Fertilization & Cleavage

الأسبوع الأول من التطور الجنيني

2022-2023

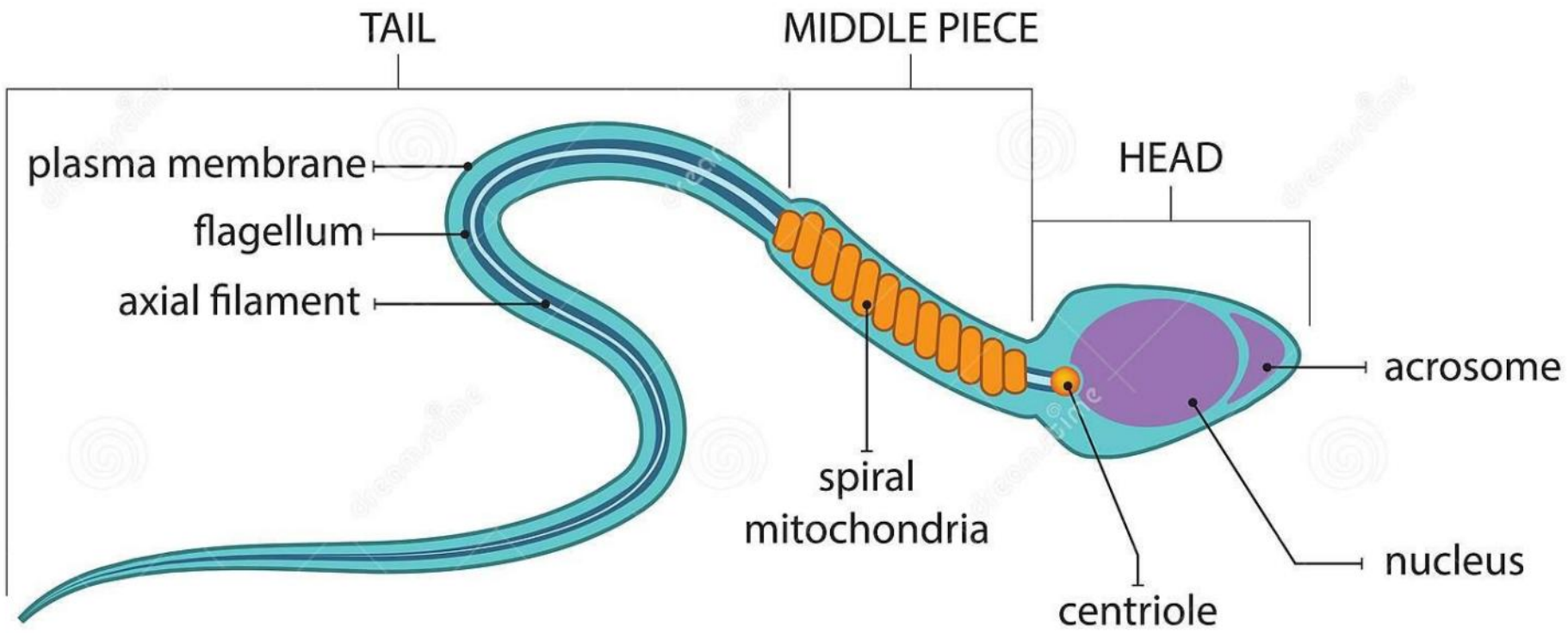
dr. Mohamed Alajami

Higher Studies in Obs.Gyne- MD
Lecturer in HAMA University

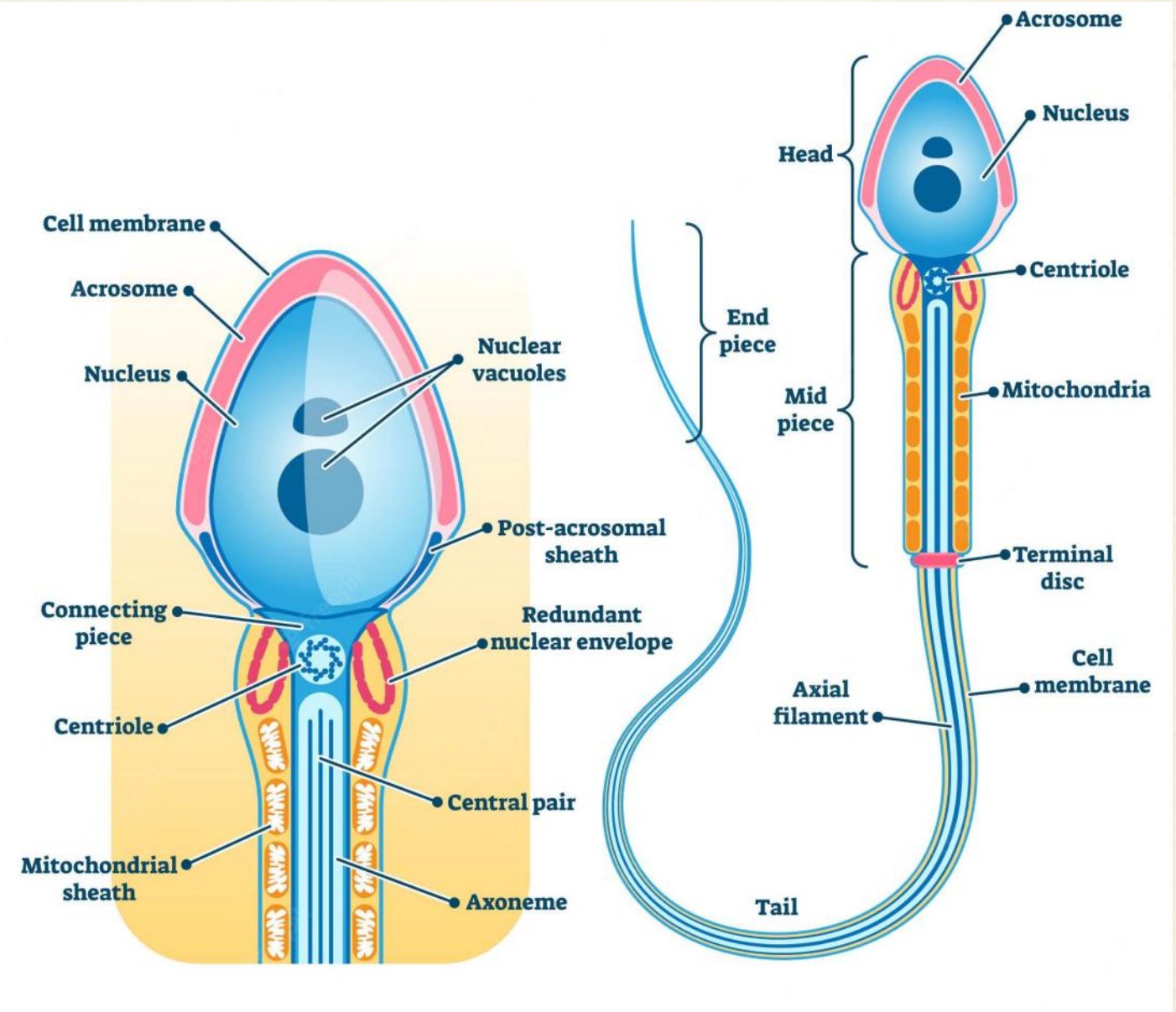
الإخصاب Fertilization

- الإخصاب هو العملية التي تتحد فيها النطفة مع البيضة الثانوية، وتشكل الزّيجوت (البيضة المخصبة أو الملقحة) Zygote.
- وتحمل الصفات الوراثية من الأب والأم معاً.
- يحدث خلال ٢٤ ساعة من الإباضة، في أنبورة البوق (Ampulla).
- وتتطلب حادثات الإخصاب نحو أربع وعشرين ساعة لإتمامها.

