نمو الحويصلات

Folliculogensis

تقع الطبقة الجرثومية على سطح المبيض على خلاف الذكر الذي تقع فيه الطلائية الجرثومية غائرة داخل الانيبة المنوية. ويعتبر المبيض بصفة عامة عضو ديناميكي حيث يستمر نمو وتطور الحويصلات المبيضة الاولية. ويمكن تقسيم الحويصلات المبيضية صورة (1) على الاساس الهستولوجي :

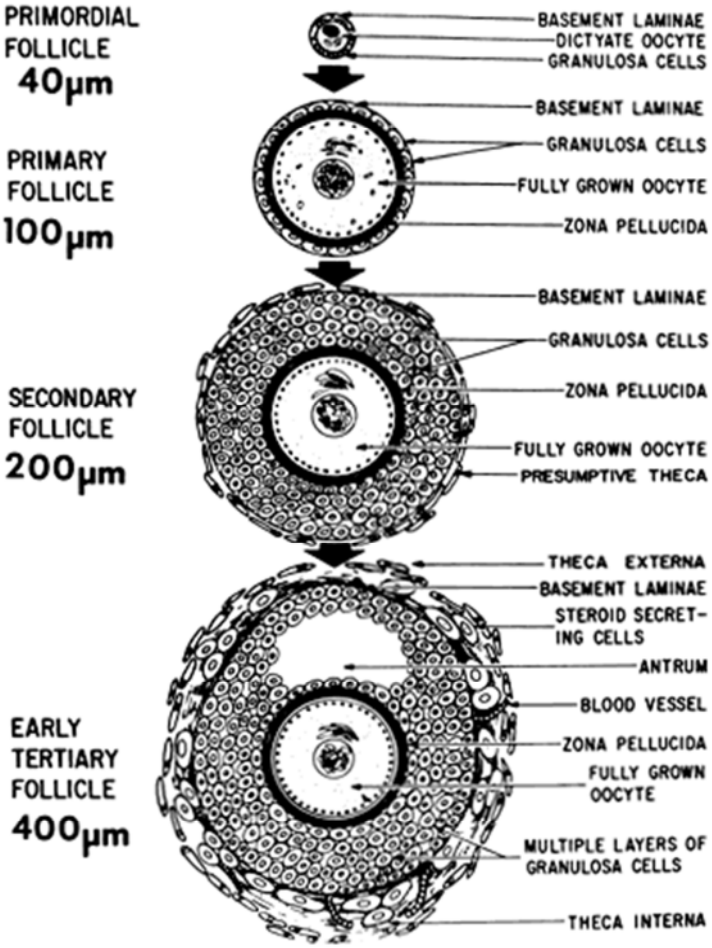
1- الحجم .

2-عدد طبقات الخلايا المحببة Granulosa cells.

3-موقع الخلية البيضية Oocyte داخل القرص البيضي Cumulus oophorus.

4-تطور الغلاف Theca.

وفيما يلي وصفا للاشكال المختلفة للحويصلات المبيضية حسب اطوار تكونها على المبيض والتي هي:



صورة (1) نمو الحويصلات المبيضية

1- الحويصلة الكامنة Primordial follicle

جميع الحويصلات الكامنة تكون حاوية على بويضة اولية صغيرة (قطرها حوالي 25 ميكرون ، 1 مايكرون = 1×10^{6}) ، الخلايا الحبيبة Granulosa cells من النوع الحرشفي على شكل طبقة واحدة ، والصفيحة القاعدية Basal lamina. متوسط قطر الحويصلة هو 29 مايكرون. بحكم احاطة الصفيحة القاعدية الحويصلة والبويضة لا يحدث اتصال مباشر مع خلايا أخرى. الحويصلات الكامنة ليس لديها

إمدادات مستقلة من الدم والاتصال مع الغدد الصمية يكون محدودا. أول علامة مرئية أن خلايا الحويصلة الكامنة تبدأ في التحول من الشكل الحرشفي إلى الشكل المكعب فتتطور الى ان تكون حاوية على 8 خلايا ثم يكتمل نموها الى 19 من الخلايا الحبيبية المكعبة.

