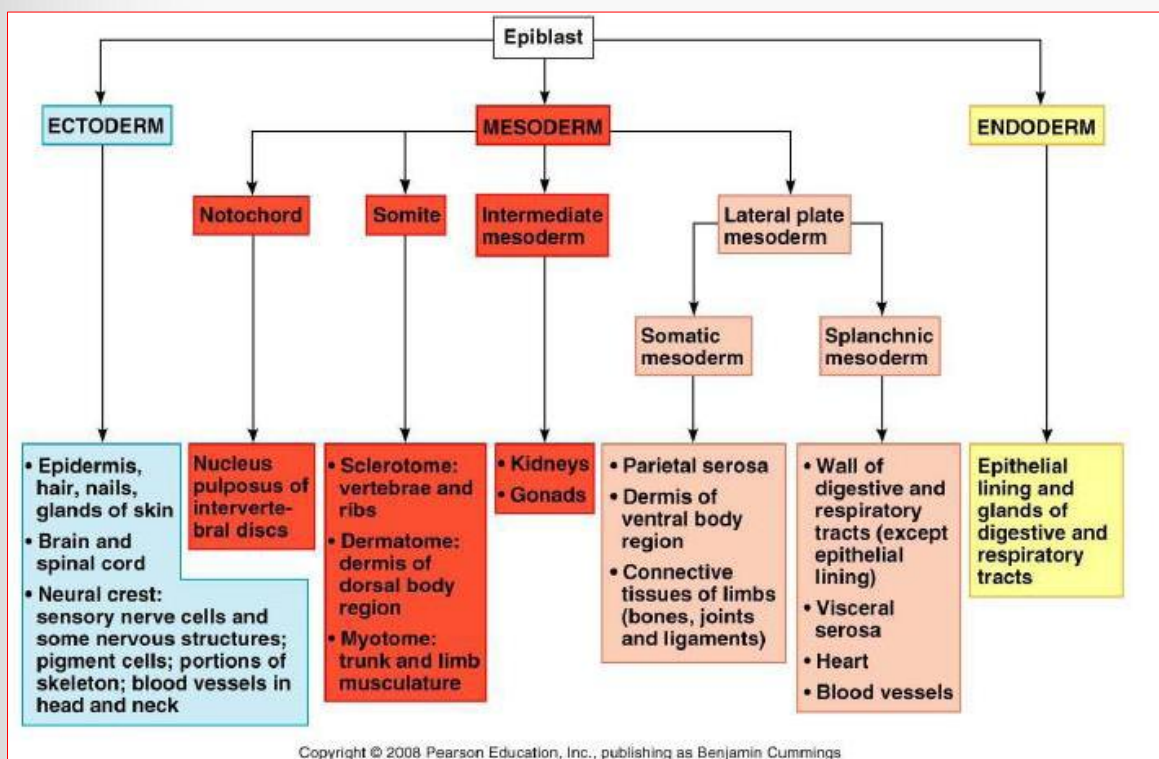
- 1 Lateral plate mesoderm
- 2 Intermediate mesoderm
- 3 Paraxial mesoderm
- 4 Neural groove
- 5 Coelomic vacuoles
- 6 Intraembryonic coelom



Coelomic cavity at roughly the 25th day

- 7 Extraembryonic coelom
- 8 Extraembryonic mesoblast
- 9 Notochord
- 10 Splanchnopleure with endoderm
- 11 Somatopleure with ectoderm
- 12 Dorsal aorta (paired)

جمع بندی



نمونه سوالات

- 1-چین های طرفی جدار بدن شامل؟(علوم پایه اسفند1403)
 الف)لایه احشایی مزودرم صفحه جانبی و اکتودرم رویی
 ب) لایه جداری مزودرم صفحه جانبی و اکتودرم رویی آن
 ج)لایه اکتودرم رویی ولایه مزودرم بینابینی
 د) لایه اندودرم و اکتودرم رویی آن

- 2-تمامی ساختار های زیر از ستیغ عصبی منشا میگیرند به جز؟(علوم پایه اسفند1402)
 الف (گانگلیون های خودکار
 ب (سلول های ادنتوبلاست
 ج (سلول های شوان
 د)سلول های کوپفر

- 3-ارتباط بین کیسه آمنیون و کیسه زرده به طور موقت توسط کدام یک از ساختمان های زیر انجام میشود؟

الف)neuro-entric canal)

ب) notochordal tube)

ج)connecting)

د)precordial plates)

- 4-تشکیل کدام ساختمان زیر اولین علامت شروع گاسترولاسیون است؟(علوم پایه شهریور 1403)

الف)خط اولیه(Primitive streak)

ب)نوتوکورد

ج)آلانتوئیس

د)مزودرم خارج رویانی

5- در اندام های فوقانی و تحتانی درم توسط کدام یک ایجاد میشود؟ (علوم پایه شهریور 1401)

الف (مزودرم صفحه جانبی

ب) مزودرم بینابینی

ج) ستیغ عصبی

د) مزودرم مجاور محوری

6- طناب نفروژنیک توسط کدام ساختار رویانی ایجاد میشود؟ (علوم پایه آبان 1400)

الف) (مزودرم مجاور محوری

ب (سلول های ستیغ عصبی

ج (مزودرم صفحه جانبی

د (مزودرم بینابینی

7- مهم ترین رخداد سومین هفته تکوین رویانی کدام است؟ (علوم پایه آبان 1400)

الف (لانه گزینی جنین

ب (گاسترولاسیون

ج (تشکیل بلاستوسیست

د (تشکیل دیسک زایای دو لایه

8- بافت مزودرمی در محور پرز جنینی از کدام یک منشا میگیرد؟ (بلوک بافت و تکوین بهمن 1402)

الف (مزودرم داخل رویانی

ب (مزودرم خارج رویانی

ج) (سیتوتروبلاست

د (سن سی توتروفوبلاست

9- در مورد سلول های گره اولیه تمام موارد زیر درست است به جز: (بلوک بافت و تکوین بهمن 1402)

الف) منشأ نوتوکورد میباشند

ب) منشأ صفحه پرکوردی میباشند

ج) (به دلیل داشتن مژه فاکتور نودال را به سمت چپ جنین هدایت میکنند

د) غشای دهانی حلقی را میسازند

10- در طی تمایز سومیت ها (Somitogenesis) تمام بخش های زیر، تمایز و تشکیل میشوند به جز؟ (بافت و تکوین 1402)

الف) ستون مهره

ب) دنده

ج) عضلات مخطط

د) لایه درم اندام ها

11- عامل اصلی در تمایز سومیت ها کدام است؟ (بلوک بافت و تکوین بهمن 1402)

الف) صفحه سقفی لوله عصبی

ب) اکتودرم سطحی

ج) نوتوکورد

د) اندودرم

12- در تمایز سلول های سومیتی به لایه درم کدام فاکتور دخالت دارد؟ (بلوک بافت و تکوین مهر 1403)

الف) NT3

ب) noggin

ج) PAX1

د) BMP4

13- تراتوم های ساکروکوکسیژنال در اثر باقی ماندن کدام یک ایجاد میشوند؟ (بلوک بافت و تکوین مهر 1403)

الف primitive streak)

ب neural crest cells)

ج notochord)

د cloacal membranes)

14- کانال Neurenteric کدامیک را به یکدیگر متصل میکند؟ (بلوک بافت و تکوین مهر 1403)

الف (سلول داخل رویانی به کیسه زرده)

ب (سلول داخل رویانی به سلول خارج رویانی)

ج (سلول خارج رویانی به حفره امنیون خم سری دمی cephal and caudal folding)

د (حفره امنیون به کیسه زرده)

15- در مورد مشتقات لایه اکتودرمی کدام یک صحیح است؟ (بلوک بافت و تکوین مهر 1402)

الف) افزایش میزان bmp4 موجب افزایش میزان القای صفحه عصبی میشود

ب) با بسته شدن نوروپور های قدامی و خلفی نورولاسیون کامل میشود

ج) سلول های ستیغ عصبی تحت تاثیر غلظت کم bmp4 شکل میگیرند

د) اتصال چین های عصبی (Neural fold) از پایینترین بخش لوله آغاز میگردد

16- کدام یک از تهاجم بیش از حد جنین در داخل رحم جلوگیری میکند؟ (بلوک بافت و تکوین مهر 1402)

الف (سرکوب سیستم ایمنی)

ب) ایجاد Outer cytotrophoblastic shell

ج) کاهش میزان MMP

د) کاهش میزان هورمون HCG

17- نقش القایی نوتوکورد از طریق تمام فاکتور های زیر اعمال میشود به جز: بلوک بافت و تکوین مهر
1402

الف) Noggin)

ب) Follistatin)

ج Chordin)

د Bmp4)

18- کانال عصبی روده‌ای (Neurentric canal) چیست؟ (بلوک بافت و تکوین مهر 1402)

الف (ارتباط بین سلول داخل رویانی و سلول خارج رویانی است)

ب (کانال موقت بین حفره کوریون و کیسه زرده)

ج (کانال موقت بین حفره آمنیون و کیسه زرده)

د (کانال موقت بین لوله عصبی و حفره آمنیون)

19- سلول های شیار اولیه (Primitive streak) به تمام موارد زیر تبدیل میشوند به جز؟ (بلوک بافت و تکوین مهر 1402)

الف) Endoderm)

ب) Intermediate mesoderm)

ج) Paraxial mesoderm)

د) Aminoblasts)

20- به ترتیب از راست به چپ ساقه اتصالی (Connecting stalk) و حفره کوریون (Chorionic cavity) توسط کدامیک ساخته میشوند؟ (بلوک بافت و تکوین مهر 1402)

الف (مزودرم خارج رویانی - مزودرم داخل رویانی)

ب (مزودرم خارج رویانی - مزودرم خارج رویانی)

ج (مزودرم خارج رویانی - مزودرم مجاور محوری)

د (مزودرم داخل رویانی - مزودرم خارج رویانی)

21- سومیترها در ناحیه سر جنین کدام ساختار جنینی را میسازند؟ (بلوک بافت و تکوین مهر 1402)

الف (استخوان های جمجمه)

ب (مزانسیم سر)

ج (عضلات جونده)

د (نیمکره های مغز)

22- تمام موارد زیر ناشی از خمیدگی های (Foldings) جنینی است به جز؟ (بلوک بافت و تکوین بهمن 1401)

الف) بخش هایی از کیسه زرده به روده اولیه (Gut) تبدیل میگردد

ب (حفره امنیون اطراف جنین را احاطه میکند)

ج) مجرای زردهای (Vitellin duct) شکل میگیرد

د) سلول داخل رویانی (Intraembryonic celom) شکل میگیرد

23- مزودرم خارج رویانی در کدام یک از ساختار های زیر وجود دارد؟ (بلوک بافت و تکوین بهمن 1401)

الف (صفحه پره کوردال)

ب) نوتوکورد

ج (ساقه اتصالی)

د (پوشش سلول داخل رویانی)

24- سلول هایی که از دمی ترین شیار اولیه (Primitive streak) میگذرند کدام ساختار جنینی را به وجود می آورد؟

الف) paraxial mesoderm

ب) intermediate mesoderm

ج) lateral mesoderm

د) extraembryonic mesoderm

پاسخ نامه:

1. ب

2. د

3. الف

4. الف

5. الف

6. د

7. ب

8. ب

9. د

10. د

11. ج

12. الف

13. الف

14. د

15. ب

16. ب

17. د

18. ج

20. ب

21. ب

22. د

23. ج

24. ب

رشد جنین در دوره فیتال - جلسه 6

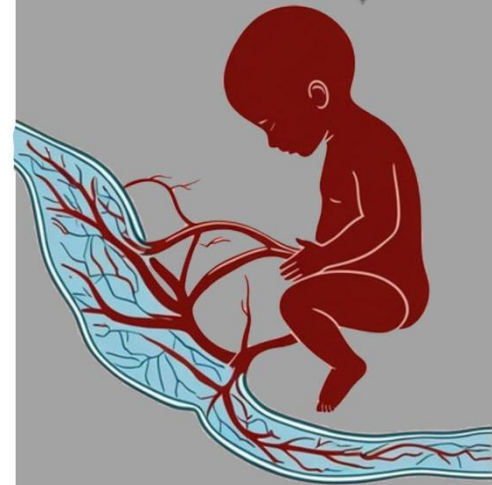
فهرست

- دوران بارداری
- زمان تولد
- هیدروپس جنینی
- مایع آمنیون
- ناف
- دوقلوها
- ناهنجاری ها
- نمونه سوالات



فیلم کلاس

1403
TUMS



گردآوردگان

تألیف ها

مehشید صابری (سرگروه)

مریم ملکا آشتیانی

معین دوست محمدی

ویراستاران علمی

بنیامین مهدی خانی (سر ویراستار)

امیرحسین ظهرابی

نمونه سوالات

مائده کارزاری

طراحی شکل

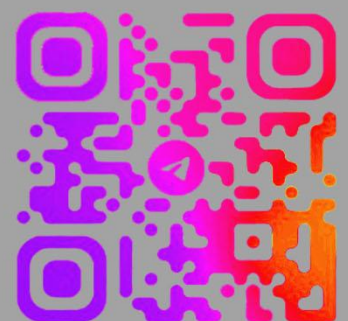
حسین محمدی

ویراستار ادبی

محمد رضا شکوری

تدوین گر

محمد فتح الله زاده



دوران بارداری

مدت زمان دوره بارداری را بر دو اساس اندازه‌گیری می‌شود. اگر مبنای آن آخرین قاعدگی (Menstruation) تا لحظه تولد باشد مدت آن را حدود ۴۰ هفته در نظر می‌گیریم، اما اگر مبنای آن زمان لقاح (Fertilization) باشد تا لحظه تولد این دوران حدود ۳۸ هفته طول می‌کشد که در برخی از منابع به این دوره، دوره بارداری (Gestational period) می‌گویند.

دوران بارداری به طور کلی به سه بخش تقسیم می‌شود:

۱- از لحظه لقاح تا هفته سوم، دوره جنین‌زایی (period of Embryogenesis) نامیده می‌شود.

۲- از هفته سوم تا هفته هشتم، دوره اندام‌زایی (period of Organogenesis) نامیده می‌شود.

۳- از هفته هشتم تا تولد، دوره جنینی (Fetal period) نامیده می‌شود.

دوره اندام‌زایی (Organogenesis) حساس‌ترین دوره جنین است چراکه می‌تواند بیشتر از هر زمان دیگری تحت تأثیر انواع مواد دارویی، شیمیایی، سمی قرار بگیرد؛ زیرا در این دوره سلول‌ها متمایز و اندام‌ها تشکیل می‌شوند.