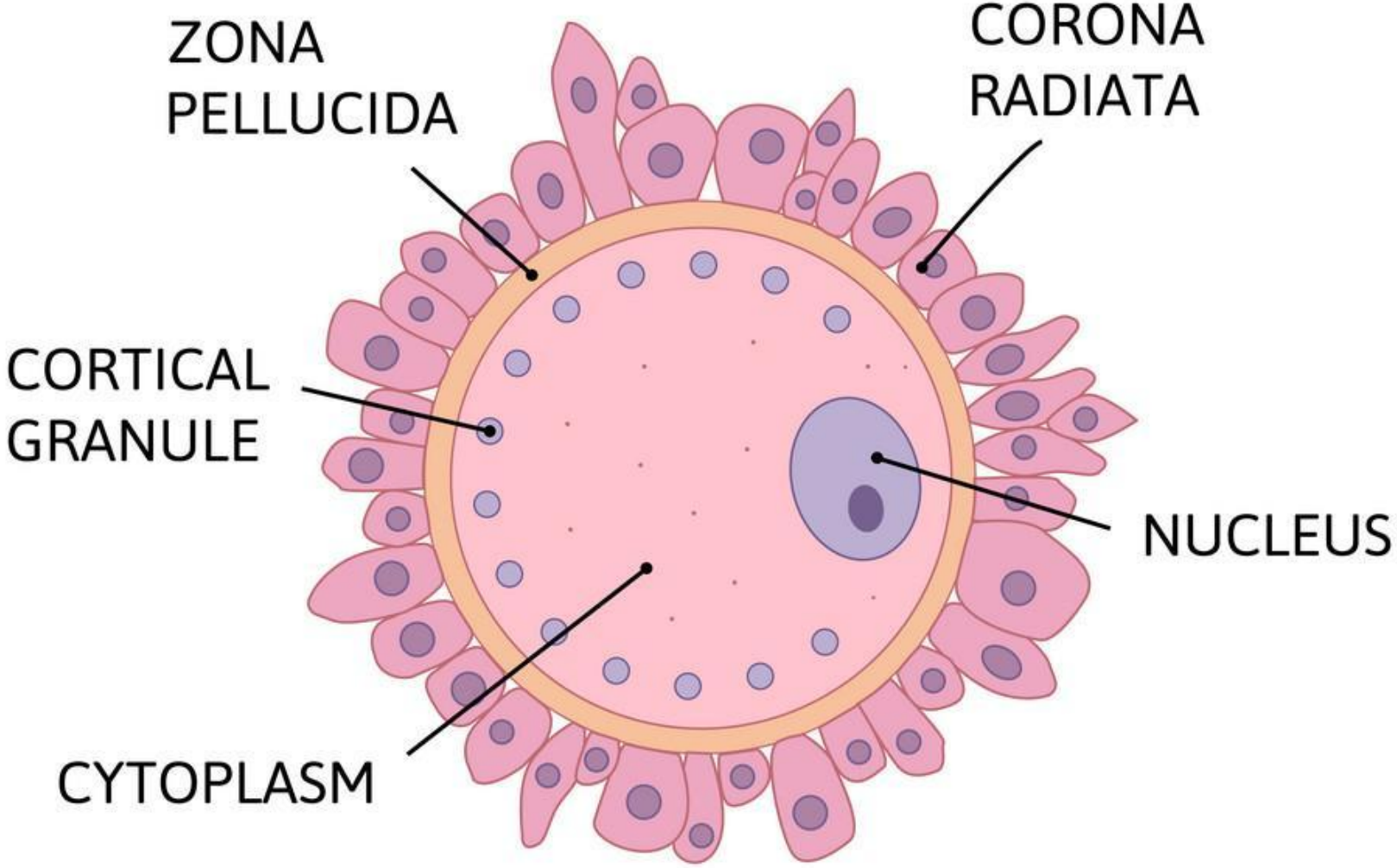
Sperm Structure



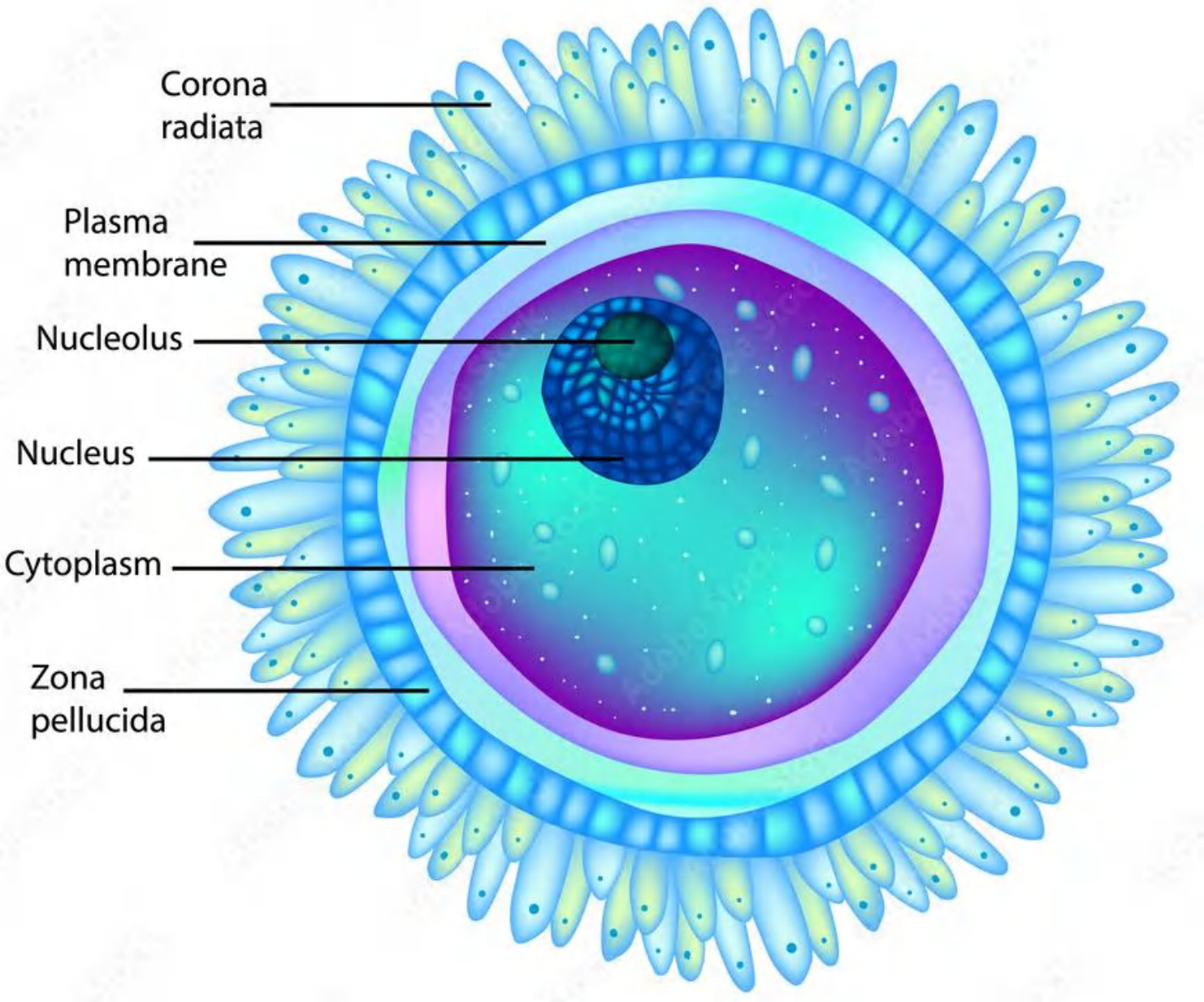
Sperm Structure



Ovum Structure



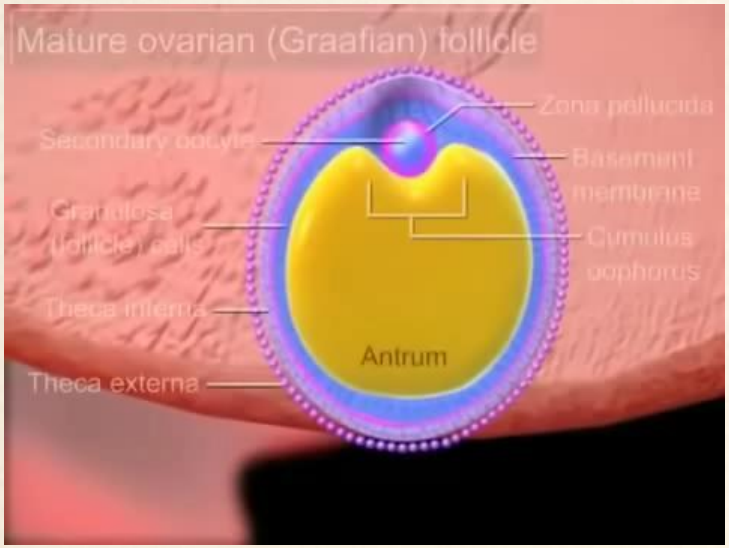
Ovum Structure



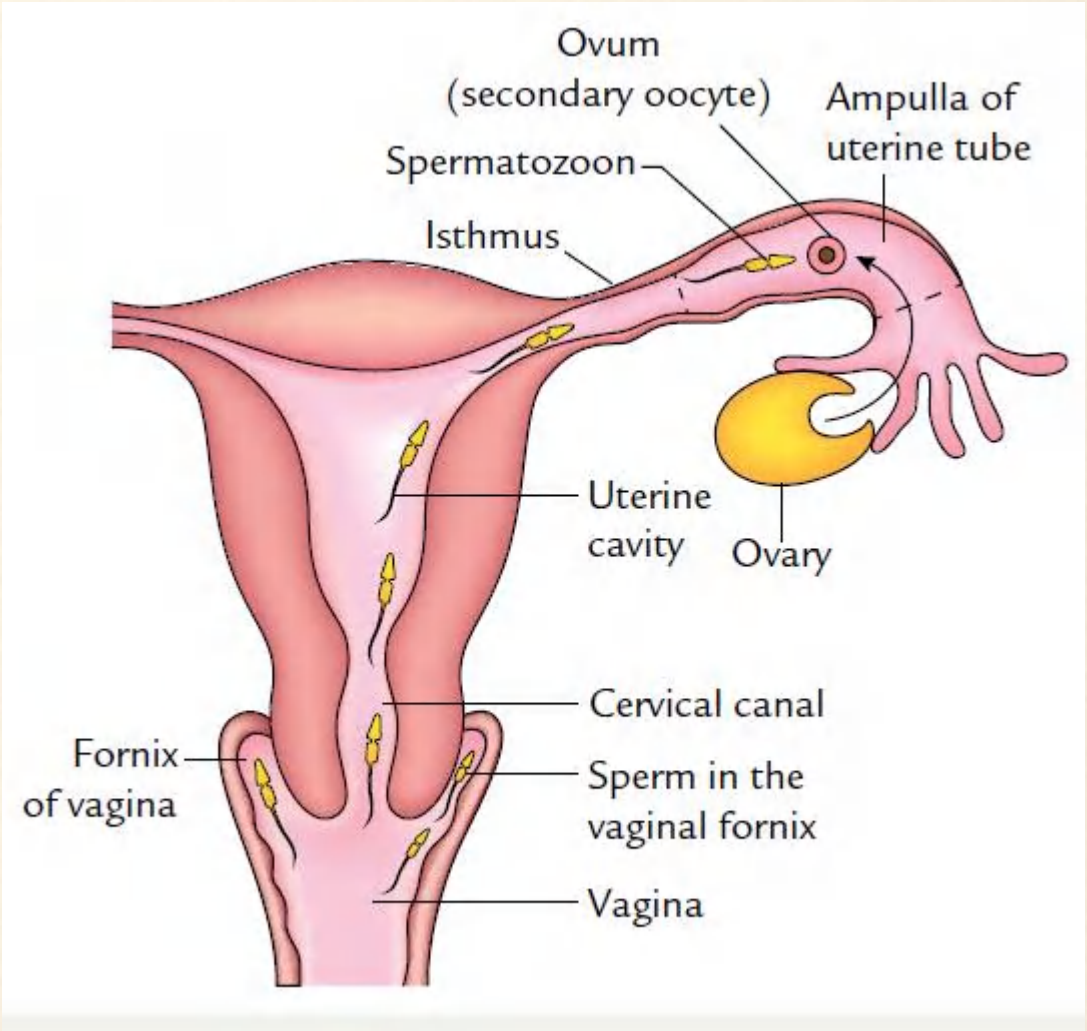
Fertilization الإخصاب

- approximation of gametes تقريب الأعراس
- fusion of gametes اندماج الأعراس
- results of fertilization نتائج الإخصاب

انتقال الأعراس إلى مكان الإخصاب



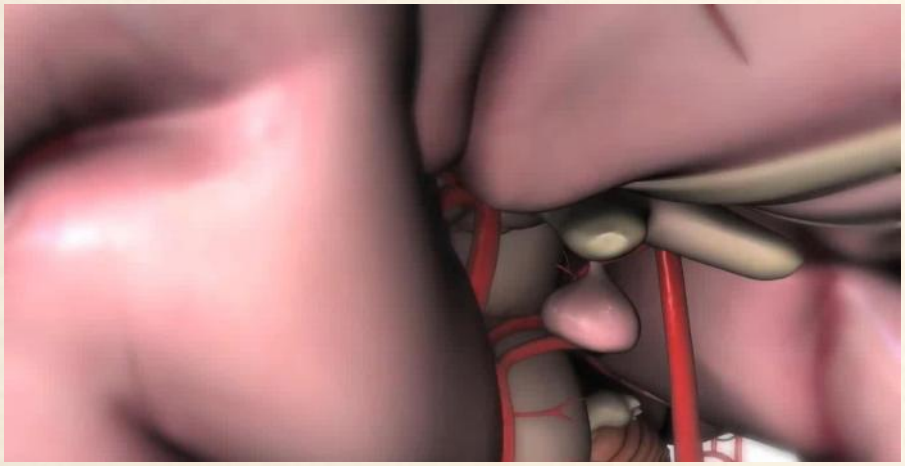
Transport of the Male Gamete in the Female Reproductive Tract



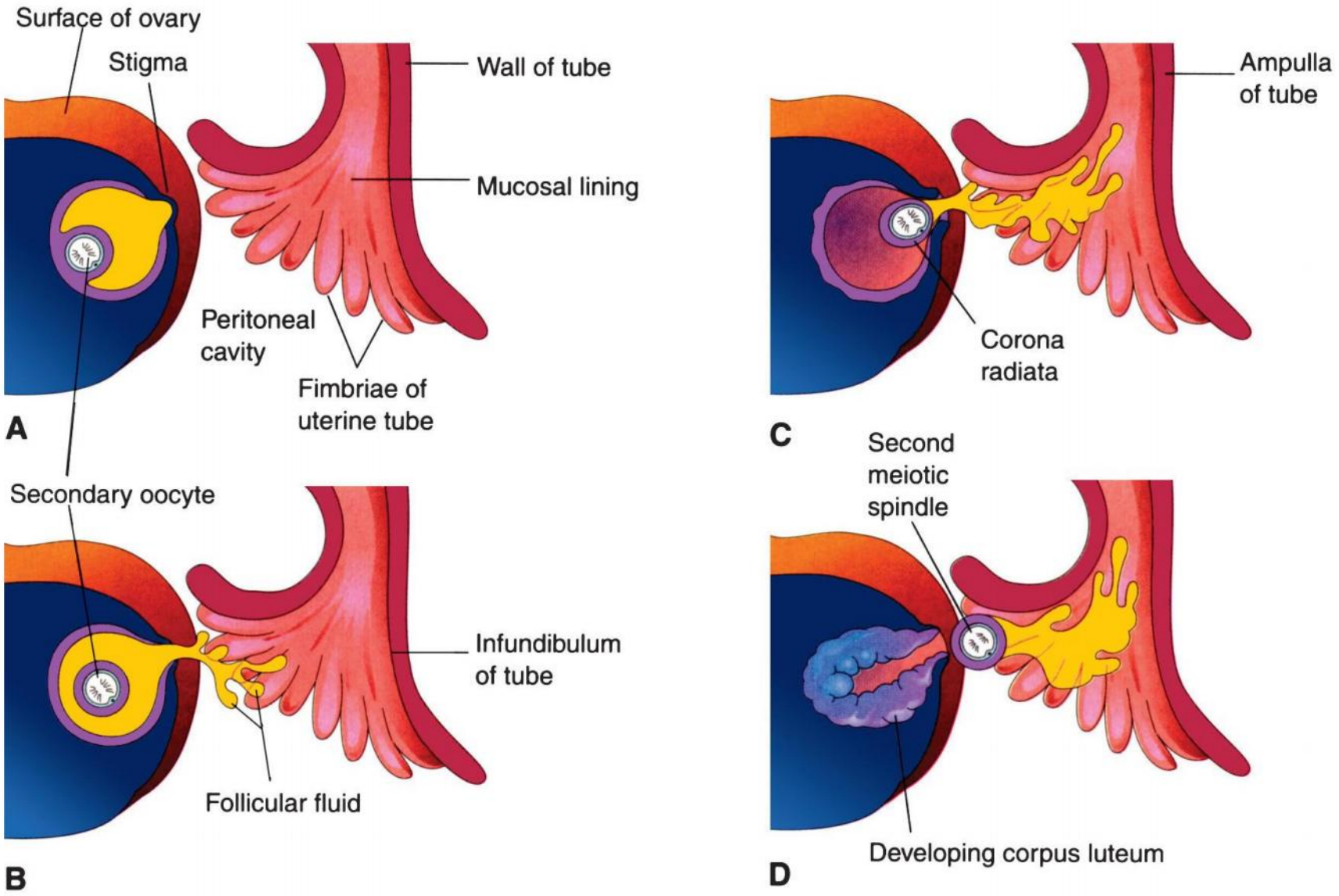
dr. Mohamed Alajami

Oocyte Transport

- تبدأ خملات البوق بحركات ماسحة وكانسة لسطح المبيض **قبيل الإباضة**،
- كما يبدأ البوق Oviduct بالتقلص بإيقاع منتظم.
- تنقل الخلية البيضة مع بعض ما يحيط بها من خلايا حبيبية (خلايا الإكليل المتشعع) وبعض السائل الجريبي بوساطة:
  - **حركات خملات البوق**
  - **تقلص العضلات الملساء للبوق**
  - **حركات أهداب البطانة الظهارية**
- تصل منطقة الأنبورة (المجل) بعد نحو ٢٥ دقيقة من الإباضة.



Oocyte Transport



Oocyte Transport

- متى صارت ضمن البوق فإن خلايا الركمة تزيح نواتئها الهيولية من المنطقة الشفافة وبذلك تفقد اتصالها بالخلية البيضية.
- تصل البيضة الملقحة إلى تجويف الرحم في حوالي ٣ إلى ٤ أيام

Sperm Transport

- يقذف الرجل خلال الجماع حوالي ٢٠٠-٣٠٠ مليون نطفة إلى المهبل
- يعيش منها ٢٠٠-٣٠٠ نطفة فقط (١%) لتصبح بتماس مع البيضة الثانوية في البوق.
- تستغرق الرحلة من عنق الرحم إلى البوق من ≤ ٢-٧ ساعات (٣٠ دقيقة حتى ٦ أيام).

Sperm Transport

- تعتمد النطاف في حركتها من عنق الرحم إلى أنبوب الرحم على:
  - **التقلصات العضلية** للرحم وأنبوب الرحم
  - قوتها الدافعة الذاتية (ضربات سياطها) ومساهمتها **own propulsive action** قليلة جداً
  - حركة السوائل التي تحدثها أهداب البوق الداخلية.

Sperm Transport

- تُعزز رحلة النطاف من المهبل إلى أنبورة البوق بال**بروستغلاندينات** الموجودة في السائل المنوي
- تسبب البروستاغلاندينات **تقلصات قوية بالعضلة الرحمية** يدعمها الأوكسيتوسين المحرر من النخامى.
- تخلق التقلصات الرحمية ضغطاً سلبياً في جوف الرحم.
- وبالتالي تُشفط النطاف من المهبل إلى جوف الرحم.

Sperm Transport

- **عندما تصل النطاف برزخ Isthmus البوق:**
  - تقل حركتها وتتوقف هجرتها
  - ثم تستعيد نشاطها وقدرتها على الحركة **عند الإباضة** بسبب الجواذب الكيماوية **chemoattractants** التي تنتجها خلايا الركمة البيضية
  - ثم تسبح النطاف إلى منطقة الأنبورة حيث يتم الإخصاب.

Sperm Transport

- يختلف بقاء النطفة على قيد الحياة حسب مكان وجودها في المسالك التناسلية الأنثوية:
  - في المهبل (~ ٦ ساعات) بسبب الحموضة المرتفعة
  - في عنق الرحم ~ ٤٨ ساعة
  - في البوقين ~ ٢٤ ساعة.
- تعيش البويضات حوالي ٢٤ ساعة لتتحلل وتتنكس عند عدم حصول الإخصاب.

قد تظل النطف قابلة للحياة في الجهاز التناسلي الأنثوي لعدة أيام.

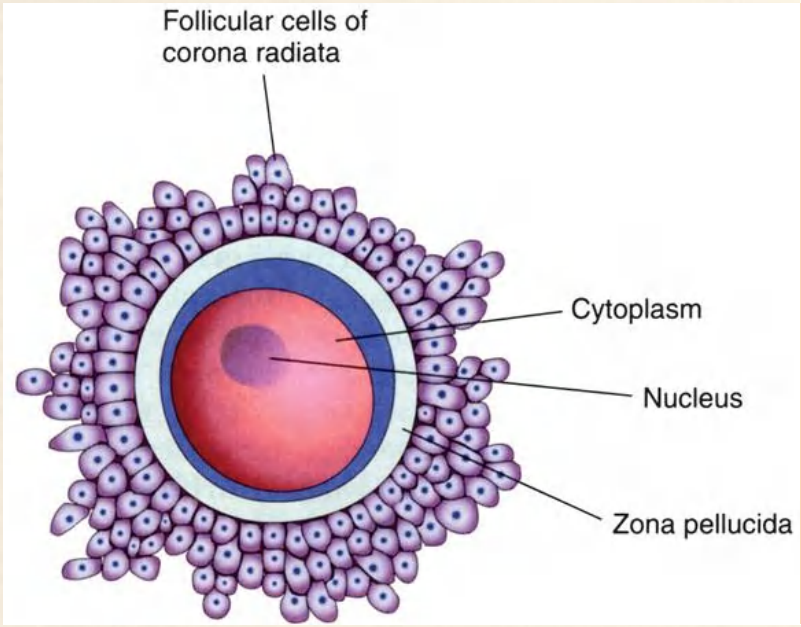
قبل التخصيب

- يجب على النطفة اكتساب القدرة على اجتياز (تحطيم) حواجز البيضة المتعددة؛

فيجب أن تخضع لـ:

١. **التمكين capacitation**

٢. **تفاعل الجسم الطرفي acrosome reaction**



- **حواجز البيضة:**

١. خلايا الإكليل المتشعع

٢. الغشاء الشفاف المكون من بروتينات سكرية ZP1, ZP2, and ZP3

٣. الغشاء المحي للبيضة ذاتها.