2-الحويصلة الابتدائية Primary follicle:

وهو النوع من الحويصلات الذي يمكن تمييز في اطوار ما قبل البلوغ الجنسي . اما في الحيوانات التامة النمو فانها تكون باعداد كبيرة جدا وسطحية الموضع على المبيض وتكون على شكل طبقات عديدة تحت الغلالة البيضاء Tunica albuginea. وهي صغيرة الحجم مستديرة لها نواة حويصلية منحرفة عن وسطها كما انها عديمة الغشاء الخلوي. تتكون الحويصلات الابتدائية من واحد أو أكثر من الخلايا الحبيبية المكعبة التي يتم ترتيبها في طبقة واحدة تحيط بالبويضة. في وقت واحد مع تغيير الشكل والأنشطة الانقسامية التي ترافق التوظيف تبدأ الخلايا الحبيبية مكعبية الشكل للتعبير عن مستقبلات هرمون FSH. اذ يمكن أن تلعب أكتيفينات المنتجة من الحويصلة دورا هاما في التاثير على مستقبلات FSH بواسطة آليات autocrine/paracrine .

- **الحويصلة الثانوية** Secondary Follicle : الانتقال من المرحلة الابتدائية إلى الثانوية تتميز الحويصلة بان تكون محاطة بطبقتين من الخلايا المكعبة والعامودية ، يكون الاتصال بين البويضة الاولية والحويصلة الثانوية عبارة عن اتصال موضعي Paracrine، وفي هذه المرحلة يزداد قطر الحويصلة ليصبح حوالي 0.1 ملم، وتطور المستقبلات على اغشية الخلايا المحيطة بالحويصلة والخاصة بهرمون Follicle stimulating hormone (FSH) ، البويضة تكون محاطة بكبسولة من بوليمرات البروتين السكري تدعى بالطبقة الشفافة Zona pellucida وتبقى محيطة بالبويضة حتى بعد الاباضة وتتميز هذه الطبقة باحتوائها على انزيمات تساعد الحيمن عند اختراق البيضة. فضلا عن ذلك حدوث تمايز خلوي لطبقة السدى الى خلايا قراب داخلية theca interna وخلايا قراب خارجية theca externa محيطة بالغشاء القاعدي، مع تطور شبكة معقدة من الأوعية الدموية الشعرية بين طبقتي القراب يرافقه زيادة في حساسية في مستقبلات FSH .ومن الاحداث المهمة احاطة الاوعية الدموية بخلايا القراب لتزويدها بالمواد الغذائية والهرمونات مثل LH و FSH. في نهاية هذا الطور فان عدد طبقات الخلايا الحبيبة يكون 9 طبقات وحجم البويضة يصل الى اقصى نمو لها داخل الحويصلة التي يكون قطرها عندئذ 200 مايكرون.

الحويصلة الثلاثية Tertiary Follicle : في هذا الطور تحتوي الحويصلة على خمس وحدات هيكلية متميزة: بويضة تامة النمو محاطة بالطبقة الشفافة ، 6- 9 طبقات من الخلايا الحبيبة، غشاء قاعدي،

خلايا القراب الداخلي و خلايا القارب الخارجي. أول إشارة إلى بداية طور الحويصلة الثلاثية هو ظهور فراغ في الخلايا الحبيبية وعلى جهة واحدة من الخلية البيضية ليتطور بعدها الى تجويف او ما يدعى بالفراغ الحويصلي يتميز بتراكم السوائل بين الخلايا الحبيبية فيه .