دوره فیتال

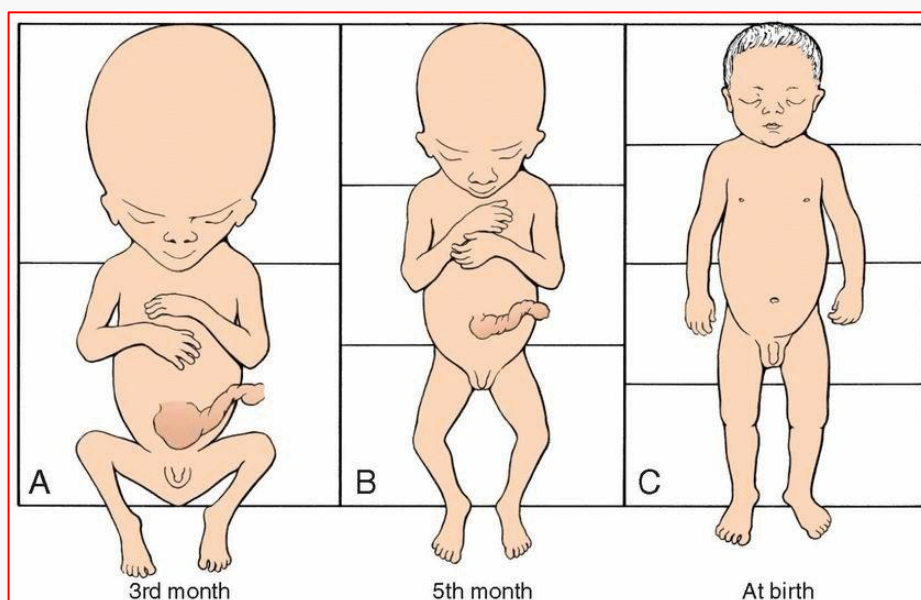
● **نکته:** اندازه‌گیری سن جنین تا قبل از دوره فیتال عموماً بر اساس سومیت هاست.

در دوره فیتال اندازه‌گیری قد جنین به دو صورت متفاوت انجام می‌گیرد:

۱- طول قد در حالت نشسته (CRL = Crown-Rump Length): فاصله فرق سر تا ناحیه باسن اندازه گرفته می‌شود. CRL یک جنین هنگام به دنیا آمدن حدود ۳۰ سانتی‌متر است.

۲- طول قد در حالت ایستاده (CHL = Crown-Heel Length): فاصله فرق سر تا پاشنه پا اندازه گرفته می‌شود. CHL یک جنین هنگام به دنیا آمدن حدود ۵۰ سانتی‌متر است.

● **نکته:** در ماه سوم طول سر جنین $CRL_{\frac{1}{2}}$ است. در ماه پنجم طول سر جنین $CHL_{\frac{1}{3}}$ است. در زمان تولد طول سر جنین $CHL_{\frac{1}{4}}$ است.



ماه سوم

تا قبل از ماه سوم جنین شباهت چندانی به انسان ندارد؛ در ماه سوم جنین شکل انسانی به دست می‌آورد، به عنوان مثال گوش‌ها از پایین به موقعیت آناتومیک خود منتقل می‌شوند و چشم‌ها از موقعیت جانبی در سر به سمت خط وسط متمایل می‌شوند.

اگر جنین در این ماه سقط شود، می‌توان با تحریک الکتریکی رفلکس‌های عضلانی در جنین سقط شده ایجاد و مشاهده کرد.

تا انتهای هفته ۱۲ اولین مراکز استخوان‌سازی در استخوان‌های بزرگ ایجاد می‌شوند و استخوان‌سازی (Ossification) شروع می‌شود.

در این ماه فتق فیزیولوژیک روده (Physiological Herniation of the Intestine) نیز طی هفته ۶ تا ۱۲ اتفاق می‌افتد. فتق فیزیولوژیک روده یعنی روده‌ها برای اینکه تکامل پیدا کنند از حفره شکمی خارج و وارد بندناف می‌شوند. این فرایند برای رشد مناسب روده‌ها و ایجاد فضای کافی برای تکامل سایر اندام‌های داخلی ضروری است.

ماه چهارم و پنجم

سرعت رشد جنین در این دوره قابل‌ملاحظه است و می‌توان گفت بیشترین رشد قدی را به طور نسبی در این دوره دارد.

در این ماه کل بدن جنین به خصوص سروصورت توسط موهای کرک مانند بسیار ریزی به نام «Lanugo» پوشیده می‌شود. (البته که این موها در زمان تولد ریخته می‌شوند).

در ماه پنجم جنین شروع به دست‌وپازدن می‌کند و برای اولین بار مادر حرکات جنین را متوجه می‌شود.

● **نکته:** قطر سر در زمان تولد از قطر هر قسمت دیگری از بدن بیشتر است و اگر سر از کانال زایمان عبور کند باقی قسمت‌های بدن به راحتی از کانال زایمان عبور خواهد کرد.

ماه ششم

جنین در این ماه ظاهر قرمز (Reddish) دارد چرا که لایه‌های درم به خوبی تشکیل نشده‌اند و عروق خونی بسیار سطحی هستند. در این زمان وزن جنین حدود ۱۱۰۰ گرم و CRL آن حدوداً ۱۵ سانتی‌متر است.

اگر جنین در ماه ششم به دنیا بیاید اصلاً قادر به ادامه حیات نیست؛ چون سیستم تنفسی به طور کامل تکامل نیافته و همچنین هماهنگی لازم بین سیستم‌های عصبی و تنفسی وجود ندارد.

ماه هفتم

اگر جنین در این زمان به دنیا بیاید می‌تواند به کمک دستگاه‌های تنفسی زنده بماند چرا که سیستم تنفس تکامل لازمه را کسب کرده و سیستم‌های عصبی و تنفسی هماهنگ‌تر شده‌اند و با کمک سورفاکتانت‌های مصنوعی می‌توان بر کشش سطحی مایعات درون حبابک غلبه کرد و آنها را باز نگه داشت.

● **نکته:** در هفته ۱۰ جنین شروع به بلعیدن مایع آمنیوتیک می‌کند که در آینده برای تکامل سیستم گوارش آن لازم است.

● **نکته:** در هفته ۲۴ تا ۲۶ جنین می‌تواند صداها را تشخیص بدهد.

● **نکته:** در هفته ۲۸ جنین می‌تواند نور را در داخل رحم تشخیص بدهد.

ماه هشتم و نهم

در این دوره وزن جنین ۳۰۰۰ تا ۳۴۰۰ گرم است. این رقم بسته به نژاد و خانواده‌های مختلف متفاوت است. در این دوره و با پایان زندگی درون رحمی سطح جنین توسط یک کرم سفید و چرب به نام Vernix caseosa که توسط سلول‌های غدد چربی (Sebacous) ترشح می‌شود، پوشیده می‌شود. مایع آمنیون کمی اسیدی است و می‌تواند به پوست جنین آسیب برساند، «Vernix caseosa» برای حفاظت از پوست جنین ترشح می‌شود.

زمان تولد

میانگین وزن نوزادان ۲۵۰۰ تا ۴۰۰۰ گرم و قدی معادل ۵۱ سانتی‌متر است.

اگر وزن جنین کمتر از ۲۵۰۰ گرم باشد، جنین به اصطلاح دچار وزن پایین هنگام تولد یا «LBW = Low Birth Weight» شده است.

محدودیت یا تأخیر رشد داخل رحمی یا «IUGR= Intra Uterine Growth Restriction/Retardation»: به دلیل نقص در «IGF-1» یا در گیرنده آن به وجود می‌آید و در نتیجه آن نوزاد بسیار کوچک متولد می‌شوند، این نوزادان در آینده مستعد بیماری‌های متابولیک و قلبی-عروقی هستند. این اختلال در سیاه‌پوستان نسبت به سفیدپوستان بیشتر شایع است.

بعضی افراد هم هستند که دچار اختلال کوتولگی (Dwarfism) هستند. مشکل این افراد در ترشح هورمون رشد (GH) است و مربوط به مرحله جنینی نیست.

جفت (Placenta)

جفت از اواخر هفته دوم شروع به تشکیل می‌کند و حدود ۵۰۰ گرم وزن و ۲۰ تا ۲۵ سانتی‌متر قطر و ۳ سانتی‌متر ضخامت دارد.

جفت در سمت جنینی تخت (که به آن صفحه کوریونی گویند) و در سمت مادری قوس دارد. در وسط سمت جنینی آن بندناف متصل شده و پرده آمنیون سطح جنینی و دور بندناف را می‌پوشاند. جفت از سمت مادری به تعداد ۱۵ تا ۲۰ قطعه تقسیم می‌شود. (این تقسیمات کامل نیستند؛ یعنی شکاف‌ها به صفحه کوریونی نمی‌رسند.) به هرکدام از این قطعات کوتیلدون (Cotyledon) می‌گویند.

● **نکته:** این ساختار در صورت تکامل باید بتواند در هر دقیقه ۲۰ تا ۳۰ میلی لیتر اکسیژن را به جنین برساند.

جفت از دو جزء «Maternal» و «Fetal» تشکیل شده است که به جزء «Maternal» «Decidual basalis» و به جزء «Fetal» «Chorionic frondosum» می‌گویند.

جنین عمدتاً در لایه عملکردی رحم جایگزینی (Implantation) انجام می‌دهد. این لایه سلول‌هایی دارد که در ابتدا کوچک هستند و در واکنش به پروژسترون (ترشح شده از جسم زرد حاملگی) تبدیل به سلول‌هایی

بزرگ و آبکی (Polyhedral) می‌شوند که مملو از گلیکوژن و اسیدچرب هستند؛ به این سلول‌ها، سلول‌های دسیدوایی (Decidual) می‌گویند.

می‌دانیم که جنین از سمت قطب رویانی خود جایگزینی را انجام می‌دهد. به سلول‌هایی که در مجاورت قطب رویانی قرار دارند سلول‌های دسیدوایی قاعده‌ای (Decidual basalis) و به سلول‌هایی که در نقطه مقابل، در مجاورت قطب غیر رویانی قرار دارند، سلول‌های دسیدوایی کپسولی (Decidual capsularis) می‌گویند.

● **نکته:** به سایر سلول‌های لایه عملکردی سلول‌های دسیدوای پریتال (Decidual parietalis) می‌گویند.

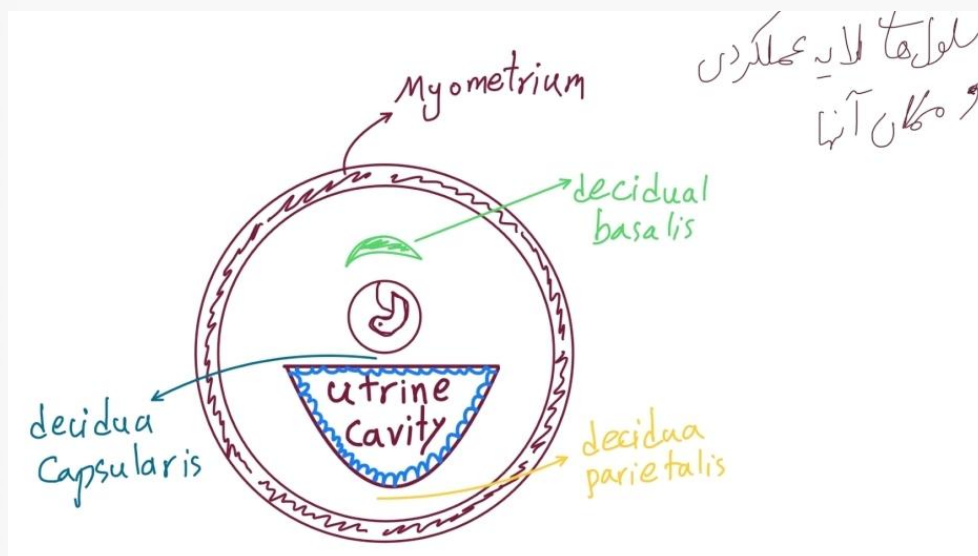
بنابراین، سلول‌های لایه عملکردی به ۳ دسته تقسیم می‌شوند:

۱- دسیدوای قاعده‌ای (Decidual basalis)

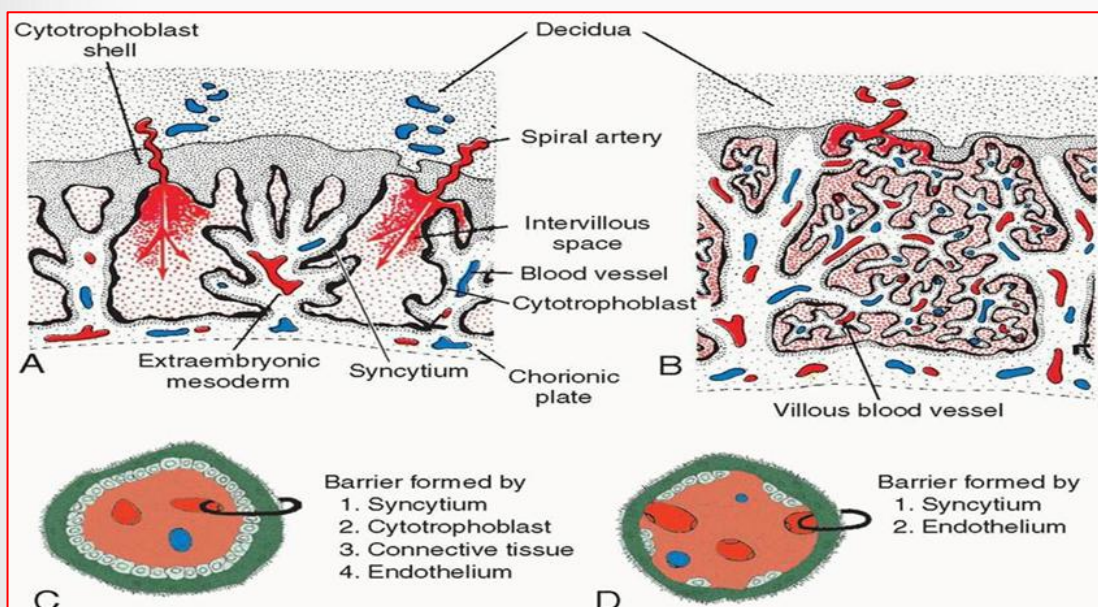
۲- دسیدوای کپسولی (Decidual capsularis)

۳- دسیدوای پریتالی (Decidual parietalis)

● **نکته:** سلول‌هایی از لایه عملکردی که در تمایز سمت مادری جفت شرکت می‌کنند دسیدوایی قاعده‌ای (Decidual basalis) هستند.