آلية الإخصاب ومراحله

شروط لازمة

- تفعيل النطاف (القدرة التلقيحية) Capacitation
- تفاعل الجسيم الطرفي Acrosome Reaction

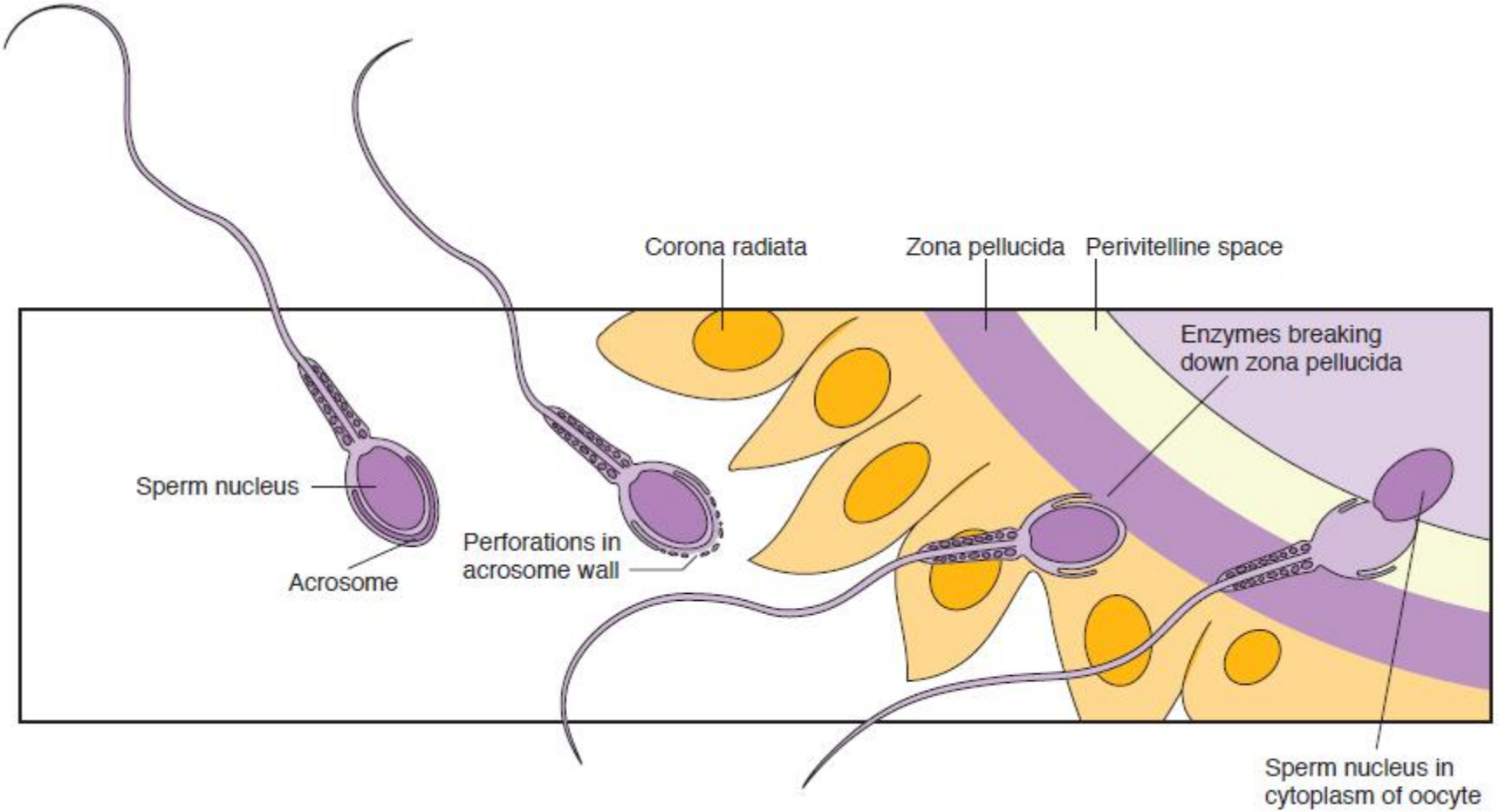
مراحل الإخصاب

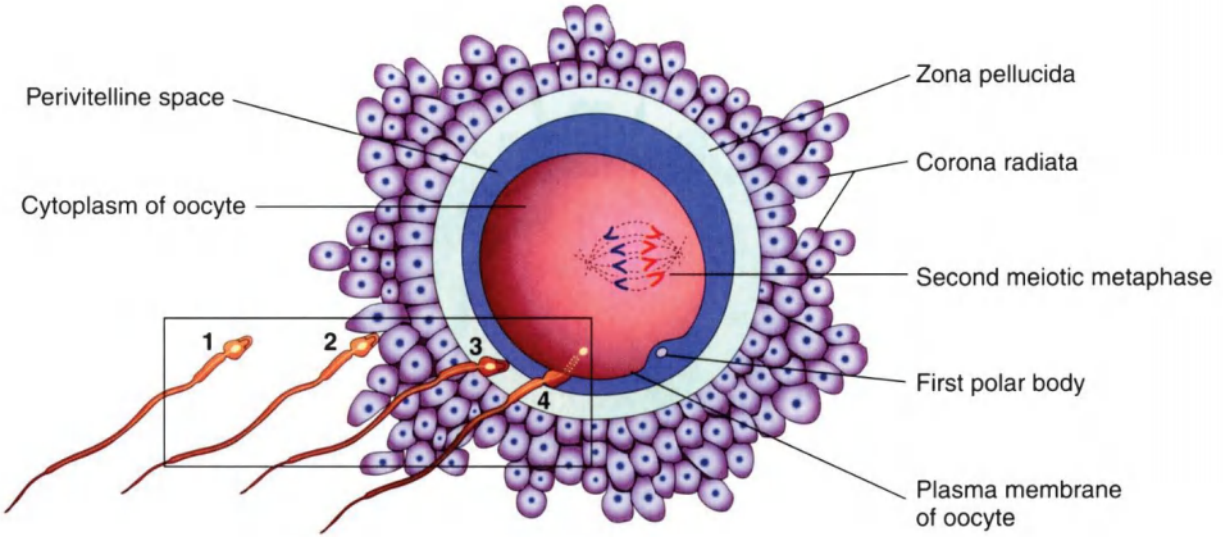
- اختراق طبقة الإكليل المتشعع
- اختراق المنطقة الشفافة Zona Pellcida
- اختراق الغشاء البلاسمي للبيضة

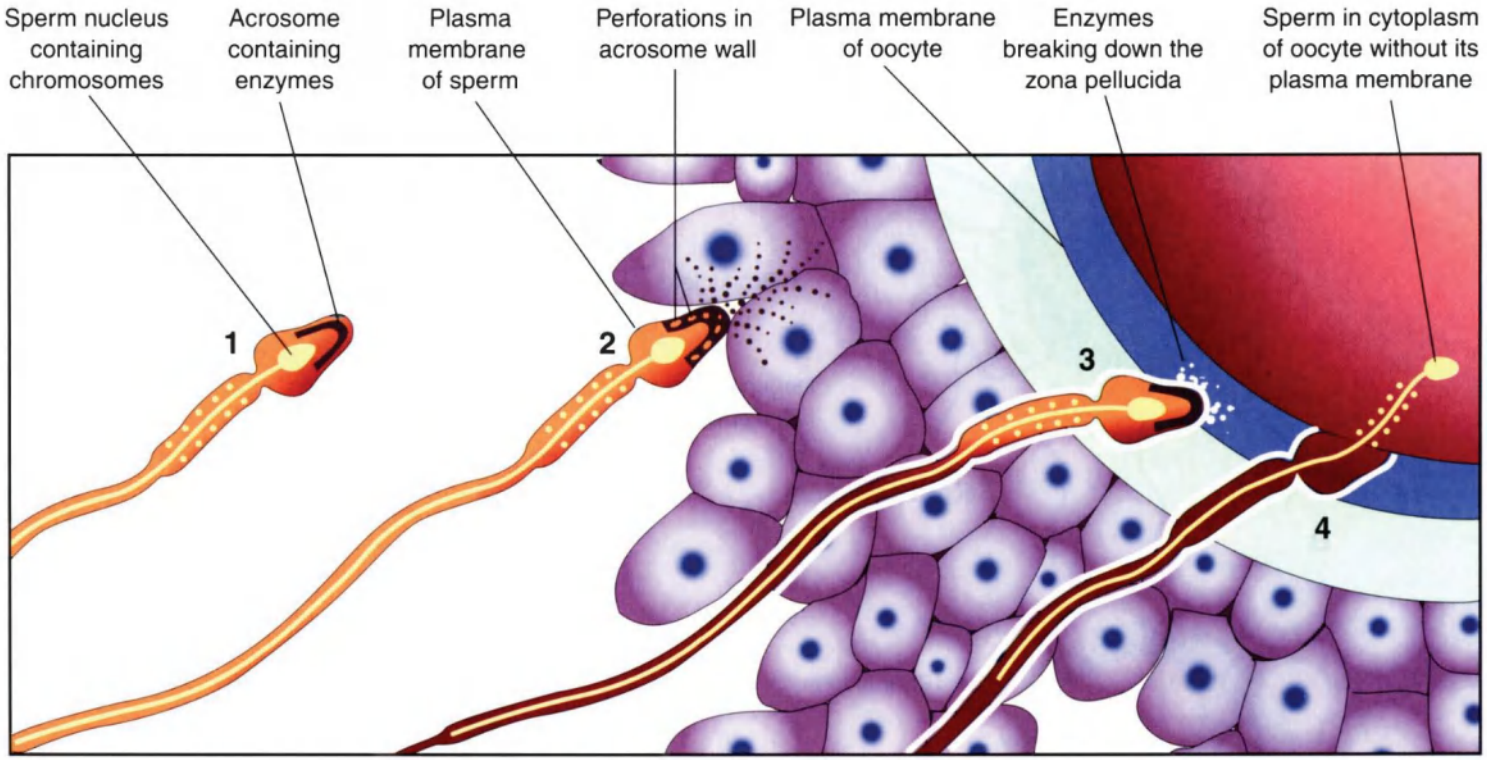
نتائج الإخصاب

- التفاعل القشري وتفاعل المنطقة الشفافة Cortical & Zona Reaction
- استئناف الانقسام الانتصافي الثاني
- الاندماج النووي والتفعيل الاستقلابي للبيضة

آلية الإخصاب ومراحله




Perivitelline space
Cytoplasm of oocyte
Zona pellucida
Corona radiata
Second meiotic metaphase
First polar body
Plasma membrane of oocyte
1
2
3
4


Sperm nucleus containing chromosomes
Acrosome containing enzymes
Plasma membrane of sperm
Perforations in acrosome wall
Plasma membrane of oocyte
Enzymes breaking down the zona pellucida
Sperm in cytoplasm of oocyte without its plasma membrane
1
2
3
4

تمكين النطفة Capacitation

- هي عملية تكيّف النطفة في الطريق التناسلي الأنثوي؛
- تدوم حوالي ٧ ساعات
- يحدث الكثير من هذا التكييف أثناء تمكين النطفة في **أنبوب الرحم**

وينطوي على تفاعلات ظهارية بين النطف والسطح المخاطي للأنبوب.

- يتم بموجبها **إزالة غلاف البروتين السكري وبروتينات البلاسما المنوية عن الغشاء البلاسمي الذي يغطي منطقة الجسيم الطرفي للنطفة.**

تمكين النطفة Capacitation

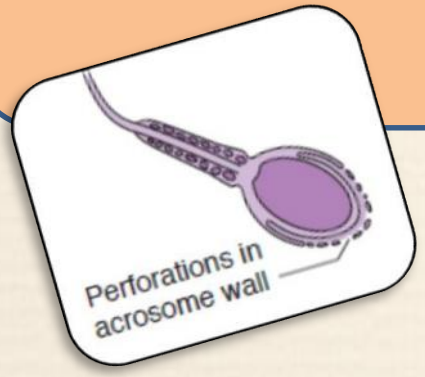
- **إن النطف الممكّنةً Capacitated هي الوحيدة القادرة على الدخول في تفاعل الجسيم الطرفي و تخصيب البيضة.**

- وبالتالي، فإن السرعة إلى الأنبورة ليس ميزة لأن تمكين النطفة لم يحدث بعد ومثل هذه الحيوانات المنوية غير قادرة على تخصيب البويضة.

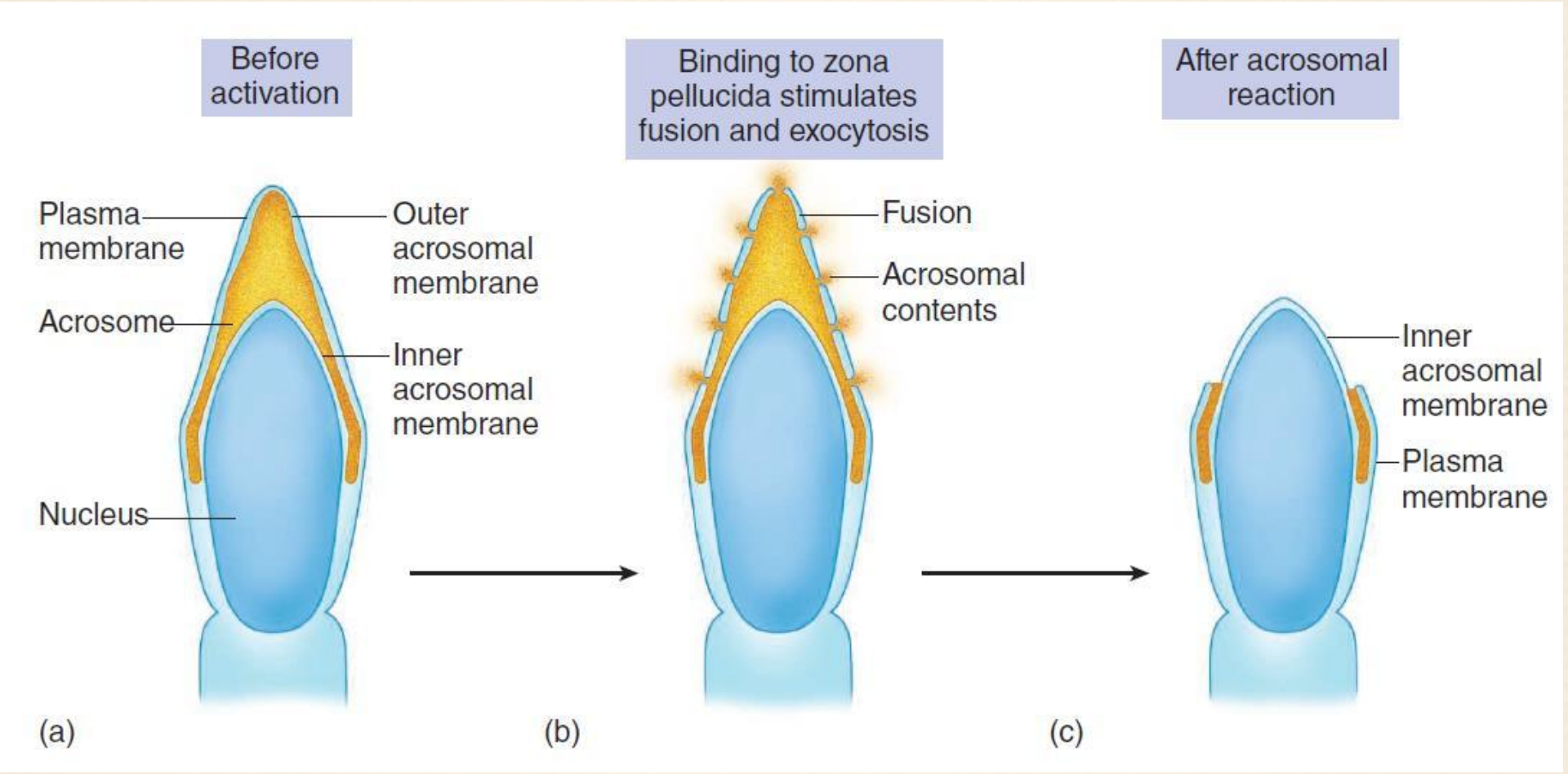
تفاعل الجسيم الطرفي Acrosome Reaction

- بعد اكتساب النطف لقدرتها التلقيحية تكون قد وصلت إلى مقربة من الإكليل المتشعع.
- يثار تفاعل الجسيم الطرفي **بتماس النطف الممكّنة مع الغشاء الشفيف** (بروتينات الغشاء الشفيف).

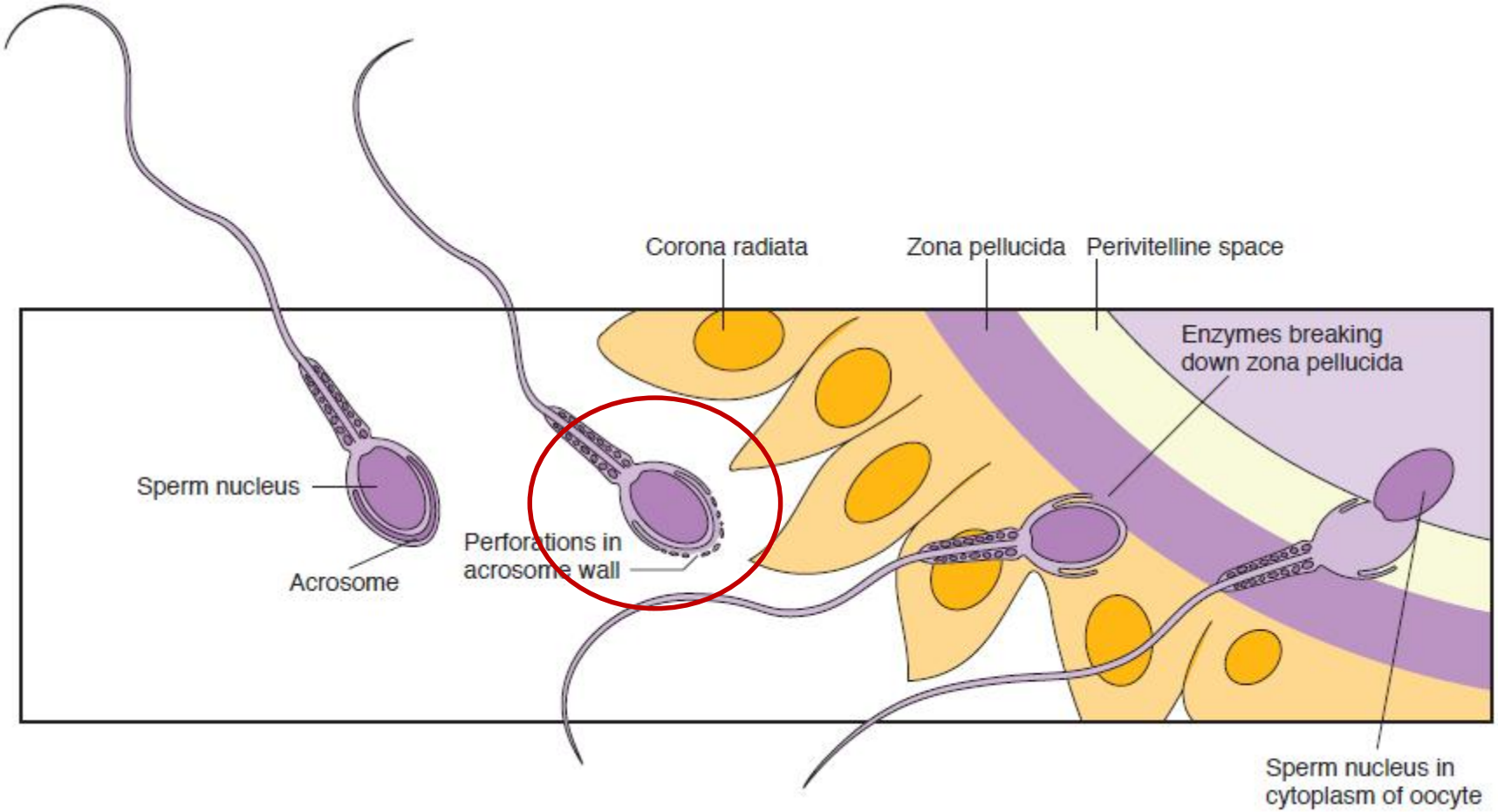
١. يلتحم الغشاء الأمامي للجسيم الطرفي مع الغشاء البلاسمي المجاور في عدة نقاط.
٢. ثم تتحلل وتتمزق الأغشية في هذه النقاط ومجاوراتها مما يؤدي إلى زوال الغشاءين
٣. فينكشف جوف الجسيم الطرفي للخارج حيث تهرب منه أنزيماته



