

د. حسان حلبية

السنة الثانية

2019 / 2018

علم الجنين

علم الجنين

علم الجنين : هو العلم الذي يدرس عملية التطور بما فيها الانقسام والنمو والتميز.

المراحل العامة لعملية التطور الجنيني :

تكوين الجنين: (تكوين الاعضاء) - تكون الحميل

☒ تكون الجنين:

تشمل فترة ال 3 اسابيع الأولى من تطور الحياة الجنينية عند الانسان الفترة المعتدة بين 3- 8 اسابيع هي الفترة الأكثر حساسية لحصول التشوهات الخلوية .

☒ تكون الحميل :

من نهاية الاسبوع 8 وحتى الولادة.

☒ ظهور بقعة فاقدة للون في مقدمة الرأس :

اضطراب على المستوى الجنيني فيما يتعلق بالجنين C-Kit الخاص بتطور الخلايا الصبغية .

علم التشوهات (المسوخ) : Teratology

العلم الذي يدرس الاساس الجزيئي والخلوي لمختلف التشوهات الجنينية من حيث:

طبيعة وسبب التشوه - حساسية المكان - حساسية الزمان - نمط التشوه: (وراثي- ولادي).

#Your way to success

علم الجنين التجريبي:

وسائله:

✓ التطعيم التجريبي المبكر :

- A. إضافة خلايا جذعية إلى جنين فأر في مرحلة الارومة الكيسية .
- B. دمج خلايا جنيني فأر في مرحلة التويطة بألية تعاكس الية تشكل الاجنة الحقيقية.

✓ التطعيم النسيجي التجريبي :

- A. تطعيم أجنة من نفس النوع بخلايا لنفس المنطقة خلال مرحلة مبكرة من التطور الجنيني.
- B. زرع خلايا في مناطق غير اعتيادية في نفس الجنين .

الهندسة الجينية الجزيئية :

هدفها:

معرفة وظيفة كل جين على حدة.

التقنية:

تعديل تعبير الجنين (إيجاد علاقة بين المخزون الوراثي والملاح الشكلية).

تتضمن تقنيات تعبير الجنين :

- (1) التطفير Knock – out .
- (2) زيادة التعبير Knok – in .
- (3) إسكات الجينات RNAi .
- (4) الجينات الواسمة Repoter Gene .
- (5) المسابر الومضانية : ويكون الوسم على المستوى RNA – DNA – Protein .

الإرث الجيني :

❖ 23 زوج صبغي chromosomes

- 22 زوج صبغي جسمي.

- 1 زوج صبغي جنسي .

❖ تضم الصبغيات حوالي 35000 جين و هو ثلث العدد الذي كان متوقعاً عند البدء بمشروع تصنيف جينات الانسان .

❖ السبب نقبي فرضية : لكل بروتين جين مشفر واحد one gene - one protein .

❖ فقد وجد أنه يمكن لجين واحد أن يشفر أكثر من بروتين من خلال آليات تنظيم مختلفة .
على أكثر من مستوى :

✓ تنظيم الترجمة Translation

✓ تنظيم النسخ Transcription

التركيب الجزيئي للصبغيات :

❖ توجد الجينات بشكل معقد يدعى الكروماتين Chromatin

يتألف الكروماتين:

A. من سلسلة DNA .

B. بروتينات خاصة تدعى Histones .

وحدة التركيب الأساسية للكروماتين هي

النكليوزوم Nucleosome

و يتألف من :

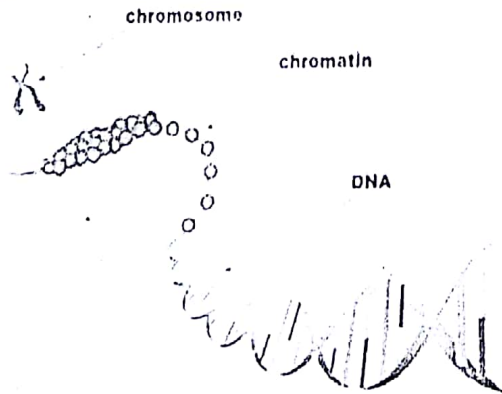
A. بروتين Histone .

B. سلسلة DNA مؤلفة من 140 حمض نوكليوتيدي .

C. سلسلة DNA رابطة .

D. بروتينات إضافية مثل H2 histones .

Chromatin



يوجد الكروماتين بشكل:

كروماتين مغاير Hetero chromatin

- بهذه الحالة يكون الكروماتين بشكل مجدل ملاف بإحكام و بالتالي غير قابل للنسخ أي حالة خامدة غير فعالة .

