

**علم الجنين الجزيئي الخاص
بالرأس-الوجه والأسنان.**

**Human development of
cranio-facial and teeth.**

**لطلاب السنة الثانية.
طب أسنان د.ريم ندره.**

مخطط المحاضرة.

- III. تنامي الغدد الصم في الرقبة في جنين الانسان ودور المحددات الجزيئية**
Developmental of Endocrine glands in human embryo and roles of determinants molecules.
- (1) **تنامي الدرق** .Developmental of thyroid gland
- (2) **تنامي جارات الدرق** .Developmental of Parathyroid glands
- (3) **تنامي التيموس** .Developmental of Thymus
- IV. تنامي اللسان** .Developmental of tongue
- V. تنامي الغدد اللعابية** .Developmental of salivary glands
- أ- التكون الشكلي والتأثرات الجزيئية.
ب- التكون النسيجي.
ت- بدء التمايز الوظيفي.

تنامي الدرق.
تنامي جارات الدرق.
تنامي التيموس.
تنامي اللسان .
تنامي الغدد اللعابية.

تنامي الدرق عند جنين الإنسان. Developmental of thyroid gland in human embryo

غدة الدرق هي:

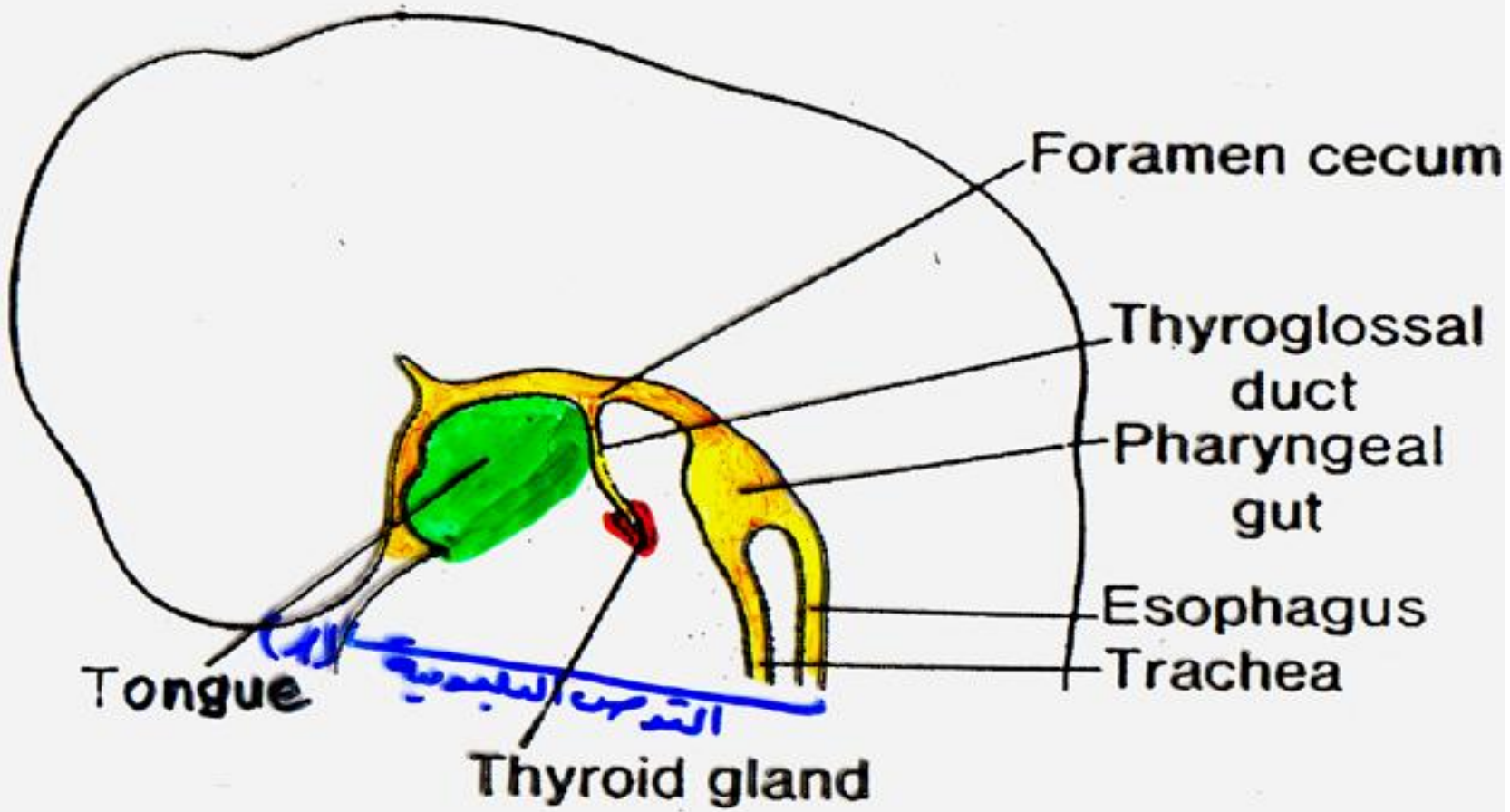
أولى الغدد داخلية الإفراز.

تظهر عند الجنين بشكل مبكر اعتباراً اليوم 24 من الحمل.

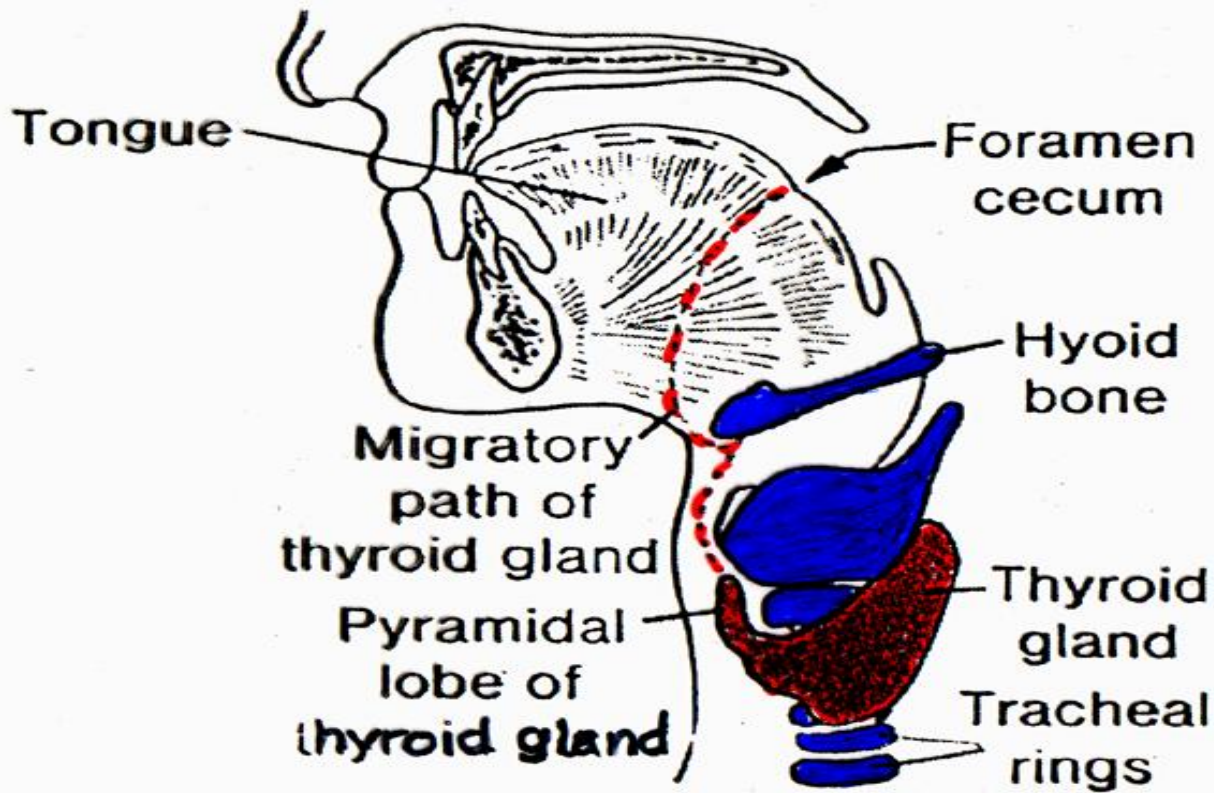
يتخلل تنامياها عدة حوادث بيولوجية هامة هي :
التكاثر والهجرة (الحجم والموقع)، التمايز:
الشكلي، النسيجي والوظيفي.

(١) التكون الشكلي للغدة الدرقية عند
الإنسان.

