



منشورات جامعة حماة

كلية طب الأسنان

## علم الجنين Embryology



تأليف

الأستاذ الدكتور حسان الحلبيّة

رئيس قسم مداواة الأسنان

كلية طب الأسنان - جامعة حماة

مديرية الكتب والمطبوعات بجامعة حماة

2025 - 2024

لطلاب السنة الثانية

كلية طب الأسنان







منشورات جامعة حماة

كلية طب الأسنان

## علم الجنين Embryology



تأليف

الأستاذ الدكتور حسان الحلبيّة

رئيس قسم مداواة الأسنان

كلية طب الأسنان - جامعة حماة

مديرية الكتب والمطبوعات بجامعة حماة

2024 - 2023

لطلاب السنة الثانية

كلية طب الأسنان





## فهرس المحتويات

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

105	- القرص الجنيني ثنائي الأدمة	
<b>108</b>	<b>- الأسبوع الثالث للحياة الجنينية</b>	
108	- المعيدة: نشوء الأدمات الجنينية الثلاث	
108	- الخط البدئي	
110	- الحبل الظهري	
112	- الأنبوب 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	
<b>148</b>	<b>- تطور خلايا العرف العصبي</b>	
148	- تخصيص 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 البلعومية	
178	- تطور الجيوب البلعومية	
182	- تطور الأثلام البلعومية	
185	- تطور الغدة الدرقية	
187	- تطور اللسان	
<b>191</b>	<b>- تطور الوجه</b>	
193	- الأنف والتجاويف الأنفية	
196	- الشفاه	

197	- المقطاع الفكي العلوي البيني	
197	- تطور الحنك الثانوي	
201	- تطور أعصاب وأوعية وعضلات الرأس	
209	- تطور الجمجمة	
218	- الخاتمة	
220	- المقدمة	تطور الأسنان
221	- أنماط أسنان الفقاريات	
225	- القدرة المولدة للسن	
228	- الآلية الجزيئية الناضجة لنشوء الأسنان	
233	- مراحل التطور النسيجية لتاج السن	
246	- تروية وتعصيب براعم الأسنان	
248	- تشكل جذور الأسنان	
251	- تشكل النسيج 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 تموضع 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 القحفي الوجهي السني، 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.

طراً على علم الجنين تطورات جوهرية لم تكن وليدة المصادفة، بل ثمرة تضافر اكتشافات متسارعة 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 والتجديد النسيجي.

يتضمن هذا الكتاب فصلاً تسمح لطلاب طب الأسنان بتناول علم الجنين بمنهجية علمية مبسطة. فقد تم تخصيص الفصل الأول ليكون تمهيداً وشاملاً، حيث تم تسليط الضوء على عوامل تطور علم الجنين وآلية التعبير الوراثي وأنماط الإشارة بين الخلية لأنها تعد حجر الأساس لآليات التنامي الجنيني. تناولت الفصول اللاحقة التنامي الجنيني المبكر انطلاقاً من تشكل الأعراس الذكرية والأنثوية حتى نشوء الأدمان 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، ويتحدر منه طيف واسع من الأنماط الخلوية المتخصصة، التي تسهم في تشكل العديد من الأعضاء لدى الإنسان. تم بعد ذلك تناول التطور الجنيني للأقواس والجيوب والأثلام البلعومية والأعضاء والبنى المتحدرة منها، لاسيما الوجه والفكين، بينما اختص الفصل الأخير باستعراض آلية نشوء الأسنان ومراحل تطورها من الناحية الجزيئية والنسجية، تلاه استعراض أنماط الاضطرابات التطورية الخاصة بتشكيل الأسنان بالتفصيل.

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

لا يمكن لأي عمل أن يكون كاملاً، فإن أصبت فبتوفيق من الله وعونه، وإن قصرت أو أخطأت فحسبي شرف المبادرة ونبيل الهدف. آمل أن أكون قد أسهمت في وضع لبنة إضافية في صرح البناء العلمي الراسخ، الذي تنوق إلى تحقيقه لطلابنا كافة والله من وراء القصد.

حسان الحلبي

## الفصل الأول

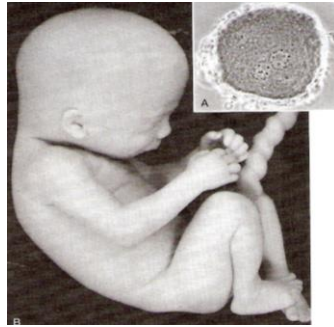
### الجنين والمورثات Embryo and Genes

- 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 يعنى بآليات التطور الحيوية للجنين خلال المرحلة الرحمية, وتشمل كل ما يتعلق بالانقسام والنمو والتمايز الخلوي, ابتداء من الخلية الأم وهي البويضة الملقحة Zygote, وحتى التشكل الكامل للعضوية خلال فترة 9 أشهر (الشكل 1-1).

يعتمد نشوء الجنين على آليات تطور نوعية على المستوى الجزيئي والخلوي والنسيجي, تسهم في تشكيل عضوية بالغة التعقيد والتخصص بشكل تدريجي, على نحو محكم ومتناسق ومنسجم 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 التقنية الحيوية.



الشكل (1-1): البويضة الملقحة (في الأعلى), أساس الجنين كامل التشكل بعد مرور 9 أشهر من الحياة الرحمية.

## الأهمية السريرية

- انعكس التطور الجوهري في فهم مبادئ وآليات التنامي الجنيني إيجاباً على المستوى السريري, إذ ساهم في:
- تأمين المعرفة العلمية اللازمة لتطوير تقنيات التشخيص والمتابعة والعناية 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 والتجدد النسيجي الموجه, بدلاً من التندب النسيجي التلقائي.



## 2- عوامل تطور علم الجنين

انطلاقاً من الحاجة الماسة لمعرفة أسباب وآليات التنامي الجنيني السوية والمعيبة, فقد تطور علم الجنين على نحو متسارع 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 1-2).



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

- الفهم المعق لآليات التجدد النسيجي, المعتمد على خصائص الخلايا الجذعية, وآليات تمايزها الجزيئية.
- التطور الكبير في علوم التقانة الحيوية, التي فتحت آفاق الهندسة الوراثية الجزيئية, والتجديد النسيجي الموجه.
- 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 1-3)



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

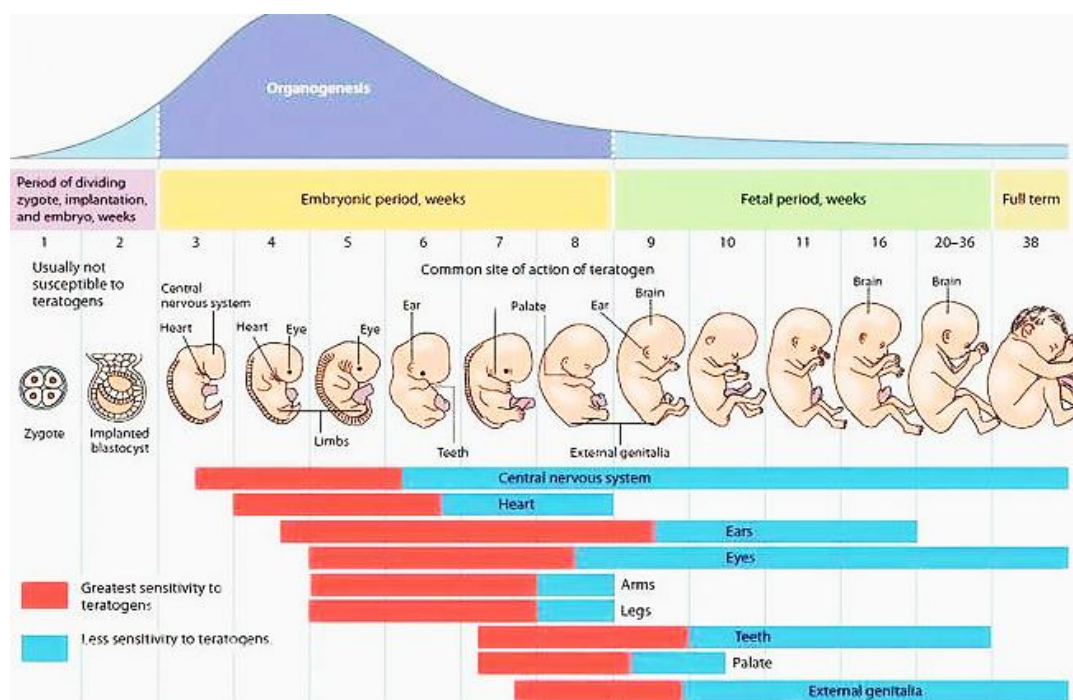
- نشوء بنوك المعلومات الطبية الحيوية المتنوعة المتخصصة, مثل (OMIM), التي أسهمت في استقصاء العيوب والتشوهات الولادية, وتصنيفها ومقارنتها بالحالات الطبيعية بشكل منهجي, الأمر الذي أسهم في تعميق إدراكنا لأنماط وآليات التنامي الجنيني المعيبة, مقارنة بالتنامي الجنيني الطبيعي.

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

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

العلم الذي يدرس الأساس الجزيئي 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 المنطقة التطورية للتشوه: استجابة مناطق تطورية محددة لتأثير العامل المشوّه.
- سمات التشوه: نمط وطبيعة تشوه الجنين, فيما إذا كان خلقياً أو وراثياً, شكلياً أو وظيفياً.



الشكل (4-1): يبين ارتفاع الحساسية تجاه العوامل المشوّهة خلال بدء فترة نشكل الأعضاء Organogenesis.

## الاضطراب - التشوه الخلقي Congenital Disorder - Malformation

يلاحظ عند ولادة الطفل, ويمكن تبسيط سماته بما يلي:

- عوامل الخطورة: الأمراض الإنتانية 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 الهجرة أو غير ذلك. قد تكون العوامل السببية شديدة ومستمرة ومتآزرة بحيث يمتد تأثيرها إلى المورثة أو الجزء الصبغي الخاص بالمنطقة المشوّهة 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 الأنبوب العصبي.



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

## التشوه - الاضطراب الوراثي Hereditary Malformation - Genetic Disorder

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 المورثي Genotype إلى اضطراب شكلي Phenotype و-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, المهق Albinism, الناعور Hemophilia.

## 2-2- علم الجنين التجريبي Experimental Embryology

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

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

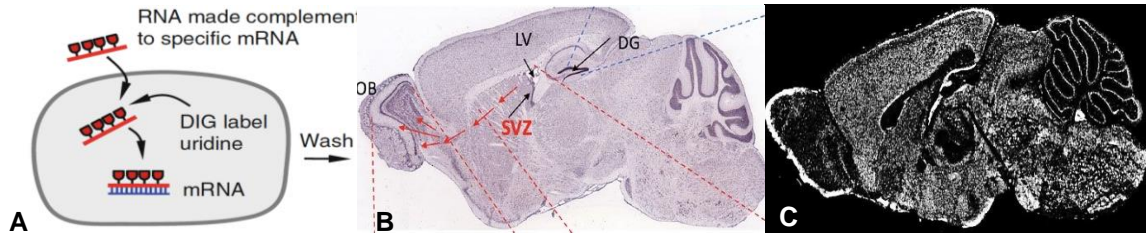
- 1- المجهر الضوئي: يفيد في مراقبة تطور الخلايا الصبغية في الأجنة الشفافة.
- 2- الأصبغة الحيوية: تفيد في تلوين مجموعة من الخلايا الحية في منطقة محددة عند بعض الأجنة، مثل جنين الضفدع، ثم متابعة نَحج تطورها (الانقسام- الهجرة)، عبر الرؤية المباشرة خلال فترة زمنية معينة، باستخدام ملون BrdU مثلاً.
- 3- الوسم Marking الخلوي - النسيجي: استخدام مجموعة من أجنة الفأر أو الدجاج مثلاً بنفس العمر التطوري، ثم التضحية بجنين واحد يومياً، حتى انتهاء فترة التنامي الجنيني، لإجراء مقاطع نسيجية لمنطقة تطويرية محددة، مثل القوس البلعومي الأول، بهدف متابعة سمات ومراحل تطور التراكيب والأعضاء المتحددة 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 الومضاني.

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

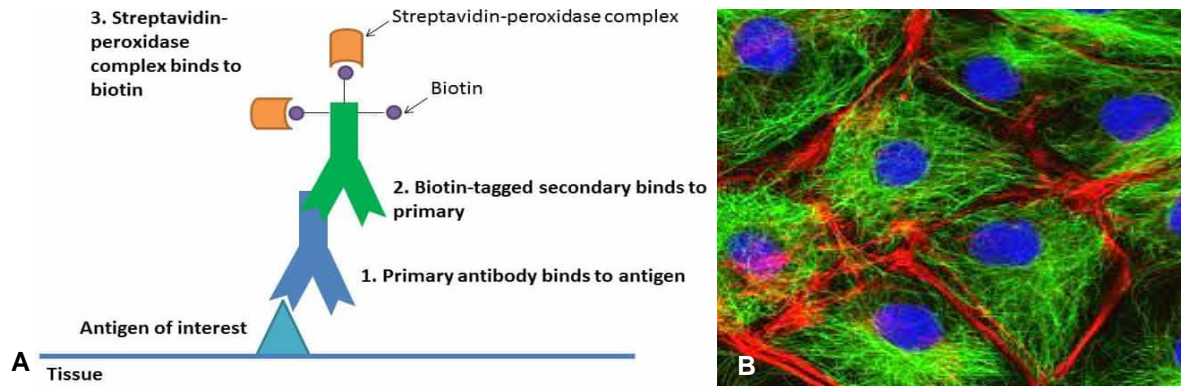
- تصنيع مسبار Probe وحيد السلسلة Single Stranded موافق لمنطقة محددة لسلسلة الرنا الرسول لمورثة معينة
- تطبيق هذا المسبار على مقاطع نسيجية لأجنة بأعمار محددة، باستخدام "بروتوكول" يسمح بارتباط هذا المسبار بسلسلة الرنا الرسول الموافقة.
- مراقبة نمط تعبير المورثة - نموذج انتشار الرنا الرسول إذ يكون المسبار مرئياً، نظراً لتضمنه نوكلوتيدات مشعة أو قابلة للتلوين، ما يمكن أن يسهم في فهم آلية الضبط الجزيئية للمنطقة المدروسة.



الشكل (1-6): 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).

### الوسم المناعي الكيميائي الخلوي أو النسيجي Immunohistochemistry

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



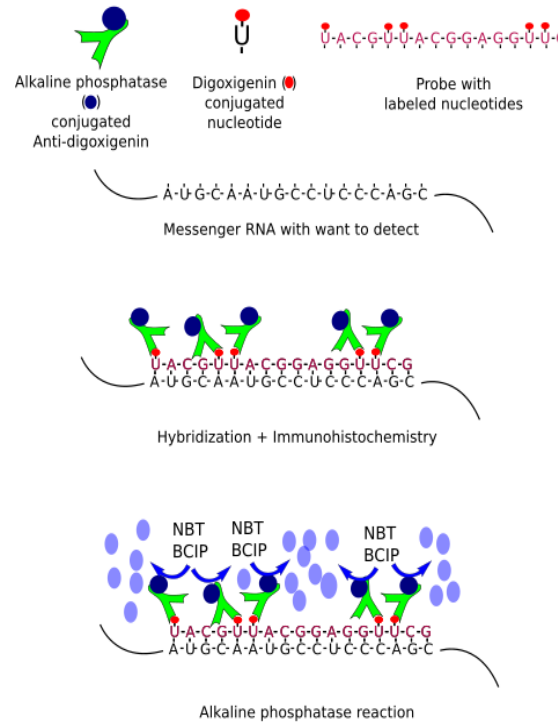
الشكل (1-7): (A): الوسمة المناعي الكيميائي باستخدام مبدأ التفاعل ضد - مستضد، (B): الوسمة المناعي الكيميائي الخلوي باستخدام مستضدات بألوان ومضانية مختلفة، لمتابعة نمط توزيع أكثر من بروتين بآن واحد.

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

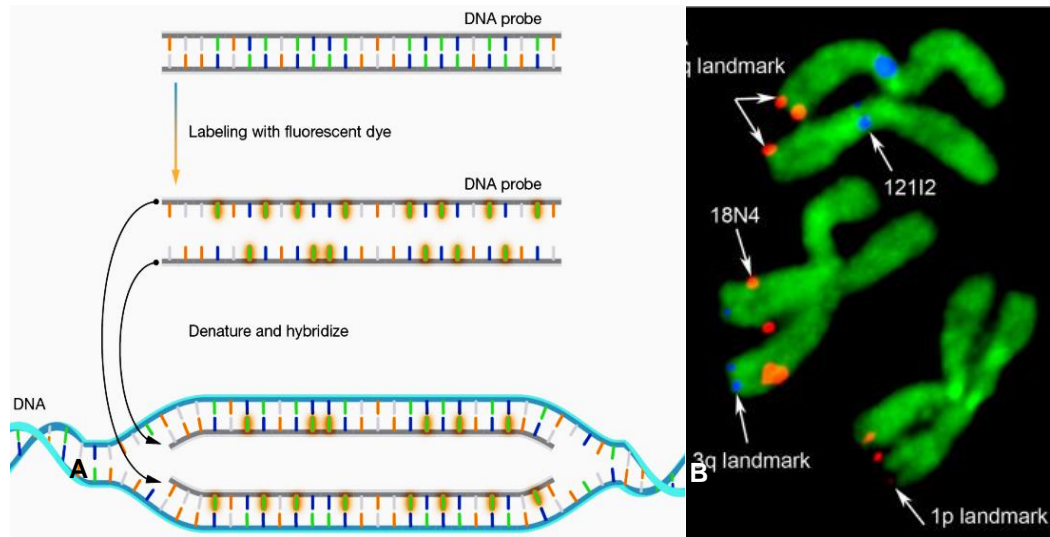
تقنية هجينة مهمة جداً، يتم فيها تصنيع مسبار وحيد السلسلة موافق لمنطقة محددة من سلسلة الرنا الرسول لمتابعة نمط تعبير المورثة على المستوى الخلوي أو النسيجي (الشكل 1-8). يمكن تصنيع مسبار ثنائي السلسلة Double Stranded موافق لمنطقة محددة لسلسلة الدنا لمورثة ما، لتحديد تموضعها على صبغي محدد، ومعرفة كونها طافرة 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 (1-8): مراحل التهجين الموضعي الومضاني FISH باستخدام مسبار وحيد السلسلة انطلاقاً من سلسلة الرنا الرسول.



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

## 4- تشكيل كائنات وسيطة - مسخ Chimeras

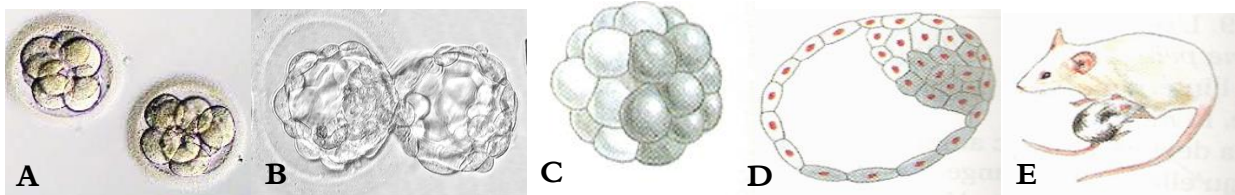
أحد أهم المنعطفات في مجال علم الجنين التجريبي، حيث تم إدراك أهمية الإشارات أو الحوار بين الخلايا، لتحقيق تنامي جنيني متناسق ومتوازن ومنسجم ثلاثي الأبعاد، مرتبط بتوقيت زمني محدد. يمكن تحقيق ذلك من خلال التطعيم التجريبي الخلوي المبكر، أو التطعيم التجريبي النسيجي المتأخر نسبياً عند الجنين.

## التطعيم التجريبي الخلوي المبكر Early Ectopic Grafting

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

**مرحلة التوتية Morula:** تتم من خلال دمج خلايا جنيني فأر (ملون-أبيض) في مرحلة التوتية، بآلية تعاكس تشكل الأجنة الحقيقية، وذلك وفق المراحل التالية (الشكل 10-1):

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

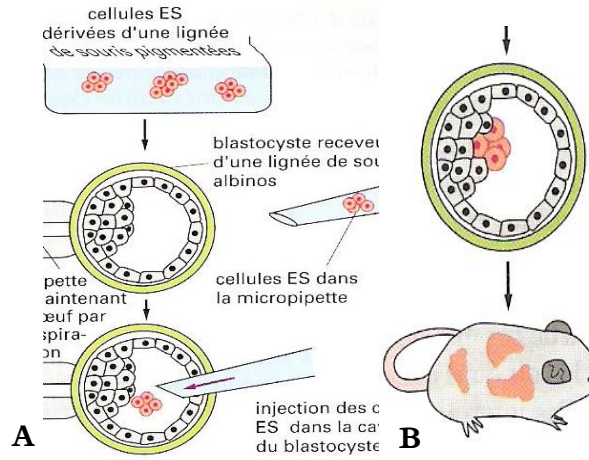


الشكل (10-1): يؤدي الاندماج المحرض لخلايا جنيني فأر في مرحلة التوتية، ومن ثم تطورها مخبرياً حتى مرحلة الكيسة الأريمية Blastocyst، ومن ثم زرعها في رحم أنثى فأر مهياة هرمونياً، إلى ولادة فأر هجين.

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

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

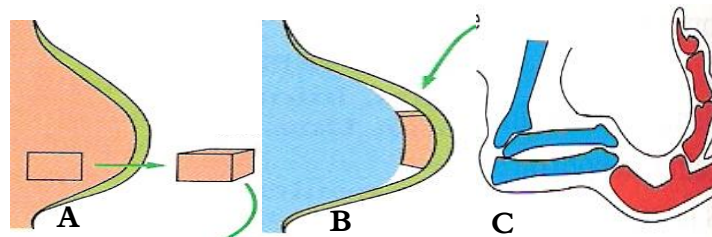
- زرع الكيسة الأريمية المهجنة ضمن رحم أنثى فأر، مهيأة هرمونياً، ليحصل التعشيش محاكاة للحمل الطبيعي
- ستبدو على الفأر المهجين عند الولادة سمات الخلايا الأصلية البيضاء، والمزروعة الملونة، دون أن يحمل صفات الفأر الأم الحامل.



الشكل (1-11): يؤدي حقن خلايا جذعية جنينية ES ملونة في جنين فأر أبيض بمرحلة الكيسة الأريمية، ثم زرعها في رحم أنثى فأر مهيأة هرمونياً، إلى ولادة فأر هجين.

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

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

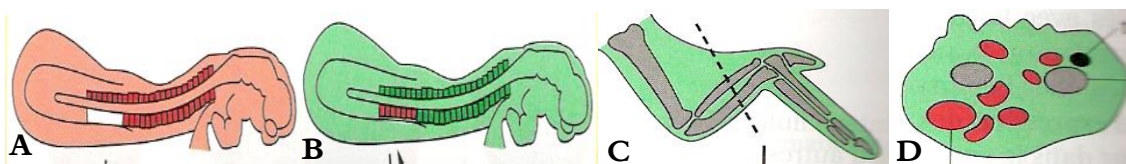


الشكل (1-12): يؤدي نقل قطعة نسيجية، من منطقة نشوء القدم (A) إلى منطقة نشوء الجناح (B)، إلى نشوء عضو هجين (C)، قاعدته جناح (الأزرق)، وامتداده سلاميات ومخالب خاصة بالقدم (الأحمر).



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

- نقل منطقة تنامي الجناح لجنين طائر القطا Cail, ثم زرعها في المنطقة الموافقة لدى جنين الدجاج.
- تأمين البيئة الملائمة لاستمرار تنامي هذا الجنين.
- التضحية بهذا الجنين المهجين, بعد مرور فترة زمنية محددة, ومراقبة سمات منطقة الزرع النسيجي, هل تنتمي التراكيب المتحدرة إلى النسيج المزروعة الغريبة, أم إلى النسيج الأصلية المستقبلة.



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

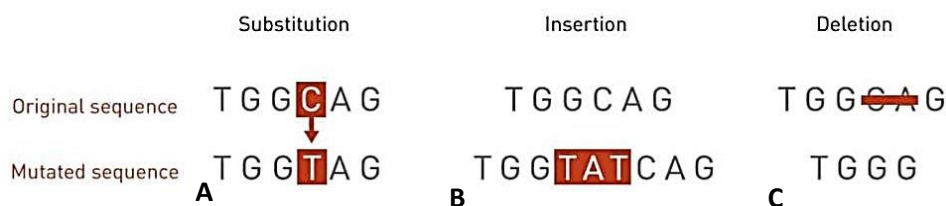
## 2-3- الهندسة الوراثية الجزيئية Molecular Genetic Engineering

الهدف: معرفة وظيفة كل مورثة على حدة.

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

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

- طفرة نقطية Point Mutation: تنجم عن استبدال حمض نووي بآخر لدى نسخ سلسلة الدنا DNA.
- طفرة انزياحية Frame Shift Mutation: تنجم عن اضطراب طور القراءة بسبب:
  - اندخال Insertion حمض نووي (نوكليو تيد) أو أكثر خلال نسخ سلسلة الدنا.
  - فقدان Deletion حمض نووي أو أكثر خلال نسخ سلسلة الدنا.



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

تتفاوت 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 ثلاثية الحموض النووية المشفرة لأحد الحموض الأمينية, تغييراً في هوية هذا الحمض, وبالتالي ليس لها تأثير على الملامح الشكلية, أو السمات الوظيفية.
- الطفرة المعدلة Missense Mutation: يؤدي تغيير ثلاثية الحموض النووية المشفرة لأحد الحموض الأمينية, إلى تغيير هويته, فيغدو حمضاً أمينياً آخر.
- الطفرة القاطعة Nonsense Mutation: يؤدي تغيير ثلاثية الحموض النووية المشفرة لأحد الحموض الأمينية إلى ظهور ثلاثية لا تشفر لأي حمض أميني, فتؤدي عملياً إلى إيقاف Stop نسخ سلسلة الدنا.

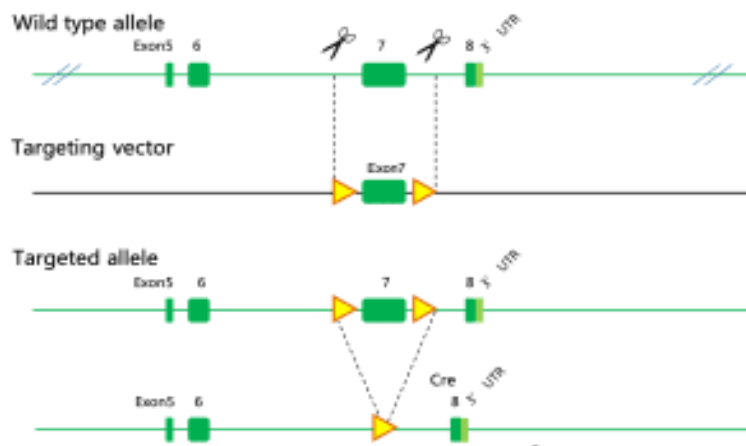
الجدول (1-1): أصناف الطفرة النقطية تبعاً لنتائجها

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

يمكن أن يكون التطفير أكثر عمقاً وامتداداً, فيشمل التعديل المورثي أحد إكسونات المورثة أو أكثر أو أقل, وقد يشمل المورثة بأكملها. يمكن أن يؤدي هذا النمط من التعديل Knock إلى إلغاء أو تخفيض أو زيادة تعبير المورثة.

#### إلغاء تعبير المورثة Gene Knock-Out

يتم بواسطة استبعاد إكسون (الشكل 1-15) 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.



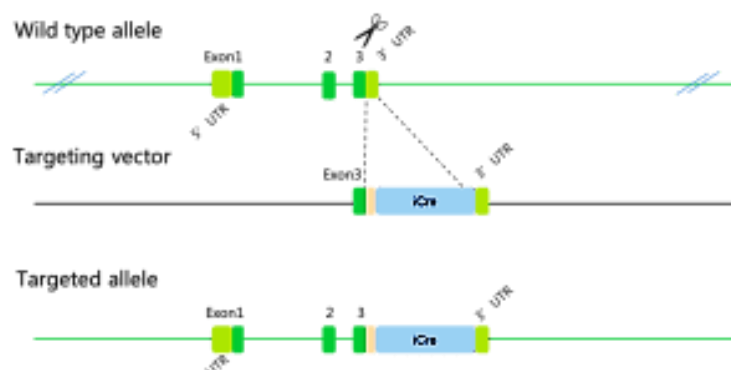
الشكل (1-15): استبعاد الإكسون 7 في سبيل تعطيل عمل المورثة المستهدفة.

### تخفيض تعبير المورثة Gene Knock-Down

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

### زيادة تعبير المورثة Gene Knock-in

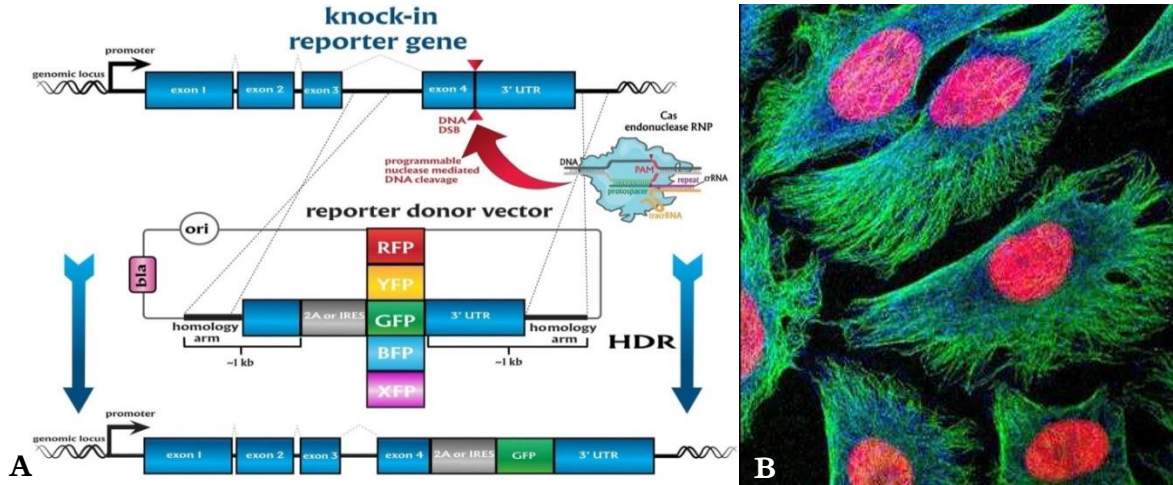
إدخال إكسون أو أكثر ضمن موقع محدد لسلسلة الدنا للمورثة عبر القص الأنزيمي، يليه إدخال السلسلة المضافة، فتكون النتيجة زيادة مستوى تعبير المورثة بشكل دائم، وبالتالي ظهور سمة شكلية أو وظيفية معينة (الشكل 1-16).



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

### التطبيقات التجريبية والعلاجية: يمكن إنجاز هذه التطبيقات بما يلي:

- إنتاج حيوانات تجريبية معدلة وراثياً Transgenic Animals تجاه مورثة محددة, لغايات البحث العلمي.
- إدخال مورثة واسمة Reporter Gene, مشفرة لبروتين ومضاني, مثل (GFP) Green Florescent Protein 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.



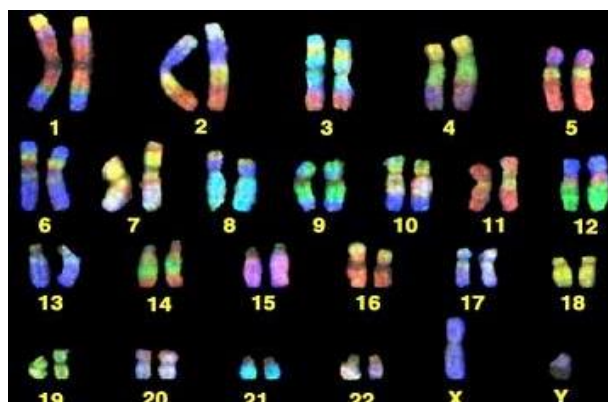
الشكل (1-17): آلية إدخال المورثة الواسمة (A), بهدف مراقبة نمط تعبير المورثة المرتبطة به (B).

فتحت إمكانيات الهندسة الوراثية الجزيئية آفاقاً واسعة لفهم معمق لآليات التنامي الجنيني 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 الجنيني عند الإنسان Human Genome في الحالات الطبيعية والمرضية.
- فهم مختلف مستويات تنظيم تعبير المورثة, والانتقال من مراقبة السمات التشريحية لمراحل تنامي الجنين الطبيعي والمعيب, إلى إدراك آليات التنامي الجنيني الطبيعي والمعيب على المستوى المورثي والصبغي والبروتيني, وانعكاس ذلك على المستوى الخلوي والنسيجي.

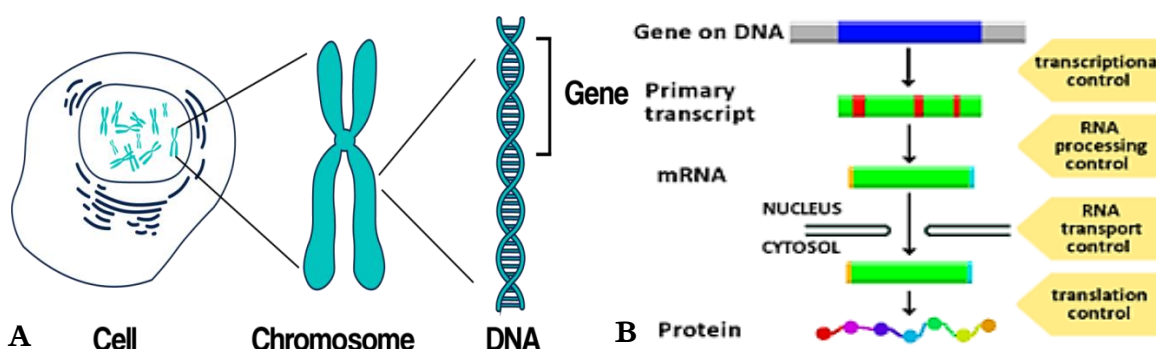
### 3- المجين-المخزون الوراثي عند الإنسان Human Genome

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



الشكل (1-18): الصيغة الصبغية المزدوجة  $2n$  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 1-19).



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

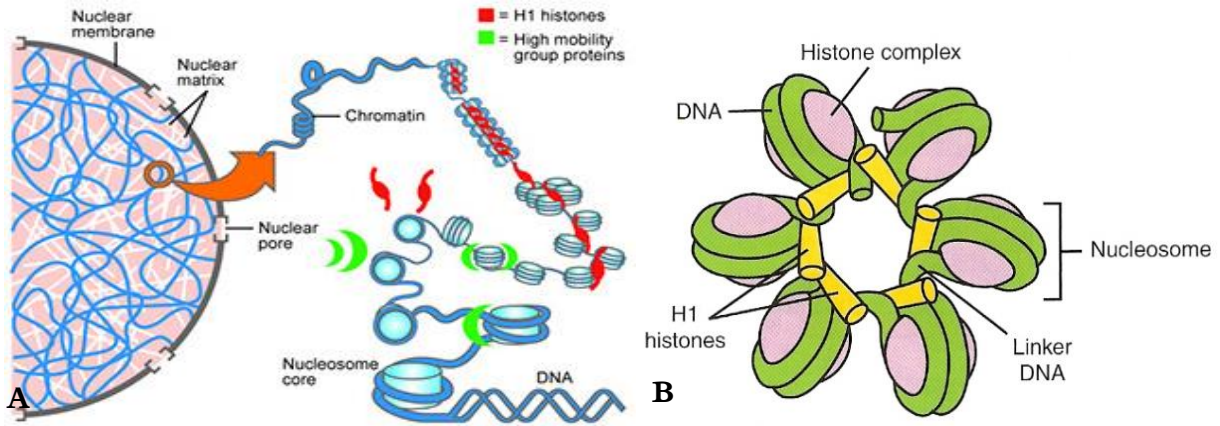


### 1-3- الصبغيات Chromosomes

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

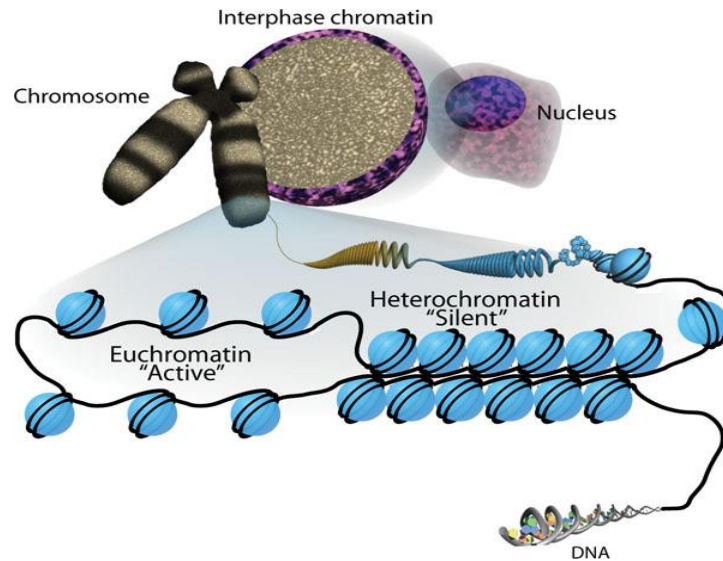
- سلسلة دنا ملتفة, مؤلفة من 140 حمضاً نووياً, وسلسلة دنا رابطة (الشكل 1-20/A).

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



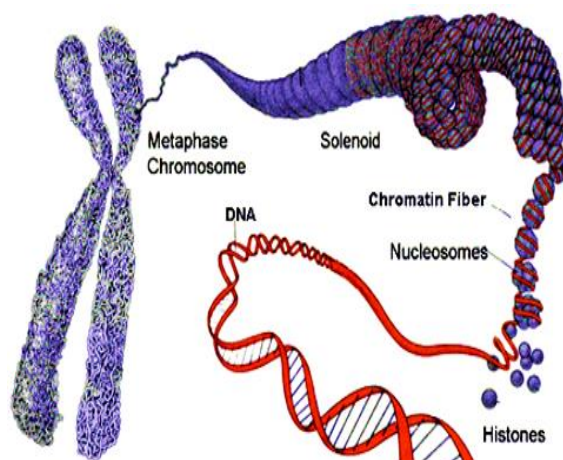
الشكل (1-20): التركيب الجزيئي لوحدة التركيب الأساسية للكروماتين: النوكليوسوم

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



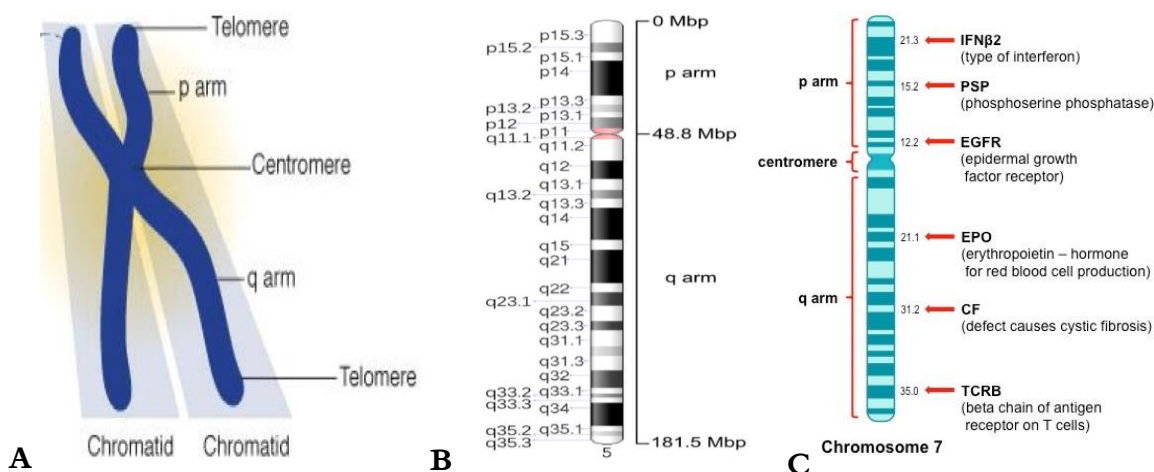
الشكل (1-21): شكل ترسمي يبين الكروماتين المتغاير الخامد, والكروماتين الحقيقي الفعال

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



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

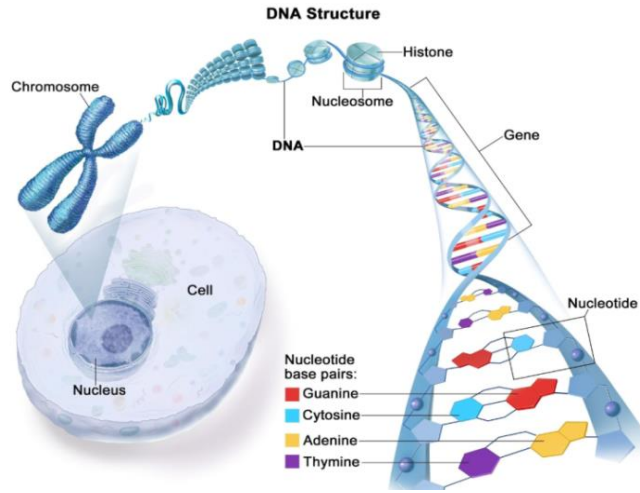
ييدي كل صبغي نسختان أختان Chromatid (زوج)، واحدة من الأب والأخرى من الأم، تؤمن الصيغة المزدوجة لأي مورثة  $2n$ . يقسم كل صبغي إلى ذراعين بالنسبة لموقع القسيم المركزي Centromere، وحسب تصنيف الصبغيات، تبعاً لموقع القسيم المركزي، قد يكون الذراعان متساويين أو غير متساويين، ذراع علوي قصير **p**، وذراع سفلي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



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

### 2-3- المورثات Genes

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



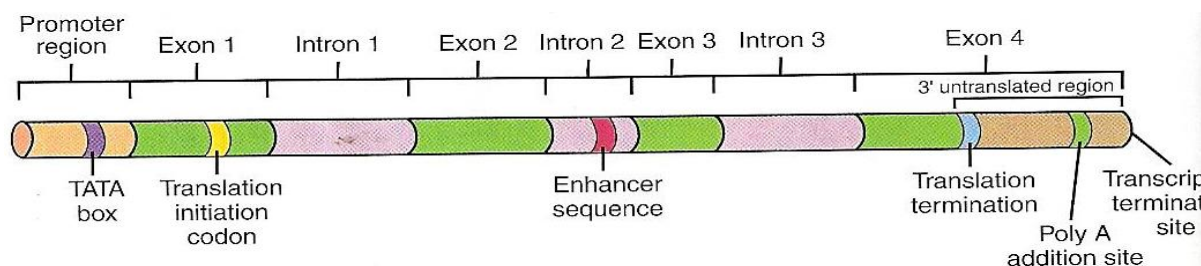
الشكل (1-24): يبين الحموض النووية, وحدات التركيب الأساسية لسلاسل الدنا DNA

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

- **المحرز Promoter:** يتوضع قبل بدء أول إكسون للمورثة, ويقوم, متضمناً موقع TATA, بالارتباط بنطاق التفعيل لمعقد 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 ثلاثية بدء الترجمة.
- **الإنترونات Introns:** أجزاء المورثة القابلة للنسخ, لكن دون ترجمة, وتقوم بوظيفة ناظمة, تضبط عملية وآلية نسخ الإكسونات, ويتم إزالتها عند الربط الاستيعادي Splice out, أثناء تشكيل الرنا الرسول mRNA.
- **موقع بدء النسخ Transcription initiation site:** ثلاثية من النوكليوتيدات, خاصة ببدء عملية نسخ الرنا الرسول, تقع عند بداية الإكسون الأول للمورثة.
- **موقع بدء الترجمة Translation initiation site:** ثلاثية من النوكليوتيدات (ATG), خاصة ببدء عملية ترجمة الرنا الرسول, تقع ضمن الإكسون الأول للمورثة.



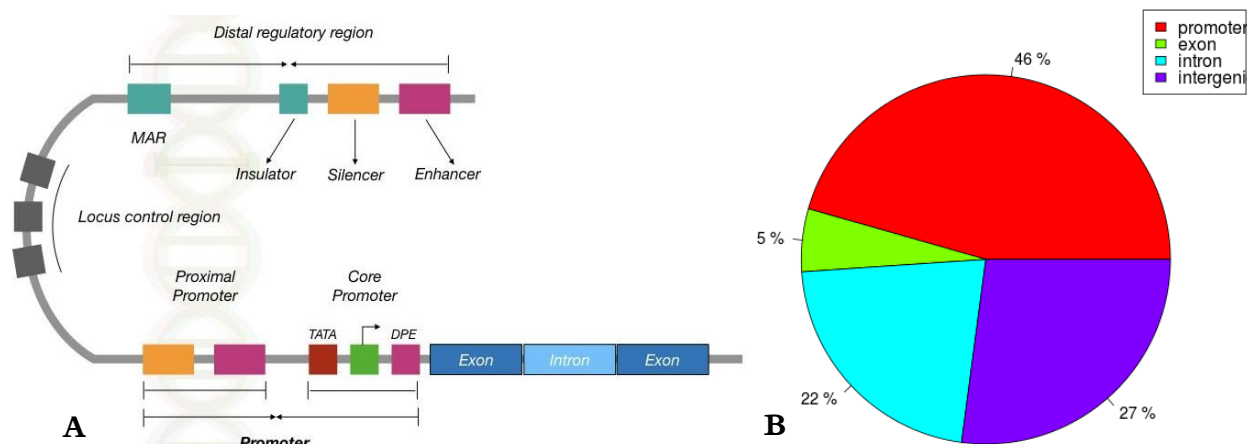
- **رامزة إنهاء الترجمة** Translation termination codon: ثلاثية من النوكليوتيدات, خاصة بإنهاء ترجمة الرنا الرسول, تقع ضمن الإكسون الأخير للمورثة.
- **موقع إنهاء النسخ** Transcription termination site: ثلاثية من الحموض النووية, خاصة بإنهاء عملية نسخ الرنا الرسول, وتقع عند نهاية الإكسون الأخير للمورثة.
- **المنطقة غير القابلة للترجمة** (5' UTR) Untranslated region: تشغل جزءاً من الإكسون الأول, وتقع بين موقع بدء نسخ وموقع بدء ترجمة الرنا الرسول.
- **المنطقة غير القابلة للترجمة** (3' UTR) Untranslated region: تشغل جزءاً من الإكسون الأخير, وتقع بين رامزة نهاية الترجمة وموقع نهاية نسخ الرنا الرسول وتتضمن سلسلة Poly A المساهمة في استقرار الرنا الرسول
- **مواقع تعزيز النسخ** Enhancers: غير ثابتة التوضع, يمكن أن تقع قبل المحرض أو بعد المحرض ضمن أحد إنترونات المورثة. تقوم بوظيفة ناظمة لمعدل 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 - القص الانتقائي لإكسونات محددة Alternative Splicing قبل ترجمة الرنا الرسول.



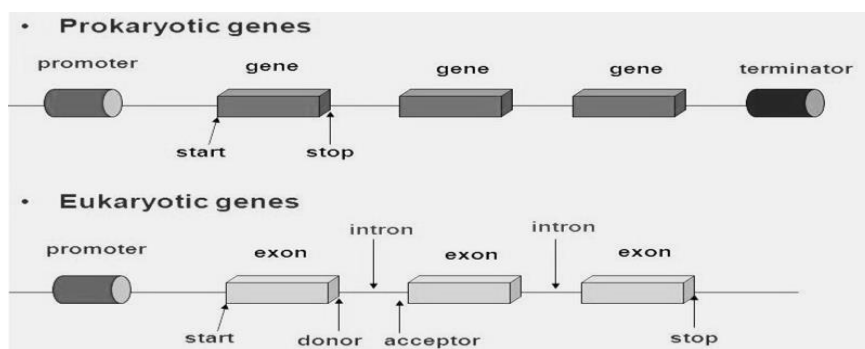
الشكل (1-25): شكل ترسمي يبين أجزاء المورثة بشكل مبسط.

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

تجدر الإشارة إلى أن تنظيم النسخ والترجمة عند حقيقيات النوى Eukaryotes أكثر تخصصاً, مقارنة ببدايات 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



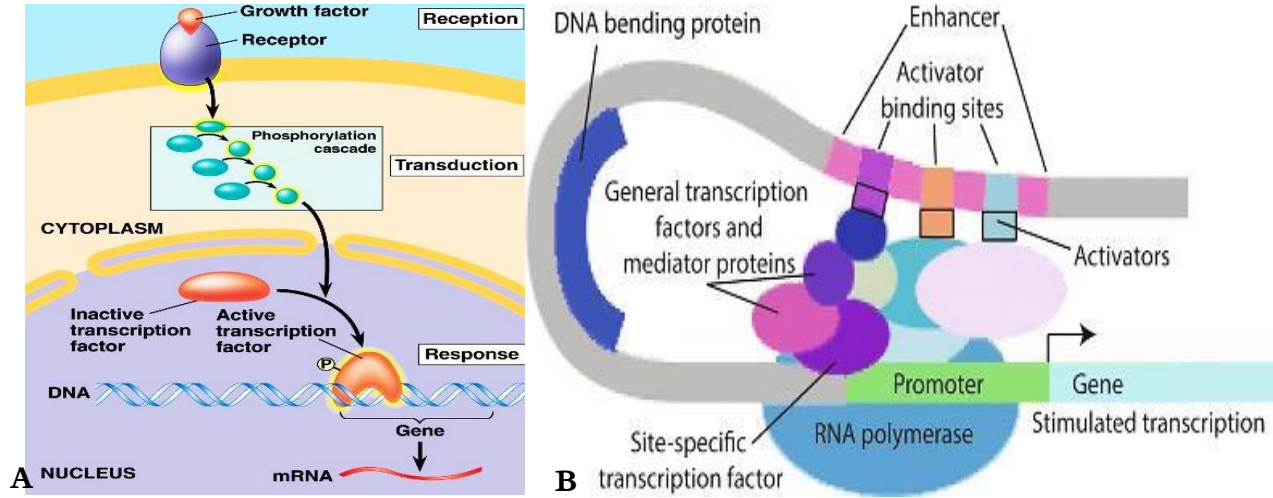
(الشكل 1-27): شكل ترسمي يبين طبيعة عمل المحرض عند حقيقيات النوى، مقارنة ببدايات النوى بشكل عام.

#### 4- تنظيم تعبير المورثة Gene Expression Regulation

يتفاعل شلال من البروتينات ضمن سيتوبلازما 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 لتمامها المبرمج استجابة للإشارة. يمكن إيجاز مراحل نسخ الرنا الرسول mRNA كما يلي:

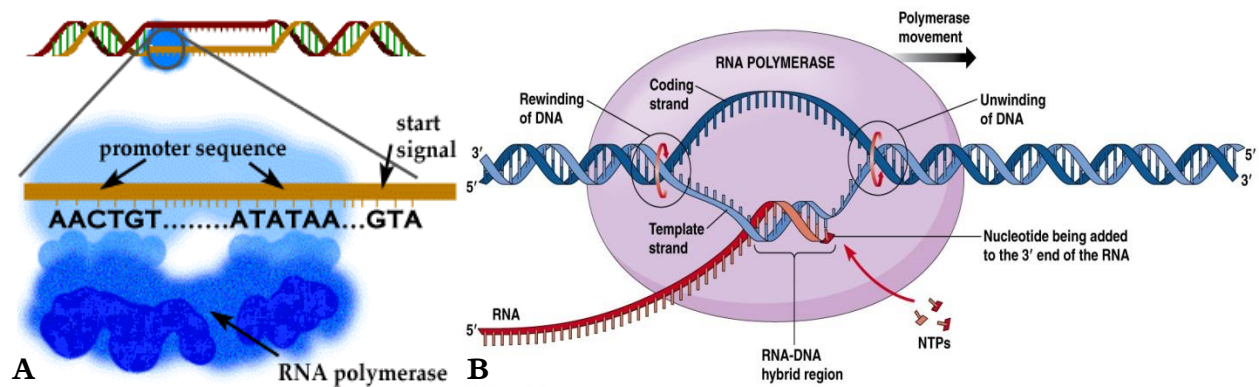
- ارتباط معقد عوامل النسخ المتخصص إلى محرض المورثة، وقد يصل عدد بروتينات المعقد حتى 50 بروتيناً.
- ارتباط أنزيم RNA Polymerase إلى معقد عوامل النسخ، فتبدأ هذه الوحدة الوظيفية بفك تجديل سلسلة الدنا DNA عن النوكليوسومات، وفتح ذراعيها.

- يبدأ الأنزيم بقراءة شيفرة الحموض النووية لسلسلة الدنا بالاتجاه 3' نحو 5', فيقوم بتشكيل الرنا الأولي pre mRNA بالاتجاه 5' نحو 3', من خلال ربط الحموض النووية الريبية Ribonucleotides واحداً تلو الآخر, تبعاً لترتيب الحموض النووية لسلسلة الدنا القالب (Antisense) U-A, C-G (الشكل 1-29)



الشكل (1-28): (A): الآلية داخل الخلوية للاستجابة للإشارة, (B): ارتباط معقد النسخ المتخصص إلى المحرض لنسخ المورثة الهدف.

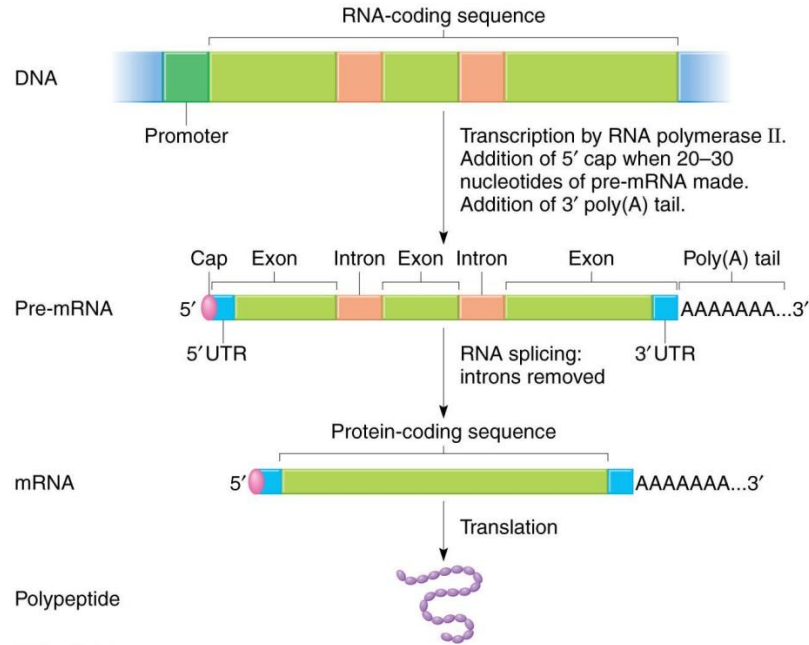
تجدر الإشارة إلى أن بعض المورثات تعمل بجهة واحدة فقط (Run one way), أي أن أحد أذرع السلسلة تعمل دوماً كقالب لنسخ الرنا الرسول, بالمقابل نجد في مورثات أخرى أن لذراعي سلسلة الدنا الإمكانية ليكون كل منهما قالباً لنسخ الرنا الرسول, مما يؤمن تنوعاً مذهلاً للرنا الرسول.



الشكل (1-29): آلية عمل أنزيم RNA Polymerase لتشكيل الرنا الأولي Pre mRNA

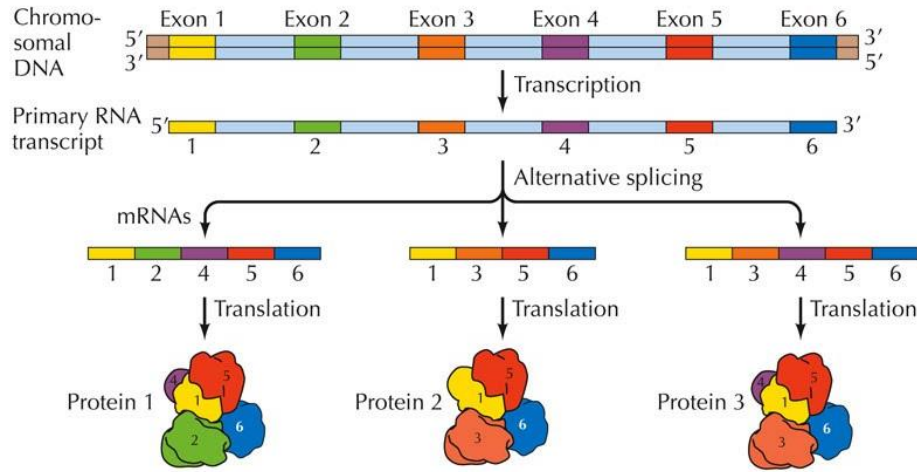
يتضمن تحول الرنا الأولي إلى الرنا الرسول المراحل التالية (الشكل 1-30):

- تصنيع القبة Cap, وهي عبارة عن Guanine معدل, ترتبط إلى النهاية 5' للرنا الأولي بهدف حمايته من الأنزيمات الهاضمة, والمساهمة في بدء عملية الترجمة.
  - تصنيع الذيل Poly(A) Tail, 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 يفصل هذا الأنزيم عن سلسلة الدنا, فتعود للارتباط مع الذراع المقابل, ثم تلتف سلسلة الرنا المزدوجة ضمن المعقد النوكليوزومي من جديد.



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

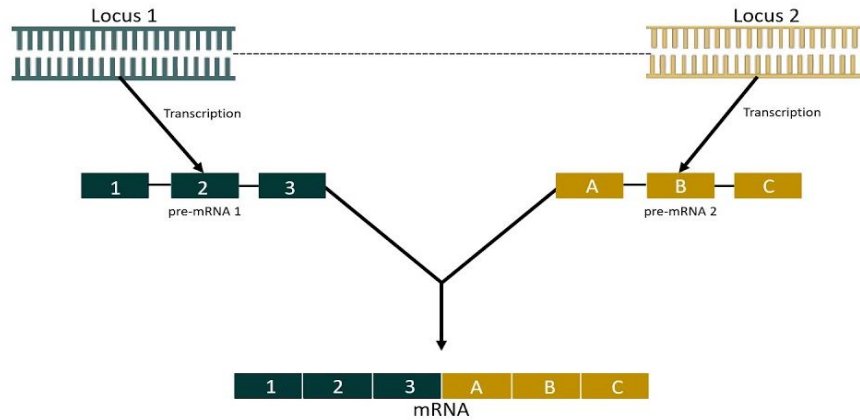
تجدر الإشارة إلى تعرض أكثر من 90% من الرنا الأولي لعملية الربط التناوبي Alternative Splicing, التي يتم فيها استبعاد إكسونات محددة في سياق تشكيل الرنا الرسول. هذه العملية تؤمن تنوعاً بروتينياً كبيراً, انطلاقاً من عدد محدود من المورثات. بناء عليه, يمكن أن تقوم 23.000 مورثة لدى الإنسان بتصنيع 10 أضعاف عددها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

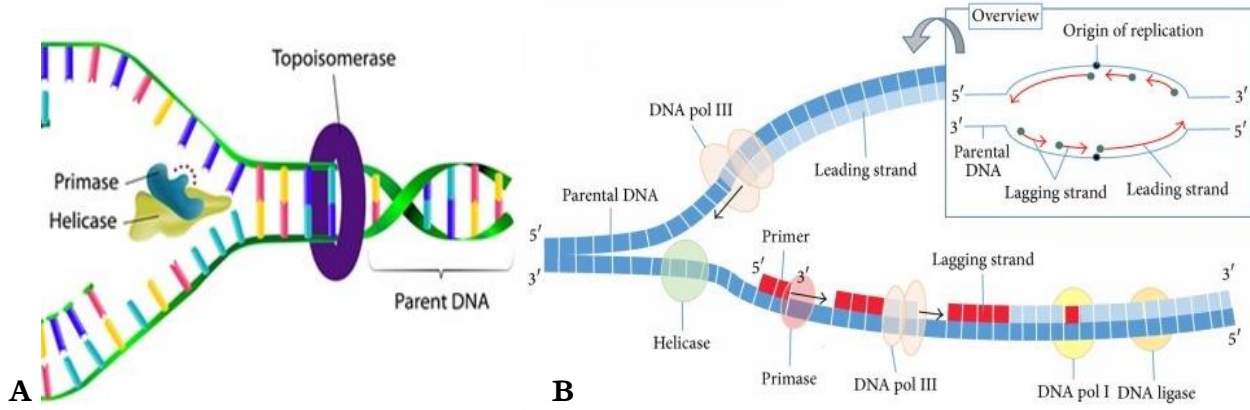
هناك نمط استثنائي من الربط يدعى الربط العابر Trans-splicing, حيث يرتبط اثنان من الرنا الأولي, لتشكيل الرنا الرسول الوظيفي. يمكن أن تصادف هذه الحالة عندما يتم نسخ جزأي الرنا انطلاقاً من مناطق متباعدة من نفس الصبغي (الشكل 1-32), أو انطلاقاً من ذراعي سلسلة الرنا للمورثة, أو انطلاقاً من نسختي المورثة في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

transcripts from distant loci within the genome



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

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



الشكل (1-33): مراحل تضاعف الدنا في الطور S, تحضيراً لانقسام الخلية الخيطي.

- يقوم أنزيم Topoisomerase بفك التفاف سلسلة الدنا المزدوجة (الشكل 1-33/A).
- يقوم أنزيم Helicase بفتح ذراعي سلسلة الدنا, كما يُفتح السحاب, عبر تحطيم روابط الهيدروجين بين الأسس الآزوتية المتوافقة لذراعي السلسلة, مشكلاً نقطة انطلاق التضاعف Replication Fork.
- يقوم أنزيم Primase, بالتزامن مع نشوء نقطة انطلاق التضاعف, بتصنيع المبدئات RNA Primers.
- يقوم أنزيم DNA Polymerase باستخدام هذه المبدئات لتصنيع ذراعي سلسلة الدنا, تبعاً لحالتين:
  - السلسلة المرشدة Leading strand قالباً للنسخ Template: يقوم أنزيم DNA Polymerase بإضافة النوكليوتيدات بوتيرة مستمرة, لتشكيل ذراع الدنا الناشئة, لأن الإضافة تتم بالاتجاه من 5' نحو 3' وهذا يتوافق مع طبيعة عمل الأنزيم.
  - السلسلة المعاكسة Lagging strand قالباً للنسخ: يقوم أنزيم DNA Polymerase بإضافة النوكليوتيدات بشكل متقطع, عبر تشكيل قطع Okazaki للتغلب على مشكلة اتجاه الإضافة المعاكس, فتلتزم كل قطعة باتجاه إضافة من 5' نحو 3' لتتوافق مع طبيعة عمل الأنزيم.
- في النهاية, تُزال مبدئات RNA, ثم يقوم أنزيم DNA Ligase بملء الشغرات الناجمة عن هذه الإزالة بنوكليوتيدات موافقة, فتكتمل عملية تضاعف ذراعي سلسلة الدنا (الشكل 1-33/B).



## ضبط تعبير المورثة

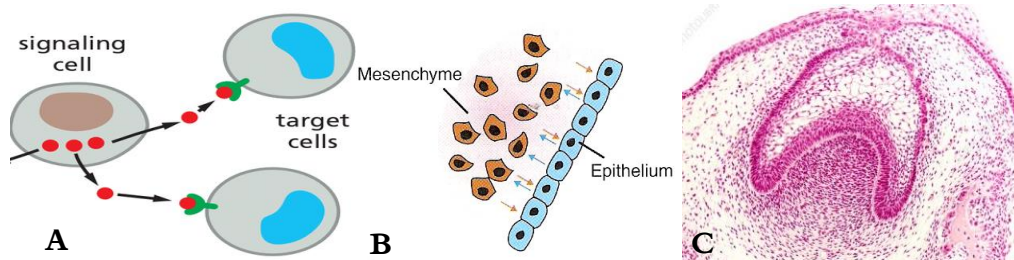
يتم التحكم بمستوى تعبير المورثة، خلال نسخ الرنا الرسول أو ترجمته أو بعد ترجمته، بشكل فعال وآني من قبل العضوية بفضل مستويات ضبط متعددة، على سبيل المثال:

- 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 (siRNA) Small Interference RNA.
  - يتم تصنيع أشكال مختلفة من البروتينات انطلاقاً من مورثة واحدة بفضل الربط التناوبي لإكسونات محددة.
  - تحتاج بعض البروتينات إلى تعديلات بعد الترجمة Post-Traduction Modifications لتغدو فعالة.
  - لا بد لبعض البروتينات أن تبتز Cleaved، لتتحرر من مواقع كابحة، فتصبح فعالة وظيفياً.
  - تحتاج بعض البروتينات إلى الفسفرة Phosphorylation لتغدو فعالة وظيفياً.
  - تحتاج بعض البروتينات إلى أن تترافق أو ترتبط ببروتينات أخرى، لتشكيل 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 جزيئية هائلة، كمّاً ونوعاً في المكان والتوقيت الجنيني الصحيح

## 5- طرق الإشارة بين الخلايا 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 التحريض Induction، مؤدياً إلى توجيه تطور وتمايز الأخيرة نحو نمط محدد. تدعى الخلايا مصدر الإشارة بالمحرّض Inducer، بينما تدعى الخلايا التي تتلقى الإشارة بالمستجيب Responder أو الخلايا الهدف، وتدعى القدرة على الاستجابة لهذه الإشارات بالكفاءة Competence (الشكل 1-34/A).

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

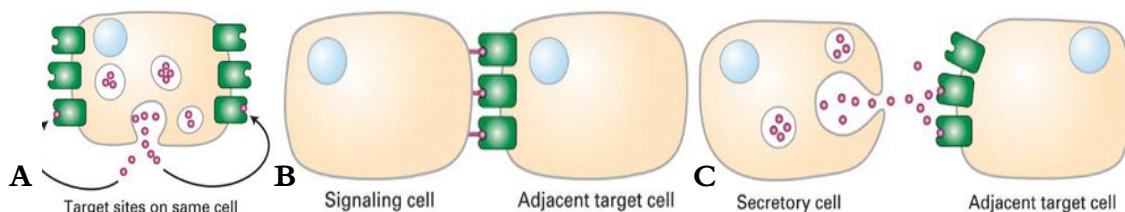


الشكل (1-34): (A): التحريض الخلوي, (B-C): الحوار المتبادل بين الخلايا أساس التشكيل المنضبط للأعضاء خلال التاممي الجنيني

## 1-5- أنماط الإشارات بين الخلايا Inter cellular Signals Types

تتأسس خطوط التواصل بين الخلوية, لتحقيق التحريض - الاستجابة, من خلال إشارات بين خلوية متنوعة الأنماط:

- الإشارة ذاتية التأثير Autocrine Signaling: تنتشر بروتينات الإشارة المفرزة من قبل إحدى الخلايا, لتعود وتصل وتؤثر في الخلية نفسها (الشكل 1-35/A).
- الإشارة مجاورة التأثير Juxtacrine Signaling: يتحرك بروتين الإشارة مع الخلية المصدرة, ليرتبط مع مستقبل الخلية الهدف, ما يؤمن تماس 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-الربطة Ligand المفرز, كأحد عوامل النمو مثلاً, بمستقبله النوعي Receptor المتوضع على سطح الخلية الهدف, إلى تغيير الشكل الفراغي لهذا المستقبل, الذي يضم ثلاثة نطاقات عموماً (الشكل 1-36):

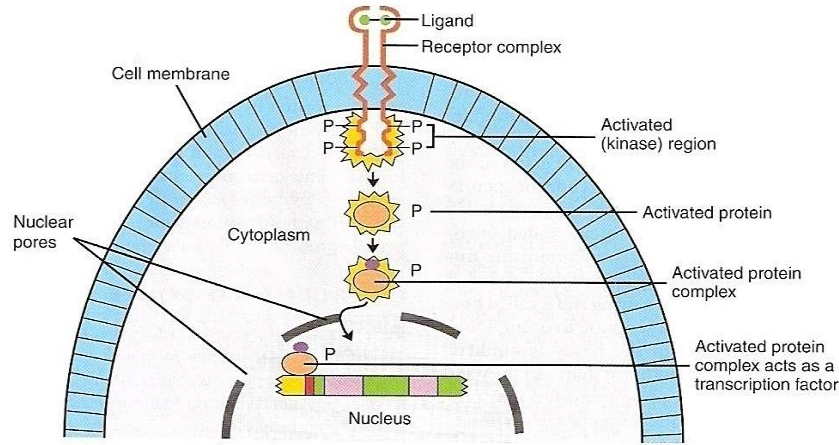


- النطاق خارج الخلوي: منطقة الارتباط بجزيء الإشارة.

- النطاق العابر لغشاء الخلية.

- النطاق السيتوبلازمي: يمتد داخل الخلية.

يؤدي تغيير الشكل الفراغي للمستقبل إلى تفعيل نطاقه السيتوبلازمي، فيؤدي فعالية أنزيمية، تعمل على فسفرة شلال من البروتينات السيتوبلازمية، التي تتفاعل فيما بينها بشكل متتابع 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 النازمة لسلسلة الدنا، في سبيل تفعيل أو تثبيط تعبير المورثة الهدف، وبالتالي توجيه سلوك الخلية استجابة للإشارة المتلقاة.



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

## 5-2-2- الإشارة مجاورة التأثير Juxtacrine

ينتمي طريق 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 1-37/A)، فيتم تفعيل الإشارة النوعية، التي تساهم في تطور الكثير من الأعضاء، مثل التمايز العصبي، ونشوء الأوعية الدموية، وتجرؤ الجسيدات.

يمكن أن ترتبط بعض مستقبلات الخلية النوعية، مثل الإنتغرينات Integrins، ببعض مكونات القلب خارج الخلوي،

متضمنة:

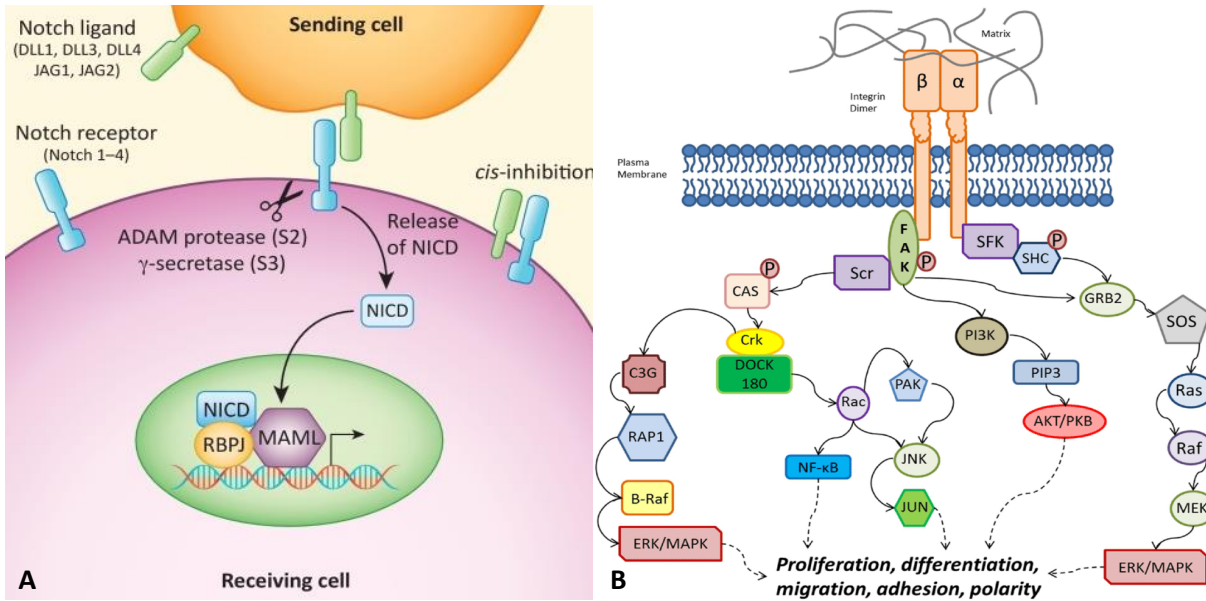
- بروتينات الكولاجين المختلفة

- البروتينات غير الكولاجينية

○ بروتيوغليكان: من أهمها كبريتات الكوندرويتين, حمض الهيالورونيك, .. الخ

○ الغليكوبروتينات - البروتينات السكرية: من أهمها الفيبرونكتين واللامينين.

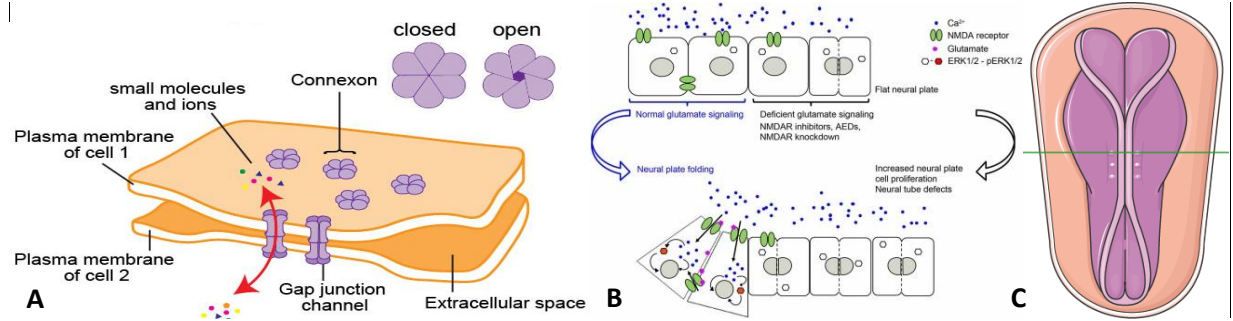
الإنترغينات عبارة عن مستقبلات ثنائية الجزيء, لا يقتصر دورها على ربط جزيئات القالب خارج الخلوي مثل الفيبرونكتين أو اللامينين, إلى عناصر هيكلية الخلية, مثل Actin microfilaments, بل تسهم في تفعيل طرق إشارة مختلفة ضمن الخلية وصولاً إلى تعبير المورثة الهدف, فتستجيب الخلية عبر سلوك محدد كالانقسام أو الهجرة أو الالتصاق أو التمايز (الشكل 1-37/B), 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 الإنترغين 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 الخلوية, يتألف من بروتينات خاصة تدعى Connexin, تنظم فراغياً لتشكل وحدة وظيفية Connexon, ضمن الغشاء السيتوبلازمي للخلية, تتضمن قُنَيَّة مركزية, تسمح بعبور بعض الشوارد والجزيئات صغيرة الحجم بين الخلايا (الشكل 1-38/A).

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



الشكل (1-38): (A): دور قُنَيَات الاتصال بين الخلايا **Gap Junctions** في نقل الإشارة والتنسيق بين الخلوي، (B-C) دور قُنَيَات الاتصال بين الخلايا في انغلاق الأنبوب العصبي.

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

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

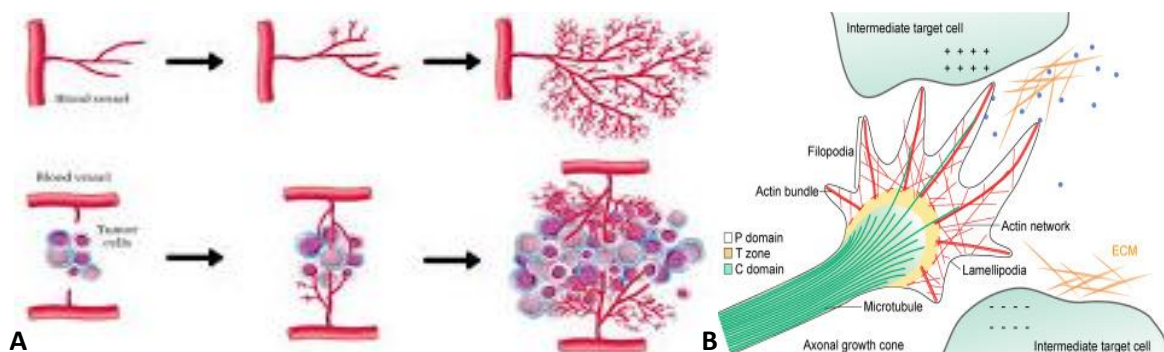
### العائلة الواسعة لعامل نمو الأرومة الليفية Fibroblast Growth Factor Superfamily (FGFs)

تتضمن 24 مورثة، يمكن أن تنتج العديد من البروتينات المتناظرة Isoforms (الجدول 1-2). ترتبط بمجموعة من مستقبلات الخلية من نط تيروزين كيناز FGFRs (FGF Receptor)، ما يؤدي إلى تفعيل العديد من طرق الإشارة ضمن الخلية. تؤدي عائلة FGFs دوراً مهماً متنوعاً خلال التنامي الجنيني، حيث تسهم في تمايز مشتقات الأديم المتوسط Mesoderm Differentiation، تشكل الأوعية الدموية Angiogenesis (الشكل 1-39/A)، نمو المحور الأسطواني Axon Growth للخلايا العصبية (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): يبين البروتينات المتناظرة التي تنتمي إلى عائلة عوامل النمو FGFs

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

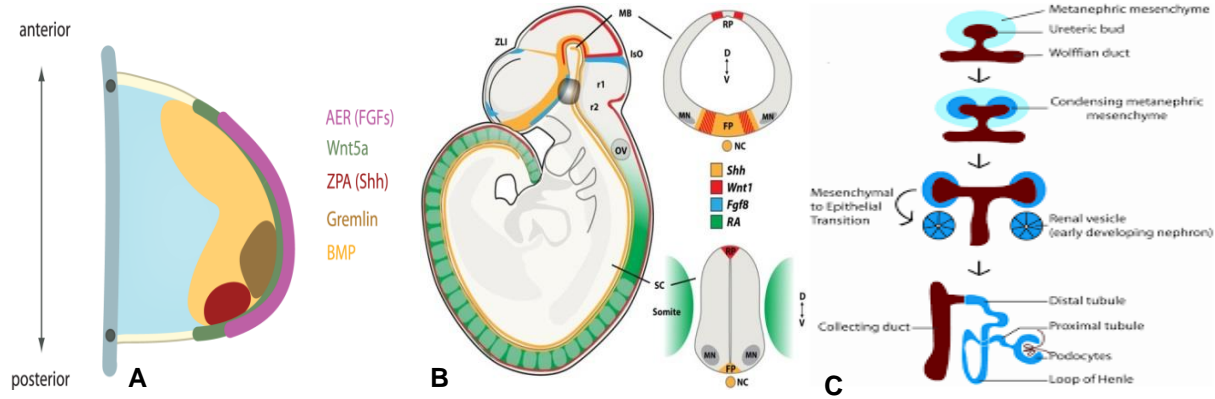


الشكل (1-39): مساهمة بروتينات الإشارة FGFs في تشكيل الأوعية الدموية (A)، ونمو المحاور الأسطوانية للخلايا العصبية (B).

### العائلة الواسعة لعامل النمو (WNTs) Wingless related Superfamily

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 الخلية. تؤدي هذه العائلة دوراً مهماً متنوعاً خلال التنامي الجنيني، حيث تسهم في:

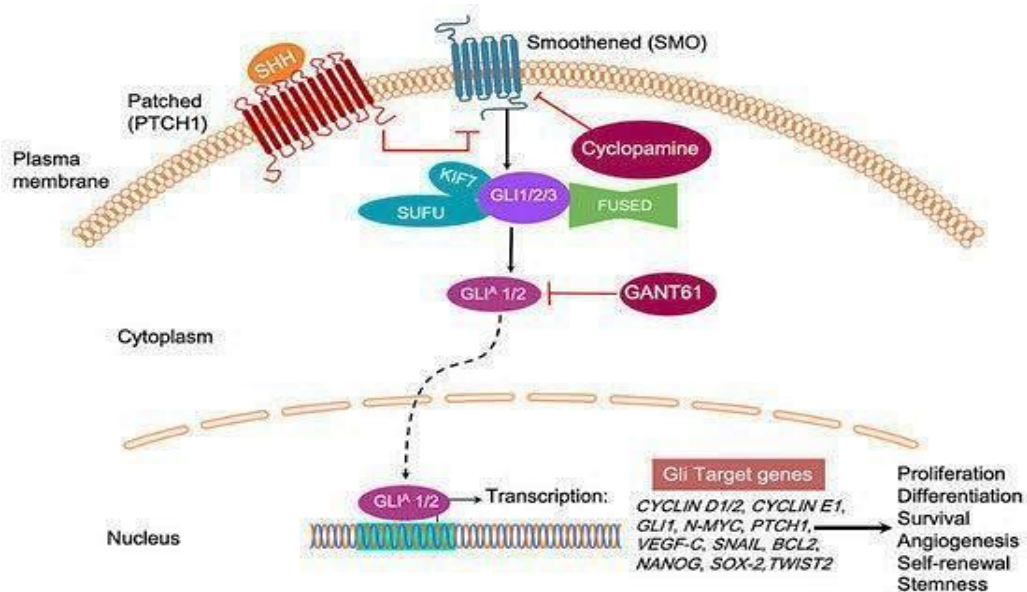
- نشوء الأطراف وتحديد هويتها (الشكل A/40-1)
- تطور الدماغ المتوسط (الشكل B/40-1)
- تطور القطع الظهرية / الجسيدات Somites (الشكل B/40-1)
- تطور الجهاز البولي التناسلي (الشكل C/40-1)



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

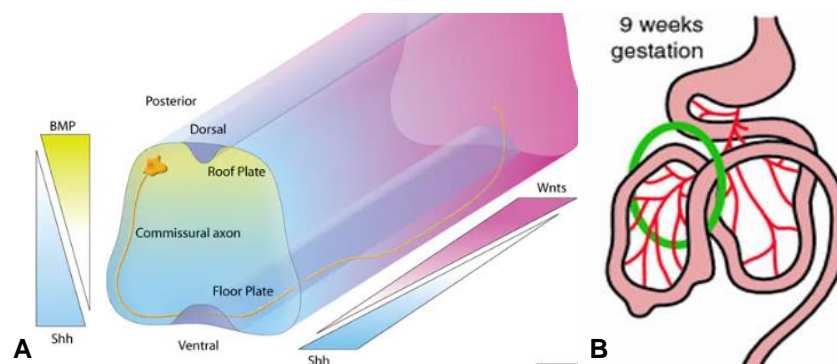
### عائلة عامل النمو Sonic Hedgehog Family (SHH)

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



الشكل (1-41): تنتمي آلية تفعيل الإشارة SHH إلى النمط غير المباشر, عبر تنشيط بروتين مثبّط.





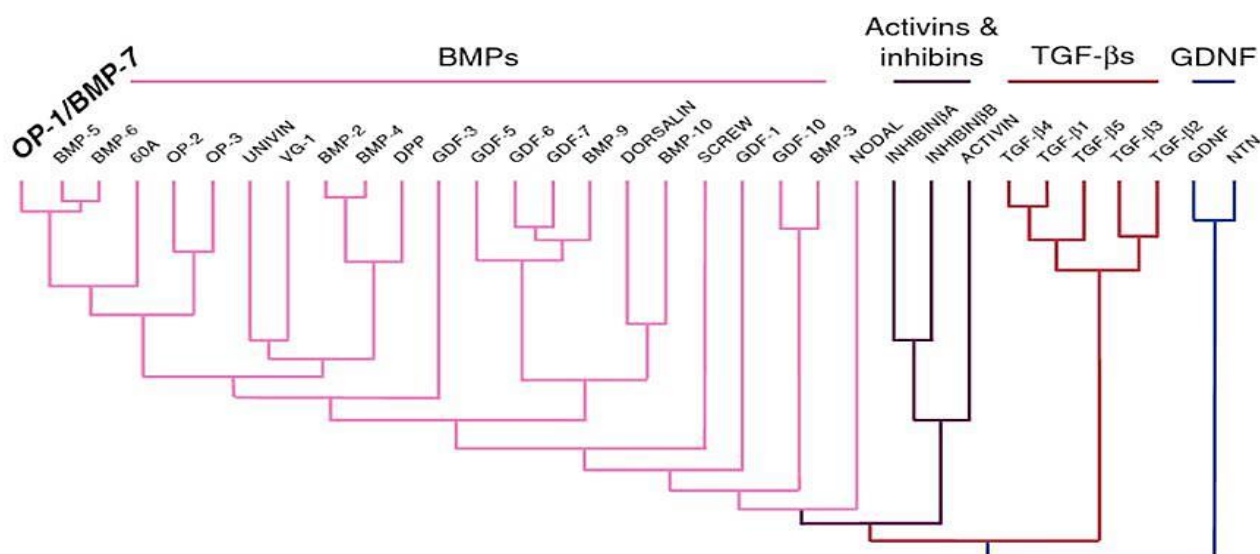
الشكل (1-42): اشتراك طريق الإشارة SHH في تشكيل أعضاء مختلفة أثناء التنامي الجنيني, مثل الأنبوب العصبي (A), الأمعاء (B).

### عائلة عامل النمو المتحول (TGFβ) Transforming Growth Factor β Superfamily

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

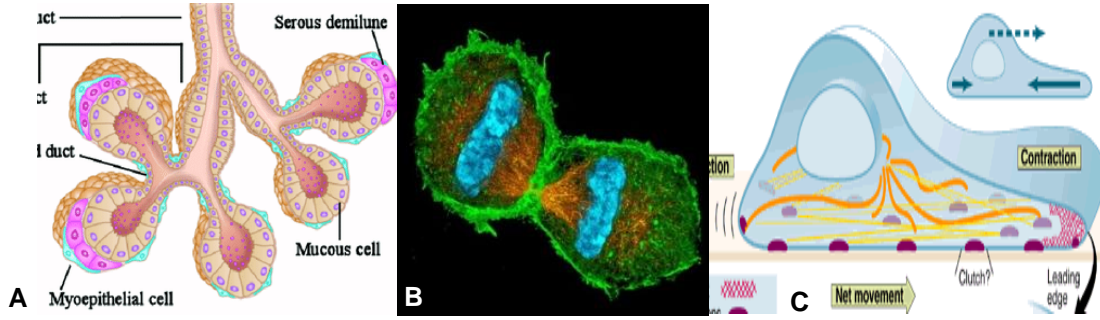
- TGFβs
- (Bone Morphogenetic Proteins) BMPs
- (Mullerian Inhibiting Factor) MIF
- Activins/Inhibins
- GDNF

المخطط (1-1): أهم أفراد عائلة TGFβ



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

- يسهم أعضاء عائلة  $TGF\beta$ s بتشكيل بروتينات القلب خارج الخلوي, إضافة إلى تحريض التفرع البشري Epithelial Branching أثناء تطور الكلية والرئة والغدد اللعابية (الشكل 1-43/A).
- يشترك أعضاء عائلة  $BMPs$  في تحريض تشكل العظم, والتموت الخلوي المبرمج - الاستموات Apoptosis, وتنظيم انقسام الخلية, وهجرتها (الشكل 1-43/B-C) وغير ذلك.