لحصول النسخ يجب فك التجديل عن حبيبات الهستون ليدعى الكروماتين في هذه الحالة

بالكروماتين الحقيقي Euchromatin أي الشكل الفعال للنسخ.

Exons: الأجزاء التي سيتم نسخها.

Introns: الأجزاء التي لن يتم نسخها ووظيفتها ناظمة وتضبط عملية والية نسخ ال Exons.

Promoter region: منطقة المحرض تتوضع قبل بدء الجين يقوم من خلال نطاق التنفيع باستقبال معقد النسخ لتحريض نسخ الجين الهدف .

Transcription initiation site: ثلاثية نكليوتيدية خاصة ببدء النسخ.

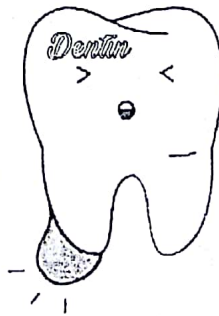
Translation initiation site: ثلاثية بدء الترجمة.

Translation termination codon: ثلاثية إنهاء الترجمة.

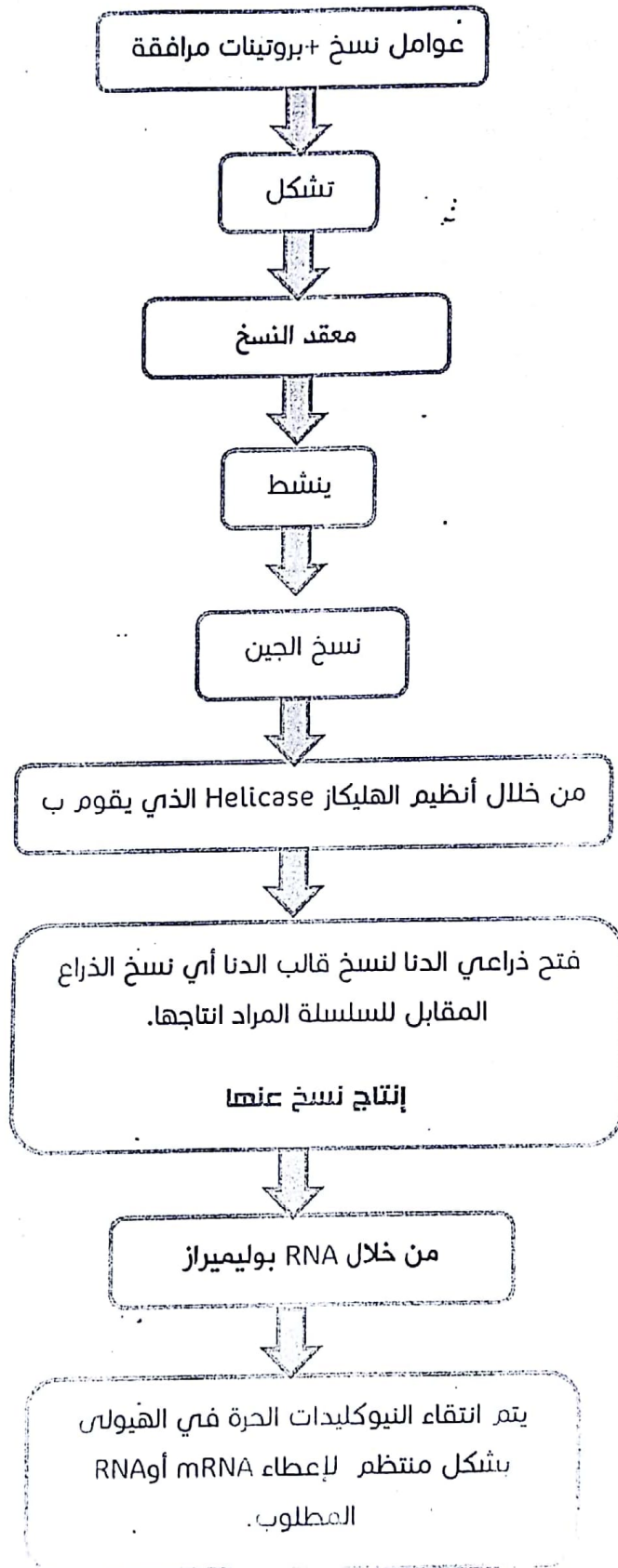
Untranslated region 5'-UTR: منطقة غير قابلة للترجمة في بداية mRNA.

