الفصل الرابع

التلقيح ونمو الأجنة
Fertilization and Embryo Development

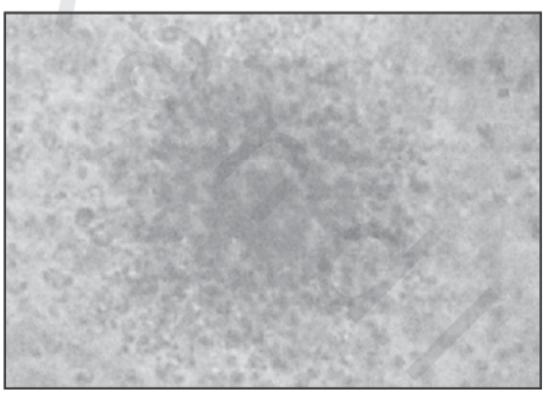
يشير نمو الجنين قبل الانغراس Preimplantation development إلى الخمسة أو الستة أيام الأولى من تكّون الجنين، والذي خلال هذه الفترة لم يكن قد التصق بجدار الرحم بعد. ويصبح الرحم جاهزًا لالتقاط الجنين من اليوم السادس إلى الثامن بعد حدوث التبويض. ويبقى الرحم في حالة التلقي لمدة أربعة أيام، أي حتى اليوم الثاني عشر بعد حدوث التبويض.

مراحل تكوّن الجنين

التبويض: يفرز الجسم في بداية كل شهر قمري هرمون تحفيز الحويصلات Follicle Stimulating Hormone الذي يتحكم في نمو البويضات فيُحفز نمو حوالي ٥ إلى ١٢ حويصلة، وهذه الحويصلات شبيهة في شكلها بالبالون الصغير وتوجد في المبيض، وتحتوي كل حويصلة على بويضة وعلى سائل تتغذى عليه البويضة. ومن بين هذه الحويصلات تصل حويصلة واحدة فقط إلى مرحلة النضج فتنطلق منها البويضة ويكون ذلك عادة في اليوم ١٤ للدورة الشهرية المنتظمة التي تصل مدتها إلى ٢٨ يومًا ما بين أول

يـوم للـدورة لحـين حـدوث الـدورة اللاحقـة الأخـرى. ولهرمـون تحفيـز الحويصلات FSH وهرمون اللوتنة Luteinizing Hormone التأثير المباشر علـى تكوين البويضة ونضجها. وارتفـاع هرمـون الأسـتروجين يـؤدي إلى ارتفـاع مفاجئ في نسبة هرمون اللوتنة LH مما يساعد على تسريع نمو الحويصلة الـتي تنطلق منها البويضة الناضجة الجاهزة للتخصيب.

يوضح الشكل رقم (٥) بويضة ناضجة يقارب شكلها شكل البويضة عند أول انطلاقها من الحويصلة.



الشكل رقم (٥). بويضة بشرية ناضجة ومحاطة بخلايـا الإكليـل المشـع corona cells والخلايـا التجمعية cumulus cells. جعفر علي، ١٩٩٨.

يحتوي الرحم على قناتي فالوب تنتهيان بمنطقة ذات أهداب على شكل قمع يقوم بالتقاط البويضة الناضجة خلال فترة التبويض بواسطة هذه الأهداب والتي تشبه في شكلها الأصابع فتمررها عبر إحدى قناتي فالوب

(يمكنك رؤية الرسم التوضيحي على الرابط الإلكتروني التالي حيث لا يمكن عرضها هنا بسبب الاحتفاظ بحق النشر:
http://www.cdc.gov/cancer/nbccedp/cc_basic.htm). ويبطن قناة فالوب عدد هائل من الشعيرات تسمى بالأهداب تساهم مع التقلصات العضلية في نقل البيضة على طول أنبوب فالوب لدفعها إلى الرحم وتُدعى بالتقلصات التَّمَعُّجِيَّة peristaltic contractions لتمييزها عن التقلص والاسترخاء المتعاقبين لقناة فالوب.