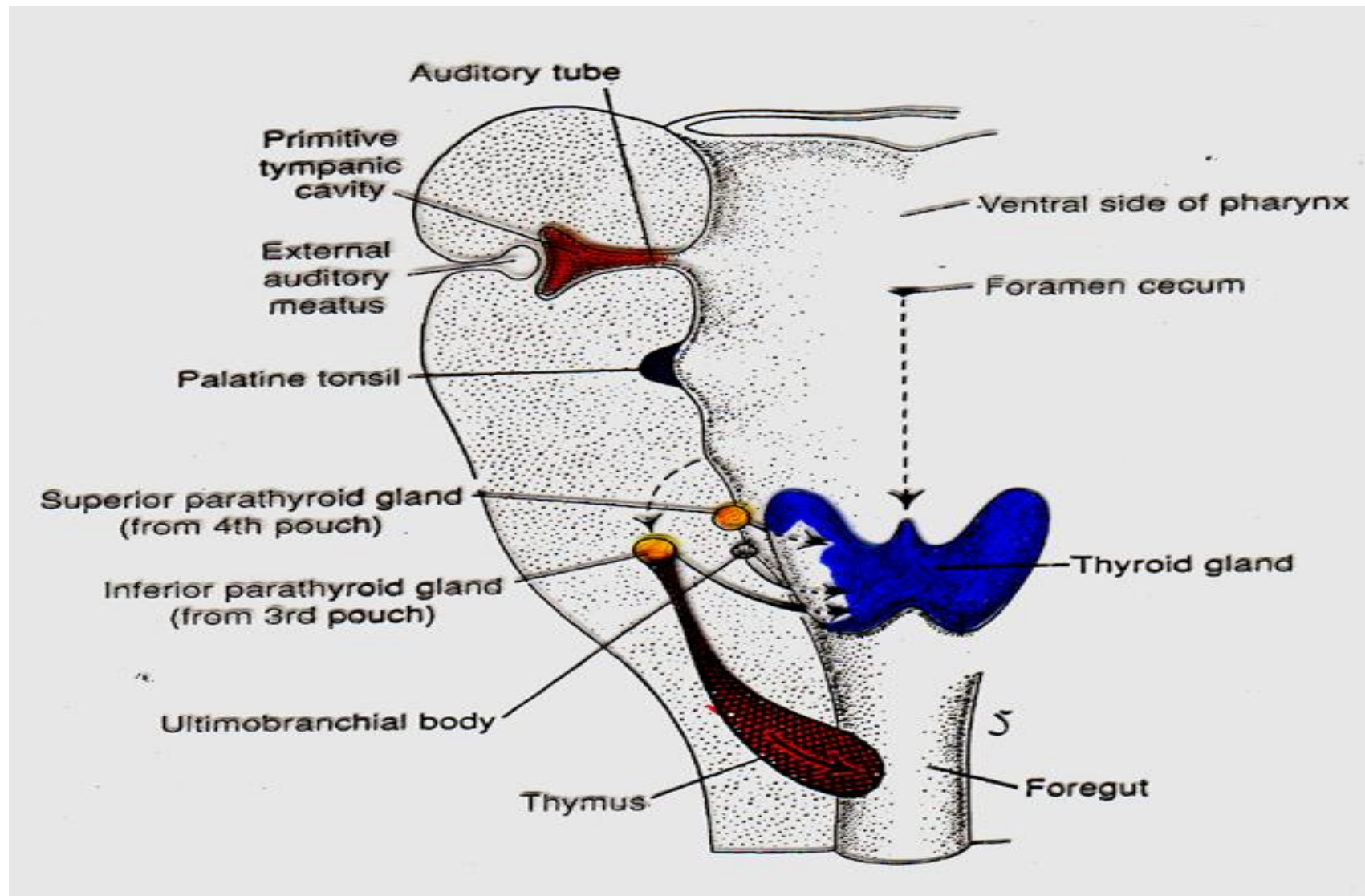
Morphogenesis of thyroid
gland.



١. تظهر سماكة بشروية خلف برعم اللسان الآخذ في التشكل في سوية القوس البلعومية | نتيجة لتكاثر خلايا الوريقة الداخلية.
٢. تنمض خلايا الوريقة الداخلية المتكاثرة نحو الداخل ضمن النسيج المتوسط الجنيني وتشكل حفيرة تدعى الرذب الدرقي thyroid diverticulum.



١. تهبط وتهاجر بداءة الدرق بطنيا في الرذب الدرقي.
٢. يتحول الرذب الدرقي إلى قناة ضيقة طويلة تمتد على سطح اللسان تدعى بالقناة الدرقية - اللسانية thyroglossal duct ويدعى إنفتاح هذه القناة على سطح اللسان بالثقب الأعور .foremen Cecum



تصل الدرق إلى مكانها النهائي في الجزء السفلي من الرقبة أمام الرغامى في الأسبوع 7 من الحمل.

التوقيت الزمني لأهم الحوادث البيولوجية في أثناء التنامي الشكلي غدة الدرق عند جنين الانسان والفأر.

Stage of morphogenesis	Embryonic day Human	Mouse
Thyroid anlage appears	E20–22	E8–8.5
Thyroid bud migration begins	E24	E9.5
Thyroglossal duct disappears	E30–40	E11.5
Thyroid migration is complete	E45–50	E13.5
Fusion with ultimobranchial bodies	E60	E14
Onset of folliculogenesis	E70	E15.5

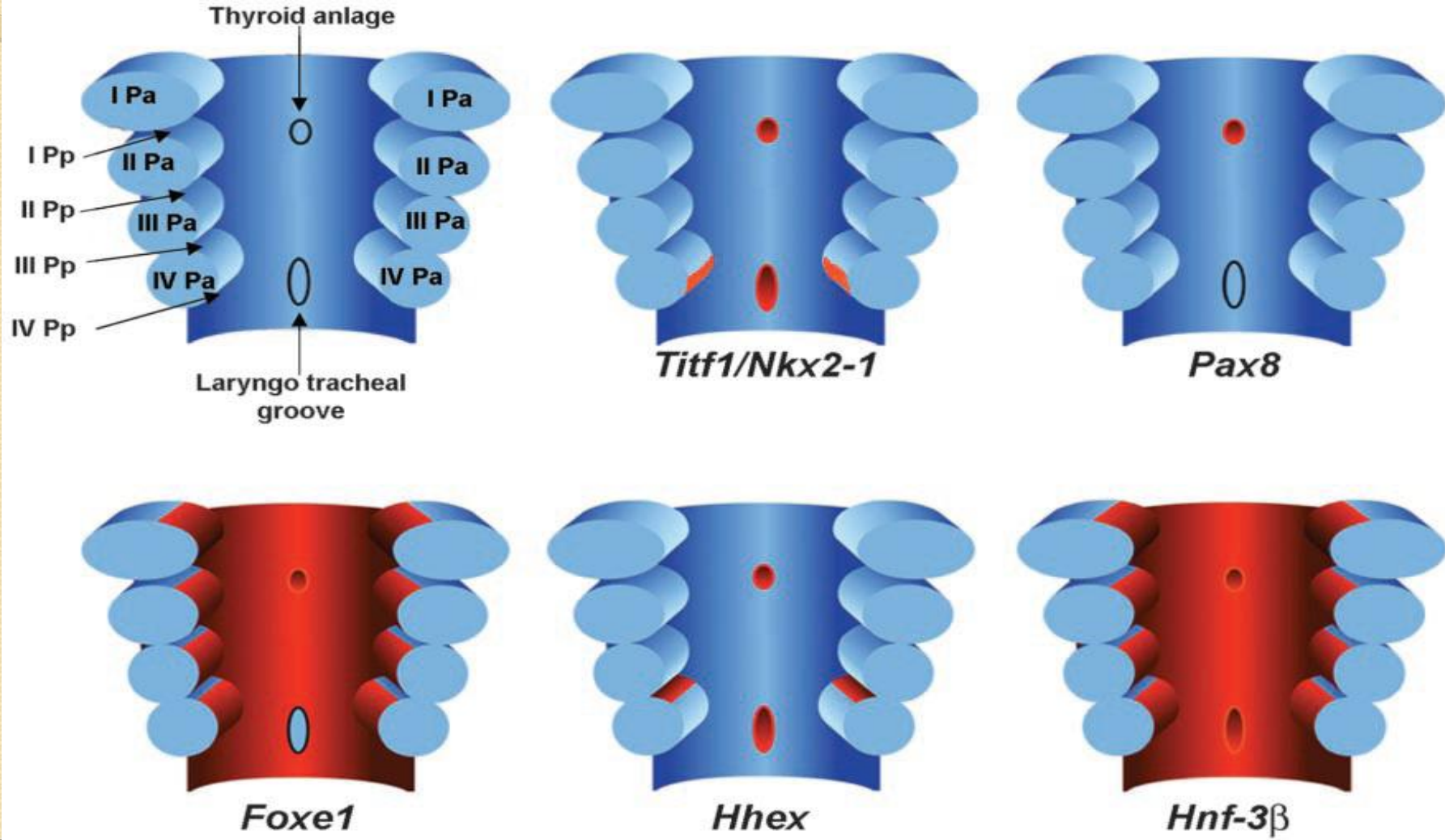
المحددات الجزيئية في بداية التشكل المورفولوجي لغدة الدرق.

Thyroid development in humans and Mouse.

Stage of morphogenesis	Embryonic day humans.	Embryonic day Mouse.	Controller Proteins.	
			<i>Titf1/Nkx2-1, Foxe1, Pax8, Hhex</i>	<i>Fgfr2</i>
Undifferentiated endoderm	E19	E8	-	-
Thyroid anlage appears	E20–22	E8–8.5	+	-
Thyroid bud migration begins	E24	E9.5	+	-
Thyroglossal duct disappears	E30–40	E11.5	+	+
Thyroid migration is complete	E45–50	E13.5	+	+
Fusion with ultimobranchial bodies	E60 (7 weeks)	E14	+	+
Onset of folliculogenesis	E70 (10 weeks)	E15.5	+	+
Completion of organogenesis	<3 month	E16.5	+	+

التعبير البروتيني في منطقة تشكل غدة الدرق في بداية تكون العضو.
 تظهر مناطق البروتينات باللون الأحمر في المنطقة البلعوم عند جنين
 الفأر في اليوم E9 أي عند الانسان E24 ، يرمز *Pp, Pharyngeal*
pouch; Pa, pharyngeal arch

De Felice and Di Lauro • Thyroid Development and Thyroid Dysgenesis Endocrine Reviews, October 2004, 25(5):722–746



٢. التشكل النسيجي للغدة الدرقية الأسبوع ٧-٩.

١. يبدأ التشكل النسيجي اعتباراً من الأسبوع السابع من الحمل بتكاثر خلايا الوريقة الداخلية للغدة مشكلة حبال خلوية.
٢. يشكل النسيج المتوسط المجاور النسيج الدعامية الضامة والأوعية الدموية.

