



منشورات جامعة حماة

كلية طب الأسنان

علم الجنين Embryology



تأليف

الأستاذ الدكتور حسان الحلبي

رئيس قسم مداواة الأسنان

كلية طب الأسنان - جامعة حماة

مديرية الكتب والمطبوعات بجامعة حماة

طلاب السنة الثانية

2025 – 2024

كلية طب الأسنان

علم الجنين

سعر المبيع للطالب ()



منشورات جامعة حماة

كلية طب الأسنان

علم الجنين Embryology



تأليف

الأستاذ الدكتور حسان الحلبي

رئيس قسم مداواة الأسنان

كلية طب الأسنان - جامعة حماة

مديرية الكتب والمطبوعات بجامعة حماة

لطلاب السنة الثانية

2024 – 2023

كلية طب الأسنان

فهرس المحتويات

عنوان الفصل	المحتويات	رقم الصفحة
مقدمة الكتاب		9
الجنيين والمورثات		11
المقدمة	-	11
عوامل تطور علم الجنين	-	12
المخزون الوراثي عند الإنسان	-	24
تنظيم تعبير المورثة	-	29
طرق الإشارة بين الخلوية	-	34
عوامل النمو والتمايز	-	38
عوامل التمايز الخلوي الجنيني	-	42
الظواهر الشائعة للتنامي الجنيني	-	45
الخاتمة	-	49
تشكل الخلايا التناسلية		52
المقدمة	-	52
الانقسام الخلوي	-	53
الجهاز التناسلي الذكري:	-	63
تشكل النطاف	-	65
الجهاز التناسلي الأنثوي:	-	70
تشكل البيضة	-	71
الدورة المبيضية	-	77
الدورة الرحيمية	-	78
خصائص التكاثر الجنسي	-	81
الخاتمة	-	89
التكوين الجنيني المبكر العام		92
المقدمة	-	92
الأسبوع الأول للحياة الجنينية	-	94
الإلصال	-	94
التقسيم / التشطير: تشكل التويتة	-	99
مرحلة الكيسة الأربعية	-	100
الأسبوع الثاني للحياة الجنينية	-	101
التعشيش	-	101

105	- القرص الجنيني ثنائي الأدمة	
108	- الأسبوع الثالث للحياة الجنينية	
108	- المعيدة: نشوء الأدمة الجنينية الثلاث	
108	- الخط البدئي	
110	- الحبل الظاهري	
112	- الأنابيب العصبي	
117	- الحمل المتعدد	
122	- ملحقات الجنين: الأجهزة الداعمة للحياة الجنينية	
134	- الخاتمة	
136	- المقدمة	الخلايا الجذعية والتمايز
137	- الاستقطاب الجنيني	- خلايا العرف العصبي نموذجاً
139	- السمات العامة لتطور الخلايا الجذعية	
144	- أنماط الخلايا الجذعية	
148	- تطور خلايا العرف العصبي	
148	- تحصيص الصفيحة والحواف العصبية.	
150	- تحريض نشوء خلايا العرف العصبي.	
152	- هجرة خلايا العرف العصبي	
158	- تمايز خلايا العرف العصبي	
160	- اضطراب تطور خلايا العرف العصبي	
165	- الخاتمة	
167	- المقدمة	التطور الجنيني للرأس والعنق
169	- التنظيم الجزيئي لتطور الرأس والعنق	
172	- تطور الأقواس البدعومية	
178	- تطور الحبوب البدعومية	
182	- تطور الأنلام البدعومية	
185	- تطور الغدة الدرقية	
187	- تطور اللسان	
191	- تطور الوجه	
193	- الأنف والتجاويف الأنفية	
196	- الشفاه	

197	- القطاع الفكي العلوي البيفي	
197	- تطور الحنك الثانوي	
201	- تطور أعصاب وأوعية وعضلات الرأس	
209	- تطور الحجمة	
218	- الخاتمة	
220	المقدمة	تطور الأسنان
221	- أنماط أسنان الفقاريات	
225	- القدرة المولدة للسن	
228	- الآلية الحزبية الناظمة لنشوء الأسنان	
233	- مراحل التطور النسيجية لنتاج السن	
246	- تروية وتعصيب براعم الأسنان	
248	- تشكل جذور الأسنان	
251	- تشكل النسج حول السنية	
254	- تشكل الأسنان الدائمة	
256	- بزوغ الأسنان	
261	- الاضطرابات الخلقية للأسنان	
261	- اضطرابات عدد الأسنان	
266	- اضطرابات حجوم الأسنان	
269	- اضطرابات أشكال الأسنان	
277	- اضطرابات بنية الأسنان	
285	- اضطرابات لون الأسنان	
287	- اضطرابات توضع الأسنان	
288	- اضطرابات بزوغ وسقوط الأسنان	
292	- الخاتمة	
293	الاختصارات	
295	المصطلحات	
323	المراجع	

مقدمة الكتاب

بعد العمل لسنوات عدة في حقل البيولوجيا الجزيئية والتنامي الجنيني، وخاصة ما يتعلق بالمركب القحفى الوجهي السيني، وبعد نشر أبحاث عدة في هذا المجال، وبعد مضي قرابة عقدين في تدريس مقرر علم الجنين لطلاب طب الأسنان، قد آن الأوان لظهور أول كتاب جامعي في علم الجنين مخصص لهذه الشريحة من الطلاب في جامعة حماة.

طرأ على علم الجنين تطورات جوهرية لم تكن وليدة المصادفة، بل ثمرة تضافر اكتشافات متتسارعة في مختلف العلوم الحيوية الأساسية والسريرية التطبيقية، خصوصاً ما تعلق منها بتحليل المخزون الوراثي عند الإنسان وتصنيف الاضطرابات المرضية وتطور تقنيات البيولوجيا الجزيئية والهندسة الوراثية والتعديل الجيني والتعدد النسيجي.

يتضمن هذا الكتاب فصولاً تسمح لطالب طب الأسنان بتناول علم الجنين منهجية علمية مبسطة. فقد تم تخصيص الفصل الأول ليكون تمهيدياً وشاملاً، حيث تم تسليط الضوء على عوامل تطور علم الجنين وأالية التعبير المورثي وأنماط الإشارة بين الخلوية لأنها تعد حجر الأساس لآليات التنامي الجنيني. تناولت الفصول اللاحقة التنامي الجنيني المبكر انطلاقاً من تشكل الأعراض الذكرية والأثنوية حتى نشوء الأدمة الجنينية الثلاث وبدء تشكل الأعضاء. تم بعدها، التزاماً بمفردات المقرر، تناول سمات وأنماط الخلايا الجذعية عموماً، ثم التركيز على مراحل التطور الجنيني لخلايا العرف العصبي بوصفها نموذجاً فريداً للخلايا الجذعية، يستند إلى طرق إشارة متنوعة، ويتحدى منه طيف واسع من الأنماط الخلوية المتخصصة، التي تسهم في تشكل العديد من الأعضاء لدى الإنسان. تم بعد ذلك تناول التطور الجنيني للأقواس والجيوب والأثalam البلعومية والأعضاء والبني المتحدرة منها، لاسيما الوجه والفكين، بينما اختص الفصل الأخير باستعراض آلية نشوء الأسنان ومراحل تطورها من الناحية الجزيئية والنسوية، تلاه استعراض أنماط الاضطرابات التطورية الخاصة بتشكل الأسنان بالتفصيل.

اعتمدت هذه المنهجية الموجهة، التي ربطت العلوم الحيوية الأساسية بالعلوم التطبيقية الطبية العامة والسنوية، في سبيل فهم آليات التطور الجنينية الطبيعية والمرضية، وتعزيز الميل نحو التقصي والبحث العلمي لدى طلاب طب الأسنان، فهي الشريحة المستهدفة لهذا الكتاب بالدرجة الأولى.

لا يمكن لأي عمل أن يكون كاملاً، فإن أصبحت فب توفيق من الله وعونه، وإن قصرت أو أخطأت فحسبي شرف المبادرة ونبلي المهدف. آمل أن أكون قد أسمحت في وضع لبنة إضافية في صرح البناء العلمي الراسخ، الذي نتوق إلى تحقيقه لطلابنا كافة والله من وراء القصد.

حسان الحلبي

الفصل الأول

الجنين والمورثات **Embryo and Genes**

1- مقدمة

2- عوامل تطور علم الجنين

3- المخزون الوراثي عند الإنسان

4- تنظيم تعبير المورثة

5- طرق الإشارة بين الخلوية

6- عوامل النمو والتمايز

7- عوامل التمايز الخلوي الجنيني

8- الظواهر الشائعة للتنامي الجنيني

9- الخاتمة

1- مقدمة

علم الجنين Embryology عند الإنسان، هو العلم الذي يعني بآليات التطور الحيوية للجنين خلال المرحلة الرحمية، وتشمل كل ما يتعلق بالانقسام والنمو والتمايز الخلوي، ابتداءً من الخلية الأم وهي البيضة الملقحة Zygote، حتى التشكيل الكامل للعضوية خلال فترة 9 أشهر (الشكل 1-1).

يعتمد نشوء الجنين على آليات تطور نوعية على المستوى الجزيئي والخلوي والنسريجي، تسهم في تشكيل عضوية بالغة التعقيد والتخصص بشكل تدريجي، على نحو محكم ومتناق ومتسلسل فراغياً خلال توقيت محدد. يستند علم الجنين إلى مختلف العلوم الحيوية الأساسية، متضمنة علوم الحياة والخلية، والنسج والتشريح الوصفي والمرضي، والكيمياء الحيوية والعضوية، إضافة إلى علوم التقانة الحيوية.



الشكل (1-1): البيضة الملقحة (في الأعلى)، أساس الجنين كامل التشكيل بعد مرور 9 أشهر من الحياة الرحمية.

الأهمية السريرية

انعكاس التطور الجوهري في فهم مبادئ وآليات التنامي الجنيني إيجاباً على المستوى السريري، إذ ساهم في:

- تأمين المعرفة العلمية الالزمة لتطوير تقنيات التشخيص وال關注ة والرعاية قبل الولادة Prenatal Diagnosis.
- معرفة أسباب وتمييز أنماط العيوب الخلقية، والعمل على الحد من حدوثها وانتشارها.
- تطوير طرائق علاجية مبكرة غير اجتياحية، أكثر كفاءة وأقل عدائية، بالاعتماد على خصائص الخلايا الجذعية والتحدد النسريجي الموجه، بدلاً من التندب النسريجي التلقائي.

2- عوامل تطور علم الجنين

انطلاقاً من الحاجة الماسة لمعرفة أسباب وآليات التنامي الجنيني السوية والمعيبة، فقد تطور علم الجنين على نحو متتسارع

نتيجة تضافر عدة عوامل، من أهمها:

- تطور وسائل الفحص والمراقبة والمتابعة المستمرة، السريرية والشعاعية والمخبرية.
- تطور تقنيات التقطيع المجهرى الدقيقة Micro-dissection، فقد حصل تقدم هائل في تقنيات التقطيع المجهرى الخلوية والنسيجية، فمثلاً يمكن استخدام التقطيع المجهرى بواسطة الليزر للحصول على نطاقات ومقاطع غاية في الدقة والتحديد الخلوي والنسيجي الفراغي في توقيت تطوري محدد (الشكل 2-1).



الشكل (2-1): (A-C): التقطيع المجهرى النسيجي باستخدام شعاع الليزر لمنطقة حدية السن قيد التطور، (D): استخدام الرحلان الكهربائي لتحديد تعبير المورثات الفعالة في هذا القطاع النسيجي دون سواه.

- الفهم العميق لآليات التجدد النسيجي، المعتمد على خصائص الخلايا الجذعية، وآليات تمايزها الجزيئية.
- التطور الكبير في علوم التقانة الحيوية، التي فتحت آفاق الهندسة الوراثية الجزيئية، والتجدد النسيجي الموجة.
- مقارنة التنامي الجنيني بين أنواع الأحياء المختلفة، الأمر الذي أسهم بإدراك أكثر عمقاً لهوية وآلية عمل المورثات المسؤولة عن المراحل المبكرة غير المتخصصة والمراحل المتقدمة المتخصصة لتنامي الجنين (الشكل 3-1)



الشكل (3-1): أدى الاضطراب على المستوى المورثي لتطور الخلايا الصباغية Genotype، إلى اضطراب على المستوى الشكلي Phenotype، تمثل بظهور بقعة فاقعة اللون في جبهة الفأر. تظهر السمة نفسها عند الإنسان في متلازمة Waardenburg (الشكل 22-4).

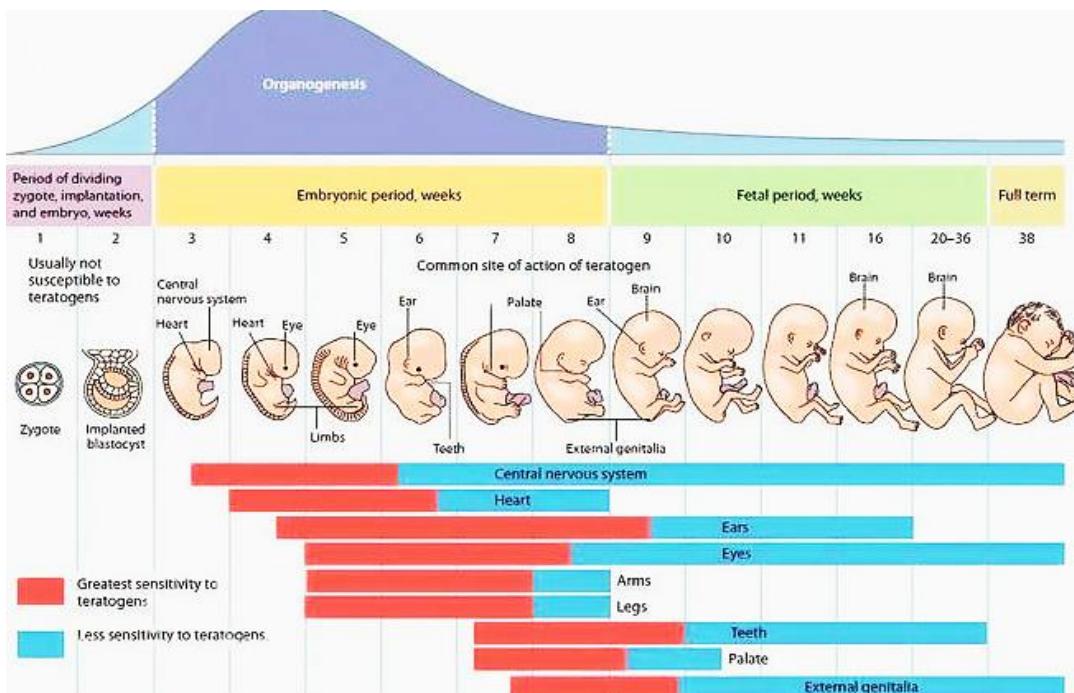
- نشوء بنوك المعلومات الطبية الحيوية المتنوعة المتخصصة، مثل (OMIM)، التي أسهمت في استقصاء العيوب والتشوهات الولادية، وتصنيفها ومقارنتها بالحالات الطبيعية بشكل منهجي، الأمر الذي أسهم في تعميق إدراكنا لأنماط وآليات التنامي الجنيني المعيبة، مقارنة بالتنامي الجنيني الطبيعي.

هذا التطور في علم الجنين أفرز بعض العلوم التجريبية، التي أسهمت وتساهم بفعالية في ترسیخ فهمنا لآليات التنامي الجنينية، من أهمها: علم التشوهات، علم الجنين التجريبي، علم الهندسة الوراثية - الجزئية.

2-1-2- علم التشوهات - علم المسوخ Teratology

العلم الذي يدرس الأساس الجنيني والخلوي والنسيجي لمختلف التشوهات الجنينية من حيث (الشكل 4-1):

- طبيعة العامل المشوّه Teratogen: مثل الأدوية، الكحول، التدخين، نقص التغذية، الإشعاع وغير ذلك.
- حساسية التوقيت للتشوه: فترة تطورية محددة تتسم بالاستجابة لتأثير العامل المشوّه.
- حساسية المنطقية التطورية للتشوه: استجابة مناطق تطورية محددة لتأثير العامل المشوّه.
- سمات التشوه: نمط وطبيعة تشوّه الجنين، فيما إذا كان خلقياً أو وراثياً، شكلياً أو وظيفياً.



الشكل (4-1): يبين ارتفاع الحساسية تجاه العوامل المشوّهة خلال بدء فترة نشـكـل الأـعـضـاء Organogenesis

الاضطراب - التشوه الخلقي Congenital Disorder - Malformation

يلاحظ عند ولادة الطفل، ويمكن تبسيط سماته بما يلي:

- عوامل الخطورة: الأمراض الإنترانية والفيروسية، السموم، الأدوية، الكحول، التدخين، العوز الغذائي.
- لا ينتقل هذا التشوه من الآباء إلى الأبناء، إلا أن الانتقال وارد في الحالات الشديدة.
- ينجم عن اضطراب في تنفيذ التعليمات الوراثية، المتعلقة بسلوك خلوي محدد مثل الانقسام أو المجرة أو غير ذلك. قد تكون العوامل السببية شديدة ومستمرة ومتآزرة بحيث يمتد تأثيرها إلى المورثة أو الجزء الصبغي الخاص بالمنطقة المشوهة في الجنين، فيغدو الاضطراب عندها صفة وراثية.
- الأمثلة: تشوهات الأطراف (الشكل 1-5/A-D)، شقوق الشفة وقبة الحنك (الشكل 1-5/E)، تشوهات القلب، تشوهات الأنابيب العصبي.



الشكل (1-5): بعض أشكال العيوب الخلقية غير الوراثية.

التشوه - الاضطراب الوراثي Genetic Disorder - Hereditary Malformation

يلاحظ عند ولادة الطفل، أو بعد مرور فترة قصيرة من الولادة، ويمكن أن يظهر في مرحلة متأخرة:

- المسببات: المورثات الطافرة، أو الأجزاء الصبغية غير الطبيعية أو العدد الصبغي غير الطبيعي زيادة أو نقصاناً.
- يؤدي هذا الاضطراب الوراثي **Genotype** إلى اضطراب شكلي **Phenotype** -أو وظيفي بدرجات مختلفة.
- ينتقل التشوه من الآباء إلى الأبناء تبعاً لقوة وسيطرة المورثة/المورثات الطافرة، ضمن الأجزاء الصبغية المتغيرة.
- الأمثلة: داء السكري Diabetes، فقر الدم المنجلي Sickle cell anemia، المهاق Albinism، الناعور Hemophilia.

2-2- علم الجنين التجاري Experimental Embryology

الهدف: تحديد السلالات الخلوية الأم، التي نشأت منها أعضاء الجنين المختلفة.

الوسيلة: متابعة نجاح تطور أنماط الخلايا الأرومية المختلفة، خلال نشوء وتشكل أعضاء الجنين، باستخدام وسائل مخبرية متفاوتة من حيث البساطة والدقة والموثوقية:

1- المجهر الضوئي: يفيد في مراقبة تطور الخلايا الصباغية في الأجنحة الشفافة.

2- الأصبغة الحيوية: تفيد في تلوين مجموعة من الخلايا الحية في منطقة محددة عند بعض الأجنحة، مثل جنين الضفدع، ثم متابعة نجاح تطورها (الانقسام - المجرة)، عبر الرؤية المباشرة خلال فترة زمنية معينة، باستخدام ملون BrdU مثلاً.

3- الوسم Marking الخلوي - النسيجي:

استخدام مجموعة من أجنحة الفأر أو الدجاج مثلاً بنفس العمر التطوري، ثم التضحية بجنين واحد يومياً، حتى انتهاء فترة التنامي الجنيني، لإجراء مقاطع نسيجية لمنطقة تطورية محددة، مثل القوس البلعومي الأول، بهدف متابعة سمات ومراحل تطور التراكيب والأعضاء المتحدرة من هذا القوس، من خلال متابعة أنماط تعبير المورثات الفعالة الموسومة على مستوى سلاسل الرنا الرسول أو البروتينات. يتم الوسم بالاعتماد على التقانات الحيوية الجزيئية.

التقانات الحيوية الجزيئية

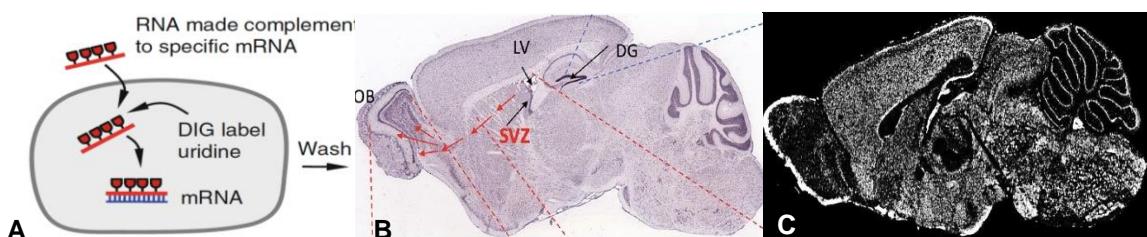
أكثرها شيوعاً: التهجين الموضعي، الوسم المناعي الكيميائي الخلوي/النسيجي، التهجين الموضعي الورمسي.

التهجين الموضعي *In Situ Hybridization* (ISH): يتم وفق المراحل التالية (الشكل 6-1):

- تصنيع مسبار Probe وحيد السلسلة Single Stranded موافق لمنطقة محددة لسلسلة الرنا الرسول مورثة معينة

- تطبيق هذا المسبار على مقاطع نسيجية لأجنة بأعمار محددة، باستخدام "بروتوكول" يسمح بارتباط هذا المسبار بسلسلة الرنا الرسول المواقفة.

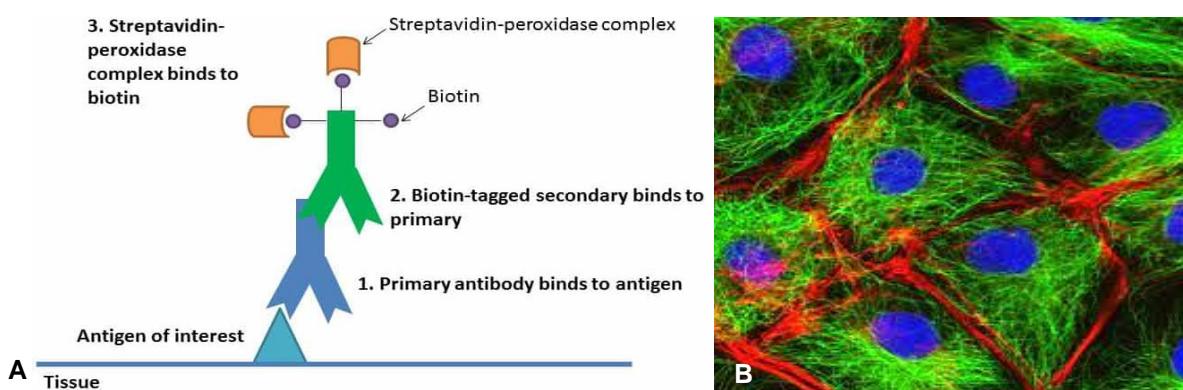
- مراقبة نمط تعبير المورثة - نموذج انتشار الرنا الرسول إذ يكون المسبار مرئياً، نظراً لتضمنه نوكليوتيدات مشعة أو قابلة للتلوين، ما يمكن أن يسهم في فهم آلية الضبط الجزيئية لمنطقة المدروسة.



الشكل (6-1): تقنية التهجين الموضعي **ISH** باستخدام مسبار سلسلة الرنا لمورثة ما (A)، لمراقبة نمط تعبيرها في دماغ جنين الفأر بعمر محدد، باستخدام مسبار قابل للتلوين (B)، أو مسبار مشع (C).

اللوسم المناعي الكيميائي الخلوي أو النسيجي Immunohistochemistry

يتم وفقاً لمبدأ التفاعل ضد - مستضد **Antigen-Antibody**, حيث يعد البروتين المدروس ضد (الشكل 1-7/A). تساهم هذه التقنية في معرفة نمط توزع البروتين/البروتينات الخاصة بمورثة محددة. يمكن استخدام المستضادات الومضانية، ومتابعة نمط توزع أكثر من بروتين بآن واحد من خلال استخدام مستضادات بألوان ومضانة مختلفة (الشكل 1-7/B).

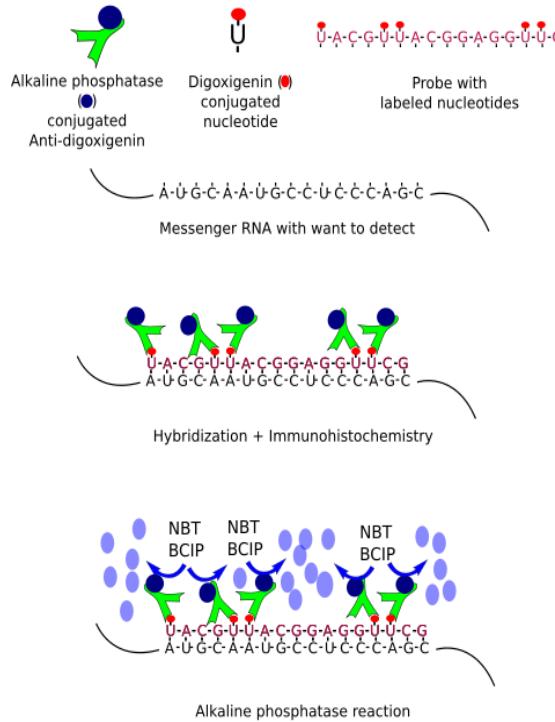


الشكل (1-7): (A): اللوسم المناعي الكيميائي باستخدام مبدأ التفاعل ضد - مستضد، (B): اللوسم المناعي الكيميائي الخلوي باستخدام مستضادات بألوان ومضانة مختلفة، لمتابعة نمط توزع أكثر من بروتين بآن واحد.

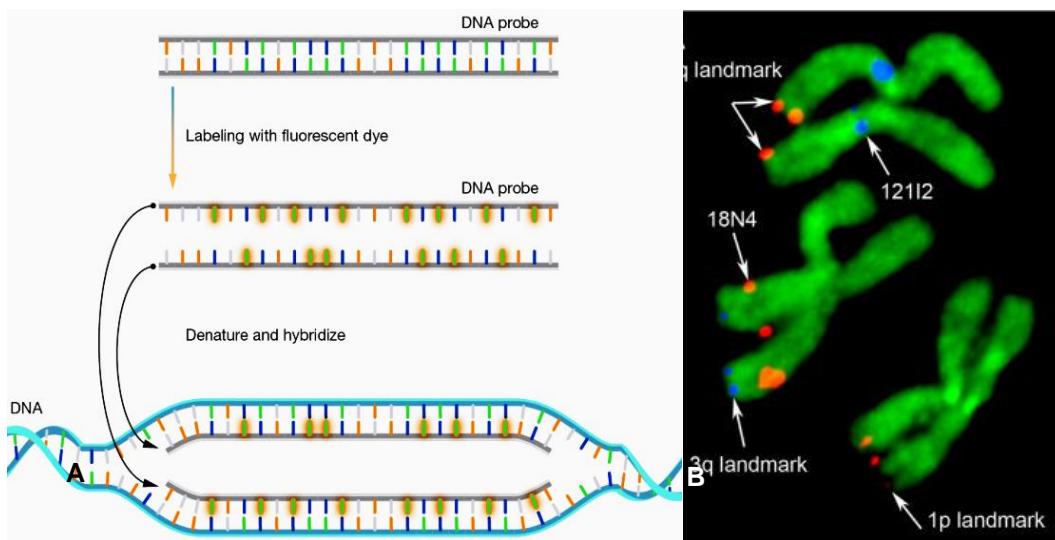
التهجين الموضعي الومضاني (FISH) Fluorescent *In Situ* Hybridization

تقنية هجينة مهمة جداً، يتم فيها تصنيع مسبار وحيد السلسلة موافق لمنطقة محددة من سلسلة الرنا الرسول لمتابعة نمط تعبير المورثة على المستوى الخلوي أو النسيجي (الشكل 1-8). يمكن تصنيع مسبار ثانوي السلسلة **Double Stranded** موافق لمنطقة محددة لسلسلة الدنا لمورثة ما، لتحديد تواجدها على صبغى محدد، ومعرفة كونها طافرةً أو طبيعية (الشكل 1-9/A).

تعتمد هذه التقنية على استخدام المستضدات الومضانية، وحيدة أو متعددة الأنماط، بشكل مباشر أو غير مباشر، مع تضخيم الإشارة أو بدونه. يمكن متابعة نمط تعبير أكثر من مورثة بآن واحد، من خلال استخدام مستضدات بألوان ومضانية مختلفة (الشكل 1-9/B).



الشكل (8-1): مراحل التهجين الموضعي الومضاني FISH باستخدام مسبار وحيد السلسلة انطلاقاً من سلسلة الرنا الرسول.



الشكل (9-1): استخدام التهجين الموضعي الومضاني، باستخدام مسبار دنا ثانوي السلسلة (A)، لتحديد تموير المورثة على الصبغي (B)

4- تشكيل كائنات وسيطة - مسخ *Chimeras*

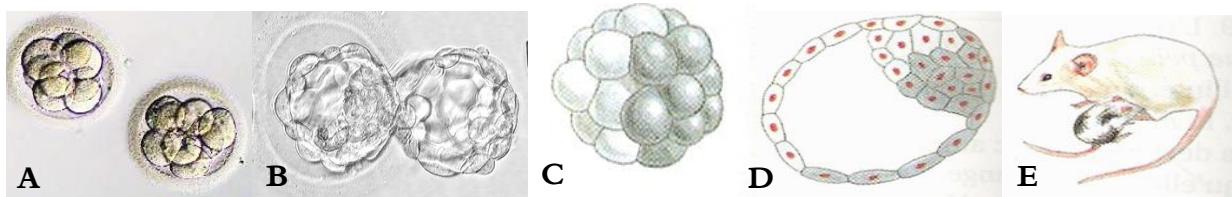
أحد أهم المتعطفات في مجال علم الجنين التجريبي، حيث تم إدراك أهمية الإشارات أو الحوار بين الخلايا، لتحقيق تنامي جنيني متناسق ومتوازن ومتسلسل ثلاثي الأبعاد، مرتبط بتوقيت زمني محدد. يمكن تحقيق ذلك من خلال التطعيم التجريبي الخلوي المبكر، أو التطعيم التجريبي النسيجي المتأخر نسبياً عند الجنين.

التطعيم التجريبي الخلوي المبكر Early Ectopic Grafting

يمكن أن يتم بأكثر من تقنية وخلال مراحل تنامي جنيني مبكر ومتباوت:

مرحلة التويتة Morula: تتم من خلال دمج خلايا جنيني فأر (ملون-أبيض) في مرحلة التويتة، بآلية تعاكس تشكيل الأجنحة الحقيقية، وذلك وفق المراحل التالية (الشكل 10-1):

- إزالة الغشاء الخارجي لكل جنين، بالاعتماد على فعل بعض الأنزيمات الحالة.
- جعل الأجنحة بوضعية التماس، بدرجة حرارة معينة، تسمح باندماج الكتلتين الخلويتين معاً.
- تأمين شروط الزرع الخلوي *In vitro* الملائمة لاستمرار تنامي الكتلة الجنينية المجنحة لبلوغ مرحلة الكيسة الأريمية
- زرع الكيسة الأريمية المجنحة ضمن رحم أنثى فأر، مهياً هرمونياً، ليحصل التعشيش محاكاةً للحمل الطبيعي
- سيكون للفأر الجنين 4 آباء، سيحمل صفاتهم الموروثة، دون أن يحمل صفات الفأر الأم الحامل.

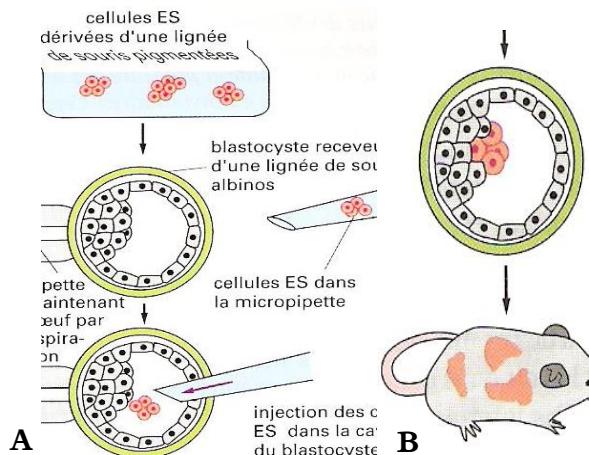


الشكل (10-1): يؤدي الاندماج المحرض لخلايا جنيني فأر في مرحلة التويتة، ومن ثم تطورها مخبرياً حتى مرحلة الكيسة الأريمية، ومن ثم زراعتها في رحم أنثى فأر مهياً هرمونياً، إلى ولادة فأر هجين.

مرحلة الكيسة الأريمية Blastocyst: تتم وفق المراحل التالية (الشكل 11-1):

- الزرع المخبري لخلايا جذعية جنينية ES (Embryonic Stem Cells)، متعددة من الكتلة الخلوية الداخلية للكيسة الأريمية، لجنين فأر ملون مثلاً، ثم حقنها ضمن الكيسة الأريمية، لجنين فأر أبيض مثلاً.

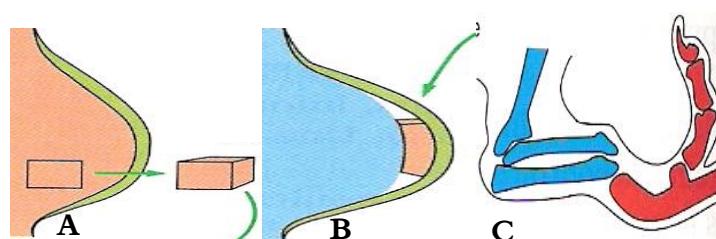
- زرع الكيسة الأربيمية المحجنة ضمن رحم أنثى فأر، مهياً هرمونياً، ليحصل التعشيش محاكاة للحمل الطبيعي
- ستبدو على الفأر المحجين عند الولادة سمات الخلايا الأصلية البيضاء، والمزروعة الملونة، دون أن يحمل صفات الأم الحامل.



الشكل (11-1): يؤدي حقن خلايا جذعية جنинية ES ملونة في جنين فأر أبيض بمرحلة الكيسة الأربيمية، ثم زراعتها في رحم أنثى فأر مهياً هرمونياً، إلى ولادة فأر محجين.

التطعيم التجريبي النسيجي المتأخر - الذاتي: يمكن أن يتم من خلال (الشكل 12-1):

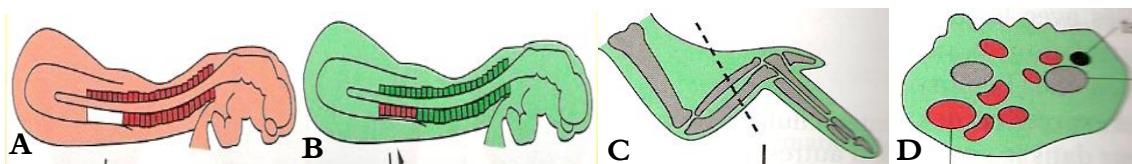
- نقل قطعة نسيجية من منطقة تنامي قدم جنين دجاج مثلاً إلى منطقة تنامي الجناح Ectopic Implantation
- تأمين البيئة الملائمة لاستمرار تنامي هذا الجنين.
- التضخيم بهذا الجنين المحجين، بعد مرور فترة زمنية محددة، ومراقبة سمات منطقة الزرع، فيلاحظ نشوء عضو هجين، مكون من قاعدة جناح متصل إلى سلاميات ومخالب.



الشكل (12-1): يؤدي نقل قطعة نسيجية، من منطقة نشوء القدم (A) إلى منطقة نشوء الجناح (B)، إلى نشوء عضو هجين (C)، قاعدةه جناح (الأزرق)، وامتداده سلاميات ومخالب خاصة بالقدم (الأحمر).

التطعيم التجريبي النسيجي المتأخر - المُتَغَيِّر: يمكن أن يتم من خلال (الشكل 13-1):

- نقل منطقة تنامي الجنين طائر القطا *Cail*, ثم زرعها في المنطقة الموافقة لدى جنين الدجاج.
- تأمين البيئة الملائمة لاستمرار تنامي هذا الجنين.
- التضحية بهذا الجنين المحنين، بعد مرور فترة زمنية محددة، ومراقبة سمات منطقة الرزع النسيجي، هل تنتهي التراكيب المتحدرة إلى النسج المزروعة الغريبة، أم إلى النسج الأصلية المستقلة.



الشكل 13-1: نقل منطقة من جنح جنين طائر *Cail* (A), ثم زرعها في المنطقة الموافقة لجنين دجاج (B) بنفس العمر التطوري. أظهر المقطع النسيجي لمنطقة الرزع، بعد مرور فترة زمنية محددة، (C)، وجود مكونات هجينة تسمى لكلا نوعي الطيور (D).

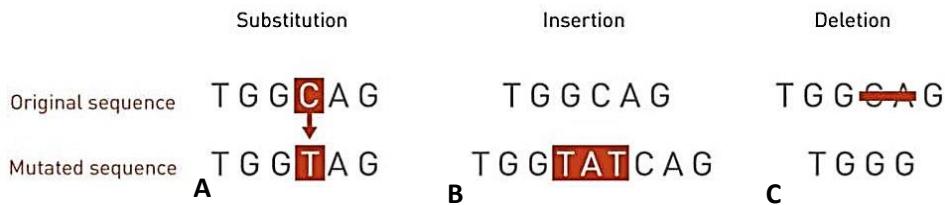
2-3- الهندسة الوراثية الجزيئية Molecular Genetic Engineering

الهدف: معرفة وظيفة كل مورثة على حدة.

التقانة: تعديل تعبير المورثة *Gene Expression*, يمكن أن يؤدي إلى تنامي جيني غير طبيعي، مما يسهم في إيجاد العلاقة بين مورثة ما، ومتة شكلية أو وظيفية معينة. يعتمد تعديل تعبير المورثة بشكل رئيس على تطفيتها *Gene Mutation*, هذا التطفيير يمكن أن يكون عشوائياً *Random* أو موجهاً *Directed* لمنطقة محددة من المورثة.

التطفيير Mutagenesis: يمكن تقسيمه إلى نمطين رئيسيين (الشكل 14-1):

- طفرة نقطية Point Mutation: تنتج عن استبدال حمض نووي باخر لدى نسخ سلسلة الدنا.
- طفرة انزياحية Frame Shift Mutation: تنتج عن اضطراب طور القراءة بسبب:
 - اندخال Insertion حمض نووي (نوكليوتيد) أو أكثر خلال نسخ سلسلة الدنا.
 - فقدان Deletion حمض نووي أو أكثر خلال نسخ سلسلة الدنا.



الشكل (14-1): أنماط تطغير المورثة المحتملة خلال نسخ سلسلة الدنا DNA, (A): الاستبدال, (B): الاندماج, (C): فقدان.

- تفاوت نتائج طفرة المورثة بشكل كبير، على سبيل المثال، يمكن تصنيف نتائج الطفرة النقطية إلى (الجدول 1-1):
- الطفرة الصامتة Silent Mutation: لا يسبب التغيير في ثلاثة الحمض النووي المشفرة لأحد الحمض الأمينية، تغييراً في هوية هذا الحمض، وبالتالي ليس لها تأثير على الملامح الشكلية، أو السمات الوظيفية.
 - الطفرة المعدلة Missense Mutation: يؤدي تغيير ثلاثة الحمض النووي المشفرة لأحد الحمض الأمينية، إلى تغيير هويته، فيغدو حمضأً أمينياً آخر.
 - الطفرة القاطعة Nonsense Mutation: يؤدي تغيير ثلاثة الحمض النووي المشفرة لأحد الحمض الأمينية إلى ظهور ثلاثة لا تشفر لأي حمض أميني، فتؤدي عملياً إلى إيقاف Stop نسخ سلسلة الدنا.

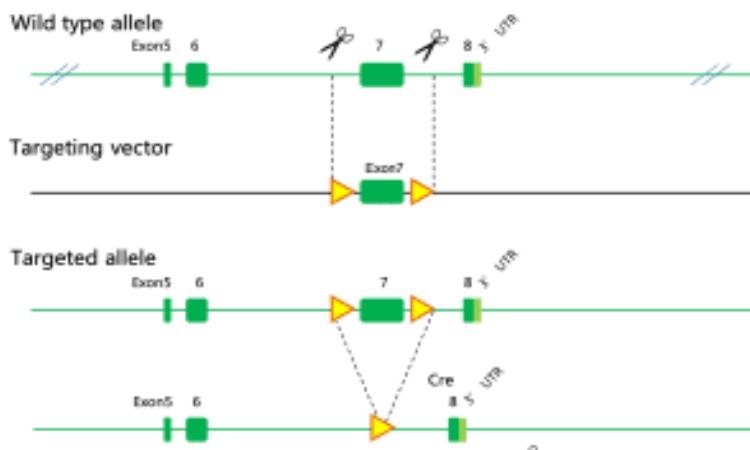
الجدول (1-1): أصناف الطفرة النقطية تبعاً لنتائجها

No mutation	Point mutations		
	Silent	Missense	Nonsense
DNA	TTC	TTT	TCC
mRNA	AAG	AAA	AGG
Protein	Lys	Lys	Arg
			STOP

يمكن أن يكون التطغير أكثر عمقاً وامتداداً، فيشمل التعديل المورثي أحد إكسونات المورثة أو أكثر أو أقل، وقد يشمل المورثة بكمالها. يمكن أن يؤدي هذا النمط من التعديل Knock Out إلى إلغاء أو تحفيض أو زيادة تعبير المورثة.

إلغاء تعبير المورثة Gene Knock-Out

يتم بوساطة استبعاد إكسون (الشكل 15-1) أو أكثر أو المورثة كاملة من سلسلة الدنا، عبر القص ثم الربط الأنزيمي Endonucleases، فتكون النتيجة استهداف موجه للمورثة وتعطيلها الجزئي أو التام بشكل دائم. يمكن أن يترافق ذلك بفقدان أو تأثير سمة شكلية أو وظيفية معينة. يمكن مصادفة هذه النتيجة أيضاً في حالة الطفرات القاطعة.



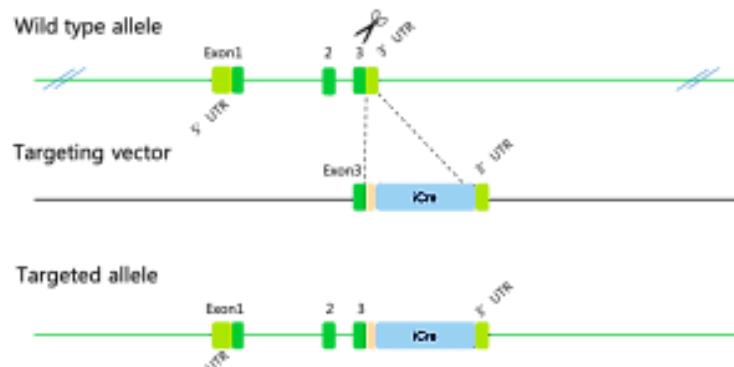
الشكل (1-15): استبعاد الإكسون 7 في سبيل تعطيل عمل المورثة المستهدفة.

تخفيض تعبير المورثة Gene Knock-Down

تخفيض مؤقت في مستوى تعبير مورثة ما، عبر إسكاتها Gene Silencing، بوساطة استخدام سلسلة عديد نوكليوتيد مضادة (small interfering RNA siRNA)، أو مزدوجة (double strands RNA dsRNA)، أو أصغرية (micro RNA mRNA)، فتكون النتيجة إعاقة مرحلة الترجمة من خلال تعطيل وتخريب نسبة من نسخ الرنا الرسول وبالتالي تشطيط مؤقت لتعبير المورثة عبر تخفيض مستوى تصنيع البروتين.

زيادة تعبير المورثة Gene Knock-in

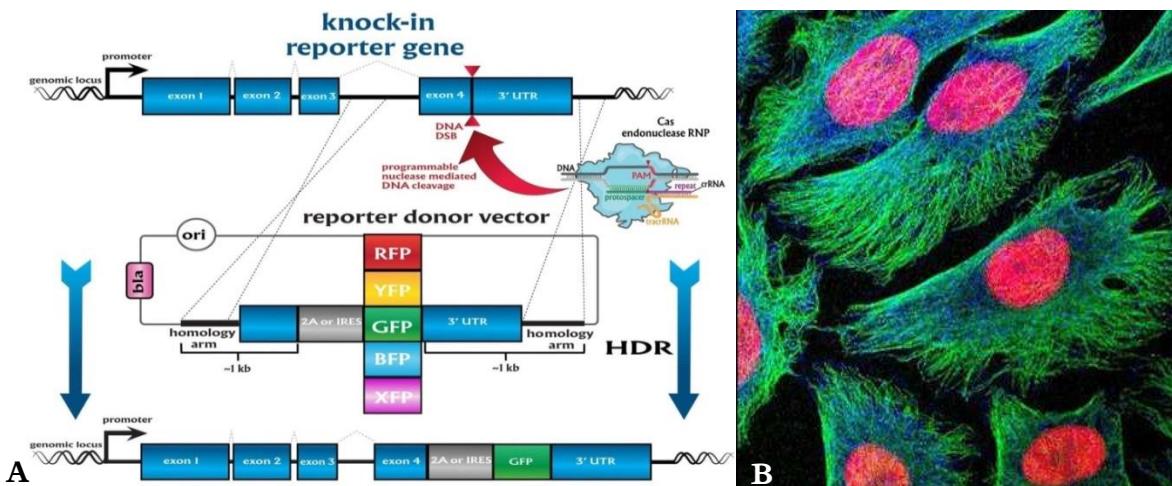
إدخال إكسون أو أكثر ضمن موقع محدد لسلسلة الدنا للمورثة عبر القص الأنزيمي، يليه إدخال السلسلة المضافة، فتكون النتيجة زيادة مستوى تعبير المورثة بشكل دائم، وبالتالي ظهور سمة شكلية أو وظيفية معينة (الشكل 1-16).



الشكل (1-16): آلية إدخال سلسلة دنا مضافة بهدف زيادة مستوى تعبير المورثة المستهدفة.

التطبيقات التجريبية والعلاجية: يمكن إيجاز هذه التطبيقات بما يلي:

- إنتاج حيوانات تجريبية معدلة وراثياً Transgenic Animals تجاه مورثة محددة، لغاييات البحث العلمي.
- إدخال مورثة واسعة Reporter Gene, مشفرة لبروتين ومضان، مثل (GFP) Green Fluorescent Protein، ضمن المورثة قيد البحث (الشكل 1-17/A). يلي ذلك إدخال المورثة المعدلة باستخدام الحوامل Vectors، ضمن المورثة قيد البحث (الشكل 1-17/A). يلي ذلك إدخال المورثة المعدلة ضمن خلايا المزارع الخلوية، حيث يتم مراقبة نمط تعبيرها من خلال متابعة نمط تعبير البروتين GFP تحت المجهر الومضاني (الشكل 1-17/B).
- تزامن الإدخال Knock in بالاستبعاد Knock out عند استبدال أجزاء صحيحة للمورثة المهدف بأخرى معيبة، مؤدياً إلى تصحيح نمط التعبير المضطرب للمورثة.



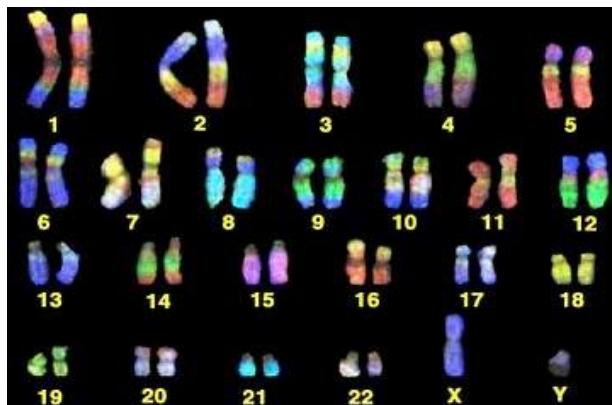
الشكل (1-17): آلية إدخال المورثة الواسعة (A)، بهدف مراقبة نمط تعبير المورثة المرتبطة به (B).

فتحت إمكانيات الهندسة الوراثية الجزيئية آفاقاً واسعة لفهم عمق آليات التنشاء الجيني من خلال:

- إنشاء بنوك معلومات مختلفة، لمقارنة وتحليل المخزون الوراثي لمختلف أنواع الكائنات الحية.
- حل الشيفرة الوراثية للإنسان، وإنشاء بنوك معلومات لتحليل وتصنيف الجين-الإرث الجيني عند الإنسان Human Genome في الحالات الطبيعية والمرضية.
- فهم مختلف مستويات تنظيم تعبير المورثة، والانتقال من مراقبة السمات التشريحية لمراحل تنشاء الجينين الطبيعي والمعيب، إلى إدراك آليات التنشاء الجيني الطبيعي والمعيب على المستوى المورثي والصبغي والبروتيني، وانعكاس ذلك على المستوى الخلوي والنسجي.

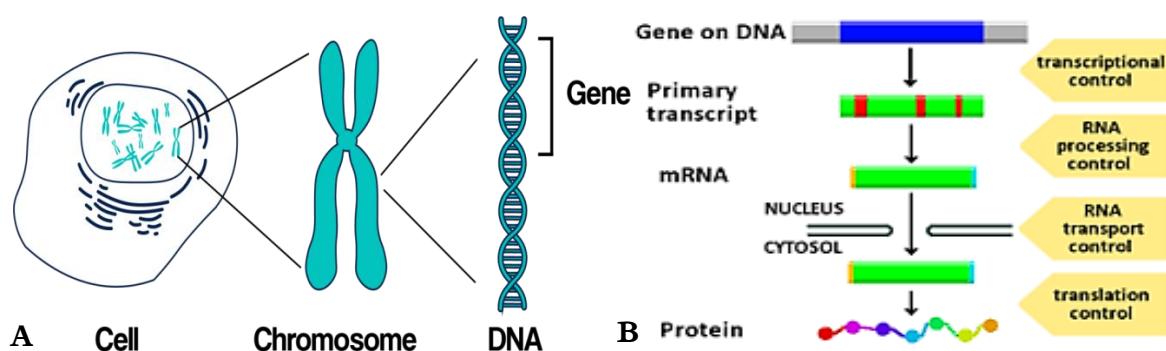
3- المجين-المخزون الوراثي عند الإنسان Human Genome

يمتلك الإنسان 23 زوجاً من الصبغيات Chromosomes، موجودة في نواة كل خلية جسمية، مهما كان نمطها، تتضمن 22 زوجاً صبغياً جسرياً + زوجاً صبغياً جنسياً واحداً (الشكل 18-1).



الشكل (1-18): الصيغة الصبغية المزدوجة $2n=46$ عند الإنسان

تضم هذه الصبغيات حوالي 23.000 مورثة، وهو أقل من ثلث العدد الذي كان متوقعاً عند البدء بمشروع تصنيف مورثات الإنسان. يعود السبب إلى نفي فرضية أن لكل بروتين مورثة مشفرة واحدة One Gene-One Protein، فقد وجد أنه يمكن لمورثة واحدة أن تشفر لأكثر من بروتين، من خلال آليات تنظيم مختلفة سواء على مستوى النسخ Transcription أو الترجمة Translation (الشكل 19-1).



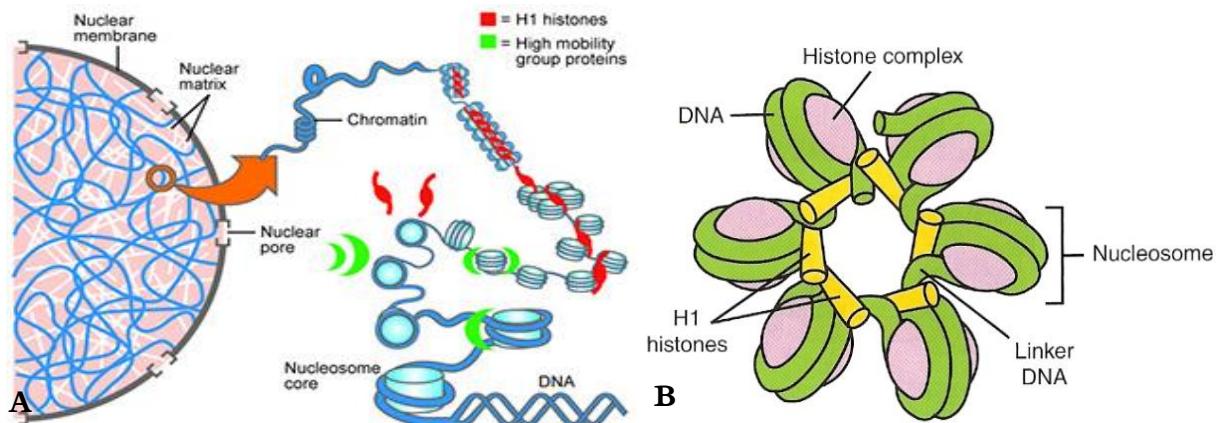
الشكل (1-19): (A): تموير المخزون الوراثي ضمن نواة الخلية الجسمية، (B): مراحل النسخ والترجمة الخاصة بتنظيم تعبير المورثة.

1-3- chromosomes الصبغيات

تتكون من معقد الكروماتين Chromatin، فتدعى وحدة التركيب الأساسية النوكليوسوم Nucleosome وتتألف من:

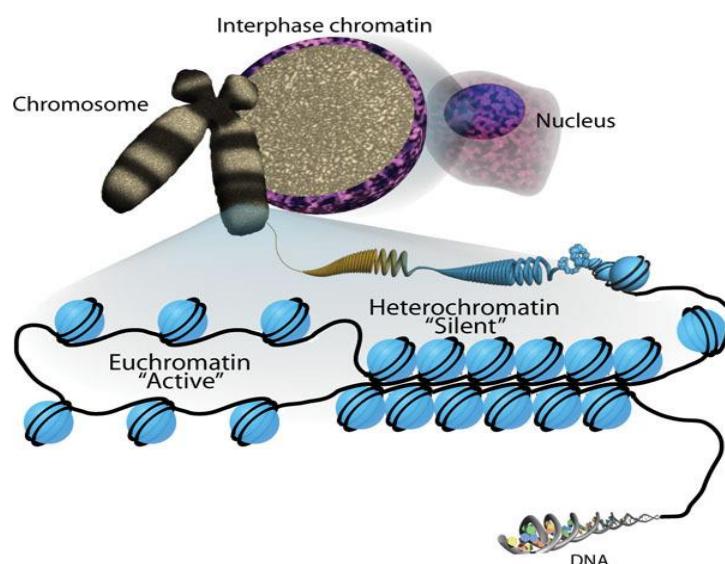
سلسلة دنا ملتفة، مؤلفة من 140 حمضًا نووياً، وسلسلة دنا رابطة (الشكل A-20/1).

بروتينات: H1 histones ,Histone (الشكل B-20/1).



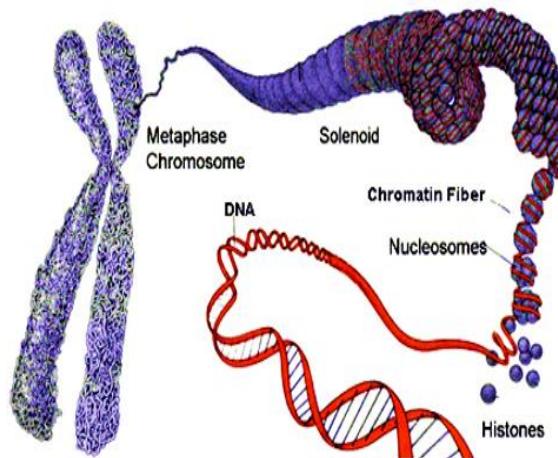
الشكل (1-20) : التركيب الجزيئي لوحدة التركيب الأساسية للكروماتين: النوكليوزوم

تؤمن النوكليوسومات بنية مجذلة وملتفة بإحكام للكروماتين، تجعله بحالة خامدة غير قابل للنسخ، فيدعى الكروماتين المتغير Heterochromatin. بالمقابل يجب أن يتم فك تجديل سلاسل الدنا ضمن النوكليوسومات، ليكون فعالاً قابلاً للنسخ، فيدعى عندها الكروماتين الحقيقي Euchromatin (الشكل 1-21).



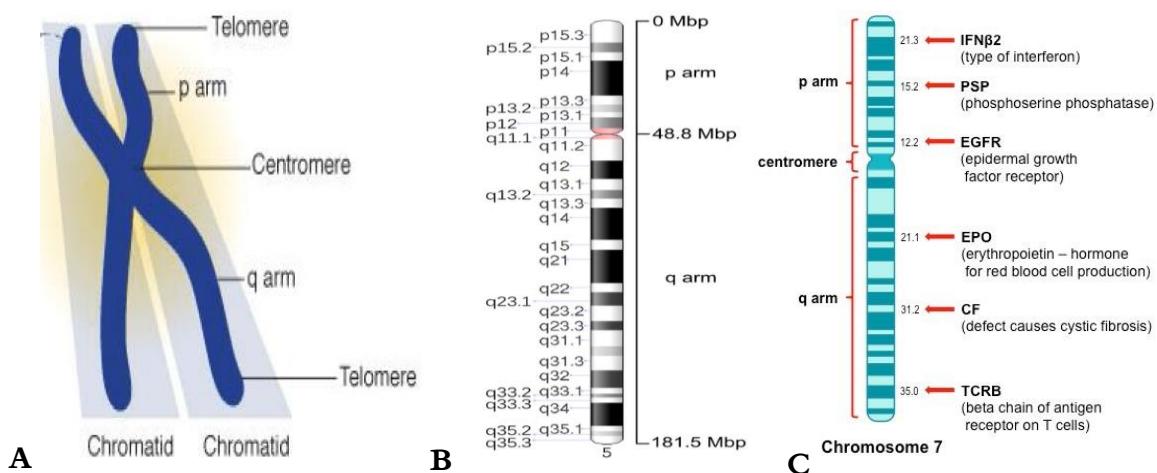
الشكل (1-21): شكل ترسيمي بين الكروماتين المتغير الخامد، والكروماتين الحقيقي الفعال

تنجز سلاسل الدنا، في حالة الكروماتين المتغاير، التفافات متتالية، تكون أولية على مستوى النوكليوسومات، تليها التفافات ثانية وثالثة ورابعة، لاسيما عند التحضير لانقسام الخلية، فيكتسب الصبغي شكله العام الذي يتسم به ضمن الخارطة الصبغية (الشكل 1-22).



الشكل 1-22: التجديل المتتالي لسلاسل الدنا لتأمين البنية المكثفة للكروماتين والشكل الفراغي العام للصبغي

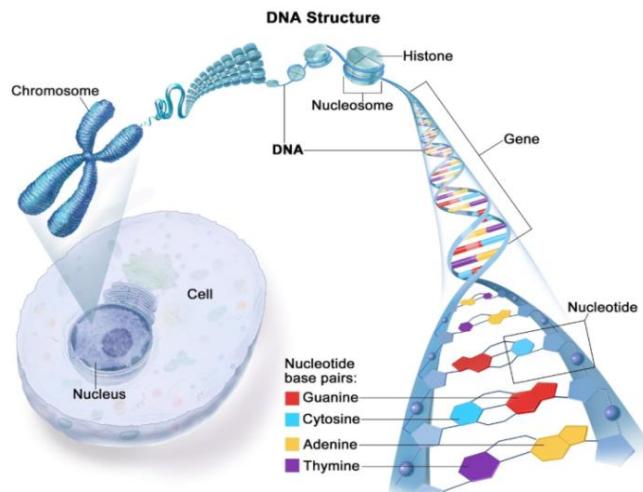
ييدي كل صبغي نسختان أختان **Chromatid** (زوج)، واحدة من الأب والأخرى من الأم، تؤمن الصيغة المزدوجة لأي مورثة $2n$. يقسم كل صبغي إلى ذراعين بالنسبة لموقع **القسميم المركزي** **Centromere**، وحسب تصنيف الصبغيات، تبعاً لموقع القسميم المركزي، قد يكون الذراعان متساوين أو غير متساوين، ذراع علوي قصير **p**، وذراع سفلي طویل **q**، يتضمن كل منها مورثات محددة بأطوال ومواضع ثابتة، بالنسبة للقسميم المركزي (الشكل 1-23).



الشكل 1-23: التقسيم العام والتفصيلي للصبغي، (C): موقع المورثات على الصبغي 7 على سبيل المثال.

2-3 Genes - المورثات

تعد النوكليوتيدات (TTP) Thymine, (ATP) Adenine, (CTP) Cytosine, (GTP) Guanine الأساسية لسلالس الدنا DNA. تتصف كل مورثة بطول محدد، تشغّل منطقة ثابتة من سلاسل الدنا بصيغة معين، تفصل بينها سلاسل دنا ذات وظيفة ناظمة على الأغلب (الشكل 24-1).

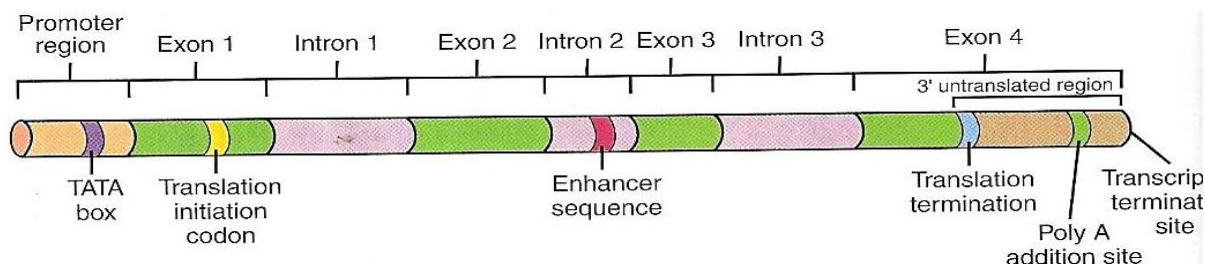


الشكل 24-1: يبيّن الحموض النووي، وحدات التركيب الأساسية لسلالس الدنا DNA

تتألف كل مورثة من أجزاء مختلفة لكل منها وظيفة محددة، سنتعرض لها بشكل مبسط كما يلي (الشكل 25-1):

- **المحرض Promoter:** يتوضع قبل بدء أول إكسون للمورثة، ويقوم، متضمناً موقع TATA، بالارتباط بنطاق التفعيل لعقد عوامل النسخ Transcription Factors المتخصص، ليتم نسخ هذه المورثة ثم ترجمتها.
- **الإكسونات Exons:** أجزاء المورثة القابلة للنسخ ثم الترجمة، ويختلف عددها وامتداد كل منها من مورثة إلى أخرى، باستثناء الإكسون الأول الذي يضم منطقة غير قابلة للترجمة، تقع قبل ثلاثة بدء الترجمة.
- **الإنترونات Introns:** أجزاء المورثة القابلة للنسخ، لكن دون ترجمة، وتقوم بوظيفة ناظمة، تضبط عملية آلية نسخ الإكسونات، ويتم إزالتها عند الرابط الاستبعادي Splice out، أثناء تشكيل الرنا الرسول mRNA.
- **موقع بدء النسخ Transcription initiation site:** ثلاثة من النوكليوتيدات، خاصة ببدء عملية نسخ الرنا الرسول، تقع عند بداية الإكسون الأول للمورثة.
- **موقع بدء الترجمة Translation initiation site:** ثلاثة من النوكليوتيدات (ATG)، خاصة ببدء عملية ترجمة الرنا الرسول، تقع ضمن الإكسون الأول للمورثة.

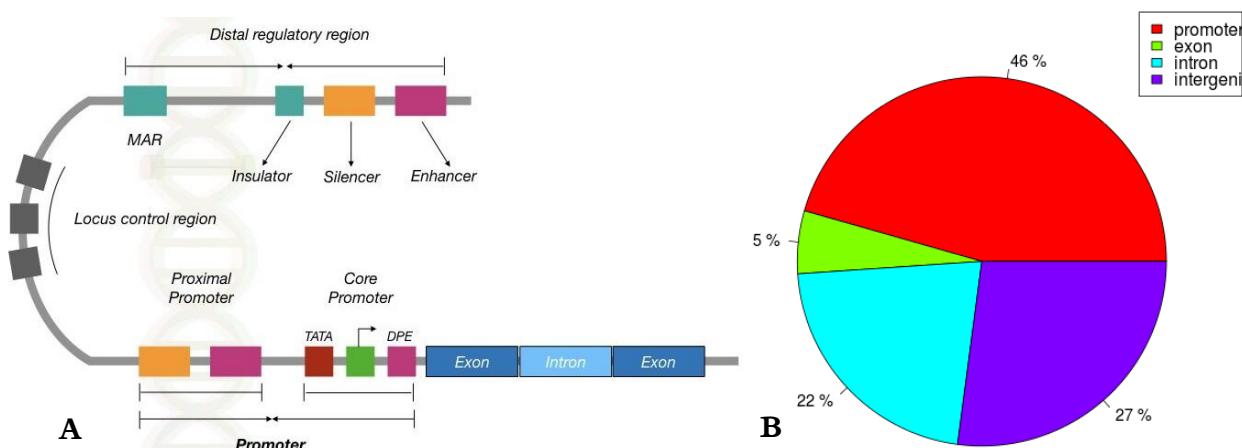
- رامزة إنتهاء الترجمة Translation termination codon: ثلاثة من النوكليوتيدات، خاصة بإنتهاء ترجمة الرنا الرسول، تقع ضمن الإكسون الأخير للمورثة.
- موقع إنتهاء النسخ Transcription termination site: ثلاثة من الحموض النووية، خاصة بإنتهاء عملية نسخ الرنا الرسول، وتقع عند نهاية الإكسون الأخير للمورثة.
- المنطقة غير القابلة للترجمة Untranslated region (UTR 5'): تشغّل قسماً من الإكسون الأول، وتقع بين موقع بدء نسخ وموقع بدء ترجمة الرنا الرسول.
- المنطقة غير القابلة للترجمة Untranslated region (UTR 3'): تشغّل قسماً من الإكسون الأخير، وتقع بين رامزة نهاية الترجمة وموقع نهاية نسخ الرنا الرسول وتتضمن سلسلة Poly A المساهمة في استقرار الرنا الرسول.
- موقع تعزيز النسخ Enhancers: غير ثابتة التوضع، يمكن أن تقع قبل المحرض أو بعد المحرض ضمن أحد إنترنونات المورثة. تقوم بوظيفة ناظمة معدل ونوعية نسخ الرنا الرسول، تبعاً لكل نمط خلوي، من خلال الارتباط إلى معقدات عوامل نسخ مختلفة متخصصة. يؤمن هذه التفعيل الموجه، إنتاج بروتينات مختلفة Isoforms، متحدرة من نفس المورثة، بفضل عملية الربط التناوبي – الفص الانتقائي لإكسونات محددة Alternative Splicing قبل ترجمة الرنا الرسول.



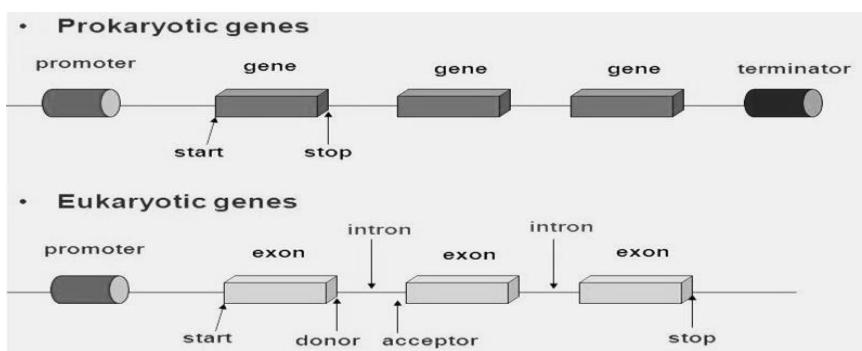
الشكل (1-25): شكل ترسيمي يبيّن أجزاء المورثة بشكل مبسط.

في هذا السياق، تشغّل سلاسل الدنا القابلة للنسخ والترجمة نسبة منخفضة من الجين - المخزن الوراثي العام Genome، قد لا تتجاوز 5% (الشكل 1-26).

تجدر الإشارة إلى أن تنظيم النسخ والترجمة عند حقيقيات النوى Eukaryotes أكثر تخصصاً، مقارنة ببידائيات النوى Prokaryotes، حيث تقع أكثر من مورثة تحت سيطرة محرض واحد عند الأخيرة (الشكل 1-27).



(الشكل 1-26): نسب أجزاء سلاسل الدنا DNA القابلة للنسخ والترجمة، مقارنة بالناظمة للنسخ والترجمة



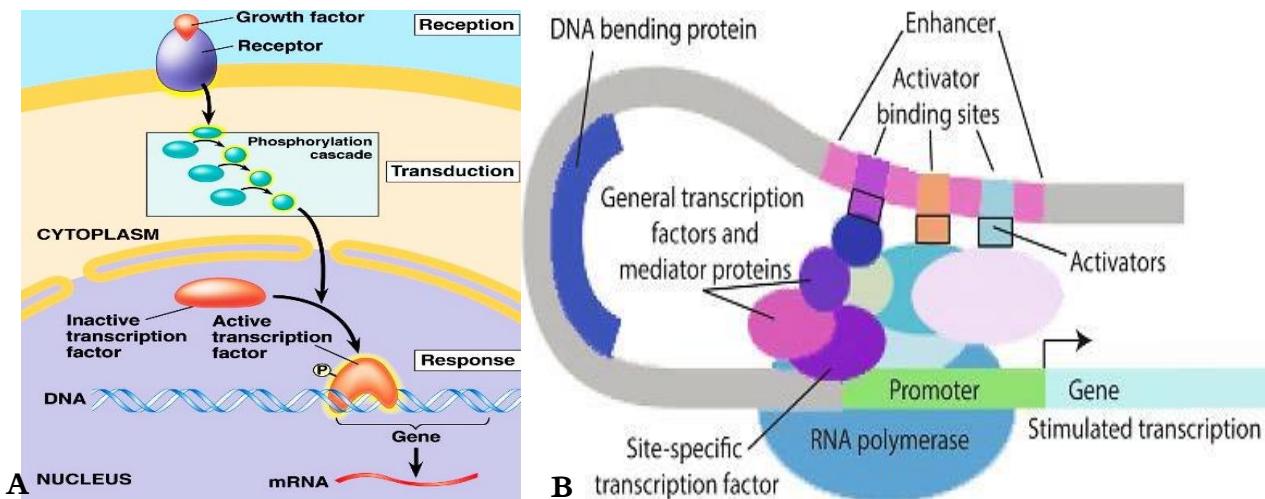
(الشكل 1-27): شكل توضيمي يبين طبيعة عمل المحرض عند حقيقيات النوى، مقارنة ببدائيات النوى بشكل عام.

4- تنظيم تعبير المورثة Gene Expression Regulation

يتفعل شلال من البروتينات ضمن سيتوبرالاسما الخلية عبر الفسفرة مثلاً، عند وصول إشارة محددة لمستقبلات الخلية، (الشكل 1-28/A)، ليتم في النهاية تفعيل مجموعة نوعية من عوامل النسخ ضمن نواة الخلية، فيتشكل معقد النسخ المتخصص، الذي يرتبط إلى محرض المورثة المستهدفة بالإشارة (الشكل 1-28/B)، حيث تبدأ عندها عملية نسخ الرنا الرسول mRNA بهدف تصنيع البروتين المطلوب. سيساهم هذا البروتين تبعاً لطبيعة عمله في انقسام أو هجرة أو تمايز الخلية، وقد يكون لازماً لتمويلها المبرمج استجابة للإشارة. يمكن إيجاز مراحل نسخ الرنا الرسول mRNA كما يلي:

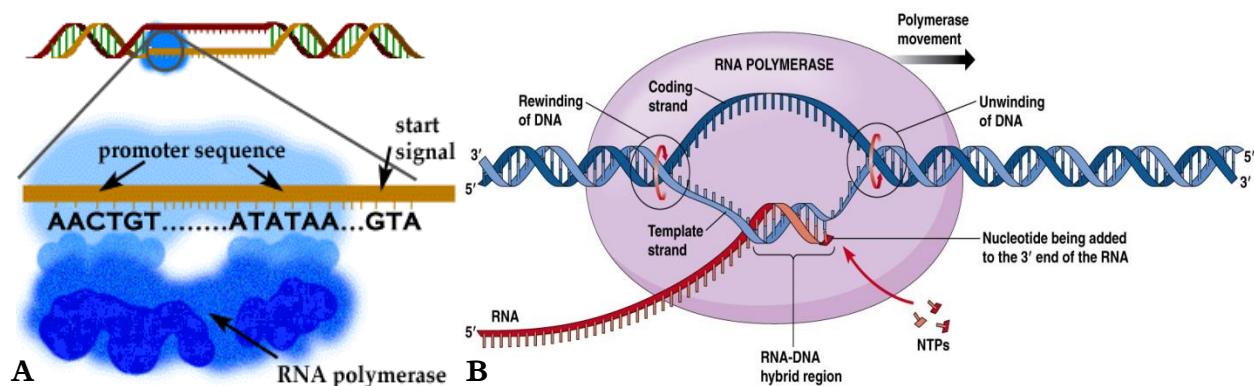
- ارتباط معقد عوامل النسخ المتخصص إلى محرض المورثة، وقد يصل عدد بروتينات المعقد حتى 50 بروتيناً.
- ارتباط أنزيم RNA Polymerase إلى معقد عوامل النسخ، فتبدأ هذه الوحدة الوظيفية بفك تجديل سلسلة الدنا DNA عن التوكليوسومات، وفتح ذراعيها.

- يبدأ الإنزيم بقراءة شيفرة الحمض النووي لسلسلة الدنا بالاتجاه '3' نحو '5', فيقوم بتشكيل الرنا الأولي pre mRNA بالاتجاه '5' نحو '3', من خلال ربط الحمض النووي الريبي Ribonucleotides واحداً تلو الآخر، تبعاً لترتيب الحمض النووي لسلسلة الدنا القالب (Antisense) Template U-A, C-G (الشكل 1-29).



الشكل 1-28: (A): الآية داخل الخلية للاستجابة للإشارة، (B): ارتباط معقد النسخ المتخصص إلى المحرض لنسخ المورثة الهدف.

تجدر الإشارة إلى أن بعض المورثات تعمل بجهة واحدة فقط (Run one way), أي أن أحد أذرع السلسلة تعمل دوماً كقالب لنسخ الرنا الرسول، بالمقابل نجد في مورثات أخرى أن لذراعي سلسلة الدنا الإمكانية ليكون كل منهما قالباً لنسخ الرنا الرسول، مما يؤمن تنوعاً مذهلاً للرنا الرسول.



الشكل 1-29: آلية عمل إنزيم RNA Polymerase لتشكيل الرنا الأولي

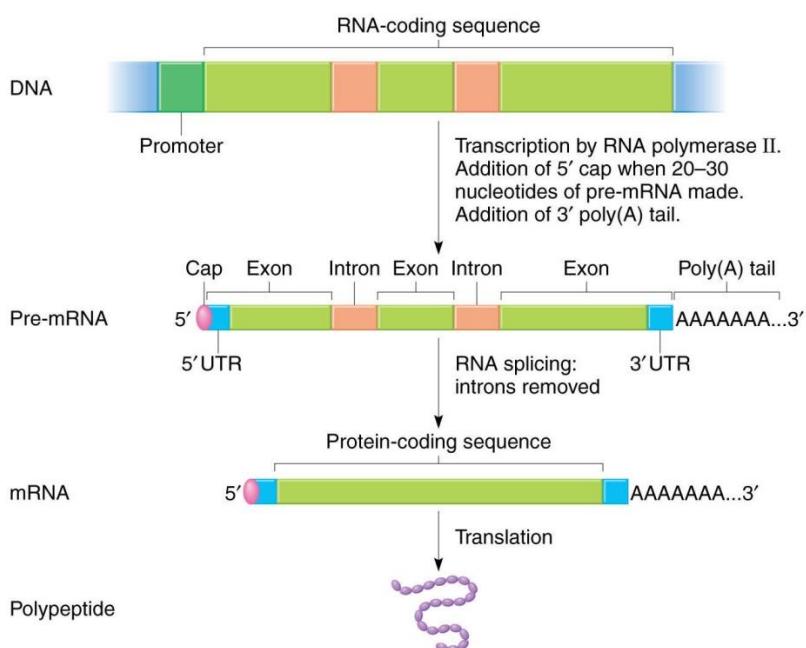
يتضمن تحول الرنا الأولي إلى الرنا الرسول المراحل التالية (الشكل 1-30):

- تصنيع القبعة Cap, وهي عبارة عن Guanine معدل، ترتبط إلى النهاية '5 للرنا الأولي بهدف حمايته من الأنزيمات الماخصمة، والمساهمة في بدء عملية الترجمة.

- تصنيع الذيل Tail (A), وهو سلسلة تكرارية للحمض النووي الأدينين، ثم ربطه إلى النهاية '3، ليساهم في استقرار الرنا الرسول.

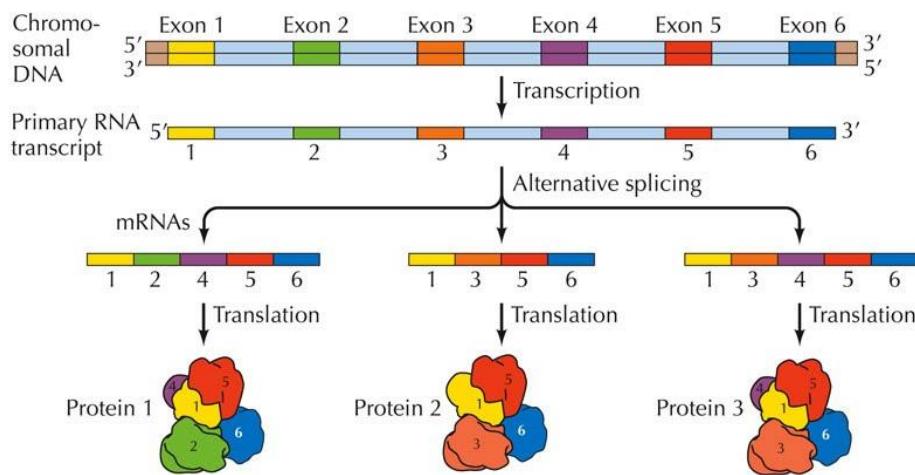
- إزالة الإنترونات، عبر القص الأنزيمي الاستبعادي، يليه ربط الإكسونات إلى بعضها Splicing Out، فيظهر الرنا الرسول الوظيفي، جاهزاً للانتقال إلى السيتوبلاسما ليخضع لعملية الترجمة.

عند انتهاء عملية النسخ، تتحرر النسخة Transcript من أنزيم RNA Polymerase، ثم ينفصل هذا الأنزيم عن سلسلة الدنا، فتعود للارتباط مع الذراع المقابل، ثم تلتقط سلسلة الرنا المزدوجة ضمن المعقد التوكليوزومي من جديد.



الشكل (1-30): مراحل تحول الرنا الأولي إلى الرنا الرسول

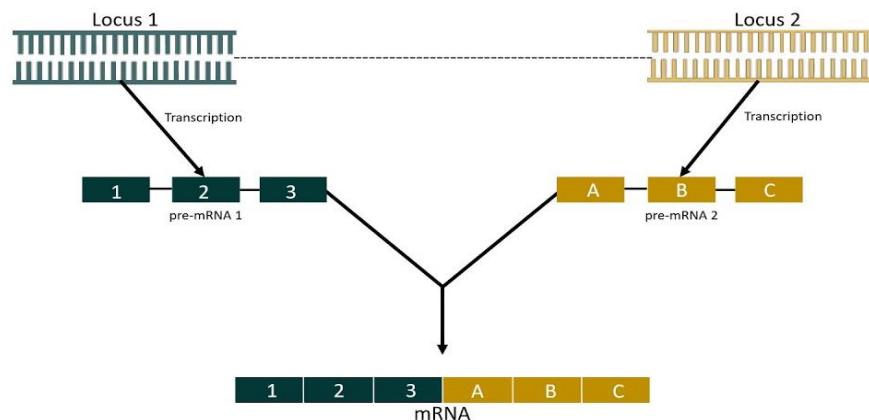
تجدر الإشارة إلى تعرض أكثر من 90% من الرنا الأولي لعملية الربط التناوبي Alternative Splicing، التي يتم فيها استبعاد إكسونات محددة في سياق تشكيل الرنا الرسول. هذه العملية تؤمن تنوعاً بروتينياً كبيراً، انطلاقاً من عدد محدود من المورثات. بناء عليه، يمكن أن تقوم 23.000 مورثة لدى الإنسان بتصنيع 10 أضعاف عددها من البروتينات، بمواصفات شكلية ووظيفية مختلفة تبعاً لطبيعة الخلايا التي صنعتها، وطبيعة وتوقيق الإشارة التي تلقتها هذه الخلايا (الشكل 1-31).



الشكل (1-31): آلية الربط التناوبي للإكسونات، لإنتاج أنماط مختلفة من البروتينات Isoforms انطلاقاً من مورثة واحدة.

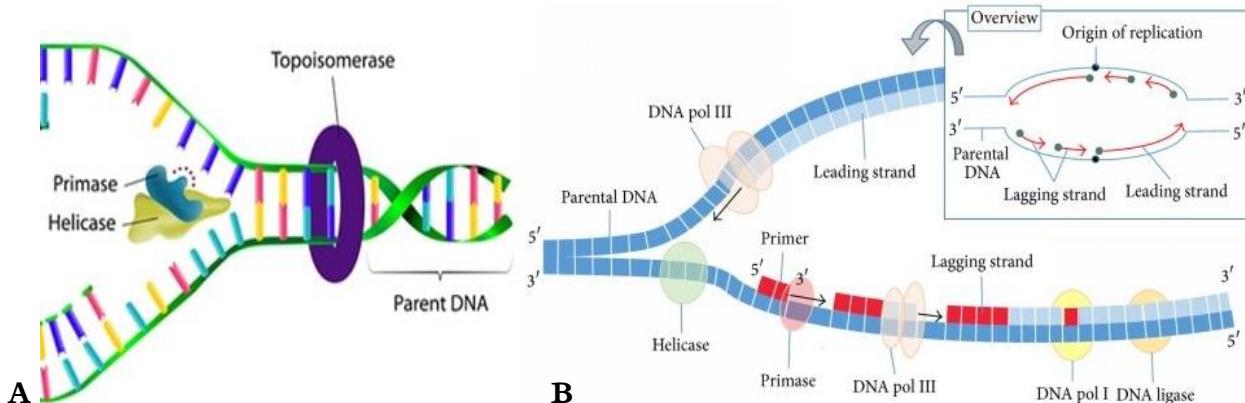
هناك نمط استثنائي من الربط يدعى الربط العابر Trans-splicing، حيث يرتبط اثنان من الرنا الأولي، لتشكيل الرنا الرسول الوظيفي. يمكن أن تصادف هذه الحالة عندما يتم نسخ جزأى الرنا انطلاقاً من مناطق متبااعدة من نفس الصبغي (الشكل 1-32)، أو انطلاقاً من ذراعي سلسلة الرنا للمورثة، أو انطلاقاً من نسختي المورثة في الزوج الصبغي.

transcripts from distant loci within the genome



الشكل (1-32): آلية الربط العابر للرنا الأولي انطلاقاً من مواقع مختلفين في الصبغي لإنتاج رنا رسول محدد

لابد من الإشارة إلى أن عملية تضاعف الدنا DNA Replication في الطور S في سياق التحضير لانقسام الخلية الخطي (الفتيلي) Mitosis، مختلف بشكل جوهري عن تعبير المورثة، الذي يمثل استجابة الخلية لرسالة محددة. يمكن إيجاز وتبسيط مراحل تضاعف الدنا، في سياق الانقسام الخلوي الخطي، كما يلي (الشكل 1-33):



الشكل (3-1): مراحل تضاعف الدنا في الطور S، تحضيراً لانقسام الخلية الخطي.

- يقوم إنزيم Topoisomerase بفك التفاف سلسلة الدنا المزدوجة (الشكل A/3-1).
- يقوم إنزيم Helicase بفتح ذراعي سلسلة الدنا، كما يفتح السحاب، عبر تحطيم روابط الهيدروجين بين الأسس الأزوتية المتواقة لذراعي السلسلة، مشكلاً نقطة انطلاق التضاعف Replication Fork.
- يقوم إنزيم Primase، بالتزامن مع نشوء نقطة انطلاق التضاعف، بتصنيع المبدئات RNA Primers.
- يقوم إنزيم DNA Polymerase باستخدام هذه المبدئات لتصنيع ذراعي سلسلة الدنا، تبعاً لحالتين:
 - السلسلة المرشدة Leading strand: يقوم إنزيم DNA Polymerase Template قالباً للنسخ بإضافة النوكليوتيدات بوتيرة مستمرة، لتشكيل ذراع الدنا الناشئة، لأن الإضافة تتم بالاتجاه من 5' نحو 3' وهذا يتواافق مع طبيعة عمل الإنزيم.
 - السلسلة المعاكسة Lagging strand: يقوم إنزيم DNA Polymerase قالباً للنسخ بإضافة النوكليوتيدات بشكل متقطع، عبر تشكيل قطع Okazaki للتلغلب على مشكلة اتجاه الإضافة المعاكس، فتلتزم كل قطعة بالاتجاه إضافة من 5' نحو 3' لتتوافق مع طبيعة عمل الإنزيم.
- في النهاية، تزوال مبدئات RNA، ثم يقوم إنزيم DNA Ligase بملء الثغرات الناجمة عن هذه الإزالة بنوكليوتيدات موافقة، فتكتمل عملية تضاعف ذراعي سلسلة الدنا (الشكل B/3-1).

ضبط تعبير المورثة

يتم التحكم بمستوى تعبير المورثة، خلال نسخ الرنا الرسول أو ترجمته أو بعد ترجمته، بشكل فعال وآني من قبل العضوية بفضل مستويات ضبط متعددة، على سبيل المثال:

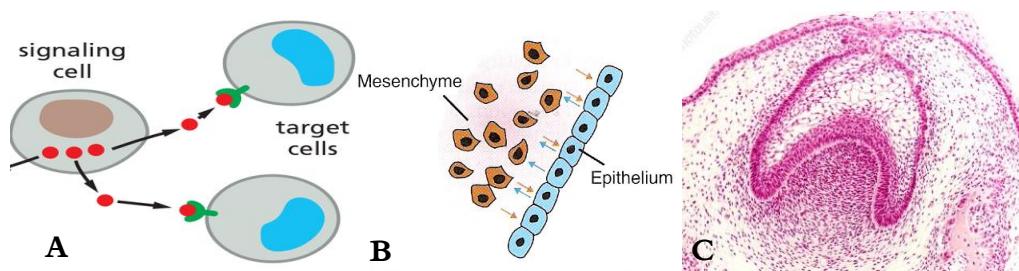
- تتم عملية نسخ عدد من المورثات ضمن النواة، إلا أن عدداً من الرنا الرسول لن يصل إلى مرحلة الترجمة، تحت تأثير الإسكات الموجه الناجم عن فعل الرنا المعترض الصغير RNA (Small Interference RNA) (siRNA).
- يتم تصنيع أشكال مختلفة من البروتينات انطلاقاً من مورثة واحدة بفضل الربط التناوبي لـ إكسونات محددة.
- تحتاج بعض البروتينات إلى تعديلات بعد الترجمة Post-Traduction Modifications لتجدو فعالة.
- لابد لبعض البروتينات أن تبت Cleaved، لتحرر من موقع كابحة، فتصبح فعالة وظيفياً.
- تحتاج بعض البروتينات إلى الفسفرة Phosphorylation لتجدو فعالة وظيفياً.
- تحتاج بعض البروتينات إلى أن تترافق أو ترتبط ببروتينات أخرى، لتشكل معقداً بروتينياً فتصبح فعالة وظيفياً.

وجود مستويات تنظيم متعددة ومتتالية عند تصنيع البروتينات، جعل 23.000 مورثة قادرة على تصنيع أضعاف عددها من البروتينات المختلفة، والقيام بعمليات تنظيم حزبية هائلة، كمّاً ونوعاً في المكان والتوقيت الجيني الصحيح

5- طرق الإشارة بين الخلوية Intercellular Signaling Pathways

تنشأ الأعضاء نتيجة التفاعل أو الحوار المحكم بين الخلايا، حيث يستند هذا الحوار إلى تأثير مجموعة من الخلايا في مجموعة أخرى، وهذا ما يدعى التحرير Induction، مؤدياً إلى توجيهه تطور وتمايز الأخيرة نحو نمط محدد. تدعى الخلايا مصدر الإشارة بالمحرض Inducer، بينما تدعى الخلايا التي تتلقى الإشارة بالمستجيب Responder أو الخلايا الهدف، وتدعى القدرة على الاستجابة لهذه الإشارات بالكفاءة Competence (الشكل A/34-1).

تحدث العديد من تفاعلات التحرير بين خلايا البشرة وخلايا النسيج الضام Epithelial-Mesenchymal Interactions وتمثل حجر الزاوية للتنامي الجيني للكثير من الأعضاء (الشكل B/34-1). رغم أن إشارة البدء الصادرة من قبل المحرض باتجاه المستجيب، سوف تطلق فعل التحرير، إلا أنه سيتم تأسيس حوار متتبادل Cross-Talk بين نمطي الخلايا، بهدف المحافظة على استمرارية عملية التمايز الخلوي الموجه بشكل متوازن، مما يضمن التنامي الجيني الصحيح للأعضاء بالشكل والتوقيت المطلوبين، كما في حالة تطور الأسنان (الشكل C/34-1).

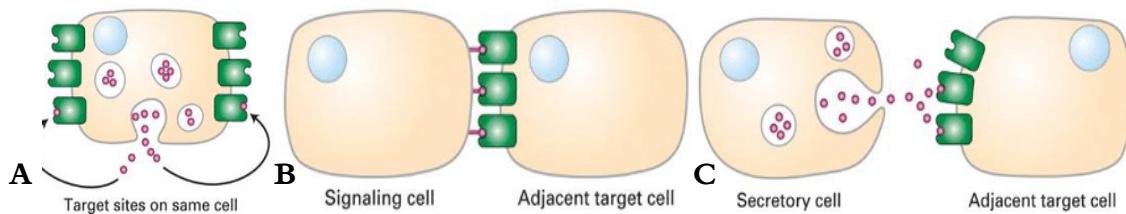


الشكل (1-34): (A): التحرير الخلوي، (B-C): الحوار المتبادل بين الخلايا أساس التشكيل المنضبط للأعضاء خلال التسامي الجيني

1-5- أنماط الإشارات بين الخلايا Intercellular Signals Types

تتأسس خطوط التواصل بين الخلوية، لتحقيق التحرير - الاستجابة، من خلال إشارات بين خلوية متنوعة الأنماط:

- الإشارة ذاتية التأثير Autocrine Signaling: تنتشر بروتينات الإشارة المفرزة من قبل إحدى الخلايا، لتعود وتؤثر في الخلية نفسها (الشكل 1-35/A).
- الإشارة مجاورة التأثير Juxtacrine Signaling: يتحرك بروتين الإشارة مع الخلية المصدرة، ليرتبط مع مستقبل الخلية المهدى، ما يؤمن تماست هذه الخلايا (الشكل 1-35/B).
- الإشارة قريبة التأثير Paracrine Signaling: تنتشر بروتينات الإشارة المفرزة من قبل إحدى الخلايا، ليتم التقاطها من قبل المستقبلات النوعية لخلايا أخرى على مسافات قصيرة (الشكل 1-35/C).



الشكل (1-35): أنماط إشارات التواصل بين الخلوية الشائعة.

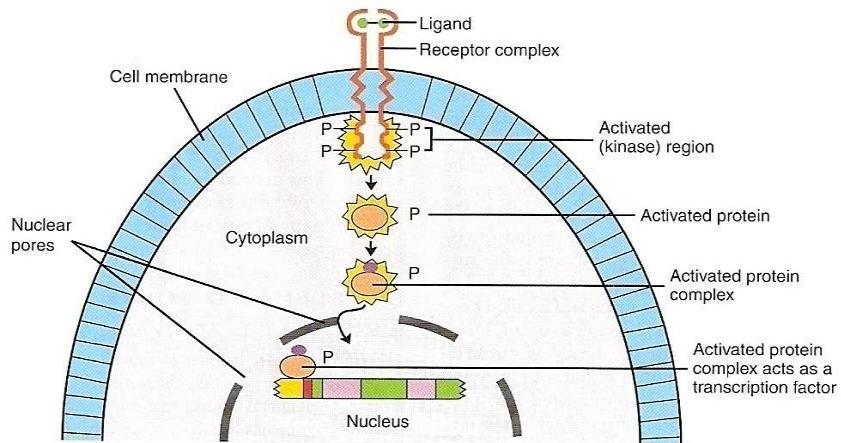
2-5- تفسير الإشارة Signal Transduction

1-2-5- الإشارة قريبة التأثير Paracrine

يؤدي ارتباط جزيء الإشارة-الريبيطة Ligand المفرز، كأحد عوامل النمو مثلاً، بمستقبله النوعي Receptor المتوضع على سطح الخلية المهدى، إلى تغيير الشكل الفراغي لهذا المستقبل، الذي يضم ثلاثة نطاقات عموماً (الشكل 1-36):

- النطاق خارج الخلوي: منطقة الارتباط بجزيء الإشارة.
- النطاق العابر لغشاء الخلية.
- النطاق السيتوبلاسمي: يمتد داخل الخلية.

يؤدي تغيير الشكل الفراغي للمستقبل إلى تفعيل نطاقه السيتوبلاسمي، فيدي فعالية أنزيمية، تعمل على فسفرة شلال من البروتينات السيتوبلاسمية، التي تتفاعل فيما بينها بشكل تابعي كإشارات ثانوية، ليؤدي هذا الشلال في النهاية إلى تفعيل عامل - عوامل نسخ محددة. تُعبر عوامل النسخ المفعلة، غشاء النواة، لتشكل معقد النسخ البروتيني النوعي، الذي سيرتبط بالمنطقة الناظمة لسلسلة الدنا، في سبيل تفعيل أو تثبيط تعبير المورثة الهدف، وبالتالي توجيه سلوك الخلية استجابة للإشارة المتلقاة.



الشكل (1-36): آلية تفسير الإشارة قرية التأثير Paracrine

2-2-5 الإشارة مجاورة التأثير Juxtacrine

ينتمي طرق الإشارة Notch إلى نمط الإشارة مجاورة التأثير، إذ تحمل الخلية المحرّضة جزيء الإشارة، بينما تحمل الخلية الهدف المستقبل. يسمح اقتراب الخليتين بارتباط جزيء الإشارة بالمستقبل (الشكل A/37-1)، ف يتم تفعيل الإشارة النوعية، التي تساهم في تطور الكثير من الأعضاء، مثل التمايز العصبي، ونشوء الأوعية الدموية، وتجزؤ الجسيمات.

يمكن أن ترتبط بعض مستقبلات الخلية النوعية، مثل الإنترغرينات Integrins، بعض مكونات القالب خارج الخلوي، متضمنة:

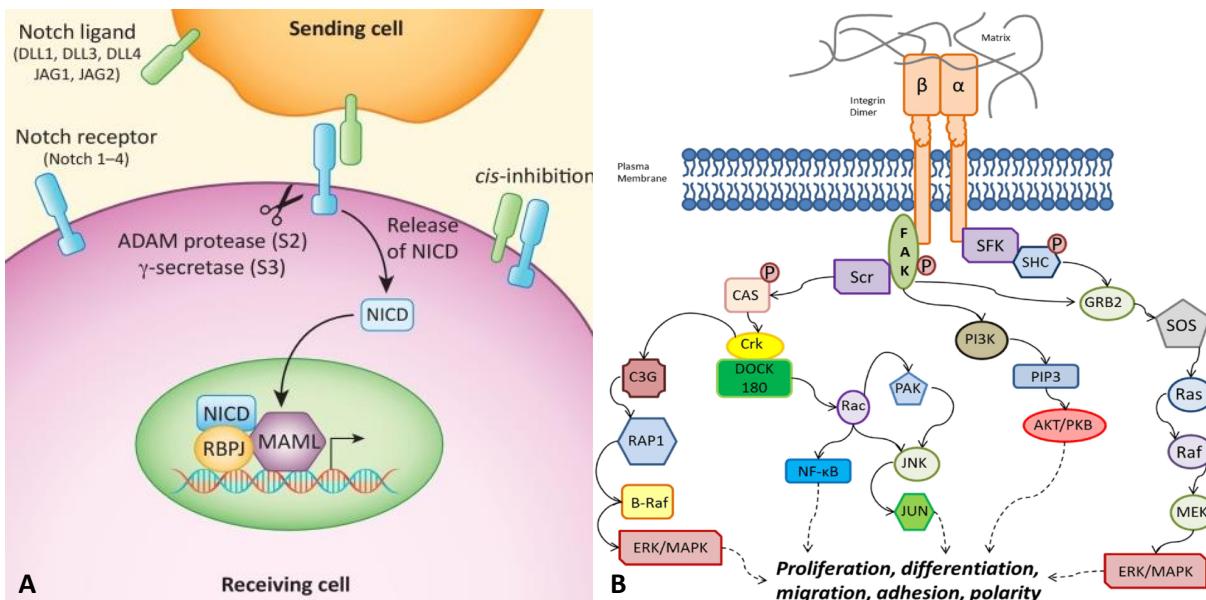
- بروتينات الكولاجين المختلفة

- البروتينات غير الكولاجينية

○ بروتوبوليكان: من أهمها كبريتات الكوندرويتين، حمض الهيالورونيك، .. الخ

○ الغليكوبروتينات - البروتينات السكرية: من أهمها الفيبرونكتين واللامينين.

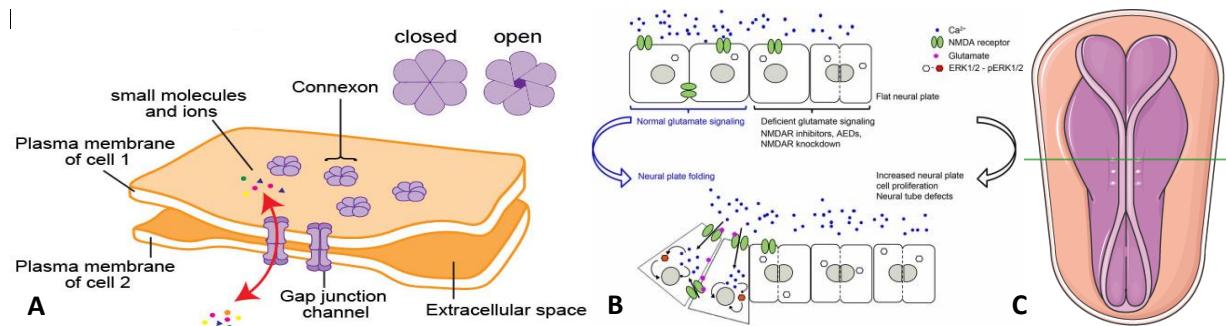
الإنترتينات عبارة عن مستقبلات ثنائية الجزيء، لا يقتصر دورها على ربط جزيئات القالب خارج الخلوي مثل الفيبرونكتين أو اللامينين، إلى عناصر هيكلية الخلية، مثل Actin microfilaments، مثل DLL1, DLL3, DLL4, JAG1, JAG2، بل تسهم في تفعيل طرق إشارة مختلفة ضمن الخلية وصولاً إلى تعبير المورثة المهدف، فتستحجب الخلية عبر سلوك محدد كالانقسام أو الهجرة أو الالتصاق أو التمايز (الشكل 1-37B)، فتسهم في تطور العديد من الأنماط الخلوية، كالخلايا الغضروفية.



الشكل (1-37): (A): طريق الإشارة Notch الذي يسهم في تمايز أنماط خلوية مختلفة، (B): دور القالب خارج الخلوي ومستقبلات الانترتينات في تفعيل طرق إشارة داخل خلوية مختلفة.

يمكن للإشارة أن تنتقل مباشرة من خلية إلى أخرى عبر فتحات تواصل بين خلوية خاصة بنمط موصلات الفضوة، Gap junctions، وهو نمط من الارتباطات بين الخلويات، يتكون من بروتينات خاصة تدعى Connexin، تنظم فراغياً لتشكل وحدة وظيفية Connexon، ضمن الغشاء السيتوبلازمي للخلية، تتضمن قنطرة مركبة، تسمح بعبور بعض الشوارد والجزيئات صغيرة الحجم بين الخلايا (الشكل 1-38A).

يؤمن هذا النمط من التواصل تنسيقاً سريعاً ومحكماً بين الخلايا، يسمح لها بالاستجابة بتناغم وانسجام كمجموعتين واحدة، كما يحصل عند تطور بشرة الأمعاء والأنبوب العصبي (الشكل 1-38/B-C).



الشكل (1-38): (A): دور قنوات الاتصال بين الخلويات Gap Junctions في نقل الإشارة والتنسيق بين الخلويات، (B-C) دور قنوات الاتصال بين الخلويات في إغلاق الأنابيب العصبي.

6- عوامل النمو والتمايز (GDFs) Growth and Differentiation Factors

تدعى البروتينات القابلة للانتشار المسؤولة عن الإشارة بين الخلويات قريبة التأثير Paracrine signaling عوامل النمو والتمايز (GDFs). هناك عدد كبير من تلك العوامل، إلا أن غالبيتها تنتمي إلى أربع عائلات (WNTs, FGFs, TGF β , SHH)، سيتم استعراض خصائصها باختصار. تستخدم بروتينات الإشارة هذه لتأمين التواصل بين الخلويات، الناظم لتطور الأعضاء على امتداد المملكة الحيوانية، ابتداءً من ذبابة الخل Drosophila وحتى الإنسان.

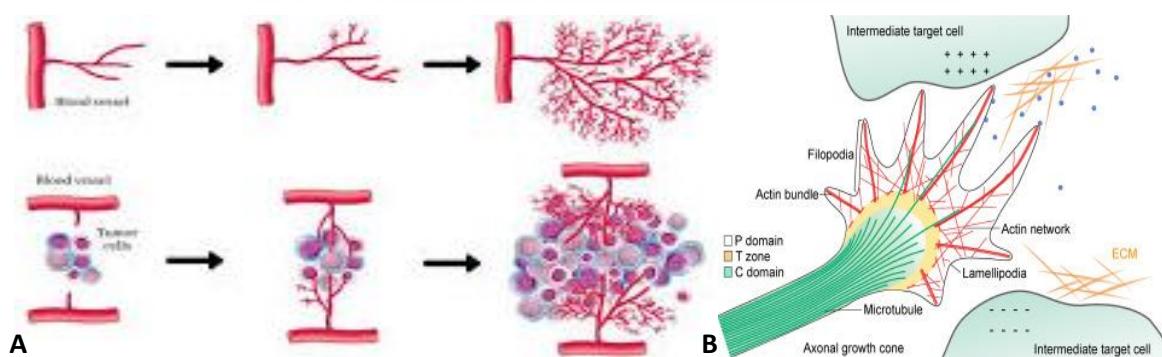
العائلة الواسعة لعامل نمو الأرومة الليفية (FGFs) Fibroblast Growth Factor Superfamily

تضم 24 مورثة، يمكن أن تنتج العديد من البروتينات المتناظرة Isoforms (المدول 2-1). ترتبط بمجموعة من مستقبلات الخلية من نمط تيروزين كيناز FGF Receptors (FGFRs)، ما يؤدي إلى تفعيل العديد من طرق الإشارة ضمن الخلية. تؤدي عائلة FGFs دوراً مهماً متنوعاً خلال التنايم الجنيني، حيث تسهم في تمايز مشتقات الأديم المتوسط Mesoderm Differentiation، تشكيل الأوعية الدموية Angiogenesis (الشكل 1-39/A)، نمو المخ Axon Growth (الشكل 1-39/B).

يمكن مصادفة ظاهرة المعاوضة Redundancy في هذه العائلة، إذ يمكن أن يحل أحد أفراد عائلة FGFs محل آخر في بعض الحالات، ويمكن ألا يكون ذلك ممكناً في حالات أخرى.

الجدول (1-2): بين البروتينات المتناظرة التي تنتمي إلى عائلة عوامل النمو FGFs

FGF subfamily	FGF	Cofactor	Receptor specificity
FGF1 subfamily	FGF1		[All FGFRs
	FGF2		[FGFR 1c, 3c > 2c, 1b, 4Δ
FGF4 subfamily	FGF4		[FGFR 1c, 2c > 3c, 4Δ
	FGF5		
FGF7 subfamily	FGF6	+ Heparin or Heparan sulfate	
	FGF3		[FGFR 2b > 1b
FGF8 subfamily	FGF7		
	FGF10		
FGF9 subfamily	FGF22		
	FGF8		[FGFR 3c > 4Δ > 2c > 1c >> 3b
FGF15/19 subfamily	FGF17		
	FGF18		
FGF9 subfamily	FGF9		[FGFR 3c > 2c > 1c, 3b >> 4Δ
	FGF16		
FGF15/19 subfamily	FGF20		
	FGF15/19	+βKlotho	[FGFR 1c, 2c, 3c, 4Δ
	FGF21	+βKlotho	[FGFR 1c, 3c
	FGF23	+αKlotho	[FGFR 1c, 3c, 4

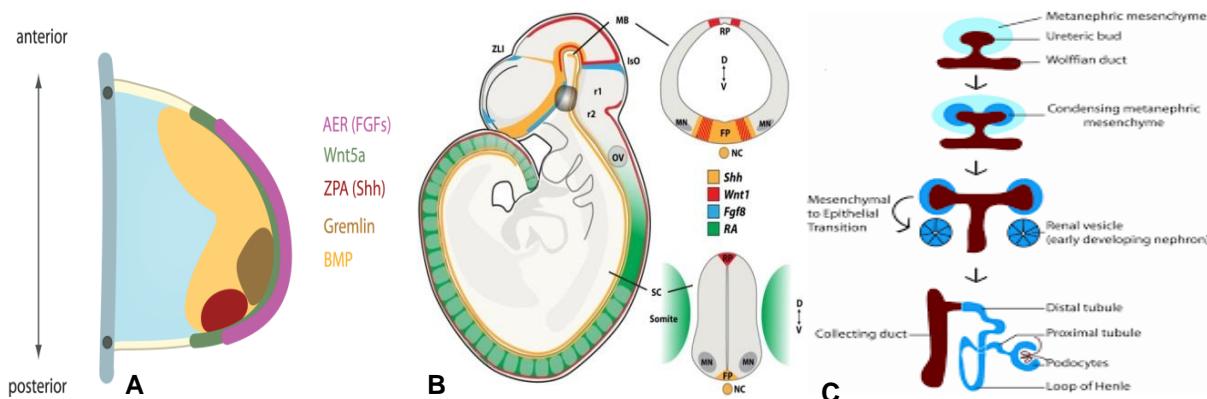


الشكل (1-39): مساهمة بروتينات الإشارة FGFs في تشكيل الأوعية الدموية (A)، ونمو المحاور الأسطوانية للخلايا العصبية (B).

العائلة الواسعة لعامل النمو (WNTs)

تضم 15 بروتيناً مختلفاً بشكل عام، وتنتمي مستقبلات هذه العائلة إلى عائلة البروتينات Frizzled، مما يمكن أن يؤدي إلى تفعيل العديد من طرق الإشارة ضمن الخلوية. تؤدي هذه العائلة دوراً مهماً متنوعاً خلال التناصي الجنيني، حيث تسهم في:

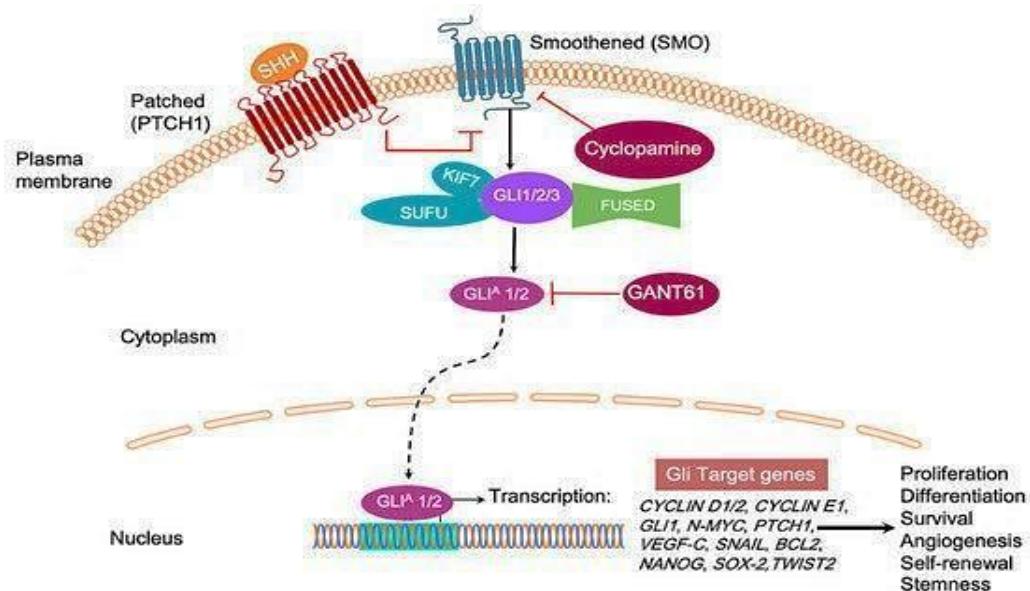
- نشوء الأطراف وتحديد هويتها (الشكل 1-40/A)
- تطور الدماغ المتوسط (الشكل 1-40/B)
- تطور القطع الظهرية / الجسيدات Somites (الشكل 1-40/B)
- تطور الجهاز البولي التناسلي (الشكل 1-40/C)



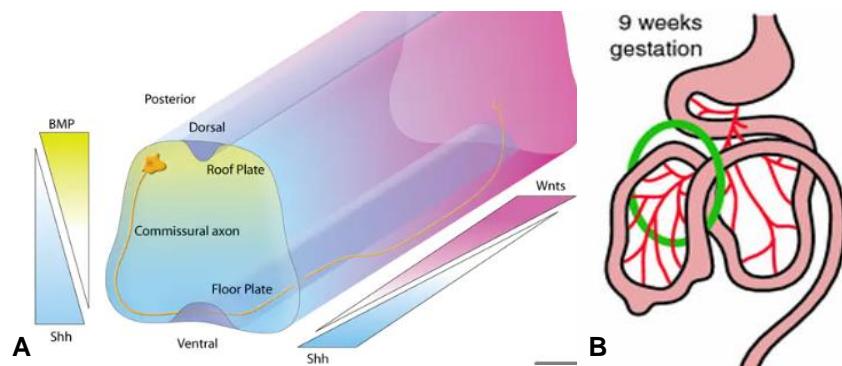
الشكل (1-40): مساهمة أفراد عائلة بروتينات الإشارة WNTs في النطوير الجنيني لأعضاء مختلفة.