الإخصاب: إذا حدث جماع في فترة التبويض فإنه تحت الظروف العادية ينتقل السائل المنوي الذي يحتوي على حوالي ٢٠٠ إلى ٤٠٠ مليون حيوان منوي إلى مهبل المرأة. والسائل المنوي عبارة عن سائل تسبح فيه الحيوانات المنوية وتنتقل فيه إلى الجهاز التناسلي الذكري، وهو عبارة عن سائل لزج عند القذف يتحول بعدها إلى سائل متميع مما يُمكّن الحيوانات المنوية من دخول عنق الرحم ثم إلى الرحم ومن ثم تسبح لتلتقي بالبويضة في قناة فالوب. وتصبح إفرازات الجهاز التناسلي الأنثوي أقلّ لزوجة وقت الإباضة مما يُسهلّ من حركة الحيوانات المنوية نحو البويضة في قناة فالوب، أما إذا كانت هذه الإفرازات لزجة فإن ذلك سيعيق من انتقال الحيوانات المنوية نحو قناة فالوب. وقد يكون لدى بعض النساء والرجال إفرازات ذات لزوجة عالية في الجهاز التناسلي مما يعيق من مرور الحيوانات المنوية وبالتالي يسبب ضعفاً في الخصوبة. وتوجد طرق وعلاجات لجعل الإفرازات أقلّ لزوجة والتي أثبتت فعاليتها واستفاد منها العديد من الأزواج.

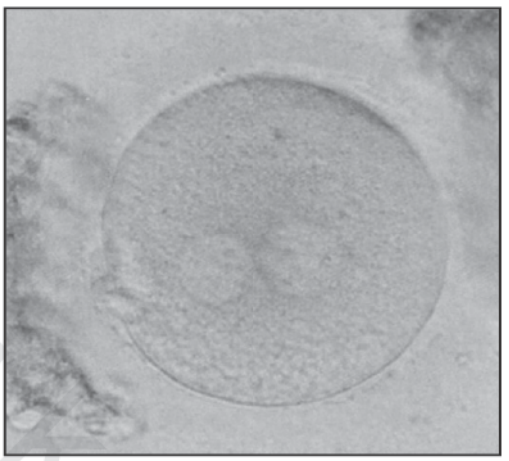
ومما يثير الاهتمام في رحلة الحيوانات المنوية نحو قناة فالوب أن معظمها وهي بالملايين تسقط في الطريق لأسباب عديدة، ولا تتمكن من إتمام الرحلة والوصول إلى قناة فالوب إلا عدد قليل يقدر بحوالي ٢٥٠ حيوان منوي لتخصيب البويضة حيث تتعلق بالبويضة في محاولات لاختراق الغشاء المحيط بها. وبعد نجاح حيوان منوي واحد من اختراق البويضة تحدث بعدها مباشرة تغيرات على البويضة تسمى بالتفاعل القشري cortical reaction فتُخْرِج حبيبات صغيرة جدًا تقدّر بالآلاف وربما مئات الآلاف لتُكّون طبقة منيعة حولها تمنع أي حيوان منوي آخر من اختراقها. فالهدف من التفاعل القشري هو منع تلقيح البويضة بأكثر من حيوان منوي؛ لأن عدد الكرموسومات الطبيعي للإنسان هو ٤٦ كرموسوماً من البويضة ٢٣ ومن الحيوان المنوي ٢٣، فإذا ما تم دخول أكثر من حيوان منوي للبويضة سيكون الجنين الناتج مشوهاً وراثيًا؛ لأن عدد الكرموسومات يفوق العدد الطبيعي للخلية.

لدى البعض اعتقاد خاطئ، وهو أنه إذا تلقحت البويضة باثنين من الحيوانات المنوية فسينتج عنه توأم، والصحيح أن التوائم المتشابهة ناتجة عن انقسام البويضة الملقحة إلى مجموعتين فيكون الناتج طفلين متشابهين. بينما التوائم غير المتشابهة تحدث بتلقيح بويضتين باثنين من الحيوانات المنوية؛ فتنمو كل بويضة ملقحة منفصلة عن الأخرى يحمل كل منهما صفاته الوراثية الخاصة به. وليس من المستغرب أن يكون ناتج الحمل عبارة عن توأمين أو ثلاثة أو أربعة بسبب تلقي العلاج باستخدام التقنيات المساعدة

على الإنجاب ART الذي يعتمد على عدد البويضات الملقّحة التي تم إرجاعها للرحم. ويوجد الآن العديد من المراكز في العالم تقوم بإرجاع بويضة أو بويضتين مخصبتين فقط لتجنب الحمل المتعدد عند استخدام التقنيات المساعدة على الإنجاب ART ومن النادر أن يتم نقل أكثر من بويضتين مخصبتين للرحم.