- **الحويصلة الناضجة** Mature follicle: وتدعى ايضا بحويصلة كراف والتي هي عبارة عن جسم مستدير ذو جدار رقيق وفراغ حويصلي واسع الذي يتكون نتيجة تجمع الفراغات البينية التي تظهر بين الخلايا الحويصلية خلال طور النمو للحويصلة. مع تطور المستقبلات لهرمون FSH، وحصول تمايز للخلايا الحبيبية Granulosa cells داخل الحويصلة الى اربعة انواع الاكليل الشعاعي (التاج المشع corona radiate)الذي يحيط بالطبقة الشفافة ، والغشاء القاعدي Basement membrane المحيط بالفراغ الحويصلي والركام المبيضي. الغشاء القاعدي يفصل ما بين خلايا القراب الداخلي والخلايا الحبيبية وهو يمنع الجهاز القنوي من الدخول الى هذه الخلايا. كُلاً من خلايا القراب والحبيبية تعمل على انتاج هرمون الاستروجين (يتم انتاج الاندروجين في خلايا القراب الداخلي الى ينتشر خلال الغشاء القاعدي لتحويله الى الاستروجين من خلال انزيم الاروماتيز في الخلايا الحبيبية)، يتم انتاج هرمون البروجسترون في الخلايا الحبيبية بصورة اساسية في الجسم الاصفر.

- **السائل الحويصلي** Follicular fluid:

السائل الحويصلي يتكون بالترشيح من بلازما الدم (البلازما المحيطية) بصورة اساسية من خلال الانتقال عبر الصفيحة القاعدية ويتجمع في الفراغ الحويصلي وخلال النمو الحويصلي هناك حالة من التوازن بين البلازما الدموية والسائل الحويصلي. ويحتوي السائل الحويصلي على مركبات متخصصة مثل الستيرويدات كالاستروجينات والبروجستجينات والكوليسترول، والبروتينات الكاربوهيدارتية كالهيبارين وحامض الهاليورونيك فضلا عن ذلك يحتوي على كميات كبيرة من المركبات ذات الاهمية الفسيولوجية مماثلة لما موجود في بلازما الدم مثل البروتينات والاحماض الامينية والكاربوهيدرات والانزيمات والبروستكلاندينات $PGF_2\alpha$ و PGE_2. تطرأ على السائل الحويصلي عدة تغيرات خلال دورة الشياع والتي تساعد في احداث وظائف مهمة منها :

1- تنظيم وظيفة الخلايا الحبيبية .

2-تنشيط نمو الحويصلة.

3-المشاركة في تكوين الاستيرويدات.

4-نضج البويضة وحصول الاباضة ونقل البويضة الى قناة المبيض.

5-تهيئة المبيض لتكوين الجسم الاصفر بعد حدوث الاباضة.

6-تحفيز وتثبيط العوامل التي تساعد في تنظيم النمو الحويصلي خلال دورة التناسلية .

7-حجم السوائل المتحررة عند عملية الاباضة ايضا تعد مهمة في تنظيم الهيئة الداخلية للجهاز التناسلي لغرض تغذية الحيوانات المنوية واتمام عملة التكييف والتطورات الاولية للنمو الجنيني.

العوامل المؤثرة في الاضمحلال الحويصلي:

هناك عوامل عديدة تنظم حصول الاضمحلال للحويصلة منها :

1- العمر.

2- المرحلة من الدورة التناسلية.

3-الحمل.

4-انتاج الحليب.

5-الموازنة او النسبة بين (الاستروجين والبروجسترون) في خارج المبيض وفي داخل المبيض.

6-الناحية الوراثية.

7-التغذية.