خب از بخش Fetal چه خبر؟



در هفته دوم، یعنی زمانی که جنین هنوز ۳ لایه نشده و لایه‌های Somatopleuric و Splanchnopleuric تازه شکل گرفته‌اند. به مجموع دو لایه Cytotrophoblast + Somatopleuric ، (Chorionic Plate) می‌گویند. البته بعضی منابع سه لایه (دو لایه قبلی + Syncytiotrophoblast) را در نظر می‌گیرند. در انتهای هفته دوم، یعنی در روز سیزدهم، سلول‌های لایه سیتوتروفوبلاست شروع به تکثیر و رشد می‌کنند. اگر برشی در مقطع عرضی سلول‌های تکثیر شده بزنیم، در مرکز این ساختار سیتوتروفوبلاست (Cytotrophoblast) و اطراف آن سینسیشیوم (Syncytium) را مشاهده خواهیم کرد. به این ساختار، پرز اولیه (Primary villi) گفته می‌شود. با پیشرفت بیشتر، سلول‌های سیتوتروفوبلاست علاوه بر رشد، لایه مزودرم خارج رویانی در مرکز (مغز) این سلول‌ها قرار می‌گیرد. سیتوتروفوبلاست حتی جلوی سینسیشیوم را نیز می‌گیرد که به این لایه جدید، ورقه سیتوتروفوبلاستی خارجی یا Outer Cytotrophoblast Shell گفته می‌شود. اما دلیل این رفتار چیست؟

چون همانطور که گفتیم سینسیشیوم حالت تهاجمی دارد و با آنزیم‌ها دیواره رحم را تخریب می‌کند و جلو می‌رود اما باید کنترل شود و گرنه کل رحم از بین می‌رود تا خارج شود. این جلو رفتن تا همان لایه عملکردی ادامه دارد. خود سیتوتروفوبلاست که سینسیشیوم را به وجود آورده خودش آن را مهار می‌کند به این ترتیب که لایه جدیدی از جنس سیتوتروفوبلاست در خارج جنین مثل یک زنجیر درست می‌کند که به آن ورقه سیتوتروفوبلاستی خارجی می‌گوییم که از تهاجم بیشتر جنین جلوگیری می‌کند و همانطور که گفته شد مزودرم خارجی لایه سوماتیک وارد محور آن شده بود حال اگر یک برش در این محور بزنیم در مرکز شکل مزودرم پیکری (نه مزودرم احشایی، چون مزودرم احشایی روی کیسه زرده قرار دارد) و روی آن لایه سیتوتروفوبلاست و سپس لایه سینسیشیوم را خواهیم داشت. به این ساختار جدید، پرز ثانویه (Secondary villi) می‌گوییم.

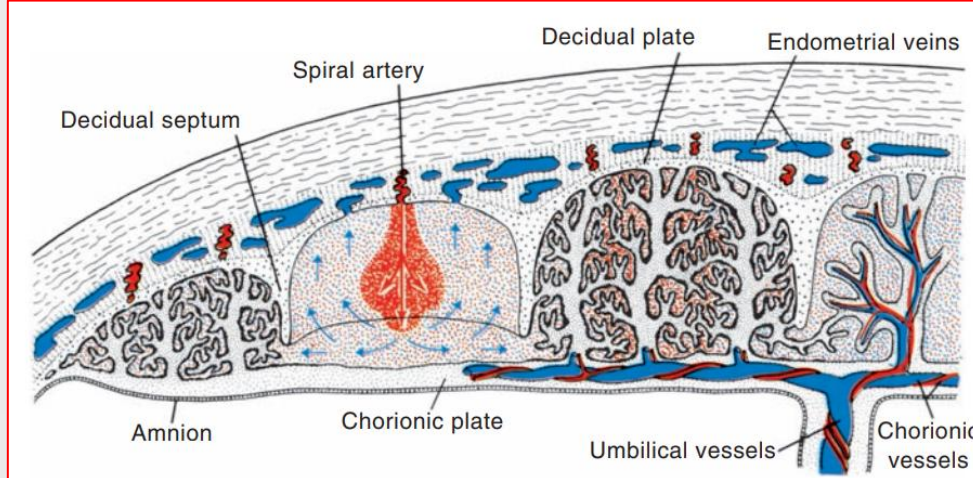
دوباره کمی جلوتر می‌رویم. مزودرم توانایی ایجاد رگ خونی را دارد در Mesodermal core که در Secondary villi وجود دارد رگ‌های خونی را در لایه‌های سلول‌های دیگر مزودرم ایجاد می‌کند پرزی با ساختار جدید ایجاد می‌کند که به آن پرز ثالثه یا Tertiary villi می‌گویند.

اما این پرز هنوز خیلی بالغ نشده و خون مادر هنوز به رگ خونی جنین متصل نشده در نتیجه شکل و آرایش لاکونا تغییر می‌کند و پرز شکل درخت به خود می‌گیرد. در پرز ثالثه به تنه آن (Stem villi) می‌گویند و در قسمت‌هایی از شکل درختی که مثل شاخه درخت شده (Free villi) تبادل انجام می‌شود.

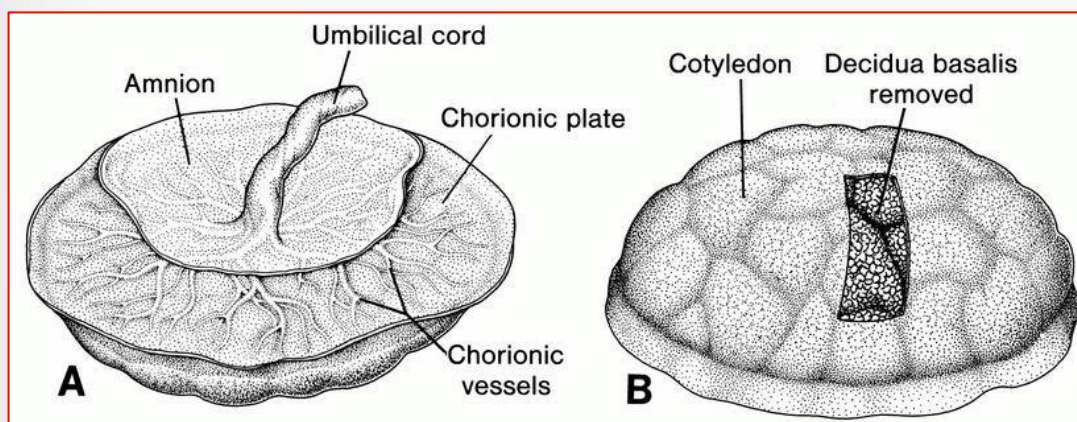
سلول‌های خونی مادر خارج لاکونا قرار دارد و این سلول خونی‌ای که می‌خواهد تبادلات را انجام دهند، تا ماه چهارم باید از اندوتلیوم رگ جنین (Endothelium)، مزودرم، سیتوتروفوبلاست و سینسیشیوم عبور کند. به این ساختار سد جفتی (Placental barrier) می‌گویند که تا ماه چهارم، چهار لایه دارد. اما بعد از ماه چهارم سد جفتی نازک می‌شود. چون در ماه چهارم لایه سلول‌های سیتوتروفوبلاست پراکنده می‌شوند و رگ خونی در کناره لایه قرار می‌گیرد پس خونی اندوتلیوم و سینسیشیوم را به‌عنوان مانع سد راه رگ خونی قرار می‌گیرند پس Barrier به دو لایه تبدیل می‌شود.

در هر سه الی چهار دقیقه این خون باید میان مادر و جنین تبادل یابد و در این پرزها حدود ۱۵۰ میلی‌لیتر خون در لاکونا وجود دارد. در حین رشد کردن، پرز دارای شاخه‌های زیادی می‌شود و این شاخه‌ها کل فضای لاکونا را اشغال می‌کنند و آنگاه است که می‌گوییم پرز بالغ شده و قبل از بالغ شدن پرز به دلیل داشتن شاخه‌های محدود می‌توان فضای لاکونا را به‌راحتی مشاهده و بررسی کرد. زمانی که پرز بالغ شد به لاکونا، فضای بین ویلی‌ها (Inter villi space) می‌گوییم.

به این ساختار ویلی که منشأ کوریونی دارد (کوریون بوته‌ای) (Chorionic frondosum) می‌گویند.



● **نکته کلینیکال:** وقتی شریان مادری از Outer Cytotrophoblast Shell رد می‌شود و به داخل لاکونا می‌شود باید تغییری در دهانه این شریان مادری انجام شود. سلول پوششی داخل رگ اندوتلیوم نام دارد وقتی که این رگ خونی از بافت جنینی رد می‌شود سلول‌های جنینی وارد دهانه خروجی شریان شده و جایگزین سلول‌های اندوتلیوم مادر می‌شوند، یعنی انتهای شریان مادری رگ هیبریدی می‌شود؛ یعنی یک تکه اپیتلیوم آن از جنس جنین می‌شود و در صورتی که این تغییرات عروقی به درستی انجام نشوند ممکن است وضعیت به یک بیماری مزمن و خطرناک مانند اکلامپسی و پره اکلامپسی تبدیل شده که با افزایش فشارخون مادر و احتمال سقط و خطر جانی برای مادر همراه است. پس در این شرایط، کاهش فشار شریانی مادر ضروری است. علت این بیماری هنوز معلوم نیست در خانم‌هایی که این بیماری سابقه خانوادگی دارد (مثلاً مادر یا خواهر آن‌ها به این بیماری مبتلا هستند) شیوع بیشتری دارد، در نژاد سیاه‌پوست نسبت به سفیدپوست شیوع آن بیشتر است؛ ولی بسیاری از علت‌های دیگر این بیماری هنوز معلوم نیست.



در حالت طبیعی بندناف در مرکز سطح جنینی جفت متصل است؛ اما در برخی موارد ممکن است و اتصال به صورت جانبی (Velamentous) باشد. گاهی اوقات وقتی جنینی وزنش زیاد می‌شود به خصوص در دو ماه آخر (تا ماه پنجم جنین ۵۰۰ گرم است و در دو ماه آخر به شدت وزن می‌گیرد) باعث جدایی (Detachment) Placenta می‌شود که باعث خونریزی زیاد می‌شود و بسیار خطرناک است؛ چون محکم سر جایش نیست. گاهی جنین در دهانه رحم Implant می‌شود که اصطلاحاً جفت سرراهی (Placenta praevia) داریم.

هیدروپس جنینی

در دوره دیبرستان با Rh به خوبی آشنا شدیم. در حالت معمول ما ۴۰۰ آنتی‌ژن روی سلول‌های خونی داریم. یکی از این ۴۰۰ تا در حالت معمول کاری نمی‌کند؛ ولی اگر ناسازگاری داشته باشیم در دوران جنینی مشکل ایجاد می‌کند. نصف سلول‌های جنین از پدر و نصف دیگر از مادر است، مادر این آنتی‌ژن را در سطح سلول‌های خونی ندارد پس می‌شود Rh⁻، پدر این آنتی‌ژن را دارد و به جنین منتقل می‌کند در نتیجه جنین Rh⁺ می‌شود پس یک ناسازگاری آنتی‌ژن خواهیم داشت حال واکنش مادر چه خواهد بود؟ در تبادل خونی که بین مادر و جنین داریم چه خواهیم چه نخواهیم نشت سلول‌های RBC را از جنین به داخل لاکونای مادر داریم؛ یعنی سلول جنینی وارد جریان خون مادر می‌شود. مادر در بارداری اول به این آنتی‌ژن غریبه فقط عکس‌العمل

نشان می‌دهد؛ یعنی سیستم ایمنی هشدار می‌دهند. پس در بارداری اول اتفاق خاصی نمی‌افتد. این هشدار و آگاهی در سلول‌های T حافظه‌ای باقی می‌ماند. در بارداری دوم اگر جنین Rh^+ باشد به RBCهای جنین حمله می‌شود و خون را لخته می‌کند. وقتی جنین RBC می‌سازد مدام به آنها حمله شده و RBCهای بالغ کشته شده و از بین می‌روند در نتیجه RBCها نابالغ هستند. به این بیماری اریتروblastوز جنینی می‌گویند. اگر این موضوع خیلی شدید باشد باعث لیز شدید گلبول‌های قرمز می‌شود که به فضای بین بافتی نشت می‌کنند و باعث هیدروپس یا ادم شدید بدن می‌شود.

امروزه می‌توانیم از طریق آزمایش خون مادر سلول‌های جنینی و دناي آن را استخراج کنیم. از این شیوه می‌توان برای تعیین جنسیت و تشخیص برخی ناهنجاری‌ها استفاده کنیم.



نقش Placenta چیست؟

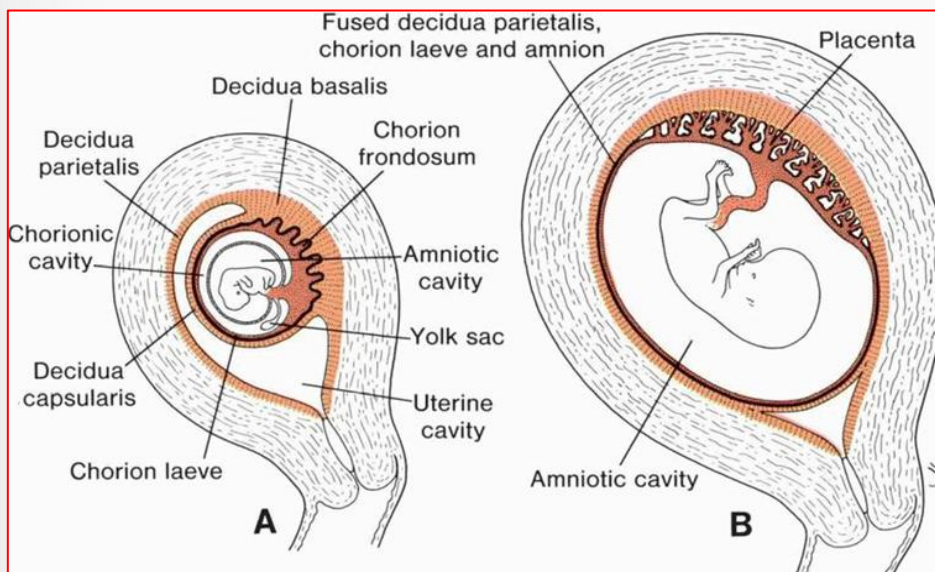
۱- در ارتباط خونی وظیفه تأمین مواد غذایی مثل ویتامین‌ها و اسیدهای چرب، تبادل اکسیژن و کربن‌دی‌اکسید را به عهده دارد.

۲- تولید چند هورمون مهم از جمله پروژسترون (اگر جفت پروژسترون ترشح نکند جنین سقط می‌شود، تا ماه چهارم جسم زرد حاملگی این کار را انجام می‌دهد و از ماه چهارم جفت انجام می‌دهد)، مقدار کمی استروژن تولید می‌کند (این استروژن برای Develop دستگاه تناسلی خارجی به‌خصوص در خانم‌ها مهم است)، هورمونی به نام سوماتوماموتروپین (HPL) تولید می‌کند این هورمون به‌خصوص در یکی دو ماه آخر باعث می‌شود غدد شیری پستان رشد کند تا پستان برای شیردهی آماده شود.