Acrosome reaction



Acrosome reaction



أنزيمات الجسيم الطرفي

- يحتوي الجسيم الطرفي على أنزيمات حالّة تمكن النطفة من حل البنى التي تعترضها:

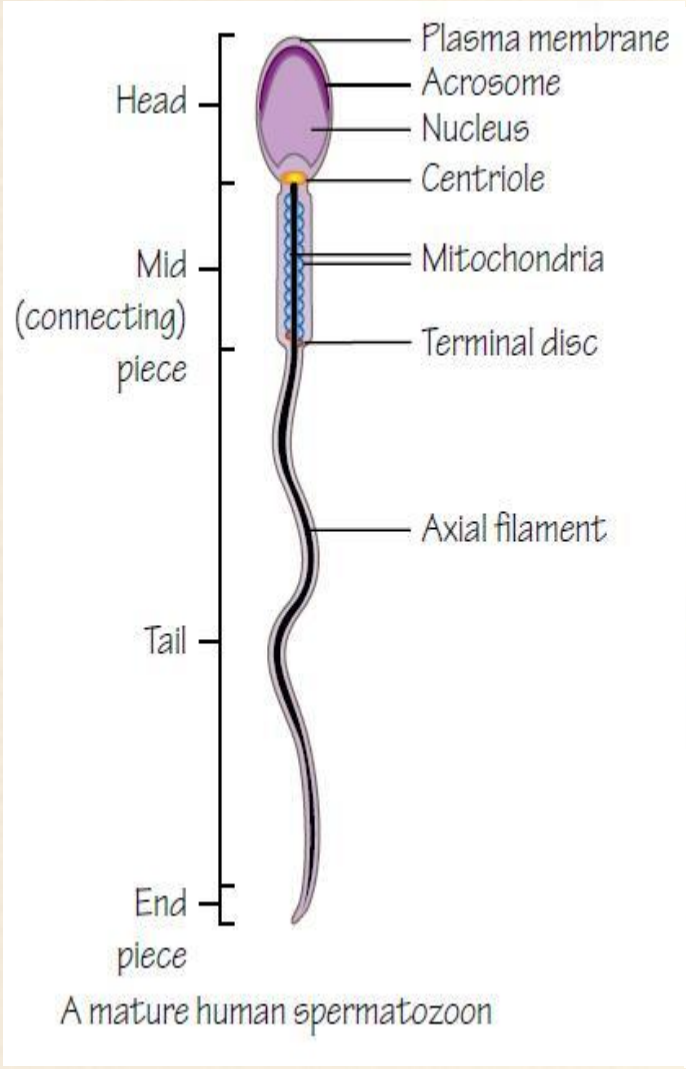
١. الهيالورونيداز **Hyaluronidase** ويؤثر على المواد الملاطية بين الخلايا

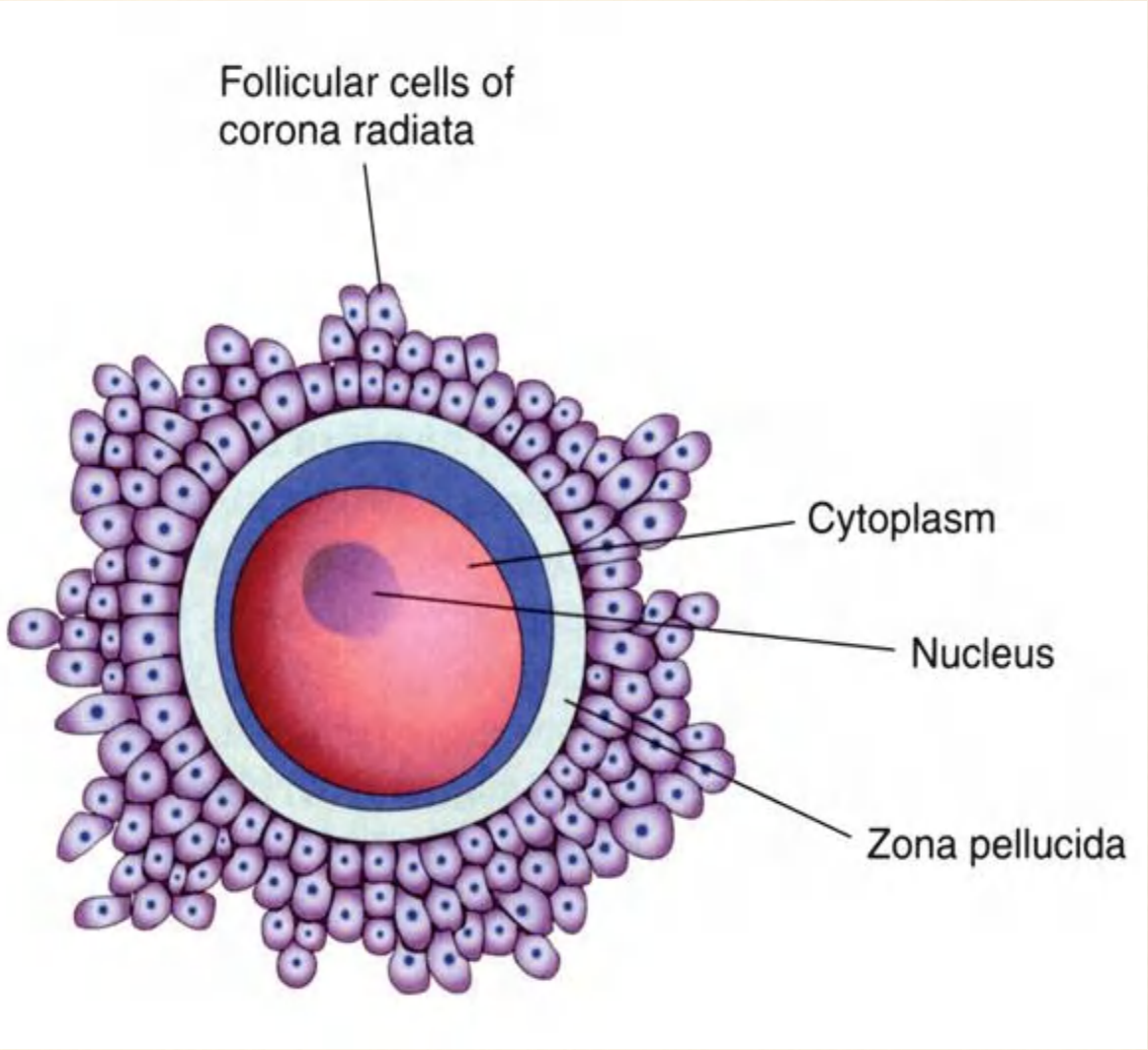
٢. الأكروسين **Acrosin**

٣. حالّ المنطقة الشفافة **Zonalysin**

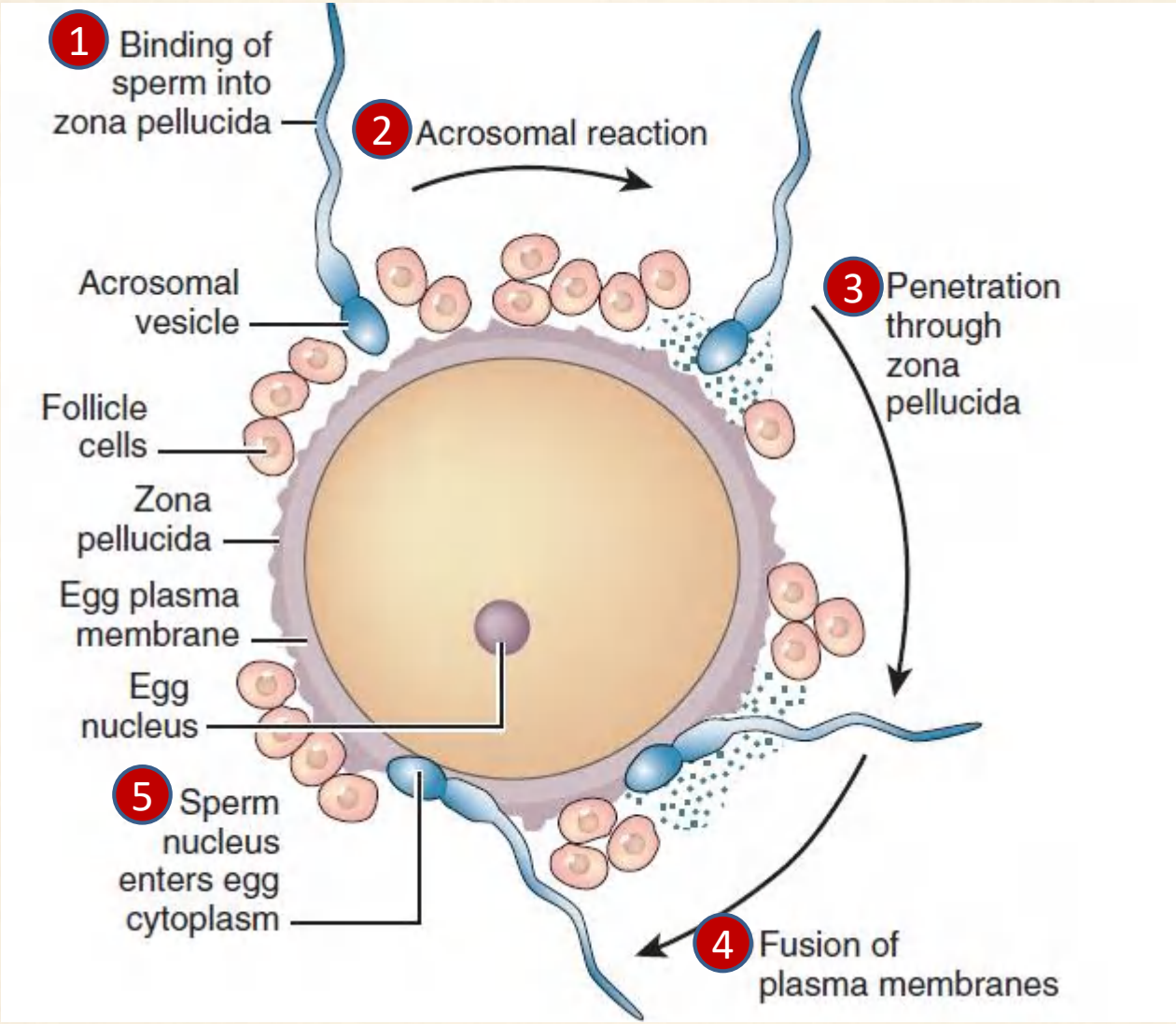
٤. المواد المشبهة بالتريبسين **Trypsin Like Substances** التي تهضم البروتينات.

آلية الإخصاب ومراحله

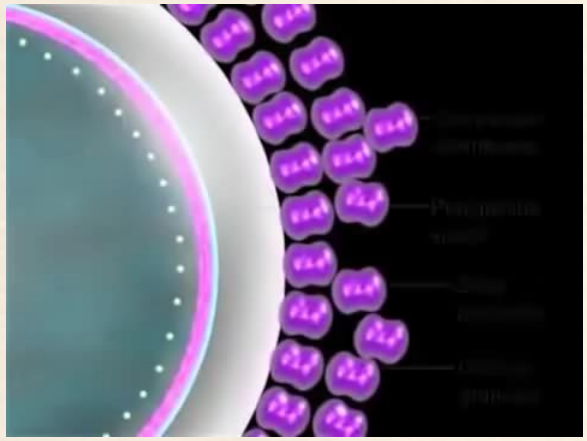




آلية الإخصاب ومراحله



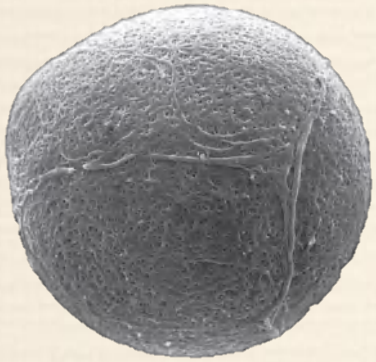
Penetration of corona radiata



- تملك انزيمات مخاطية نفير فاللوب صفات حالّة للمواد الخلالية بين خلايا الإكليل المتشعع مما يؤدي إلى **انتشارها** وتباعدها.
- يساعد انطلاق **الهيالورونيداز** من الجسيم الطرفي في ذلك.
- فتتمكن النطفةُ (المفعّلةُ capacitated sperm) بذلك من الاندساس بين خلايا الإكليل المتشعع والعبور نحو الغشاء الشفاف Zona Pellucida
- و**حركات ذيل النطفة** مهمة أيضاً في عملية الاختراق.

❑ **تمر الحيوانات المنوية المُمكَّنة بحرية عبر خلايا الإكليل المتشعع**

Penetration of the Zona Pellucida



المنطقة الشفافة:

- هي غلاف من البروتين السكري يحيط بالخلية البيضية ويسهل ارتباط النطفة ويحافظ عليها، كما يحفز تفاعل الجسيم الطرفي.
- يمتلك مستقبلات غشائية نوعية ZP - Receptors خاصة بنطاف النوع نفسه. (ZP1, ZP2, and ZP3)