٣. التمايز الوظيفي للغدة الدرقية الأسبوع 10-12 من الحمل.

١. تتشكل الجريبات الدرقية في الأسبوع العاشر من الحمل نتيجة إعادة ترتيب الخلايا وتشكل جوف صغير، تبدأ الدرق بالعمل وظيفيا في الأسبوع 12 من الحمل.
٢. جزئيات التمايز لإفراز هرمون الدرق هي: بروتينات Tg TPO, Tshr التي تبدأ بالتعبير عند وصول الدرق إلى موقعها والتحامها مع الجسم الغلصمي في الأسبوع ٧ من الحمل، تستمر البروتينات السابقة حتى تشكل الجريبات الدرقية وتشكل غدة الدرق بشكل كامل. **أما بروتين NIS** فيظهر بمرحلة متأخرة قليلا.
٣. يترافق وجود بروتينات Tg, TPO, Tshr و NIS مع إفراز هرمون الدرق في **بداية التمايز الخلوي النهائي** لغدة الدرق.

المحددات الجزيئية في أثناء التمايز النهائي الوظيفي لغدة الدرق.

Thyroid development in humans and Mouse.

Stage of morphogenesis	Embryonic day humans	Embryonic day Mouse.	Functional (terminal) Differentiation.		
			<i>Tg, TPO, Tshr</i>	<i>NIS</i>	<i>TH</i>
Undifferentiated endoderm	E19	E8	-	-	-
Thyroid anlage appears	E20–22	E8–8.5	-	-	-
Thyroid bud migration begins	E24	E9.5	-	-	-
Thyroglossal duct disappears	E30–40	E11.5	-	-	-
Thyroid migration is complete	E45–50	E13.5	+	-	-
Fusion with ultimobranchial bodies	E60	E14	+	+	-
Onset of folliculogenesis	E70	E15.5	+	+	-
Completion of organogenesis			+	+	+

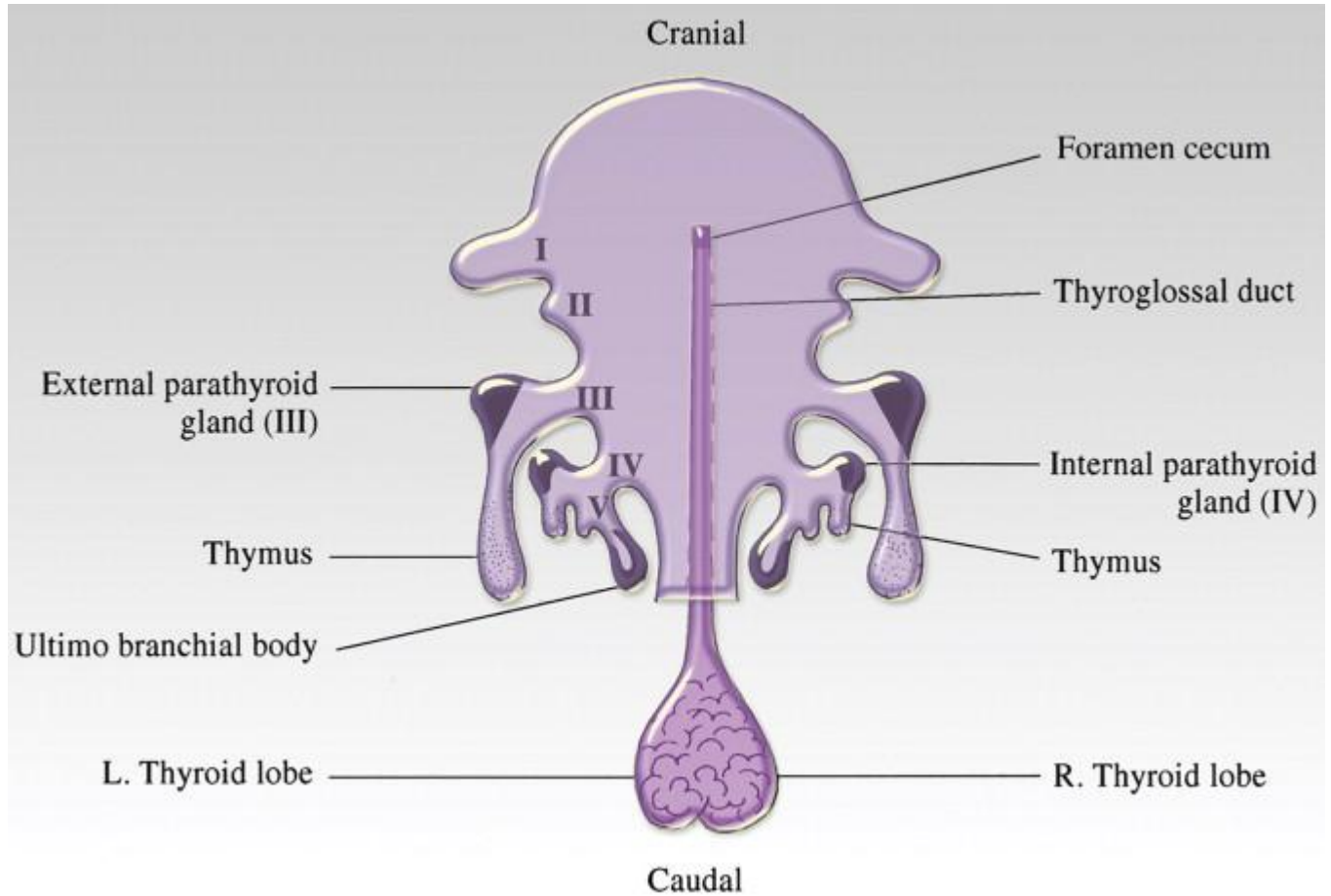
**صورة لطبيعة البروتينات المنتجة في أثناء تنامي الدرق: عوامل انتساخ
بروتينات لها مجال مثلي أو بيرد أو شوكة راسية، مستقبلات لبروتين G و
وتيروزين كيناز مستقبلات بروتين NIS المخترقة للغشاء ١٣ مرة.**

Proteins	Gene Chromosome Human	Features of proteins.
Morphogenesis.		
<i>Titf1 /Nkx2-1</i>	14q13	Homeodomain transcription factor
<i>Pax8</i>	2q12-14	Paired domain transcription factor
<i>Foxe1</i>	9q22	Forkhead domain transcription factor
<i>Hhex</i>	١٠	Homeodomain transcription factor
Differentiation.		
<i>Tshr</i>	14q31	G protein-coupled receptor
<i>Fgfr2</i>	10q26	Tyrosine kinase receptor
<i>Nkx2-5</i>	5q34	Homeodomain transcription factor
<i>NIS</i>	19p13	membrane protein with 13 putative transmembrane domains

الأبحاث المنجزة للكشف عن بدء العمل الوظيفي لغدة الدرق عن جنين الانسان.

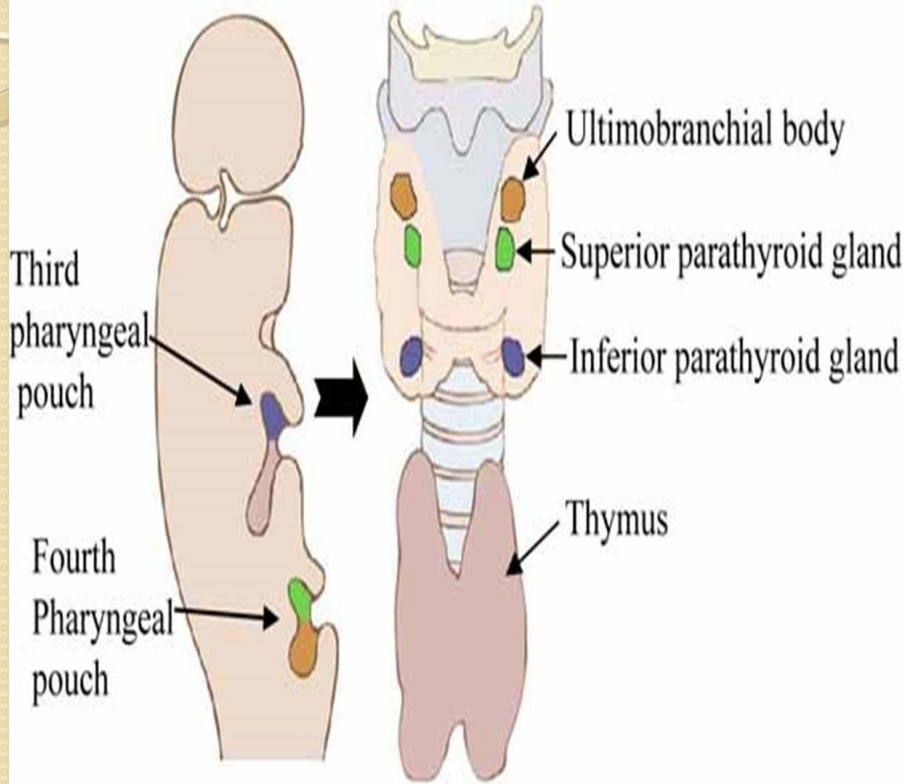
١. تم الكشف عن هرمونات الدرق الجنيني في مصل الجنين في نهاية الشهر 3 بطرق مناعية (Pratima K., et al., 2003).
٢. يلعب هرمون الدرق الجنيني دورا هاما في التنامي الصحيح للدماغ (Rosa M Calvo et al., 2002).
٣. يتم علاج التشوهات الدماغية الجنينية الناجمة عن نقص هرمون الدرق:
 - زراعة نسائل بشرية لخلايا الدرق في الزجاج *in vitro*.
 - زراعة الخلايا الجذعية في رحم الأم *In utero*.