اما همان‌گونه که جفت می‌تواند تأثیراتی مثبت در فرایند حاملگی بگذارد، همان‌گونه می‌تواند با تأثیرات منفی خود هم بر جنین و هم بر مادر آثار سوء داشته باشد.

به‌عنوان مثال جفت می‌تواند مواد سمی، باکتری‌ها، ویروس‌ها و داروها را به‌راحتی عبور دهد و بیماری‌هایی مثل سرخک که نوعی ویروس است منتقل شود.

از طرفی راه‌های مقابله جنین با عوامل بیماری‌زا محدود است. زیرا تا ماه سوم و چهارم یک سری اجزای کمپلمان که بخش‌های پروتئینی سیستم ایمنی هستند را درست می‌کند و از هفته چهاردهم به بعد هم به‌صورت گذرا، IgG (ایمونوگلوبولین G) را از مادر می‌گیرد و ایمنی آن هم فقط به‌صورت Passive است و سیستم ایمنی جنین بسیار ضعیف است. سیستم ایمنی تا سال سوم زندگی کامل نخواهد شد و بعد از سه سال سیستم ایمنی سلولی و ممورال کامل خواهد شد.



از علل تشکیل کوریون این است که در هفته ششم تا نهایتاً هفته دوازدهم جنینی که قوس‌های روده فتق پیدا می‌کنند (فتق فیزیولوژیک) و به‌خاطر کمبود فضا در شکم، وارد حفره کوریون می‌شود تا وقتی که در شکم فضای کافی ایجاد شود و به شکم برمی‌گردد. بعد از آن از هفته چهاردهم جوش خوردن (Fusion) کوریون و آمنیون آغاز می‌شود و در هفته ۱۶ تا ۲۰ دو لایه سلول کاملاً به‌هم‌چسبیده و فضای کوریون حذف می‌شود و تشکیل (Chorioamniotic membrane) می‌دهد در شکل اول در تصویر پایین هر دو حفره آمنیون و کوریون دیده می‌شوند؛ اما در شکل دوم حفره کوریون حذف می‌شود. منظور از پاره شدن کیسه آب، پاره شدن کوریون و آمنیون است و نشان‌دهنده زمان زایمان است. با رشد جنین در هفته ۲۰ جنین کاملاً فضای رحم را اشغال می‌کند.

مایع آمنیون

مایع آمنیون عمدتاً توسط سلول‌های Amnioblast جنینی و مقدار کمی توسط سرم مادر تولید می‌شود. در حالت مطلوب حجم این مایع حداکثر بین ۸۰۰ تا ۱۰۰۰ سی‌سی می‌شود. حجم این مایع در هفته دهم، ۱۰۰ سی‌سی و در هفته بیستم ۳۵۰ سی‌سی است.

مایع آمنیون چه عملکردی دارد؟

۱- ضربه‌گیر (Shock absorber)

۲- تسهیل حرکات به علت قرارگرفتن جنین در محیط آبی

۳- کمک به رشد سیستم گوارش

۴- کمک به رشد سیستم تنفس

● **نکته:** توجه مایع آمنیون نقشی در تغذیه جنین ندارد.

این مایع چگونه به رشد این سیستم‌ها کمک می‌کند؟

جنین در هفته دهم شروع به بلعیدن مایع آمنیوتیک می‌کند و از ماه پنجم به بعد کامل انجام می‌شود، این بلعیدن به رشد دستگاه گوارش و تنفس کمک می‌کند و سلول‌ها را برای رشد و تقسیم تحریک می‌کند.

از ماه پنجم از کلیه به مایع آمنیون ترشحات آبکی اضافه می‌شود. چون کلیه در دوران جنینی تبدلات متابولیکی ندارد، فقط ترشحات آبکی دارد و تمام متابولیت‌ها با مادر جابه‌جا می‌شود.

اگر مقدار این مایع آبکی کمتر از ۴۰۰ سی‌سی باشد به آن (Oligohydramnios) می‌گوییم. این اتفاق عمدتاً هنگامی اتفاق می‌افتد که (Kidney agenesis) یعنی عدم تشکیل کلیه داریم. از آنجاکه در ماه پنجم نیاز به افزایش حجم مایع آمنیوتیک با کمک ترشحات کلیوی داریم و هنگامی که می‌گوییم سرم مادر منظور همان

کلیه است و در صورت نبود کلیه این مایع تنها توسط سلول‌های آمنیوبلاست ترشح و تولید می‌شود و امیدی به افزایش حجم آن به اندازه مطلوب نیست.

اگر مقدار ترشحات این مایع بیشتر از ۱۵۰۰ سی‌سی باشد نشان‌دهنده (Polyhydramnios) در چند حالت این اتفاق می‌افتد:

۱. Anencephaly: اگر مغز تشکیل نشود و Anencephaly باشد توان بلع در جنین وجود ندارد و این مایع بازجذب نمی‌شود و حجم آن از حد مطلوب فراتر می‌رود.

۲. انسداد لوله گوارش: یعنی بلع انجام می‌شود؛ اما عبور نمی‌کند شایع‌ترین آن مری بعد معده و بعد روده‌ها است.

ناف

🍷 یادآوری: حفره کوریون در مزودرم خارج رویانی در هم‌جا به‌جز در (Connecting stalk) تشکیل می‌شود.

در این منطقه زائده‌ای از کیسه زرده به نام آلانتویس (Allantois) رشد می‌کند که در ترجمه فارسی به آن سوسپس هم می‌گویند در انسان چیزی را نمی‌سازد؛ ولی پرندگان این زائده به بخشی از مثانه تبدیل می‌شود.

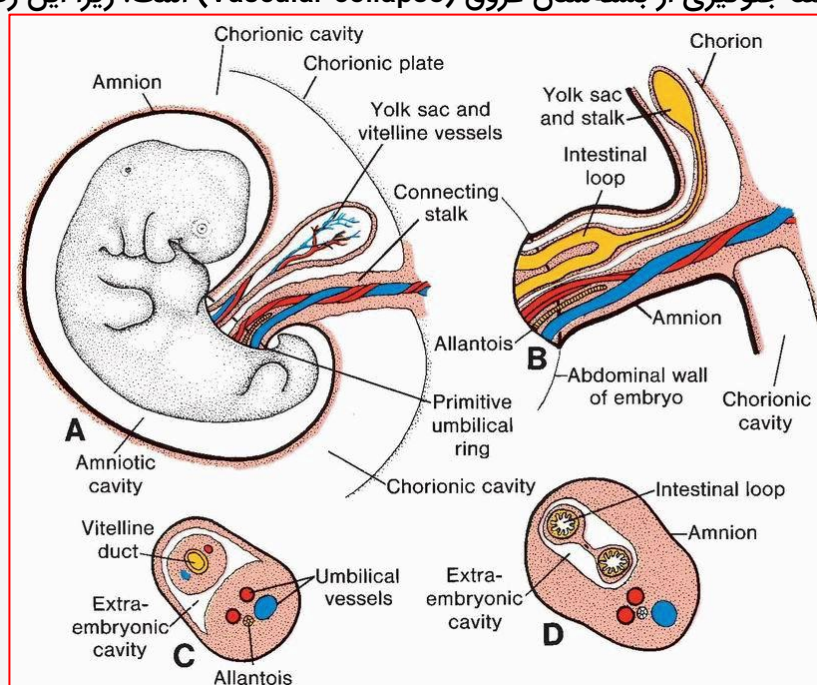
سلول‌های مزودرمی تحت تأثیر FGF جزایر خونی (Hemangioblast) می‌سازند و سپس تحت تأثیر VEGF سلول‌های محیطی آن‌ها به اندوتلیوم تبدیل شده و سلول‌های مرکزی آن به سلول خونی تبدیل می‌شوند. پس هر جا مزودرم وجود دارد می‌تواند به رگ و سلول خونی تبدیل شود که نوعی رگ‌دار شدن (Vasculogenesis) است. از آنجایی که Connecting stalk هم مزودرم دارد می‌تواند رگ تولید کند.

برای اینکه بندناف کامل شود باید (Allantois) حذف شود. ورید ناف‌ی راست در کل از بین می‌رود و ناف طبیعی دو شریان و یک ورید دارد.

اگر یک شریان و ورید در بندناف داشته باشیم، یکی از اختلالات شدیدی که پیش می‌آید اختلالات قلبی و عروقی است.

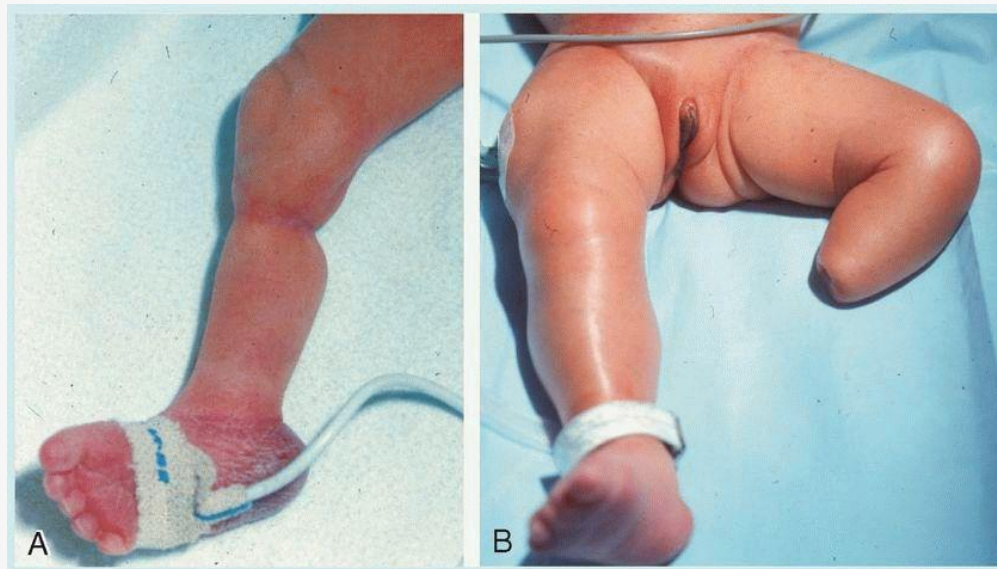
بافت همبند در بندناف اطراف رگ‌ها به بافت ویژه‌ای به نام ژله وارتون (Wharton's Jelly) که سرشار از سلول‌های بنیادی است و بانک‌های بندناف به‌خاطر اهمیت نگهداری این بافت تشکیل شده‌اند.

کار این بافت همبند جلوگیری از بسته‌شدن عروق (Vascular collapse) است؛ زیرا این رگ‌ها همیشه باید باز باشند.



با بزرگتر شدن جنین و آمنیون، قسمتی که روده در آن قرار گرفته تنگتر می‌شود و قوس روده به شکم برمی‌گردد و Yolk sac and vitelline duct از بین می‌روند (توجه به شکل بالا)

در برخی موارد، بخشی از آمنیون خودبه‌خود شده و دور بخشی از جنین می‌پیچد و باعث انسداد عروق و در نتیجه باعث (amnioband amputation) می‌شود در نوع خفیف باعث قطع شدن یک تا دو انگشت و در نوع شدید باعث قطع شدن پا می‌شود (شکل پایین)



دوقلوها

دو حالت: دو تخمی (Dizygotic twins) و تک تخمی (monozygotic)

(Dizygotic twins)

یا به صورت ارثی هست یا اگر خانمی به علت ناباروری مراجعه می‌کند و به خاطر داروهای تحریک تخمدان، بیش از یک فولیکول در چرخه آزاد می‌شود.

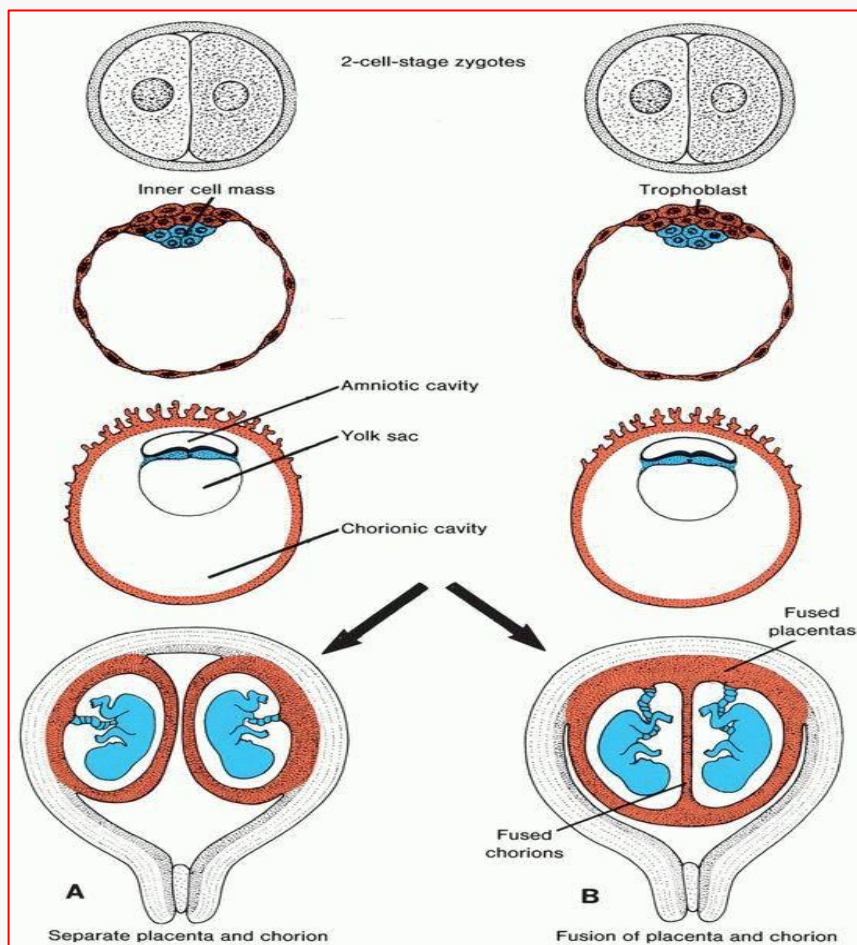
>>>> اگر در خانمی جوان و زیر ۳۰ سال باشد و تحریک شدید باشد؛ مثلاً آمپول باشد تعداد فولیکول‌های آزاد شده زیاد است و خطرناک است ممکن است باعث پاره شدن تخمدان و احتمال سرطان سینه را افزایش می‌دهد از میان این تخمک‌ها بعضی از آنها دارای خصوصیت‌های تخمک خوب هستند. <<<<

از آنجایی که ۱۰۰۰ اسپرم در لوله فالوپ و اطراف تخمک وجود دارد؛ بنابراین با آزاد شدن دو تخمک به اندازه کافی اسپرم برای باروری آنها وجود دارد.