عائلة عامل النمو Sonic Hedgehog Family (SHH)

تحدر بروتينات Hedgehog من 3 مورثات: Sonic, Indian, Desert, حيث يتم تفعيل طريق إشارتها بنمط غير مباشر، عبر ارتباطها بمستقبلاتها النوعية Patched، فتقوم الأخيرة بتشييظ البروتين المثبت لطريق الإشارة داخل الخلوي، فتكون النتيجة السماح بنقل وترجمة الإشارة بوتيرة أعلى مقارنة بالتفعيل المباشر (الشكل 1-41). Smoothened تسهم هذه البروتينات في تطور العديد من الأنسجة والأعضاء مثل: الأطراف، والأنبوب العصبي والجسيدات (الشكل 1-42/A و 1-42/B). يمكن أن يشتراك طريق الإشارة SHH مع طرق إشارة مختلفة، للقيام بعمليات حيوية أساسية متنوعة.



الشكل (1-41): تنتهي آلية تفعيل الإشارة SHH إلى النمط غير المباشر، عبر تشييظ بروتين مثبت.



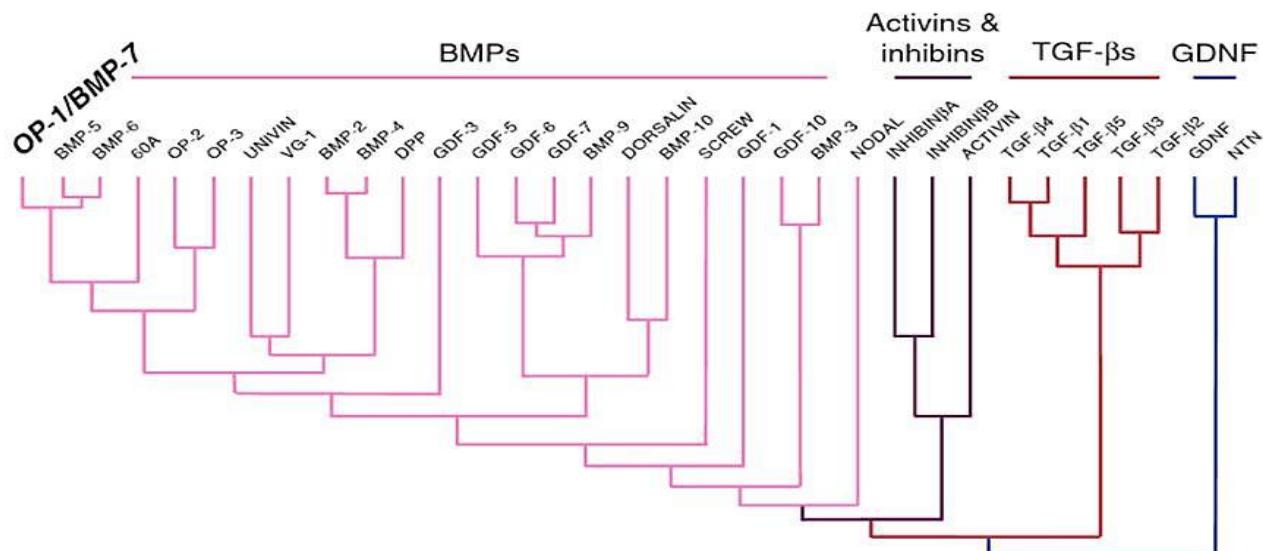
الشكل (1-42): اشتراك طريق الإشارة **SHH** في تشكيل أعضاء مختلفة أثناء التنموي الجنيني، مثل الأنوب العصبي (A)، الأمعاء (B).

عائلة عامل النمو المتحول (TGF β) Transforming Growth Factor β Superfamily

عائلة واسعة تضم أكثر من 30 عضواً، وتتضمن بشكل رئيس (المخطط 1-1):

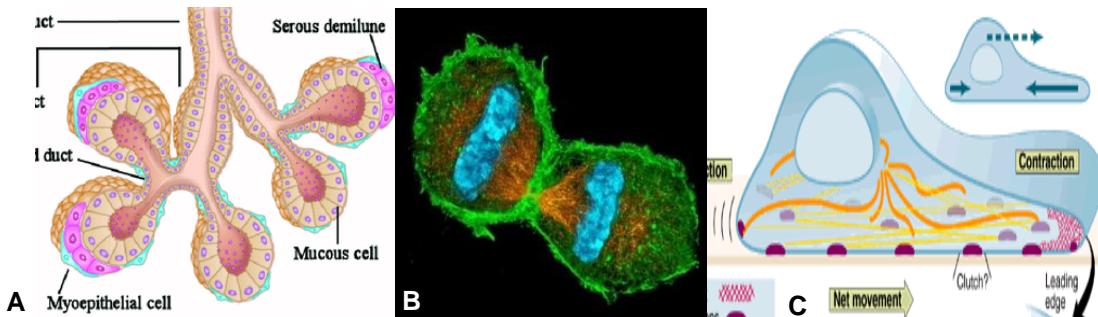
TGF β s	-
(Bone Morphogenetic Proteins) BMPs	-
(Mullerian Inhibiting Factor) MIF	-
Activins/Inhibins	-
GDNF	-

المخطط (1-1): أهم أفراد عائلة TGF β



تنوع أنماط مستقبلات أفراد هذه العائلة، مما يؤمن إمكانية تفعيل طرق إشارة متنوعة داخل الخلية المهدف. يقوم أعضاء هذه العائلة، بالتزامن مع طرق إشارة متعددة، بمهام تطورية ووظيفية محورية متنوعة:

- يسهم أعضاء عائلة $TGF\beta$ s بتشكيل بروتينات القالب خارج الخلوي، إضافة إلى تحريض التفرع البشري
- يشترك أعضاء عائلة $BMPs$ في تحريض تشكيل العظم، والتموت الخلوي المبرمج - apoptosis، وتنظيم انقسام الخلية، وهجرتها (الشكل 1-43/A-C).

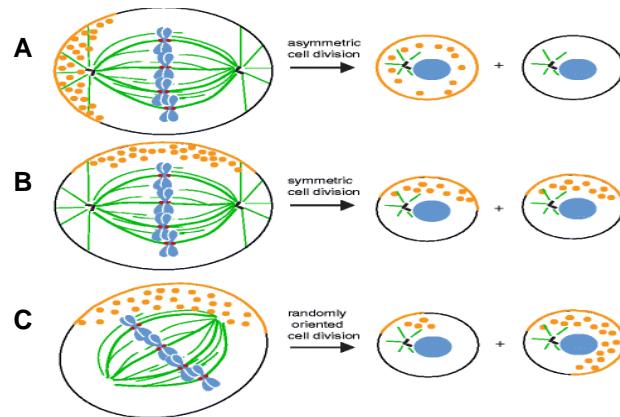


الشكل (1-43): تسهم بروتينات الإشارة $TGF\beta$ s في نشوء التفرع البشري لأعضاء مختلفة أثناء التسامي الجنيني مثل الغدد اللعابية (A) تسهم بروتينات الإشارة $BMPs$ في عمليات حيوية عدة منها انقسام الخلية (B) وهجرتها (C).

7- عوامل التمايز الخلوي الجنيني: يمكن تقسيمها إلى عوامل داخلية Intrinsic وعوامل خارجية Extrinsic .

7-1- العوامل الداخلية: ترتبط بشكل رئيس بـ:

- نمط توزع بروتينات السيتوبلاسما فيما إذا كانت متباشراً Symmetric أو غير متباشراً Asymmetric بين الخلايا البنات عند الانقسام الخطي (الشكل 1-44/A).
- التوزع الحجمي للسيتوبلاسما فيما إذا كان متساوياً أو غير متساوٍ بين الخلايا البنات عند الانقسام الخطي.
- اتجاه مغزل انقسام الخلية إذ يمكن أن يساهم في تحديد نمط التمايز المستقبلية للخلايا البنات (الشكل 1-44/C).

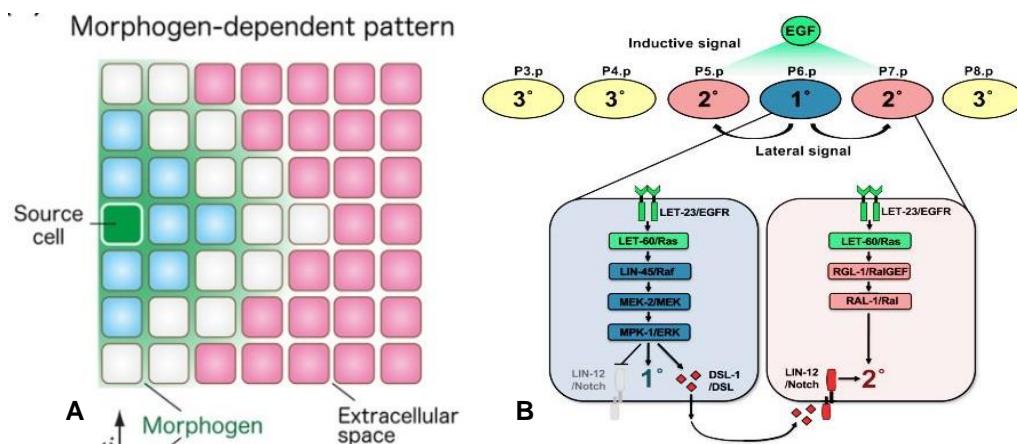


الشكل (1-44): يسهم توزع بروتينات سيتوبلاسما الخلية غير المتساوي (A) أو المتساوي (B) أو اتجاه مغزل الانقسام في تمايز الخلية (C).

7-2- العوامل الخارجية: ترتبط بالإشارات بين الخلوية من حيث مَمَال التركيز، ومدى التأثير، ونطَن التداخل فيما إذا كان تآزرياً أو متعاكساً أو تبادلياً.

مَمَال تركيز الإشارة الخلوية Cell Signal Gradient

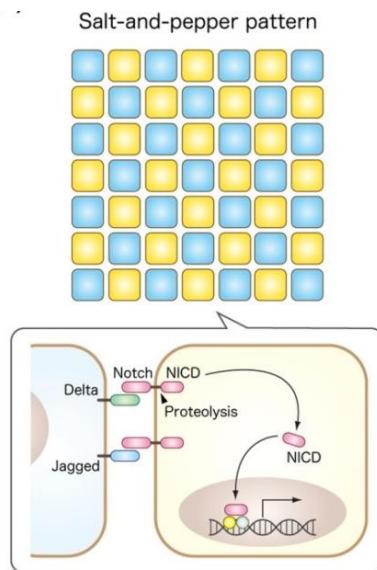
يسهم وصول تراكيز متفاوتة من الإشارة المحرّضة على التشكُّل Morphogen إلى نطاقات متتالية من الخلايا، تبعاً لبعدها عن الخلايا مصدر الإشارة، في اختلاف نوعية المستقبلات المفعَّلة، ومن ثمَّ اختلاف طرق تفسير الإشارة داخل الخلية، ونوعية معقدات عوامل النسخ التي ستستهدف بالمحصلة مورثات مختلفة، مما يعني سلوكاً مختلفاً لكل نطَق خلوي تبعاً لتركيز الإشارة المتلقاة (الشكل 1-45/A). يمكن أن يترافق هذا النمط من الإشارة بعيدة التأثير، بنمط إشارة جانبية، قصيرة التأثير، صادرة عن الخلايا السباقية بتلقي الإشارة تجاه الخلايا المتأخرة بتلقي الإشارة، بشكل تابعي، ما يكسر اختلاف سلوك كل نطَق خلوي (الشكل 1-45/B).



الشكل 1-45: تأثير مَمَال تركيز الإشارة المحرّضة في تبادل سلوك الخلايا المستجيبة.

مدى تأثير الإشارة الخلوية

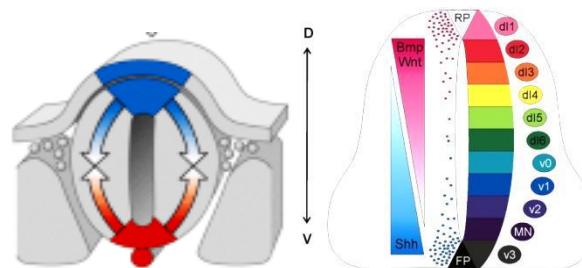
يمكن أن يولد التأثير قصير المدى للإشارة المحرّضة، الذي يقتصر على الخلية المجاورة فقط، سلوكاً خلويًّا يدعى نمط الملح واللفلف Salt and Pepper Pattern، دلالة على سمة "الموزاييك" الناجم عن مثل هذه الإشارة (الشكل 1-46).



الشكل (1-46): تأثير الإشارة الخلوية القصيرة في تحريض نمط الملح والفلفل للتمايز الحلوى.

تدخل الإشارات الخلوية

يمكن أن تقع الخلايا ضمن حقل تأثير إشارات محرضة متداخلة، متازرة أو متضادة، ومن ثم سيتفاوت سلوك الخلايا المستقبلي تبعاً لموقعها بالنسبة لمصادر هذه الإشارات، كما يحصل عند تطور الأنوب العصبي (الشكل 1-47).

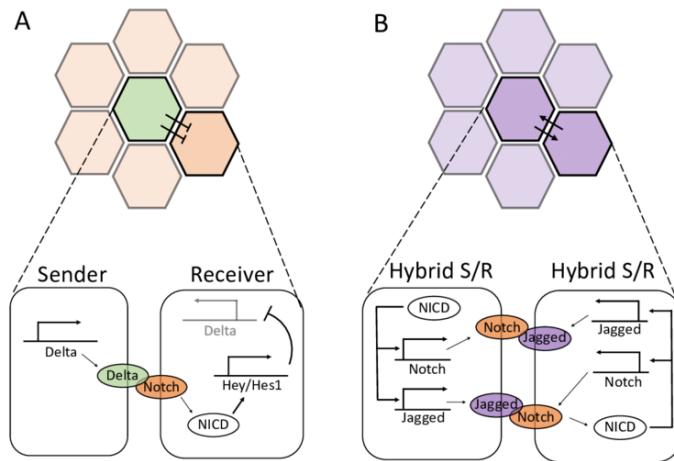


الشكل (1-47): تأثير تضاد الإشارات المحرضة في سلوك الخلايا المستجيبة تبعاً لموقعها النسبي

تبادل الإشارات الخلوية

يمكن للخلايا أن تكون محرضة ومستجيبة في آن معاً Reciprocal، نتيجة تصنيعها لبروتين الإشارة والمستقبل النوعي. الآمر الذي يسهم في تغيير سلوكها، مقارنة بحالة تصنيعها لبروتين الإشارة أو للمستقبل فقط.

(الشكل 1-48)



الشكل (1-48): (A): نمط التأثير التقليدي للخلايا: محرضة - مستجيبة، (B): نمط التأثير الهجين للخلايا محرضة-مستجيبة آن واحد.

تعد إشارات التواصل بين الخلوية المحرك الرئيس لاستمرار حياة الخلية، فانعدام التواصل مع الخلية يعني انعدام دورها، وبالتالي حتمية زوالها، بالمقابل كلما تعددت وتراكمت إشارات التواصل مع الخلية، مع توفر الكفاءة المترابطة، تعمق دورها وتخصص أداؤها الوظيفي وخاصية في سياق التبادل الجيني.

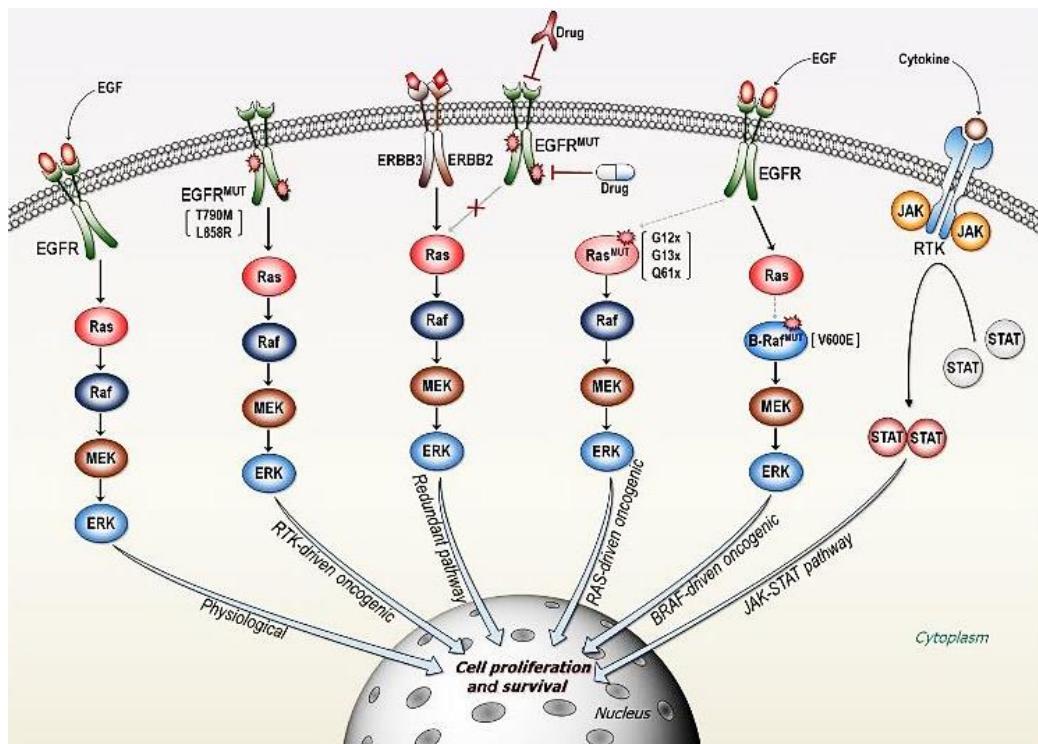
8- الظواهر الشائعة للتبادل الجيني

هناك عدد من الظواهر البيولوجية، لابد من تسليط الضوء عليها، لاستكمال إدراكنا للآليات العامة للتبادل الجيني، سوف نستعرض أهمها بإيجاز.

ظاهرة المعاوضة Redundancy

ظاهرة متكررة الحدوث، وتعني أن فقدان وظيفة بروتين إشارة معين لسبب ما، مثل طفرة المورثة المشفرة له، لن يتسبب بالضرورة بتطور شكلي معيب أو اضطراب وظيفي، بفضل قدرة العضوية على التلاوم، نتيجة وجود النسخة الأخرى من المورثة، أو بفضل بروتينات أو طرق إشارة أخرى، ذات صلة بهذا البروتين، ستتفعل عندئذ لتعوض هذا فقد، ولتحافظ على العمليات الحيوية المتعلقة بعمل هذا البروتين (الشكل 1-49).

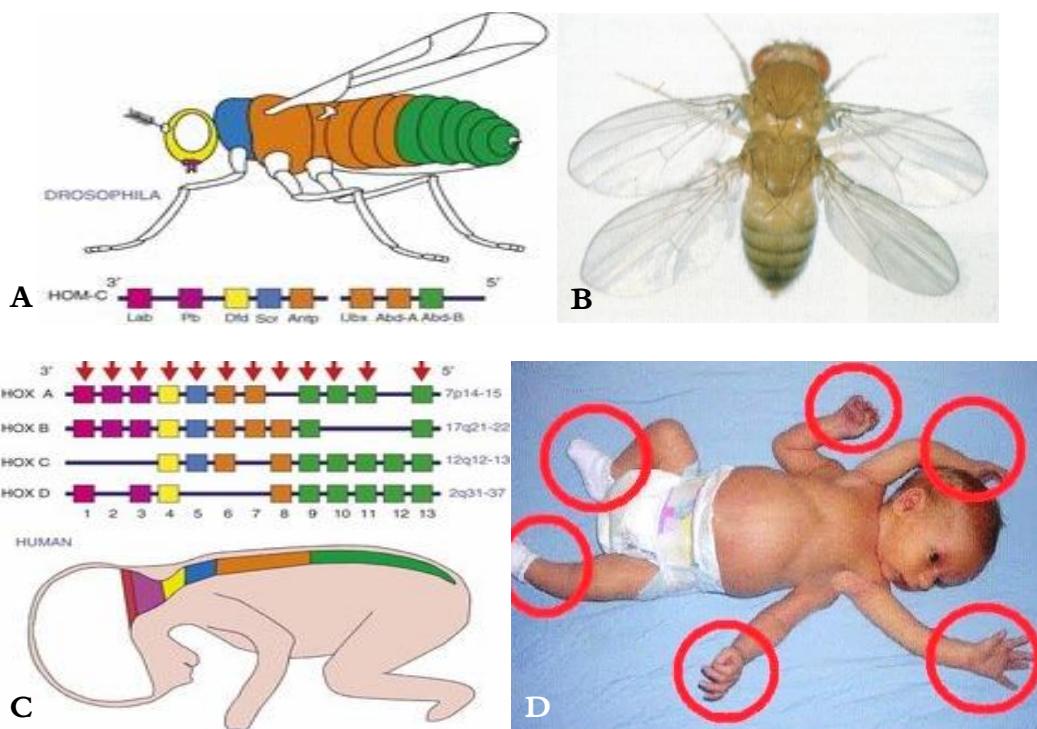
بناء عليه فإن الاضطراب على المستوى المورثي Genotype لن يظهر دوماً على المستوى الشكلي أو الوظيفي Phenotype بفضل ظاهرة المعاوضة. هذه الظاهرة تجعل مهمة الباحثين صعبة عند البحث عن وظيفة بروتين معين.



الشكل (4-49): طرق الإشارة المعاوضة Redundant Pathway للحفاظ على استمرارية الفعاليات الخلوية.

تجدر الإشارة إلى أن ظاهرة المعاوضة تكون غائبة في حالة طفرات المورثات الرئيسية – السيادية Master Genes, مثل HOX Genes أو Housekeeping Genes, أي أن الاضطراب المورثي سيظهر مباشرة على المستوى الشكلي أو الوظيفي. على سبيل المثال تشفّر المورثات التطورية للتخلق الجسمي HOX عوامل نسخ غاية في الأهمية، تختص بضبط التناami الجنيني لمناطق الجسم وفق المحاور الفراغية الثلاثة، وتتنظم على الصبغيات بترتيب يوافق التوضع الفراغي لمناطق الجسم التي تقوم بضبط تطورها. توجد هذه المورثات عند كل أنواع المملكة الحيوانية، إلا أن عددها ودرجة تخصصها يطّرد مع رقي الكائن الحي، إذ يبلغ عددها عند الإنسان 39 مورثة (الشكل 1-50/C).

أثبت التداخل التجاري على هذه المورثات (الشكل 1-50/A-B)، أو اضطرابها التطوري (الشكل 1-50/C-D)، أهميتها الجوهرية والمحورية خلال التناami الجنيني، وعدم فعالية ظاهرة المعاوضة في مثل هذه الحالات.

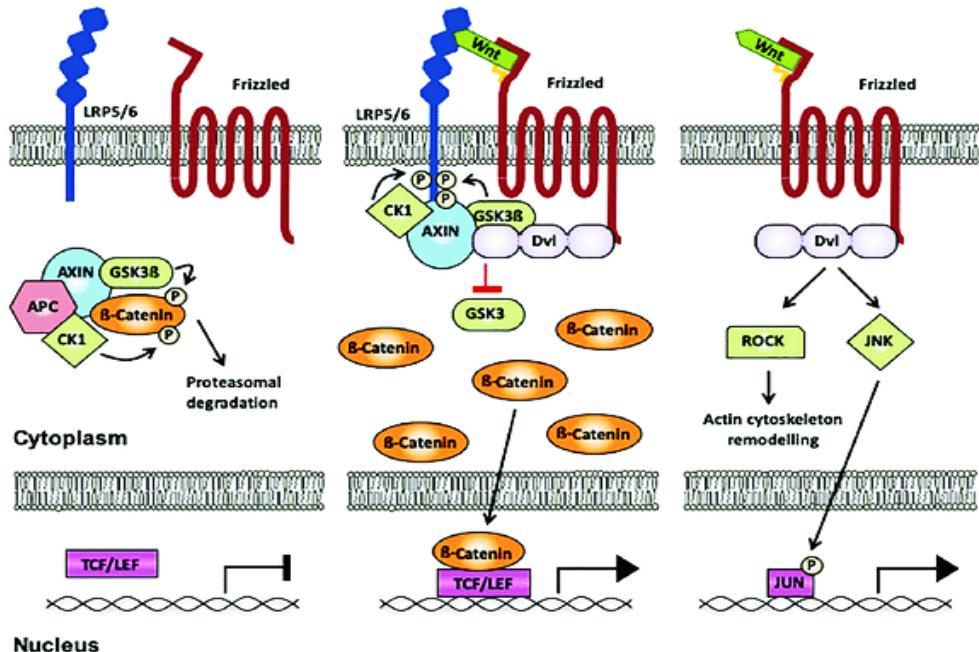


الشكل (1-50): المورثات السيادية **HOX** عند الكائنات الحية, (A-B): أدى التعديل التجريبي على المورثات **HOX** إلى تطور أربعة أجنحة بدلاً من اثنين عند ذبابة الخل, (C-D): أدى الاضطراب المرضي للمورثات **HOX** إلى تطور ستة أطراف بدلاً من أربعة عند الإنسان.

العمر البيولوجي للخلية

يمكن أن تختلف استجابة الخلية الكفؤة لإشارة ما، تبعاً لتوقيت وصول هذه الإشارة خلال حياة الخلية، فالتغيرات التي تطرأ على الخلية مع مرور الوقت، مقارنة بالخلية الفتية، والتي تتعلق بعدد أو طبيعة أو حالة المستقبلات النوعية، كما في حالة المستقبلات عالية الانجداب **High Affinity** إزاء منخفضة الانجداب **Low Affinity**, ستؤثر في سلوك الخلية بشكل حتمي (الشكل 1-51).

يضاف إلى ذلك تغيرات الخلية الداخلية المتعلقة بتقدم عمرها البيولوجي، متضمنة تقاصر القسيم الطرفي للصبغي **Telomere**, وارتفاع إمكانية أذية سلاسل الدنا، وتدحرج فعالية المتقدرات، وترانك بروتينات الإجهاد التأكسدي، ما يعني ارتفاع احتمال سوء التشكيل الفراغي للبروتينات المفرزة، وبالتالي عدم فعاليتها. إذاً يمكن للإشارة نفسها أن تؤدي إلى تفعيل طريق إشارة دون آخر ضمن الخلية تبعاً لعمرها البيولوجي والوظيفي.

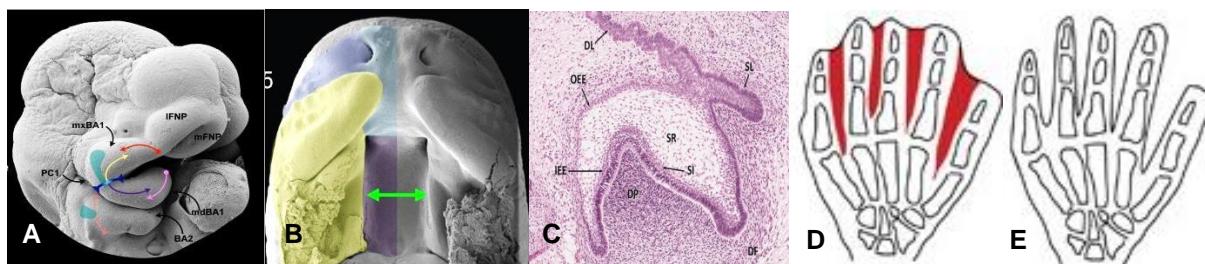


الشكل (1-51): يمكن تفعيل طريق إشارة دون آخر ضمن الخلية تبعاً لنوعية وحالة المستقبلات المتوفرة على سطحها وارتباطها بعمرها البيولوجي

ظاهرة الاستسماوات - التموت الخلوي المبرمج Apoptosis

ظاهرة فيزيولوجية طبيعية لازمة وضرورية، لحصول تطور طبيعي لبعض البنى والأعضاء خلال التنامي الجنيني، إضافة لدورها في إزالة الخلايا المصابة، كما في حالة الأذية غير القابلة للإصلاح في سلاسل الدنا، أو الخلايا الورمية وغير ذلك. تختلف آليتها الجزيئية عن التموت الخلوي التخري، الذي يترافق بإصابة التهابية نتيجة عوامل سببية مرضية أو رضية مختلفة. لا يمكن لبعض أجزاء الجسم أن تلتزم بشكل صميم في التوقيت الجنيني الملائم، إلا عبر استسماوات نطاق محدد من الخلايا، وهذه بعض الأمثلة:

- يجب أن تتعرض الخلايا السطحية البشرية للاستسماوات لتمكن البراعم الأنفية من الالتحام مع البراعم الفكية العلوية للقوس البلعومي الأول في سبيل التخلق الطبيعي للوجه والفكين (الشكل 1-52/A-B).
- لا يمكن أن تتطور براعم الأسنان بشكل طبيعي بعد بدء نشوئها، إلا إذا تعرضت الصفيحة السنوية البشرية للاستسماوات (الشكل 1-52/C).
- يسمح استسماوات نطاقات خلوية محددة، بالنشوء الطبيعي لأصابع منفصلة عن بعضها، عند تطور اليد والقدم (الشكل 1-52/D-E).



الشكل (1-52): يسمح استسماوات نطاقات خلوية محددة بحصول تنامي جنيني طبيعي كما في حالة تشكل الوجه والفكين (A-B), تشكل الأسنان (C), تشكل أصابع اليد والقدم (D-E).

9 - الخاتمة

حقق علم الجنين تطوراً مذهلاً في الآونة الأخيرة، نتيجة تصافر الجهود على مستوى العلوم الحيوية الأساسية المخبرية التجريبية *in vitro*، والتطبيقية السريرية التي استثمرت بفعالية بفضل بنوك الأرشفة المؤتمتة.

لم يعد من المقبول تناول علم الجنين من وجهة نظر تشريحية وصفية تقليدية، بل أضحت من الضروري فهم وإدراك آليات التنامي الجنينية على المستوى الجزيئي والخلوي والنسيجي، هذا الفهم المعمق والملوّح سيسهم في التطور المستمر لعلم الجنين وتحقيق الفائدة المرجوة على المستويين العلاجي والوقائي عند الإنسان.

الفصل الثاني

تشكل الخلايا التناسلية - تشكل الأمشاج **Gametogenesis**

1- مقدمة

2- الانقسام الخلوي

3- الجهاز التناسلي الذكري

- تشكل النطاف

4- الجهاز التناسلي الأنثوي:

- تشكل البيضة

- دورة المبيض/دورة الرحم

5- خصائص التكاثر الجنسي

6- الخاتمة

1- مقدمة

يتفرد الجنين بمخزون وراثي يختلف عن الأب أو الأم، فهو مخلصة اندماج مخزونهما الوراثي بطريقة فريدة، تختلف عن إخوته وأخواته بنسب متفاوتة. هذا التفرد سيؤمن الملامح الشكلية المتشابهة - المتمايزه بأن واحد لكل فرد من العائلة.

يتوضع المخزون الوراثي للإنسان ضمن نوى خلاياه، ويتضمن 23.000 مورثة، تشغّل مناطق محددة بشكل دقيق ضمن صبغياته. تتصف الصبغة الصبغية بأنها **صيغة فردانية Diploid (2n)** في الخلايا الجسمية، تتضمن 23 زوجاً متناظراً من الصبغيات (الشكل A-1):

- 22 زوجاً صبغياً جسدياً **Autosomal Chromosomes**

- زوج صبغي جنسي واحد **Sexual Chromosomes**

يتحدر أحد صبغيات كل زوج صبغي من الخلية التناسلية للأم (الخلية البيضية الناضجة Oocyte)، بينما يأتي الصبغي الآخر من الخلية التناسلية للأب (النطفة Spermatozoid). يمكن تحديد جنس الجنين تبعاً لصيغة الزوج الصبغي الجنسي، الذي يكون:

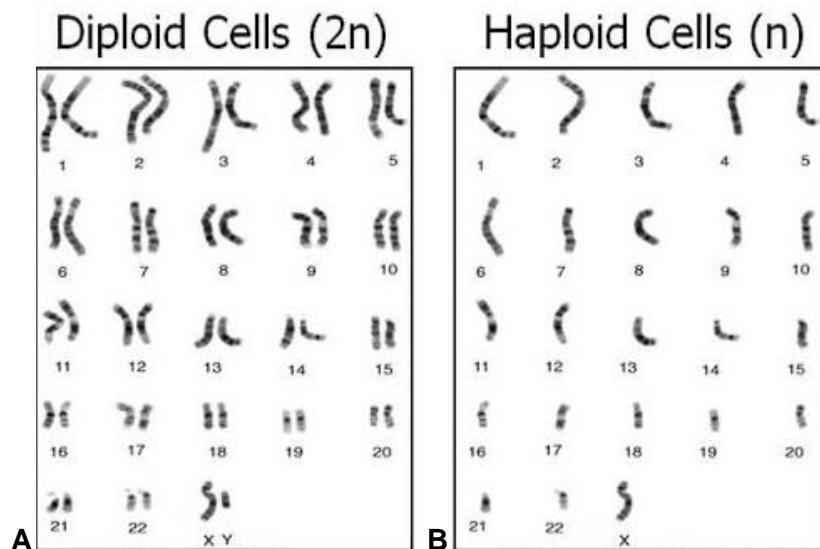
- (XX) عند الجنين الأنثى **Female**

- (XY) عند الجنين الذكر **Male** (الشكل A-2).

يتم المحافظة على الصيغة المزدوجة للصبغيات في الخلايا الجسمية أثناء تكاثرها، بفضل نمط من الانقسام الخلوي يدعى **الانقسام الخطي Mitosis**.

تتضمن كل خلية تناسلية ناضجة 23 صبغيًا، أي صيغة صبغية فردانية **Haploid (1n)** (الشكل B-1). يتم الحفاظ على الصيغة الصبغية المفردة للأملاج الذكورية والأنوثوية، بفضل نمط من الانقسام الخلوي، خاص بالخلايا التناسلية، يدعى **الانقسام المنصف Meiosis**.

يؤمن **الإنلقة Fertilization** اندماج المخزون الوراثي للخلايا التناسلية الذكورية والأنوثوية، وبالتالي ترميم الصيغة المزدوجة للصبغيات لدى البيضة الملقحة **Zygote** التي تبدأ سلسلة انقسامات خيطية معلنةً انطلاق الحياة الجنينية لكيان جديد.



الشكل (2-1): (A): الخارطة الصبغية Karyotype الضعفانية $2n$ في نوى الخلايا الجسمية عند الإنسان الذكر، (B): الخارطة الصبغية الفردانية n في نوى الخلايا الجنسية (الخلية البيضية الناضجة، 50% من النطاف) عند الإنسان.

2- الانقسام الخلوي Cell Division: يشمل الانقسام الخطي والانقسام المنصف، وسنستعرض كلاً منهما بإيجاز.

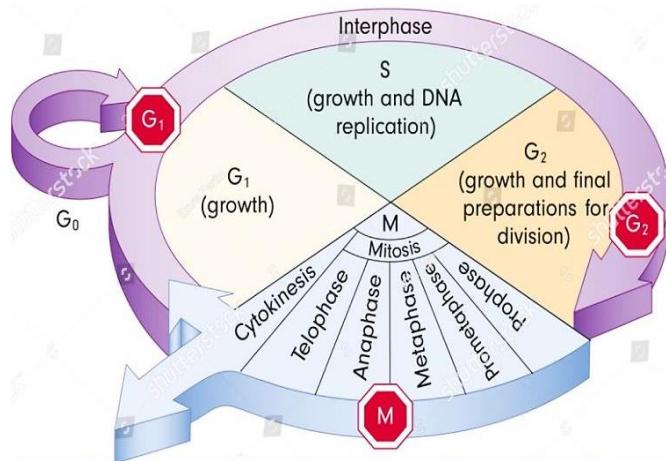
2-1- الانقسام الخلوي الخطي - الفتيلي Mitosis

تقوم الخلايا الجسمية بهذا النمط من الانقسام لتحقيق أهداف محددة من أهمها:

- تأمين النمو والتطور المتخصص للأعضاء خلال النمو الجنسي.
- استمرار نمو وتطور العضوية خلال مرحلة الطفولة والبلوغ وما بعدها، إلى توقيت محدد.
- تأمين القدرة الدائمة على التجدد النسيجي الاعتيادي، وإصلاح التخرب النسيجي الطارئ، لأسباب مرضية أو رضية عارضة في العضوية.

كذلك تنجذب الخلايا الجنسية الأولية (الأمهات) هذا الانقسام، خلال مرحلة التكثير وقبل الدخول في مرحلة الانقسام المنصف.

تتصف هذه العملية بمستوى عالٍ من الدقة والتنظيم الجزيئي، إذ تتطلب دورة انقسام الخلية تفعيل عدد من المورثات يتراوح من 200-800 مورثة. يتم انقسام الخلية الجسمية الأم إلى 2 من الخلايا البنات، وفق أطوار متتالية محددة. تتكون دورة انقسام الخلية من مرحلتين متمايزتين: المرحلة البنيية، ومرحلة الانقسام بالخاصة (الشكل 2-2).



الشكل (2-2): مراحل دورة انقسام الخلية .Cell Cycle Stages

المرحلة الビنية Interphase

مرحلة التصنيع البروتيني اللازم لتأمين متطلبات الانقسام، تتصف بأنها الأطول، تتلقى فيها الخلية العناصر الغذائية وتقوم باستقلابها، لتأمين زيادة حجم الخلية وتضاعف المخزون الوراثي. تقسم إلى 3 أطوار متتالية:

1- الطور (G1) Gap1

يدعى طور النمو، يزداد حجم الخلية بشكل ملحوظ، نتيجة زيادة محتواها من البروتينات والعضيات السيتوبلازمية. يمكن للخلية خلال هذا الطور أن تختار:

- الاستمرار في دورة الانقسام، والدخول في الطور S
- إيقاف دورة الانقسام ودخول الطور G_0 ، قد يكون ذلك مؤقتاً، أو متداً لفترة طويلة نسبياً، أو دائماً ما يعني بدء تمايز الخلية، ويعتمد ذلك على نوعية الإشارات التي تتلقاها الخلية.
- التوقف Arrested في الطور G_1 , ربما تقرر الخلية الدخول في الطور G_0 أو S.

يتم اتخاذ القرار عند نقطة التحقق Checkpoint التي يتم تنظيمها من قبل G_1/S cyclins التي تضمن الانتقال من الطور G_1 إلى S، للالتزام بدورة انقسام جديدة (الشكل 2-5).

2- طور تصنيع الدنا (S) DNA Synthesis

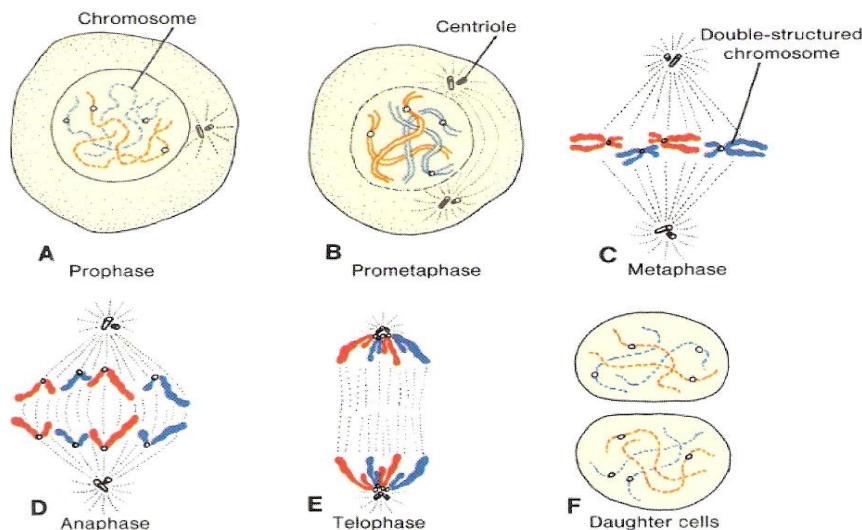
طور تضاعف الصبغيات الـ 46، فيصبح لدى الخلية صبغيات أشقاء Chromatids أربعة بدلاً من زوج صبغي واحد، إضافة إلى تضاعف الأجسام القطبية. تتحفظ نسبة نسخ الرنا والتصنيع البروتيني، باستثناء تصنيع بروتين Histone الذي يتم عموماً في هذا الطور (الشكل 2-2).

3- الطور (G2) Gap2

يتم استكمال التصنيع البروتيني والنمو السريع للخلية. تبدأ النسيمات الدقيقة Microtubules بتعديل انتشارها لتشكيل مغزل الانقسام.

مرحلة الانقسام بالخاصة Mitosis

مرحلة قصيرة نسبياً، لكنها عالية التعقيد والتنظيم، يتم فيها فصل المحتوى الصبغي للنواة إلى قسمين متساوين، وتتكون من 6 أطوار (الشكل 3-2):



الشكل (3-2): أطوار مرحلة انقسام الخلية Cell Mitosis

1- الطور الطبيعي Prophase: يتضمن بدء تكثيف الصبغيات، فتغدو مرئية، وبเดء نشوء ألياف مغزل الانقسام من الأجسام القطبية Centrosomes، وبเดء ترقق الغشاء النووي واحتفاء النووي (الشكل 2-3/A)

2- مقابل الطور الاستوائي Prometaphase: يتضمن احتفاء الغشاء النووي، واستمرار تكثيف الصبغيات وظهور قسم مركزي للصبغيات kinetochores، وانتقال الأجسام القطبية نحو قطب الخلية، وبده ارتباط ليفات مغزل الانقسام بالقسم المركزي للصبغيات (الشكل 2-3/B)

3- الطور الاستوائي Metaphase: يتضمن اكتمال تشكيل مغزل الانقسام وتموضع الأجسام القطبية عند أقطاب الخلية، وانتظام الصبغيات عند اللوحة الاستوائية لمغزل الانقسام. يلاحظ ارتباط كل شق صبغي Chromatid إلى أحد ألياف مغزل الانقسام الناشئة عن أحد أقطاب الخلية، بينما يرتبط شق الصبغي الآخر إلى ليف مغزل انقسام ناشئ عن القطب الآخر للخلية (الشكل 2-3/C):

4- طور المجرة Anaphase: يتضمن تخرب البروتينات الرابطة لشقى الزوج الصبغي، وبدء حركة سحب الصبغيات نحو أقطاب الخلية المتقابلة، عبر تقاضر ألياف مغزل الانقسام (الشكل D-3).

5- الطور النهائي Telophase: يتضمن وصول الصبغيات إلى أقطاب الخلية المتقابلة، وبدء زوال تكثف الصبغيات، وببدء تشكيل الغشاء النووي ليحيط بكل مجموعة من الصبغيات إضافة إلى تخرب وزوال مغزل الانقسام (الشكل E-3).

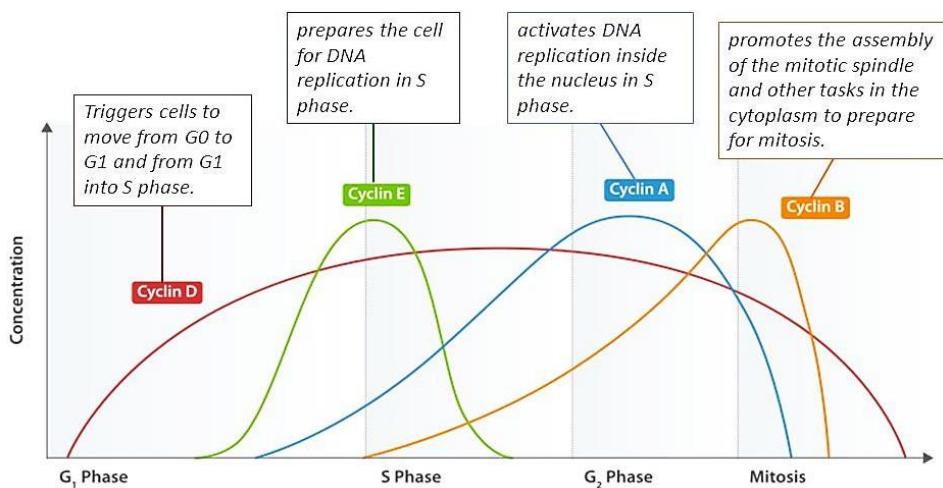
6- الانقسام السيتوبلازمي Cytokinesis: الطور الأخير للانقسام، ويمكن أن يعد طوراً مستقلاً عن الانقسام، يتضمن ظهور ميزاب منصف يعمق تدريجياً، بليه انفصال تام للسيتوبلاسم بماحتوياتها، والغشاء السيتوبلازمي، إلى خلتين بنتين منفصلتين (الشكل F-2).

التنظيم الجزيئي لدورة انقسام الخلية

يتم بكماءة عالية، يتضمن كشف وإصلاح الخلل في نسخ سلاسل الدنا، ومنع الانقسام غير المنضبط. يضمن التنظيم الجزيئي أحداثاً متتابعة وموجهة بشكل متسلسل، تحول دون السماح للخلية بالعودة للوراء. يقوم بذلك مجموعة البروتينات Cyclins Dependent Kinases (CDKs)، التي تشفّرها مورثات مصونة Conserved، موجودة عند جميع حقيقيات النوى، بيد أنها تكون أكثر تعقيداً عند الكائنات المتطرفة مثل الإنسان. تؤمن هذه المعقّدات البروتينية CDKs/Cyclins عملية الفسفرة الالزامية لتفعيل شلال من البروتينات الضرورية لدخول الخلية في أطوار دورة الانقسام المتتالية.

يتم تصنّيع CDKs بشكل مستمر Constitutively من قبل الخلية، بينما لا يتم تصنّيع Cyclins إلا في مراحل محددة وبناء على إشارات خلوية نوعية خاصة (الشكل 4-2). يمكن للمعّقد CDKs/Cyclins أن يتّبّط من خلال الارتباط بأحد البروتينات المثبّطة لدورة الانقسام مثل p21، التي تتفّعل عند أذية سلاسل الدنا مثلاً.

تفاوت الفترة الزمنية لدورة الانقسام تبعاً لنمط الخلوي، في بينما تستغرق خلايا بشرة الأمعاء في المزارع الخلوية 10 ساعات، تحتاج خلايا الطبقة القاعدية لجلد راحة الفأر لزمن أطول يصل حتى 200 ساعة، وهذا يرتبط بالطور G_1 بشكل رئيس، فهو متغيّر بشكل كبير تبعاً لنمط الخلية.



الشكل (4-2): وظائف ومستويات تعبير Cyclins تبعاً لمراحل دورة انقسام الخلية .Cell Cycle Stages

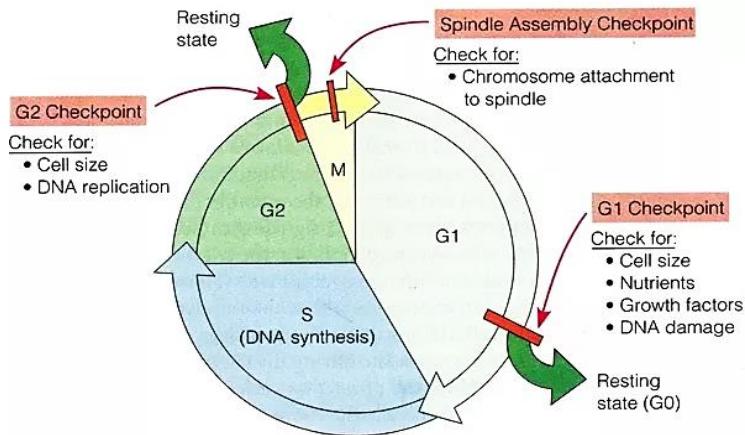
نقاط الضبط والتحقق Checkpoints

لا تستطيع الخلية أن تنتقل من طور إلى آخر في دورة الانقسام، إلا بعد اجتياز نقاط ضبط محددة. تتكون هذه النقاط من شبكة من البروتينات الناظمة، التي تحكم في تقدم مراحل دورة الخلية، من خلال التأكد من تحقق متطلبات كل طور، من أهمها النسخ الصحيح لسلسل الدنا، وإصلاح أخطاء النسخ بدقة إن وجدت، ومنعها من الانتقال إلى الخلايا البنات. يوجد 3 نقاط ضبط لدورة انقسام الخلية (الشكل 5-2):

نقطة الضبط G₁

تدعى نقطة التقييد Restriction Point، إذ يقوم البروتين p53 بدور جوهري، فيتم التأكد من حجم الخلية، وتتوفر عوامل النمو الضرورية، والعناصر الأولية الالزامية لتضاعف سلسل الدنا مثل النوكليوتيدات، وأنزيمات تصنيع سلسل الدنا، وبروتينات الكروماتين، وغيرها.

عند عدم توافر هذه العناصر بسبب سوء تغذية الخلية أو إصابتها المرضية مثلاً، يتم إيقاف الخلية عند هذه النقطة ولن تختاها أبداً.



الشكل (5-2): نقاط الضبط والتحقق Checkpoints الماظمة لدورة انقسام الخلية.

نقطة الضبط G₂

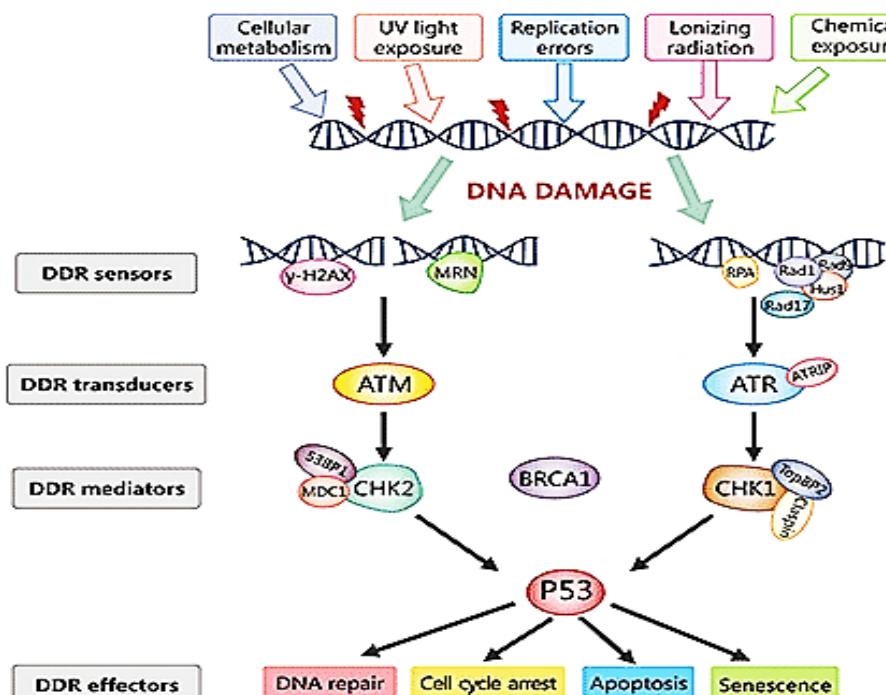
يؤدي البروتين p53 دوراً محورياً في تنظيم هذه النقطة، إذ يتم التأكد من حجم الخلية، وتتوفر ما يكفي من السيتوبلازم والمواد الدسمة المفسّرة للخلويتين البتين مستقبلاً، كما يتم التتحقق من سلامة نسخ سلاسل الدنا وتوقيت الانقسام، إذ تتطلب بعض الحالات انقساماً متزامناً للخلايا، كما في المراحل المبكرة للتنامي الجنيني، وهذا يتم بفضل نقطة الضبط هذه.

عند وجود اضطراب في نسخ سلاسل الدنا يقوم البروتين p53 بإصلاح هذا الاضطراب، أو دفع الخلية نحو التموت الخلوي المبرمج Apoptosis. لابد من الإشارة إلى أنه عندما يكون البروتين p53 غير وظيفي أو طافر، فإنه لا يمكن إصلاح سلاسل الدنا غير المنسوخة بدقة، يمكن عندها أن تستمر الخلية في دورة الانقسام، مؤدية إلى نشوء الخلايا الورمية الخبيثة Cancer (الشكل 6-2).

نقطة الضبط Metaphase

تتسم بأها أصغر قليلاً من سابقتها، ويعد وصول الخلية لهذه النقطة أنها التزاماً فعلياً بالانقسام، حيث يتم التأكد من تشكيل مغزل الانقسام، وانتظام الصبغيات عند منتصفه، قبل بدء مرحلة Anaphase.

تجدر الإشارة إلى أن الخلايا السرطانية لا تبدي نقاطاً ضبط واضحةً أو فعالةً، فيمكن أن تمر الخلية من المرحلة S نحو M ثم تعود نحو S مرة أخرى مباشرةً، إضافة إلى وصول أخطاء نسخ سلاسل الدنا من الخلية الأم إلى الخلايا البنات، فتتميل الخلايا السرطانية لتضاعف عدد الطفرات بشكل أسي.



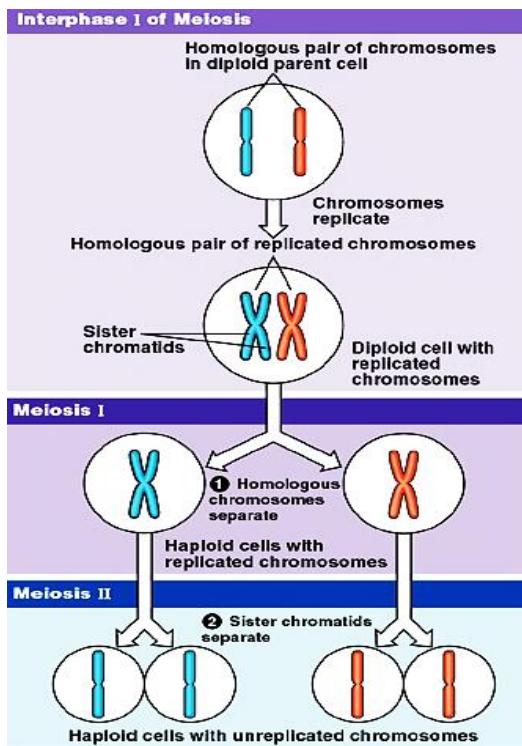
الشكل (6-2): دور البروتين p53 عند أذية سلاسل الدنا بشكل عام، متضمنة أخطاء نسخ سلاسل الدنا، واردة الحدوث، عند انقسام الخلية.

تتلقي كل خلية بنت، نتيجة الانقسام الخطي، نصف الصبغيات المتضاعفة أصلًا، وبالتالي تحافظان على نفس العدد الصبغي، فتكونان متطابقتين من الناحية الوراثية، مع بعضهما ومع الخلية الأم، التي لم تعد موجودة. في هذا السياق، يمكن لحجم ومحتوى السيتوبلاسما من البروتينات أن يكون متماثلاً أو مختلفاً بين الخلايا البنات، ما يؤمن الأساس الجزيئي الداخلي لاستمرار الانقسام، أو بدء التمايز الخلوي لإحداها أو لكليهما.

2-2- الانقسام الخلوي المنصف Meiosis

يحدث في الخلايا التناسلية الأولية ضعفانوية الصبغة الصبغية (2n) حصرياً، بهدف إنتاج أعرas ذكورية Gametes (نطاف)، وأنثوية (بيضات) فردانية الصبغة الصبغية (1n). يتكون من المرحلة البينية، حيث تقوم هذه الخلايا بمضاعفة عدد الصبغيات مرة واحدة فيصبح 46 زوجاً، يليه دورة الانتصاف الأول Meiosis I، ثم دورة الانتصاف الثاني Meiosis II.

تشابه المراحل العامة للانقسام المنصف مع الانقسام الخطي (الشكل 7-2)، إلا أن هناك أحداثاً صبغية خاصة بمرحلة الانقسام المنصف سنوردها بإيجاز.



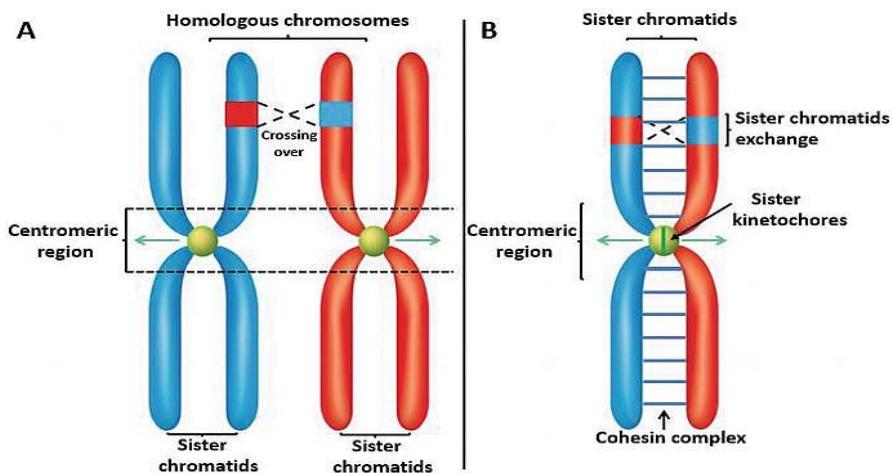
الشكل (7-2): المراحل العامة للانقسام المنصف Meiosis الذي يحدث خلال تشكيل الأمشاج الذكرية (النطاف) والأنثوية (البيضات).

دورة الانتصاف الأولى Meiosis I

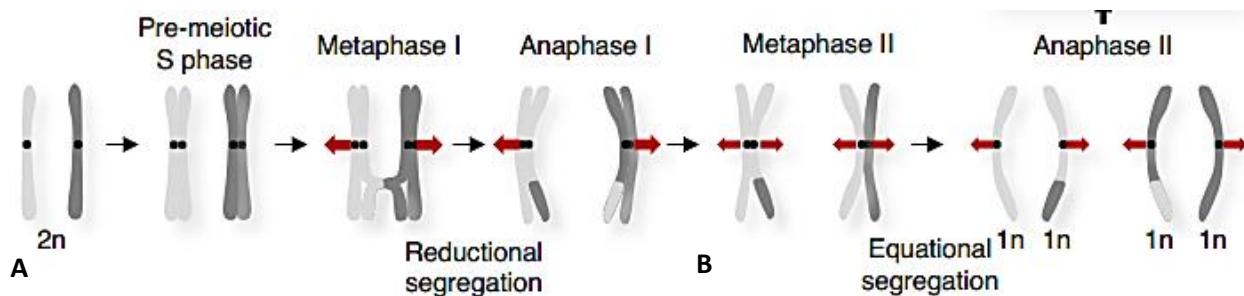
يتكون من مراحل تُشابه مراحل الانقسام الخطي، إلا أنها تتضمن أحدهاً فارقة، خاصة بالانقسام المنصف كما يلي:

الطور الطليعي الأول Prophase I: يتم فيها انتظام الصبغيات المتنباعفة مع نظيراتها Chromosomes، فت تكون مع نهاية هذا الطور جاهزة لعملية التبادل أو العبور الصبغي Crossing-over. يمكن لشقي الصبغي Chromatids غير الآخرين، بفضل هذه الظاهرة، أن يتبادلاً أجزاءً تتضمن نفس المورثات. تؤمن هذه الميزة إمكانية تشكيل تواوفقات غير منتهية من سلاسل الدنا التابعة للأب مع مثيلاتها التابعة للأم، ما يسمح بتوريث تواوفقات من ملامح الأبوين، غير منتهية الاحتمالات (الشكل 8-2).

الطور الاستوائي الأول Metaphase I: تنتظم الأزواج المتناظرة من الصبغيات عند لوحة Metaphase في مركز الخلية، ليبدأ التوزيع الاختزالي Reductional Segregation، حيث تنفصل صبغيات الأب المتنباعفة عن صبغيات الأم المتنباعفة (الشكل 9/A-2). يتم بذلك تأمين الفرصة نفسها لانتقال نسختي أي مورثة من الآباء إلى الأبناء، لدى انفصال شقي كل صبغي متنباعف، أثناء تشكيل الخلية التناسلية النهائية (الشكل 9/B-2).



الشكل (2-8): (A): انتظام الصبغيات المتضاعفة تمهدأً لعمية التبادل الصبغي بين شقي الصبغي غير الأَخَيْن, (B): التبادل الصبغي أساس التوافقات المختلفة للملامح الموروثة من الآباء إلى الأبناء.



الشكل (2-9): (A): انفصال صبغيات الأُب المتضاعفة عن صبغيات الأم المتضاعفة خلال الانقسام المنصف الأول, (B): انفصال شقي كل صبغي متضاعف خلال الانقسام المنصف الثاني.

طور الهجرة الأول Anaphase I: تتضمن اكتمال انفصال الصبغيات المتضاعفة، وانسحابها نحو قطبي الخلية، بفضل استمرار ارتباط شقي كل صبغي متضاعف (الشكل 2-9/A).

الطور النهائي الأول Telophase I: تتضمن تجمع الصبغيات المتضاعفة عند قطبي الخلية، وتشكل الغشاء النووي، يليه انقسام السيتوبلاسما والغشاء السيتوبلاسي إلى قسمين (Cytokinesis), فتَظَهُرُ الخليتان البنتان.

يؤمن الانقسام المنصف الأول خليتين بنتين، تحمل كلّ منهما صيغةً صبغيّةً فردانية ولكنها مضاعفةً، نظراً لتحدر النسختين من الصبغي نفسه.

دورة الانتصاف الثاني || Meiosis II

يتكون من مراحل تشابه مراحل الانقسام الخطي، إلا أنه يتم خلال الطور الاستوائي الثاني || Metaphase II وطور الهجرة الثاني || Anaphase, اكتمال انفصال شقي كل صبغي متضاعف (أحّان)، وانسحابهما نحو الأجسام القطبية المتقابلة، لذا يدعى التوزيع المتعادل Equational Segregation (الشكل B-9/2)، فالخلايا البنات ستحصل على صبغيات الخلية الأم نفسها، بيد أنها تكون مضاعفة عند بدء الانقسام، ثم تغدو مفردة عند نهايةه.

يؤمن الانقسام المنصف الثاني 4 خلايا بنات، تحمل كل منها صيغة صبغية فردانية، لا يمكن أن تكون متماثلة فيما بينها من حيث المخزون الوراثي، وهذا أساس السمات الشكلية الفردية. يبين الجدول (1-2) الاختلافات الرئيسية بين الانقسام الخطي والانقسام المنصف.

الجدول (1-2): الاختلافات الرئيسية بين الانقسام الخطي والانقسام المنصف

المنصف	الخطي	نوع الانقسام
جنسية	جسمية وأرومات جنسية	نوع الخلية
1	1	عدد مرات تضاعف المخزون الوراثي
2	1	عدد دورات الانقسام
غير متطابقة وراثياً فيما بينها أو مع الخلية الأم	متطابقة وراثياً مع الخلية الأم	خصائص الخلايا البنات
4	2	عدد الخلايا الناتجة
1n	2n	الصيغة الصبغية
تصنيف العدد الصبغي المضاعف لتأمين التناسل الصحيح للعضوية	نمو العضوية	مهام الخلايا
نعم	إصلاح الإصابة الطارئة	التبادل الصبغي Crossing Over

3- الجهاز التناسلي الذكري Male Reproductive System

3-1- أجزاء الجهاز التناسلي الذكري

يتتألف من عدد من الأعضاء لكل منها وظيفته الخاصة، سنتناولها بشكل موجز (الشكل 10-2).

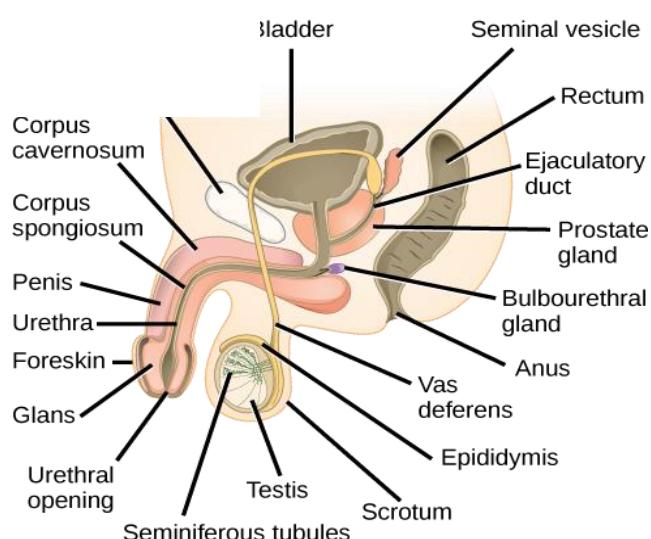
الصفن Scrotum: محفظة جلدية واقية معلقة بقاعدة القضيب تحوي الخصيتين. تؤمن درجة حرارة أخفض من درجة حرارة الجسم بمقدار 3 درجة مئوية، ليناسب التشكيل الصحيح للنطاف.

الخصيتان Testes, Testicles, Testes: غدد خارجية التوضع بالنسبة للجسم، ثنائية الوظيفة:

- خارجية الإفراز: تصنع النطاف، وتحررها ضمن القينات الصادرة التي تؤمن وصولها إلى البربخ.
- داخلية الإفراز: تصنع الهرمون الذكري Testosterone وتفرزه ضمن الدم.

البربخ Epididymis: يختزن النطاف بشكل مؤقت، بعد تصنيعها في الخصيتين، ويحتاج إلى 14-10 يوماً لإكسابها القدرة على الحركة.

القناة الناقلة - الأسهور Vas Deferens - Ductus Deferens: تؤمن نقل النطاف الحية إلى القناة القدفية الدافقة، ومن ثم إلى الإحليل.



الشكل (10-2): شكل ترسيمي مبسط لأجزاء الجهاز التناسلي الذكري

الإحليل Urethra: قناة تنقل البول والسائل المنوي إلى فتحة القضيب، بشكل غير متزامن.

القضيب Penis: عضو التناسل الخارجي، يتتألف من نسج قابلة للتمدد، عند امتلائها بالدم خلال الانتصاب.

الغدد الملحقة بالجهاز التناسلي الذكري:

- **الحويصلات المنوية Seminal Vesicles:** ترتبط بالقناة الناقلة، وتفرز 60 % من السائل المنوي، ويكون

غنياً بالسكريات، مما يؤمن الطاقة اللازمة للنطاف.

- **غدة الموثة - البروستات Prostate Gland:** تفرز 33 % من السائل المنوي.

- **غدتا كوبر Cowper's Glands (Bulbourethral):** تسهمان في تشكيل السائل المنوي، عبر إفراز سائل

بقوام كثيف لزج يتحرر قبيل القذف.

يتكون **السائل المنوي Semen**، الذي يحوي النطاف، من المصورة المنوية المؤلفة من مفرزات الغدد الملحقة بالجهاز التناسلي الذكري ومفرزات الطرق التناسلية الذكرية، وتهمن وسطاً ناقلاً ومغذياً يحمي النطاف ويسهل حركتها.

3-2- التركيب النسيجي للخصية: تتألف الخصية من المكونات التالية، من المحيط نحو المركز (الشكل 11-2):

- **المحفظة الليفية Fibrous Capsule**

- **الحويجزات الضامة Septa:** تقسم الخصية إلى فصوص.

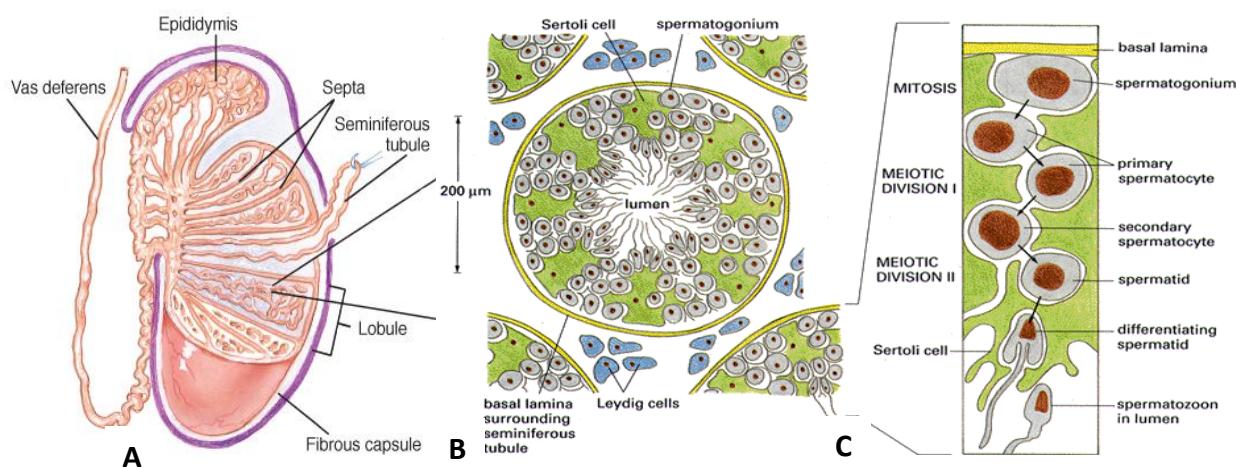
- **الفصوص Lobules:** تضم النبيبات المنوية

- **النبيبات المنوية Seminiferous Tubules:** مصدر نشوء النطاف، التي تتطور انطلاقاً من طبقتها القاعدية.

- **خلايا لايدغ Leydig Cells:** تصادف خارج النبيبات المنوية.

- **خلايا سيرتولي Sertoli Cells:** تصادف ضمن النبيبات المنوية، بين الخلايا الأولية والثانوية والنظميات،

وتسهم في تطور النطاف.

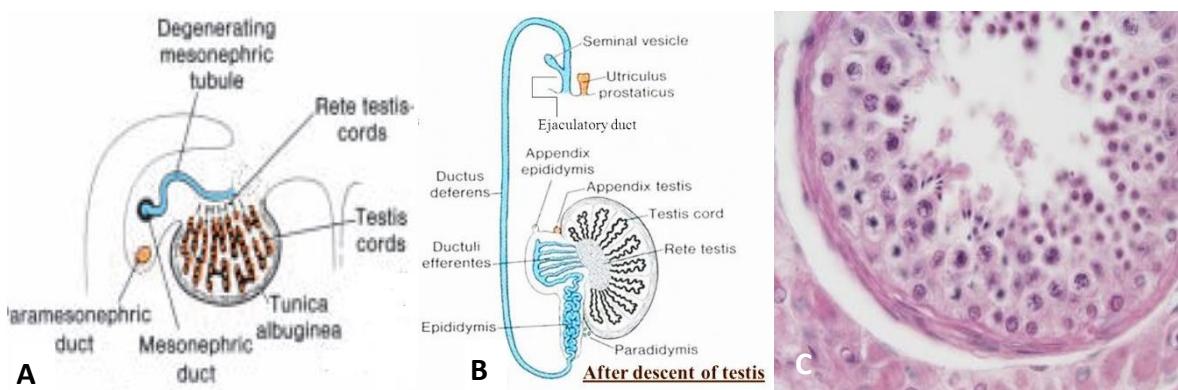


الشكل (2-11): (A): مقطع طولي في الخصية, (B): مقطع عرضي في النبيب المنوي, (C): مراحل تطور النطاف ضمن النبيب المنوي

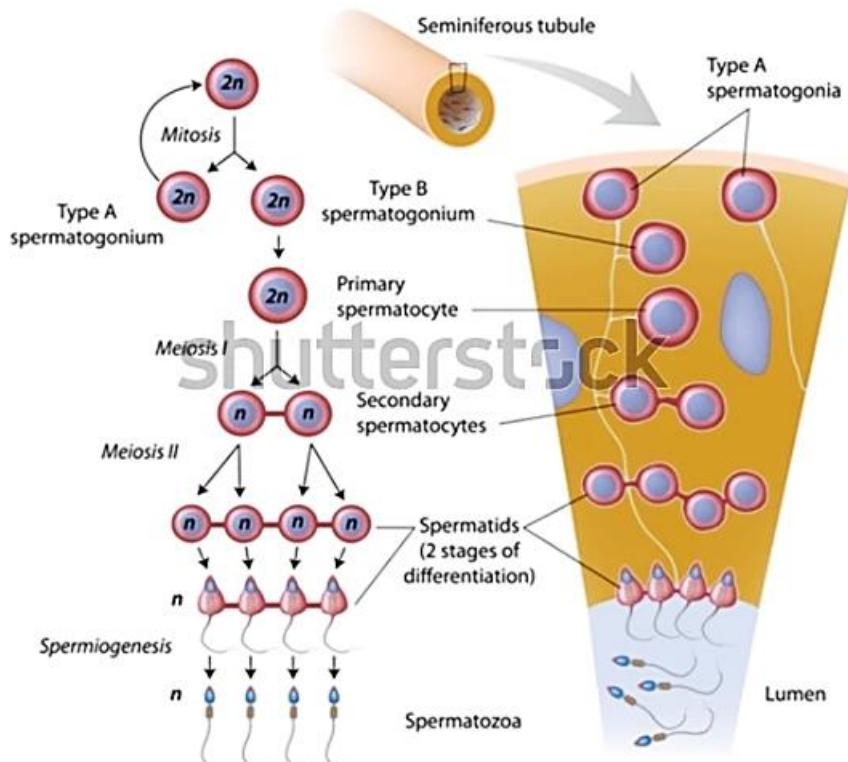
3-3- الإنطاف - تشكيل النطاف Spermatogenesis

تصادف الخلايا الجنسية البدئية Primordial Germ Cells (PMGs) ضمن الحبال الجنسية في الخصية عند الولادة (الشكل 2-12/A). تكتسب الحبال الجنسية لمعة، وتأخذ شكل الأنابيب الدقيقة (النبيبات) قبل البلوغ بوقت قصير (الشكل 2-12/C)، وتبدأ الخلايا الجنسية البدئية بالتطور إلى الخلايا الجذعية المنسلية النطفية Spermatogonial Stem Cells.

بعد البلوغ: تبدأ عملية إنتاج النطاف الفعلية، فتتعرض المنسليات النطفية Spermatogonia لسلسلة من التطورات، تبدأ بالتكثير فالنمو، يليه التمايز والانضاج، فيتم إنتاج النطاف الناضجة الوظيفية (الشكل 2-13).



الشكل (2-12): (A): الحال الجنسي في الخصية عند الولادة, (B): استمرار وجود الحال الجنسي بعد نزول الخصية إلى موقعها النهائي, (C): تطور النبيبات المنوية، عبر ظهور لمعة ضمن الحال الجنسي، قبل البلوغ بوقت قصير.



الشكل(13-2): مراحل تكون النطاف

3-1-3- طور المنسليات النطفية-الانقسام الخطي Mitosis - Spermatogonial Phase

تنتح الخلايا الجذعية المنسلية النطفية Spermatogonial Stem Cells المنسليات النطفية Spermatogonia نمط A بفواصل زمنية منتظمة بفضل الانقسام الخطي. تنجز المنسليات النطفية A عدداً من الانقسامات الخطيية, بهدف التكثير، فتظهر أنواعاً متسلسلة منها (Along, Adark, Apale,), تتطور في النهاية إلى المنسليات النطفية نمط B. يمكن أن يستغرق هذا الطور حوالي 30 يوماً (الشكل 13-2).

3-2-3- طور الخلايا النطفية الأولية- الانتصف الأولي Meiosis I - Primary Spermatocyte

تنمو المنسليات النطفية B, فتحوّل إلى الخلايا النطفية الأولية التي تنجز الانتصف الأول معطيّةً الخلايا النطفية الثانية

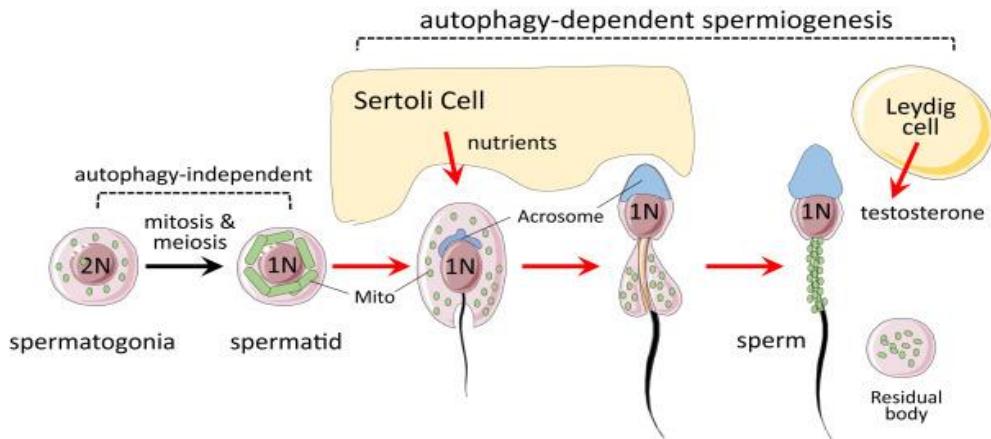
3-3-3- طور الخلايا النطفية الثانية- الانتصف الثاني Meiosis II - Secondary Spermatocyte

تقوم الخلايا النطفية الثانية بإنجاز الانتصف الثاني, فتعطي النطيفات Spermatids. يستغرق طور الخلايا النطفية الأولية والثانوية حوالي 22-24 يوماً (الشكل 13-2).

4-3-3 طور النطيفات Spermatid Phase

يدعى أيضاً طور تكون النطاف Spermatogenesis، إذ تتعرض النطيفات Spermatids لسلسلة من التغيرات البنوية والشكلية، تؤدي إلى تحولها إلى نطاف ناضجة Spermatozoa. يستغرق هذا الطور حوالي 21-22 يوماً، ويتضمن المراحل التالية (الشكل 14-2):

- تشكل رأس النطفة: يتضمن تكون الجسم الطرفي وتكتفف النواة
- الجسم الطرفي Acrosome: عضي يتوضع تحت الغشاء السيتوبلازمي للنطفة أمام النواة، ويحوي أنزيمات حادة تساعد في اختراق النطفة للطبقات السطحية للبيضة عند الإلقاء.
- النواة: تشغيل الحيز الأكبر والأهم لرأس النطفة.
- تشكل العنق، والقطعة المتوسطة، والذيل.
- التخلص من أغلب السيتوبلازم.



الشكل (14-2): مراحل تمايز النطيفية إلى نطاف وظيفية Spermatogenesis

تصل النطاف الناضجة إلى ملء النبيب المنوي، انطلاقاً من النطافات المولدة، وفق أمواج متتالية بشكل مستمر. يبلغ الوقت اللازم لتطور المنسليات النطيفية إلى نطاف ناضجة عند الإنسان 72-74 يوماً. ظهور النطاف بعد نضجها حركة خفيفة، إلا أنها لا تكتسب حركتها الكاملة إلا بعد مرورها في البربخ. تمتد فترة مكوث النطاف في البربخ 10-14 يوماً، وقد تصل نسبة تموت وتحلل النطاف في البربخ حتى 50%. تنتقل النطاف الناضجة الحية الحركية Motile بعد البربخ إلى القناة الناقلة، ومن ثم إلى القناة الدافقة.

يبلغ الإنتاج اليومي من النطاف 30.10^6 مل، حيث يصل حجم السائل المنوي عند القذف 2-6 مل، بمعدل 20-100 مليون نطفة/مل. يتأثر إنتاج النطاف سلباً عند الذكور مع التقدم بالعمر، من حيث النوعية والكمية، ما يؤثر سلباً في قدرة الإخصاب بشكل عام.

3-4- التنظيم الجزيئي لتشكل النطاف

يخضع تشكيل النطاف إلى نمطين من التنظيم (الشكل 2-15):

- موضعي Intrinsic - داخلي Paracrine

- هرموني Extrinsic - خارجي Endocrine

تفرز الغدة تحت المهد هرمون GnRH الذي يحرض القسم الأمامي للغدة النخامية، فتفرز هرمونات LH و FSH.

هرمون LH: يقوم بالتأثير في خلايا Leydig مؤدياً إلى زيادة إفراز التستوستيرون وبعض الوسائل العصبية الداخلية وبعض عوامل النمو، ما يؤدي إلى:

- نضج الأعضاء التناسلية عند الذكر.

- استمرار تشكيل النطاف.

- ظهور الصفات الجنسية الثانوية الذكرية، والخصائص السلوكية الذكرية.

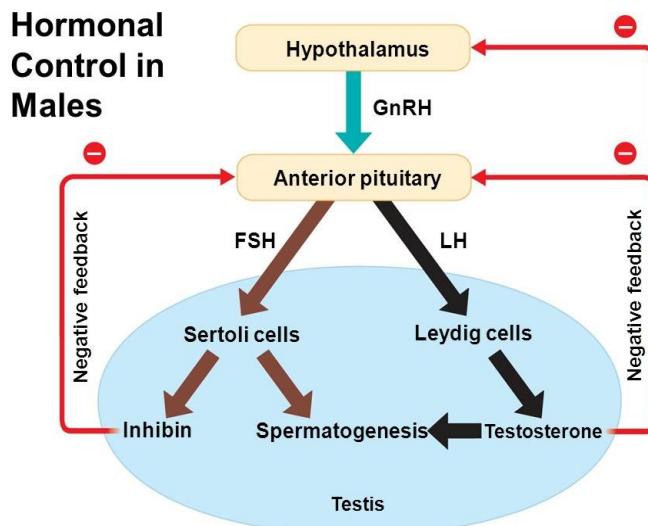
- تثبيط فعالية الغدة تحت المهد، والقسم الأمامي للغدة النخامية، بآلية راجعة.

هرمون FSH: يقوم بالتأثير في خلايا Sertoli فنقوم بإفراز:

- عدد من عوامل النمو التي تسهم بتنظيم تطور ونضج النطاف قيد التشكيل.

- هرمون Inhibin الذي يثبط إفراز الغدة النخامية بآلية راجعة، فيكبح تحريض تشكيل نطاف جديدة.

يطلب تشكيل النطاف سلسلة من التفاعلات تبادلية التأثير، المحرضة أو المثبطة، بين الخلايا الجسمية والخلايا الجنسية الأربعية في سبيل التشكيل الصحيح للنطاف. في هذا السياق تقوم خلايا Leydig بتؤمن تغذية ونشاط خلايا Sertoli، بينما تؤمن خلايا Sertoli، خلال سلسلة تشكيل النطاف، الدعم والحماية والتغذية والبلعمة الالزمة لتطور النطاف الوظيفية.



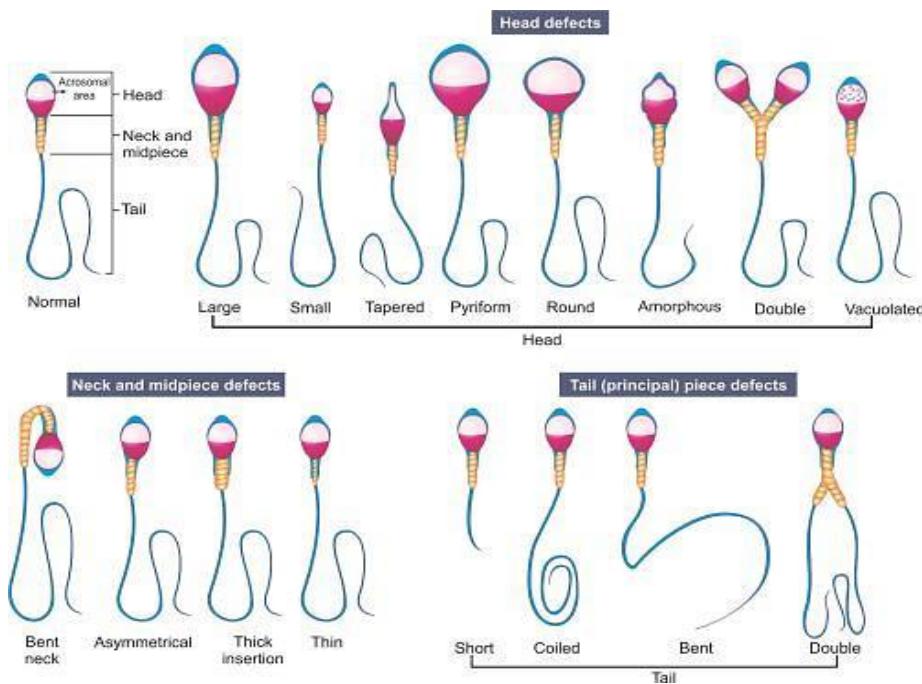
الشكل (15-2): شكل ترسيمي يبين التنظيم الهرموني، والموضعي لتشكل النطاف.

3-5- التشكيل غير الطبيعي للنطاف

يمكن أن تصل نسبة النطاف الطبيعية، في عينة السائل المنوي تحت المجهر إلى 10% فقط (الشكل 16-2). يمكن أن يشمل اضطراب تشكيل النطاف واحداً أو أكثر مما يلي:

- حجم السائل المنوي المقنوف
- تعداد الحيوانات المنوية/مل
- اضطرابات حجم وشكل النطاف
- نسبة الحيوانات المنوية الحية في السائل المنوي (Vitality)
- حركية الحيوانات المنوية (Motility)

تتأثر نوعية الحيوانات المنوية، وبالتالي القدرة على الإخصاب بالعديد من العوامل، من أهمها: سوء التغذية والشدة النفسية، والتعرض للسموم والإشعاعات والتدخين، وتناول بعض الأدوية، والتقدم بالعمر.



الشكل (16-2): الأنماط المختلفة للاضطرابات الشكلية للنطاف.

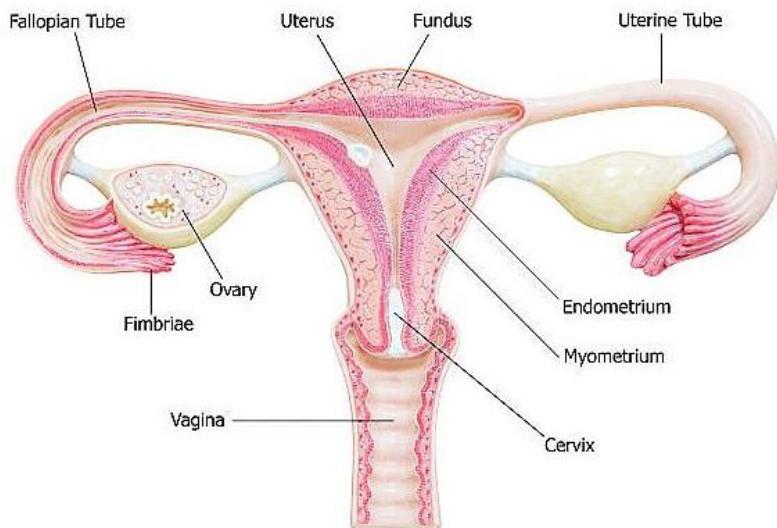
4- الجهاز التناسلي الأنثوي Female Reproductive System

4-1- أجزاء الجهاز التناسلي الأنثوي: يتكون من الأعضاء التالية (الشكل 17-2):

المبيضان Ovaries: يقومان بوظيفة ثنائية:

- تطوير عدة جريبات، يتبع أحدها سلسلة تطوره ليعطي جريباً ناضجاً، ينفجر عبر عملية الإباضة معطياً بيضة واحدة، بينما تضمُّر باقي الجريبات ثم تتموت. تتكرر هذه العملية بشكل دوري كل 28 يوماً، خلال الحياة التكاثرية للمرأة، التي تمتد من مرحلة البلوغ وحتى سن اليأس، وتبلغ 40 عاماً وسطياً.
- إفراز الهرمونات الجنسية الأنثوية.

أنبوب فالوب Fallopian Tubes: ينفتح كل منهما بشكل قريب جداً من المبيض الموفق، حيث تأخذ نهاية الأنابيب شكل البوة فيديعى القمع، ويكون مزوداً بحملات، تسهم في تلقيف الببيضة المتحركة عند حصول الإباضة. تحدث عملية الإلقاء في الثلث الأول من هذا الأنابيب، حيث يسمح بانتقال الببيضة الملقحة خلال تقسمها إلى الرحم.



الشكل (17-2): شكل ترسيمي للجهاز التناسلي عند المرأة

الرحم Uterus: عضو مجوف يتصرف بجدران عضلية، وبطانة تشخن عند حصول الإلقاء، مما يؤمن استقبال وحماية وتغذية الجنين قيد التنامي. عند عدم حصول الإلقاء، تنفصل البطانة وتنطرد عبر الم hely خلال الدورة الشهرية.

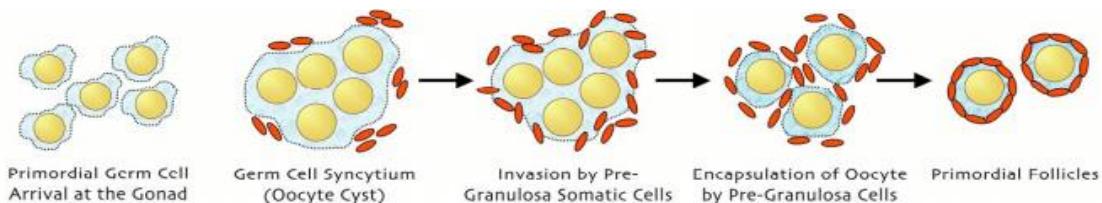
عنق الرحم Cervix: يشكل منطقة بينية تفصل الرحم عن الم hely، حيث يتقبض خلال الحمل ليسهم في ثبيت الجنين، ويتسع قبيل الولادة ليسهل انزلاق وخروج الجنين الطبيعي.

الم hely Vagina: القناة التي تستقبل القضيب وتتلقي النطاف خلال عملية الجماع وتم عبرها الولادة الطبيعية للجنين

الشفران Labia: الكباران Majora والصغاران Minora، اللذان يقومان بتغطية وحماية الجهاز التناسلي للمرأة.

4-2- تشكل المنسليات البيضية Oogenesis

يبدأ تشكل الخلايا البيضية Oocytes باكراً ضمن المبيض خلال الحياة الجنينية للأئتي، انطلاقاً من الخلايا الجنسية البدئية Oogonia (Primordial Germ Cells)، التي تتكاثر بوساطة الانقسام الخطي، على نحو مشابه لسلوك المنسليات النطفية Spermatogonia في الخصية. تكتسب الخلايا الجنسية البدئية تدريجياً غالباً من الخلايا الجريبية، فتغدو جرييات بدئية Primordial Follicles، بالتزامن مع تحول كل خلية منسلية بيضية أولية إلى بيضة أولية Oocyte عبر البدء بالانتصاف الأول والتوقف عند مرحلة Prophase I، وذلك خلال الحياة الجنينية (الشكل 18-2)



الشكل (18-2): مواحل تشكل الجريبات البدئية، انطلاقاً من الخلايا الجنسية البدئية في المبيض، خلال الحياة الجنينية عند الأنثى.

تبقي هذه الجريبات كامنة، ساكنة، ثم يصاب معظمها بالضمور Atresia والتموت، فتنخفض أعدادها تدريجياً مع التقدم بالعمر (الجدول 2-2)، إذ يبلغ عدد الجريبات التي تصل إلى مرحلة النضج، منجزة عملية الإباضة، 400-500 جريباً فقط.

الجدول (2-2): التسلسل الزمني لانخفاض أعداد الجريبات البدئية في المبيض عند الأنثى.

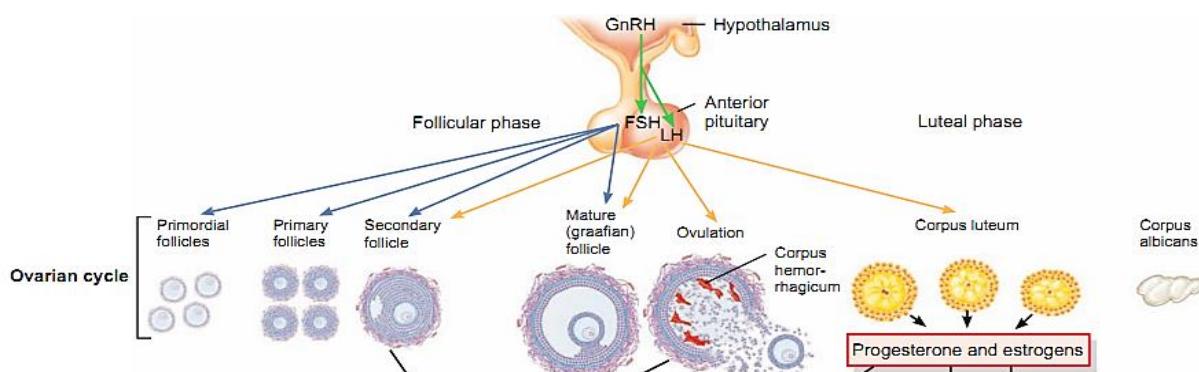
المرحلة	متوسط عدد الجريبات
الجنينية	2.000.000
الولادة	700.000
البلوغ	40.000
اليأس	0

بناء عليه تصاب معظم الجريبات البدئية بالضمور **مُشكّلة** الجريبات **الرتقية Atretic Follicles**، فيصل 1% من الجريبات البدئية الموجودة عند البلوغ إلى مرحلة الإباضة عموماً. في هذا السياق، تنتظر البييضات التي تصل إلى مرحلة النضج بشكل متأخر خلال الحياة التكاثرية للمرأة، مدة زمنية قد تصل إلى 40 عاماً قبل الإباضة. لابد من الإشارة إلى ارتفاع احتمال الحصول على أطفال ذوي اضطرابات صبغية مع تقدم عمر الأم، إذ تغدو البيضة الأولية غير مقاومة، وأكثر عرضة للأذية والاضطراب.

عند البلوغ:

تبدأ عند الأنثى دورة شهرية تكون مضبوطة من قبل غدة تحت المهد Hypothalamus التي تفرز هرمون GnRH الذي يؤثر في القسم الأمامي للغدة النخامية Pituitary، التي تفرز بدورها الهرمونات الناظمة لتطور الجريبات البدئية في المبيض Gonadotropins (الشكل 2-19):

Follicular Stimulating Hormone :FSH -
Luteinizing Hormone :LH -

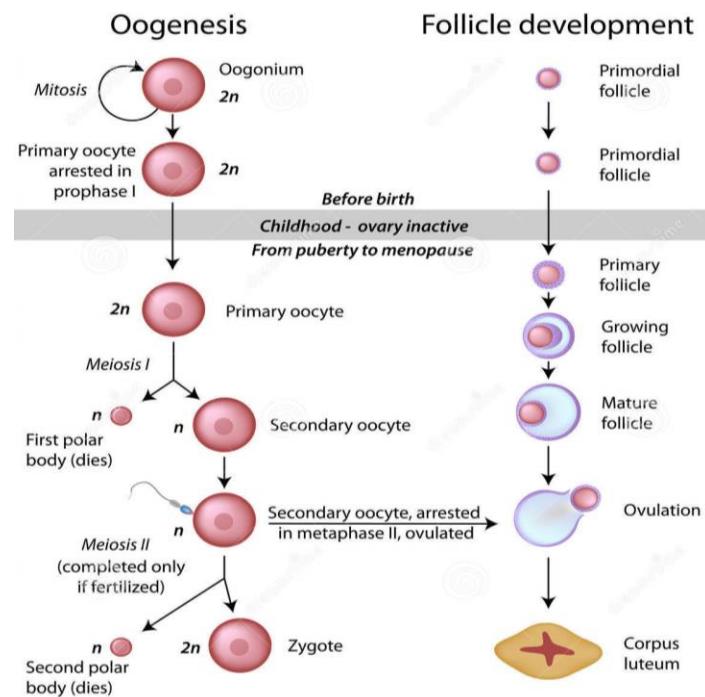


الشكل (19-2): التنظيم الهرموني لتطور البيضة

في بداية كل دورة شهرية، تقوم هرمونات FSH و LH بتحريض تطور 10-15 جريباً بدئياً:

- يتطور أحدها إلى جريب أولي Primary Follicle، ثم إلى جريب ثانوي Secondary Follicle، يتضمن تجويفاً يبدأ بالامتلاء بالسوائل.
- تتنكس باقي الجريبات البدئية، متحولة إلى خلايا جريبية (رتقية).

يتبع الجريب الثنوي تطوره، فيتحول إلى جريب ناضج يدعى جريب غراف Graafian Follicle، الذي يحتوي على الببيضة الثانوية Secondary Oocyte فردانية الصبغية، محاطة من الداخل بغشاء شفاف يدعى Zona Pellucida، ومن الخارج بطبقة خلوية خاصة تدعى الإكليل المتشعع Corona Radiata (الشكل 20-2).



الشكل (20-2): تزامن تطور الجريب Folliculogenesis مع تكون الببيضة Oogenesis في مبيض الأنثى خلال الحياة الكافثية.

يستمر تأثير هرمون LH و FSH, فتقوم البيضة الأولية ضمن الجريب بمتتابعة وإنجاز الانتصاف الأول Meiosis 1 فتعطى اثنين من الخلايا البنات: البيضة الثانوية والجسم القطبي الأول (الشكل 20-2):

- **البيضة الثانوية Secondary Oocyte:** فردانية الصبغية (1n), كبيرة الحجم نتيجة تلقيها أغلب السيتوبلاسما, ستعطي البيضة الناضجة عند إنجزها الانتصاف الثاني, المشروط بحصول عملية الإلقاء.
- **الجسم القطبي الأول First Polar Body:** فرداني الصبغية (1n), صغير الحجم نتيجة تلقيه كمية قليلة جداً من السيتوبلاسما, الأمر الذي يجعله عرضة للتنكس والضمور لاحقاً.

3- الإباضة Ovulation

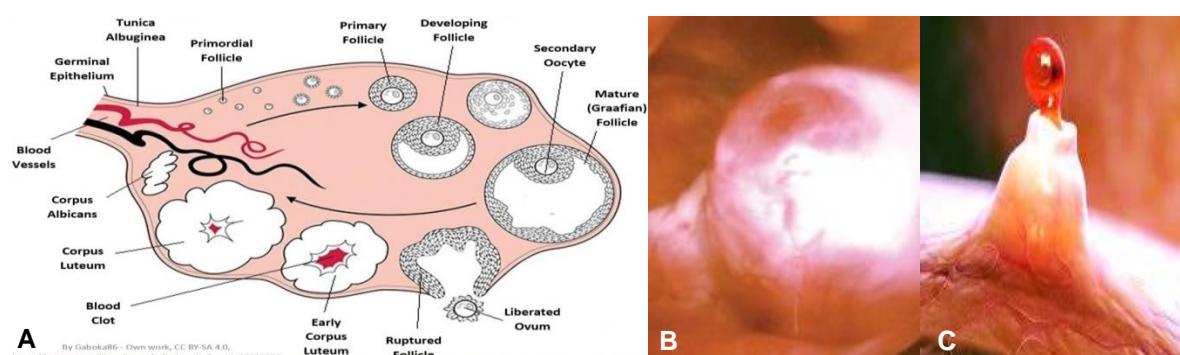
تتحرر البيضة الثانوية من جريب غراف والمبيض بشكل متزامن بفضل سلسلة من الأحداث كما يلي (الشكل 21-2)

- يلتحم جريب غراف مع جدار المبيض, بينما يستمر بالامتناع بالسائل حتى يغدو شبيهاً بالحويصل.
- قبيل الإباضة بـ 3 ساعات تقوم الخلية البيضية الأولية بإنجاز الانتصاف الأول تحت تأثير LH ثم تدخل الانتصاف الثاني لتعطي خلية بيضية ثانوية تتوقف في مرحلة اللوحة الاستوائية - II Metaphase II

يزداد مستوى البروستاغلاندين, مسبباً تقبضات عضلية موضعية في جدار المبيض, تسهم في دفع البيضة الثانوية باتجاه الجدار المشترك للجريب والمبيض.

- يبدأ سطح المبيض بالترعم الموضعي, فتظهر بقعة غير موعنة (الشكل 21/A).
- يساهم ارتفاع تركيز هرمون LH في زيادة فعالية بعض الأنزيمات الحالة مثل الهيالورونيداز والكولاجيناز, مما يؤدي إلى هضم ألياف الكولاجين والمكونات النسيجية المحيطة بجريب غراف عند نطاق التحامه بجدار المبيض, ما يؤدي إلى ترقق الجدار المشترك, ثم انفجاره محراً البيضة الثانوية (الشكل 21/B-C).

- تبقى جدران الجريب المتمزق ضمن المبيض لتشكل الجسم الأصفر.



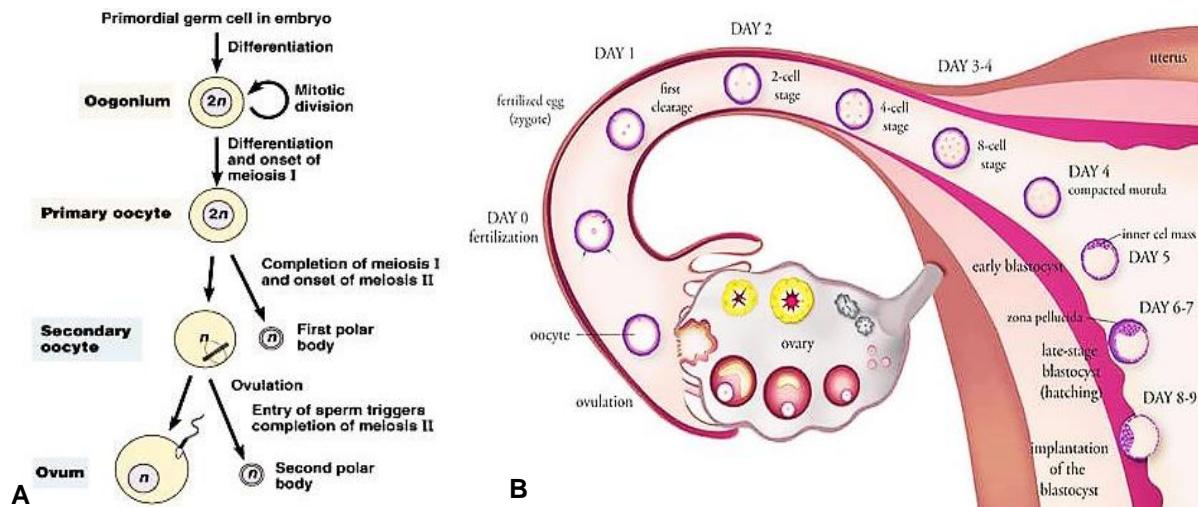
الشكل (21-2): (A): تطور الجريب (B): الترعم الموضعي لسطح المبيض، (C): انفجار جدار الجريب والمبيض وتحرر البيضة الثانوية.

ما آل البيضة الثانوية

يرتبط مصير البيضة الثانوية والجسم الأصفر بحدوث الإلقاء Fertilization أو عدم حدوثه.

عند حدوث الإلقاء: تكمل البيضة الثانوية الانقسام المنصف الثاني Meiosis II، معطية اثنتين من الخلايا البنات:

- **البيضة الناضجة Ovum:** فردانية الصيغة الصبغية (1n)، التي تتضخم فتغدو النواة البدئية الأنثوية ثم تتحدى مع النواة البدئية الذكورية فتعطي البيضة الملقحة Zygote (الشكل 22/A).
- **الجسم القطبي الثانوي:** يشبه الجسم القطبي الأولى، وسيتعرض للتنكس والضمور (الشكل 22/A).



الشكل (22-2): تطور البيضة الثانوية إلى البيضة الملقحة، عند حدوث الإلقاء في الثلث الأول لنفير فالوب.

تنقسم البيضة الملقحة انقسامات خلوية خيطية متتالية بدون زيادة في حجمها، خلال انتقالها الذي يتم عبر نفير فالوب، بوساطة حركات الدفع والانزلاق فوق أهداب البطانة البشرية للنفير بوتيرة مضبوطة هرمونياً. تصل البيضة الملقحة إلى ملعة الرحم خلال 4-3 أيام، لتبدأ بعدها عملية التعشيش (الشكل 22/B).

عند حصول التعشيش يبدأ الجنين قيد التنامي بإفراز هرمون hCG (human Chorionic Gonadotropin) الذي يمنع ضمور الجسم الأصفر، بل يدفعه للاستمرار والنمو والتطور ليشكل **الجسم الأصفر الحملي**. يمكن أن يشغل الجسم الأصفر الحملي ثلث أو نصف حجم المبيض، ويفرز الهرمونات الالزمة لاستمرار تنامي الجنين حتى منتصف فترة الحمل، إذ تبدأ عندها المشيمة Placenta بإفراز هرمونات البروجسترون والاستروجين، فتحل محل الجسم الأصفر ليبدأ عندها بالترابع والضمور.

الجسم الأصفر Corpus Luteum

بعد الإباضة يتم تغذية خلايا الغشاء الحسب المتبقي في جدار الجريب الممزق مع خلايا الغشاء الخارجي للجريب، من قبل الأوعية الدموية المحيطة. تصنع هذه الخلايا، تحت تأثير هرمون LH، صباغاًً أصفر اللون، فتحول إلى خلايا صفراء وتشكل الجسم الأصفر، لتبدأ بإفراز هرمون البروجسترون. يسبب هرمون البروجسترون والأستروجين دخول المحاطية الرحمية مرحلة الإفراز في سياق التحضير لتعشيش الكيسة الزيجية Blastocyst.

عند عدم حدوث الإلقاء:

- تموت الخلية البيضية الثانوية وتحلل، دون أن تنهي الانتصاف الثاني، خلال 24 ساعة بعد الإباضة.
- يصل الجسم الأصفر إلى ذروة تطوره خلال 9 أيام بعد الإباضة، ويمكن تمييزه على سطح المبيض. يؤدي عدم حصول التعشيش إلى عدم تطور الجسم الأصفر، إذ يبدأ بالتراجع والضمور مشكلاً كتلةً من النسيج الليفي التنببي، ويدعى عندها **الجسم الأبيض Corpus Albicans**. يتزامن ذلك مع انخفاض مستوى هرمون البروجسترون مؤدياً إلى:

- تسريع إدماء طور الظمت في الرحم.
- بدء تطور مجموعة جديدة من الجريبات البدئية في المبيض.

4-4 الدورة الشهرية

تحصل عند الأنثى دورة شهرية متزامنة، في المبيض والرحم، مؤلفة من أطوار، مضبوطة هرمونياً من قبل الغدة النخامية والمبيض - الجسم الأصفر (الجدول 3-2).

الجدول (3-2): تزامن أطوار الدورة الشهرية للمبيض والرحم عند الأنثى.

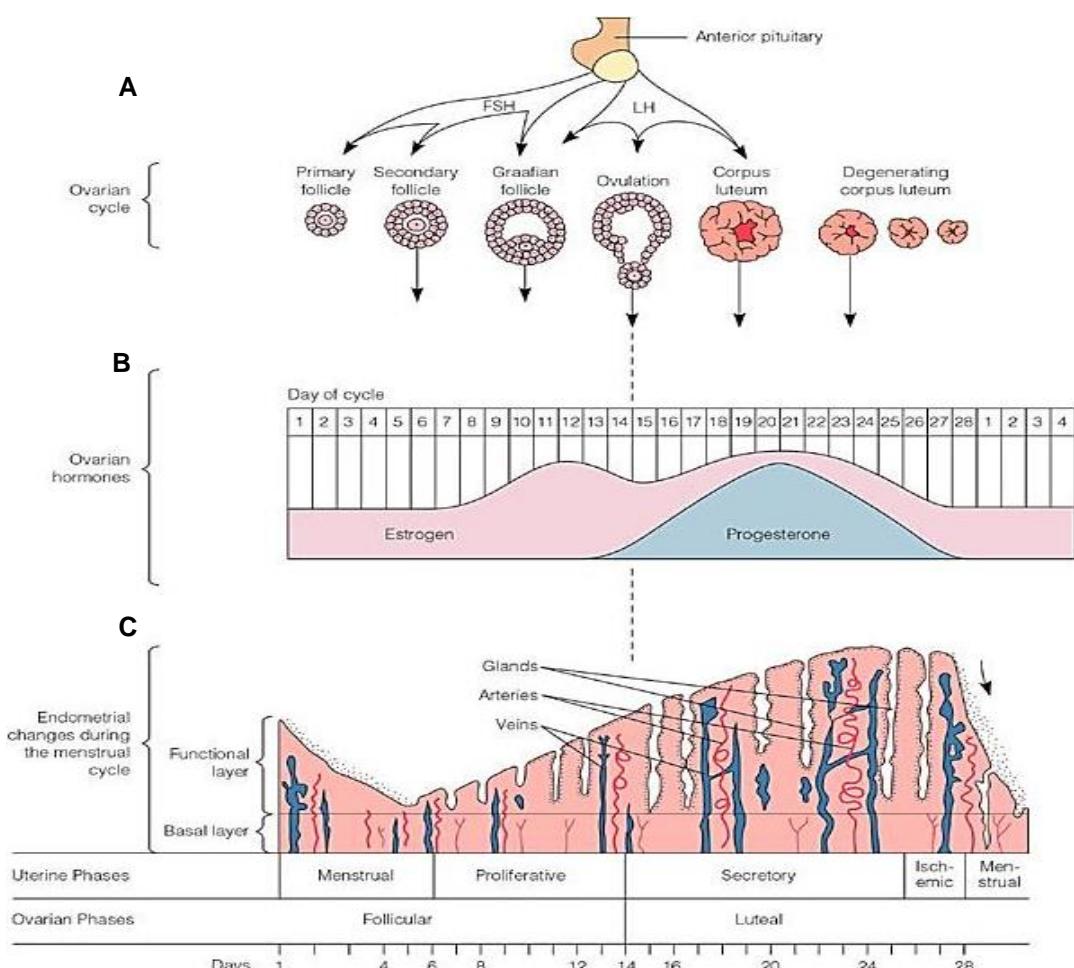
CYCLE	PRE-OVULATION		OVULATION	POST-OVULATION
Ovarian cycle	FOLLICULAR PHASE			LUTEAL PHASE
Uterine cycle	PERIOD	PROLIFERATIVE		SECRETORY

الدورة المبيضية Ovarian Cycle

تتعد 28 يوماً بشكل عام، مضبوطة هرمونياً من قبل الغدة النخامية، وتقسم إلى 3 أطوار (الشكل 23-2):

- **الطور الجريبي Follicular Phase:** يسبب هرمون FSH بدء تطور الجريب الأولى خلال الفترة من 1-13 يوماً
- **الإباضة Ovulation:** يسبب هرمون LH تحرر البيضة الثانية من جريب غراف في اليوم 14
- **الطور الأصفر Luteal Phase:** يتشكل الجسم الأصفر من بقايا جريب غراف خلال الفترة من 15-28 يوماً ويفرز:

 - هرمون الاستروجين والبروجسترون في سياق تحضير بطانة الرحم للتعشيش.
 - هرمون Inhibin لتشييط نضج المزيد من الجريبات الأولى في المبيض.



الشكل (23-2): الدورة الشهرية المترادفة للمبيض والرحم، المضبوطة هرمونياً من قبل الغدة النخامية والمبيض.