الأصل الجنيني للأعضاء الصموية في الرقبة : الغدد جارات الدرق Parathyroid glands



تشتق الغدد جارات الدرق الخارجية External parathyroid gland من الجيب البلعومي رقم ٣ أما جارات الدرق الداخلية Internal parathyroid gland من الجيب البلعومي رقم ٤.

التكون النسيجي لجارات الدرق gland في الأسبوع 5 من الحمل.



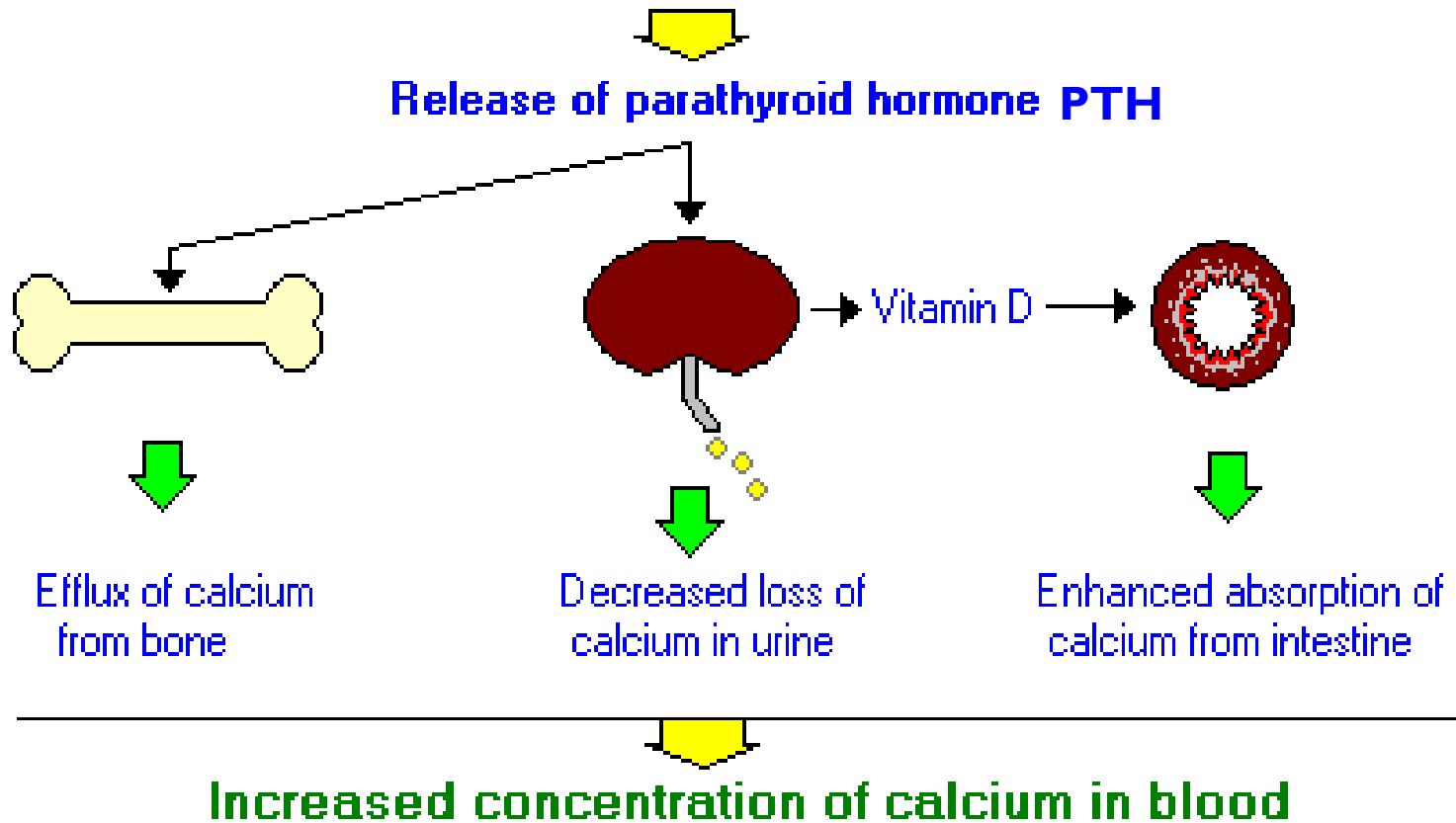
موضع غدد جارات الدرق عند الجنين والبالغ.

١. نتيجة لتكاثر خلايا
الداخلية في البداءات
العلوية والسفلية لهذه
الغدة.

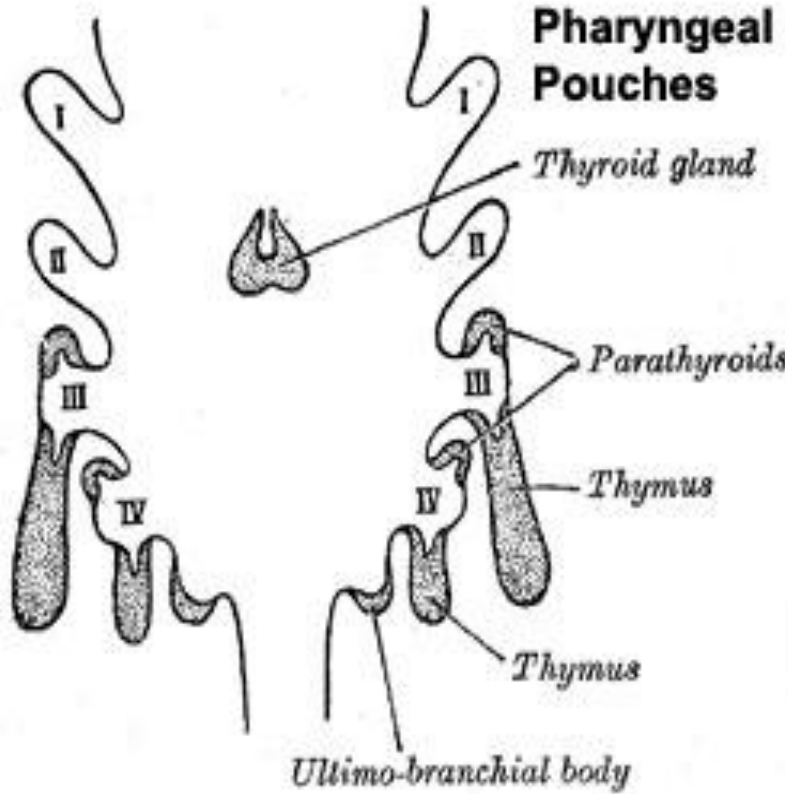
٢. يتنامى النسيج المتوسط
حول العقيدات اللمفاوية
المتشكلة ويتميز إلى
نسيج الضام.

التمايز الوظيفي لجارات الدرق gland قبل الولادة (ضبط Ca) وبعد الولادة. parathyroid

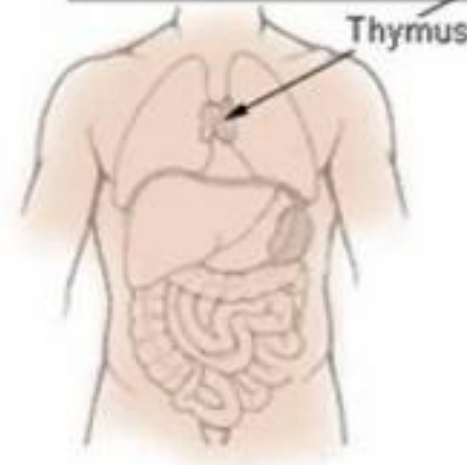
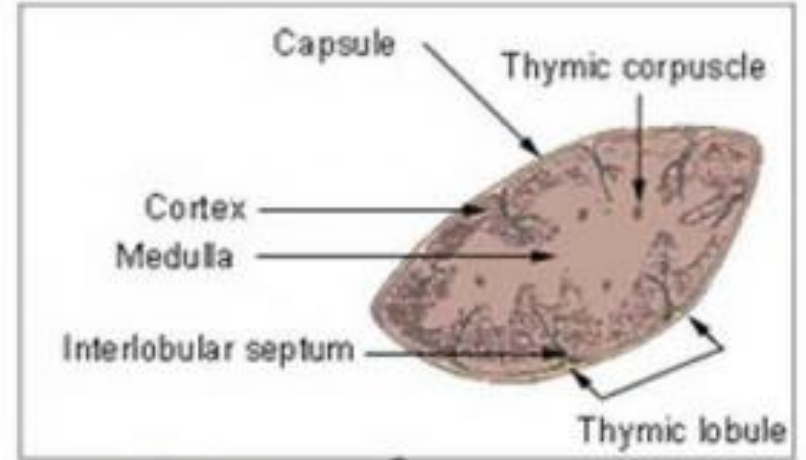
Low concentration of calcium in blood



الأصل الجنيني للأعضاء الصموية في الرقبة : الغدة التيموسية.



موقع الغدة التيموسية عند
الجنين في مستوى القوس
البلعومية رقم ٤ و ٣.