جنسیت تخمک‌های بارور شده می‌تواند متفاوت باشد و ظاهر این دوقلوها مانند دو خواهر و برادری که در فاصله‌های زمانی متولد شدند می‌تواند متفاوت باشد.

پرده‌های جنینی در Dizygotic twins

یا همه پرده‌ها یعنی هم پرده کوریون و هم پرده آمنیون و (Placenta) جدا هستند. یا کوریون و (Placenta) باهم متصل اند ولی حتماً پرده آمنیون جدا هست، تصویر پایین.



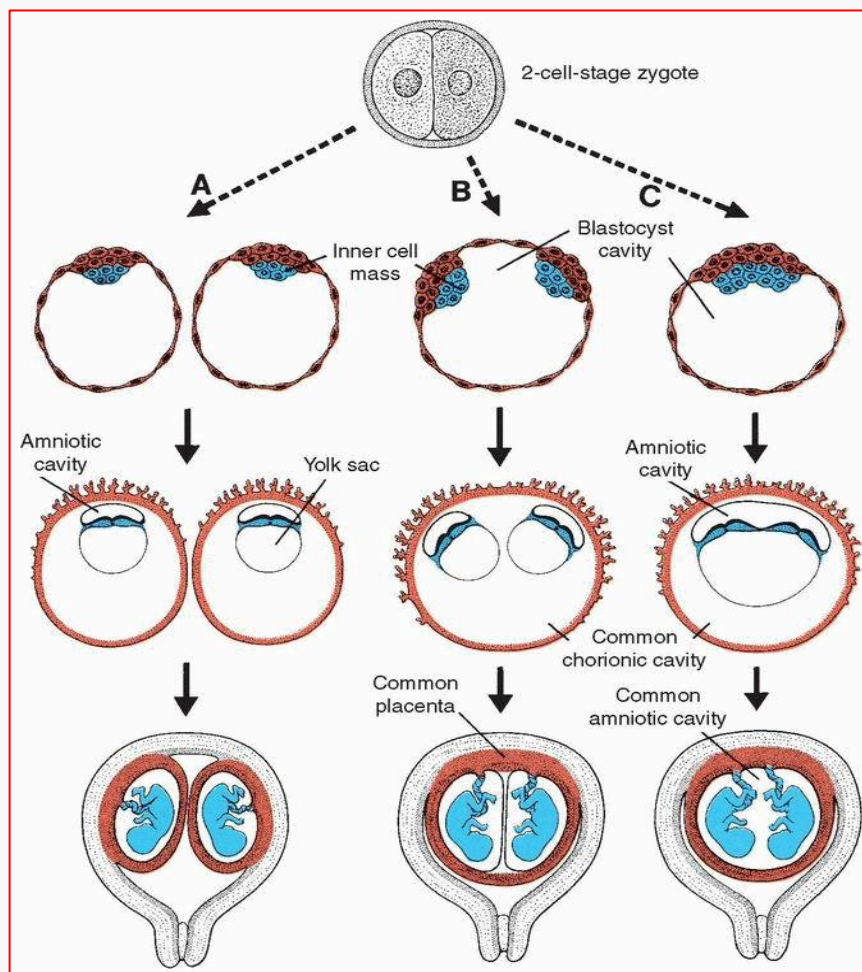
دوقلوهای تک زیگوتی (Monozygotic twins)

شیوع خیلی کمتری نسبت به دوقلوهای ناهمسان دارند.

● **نکته:** ۲۸ درصد از دوقلوها سالم هستند؛ یعنی هم مادر و هم جنین‌ها سالم هستند و دوقلوزایی کار خطرناکی هست و فشار زیادی به بدن مادر وارد می‌کند مخصوصاً اگر سن مادر بالا باشد.

دوقلوهای همسان در ۳ حالت به وجود می‌آیند و علت آن مشخص نیست.

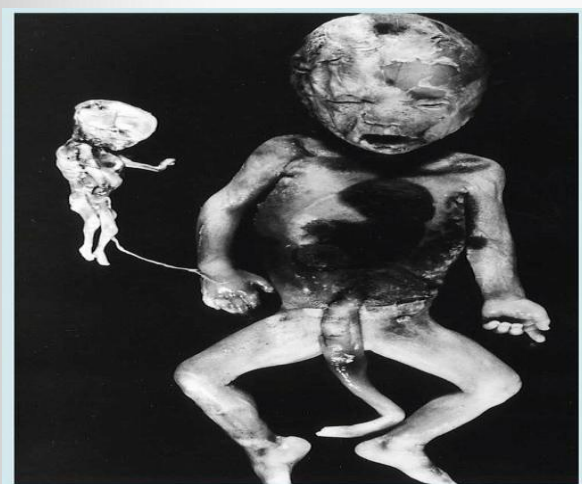
1. Blastomere ها جدا می‌شوند و هر کدام از آنها یک جنین می‌شوند و در آخر دو جنینی داریم که کاملاً تفکیک شده و همه پرده‌های جنینی جدا هستند.
2. در مرحله بلاستوسیستی در حفره بلاستوسیست (Inner cell mass) شکاف برمی‌دارد و هر تیکه به یک جنین تبدیل می‌شود و چون تروفوبلاست یکی هست هر دو جنین یک (Placenta) دارند و کیسه کوریون یکسانی هم دارند؛ ولی کیسه آمنیون جدا هست.
3. حالتی که بسیار نادر هست: جنین قبل از گاسترولاسیون شکاف برمی‌دارد و هر شکاف یک جنین می‌شود در این حالت همه پرده‌ها مشترک هستند.



ناهنجاری‌ها

Twin-to-Twin Transfusion Syndrome (TTTS)

اگر جنین‌ها جفت (Placenta) فیوز شده داشته باشند در دوقلوهای همسان، خطر جنین محو شده یا پاپیروسی هست که سقط می‌شوند که در این ناهنجاری انتقال خون نابرابر رخ می‌دهد؛ یعنی به یکی از جنین‌ها خون بیشتری می‌رسد.



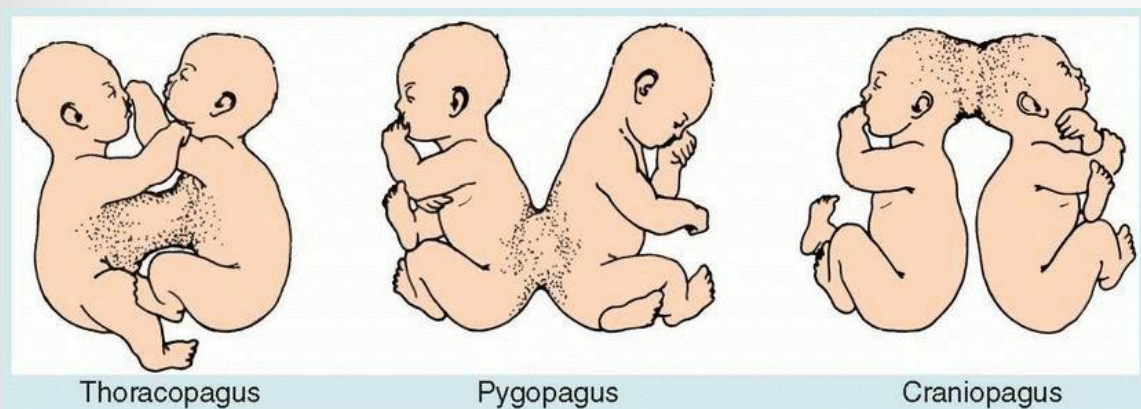
گاهی جنین‌ها به یکدیگر می‌چسبند و این اختلال ربطی به بودن در یک کیسه آمنیون ندارد و به اختلالات ژنی مربوط است یکی از ژن‌های تازه مشخص شده در این اختلال ژن *gooseoid* هست.

در این ناهنجاری چند حالت داریم:

1. اتصال از طریق قفسه سینه (Thoracopagus)

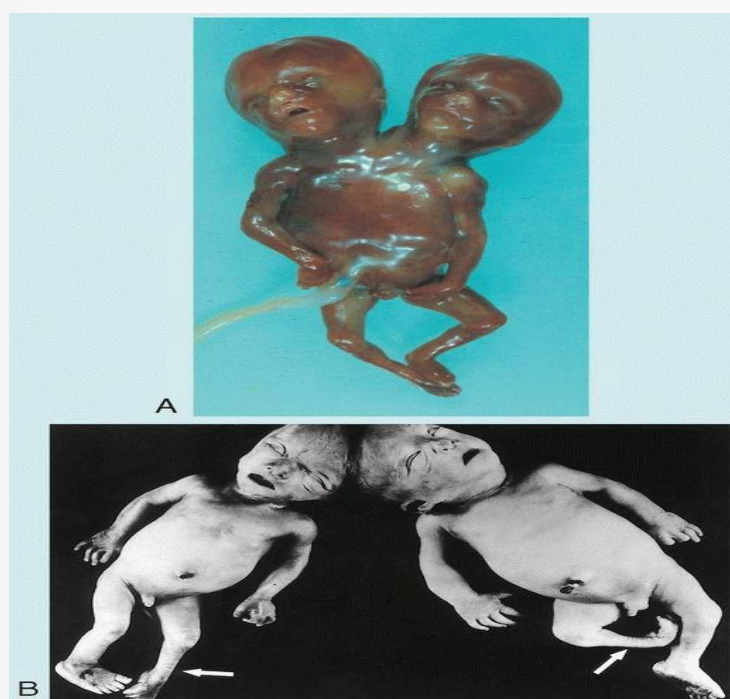
2. اتصال از طریق کمر (Pygopagus)

3. اتصال از طریق سر (Craniopagus)



باتوجه به اینکه چقدر در ساختارهای حیاتی مشترک باشند می‌توان گفت که قابل جداکردن هستند یا خیر.

اگر در حد پوست و استخوان باشد می‌توان به راحتی آن را جدا کرد؛ اما اگر در اندام‌های حیاتی مانند کبد مشترک باشند نمی‌شود آنها را جدا کرد، اگر در دوقلوهایی که از مغز به هم متصل هستند فقط پوست و استخوان به هم وصل باشد امکان جداکردن هست؛ اما اگر در عروق خونی مشترک باشند جداکردن امکان‌پذیر نیست.



نمونه سوالات

- 1- کدام گزینه نشان دهنده ساختار جفت می باشد؟ (بلوک بافت و تکوین مهر 403)
 - الف) decidua capularis+chorion
 - ب) decidua basalis+chorion
 - ج) decidua parietalis+trophoblast
 - د) Decidua capsularis+chorions
- 2- کدام گزینه زیر در مورد واکنش دسیدوایی (Decidua reaction) صحیح است به جز؟ (بافت و تکوین 403)
 - الف) لانه گزینی باعث این واکنش میشود
 - ب) سلول های دسیدوایی غنی از گلیکوژن هستند
 - ج) سلول های دسیدوایی در تشکیل جفت شرکت میکنند
 - د) بخشی از سلول های تروفوبلاست تبدیل به سلول های دسیدوایی میشوند
- 3- کدامیک باعث جدا شدن سلول های سنسشیوم از دسیدوای قاعده ای (Basalis decidua) میشود؟ (مهر 403)
 - الف) لایه کوریون
 - ب) داربست اندومتر
 - ج) مزودرم خارج رویانی
 - د) ورقه سیتو تروفوبلاستی خارجی
- 4- آلفا پروتئین توسط کدام ارگان جنینی ترشح میشود؟ (مهر 403)
 - الف) کبد
 - ب) کلیه
 - ج) غده فوق کلیه
 - د) جفت
- 5- بند ناف محتوی کدام یک میباشد؟ (مهر 403 و علوم پایه)
 - الف) یک شریان و دو ورید
 - ب) دو ورید و یک شریان
 - ج) دو شریان و دو ورید
 - د) دو شریان و یک ورید
- 6- تمام موارد زیر در مورد دوقلوهای دو تخمی صحیح است بجز؟ (مهر 403)
 - الف) دارای دو کیسه آمنیون و دو کوریون هستند
 - ب) جفت آنها میتواند به هم پیوسته و یا جدا باشد
 - ج) میتوانند دارای یک کوریون و یک کیسه آمنیون باشند
 - د) از لقاح دو تخمک به طور جداگانه ایجاد میشوند

7- بافت مزودرمی در محور پرز جنینی از کدام یک منشا میگیرد؟ (بهمن 402)

الف) مزودرم داخل رویانی

ب) مزودرم خارج رویانی

ج) سیتوتروفوبلاست

د) سن سیتوتروفوبلاست

8- در کدامیک از حالت های زیر امکان ایجاد اولیگوهایدرآمینوس وجود دارد؟ (بهمن 402)

الف) anencephaly

ب) esophagial

ج) kidney agnesia

د) تمام موارد فوق

9- نسبت طول اندازه سر در زمان تولد کدامیک میباشد؟ (بهمن 402)

الف) یک سوم

ب) یک دوم

ج) یک چهارم

د) یک پنجم

10- اولین سلول ها و جزایر خونی در کدام ناحیه ظاهر میشوند؟ (بهمن 402)

الف) دیواره کیسه زرده

ب) ساقه اتصالی

ج) پرزهای ثالثه

د) مغز استخوان

11- جنین در ماه سوم تمام ویژگی های زیر را دارد بجز؟ (مهر 402)

الف) اندازه سر نصف CRL میباشد

ب) (رفلکس های عضلانی شروع شده اند

ج) Lanugo توسط موهای ظریفی به نام موی کرکی پوشیده شده است

د) اولین مراکز استخوان سازی اولیه ظاهر شده اند

12- کدامیک از تهاجم بیش از حد جنین در داخل رحم جلوگیری میکند؟ (مهر 402)

الف) سرکوب سیستم ایمنی

ب) ایجاد Outer cytotrophoblast shell

ج) کاهش میزان MMP

د) کاهش میزان هورمون HCG

13- پایین بودن آلفا-فیتوپروتئین (AFP) در سرم مادر میتواند نشانه کدامیک باشد؟ (مهر 402)

الف) Omphalocel

ب) Anencephaly

ج) trisomy

د) gastrochisis

14- جنین متولد شده ای دچار قطع عضو از ناحیه ساعد اندام فوقانی ناشی از باند آمنیوتیک است شما به والدین نوزاد درباره علل ژنتیکی آن توضیح می‌دهید از نظر جنین شناسی این نوع نقص را چه مینامید؟ (مهر 402)

disruption (الف)

derformation (ب)

malformation (ج)

syndrome (د)

15- تمام موارد زیر در مورد جفت صحیح است بجز؟ (مهر 402)