الدورة الرحمية Uterine Cycle

يتتألف جدار الرحم تشريجياً من 3 طبقات، من الداخل نحو الخارج:

- بطانة الرحم Endometrium: الطبقة المخاطية المبطنة
- عضل الرحم Myometrium: طبقة من العضلات الملساء.
- ظهارة الرحم Perimetrium: طبقة البريتون المغطية للجدار الخارجي للرحم.

ابتداء من مرحلة البلوغ 13-11 سنة وحتى سن اليأس 50-45 سنة، تخضع المخاطية المبطنة للرحم إلى تغيرات دورية تنتد كل دورة فيها 28 يوماً تقريباً، مضبوطة هرمونياً من قبل المبيض. تمر المخاطية الرحمية خلال هذه الدورة بثلاثة أطوار (الشكل 23/C):

طور الطمث Menses: يمتد خلال فترة 5-3 أيام، يتضمن:

- ترقق وانفصال وطرد الطبقة الوظيفية - الغشاء الساقط.
- انسلال الدم من الشرايين السطحية.
- تستمر الطبقة القاعدية للمخاطية الرحمية، الموعاة بالشرايين القاعدية، حيث تقوم بترميم وإعادة تشكيل الغدد والشرايين اللازمة للطور التالي: طور التكاثر.

طور التكاثر Proliferative Phase: يحصل قبل الإباضة، خلال الفترة الممتدة من 13-6 يوماً:

- تبدأ الطبقة القاعدية بالانقسام في سبيل ترميم الطبقة الوظيفية المنسلحة، فتبدأ بطانة الرحم بالتشخن ويتتطور عدد كبير من الأوعية الدموية.
- يتزامن مع الطور الجريبي للدورة المبيضية.
- يقع تحت تأثير هرمون الإستروجين، ويمكن تمييز 3 طبقات واضحة بنهاية هذا الطور: طبقة سطحية كثيفة، طبقة متوسطة إسفنجية، طبقة قاعدية رقيقة.

الطور الإفرازي Secretory Phase: يبدأ خلال 48-24 ساعة بعد الإباضة

- يحدث استجابة لهرمون البروجسترون المفرز من قبل الجسم الأصفر.
- تشخن بطانة الرحم تحت تأثير هرمون الإستروجين والبروجسترون تحضيراً للتشعثيش خلال 28-15 يوماً.
- تغدو الغدد والشرايين الرحمية كثيفة وملتفة، وجدار الرحم مُوعَّى بغزاره.

عند حدوث الإلتحاق:

تسهم المخاطية الرحمية المنتجة في الطور الإفرازي في عملية التعشيش وتشكيل المشيمة. تعيش الكيسة الأرقمية عموماً في مخاطية الجدار الأمامي أو الخلفي للرحم. عند حدوث التعشيش تتوقف الدورة الشهرية حتى نهاية الحمل من الشذوذات النادرة حصول الحمل المُنْتَهَد Ectopic Pregnancy. أي تعيش الكيسة الأرقمية خارج الرحم، في نفير فالوب أو عنق الرحم أو المبيضين، مما سيؤدي إلى التوقف المبكر للحمل والإجهاض.

عند عدم حدوث الإلتحاق:

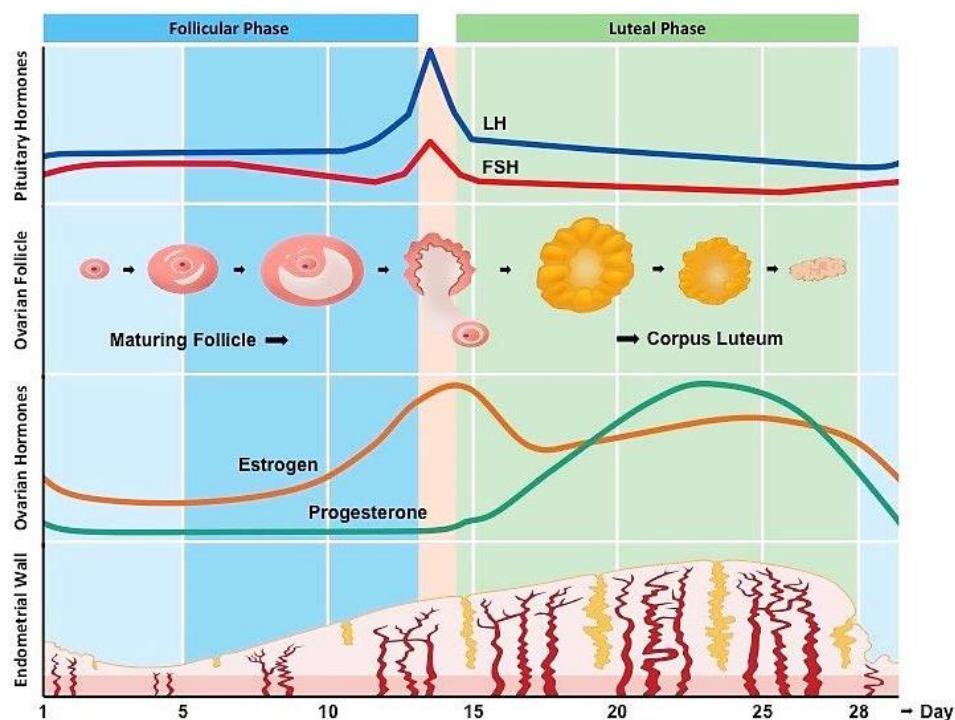
يبدأ الغشاء الساقط، الذي يتضمن الطبقات المتكتفة والإسفنجية للمخاطية المبطنة للرحم، بالتمزق والانفصال معلناً بدء طور الطمث للدورة التالية.

4-5- التنظيم الهرموني للدورة الشهرية

القسم الأمامي للغدة النخامية: يقوم بإفراز هرمونات LH & FSH التي تعمل على (الشكل 2-24):

ضبط نضج البيضة -

ضبط إنتاج الهرمونات الجنسية الأنثوية -



الشكل (2-24): الدورة الشهرية المترادفة للمبيض والرحم، المضبوطة هرمونياً من قبل الغدة النخامية والمبيض.

يحصل ارتفاع سريع لمستوى هرمون LH في منتصف الدورة، فيؤدي إلى تحريض:

- البيضة فتكمel الانتصاد الأول، وتببدأ بالانتصاد الثاني.
- تزق الجريب الناضج وحصول الإباضة.

إفراز هرمون البروجسترون من قبل الخلايا الجريبية - الجسم الأصفر.

المبيضان Ovaries: يقومان بإفراز عدة هرمونات من أهمها (الشكل 24-2)، (الشكل 25-2):

الإستروجينات Estrogens: مجموعة من الهرمونات أشهرها Estradiol وتقوم بالتحريض على:

- توسيع المهبل والرحم وأنبوب فالوب.
- تكاثر بشرة الرحم فتشخن طبقاتها لتدخل الطور التكاثري.
- تفعيل وتسهيل حركة النطاف.
- تحريض إفراز هرمون LH من قبل الغدة النخامية.
- تطور الخصائص الجنسية الثانوية عند الأنثى:

○ نمو وتطور الثديين Breasts والغدد الثديية

○ زيادة تراكم الدهون بشكل خاص في الأئتماء والفخذين والأرداف.

البروجسترون Progesterone: يقوم بعدة وظائف من أهمها:

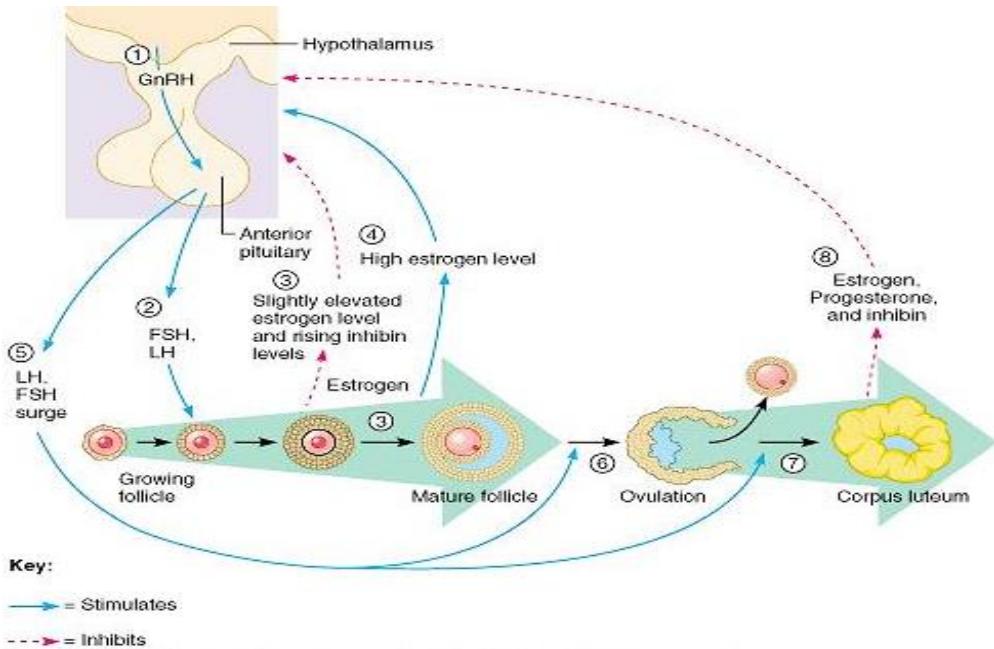
- تحريض وضبط أطوار الدورة الرحمية.
- تحريض نضج الغدد الثديية.
- تنظيم هرمونات مقدمة الغدة النخامية.

Inhibin: تثبيط إفراز هرمونات مقدمة الغدة النخامية.

غدتا الكظر Adrenal Glands

تقومان بإفراز الإندروجينات وتعرف بالستيرويدون الضعيف، الذي يفرز من قبل قشر الكظر. يعد مسؤولاً عن الرغبة الجنسية عند المرأة Female Libido، إذ يسبب تغيرات فيزيائية مختلفة تبعاً لتركيزه:

- التراكيز المنخفضة: تسبب نشوء الأكتاف الضيقة والورك الواسع.
- التراكيز العالية: تسبب زيادة نمو الشعر في مناطق الإبط والعانة.



الشكل(25-2): التأثيرات الهرمونية التبادلية بين المبيض وقديمة الغدة النخامية بهدف تنظيم الدورة المensesية

5- خصائص التكاثر الجنسي

1-5-1- السمات العامة

يسند الحفاظ على النسل عند الإنسان إلى التكاثر الجنسي الذي يرتبط بـ:

- تشكيل الأعراض الذكورية والأنوثوية فردانية الصبغية **1n**, بالاعتماد على الانقسام المنصف.
- عملية الإلقاء, التي تؤمن إعادة الصبغية الصبغية من فردانية إلى ضعفانية **2n**.

النتيجة: المحافظة على الثبات الكمي للمخزون الوراثي للجينين قيد التطور, والاندماج النوعي الغريد لنصف المخزون الوراثي للأب مع نصف المخزون الوراثي للأم. يؤمن هذا النمط من التكاثر إمكانية لاحمودة من التنوع الوراثي والشكلي للأجيال المتلاحقة, مع الحفاظ على نسبة من التشابه بين الآباء والأبناء والأحفاد, إضافة إلى توفير إمكانية التلاؤم المستمر مع البيئة المحيطة.

في هذا السياق, لو تصورنا جدلاً, أن لا وجود للانقسام المنصف, وأن الخلايا التناسلية الذكورية والأنوثوية, تحافظ على صبغتها الصبغية الضعفانية **2n** كما هو حال الخلايا الجسمية, هذا يعني:

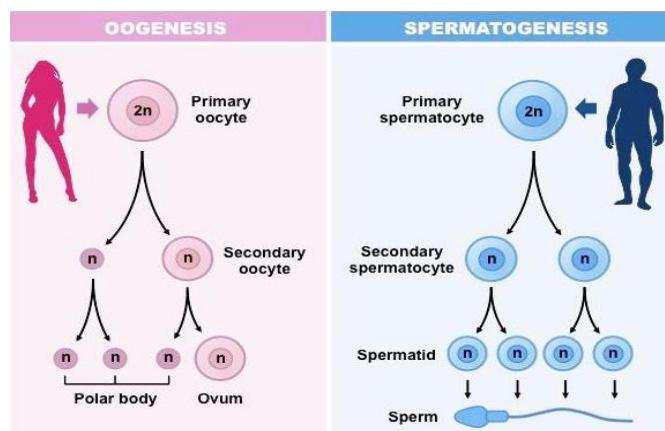
- عدم وجود اندماج بل تجميع للمخزون الوراثي للأبوبين عند الإلقاء !

- تضاعف الصبغية الصبغية من جيل إلى جيل: $16n - 8n - 4n - 2n - 2n - \dots$ الخ !

هذا الأمر غير قابل للحدث، فتضاعف المادة الوراثية خارج إطار الانقسام، هو حدث شديد الخطورة على حياة العضوية. هناك بعض السمات التي تتشابه بها الأعراض الذكرية والأنثوية، بينما تختلف في سمات أخرى، فمثلاً:

عند الأنثى: يعطى الانقسام المنصف، انطلاقاً من بيضة أولية واحدة، 4 خلايا بنات تحوي كل منها 22 صبغياً جسماً + الصبغي الجنسي **X**. تلقى 3 خلايا نسبة منخفضة من السيتوبلازم فتضمر لاحقاً، بينما تتطور خلية واحدة فقط لتصبح خلية بيضية ناضجة **Oocyte** (الشكل 26-2).

عند الذكر: يعطى الانقسام المنصف، انطلاقاً من خلية نطفية أولية واحدة، 4 خلايا بنات تتطور جميعاً إلى نطاف ناضجة، تتضمن نطفتين تحملان 22 صبغياً جسماً + الصبغي الجنسي **X**، ونطفتين تحملان 22 صبغياً جسماً + الصبغي الجنسي **Y** (الشكل 26-2).



الشكل (26-2): أهم أوجه التشابه والاختلاف في عملية إنتاج الأعراض الذكرية والأنثوية عند الإنسان. يبيّن الجدول (4-2) أهم أوجه التشابه والاختلاف في عملية إنتاج الأعراض الذكرية والأنثوية عند الإنسان.

الجدول (4-2): أهم أوجه التشابه والاختلاف في عملية إنتاج الأعراض الذكرية والأنثوية عند الإنسان.

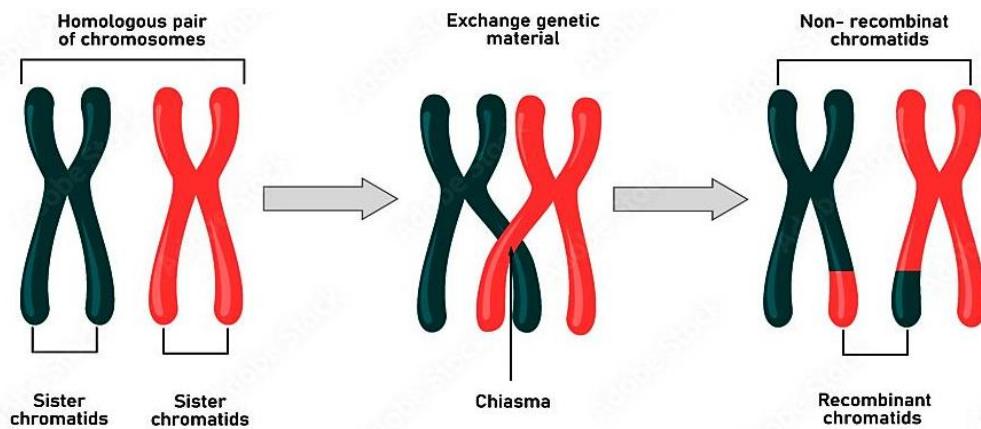
البويضات	النطاف	
تنشأ ضمن الأعضاء التناسلية		التشابه
يتم ضبط إنتاجها بواسطة التنظيم الهرموني		
4 خلايا فردانية الصبغية $1n$		
يؤمن كل انقسام منصف: بيضة واحدة	يؤمن كل انقسام منصف: 4 نطاف	الاختلاف
تنضج بيضة واحدة فقط في الشهر	يحدث إنتاج النطاف الناضجة بشكل مستمر	
تحرر البويضة الناضجة بوقت محدد في الشهر	يمكن تحرير النطاف في أي وقت	
يتوقف إنتاج البويضات في سن اليأس	لا يتوقف إنتاج النطاف طيلة الحياة	

5-2- الحوادث الصبغية

هناك حوادث صبغية خاصة بالانقسام المنصف خلال تشكيل الأعرas الذكرية والأنثوية. سنركز على التبادل الصبغى بصفته حدثاً طبيعياً جوهرياً، وعدم الانفصال الصبغى بصفته شذوذًا طارئاً غير طبيعى، ذو تأثير خطير في العضوية.

1-2-5- التبادل الصبغى Chromosomes Crossing-Over

- تؤلف الصبغيات المتناظرة Homologous Chromosomes، بعد تضاعف المخزون الوراثي، رباعية Tetrad من الصبغيات الأشقاء Chromatids تميل إلى التشابك Synapsis للسماح بحدوث التبادل الصبغى.
- يتم في مرحلة I Prophase تبادل قطعة بين شقى صبغى Chromatid غير أخين، انطلاقاً من منطقة التصالب الصبغى Chiasmata، تضم نفس المورثات، فتكون النتيجة: رباعية صبغية جديدة. هذا الحدث غاية في الأهمية والتفرد، تتعرض له الرباعيات الصبغية كافة، بنسب وموقع تبادل مختلفة (الشكل 27-2).
- يتم إكمال مراحل الانقسام المنصف الأول، من خلال توزيع الصبغيات المتضاعفة، بعد تحقيق التبادل، على الخلويتين الابنتين، فتكونان وحيدتا الصيغة الصبغية، لكن بعدد صبغيات مضاعف.
- يؤمن الانقسام المنصف الثاني انفصالاً وتوزعاً عشوائياً ليشقّي كل صبغى متضاعف على الخلايا البنات الأربع، فتكون كل خلية وحيدة وفريدة الصيغة الصبغية.



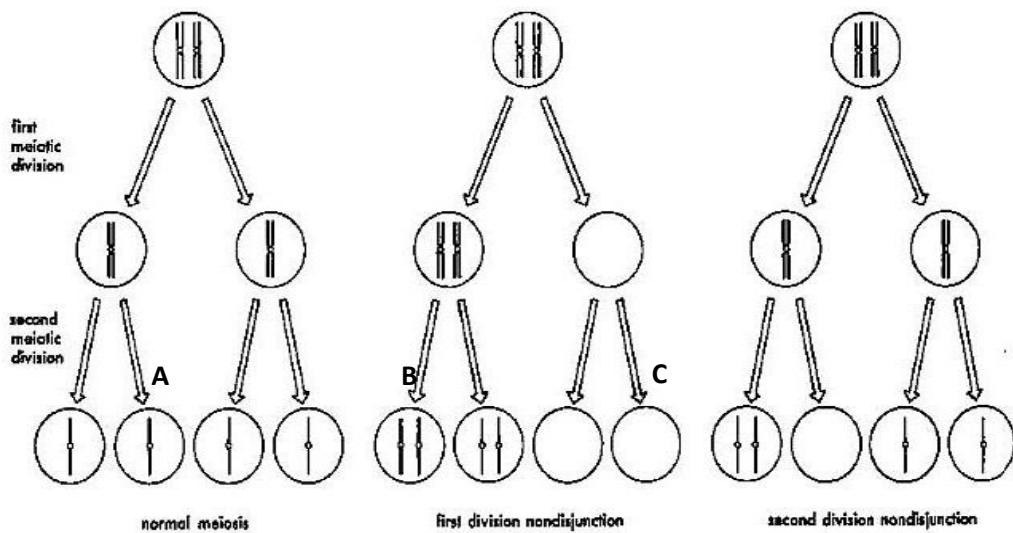
الشكل (27-2): آلية حصول ظاهرة التبادل أو العبور الصبغى النوعية الفريدة.

2-2-5 عدم الانفصال الصبغي Chromosomal Non-Disjunction

شذوذ صبغي طارئ، يتصرف بسمات عدّة من أهمها، إمكانية أن:

- يحدث أثناء تشكّل النطفة أو البيضة.
- يحصل في واحد أو أكثر من الصبغيات الجسمية أو الجنسية.
- ينجم عن فشل انفصال زوج الصبغيات المتضاعفة Homologous Pair of Chromosomes خلال الانتصاف الأول (الشكل 28/B).
- ينجم عن فشل انفصال شقي الصبغي المتضاعف Sister Chromatids خلال الانتصاف الثاني (الشكل 28/C).

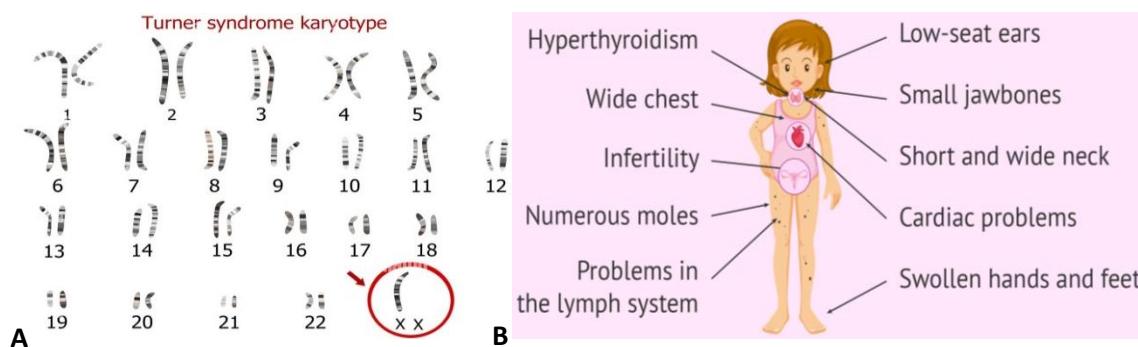
النتيجة: إذا تسبّب للنطفة أو البيضة المصابة أن تشارك بعملية الإلقاء، سيكون للبيضة الملقحة عدد صبغيات غير طبيعي زياده أو نقصاناً. يؤدي عدد الصبغيات غير الطبيعي، أي الكمية غير الطبيعية من المادة الوراثية، إلى اضطراب خطير في تطوير وتوانز وفزيولوجيا العضوية، كما يحصل في عدد من المutations، التي ستصدّر أهمها.



الشكل 28-2): حدث عدم الانفصال الصبغي عند إنتاج نطف أو بيضات لأحد الأزواج الصبغية، (A): انقسام منصف طبيعي، (B): عدم الانفصال الصبغي المتضاعفة خلال الانقسام المنصف الأول، (C): عدم الانفصال شقي الصبغي المتضاعف خلال الانقسام المنصف الثاني.

متلازمة أحادي الصبغي 23 (Turner's Syndrome) Monosomy 23 X Syndrome

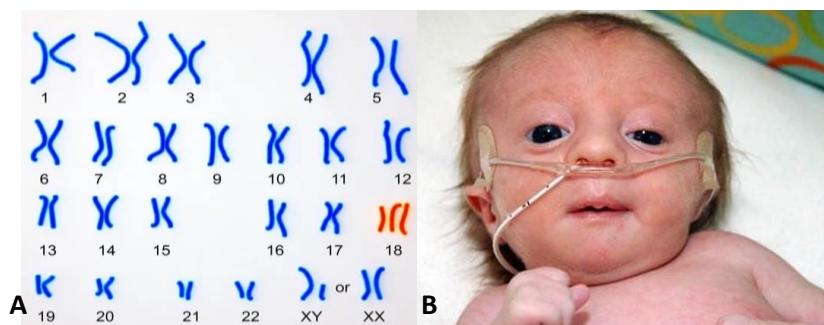
يحصل بنسبة 1/5000، يصادف عند الإناث فقط، تتضمن نوى الخلايا الجسمية 45 صبغيًا، إذ يظهر صبغي جنسي منفرد X بدلاً من الزوج الصبغي الجنسي XX، ويعزى إلى حدوث عدم انفصال صبغي أثناء تطور النطفة أو البيضة. يتسبب هذا الخلل بالعديد من الاضطرابات التطورية والفيزيولوجية، من أهمها: قبة الحنك الضيقة والمرتفعة، صغر أبعاد الفك السفلي، القامة القصيرة، الصدر العريض، العيوب القلبية، عدم تطور المبيض، وغير ذلك (الشكل 29-2).



الشكل 29-2: (A): الخارطة الصبغية لمصابة بمتلازمة تورنر، (B): أهم الاضطرابات التطورية والفيزيولوجية المرافقة للإصابة بهذه المتلازمة

متلازمة تثلث الصبغي 18 (Edward's Syndrome) Trisomy 18 Syndrome

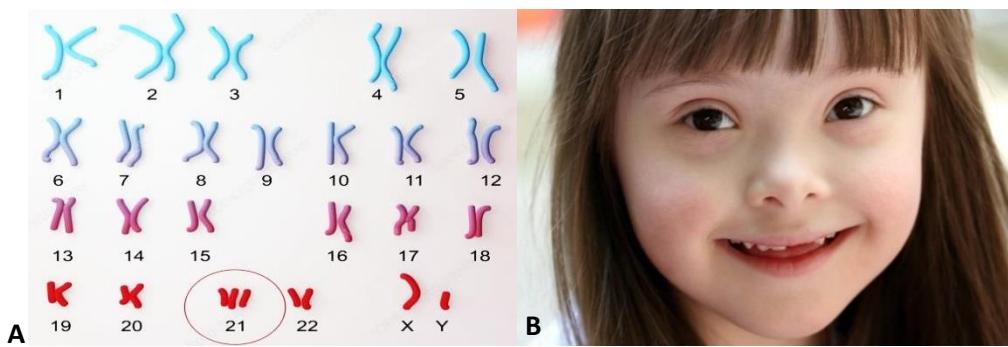
يصادف بنسبة 1/6000، ويعد ثاني أكثر حالة تثلث صبغي من حيث المصادفة. تتضمن نوى الخلايا الجسمية ثلاثة صبغيات بدلاً من الزوج الصبغي 18. تصل نسبة الإناث حتى 80% من مجموع المصابين. يموت 95% من المصابين قبل الولادة، بسبب الاضطرابات التطورية والفيزيولوجية المتعددة التي تصيب القلب، الكلم، وغيرها. يتتصف المصابون بعلامات خاصة من أهمها: قصر القامة، صغر حجم الرأس، سوء تشكيل الأذنين، العيون المتبااعدة، الأصابع المتراكبة، إضافة إلى تأخر الإدراك وصعوبات التعلم، وغير ذلك (الشكل 30-2).



الشكل 30-2: (A): الخارطة الصبغية لمصابة بمتلازمة إدوارد، (B): الملامح العامة المرافقة للإصابة بهذه المتلازمة

متلازمة تثلث الصبغي 21 (Down's Syndrome) Trisomy 21 Syndrome

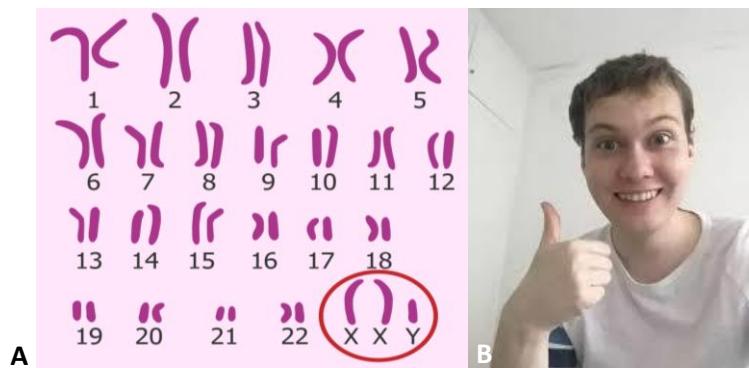
تصل نسبة الإصابة إلى 1/700، يعد أكثر الاضطرابات الصبغية مصادفة. تتضمن نوى الخلايا الجسمية ثلاثة صبغيات بدلاً من الزوج الصبغي 21. يتصف المصابون، الذكور أو الإناث على حد سواء، بملامح متشابهة فارقة من أهمها: وجه عريض مسطح، عيون لوزية، عنق قصيرة، آذان صغيرة، لسان متذيل خارج الفم، اضطرابات سنية مختلفة، صغر حجم اليدين والقدمين، قصر القامة. يعاني المصابون من محدودية قدرات التعلم والإدراك، ويمكن أن يرافق ذلك إصابات مرضية مثل فقدان السمع، أمراض عينية وعيوب قلبية. متوسط حياة المصاب أدنى من متوسط حياة الفرد الطبيعي بشكل عام (الشكل 2-31).



الشكل 2-31: (A): الخارطة الصبغية Karyotype لمصاب بمتلازمة داون (ذكر)، (B): الملامح العامة المرافقة للإصابة بهذه المتلازمة

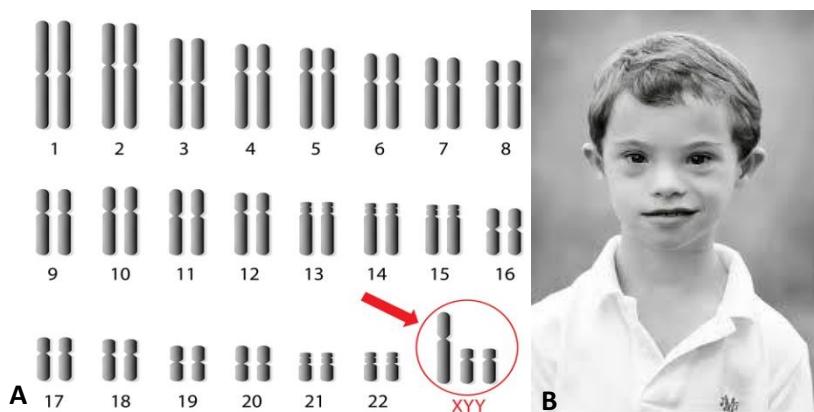
متلازمة تثلث الصبغي 23 (Klinefelter's Syndrome) Trisomy 23 XXY Syndrome

يصادف عند المواليد الذكور بنسبة قد تصل حتى 1/1000. تتضمن نوى الخلايا الجسمية ثلاثة صبغيات **XXY** بدلاً من الزوج الصبغي الجنسي **XY**. يعزى هذا الاضطراب إلى عدم الانفصال الصبغي أثناء تشكيل النطفة أو البيضة. قد تكون الأعراض المرتبطة بهذا الاضطراب الصبغي خفيفة وقد تكون واضحة، من أهمها: صغر حجم الخصيتين، انخفاض نسبة إنتاج التستوستيرون. تتأثر الملامح الشكلية المرتبطة بالجنس بشكل ملموس، فيلاحظ انخفاض نسبة انتشار الشعر في الوجه والجسم، نمو الثديين، صغر حجم العضو الذكري، انخفاض نسبة إنتاج النطاف، إضافة إلى اضطراب تعلم النطق، صعوبة الاندماج الاجتماعي، تأخر البلوغ، نبرة صوت ناعمة، تراكم الدهون في القسم السفلي من الجسم. يمكن أن تكون القامة أطول من الطبيعي، ويمكن أن تتطور بعض الأمراض فيما بعد مثل أمراض القلب والأوعية الدموية، وداء السكري وغير ذلك (الشكل 2-32).



الشكل (2-32): (A): الخارطة الصبغية Karyotype للمصاب بمتلازمة كلينفلتر، (B): الملامح العامة المرافقة للإصابة بهذه المتلازمة.
متلازمة ثلث الصبغى 23 (Jacob's syndrome) Trisomy 23 XYY Syndrome

يصادف عند المواليد الذكور بنسبة 1/1000. تتضمن نوى الخلايا الجسمية ثلاثة صبغيات Y بدلاً من الزوج الصبغى الجنسي XY. يمكن أن يبدي المصابون ضعفاً في الفعالية العضلية، وصعوبة في الحركة أثناء المشي، إضافة إلى طول القامة الذي يكون أعلى من المعدل الطبيعي. يعاني المصابون صعوبات في التعلم والتركيز والكلام، ويمكن أن تنخفض لدى بعض المصابين قابلية التحصيб (الشكل 2-33).



الشكل (2-33): (A): الخارطة الصبغية Karyotype للمصاب بمتلازمة جاكوب، (B): الملامح العامة المرافقة للإصابة بهذه المتلازمة

5-3- التشخيص ما قبل الولادي Prenatal Diagnosis

يمكن تشخيص وجود الاضطرابات الصبغية لدى الجنين خلال فترة الحمل، من خلال إجراء بعض الاختبارات، التي تقسم إلى اختبارات استقصائية، واختبارات تشخيصية. لا يمكن لهذه الاختبارات أن تتبأ بشدة تأثير الاضطرابات الصبغية، إن وجدت، في العضوية بشكل دقيق مستقبلاً.

اختبارات استقصائية Screening Tests

تتسم بعدم الدقة، إلا أنها آمنة للأم والجنين، وتفيد في إعطاء فكرة عن إمكانية الإصابة فقط، هل هي مرتفعة أم منخفضة؟ تتضمن مجموعة اختبارات دموية تقيس كمية بعض المواد في دم الأم، ومن أهم هذه الاختبارات:

Maternal Serum alpha-fetoprotein :MSAFP -
alpha-fetoprotein, human chorionic gonadotropin, unconjugated estriol :Triple Screen -
alpha-fetoprotein, human chorionic gonadotropin, unconjugated estriol, Inhibin A :Quad-screen -

التصوير فوق الصوتي Ultrasound

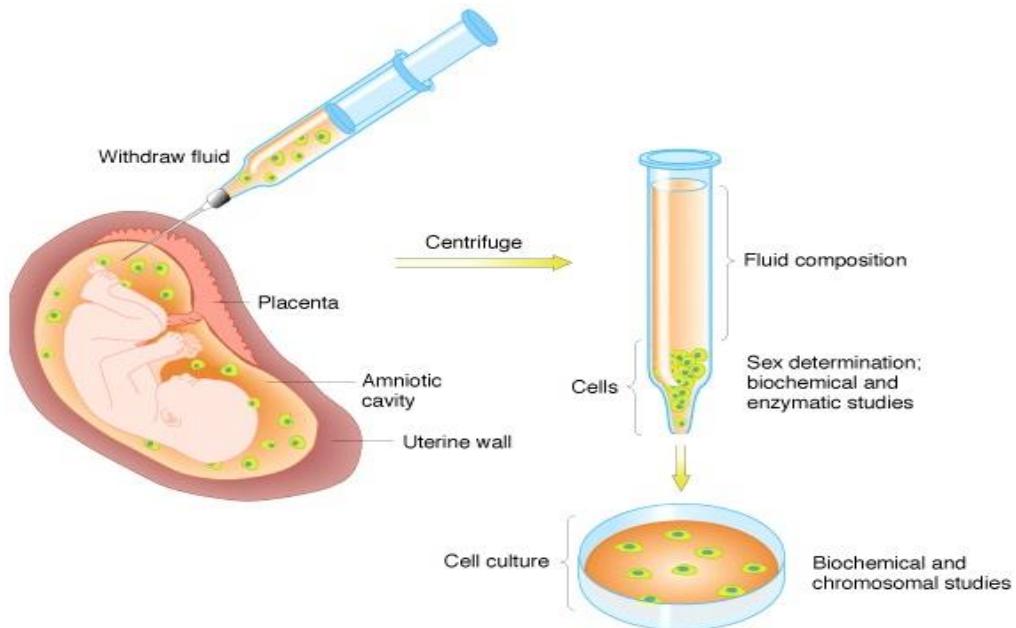
يعطي صورة عامة عن حالة الجنين. يمكن أن يفيد، على سبيل المثال، في مراقبة كمية السائل خلف عنق الجنين، إذ تشير زيادة كميته، إلى احتمال وجود اضطراب وراثي لدى الجنين **Genetic Disorder**.

اختبارات تشخيصية Diagnostic Tests

تجرى عندما تكون نتيجة الاختبارات الاستقصائية إيجابيةً فقط. تكشف هذه الاختبارات بشكل دقيق وموثوق، فيما إذا كان الجنين سيصاب باضطراب صبغي أم لا، إلا أنها تتصف بأنها غير آمنة، بل تحمل نسبة خطورة معتبرة للأم والجنين على حد سواء. من أهم هذه الاختبارات:

(CVS): تختبر عينة خلوية من الامتدادات الإصبعية للمشيمة. -
(Amniocentesis): يختبر عينة من السائل الأمنيوسي (الشكل 2-34) -
(PUBS): يختبر عينة من دم الحبل السري. -

تمكننا هذه الاختبارات من تحليل النمط النووي-الخريطة الصبغية Karyotyping للجنين، بحثاً عن العدد أو الشكل غير الطبيعي للأزواج الصبغية، التي تشير إلى نمط المتلازمة الذي سيصاب به الجنين مستقبلاً.



الشكل (4-34): سحب عينة من السائل الأميوسي Amniocentesis لتحليل النمط النووي للجنين لكشف وجود اضطرابات صبغية

6- الخاتمة

تحافظ الأعراض الذكرية والأنثوية على المخزون الوراثي كماً، وتحافظ على التنوع الوراثي نوعاً للأجيال المتلاحقة، عبر ظاهرة العبور الصبغي، التي يتفرد بها الانقسام المنصف المختصر من قبل هذه الأمشاج. لا يمكن نفي احتمال حدوث خلل أو اضطراب صبغي خلال إنتاج النطاف أو البيضات، الأمر الذي يؤدي إلى نشوء إحدى المتلازمات لدى الجنين، خصوصاً مع زيادة عمر الأم.

الفصل الثالث

التكوين الجنيني المبكر العام **General Early Embryogenesis**

1 - مقدمة

2 - الأسبوع الأول للحياة الجنينية

- الإلتحاح
- التقسم - التشطير
- تشكيل التويبة
- تشكيل الكيسة الأربعية

3 - الأسبوع الثاني للحياة الجنينية

- التعشيش
- نشوء القرص الجنيني ثنائي الطبقة

4 - الأسبوع الثالث للحياة الجنينية

- المعدة: نشوء الأدمات الجنينية الثلاث
- نشوء الثلم البدئي، والحلب الظاهري، والأنبوب العصبي

5 - الحمل المتعدد

6 - ملحقات الجنين: الأجهزة الداعمة للحياة الجنينية

7 - الخاتمة

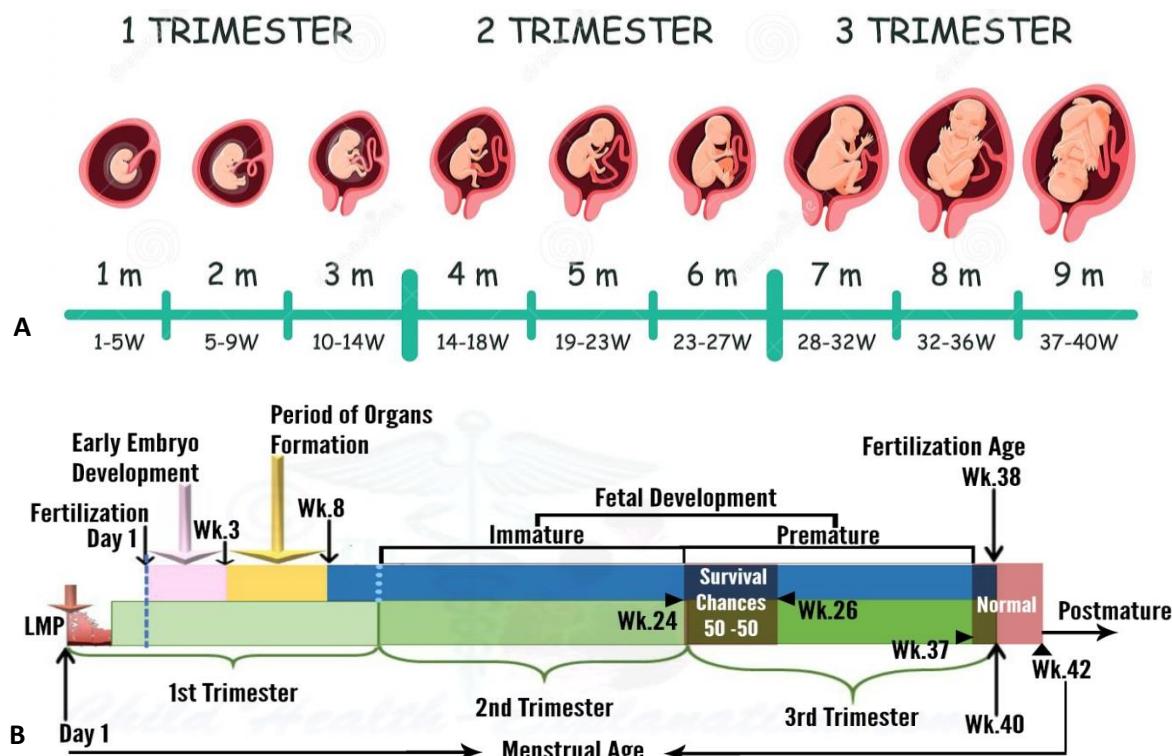
-1 مقدمة

تتفاوت مدة الحياة الجنينية عند الثدييات على نحو كبير، فبينما تبلغ عند الفأر 18-20 يوماً، تصل حتى 660 يوماً لدى الفيل. تمتد فترة الحمل عند الإنسان 38 أسبوعاً وسطياً، يمكن تقسيمها إلى 3 أثلاث (الشكل 1-3):

الثلث الأول 1st Trimester: يمتد من الإلقاء إلى منتصف الأسبوع 14 للحمل، تتضمن فترات مختلفة: فترة البيضة الملقحة Zygote، وفترة بدء تكون أعضاء الجنين Organogenesis، وفترة بدء مرحلة الجنين المتقدم Fetus.

الثلث الثاني 2nd Trimester: يمتد من منتصف الأسبوع 14 إلى نهاية الأسبوع 27 للحمل. تتضمن نمو مختلف الأعضاء قيد التطور، وظهور الملامح الشكلية الأولية للجنين.

الثلث الثالث 3rd Trimester: يمتد من بداية الأسبوع 28، إلى نهاية الأسبوع 38 للحمل. تتضمن زيادة النمو ثلاثي الأبعاد، وفتح العيون خلال الأسبوع 32، ونضج الرئتين، ودوران الجنين ليتجه الرأس نحو الأسفل، تحضيراً للولادة الطبيعية.



الشكل (1-3): طائق تقسيم مراحل النامي الجنيني عند الإنسان

نظراً لارتفاع حساسية ودقة المرحلة الجنينية المبكرة عند الإنسان، يمكن تقسيم فترة الحمل كما يلي (الشكل 3-1/B):

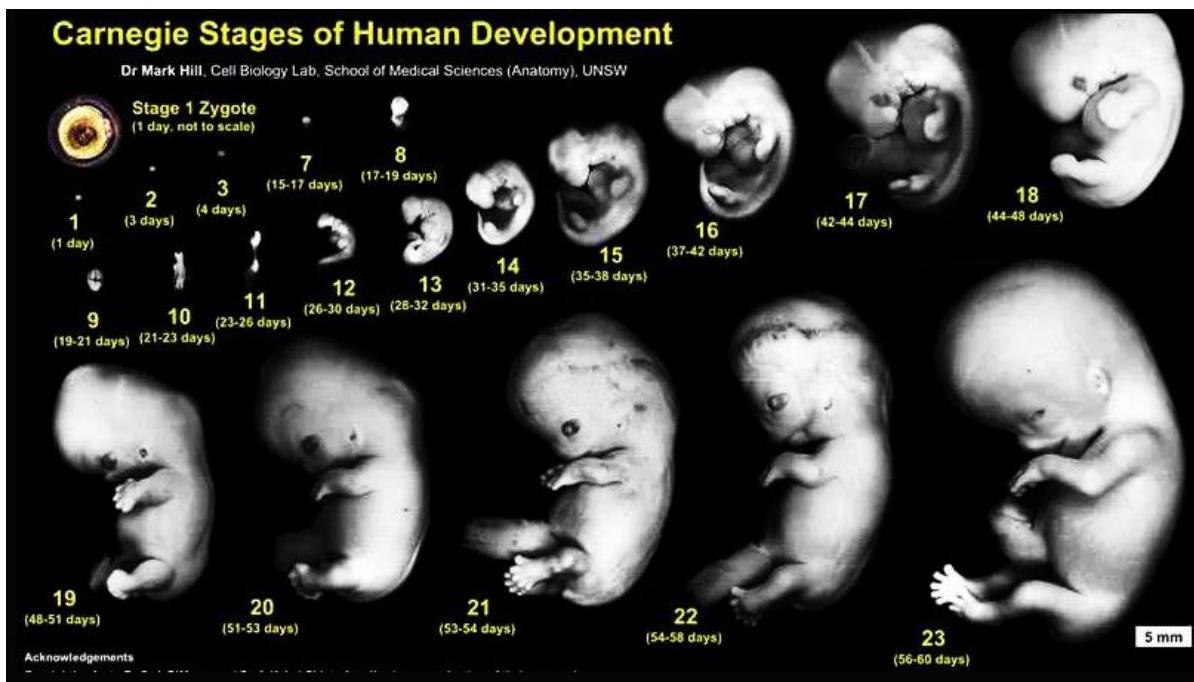
1- مرحلة قبل المضغة Pre-embryonic Stage: تمتد من الإلقاء إلى نهاية الأسبوع 2 للحمل، يطلق عليها فترة البيضة الملقحة Zygote والتشطر Cleavage.

2- مرحلة المضغة - الجنين المبكر Embryonic Stage: تمتد من بداية الأسبوع 3 إلى نهاية الأسبوع 8. تتضمن بدء تكون أعضاء الجنين Organogenesis.

3- مرحلة الجنين المتقدم Fetal Stage: تمتد من بداية الأسبوع 9 إلى الأسبوع 38 للحمل، حيث تحدث الولادة.

سيعني هذا الفصل بمتابعة التطورات الرئيسية خلال الأسبوع الأول ثم الثاني ثم الثالث من التشكل الجنيني. لابد من الإشارة إلى إمكانية وجود تفاوت في نسبة تطور الأجنة ذات الأعمار المتماثلة، نتيجة اختلاف معدل الانقسام والنمو والتمايز الخلوي بشكل أسي من جنين إلى آخر خصوصاً خلال الثلاثة الأول للحمل.

بناء عليه وُجد تصنيف Carnegie لمراحل التنموي الجنيني خلال الأسابيع الثمانية الأولى للحياة الجنينية. يشمل هذا التصنيف 23 مرحلة، لا تعتمد على العمر الزمني أو الحجم كمعيار لتطور الجنين، وإنما تستند إلى بعض السمات المرتبطة ب مدى تطور أعضاء الجنين (الشكل 3-2).



الشكل (3-2): تصنيف Carnegie لمراحل التنموي الجنيني خلال الأسابيع الثمانية الأولى للحياة الجنينية عند الإنسان.

2- الأسبوع الأول للحياة الجنينية

تشمل المراحل التالية: الإلقاء، والتقطير، وتشكل التويتة، وتشكل الكيسة الأنوية، سنتعرض لها بالتفصيل.

1-2- الإلقاء Fertilization

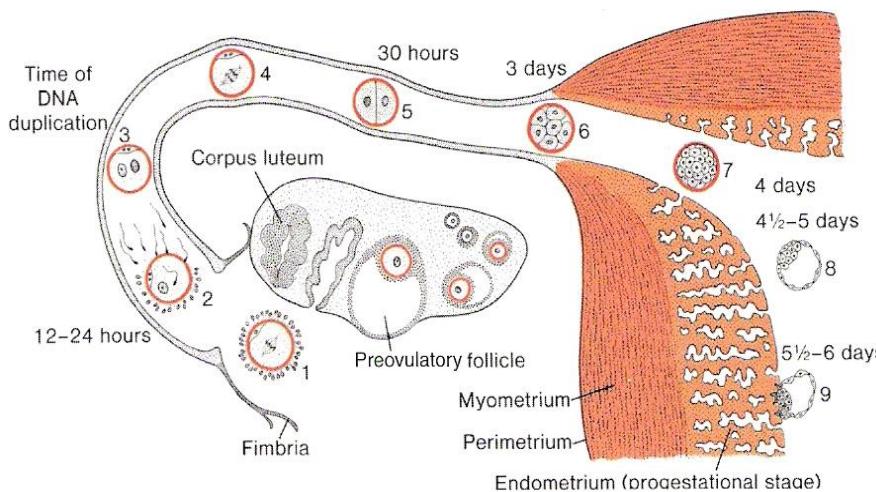
العملية التي يتم بواسطتها التحام الأعراض الذكورية والأنوثية لتشكيل البيضة الملقة Zygote، وبالتالي انطلاق حياة جديدة. تتم في منطقة الإلقاء الواقعة في الثلث الأعلى من نفير فالوب، وهي منطقة أنبوية Ampulla عريضة قريبة من القمع الواقع بالقرب من المبيض (الشكل 3-3).

تجدر الإشارة إلى أن عملية القذف تدفع مئات ملايين النطاف إلى المهبل، ثم تتناقص أعدادها تدريجياً كما يلي:

- تتموت عدة ملايين من النطاف مباشرة بسبب درجة الحموضة العالية للمهبل البالغة 3.8 pH .
- تعيق مخاطية عنق الرحم الكثيفة دخول عدة ملايين أخرى من النطاف إلى الرحم.
- تقع بضعة آلاف من النطاف التي نجحت في دخول الرحم فريسة بلعنة كريات الدم البيضاء الرحيمية.

يلي ذلك انخفاض تدريجي لأعداد النطاف أثناء رحلتها ضمن القناة التناسلية الأنوثية، حتى لا يكاد يصل إلى موقع الإلقاء سوى عدة مئات بمعدل يقل عن 1% من النطاف المحررة ضمن المهبل. تستغرق رحلة النطاف الناجية 30 دقيقة، وعندما لا يتزامن وصول النطاف إلى موقع الإلقاء مع عملية الإباضة، يمكن للنطاف أن تبقى حية في القناة التناسلية الأنوثية مدة 48-96 ساعة، ما يعني إمكانية حدوث الإلقاء ولو حدثت الإباضة بعد الجماع بـ 3 أيام.

في هذا السياق، يمكن للبيضة أن تعيش 24 ساعة فقط بعد الإباضة، وبالتالي، إن حدث الجماع بعد الإباضة فلابد أن يكون خلال يوم واحد فقط، وإلا فلن يكون هناك تلقيح للبيضة أبداً. تحدث حركة النطاف من عنق الرحم إلى نفير فالوب بفضل الدفع الذاتي نتيجة حركة ذيل النطفة، تؤازرها حركة السوائل المرافقة لحركة أهداب الرحم وتقبضاته. تسهم عملية الإباضة في تنشيط هذه الحركة بشكل موجه، بفضل المواد الجاذبة كيميائية الطبيعة المفرزة من قبل الخلايا الحبيبية الحبيبة بالبيضة، التي تدفع النطاف إلى السباحة باتجاه فوهة نفير فالوب، حيث دخلت البيضة من المبيض المواتق، ليحدث الإلقاء (الشكل 3-3).

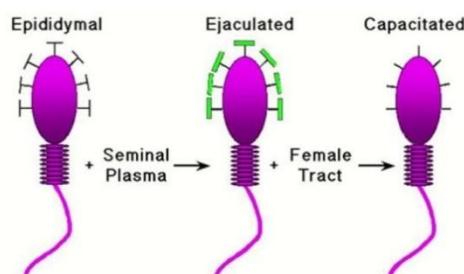


الشكل (3-3): موقع الإلقاء ضمن نفير فالوب والمراحل المبكرة للتشكل الجنيني بالتزامن مع تغيرات بطانة الرحم تحضيراً للتعشيش. لا تكون النطاف قادرة على إلقاء البيضة عند دخولها المهبل، بل تقوم سوائل القناة التناسلية الأنثوية بإكساها هذه القدرة عبر تحقيق حدين أساسين وهما: التمكين وتفاعل الجسم الطرفي، وسيتم شرحهما لاحقاً.

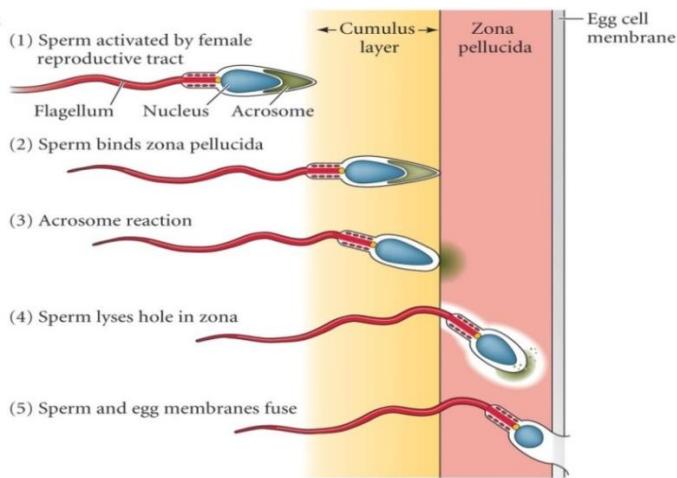
أطوار الإلقاء: يمكن تقسيم عملية الإلقاء إلى 3 أطوار متتالية، كما يلي (الشكل 3-4):

1- اختراق طبقة الإكليل المشع

يمكن أن يصل إلى موقع الإلقاء 300-500 نطفة فقط من أصل 200-300 مليون نطفة تم دفعها في القناة التناسلية الأنثوية. تقوم النطاف التي تم تمكينها فقط باختراق طبقة الإكليل المشع للبيضة الغنية بالغликوبروتينات. التمكين Capacitation هو تفاعل يتم بين النطاف وسوائل مخاطية القناة التناسلية الأنثوية، يؤدي إلى تحسين حرية النطاف وترقق ثم إزالة الغمد البروتيني السكري عن الغشاء السيتوبلاسمي المغطى لمنطقة الجسم الطرفي للنطفة، ليغدو سهل التمزق ساخناً بيد تحرير الأنزيمات المخزنة ضمن الجسم الطرفي (الشكل 4-3). يقوم أنزيم الهيالورونيداز بحل مادة الارتباط بين خلايا الإكليل المشع التي تبتعد ساخنة للنطفة باختراق طبقة الإكليل المشع، لتصل إلى الغشاء الشفيف (الشكل 5-5).



الشكل (4-3): مرحلة تمكين النطاف التي تم ضمها في القناة التناسلية الأنثوية.



الشكل (5-3): مراحل اختراق النطاف لطبقة الإكليل المشع والغشاء الشفيف للبيضة في سياق عملية الإلقاء.

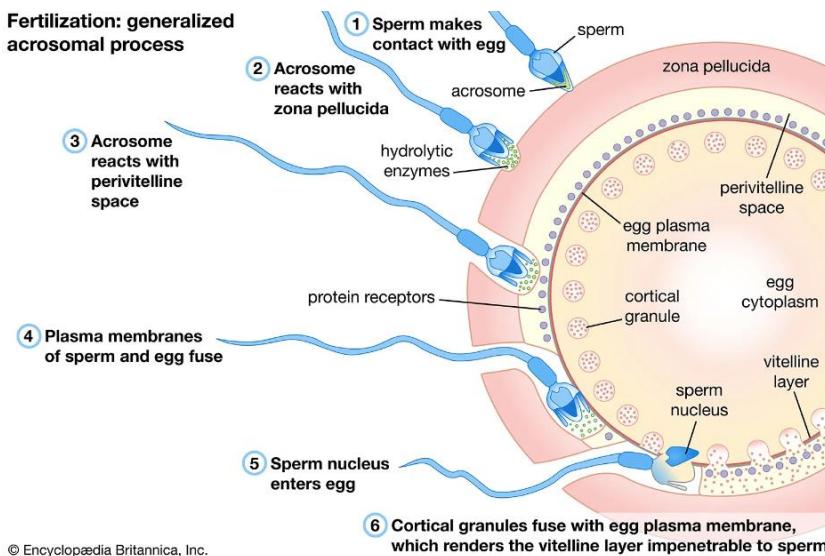
2- اختراق الغشاء الشفيف Penetration of Zona Pellucida

يؤدي احتياز النطاف للإكليل المشع للبيضة إلى تماستها مع الغشاء الشفيف Zona Pellucida، عندئذ ترتبط هذه النطاف إلى مستقبلات هذه الطبقة، مما يؤدي إلى استكمال تحرير أنزيمات الجسيم الطرفي مثل Trypsin وAcrosin، وهذا ما يدعى تفاعل الجسيم الطرفي Acrosome Reaction. تقوم هذه الأنزيمات الحالة بفتح طريق ضمن الغشاء الشفيف يسمح بتقدم النطاف نحو الغشاء السيتوبلاسمي للبيضة (الشكل 5-3).

3- التحام الغشاء السيتوبلاسمي للنطفة مع الغشاء السيتوبلاسمي للبيضة

تتمكن نطفة واحدة فقط "الرابحة"، عبر تفاعل إنترتينات سطح البيضة مع جزيئات الإشارة المواقعة الموجودة على سطح النطفة، من تثبيت وتحقيق تماس صميمي، يليه التحام الغشاء السيتوبلاسمي للبيضة مع الغشاء السيتوبلاسمي للمنطقة الخلفية لرأس النطفة، الأمر الذي يسمح بدخول كامل النطفة إلى داخل البيضة، تاركة غشاءها السيتوبلاسمي على سطح البيضة (الشكل 6-3).

لابد من الإشارة إلى تآزر النطاف في عملية الاختراق الصعبة للغلاف الخارجي ومن ثم الداخلي للبيضة، لتمكن نطفة واحدة فقط من الوصول إلى الغشاء السيتوبلاسمي للبيضة، وبالتالي يمكن ألا تكون أولى النطاف الوالصلة إلى البيضة هي النطفة الرابحة. انطلاقاً من هذا الفهم لعملية الإلقاء، ندرك ضرورة تحرير مئات ملايين النطاف ليتمكن عدد محدود من النطاف من اختراق الإكليل المشع، ليحتاز بعدها عدداً أقل من النطاف الغشاء الشفيف، ولتمكن في النهاية نطفة واحدة فقط من دخول البيضة (الشكل 6-3).



الشكل (6-3): الإغلاق السريع والبطيء، الضروريان لمنع حالة تعدد النطاف، إثر تماس الغشاء السيتوبلاسمي للنطفة الراحة مع الغشاء السيتوبلاسمي للبيضة.

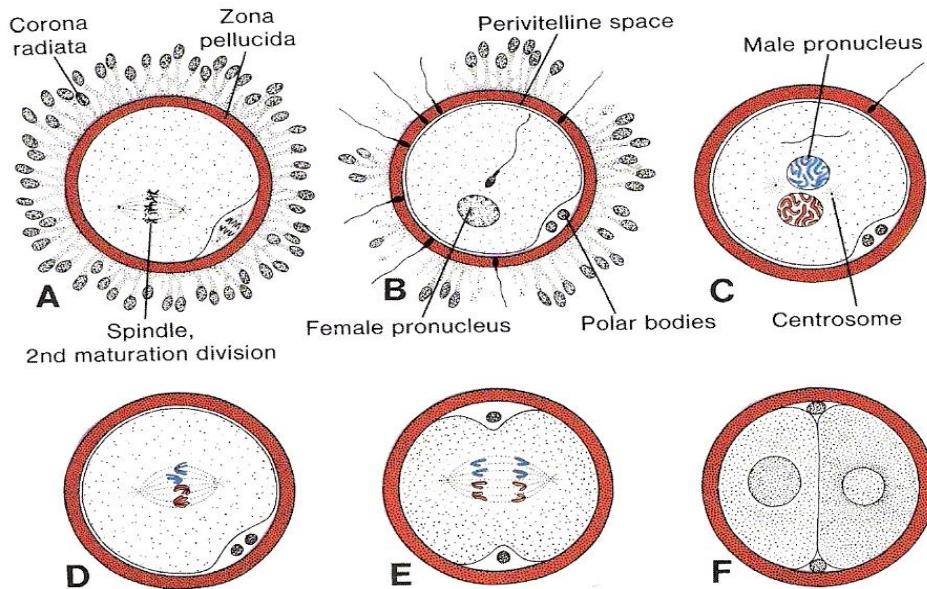
حالما تدخل محتويات النطفة ضمن البيضة، تقوم البيضة بتفعيل آلية منع دخول نطاف إضافية لتجنب حالة تعدد النطاف **Polyspermy**. هذا الأمر بالغ الأهمية، إذ لو تسنى لنطفة ثانية فقط دخول البيضة، ستكون البيضة الملقة الناتجة ثلاثة الصبغية **triploid**، وهذا اضطراب خطير، فهي لن تكون قابلة للحياة.

الآلية الأولى: الإغلاق السريع **Fast Block** الذي يتضمن تغيراً فورياً في نفوذية شوارد الصوديوم عند تماس الغشاء السيتوبلاسمي للنطفة الراحة مع الغشاء السيتوبلاسمي للبيضة، مؤدياً إلى زوال استقطاب الأخير، فيمنع التحام أي نطفة إضافية. تستغرق هذه الآلة 50-60 ثانية فقط.

الآلية الثانية: بالتزامن مع حصول الإغلاق السريع، يجري تيار من شوارد الكالسيوم ليحرض الإغلاق البطيء **Slow Block**، أو مايدعى التفاعل القشرى **Cortical Reaction**، حيث تلتجم الحبيبات القشرية مع الغشاء السيتوبلاسمي للبيضة أثناء تمررها، فتتحرر محتوياتها من البروتينات المثبتة وعديدات السكاكير المخاطية لتتووضع ضمن الحيز بين الغشاء السيتوبلاسمي والغشاء الشفيف للبيضة (الشكل 6-3).

تقوم البروتينات المثبتة بطرد أية نطاف مرتبطة، وتحريب مستقبلات النطاف على سطح البيضة، فتمنع أي ارتباط مستقبلبي للنطاف، ثم تقوم عديدات السكاكير المخاطية بتغطية البيضة الملقة حديثة العهد بغلاف غير قابل للاختراق، الذي يشكل مع الغشاء الشفيف المتصلب، مايدعى غشاء الإلقاء **Fertilization Membrane**.

تحصل سلسلة من الأحداث المهمة نتيجة دخول النطفة ضمن البيضة، تتمحور حول: إنتهاء الانتصاف الثاني، ثم حصول الاندماج النووي، يليه حصول الانقسام الخطي الأول للبيضة الملقحة Zygote (الشكل 3-7).



الشكل 3-7: سلسلة الأحداث التالية لدخول الحيوان المنوي إلى البيضة

1- إنتهاء الانتصاف الثاني Meiosis II

تنهي البيضة Oocyte الانتصاف الثاني بعد دخول النطفة مباشرة، فتعطي 2 من الخلايا البنات:

- الجسم القطبي الثاني: يتلقى كمية قليلة جداً من السيتوبلاسما، وسيعرض للضمور ويطرد لاحقاً.
- البيضة الانتهائية Ovum: ستحتفظ بأغلب السيتوبلاسما، وتكون فردانية الصبغية الصبغية 1n، متضمنة 22 صبغياً جسماً + الصبغي الجنسي X (الشكل 3-7/A).

2- الاندماج النووي

- تبدي النواة الأنوثية فردانية الصبغية الصبغية Haploid Nucleus المتحدرة من البيضة زيادة في أبعادها، نتيجة تضاعف محتواها من سلاسل الدنا، فتغدو بدأءة النواة الأنوثية Female Pronucleus (الشكل 3-7/B).
- تنفصل النواة فردانية الصبغية الصبغية الذكرية عن القطعة المتوسطة للنطفة، وبينما تقترب من بدأءة النواة الأنوثية، تبدأ بزيادة أبعادها نتيجة تضاعف محتواها من سلاسل الدنا، فتغدو بدأءة النواة الذكرية Male Pronucleus (الشكل 3-7/C).

- بينما تتقرب بدءات النوى الذكرية والأنثوية من بعضها، تزول أغشيتها النووية، فتحتلط المادة الوراثية، وتكتمل بذلك عملية الإلقاء، عبر وجود البيضة الملقحة **Zygote** وحيدة الخلية - ضعفانية الصبغة الصبغية، مزودة بكل ما يلزم لتطورها من الناحية الوراثية والجزئية، إلى كائن بشري جديد.

3- الانقسام الخطي الأول

- تتنظم صبغيات النوى البدئية الذكرية والأنثوية المتضاعفة في وسط مغزل الانقسام تحضيراً لإنجاز الانقسام الخطي الأول (الشكل 3-7/D).
- تنسحب نصف الصبغيات المتضاعفة الأنثوية إلى أحد أقطاب الخلية، بينما ينسحب النصف الآخر إلى القطب الآخر، بالتزامن مع انسحاب نصف الصبغيات المتضاعفة الذكرية إلى أحد أقطاب الخلية، وانسحاب النصف الآخر إلى القطب الآخر (الشكل 3-7/E)، في سبيل تأمين عدد مزدوج من الصبغيات $2n$ لكل خلية بنت نتاج الانقسام الخطي الأول للبيضة الملقحة.

- تظهر ثلمة على سطح الخلية في وسطها، تعمق تدريجياً، ليحصل انقسام الخلية إلى 2 من الخلايا البنات.

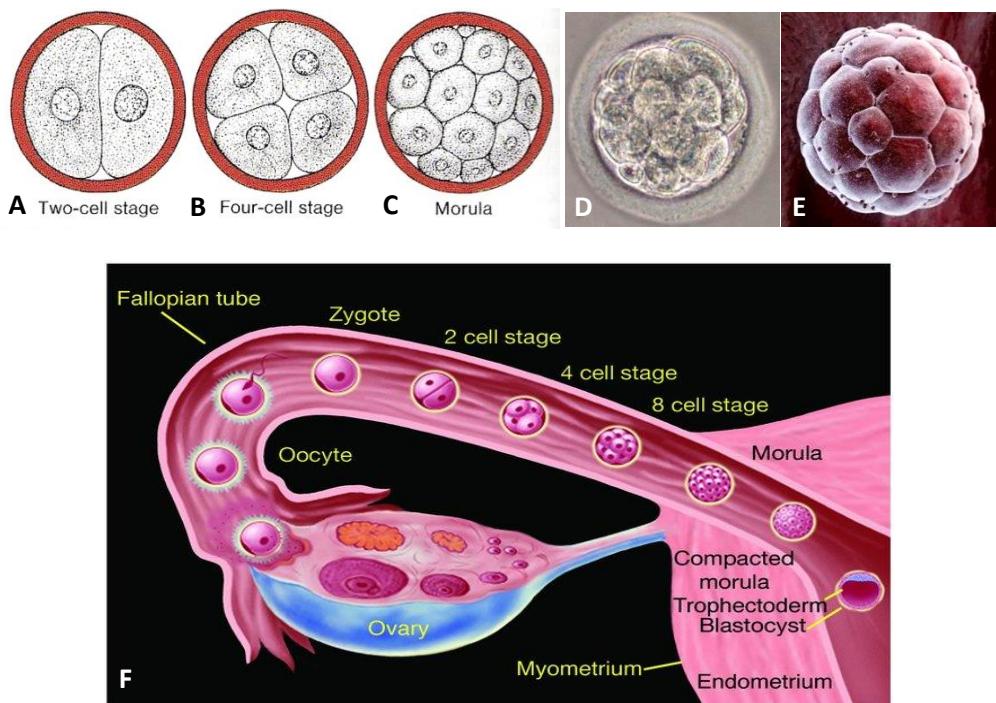
نتائج الإلقاء: تؤدي عملية الإلقاء إلى عدة نتائج هامة:

- ترميم/إعادة الصبغة الصبغية الضعفانية: نصف من الأب والنصف الآخر من الأم، بتوافقات صبغية فريدة.
- تحديد جنس الجنين: تبعاً للصبيغي الجنسي للنطفة الملقحة
 - تعطي النطفة الملقحة الحاملة للصبيغي الجنسي **X** جينياً أنثى **XX**.
 - تعطي النطفة الملقحة الحاملة للصبيغي الجنسي **Y** جينياً ذكراً **XY**.
- بدء عملية الانقسام الخلوي المتسلسلة: مرحلة التشطر **Cleavage**

2-2- التقسيم / التشطر Cleavage

تستمر الخليتان البنتان نتاج الانقسام الخطي الأول 30 ساعة بعد الإلقاء (الشكل 3-8/A). تحصل بعدها انقسامات خيطية متتالية، تؤدي إلى زيادة عدد الخلايا بدون زيادة مرافقة في حجمها، فتصبح أصغر فأصغر مع كل انقسام، وذلك وفق التسلسل الزمني التالي:

- بعد مرور 40 ساعة، تظهر 4 خلايا، نتاج الانقسام الخطي الثاني (الشكل 3-8/B).
- بعد مرور 72 ساعة، تظهر كرة كثيفة من الخلايا الأرومية الأولية – **الblastomeres** نتاج الانقسام الخطي الثالث والرابع، تدعى التويتة **Morula**، مؤلفة من 16 خلية (الشكل 3-8/C-D).
- تتولى الانقسامات الخلوية أثناء حركة التويتة، لتنصل إلى جوف الرحم في نهاية اليوم الرابع، مؤلفة من كريهة خلوية كثيفة يمكن أن يصل عدد خلاياها حتى 100 خلية (الشكل 3-8/E-F).
- بعد ذلك، تبدأ الخلايا الداخلية بإفراز السوائل، فيظهر جوف الأريمة **Blastocoel**، الذي يبدأ بالامتلاء بهذه السوائل تدريجياً لتبدأ عندها مرحلة الكيسة الأريمية **Blastocyst** ويندأ زوال الغشاء الشفيف (الشكل 3-8/F).

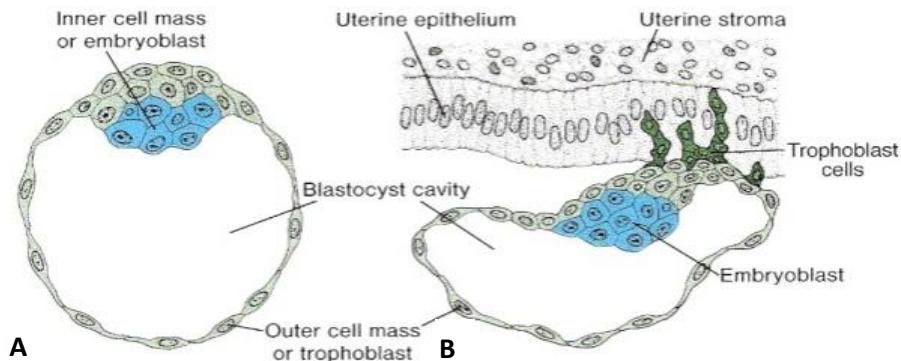


الشكل (3-3): تتابع مرحلة التشطير، ومن ثم مرحلة التويتة، تليها مرحلة الكيسة الأريمية.

3-2 مرحلة الكيسة الأريمية Blastocyst

يتزامن بدء هذه المرحلة بتأسيس الاستقطاب الجنيني، ويتم ذلك من خلال (الشكل 3-9):

- تجمع الخلايا الداخلية للتويتة في قطب واحد، يدعى القطب المضفي **Embryonic Pole**, لتشكل الكتلة الخلوية الداخلية، وهي خلايا الأرومة المضغية - الجنينية **Embryoblast**, تتصف بأنها كبيرة الحجم، وتنقسم بوتيرة أخفض مقارنة بخلايا الكتلة الخلوية الخارجية.
- امتداد الخلايا الخارجية للتويتة لتشكل طبقة محيطية سطحية أو الكتلة الخلوية الخارجية، التي ستعطى خلايا الأرومة الاغتدائية **Trophoblast**, ستتحدى منها ملحقات الجنين لاحقاً. تتصف بأنها خلايا صغيرة الحجم وتنقسم بوتيرة أعلى مقارنة بخلايا الكتلة الخلوية الداخلية، فتغدو بأعداد أكبر بكثير (الشكل 3-9/A).
- يختفي الغشاء الشفيف بشكل تام في نهاية الأسبوع الأول، نتيجة فعل الأنزيات المفرزة من قبل خلايا الأرومة المغذية بآلية تحاكي "تفقيس الجنين **Embryo Hatching**", الأمر الذي يسمح بدء عملية التعشيش (الشكل 3-9/B).

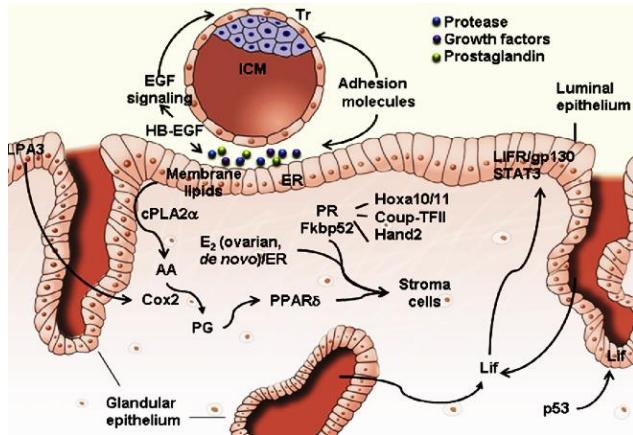


الشكل (9-3): مرحلة الكيسة الأرمية، وبدء عملية التعشيش خلال التامي الجنيني للإنسان.

3- الأسبوع الثاني للحياة الجنينية: يشمل عملية التعشيش، ونشوء القرص الجنيني ثانوي الطبقة.

التعشيش Implantation: عملية انغراس أو تثبيت الكيسة الأرمية ضمن بطانة الرحم **Endometrium**, تحصل نتيجة تنسيق محكم بين خلايا الأرومة المغذية للكيسة الأرمية من جهة، والغشاء الساقط المتكتف للرحم من جهة أخرى. تتم وفق مراحل متتالية تشمل: التوجيه، التوضع، ثم الارتباط، يليه عملية الانغماد بالخاصة. تبدأ مع بداية الأسبوع الثاني وتم في الجدار الأمامي أو الخلفي للرحم بشكل انتيادي، وتنكمل في منتصف الأسبوع الثاني. تعزى نسبة معنيرة من فشل الحمل، إلى فشل عملية التعشيش، وتتحمل المسؤلية بطانة الرحم غير المهيأ بنسبة أعلى من الكيسة الأرمية.

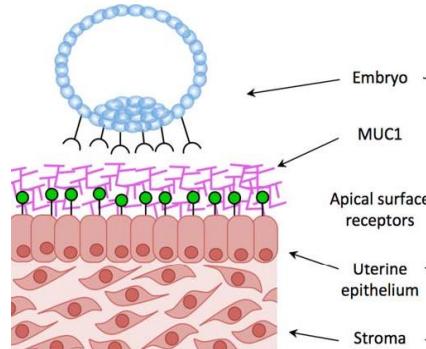
التوجيه Orientation: يبدأ التعشيش عندما يتم توجيهه - تدوير الكيسة الأرمية بحيث تكون الكتلة الخلوية الداخلية أقرب ما يمكن إلى بطانة الرحم (الشكل 10-3).



الشكل 10-3: تدوير الكيسة الأرمية بهدف جعل الكتلة الخلوية الداخلية أقرب ما يمكن إلى بطانة الرحم.

التوسيع Apposition: تتم بآلية جزيئية معقدة، يمكن تبسيطها كما يلي:

ييدي بروتين الإشارة MUC1، وهو بروتين سكري Glycoprotein يتتمي لعائلة Mucin، عابر لغشاء الخلايا البشروية بطانة الرحم، أجزاءً كربوهيدراتية في نطاقه خارج الخلوي، ترتبط إلى المستقبل L-selectin الموجود على سطح خلايا الأرموما الاغتنائية Trophoblast، فتحدد توضع الكيسة الأرمية، وتؤمن ارتباطاً أولياً، ضعيفاً نسبياً (الشكل 11-3).

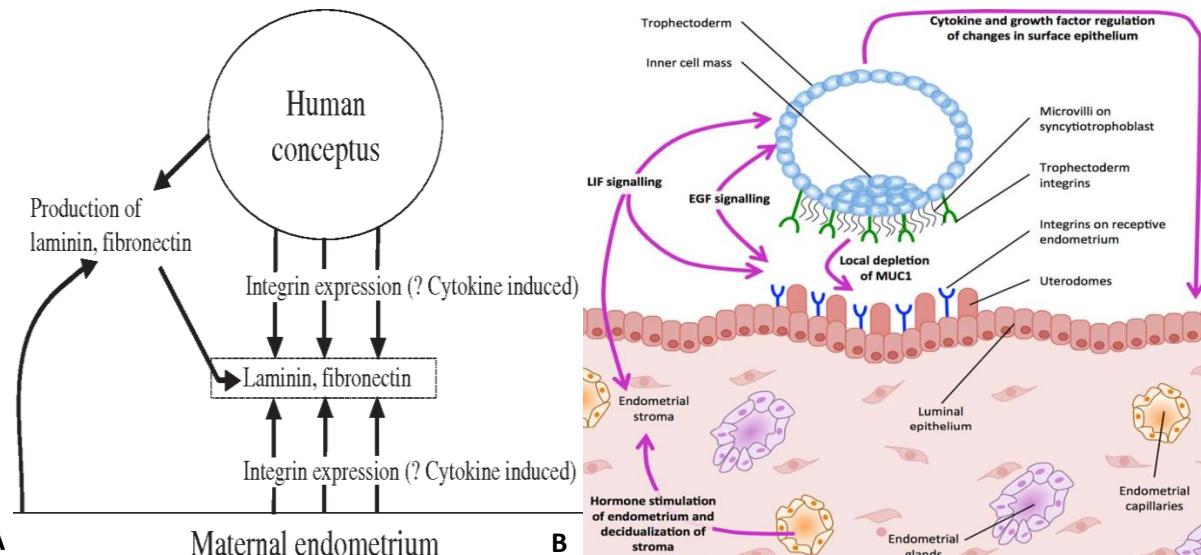


الشكل 11-3: توضع الكيسة الأرمية عبر ارتباط المستقبل L-selectin لخلايا الأرموما الاغتنائية مع جزيء الإشارة MUC1 للخلايا البشروية بطانة الرحم.

الارتباط Adhesion

عملية تثبيت دائمة للكيسة الأرمية إلى بطانة الرحم بالاعتماد على تفاعل نمط جزيء إشارة-مستقبل لرغبيات Microvilli خلايا الأرموما الاغتنائية من جهة وبطانة الرحم من جهة أخرى. يتوفّر العديد من العوامل الموضعية المساعدة في حصول هذا الارتباط من أهمها: Laminin, Fibronectin, Collagen IV, Integrins (الشكل 12-3).

يحصل حوار متبادل مكثف بين الكيسة الأرمية وبطانة الرحم، فترسل الأولى إشارات تحضر الأخيرة على التلاويم معها، عبر تغيير هيكلية خلاياها السطحية الساقطة Decidual Cells مثلاً، لتسهيل انزياح ارتباطها بالصفحة القاعدية المبطنة، الأمر الذي يمكّن الكيسة الأرمية من تحقيق المرحلة التالية، وهي اختراق بشرة بطانة الرحم.



الشكل (12-3): الارتباط الدائم لخلايا الأرمومه المغذيه إلى بطانة الرحم بوساطة تفاعلاً مستقبلاً للإنتعارين مع جزيئات القالب خارج الخلوي الالامينين والفيرونكتين. (A): شكل مبسط، (B): شكل أكثر واقعية من الناحية الجزيئية.

الاختراق Invasion

يتحقق انغماد الكيسة الأرمية - كيس الحمل - بشكل تدريجي، بالتزامن مع إفراز خلايا الأرمومه الاغتدائية لـ:

- أنزيمات حالة من أهمها Collagenases, Stromelysins, Gelatinases , MMP-9, MMP-2 تعمل على تحرير جزيئات الارتباط بين الخلوية والقالب خارج الخلوي لبطانة الرحم.

- عوامل ذاتية التأثير human Chorionic , Insulin-like growth factor 2 (IGF2) مثل (Autocrine), حيث تعمل على استمرار عملية الانغماد.

- عوامل محيطية التأثير Tumor necrosis factor-alpha (TNF α), مثل (Paracrine), لتشييط تصنيع جزيئات الارتباط بين الخلوية Cadherins و β -catenin, مما يسهم في ترسيخ وتعقّيق عملية الانغماد.

- هرمون (hCG) بتأثير بعيد المدى Endocrine, فيعمل على تحريض استمرارية ونمو الجسم الأصفر، وإفراز البروجسترون والأستروجين لمنع حدوث طور الطمث، من خلال إحداث تغييرات ملائمة لبطانة الرحم في سبيل استمرار عملية الانغماد.

تزداد نسبة هذا الهرمون في دم الأم تدريجياً، فيطرح عبر البول، لذا يعد وجود هذا الهرمون في بول الأم مؤشراً لحدوث الحمل.

- عناصر مثبطة للاستجابة المناعية Immunosuppressive للألم، لتجنب تعامل جسم الألم مع خلايا الجنين كجسم غريب وطرده، من أهمها:

Platelet-activating factor	-
human chorionic gonadotropin	-
Prostaglandin E2	-
Interleukin 6, Interleukin-1 alpha	-
Interferon-alpha	-
Leukemia inhibitory factor	-
Colony-stimulating factor	-

اليوم الثامن: تتم المراحل التالية بشكل متزامن (الشكل 3-13):

- تكاثر بروزات الأرومة الاغذائية، التي ارتبطت ببطانة الرحم، واندحالتا ضمن هذه البطانة، بالتزامن مع تمايزها إلى نمط نسيجي، مكون من خلايا عديدة النوى، تدعى الأرومة الاغذائية المخلوية Syncytiotrophoblast، تعمل على إفراز بعض الأنزيمات الحالة وتعزيز الارتباط بين الكيسة الأريمية وبطانة الرحم، إضافة إلى تأمين تغذية الكيسة الأريمية عبر ارتشاحها بدم الأم وإفرازات الغدد الرحمية. بالمقابل تتمايز خلايا الأرومة الاغذائية، القريبة من الكتلة الخلوية الداخلية، إلى الأرومة الاغذائية الخلوية Cytotrophoblasts.

- تغير في بنية الغشاء الساقط للرحم، المؤلفة من الطبقة المتكتفة، حيث تزداد توعية المخاطية الرحمية المحيطة

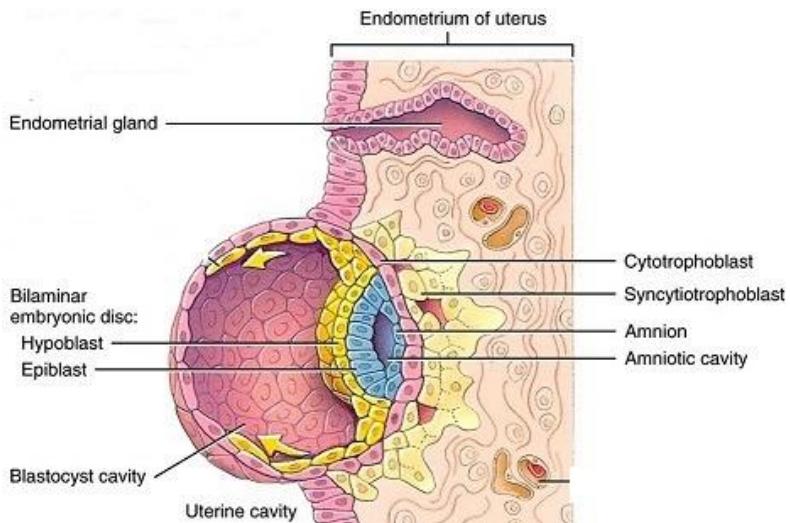
موقع التعشيش، ويزداد تعرج وحجم غدد الرحم مع زيادة تصنيع وإفراز الغليكوجين والمفرازات المخاطية.

- توليد بطانة الرحم لنمط من الخلايا البشروية السطحية المدوره لتغطي كامل تجويف الرحم، تدعى الخلايا الساقطة Decidual Cells، تكون مهيأة للطرد في طور الطمث بشكل دوري عند عدم حدوث إلقاء. لكن عند حدوث الإلقاء، تمتلئ هذه الخلايا بالمواد الدسمة Lipids والغليكوجين Glycogen خصوصاً في النطاق المحيط بالكيسة الأريمية قيد الانغماد.

- نشوء وتكاثر خلايا بشروية مغطية مشكلة الساقط الحفظي Decidua Capsularis، انطلاقاً من مخاطية الرحم المحيطة بموقع التعشيش، بهدف احتواء الكيسة الأريمية لإكمال عملية انغمادها.

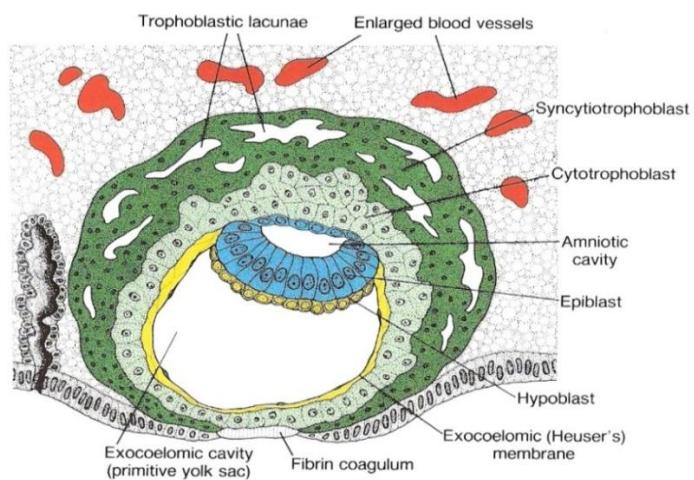
تمايز الكتلة الخلوية الداخلية-الأرومة الجنينية Embryoblast إلى طبقتين مشكلة القرص الجنيني ثنائي الأدمة:

- الطبقة العلوية: خلايا كبيرة الحجم، موشورية الشكل، تشكل الأرومة العلوية Epiblast ، يظهر ضمنها تجويف، يبدأ بالتوسيع ليغدو التجويف الأمنيوسي-السلوي Amniotic Cavity
- الطبقة السفلية: خلايا صغيرة الحجم، مكعبة الشكل، تشكل الأرومة السفلية Hypoblast، وتكون قريبة من جوف الكيسة الأرنبية.



الشكل (3-3): تطور الكيسة الأرنبية بالتزامن مع اختراقها Invasion لبطانة الرحم في نهاية اليوم الثامن للحمل
اليوم التاسع والعشر:

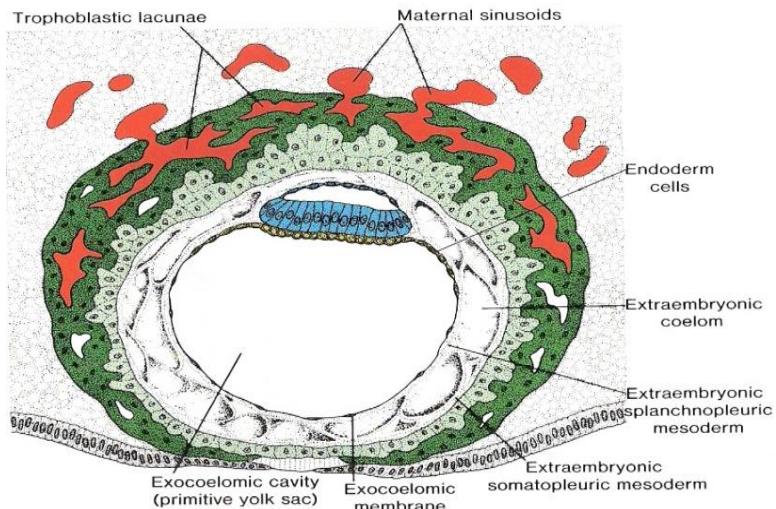
تصبح الكيسة الأرنبية مغمورة بشكل أعمق في بطانة الرحم، بالتزامن مع ظهور غشاء وتجويف الجنين الخارجي-كيس المح الأولي Primary Yolk Sac (الشكل 3-14).



الشكل (3-4): تطور محتويات الكيسة الأرنبية بالتزامن مع تعشيشها ضمن بطانة الرحم في نهاية اليوم العاشر للحمل.

اليوم الحادي والثاني عشر:

- تنغمر الكيسة الأرمية بشكل كامل في بطانة الرحم، لتظهر كاندفاف خفيف داخل لمعة الرحم.
- يستمر اختراق الأرومة الاغتنائية المخلوية عمّقاً حتى تصل إلى الغشاء القاعدي المبطن لبشرة الرحم، فتخترقه تصل إلى سدى الرحم Uterine stroma، ومن ثم إلى الأوعية الدموية للرحم، فتشكل الزغابات الكوريونية Chorionic Villi.
- يبدأ الدم الخاص بالأم بالجريان عبر الزغابات الكوريونية للأرومة الاغتنائية المخلوية، مؤسساً الدوران المشيمي الرحمي Uteroplacental circulation، وهي المرحلة الأولى لتشكل المشيمة Placenta.
- يبدأ تشكيل التجويف خارج جنيني يدعى التجويف الكوريوبي Chorionic Cavity، يحيط بالكيس المحي الأولي والتجويف الأمنيوسي، بتحتازه السويقية الواسعة Connecting Stalk، التي تصل القرص الجنيني Germ Disc بالأرومة الاغتنائية الخلوية (الشكل 15-3). يظهر على السطح الداخلي للأرومة الاغتنائية الخلوية نسيج ضام رخو يعرف بالأديم المتوسط خارج الجنيني، حيث يقسمه التجويف الكوريوبي إلى قسمين:
 - الأديم المتوسط خارج الجنيني الجسدي: يغطي التجويف السلوي
 - الأديم المتوسط خارج الجنيني الحشوي: يغطي الكيس المحي والسائل.



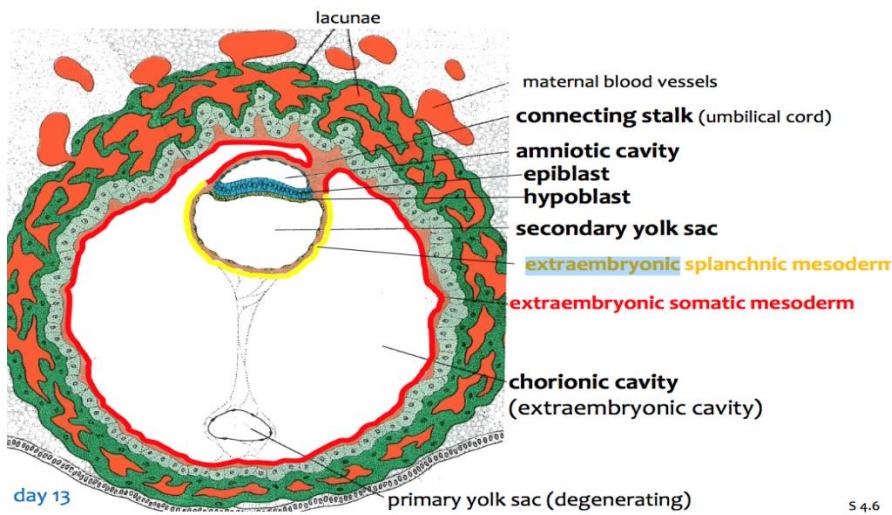
الشكل (15-3): تطور محتويات الكيسة الأرمية والأرومة الاغتنائية في نهاية اليوم الثاني عشر للحمل.

اليوم الثالث عشر

- ينمو القرص الجنيني ثنائي الطبقة Bilaminar Embryonic Disc ببطء نسبياً، مقارنة بنمو الأرومة الاغتنائية Trophoblast، إذ لا تتجاوز أبعاده في هذه المرحلة 0.1-0.2 مم (الشكل 16-3).

- يتشكل الكيس المحي الثاني Secondary Yolk Sac أو الانتهائي.
- تتشكل السويقة الواصرة حلقة الاتصال بين الأرومة الاغتنائية الخلوية والقرص الجنيني عبر التحريف الكوريوني، وستغدو مع تطور الأوعية الدموية فيما بعد، الحبل السري Umbilical Cord.

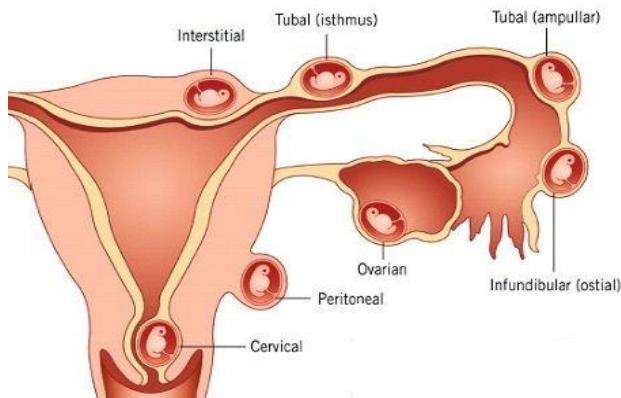
يمكن أن يحدث إدماء عند موقع التعشيش نتيجة زيادة الجريان الدموي وامتداده ضمن زغابات الأرومة الاغتنائية، حيث يصادف في اليوم 28 من الدورة، لذا يمكن أن يُظَن خطأً أنه إدماء الدورة الشهرية الطبيعية، ما يتسبب بعدم الدقة في تحديد تاريخ الولادة المتوقع.



الشكل (16-3): تطور محتويات الكيسة الأريمية والأرومة الاغتنائية في نهاية الأسبوع الثاني للحمل.

شذوذات التعشيش: لا يمكن أن يستمر الحمل في مثل هذه الحالات، وتشمل (الشكل 17-3):

- التعشيش خارج الرحم Ectopic Implantation: على سطح المبيض، أو ضمن قناة فالوب أو جوف البطن.
- التعشيش داخل الرحم: عند عنق الرحم.



الشكل (17-3): أمثلة عن شذوذات تعشيش الكيسة الأريمية.

4- الأسبوع الثالث للحياة الجنينية

يتزامن مع فقدان الدورة الشهرية عند المرأة حيث تبدأ مرحلة المعيدة Gastrulation التي تدعى فترة الثلاث في إشارة إلى

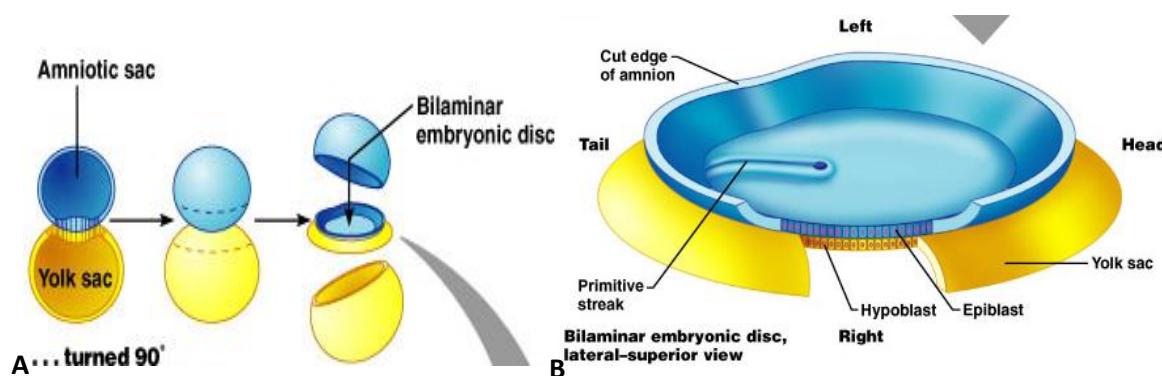
- تشكل الأدمة الجنينية الثلاث Germ Layers.
- أو تشكل الخط الابتدائي Primitive Streak, والحبال الظاهري Notochord, والأنبوب العصبي Neural Tube

مرحلة المعيدة Gastrulation

هي المرحلة التي يتحول فيها القرص الجنيني ثنائي الطبقة Bilaminar إلى ثلاثي الطبقة Trilaminar، فتنشأ الأدمة الجنينية الثلاث التي تشكل انعطافة جوهيرية خلال الحياة الجنينية وتحدر منها أنسجة الجنين كافة. يتم هذا التحول وفق آلية جزيئية وبنوية محكمة عالية التنسيق والتناغم، سوف نستعرض مراحلها بشكل مبسط:

الخط الابتدائي Primitive Streak

يظهر تكتف خلوي يتميز بشكل ثلم ابتدائي (Spemann Streak) على سطح الأرومة العلوية للقرص الجنيني Epiblast، من الناحية الذيلية Caudal في اليوم 15 للحياة الجنينية، مع بروز خفيف على جوانبه، تحت تأثير بروتين الإشارة Nodal الذي يتميّز إلى عائلة β TGF. يضم هذا الثلم خلايا جذعية مطلقة الكمون التمايزى Totipotent Stem Cells تمتد بالاتجاه الذيلي - القحفي (الشكل 18-3).

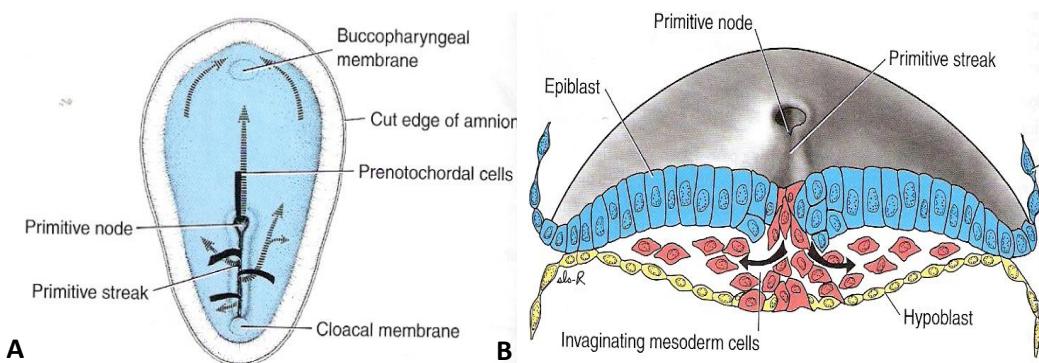


الشكل (18-3): تشكل الخط الابتدائي خلال مرحلة المعيدة

تبدأ النهاية القحفية للثلم الابتدائي، بالتزامن مع هجرة خلايا الطبقة العلوية للقرص الجنيني نحو نهايته الذيلية، بالتوسيع لتشكل العقدة الابتدائية Primitive Node - عقدة هنسن Hensen Node (الشكل 19/A-3).

تصنع خلايا الشم وتفرز عامل النمو FGF8, الذي يخفض مستوى تصنيع E-cadherin, اللازم لارتباط خلايا الأرومة العلوية مع بعضها, الأمر الذي يمكنها من المиграة نحو النهاية الذيلية للشلم الابتدائي, ثم الانغماد ضمنه عمّقاً وفق أمواج متتالية (الشكل 3-19B):

- الموجة الأولى: تؤدي إلى إزاحة الأرومة السفلية Hypoblast وتشكيل الأدمة الداخلية Endoderm.
- الموجة الثانية: تؤمن توضع طبقة من الخلايا الماجرة بين الأرومة العلوية والأدمة الداخلية المتشكلة تواً, فتشكل الأدمة المتوسطة Mesoderm.
- يشكل, ما تبقى من خلايا الأرومة العلوية, الأدمة الخارجية Ectoderm.

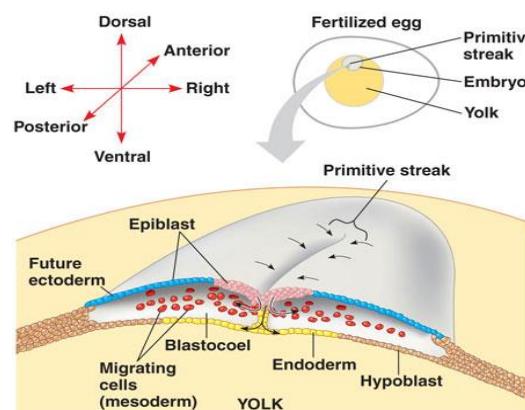


الشكل (3-19): (A): هجرة خلايا الأرومة العلوية لتشكيل الأدمة الجنينية الثلاث.

يتوسع ويستطيل القرص الجنيني, خلال تشكيل الأدمة الجنينية الثلاث ليأخذ الشكل الأجماسي ويتشكل الغشاء الفموي البلعومي عند النهاية القحفية للقرص, ليظهر على شكل منطقة صغيرة مستديرة خلايا الطبقة السطحية والداخلية المرتبطة بإحكام التي ستعطي مستقبلاً التجويف الفموي.

تستمر خلايا الخط الابتدائي بالهجرة والانغماد والتمايز معطية الأدمة المتوسطة حتى بداية الأسبوع 4 للحياة الجنينية, ثم يبدأ الخط الابتدائي بالتراجع بالتزامن مع انخفاض توليد خلايا الأدمة المتوسطة, حتى يغدو كتركيب صغير في الجزء العصعصي الذنبي Sacrococcygeal للجنين, ثم يختفي بشكل كامل في نهاية الأسبوع 4.

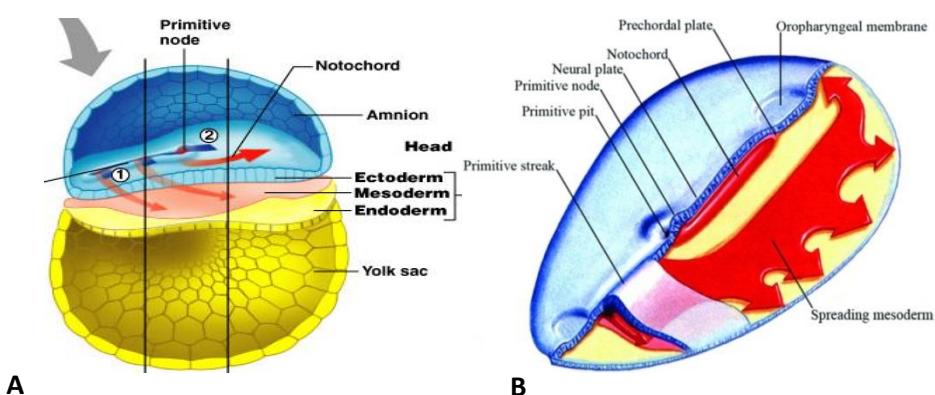
ينشأ الاستقطاب الجنيني التخصسي, بالتزامن مع نشوء الأدمة الجنينية, بفضل تمايز محاور الجنين الفراغية: الذيلي - القحفي, الظاهري - البطني, الحانبي: يمين-يسار (الشكل 3-20).



الشكل (20-3): تأسيس الاستقطاب الجنيني التخصسي - المحاور الفراغية، بالتزامن مع نشوء الأدمة الجنينية الثلاث.

الحبل الظهي Notochord

تبدأ الوهدة الابتدائية Primitive Pit، ضمن العقدة الابتدائية، بعد بدء نشوء الأدمة الجنينية مباشرة، خلال اليوم 16-18 للحياة الجنينية، بالانغماد والهجرة بالاتجاه القحفى على الخط المتوسط، لتفترق بصفتها خلايا قبل حبلية فتشكل الاستطالة الحبلية Prenotochordal Process (الشكل 21/A). تتدل الاستطالة الحبلية بالاتجاه القحفى نحو الصفيحة أمام الحبلية Prechordal Plate، التي تتوضع على الخط المتوسط للقرص الجنيني، قبل الغشاء الفموي البلعومي (الشكل 21/B).

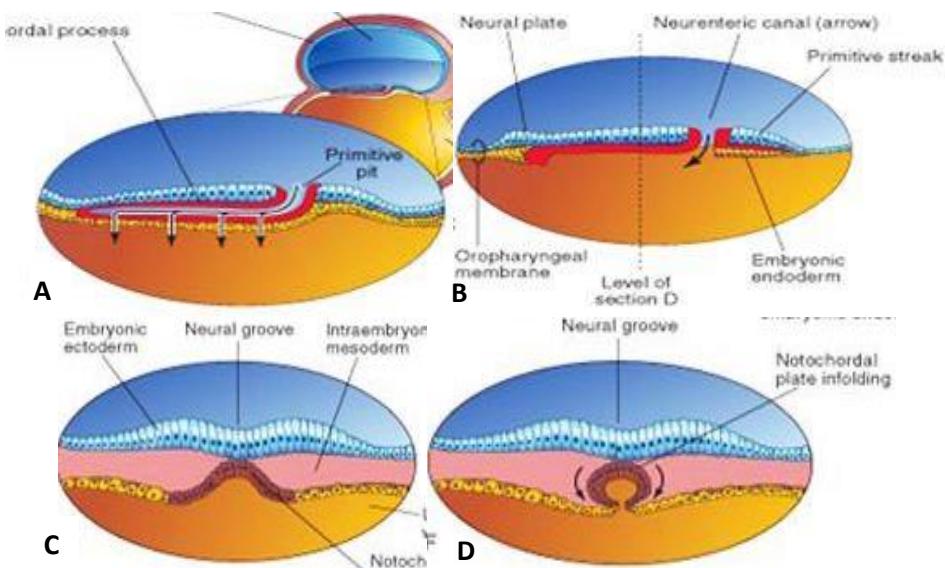


الشكل (21-3): المراحل المبكرة لتشكل الحبل الظهي خلال مرحلة المعيدة

تتعرض الخلايا المركزية للاستطالة الحبلية للاستموات، فتحول الاستطالة الحبلية إلى القناة الحبلية الظهرية، التي تتدل بين العقدة الابتدائية إلى الصفيحة أمام الحبلية (الشكل 22/A). يلي ذلك تعرض بعض خلايا أرض القناة الحبلية الظهرية للاستموات، فتشكل انتقابات تتواصل عبرها القناة الحبلية الظهرية مع جوف الكيس المحي. تندمج هذه الانتقابات فيما بعد مؤدية إلى تلاشي أرض القناة الحبلية متحولة إلى الصفيحة الحبلية الظهرية Notochordal Plate (الشكل 22/A-B).

تستمر القناة الحبلية في منطقة انغماد الوهدة الابتدائية نحو الأرومة السفلية فقط، معطية القناة العصبية المعاوية 3، ما يؤمن اتصالاً مؤقتاً بين التجويف الأمنيوسي في الأعلى، والكيس الحبي في الأسفل (الشكل 3-22). تتكاثر وتتکور خلايا الصفيحة الحبلية فيما بعد بالاتجاه الظاهري مشكلة الحبل الظاهري، الذي ينفصل بشكل كامل عن الأدمة الجنينية الداخلية عند اكتمال التفافه (الشكل 3-22/C-D)، بالتزامن مع امتداده بالاتجاه القحفي، نحو الغشاء الفموي البلعومي Oropharyngeal، وبالاتجاه الذيلي نحو الغشاء المذري Cloacal. عندئذ ينغلق الاتصال بين التجويف الأمنيوسي والكيس الحبي بالتزامن مع اختفاء الخط الابتدائي.

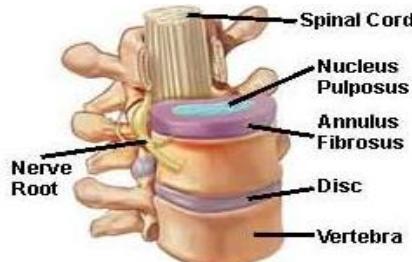
يتزامن نشوء الحبل الظاهري بحركة توزع وانتشار خلايا الأدمة الجنينية المتوسطة، شاملة الكمون التمايزي Pluripotent، بالاتجاه القحفي بشكل ثنائي الجانب، هذه الخلايا ستفصل الأدمة الجنينية الخارجية عن الأدمة الجنينية الداخلية في القرص الجنيني، باستثناء منطقة الغشاء الفموي البلعومي والغشاء المذري، التي تبقى مناطق ثنائية الطبقة.



الشكل (3-22): المراحل الجنينية المترتبة لتشكل الحبل الظاهري خلال مرحلة المعدة. منظر جانبي (A, B)، منظر جهي (C, D)

يقوم الحبل الظاهري بوظائف مختلفة، إضافة إلى تحديد المحوط الظاهري للجنين وتأمين الصلاة البدئية الالزامية لتنامي الجنين، يعمل كمصدر لإشارات تحريض تطورية. يساهم الحبل الظاهري في تطور الأنابيب العصبية وخلايا العرف العصبي عبر تحريض الأدمة الجنينية الخارجية، بالتزامن مع مساهمته في تشكيل الجهاز العضلي الميكيلي المحوطي عبر تحريض الأدمة الجنينية المتوسطة.

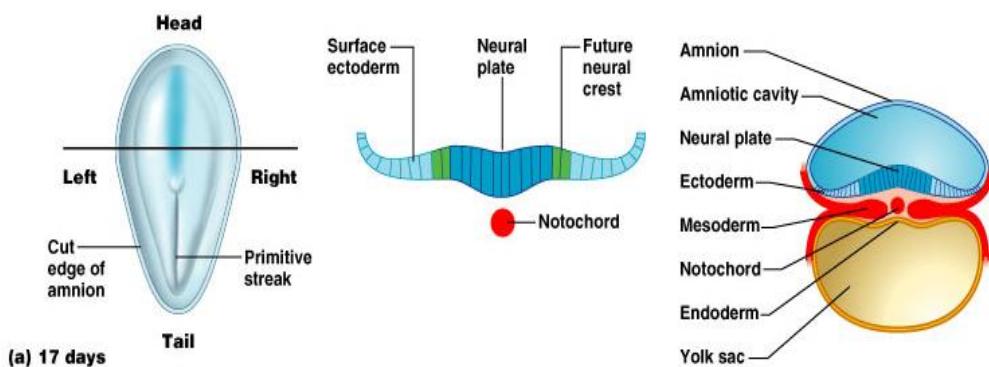
يتعرض الحبل الظاهري للضمور بعد انتهاء تأثيره التحربي، ويستمر فقط على مستوى النوى الليبية Nucleus Pulposus للأقراص بين الفقرات حتى مرحلة البلوغ (الشكل 23-3).



الشكل 23-3: مساهمة الحبل الظاهري النهائية في تشكيل النوى الليبية للأقراص بين الفقرات.

تطور الأنابيب العصبية - العصبية Neurulation – Neural Tube Development

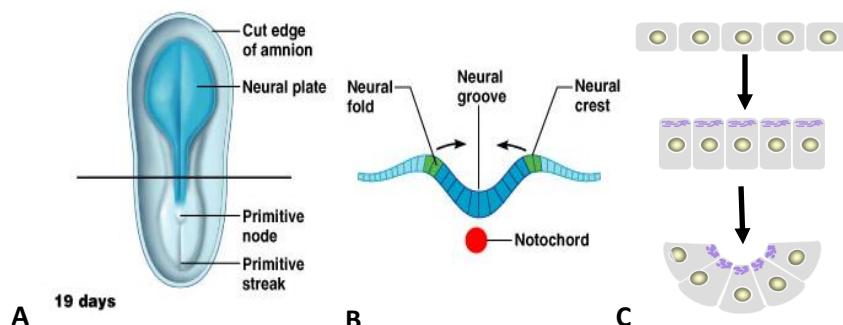
يبدأ تكون الأنابيب العصبية تحت تأثير إشارات التحربي الصادرة عن الحبل الظاهري قيد التطور، حيث تشخن خلايا الأدمة الخارجية Ectoderm لتشكل وتحصص الصفيحة العصبية Neural Plate (الشكل 24-3).