"PolyA" 3'-UTR: منطقة غير قابلة للترجمة في نهاية mRNA وتساهم في استقراره .

Enhancers: منطقة تعزيز وتخصيص النسخ. مناطق ضمن الانترونات وتقوم بوظيفة ناظمة لمعدل ونوعية النسخ ومستوى تعبير الجين الخاص بكل نمط خلوي من خلال الارتباط بعوامل النسخ.



آلية النسخ الجيني:



ملاحظة

يملك معقد النسخ نطاق ارتباط ونطاق تفعيل سيرتبط إلى Promoter وإلى Enhancer المحدد ليتمكن من تنظيم معدل ونوعية النسخ المطلوبة.

تنظيم تعبير الجيني:

١- على مستوى RNA.

nRNA: سلسلة أطول من mRNA ، تتحول ل mRNA من خلال عملية قص لبعض الانترونات عند انتقاله من النواة إلى السيتوبلازما.

القص التناوبي alternative splicing : يتم بشكل تمايزي لبعض الإكسونات في mRNA لإعطاء أشكال مختلفة من البروتينات ، ويعتمد على تفعيل Enhancer محدد بكل نسيج.
نسخ العديد من الجينات في النواة ليصل عدد محدد منتقى من mRNA إلى السيتوبلازما لتتم ترجمته.

٢- على مستوى البروتين:

تحتج بعض البروتينات إلى أن تبتز cleaved لتتحرر من مواقع كابحة لتصبح فعالة وظيفيا.
تحتج بعض البروتينات إلى أن ترفق وترتبط ببروتينات أخرى لتشكيل معقد بروتيني لتصبح فعالة.

تحريض تشكل الأعضاء:

يتم من خلال الحوار المحكم بين الخلايا من خلال "التحريض" الذي يتم من خلال تأثير مجموعة من الخلايا على مجموعة أخرى مؤدية لتوجيه تطورها وتمايزها .

تدعى الخلايا مصدر الإشارة بالمحرض : Inducer .

تدعى الخلايا التي تتلقى الإشارة بالمستجيب : Responder .

تسمى القدرة على الاستجابة للمحرض بالكفاءة : competence .

تم تأسيس خطوط التوصيل بين الخلوية من خلال تفاعلات من أنماط مختلفة.

أهمها:

مجاورة التأثير

محيطية أو قريبة التأثير

ذاتية التأثير

عوامل النمو والتميز GDFs

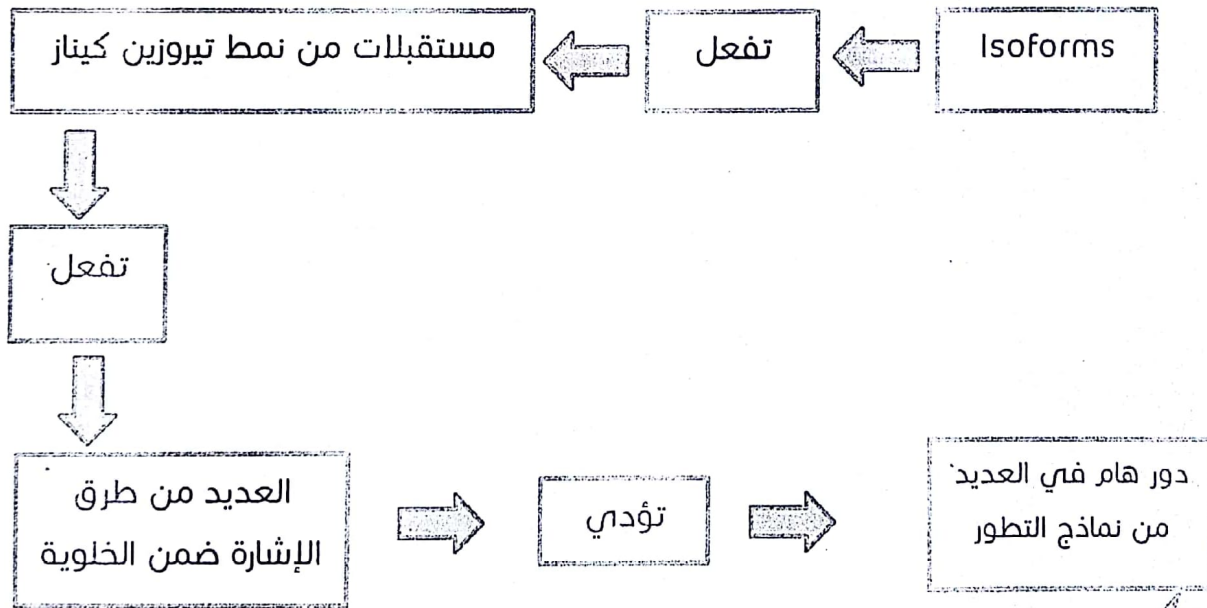
وتتضمن:

FGF	WNT	SHH	TGFB
-----	-----	-----	------

عائلة البروتينات " GDFs

FGF

تضم 24 مورثة تشفر بروتينات متناظرة Isoforms تفعل مجموعة من المستقبلات من نمط تيروزين كيناز FGFRs وهذه المستقبلات تفعل العديد من طرق الإشارة ضمن الخلوية.



A. تمايز مشتقات الطبقة المتوسطة.

B. تشكيل المحاور الاسطوانية للخلايا العصبية.

C. تشكل الاوعية الدموية.

ملاحظة

يمكن مصادفة ظاهرة المعاوضة في عائلة البروتينات FGFs حيث يمكن أن يحل أحد أفراد FGFs محل آخر في بعض الحالات ويمكن ألا يكون ممكناً.

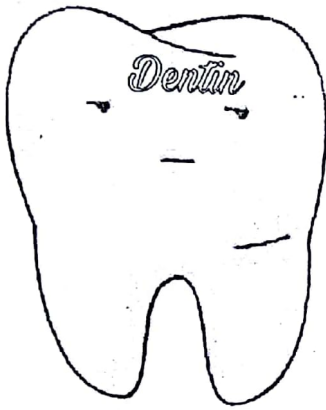
wingless related : WNT

تضم على الأقل 15 بروتيناً مختلفاً وتنتمي مستقبلات هذه العائلة إلى عائلة البروتينات.

Frizzled : تشترك هذه البروتينات نماذج مختلفة من التطور في العضوية .

مثل:

- نمو الأطراف وتطورها.
- تطور الدماغ المتوسط .
- تطور الجسيدات .
- ... تطور الجهاز البولي التناسلي.



Sonic Hedgehog: SHH

■ تنحدر من ثلاث جينات:

1. Desert .
2. Indian .
3. Sonic .

- تشترك بتطور : الأطراف _ الأنبوب العصبي _ الجسيدات _ الأمعاء .
- نمط تفعيلها غير مباشر من خلال تثبيط بروتين مثبط .
- مستقبل هذه العائلة هو البروتين patched يرتبط مع البروتين داخل الخلوي smoothened فيثبطه.

ملاحظة

تثبيط البروتين patched الذي هو مستقبل هذه العائلة يؤدي لتفعيل البروتين smoothened داخل الخلوي مما يؤدي لتغير وترجمة إشارة العائلة SHH داخل الخلية .

Transforming Growth Factor B: TGFB

عائلة واسعة تضم أكثر من 30 عضواً ويتضمن :

عائلة activin

MIF

BMBs

TGFBs

يقوم أعضاء هذه العائلة بمساهم عديدة :

1 - عائلة TGFB :

- A. تساهم بتشكيل القالب خارج الخلوي .
- B. تحريض التفرع البشري المصادف أثناء تشكل الرئة والكلية والغدد اللعابية .

2 - يشترك أعضاء عائلة BMB :

- A. تحريض تشكل العظم .
- B. تنظيم أنقسام الخلية .
- C. التموت الخلوي المبرمج .
- D. هجرة الخلية .