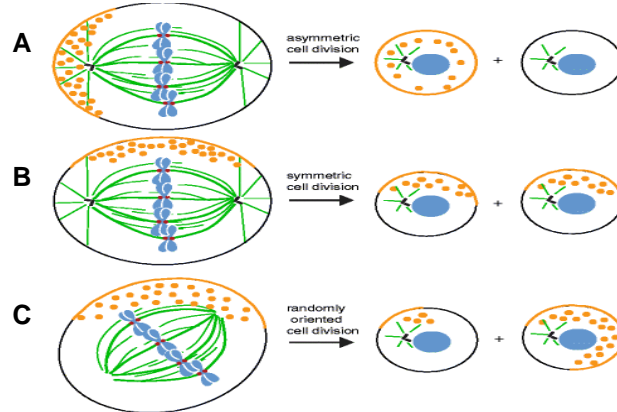


الشكل (1-43): تسهم بروتينات الإشارة  $TGF\beta$ s في نشوء التفرع البشري لأعضاء مختلفة أثناء التمايز الجنيني مثل الغدد اللعابية (A) تسهم بروتينات الإشارة  $BMPs$  في عمليات حيوية عدة منها انقسام الخلية (B) وهجرتها (C).

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

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

- نمط توزيع بروتينات السيتوبلازما فيما إذا كانت متناظراً Symmetric أو غير متناظر Asymmetric بين الخلايا البنات عند الانقسام الخيطي (الشكل 1-44/A).
- التوزيع الحجمي للسيتوبلازما فيما إذا كان متساوياً أو غير متساوٍ بين الخلايا البنات عند الانقسام الخيطي.
- اتجاه مغزل انقسام الخلية إذ يمكن أن يساهم في تحديد نمط التمايز المستقبلي للخلايا البنات (الشكل 1-44/C)

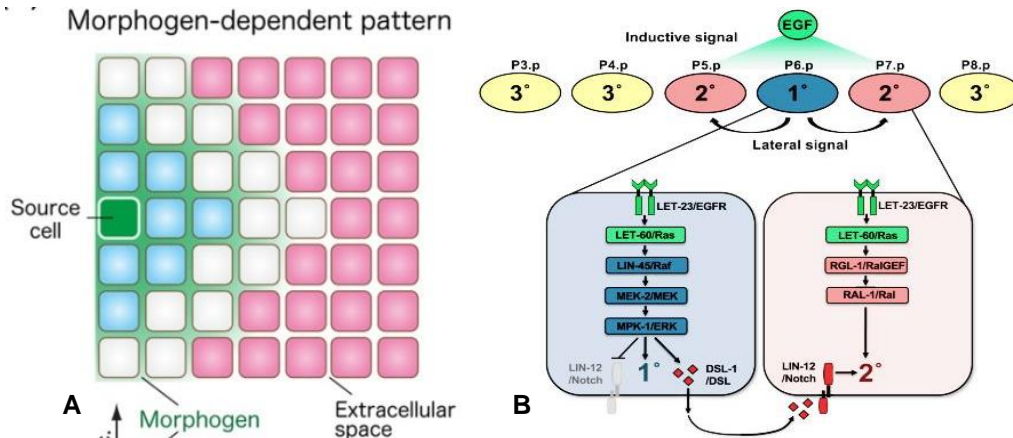


الشكل (1-44): يسهم توزيع بروتينات سيتوبلازما الخلية غير المتساوي (A) أو المتساوي (B) أو اتجاه مغزل الانقسام في تمايز الخلية (C)

**7-2- العوامل الخارجية:** ترتبط بالإشارات بين الخلايا من حيث مَمَّال التركيز، ومدى التأثير، ونمط التداخل فيما إذا كان تآزرياً أو متعاكساً أو تبادلياً.

### مَمَّال تركيز الإشارة الخلوية Cell Signal Gradient

يسهم وصول تراكيز متفاوتة من الإشارة المحرَّضة على التشكل 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 نطاق 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 السبابة بتلقي الإشارة تجاه الخلايا المتأخرة بتلقي الإشارة، بشكل تنبؤي، ما يكرس اختلاف سلوك كل نطاق خلوي (الشكل 1-45/B).

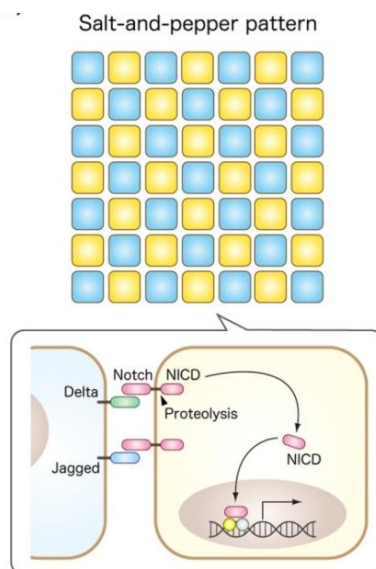


الشكل (1-45): تأثير مَمَّال تركيز الإشارة المحرَّضة في تبين سلوك الخلايا المستجيبة.

### مدى تأثير الإشارة الخلوية

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

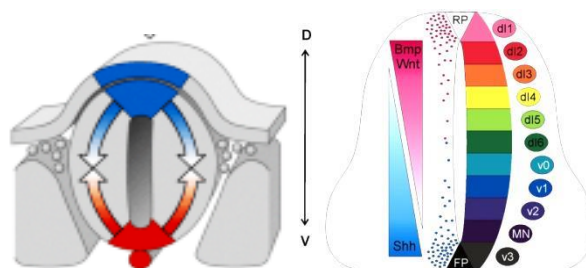




الشكل (1-46): تأثير الإشارة الخلوية القصيرة في تحريض نمط الملح والفلفل للتمايز الخلوي.

### تداخل الإشارات الخلوية

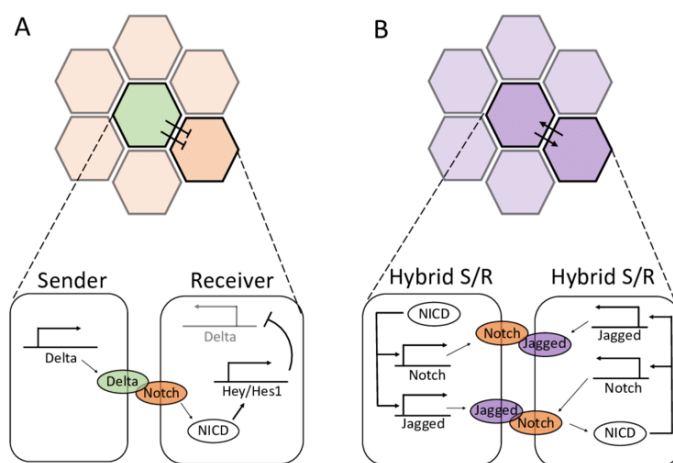
يمكن أن تقع الخلايا ضمن حقل تأثير إشارات محرضة متداخلة، متآزرة أو متضادة، ومن ثمَّ سيتفاوت سلوك الخلايا المستقبلي تبعاً لموقعها بالنسبة لمصادر هذه الإشارات، كما يحصل عند تطور الأنبوب العصبي (الشكل 1-47).



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 Reciproc, نتيجة تصنيعها لبروتين الإشارة والمستقبل النوعي بآن واحد Autocrine, الأمر 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 بآن واحد.

تعد إشارات التواصل بين الخلوية المحرك الرئيس لاستمرار حياة الخلية, فانهدام التواصل مع الخلية يعني انعدام دورها, وبالتالي حتمية زوالها, بالمقابل كلما تعددت وتراكبت إشارات التواصل مع الخلية, مع توفر الكفاءة المتزامنة, تعمق دورها وتخصص أدائها الوظيفي وخاصة في سياق التنامي الجنيني.

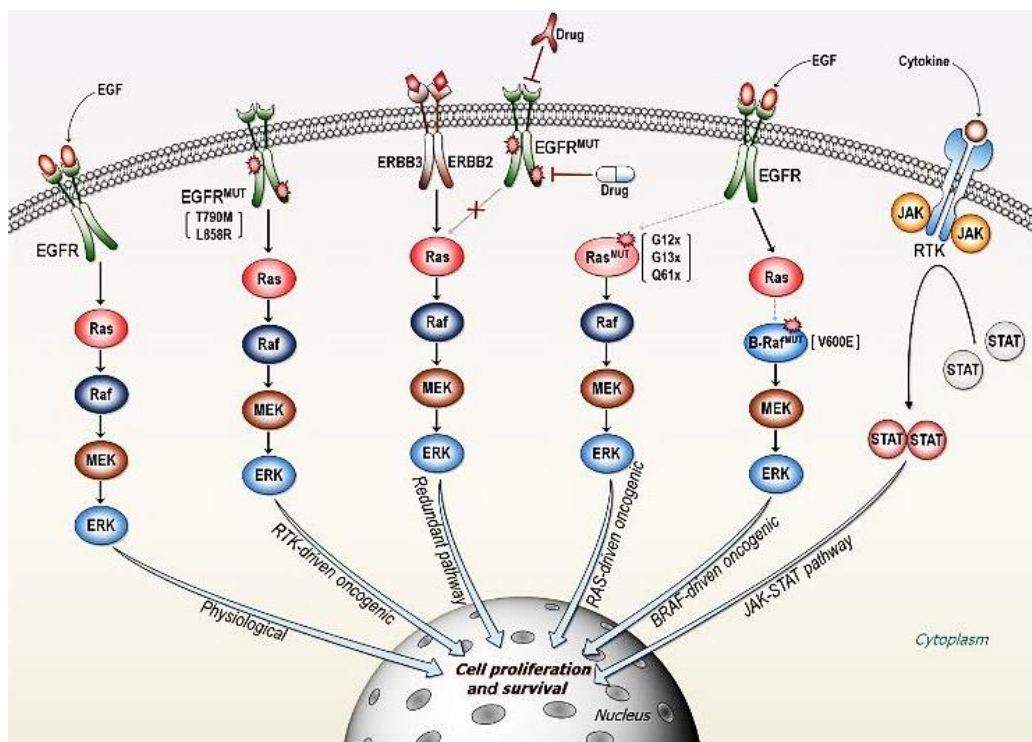
## 8- الظواهر الشائعة للتنامي الجنيني

هناك عدد من الظواهر البيولوجية, لا بد من تسليط الضوء عليها, لاستكمال إدراكنا للآليات العامة للتنامي الجنيني, 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 التلاؤم, نتيجة وجود النسخة الأخرى من المورثة, أو بفضل بروتينات أو طرق إشارة أخرى, ذات صلة بهذا البروتين, ستتفاعل عندئذ لتعويض هذا الفقد, ولتحافظ على العمليات الحيوية المتعلقة بعمل هذا البروتين (الشكل 1-49).

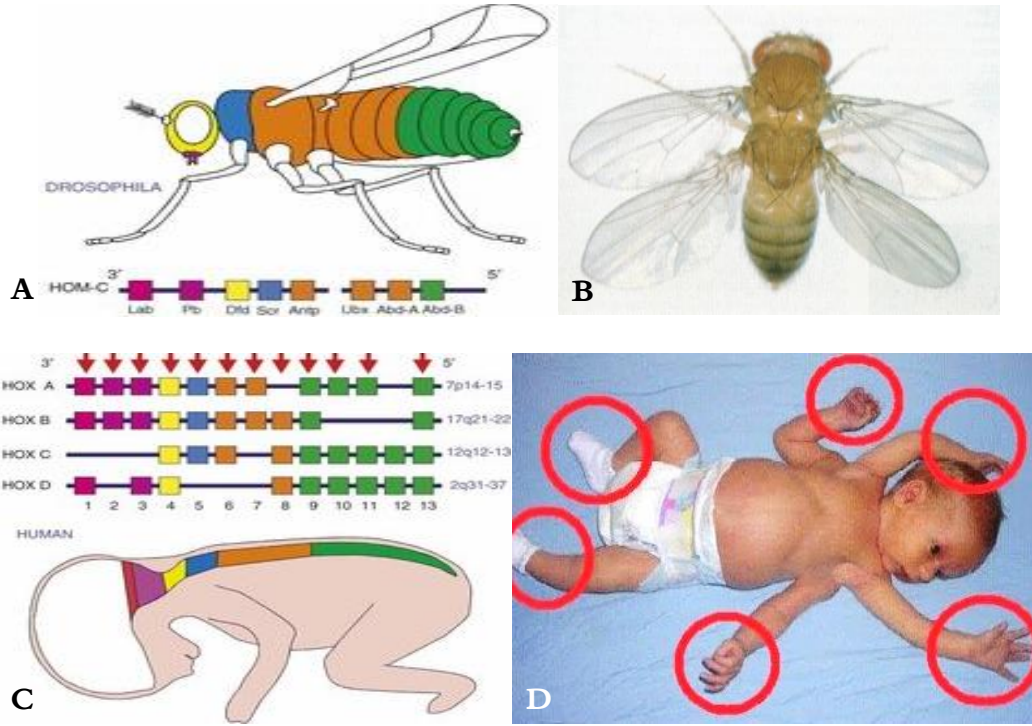
بناءً عليه فإن الاضطراب على المستوى المورثي Genotype لن يظهر دوماً على المستوى الشكلي أو الوظيفي Phenotype بفضل ظاهرة المعاوضة. هذه الظاهرة تجعل مهمة الباحثين صعبة عند البحث عن وظيفة بروتين معين.



الشكل (1-49): طرق الإشارة المعاوضة Redundant Pathway للحفاظ على استمرارية الفعاليات الخلوية.

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

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

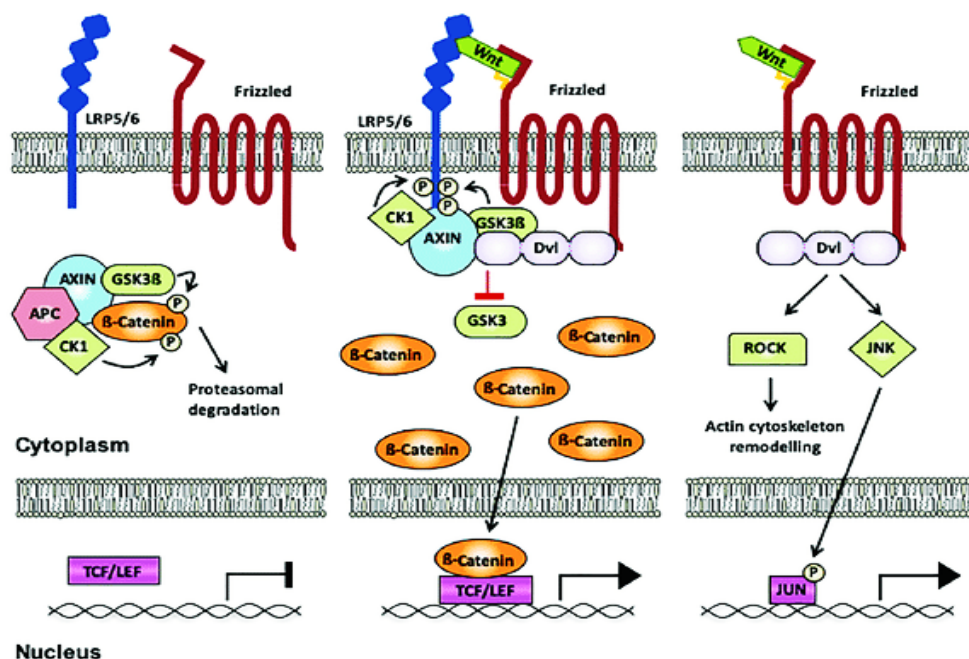


الشكل (1-50): المورثات السيادية HOX عند الكائنات الحية, (A-B): أدى التعديل التجريبي على المورثات HOX إلى تطور أربعة أجنحة بدلاً من اثنين عند ذبابة الخل, (C-D): أدى الاضطراب المرضي للمورثات HOX إلى تطور ستة أطراف بدلاً من أربعة عند الإنسان.

### 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 الانجذاب High Affinity إزاء منخفضة الانجذاب 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, وتدهور فعالية المتقدرات, وتراكم بروتينات الإجهاد التأكسدي, مايعني ارتفاع احتمال سوء التشكل الفراغي للبروتينات المفردة, وبالتالي عدم فعاليتها. إذاً يمكن للإشارة نفسها أن تؤدي إلى تفعيل طريق إشارة دون آخر ضمن الخلية تبعاً لعمرها البيولوجي والوظيفي.



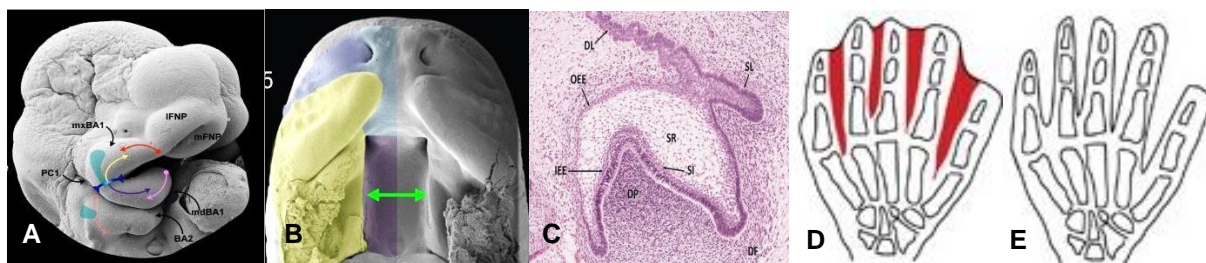
الشكل (1-51): يمكن تفعيل طريق إشارة دون آخر ضمن الخلية تبعاً لنوعية وحالة المستقبلات المتوفرة على سطحها وارتباطها بعمرها البيولوجي

### ظاهرة الاستموات - التمثوت 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 آلياتها الجزيئية عن التمثوت الخلوي التنخري، الذي يترافق بإصابة التهابية نتيجة عوامل سببية مرضية أو رضوية مختلفة. لا يمكن لبعض أجزاء الجسم أن تلتحم بشكل صميمي في التوقيت الجنيني الملائم، إلا عبر استموات نطاق محدد من الخلايا، وهذه بعض الأمثلة:

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





الشكل (1-52): يسمح استموات 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 تضافر 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 أضحى من الضروري فهم وإدراك آليات التنامي الجنينية على المستوى الجزيئي والخلوي والنسجي، هذا الفهم المعمق والموجه 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 البويضة
  - دورة المبيض/دورة الرحم
- 5- خصائص التكاثر الجنسي
- 6- الخاتمة



## 1- مقدمة

يتفرد الجنين بمخزون وراثي يختلف عن الأب أو الأم، فهو محصلة اندماج مخزونهما الوراثي بطريقة فريدة، تختلف عن إخوته وأخواته بنسب متفاوتة. هذا التفرد سيؤمن الملامح الشكلية المتشابهة - المتمايزة بأن واحد لكل فرد من العائلة. يتوضع المخزون الوراثي للإنسان ضمن نوى خلاياه، ويتضمن 23.000 مورثة، تشغل مناطق محددة بشكل دقيق ضمن صبغياته. تتصف الصيغة الصبغية بأنها ضعفاً **Diploid (2n)** في الخلايا الجسمية، تتضمن 23 زوجاً متناظراً من الصبغيات (الشكل 2-1/A):

- 22 زوجاً صبغياً جسياً 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:

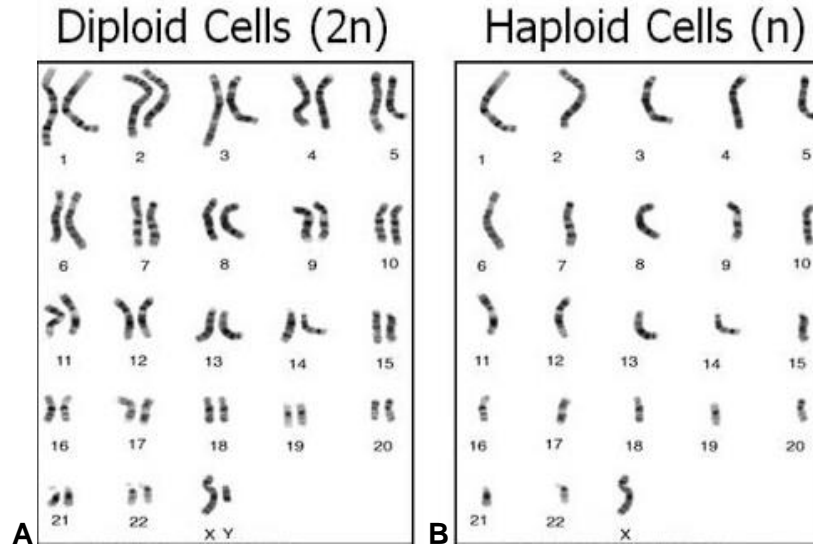
- (XX) عند الجنين الأنثى Female.

- (XY) عند الجنين الذكر Male (الشكل 2-1/A).

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

تتضمن كل خلية تناسلية ناضجة 23 صبغياً، أي صيغة صبغية فردانية **Haploid (1n)** (الشكل 2-1/B). يتم المحافظة على الصيغة الصبغية المفردة للأمشاج الذكرية والأنثوية، بفضل نمط من الانقسام الخلوي، خاص بالخلايا التناسلية، يدعى الانقسام المنصف Meiosis.

يؤمن الإلقاح Fertilization اندماج المخزون الوراثي للخلايا التناسلية الذكرية والأنثوية، وبالتالي ترميم الصيغة المزدوجة للصبغيات لدى البويضة الملقحة Zygote التي تبدأ سلسلة انقسامات خيطية معلنة انطلاق الحياة الجنينية لكائن جديد



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

## 2- الانقسام الخلوي Cell Division: يشمل الانقسام الخيطي والانقسام المنصف، وسنستعرض كلاهما بإيجاز.

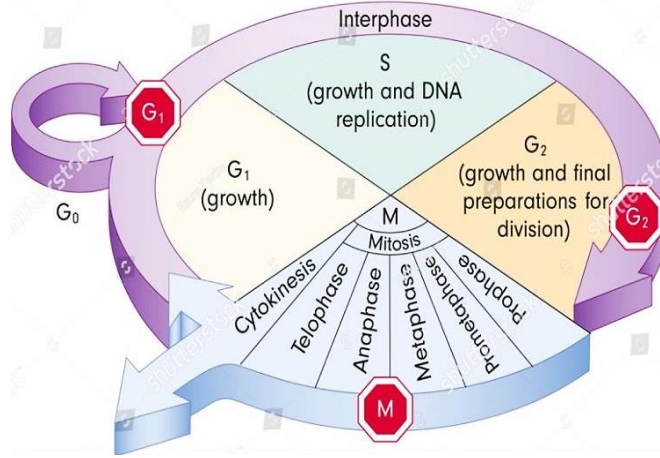
### 2-1- الانقسام الخلوي الخيطي - Mitosis

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

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

كذلك تنجز الخلايا الجنسية الأولية (الأمهات) هذا الانقسام، خلال مرحلة التكاثر 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 متميزتين: المرحلة البينية، ومرحلة الانقسام بالخاصة (الشكل 2-2).



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

### المرحلة البينية 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 والعُضيات السيتوبلاسمية. يمكن للخلية خلال هذا الطور أن تختار:

- الاستمرار في دورة الانقسام، والدخول في الطور S
  - إيقاف دورة الانقسام ودخول الطور G<sub>0</sub>, قد يكون ذلك مؤقتاً، أو ممتداً لفترة طويلة نسبياً، أو دائماً مايعني بدء تمايز الخلية، ويعتمد ذلك على نوعية الإشارات التي تتلقاها الخلية.
  - التوقف Arrested في الطور G<sub>1</sub>, ريثما تقرر الخلية الدخول في الطور G<sub>0</sub> أو S.
- يتم اتخاذ القرار عند نقطة التحقق Checkpoint التي يتم تنظيمها من قبل G<sub>1</sub>/S cyclins التي تضمن الانتقال من الطور G<sub>1</sub> إلى S، للالتزام بدورة انقسام جديدة (الشكل 2-5).

#### 2- طور تصنيع الدنا DNA Synthesis (S)

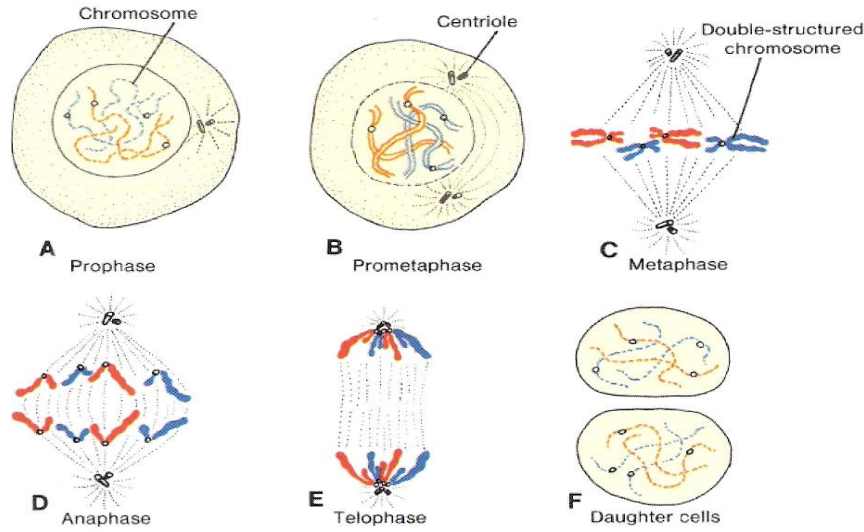
طور تضاعف الصبغيات الـ 46، فيصبح لدى الخلية صبغيات أشقاء Chromatids أربعة بدلاً من زوج صبغي واحد، إضافة إلى تضاعف الأجسام القطبية. تنخفض نسبة نسخ الرنا والتصنيع البروتيني، باستثناء تصنيع بروتين Histone، الذي يتم عموماً في هذا الطور (الشكل 2-2).

## 3- الطور Gap2 (G2)

يتم استكمال التصنيع البروتيني والنمو السريع للخلية. تبدأ النيبات 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 متساويين، وتتكون من 6 أطوار (الشكل 2-3):



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

- 1- الطور الطليعي Prophase: يتضمن بدء تكثف الصبغيات، فتغدو مرئية، وبدء نشوء ألياف مغزل الانقسام من الأجسام القطبية Centrosomes، وبدء تمزق الغشاء النووي واختفاء النوية (الشكل 2-3/A)
- 2- ما قبل الطور الاستوائي Prometaphase: يتضمن اختفاء الغشاء النووي، واستمرار تكثف الصبغيات وظهور قسم مركزي للصبغيات kinetochores، وانتقال الأجسام القطبية نحو قطبي الخلية، وبدء ارتباط لييفات مغزل الانقسام بالقسم المركزي للصبغيات (الشكل 2-3/B):
- 3- الطور الاستوائي Metaphase: يتضمن اكتمال تشكل 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 الأخ الآخر إلى ليف مغزل انقسام ناشئ عن القطب الآخر للخلية (الشكل 2-3/C):

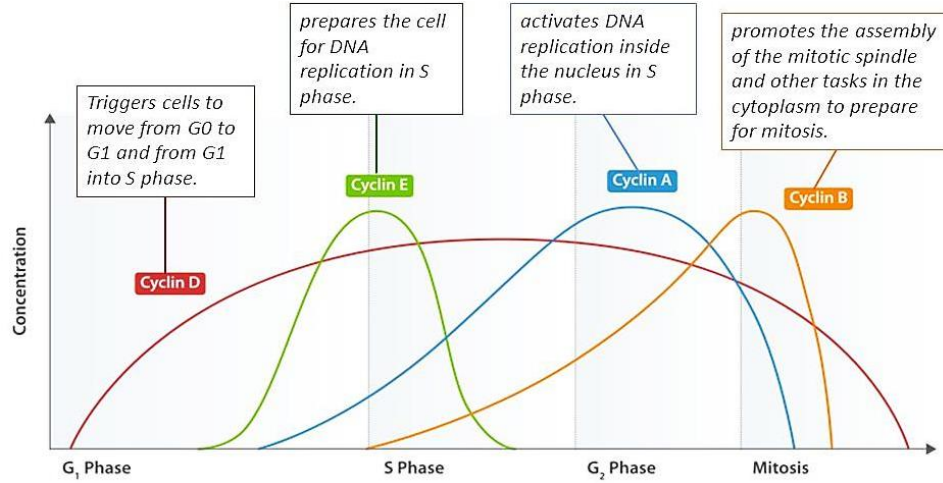
- 4- طور المحجرة Anaphase: يتضمن تحرك البروتينات الرابطة لشقي الزوج الصبغي, وبدء حركة سحب الصبغيات Chromosomes نحو أقطاب الخلية المتقابلة, عبر تقاصر ألياف مغزل الانقسام (الشكل 2-3/D).
- 5- الطور النهائي Telophase: يتضمن وصول الصبغيات إلى أقطاب الخلية المتقابلة, وبدء زوال تكثف الصبغيات, وبدء تشكل الغشاء النووي ليحيط بكل مجموعة من الصبغيات إضافة إلى تحرك وزوال مغزل الانقسام (الشكل 2-3/E).
- 6- الانقسام السيتوبلازمي Cytokinesis: الطور الأخير للانقسام, ويمكن أن يعد طوراً مستقلاً عن الانقسام, يتضمن ظهور ميزاب منصف يتعمق تدريجياً, يليه انفصال تام للسيتوبلازما بمحتوياتها, والغشاء السيتوبلازمي, إلى خليتين بنتين منفصلتين (الشكل 2-3/F).

### التنظيم الجزيئي لدورة انقسام الخلية

يتم بكفاءة 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 و Cyclins Dependent Kinases (CDKs), التي تشفرها مورثات مصونة Conserved, موجودة عند جميع حقيقيات النوى, بيد أنها تكون أكثر تعقيداً عند الكائنات المتطورة مثل الإنسان. تؤمن هذه المعقدات البروتينية CDKs/Cyclins عملية الفسفرة اللازمة لتفعيل شلال من البروتينات الضرورية لدخول الخلية في أطوار دورة الانقسام المتتالية.

يتم تصنيع CDKs بشكل مستمر Constitutively من قبل الخلية, بينما لا يتم تصنيع Cyclins إلا في مراحل محددة وبناء على إشارات خلوية نوعية خاصة (الشكل 2-4). يمكن للمعقد CDKs/Cyclins أن يتشبط من خلال الارتباط بأحد البروتينات المثبطة لدورة الانقسام مثل p21, التي تتفعل عند أذية سلاسل الدنا مثلاً.

تتفاوت الفترة الزمنية لدورة الانقسام تبعاً للنمط الخلوي, فبينما تستغرق خلايا بشرية الأمعاء في المزارع الخلوية 10 ساعات, تحتاج خلايا الطبقة القاعدية لجلد راحة الفأر لزمن أطول يصل حتى 200 ساعة, وهذا يرتبط بالطور G<sub>1</sub> بشكل رئيس, فهو متغير بشكل كبير تبعاً لنمط الخلية.



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

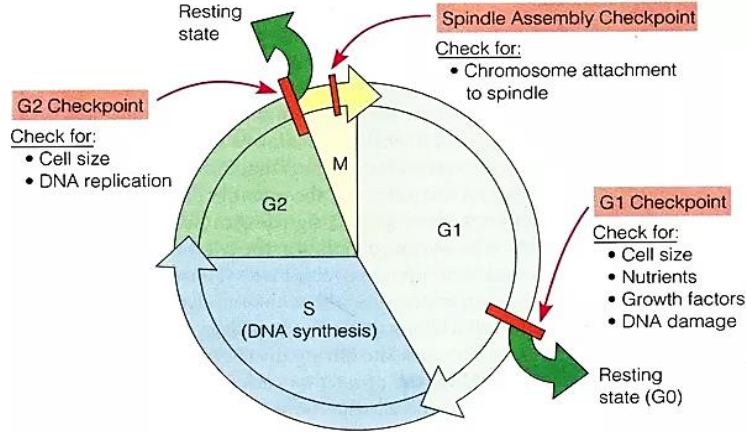
### نقاط الضبط والتحقق Checkpoints

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 النازمة، التي تتحكم في تقدم مراحل دورة الخلية، من خلال التأكد من تحقق متطلبات كل طور، من أهمها النسخ الصحيح لسلاسل الدنا، وإصلاح أخطاء النسخ بدقة إن وجدت، ومنعها من الانتقال إلى الخلايا النبات. يوجد 3 نقاط ضبط لدورة انقسام الخلية (الشكل 2-5):

#### نقطة الضبط $G_1$

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

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



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

### نقطة الضبط G<sub>2</sub>

يؤدي البروتين p53 دوراً محورياً في تنظيم هذه النقطة، إذ يتم التأكد من حجم الخلية، وتوافر ما يكفي من السيتوبلازما والمواد الدسمة المفسفرة للخليتين البنتين مستقبلاً، كما يتم التحقق 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.

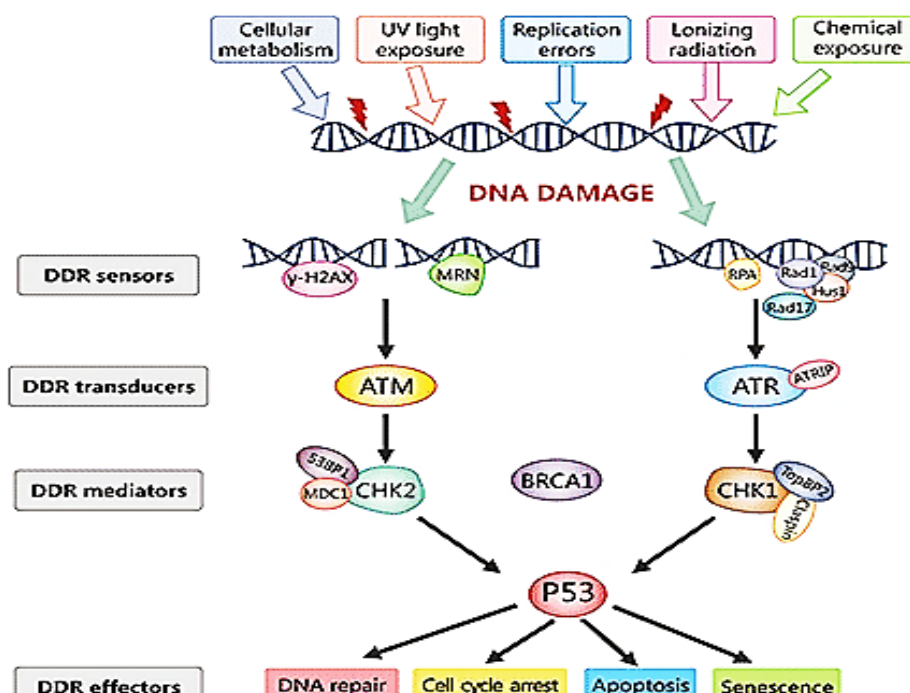
عند وجود اضطراب في نسخ سلاسل الدنا يقوم البروتين p53 بإصلاح هذا الاضطراب، أو دفع الخلية نحو التمثوت الخلوي المبرمج Apoptosis. لا بد من الإشارة إلى أنه عندما يكون البروتين p53 غير وظيفي أو طافر، فإنه لا يمكن إصلاح سلاسل الدنا غير المنسوخة بدقة، يمكن عندها أن تستمر الخلية في دورة الانقسام، مؤدية إلى نشوء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

### نقطة الضبط Metaphase

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

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





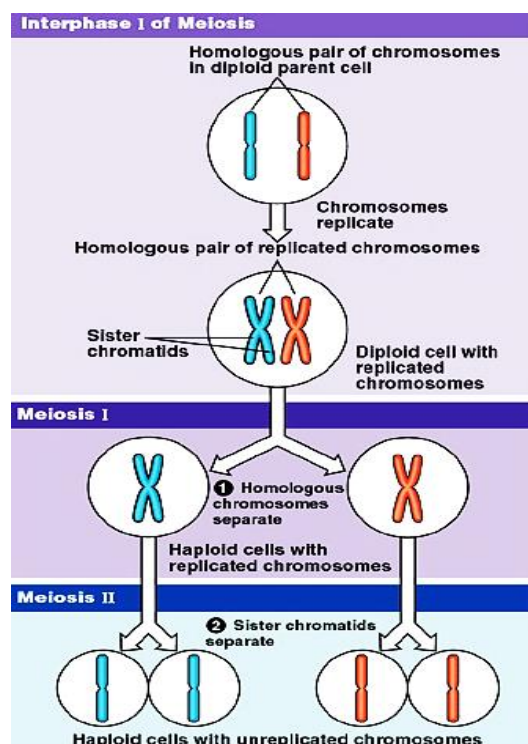
الشكل (6-2): دور البروتين p53 عند أذية سلاسل الدنا بشكل عام، متضمنة أخطاء نسخ سلاسل الدنا، واردة الحدوث، عند انقسام الخلية.

تتلقى كل خلية بنت، نتيجة الانقسام الخيطي، نصف الصبغيات المتضاعفة أصلاً، 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 السيتوبلازما من البروتينات أن يكون متماثلاً أو مختلفاً بين الخلايا البنات، ما يؤمن الأساس الجزيئي الداخلي لاستمرار الانقسام، أو بدء التمايز الخلوي لإحدهما أو لكليهما.

## 2-2- الانقسام الخلوي المنصف Meiosis

يحدث في الخلايا التناسلية الأولية ضعفانية الصيغة الصبغية ( $2n$ ) حصرياً، بهدف إنتاج أعراس Gametes ذكورية (نطاف)، وأنثوية (بيوضات) فردانية الصيغة 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 الخيطي (الشكل 7-2)، إلا أن هناك أحداثاً صبغية خاصة بمرحلي الانقسام المنصف سنوردها بإيجاز.



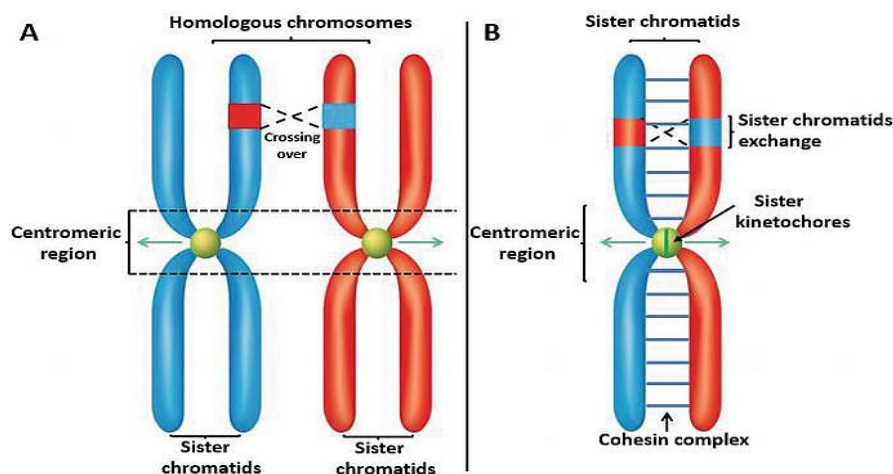
الشكل (7-2): المراحل العامة للانقسام المنصف Meiosis الذي يحدث خلال تشكيل الأمشاج الذكرية (النطاف) والأنثوية (البويضات).

### دورة الانتصاف الأول Meiosis I

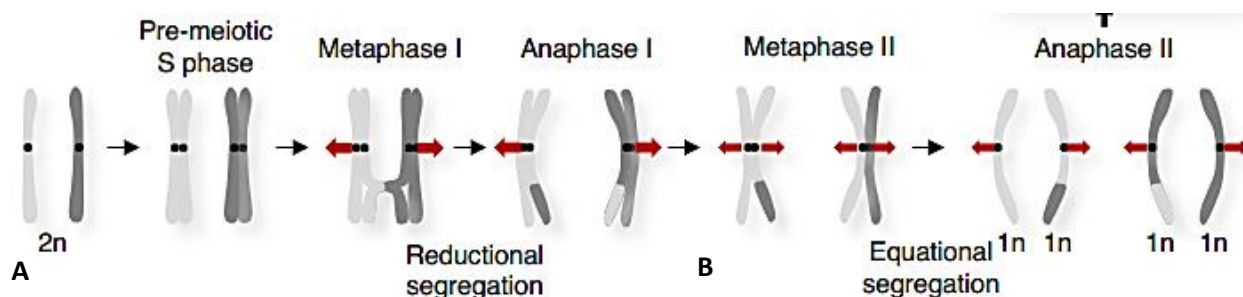
يتكون من مراحل تُشابه مراحل الانقسام الخيطي، إلا أنها تتضمن أحداثاً فارقة، خاصة بالانقسام المنصف كما يلي:

**الطور الطليعي الأول Prophase I:** يتم فيها انتظام الصبغيات المتضاعفة مع نظيراتها Chromosomes Homologues، فتكون مع نهاية هذا الطور جاهزة لعملية التبادل أو العبور الصبغي Crossing-over. يمكن لشقي الصبغي Chromatids غير الأخوين، بفضل هذه الظاهرة، أن يتبادلا أجزاءً تتضمن نفس المورثات. تؤمن هذه الميزة إمكانية تشكيل توافقات غير منتهية من سلاسل الدنا التابعة للأب مع مثيلاتها التابعة للأم، ما يسمح بتوريث توافقات 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 المتضاعفة عن صبغيات الأم المتضاعفة (الشكل 9/A-2). يتم بذلك تأمين الفرصة نفسها لانتقال نسختي أي مورثة من الآباء إلى الأبناء، لدى انفصال شقي كل صبغي متضاعف، أثناء تشكل الخلية التناسلية النهائية (الشكل 9/B-2).



الشكل (2-8): (A): انتظام الصبغيات المتضاعفة تمهيداً لعملية التبادل الصبغي بين شقي الصبغي غير الأخين، (B): التبادل الصبغي أساس التوافقات المختلفة للملامح الموروثة من الآباء إلى الأبناء.



الشكل (2-9): (A): انفصال صبغيات الأب 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 السيتوبلازما والغشاء السيتوبلازمي إلى قسمين (Cytokinesis)، فتظهر الخليتان البنتان.

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

## دورة الانتصاف الثاني Meiosis II

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

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 (2-1) الاختلافات الرئيسة بين الانقسام الخيطي والانقسام المنصف.

الجدول (2-1): الاختلافات الرئيسة بين الانقسام الخيطي والانقسام المنصف

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

### 3- الجهاز التناسلي الذكري Male Reproductive System

#### 3-1- أجزاء الجهاز التناسلي الذكري

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

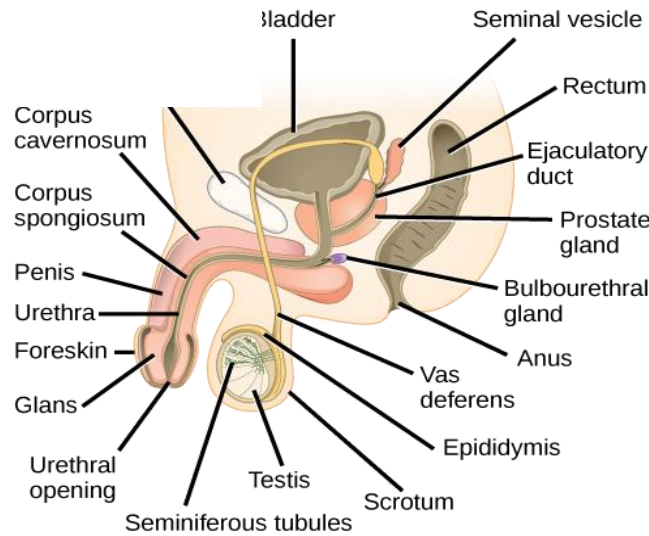
**الصفن Scrotum:** محفظة جلدية واقية معلقة بقاعدة القضيب تحوي الخصيتين. تؤمن درجة حرارة أخفض من درجة حرارة الجسم بمقدار 3 درجة مئوية، ليُناسب التشكل الصحيح للنطاف.

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

- خارجية الإفراز: تصنع النطاف، وتحررها ضمن القنيتات 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 10-14 يوماً لإكسابها القدرة على الحركة.

**القناة الناقلة - الأسهر: Vas Deferens - Ductus Deferens:** تؤمن نقل النطاف الحية إلى القناة القذفية - الدافقة، ومن ثم إلى الإحليل.



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

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

**القضيب Penis:** عضو التناسل الخارجي, يتألف من نسيج قابلة للتمدد, عند امتلائها بالدم خلال الانتصاب.

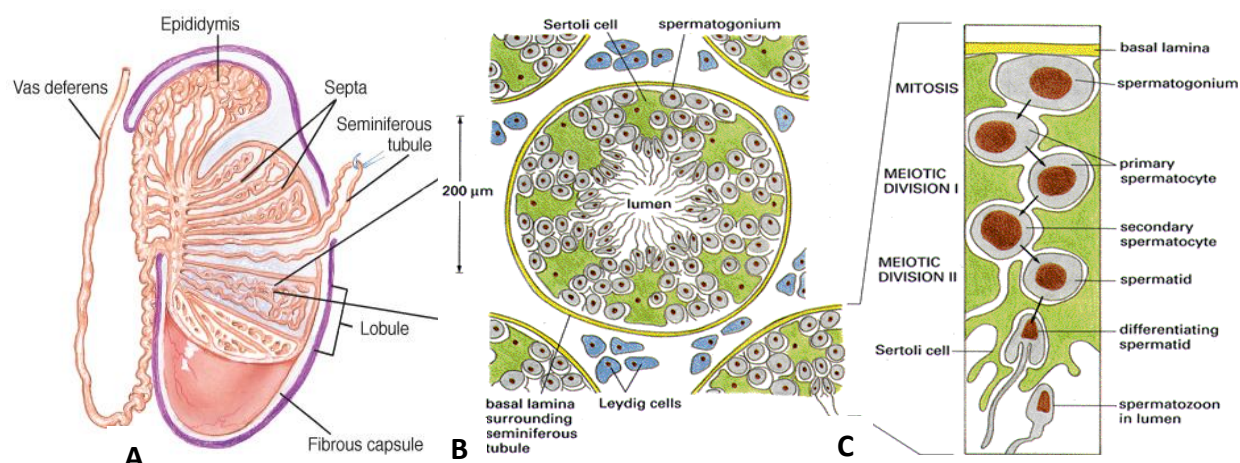
**الغدد الملحقة بالجهاز التناسلي الذكري:**

- **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 (Bulbourethral) Cowper's Glands:** تسهمان في تشكل السائل المنوي, عبر إفراز سائل يقوم 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 الذكورية, وتؤمن 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 فصيصات.
- **الفصيصات 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 والنطيفات, وتسهم في تطور النطاف.

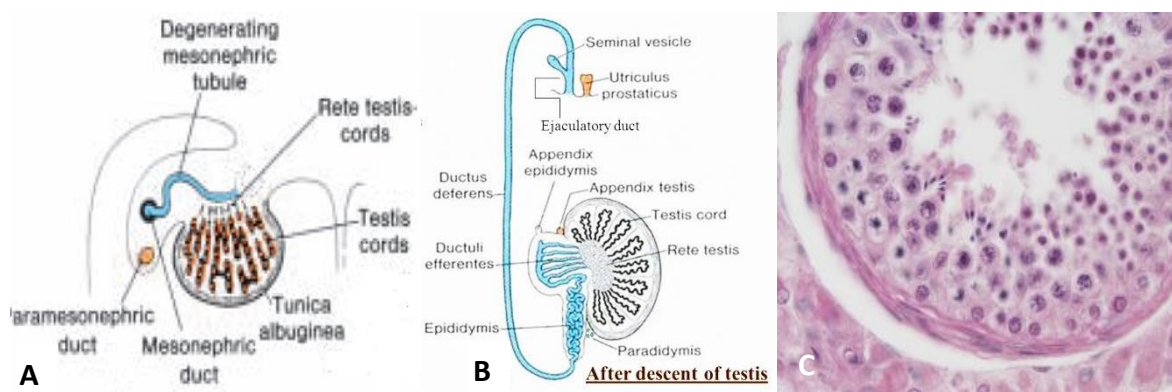


الشكل (2-11): (A): مقطع طولي في الخصية, (B): مقطع عرضي في النيب المنوي, (C): مراحل تطور النطاف ضمن النيب المنوي

### 3-3- الإنطاف - تشكل النطاف Spermatogenesis

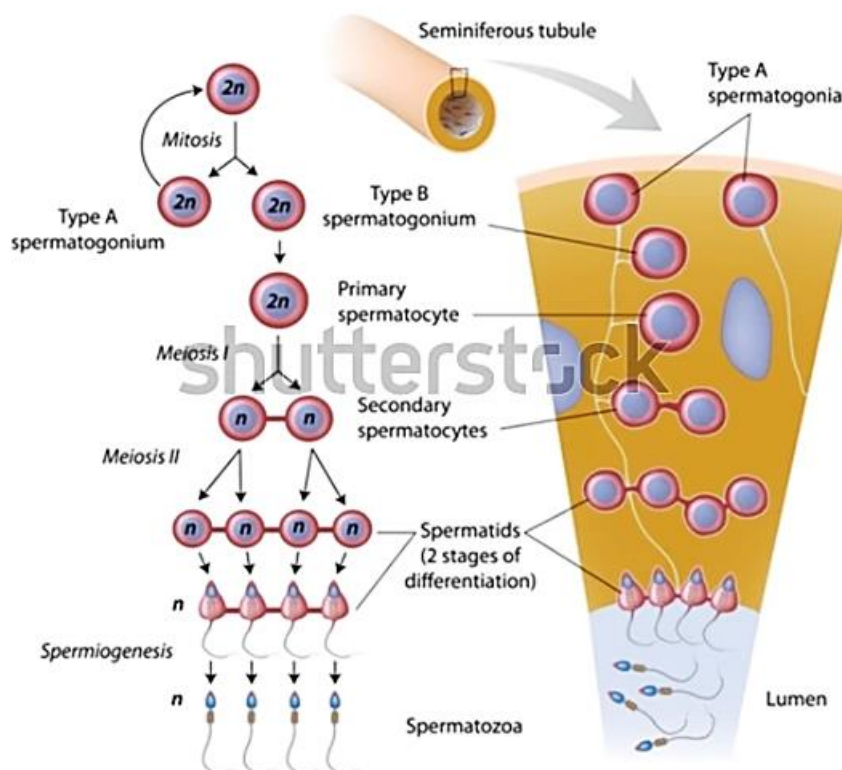
تصادف الخلايا الجنسية البدئية (PMGs) Primordial Germ Cells, ضمن الحبال الجنسية في الخصية عند الولادة (الشكل 2-12/A). تكتسب الحبال الجنسية لمعة, وتأخذ شكل الأنابيب الدقيقة (النيبات) قبل البلوغ بوقت قصير (الشكل 2-12/C), وتبدأ الخلايا الجنسية البدئية بالتطور إلى الخلايا الجذعية المنسلية النطفية Spermatogonial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

**بعد البلوغ:** تبدأ عملية إنتاج النطاف الفعلية, فتعرض المنسلات النطفية Spermatogonia لسلسلة من التطورات, تبدأ بالتكاثر فالنمو, يليه التمايز والنضج, فيتم إنتاج النطاف الناضجة الوظيفية (الشكل 2-13).



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





الشكل (2-13): مراحل تكوّن النطاف

### 1-3-3 طور المنسلات النطفية-الانقسام الخيطي Mitosis - Spermatogonial Phase

تنتج الخلايا الجذعية المنسلية النطفية Spermatogonial Stem Cells المنسلات النطفية Spermatogonia نمط A بفواصل زمنية منتظمة بفضل الانقسام الخيطي. تنجز المنسلات النطفية A عدداً من الانقسامات الخيطية، بهدف التكاثر، فتظهر أنواعاً متسلسلة منها (A<sub>long</sub>, A<sub>dark</sub>, A<sub>pale</sub>), تتطور في النهاية إلى المنسلات النطفية نمط B. يمكن أن يستغرق هذا الطور حوالي 30 يوماً (الشكل 2-13).

### 2-3-3 طور الخلايا النطفية الأولية- الانتصاف الأول Meiosis I - Primary Spermatocyte

تنمو المنسلات النطفية B، فتتحول إلى الخلايا النطفية الأولية التي تنجز الانتصاف الأول معطيةً الخلايا النطفية الثانوية

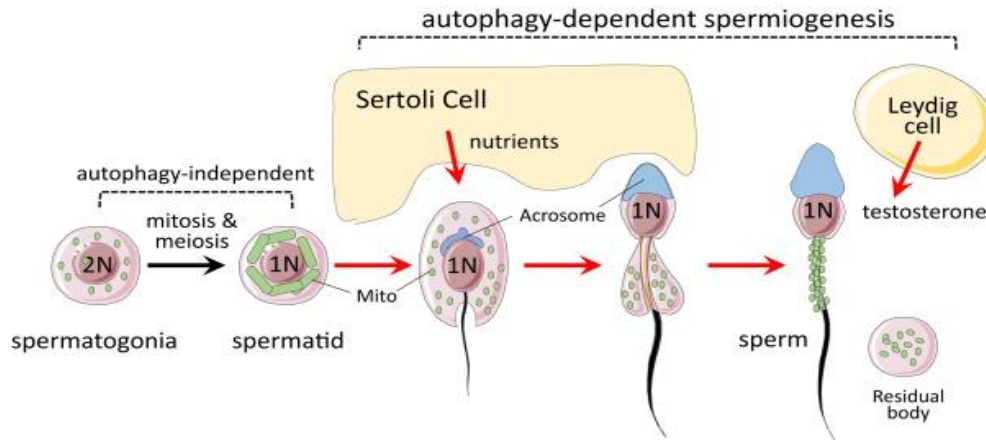
### 3-3-3 طور الخلايا النطفية الثانوية- الانتصاف الثاني Meiosis II - Secondary Spermatocyte

تقوم الخلايا النطفية الثانوية بإنجاز الانتصاف الثاني، فتعطي النطيفات Spermatids. يستغرق طور الخلايا النطفية الأولية والثانوية حوالي 22-24 يوماً (الشكل 2-13).

### 4-3-3- طور النطيفات Spermatid Phase

يدعى أيضاً طور تكوّن النطاف Spermiogenesis, إذ تتعرض النطيفات Spermatids لسلسلة من التغيرات البنيوية 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 تكوين الجسيم الطرفي وتكثف النواة
- الجسيم الطرفي Acrosome: غُضي يتوضع تحت الغشاء السيتوبلازمي للنطفة أمام النواة, ويحوي أنزيمات حالة تساعد في اختراق النطفة للطبقات السطحية للبيضة عند الإلقاح.
- النواة: تشغل الحيز الأكبر والأهم لرأس النطفة.
- تشكل العنق, والقطعة المتوسطة, والذيل.
- التخلص من أغلب السيتوبلازما.



الشكل (14-2): مراحل تمايز النطفة إلى نطفة وظيفية Spermiogenesis

تصل النطاف الناضجة إلى لمعة النبيب المنوي, انطلاقاً من النطاقات المولدة, وفق أمواج متتالية بشكل مستمر. يبلغ الوقت اللازم لتطور المنسلات النطفية إلى نطاف ناضجة عند الإنسان 72-74 يوماً. تُظهر النطاف بعد نضجها حركة خفيفة, إلا أنها لا تكتسب حركتها الكاملة إلا بعد مرورها في البربخ. تمتد فترة مكوث النطفة 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  $30.10^6$ , 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 لتشكيل النطاف

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

- موضعي Paracrine - داخلي Intrinsic

- هرموني Endocrine - خارجي Extrinsic

تفرز الغدة تحت المهاد 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 الوسائط العصبية الداخلية وبعض عوامل النمو, مايؤدي إلى:

- نضج الأعضاء التناسلية عند الذكر.

- استمرار تشكيل النطاف.

- ظهور الصفات الجنسية الثانوية الذكرية, والخصائص السلوكية الذكرية.

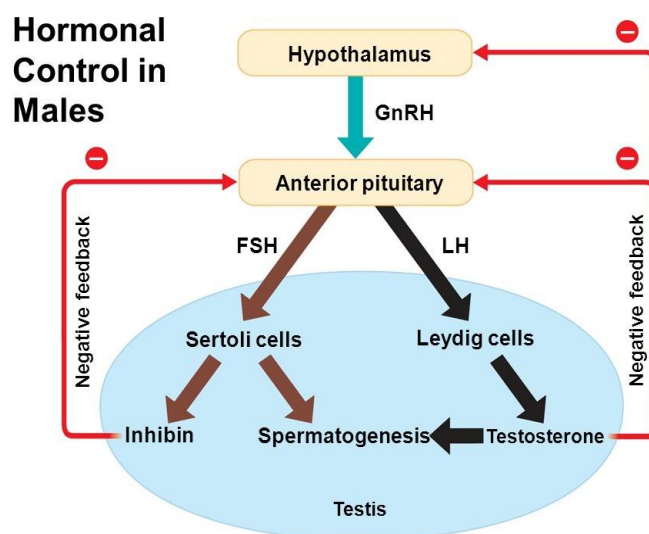
- تثبيط فعالية الغدة تحت المهاد, والقسم الأمامي للغدة النخامية, بآلية راجعة.

**هرمون FSH:** يقوم بالتأثير في خلايا Sertoli فتقوم 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.

يتطلب تشكيل النطاف سلسلة من التفاعلات تبادلية التأثير, المحرزة أو المثبطة, بين الخلايا الجسمية والخلايا الجنسية الأرمية في سبيل التشكيل الصحيح للنطاف. في هذا السياق تقوم خلايا Leydig بتأمين تغذية ونشاط خلايا Sertoli, بينما تؤمن خلايا Sertoli, خلال سلسلة تشكيل النطاف, الدعم والحماية والتغذية والبلعمة اللازمة لتطور النطاف الوظيفية.



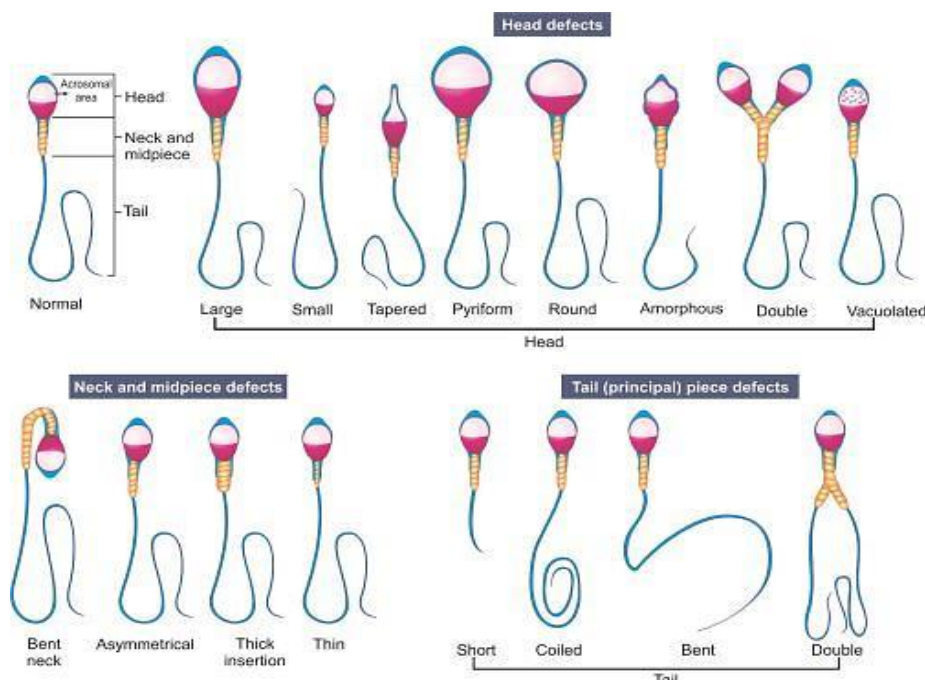
الشكل (2-15): شكل ترميمي يبين التنظيم الهرموني، والموضعي لتشكيل النطاف.

### 3-5- التشكيل غير الطبيعي للنطاف

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

- حجم السائل المنوي المقذوف
- 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 بالعم.



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

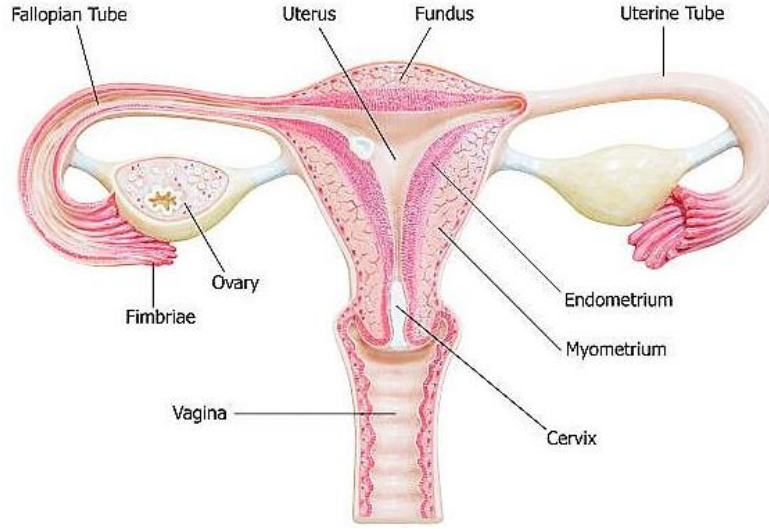
#### 4- الجهاز التناسلي الأنثوي Female Reproductive System

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

المبيضان Ovaries: يقومان بوظيفة ثنائية:

- تطوير عدة جريبات، يتابع أحدها سلسلة تطوره ليعطي جريباً ناضجاً، ينفجر عبر عملية الإباضة معطياً بيضة واحدة، بينما تَضُمُّ باقي الجريبات ثم تموت. 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.

**أنبوا فالوب Fallopian Tubes:** ينفث كل منهما بشكل قريب جداً من المبيض الموافق، حيث تأخذ نهاية الأنبوب شكل البوق فيدعى القمع، ويكون مزوداً بخمالات، تسهم في تلقف البيضة المتحررة عند حصول الإباضة. تحدث عملية الإلقاح في الثلث الأول من هذا الأنبوب، حيث يسمح بانتقال البيضة الملقحة خلال تقسُّمها إلى الرحم.



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

**الرحم Uterus:** عضو مجوّف يتصف بجدران عضلية، وبطانة تتشن عند حصول الإلقاح، مما يؤمن استقبال وحماية وتغذية الجنين قيد التنامي. عند عدم حصول الإلقاح، تنفصل البطانة وتُطرَد عبر المهبل خلال الدورة الشهرية.

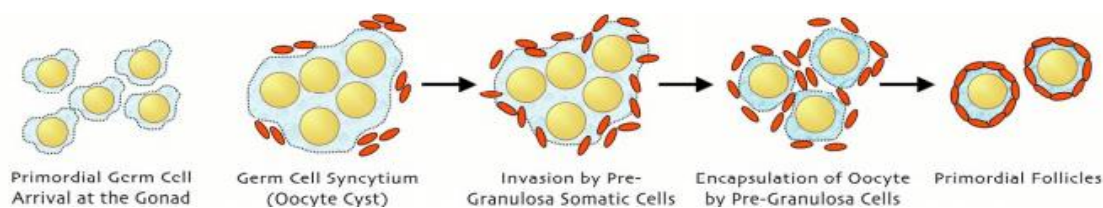
**عنق الرحم Cervix:** يشكل منطقة بينية تفصل الرحم عن المهبل، حيث يتقبض خلال الحمل ليسهم في تثبيت الجنين، ويتوسع قبيل الولادة ليسهل انزلاق وخروج الجنين الطبيعي.

**المهبل Vagina:** القناة التي تستقبل القضيب وتلقى النطف خلال عملية الجماع وتتم عبرها الولادة الطبيعية للجنين

**الشفران Labia:** الكبيران Majora والصغيران Minora، اللذان يقومان بتغطية وحماية الجهاز التناسلي للمرأة.

#### 4-2- تشكيل المنسلات البيضية Oogenesis

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



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

تبقى هذه الجريبات كامنة، ساكنة، ثم يصاب معظمها بالضمور Atresia والتموت، فتتخفص 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

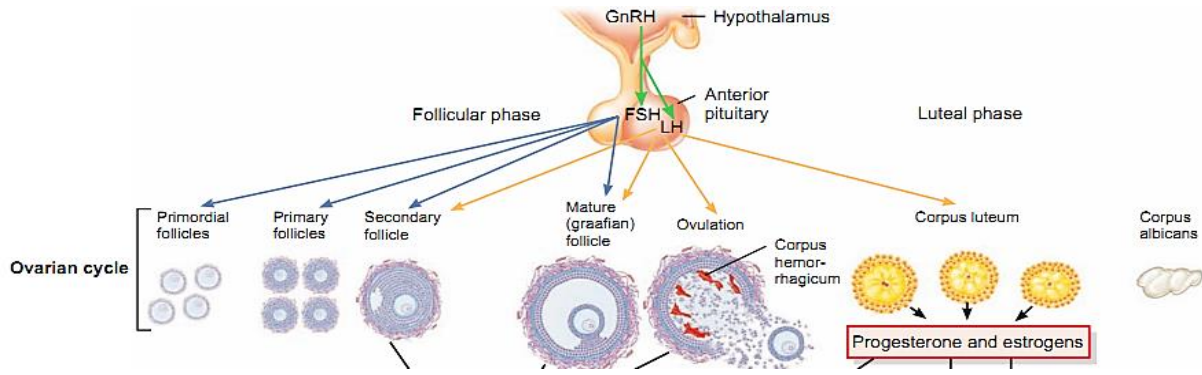
بناءً عليه تصاب معظم الجريبات البدئية بالضمور مُشكِّلة الجريبات الرتقية Atretic Follicles، فيصل 1% من الجريبات البدئية الموجودة عند البلوغ إلى مرحلة الإباضة عموماً. في هذا السياق، تنتظر البيضات التي تصل إلى مرحلة النضج بشكل متأخر خلال الحياة التكاثرية للمرأة، مدة زمنية قد تصل إلى 40 عاماً قبل الإباضة. لا بد 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 المهاد Hypothalamus التي تفرز هرمون GnRH الذي يؤثر في القسم الأمامي للغدة النخامية Pituitary، التي تفرز بدورها الهرمونات الناضجة لتطور الجريبات البدئية في المبيض Gonadotropins (الشكل 19-2):

- Follicular Stimulating Hormone :FSH
- Luteinizing Hormone :LH





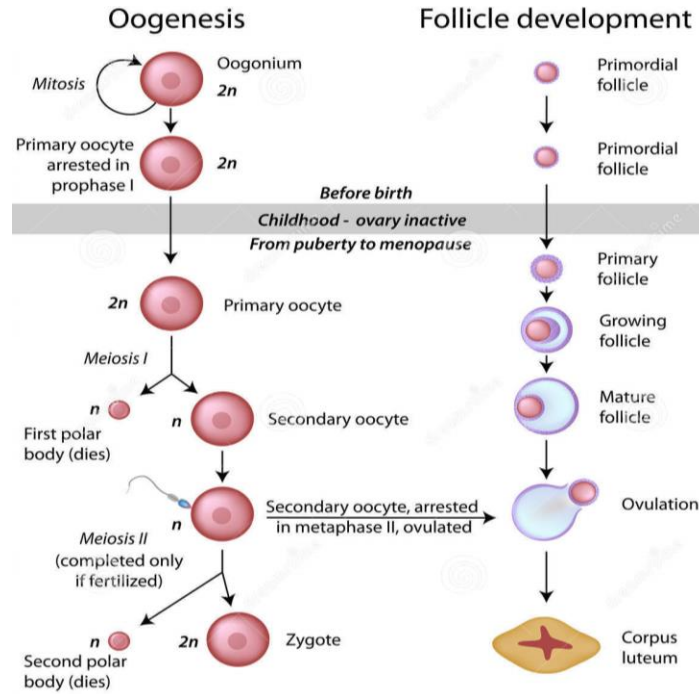
الشكل (19-2): التنظيم الهرموني لتطور الببيضة

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 تحويلاً يبدأ بالامتلاء بالسوائل.

- تتنكس باقي الجريبات البدئية، متحولة إلى خلايا جريبية (رتقية).

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



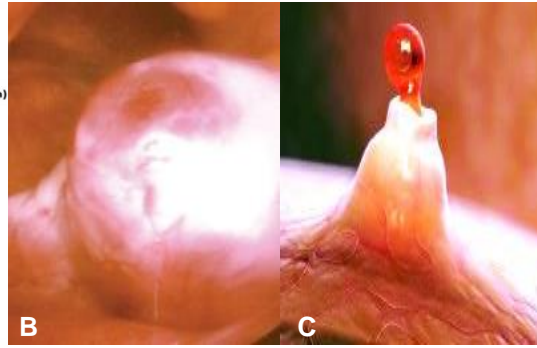
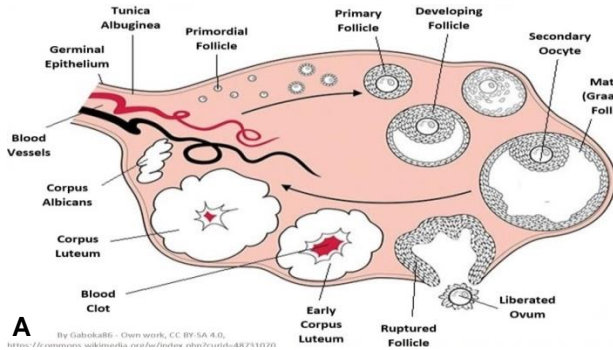
الشكل (20-2): تزامن تطور الجريب Folliculogenesis مع تكوّن الببيضة Oogenesis في مبيض الأنثى خلال الحياة التكاثرية.

يستمر تأثير هرمون LH و FSH, فتقوم البويضات الأولية ضمن الجريب بمتابعة وإنجاز الانقسام الأول Meiosis I, فتعطي اثنتين من الخلايا البنات: البويضات الثانوية والجسم القطبي الأول (الشكل 20-2):

- **البويضات الثانوية Secondary Oocyte**: فردانية الصيغة الصبغية (1n), كبيرة الحجم نتيجة تلقيها أغلب السيتوبلازما, ستعطي البويضات الناضجة عند إنجازها الانقسام الثاني, المشروط بحصول عملية الإلقاح.
- **الجسم القطبي الأول First Polar Body**: فرداني الصيغة الصبغية (1n), صغير الحجم نتيجة تلقيه كمية قليلة جداً من السيتوبلازما, الأمر الذي يجعله عرضة للتكس والضمور لاحقاً.

### 3-4- الإباضة Ovulation

- تتحرر البويضات الثانوية من جريب غراف والمبيض بشكل متزامن بفضل سلسلة من الأحداث كما يلي (الشكل 21-2):
- يلتحم جريب غراف مع جدار المبيض, بينما يستمر بالامتلاء بالسائل حتى يغدو شبيهاً بالحوصل.
- قبيل الإباضة بـ 3 ساعات تقوم الخلية البويضات الأولية بإخلاء الانقسام الأول تحت تأثير LH ثم تدخل الانقسام الثاني لتعطي خلية بويضات ثانوية تتوقف في مرحلة اللويحة الاستوائية - Metaphase II
- يزداد مستوى البروستاغلاندين, مسبباً تقلصات عضلية موضعية في جدار المبيض, تسهم في دفع البويضات الثانوية باتجاه الجدار المشترك للجريب والمبيض.
- يبدأ سطح المبيض بالتبرعم الموضعي, فتظهر بقعة غير موعاة (الشكل 21/A-2).
- يساهم ارتفاع تركيز هرمون LH في زيادة فعالية بعض الأنزيمات الحالة مثل الهياالورونيداز 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 محرراً البويضات الثانوية (الشكل 21/B-C-2).
- تبقى جدران الجريب المتمزق ضمن المبيض لتشكل الجسم الأصفر.



الشكل (21-2): (A): تطور الجريب (B): التبرعم الموضعي لسطح المبيض, (C): انفجار جدار الجريب والمبيض وتحرر البويضات الثانوية.



## الجسم الأصفر Corpus Luteum

بعد الإباضة يتم تغذية خلايا الغشاء المحب المتبقية في جدار الجريب الممزق مع خلايا الغشاء الخارجي للجريب, من قبل الأوعية الدموية المحيطة. تصنع هذه الخلايا, تحت تأثير هرمون LH, صبغاً أصفر اللون, فتتحول إلى خلايا صفراء وتشكل الجسم الأصفر, لتبدأ بإفراز هرمون البروجسترون. يسبب هرمون البروجسترون والأستروجين دخول المخاطية الرحمية مرحلة الإفراز في سياق التحضير لتعشيش الكيسة الأريمية Blastocyst.

### عند عدم حدوث الإلقاح:

- 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 الليفى التندبي, ويدعى عندها الجسم الأبيض Corpus Albicans. يتزامن ذلك مع انخفاض مستوى هرمون البروجسترون مؤدياً إلى:

○ تسريع إدماء طور الطمث 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 2-3).

الجدول (2-3): 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

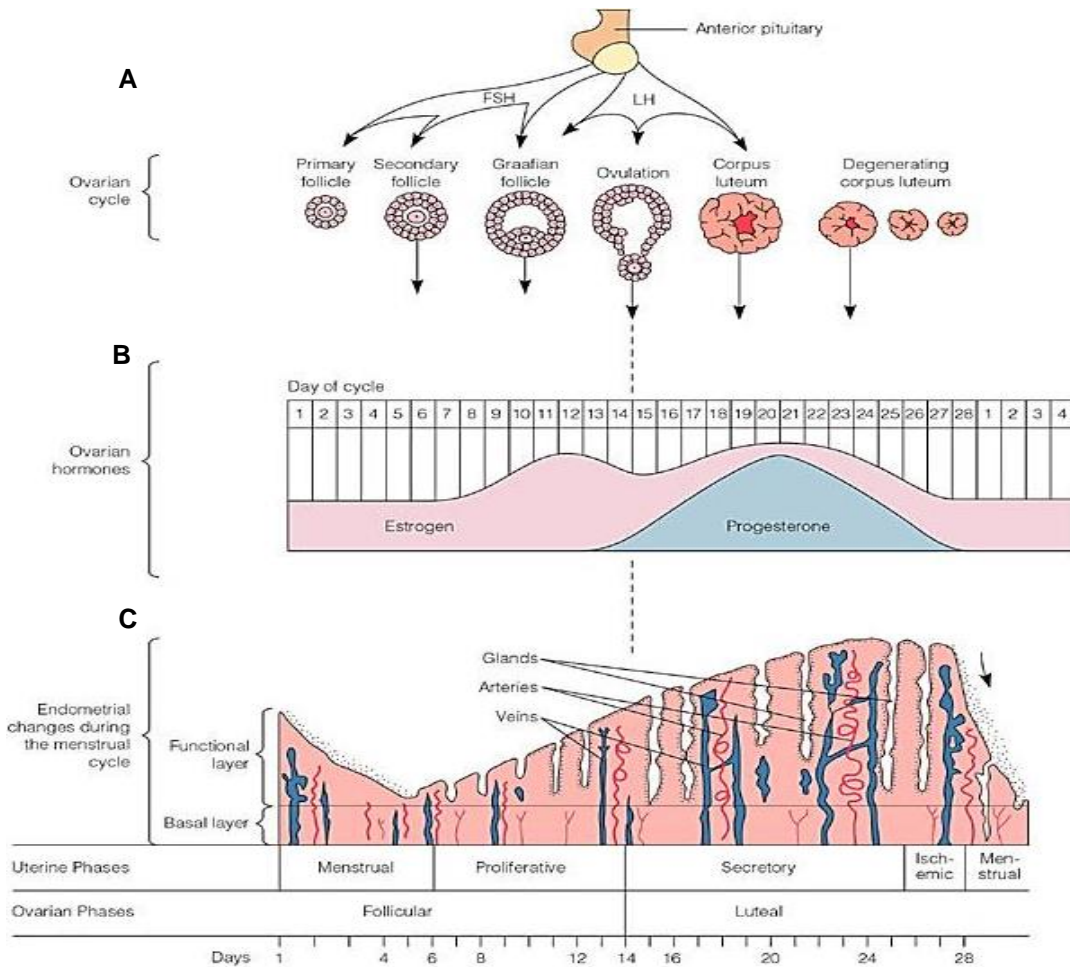
## الدورة الميضية Ovarian Cycle

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

- الطور الجريبي Follicular Phase: يسبب هرمون FSH بدء تطور الجريب الأولي خلال الفترة من 1-13 يوماً
- الإباضة Ovulation: يسبب هرمون LH تحرر البويضة الثانوية 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 والبروجيسترون في سياق تحضير بطانة الرحم للتعشيش.

○ هرمون Inhibin لتثبيط نضج المزيد من الجريبات الأولية في المبيض.



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

## الدورة الرحمية Uterine Cycle

يتألف جدار الرحم تشريحياً من 3 طبقات, من الداخل نحو الخارج:

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

ابتداء من مرحلة البلوغ 11-13 سنة وحتى سن اليأس 45-50 سنة, تخضع المخاطية المبطنة للرحم إلى تغيرات دورية تمتد كل دورة فيها 28 يوماً تقريباً, مضبوطة هرمونياً من قبل المبيض. تمر المخاطية الرحمية خلال هذه الدورة بثلاثة أطوار (الشكل C/23-2):

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

- تمزق وانفصال وطرْد الطبقة الوظيفية - الغشاء الساقط.
- انسداد 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 6-13 يوماً:

- تبدأ الطبقة القاعدية بالانقسام في سبيل ترميم الطبقة الوظيفية المنسلخة, فتبدأ بطانة الرحم بالتشنج ويتطور 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 24-48 ساعة بعد الإباضة

- يحدث استجابة لهرمون البروجسترون المفرز من قبل الجسم الأصفر.
- تشنح بطانة الرحم تحت تأثير هرمون الاستروجين والبروجسترون تحضيراً للتغشيش خلال 15-28 يوماً.
- تغدو الغدد والشرايين الرحمية كثيفة وملتفة, وجدار الرحم مُوعى بغزارة.



### عند حدوث الإلقاح:

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

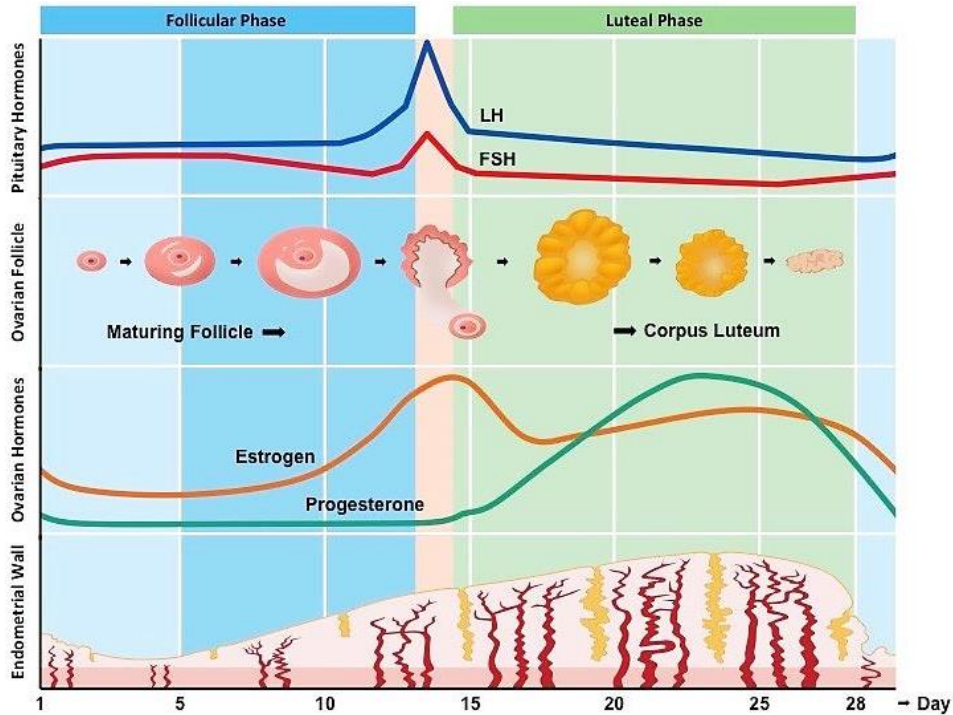
### عند عدم حدوث الإلقاح:

يبدأ الغشاء الساقط, الذي يتضمن الطبقات المتكثفة والإسفنجية للمخاطية المبطن 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 البويضة
- ضبط إنتاج الهرمونات الجنسية الأنثوية



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



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

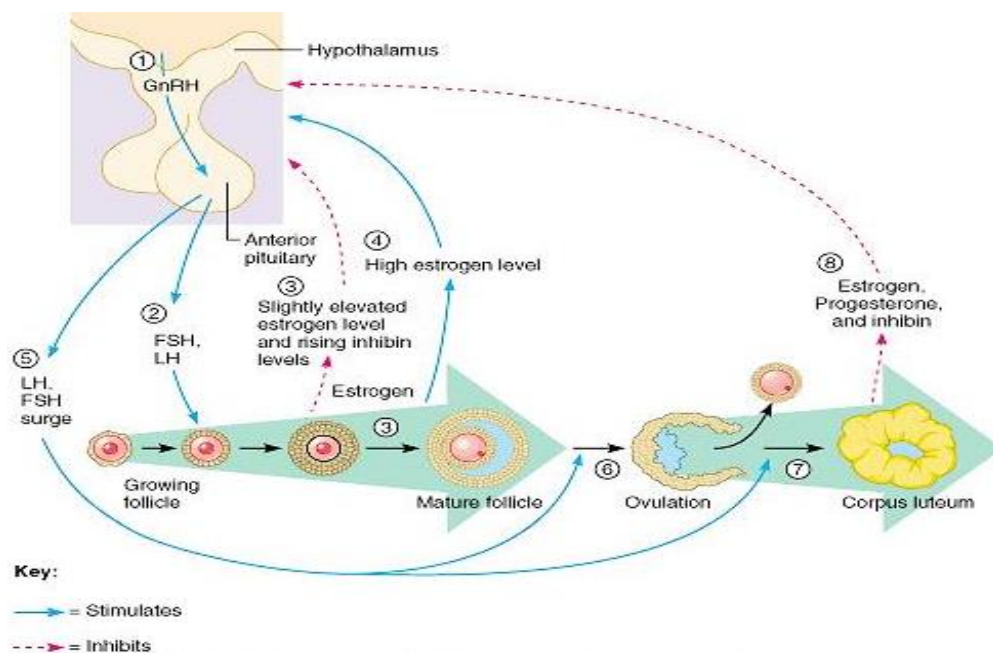
- الببيضة فتكمل الانتصاف الأول، وتبدأ بالانتصاف الثاني.
  - تمزق الجريب الناضج وحصول الإباضة.
  - إفراز هرمون البروجسترون من قبل الخلايا الجريبية - الجسم الأصفر.
- المبيضان Ovaries:** يقومان بإفراز عدة هرمونات من أهمها (الشكل 2-24)، (الشكل 2-25):
- الإستروجينات Estrogens:** مجموعة من الهرمونات أشهرها Estradiol وتقوم بالتحريض على:

- توسيع المهبل والرحم وأنبوب فالوب.
  - تكاثر بشرة الرحم فتتشن 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 الأثداء 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 بالتستوستيرون 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 (2-25): التأثيرات الهرمونية التبادلية بين المبيض ومقدمة الغدة النخامية بهدف تنظيم الدورة المبيضية

## 5- خصائص التكاثر الجنسي

### 5-1- السمات العامة

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

- تشكيل الأعراس الذكرية والأنثوية فردانية الصبغية  $1n$ , بالاعتماد على الانقسام المنصف.
- عملية الإلقاح، التي تؤمن إعادة الصبغية من فردانية إلى ضعفانية  $2n$ .

**النتيجة:** المحافظة على الثبات الكمي للمخزون الوراثي للجنين قيد التطور، والاندماج النوعي الفريد لنصف المخزون الوراثي للأب مع نصف المخزون الوراثي للأم. يؤمن هذا النمط من التكاثر إمكانية للاحدودة 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.

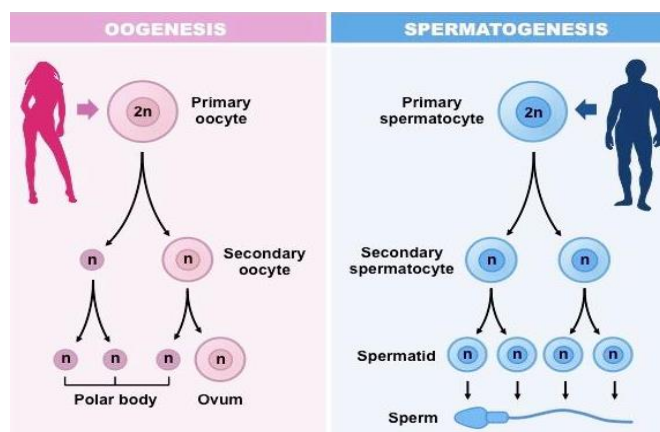
في هذا السياق، لو تصورنا جديلاً، أن لوجود للانقسام المنصف، وأن الخلايا التناسلية الذكرية والأنثوية، تحافظ على صيغتها الصبغية الضعفانية  $2n$  كما هو حال الخلايا الجسمية، هذا يعني:

- عدم وجود اندماج بل تجميع للمخزون الوراثي للأبوين عند الإلقاح !
- تضاعف الصبغية من جيل إلى جيل:  $2n - 4n - 8n - 16n \dots$  الخ !