Cumulus cells

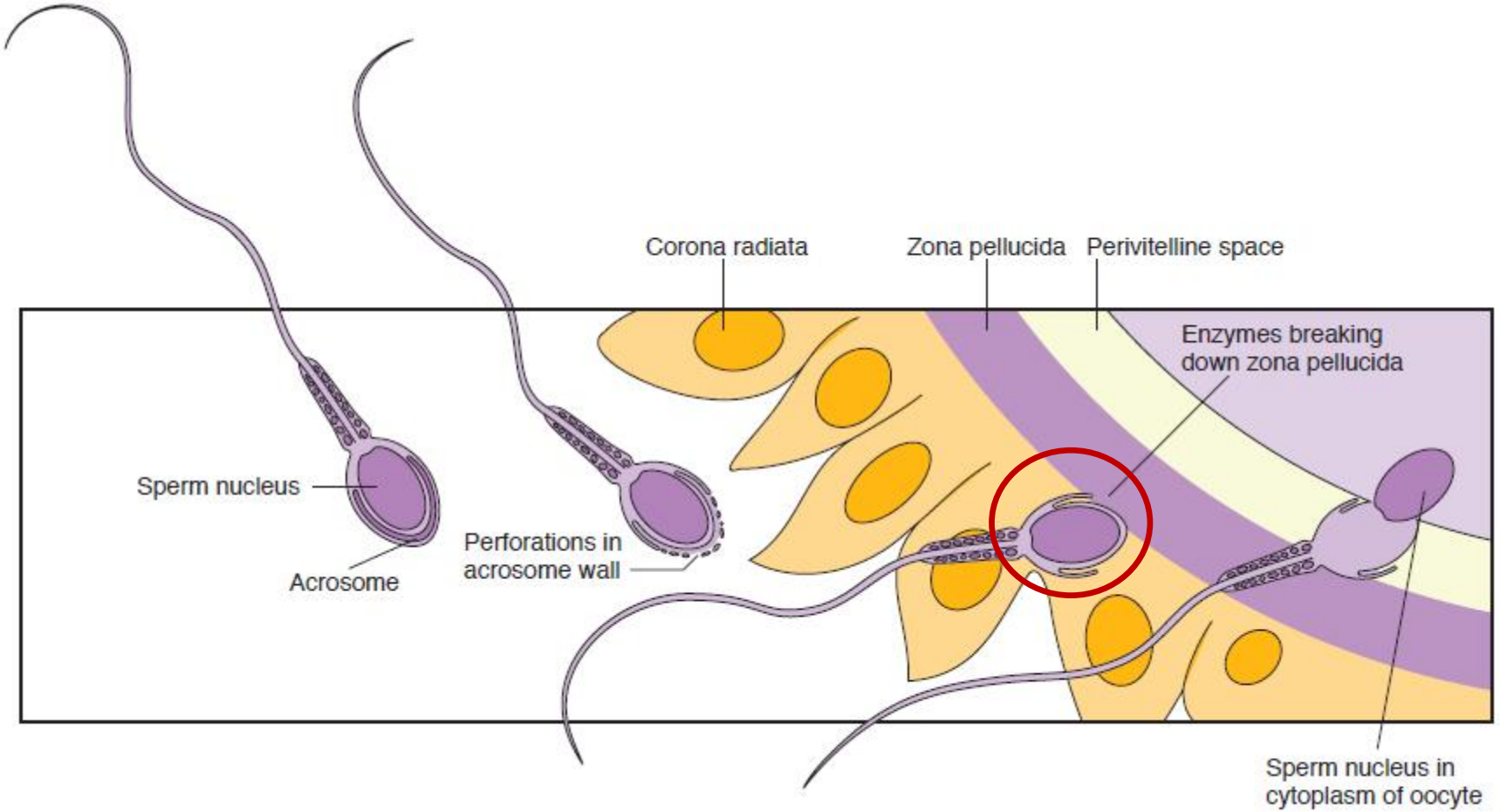
Cumulus cell process

Oocyte surface

Penetration of the Zona Pellucida

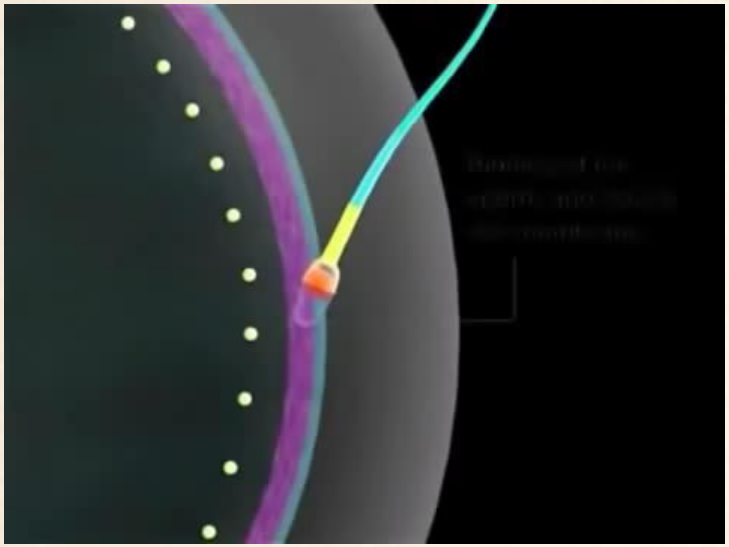
- عندما تصل النطاف هذه الطبقة تقوم الأنزيمات الحالة للمنطقة الشفافة (Acrosin و Zonalysin) بفتح ممر لها، وتمكينها من العبور نحو البيضة.

Penetration of the Zona Pellucida



Penetration of the Zona Pellucida

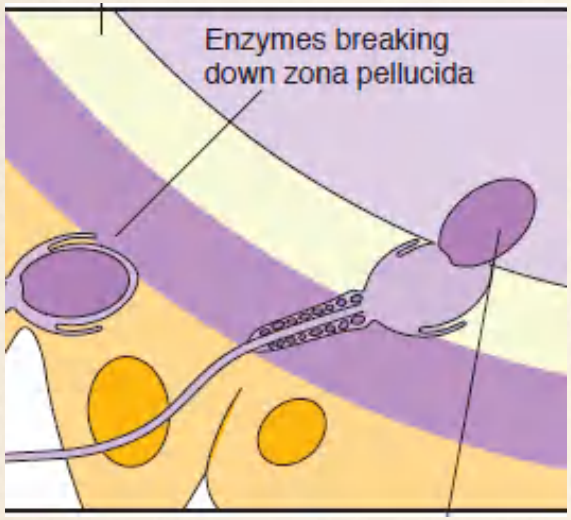
- عندما يصل رأس النطفة سطح الخلية البيضية، تتغير نفوذية المنطقة الشفافة



- إذ يؤدي هذا التماس إلى إفراز أنزيم يحلولي Lysosomal من **الحبيبات القشرية cortical granules** التي تبطن الغشاء البلاسمي للخلية البيضية.

- تُحدث هذه الأنزيمات تفاعل المنطقة **Zona Reaction** مغيرة مواصفات المنطقة الشفافة **بتثبيطها المستقبلات النوعية الخاصة بالنطاف** مانعة بذلك استمرار اختراق نطاف أخرى لهذه المنطقة.

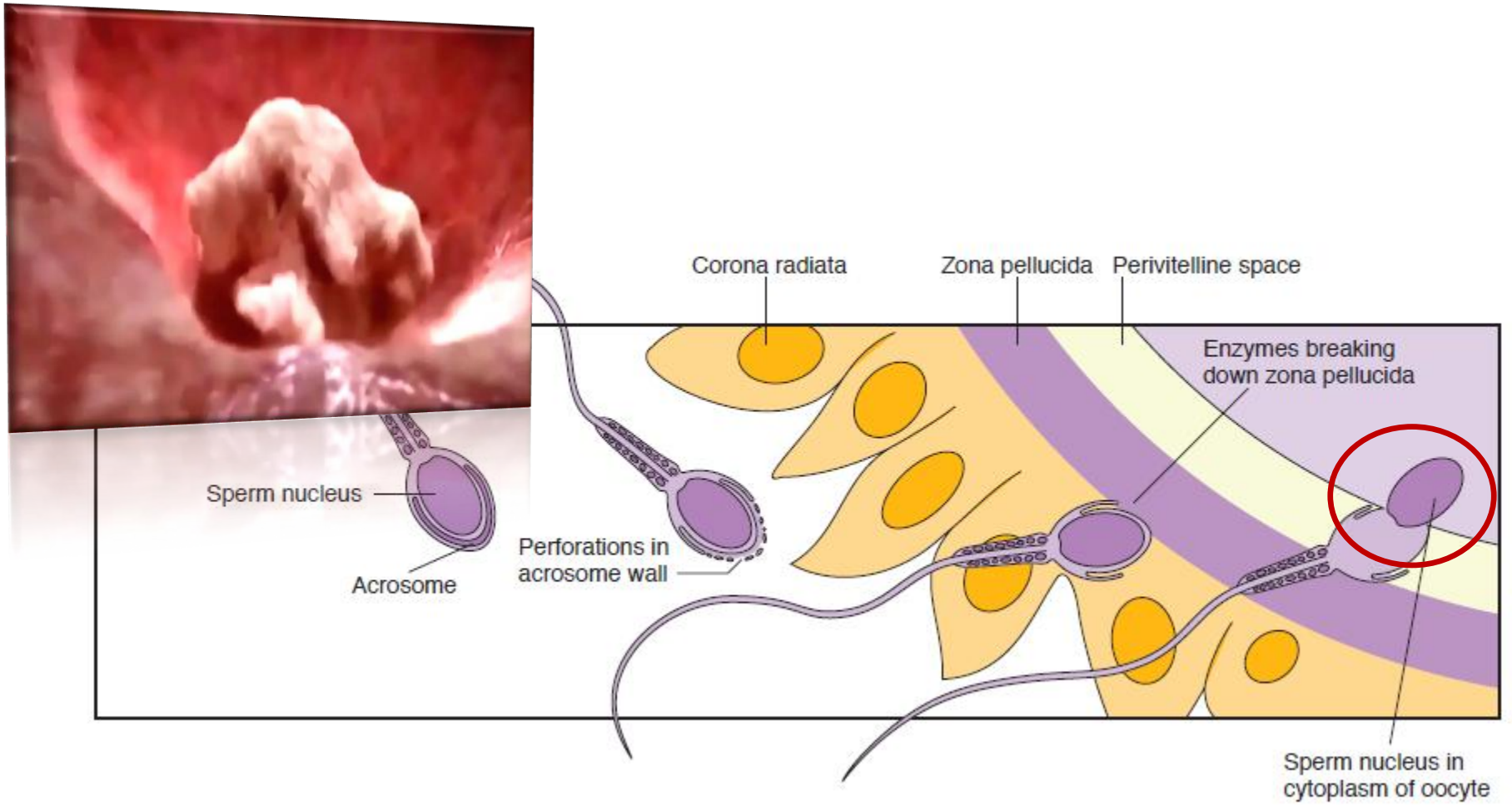
Fusion of sperm and oocyte cell membranes



- حالما تصل النطفة إلى سطح الخلية البيضية، تمكنها الأنزيمات المشبهة بالتربسين من حل نقطة التماس واتحاد الغشاء البلاسمي لكل من النطفة والخلية البيضية
- ولما كان الغشاء البلاسمي الذي يغطي مقدمة رأس الجسيم الطرفي يختفي خلال تفاعل الجسيم الطرفي، فإن الالتصاق الحقيقي يتم بين غشاء الخلية البيضية والغشاء الذي يغطي مؤخرة رأس النطفة.

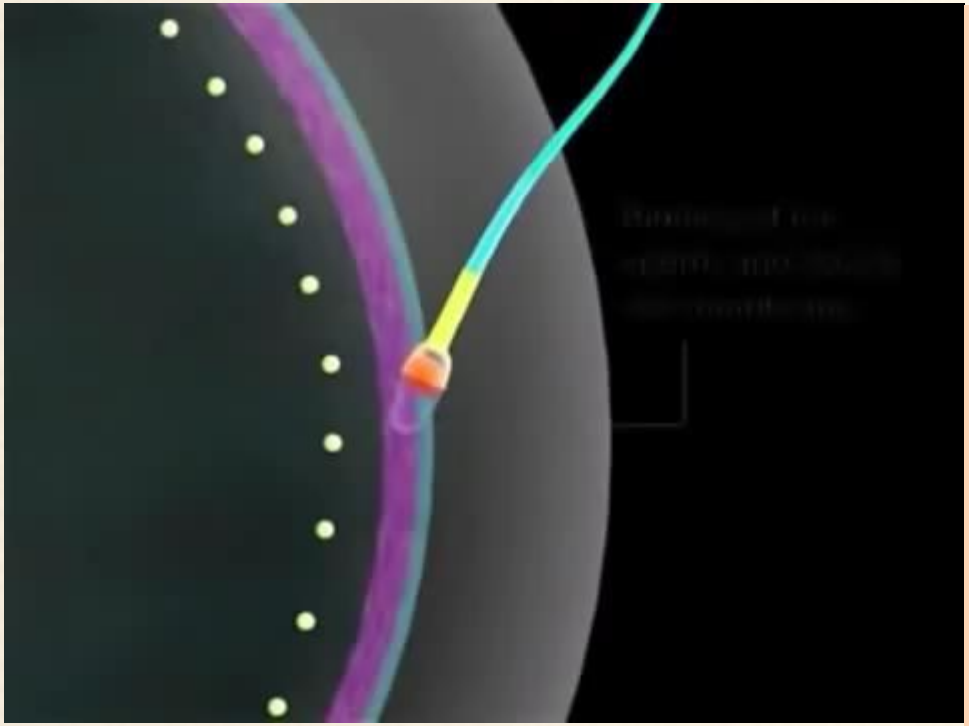
- وبذلك يدخل كل من **رأس النطفة** والمريكز القريب (**السنتريول** centriol) **وجزء من ذيلها** في هيولى الخلية البيضية، تاركاً الغشاء البلاسمي وغمد الميتوكوندريا على سطح الخلية البيضية.

Fusion of sperm and oocyte cell membranes



Fusion of sperm and oocyte cell membranes

- بمجرد دخول الحيوانات المنوية إليها، تستجيب الخلية البيضية بثلاث طرق:



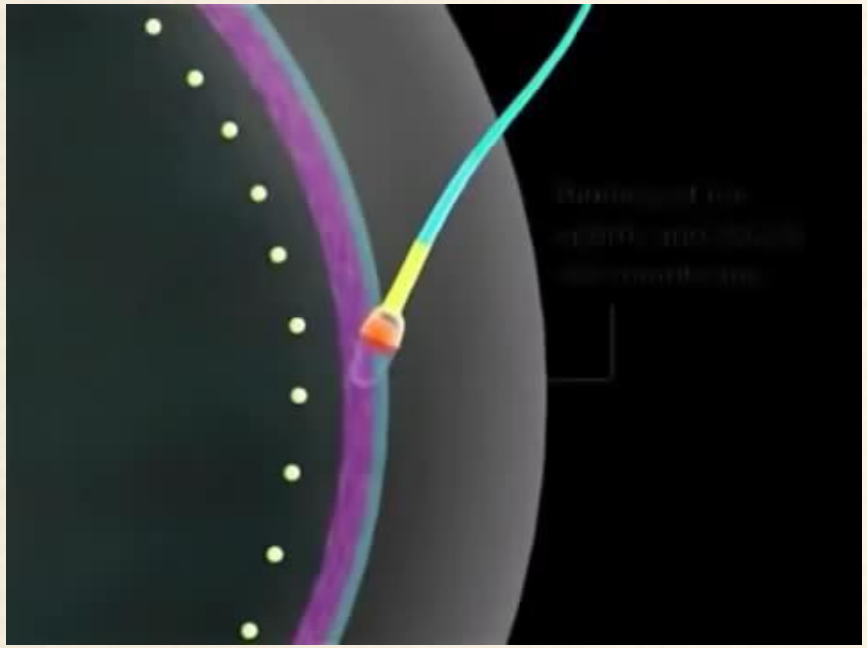
١. تفاعلات القشرة والمنطقة الشفافة
Cortical & zona reactions.

٢. استئناف الانقسام الانتصافي الثاني
Resumption of the second meiotic division.

٣. التنشيط الاستقلابي للبيضة
Metabolic activation of the egg.

Cortical and zona reactions

- **نتيجة لإطلاق الحبيبات القشرية للبيضة، والتي تحتوي على إنزيمات الليزوزومات:**



١. يصبح غشاء البيضة كتيماً للنطف الأخرى

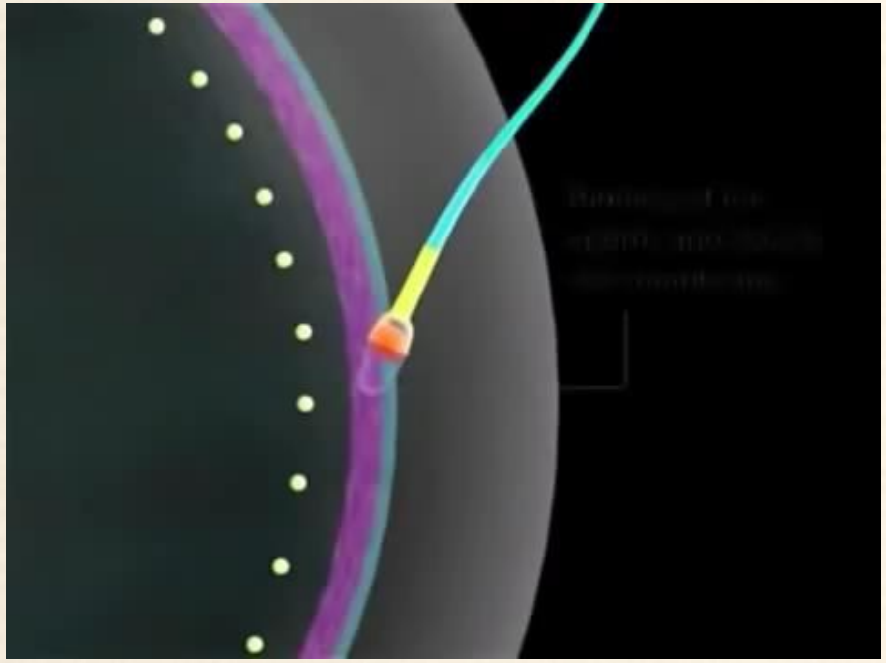
٢. تغير المنطقة الشفافة بنيتها وتكوينها وتزيل استقطاب مستقبلاتها (**ZP3**) لتمنع النطف من الارتباط والاختراق.