الف) سطح جنینی جفت توسط پرده آمنیون پوشیده شده است

در تماس با کوریون بوته ای هستند (basal) (ب) سلول های دسیدوای قاعده ای

ج) سد جفتی از ماه چهارم به بعد از دو لایه اندوتلیوم و بافت همبند تشکیل شده است

د) خون داخل لاکوناها هر 3 یا 4 دقیقه تعویض میشود

16- در کدام حالت معمولا امکان یک کیسه آمنیون مشترک وجود دارد؟ (مهر 402)

الف) دو قلو های تک تخمی که در مرحله دو سلولی از هم جدا میشوند

ب) دو قلو های تک تخمی که در مرحله بلاستوسیت اولیه جدا میشوند

ج) دو قلو های تک تخمی که در مرحله دیسک دو لایه جنینی از هم جدا میشوند

د) دو قلو های تک تخمی بدون در نظر گرفتن زمان جدا شدن ممکن است ایجاد شود

پاسخنامه:

1. ب

2. د

3. د

4. الف

5. د

6. ج

7. ب

8. ج

9. ج

10. الف

11. ج

12. ب

13. ج

14. الف

15. ج

16. ج

ناهنجاری های جنینی - جلسه 7

فهرست

- تراتولوژی (Teratology)
- عوامل محیطی
- انواع عوامل عفونی اثرگذار
- عوامل شیمیایی (Chemical factors)
- تشعشع (Radiation)
- هورمون ها (Hormones)
- فلزات سنگین

1403
TUMS



تأییدست ها

رضا سعیدی پور (سرگروه)
ملیکا زارعی
فاطمه تاجیک
نرگس خاکساریان

ویراستاران علمی

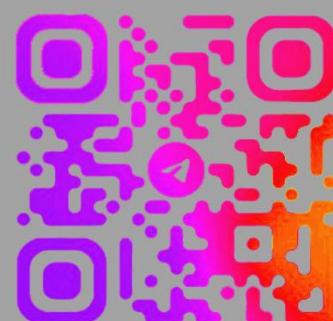
بنیامین مهدی خانی (سر ویراستار)
امیرحسین ظهراپی

ویراستار ادبی

حسین حیدری

تدوین گر

محمد فتح الله زاده



تراتولوژی (Teratology)

تراتولوژی لفظی است که از عبارت یونانی Teratos به معنای هیولا برگرفته شده و علت آن هم این است که در گذشته ناهنجاری‌های جنینی را به شیطان و هیولا نسبت می‌دادند. اما با گذشت زمان و پیشرفت علم پزشکی، علمی به نام تراتولوژی پدید آمد که به مطالعه عواملی که به ناهنجاری‌ها منجر می‌شوند می‌پردازد. ناهنجاری‌های جنینی (Congenital malformations) در واقع می‌توانند منجر به ۴ دسته از اختلالات شوند:

۱- **اختلالات ساختاری (Structural):** یعنی ساختاری به درستی شکل نگرفته؛ مثلاً مغز درست تشکیل نشده یا دست قطع شده است.

۲- **اختلالات رفتاری (Behavioral):** مثلاً فردی که دارای عقب‌ماندگی ذهنی است را در نظر بگیرید. خب طبیعی است این اختلال روی رفتار و روابط اجتماعی‌اش تأثیر می‌گذارد.

۳- **اختلالات عملکردی (Functional):** منجر به اختلال در عملکرد یک ارگان می‌شود؛ مثلاً فردی که دارای دیابت نوع یک (Type I Diabetes) است. در این فرد عملکرد سلول‌های بتای پانکراس (Beta cells) به صورت مادرزادی مختل شده است.

۴- **اختلالات سوخت‌وسازی (Metabolic):** سندرم‌های متابولیک مانند PKU

بعضی از ناهنجاری‌ها در بدو تولد قابل تشخیص‌اند مانند شکاف کام، لب یا چند انگشتی بودن و شیوع این اختلالات از ۳ تا ۸ درصد است. ولی مثلاً اگر شخصی دچار عقب‌ماندگی یا ناشنوایی باشد یا اینکه در دیواره بین دهلیزی‌اش سوراخ کوچکی داشته باشد، این اختلالات در روزهای ابتدایی قابل تشخیص نیست.

در برخی نوزادان گوش‌ها پایین‌تر یا چانه کوچک‌تر از حالت طبیعی دیده می‌شود. این اختلالات بیشتر ظاهری‌اند و لزوماً مشکلی برای فرد ایجاد نمی‌کنند. این اختلالات در دسته ناهنجاری‌های Minor قرار می‌گیرند.

برای مثال اگر جنین دارای سوراخی در لاله گوش باشد، یا دچار ماه‌گرفتگی باشد که به دلیل آنژیوژنزیس ایجاد می‌شود و می‌تواند نشان‌دهنده لکه کوچک یا یک تراتوما باشد؛ این ناهنجاری‌ها از نوع Major هستند.

۵۰ درصد از حاملگی‌ها بدون اینکه مادر متوجه آن بشود به دلیل ناهنجاری‌های شدید کروموزومی، خودبه‌خود در ۲-۳ هفته اول دفع می‌شوند و جنین از بین می‌رود.

همان‌طور که پیش‌تر گفته شد، دوره بارداری از نظر زمانی به سه مرحله تقسیم می‌شود. از روز صفر که لقاح (Fertilization) صورت می‌گیرد تا هفته سوم دوره جنین‌زایی (Embryogenesis) است. از هفته سوم تا هشتم دوره Organogenesis است. برخی از منابع، هفته صفر تا هشتم را دوره جنین‌زایی می‌دانند. با این حال هفته سوم تا هشتم حساس‌ترین دوره رشد جنینی محسوب می‌شود. ارگانوژنز یعنی تشکیل همه اندام‌ها در این زمان آغاز می‌شود. جنین در این دوره به همه چیز از قبیل دارو، مواد شیمیایی، عفونت و بیماری‌های ویروسی مادر بسیار حساس است. به دوره انتهایی که از هفته نهم تا تولد را شامل می‌شود دوره Fetal گفته می‌شود.

علل ناهنجاری‌ها چه چیزهایی می‌توانند باشد؟

۴۰ تا ۵۰ درصد ناهنجاری‌ها دلایل نامشخص و ناشناخته دارند. مثلاً پدر و مادر جوان هستند و سابقه فامیلی ناهنجاری ندارند، ضربه و تصادفی به مادر وارد نشده است، اما نوزاد همراه با اختلال متولد می‌شود.

اما ۵۰ درصد باقی‌مانده یا ژنتیکی (Genetic) است که تا حدودی در دبیرستان گفته شده است؛ مانند جهش‌های ژنی، کم‌وزیاد شدن کروموزوم‌ها مثل ترنر و داون و ... یا به دلیل عوامل محیطی (Environmental) باشد. عوامل محیطی شامل عفونت‌ها و بیماری‌های مادر، داروهای مصرفی مادر و تشعشع است. همچنین مجموعه‌ای از عوامل محیطی و ژنتیکی (Multifactorial) هم می‌توانند باعث این ناهنجاری‌ها باشد.

چه عواملی باعث می‌شوند که یک عاملی مثل دارو بر رشد جنین تأثیر منفی بگذارد؟

۱- چه زمانی جنین، در معرض این عامل قرار بگیرد.

۲- مقدار عامل، البته باید به این نکته توجه شود که اگر مادر در دوره بارداری بنا به دلایلی از قبیل دندان‌درد یا سردرد مسکن‌هایی مثل مفنامیک اسید، استامینوفن، آسپرین یا بروفن مصرف کند بررسی شرایطش با مادری که صرع یا فشارخون مزمن دارد و باید به‌صورت مستمر دارو مصرف کند فرق می‌کند.

۳- ژنتیک مادر بعضی از بیماری‌ها مثل پری اکلامپسیا در نژاد سیاه بیشتر است یا مثلاً اسپاینا بیفیدا در نژادهای هندی و ایرلندی شیوع بیشتری دارد. پس تحمل و نژاد هم مهم است.

اما جنین چگونه مبتلا می‌شود؟

Malformation: این‌گونه از ابتلا به ناهنجاری مانند آنانسفالی (Anencephaly)، شکاف لب یا کام در ارگانوژنز هنگامی که اندام مربوطه در حال شکل‌گیری است صورت می‌گیرد.

برای مثال (نه برای امتحان!) دیده شده شکاف کام (Cleft palate) در دخترچه‌ها بیشتر است؛ چون زمان بسته‌شدن کام در دختران یک هفته دیرتر اتفاق می‌افتد. اگر در همین زمان یعنی هفته سوم تا نهم مادر کورتیزون مصرف کرده باشد، شیوع شکاف کام بیشتر می‌شود. از هفته دهم به بعد مادر هر چه کورتیزون مصرف کند، تأثیری در کام ندارد؛ چون کام شکل‌گرفته است و برعکس، شکاف لب (Cleft lip) در پسرچه‌ها بیشتر است. یعنی اگر در طی تشکیل آن عضو اختلالی به وجود بیاید، به آن Malformation گفته می‌شود.



Anencephaly

Poly/Syndacty

Cleft lip

Disruption یا از هم گسیختگی: اگر اختلال بعد از شکل گیری آن عضو باشد؛ در اختلالی مثل باند آمنیوتیک که بعد از تشکیل اندام تکه‌ای از پرده آمنیون دور آن عضو می‌پیچد و آن را قطع می‌کند. این آنومالی (ناهنجاری) از نوع Disruption است.



Amputation

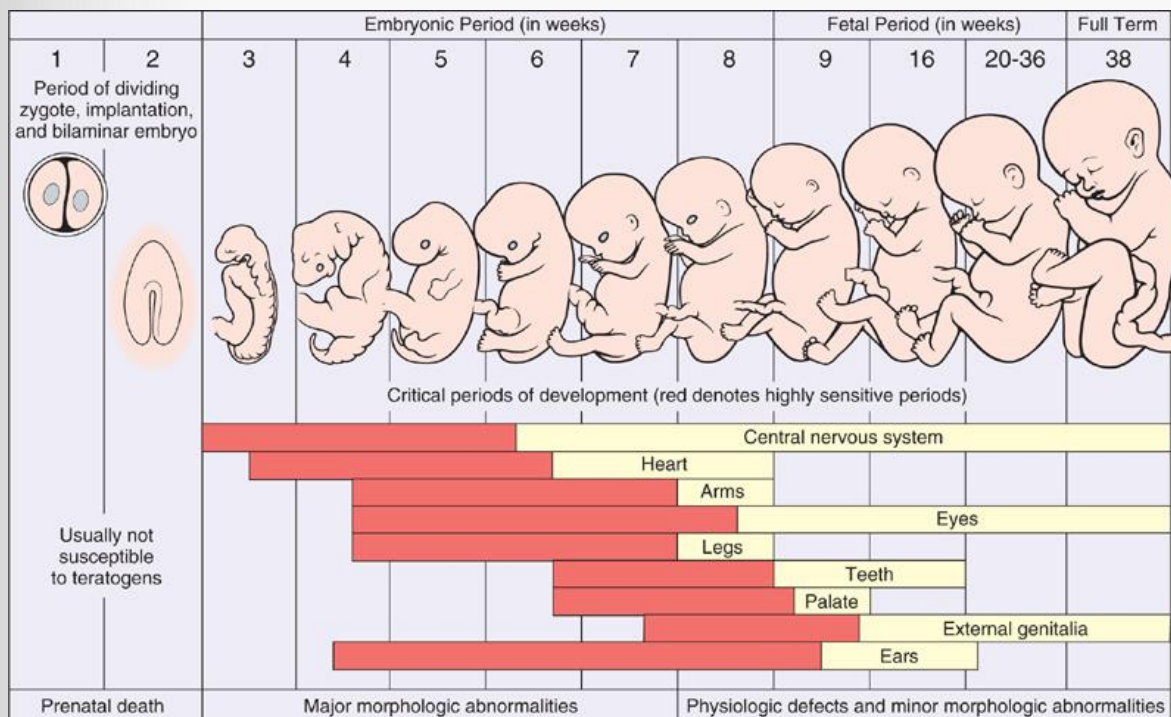
Deformation: به علت نیروی مکانیکی و فشار ایجاد می‌شود و اغلب ماهیچه‌های اسکلتی را درگیر می‌کند. مثل پاچنبری که در پسر بچه‌ها بیشتر دیده می‌شود. مثلاً دررفتگی مادرزادی هیپ، برای بچه‌هایی که در وضعیت ایستاده‌اند ممکن است مادرزادی یکی از مفصل‌های ران دچار دررفتگی شود (DDH). مثلاً در کوچکی چانه (Micrognathia)، بچه‌هایی که به الیگوهایدرامنیوس (Oligohydramnios) دچار شده‌اند و در رحم تحت فشارند، چانه به درستی رشد نمی‌کند. از نکاتی که قابل توجه است این است که بعد از تولد هم ممکن است انسان بالغ دچار دفورمیتی بشود.



Clubfoot

Micrognathia

سندرم (Syndrome): یک سندرم می‌تواند در رابطه با مجموعه‌ای از اختلالات اثرگذار باشد. به عنوان مثال اگر مادر در دوره بارداری الکل مصرف کند (به خصوص در هفته ۳ تا ۸) فقط یک اندام درگیر نمی‌شود؛ در اصل یک علت داریم که چند معلول ایجاد می‌کند. (الکل باعث ناهنجاری قلبی-عروقی و عقب ماندگی ذهنی می‌شود و ایضاً باعث تغییرات ظاهری در صورت می‌شود) پس الکل چندین ارگان را درگیر می‌کند که به این سندرم Fetal alcohol syndrome گفته می‌شود.



جدول زمان بندی دوره های حساس رشد جنین (قرمز به معنای خیلی حساس)

اگر به زمان بندی رشد سیستم عصبی توجه کنید می بینید که سیستم عصبی در تمام طول دوره بارداری در معرض خطر است، و حتی تا ۲ سالگی هم این حساسیت در آن وجود دارد. به همین خاطر گفته می شود که نوزاد نباید تشنج کند یا اینکه نباید دمای بدنش از ۳۸ درجه بالاتر برود. زیرا سیستم عصبی تا ۲ سالگی هنوز میلینه نشده و ارتباطات سیناپسی اش تکمیل نشده و این افزایش دما، توانایی تأثیرگذاری منفی بر روی آن را دارد.