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

**عند الأنثى:** يعطي الانقسام المنصف، انطلاقاً من ببيضة أولية واحدة، 4 خلايا بنات تحوي كل منها 22 صبغياً جسياً + الصبغي الجنسي X. تتلقى 3 خلايا نسبة منخفضة من السيستوبلازما فتضمحل لاحقاً، بينما تتطور خلية واحدة فقط لتصبح خلية ببيضية ناضجة Oocyte (الشكل 2-26).

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



الشكل (2-26): أهم أوجه التشابه والاختلاف في عملية إنتاج الأعراس الذكورية والأنثوية عند الإنسان

يبين الجدول (2-4) أهم أوجه التشابه والاختلاف في عملية إنتاج الأعراس الذكورية والأنثوية عند الإنسان.

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

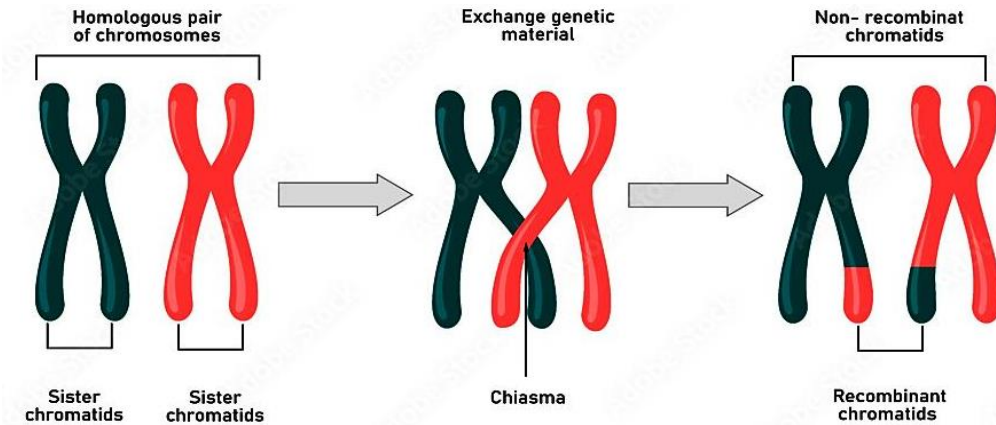
البويضات	النطاف	
تنشأ ضمن الأعضاء التناسلية		التشابه
يتم ضبط إنتاجها بواسطة التنظيم الهرموني		
خلايا فردانية الصيغة الصبغية 1n		
يؤمن كل انقسام منصف: ببيضة واحدة	يؤمن كل انقسام منصف: 4 نطاف	الاختلاف
تنضج ببيضة واحدة فقط في الشهر	يحدث إنتاج النطاف الناضجة بشكل مستمر	
تتحرر البويضة الناضجة بوقت محدد في 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 تشكل الأعراس الذكرية والأنثوية. سنركز على التبادل الصبغي بصفته حدثاً طبيعياً جوهرياً، وعدم الانفصال الصبغي بصفته شذوذاً طارئاً غير طبيعي، ذا تأثير خطير في العضوية.

### 5-2-1- التبادل الصبغي 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 الصبغي.
- يتم في مرحلة Prophase I تبادل قطعة بين شقي صبغي Chromatid غير أخين، انطلاقاً من منطقة الاتصال الصبغي Chiasmata، تضم نفس المورثات، فتكون النتيجة: رباعية صبغية جديدة. هذا الحدث غاية في الأهمية والتفرد، تتعرض له الرباعيات الصبغية كافة، بنسب ومواقع تبادل مختلفة (الشكل 2-27).
- يتم إكمال مراحل الانقسام المنصف الأول، من خلال توزيع الصبغيات المتضاعفة، بعد تحقيق التبادل، على الخليتين البنتين، فتكونان وحيدتا الصيغة الصبغية، لكن بعدد صبغيات مضاعف.
- يؤمن الانقسام المنصف الثاني انفصلاً وتوزعاً عشوائياً لِشَقَيَّ كل صبغي متضاعف على الخلايا البنات الأربع، فتكون كل خلية وحيدة وفريدة الصيغة الصبغية.



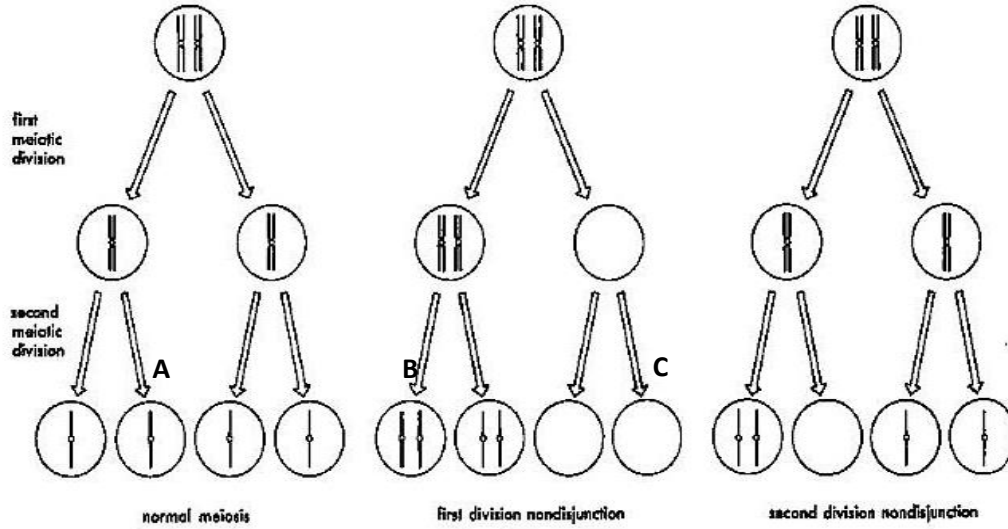
الشكل (2-27): آلية حصول ظاهرة التبادل أو العبور الصبغي النوعية الفريدة.

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

شذوذ صبغي طارئ، يتصف بسمات عدة من أهمها، إمكانية أن:

- يحدث أثناء تشكل النطفة أو البويضة.
- 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 2-28/B).
- ينجم عن فشل انفصال شقي الصبغي المتضاعف Sister Chromatids خلال الانتصاف الثاني (الشكل 2-28/C).

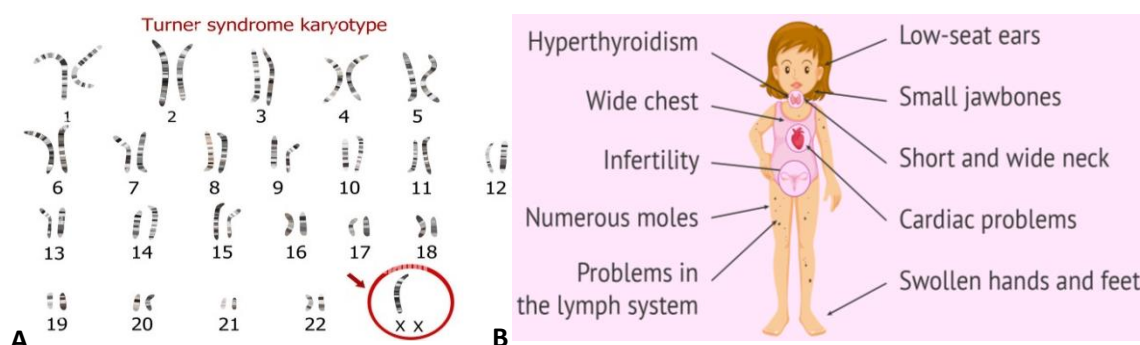
**النتيجة:** إذا تسنى للنطفة أو البويضة المصابة أن تشارك بعملية الإلقاح، سيكون للبويضة الملقحة عدد صبغيات غير طبيعي زيادةً أو نقصاناً. يؤدي عدد الصبغيات غير الطبيعي، أي الكمية غير الطبيعية من المادة الوراثية، إلى اضطراب خطير في تطور وتوازن وفيزيولوجيا العضوية، كما يحصل في عدد من المتلازمات، التي سنورد أهمها.



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

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

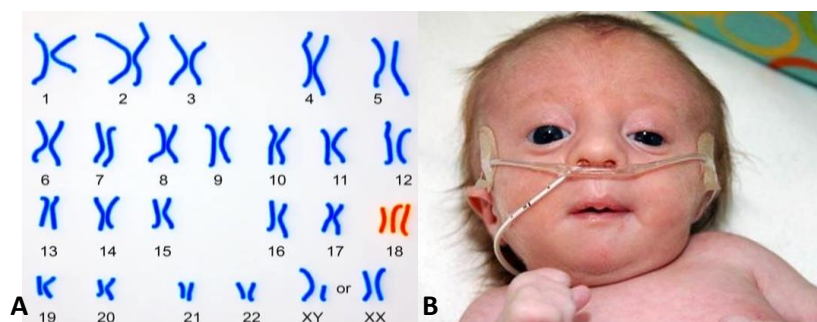
يُحصل بنسبة 1/5000، يصادف عند الإناث فقط، تتضمن نوى الخلايا الجسمية 45 صبغياً، إذ يظهر صبغي جنسي منفرد X بدلاً من الزوج الصبغي الجنسي XX، ويُعزى إلى حدوث عدم انفصال صبغي أثناء تطور النطفة أو البيضة. يتسبب هذا الخلل بالعديد من الاضطرابات التطورية والفيزيولوجية، من أهمها: قبة الحنك الضيقة والمرتفعة، صغر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



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

## متلازمة تثلاث الصبغي 18 (Edward's Syndrome) Trisomy 18 Syndrome

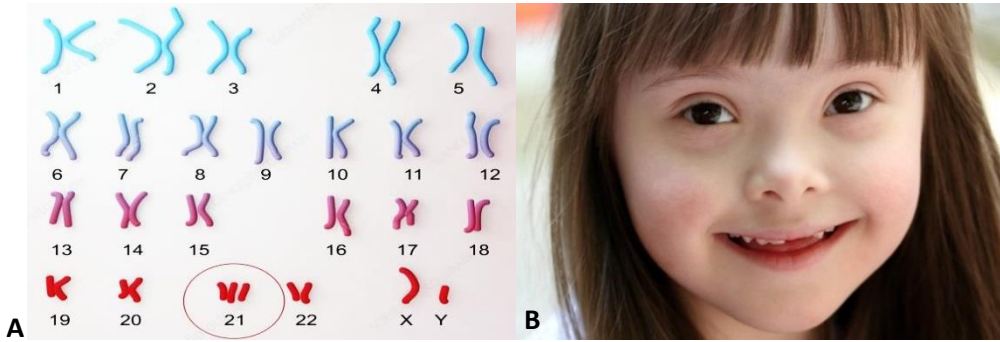
يصادف بنسبة 1/6000، ويعد ثاني أكثر حالة تثلاث صبغي من حيث المصادفة. تتضمن نوى الخلايا الجسمية ثلاث صبغيات بدلاً من الزوج الصبغي 18. تصل نسبة الإناث حتى 80% من مجموع المصابين. يموت 95% من المصابين قبل الولادة، بسبب الاضطرابات التطورية والفيزيولوجية المتعددة التي تصيب القلب، الكلى، وغير ذلك. يتصف المصابون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



الشكل (2-30): (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 ثلاث 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 متدل 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).

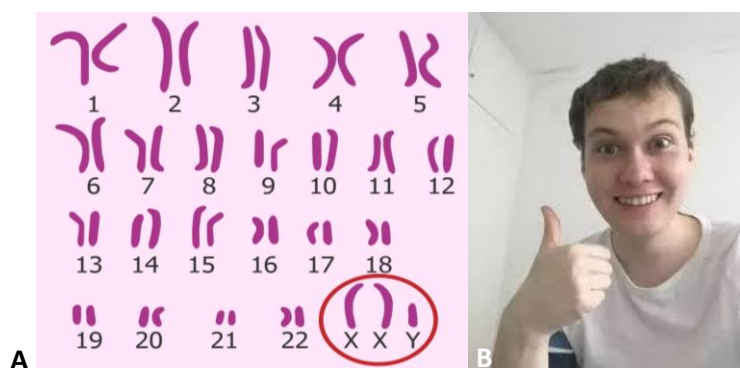


الشكل (2-31): (A): الخارطة الصبغية Karyotype لمصاب بمتلازمة داون (ذكر), (B): الملامح العامة المرافقة للإصابة بهذه المتلازمة

## 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 ثلاث صبغيات XXY بدلاً من الزوج الصبغي الجنسي XY. يعزى هذا الاضطراب إلى عدم الانفصال الصبغي أثناء تشكل 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).

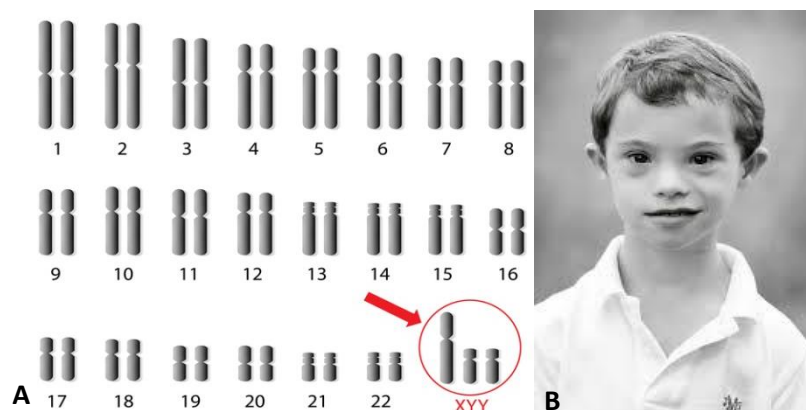




الشكل (2-32): (A): الخارطة الصبغية Karyotype للمصاب بمتلازمة كليفلتر, (B): الملامح العامة المرافقة للإصابة بهذه المتلازمة.

### متلازمة تثالث الصبغي 23 Trisomy 23 XY (Jacob's syndrome)

يصادف عند المواليد الذكور بنسبة 1/1000. تتضمن نوى الخلايا الجسمية ثلاث صبغيات  $XXY$  بدلاً من الزوج الصبغي 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 الخصيب (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 تتنبأ 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:

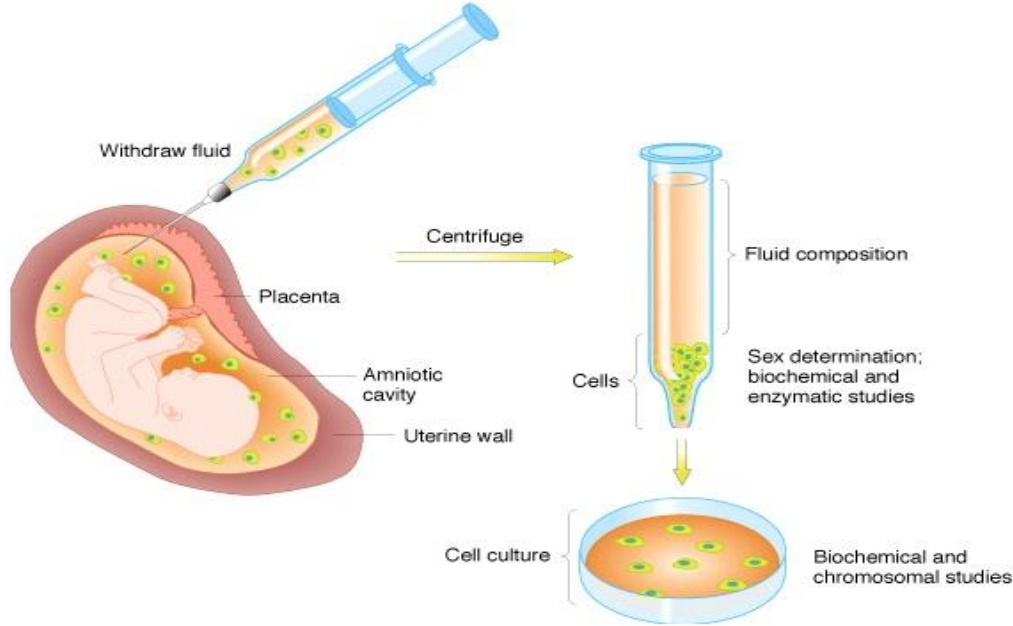
يعطي صورة عامة عن حالة الجنين. يمكن أن يفيد, على سبيل المثال, في مراقبة كمية السائل خلف عنق الجنين, إذ تشير زيادة كميته, إلى احتمال وجود اضطراب وراثي لدى الجنين Genetic Disorder.

#### اختبارات تشخيصية Diagnostic Tests

تجرى عندما تكون نتيجة الاختبارات الاستقصائية إيجابية 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) Chorionic Villus Sampling: تختبر عينة خلوية من الامتدادات الإصبعية للمشيمة.
- Amniocentesis: يختبر عينة من السائل الأمنيوسي (الشكل 34-2)
- (PUBS) Percutaneous umbilical blood sampling: يختبر عينة من دم الحبل السري.

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



الشكل (2-34): سحب عينة من السائل الأمنيوسي Amniocentesis لتحليل النمط النووي للجنين لكشف وجود اضطرابات صبغية

## 6- الخاتمة

تحافظ الأعراس الذكورية والأنثوية على المخزون الوراثي كمأ، وتؤسس للتنوع المورثي نوعاً للأجيال المتلاحقة, عبر ظاهرة العبور الصبغي, التي يتفرد بها الانقسام المنصف المحتكر من قبل هذه الأمشاج. لا يمكن نفي احتمال حدوث خلل أو اضطراب صبغي خلال إنتاج النطاف أو البويضات, الأمر الذي يؤدي إلى نشوء إحدى المتلازمات لدى الجنين, خصوصاً مع زيادة عمر الأم.



## الفصل الثالث

### التكوّن الجنيني المبكر العام General Early Embryogenesis

#### 1- مقدمة

#### 2- الأسبوع الأول للحياة الجنينية

- الإلقاح
- التقسم - التشطر
- تشكل التوتية
- تشكل الكيسة الأرمية

#### 3- الأسبوع الثاني للحياة الجنينية

- التعشيش
- نشوء القرص الجنيني ثنائي الطبقة

#### 4- الأسبوع الثالث للحياة الجنينية

- المعيدة: نشوء الأدمات الجنينية الثلاث
- نشوء الثلم البدئي, والحبل الظهري, والأنبوب العصبي

#### 5- الحمل المتعدد

#### 6- ملحقات الجنين: الأجهزة الداعمة للحياة الجنينية

#### 7- الخاتمة

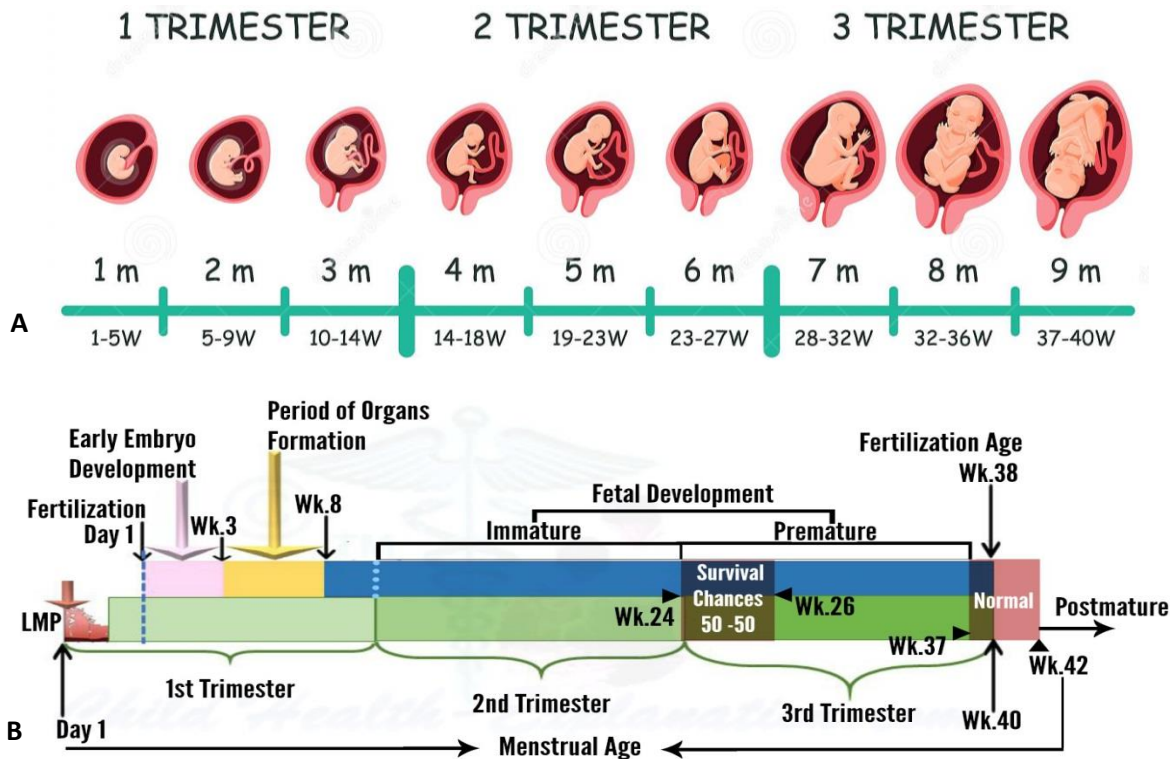
## 1- مقدمة

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 أثلث (الشكل 1-3):

**الثلاث الأول 1<sup>st</sup> Trimester:** يمتد من الإلقاح إلى منتصف الأسبوع 14 للحمل، تتضمن فترات مختلفة: فترة البويضة الملقحة Zygote، وفترة بدء تكون أعضاء الجنين Organogenesis، وفترة بدء مرحلة الجنين المتقدم Fetus.

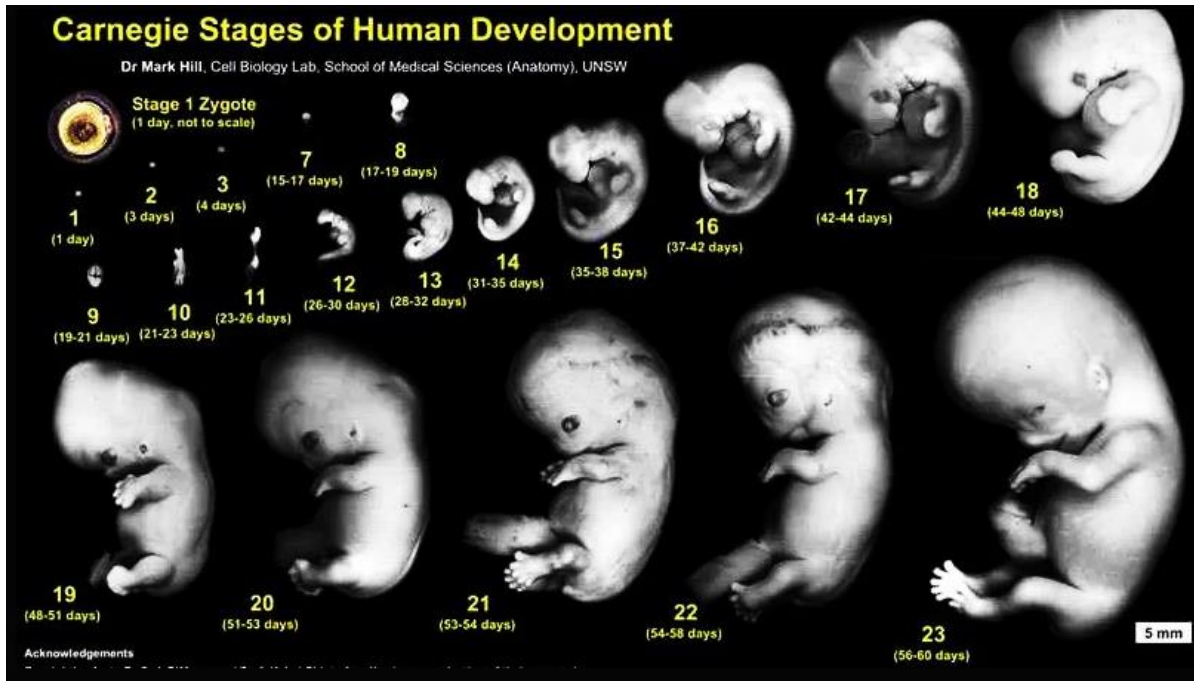
**الثلاث الثاني 2<sup>nd</sup> Trimester:** يمتد من منتصف الأسبوع 14 إلى نهاية الأسبوع 27 للحمل. تتضمن نمو مختلف الأعضاء قيد التطور، وظهور الملامح الشكلية الأولية للجنين.

**الثلاث الثالث 3<sup>rd</sup> 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): طرائق تقسيم مراحل التنامي 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 الإلقاح 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. سيعنى هذا الفصل بمتابعة التطورات الرئيسة خلال الأسبوع الأول ثم الثاني ثم الثالث من التشكل الجنيني. لا بد 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 الثلث الأول للحمل.
- بناءً عليه وُجد تصنيف Carnegie لمراحل التنامي الجنيني خلال الأسابيع الثمانية الأولى للحياة الجنينية. يشمل هذا التصنيف 23 مرحلة, لا تعتمد على العمر الزمني أو الحجم كميّار لتطور الجنين, وإنما تستند إلى بعض السمات المرتبطة بمدى تطور أعضاء الجنين (الشكل 3-2).



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



## 2- الأسبوع الأول للحياة الجنينية

تشمل المراحل التالية: الإلقاح، والتقسيم-التشطر، وتشكل التوتية، ومن ثم الكيسة الأرمية، سنستعرضها بالتفصيل.

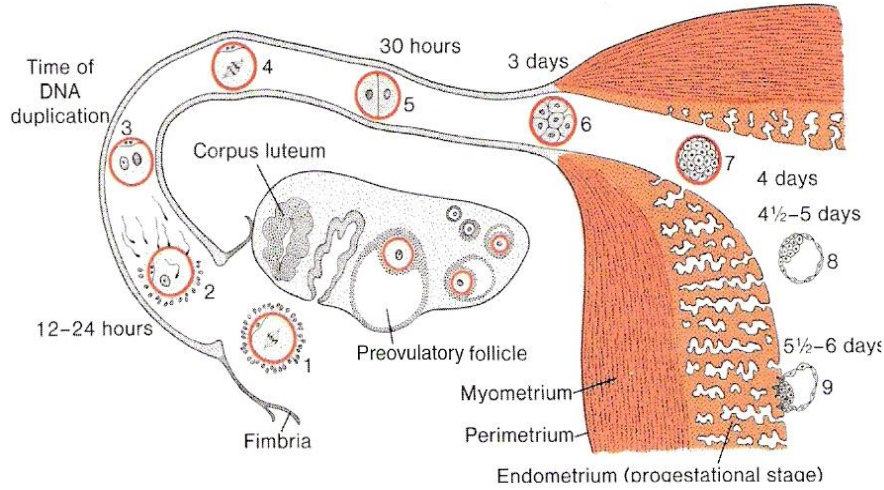
### 1-2 الإلقاح Fertilization

العملية التي يتم بواسطتها التحام الأعراس الذكرية والأنثوية لتشكيل البيضة الملقحة Zygote، وبالتالي انطلاق حياة جديدة. تتم في منطقة الإلقاح الواقعة في الثلث الأعلى من نفير فالوب، وهي منطقة أنبوبية 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:

- تموت عدة ملايين من النطاف مباشرة بسبب درجة الحموضة العالية للمهبل البالغة pH: 3.8.
  - تعيق مخاطية عنق الرحم الكثيفة دخول عدة ملايين أخرى من النطاف إلى الرحم.
  - تقع بضعة آلاف من النطاف التي نجحت في دخول الرحم فريسة بلعمة كريات الدم البيضاء الرحمية.
- يلي ذلك انخفاض تدريجي لأعداد النطاف أثناء رحلتها ضمن القناة التناسلية الأنثوية، حتى لا يكاد يصل إلى موقع الإلقاح سوى عدة مئات بمعدل يقل عن 1% من النطاف المحررة ضمن المهبل. تستغرق رحلة النطاف الناجية -30 120 دقيقة، وعندما لا يتزامن وصول النطاف إلى موقع الإلقاح مع عملية الإباضة، يمكن للنطاف أن تبقى حية في القناة التناسلية الأنثوية مدة 48-96 ساعة، ما يعني إمكانية حدوث الإلقاح ولو حدثت الإباضة بعد الجماع بـ 3-4 أيام.

في هذا السياق، يمكن للبيضة أن تعيش 24 ساعة فقط بعد الإباضة، وبالتالي، إن حدث الجماع بعد الإباضة فلا بد 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 المحيطة بالبيضة، التي تدفع النطاف إلى السباحة باتجاه فوهة نفير فالوب، حيث دخلت البيضة من المبيض الموافق، ليحدث الإلقاح (الشكل 3-3).



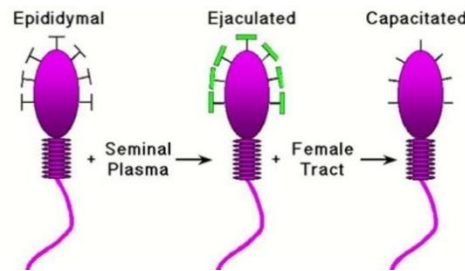
الشكل (3-3): موقع الإلقاح ضمن نفيير فالوب والمراحل المبكرة للتشكل الجنيني بالتزامن مع تغيرات بطانة الرحم تحضيراً للتعيش.

لا تكون النطاف قادرة على إلقاح البويضة عند دخولها المهبل، بل تقوم سواثل القناة التناسلية الأنثوية بإكسابها هذه القدرة عبر تحقيق حدثين أساسيين وهما: التمكين وتفاعل الجسيم الطرفي، وسيتم شرحهما لاحقاً.

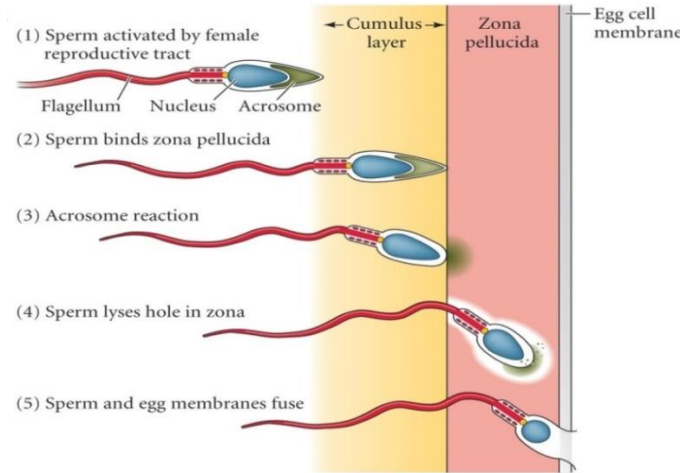
أطوار الإلقاح: يمكن تقسيم عملية الإلقاح إلى 3 أطوار متتالية، كما يلي (الشكل 3-4):

### 1- اختراق طبقة الإكليل المشع Penetration of the Corona Radiata

يمكن أن يصل إلى موقع الإلقاح 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 للبويضة الغنية بالجليكوبروتينات. التمكين Capacitation هو تفاعل يتم بين النطاف وسواثل مخاطية القناة التناسلية الأنثوية، يؤدي إلى تحسين حركية النطاف وترقق ثم إزالة الغمد البروتيني السكري عن الغشاء السيتوبلازمي المغطي لمنطقة الجسيم الطرفي للنطفة، ليغدو سهل التمزق ساعحاً ببدء تحرير الأنزيمات الحالة المختزنة ضمن الجسيم الطرفي (الشكل 3-4). يقوم أنزيم الهيالورونيداز بحل مادة الارتباط بين خلايا الإكليل المشع التي تتباعد ساحة للنطفة باختراق طبقة الإكليل المشع، لتصل إلى الغشاء الشفاف (الشكل 3-5).



الشكل (3-4): مرحلة تمكين النطاف التي تتم ضمن القناة التناسلية الأنثوية.



الشكل (3-5): مراحل اختراق النطف لطبقة الإكليل المشع والغشاء الشفاف للبيضة في سياق عملية الإلقاح.

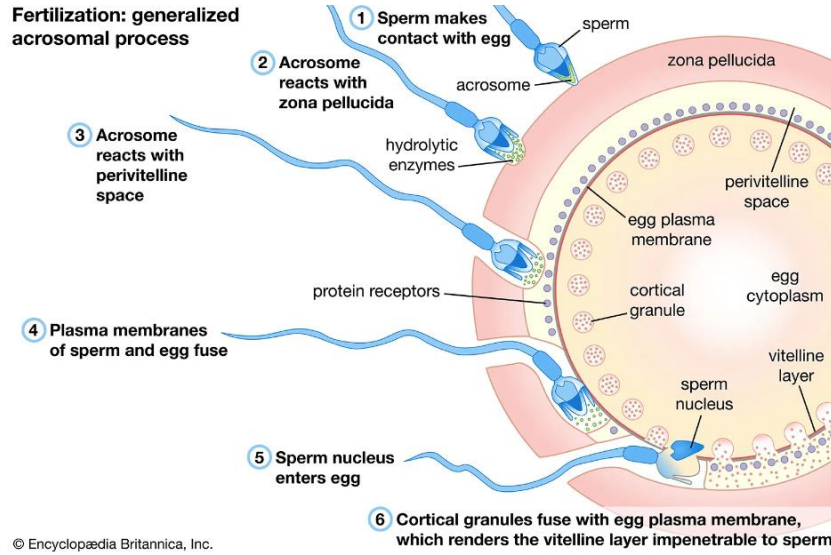
## 2- اختراق الغشاء الشفاف Penetration of Zona Pellucida

يؤدي اجتياز النطف للإكليل المشع للبيضة إلى تماسها مع الغشاء الشفاف Zona Pellucida, عندئذ ترتبط هذه النطف إلى مستقبلات هذه الطبقة, مما يؤدي إلى استكمال تحرير أنزيمات الجسم الطرفي مثل Trypsin و Acrosin, وهذا مايدعى تفاعل الجسم الطرفي Acrosome Reaction. تقوم هذه الأنزيمات الحالة بفتح طريق ضمن الغشاء الشفاف يسمح بتقدم النطف نحو الغشاء السيتوبلازمي للبيضة (الشكل 3-5).

## 3- التحام الغشاء السيتوبلازمي للنطفة مع الغشاء السيتوبلازمي للبيضة

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

لا بد من الإشارة إلى تآزر النطف في عملية الاختراق الصعبة للغلاف الخارجي ومن ثم الداخلي للبيضة, لتتمكن نطفة واحدة فقط من الوصول إلى الغشاء السيتوبلازمي للبيضة, وبالتالي يمكن ألا تكون أولى النطف الواصلة إلى البيضة هي النطفة الرابحة. انطلاقاً من هذا الفهم لعملية الإلقاح, ندرك ضرورة تحرير مئات ملايين النطف ليتمكن عدد محدود من النطف من اختراق الإكليل المشع, ليجتاز بعدها عدد أقل من النطف الغشاء الشفاف, ولتتمكن في النهاية نطفة واحدة فقط من دخول البيضة (الشكل 3-6).



© Encyclopædia Britannica, Inc.

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

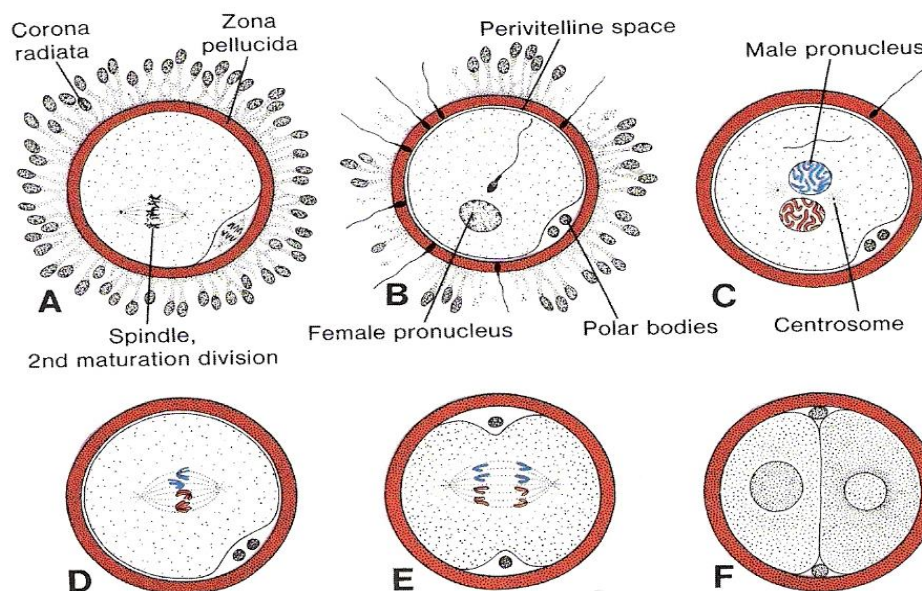
حالما تدخل محتويات النطفة ضمن البيضة، تقوم البيضة بتنفيذ آليتين بهدف منع دخول نطاف إضافية لتجنب حالة تعدد النطاف Polyspermy. هذا الأمر بالغ الأهمية، إذ لو تسنى لنطفة ثانية فقط دخول البيضة، ستكون البيضة الملقحة الناتجة ثلاثية الصيغة الصبغية Triploid، وهذا اضطراب خطير، فهي لن تكون قابلة للحياة.

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

**الآلية الثانية:** بالتزامن مع حصول الإغلاق السريع، يجري تيار من شوارد الكالسيوم ليحرض الإغلاق البطيء Slow Block، أو ما يدعى التفاعل القشري Cortical Reaction، حيث تلتحم الحبيبات القشرية مع الغشاء السيتوبلازمي للبيضة أثناء تمزقها، فتتحرر محتوياتها من البروتينات المثبطة وعديدات السكاكر المخاطية لتتوضع ضمن الحيز بين الغشاء السيتوبلازمي والغشاء الشفيف للبيضة (الشكل 3-6).

تقوم البروتينات المثبطة بطرد أية نطاف مرتبطة، وتخرّب مستقبلات النطاف على سطح البيضة، فتمنع أي ارتباط مستقبلية للنطاف، ثم تقوم عديدات السكاكر المخاطية بتغطية البيضة الملقحة حديثة العهد بغلاف غير قابل للاختراق، الذي يشكل مع الغشاء الشفيف المتصلب، ما يدعى غشاء الإلقاح Fertilization Membrane.

تتحصل سلسلة من الأحداث المهمة نتيجة دخول النطفة ضمن الببيضة، تتمحور حول: إنهاء الانتصاف الثاني، ثم حصول الاندماج النووي، يليه حصول الانقسام الخيطي الأول للببيضة الملقحة Zygote (الشكل 3-7).



الشكل (3-7): سلسلة الأحداث التالية لدخول الحيوان المنوي إلى الببيضة

## 1- إنهاء الانتصاف الثاني Meiosis II

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

- الجسم القطبي الثاني: يتلقى كمية قليلة جداً من السيتوبلازما، وسيتعرض للضمور ويترد لاحقاً.
- الببيضة الانتهازية Ovum: ستحتفظ بأغلب السيتوبلازما، وتكون فردانية الصيغة الصبغية  $1n$ ، متضمنة 22 صبغياً جسماً + الصبغي الجنسي X (الشكل 3-7/A).

## 2- الاندماج النووي

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

- بينما تتقارب بداءات النوى الذكرية والأنثوية من بعضها, تزول أغشيتها النووية, فتختلط المادة الوراثية, وتكتمل بذلك عملية الإلقاح, عبر وجود البيضة الملقحة Zygote وحيدة الخلية - ضعفانية الصيغة الصبغية, مزودة بكل ما يلزم لتطورها من الناحية الوراثية والجزيئية, إلى كائن بشري جديد.

### 3- الانقسام الخيطي الأول

- تنتظم صبغيات النوى البدئية الذكرية والأنثوية المتضاعفة في وسط مغزل الانقسام تحضيراً لإنجاز الانقسام الخيطي 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 الخيطي الأول للبيضة الملقحة.
- تظهر ثلثة على سطح الخلية في وسطها, تتعمق تدريجياً, ليحصل انقسام الخلية إلى 2 من الخلايا البنات.

**نتائج الإلقاح:** تؤدي عملية الإلقاح إلى عدة نتائج هامة:

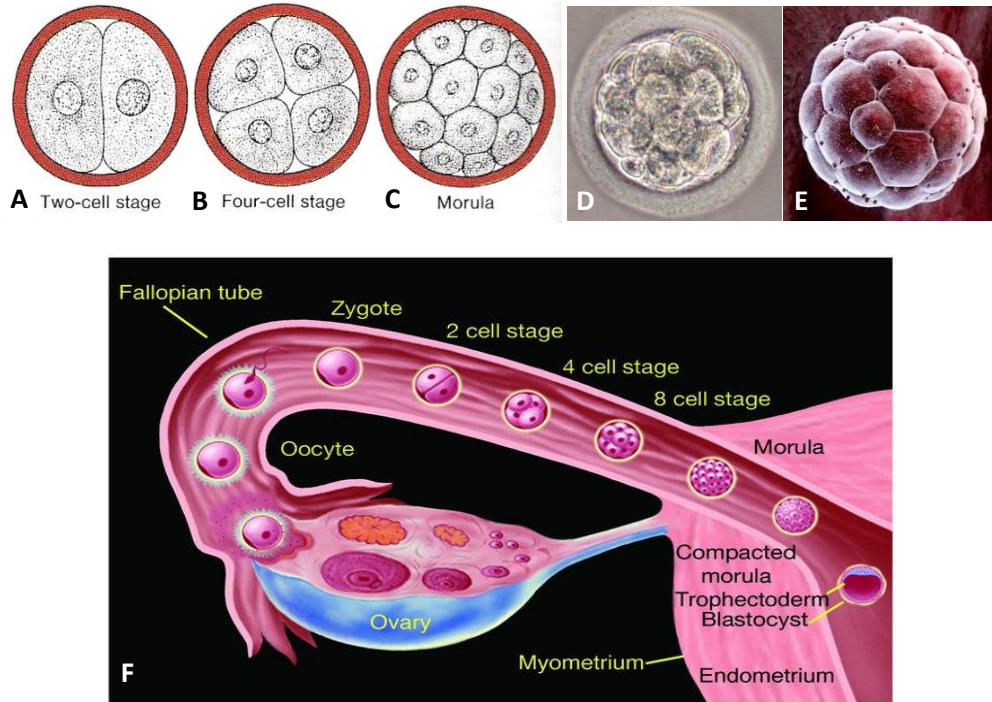
- ترميم/إعادة الصيغة الصبغية الضعفانية: نصف من الأب والنصف الآخر من الأم, بتوافقات صبغية فريدة.
- تحديد جنس الجنين: تبعاً للصبغي الجنسي للنطفة الملقحة
  - تعطي النطفة الملقحة الحاملة للصبغي الجنسي X جنيناً أنثى XX.
  - تعطي النطفة الملقحة الحاملة للصبغي الجنسي Y جنيناً ذكراً XY.
- بدء عملية الانقسام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

### 2-2- التقسم / التشطر Cleavage

- تستمر الخليتان البنتان نتاج الانقسام الخيطي الأول 30 ساعة بعد الإلقاح (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 الخيطي الثاني (الشكل 3-8/B).
- بعد مرور 72 ساعة, تظهر كرة كثيفة من الخلايا الأرومية الأولية - القسيمات الأرومية Blastomeres,
- نتاج الانقسام الخيطي الثالث والرابع, تدعى التوتية Morula, مؤلفة من 16 خلية (الشكل 3-8/C-D).
- تتوالى الانقسامات الخلوية أثناء حركة التوتية, لتصل إلى جوف الرحم في نهاية اليوم الرابع, مؤلفة من كرة خلوية كثيفة يمكن أن يصل عدد خلاياها حتى 100 خلية (الشكل 3-8/E-F).
- بعد ذلك, تبدأ الخلايا الداخلية بإفراز السوائل, فيظهر جوف الأربعة Blastocoel, الذي يبدأ بالامتلاء بهذه السوائل تدريجياً لتبدأ عندها مرحلة الكيسة الأريمية Blastocyst ويبدأ زوال الغشاء الشفاف (الشكل 3-8/F)



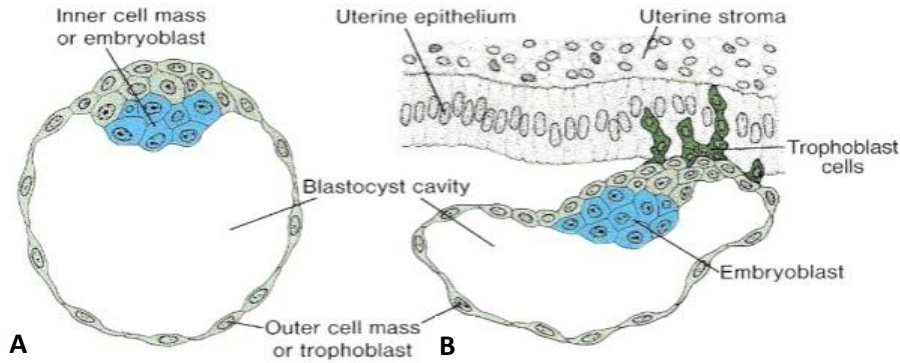
الشكل (3-8): تتابع مرحلة التشطر, ومن ثم مرحلة التوتية, تليها مرحلة الكيسة الأريمية.

### 3-2- مرحلة الكيسة الأريمية Blastocyst

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



- تجمع الخلايا الداخلية للتوتية في قطب واحد, يدعى القطب المضغي 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 للتوتية لتشكل طبقة محيطية سطحية أو الكتلة الخلوية الخارجية, التي ستعطي خلايا الأرومة الاغذائية Trophoblast, ستتحد 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 الشفاف بشكل تام في نهاية الأسبوع الأول, نتيجة فعل الأنزيمات المفرزة من قبل خلايا الأرومة المغذية بآلية تحاكي " تفقيس الجنين Embryo Hatching ", الأمر الذي يسمح ببدء عملية التعشيش (الشكل 3-9/B).

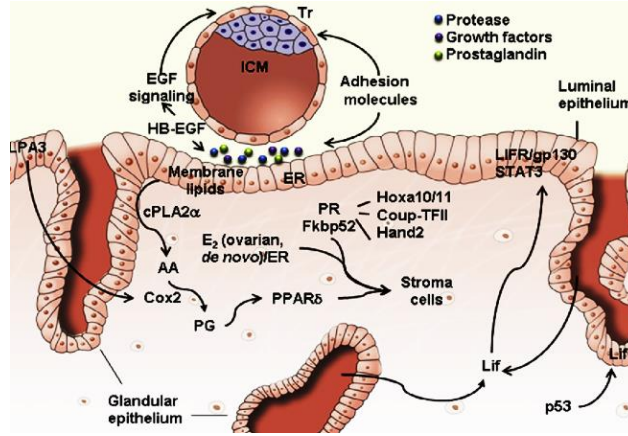


الشكل (3-9): مرحلة الكيسة الأرمية, وبدء عملية التعشيش خلال التامي الجنيني للإنسان.

### 3- الأسبوع الثاني للحياة الجنينية: يشمل عملية التعشيش, ونشوء القرص الجنيني ثنائي 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 المتكثف للرحم من جهة أخرى. تتم وفق مراحل متتالية تشمل: التوجيه, التوضع, ثم الارتباط, يليه عملية الانغداد بالخاصة. تبدأ مع بداية الأسبوع الثاني وتتم في الجدار الأمامي أو الخلفي للرحم بشكل اعتيادي, وتكتمل في منتصف الأسبوع الثاني. تعزى نسبة معتبرة من فشل الحمل, إلى فشل عملية التعشيش, وتحمل المسؤولية بطانة الرحم غير المهيأة بنسبة أعلى من الكيسة الأرمية.

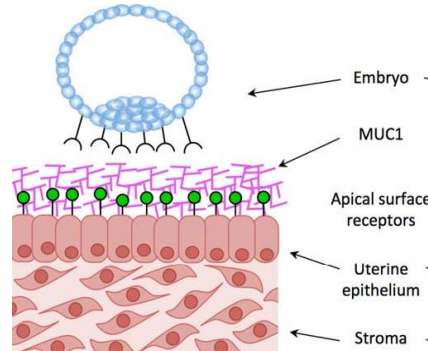
**التوجيه Orientation:** يبدأ التعشيش عندما يتم توجيهه - تدوير الكيسة الأريمية بحيث تكون الكتلة الخلوية الداخلية أقرب ما يمكن إلى بطانة الرحم (الشكل 10-3).



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

**التوضع Apposition:** تتم بآلية جزيئية معقدة، يمكن تبسيطها كما يلي:

ييدي بروتين الإشارة MUC1، وهو بروتين سكري Glycoprotein ينتمي لعائلة Mucin، عابر لغشاء الخلايا البشرية لبطانة الرحم، أجزاءً كربوهيدراتية في نطاقه خارج الخلوي، ترتبط إلى المستقبل L-selectin الموجود على سطح خلايا الأرومة الاغتذائية Trophoblast، فتحدد توضع الكيسة الأريمية، وتؤمن ارتباطاً أولياً، ضعيفاً نسبياً (الشكل 11-3).

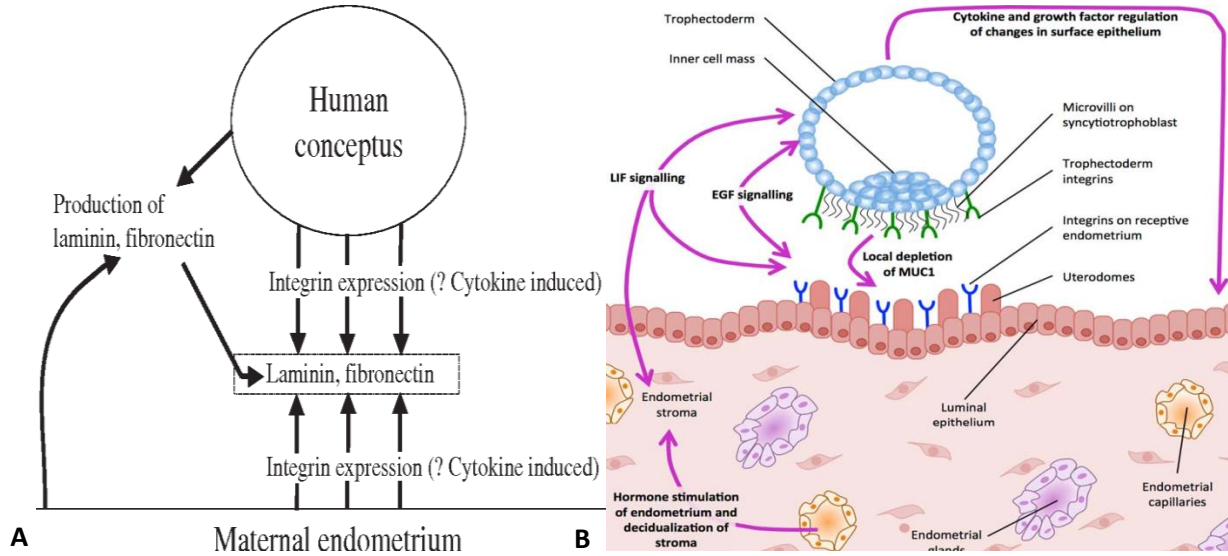


الشكل (11-3): توضع الكيسة الأريمية عبر ارتباط المستقبل L-selectin لخلايا الأرومة الاغتذائية مع جزيء الإشارة MUC1 للخلايا البشرية لبطانة الرحم.

**الارتباط Adhesion:**

عملية تثبيت دائمة للكيسة الأريمية إلى بطانة الرحم بالاعتماد على تفاعل نمط جزيء إشارة-مستقبل لزغيبات Microvilli خلايا الأرومة الاغتذائية من جهة وبطانة الرحم من جهة أخرى. يتوفر العديد من العوامل الموضعية المساهمة في حصول هذا الارتباط من أهمها: Laminin, Fibronectin, Collagen IV, Integrins (الشكل 12-3)

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



الشكل (12-3): الارتباط الدائم لخلايا الأرومة المغذية إلى بطانة الرحم بوساطة تفاعل مستقبلات الإنتغرين مع جزيئات القالب خارج الخلوي اللامينين والفيبرونكتين. (A): شكل مبسط، (B): شكل أكثر واقعية من الناحية الجزيئية.

### الاختراق Invasion

يتحقق انغماد الكيسة الأريمية - كيس الحمل - بشكل تدريجي، بالتزامن مع إفراز خلايا الأرومة الاغتذائية ل:

- أنزيمات حالة من أهمها MMP-2, MMP-9, Collagenases, Stromelysins, Gelatinases, تعمل على تحريب جزيئات الارتباط بين الخلوية والقالب خارج الخلوي لبطانة الرحم.
- عوامل ذاتية التأثير Autocrine, مثل (IGF2) Insulin-like growth factor 2, human Chorionic Gonadotropin (hCG), حيث تعمل على استمرار عملية الانغماد.
- عوامل محيطية التأثير Paracrine, مثل Tumor necrosis factor-alpha (TNFα), لتثبيط تصنيع جزيئات الارتباط بين الخلوية Cadherins و  $\beta$ -catenin, مما يسهم في ترسيخ وتعميق عملية الانغماد.
- هرمون (hCG) بتأثير بعيد المدى Endocrine, فيعمل على تحريض استمرارية ونمو الجسم الأصفر، وإفراز البروجيستيرون والأستروجين لمنع حدوث طور الطمث، من خلال إحداث تغيرات 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 للأم، لتجنب تعامل جسم الأم مع خلايا الجنين كجسم غريب وطرده، من أهمها:

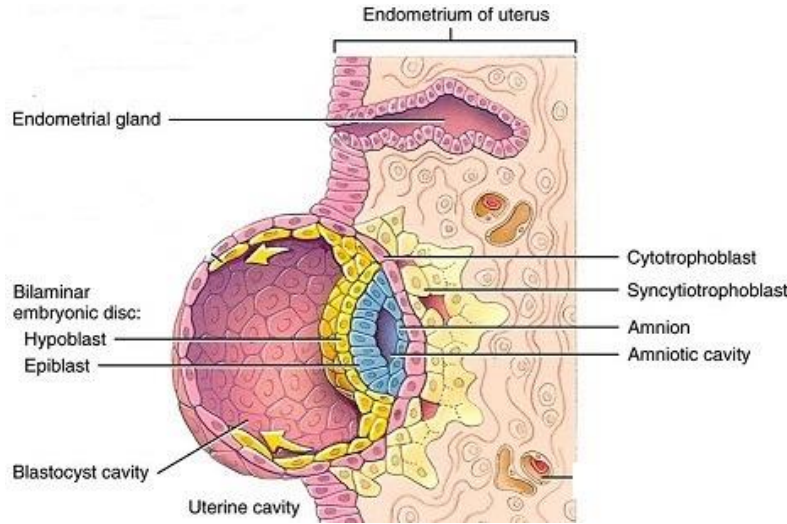
- Platelet-activating factor
- human chorionic gonadotropin
- Prostaglandin E2
- Interleukin 6, Interleukin-1 alpha
- Interferon-alpha
- Leukemia inhibitory factor
- Colony-stimulating factor

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

- تكاثر بروزات الأرومة الاغتذائية، التي ارتبطت ببطانة الرحم، واندخالها ضمن هذه البطانة، بالتزامن مع تمايزها إلى نمط نسيجي، مكون من خلايا عديدة النوى، تدعى الأرومة الاغتذائية المخلووية 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 تتميز خلايا الأرومة الاغتذائية، القريبة من الكتلة الخلوية الداخلية، إلى الأرومة الاغتذائية الخلوية Cytotrophoblasts.
- تغير في بنية الغشاء الساقط للرحم، المؤلفة من الطبقة المتكثفة، حيث تزداد توعية المخاطية الرحمية المحيطة بموقع التعشيش، ويزداد تعرج وحجم غدد الرحم مع زيادة تصنيع وإفراز الغليكوجين والمفرزات المخاطية.
- توليد بطانة الرحم لنمط من الخلايا البشروية السطحية المدورة لتغطي كامل تجويف الرحم، تدعى الخلايا الساقطة Decidual Cells، تكون مهيأة للطرد في طور الطمث بشكل دوري عند عدم حدوث إلقاح. لكن عند حدوث الإلقاح، تمتلئ هذه الخلايا بالمواد الدسمة Lipids والغليكوجين Glycogen خصوصاً في النطاق المحيط بالكيسة الأريمية قيد الانغماد.
- نشوء وتكاثر خلايا بشروية مغطية مشكّلة الساقط المحفظي 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:

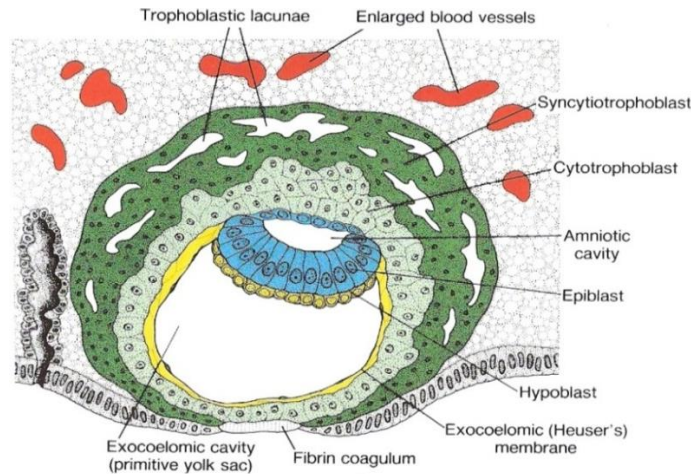
- الطبقة العلوية: خلايا كبيرة الحجم, موشورية الشكل, تشكل الأرومة العلوية Epiblast, يظهر ضمنها تجويف, يبدأ بالتوسع ليغدو التجويف الأمنيوسي-السلوي Amniotic Cavity.
- الطبقة السفلية: خلايا صغيرة الحجم, مكعبة الشكل, تشكل الأرومة السفلية Hypoblast, وتكون قريبة من جوف الكيسة الأرمية.



الشكل (3-13): تطور الكيسة الأرمية بالتزامن مع اختراقها Invasion لبطانة الرحم في نهاية اليوم الثامن للحمل

### اليوم التاسع والعاشر:

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



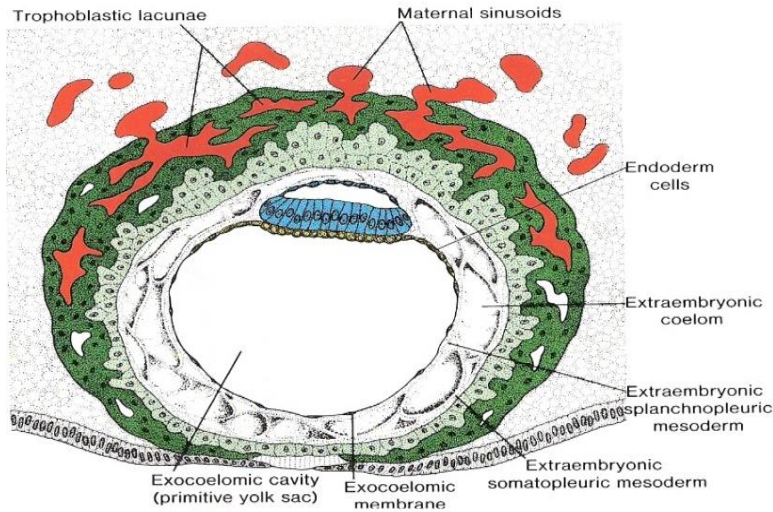
الشكل (3-14): تطور محتويات الكيسة الأرمية بالتزامن مع تعشيشها ضمن بطانة الرحم في نهاية اليوم العاشر للحمل.



## اليوم الحادي والثاني عشر:

- تنغمر الكيسة الأريمية بشكل كامل في بطانة الرحم, لتظهر كاندفاع خفيف داخل لمعة الرحم.
- يستمر اختراق الأرومة الاغذائية المخلوية عمقاً حتى تصل إلى الغشاء القاعدي المبطن لبشرة الرحم, فتخترقه لتصل إلى سدى الرحم Uterine stroma, ومن ثم إلى الأوعية الدموية للرحم, فتشكل الزغابات الكوربونية Chorionic Villi.
- يبدأ الدم الخاص بالأُم بالجريان عبر الزغابات الكوربونية للأرومة الاغذائية المخلوية, مؤسساً الدوران المشيمي الرحمي Uteroplacental circulation, وهي المرحلة الأولى لتشكل المشيمة Placenta.
- يبدأ تشكل تجويف خارج جنيني يدعى التجويف الكوربوني Chorionic Cavity, يحيط بالكيس المحي الأولي والتجويف الأمنيوسي, تحتازه السويقة الواصلة Connecting Stalk, التي تصل القرص الجنيني Germ Disc بالأرومة الاغذائية الخلوية (الشكل 15-3). يظهر على السطح الداخلي للأرومة الاغذائية الخلوية نسيج ضام رخو يعرف بالأديم المتوسط خارج الجنيني, حيث يقسمه التجويف الكوربوني إلى قسمين:

- الأديم المتوسط خارج الجنيني الجسدي: يغطي التجويف السلوي
- الأديم المتوسط خارج الجنيني الحشوي: يغطي الكيس المحي والسقاء.

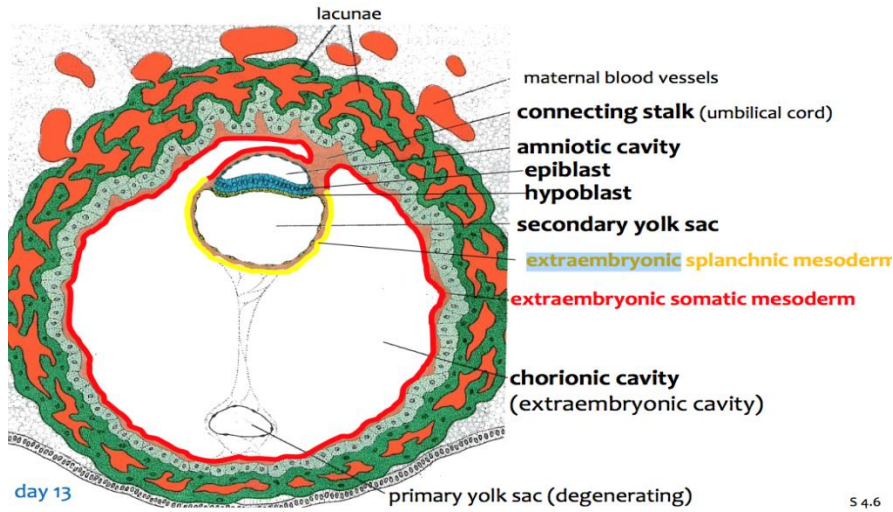


الشكل (15-3): تطور محتويات الكيسة الأريمية والأرومة الاغذائية في نهاية اليوم الثاني عشر للحمل.

## اليوم الثالث عشر

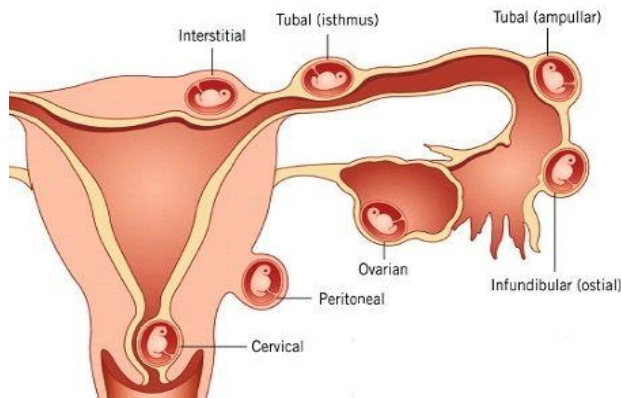
- ينمو القرص الجنيني ثنائي الطبقة Bilaminar Embryonic Disc ببطء نسبياً, مقارنة بنمو الأرومة الاغذائية Trophoblast, إذ لا تتجاوز أبعاده في هذه المرحلة 0.1-0.2 مم (الشكل 16-3).

- يتشكل الكيس المحي الثانوي Secondary Yolk Sac أو الانتهائي.
- تشكل السويقة الواصلة حلقة الاتصال بين الأرومة الاغذائية الخلوية والقرص الجنيني عبر التجويف 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 الاغذائية, حيث يصادف في اليوم 28 من الدورة, لذا يمكن أن يُظن خطأً أنه إدماء الدورة الشهرية الطبيعية, ما يتسبب بعدم الدقة في تحديد تاريخ الولادة المتوقع.



الشكل (16-3): تطور محتويات الكيسة الأريمية والأرومة الاغذائية 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

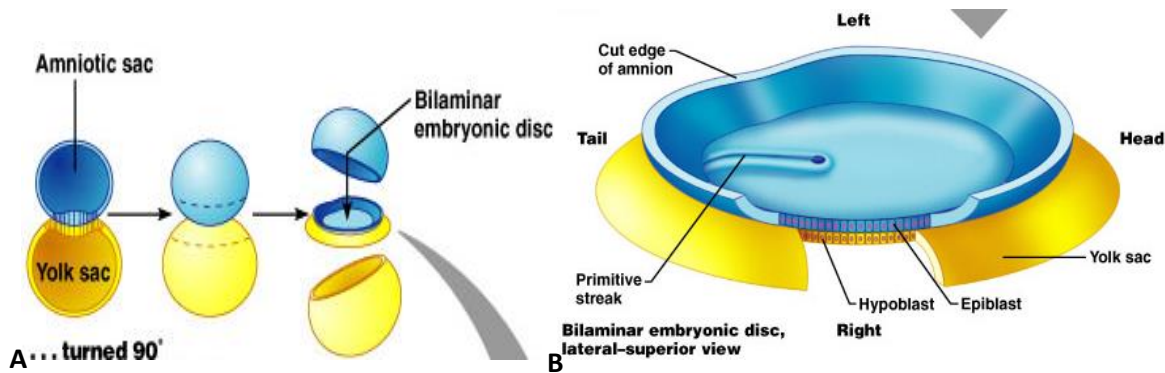
- تشكل الأدمات الجنينية الثلاث Germ Layers.
- أو تشكل الخط الابتدائي Primitive Streak, والحبل الظهرى Notochord, والأنبوب العصبي Neural Tube

#### مرحلة المعيدة Gastrulation

هي المرحلة التي يتحول فيها القرص الجنيني ثنائي الطبقة Bilaminar إلى ثلاثي الطبقة Trilaminar, فتنشأ الأدمات الجنينية الثلاث التي تشكل انعطافة جوهرية خلال الحياة الجنينية وتتحدر 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 ينتمي إلى عائلة  $TGF \beta$ . يضم هذا الثلم خلايا جذعية مطلقة الكمون التمايزي Totipotent Stem Cells تمتد بالاتجاه الذيلي - القحفي (الشكل 18-3).

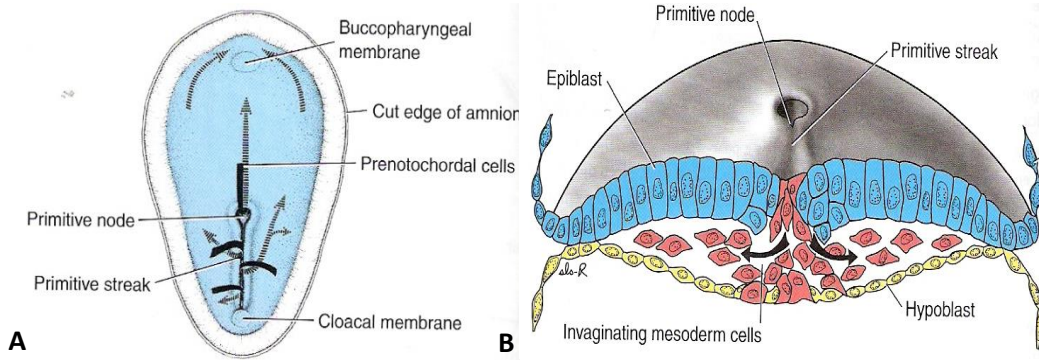


الشكل (18-3): تشكل الخط الابتدائي خلال مرحلة المعيدة

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

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

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

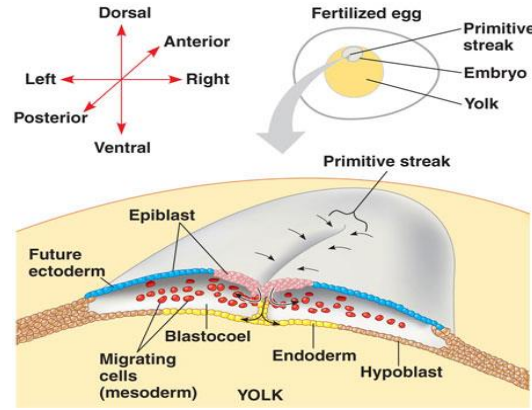


الشكل (3-19): (A): تشكل العقدة الابتدائية, (B): هجرة خلايا الأرومة العلوية لتشكيل الأدمات الجنينية الثلاث.

يتوسع ويستطيل القرص الجنيني, خلال تشكل الأدمات الجنينية الثلاث ليأخذ الشكل الأجاصي ويتشكل الغشاء الفموي البلعومي عند النهاية القحفية للقرص, ليظهر على شكل منطقة صغيرة مستديرة لخلايا الطبقة السطحية والداخلية المرتبطة بإحكام التي ستعطي مستقبلاً التحوييف 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 الذني Sacrococcygeal للجنين, ثم يختفي بشكل كامل في نهاية الأسبوع 4.

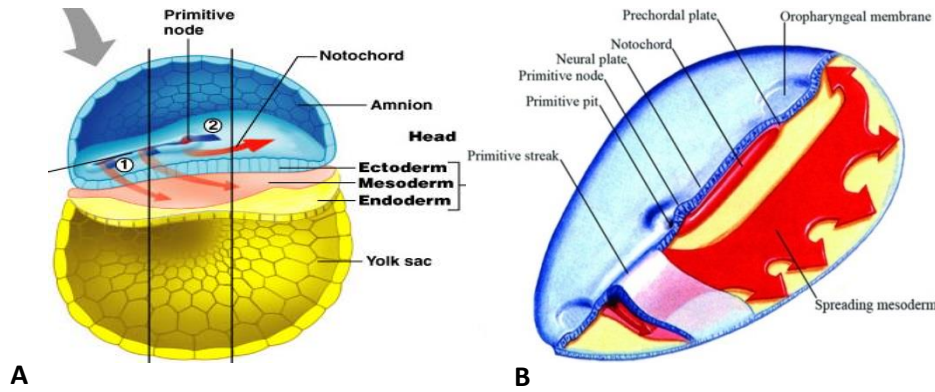
ينشأ الاستقطاب الجنيني التخصصي, بالتزامن مع نشوء الأدمات الجنينية, بفضل تمايز محاور الجنين الفراغية: الذيلي - القحفي, الظهر - البطني, الجانبي: يمين - يسار (الشكل 3-20).



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

### الحبل الظهري Notochord

تبدأ الوهدة الابتدائية Primitive Pit، ضمن العقدة الابتدائية، بعد بدء نشوء الأدمات الجنينية مباشرة، خلال اليوم 16-18 للحياة الجنينية، بالانغماد والهجرة بالاتجاه القحفي على الخط المتوسط، لتفترق بصفتها خلايا قبل حبلية Prenotochordal Cells فتشكل الاستطالة الحبلية Notochordal Process (الشكل 3-21/A). تمتد الاستطالة الحبلية بالاتجاه القحفي نحو الصفيحة أمام الحبلية Prechordal Plate، التي تتوضع على الخط المتوسط للقرص الجنيني، قبل الغشاء الفموي البلعومي (الشكل 3-21/B).

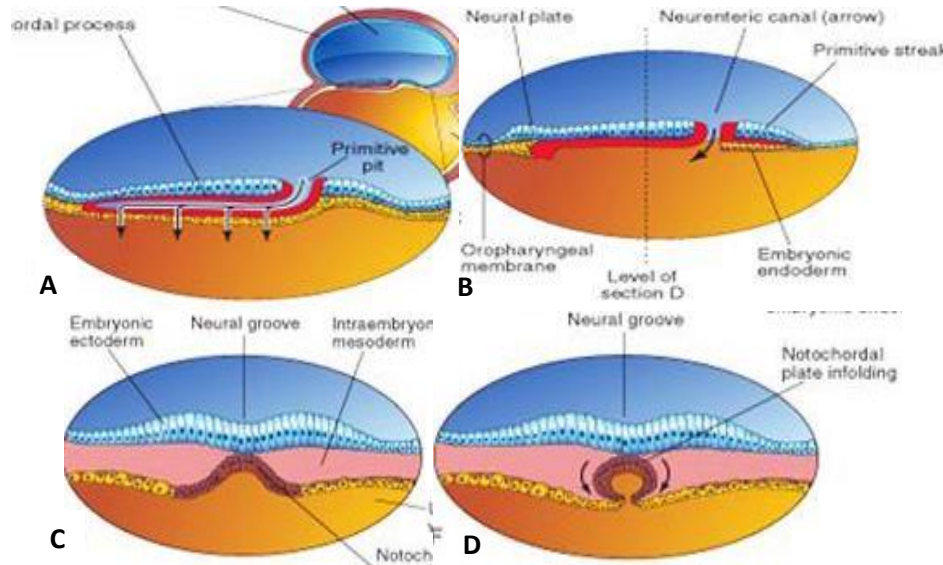


الشكل (21-3): المراحل المبكرة لتشكل الحبل الظهري خلال مرحلة المعيدة

تتعرض الخلايا المركزية للاستطالة الحبلية للاستطالات، فتتحول الاستطالة الحبلية إلى القناة الحبلية الظهرية، التي تمتد بين العقدة الابتدائية إلى الصفيحة أمام الحبلية (الشكل 3-22/A). يلي ذلك تعرض بعض خلايا أرض القناة الحبلية الظهرية للاستطالات، فتتساقط 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 3-22/A-B).

تستمر القناة الحبلية في منطقة انغماد الوهدة الابتدائية نحو الأرومة السفلية فقط, معطية القناة العصبية المعوية Neurenteric Canal, ما يؤمن اتصالاً مؤقتاً بين التجويف الأمنيوسي في الأعلى, والكيس المحي في الأسفل (الشكل 3-22/B). تتكاثر وتتكور خلايا الصفيحة الحبلية فيما بعد بالاتجاه الظهري مشكلة الحبل الظهري, 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 المذريقي Cloacal. عندئذ ينغلق الاتصال بين التجويف الأمنيوسي والكيس المحي بالتزامن مع اختفاء الخط الابتدائي.

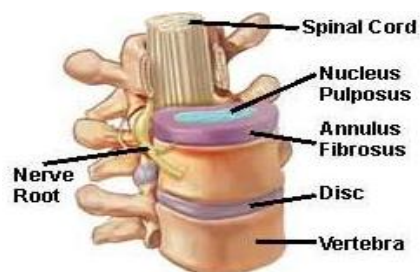
يتزامن نشوء الحبل الظهري بحركة توزع وانتشار خلايا الأدمة الجنينية المتوسطة, شاملة الكمون التمايزي Pluripotent, بالاتجاه القحفي بشكل ثنائي الجانب, هذه الخلايا ستفصل الأدمة الجنينية الخارجية عن الأدمة الجنينية الداخلية في القرص الجنيني, باستثناء منطقة الغشاء الفموي البلعومي والغشاء المذريقي, التي تبقى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



الشكل (3-22): المراحل الجنينية المتتالية لتشكيل الحبل الظهري خلال مرحلة المعيدة. منظر جانبي (A, B), منظر جبهوي (C, D)

يقوم الحبل الظهري بوظائف مختلفة, فإضافة إلى تحديد المحور الطولي البدئي للجنين وتأمين الصلابة البدئية اللازمة لتنامي الجنين, يعمل كمصدر لإشارات تحريض تطورية. يساهم الحبل الظهري في تطور الأنبوب العصبي وخلايا العرف العصبي عبر تحريض الأدمة الجنينية الخارجية, بالتزامن مع مساهمته في تشكيل الجهاز العضلي الهيكلي الخوري عبر تحريض الأدمة الجنينية المتوسطة.

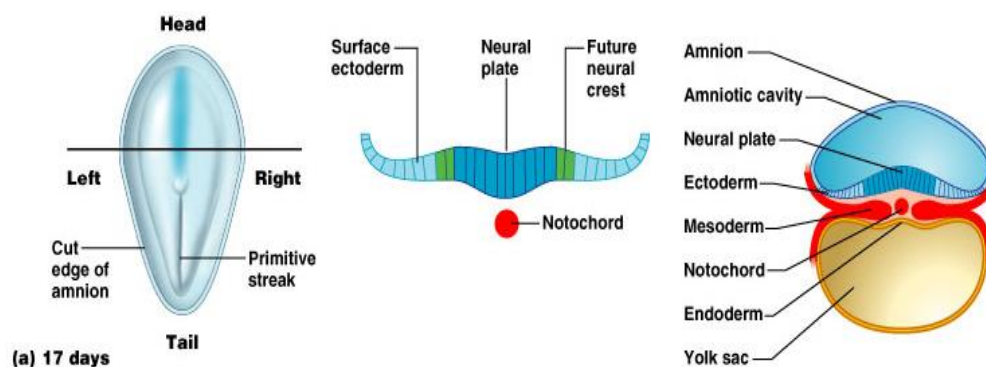
يتعرض الحبل الظهري للضمور بعد انتهاء تأثيره التحريضي, ويستمر فقط على مستوى النوى اللبية Nucleus Pulposus للأقراص بين الفقرات حتى مرحلة البلوغ (الشكل 23-3).



الشكل (23-3): مساهمة الحبل الظهري النهائية في تشكيل النوى اللبية للأقراص بين الفقرات.

### تطور الأنبوب العصبي - العُصْبِيَة - Neurulation – Neural Tube Development

يبدأ تكون الأنبوب العصبي تحت تأثير إشارات التحريض الصادرة عن الحبل الظهري قيد التطور, حيث تتشن خلايا الأدمة الخارجية Ectoderm لتشكل وتخصص الصفيحة العصبية Neural Plate (الشكل 24-3).

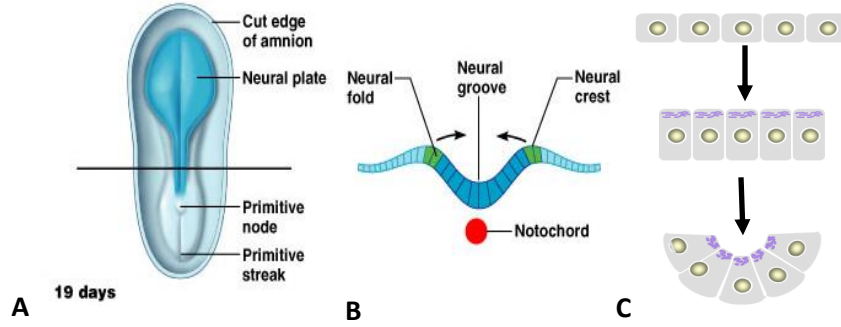


الشكل (24-3): يبين التأثير التمايزي للحبل الظهري في الأدمة الخارجية المؤدية إلى تخصيص الصفيحة العصبية.

يلي ذلك امتداد الحبل الظهري بالتزامن مع زيادة عرض الصفيحة العصبية, وامتدادها بالاتجاه القحفي, لتتجاوز الغشاء الفموي البلعومي, ومن ثم تنغمد على طول الخط المتوسط, بالتزامن مع ارتفاع حوافها مشكلة طيات عصبية Neural Folds, فتتحول إلى ميزابة عصبية Neural Groove (الشكل 25/A-B-3). يحصل هذا الانغماد نتيجة:

- تغير الخصائص الشكلية لخلايا الصفيحة العصبية التي تتناول نتيجة تطاول النبيتات الدقيقة Microtubules.
- تقلص حزم خيوطات الأكتين Actin filament بالقرب من القطب الذروي للخلايا, فتأخذ الخلايا شكلاً قمعياً ذو قاعدة عريضة وذروة ضيقة (الشكل 25/C-3).

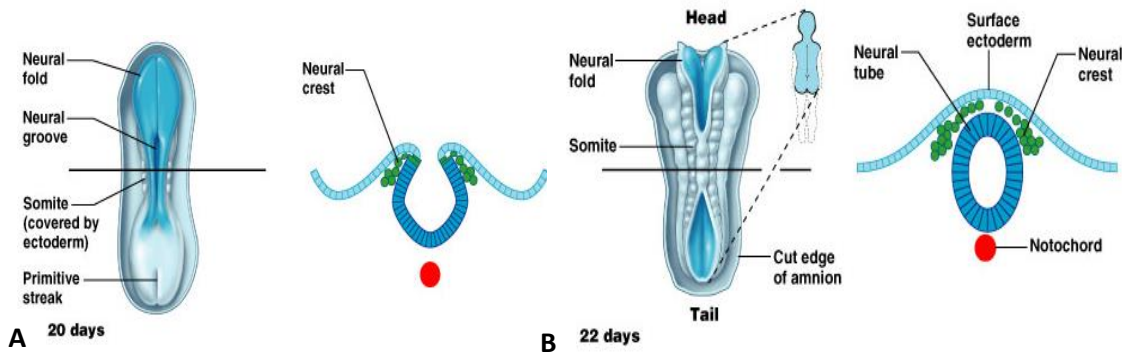




الشكل (25-3): يبين كيفية حصول انغماد الصفيحة العصبية لتشكيل الميزابة العصبية.

يلي ذلك، تحرك الطيات العصبية باتجاه الظهرى نحو الخط المتوسط، لتلتحم مشكلة الأنبوب العصبي. يتم الالتحام بآلية تشبه انغلاق "السحاب" بشكل تدريجي وبالاتجاه الأمامي والخلفي، حيث تنفتح نهايتاه الأمامية والخلفية على التجويف الأمنيوسي 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 الأنبوب العصبي عن الأدمة الخارجية، فتلتحم الحواف غير العصبية للأدمة الخارجية لتغلق ظهر الجنين Dorsum، وتشكل الجلد، بينما تبدأ خلايا العرف العصبي بالانفصال والهجرة (الشكل 26/A-B).



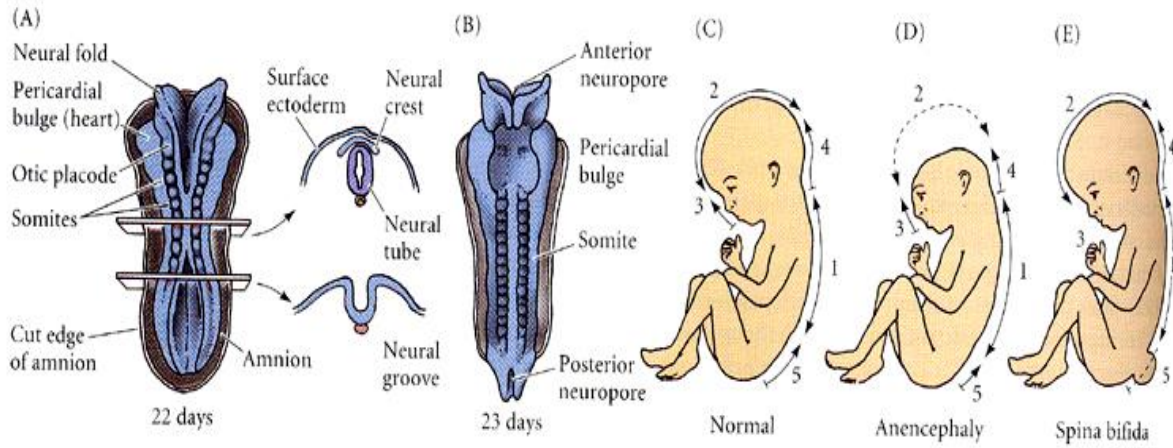
الشكل (26-3): تحول الميزابة العصبية إلى الأنبوب العصبي، بالتزامن مع تشكل الجلد وانفصال خلايا العرف العصبي.

يمكن أن يؤدي اضطراب تشكل الأنبوب العصبي إلى شذوذات خطيرة في الدماغ والنخاع الشوكي، حيث تنجم 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

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



الشكل (27-3): يبين الشذوذات التطورية للجهاز العصبي الناشئة عن عدم انغلاق الأنبوب العصبي.

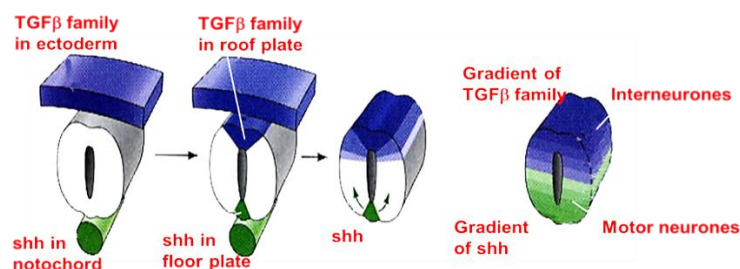
يؤدي تمايز التعبير المورثي والتصنيع البروتيني للأنبوب العصبي إلى نشوء قطب بطني وقطب ظهري وذلك وفق الآلية الجزيئية التالية (الشكل 28-3):

- يصدر الحبل الظهري 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 الظهري للأنبوب العصبي إلى الصفيحة السقفية Roof Plate, التي لا تلبث أن تبدأ بإفراز نفس بروتينات الإشارة.

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

- عصبونات بينية في القسم الظهري للأنبوب العصبي.
- عصبونات محركة في القسم البطني للأنبوب العصبي.



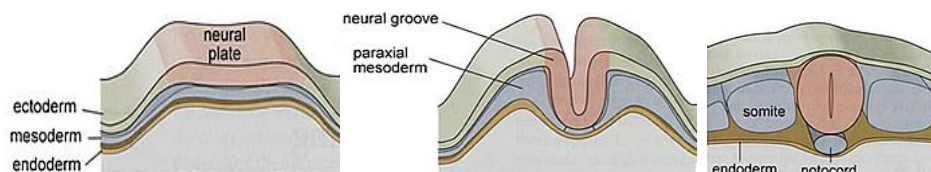


الشكل (28-3): الآلية الجزيئية لتحريض التشكل المتميز للعصبونات البينية والعصبونات المحركة انطلاقاً من التعبير المتميز لبروتينات الإشارة Shh و TGFβ لمناطق الأنبوب العصبي.