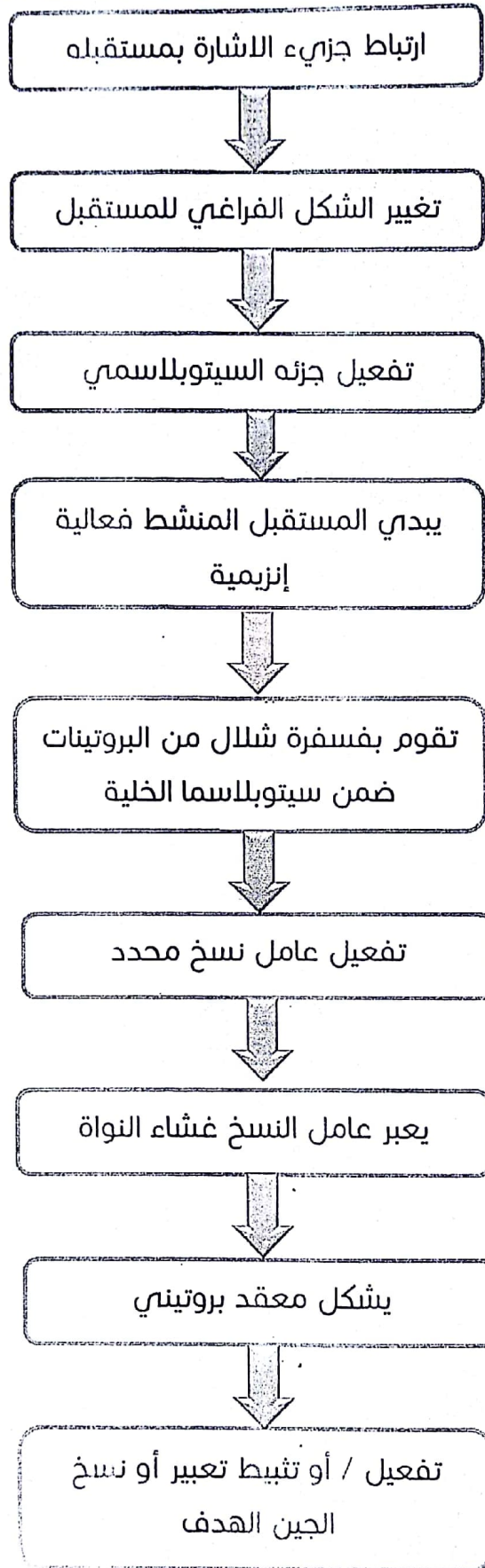
طرق تفسير الإشارة :

عبر التنفيل المباشر وغير المباشر (تنشيط فعالية بروتين المثبط).

1 - الإشارة المحيطية : يتوضع مستقبل جزئي الإشارة على الغشاء الخلوي للخلية الهدف ويتضمن:

- جزء خارج الخلية يرتبط بجزئي الإشارة .
- جزء عابر لغشاء الخلية .
- جزء داخل الخلية (سيتوبلازمي).





2- الإشارة المجاورة:

لها ثلاث آليات لنقل وتفسير الإشارة المجاورة .

○ الطريقة الأولى:

انتقال الإشارة من خلية إلى أخرى.

الآلية:

خلية محرضة تحمل جزيء إشارة وخلية أخرى تحمل المستقبل ، تقترب الخليتان من بعضهما ويرتبط جزيء الإشارة مع المستقبل ويتم التواصل الخلوي وانتقال الإشارة

مثال: طريق الإشارة (Notch) الذي يتواسط : ١- التمايز العصبي ، ٢- نشوء الأوعية الدموية ، ٣- تجزء الجسيدات .

○ الطريقة الثانية:

الخلية المحرضة تفرز جزيئات الإشارة إلى القالب خارج الخلوي الذي يقوم بدور الوسيط.

القالب خارج الخلوي يتألف من مواد مفرزة من قبل الخلايا:

A. الكولاجينات .

B. برتيوغليكان: ← كندرواتين سلفات .

← حمض الهيالورنيك .

C. الغليكوبروتينات : الفيبرونكتين واللامينين .

D. الانتغرينات : مستقبلات ترتبط جزيئات القالب خارج الخلوي إلى عناصر هيكلية، وتؤمن تفعيل تعبير الجين الهدف ، الأمر الذي يحرض هذه الخلايا على النمو أو الانقسام أو الهجرة أو التمايز (عبارة عن مستقبلات) .

○ مثال: تربط الانتغرينات الفيبرونكتين أو اللامينين مع Actin microfilaments .

تؤمن تلك المستقبلات بعد ارتباطها بالخلايا تفعيل تعبير الجين الهدف فيحرضها على الانقسام والنمو والتمايز كما في الخلايا الغضروفية التي يجب أن ترتبط بالقالب خارج الخلوي لتشكل الغضروف.

• الطريقة الثالثة :

انتقال مباشر للإشارة من خلية لأخرى عبر ما يدعى Junction Gap يتضمن بروتينات خاصة تدعى connexin تشكل هذه القنوات ،

بروتينات ال connexin: تنتظم فراغياً بشكل قناة ضمن الغشاء السيتوبلازمي للخلية ، يؤمن هذا النمط أن تعمل الخلايا بانسجام و تناغم كمجموعة واحدة.