قابلية الحويصلة المتطورة لتحرر كميات كبيرة من الاستروجين التي تحفز نمو وتخصص الخلايا الحبيبية تعد العامل الرئيسي المركزي لاستمرار تطور الحويصلة وحصول الاباضة لها وعدم اكتمال افراز الاستروجين في اي مرحلة من مراحل تطور الحويصلة يعد عامل مهم في حدوث الاضمحلال الحويصلي . ان تاثير الجسم الاصفر على الحويصلات المبيضية يعتمد على نوع الحويصلات الموجودة ومرحلة الحمل . كما ان انخفاض الحاد في قطر الحويصلات الكبيرة والحويصلات المتوسطة الحجم يعتمد بصورة اساسية على تاثير الجسم الاصفر في تقليل معدل النمو الحويصلي النامية للحويصلات التي سيحدث لها اضمحلال.

- **تكوين البويضات** (Oogenesis(Ovigenesis :

تعتبر البويضة خلية دقيقة قادة على اخصابها وبالتالي الدخول في عمليات التطور الجنيني. تعتبر الخلية التناسلية الاولية Gonocytes طلائع الكميتات الذكرية والانثوية . وتنشأ من هذه الخلية من النسيج الاندوديرمي خارج الجنين Extra-embryonic endodermal tissue والمعروف بالنسيج خارج المناسل Extragonadal. تهاجر هذه الخلايا فرضيا الى المنطقة المنسلية داخل الجنين embryonic gonadal zone Intra- حيث تتميز هناك الى خلايا امية مولدة للبويضات Oogonia أو خلايا امية مولدة للحيوانات المنوية Spermatogonia. ويتكون النسيج الطلائي الجرثومي في الانثى على شكل عناقيد . وفيه تتميز خلية واحدة من الخلايا التناسلية الاولية Gonocytes وتحولها الى خلية امية مولدة للبويضات Oogonia تحتوي على كل محتويات الخلية الاصلية مثل جهاز كولجي والميتاكوندريا والنواة الواحدة وواحد او اكثر من النويات.

تدخل الخلية الامية هذه في مرحلة التضاعف العددي Proliferation الذي يحدث قبل او بعد الولادة بوقت قصير في مبايض الجنين الذي يحتوي على مخزن فريد من نوعه لكل البويضات المستقبلية تعرف بالخلايا البيضية Oocytes.

وتتميز نمو الخلايا البيضية بالاتي :

1- استطالة السايتوبلازم نتيجة تراكم حبيبات مختلفة الاحجام من البلازم الغذائي او الصفار Yolk.

2-تطور غشاء البيضة الى المنطقة الشفافة Zona pellucida.

3-التضاعف الميتوزي للخلايا الطلائية للحويصلة المبيضية والنسيج المجاور. وقد تعمل هذه الخلايا كخلايا حاضنة Nurse cells عن طريق امدادها للخلية البيضية بالبلازم الغذائي.

وعند تمام نضج البيضة تصبح محتوية على مخزون متراكم من المواد لإمداد الجنين بمصدر للطاقة للخطوات التطورية التالية .

توجد مرحلتين لنمو الحويصلة البيضية Oocyte :

الطور الاول : يحدث نمو سريع مقرونا بتطور الحويصلة المبيضية.

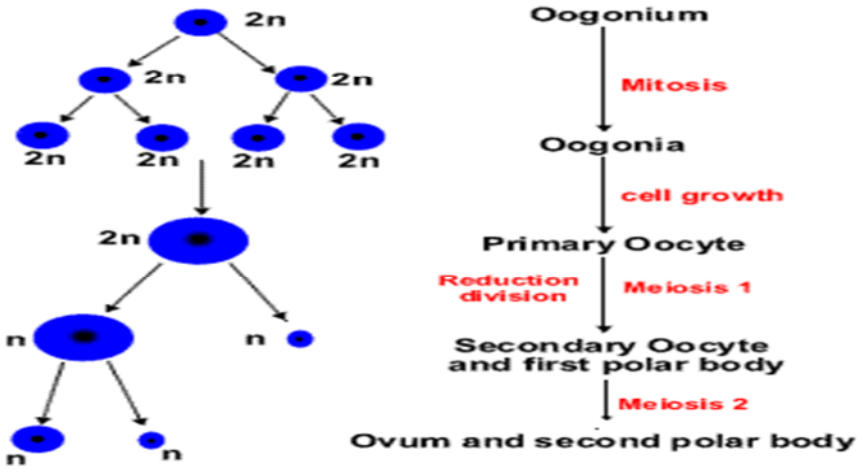
الطور الثاني : لا يحدث نمو في الحجم ولكن تبدا الحويصلة المبيضية الاستجابة لهرمونات النخامية حيث يكبر قطرها سريعا ويقتصر هذا النمو اساسا على الحويصلات التي يكون بها البيضة قد وصلت الى كامل ابعادها.