الشكل 24-3: يبين التأثير التمايزى للحبل الظاهري في الأدمة الخارجية المؤدية إلى تحصص الصفيحة العصبية.

يلي ذلك امتداد الحبل الظاهري بالتزامن مع زيادة عرض الصفيحة العصبية، وامتدادها بالاتجاه القحفى، لتجاوز الغشاء الغمومى البلعومى، ومن ثم تنعدم على طول الخط المتوسط، بالتزامن مع ارتفاع حوافها مشكلة طيات عصبية Neural folds، فتحتول إلى ميزابة عصبية Neural groove (الشكل 25/A-B/3). يحصل هذا الانغماد نتيجة:

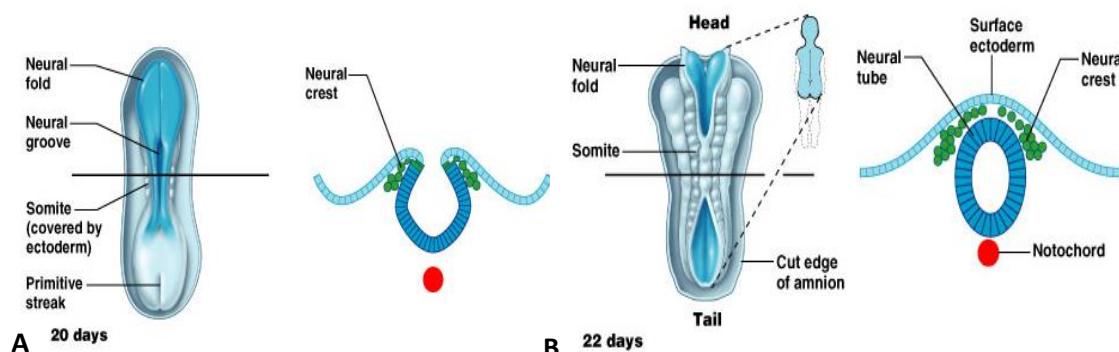
- تغير الخصائص الشكلية لخلايا الصفيحة العصبية التي تتطاول تطاول النبيب الدقيقة Microtubules.
- تقلص حزم خييطة الأكتين Actin filament بالقرب من القطب الذري للخلايا، فتأخذ الخلايا شكلاً قمعياً ذو قاعدة عريضة وذروة ضيقة (الشكل 25/C/3).



الشكل (3-25): يبين كيفية حصول انغماد الصفيحة العصبية لتشكيل الميزابة العصبية.

يلي ذلك، تحرك الطيات العصبية باتجاه الظاهري نحو الخط المتوسط، لتلتاح مشكلة الأنوب العصبي. يتم الالتحام آلية تشبه انغلاق "السحب" بشكل تدريجي وبالاتجاه الأمامي والخلفي، حيث تفتح نهاياته الأمامية والخلفية على التحويق الأميني قبل الانغلاق كما يلي:

- تنغلق الفتحة العصبية الأمامية Rostral Neuropore في اليوم 25، فتسهم في تشكيل حويصلات الدماغ.
 - تنغلق الفتحة العصبية الخلفية Caudal Neuropore في اليوم 27 فتسهم في تشكيل النخاع الشوكي البدئي.
- ينفصل الأنوب العصبي عن الأدمة الخارجية، فلتتحم الحواف غير العصبية للأدمة الخارجية لتعلق ظهر الجنين، وتشكل الجلد، بينما تبدأ خلايا العرف العصبي بالانفصال والهجرة (الشكل A-B-3).



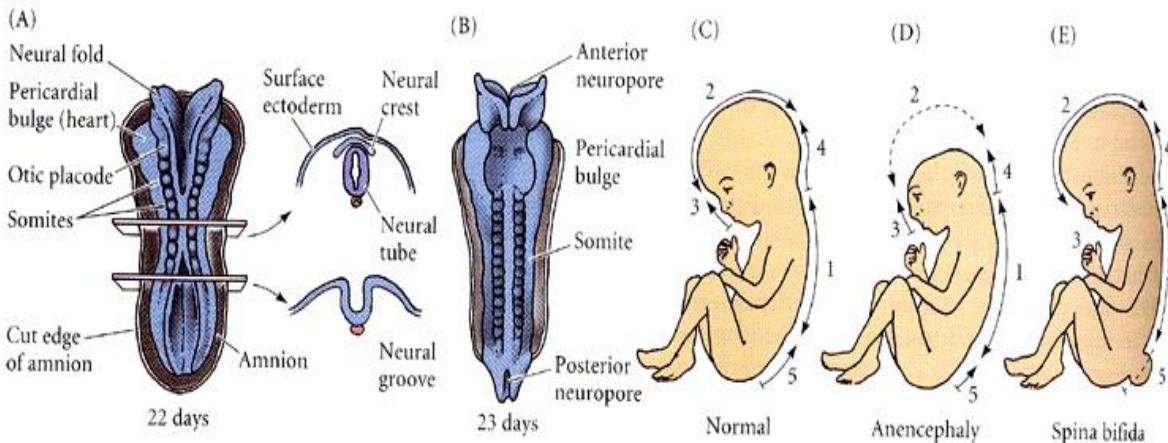
الشكل (3-26): تحول الميزابة العصبية إلى الأنوب العصبي، بالتزامن مع تشكيل الجلد وانفصال خلايا العرف العصبي.

يمكن أن يؤدي اضطراب تشكيل الأنوب العصبي إلى شذوذات خطيرة في الدماغ والنخاع الشوكي، حيث تنتهي أغلب الشذوذات عن عدم انغلاق أو الانغلاق غير الكامل والمعيب للأنبوب العصبي في:

- منطقة الدماغ: كما في حالة الغياب الكامل للدماغ Anencephaly

- مناطق النخاع الشوكي: كما في حالة الشق الشوكي Spina bifida

تعزى تشوهات الجهاز العصبي للعديد من العوامل من أهمها فرط الحرارة Hyperthermia وفرط الفيتامين A. يشكل المستوى المرتفع من البروتين الجنيني ألفا (AFP) Alpha-fetoprotein في السائل الأمنيوسي علامة أكيدة على شذوذات الأنبوب العصبي (الشكل 27-3)



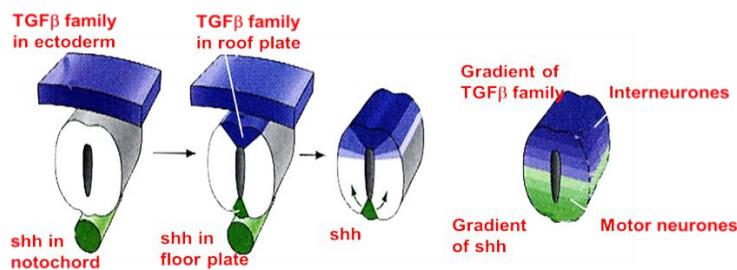
الشكل (27-3): يبين الشذوذات الناتجة للجهاز العصبي عن عدم اغلاق الأنبوب العصبي.

يؤدي تمايز التعبير المورثي والتصنيع البروتيني للأنبوب العصبي إلى نشوء قطب بطيء وقطب ظاهري وذلك وفق الآلية الجزيئية التالية (الشكل 28-3):

- يصدر الجبل الظاهري بروتين الإشارة Shh, الذي يسهم في تحول الجزء البطني للأنبوب العصبي إلى الصفيحة القاعدية Floor Plate, التي لا تلبث أن تبدأ بإفراز نفس بروتينات الإشارة.
- بالمقابل تفرز الأدمة الخارجية بروتين الإشارة TGF-B, الذي يسهم في تحول القسم الظاهري للأنبوب العصبي إلى الصفيحة السقفية Roof Plate, التي لا تلبث أن تبدأ بإفراز نفس بروتينات الإشارة.

بالتالي، تنشأ ممالات لتركيز بروتينات الإشارة Shh و TGF-B, تعمل على تفعيل شبكات إشارة مختلفة تؤدي بالنتيجة إلى تمايز خلوي عصبي انتقائي (الشكل 28-3):

- عصبونات بيئية في القسم الظاهري للأنبوب العصبي.
- عصبونات حركية في القسم البطني للأنبوب العصبي.

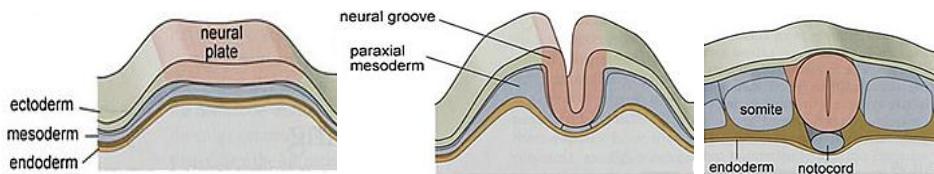


الشكل (28-3): الآلية الجزيئية لتحريض التشكيل المتمايز للعصيوبات البينية والعصيوبات المحركة انطلاقاً من التعبير المتمايز لبروتينات الإشارة **TGF β** و **Shh** لمناطق الأنبوب العصبي.

تجدر الإشارة إلى أنه بعد انغلاق الأنبوب العصبي، يحدث انفصال بعض الخلايا البشروية العصبية عند الحافة الداخلية للطيات، لتحول إلى خلايا ضامة، تدعى خلايا العرف العصبي Neural Crest Cells. تهاجر هذه الخلايا سالكة طرقاً مختلفة تبعاً لنطاقات نشوئها، لتسهم في تشكيل أعضاء وتركيب مختلفة (ستدرس بالتفصيل في الفصل الرابع).

تطور الجسيمات Somitogenesis

يحصل تكتف وتغير شكلي لخلايا الأدمة المتوسطة جانب المحورية Paraxial Mesoderm، في نهاية الأسبوع 3 للحياة الجنينية، تحت تأثير عوامل النسخ NOTCH, HOX مع FoxC1, FoxC2. فتنشأ جسيمات شبيهة بالملكيات، مزدوجة التوضع متناظرة بالنسبة للأنبوب العصبي قيد التطور تدعى الجسيمات-القطع الظهرية Somites (الشكل 29-3).



الشكل (29-3): نشوء الجسيمات على جانبي الأنبوب العصبي قيد التطور.

تشكل الجسيمات بالاتجاه عام قحفى - ذيلي بفضل طريق الإشارة Delta-Notch، بشكل متزامن مع انغلاق الأنبوب العصبي (الشكل 30/A-3). يمكن مصادفة 38 زوجاً من الجسيمات خلال الفترة 20-30 يوماً، يزداد عددها لتصل حتى 44 زوجاً في نهاية الأسبوع 5 وفق التوزع التالي:

4 :Occipital -

8 :Cervical -

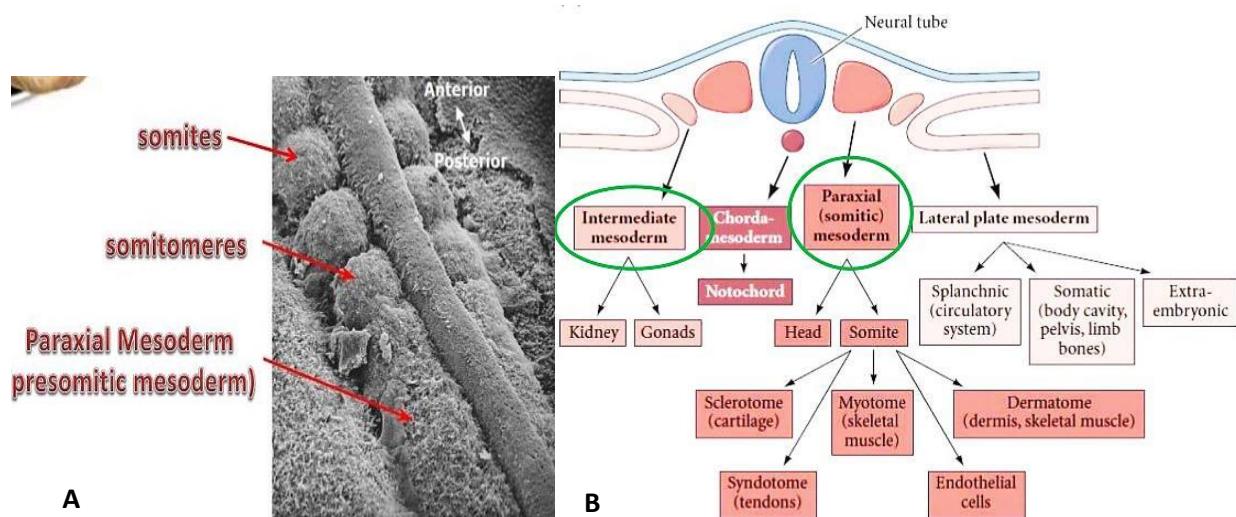
12 :Thoracic -

5 :Lumbar - قطنية

5 :Sacral - عجزية

8-10 :Coccygeal - عصعصية

تحتفي بعض الجسيمات مثل الأولى القذالية و 5-7 العصعصية، بينما تتبع باقي الجسيمات تطورها لتتحدر منها أعضاء وتراكيب عضلية وعظمية هيكلية مختلفة (الشكل 3-30/B).

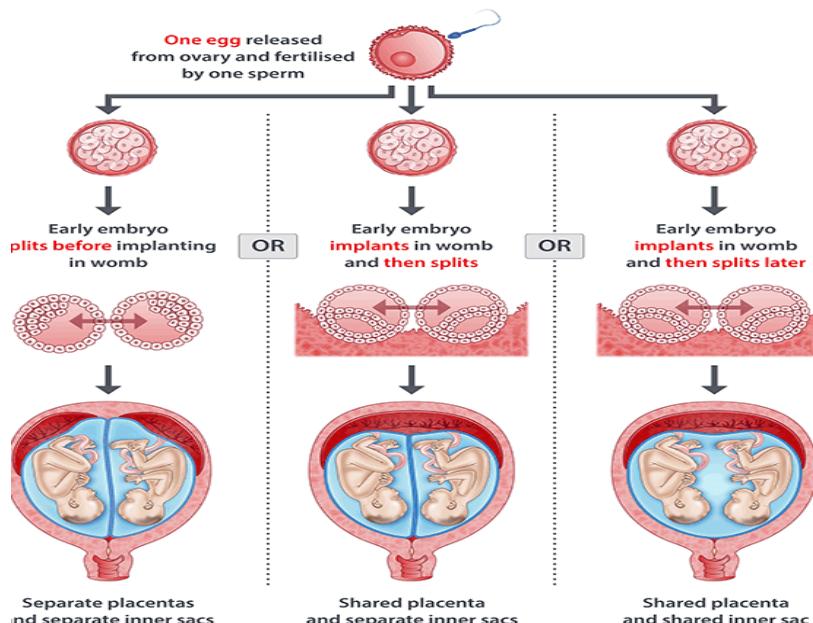


الشكل (3-30): (A): نشوء الجسيمات التابعى بالاتجاه القحفى - الذيلى على جانبي الأنابيب العصبي قيد السطور، (B): خارطة مبسطة للأعضاء والتراكيب التي تتحدر من الجسيمات.

5- الحمل المتعدد Multiple Pregnancy

تعطي البيضة الملقة جنيناً واحداً وهي الحالة الاعتيادية عند الإنسان، إلا أنه يمكن للمرأة أن تحمل أكثر من جنين وهي حالة غير اعتيادية، يمكن أن تنجم عن:

- بيضة ملقحة واحدة Single Zygote, تنقسم فيما بعد لتعطي أجنة متطابقة Identical Fetuses، لأنها تحمل مخزوناً وراثياً متطابقاً 100% وتكون من نفس الجنس حتماً وتدعى Monozygotic (الشكل 3-31).
- بيضتين ملقحتين تعطيان جنينين غير متطابقين Fraternal /non-identical Fetuses، لا يحملان نفس المخزون الوراثي، ويمكن أن يختلفاً أو يتطابقاً من حيث الجنس وتدعى الحالة Dizygotic. وهي الحالة الأكثر شيوعاً للحمل المتعدد لدى الإنسان، وتصادف بنسبة 1/80 من الولادات.
- ثلاث بيضات ملقحة أو أكثر فتدعى Polyzygotic وهي حالة نادرة وترتبط عادة بتأثير هرموني علاجي.
- تتراوح فترة الحمل من 38-40 أسبوعاً في حالة الحمل المفرد، تنخفض هذه الفترة كلما زاد عدد الأجنة فتعدو: 36 أسبوعاً في حالة الحمل ثنائي الجنين Twins.
- 32 أسبوعاً في حالة الحمل ثلاثي الجنين Triplets.
- 30 أسبوعاً في حالة الحمل رباعي الجنين Quadruplets وهكذا.



الشكل (3-31): أنماط التوأم المتطابقة - الحقيقة المترددة من بيضة ملقحة واحدة Monozygotic

التوائم الثنائية Twins

الحمل ثنائي الجنين هو الحالة الشائعة للحمل المتعدد عند الإنسان. ترتبط التوائم غير الحقيقية (fraternal) Dizygotic (fraternal) بال تاريخ العائلي، عبر مورثة فرط الإباضة Hyperovulation Gene ويرتبط ذلك بالأم فقط، بينما ليس للذكر twins تأثير في أن تحمل أئمه توأمًا غير حقيقي، ولو كان ذلك موجودًا في عائلته. بالمقابل سينقل هذا الذكر المورثة إلى أطفاله وبالتالي إذا كانت لديه بنت، فإنها ستتحمل هذه المورثة ويمكن أن تحمل توأمًا غير حقيقي. بالمقابل ليس للتوائم الحقيقية قصة أو تاريخ عائلي، فهي تحدث بشكل عشوائي، بسبب انقسام البيضة، وبالتالي جميع الآباء لديهم نفس احتمال الحصول على توائم حقيقية.

التوائم الثلاثية Triplets

يمكن أن تكون غير حقيقية Fraternal أو حقيقية Identical أو هجينة:

- غير الحقيقة: أكثرها شيوعاً، تترجم عن 3 بيضات ملقحة بثلاث نطاف Polyzygotic Pregnancy.
- المجينة: تترجم عن حمل ثنائي Dizygotic Pregnancy. طرأ عليه انقسام إحدى البيضتين الملقحتين إلى كتلتين خلويتين.
- الحقيقة: الحالة الأقل شيوعاً، تترجم عن انقسام البيضة الملقحة إلى كتلتين خلويتين، يليها انقسام إضافي لإحدى كتلتي الخلايا إلى كتلتين خلويتين.

التوائم الرباعية Quadruplets

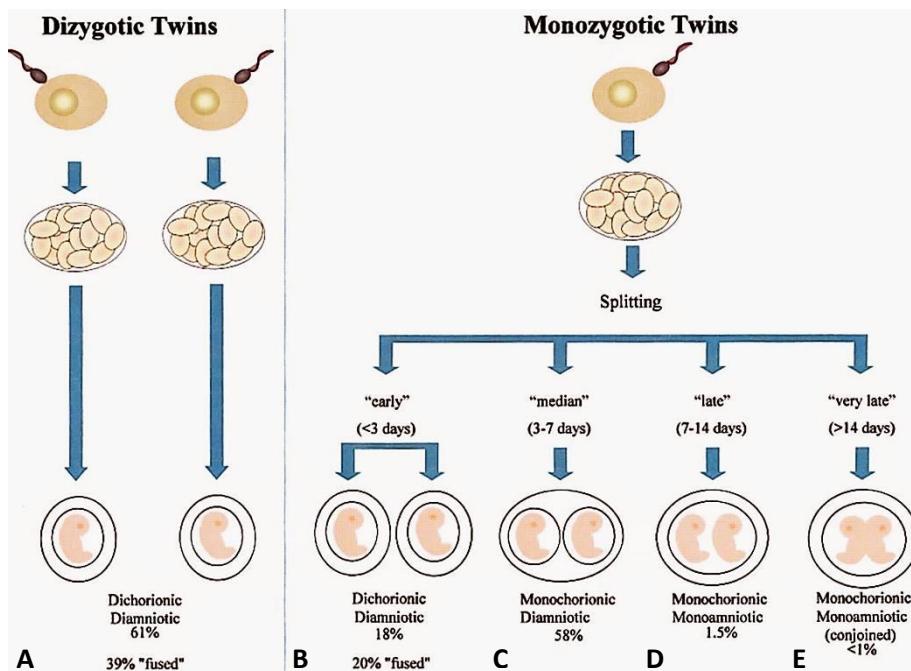
حالة غير شائعة، غالباً ما تكون هجينة، وترتبط بإعطاء المرمنونات المحرضة على نضج جريبات متعددة، ووصولها إلى مرحلة الإباضة، أو بوساطة التلقيح المخبري *in vitro* Fertilization ومن ثم زراعة الأجنة ضمن رحم الأم المهيأ: Hellin's law هرمونياً. يمكن التوصل إلى نسبة الحمل المتعدد بالنسبة إلى الحمل المفرد من خلال قانون هيلين

$1:89^{N-1}$ حيث N عدد التوائم، فتكون النسب كما يلي:

- التوائم الثنائية: $1:89 = 1.1\%$
- التوائم الثلاثية: $1:7921 = 1:89^2 = 0.013\%$
- التوائم الرباعية: $1:700,000 = 1:89^3 = 0.000142\% = 1\text{ تقربياً}$

تصنيف التوائم تبعاً للأغشية الجنينية Chorionicity & Amnionicity

يمكن تصنيف الحمل المتعدد تبعاً للأغشية الجنينية المحيطة بالجنين: الكوريون Chorionicity والسلوى Amnionicity.



الشكل (3-32): تصنيف التوائم تبعاً للأغشية الجنينية Chorionicity & Amnionicity

1- ثائي الكوريون - ثائي السلوى (DCDA/DiDi) (الشكل 3-32/A-B)

- تنجم عن الانقسام المبكر للكتلة الخلوية الجنينية وذلك قبل اليوم 4 للحمل.
- يتمتع كل جنين بمشيمة مستقلة، وغشاء سلوى (محفظة) مستقل.
- ييدي نسبة خطورة الأخفض.

2- أحادي الكوريون - ثائي السلوى (MCDA/MoDi) (الشكل 3-32/C)

- تنجم عن انقسام الكتلة الخلوية الجنينية وذلك بين اليوم 4-8 للحمل.
- يتمتع كل جنين بغضائ سلوى (محفظة) مستقلة، إلا أن المشيمة مشتركة.
- ييدي نسبة خطورة أعلى، نتيجة التشكيل المحتمل للتغيرات الشريانية - الوريدية بين التوأمين، الأمر الذي قد يسبب مضاعفات خطيرة مثل:

○ متلازمة انتقال الدم بين التوائم (TTTS)

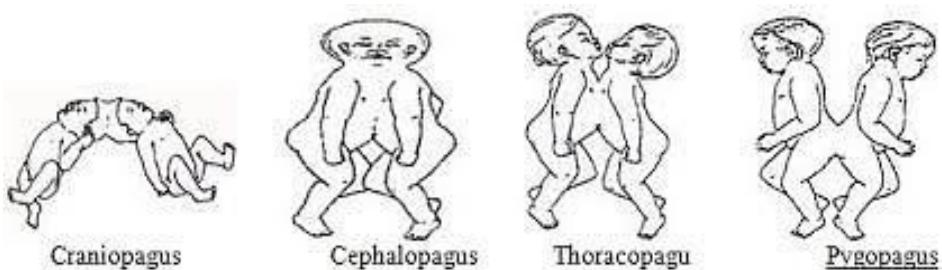
○ سلسلة كثرة الكريات الحمر لفقر دم التوأم (TAPS)

3- أحادي الكوريون - أحادي السلى Monochorionic/Monoamniotic (MCMA/MoMo) (الشكل 3-32/D)

- تنجم عن الانقسام المتأخر للكتلة الخلوية الجنينية وذلك بين اليوم 8-13 للحمل.
- يشتراك التوأم بمشيمة واحدة، وغشاء سلوي (محفظة) واحد.
- ييدي نسبة الخصورة الأعلى الناجمة عن الاشتراك بمشيمة واحدة، إضافة إلى تشابك والتفاف الحال السرية.

4- التوائم الملتحمة- السيمامية Conjoined Twins (الشكل 3-32/E)

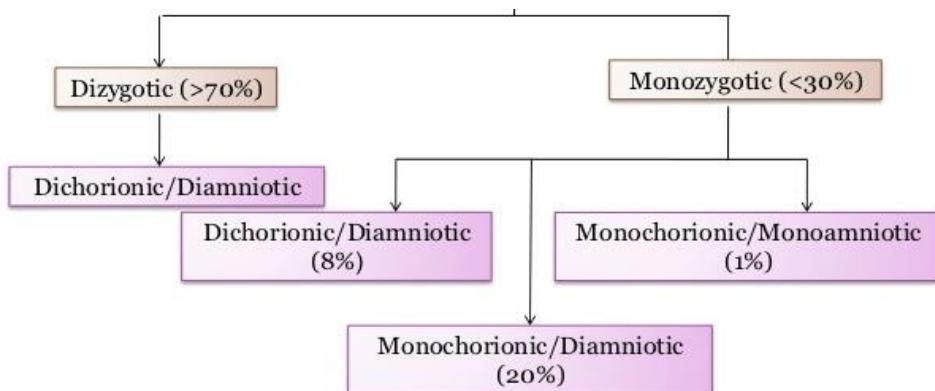
- تنجم عن الانقسام المتأخر للكتلة الخلوية الجنينية وذلك بعد اليوم 13 للحمل.
- تبلغ نسبة الحدوث: 1/45.000-200.000 من الولادات:
 - يولدون متوفين Stillborn %40
 - يموتون بعد الولادة بـ 24 ساعة. %35
- يتعلق استمرار التوأم الملتচقين بالحياة، بعمق وماهية الأعضاء والأجزاء المشتركة بينهما (الشكل 3-33).
- العوامل السببية المحتملة: تناول أدوية، أو مواد سامة، أو التعرض للأشعة، وغير ذلك.



الشكل (3-33): بعض أشكال التوائم الملتصقة.

يظهر المخطط (1-3) نسب مصادفة أنماط التوائم تبعاً للأغشية الجنينية.

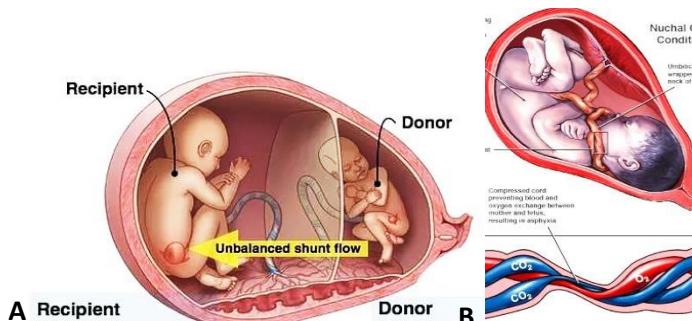
المخطط (1-3): نسب مصادفة أنماط التوائم تبعاً للأغشية الجنينية.



مخاطر الحمل المتعدد

هناك عدة مخاطر تتعرض لها الأجنة المتعددة من أهمها:

- الولادة المبكرة، والوزن المنخفض عند الولادة، فترتفع احتمالية عدم نضج الأجنة عند الولادة، وتتأثر قابليةهم للحياة سلباً بشكل طردي مع زيادة عددهم.
- الشلل الدماغي Cerebral palsy
- يمكن للأجنة المتعددة أحادبة الكوريون Monochorionic، أن تصاب بمتلازمة انتقال الدم جنين - جنين (الشكل 3-34/A). Twin-to-Twin Transfusion Syndrome
- يمكن للأجنة المتعددة أحادبة الكوريون-السللي Monoamniotic أن تعاني من انضغاط الحبل السري نتيجة انفتاله والتفافه حول رقبة الجنين Nuchal Cord (الشكل 3-34/B).
- التصاق الأجنة ما يؤثر سلباً في وظيفة الأعضاء الداخلية بدرجات متفاوتة تبعاً لعمق الالتصاق.
- ارتفاع معدل الوفاة Mortality Rate – Stillbirth



الشكل (3-34): (A): متلازمة انتقال الدم جنين - جنين، (B): انضغاط الحبل السري نتيجة التفافه حول رقبة الجنين Nuchal Cord

العوامل المؤثرة في الحمل المتعدد

- التحريرض الهرموني: تناول الأدوية المحرضة على نضج الجنينات والإباضة.
- زيادة عمر الأم: عند تجاوز عمر الأم 35 عاماً، تغدو احتمالات الحمل المتعدد أكبر من الأم الأصغر سناً، ويمكن أن يعزى ذلك إلى ارتفاع مستويات هرمون FSH، نظراً لبطء استجابة المبيض لهذا الهرمون.
- السوابق العائلية.
- مؤشر كتلة جسم الأم وطولها.
- عوامل إضافية محتملة: المنطقة الجغرافية، الحالة الاجتماعية والاقتصادية، البيئة والفصل السنوي،..

6- ملحقات الجنين: الأجهزة الداعمة للحياة الجنينية Fetal Life Support Systems

تضم الكيس والسائل السلوبي، الغشاء السلوبي والغشاء الكوريوني، إضافة إلى المشيمة والحبل السري وكيس المح والسائل.

6-1- الكيس السلوبي - الأمنيوسي Amniotic Sac

يدعى كيس الماء Water Bag، يقوم بحفظ وحماية الجنين. يتكون جداره من طبقة رقيقة شفافة ثنائية الغشاء سلوبي- كوريوني (الشكل 35-3). يحيط الغشاء الداخلي السلوبي بالسائل الأمنيوسي، الذي يغمر الجنين. يتصل الكيس السلوبي، مع المشيمة وكيس المح والسائل، عبر الحبل السري Umbilical Cord.



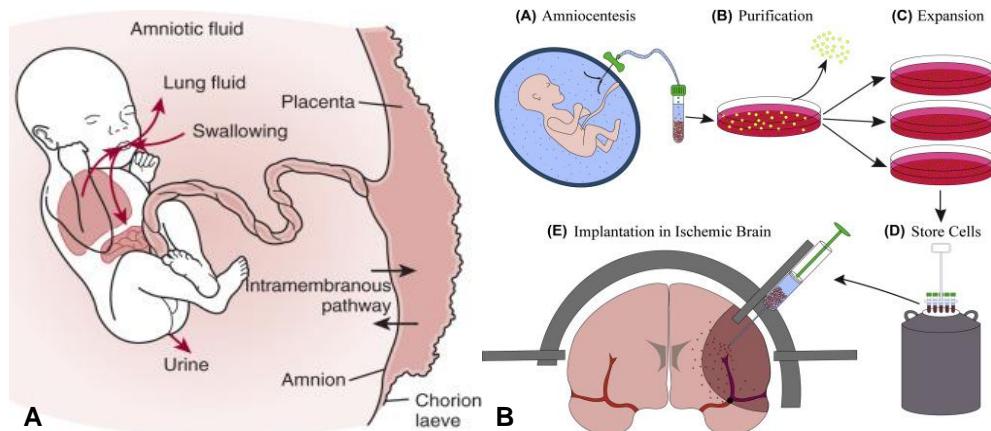
الشكل (3-35): المحفظة الأمنيوسية.

6-2- السائل الأمنيوسي Amniotic Fluid

سائل فاتح اللون، موجود ضمن الكيس السلوبي، يتصرف بدرجة pH معتدلة 7-7.5. ينشأ من مصل الأم، ويتمكن من عبور الأغشية الجنينية بوساطة الضغط التناضجي Osmotic والضغط المائي السكوفي Hydrostatic. عند بدء عمل كل الجنين، المصادف في الأسبوع 16، يبدأ بول الجنين بالمساهمة في تركيب السائل الأمنيوسي. يتم امتصاص السائل الأمنيوسي من قبل جلد ونسج الجنين، إلا أنه عند اكتمال تقرن جلد الجنين، في الأسبوع 25، يغدو امتصاص هذا السائل مقتصرًا على الجهاز المضمي للجنين فقط بعد ابتلاعه، حيث يصل إلى الدوران الدموي الجنيني ثم إلى المشيمة فالدوران الدموي للأم. يتكون من الماء بشكل رئيس مع الشوارد Electrolytes، إضافة إلى كمية ضئيلة من البروتينات، والكريوهيدرات، والمواد الدسمة، والمواد الدسمة المفسفرة، والبولة. تتأثر كمية السائل الأمنيوسي بشكل طفيف بعملية بلع الجنين وتبوله، وتتناسب كميته مع نمو الجنين، وفق مايلي:

- 30 مل: في الأسبوع 10 للحمل
- 450 مل: في الأسبوع 20 للحمل
- 700-1000 مل: في الأسبوع 37-38 للحمل، عند اقتراب موعد الولادة، إلا أنه يبدأ بالانخفاض في حالة الحمل المديد، حيث يصل إلى 544 مل في الأسبوع 42 للحمل.

يؤمن تحليل السائل الأمنيوسي معطيات حول الحالة الصحية للجنين من الناحية الوراثية، إضافة إلى تقدير عمر الجنين ونضجه وقابليته للحياة، لاحتوائه على نتاجات الاستقلاب المختلفة. يتحرر السائل الأمنيوسي عند ولادة الجنين نتيجة تمزق الأغشية الجنينية (الشكل A-36).



الشكل (3-36): (A): تطور الجنين بحرية ضمن السائل الأمنيوسي، (B): التطبيقات العلاجية المحتملة للخلايا الجذعية للسائل الأمنيوسي.

وظيفة السائل الأمنيوسي:

- وسادة واقية للجنين تحميه من الصدمات الميكانيكية الخارجية.
- السماح للجنين بحرية الحركة ضمن السائل الأمنيوسي مما يسهم في تحريض تطور العظام والعضلات المهيكلية.
- تأمين التنظيم الحراري الملائم للجنين.
- منع جفاف الجنين ووقايتها من الانضغاط والانتصاق بالسلى.
- منع انضغاط الحبل السري بين جدار الرحم وجسم الجنين.
- تدريب الجنين على وظيفة البلع، إضافة إلى مساهمة السائل الأمنيوسي المبتلع، في تطور القناة المعدية المغوية، وفي تشكيل البول.
- يساهم تمزق الغشاء الأمنيوسي، أثناء الولادة الطبيعية، في تسهيل انزلاق وخروج الجنين.

اضطرابات السائل السلوبي: تتعلق بزيادة حجم السائل السلوبي - استسقاء السلي أو انخفاض حجمه، حيث يسبب انخفاض حجم السائل السلوبي مشكلة جدية للأم والجدين، إذ يؤدي إلى انكماش Clubbing اليدين والقدمين، ونقصان تطور الرئتين المهدد للحياة، والتشوهات القحفية، مشكلاً متوالية بوتر Potter sequence. يمكن أن يعزى نقص حجم السائل الأمنيوسي إلى عدة أسباب من أهمها: الإصابة بالإلانتان، سوء تشكيل أو سوء وظيفة الكلية، ترق الأغشية الجنينية المبكر، أو نتيجة تسرب السائل الأمنيوسي إلى دوران الأم Amniotic fluid Embolism، وهي حالة نادرة إلا أن نتائجها كارثية على الأم والجدين.

يحتوي السائل الأمنيوسي على نسبة معتبرة من الخلايا الجذعية متعددة القدرات Pluripotent، التي يمكنها أن تتمايز إلى عدة أنماط خلوية، وبالتالي يمكن أن يعد مصدراً للخلايا الجذعية غير الجنينية، ذات الأهمية المعتبرة في مجال التجدد النسيجي (الشكل 3-36B).

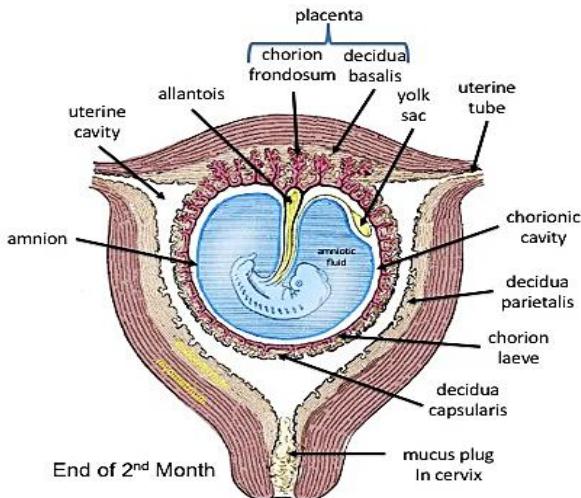
6-3- الغشاء الأمنيوسي - السلي Amnion Membrane

يتكون من خلايا بشروية، ما يعني أنه غير مُوَعَّى، يحصل على التغذية والأكسجين عبر الارتشاح من أوعية النسج المجاورة له أو من السائل الأمنيوسي. يبدأ تشكيل التجويف الأمنيوسي المبطن بالغشاء الأمنيوسي انطلاقاً من الكتلة الخلوية الداخلية للكيسة الأرمية، حيث ينمو تدريجياً، ويبدأ السائل الأمنيوسي بالتراكم خلال الأسبوع 4-5، فيدفع الغشاء الأمنيوسي للالتصاق بالسطح الداخلي للغشاء الكوريوبي، فيزول التجويف خارج الجنيني Coelom. يتغطى الغشاء الأمنيوسي، في بداية الحمل، بالزغابات الكوريونية بشكل خفيف، ثم تزداد كثافة هذه الزغابات، مع تقدم الحمل، إذ تقوم بتكثيف واحتزان السكريات المركبة للمساهمة في تصنيع الدسم الأمنيوسي (الشكل 3-37).

6-4- الغشاء الكوريوبي Chorion Membrane

الغشاء الخارجي الخيط بالجدين، يتكون من بنية نسيجية ليفية، تنشأ من الأرومة الاغذائية Trophoblast. يطأ على الغشاء الكوريوبي تكاثر ونمو سريع، مشكلاً امتدادات عديدة، تدعى الزغابات الكوريونية Chorionic Villi. تكون هذه الزغابات في البداية صغيرة غير موعاً، ثم تزداد حجماً وتفرعاً فتنمو باتجاهها فروع الشرايين الكوريونية المتحددة من زوج الشرايين السرية فتغدو موعاً. يعود الدم، بعد جريانه ضمن الشعيريات الدموية للزغابة، إلى الجنين عبر الوريد السري.

تعزو هذه الزغابات الغشاء الساقط للأم، لتمكن من امتصاص المواد الغذائية وتحقيق التبادل الغازي لزوم استمرار نمو وتنامي الجنين. تعطى الزغابات كاملاً الغشاء الكوريوبي بشكل متناول حتى نهاية الشهر 2، تتطور بعدها بشكل غير متناول لصالح تطور المشيمة، إذ يتعرض جزء من الماس للغشاء الساقط المحفطي **Decidua Capsularis** للضمور، فتحتفى الزغابات ويغدو أملس في نهاية الشهر 4، بينما تتطور الزغابات عند القطب الجنيني مع الساقط القاعدي **Decidua Basalis**، فتزداد حجماً وتعقيداً لتنشأ السعفة الكوريونية **Chorion Frondosum**، التي تسهم مع الساقط القاعدي في نشوء المشيمة (الشكل 3-37).



الشكل (3-37): الأغشية خارج الجنينية.

وظائف الأغشية الجنينية

يؤمن الغشاء الداخلي السلوي والخارجي الكوريوبي حماية الجنين واستمرار الحمل من خلال:

- تشکیل حاجزٍ واقٍ يفصل نسج الجنين عن نسج الأم.
- يؤدي الغشاء الكوريوبي المرتبط إلى الساقط القاعدي دوراً جوهرياً في ضبط الاستجابة المناعية الموضعية للأم.
- يسهم الغشاء السلوي في تصنيع البروستاغلاندينات، التي تحرض تقبضات عضلات الرحم عند انتهاء الحمل. في هذا السياق يساهم Prostaglandin E2 بشكل جوهري في توسيع عنق الرحم، عند بدء التقبضات العضلية للرحم، إضافة إلى دوره في نسج الرئتين. بالمقابل يصدر الغشاء الكوريوبي إشارات كيميائية تضبط تصنيع واستقلاب هذه البروستاغلاندينات، بحيث لا تحرض تقبضات عضلات الرحم إلا بانتهاء فترة الحمل.

- يتطور نطاق ضعيف في الأغشية الجنينية المغطية لعنق الرحم، في نهاية الحمل، بسبب استقلاب الكولاجين، مؤدياً إلى سهولة تمزقه عند حدوث الولادة.

يمكن أن تحدث الولادات المبكرة Preterm births، قبل الأسبوع 37 للحمل، وتعزى للعديد من العوامل المحتملة من أهمها: إلثاثات والتهابات الرحم، الأمراض الوعائية، فرط توتر الرحم، تمزق الأغشية الجنينية والتغيرات الاستئالية الضمورية والتهابات خلايا الأغشية الجنينية. يضاف لها عوامل مؤهبة منها: الولادات المبكرة السابقة، العرق الأسود، الإصابات المرضية حول السنين، الخفاض مشعر كتلة جسم الأم.

5- المشيمة Placenta

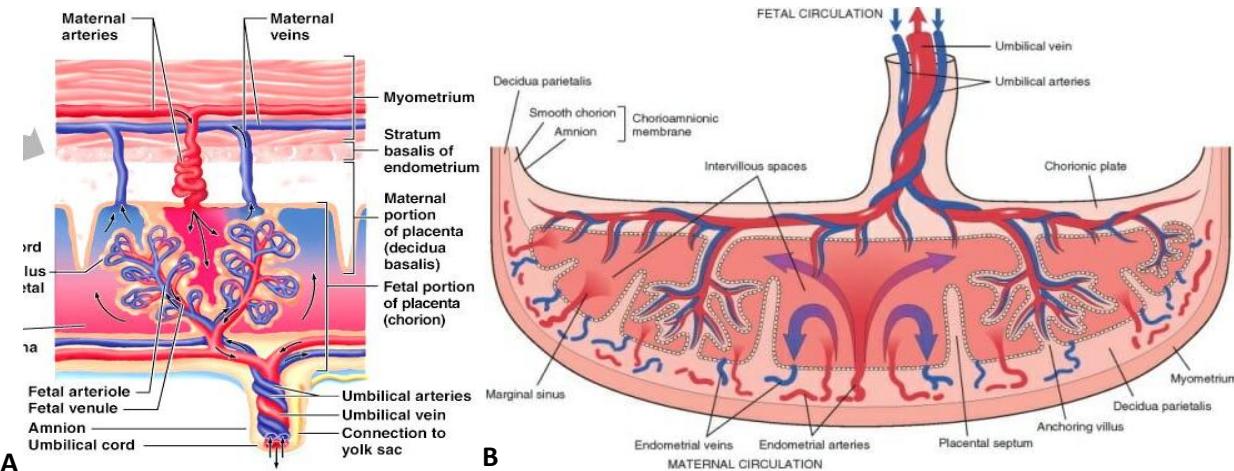
عضو مؤقت مشترك ينشأ من الزغابات الكوريونية للجنين، والساقي القاعدي Decidua Basalis للأم. يتأسس بعد تعشيش الكيسة الأرمية انطلاقاً من اليوم 12 للتنامي الجنيني، ابتداءً من الزغابات الكوريونية التي تقوم بإيصال الأغذية نحو الجنين عبر الارتشاح، ريشما تقوم المشيمة بوظيفتها، إضافة إلى إفراز هرمون hCG الضروري لاستمرار الحمل، وحماية الجنين من الإلثاث بعض العضويات الدقيقة مثل لولبيات داء الزهري. تتكون الزغابات الكوريونية من:

- جزء مركزي: يتضمن الأوعية الدموية الشعرية للجنين.
- الطبقة الداخلية: الأرومة الاغتدائية الخلوية Cytotrophoblast.
- الطبقة الخارجية: الأرومة الاغتدائية المخلوية Syncytiotrophoblast، التي تصنع وتفرز هرمونات المشيمة خلال فترة 8 أسابيع الأولى للحمل.

تغدو المشيمة عضواً بوظيفة مستقلة في الأسبوع 14 عند اكتمال التشكّل الوعائي المشيمي وينتهي تشكّل المشيمة في الأسبوع 18-20، فتأخذ شكل قرص بقطر 22 سم وثخانة 2.5-2 سم، وتنزن 500 غرام وسطياً.

المشيمة هي مكان توأمة - تقابل الأوعية الدموية للجنين مع أوعية الأم دون أن تختلطا ضمن آلاف الزغابات الكوريونية لتأمين تغذية الجنين والخلص من فضلاته وتحقيق التبادل الغازي بين الدوران المنفصل فيزيائياً للجنين والأم (الشكل 38/A-38/B). يتصل الجنين بالمشيمة عبر الحبل السري، الذي يدخل ضمن الصفيحة الكوريونية، حيث تتفرع الأوعية الدموية على كامل سطح المشيمة، فتأخذ شكل تفرعات شجرية (الشكل 38/C).

يقسم الدوران المشيمي إلى:



الشكل (3-38): (A): نمط الدوران ضمن الرغابات الكوربونية بين الجنين - الأم، (B): الدوران المشيمي الأمومي.

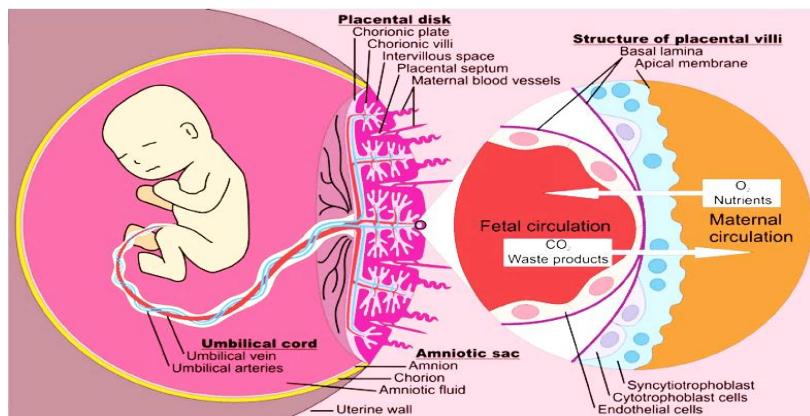
1- الدوران المشيمي - الأمومي Maternal Placental Circulation

عندما يكون الضغط مرتفعاً، يصب دوران الأم ضمن الفراغات بين الزغابية، بواسطة الشرايين الحلزونية بصورة نافورة، مما يسمح للدم المؤكسج بتأمين O_2 للغشاء المشيمي للجنين. مع تناقص الضغط بين النبضات، يسير الدم بشكل انسيابي فيعود الدم غير المؤكسج باتجاه الغشاء الساقط ويدخل إلى أوردة بطانة الرحم (الشكل 3-38B). يصل معدل هذا الدوران في نهاية الحمل 600-700 مل/دقيقة.

2- الدوران المشيمي - الجنيني Fetoplacental Circulation

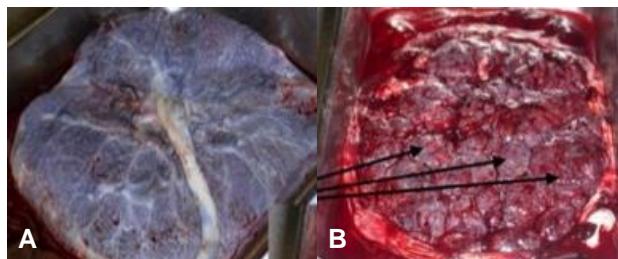
يجري الدم الجنيني غير المؤكسج عبر الشريانين السريين، اللذان يتفرعان عند وصولهما إلى المشيمة بشكل شعاعي فيشكلان الشرايين المشيمية، التي تتفرع بدورها إلى الشرايين الفلقية Cotyledon Arteries، حيث تتفرع الأخيرة في الرغابات لتشكل منظومة وريدية-شعرية-شريانية شاملة، مما يجعل دم الجنين قريباً جداً من دم الأم، بدون أي اختلاط بينهما، محققاً وظيفة الحاجز المشيمي Placental Barrier (الشكل 3-39). تتم المبادلات مع دم الأم عبر هذا الحاجز المشيمي في سوية الشبكة الوعائية الشعرية للرغابات، ليعود الدم محملاً بـ O_2 إلى الجنين عبر الوريد السري ليصل إلى الجملة الوعائية داخل الجنين.

يعد هذا الدوران غير مقاوم لنقص الأكسجين Hypoxia الدائم أو المتقطع، الذي يولد نسبة مرتفعة من الجذور الحرة، فيسهم في حصول اختلالات الحمل مثل انسماح الحمل Pre-eclampsia. يمكن أن يؤدي الميلاتونين Melatonin دور مضاد للأكسدة في المشيمة، بدءاً باليوم 17-22 للحمل.



الشكل (3-39): شكل توضيحي يبين الدوران المشيمي الجنيني للزغابات المشيمية

تغطي المشيمة ربع سطح الرحم لتأمين سطح واسع الامتداد يؤمن عملية التبادل اللازم، حيث يتم طردها خلال 15-30 دقيقة بعد الولادة، فتنتزع منها الغشاء الساقط، حيث تنبعز الزغابات المشيمية، مما يسبب نفذاً واضحًا (الشكل 3-40).



الشكل (3-40): (A): المشيمة من جهة الجنين، (B): المشيمة من جهة الغشاء الساقط القاعدي

وظائف المشيمة: تقوم المشيمة بوظائف عدّة أعضاء مجتمعة من خلال تأمين:

1- **التغذية والتبادل الغازي Nutrition and Gas Exchange:** يسمح نضج دم الأم إلى الفراغات بين الزغابات المشيمية بنقل العناصر الغذائية، O_2 من دم الأم إلى دم الجنين، ونقل نواتج الاستقلاب CO_2 من دم الجنين إلى دم الأم. يمكن أن يتم انتقال العناصر الغذائية إلى دم الجنين عبر النقل الفعال والمنفعل، ويمكن أن يتأثر انتقال المواد الغذائية عبر المشيمة في بعض الحالات المرضية للأم، زيادة أو نقصانًا، كما في داء السكري أو البدانة، مما يؤدي إلى قصور أو فرط نمو الجنين.

2- **الإطراح Excretion:** يتم إطراح نتاجات الاستقلاب مثل البولة وحمض البولة والكرياتينين من الجنين إلى دم الأم بواسطة الانتشار Diffusion عبر المشيمة.

3- الوظيفة الهرمونية Endocrine Function:

تقوم المشيمة بإفراز عدد من الهرمونات جوهرية التأثير في استمرار وسلامة الحمل من أهمها:

- موجة القدر الكوريونية الإنسانية (hCG): التي تحرض الجسم الأصفر على زيادة إفراز هرمونات الإستروجين والبروجسترون، ويعود مسؤولاً عن استمرارية توقف الدورة الشهرية، عند ضمور الجسم الأصفر، ما يحول دون الإجهاض التلقائي للجنين. يسهم في تطور الجنين الذكر من خلال تحريض الخصى على إنتاج هرمون التستوستيرون اللازم لنمو الأعضاء الذكرية، ويعود مشرعاً موثقاً في اختبارات الحمل.
- البروجسترون: يسهم بوظائف متعددة، متضمنة تثبيت واستمرار الحمل خلال هذه المرحلة، بوساطة منع تقبضات الرحم ومنع الإجهاض.
- الإستروجين: يؤدي إلى زيادة حجم الرحم والثديين، مما يسمح بزيادة حجم الجنين وإنتاج الحليب لاحقاً. يعمل على زيادة التروية الدموية الرحمية خلال الحمل، فيعدوا إفرازه أكثر بـ 30 مرة مقارنة بحالة عدم الحمل.
- الموجة الجسدية الثدية الكوريونية الإنسانية (HCS): Human Chorionic Somatomammotropin تسمى بـ Human Chorionic Gonadotropin (hCG). يسهم بفعالية في نمو وتطور استقلاب الجنين، من خلال تحريض تصنيع العديد من البروتينات مثل IGF, Insulin, هرمونات غدة الكظر. تزداد نسبته في حالات: الحمل المتعدد، والسكري، وعدم تواجد عامل ريسبيوس Rh incompatibility، بينما تنخفض نسبته في حالات انسماط الدم Toxemia، والأورام الكوريونية Choriocarcinoma، وقصور المشيمة Placental insufficiency.

4- الوظيفة المناعية Immunity Function:

تؤدي المشيمة دور حاجز انتقائي، فتمنع دم الأم، والمعضيات الدقيقة مثل الجراثيم ومعظم الفيروسات، والماء الضارة من الوصول إلى الجنين، إلا أنها لا تمنع كافة العناصر والسموم التي يمكن أن تتسبب بأمراض أو تشوهات خلقية تبعاً لشدة سمية ونفاذية المادة وحساسية الفترة الجنينية.

يمكن للأجسام الضدية IgG Antibodies أن تجتاز المشيمة، انطلاقاً من الأسبوع 13، فتؤمن حماية الجنين. تدوم هذه المناعة المنفعلة عدة أشهر بعد الولادة، مما يؤمن للطفل الوليد حديثاً نسخة عن المناعة الخلطية Humoral Immunity طولية الأمد خلال الأشهر الأولى للحياة. بالمقابل لا تتمكن الأجسام الضدية IgM من عبور المشيمة بسبب حجمها الكبير، مما يجعل الإصابة بالإنتان خلال الحمل ذات تأثيرات كارثية على الجنين.

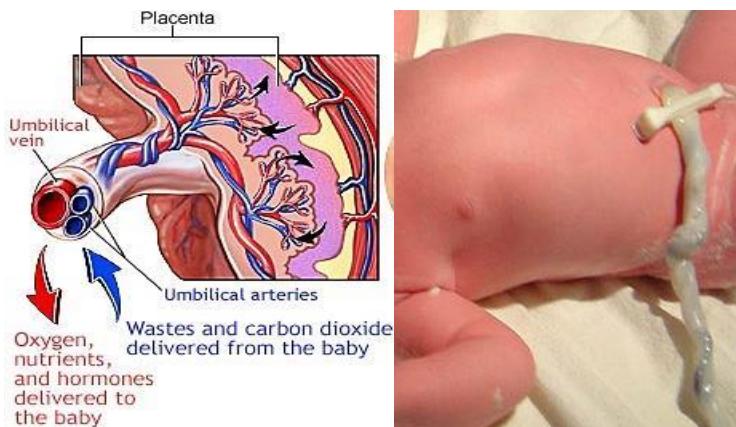
في هذا السياق، يمكن أن يعد الجنين والمشيمة أحاساماً غريبة بالنسبة لجسم الأم، لذلك تقوم المشيمة بتأمين "تعاييش" مناعة الأم مع الجنين **Fetal Tolerance** من خلال:

- إفراز B Neurokinin الذي يؤمن عدم كشف المشيمة من قبل الجهاز المناعي للأم.
- توليد خلايا لمفافية صغيرة، تثبط الخلايا التائية الانسمامية للأم من خلال تثبيط الاستجابة لـ 2 Interleukin يمكن أن تصاب المشيمة بعض الاضطرابات المرضية التي يمكن أن تؤثر في استمرارية الحمل، من أهمها:
 - التصاق المشيمة **Placenta Accreta**: تصادف عند انغماد المشيمة بشكل عميق يصل إلى الجدار العضلي للرحم.
 - ازياح المشيمة **Placenta Praevia**: عندما يكون موقع المشيمة قريباً جداً أو يسد عنق الرحم.
 - انفصال المشيمة **Placental Abruptio**: عند حصول انفصال مبكر للمشيمة قبل نهاية الحمل.
 - التهاب المشيمة **Placentitis**

6- الحبل السري **Umbilical Cord**

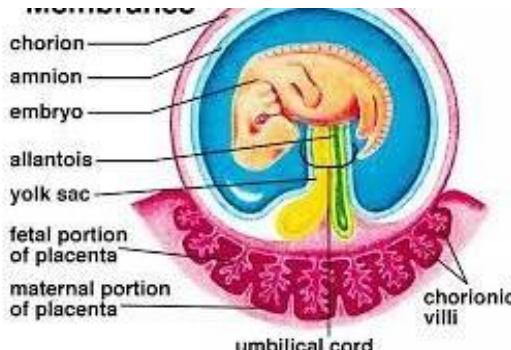
حبل الحياة **Lifeline** الواصل بين المشيمة والجنين، ويعد جزءاً من الجنين، من الناحية التطورية والفيزيولوجية. تغلفه بشرة سلوية، ويتضمن شريانين ووريداً واحداً، تكون مغطاة بحلام وارتون **Wharton's Jelly**، وهي عديدات سكاربر مخاطية **Mucopolysaccharides** تؤمن عدم انضغاط وعدم انسداد الأوعية الدموية السرية.

كما هو حال الشرايين والأوردة الرئوية عند البالغ، يحمل الوريد السري الدم الغني بالمواد الغذائية و O_2 ، الوارد من المشيمة إلى الجنين، بينما يضخ قلب الجنين الدم غير المؤكسج والخالي من العناصر الغذائية عبر الشريانين السريين بشكل راجع إلى المشيمة (الشكل 41-3). يبلغ معدل الجريان الدموي في الحبل السري 35 مل/دقيقة في الأسبوع 20 من الحمل، ويزداد تدريجياً ليتناسب مع زيادة حجم وزن الجنين ليصل إلى 240 مل/دقيقة في الأسبوع 38.



الشكل (41-3): آلية عمل أوعية الحبل السري

يتطور الحبل السري انطلاقاً من السويقية الوالصلة، ومساهمة كيس المح Yolk Sac والسعاء Allantois (الشكل 3-42). يبدأ تطوره في الأسبوع 5 للحمل، في سبيل الاستغناء عن كيس المح، كمصدر للمواد المغذية لجنين الإنسان. لا يتصل الحبل السري مباشرةً إلى الجهاز الدوراني للأم، بل يرتبط بالمشيمة التي تتوسط نقل المواد بين دوران الجنين - دوران الأم دون أي اختلاط بينهما. تتناسب أبعاد الحبل السري مع مرحلة تطور الجنين، ليصل إلى أبعاده النهائية عند الولادة بطول 50-60 سم وقطر 2 سم.



الشكل (3-42): تطور الحبل السري

يعد الحبل السري مصدراً غنياً للخلايا الجذعية الميزانشيمية (UC-MSC) التي تستخدم سريرياً لمعالجة التهابات المفاصل، وأمراض المناعة الذاتية، بفضل سرعة انقسامها وسماتها الكاتحة للمناعة، مما يجعلها ملائمة للزرع، ويمكن تصنيفها كخلايا جذعية جنينية Embryonic Stem Cells.

يتصف "الدم الحبلي Cord Blood" بغناه بالخلايا الأرومية غير المتمايزة، لذلك يمكن تخزينه واستخدامه لتطعيم نقي العظم عند الإصابة بابيضاض الدم Leukemia كطع姆 ذاتي أو مغایر رغم وجود جدل حول أمان هذا الإجراء. في هذا السياق، وجدت آثار لعناصر كيميائية مسرطنة في الدم الحبلي، تنتهي للمواد اللدننة الراشنجية، ومواد تصنيع السجائر وخاصة عند الأمهات اللواتي يعشن أو يعملن في بيئة ملوثة، من أهمها:

Bisphenol A (BPA)	-
Tetrabromobisphenol A (TBBPA)	-
Teflon-related perfluorooctanoic acid	-
Galaxolide	-

يدخل الحبل السري إلى الجنين عبر البطن، في مكان يغدو بعد قطعه السرة Umbilicus. ينغلق الحبل السري من الناحية الفيزيولوجية، نتيجة تقبض أواعيته الدموية، بعد 3 دقائق من الولادة، بينما يستغرق 5 دقائق أو أكثر في حالة

الولادة المائية Water Birth, عندما تكون درجة حرارة الماء قريبة من درجة حرارة الجسم. تجفف وتتساقط بقايا الحبل

السري بعد 3 أسابيع من الولادة. تؤثر الاضطرابات المرضية للحبل السري سلباً في الأم والجنين، ومن أهمها:

- انضغاط الحبل السري Umbilical cord compression: يمكن أن ينجم عن عقدة أو توتر الحبل السري، أو التفافه حول عنق الجنين، إلا أنه لا يؤدي عادة إلى انغلاق أو توقف الدوران الجنيني.

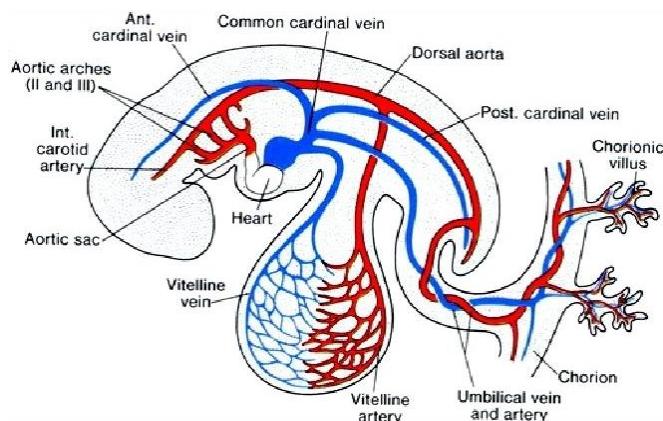
- الشريان السري المنفرد Single umbilical artery

- تدلي الحبل السري Umbilical cord prolapse

7-6- الكيس المحي Yolk Sac

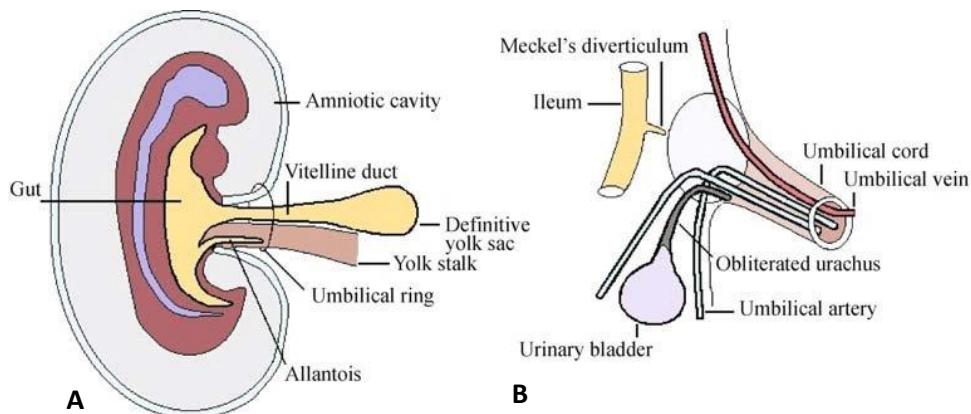
محفظة غشائية، مرتبطة إلى الجنين، تنشأ من الأرومة السفلية Hypoblast للقرص الجنيني في الأسبوع 2 للحياة الجنينية، بالتزامن مع نشوء الكيس الأميني، وتدعى الكيس المحي الأولى Primary Yolk Sac. في اليوم 13 تعطي الأرومة السفلية خلايا إضافية تتكاثر لتكون تجويفاً جديداً يعرف بالكيس المحي الثاني Secondary Yolk Sac أو الانتهائي الذي يدفع أمامه الكيس المحي الأولى نحو الخيط ليتهي ضمن الجوف الكوريوبي فيبدو الأخير كبير الحجم. يتضمن الكيس المحي الثاني بحجم أصغر بكثير مقارنة بالكيس المحي الأولى.

يصل الدم إلى جدار الكيس المحي عبر الأبهر البدئي، وبعد احتياز الدوران الشعري يعود الدم عبر الأوردة الحية إلى القلب الأنبوبي للجنين مشكلاً الدوران المحي Vitelline Circulation Veins الذي يقوم بوظائف المشيمة قبل تشكيلها، ليؤمن التغذية والتبادل الغازي بين الأم والجنين (الشكل 3-43).



الشكل (3-43): آلية الدوران المحي

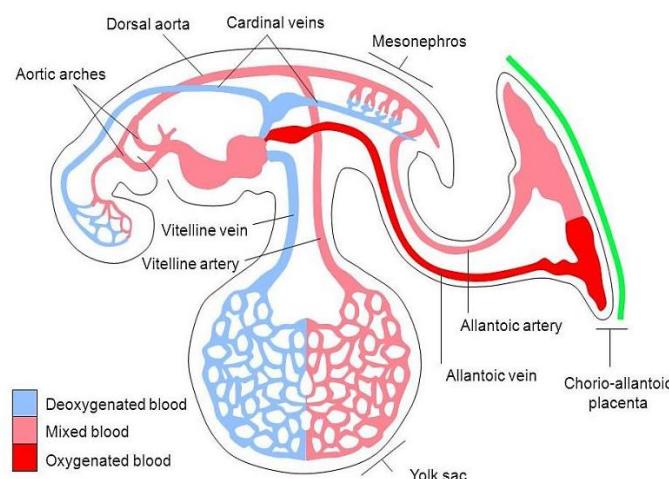
ينفتح الكيس المحي الثاني، في نهاية الأسبوع 4 على القناة الهضمية عبر أنبوب ضيق طويل يدعى السويقية أو القناة المحي Vitelline Duct، التي تنغلق في الأسبوع 20 بالتزامن مع ضمور الكيس المحي الثاني، واندحال بقاياه في القناة المعدية المغوية قيد التطور. يمكن أن تستمر بقاياه في حالات قليلة (2%) مشكلة الحويصل المحي ضمن المشيمة قرب نقطة ارتكاز الجبل السري، حيث تتشكل السويقية المحي ردبًا صغيراً يتصل بالأمعاء الدقيقة يدعى رتج مايكيل Meckel's diverticulum، وقد يتصل عبر حبل ليفي إلى السرة (الشكل 44-3).



الشكل (44-3): إسهام الكيس المحي في التنامي الجنيني.

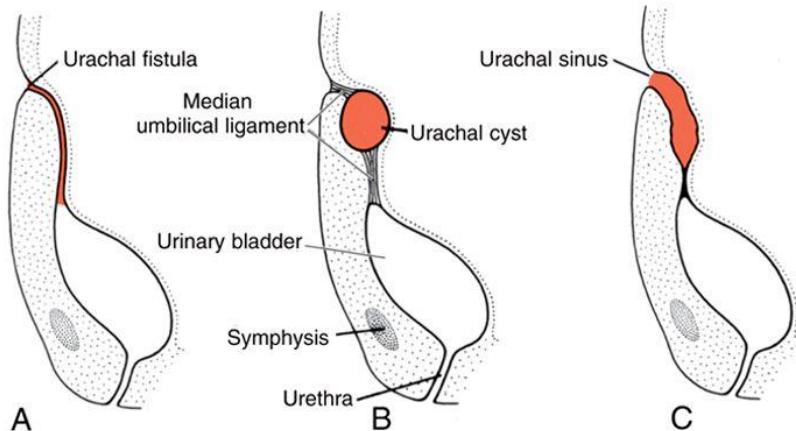
8-6- السقاء Allantois

يظهر ردب-رتج خلفي انطلاقاً من الناحية الذيلية لجدار الكيس المحي، يدخل ضمن السويقية الوالصلة، في اليوم 16 للتنامي الجنيني، يدعى السقاء أو الوشيقية، بالتزامن مع تطور الأوعية السرية، فتسهم في التغذية والإطراح الجنيني (الشكل 45-3).



الشكل (45-3): إسهام السقاء في التنامي الجنيني.

يمتد السقاء، خلال التنموي الجنيني، إلى منطقة الحبيب البولي التناسلي Urogenital Sinus، ليغدو في نهاية الأسبوع 7 المريطاء Urachus، وهي قناة تصل المثانة بالسُّرّة لتدو عن البالغ الرباط السري المتوسط Median Umbilical Ligament. يمكن أن يؤدي استمرار وجود بقايا السقاء إلى تشكّل كيس أو جيب المريطاء Ligament (الشكل 3-46).



الشكل (3-46): أنماط الاضطرابات التطورية للسقاء.

7 - الخاتمة

بعد الحمل حالة فيزيولوجية عند الأنثى، إذ يؤدي الإلقاء إلى تأسيس وانطلاق حياة فريدة تمر بأطوار متعددة، تتسم بدقة التنسيق الفراغي - الزماني. يعتمد التنموي الجنيني على تفعيل تعبير آلاف المورثات المشفرة لأنماط مختلفة من البروتينات، كجزئيات الإشارة والمستقبلات الخلوية وعوامل النسخ التطورية وال العامة.

يشكل الحوار بين الخلوى، بمحنّطه، الأسس الجزيئي لعمليات الانقسام والنمو والتمايز الخلوى، عالية التنسيق والكفاءة والانضباط، التي تؤدي إلى تطور مختلف أعضاء وأجهزة الجنين المتناظرة وغير المتناظرة تبعاً للمحاور الفراغية الجنينية.

الفصل الرابع

الخلايا الجذعية والتمايز **Stem Cells and Differentiation**

- خلايا العرف العصبي نموذجاً **Neural Crest Cells as a Model**

1- المقدمة

2- الاستقطاب الجنيني

3- السمات العامة لتطور الخلايا الجذعية

4- أنماط الخلايا الجذعية

5- تطور خلايا العرف العصبي

- تخصيص الصفيحة والحواف العصبية.

- تحريض نشوء خلايا العرف العصبي.

- هجرة خلايا العرف العصبي

- تمايز خلايا العرف العصبي

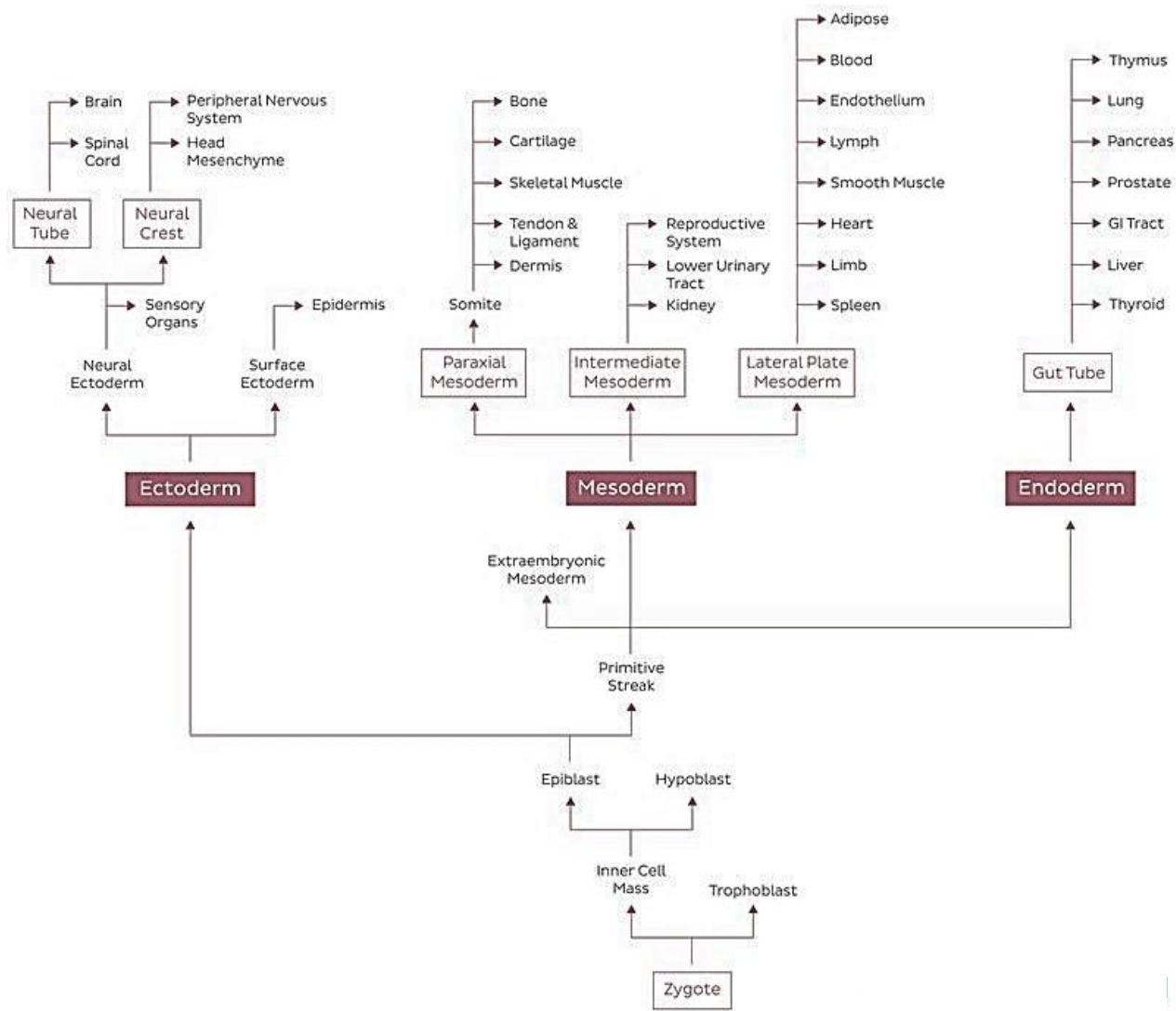
- اضطراب تطور خلايا العرف العصبي

6- الخاتمة

1 - مقدمة

تستند آليات التنامي الجنيني إلى الحوار بين الخلوي، عبر تفعيل طرائق وشبكات إشارة عالية الكفاءة، تؤمن تنسيقاً جزئياً محكماً، يؤدي إلى تمايز خلوي نسيجي تدريجي، تتأسس خلاله الأدمة الجنينية الثلاث التي تشكل انعطافاً جوهرياً في سياق التنامي الجنيني. تعد الأدمة الجنينية مسؤولة عن تشكيل أنسجة الجنين كافة (المخطط 1-4):

المخطط 1-4: الأنسجة الجنينية المتحدرة من الأدمة الجنينية الثلاث.



يتم التخصّص الخلوي التدريجي بالتزامن مع نشوء الاستقطاب الجنيني، عبر تأسيس محاور الجنين الفراغية المختلفة، التي تستند إلى شبكات إشارة فارقة سوف نستعرضها بشكل مبسط.

2- الاستقطاب الجنيني Embryonic Polarization

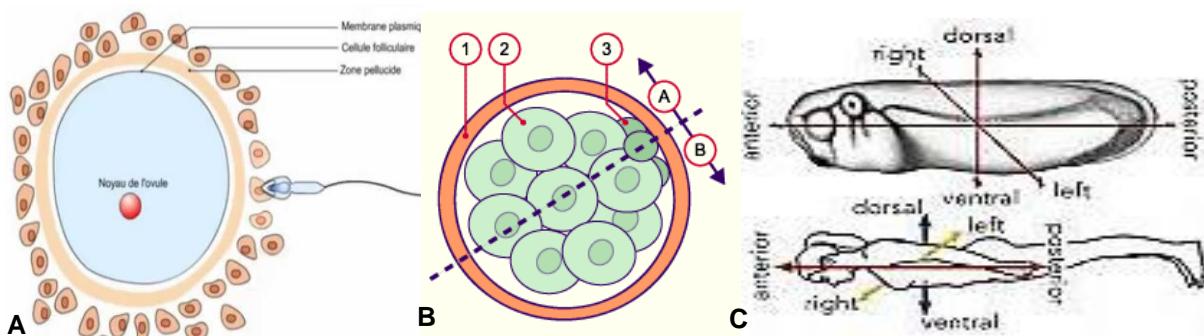
يتأسس الاستقطاب الجنيني بشكل مبكر، عبر نشوء محاور الجنين الفراغية المختلفة:

- المحور الأمامي - الخلفي (Anterior - Posterior) Rostral - Caudal
- المحور الظاهري - البطني (Dorsal – Ventral)
- المحور المتوسط - الجانبي (Medial – Lateral), أو الأنسي - الوحشي (Mesial – Distal), وبشكل أكثر تحديداً يسار - يمين (LR)

2-1 العوامل المؤثرة في نشوء الاستقطاب الجنيني

يرتبط نشوء محاور الجنين الفراغية بعوامل متعددة، يمكن أن تختلف طبيعتها باختلاف نوع الكائن الحي، فيمكن أن تكون محاطية أو ذاتية المنشأ، على سبيل المثال:

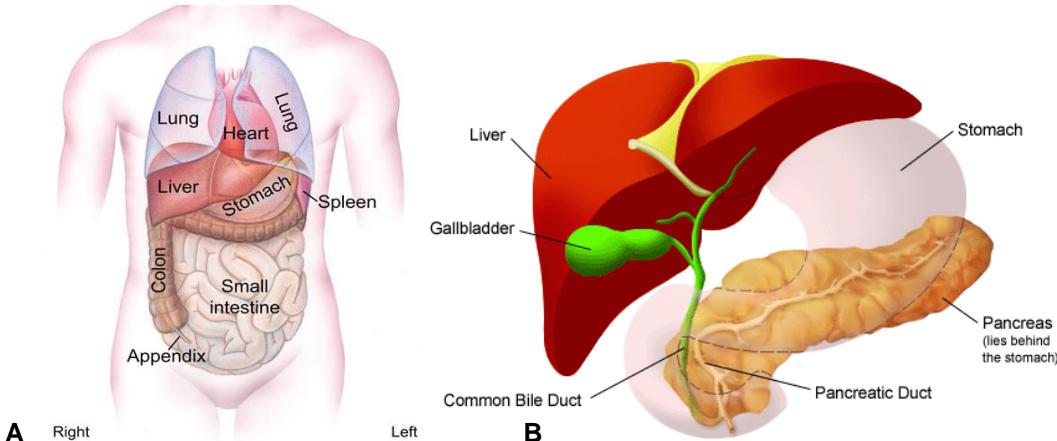
- جنين الضفدع: تساهم نقطة دخول النطفة في تأسيس المحور الظاهري - البطني (الشكل A-4).
- جنين الدجاج: تحدد الجاذبية الأرضية المحور الأمامي - الخلفي (الشكل B-4).
- جنين الفأر (الثدييات): يحدد المخوار بين الخلوي المحور الظاهري - البطني، والمحور الأمامي - الخلفي (الشكل C-4).



الشكل (1-4): تأسيس محاور الجنين الفراغية المؤدية لنشوء الاستقطاب الجنيني.

يؤدي نشوء محاور الجنين الفراغية إلى التشكيل ثلاثي الأبعاد الصحيح للأعضاء، فيما يتعلق بالتناظر Symmetry أو عدم التنازن Asymmetry بالنسبة للخط المتوسط. يعد التنازن لازماً وضرورياً فيما يتعلق بالبني الهيكليه الخارجيه العظميه والعضليه للعضويه، كما في حالة الوجه والأطراف، بينما يغدو هذا التنازن نسبياً كما في حالة الرئتين اللتين

تختلفان في الحجم وعدد الفصوص، بالمقابل ينعدم التناظر وتتفرد بعض الأعضاء بتموضع خاص بالنسبة للخط المتوسط، فيكون نحو اليسار كما في حالة البنكرياس مثلاً، بينما يكون نحو اليمين في حالة الكبد. يمثل القلب عضواً فريداً من حيث تمويهه الموارب نحو اليسار، وميلان ذروته نحو اليمين، وعدم تناظر قسميه اليميني واليساري بنبيوياً ووظيفياً (الشكل 4-2/A-B).



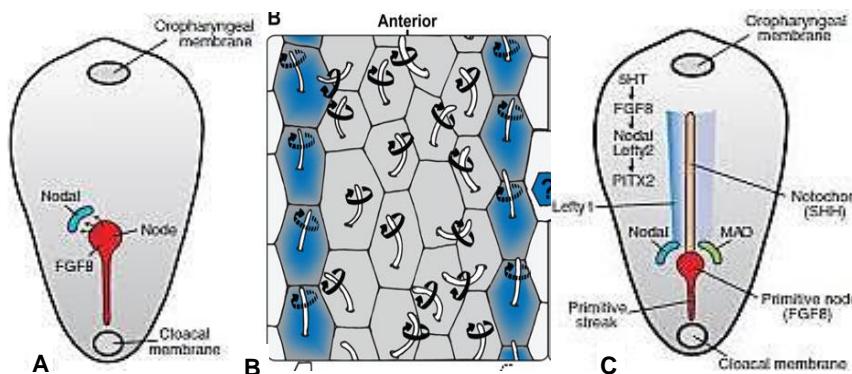
الشكل (4-2): تناظر أو عدم تناظر الجانب اليسار مقارنة بالجانب اليمين لجسم الإنسان بالنسبة للخط المتوسط.

يبدأ التشكيل غير المتناظر للأعضاء مبكراً خلال الحياة الجنينية، من خلال كسر تناظر طفي الجنين Break the Symmetry عبر تفعيل طرائق إشارة في طرف وتشييظها في الطرف المقابل، تحت تأثير مجموعة مرشدة من الخلايا تدعى المنظم Organizer لدى الفقاريات، وتقابلها بني مشابهة في اللافقاريات، الأمر الذي يؤدي إلى نشوء الجوانب Lateralization: جانب أيمن وجانب أيسر للقرص الجنيني Left – Right Asymmetry. يؤدي اضطراب هذه الآلية الجنينية، عند الإنسان، إلى نشوء بعض المتلازمات مثل متلازمة Heterotaxy أو Situs Inversus المرتبطة بتموضع معكوس محدود أو معتم للأعضاء على الترتيب.

2-2- الآلية الجنينية لنشوء الاستقطاب الجنيني

تعد ظاهرة عدم التناظر شائعة في المملكة الحيوانية، سواء الفقارية أو اللافقارية، إلا أن الآلية الجنينية يمكن أن تختلف فيما بينها، في بينما تقوم الأهداب Cilia بدور جوهري في بعض الأنواع مثل الإنسان، بالمقابل لا تكون موجودة لدى أنواع أخرى مثل الطيور. يمكن تبسيط الآلية الجنينية كما يلي:

- تقوم العقدة والصفحة البدئية، المتوضعة في الناحية الظهرية للقرص الجنيني عند الإنسان، بدور المنظم حيث تفرز البروتين Nodal تحت تأثير FGF8، في الجانب الأيسر فقط (الشكل 3/A)، من خلال امتلاك كل خلية في العقدة Node، هدباً واحداً في جزئها الخلفي، يتمكن عند دورانه باتجاه عقارب الساعة (الشكل 3/B)، من خلق تيار إشارة يتجه نحو اليسار، مما يسهم في بدء ظهور جوانب الجنين.
- يستمر تعبير Nodal، بالتزامن مع البروتين LEFTY-2، لرفع مستوى تعبير عوامل نسخ أخرى مثل PITX2 (الشكل 3/C) خلال تطور الأدمة المتوسطة في الجانب الأيسر فقط فتسهم في ترسیخ تمایز جوانب الجنين (الشكل 3/C).
- بالتالي تقع الأعضاء يسارياً التوضع في الجسم مثل بدأة القلب والمعدة تحت تأثير هذه البروتينات "اليسارية" يمكن أن يسهم الأنبوب العصبي في تحديد جوانب الجنين Lateralization، حيث تفرز قاعدة الأنبوب العصبي بروتينات LEFTY في جانب الجنين الأيسر فقط، كما يعتقد أنه يمنع عبور إشارات الجانب الأيسر نحو الجانب الأيمن، فيسهم في التشكيل غير المتوقع لأعضاء الجسم.



الشكل (3-4): الآية الجزيئية لنشوء وتمايز الجانب الأيسر عن الجانب الأيمن خلال تشكيل الحبل الظهري.

3- السمات العامة لتطور الخلايا الجذعية Stem Cells

تظهر الأدمة الجنينية الثلاث خلال مرحلة المعيدة Gastrulation، حيث ينطلق التمايز الخلوي الفعلي في سياق الحياة الجنينية. تطرأ على الخلايا الجذعية Stem Cells لكل أدمة سلسلة تخصص تدريجية، متزامنة مع تحديد قدرتها التمايزية Potency على إعطاء أنماط خلوية مختلفة، في سبيل تأمين التمايز النهائي "التخصص الدقيق" للأنماط الخلوية المتحدرة منها. سوف يتم تسلیط الضوء على مراحل التخصص التدريجية وأنماط الخلايا الجذعية والآلية الجزيئية الناظمة لتطور الخلايا الجذعية بشكل عام، نظراً لأهميتها الحورية في فهم آليات التطور الجنيني لمختلف أعضاء جسم الإنسان.

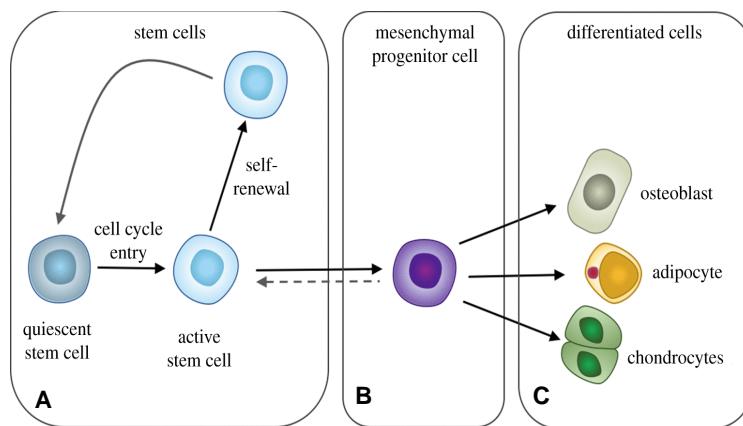
3- التخصص الخلوي التدريجي

يتم التخصص الخلوي خلال النمو الجنيني بشكل مبكر، وفق سلسلة مراحل، تبدأ من البيضة الملقحة، نقطة انطلاق الحياة الجنينية، وحتى التمايز النهائي لأنماط الخلايا المختلفة وفق تغيرات شكلية تدريجية، تتبع المراحل التالية:

- **التخصص Specification:** تبدأ الخلية باكتساب ملامح شكلية محددة، يمكن أن تكون ردوده، بالتزامن مع استمرار دورات الانقسام وقدرة التمايز المتعددة (الشكل B/4-4).

- **التحديد Determination:** تكتسب الخلية ملامح شكلية دائمة غير ردوده، بالتزامن مع بقاء دورات الانقسام وانخفاض القدرة التمايزية.

- **التمايز Differentiation:** تخرج الخلية من دورة الانقسام نهائياً، وتلتزم بنهج تمايز واضح، لتعطي نطاً خلويًّا معيناً، بسمات شكلية ووظيفية ثابتة، مثل الأرومات العظمية، الخلايا الشحمية، الخلايا الغضروفية وغيرها (الشكل C/4-4).



الشكل (4-4): مراحل التخصص الخلوي التدريجي للخلايا الجذعية المؤدية إلى التمايز النهائي.

يمكن تصنيف الخلايا الجذعية اعتماداً على قدرتها التمايزية، كما يلي (الشكل 5-5):

1- **خلايا جذعية كثيرة القدرة التمايزية (Totipotency):** تشمل الخلايا المتحدرة من الانقسامات الأولى للبيضة الملقحة **Zygote**، إلى مرحلة التوينة **Morula**. تتصف بقدرتها على إعطاء أي نسيج جنيني، بما في ذلك الأغشية الجنينية والمشيمة.

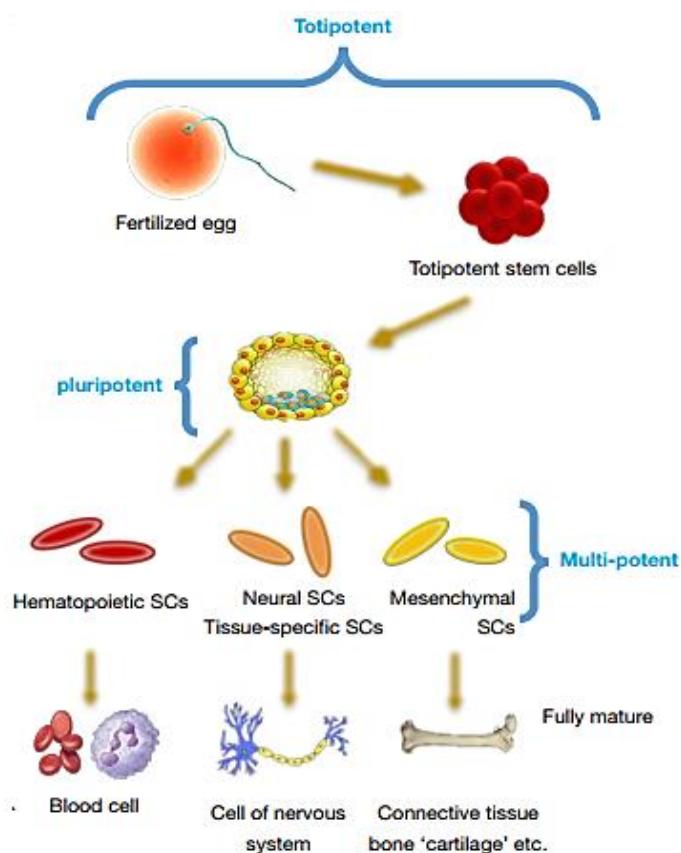
2- **خلايا جذعية متعددة القدرات التمايزية (Pluri-potency):** تشمل خلايا الكتلة الخلوية الداخلية **Inner cell mass** للعقيمة. تتصف بقدرتها على إعطاء جميع النسيج الجنينية دون القدرة على إعطاء جنين كامل أو ملحقاته.

3- خلايا جذعية عديدة القدرات التمايزية Multi-potency: تشمل الأدماط الجنينية الثلاث، إذ تتصف كل أدمة بقدرتها على إعطاء طيف من الخلايا الخاصة بها وعدم القدرة على إنتاج الخلايا الخاصة بالأدماط الجنينية الأخرى.

4- خلايا جذعية محدودة القدرات التمايزية Oligo-potency: يمكن أن تصادف عند البالغ، وتتصف بقدرتها على توليد خلايا مترابطة من حيث البنية/الوظيفة كما في حالة الخلايا الجذعية المولدة لمكونات الدم Hematopoietic Stem Cells في نقي العظم.

5- خلايا أحادية القدرة التمايزية Uni-potency - الخلايا الجذعية السلف Progenitors: يمكن أن تصادف عند:

- الجنين: كما في حالة خلايا الدبق الشعاعية Radial glial cells التي تشكل مصدراً للخلايا العصبية القابلة للاستفادة، في دماغ الجنين قيد التطور.
- البالغ: كما في حالة خلايا الطبقة القاعدية المولدة للجلد.

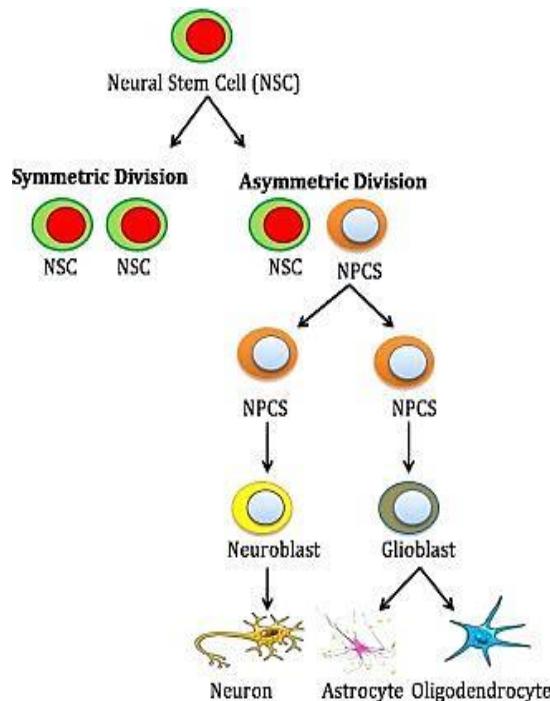


الشكل (5-4): انخفاض القدرات التمايزية للخلايا الجذعية أثناء التسامي الجنيني، بالتزامن مع اكتسابها التدريجي لخصائص الخلايا المتميزة.

3-2- سمات الخلايا الجذعية

تشترك الخلايا الجذعية، بغض النظر عن تفاوت قدراتها التمايزية، بإمكانية تجددها الذاتي Self-renew بالتزامن مع توليد خلايا ستمايز بنوياً ووظيفياً بشكل تدريجي لاحقاً (الشكل 4-4). يمكن للخلايا الجذعية أن تنفذ انقساماً خلويًّا خيطياً متناهراً Symmetric أو غير متناهراً Asymmetric، من حيث توزع السيتوبلاسما والمحتوى البروتيني (الشكل 6-4)، فمعطى خلتين بنتين:

- قد تكونان كليتاها خلايا جذعية.
- أو تكون إحداها خلية جذعية، بينما تبدأ الخلية الأخرى نجح تمايز محدد.
- أو قد تنتهي كليتاها نجح تمايز متماثل أو متغير.



الشكل (6-4): سلوك الخلايا الجذعية الفريد، الذي يؤمن التجدد الذاتي، بالتزامن مع التمايز الخلوي التدريجي، لنمط أو أنماط خلوية مختلفة تبعاً لمستوى قدرتها التمايزية.

يسهم سلوك الخلايا الجذعية في تأمين تطور الجنين، واتساع نمو أعضاء جسم الطفل لاحقاً، بينما تسهم عند البالغ، في صيانة الأعضاء في الحالات الفيزيولوجية الطبيعية وترميمها وشفائها في الحالات المرضية أو الإصابات الطارئة.

3-3- الآلية الجزيئية الناظمة لسلوك الخلايا الجذعية

يتتصف القرار، الذي يحدد أيّاً من الخلويتين البنتين ستبقى انقسامية، بينما ستنهج الأخرى نهج التمايز، بأنه محصلة عوامل إشارة ذات طبيعة مركبة، من أهمها:

- عوامل إشارة ذاتية داخلية Intrinsic: تعزى إلى التوزيع غير المتاضر لعدد من بروتينات السيتوبلاسم الفعالة، وخاصة تلك الناظمة للانقسام أو التمايز الخلوي، إضافة إلى التوضع المتغير للمستقبلات الغشائية بين الخلويتين البنتين. على سبيل المثال، يؤدي التوزيع غير المتاضر للبروتينات Notch1 و Numb أثناء انقسام الخلايا الجذعية العصبية، إلى انقسام خطي غير متاضر، محضًاً إحدى الخلويتين البنتين على الاستمرار بدورة الانقسام، بينما تخرج الخلية الأخرى من دورة الانقسام وتلتزم نهج التمايز العصبي.

- عوامل إشارة خارجية Extrinsic: ترتبط بتأثير عوامل النمو وبروتينات الإشارة المحيطية بين الخلوية.

- عوامل ميكانيكية التأثير Mechanical Factors: ترتبط بمحنة Plasticity القالب خارج الخلوي والجهود المطبقة عليه، وخاصة الشد Stretch، الذي يسهم في تحديد نمط التمايز الخلوي، من خلال التأثير في شبكة الأكتين Actin Network وتفعيل طريق الإشارة RhoA pathway.

3-4- خصائص دورة انقسام الخلية الجذعية

تصف الخلايا الجذعية باستخدام إنزيم Telomerase الذي يضمن سلامه منطقة Telomeres لصعيادتها، الأمر الذي يحافظ على استمرار الانقسام الخلوي، كما تختلف دورة انقسام الخلايا الجذعية عن الخلايا الانقسامية الجسمية Somatic بخصائص عديدة من أهمها:

- دورة الانقسام السريعة: تعزى إلى قصر الطور **G1**، وغياب الطور **G0**، وتعديل نقاط ضبط دورة الانقسام Cell Cycle Checkpoints، مما يجعل الخلية ضمن الطور **S** أغلب الوقت.

- ارتفاع مستوى تعبير - فعالية البروتينات الخاصة بالطور **G1** مثل Cyclin D2 و Cdk4، وانخفاض مستوى p21^{CipP1}, p27^{Kip1}, p57^{Kip2} مثل: **G1**.

بالمقابل، يترافق انخفاض القدرة التمايزية التدريجي مع زيادة طول دورة الانقسام بسبب زيادة طول الطور **G1** والطور **G2** الآتية جزئية معقدة، ترتبط بتحريض تعبير البروتينات اللازمة والواسعة للتمايز الخلوي بالتزامن مع انخفاض فعالية البروتينات الناظمة لدورة الخلية، ومن أهمها:

Cyclins	○
Cyclin-dependent kinases (Cdk)	○
Cyclin-dependent kinase inhibitors (Cdkn)	○
Retinoblastoma (Rb) family proteins	○

4- أنماط الخلايا الجذعية

تتوفر تصانيف مختلفة لأنماط الخلايا الجذعية، إضافة إلى تصنيفها استناداً إلى قدرتها التمايزية المذكورة آنفاً، يمكن تصنيفها تبعاً لمنشئها، إلا أنها سنورد تصنيفها مبسطاً يقسمها إلى خلايا جذعية جنينية، وخلايا جذعية بالغة: طبيعية ومستشارية.

4-1- الخلايا الجذعية الجنينية (ESCs) Embryonic Stem Cells

يطلق مصطلح الخلايا الجذعية عموماً، على الخلايا الجنينية ذات القدرات التمايزية المتعددة **Pluripotent**، وينطبق ذلك على خلايا الكتلة الخلوية الداخلية للكيسة الأربعية قبل التعشيش، المصادفة بعمر 4-5 أيام لجنين الإنسان، والتي تستطيع أن تعطي أكثر من 200 نمطاً خلويًا مختلفاً، عندما تتلقى مجموعة إشارات ملائمة "Cocktail".

تتمحور أغلب الدراسات حول هذا النمط من الخلايا الجذعية، المتحدرة من الإنسان أو الفأر، وتتوفر ذراري خلوية مخبرية عديدة، مثلاً الخلايا الجذعية الجنينية البشرية **hESCs** (human embryonic stem cells)، أو الخلايا الجذعية الجنينية عند الفأر **(mESCs)**، وتتصف بأنها دائمة الانقسام - غير قابلة للتموت **Immortal**. تتصرف الخلايا الجذعية الجنينية بتعبير عدد من عوامل النسخ والمستقبلات السطحية، إذ تؤدي عوامل النسخ **Oct-4**, **Sox2**, **Nanog**، دوراً جوهرياً في تثبيط تعبير مورثات التمايز الخلوي، ما يضمن الحفاظ على قدرة التمايز المتعددة والاستمرار في دورة الانقسام. يمكن أن يلحق بهذا الصنف:

- الخلايا الجذعية خارج الجنينية: تتحدر من الأغشية الجنينية، وتؤخذ بعد ولادة الجنين، وتتصف بقدرة تمايز متعددة، وليس دائمة الانقسام.

- الخلايا الجذعية المأخوذة من الحين بعد الإجهاض: تكون عديدة القدرة التمايزية وليس دائم الانتقسام.
- الخلايا الجذعية المأخوذة من دم أو مكونات الحبل السري أو السائل الأمنيوسي أو المشيمة: تتصف بأنها عديدة القدرة التمايزية.

4-2- الخلايا الجذعية البالغة Adult stem cells

تصادف في مناطق نسيجية محددة في الأعضاء تدعى "أعشاش Niches" من أهمها:

- نقي العظم Bone marrow التي تشكل مصدراً لـ:
 - الخلايا الجذعية المولدة لمكونات الدم Hematopoietic stem cells
 - الخلايا الجذعية الميزانشيمية-اللحمة المتوسطة Mesenchymal stem cells (MSC) المكونة لأنماط مختلفة من الخلايا، من أهمها خلايا العظم والغضروف.
- الخلايا الجذعية الظهارية Epithelial stem cells التي تشكل مصدراً لخلايا الجلد المختلفة.
- الخلايا الجذعية المتحدرة من النسيج الشحمي Adipose-derived stem cell
- الخلايا الجذعية البطانية Endothelial stem cell
- الخلايا الجذعية الخاصة بلب السن Dental pulp stem cell

تتمتع هذه الخلايا بقدرات تمايز عديدة Multipotent، فتؤمن التجدد النسيجي الطبيعي المستمر كما في حالة نقي العظام، أو الطارئ لأسباب مرضية أو رضية، كما في حالة البنكرياس، الأمر الذي يضمن صيانة دائمة لبنية ووظيفة الأعضاء عند الطفل والبالغ على حد سواء. تعد هذه الخلايا ركيزة الطب التجددi Regenerative Medicine ويطلب الحصول عليها التدخل الجراحي عموماً، ما يعد إجراءً اجتياحياً كما في حالة طعم نقي العظم Bone marrow transplant، المستخدم لمعالجة أمراض الدم الوراثية مثل ابيضاض الدم Leukemia. يتم التوجه حالياً لمصادر غير اجتياحية Non-invasive كما في حالة استخدام أبابل الأسنان المؤقتة أو الدائمة المقلوبة.

4-3- الخلايا الجذعية البالغة المستشارة iPSCs (induced Pluripotent Stem Cells)

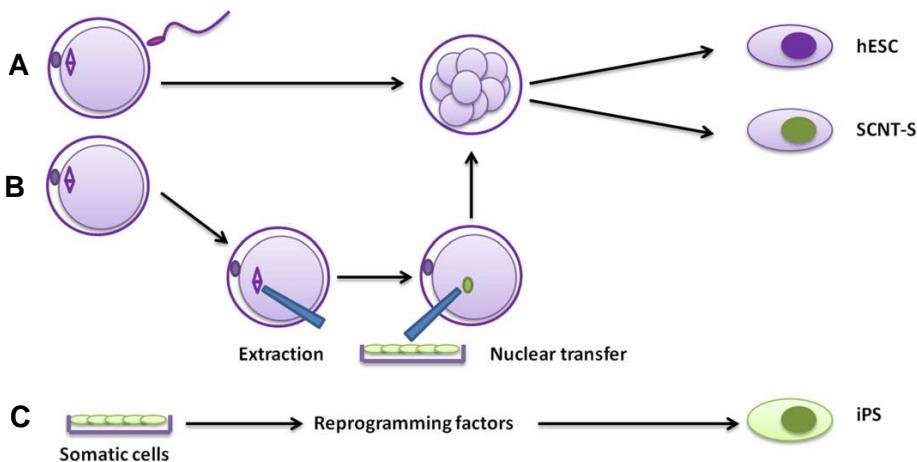
تمكن الباحث Shinya Yamanaka وفريقه عام 2006، من إعادة برمجة Reprogramming الأرومات الليفية عند الفأر، لتغدو خلايا متعددة القدرة التمايزية، ودعى الخلايا الجذعية متعددة القدرة التمايزية المستشارة (iPSCs).

تم تأكيد صحة هذا الاختراق العلمي عبر تطبيقه على خلايا متمايزه متهدره من الإنسان. وقد تمت إعادة البرجعه الخلويه ضمن شروط مخبريه محدده، عبر التعبير القسري لعوامل نسخ مفتاحيه وهي:

(Octamer-binding transcription factor) Oct3/4	-
(Sex determining region Y (SRY)-box 2) Sox2	-
(Kruppel like factor 4) Klf4	-
c-Myc	-

تم الاستنتاج بأن الخلايا يمكن أن تتخلى عن سمات التمايز لتنتعيد سمات عدم التمايز بالآلية معاكسة للتمايز الخلوي عبر مايدعى ارتداد التمايز "Dedifferentiation", تحت تأثير التعبير القسري للمورثات الرئيسة الناظمة للقدرة الخلويه التمايزية المتعددة، التي تحكم بشبكة الإشارات بين الخلويه. هذا الأمر يستلزم المرور *Passage*، عبر مزارع خلويه فرعية متتالية *Subcultures*، خلال أسابيع عديدة (الشكل 7-4).

بناء على هذا النجاح، فقد بين الباحث Ian Wilmut، أحد المشاركين في استنساخ النعجة دوللي *Dolly Cloning*، إمكانية التخلص عن منهجية نقل نواة خلية جسمية *Somatic Cell Nuclear Transfer*، إلى سيتو بلاسما البيضية بعد إزالة نوائما، لجعلها تسلك سلوك بيضة ملقحة، كمصدر للخلايا الجذعية الجنينية (الشكل 7-4).



الشكل 7-4: يبين طرائق الحصول على الخلايا الجذعية متعددة القدرات التمايزية.

تجدر الإشارة إلى أنه يمكن مصادفة سلوك ارتداد التمايز الخلوي:

- طبيعياً: عند بعض الكائنات الحية "البساطة" مثل الديدان والبرمائيات، كجزء من عملية التجدد العضوي التي تتمتع بها هذه الكائنات عند الإصابة الطارئة.

- مرضياً: عند اضطراب دورة الانقسام الخلوي، وتعطل نقاط الضبط وآليات الإصلاح الجزيئية، ما يؤدي إلى فقدان ملامح التمايز، وانطلاق الانقسام الخلوي غير المنضبط كما في حالة الأورام الخبيثة *Cancers*.

في هذا السياق، رغم التشابه الكبير بين خصائص الخلايا الجذعية iPSCs وESCs، تبقى بعض الاختلافات، منها:

- كروماتين الخلايا الجذعية iPSCs أكثر انغلاقاً "methylated" مقارنة بالكروماتين الخاص بخلايا ESCs، الأمر الذي يرتبط بالانخفاض مستوى التعبير وقابلية النسخ المورثي.

- إعادة البرمجة الخلوية لـ iPSCs يمكن أن تكون منقوصة، ناجمة عنبقاء "ذاكرة جسمية" Somatic Memory.

يمكن لعيادات الدم المحمدة أن تؤمن مصدرًا ثميناً للخلايا الجذعية iPSCs، إذ يأمل الباحثون استخدامها لأهداف مختلفة من أهمها:

- دراسة خصائص الخلايا السليمة والمصابة لغايات بحثية، ودراسة الآلية الجزيئية للتمايز الخلوي الموجه Directed Differentiation عبر إضافة عوامل نمو بتوافقات مختلفة مع مكونات القالب حول الخلوي.

- تشكيل ذري خلوي خاص بكل مريض لعلاج بعض الأمراض أو الإصابات دون إثارة رفض مناعي Autologous Treatment. من أهم التطبيقات الطبية المتوقعة مستقبلاً توليد رفاقات نسيجية Tissue Chips لتحفيز التجدد وليس التندب النسيجي لتدبير حالات الحروق أو الجروح الواسعة.

- تشكيل عضو مصغر (Organoid mini-organs)، لمراقبة التأثيرات الجانبي أو التداخلات الدوائية للعقاقير.

- تشكيل أعضاء هجينة Chimera تشتهر فيها خلايا نوعين أو أكثر من الكائنات الحية مختلفة وراثياً، مثل إنسان/حيوان، لتأمين مصدر للأعضاء المصابة عند الإنسان مثل القلب والبنكرياس والكبد، ما يعد توجهاً طبياً جاداً في سبيل إيجاد بدائل عن التبرع بالأعضاء البشرية.

لابد من التنبية إلى القيود الأخلاقية Moratoria التي تحد من الأبحاث المحرّة على الخلايا الجذعية الجنينية البشرية المرتبطة بالتضحيّة بالجنين، إضافة إلى المعوقات التي تحد من تعميم استخدام الخلايا الجذعية بصورة عامة، ومن أهمها:

- الإجراءات الاجتياحية، والمراحل المخبرية المكلفة والمضنية للحصول على طعم ملائم، إضافة إلى تأثير بعض المتغيرات، مثل عمر المعطى وحالته الصحية، في جودة ونجاح هذا الطعم.

- التمايز الخلوي غير المنضبط للطعم Teratoma، أو عدم تلاوئه أو قوته، أو رفضه المناعي من قبل العضوية.

5- تطور خلايا العرف العصبي (NCC)

تعد خلايا العرف العصبي NCC تركيباً بنوياً جنينياً عابراً، ونمطاً فريداً من الخلايا الجذعية الجنينية خاصاً بالفقاريات، يرتبط بتشكيل الأنابيب العصبي، ويتميز بانقسامه إلى قطاعات مختلفة حسب المحور الأمامي - الخلفي للجنين، يمكن أن تكون متراكبة: وهي قحفية، قلبية، مبهمة، قطنية، عجزية.

تتفاوت قطاعات نشوء NCC من حيث الكمون التمايزي ومسارات المиграة التي تتبعها عبر النسج الجنينية وشبكات الإشارة الناظمة لتمايزها النهائي إلى أنماط خلوية مختلفة، الأمر الذي جعل بعض الباحثين يطلقون عليها تسمية: "الطبقة المنشئة الرابعة Fourth Germ Layer". سوف نستعرض مراحل تطور هذه الخلايا على المستوى البنوي والجزيئي التي تبدأ بتحريض ثم تخصيص الصفيحة والحواف العصبية، ثم التحول البشري - الضام المرافق لاكتساب إمكانية الحركة، يليه انفصال الخلايا العرفية وانطلاق هجرتها سالكة طرقاً مختلفة مرتبطة بتقوية وقطاعات النشوء، لتساهم عبر تمايزها النهائي في نشوء تراكيب وأعضاء مختلفة (المدول 2-4).

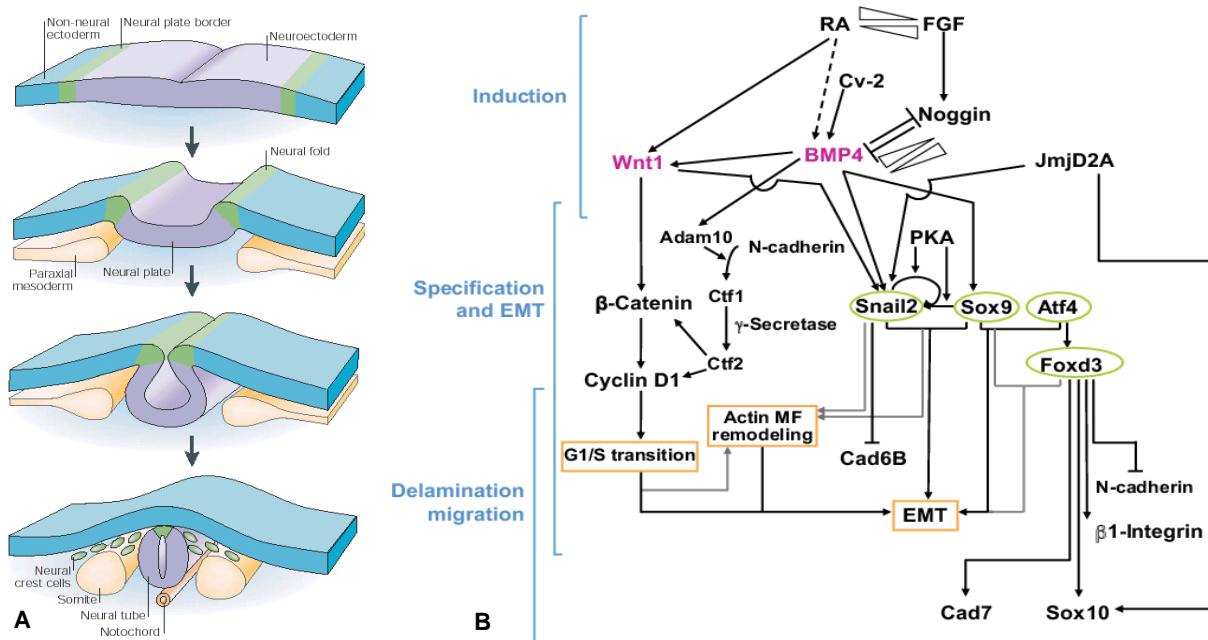
1-5- تخصيص الصفيحة والحواف العصبية

تنقسم الأدمة الخارجية الظهرية للجنين، تحت تأثير عدد من بروتينات الإشارة الصادرة عن الجبل الظاهري والأدمة المتوسطة جانب المحورية والخارجية المجاورة، مثل Wnt-Fgf-Bmp، إلى قطاعات (الشكل 4-8/A-B):

- الصفيحة العصبية: تقع على طول الخط المتوسط الظاهري للجنين.
- غير العصبية: تقع على جانبي الصفيحة العصبية.