البويضة الملقّحة Zygote أو مرحلة الجنين ذي الخليّة الواحدة 1 cell stage embryo (اليوم الأول من تكوّن الجنين)

بعد تلقيح البويضة بالحيوان المنوي تتكّون البويضة المخصبة والتي تطرأ عليها سلسلة من التغيرات خلال الفترة التي يكون فيها الحمض النووي للبويضة والحيوان المنوي ظاهرًا (الشكل رقم ٦). وبعد نجاح عملية التلقيح بـِ ١٦ إلى ٢٢ ساعة تسمى البويضة الآن بالبويضة الملقحة zygote وتبدو في شكلها كالبويضة، ولكنها الآن تحتوي على اثنتين من "طليعة النواة pronucleus " وهما تشبهان النواة بشكلها الكروي، إحداهما تحمل الصفات الوراثية للبويضة والأخرى للحيوان المنوي قبل اندماجهما. والشكل رقم (٦) يوضّح كيف تكون شكل البويضة الملقحة وبالكاد يمكن رؤية "طليعتي النواتين الذكرية والأنثوية pronuclei". والبويضة الملقحة عبارة عن كائن حيّ وحيد الخلية لم يصبح بعد جنيناً حقيقياً؛ لأن المكوّنات الوراثيّة الأنثويّة والذكريّة لم تتحد معًا. ويظهر في الشكل رقم (٦) أن طليعة النواة الذكرية الموجودة على اليمين (والتي تحمل الصفات الوراثية الذكرية) أكبر من طليعة النواة الأنثوية (والتي تحمل الصفات الوراثية الأنثوية).

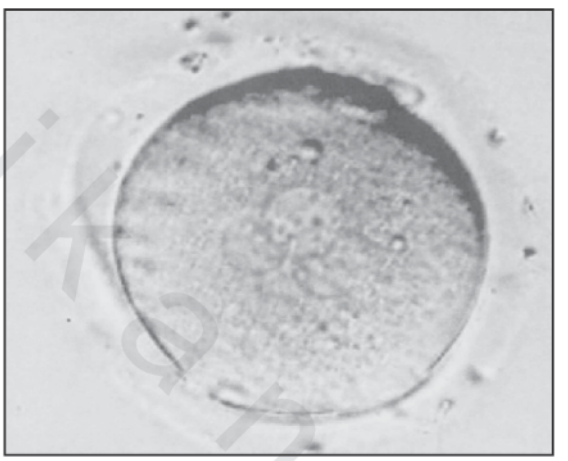


الشكل رقم (٦). البويضة البشريّة الملقحة zygote (جنين ذو خليّة واحدة) بعد ١٨ إلى ٢٢ ساعة من حدوث التلقيح. الخليّة الملقّحة لديها "طليعتي نواتين" ويرمز لها بـ (2PN) جعفر علي، ١٩٩٩.

ويوضّح الشكل رقم (٧) في الأسفل وجود ثلاثة من "طليعة النواة" ويُعزى ذلك إلى اختراق اثنين من الحيوانات المنوية للبويضة أو وجود عيب خَلقي في البويضة يجعلها تحتفظ بطليعتي نواتين ذكريتين بدلاً من واحدة. ويمكن مشاهدة الحيوانات المنوية متعلقة بالغشاء المحيط بالبويضة وتبدو من مكانها كأنها الساعة الثالثة والخامسة. وحجم الحيوان المنوي صغير جدًا إذا ما قورن بحجم البويضة التي تفوقه في حجمها بحوالي ٣٥ مرة.

تعتبر البويضات الملقّحة والتي تحتوي على ثلاثة من "طليعة النواة" مشوهه ولا يتم نقلها للأم في هذه الحالة لما ينطوي عليه من خطر ولادة طفل مصاب بعيب خَلقي. أما في حالة الضرورة وذلك عند عدم توفر بويضات ملقحة سليمة، " أي تحتوي على طليعة نواة ذكرية واحدة "، فإن علماء الأجنة

في مختبر التلقيح الصناعي المتمرسين في إجراء العمليات المجهرية (الحقن المجهري Micromanipulation) قد يستطيعون إزالة طليعة النواة الذكرية الزائدة إلا أن سلامة هذا الإجراء من أي مخاطر محتملة غير مضمونة.