وتبدأ الخلية البيضية Oocyte في النضج اثناء الطور الاخير من نمو الحويصلة المبيضية . وتبدأ نواة الخلية البيضية التي قد تكون قد دخلت الطور التمهيدي Prophase من الانقسام الميتوزي Meiotic اثناء نمو الخلية البيضية في الاستعداد للدخول في الانقسامات الاختزالية Reductive division .

تختفي الانوية والغشاء النووي وتتكثف الكرموسومات على صورة محكمة. بعد ذلك ينقسم السنتروسوم الى سنتريولين. ثم يبدا التراكم النجمي في التكون على شكل مجموعة من الاشعاعات الخيطية توجد عن قطبي الخلية البيضية ثم تنتهي بتكوين المغزل . ويظهر الكرموسومات زوجية Diploid كمجموعة حرة من السايتوبلازم حيث يبدا انتظامها في المستوى الاستوائي من الخلية وبين المغزل . عندئذ تكون الخلية قد وصلت الى الطور الاستوائي الاول Metaphase I. تبدا الخلية البيضية الاولية Primary oocyte بعد ذلك في الانقسامين الميوزيين حيث نتج عن الانقسام الاول ظهور خليتين شقيقتين تحتوي كل واحد منها

على نصف العدد الاصلي من الكرموسومات (n) غير ان واحدة من تلك الخلايا تحتوي على كل السايتوبلازم وتسمى الخلية البيضية الثانوية أو Secondary oocyte بينما تحوي الثانية على النواة فقط وتكون صغيرة الحجم وتسمى الجسم القطبي الاول First polar body. وتنقسم الخلية البيضية الثانوية الى خلية بيضية Ootid وجسم قطبي ثاني Second polar body اثناء الانقسام الانضاجي الثاني Second maturation division ويحتوي الجسمان القطبيان على كمية قليلة من السايتوبلازم ويحتويهما المنطقة الشفافة حيث يتم تحللهما وقد ينقسم الجسم القطبي الاول. وعليه فقد تحتوي المنطقة الشفافة على واحد او اثنين او ثلاثة اجسام قطبية.

وليس من الضروري ان يتوافق الوقت الذي يحدث فيه الانقسامين الاختزاليين مع الوقت الذي يحدث فيه التبويض. وعادة ما تكون الخلية البيضية Oocyte في دور Diplotine من الدور التمهيدي الاول Prophase I عند مرحلة الخمود الجنسي Diestrus وقد تكون الخلية البيضية في طور الانقسام الميوزي اول قبل التبويض بوقت قصير. ويبدا الانقسام الثاني غير انه لا يكتمل حتى حدوث الاخصاب . وعليه يتكون الجسم القطبي الثاني والنواة الانثية الاولية Female pronuclus عند الاخصاب. وتحتوي بويضة الماشية والاغنام على جسم قطبي واحد عند التبويض . بينما تكون بويضة الفرس في الانقسام الانضاجي الاول عند التبويض. ويجدر الاشارة الى انه عند التبويض تتحرر الخلية البيضية الثانوية بينما تتحرر الخلية البيضية الاولية عند التبويض في الفرس. وتستمر الخلية البيضية في عمليات النضج حتى الاخصاب عندما تصبح زايكوت . وعليه فانه يكون من نتيجة التكوين البيضي Oogenesis بينما تعطي الخلية السبيرمية اربعة اسبيرمات (حيوانات منوية) اثناء التكوين المنوي Spermatogenesis ويوضح المخطط (1) التخطيطي خطوات تطور الخلية الجرثومية الانثوية:



المخطط (1) تطور الخلية الجرثومية الانثوية

الرتق Atresia و الانحلال Degeneration:

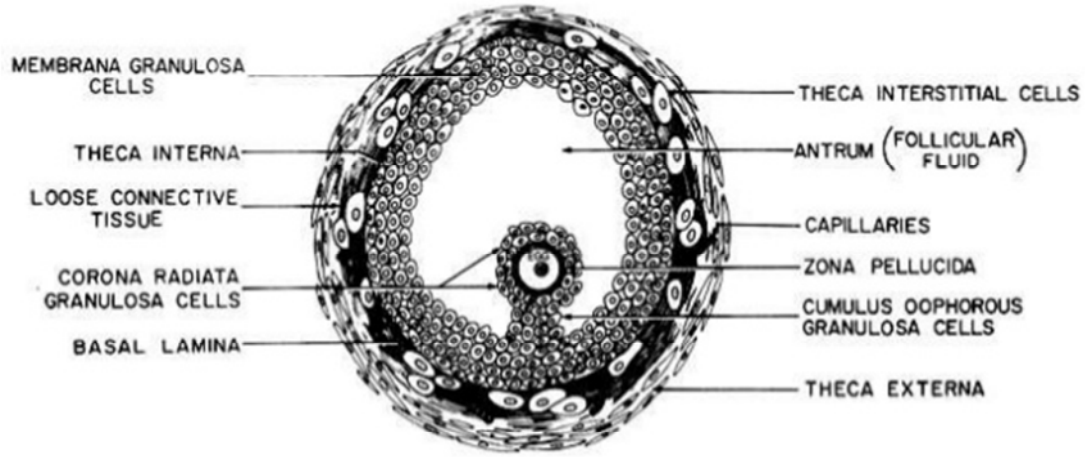
يتراوح عدد الخلايا البيضية في كلا المبيضين عند الولادة ما بين 60 - 100 الف خلية حسب جنس وسلالة الحيوان . غير ان انه لا يتطور كل هذ الخلايا الى مرحلة النضج حيث يحدث لكثير منها نمو وتطور وتبويض دون ان تصل الى مرحلة النضوج. وعليه فيحتوي كل مبيض على العديد من البويضات التي تنحل داخل الحويصلات المبيضية وبذا تفشل بالتبيض Rupture وتسمى هذه الحويصلات بالحويصلات المنحلة Atretic follicles . وتتميز الخلايا البيضية المنحلة بالتحول الى الشفافية وزيادة سمك المنطقة الشفافة و أو تجزؤ السايتوبلازم . ويتم التهامها بواسطة خلية الليف الاولية Fibrocyte بالتبلعم (الالتهام) Phagocytosis وعادة ما تختفي داخل ندبة.

تركيب البيضة Structure of ovum:

يعتمد حجم البيضة على ما تحتويه من البلازم الغذائي Deutoplasm ويتراوح قطر المح عند التبويض ما بين 80 - 200 مايكرون. وتكون في حيوانات المزرعة اقل من 185 مايكرون . وعليه فالبيضة تكون اكبر من الخلايا الجسدية ويوجد علاقة بين البيضة وحجم الخلية الجسدية للحيوان البالغ.