يطرأ على الصفيحة العصبية تغيرات بنوية تتضمن:

- انغماد الصفيحة العصبية متحولة إلى ميزة، بالتزامن مع ارتفاع ثم تقارب حوافها على طول الخط المتوسط، فتغدو "طيات عصبية".
- يليه التحام الطيات العصبية على طول الخط المتوسط الظاهري للجنين، فتشكل القسم العلوي للأنابيب العصبي، الذي لا يلبث أن ينفصل عن البشرة السطحية.
- بعد ذلك، تنشأ خلايا العرف العصبي من نطاق الطيات العصبية، بعد انغلاق الأنابيب العصبي، وفق قطاعاتها الأمامية - الخلفية.



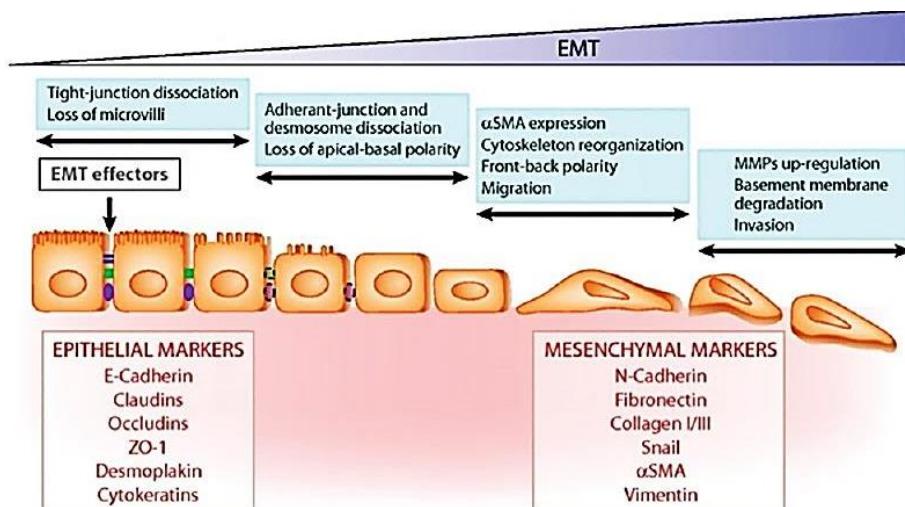
الشكل (8-4): يبين مراحل تشكيل الأنابيب العصبي ونشوء وهجرة خلايا العرف العصبي (A)، الآلية الجزيئية المحرضة (B)

الجدول (2-4): يبين طبيعة تأثير بعض البروتينات الفعالة عند بدء نشوء وهجرة خلايا العرف العصبي

التأثير البنوي	مكان ومرحلة التعبير	طبيعة العمل	البروتين
تحريض نشوء العرف العصبي	البشرة غير العصبية	عامل نمو	Bmp
تحريض نشوء العرف العصبي	البشرة غير العصبية	عامل نمو	Wnt
تحصيص الطيات العصبية	البشرة غير العصبية	عامل نسخ	Dlx
تحصيص الطيات العصبية	الصفحة العصبية - الطية العصبية	عامل نسخ	Zic
تحصيص العرف العصبي	العرف العصبي قبل هجرة الخلايا العرفية	عامل نسخ	Sox9/ Sox10
انفصال خلايا العرف العصبي	العرف العصبي قبل هجرة الخلايا العرفية	عامل نسخ	Slug/Snail

5-2- تحريض نشوء خلايا العرف العصبي

يؤدي الارتفاع الموجه لمستوى تعبير بروتينات محددة عند بعض خلايا الطيات العصبية مثل عوامل النسخ *Slug*, *Snail* إلى إكسابها قدرةً وقابليةً للانفصال والحركة، بالتزامن مع تحول في خصائصها من خلايا بشروية إلى ضامة (الشكل 4-9). يعد هذا التحول عملية معقدة، قد تبدأ بانقسام خلوي غير متوازن، وتتطلب ارتفاعاً أو انخفاضاً موجهاً لمستوى تعبير بروتينات محددة، على سبيل المثال:



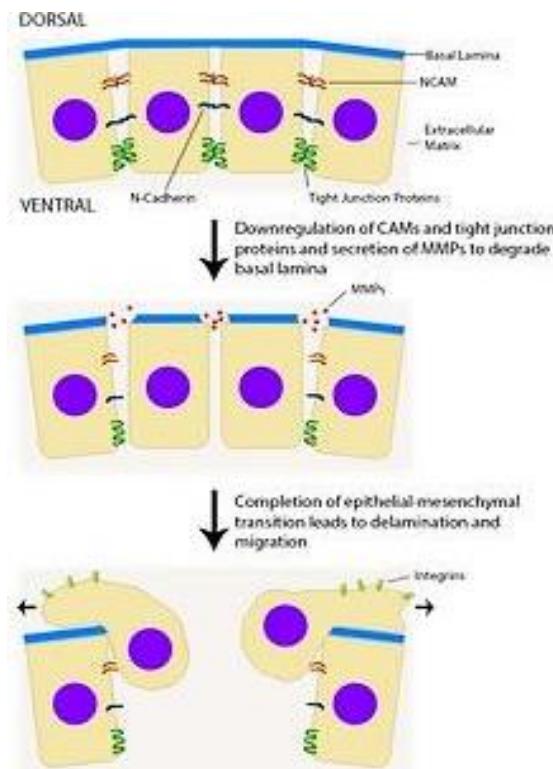
الشكل 4-9: التحول البشري الضام (EMT), اللازم لبدء هجرة خلايا العرف العصبي

يؤدي ارتفاع مستوى تعبير الأنزيمات المهاضة (MMPs) إلى (الشكل 10-4):

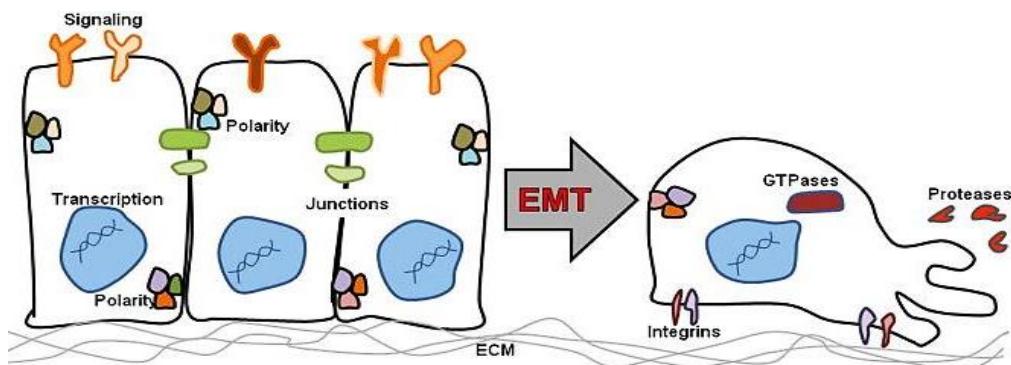
- شطر جزيئات الارتباط الخلوي: تحرر خلايا العرف العصبي من البشرة العصبية.
- هضم بعض الجزيئات في طريق هجرة خلايا العرف العصبي أي فتح الطريق أمام حركتها.
- تخريب الغشاء القاعدي.

يؤدي ارتفاع مستوى تعبير البروتينات *Snail & Slug* إلى (الشكل 11-4):

- كبح تعبير البروتين *N-cadherin* اللازم لارتباط الخلايا، والمساهمة في زوال الموصلات المحكمة بين الخلوية *Tight junctions*.
- تشجيع تعبير مستقبلات الإنترغرين *Integrins* اللازمة للحركة.
- اكتساب الخلايا لمستقبلات الإنترغرين السطحية يعني بدء انفصالها *Delamination* وانطلاق هجرتها.

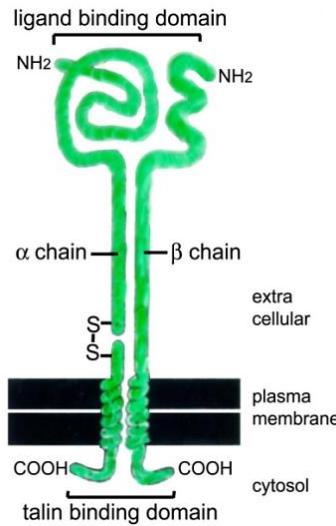


الشكل (4-10): بعض التغيرات البنوية الالزمة لبدء هجرة خلايا العرف العصبي



الشكل (4-11): اكتساب الخلايا، بالتزامن مع تحولها من بشروبية إلى ضامة، لمستقبلات الإنترغرين وبدء حركة هجرتها.

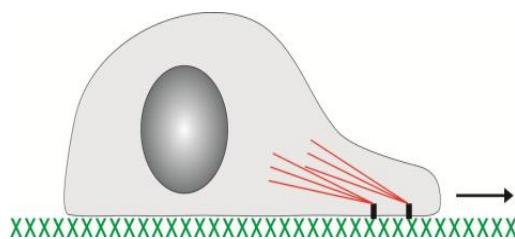
علمًا أن الإنترغرينات هي عائلة من مستقبلات سطح الخلية، حيث يتتألف كل مستقبل من وحدتين (إلفا & بيتا) كل منها عابر للغشاء السيتوبلاسمي. يتفاعل هذا المستقبل مع أكتين الهيكل الخلوي Actin Cytoskeleton عبر البروتينات الرابطة للأكتين مثل Talin و Vinculin. تبدي خلايا NCC المهاجرة 7 أنماط من الإنترغرينات على الأقل تتصف بأنها قابلة للارتباط ببروتينات الفيبرونكتين و/أو اللامينين الخاصة بالقالب خارج الخلوي (الشكل 4-12).



الشكل (4-12): شكل ترسيمي يبين البنية الجزيئية لمستقبل الإنترغرين اللازم لحركة خلايا العرف العصبي.

5-3 هجرة خلايا العُرُف العصبي

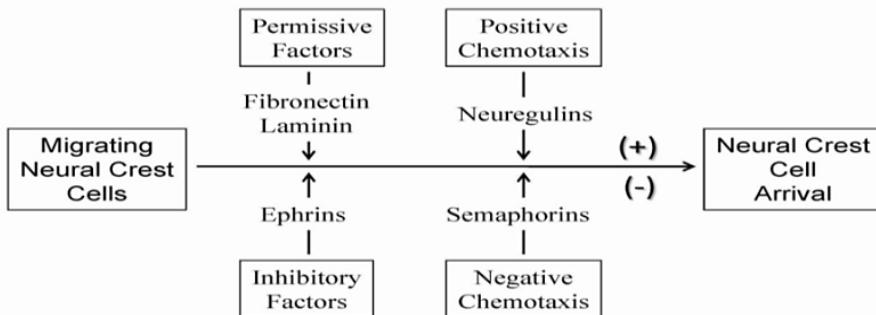
يستمر تأثير شبكة الإشارة التي تطلقها بروتينات الإشارة Wnt, FGF, BMPs, لتبأ خلايا العُرُف العصبي بالهجرة من خلال تضافر عدة آليات بنوية، على سبيل المثال، يحرض ارتفاع مستوى تعبير البروتين Rho B تجمع وانتظام بروتين Actin لتشكيل الخيوط الدقيقة للخلية Microfilaments اللازمة لارتباط مسقبلات الإنترغرين بدء حركة الخلية (الشكل 4-13):



الشكل (4-13): يبين كيفية ارتباط الخيوط الدقيقة في الخلية بجزيئات القالب خارج الخلوي المشجعة على الهجرة بواسطة الإنترغرينات.

مسالك هجرة خلايا العُرُف العصبي

تبع خلايا العُرُف العصبي مسالك هجرة مختلفة وذلك تبعاً لقطاعات نشوئها بالاتجاه الأمامي - الخلفي للجنين. تتعدد هذه الطرق وتتأثر بطبيعة مكونات القالب خارج الخلوي، التي تبدي تأثيراً نفذاً ساماً أو محرضاً أو كابحاً لهجرة الخلايا العُرُفية بشكل لأنواعي أو نوعي، كما يلي (الشكل 4-14):

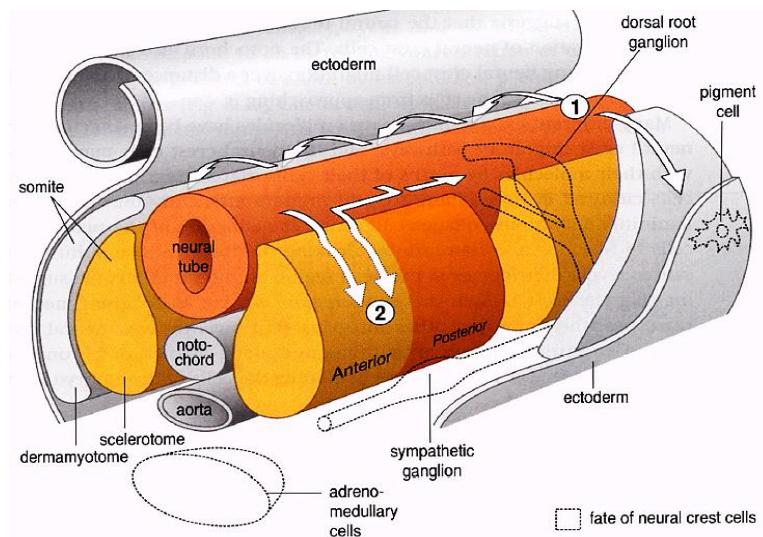


الشكل (4-4): تسهم التأثيرات الالانوعية السامة أو الكابحة لبروتينات القالب خارج الخلوي، بالتكامل مع التأثيرات النوعية الجاذبة إيجاباً أو سلباً، في تحديد مسالك هجرة NCC

- التأثير السام للهجرة **Permissive** الالانوعي: الذي تمارسه بعض بروتينات القالب خارج الخلوي مثل الفيبرونكتين FN، واللامينين LN. في هذا السياق يمكن للخلايا العرفية أن تتحرك تبعاً لمما تتركز هذه البروتينات النفودة، من التركيز المنخفض نحو التركيز المرتفع.
- التأثير الكابح للهجرة **Repressive** الالانوعي: الذي تمارسه بعض بروتينات القالب خارج الخلوي مثل N-CAM، Ephrins، CAM، كما في حالة الهجرة المبكرة للخلايا العرفية القطنية التي تقتصر على الطريق البطني ضمن القسم الأمامي للصلبة Sclerotome تحت تأثير هذه البروتينات. يتأسس مسلك الهجرة هذا، نتيجة نمط الانتشار البروتيني، إذ تصادف البروتينات النفودة هجرة الخلايا العرفية في كافة أقسام الصلبة، بينما تصادف البروتينات المبطة هجرة الخلايا العرفية في القسم الخلفي للصلبة فقط كما يبين الجدول (4-3)، والشكل (4-15).

الجدول (3-4): يبين نمط التعبير لأهم البروتينات في الصلبة، المصادفة في طريق الهجرة البطنية للخلايا العرفية.

الصلبة Sclerotome	
القسم الأمامي	القسم الخلفي
Fibronectin	Fibronectin
Laminin	Laminin
Collagen IV	Collagen IV
Thrombospondin	T-cadherin
	Versican (CSPG)
	F-spondin
	Ephrin-B2
	Semaphorin 3F

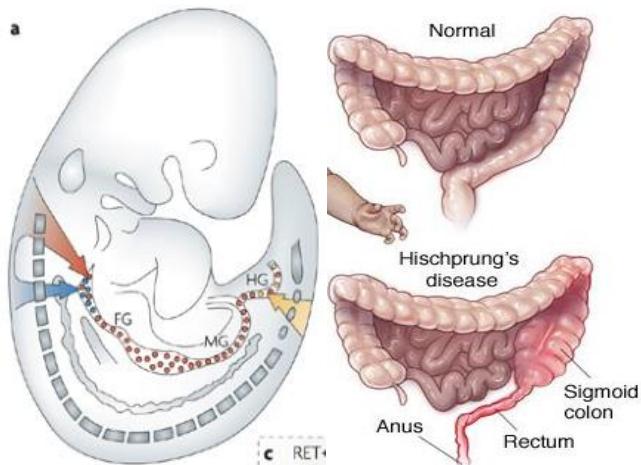


الشكل (4-15): يبين اختصار الطريق البطني لهجرة الخلايا العرفية على القسم الأمامي للصلبة **Sclerotome**

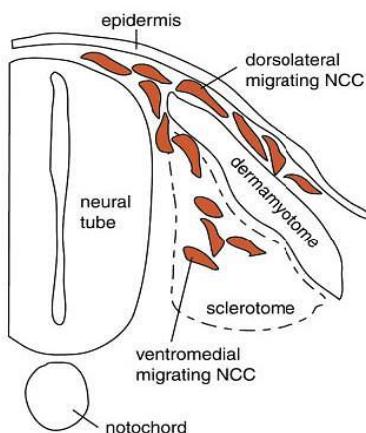
- التأثير الجاذب للهجرة النوعي الإيجابي Positive Chemotaxis: الذي يتم بآلية جزيء إشارة-مستقبل، حيث تنجذب الخلايا العرفية التي تحمل المستقبل النوعي نحو مصدر الإشارة، كما في حالة بروتينات الإشارة المستقبلات erbBs وغيرها. على سبيل المثال:

- تبدي الخلايا العرفية القطنية، التي ستسهم في تشكيل العقد الودية، المستقبل Cxcr4، ما يدفعها للانجذاب نحو مصدر الإشارة النوعية Sdf1 وهي الخلايا الميزانشيمية في مناطق تشكل العقد الودية.
- تنجذب الخلايا العرفية المبهمة التي تحمل المستقبل Ret باتجاه الأمعاء تحت التأثير الجاذب لجزيء الإشارة النوعي GDNF المصنوع والمفرز من قبل الخلايا الميزانشيمية للأمعاء. في هذا السياق، تسبب طفرات المورثة Ret أو غيرها من المورثات المشفرة لأحد بروتينات طريق الإشارة Ret - GDNF. يتظاهر هذا الداء بتضخم القولون الولادي المرتبط ببطء حركيته، الناجمة عن فشل تشكيل العقد نظيرة الودية الناظمة لحركته، في جدران جزء من القولون المستقيم، بسبب اضطراب أو فشل هجرة الخلايا العرفية المبهمة - المعاوية (الشكل 4-16).

- التأثير الجاذب للهجرة النوعي السلبي Negative Chemotaxis: الذي يتم بآلية جزيء إشارة-مستقبل، حيث "تُطرد" الخلايا العرفية التي تحمل المستقبل النوعي بعيداً عن مصدر الإشارة كما في حالة بروتينات الإشارة Semaphorins/Plexins وغيرها. على سبيل المثال تبدي الخلايا العرفية القطنية الم المستقبلات Robo1/2، بينما يظهر تعبير جزيء الإشارة النوعية Slit2 بتوقيت مبكر في القسم الظاهري للجسيدة Dermamyotome. يسهم نمط التعبير هذا في منع الخلايا العرفية القطنية من الهجرة المبكرة بالاتجاه الظاهري الجانبي Dorsolateral. (الشكل 4-17).



الشكل (16-4): يؤدي اضطراب أو فشل هجرة الخلايا العرفية المهمة إلى فشل تشكيل العقد نظيرة الودية وبالتالي تضخم القولون الولادي.



الشكل (17-4): يبين وجود طريقين لهجرة الخلايا العرفية يرتبطان بتوقيت الهجرة فيما إذا كانت مبكرة أو متأخرة.

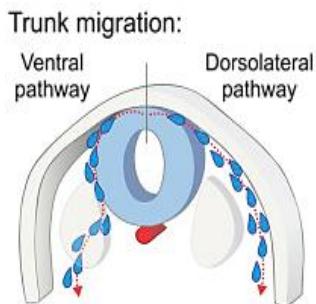
في هذا السياق، يمكن لبعض الخلايا العرفية أن تسحب معها خلال هجرتها خلايا عرفية مجاورة (قاطرة- مقطرة)، أو أن تخضع لتأثير التثبيط بالتماس عند ارتفاع كثافتها الموضعية، فتتوجه نحو النطاقات منخفضة الكثافة الخلوية.

مسالك هجرة خلايا العرف العصبي

تنشأ طرق هجرة الخلايا العرفية، بناء على تكامل وタイミング الآليات الجزيئية النوعية وغير النوعية الموجهة لحركة هذه الخلايا. تختلف طرق هجرة الخلايا العرفية تبعاً لقطاعات نشوئها بالاتجاه الأمامي - الخلفي للجنين. سوف نتناول، بشكل مبسط، مسالك هجرة خلايا العرف العصبي القطنية والقحفية.

مسالك هجرة خلايا العرف العصبي القطنية

تتبع خلايا العرف العصبي القطنية طريقين خلال هجرتها، طريقاً بطنياً، وطريقاً ظهرياً جانبياً (الشكل 18-4).



الشكل (18-4): يبين الطريق البطني والظهوري الجانبي لهجرة خلايا العرف العصبي القطنية.

طريق الهجرة البطني Ventral Pathway

يُستخدم بمراحل مبكرة، ويقتصر على القسم الأمامي للجسيمات فقط، وتمايزاً انطلاقاً منه:

- العصبونات الودية Sympathetic Neurons
- خلايا لب الكظر Adrenal Medulla (خلايا الكرومافين)
- خلايا شوان Schwann Cells
- خلايا تبقى ضمن الجسيمة فتعطي العصبونات الحسية Sensory Neurons وعقد الجذر الظهوري DRG.

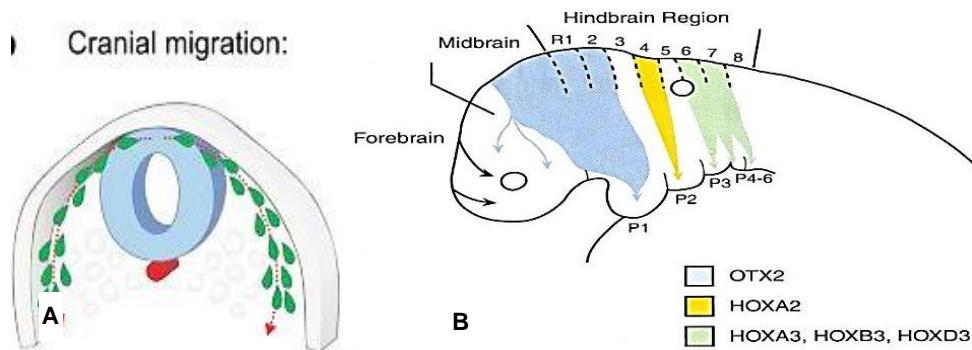
طريق الهجرة الظهوري الجانبي Dorsolateral Pathway

يُستخدم بمراحل متأخرة، لا يتصف بقطاعات هجرة محددة، بل تسير الخلايا العرفية بين الطبقة الخارجية والطبقة المتوسطة الخاصة بالجسيمات، على طول القسم الظهوري للجذين، وتمايزاً انطلاقاً منه الخلايا القناتينية Melanocytes.

مسالك هجرة خلايا العرف العصبي القحفية Cranial Neural Crest Cells

تمتلك خلايا العرف العصبي القحفية قدرة تمايزية فريدة، تُمكّنها من تشكيل نسج ضامة وغضروفية وعظامية وخلايا عصبية ودبق عصبي وخلايا قناتينية.

تنقسم خلايا العرف العصبي القحفية إلى ثلاث مناطق دماغية تتبع طرق هجرة سطحية وتسهم في تشكيل تراكيب الوجه والعنق، وهي: الدماغية الأمامية، والدماغية المتوسطة، والدماغية الخلفية (الشكل 19-4). تنشأ خلايا العرف العصبي الخاصة بالدماغ الخلفي انتلاقاً من 8 قطاعات - معينات Rhombomeres (R1-R8)، تنطلق منها الخلايا العرفية بالاتجاه البطني، ل تستقر ضمن ميزانشيم أقواس بلعومية محددة وفق 3 تيارات (الشكل 19/B-4):



الشكل (19-4): (A): مسار هجرة خلايا العرف العصبي القحفية، (B): تيارات هجرة خلايا العرف العصبي القحفية الأمامية والمتوسطة والخلفية للمساهمة في تشكيل التراكيب البنوية للوجه والعنق.

- التيار الأول: تنشأ **NCC** من القطاع **R2-R1**

○ تهاجر إلى القوس البلعومي الأول.

○ تسهم في تشكيل عظام الوجه والفكين وعظام السنданان **Incus** والمطرقة **Malleus**

- التيار الثاني: تنشأ **NCC** من القطاع **R4**

○ تهاجر إلى القوس البلعومي الثاني

○ تسهم في تشكيل العظم اللامي، عظم الركاب، الناتئ الإبرى

- التيار الثالث: تنشأ **NCC** من القطاع **R7-R6**

○ تهاجر إلى القوس البلعومي الثالث والرابع

○ تسهم في تشكيل الغدة الصعترية، نظائر الدرق، الدرق.

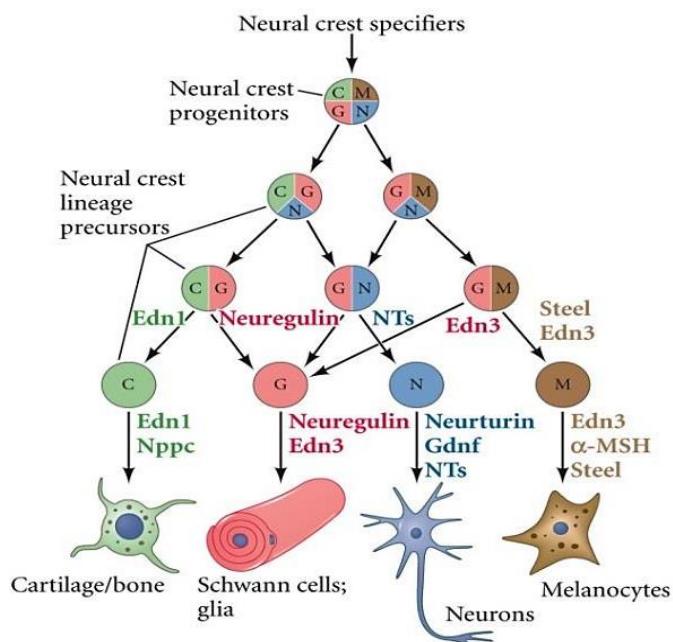
بالنتيجة، تسهم مسالك هجرة الخلايا العرفية في تأمين بروتينات الإشارة الالزمه لتوجيه تمايزها التدريجي بالتزامن مع هجرتها، ووصولها إلى مآهلها النهائي.

5-4- تمايز خلايا العرف العصبي

يتزامن توقف حركة خلايا العرف العصبي باكتمال تمايزها النهائي، حيث يعزى توقف ومكان التوقف لعوامل عديدة، من أهمها فقدان المستقبل اللازم للارتباط ببروتينات الإشارة المحرضة على المحرقة، استجابة لإشارات معاكسة، وقد يعود السبب لتشكل نمط ارتباط خلوي دائم، كما في حالة تشكيل العقد العصبية، الذي يتزامن بازدياد مستوى تعبير Cadherin N-CAM و خلايا العرف العصبي.

في هذا السياق، تمت الإشارة إلى وجود هجرة معاكسة بالاتجاه الظاهري لبعض الخلايا العرفية، يصادف عند تشكيل خلايا الدبق العصبي. تؤمن هذه المحرقة المسلك أو خط الإرشاد اللازم لامتداد المحاور الأسطوانية لعصبونات اللوبيات الحسية الفحصية إلى الدماغ الخلفي.

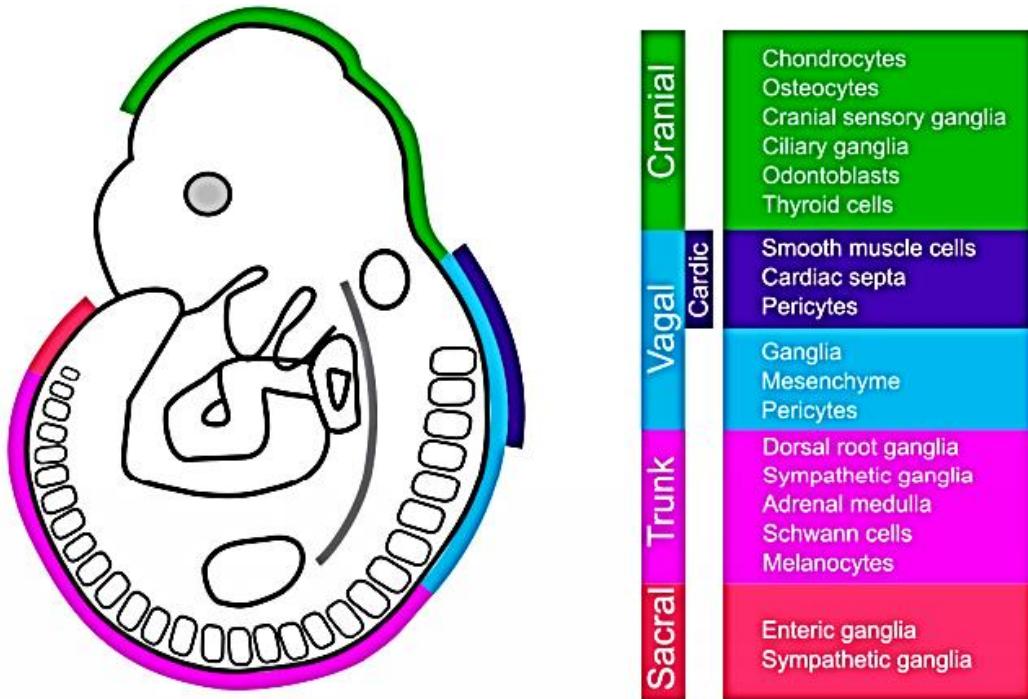
تفاوت القدرة التمايزية لخلايا العرف العصبي تبعاً لاختلاف قطاعات نشوئها الأمامية-الخلفية، وتوقف ومسالك المحرقة التي تتبعها، إذ تتعذر القدرة التمايزية العديدة الخاصة بقطاعات نشوء الخلايا العرفية تحت تأثير مكونات طريق المحرقة، فتتعدد وتتخصص قدرتها التمايزية شيئاً فشيئاً مع تقدم مراحل هجرتها، حتى الوصول إلى توضعها النهائي (الشكل 4-20).



الشكل 4-20: تحدد ثم تخصص قدرة التمايز لخلايا العرفية تدريجياً، كمحصلة لمادية قطاع الشوء وشبكات الإشارة المؤثرة خلال المحرقة

قطاعات نشوء-تمايز خلايا العرف العصبي

يتم عرض هذه القطاعات، التي قد تترافق، حسب المحور الأمامي-الخلفي للجنين، حيث تتمايز الأنماط الخلوية التي تتحدر منها كما يبين الشكل (21-4) والجدول (4-4):



الشكل (21-4): يبين قطاعات نشوء - تمايز خلايا العرف العصبي خلال التسامي الجنيني.

الجدول (4-4): يبين الأنماط الخلوية المتحدرة من القطاعات المختلفة لخلايا العرف العصبي خلال التسامي الجنيني.

القطاع	الأنماط الخلوية المتمحورة
القحفى	الخلايا الضامة العضروفية والعظمية، العقد الحسية والعصيبونات القحفية، خلايا الغدة الدرقية، الخلايا المولدة للعاج
القلبي - المبهم	الخلايا العضلية الملساء لجدران الشريانين الكبيرة، وال حاجز بين الشريان الأبهري والرئوي، الخلايا الوعائية المحيطية، العقد العصبية المعاوية، الخلايا الضامة
القطبي	عقد الجذر الظهري، العقد الودية، لب الكظر، خلايا شوان، الخلايا القتامينية
العجزى	العقد نظيرية الودية المعاوية، العقد الودية

5-5- اضطراب تطور خلايا العرف العصبي

يمكن مصادفة الكثير من المتلازمات المرتبطة باضطراب مراحل تطور خلايا العرف العصبي وذلك تبعاً لطبيعة اضطراب شبكة الإشارة المتخصصة، الناجمة عن طفرة مورثة مشفرة لأحد بروتيناتها الناظمة أو أكثر. سنستعرض أكثر هذه الاضطرابات شيئاً بشكل موجز.

متلازمة وردنبرغ Waardenburg Syndrome

اضطراب وراثي، كصفة جسمية مسيطرة غالباً، أي يكفي لأحد الأبوين أن يحمل المورثة المصابة لكي تنتقل إلى الأبناء. تصادف بنسبة 1/42000 من الولادات، ينجم عن طفرة مورثة أو أكثر مشتركة في تطور خلايا العرف العصبي خلال الحياة الجنينية، مثل: EDN3, EDNRB, MITF, PAX3, SOX10. تتصف هذه البروتينات بدور محوري في طريق الإشارة الناظم لتطور: الخلايا القتامينية (الشكل 22-4)، بعض عظام وغضاريف الوجه والأذن الداخلية، والأعصاب المحيطية الخاصة بالأمعاء. تصادف 4 أصناف تبعاً للمورثة المصابة وعمق الاضطراب:

- الصنف الأول: ينجم عن طفرة المورثة **PAX3**، ويتتصف بتوسيع المسافة بين الروايا الأنوية للعيون، إضافة إلى أعراض الصنف الثاني ولكن بشكل طفيف.
- الصنف الثاني: ينجم غالباً عن طفرة المورثة **MITF**، ويتتصف بفقدان السمع، وعيوب في تصبغ الشعر والجلد والعيون، إذ تبدو بلون أزرق لامع، أو غير متماثلة اللون: عين زرقاء - عين بنية.
- الصنف الثالث: نادر، ينجم عن طفرة شديدة للمورثة **PAX3**، ويتتصف إضافة لأعراض الصنف الأول والثاني، بتشوّه الذراعين واليدين، كالأصابع المقوّضة أو الملتحمة.
- الصنف الرابع: ينجم غالباً عن طفرة المورثة **SOX10**، ويتتصف بالإضافة إلى أعراض الصنف الثاني، بالإصابة بداء هيرشبرونغ، الذي يتظاهر بتضخم القولون الولادي الناجم عن سوء حركته بسبب سوء تطور تعصبيه. يمكن مراقبة بعض الأعراض الناجمة عن اضطرابات الجهاز العصبي المركزي مثل تأخر تطور الإدراك والارتخاء العضلي.

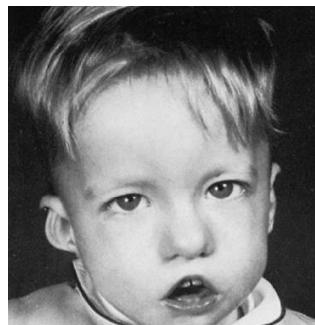


الشكل (22-4): يبيّن بقعة فاقدة للصياغ في الجلد المغطى للجهة، وهذه إحدى مظاهر متلازمة Waardenburg.

متلازمة دي جورج DiGeorge Syndrome

تصادف بنسبة 1/4000 من الولادات، ينجم عن فقدان جزء من الصبغي 22 (22q11.2)، خلال التنامي الجنيني يمكن أن يشمل 40-30 مورثة، أهمها مورثة عامل النسخ **Tbx1**. يمكن أن تنتقل وراثياً في حالات نادرة، كصفة جسمية مسيطرة، تؤدي إلى اضطراب تطور خلايا العرف العصبي القيقية والمبهمة. يمكن أن تتفاوت الأعراض بشكل كبير (الشكل 23-4)، فيمكن أن تتضمن:

- الجبهة العريضة، صغر الفم، شقوق الحنك.
- فقدان السمع.
- غياب أو سوء تطور الغدة الصعترية.
- انخفاض كالسيوم الدم المرتبط بسوء عمل نظائر الدرق.
- اضطرابات قلبية وعائية ولادية وازرقاق الجلد بسبب سوء التروية.
- اضطرابات كلوية.
- إنتانات متكررة نتيجة اضطراب الجهاز المناعي.
- تأخر تطور الإدراك وصعوبات في التعلم وانفصام الشخصية.

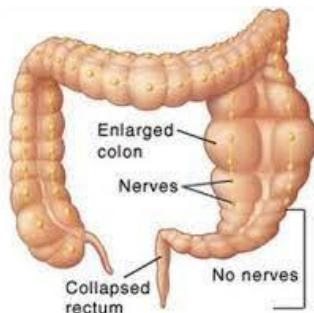


الشكل (23-4): يبين بعض الملامح الوجهية للإصابة بمتلازمة DiGeorge

داء هيرشرونغ Hirschsprung's disease

يدعى أيضاً داء تضخم القولون الخلقى Congenital Megacolon، يصادف بنسبة 1/5000 من الولادات ولدى الذكور بنسبة أعلى مقارنة بالإإناث. ينجم عن غياب تعصيب جزء من الأمعاء، حيث تبدو الإصابة واضحة خلال شهرين بعد الولادة (الشكل 24-4).

يعزى العامل السببي لأغلب الحالات إلى طفرات طارئة، بينما تعزى بعض الحالات إلى عوامل عائلية وراثية تنتقل كصفة جسمية مسيطرة Autosomal Dominant. يتعلّق العامل السببي بطفرة تصيب مورثة أو أكثر، مشفرة لواحد أو أكثر من بروتينات طريق الإشارة الفعال خلال تطور خلايا العرف العصبي المهمة مثل: *RET*, *EDNRB*, *GDNF*, *SOX10*, *EDN3*, الأمر الذي يتسبّب باضطراب تشكّل العقد العصبية نظيرة الودية المسؤولة عن تنظيم حركية القولون



الشكل (4-24): يبين تضخم القولون الولادي أو داء Hirschsprung

متلازمة ترشر كولپينز Treacher Collins Syndrome

تدعى أيضاً سوء التعظام الوجهـي الفـكي السـفـلي **Mandibulofacial Dysostosis**, اضطراب يصادف بنسبة 1/50000 من الـلـادـات، ينـحـمـم غالـباً عن طـفـرات طـارـئـة، ويـمـكـن أن يـكـون وـرـاثـيـاً الطـبـيـعـة، كـصـفـة جـسـمـيـة مـسـيـطـرـة. المـورـثـاتـاتـ المـسـؤـولـةـ: *TCOF1*, *POLR1C*, *POLR1D*، وهي ذات دور محوري في المراحل المبكرة لتطور البنـيـعـمـيـةـ والـضـامـةـ للـلـوـجـهـ، المـتـحـدـرـةـ من خـلـاـيـاـ العـرـفـ الـعـصـبـيـ الـقـحـفـيـةـ. يـتـصـفـ بـتـطـورـ مـعـيـبـ مـتـفـاـوـتـ الشـدـةـ بـيـنـ الـمـصـابـيـنـ، يـتـضـمـنـ (الـشـكـلـ 4ـ2ـ5ـ):

- سوء تطور الفك السفلي، حيث تكون الذقن متراجعة نحو الخلف، مع توضع خلفي للسان.
 - سوء تشكل عظم الوجنة وتشوهات الجفن السفلي وتدمي جفون العين وتضيق القناة الدمعية.
 - سوء تشكل أو غياب مكونات الأذن الخارجية والوسطي.
 - سوء تشكل الأسنان وتضيق البلعوم.

يمكن أن تؤدي هذه الاضطرابات التطورية إلى:

- سوء إطباق الأسنان واضطراب التنفس والبلع.
- جفاف وإن amatations العين المتكررة واضطرابات الرؤيا.
- شقوق الحنك.
- اضطرابات في السمع.

أُنفتحت ملامح شكلية شبيهة في مخابر الحيوانات إثر تعريض الأجنة إلى جرعة مفرطة من Retinoic acid, ما يعني أن مثل هذه الاضطرابات يمكن أن تنتج عند الإنسان عن عناصر مشوهة .Teratogens



الشكل (4-25): يبيّن ملامح الإصابة بمتلازمة Treacher Collins

متروالياة روبن Robin Sequence

عيوب خلقي Congenital Defect, يصادف بنسبة 1/8500 من عدد الولادات. لا يعد متلازمة بل سلسلة من عيوب تطورية متراقبطة، تعزى إلى عامل سببي يمكن أن يكون:

- مكتسباً: ناجماً عن انضغاط ميكانيكي المنشأ للفك السفلي قيد التطور تسبّب بإعاقة نموه، الأمر الذي تسبب بعدم انخفاض اللسان، وبالتالي عدم السماح بالتحام البراعم الحنكية لتشكيل الحنك الثانوي.
- وراثياً: يرتبط بحدوث طفرات طرائة *de-novo mutations*, تصيب المورثات التالية: GAD1, PVRL1, SOX9, KCNJ2, الفعالة خلال تطور تراكيب القوس البلعومي الأول المتعددة من خلايا العرف العصبي القحفية. يمكن أن يصادف بشكل منعزل أو مرفقاً لبعض المتلازمات مثل متلازمة دى جورج، متلازمة ترشر كوليوزن وغيرها.

يُبدي الأطفال المصابون اضطراباً ثالثياً Triad، يتضمن (الشكل 4-26):

- صغر الفك السفلي Micrognathia

- انكماش اللسان Glossoptosis: الذي يتسبب بصعوبات تنفسية

- شق واسع للحنك Palate Cleft بشكل حرف U

يمكن أن يعاني المصاب أيضاً من فقدان السمع وصعوبة في التكلم. تتعلق الآلية المرضية من قصور نمو الفك السفلي، الذي يتسبب بتموضع خلفي للسان، فيفشل في التدلي عبر الرفوف الحنكية، الأمر الذي يمنع التحام هذه الرفوف عند الخط المتوسط، مولداً شق قبة الحنك الواسع.



الشكل (4-26): يُبدي ملامح الإصابة بمتلازمة Robin

متلازمة غولدنر Goldenhar Syndrome

اضطراب خلقي، يحدث بنسبة تصل حتى 1/5600 من الولادات، يصيب الذكور أكثر من الإناث. تتأثر البني القحفية الوجهية المتعددة عن تطور القوس البلعومي الأول والثاني بدرجات متفاوتة، فيمكن مصادفة:

- تطور معيب للأذن: صغر الأذن Microtia أو الغياب الخلقي للأذن Anotia أو الزوائد الجلدية أمام الأذن.
- تشكل أكياس جلدية في العين تؤثر في الرؤية، وقد يصادف الحول Strabismus
- ضمور وتسطح الفك العلوي والعظم الصدغي والعظم الوجني، وسوء تشكل الأنف والشفة العلوية والحنك الرخو، وسوء تطور الفك السفلي والشفة السفلية.
- الفقرات المتتصقة والمتلتوة والمشقوقة.
- التشوهات القلبية والكلوية والرئوية.

تصادف هذه الانضطرابات التطورية في جانب واحد في 65 % من الحالات (الشكل 27-4).



الشكل (27-4): بعض أعراض الإصابة بمتلازمة Goldenhar

6- الخاتمة

ليست خلايا العرف العصبي نموذجاً فريداً من حيث أهميتها التطورية والبحثية في مجال الخلايا الجذعية والمهندسة الوراثية والتجدد النسيجي لتحقيق التمايز الخلوي الموجه حسب الطلب فحسب، بل تُعد نموذجاً ملهمًا نظرًا لتشابه آليات تطورها الجزيئية والبنوية مع خصائص نسائل الأورام الخبيثة. هذه المحاكاة جعلت سلوك هذه الخلايا العرفية محط أنظار الباحثين بغية الوصول لوسائل علاجية تستهدف إيقاف عملية المجرة والتثبيط الموجه لنسائل الأورام الخبيثة **Cancer**.

الفصل الخامس

التطور الجيني للرأس والعنق

Head and Neck Development

1 - مقدمة

2 - التنظيم الجزيئي لتطور الرأس والعنق

3 - تطور الأقواس البلعومية

4 - تطور الجيوب البلعومية

5 - تطور الأنلام البلعومية

6 - تطور الغدة الدرقية

7 - تطور اللسان

8 - تطور الوجه

- الأنف والتجاويف الأنفية

- الشفاه

- القطاع الفكي العلوي البيفي

9 - تطور الحنك الشانوي

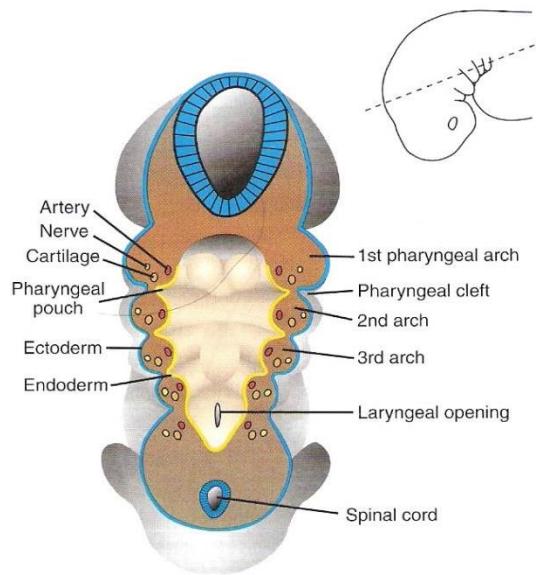
10 - تطور أعصاب وأوعية وعضلات الرأس

11 - تطور الجمجمة

12 - الخاتمة

1- مقدمة

يتضمن تطور الوجه والعنق بتشكل عابر للأقواس الغلصمية-الخيشومية Branchial Arches، المسماة الأقواس البلعومية Pharyngeal Arches حالياً، التي تبدأ بالظهور في الأسبوعين 4-5 من الحياة الجنينية، وتساهم في تطور العديد من البنية والتركيب الهامة. تتألف هذه الأقواس من أعمدة متناظرة من اللحمة المتوسطة منفصلة عن بعضها بآثلام عميقية تُعرف بالأثلام البلعومية Pharyngeal Clefts. يظهر بالتزامن مع تطور الأقواس والأثلام، الجيوب البلعومية Pharyngeal Pouches، التي تخترق اللحمة المتوسطة من الداخل، لكنها لا تشكل اتصالاً مباشراً مفتوحاً مع الأثلام الخارجية (الشكل 1-5).



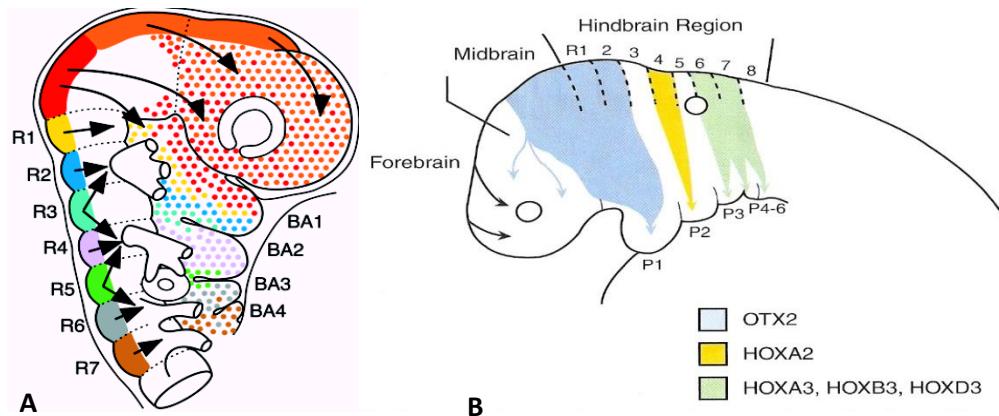
الشكل (1-5): مقطع جبهي ترسيمي في الجنين يبين الأقواس والأثلام والجيوب البلعومية قيد النطورة.

رغم أن تطور الأقواس والأثلام والجيوب البلعومية يشبه تشكل الغلاصم Gills عند الأسماك والبرمائيات، إلا أنه لن تتشكل غلاصم حقيقية Branchia عند جنين الإنسان مطلقاً، لذلك تم اعتماد مصطلح بلعومي "Pharyngeal" فيما يتعلق بالأقواس والجيوب والأثلام الخاصة بتنامي جنين الإنسان بدلاً من مصطلح غلصمي Branchial. لا تساهم الأقواس البلعومية في تشكيل مكونات العنق فحسب، بل تؤدي دوراً محورياً ومهمًا في نشوء وتشكل مكونات الوجه. يعتمد تمايز التركيب والبنية المتحدرة من الأقواس والأثلام والجيوب البلعومية والبراعم الوجهية على التفاعل والحوار والتناغم بين الظهارة-اللحمة المتوسطة Epithelium-Mesenchyme.

2- التنظيم الجزيئي لتطور الرأس والعنق

يسهم ميزانشيم منطقة الوجه الأمامية والمتوسطة، التي تستقر فيها خلايا العرف العصبي القحفية المتحدرة من الدماغ الأمامي والمتوسط على الترتيب، في تطور البروز الجبهي الأنفي Frontonasal Prominence ونشوء الأجزاء الأمامية العلوية والمتوسطة للمركب القحفى الوجهى. بالمقابل تسهم الأقواس البلعومية بشكل رئيس في تطور القسم السفلي للوجه والفكين (الشكل 2-5). يتتألف كل قوس بلعومي من (الشكل 1-5):

- قسم مركزي مؤلف من نواة من نسيج متوضطي Mesenchyme
- مغطى من الخارج بالأدمة الخارجية Ectoderm
- مبطن من الداخل ببشرة تتحدر من الأدمة الداخلية Endoderm



الشكل (2-5): (A): قطاعات هجرة خلايا العرف العصبي القحفية، (B): الشيفرة التطورية التي تخضع لها تيارات هجرة خلايا العرف العصبي القحفية التي مستقرة في ميزانشيم الأقواس البلعومية.

يتحدر النسيج المتوضطي للأقواس البلعومية من الأدمة المتوسطة Mesoderm "مستعمراً" من قبل خلايا العرف العصبي القحفية، التي تنتمي للقسم الخلفي للدماغ المتوسط والدماغ الخلفي، التي تهاجر إلى داخل الأقواس البلعومية لتسهم في تطور البنى والتركيب الهيكلي للوجه والعنق (الشكل 2-5).

يتميز كل قوس بلعومي بتركيبه الضامة والعظمية والعضلية وعصبه القحفى Cranial Nerve الخاص، الذي يعصب أجزاءه الضامة والعضلية المتحدرة منه، مهما ابتعدت عنه، نتيجة هجرتها لدى تمزيقها النهائي، إضافة للشريان الموقف. يidi الدماغ الخلفي Hindbrain تشكلاً نمطياً خاصاً، مقسماً إلى قطاعات Rhombomeres خاضعة لتأثير شيفرة جزئية تحددها مجموعات فاعلة من البروتينات التطورية (الشكل 2-5) من أهمها:

البروتينات التطورية: OTX2

- يبدأ تأثيرها انطلاقاً من الدماغ المتوسط وحتى الجزء الأمامي للدماغ الخلفي.
- نطاق نشوء تيار الهجرة الأول لخلايا العرف العصبي القحفية الذي يستقر في اللحمة المتوسطة للقوس البلعومي الأول

البروتينات التطورية: HOX

- يبدأ تأثيرها انطلاقاً من القسم المتوسط للدماغ الخلفي، حيث ينشأ:

- تيار الهجرة الثاني لخلايا العرف العصبي القحفية:

- الذي يستقر في اللحمة المتوسطة للقوس البلعومي الثاني

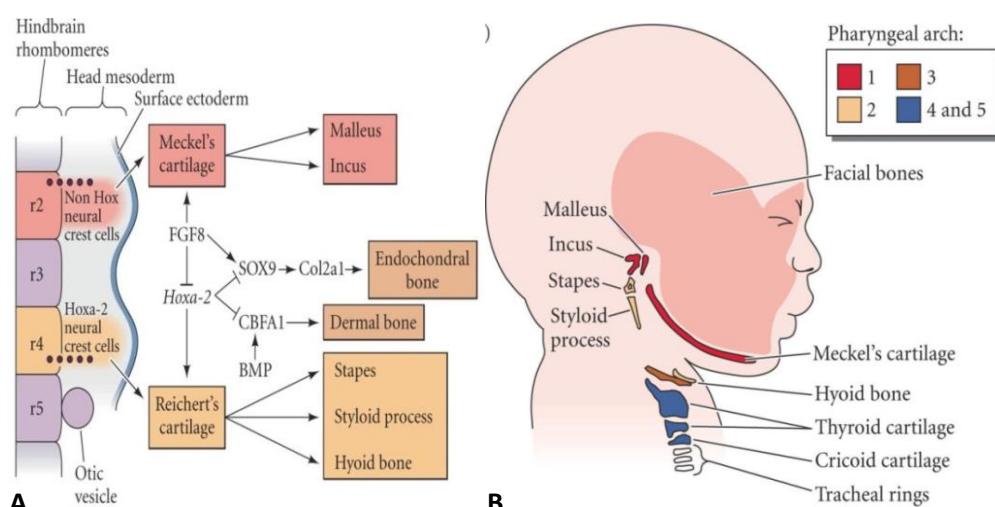
- تبدي تعبير عامل النسخ HOXA2

- تيار الهجرة الثالث لخلايا العرف العصبي القحفية:

- الذي يستقر في ميزانشيم القوس البلعومي الثالث والرابع - السادس

- تبدي تعبير عوامل النسخ HOXD3, HOXB3, HOXA3

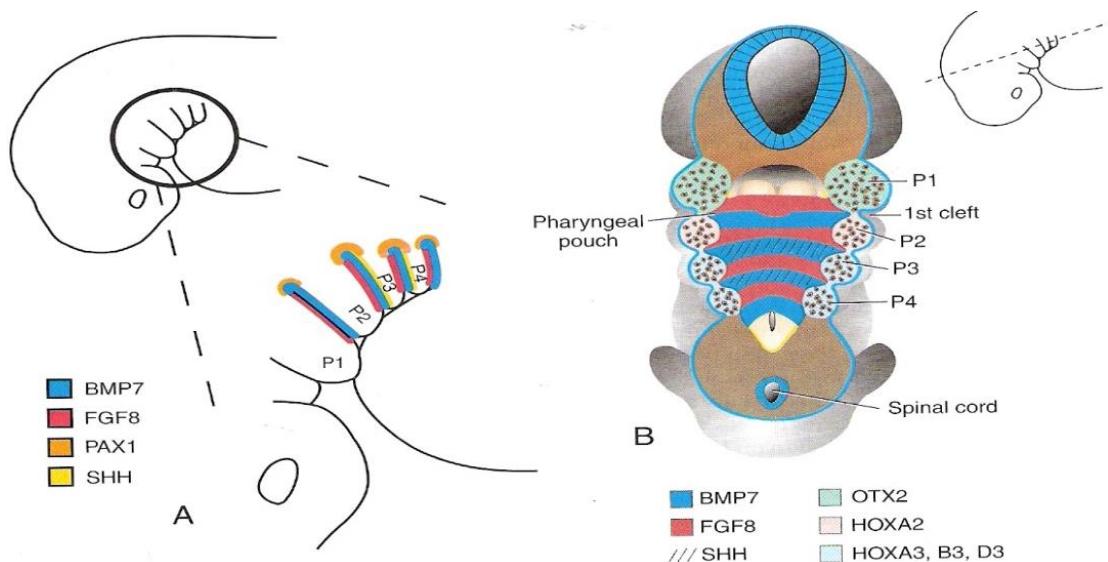
ينشأ، عند وصول تيارات خلايا العرف العصبي المهاجرة إلى ميزانشيم منطقة الوجه والأقواس البلعومية، حوار بين ما تحمله هذه الخلايا من إشارات، والقدرة التمايزية لخلايا المتوسطة للقطاع الذي استقرت به، فتفتفع شبكات إشارة محددة تؤدي إلى تحصيص وتطور أعضاء وبني خاصية بكل قطاع أو قوس بلعومي (الشكل 5-3).



الشكل (5-3): نمط ميسط للآلية الجزيئية لتمايز البني الهيكلي لمنطقة الوجه والعنق بعد هجرة خلايا العرف العصبي القحفية.

يمتد تأثير القدرات التمايزية التي تحملها خلايا العرف العصبي القحفية إلى الأدمة الداخلية، الذي يتزامن بنمط متخصص لتعبير بروتينات الإشارة لهذه الأدمة، يرتبط بهوية كل جيب بلعومي، والمحور الأمامي - الخلفي، والمحور البطني - الظاهري للجنين قيد التطور، وذلك كما يلي:

- **FGF8**: يظهر تعبيره في الأدمة الداخلية الأمامية لكل جيب (الشكل 5-4, A/B).
- **BMP7**: يظهر تعبيره في الأدمة الداخلية الخلفية لكل جيب (الشكل 5-4, A/B).
- **PAX1**: يقتصر تعبيره على جزء الأدمة الداخلية الأبعد بالاتجاه الظاهري فقط لكل جيب (الشكل 5-4/A).
- **SHH**: يقتصر تعبيره على الأدمة الداخلية الخلفية للجيوب الثاني والثالث فقط (الشكل 5-4/A).



الشكل (4-5): نمط التعبير الجريئي المتخصص للأدمة الداخلية خلال تشكيل الجيوب البلعومية، (A): منظر جانبي، (B): منظر جبهي.

تفاصل أنماط التعبير المختلفة لبروتينات الإشارة الخاصة ببطاقات الأدمة الداخلية للأقواس والجيوب البلعومية مع عوامل النسخ الفعالة في ميزانشيم هذه الأقواس، التي كانت قد ألغتها إشارات خلايا العرف العصبي القحفية عند هجرتها إليها واستقرارها فيها. يساهم نمط التعبير البروتيني المتنوع للأقواس والجيوب البلعومية (لحمة متوسطة -أدمة داخلية) بتفعيل طرق إشارة مختلفة، تؤدي إلى تحصيص أعضاء محددة لكل قوس وكل جيب بلعومي.

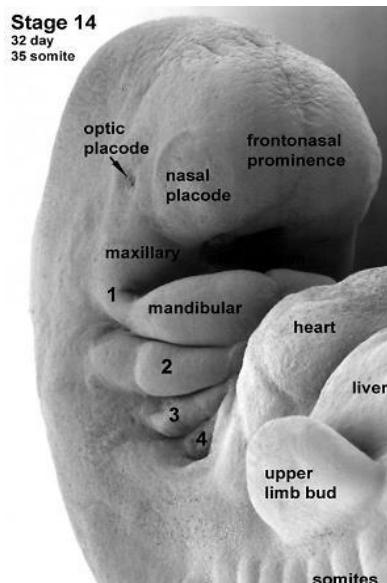
3- تطور الأقواس البلعومية Pharyngeal arches

سوف نستعرض تطور البنى والتراكيب المتحدرة من كل قوس بلعومي، بشكل مبسط.

3-1- القوس البلعومي الأول: ينشأ في اليوم 22، حيث يتتألف من (الشكل 5-5):

- **قسم ظهري:** مؤلف من بروزى الفك العلوي Maxillary Processes، اللذين يتضمان نحو الأمام تحت منطقة العين.

- **قسم بطني:** مؤلف من بروزى الفك السفلى، اللذين يتضمنان غضروف ميكيل Meckel Cartilage.



الشكل (5-5): مظهر الأقواس البلعومية بعمر 32 يوم من الحياة الجنينية

العظام:

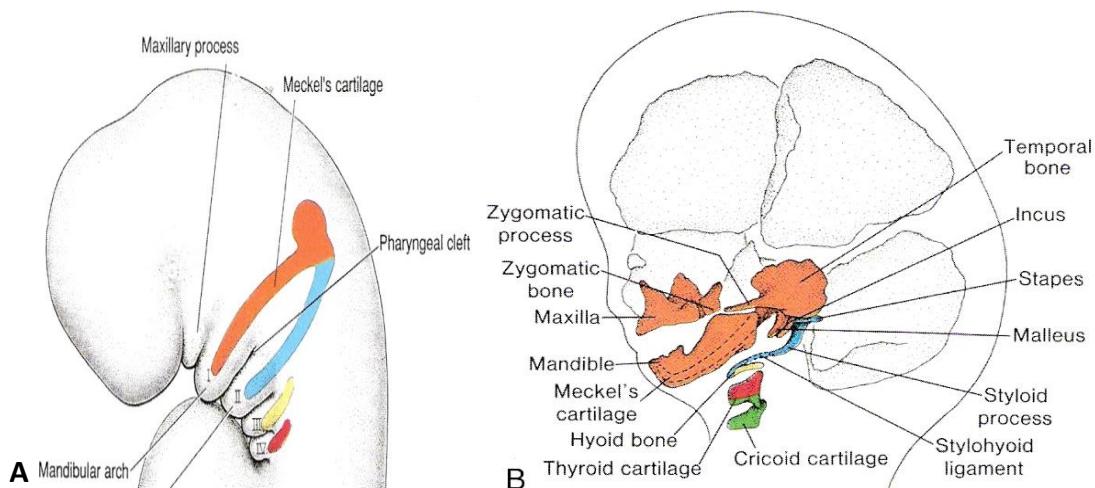
يؤدي التعظم الغشائي Membranous Ossification للنسج الميزانشيمى لبروزى الفك العلوي إلى تشكيل:

- عظم الفك العلوي Maxilla

- العظم الوجني Zygoma

- جزء من العظم الصدغي Temporal bone

يؤدي التعظم الغشائي للنسج الميزانشيمى المحيط بغضروف ميكيل، بالتزامن مع احتفائه، إلى تشكيل عظم الفك السفلي Mandible، ولا يستمر من غضروف ميكيل سوى حزتين صغيرتين عند خاتميه الظهريتين، للإسهام في تشكيل الأذن الوسطى، حيث يعطيان عظمي السندان Incus والمطرقة Malleus (الشكل 5-6).



الشكل (5-5): تشكل العظام والغضاريف المتحدرة عن الأقواس البلعومية

العضلات: تنشأ العضلات التالية من القوس البلعومي الأول (الشكل 5-7):

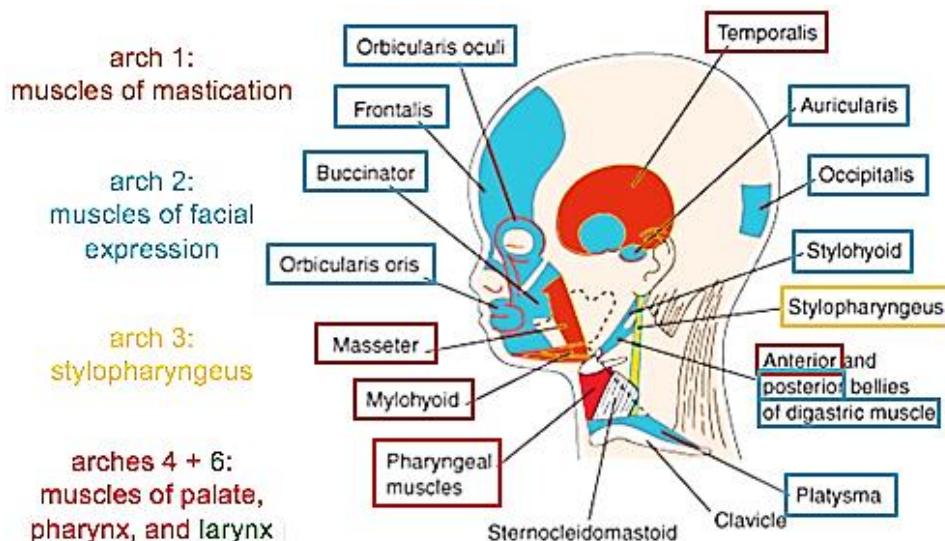
العضلات الماضغة: الصدغية *Temporalis*, الماضغة *Masseter*, الجناحيتان *Pterygoids* -

البطن الأمامي للعضلة ذات البطنين *Digastric-Anterior Belly* -

العضلة الضرسية اللامية *Mylohyoid* -

العضلة الموترة الطبلية *Tensor Tympanic* -

العضلة الموترة الحنكية *Tensor Palatine* -



الشكل (5-7): العضلات المتحدرة عن الأقواس البلعومية

التعصيب

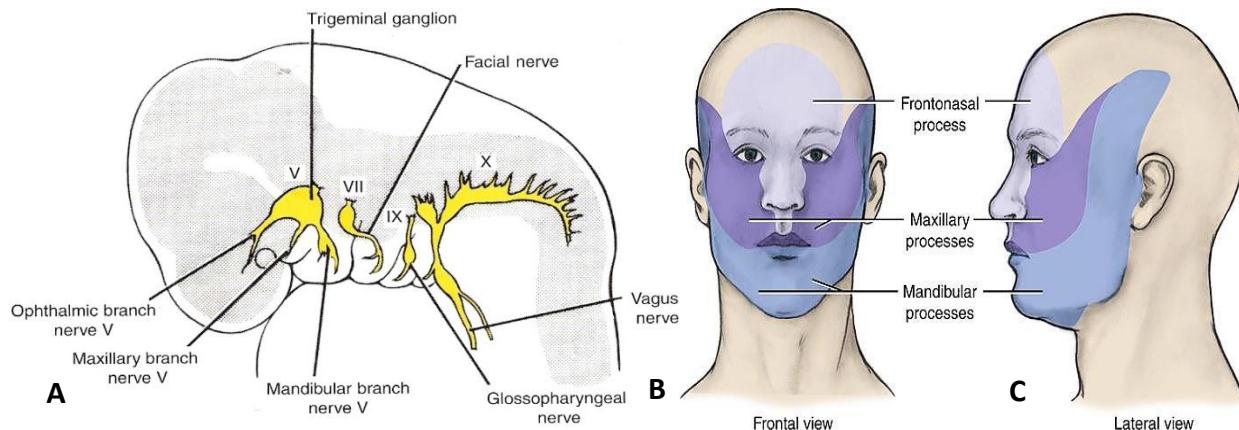
يأتي تعصيب العضلات المتحدرة من القوس البلعومي الأول من الفرع الفكي السفلي Mandibular Branch للعصب مثلث التوائم Trigeminal Nerve, وهو العصب القحفي الخامس (V). يمكن أن تفترق عضلات الأقواس البلعومية عن التراكيب العظمية أو الغضروفية المتحدرة عنها، بسبب هجرتها إلى المناطق المحيطة، ولكن يمكن تحديد القوس البلعومي الذي نشأت منه أي عضلة بالاستناد إلى تعصيبيها، الذي يبقى ثابتاً ومرتبطاً بالقوس البلعومي الذي نشأت منه تلك العضلة (الشكل 5-8/A).

يأتي التعصيب الحسي لمعظم جلد الوجه، نتيجة إسهام اللحمة المتوسطة للقوس البلعومي الأول في تكوين أدمة الوجه، من الفروع الحسية للعصب مثلث التوائم (الشكل 5-8/B-C):

- العينية Ophthalmic

- الفكية العلوية Maxillary

- الفكية السفلية Mandibular



الشكل (5-8): (A): الأعصاب القحفية التي تعصب الأقواس البلعومية، (B-C): مساهمة القوس البلعومي الأول في التعصيب الحسي للوجه

2-3- القوس البلعومي الثاني

يدعى القوس اللامي Hyoid Arch أيضاً، ينشأ في اليوم 24، ويتحدر عنه:

العظم: تنشأ عن غضروف القوس البلعومي الثاني، المسمي غضروف رايخت Reichert، مایلی (الشكل 5-9/A):

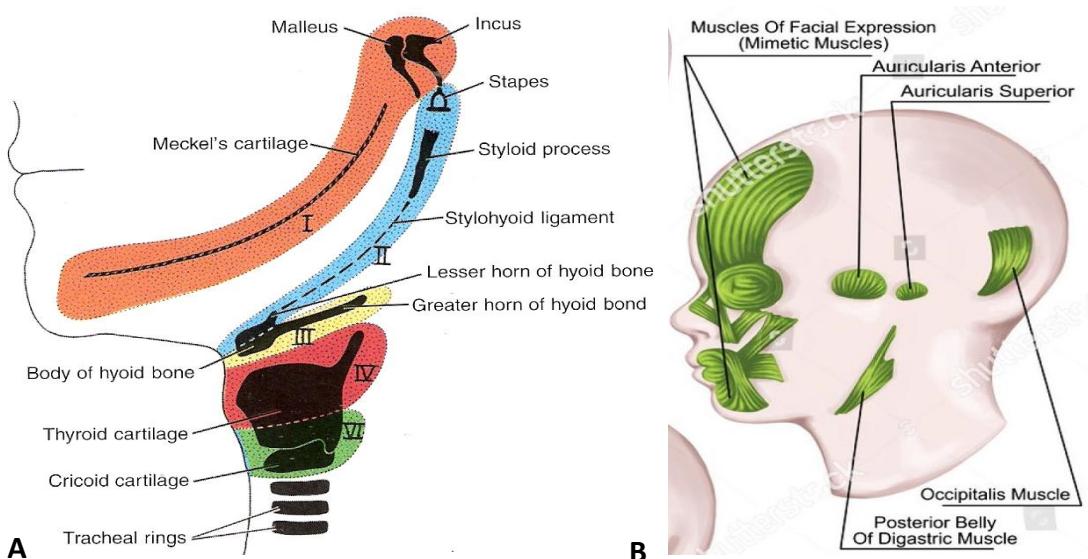
- القسم الظاهري:

○ عظم الركاب Stapes

○ التواء الإبري للعظم الصدغي Styloid Process of Temporal Bone

○ الرباط الإبري اللامي Stylohyoid Ligament

- القسم البطني: ينشأ القرن الصغير Lasser Horn والجزء العلوي من جسم العظم اللامي Hyoid Bone



الشكل (9-5): (A): العظام والغضاريف المتعددة من الأقواس البلعومية, (B): العضلات المتعددة من القوس البلعومي الثاني.

العضلات: ينحدر من القوس البلعومي الثاني العضلات التالية (الشكل B/9-5):

- عضلات التعبير الوجهية Facial Expression

- الركابية Stapedius

- الإبرية اللامية Stylohyoid

- البطن الخلفي للعضلة ذات البطنين Posterior Belly of Digastric

- عضلات صيوان الأذن Auricular

- العضلة القدالية Occipitalis

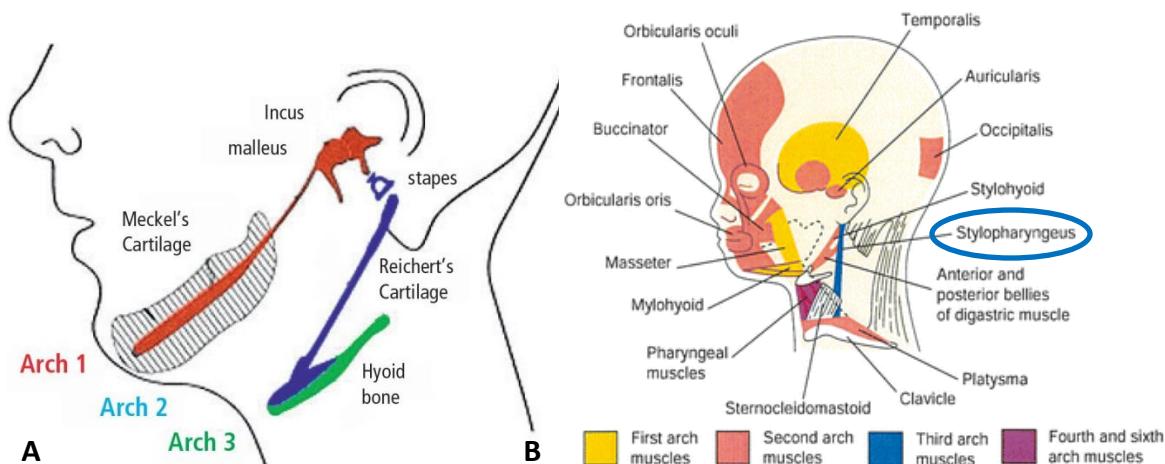
التعصيب: العصب الوجهى، وهو العصب القحفى السابع (VII)، هو عصب القوس البلعومي الثاني، الذى يعصّب

العضلات المتعددة من هذا القوس (الشكل A/8-5).

3-3- القوس البلعومي الثالث: ينشأ في اليوم 24, حيث ينحدر عنه:

العظم (الشكل 5-10/A):

- القرن الكبير للعزم اللامي
- الجزء السفلي من جسم العزم اللامي



الشكل (5-10): (A): العظام والغضاريف المترددة من الأقواس البلعومية, (B): العضلات المترددة من الأقواس البلعومية.

العضلات: العضلات الإبرية البلعومية Stylopharyngeous (الشكل 5-10/B)

العصيب: العصب البلعومي اللساني Glossopharyngeal Nerve, وهو العصب التحفي التاسع (IX), هو عصب القوس البلعومي الثالث, ويعصب العضلات الإبرية البلعومية.

3-4- الأقواس البلعومية الرابع - السادس: تنشأ في اليوم 29, وينحدر عنها:

العظم - المكونات الغضروفية: تلتسم الأجزاء الغضروفية للأقواس 6-4 لتشكل (الشكل 5-11):

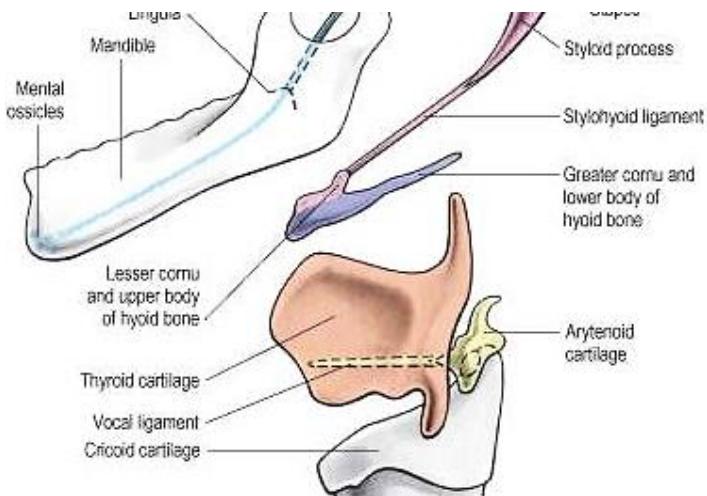
- الغدة الدرقية Thyroid : مساعدة انطلاقاً من الأدمة الداخلية

- الغضروف الحلقي Cricoid

- الغضروف الطرجهالي Arytenoid

- غضروف المقرن Corniculate

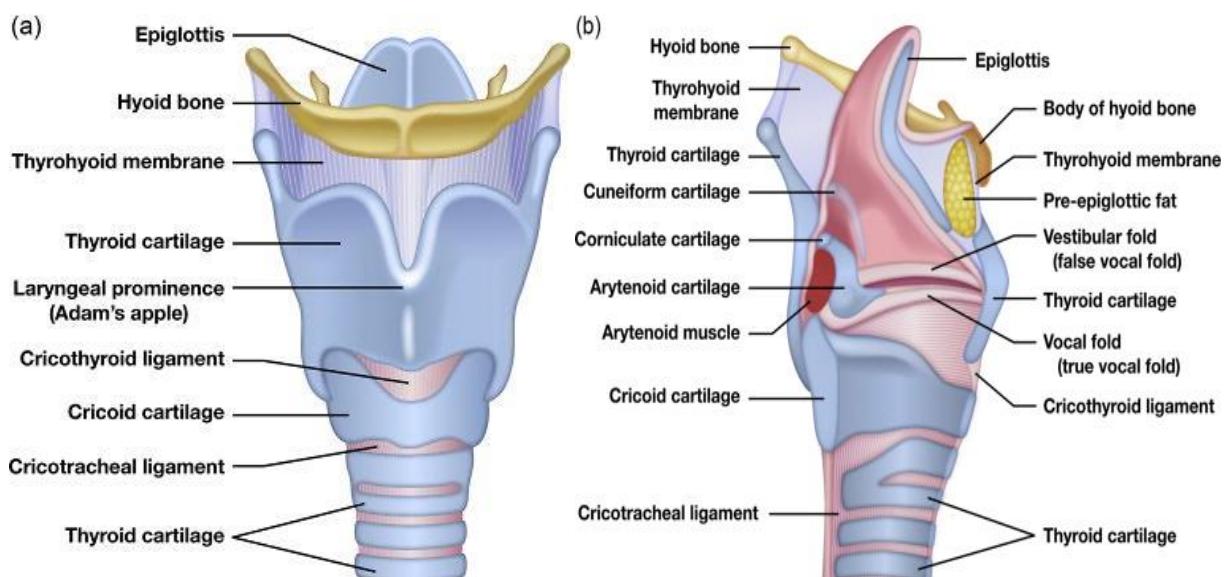
- الغضاريف الوتدية للحنجرة Larynx Cuneiform Cartilages



الشكل (11-5): العظام والغضاريف المتحدرة من الأقواس البلعومية 4-6

العضلات: تتحدر العضلات التالية من الأقواس البلعومية 4-6 (الشكل 5-12/A-B):

- الحلقية الدرقية Cricothyroid
- الرافعة الحنكية Levator Palatini
- مقبضات البلعوم Pharynx Constrictors
- عضلات الحنجرة الذاتية Larynx Muscles



الشكل (12-5): الغضاريف والعضلات المتحدرة من الأقواس البلعومية 4-6, (A): منظر أمامي, (B): منظر جانبي.

التعصيب: العصب المبهم Vagus, هو عصب الأقواس البلعومية 6-4, وهو العصب القحفى العاشر (X).

- القوس البلعومي الرابع (الشكل 13-5):

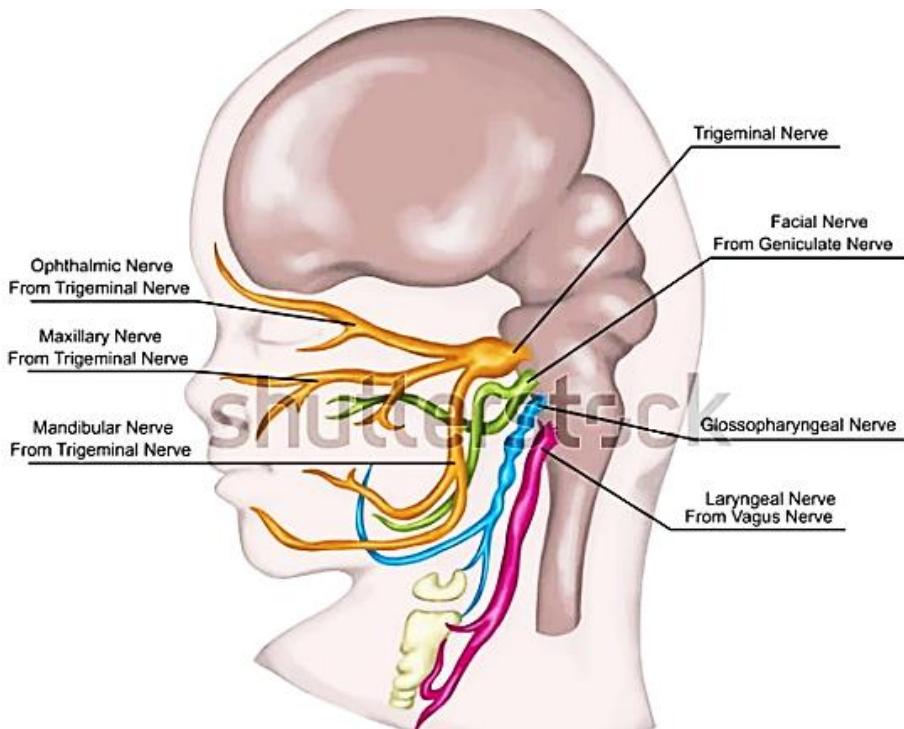
○ يأتي تعصيبيه من الفرع الحنجرى العلوي للعصب المبهم.

○ يعصب العضلات الحلقية الدرقية والرافعة الحنكية ومقبضات البلعوم.

- القوس البلعومي السادس (الشكل 13-5):

○ يأتي تعصيبيه من الفرع الحنجرى الراخع Recurrent Laryngeal Branch للعصب المبهم.

○ يعصب عضلات الحنجرة الذاتية.



الشكل (13-5): أعصاب الأقواس البلعومية الأول والثاني والثالث والرابع-ال السادس هي الأعصاب القحفية V, VII, IX, X, على الترتيب

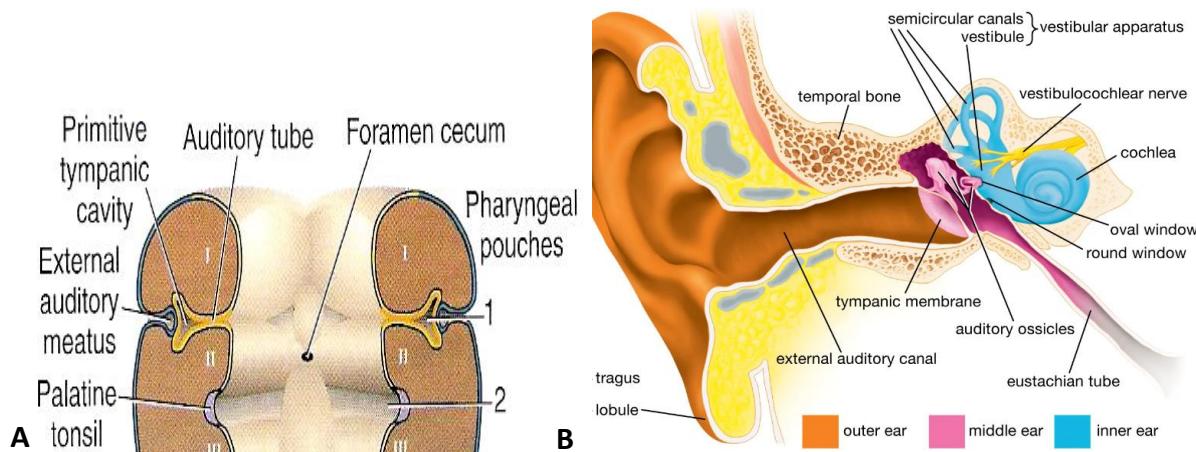
4- تطور الجيوب البلعومية Pharyngeal Pouches

تتطور خمسة أزواج من الجيوب البلعومية خلال الحياة الجنينية لدى الإنسان، ويمكن أن يعد الجيب الخامس جزءاً من الجيب الرابع. ينحدر عن الأدمة الداخلية لهذه الجيوب عدد من الأعضاء الحامدة، سنتناولها بشيء من التفصيل.

4-1-4- الجيب البلعومي الأول

ينشأ عن الجيب البلعومي الأول التجويف البوقي الطلبي Tubotympanic Recess (الشكل 14-5), حيث:

- يبقى الجزء الأنسي منه ضيقاً، ليشكل الأنوب السمعي Auditory Tube (أنبوب Eustachian).
- يتوضأ الجزء الوحشي منه، ليشكل تجويف الطلب البدئي Primitive Tympanic Cavity، الذي يتطور إلى تجويف الطلب لاحقاً (Middle Ear)، حيث تساهم بطانته، مع البطانة البشروية للثلم البلعومي الأول، في تشكيل غشاء الطلب (Eardrum) Tympanic Membrane (الشكل 14/B).

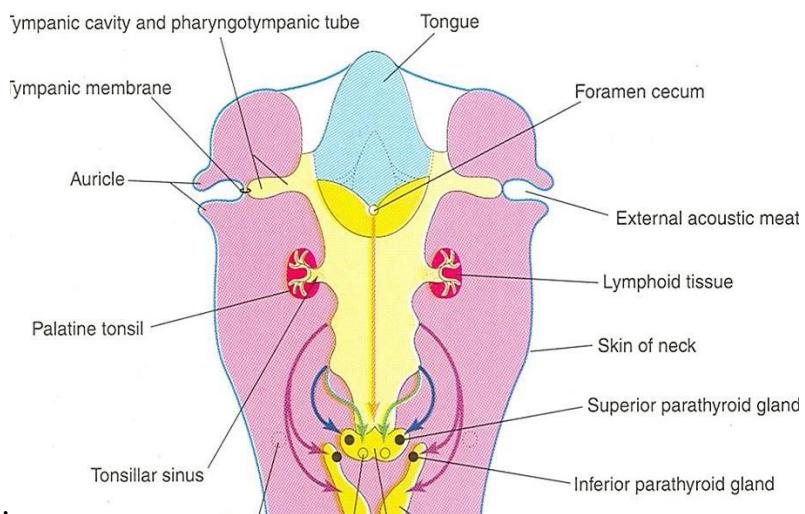


الشكل (14-5): البنية التشريحية المترتبة من الجيب البلعومي الأول والثلم البلعومي الأول.

4-2- الجيب البلعومي الثاني

تتكاثر البطانة البشروية للجيب البلعومي الثاني خلال الأسبوع 14 للحياة الجنينية، مشكلة برعماً ينغمد ضمن الميزانشيم الخارجي. يستمر هذا البرعم فيما بعد من قبل الخلايا الميزانشيمية لتشكيل بدأة اللوزة الحنكية Palatine Tonsil.

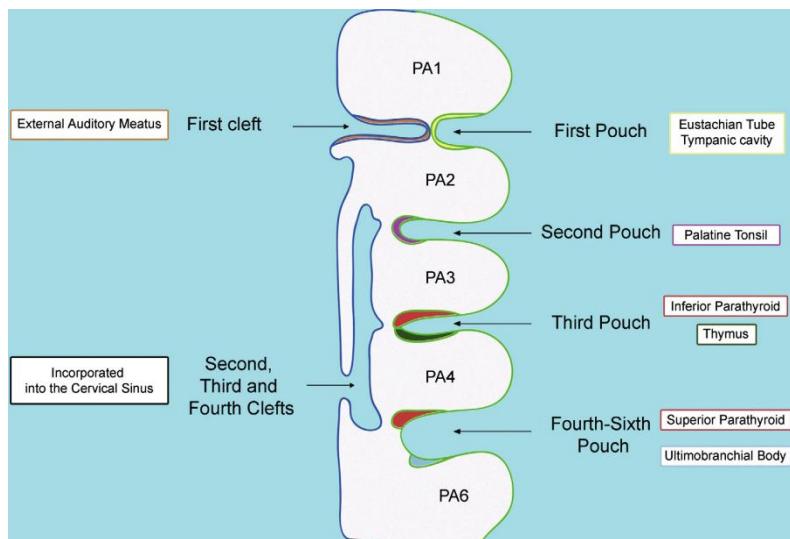
تغدو اللوزة الحنكية مرتشحة بالخلايا الممفافية خلال الأسبوع 16 للحياة الجنينية. يستمر جزء من هذا الجيب بالوجود عند البالغ متخدلاً صفة الحفرة اللوزية Tonsillar Fossa (الشكل 15-5).



الشكل (15-5): يبين نشوء اللوزة الحنكية من الجيب البلعومي الثاني.

4-3- الجيب البلعومي الثالث

تنصف الجيوب البلعومية الثالث والرابع عند نهايتيها الوضعيتين بأجنحة ظهرية وبطنية من كلا الجانبيين (الشكل 16-5).



الشكل (16-5): يبين الأجنحة الظهرية (الأمامية) والبطنية (الخلفية) للجيوب البلعومية (PA) الثالث والرابع لجانب واحد للجنين قيد التطور.

يتميز الجناح الظهري للجيب الثالث، خلال الأسبوع 5 للحياة الجنينية، إلى الدريقيات-حارات الدرق السفلية، بينما يتطور الجناح البطني إلى الغدة الصعترية. ينفصل برعمي هاتين الغدتين عن جدار البلعوم، فتهاجر الغدة الصعترية بالاتجاه المتوسط والخلفي، ساحبة معها حارات الدرق السفلية باتجاه الغدة الدرقية قيد التطور.

تطور الغدة الصعترية Thymus

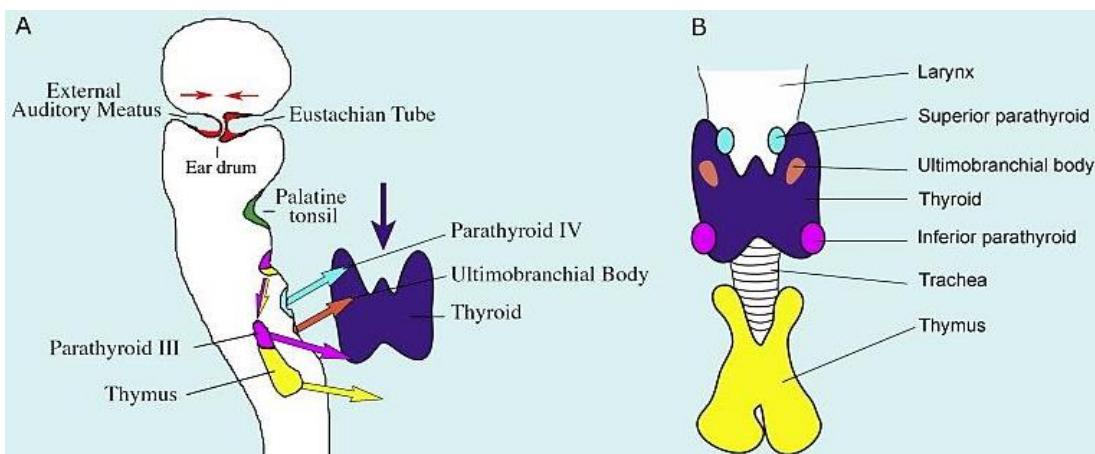
يتحرك الجزء الرئيس من الغدة الصعترية بسرعة إلى موقعة النهائي في القسم الأمامي من الصدر Thorax ليلتسم مع نظيره من الجهة المقابلة (الشكل 17-5). يمكن للجزء الخلفي من الغدة أن يستمر بالوجود محاطاً بالغدة الدرقية، أو يمكن أن يغدو كأعشاش صعترية متفرقة معزولة.

يستمر نمو وتطور الغدة الصعترية حتى مرحلة البلوغ Puberty، حيث تتصف عند:

- البالغ والكهل بصغر الحجم بسبب تعرضها للضمور Atrophy ليحل محلها نسيج شحامي Fatty Tissue.
 - الطفل الصغير بحجم معتبر، خلف القص Sternum وأمام التأمور Pericardium.

تطور جارات الدرق السفلية Inferior Parathyroid Gland

يستقر النسيج المتادر من الجناح الظاهري للجيب الثالث، على السطح السفلي للغدة الدرقية، ليشكل جارات الدرق السفلية (الشكل 17-5).



الشكل (17-5): تطور جارات الدرق السفلية والغدة الصعترية انطلاقاً من الجنح الظاهري والبطني للجيب البدني الثالث على الترتيب.

4-4- الجيب البلعومي الرابع

يشكل الجناح الظاهري للحبيب البلعومي الرابع برعم غدة، تفقد اتصالها مع جدار البلعوم Pharynx ثم تتحرك لتتموضع على سطح القسم العلوي للغدة الدرقية المهاجرة بالاتجاه الخلفي، لتغدو جارات الدرق العلوية Superior Parathyroid (الشكل 17-5).

4-5- الجيب البلعومي الخامس

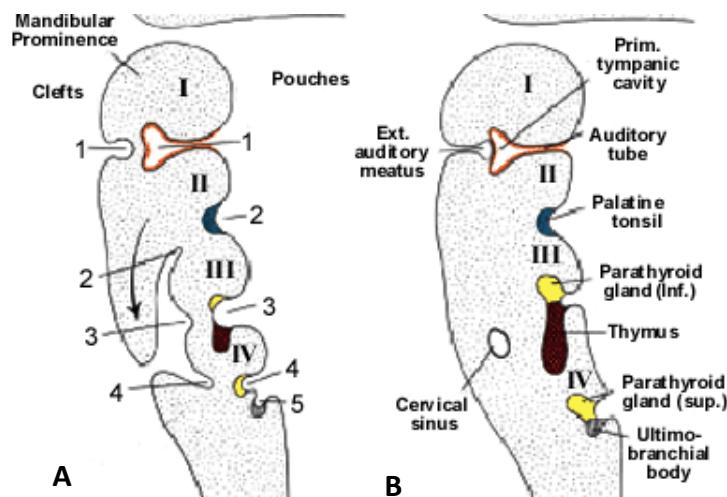
هو الجناح البطني للجيوب البلعومية الرابع، وهو آخر ما يتطور من الجيوب البلعومية، إذ يعطي الجسم الغلصمي الانتهائي Ultimobranchial Body، الذي ينفصل عن جدار البلعوم ويتحرك ليغمر ضمن الغدة الدرقية. يشكل مستقبلاً مصدر الخلايا نظيرة الجرانية Parafollicular (خلايا الغدة الدرقية C)، التي تفرز هرمون Calcitonin، الذي يشترك في تنظيم مستوى الكالسيوم في الدم (الشكل 17-5).

5- تطور الأثalam البلعومية Pharyngeal Clefts

يidi الجنين، في الأسبوع 5 للحياة الجنينية، أربعة أثalam بلعومية، سيسهم واحد منها فقط في بنية الجنين النهائية. ينغمد الثلم البلعومي الأول ضمن الميزانشيم المبطن، فينشأ الصمام السمعي الخارجي External Auditory Meatus. تسهم البطانة البشرية لقاع الصمام، في تشكيل طبلة الأذن Eardrum (الشكل 18/A).

يؤدي الانقسام الفعال للنسج الميزانشيمي للقوس البلعومي الثاني إلى امتداده نحو الخلف، فيتراكب على الأقواس البلعومية الثالث والرابع، ليندمج أخيراً مع حافة التأمور Epicardial Ridge في الجزء السفلي من العنق، فتفقد الأثalam البلعومية الثاني والثالث والرابع الاتصال مع السطح الخارجي (الشكل 18/A).

بالتالي، تشكل الأثalam الثاني والثالث والرابع تحوياً مبطناً ببشرة الأدمة الخارجية، يدعى الجيب العنق Cervical Sinus، يزول تدريجياً خلال التطور الطبيعي للجنين (الشكل 18/B).



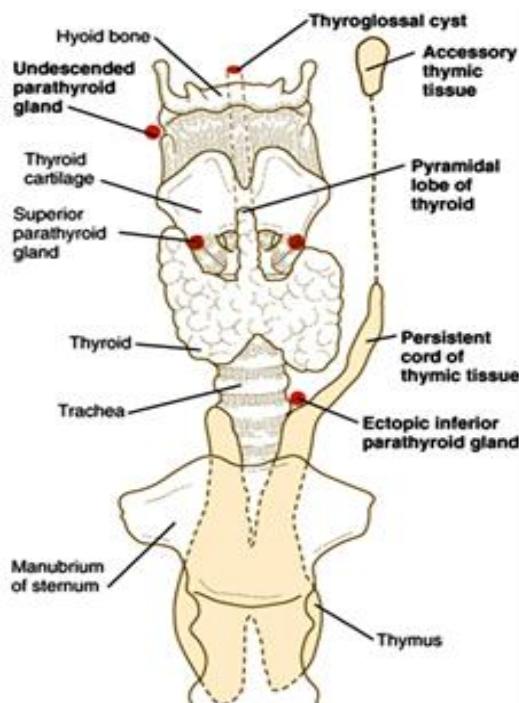
الشكل 18-5: تطور الأثalam البلعومية خلال الحياة الجنينية.

الاضطرابات التطورية الخلقية لمنطقة البلعوم

يمكن مصادفة العديد من هذه الاضطرابات، من أهمها:

1- التوضع اللانمطي لنسج الغدة الصعترية والدريقيات

ينجم عن استمرار وجود بقايا نسج الغدة الصعترية والدريقيات في العنق، عند أي منطقة في طريق هجرتها (الشكل 5-19). تُعد الدريقيات السفلية أكثر تغيراً مقارنة بالدريقيات العلوية من حيث التموضع، فيمكن أن تصادف عند منطقة افتراق الشريان السباتي العام أحياناً.

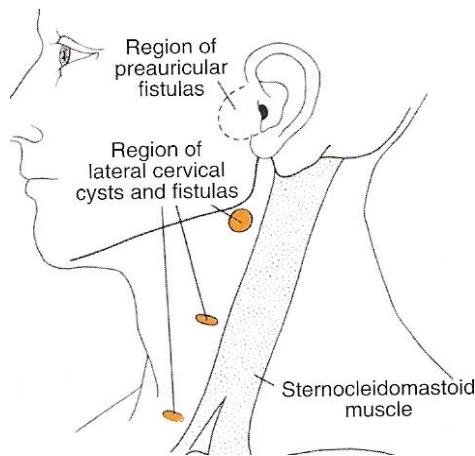


الشكل (5-19): التوضع غير الاعتيادي لنسج الغدة الصعترية ونظائر الدرق.

2- الكيس العنقى الجانبي

Lateral Cervical Cyst

يتَّألف هذا الكيس من بقايا الجيب العنقى، ويصادف عادة تحت زاوية الفك مباشرة، إلا أنه يمكن أن يصادف أيضاً في أي نقطة على طول الحدود الأمامية للعضلة القترائية (القصبية-الترقوية-الخشائية) (الشكل 5-20). لا يكون هذا الكيس مرئياً عند الولادة عادة، إلا أنه يصبح واضحاً عند توسيع حجمه خلال مرحلة الطفولة.



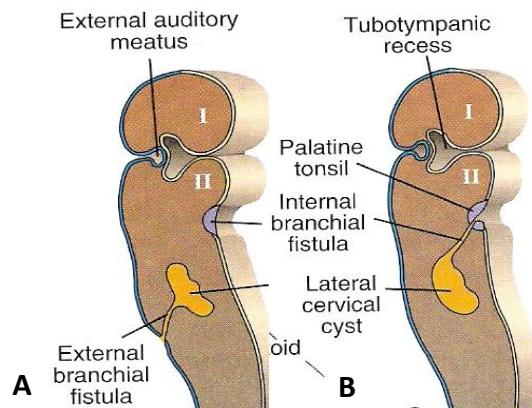
الشكل (20-5): التوضع المحتمل للكيس العنقى الجانبي

3- الناسور الغلصمي الخارجي External Branchial Fistula

يحدث نتيجة فشل نمو وتراكب القوس البلعومي الثاني، نحو الخلف فوق الثالث والرابع، تاركاً بقايا من الأثلام البلعومية الثاني والثالث والرابع على اتصال مع السطح الخارجي عبر قناة ضيقة (الشكل 21/A). يصادف مثل هذا الناسور في الناحية الجانبية للعنق أمام العضلة القترائية مباشرة، وتهمن عادة تصريفاً للكيس العنقى الجانبي.

4- الناسور الغلصمي الداخلي Internal Branchial Fistula

نادر الحدوث، ينشأ نتيجة اتصال الكيس العنقى الجانبي إلى ملعة البلعوم عبر قناة صغيرة، تفتح عادة في منطقة اللوزة الحنكية. تنتج مثل هذه النواسير عن تمزق الحاجز النسيجي الفاصل بين الثلم البلعومي الثاني والجيوب البلعومي الثاني خلال التنامي الجنيني (الشكل 21/B).



الشكل (21-5): الناسور الغلصمي الخارجي (A)، الناسور الغلصمي الداخلي (B).

6- تطور الغدة الدرقية Thyroid Gland Development

يمكن تبسيط مراحل تطور الغدة الدرقية وفق ما يلي:

- يبدأ نشوء الغدة الدرقية في الأسبوع 3 للحياة الجنينية، بتشحذ بشروي في قاعدة اللسان، بين الوتر الحديبي

والجامع عند الثقبة العوراء Foramen Cecum (الشكل 5-22/A).

- يهاجر برع الغدة الدرقية أمام القناة البلعومية، فيأخذ شكل حيب ثنائي الفص، حيث يبقى خلال هذه

المحرة متصلةً إلى اللسان عبر القناة اللسانية الدرقية Thyroglossal Duct، التي تختفي فيما بعد خلال

التنامي الجنيني الطبيعي (الشكل 5-22/B).

- تتابع الغدة الدرقية قيد التطور هجرتها لتتنزل أمام العظم اللامي وغضاريف الحنجرة Laryngeal Cartilages

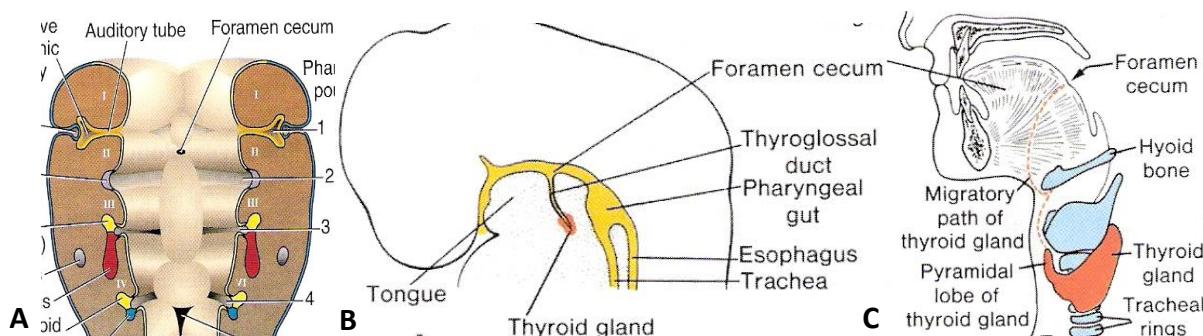
فتصل إلى موقعها النهائي أمام الرغامي Trachea في الأسبوع 7 للحياة الجنينية. تكتسب الغدة الدرقية

شكلًا نهائياً مؤلفاً من فصين جانبيين Lateral Lobes وبرزخاً Isthmus صغيراً يربط بينهما (الشكل 5-22/C).

- تبدأ الغدة الدرقية وظيفتها في الأسبوع 12، فتغدو أولى الجريبات الحاوية على غروان الدرقية Colloid مرئية،

حيث تفرزها الخلايا الجريبية Follicular Cells وتؤمن مصدر Tri-iodothyronine Thyroxin.

بالمقابل يُفرز Calcitonin من قبل الخلايا نظيرة الجريبية Parafollicular الناشئة عن الجسم الغلصمي الانتهائي.



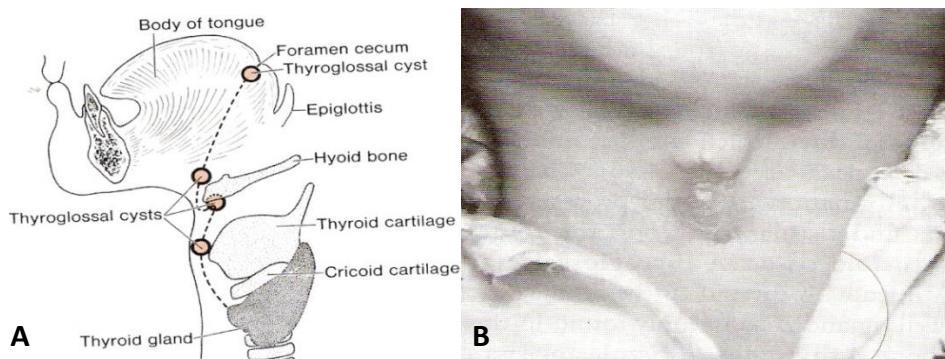
الشكل (5-22): مراحل تطور الغدة الدرقية.

العيوب التطورية الخلقية للغدة الدرقية

يمكن مصادفة حالات ناجمة عن التطور غير الطبيعي للغدة الدرقية، منها: الكيس الدرقي اللساني، ناسور الكيس الدرقي اللساني، نسيج الدرقية اللامطي.

الكيس الدرقي اللساني Thyroglossal Cyst

يتتألف من بقايا القناة الدرقية اللسانية، يمكن أن يصادف في أي نقطة على طريق هجرة الغدة الدرقية، إلا أنه يبقى قريباً أو عند الخط المتوسط للعنق. يمكن أن يصادف عند قاعدة اللسان أو قرب الغدة الدرقية، وتصل نسبة الحالات المصادفة قرب أو أسفل جسم العظم اللامي حتى 50% (الشكل 5-23/A).



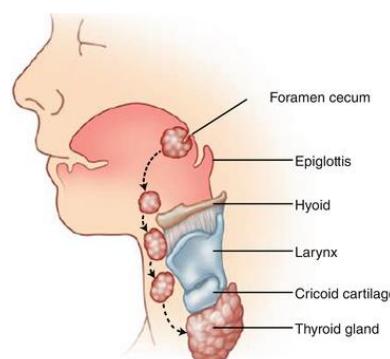
الشكل (5-23): (A): المواقع المحتملة لمصادفة الكيس الدرقي اللساني، (B): ناسور الكيس الدرقي اللساني.

ناسور الكيس الدرقي اللساني Thyroglossal Fistula

يتصل الكيس الدرقي اللساني أحياناً مع الوسط الخارجي عبر قناة، مشكلاً ناسور الكيس الدرقي اللساني. ينشأ مثل هذا الناسور عادة إثر تمزق الكيس، ويمكن أن يصادف عند الولادة (الشكل 5-23/B).

نسيج الدرقية اللانمطي (الضال) Aberrant Thyroid Tissue

يمكن أن يوجد في أي نقطة على طريق هجرة ونزول الغدة الدرقية قيد التطور، يصادف عادة عند قاعدة اللسان، خلف الثقبة العمياء مباشرة، ويمكن أن يصاب بنفس أمراض الغدة الدرقية (الشكل 5-24).



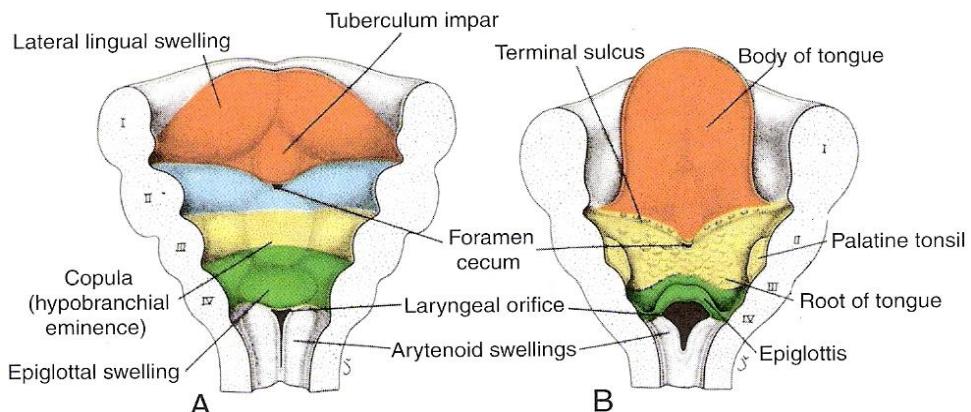
الشكل (5-24): المواقع المحتملة لمصادفة نسيج الدرقية اللانمطي.

7- تطور اللسان Tongue Development

يبدأ اللسان بالظهور بعمر 4 أسابيع من الحياة الجنينية، حيث تنشأ عدة براعم من الأقواس البلعومية لتسهم في تشكيل جسم وجذر اللسان وفق ما يلي (الشكل 5-25/A):

- انتفاخين لسانيين جانبيين Lateral Lingual Swellings: ينشأان من اللحمة المتوسطة للقوس البلعومي الأول
- انتفاخ متوسط أول يدعى الوتر الحديبي Tuberculum Impar: ينشأ من اللحمة المتوسطة للقوس البلعومي الأول
- انتفاخ متوسط ثان يدعى الجامع Copula أو البروز تحت الغلصمي Hypobranchial Eminence: ينشأ من اللحمة المتوسطة للقوس البلعومي الثاني والثالث وجزء من الرابع.
- انتفاخ متوسط ثالث: ينشأ من الجزء الخلفي للقوس البلعومي الرابع، ويتحدّر عنه لسان المزمار Epiglottis، حيث تقع خلف هذا الانتفاخ فتحة الحنجرة Laryngeal Orifice، التي يحدّها من الجانبين الانتفاخات الطرجهالية Arytenoid Swellings.

يزداد حجم الانتفاخات اللسانية الجنينية، فتنمو فوق الوتر الحديبي وتلتّحّم لتشكل الثلثين الأماميين للسان أو ما يدعى جسم اللسان، بينما يتحدّر معظم جذر اللسان من القوس البلعومي الثالث (الشكل 5-25/B).



الشكل (5-25): منشأ ومراحل تطور اللسان خلال الحياة الجنينية.

تعصّيب اللسان

يمكن تقسيم تعصّيب اللسان إلى حسي عام، وحسي خاص بالتلذّق، وحركي خاص بعضلات اللسان، وذلك وفق ما يلي:

1- التفصيب الحسي العام

- تنشأ خاطية جسم اللسان (الثنين الأماميين) من القوس البلعومي الأول، لذلك يأتي تفصيبها الحسي من العصب مثلث التوائم، الفرع الفكي السفلي (الشكل A/26-5).

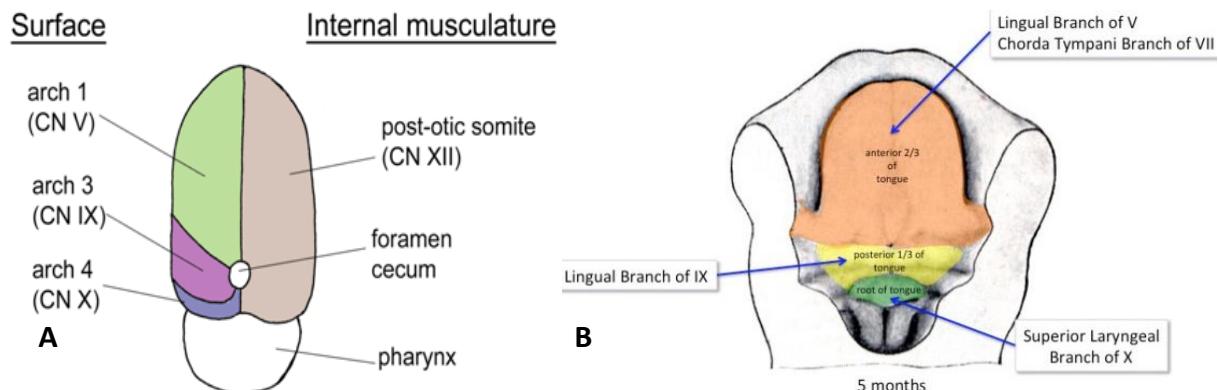
- ينشأ جذر اللسان (الثالث الخلفي)، الذي ينفصل عن جسم اللسان بوساطة الميزابة الانتهائية Terminal Sulcus التي تأخذ شكل حرف V، من القوس البلعومي الثاني والثالث وجزء من الرابع، بيد أن تفصيبه الحسي يأتي من العصب البلعومي اللساني Glossopharyngeal فقط، ما ينم عن "السيطرة التطورية" لميزانشيم القوس البلعومي الثالث (الشكل A/26-5).