عوامل محیطی

- ۱- عوامل عفونی (Infectious agents)
- ۲- تشعشع (Radiation)
- ۳- عوامل شیمیایی (Chemical agents)
- ۴- هورمون ها (Hormones)
- ۵- بیماری های مادر (Maternal diseases)
- ۶- کمبودهای تغذیه ای (Nutritional deficiencies)

انواع عوامل عفونی اثرگذار

Rubella virus	Cataracts, glaucoma, heart defects, deafness, teeth
Cytomegalovirus	Microcephaly, blindness, mental retardation, fetal death
Herpes simplex virus	Microphthalmia, microcephaly, retinal dysplasia
Varicella virus	Limb hypoplasia, mental retardation, muscle atrophy
HIV	Microcephaly, growth retardation

Toxoplasmosis	Hydrocephalus, cerebral calcification, microphthalmia
Syphilis	Mental retardation, deafness

البته به این جدول ۲-۳ ویروس دیگر هم اضافه شده است. یکی ویروس زیکا (Zika virus) و دیگری ویروس کرونا (Coronavirus)، این دو ویروس تا ۱۰ سال گذشته در این جدول نبوده؛ ولی در این چند ساله اضافه شده است.

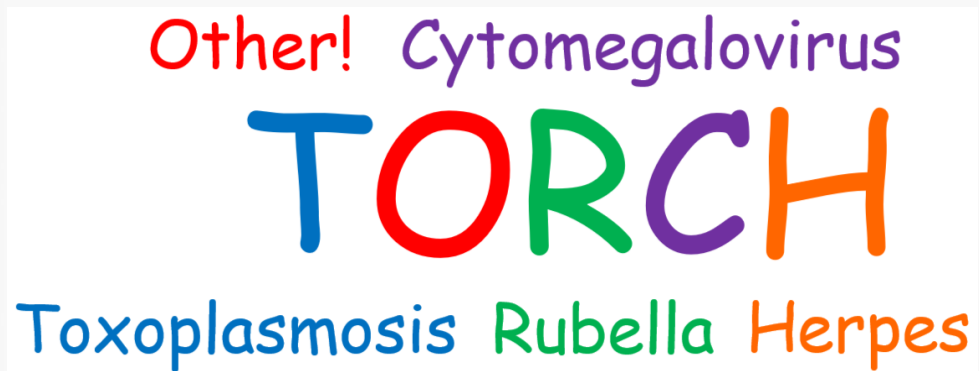
ویروس سرخجه (Rubella virus) مهم‌ترین و مؤثرترین عامل عفونی تراتوزن شناخته می‌شود.

عوامل عفونی می‌توانند از دوره جنین را مبتلا کنند:

۱- جفت (Transplacental/Hematologic) (بیشتر از این طریق صورت می‌گیرد)

۲- دستگاه تناسلی خارجی (Ascending infections/Transcervical)

در رابطه با عفونت‌هایی که از طریق جفت انتقال پیدا می‌کنند می‌توان از عبارت TORCH به عنوان عبارت اختصاری عفونت‌ها استفاده کرد:

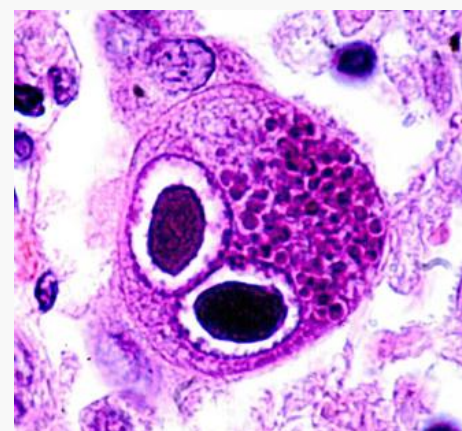
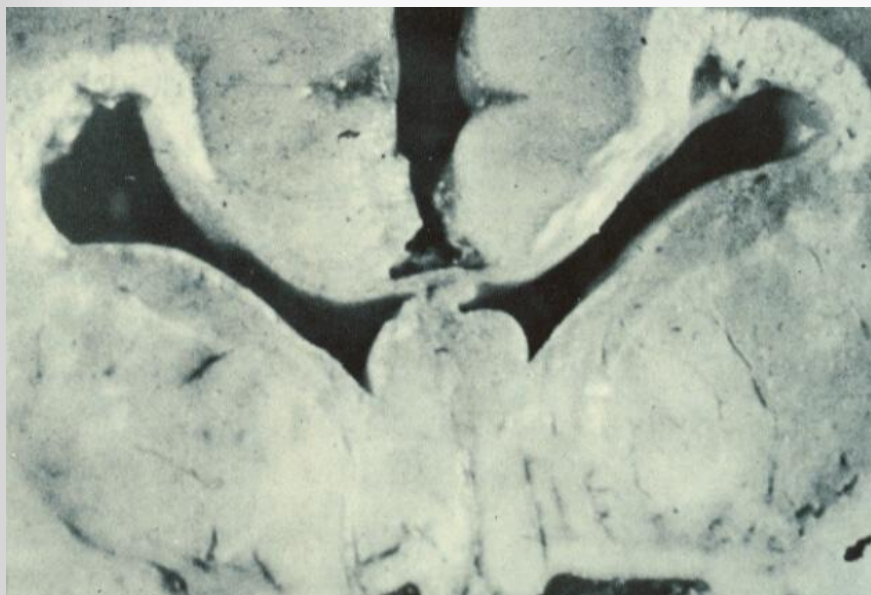


عفونت‌هایی که به صورت Ascending منتقل می‌شوند شامل استریتوکوک و هرپس سیمپلکس هستند که در ادامه به آن اشاره خواهیم کرد.

ویروس سیتومگالو (Cytomegalovirus - CMV)

ورود این عفونت ویروسی به بدن انسان منجر به علایم زیر می‌شود:

- سینه‌پهلو (Pneumonia)، التهاب مغز (Encephalitis)، هپاتیت (Hepatitis)
 - عقب‌ماندگی ذهنی (Mental retardation)، اختلال سیستم عصبی (Neurologic impairment)
 - میکروسفالی (Microcephaly) همراه با رسوب‌گذاری کلسیم
- به این معنا که در بافت مغزی کلسیم جایگزین بافت‌های اصلی یعنی نورون‌ها می‌شود و در اصل کلسیم زیاد شده است.
- ارگانومگالی (Organomegaly) اندام‌هایی مثل قلب، ریه و کلیه
 - ضایعات پوستی هموراژیک



Periventricular calcification (نواحی سفید)

اصلی‌ترین دلیل برای خطرناک دانستن این ویروس این است که هیچ‌گونه علائمی ندارد. با اینکه به شدت هم کشنده است.

ویروس سرخجه (Rubella/German measles)

بسته به اینکه این ویروس در چه زمانی مادر را مبتلا کند اثرات آن متفاوت است:

- اگر در هفته ششم ابتلا رخ بدهد منجر به آب مروارید (Cataract) می‌شود.
- اگر در هفته نهم مادر مبتلا شود باعث ناشنوایی (Deafness) می‌شود.
- اگر زمان ابتلا هفته‌های پنجم تا دهم باشد، ناهنجاری‌های قلبی (Cardiac abnormality) را در پی دارد.
- در صورتی که ابتلا در هفته‌های ششم تا نهم باشد، سبب بدشکلی دندان‌ها (Dental deformity) می‌شود.
- در معرض قرار گرفتن در سه‌ماهه دوم منجر به ناهنجاری‌های سیستم عصبی مرکزی می‌شود.

آب مروارید در نوزادان: به صورت تیره شدن عدسی در هر ۲ چشم ظاهر می‌شود و نور نمی‌تواند از عدسی عبور کند و نوزاد عملاً نابیناست.



در رابطه با ویروس سرخجه با انجام واکسیناسیون در کشورهای پیشرفته می‌توان با تزریق یک دوز به بانوان در سنین باروری از ابتلا به آن برای همیشه جلوگیری کرد.

ویروس هرپس سیمپلکس (Herpes simplex virus - HSV)

این ویروس منجر به تب‌خال در اطراف ناحیه دستگاه تناسلی می‌شود.

اغلب این ویروس در هنگام زایمان طبیعی (نه سزارین) در هنگام عبور نوزاد از کانال زایمان با برقراری تماس پوست میان بچه و دستگاه تناسلی منتقل می‌شود.

علائم ابتلای نوزاد به این ویروس، از قبیل تب، تشنج و آبریزش بینی در همان هفته‌های آغازین پس از زایمان نمایان می‌شود. اما این ویروس پیش از آنکه به درستی تشخیص داده شده و درمان شود، آثار سوء خودش را می‌گذارد.

این ویروس توانایی اثرگذاری بر مغز را دارد و می‌تواند باعث ایجاد عقب‌ماندگی ذهنی (Mental retardation) و میکروسفالی (Microcephaly) و همچنین با اثرگذاری بر روند رشد باعث خردچشمی (Microphthalmia)، دیسپلازی شبکیه (Retinal dysplasia)، بزرگی طحال و کبد (Hepatosplenomegaly) بشود.

آبله‌مرغان (Chickenpox/Varicella Zoster Virus - VZV)

از جمله تأثیرات آن بر جنین می‌توان به هیپوپلازی اندام، عقب‌ماندگی ذهنی و آتروفی عضلانی اشاره کرد. از نکاتی که راجع به ناهنجاری‌های مادرزادی آبله‌مرغان می‌توان به آن اشاره کرد این است که ۲۰٪ احتمال بروز پس از عفونت در سه‌ماهه اول دارد.

ویروس Human Immunodeficiency Virus/بیماری AIDS

بیماری ایدز می‌تواند باعث میکروسفالی (Microcephaly)، تأخیر در رشد (Growth retardation) و چهره غیرطبیعی در ظاهر و حالت شود.

توکسوپلاسموز (Toxoplasmosis)

این بیماری انگلی ناشی از توکسوپلازما گوندی (Toxoplasma gondii) از طریق گوشت پخته نشده، حیوانات خانگی مثل گربه و خاک آلوده به مدفوع منتقل می‌شود.

سیفلیس (Syphilis)

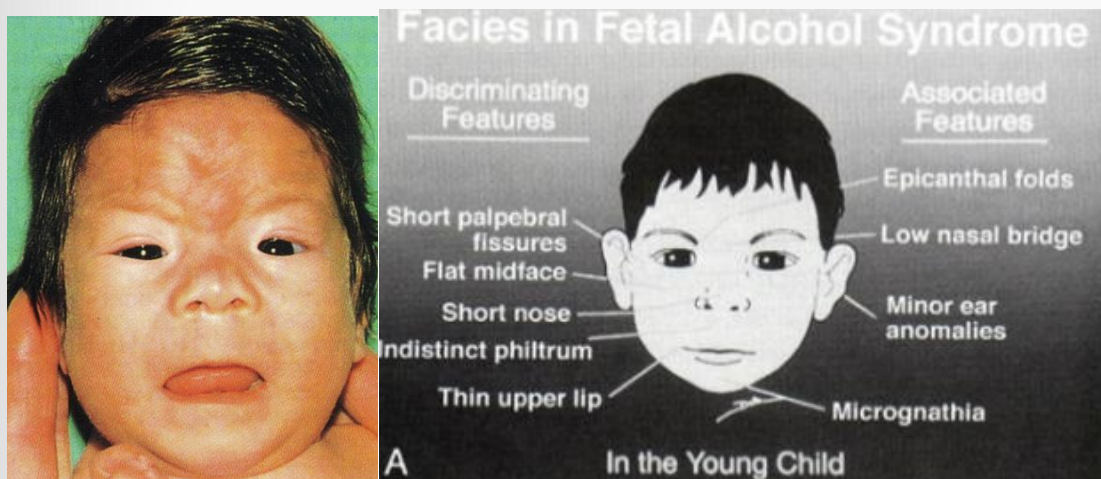
سیفلیس یک بیماری مقاربتی (STD) است. این بیماری منجر به ناشنوایی مادرزادی، عقب‌ماندگی ذهنی فیروز اندام‌ها (مثل کبد و ریه) می‌شود.

نکته‌ای که در رابطه با عفونت‌ها قابل توجه است این است که به‌طور کلی اکثر عفونت‌ها تب‌زا هستند؛ زیرا عامل بیماری، روی هیپوتالاموس که مسئول تنظیم دمای بدن است تأثیر می‌گذارد و بسته به شدت و مدت تماس با عامل عفونی، دمای بدن بالا می‌رود. در خانم‌های باردار هر عاملی که باعث بالارفتن دمای بدن شود می‌تواند به جنین صدمه بزند؛ خواه عامل عفونی که وارد بدن شده، خواه قرارگرفتن در یک سونا یا وان داغ یعنی هرگونه هیپرترمی می‌تواند عامل تراتوژن‌زایی باشد.

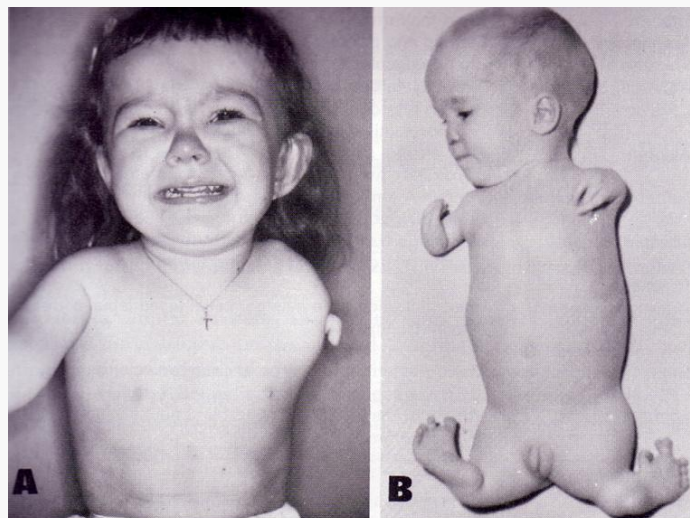
عوامل شیمیایی (Chemical factors)

فنی‌توئین (Phenytoin) یا دی‌فنیل‌هیدانتوئین داروی ضد صرع، در صورت مصرف در دوره بارداری می‌تواند منجر به سندرم هیدانتوئین جنینی (Fetal Hydantoin) می‌شود. این افراد در ظاهر صورت غیرطبیعی دارند؛ پل بینی فرورفته است و نقص‌هایی در جمجمه و صورت دارند. فاصله چشم‌ها متفاوت است. عدم شکل‌گیری انگشتان و ناخن‌ها (هیپوپلازی) در این افراد قابل‌مشاهده است. لب بالا هم طول زیادی دارد. به ناودانی که بین بینی و لب وجود دارد فیلتروم (Philtrum) گفته می‌شود. در این افراد فیلتروم آنها طویل شده است.

الکل: مصرف الکل در دوران بارداری به صورت بلندمدت منجر به سندرم الکل جنینی (Fetal Alcohol Syndrome) می‌شود. این افراد دارای ناهنجاری‌های اندام و صورت و از همه مهم‌تر عقب‌ماندگی ذهنی و مشکلات قلبی هستند. پل بینی مشابه سندرم هیدانتوئین تخت است، چشم‌ها بادامی‌شکل، فیلتروم کاملاً صاف (اصطلاحاً فاقد فیلتروم) و لب بالا کوچک است.