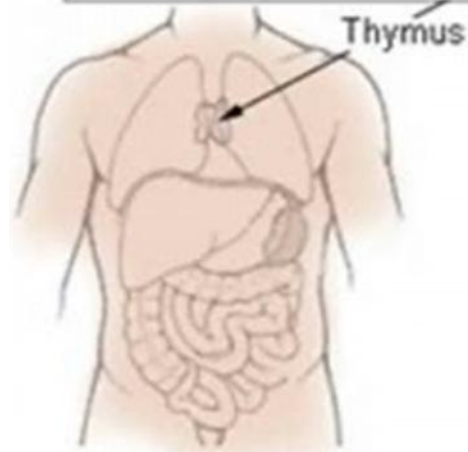
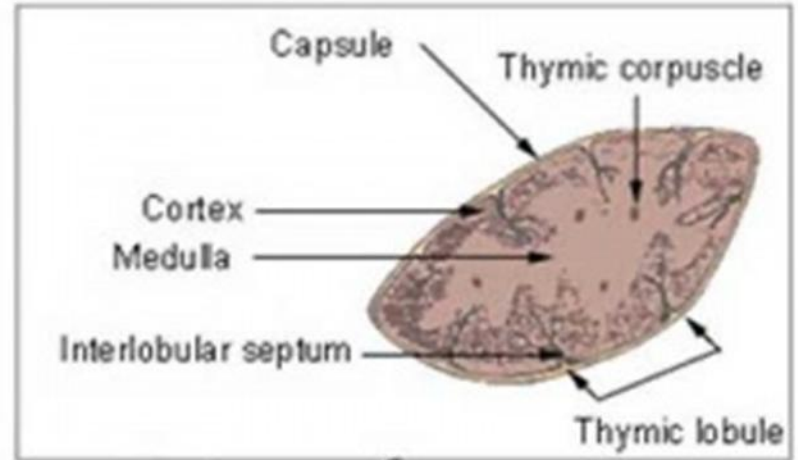
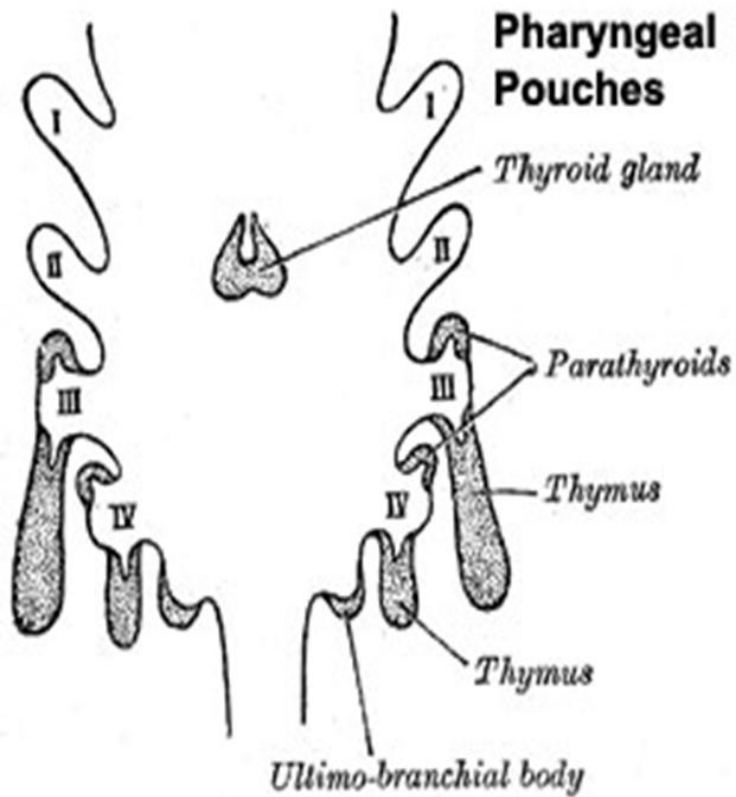
Thymus

موقع الغدة التيموسية
عند البالغ.

دور غدة التيموس عند الانسان.

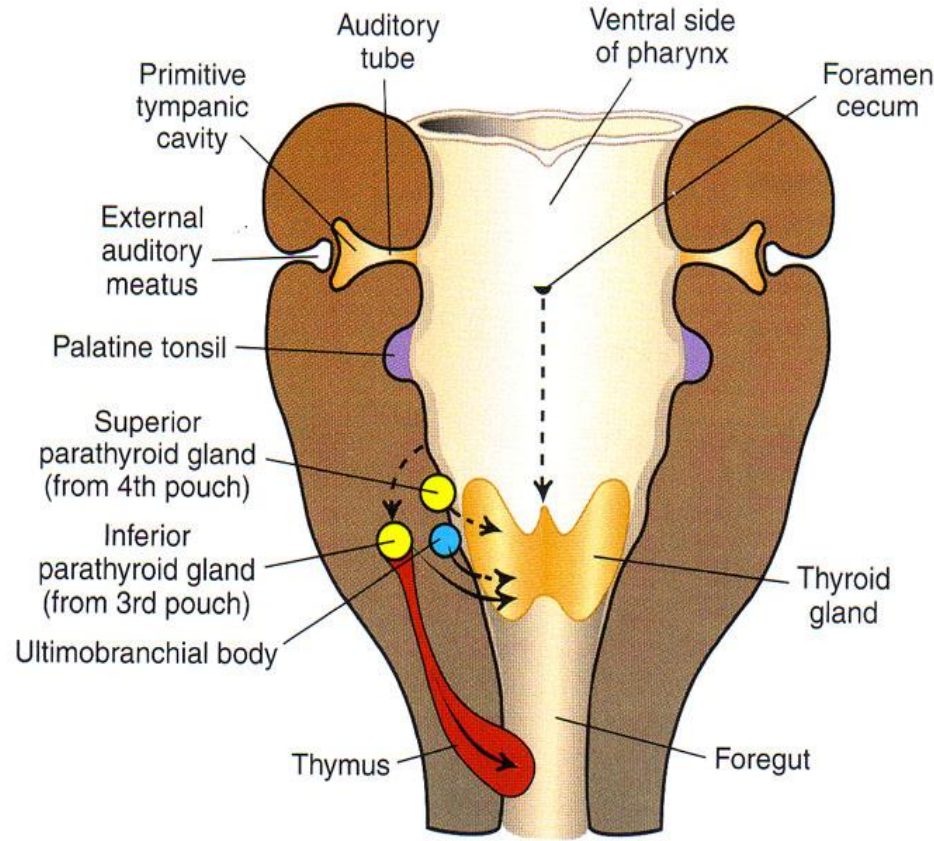
١. تلعب غدة التيموس دوراً أساسياً في تنامي الجهاز المناعي **effective immune system** ودوره الوظيفي الصمي **endocrine function**.

٢. تسمح البيئة الخاصة **specialised microenvironments** عند البالغ بانتاج خلايا تائية ذات تحمل ذاتي **self-tolerant T cells** اعتباراً من طلائع غير متمايزة **immature precursors**.



Thymus

التكون النسيجي للغدة التيمية Thymus gland في الأسبوع 10 من الحمل.



١. تتشكل الشبكة التيمية من تكاثر خلايا الوريقة الداخلية في لحمة هذه الغدة.
٢. يتميز النسيج المتوسط المجاور ليشكل النسيج الضام المغذي.
٣. تتميز جزء من هذه الخلايا ليعطي الخلايا اللمفاوية.

التمايز النسيجي لغدة التيموس عند الإنسان.

١. تظهر في غدة التيموس خلايا ظهارية تيموسية **Thymus Epithelium Cell** وخلايا تيموسية لمفاوية **lymphoid thymocytes**. تبدأ الخلايا الظهارية التيموسية بالتشكل اعتباراً من رتب الأدمة الداخلية المتشكلة من القوس البلعومية رقم ٣ ومحاطة بخلايا من الأدمة الوسطى وخلايا العرف العصبي الميزانشيمي.
٢. تلعب الخلايا التائية في الجهاز المناعي دوراً أساسياً في الاستجابة الجسم تجاه الأمراض الانتانية والتي تتنامى وتتمايز في مرحلة ما قبل الولادة postnatal development إلى خلايا تائية في غدة التيموس.

التمايز الخلوي: ظاهرة الانتقاء السلبي في لب غدة التيموس عند الانسان.

تتمايز خلايا الظهارية التيموسية الناضجة إلى قشر
cortical thymic epithelial (cTECs)
ولب medullary thymic epithelial cells
(mTECs) حيث تتمايز خلايا اللب أو اللحمية
thymic stromal نتيجة لتأثيرات خلوية إلى خلايا
تائية متميزة T cell differentiation، ويحدث
ظاهرة انتقاء سلبي للخلايا في لب غدة التيموس وانتقاء
خلايا تيموسية thymocytes التي تمتلك معلمات
التمايز CD4+ و CD8+ ويتم حذف كل الخلايا التائية
الحاملة لمستقبل مستضدي T cell antigen
(TCRs) receptors.

دور بروتين عامل الانتساخ HOXA في تنامي جارات الدرق وغدة التيموس.

ينظم البروتين HOXA تنامي جارات الدرق والتيموس وتلعب أدوار عدة في تكونها الشكلي وتمايزها عند جنين الفأر من أهمها:

١. التكون الشكلي لخلايا العرف العصبي الرأسي NCCs.
٢. ينظم زمنيا بدء برنامج عمل الغدة التيموسية في خلايا الوريقة الداخلية.
٣. ضروري لتكوين حالة من الاستقلال الذاتي لعملية تمايز جارات الدرق.
٤. ضرورة لعيوشية الخلايا في الأعضاء المشتقة من القوس البلعومية ٣.