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

### تطور الجسيدات Somitogenesis

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



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

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

- قذالي Occipital: 4

- عنقية Cervical: 8

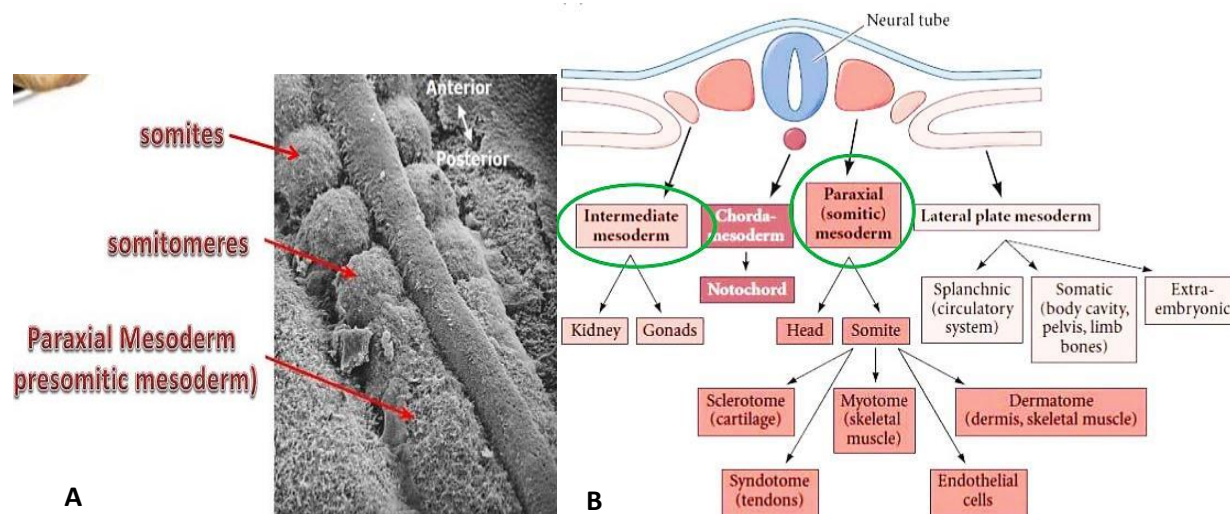
- صدرية Thoracic: 12

- قطنية Lumbar : 5

- عجزية Sacral : 5

- عصبية Coccygeal : 8-10

تختفي بعض الجسيدات مثل الأولى القذالية و 5-7 العصبية, بينما تتابع باقي الجسيدات تطورها لتتحد من أعضائها وتراكم عضلية وعظمية هيكلية مختلفة (الشكل 30-3/B).

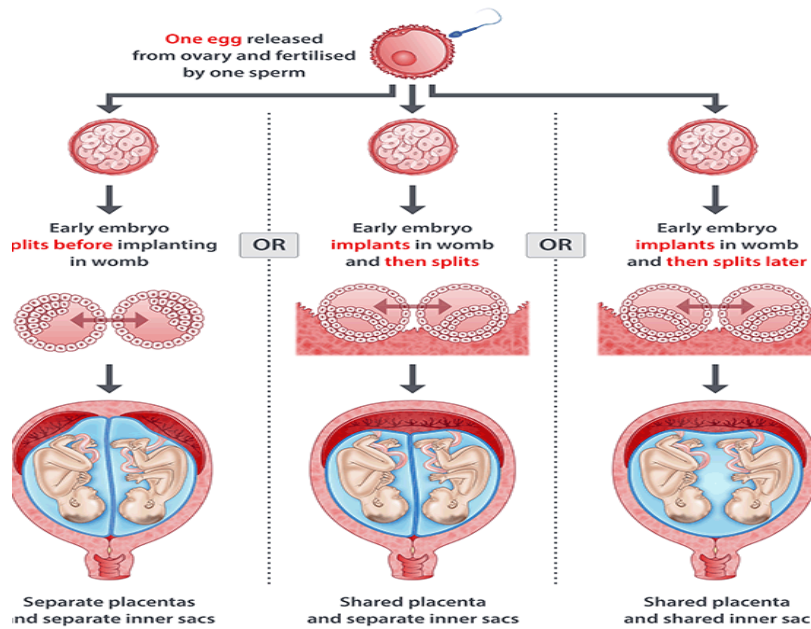


الشكل (30-3): (A): نشوء الجسيدات التتابعي بالاتجاه القحفي - الذيلي على جانبي الأنبوب العصبي قيد التطور, (B): خارطة مبسطة للأعضاء والتراكيب التي تتحد من الجسيدات.

## 5- الحمل المتعدد Multiple Pregnancy

تعطي البويضة الملقحة جنيناً واحداً وهي الحالة الاعتيادية عند الإنسان, إلا أنه يمكن للمرأة أن تحمل أكثر من جنين وهي حالة غير اعتيادية, يمكن أن تنجم عن:

- بويضة 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 31-3).
  - بويضتين ملقحتين تعطيان جنينين غير متطابقين Fraternal /non-identical Fetuses, لا يحملان نفس المخزون الوراثي, ويمكن أن يختلفا أو يتطابقا من حيث الجنس وتدعى Dizygotic. وهي الحالة الأكثر شيوعاً للحمل المتعدد لدى الإنسان, وتصادف بنسبة 1/80 من الولادات.
  - ثلاث بويضات 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 فتغدو:
- 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 (31-3): أنماط التوائم المتطابقة - الحقيقية المتحدرة من بويضة ملقحة واحدة Monozygotic

## التوائم الشائية Twins

الحمل ثنائي الجنين هو الحالة الشائعة للحمل المتعدد عند الإنسان. ترتبط التوائم غير الحقيقية (Dizygotic (fraternal twins بالتاريخ العائلي, عبر مورثة فرط الإباضة Hyperovulation Gene ويرتبط ذلك بالأم فقط, بينما ليس للذكر تأثير في أن تحمل أنثاه توأماً غير حقيقي, ولو كان ذلك موجوداً في عائلته. بالمقابل سينقل هذا الذكر المورثة إلى أطفاله وبالتالي إذا كانت لديه بنت, فإنها ستحمل هذه المورثة ويمكن أن تحمل توأماً غير حقيقي. بالمقابل ليس للتوائم الحقيقية قصة أو تاريخ عائلي, فهي تحدث بشكل عشوائي, بسبب انقسام البويضة, 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 الحقيقية: أكثرها شيوعاً, تنجم عن 3 بويضات ملقحة بثلاث نطاف Polyzygotic Pregnancy.
- الهجينة: تنجم عن حمل ثنائي Dizygotic Pregnancy, طراً عليه انقسام إحدى البويضتين الملقحتين إلى كتلتين خلويتين.
- الحقيقية: الحالة الأقل شيوعاً, تنجم عن انقسام البويضة الملقحة إلى كتلتين خلويتين, يليها انقسام إضافي لإحدى كتلي الخلايا إلى كتلتين خلويتين.

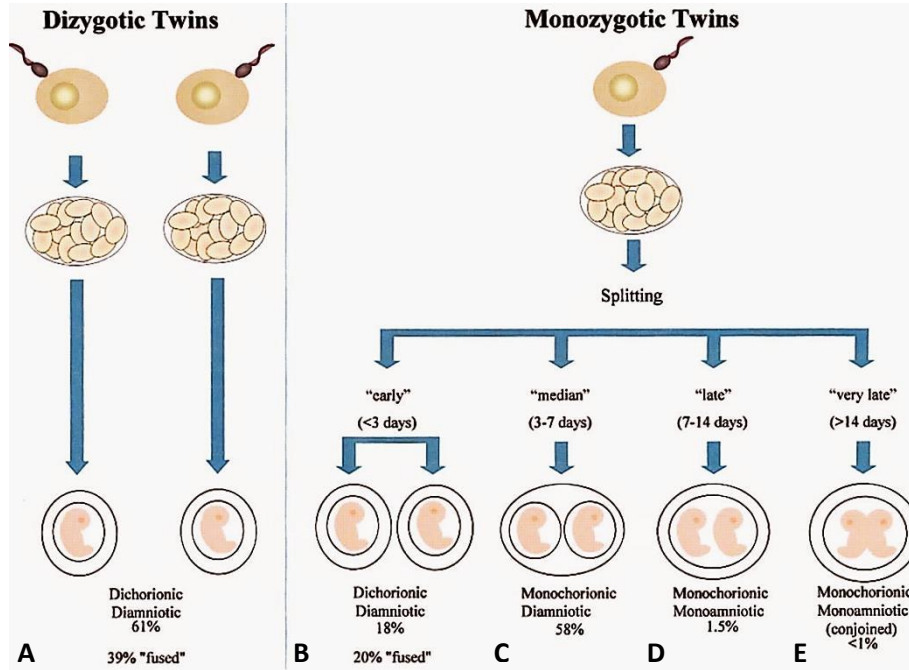
## التوائم الرباعية Quadruplets

حالة غير شائعة, غالباً ما تكون هجينة, وترتبط بإعطاء الهرمونات المحرزة على نضج جريبات متعددة, ووصولها إلى مرحلة الإباضة, أو بوساطة التلقيح المخبري *in vitro Fertilization* ومن ثم زراعة الأجنة ضمن رحم الأم المهيأة هرمونياً. يمكن التوصل إلى نسبة الحمل المتعدد بالنسبة إلى الحمل المفرد من خلال قانون هيلين Hellin's law:  $1:89^{N-1}$  حيث  $N$  عدد التوائم, فتكون النسب كما يلي:

- التوائم الشائية:  $1:89 = 1.1\%$
- التوائم الثلاثية:  $1:7921 = 1:89^2 = 0.013\%$
- التوائم الرباعية:  $1:700,000 = 1:89^3 \approx 0.000142\%$  تقريباً

## تصنيف التوائم تبعاً للأغشية الجنينية Chorionicity &amp; Amnionicity

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



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

### 1- ثنائي الكوريون - ثنائي السلي Dichorionic/Diamniotic (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 سلوي (محفظة) مستقل.
- يبدي نسبة الخطورة الأخفض.

### 2- أحادي الكوريون - ثنائي السلي Monochorionic/Diamniotic (MCDA/MoDi) (الشكل 3-32/C)

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

○ متلازمة انتقال الدم بين التوائم (TTTS) Twin-Twin Transfusion Syndrome

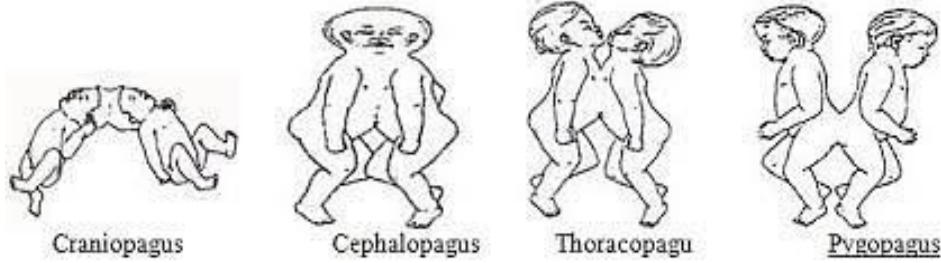
○ سلسلة كثرة الكريات الحمر لفقر دم التوأم (TAPS) Twin-Anemia Polycythemia Sequence

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

- تنجم عن الانقسام المتأخر للكتلة الخلوية الجنينية وذلك بين اليوم 8-13 للحمل.
- يشترك التوأمان بمشيمة واحدة، وغشاء سلوي (محفظة) واحد.
- يبدي نسبة الخطورة الأعلى الناجمة عن الاشتراك بمشيمة واحدة، إضافة إلى تشابك والتفاف الحبال السرية.

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

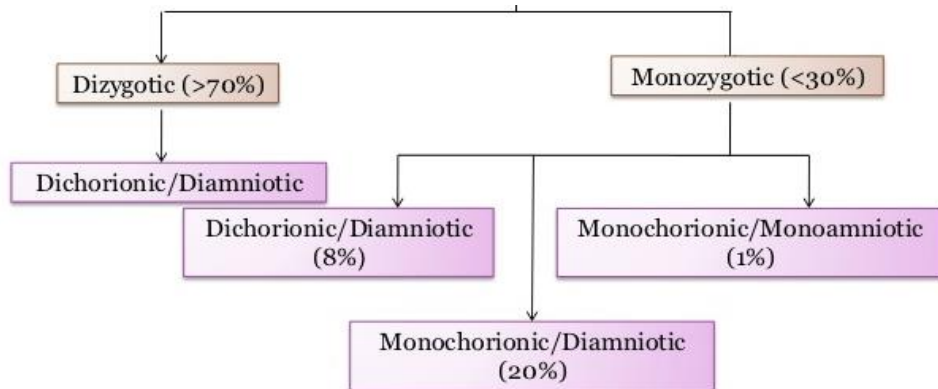
- تنجم عن الانقسام المتأخر للكتلة الخلوية الجنينية وذلك بعد اليوم 13 للحمل.
- تبلغ نسبة الحدوث: 1/45.000-200.000 من الولادات:
- 40%: يولدون متوفين Stillborn.
- 35%: يموتون بعد الولادة بـ 24 ساعة.
- يتعلق استمرار التوأمين الملتصقين بالحياة، بعمق وماهية الأعضاء والأجزاء المشتركة بينهما (الشكل 3-33).
-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



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

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

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

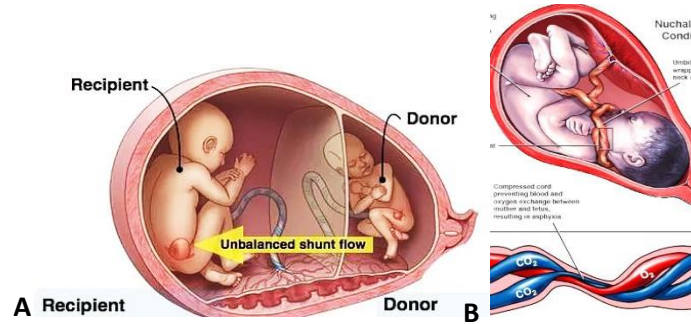




## مخاطر الحمل المتعدد Multiple Pregnancy Risks

هناك عدة مخاطر تتعرض لها الأجنة المتعددة من أهمها:

- الولادة المبكرة، والوزن المنخفض عند الولادة، فترتفع احتمالية عدم نضج الأجنة عند الولادة، وتتأثر قابليتهم للحياة سلباً بشكل طردي مع زيادة عددهم.
- الشلل الدماغي Cerebral palsy
- يمكن للأجنة المتعددة أحادية الكوريون Monochorionic، أن تصاب بمتلازمة انتقال الدم جنين - جنين Twin-to-Twin Transfusion Syndrome (الشكل 3-34/A).
- يمكن للأجنة المتعددة أحادية الكوريون-السلي Monoamniotic أن تعاني من انضغاط الحبل السري نتيجة انفصاله 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

- التحريض الهرموني: تناول الأدوية المحرزة على نضج الجريبات 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 السلوي، الغشاء السلوي والغشاء الكوريوني، إضافة إلى المشيمة والحبل السري وكيس المح والسقاء.

### 6-1 الكيس السلوي - الأمنيوسي Amniotic Sac

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



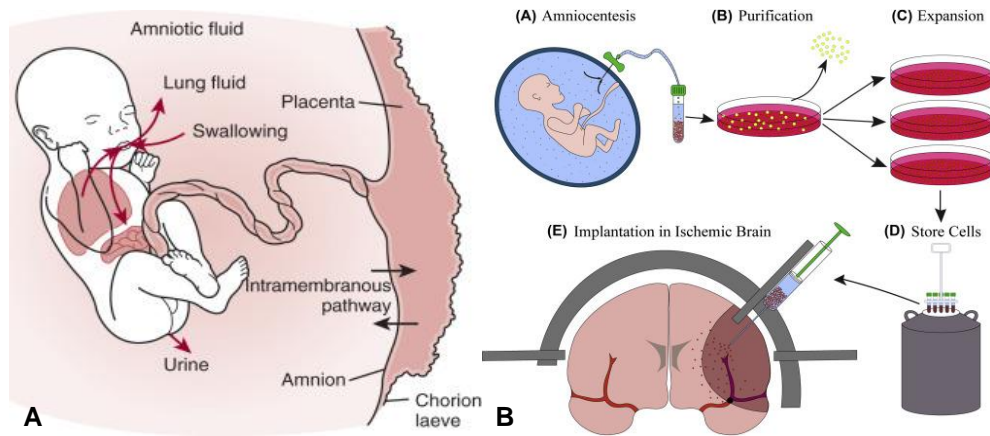
الشكل (3-35): المحفظة الأمنيوسية.

### 6-2 السائل الأمنيوسي Amniotic Fluid

سائل فاتح اللون، موجود ضمن الكيس السلوي، يتصف بدرجة pH معتدلة 7.5-7. ينشأ من مصل الأم، ويتمكن من عبور الأغشية الجنينية بواسطة الضغط التناضحي Osmotic والضغط المائي السكوني Hydrostatic. عند بدء عمل كلى 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 الهضمي للجنين فقط بعد ابتلاعه، حيث يصل إلى الدوران الدموي الجنيني ثم إلى المشيمة والدوران الدموي للأم. يتكون من الماء بشكل رئيس مع الشوارد Electrolytes، إضافة إلى كمية ضئيلة من البروتينات، والكربوهيدرات، والمواد الدسمة، والمواد الدسمة المفسفرة، والبول. تتأثر كمية السائل الأمنيوسي بشكل طفيف بعملية بلع الجنين وتبوله، وتناسب 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 نتائج الاستقلاب المختلفة. يتحرر السائل الأمنيوسي عند ولادة الجنين نتيجة تمزق الأغشية الجنينية (الشكل 3-36/A).



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 الهيكلية.
- تأمين التنظيم الحراري الملائم للجنين.
- منع جفاف الجنين ووقايته من الانضغاط والالتصاق بالسلى.
- منع انضغاط الحبل السري بين جدار الرحم وجسم الجنين.
- تدريب الجنين على وظيفة البلع, إضافة إلى مساهمة السائل الأمنيوسي المبتلع, في تطور القناة المعوية المعوية, وفي تشكيل البول.
- يساهم تمزق الغشاء الأمنيوسي, أثناء الولادة الطبيعية, في تسهيل انزلاق وخروج الجنين.

**اضطرابات السائل السلوي:** تتعلق بزيادة حجم السائل السلوي - استسقاء السلى أو انخفاض حجمه, حيث يسبب انخفاض حجم السائل السلوي مشكلة جدية للأم والجنين, إذ يؤدي إلى انكماش Clubbing اليدين والقدمين, ونقصان تطور الرئتين المهدد للحياة, والتشوهات القحفية, مشكلاً متوالية بوتير Potter sequence. يمكن أن يعزى نقص حجم السائل الأمنيوسي إلى عدة أسباب من أهمها: الإصابة بالإنتان, سوء تشكّل أو سوء وظيفة الكلية, تمزق الأغشية الجنينية المبكر, أو نتيجة تسرب السائل الأمنيوسي إلى دوران الأم Amniotic fluid Embolism, وهي حالة نادرة إلا أن نتائجها كارثية على الأم والجنين.

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 36/B-3).

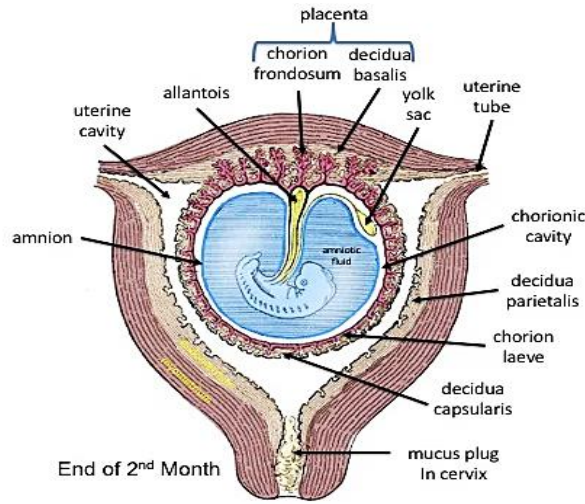
### 3-6- الغشاء الأمنيوسي - السلى Amnion Membrane

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

### 4-6- الغشاء الكوريوني Chorion Membrane

الغشاء الخارجي المحيط بالجنين, يتكون من بنية نسيجية ليفية, تنشأ من الأرومة الاغتذائية Trophoblast. يطرأ على الغشاء الكوريوني تكاثر ونمو سريع, مشكلاً امتدادات عديدة, تدعى الزغابات الكوريونية Chorionic Villi. تكون هذه الزغابات في البداية صغيرة غير موعاة, ثم تزداد حجماً وتفرعاً فتتفرع باتجاهها فروع الشرايين الكوريونية المتحدرة من زوج الشرايين السرية فتغدو موعاة. يعود الدم, بعد جريانه ضمن الشعريات الدموية للزغابة, إلى الجنين عبر الوريد السري.

تغزو هذه الزغابات الغشاء الساقط للأم، لتتمكن من امتصاص المواد الغذائية وتحقيق التبادل الغازي لزوم استمرار نمو وتنامي الجنين. تغطي الزغابات كامل الغشاء الكوريوني بشكل متناظر حتى نهاية الشهر 2، تتطور بعدها بشكل غير متناظر لصالح تطور المشيمة، إذ يتعرض جزؤه المماس للغشاء الساقط المحفظي Decidua Capsularis للضمور، فتختفي 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 الكوريوني حماية الجنين واستمرار الحمل من خلال:

- تشكيل حاجزٍ واقٍ يفصل نسيج الجنين عن نسيج الأم.
- يؤدي الغشاء الكوريوني 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 Parturition. في هذا السياق يساهم Prostaglandin E2 بشكل جوهري في توسيع عنق الرحم، عند بدء التقبضات العضلية للرحم، إضافة إلى دوره في نضج الرئتين. بالمقابل يصدر الغشاء الكوريوني إشارات كيميائية تضبط تصنيع واستقلاب هذه البروستاغلاندينات، بحيث لا تتعرض 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: إنتانات والتهابات الرحم, الأمراض الوعائية, فرط توتر الرحم, تمزق الأغشية الجنينية والتغيرات الاستحالية الضمورية والتهابات خلايا الأغشية الجنينية. يضاف لها عوامل مؤهبة منها: الولادات المبكرة السابقة, العرق الأسود, الإصابات المرضية حول السنية, انخفاض مشعر كتلة جسم الأم.

## 5-6- المشيمة Placenta

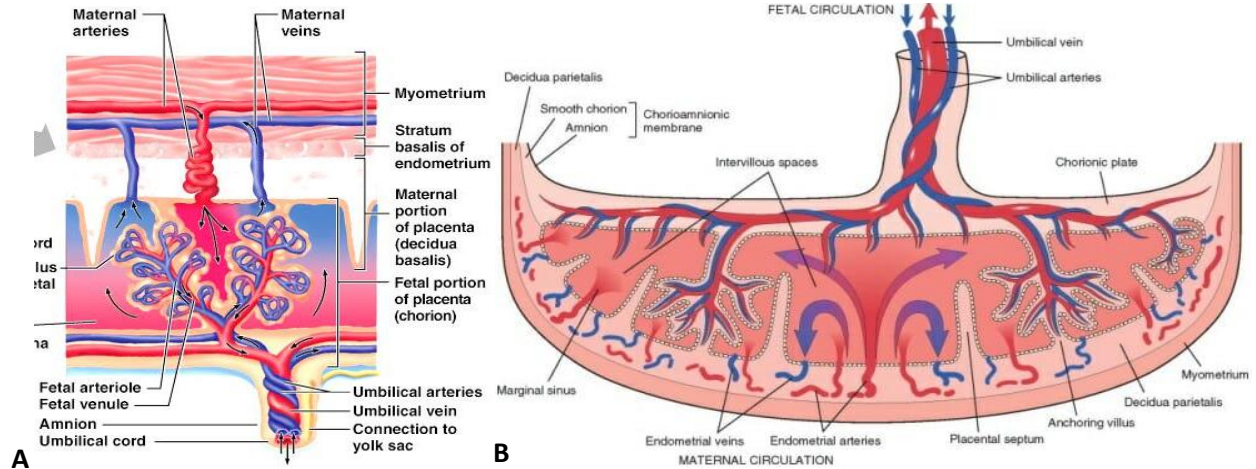
عضو مؤقت مشترك ينشأ من الزغابات الكوريونية للجنين, والساقط القاعدي Decidua Basalis للأم. يتأسس بعد تعشيش الكيسة الأريمية انطلاقاً من اليوم 12 للتنامي الجنيني, ابتداءً من الزغابات الكوريونية التي تقوم بإيصال الأغذية نحو الجنين عبر الارتشاح, ريثما تقوم المشيمة بوظيفتها, إضافة إلى إفراز هرمون hCG الضروري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

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

تغزو المشيمة عضواً بوظيفة مستقلة في الأسبوع 14 عند اكتمال التشكل الوعائي المشيمي وينتهي تشكل المشيمة في الأسبوع 18-20, فتأخذ شكل قرص بقطر 22 سم وثخانة 2.5-2 سم, وتزن 500 غرام وسطياً.

المشيمة هي مكان توأمة - تقابل الأوعية الدموية للجنين مع أوعية الأم دون أن تختلطا ضمن آلاف الزغابات الكوريونية لتأمين تغذية الجنين والتخلص من فضلاته وتحقيق التبادل الغازي بين الدوران المنفصل فيزيائياً للجنين والأم (الشكل 38/A). 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/B).

يقسم الدوران المشيمي إلى:



الشكل (3-38): (A): نمط الدوران ضمن الزغابات الكوريونية بين الجنين - الأم, (B): الدوران المشيمي الأمومي.

## 1- الدوران المشيمي - الأمومي Maternal Placental Circulation

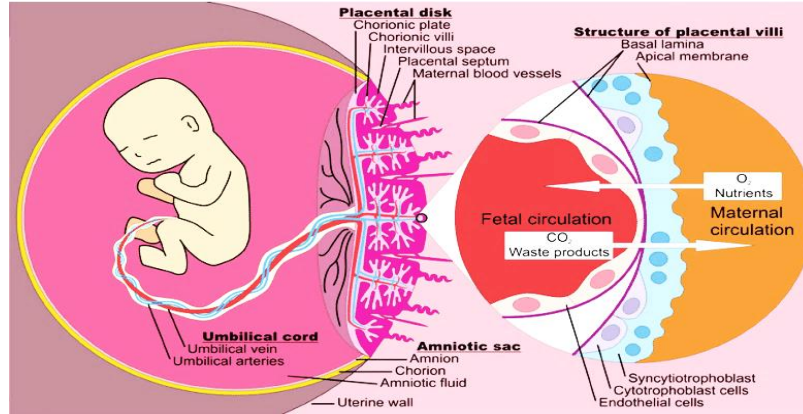
عندما يكون الضغط مرتفعاً، يصب دوران الأم ضمن الفراغات بين الزغابية، بواسطة الشرايين الحلزونية بصورة نافورية، مما يسمح للدم المؤكسج بتأمين  $O_2$  للغشاء المشيمي للجنين. مع تناقص الضغط بين النبضات، يسير الدم بشكل انسيابي فيعود الدم غير المؤكسج باتجاه الغشاء الساقط ويدخل إلى أوردة بطانة الرحم (الشكل 3-38/B).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

## 2- الدوران المشيمي - الجنيني Fetoplacental Circulation

يجري الدم الجنيني غير المؤكسج عبر الشرياني السريين، اللذان يتفرعان عند وصولهما إلى المشيمة بشكل شعاعي فيشكلان الشرايين المشيمية، التي تتفرع بدورها إلى الشرايين الفلقية Cotyledon Arteries، حيث تتفرع الأخيرة في الزغابات 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 للزغابات، ليعود الدم محملاً بـ  $O_2$  إلى الجنين عبر الوريد السري ليصل إلى الجملعة الوعائية داخل الجنين.

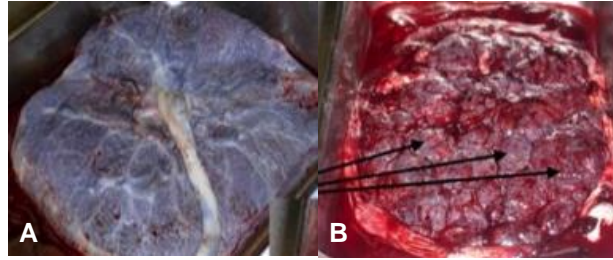
يعد هذا الدوران غير مقاوم لنقص الأكسجين Hypoxia الدائم أو المتقطع، الذي يولد نسبة مرتفعة من الجذور الحرة، فيسهم في حصول اختلاطات الحمل مثل انسمام الحمل Pre-eclampsia. يمكن أن يؤدي الميلاتونين Melatonin دور مضاد للأكسدة في المشيمة، بدءاً باليوم 17-22 للحمل.





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

تغطي المشيمة ربع سطح الرحم لتأمين سطح واسع الامتداد يؤمن عملية التبادل اللازمة, حيث يتم طردها خلال 15-30 دقيقة بعد الولادة, فتنزع معها الغشاء الساقط, حيث تنغرس الزغابات المشيمية, مما يسبب نزفاً واضحاً (الشكل 3-40).



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

**وظائف المشيمة:** تقوم المشيمة بوظائف عدة أعضاء مجتمعة من خلال تأمين:

1- **التغذية والتبادل الغازي Nutrition and Gas Exchange:** يسمح نضح دم الأم إلى الفراغات بين الزغابات المشيمية بنقل العناصر الغذائية, و  $O_2$  من دم الأم إلى دم الجنين, ونقل نواتج الاستقلاب و  $CO_2$  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 نقصاناً, كما في داء السكري أو البدانة, مما يؤدي إلى قصور أو فرط نمو الجنين.

2- **الإطراح Excretion:** يتم إطراح نواتج 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:

- موجهة القند الكوربونية الإنسانية (human Chorionic Gonadotropin (hCG): التي تحرض الجسم الأصفر على زيادة إفراز هرمونات الإستروجين والبروجيسترون, ويعد 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, ويعد مشعراً موثقاً في اختبارات الحمل.
- البروجيسترون: يسهم بوظائف متعددة, متضمنة تثبيت واستمرار الحمل خلال هذه المرحلة, بواسطة منع تقبضات الرحم ومنع الإجهاض.
- الإستروجين: يؤدي إلى زيادة حجم الرحم والتدين, مما يسمح بزيادة حجم الجنين وإنتاج الحليب لاحقاً. يعمل على زيادة التروية الدموية الرحمية خلال الحمل, فيغذو إفرازه أكثر بـ 30 مرة مقارنة بحالة عدم الحمل.
- الموجهة الجسدية الثديية الكوربونية الإنسانية (Human Chorionic Somatomammotropin (HCS): تسهم 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 توافق عامل ريسوس Rh incompatibility, بينما تنخفض نسبته في حالات انسداد الدم Toxemia, والأورام الكوربونية Choriocarcinoma, وقصور المشيمة Placental insufficiency.

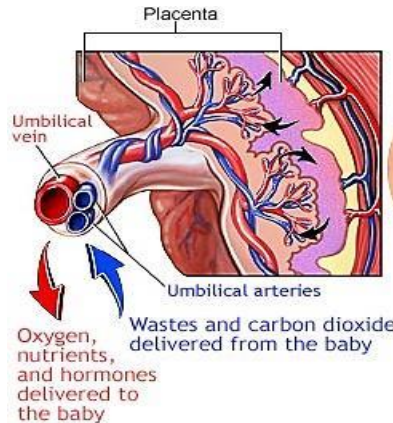
### 4- الوظيفة المناعية Immunity Function: تؤدي المشيمة دور حاجز انتقائي, فتمنع دم الأم, والمتعضيات الدقيقة مثل الجراثيم ومعظم الفيروسات, والمواد الضارة من الوصول إلى الجنين, إلا أنها لا تمنع كافة العناصر والسموم التي يمكن أن تتسبب بأمراض أو تشوهات خلقية تبعاً لشدة سمية ونفوذية المادة وحساسية الفترة 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 طويلة الأمد للأم خلال الأشهر الأولى الحرجة 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 أجساماً غريبة بالنسبة لجسم الأم, لذلك تقوم المشيمة بتأمين "تعايش" مناعة الأم مع الجنين Fetal Tolerance من خلال:

- إفراز Neurokinin B الذي يؤمن عدم كشف المشيمة من قبل الجهاز المناعي للأم.
- توليد خلايا لمفاوية صغيرة, تثبط الخلايا التائية الانسمامية للأم من خلال تثبيط الاستجابة لـ Interleukin 2
- يمكن أن تصاب المشيمة ببعض الاضطرابات المرضية التي يمكن أن تؤثر في استمرارية الحمل, من أهمها:
- التصاق المشيمة Placenta Accreta: تصادف عند انغداد المشيمة بشكل عميق يصل إلى الجدار العضلي للرحم.
- انزياح 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

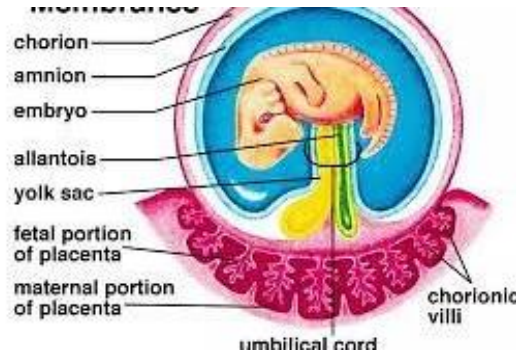
## 6-6- الحبل السري Umbilical Cord

حبل الحياة Lifeline الواصل بين المشيمة والجنين, ويعد جزءاً من الجنين, من الناحية التطورية والفيزيولوجية. تغلفه بشرة سلوية, ويتضمن شريانين ووريداً واحداً, تكون مغطاة بهلام وارتون Wharton's Jelly, وهي عديدات سكاكر 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 ووزن الجنين ليصل إلى 240 مل/دقيقة في الأسبوع 38.



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

يتطور الحبل السري انطلافاً من السويقة الواصلة، وبمساهمة كيس المح Yolk Sac والسقاء Allantois (الشكل 42-3). يبدأ تطوره في الأسبوع 5 للحمل، في سبيل الاستغناء عن كيس المح، كمصدر للمواد المغذية للجنين الإنسان. لا يتصل الحبل السري مباشرة 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 (42-3): تطور الحبل السري

يعد الحبل السري مصدراً غنياً للخلايا الجذعية الميزانشيمية (Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells (UC-MSC) التي تستخدم سريراً لمعالجة التهابات المفاصل، وأمراض المناعة الذاتية، بفضل سرعة انقسامها وسماتها الكابحة 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 كطعم ذاتي أو مغاير رغم وجود جدل حول أمان هذا الإجراء. في هذا السياق، وجدت آثار لعناصر كيميائية مسرطنة في الدم الحبلي، تنتمي للمواد اللدنة الراتنجية، 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 أوعيته 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. تحف وتسقط 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.

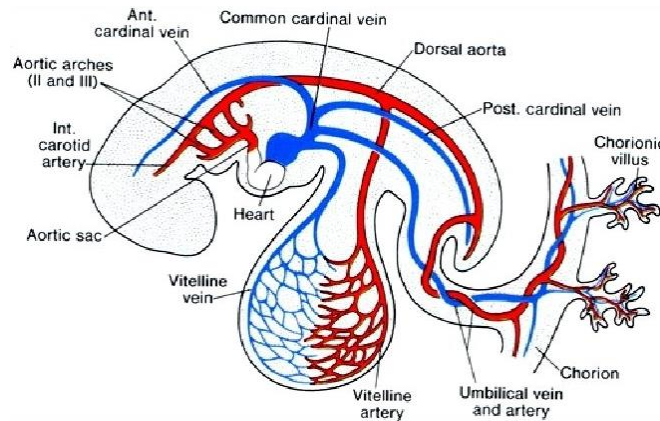
- الشريان السري المنفرد Single umbilical artery

- تدلي الحبل السري Umbilical cord prolapse

## 6-7- 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 الأمنيوسي, وتدعى الكيس المحي الأولي Primary Yolk Sac. في اليوم 13 تعطي الأرومة السفلية خلايا إضافية تتكاثر لتكون تجويفاً جديداً يعرف بالكيس المحي الثانوي Secondary Yolk Sac أو الانتهائي الذي يدفع أمامه الكيس المحي الأولي نحو المحيط لينتهي ضمن الجوف الكوريوني فيغدو الأخير كبير الحجم. يتصف الكيس المحي الثانوي بحجم أصغر بكثير مقارنة بالكيس المحي الأولي.

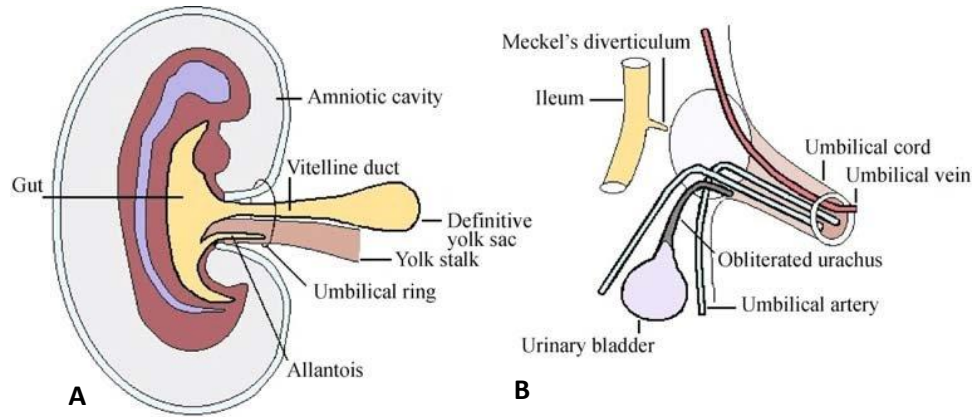
يصل الدم إلى جدار الكيس المحي عبر الأبرع البدئي, وبعد اجتياز الدوران الشعري يعود الدم عبر الأوردة الحية Vitelline Veins إلى القلب الأنبوبي للجنين مشكلاً الدوران المحي Vitelline Circulation الذي يقوم بوظائف المشيمة قبل تشكلها, ليؤمن التغذية والتبادل الغازي بين الأم والجنين (الشكل 43-3).



الشكل (43-3): آلية الدوران المحي



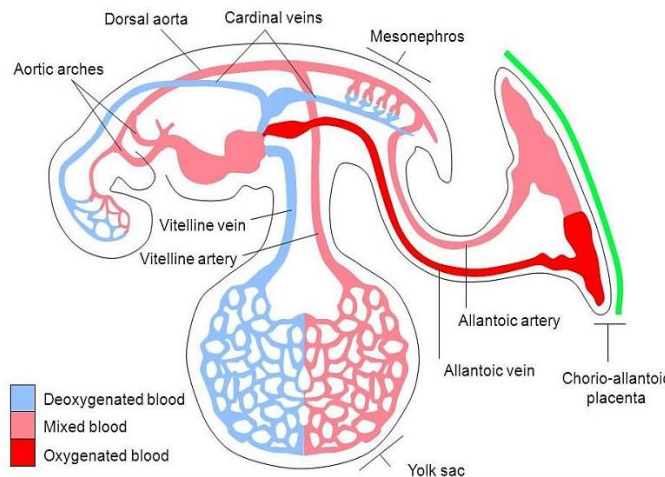
ينفتح الكيس المحي الثانوي, في نهاية الأسبوع 4 على القناة الهضمية عبر أنبوب ضيق طويل يدعى السويقة أو القناة المحية Vitelline Duct, التي تنغلق في الأسبوع 20 بالتزامن مع ضمور الكيس المحي الثانوي, واندخال بقاياها في القناة المعدية المعوية قيد التطور. يمكن أن تستمر بقاياها في حالات قليلة (2%) مشكلة الحويصل المحي ضمن المشيمة قرب نقطة ارتكاز الحبل السري, حيث تشكل السويقة المحية ركباً صغيراً يتصل بالأمعاء الدقيقة يدعى رتج مايكل Meckel's diverticulum, وقد يتصل عبر حبل ليفي إلى السرة (الشكل 3-44).



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

## 8-6 - السقاء Allantois

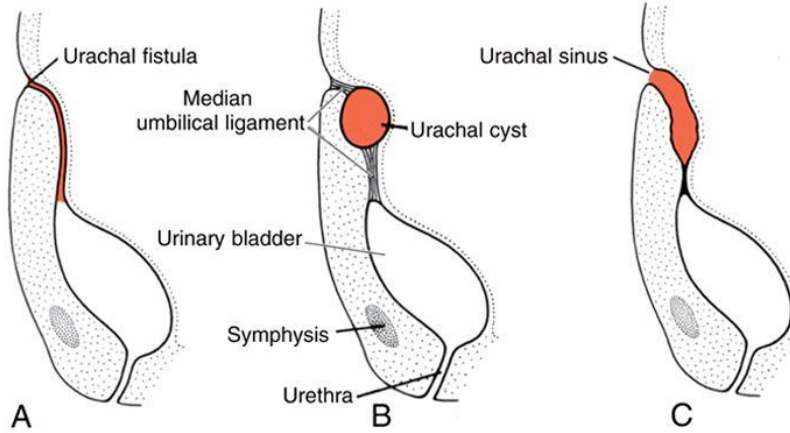
يظهر رتب-رتج خلفي انطلاقاً من الناحية الذيلية لجدار الكيس المحي, يندخل ضمن السويقة الواصلة, في اليوم 16 للجنيني, يدعى السقاء أو الوشيقة, بالتزامن مع تطور الأوعية السرية, فتسهم في التغذية والإطراح الجنيني (الشكل 3-45).



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



يمتد السقاء, خلال التنامي الجنيني, إلى منطقة الجيب البولي التناسلي Urogenital Sinus, ليغدو في نهاية الأسبوع 7 المريطاء Urachus, وهي قناة تصل المثانة بالسُرَّة لتغدو عند البالغ الرباط السري المتوسط Median Umbilical Ligament. يمكن أن يؤدي استمرار وجود بقايا السقاء إلى تشكل كيس أو جيب المريطاء Urachal Cyst - Sinus (الشكل 3-46).



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

## 7- الخاتمة

يعد الحمل حالة فيزيولوجية عند الأنثى, إذ يؤدي الإلقاح إلى تأسيس وانطلاق حياة فريدة جديدة تمر بأطوار متعاقبة, تتسم بدقة التنسيق الفراغي - الزماني. يعتمد التنامي الجنيني على تفعيل تعبير آلاف المورثات المشفرة لأنماط مختلفة من البروتينات, كجزيئات الإشارة والمستقبلات الخلوية وعوامل النسخ التطورية والعامة.

يشكل الحوار بين الخلوي, بمختلف أنماطه, الأساس الجزيئي لعمليات الانقسام والنمو والتمايز الخلوي, عالية التنسيق والكفاءة والانضباط, التي تؤدي إلى تطور مختلف أعضاء وأجهزة الجنين المتناظرة وغير المتناظرة تبعاً للمحاور الفراغية الجنينية.

## الفصل الرابع

### Stem Cells and Differentiation الخلايا الجذعية والتمايز

#### - 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

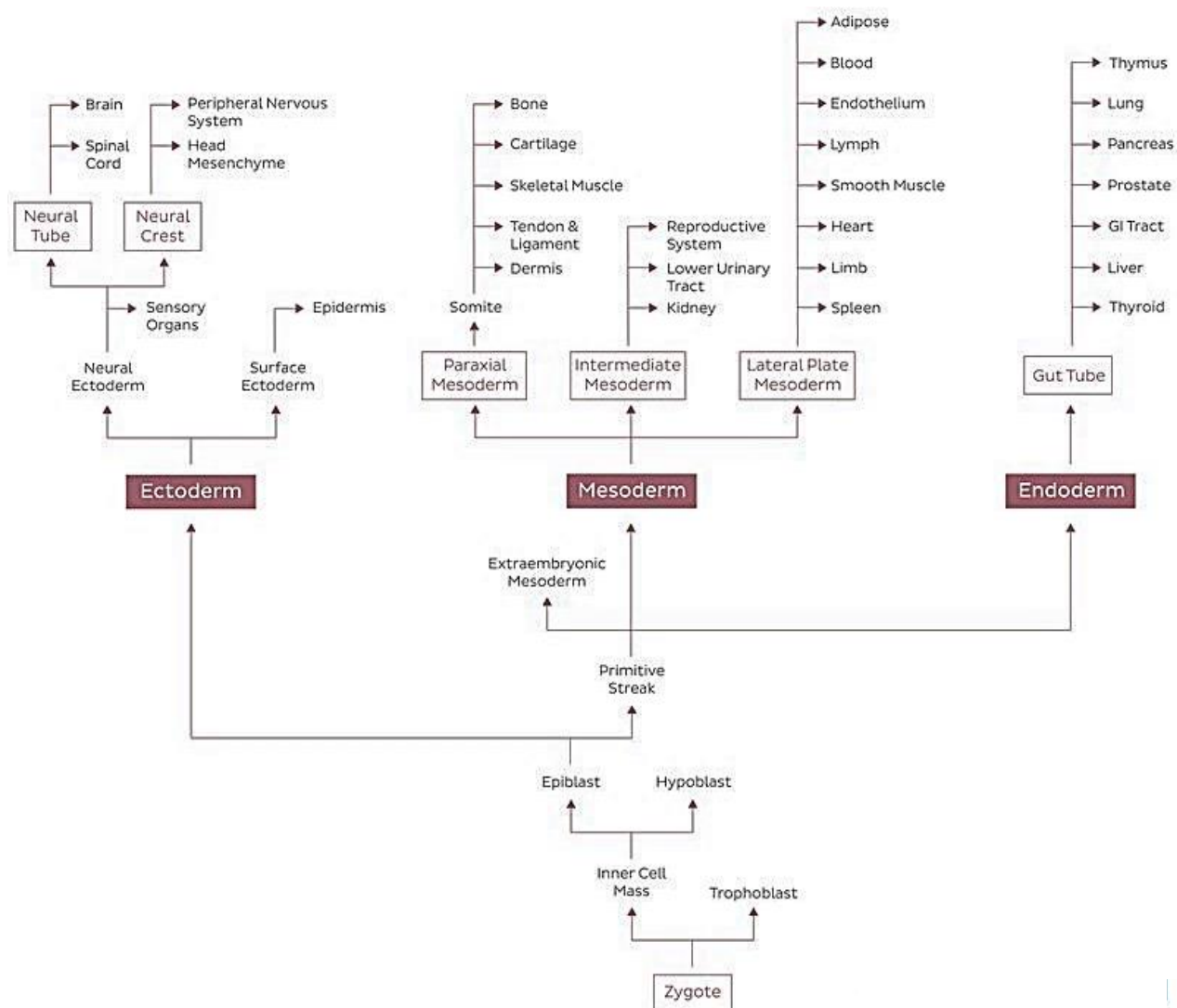
- اضطراب تطور خلايا العرف العصبي

##### 6- الخاتمة

## 1- مقدمة

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

المخطط (1-4): الأنسجة الجنينية المتحدرة من الأدمات الجنينية الثلاث.



يتم التخصص 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

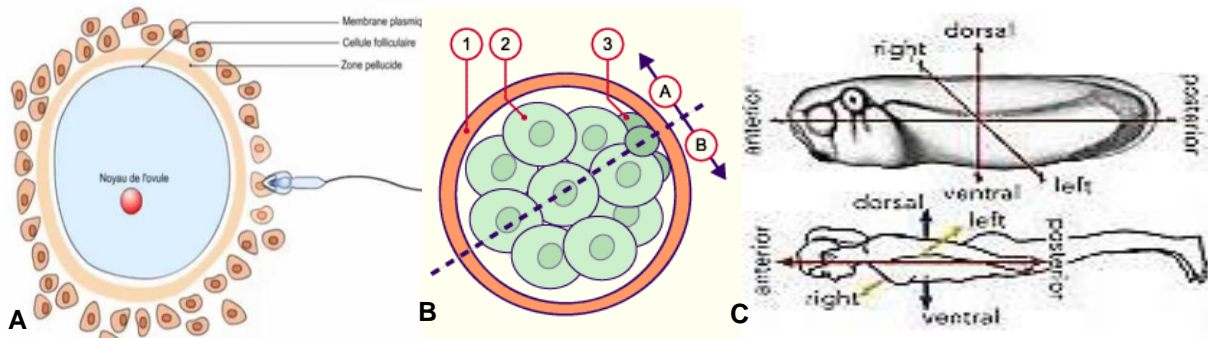
يتأسس الاستقطاب الجنيني بشكل مبكر, عبر نشوء محاور الجنين الفراغية المختلفة:

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

### 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 محيطية أو ذاتية المنشأ, على سبيل المثال:

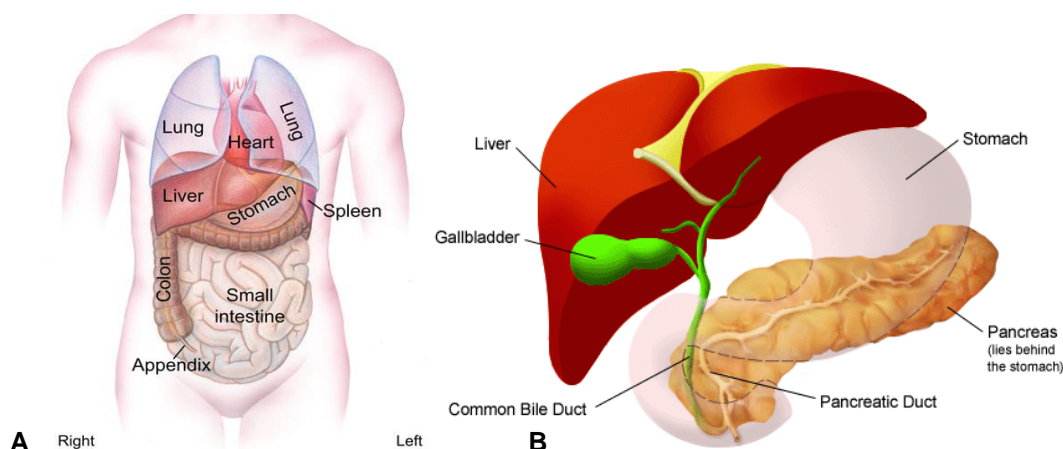
- جنين الضفدع: تساهم نقطة دخول النطفة في تأسيس المحور الظهرى - البطنى (الشكل 4-1/A).
- جنين الدجاج: تحدد الجاذبية الأرضية المحور الأمامي - الخلفى (الشكل 4-1/B).
- جنين الفأر (الثدييات): يحدد الحوار بين الخلوي المحور الظهرى - البطنى, والمحور الأمامي - الخلفى (الشكل 4-1/C).



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

يؤدي نشوء محاور الجنين الفراغية إلى التشكل ثلاثي الأبعاد الصحيح للأعضاء, فيما يتعلق بالتناظر Symmetry أو عدم التناظر Asymmetry بالنسبة للخط المتوسط. يعد التناظر لازماً وضرورياً فيما يتعلق بالبنى الهيكلية الخارجية العظمية والعضلية للعضوية, كما في حالة الوجه والأطراف, بينما يغدو هذا التناظر نسبياً كما في حالة الرئتين اللتين

تختلفان في الحجم وعدد الفصوص, بالمقابل ينعدم التناظر وتنفرد 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 تموضعه الموارب نحو اليسار, وميلان ذروته نحو اليمين, وعدم تناظر قسميه اليميني واليساري بنيوياً ووظيفياً (الشكل 4-2/A-B).



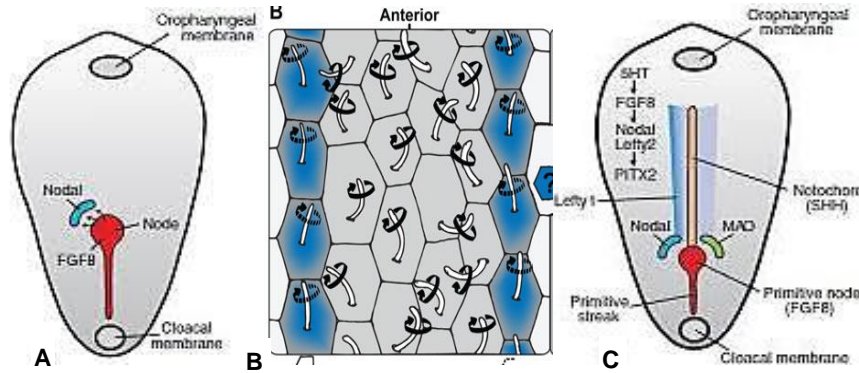
الشكل (4-2): تناظر أو عدم تناظر الجانب اليسار مقارنة بالجانب اليمين لجسم الإنسان بالنسبة للخط المتوسط.

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

## 2-2- الآلية الجزيئية لنشوء الاستقطاب الجنيني

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

- تقوم العقدة والصفیحة البدئية، المتوضعة في الناحية الظهرية للقرص الجنيني عند الإنسان، بدور المنظم حيث تفرز البروتين Nodal تحت تأثير FGF8، في الجانب الأيسر فقط (الشكل 4-3/A)، من خلال امتلاك كل خلية في العقدة Node، هدباً واحداً في جزئها الخلفي، يتمكن عند دورانه باتجاه عقارب الساعة (الشكل 4-3/B)، من خلق تيار إشارة يتجه نحو اليسار، مما يسهم في بدء ظهور جوانب الجنين.
- يستمر تعبير Nodal، بالتآزر مع البروتين LEFTY-2، لرفع مستوى تعبير عوامل نسخ أخرى مثل PITX2، خلال تطور الأدمة المتوسطة في الجانب الأيسر فقط فتسهم في ترسيخ تمايز جوانب الجنين (الشكل 4-3/C) بالنتيجة تقع الأعضاء يسارية التوضع في الجسم مثل بداءة 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 التشكل غير المتناظر لأعضاء الجسم.



الشكل (4-3): الآلية الجزيئية لنشوء وتمايز الجانب الأيسر عن الجانب الأيمن خلال تشكل الحبل الظهرية.

### 3- السمات العامة لتطور الخلايا الجذعية Stem Cells

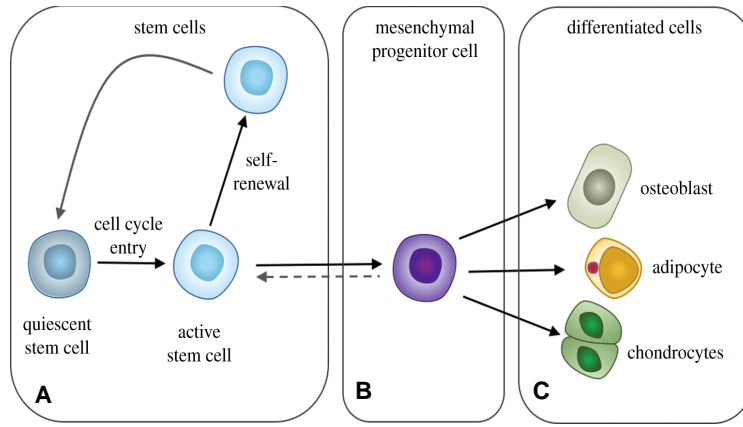
تظهر الأدمات الجنينية الثلاث خلال مرحلة المعيدة Gastrulation، حيث ينطلق التمايز الخلوي الفعلي في سياق الحياة الجنينية. تتركز على الخلايا الجذعية Stem Cells لكل أدمة سلسلة تخصص تدريجية، متزامنة مع تحدد قدرتها التمايزية Potency على إعطاء أنماط خلوية مختلفة، في سبيل تأمين التمايز النهائي "التخصص الدقيق"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



### 3-1- التخصص الخلوي التدريجي

يتم التخصص الخلوي خلال التنامي الجنيني بشكل مبكر، وفق سلسلة مراحل، تبدأ من البويضة 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 4-4/B).
- **التحدد Determination:** تكتسب الخلية ملامح شكلية دائمة غير ردوده، بالتزامن مع بطء دورات الانقسام وانخفاض القدرة التمايزية.
- **التمايز Differentiation:** تخرج الخلية من دورة الانقسام نهائياً، وتلتزم بنهج تمايزي واضح، لتعطي نمطاً خلوياً معيناً، بسمات شكلية ووظيفية ثابتة، مثل الأرومات العظمية، الخلايا الشحمية، الخلايا الغضروفية وغيرها (الشكل 4-4/C).



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

يمكن تصنيف الخلايا الجذعية اعتماداً على قدرتها التمايزية، كما يلي (الشكل 4-5):

1- خلايا جذعية كلية القدرة التمايزية Toti-potency (Omnipotent): تشمل الخلايا المتحدرة من الانقسامات الأولية للبويضة الملقحة Zygote، إلى مرحلة التوتية Morula (Blastomeres). 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 للكيسة الأريمية. تتصف بقدرتها على إعطاء جميع النسيج الجنينية دون القدرة على إعطاء جنين كامل أو ملحقاته.

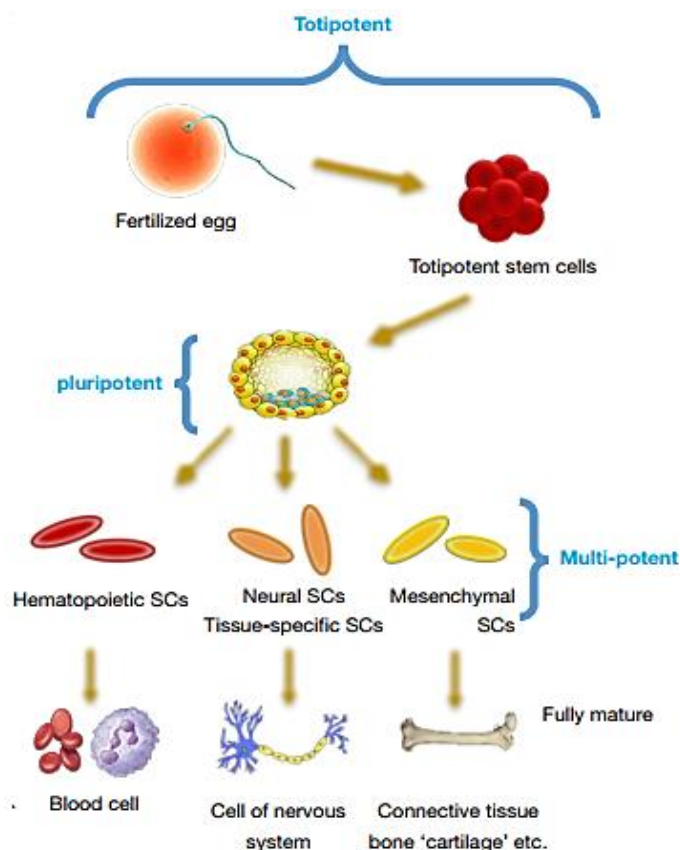
3- خلايا جذعية عديدة القدرات التمايزية Multi-potency: تشمل الأدمات الجنينية الثلاث, إذ تتصف كل أدمة بقدرتها على إعطاء طيف من الخلايا الخاصة بها وعدم القدرة على إنتاج الخلايا الخاصة بالأدمات الجنينية الأخرى.

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 للاستثارة Excitatory neurons, في دماغ الجنين قيد التطور.

- البالغ: كما في حالة خلايا الطبقة القاعدية المولدة للجلد.

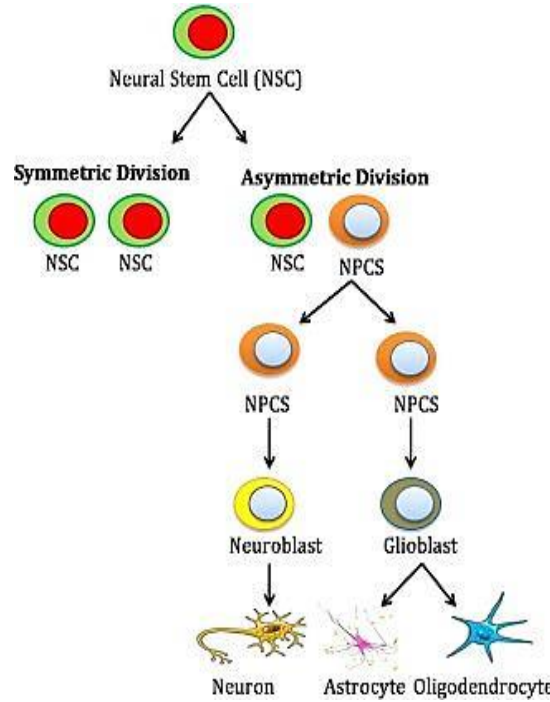


الشكل (4-5): انخفاض القدرات التمايزية للخلايا الجذعية أثناء التنامي الجنيني, بالتزامن مع اكتسابها التدريجي لخصائص الخلايا المتميزة.

### 3-2- سمات الخلايا الجذعية

تشارك الخلايا الجذعية، بغض النظر عن تفاوت قدراتها التمايزية، بإمكانية تحددتها الذاتي Self-renew بالتزامن مع توليد خلايا ستمايز بنيوياً ووظيفياً بشكل تدريجي لاحقاً (الشكل 4-4). يمكن للخلايا الجذعية أن تنفذ انقساماً خلويًا خيطياً متناظراً Symmetric أو غير متناظر Asymmetric، من حيث توزع السيتوبلازما والمحتوى البروتيني (الشكل 4-6)، فتعطي خليتين بنتين:

- قد تكونان كلتاها خلايا جذعية.
- أو تكون إحداها خلية جذعية، بينما تبدأ الخلية الأخرى نضج تمايز محدد.
- أو قد تنتهجان كلتاها نضج تمايز متماثل أو متغاير.



الشكل (4-6): 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، واكتمال 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 الناعمة لسلوك الخلايا الجذعية

يتصف القرار، الذي يحدد أياً من الخليتين البنتين ستبقى انقسامية، بينما ستنهج الأخرى نهج التمايز، بأنه محصلة لعوامل إشارة ذات طبيعة مركبة، من أهمها:

- عوامل إشارة ذاتية داخلية Intrinsic: تعزى إلى التوزيع غير المتناظر لعدد من بروتينات السيروبلازما الفعالة، وخاصة تلك الناعمة للانقسام أو التمايز الخلوي، إضافة إلى التوضع المتغير للمستقبلات العشائية بين الخليتين البنتين. على سبيل المثال، يؤدي التوزيع غير المتناظر للبروتينات Notch1 و Numb أثناء انقسام الخلايا الجذعية العصبية، إلى انقسام خيطي غير متناظر، محرضاً إحدى الخليتين 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 بمرونة 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

تتصف الخلايا الجذعية باستخدام أنزيم Telomerase الذي يضمن سلامة منطقة Telomeres لصبغياتها، 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 تعبير البروتينات المثبطة لتقدم دورة الخلية عند الطور G1 مثل: p21<sup>Cip1</sup>, p27<sup>Kip1</sup>, p57<sup>Kip2</sup>.

بالمقابل, يترافق انخفاض القدرة التمايزية التدريجي مع زيادة طول دورة الانقسام بسبب زيادة طول الطور **G1** والطور **G2** بآلية جزيئية معقدة, ترتبط بتحفيز تعبير البروتينات اللازمة والواسمة للتمايز الخلوي بالتزامن مع انخفاض فعالية البروتينات النازمة 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, فإضافة إلى تصنيفها استناداً إلى قدرتها التمايزية المذكور آنفاً, يمكن تصنيفها تبعاً لمنشئها, إلا أننا سنورد تصنيفاً مبسطاً يقسمها إلى خلايا جذعية جنينية, وخلايا جذعية بالغة: طبيعية ومستثارة.

#### 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 الأريمية قبل التعشيش, المصادفة بعمر 4-5 أيام لجنين الإنسان, والتي تستطيع أن تعطي أكثر من 200 نمطاً خلوياً مختلفاً, عندما تتلقى مجموع 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. تتصف 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, وليست دائمة الانقسام.

- الخلايا الجذعية المأخوذة من الجنين بعد الإجهاض: تكون عديدة القدرة التمايزية وليست دائمة الانقسام.
- 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 ل:

○ الخلايا الجذعية المولدة لمكونات الدم Hematopoietic stem cells

○ الخلايا الجذعية الميزانشيمية-اللحمة المتوسطة (MSC) Mesenchymal stem cells 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 التجديدي Regenerative Medicine, ويتطلب الحصول عليها التداخل 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 ألباب الأسنان المؤقتة أو الدائمة المقلوعة.

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

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

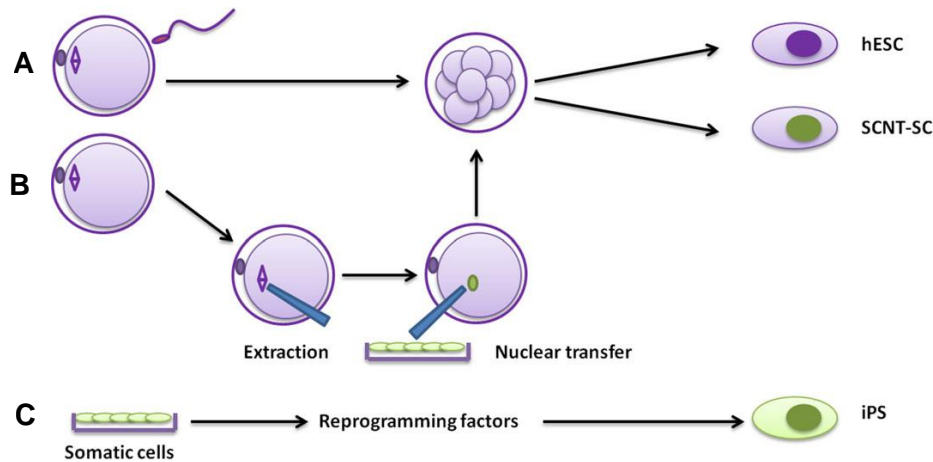


تم تأكيد صحة هذا الاختراق العلمي عبر تطبيقه على خلايا متميزة متحدرة من الإنسان. وقد تمت إعادة البرمجة الخلوية ضمن شروط مخبرية محددة, عبر التعبير القسري لعوامل نسخ مفتاحية وهي:

- (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 لتستعيد سمات عدم التمايز بآلية معاكسة للتمايز الخلوي عبر ما يدعى ارتداد التمايز "Dedifferentiation", تحت تأثير التعبير القسري للمورثات الرئيسة النازمة للقدرة الخلوية التمايزية المتعددة, التي تتحكم بشبكة الإشارات بين الخلوية. هذا الأمر يستلزم المرور بـ Passage, عبر مزارع خلوية فرعية متتالية Subcultures, خلال أسابيع عديدة (الشكل 4-7/C).

بناءً على هذا النجاح, فقد بين الباحث Ian Wilmut, أحد المشاركين في استنساخ النعجة دوللي Dolly Cloning, إمكانية التخلي عن منهجية نقل نواة خلية جسمية Somatic Cell Nuclear Transfer, إلى سيتوبلازما البويضة بعد إزالة نواتها, لجعلها تسلك سلوك بويضة ملقحة, كمصدر للخلايا الجذعية الجنينية (الشكل 4-7/B).



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

تجدر الإشارة إلى أنه يمكن مصادفة سلوك ارتداد التمايز الخلوي:

- طبيعياً: عند بعض الكائنات الحية "البسيطة" 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 و ESCs, تبقى بعض الاختلافات, منها:
  - كروماتين الخلايا الجذعية iPSCs أكثر انغلاقاً "methylated" مقارنة بالكروماتين الخاص بخلايا ESCs, الأمر الذي يرتبط بانخفاض مستوى التعبير وقابلية النسخ المورثي.
  - إعادة البرمجة الخلوية لـ iPSCs يمكن أن تكون منقوصة, ناجمة عن بقاء "ذاكرة جسمية" Somatic Memory.
- يمكن لعينات الدم المجمدة أن تؤمن مصدراً 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 القلب حول الخلوي.
  - تشكيل ذراري خلوية خاصة بكل مريض لعلاج بعض الأمراض أو الإصابات دون إثارة رفض مناعي Autologous Treatment. من أهم التطبيقات الطبية المتوقعة مستقبلاً توليد رقاقات نسيجية Tissue Chips لتحفيز التجدد وليس التندب النسيجي لتدبير حالات الحروق أو الجروح الواسعة.
  - تشكيل عضو مصغر (mini-organs) (Organoid), لمراقبة التأثيرات الجانبية أو التداخلات الدوائية للعقاقير.
  - تشكيل أعضاء هجينة Chimera تشترك 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 بديل عن التبرع بالأعضاء البشرية.
- لابد من التنبيه إلى القيود الأخلاقية Moratoria التي تحد من الأبحاث المجرة على الخلايا الجذعية الجنينية البشرية المرتبطة بالتضحية بالجنين, إضافة إلى المعوقات التي تحد من تعميم استخدام الخلايا الجذعية بصورة عامة, ومن أهمها:
  - الإجراءات الاحتياحية, والمراحل المخبرية المكلفة والمضنية للحصول على طعم ملائم, إضافة إلى تأثير بعض المتغيرات, مثل عمر المعطي وحالته الصحية, في جودة ونجاح هذا الطعم.
  - التمايز الخلوي غير المنضبط للطعم Teratoma, أو عدم تلاؤمه أو تموته, أو رفضه المناعي من قبل العضوية.

## 5- تطور خلايا العرف العصبي (NCC) Neural Crest Cells

تعد خلايا العرف العصبي NCC تركيباً بنوياً جنينياً عابراً، ونمطاً فريداً من الخلايا الجذعية الجنينية خاصاً بالفقاريات، يرتبط بتشكيل الأنبوب 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 الهجرة التي تتبعها عبر النسخ الجنينية وشبكات الإشارة النازمة 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 البنيوي والجزئي 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 بتوقيت وقطاعات النشوء، لتساهم عبر تمايزها النهائي في نشوء تراكيب وأعضاء مختلفة (الجدول 2-4).

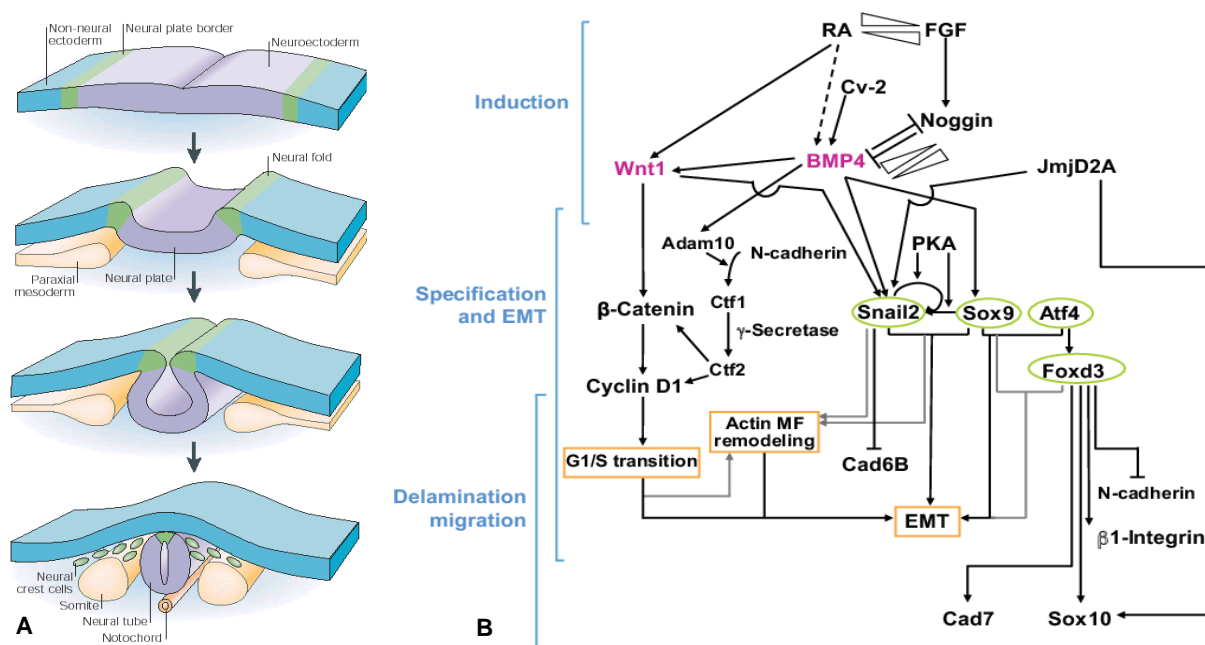
### 5-1- تخصيص الصفيحة والحواف العصبية

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

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

يطراً على الصفيحة العصبية تغيرات بنوية تتضمن:

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



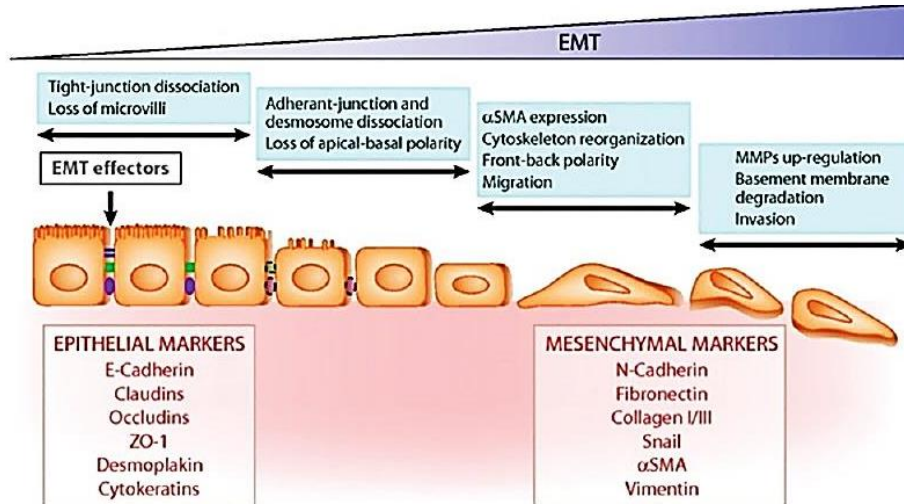
الشكل (4-8): يبين مراحل تشكل الأنبوب العصبي ونشوء وهجرة خلايا العرف العصبي (A), الآلية الجزيئية المحرزة (B)

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

البروتين	طبيعة العمل	مكان ومرحلة التعبير	التأثير البنوي
<b>Bmp</b>	عامل نمو	البشرة غير العصبية	تحريض نشوء العرف العصبي
<b>Wnt</b>	عامل نمو	البشرة غير العصبية	تحريض نشوء العرف العصبي
<b>Dlx</b>	عامل نسخ	البشرة غير العصبية	تخصيص الطيات العصبية
<b>Zic</b>	عامل نسخ	الصفائح العصبية - الطية العصبية	تخصيص الطيات العصبية
<b>Sox9/ Sox10</b>	عامل نسخ	العرف العصبي قبيل هجرة الخلايا العرفية	تخصيص العرف العصبي
<b>Slug/Snail</b>	عامل نسخ	العرف العصبي قبيل هجرة الخلايا العرفية	انفصال خلايا العرف العصبي

## 5-2- تحريض نشوء خلايا العرف العصبي

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



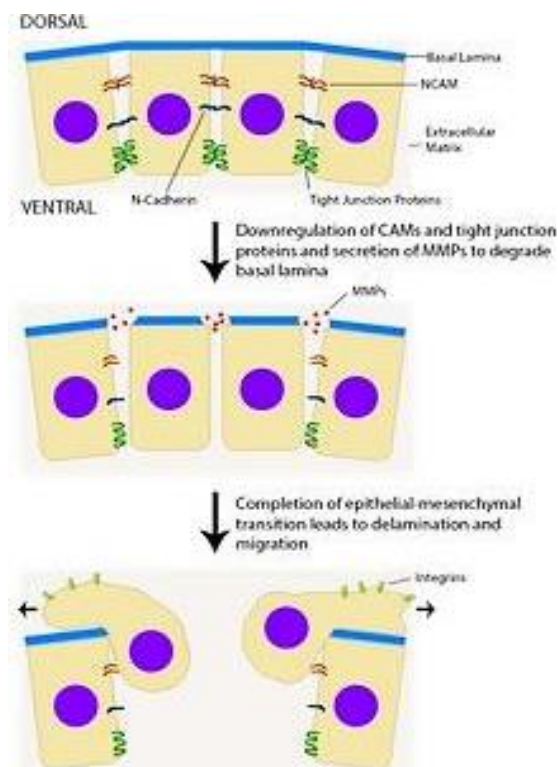
الشكل (4-9): التحول البشري الضام (EMT) Epithelial-Mesenchymal Transition, اللازم لبدء هجرة خلايا العرف العصبي

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

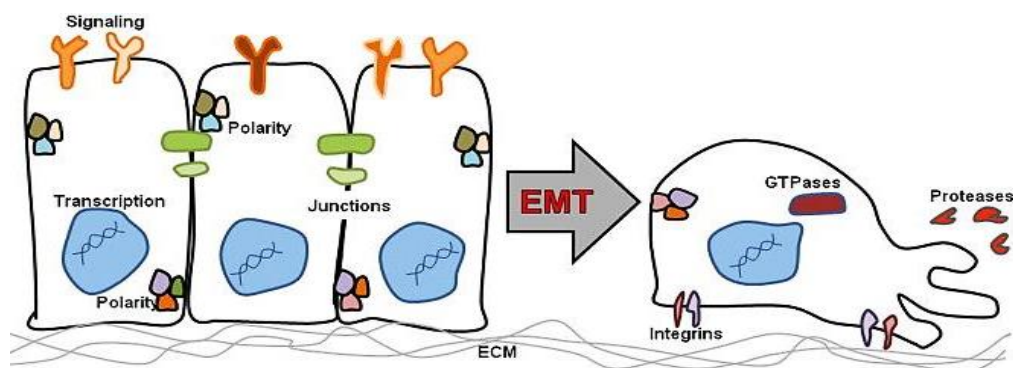
- شطر جزيئات الارتباط الخلوية: تحرر خلايا العرف العصبي من البشرة العصبية.
- هضم بعض الجزيئات في طريق هجرة خلايا العرف العصبي أي فتح الطريق أمام حركتها.
- تخريب الغشاء القاعدي.

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

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



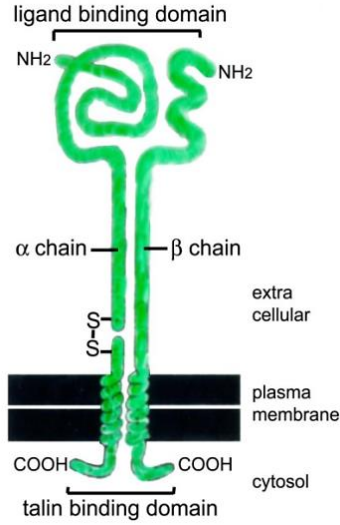
الشكل (4-10): بعض التغيرات البنيوية اللازمة لبدء هجرة خلايا العرف العصبي



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

علماً أن **الإنتغرينات** هي عائلة من مستقبلات سطح الخلية، حيث يتألف كل مستقبل من وحدتين (إلفا & بيتا) كل منهما عابر للغشاء السيتوبلازمي. يتفاعل هذا المستقبل مع أكتين الهيكل الخلوي Actin Cytoskeleton عبر البروتينات الرابطة للأكتين مثل Talin و Vinculin. تبدي خلايا NCC المهاجرة 7 أنماط من الإنتغرينات على الأقل تتصف بأنها قابلة للارتباط بروتينات الفيرونكتين و/أو اللامينين الخاصة بالقالب خارج الخلوي (الشكل 4-12).

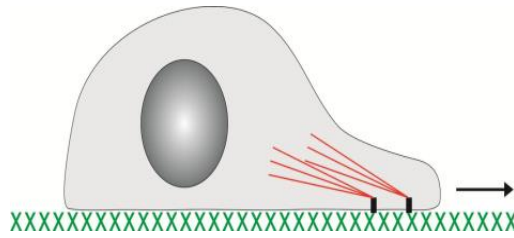




الشكل (4-12): شكل ترسمي يبين البنية الجزيئية لمستقبل الإنتغرين اللازم لحركة خلايا العرف العصبي.

### 5-3- هجرة خلايا العُرف العصبي

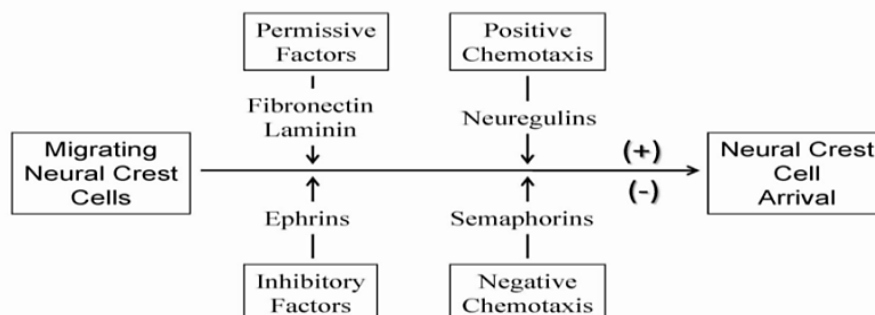
يستمر تأثير شبكة الإشارة التي تطلقها بروتينات الإشارة Wnt, FGF, BMPs, لتبدأ خلايا العرف العصبي بالهجرة من خلال تضافر عدة آليات بنيوية, على سبيل المثال, يحرض ارتفاع مستوى تعبير البروتين Rho B تجمع وانتظام بروتين Actin لتشكيل الخييطات الدقيقة للخلية Microfilaments اللازمة للارتباط بمسقبلات الإنتغرين لبدء حركة الخلية (الشكل 4-13):



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

### مسالك هجرة خلايا العُرف العصبي

تتبع خلايا العرف العصبي مسالك هجرة مختلفة وذلك تبعاً لقطاعات نشوئها بالاتجاه الأمامي - الخلفي للجنين. تتحدد هذه الطرق وتتأثر بطبيعة مكونات القالب خارج الخلوي, التي تبدي تأثيراً نفوذاً ساحماً أو محرضاً أو كابحاً لهجرة الخلايا العرفية بشكل لانوعي أو نوعي, كما يلي (الشكل 4-14):

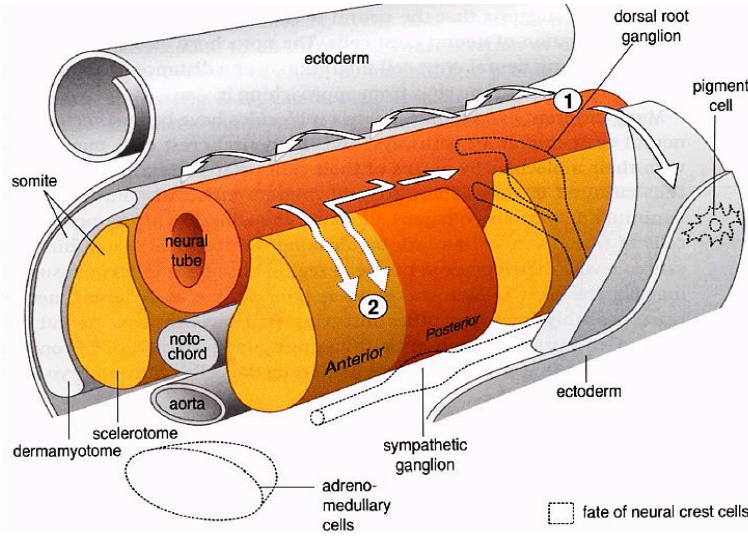


الشكل (4-14): تسهم التأثيرات اللا نوعية السامحة أو الكابحة لبروتينات القلب خارج الخلوي، بالتكامل مع التأثيرات النوعية الجاذبة إيجاباً أو سلباً، في تحديد مسالك هجرة **NCC**

- التأثير السامح للهجرة Permissive اللا نوعي: الذي تمارسه بعض بروتينات القلب خارج الخلوي مثل الفيرونكتين FN، واللامينين LN. في هذا السياق يمكن للخلايا العرفية أن تتحرك تبعاً لممال تركيز هذه البروتينات النفوذة، من التركيز المنخفض نحو التركيز المرتفع.
- التأثير الكابح للهجرة Repressive اللا نوعي: الذي تمارسه بعض بروتينات القلب خارج الخلوي مثل N-CAM، Ephrins، 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 النفوذة لهجرة الخلايا العرفية في كافة أقسام الصلبة، بينما تصادف البروتينات المثبطة لهجرة الخلايا العرفية في القسم الخلفي للصلبة فقط كما يبين الجدول (3-4)، والشكل (4-15).

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

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



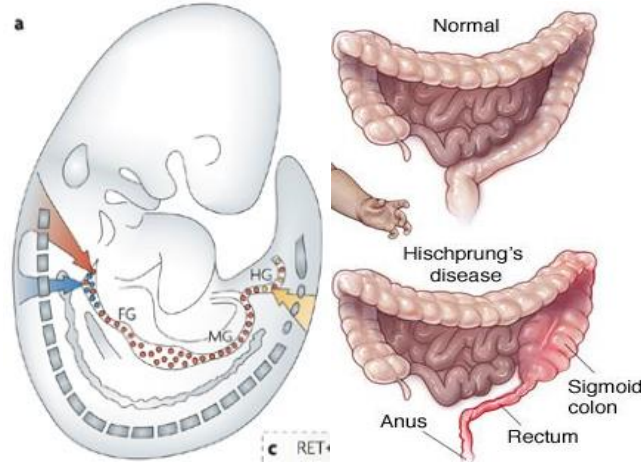
الشكل (15-4): يبين اقتصار الطريق البطني لهجرة الخلايا العرفية على القسم الأمامي للصلبة Sclerotome

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

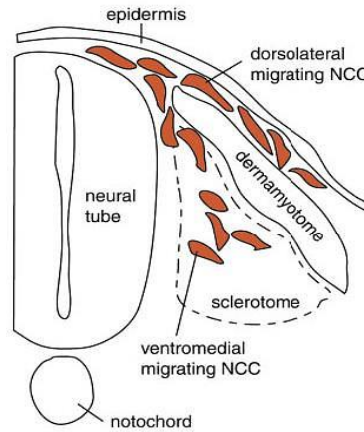
○ تبدي الخلايا العرفية القطنية، التي ستسهم في تشكل العقد الودية، المستقبل Cxcr4، ما يدفعها للانجذاب نحو مصدر الإشارة النوعية Sdf1 وهي الخلايا الميزانشيمية في مناطق تشكل العقد الودية.