- **تمنع هذه التفاعلات تعدد النطاف Polyspermy (اختراق أكثر من حيوان منوي للخلية البيضية).**

بمجرد دخول النطفة إلى البيضة تظهر موجة كالسيوم في سيتوبلازما البيضة تجعل غشاء البيضة غير نفوذ للنطاف الأخرى.

Resumption of the 2nd meiotic division

- تكمل الخلية البيضية انقسامها الانتصافي الثاني بعد دخول النطفة مباشرة.



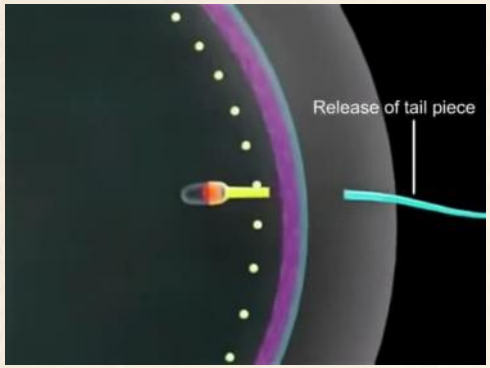
- تُعرف إحدى الخلايا البنات، التي تستلم كمية قليلة جداً من الهيولى، بالجسم القطبي الثاني **second polar body**
- تصبح الخلية البنت الأخرى **البيضة النهائية definitive oocyte.**

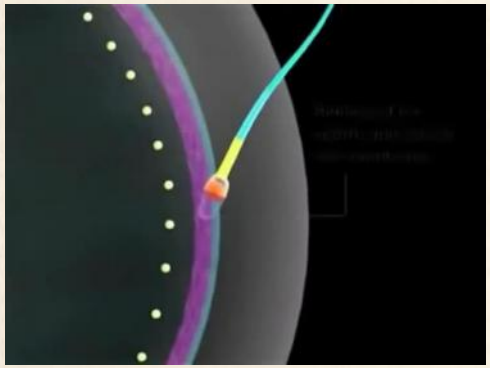
✓ تنتظم صبغياتها (22+x) في نواة حويصلية تُعرف **بسليفة (طليعة) النواة الأنثوية Female Pronucleus.**

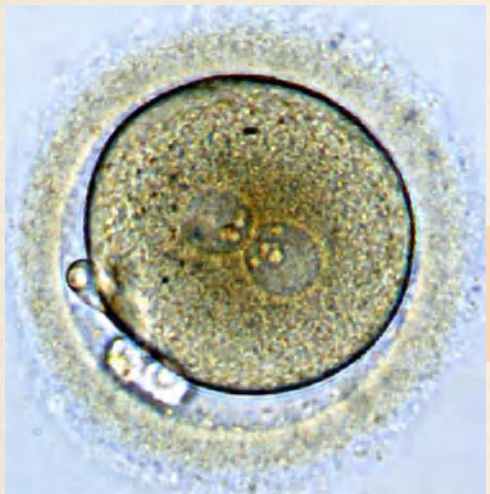
Metabolic activation of the egg

- قد يُحمل العامل المنشّط بوساطة الحيوان المنوي
  - يُعتقد أنه السنتريول أو جزء الذيل الذي دخل البيضة.
- يشمل التنشيط الأحداث الخلوية والجزيئية الأولية المرتبطة بالتكوين الجنيني المبكر.

Formation of male pronucleus





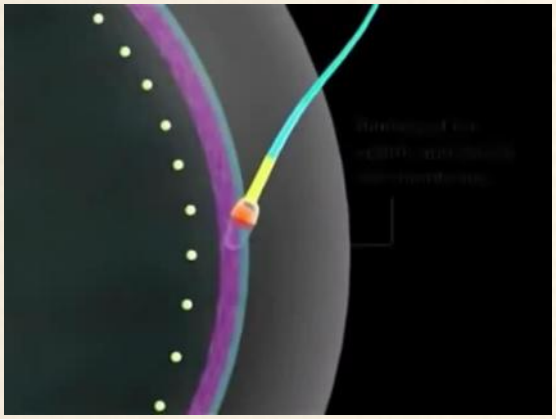


- تتقدم النطفة في هذه الأثناء إلى أن تصير قريباً من **سليفة النواة الأنثوية**.
- تنتفخ نواة النطفة لتصبح سليفة النواة الذكرية **male pronucleus**.
- ينفصل الذيل ويتنكس.
- لا يمكن التمييز بين طليعتي النواتين الذكرية والأنثوية من الناحية الشكلية إذ يلتصقان في النهاية ويفقدان غلافهما النووي **nuclear envelopes**

البيضة التي تحتوي على نواتين فردانيتين (haploid) ≈ Ootid

الاندماج النووي

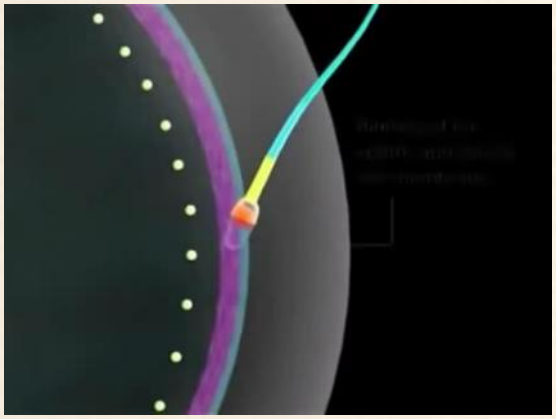
- **أثناء نمو سليفتي النواتين الذكرية والأنثوية (كلاهما فرداني haploid≈ 1n,1d)، يتوجب على كلتيهما مضاعفة DNA الخاص بها.**

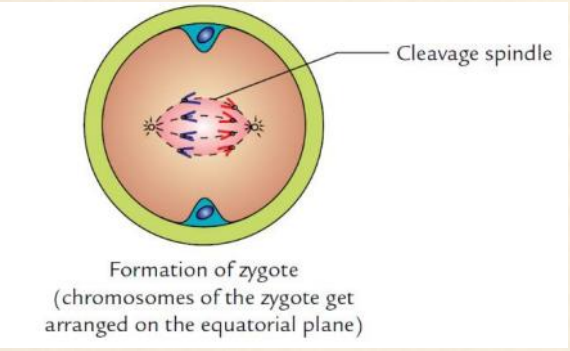


- **أي تتحول كل منهما من (1n, 1d) إلى (1n, 2d)**

إذا لم يحدث ذلك، فإن كل خلية من البيضة الملقحة الثنائية الخلايا (two-cell zygote) تحتوي على نصف الكمية الطبيعية للدنا (DNA) فقط.

الاندماج النووي





Formation of zygote
(chromosomes of the zygote get arranged on the equatorial plane)

- **مباشرة بعد اصطناع الدنا DNA synthesis،**

١. تفقد كل من طليعتي النواتين الذكرية والأنثوية غشائها النووي

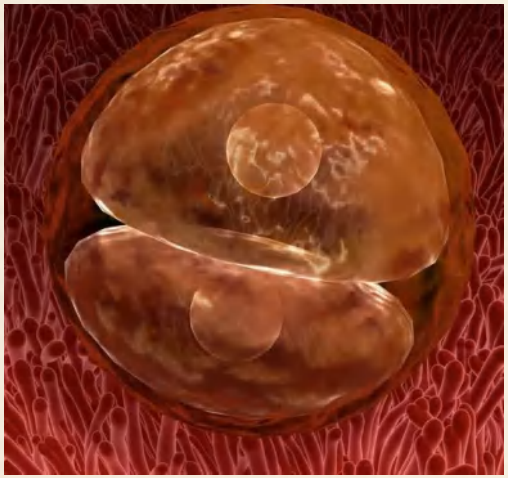
٢. وتمتزج صبغيات النواتين (٢٣ في كل واحدة) مع بعضها لتشكل الصيغة الصبغية الضعفاني (٤٦ صبغي)

٣. **تصبح ootid (2n,2d) زيجوتاً (2n,4d)**

٤. **تنتظم الكروموسومات على المغزل استعدادًا للانقسام الخيطي الطبيعي.**

الاندماج النووي

- تنشق الصبغيات الأمومية (23) والصبغيات الأبوية (23) (المزدوجة) طوليًا عند القسيم المركزي centromere،
- وتتحرك شقوق الصبغيات الشقيقة sister chromatids إلى القطبين المقابلين.
  - مما يوفر لكل خلية من خلايا الزيجوت العدد الضعفاني الطبيعي للصبغيات والدنا (DNA) أي (2n,2d).



- وعند ذلك، يظهر ثلم عميق على سطح الخلية، ويقسم الهيولى تدريجيًا إلى جزأين.

الاندماج النووي

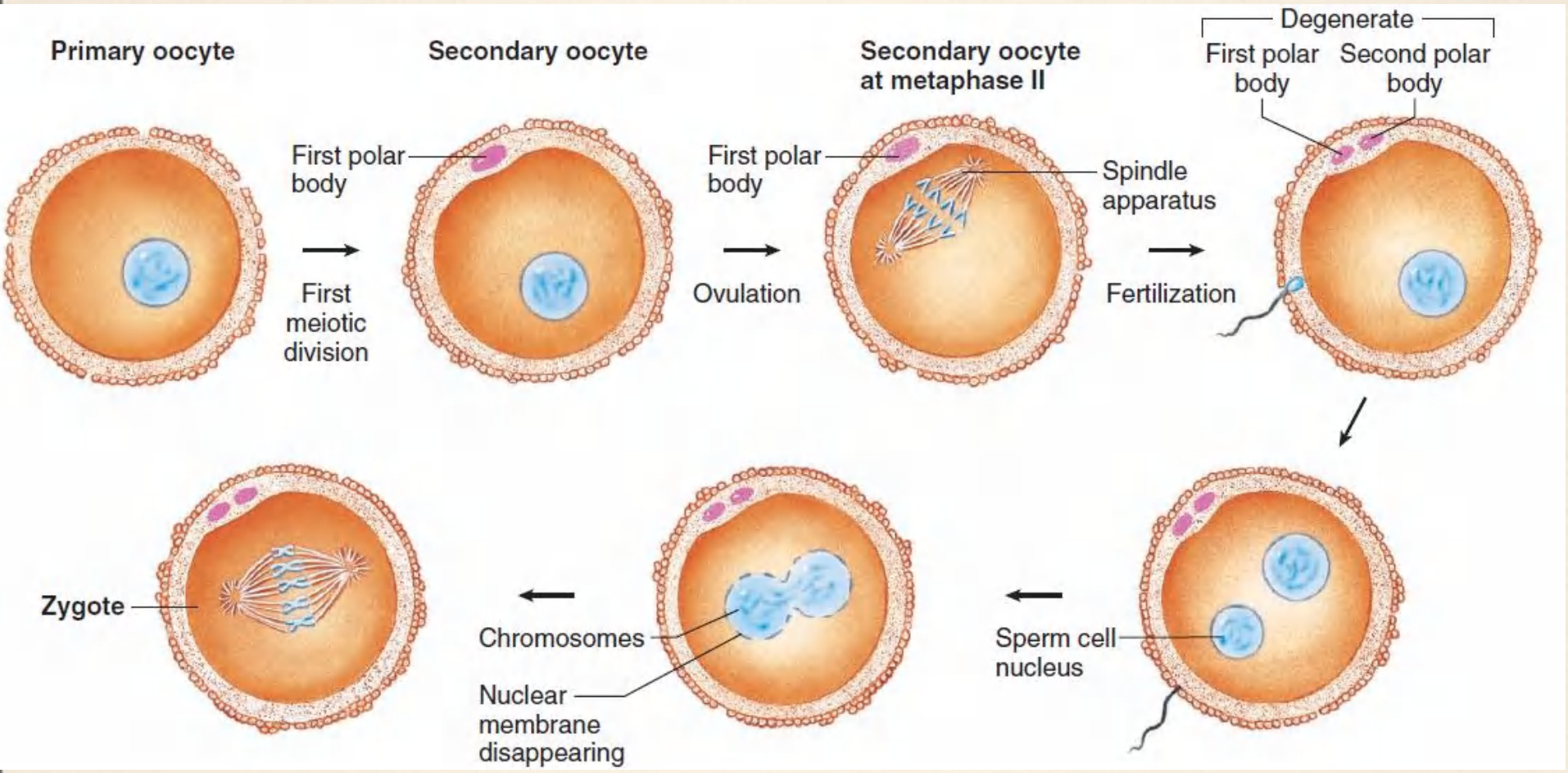
١. ينقسم المريكز القريب (centriol) إلى مريكزين، يدوران ويتوضعان بين سليفتي النواة الذكرية والأنثوية، وتمتد بينهما خيوط مغزل الانقسام.

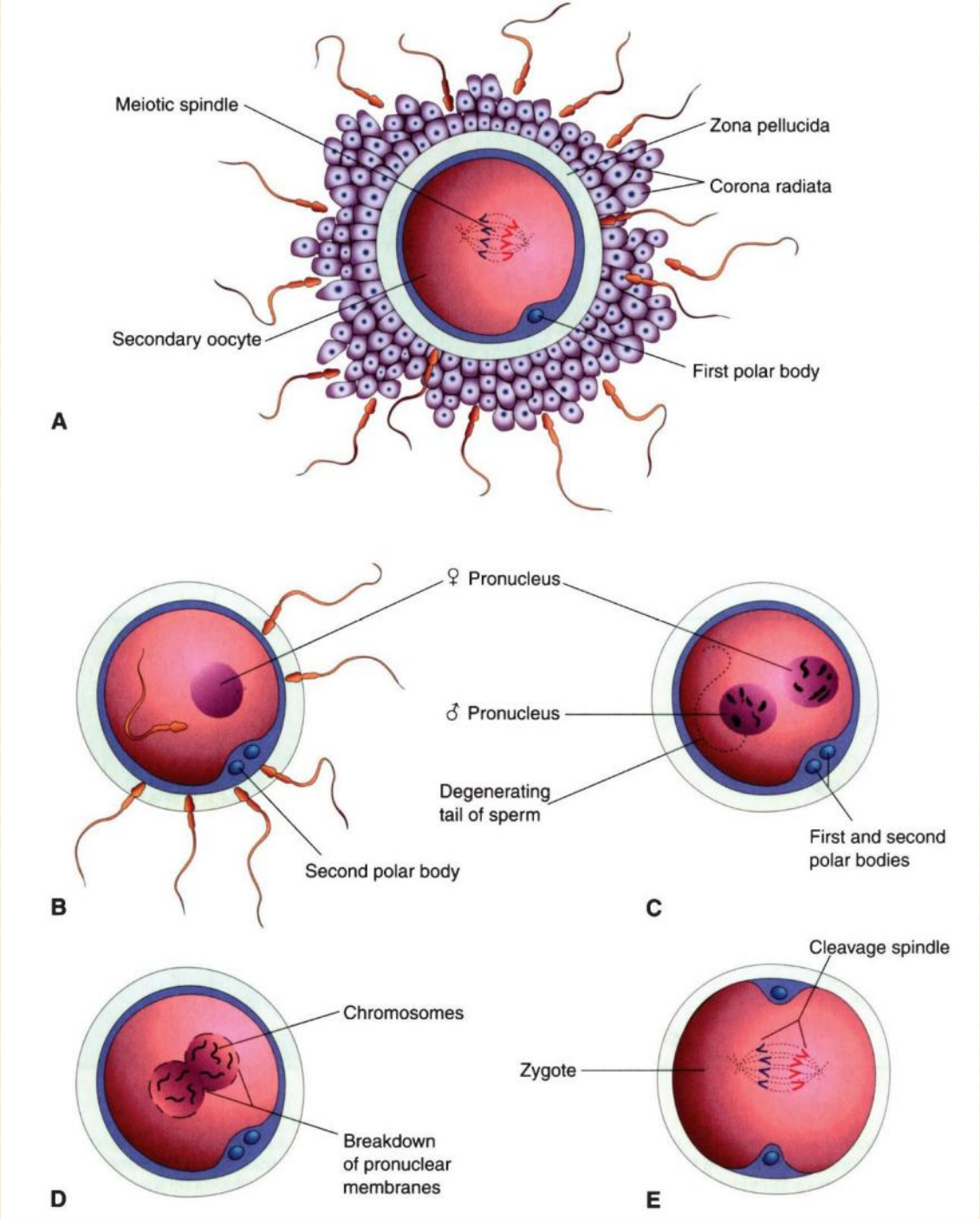
٢. تنفرط سليفتا النواة الذكرية والأنثوية، وتتحرك الصبغيات الأبوية والأموية لتلتقي معاً، وتختلط في اللوحة الاستوائية لمغزل الانقسام، وبذلك **يتم الاندماج النووي وتتشكل الزّيجوت (البيضة المخصبة 2n,4d)**

٣. ثم تنشق الصبغيات طولياً عند القسيم المركزي Centromers وتتحرك إلى القطبين المقابلين

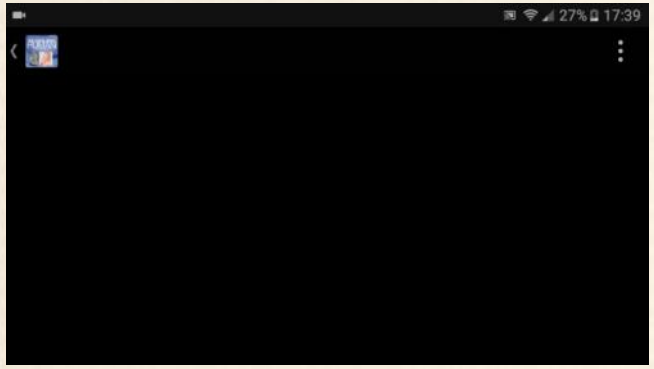
٤. يظهر أخدود عميق على سطح الخلية ليقسم الهيولى تدريجياً إلى جزئين معلناً بدء مرحلة التشطر Cleavage.