تالیدومید (Thalidomide): دارویی است که در دهه ۶۰ میلادی برای رفع تهوع صبحگاهی در زنان باردار تجویز می‌شد. بعد از مدتی تعداد نوزادان فاقد اندام (Amelia) یا دارای اندام‌های کوچک که توسط بافت همبند به بدن متصل شده (Meromelia) در آلمان زیاد شد که نتیجه آزمایشات نشان داد از اثرات این دارو است. امروزه این دارو برای درمان سرطان‌ها کاربرد دارد.

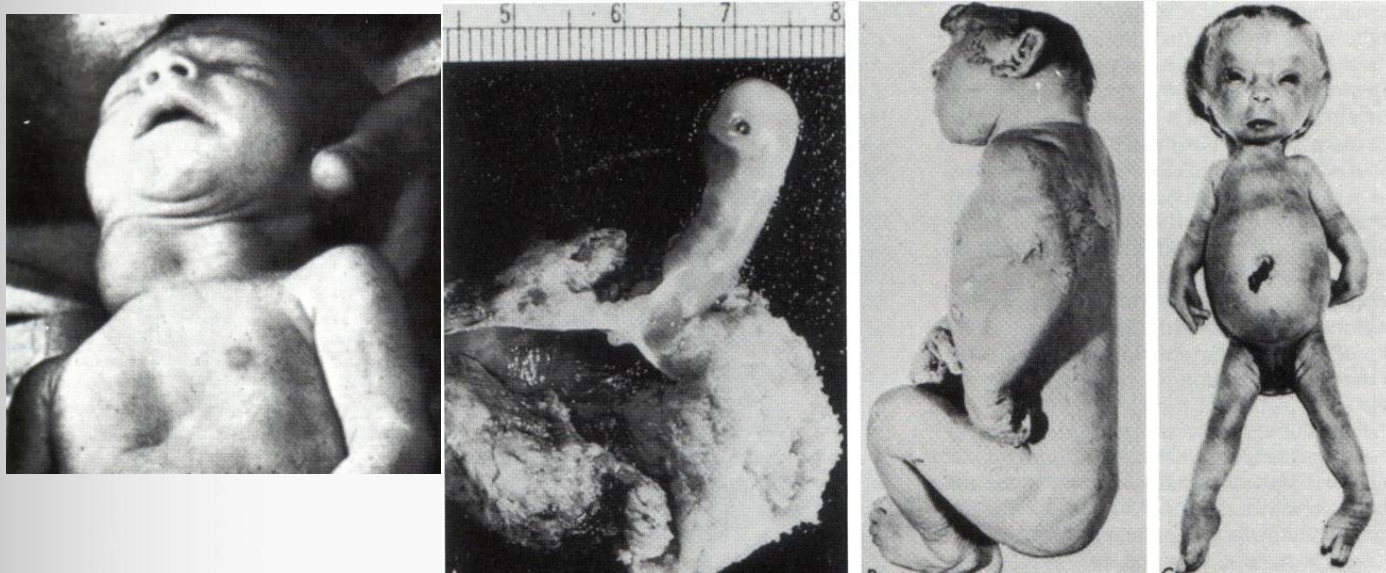


دوز داروهای تیروئید

زنان باردار که دچار مشکلات تیروئید مانند گواتر هستند باید دوز دارو دریافتی را زیر نظر پزشک تنظیم کنند تا به جنین آسیب نرسد. یکی از ناهنجاری‌هایی که حاصل دوز کنترل نشده داروهای تیروئید است بزرگ شدن بیش از حد گردن (Congenital enlargement) است.

آمینوپترین (Aminopterin)

این دارو آنتاگونیست (ضد) اسیدفولیک است. چون اسیدفولیک یک عامل بسیار مهم در تشکیل و عملکرد سیستم عصبی است، دارویی که آنتاگونیست آن باشد منجر به اختلالات سیستم عصبی مانند NTD، انانسفالی، مننژوسل، هیدروسفالی می‌شود. همین‌طور مشکلاتی مانند شکاف کام و لب و تشکیل جنین بی‌شکل می‌گردد. این دارو یک ضدتشنج است.



والپروئیک اسید (Valproic acid): این دارو نیز آنتاگونیست اسیدفولیک بوده و در درمان صرع نقش دارد. مصرف این دارو نیز منجر به مشکلات نقص لوله عصبی (NTD)، مشکلات نقص قلبی و ناهنجاری‌های صورت و اندام می‌شود.

داروهای اعصاب و روان (Anti-psychotic drugs): این داروها مختص افراد مبتلا به اسکیزوفرنی و اختلالات دوقطبی‌اند. مانند داروهای حاوی لیتیم توسط افراد دوقطبی مصرف می‌شود. داروهای ضد اضطراب (Anti-anxiety drugs) با دوز بالا مثل مپروبامات (Meprobamate) و کلردیازپوکساید (Chlordiazepoxide).

داروهای ضد انعقاد (Anti-coagulants drugs)

داروهای ضد فشارخون (Anti-hypertensive drugs)

تتراسایکلین (Tetracycline): در نوزادانی که مادر تتراسایکلین مصرف کرده است، سلول‌های آملوبلاست که عامل ساختن مینای دندان هستند تخریب می‌شوند. در نتیجه مینا تشکیل نمی‌شود و دندان‌های نوزاد به رنگ سیاه در می‌آیند.

ایزوترتینوئین (Isotretinoin): خانم‌های جوانی که در سن بلوغ و بعد از آن دچار جوش‌های چرکی (آکنه) می‌شوند، به آنها ایزوترتینوئین تجویز می‌شود؛ چون از طریق پوست جذب می‌شود. خانم‌هایی که باردار هستند و آکنه دارند نباید مصرف کنند؛ زیرا عوارضی از قبیل کوچکی گوش، تخت بودن پل بینی، شکاف کام، NTD، هیدروسفالی و ناهنجاری‌های قلبی را برای جنین به بار می‌آورد.

تشعشع (Radiation)

مادر در دوره بارداری ترجیحاً نباید عکس رادیوگرافی (مثل X-ray معمولی و سی‌تی‌اسکن) بگیرد، چون که دوز بالای اشعه را دارد. زیرا X-ray باعث Mutation می‌شود و روی دستگاه تولیدمثلی (Reproductive) تأثیر می‌گذارد. اما تشعشعات رادیواکتیو که ناشی از انفجارهای شکافت اتمی است، عملاً همه نوزادان را از بین برده است. (در جنین‌هایی که در معرض انفجارهای اتمی هیروشیما و ناگازاکی قرار داشتند ما شاهد 28 درصد سقط شدگی، 25 درصد مرگ بعد از سال اول، 25 درصد زنده اما با اختلالات CNS هستیم)

هورمون‌ها (Hormones)

پروژسترون: در خانم‌هایی که سقط مکرر دارند، یکی از دلایل می‌تواند ساپورت پروژسترونی کم باشد. از طرفی برای افراد پروژسترون صنعتی تجویز می‌شود. در صورتی که دوز مصرفی پروژسترون بالا باشد منجر متولد شدن نوزاد هرمافرودیت می‌شود؛ یعنی دستگاه تناسلی خارجی جنین دخترچه، شبیه پسر می‌شود.

دی‌اتیل استیل بسترول (Diethylstilbestrol): یک هورمون درون‌ریز است که می‌تواند منجر به ناهنجاری رحم، واژینال، سرطان واژن و ناهنجاری بیضه شود.

انسولین (Insulin): به‌خودی‌خود تراتوژن نیست و مصرف آن در دوره بارداری برای کنترل قند خون مادر مبتلا به دیابت ضروری است؛ اما دیابت کنترل نشده منجر به ناهنجاری‌های قلبی و عصبی می‌شود.

کورتیزون (Cortisone): اگر در دوره تشکیل کام (هفته ۶ تا ۹ بارداری) مصرف شود، می‌تواند منجر به شکاف کام (Cleft palate) شود.

بیماری‌های مادری (Maternal diseases)

بیماری‌ای مثل دیابت می‌تواند باعث انواع ناهنجاری‌ها از قبیل مشکلات قلبی و NTD بشود.

فقر غذایی (Nutritional deficiencies)

در دوره بارداری، اگر مادر فقر غذایی داشته باشد می‌تواند به دلیل فقر ویتامین‌ها روی جنین اثر سوء بگذارد.

فلزات سنگین

استفاده از محصولاتی که برای آبیاری آنها از آب آلوده به پساب کارخانه‌های باتری‌سازی استفاده شده است. یا در معرض قرارگرفتن با بخارات برخی فلزات مثل جیوه و مس در کارخانه‌ها باعث ایجاد مشکل می‌شود.

تشخیص ناهنجاری‌ها پیش از تولد چگونه صورت می‌گیرد؟

- سونوگرافی (Ultrasonography) (غیرتهاجمی)

- بررسی نمونه سرم مادر (Maternal serum screening) (غیرتهاجمی)

- آزمایش مایع آمنیوتیک (Amniocentesis) (تهاجمی)

- نمونه‌گیری از پرزهای جفتی (Chorionic villus sampling) (تهاجمی)

- نمونه‌گیری از رگ‌های خونی بندناف (Cordocentesis) (تهاجمی)

با سونوگرافی می‌توان سن جنین، دور سر و دور کمر جنین، چک‌کردن جفت و جریان خون جفت و ناهنجاری‌ها را تشخیص داد و بررسی کرد و فاقد هرگونه خطری است.

بررسی سرم مادر را می‌توان از طریق بررسی Free DNA دنبال کرد. حتی می‌توان جنسیت را در همان هفته‌های اول تشخیص داد و نیازی به سونوگرافی که در هفته چهاردهم انجام می‌شود نداشته باشیم.

آلفا فتوپروتئین (AFP): پروتئینی است که توسط کبد جنین ساخته می‌شود و یک حد استاندارد دارد. در هفته 16 می‌توان آن را اندازه گرفت و تا هفته 30 به اوج خود می‌رسد.

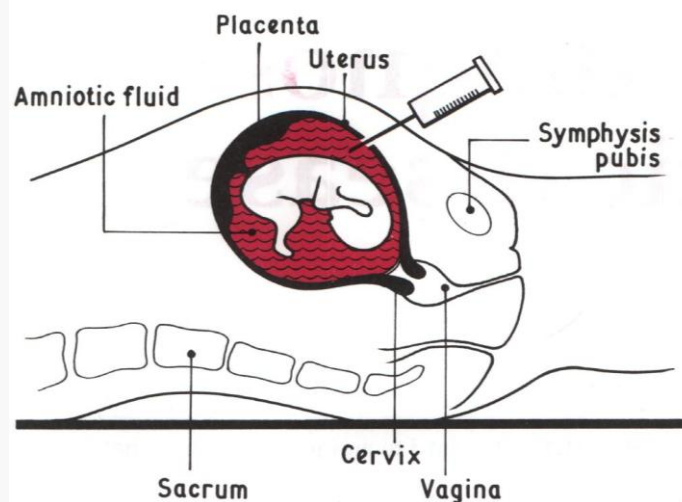
این پروتئین به خون مادر وارد می‌شود و اندازه‌گیری آن مهم است. اگر خیلی از حد معمولی بالاتر باشد می‌توان اننسالی را تشخیص داد (که تا حدودی می‌توان با سونوگرافی تشخیص داد).

همچنین می‌توان گاستروسیزیس را اندازه گرفت (حالتی است که فتق در ناحیه ناف اتفاق افتاده و روده‌ها از شکم خارج شده‌اند).

اگر AFP خیلی پایین‌تر از حد خود باشد نشان‌دهنده ناهنجاری‌های کروموزومی مثل تریزومی‌ها و مونوزومی‌ها است.

آزمایش مایع آمنیوتیک (Amniocentesis): در این روش یک متخصص با کمک سونوگرافی، از مایع آمنیون در حد ۲۰ الی ۳۰ سی‌سی را استخراج می‌کند. در آزمایشگاه سلول‌هایی که در نمونه وجود دارند را جدا می‌کنند. در آزمایشگاه با روش PCR، DNA سلول‌ها را استخراج می‌کنند و از این طریق یک‌سری از ناهنجاری‌ها را می‌توان تشخیص داد.

مشکل این تکنیک، اولاً این است که زیر هفته چهاردهم به دلیل مقدار خیلی کم مایع، نمی‌توان انجام داد و ثانیاً از لحظه برداشت مایع تا به جواب رسیدن، چیزی حدود ۷ الی ۱۰ روز طول می‌کشد که نسبتاً زمان‌بر است.

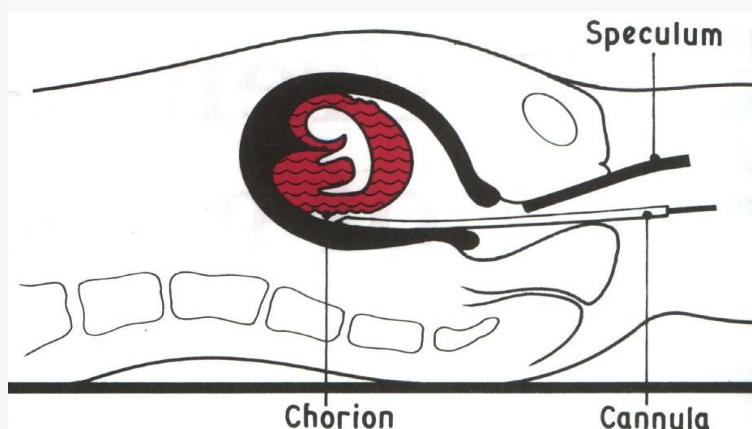


اما روش دیگری به نام Chorionic villus sampling وجود دارد که با کمک سونوگرافی، از کوریون نمونه بر می‌دارند. در این روش نمونه به طور خالص از سلول‌های جنینی است.

○ **نکته:** هر دوی این روش‌ها زیر سونوگرافی انجام می‌شود. (نه چشم‌پسته: /)

○ **نکته:** نمونه‌برداری از کوریون (CVS)، خودش تا درصدی خطر دارد، مثلاً تا یک درصد ممکن است منجر به سقط جنین شود یا ناهنجاری اندام را ممکن است به دنبال داشته باشد.

در این تکنیک، به دلیل این که تعداد سلول‌های برداشته شده از جنین، خالص و زیاد است، دوز می‌توان به جواب رسید که باز به کمک PCR انجام می‌شود.



اما روش دیگری به نام percutaneous Umbilical cord blood sampling یا Cordocentesis وجود دارد که پیچیده‌تر است. در این روش با کمک سونوگرافی، از عروق بندناف خون برداری انجام می‌شود و هرچه که برداشته می‌شود خالص است.