○ تنجذب الخلايا العرفية المبهممة التي تحمل المستقبل Ret باتجاه الأمعاء تحت التأثير الجاذب لجزء الإشارة النوعي GDNF المصنع والمفرز من قبل الخلايا الميزانشيمية للأمعاء. في هذا السياق، تسبب طفرات المورثة Ret أو غيرها من المورثات المشفرة لأحد بروتينات طريق الإشارة Ret - GDNF، داء Hirschsprung. يتظاهر هذا الداء بتضخم القولون الولادي المرتبط ببطء حركته، الناجمة عن فشل تشكل العقد نظيرة الودية النازمة لحركته، في جدران جزء من القولون والمستقيم، بسبب اضطراب أو فشل هجرة الخلايا العرفية المبهممة - المعوية (الشكل 16-4).

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



الشكل (16-4): يؤدي اضطراب أو فشل هجرة الخلايا العرفية المهمة إلى فشل تشكل 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.

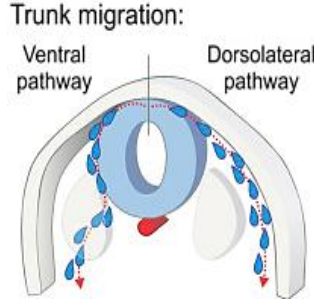
في هذا السياق, يمكن لبعض الخلايا العرفية أن تسحب معها خلال هجرتها خلايا عرقية مجاورة (قاطرة- مقطورة), أو أن تخضع لتأثير التشبيط بالتماس عند ارتفاع كثافتها الموضعية, فتتوجه نحو النطاقات منخفضة الكثافة الخلوية.

### مسالك هجرة خلايا العرف العصبي

تنشأ طرق هجرة الخلايا العرفية, بناء على تكامل وتزامن 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 والظهري الجانبي لهجرة خلايا العرف العصبي القطنية.

### طريق الهجرة البطني Ventral Pathway

يُستخدم بمرحلة مبكرة، ويقتصر على القسم الأمامي للجسيدات فقط، وتتميز 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 الظهري DRG.

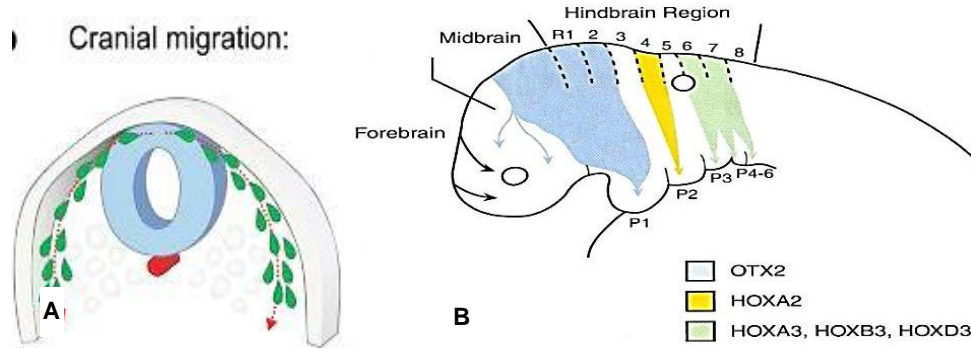
### طريق الهجرة الظهري الجانبي Dorsolateral Pathway

يُستخدم بمرحلة متأخرة، لا يتصف بقطاعات هجرة محددة، بل تسير الخلايا العرفية بين الطبقة الخارجية والطبقة المتوسطة الخاصة بالجسيدات، على طول القسم الظهري للجنين، وتتميز انطلاقاً منه الخلايا القتامينية Melanocytes.

## مسالك هجرة خلايا العرف العصبي القحفية Cranial Neural Crest Cells

تمتلك خلايا العرف العصبي القحفية قدرة تمايزية فريدة، تُمكنها من تشكيل نسيج ضامة وغضروفية وعظمية وخلايا عصبية ودبق عصبي وخلايا قتامينية.

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 4-19). تنشأ خلايا العرف العصبي الخاصة بالدماغ الخلفي انطلاقاً من 8 قطاعات - معينات Rhombomers (R1-R8)، تنطلق منها الخلايا العرفية بالاتجاه البطني، لتستقر ضمن ميزانشيم أقواس بلعومية محددة وفق 3 تيارات (الشكل 4-19/B):



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

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

○ تهاجر إلى القوس البلعومي الأول.

○ تسهم في تشكيل عظام الوجه والفكين وعظام السندان Incus والمطرقة Malleus

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

○ تهاجر إلى القوس البلعومي الثاني

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

#### - 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 اللازمة لتوجيه تمايزها التدريجي بالتزامن مع هجرتها، ووصولها إلى مآلها النهائي.

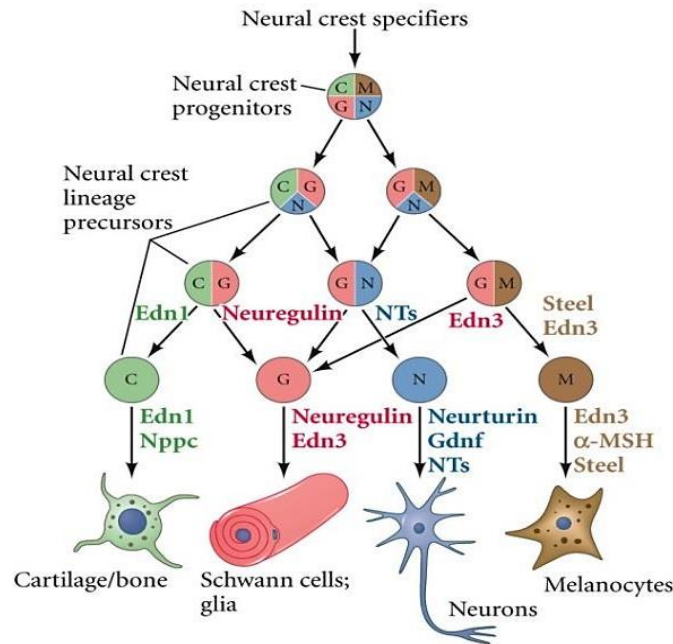


## 4-5- تمايز خلايا العرف العصبي

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

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

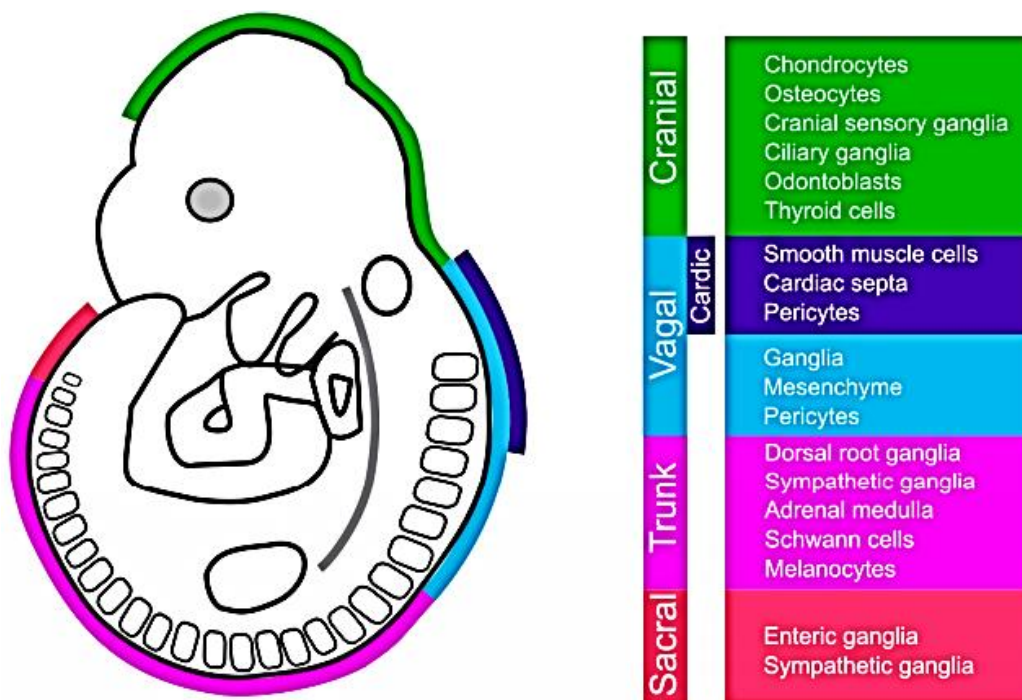
تتفاوت القدرة التمايزية لخلايا العرف العصبي تبعاً لاختلاف قطاعات نشوئها الأمامية-الخلفية، وتوقيت ومسالك الهجرة التي تتبعها، إذ تعدل القدرة التمايزية العديدة الخاصة بقطاعات نشوء الخلايا العرفية تحت تأثير مكونات طريق الهجرة، فتتحدد وتخصص قدرتها التمايزية شيئاً فشيئاً مع تقدم مراحل هجرتها، حتى الوصول إلى تموضعها النهائي (الشكل 20-4).



الشكل (20-4): تحدد ثم تخصص قدرة التمايز للخلايا العرفية تدريجياً، كمحصلة لماهية قطاع النشوء وشبكات الإشارة المؤثرة خلال الهجرة

## قطاعات نشوء-تمايز خلايا العرف العصبي

يتم عرض هذه القطاعات, التي قد تتراكب, 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 التنامي الجنيني.

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

الأنماط الخلوية المتحدرة	القطاع
الخلايا الضامة الغضروفية والعظمية, العقد الحسية والعصبونات القحفية, خلايا الغدة الدرقية, الخلايا المولدة للعاج	القحفي
الخلايا العضلية الملساء لحدان الشرايين الكبيرة, والحاجز بين الشريان الأبهرى والرئوي, الخلايا الوعائية المحيطة, العقد العصبية المعوية, الخلايا الضامة	القلبي - المبهم
عقد الجذر الظهرى, العقد الودية, لب الكظر, خلايا شوان, الخلايا القتامينية	القطني
العقد نظيرة الودية المعوية, العقد الودية	العجزي

## 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 النازمة أو أكثر. سنستعرض أكثر هذه الاضطرابات شيوعاً بشكل موجز.

### متلازمة وردنبورغ Waardenburg Syndrome

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

- الصنف الأول: ينجم عن طفرة المورثة **PAX3**، ويتصف بتوسع المسافة بين الزوايا الأنسية للعيون، إضافة إلى أعراض الصنف الثاني ولكن بشكل طفيف.

- الصنف الثاني: ينجم غالباً عن طفرة المورثة **MITF**، ويتصف 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**، ويتصف إضافة لأعراض الصنف الأول والثاني، بتشوه الذراعين واليدين، كالأصابع المقبوضة أو الملتحمة.

- الصنف الرابع: ينجم غالباً عن طفرة المورثة **SOX10**، يتصف بالإضافة إلى أعراض الصنف الثاني، بالإصابة بداء هيرشبرونغ، الذي يتظاهر بتضخم القولون الولادي الناجم عن سوء حركيته بسبب سوء تطور تعصيبه. يمكن مراقبة بعض الأعراض الناجمة عن اضطرابات الجهاز العصبي المركزي مثل تأخر تطور الإدراك والارتخاء العضلي.



الشكل (22-4): يبين بقعة فاقدة للصبغ في الجلد المغطي للجبهة، وهذه إحدى مظاهر متلازمة Waardenburg.

## متلازمة دي جورج DiGeorge Syndrome

تصادف بنسبة 1/4000 من الولادات, تنجم عن فقدان جزء من الصبغي 22 (22q11.2), خلال التنامي الجنيني يمكن أن يشمل 30-40 مورثة, أهمها مورثة عامل النسخ **Tbx1**. يمكن أن تنتقل وراثياً في حالات نادرة, كصفة جسمية مسيطرة, تؤدي إلى اضطراب تطور خلايا العرف العصبي القحفية 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.



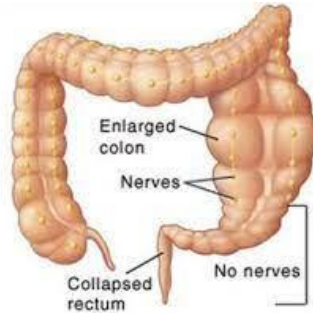
الشكل (23-4): يبين بعض الملامح الوجهية للإصابة بمتلازمة DiGeorge

## داء هيرشبرونغ Hirschsprung's disease

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

يتظاهر بأعراض سريرية من أهمها: الإمساك، انتفاخ البطن، الإقياء، الخمول، آلام بطنية. يمكن أن تحصل اختلاطات تتضمن: التهاب الأمعاء، تضخم القولون، انسداد الأمعاء، انثقاب الأمعاء. يمكن أن يصادف بشكل منفرد أو يترافق باضطرابات وراثية أخرى مثل متلازمة داون أو متلازمة وردنبرغ أو متلازمة وهط التنفس المركزي الخلقي Congenital Central Hypoventilation Syndrome.

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



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

#### متلازمة ترشر كولينز Treacher Collins Syndrome

تدعى أيضاً سوء التعظم الوجهي الفكي السفلي Mandibulofacial Dysostosis، اضطراب يصادف بنسبة 1/50000 من الولادات، ينجم غالباً عن طفرات طارئة، ويمكن أن يكون وراثي الطبيعة، كصفة جسمية مهيمنة. المورثات المسؤولة: *TCOF1*, *POLR1C*, *POLR1D*، وهي ذات دور محوري في المراحل المبكرة لتطور البنى العظمية والضامة للوجه، المتحدرة من خلايا العرف العصبي القحفية. يتصف بتطور معيب متفاوت الشدة بين المصابين، يتضمن (الشكل 25-4):

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

يمكن أن تؤدي هذه الاضطرابات التطورية إلى:

- سوء إطباق الأسنان واضطراب التنفس والبلع.
- جفاف وإنتانات العين المتكررة واضطرابات الرؤية.
- شقوق الحنك.
- اضطرابات في السمع.

أنتجت 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 (25-4): يبين ملامح الإصابة بمتلازمة Treacher Collins

#### متوالية روبن Robin Sequence

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

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



ييدي الأطفال المصابون اضطراباً ثلاثياً Triad, يتضمن (الشكل 26-4):

- 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. تنطلق 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 (26-4): يبين ملامح الإصابة بمتلازمة Robin

#### متلازمة غولدنهر Goldenhar Syndrome

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

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

تصادف هذه الاضطرابات 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 والهندسة الوراثية والتجدد النسيجي لتحقيق التمايز الخلوي الموجه حسب الطلب فحسب، بل تُعدُّ نموذجاً ملهماً نظراً لتشابه آليات تطورها الجزيئية والبنوية مع خصائص نقائل الأورام الخبيثة. هذه المحاكاة جعلت سلوك هذه الخلايا العرفية محط أنظار الباحثين بغية الوصول لوسائل علاجية تستهدف إيقاف عملية الهجرة والتشيط الموجه لنقائل الأورام الخبيثة **Cancer**.



## الفصل الخامس

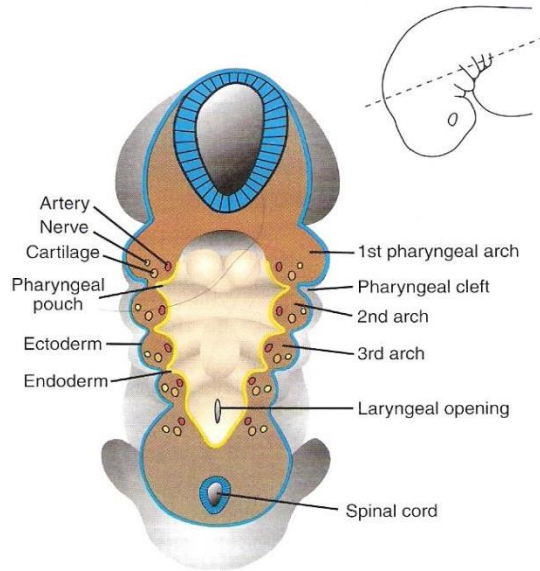
### التطور الجنيني للرأس والعنق

### Head and Neck Development

- 1- مقدمة
- 2- التنظيم الجزيئي لتطور الرأس والعنق
- 3- تطور الأقواس البلعومية
- 4- تطور الجيوب البلعومية
- 5- تطور الأثلام البلعومية
- 6- تطور الغدة الدرقية
- 7- تطور اللسان
- 8- تطور الوجه
- الأنف والتجاويف الأنفية
- الشفاه
- القطاع الفكّي العلوي البيني
- 9- تطور الحنك الثانوي
- 10- تطور أعصاب وأوعية وعضلات الرأس
- 11- تطور الجمجمة
- 12- الخاتمة

## 1- مقدمة

يتصف تطور الوجه والعنق بتشكيل 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 البنى والتراكيب الهامة. تتألف هذه الأقواس من أعمدة متناظرة من اللحمية المتوسطة منفصلة عن بعضها بأثلام عميقة تُعرف بالأثلام البلعومية Pharyngeal Clefts. يظهر بالتزامن مع تطور الأقواس والأثلام، الجيوب البلعومية Pharyngeal Pouches، التي تخترق اللحمية المتوسطة من الداخل، لكنها لا تشكل اتصالاً مباشراً مفتوحاً مع الأثلام الخارجية (الشكل 1-5).



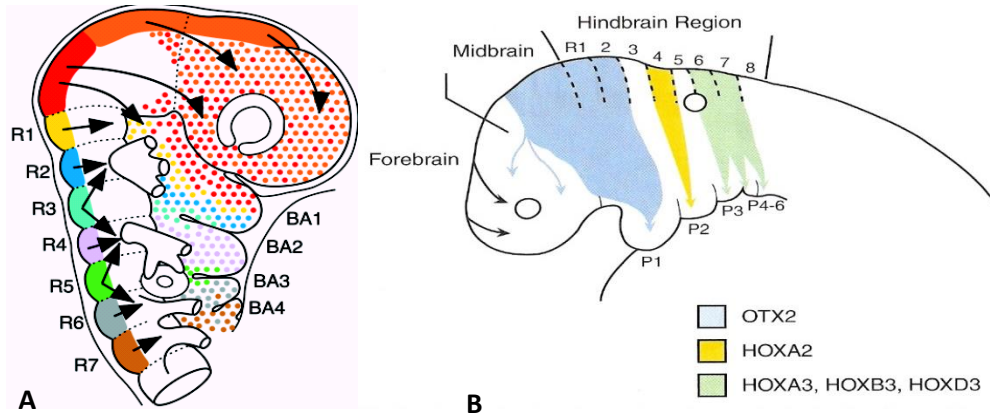
الشكل (1-5): مقطع جبهوي ترسمي في الجنين يبين الأقواس والأثلام والجيوب البلعومية قيد التطور.

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 ومهماً في نشوء وتشكيل مكونات الوجه. يعتمد تمايز التراكيب والبنى المنحدرة من الأقواس والأثلام والجيوب البلعومية والبراعم الوجهية على التفاعل والحوار والتناغم بين الظهارة-اللحمية 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 القحفي الوجهي. بالمقابل تسهم الأقواس البلعومية بشكل رئيس في تطور القسم السفلي للوجه والفكين (الشكل 5-2/A). يتألف كل قوس بلعومي من (الشكل 5-1):

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



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

يتحدر النسيج المتوسطي 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 والتراكيب الهيكلية للوجه والعنق (الشكل 5-2).

يتميز كل قوس بلعومي بتراكيبه الضامة والعظمية والعضلية وعصبه القحفي Cranial Nerve الخاص، الذي يعصب أجزائه الضامة والعضلية المتحدرة منه، مهما ابتعدت عنه، نتيجة هجرتها لدى تمايزها النهائي، إضافة للشريان الموافق. يبدي الدماغ الخلفي Hindbrain تشكلاً نمطياً خاصاً، مقسماً إلى قطاعات Rhombomers خاضعة لتأثير شيفرة جزيئية تحددتها مجموعات فاعلة من البروتينات التطورية (الشكل 5-2) 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 اللحمية 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 اللحمية المتوسطة للقوس البلعومي الثاني

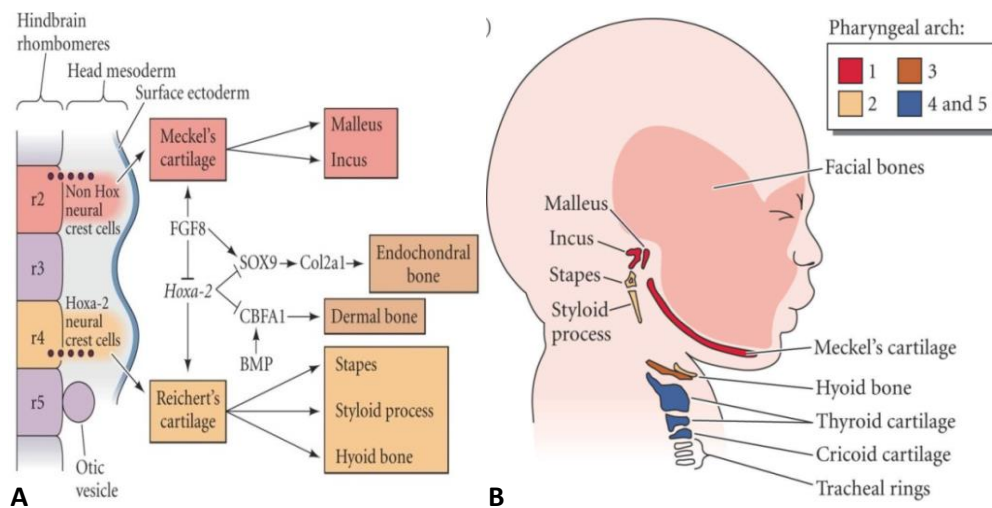
○ تبدي تعبير عامل النسخ HOXA2

- تيار الهجرة الثالث لخلايا العرف العصبي القحفية:

○ الذي يستقر في ميزانشيم القوس البلعومي الثالث والرابع - السادس

○ تبدي تعبير عوامل النسخ HOXD3, HOXB3, HOXA3.

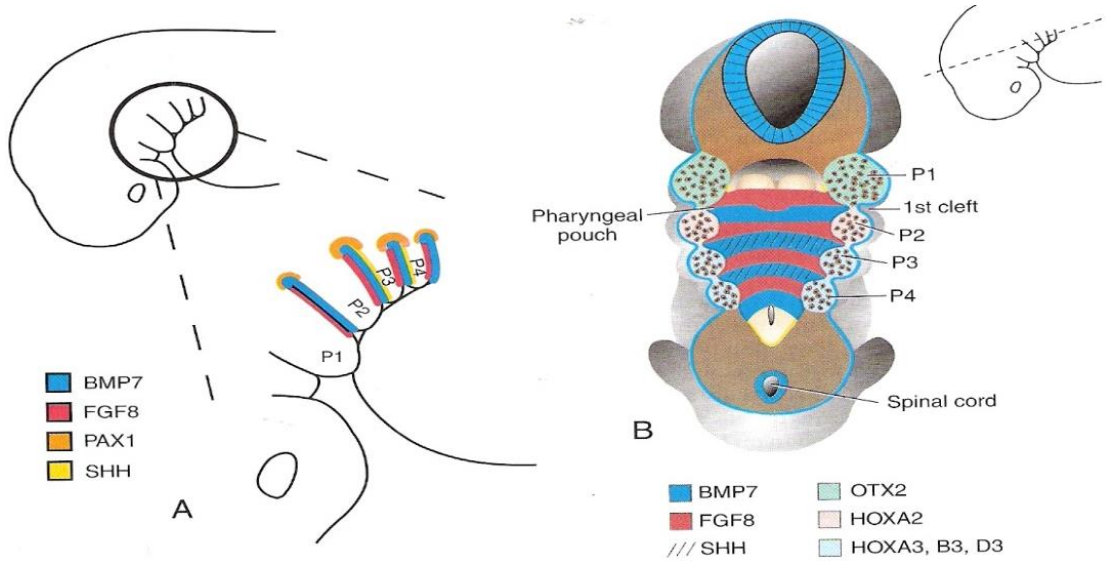
ينشأ، عند وصول تيارات خلايا العرف العصبي القحفية المهاجرة إلى ميزانشيم منطقة الوجه والأقواس البلعومية، حوار بين ما تحمله هذه الخلايا من إشارات، والقدرة التمايزية للخلايا المتوسطة للقطاع الذي استقرت به، فتتفعل شبكات إشارة محددة تؤدي إلى تخصيص وتطور أعضاء وبني خاصة بكل قطاع أو قوس بلعومي (الشكل 3-5).



الشكل (3-5): نمط مبسط للآلية الجزيئية لتمايز البنى الهيكلية 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-الظهري للجنين قيد التطور، وذلك كما يلي:

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



الشكل (4-5): نمط التعبير الجيني المتخصص للأدمة الداخلية خلال تشكل الجيوب البلعومية، (A): منظر جانبي، (B): منظر جبهوي.

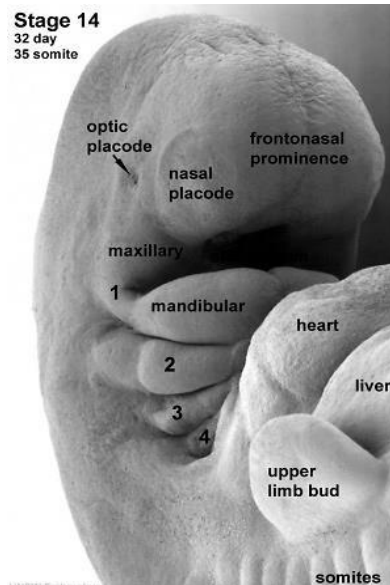
تتفاعل أنماط التعبير المختلفة لبروتينات الإشارة الخاصة بنطاقات الأدمة الداخلية للأقواس والجيوب البلعومية مع عوامل النسخ الفعالة في ميزانشيم هذه الأقواس، التي كانت قد أغنتها إشارات خلايا العرف العصبي القحفية عند هجرتها إليها واستقرارها فيها. يساهم نمط التعبير البروتيني المتنوع للأقواس والجيوب البلعومية (لحمة متوسطة-أدمة داخلية) بتفعيل طرق إشارة مختلفة، تؤدي إلى تخصيص 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 يتألف من (الشكل 5-5):

- قسم ظهري: مؤلف من بروزي الفك العلوي Maxillary Processes, اللذين يمتدان نحو الأمام تحت منطقة العين.
- قسم بطني: مؤلف من بروزي الفك السفلي, اللذين يتضمنان غضروف ميكل Meckel Cartilage.



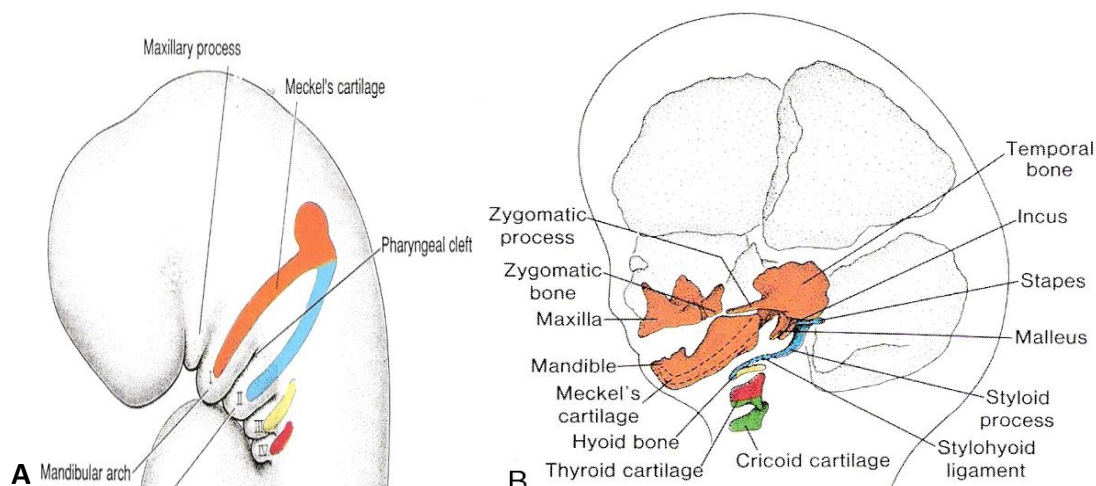
الشكل (5-5): مظهر الأقواس البلعومية بعمر 32 يوم من الحياة الجنينية

#### العظام:

يؤدي التعظم الغشائي Membranous Ossification للنسيج الميزانشيمي لبروزي الفك العلوي إلى تشكيل:

- عظم الفك العلوي Maxilla
- العظم الوجني Zygoma
- جزء من العظم الصدغي Temporal bone

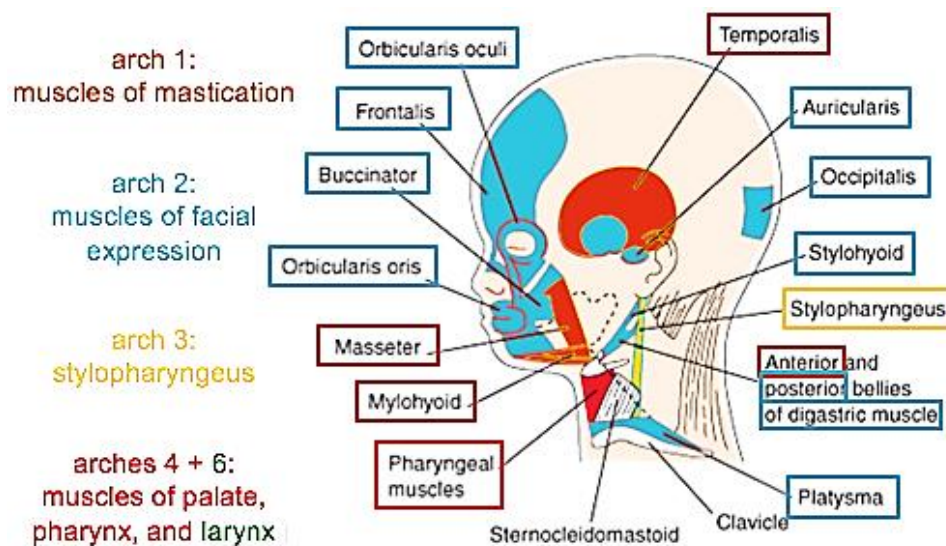
يؤدي التعظم الغشائي للنسيج الميزانشيمي المحيط بغضروف ميكل, بالتزامن مع اختفائه, إلى تشكيل عظم الفك السفلي Mandible, ولا يستمر من غضروف ميكل سوى جزأين صغيرين عند نهايتيه الظهريتين, للإسهام في تشكيل الأذن الوسطى, حيث يعطيان عظمي السندان Incus والمطرقة Malleus (الشكل 5-6).



الشكل (5-6): 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 الالامية Mylohyoid
- العضلة الموترة الطبلية Tensor Tympanic
- العضلة الموترة الحنكية Tensor Palatine



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

## التعصيب

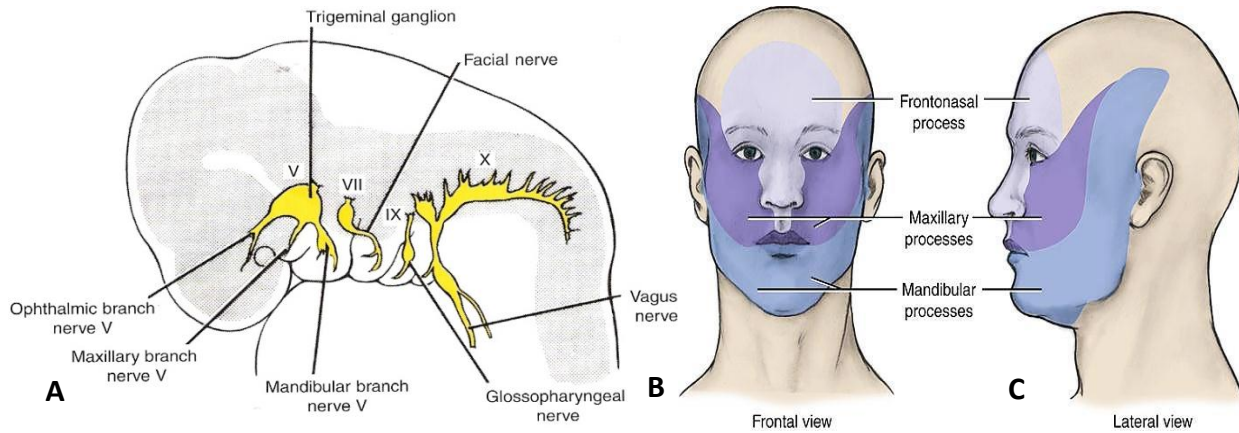
يأتي تعصيب العضلات المتحدرة من القوس البلعومي الأول من الفرع الفكي السفلي Mandibular Branch للعصب مثلث التوائم Trigeminal Nerve, وهو العصب القحفي الخامس (V). يمكن أن تفرق عضلات الأقواس البلعومية عن التراكيب العظمية أو الغضروفية المتحدرة عنها, بسبب هجرتها إلى المناطق المحيطة, ولكن يمكن تحديد القوس البلعومي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

يأتي التعصيب الحسي لمعظم جلد الوجه, نتيجة إسهام اللحمية 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

## 3-2- القوس البلعومي الثاني

يدعى القوس اللامي Hyoid Arch أيضاً, ينشأ في اليوم 24, ويتحدّر عنه:

العظام: تنشأ عن غضروف القوس البلعومي الثاني, المسمى غضروف رايجرت Reichert, ماييلي (الشكل 5-9/A):

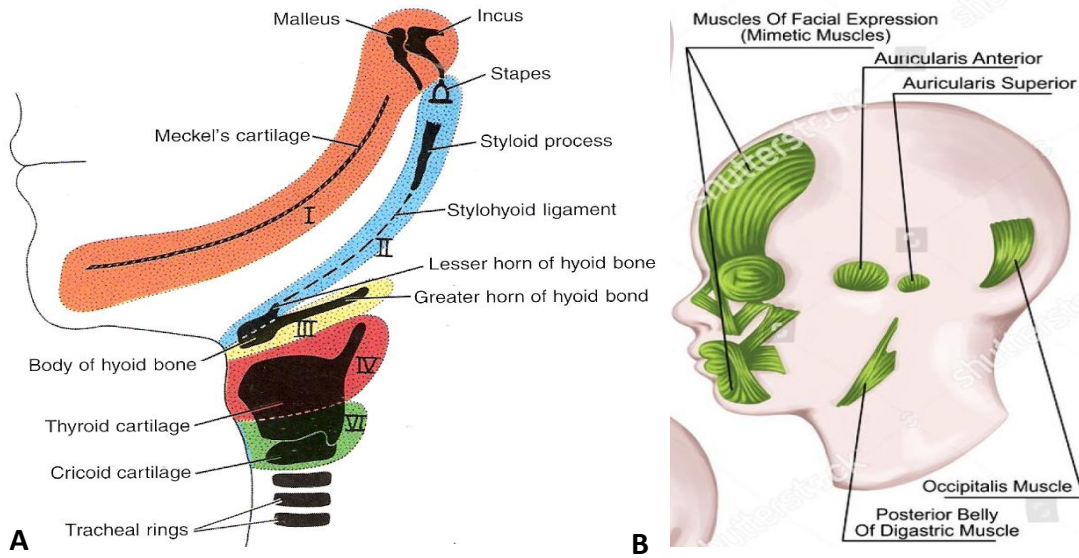
- القسم الظهري:

○ عظم الركاب Stapes

○ النتوء 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 (5-9): (A): العظام والغضاريف المتحدرة من الأقواس البلعومية, (B): العضلات المتحدرة من القوس البلعومي الثاني.

العضلات: يتحدر من القوس البلعومي الثاني العضلات التالية (الشكل 5-9/B):

- عضلات التعبير الوجهي Facial Expression

- الركابية Stapedius

- الإبرية اللامية Stylohyoid

- البطن الخلفي للعضلة ذات البطنين Posterior Belly of Digastric

- عضلات صيوان الأذن Auricular

- العضلة القذالية Occipitalis

التعصيب: العصب الوجهي, وهو العصب القحفي السابع (VII), هو عصب القوس البلعومي الثاني, الذي يعصب

العضلات المتحدرة من هذا القوس (الشكل 5-8/A).

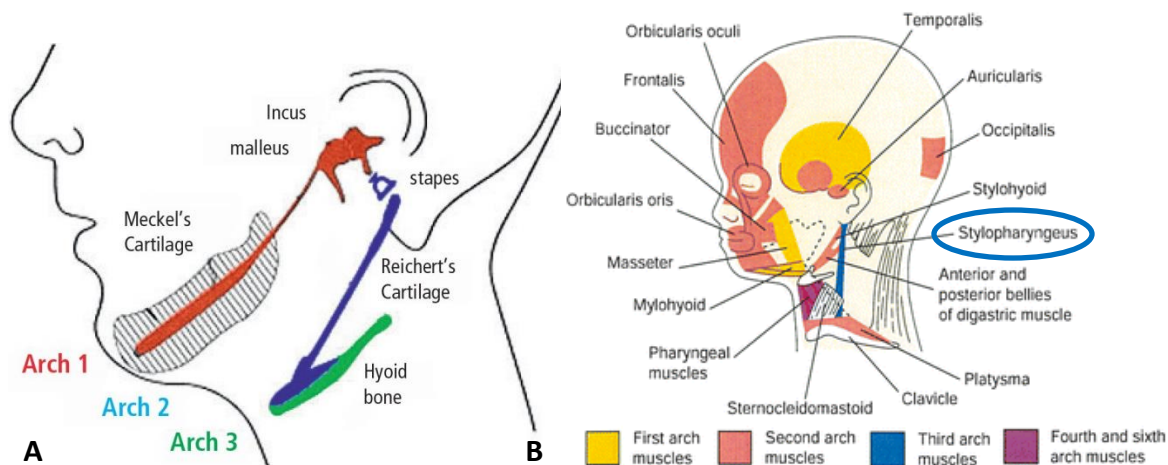


### 3-3- القوس البلعومي الثالث: ينشأ في اليوم 24, حيث يتحدّر عنه:

العظام (الشكل 5-10/A):

- القرن الكبير للعظم اللامي

- الجزء السفلي من جسم العظم اللامي



الشكل (5-10): (A): العظام والغضاريف المتحدرة من الأقواس البلعومية, (B): العضلات المتحدرة من الأقواس البلعومية.

العضلات: العضلات الإبرية البلعومية Stylopharyngeous (الشكل 5-10/B)

**التعصيب:** العصب البلعومي اللساني Glossopharyngeal Nerve, وهو العصب القحفي التاسع (IX), هو عصب القوس البلعومي الثالث, ويعصب العضلات الإبرية البلعومية.

### 3-4- الأقواس البلعومية الرابع - السادس: تنشأ في اليوم 29, ويتحدّر عنها:

العظام - المكونات الغضروفية: تلتحم الأجزاء الغضروفية للأقواس 4-6 لتشكل (الشكل 5-11):

- الغدة الدرقية Thyroid : مساهمة انطلاقاً من الأدمة الداخلية

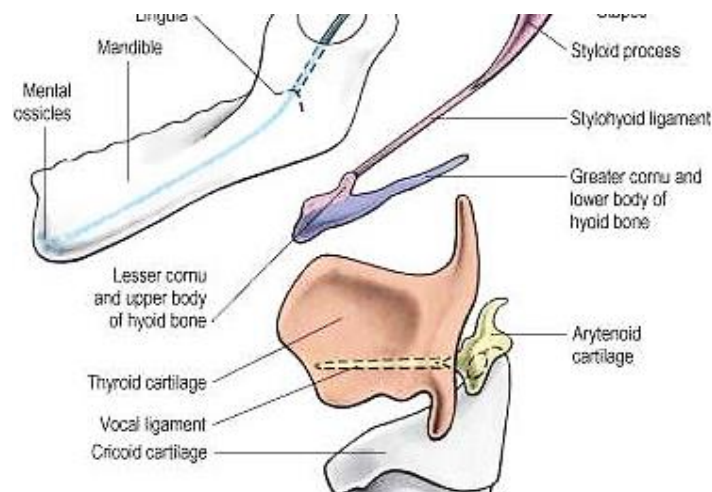
- الغضروف الحلقي Cricoid

- الغضروف الطرجهالي Arytenoid

- غضروف المقرن Corniculate

- الغضاريف الوتدية للحنجرة Larynx Cuneiform Cartilages

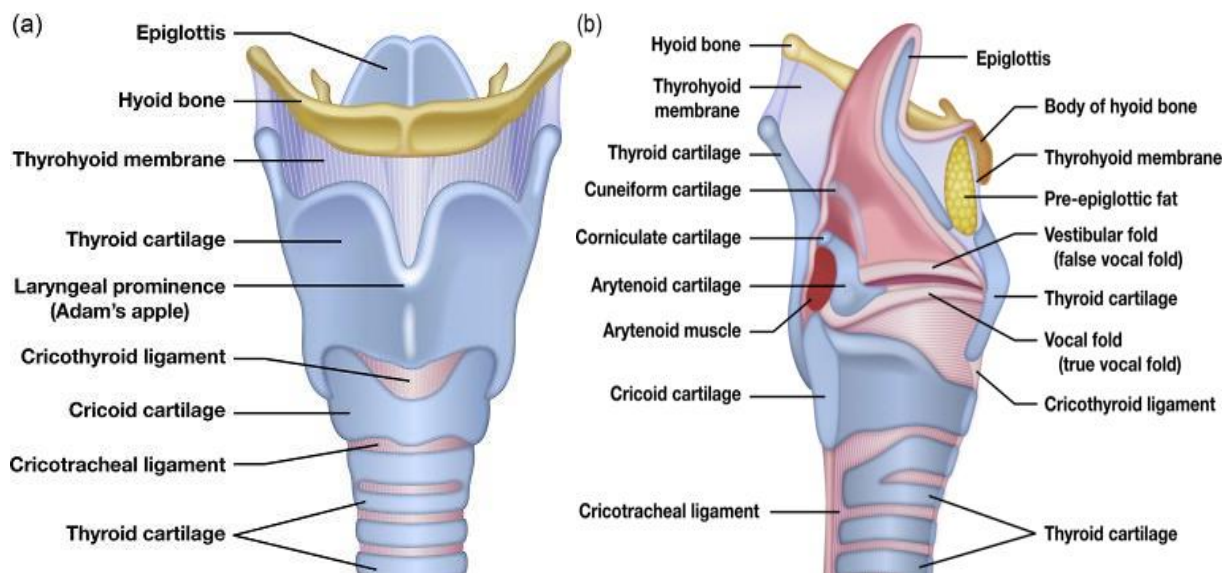




الشكل (5-11): العظام والغضاريف المتحدرة من الأقواس البلعومية 4-6

العضلات: تتحدّر 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 (5-12): الغضاريف والعضلات المتحدرة من الأقواس البلعومية 4-6, (A): منظر أمامي, (B): منظر جانبي.

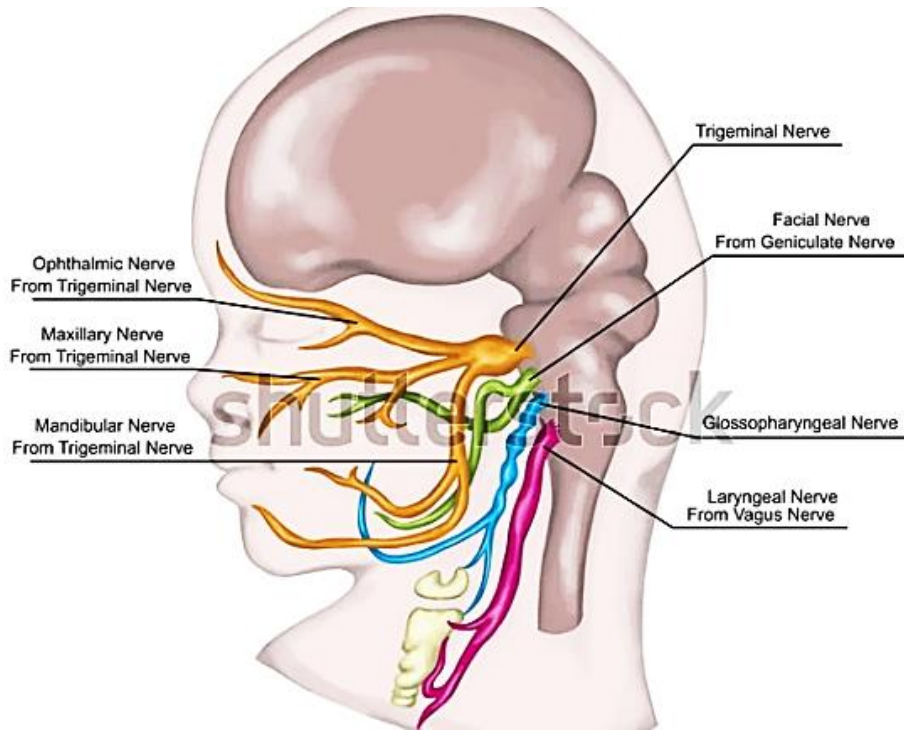
**التعصيب:** العصب المبهم Vagus, هو عصب الأقواس البلعومية 4-6, وهو العصب القحفي العاشر (X).

- القوس البلعومي الرابع (الشكل 5-13):

- يأتي تعصيبه من الفرع الخنجري العلوي للعصب المبهم.
- يعصب العضلات الحلقية الدرقية والرافعة الحنكية ومقبضات البلعوم.

- القوس البلعومي السادس (الشكل 5-13):

- يأتي تعصيبه من الفرع الخنجري الرابع Recurrent Laryngeal Branch للعصب المبهم.
- يعصب عضلات الحنجرة الذاتية.



الشكل (5-13): أعصاب الأقواس البلعومية الأول والثاني والثالث والرابع-السادس هي الأعصاب القحفية V, VII, IX, X, على الترتيب

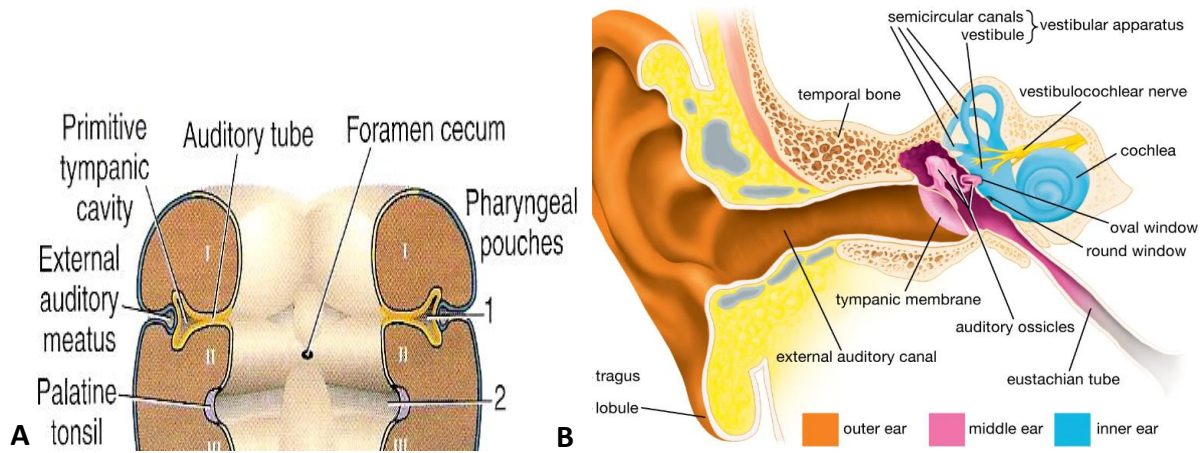
#### 4- تطور الجيوب البلعومية Pharyngeal Pouches

تتطور خمسة أزواج من الجيوب البلعومية خلال الحياة الجنينية لدى الإنسان, ويمكن أن يعد الجيب الخامس جزءاً من الجيب الرابع. يتحدر عن الأدمة الداخلية لهذه الجيوب عدد من الأعضاء الهامة, سنتناولها بشيء من التفصيل.

## 4-1- الجيب البلعومي الأول

ينشأ عن الجيب البلعومي الأول التجويف البوقي الطبلي Tubotympanic Recess (الشكل 14-5), حيث:

- يبقى الجزء الأنسي منه ضيقاً، ليشكل الأنبوب السمعي Auditory Tube (أنبوب Eustachian).
- يتوسع الجزء الوحشي منه، ليشكل تجويف الطبل البدئي Primitive Tympanic Cavity, الذي يتطور إلى تجويف الطبل لاحقاً (Middle Ear), حيث تساهم بطانته, مع البطانة البشرية للثلم البلعومي الأول, في تشكيل غشاء الطبل Tympanic Membrane (Eardrum) (الشكل 14/B/5).

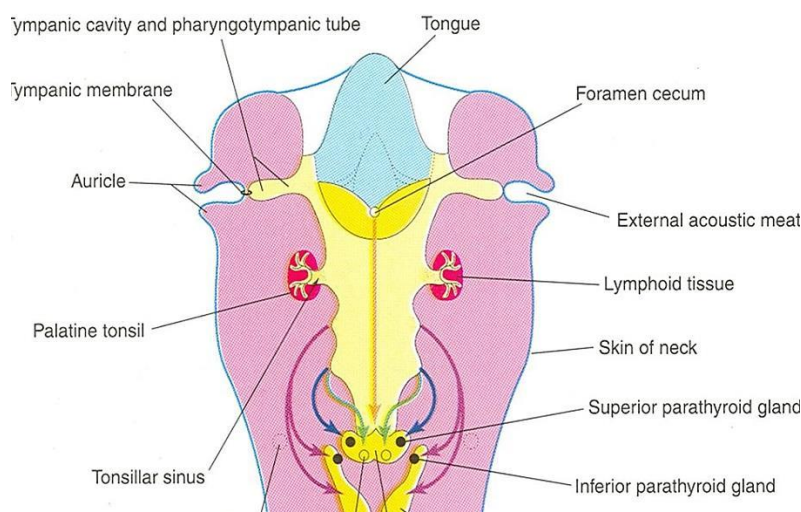


الشكل (14-5): البنى التشريحية المتحدرة من الجيب البلعومي الأول والثلم البلعومي الأول.

## 4-2- الجيب البلعومي الثاني

تتكاثر البطانة البشرية للجيب البلعومي الثاني خلال الأسبوع 14 للحياة الجنينية, مشكلة برعماً ينغمد ضمن الميزانشيم الخارجي. يُستعمر هذا البرعم فيما بعد من قبل الخلايا الميزانشيمية لتشكيل بداءة اللوزة الحنكية Palatine Tonsil.

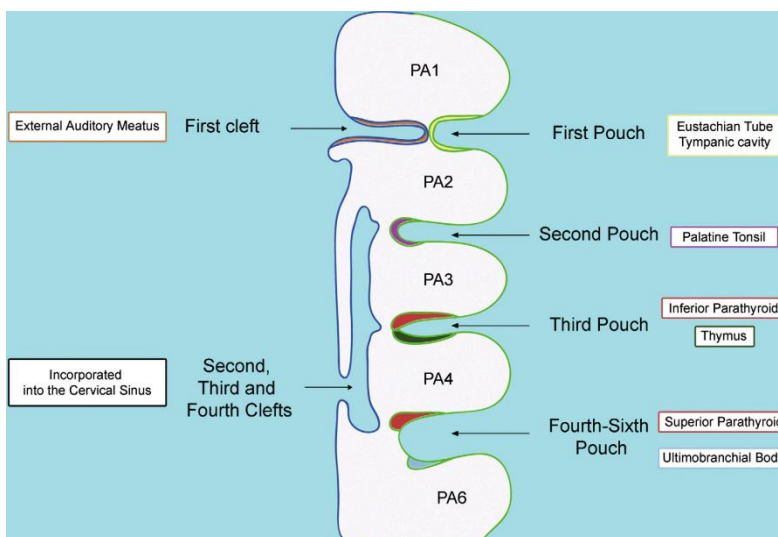
تعدو اللوزة الحنكية مرتشحة بالخلايا المفاوية خلال الأسبوع 16 للحياة الجنينية. يستمر جزء من هذا الجيب بالوجود عند البالغ متخذاً صفة الحفرة اللوزية Tonsillar Fossa (الشكل 15-5).



الشكل (15-5): يبين نشوء اللوزة الحنكية من الجيب البلعومي الثاني.

### 4-3- الجيب البلعومي الثالث

تتصف الجيوب البلعومية الثالث والرابع عند نهاياتها الوحشية بأجنحة ظهرية وبطنية من كلا الجانبين (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 الدريقات-جارات الدرق السفلية، بينما يتطور الجناح البطني إلى الغدة الصعترية. ينفصل برغمي هاتين الغدتين عن جدار البلعوم، فتهاجر الغدة الصعترية بالاتجاه المتوسط والخلفي، ساحة معها جارات الدرق السفلية باتجاه الغدة الدرقية قيد التطور.

### تطور الغدة الصعترية Thymus

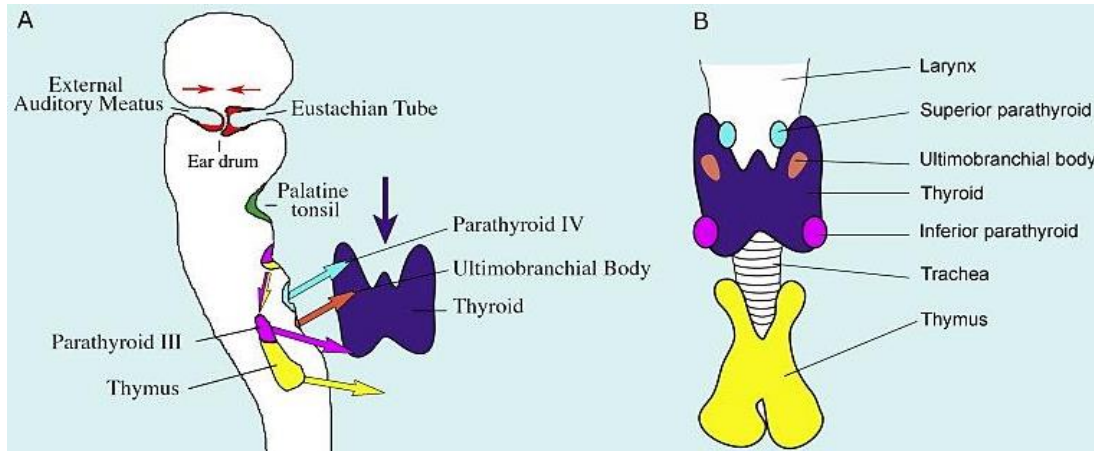
يتحرك الجزء الرئيس من الغدة الصعترية بسرعة إلى موقعة النهائي في القسم الأمامي من الصدر Thorax ليلتحم مع نظيره من الجهة المقابلة (الشكل 17-5). يمكن للجزء الخلفي من الغدة أن يستمر بالوجود محاطاً بالغدة الدرقية، أو يمكن أن يغدو كأعشاش صعترية متفرقة معزولة.

يستمر نمو وتطور الغدة الصعترية حتى مرحلة البلوغ Puberty، حيث تنصف عند:

- الطفل الصغير بحجم معتبر، خلف القص Sternum وأمام التأمور Pericardium.
- البالغ والكهل بصغر الحجم بسبب تعرضها للضمور Atrophy ليحل محلها نسيج شحمي Fatty Tissue.

### تطور جارات الدرق السفلية Inferior Parathyroid Gland

يستقر النسيج المتحدر من الجناح الظهري 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 الجناح الظهري والبطني للجيب البلعومي الثالث على الترتيب.

### 4-4- الجيب البلعومي الرابع

يشكل الجناح الظهري للجيب 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

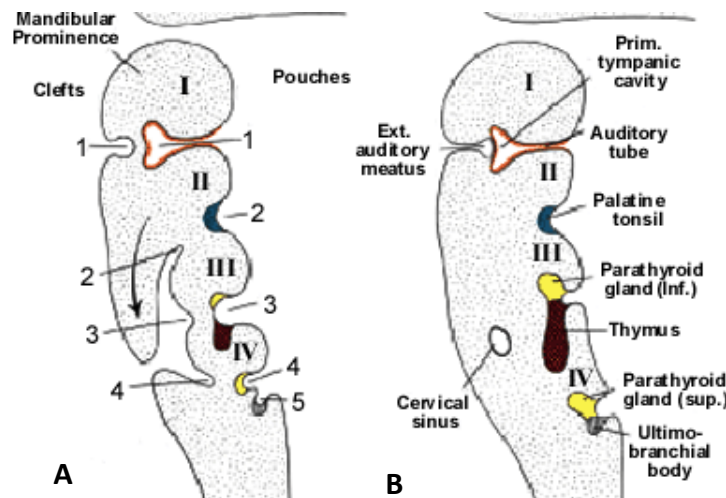
هو الجناح البطني للجيب البلعومي الرابع، وهو آخر ما يتطور من الجيوب البلعومية، إذ يعطي الجسم الغلصمي النهائي Ultimobranhial Body، الذي ينفصل عن جدار البلعوم ويتحرك لينغمد ضمن الغدة الدرقية. يشكل مستقبلاً مصدر الخلايا نظيرة الجرابية Parafollicular (خلايا الغدة الدرقية C)، التي تفرز هرمون Calcitonin، الذي يشترك في تنظيم مستوى الكالسيوم في الدم (الشكل 5-17).

#### 5- تطور الأثلام البلعومية Pharyngeal Clefts

ييدي الجنين، في الأسبوع 5 للحياة الجنينية، أربعة أثلام بلعومية، سيسهم واحد منها فقط في بنية الجنين النهائية. ينغمد الثلم البلعومي الأول ضمن الميزانشيم المبطن، فينشأ الصماخ السمعي الخارجي External Auditory Meatus. تسهم البطانة البشرية لقاع الصماخ، في تشكل طبلة الأذن Eardrum (الشكل 5-18/A).

يؤدي الانقسام الفعال للنسيج 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 الأثلام البلعومية الثاني والثالث والرابع الاتصال مع السطح الخارجي (الشكل 5-18/A).

بالنتيجة، تشكل الأثلام الثاني والثالث والرابع تجويفاً مبطناً ببشرة الأدمة الخارجية، يدعى الجيب العنقي Cervical Sinus، يزول تدريجياً خلال التطور الطبيعي للجنين (الشكل 5-18/B).



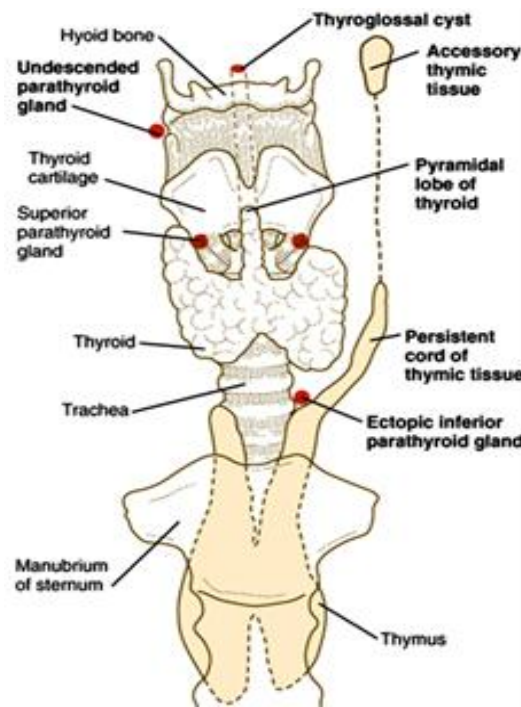
الشكل (5-18): تطور الأثلام البلعومية خلال الحياة الجنينية.

## الاضطرابات التطورية الخلقية لمنطقة البلعوم

يمكن مصادفة العديد من هذه الاضطرابات, من أهمها:

### 1- التوضع اللانمطي لنسج الغدة الصعترية والدريقات Ectopic Thymic and Parathyroid

ينجم عن استمرار وجود بقايا نسج الغدة الصعترية والدريقات في العنق, عند أي منطقة في طريق هجرتها (الشكل 5-19). تعد الدريقات السفلية أكثر تغيراً مقارنة بالدريقات العلوية من حيث التوضع, فيمكن أن تصادف عند منطقة افتراق الشريان السباتي العام أحياناً.

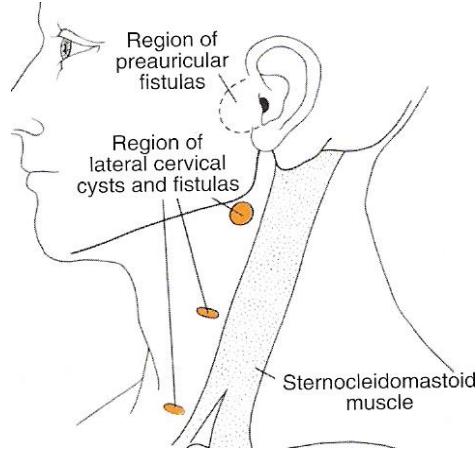


الشكل (5-19): التوضع غير الاعتيادي لنسج الغدة الصعترية ونظائر الدرق.

### 2- الكيس العنقي الجانبي Lateral Cervical Cyst

يتألف هذا الكيس من بقايا الجيب العنقي, 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 توسع حجمه خلال مرحلة الطفولة.





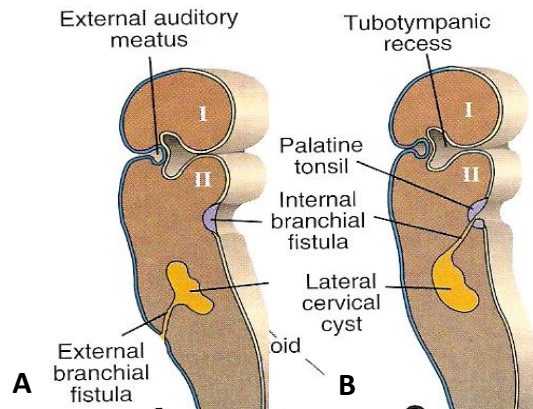
الشكل (20-5): التوضع المحتمل للكيس العنقي الجانبي

### 3- الناسور الغلصمي الخارجي External Branchial Fistula

يحدث نتيجة فشل نمو وتراكم 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-5). يصادف مثل هذا الناسور في الناحية الجانبية للعنق أمام العضلة القترائية مباشرة، وتؤمن عادة تصريفاً للكيس العنقي الجانبي.

### 4- الناسور الغلصمي الداخلي Internal Branchial Fistula

نادر الحدوث، ينشأ نتيجة اتصال الكيس العنقي الجانبي إلى لمعة البلعوم عبر قناة صغيرة، تنفتح عادة في منطقة اللوزة الحنكية. تنتج مثل هذه النواسير عن تمزق الحاجز النسيجي الفاصل بين الثلم البلعومي الثاني والجيب البلعومي الثاني خلال التنامي الجنيني (الشكل 21/B-5).

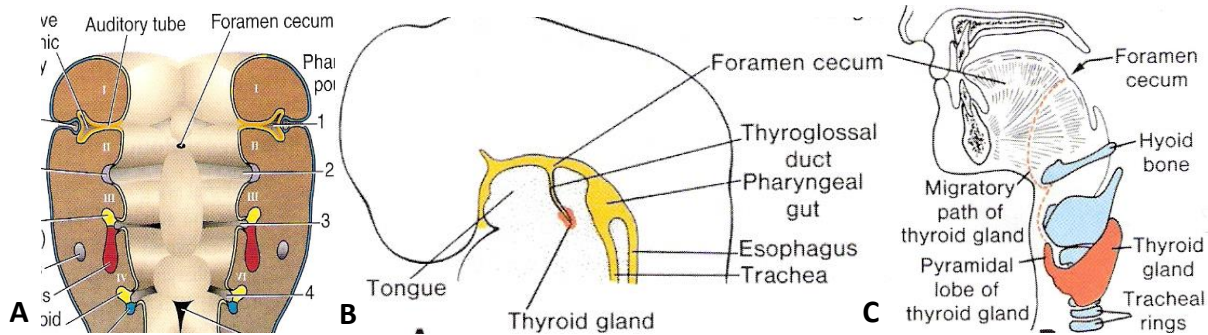


الشكل (21-5): الناسور الغلصمي الخارجي (A)، الناسور الغلصمي الداخلي (B).

## 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، بتشن بشروي في قاعدة اللسان، بين الوتر الحديبي والجامع عند الثقبه العوراء Foramen Cecum (الشكل 5-22/A).
- يهاجر برعم الغدة الدرقية أمام القناة البلعومية، فيأخذ شكل جيب ثنائي الفص، حيث يبقى خلال هذه الهجرة متصلاً 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 لتنزل أمام العظم اللامي وغضاريف الحنجرة Laryngeal Cartilages فتصل إلى موقعها النهائي أمام الرغامى Trachea في الأسبوع 7 للحياة الجنينية. تكتسب الغدة الدرقية شكلاً نهائياً مؤلفاً من فصين جانبيين Lateral Lobes وبرزخاً Isthmus صغيراً يربط بينهما (الشكل 5-22/C).
- تبدأ الغدة الدرقية وظيفتها في الأسبوع 12، فتغزو أولى الجريبات الحاوية على غروان الدرقية Colloid مرئية، حيث تفرزها الخلايا الجريبية Follicular Cells وتؤمن مصدر Thyroxin و Tri-iodothyronine. بالمقابل يُفرز Calcitonin من قبل الخلايا نظيرة الجريبية Parafollicular الناشئة عن الجسم الغلصمي الانتهائي.



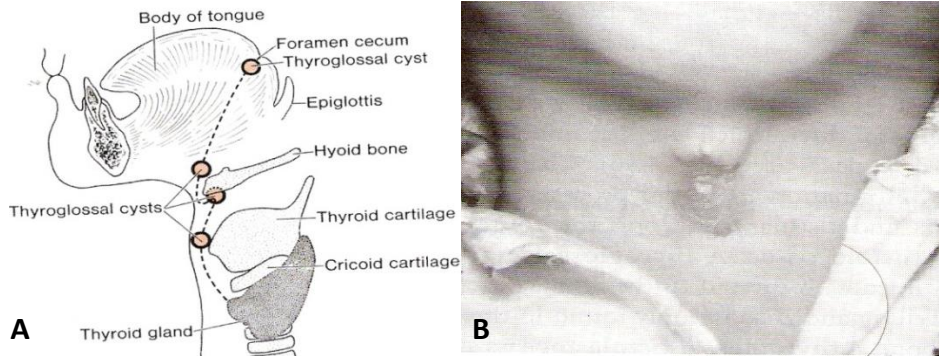
الشكل (5-22): مراحل تطور الغدة الدرقية.

### 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 اللائمطي.

### الكيس الدرقي اللساني Thyroglossal Cyst

يتألف 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).



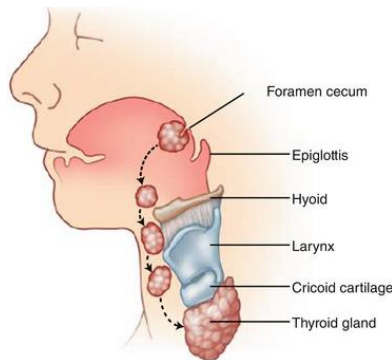
الشكل (5-23): (A): المواضع المحتملة لمصادفة الكيس الدرقي اللساني، (B): ناسور الكيس الدرقي اللساني.

### 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 الدرقي 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 الثقب العمياء مباشرة، ويمكن أن يصاب بنفس أمراض الغدة الدرقية (الشكل 5-24).



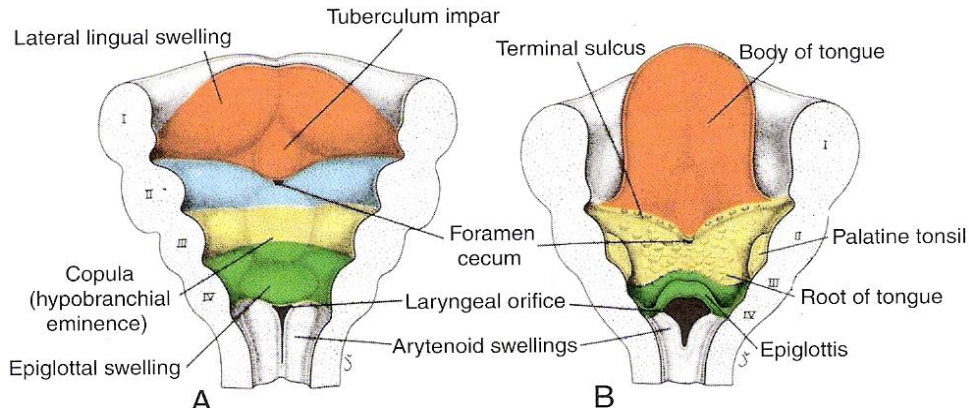
الشكل (5-24): المواضع المحتملة لمصادفة نسيج الدرقي اللانمطي.

## 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: ينشأ من اللحمية المتوسطة للقوس البلعومي الأول
- انتفاخ متوسط أول يدعى الوتر الحديبي Tuberculum impar: ينشأ من اللحمية المتوسطة للقوس البلعومي الأول
- انتفاخ متوسط ثانٍ يدعى الجامع Copula أو البروز تحت الغلصمي Hypobranchial Eminence: ينشأ من اللحمية المتوسطة للقوس البلعومي الثاني والثالث وجزء من الرابع.
- انتفاخ متوسط ثالث: ينشأ من الجزء الخلفي للقوس البلعومي الرابع, ويتحدر عنه لسان المزمار Epiglottis, حيث تقع خلف هذا الانتفاخ فتحة الحنجرة Laryngeal Orifice, التي يحدها من الجانبين الانتفاخات الطرجهالية Arytenoid Swellings.

يزداد حجم الانتفاخات اللسانية الجانبية, فتنمو فوق الوتر الحديبي وتلتحم لتشكّل الثلثين الأماميين للسان أو ما يدعى جسم اللسان, بينما يتحدر معظم جذر اللسان من القوس البلعومي الثالث (الشكل 5-25/B).



الشكل (5-25): منشأ ومراحل تطور اللسان خلال الحياة الجنينية.

## تعصيب اللسان

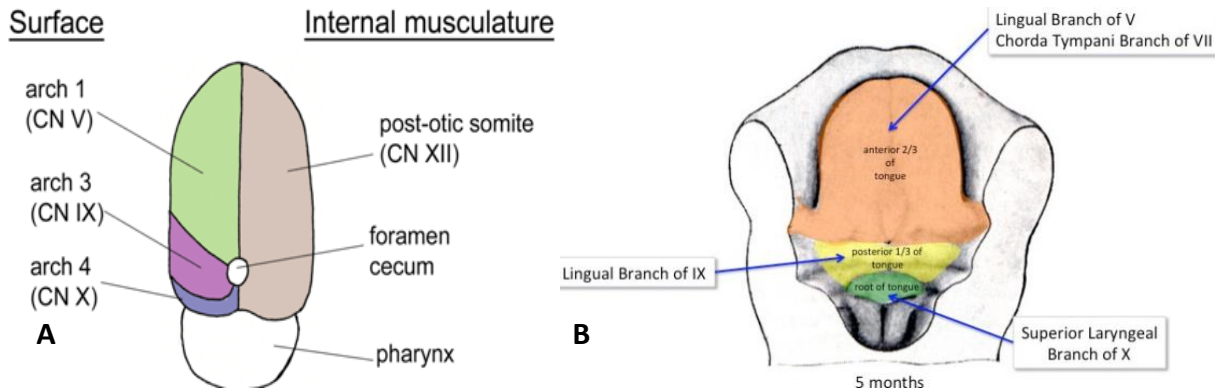
يمكن تقسيم تعصيب اللسان إلى حسي عام, وحسي خاص بالتذوق, وحركي خاص بعضلات اللسان, وذلك وفق ما يلي:

## 1- التعصيب الحسي العام

- تنشأ مخايطية جسم اللسان (الثلاثين الأماميين) من القوس البلعومي الأول, لذلك يأتي تعصيبها الحسي من العصب مثلث التوائم, الفرع الفكي السفلي (الشكل 5-26/A).
- ينشأ جذر اللسان (الثلاث الخلفي), الذي ينفصل عن جسم اللسان بواسطة الميزابة الانتهازية Terminal Sulcus التي تأخذ شكل حرف V, من القوس البلعومي الثاني والثالث وجزء من الرابع, بيد أن تعصيبه الحسي يأتي من العصب البلعومي اللساني Glossopharyngeal فقط, ما ينم عن "السيطرة التطورية" لميزانشيم القوس البلعومي الثالث (الشكل 5-26/A).
- ينشأ الجزء الأكثر خلفية من اللسان + لسان المزمار من القوس البلعومي الرابع, لذلك يأتي التعصيب الحسي من العصب المبهم, الفرع الحنجري العلوي Superior Laryngeal (الشكل 5-26/A).

## 2- التعصيب الحسي الخاص بالتذوق Taste

- الثلاثين الأماميين: يأتي من فرع حبل الطبل Chorda Tympani للعصب الوجهي Facial Nerve وهو عصب القوس البلعومي الثاني (الشكل 5-26/B).
- الثلاث الخلفي: يأتي من العصب البلعومي اللساني, وهو عصب القوس البلعومي الثالث (الشكل 5-26/B).



الشكل (5-26): (A): التعصيب الحسي العام والحركي لعضلات اللسان, (B): التعصيب الحسي الخاص بالتذوق.



### 3- التعصيب الحركي لعضلات اللسان

تتحدّر غالبية عضلات اللسان من الخلايا المولدة للعضلات Myoblasts الناشئة عن الجسيدات القذالية Occipital Somites, لذلك تتعصب عضلات اللسان من قبل العصب تحت اللساني Hypoglossal Nerve وهو العصب القحفي الثاني عشر (XII) (الشكل 5-26/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, ليبقى اللجام 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 لجام رقيق من الغشاء المخاطي, إلى درجة شديدة يعزى إلى لجام لسان قصير كثيف يربط قاعدة اللسان بشكل كامل إلى أرض الفم (الشكل 5-27). 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 وتأسيس سوء إطباق مرتبط بالعضة المفتوحة.
- التنفس الفموي, الذي يتسبب بجفاف الفم وتضخم اللوزات, وزيادة نسبة النخور وإنتانات الفم والأذن.
- حنك ضيق وتراكب أسنان الفك العلوي.



الشكل (5-27): 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 وسيلان 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، فبينما 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 نسيج اللسان، فيمنع وظيفته الطبيعية ويأخذ مظهراً غدياً. يمكن أن يرتبط اللسان العرطل بقصور وظيفة الدرق أو السكري الولادي العابر، كما يمكن أن يرتبط ببعض المتلازمات مثل متلازمة Down ومتلازمة Beckwith-Wiedemann التي تعد اضطراباً خلقياً نادراً تتضمن عدة أعراض من أهمها: تضخم الأحشاء، العملاقة Gigantism.

### اللسان الصغير Hypoglossia - غياب اللسان Aglossia

اضطراب تطوري، يتظاهر بفقدان جزئي أو كامل للسان، يرتبط عادة بمتلازمات اضطراب تطور المركب القحفي الوجهي والأطراف. يمكن أن يعود السبب إلى اضطراب وعائي تطوري مرتبط بارتفاع الحرارة خلال الأسبوع 4 من الحياة الجنينية.

### اللسان المتشقق Fissured Tongue

يعرف أيضاً باللسان الصفني Scrotal Tongue، حيث يتصف سطح اللسان بشقوق أو أثلام عديدة (الشكل 5-29). اضطراب تطوري شائع المصادفة بشكل حالات منعزلة أو مرافق لبعض المتلازمات مثل متلازمة Down أو متلازمة Melkersson-Rosenthal، التي تتصف باضطرابات عصبية ووجهية وتوذم الوجه والشفاه واللسان الصفني. لا يكون اللسان مؤلماً، ولكن يمكن أن يتطلب تفريش لطيف لسطحه لمنع انخسار بقايا الطعام وتخمرها ضمن الأثلام.



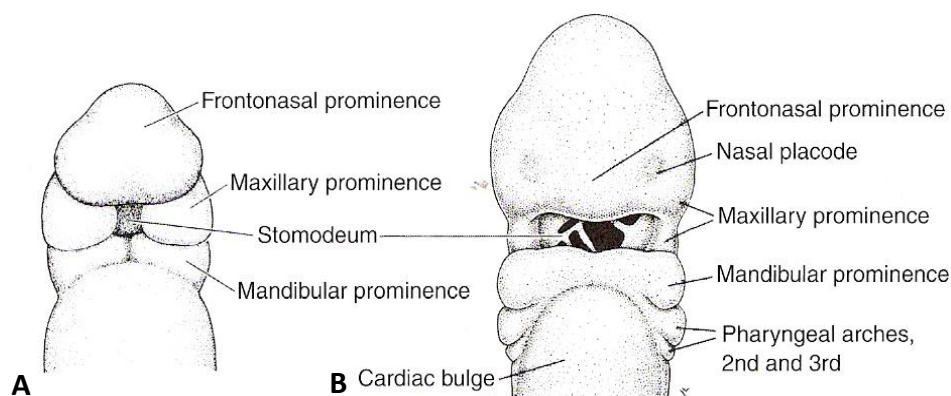
الشكل (5-29): مظهر اللسان المتشقق.

### 8- تطور الوجه Face Development

يكتسب الوجه ملامحه بشكل تدريجي، حيث يظهر مركز الوجه، في نهاية الأسبوع 4 من الحياة الجنينية، مؤلفاً من الفم البدئي Stomodeum، محاطاً بالبراعم الوجهية Facial Prominences كما يلي (الشكل 30/A-5):

- البرعم الجبهي الأنفي Frontonasal Prominence: يشكل الحدود العلوية للفم البدئي، ينشأ عن تكاثر الميزانشيم البطني لحويصلات الدماغ Brain Vesicles.
- البرعمان الفكيات العلويان Maxillary Prominences: يتوضعان إلى جانبي الفم البدئي.
- البرعمان الفكيات السفليان Mandibular Prominences: يتوضعان أسفل الفم البدئي.

تتكون هذه البراعم الوجهية الخمسة بشكل رئيس من ميزانشيم الزوج الأول للأقواس البلعومية "مستعمراً" من قبل خلايا العرف العصبي القحفية الهاجرة. تنابع هذه البراعم تطورها، فتظهر اللويحات الأنفية، وتتمايز البراعم الأنفية المتوسطة والجانبية، للإسهام في تشكيل مكونات الوجه.



الشكل (30-5): 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، فتنشأ العيوب الخلقية التطورية الوجهية، بدرجات متفاوتة، وسيتم تسليط الضوء عليها لاحقاً. يبين الجدول (1-5) المنشأ التطوري لأجزاء الوجه المختلفة.

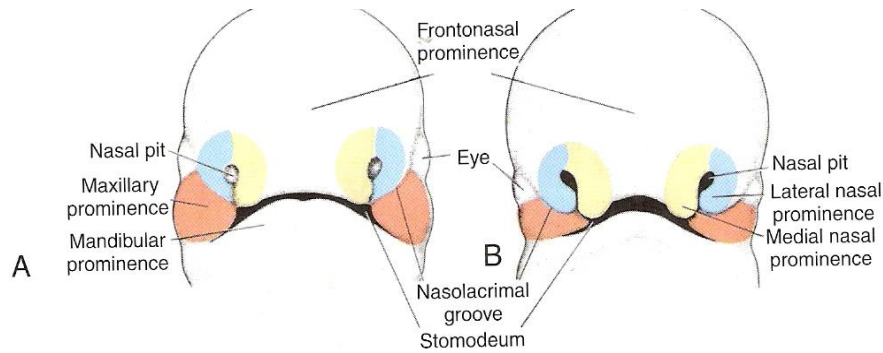
الجدول (1-5): المنشأ التطوري لأجزاء الوجه المختلفة

البرعم المنشأ	مفرد أو مزدوج	البنى المتحدرة
الجبهوي الأنفي	مفرد	الجبهة، جسر الأنف، البراعم الأنفية المتوسطة والجانبية
الأنفي المتوسط	مزدوج	نثرة الشفة العلوية، عرف الأنف، ذروة الأنف
الأنفي الجانبي	مزدوج	أجنحة الأنف
الفكي العلوي	مزدوج	الخدود، القسم الجانبي من الشفة العلوية
الفكي السفلي	مزدوج	الشفة السفلية

## 8-1- تطور الأنف Nose Development

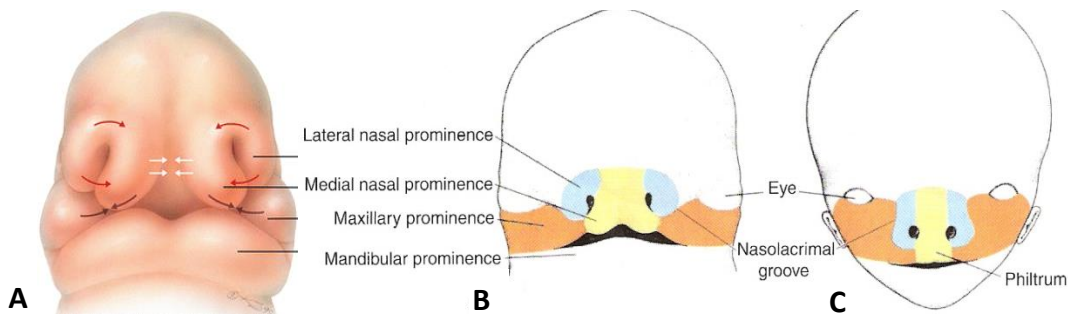
تظهر تكتفات موضعية بشروية سطحية للأدمة الخارجية، تتوضّع على جانبي البروز الجبهي الأنفي، تنشأ عن تحريض الجزء البطني للدماغ الأمامي Forebrain، تدعى اللويحات الأنفية Nasal Placodes (الشكل 5-30/B). تنغمد هذه اللويحات في الأسبوع 5 من الحياة الجنينية، فتشكل الوهاد الأنفية Nasal Pits، بالتزامن مع نشوء حفاف نسيجي يحيط بكل وهدة، فتنشأ 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 الفكّية العلوية بالنمو حجماً، خلال الأسبوع 6-7، ضاغطة على البراعم الأنفية من الجانبين باتجاه الخط المتوسط (الشكل 5-32/A)، فيلتحم البرعم الأنفي المتوسط مع نظيره عند الخط المتوسط، ومع البرعم الأنفي الجانبي الموافق له، بالتزامن مع اختفاء الثلم الفاصل بين البرعم الفكّي العلوي والبرعم الأنفي المتوسط إثر التحامهما معاً بشكل متناظر في كلا الجانبين (الشكل 5-32/B-C).

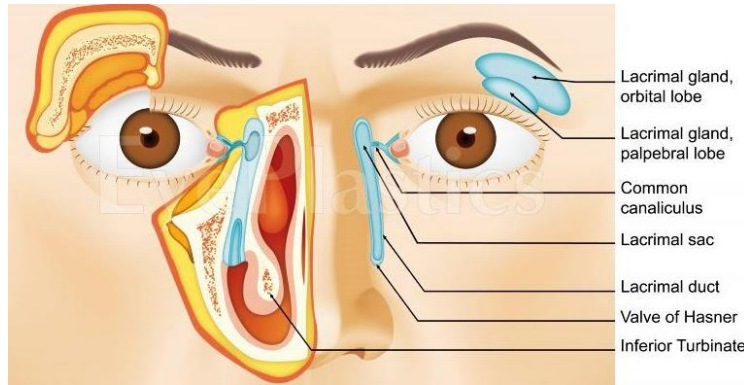


(الشكل 5-32): المراحل المتقدمة لتشكل الأنف خلال الحياة الجنينية.

## تطور مجرى الدمع

تفصل البراعم الفككية العلوية عن البراعم الأنفية الجانبية بواسطة الميزاب الأنفي الدمعي Naso-Lacrimal Groove, المؤلف من حبل خلوي بشروي, الذي يبدأ بالانغماد عمقاً لينفصل عن السطح الخارجي, فتنشأ القناة الأنفية الدمعية Nasolacrimal Duct. تتوسع النهاية العلوية لهذه القناة, فتشكل كيس الدمع Lacrimal Sac, إذ يتزامن اكتمال تشكل القناة الأنفية الدمعية, من الزاوية الأنسية للعين إلى القسم السفلي للحفرة الأنفية, مع زيادة حجم البراعم الفككية العلوية وانتهاء التحامها مع البراعم الأنفية الجانبية بشكل متناظر في كلا الجانبين (الشكل 33-5). بالنتيجة, ينشأ الأنف انطلاقاً من خمسة براعم:

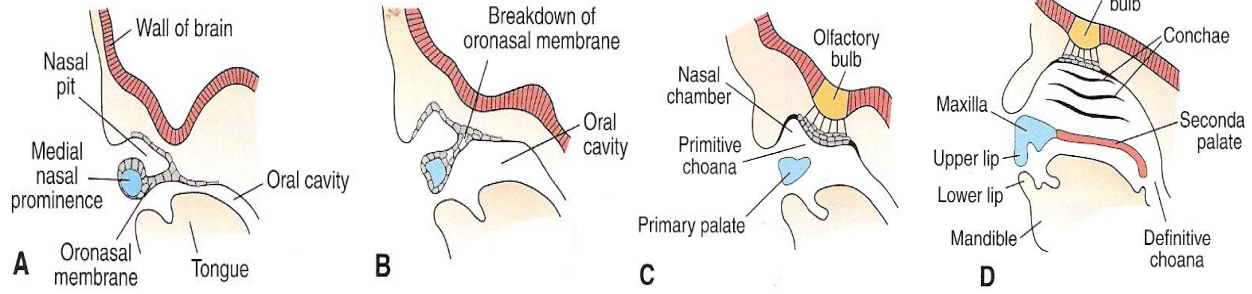
- البرعم الجبهي: يشكل الجسر Bridge.
- البراعم الأنفية المتوسطة الملتحمة: تشكل العرف Crest والذروة Tip.
- البراعم الأنفية الجانبية: تشكل الأجنحة (Alae) Sides.