Formation of zygote




Meiotic spindle
Zona pellucida
Corona radiata
Secondary oocyte
First polar body
A
♀ Pronucleus
♂ Pronucleus
Degenerating tail of sperm
First and second polar bodies
Second polar body
B
C
Chromosomes
Breakdown of pronuclear membranes
D
Cleavage spindle
Zygote
E

Results of Fertilization



١. اتمام الانقسام المنصف الثاني للبيضة الثانوية

٢. استعادة العدد الضعفاني للصبغيات Diploid

٣. التنوع البشري≈ تنويع التشكيلات الوراثية

٤. تحديد الجنس الصبغي للكائن الجديد

٥. بدء التشطر

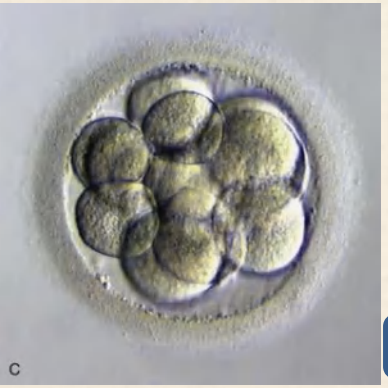
التشطر (التقسّم) Cleavage

- هو مجموعة الانقسامات الفتيلية Mitosis التي تتعرض لها الزيجوت بعد أن تصل إلى مرحلة الخليتين.
- تُسمى هذه الخلايا التي تصغر مع كل انقسام إنشطاري **بالقسيمات الأرومية Blastomeres.**
- تبدأ هذه المرحلة في نفير فاللوب مباشرة بعد الإخصاب وتستمر مع مرور الزيجوت على طول أنبوب الرحم.
- وتنتهي بتشكل الكيس الأرومي Blastocyste أو الأريمة Blastula

تشكل التويتة Morula

30 H

40 H



72 H

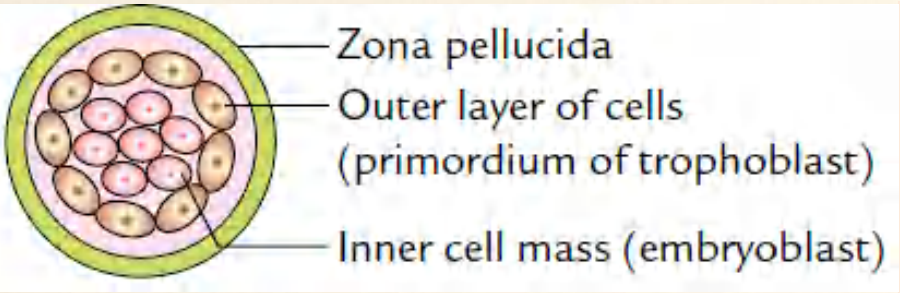
- تنشطر الزّيجوت أولاً إلى **خليتين متكافئتين (2n,2d)**
  - يكون مستوى الانشطار استوائياً
  - ويدوم حوالي ٣٠ ساعة.
- ثم تنقسم إحدى الخليتين بصورة أبكر قليلاً من انقسام الثانية، ويكون مستوى الانقسام عمودياً على الأول، وسريعاً تلحق بها الثانية، فنحصل على **مرحلة ٤ خلايا**
- ثم تتوالى الانقسامات فنحصل على مرحلة (١٢-١٦) خلية، وهو ما يُسمى **بالتويتة Morula** بعد نحو ثلاثة أيام من الإخصاب.

تشكل التويتة Morula

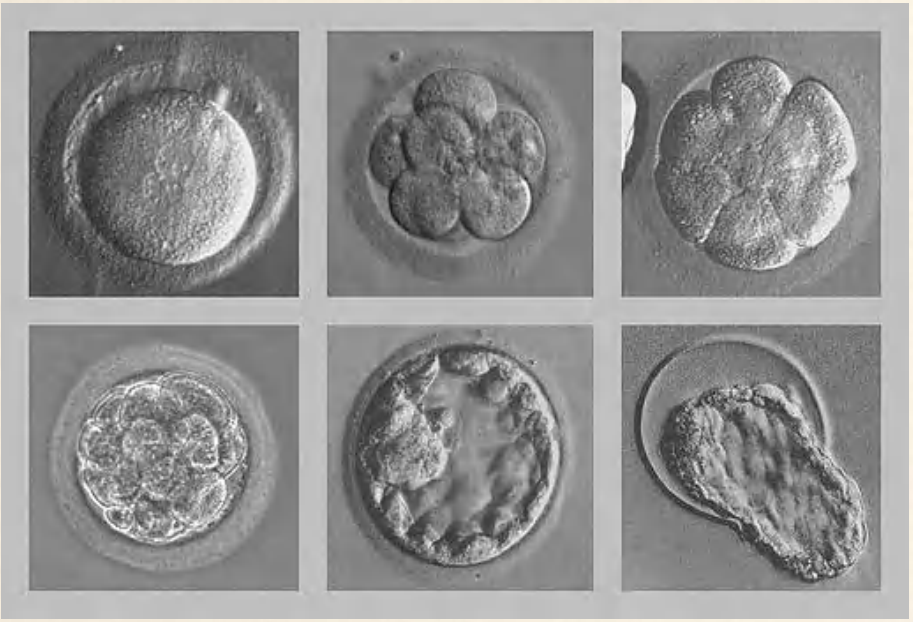
- يتكرس عدم التزامن في انشطار القسيمات الأرومية.
- تُشاهد كتلة القسيمات الأرومية **محاطة بالغشاء الشفيف**.

- تنتظم الخلايا حتى مرحلة **الخلايا الثمانية** على شكل لزنة **Clump** مترهلة (حيث يمكن انتزاع أي خلية منها للفحص الجيني دون أن تتأثر البقية)
- بعد ذلك تزيد القسيمات الأرومية من ارتباط بعضها بالآخر، لتصنع كرة مكتنزة من الخلايا التي تتصل ببعضها بمواصل وثيقة (**ظاهرة التكنز Compaction**)

تشكل التويتة Morula



- القسيمات الأرومية Blastomeres في التويتة صغيرة جدًا وتحتوي على القليل جدًا من الهيولى للبقاء على قيد الحياة.



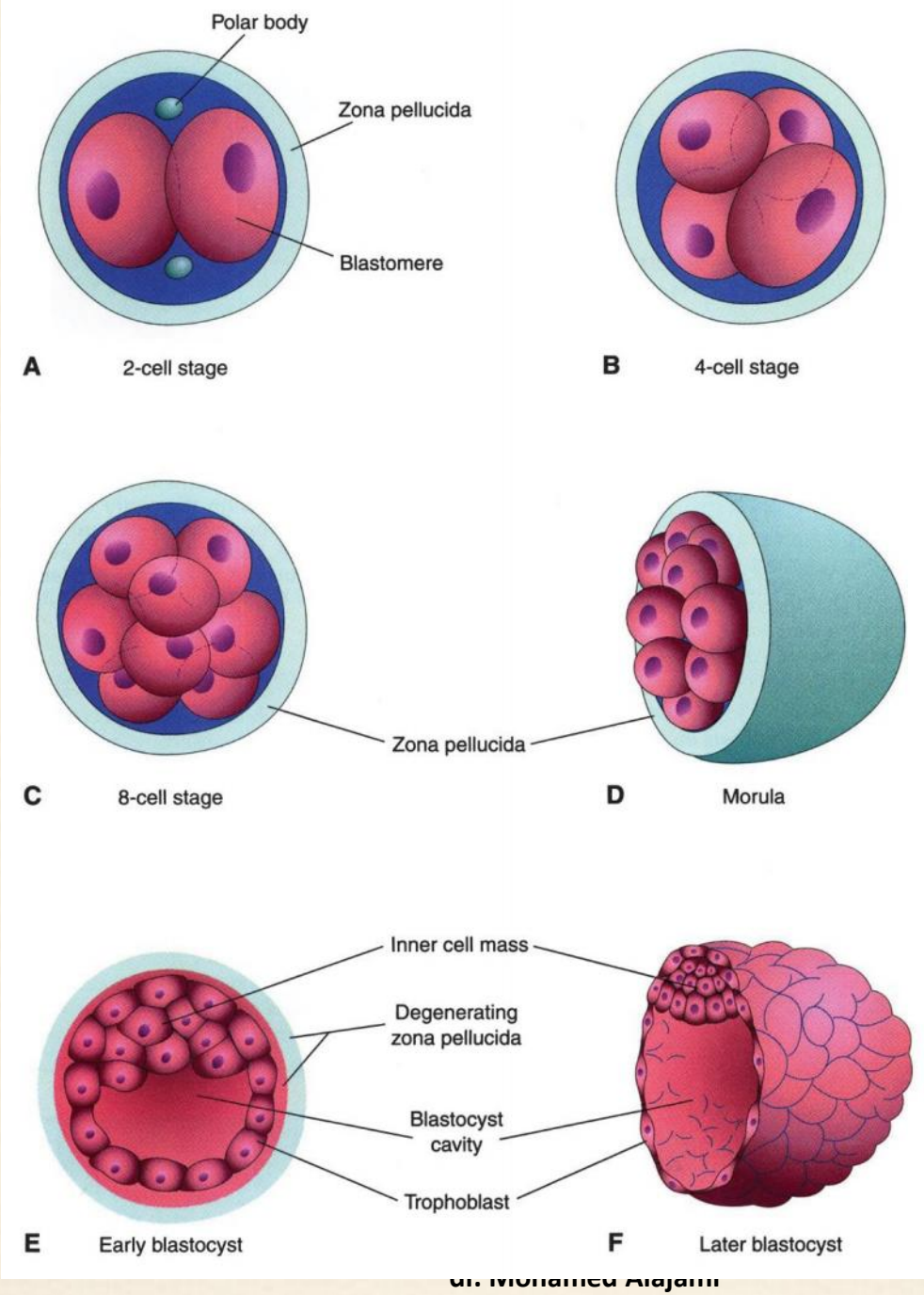
- تنتظم خلايا التويتة الناضجة في مجموعتين:

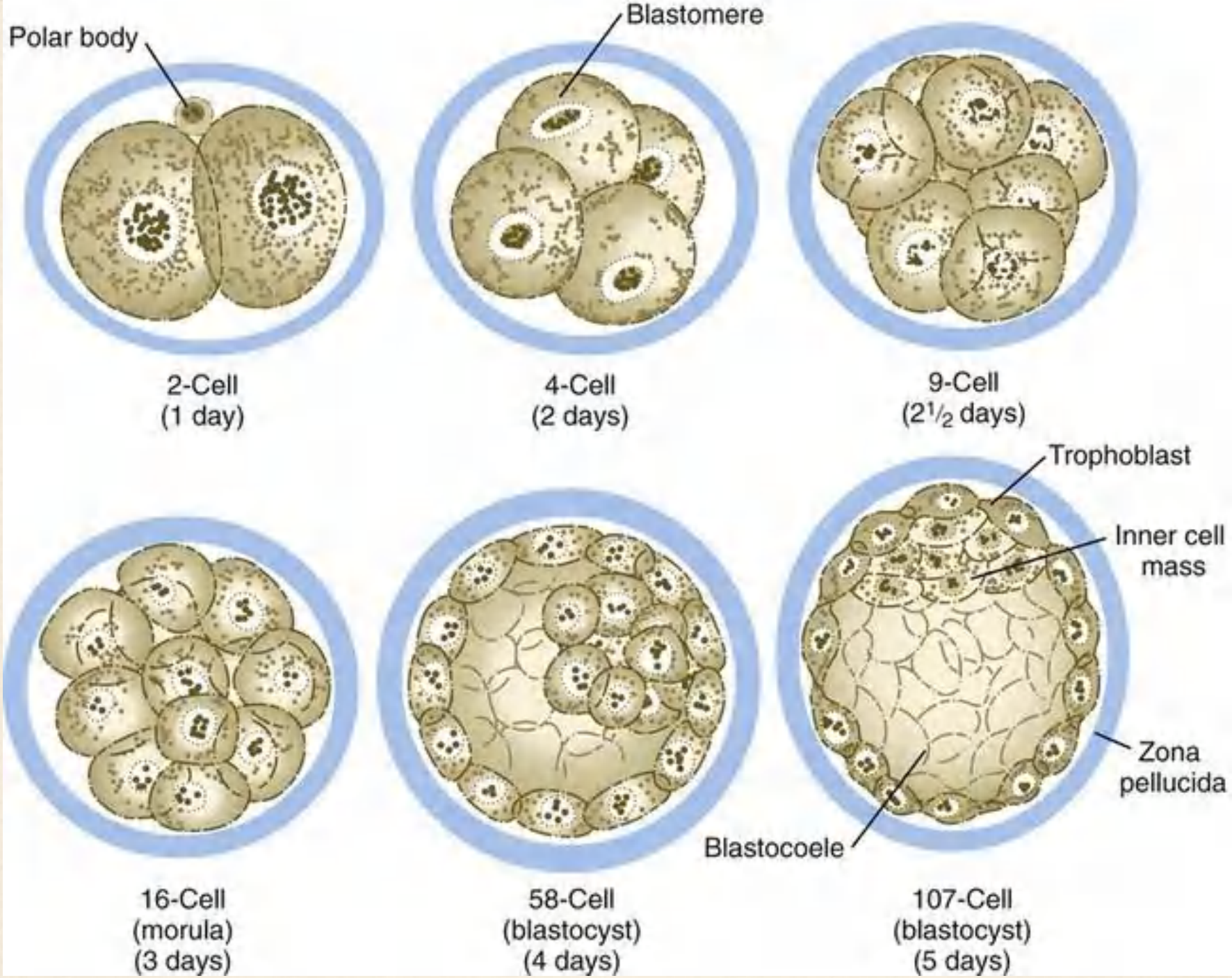
١. **كتلة خلوية خارجية Outer Cell Mass**

مكتنزة بواسطة معقدات تماسك موثقة Tight junctions.

٢. **كتلة خلوية داخلية Inner Cell Mass**

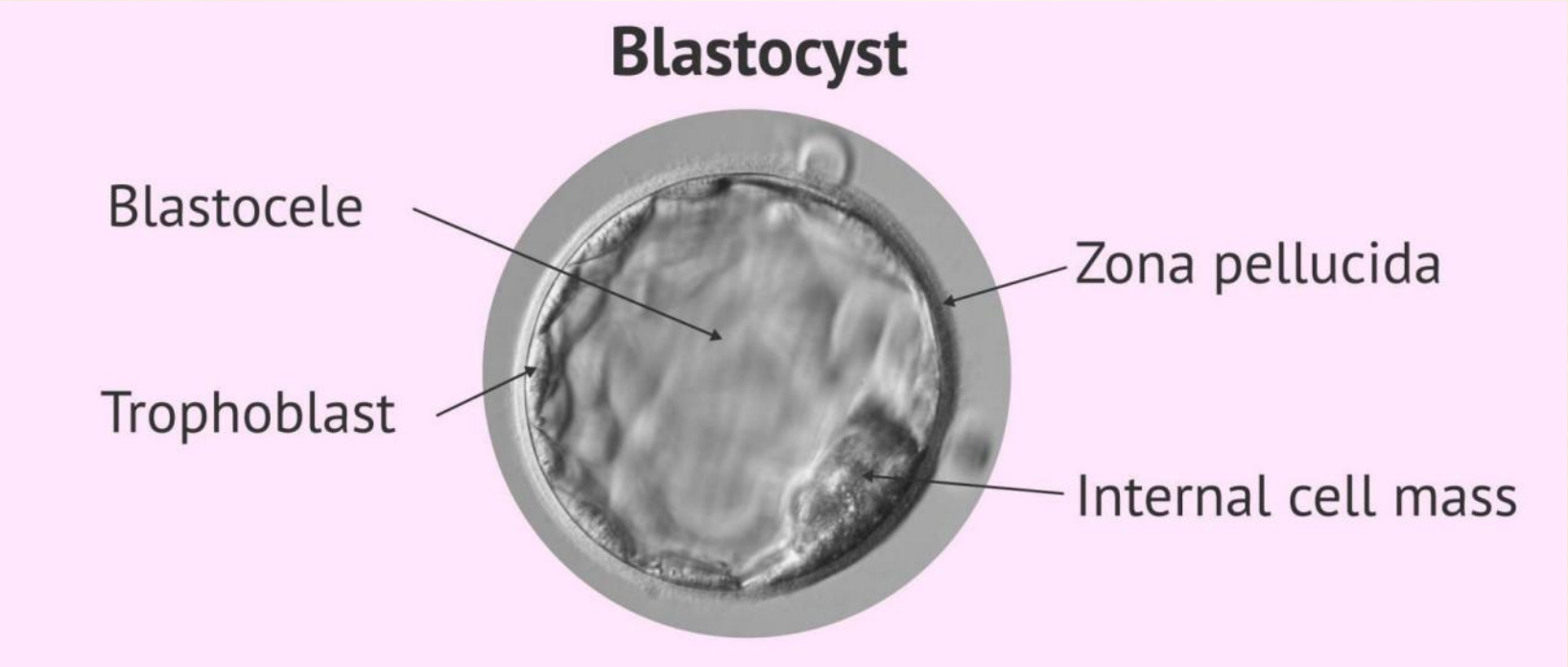
رخوة الارتباط بواسطة معقدات تماسك فضوية Gap junctions.