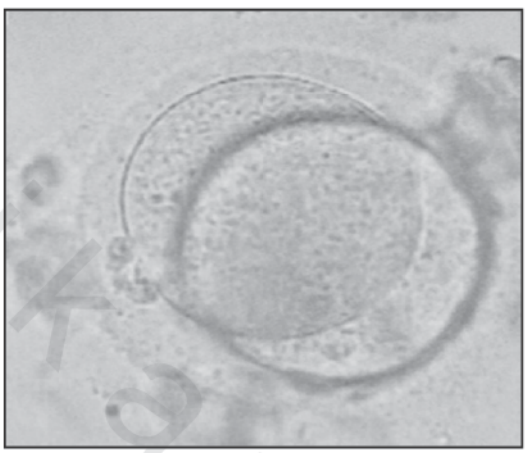


الشكل رقم (٧). بويضة بشريّة تحتوي على ثلاثة من طليعة النواة ويرمز لها بـِ (3PN). جعفر علي، ١٩٩٨

الانقسام الأول: مرحلة انقسام البويضة الملقّحة Zygote إلى خليتين (اليوم الثاني من تكّون الجنين)

تنقسم البويضة الملقّحة إلى خليتين بعد نجاح التلقيح بـِ ٢٢ إلى ٢٦ ساعة. تتوالى الانقسامات وبالتالي يتضاعف عدد الخلايا الجنينيّة أو ما يُعرف بـِانقسام الأجنّة blastomeres إلى أربعة، فثمانية ثم إلى ست عشرة خلية وهكذا. وهذه الانقسامات تحدث بشكل سريع، فما أن يأتي اليوم الخامس

من عملية التلقيح إلا ووصل عددها إلى أكثر من مائة خلية كما سنرى في الشكل رقم (٨).

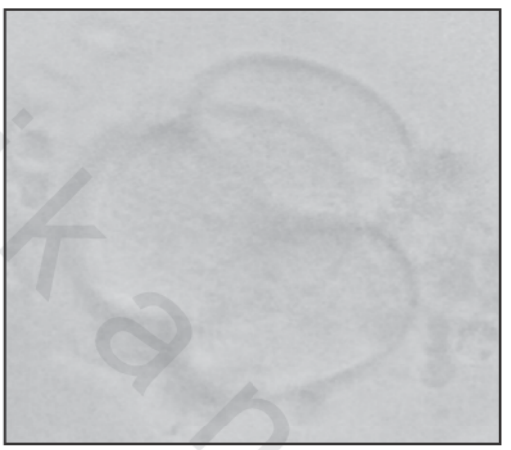


الشكل رقم (٨). الانقسام الأوّل، خلية إنسان ملقحة في مرحلة انقسامها إلى خليّتين، شامسول أ. وريـــاس م، مركـــز دامانســـارا للتلقـــيح الصـــناعي، (Shamsul A. & Riyas M, IVF Damansara, 2004)

الانقسام الثاني: مرحلة انقسام البويضة الملقّحة إلى أربع خلايا

يتوالى انقسام الخلية الملقحة خلال ٤٤ إلى ٤٨ ساعة بعد إجراء التلقيح من خليتين إلى أربع خلايا. ويتضح من الشكل رقم (٩) في الأسفل أن الخلايا الأربع متساوية في الحجم. وفي معظم الحالات التي يتم فيها استخدام التقنيات المساعدة على الإنجاب ART يتم نقل الأجنة إلى رحم الأم في مرحلة انقسامها إلى أربع أو ثماني خلايا (أي في اليوم الثاني أو الثالث بعد التلقيح) باستخدام أنبوب قسطرة دقيق جدًا ولا يتطلب التخدير في هذا

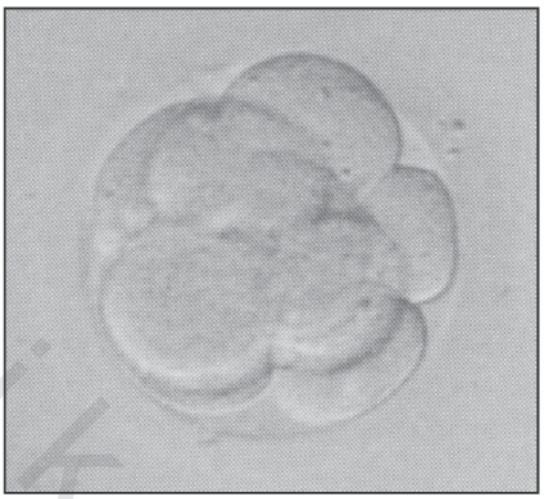
الإجراء. والجنين الذي يظهر في الشكل رقم (٩) تم زراعته في وسط خال من البروتين وهو الآن طفل جميل في العاشرة من عمره من بين ثلاثة أطفال جميعهم ذكور.