مثال عن هذه الطريقة : تطور بشرية الأمعاء والأنبوب العصبي .

مبادئ التطور الحيوية :

ظاهرة المعاوضة : فقدان وظيفة بروتين إشارة معين تعوض عن طريق بروتين من نفس العائلة وبذلك يتم المحافظة على العمليات الحيوية النازمة لبقاء وتطور العضوية بشكل متزن ، وبذلك الاضطراب على المستوى الجنيني لن يظهر على المستوى الشكلي بفضل ظاهرة المعاوضة .

الحوار المتبادل: نمط تسلكه الخلايا باستخدام مختلف طرق تفسير الإشارة لتحقيق أفضل تنسيق مستمر ومتوازن بين الخلايا انطلاقاً من المخزون الوراثي

الساعة البيولوجية داخل الخلية : عمر الخلية وتوقيت وصول الإشارة إليها يساهم في تحديد ماهية الاستجابة ونمط التطور الخلوي.

التوزع غير المتساوي للمحتوى البروتيني لسيتوبلازما الخلية : يساهم بتحديد نمط التمايز المستقبلي للخلايا البنات عند الانقسام الخلوي ويمكن اعتباره إشارة ضمن خلوية.

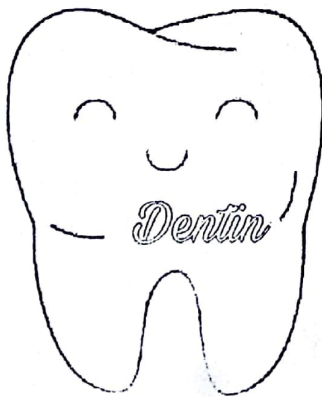
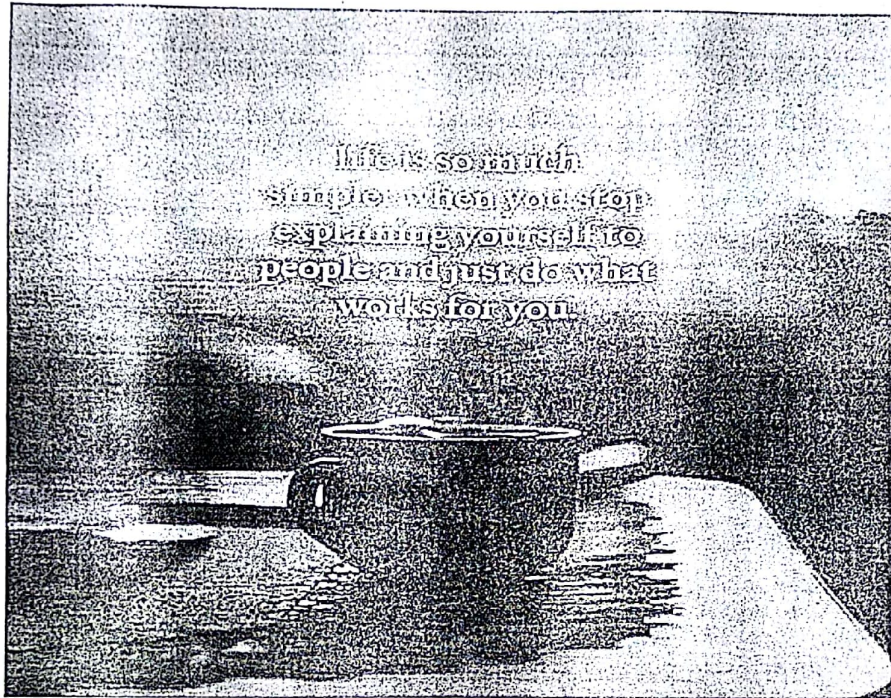
معال تركيز إشارات الخلية : وصول تراكيز متفاوتة من الإشارة يساهم في توجيه نمط التمايز المستقبلي .

التوضع الفراغي ومحصلة الإشارة: يتراوح سلوك الخلية المستقبلية المتعلق بالإشارات الموصلة إلى الخلايا : من التمثوت إلى الاستمرار بالحياة إلى الانقسام وأخيراً التمايز.

التموت الخلوي المبرمج :

مثل تطور البراعم الوجهية .

يسمح زوال الخلايا البشرية المغطية لسطوح البراعم الوجهية بحصول التحام للخلايا الميزانشيمية لهذه البراعم وبالتالي الحصول على تطور طبيعي لمكونات الوجه والفكين .



دون ملاحظتك