- **الاكليل الشعاعي** Corona radiate:

تقع البيضة صورة (2) عند احد جانبي الحويصلة المبيضية قبل الاخصاب منغمسة في كتلة صلبة من الخلايا الحبيبية تعرف بالقرص البيضي Cumulus oophorus. وعادة ما تحاط البيضة الحديثة التبويض بعدد من طبقات الخلايا المحببة تعرف بالاكليل الشعاعي. ويكون الاتصال بين البيضة والخلايا المحببة سائب نتيجة لتكوين سائل يملأ المسافات بين الخلوية في القرص البيضي . ويوجد كل من القرص والاكليل في الماشية والاغنام. وتستمر لمدة ساعات قليلة بعد التبويض. وتخترق امتدادات بروتوبلازمية من تلك الخلايا المنطقة الشفافة في اتجاهات مائلة وغير منتظمة وتتشابك مع امتدادات دقيقة (حلمات دقيقة Microvilli) توجد في الخلية البيضية نفسها.



صورة (2) حويصلة ناضجة

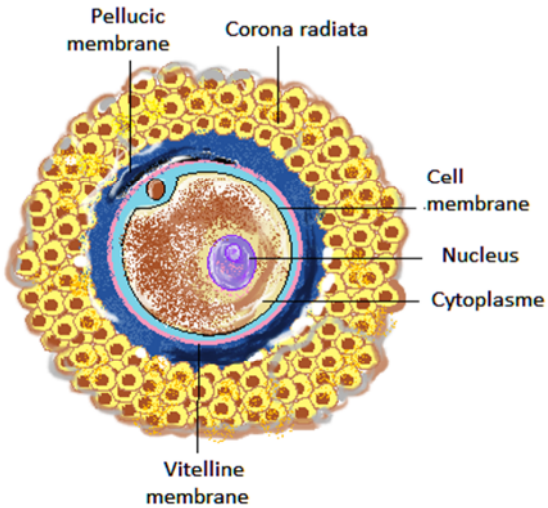
- اغلفة البيضة Ovum membranes:

للبيضة غلافان مميزان هما :

1- غلاف المح Vitelline membrane.

2- المنطقة الشفافة Zona pellucida.

ويعتبر المح تميز قشري للخلية البيضية صورة (3). ويمكن اعتباره محتويا على نفس تركيب وله نفس صفات الغشاء البلازمي من حيث الانتشار والانتقال النشط. اما المنطقة الشفافة فهي غشاء متجانس وشبه منفذ . يتكون من بروتين مزدوج او مقترن يمكن اذابته بالانزيمات المحللة للبروتين مثل التربسين والكيموتربسين . ويوجد لبيضة بعض اجناس الحيوانات غلاف اخر مثل الاغلفة التي تتراكم اثناء مرور البيضة داخل قناة المبيض والتي تفرز مواد متنوعة لحماية البيضة وتغذية الجنين داخلها. وتعتبر اغلفة البيضة هامة لحماية البيضة من الامتصاص الاختياري للمواد غير العضوية والمواد الناتجة من التغيرات الكيميائية الضعيفة التي تحدث اثناء التبويض والاخصاب والانشطار Cleavage ونمو البلاستوسيت Blastocyste.



صورة (3) اغلفة البيضة

المح Vitellus:

يشغل المح اثناء وقت التبويض معظم الحجم داخل المنطقة الشفافة وينكمش بعد التبويض حيث يتكون فراغ حول المح Previtellin بين المنطقة الشفافة وغشاء المح حيث توجد الاجسام القطبية . ويختلف شكل المح باختلاف اجناس الحيوانات نظرا لاختلاف كميات كل من الصفار وقطرات الدهن. فتكون حبيبات المح دقيقة وموزعة توزيعا منتظما في بيض الماعز والارنب . وعليه تكون معظم التغيرات الحادثة اثناء الانقسام الميوزي وعند الاخصاب في النواة واضحة تماما بينما يكون بيض الماشية والخيل مملوء بحبيبات دهنية مسببة لانكسار الضوء مما يسبب عتامة النواة عن طريق كتلة غامقة من المح . فاذا لم يتم تخصيب البيضة يتفتت المح الى العديد من الوحدات غير المتساوية الحجم تحتوي كل منها على نوية او اكثر.