الشكل رقم (٩). الخلية الملقحة في مرحلة انقسامه إلى أربع خلايا. جعفر علي، ١٩٩٨.

الانقسام الثّالث: مرحلة انقسام الخلية الملقّحة إلى ثماني خلايا

يتوالى انقسام الخلية الملقحة من أربع إلى ثماني خلايا خلال ٦٤ إلى ٧٢ ساعة (اليوم الثالث) بعد التلقيح. ويتضح في الشكل رقم (١٠) صورة لـ ٨ خلايا ذات جودة عالية متطابقة في الشكل والحجم ويمكن رؤية عدد من الحيوانات المنوية متعلقة بالغشاء المحيط بالبويضة الملقحة، أحدها يمكن رؤيته بوضوح والذي يبدو من مكانه كأنها الساعة ٢.

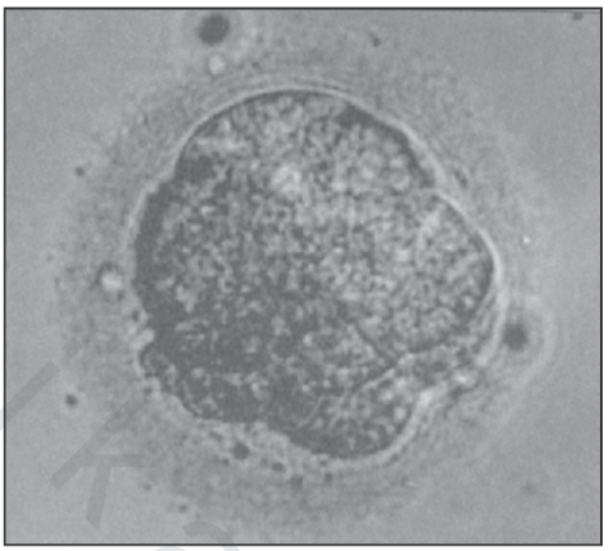


الشكل رقم (١٠). انقسام خلية إنسان ملقّحة إلى ثماني خلايا (تسمى أيضا بمرحلة التوتة؛ لأن شكل الخلايا يشبه التوتة)، جعفر علي، ١٩٩٩.

الانقسامان الرابع والخامس: مرحلة انقسام الخلية الملقّحة إلى ١٦ خلية ثم إلى ٣٢ خلية (اليوم الرابع من تكّون الجنين)

في اليوم الرابع بعد إجراء التلقيح يتوالى الانقسام من ٨ خلايا إلى ١٦ و٣٢ خلية ويطلق عليها أجنّة اليوم الرابع. الشكل رقم (١١).

obeikandl.com

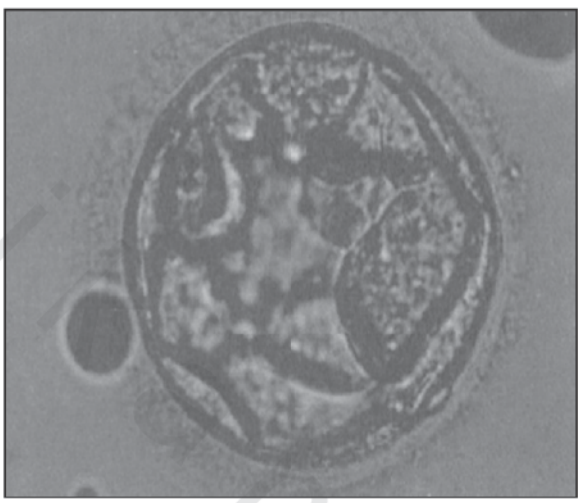


الشكل رقم (١١). انقسام خلية إنسان ملقّحة (مرحلة التوتة) إلى ٣٠ و٣٢ خليّة تقريبًا في اليوم الرابع (جعفر علي، ٢٠٠٨).