البروتينات المسؤولة عن تنامي غدة التيموس عند جنين الفأر

Mouse Thymus Gene Expression Pattern

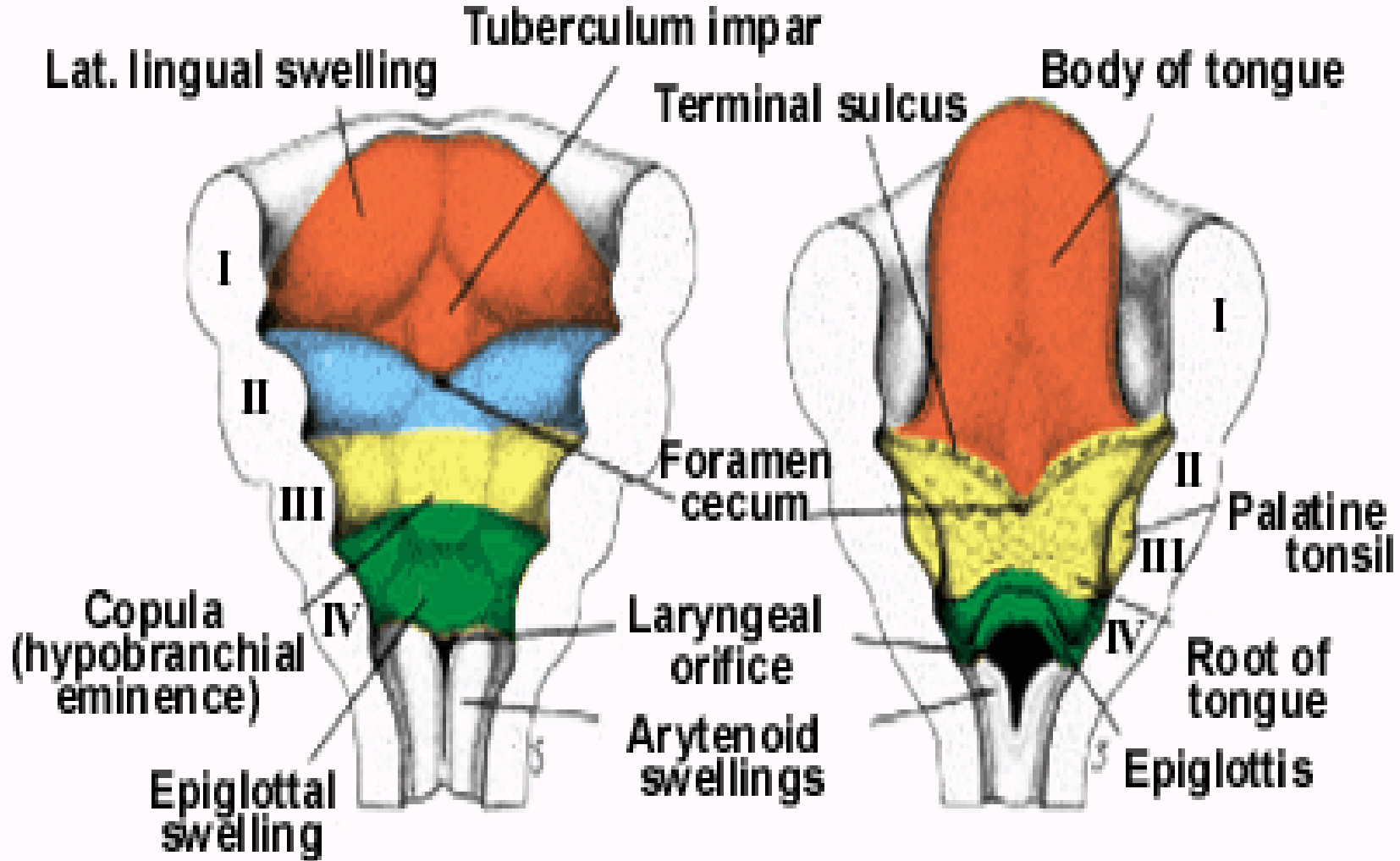
Third cleft surface ectoderm.	Early E9.5–E10.5	Hoxa3 (homeobox A3)
all pharyngeal pouch. Endoderm. Late, progressively restricted to a minor population of cells in the adult cortex	Early E9.5–E10.5	Pax1 (paired box gene 1)
all pharyngeal pouch endoderm.	Early E9.5–E10.5	Pax9 (paired box gene 9)
all pharyngeal pouch endoderm, cleft ectoderm and neural crest cell mesenchyme organogenesis.	Early E9.5–E10.5,	Eya1 (eyes absent 1 homologue)
Thymus domain of third pouch (high level of expression); hair follicles and the epidermis from about E14.5. Late all thymic epithelial cells.	Early E11.25	Foxn1 (forkhead box N1)

تنامي اللسان عند جنين الإنسان.

Development of tongue in human embryo

١. يبدأ تنامي اللسان في الأسبوع 4 من الحمل بظهور البراعم في أرض البلعوم البدائي في مستوى الأقواس 1-4 البلعومية، نتيجة لتكاثر خلايا النسيج المتوسط.
٢. البرعم الأوسط الأول أو الحديبية التوأمية.
٣. البرعمان اللسانيان الجانبين.
٤. البرعم الأوسط الثاني: برعم العقيدة أو البروز الغلصمي.
٥. البرعم الأوسط الثالث (برعم لسان المزمارة).

تنامي براعم اللسان على إمتداد الأقواس البلعومية.



5 أسابيع

5 أشهر

تعصيب اللسان: التعصيب الحسي العام والخاص.

١. التعصيب الحسي العام وهو تعصيب جسم اللسان، جذر اللسان، لسان المزمار وتعصيب العضلات.
٢. التعصيب الحسي الخاص تعصيب حليمات وبراعم الذوق.

التعصيب الحسي العام.

١. جسم اللسان ← العصب مثلث التوائم.
٢. جذر اللسان ← العصب البلعومي اللساني، المبهم.
٣. لسان المزمار ← العصب البلعومي العلوي.
٤. العضلات ← العصب تحت البلعومي.

تنامي براعم الذوق عن جنين الإنسان.

تتنامي براعم الذوق في الأسبوع 8 (اليوم 54 من الحمل) نتيجة:

**للتأثرات الخلايا الظهارية الساترة
لللسان والخلايا العصبية للعصب:
الحبلي-الطبلي واللساني والمبهم.**

تعصيب الحليمات الذوقية عند جنين الإنسان.

١. تعصب الحليمات الكأسية والخيضية المتنامية في القسمين الأماميين من اللسان بالعصب البلعومي اللساني.

١. تعصب الحليمات الكهئية في القسم الخلفي للسان بالعصب الحبلي - الطبلي والعصب الوجهي.

جزيئات التأشير المؤدية إلى تشكل الحليمات الذوقية.

• أثبتت الدراسات أن تنامي الحليمات الذوقية على سطح اللسان يبدأ في اليوم E14 من الحمل عند الفأر نتيجة:

لوجود العدد من عوامل التأثير في المنطقة الظهارية-
المتوسطة كعوامل النمو **Growth factor**
وعوامل الإنتساخ **Transcription factors**
ومواد بروتينية للأمة خارج الخلوية ووجود
مستقبلات على سطح هذه الخلايا

.(Liu Hx et al., Kim JY et l., 2003)

تمايز عضلات اللسان ودور بروتينات التنامي.

أكدت الدراسات عند جنين الفأر :

١. هجرة خلايا الأرومة العضلية **myoblasts** في اليوم **E9** من الحمل إلى مواقعها.

٢. تتكاثر هذه الخلايا سريعا حتى ذروتها في **E11**.

٣. تتوقف في الطور **G0** من الدارة الخلوية لتبدأ بالتمايز.

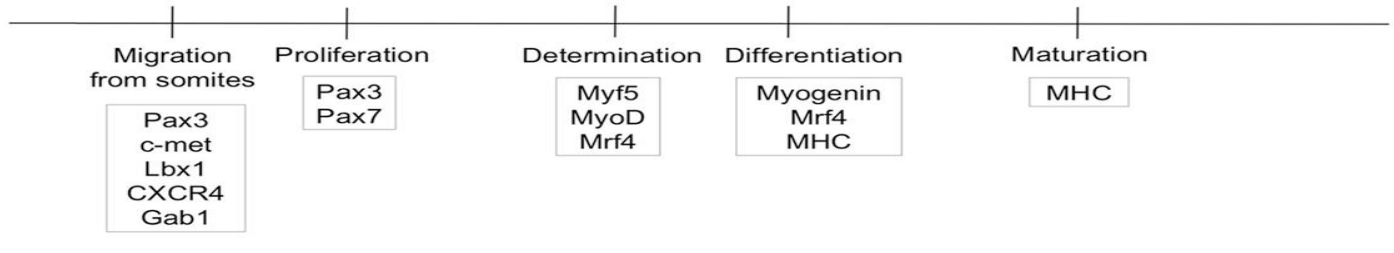
٤. تم الكشف عن وجود رنا رسول لعامل النمو الكبدي في الخلايا العضلية المتميزة **myotubes** بواسطة

تقنية **PCR** (Negta J et al, 2004).

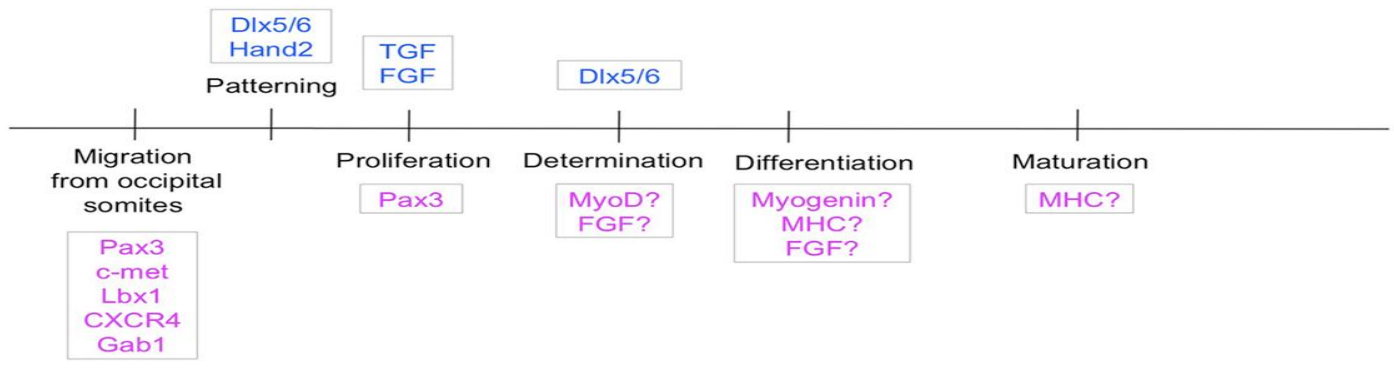
C. Parada¹, D. Han^{1,2}, and Y. Chai^{1*} *J Dent Res* 91(6):528-535, 2012.