Polar body
Zona pellucida
Blastomere
A
2-cell stage
B
4-cell stage
Zona pellucida
C
8-cell stage
D
Morula
Inner cell mass
Degenerating zona pellucida
Blastocyst cavity
Trophoblast
E
Early blastocyst
F
Later blastocyst

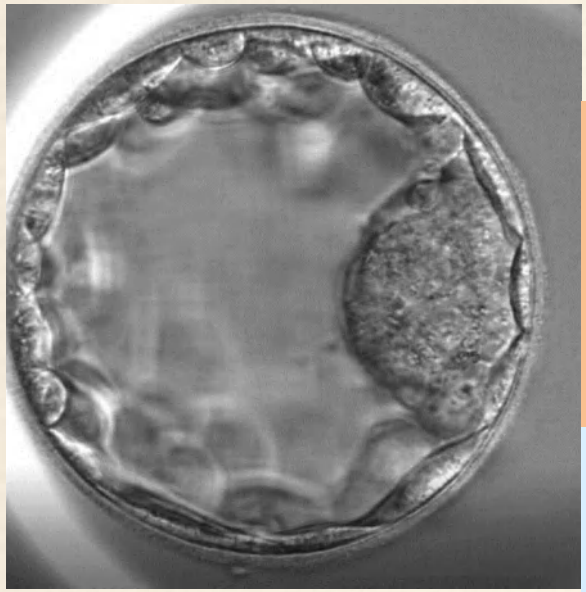

Polar body
Blastomere
2-Cell
(1 day)
4-Cell
(2 days)
9-Cell
(2½ days)
Trophoblast
Inner cell
mass
Zona
pellucida
Blastocoele
16-Cell
(morula)
(3 days)
58-Cell
(blastocyst)
(4 days)
107-Cell
(blastocyst)
(5 days)

تشكل الكيسة الأريمية Blastocyste

- عندما تدخل التويتة إلى جوف الرحم ، يبدأ سائل في اختراق المنطقة الشفافة، ليمر إلى الفضوات بين خلايا الكتلة الخلوية الداخلية، التي تتجمع تدريجياً وتندمج لتشكل تجويفاً واحداً يُسمى **الجوف الأرومي Blastocele**، ويُدعى الشكل الناتج باسم **الكيسة الأرومية Blastocyste** أو **الأريمة Blastula**



تشكل الكيسة الأريمية Blastocyste



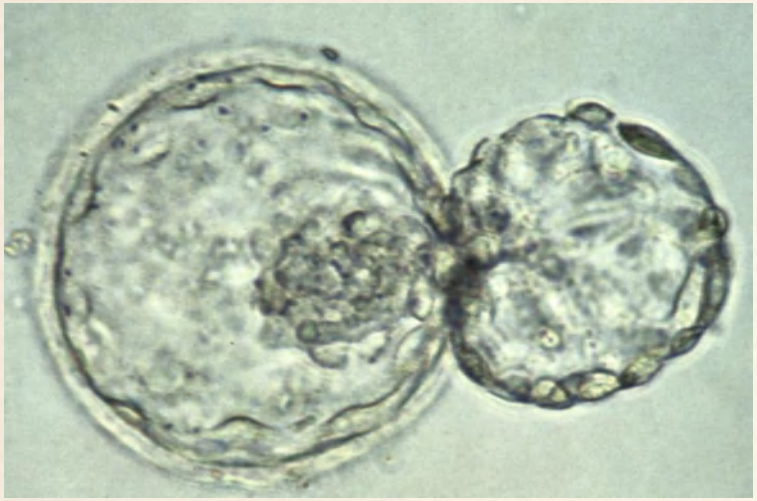
- الكيسة الأرومية الباكرة ≈ يحيط بها الغشاء الشفيف
- الكيسة الأرومية المتأخرة ≈ يزول عنها الغشاء الشفيف

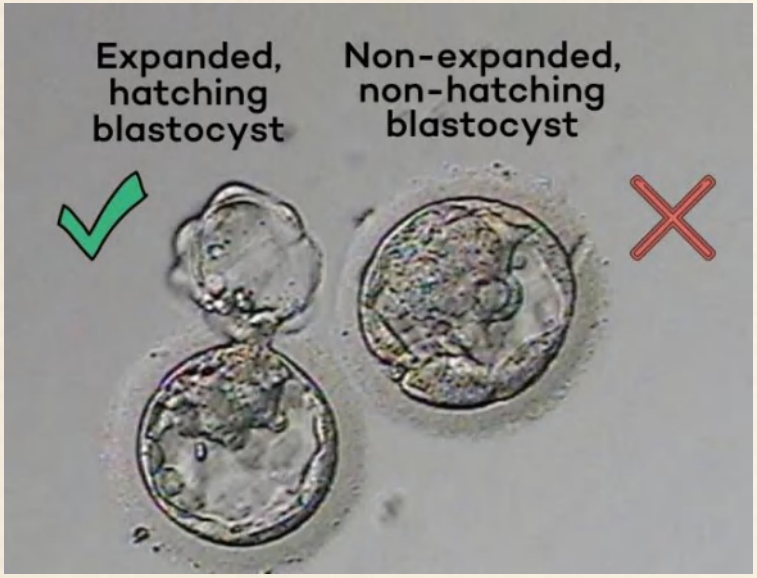
- تتألف الكيسة الأرومية من:

١. طبقة خلوية محيطية تُدعى الأرومة الغاذية Trophoblast
   - مسطحة قليلاً
   - شديدة التماسك
   - تشكل فيما بعد **الملحقات الجنينية وخاصة المشيمة**.

٢. كتلة خلوية داخلية وتُدعى باسم **الأرومة المضغية Embryoblast** تتوضع على قطب واحد يُدعى القطب المضغي (الجنيني) Embryonic Pole
   - وتكون كبيرة الحجم
   - كروية الشكل
   - قليلة الارتباط وسهلة الانزلاق على بعضها
   - سوف **تشكل أنسجة الجنين بالخاصة**.

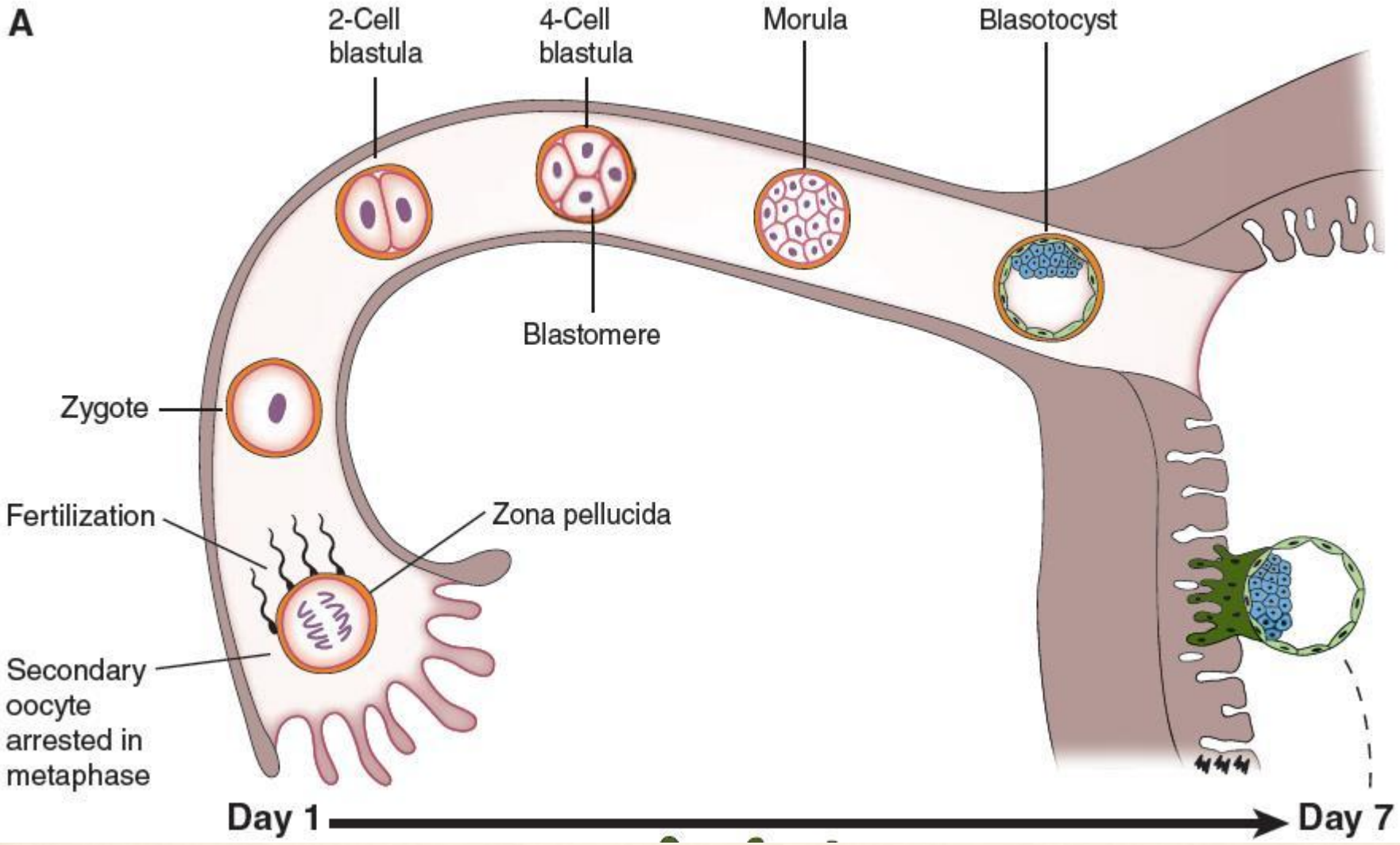
تشكل الكيسة الأريمية Blastocyste



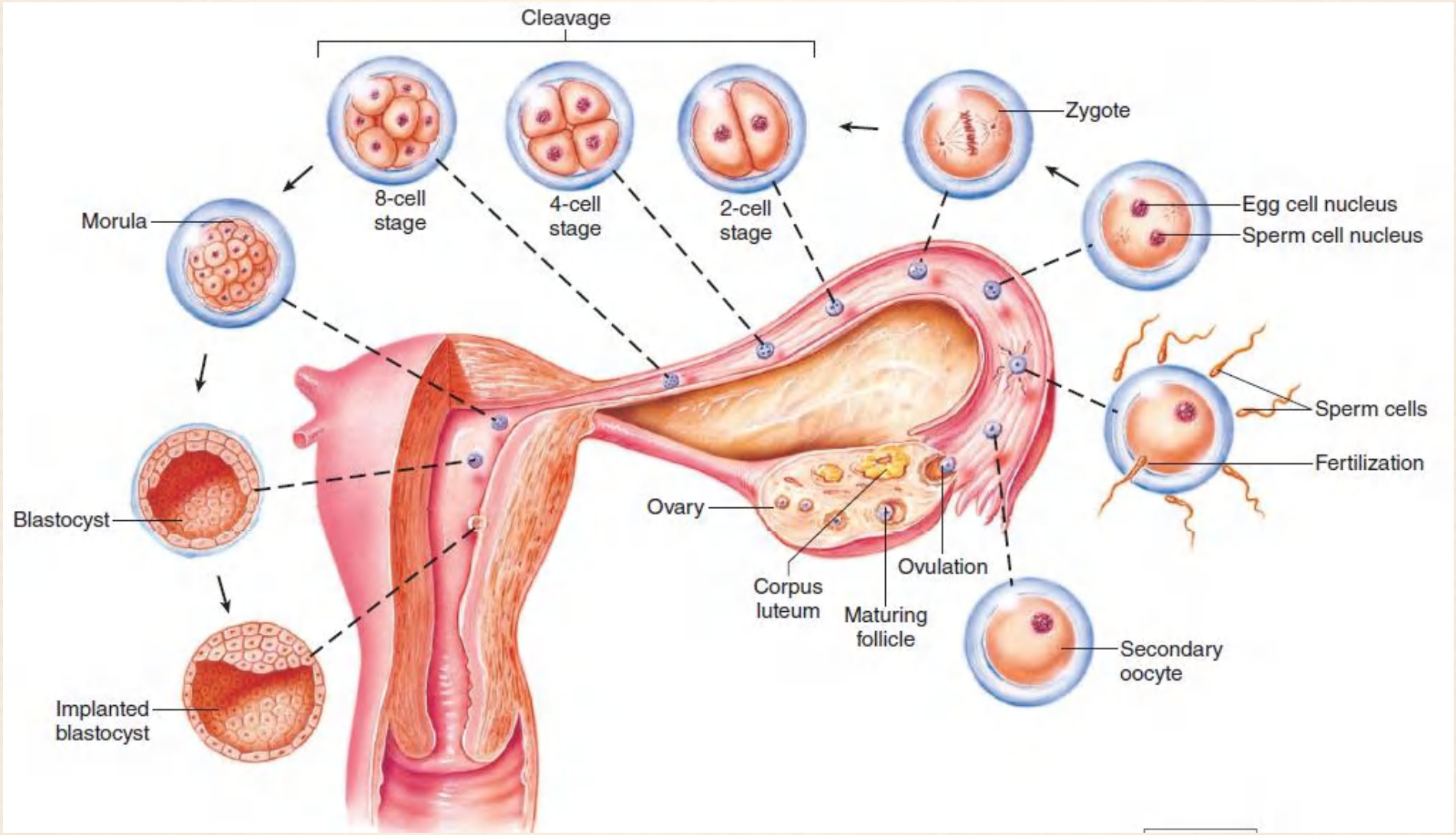


- تبدأ المنطقة الشفافة في نهاية اليوم الخامس بالاختفاء والزوال كي تسمح ببدء الانغراس (التفقيس blastocyst hatching).
- تبادر خلايا الأرومة الغاذية باختراق الخلايا الظهارية لبطانة الرحم في حوالي اليوم **السادس**.

The stages of human development during week



The stages of human development during week



Developmental Timeline From Prezygote (Fertilized Egg) to Implanting Blastocyst and the Location of the Conceptus in the Reproductive Tract

Stage	Days Postfertilization	Location in Reproductive Tract
Pre-zygote	0	Fallopian tube
2-cell embryo	1	Fallopian tube
4-cell	2	Fallopian tube
8-cell	3	Utero-tubal junction
Morula	4	Interstitial portion of fallopian tube
Blastocyst	5–6	Intrauterine
Implanting, hatched blastocyst	6–7	Intrauterine

Role of zona pellucida

- لدى الأرومة الغاذية ميل قوي للالتصاق بالبطانة التي تتلامس معها.
- يمنع الغشاء الشفيف التصاق الأرومة الغاذية مع البطانة أثناء رحلة البيضة المخصبة من الأنبورة إلى تجويف الرحم.
- يمنع انغراس الكيسة الأريمية في مواقع أخرى غير الطبيعية، وبالتالي **منع الحمل خارج الرحم.**

لا يزال المرء عالما ما طلب العلم

فإذا ظن أنه قد علم فقد جهل

عبد الله بن المبارك

المجالسة وجواهر العلم 2/186