تحدث هذه الانقسامات خلال ٨٠ إلى ٨٨ ساعة و٩٦ إلى ١٠٠ ساعة بعد التلقيح حيث يستمر الانقسام وتظهر الخلايا متراصة حتى تبدو كأنها خلية واحدة. وبعد توالي هذه الانقسامات تمرّ البويضة الملقحة بتغيرات كبيرة على مستوى الخلية ويحدث تغير في شكلها أيضًا. وبانقسام الخلايا داخل البويضة الملقحة لتصل إلى ٦٢ خلية تتكون فجوة في وسط الخلايا المتراصة.

يوضح الشكل رقم (١٢) مرحلة تكّون الكيسَة الجنينية blastocyst ويوجد بالوسط تجويف مملوء بسائل يسمى بالسائل الجنيني وهذا يحدث بعد حوالي ١٠٥ إلى ١١٠ ساعة بعد التلقيح. ويزداد حجم التجويف في الوسط

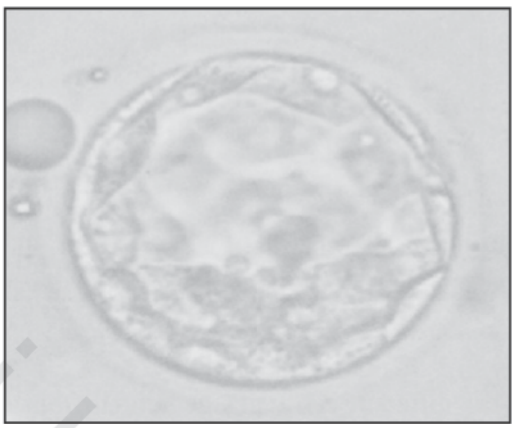
فتنتقل الخلايا على حدود الكيسَة الجنينية مصطفة بمحاذاة السطح الدّاخليّ للجدار المحيط بالجنين.



الشكل رقم (١٢). بويضة إنسان في مرحلة الكيسَةّ الجنينية المبكرة blastocyst ويوجد بها تجويف مملوء بالسّائل في وسط الخلايا. جعفر علي، ٢٠٠٨.

تمدد الكيسَة الجنينية: أجنّة اليوم الخامس

في اليوم الخامس للأجنّة تأخذ الخلايا شكل الكرة ويملأ تجويفها كمية كبيرة من السائل وهنا يطلق عليها اسم الكيسَة الجنينية (الشكل رقم ١٣) ويمكن رؤية الخلايا مصطفة بمحاذاة السطح الداخلي للغشاء المحيط بالبويضة الملقحة وتتضح بعض الخلايا من مكانها في الصورة كأنها الساعة السادسة.

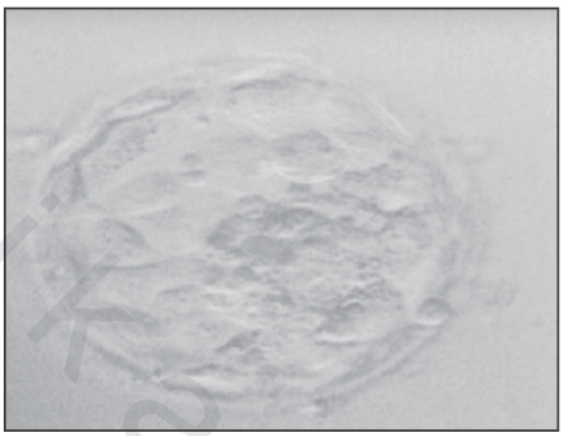


الشكل رقم (١٣). تمدد الكيسَة الجنينية blastocyst. جعفرعلي، ١٩٩٩.

تتجمع هذه الخلايا مكونة كتلة الخلية الداخلية inner cell mass وهي المسئولة عن تكوين الجنين. يتم الحصول على الخلايا الجذعية المستخدمة في تكنولوجيا الخلايا الجذعية من كتلة الخلية الداخلية كما سنتناولها في جزء لاحق في هذا الكتاب. وطبيعة كتلة الخلية الداخلية قادرة على أن تكون متعددة الفعالية وتأتي قدرتها على تكوين أي نوع من الخلايا كالخلايا العصبية وخلايا العضلات والقلب والكبد والعظام والبشرة.... إلخ.