الشكل (33-5): السمات العامة لمجرى الدمع

## تطور التجاويف الأنفية Nasal Cavities

تظهر الوهاد الأنفية 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 الفموي الأنفي, الذي لا يلبث أن يتمزق في الأسبوع 7, الأمر الذي يسمح باتصال الحفرة الأنفية البدئية مع الحفرة الفموية عبر المنخرين البدئيين Primitive Choanae, اللذين يتوضعان على جانبي الخط المتوسط وخلف الحنك الأولي مباشرة (الشكل 34/A-C-5).



الشكل (34-5): مراحل تطور التجاويف الأنفية

يحصل انفصال الحفرة الأنفية النهائية عن الحفرة الفموية النهائية في الأسبوع 9, عند اكتمال تشكل الحنك الأولي والثانوي, عندها يغدو توضع المنخرين الانتهاءين خلفياً, عند اتصال الحفرة الأنفية بالبلعوم Pharynx (الشكل-5-34/D).

#### تطور الجيوب الهوائية الأنفية الجانبية Paranasal Air Sinuses

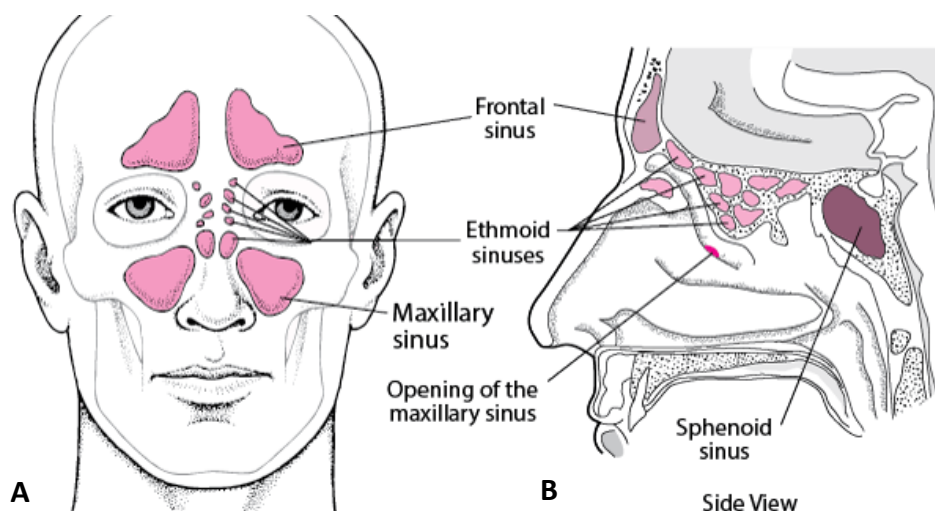
تتطور الجيوب الهوائية الأنفية الجانبية انطلاقاً من رتج هوائي Pneumatic Diverticula من الحفرة الأنفية يؤدي إلى نشوء حويصلات هوائية تفيد في تفريغ عظام الرأس والوجه خلال تطورها حيث تمتد إلى العظام التالية (الشكل 35-5)

- الجبهي Frontal
- الفكي العلوي Maxilla
- الغربالي Ethmoid
- الوتدي 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 متناسب مع أبعاد القحف.
- تأمين النبذة الخاصة بصوت الفرد.





الشكل (5-35): الجيوب الهوائية الأنفية الجانبية, (A): منظر جبهوي, (B): منظر جانبي.

### تطور الشفاه Lips development

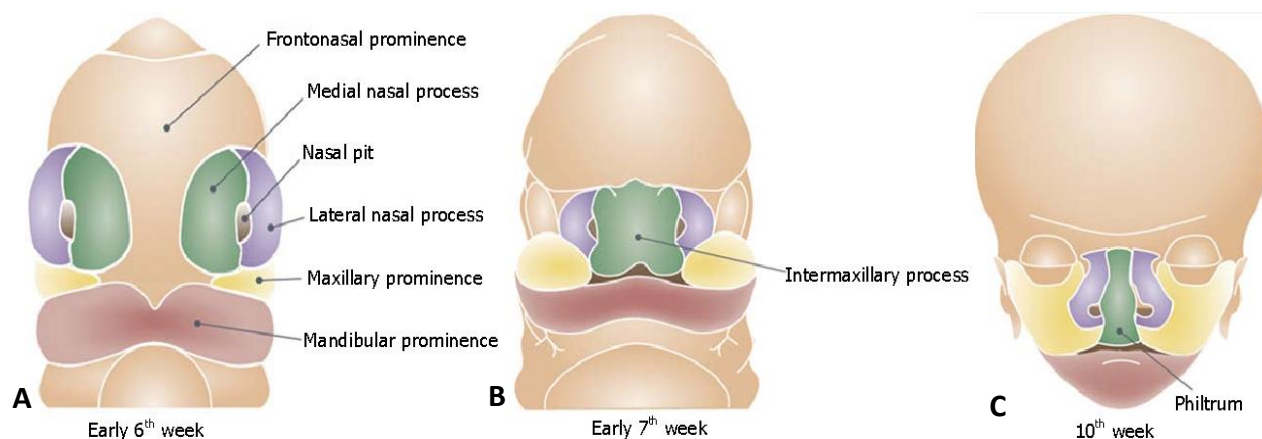
#### الشفة العلوية Upper Lip:

لا تسهم البراعم الأنفية الجانبية في تشكيل الشفة العلوية, بل تنشأ انطلاقاً من (الشكل 5-36):

- البراعم الفككية العلوية
- البراعم الأنفية المتوسطة - القطاع الفككي العلوي البيني: حيث يعطي نثرة الشفة العلوية.

#### الشفة السفلية Lower Lip:

تنشأ انطلاقاً من البراعم الفككية السفلية, التي تلتحم عند الخط المتوسط (الشكل 5-36).



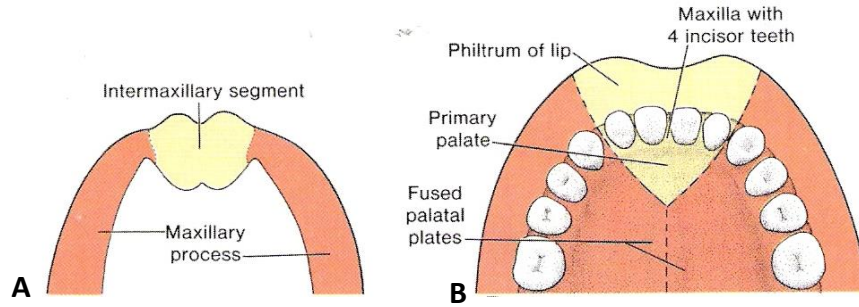
الشكل (5-36): المنشأ التطوري للشفاه العلوية والسفلية.

### تطور القطاع الفكي العلوي البيني Intermaxillary Segment Development

تلتحم البروزات الأنفية المتوسطة المتناظرة عند الخط المتوسط, نتيجة نمو البراعم الفكية العلوية باتجاه الخط المتوسط, من السطح عمقاً نحو الداخل, فتشكل القطاع الفكي العلوي البيني, الذي يتحدر منه (الشكل 5-37):

- جزء شفوي Labial: يشكل نشرة الشفة العلوية Philtrum .
- جزء فكي علوي: يوافق منطقة القواطع الأمامية الأربعة.
- جزء حنكي Palatal: يشكل الحنك الأولي المثلثي Triangular Primary Palate .

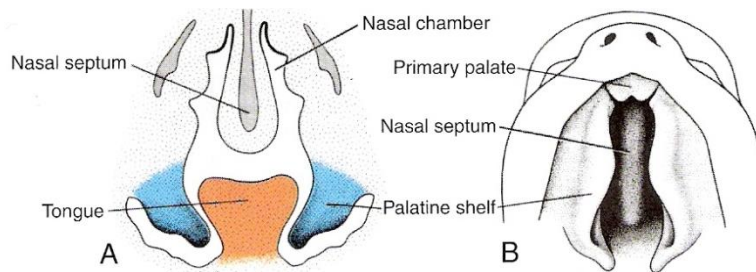
يتمادى القطاع الفكي العلوي البيني, من الناحية القحفية, مع الجزء الأمامي للحاجز الأنفي Nasal Septum الذي ينشأ من البروز الجبهي Frontal Prominence (الشكل 5-38/A).



الشكل (5-37): البنى المتحدرة من تطور القطاع الفكي العلوي البيني.

### 9- تطور الحنك الثانوي Secondary Palate

رغم أن الحنك الأولي يتحدر من القطاع الفكي العلوي البيني, إلا أن الجزء الرئيس من الحنك الانتهائي يتشكل من اثنين من البراعم شبيهة بالرف Shelf-Like, ناشئة من السطوح الأنسية للبراعم الفكية العلوية. تظهر الرفوف الحنكية Palatine Shelves في الأسبوع 6 من الحياة الجنينية بتوضع مائل نحو الأسفل من كلا جانبي اللسان (الشكل 5-38).



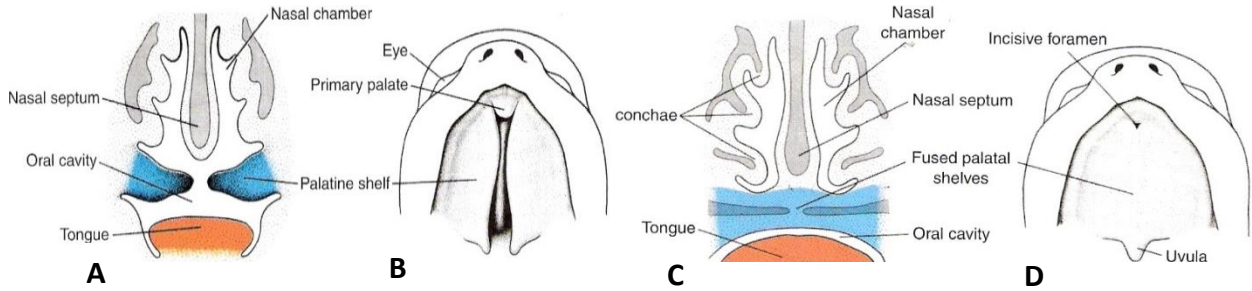
الشكل (5-38): المراحل المبكرة لتشكل الحنك الثانوي, (A): منظر جبهوي, (B): منظر من الناحية الحنكية

تصعد الرفوف الخنكية, في الأسبوع 7, لتصل إلى وضعية أفقية فوق اللسان, حيث (الشكل 39-5):

- تتحد في المنطقة الأمامية مع الخنك الأولي المثلاثي, قيد التشكل.

- تتحد بعد منطقة الخنك الأولي, على طول الخط المتوسط, مشكلة الخنك الثانوي.

تمثل الثقبه القاطعة Incisive Foramen نقطة علام الخط المتوسط, الفاصلة بين الخنك الأولي والثانوي. ينمو الحاجز الأنفي, بالتزامن مع اتحاد الرفوف الخنكية نحو الأسفل ليتصل مع السطح القحفي للحنك المتشكل توأماً (الشكل 39-5)



الشكل (39-5): (A, C): مراحل التحام الرفوف الخنكية لتشكيل الخنك الثانوي, (B, D): منظر من الناحية الخنكية 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

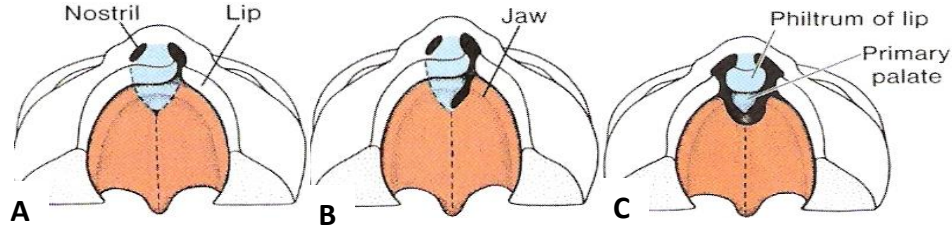
#### 1- شق الشفة وقبة الخنك

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, ونسبة أعلى لدى الذكور مقارنة بالإناث. تزداد نسبة الحدوث عموماً مع تقدم عمر الأم, ويختلف ذلك باختلاف العرق. تمثل الثقبه القاطعة نقطة العلام الفاصلة بين نوعين من الشقوق: الأمامية والخلفية.

#### الشقوق الأمامية

تنتج هذه التشوهات عن عدم التحام جزئي أو كامل, للبراعم الفكية العلوية مع البراعم الأنفية المتوسطة, في جهة واحدة أو جهتين. تتفاوت هذه الشقوق في شدتها تبعاً لشدة اضطراب الالتحام, كما يلي:

- شق الشفة الجانبي: عيب سطحي, مرئي بشكل طفيف, يقتصر على صباغ 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: يتصف اضطراب الالتحام بأنه شديد, حيث يمتد الشق عمقاً ليشطر الفك العلوي بين الرابعة والنايب, ويمتد عادة حتى الثقبه 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 الثقبه القاطعة, (C): شق ثنائي الجانب يشمل الشفة والفك.

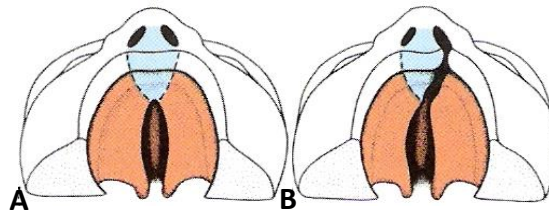
#### الشقوق الخلفية

تتفاوت في الشدة من شق اللهاة فقط Cleft Uvula إلى شق الحنك الثانوي كاملاً (الشكل 5-41/A). 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

نمط مركب وشديد لاضطراب الالتحام, ينتج عن تشارك الشقوق الأمامية والخلفية (الشكل 5-41/B).



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 الموافق, حيث تظهر القناة الأنفية الدرقية غالباً مفتوحة على السطح الخارجي (الشكل 5-42).



الشكل (5-42): الشق الوجهي المائل.

## 3- شق الشفة المتوسط Median Cleft Lip

اضطراب نادر الحدوث, ينتج عن الالتحام غير الكامل للبراعم الأنفية المتوسطة عند الخط المتوسط (الشكل 5-43), يمكن أن يترافق بميزاب 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 الجانبية Holoprosencephaly. تتعرض هذه التشوهات مبكراً منذ بدء تكون الأنبوب العصبي 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 المتلازمات, وقد تم تسليط الضوء على أهمها في الفصل الرابع.

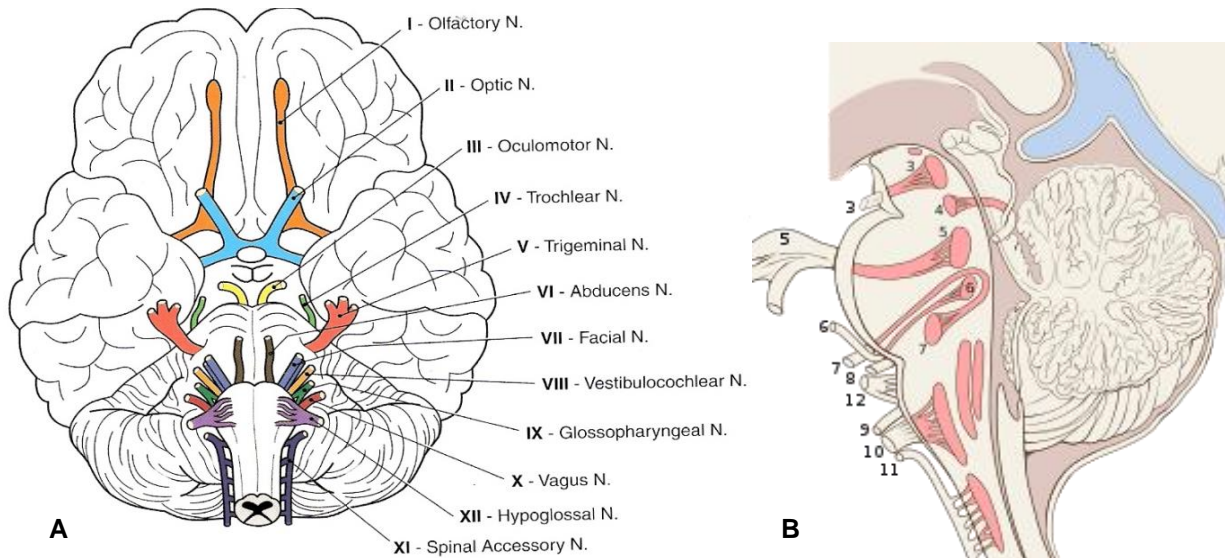


## 10- تطور أعصاب وأوعية وعضلات الرأس

### 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 ينشآن 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 القوقعي Vestibulocochlear N.
- IX: العصب البلعومي اللساني Glossopharyngeal N.
- X: العصب المبهم Vagus N.
- XI: العصب الملحق Accessory N.
- XII: العصب تحت اللساني 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 ولويحات الأدمة الخارجية. تُشتق تسمية كل عصب قحفي تبعاً لبنيته أو وظيفته، وهي تتبع مسارات محددة ضمن الجمجمة وخارجها. تؤمن الأعصاب القحفية التعصيب المحرك والحسي للبنى والتراكيب في منطقة الرأس والعنق. يشمل التعصيب الحسي:

- الإحساس العام: مثل حس الحرارة وحس اللمس.
  - الحواس المتخصصة: مثل التذوق، الرؤية، الشم، التوازن والسمع.
- يؤمن العصب المبهم التعصيب الحسي والمستقل - نظير الودي Autonomic - Parasympathetic لمكونات العنق وأغلب أعضاء الصدر والبطن، بينما يأتي التعصيب 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 تجمّع لأجسام العصبونات، توجد خارج الدماغ وتقسم إلى:
- عقد حسية Sensory: مماثلة لعقد الجذر الظهري (Dorsal Root Ganglia - DRG) للأعصاب الشوكية Spinal Nerves. تصادف في الأعصاب ذات الوظيفة الحسية مثل الخامس، السابع، والتاسع:

- عقد العصب الخامس.
- العقدة الركبية Geniculate Ganglion للعصب السابع.
- العقد العلوية والسفلية للعصب التاسع.
- عقد نظيرة ودية Parasympathetic: تتضمن
- العقدة الهدبية 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 المتزامنة في كل الاتجاهات من خلال التنسيق بين أزواج الأعصاب القحفية الثالث والرابع والسادس، التي تؤمن العصب الحركي للعضلات المحركة للعين.
- يتضافر العصب الخامس مع العصب السابع في تأمين التعصيب الحسي لجلد الوجه، والحركي لعضلات التعبير الوجهي على الترتيب.

يمكن أن تتسبب أذية الأعصاب القحفية، بغض النظر عن طبيعة الأذية، بأعراض مرضية، على سبيل المثال:

- تتسبب أذية العصب الوجهي بارتخاء عضلات التعبير الوجهي في الجهة المصابة، كما يظهر في الجهة اليمنى للشخص في الشكل (5-45/A).
- تتسبب أذية العصب المبهم بفقدان التعصيب نظير الودي للعديد من الأعضاء، فتتسبب على سبيل المثال بارتفاع معدل ضخ القلب والضغط الدموي، بينما تتسبب أذية العصب الحنجري الراجع بصعوبة البلع.
- تتسبب أذية العصب تحت اللساني في عدم القدرة على إخراج اللسان خارج الفم بشكل مستقيم (الشكل 5-45/B)، إضافة إلى ضمور عضلات اللسان في الجهة المصابة.

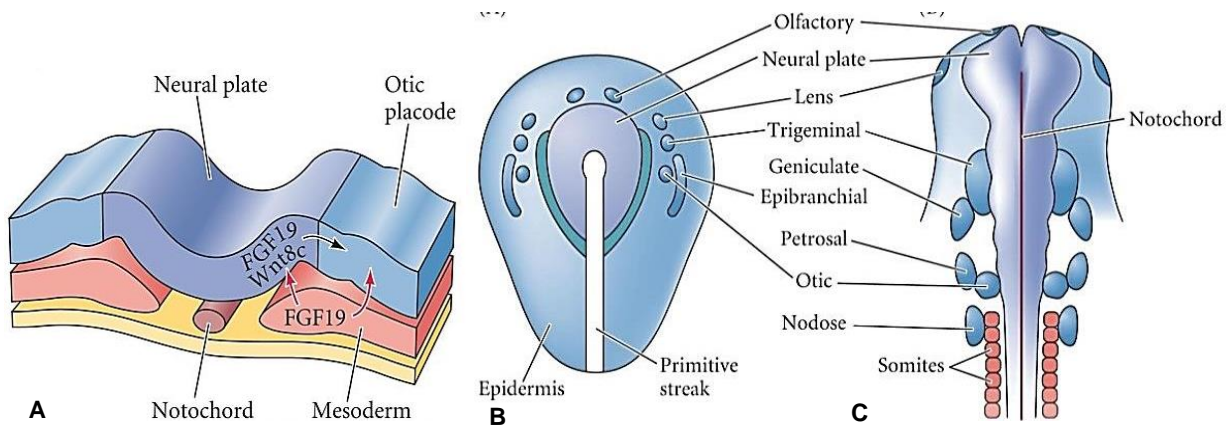


الشكل (5-45): (A): مظهر أذية العصب الوجهي للجهة اليمنى، (B): مظهر أذية العصب تحت اللساني للجهة اليسرى.

### اللويحات القحفية Cranial Placodes

تكتشفات محددة للأدمة الخارجية في منطقة الرأس والعنق، متناظرة بالنسبة للخط المتوسط، عصبية الطبيعة Neurogenic Placode، تشكل جزءاً من التراكيب الحسية للأنف والأذن وعدسة العين والعقد والعصبونات القحفية (الشكل 5-46). تتشكل استجابة لتحريض شبكات إشارة محددة (الشكل 5-46/A)، بالتزامن مع تطور خلايا العرف العصبي الموافقة. يمكن تقسيمها إلى (الشكل 5-46/B-C):

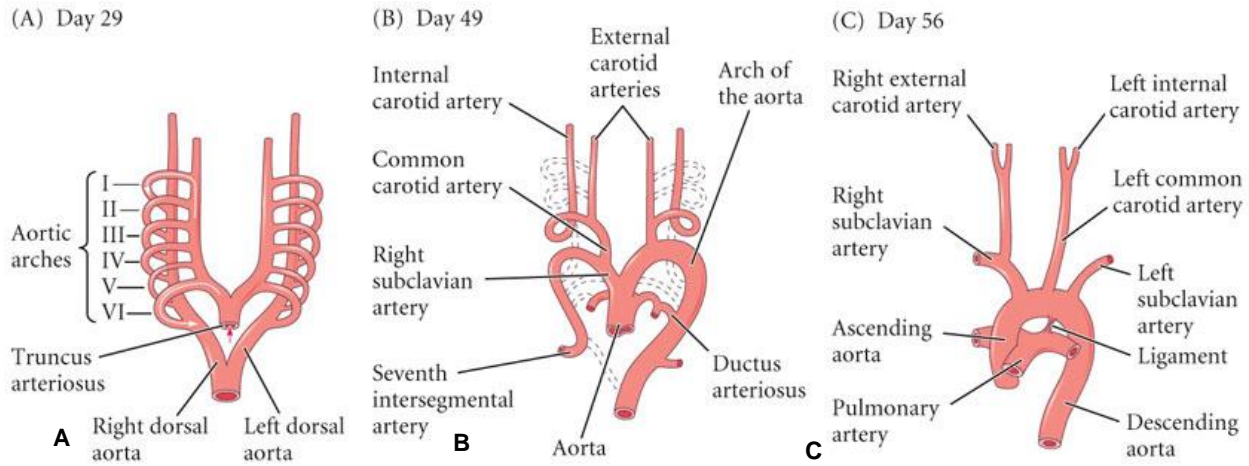
- اللويحات الظهرية الجانبية: تتضمن
  - لويحة مثلث التوائم Trigeminal Placode: تضم الأجزاء العينية والفكية العلوية والسفلية, التي تتحدر منها خلايا عقدة العصب القحفي V.
  - اللويحة السمعية Otic Placode: تشكل الوهدة والحوصل السمعي, وتتحدّر منها أعضاء السمع والتوازن.
- اللويحات تحت الغلصمية: يتحدّر منها الجزء الوحشي لعقد الأعصاب القحفية VII, IX, X وهي:
  - اللويحة الركبية Geniculate placode: التي ترتبط بالثلم البلعومي الأول, وتتحدّر منها العقدة الركبية والأجزاء الوحشية للعصب القحفي VII
  - اللويحة الصخرية Petrosal placode: التي ترتبط بالثلم البلعومي الثاني, وتتحدّر منها العقدة السفلية للعصب القحفي IX والأجزاء الوحشية لهذا العصب.
  - اللويحة العقدية Nodosal placode: التي ترتبط بالثلم البلعومي الثالث, وتتحدّر منها العقدة العقدية والأجزاء الوحشية للعصب القحفي X.
- اللويحة الأنفية أو الشمية Olfactory placode: تتحدّر منها البشرة الشمية للأنف.
- اللويحات القحفية التي لا تتحدّر عنها عصبونات:
  - لويحة العدسة العينية Lens placode: يتحدّر عنها, تحت تأثير الحوصل البصري, العدسة العينية.
  - اللويحة النخامية الغدية Adenohypophyseal placode: يتحدّر عنها الفص الأمامي للغدة النخامية.



الشكل (46-5): (A): الآلية الجزيئية الموضعية لنشوء اللويحة السمعية Otic Placode, (B-C) توضع اللويحات القحفية قيد التطور

## 10-2- تطور أوعية الرأس Head Vascularity Development

تتكون الأقواس الأبهريّة من سلسلة 6 أزواج من الأوعية، تنشأ من كيس الأهر Aortic Sac بشكل متسلسل، بالتزامن مع تطور الأقواس البلعومية خلال التنامي الجنيني، تتوضع بطنياً بالنسبة للأهر الظهرى Dorsal Aorta (الشكل 5-47/A)، تتحدر منها الشرايين الكبيرة للعنق والرأس. تتسم في البداية بأنها متناظرة في كلا جانبي الجنين، لكنها تخضع إلى تعديل بنيوي جوهري عند تشكل البنية النهائية للشرايين الكبيرة (الشكل 5-47/B-C).



الشكل (5-47): نشوء وتطور الأقواس الأبهريّة خلال الحياة الجنينية لتعطي الشرايين الكبيرة.

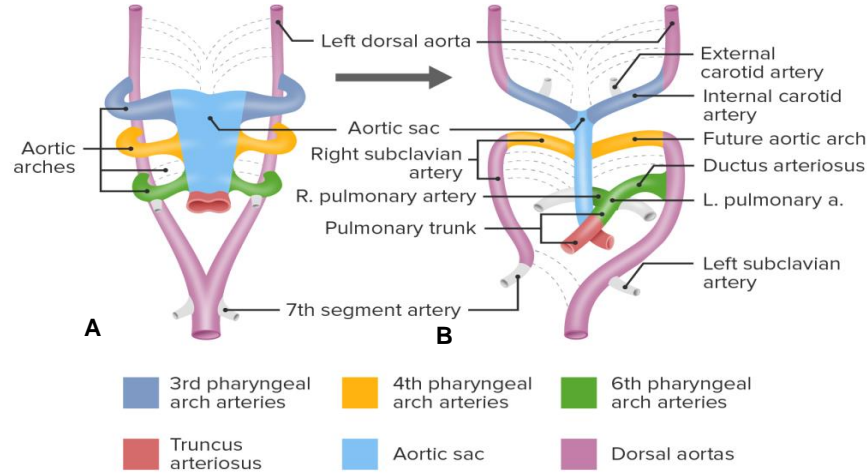
### الأقواس الأبهريّة Aortic Arches 1 و 2

تختفي الأقواس الأبهريّة الأول والثاني بمعظمهما 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 الثدييات.

### القوس الأبهري 3

ينشأ عنه برعم ينمو بالاتجاه القحفي لتشكيل الشريان السباتي الظاهر External Carotid Artery، بينما ينشأ الشريان السباتي الباطن Internal Carotid Artery من جزئه الوحشي ومن الجزء القحفي للأهر الظهرى (الشكل 5-48/B).

يستمر الشريان السباتي الباطن بتغذية الوجه والعنق والدماغ حتى الأسبوع 7 للحياة الجنينية، ينزاح بعدها دوران الوجه والعنق إلى الشريان السباتي الظاهر، بينما يستمر السباتي الباطن بتغذية الدماغ قيد النمو والتطور.



الشكل (5-48): (A): نشوء الأقواس الأبهرية الموافقة للأقواس البلعومية من كيس الأبهر، (B): التطور الجنيني النهائي للشرايين الكبيرة

#### القوس الأبهرية 4

يدعى القوس الجهازي، يشكل القوس الرابع الأيمن الجزء الأنسي للشريان تحت الترقوي الأيمن Right Artery Subclavian، بينما يشكل القوس الرابع الأيسر، مع القرن الأيسر للجزء البطني للكيس الأبهرية، القوس الأبهرية مستقبلاً (الشكل 5-47) (الشكل 5-48).

القوس الأبهرية 5: لا يسهم فعلياً في التشكل الوعائي فهو يضم ويحول كلياً.

#### القوس الأبهرية 6

يستمر الجزء الأنسي للقوس السادس الأيمن ليشكل جزءاً أنسياً صغيراً للشريان الرئوي الأيمن، بينما يضم ويختفي الجزء الوحشي منه. يتحدر عن القوس الأبهرية 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 البراديكينين، 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

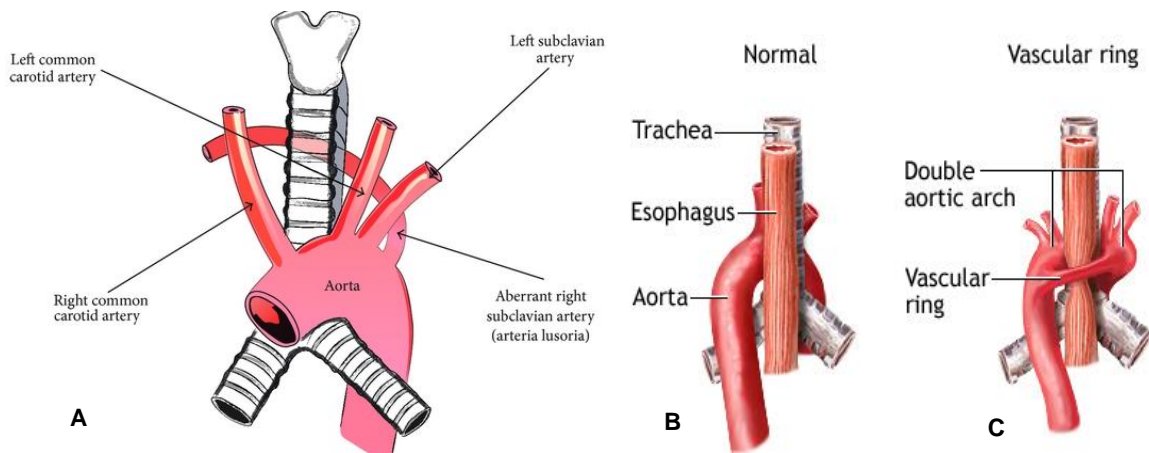
تعزى أغلب الاضطرابات التطورية للشرايين الكبيرة إلى استمرار وجود الأقواس الأبهريّة التي يجب أن تزول، أو زوال الأقواس الأبهريّة التي يجب أن تستمر وتتطور خلال الحياة الجنينية. من أهم هذه الاضطرابات التطورية:

### الشريان تحت الترقوي غير الاعتيادي Aberrant Subclavian Artery

ينشأ الشريان تحت الترقوي الأيمن، نتيجة اختفاء القوس الأبهري الرابع الأيمن والأبهر الظهرى الأيمن، بشكل غير طبيعي من الجهة اليسرى، أسفل الشريان تحت الترقوي الأيسر مباشرة. يجتاز هذا الشريان تحت الترقوي 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، فتتشكل حلقة وعائية تحيط بالقصبة الهوائية والمريء، الأمر الذي يتسبب بصعوبة التنفس والبلع (الشكل 5-49/C). يمكن أن يستمر الأبهر الظهرى الأيمن كاملاً أحياناً، بينما يختفي الأبهر الظهرى الأيسر بشكل غير طبيعي، الأمر الذي يجبر الأبهر الأيمن أن يتقوس ليجتاز المريء ما يسبب صعوبة التنفس والبلع.



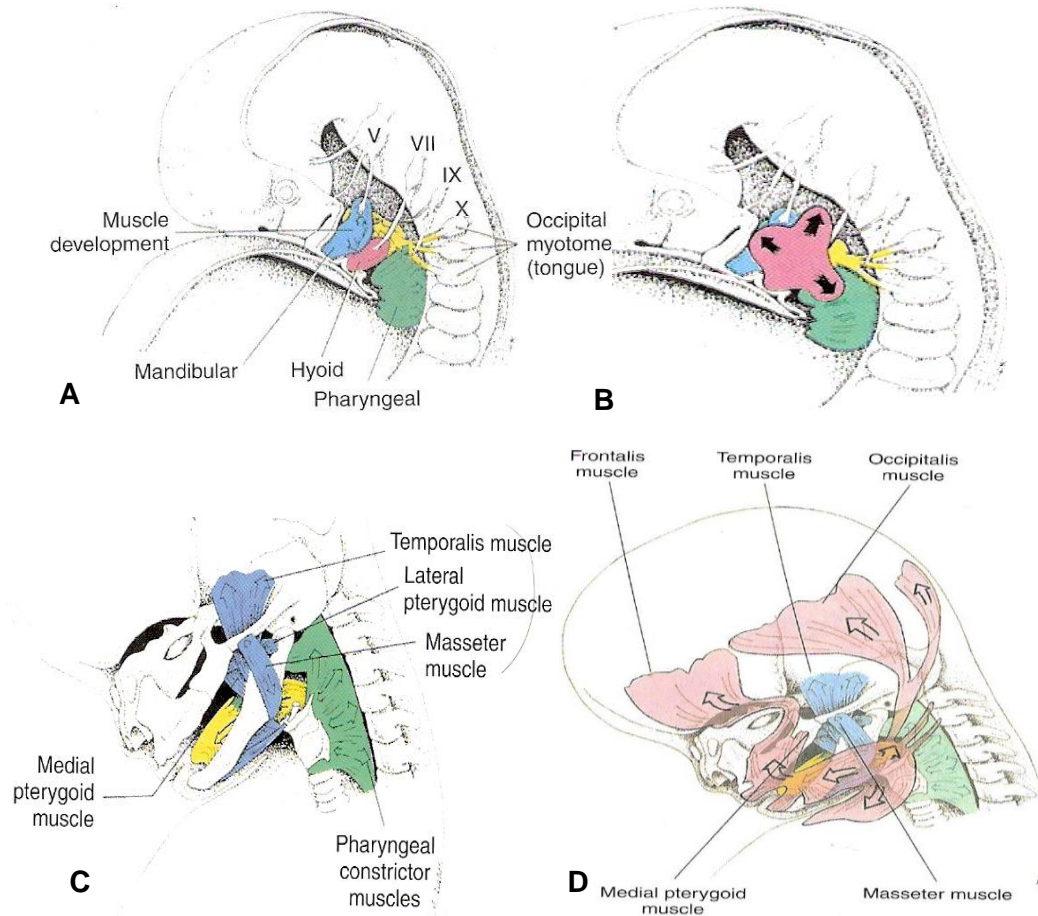
الشكل (5-49): (A): الشريان تحت الترقوي غير الاعتيادي، (B): القوس الأبهري الطبيعي، (C): القوس الأبهري المزدوج.



### 10-3- تطور عضلات الرأس Head Muscles Development

تتحدّر العضلات الإرادية للرأس من الأدمة المتوسطة جانب المحورية القحفية Paraxial Mesoderm وتشمل عضلات:

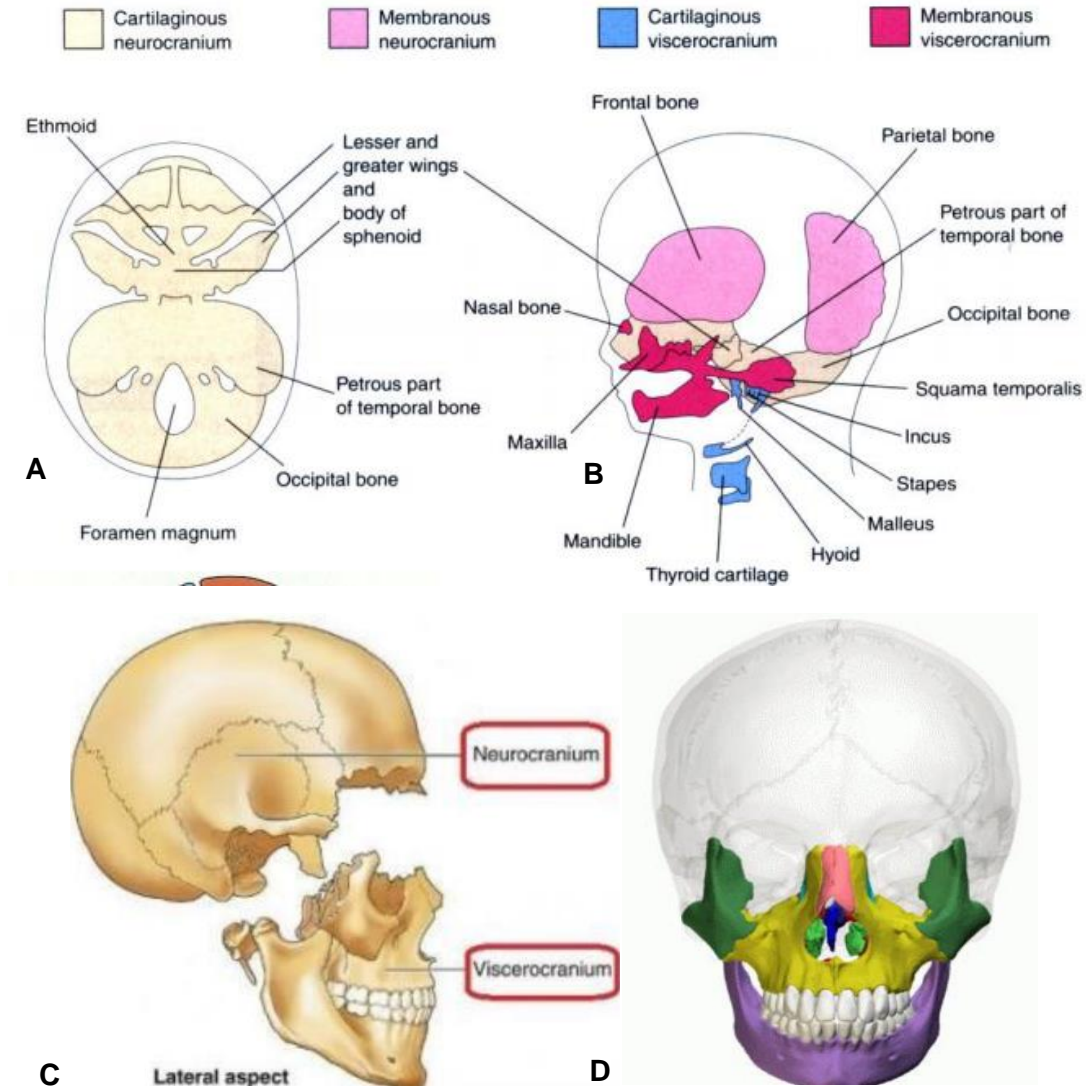
- اللسان.
- العين, باستثناء عضلات القزحية, التي تتحدّر من الأدمة الخارجية الخاصة بالكوب البصري.
- الأقواس البلعومية التي تخضع لتأثير الإشارات التي تحملها خلايا العرف العصبي القحفية وتتضمن بشكل رئيس:
  - عضلات القوس البلعومي الأول - عضلات الفك السفلي التي تتطور وتمتد لتشكّل العضلات الماضغة
  - عضلات القوس البلعومي الثاني التي تتطور وتمتد نحو (الشكل 50-5/D):
    - الأعلى والأمام لتشكّل عضلات التعبير الوجهي.
    - الأعلى والخلف لتشكّل عضلات فروة الرأس وعضلات خلف الأذن.



الشكل (50-5): مراحل تطور عضلات الرأس خلال الحياة الجنينية

## 11- تطور الجمجمة Skull Development

يبدأ تشكل عظام الجمجمة بوساطة تكثف خلايا اللحمية المتوسطة، المحيطة بالدماغ قيد التطور، مشكلة محفظة غشائية، حيث تبدأ بتشكيل الأغشية السحائية، بالتزامن مع تفعيل انتقائي للبروتينات الخاصة بالتعظم Osteogenesis 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.

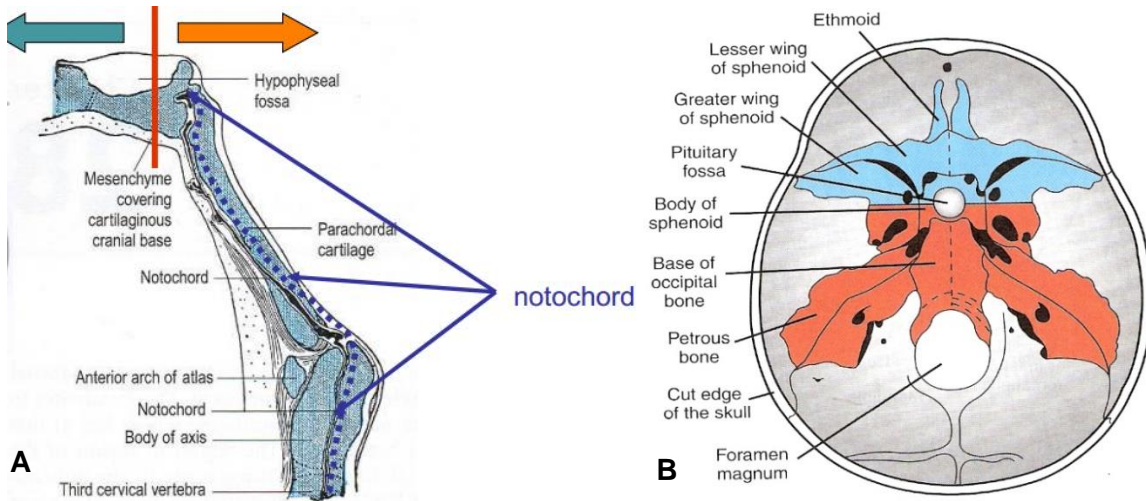


الشكل (5-51): (A-B): التعظم الغضروفي والغشائي لأجزاء الجمجمة المختلفة، (C): منظر جانبي للقحف العصبي (في الأعلى)، والقحف الحشوي (في الأسفل)، (D): منظر جبهوي للقحف العصبي والقحف الحشوي (الملون).

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 انطلاقاً 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 52-5/A-B):

- **غضاريف أمام الحدود الأمامية للحبل الظهرى**: تنتهي عند مستوى الغدة النخامية Pituitary Gland في مركز السرج التركي Sella Turcica وتتحدر من خلايا العرف العصبي، مشكلة القحف الغضروفي قبل الحبل.
- **غضاريف خلف الحدود الأمامية للحبل الظهرى**: تنشأ من الصُّلب القذالية Occipital Sclerotomes، المتحدرة من الأدمة المتوسطة جانب المحورية، مشكلة القحف الغضروفي الحبل.



الشكل (52-5): (A): منظر جانبي للقحف العصبي الغضروفي قيد التطور، (B): منظر علوي لقاعدة الجمجمة عند البالغ المتحدرة من القحف العصبي الغضروفي، ماقبل الحبل (الأزرق)، والحبل (الأحمر).

تنشأ وتتطور هذه الغضاريف تبعاً للترتيب الفراغي التالي (الشكل 53-5):

**غضاريف مزدوجة على طول الخط المتوسط:**

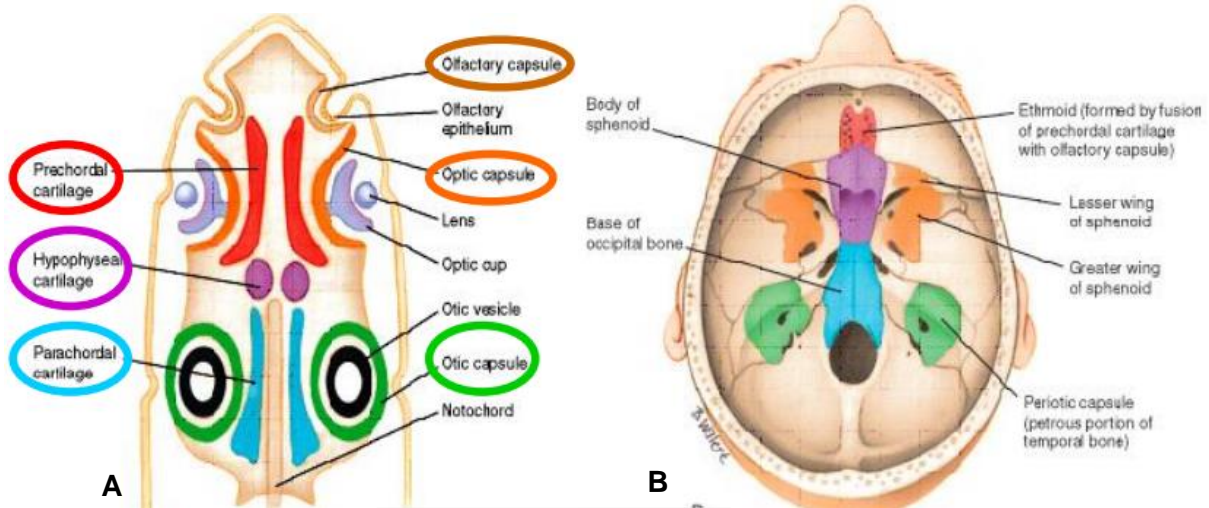
- الغضاريف قبل الحبلية
- الغضروف النخامي
- الغضاريف الحبلية الجانبية

### غضاريف جانبية: مرتبطة بالبراعم البشرية للأعضاء الحسية:

- المحفظة الشمية
- المحفظة البصرية
- المحفظة السمعية.

يستمر نمو هذه الغضاريف حتى الأسبوع 8, حيث تلتحم فتشكل قاعدة الجمجمة وفق مايلي (الشكل 53-5):

- العظم الغربالي Ethmoid bone: ينشأ من المحفظة الشمية + الغضروف قبل الجبلي.
- العظم الوتدي Sphenoid bone: ينشأ من المحفظة البصرية التي يتحدر عنها الجناحان الكبيران والصغيران,
- بينما تعطي الغضاريف النخامية جسم العظم الوتدي.
- قاعدة العظم القذالي Occipital bone: تنشأ من الغضاريف الحبلية الجانبية
- صخرة العظم الصدغي Temporal bone: تنشأ من المحفظة السمعية Otic - المحيطية Periotic

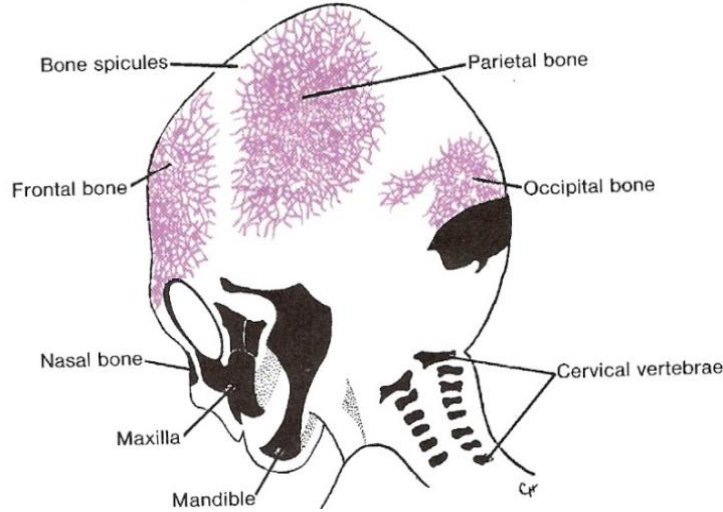


الشكل (53-5): منظر علوي يبين تطور القحف الغضروفي انطلاقاً من عدد من الغضاريف المتناظرة (A), القحف الغضروفي عند البالغ (B).

**القحف العصبي الغشائي Membranous Neurocranium:** يتألف من العظام المسطحة التي تحيط بالدماغ كالقبة Vault, يتحدر من خلايا العرف العصبي القحفية وميزانشيم الأدمة المتوسطة جانب المحورية القحفية. يتبع نمط التعظم المباشر للميزانشيم, حيث تنشأ هذه العظام عبر تشكل شويكات عظمية في البداية تتشعب تدريجياً انطلاقاً من مراكز التعظم الأولية نحو المحيط (الشكل 54-5).



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.



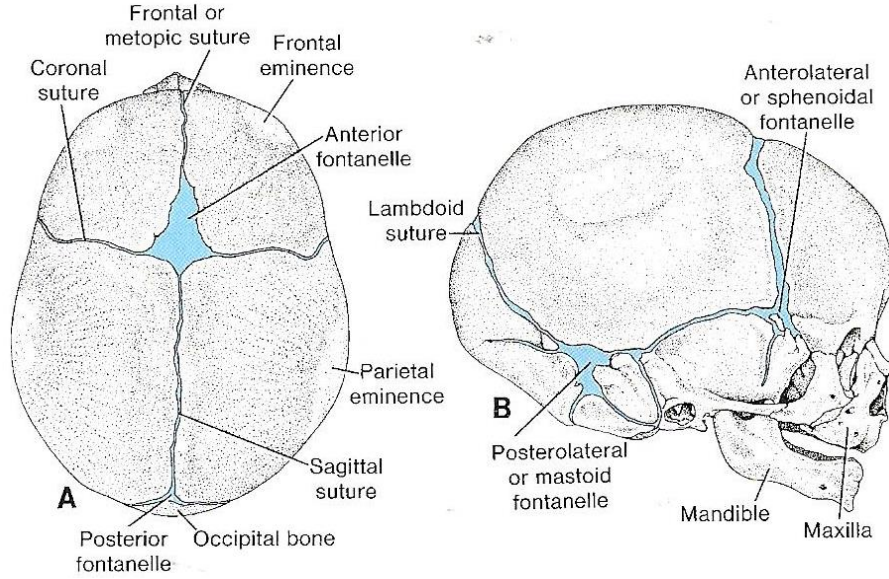
الشكل (5-54): العظم الغشائي للقحف العصبي خلال التنامي الجنيني.

تنفصل عظام الجمجمة المسطحة عن بعضها، عند الولادة، بواسطة مساحات ضيقة من النسيج الضام، تدعى الدروز Sutures، يمكن أن تتحدر من:

- خلايا العرف العصبي، كما في حالة الدرز السهمي Sagittal Suture
- خلايا الأدمة المتوسطة جانب المحورية، كما في حالة الدرز التاجي Coronal Suture

تتسع الدروز، عند تلاقي أكثر من عظمين، فتشكل اليوافيخ، حيث يمكن تمييز عدة يوافيخ (الشكل 5-55):

- اليافوخ الأمامي Anterior Fontanelle: ينشأ نتيجة تلاقي العظمين 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 العظمين الجداريين مع العظم القذالي.
- الأمامي الجانبي Anterolateral Fontanelle: ينشأ نتيجة تلاقي العظم الجبهوي والجداري والصدغي والوتدي.
- الخلفي الجانبي Posterolateral Fontanelle: ينشأ نتيجة تلاقي العظم الصدغي والجداري والقذالي.



الشكل (5-55): الدروز واليوافيخ في جمجمة بنت حديثة الولادة بعمر 3 أشهر، (A): منظر علوي، (B): منظر جانبي.

تسمح الدروز واليوافيخ لعظام الجمجمة بالتراكب Overlap أو التقولب Molding خلال خروج رأس الجنين عند الولادة، لتعود بعد الولادة مباشرة، إلى مواضعها الأصلية، فتظهر الجمجمة كبيرة ومدورة، حيث يكون حجم قبة القحف كبيراً مقارنة بمنطقة الوجه الصغيرة عند حديثي الولادة Newborns.

تتصف نطاقات الدروز بارتفاع مستوى تعبير عدد من بروتينات الإشارة مثل: Noggin, TGFB, BMB, FGFs، إضافة إلى مستقبلاتها النوعية. تبقى العديد من الدروز واليوافيخ بحالة غشائية بعد الولادة، فتسمح باستمرار نمو عظام قبة القحف، تحت تأثير الدماغ قيد التطور والنمو.

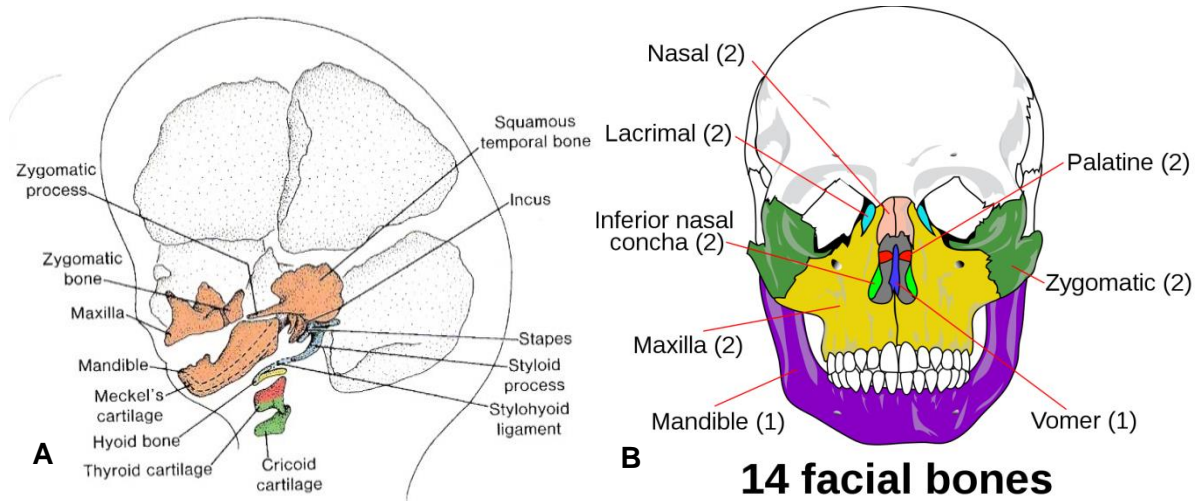
يرتبط اكتمال تطور القدرات العقلية ومهارات الإدراك خلال مراحل الطفولة، بالنمو طويل الأمد للجمجمة ساعحاً بالنمو الحر للدماغ. رغم أن الطفل يكتسب معظم حجم القحف بعمر 5-7 سنوات، إلا أن بعض الدروز تبقى مفتوحة حتى مرحلة ما بعد البلوغ، إذ يكتمل انغلاق دروز الجمجمة عموماً، بعمر 30-40 عاماً داخلياً، يليها بـ 10 أعوام الانغلاق الخارجي.

يمكن أن تضطرب هذه الآلية، بسبب تعظم الدروز المبكر Craniosynostosis، ما يؤدي إلى توقف مبكر لمراكز النمو المرتبطة بهذه الدروز، ونشوء الاضطرابات التطورية للجمجمة.



## 11-2- القحف الحشوي Viscerocranium

يشكل الأجزاء الهيكلية للوجه Face Skeleton, الذي يتصف بأبعاد صغيرة, خلال تطوره, مقارنة بالقحف العصبي (الشكل 5-56/A). يعزى هذا المظهر إلى صغر حجم عظام الوجه, خصوصاً الفكين, وغياب الجيوب الهوائية المجاورة للأنف Paranasal Air Sinuses. يفقد الوجه فيما بعد, خصائصه **الطفلية** 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):



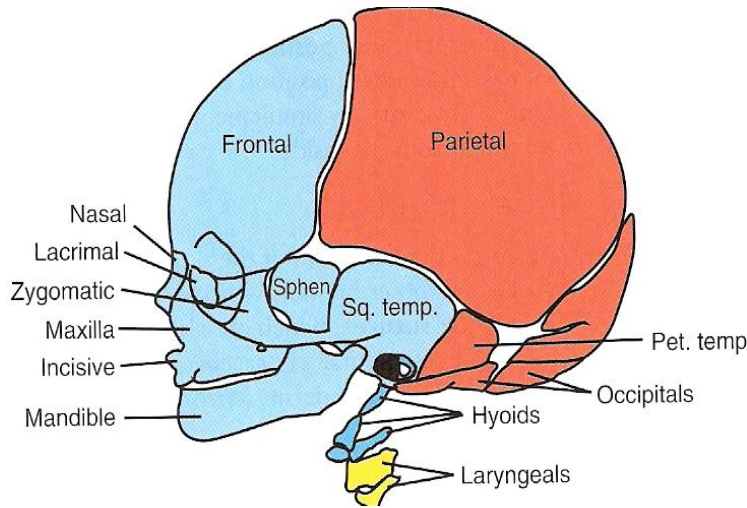
الشكل (5-56): (A): منظر جانبي للقحف الحشوي قيد التطور, (B): منظر جبهي للقحف الحشوي عند البالغ.

- البرعم الفك العلوي: ينشأ من الجناح الظهري للقوس البلعومي الأول, حيث يمتد إلى الأمام تحت منطقة العين, فينشأ عنه عظم الفك العلوي والعظم الوجني وجزء من العظم الصدغي.
- البرعم الفك السفلي: ينشأ من الجناح البطني للقوس البلعومي الأول, نتيجة التكتف والتعظم الغشائي للميزانشيم حول غضروف ميكل, فينشأ الفك السفلي بالتزامن مع اختفاء غضروف ميكل باستثناء الرباط الفك الوتدي.
- عظيماات السمع: ينشأ عظم السندان والمطرقة من القسم الظهري للبرعم الفك السفلي, بالقرب من نهاية القوس البلعومي الثاني, حيث يتحدر عن الأخير عظم الركاب. يبدأ تعظم هذه العظيماات في الشهر 4, ما يجعلها السبابة في الوصول إلى التعظم الكامل.
- البرعم الجبهي الأنفي: يتحدر عنه عظم الجبهة والعظام الأنفية والدمعية والنطاق 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، النسيج الضامة، العقد القحفية، العضلات الملساء لأوعية الرأس. بينما يتركز إسهامها فيما يتعلق بالقحف العصبي الغضروفي، في البنى قبل النهاية الأمامية للجلب الظهرى.
- الدرز التاجي Coronal Suture: ينشأ انطلاقاً 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 مساهمتها فيما يتعلق بالقحف العصبي الغضروفي في البنى عند مستوى الجبل الظهرى.



الشكل (5-57): إسهام خلايا العرف العصبي القحفية (الأزرق)، وخلايا الأدمة المتوسطة جانب المحورية (الأحمر)، في تطور الجمجمة

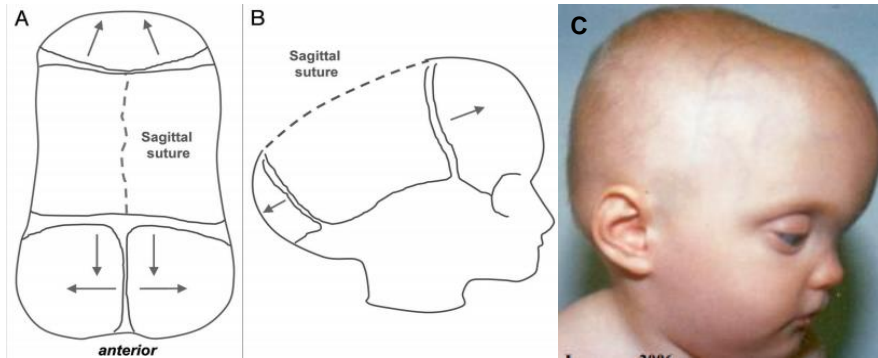
## 11-4- سوء التطور القحفي الوجهي Craniofacial malformation

يصادف التعظم المبكر للدرز أو أكثر Craniosynostosis, بنسبة تصل حتى 1/2500 من الولادات. تتفاوت شدة هذه الاضطرابات, فيمكن أن تترافق بارتفاع الضغط الداخلي للقحف وفقدان الرؤية والتخلف العقلي, كما يمكن أن تكون مرافقة لبعض المتلازمات, أو تصادف كحالات منعزلة.

يؤدي طريق الإشارة **FGFs-FGFRs** دوراً رئيساً في عملية التعظم, لذلك تعد طفرة أحد مستقبلاته, المسؤول الرئيس عن الاضطرابات التطورية المرتبطة بالتعظم المبكر للدرز. يتضمن طريق الإشارة هذا 9 جزيئات إشارة و 4 مستقبلات نوعية, تساهم في تنظيم الانقسام والتميز الخلوي البنيوي للدرز. 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 للدرز الجبهي. سوف نورد بعض الاضطرابات التطورية للجمجمة بإيجاز.

## Scaphocephalia الجمجمة الزورقية

تنجم عن التعظم المبكر للدرز السهمي, فتبدو الجمجمة متطاولة وضيقة, بشكل الإسفين Wedge-shaped.



الشكل (58-5): الجمجمة الزورقية

## تأنف الرأس Turrycephaly

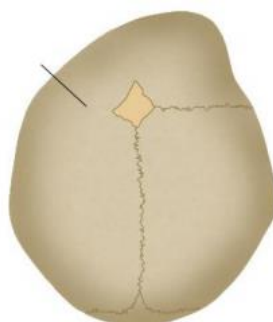
ينجم عن التحام مبكر للدرز التاجية Coronoid واللامية Lambdoid, فتبدو الجمجمة متطاولة, شبيهة بالبرج.



الشكل (5-59): تأنف الرأس

### الجمجمة المنحرفة Plagiocephalia

تنجم عن التحام مبكر لجهة واحدة من الدرز الجبهي (الشكل 5-60), فتأخذ الجمجمة شكلاً موارباً.



الشكل (5-60): الجمجمة المنحرفة

### متلازمة Saethre-Chotzen Syndrome

تنجم عن طفرة المورثة TWIST, المصادفة في الموقع الصبغي 7p21. تتظاهر بالتعظم المبكر للدروز, المترافق بسوء نمو بنى الخط المتوسط للوجه, شق الحنك, 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. تتظاهر 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. تتظاهر بالتعظم المبكر للدروز, المترافق بسوء تطور الوجه, والتصاق الأصابع المتناظر 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. تتظاهر بالتعظم المبكر للدروز, فتأخذ الجمجمة شكل ورقة القرنفل, المترافق بسوء تطور الوجه, يرافق ذلك كبر حجم الإبهام وأصابع القدم.

**12- الخاتمة**

يعتمد التشكل التطوري لبنى وتراكيب منطقة الرأس والعنق على إسهام متكامل للأقواس والجيوب والأثلام البلعومية, مع خلايا العرف العصبي القحفية وخلايا الأدمة المتوسطة جانب المحورية, وفق آلية محكمة عالية الكفاءة من الناحيتين الجزيئية والنسيجية البنيوية.

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

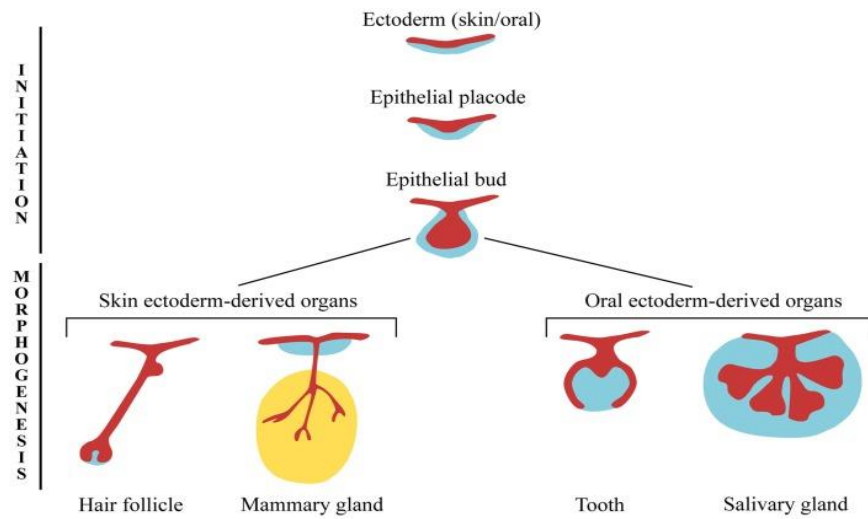
### تطور الأسنان Odontogenesis

- 1- مقدمة
- 2- أنماط أسنان الفقاريات
- 3- القدرة المولدة للسن
- 4- الآلية الجزيئية الناعمة لنشوء الأسنان
- 5- مراحل التطور النسيجية لتاج السن
- 6- تروية وتعصيب براعم الأسنان
- 7- تشكّل جذور الأسنان
- 8- تشكّل النسيج حول السنية
- 9- تشكّل الأسنان الدائمة
- 10- بزوغ 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 التنامي الجنيني, بأنها غير متخصصة بعضو محدد, بل تنتمي إلى عائلات عوامل النمو والتمايز, لذا يعزى إلى طبيعة المعقدات البروتينية والمساهمة النوعية لكل بروتين فيها, دورٌ جوهري في نشوء وتخصص الأعضاء المختلفة. يمكن أن تتفعل عشرات بل مئات المورثات, لكي تكتسب مجموعة من الخلايا ملامح شكلية ووظيفية محددة, في سياق نشوء وتخلق عضو ما خلال الحياة الجنينية.



الشكل (1-6): يبين بعض الأعضاء التي يعتمد تطورها الجنيني على الحوار بشرة -نسيج ضام.

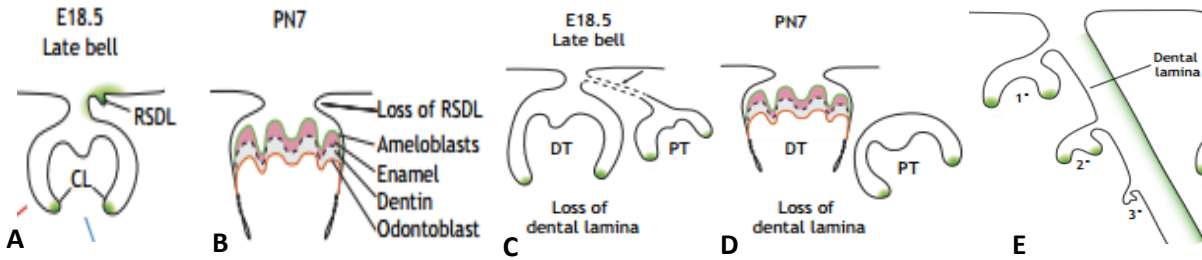
في هذا السياق, يمكن استقصاء دور عوامل النمو, ومستقبلات السطح, وعوامل النسخ مخبرياً *In Vitro*, باستخدام أوساط زرع مغذية محددة التركيب, ومتابعة تأثيرها في سمات وسلوك الخلايا. كذلك تعد تقنية تطفير المورثة -Knock out, في سبيل إنتاج فئران معدلة وراثياً Transgenic Mice فيما يخص مورثة محددة, من أهم وسائل البحث عن الآليات الجزيئية الناظمة لنشوء وتطور الأعضاء لدى الكائن الحي *In Vivo*. يضاف لذلك تقنيات التطعيم النسيجي متغاير المكان Ectopic, باستخدام توافقات نسيجية بشرية - ضامة مختلفة, في سبيل تحديد دور كل منها في توجيه وإرشاد التطور ثلاثي الأبعاد للعضو, خلال مراحله المتتالية.

## 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، فتلاءم الجهاز الهضمي، وغدت القوانص مكان سحق الطعام بدل الأسنان، بالمقابل تحددت وتخصصت 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:

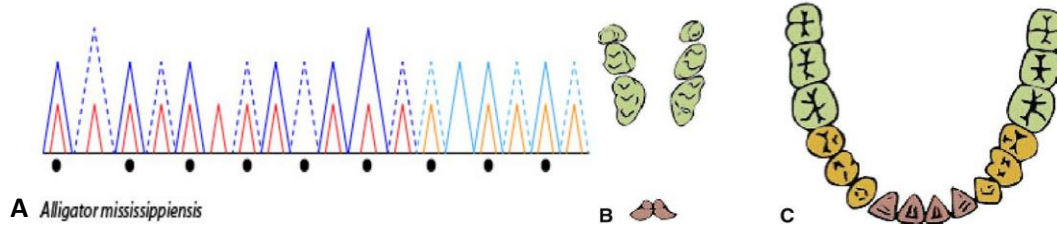
- وحيدة الجيل Monophyodont: كما في حالة القوارض Rodents (الشكل 6-2/A-B).
- ثنائية الجيل Diphyodont: كما هو حال أغلب الثدييات Mammals وعلى رأسها الإنسان (الشكل 6-2/C-D).
- متعددة الأجيال Polyphyodont: كما في حالة الفيل، وقد تكون مستمرة التجدد طيلة الحياة كما هو الحال عند الزواحف مثل التمساح أو لدى بعض الأسماك المفترسة مثل القرش، حيث تتطور براعم 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).

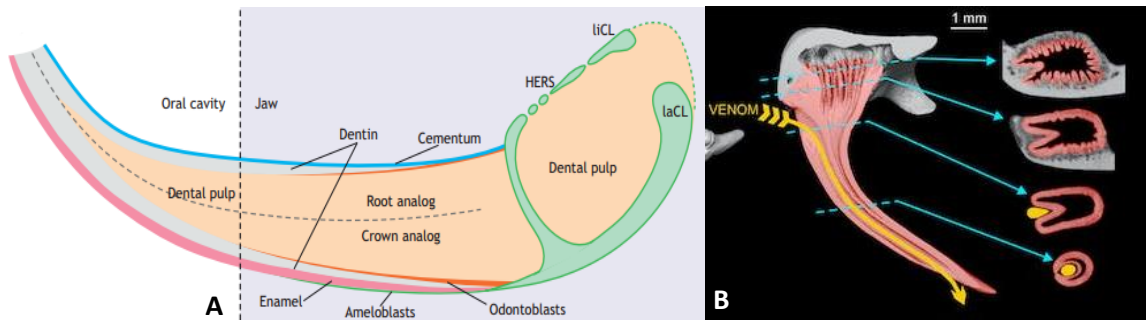


الشكل (3-6): يبين أشكال الأسنان لدى الكائنات الفقارية, فقد تكون متماثلة الشكل كما هو الحال لدى التمساح (A), أو مختلفة الشكل كما هو الحال لدى القوارض (B), أو الإنسان (C).

### 3- خاصية نمو الأسنان: يمكن أن:

- يكتمل ويتوقف التشكل الذروي خلال فترة محددة بعد البزوغ, كما هو حال الأسنان الدائمة عند الإنسان.
- يستمر النمو والتشكل الذروي طيلة الحياة, فتبقى الذروة مفتوحة بالتزامن مع استمرار الفعالية الانقسامية للعروة العنقية, التي تشكل خزان الخلايا الجذعية لأنماط مختلفة من خلايا النسيج السنية, كما هو حال القواطع عند القوارض, التي تنمو باستمرار على نحو مشابه لنمو شعر الجلد, بهدف تعويض فقدان المادي للنسيج السنية نتيجة السحل المستمر (الشكل 4-6/A).

تجدر الإشارة إلى مصادفة حالات خاصة لتخلق الأسنان, كما في حالة أنياب الثعابين, التي تلاءمت شكلاً ووظيفة مع قناة الغدة الناقلة للسم, بهدف فتح ثغرة في جسم الضحية بالتزامن اللحظي مع حقن السم (الشكل 4-6/B).



الشكل (4-6): (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 ثنائي النمط Diphyodont Dentition: مؤقت Deciduous ودائم Permanent (الشكل 5-6).
- الأسنان مختلفة الأشكال Heterodont: تتضمن أصنافاً مختلفة، تشمل القواطع والضواحك والأرحاء.
- الأسنان مكتملة الذرا: التي تبزغ لتدخل الإطباق السني قبل اكتمال نمو ذراها، ثم يكتمل التشكل الذروي خلال 2-3 سنوات بعد البزوغ في حالة الأسنان الدائمة.



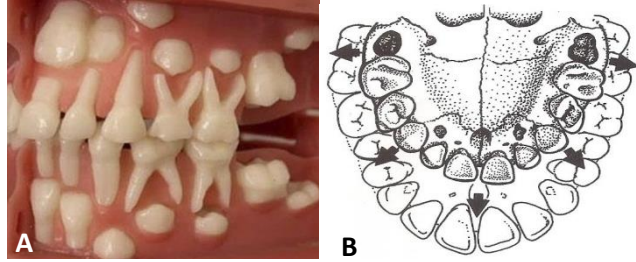
الشكل (5-6): يبين نمطي التسنين لدى الإنسان، (A): المؤقت، (B): الدائم.

يحقق وجود نمطين من الأسنان ذات أحجام وأشكال مختلفة لدى الإنسان، أهدافاً متعددة من أهمها (الشكل 6-6):

- التلاؤم مع البنى والتراكيب المحيطة بالأسنان قيد التطور خلال الحياة الجنينية ومراحل الطفولة، إذ يتصف فكاً الطفل بصغر الحجم، ما يعني التلاؤم مع عدد محدود من الأسنان ذات الأحجام الصغيرة. يحقق التسنين المؤقت (الأسنان السلف) هذا الهدف كونه مؤلفاً من 20 سنّاً، تتضمن 5 أسنان في كل نصف فك: ثنية ورباعية وناب ورحى أولى ورحى ثانية.

- الانسجام والتناسق الوظيفي والجمالي الشكلي مع المركب القحفي الوجهي قيد التطور، بفضل مجموع أحجام الأسنان المؤقتة الصغير المناسب للبنى المحيطة في مرحلة الطفولة. لن تتمكن الأسنان المؤقتة، بعد اكتمال تشكيلها واكمال تمعدن نسجها المتكلسة، من زيادة أحجامها أو عددها، للمحافظة على هذا التلاؤم مع الوجه والفكين اللذين يستمران بالنمو، فيقوم التسنين الدائم الذي يضم أسناناً أكثر عدداً وأكبر حجماً

- (الأسنان الخلف) بالمحافظة على هذا الانسجام والتناسق. يبلغ عدد الأسنان الدائمة 32 سنناً، تتضمن 8 أسنان في كل نصف فك: ثنية ورباعية وناب وضاحك أول وضاحك ثانٍ ورحى أولى ورحى ثانية ورحى 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.



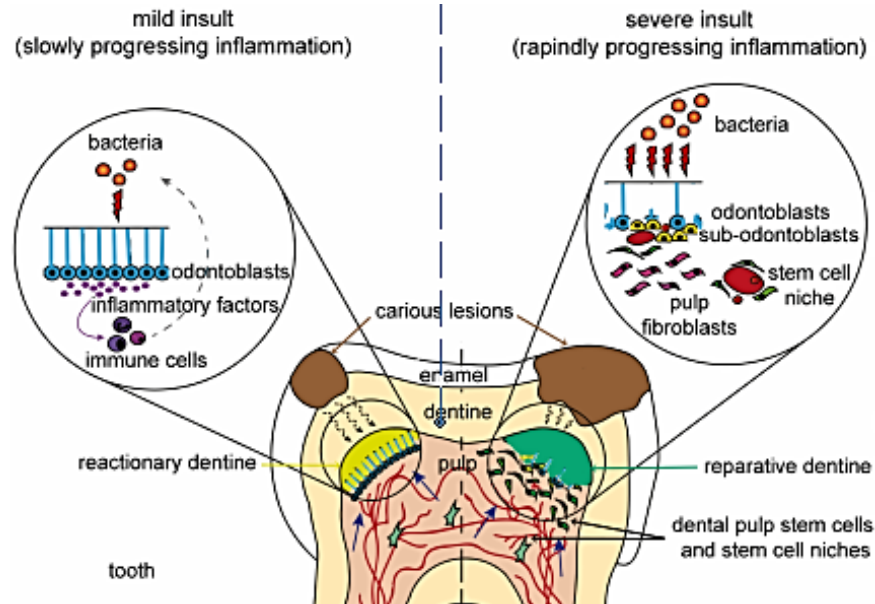
الشكل (6-6): (A): علاقة التسنين المؤقت بالتسنين الدائم لدى الإنسان، (B): شكل ترسمي يبين الفرق الشكلي والحجمي والعددي بين التسنين المؤقت مقارنة بالتسنين الدائم.

يساهم تمدد وتوسع الجيوب الهوائية الأنفية الجانبية والنمو ثلاثي الأبعاد للفك العلوي والسفلي، بشكل متناسب مع أشكال وحجوم الأسنان، 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 الموافقة. بالنتيجة لا بد 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 بنيوية فريدة متكاملة وتصميم شكلي هندسي رائع متفرد، لذا تعد الأسنان وحدات وظيفية عالية الكفاءة تتماهى وتلائم وتستجيب وتقاوم مختلف ظروف البيئة الفموية المعقدة، عبر نشوء

المركب اللبي العاجي Dentin-Pulp Complex (الشكل 6-7), الذي يمثل استمرارية للحوار البشري - الضام, حجر الزاوية لمراحل تطور السن المختلفة. تتناقص عتبة تحمل المركب اللبي العاجي وقدراته الترميمية التجددية تدريجياً مع التقدم بالعمر, بالتزامن مع انخفاض التروية الدموية وتحدّد كمية ونوعية الخلايا الجذعية اللبية.



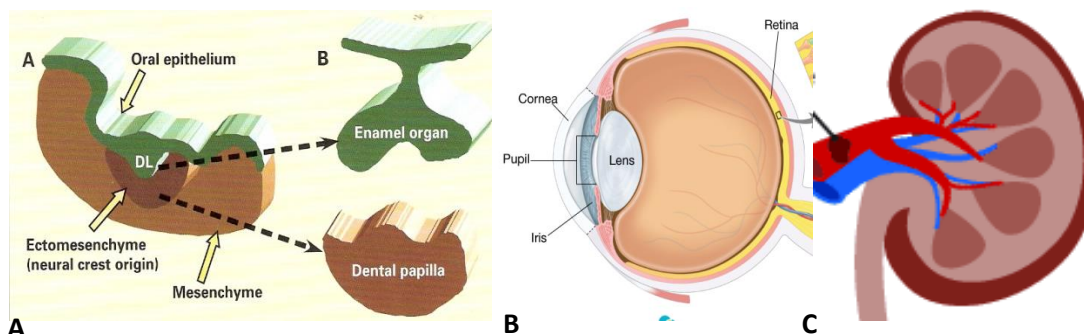
الشكل (6-7): الخصائص التجددية للمركب اللبي العاجي, التي تؤمن استجابة لب السن لمتطلبات البيئة الفموية الفيزيولوجية والعرضية الطارئة.

### 3- القدرة المولدة للسن Odontogenic Potency

تم إدراك إسهام كل من البشرة الفموية والميزانشيم الخارجي في التشكل النمطي للسن اعتماداً على نتائج التوافقات النسيجية التجريبية المختلفة, التي تتم وفق المراحل المبسطة التالية (الشكل 6-8):

- فصل القسم البشري عن القسم الميزانشيمي للأقواس البلعومية أو لبراعم الأسنان, تحت تأثير أنزيمات محددة, في مرحلة مبكرة أو متأخرة لتطور السن.
- تشكيل توافقات تجريبية مختلفة, ثم وضع العضو الهجين 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 الهجين 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 السني، تمثل العين (B)، أو الكلية (C)، لكائن حي آخر مكان احتضان العضو الهجين المفضل، لمتابعة سمات تطوره.

## 1- التوافقات النسيجية التجريبية لبرعم السن خلال مرحلة تطورية مبكرة نسبياً

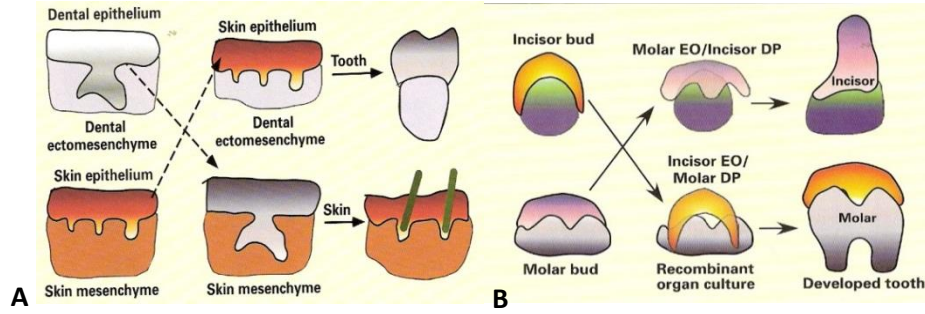
- بشرة القوس البلعومي الأول + ميزانشيم القوس البلعومي الأول المستعمر من قبل خلايا العرف العصبي القحفية (ذات الكمون السني)، والمكان المغاير الحجرة الأمامية للعين، فكانت النتيجة: تشكل السن.
- بشرة القوس البلعومي الأول + ميزانشيم القوس البلعومي الثاني المستعمر من قبل خلايا العرف العصبي القلبية (ذات الكمون غير السني)، 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 الكمون السني)، والمكان المغاير: الحجرة الأمامية للعين، والنتيجة: 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، والنتيجة: 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 تحدر النسيج الضام من برعم سن, بينما تطور إلى جلد وملحقاته عندما تحدر النسيج الضام من جلد وذلك في مرحلة تطورية متأخرة للعضو, (B): تطور العضو الهجين إلى قاطع عندما تحدر النسيج الضام من برعم قاطع, بينما تطور إلى رحي عندما تحدر النسيج الضام من برعم رحي وذلك في مرحلة تطورية متأخرة للعضو.

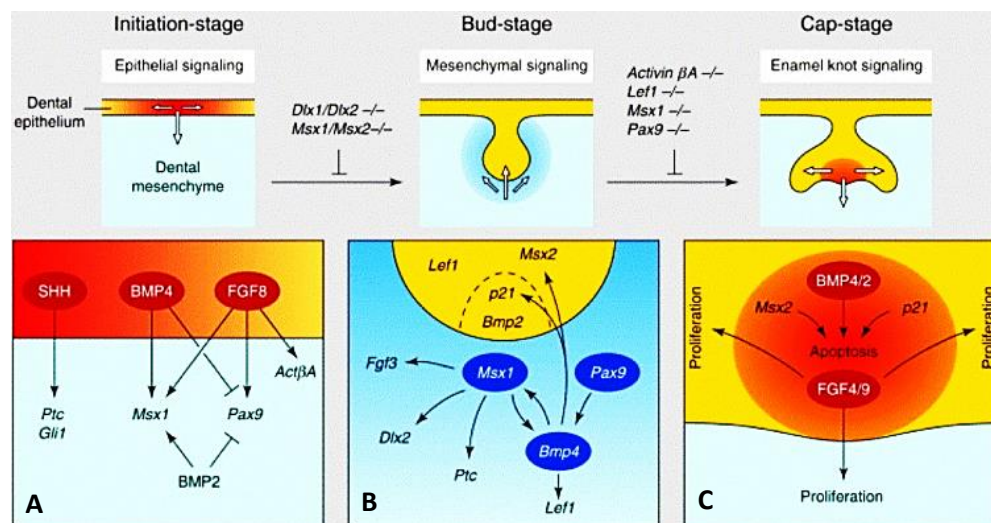
### سمات البشرة الفموية

يعد ظهور الصفیحة السنية Dental Lamina في البشرة الفموية, ابتداء من عمر 4 أسابيع لدى الجنين, يليها اللويحات السنية Dental Placodes, أول مؤشرات نشوء أسنان الإنسان ضمن البراعم الفكیة السفلیة والعلویة والأنفیه 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 6-10). تتضمن اللويحات السنية البشرية المحددات الجزئية النازمة لعدد وأشكال براعم الأسنان المستقبلية ومواضعها الفراغية الدقيقة, بالمقابل لا تظهر أي بشرة أخرى, مثل برعم الطرف أو القوس البلعومي الثاني, هذا التوجه - 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 الأسنان (الشكل 2-5). يمكن أن يؤدي اضطراب هجرة خلايا العرف العصبي القحفية, خلال تطور المركب القحفي الوجهي, إلى اضطرابات تطورية دماغية وجهية خطيرة, تتوافق مع سوء تطور الفكين Micrognathia واضطراب تطور أو غياب الأسنان Anodontia.

**بالنتيجة:** ينحصر الكمون السني في البشرة الفموية في مرحلة مبكرة من تطور السن (الشكل 6-10/A), ثم ينزاح نحو الميزانشيم خلال مرحلة متأخرة من تطور السن (الشكل 6-10/B), فيغدو الأخير قادراً على تحريض تشكل السن ولو بوجود أنماط بشرية مختلفة. لذا تعد بشرة القوس البلعومي الأول لازمة وضرورية لبدء تطور السن, إلا أنها غير كافية لإكمال مراحل تطوره كافة. تساهم عشرات جزيئات الإشارة وعوامل النسخ في البشرة الفموية والميزانشيم الخارجي في بدء واستمرار واكتمال التشكل النمطي للأسنان عند الإنسان (الشكل 6-10/C).



الشكل (6-10): تبين الأسهم اتجاه التحريض بين البشرة الفموية والميزانشيم الخارجي خلال مراحل تطور السن المتتالية.

#### 4- الآلية الجزيئية الناعمة لنشوء الأسنان Molecular Mechanism of Odontogenesis

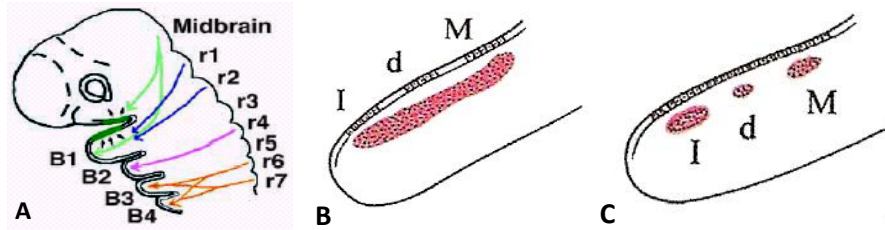
تمتاز أسنان الإنسان بأنها وحدات وظيفية متميزة من حيث السمات الشكلية والوظيفية, ومكان وتوقيت التشكل والبروز, يقتصر وجودها على القوس البلعومي الأول. لكن ماهي الآلية الجزيئية للتشكل النمطي لكل وحدة سنية؟

#### نظريات التشكل النمطي للأسنان

تنشأ هوية كل وحدة سنية بشكل تدريجي نتيجة تفاعل شبكات إشارة متداخلة التأثير بين البشرة الفموية والميزانشيم الخارجي, تمثل شيفرة تطويرية متخصصة بتخلق مجموعات الأسنان المختلفة Odontogenic Homeobox Code. لكن كيف يتم توزيع الأسنان الفراغي بأشكال وحجوم وأعداد محددة ضمن مناطق الفك المختلفة؟ هناك نموذجان عامان 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 القحفية بأنها متجانسة عند بدء هجرتها (الشكل 6-11/A), إلا أنه عند وصولها إلى ميزانشيم القوس البلعومي الأول تدخل بحوار مع البشرة الفموية, التي تكون محددة التوجه مسبقاً, فتنشأ بالحصلة قطاعات تأثير فراغية مختلفة Domaines للبشرة الفموية في الميزانشيم الخارجي (الشكل 6-11/B). يولد تداخل حقول تأثير البروتينات البشرية حالة من التآزر أو التضاد أي التحريض أو التثبيط التطوري أو مجالات تركيز موجهه, مايعني أن لكل سن شيفرة تطويرية Patterning Homeobox Genes مرتبطة بموقعه ضمن حقول التأثير الجزئية, مشجعة على تطوره ومثبطة لتطور سواه.