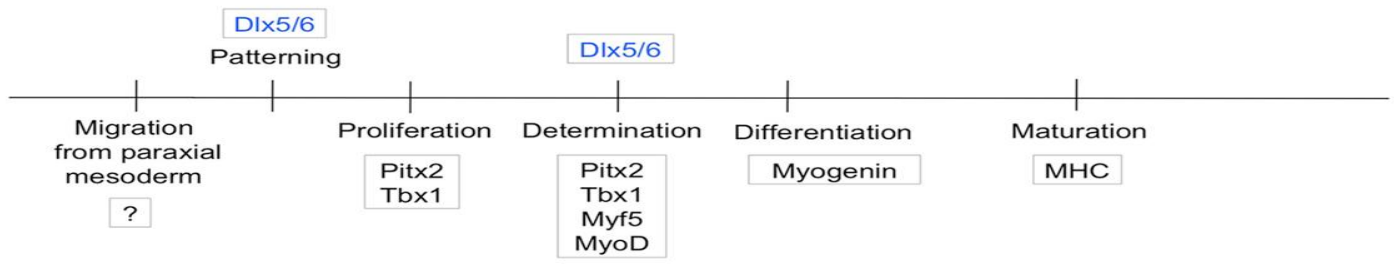
Limb muscle development



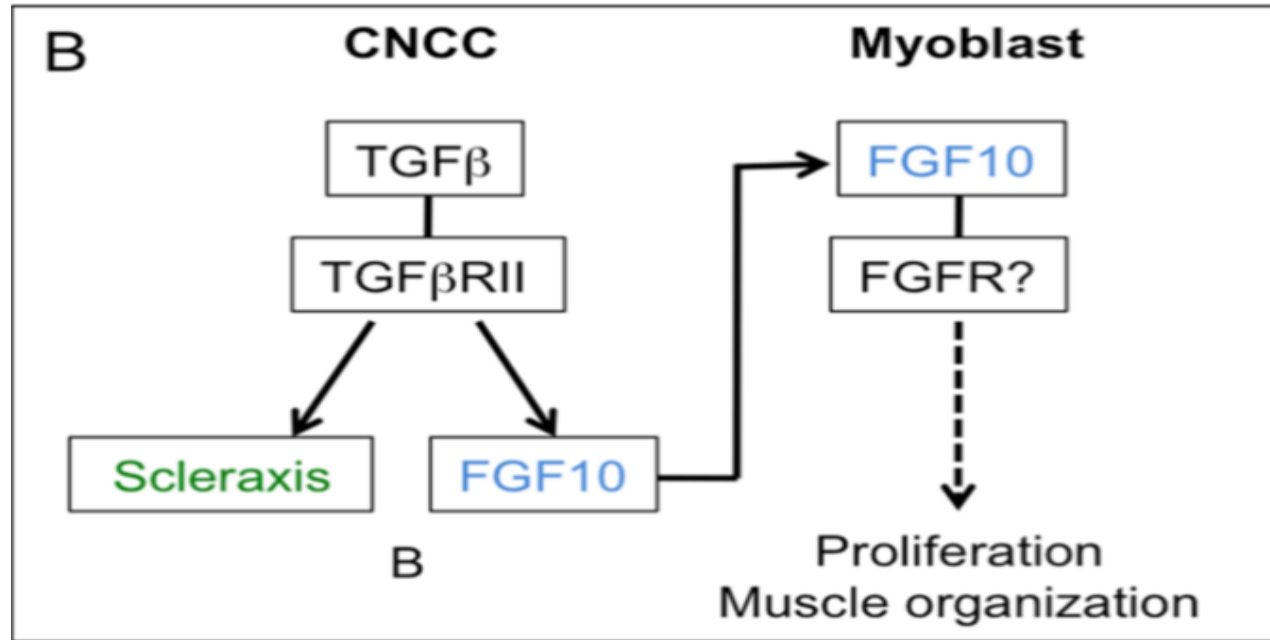
Tongue muscle development



Craniofacial muscle development

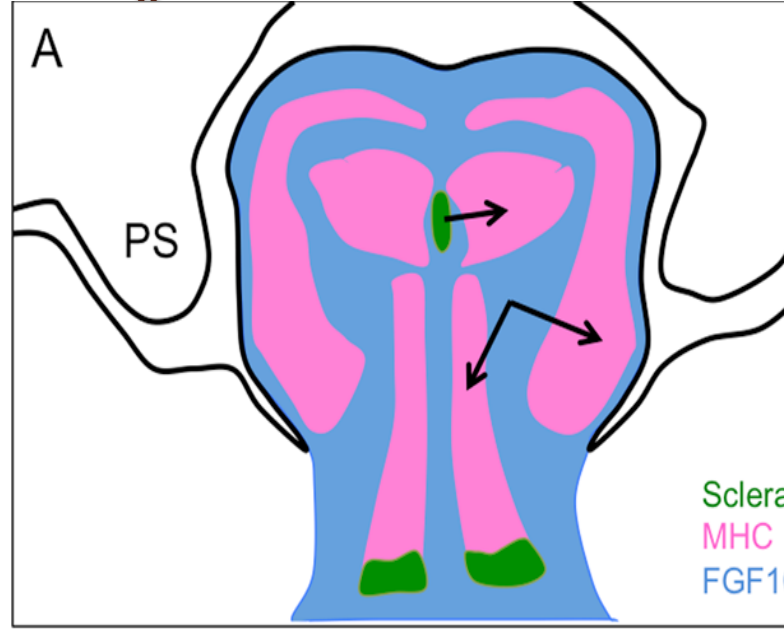


آلية عمل السبيل التأشيرى TGF β في تنظيم تنامي عضلات اللسان.

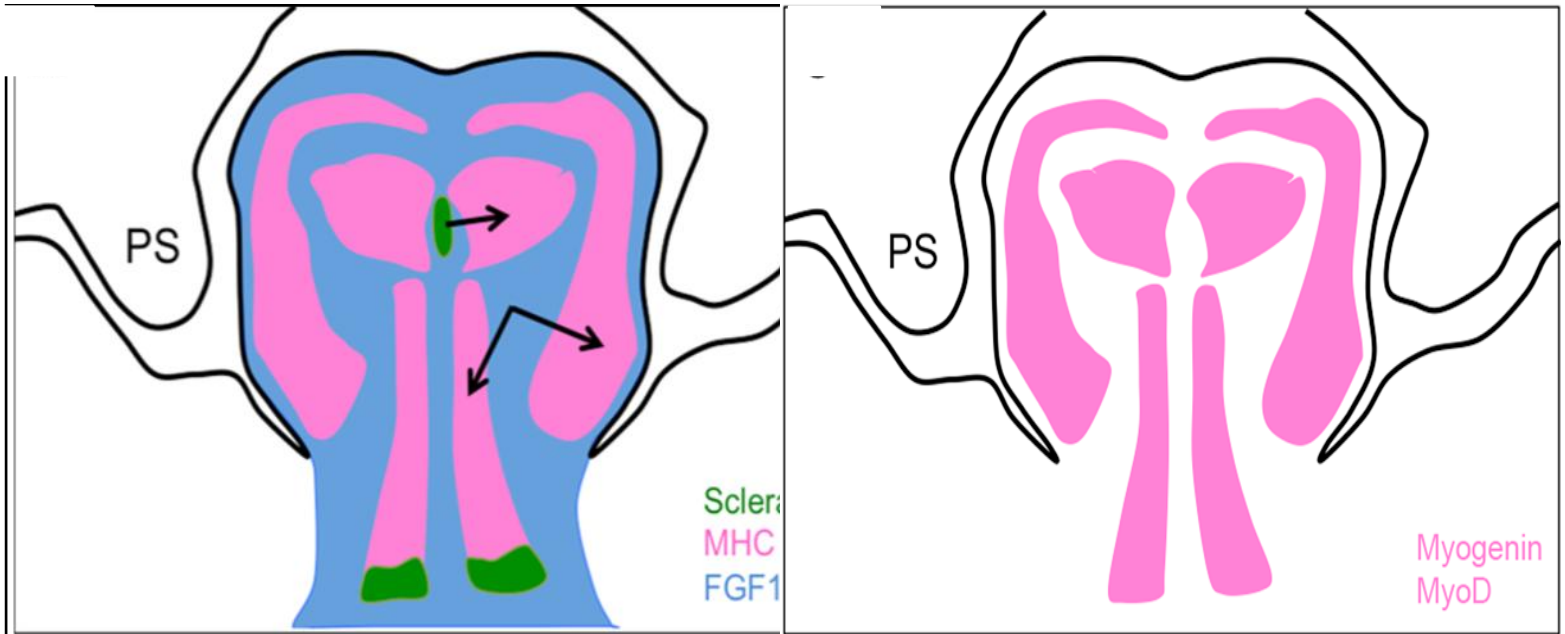


يراقب عامل النمو التحولى TGF β آلية تعبير بروتين Scx و Fgf10 في المشتق الميزانشيمي-الظهاري CNCC derived mesenchyme . يلعب عامل النمو للأرومة الليفية بدوره FGF10 دوراً محرضاً في تكاثر طلائع الخلايا العضلية تحولها إلى أرومات عضلية ثم خلايا عضلية myotubes وينظم الألياف العضلية Myofibres في العضلة المتميزة. يشير الخط المنقط إلى التأثيرات النسيجية-النسيجية المساهمة في التكون الشكلي للسان.