جميع أنواع الخلايا المختلفة التي أصلها من كتلة الخلية الداخلية هي المسئولة عن تكوين الجنين. وتبدأ الكيسَة الجنينية بالتمدد بسبب تضاعف عدد الخلايا داخلها (الشكل رقم ١٤) بعد ١١٥ إلى ١٢٠ ساعة من نجاح التلقيح، وهذا التمدد يجعل بالتدريج الغشاء المحيط بالبويضة الملقحة رقيقًا. وفي بعض الحالات قد يكون من الضروري زراعة الأجنة لنقلها إلى رحم الأم في مرحلة الكيسَة الجنينية بعد فشل حصول حمل في دورات علاجية

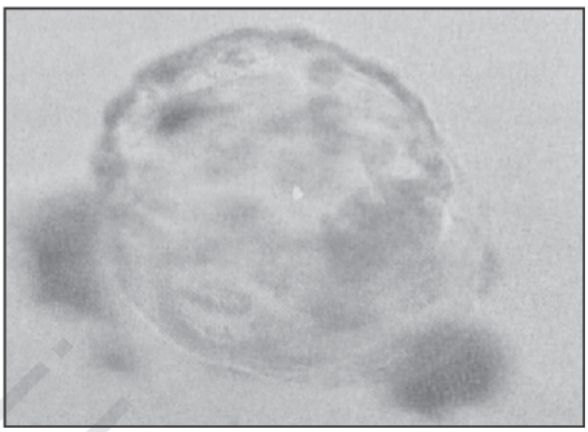
سابقة بواسطة التقنيات المساعدة على الإنجاب في اليوم الثاني أو الثالث من انقسام البويضة الملقحة.



الشكل رقم (١٤). كيسَةٌ جنينية متمددة expanded blastocysts. جعفر علي، ١٩٩٩.

تمزق الغشاء المحيط بالبويضة الملقحة zona pellucida (اليوم السادس من تكوّن الجنين):

يُولّد تمدد كيس الجنين ضغطًا على الغشاء الشفاف المحيط به فيحدث بالتالي شقّ أو تمزق بعد ١٢٥ إلى ١٣٥ ساعة من التلقيح فيتجه الجنين إلى الخارج. وتحدث عملية التمزق بالتدريج لفترة قد تستغرق عدة ساعات حتى يخرج الجنين بالكامل كما هو في الشكل رقم (١٥)، فالشق يبدو من مكانه كأنه الساعة ١٢ والجنين يتجه إلى الخارج ويبدو جزء من الغشاء الشفاف على شكل نصف حلقة في الأسفل ويتضح ذلك أكثر في الشكل رقم (١٦).



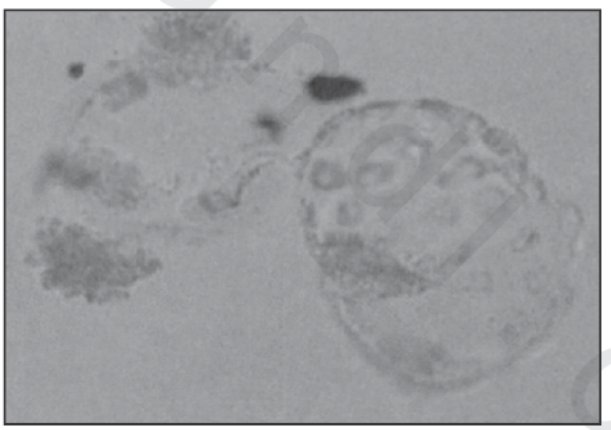
الشكل رقم (١٥). انشقاق الكيسَة الجنينية وهي صورة لبويضة ملقحة تم تجميدها في مرحلة اليوم الثاني. جعفر علي، ١٩٩٤.

في الشكل رقم (١٦) يظهر الغشاء الشفاف مفتوحًا عند وضعية الساعة الواحدة والجنين بدأ بالخروج من تلك الفتحة (يبدو في الصورة حلقة شفافة مفتوحة جزئيًا تمتد من مكانها كأنها الساعة ٤ إلى الساعة ١٠).

الشكل رقم (١٦). انشقاق الكيسَة الجنينية في مرحلة اليوم السادس. جعفر علي، ٢٠٠٨.