- ينشأ الجزء الأكبرخلفية من اللسان + لسان المزمار من القوس البلعومي الرابع، لذلك يأتي التفصيب الحسي من العصب المبهم، الفرع الحنجري العلوي Superior Laryngeal (الشكل A/26-5).

2- التفصيب الحسي الخاص بالتلذوق Taste

- الثنين الأماميين: يأتي من فرع حبل الطبل Chorda Tympani للعصب الوجهى Facial Nerve وهو عصب القوس البلعومي الثاني (الشكل B/26-5).

- الثالث الخلفي: يأتي من العصب البلعومي اللساني، وهو عصب القوس البلعومي الثالث (الشكل B/26-5).



الشكل (A-26): التفصيب الحسي العام والحركي لعضلات اللسان، (B): التفصيب الحسي الخاص بالتلذوق.

3- التعصّب الحركي لعضلات اللسان

تحدر غالبية عضلات اللسان من الخلايا المولدة للعضلات Myoblasts الناشئة عن الجسيمات القذالية Occipital Somites، لذلك تتعصب عضلات اللسان من قبل العصب تحت اللسان Hypoglossal Nerve وهو العصب القحفى الثانى عشر (XII) (الشكل 26/A).

العيوب التطورية الخلقية للسان

يمكن مصادفة العديد من الاضطرابات التطورية للسان، يمكن أن ترافق بعض المتلازمات، مثل متلازمة داون، أو تكون حالات منعزلة. سوف نستعرض أهم الاضطرابات التطورية للسان التي يمكن مصادفتها بشكل موجز.

اللسان المربوط (Tongue-Tie) Ankyloglossia

تحدث استحالة خلوية واسعة لنطاق ارتباط اللسان بأرض الفم، في حالة تطور اللسان الطبيعية، ليقى اللحام Frenulum، النسيج الوحيد الذي يربط قاعدة اللسان إلى أرض الفم. يتصف اللسان المربوط بأنه اضطراب تطوري خلقي، يؤثر في حركة ذروة اللسان بشكل متفاوت تبعاً لشدة الاضطراب، فيتراوح من درجة خفيفة ناجمة عن لحام رقيق من الغشاء المخاطي، إلى درجة شديدة يعزى إلى لحام لسان قصير كثيف يربط قاعدة اللسان بشكل كامل إلى أرض الفم (الشكل 27-5). يؤثر هذا الاضطراب في تناول الطعام وخاصة الإرضاع، إمكانية التكلم، إضافة إلى عدم تمكن اللسان من الوصول إلى الحنك الأمامي، الأمر الذي يتسبب في نشوء:

- البلع الطفلي وتأسیس سوء إطباق مرتبط بالعضة المفتوحة.
- التنفس الفموي، الذي يتسبب بجفاف الفم وتضخم اللوزات، وزيادة نسبة النحور وإلتبانات الفم والأذن.
- حنك ضيق وتراسب أسنان الفك العلوي.



الشكل (27-5): ملامح حالة اللسان المربوط.

اللسان العرطل Macroglossia

حالة نادرة، تتصف بلسان ذي حجم كبير بدرجات متفاوتة الشدة، يؤثر سلباً من الناحية الجمالية والوظيفية. يمكن أن يعاني المصاب، تبعاً لدرجة تضخم اللسان، من الأعراض التالية (الشكل 28-5):

- صعوبة أو ضيق التنفس.
- صعوبة في البلع وتناول الطعام.
- اضطراب الكلام.
- التنفس الفموي وسيان اللعاب.
- تعرج حواف اللسان بسبب انضغاط جوانبه على سطوح الأسنان.
- تقدم الفك السفلي وسوء الإطباق والعضة المفتوحة والمسافات بين الأسنان.
- تدلي اللسان والتهاب صوار الفم، وتقرحات والتهابات وإنتانات اللسان.



الشكل (28-5): مظهر اللسان العرطل.

يمكن للأسباب أن تكون تطورية خلقية أو مكتسبة، فيبينما لا ترتبط الحالات المنعزلة بسبب محدد، ترتبط معظم حالات اللسان العرطل بسوء تطور وعائي كما في حالة الورم الوعائي Hemangioma أو الورم الوعائي اللمفاوي Lymphangioma أو بالداء النشواني Amyloidosis ، الناجم عن تراكم البروتينات غير القابلة للانحلال ضمن نسج اللسان، فيمنع وظيفته الطبيعية ويأخذ مظهراً غدياً. يمكن أن يرتبط اللسان العرطل بقصور وظيفة الدرق أو السكري الولادي العابر، كما يمكن أن يرتبط بعض المتلازمات مثل متلازمة Down ومتلازمة Beckwith-Wiedemann التي تعد اضطراباً خلقياً نادراً تتضمن عدة أعراض من أهمها: تضخم الأحشاء، العمقة Gigantism

اللسان الصغير Hypoglossia - غياب اللسان Aglossia

اضطراب تطوري، يتظاهر بفقدان جزئي أو كامل للسان، يرتبط عادة بمتلازمات اضطراب تطور المركب القحفى الوجهى والأطراف. يمكن أن يعود السبب إلى اضطراب وعائى تطوري مرتبط بارتفاع الحرارة خلال الأسبوع 4 من الحياة الجنينية.

اللسان المتشقق Fissured Tongue

يعرف أيضاً باللسان الصفي Scrotal Tongue، حيث يتصرف سطح اللسان بشقوق أو ثلثام عديدة (الشكل 5-29). اضطراب تطوري شائع المصادفة بشكل حالات منعزلة أو مرفق لبعض المتلازمات مثل متلازمة Down أو متلازمة Melkersson-Rosenthal، التي تتصرف باضطرابات عصبية وجهية وتؤديم الوجه والشفاه واللسان الصفي. لا يكون اللسان مؤلماً، ولكن يمكن أن يتطلب تفريش لطيف لسطحه لمنع انخشار بقايا الطعام وتخمرها ضمن الأثلام.



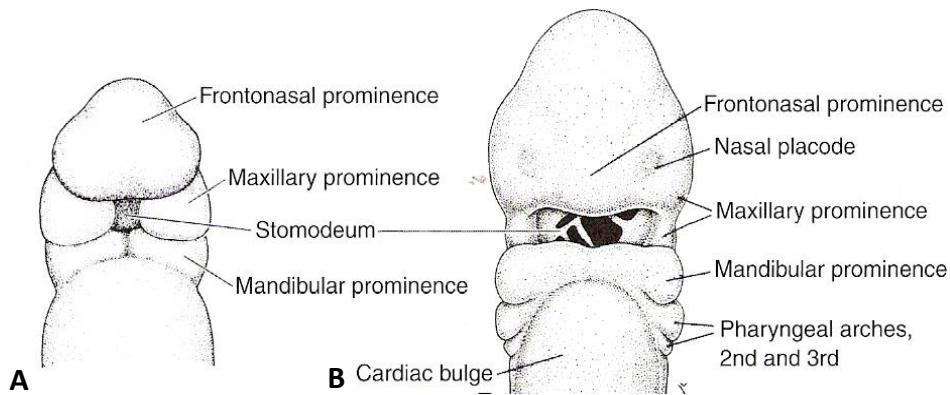
الشكل (5-29): مظهر اللسان المتشقق.

8- تطور الوجه Face Development

يكتسب الوجه ملامحه بشكل تدريجى، حيث يظهر مركز الوجه، في نهاية الأسبوع 4 من الحياة الجنينية، مؤلفاً من الفم البدئي Stomodeum، محاطاً بالبراعم الوجهية Facial Prominences كما يلي (الشكل 5-30/A):

- البرعم الجبهي الأنفي Frontonasal Prominence: يشكل الحدود العلوية للفم البدئي، ينشأ عن تكاثر الميزانشيم البطني لحويصلات الدماغ Brain Vesicles.
- البرعمان الفكين العلويان Maxillary Prominences: يتوضعان إلى جانبي الفم البدئي.
- البرعمان الفكين السفليان Mandibular Prominences: يتوضعان أسفل الفم البدئي.

ت تكون هذه البراعم الوجهية الخمسة بشكل رئيس من ميزانشيم الزوج الأول للأقواس البلعومية "مستعمرًا" من قبل خلايا العرف العصبي القحفية المهاجرة. تتبع هذه البراعم تطورها، فتضهر اللويحات الأنفية، وتمييز البراعم الأنفية المتوسطة والجانبية، للإسهام في تشكيل مكونات الوجه.



الشكل (5-30): تطور البراعم الوجهية خلال الحياة الجنينية.

تجدر الإشارة إلى أن التحام البراعم الوجهية يستلزم تعرض الطبقة البشروية المغطية لهذه البراعم للتموت الخلوي المبرمج Apoptosis، الأمر الذي يسمح باندماج ميزانشيم هذه البراعم وحصول التطور الطبيعي للوجه. تتنوع وتتعدد العوامل السببية التي تعيق حصول هذا الالتحام، فتشمل العيوب الخلقية التطورية الوجهية، بدرجات متفاوتة، وسيتم تسلیط الضوء عليها لاحقًا. يبيّن الجدول (1-5) المنشأ التطوري لأجزاء الوجه المختلفة.

الجدول (1-5): المنشأ التطوري لأجزاء الوجه المختلفة

البني المتعددة	مفرد أو مزدوج	البرعم المنشأ
الجبهة، جسر الأنف، البراعم الأنفية المتوسطة والجانبية	مفرد	الجبهي الأنفي
نثرة الشفة العلوية، عرف الأنف، ذروة الأنف	مزدوج	الأنفي المتوسط
أجنحة الأنف	مزدوج	الأنفي الجانبي
الخدود، القسم الجانبي من الشفة العلوية	مزدوج	الفكي العلوي
الشفة السفلية	مزدوج	الفكي السفلي

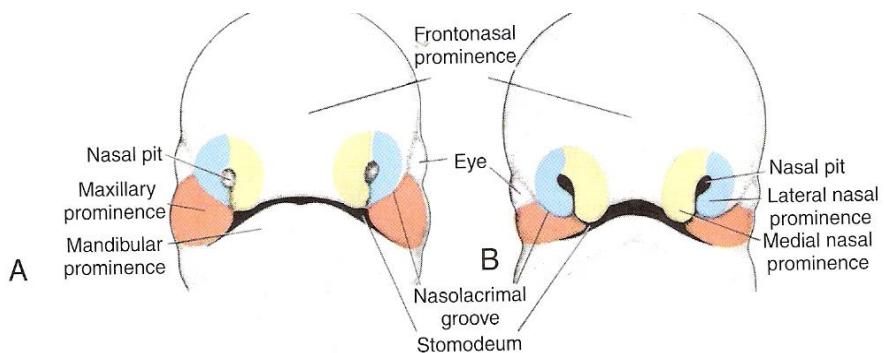
1-8- تطور الأنف Nose Development

تظهر تكتفات موضعية بشروية سطحية للأدمة الخارجية، تتوضع على جانبي البروز الجبهي الأنفي، تنشأ عن تحريض الجزء البطني للدماغ الأمامي Forebrain، تدعى اللويحات الأنفية Nasal Placodes (الشكل 5-30/B).

تنعمد هذه اللويحات في الأسبوع 5 من الحياة الجنينية، فتشكل الوهاد الأنفية Nasal Pits، بالتزامن مع نشوء حفاف نسيجي يحيط بكل وهذه، فتشكل البراعم الأنفية Nasal Prominences الجانبية والمتوسطة (الشكل 5-31):

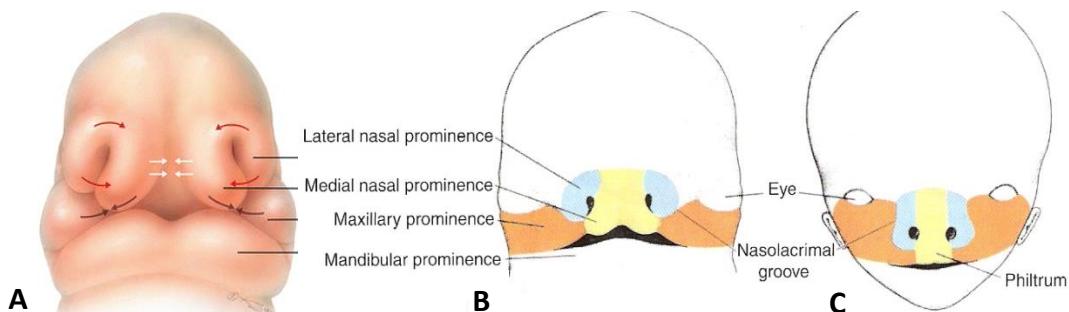
- البراعم الأنفية الجانبية Lateral: تقع على الحافة الخارجية للوهاد.

- البراعم الأنفية المتوسطة Medial: تقع على الحافة الداخلية للوهاد.



(الشكل 5-31): المراحل المبكرة لتشكل الأنف خلال الحياة الجنينية.

تستمر البراعم الفكية العلوية بالنمو حجماً، خلال الأسبوع 7-6، ضاغطة على البراعم الأنفية من الجانبين باتجاه الخط المتوسط (الشكل 5-32/A)، فيلتحم البراعم الأنفي المتوسط مع نظيره عند الخط المتوسط، ومع البراعم الأنفي الجانبي الم specular له، بالتزامن مع اختفاء الثلم الفاصل بين البراعم الفكية العلوية والبراعم الأنفية المتوسطة إثر التحامهما معاً بشكل متاظر في كلا الجانبين (الشكل 5-32/B-C).

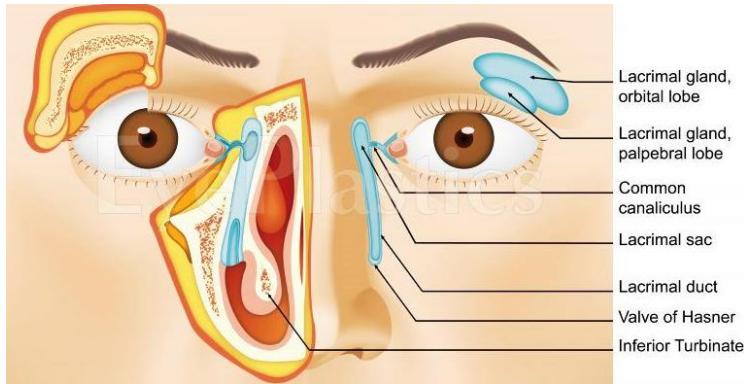


(الشكل 5-32): المراحل المتقدمة لتشكل الأنف خلال الحياة الجنينية.

تطور مجاري الدم

تنفصل البراعم الفكية العلوية عن البراعم الأنفية الجانبيّة بوساطة الميزاب الأنفي الدمعي Naso-Lacrimal Groove، المؤلف من حبل حليوي بشريوي، الذي يبدأ بالانغماد عمّقاً لينفصل عن السطح الخارجي، فتتشكل القناة الأنفية الدمعية Nasolacrimal Duct. تتسع النهاية العلوية لمذه القناة، فتشكل كيس الدمع Lacrimal Sac، إذ يتزامن اكتمال تشكيل القناة الأنفية الدمعية، من الزاوية الأنفية للعين إلى القسم السفلي للحفرة الأنفية، مع زيادة حجم البراعم الفكية العلوية وانتهاء التحامها مع البراعم الأنفية الجانبيّة بشكل متاخر في كلا الجانبين (الشكل 33-5). بالنتيجة، ينشأ الأنف انطلاقاً من خمسة براعم:

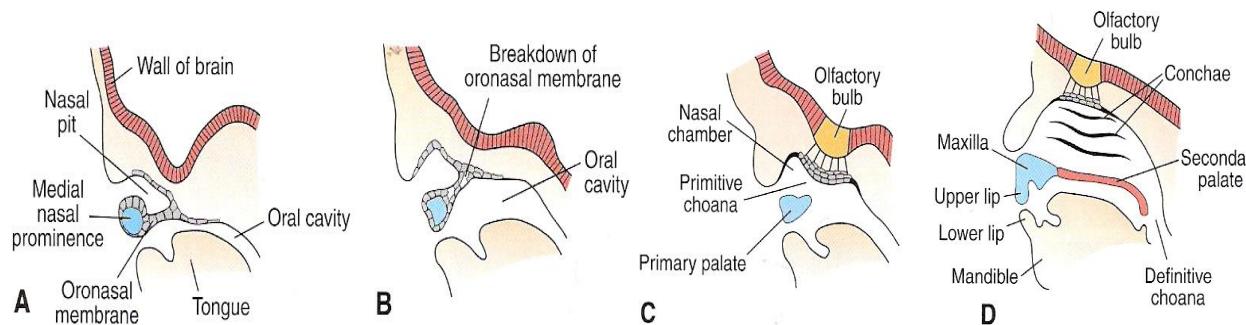
- البراعم الجبهي: يشكل الجسر Bridge.
- البراعم الأنفية المتوسطة الملتحمة: تشكل العرف Crest والذروة Tip.
- البراعم الأنفية الجانبيّة: تشكل الأجنحة Sides.



الشكل (33-5): السمات العامة لمجرى الدم

تطور التجاويف الأنفية Nasal Cavities

تظهر الوهاد الأنفيّ بوضوح في الأسبوع 6 من الحياة الجنينية، بفضل نمو البراعم الأنفية، بالتزامن مع انغماد هذه الوهاد ضمن الميزانشيم المبطن. تنفصل الحفرة الأنفية البدئية عن الحفرة الفموية في المراحل المبكرة، بواسطة الغشاء القموي الأنفي، الذي لا يلبث أن يتمزق في الأسبوع 7، الأمر الذي يسمح باتصال الحفرة الأنفية البدئية مع الحفرة الفموية عبر المنخرتين البدئيين Primitive Choanae، اللذين يتوضعان على جانبي المخط المتوسط وخلف الحنك الأولى مباشرة (الشكل C-34/A).



الشكل (5-34): مراحل تطور التجاويف الأنفية

يحصل انفصال الحفرة الأنفية النهائية عن الحفرة الفموية النهائية في الأسبوع 9، عند اكتمال تشكيل الحنك الأولي والثانوي، عندها يغدو توضع المنخرتين الانتهائيتين خلفياً، عند اتصال الحفرة الأنفية بالبلعوم Pharynx (الشكل 5-34/D).

تطور الجيوب الهوائية الأنفية الجانبية Paranasal Air Sinuses

تتطور الجيوب الهوائية الأنفية الجانبية انطلاقاً من رتج هوائي Pneumatic Diverticula من الحفرة الأنفية يؤدي إلى نشوء حويصلات هوائية تفید في تفريغ عظام الرأس والوجه خلال تطورها حيث تمتد إلى العظام التالية (الشكل 5-35).

- الجبهي Frontal

- الفكي العلوي Maxilla

- الغريالي Ethmoid

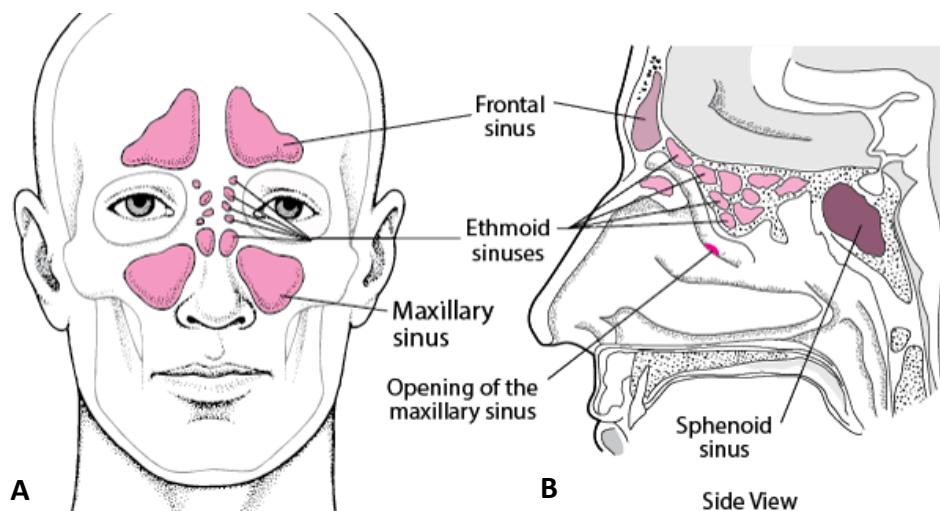
- الوردي Sphenoid

تبدأ هذه الجيوب بالتشكل خلال الحياة الجنينية وتصل إلى حجمها القصوى خلال البلوغ Puberty، وتساهم في:

- تخفيف وزن المركب الوجهي - القحف.

- إعطاء الشكل النهائي للوجه المناسب مع أبعاد القحف.

- تأمين النبرة الخاصة بصوت الفرد.



الشكل (5-35): الجيوب الهوائية الأنفية الجانبية، (A): منظر جبهي، (B): منظر جانبي.

Lips development

الشفة العلوية Upper Lip

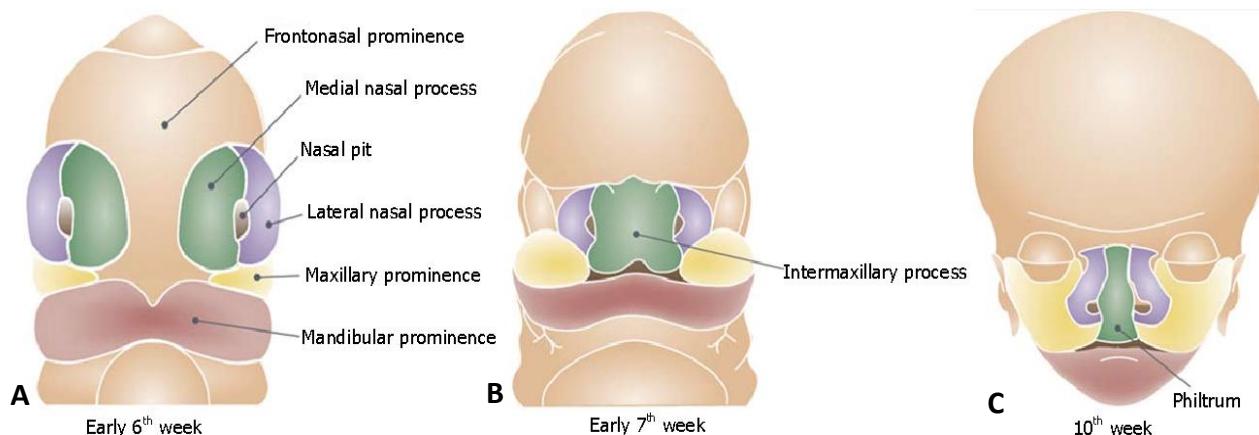
لا تسهم البراعم الأنفية الجانبية في تشكيل الشفة العلوية، بل تنشأ انتلاقاً من (الشكل 5-36):

- البراعم الفكية العلوية

- البراعم الأنفية المتوسطة - القطاع الفكي العلوي البياني: حيث يعطي نثر الشفة العلوية.

الشفة السفلية Lower Lip

تنشأ انتلاقاً من البراعم الفكية السفلية، التي تلتجم عند الخط المتوسط (الشكل 5-36).



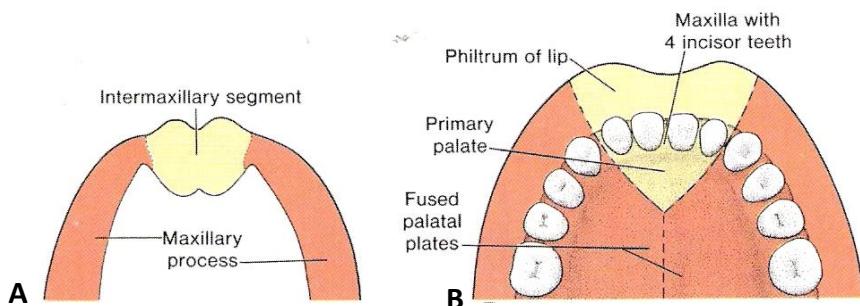
الشكل (5-36): المنشأ التطوري للشفاه العلوية والسفلية.

تطور القطاع الفكي العلوي البياني Intermaxillary Segment Development

تلتحم البروزات الأنفية المتوسطة المتناظرة عند الخط المتوسط، نتيجة نمو البراعم الفكية العلوية باتجاه الخط المتوسط، من السطح عميقاً نحو الداخل، فتشكل القطاع الفكي العلوي البياني، الذي يتحدر منه (الشكل 5-37):

- جزء شفوي Labial: يشكل نترة الشفة العلوية . Philtrum
- جزء فكي علوي: يوافق منطقة القواطع الأمامية الأربع.
- جزء حنكي Palatal: يشكل الحنك الأولي المثلثي .Triangular Primary Palate

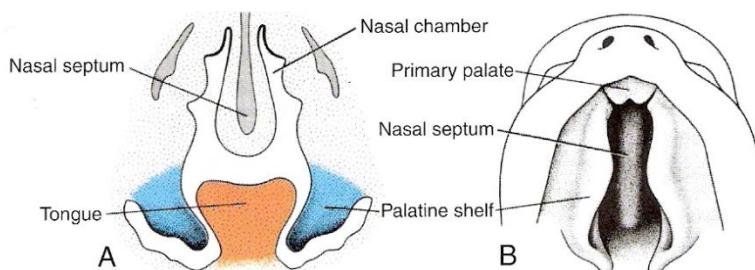
يتمادي القطاع الفكي العلوي البياني، من الناحية القحفية، مع الجزء الأمامي للحاجز الأنفي Nasal Septum الذي ينشأ من البروز الجبهي Frontal Prominence (الشكل 5-38/A).



الشكل (5-37): البنى المتحدرة من تطور القطاع الفكي العلوي البياني.

9- تطور الحنك الثانوي Secondary Palate

رغم أن الحنك الأولي يتحدر من القطاع الفكي العلوي البياني، إلا أن الجزء الرئيس من الحنك الانتهائي يتشكل من اثنين من البراعم شبيهة بالرف Shelf-Like، ناشئة من السطوح الأنفية للبراعم الفكية العلوية. تظهر الرفوف الحنكية في الأسبوع 6 من الحياة الجنينية بتوضُّع مائل نحو الأسفل من كلا جانبي اللسان (الشكل 5-38)



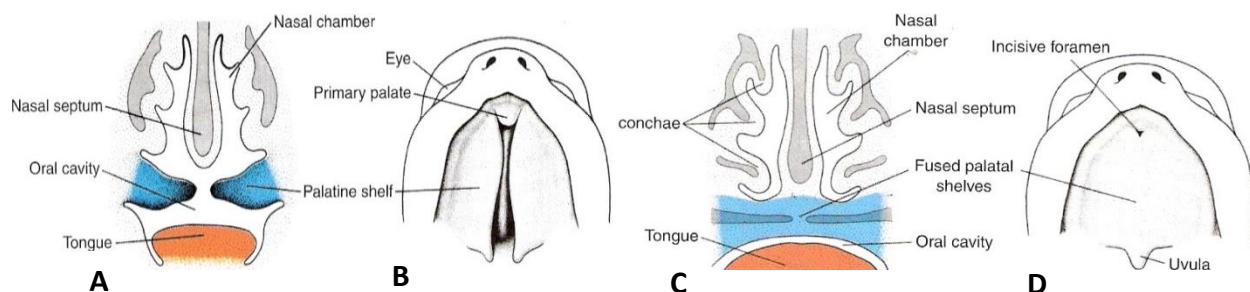
الشكل (5-38): المراحل المبكرة لتشكل الحنك الثانوي، (A): منظر جبهي، (B): منظر من الناحية الحنكية

تصعد الرفوف الحنكية، في الأسبوع 7، لتصل إلى وضعية أفقية فوق اللسان، حيث (الشكل 39-5):

- تتحد في المنطقة الأمامية مع الحنك الأولي المثلثي، قيد التشكيل.

- تتحد بعد منطقة الحنك الأولي، على طول الخط المتوسط، مشكلة الحنك الثانوي.

تمثل الثقبة القاطعة Incisive Foramen نقطة علام الخط المتوسط، الفاصلة بين الحنك الأولي والثانوي. ينمو الحاجز الأنفي، بالتزامن مع اتحاد الرفوف الحنكية نحو الأسفل ليتصل مع السطح القحفي للحنك المتشكل تواً (الشكل 39-5).



الشكل (39-5): (A, C): مراحل التحام الرفوف الحنكية لتشكيل الحنك الثانوي، (B, D): منظر من الناحية الحنكية للمراحل الموافقة.

العيوب التطورية الخلقية الوجهية الفكية الفموية

يمكن مصادفة العديد من العيوب التطورية الخلقية الوجهية الفكية الفموية، سوف نستعرض أهمها.

الشقوق الوجهية Facial Clefts

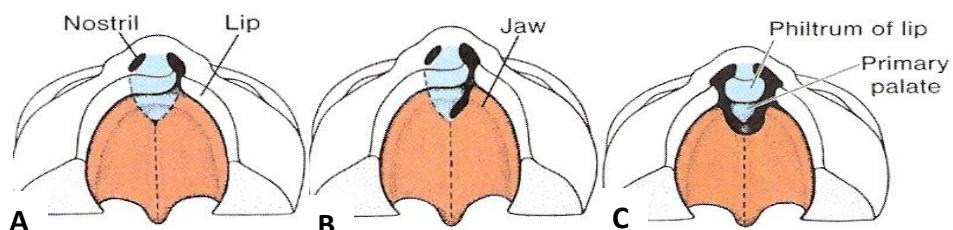
1- شق الشفة وقبة الحنك

تعد من العيوب شائعة المصادفة، التي تؤدي إلى مظهر وجهي غير طبيعي ولفظ غير سليم. تتصف أغلب حالات شق الشفة والحنك بأنها متعددة العوامل، حيث تبلغ نسبة الحدوث 1/1000 من عدد الولادات، وبنسبة أعلى لدى الذكور مقارنة بالإإناث. تزداد نسبة الحدوث عموماً مع تقدم عمر الأم، ويختلف ذلك باختلاف العرق. تمثل الثقبة القاطعة نقطة العلام الفاصلة بين نوعين من الشقوق: الأمامية والخلفية.

الشقوق الأمامية

تنتج هذه التشوّهات عن عدم التحام حزئي أو كامل، للبراعم الفكية العلوية مع البراعم الأنفية المتوسطة، في جهة واحدة أو جهتين. تتفاوت هذه الشقوق في شدتها تبعاً لشدة اضطراب الاتّمام، كما يلي:

- شق الشفة الجانبي: عيب سطحي، مرئي بشكل طفيف، يقتصر على صياغ الشفة فقط (الشكل 5-40/A).
- شق الفك العلوي: يمتد اضطراب الالتحام عمقاً، ليصل إلى قاعدة الأنف (الشكل 5-40/B).
- الشق بين الحنك الأولي والثانوي: يتضمن اضطراب الالتحام بأنه شديد، حيث يمتد الشق عمقاً ليشطر الفك العلوي بين الرياعية والناب، ويمتد عادة حتى الثقبة القاطعة (الشكل 5-40/C).



الشكل (5-40): تفاوت درجات الشقوق الوجهية الأمامية: (A): شق الشفة أحادي الجانب الممتد إلى الأنف، (B): شق أحادي الجانب يمتد من الشفة عمقاً ليشمل الفك حتى الثقبة القاطعة، (C): شق ثانوي الجانب يشمل الشفة والفك.

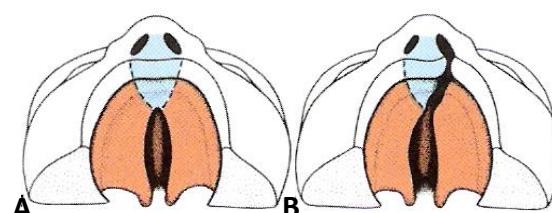
الشقوق الخلفية

تفاوت في الشدة من شق اللهاة فقط Cleft Uvula إلى شق الحنك الثاني كاملاً (الشكل A 5-41). تنجم هذه الشقوق عن عدم التحام الرفوف الحنكية، الذي يمكن أن يعزى لواحد أو أكثر من العوامل السببية التالية:

- صغر حجم الرفوف الحنكية.
- فشل ارتفاع الرفوف الحنكية.
- تثبط عملية التحام الرفوف لأسباب موضعية.
- فشل اللسان في الهبوط من بين الرفوف، بسبب صغر حجم الفك السفلي.

الشقوق الأمامية-الخلفية المشتركة

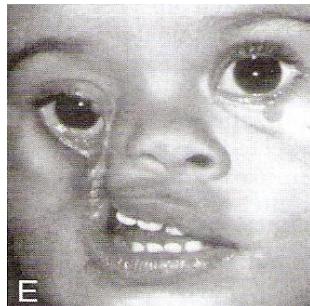
نقط مركب وشديد لاضطراب الالتحام، ينتج عن تشارك الشقوق الأمامية والخلفية (الشكل B 5-41).



الشكل (5-41): (A): شق الحنك الخلفي، (B): شق الحنك المشترك.

2- الشقوق الوجهية المائلة Oblique Facial Clefts

تنجم عن فشل التحام البرعم الفكي العلوي مع البرعم الأنفي الجانبي الموفق، حيث تظهر الفناة الأنفية الدمعية غالباً مفتوحة على السطح الخارجي (الشكل 5-42).



الشكل (5-42): الشق الوجهي المائل.

3- شق الشفة المتوسط Median Cleft Lip

اضطراب نادر الحدوث، ينبع عن الالتحام غير الكامل للبرعم الأنفي المتوسطة عند الخط المتوسط (الشكل 5-43)، يمكن أن يترافق بمنفذ عميق يفصل بين الجهة اليمنى واليسرى للأنف. يمكن أن يعاني المريض من تخلف عقلي وتشوهات دماغية تصيب البنى الواقعة على الخط المتوسط بدرجات مختلفة، منها اضطراب التحام البطينات الجانبيتين. تحرض هذه التشوهات مبكراً منذ بدء تكون الأنابيب العصبية في اليوم 19-21 من الحياة الجنينية، بالتزامن مع نشوء الخط المتوسط للدماغ الأمامي.



الشكل (5-43): شق الشفة المتوسط

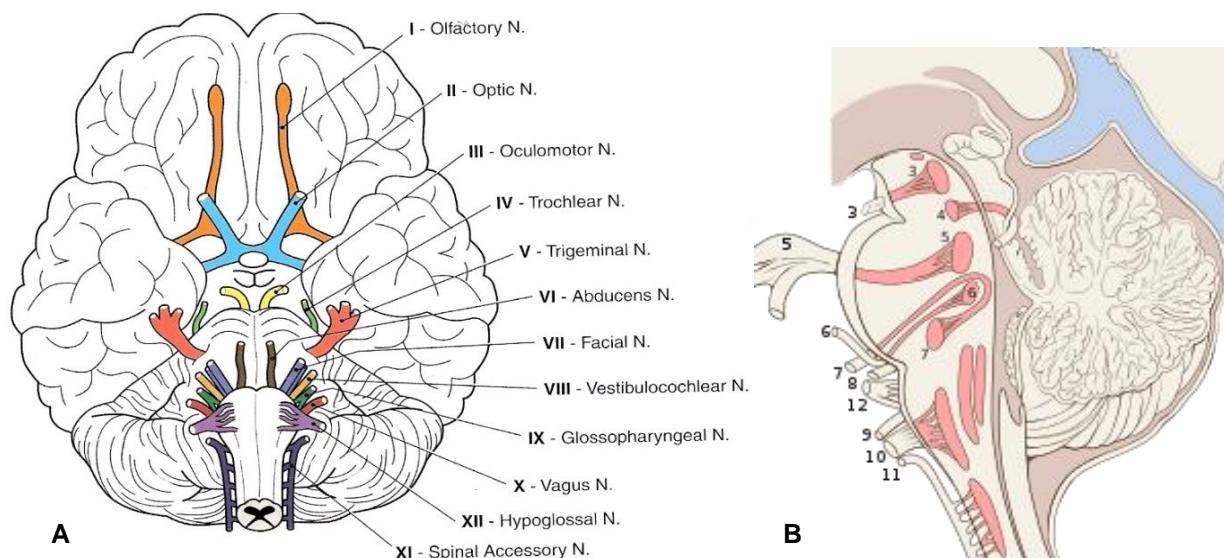
يمكن أن تنجم بعض التشوهات القحفية الوجهية عن اضطراب تطور خلايا العرف العصبي القحفية Neurocristopathies، حيث تصادف مثل هذه التشوهات في سياق عدد من الملازمات، وقد تم تسليط الضوء على أهمها في الفصل الرابع.

10- تطور أعصاب وأوعية وعضلات الرأس

10-1- تطور الأعصاب القحفية Cranial Nerves Development

يبلغ عدد الأعصاب القحفية 12 زوجاً، مرقمة تبعاً لترتيب منشئها التطوري بالاتجاه الأمامي الخلفي للدماغ، حيث تنشأ من جذع الدماغ Brainstem باستثناء الزوجين الأول والثاني اللذين ينشأان من الدماغ (الشكل 44-5)، وهي:

- I: العصب الشمي Olfactory N.
- II: العصب البصري Optic N.
- III: العصب محرك المقلة Oculomotor N.
- IV: العصب البكري Trochlear N.
- V: العصب مثلث التوائم Trigeminal N.
- VI: العصب المبعد Abducens N.
- VII: العصب الوجهي Facial N.
- VIII: العصب الدهليزي التواعي Vestibulocochlear N.
- IX: العصب البلعومي اللساني Glossopharyngeal N.
- X: العصب الميهم Vagus N.
- XI: العصب الملحق Accessory N.
- XII: العصب تحت اللسان Hypoglossal N.



الشكل 44-5: أزواج الأعصاب القحفية الاثني عشر، (A): منظر سفلي للدماغ، (B): منظر جانبي يظهر نوى ومسارات الأعصاب القحفية.

تنشأ الأعصاب القحفية خلال التنامي الجنيني من خلايا العرف العصبي القحفية ولوبيات الأدمة الخارجية. تُشتق تسمية كل عصب قحفي تبعاً لبنيته أو وظيفته، وهي تتبع مسارات محددة ضمن الجمجمة وخارجها. تؤمن الأعصاب القحفية التunicibis المحرك والحسي للبني والتراكيب في منطقة الرأس والعنق. يشمل التunicibis الحسي:

- الإحساس العام: مثل حس الحرارة وحس اللمس.
- الحواس المتخصصة: مثل التذوق، الرؤية، الشم، التوازن والسمع.

يؤمن العصب المبهم التunicibis الحسي والمستقل - نظير الودي Autonomic - Parasympathetic لمكونات العنق وأغلب أعضاء الصدر والبطن، بينما يأتي التunicibis نظير الودي للغدة النكفية من قبل العصب البلعومي اللساني.

يمتاز كل عصب قحفي، باستثناء الأول والثاني، بنواة Nucleus تتضمن أول مشبك للمحاور الأسطوانية للعصبونات المكونة لهذا العصب، وتصادف كل النوى في جذع الدماغ. يمكن للعصب أن يقوم بأكثر من وظيفة، لذا يمكن مصادفة أكثر من نواة، كما هو حال العصب الخامس الذي يقوم بوظيفة حسية ومحركة فيمتاز بأربع نوى على الأقل.

تنشأ من الأعصاب القحفية عقد Ganglia، وهي تجتمع لأجسام العصبونات، توجد خارج الدماغ وتقسام إلى:

- عقد حسية Sensory: مماثلة لعقد الجذر الظاهري (Dorsal Root Ganglia - DRG) للأعصاب الشوكية

Spinal Nerves. تصادف في الأعصاب ذات الوظيفة الحسية مثل الخامس، والسابع، والتاسع:

عقد العصب الخامس.

العقدة الركبية Geniculate Ganglion للعصب السابع.

العقد العلوية والسفلى للعصب التاسع.

- عقد نظيرة ودية Parasympathetic: تتضمن

العقدة المهدية Ciliary Ganglion للعصب الثالث.

العقدة الجناحية Pterygopalatine Ganglion للفرع الفكي العلوي للعصب الخامس.

العقدة تحت الفك السفلي Submandibular Ganglion للفرع اللساني، للعصب السابع.

العقدة السمعية Otic ganglion للعصب التاسع.

تعمل هذه الأعصاب لإنجاز مهام متخصصة بدرجة عالية من التنسيق، على سبيل المثال:

- يتم تأمين حركة العينين المترادفة في كل الاتجاهات من خلال التنسيق بين أزواج الأعصاب القحفية الثالث والرابع وال السادس، التي تؤمن العصب الحركي للعضلات المحركة للعين.
- يتضافر العصب الخامس مع العصب السابع في تأمين التوصيب الحسي لجلد الوجه، والحركي لعضلات التعبير الوجه على الترتيب.

يمكن أن تسبب أذية الأعصاب القحفية، بغض النظر عن طبيعة الأذية، بأعراض مرضية، على سبيل المثال:

- تسبب أذية العصب الوجهي بارتخاء عضلات التعبير الوجه في الجهة المصابة، كما يظهر في الجهة اليمنى للشخص في الشكل (5-45/A).
- تسبب أذية العصب المبهم بفقدان التوصيب نظير الودي للعديد من الأعضاء، فتتسبب على سبيل المثال بارتفاع معدل ضخ القلب والضغط الدموي، بينما تسبب أذية العصب الحنجري الراجع بصعوبة البلع.
- تسبب أذية العصب تحت اللسان في عدم القدرة على إخراج اللسان خارج الفم بشكل مستقيم (الشكل 5-45/B)، إضافة إلى ضمور عضلات اللسان في الجهة المصابة.



الشكل (5-45): (A): مظهر أذية العصب الوجهي للجهة اليمنى، (B): مظهر أذية العصب تحت اللسان للجهة اليسرى.

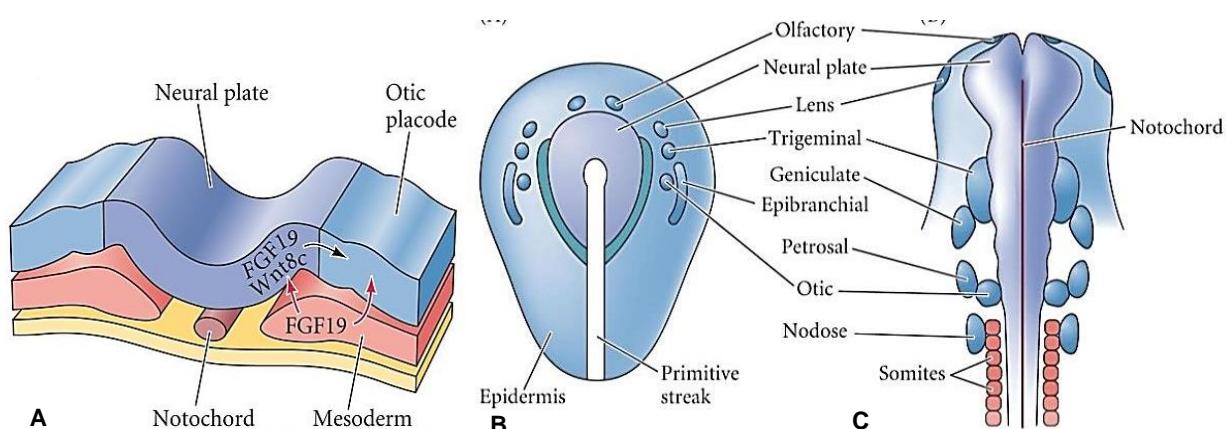
اللوبيات القحفية Cranial Placodes

تكلففات محددة للأدمة الخارجية في منطقة الرأس والعنق، متناظرة بالنسبة للخط المتوسط، عصبية الطبيعة Neurogenic Placode، تشكل جزءاً من التراكيب الحسية للأذن وعدسة العين والعقد والعصبيونات القحفية (الشكل 46-5). تتشكل استجابة لتحريض شبكات إشارات محددة (الشكل 46/A)، بالتزامن مع تطور خلايا العرف العصبي المموافقة. يمكن تقسيمها إلى (الشكل 46/B-C-5-46):

-

اللوبيات الظهرية الجانبيّة: تتضمّن

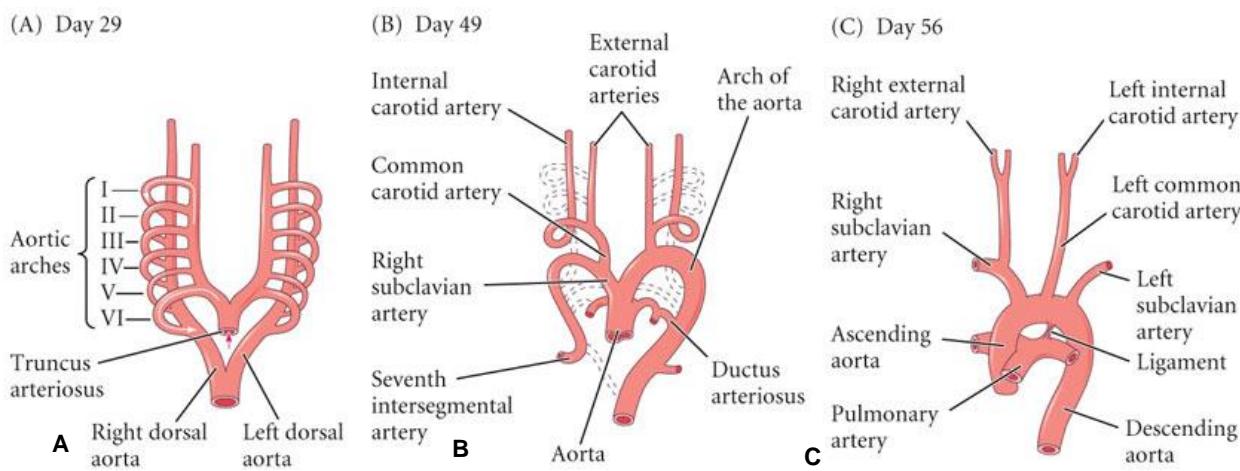
- لوبيّة مثلث التوائم Trigeminal Placode: تضمّ الأجزاء العينيّة والفكية العلوية والسفليّة، التي تتحدر منها خلايا عقدة العصب القحفي **V**.
- اللوبيّة السمعيّة Otic Placode: تشكّل الوهدة والحو يصل السمعي، وتحدر منها أعضاء السمع والتوازن.
- اللوبيات تحت الغلصميّة: يتحدر منها الجزء الوحشي لعقد الأعصاب القحفيّة **VII, IX, X** وهي:
- اللوبيّة الركبيّة Geniculate placode: التي ترتبط بالثلم البلعومي الأوّل، وتحدر منها العقدة الركبيّة والأجزاء الوحشيّة للعصب القحفي **VII**
- اللوبيّة الصخريّة Petrosal placode: التي ترتبط بالثلم البلعومي الثاني، وتحدر منها العقدة السفليّة للعصب القحفي **IX** والأجزاء الوحشيّة لهذا العصب.
- اللوبيّة العقدية Nodosal placode: التي ترتبط بالثلم البلعومي الثالث، وتحدر منها العقدة العقدية والأجزاء الوحشيّة للعصب القحفي **X**.
- اللوبيّة الأنفيّة أو الشميّة Olfactory placode: تتحدر منها البشرة الشميّة للأنف.
- اللوبيات القحفيّة التي لا تتحدر عنها عصبونات:
- لوبيّة العدّس العينيّة Lens placode: يتحدر عنها، تحت تأثير الحويصل البصري، العدّس العينيّة.
- اللوبيّة النخاميّة الغديّة Adenohypophyseal placode: يتحدر عنها الفص الأمامي للغدة النخاميّة.



الشكل (5-46): (A): الآلية الجزيئية الموضعية لنشوء اللوبيّة السمعيّة Otic Placode (B-C) توضع اللوبيات القحفيّة قيد التطور

2-10- تطور أوعية الرأس Head Vascularity Development

ت تكون الأقواس الأبهيرية من سلسلة 6 أزواج من الأوعية، تنشأ من كيس الأبهر Aortic Sac بشكل متسلسل، بالتزامن مع تطور الأقواس البلعومية خلال التنامي الجنيني، تتوضع بطانياً بالنسبة للأبهر الظاهري Dorsal Aorta (الشكل A-47/5)، تحد من الشريان الكبيرة للعنق والرأس. تتسم في البداية بأنها متباشرة في كلا جانبي الجنين، لكنها تخضع إلى تعديل بنوي جوهرى عند تشكيل البنية النهائية للشريان الكبيرة (الشكل C-47/5).



الشكل (5-47): نشوء وتطور الأقواس الأبهيرية خلال الحياة الجنينية لعطي الشريان الكبيرة.

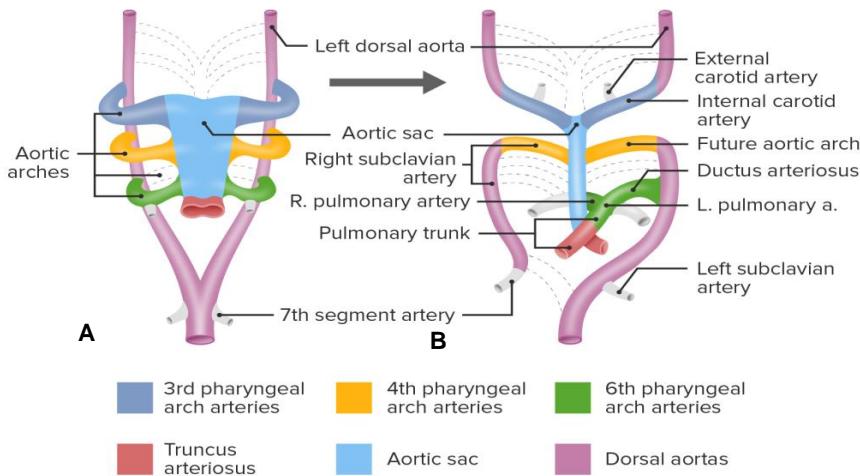
الأقواس الأبهيرية Aortic Arches 1 و 2

تختفي الأقواس الأبهيرية الأول والثاني بمعظمها في مرحلة جنينية مبكرة (الشكل 5-48)، إلا أن بقايا القوس الأول ستساهم في تشكيل الشريان الفكي العلوي، وهو فرع من الشريان السباتي الظاهر. ينشأ من النهاية البطنية للقوس الثاني الشريان البلعومي الصاعد، بينما ينشأ من النهاية الظهرية الشريان الركابي، ولكن سرعان ما تتعرض هذه الأوعية للضمور والاختفاء لدى الإنسان، بينما تستمر لدى بعض الشدييات.

القوس الأبهيري 3

ينشأ عنه برعما ينمو بالاتجاه القحفى لتشكيل الشريان السباتي الظاهر External Carotid Artery، بينما ينشأ الشريان السباتي الباطن Internal Carotid Artery من جزئه الوحشى ومن الجزء القحفى للأبهر الظاهري (الشكل 5-48/B).

يستمر الشريان السباتي الباطن بتغذية الوجه والعنق والدماغ حتى الأسبوع 7 للحياة الجنينية، ينذح بعدها دوران الوجه والعنق إلى الشريان السباتي الظاهر، بينما يستمر السباتي الباطن بتغذية الدماغ قيد النمو والتطور.



الشكل (5-48): (A): نشوء الأقواس الأبهيرية الموافقة للأقواس البلعومية من كيس الأبهير، (B): التطور الجنيني النهائي للشرايين الكبيرة

القوس الأبهيري 4

يدعى القوس المجهازي، يشكل القوس الرابع الأيمن الجزء الأنسي للشريان تحت التقوي الأيمن Right Subclavian Artery، بينما يشكل القوس الرابع الأيسر، مع القرن الأيسر للجزء البطني للكيس الأبهيري، القوس الأبهيري مستقبلاً (الشكل 5-47) (الشكل 5-48).

القوس الأبهيري 5: لا يسهم فعلياً في التشكيل الوعائي فهو يضمّر وينزول كلياً.

القوس الأبهيري 6

يستمر الجزء الأنسي للقوس السادس الأيمن ليشكل جزءاً أنسيّاً صغيراً للشريان الرئوي الأيمن، بينما يضمّر ويختفي الجزء الوحشي منه. يتحدر عن القوس الأبهيري السادس الأيسر الشريان الرئوي الأيسر ومعظم الشريان الرئوي الأيمن، والقناة الشريانية Ductus Arteriosus (الشكل 5-47) (الشكل 5-48).

تستمر القناة الشريانية طيلة الحياة الجنينية، ثم يتسبب ارتفاع تركيز الأكسجين خلال الأيام الأولى بعد الولادة، بإنتاج البراديكتين، ما يؤدي إلى انغلاق القناة وتوقف الجريان الدموي. تختفي هذه القناة فيما بعد خلال 1-3 أشهر، فتغدو الرباط الشرياني Ligamentum Arteriosum (الشكل 5-47).

الاضطرابات الشريانية التطورية

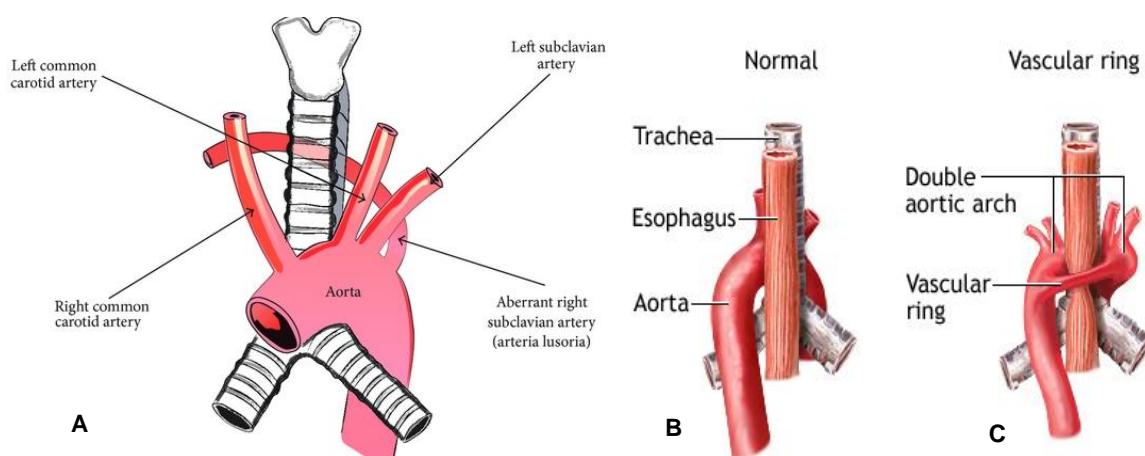
تعزى أغلب الاضطرابات التطورية للشريان الكبيرة إلى استمرار وجود الأقواس الأبهريّة التي يجب أن تزول، أو زوال الأقواس الأبهريّة التي يجب أن تستمر وتتطور خلال الحياة الجنينية. من أهم هذه الاضطرابات التطورية:

الشريان تحت الترقوى غير الاعتيادى

ينشأ الشريان تحت الترقوى الأيمن، نتيجة احتفاء القوس الأبهري الرابع الأيمن والأبهري الظاهري الأيمن، بشكل غير طبيعي من الجهة اليسرى، أسفل الشريان تحت الترقوى الأيسر مباشرة. يجتاز هذا الشريان تحت الترقوى الأيمن، في سبيل تأمين الدم للذراع اليمنى، الخط المتوسط خلف القصبة الهوائية Trachea، والمريء Esophagus، الأمر الذي يمكن أن يؤدي إلى انضغاطها لكن بدون أعراض سريرية واضحة عادة (الشكل 5-49/A).

القوس الأبهري المزدوج Double Aortic Arch

يصادف عند التطور غير الطبيعي للقوس الأبهري الأيمن، إضافة إلى القوس الأبهري الأيسر، فتشكل حلقة وعائية تحيط بالقصبة الهوائية والمريء، الأمر الذي يتسبب بصعوبة التنفس والبلع (الشكل 5-49/C). يمكن أن يستمر الأبهري الظاهري الأيمن كاملاً أحياناً، بينما يختفي الأبهري الظاهري الأيسر بشكل غير طبيعي، الأمر الذي يجر الأبهري الأيمن أن يتقوس ليجتاز المريء ما يتسبب بصعوبة التنفس والبلع.

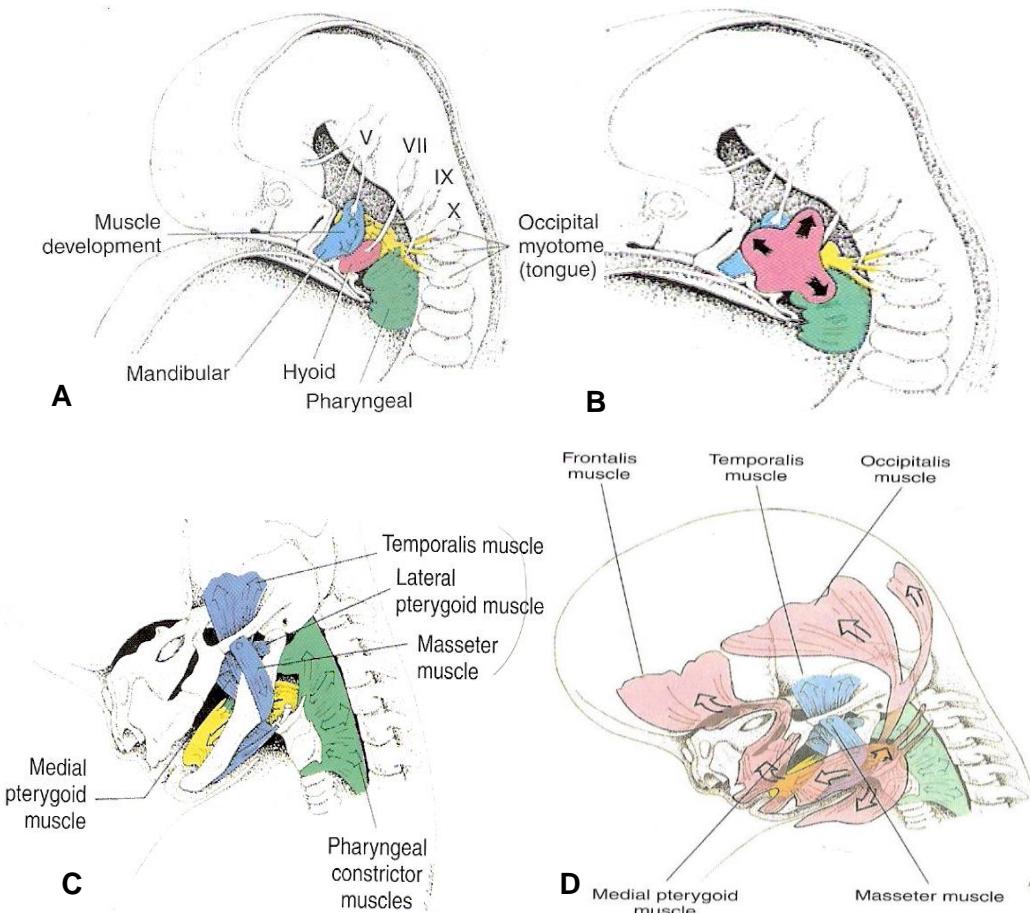


الشكل (5-49): (A): الشريان تحت الترقوى غير الاعتيادى, (B): القوس الأبهري الطبيعي, (C): القوس الأبهري المزدوج.

3-10- تطور عضلات الرأس

تحدر العضلات الإرادية للرأس من الأدمة المتوسطة جانب المحورية القحفية Paraxial Mesoderm وتشمل عضلات:

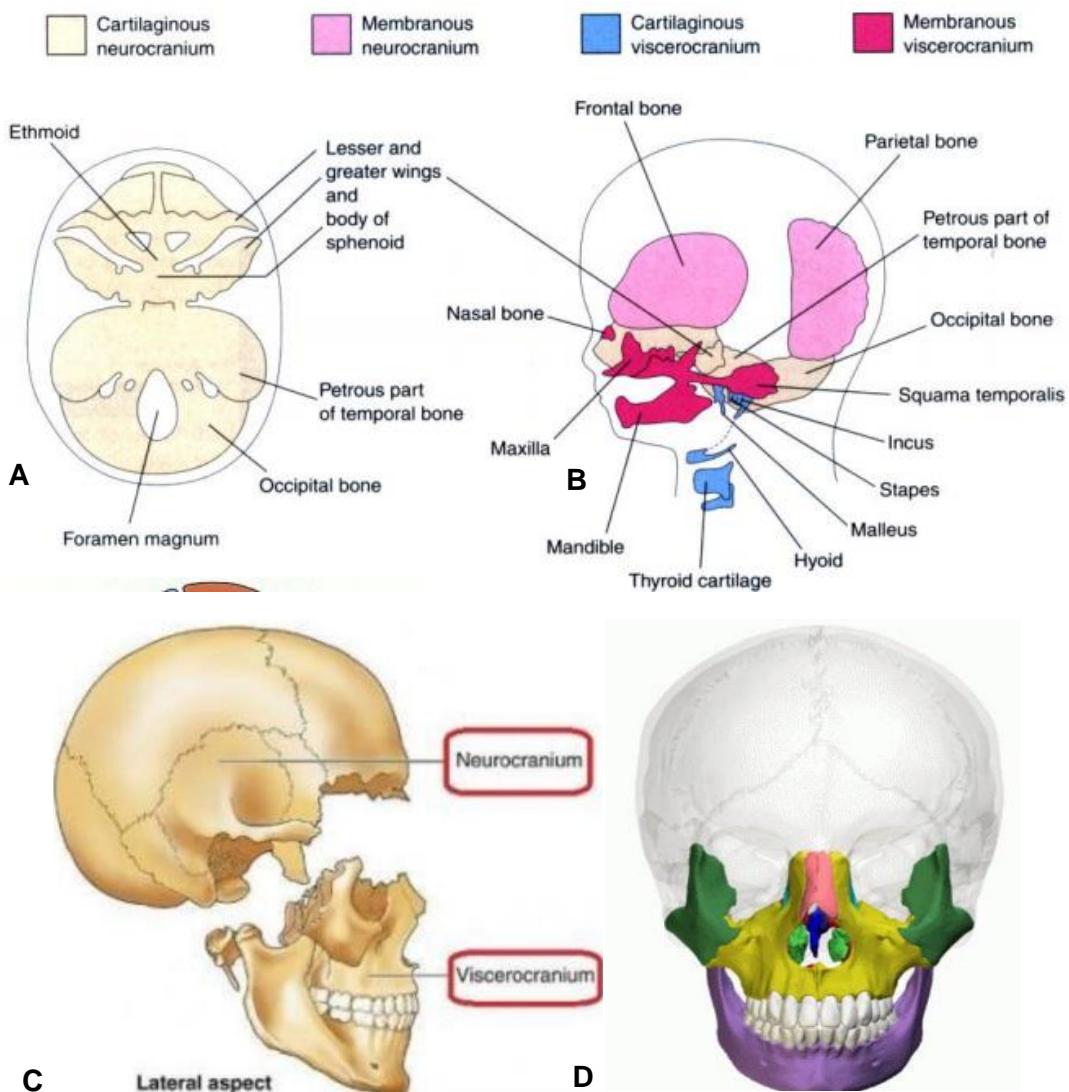
- اللسان.
- العين، باستثناء عضلات القرحية، التي تحدر من الأدمة الخارجية الخاصة بالكوب البصري.
- الأقواس البلعومية التي تخضع لتأثير الإشارات التي تحملها خلايا العرف العصبي القحفية وتتضمن بشكل رئيس:
 - عضلات القوس البلعومي الأول - عضلات الفك السفلي التي تتطور وتمتد لتشكل العضلات الماضغة
 - عضلات القوس البلعومي الثاني التي تتطور وتمتد نحو (الشكل D/50-5):
 - الأعلى والأمام لتشكل عضلات التعبير الوجهية.
 - الأعلى والخلف لتشكل عضلات فروة الرأس وعضلات خلف الأذن.



الشكل (5-50): مراحل تطور عضلات الرأس خلال الحياة الجنينية

11- تطور الجمجمة

يبدأ تشكيل عظام الجمجمة بوساطة تكتش خلايا اللحمة المتوسطة، الخيطة بالدماغ قيد التطور، مشكلة محفظة غشائية، حيث تبدأ بتشكيل الأغشية السحائية، بالتزامن مع تفعيل انتقائي للبروتينات الخاصة بالتعظم الغشائي أو الغضروفي (الشكل 5-51/A-B). تقسم الجمجمة إلى القحف العصبي والقحف الحشوي (الشكل 5-51/C-D)، سوف نستعرض مراحل تطور كل منهما بإيجاز.

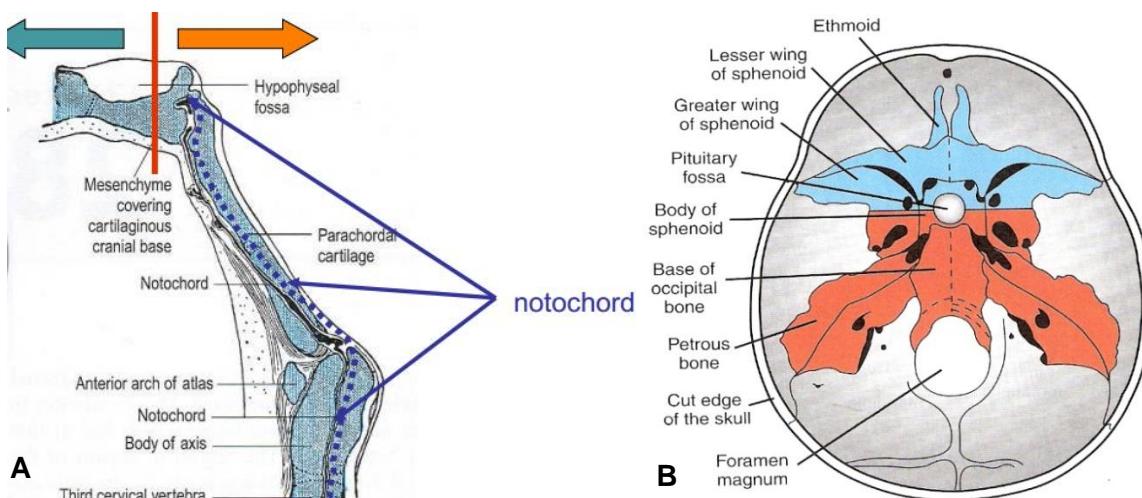


الشكل (5-51): (A-B): التعظم الغضروفي والغضائي لأجزاء الجمجمة المختلفة، (C): منظر جانبي للقحف العصبي (في الأعلى)، والقحف الحشوي (في الأسفل)، (D): منظر جبهي للقحف العصبي والقحف الحشوي (الملون).

11-1- القحف العصبي Neurocranium: يشكل صندوقاً واقياً يحمي الدماغ والأعضاء الحسية، ويقسم إلى القحف العصبي الغضروفي والقحف العصبي الغشائي.

القحف العصبي الغضروفي Cartilaginous Neurocranium: ينشأ انتلاقاً من عدد من الغضاريف المنفصلة في منطقة قاعدة القحف، التي تتطور عبر التعظم الغضروفي، معطية القاعدة الغضروفية للقحف العصبي في الأسبوع 6 للحياة الجنينية، وتقسم إلى (الشكل 5-52/A-B):

- غضاريف أمام الحدود الأمامية للحبل الظاهري: تنتهي عند مستوى الغدة النخامية Pituitary Gland في مركز السرج التركي Sella Turcica وتحدر من حلايا العرف العصبي، مشكلة القحف الغضروفي قبل الحبل.
- غضاريف خلف الحدود الأمامية للحبل الظاهري: تنشأ من الصلب القذالي Occipital Sclerotomes، المتحدرة من الأدمة المتوسطة جانب المحورية، مشكلة القحف الغضروفي الحبل.



الشكل (5-52): (A): منظر جانبي للقحف العصبي الغضروفي قيد التطور، (B): منظر علوي لقاعدة الجمجمة عند البالغ المتحدرة من القحف العصبي الغضروفي، مقابل الحبل (الأزرق)، والحبل (الأحمر).

تنشأ وتتطور هذه الغضاريف تبعاً للترتيب الفراغي التالي (الشكل 5-53):

غضاريف مزدوجة على طول الخط المتوسط:

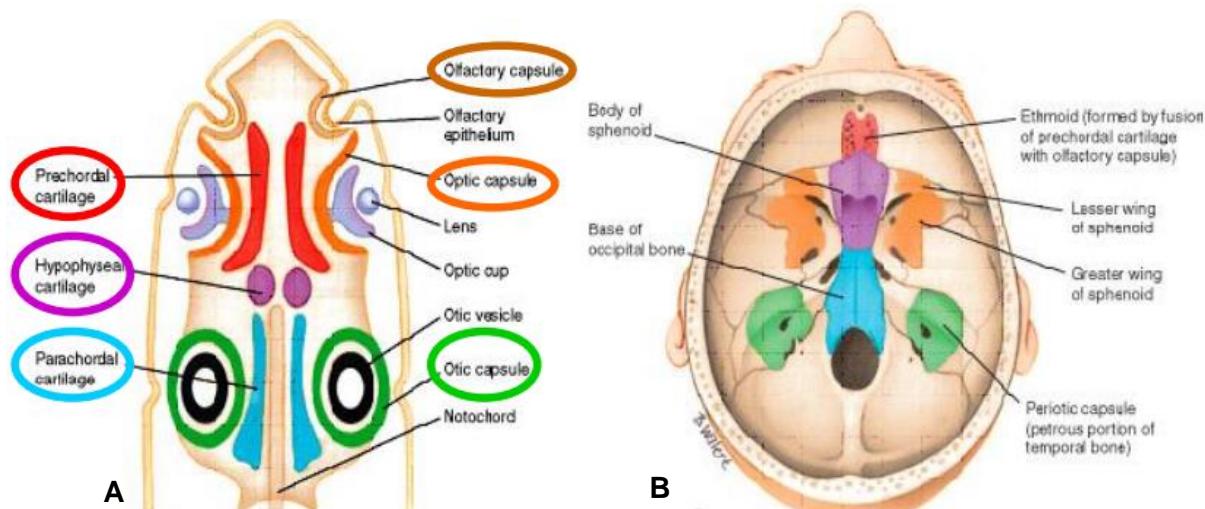
- الغضاريف قبل الحبلية
- الغضروف النخامي
- الغضاريف الحبلية الجانبية

غضاريف جانبية: مرتبطة بالبراعم البشروية للأعضاء الحسية:

- المحفظة الشمية
- المحفظة البصرية
- المحفظة السمعية.

يستمر نمو هذه الغضاريف حتى الأسبوع 8، حيث تلتسم قاعدة الجمجمة وفق ما يلي (الشكل 5-53):

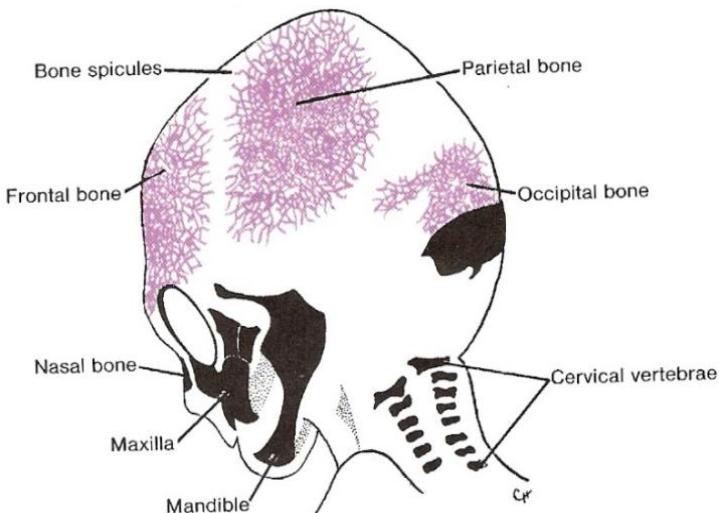
- العظم الغريالي Ethmoid bone: ينشأ من المحفظة الشمية + الغضروف قبل الحبل.
- العظم الوردي Sphenoid bone: ينشأ من المحفظة البصرية التي يتحدر عنها الجنحان الكبيران والصغيران، بينما تعطي الغضاريف النخامية جسم العظم الوردي.
- قاعدة العظم القذالي Occipital bone: تنشأ من الغضاريف الحبلية الجانبية
- صخرة العظم الصدغي Temporal bone: تنشأ من المحفظة السمعية Otic - المحيطية



الشكل (5-53): منظر علوي يبين تطور القحف الغضروفي انطلاقاً من عدد من الغضاريف المترادفة (A)، القحف الغضروفي عند البالغ (B).

القحف العصبي الغشائي Membranous Neurocranium: يتكون من العظام المسطحة التي تحيط بالدماغ كالقبة Vault، يتحدر من خلايا العرف العصبي القحفية وميزانشيم الأدمة المتوسطة جانب الحوربة القحفية. يتبع نمط التعظم المباشر للميزانشيم، حيث تنشأ هذه العظام عبر تشكيل شويكات عظمية في البداية تتشعع تدريجياً انطلاقاً من مراكز التعظم الأولية نحو المحيط (الشكل 5-54).

تستمر العظام الغشائية بالنمو تدريجياً خلال الحياة الجنينية وبعد الولادة، خلال مراحل الطفولة، من خلال ترسب طبقات جديدة على السطح الخارجي، بالتزامن مع امتصاص الطبقات الداخلية بواسطة كاسرات العظم، تحت تأثير نمو الدماغ قيد التطور.



الشكل (5-54): التعظم الغشائي للقحف العصبي خلال التنامي الجنيني.

تنفصل عظام الجمجمة المسطحة عن بعضها، عند الولادة، بواسطة مساحات ضيقة من التسريح الضام، تدعى الدروز Sutures، يمكن أن تتحدر من:

- خلايا العرف العصبي، كما في حالة الدرز السهمي Sagittal Suture

- خلايا الأدمة المتوسطة جانب الحورية، كما في حالة الدرز التاجي Coronal Suture

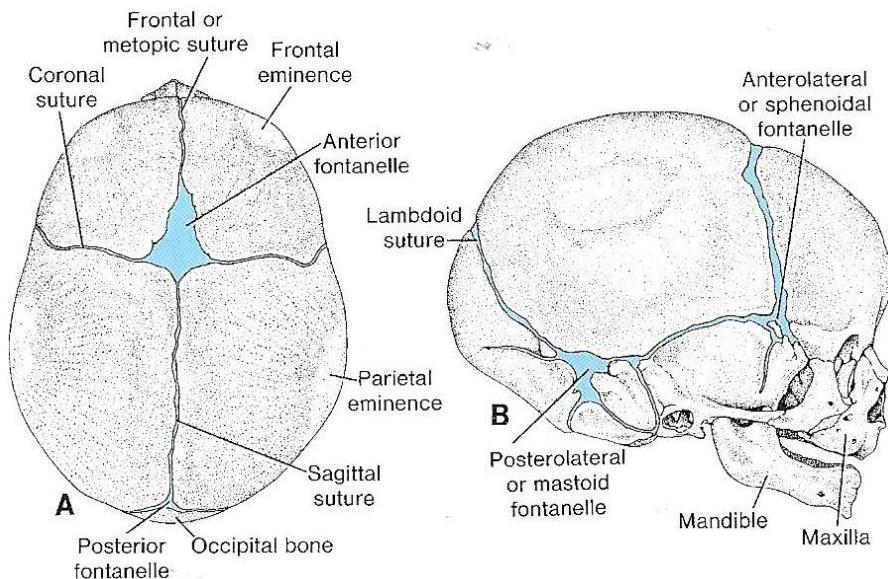
تنسج الدروز، عند تلاقي أكثر من عظمين، فتشكل اليوافيخ، حيث يمكن تمييز عدة يوافيخ (الشكل 5-55):

- اليافوخ الأمامي Anterior Fontanelle: ينشأ نتيجة تلاقي العظامين الجداريين Parietal والعظمين الجبهيين Frontal قيد التطور. يتمتع بأهمية خاصة، إذ يؤمن مس هذا اليافوخ، في السنوات الأولى بعد الولادة، معلومات قيمة تتعلق بالحالة الصحية لتعظم الجمجمة والضغط داخل القحف.

- اليافوخ الخلفي Posterior Fontanelle: ينشأ نتيجة تلاقي العظامين الجداريين مع العظم القذالي.

- الأمامي الجانبي Anterolateral Fontanelle: ينشأ نتيجة تلاقي العظم الجبهي والجداري والصدغي والوتردي.

- الخلفي الجانبي Posterolateral Fontanelle: ينشأ نتيجة تلاقي العظم الصدغي والجداري والقذالي.



الشكل (5-55): الدروز واليوافيغ في جمجمة بنت حديثة الولادة بعمر 3 أشهر، (A): منظر علوي، (B): منظر جانبي.

تسمح الدروز واليوافيغ لعظام الجمجمة بالتناوب **Overlap** أو التقولب **Molding** خلال خروج رأس الجنين عند الولادة، لتعود بعد الولادة مباشرةً، إلى موضعها الأصلي، فتظهر الجمجمة كبيرةً ومدورةً، حيث يكون حجم قبة القحف كبيراً مقارنةً بمنطقة الوجه الصغيرة عند حديثي الولادة **Newborns**.

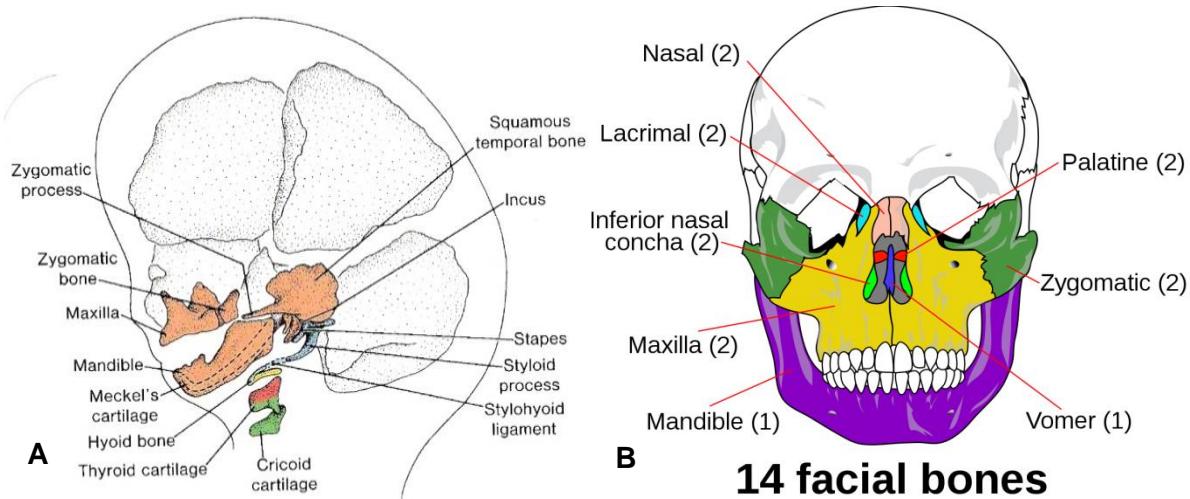
تنتصف نطاقات الدروز بارتفاع مستوى تعبير عدد من بروتينات الإشارة مثل: **Noggin, TGFB, BMB, FGFs**، إضافةً إلى مستقبلاتها النوعية. تبقى العديد من الدروز واليوافيغ بحالة غشائية بعد الولادة، فتسمح باستمرار نمو عظام قبة القحف، تحت تأثير الدماغ قيد التطور والنمو.

يرتبط اكتمال تطور القدرات العقلية ومهارات الإدراك خلال مراحل الطفولة، بالنمو طويلاً للأمد للجمجمة ساماً بالنمو الحر للدماغ. رغم أن الطفل يكتسب معظم حجم القحف بعمر 5-7 سنوات، إلا أن بعض الدروز تبقى مفتوحة حتى مرحلة ما بعد البلوغ، إذ يكتمل انغلاق دروز الجمجمة عموماً، بعمر 30-40 عاماً داخلياً، يليها 10 أعوام الانغلاق الخارجي.

يمكن أن تضطرب هذه الآلية، بسبب تعظم الدروز المبكر **Craniosynostosis**، ما يؤدي إلى توقف مبكر لراكز النمو المرتبطة بهذه الدروز، ونشوء اضطرابات التطورية للجمجمة.

2-11- القحف الحشوي Viscerocranium

يشكل الأجزاء الهيكلية للوجه Face Skeleton, الذي يتصرف بأبعاد صغيرة، خلال تطوره، مقارنة بالقحف العصبي (الشكل 5-56/A). يعزى هذا المظاهر إلى صغر حجم عظام الوجه، خصوصاً الفكين، وغياب الجيوب الهوائية المجاورة للأنف Paranasal Air Sinuses. يفقد الوجه فيما بعد، خصائصه الطفالية تدريجياً، مع نمو وتطور الأسنان والجيوب الهوائية. تتحدر عظام الوجه، من ميزانشيم الأقواس البلعومية الأول والثاني، إضافة إلى البرعم الجبهي الأنفي، المستعمرة من قبل خلايا العرف العصبية القحفية، وذلك كما يلي (الشكل 5-56/A-B):



الشكل (5-56): (A): منظر جانبي للقحف الحشوي قيد التطور، (B): منظر جبهي للقحف الحشوي عند البالغ.

- البرعم الفكي العلوي: ينشأ من الجناح الظاهري للقوس البلعومي الأول، حيث يمتد إلى الأمام تحت منطقة العين، فينشأ عنه عظم الفك العلوي والعظم الوجني وجزء من العظم الصدغي.

- البرعم الفكي السفلي: ينشأ من الجناح البطني للقوس البلعومي الأول، نتيجة التكثيف والتعظم الغشائي للميزانشيم حول غضروف ميكل، فينشأ الفك السفلي بالتزامن مع احتفاء غضروف ميكل باستثناء الرباط الفكي الودي.

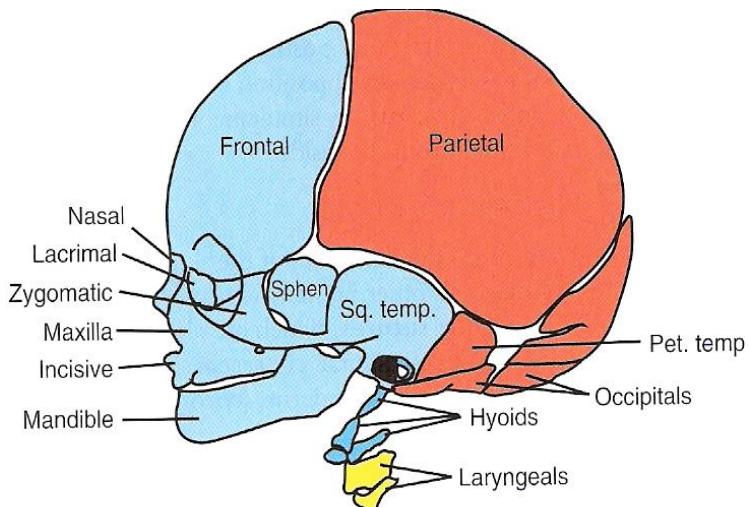
- عظيمات السمع: ينشأ عظماً السنдан والمطرقة من القسم الظاهري للبرعم الفكي السفلي، بالقرب من نهاية القوس البلعومي الثاني، حيث يتحدر عن الأخير عظم الركاب. يبدأ تعظم هذه العظيمات في الشهر 4، ما يجعلها السبقة في الوصول إلى التعظم الكامل.

- البرعم الجبهي الأنفي: يتحدر عنه عظم الجبهة والعظم الأنفية والدمعية وال نطاق حول العيني للوجه.

11-3- دور خلايا العرف العصبي والأدمة المتوسطة جانب المحورية في تطور الجمجمة

يتميز إسهام خلايا العرف العصبي القحفية وخلايا الأدمة المتوسطة جانب المحورية القحفية في تشكيل الجمجمة كما يلي (الشكل 5-57):

- خلايا العرف العصبي القحفية: يتحدر عنها كل عظام القحف الحشوي: الفك العلوي، الفك السفلي، العظام الجبهية، قاعدة القحف الأمامية، النسج الضامة، العقد القحفية، العضلات الملساء لأوعية الرأس. بينما يتركز إسهامها فيما يتعلق بالقحف العصبي الغضروفي، في البني قبل النهاية الأمامية للحبل الظاهري.
- الدرز التاجي **Coronal Suture**: ينشأ انتلاقاً من النطاق الفاصل بين اللحمة المتوسطة-الميزانشيم المتحدر من خلايا العرف العصبي المولد للعظم الجبهي، والميزانشيم المتحدر من الأدمة المتوسطة جانب المحورية المولد للعظم الجداري. يستمر نطاق صغير من ميزانشيم متحدر من خلايا العرف العصبي بين العظمين الجداريين للإسهام في تنظيم نمو قبة القحف وتطور الطبقات السحائية للدماغ قيد التطور.
- خلايا الأدمة المتوسطة جانب المحورية: يتحدر عنها العظم الجداري، والعظم القذالي وصخرة العظم الصدغي. بينما تتركز مساحتها فيما يتعلق بالقحف العصبي الغضروفي في البني عند مستوى الحبل الظاهري.



الشكل 5-57: إسهام خلايا العرف العصبي القحفية (الأزرق)، وخلايا الأدمة المتوسطة جانب المحورية (الأحمر)، في تطور الجمجمة

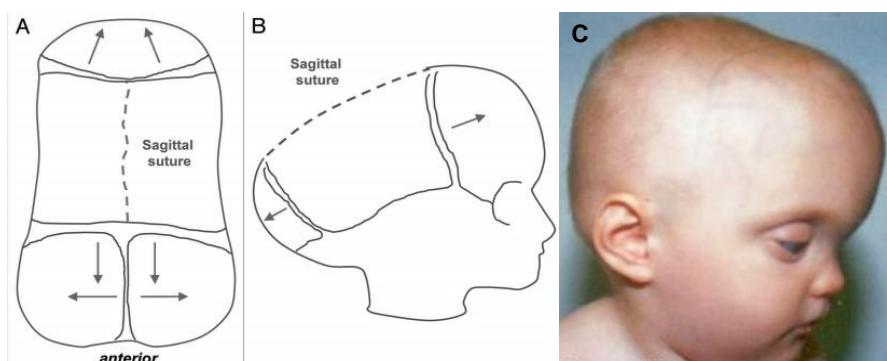
4-11- سوء التطور الفحفي الوجهي Craniofacial malformation

يصادف التعظم المبكر لدرز أو أكثر Craniosynostosis، بنسبة تصل حتى 1/2500 من الولادات. تتفاوت شدة هذه الاضطرابات، فيمكن أن تترافق بارتفاع الضغط الداخلي للقحف وفقدان الرؤية والتخلُّف العقلي، كما يمكن أن تكون مرفقة لبعض المتلازمات، أو تصادف حالات منعزلة.

يؤدي طريق الإشارة **FGFs-FGFRs** دوراً رئيساً في عملية التعظم، لذلك تعد طفرة أحد مستقبلاته، المسؤول الرئيس عن الاضطرابات التطورية المرتبطة بالتعظم المبكر للدروز. يتضمن طريق الإشارة هذا 9 جزيئات إشارة و4 مستقبلات نوعية، تساهم في تنظيم الانقسام والتمايز الخلوي البنوي للدروز. تؤدي الطفرات المختلفة لهذه المستقبلات إلى أنماط مختلفة من التعظم المبكر لهذه الدروز. في هذا السياق، وجد بأن طفرة مورثة عامل النسخ TWIST تحرض التعظم المبكر ل الدرز الجبهي. سوف نورد بعض الاضطرابات التطورية للجمجمة بإيجاز.

الجمجمة الزورقية Scaphocephalia

تنجم عن التعظم المبكر ل الدرز السهمي، فتبعد الججمة متطاولة وضيقه، بشكل الإسفين Wedge-shaped.



الشكل (58): الججمة الزورقية

تأنف الرأس Turrycephaly

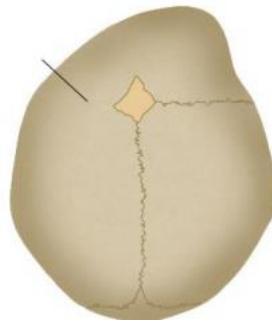
ينجم عن التحام مبكر للدروز التاجية Coronoid واللاممية Lambdoid، فتبعد الججمة متطاولة، شبيهة بالبرج.



الشكل (5-59): تألف الرأس

الجمجمة المنحرفة Plagiocephalia

تنجم عن التحام مبكر لجهة واحدة من الدرز الجبهي (الشكل 5-60)، فتأخذ الججمة شكلاً موارياً.



الشكل (5-60): الججمة المنحرفة

متلازمة Saethre-Chotzen Syndrome

تنجم عن طفرة المورثة TWIST، المصادفة في الموقع الصبغي 7p21. تتظاهر بالتعظم المبكر للدروز، المترافق بسوء نمو بني الخط المتوسط للوجه، شق الخنث، إضافة إلى تشوهات تطورية في الفقرات، واليد والقدم.

متلازمة Crouzon syndrome

تنجم عن طفرة المورثة FGFR2، المصادفة في الموقع الصبغي 10q26. تتظاهر بالتعظم المبكر للدروز، المترافق بسوء تطور الوجه، ولا يصادف فيها اضطرابات تطورية في اليد أو القدم.

متلازمة Jackson-Weiss Syndrome

تنجم عن طفرة المورثة FGFR2, المصادفة في الموقع الصبغي 10q26. تتوظاهر بالتعظم المبكر للدروز، المترافق بسوء تطور الوجه، واضطرابات تطورية في اليد والقدم.

متلازمة Apert Syndrome

تنجم عن طفرة المورثة FGFR2, المتوضعة في الموقع الصبغي 10q26. تتوظاهر بالتعظم المبكر للدروز، المترافق بسوء تطور الوجه، والتصاق الأصابع المتاضر لليدين والقدمين.

متلازمة Pfeiffer Syndrome

يمكن أن تنجم عن طفرة المورثة FGFR2, المتوضعة في الموقع الصبغي 10q26، أو عن طفرة المورثة FGFR1 المتوضعة في الموقع الصبغي 8p12. تتوظاهر بالتعظم المبكر للدروز، فتأخذ الجمجمة شكل ورقة القرنفل، المترافق بسوء تطور الوجه، يرافق ذلك كبر حجم الإبهام وأصابع القدم.

12- الخاتمة

يعتمد التشكّل التطوري لبني وتراتيب منطقة الرأس والعنق على إسهام متكامل للأقواس والجذوب والأثلام البلعومية، مع خلايا العرف العصبي القيقية وخلايا الأدمة المتوسطة جانب المحورية، وفق آلية محكمة عالية الكفاءة من الناحيتين الجزيئية والنسوية البنوية.

تتعدد أسباب الاضطرابات التطورية لمنطقة الرأس والعنق، وتختلف من حيث الطبيعة والمنشأ، الأمر الذي يستلزم وسائل تشخيصية عالية الكفاءة ومتابعة دقيقة، لكشف عوامل الخطورة والعوامل السببية المباشرة، وتحري الانتقال الوراثي، في سبيل اعتماد الوسائل الوقائية والعلاجية الفعالة.

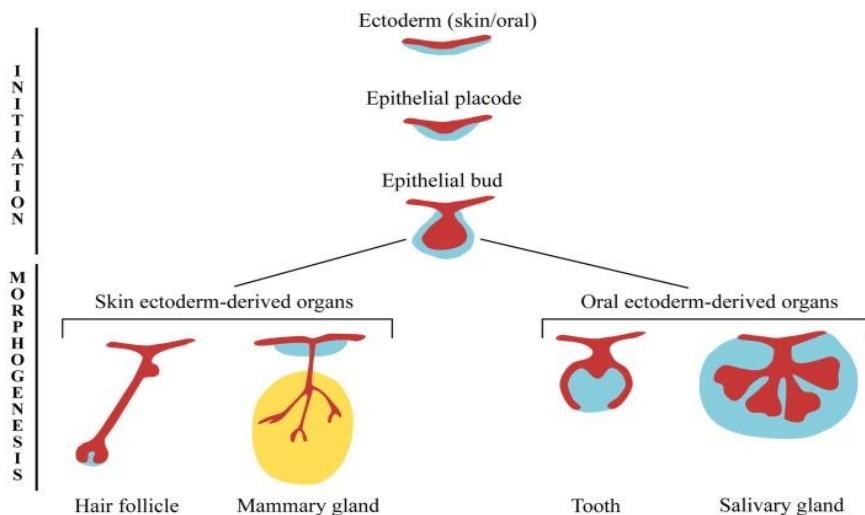
الفصل السادس

تطور الأسنان **Odontogenesis**

- 1- مقدمة
- 2- أنماط أسنان الفقاريات
- 3- القدرة المولدة للسن
- 4- الآلية الجزيئية الناظمة لنشوء الأسنان
- 5- مراحل التطور النسيجية لثاج السن
- 6- تروية وتعصيب براعم الأسنان
- 7- تشكل جذور الأسنان
- 8- تشكل النسج حول السنية
- 9- تشكل الأسنان الدائمة
- 10- بروغ الأسنان
- 11- الاضطرابات الخلقية للأسنان
- 12- الخاتمة

1- مقدمة

يشكل الحوار المتبادل بين الظهارة/البشرة والنسيج الضام أساس تطور العديد من الأعضاء، كما هو حال الأطراف والكلية والرئة والعين والأعضاء المتحدرة من بشرة الجلد كالشعر والغدد الثديية، أو المتحدرة من البشرة الفموية كالأسنان والغدد اللعابية (الشكل 1-6). تتصف بروتينات الإشارة التي تتوسط الحوار بين الخلوي، في المراحل المبكرة من التناصي الجنيني، بأنها غير متخصصة بعضو محدد، بل تنتمي إلى عائلات عوامل النمو والتمايز، لذا يعزى إلى طبيعة المعدات البروتينية والمساهمة النوعية لكل بروتين فيها، دورٌ جوهري في نشوء وتحصص الأعضاء المختلفة. يمكن أن تتفعل عشرات بل مئات المورثات، لكي تكتسب مجموعة من الخلايا ملامح شكلية ووظيفية محددة، في سياق نشوء وتحلُّق عضو ما خلال الحياة الجنينية.



الشكل (1-6): يبين بعض الأعضاء التي يعتمد تطورها الجنيني على الحوار بشرة - نسيج ضام.

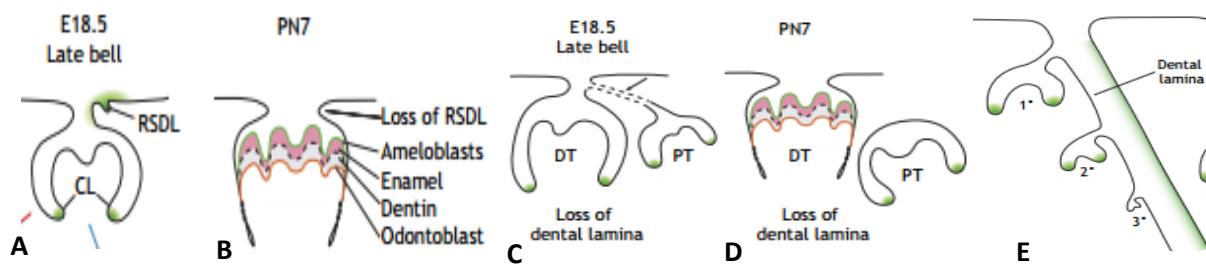
في هذا السياق، يمكن استقصاء دور عوامل النمو، ومستقبلات السطح، وعوامل النسخ مخبرياً *In Vitro*، باستخدام أدوات زرع مغذية محددة التركيب، ومتابعة تأثيرها في سمات وسلوك الخلايا. كذلك تعد تقنية تطغير المورثة *Knock-out*، في سبيل إنتاج فئران معدلة وراثياً *Transgenic Mice* فيما يخص مورثة محددة، من أهم وسائل البحث عن الآليات الجزيئية الناظمة لنشوء وتطور الأعضاء لدى الكائن الحي *In Vivo*. يضاف لذلك تقنيات التطعيم النسيجي متغير المكان *Ectopic*، باستخدام تواقيعات نسيجية بشروية - ضامة مختلفة، في سبيل تحديد دور كل منها في توجيه وإرشاد التطور ثلاثي الأبعاد للعضو، خلال مراحله المتناثلة.

2- أنماط أسنان الفقاريات

تختلف الأسنان من حيث الطبيعة والعدد والشكل باختلاف نوع الكائن الفقاري، تلاؤماً مع سمات معيشته وكيفية تغذيته، فقد اختفت الأسنان عند الطيور عموماً وحل محلها بشرة متقرنة، فتلاعيم الجهاز الهضمي، وغدت القوانص مكان سحق الطعام بدل الأسنان، بالمقابل تحدثت وتحصصت الأسنان لدى الثدييات، بينما استمرت متعددة الأجيال غير متخصصة لدى الزواحف وغيرها. يمكن حصر تنوع الأسنان لدى الكائنات الفقارية تبعاً لـ:

1- **أجيال الأسنان**: فيمكن أن تتصف الأسنان بأنها:

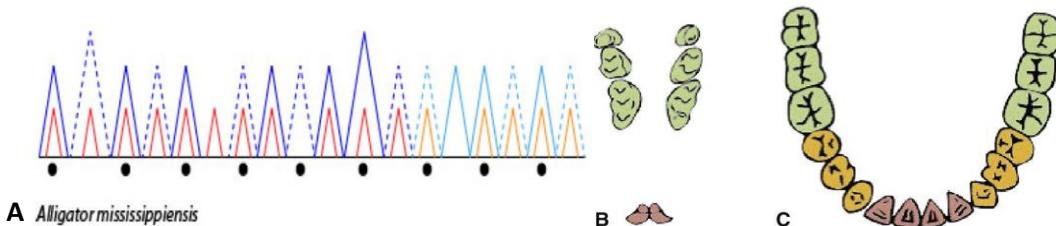
- **وحيدة الجيل** Monophyodont: كما في حالة القوارض Rodents (الشكل 6-2/A-B).
- **ثنائية الجيل** Diphyodont: كما هو حال أغلب الثدييات Mammals وعلى رأسها الإنسان (الشكل 6-2/C-D).
- **متعددة الأجيال** Polyphyodont: كما في حالة الفيل، وقد تكون مستمرة التجدد طيلة الحياة كما هو الحال عند الزواحف مثل التمساح أو لدى بعض الأسماك المفترسة مثل القرش، حيث تتطور برابع أسنان جديدة باستمرار، لتعويض الفاقد المستمر من الأسنان، بسبب طبيعة الافتراض العنيفة (الشكل 6-2/E).



الشكل 6-2: يبين أنواع أجيال الأسنان، (A-B): وحيدة الجيل كما هو الحال لدى القوارض، (C-D): ثنائية الجيل كما هو الحال لدى الإنسان، (E): متعددة الأجيال كما هو الحال لدى التمساح أو القرش.

2- **أشكال الأسنان**: يمكن أن تكون الأسنان

- **متماثلة الشكل** Homodont: كما في حالة القرش والتمساح (الشكل 6-3/A).
- **مختلفة الشكل** Heterodont: كما في حالة الثدييات مثل القوارض والإنسان (الشكل 6-3/B-C).

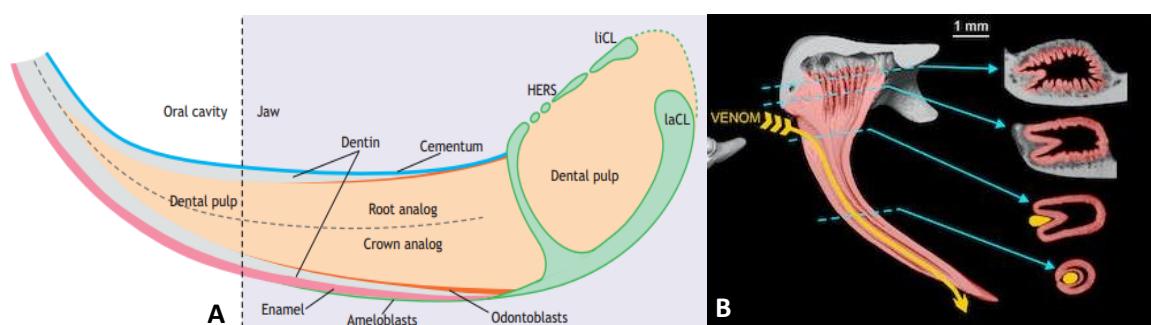


الشكل (3-6): يبين أشكال الأسنان لدى الكائنات الفقارية، فقد تكون متماثلة الشكل كما هو الحال لدى التمساح (A)، أو مختلفة الشكل كما هو الحال لدى القوارض (B)، أو الإنسان (C).

3- خاصية نمو الأسنان: يمكن أن:

- يكتمل ويتوقف التشكيل الذري خلال فترة محددة بعد ال拔牙، كما هو حال الأسنان الدائمة عند الإنسان.
- يستمر النمو والتشكيل الذري طيلة الحياة، فتبقى الذروة مفتوحة بالتزامن مع استمرار الفعالية الانقسامية للعروة العنقية، التي تشكل خزان الخلايا الجذعية لأنماط مختلفة من خلايا النسج السنوية، كما هو حال القواطع عند القوارض، التي تنمو باستمرار على نحو مشابه لنمو شعر الجلد، بهدف تعويض الفقدان المادي للنسج السنوية نتيجة السحل المستمر (الشكل 3-4/A).

تجدر الإشارة إلى مصادفة حالات خاصة لتخلل الأسنان، كما في حالة أنياب الثعابين، التي تلاءمت شكلاً ووظيفة مع قنطرة الغدة الناقلة للسم، بهدف فتح ثغرة في جسم الضحية بالتزامن للحظة حقن السم (الشكل 3-4/B).



الشكل (3-4): (A): النمو المستمر لقواطع القوارض بفعل النشاط الانقسامي المستمر للعروة العنقية، (B): الشكل الخاص لأنياب الثعابين الذي يضمن حقن السم لحظة عض الضحية.

السمات العامة لأسنان الإنسان

ينتمي الإنسان إلى الثدييات Mammals ذات:

- التسنين ثانوي النمط Permanent Dentition و دائم Deciduous: مؤقت Heterodont: تضمن أصنافاً مختلفة، تشمل القواطع والضواحك والأرحاء.
- الأسنان مكتملة الذرا: التي تبلغ لتدخل الإطباق السني قبل اكتمال نمو ذراها، ثم يكتمل التشكيل الذري خلال 2-3 سنوات بعد البزوغ في حالة الأسنان الدائمة.



الشكل (5-6): يبين نمطي التسنين لدى الإنسان، (A): المؤقت، (B): الدائم.

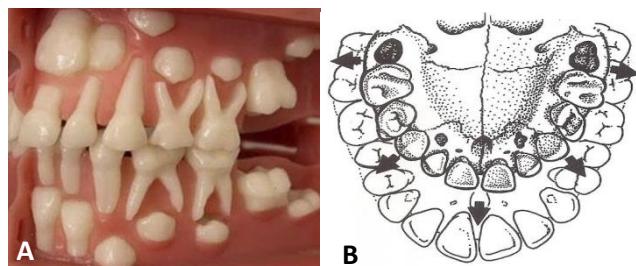
يتحقق وجود نمطين من الأسنان ذات حجوم وأشكال مختلفة لدى الإنسان، أهدافاً متعددة من أهمها (الشكل 6-6):

- التلاؤم مع البنى والتركيب المحيطة بالأسنان قيد التطور خلال الحياة الجنينية ومراحل الطفولة، إذ يتصف فك الطفل بصغر الحجم، ما يعني التلاؤم مع عدد محدود من الأسنان ذات الحجوم الصغيرة. يتحقق التسنين المؤقت (الأسنان السلف) هذا المهدف كونه مؤلفاً من 20 سنًا، تتضمن 5 أسنان في كل نصف فك: ثنية ورباعية وناب ورحي أولى ورحي ثانية.

- الانسجام والتناسق الوظيفي والجمالي الشكلي مع المركب القحفى الوجهى قيد التطور، بفضل مجموع حجوم الأسنان المؤقتة الصغير المناسب للبنى المحيطة في مرحلة الطفولة. لن تتمكن الأسنان المؤقتة، بعد اكتمال تشكيلها وакتمال تعداد نسجها المتكتلة، من زيادة حجومها أو عددها، للمحافظة على هذا التلاؤم مع الوجه والفكين اللذين يستمران بالنمو، فيقوم التسنين الدائم الذي يضم أنساناً أكثر عدداً وأكبر حجماً

(الأسنان الخلف) بالحافظة على هذا الانسجام والتناسق. يبلغ عدد الأسنان الدائمة 32 سنًا، تتضمن 8 أسنان في كل نصف فك: ثانية ورباعية وناب وضاحك أول وضاحك ثانٍ ورحي أولى ورحي ثانية ورحي ثالثة.

- التحريض والدعم الوظيفي لتطور الجهاز الماضغ والإطباق السني الصحيح وعادات التنفس والبلع الصحيحة.
- الإسهام في ضبط مخارج الحروف واكتساب النطق السليم.
- الإسهام في التطور النفسي والاجتماعي المتوازن والمستقر للطفل بين أقرانه.



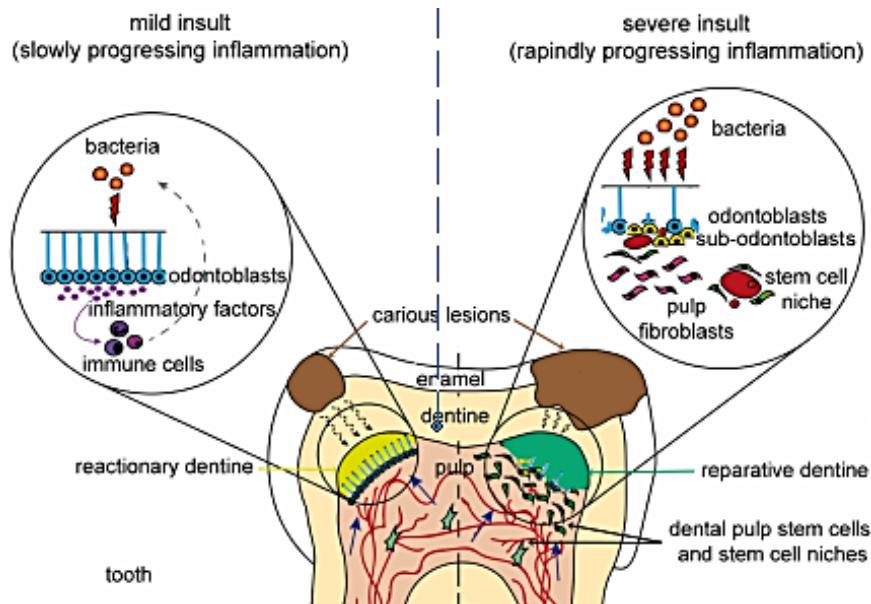
الشكل (6-6): (A): علاقة التسنيين المؤقت بالتسنيين الدائم لدى الإنسان، (B): شكل ترسيمي يبين الفرق الشكلي والجمعي والعددي بين التسنيين المؤقت مقارنة بالتسنيين الدائم.

يساهم تمدد وتوسيع الجيوب الهوائية الأنفية الجانبية والنمو ثلاثي الأبعاد للفك العلوي والسفلي، بشكل متناسب مع أشكال وحجم الأنسنان، ومتزامن مع توقيت بزوغها، في تحديد السمات الشكلية والوظيفية للوجه والفكين.

تجدر الإشارة إلى أن بزوغ الأسنان، الذي يتم قبل اكتمال نمو وتطور ذرا جذورها، يحصل بترتيب مكاني وتوقيت زمني محدد لكل وحدة سنية، حيث تدخل الخدمة الفعلية ضمن القوس السنية عند وصولها إلى مستوى الإطباق Occlusal Plane. هذا السيناريو الطبيعي لا يتحقق إلا عند قيام الأسنان المؤقتة بأداء دورها وعدم انتهاء خدمتها إلا عبر الامتصاص الفيزيولوجي لجذورها وسقوطها بالتزامن مع بزوغ الأسنان الخلف الموقعة. بالنتيجة لابد من معالجة إصابات الأسنان المؤقتة الطارئة سواء كانت نخرية أو رضية، للمحافظة على وظائفها، إذ يسهم فقدانها المبكر في نشوء اضطرابات مرضية مختلفة من أهمها سوء إطباق الأسنان الدائمة بأنماطه المختلفة.

من ناحية أخرى، تتمتع الأسنان بخصائص بنوية فريدة متكاملة وتصميم شكلي هندسي رائع متفرد، لذا تعد الأسنان وحدات وظيفية عالية الكفاءة تتماهي وتتلائم وتنسجم وتقاوم مختلف ظروف البيئة الفموية المعقدة، عبر نشوء

المركب اللي العاجي Dentin-Pulp Complex (الشكل 7-6)، الذي يمثل استمرارية للحوار البشريو - الضام، حجر الزاوية لمراحل تطور السن المختلفة. تتناقص عتبة تحمل المركب اللي العاجي وقدراته الترميمية التجددية تدريجياً مع التقدم بالعمر، بالتزامن مع انخفاض التروية الدموية وتحدد كمية ونوعية الخلايا الجذعية الليبية.

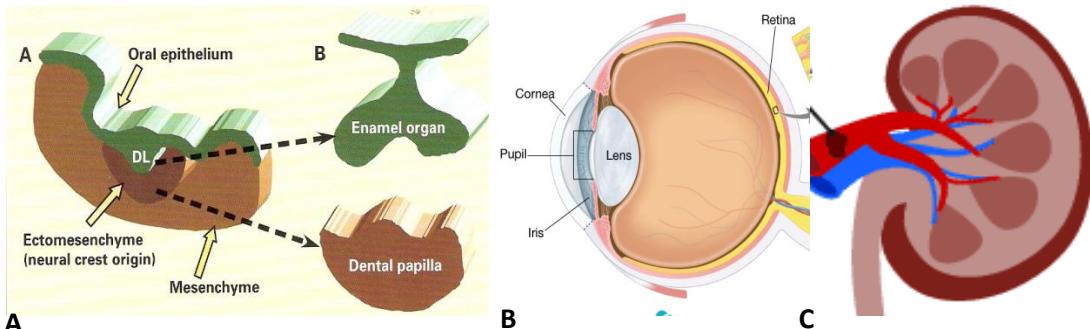


الشكل (7-6): الخصائص التجددية للمركب اللي العاجي، التي تؤمن استجابة لب السن لمتطلبات البيئة الفموية الفيزيولوجية والعرضية الطارئة.