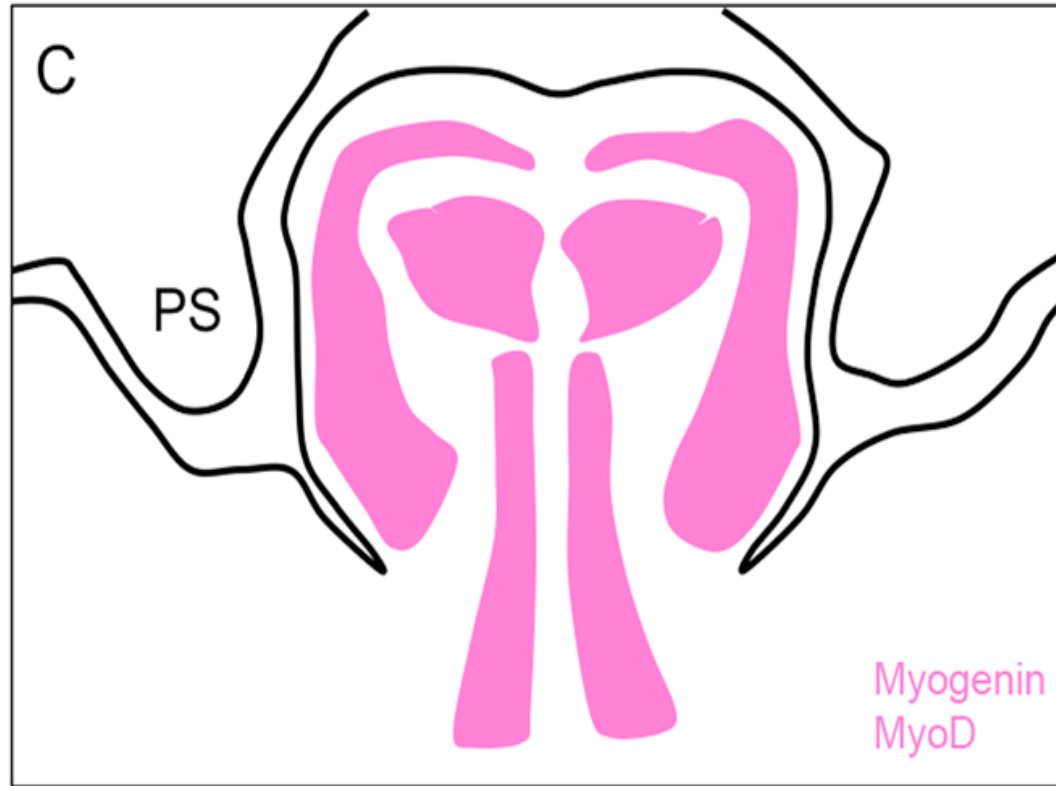
السبيل الاشاري لعامل النمو التحولي β وعامل نمو الأرومة الليفية ودورهما في تنامي اللسان.



صورة تخطيطية للسان الفأر في اليوم E13.5 من الحمل تظهر البروتينات: المعلمات الجزيئية لخلايا ظهارية-متوسطة جنينية: الخلايا الميزانشمية المشتقة (من خلايا العرف العصبي الرأسي CNCC والنسيج المتوسط الجنيني) وهي: بروتين Scleraxis (الأخضر) وعامل نمو الأرومة الليفية FGF10 (الأزرق) والمعلم الجزيئي لتمايز عضلات اللسان MHC (الزهر). تشير الأسهم إلى التأثير التحريضي لخلايا ظهارية-ميزانشمية وتحولها إلى خلايا الأرومة العضلية myoblasts.

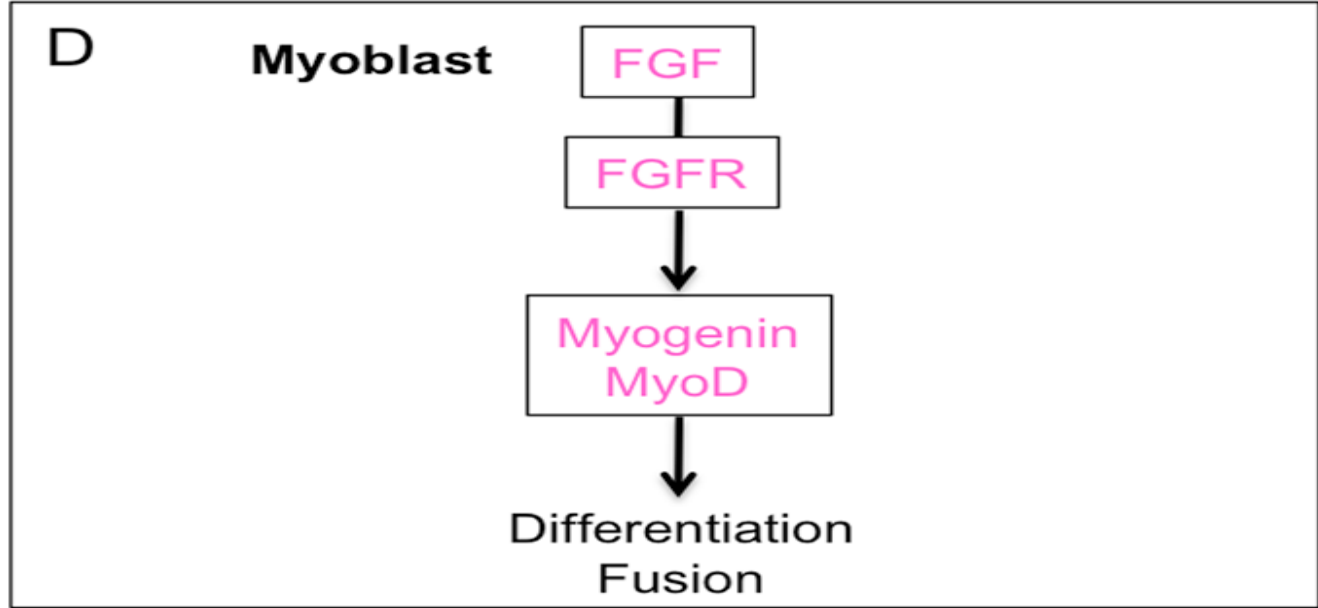


التمايز العضلي للسان myogenic differentiation.



صورة تخطيطية للسان الفأر باليوم E13.5 من الحمل توضح التعبير البروتيني لعاملي التمايز العضلي هما : myogenin و MyoD المتزامن مع القدرة التعبيرية للمستقبلات الغشائية لعامل النمو الأرومة الليفية FGFR (اللون الزهر).

فاعلية عامل نمو الأرومة الليفية FGF على سطح خلايا الأرومة العضلية myoblasts للسان.



تشير الدراسات السابقة والدراسات غير المنشورة إلى الدور الهام الذي يلعبه عامل نمو الأرومة الليفية FGF في مراقبة تمايز والتحام خلايا الأرومة العضلية myoblasts إلى خلايا مستقلة ذاتياً وتعمل على تنظيم تعبير بروتين myogenin في أثناء تنامي اللسان.

تنامي الغدد اللعابية عند جنين الإنسان.

Development of the salivary glands in human embryo

تتشكل براعم الغدة النكفية Parotid gland من
الوريقة الخارجية في الأسبوع 6 من الحمل، وتتمايز إلى
حبال مدورة في الأسبوع 10 وإلى عنبات مفرزة في
الأسبوع 18 من الحمل.

تتشكل براعم الغدتين تحت الفك السفلي

من الأدمة **Submandibular glands**

الداخلية للتجويف الفموي في نهاية الأسبوع 6

وتتمايز إلى عنبات في الأسبوع 12 من الحمل وتصبح

وظيفية في الأسبوع 16 من الحمل. ويستمر تنامي

هذه الغدد بعد الولادة لتشكل العنبات المخاطية.

تتشكل براعم الغدد تحت اللسانية
Sublingual glands من الوريقة الداخلية
في الأسبوع 8 من الحمل. تتفرع هذه البراعم لاحقا
وتشكل 10-12 قنوات تنفتح على أرض الفم .

العوامل الجزيئية المؤدية لتنامي الغدد اللعابية.

١. يؤدي عامل نمو الأرومة الليفية رقم 8 Fibroblast growth factor 8 إلى تنامي الغدد تحت الفك السفلي في الزجاج.
١. يلعب بروتين Shh دورا هاما في تنامي هذه الغدد كما هو الحال في بعض عناصر البرعم الوجهي المشتقة من القوس البلعومية | مثل: الفك السفلي، الأسنان، غضروف مايكل واللسان Jaskoll T et al., 2004.
٢. يلعب بروتين كولاجين نمط I, III دورا هاما في تشكل الأنسجة الضامة المحيطة بالغدة النكفية والغدد تحت الفك السفلي Kumagqi M et al., 2003

مقارنة بين تنامي الغدد اللعابية salivary glands الثلاثة عند جنين الانسان.

بدء العمل الوظيفي	بدء التكون النسيجي	بدء التكون الشكلي	المنشأ الجنيني	معايير المقارنة
عنبات مفرزة الأسبوع ١٨	حبال مدورة في الأسبوع ١٠	الأسبوع ٦ من الحمل	الوريقة الخارجية	الغدة النكفية Parotid gland
الأسبوع ١٦ من الحمل ويستمر بعد الولادة.	عنبات في الأسبوع ١٢ من الحمل	نهاية الأسبوع ٦	الوريقة الداخلية	الغدة تحت الفك السفلي Submandib ular gland
الأسبوع ١٢ من الحمل.	الأسبوع ١٠ من الحمل.	الأسبوع ٨ من الحمل.	الوريقة الداخلية	الغدة تحت اللسانية Sublingual gland



STUDENT CONSULT

Presented by : Faris Shakir

Development of the Pharyngeal
Area of the Embryo

◀ REPLAY



تُكْرَأُ لِاصْفَاءِكُمْ.