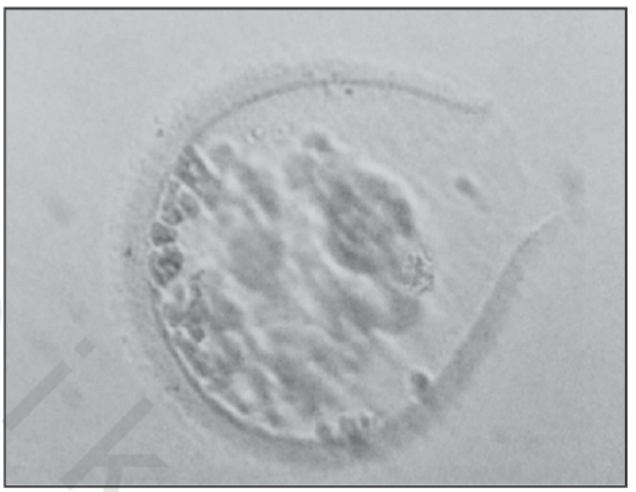
obeikandl.com

يوضّح الشكل رقم (١٧) جنيناً خرج بالكامل من الكيسَة الجنينية وهي لبويضة ملقحة تم تجميدها في مرحلة اليوم الثاني باستخدام محلول التبريد VS14 في مرحلة انقسامها إلى أربع خلايا (علي وشيلتون، ج. ريبرود. فيرتيل. ٩٩: ٤٧١-٤٧٧، ١٩٩٣) (Ali and Shelton, J. Reprod. Fertil. 1993 99:471-477). والشكلان رقما (١٥ و١٧) هما لنفس البويضة الملقحة. ويتبين في الصورة الجدار المحيط بالجنين (على الجانب الأيسر في الشكل رقم ١٧) وهو بجانب الجنين الذي خرج منه بالكامل على الجانب الأيمن وهو جاهز لغرسه في رحم الأم.



الشكل رقم (١٧). جنين خرج بالكامل من الكيسَة الجنينية وهي لبويضة ملقحة تم تجميدها في مرحلة اليوم الثاني (تم تبريدها في محلول VS14)، جعفر علي، ١٩٩٤.

والشكل رقم (١٨) هو لغشاء شفاف فارغ بعد أن خرج منه الجنين بالكامل.

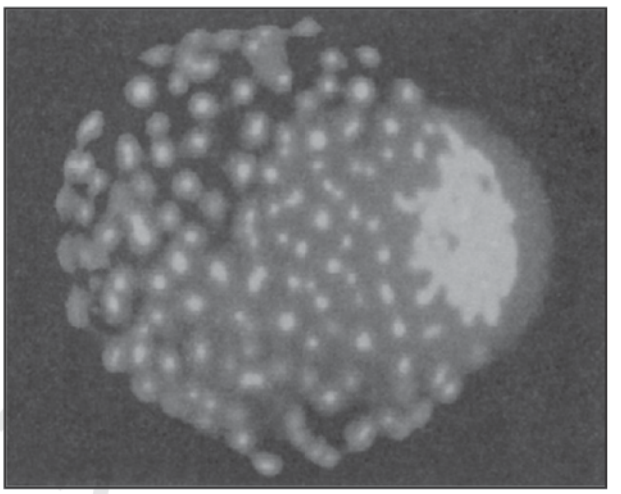


الشكل رقم (١٨). الغشاء الشفاف فارغًا بعد أن خرج منه الجنين بالكامل. جعفر علي ونايف الحربي، ٢٠٠٨.

ويتكون هذا الجنين من خلايا يتجاوز عددها ٢٠٠ خلية ويمكن التأكد من عدد الخلايا عن طريق صبغها. وفي الشكل رقم (١٩) يظهر جنين فأر تم صبغه بصبغة ضوئية. والبقع المضيئة في الشكل رقم (١٩) هي عبارة عن نواة الخلية وبالتالي يمكن أن نحدد عدد الخلايا عن طريق إحصاء عدد نويّ الخلايا.

ويظهر في الشكل رقم (١٩) تجمع كبير لخلايا في مكان واحد وتبدو كأنها الساعة الثالثة من مكانها، وهي ما يطلق عليه كتلة الخلية الداخلية كما أسلفنا ذكره سابقًا.

obeikandl.com



الشكل رقم (١٩). جنين فأر قد تحرر من الغشاء الشفاف المحيط بالجنين وتم صبغة بصبغة ضوئية. جعفر علي وجي ان شيلتون، Jaffar Ali and JN Shelton 1991.

obeikandl.com