3- القدرة المولدة للسن Odontogenic Potency

تم إدراك إسهام كل من البشرة الفموية والميزانشيم الخارجي في التشكيل النمطي للسن اعتماداً على نتائج التوافقات النسيجية التجريبية المختلفة، التي تتم وفق المراحل المبسطة التالية (الشكل 8-6):

- فصل القسم البشري عن القسم الميزانشيمي للأقواس البلعومية أو لبراعم الأسنان، تحت تأثير أنيزيات محددة، في مرحلة مبكرة أو متأخرة لتطور السن.
- تشكيل توافقات تجريبية مختلفة، ثم وضع العضو المجين الناتج لكل توافق في مكان بعيد عن مكان تطوره الاعتيادي مثل حجرة العين الأمامية أو تحت محفظة الكلية لتأمين البيئة المغذية واستبعاد تأثير المتغيرات الخفية
- مراقبة سمات العضو المجين الناتج، لاستنتاج نمط التأثير المسيطر، هل يتبع لخصائص البشرة الفموية أم للميزانشيم الخارجي. سنورد أهم هذه التجارب بشكل مبسط:



الشكل (6-8): (A): فصل القسم البشري عن القسم الضام للبرعم السن، تمثل العين (B)، أو الكلية (C)، لكان حي آخر مكان احتضان العضو الهجين المفضل، لمتابعة سمات تطوره.

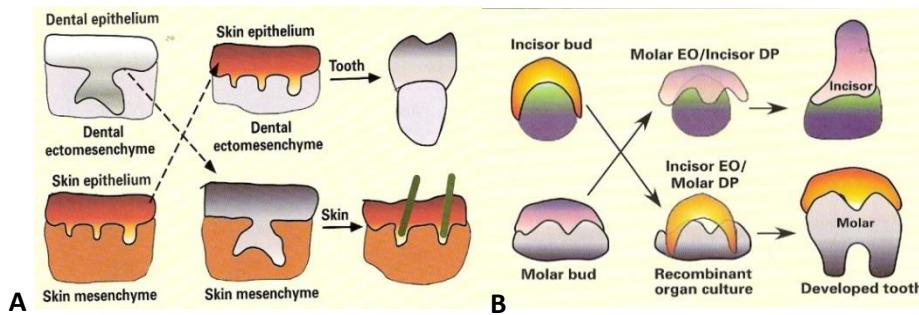
1- التوافقات النسيجية التجريبية لبرعم السن خلال مرحلة تطورية مبكرة نسبياً

- بشرة القوس البلعومي الأول + ميزانشيم القوس البلعومي الأول المستعمر من قبل خلايا العرف العصبي القحفية (ذات الكلمون السن)، والمكان المغاير الحجرة الأمامية للعين، فكانت النتيجة: تشكل السن.
 - بشرة القوس البلعومي الأول + ميزانشيم القوس البلعومي الثاني المستعمر من قبل خلايا العرف العصبي القلبية (ذات الكلمون غير السن)، والمكان المغاير الحجرة الأمامية للعين، فكانت النتيجة: تشكل السن.
 - بشرة القوس البلعومي الثاني + ميزانشيم القوس البلعومي الأول المستعمر من قبل خلايا العرف العصبي القحفية (ذات الكلمون السن)، والمكان المغاير: الحجرة الأمامية للعين، والتنتيجة: تطور العظم والغضروف.
- النتيجة العامة: يتبع العضو الهجين سمات البشرة في المراحل التطورية المبكرة.

2- التوافقات النسيجية التجريبية لبرعم السن خلال مرحلة تطورية متأخرة نسبياً

- بشرة الطرف + ميزانشيم القوس الأول والمكان المغاير الحجرة الأمامية للعين، والتنتيجة: تشكل عضو المينا.
- بشرة عضو المينا + ميزانشيم الجلد، والمكان المغاير الحجرة الأمامية للعين، فكانت النتيجة: فقدان عضو المينا لخصائصه السنية لصالح ظهور خصائص أدمة الجلد.
- البشرة الفموية لمنطقة القواطع + ميزانشيم منطقة الأرحاء، والمكان المغاير الحجرة الأمامية للعين، فكانت النتيجة: تشكل الأرحاء.

النتيجة العامة: يتبع العضو الهجين سمات الميزانشيم الخارجي في المراحل التطورية المتأخرة (الشكل 6-9).



الشكل (6-9): (A): تطور العضو الهجين إلى سن عند تحدّر النسيج الضام من بُرعم سن، بينما تتطور إلى جلد وملحقاته عندما تحدّر النسيج الضام من جلد وذلك في مرحلة تطورية متأخرة للعضو، (B): تطور العضو الهجين إلى قاطع عندما تحدّر النسيج الضام من بُرعم قاطع، بينما تطور إلى رحي عندما تحدّر النسيج الضام من بُرعم رحي وذلك في مرحلة تطورية متأخرة للعضو.

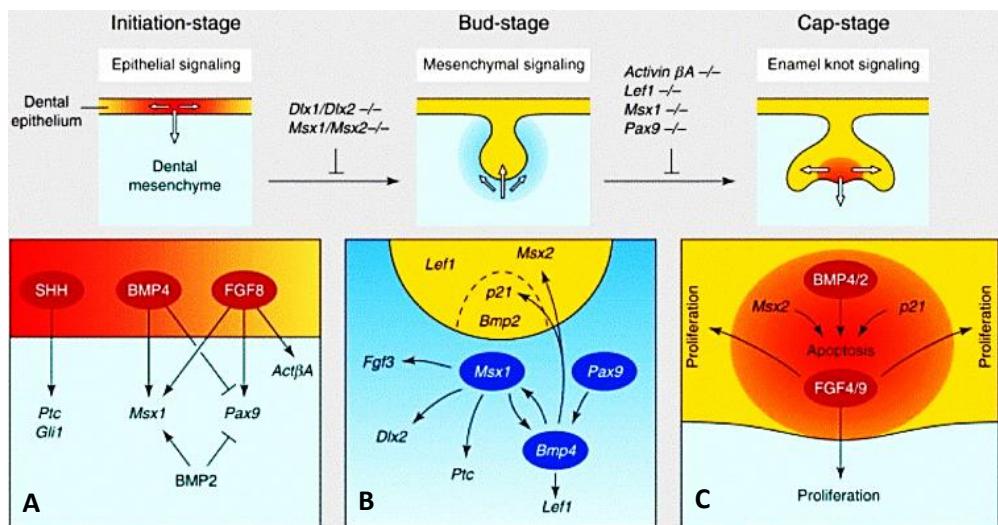
سمات البشرة الفموية

يعد ظهور الصفيحة السنية Dental Lamina في البشرة الفموية، ابتداءً من عمر 4 أسابيع لدى الجنين، يليها اللويحات السنية Dental Placodes، أول مؤشرات نشوء أسنان الإنسان ضمن البراعم الفكية السفلية والعلوية والأنفية المتوسطة. يمكن الجزم بأن البشرة الفموية تتضمن شبكات إشارة ذات فعالية مبكرة، قبل هجرة خلايا العرف العصبي القحفية، تقود التوجيه المبكر للتشكل النمطي للأسنان (الشكل 10-6). تتضمن اللويحات السنية البشروية المحدّدات الجزيئية الناظمة لعدد وأشكال براجم الأنسنان المستقبلية ومواضعها الفراغية الدقيقة، بالمقابل لا تظهر أي بشرة أخرى، مثل بُرعم الطرف أو القوس البلعومي الثاني، هذا التوجّه - الكمون السني.

سمات الميزانشيم الخارجي للقوس البلعومي الأول

يستعمر من قبل خلايا العرف العصبي القحفية الناشئة عن القسم الخلفي للدماغ المتوسط والجزء الأمامي للدماغ الخلفي، فتسهم في تشكيل الميزانشيم الخارجي المولد للسن Odontogenic Ectomesenchyme. لا تخضع خلايا العرف العصبي القحفية هذه لتأثير مجموعة المورثات التطورية HOX، بل تختص بشيفرة تطورية خاصة بها، يمكن أن تفسر إسهامها، مع بشرة القوس البلعومي الأول، في احتكار تطور الأنسنان (الشكل 2-5). يمكن أن يؤدي اضطراب هجرة خلايا العرف العصبي القحفية، خلال تطور المركب القحفى الوجهى، إلى اضطرابات تطورية دماغية وجهية خطيرة، ترافق مع سوء تطور الفكين Micrognathia واضطراب تطور أو غياب الأنسنان Anodontia.

بالنتيجة: ينحصر الكمون السني في البشرة الفموية في مرحلة مبكرة من تطور السن (الشكل 10/A)، ثم يتزاح نحو الميزانشيم خلال مرحلة متأخرة من تطور السن (الشكل 10/B)، فيغدو الأخير قادرًا على تحريض تشكيل السن ولو بوجود أنماط بشروية مختلفة. لذا تعد بشرة القوس البلعومي الأول لازمة وضرورية لبدء تطور السن، إلا أنها غير كافية لإكمال مراحل تطوره كافة. تساهمن عشرات جزيئات الإشارة وعوامل النسخ في البشرة الفموية والميزانشيم الخارجي في بدء واستمرار واتكمال التشكيل النمطي للأسنان عند الإنسان (الشكل 10/C).



الشكل 10-6: تبين الأسهم اتجاه التحريض بين البشرة الفموية والميزانشيم الخارجي خلال مراحل تطور السن المتتالية.

4- الآلية الجزيئية الناظمة لنشوء الأسنان Molecular Mechanism of Odontogenesis

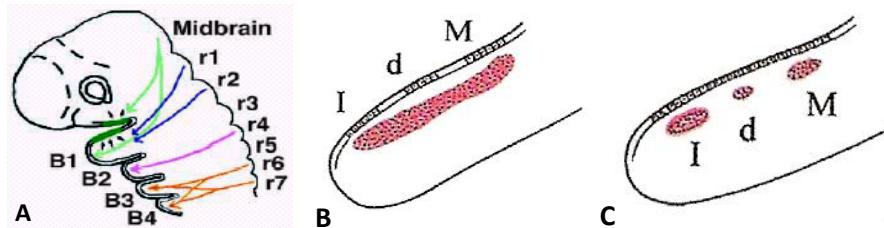
تنتاز أسنان الإنسان بأنها وحدات وظيفية متميزة من حيث السمات الشكلية والوظيفية، ومكان وتوقيت التشكيل وال碧وج، يقتصر وجودها على القوس البلعومي الأول. لكن ماهي الآلية الجزيئية للتشكل النمطي لكل وحدة سنية؟

نظريات التشكيل النمطي للأسنان

تنشأ هوية كل وحدة سنية بشكل تدريجي نتيجة تفاعل شبكات إشارة متداخلة التأثير بين البشرة الفموية والميزانشيم الخارجي، تمثل شيفرة تطورية متخصصة بتحلق مجموعات الأسنان المختلفة *Odontogenic Homeobox Code* لكن كيف يتم توزع الأسنان الفراغي بأشكال وحجوم وأعداد محددة ضمن مناطق الفك المختلفة؟ هناك نموذجان عما يفسران ذلك، وهما نموذج القطاع ونموذج السلالة، سوف نستعرضهما بشكل مبسط.

نموذج القطاع Field Model

وضعت من قبل Butler عام 1967، تبعاً لهذه النظرية، تتصف خلايا العرف العصبي القيقحية بأنها متجانسة عند بدء هجرتها (الشكل A-11/6)، إلا أنه عند وصولها إلى ميزانشيم القوس البلعومي الأول تدخل بحوار مع البشرة الفموية، التي تكون محددة التوجه مسبقاً، فتنشأ بالمحصلة قطاعات تأثير فراغية مختلفة Domains للبشرة الفموية في الميزانشيم الخارجي (الشكل B-11/6). يولد تداخل حقول تأثير البروتينات البشرية حالة من التآزر أو التضاد أي التحرير أو التثبيط التطوري أو مماليات تركيز موجهه، ما يعني أن لكل سن شيفرة تطورية Patterning Homeobox Genes مرتبطة بموقعه ضمن حقول التأثير الجزيئية، مشجعة على تطوره ومتبطة لتطور سواه.



الشكل (A-11/6): (A): تيارات هجرة خلايا العرف العصبي القيقحية، (B): نظرية القطاع، حيث تكون خلايا العرف العصبي القيقحية متجانسة الطبيعة بينما تكون البشرة الفموية محددة التوجه مسبقاً، (C): نظرية السلالة، حيث تكون خلايا العرف العصبي القيقحية محددة التوجه مسبقاً بينما تكون البشرة الفموية متجانسة الطبيعة.

نظرية السلالة Clone Model

وضعت من قبل Osborn عام 1978، تبعاً لهذه النظرية، تكون خلايا العرف العصبي القيقحية المهاجرة من ذراري خلوية غير متجانسة بل محددة التوجه مسبقاً، بينما تكون البشرة الفموية متجانسة الطبيعة في الأصل. تقوم ذراري الخلايا العرفية القيقحية المهاجرة بتأسيس حقول التأثير الجزيئية الفراغية المختلفة المؤدية للتشكل النمطي لأشكال الأسنان المختلفة بشكل تدريجي، تحت تأثير نطاقات مثبطة ومشجعة محددة. (الشكل C-11/6).

بالنتيجة، يمكن لهاتين النظريتين أن تشتراكاً في التشكيل النمطي للأسنان، أي يمكن أن تتصف بشرة القوس البلعومي الأول والميزانشيم الخارجي بدرجة ما من التخصص، تطور وتعمق بتأثير الحوار المتبادل بينها.

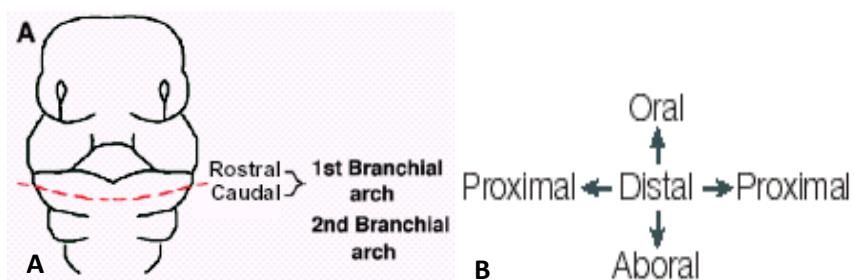
تجدر الإشارة إلى أهمية تفرد ميزانشيم القوس البلعومي الأول باستقباله لخلايا العرف العصبي القيقحية التي لا تخضع للشيفرة التطورية HOX، لذا تتأسس شيفرة تطورية Homeobox Code خاصة، يمكن أن تفسر اقتصر تطور الأسنان على القوس البلعومي الأول دون بقية الأقواس البلعومية. من أهم عوامل النسخ المساهمة في تأسيس الشيفرة التطورية النمطية للأسنان، إضافة إلى عوامل النمو، نذكر:

Dlx2 , Dlx1
Msx2 ,Msx1
Emx2 ,Emx1
Otx2 ,Otx1
Barx ,Pax

تتسع عوامل النسخ بأهمية محورية، إذ تتضمن نطاقاً مؤلفاً من 60 حمضياً أمينياً، مخصصاً للارتباط بسلسلة الدنا DNA، يدعى القطاع النطوري Homeodomain، يسمح لها بتنظيم وضبط تعبير المورثة المستهدفة.

ستتناول الآلية الجزيئية المؤدية للتشكل النمطي للأنسان في الفك السفلي بهدف التبسيط. يبدأ برمما الفك السفلي بعد التحامهما، باكتساب خصائص الاستقطاب الفragي تدريجياً. ستتناول هذا الاستقطاب تبعاً لمحورين فقط، ومن خلال تفاعل عدد محدود من البروتينات على سبيل المثال لا الحصر:

- محور أمامي - خلفي أو فموي - لا فموي: Rostral-Caudal (الشكل 6-12/A) -
محور أنسبي - وحشى أو قريب - بعيد: Proximal-Distal (الشكل 6-12/B) -

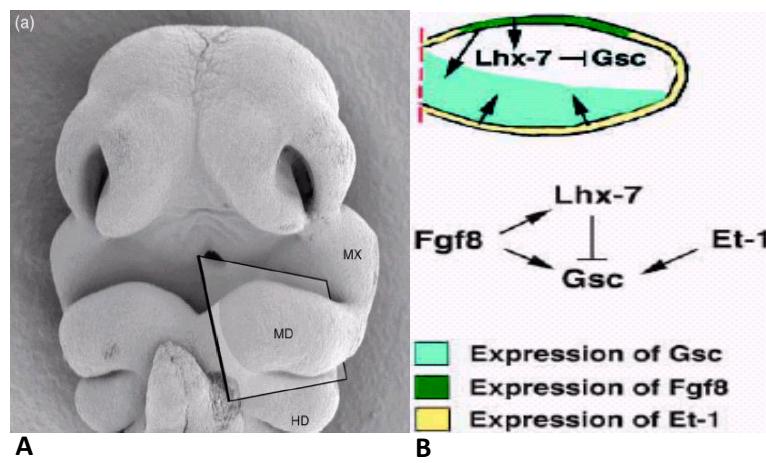


الشكل (12-6): بدء التشخص السنوي الفراغي للفك السفلي تبعاً للمحور فموي - لا فموي (A)، والمحور القريب - البعيد (B)، خلال النطورة الجنينية.

المحور الأمامي - الخلفي أو الفموي - اللافموي

يتأسس هذا المحور بتأثير إشارات ناشئة عن البشرة الأمامية للقوس البلعومي الأول، على سبيل المثال، يؤدي المستوى المرتفع لبروتين الإشارة FGF8 إلى تفعيل تعبير عوامل النسخ Lhx6-7 و Gsc في الميزانشيم الخارجي، بالتزامن مع:

- تشبيط عوامل النسخ Lhx6-7 لتعبير عامل النسخ Gsc واستبعاده، الأمر الذي يؤدي إلى نشوء القطب الفموي Oral للقوس البلعومي الأول القابل لتشكيل الأسنان Odontogenic (الشكل 6-13/A-B).
- تشجيع بروتين الإشارة ET-1 الصادر عن البشرة الخلفية للقوس البلعومي الأول، لتعبير عامل النسخ Gsc وجدبه، مؤدياً لنشوء القطب غير الفموي Aboral للقوس البلعومي الأول غير القابل لتشكيل الأسنان Non-Odontogenic (الشكل 6-13/A-B).



الشكل (6-13): تأسيس قطبي الفك السفلي: فموي- لا فموي، في سياق تحصيص التخلق السني أثناء التطور الجنيني للفك السفلي.

المحور القريب - بعيد أو الأنسي - الوحشي

سنورد بعض التأثيرات المتبادلة للبروتينات المؤدية لتأسيس هذا المحور على سبيل المثال لا الحصر:

البشرة الفموية (الشكل 6-14/A)

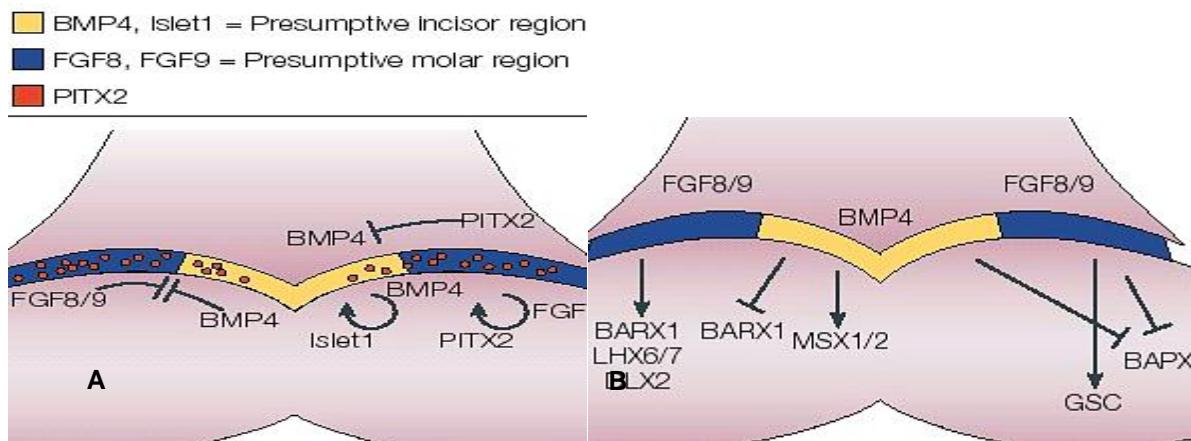
- يتضاد تأثير البروتين BMP4 مع البروتينان FGF8-9، فيقتصر تعبير الأول على منطقة القواطع، بينما يقتصر تعبير الآخرين على منطقة الأرحاة.
- يشطب البروتين PITX2 تعبير BMP4، فيسهم في تحديد انتشار الأخير في منطقة القواطع فقط.

- يتآزر تأثير البروتينين FGF8-9 مع PITX2 في منطقة الأرحة عبر الميزانشيم الخارجي.
- يتآزر تأثير البروتين Islet1 مع BMP4 في منطقة القواطع عبر الميزانشيم الخارجي.

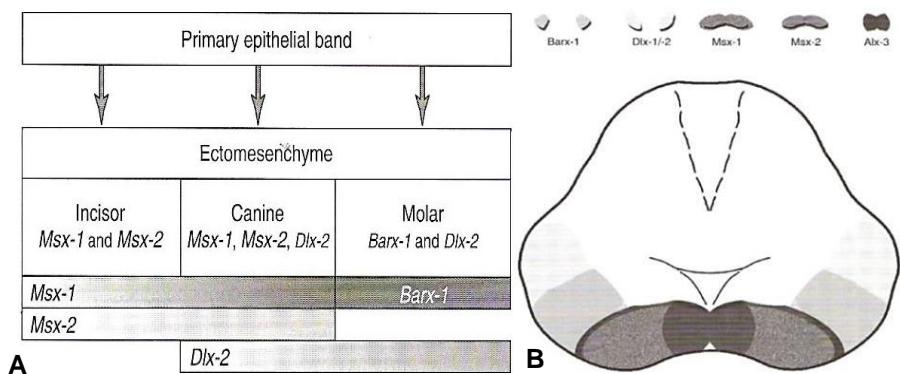
تأثير البشرة الفموية في الميزانشيم الخارجي (الشكل B/14-6)

- يحرض البروتين BMP4 تعبير البروتينات MSX1-2 في منطقة القواطع (تنظيم إيجابي).
- يبسط البروتين BMP4 تعبير البروتين BARX1 في منطقة القواطع (تنظيم سلبي).
- يبسط البروتين BMP4 تعبير البروتين BAPX في منطقة الأرحة.
- تشجع البروتينات FGF8-9 تعبير البروتين GSC، بينما تبطئ تعبير البروتين BAPX في منطقة الأرحة.
- تشجع البروتينات FGF8-9 تعبير البروتينات BARX1, LHX6-7, DLX2 في منطقة الأرحة.

بالنتيجة، تتفاعل هذه البروتينات آلية تنظيمية إيجابية (حرض أو تآزر) أو سلبية (تباطئ أو تضاد)، فتنشأ ممالات تركيز أو قطاعات تعبير ذات كمون نطي سني متمايز، للبشرة الفموية والميزانشيم الخارجي، يؤدي إلى تحصيص مناطق نشوء القواطع قریباً من الخط المتوسط، ومناطق نشوء الأرحة بعيداً عن الخط المتوسط، ومناطق بيئية تحدد نشوء الأناب والضواحك (الشكل 14-15)، (الشكل 14-6).



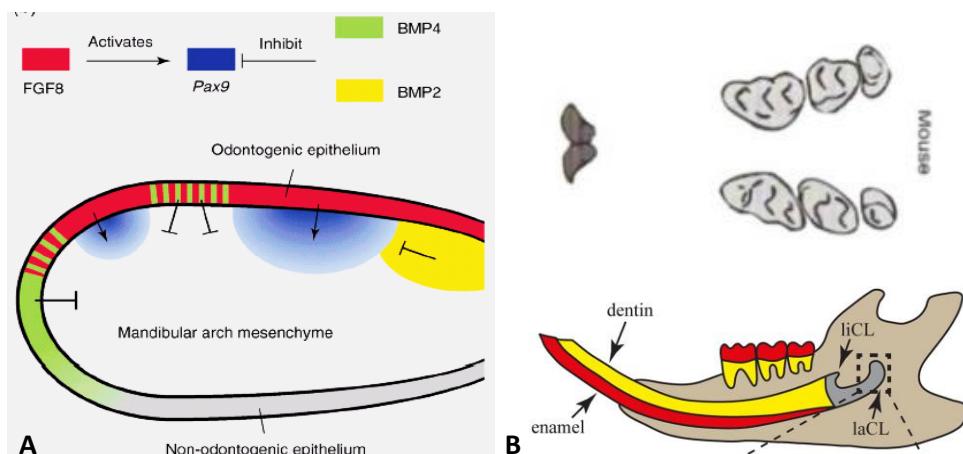
الشكل 14-6: تأسيس قطاعات نشوء أشكال الأسنان المختلفة بعـاً للمحور الأنسي - الوحشي، نتيجة تمايز أو تراكب حقول تأثير بروتينات الشيفرة النطورية المولدة للأسنان. (A): تأثير بروتينات البشرة الفموية فيما بينها، (B): تأثير بروتينات البشرة الفموية في الميزانشيم الخارجي.



الشكل (15-6): مثال مبسط عن الآلية الجزيئية الناظمة للشكل النمطي الفراغي لمجموعات الأسنان المختلفة عند الثدييات بما فيها الإنسان

تسهم بروتينات الإشارة EDA (Tumor Necrosis Factors) التي تنتمي إلى عائلة TNFs في تعريف حدود مناطق مجموعات الأسنان المختلفة الأشكال، لذا يمكن أن يعتمد عدد الأسنان المتشكلة على مستوى تعبير الإشارة EDA.

في هذا السياق، تشغّل الأسنان كامل مساحة القطب الفموي عند الإنسان، وتتدرج أشكالها من القواطع في المنطقة الأمامية إلى الأرحة في المنطقة الخلفية مروراً بالضواحك في المنطقة المتوسطة البينية، على خلاف القوارض التي يتضمن كل نصف فك لديها منطقة خالية من الأسنان Diastema. يمكن أن يعزى هذا التشكّل النمطي إلى تأثير بروتينات الإشارة EDA، كما يمكن لافتراق وعدم تراكب حقول تأثير القواطع مع الأرحة أن يسهم في هذا فقدان التطوري الموضعي للأسنان (الشكل 16-6).



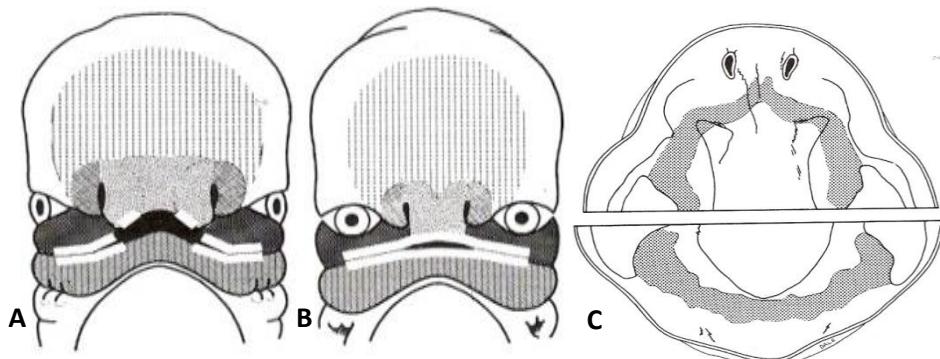
الشكل (16-6): مثال مبسط عن دور حقول التأثير البروتيني في التشكّل النمطي للأسنان عند القوارض.

5- مراحل التطور النسيجية لtag السن Histogenesis Stages of Tooth Crown

يختار تاج السن مراحل تطورية متتالية، لكل منها سماتها الجزيئية والشكلية والوظيفية المميزة، سنتعرض لها بالتفصيل.

5-1-5- مرحلة الصفيحة السنية Dental Lamina Stage

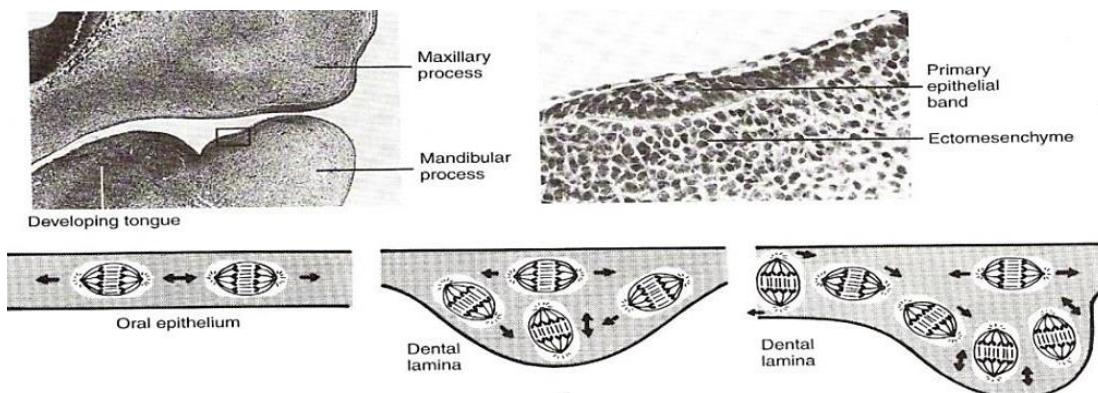
يكتمل تشكل نطاق مستمر من بشرة فموية متاخنة، في الأسبوع 6-7 من الحياة الجنينية، تأخذ شكل حرف C وتتوافق في موضعها ما سيصبح الأقواس السنية مستقبلاً للفك العلوي والسفلي (الشكل 17-6).



الشكل 17-6: تشكل الصفيحة السنية خلال التطور الجنيني. (A-B): منظر جبهي، (C): منظر فموي للفكين قيد التطور، حيث تبدو الصفيحة السنية لكل فك بشكل حرف C.

تنشأ هذه النطاقات المتاخنة نتيجة (الشكل 18-6):

- زيادة الفعالية الانقسامية ضمن البشرة الفموية.
- تغير اتجاه مغازل الانقسام، ومستوى انفصال الخلايا البنات نتاج الانقسام.

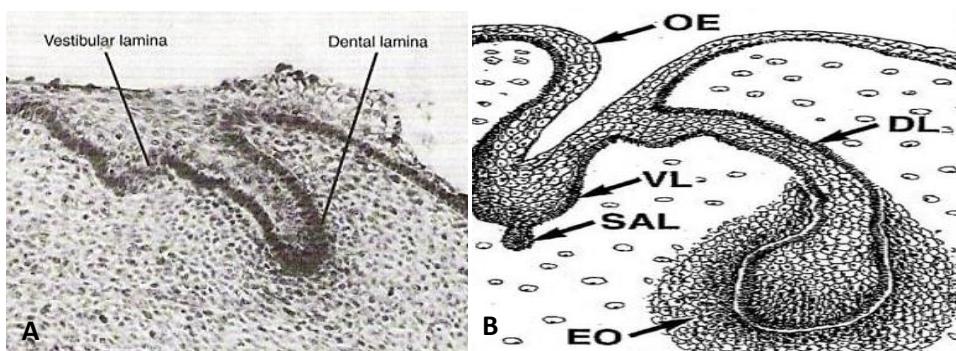


الشكل 18-6: كيفية تشخن البشرة الفموية المؤدية لنشوء الصفيحة السنية الأولى.

ينشأ عن هذا النطاق البشري الأولي المتشعن انغمادان: الصفيحة الدهليزية والصفيحة السنية بالخاصة:

- **الصفيحة الدهليزية (VL)** (Vestibular Lamina): لا يكون هناك فاصل فراغي، في الأسبوع 6، بين الخد ومناطق الفك المولدة للأسنان (الشكل A/19-6). يتشكل دهليز الفم نتيجة تكاثر خلايا الصفيحة الدهليزية وانغمادها عميقاً ضمن الميزانشيم الخارجي، حيث تتدوّن وتتوسّع المساحة التي تشغّلها خلايا هذه الصفيحة بشكل سريع، ثم تستحيل وتزول بوساطة الاستسماوات، فيتشكل ثلم يغدو فيما بعد دهليز الفم Vestibule، سيفصل الخد عن مناطق الفكين الحاملة للأسنان قيد التطور. تبدي الخلايا الظهارية في الجزء الأكثر عمقاً للصفيحة الدهليزية وتيرة انقسام مرتفعة، فتتشكل الغدد اللعابية الإضافية (SAL) (الشكل B/19-6).

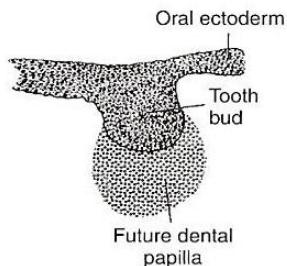
- **الصفيحة السنية بالخاصة (DL)** (Dental Lamina): تقع خلف الصفيحة الدهليزية مباشرة، تبدي فعالية انقسامية محددة موجهاً فراغياً، تؤدي إلى تشكيل سلسلة من اللويحات السنية Dental Placodes أو الانغمادات البشرية نحو عمق الميزانشيم الخارجي في مواضع تتوافق مع براعم الأسنان المؤقتة، بالتزامن مع بدء تكثّف الخلايا الميزانشيمية المحيطة بتلك الانغمادات (الشكل A-B/19-6).



الشكل (19-6): (A): انغماد وانقسام النطاق البشري الفموي المتشعن إلى الصفيحة الدهليزية والصفيحة السنية، (B): استحالة خلايا الصفيحة الدهليزية (VL)، مؤدياً لتشوه دهليز الفم والغدد اللعابية الإضافية (SAL)، واستمرار تطور الصفيحة السنية (DL) لتشكيل براعم الأسنان

5-2- مرحلة البرعم السنوي Dental Bud Stage

تستمر خلايا اللويحات السنوية البشرية المتكثفة الموافقة لبراهم الأسنان المختلفة، بالانغماد عميقاً ضمن الميزانشيم الخارجي وفق توقيت زمني محدد لكل منها، فتبدي تغييراً طفيفاً في الشكل والوظيفة، بالتزامن مع امتداد تكثّف الخلايا الميزانشيمية المحيطة بها (الشكل 20-6).

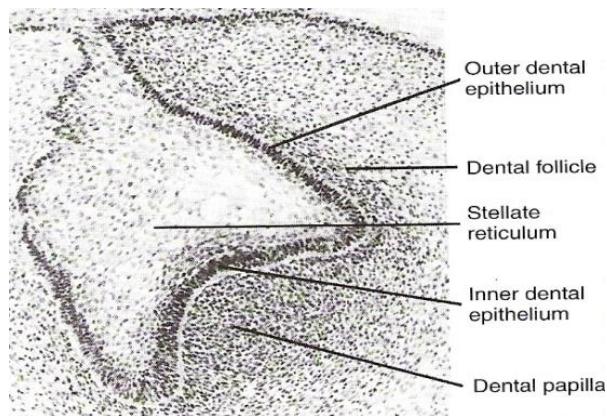


الشكل (20-6): شكل ترسيمي يبين مرحلة البرعم السنوي.

3-5 مرحلة القبعة Cap Stage

تحدد هذه المرحلة بداية الاختلافات الشكلية بين براعم الأسنان المختلفة. تستمر بشرة البرعم السنوي بالانقسام والانغماد باتجاه الميزانشيم الخارجي، بالتزامن مع زيادة كثافة الخلايا الميزانشيمية المحيطة. يمكن تمييز النطاقات الخلوية المشكّلة لبرعم السن (الشكل 21-6)، وهي عضو المينا والحليمة السنوية والجريب السنوي كما يلي:

- يأخذ الانغماد البشريوي شكل القبعة، ويقع فوق كثرة من الميزانشيم المتكتّف، ويدعى انطلاقاً من هذه المرحلة **عضو المينا Enamel Organ**، فهو سيشكّل مصدر ميناء السن.
- يدعى الميزانشيم المتكتّف بشكل الكرة **الحليمة السنوية Dental Papilla**، ستتشكل لب السن والعااج.
- يدعى الميزانشيم المتكتّف المحيطي، الذي يغلف عضو المينا والحليمة السنوية معًا، **الجريب السنوي Dental Follicle** وسيشكّل النسج الداعمة للسن.



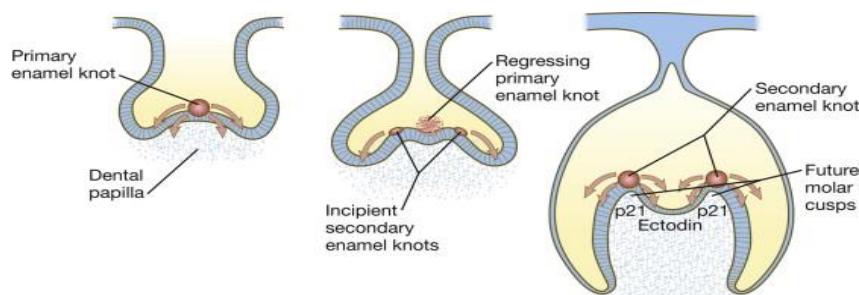
الشكل (21-6): مرحلة القبعة خلال تطور السن.

يترسخ التمايز الخلوي في مرحلة متأخرة من هذا الطور، إذ تمايزت مجموعة من الخلايا في مركز عضو المينا عبر تصنيع وإفراز جزيئات غликوز أمينوغликان Glycosaminoglycans (GAG) المحبة للماء، مما يؤدي إلى جذب الماء إلى داخل عضو المينا، مولداً زيادة في حجم المسافات بين الخلويات ضمنه، فتأخذ خلاياه الداخلية شكلاً نحرياً، ويتشكل في مركزه ما يدعى **الشبكة النجمية Stellate Reticulum** (الشكل 21-6).

عقد المينا Enamel Knots

تتكون من مجموعة من الخلايا البشروية المتراسدة بشدة، غير الانقسامية، تبدأ بالظهور في مرحلة القبعة ضمن عضو المينا، بحوار بشرة المينا الداخلية. يحوي كل برمي سني عقدة ميناء أولية واحدة Primary Enamel Knot في مرحلة القبعة، تختفي لتظهر عقد المينا الثانية Secondary Enamel Knots موافقة لذرا الحدبات المستقبلية (الشكل 22-6)

تقوم هذه العقد بدور مركز تحكم وضبط وإرشاد، عبر تصدر إشارات ناظمة لفعالية الانقسامية للخلايا المجاورة، فتنسق وتحكم بالتكوين الشكلي للحدبات. تتصف البروتينات P21 وShh بأنها السباقية من حيث ارتفاع مستوى التعبير في موقع تشكيل الحدبات، يليها FGF4, BMP2-4-7, Slit1 وSlit4، حيث يتزامن تغير توضع عقد المينا بتغير نمط التعبير البروتيني على نحو يتوافق مع مراحل تطور السن المختلفة. تعدد البروتينات Fgf4 وSlit1 واسمات عقد المينا، إذ يصادف تعبيرها في العقد الأولية والثانوية على حد سواء.



الشكل (22-6): شكل ترسيمي يبين توضع عقد المينا (EK) الأولية والثانوية بالتزامن مع مراحل تطور السن المختلفة.

تستمر الخلايا البشروية والضامة القريبة من عقد المينا بالانقسام بوتيرة عالية استجابة لبروتينات الإشارة المحرضة على الانقسام، ومنها البروتين FGF4، بينما تبقى خلايا العقدة المفرزة لهذه الإشارات غير انقسامية.

تبدأ خلايا عقد المينا بالاستسماوات Apoptosis, بعد انتهاء مهمتها في توجيه التشكيل النمطي لتابع السن, بالتزامن مع تأسس استقطاب تطوري موجه, وفق مايلي:

- توقف الخلايا الأقرب إلى عقد المينا عن الانقسام, وهي السبقة والأقدم من حيث العمر التطوري, لتدأ بالتمايز وتتفاوت مواقع ذرا الحدبات.
- تتركز الفعالية الانقسامية الأعلى في الخلايا الأبعد عن عقد المينا, وتتفاوت منطقة العروة العنقية, التي تستمر في الانغماد عميقاً ضمن الميزانشيم الخارجي.

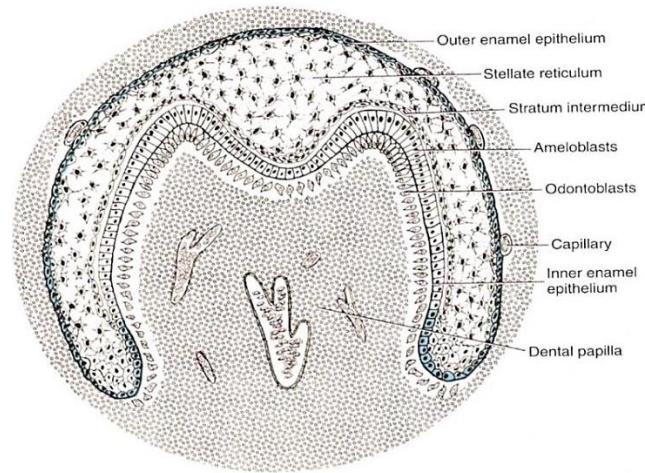
4-5- مرحلة الجرس Bell Stage

يأخذ عضو المينا شكل الجرس بالتزامن مع ازدياد انغماد حواهه عميقاً ضمن الميزانشيم الخارجي. يمكن تقسيم هذه المرحلة إلى قسمين: مرحلة الجرس المبكرة ومرحلة الجرس المتأخرة.

مرحلة الجرس المبكرة

تكتسب الخلايا الخارجية في محيط عضو المينا شكلاً مكعباً خفيفاً، فتشكل البشرة المينائية الخارجية Outer Enamel Epithelium, بينما تأخذ الخلايا الداخلية لعضو المينا المحيطة بالحليمة السنية، شكلاً متطاولاً وتميز بارتفاع محتواها من الغликوجين، فتشكل البشرة المينائية الداخلية Inner Enamel Epithelium (الشكل 6-23). تتمادي كلا البشرتين وتلتقيان في منطقة العروة العنقية Cervical Loop المفعمة بالخلايا الانقسامية غير المتمايز، التي تستمر بالتكاثر حتى يصل التابع إلى حجمه النهائي وتعطى، بعد تشكيل التابع، غمد هيرتفغ البشريو الجذري.

تتمايز بعض الخلايا البشروية، المتموضعه بين البشرة المينائية الداخلية والشبكة النجمية، معطية الطبقة المتوسطة Stratum Intermedium، التي تمتاز بارتفاع فعالية إنزيم Alkaline Phosphatase الواسم للنسج المتمعدنة. تشكل طبقة البشرة المينائية الداخلية والطبقة المتوسطة وحدة وظيفية مسؤولة عن تشكيل المينا (الشكل 6-23).



الشكل (6-23): شكل ترسيمي يبين المرحلة الجرسية المبكرة خلال تطور السن

يكتسب تاج السن شكله النهائي بالتزامن مع اكتساب الخلايا التي ستتصنع نسجها المتمعدنة سماتها الشكلية المميزة في منطقة ذرا الحدبات، فتتمايز خلايا البشرة المينائية الداخلية إلى أرومات المينا-الخلايا المولدة للمينا Ameloblasts، بينما تتمايز الخلايا الخيطية للحليمية السنية إلى أرومات العاج-الخلايا المولدة للعاج Odontoblasts، لتبدأ عندها مرحلة الجرس المتأخرة.

مرحلة الجرس المتأخرة

يتصف الجريب السني، مقارنة بالحليمية السنية، بأنه أكثر احتواء على الليفيات الكولاجينية، التي تشغل الفراغات بين أرومات الليف الجريبي، وتنظم بشكل دائري مغلفة عضو المينا والحليمية السنية. يزداد انغماد برمم السن، بالتزامن مع ظهور أول بؤرة تكليس عند ذروة الحدبة في هذه المرحلة (الشكل 6-24). تتضمن هذه المرحلة حدفين تطوريين هامين: ترقق الصفيحة السنية، واتكمال التشكيل النمطي لتاج السن.

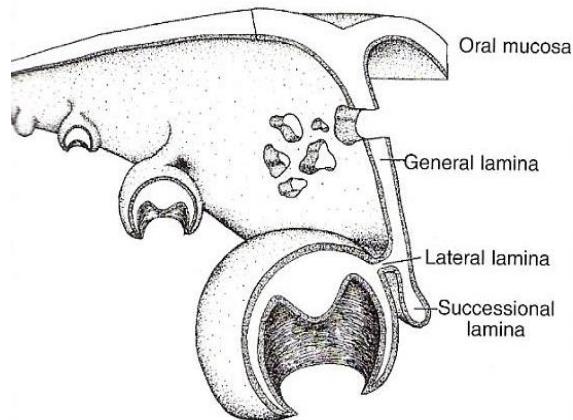


الشكل (6-24): مرحلة الجرس المتأخرة خلال تطور السن

تمزق الصفيحة السنية

يؤدي تمزق الصفيحة السنية، التي تربط برم عم السن قيد التطور بالبشرة الفموية، إلى تشكيل جزر منعزلة من الخلايا البشروية، تتعرض للاستحالة والزوال في الحالة الطبيعية، فينفصل برم عم السن أثناء تطوره عن البشرة الفموية (الشكل 25-6). يمكن لبعض هذه الجزر البشروية أن يستمر في الوجود فتتشكل الألائى البشروية *Epithelial Pearls* التي تشكل مصدرًا محتملاً لـ:

- الكيس البزوغي *Eruption Cyst*: الذي يتوضع فوق تاج السن قيد التطور، فيعيق عملية بزوغه.
- الورم السنى *Odontomata*.
- الأسنان الزائدة *Supernumerary Teeth*.



الشكل (25-6): تمزق الصفيحة السنية أثناء مرحلة الجرس المتأخرة خلال تطور السن.

يسمح تمزق الصفيحة السنية للسن بمتابعة مراحل تطوره ضمن الفك بمنأى عن البشرة الفموية. يقوم برم عم السن، عندما يحين توقيت بزوغه، بإعادة اتصاله بالبشرة الفموية، ثم اختراقها ليدخل الحفرة الفموية مستمراً بالبزوغ حتى يصل مستوى الإطباق، فيدخل في الأداء الوظيفي ضمن البيئة الفموية، قبل أن يكتمل نمو وتشكل وانغلاق ذروة جذرها.

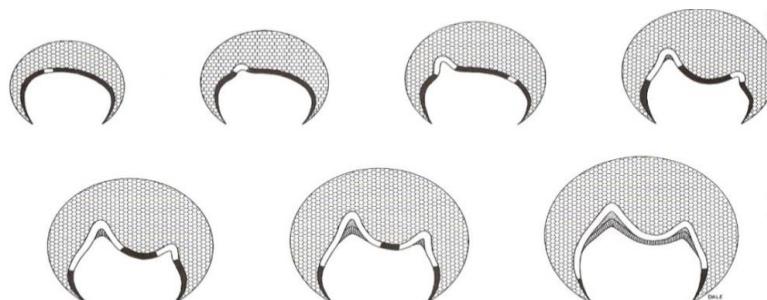
يعد بزوغ السن حدثاً فريداً، إذ يخترق برم عم السن البشرة الفموية بشكل طبيعي محدد ومبرمج دون إدماء أو أذية، فينشأ اتصالاً حيوياً بين البشرة الفموية والجريب السنى المسمى الارتباط البشروى *Epithelium Attachment*.

اكتمال التشكيل النمطي لثاج السن Crown Pattern Determination

تستكمل البشرة المينائية الداخلية التواهها، فيتمكن تمييز شكل تاج السن المستقبلي. تحدّر الإشارة إلى أنه عند بدء التكون الشكلي **Morphogenesis** لثاج السن، تكون خلايا الشبكة النجمية منفصلة عن بعضها باداء أساسية مؤلفة بمعظمها من بروتينات **GAG** المستقطبة والمحببة للماء، الأمر الذي يؤدي إلى امتلاء عضو المينا بالماء، مولداً ضغطاً معتبراً على البشرة المينائية الداخلية والخارجية. بالمقابل تمارس الحليمة السنية قيد النمو والتطور، ضغطاً على البشرة المينائية الداخلية من الجهة المقابلة كونها محاطة بالجريب السنوي. بالمحصلة تتعرض البشرة المينائية الداخلية لضغطين متقابلين ومتعاكسين بالاتجاه، يلغى أحدهما الآخر، فتبقى في حالة استقرار وتوازن **Equilibrium** شكلي.

يمكن الاستنتاج أن حركات التواه البشرة المينائية الداخلية، التي تحدد شكل التاج، لا تنجم عن ضغط عضو المينا أو الحليمة السنية، بل تنجم عن اختلاف معدل انقسام خلايا البشرة المينائية الداخلية بين العروة العنقية وموضع عقدة المينا المواقف لذروة الحدبة المستقبلية. يولد استمرار الانقسام الخلوي في منطقة العروة العنقية وتوقفه عند ذروة الحدبة، تقوس البشرة المينائية الداخلية واندفاع حواف الحدبة المستقبلية باتجاه البشرة المينائية الخارجية، فتتشكل معالم الحدبة (الشكل 6-26).

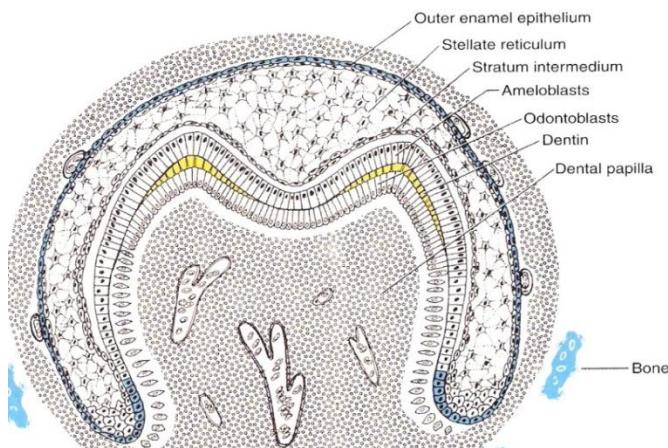
يؤدي نشوء عقدة ميناء ثانية وثالثة ورابعة إلى انطلاق قطاع ثانٍ وثالث ورابع من التمايز الخلوي ضمن البشرة المينائية الداخلية، مؤدياً إلى تشكيل حدبة ثانية وثالثة ورابعة، ليتحدد الشكل الحدي النهائي للسن (الشكل 6-26). هذا التشكيل النمطي الحدي خاص بـ الأسنان الخلفية، يقابلها بشكل مبسط تشكل فصوص الحد القاطع لـ تيجان الأسنان الأمامية.



الشكل (6-26): شكل ترسيمي بين آلية ومراحل التشكيل النمطي الحدي لثاج السن.

تعد ذراً الحدبات القطاع الأكثـر تقدـماً والسبـقة في نـج التـمايزـ، في سـيـاق التـشـكـل النـمـطي لـتـاجـ السـنـ، حيث تـوقـفتـ الخـلـاـياـ عـنـ الـانـقـسـامـ فيـ القـطـاعـيـنـ المـتـقـابـلـيـنـ الـبـشـرـةـ الـمـيـانـيـةـ الـدـاخـلـيـةـ وـالـطـبـقـةـ السـطـحـيـةـ لـلـحـلـيمـةـ السـنـيـةـ، وـبـدـأـتـ باـكتـسـابـ الـخـصـائـصـ الـشـكـلـيـةـ وـالـوـظـيـفـيـةـ الـمـتـمـايـزـةـ: الـمـوـلـدـةـ لـلـمـيـانـاـ وـالـمـوـلـدـةـ لـلـعـاجـ عـلـىـ التـرـتـيبـ، فـتـظـهـرـ عـنـدـ ذـرـاـ الـحـدـبـاتـ أولـيـ بـؤـرـ التـمـعـدـنـ عـلـىـ مـسـتـوـيـ الـمـيـانـاـ وـالـعـاجـ، فـيـشـبـهـ عـنـدـهـ شـكـلـ تـاجـ السـنـ النـهـائـيـ.

يـمـتـدـ وـيـتـعـمـقـ نـطـاقـ تـماـيزـ خـلـاـيـاـ الـبـشـرـةـ الـمـيـانـيـةـ الـدـاخـلـيـةـ وـمـحـيـطـ الـحـلـيمـةـ السـنـيـةـ فـيـماـ بـعـدـ، فـيـشـمـلـ حـوـافـ الـحـدـبـاتـ لـيـتـبعـهـ فـيـ المـرـحـلـةـ التـالـيـةـ إـفـرـازـ ثـمـ تـمـعـدـنـ الـقـالـبـ خـارـجـ الـخـلـوـيـ مشـكـلاـً الـعـاجـ وـالـمـيـانـاـ وـجـهـاـ لـوـجـهـ، فـيـرـسـمـانـ مـعـالـمـ الـاـتـصـالـ الـعـاجـيـ الـمـيـانـيـ. تـحدـرـ الإـشـارـةـ إـلـىـ أـنـ تـماـيزـ أـرـوـمـاتـ الـعـاجـ يـسـبـقـ بـشـكـلـ طـفـيفـ تـماـيزـ أـرـوـمـاتـ الـمـيـانـاـ، يـتـبعـهـ تـشـكـلـ أولـيـ طـبـقـاتـ الـعـاجـ غـيرـ الـمـتـمـعـدـنـ *Predentin* قـبـلـ بـدـءـ إـفـرـازـ أولـيـ طـبـقـاتـ الـمـيـانـاـ غـيرـ الـمـتـمـعـدـنـ (ـالـشـكـلـ 27ـ).



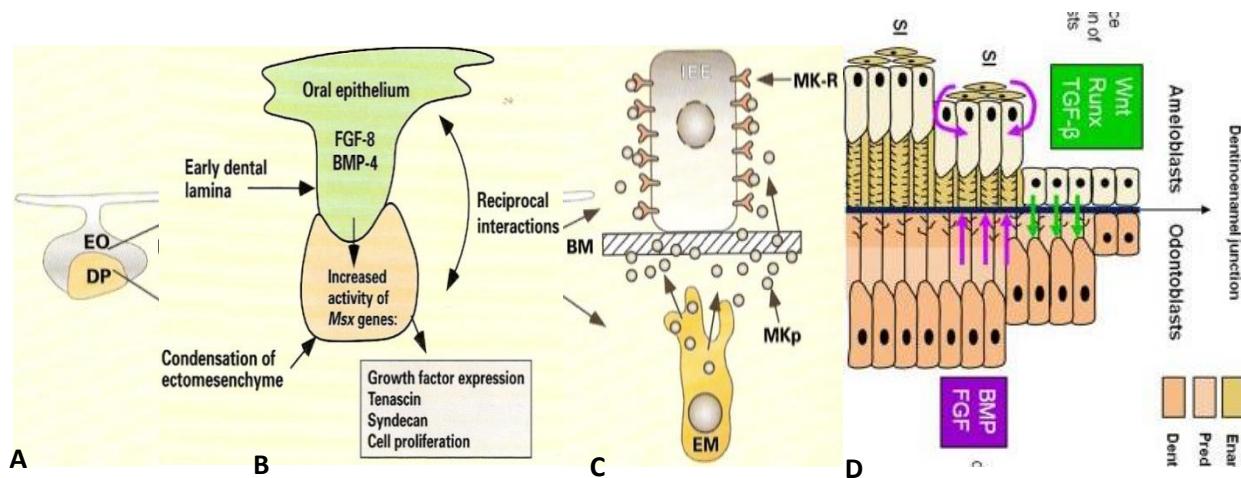
الشكل (27-6): شـكـلـ تـرـسـيـمـيـ يـبـيـنـ تـشـيـيـتـ شـكـلـ تـاجـ السـنـ بـالـتـزـامـنـ مـعـ بـدـءـ إـفـرـازـ وـتـمـعـدـنـ أولـيـ طـبـقـاتـ الـعـاجـ عـنـدـ ذـرـاـ الـحـدـبـاتـ الـمـسـتـقـبـلـيـةـ.

5-5- مرحلة التمايز الخلوي النسيجي والتمعدن Mineralization

يـتـبـيـتـ شـكـلـ تـاجـ وـيـكتـسـبـ حـجـمـهـ النـهـائـيـ نـتـيـجـةـ تـوقـفـ الـفـعـالـيـةـ الـانـقـسـامـيـةـ الـخـلـويـةـ، الـذـيـ بـدـأـ فـيـ مـوـاـضـعـ ذـرـاـ الـحـدـبـاتـ وـاـمـتـدـ عـلـىـ طـوـلـ حـوـافـهـ لـيـقـتـصـرـ الـانـقـسـامـ الـخـلـويـ فـيـ النـهـائـيـةـ عـلـىـ خـلـاـيـاـ الـعـرـوـةـ الـعـنـقـيـةـ لـعـضـوـ الـمـيـانـاـ فـقـطـ. يـتـزـامـنـ تـوقـفـ الـانـقـسـامـ الـخـلـويـ بـارـتفـاعـ وـتـيرـةـ التـماـيزـ الـخـلـويـ، وـإـفـرـازـ طـبـقـاتـ مـتـتـالـيـةـ غـيرـ مـتـمـعـدـنـةـ مـنـ الـقـالـبـ خـارـجـ الـخـلـويـ، تـمـعـدـنـ لـاحـقاـً فـتـشـكـلـ نـسـيـجـيـنـ صـلـبـيـنـ رـئـيـسـيـنـ مـتـقـابـلـيـنـ فـيـ بـنـيـةـ السـنـ، الـعـاجـ وـالـمـيـانـاـ.

الأآلية الجزيئية الناظمة لتمايز أرومات المينا - أرومات العاج

يعد التماس بين عضو المينا (البشرة) والحليمة السنية (الميزانشيم الخارجي) شرطاً لازماً وضرورياً لانقسام ومن ثم تمايز أرومات المينا وأرومات العاج على حد سواء. تؤدي مستقبلات غشاء الخلية وعوامل النمو، التي تعبر الغشاء القاعدي للبشرة المينائية الداخلية نحو الميزانشيم الخارجي للحليمة السنية وبالعكس، دوراً محورياً منذ مرحلة نشوء الصفيحة السنية وحتى مرحلة تمايز أرومات المينا وأرومات العاج (الشكل 28-6).



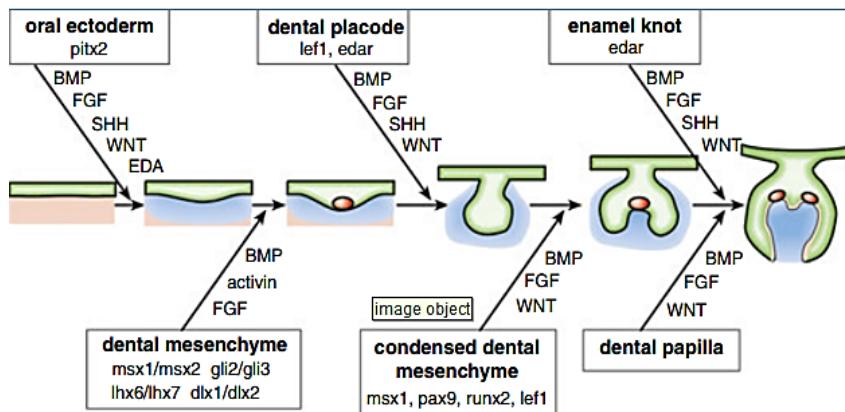
الشكل (28-6): ضرورة التماس الخلوي ودور شبكات الإشارة المختلفة لحصول تمايز أرومات المينا وأرومات العاج خلال تطور السن.

تقوم عوامل النمو القابلة للانتشار من نمط التأثير Paracrine و Autocrine بتوحيد وضبط مراحل تطور السن مثل $TGFB2$ الذي يضبط سرعة تعاقب مراحل تطور السن. يتصرف البروتين $BMP4$ بأنه أول عامل نمو يتم تفعيله وإرساله من قبل الصفيحة السنية نحو الميزانشيم الخارجي، حيث تستمر خلايا الصفيحة السنية البشروية بتصنيعه وتصديريه حتى مرحلة القبعة، ليزدح إفرازه بعدها إلى خلايا الميزانشيم الخارجي المتكتفة (الشكل 29-6).

يعبر الانزياح في تعبير $BMP4$ عن انتقال الفعالية الإرشادية الموجهة من البشرة إلى ميزانشيم الحليمة السنية في نهاية مرحلة القبعة، وفق حوار جزيئي يضمن التنسيق التطوري بكفاءة عالية (الشكل 29-6). على سبيل المثال:

- يقوم $BMP4$ بتنظيم تعبير عوامل النسخ $Msx1, Msx2$ في الميزانشيم الخارجي في مرحلة مبكرة من تطور السن
- يضبط $Syndecan$ تعبير $BMPs$ في الصفيحة السنية، بالتزامن مع بروتينات الميزانشيم الخارجي.

- يتفعل **Msx2** خلال مرحلة الجرس في عقد المينا الثانوية والحليمة السنية، بينما يساهم **Msx1** خلال المراحل المتأخرة لتطور السن، في تمكين أرومات المينا وأرومات العاج.



الشكل (29-6): الفعالية الإرشادية للحوار المتبادل البشريوي – الضام، الذي تضمنه عوامل النمو والتمكين، خلال مختلف مراحل تطور السن.

ييدي العشاء القاعدي الفاصل بين أرومات المينا و أرومات العاج تغييرات شكلية وبنوية ترتبط بمراحل تطور السن المتعاقبة، إذ يمكن للعشاء القاعدي أن يقوم بتخزين عوامل النمو، ليسمح بعبورها عند امتلاك الخلايا المدف للمستقبلات اللازمة، فيتفعل طريق الإشارة في التوقيت المحدد.

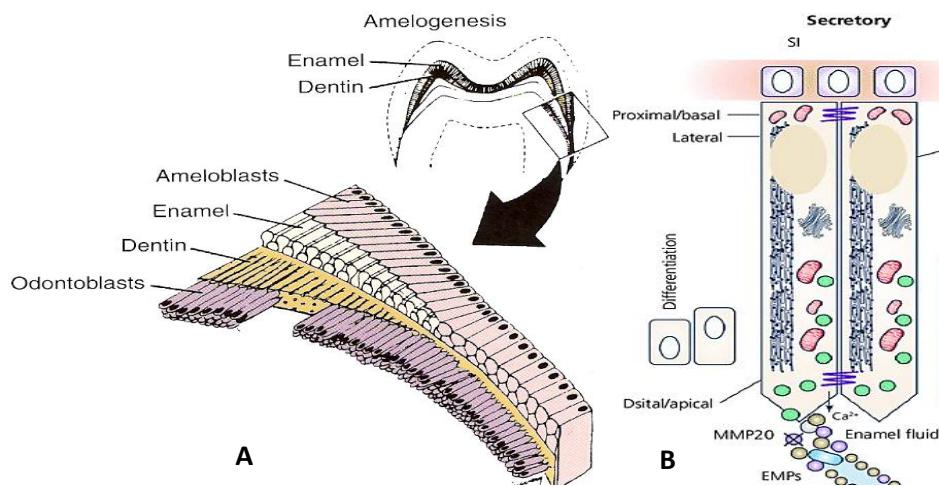
تمكين أرومات المينا Ameloblasts

تطرأ على طلائع أرومات المينا Preameloblasts تغييرات شكلية بالتزامن مع تمكينها النهائي وبدء وظيفتها الإفرازية التصنيعية، فتنشأ ارتباطات بين الخلايا عند قطبهما الذري، تقسم الخلية إلى جسم الخلية وذروتها، بعد أن يطرأ على استقطابها الخلوي Cellular Polarity التغير التالي:

- قبل الإفراز: تتوضع قاعدة الخلية مقابل العشاء القاعدي، الذي يفصل البشرة المينائية الداخلية عن الحلية السنية ويمكن تسميتها القاعدة الجنينية.

- عند الإفراز: تتطاول الخلايا وتغير استقطابها، فتتوضع نواها قرب الطبقة الوسيطة، بينما يجاور معقد غوجلي الحلية السنية، أي تغدو القاعدة الجنينية للخلايا، الذروة الوظيفية المفرزة (الشكل 30-6).

تقوم أرومات المينا Ameloblasts بتشكيل طبقات متتالية من المينا Enamel، أقصى نسج العضوية، ليعطي عاج تاج السن، وتشكل أول طبقة منه، بعد تشكيل أول طبقة من العاج.



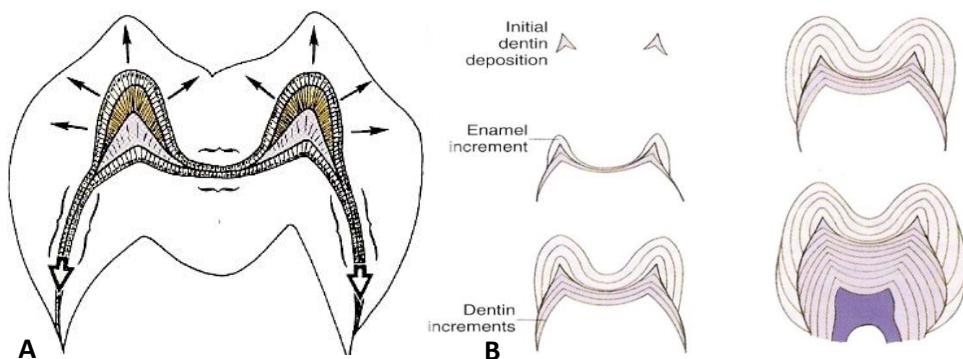
الشكل (6-30): (A): مرحلة التمايز الخلوي النسيجي وإفراز القالب خارج الخلوي وتمعدنه خلال تطور السن، (B): تغير الاستقطاب الخلوي للبشرة المينائية الداخلية بالتزامن مع التمايز الخلوي النسيجي والتمعدن.

تمايز أرومات العاج Odontoblasts

يرافق تمايز أرومات المينا، تغيرات شكلية للخلايا السطحية للحlimة السنية، فتزداد حجومها بالتزامن مع تمايزها إلى أرومات العاج. تؤدي زيادة حجوم خلايا الحlimة السنية السطحية إلى زوال النطاق غير الخلوي الفاصل بين الحlimة السنية والبشرة المينائية الداخلية. تقوم أرومات العاج Odontoblasts بتشكيل العاج Dentin الذي يشغل كتلة السن الرئيسية وبعد النسج الضام القاسي ذو الخصائص الحيوية الميكانيكية الفريدة، وتشكل أول طبقة منه قبل تشكيل أول طبقة من المينا (الشكل 6-31B).

تقوم أرومات العاج المتمايزة بتركيب القالب العضوي Organic Matrix غير المتمعدن للعاج ثم إفرازه لتترك فيه استطالاتها السيتوبلاسمية، وتنسحب تدريجياً باتجاه مركز الحlimة السنية، ما سيشكل أساس الخاصية الأنابيبية للعاج، بينما تقوم أرومات المينا بترسيب القالب العضوي غير المتمعدن للمينا والانسحاب بشكل كامل نحو الخارج.

تستمر أرومات المينا بإفراز المينا والانسحاب نحو الخارج، بالمقابل تستمر أرومات العاج بإفراز العاج والانسحاب نحو الداخل، حتى يأخذ التاج حجمه النهائي، ليبدأ عندئذ تشكيل الجذر (الشكل 6-31).



الشكل (6-31): شكل ترسيمي يبين التشكيل المتتالي لطبقات العاج والمينا خلال تطور تاج السن.

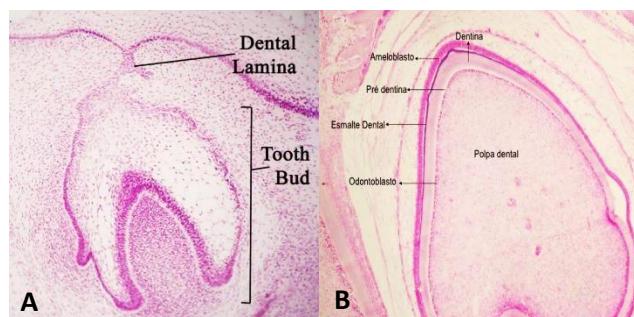
6- تروية وتعصيب براعم الأسنان

1-6- تروية براعم الأسنان Dental Germs Vascularity

عضو المينا: تتلقى خلايا عضو المينا، ولاسيما خلايا البشرة المينائية الداخلية، التغذية بالارتشاح بوساطة مصدرين (الشكل A/6-32)، وذلك قبل تشكيل أول طبقة من العاج:

- الأوعية الدموية للحليمة السنية.
- الأوعية الدموية للجريب السنوي في محيط البشرة المينائية الخارجية.

ينقطع مصدر التغذية "الحليمي" عند تشكيل العاج المتمعدن، مؤدياً لنقصان هائل في تغذية عضو المينا. يحصل هذا النقصان عندما تكون خلايا البشرة المينائية الداخلية على وشك أن تفرز المينا، ما يعني أنها بأمس الحاجة للتغذية، لذا تكون مجبرة على الاعتماد كلياً على الأوعية الدموية للجريب السنوي في محيط البشرة المينائية الخارجية، عبر ترقق طبقة الشبكة النجمية (الشكل B/6-32). يتصف عضو المينا بأنه غير موعي، بل يعتمد على التركيز المرتفع للأوعية الدموية للجريب السنوي في محيط البشرة المينائية الخارجية.

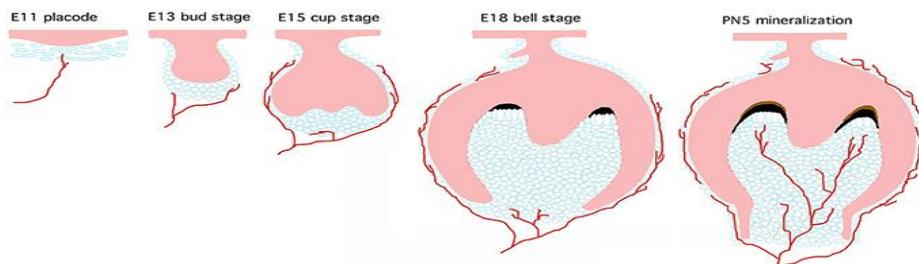


الشكل (6-32): طبيعة التروية الدموية لعضو المينا أثناء الترسب المتسللي لطبقات العاج والمينا خلال تطور تاج السن.

الحليمة السنية: تزداد كثافة الأوعية الدموية ضمن الحليمة السنية، بحيث تصل إلى الحد الأقصى خلال مرحلة تشكيل وتمدد القالب المفرز: المينا-العاج، علماً أن الأوعية الدموية الداخلة إلى الحليمة السنية تتكشف في المستوى الذي سينطلق منه تشكيل الجنور. يتناقص حجم النسيج الليبي وتتناقص التروية الدموية الليبية تدريجياً بعد بزور السن ومع تقدم العمر، ما يؤثر سلباً في قدرات اللب الحيويه الدفاعية والتلاويمية التجددية.

6-2- تعصيب براعم الأسنان Dental Germs Innervation

تقرب الألياف العصبية الأولية من برمم السن قيد التطور بدءاً بالمرحلة الانتقالية برمم-قبعة، وصولاً إلى الحريب السنوي. تفرع هذه الألياف العصبية مشكلة ضفيرة **Plexus** غنية حول برمم السن، إلا أنها لا تخترق الحليمة السنية إلا بعد أن يبدأ تشكيل العاج (الشكل 6-33). من المحتمل وجود علاقة بين تطور تعصيب السن وترويته، كما في حالة تعصيب الأوعية الدموية، رغم اختلاف توقيت تأسيس توعية الحليمة السنية وتعصبيها.



الشكل 6-33: تطور تعصيب برمم السن خلال مراحل تشكيله.

غياب الألياف العصبية اللاإرادية عن تركيب الألياف العصبية المبكرة التي تقترب من برمم السن، ما يعني أن التعصيب المبكر للأسنان أثناء تطورها يتعلق بالتعصيب الحسي فقط لما سيغدو الرباط حول السن واللب مستقبلاً.

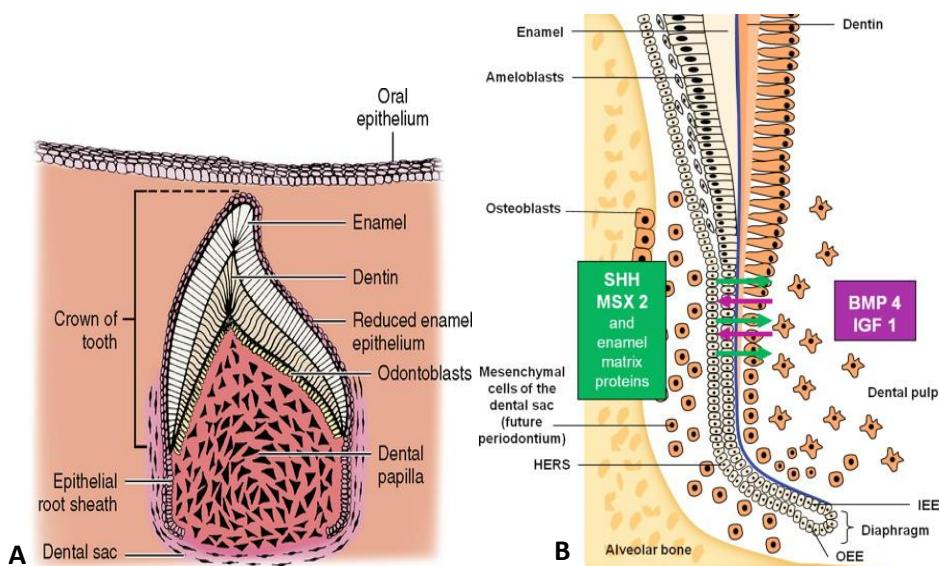
تتوسط بعض عوامل النمو العصبية، مثل: **Glial cell line-derived growth factor**, **Neurotrophin**، **Semaphorin** طرق إشارة خاصة بنشوء التعصيب خلال تطور السن، وتتظاهر بنمط تعبير يؤكد إسهام التعصيب المبكر في ضبط مراحل تطور السن. يمكن أن يعزى للبروتينات المحرضة على هجرة خلايا العرف العصبي القحفية وإرشاد امتداد المحور الأسطواني، دور في تأسيس التعصيب المبكر لبررمم السن. تحدى الإشارة إلى أن الألياف العصبية لا تدخل عضو المينا في أي مرحلة خلال تطور السن.

7- تشكيل جذور الأسنان

يتضمن جذر السن القناة الجذرية ذات الجدران العاجية ذات اللب القنوي، بينما يغطي الملاط Cementum سطح الجذر الخارجي. ينطلق تمایز أرومات عاج الجذر من الخلايا السطحية للحليمة السنية، تحت تأثير خلايا البشرة المينائية الداخلية، بشكل مماثل لتشكل العاج التاجي، اعتماداً على استمرار انغماد العروة العنقية، نطاق التقاء البشرة المينائية الداخلية بالخارجية، لتشكيل طبقة مضاعفة من الخلايا تدعى صفيحة هيرتفغ البشروية الجذرية Hertwig

.Epithelial Root Sheath

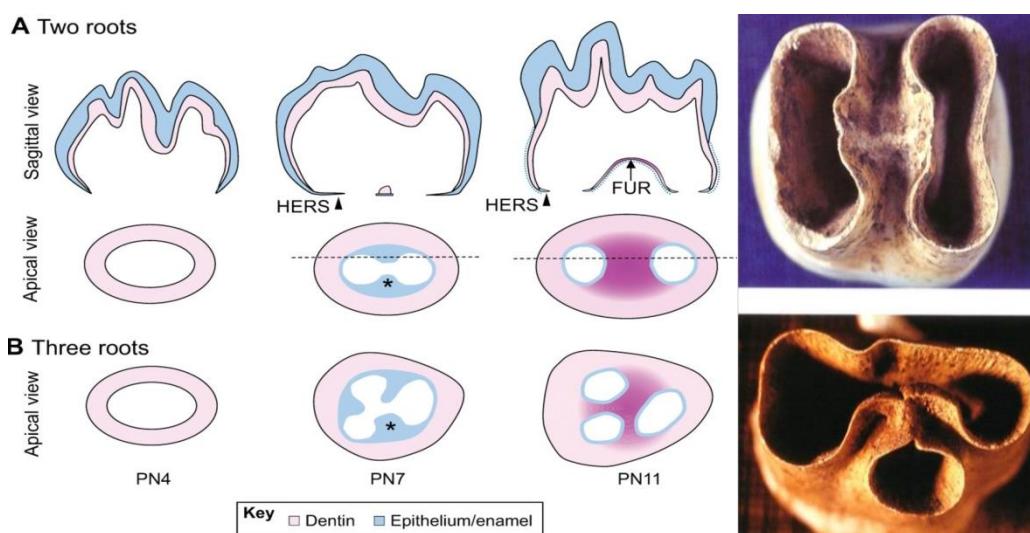
تمتد هذه الصفيحة البشروية الجذرية حول الحليمة السنية لتفصلها عن الجريب السني، ثم تقارب حوافها لتشكل الحاجب البشري Epithelial Diaphragm، أساس الثقبة الذروية الأولية Primary Apical Foramen (الشكل 34-6). يترافق الامتداد والانغلاق التدريجي لحاف الصفيحة البشروية الجذرية بتمایز أرومات عاج الجذر انطلاقاً من الخلايا الميزانشيمية السطحية للحليمة السنية المماسة لهذه الصفيحة. تشكل أرومات العاج المتمايزة عاج الجذر، فيكتمل بذلك تشكيل السن وحيد الجذر Single Root Tooth (الشكل 34-6).



الشكل (A-34): (A): انتهاء تشكيل تاج السن وبده انغماد صفيحة هيرتفغ البشروية الجذرية، (B): بدء تشكيل عاج الجذر بتماس صفيحة هيرتفغ البشروية.

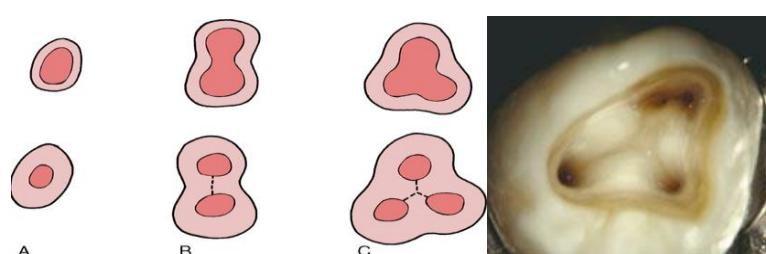
الأسنان متعددة الجذور Multi-Rooted Teeth

تشكل جذور الأسنان متعددة الجذور، بنفس طريقة وحيدة الجذر بشكل عام، إلا أنه بالتزامن مع انغماد الصفيحة البشرية الجذرية بشكل طوق، تتكون حواضن من العروة العنقية لعضو المينا، ينشأ بروزان ينمواً أفقياً، كل منها يشبه اللسان *Tongue-like*، يمتدان نحو مركز الحليمة السنية، وعند التقاءهما يقسمان الحليمة السنية إلى اثنتين، ليبدأ نشوء ونمو جذرين ينتهيان بثقبتين ذرويتين (الشكل A/35-6). عند نشوء وامتداد ثلاث بروزات أفقية، تتشكل ثلاثة جذور تنتهي بثلاث ثقب ذروية (الشكل B/6-35)، وهكذا.



الشكل (6-35): (A): تشكل الجذور في الأسنان ثنائية الجذر، (B): تشكل الجذور في الأسنان ثلاثية الجذر.

الجدير بالذكر أن آثار التحام البروزات البشرية تعد خطوط إرشاد تنم عن موقع فوهات الأقنية الجذرية المتوضعة عند نهاية خطوط الالتحام التطورية، ما يفيد في الكشف عن فوهات الأقنية المتكلسة خلال المعالجة الليبية (الشكل 6-36).



الشكل (6-36): يبين الحجرة الليبية، حيث تتوضع فوهات الأقنية عند نهاية خطوط الالتحام التطورية.

في هذا السياق، يمكن أن يضطرب انقسام الحليمة السنية والثقبة الذروية الأولية بسبب عدم اتساق مواضع نشوء والتحام البروزات الأفقية البشروية، مما ينجم عنه اضطراب شكل وعدد الجذور. يمكن أن يؤدي الاضطراب الموضعي لأنغماد الصفيحة الجذرية البشروية إلى فقدان بؤري لبعض خلاياها، الأمر الذي يتسبب بتوقف تمايز أرومات العاج في المنطقة المحاذية، مما يحرم المنطقة من النسيج العاجي، فتمتد الحليمة السنية عندها لتشغل المنطقة الفارغة وصولاً إلى الرباط حول السن، فينشأ ما يدعى القناة الإضافية (الجانبية أو الثانوية) (الشكل 37/A-6). يمكن أن ينجم ارتفاع نسبة الأقنية الإضافية في المنطقة الذروية للجذر، أو تشكل الدلتا الذروية، عن تزامن الجهد الإطباقية التي يتعرض لها تاج السن مع إكمال الصفيحة الجذرية البشروية للتشكل الذري (الشكل 37/B-6).

يمكن أن يؤدي عدم استسماوات نطاق اتصال البروزات البشروية الممتدة أفقياً إلى اضطراب التحامها، فتنشأ أقنية مفترق الجذور. تنجم منظومة القناة الجذرية التي تأخذ الشكل القوسى (حرف C) في الأرجل السفلية، عن عدم نمو متسلق ومتزامن ومتناظر للبروزات الأفقية، وعدم اكتمال التحامها على امتداد الجذر (الشكل 37/C-6).



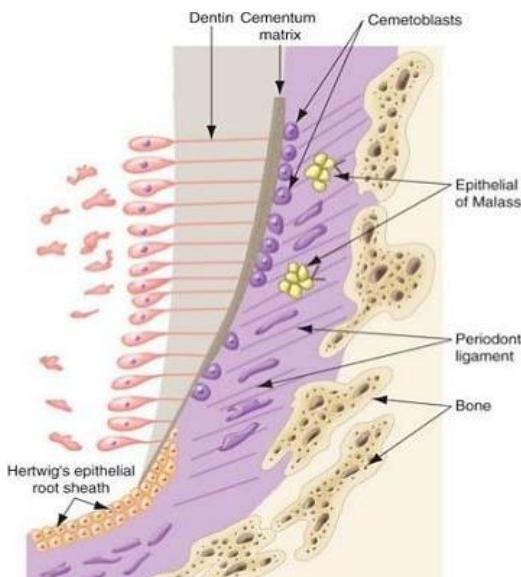
الشكل (37-6): بعض المعالجات التشريحية الجذرية المرتبطة باضطراب تطور جذر السن.

خصوصية تطور جذور أسنان الفك السفلي

تبقى الحواف الحرة للصفيحة الجذرية البشروية، أي ذروة الجذر، أثناء تشكيلها في موقع ثابت نسبياً من الحافة السفلية للفك السفلي. عند بدء تشكيل الجذر، ينمو تاج السن مبتعداً عن القاعدة العظمية للجريب و لا يترافق ذلك بنمو الصفيحة الجذرية البشروية نحو عمق الفك، الأمر الذي يسمح بنمو وتمطط الصفيحة الجذرية البشروية بالاتجاه التاجي وليس الذري، في سبيل الحفاظ على ثبات المسافة الفاصلة بين ذروة الجذر وحافة الفك السفلي.

مصير الصفيحة الجذرية البشروية

تنتهي الخلايا البشروية للصفيحة الجذرية، بعد قيامها بدورها التطوري، بالتجزء متحولة إلى مجموعات من الجزر الخلوية البشروية المنفصلة المنفردة، لتدعى بقايا مالاسيه البشروية *Epithelial Cell Rests of Malassez* (الشكل 38-6). يستمر وجود هذه البقايا الخلوية البشروية عند البالغ بجوار سطح الجذر ضمن الرباط حول السن *Periodontal Ligament*. لا يعزى لهذه البقايا البشروية وظيفة معينة، إلا أنه يعتقد أنها تشكل مصدر بطانة البشروية للأكياس سنية المنشأ، التي تتطور استجابة لتخريش الرباط حول السن في الحالات المرضية.

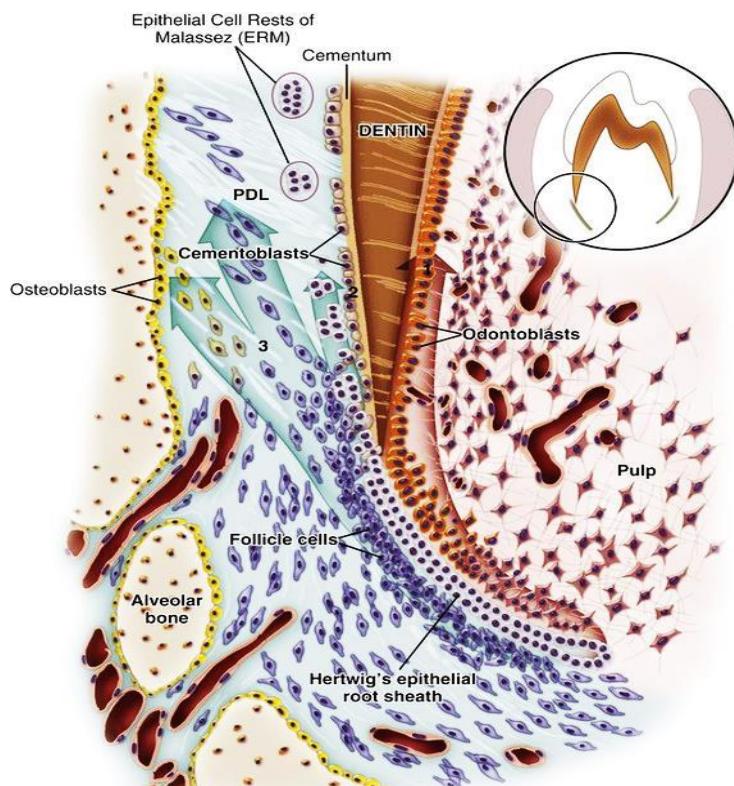


الشكل (38-6): شكل ترسيمي يبين بقايا مالاسيه البشروية ضمن الرباط حول السن.

تجدر الإشارة إلى أن الآلية الجزيئية التي تقرر انتهاء تشكيل التاج وبدء تشكيل الجذر غير محددة المعالم بدقة إلى الآن.

8- تشكيل النسج حول السنية *Periodontal Tissues Formation*

تتطور النسج الداعمة للسن انطلاقاً من الجريب السنوي، المكوّن من طبقة ليفية خلوية، والذي يحيط ويغذى عضو المينا واللحيمة السنوية. تهاجر خلايا الجريب السنوي المحيطة بعضو المينا، خلال مرحلة القبعة-الجرس، نحو الحفاف العنقى لبرعم السن قيد التطور، لتمايز إلى النسج الداعمة للسن: الملاط، والرباط حول السن، والعضم السنخي، بالتزامن مع تشكيل الجذور (الشكل 39-6).



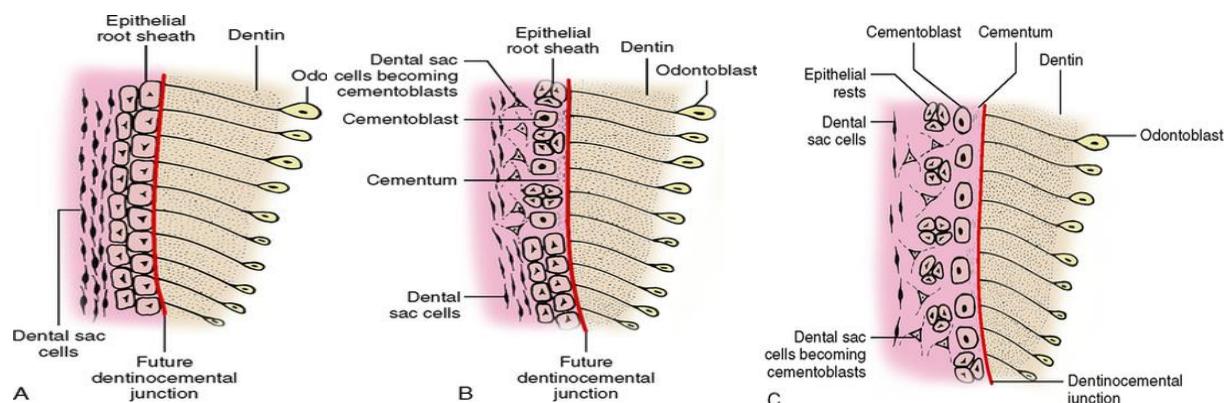
الشكل (6-39): شكل ترسيمي يبين تشكل السج الداعمة للسن انطلاقاً من الجريب السني، بالتزامن مع تشكل جذر السن.

1-8- تشكل الملاط Cementogenesis

تدخل الخلايا الميزانشيمية السطحية للجريب السني، عند ترقق صفية هيرتفغ البشروية الجذرية وظهور الثقوب البشروية Epithelial Fenestrations، بتماس مع عاج الجذر المتشكل تواً، ما يثير تميز هذه الخلايا إلى أرومات الملاط Cementoblasts. في هذا السياق، يمكن لبعض خلايا غمد هيرتفغ البشري غير المتميزة في منطقة العروة العنقية أن تتمايز إلى أرومات ملاط تحت تأثير إشارات معينة.

تفرز أرومات الملاط القالب العضوي للملاط الذي يترسب على سطح عاج الجذر ليتمعدن لاحقاً، بالتزامن مع نشوء حزم ألياف الكولاجين الخاصة بالرباط حول السن، فتظهر هذه الحزم منعمدةً ضمن الملاط الجذري (الشكل 6-40).

(الشكل 6-41).

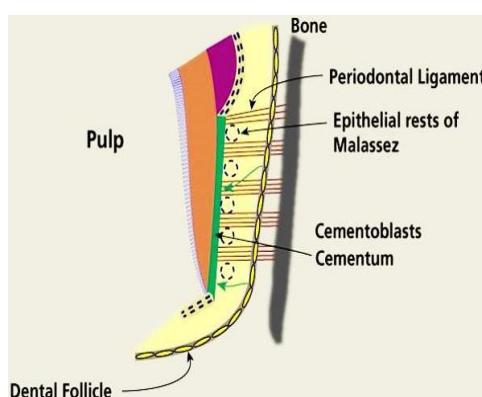


الشكل (6-40): شكل ترسيمي يبين تمایز أرومات الملاط وترسب الملاط على سطح جذر السن.

2-8- تشكيل الرباط حول السنی

يتمايز قسم من خلايا الحبيب السنی، بالتزامن مع تمایز أرومات الملاط التي ترسب الملاط على سطوح الجذر العاجية، إلى أرومات الليف، التي تقوم بتشكيل أنماط مختلفة من حزم الكولاجين ابتداءً بعنق السن، بالتزامن مع تشكيل الصفيحة العظمية القاسية للأجوف السنخية من جهة والملاط الجذري من جهة أخرى، فتبعد حزم الألياف منغمدة في كلا الجهتين (الشكل 6-41).

تتعرض حزم هذه الألياف للتعديل والتجدد باستمرار بوتيرة عالية على امتداد الرباط، علمًاً أن معدل التجدد الأعلى يتركز في المنطقة الذروية والأنحف في منطقة عنق السن. يحدث نضج الرباط عندما يصل السن إلى مستوى الإطباق ليدخل في الإطباق الوظيفي، حيث تزداد كثافة حزم الألياف بشكل ملحوظ لتأمين الدعم اللازم لوظيفة السن.

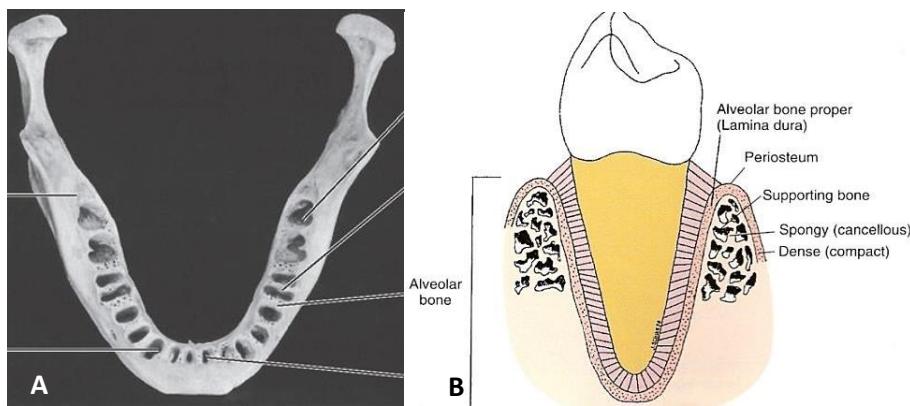


الشكل (6-41): تشكل حزم ألياف الرباط السنخي السنی، بالتزامن مع تشكيل الجذر والملاط والصفيحة القاسية للعظم السنخي.

3-8- تشكيل النتوء السنخي Alveolar Process Formation

يتراافق تطور وتطاول جذور الأسنان مع نشوء مكونات النسج حول السن، متضمنة النتوءات السنخية. تقوم أرومات العظم، المتمايزة انطلاقاً من الحرير السنخي، بتشكيل النتوءات السنخية بوساطة بناء صفائح شفوية ولسانية مستمرة، يفصل بينها جوف متطاول تنشأ ضمنه حاجز عظمية معترضة تفصل بين جذور الأسنان، بالتزامن مع زيادة طول حدران هذا الجوف، ليكتمل تشكيل الأجوف السنخية (الشكل 42/A). يتضمن البروز السنخي وحزن ألياف الرباط حول السن المعرضة بشكل سريع بالتزامن مع بروز الأسنان، لتأمين الدعم اللازم للأسنان الداخلة تواً إلى الوظيفة الإطباقية. يتتألف العظم السنخي الناضج من (الشكل 42/B):

- الصفيحة القاسية Alveolar Socket: تبطن التجويف السنخي
- العظم الداعم: المؤلف من العظم الإسفنجي والكتيف مشكلاً الصفيحة القاسية المغطية لسطح عظم الفك.



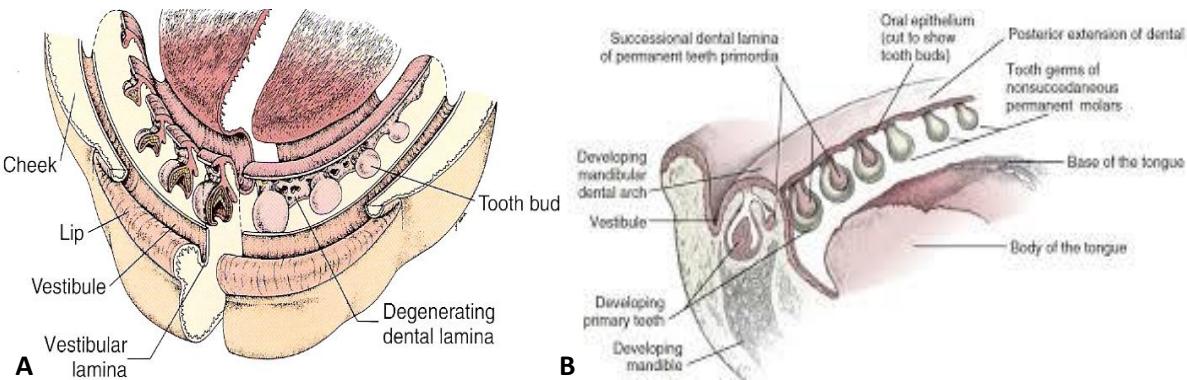
الشكل (42): يتراافق تطور العظم السنخي مع تطور باقي مكونات النسج الداعمة بالتزامن مع تشكيل جذر السن.

9- تشكيل الأسنان الدائمة Permanent Teeth Formation

تنشأ الأسنان الدائمة من الصفيحة السنية، كما هو حال الأسنان المؤقتة، وفق الآلية التالية:

- تؤدي الفعالية الانقسامية المتزايدة للصفيحة السنية لبراعم الأسنان المؤقتة إلى تشكيل برم سن آخر من الجهة اللسانية عند نهايتها الأكثر عمقاً، حيث يبقى كامناً أو نائماً Dormant لفترة زمنية محددة. تتشكل برام القواطع والأنياب الدائمة والضواحك بهذه الطريقة انطلاقاً من برام الأسنان المؤقتة الموقعة (الشكل 43/A)

- تنشأ براعم الأرحاء الدائمة بآلية مختلفة، فهي أسنان ليس لها سلف من الأسنان المؤقتة. تقوم الصفيحة السنية، بالتزامن مع النمو الطولي للفكين، بالامتداد نحو الخلف تحت البشرة الفموية وضمن الميزانشيم الخارجي. ينشأ عن الامتداد الخلفي للصفيحة السنية انغمادات بشروية عمودية، تشكل مع الميزانشيم الخارجي لكل منها، براعم الأرحاء الأولى والثانية والثالثة (الشكل B/43-6). يمكن أن يؤدي اضطراب الامتداد الخلفي للصفيحة السنية إلى عدم تشكيل أو التشكيل الشاذ للرحي الثالثة شكلاً - أو توضعاً - أو اتجاهًا.



الشكل (6-43): (A): تشكل براعم الأسنان الدائمة انطلاقاً من النهاية اللسانية العميقه للصفيحة السنية للأسنان السلف المواتقة باستثناء الأرحاء، (B): تشكل الأرحاء الدائمة انطلاقاً من الامتداد الخلفي للصفيحة السنية بالتزامن مع نمو وتطاول الفك.

تشكل الأسنان المؤقتة والدائمة وفق مراحل تطورية متسلسلة، مرتبطة بتوقيت محدد لكل سن
إذ تنشأ الأنماط المختلفة لاضطرابات الأسنان التطورية عند حصول خلل في إحدى هذه المراحل أو أكثر. يبين الجدول (6-1) التوقيت المتزامن لمراحل تطور بعض الأسنان (المؤقتة-الدائمة) خلال التطور الجنيني للإنسان.

الجدول (6-1): التوقيت المتزامن لمراحل تطور بعض الأسنان خلال الحياة الجنينية عند الإنسان.

العمر الجنيني	المراحل التطورية المتزامنة لتشكل بعض الأسنان
42-48 يوماً	تشكل الصفيحة السنية
55-56 يوماً	مرحلة البرعم للأسنان المؤقتة
14 أسبوعاً	مرحلة الحرس للأسنان المؤقتة - مرحلة البرعم للأسنان الدائمة
18 أسبوعاً	تشكل العاج وظهور أرومات المينا الوظيفية للأسنان المؤقتة
32 أسبوعاً	تشكل العاج وظهور أرومات المينا الوظيفية للأرحاء الأولى الدائمة

يبين الجدول (2-6) التسلسل الزمني لمراحل تطور الأسنان الدائمة: بدء التكليس، اكتمال تشكل التاج، البزوع، واكتمال تشكل الجذر.

الجدول (2-6): التسلسل الزمني لمراحل تطور الأسنان الدائمة: بدء التكليس، اكتمال تشكل التاج، البزوع، واكتمال تشكل الجذر.

. عام (mo): شهر، (y):

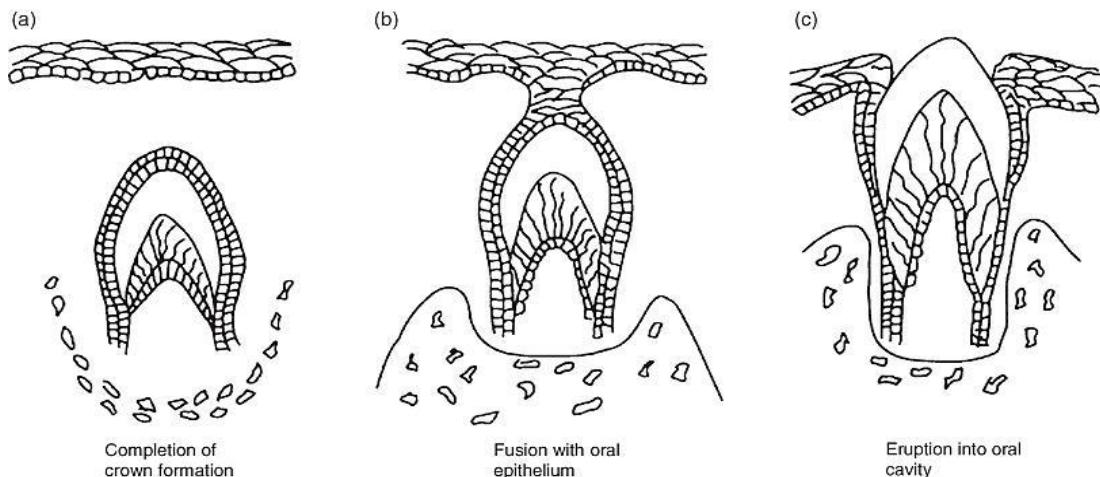
Permanent teeth in order of eruption (sequence)	Beginning calcification	Crown completed (y)	Appearance in eruption time (y)	Root completed time (y)
Lower first molar	Birth	3-4	6-7	9-10
Upper first molar	Birth	4-5	6-7	9-10
Lower central incisor	3-4 mo	4	6-7	9
Upper central incisor	3-4 mo	4-5	7-8	10
Lower lateral incisor	3-4 mo	4-5	7-8	9-10
Upper lateral incisor	10-12 mo	4-5	8-10	10-11
Lower canine	4-5 mo	5-6	8-10	12-13
Upper first premolar	1-2 y	6-7	10-12	12-14
Lower first premolar	1-2 y	6-7	10-12	12-14
Upper second premolar	2-3 y	7-8	10-12	13-14
Lower second premolar	2-3 y	7	11-13	14-15
Upper canine	4-5 mo	6-7	11-13	14-15
Lower second molar	2-3 y	7-8	11-13	14-15
Upper second molar	2-3 y	7-8	11-13	15-16
Lower third molar	8-10 y	12-16	17-20	18-25
Upper third molar	7-9 y	12-16	17-20	18-25

10- بزوع الأسنان Teeth Eruption

يحدث تطور الأسنان ضمن عظم الفك بمنأى عن البشرة الفموية. تنطلق إشارة بدء حركة بزوع السن قبل أن يكتمل تشكل جذره، حيث ينسلي من جريبه ويتحرك بالاتجاه المحوري، ليخترق المخاطية الفموية مستمراً بالحركة حتى يدخل سطحه الإطباقي مستوى الإطباق، فيصل إلى توضّعه النهائي ضمن القوس السنّي.

عند بدء حركة البزوع، يكون مينا تاج السن مغطى بطبقة أرومات المينا والبشرة السنّية الضامرة Reduced Dental Epithelium المؤلفة من بقايا طبقات عضو المينا: الطبقة المتوسطة والشبكة النجمية والبشرة المينائية الخارجية. تتعرض طبقة العظم المغطى لبرعم السن للامتصاص أثناء البزوع، سامحة بمرور تاج السن عبر المخاطية الفموية وفق آلية معقدة جزئياً يمكن تبسيطها كالتالي (الشكل 6-44):

- تلتزم البشرة السنية الضامرة مع البشرة الفموية لتشكيل كتلة متماسكة من الخلايا البشروية فوق تاج السن.
- تفقد الخلايا في مركز هذه الكتلة البشروية تغذيتها، فتستحيل ثم تزول، فتتشكل قناة بشروية تسمح بمرور تاج السن دون أذية نسيجية ودون إدماء أو ألم (الشكل 6-44/B-C).
- تتشكل حواضن هذه الكتلة البشروية، بعد بروغ السن، ما يدعى الارتباط البشري **Epithelial Attachment** يتزامن بروغ السن مع زوال طبقة أرومات المينا وانكشاف سطح المينا، مؤدياً إلى فقدانه حيويته وانعدام إمكانية تجده مدي الحياة، بينما تحافظ أرومات العاج على حيويتها ووظيفتها الإفرازية التلاويمية وسماتها التجددية طالما استمر لب السن بالحياة، والمركب اللي العاجي بالوظيفة.



الشكل 6-44: المراحل المتتالية لبروغ السن ضمن الحفرة الفموية.

يحدث بروغ الأسنان المؤقتة في الفترة الممتدة من 6-30 شهراً بعد الولادة بشكل وسطي (الشكل 6-45). تتشكل بداعات براهم الأسنان الدائمة، التي تصادف في الجهة اللسانية من الأسنان المؤقتة، خلال الشهر الثالث من التطور الجنيني، حيث تبقى براهم الأسنان الدائمة نائمة حتى يبدأ كل برم عم سلسلة تطوره تبعاً لتوقيته الزمني المحدد.

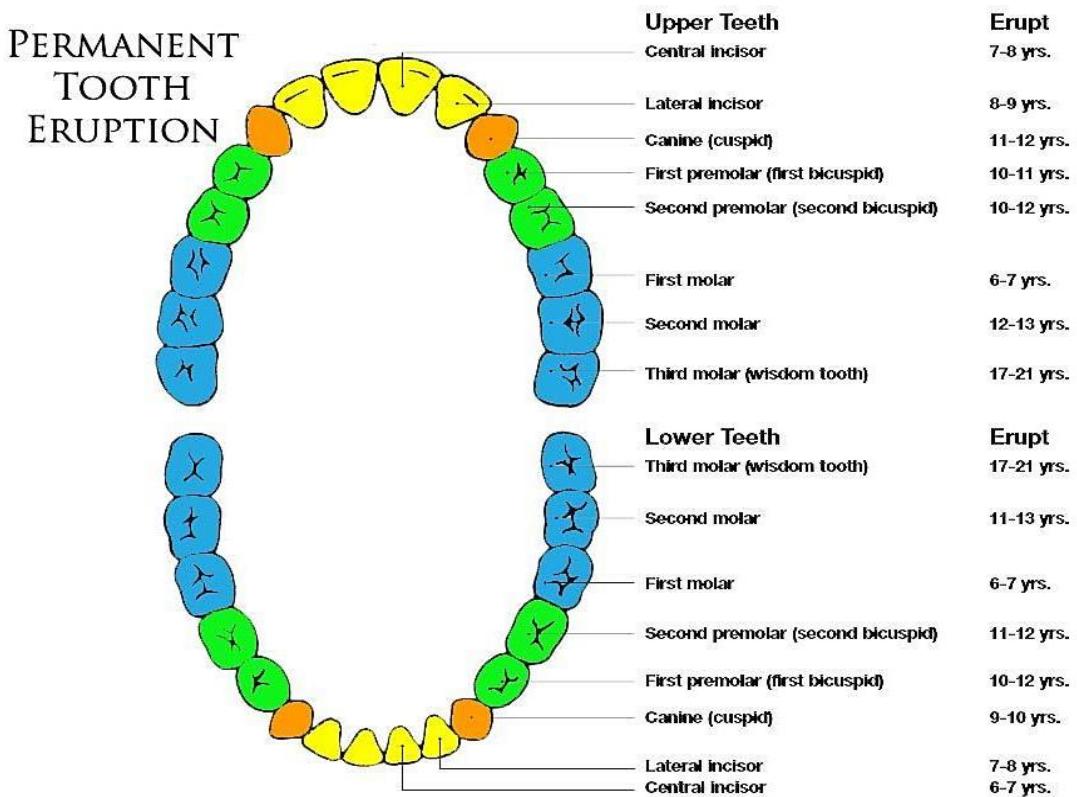
	Upper Teeth	Erupt	Shed
	Central incisor	8-12 mos.	6-7 yrs.
	Lateral incisor	9-13 mos.	7-8 yrs.
	Cuspid (canine)	16-22 mos.	10-12 yrs.
	First molar	13-19 mos.	9-11 yrs.
	Second molar	25-33 mos.	10-12 yrs.

	Lower Teeth	Erupt	Shed
	Second molar	23-31 mos.	10-12 yrs.
	First molar	14-18 mos.	9-11 yrs.
	Cuspid (canine)	17-23 mos.	9-12 yrs.
	Lateral incisor	10-16 mos.	7-8 yrs.
	Central incisor	6-10 mos.	6-7 yrs.

الشكل (6-45): التوقيت الزمني الوسطي لبروز وسقوط الأسنان المؤقتة.

تبرز أولى الأسنان الدائمة في السنة السادسة تقريباً من الحياة بعد الولادة Postnatal life ، وتشمل الثنايا السفلية والأرحاء الأولى، حيث تبدأ تيجان هذه الأسنان بالنمو، مندفعة باتجاه ذرا جذور الثنايا السفلية المؤقتة، والمخاطية الفموية على الترتيب. يتزامن نمو واندفاع الأسنان الدائمة، مع امتصاص جذور الأسنان المؤقتة الموافقة تحت تأثير خلايا تحاكي بآلية عملها كاسرات العظم Osteoclasts وتدعى كاسرات السن، الأمر الذي يؤدي إلى قلقلة الأسنان المؤقتة وسقوطها في التوقيت المناسب (الشكل 6-46).

ترتبط عملية بروز الأسنان الدائمة بأنماط مختلفة من الحركات: قبل بروزية وبروزية وبعد بروزية، حيث يؤمن مجموع هذه الحركات الانتقال التدريجي الانسيابي من التسنين المؤقت إلى التسنين الدائم، عبر السقوط المبرمج للأسنان المؤقتة، بالتزامن مع بروز الأسنان الدائمة الموافقة، خلال مرحلة انتقالية تدعى التسنين Exfoliation - Shedding .Mixed Dentition

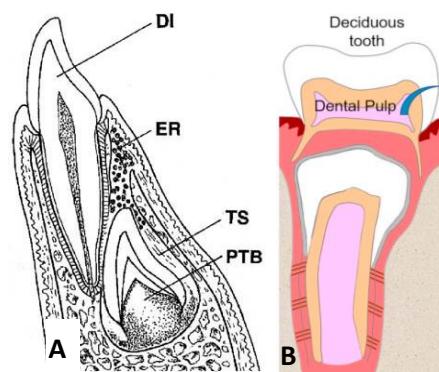


الشكل (6-46): التوقيت الزمني الوسطي لبزوغ الأسنان الدائمة.

سقوط الأسنان المؤقتة

Shedding of Deciduous Teeth

تسهم الحركة البزوغية للقواطع والأنياب الدائمة والضواحك في امتصاص جذور الأسنان المؤقتة المواقفة، الأمر الذي يسهم في سقوط الأخيرة. تتطور القواطع والأنياب الدائمة إلى اللساني بالنسبة للأسنان المؤقتة المواقفة، وتینغ بالاتجاه الإطبافي والدھليزي، لذا تميل سطوح امتصاص جذور هذه الأسنان المؤقتة نحو اللساني (الشكل 6-47/A).



الشكل (6-47): (A): التموضع اللساني لبرعم الشية السفلية الدائمة بالنسبة للشية السفلية المؤقتة، (B): تموضع برعم الصاحل بين جذور الرحي المؤقتة المواقفة.

11- اضطرابات الخلقية للأسنان Congenital Abnormalities of Teeth

يتفعل عدد كبير من المورثات في سياق تطور الأسنان، بالتزامن مع تطور أعضاء وبني جينية أخرى، لذا تصادف العديد من اضطرابات الأسنان في سياق متلازمات Syndromes، ويمكن أن ت表现为 بنقصان عدد الأسنان Hypodontia أو غياب الأسنان Anodontia أو غير ذلك.

يمكن أن تشمل اضطرابات الأسنان الخلقية: العدد والحجم والشكل والبنية واللون والتوضع، وتقوية البزوج. سوف نستعرض هذه اضطرابات لأهميتها الكبيرة في الحال الطبي بشكل عام وطب الأسنان بشكل خاص.

1-11- اضطرابات عدد الأسنان

تشمل فقدان أو نقصان أو زيادة عدد الأسنان، وترافقها عادة اضطرابات الشكل والبزوج. يتحدد عدد الأسنان عموماً بـ لشيفرة تطورية خاصة بالتشكل النمطي للأسنان تقود مختلف المراحل التطورية كما ذكر آنفًا. من أهم المورثات المسئولة عن تشكل الأسنان ذكر PAX9, EDA, Msx1.