الشكل (6-11): (A): تيارات هجرة خلايا العرف العصبي القحفية, (B): نظرية القطاع, حيث تكون خلايا العرف العصبي القحفية متجانسة الطبيعة بينما تكون البشرة الفموية محددة التوجه مسبقاً, (C): نظرية السلالة, حيث تكون خلايا العرف العصبي القحفية محددة التوجه مسبقاً بينما تكون البشرة الفموية متجانسة الطبيعة.

### نظرية السلالة Clone Model

وضعت من قبل Osborn عام 1978, تبعاً لهذه النظرية, تتكون خلايا العرف العصبي القحفية المهاجرة من ذراري خلوية غير متجانسة بل محددة التوجه مسبقاً, بينما تكون البشرة الفموية متجانسة الطبيعة في الأصل. تقوم ذراري الخلايا العرفية القحفية المهاجرة بتأسيس حقول التأثير الجزئية الفراغية المختلفة المؤدية للتشكل النمطي لأشكال الأسنان المختلفة بشكل تدريجي, تحت تأثير نطاقات مثبطة ومشجعة محددة. (الشكل 6-11/C).

بالنتيجة, يمكن لهاتين النظريتين أن تشتركا في التشكل النمطي للأسنان, أي يمكن أن تتصف بشرة القوس البلعومي الأول والميزانشيم الخارجي بدرجة ما من التخصص, تتطور وتعمق بتأثير الحوار المتبادل بينها.

تجدر الإشارة إلى أهمية تفرد ميزانشيم القوس البلعومي الأول باستقباله لخلايا العرف العصبي القحفية التي لا تخضع للشفرة التطورية HOX, لذا تتأسس شيفرة تطويرية Homeobox Code خاصة, يمكن أن تفسر اقتصار 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:

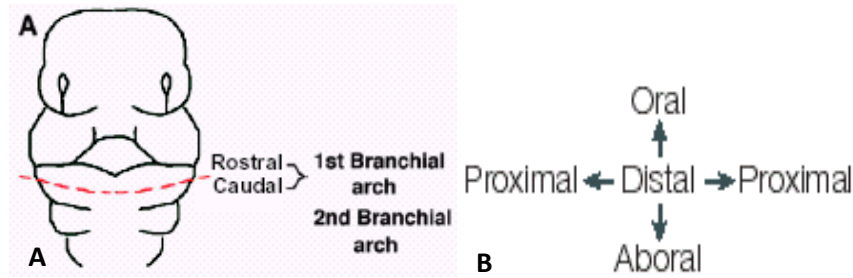
- Dlx2 , Dlx1
- Msx2 , Msx1
- Emx2 , Emx1
- Otx2 , Otx1
- Barx , Pax

تتمتع عوامل النسخ بأهمية محورية, إذ تتضمن نطاقاً مؤلفاً من 60 حمضاً أمينياً, مخصصاً للارتباط بسلسلة الدنا DNA, يدعى القطاع التطوري Homeodomain, يسمح لها بتنظيم وضبط تعبير المورثة المستهدفة.

سنتناول الآلية الجزيئية المؤدية للتشكل النمطي للأسنان في الفك السفلي بهدف التبسيط. يبدأ برعما الفك السفلي بعد التحامهما, باكتساب خصائص الاستقطاب الفراغي تدريجياً. سنتناول 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 أنسي - وحشي أو قريب - بعيد: Proximal-Distal (الشكل 6-12/B)

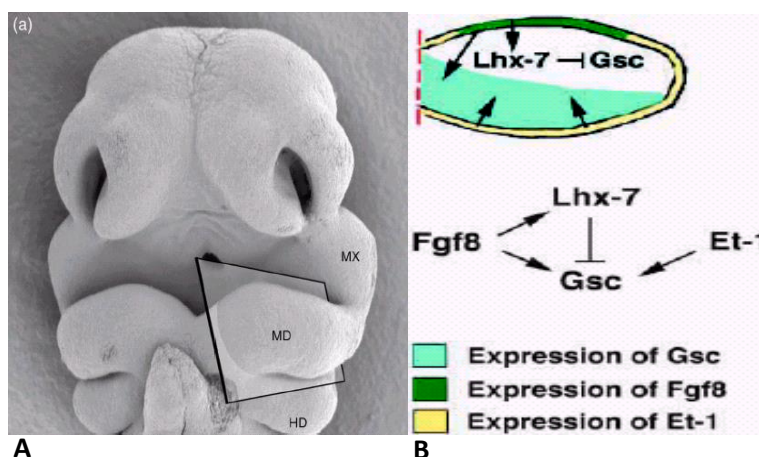


الشكل (6-12): بدء النخوص السني الفراغي للفك السفلي تبعاً للمحور فموي - لا فموي (A), والمحور القريب - البعيد (B), خلال التطور الجنيني.

## 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:

- تثبيط 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 وجذبه, 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 تخصيص التخلق السني أثناء التطور الجنيني للفك السفلي.

## المحور القريب - البعيد أو الأنسي - الوحشي

سنورد بعض التأثيرات المتبادلة للبروتينات المؤدية لتأسيس هذا المحور على سبيل المثال لا الحصر:

### البشرة الفموية (الشكل 6-14/A)

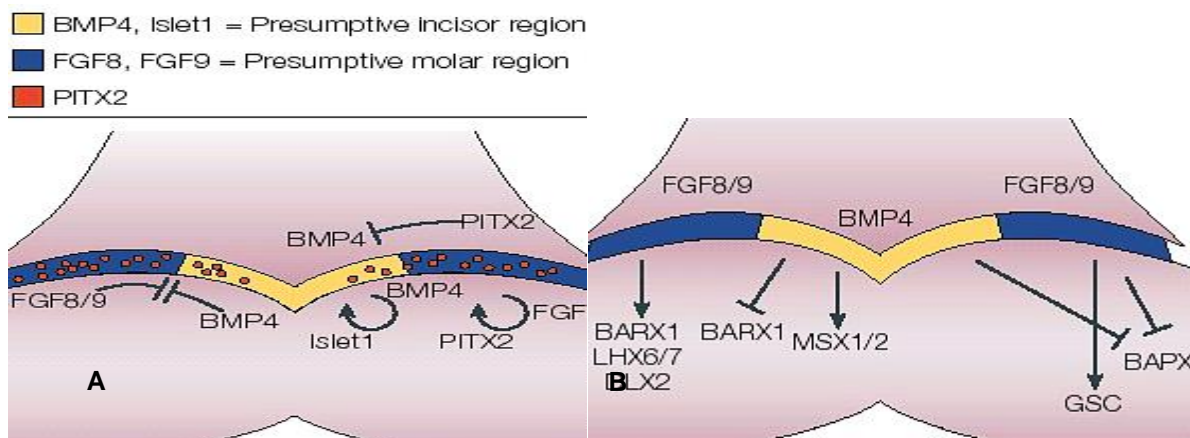
- يتضاد تأثير البروتين BMP4 مع البروتينان FGF8-9, فيقتصر تعبير الأول على منطقة القواطع, بينما يقتصر تعبير الآخرين على منطقة الأرحاء.
- يثبط البروتين PITX2 تعبير BMP4, فيسهم في تحديد انتشار الأخير في منطقة القواطع فقط.



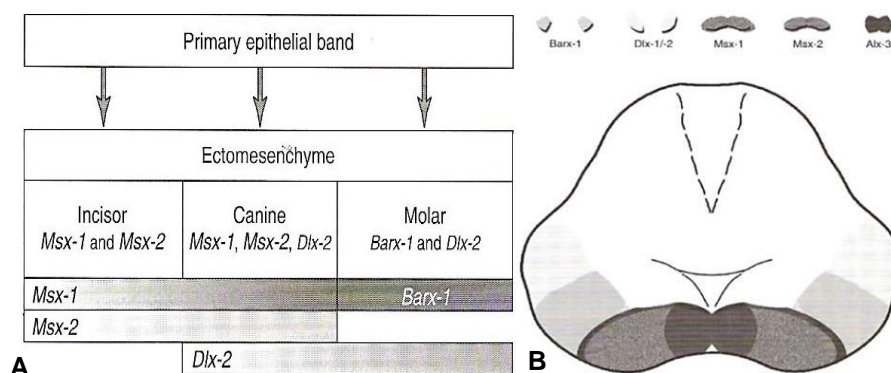
- يتآزر تأثير البروتينين FGF8-9 مع PITX2 في منطقة الأرحاء عبر الميزانشيم الخارجي.
- يتآزر تأثير البروتين BMP4 مع Islet1 في منطقة القواطع عبر الميزانشيم الخارجي.

### تأثير البشرة الفموية في الميزانشيم الخارجي (الشكل 6-14/B)

- يحرض البروتين BMP4 تعبير البروتينات MSX1-2 في منطقة القواطع (تنظيم إيجابي).
  - يثبط البروتين BMP4 تعبير البروتين BARX1 في منطقة القواطع (تنظيم سلبي).
  - يثبط البروتين BMP4 تعبير البروتين BAPX في منطقة الأرحاء.
  - تشجع البروتينات FGF8-9 تعبير البروتين GSC، بينما تثبط تعبير البروتين BAPX، في منطقة الأرحاء.
  - تشجع البروتينات FGF8-9 تعبير البروتينات BARX1, LHX6-7, DLX2 في منطقة الأرحاء.
- بالنتيجة، تتفاعل هذه البروتينات بآلية تنظيمية إيجابية (تحريض أو تآزر) أو سلبية (تثبيط أو تضاد)، فتنشأ مجالات تركيز أو قطاعات تعبير ذات كمون نمطي سني متميز، للبشرة الفموية والميزانشيم الخارجي، يؤدي إلى تخصيص مناطق نشوء القواطع قريباً من الخط المتوسط، ومناطق نشوء الأرحاء بعيداً عن الخط المتوسط، ومناطق بينية تحدد نشوء الأنياب والضواحك (الشكل 6-14)، (الشكل 6-15).



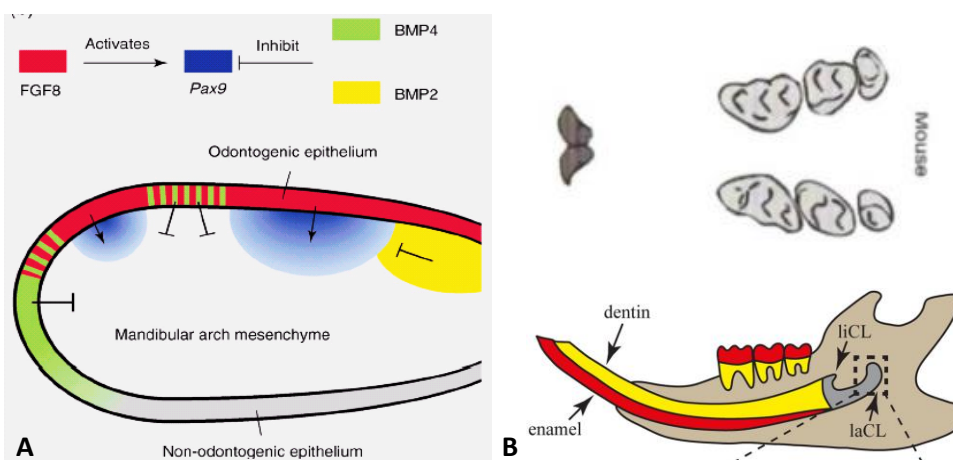
الشكل (6-14): تأسيس قطاعات نشوء أشكال الأسنان المختلفة تبعاً للمحور الأنسي - الوحشي، نتيجة تمايز أو تراكم حقول تأثير بروتينات الشيفرة التطورية المولدة للأسنان. (A): تأثير بروتينات البشرة الفموية فيما بينها، (B): تأثير بروتينات البشرة الفموية في الميزانشيم الخارجي.



الشكل (6-15): مثال مبسط عن الآلية الجزيئية النازمة للتشكل النمطي الفراغي لمجموعات الأسنان المختلفة عند الثدييات بما فيها الإنسان

تسهم بروتينات الإشارة EDA (EctoDysplasin) التي تنتمي إلى عائلة TNFs (Tumor Necrosis Factors) في تعريف حدود مناطق مجموعات الأسنان مختلفة الأشكال, لذا يمكن أن يعتمد عدد الأسنان المتشكلة على مستوى تعبير الإشارة EDA.

في هذا السياق, تشغل الأسنان كامل مساحة القطب الفموي عند الإنسان, وتندرج أشكالها من القواطع في المنطقة الأمامية إلى الأرحاء 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 التشكل النمطي إلى تأثير بروتينات الإشارة EDA, كما يمكن لافتراق وعدم تراكب حقول تأثير القواطع مع الأرحاء أن يسهم في هذا فقدان التطوري الموضعي للأسنان (الشكل 6-16).



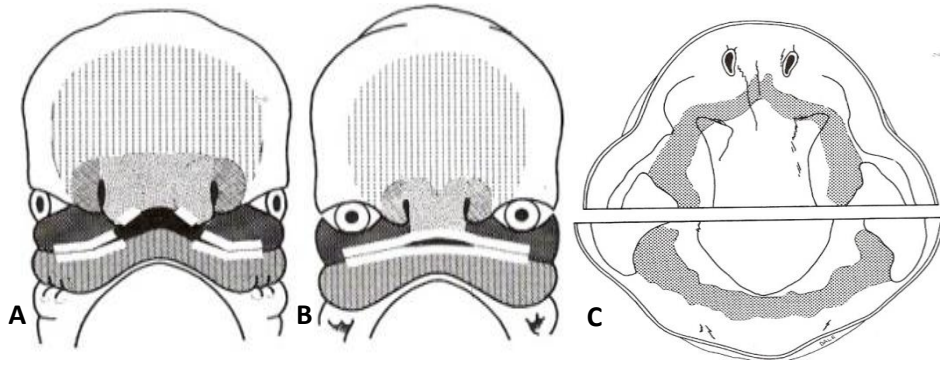
الشكل (6-16): مثال مبسط عن دور حقول التأثير البروتيني في التشكل النمطي للأسنان عند القوارض.

## 5- مراحل التطور النسيجية لتاج السن Histogenesis Stages of Tooth Crown

يجتاز تاج السن مراحل تطورية متتالية, لكل منها سماتها الجزيئية والشكلية والوظيفية المميزة, سنستعرضها بالتفصيل.

### 5-1- مرحلة الصفيحة السنية Dental Lamina Stage

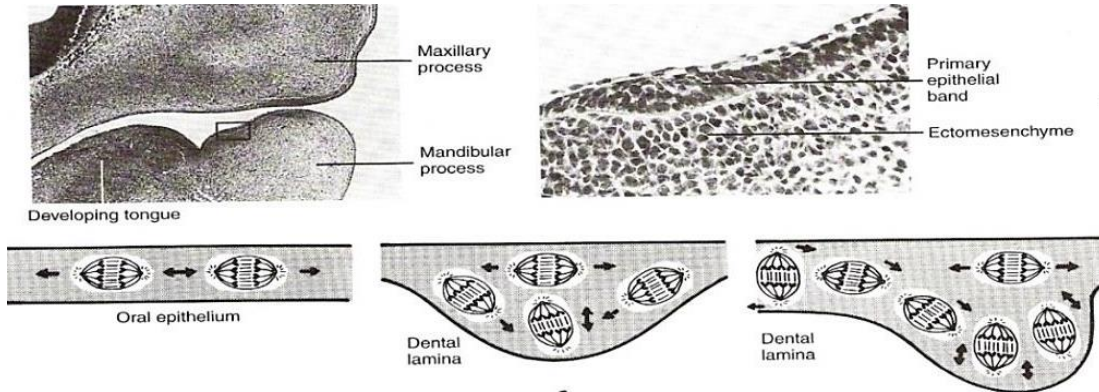
يكتمل تشكل نطاق مستمر من بشرة فموية متشخنة, في الأسبوع 6-7 من الحياة الجنينية, تأخذ شكل حرف C وتوافق في موضعها ما سيصبح الأقواس السنية مستقبلاً للفك العلوي والسفلي (الشكل 6-17).



الشكل (6-17): تشكل الصفيحة السنية خلال التطور الجنيني, (A-B): منظر جبهوي, (C): منظر داخل فموي للفكين قيد التطور, حيث تبدو الصفيحة السنية لكل فك بشكل حرف C.

تنشأ هذه النطاقات المتشخنة نتيجة (الشكل 6-18):

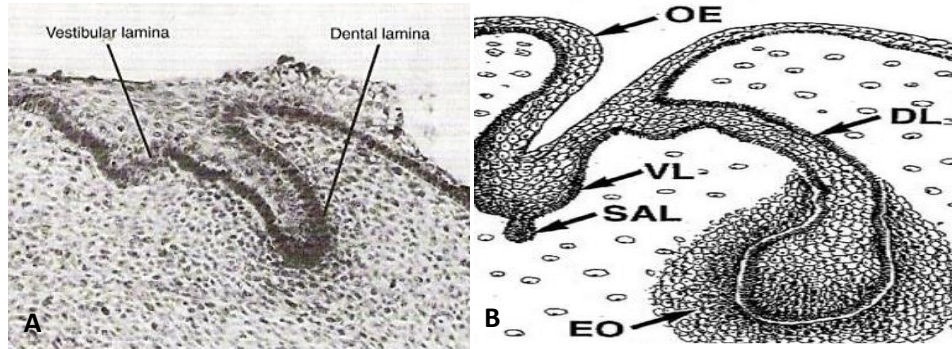
- زيادة الفعالية الانقسامية ضمن البشرة الفموية.
- تغير اتجاه مغازل الانقسام, ومستوى انفصال الخلايا البنات نتاج الانقسام.



الشكل (6-18): كيفية تنخن البشرة الفموية المؤدية لنشوء الصفيحة السنية الأولية.

ينشأ عن هذا النطاق البشري الأولي المتشخن انغمادان: الصفيحة الدهليزية والصفيحة السنية بالخاصة:

- **الصفيحة الدهليزية (VL) Vestibular Lamina**: لا يكون هناك فاصل فراغي, في الأسبوع 6, بين الحد ومناطق الفك المولدة للأسنان (الشكل 19/A-6). يتشكل دهليز الفم نتيجة تكاثر خلايا الصفيحة الدهليزية وانغمادها عمقاً ضمن الميزانشيم الخارجي, حيث تمتد وتتوسع المساحة التي تشغلها خلايا هذه الصفيحة بشكل سريع, ثم تستحيل وتزول بوساطة الاستموات, فيتشكل ثلم يغدو فيما بعد دهليز الفم Vestibule, سيفصل الحد عن مناطق الفكين الحاملة للأسنان قيد التطور. تبدي الخلايا الظهارية في الجزء الأكثر عمقاً للصفيحة الدهليزية وتيرة انقسام مرتفعة, فتنشأ الغدد اللعابية الإضافية (SAL) (الشكل 19/B-6).
- **الصفيحة السنية بالخاصة (DL) Dental Lamina**: تقع خلف الصفيحة الدهليزية مباشرة, تبدي فعالية انقسامية محددة موجهه فراغياً, تؤدي إلى تشكل سلسلة من اللويحات السنية Dental Placodes أو الانغمادات البشرية نحو عمق الميزانشيم الخارجي في مواضع تتوافق مع براعم الأسنان المؤقتة, بالتزامن مع بدء تكثف الخلايا الميزانشيمية المحيطة بتلك الانغمادات (الشكل 19/A-B-6).

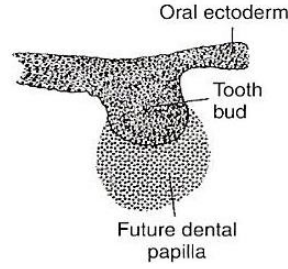


الشكل (19-6): (A): انغماد وانقسام النطاق البشري الفموي المتشخن إلى الصفيحة الدهليزية والصفيحة السنية, (B): استحالة خلايا الصفيحة الدهليزية (VL), مؤدياً لنشوء دهليز الفم والغدد اللعابية الإضافية (SAL), واستمرار تطور الصفيحة السنية (DL) لتشكيل براعم الأسنان

## 5-2- مرحلة البرعم السني Dental Bud Stage

تستمر خلايا اللويحات السنية البشرية المتكثفة الموافقة لبراعم الأسنان المختلفة, بالانغماد عمقاً ضمن الميزانشيم الخارجي وفق توقيت زمني محدد لكل منها, فتبدي تغيراً طفيفاً في الشكل والوظيفة, بالتزامن مع امتداد تكثف الخلايا الميزانشيمية المحيطة بها (الشكل 20-6).



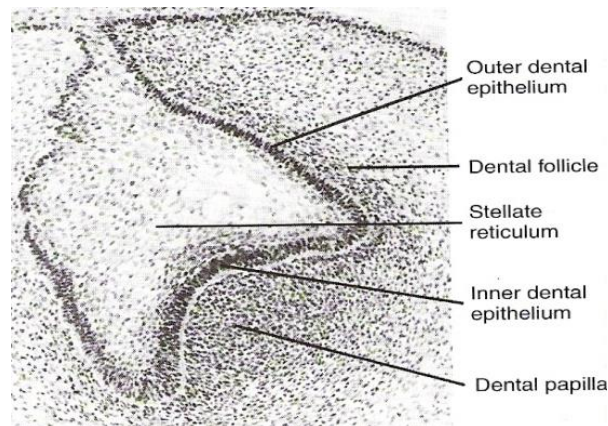


الشكل (20-6): شكل ترسمي يبين مرحلة البرعم السني.

### 3-5- مرحلة القبة Cap Stage

تحدد هذه المرحلة بداية الاختلافات الشكلية بين براعم الأسنان المختلفة. تستمر بشرة البرعم السني بالانقسام والانغماد باتجاه الميزانشيم الخارجي, بالتزامن مع زيادة كثافة الخلايا الميزانشيمية المحيطة. يمكن تمييز النطاقات الخلوية المشكلة لبرعم السن (الشكل 21-6), وهي عضو المينا والحليمة السنية والجريب السني كما يلي:

- يأخذ الانغماد البشروي شكل القبة, ويقع فوق كرة من الميزانشيم المتكثف, ويدعى انطلاقاً من هذه المرحلة **عضو المينا Enamel Organ**, فهو سيشكل مصدر ميناء السن.
- يدعى الميزانشيم المتكثف بشكل الكرة **الحليمة السنية Dental Papilla**, ستشكل لب السن والعاج.
- يدعى الميزانشيم المتكثف المحيطي, الذي يغلف عضو المينا والحليمة السنية معاً, **الجريب السني Dental Follicle** وسيشكل النسيج الداعمة للسن.

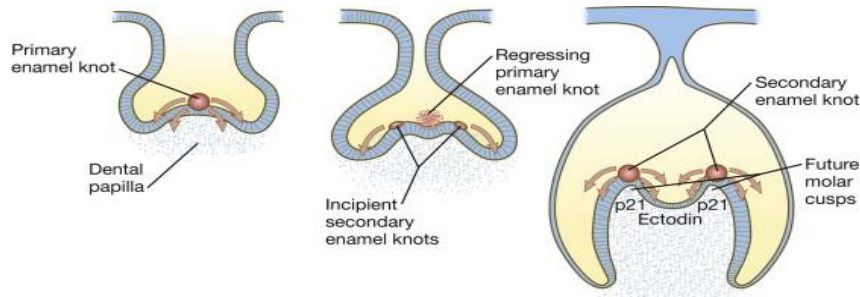


الشكل (21-6): مرحلة القبة خلال تطور السن.

يترسخ التمايز الخلوي في مرحلة متأخرة من هذا الطور، إذ تتميز مجموعة من الخلايا في مركز عضو المينا عبر تصنيع وإفراز جزيئات غليكوز أمينوغليكسان (GAG) Glycosaminoglycans المحبة للماء، مما يؤدي إلى جذب الماء إلى داخل عضو المينا، مولداً زيادة في حجم المسافات بين الخلايا ضمنه، فتأخذ خلاياه الداخلية شكلاً نجمياً، ويتشكل في مركزه ما يدعى الشبكة النجمية Stellate Reticulum (الشكل 21-6).

### عُقد المينا Enamel Knots

تتكون من مجموعة من الخلايا البشروية المتراصة بشدة، غير الانقسامية، تبدأ بالظهور في مرحلة القبة ضمن عضو المينا، بجوار بشرة المينا الداخلية. يحوي كل برعم سني عقدة ميناء أولية واحدة Primary Enamel Knot في مرحلة القبة، تختفي لتظهر عقد المينا الثانوية Secondary Enamel Knots موافقة لذرا الحدبات المستقبلية (الشكل 22-6). تقوم هذه العقد بدور مركز تحكم وضبط وإرشاد، عبر تصدير إشارات ناظمة للفعالية الانقسامية للخلايا المجاورة، فتتسق وتتحكم بالتكون الشكلي للحدبات. تتصف البروتينات P21 و Shh بأنها السبابة من حيث ارتفاع مستوى التعبير في مواقع تشكل الحدبات، يليها BMP2-4-7, FGF4, حيث يتزامن تغير تموضع عقد المينا بتغير نمط التعبير البروتيني على نحو يتوافق مع مراحل تطور السن المختلفة. تعد البروتينات Fgf4 و Slit1 واسمات لعقد المينا، إذ يصادف تعبيرها في العقد الأولية والثانوية على حد سواء.



الشكل (22-6): شكل ترسمي يبين تموضع 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 المحرزة على الانقسام، ومنها البروتين FGF4، بينما تبقى خلايا العقدة المفردة لهذه الإشارات غير انقسامية.



تبدأ خلايا عقد المينا بالاستموات Apoptosis, بعد انتهاء مهمتها في توجيه التشكل النمطي لتاج السن, بالتزامن مع تأسيس استقطاب تطوري موجه, وفق مايلي:

- تتوقف الخلايا الأقرب إلى عقد المينا عن الانقسام, وهي السبابة والأقدم من حيث العمر التطوري, لتبدأ بالتمايز وتوافق مواقع ذرا الحدبات.
- تتركز الفعالية الانقسامية الأعلى في الخلايا الأبعد عن عقد المينا, وتوافق منطقة العروة العنقية, التي تستمر في الانغماد عمقاً ضمن الميزانشيم الخارجي.

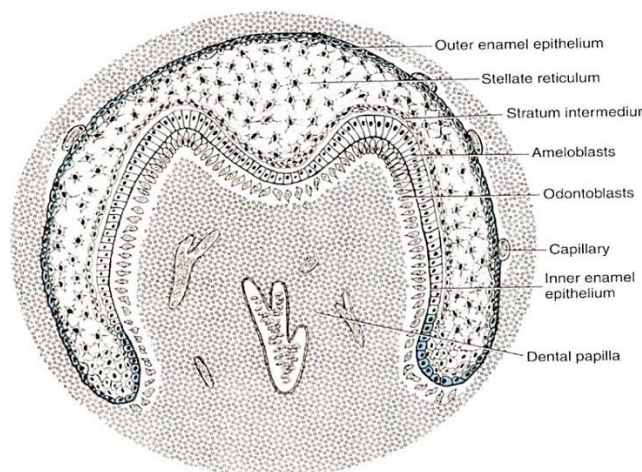
#### 5-4- مرحلة الجرس Bell Stage

يأخذ عضو المينا شكل الجرس بالتزامن مع ازدياد انغماد حوافه عمقاً 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 بالحليلة السنية, شكلاً متطاولاً وتتميز بارتفاع محتواها من الغليكوجين, فتشكل البشرة المينائية الداخلية Inner Enamel Epithelium (الشكل 23-6). تتمادى كلا البشريتين وتلتقيان في منطقة العروة العنقية Cervical Loop المفعمة بالخلايا الانقسامية غير المتميزة, التي تستمر بالتكاثر حتى يصل التاج إلى حجمه النهائي وتعطي, بعد تشكل التاج, غمد هيرتفغ البشري الجذري.

تتمايز بعض الخلايا البشروية, المتموضعة بين البشرة المينائية الداخلية والشبكة النجمية, معطية الطبقة المتوسطة Stratum Intermedium, التي تمتاز بارتفاع فعالية أنزيم Alkaline Phosphatase الواسم للنسج المتعددة. تشكل طبقة البشرة المينائية الداخلية والطبقة المتوسطة وحدة وظيفية مسؤولة عن تشكل المينا (الشكل 23-6).

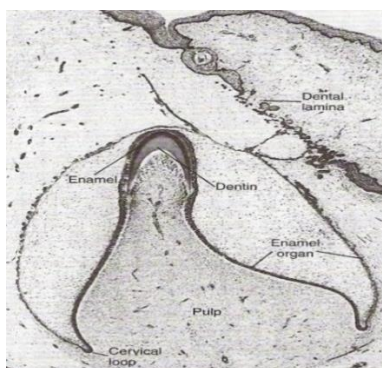


الشكل (23-6): شكل ترسمي يبين المرحلة الجرسية المبكرة خلال تطور السن

يكتسب تاج السن شكله النهائي بالتزامن مع اكتساب الخلايا التي ستصنع نسجه المتمعدنة سماتها الشكلية المميزة في منطقة ذرا الحدبات, فتتمايز خلايا البشرة المينائية الداخلية إلى أرومات المينا-الخلايا المولدة للميناء Ameloblasts, بينما تتمايز الخلايا المحيطية للحليمة السنية إلى أرومات العاج-الخلايا المولدة للعاج Odontoblasts, لتبدأ عندها مرحلة الجرس المتأخرة.

### مرحلة الجرس المتأخرة

يتصف الجريب السني, مقارنة بالحليمة السنية, بأنه أكثر احتواء على اللييفات الكولاجينية, التي تشغل الفراغات بين أرومات الليف الجريبية, وتنتظم بشكل دائري مغلفة عضو المينا والحليمة السنية. يزداد انغماد برعم السن, بالتزامن مع ظهور أول بؤرة تكلس عند ذروة الحدبة في هذه المرحلة (الشكل 24-6). تتضمن هذه المرحلة حدثين تطوريين هامين: تمزق الصفيحة السنية, واكتمال التشكل النمطي لتاج السن.

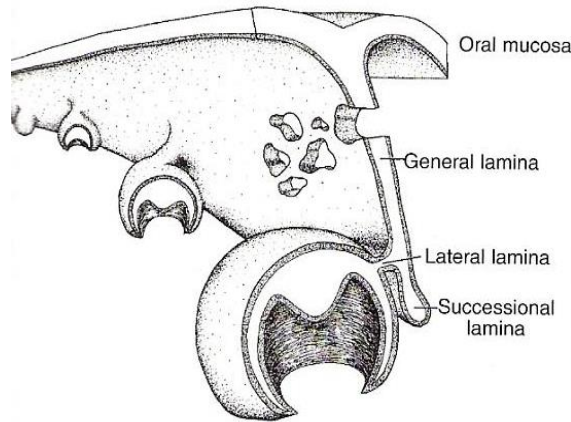


الشكل (24-6): مرحلة الجرس المتأخرة خلال تطور السن

## تمزق الصفيحة السنية

يؤدي تمزق الصفيحة السنية، التي تربط برعم السن قيد التطور بالبشرة الفموية، إلى تشكل جزر منعزلة من الخلايا البشرية، تتعرض للاستحالة والزوال في الحالة الطبيعية، فينفصل برعم السن أثناء تطوره عن البشرة الفموية (الشكل 25-6). يمكن لبعض هذه الجزر البشرية أن يستمر في الوجود فتتألف الالآت البشرية Epithelial Pearls التي تشكل مصدراً محتملاً ل:

- الكيس البزوعي Eruption Cyst: الذي يتوضع فوق تاج السن قيد التطور، فيعيق عملية بزوغه.
- الورم السني Odontomata.
- الأسنان الزائدة Supernumerary Teeth.



الشكل (25-6): تمزق الصفيحة السنية أثناء مرحلة الجرس المتأخرة خلال تطور السن.

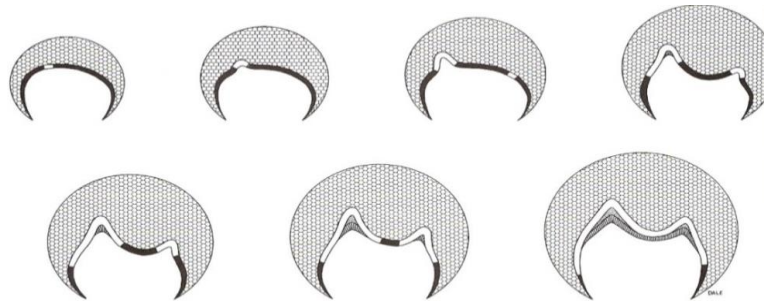
يسمح تمزق الصفيحة السنية للسن بمتابعة مراحل تطوره ضمن الفك بمنأى عن البشرة الفموية. يقوم برعم السن، عندما يحين توقيت بزوغه، بإعادة اتصاله بالبشرة الفموية، ثم اختراقها ليدخل الحفرة الفموية مستمراً بالبزوغ حتى يصل لمستوى الإطباق، فيدخل في الأداء الوظيفي ضمن البيئة الفموية، قبل أن يكتمل نمو وتشكل وانغلاق ذروة جذره. يعد بزوغ السن حدثاً فريداً، إذ يخترق برعم السن البشرة الفموية بشكل طبيعي محدد ومبرمج دون إدماء أو أذية، فينشأ الاتصال الحيوي بين البشرة الفموية والجريب السني المسمى الارتباط البشري Epithelium Attachment.

## اكتمال التشكل النمطي لتاج السن Crown Pattern Determination

تستكمل البشرة المينائية الداخلية التواءها, فيمكن تمييز شكل تاج السن المستقبلي. تجدر الإشارة إلى أنه عند بدء التكون الشكلي Morphogenesis لتاج السن, تكون خلايا الشبكة النجمية منفصلة عن بعضها بمادة أساسية مؤلفة بمعظمها من بروتينات **GAG** المستقطبة والمحبة 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 السني. بالمحصلة تتعرض البشرة المينائية الداخلية لضغطين متقابلين ومتعاكسين بالاتجاه, يلغي أحدهما الآخر, فتبقى في حالة استقرار وتوازن Equilibrium شكلي.

يمكن الاستنتاج أن حركات التواء 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 الموافق 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, فتنشأ معالم الحدبة (الشكل 26-6).

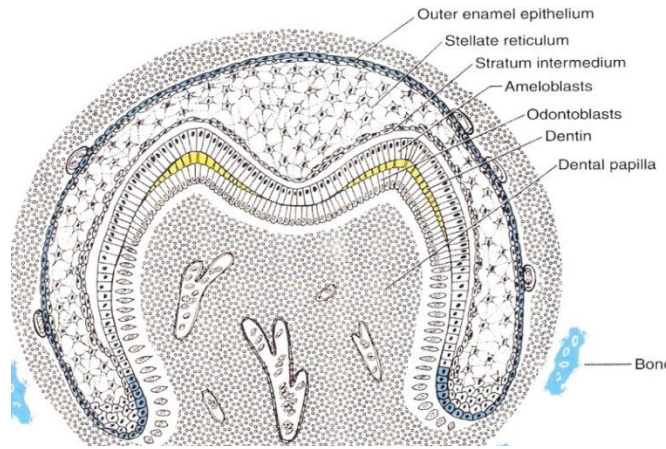
يؤدي نشوء عقدة ميناء ثانية وثالثة ورابعة إلى انطلاق قطاع ثانٍ وثالث ورابع من التمايز الخلوي ضمن البشرة المينائية الداخلية, مؤدياً إلى تشكيل حدبة ثانية وثالثة ورابعة, ليتحدد الشكل الحدي النهائي للسن (الشكل 26-6). هذا التشكل النمطي الحدي خاص بالأسنان الخلفية, يقابله بشكل مبسط تشكل فصوص الحد القاطع لتيجان الأسنان الأمامية.



الشكل (26-6): شكل ترسمي يبين آلية ومراحل التشكل النمطي الحدي لتاج السن.

تعد ذرا الحدبات القطاع الأكثر تقدماً والسابقة في نهج التمايز, في سياق التشكل النمطي لتاج السن, حيث توقفت الخلايا عن الانقسام في القطاعين المتقابلين البشرة المينائية الداخلية والطبقة السطحية للحليمة السنية, وبدأت باكتساب الخصائص الشكلية والوظيفية المتميزة: المولدة للمينا والمولدة للعاج على الترتيب, فتظهر عند ذرا الحدبات أولى التمعدن على مستوى المينا والعاج, فيثبت عندها شكل تاج السن النهائي.

يمتد ويتعمق نطاق تمايز خلايا البشرة المينائية الداخلية ومحيط الحليمة السنية فيما بعد, فيشمل حواف الحدبة لاتبعه في المرحلة التالية إفراز ثم تمعدن القالب خارج الخلوي مشكلاً العاج والمينا وجهاً لوجه, فيرسمان معالم الاتصال العاجي المينائي. تجدر الإشارة إلى أن تمايز أرومات العاج يسبق بشكل طفيف تمايز أرومات المينا, يتبعه تشكل أولى طبقات العاج غير المتمعدن Predentin قبل بدء إفراز أولى طبقات المينا غير المتمعدن (الشكل 27-6).



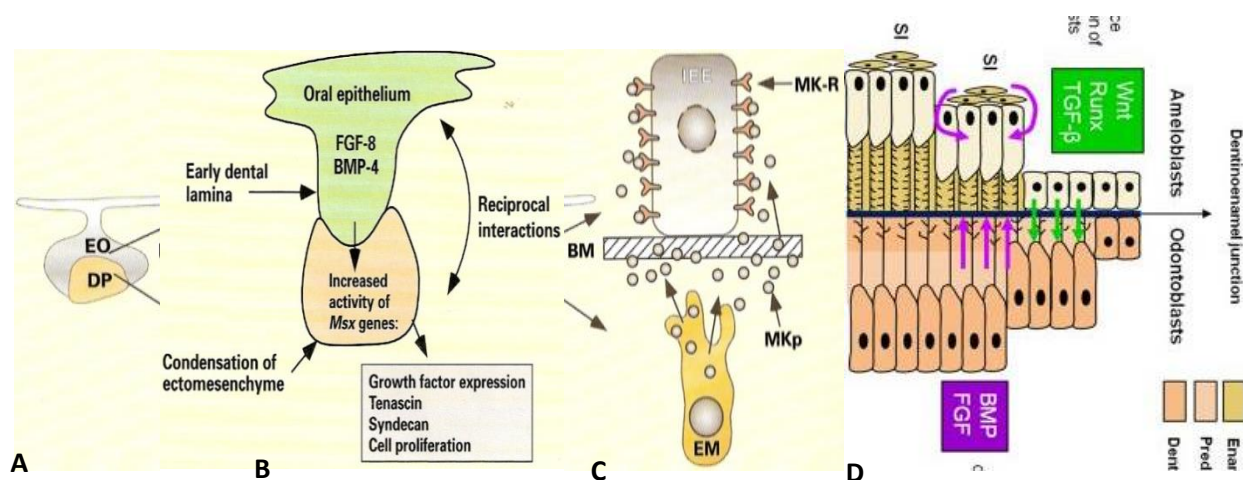
الشكل (27-6): شكل ترسمي يبين تثبيت شكل تاج السن بالتزامن مع بدء إفراز وتمعدن أولى طبقات العاج عند ذرا الحدبات المستقبلية.

## 5-5- مرحلة التمايز الخلوي النسيجي والتمعدن Mineralization

يثبت شكل التاج ويكتسب حجمه النهائي نتيجة توقف الفعالية الانقسامية الخلوية, الذي بدأ في مواضع ذرا الحدبات وامتد على طول حوافها ليقصر الانقسام الخلوي في النهاية على خلايا العروة العنقية لعضو المينا فقط. يتزامن توقف الانقسام الخلوي بارتفاع وتيرة التمايز الخلوي, وإفراز طبقات متتالية غير متمعدنة من القالب خارج الخلوي, تتمعدن لاحقاً فتشكل نسيجين صلبين رئيسيين متقابلين في بنية السن, العاج والمينا.

## الآلية الجزيئية الناعمة لتمييز 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 و أرومات العاج خلال تطور السن.

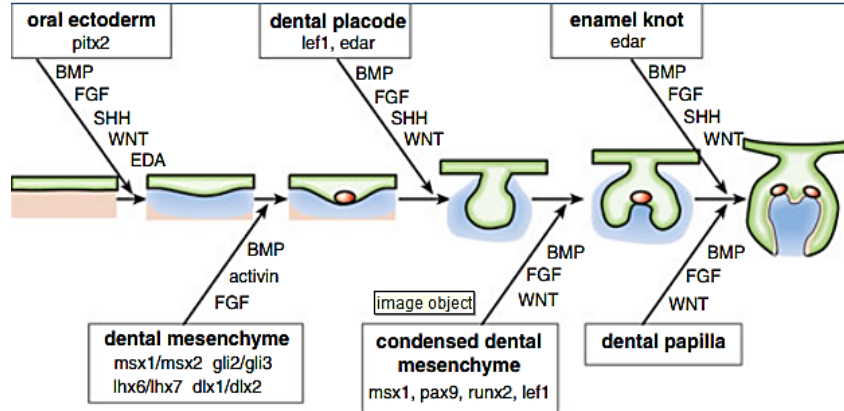
تقوم عوامل النمو القابلة للانتشار من نمط التأثير Autocrine و Paracrine بتوجيه وضبط مراحل تطور السن مثل TGFB2 الذي يضبط سرعة تعاقب مراحل تطور السن. يتصف البروتين BMP4 بأنه أول عامل نمو يتم تفعيله وإرساله من قبل الصفيحة السنية نحو الميزانشيم الخارجي، حيث تستمر خلايا الصفيحة السنية البشرية بتصنيعه وتصديره حتى مرحلة القبة، لينزاح إفرازه بعدها إلى خلايا الميزانشيم الخارجي المتكثفة (الشكل 29-6).

يعبر الانزياح في تعبير BMP4 عن انتقال الفعالية الإرشادية الموجهة من البشرة إلى ميزانشيم الحليمة السنية في نهاية مرحلة القبة، 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، بالتآزر مع بروتينات الميزانشيم الخارجي.



- يتفعل Msx2 خلال مرحلة الجرس في عقد المينا الثانوية والحليمة السنية, بينما يساهم Msx1 خلال المراحل المتأخرة لتطور السن, في تمايز أرومات المينا وأرومات العاج.



الشكل (29-6): الفعالية الإرشادية للحوار المتبادل البشري - الضام, الذي تضمنه عوامل النمو والتمايز, خلال مختلف مراحل تطور السن.

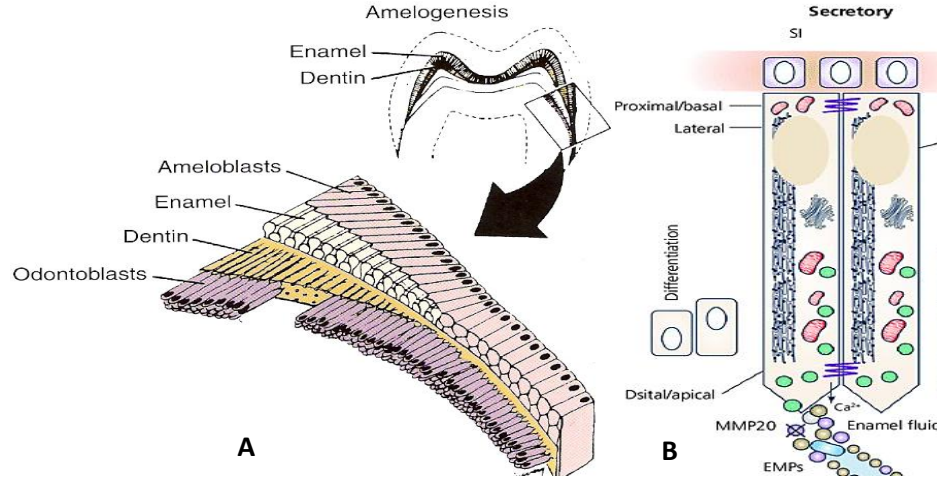
ييدي الغشاء القاعدي الفاصل بين أرومات المينا و أرومات العاج تغيرات شكلية وبنوية ترتبط بمراحل تطور السن المتعاقبة, إذ يمكن للغشاء القاعدي أن يقوم بتخزين عوامل النمو, ليسمح بعبورها عند امتلاك الخلايا الهدف للمستقبلات اللازمة, فيتفعل طريق الإشارة في التوقيت المحدد.

### تمايز أرومات المينا Ameloblasts

تطراً على طلائع أرومات المينا Preameloblasts تغيرات شكلية بالتزامن مع تمايزها النهائي وبدء وظيفتها الإفرازية التصنيعية, فتنشأ ارتباطات بين الخلايا عند قطبها الذروي, تقسم الخلايا إلى جسم الخلية وذروتها, بعد أن يطرأ على استقطابها الخلوي Cellular Polarity التغير التالي:

- قبل الإفراز: تتوضع قاعدة الخلية مقابل الغشاء القاعدي, الذي يفصل البشرة المينائية الداخلية عن الحليمة السنية ويمكن تسميتها القاعدة الجنينية.
- عند الإفراز: تتناول الخلايا وتغير استقطابها, فتتوضع نواها قرب الطبقة الوسيطة, بينما يجاور معقد غولجي الحليمة السنية, أي تغدو القاعدة الجنينية للخلايا, الذروة الوظيفية المفردة (الشكل 30-6).

تقوم أرومات المينا Ameloblasts بتشكيل طبقات متتالية من المينا Enamel, أقسى نسيج العضوية, ليغطي عاج تاج السن, وتتشكل أول طبقة منه, بعد تشكل أول طبقة من العاج.



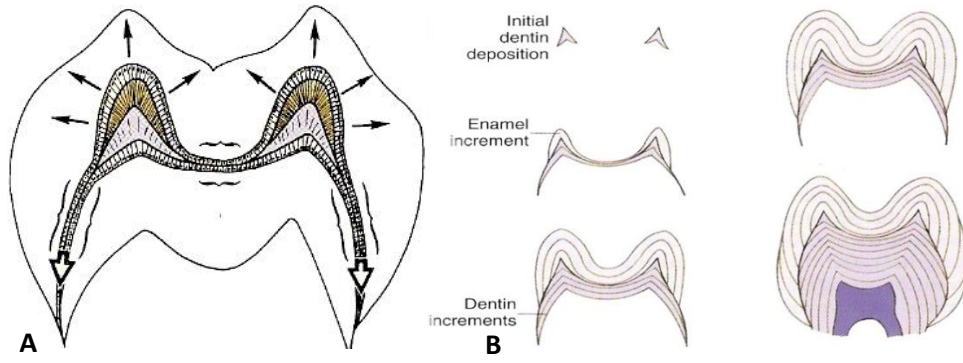
الشكل (6-30): (A): مرحلة التمايز الخلوي النسيجي وإفراز القالب خارج الخلوي وتمعدنه خلال تطور السن, (B): تغير الاستقطاب الخلوي للبشرة المينائية الداخلية بالتزامن مع التمايز الخلوي النسيجي والتمعدن.

### تمايز أرومات العاج Odontoblasts

يرافق تمايز أرومات المينا، تغيرات شكلية للخلايا السطحية للحليمة السنية، فتزداد حجمها بالتزامن مع تمايزها إلى أرومات العاج. تؤدي زيادة حجم خلايا الحليمة السنية السطحية إلى زوال النطاق غير الخلوي الفاصل بين الحليمة السنية والبشرة المينائية الداخلية. تقوم أرومات للعاج Odontoblasts بتشكيل العاج Dentin الذي يشغل كتلة السن الرئيسة ويعد النسيج الضام القاسي ذو الخصائص الحيوية الميكانيكية الفريدة، وتتشكل أول طبقة منه قبل تشكل أول طبقة من المينا (الشكل 6-31/B).

تقوم أرومات العاج المتمايزة بتركيب القالب العضوي Organic Matrix غير المتمعدن للعاج ثم إفرازه لتترك فيه استطلااتها السيتوبلاسمية، وتنسحب تدريجياً باتجاه مركز الحليمة السنية، ما سيشكل أساس الخاصية الأنبوبية 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 تشكل الجذر (الشكل 6-31).



الشكل (6-31): شكل ترسمي يبين التشكل المتتالي لطبقات العاج والمينا خلال تطور تاج السن.

## 6- تروية وتعصيب براعم الأسنان

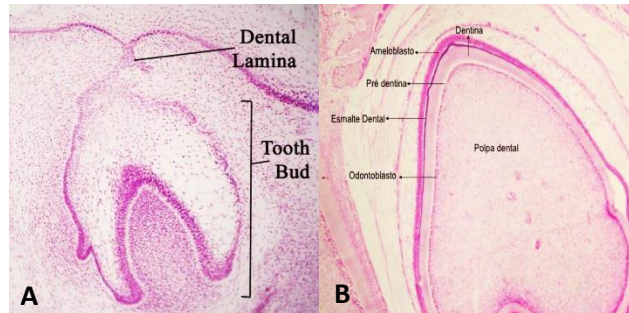
### 6-1- تروية براعم الأسنان Dental Germs Vascularity

**عضو المينا:** تتلقى خلايا عضو المينا، ولاسيما خلايا البشرة المينائية الداخلية، التغذية بالارتشاح بواسطة مصدرين (الشكل 6-32/A)، وذلك قبل تشكل أول طبقة من العاج:

- الأوعية الدموية للحليمة السنية.

- الأوعية الدموية للحرب السني في محيط البشرة المينائية الخارجية.

ينقطع مصدر التغذية "الحليمي" عند تشكل 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 بأمرس الحاجة للتغذية، لذا تكون مجبرة على الاعتماد كلياً على الأوعية الدموية للحرب السني في محيط البشرة المينائية الخارجية، عبر ترقق طبقة الشبكة النجمية (الشكل 6-32/B). يتصف عضو المينا بأنه غير موعى، بل يعتمد على التركيز المرتفع للأوعية الدموية للحرب السني في محيط البشرة المينائية الخارجية.

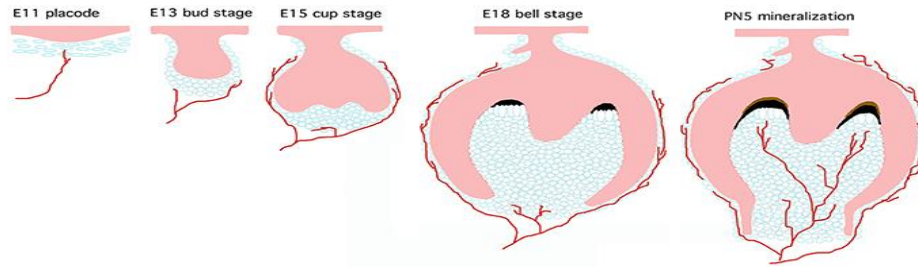


الشكل (6-32): طبيعة التروية الدموية لعضو المينا أثناء الترسيب المتتالي لطبقات العاج والمينا خلال تطور تاج السن.

**الحليمة السنية:** تزداد كثافة الأوعية الدموية ضمن الحليمة السنية, بحيث تصل الى الحد الأقصى خلال مرحلة تشكل وتمعدن القلب المفزز: المينا-العاج, علماً أن الأوعية الدموية الداخلة إلى الحليمة السنية تتكثف في المستوى الذي سينطلق منه تشكل الجذور. يتناقص حجم النسيج اللي وتتناقص التروية الدموية اللبية تدريجياً بعد بزوغ السن ومع تقدم العمر, ما يؤثر سلباً في قدرات اللب الحيوية الدفاعية والتلاؤمية التجديدية.

## 6-2- تعصيب براعم الأسنان Dental Germs Innervation

تقترب الألياف العصبية الأولية من برعم السن قيد التطور بدءاً بالمرحلة الانتقالية برعم-قبة, وصولاً إلى الجريب السني. تتفرع هذه الألياف العصبية مشكلة ضفيرة Plexus غنية حول برعم السن, إلا أنها لا تخترق الحليمة السنية إلا بعد أن يبدأ تشكل العاج (الشكل 33-6). من المحتمل وجود علاقة بين تطور تعصيب السن وترويته, كما في حالة تعصيب الأوعية الدموية, رغم اختلاف توقيت تأسيس توعية الحليمة السنية وتعصيبها.



الشكل (33-6): تطور تعصيب برعم السن خلال مراحل تشكله.

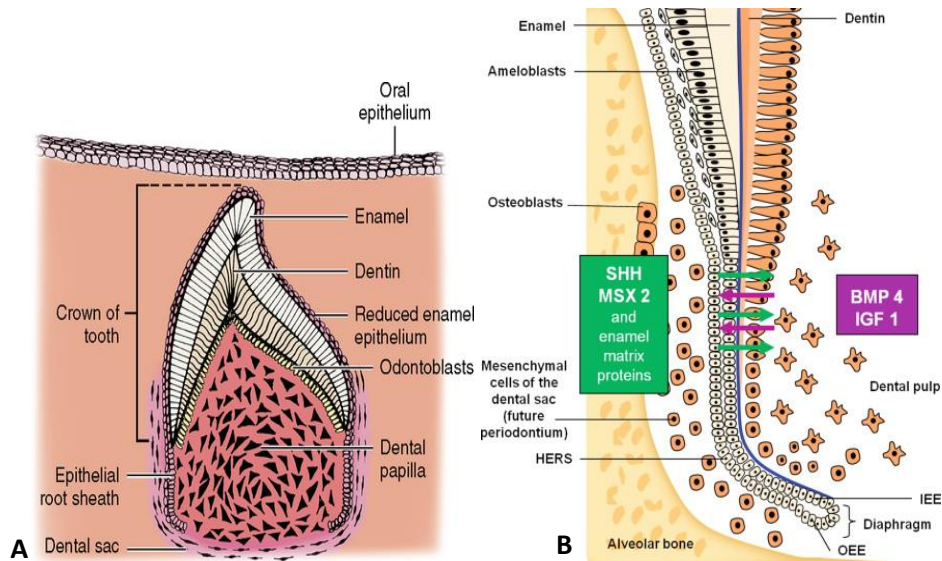
تغيب الألياف العصبية اللاإرادية عن تركيب الألياف العصبية المبكرة التي تقترب من برعم السن, ما يعني أن التعصيب المبكر للأسنان أثناء تطورها يتعلق بالتعصيب الحسي فقط لما سيغدو الرباط حول السني واللّب مستقبلاً.

تتوسط بعض عوامل النمو العصبية, مثل: Glial cell line-derived growth factor, Neurotrophin, Semaphorin طرق إشارة خاصة بنشوء التعصيب خلال تطور السن, وتظهر بنمط تعبير يؤكد إسهام التعصيب المبكر في ضبط مراحل تطور السن. يمكن أن يُعزى للبروتينات المحرّضة على هجرة خلايا العرف العصبي القحفية وإرشاد امتداد المحور الأسطواني, دورٌ في تأسيس التعصيب المبكر لبرعم السن. تجدر الإشارة إلى أن الألياف العصبية لا تدخل عضو المينا في أي مرحلة خلال تطور السن.

## 7- تشكل جذور الأسنان Dental Root Formation

يتضمن جذر السن القناة الجذرية ذات الجدران العاجية التي تضم اللب القنوي, بينما يغطي الملاط Cementum سطح الجذر الخارجي. ينطلق تمايز أرومات عاج الجذر من الخلايا السطحية للحليمة السنية, تحت تأثير خلايا البشرة المينائية الداخلية, بشكل مماثل لتشكيل العاج التاجي, اعتماداً على استمرار انغماد العروة العنقية, نطاق التقاء البشرة المينائية الداخلية بالخارجية, لتشكيل طبقة مضاعفة من الخلايا تدعى صفيحة هيرتفغ البشرية الجذرية Hertwig Epithelial Root Sheath.

تمتد هذه الصفيحة البشرية الجذرية حول الحليمة السنية لتفصلها عن الجريب السني, ثم تقتارب حوافها لتشكيل الحجاب البشري Epithelial Diaphragm, أساس الثقبه الذروية الأولية Primary Apical Foramen (الشكل 34-6). يترافق الامتداد والانغلاق التدريجي لحواف الصفيحة البشرية الجذرية بتمايز أرومات عاج الجذر انطلاقاً من الخلايا الميزانشيمية السطحية للحليمة السنية المماسة لهذه الصفيحة. تشكل أرومات العاج المتميزة عاج الجذر, فيكتمل بذلك تشكل السن وحيد الجذر Single Root Tooth (الشكل 34-6).

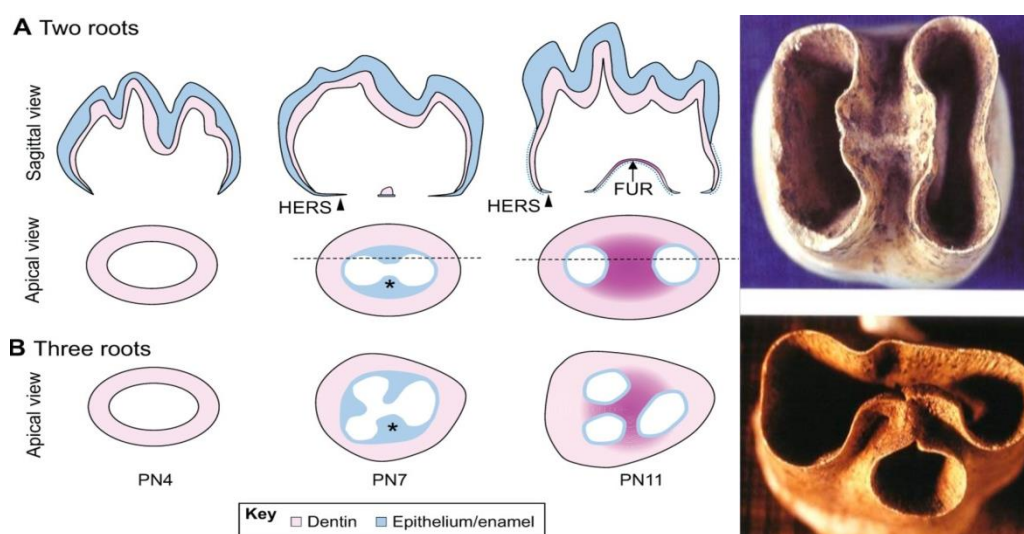


الشكل (34-6): (A): انتهاء تشكل تاج السن وبدء انغماد صفيحة هيرتفغ البشرية الجذرية, (B): بدء تشكل عاج الجذر بتماس صفيحة هيرتفغ البشرية.



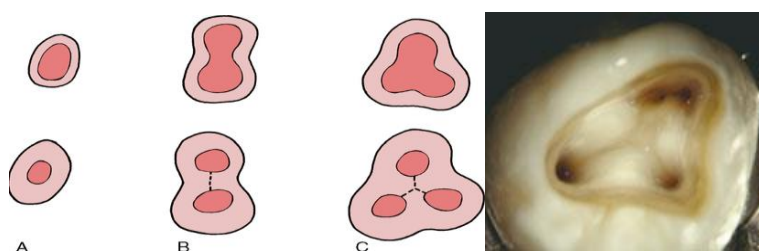
## Multi-Rooted Teeth الأسنان متعددة الجذور

تشكل جذور الأسنان متعددة الجذور، بنفس طريقة وحيدة الجذر بشكل عام، إلا أنه بالتزامن مع انغماد الصفيحة البشروية الجذرية بشكل طوق، تتكون حوافه من العروة العنقية لعضو المينا، ينشأ بروزان ينموان أفقياً، كل منهما يشبه اللسان Tongue-like، يمتدان نحو مركز الحليمة السنية، وعند التقائهما يقسمان الحليمة السنية إلى اثنتين، ليبدأ نشوء ونمو جذرين ينتهيان بثقبين ذرويتين (الشكل 6-35/A). عند نشوء وامتداد ثلاث بروزات أفقية، تتشكل ثلاثة جذور تنتهي بثلاث ثقب ذروية (الشكل 6-35/B)، وهكذا.



الشكل (6-35): (A): تشكل الجذور في الأسنان ثنائية الجذر، (B): تشكل الجذور في الأسنان ثلاثية الجذر.

الجدير بالذكر أن آثار التحام البروزات البشروية تعد خطوط إرشاد تنم عن مواقع فوهات الأقنية الجذرية المتوضعة عند نهاية خطوط الالتحام التطورية، ما يفيد في الكشف عن فوهات الأقنية المتكلسة خلال المعالجة اللبية (الشكل 6-36).

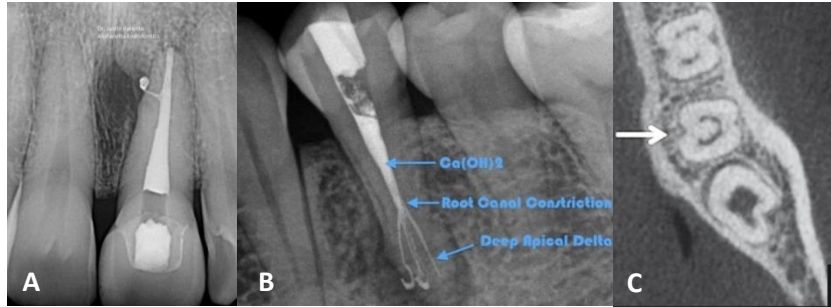


الشكل (6-36): يبين الحجرة اللبية، حيث تتوضع فوهات الأقنية عند نهاية خطوط الالتحام التطورية.



في هذا السياق, يمكن أن يضطرب انقسام الحليمة السنية والثقبة الذروية الأولية بسبب عدم اتساق مواضع نشوء والتحام البروزات الأفقية البشرية, مما ينجم عنه اضطراب شكل وعدد الجذور. يمكن أن يؤدي الاضطراب الموضوعي لانغماد الصفيحة الجذرية البشرية إلى فقدان بؤري لبعض خلاياها, الأمر الذي يتسبب بتوقف تمايز أرومات العاج في المنطقة المحاذية, ما يحرم المنطقة من النسيج العاجي, فتتمدد الحليمة السنية عندها لتشغل المنطقة الفارغة وصولاً إلى الرباط حول السني, فينشأ ما يدعى القناة الإضافية (الجانبية أو الثانوية) (الشكل 6-37/A). يمكن أن ينجم ارتفاع نسبة الأقنية الإضافية في المنطقة الذروية للجذر, أو تشكل الدلتا الذروية, عن تزامن الجهود الإطباقية التي يتعرض لها تاج السن مع إكمال الصفيحة الجذرية البشرية للتشكل الذروي (الشكل 6-37/B).

يمكن أن يؤدي عدم استموات نطاق اتصال البروزات البشرية الممتدة أفقياً إلى اضطراب التحامها, فتنشأ أقنية مفترق الجذور. تنجم منظومة القناة الجذرية التي تأخذ الشكل القوسي (حرف C) في الأرحاء السفلية, عن عدم نمو متسق ومتزامن ومتناظر للبروزات البشرية الأفقية, وعدم اكتمال التحامها على امتداد الجذر (الشكل 6-37/C).



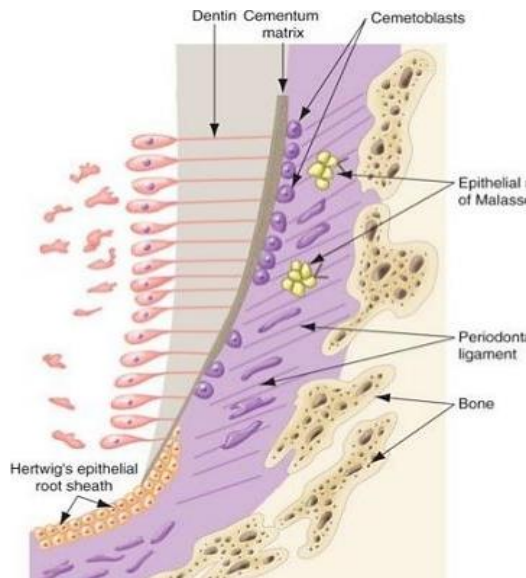
الشكل (6-37): بعض المعالم التشريحية الجذرية المرتبطة باضطراب تطور جذر السن.

### خصوصية تطور جذور أسنان الفك السفلي

تبقى الحواف الحرة للصفيحة الجذرية البشرية, أي ذروة الجذر, أثناء تشكلها في موقع ثابت نسبياً من الحافة السفلية للفك السفلي. عند بدء تشكل الجذر, ينمو تاج السن مبتعداً عن القاعدة العظمية للجريب و لا يترافق ذلك بنمو الصفيحة الجذرية البشرية نحو عمق الفك, الأمر الذي يسمح بنمو وتمطط الصفيحة الجذرية البشرية بالاتجاه التاجي وليس الذروي, 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، بالتجزؤ 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 السني Periodontal Ligament. لا يعزى لهذه البقايا البشروية وظيفة معينة، إلا أنه يعتقد أنها تشكل مصدر البطانة البشروية للأكياس سنية المنشأ، التي تتطور استجابة لتحريش الرباط حول السني في الحالات المرضية.

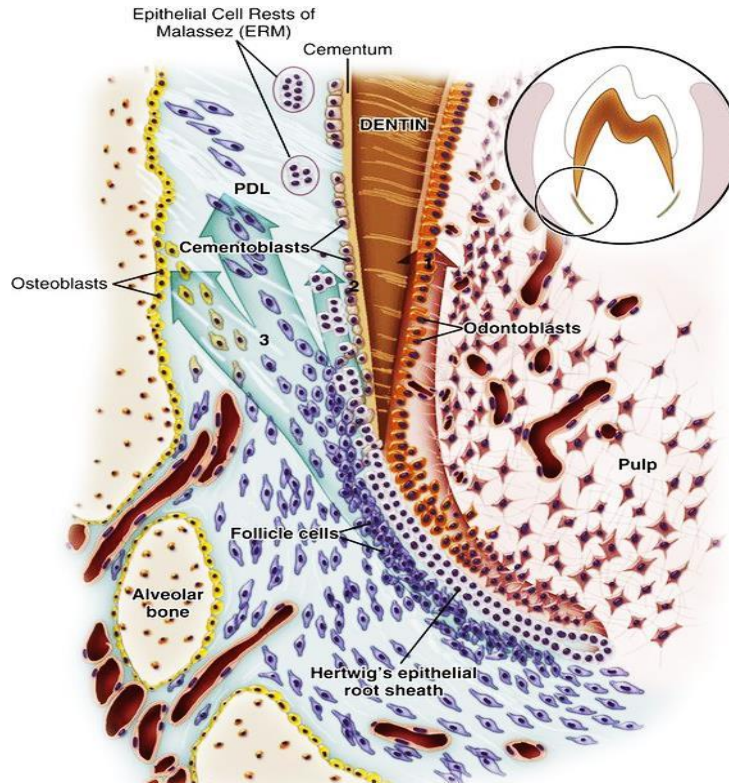


الشكل (38-6): شكل ترسمي يبين بقايا مالاسيه البشروية ضمن الرباط حول السني.

تجدر الإشارة إلى أن الآلية الجزيئية التي تقرر انتهاء تشكل التاج وبدء تشكل الجذر غير محددة المعالم بدقة إلى الآن.

## 8- تشكل النسيج حول السنية Periodontal Tissues Formation

تتطور النسيج الداعمة للسن انطلاقاً من الجريب السني، المتكوّن من طبقة ليفية خلوية، والذي يحيط ويغذي عضو المينا والحليمة السنية. تهاجر خلايا الجريب السني المحيطة بعضو المينا، خلال مرحلة القبة-الجرس، نحو الحفاف العنقي لبرعم السن قيد التطور، لتتمايز إلى النسيج الداعمة للسن: الملاط، والرباط حول السني، والعظم السنخي، بالتزامن مع تشكل الجذور (الشكل 39-6).

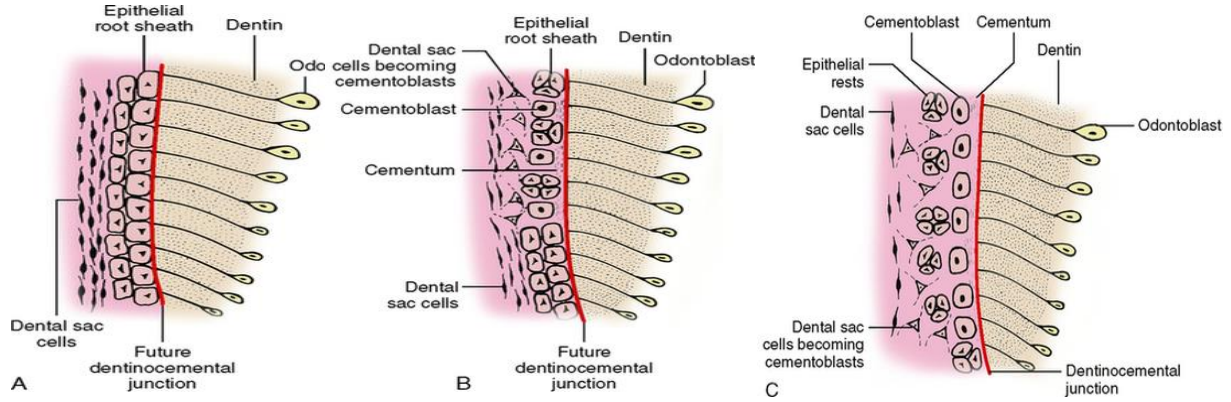


الشكل (39-6): شكل ترميمي يبين تشكل النسيج الداعمة للسن انطلاقاً من الجريب السني، بالتزامن مع تشكل جذر السن.

## 8-1- تشكل الملاط Cementogenesis

تدخل الخلايا الميزانشيمية السطحية للجريب السني، عند تمزق صفيحة هيرتفغ البشرية الجذرية وظهور الثقوب البشرية Epithelial Fenestrations، بتماس مع عاج الجذر المتشكل تَوّاً، ما يثير تمايز 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 السني، فتظهر هذه الحزم منغمدةً ضمن الملاط الجذري (الشكل 40-6) (الشكل 41-6).

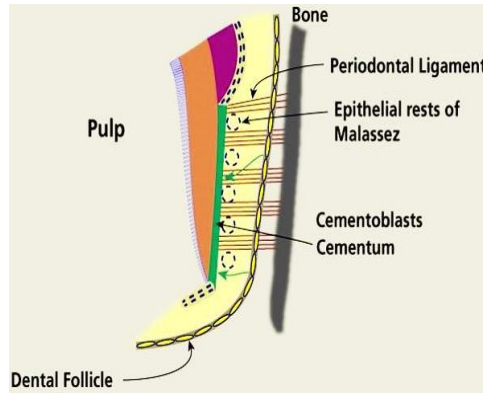


الشكل (40-6): شكل ترسمي يبين تمايز أرومات الملاط وترسب الملاط على سطح جذر السن.

## 8-2- تشكل الرباط حول السني Periodontal Ligament Formation

يتميز قسم من خلايا الجريب السني، بالتزامن مع تمايز أرومات الملاط التي ترسب الملاط على سطوح الجذر العاجية، إلى أرومات الليف، التي تقوم بتشكيل أنماط مختلفة من حزم ألياف الكولاجين ابتداءً بعنق السن، بالتزامن مع تشكل الصفيحة العظمية القاسية للأجواف السنخية من جهة والملاط الجذري من جهة أخرى، فتبدو حزم الألياف منغمدة في كلا الجهتين (الشكل 41-6).

تتعرض حزم هذه الألياف للتعديل والتجدد باستمرار بوتيرة عالية على امتداد الرباط، علماً أن معدل التجدد الأعلى يتركز في المنطقة الذروية والأخفض 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.

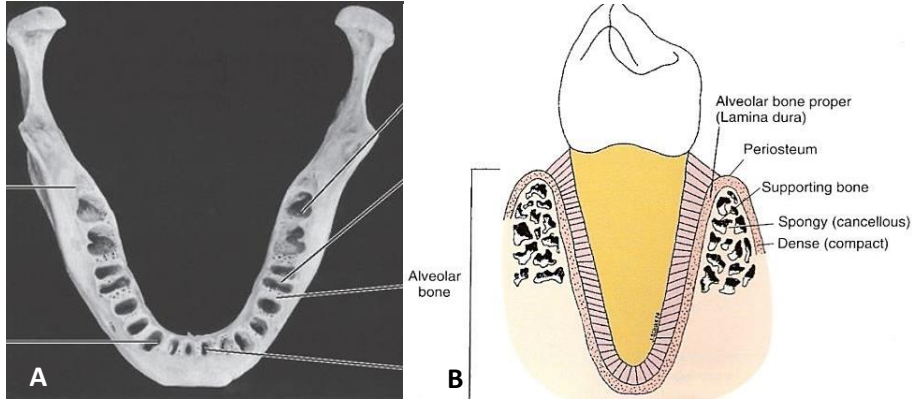


الشكل (41-6): تشكل حزم ألياف الرباط السنخي السني، بالتزامن مع تشكل الجذر والملاط والصفيحة القاسية للعظم السنخي.

### 8-3- تشكيل النتوء السنخي Alveolar Process Formation

يترافق تطور وتطاول جذور الأسنان مع نشوء مكونات النسيج حول السنية، متضمنة النتوءات السنخية. تقوم أرومات العظم، المتميزة انطلاقاً من الجريب السني، بتشكيل النتوءات السنخية بوساطة بناء صفائح شفوية ولسانية مستمرة، يفصل بينها جوف متطاول تنشأ ضمنه حواجز عظمية معترضة تفصل بين جذور الأسنان، بالتزامن مع زيادة طول جدران هذا الجوف، ليكتمل تشكل الأجواف السنخية (الشكل 6-42/A). ينضج البروز السنخي وحزم ألياف الرباط حول السني المعترضة بشكل سريع بالتزامن مع بزوغ الأسنان، لتأمين الدعم اللازم للأسنان الداخلة توتاً إلى الوظيفة الإطباقية. يتألف العظم السنخي الناضج من (الشكل 6-42/B):

- الصفيحة القاسية Lamina Dura: تبطن التجويف السنخي Alveolar Socket
- العظم الداعم: المؤلف من العظم الإسفنجي والكثيف مشكلاً الصفيحة القاسية المغطية لسطح عظم الفك.



الشكل (6-42): يترافق تطور العظم السنخي مع تطور باقي مكونات النسيج الداعمة بالتزامن مع تشكل جذر السن.

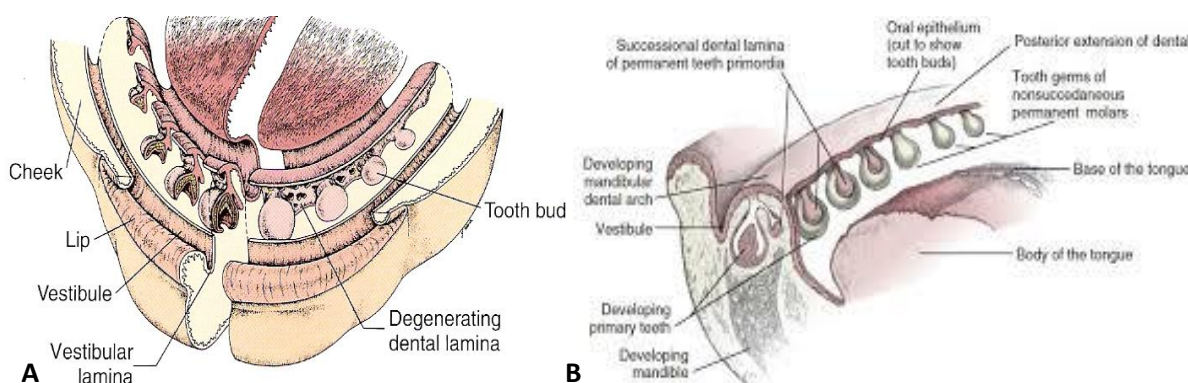
### 9- تشكل الأسنان الدائمة Permanent Teeth Formation

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 برعم سن آخر من الجهة اللسانية عند نهايتها الأكثر عمقاً، حيث يبقى كامناً أو نائماً Dormant لفترة زمنية محددة. تتشكل براعم القواطع والأنياب الدائمة والضواحك بهذه الطريقة انطلاقاً من براعم الأسنان المؤقتة الموافقة (الشكل 6-43/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 43/B-6). يمكن أن يؤدي اضطراب الامتداد الخلفي للصفيحة السنية إلى عدم تشكل أو التشكل الشاذ للرحى الثالثة شكلاً و-أو تموضعاً و-أو اتجاهاً.



الشكل (43-6): (A): تشكل براعم الأسنان الدائمة انطلاقاً من النهاية اللسانية العميقة للصفيحة السنية للأسنان السلف الموافقة باستثناء الأرحاء، (B): تشكل الأرحاء الدائمة انطلاقاً من الامتداد الخلفي للصفيحة السنية بالتزامن مع نمو وتطور الفك.

تتشكل الأسنان المؤقتة والدائمة وفق مراحل تطورية متسلسلة، مرتبطة بتوقيت محدد لكل سن Differential Timing. إذ تنشأ الأنماط المختلفة لاضطرابات الأسنان التطورية عند حصول خلل في إحدى هذه المراحل أو أكثر. يبين الجدول (1-6) التوقيت المتزامن لمراحل تطور بعض الأسنان (المؤقتة-الدائمة) خلال التطور الجنيني للإنسان.

الجدول (1-6): التوقيت المتزامن لمراحل تطور بعض الأسنان خلال الحياة الجنينية عند الإنسان.

العمر الجنيني	المراحل التطورية المتزامنة لتشكيل بعض الأسنان
42-48 يوماً	تشكل الصفيحة السنية
55-56 يوماً	مرحلة البرعم للأسنان المؤقتة
14 أسبوعاً	مرحلة الجرس 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 التكلس, اكتمال تشكل التاج, بزوغ, واكتمال تشكل الجذر.

الجدول (2-6): التسلسل الزمني لمراحل تطور الأسنان الدائمة: بدء التكلس, اكتمال تشكل التاج, بزوغ, واكتمال تشكل الجذر.

(mo): شهر, (y): عام.

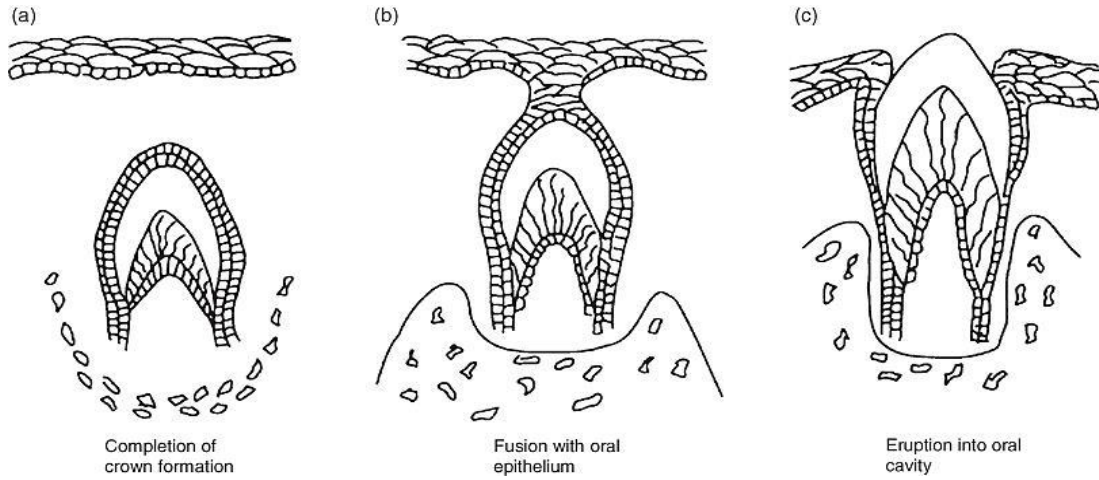
Permanent teeth in order of eruption (sequence)	Beginning calcification	Crown completed (y)	Appearance in eruption time (y)	Root completed time (y)
Lower first molar	Birth	3-4	6-7	9-10
Upper first molar	Birth	4-5	6-7	9-10
Lower central incisor	3-4 mo	4	6-7	9
Upper central incisor	3-4 mo	4-5	7-8	10
Lower 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- بزوغ الأسنان Teeth Eruption

يحدث تطور الأسنان ضمن عظم الفك بمنأى عن البشرة الفموية. تنطلق إشارة بدء حركة بزوغ السن قبل أن يكتمل تشكل جذره, حيث ينسل من جريبه ويتحرك بالاتجاه المحوري, ليخترق المخاطية الفموية مستمراً بالحركة حتى يدخل سطحه الإطباقى مستوى الإطباق, فيصل إلى موضعه النهائي ضمن القوس السنية.

عند بدء حركة البزوغ, يكون مينا تاج السن مغطى بطبقة أرومات المينا والبشرة السنية الضامرة Reduced Dental Epithelium المؤلفة من بقايا طبقات عضو المينا: الطبقة المتوسطة والشبكة النجمية والبشرة المينائية الخارجية. تتعرض طبقة العظم المغطي لبرعم السن للامتصاص أثناء البزوغ, ساحمة بمرور تاج السن عبر المخاطية الفموية وفق آلية معقدة جزئياً يمكن تبسيطها كالآتي (الشكل 44-6):

- تلتحم البشرة السنية الضامرة مع البشرة الفموية لتشكيل كتلة متماسكة من الخلايا البشرية فوق تاج السن.
  - تفقد الخلايا في مركز هذه الكتلة البشرية تغذيتها، فتستحيل ثم تنزل، فتنشأ قناة بشرية تسمح بمرور تاج السن دون أذية نسيجية ودون إدماء أو ألم (الشكل 6-44/B-C).
  - تشكل حواف هذه الكتلة البشرية، بعد بزوغ السن، ما يدعى الارتباط البشري Epithelial Attachment.
- يتزامن بزوغ السن مع زوال طبقة أرومات المينا وانكشاف سطح المينا، مؤدياً إلى فقدانه لحيويته وانعدام إمكانية تجدد مدى الحياة، بينما تحافظ أرومات العاج على حيويتها ووظيفتها الإفرازية التلاؤمية وسماحتها التجديدية طالما استمر لب السن بالحياة، والمركب اللي العاجي بالوظيفة.



الشكل (6-44): المراحل المتتالية لبزوغ السن ضمن الحفرة الفموية.

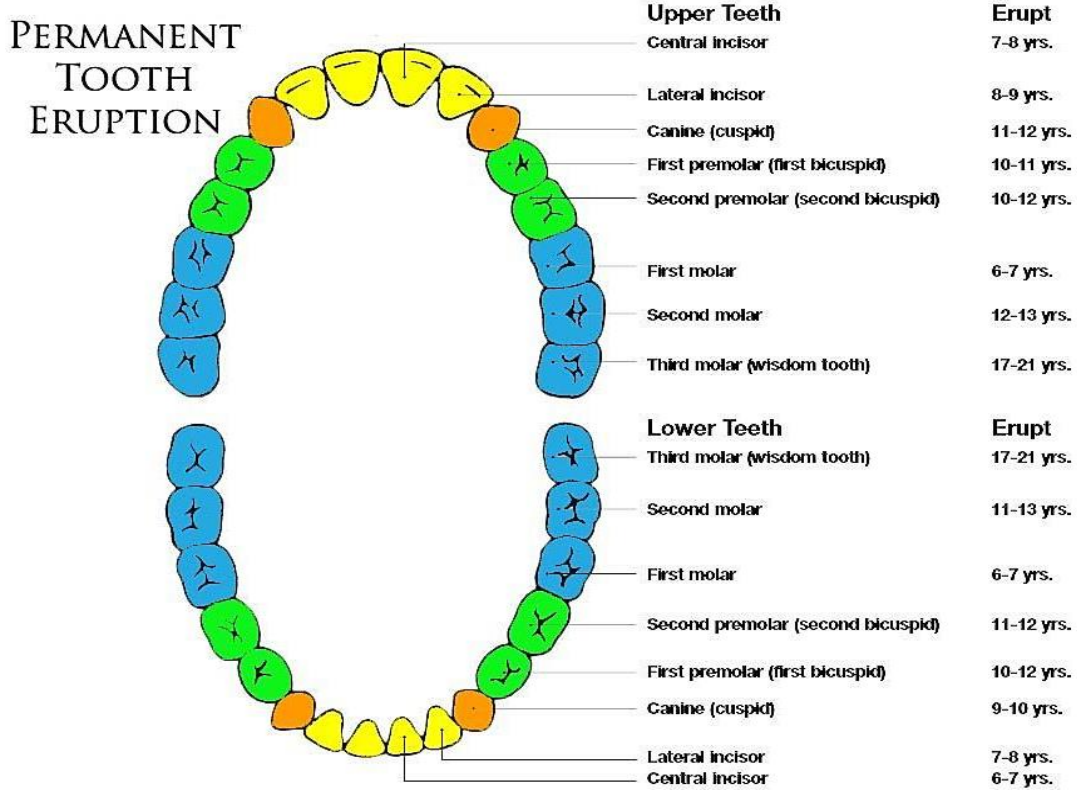
يحدث بزوغ الأسنان المؤقتة في الفترة الممتدة من 6-30 شهراً بعد الولادة بشكل وسطي (الشكل 6-45). تتشكل بداءات براعم الأسنان الدائمة، التي تصادف في الجهة اللسانية من الأسنان المؤقتة، خلال الشهر الثالث من التطور الجنيني، حيث تبقى براعم الأسنان الدائمة نائمة حتى يبدأ كل برعم سلسلة تطوره تبعاً لتوقيته الزمني 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 (45-6): التوقيت الزمني ليزوغ وسقوط الأسنان المؤقتة.