نقصان عدد الأسنان Hypodontia

الغياب الخلقى لسن أو أكثر، ويعد اضطراباً تطوريًا شائعاً في حالة الأرحاء الثالثة الدائمة، يمكن أن يصادف بنسبة 3-7.5%. يمكن أن يصيب أيضاً الضواحك الثانية والرباعيات العلوية. نادراً ما يصيب الأسنان المؤقتة، ويتصنف بآثار سلبية من الناحية الجمالية والوظيفية (الشكل 6-48). يمكن أن يكون للعرق دور في تحديد هوية السن الأكثر غياباً. يمكن أن يرافق فقدان بعض الأسنان الأمامية، نقصان تطور الفك العلوي، وصغر حجم الأسنان، وعدم سقوط الأسنان المؤقتة وسوء إطباق من الصنف الثالث. يمكن تصنيف هذا اضطراب بـ لعدد الأسنان المفقودة إلى

- Hypodontia: فقدان 6-1 من الأسنان الدائمة باستثناء الأرحاء الثالثة.

- Oligodontia: فقدان 6 أو أكثر من الأسنان الدائمة باستثناء الأرحاء الثالثة.

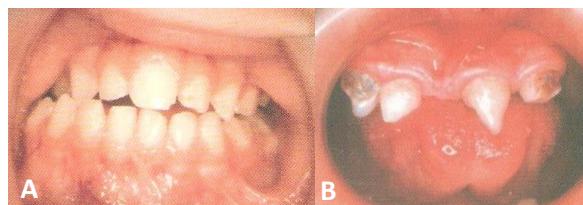
- Anodontia: الغياب التام للأسنان.

العوامل السببية:

يمكن أن ترتبط بعوامل تطورية ناجمة عن ميل الفك للصغر تدريجياً عند الإنسان، ونظرًا لاحتواء الفك على أربع مناطق مختلفة من حيث الشكل: القواطع، الأناب، الضواحك، الأرحاء، تتصف الأسنان في نهاية كل منطقة بأنها أقل ثباتاً من الناحية المورثية، وبالتالي أكثر عرضة للفقدان، بينما يعتقد بعض الباحثين أن الأسنان القرية من مناطق التحام البراعم الفكية هي الأسنان الأكثر عرضة للفقد.

يمكن للمعالجة الكيميائية أو الشعاعية، أو الإصابة ببعض الأمراض الجهازية أو بعض الانتانات أو تناول بعض العقاقير أو حتى التدخين لدى الأم الحامل، أن يتسبب بفقدان بعض الأسنان عند الجنين. كذلك يمكن أن يكون بعض العوامل الطارئة الموضعية دوراً في فقدان بعض الأسنان، كما في حالة كسور الفك أو القلع المبكر للسن المؤقت الموقف. يمكن أن يصادف نقصان عدد الأسنان كحالات منفردة أو مرافقة لبعض المتلازمات، ومن أهمها:

Down Syndrome	-
Christ-Siemens Touraine Syndrome	-
Goltz Syndrome	-



الشكل (6-48): (A): فقدان ثانية علوية دائمة، (B): فقدان عدد من الأسنان المؤقتة.

غياب الأسنان الكامل *Anodontia*

اضطراب نادر، يتصف بغياب خلقي للأسنان المؤقتة أو الدائمة. يرتبط السبب المباشر بتوقف تشكيل الصفيحة السنية خلال المراحل الجنينية المبكرة بسبب عوامل موضعية أو جهازية أو وراثية. يرافق اضطرابات مرضية عامة مثل داء الثعلبة *Alopecia* ، نقصان عدد الغدد العرقية، شق الشفة أو قبة الحنك وفقدان الأظافر. يرتبط باضطراب عدد من المورثات من أهمها: *PITX2, PAX9, WNT10, MSX1, EDARADD, EDAR, EDA*.

يزداد احتمال مصادفة الحالة عند الأولاد، إذا صودفت عند أحد الأبوين، ونادراً ما تصادف كحالة منعزلة بل تصادف في متلازمات سوء تطور الأدمة الخارجية *Ectodermal Dysplasias* مثل: متلازمة *Rieger*

متلازمة Robinson, متلازمة سوء تنسج الجلد البؤري Focal Dermal Hypoplasia. ونظرًا لأهمية الأعراض الناجمة عن الإصابة بمثل هذه المتلازمات، ولا سيما على مستوى الأسنان، سوف نستعرض أكثرها شيوعًا، وهي متلازمة نقصان التعرق المرتبطة بسوء تكون الأدمة الخارجية.

متلازمة نقصان التعرق المرتبطة بسوء تكون الأدمة الخارجية Hypohidrotic Ectodermal Dysplasia

تدعى متلازمة Christ-Siemens-Touraine syndrome، وتعد الشكل الأكثر شيوعًا لا 150 نسبيًا لسوء تكون مشتقات الأدمة الخارجية عند الإنسان، بنسبة إصابة قد تصل حتى 1/17.000. تنجم عن تطور غير طبيعي لبعض التراكيب المتحدرة من الأدمة الخارجية متضمنة الجلد، الشعر، الأظافر، الأسنان، الغدد العرقية (الشكل 6-49).

يعاني المصابون بهذه المتلازمة من نسبة تعرق منخفضة Hypohidrosis، ناجمة عن انخفاض نسبة الغدد العرقية أو سوء وظيفتها مقارنة بالحالة الطبيعية. تحد الإشارة إلى أن التعرق Sweating هو وسيلة الجسم الرئيسية لضبط درجة حرارته، فتبخر العرق عبر الجلد، يؤدي إلى تبريد الجسم. يؤدي عدم القدرة على التعرق إلى ارتفاع خطير لدرجة حرارة الجسم Hyperthermia، خصوصًا في الطقس الحار، وقد يؤدي إلى اختلالات صحية خطيرة مهددة للحياة.



الشكل (6-49): المظاهر السريرية لـإصابة بـنقصان التعرق المرتبطة بـسوء تكون الأدمة الخارجية

الأعراض والعلامات:

- كثافة منخفضة لشعر الرأس والجسم، إضافة إلى اللون الخفيف، والقصافة المرتفعة، والنسمة البطيء.
- نقصان عدد Hypodontia، أو سوء تكون الأسنان التي تتتصف عموماً بصغر الحجم.
- ملامح وجهية فارقة: جبهة بارزة، وشفاه رفيعة، وجسر أنف مسطح، إضافة إلى رقة وتجدد واسوداد الجلد حول العينين (الشكل 49-6).
- مشاكل جلدية مزمنة: مثل التحسس Eczema، وإفرازات كريهة الرائحة من الأنف Ozena.

الأسباب الوراثية

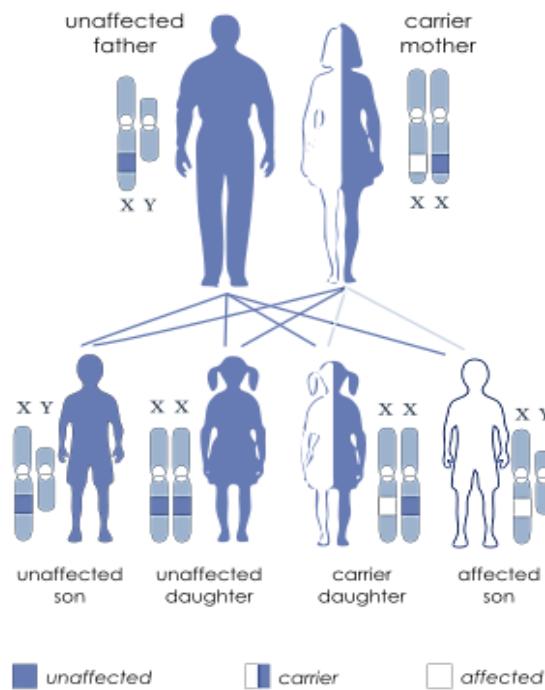
ينجم هذا الاضطراب عن طفرة المورثات: *EDA*, *EDAR*, *EDARADD* التي تشفّر لبروتينات تعمل معاً خلال التطور الجنيني، من خلال طريق إشارة لازم وضروري للحوار الخلوي بين الأدمة الخارجية والمتوسطة، أساس التطور الطبيعي للعديد من البني المتحدرة من الأدمة الخارجية، بما فيها: الجلد، الشعر، الأظافر، الأسنان، العدد العرقية. يمكن أن ينتقل هذا الاضطراب بأغراض مختلفة تبعاً للمورثة الطافرة.

طفرة المورثة *EDA*: تُنجم أغلب حالات نقصان التعرق المرتبط بسوء تكون الأدمة الخارجية عن هذه الطفرة، التي تنتقل كصفة وراثية متتحية مرتبطة بالصبغي الجنسي X. يكفي لدى الذكور نسخة واحدة من المورثة الطافرة لإحداث الاضطراب، بينما لا بد لدى الإناث أن تكون نسختها المورثة طافرتين، ليحدث الاضطراب (الشكل 50-6).

يتصف الذكور بأنهم أكثر تأثراً بالاضطرابات مقارنة بالإإناث. تدعى الأنثى التي تحمل نسخة طافرة واحدة من المورثة، بالحامل Carrier، ويمكن أن تبدي أعراض الإصابة بشكل طفيف، متضمنة فقدان بعض الأسنان أو وجود عدد من الأسنان غير الطبيعية، إضافة إلى تبعثر الشعر، وبعض الاضطرابات في وظيفة العدد العرقية.

طفرة المورثة *EDARADD* أو *EDAR*: أقل مصادفة، ويمكن أن تنتقل كصفة وراثية:

- **جسمية مسيطرة** Autosomal Dominant Inheritance: تكفي نسخة واحدة للمورثة الطافرة لظهور الأعراض.
 - **جسمية متتحية** Autosomal Recessive Inheritance: لا بد لنسختي المورثة أن تكونا طافرتين لظهور الأعراض.
- غالباً ما يتصف أبوا الفرد المصاب بنمط جسمي متّح، حاملين لنسخة واحدة من المورثة الطافرة، دون ظهور أعراض الإصابة.

X-linked recessive inheritance

الشكل (5-6): آلية انتقال الصفة الوراثية المتتحية المرتبطة بالصبغي الجنسي X

زيادة عدد الأسنان Hyperdontia

يمكن مصادفة الأسنان الزائدة Supernumerary Teeth في أي منطقة من الفكين، لكن يزيد احتمال وجودها في الفك العلوي، خصوصاً في المنطقة الأمامية بين القاطع والناب، كما يمكن مصادفتها في الفك السفلي عند منطقة الضواحك السفلية (الشكل 51/B). عادة ما تصادف حالات منفردة تتعلق بسن واحدة، وتصيب الذكور أكثر من الإناث، وتصادف في الأسنان الدائمة أكثر من المؤقتة. يمكن أن تعزى إلى أسباب مختلفة من أهمها:

- عدم استحالة وعدم زوال بقايا الصفيحة السنية المتمزقة، واستمرار تطورها لتشكل برعם سن إضافي.
- فعالية مفرطة موضعية عرضية للصفيحة السنية، بسبب مخرش ما، تؤدي إلى انغماد برعם سن إضافي.
- انقسام برعם السن أثناء تطوره، بسبب اضطراب موضعي ما.

يمكن مصادفة زيادة عدد الأسنان في عدد من المتلازمات من أهمها:

- سوء التعظم القحفى الترقوى Cleidocranial Dysostosis -

Gardner Syndrome -

Marie Sainton Syndrome -

Ellis-van Creveld syndrome -

Goldenhar syndrome -

Hallermann-Streiff syndrome -

Orofaciodigital syndrome type I -

Marfan syndrome -

Nance-Horan syndrome -

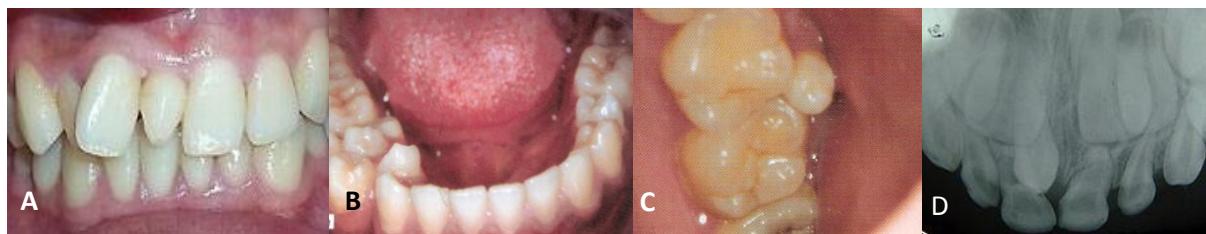
Tricho-rhino-phalangeal syndrome type1 -

يمكن تصنيف هذه الحالة تبعاً لـ:

- **الشكل:** يمكن أن يكون شكل السن الزائد مماثلاً للسن الطبيعي أو أسطوانيًّا أو وتدياً أو قمعيًّا الشكل أو يبدو بشكل كتلة صغيرة غير منتظمة (الشكل 6-51C).

- **التوسط:** يمكن أن يصادف السن الزائد في منطقة الثنایا Mesiodens، أو عند الأرحاء Paramolar، أو بعد الأرحاء Distomolar كما في حالة الأرحاء الرابعة أو الخامسة.

عادة ما يكون السن الزائد قمعي الشكل Conoid، ذا جذر قصير، يمكن أن يصادف بين الثنایا العلوية ولدى الذكور غالباً (الشكل 6-51A).



الشكل (6-51): (A): سن زائدة قمعية بين الثنایا العلوية الدائمة، (B): أسنان زائدة في منطقة الضواحك السفلية اليمنى، (C):..سن زائدة في منطقة الأرحاء العلوية، (D):..صورة شعاعية لسن زائدة بين الثنایا الدائمة قيد التطور.

2-11- اضطرابات حجوم الأسنان

تختلف حجوم الأسنان عموماً تبعاً للجنس، فحجوم أسنان الذكور أكبر منه مقارنة بالإإناث. يمكن أن يعزى كبر حجوم أسنان الذكور عموماً إلى مورثة تتموضع في الموقع الصبغى: q11 للكروموزوم 7. يمكن لسمات حجوم الأسنان أن تكون وراثية أو مكتسبة، معممة أو موضعية. يمكن تقسيم هذه الاضطرابات إلى كبير أو صغر حجوم الأسنان.

كبير حجوم الأسنان Macrodontia

كبير حجوم الأسنان المعتم - تعمق الأسنان: حالة نادرة جداً تصيب كافة الأسنان، وتنجم عن فرط نشاط الغدة النخامية. يمكن أن تصادف مثل هذه الحالات في بعض المتلازمات، من أهمها:

- سوء التعظم القحفى الوجهى Crouzon syndrome – Craniofacial Dysostosis
- متلازمة داون: يمكن مصادفة كبر حجوم الأسنان المؤقتة.

يمكن أن تكون حالات كبر حجوم الأسنان حقيقة، أو نسبة مرتبطة بصغر أبعاد الفكين رغم أنها طبيعية الحجم وتدعى عندها Pseudomacrodontia، حيث يرث الفرد صفة صغر حجم الفك من أحد أبويه بينما يرث صفة كبر حجوم الأسنان النسبية من الأب الآخر. بالتالي، يؤدي عدم تناسب مجموع حجوم الأسنان مع الفكين إلى ازدحام أو تراكب أو سوء إطباق الأسنان، إضافة إلى التأثيرات السلبية من الناحية النفسية.

العوامل السببية

يعزى لطفرات المورثات المسئولة عن نمو وتطور الأسنان دوراً جوهرياً في تعمق الأسنان، إضافة إلى الاضطرابات الهرمونية خلال تشكيل الأسنان، كما في حالة فرط نشاط الغدة النخامية وزيادة إفراز هرمونات النمو، التي يحتمل أن تتأثر بعوامل محيطية مثل التعرض للسموم والأشعة.

يمكن أن يترافق كبر حجوم الأسنان بتشوه الوجه Dysmorphism والأجزاء الميكيلية للجسم كما في متلازمة KGB وغيرها من المتلازمات مثل:

- Rabson-Mendenhall syndrome
- Otodental syndrome
- Facial hemihyperplasia
- Ekman-Westborg-Julian syndrome
- .47 XYY syndrome

كبير حجوم الأسنان الموضع: نادر الحدوث، يتعلق بسن واحد، ويمكن أن ينجم عن التحام Fusion أو تبرعم Germination تاج السن، فيظهر كبر الحجم.

صغر حجوم الأسنان: Microdontia يمكن أن يكون معمماً أو موضعياً.

صغر حجوم الأسنان المعمم

يمكن أن يكون صغر حجوم الأسنان حقيقياً، وهو اضطراب نادر الحدوث، كما يمكن أن يكون نسبياً، فتكون حجوم الأسنان طبيعية موروثة من أحد الأبوين، في حين يكون حجم الفك كبيراً نسبياً موروثاً من الطرف الآخر.

صغر حجوم الأسنان الموضع

يصيب واحداً أو أكثر من الأسنان، وهي الحالة الأكثر شيوعاً، وتعلق بالأسنان "الضعيفة" مثل الرباعيات العلوية والأرحاء الثالثة. يمكن أن يصيب التاج وأو الجذر (الشكل 52-6)، كما يمكن أن تترافق هذه الحالة بنقصان عدد الأسنان وبنزوح مبكر وامتصاص غير طبيعي لجذور الأسنان المصابة. في هذا السياق، عادة ما تكون الأسنان الرائدة صغيرة الحجم، كما تتصف الأسنان الدائمة المجاورة لحالات شقوق الفك بأنها أصغر حجماً مقارنة بنظيراتها في الجانب السليم.

العوامل المسبّبة

- سوء عمل الغدة النخامية، والانخفاض نسبة هرمونات النمو.
- التعرض للأشعة أو المعالجة الكيميائية خلال فترة تشكيل الأسنان.
- شقوق الشفة وقبة الحنك.
- مرافقة لبعض المتلازمات، ومن أهمها:
 - سوء تكون الأدمة الخارجية Ectodermal dysplasia
 - سوء تنسيج الجلد البؤري Focal dermal hypoplasia
 - Down Syndrome
 - Marshall syndrome
 - Rieger syndrome
 - Silver-Russell syndrome
 - Williams syndrome
 - Gorlin-Chaudhry-Moss syndrome
 - Coffin–Siris syndrome
 - Salomon syndrome



الشكل (6-52): صغر حجم جذر الشية العلوية

3-11- اضطرابات أشكال الأسنان

يمكن تقسيمها إلى اضطرابات تاج السن، واضطرابات جذر السن.

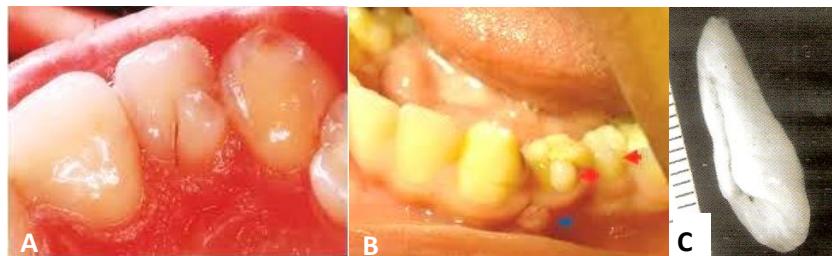
اضطرابات تاج السن: تضم الحدبات غير الطبيعية أو الإضافية أو الميازيب غير الاعتيادية، والبروز والانغماد السنوي، والالتحام والتبرعم السنوي.

اضطرابات تيجان القواطع

يمكن أن يأخذ تاج الرباعية العلوية شكلاً قمعياً، أو يمكن أن تحمل بعض القواطع حدبة غير اعتيادية بشكل الكعب على السطوح الدهلiziّة أو الحنكية، تشير إلى فرط تشكّل نسجي، تتضمّن نسيجاً ليّاً، وتصادف في الأسنان الدائمة فقط بشكل نادر (الشكل 6-53/A-B). يمكن أن تعيق الإطباق وتسبّب تخريش المخاطية الفموية، وارتفاع نسبة الإصابة التخرية إضافة إلى التأثير التجميلي السلبي. يمكن أن تصادف مع اضطرابات تطورية سنية أخرى مثل: الرباعيات الوتدية، الأسنان الزائدة، سوء تكون الأسنان، انطمار الأسنان، كما يمكن أن تصادف في بعض المتلازمات مثل:

Orofacial digital II syndrome	-
Rubinstein Taybi syndrome	-
Mohr syndrome	-
Ellis–van Creveld syndrome	-
Berardinelli-Seip syndrome	-
Sturge–Weber syndrome	-

يمكن مشاهدة ميازاب حنكي لثوي، يبدأ عند التقاء الحدبة الحنكية وأحد الارتفاعات الحفافية ويمتد على طول الجذر، مسبباً إصابات حول سنية و- أو لببة مزمنة (الشكل 6-53/C).



الشكل (6-53): (A): حدبة حنكية بشكل الكعب، (B): حدبة دهليزية بشكل الكعب، (C): ميزاب تطوري حنكى لشوى.

اضطرابات تيجان الضواحك

يمكن مصادفة حدبتين مكان الحدبة الدهليزية، فيصبح تاج الصاحل ثلاثي الحدبة، وهذه الحالة أكثر مصادفة في الضواحك السفلية. يمكن مصادفة حدبات إضافية في الأرحاء المؤقتة: مثل الحدبة الإضافية الأنسيّة الدهليزية للأرحاء الأولى المؤقتة العلوية، كما يمكن مصادفة مثل هذه الحدبة في الأرحاء السفلية المؤقتة.

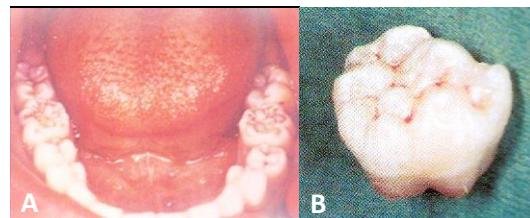
اضطرابات تيجان الأرحاء

- الرحى الأولى العلوية: تعد من الأسنان الأكثر ثباتاً من حيث الشكل، إلا أنها يمكن أن تبدي بعض التغيرات الشكلية، فيمكن أن تحمل ثلات حدبات ليأخذ التاج شكلاً مثلثاً، كما يمكن مصادفة 3 حدبات دهليزية وحدبة حنكية. أظهر كارابلي و لانكاسرى عام 1844 م وجود حدبة إضافية أنسيّة حنكية دعيت حدبة كارابلي، و تعد من الملامح التشريحية الطبيعية. يمكن مصادفة حدبة إضافية أنسيّة دهليزية في الأرحاء العلوية الثانية والثالثة تدعى حدبة Bolk.

- الرحى الثانية العلوية: يمكن أن يأخذ تاجها شكلاً متغيراً، وتتضمن 3 أو 4 حدبات، كما يمكن أن يكون تاجها مضغوطاً بالاتجاه الأنسي الوحشي بشكل واضح.

- الرحى الأولى السفلية: يمكن أن تضم 4 أو 6 حدبات بدلأً من الحدبات الخمس الاعتيادية، أو يمكن أن تحمل سطحاً إطباقياً غير اعتيادي كما في حالة أرحاء Mulberry، التي تصادف عند الطفل إذا أصبت الأم الحامل بداء الرهري حلال فترة التشكيل النمطي للرحى (الشكل 6-54/A).

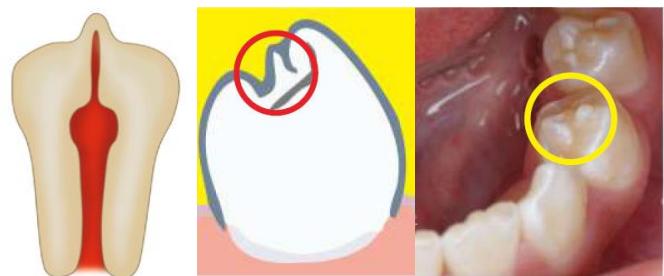
- الأرحاء الثالثة العلوية والسفلية: تبدي نسبة عالية من التغيرات الحجمية و-أو الشكلية (الشكل 6-54/B).



الشكل (6-54): (A): شكل غير اعتيادي لتيجان الأرحاء الأولى - أرحاء **Mulberry**, (B): شكل غير اعتيادي لثاج رحى ثلاثة سفلية

البروز السنوي Dens Evaginatus

تشوه شكلي تطوري نادر، يأخذ شكل بروز أو حديبة **Tubercle**, يمكن أن تكون أحاديه أو ثنائية الجانب، وتصيب الذكور أكثر من الإناث، والفك السفلي أكثر من العلوي. تصادف على السطح الإطباقي عموماً وخاصة الضواحك (الشكل 6-55). يمكن أن تسبب بإعاقة إطباقية ورض حول سني، تخريش اللسان ونخر الميزاب التطوري المحيط بالبروز، كما يمكن أن تسبب بألم المفصل الفكي الصدغي. يمكن أن ينكسر البروز السنوي فينكشف لب السن مؤدياً إلى تموته وإنفانته.



الشكل (6-55): البروز السنوي
Dens Evaginatus

يمكن أن يرافق البروز السنوي باضطرابات شكلية سنية تطورية أخرى، وتصادف بنسبة عالية في المتلازمات التالية:

Incontinentia pigmenti achromians	-
Ellis-van Creveld syndrome	-
Mohr syndrome	-
Rubinstein-Taybi syndrome	-
Sturge Weber syndrome	-

يمكن أن تصادف حالات منعزلة، ويمكن أن يعزى السبب إلى نمو وتکور زائد غير اعتيادي للبشرة المبنائية الداخلية وخلايا الميزانشيم الخارجي خلال المرحلة الجرسية، نحو الشبكة النجمية لعضو المينا. هناك عدة تصنیف لتمییز أنماطها تبعاً لشكلها أو توضعها على السطوح المختلفة للأسنان الأمامية أو الخلفية أو تبعاً لنسبة احتوائها على النسيج اللي.

الانغماد السنی Dens Invaginatus

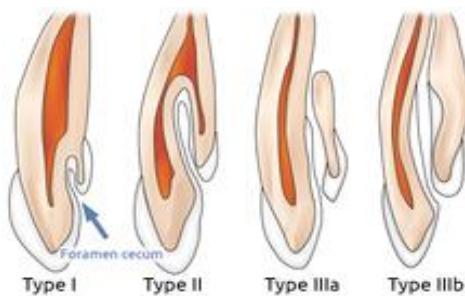
يشار إليه بمصطلح "سن ضمن سن"، وهو اضطراب تطوري نادر، يصادف بنسبة أعلى لدى الذكور مقارنة بالإإناث. ينجم عن تکور مبنائي ضمن العاج، يمكن أن يكون تاجياً وهو الأكثر شيوعاً، أو جذرياً. يعزى إلى انغماد طبقات عضو المينا ضمن الحليمة السنية أثناء تطور السن. الأسنان الأكثر احتمالاً للإصابة هي الرباعيات العلوية. يتسبب هذا الاضطراب التطوري بتشكل ميزاب عميق يكون عرضة للإصابة التخرية (الشكل 56-6).



الشكل (56-6): سمات الانغماد السنی .Dens Invaginatus

يمكن أن يعزى السبب للرض أو الضغط الزائد على القوس السنية خلال تطور الأسنان، أو يرتبط بارتفاع وتيرة الانقسام للبشرة المبنائية الداخلية، الأمر الذي يتسبب بانغمادها ضمن الحليمة السنية للسن قيد التطور. يمكن أن يمتد هذا الاضطراب ليطال لب السن، الأمر الذي يزيد تعقيد تشريح القناة الجذرية.

لابد من إجراء التصوير الشعاعي ثلاثي الأبعاد **CBCT** لوضع خطة المعالجة الدقيقة في حالة الإصابة التخرية التالفة. يمكن تصنیف هذا الاضطراب تبعاً لشدته إلى عدة درجات حسب Oehlers (الشكل 57-6).



الشكل (6-57): تصنيف Oehlers للأنفماد السنوي.

الالتحام السنوي Tooth Fusion

التصاق عميق بواسطه العاج بين سنين، ناجم عن اتحاد برعمي هذين السنين خلال تطورهما. تتفاوت درجة وعمق الالتحام تبعاً للمرحلة التطورية التي حصل فيها الالتحام، فيمكن أن يكون كاملاً أو جزئياً، ويمكن مشاهدة حجريتين ليبيتين وقناتين منفصلتين. يمكن أن يتم الالتحام بين برم عم سن طبيعي وآخر زائد. تصادف بشكل شائع في القواطع، وفي الأسنان المؤقتة بنسبة أكبر مقارنة بالأسنان الدائمة (الشكل 6-58).



الشكل (6-58): حالات مختلفة لالتحام الأسنان.

التبرعم السنوي Tooth Germination

اضطراب تطوري ناجم عن انقسام السن خلال تشكيله إلى جزئين، غالباً ما يكون هذا الانقسام غير كامل، فيتشكل سن ذو تاج كبير الحجم يتضمن شقاً أو ميزاباً في الثلث القاطع للجاج يعطي انطباعاً بأنه سنان لكنه يبقى بجذر واحد وقناة واحدة (الشكل 6-59).

يمكن أن يبدو أن هناك أسنان زائدة، إلا أن عدد الأسنان في الحقيقة يكون طبيعياً. يمكن أن يؤدي إلى منظر تجميلي غير طبيعي، وإعاقة بنوغ الأسنان المجاورة، وسوء ارتتصاف وسوء إطباق الأسنان، وعدم تناظر القوس السنوي، وقرحات

رضية للنسج الرخوة المجاورة، إضافة إلى ارتفاع نسبة الإصابة النخرية وحول السنية. يمكن أن يعزى السبب إلى عوز بعض الفيتامينات، الاضطرابات الهرمونية، تأثير بعض العقاقير أو التهاب أو إتنان النسج القريبة من منطقة تشكل السن، التعرض للإشعاع، كما يمكن للاستعداد العائلي أن يكون له دور محتمل. ترتفع نسبة الحدوث في الأسنان المؤقتة مقارنة بـالأسنان الدائمة، كما يصيب الأسنان الأمامية أكثر من الخلفية، ويكون وحيد الجانب عادة، وغالباً ما يصيب الثنية العلوية المؤقتة (الشكل 6-59).



الشكل (6-59): سمات تبرعم أو انقسام السن الجرئي.

اضطرابات جذر السن: تتفاوت من حيث طبيعتها، فيمكن أن تتعلق بعدد وشكل واتجاه الجذور، أو بوجود الآلئ المينائية، أو الأسنان الشورية أو الالتفاء السني.

اضطرابات عدد الجذور

تبدي بعض الأسنان نسبة مرتفعة من حيث تغير عدد جذورها لصالح زيادة العدد مثل الأناب والضواحك والأرحاء السفلية. تبدي الأرحاء الثالثة نسبة مرتفعة لتغير عدد الجذور وخصوصاً الأرحاء العلوية، فتتراوح من 1-7 جذور.

اضطرابات شكل واتجاه الجذور

يمكن مصادفة نسبة عالية من انثناء جذور الأسنان، بأشكال واتجاهات فراغية مختلفة، إضافة إلى الانثناء الذري والوحشي الناجم عن المحرقة الأننسية للأسنان. يمكن أن تنتج انثناءات الجذور عن إعاقة تشريحية ما أثناء نمو وتشكل الجذر مثل الجيب الفكي، سن منظمرة وغير ذلك.

الانحناء غير الاعتيادي: تاج - جذر السن Dilaceration

اضطراب تطوري يرتبط بتزوّي أو انحناء حاد لجذر أو تاج السن، غالباً ما يصادف في القواطع العلوية، ويصيب الأسنان الدائمة. يمكن أن يرتبط السبب بإصابة رضية للسن المؤقت، تسبب بشوه تشكّل و-أو اضطراب بنوغ السن الدائم الموفق، حيث تتشكل زاوية بين القسم المتشكل المتمعدن للسن والقسم قيد التشكّل لحظة الإصابة، فيظهر السن منحنياً (الشكل 60-6). قد تنجم هذه الحالة عن التصاق السن المؤقت، أو وجود أكياس أو أورام أو أسنان زائدة. يمكن أن تصادف مثل هذه الأسنان في بعض المتلازمات من أهمها:

Smith-Magenis syndrome	-
Ehlers-Danlos syndrome	-
Axenfeld-Rieger syndrome	-
Congenital Ichthyosis	-

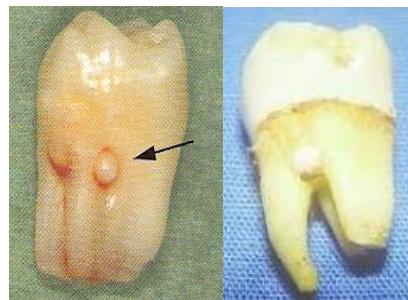


الشكل (60-6): الاضطراب التطوري من نمط الانحناء غير الاعتيادي تاج - جذر السن Dilaceration

اللآلئ المينائية Enamel Pearls

عبارة عن عقد **Nodules** تطورية غير اعتيادية التموضع، يتراوح قطرها من 1-2 مم، غالباً ما تصادف عند مفترق جذور الأرحاء الدائمة، وخاصة الأرحاء الثالثة العلوية. يمكن مصادفة أكثر من عقدة مينائية، وتكون من نسيج مينائي يمكن أن يتضمن مركزاً من العاج. من المفترض أن يتجزأ غمد هيرتفغ البشري، بعد تمايز أرومات عاج الجذر وبدء إفرازها للعاج، الأمر الذي يسمح بتماس الحبيب السنّي مع العاج الجذري المتشكل تواً، فيبدأ تمايز أرومات الملاط وتشكيل الملاط على سطح الجذر.

يؤدي الالتصاق العرضي لبعض بقايا غمد هيرتفغ البشري إلى سطح الجذر، إلى تمايزها إلى أرومات المينا، التي ترسب المينا على سطح الجذر مشكلة اللآلئ المينائية (الشكل 61-6).



الشكل (6-61): مظاهر وتوضع اللآلئ المينائية

في هذا السياق، يمكن أن تتشكل اللآلئ المينائية بنفس آلية تشكل الحدبات الزائدة، كما يمكن لخلايا البشرة المينائية الداخلية أن تنعدم ضمن النسيج الضام للحليمة السنية، مؤدية إلى تشكيل اللآلئ المينائية الداخلية. يمكن أن تكون اللؤلؤة المينائية كبيرة الحجم فتتضمن عندها نسيجاً ليبياً، وتدعى اللآلئ الليبية العاجية المينائية، بالمقابل تدعى اللآلئ المكونة من المينا فقط اللآلئ الحقيقية أو البسيطة *Ectopic enamel*.

الأسنان الشورية *Taurodontism*

اضطراب تطوري، يتظاهر بزيادة حجم الحجرة الليبية في الأسنان متعددة الجذور، مع انزياح ذريوي لأنسجة الحجرة الليبية ومفترق الجذور، فتغدو الجذور صغيرة الحجم. يمكن أن تصادف في الأسنان المؤقتة والدائمة ولكن غالباً ما تصيب الأرحاء الدائمة، ويمكن أن تكون أحادية أو ثنائية الجهة.

يمكن أن تصادف حالات منعزلة أو ترافق بعض المتلازمات. يمكن أن يكون السبب فشل أو تأخر غمد هيرنفع البشري في تحريض نشوء البروزات الأفقية، مما يؤدي إلى الانزياح الذريوي لأنسجة الحجرة الليبية بدرجات متفاوتة تبعاً لامتداد فترة التأخير (الشكل 6-62).



الشكل (6-62): تفاوت درجة الاضطراب في الأسنان الشورية.

الالتقاء السنوي
Teeth Concrescence

التصاق سنين بشكل سطحي عبر الملاط فقط، بعد تشكيل تيجان الأسنان وخلال تشكيل الجذور. نادر الحدوث، غالباً ما يصادف في الأرحاء الثانية والثالثة العلوية (الشكل 6-63). يمكن أن يؤدي إلى اضطراب الإطباق وغض الخد وقرحات رضية متكررة. يمكن أن تعاني الأسنان المصابة صعوبة في البزوغ، وقد لا تتمكن من البزوغ أبداً. قد تنشأ إصابات حول سنية موضعية عميقة، وقد يسبب كسر الحدية الفكية أو قاع الحبيب الفكي عند قلع أحد هذه الأسنان. يمكن أن ينشأ نتيجة إصابة رضية خلال تشكيل الجذور، أو بسبب تراكب وازدحام الأسنان.



الشكل (6-63): حالات مختلفة للالتقاء السنوي Concrescence

4-11- اضطرابات بنية الأسنان

تتعلق هذه الاضطرابات البنوية بالمينا أو العاج بشكل عام.

4-1- اضطرابات المينا البنوية النطورية

تتفاوت شدة اضطراب تكون المينا تبعاً لعوامل عده، وستتناول أكثر هذه الحالات شيوعاً.

سوء تكون المينا Amelogenesis Imperfecta –Enamel Hypoplasia

اضطراب خلقي Congenital، ينشأ نتيجة اضطراب عمل بروتينات المينا الناظمة لمراحل نشوء وتشكل ونضج وتمعدن بلورات المينا بشكل طبيعي، ومن أهمها: Amelogenin, Ameloblastin, Enamelin, Tuftelin. تتسبب طفرات المورثات التي تشفّر لهذه البروتينات بسوء تكون مينائي لا تنادي ومن أهمها: KLK4, MMP20, ENAM, ITGB6, LAMB3, SLC24A4, C4orf26, WDR72, FAM83H, AMELX.

يمكن أن يترافق هذا الاضطراب بلون أسنان غير طبيعي، أصفر أو بني أو رمادي (الشكل 6-64)، ويمكن أن يصيب عدداً من الأسنان المؤقتة وال دائم، ويتظاهر بسمات تتفاوت تبعاً لشدة الاضطراب. تبدي الأسنان المصابة وهادأ سطحية، وفرط حساسية للتغيرات الحرارية، إضافة إلى سرعة الاهتراء Attrition، وزيادة نسبة تراكم القلح.



الشكل (6-64): المظاهر السريرية لسوء تكون المينا

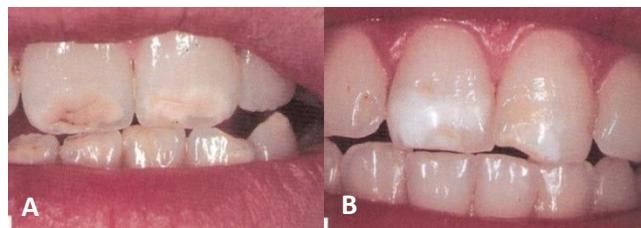
يمكن لهذا الاضطراب أن ينتقل بنمط وراثي مختلف باختلاف المورثة الطافرة السببية، فيمكن أن ينتقل كصفة:

- جسمية مسيطرة Autosomal Dominant: كما في طفرة المورثة *ENAM*, العامل المسبب الأكثر شيوعاً.
- جسمية متتحية Autosomal Recessive: كما في طفرة المورثات *FAM83H*, *KLK4*, *MMP20*, *SLC24A4*, *C4orf26*.

تجدر الإشارة إلى أن نسبة 5% من الإصابات تعزى إلى طفرة المورثة *AMELX* التي تنتقل بنمط وراثي مرتبط بالصبغي الجنسي X-linked pattern, لذا تكون أسنان المصابين الذكور في هذه الحالة أكثر تأثراً، مقارنة بإناث. يمكن تصنيف سوء تكون المينا تبعاً للسمات السريرية إلى:

- **النمط I:** سوء تكون المينا E. Hypoplastic، ينجم عن اضطراب وظيفي عند إفراز القالب المينائي، فتكون طبقة المينا رقيقة جداً شفافة، لكن قاسية ويمكن أن تتضمن بعض الحفر والأحاديد (الشكل 6-64).
- **النمط II:** سوء نضج المينا E. Hypomaturation، تتصف طبقة المينا بشخانة طبيعية تتضمن أحاديد صغيرة، ويكون المينا أقل قساوة ويعيل للانسحال بوتيرة أعلى مقارنة بالمينا الطبيعية (الشكل 6-65/A).
- **النمط III:** سوء تكلس المينا E. Hypocalcification، ناجم عن اضطراب مرحلة تمعدن المينا، لذا تكون شخانة المينا طبيعية، لكنه شديد المشاشة، طبشورى المظاهر Chalky، إذ تميل الأسنان للاصطباخ والاهتراء السريع، مسببة انكشاف العاج (الشكل 6-65/B).

- **النطء IV:** سوء تكون وسوء نضج مينائي مختلط مع بسمات شكلية ثورية Hypoplastic Hypoplastic، ينجم عن اشتراك النمطين الأول والثاني، ويتصف بسمات الأسنان الثورية، وغالباً ما تشكل الأسنان عضة مفتوحة أمامية، إضافة إلى حساسية الأسنان.



الشكل (6-65): (A): سوء نضج المينا، (B): سوء تكثيس المينا

يعد سوء تكون المينا عامل خطورة مثبتاً للإصابة النخرية، وخاصة في مرحلة الطفولة المبكرة، إضافة إلى التأثيرات النفسية والاجتماعية السلبية من الناحية التجميلية. تحدى الإشارة إلى مصادفة إصابة سن منفرد بسوء تكون مينائي، سن Turner، وتعزى هذه الحالة غالباً إلى إصابة رضية على السن المؤقت السلف أثناء تشكيل السن الدائم الخلف الموقف، كما يصادف أحياناً في بعض الثنائيات العلوية الدائمة.

سوء تكون المينا التاذري Syndromic Enamel Hypoplasia

يتسم بانخفاض كمية المينا، نتيجة سوء وظيفة أرومات المينا، ويمكن أن يتظاهر بهاد أو أحاديد على سطح المينا، ويمكن أن يتسبب بفقدان أجزاء من المينا فيكشف العاج. يمكن أن يكون معيناً أو يصيب بعض الأسنان ويمكن أن يكون خفيفاً أو شديداً تبعاً لامتداد الفترة التي تزامن فيها حدوث الاضطراب مع توقيت تشكيل المينا. يمكن للأسباب أن تكون وراثية كما هو الحال في عدد من المتلازمات، من أهمها:

Ehlers-Danlos syndrome	-
Usher syndrome	-
Seckel syndrome	-
Treacher-Collins syndrome	-
Ellis-Van Creveld syndrome	-
Heimler syndrome	-

بالمقابل ترتبط الأسباب المكتسبة ببعض الحوادث الطارئة خلال فترة حمل الأم، من أهمها:

- العوز الغذائي: يشمل عوز بعض الفيتامينات مثل D, C, A, إضافة إلى عوز الحديد والكالسيوم.
- التدخين، الرض الميكانيكي، التعرض للأشعة، الحمى.
- الولادة المبكرة أو الأذية خلال الولادة
- الإصابة ببعض الأمراض والإنتانات: مثل الاضطرابات الهضمية (الشكل 66-6)، وداء الحصبة الألمانية، داء الزهري *Cytomegalovirus*, فيروس مضخم الخلايا *syphilis*
- نقص الأكسجة الناجم عن تشوه قلبي شديد.
- التعرض الشديد للفلور *Dental Fluorosis*
- تناول بعض الأدوية مثل *Tetracycline*



الشكل (66-6): سوء تكليس المينا الناجم عن اضطرابات هضمية *Celiac disease*

سوء تكون المينا الفلوري *Dental Fluorosis*

ينجم عن سوء تمعدن ميناء السن، بسبب امتصاص نسبة عالية من الفلور، خلال فترة تشكل المينا. يمكن أن يكون مصدر الفلور الزائد: المضامض الفموية، معاجين الأسنان، مصادر الماء عالية التركيز بالفلور. يمكن أن يظهر بدرجات مختلفة تبعاً لشدة الاضطراب التي ترتبط بالعمر والجرعة ومدة التعرض، وذلك كما يلي:

- خفيفة جداً *Very Mild*: الشكل الأكثر شيوعاً، يتصرف بقع أو مناطق بيضاء تنتشر بشكل غير منتظم على تاج السن، مغطية أقل من 25% من سطح التاج (الشكل A-67).
- خفيفة *Mild*: تغطي البقع 50% من مساحة سطح التاج (الشكل B-67).
- متوسطة *Moderate*: تشمل البقع البيضاء كامل مساحة سطح التاج، يمكن أن تتحول إلى بقع بنية اللون (الشكل C-67).
- شديدة *Severe*: تتصف بتوهدات صغيرة أو كبيرة مصطبغة باللون البني، ويفيدي السن مظهراً متآكلأً (الشكل D-67).



الشكل (6-67): درجات سوء تكون المينا الفلوري **Dental Fluorosis**

تصف الأسنان المصابة بأنها مقاومة للنخر عموماً، ورغم عدم تلون الأسنان المصابة بالدرجة المتوسطة والشديدة باللون البني في البداية، إلا أن المسامية البينية ميناء-عاج تولد ضعفاً بنوياً في الأسنان، وتسمح باندماج سريع للتصبغات الخارجية المنشأ ضمن بنية تاج السن، فيتلون بعد مرور فترة قصيرة.

ينجم سوء التمعدن المينائي المرتبط بالانسماح الفلوري، عن تأثير الفلور الزائد موضعياً في وظيفة أرومات المينا، حيث تتأثر عملية إفراز بروتينات القالب خارج الخلوي وآلية التمعدن، بسبب اضطراب فعل إنزيم *Protease*، المرتبطة بالانخفاض نسبة شوارد الكالسيوم اللازمة لعملية التمعدن، فيتشكل مينا ناقص التمعدن نتيجة تشكيل بلورات فلور الأباتيت بدلاً من بلورات هيدروكسى أباتيت، ما يؤثر سلباً في الخصائص الميكانيكية والتحميلاة للسن.

Hutchinson Teeth

تعد أسنان **Hutchinson** إحدى علامات الإصابة بداء الزهري الخلقى **Congenital Syphilis**، وهي إصابة حرثومية المنشأ، تنتقل جنسياً، غالباً مابدأ بشكل تقرحات، غير مؤلة في البداية، ثم تغدو مؤلة وتصادف على مستوى الفم والأعضاء التناسلية. يمكن أن تنتشر هذه التقرحات المعدية، مترافقه بطفح جلدي، على كامل الجسم، ويمكن أن تترافق بأعراض شبيهة بالإصابة بالأنفلونزا. يمكن لأعراض الإصابة أن تظهر وتغيب دوريًا. تنتقل الإصابة من الأم الحامل إلى الجنين خلال الحياة الرحمية غير المشيمة، أو عند الولادة. يزداد احتمال أن يكون لدى الطفل أسنان **Hutchinson** إذا أصيبت الأم لفترة تجاوزت عامين وخصوصاً عند عدم المعالجة قبل الأسبوع 18 للحمل.

يمكن ألا تظهر عند الأطفال حديثي الولادة أعراض الإصابة، لكنها تبدأ بالظهور مع نمو الطفل ويزوغ الأسنان الدائمة ابتداءً من عمر 5 سنوات، مع احتمال ظهور ثلاثة **Hutchinson Triad**:

- اضطرابات الأذن الداخلية: تشمل التيه **labyrinthine**، التي يمكن أن تسبب الصمم **Deafness**.

- اضطرابات العين: تشمل التهاب القرنية الخلالي Cornea Interstitial Keratitis.
- اضطرابات الأسنان: تتضمن أسنان Hutchinson، التي تتركز على مستوى الأرحاء الدائمة والقواطع (الثنايا)، التي تكون صغيرة الحجم، وتدية الشكل Peg-shaped، مع حد قاطع هلالي الشكل يمكن أن يتضمن عقدة، مع تباعد الأسنان، وترقق المينا وضعف بنيتها (الشكل 6-68).



الشكل (6-68): أسنان Hutchinson المرافقة للإصابة بداء الزهري الخلقي.

4-4-2- اضطرابات العاج البنوية التطورية

وتشمل بشكل رئيس: سوء تكون العاج، وسوء تنسيج العاج.

سوء تكون العاج Dentinogenesis Imperfecta

اضطراب وراثي، ينتقل كصفة جسمية مسيطرة، ناجم عن طفرات المورثة (DSPP) Dentin Sialophosphoprotein في الموقع الصبغي 4q21. تشفّر هذه المورثة ثلاثة بروتينات:

Dentin Sialoprotein :DSP	-
Dentin Glycoprotein :DGP	-
Dentin Phosphoprotein :DPP	-

يسهم DPP بفعالية في تشكيل وغو بلورات Hydroxyapatite، التي تشكل أساس البناء الهندسي الفريد للعاج والمينا. يمكن أن تُصاب الأسنان الدائمة أو المؤقتة، وتكون الأخيرة أكثر تأثراً. يمكن أن تؤدي الإصابة إلى تلون الأسنان، فتأخذ اللون الرمادي المزرك أو البني المصفر، وتغدو لامعة وشفافة Translucent.

تصف الأسنان المصابة بأنها أضعف مقارنة بالأسنان الطبيعية، فتكون أكثر ميلاً للانسحال والاهتراء والانكسار. رغم أن العوامل الوراثية هي السبب الرئيس للإصابة، إلا أن العوامل المكتسبة أو الجهازية التي تؤثر في استقلاب أو آلية عمل شوارد الكالسيوم، يمكن أن تسهم في تكrisis وتفاقم سوء تكون العاج.

هناك عدة تصانيف لهذا الاضطراب الخلقي، أكثرها شيوعاً تصنيف **Shield** (1973):

- النمط I: يتافق مع سوء تكون عظمي **Osteogenesis Imperfecta**, ويعزى إلى طفرات المورثات المشفرة للبروتينات الكولاجينية **COL1A2, COL1A1**. تبدو الأسنان المصابة المؤقتة أو الدائمة، لامعة وشفافة مع وتيرة اهتراء عالية، وخاصة في الأسنان المؤقتة لأن طبقة المينا رقيقة الشخانة أصلاً، فيظهر لون العاج المصاب بوضوح أكبر. تتصف الأسنان بجذور قصيرة ورفيعة، مع انسداد اللب الجزئي أو الكامل بسبب فرط تصنيع العاج القنوي **Dentin Hypertrophy**, قبل أو بعد فترة قصيرة من ال拔除 (الشكل 6-69/A-B).

- النمط II: لا يتافق مع سوء تكون عظمي، ويتتصف بسمات شكلية مميزة من أهمها شكل التاج البصلي، وإصابة كل الأسنان المؤقتة أو الدائمة بدرجة شديدة. نادراً ما يبدي المصاب فقدان سمع تدريجي، إذ يعتقد أن ذلك مرتبط باهتراء العاج الشديد، الذي يتسبب بإغلاق مفرط للفك، وبالتالي تغير شكل الأذن الداخلية وفقدان تدريجي للسمع.

- النمط III: نادر المصادفة، غير مرتبط بسوء تكون عظمي، تأخذ تيجان الأسنان الدائمة المصابة شكل الجرس، بينما تأخذ تيجان الأسنان المؤقتة شكل الصدفة، نتيجة الانسحال الشديد مع انكسافات لبية متعددة. يتصف اللب بحرة لبية واسعة جداً، ولب قنوي بشكل أنبوب نظراً لرقة طبقة العاج الناجمة عن **الضمور العاجي Dentin Hypotrophy** (الشكل 6-69/C).

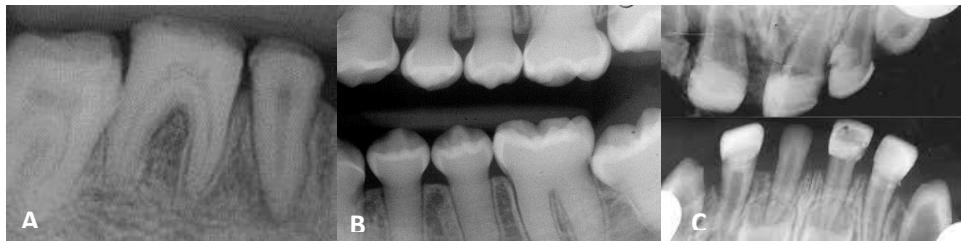
بينت **Berdal** وزملاؤها عام 2015 أن هناك أعراضاً لا يشملها التصنيف السابق، لذلك وضعت التصنيف التالي:

- **النمط الخفيف:** إصابة الأسنان المؤقتة فقط بشكل خفيف، فتأخذ اللون الرمادي الخفيف. يكون الانسحال خفيفاً، ويأخذ تاج السن الشكل البصلي، مع انسداد لب جزئي.

- **النمط المتوسط:** تأخذ الأسنان اللون الأزرق أو الرمادي اللامع، وترتفع نسبة الانسحال مسببة انخفاض طول تاج السن، الذي يكون بصلي الشكل مع انسداد اللب الجزئي أو الكلي مع جذور قصيرة وضعيفة.

- **النمط الشديد:** تأخذ الأسنان اللون البني شديد اللمعان، ويكون التاج قصيراً جداً، بسبب الانسحال مسبباً انخفاض البعد العمودي، ما يساهم في نشوء سوء تطور قحفي وجهي، واضطرابات المضغ والبلع والنطق. تتصف الأسنان المؤقتة بأنها أكثر تأثراً، ويمكن مصادفة أمراض حول سنية، وآفات حول ذروية، دون إصابة

نخامية، ويعزى ذلك للاختناق الليبي Pulpal Strangulation الذي يتزامن فيه انكشاف اللب مع انسداده. لا يعاني المريض، رغم انكشاف العاج، من حساسية عاجية، نظراً لكونه عاجاً تصليباً Sclerosed Dentin. - سوء تكون عاج الجذر Radicular Dentin Dysplasia: نمط يصيب جذور الأسنان المؤقتة والدائمة، فيبدو تاج السن طبيعياً، بينما تكون الجذور قصيرة وملتحمة.



الشكل (6-69): سوء التكون العاجي، (A): النمط I, (B): النمط III, (C): النمط III

يمكن لسوء تكون العاج أن يرافق بعض المتلازمات، من أهمها:

Osteogenesis Imperfecta	-
Ehlers Danlos syndrome	-
Goldblatt syndrome	-
Schimke immune-osseus dysplasia	-
Brachio-skeleto-genital syndrome	-

سوء تنسيج العاج Dentin Dysplasia

اضطراب وراثي نادر، يؤثر في إنتاج العاج، ينتقل كصفة جسمية مسيطرة، يصيب الأسنان المؤقتة والدائمة، تتصف الأسنان المصابة بعينها طبيعة البنية بينما يكون العاج مصاباً. ينجم عن طفرة إحدى المورثات: COL1 A1, COL1 A2, COL1 A3. يمكن أن يعود السبب لتشكل بؤر استحالية تكليسية متعددة في اللب تقود إلى تكليسه الكامل، وبالتالي سوء تطور الجذر. تأخذ الحجرة الليبية شكلاً هلامياً نتيجة انخفاض أبعادها وقد تنغلق كلياً مع نسيج لب غير طبيعي، بينما يكون لون وشكل التاج طبيعياً، وقد يظهر بلون ينفي مزق لامع في الأسنان المؤقتة. تتصف الأسنان بسوء الارتفاع، وارتفاع نسبة الانكسار، ووجود آفات حول ذروية.

- النمط I: نمط جذري Radicular Type ويضم 4 أنماط فرعية، يتصرف بسوء تطور العاج الجذري، حيث تكون الجذور ناقصة التطور، قصيرة الطول (الشكل 6-70/A). يمكن أن يعود السبب لتشكل بؤر استحالية تكليسية متعددة في اللب تقود إلى تكليسه الكامل، وبالتالي سوء تطور الجذر. تأخذ الحجرة الليبية شكلاً هلامياً نتيجة انخفاض أبعادها وقد تنغلق كلياً مع نسيج لب غير طبيعي، بينما يكون لون وشكل التاج طبيعياً، وقد يظهر بلون ينفي مزق لامع في الأسنان المؤقتة. تتصف الأسنان بسوء الارتفاع، وارتفاع نسبة الانكسار، ووجود آفات حول ذروية.

- النمط II: نمط تاجي Coronal Type, تتصف الأسنان المؤقتة المصابة بلون أزرق، أو أزرق بني أو بني أو أصفر، وتكون شفافة بشكل واضح. يعد المظهر غير الطبيعي للحجرة الليبية سمة فارقة للإصابة وخاصة للأسنان الدائمة (الشكل B/70-6)، حيث تكون الجذور طبيعية، تتضمن لبًاً واسعًا للأبعاد، ويمكن ملاحظة العديد من الحصيات في الحجرة الليبية بسبب الميل غير الطبيعي للتخلص. عادة ما تكون الحجرة الليبية في الأسنان المؤقتة مغلقة بشكل كامل، بينما يكون ذلك جزئياً في الأسنان الدائمة، ويحصل ذلك بعد البزوغ بوقت قصير. تتصف الأسنان بأنها متحركة بشدة وتسقط بشكل مبكر.



الشكل (70-6): المظهر الشعاعي لسوء تنفس العاج، (A): النمط الأول، (B): النمط الثاني.

5-11- اضطرابات لون الأسنان Teeth Discoloration

يتفاوت لون الأسنان تبعًا للعرق والجنس والمنطقة الجغرافية، حيث تكون أسنان الإناث أفتح من الذكور عموماً بسبب صغر حجمها وبالتالي صغر حجم كتلة العاج الذي يرى جزئياً عبر المينا الشفاف. تبدو الأسنان المؤقتة، لنفس السبب، أفتح وميلة نحو الأزرق قليلاً مقارنة بالدائمة. يختلف نمط تصبغ الأسنان - تغير لون الأسنان - تبعًا للسبب، وسوف نستعرض الأسباب الشائعة بشكل مبسط، وسنركز على اضطرابات اللون ذات المنشأ التطورى.

1-5-11- التصبغات الخارجية Extrinsic Discolorations

تنجم عن تراكم الأصبغة على سطح السن لأسباب مختلفة، إلا أن استمرار هذه الأصبغة لفترة طويلة يسمح لها بالاندماج ضمن بنية السن، فتحتول إلى تصبغات داخلية. من أهم أسباب التصبغات الخارجية: اللوحة الجرثومية Calculus, التلح Dental plaque, التدخين Smoking، المضغ المستمر لبعض الأعشاب وتناول الأطعمة والمشروبات الملونة بوتيرة عالية، تناول بعض الأدوية الملونة عن طريق الفم مثل الحديد وبعض الغسول الفموية المطهرة مثل Chlorhexidine.

11-5-2- التصبغات الداخلية Intrinsic Discoloration

تنجم عن امتصاص الجزيئات الملونة ضمن البنية الداخلية للنسج السنية. تتنوع أسبابها تبعاً لطبيعة العوامل السببية، فيمكن أن تكون مكتسبة تحدث بعد اكتمال تطور السن وبزوغه، أو خلقية تحدث خلال فترة تطور السن، أو وراثية ترتبط بعض المتلازمات.

الأسباب المكتسبة Acquired Causes

- التخور السنية Dental caries وترميمات الأملغم Amalgam fillings
- الرض السني Dental trauma الذي يتسبب بتلوك آني أو تالٍ بسبب تضيق القناة الليبية وانسدادها الجرئي أو الكامل، أو بسبب تموت وتحلل مكونات اللب عقب انقطاع الحزمة الوعائية العصبية.
- التموت الليبي Pulp necrosis
- الامتصاص الداخلي Internal resorption
- المعالجة الليبية Root canal treatment
- التقدم بالعمر: نتيجة ترسب العاج الثانوي، الذي يتصف بلون أكثر قاتمة مقارنة بالعاج الأولي بالتزامن مع انسحال طبقة المينا التي تغدو أقل مسامية.

الأسباب الخلقية Congenital Causes

- الانسمام الفلوري Fluorosis: الذي يتعلق بتغير بنية وثخانة النسج السنية.
- التتراسيكلين Tetracycline ومشتقاته: هو مضاد حيوي واسع الطيف، ومن مشتقاته Glycylcycline و Minocycline، ويشيع استخدام الأخير لمعالجة حب الشباب Acne. يستطيع العقار أن يختلط شوارد الكالسيوم ليتدخل ضمن نسج السن، والغضروف والعظم. يسبب تناوله وامتصاصه خلال فترة تطور الأسنان، تلون العاج باللون الأخضر المصفر، ويكون مرئياً عبر المينا. يلي ذلك تأكسد التتراسيكلين، فيغدو التصبغ بنياً (الشكل 71-6). نظراً لقدرة التتراسيكلين على المرور عبر المشيمة، يمكن أن تظهر أسنان الطفل مصطبغة إذا تناولت الأم الحامل هذا العقار خلال فترة تشكل أسنان الجنين.



الشكل (6-71): تلون الأسنان التتراسيكليني الناجم عن تناول الأم الحامل للتتراسيكليين أو مشتقاته خلال فترة تشكل أسنان الجنين.

الأسباب الوراثية Genetic Causes

تؤثر العديد من الاضطرابات الوراثية في لون الأسنان، ومن أهمها:

- داء Gunther وهو نمط خلقي نادر من البرفيرية Porphyria, يترافق بتلون الأسنان باللون الأحمر أو البني.
- داء Thalassemia, وفقر الدم المنجل Sickle Cell Anemia: يمكن أن يترافقا بتلون الأسنان باللون الأزرق أو الأخضر أو البني.
- فرط إفراز الهوبيصل الصفراوي Hyperbilirubinemia: تؤدي هذه الإصابة، خلال فترة تشكل الأسنان، إلى اندخال البيلوروبين ضمن نسج السن المتمعدنة، مسبباً تلونها باللون الأخضر المصفر أو الأخضر البني.

يضاف لذلك المتلازمات التي تترافق باضطرابات تشكل الأسنان، إذ تترافق بطبيعة الحال بتغير لون هذه الأسنان كما في حالات سوء تكون وتنسج وتكلس المينا، سوء تكون وتنسج العاج.

6-11- اضطرابات توضع الأسنان

يؤدي سوء توضع الأسنان مثل الانفتال، والميلان، والتراكب، وافتراق الأسنان، إلى درجة ما من سوء إطباق الأسنان. يمكن لسوء الإطباق أن يصادف في الأسنان المؤقتة أو الدائمة (الشكل 6-72)، ويعزى لعوامل متعددة وراثية أو مكتسبة، كما يمكن أن يرافق بعض المتلازمات. يمكن إيجاز العوامل السببية الشائعة بما يلي:

- العوامل الخلقية: تتعلق بشقوق الشفة وقبة الحنك أو فقدان الحلقى لبعض الأسنان، أو عدم تناسب مجموع حجوم الأسنان بالنسبة لحجم الفك، أو عدم تناسب علاقه الفكين فيما بينهما.
- العوامل المكتسبة: تتعلق بالعادات الفمومية السيئة ورضوض الأسنان المؤقتة أو فقدانها المبكر وغير ذلك.



الشكل (6-72): أنماط مختلفة من سوء إطباق الأسنان، (C): العضة المفتوحة الأمامية.

يعد Edward Angle أول من صنف سوء الإطباق، فيمكن أن يتدرج من درجة بسيطة ليس لها آثار سريرية، ليصل إلى درجة شديدة ترتبط باضطرابات خلقية قحفية وجهمية، وتتسبب بآثار سريرية شكلية ووظيفية جديدة. يعد تراكب الأسنان Teeth Crowding أحد الأسباب الشائعة لسوء الإطباق، ويصادف بدرجات مختلفة الشدة، وينجم عن أسباب مختلفة، من أهمها:

- الأسباب التطورية أو الوراثية: المرتبطة بوجود الأسنان الزائدة، أو غير اعتيادية الشكل، أو الناجمة عن نقصان

تطور الفك Micrognathia التي تترافق مع العديد من المتلازمات، من أهمها:

- Crouzon syndrome ○
- Seckel Syndrome ○
- Apert Syndrome ○

- الأسباب المكتسبة: المرتبطة بالعادات غير الوظيفية مثل مص الإصبع، دفع اللسان، الاستخدام المديد للرضاخة الاصطناعية والرضاخ فعالية العضلات الماضعة الناجمة عن تناول الطعام الطري، ما يؤدي إلى فقدان تأثيرها المحرض لنمو وتوسيع الفكين قيد التطور.

11-7- اضطرابات بزوغ وسقوط الأسنان

تشمل البزوغ المبكر أو المتأخر للأسنان المؤقتة والدائمة، والسقوط المبكر أو المتأخر للأسنان المؤقتة لأنه حدث فيزيولوجي. تبدأ براجم الأسنان المؤقتة بالتشكل اعتباراً من الأسبوع 6 للحياة الجنينية، بينما تبدأ براجم الأسنان الدائمة بالتشكل اعتباراً من الشهر 4 للحياة الجنينية. يعد البزوغ حدثاً فيزيولوجياً معقداً منضبطاً بآلية جزيئية مركبة، إذ يشمل اضطراب بزوغ الأسنان، التوقيت أو التسلسل، وغالباً ما يعزى إلى أسباب تطورية أو وراثية، ويمكن أن يؤدي إلى سوء إطباق الأسنان.

تأخر بزوغ الأسنان

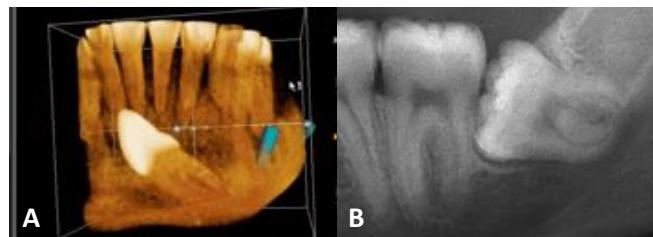
يمكن أن تفشل الأسنان المؤقتة أو الدائمة في البزوغ رغم وجود مسافة كافية ضمن الفك، وقد تكون الأسباب:

- موضعية: كما في حالة الأكياس البزوغية، أو التصاق برمم السن، أو الغشاء المخاطي مفرط التليف المصادف في حالة القلع المبكر للسن المؤقت، الأمر الذي يؤخر بزوغ السن الخلف الموفق.
- جهازية: كما في حالة سوء عمل الغدة النخامية.
- خلقية: كما في حالة الأسنان الغريبة من شق الشفة Cleft lip، مثل الرياعية الموافقة بجهة الشق. يمكن لتأخر بزوغ الأسنان أن يكون عرضًا للعديد من المتلازمات من أهمها:

Cleidocranial Dysplasia	-
Anhidrotic ectodermal dysplasia	-
Down syndrome or trisomy 21	-
Turner syndrome	-
Gardner syndrome	-
Christ–Siemens–Touraine syndrome	-
Hutchinson–Gilford syndrome	-
Bloch–Sulzberger syndrome	-
Continentia pigmenti	-
Apert syndrome	-
Axenfeld–Rieger Syndrome	-

يمكن أن يندرج في هذا الإطار السن المنطمر Impacted Tooth، وهو السن الذي يتطور في مكان اعتيادي أو غير اعتيادي Ectopic Tooth، مثل الجيب الفكي والمحفرة الأنفية والرآد وقبة الحنك ويفشل في البزوغ، ويصادف في الأسنان الدائمة عموماً. تعزى مثل هذه الحالات لأسباب مختلفة، قد تكون موضعية مرتبطة بภาวะ البزوغ بسبب رض أو إنتان أو وجود أكياس أو بسبب صغر حجم الفك وعدم توفر "نافذة" مناسبة لبزوغ السن أو بسبب زيادة ثخانة العظم المغطي أو تليف المخاطية المغطية.

قد تكون الأسباب خلقية تطورية مرتبطة بشق قبة الحنك، وقد ترافق بعض المتلازمات أيضاً. غالباً ما تصادف هذه الحالات في الأرحاء الثلاثة كونها آخر الأسنان في سلسلة البزوغ. يمكن ألا تسبب بأية أعراض كما في حالة انطمار الأناب، أو تسبب بأعراض جدية تستوجب التدبير العلاجي (الشكل 6-73).



الشكل (6-73): (A): ناب سفلي منظمر في منطقة الذقن، (B): رحي سفلية ثلاثة منظمرة.

البزوج المبكر للأسنان المؤقتة

يمكن تمييز حالات مختلفة من أهمها:

- **الأسنان الولادية Natal teeth:** أسنان مؤقتة تصادف بازاغة عند ولادة الطفل.
- **أسنان حديثو الولادة Neonatal teeth:** أسنان تبزغ خلال الشهر الأول بعد الولادة (الشكل 6-74).

تنشأ الأسنان الولادية وأسنان حديثو الولادة عن تطور مبكر للأسنان المؤقتة الطبيعية، أو الزائدة، وغالباً ما تكون الأسنان الولادية هي ثابيا سفلية مؤقتة. يتصف جذر السن في هذه الحالة بأنه قصير يرتبط بالثة فقط، لذا يكون متحركاً. لا يرتبط وجود الأسنان الولادية باضطراب جهازي عموماً، إلا أنه يمكن أن يرافق بعض المتلازمات:

Ellis–van Creveld syndrome	-
Hallermann–Streiff syndrome	-
Pierre Robin syndrome	-
Sotos syndrome	-

يوصى بالمحافظة على هذه الأسنان قدر الإمكان حرصاً على سلامة براعم الأسنان الدائمة، إلا في حالة تسببها بأذية لسان الطفل أو ثدي الأم لدى الإرضاع، عندها يجب التأكد من عدم وجود اضطرابات تخثر الدم لدى الطفل Hypoprothrombinemia ليصار إلى قلع السن بحرص وعناية من قبل الطبيب المختص. يمكن مصادفة البزوج المبكر للأسنان الدائمة في بعض المتلازمات أحياناً.



الشكل (6-74): ثية سفلية يسرى حديثة الولادة، ظهرت في الأسبوع الرابع بعد الولادة.

سقوط الأسنان Teeth Exfoliation

تتصف الأسنان المؤقتة، خلافاً للأسنان الدائمة، بعرض حذورها للامتصاص الفيزيولوجي الطبيعي الذي يسمح بسقوطها المرموج بالتزامن مع بروز الأسنان الدائمة الخلف. يمكن أن يضطرب هذا السقوط لأسباب مختلفة فيغدو مبكراً أو متأخراً تبعاً لطبيعة السبب.

السقوط المبكر للأسنان

يمكن أن يصادف في الأسنان المؤقتة وينجم عن أسباب موضعية عادة كالإصابة النخامية، وقد يرافق بعض المتلازمات:

Papillon–Lefèvre syndrome	-
Mucocutaneous dyskeratosis	-
Coffin–Lowry syndrome	-
Chediak– Higashi syndrome	-
Down syndrome	-
Hajdu–Cheney syndrome	-
Wiedemann–Steiner syndrome	-

يمكن أن تفقد الأسنان الدائمة لأسباب موضعية نخامية عادة أو حول سنية، وقد تكون الأسباب عامة وراثية، كما في بعض الإصابات حول السنية الاجتياحية Invasive Periodontitis، وقد يكون عرضاً لبعض المتلازمات.

السقوط المتأخر للأسنان

يمكن مصادفة حالات منعزلة لتأخر سقوط الأسنان المؤقتة لأسباب موضعية ترتبط بغياب السن الدائم الموفق غالباً أو انطمارة، وقد ترتبط بعض المتلازمات أحياناً.

12- الخاتمة

ينضبط التشكيل النمطي للأسنان عبر تفعيل عدد كبير من عوامل النسخ وعوامل النمو، فتنشأ قطاعات تعبير محددة للبشرة الفموية والميزانشيم الخارجي، ترسم شيفرة تطورية خاصة بالقوس البلعومي الأول، يجعله متفرداً بالكمون السنوي.

تمتلك الأسنان خلال مراحل تخلقها، مراكز إشارة ناظمة للاستقطاب النطوري، تمثل آليات تطور جزئية متخصصة موجهة فراغياً، تضمن التشكيل النمطي الصحيح لكل سن، تحاكي آليات التطور الجنيني الفراغية لأعضاء مختلفة مثل الأطراف والكللي والرئتين وغيرها.

لا تتطور الأسنان بمعزل عن بقية الأعضاء، لذا تعد العديد من اضطراباتها أعراضاً متلازمات مختلفة، بل قد تعد مؤشراً مبكراً وسهلاً للكشف عن الإصابة بهذه المتلازمات.

الاختصارات Abbreviations

A	
ATP	Adenine
AFP	Alpha-fetoprotein
B	
BrdU	Bromodeoxyuridine
BMPs	Bone Morphogenetic Proteins
BPA	Bisphenol A
C	
CTP	Cytosine
CDKs	Cyclins Dependent Kinases
CVS	Chorionic Villus Sampling
Cdkn	Cyclin-dependent kinase inhibitors
D	
DNA	Deoxyribonucleic acid
dsRNA	double strands RNA
DRG	Dorsal Root Ganglion
DSPP	Dentin Sialophosphoprotein
DSP	Dentin Sialoprotein
DGP	Dentin Glycoprotein
DPP	Dentin Phosphoprotein
E	
ESC	Embryonic Stem Cells
EDA	EctoDysplAsin
F	
FISH	Fluorescent <i>In Situ</i> Hybridization
FGFs	Fibroblast Growth Factor
FSH	Follicle-Stimulating Hormone
G	
GFP	Green Fluorescent Protein
GTP	Guanine
GDFs	Growth and Differentiation factors
GnRH	Gonadotropin-releasing Hormone
GAG	Glycosaminoglycans
H	

hCG	human Chorionic Gonadotropin
HCS	Human Chorionic Somatomammotropin
hESCs	human Embryonic Stem Cells
I	
ISH	<i>In Situ</i> Hybridization
IGF2	Insulin-like Growth Factor 2
iPSCs	induced Pluripotent Stem Cells
K	
Klf4	Kruppel like factor 4
L	
LH	Luteinizing Hormone
M	
mRNA	messenger RNA
miRNA	micro RNA
MIF	Mullerian Inhibiting Factor
MSAFP	Maternal Serum alpha-fetoprotein
mESCs	mouse embryonic stem cells
O	
OMIM	Online Mendelian Inheritance in Man
Oct3/4	Octamer-binding transcription factor
P	
PMGs	Primordial Germ Cells
PUBS	Percutaneous umbilical blood sampling
R	
RNA	Ribonucleic acid
Rb	Retinoblastoma
S	
siRNA	small interference RNA
SHH	Sonic Hedgehog Family
SRY	Sex determining region Y
Sox2	Sex determining region Y (SRY)-box2
T	
TTP	Thymine
TGF β	Transforming Growth Factor β Superfamily
TNF α	Tumor necrosis factor-alpha

TTTS	Twin-Twin Transfusion Syndrome
TAPS	Twin-Anemia Polycythemia Sequence
TBBPA	Tetrabromobisphenol A
TNFs	Tumor Necrosis Factors
U	
UTR	Untranslated region
W	
WNTs	Wingless related Superfamily

المصطلحات Terminology

A

Albinism	المهق
Antigen	ضد (مولد الضد)
Antibody	مستضد (الجسم الضد)
Alternative Splicing	الربط التناوبي
Antisense	الاتجاه المعاكس
Autocrine Signaling	الإشارة ذاتية التأثير
Angiogenesis	تشكل الأوعية الدموية
Axon Growth	نمو المخور الاسطواني
Apoptosis	التموت الخلوي المبرمج
Asymmetric	غير متاظر
Autosomal	جسحي
Acrosome	الجسم الطرفي
Atresia	استحالة - ضمور
Atretic Follicles	الجريبات الرقيقة
Adrenal Glands	غدتا الكظر
Amniocentesis	اختبار السائل السلوي - الأمنيوسي
Acrosome	الجسم الطرفي للنطفة
Apposition	التموضع

Adhesion	ارتباط
Amniotic Cavity	التجويف الأمنيوسي
Anencephaly	الغياب الكامل للدماغ
Amniotic Sac	الكيس السلوي - الأمنيوسي
Amniotic Fluid	السائل الأمنيوسي
Amniotic fluid Embolism	تسرب السائل الأمنيوسي إلى دوران الأُم
Amnion	الغشاء الأمنيوسي
Allantois	السقاء - الوشيقية
Anterior - Posterior	أمامي - خلفي
Autologous	ذاتي
Adrenal Medulla	لب الكظر
Anotia	غياب الأذن
Auricular M.	عضلات صيوان الأذن
Arytenoid	الغضروف الطرجهالي
Auditory Tube	الأنبوب السمعي
Aberrant	غير اعتيادي، غير نمطي
Amyloidosis	الداء النشواني
Aglossia	غياب اللسان
Alae	أجنحة (الأنف)
Abducens N.	العصب المبعد
Accessory N.	العصب الملحق
Adenohypophyseal placode	اللوبيحة النخامية الغدية
Aortic Sac	كيس الأجر
Anodontia	غياب الأسنان
Aboral	غير فموي
Ameloblasts	أرومات المينا - الخلايا المولدة للمينا

Apical Foramen	الثقبة الدروية
Alveolar Process	النتوء السنخي - البروز السنخي
Alveolar Socket	التجويف السنخي
Alopecia	داء التعلبة
Autosomal Recessive Inheritance	صفة وراثية جسمية متعددة
Attrition	اهتراء
Acquired	مكتسب
Acne	حب الشباب
Anaphase	طور المحرقة لدورة انقسام الخلية
B	
Blastocyst	الكيستة الأُرُعية
Breast	الثدي
Blastomeres	الخلايا الأُرُومية الأولى - القسيمات الأُرُومية
Bilaminar	ثنائي الطبقة
Blastomeres	الخلايا الأُرُومية
Bone marrow	نقي العظام
Branchial Arches	الأقواس الغلصمية
Bell Stage	المرحلة الجرسية لتشكل الأسنان
C	
Cancer	ورم خبيث
Congenital Disorder	اضطراب خلقي
Congenital Malformation	تشوه خلقي
Chimeras	مسخ
Chromosomes	الصبغيات
Chromatin	المادة الوراثية
Chromatid	أحد شقى الزوج الصبغي
Centromere	القسم المركزي للصبغي

Codon	رمزة - ترميز - شيفرة
Cleaved	مبتر
Competence	الكفاءة
Cross-Talk	حوار متبادل
Cell Division	انقسام الخلية
Cell Cycle	دورة انقسام الخلية
Checkpoint	نقطة التحقق
Conserved	مصون
Constitutively	على نحو مستمر
Crossing-over	التبادل أو العبور الصبغي
Cervix	عنق الرحم
Corona Radiata	الإكليل المتشعع
Corpus Luteum	الجسم الأصفر
Corpus Albicans	الجسم الأبيض
Chiasmata	منطقة التماس الصبغية
Chromosomal Non-Disjunction	عدم الانفصال الصبغي
Capacitation	تمكين النطاف
Cortical Reaction	التفاعل القشرى
Cleavage	التقسّم - التشطّر
Cytotrophoblasts	الأرومة الاغذائية الخلوية - الأرومة العاذية الخلوية
Chorionic Villi	الرغابات الكريوبونية - المشيمائية
Chorionic Cavity	التحويف الكريوبوني - المشيمائي
Connecting Stalk	السوبيقة الواصلة
Caudal	ذيلي
Cloacal	مذنقى
Caudal Neuropore	الفتحة العصبية الخلفية

Cervical	عنقي
Conjoined Twins	التوائم الملتحمة
Cerebral palsy	الشلل الدماغي
Clubbing	انكماش
Coelom	التحويف خارج الجنيني
Chorion	الغشاء الكوريوبي - المشيمائي
Chorion Frondosum	السعفة الكوريونية
Cloning	استنساخ
Chemotaxis	جاذب
Cranial	قحفى
Congenital Megacolon	تصخم القولون الخلقى
Congenital Central Hypoventilation Syndrome	متلازمة وهن التنفس المركزي الخلقي
Cricoid	الغضروف الخلقي
Corniculate	غضروف المقرن
Cricothyroid M.	العضلة الخلقية الدرقية
Cervical Sinus	الجيوب العنقية
Copula	الجامع
Chorda Tympani	حبل الطبل
Choanae	المنخرین
Ciliary Ganglion	العقدة الحدية
Coronal Suture	الدرز التاجي
Craniosynostosis	تعظم الدروز المبكر
Craniofacial malformation	سوء التطور القحفى الوجهى
Coronoid	تاجي
Clone Model	نموذج السلالة
Cap Stage	مرحلة القبعة لتشكل الأسنان

Cervical Loop	العروة العنقية
Cementogenesis	تشكل الملاط
Cellular Polarity	الاستقطاب الخلوي
Cementoblasts	أرومات الملاط: مصورات/صانعات/مولادات الملاط
Cleidocranial Dysostosis	سوء التعظم القحفى الترقوى
Craniofacial Dysostosis	سوء التعظم القحفى الوجهى
Conoid	قمعي الشكل
Chalky	طبيوري
Coronal	تاحي
Cleft lip	شق الشفة
Cytokinesis	طور الانقسام السيتو بلاسمى للدورة انقسام الخلية
D	
Diabetes	داء السكري
Double Stranded	ثنائي السلسلة
Directed	موجه
Deletion	فقدان-حذف
Diploid	ثنائي الصيغة الصبغية
Ductus Deferens	القناة الناقلة - الأشهر
Decidual Basalis	الساقط القاعدي لبطانة الرحم
Diagnostic Tests	اختبارات تشخيصية
Decidua Capsularis	الساقط الخطي لبطانة الرحم
Dorsum	ظهر
Dizygotic	ثنائي البيضة الملقة
Dorsal – Ventral	ظهري - بطني
Determination	تحديد
Differentiation	تمايز

Dental pulp	لب السن
Dedifferentiation	انعدام التمايز
Dermamyotome	القسم الظاهري للجسيدة
de-novo mutation	طفرة طارئة
Digastric M.	العضلة ذات البطين
Ductus Arteriosus	القناة الشريانية
Diphyodont	أسنان ثنائية الجيل
Deciduous Dentition	إسنان مؤقت
Dentin-Pulp Complex	المركب الليي العاجي
Dental Lamina	الصفحة السنية
Dental Placodes	اللويحات السنية
Diastema	منطقة خالية من الأسنان
Dental Bud Stage	مرحلة البرعم السنوي
Dental Papilla	الحليمة السنية
Dental Follicle	الجريب السنوي
Dentin	عاج السن
Dominant	مسيطر
Dysmorphism	تشوه الوجه
Dens Evaginatus	البروز السنوي
Dens Invaginatus	الانغماد السنوي
Dilaceration	الاختفاء غير الاعتيادي: تاج - جذر السن
Dental Fluorosis	سوء تكون المينا الفلوري
Deafness	الصمم
Dentinogenesis Imperfecta	سوء تكون العاج
Dentin Hypertrophy	فرط تصنيع العاج
Dentin Hypotrophy	الضمور العاجي

Dentin Dysplasia	سوء تنسيج العاج
Dental caries	النحور السنية
Dental trauma	الرض السنى
E	
Embryology	علم الجنين
Experimental	تجريبي
Ectopic Grafting	التطعيم بمكان مغایر
Euchromatin	الクロماتين الحقيقي
Exons	أجزاء المورثة القابلة للنسخ والترجمة
Enhancer	موقع تعزيز النسخ
Eukaryotes	الكائنات حقيقيات النوى
Extrinsic	خارجي
Equational Segregation	التوزيع المتعادل
Epididymis	البربخ
Endocrine	هرموني
Ectopic	غير اعتيادي، غير نمطي
Embryoblast	الأرومات الجنينية
Endometrium	بطانة الرحم
Epiblast	الأرومة العلوية للقرص الجنيني ثنائي الطبقة
Endoderm	الأدمة الجنينية الداخلية
Ectoderm	الأدمة الجنينية الخارجية
Excretion	إطراح
Eardrum	غشاء الطبيل
External Auditory Meatus	الصمام السمعي المخارجي
Epiglottis	لسان المزمار
External Carotid Artery	الشريان السباتي الظاهر

Ethmoid	الغريبي
Esophagus	المريء
Enamel Organ	عضو المينا
Enamel Knots	عقد المينا
Epithelial Pearls	اللآلئ البشروية
Epithelium Attachment	الارتباط البشري
Eruption Cyst	الكيس البزوغى
Epithelial Diaphragm	الحجاب البشرى - الخاص بتشكل جذر السن -
Epithelial Cell Rests of Malassez	بقايا ملاسيه البشروية
Exfoliation - Shedding	السقوط المبرمج للأسنان المؤقتة
Ectodermal Dysplasia	سوء تطور الأدمة الخارجية
Eczema	تحسس جلدي
Enamel Pearls	اللآلئ المينائية
Enamel Hypoplasia-Amelogenesis Imperfecta	سوء تكون المينا
F	
Fluorescent <i>In Situ</i> Hybridization	التهجين الموضعي الومضاني
Frame Shift Mutation	طفرة انتياخية
Female	أنثى
Fertilization, Fecundation	اللقاء، إخصاب
Fibrous Capsule	محفظة ليفية
Folliculogenesis	تكون الجريب
Female Libido	الرغبة الجنسية عند المرأة
Fetus	جنين متقدم
Folds	طيات
Fraternal	أخوي
Frontonasal Prominence	البرعم - البروز الجبهي الأنفي

Fistula	ناسور
Foramen Cecum	الثقبة العمياء
Frenulum	بلام اللسان
Fissured Tongue	اللسان المتشقق
Forebrain	الدماغ الأمامي
Frontal	الجبهي
Facial Clefts	الشقوق الوجهية
Fontanelle	يافوخ
Field Model	نموذج القطاع لتشكل الأسنان
Fenestrations	ثقوب
Focal Dermal Hypoplasia	سوء تنفس الجلد البؤري
Fluorosis	الانسمام الفلوري
G	
Gametes	أعراس - أمشاج
Genotype	النمط المورثي
Genetic Disorder	اضطراب وراثي
Gene Expression	تعبير المورثة
Gene Mutation	تضليل المورثة
Gene Silencing	إسكات المورثة
Gradient	مجال تركيز
Gonads	الأعضاء التناسلية
Gonadotropins	الهرمونات الناظمة لتطور الخلايا التناسلية
Granulosa Cells	الخلايا الحبيبية
Glycoprotein	بروتين سكري
Germ Disc	القرص الجنيني
Gastrulation	مرحلة المعيدة

Germ Layers	الطبقات المنشئة
Groove	ميزابة
Glossoptosis	انكماش اللسان
Glossopharyngeal N.	العصب البلعومي اللساني
Gigantism	العملقة
Ganglia	عقد
Geniculate Ganglion	العقدة الركيبية
H	
Hereditary Malformation	تشوه وراثي
Hemophilia	الناعور
Human Genome	المجين - المجزون الوراثي للإنسان
Heterochromatin	الكروماتين المتغير
Haploid	فردي الصيغة الصبغية
Homologues	نظير
Hypothalamus	غدة تحت المهد
Hatching	تفقيس
Hypoblast	الأرومة السفلية للقرص الجنيني شائي الطبقة
Hyperthermia	فرط الحرارة
Hypoxia	نقص الأكسجين
Humoral Immunity	المناعة الخاطلية
Hematopoietic	دموي
Hindbrain	الدماغ الخلفي
Hypobranchial Eminence	البروز تحت الغلصمي
Hypoglossal N.	العصب تحت اللساني
Hemangioma	الورم الوعائي
Hypoglossia	اللسان الصغير

Holoprosencephaly	اضطراب التحام البطينات الجنينية
Head Vascularity	أوعية الرأس
Homodont	أسنان متماثلة الشكل
Heterodont	أسنان مختلفة الشكل
Homeobox Code	شيفرة تطورية- تحفيزية
Hertwig Epithelial Root Sheath	صفحة هيرتفغ البشرية الجذرية
Hypodontia	نقصان عدد الأسنان
Hypohidrotic Ectodermal Dysplasia	نقصان التعرق المرتبط بسوء تكون الأدمة الخارجية
Hypohidrosis	انخفاض التعرق
Hyperthermia	ارتفاع درجة حرارة الجسم
Hyperdontia	زيادة عدد الأسنان
Hypomaturation	سوء نضج
Hypocalcification	سوء تكثس
Hyperbilirubinemia	فرط إفراز البوصيل الصفراوي
Hypoprothrombinemia	اضطرابات تثثر الدم
<hr/>	
In Situ Hybridization	التهجين الموضعي
Immunohistochemistry	الوسم المناعي الكيميائي النسيجي
Immunocytochemistry	الوسم المناعي الكيميائي الخلوي
In vitro	مخبرى
Implantation	تعشيش- انغراص
Insertion	اندحال
Introns	أجزاء المورثة القابلة للنسخ دون الترجمة
Isoforms	نظائر
Induction	تحريض
Inducer	المحرّض

Intrinsic	داخلي
Interphase	المرحلة البيانية لدورة انقسام الخلية
Invasion	الاختراق
Immunosuppressive	مثبط للمناعة
Identical	متطابق
Immortal	غير قابلة للتמות
Incus	عظم السنдан
Incisive Foramen	الثقبة القاطعة
Internal Carotid Artery	الشريان السباتي الباطن
<i>In vivo</i>	في الكائن الحي
Inner Enamel Epithelium	البشرة الميناية الداخلية
Innervation	التعصيب
Internal resorption	الامتصاص الداخلي
Impacted Tooth	السن المنطمر
Invasive Periodontitis	إصابة النسج حول السنية الاجتياحي
J	
Juxtacrine Signaling	الإشارة مجاورة التأثير
K	
Knock-Out	تطفيير - إخراج
Knock-in	تطفيير - إدخال
Knock-Down	تطفيير - تخفيض
Karyotype	الخارطة الصبغية، النمط النووي
L	
Leading strand	الجانب المرشد
Lagging strand	الجانب غير المرشد
Ligand	جزيء الإشارة
Lobules	فصيصات

Luteal Phase	الطور الأصفر
Lipids	المواد الدسمة
Lumbar	قطنية
Leukemia	ابيضاض الدم
Lateralization	نشوء الجوانب
Larynx Cuneiform Cartilages	الغضاريف الوتدية للحنجرة
Levator Palatini M.	العضلة الرافعة الحنكية
Lacrimal Sac	كيس الدمع
Lip	شفة
Labial	شفوي
Lens placode	لوحة العدسة العينية
Ligamentum Arteriosum	الرباط الشرياني
Lambdoid	لامي
Lamina Dura	الصفحة القاسية للعظم السنجي
M	
Micro-dissection	التقطيع المجهرى
Marking	الوسم
Morula	التويتة
Molecular Genetic Engineering	المهندسة الوراثية الجزيئية
Mutagenesis	التطفير
Missense Mutation	طفرة معدلة
Mitosis	الانقسام الخلوي - الفتيلي
Morphogen	العامل المحرض على التشكيل
Master Genes	المورثات السيادية
Male	ذكر
Meiosis	الانقسام المنصف

Microtubules	النببات الدقيقة
Motility	حركية
Majora Labia	الشفران الكبيران
Minora Labia	الشفران الصغيران
Menses	طور الظمث
Monosomy	أحادي الصبغي
Mesoderm	الأدمة الجنينية المتوسطة
Microvilli	زغبيات
Multiple	متعدد
Monozygotic	أحادي البيضة الملقة
Medial – Lateral	متوسط – جانبي
Mesial – Distal	أنسي – وحشي
Multi-potency	تعدد الكمون التمايزى
Melanocytes	الخلايا القتامينية
Moratoria	قيود أخلاقية
Mandibulofacial Dysostosis	سوء التعظم الوجهى الفكى السفلى
Micrognathia	صغر الفك
Microtia	صغر الأذن
Maxilla	الفكى العلوي
Membranous Ossification	التعظم الغشائى
Malleus	عظم المطرقة
Masseter M.	العضلة الماضغة
Mylohyoid M.	العضلة الضرسية اللامية
Myoblasts	الخلايا المولدة للعضلات
Macroglossia	اللسان العرطل
Molding	التقويب

Monophyodont	أسنان وحيدة الجيل
Mammals	الثدييات
Micrognathia	سوء تطور الفكين
Morphogenesis	ال تكون الشكلي
Mineralization	التمعدن
Multi-Rooted Teeth	الأسنان متعددة الجذور
Mixed Dentition	التسنين المختلط
Monocyte	وحيدات النوى
Macrodontia	كبير حجم الأسنان - تعلق الأسنان
Microdontia	صغر حجم الأسنان
Metaphase	الطور الاستوائي لدورة انقسام الخلية
Multi-potency	عديد القدرات التمايزية
N	
Nonsense Mutation	طفرة قاطعة
Nucleosome	وحدة التركيب الأساسية للمادة الوراثية
Notochord	الحبل الظهري
Neural Tube	الأنبوب العصبي
Nodule, Node	عقدة
Neureenteric Canal	القناة العصبية المغوية
Nucleus Pulpous	النوى الليبية للأقراص بين الفقرات
Neurulation	تطور الأنبوب العصبي
Neural Crest Cells	خلايا العرف العصبي
Nuchal Cord	التفاف الحبل السري حول عنق الجنين
Nutrition	تغذية
Niches	أعشاش
Non-invasive	غير اجتياحي

Nasal Septum	ال حاجز الأنفي
Neurocristopathies	اضطراب تطور خلايا العرف العصبي
Nododal placode	اللوحة العقدية
Neurocranium	التحف العصبي
Newborns	حديثو الولادة
Natal teeth	الأسنان الولادية
Neonatal teeth	أسنان حديثو الولادة
O	
Oocyte	البيضة
Ovaries	المبيضان
Oogonia	الخلايا الجذعية البدئية المشكّلة للبيضة
Oogenesis	تَكُونُ البيضة
Ovulation	الإباضة
Organogenesis	تَكُونُ الأعضاء
Ovum	البيضة الانتهائية
Orientation	توجيه
Oropharyngeal	الفموي البلعومي
Occipital	قذالي
Organizer	المنظم
Oligo-potency	محدودية القدرة التمايزية
Ophthalmic	عيني
Occipitalis M.	العضلة القذالية
Olfactory N.	العصب الشمسي
Optic N.	العصب البصري
Oculomotor N.	العصب محرك المقلة
Otic ganglion	العقدة السمعية

Overlap	الترافق
Odontogenic Potency	القدرة المولدة لللسن
Odontogenesis	تكون الأسنان - تخلق الأسنان
Outer Enamel Epithelium	البشرة المينائية الخارجية
Odontoblasts	أرومات العاج: مولدات/مصورات للعاج
Odontomata	الورم السنفي
Organic Matrix	ال قالب العضوي
Ozena	سيلان كريه الرائحة من الأنف
Osteoclasts	كاسرات العظم
Oligodontia	فقدان 6 أسنان أو أكثر
Osteogenesis Imperfecta	سوء تكون عظمي
Oligo-potency	محدود القدرات التمايزية
P	
Prenatal Diagnosis	التشخيص قبل الولادة
Phenotype	النمط الشكلي
Probe	مسبار
Point Mutation	طفرة نقطية
Promoter	المحرّس
Poly	متعدد
Prokaryotes	الكائنات بدائيات النوى
Primer	مبدي
Post-Traduction Modifications	تعديلات بعد الترجمة
Phosphorylation	فسفرة
Paracrine Signaling	الإشارة قريبة التأثير
Prostate Gland	غدة الملوثة - البروستات
Penis	القضيب

Primary	أولي
Primordial Follicles	جرييات ابتدائية
Pituitary	الغدة النخامية
Polar Body	الجسم القطبي
Placenta	المشيمة
Proliferative	تكاثري
Pregnancy	الحمل
Penetration	اختراق
Polyspermy	تعدد النطاف
Pronucleus	بداءة التواة
Primary Yolk Sac	الكيس الخي الأولي
Primitive Streak	الثلم الابتدائي
Pit	وهدة
Plate	صفيحة
Pluri-potency	متعدد القدرات التمايزية
Paraxial Mesoderm	الأدمة المتوسطة جانب المخورية
Polyzygotic	متعدد البيضة الملقحة
Parturition	ولادة
Preterm births	الولادات المبكرة
Placental Barrier	ال الحاجز المشيمي
Pre-eclampsia	انسماح الحمل
Placenta Accreta	التصاق المشيمة
Placenta Praevia	انزياح المشيمة
Placental Abruptio	انفصال المشيمة
Placentitis	التهاب المشيمة
Polarization	الاستقطاب

Potency	قدرة تمايزية- كمون
Progenitors	خلايا سلف - أرورمية - مولدة
Plasticity	مرنة
Palate Cleft	شق الحنك
Pharyngeal Arches	الأقواس البلعومية
Pharyngeal Clefts	الأثلام البلعومية
Pharyngeal Pouches	الجيوب البلعومية
Pterygoids M.	العضلات الحناحيتان
Pharynx Constrictors M.	العضلات مقبضات البلعوم
Palatine Tonsil	اللوزة الحنكية
Parathyroid	الدريقات- حارات الدرق
Placodes	لويحات
Paranasal Air Sinuses	الجيوب الهوائية الأنفية الجانبية
Pneumatic Diverticula	ردب- رتج هوائي
Philtrum	نرة الشفة العلوية
Parasympathetic	ناظير الودي
Petrosal placode	اللوحة الصخرية
Pituitary Gland	الغدة النخامية
Parietal Bone	العظم الجداري
Plagiocephalia	الجمجمة المنحرفة
Polyphyodont	أسنان متعددة الأجيال
Permanent Dentition	تسنيين دائم
Plexus	ضفيرة
Periodontal Ligament	الرباط حول السن
Postnatal	بعد الولادة
Pressure	ضغط

Peg-shaped	وتدي الشكل
Pulpal Strangulation	الاختناق اللي
Pulp Necrosis	التخرّ اللي
Prophase	الطور الطبيعي لدورة انقسام الخلية
Prometaphase	ما قبل الطور الاستوائي لدورة انقسام الخلية
Q	
Quadruplets	توأم رباعي
R	
Random	عشوائي
Reporter Gene	مورثة واحدة
Replication Fork	نقطة انطلاق التضاعف
Receptor	مستقبل
Redundancy	معاوضة
Reciproc	تبادل
Reductional Segregation	التوزيع الاختزالي
Rostral Neuropore	الفتحة العصبية الأمامية
Restriction Point	نقطة التقييد
Reproductive System	الجهاز التناسلي
Rostral - Caudal	رأسي - ذيلي
Regenerative Medicine	الطب التجددية
Reprogramming	إعادة برمجة
Rhombomeres	قطاعات الدماغ الخلفي - معينات
Rodents	قوارض
Reduced Dental Epithelium	البشرة السنية الضامرة
Radicular	جذري
S	
Stem Cells	خلايا جذعية

Sickle cell anemia	فقر الدم المنجل
Single Stranded	وحيد السلسلة
Substitution	استبدال
Silent Mutation	طفرة صامتة
Splicing Out	ربط الإكسونات - استبعاد الإنترنات
Signal Transduction	تفسير الإشارة
Somites	جسيمات - قطع ظهرية
Symmetric	منتاظر
Sexual	جنسى
Somatic	جسمى
Spermatozoid - Spermatozoa	النطفة
Scrotum	الصفن
Seminal Vesicles	الموريصلات المنوية
Semen	السائل المنوى
Septa	حوبيزرات
Seminiferous Tubules	النبيبات المنوية
Spermatogenesis	تشكل النطاف
Spermatogonia	المنسيليات النطفية
Spermatocyte	الخلايا النطفية
Secondary	ثانوي
Spermiogenesis	ت تكون النطاف
Spermatids	النطيفات
Secretory	إفرازي
Synapsis	التشابك
Sister Chromatids	شقاً الصبغي
Syndrome	متلازمة

Screening Tests	اختبارات استقصائية
Syncytiotrophoblast	الأرومة الاغتنائية المخلوية
Sacrococcygeal	العصعصي الذني
Spina bifida	الشق الشوكي
Somitogenesis	تطور الجسيدات
Sacral	عجزي
Stillborn	متوفي
Single umbilical artery	الشريان السري المنفرد
Situs Inversus	توضع معكوس
Specification	تحصص
Self-renew	التجدد الذاتي
Subcultures	مزراع خلوية فرعية متتالية
Sclerotome	الصلبة
Sympathetic Neurons	العصيونات الودية
Sensory Neurons	العصيونات الحسية
Strabismus	حَوْلُ العَيْنِ
Stapes	عظم الركاب
Styloid Process	النتوء الإبرى للعظم الطلي
Stylohyoid Ligament	الرباط الإبرى اللامى
Stylopharyngeous M.	العصيالات الإبرية البلعومية
Swellings	انتفاخات
Scrotal Tongue	اللسان الصفني
Stomodeum	الفم البدئي
Sphenoid	الوتدى
Subclavian Artery	الشريان تحت الترقوى
Skull	جمجمة

Sella Turcica	السرج التركي
Sagittal Suture	الدرز السهمي
Scaphocephalia	الجمجمة الزورقية
Stellate Reticulum	الشبكة النجمية
Stratum Intermedium	الطبقة المتوسطة
Supernumerary Teeth	الأسنان الزائدة
Single Root Tooth	السن وحيد الجذر
Syphilis	داء الزهري
Sclerosed Dentin	العاج التصلبي
Sickle Cell Anemia	فقر الدم المنجلي
T	
Teratology	علم التشوهات
Teratogen	عامل مشوه
Transgenic Animals	حيوانات معدلة وراثياً
Transcription	النسخ
Translation	الترجمة
Transcription Factors	عوامل النسخ
Termination	إنماء
Template	ال قالب
Trans-splicing	الربط العابر
Testis, Testicles ,Testes	الخصيتان
Tube	أنبوب
Tetrad	رباعية
Trimester	ثلث
Triploid	الصيغة الصبغية الثلاثية
Trophoblast	الأرومة الاغذائية-الغاذية

Trisomy	ثلاث الصبغي
Trilaminar	ثلاثي الطبقة
Totipotent	مطلق الكمون التمايزي
Thoracic	صدرى
Twins	توأم شائي
Triplets	توأم ثلاثي
Toxemia	انسمام الدم
Toti-potency/ Omnipotent	كُلِي القدرة التمايزية
Tissue Chips	رقاقات نسيجية
Trunk	قطلي
Temporal bone	العظم الصدغي
Temporalis M.	العضلة الصدغية
Tensor Tympanic M.	العضلة الموترة الطبلية
Tensor Palatine M.	العضلة الموترة الحنكية
Trigeminal Nerve	العصب مثلث التوائم
Thyroid	الغدة الدرقية
Tubotympanic Recess	التجويف البوقي الطبلي
Tonsillar Fossa	الحفرة اللوزية
Thyroglossal Duct	القناة اللسانية الدرقية
Trachea	الرعامى
Tuberculum Impar	الوتر الحديبي
Taste	تذوق
Tongue-Tie /Ankyloglossia	اللسان المربوط
Trochlear N.	العصب البكري
Turricephaly	تأنف الرأس
Transgenic mice	الفئران المعدلة وراثياً

Tuber	بروز - حدبة
Tooth Fusion	الالتحام السنوي
Tooth Germination	التبرعم السنوي
Taurodontism	الأسنان الثوروية
Teeth Concrescence	الالقاء السنوي
Triad	ثلاثية
Translucent	شفاف
Teeth Discoloration	تلون الأسنان
Teeth Crowding	تراكم الأسنان - ازدحام الأسنان
Telophase	الطور النهائي لدورة انقسام الخلية
U	
Urethra	الإحليل
Uterus	الرحم
Ultrasound	فوق صوتي
Uterine stroma	سدى الرحم
Uteroplacental circulation	الدورة المشيمية الرحمية
Umbilical Cord	الحبل السري
Umbilicus	السرة
Umbilical Vesicle	الحويصل السري
Umbilical cord compression	انضغاط الحبل السري
Umbilical cord prolapse	تدلي الحبل السري
Urogenital Sinus	الحبيب البولي التناسلي
Urachal Cyst	كيس المريطاء
Uni-potency	أحادي القدرة التمايزية
Ultimobranchial Body	الجسم الغلاصمي الانتهائي
Uvula	اللهاء
V	

Vectors	حوامل
Vas Deferens	القناة الناقلة - الأسهر
Vitality	حيوية
Vagina	المهبل
Vitelline Duct	القناة الحية
Vagal	مبهم
Vagus N.	العصب المبهم
Vestibulocochlear N.	العصب الدهليزي القواعدي
Viscerocranium	القحف الحشوي
Vestibular Lamina	الصفحة الدهليزية
Vascularity	التروية الدموية
W	
Water Birth	الولادة المائية
Y	
Yolk Sac	كيس محي
Z	
Zygote	البيضة الملقة
Zona Pellucida	العشاء الشفيف
Zygoma	العظم الوجهي

المراجع References

- Al Halabiah H, Delezoide A. L, Cardona A, Moalic J-M, Simonneau M, Expression pattern of NOGO and NgR genes during human development, **Gene Expression Patterns**, Vol. 5, (4) ,2005 Pages 561-568, ISSN 1567-133X, <https://doi.org/10.1016/j.modgep.2004.10.010>.
- Avery J. K., Oral Development and Histology, 3ed, Thieme, 2002.
- Alberts B., Bray D., Lewis J., Raff M., Roberts K., Watson J. D., Molecular Biology of THE CELL, 3ed, Medecine-Sciences, Flammarion, 1998.
- Anderson RH and Bamforth SD, Morphogenesis of the Mammalian, Aortic Arch Arteries. *Front. Cell Dev. Biol.* (2022), 10:892900. doi: 10.3389/fcell.2022.892900.
- Chagastelles PC, Nardi NB. Biology of stem cells: an overview. *Kidney inter.*, Suppl. 2011; 1: 63–67.
- Desgrange A, Le Garrec J-F and Meilhac S M., Left-right asymmetry in heart development and disease: forming the right loop, *Development* (2018) 145, dev162776. doi:10.1242/dev.162776.
- Le Douarin N. M., Kalcheim C., THE NEURAL CREST, Cambridge University Press, 1999.
- Ghimire S, Mantziou V, Moris N, Arias A. M., Human Gastrulation: The embryo and its models, *Developmental Biology* 474 (2021) 100–108.
- Hennekam RC, Biesecker LG, Allanson JE, Hall JG, Opitz JM, Temple IK, Carey JC, Elements of Morphology Consortium. Elements of morphology: General terms for congenital anomalies. *Am J Med Genet* 2013, Part A 161A:2726–2733.
- Ji Y, Hao H, Reynolds K, McMahon M and Zhou C J., Wnt Signaling in Neural Crest Ontogenesis, and Oncogenesis, *Cells* 2019, 8, 1173; doi:10.3390/cells8101173.
- Kaplan J. C., Delpech M., Biologie Moleculaire et Medecine, 2ed, Medecine-Sciences Flammarion, 1998.
- Marston A.L., Shugoshins: tension-sensitive pericentromeric adaptors safeguarding chromosome segregation. *Mol Cell Biol* 2015., 35:634–648. doi:10.1128/MCB.01176-14.
- Norris D P, Cilia, calcium and the basis of left-right asymmetry, *BMC Biology* 2012, 10:102.
- Ono W, Sakagami N, Nishimori S, Ono N & Kronenberg H. M., Parathyroid hormone receptor signaling in osterix-expressing mesenchymal progenitors is essential for tooth root formation, *NATURE COMMUNICATIONS* , 2016, DOI: 10.1038/ncomms11277.

- Pontual L, Népote V, Attié-Bitach T, **Al Halabiah H**, Trang H, Elghouzzi V, Levacher B, Benihoud K, Augé J, Faure C, Laudier B, Vekemans M, Munnich A, Perricaudet M, Guillemot F, Gaultier C, Lyonnet S, Simonneau M, Amiel J. Noradrenergic neuronal development is impaired by mutation of the proneural *HASH-1* gene in congenital central hypoventilation syndrome (Ondine's curse). **Human Molecular Genetics**, Vol. 12, (23), 2003, Pages 3173–3180, <https://doi.org/10.1093/hmg/ddg339>.
- Piette E, Goldberg M, LA DENT, Normale et Pathologique, 1ed, Deboek & Larcier s. a., 2001.
- Pedro C. Chagastelles1 and Nance B. Nardi1, Biology of stem cells: an overview, 2011 International Society of Nephrology, Kidney International Supplements (2011) 1, 63–67.
- Rajabzadeh N, Fathi E, Farahzadi R, Stem cell-based regenerative medicine, *Stem Cell Investig* 2019;6:18 | <http://dx.doi.org/10.21037/sci.2019.06.04>.
- Strachan T, Read A. P., HUMAN MOLECULAR GENETICS 3, 3ed, Garland Science, 2004.
- Sadler T. W., Langman's Medical Embryology, Lippincott Williams & Wilkins, 10 th, 2006.
- Sabinoff A.P., Sutherland J.M., and McLaughlin E.A., Intracellular signalling during female gametogenesis, Molecular Human Reproduction, 2012, Vol.19, No.5 pp. 265–278, 2013
- Silini AR, Di Pietro R, Lang-Olip I, Alviano F, Banerjee A, Basile M, Borutinskaite V, Eissner G, Gellhaus A, Giebel B, Huang Y-C, Janev A, Kreft ME, Kupper N, Abadía-Molina AC, Olivares EG, Pandolfi A, Papait A, Pozzobon M, Ruiz-Ruiz C, Soritau O, Susman S, Szukiewicz D, Weidinger A, Wolbank S, Huppertz B and Parolini O. (2020) Perinatal Derivatives: Where Do We Stand? A Roadmap of the Human Placenta and Consensus for Tissue and Cell Nomenclature. *Front. Bioeng. Biotechnol.* 8:610544. doi: 10.3389/fbioe.2020.610544.
- Thesleff I, Current understanding of the process of tooth formation: transfer from the laboratory to the clinic, *Australian Dental Journal* 2014; 59:(1 Suppl): 48–54, doi: 10.1111/adj.12102.
- Tingsheng Yu1 and Ophir D. Klein, Molecular and cellular mechanisms of tooth development, homeostasis and repair, *Development* (2020) 147, dev184754. doi:10.1242/dev.184754.
- Townsend R, Khali A, FETAL DEVELOPMENT AND MATERNAL ADAPTATION (Chapter: Multiple Pregnancy), The Continuous Textbook of Women's Medicine Series, 2022, ISSN: 1756-2228; DOI 10.3843/GLOWM.412553.
- Twigg S. R.F. and Wilkie A. O.M., New insights into craniofacial malformations, *Human Molecular Genetics*, 2015, Vol. 24, No. R1 R50–R59, doi: 10.1093/hmg/ddv228.
- Wolpert L., Beddington R., Jessell T., Lawrence P., Meyerowitz E., Smith J., Principals of Development, Second Ed., OXFORD University Press, 2002.
- Zhang H, Gong X, Xu X, Wang X, Sun Y, Tooth number abnormality: from bench to bedside, *International Journal of Oral Science* (2023) 15:5 , <https://doi.org/10.1038/s41368-022-00208-x>.

اللجنة العلمية:

- أ.د. أميرة أومري - جامعة دمشق
- أ.د. محى الدين العلي - جامعة البعث
- أ.د. محمد أيمن صباغ - جامعة حماه

المدقق اللغوي:

- د. راشد المنصور

Hama University Publication

Faculty of Dentistry



Embryology



Prof. Dr. Hassan AL HALABIAH

Head of Restorative & Endodontic Department

Faculty of Dentistry- Hama University

Academic Year

2024 – 2025

سعر المبيع للطالب () ل.س