تبزغ أولى الأسنان الدائمة في السنة السادسة تقريباً من الحياة بعد الولادة Postnatal life, وتشمل الثنايا السفلية والأرجاء 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 46-6).

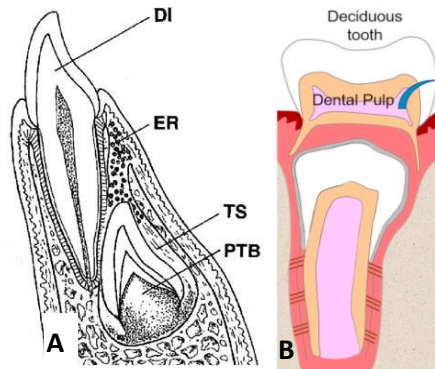
ترتبط عملية بزوغ الأسنان الدائمة بأنماط مختلفة من الحركات: قبل بزوغية وبزوغية وبعد بزوغية, حيث يؤمن مجموع هذه الحركات الانتقال التدريجي الانسيابي من التسنين المؤقت إلى التسنين الدائم, عبر السقوط المبرمج للأسنان المؤقتة Exfoliation - Shedding, بالتزامن مع بزوغ الأسنان الدائمة الموافقة, خلال مرحلة انتقالية تدعى التسنين المختلط Mixed Dentition.



الشكل (46-6): 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 الموافقة، الأمر الذي يسهم في سقوط الأخيرة. تتطور القواطع والأنياب الدائمة إلى اللساني بالنسبة للأسنان المؤقتة الموافقة، وتبزغ بالاتجاه الإطباق والدهليزي، لذا تميل سطوح امتصاص جذور هذه الأسنان المؤقتة نحو اللساني (الشكل 47/A-6).



الشكل (47-6): (A): التموضع اللساني لبرعم الثنية السفلية الدائمة بالنسبة للثنية السفلية المؤقتة، (B): تموضع برعم الضاحك بين جذور

الرحى المؤقتة الموافقة.

تتطور الضواحيك بين الجذور المتباعدة للأرحاء المؤقتة الموافقة، ثم تبرز بالاتجاه الإطباق فيرافق ذلك امتصاص العاج بين الجذري وامتصاص الحجرة اللبية وعاج ومينا التاج أحياناً (شكل 47/B-6). تحذر الإشارة إلى أنه رغم حدوث امتصاص جذري فعال للأسنان المؤقتة، إلا أن اللب الحجروي يبقى طبيعياً، وتبقى صانعات العاج تبطن سطح العاج غير المتمعدن. عند اكتمال امتصاص الجذر، تضرر صانعات العاج، بالتزامن مع هجرة وحيدات النوى Monocyte من الأوعية اللبية إلى سطح العاج غير المتمعدن، فتجتمع مشكلة كاسرات السن القادرة على امتصاص العاج غير المتمعدن Predentin والعاج المتمعدن Dentin. بالمقابل لاتزال آلية امتصاص النسيج الرخوة للسن المؤقت عند سقوطه، متضمنة اللب والرباط حول السني، غير معروفة بدقة.

لا يرافق سقوط الأسنان المؤقتة مظاهر التهابية، لذلك يعد حدثاً مبرمجاً، إذ أكدت دراسة التوائم الحقيقية أن سقوط الأسنان المؤقتة محدد وراثياً بنسبة 80 %، بينما تسهم العوامل الموضعية المكتسبة في النسبة المتبقية. تسهم العوامل الموضعية التالية في سقوط الأسنان المؤقتة:

- يمارس برعم السن الدائم قيد البزوغ ضغطاً Pressure فيزيائي الطبيعة بشكل متزايد على جذر السن المؤقت الموافق، مؤدياً إلى بدء امتصاصه. عند فقدان برعم السن الدائم وراثياً أو وجوده في مكان غير اعتيادي ضمن الفك، لن يسقط أو سيتأخر سقوط السن المؤقت الموافق.
- يساهم نمو الوجه والفكين وتزايد ضغط النسيج المحيطة والعضلات الماضغة في زيادة مقدار القوة المطبقة على الأسنان المؤقتة، ما يؤدي إلى تأذي النسيج الداعمة لهذه الأسنان، خصوصاً الرباط حول السني، مما يسهم في بدء امتصاص جذورها.
- تنخفض قدرة السن المؤقت، مع امتصاص جذره وتناقص دعمه حول السني، على مواجهة قوى المضغ المتزايدة، فتتسارع وتيرة سقوطه.

يتوافق توقيت سقوط السن المؤقت مع بزوغ السن الدائم الموافق تبعاً لهويته، ويمكن أن يتزامن أو يختلف قليلاً عن نظيره في الجهة المقابلة لنفس الفك بشكل عام.

## 11- الاضطرابات الخلقية للأسنان Congenital Abnormalities of Teeth

يتفاعل عدد كبير من المورثات في سياق تطور الأسنان, بالتزامن مع تطور أعضاء وبني جنينية أخرى, لذا تصادف العديد من اضطرابات الأسنان في سياق متلازمات Syndromes, ويمكن أن تتظاهر بنقصان عدد الأسنان Hypodontia أو غياب الأسنان Anodontia أو غير ذلك.

يمكن أن تشمل اضطرابات الأسنان الخلقية: العدد والحجم والشكل والبنية واللون والتوضع, وتوقيت البزوغ. سوف نستعرض هذه الاضطرابات لأهميتها الكبيرة في المجال الطبي بشكل عام وطب الأسنان بشكل خاص.

### 11-1- اضطرابات عدد الأسنان

تشمل فقدان أو نقصان أو زيادة عدد الأسنان, وترافقها عادة اضطرابات الشكل والبزوغ. يتحدد عدد الأسنان عموماً تبعاً لشيفرة تطويرية خاصة بالتشكل النمطي للأسنان تقود مختلف المراحل التطورية كما ذكر آنفاً. من أهم المورثات المسؤولة عن تشكل الأسنان نذكر Msx1, EDA, PAX9, حيث تتسبب طفراتها باضطراب تطور الأسنان.

### نقصان عدد الأسنان Hypodontia

الغياب الخلقي لسن أو أكثر, ويعد اضطراباً تطورياً شائعاً في حالة الأرحاء الثالثة الدائمة, يمكن أن يصادف بنسبة 3-7.5%. يمكن أن يصيب أيضاً الضواحك الثانية والرابعيات العلوية. نادراً ما يصيب الأسنان المؤقتة, ويتصف بآثار سلبية من الناحية الجمالية والوظيفية (الشكل 48-6). يمكن أن يكون للعرق دورٌ في تحديد هوية السن الأكثر غياباً. يمكن أن يرافق فقدان بعض الأسنان الأمامية, نقصان تطور الفك العلوي, وصغر حجم الأسنان, وعدم سقوط الأسنان المؤقتة الموافقة وسوء إطباق من الصنف الثالث. يمكن تصنيف هذا الاضطراب تبعاً لعدد الأسنان المفقودة إلى

- Hypodontia: فقدان 1-6 من الأسنان الدائمة باستثناء الأرحاء الثالثة.

- Oligodontia: فقدان 6 أو أكثر من الأسنان الدائمة باستثناء الأرحاء الثالثة.

- Anodontia: الغياب التام للأسنان.

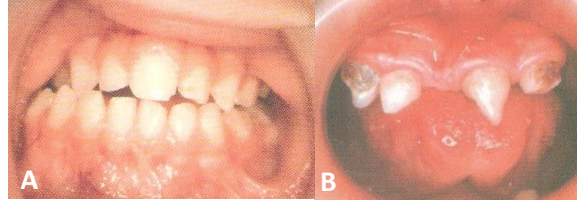


### العوامل السببية:

يمكن أن ترتبط بعوامل تطورية ناجمة عن ميل الفك للصغر تدريجياً عند الإنسان, ونظراً لاحتواء الفك على أربع مناطق مختلفة من حيث الشكل: القواطع, الأنياب, الضواحك, الأرحاء, تتصف الأسنان في نهاية كل منطقة بأنها أقل ثباتاً من الناحية المورثية, وبالتالي أكثر عرضة للفقدان, بينما يعتقد بعض الباحثين أن الأسنان القريبة من مناطق التحام البراعم الفكية هي الأسنان الأكثر عرضة للفقد.

يمكن للمعالجة الكيميائية أو الشعاعية, أو الإصابة ببعض الأمراض الجهازية أو بعض الإنتانات أو تناول بعض العقاقير أو حتى التدخين لدى الأم الحامل, أن يتسبب بفقدان بعض الأسنان عند الجنين. كذلك يمكن أن يكون لبعض العوامل الطارئة الموضعية دوراً في فقدان بعض الأسنان, كما في حالة كسور الفك أو القلع المبكر للسن المؤقت الموافق. يمكن أن يصادف نقصان عدد الأسنان كحالات منفردة أو مرافقة لبعض المتلازمات, ومن أهمها:

- Down Syndrome
- Christ-Siemens Touraine Syndrome
- Goltz Syndrome



الشكل (48-6): (A): فقدان ثنية 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 تشكل 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: EDA, EDAR, EDARADD, MSX1, WNT10, PAX9, PITX2.

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. ونظراً لأهمية الأعراض الناجمة عن الإصابة بمثل هذه المتلازمات, ولاسيما على مستوى الأسنان, سوف نستعرض أكثرها شيوعاً, 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 شيوعاً لـ 150 نمطاً 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 49-6).

يعاني المصابون بهذه المتلازمة من نسبة تعرق منخفضة Hypohidrosis, ناجمة عن انخفاض نسبة الغدد العرقية أو سوء وظيفتها مقارنة بالحالة الطبيعية. تجدر الإشارة إلى أن التعرق Sweating هو وسيلة الجسم الرئيسة لضبط درجة حرارته, فتبخر العرق عبر الجلد, يؤدي إلى تبريد الجسم. يؤدي عدم القدرة على التعرق إلى ارتفاع خطير لدرجة حرارة الجسم Hyperthermia, خصوصاً في الطقس الحار, وقد يؤدي إلى اختلالات صحية خطيرة مهددة للحياة.



الشكل (49-6): المظاهر السريرية للإصابة بنقصان التعرق المرتبطة بسوء تكون الأدمة الخارجية

## الأعراض والعلامات:

- كثافة منخفضة لشعر الرأس والجسم, إضافة إلى اللون الخفيف, والقصافة المرتفعة, والنمو البطيء.
- نقصان عدد Hypodontia, أو سوء تكون الأسنان التي تتصف عموماً بصغر الحجم.
- ملامح وجهية فارقة: جبهة بارزة, وشفاة 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 تشفر لبروتينات تعمل معاً خلال التطور الجنيني, من خلال طريق إشارة لازم وضروري للحوار الخلوي بين الأدمة الخارجية والمتوسطة, أساس التطور الطبيعي للعديد من البنى المتحددة من الأدمة الخارجية, بما فيها: الجلد, الشعر, الأظافر, الأسنان, الغدد العرقية. يمكن أن ينتقل هذا الاضطراب بأنماط مختلفة تبعاً للمورثة الطافرة.

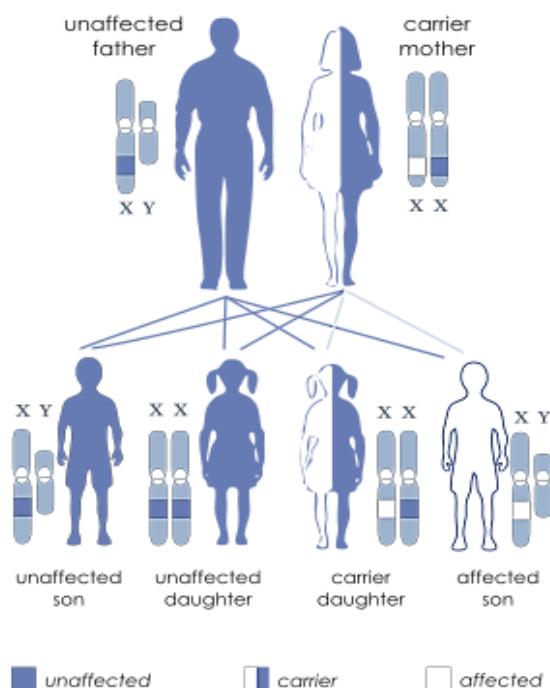
**طفرة المورثة EDA:** تنجم أغلب حالات نقصان التعرق المرتبط بسوء تكون الأدمة الخارجية عن هذه الطفرة, التي تنتقل كصفة وراثية متنحية مرتبطة بالصبغي الجنسي X. يكفي لدى الذكور نسخة واحدة من المورثة الطافرة لإحداث الاضطراب, بينما لا بد لدى الإناث أن تكون نسختا المورثة طافرتين, ليحدث الاضطراب (الشكل 50-6).

يتصف الذكور بأنهم أكثر تأثراً بالاضطرابات مقارنة بالإناث. تدعى الأنثى التي تحمل نسخة طافرة واحدة من المورثة, بال حامل 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 الغدد العرقية.

**طفرة المورثة EDAR أو EDARADD:** أقل مصادفة, ويمكن أن تنتقل كصفة وراثية:

- **جسمية مسيطرة** Autosomal Dominant Inheritance: تكفي نسخة واحدة للمورثة الطافرة لظهور الأعراض.
  - **جسمية متنحية** Autosomal Recessive Inheritance: لا بد لنسختي المورثة أن تكونا طافرتين لظهور الأعراض.
- غالباً ما يتصف أبوا الفرد المصاب بنمط جسي متنج, حاملين لنسخة واحدة من المورثة الطافرة, دون ظهور أعراض الإصابة.

## X-linked recessive inheritance



الشكل (50-6): آلية انتقال الصفة الوراثية المتنحية 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 والناجب, كما يمكن مصادفتها في الفك السفلي عند منطقة الضواحك السفلية (الشكل 51/6-B). عادة ما تصادف كحالات منفردة تتعلق بسن واحدة, وتصيب الذكور أكثر من الإناث, وتصادف في الأسنان الدائمة أكثر من المؤقتة. يمكن أن تعزى إلى أسباب مختلفة من أهمها:

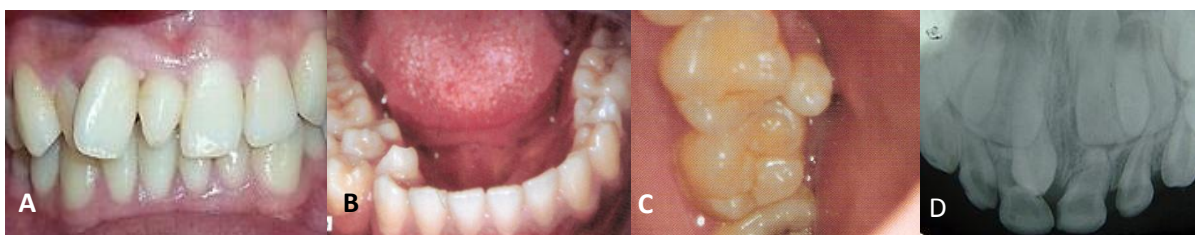
- عدم استحالة وعدم زوال بقايا الصفيحة السنية المتمزقة, واستمرار تطورها لتشكيل برعم سن إضافي.
- فعالية مفردة موضعية عرضية للصفيحة السنية, بسبب مخرش ما, تؤدي إلى انغماد برعم سن إضافي.
- انقسام برعم السن أثناء تطوره, بسبب اضطراب موضعي ما.

يمكن مصادفة زيادة عدد الأسنان في عدد من المتلازمات من أهمها:

- سوء التعظم القحفى الترقوي 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 أسطوانياً أو وتدياً أو قمعي الشكل أو يبدو بشكل كتلة صغيرة غير منتظمة (الشكل 6-51/C).
  - التوضُّع: يمكن أن يصادف السن الزائد في منطقة الشنايا 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 الشنايا العلوية ولدى الذكور غالباً (الشكل 6-51/A).



الشكل (6-51): (A): سن زائدة قمعية بين الشنايا العلوية الدائمة, (B): أسنان زائدة في منطقة الضواحك السفلية اليمنى, (C): سن زائدة في منطقة الأرحاء العلوية, (D): صورة شعاعية لسن زائدة بين الشنايا الدائمة قيد التطور.

## 11-2- اضطرابات أحجوم الأسنان

تختلف أحجوم الأسنان عموماً تبعاً للجنس, فحجوم أسنان الذكور أكبر منه مقارنة بالإناث. يمكن أن يعزى كبر أحجوم أسنان الذكور عموماً إلى مورثة تتموضع في الموقع الصبغي: q11 للكروموزوم Y. يمكن لسمات أحجوم الأسنان أن تكون وراثية أو مكتسبة, معممة أو موضعية. يمكن تقسيم هذه الاضطرابات إلى كبر أو صغر أحجوم الأسنان.

## كبر حجوم الأسنان Macrodontia

**كبر حجوم الأسنان المعمم - تعملق 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 القحفي الوجهي Crouzon syndrome – Craniofacial Dysostosis
- متلازمة داون: يمكن مصادفة كبر حجوم الأسنان المؤقتة.

يمكن أن تكون حالات كبر حجوم الأسنان حقيقية, أو نسبية 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. بالنتيجة, يؤدي عدم تناسب مجموع حجوم الأسنان مع الفكين إلى ازدحام أو تراكم أو سوء إطباق الأسنان, إضافة إلى التأثيرات السلبية من الناحية النفسية.

## العوامل السببية

يعزى لطفرات المورثات المسؤولة عن نمو وتطور الأسنان دوراً جوهرياً في تعملق الأسنان, إضافة إلى الاضطرابات الهرمونية خلال تشكل 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 الهيكلية للجسم كما في متلازمة KGB وغيرها من المتلازمات مثل:

- Rabson-Mendenhall syndrome
- Otodental syndrome
- Facial hemihyperplasia
- Ekman-Westborg-Julian syndrome
- .47 XYY syndrome

**كبر حجوم الأسنان الموضع:** نادر الحدوث, يتعلق بسن واحد, ويمكن أن ينجم عن التحام Fusion أو تبرعم Germination تاج السن, فيظهر كبير الحجم.

**صغر حجوم الأسنان Microdontia:** يمكن أن يكون معمماً أو موضعاً.



### صغر حجوم الأسنان المعمم

يمكن أن يكون صغر حجوم الأسنان حقيقياً، وهو اضطراب نادر الحدوث، كما يمكن أن يكون نسبياً، فتكون حجوم الأسنان طبيعية موروثية من أحد الأبوين، في حين يكون حجم الفك كبيراً نسبياً موروثاً من الطرف الآخر.

### صغر حجوم الأسنان الموضّع

يصيب واحداً أو أكثر من الأسنان، وهي الحالة الأكثر شيوعاً، وتتعلق بالأسنان "الضعيفة" مثل الرباعيات العلوية والأرحاء الثالثة. يمكن أن يصيب التاج و-أو الجذر (الشكل 52-6)، كما يمكن أن تترافق هذه الحالة بنقصان عدد الأسنان وبنزوغ مبكر وامتصاص غير طبيعي لجذور الأسنان المصابة. في هذا السياق، عادة ما تكون الأسنان الزائدة صغيرة الحجم، كما تتصف الأسنان الدائمة المجاورة لحالات شقوق الفك بأنها أصغر حجماً مقارنة بنظيراتها في الجانب السليم.

### العوامل المسببة

- سوء عمل الغدة النخامية، وانخفاض نسبة هرمونات النمو.
- التعرض للأشعة أو المعالجة الكيميائية خلال فترة تشكل الأسنان.
- شقوق الشفة وقبة الحنك.
- مرافقة لبعض المتلازمات، ومن أهمها:

- سوء تكون الأدمة الخارجية Ectodermal dysplasia
- سوء تنسج الجلد البؤري Focal dermal hypoplasia
- Down Syndrome
- Marshall syndrome
- Rieger syndrome
- Silver-Russell syndrome
- Williams syndrome
- Gorlin-Chaudhry-Moss syndrome
- Coffin-Siris syndrome
- Salamon syndrome



الشكل (52-6): صغر حجم جذر الثنية العلوية

### 11-3- اضطرابات أشكال الأسنان

يمكن تقسيمها إلى اضطرابات تاج السن، واضطرابات جذر السن.

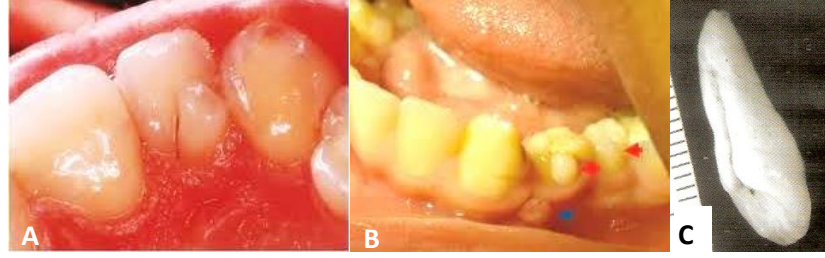
**اضطرابات تاج السن:** تضم الحدبات غير الطبيعية أو الإضافية أو الميازيب غير الاعتيادية، والبروز والانغماد السني، والالتحام والتبرعم السني.

#### اضطرابات تيجان القواطع

يمكن أن يأخذ تاج الرباعية العلوية شكلاً قمعياً، أو يمكن أن تحمل بعض القواطع حذبة غير اعتيادية بشكل الكعب Talon على السطوح الدهليزية أو الحنكية، تشير إلى فرط تشكل نسجي، تتضمن نسيجاً لبياً، وتصادف في الأسنان الدائمة فقط بشكل نادر (الشكل 53/A-B). يمكن أن تعيق الإطباق وتسبب تخريش المخاطية الفموية، وارتفاع نسبة الإصابة النخرية 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 ميزاب حنكي لثوي، يبدأ عند التقاء الحذبة الحنكية وأحد الارتفاعات الحفافية ويمتد على طول الجذر، مسبباً إصابات حول سنية و- أو لبية مزمنة (الشكل 53/C).



الشكل (53-6): (A): حذبة حنكية بشكل الكعب, (B): حذبة دهليزية بشكل الكعب, (C): ميزاب تطوري حنكي لنوي.

### اضطرابات تيجان الضواحك

يمكن مصادفة حذبتين مكان الحذبة الدهليزية, فيصبح تاج الضاحك ثلاثي الحذبة, وهذه الحالة أكثر مصادفة في الضواحك السفلية. يمكن مصادفة حذبات إضافية في الأرحاء المؤقتة: مثل الحذبة الإضافية الأنسية الدهليزية للأرحاء الأولى المؤقتة العلوية, كما يمكن مصادفة مثل هذه الحذبة في الأرحاء السفلية المؤقتة.

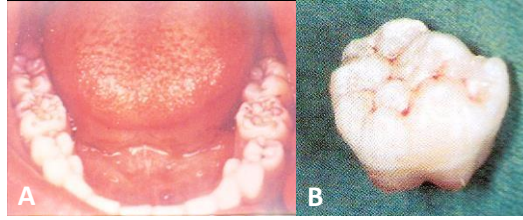
### اضطرابات تيجان الأرحاء

- الرحى الأولى العلوية: تعد من الأسنان الأكثر ثباتاً من حيث الشكل, إلا أنها يمكن أن تبدي بعض التغيرات الشكلية, فيمكن أن تحمل ثلاث حذبات ليأخذ التاج شكلاً مثلثياً, كما يمكن مصادفة 3 حذبات دهليزية وحذبة حنكية. أظهر كارابلي و لانكاسبري عام 1844 م وجود حذبة إضافية أنسية حنكية دعيت حذبة كارابلي, وتعد من الملامح التشريحية الطبيعية. يمكن مصادفة حذبة إضافية أنسية دهليزية في الأرحاء العلوية الثانية والثالثة تدعى حذبة Bolk.

- الرحى الثانية العلوية: يمكن أن يأخذ تاجها شكلاً متغيراً, وتتضمن 3 أو 4 حذبات, كما يمكن أن يكون تاجها مضغوطاً بالاتجاه الأنسي الوحشي بشكل واضح.

- الرحى الأولى السفلية: يمكن أن تضم 4 أو 6 حذبات بدلاً من الحذبات الخمس الاعتيادية, أو يمكن أن تحمل سطحاً إطباقياً غير اعتيادي كما في حالة أرحاء Mulberry, التي تصادف عند الطفل إذا أصيبت الأم الحامل بداء الزهري خلال فترة التشكل النمطي للرحى (الشكل 54-6/A)

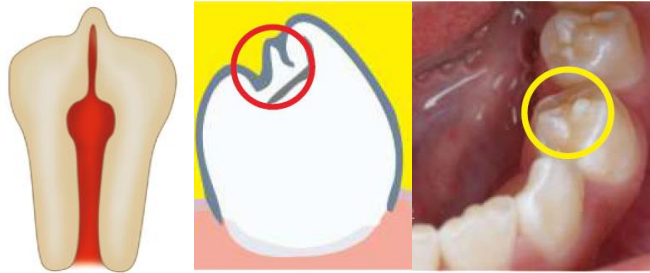
- الأرحاء الثالثة العلوية والسفلية: تبدي نسبة عالية من التغيرات الحجمية و-أو الشكلية (الشكل 54-6/B).



الشكل (6-54): (A): شكل غير اعتيادي لتيجان الأرحاء الأولى - أرحاء Mulberry, (B): شكل غير اعتيادي لتاج رحي ثالثة سفلية

### البروز السني Dens Evaginatus

تشوه شكلي تطوري نادر, يأخذ شكل بروز أو حديدية Tubercle, يمكن أن تكون أحادية أو ثنائية الجانب, وتصيب الذكور أكثر من الإناث, والفك السفلي أكثر من العلوي. تصادف على السطح الإطباقية عموماً وخاصة الضواحك (الشكل 6-55). يمكن أن تتسبب بإعاقة إطباقية ورض حول سني, تخريش اللسان ونخر الميزاب التطوري المحيط بالبروز, كما يمكن أن تتسبب بآلم المفصل الفكي الصدغي. يمكن أن ينكسر البروز السني فينكشف لب السن مؤدياً إلى تموته وإنتانه.



الشكل (6-55): البروز السني Dens Evaginatus.

يمكن أن يترافق البروز السني 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 كحالات منعزلة, ويمكن أن يعزى السبب إلى نمو وتكور زائد غير اعتيادي للبشرة المينائية الداخلية وخلايا الميزانشيم الخارجي خلال المرحلة الجرسية, نحو الشبكة النجمية لعضو المينا. هناك عدة تصانيف لتمييز أنماطها تبعاً لشكلها أو تموضعها على السطوح المختلفة للأسنان الأمامية أو الخلفية أو تبعاً لنسبة احتوائها على النسيج الليفي.

### الانغماد السني Dens Invaginatus

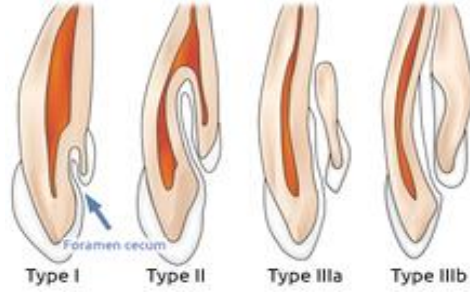
يشار إليه بمصطلح "سن ضمن سن", وهو اضطراب تطوري نادر, يصادف بنسبة أعلى لدى الذكور مقارنة بالإناث. ينجم عن تكور مينائي ضمن العاج, يمكن أن يكون تاجياً وهو الأكثر شيوعاً, أو جذرياً. يعزى إلى انغماد طبقات عضو المينا ضمن الحليمة السنية أثناء تطور السن. الأسنان الأكثر احتمالاً للإصابة هي الرباعيات العلوية. يتسبب هذا الاضطراب التطوري بتشكيل ميزاب عميق يكون عرضة للإصابة النخرية (الشكل 56-6).



الشكل (56-6): سمات الانغماد السني Dens Invaginatus.

يمكن أن يعزى السبب للرض أو الضغط الزائد على القوس السنية خلال تطور الأسنان, أو يرتبط بارتفاع وتيرة الانقسام للبشرة المينائية الداخلية, الأمر الذي يتسبب بانغمادها ضمن الحليمة السنية للسن قيد التطور. يمكن أن يمتد هذا الاضطراب ليطلق لب السن, الأمر الذي يزيد تعقيد تشريح القناة الجذرية.

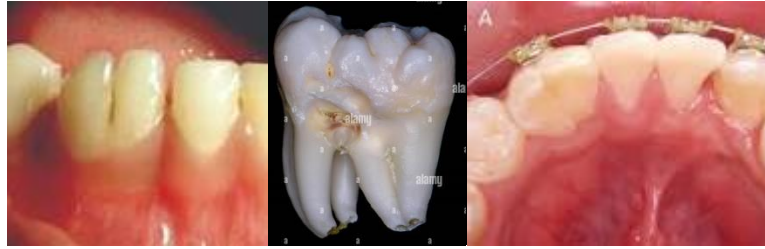
لابد من إجراء التصوير الشعاعي ثلاثي الأبعاد CBCT لوضع خطة المعالجة الدقيقة في حالة الإصابة النخرية النافذة. يمكن تصنيف هذا الاضطراب تبعاً لشدته إلى عدة درجات حسب Oehlers (الشكل 57-6).



الشكل (57-6): تصنيف Oehlers للانغماد السني.

### الالتحام السني Tooth Fusion

التصاق عميق بواسطة العاج بين سنين، ناجم عن اتحاد برعمي هذين السنين خلال تطورها. تتفاوت درجة وعمق الالتحام تبعاً للمرحلة التطورية التي حصل فيها الالتحام، فيمكن أن يكون كاملاً أو جزئياً، ويمكن مشاهدة حجرتين لبيتين وقناتين منفصلتين. يمكن أن يتم الالتحام بين برعم سن طبيعي وآخر زائد. تصادف بشكل شائع في القواطع، وفي الأسنان المؤقتة بنسبة أكبر مقارنة بالأسنان الدائمة (الشكل 58-6).



الشكل (58-6): حالات مختلفة لالتحام الأسنان.

### التبرعم السني Tooth Germination

اضطراب تطوري ناجم عن انقسام السن خلال تشكله إلى جزئين، وغالباً ما يكون هذا الانقسام غير كامل، فيتشكل سن ذو تاج كبير الحجم يتضمن شقاً أو ميزاباً في الثلث القاطع للتاج يعطي انطباعاً بأنه سنّان لكنه يبقى بجذر واحد وقناة واحدة (الشكل 59-6).

يمكن أن يبدو أن هناك أسنان زائدة، إلا أن عدد الأسنان في الحقيقة يكون طبيعياً. يمكن أن يؤدي إلى منظر تحميلي غير طبيعي، وإعاقة بزوغ الأسنان المجاورة، وسوء ارتصاف وسوء إطباق الأسنان، وعدم تناظر القوس السنية، 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 إلتان النسج القريبة من منطقة تشكل السن, التعرض للإشعاع, كما يمكن للاستعداد العائلي أن يكون له دور محتمل. ترتفع نسبة الحدوث في الأسنان المؤقتة مقارنة بالأسنان الدائمة, كما يصيب الأسنان الأمامية أكثر من الخلفية, ويكون وحيد الجانب عادة, وغالباً ما يصيب الثنية العلوية المؤقتة (الشكل 59-6).



الشكل (59-6): سمات تبرعم أو انقسام السن الجزئي.

**اضطرابات جذر السن:** تتفاوت من حيث طبيعتها, فيمكن أن تتعلق بعدد وشكل واتجاه الجذور, أو بوجود اللآلئ المينائية, أو الأسنان الثورية أو الالتقاء السني.

#### اضطرابات عدد الجذور

تبدي بعض الأسنان نسبة مرتفعة من حيث تغير عدد جذورها لصالح زيادة العدد مثل الأنياب والضواحك والأرجاء السفلية. تبدي الأرجاء الثالثة نسبة مرتفعة لتغير عدد الجذور وخصوصاً الأرجاء العلوية, فتتراوح من 1-7 جذور.

#### اضطرابات شكل واتجاه الجذور

يمكن مصادفة نسبة عالية من انحناء جذور الأسنان, بأشكال واتجاهات فراغية مختلفة, إضافة إلى الانحناء الذروي الوحشي الناجم عن الهجرة الأنسية للأسنان. يمكن أن تنتج انحناءات الجذور عن إعاقاة تشريحية ما أثناء نمو وتشكل الجذر مثل الجيب الفكّي, سن منطمرة وغير ذلك.

### الانحناء غير الاعتيادي: تاج - جذر السن Dilaceration

اضطراب تطوري يرتبط بتزوي أو انحناء حاد لجذر أو تاج السن، غالباً ما يصادف في القواطع العلوية، ويصيب الأسنان الدائمة. يمكن أن يرتبط السبب بإصابة رضية للسن المؤقت، تتسبب بتشوه تشكل و-أو اضطراب بزوغ السن الدائم الموافق، حيث تتشكل زاوية بين القسم المتشكل المتعمدن للسن والقسم قيد التشكل 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

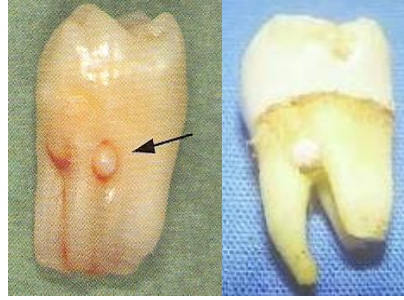


الشكل (60-6): الاضطراب التطوري من نمط الانحناء غير الاعتيادي تاج - جذر السن Dilaceration

### الآلي المينائية Enamel Pearls

عبارة عن عقد Nodules تطويرية 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، وتتكون 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 الجريب السني مع العاج الجذري المتشكل تواء، 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 الآلي المينائية (الشكل 61-6).



الشكل (6-61): مظهر وتموضع اللآلئ المينائية

في هذا السياق, يمكن أن تتشكل اللآلئ المينائية بنفس آلية تشكل الحدبات الزائدة, كما يمكن لخلايا البشرة المينائية الداخلية أن تنغمد ضمن النسيج الضام للحليمة السنية, مؤدية إلى تشكل اللآلئ المينائية الداخلية. يمكن أن تكون اللؤلؤة المينائية كبيرة الحجم فتتضمن عندها نسيجاً لبياً, وتدعى اللآلئ اللبية العاجية المينائية, بالمقابل تدعى اللآلئ المكونة من المينا فقط اللآلئ الحقيقية أو البسيطة Ectopic enamel.

### الأسنان الثورية Taurodontism

اضطراب تطوري, يتظاهر بزيادة حجم الحجرة اللبية في الأسنان متعددة الجذور, مع انزياح ذروي لأرض الحجرة اللبية ومفترق الجذور, فتغزو 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 كمحالات منعزلة أو ترافق بعض المتلازمات. يمكن أن يكون السبب فشل أو تأخر غمد هيرتفغ البشري في تحريض نشوء البروزات الأفقية, مما يؤدي إلى الانزياح الذروي لأرض الحجرة اللبية بدرجات متفاوتة تبعاً لامتداد فترة التأخر (الشكل 6-62).



الشكل (6-62): تفاوت درجة الاضطراب في الأسنان الثورية.

## الالتقاء السني Teeth Concrescence

التصاق سنين بشكل سطحي عبر الملاط فقط, بعد تشكل تيجان الأسنان وخلال تشكل الجذور. نادر الحدوث, وغالباً ما يصادف في الأرحاء الثانية والثالثة العلوية (الشكل 63-6). يمكن أن يؤدي إلى اضطراب الإطباق وعض 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 الحدة الفكية أو قاع الجيب الفكي عند قلع أحد هذه الأسنان. يمكن أن ينشأ نتيجة إصابة رضية خلال تشكل الجذور, أو بسبب تراكم وازدحام الأسنان.



الشكل (63-6): حالات مختلفة للالتقاء السني Concrescence

### 11-4- اضطرابات بنية الأسنان

تتعلق هذه الاضطرابات البنيوية بالمينا أو العاج بشكل عام.

### 11-4-1- اضطرابات المينا البنيوية التطورية

تتفاوت شدة اضطراب تكون المينا تبعاً لعوامل عدة, وسنتناول أكثر هذه الحالات شيوعاً.

### سوء تكون المينا Amelogenesis Imperfecta – Enamel Hypoplasia

اضطراب خلقي Congenital, ينشأ نتيجة اضطراب عمل بروتينات المينا النازمة لمراحل نشوء وتشكل ونضج وتمعدن بلورات المينا بشكل طبيعي, ومن أهمها: Amelogenin, Ameloblastin, Enamelin, Tuftelin. تتسبب طفرات المورثات التي تشفر لهذه البروتينات بسوء تكون مينائي لا تناذري ومن أهمها: ENAM, MMP20, KLK4, ITGB6, LAMB3, SLC24A4, C4orf26, WDR72, FAM83H, AMELX.

يمكن أن يترافق هذا الاضطراب بلون أسنان غير طبيعي, أصفر أو بني أو رمادي (الشكل 64-6), ويمكن أن يصيب عدداً من الأسنان المؤقتة والدائمة, ويتظاهر بسمات تتفاوت تبعاً لشدة الاضطراب. تبدي الأسنان المصابة وهاداً سطحية, وفرط حساسية للتغيرات الحرارية, إضافة إلى سرعة الاهتراء Attrition, وزيادة نسبة تراكم القلح.



الشكل (64-6): المظاهر السريرية لسوء تكون المينا

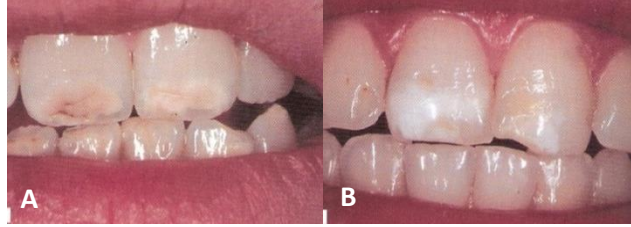
يمكن لهذا الاضطراب أن ينتقل بنمط وراثي يختلف باختلاف المورثة الطافرة السببية, فيمكن أن ينتقل كصفة:

- جسمية مهيمنة Autosomal Dominant: كما في طفرة المورثة ENAM, العامل المسبب الأكثر شيوعاً.
- جسمية متنحية 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 بالإناث. 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 والأخاديد (الشكل 64-6).
- **النمط II:** سوء نضج المينا E. Hypomaturational, تتصف طبقة المينا بثخانة طبيعية تتضمن أخاديد صغيرة, ويكون المينا أقل قساوة ويميل للانسحال بوتيرة أعلى مقارنة بالمينا الطبيعية (الشكل 65/A).
- **النمط III:** سوء تكلس المينا E. Hypocalcification, ناجم عن اضطراب مرحلة تمعدن المينا, لذا تكون ثخانة المينا طبيعية, لكنه شديد الهشاشة, طبشوري المظهر Chalky, إذ تميل الأسنان للاضطباع والاهتراء السريع, مسببة انكشاف العاج (الشكل 65/B).

- **النمط IV:** سوء تكون وسوء نضج مينائي مختلط مع سمات شكلية ثورية Hypomature Hypoplastic Enamel with Taurodontism, ينجم عن اشتراك النمطين الأول والثاني, ويتصف بسمات الأسنان الثورية, وغالباً ما تشكل الأسنان عضة مفتوحة أمامية, إضافة إلى حساسية الأسنان.



الشكل (65-6): (A): سوء نضج المينا, (B): سوء تكلس المينا

يعد سوء تكون المينا عامل خطورةً مثبتاً للإصابة النخرية, وخاصة في مرحلة الطفولة المبكرة, إضافة إلى التأثيرات النفسية والاجتماعية السلبية من الناحية التجميلية. تجدر الإشارة إلى مصادفة إصابة سن منفرد بسوء تكون مينائي, سن Turner, وتعزى هذه الحالة غالباً إلى إصابة رضية على السن المؤقت السلف أثناء تشكل السن الدائم الخلف الموافق, كما يصادف أحياناً في بعض الشيا العلوية الدائمة.

#### سوء تكون المينا التناذري Syndromic Enamel Hypoplasia

يتسم بانخفاض كمية المينا, نتيجة سوء وظيفة أرومات المينا, ويمكن أن يتظاهر بوهاد أو أحاديدي على سطح المينا, ويمكن أن يتسبب بفقدان أجزاء من المينا فينكشف العاج. يمكن أن يكون معممًا أو يصيب بعض الأسنان ويمكن أن يكون خفيفاً أو شديداً تبعاً لامتداد الفترة التي تزامن فيها حدوث الاضطراب مع توقيت تشكل 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 A, C, D, 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 syphilis, فيروس مضخم الخلايا Cytomegalovirus
- نقص الأكسجة الناجم عن تشوه قلبي شديد.
- التعرض الشديد للفلور Dental Fluorosis
- تناول بعض الأدوية مثل Tetracycline



الشكل (66-6): سوء تكلس 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, يتصف ببقع أو مناطق بيضاء تنتشر بشكل غير منتظم على تاج السن, مغطيه أقل من 25 % من سطح التاج (الشكل 67/A).
- خفيفة Mild: تغطي البقع 50 % من مساحة سطح التاج (الشكل 67/B).
- متوسطة Moderate: تشمل البقع البيضاء كامل مساحة سطح التاج, يمكن أن تتحول إلى بقع بنية اللون (الشكل 67/C).
- شديدة Severe: تتصف بتوهجات صغيرة أو كبيرة مصطبغة باللون البني, ويبدو السن مظهراً متأكلاً (الشكل 67/D).



الشكل (6-67): درجات سوء تكون المينا الفلوري Dental Fluorosis

تتصف 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 بنيوياً في الأسنان، وتسمح باندخال سريع للتصبغات خارجية المنشأ ضمن بنية تاج السن، فيتلون بعد مرور فترة قصيرة.

ينجم سوء التمعدين المينائي المرتبط بالانسمام الفلوري، عن تأثير الفلور الزائد موضعياً في وظيفة أرومات المينا، حيث تتأثر عملية إفراز بروتينات القالب خارج الخلوي وآلية التمعدين، بسبب اضطراب فعل أنزيم Protease، المرتبطة بانخفاض نسبة شوارد الكالسيوم اللازمة لعملية التمعدين، فيتشكل مينا ناقص التمعدين نتيجة تشكل بلورات فلور الأباتيت بدلاً من بلورات هيدروكسي أباتيت، ما يؤثر سلباً في الخصائص الميكانيكية والتجميلية للسن.

### Hutchinson Teeth

تعد أسنان Hutchinson إحدى علامات الإصابة بداء الزهري الخلقى Congenital Syphilis، وهي إصابة جرثومية المنشأ، تنتقل جنسياً، غالباً ما تبدأ بشكل تقرحات، غير مؤلمة في البداية، ثم تغدو مؤلمة وتصادف على مستوى الفم والأعضاء التناسلية. يمكن أن تنتشر هذه التقرحات المعدية، مترافقة بطفح جلدي، على كامل الجسم، ويمكن أن تترافق بأعراض شبيهة بالإصابة بالانفلونزا. يمكن لأعراض الإصابة أن تظهر وتغيب دورياً. تنتقل الإصابة من الأم الحامل إلى الجنين خلال الحياة الرحمية عبر 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 وبزوغ الأسنان الدائمة ابتداءً من عمر 5 سنوات، مع احتمال ظهور ثلاثية Hutchinson Triad:

- اضطرابات الأذن الداخلية: تشمل التيه labyrinthine، التي يمكن أن تسبب الصمم Deafness.

- اضطرابات العين: تشمل التهاب القرنية الحلاشي Cornea Interstitial Keratitis.
- اضطرابات الأسنان: تتضمن أسنان Hutchinson, التي تتركز على مستوى الأرحاء الدائمة والقواطع (الثنائية), التي تكون صغيرة الحجم, وتدوية الشكل Peg-shaped, مع حد قاطع هلاشي الشكل يمكن أن يتضمن عقدة, مع تباعد الأسنان, وترقق المينا وضعف بنيتها (الشكل 68-6).



الشكل (68-6): أسنان Hutchinson المرافقة للإصابة بداء الزهري الخلقي.

#### 11-4-2- اضطرابات العاج البنيوية التطورية

وتشمل بشكل رئيس: سوء تكون العاج, وسوء تنسج العاج.

#### سوء تكون العاج Dentinogenesis Imperfecta

اضطراب وراثي, ينتقل كصفة جسمية مهيمنة, ناجم عن طفرات المورثة Dentin Sialoposphoprotein (DSPP) في الموقع الصبغي 4q21. تشفر هذه المورثة ثلاثة بروتينات:

- Dentin Sialoprotein :DSP
- Dentin Glycoprotein :DGP
- Dentin Phosphoprotein :DPP

يسهم DPP بفعالية في تشكيل ونمو 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 المزرق أو البني المصفر, وتغدو لامعة وشفافة Translucent.

تتصف 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 تكريس وتفاقم سوء تكون العاج.

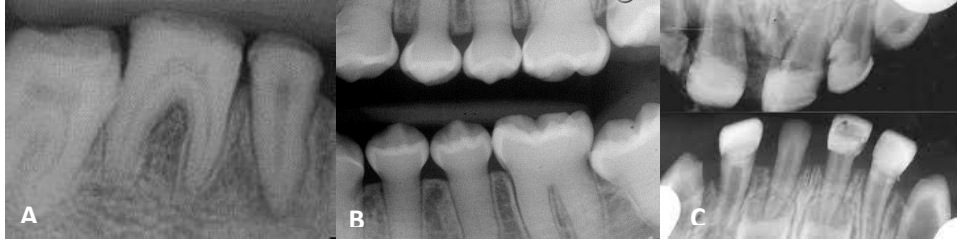
هناك عدة تصانيف لهذا الاضطراب الخَلقي، أكثرها شيوعاً تصنيف Shield (1973):

- النمط I: يترافق 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 البزوغ (الشكل 69/A-B).
- النمط II: لا يترافق مع سوء تكون عظمي, ويتصف 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 انكشافات لبية متعددة. يتصف اللب بحجرة لبية واسعة جداً, ولب قنوي بشكل أنبوب نظراً لرقّة طبقة العاج الناجمة عن الضمور العاجي Dentin Hypotrophy (الشكل 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 سنّية, وآفات حول ذروية, دون إصابة

نخرية، ويعزى ذلك للاختناق الليي Pulpal Strangulation الذي يتزامن فيه انكشاف اللب مع انسدادده. لا يعاني المريض، رغم انكشاف العاج، من حساسية عاجية، نظراً لكونه عاجاً تصلبياً Sclerosed Dentin. - سوء تكون عاج الجذر Radicular Dentin Dysplasia: نط يصيب جذور الأسنان المؤقتة والدائمة، فيبدو تاج السن طبيعياً، بينما تكون الجذور قصيرة وملتحمة.



الشكل (69-6): سوء التكون العاجي، (A): النمط I، (B): النمط I، (C): النمط III.

يمكن لسوء تكون العاج أن يرافقه بعض المتلازمات، من أهمها:

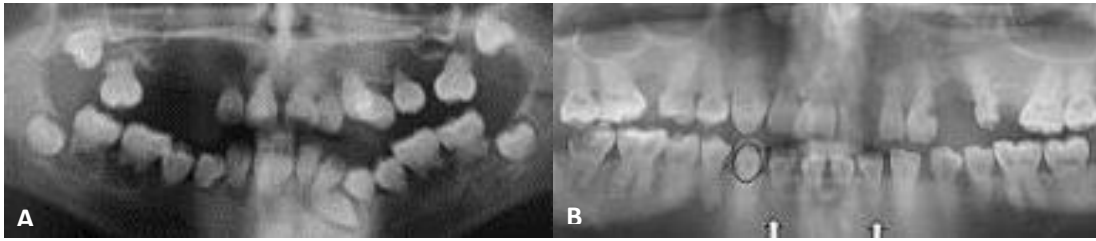
- Osteogenesis Imperfecta
- Ehlers Danlos syndrome
- Goldblatt syndrome
- Schimke immune-osseus dysplasia
- Brachio-skeleto-genital syndrome

### سوء تنسج العاج Dentin Dysplasia

اضطراب وراثي نادر، يؤثر في إنتاج العاج، ينتقل كصفة جسمية مهيمنة، يصيب الأسنان المؤقتة والدائمة، تتصف الأسنان المصابة بمينا طبيعية البنية بينما يكون العاج مصاباً. ينجم عن طفرة إحدى المورثات: COL1 A1, COL1 A2, Dentin Sialophosphoprotein. يصنف إلى نمطين:

- النمط I: نط جذري Radicular Type ويضم 4 أنماط فرعية، يتصف بسوء تطور العاج الجذري، حيث تكون الجذور ناقصة التطور، قصيرة الطول (الشكل 70/A-6). يمكن أن يعود السبب لتشكيل بؤر استحالية تكلسية متعددة في اللب تقود إلى تكلسه الكامل، وبالتالي سوء تطور الجذر. تأخذ الحجرة اللبية شكلاً هلالياً نتيجة انخفاض أبعادها وقد تغلق كلياً مع نسيج لب غير طبيعي، بينما يكون لون وشكل التاج طبيعياً، وقد يظهر بلون بني مزرق لامع في الأسنان المؤقتة. تتصف الأسنان بسوء الارتصاف، وارتفاع نسبة الانكسار، ووجود آفات حول ذروية.

- النمط II: نمط تاجي Coronal Type, تتصف الأسنان المؤقتة المصابة بلون أزرق، أو أزرق بني أو أصفر، وتكون شفافة بشكل واضح. يعد المظهر غير الطبيعي للحجرة اللبية سمة فارقة للإصابة وخاصة للأسنان الدائمة (الشكل 6-70/B)، حيث تكون الجذور طبيعية، تتضمن لباً واسع الأبعاد، ويمكن ملاحظة العديد من الحصيات في الحجرة اللبية بسبب الميل غير الطبيعي للتكلس. عادة ما تكون الحجرة اللبية في الأسنان المؤقتة مغلقة بشكل كامل، بينما يكون ذلك جزئياً في الأسنان الدائمة، ويحصل ذلك بعد بزوغ بوقت قصير. تتصف الأسنان بأنها متحركة بشدة وتسقط بشكل مبكر.



الشكل (6-70): المظهر الشعاعي لسوء تنسج العاج، (A): النمط الأول، (B): النمط الثاني.

## 11-5- اضطرابات لون الأسنان Teeth Discoloration

يتفاوت لون الأسنان تبعاً 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 ومائلة نحو الأزرق قليلاً مقارنة بالدائمة. يختلف نمط تصبغ الأسنان - تغير لون الأسنان - تبعاً للسبب، وسوف نستعرض الأسباب الشائعة بشكل مبسط، وسنركز على اضطرابات اللون ذات المنشأ التطوري.

### 11-5-1- التصبغات الخارجية Extrinsic Discolorations

تنجم عن تراكم الأصبغة على سطح السن لأسباب مختلفة، إلا أن استمرار هذه الأصبغة لفترة طويلة يسمح لها بالاندخال ضمن بنية السن، فتتحول إلى تصبغات داخلية. من أهم أسباب التصبغات الخارجية: اللويحة الجرثومية Dental plaque، القلح Calculus، 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 أنماطها تبعاً لطبيعة العوامل السببية, فيمكن أن تكون مكتسبة تحدث بعد اكتمال تطور السن وبزوغه, أو خلقية تحدث خلال فترة تطور السن, أو وراثية ترتبط ببعض المتلازمات.

## الأسباب المكتسبة Acquired Causes

- النخور السنية Dental caries وترميمات الأملغم Amalgam fillings
- الرض السني Dental trauma الذي يتسبب بتلون آني أو تالٍ بسبب تضيق القناة اللبية وانسدادها الجزئي أو الكامل, أو بسبب تموت وتحلل مكونات اللب عقب انقطاع الحزمة الوعائية العصبية.
- التموت اللبي Pulp necrosis
- الامتصاص الداخلي Internal resorption
- المعالجة اللبية Root canal treatment
- التقدم بالعمر: نتيجة ترسب العاج الثانوي, الذي يتصف بلون أكثر قتامة 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 يختلب شوارد الكالسيوم ليندخل 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 التراسيكليني الناجم عن تناول الأم الحامل للتراسيكلين أو مشتقاته خلال فترة تشكل أسنان الجنين.

### Genetic Causes الوراثة

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 المنجلي Sickle Cell Anemia: يمكن أن يترافقا بتلون الأسنان باللون الأزرق أو الأخضر أو البني.
- فرط إفراز الحويصل الصفراوي Hyperbilirubinemia: تؤدي هذه الإصابة, خلال فترة تشكل الأسنان, إلى اندخال البيلوروبين ضمن نسيج 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.

### 11-6- 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 الخلقى لبعض الأسنان, أو عدم تناسب مجموع أحجام الأسنان بالنسبة لحجم الفك, أو عدم تناسب علاقة الفكين فيما بينهما.
- العوامل المكتسبة: تتعلق بالعادات الفموية السيئة ورضوض الأسنان المؤقتة أو فقدانها المبكر وغير ذلك.



الشكل (6-72): (A-B): 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 وجهية, وتتسبب بآثار سريرية شكلية ووظيفية جدية. يعد تراكم 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 للرضاعة الاصطناعية وانخفاض فعالية العضلات الماضغة الناجمة عن تناول الطعام الطري, ما يؤدي إلى فقدان تأثيرها المحرض لنمو وتوسع الفك 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 براعم الأسنان المؤقتة بالتشكل اعتباراً من الأسبوع 6 للحياة الجنينية, بينما تبدأ براعم 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

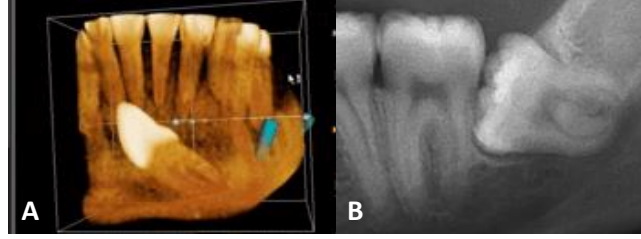
يمكن أن تفشل الأسنان المؤقتة أو الدائمة في البزوغ رغم وجود مسافة كافية ضمن الفك, وقد تكون الأسباب:

- موضعية: كما في حالة الأكياس البزوغية, أو التصاق برعم السن, أو الغشاء المخاطي المفرط التليف المصادف في حالة القلع المبكر للسن المؤقت, الأمر الذي يؤخر بزوغ السن الخلف الموافق.
- جهازية: كما في حالة سوء عمل الغدة النخامية.
- خلقية: كما في حالة الأسنان القريبة من شق الشفة Cleft lip, مثل الرباعية الموافقة لجهة الشق. يمكن لتأخر بزوغ الأسنان أن يكون عرضاً 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 والحفرة الأنفية والرأد وقبة الحنك ويفشل في البزوغ, ويصادف في الأسنان الدائمة عموماً. تعزى مثل هذه الحالات لأسباب مختلفة, قد تكون موضعية مرتبطة بإعاقة البزوغ بسبب رض أو إلتان 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 تطويرية مرتبطة بشق قبة الحنك, وقد ترافق بعض المتلازمات أيضاً. غالباً ما تصادف هذه الحالات في الأرحاء الثالثة كونها آخر الأسنان في سلسلة البزوغ. يمكن ألا تتسبب بأية أعراض كما في حالة انطمار الأنياب, أو تتسبب بأعراض جدية تستوجب التدبير العلاجي (الشكل 73-6).



الشكل (6-73): (A): ناب سفلي منطمر في منطقة الذقن, (B): رحي سفلية ثالثة منطمرة.

### البزوغ المبكر للأسنان المؤقتة

يمكن تمييز حالات مختلفة من أهمها:

- الأسنان الولادية Natal teeth: أسنان مؤقتة تصادف بازغة 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 ثنانيا سفلية مؤقتة. يتصف جذر السن في هذه الحالة بأنه قصير يرتبط بالثة فقط, لذا يكون متحركاً Mobile. لا يرتبط وجود الأسنان الولادية باضطراب جهازى 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 البزوغ المبكر للأسنان الدائمة في بعض المتلازمات أحياناً.



الشكل (6-74): ثنية سفلية يسرى حديثو الولادة, ظهرت في الأسبوع الرابع بعد الولادة.

## سقوط الأسنان Teeth Exfoliation

تتصف الأسنان المؤقتة، خلافاً للأسنان الدائمة، بتعرض جذورها للامتصاص الفيزيولوجي الطبيعي الذي يسمح بسقوطها المبرمج بالتزامن مع بزوغ 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 النخرية، 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 نخرية 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 الموافق غالباً، أو انطماره، وقد ترتبط ببعض المتلازمات أحياناً.



**12- الخاتمة**

ينضبط التشكل النمطي للأسنان عبر تفعيل عدد كبير من عوامل النسخ وعوامل النمو, فتنشأ قطاعات تعبير محددة للبشرة الفموية والميزانشيم الخارجي, ترسم شيفرة تطويرية خاصة بالقوس البلعومي الأول, تجعله متفرداً بالكمون السني. تمتلك الأسنان خلال مراحل تخلّقها, مراكز إشارة ناظمة للاستقطاب التطوري, تمثل آليات تطور جزيئية متخصصة موجهة فراغياً, تضمن التشكل النمطي الصحيح لكل سن, تحاكي آليات التطور الجنيني الفراغية لأعضاء مختلفة مثل الأطراف والكلى والرئتين وغيرها.

لا تتطور الأسنان بمعزل عن بقية الأعضاء, لذا تعد العديد من اضطرابات أعضائها متلازمات مختلفة, بل قد تعد مؤشراً مبكراً وسهلاً للكشف عن الإصابة بهذه المتلازمات.

Abbreviations الاختصارات	
<b>A</b>	
ATP	Adenine
AFP	Alpha-fetoprotein
<b>B</b>	
BrdU	Bromodeoxyuridine
BMPs	Bone Morphogenetic Proteins
BPA	Bisphenol A
<b>C</b>	
CTP	Cytosine
CDKs	Cyclins Dependent Kinases
CVS	Chorionic Villus Sampling
Cdkn	Cyclin-dependent kinase inhibitors
<b>D</b>	
DNA	Deoxyribonucleic acid
dsRNA	double strands RNA
DRG	Dorsal Root Ganglion
DSPP	Dentin Sialophosphoprotein
DSP	Dentin Sialoprotein
DGP	Dentin Glycoprotein
DPP	Dentin Phosphoprotein
<b>E</b>	
ESC	Embryonic Stem Cells
EDA	EctoDysplAsin
<b>F</b>	
FISH	Fluorescent <i>In Situ</i> Hybridization
FGFs	Fibroblast Growth Factor
FSH	Follicle-Stimulating Hormone
<b>G</b>	
GFP	Green Florescent Protein
GTP	Guanine
GDFs	Growth and Differentiation factors
GnRH	Gonadotropin-releasing Hormone
GAG	Glycosaminoglycans
<b>H</b>	

hCG	human Chorionic Gonadotropin
HCS	Human Chorionic Somatomammotropin
hESCs	human Embryonic Stem Cells
<b>I</b>	
ISH	<i>In Situ</i> Hybridization
IGF2	Insulin-like Growth Factor 2
iPSCs	induced Pluripotent Stem Cells
<b>K</b>	
Klf4	Kruppel like factor 4
<b>L</b>	
LH	Luteinizing Hormone
<b>M</b>	
mRNA	messenger RNA
miRNA	micro RNA
MIF	Mullerian Inhibiting Factor
MSAFP	Maternal Serum alpha-fetoprotein
mESCs	mouse embryonic stem cells
<b>O</b>	
OMIM	Online Mendelian Inheritance in Man
Oct3/4	Octamer-binding transcription factor
<b>P</b>	
PMGs	Primordial Germ Cells
PUBS	Percutaneous umbilical blood sampling
<b>R</b>	
RNA	Ribonucleic acid
Rb	Retinoblastoma
<b>S</b>	
siRNA	small interference RNA
SHH	Sonic Hedgehog Family
SRY	Sex determining region Y
Sox2	Sex determining region Y (SRY)-box2
<b>T</b>	
TTP	Thymine
TGF $\beta$	Transforming Growth Factor $\beta$ Superfamily
TNF $\alpha$	Tumor necrosis factor-alpha

TTTS	Twin-Twin Transfusion Syndrome
TAPS	Twin-Anemia Polycythemia Sequence
TBBPA	Tetrabromobisphenol A
TNFs	Tumor Necrosis Factors
<b>U</b>	
UTR	Untranslated region
<b>W</b>	
WNTs	Wingless related Superfamily
<b>المصطلحات Terminology</b>	
<b>A</b>	
Albinism	المهق
Antigen	ضد (مولد الضد)
Antibody	مستضد (الجسم الضدي)
Alternative Splicing	الربط التناوبي
Antisense	الاتجاه المعاكس
Autocrine Signaling	الإشارة ذاتية التأثير
Angiogenesis	تشكل الأوعية الدموية
Axon Growth	نمو المحور الاسطواني
Apoptosis	التموت الخلوي المبرمج
Asymmetric	غير متناظر
Autosomal	جسمي
Acrosome	الجسيم الطرفي
Atresia	استحالة - ضمور
Atretic Follicles	الجريبات الرتقية
Adrenal Glands	غدتا الكظر
Amniocentesis	اختبار السائل السلوي - الأمنيوسي
Acrosome	الجسيم 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 الأم
Amnion	الغشاء الأمنيوسي
Allantois	السقاء - الوشيقة
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 المبعّد
Accessory N.	العصب الملحق
Adenohypophyseal placode	اللويحة النخامية الغدية
Aortic Sac	كيس الأهر
Anodontia	غياب الأسنان
Aboral	غير فموي
Ameloblasts	أرومات المينا - الخلايا المولدة للمينا

Apical Foramen	الثقبة الذروية
Alveolar Process	التنوء السنخي - البروز السنخي
Alveolar Socket	التجويف السنخي
Alopecia	داء الثعلبة
Autosomal Recessive Inheritance	صفة وراثية جسمية متنحية
Attrition	اهتراء
Acquired	مكتسب
Acne	حب الشباب
Anaphase	طور المهجرة لدورة انقسام الخلية
<b>B</b>	
Blastocyst	الكيسة الأرمية
Breast	الثدي
Blastomeres	الخلايا الأرومية الأولية - القسيمات الأرومية
Bilaminar	ثنائي الطبقة
Blastomeres	الخلايا الأرومية
Bone marrow	نقي العظام
Branchial Arches	الأقواس الغضمية
Bell Stage	المرحلة الجرسية لتشكل الأسنان
<b>C</b>	
Cancer	ورم خبيث
Congenital Disorder	اضطراب خلقي
Congenital Malformation	تشوه خلقي
Chimeras	مسخ
Chromosomes	الصبغيات
Chromatin	المادة الوراثية
Chromatid	أحد شقي الزوج الصبغي
Centromere	القسم المركزي للصبغي



Codon	رامزة - ترميز - شيفرة
Cleaved	مبتور
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 القشري
Cleavage	التقسم - التشطر
Cytotrophoblasts	الأرومة الاغتذائية الخلوية - الأرومة الغازية الخلوية
Chorionic Villi	الزغابات الكريونية - المشيمائية
Chorionic Cavity	التجويف الكوريوني - المشيمائي
Connecting Stalk	السويقة الواصلة
Caudal	ذيلي
Cloacal	مذريقي
Caudal Neuropore	الفتحة العصبية الخلفية

Cervical	عنقي
Conjoined Twins	التوائم الملتحمة
Cerebral palsy	الشلل الدماغي
Clubbing	انكماش
Coelom	التجويف خارج الجنيني
Chorion	الغشاء الكوريوني - المشيمائي
Chorion Frondosum	السعفة الكوريونية
Cloning	استنساخ
Chemotaxis	جاذب
Cranial	قحفني
Congenital Megacolon	تصخم القولون الخلقي
Congenital Central Hypoventilation Syndrome	متلازمة وهط التنفس المركزي الخلقي
Cricoid	الغضروف الحلقي
Corniculate	غضروف المقرن
Cricothyroid M.	العضلة الحلقية الدرقية
Cervical Sinus	الجيب العنقي
Copula	الجامع
Chorda Tympani	حبل الطبل
Choanae	المنخرين
Ciliary Ganglion	العقدة الهدبية
Coronal Suture	الدرز التاجي
Craniosynostosis	تعظم الدروز المبكر
Craniofacial malformation	سوء التطور القحفي الوجهي
Coronoid	تاجي
Clone Model	نموذج السلالة
Cap Stage	مرحلة القبة لتشكيل الأسنان

Cervical Loop	العروة العنقية
Cementogenesis	تشكل الملاط
Cellular Polarity	الاستقطاب الخلوي
Cementoblasts	أرومات الملاط: مصورات/صانعات/مولدات الملاط
Cleidocranial Dysostosis	سوء التعظم القحفي الترقوي
Craniofacial Dysostosis	سوء التعظم القحفي الوجهي
Conoid	قمعي الشكل
Chalky	طبشوري
Coronal	تاجي
Cleft lip	شق الشفة
Cytokinesis	طور الانقسام السيتوبلازمي لدورة انقسام الخلية
<b>D</b>	
Diabetes	داء السكري
Double Stranded	ثنائي السلسلة
Directed	موجه
Deletion	فقدان - حذف
Diploid	ثنائي الصيغة الصبغية
Ductus Deferens	القناة الناقلة - الأسهر
Decidual Basalis	الساقط القاعدي لبطانة الرحم
Diagnostic Tests	اختبارات تشخيصية
Decidua Capsularis	الساقط المحيطي لبطانة الرحم
Dorsum	ظهر
Dizygotic	ثنائي البويضة الملقحة
Dorsal – Ventral	ظهري - بطني
Determination	تحدد
Differentiation	تمايز

Dental pulp	لب السن
Dedifferentiation	انعدام التمايز
Dermamyotome	القسم الظهري للجسيمة
<i>de-novo</i> mutation	طفرة طارئة
Digastric M.	العضة ذات البطنين
Ductus Arteriosus	القناة الشريانية
Diphyodont	أسنان ثنائية الجيل
Deciduous Dentition	إسنان مؤقت
Dentin-Pulp Complex	المركب اللي العاجي
Dental Lamina	الصفیحة السنية
Dental Placodes	اللويحات السنية
Diastema	منطقة خالية من الأسنان
Dental Bud Stage	مرحلة البرعم السني
Dental Papilla	الحليمة السنية
Dental Follicle	الجريب السني
Dentin	عاج السن
Dominant	مسيطر
Dysmorphism	تشوه الوجه
Dens Evaginatus	البروز السني
Dens Invaginatus	الانغماد السني
Dilaceration	الانحناء 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 تنسج العاج
Dental caries	التخور السنية
Dental trauma	الرض السني
<b>E</b>	
Embryology	علم الجنين
Experimental	تجريبي
Ectopic Grafting	التطعيم بمكان مغاير
Euchromatin	الكروماتين الحقيقي
Exons	أجزاء المورثة القابلة للنسخ والترجمة
Enhancer	موقع تعزيز النسخ
Eukaryotes	الكائنات حقيقية 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 الطبل
External Auditory Meatus	الصماخ السمعي الخارجي
Epiglottis	لسان المزمار
External Carotid Artery	الشريان السباتي الظاهر

Ethmoid	الغريالي
Esophagus	المريء
Enamel Organ	عضو المينا
Enamel Knots	عقد المينا
Epithelial Pearls	الآلئ البشرية
Epithelium Attachment	الارتباط البشري
Eruption Cyst	الكيس البزوي
Epithelial Diaphragm	الحجاب البشري - الخاص بتشكيل جذر السن -
Epithelial Cell Rests of Malassez	بقايا مالاسيه البشرية
Exfoliation - Shedding	السقوط المبرمج للأسنان المؤقتة
Ectodermal Dysplasia	سوء تطور الأدمة الخارجية
Eczema	تحمس جلدي
Enamel Pearls	الآلئ المينائية
Enamel Hypoplasia-Amelogenesis Imperfecta	سوء تكون المينا
<b>F</b>	
Fluorescent <i>In Situ</i> Hybridization	التهجين الموضعي الومضاني
Frame Shift Mutation	طفرة انزياحية
Female	أنثى
Fertilization, Fecundation	إلقاح، إخصاب
Fibrous Capsule	محفظة ليفية
Folliculogenesis	تكوين 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	لجام اللسان
Fissured Tongue	اللسان المتشقق
Forebrain	الدماغ الأمامي
Frontal	الجبهوي
Facial Clefts	الشقوق الوجهية
Fontanelle	يافوخ
Field Model	نموذج القطاع لتشكيل الأسنان
Fenestrations	ثقوب
Focal Dermal Hypoplasia	سوء تنسج الجلد البؤري
Fluorosis	الانسمام الفلوري
<b>G</b>	
Gametes	أعراس - أمشاج
Genotype	النمط المورثي
Genetic Disorder	اضطراب وراثي
Gene Expression	تعبير المورثة
Gene Mutation	تطفير المورثة
Gene Silencing	إسكات المورثة
Gradient	ممال تركيز
Gonads	الأعضاء التناسلية
Gonadotropins	الهرمونات النازمة 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 الركبية
<b>H</b>	
Hereditary Malformation	تشوه وراثي
Hemophilia	الناعور
Human Genome	المجين-المخزون الوراثي للإنسان
Heterochromatin	الكروماتين المتغاير
Haploid	فرداني الصيغة الصبغية
Homologues	نظير
Hypothalamus	غدة تحت المهاد
Hatching	تفقيس
Hypoblast	الأرومة السفلية للقرص الجنيني ثنائي الطبقة
Hyperthermia	فرط الحرارة
Hypoxia	نقص الأكسجين
Humoral Immunity	المناعة الخلطية
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 الجانبية
Head Vascularity	أوعية الرأس
Homodont	أسنان متماثلة الشكل
Heterodont	أسنان مختلفة الشكل
Homeobox Code	شيفرة تطورية-تخلقية
Hertwig Epithelial Root Sheath	صفحة هيرتفغ البشوية 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 تكلس
Hyperbilirubinemia	فرط إفراز الحويصل الصفراوي
Hypoprothrombinemia	اضطرابات تخثر الدم
<i>In Situ</i> Hybridization	التهجين الموضعي
Immunohistochemistry	الوسم المناعي الكيميائي النسيجي
Immunocytochemistry	الوسم المناعي الكيميائي الخلوي
<i>In vitro</i>	مختبري
Implantation	تعشيش-انغراس
Insertion	اندخال
Introns	أجزاء المورثة القابلة للنسخ دون الترجمة
Isoforms	نظائر
Induction	تحريض
Inducer	المحرّض

Intrinsic	داخلي
Interphase	المرحلة البينية لدورة انقسام الخلية
Invasion	الاختراق
Immunosuppressive	مثبط للمناعة
Identical	متطابق
Immortal	غير قابلة للتموت
Incus	عظم السندان
Incisive Foramen	الثقبة القاطعة
Internal Carotid Artery	الشريان السباتي الباطن
<i>In vivo</i>	في الكائن الحي
Inner Enamel Epithelium	البشرة المينائية الداخلية
Innervation	التعصيب
Internal resorption	الامتصاص الداخلي
Impacted Tooth	السن المنطمر
Invasive Periodontitis	إصابة النسيج حول السن السنية الاجتياحي
<b>J</b>	
Juxtacrine Signaling	الإشارة مجاورة التأثير
<b>K</b>	
Knock-Out	تطفير - إخراج
Knock-in	تطفير - إدخال
Knock-Down	تطفير - تخفيض
Karyotype	الخارطة الصبغية, النمط النووي
<b>L</b>	
Leading strand	الجانب المرشد
Lagging strand	الجانب غير المرشد
Ligand	جزء 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	لويحة العدسة العينية
Ligamentum Arteriosum	الرباط الشرياني
Lambdoid	لامي
Lamina Dura	الصفیحة القاسية للعظم السنخي
<b>M</b>	
Micro-dissection	التقطيع المجهری
Marking	الوسم
Morula	التويطة
Molecular Genetic Engineering	الهندسة الوراثية الجزيئية
Mutagenesis	التطفير
Missense Mutation	طفرة معدلة
Mitosis	الانقسام الخيطي - الفتيلي
Morphogen	العامل المحرض على التشكل
Master Genes	المورثات السيادية
Male	ذكر
Meiosis	الانقسام المنصف

Microtubules	النبيبات الدقيقة
Motility	حركية
Majora Labia	الشففران الكبيران
Minora Labia	الشففران الصغيران
Menses	طور الطمث
Monosomy	أحادي الصبغي
Mesoderm	الأدمة الجنينية المتوسطة
Microvilli	زغيبات
Multiple	متعدد
Monozygotic	أحادي البيضة الملقحة
Medial – Lateral	متوسط – جانبي
Mesial – Distal	أنسي – وحشي
Multi-potency	تعدد الكمون التمايزي
Melanocytes	الخلايا القتامينية
Moratoria	قيود أخلاقية
Mandibulofacial Dysostosis	سوء التعظم الوجهي الفك السفلي
Micrognathia	صغر الفك
Microtia	صغر الأذن
Maxilla	الفك العلوي
Membranous Ossification	التعظم الغشائي
Malleus	عظم المطرقة
Masseter M.	العضلة الماضغة
Mylohyoid M.	العضلة الضرسية اللامية
Myoblasts	الخلايا المولدة للعضلات
Macroglossia	اللسان العرطل
Molding	التقوالب



Monophyodont	أسنان وحيدة الجيل
Mammals	الثدييات
Micrognathia	سوء تطور الفكين
Morphogenesis	التكون الشكلي
Mineralization	التمعدن
Multi-Rooted Teeth	الأسنان متعددة الجذور
Mixed Dentition	التسنين المختلط
Monocyte	وحيدات النوى
Macrodontia	كبر حجوم الأسنان - تعملق الأسنان
Microdontia	صغر حجوم الأسنان
Metaphase	الطور الاستوائي لدورة انقسام الخلية
Multi-potency	عديد القدرات التمايزية
<b>N</b>	
Nonsense Mutation	طفرة قاطعة
Nucleosome	وحدة التركيب الأساسية للمادة الوراثية
Notochord	الحبل الظهرى
Neural Tube	الأنبوب العصبي
Nodule, Node	عقدة
Neurenteric Canal	القناة العصبية المعوية
Nucleus Pulposus	النوى اللبية 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	الحاجز الأنفي
Neurocristopathies	اضطراب تطور خلايا العرف العصبي
Nodosal placode	اللويحة العقدية
Neurocranium	القحف العصبي
Newborns	حديثو الولادة
Natal teeth	الأسنان الولادية
Neonatal teeth	أسنان حديثو الولادة
O	
Oocyte	البيضة
Ovaries	المبيضان
Oogonia	الخلايا الجذعية البدئية المشكلة للبيضة
Oogenesis	تكوُّن البيضة
Ovulation	الإباضة
Organogenesis	تكوُّن الأعضاء
Ovum	البيضة الانتهازية
Orientation	توجيه
Oropharyngeal	الفموي البلعومي
Occipital	قذالي
Organizer	المنظم
Oligo-potency	محدودية القدرة التمايزية
Ophthalmic	عيني
Occipitalis M.	العضلة القذالية
Olfactory N.	العصب الشمي
Optic N.	العصب البصري
Oculomotor N.	العصب محرك المقلة
Otic ganglion	العقدة السمعية

Overlap	التراكب
Odontogenic Potency	القدرة المولدة للسن
Odontogenesis	تكوّن الأسنان - تخلق الأسنان
Outer Enamel Epithelium	البشرة المينائية الخارجية
Odontoblasts	أرومات العاج: مولدات/مصورات للعاج
Odontomata	الورم السني
Organic Matrix	ال قالب العضوي
Ozena	سيلان كزبه الرائحة من الأنف
Osteoclasts	كاسرات العظم
Oligodontia	فقدان 6 أسنان أو أكثر
Osteogenesis Imperfecta	سوء تكون عظمي
Oligo-potency	محدود القدرات التمايزية
<b>P</b>	
Prenatal Diagnosis	التشخيص قبل الولادة
Phenotype	النمط الشكلي
Probe	مسبار
Point Mutation	طفرة نقطية
Promoter	المحرّض
Poly	متعدد
Prokaryotes	الكائنات بدائيات النوى
Primer	مبدئ
Post-Traduction Modifications	تعديلات بعد الترجمة
Phosphorylation	فسفرة
Paracrine Signaling	الإشارة قريبة التأثير
Prostate Gland	غدة الموثة - البروستات
Penis	القضيب

Primary	أولي
Primordial Follicles	جريات ابتدائية
Pituitary	الغدة النخامية
Polar Body	الجسم القطبي
Placenta	المشيمة
Proliferative	تكاثري
Pregnancy	الحمل
Penetration	اختراق
Polyspermy	تعدد النطاف
Pronucleus	بداءة النواة
Primary Yolk Sac	الكيس المحي الأولي
Primitive Streak	الثلم الابتدائي
Pit	وهدة
Plate	صفحة
Pluri-potency	متعدد القدرات التمايزية
Paraxial Mesoderm	الأدمة المتوسطة جانب المحورية
Polyzygotic	متعدد البيضة الملقحة
Parturition	ولادة
Preterm births	الولادات المبكرة
Placental Barrier	الحاجز المشيمي
Pre-eclampsia	انسمام 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 - أرومية - مولدة
Plasticity	مرونة
Palate Cleft	شق الحنك
Pharyngeal Arches	الأقواس البلعومية
Pharyngeal Clefts	الثلاثم البلعومية
Pharyngeal Pouches	الجيوب البلعومية
Pterygoids M.	العضلتان الجناحيتان
Pharynx Constrictors M.	العضلات مقبضات البلعوم
Palatine Tonsil	اللوزة الحنكية
Parathyroid	الدريقات- جارات الدرق
Placodes	لويحات
Paranasal Air Sinuses	الجيوب الهوائية الأنفية الجانبية
Pneumatic Diverticula	ردب- رتج هوائي
Philtrum	نثرة الشفة العلوية
Parasympathetic	نظير الودي
Petrosal placode	اللويحة الصخرية
Pituitary Gland	الغدة النخامية
Parietal Bone	العظم الجداري
Plagiocephalia	الجمجمة المنحرفة
Polyphyodont	أسنان متعددة الأجيال
Permanent Dentition	تسنين دائم
Plexus	ضفيرة
Periodontal Ligament	الرباط حول السني
Postnatal	بعد الولادة
Pressure	ضغط

Peg-shaped	وتدي الشكل
Pulpal Strangulation	الاختناق اللي
Pulp Necrosis	التنخر اللي
Prophase	الطور الطليعي لدورة انقسام الخلية
Prometaphase	ما قبل الطور الاستوائي لدورة انقسام الخلية
<b>Q</b>	
Quadruplets	توأم رباعي
<b>R</b>	
Random	عشوائي
Reporter Gene	مورثة واسمة
Replication Fork	نقطة انطلاق التضاعف
Receptor	مستقبل
Redundancy	معاوضة
Reciproc	تبادلي
Reductional Segregation	التوزيع الاختزالي
Rostral Neuropore	الفتحة العصبية الأمامية
Restriction Point	نقطة التقييد
Reproductive System	الجهاز التناسلي
Rostral - Caudal	رأسي - ذيلي
Regenerative Medicine	الطب التجديدي
Reprogramming	إعادة برمجة
Rhombomers	قطاعات الدماغ الخلفي - معينات
Rodents	قوارض
Reduced Dental Epithelium	البشرة السنية الضامرة
Radicular	جذري
<b>S</b>	
Stem Cells	خلايا جذعية

Sickle cell anemia	فقر الدم المنجلي
Single Stranded	وحيد السلسلة
Substitution	استبدال
Silent Mutation	طفرة صامتة
Splicing Out	ربط الإكسونات - استبعاد الإنترونات
Signal Transduction	تفسير الإشارة
Somites	جسيدات - قطع ظهرية
Symmetric	متناظر
Sexual	جنسي
Somatic	جسمي
Spermatozoid - Spermatozoa	النطفة
Scrotum	الصفن
Seminal Vesicles	الحويصلات المنوية
Semen	السائل المنوي
Septa	حويجزات
Seminiferous Tubules	النبيبات المنوية
Spermatogenesis	تشكل النطاف
Spermatogonia	المنسليات النطفية
Spermatocyte	الخلايا النطفية
Secondary	ثانوي
Spermiogenesis	تكوّن النطاف
Spermatids	النطيفات
Secretory	إفرازي
Synapsis	التشابك
Sister Chromatids	شعًا الصبغي
Syndrome	متلازمة



Screening Tests	اختبارات استقصائية
Syncytiotrophoblast	الأرومة الاغتذائية المخلوية
Sacrococcygeal	العصصي الذني
Spina bifida	الشق الشوكي
Somitogenesis	تطور الجسيدات
Sacral	عجزي
Stillborn	متوفي
Single umbilical artery	الشريان السري المنفرد
Situs Inversus	تموضع معكوس
Specification	تخصص
Self-renew	التجدد الذاتي
Subcultures	مزارع خلوية فرعية متتالية
Sclerotome	الصلبة
Sympathetic Neurons	العصبونات الودية
Sensory Neurons	العصبونات الحسية
Strabismus	حَوَل العين
Stapes	عظم الركاب
Styloid Process	النتوء الإبري للعظم الطيلي
Stylohyoid Ligament	الرباط الإبري اللامي
Stylopharyngeous M.	العضلات الإبرية البلعومية
Swellings	انتفاخات
Scrotal Tongue	اللسان الصفني
Stomodeum	الفم البدئي
Sphenoid	الوتدي
Subclavian Artery	الشريان تحت الترقوي
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 التصليبي
Sickle Cell Anemia	فقر الدم المنجلي
<b>T</b>	
Teratology	علم التشوهات
Teratogen	عامل مشوه
Transgenic Animals	حيوانات معدلة وراثياً
Transcription	النسخ
Translation	الترجمة
Transcription Factors	عوامل النسخ
Termination	إنهاء
Template	القالب
Trans-splicing	الربط العابر
Testis, Testicles ,Testes	الخصيتان
Tube	أنبوب
Tetrad	رباعية
Trimester	ثلث
Triploid	الصيغة الصبغية الثلاثية
Trophoblast	الأرومة الاغذائية-الغاذية

Trisomy	تثلث الصبغي
Trilaminar	ثلاثي الطبقة
Totipotent	مطلق الكمون التمايزي
Thoracic	صدرى
Twins	توأم ثنائي
Triplets	توأم ثلاثي
Toxemia	انسمام الدم
Toti-potency/ Omnipotent	كُلّي القدرة التمايزية
Tissue Chips	رقاقات نسيجية
Trunk	قطني
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	الرغامى
Tuberculum Impar	الوتر الحديبي
Taste	تذوق
Tongue-Tie /Ankyloglossia	اللسان المربوط
Trochlear N.	العصب البكري
Turkycephaly	تأنف الرأس
Transgenic mice	الفئران المعدلة وراثياً

Tubercle	بروز - حديدية
Tooth Fusion	الالتحام السني
Tooth Germination	التبرعم السني
Taurodontism	الأسنان الثورية
Teeth Concrescence	الالتقاء السني
Triad	ثلاثية
Translucent	شفاف
Teeth Discoloration	تلون الأسنان
Teeth Crowding	تراكب الأسنان - ازدحام الأسنان
Telophase	الطور النهائي لدورة انقسام الخلية
<b>U</b>	
Urethra	الإحليل
Uterus	الرحم
Ultrasound	فوق صوتي
Uterine stroma	سدى الرحم
Uteroplacental circulation	الدوران المشيمي الرحمي
Umbilical Cord	الحبل السري
Umbilicus	السرة
Umbilical Vesicle	الحويصل السري
Umbilical cord compression	انضغاط الحبل السري
Umbilical cord prolapse	تدلي الحبل السري
Urogenital Sinus	الجيب البولي التناسلي
Urachal Cyst	كيس المريطاء
Uni-potency	أحادي القدرة التمايزية
Ultimobranchial Body	الجسم الغلصمي الانتهائي
Uvula	اللهاة
<b>V</b>	

Vectors	حوامل
Vas Deferens	القناة الناقلة - الأسهر
Vitality	حيوية
Vagina	المهبل
Vitelline Duct	القناة المحيية
Vagal	مبهم
Vagus N.	العصب المبهم
Vestibulocochlear N.	العصب الدهليزي القوقعي
Viscerocranium	القحف الحشوي
Vestibular Lamina	الصفحة الدهليزية
Vascularity	التروية الدموية
<b>W</b>	
Water Birth	الولادة المائية
<b>Y</b>	
Yolk Sac	كيس محي
<b>Z</b>	
Zygote	الببضة الملقحة
Zona Pellucida	الغشاء الشفاف
Zygoma	العظم الوجني



## 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 Molculaire 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. Chagastelles<sup>1</sup> and Nance B. Nardi<sup>1</sup>, 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 Invest* 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.
- Sobinoff 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 Yu<sup>1</sup> 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., Principales 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. محي الدين العلي - جامعة البعث
- أ.د. محمد أيمن صباغ - جامعة حماه

### المدقق اللغوي:

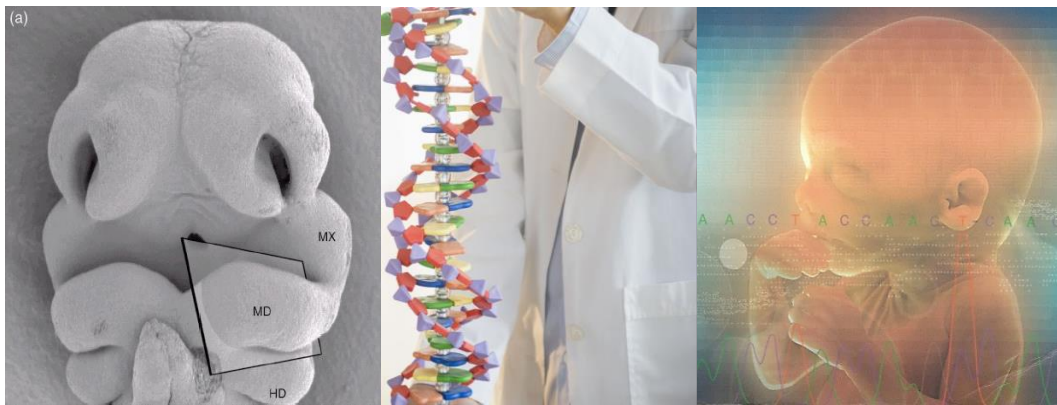
- د. راشد المنصور

**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