

Evoluce kostry

Prenatální ontogeneze



Doc. Václav Vančata

Antropologický ústav PřF MU

Ontogeneze člověka

- Proces kvalitativního i kvantitativního vývoje organismu v čase, který zahrnuje jak změny biologické (vývoj orgánů i organismu jako celků), tak změny psychické.
- Proces kvalitativních změn je obvykle označován jako vývoj,
- Proces kvantitativních změn jako růst.
- Oba procesy jsou velmi úzce spojeny a nelze je chápat odděleně. V určitých částech ontogeneze výrazně převládají kvalitativní změny, v jiných změny kvantitativní.
- Ontogenezi dělíme na prenatální, perinatální a postnatální
- Prenatální ontogeneze se rozlišuje na germinální (germinační), embryonální a fetální.
- Perinatální – předporodní fáze, vlastní porod a novorozenecká
- Postnatální je pak vývojová (růstová), dospělá a stárnutí

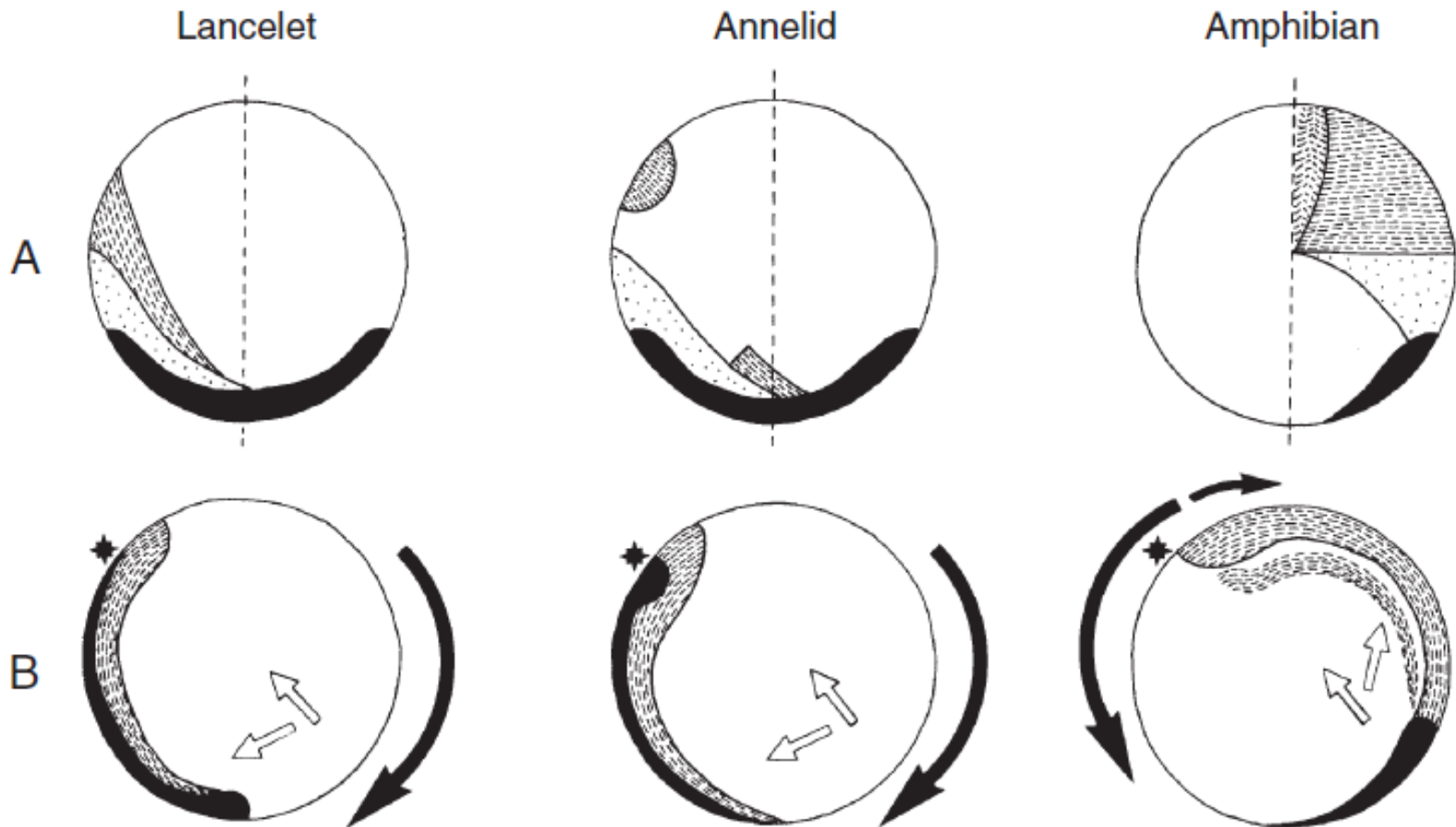
Kostra lidského plodu



Louise Scheuer and Sue Black
Illustrations by Angela Christie

Obratlovci jsou jediní reprezentanti strunatců

Vznikli na počátku prvohor – cca 550 milionů let



Evolve Home BOX genů

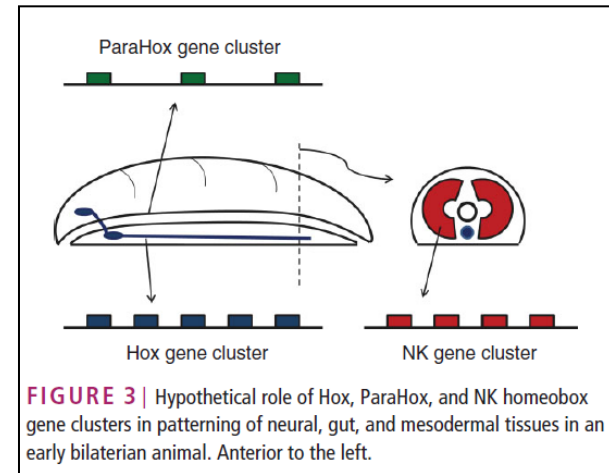
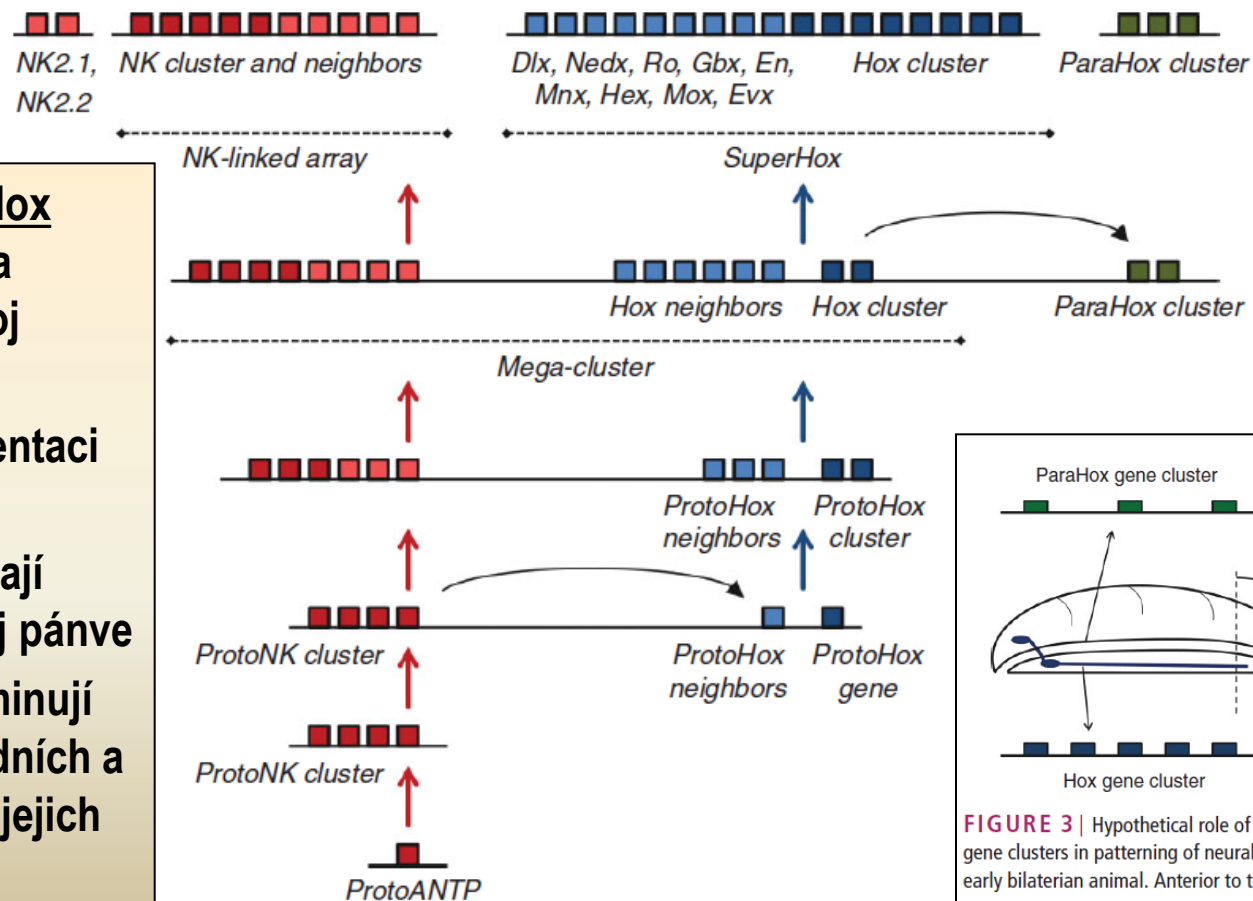
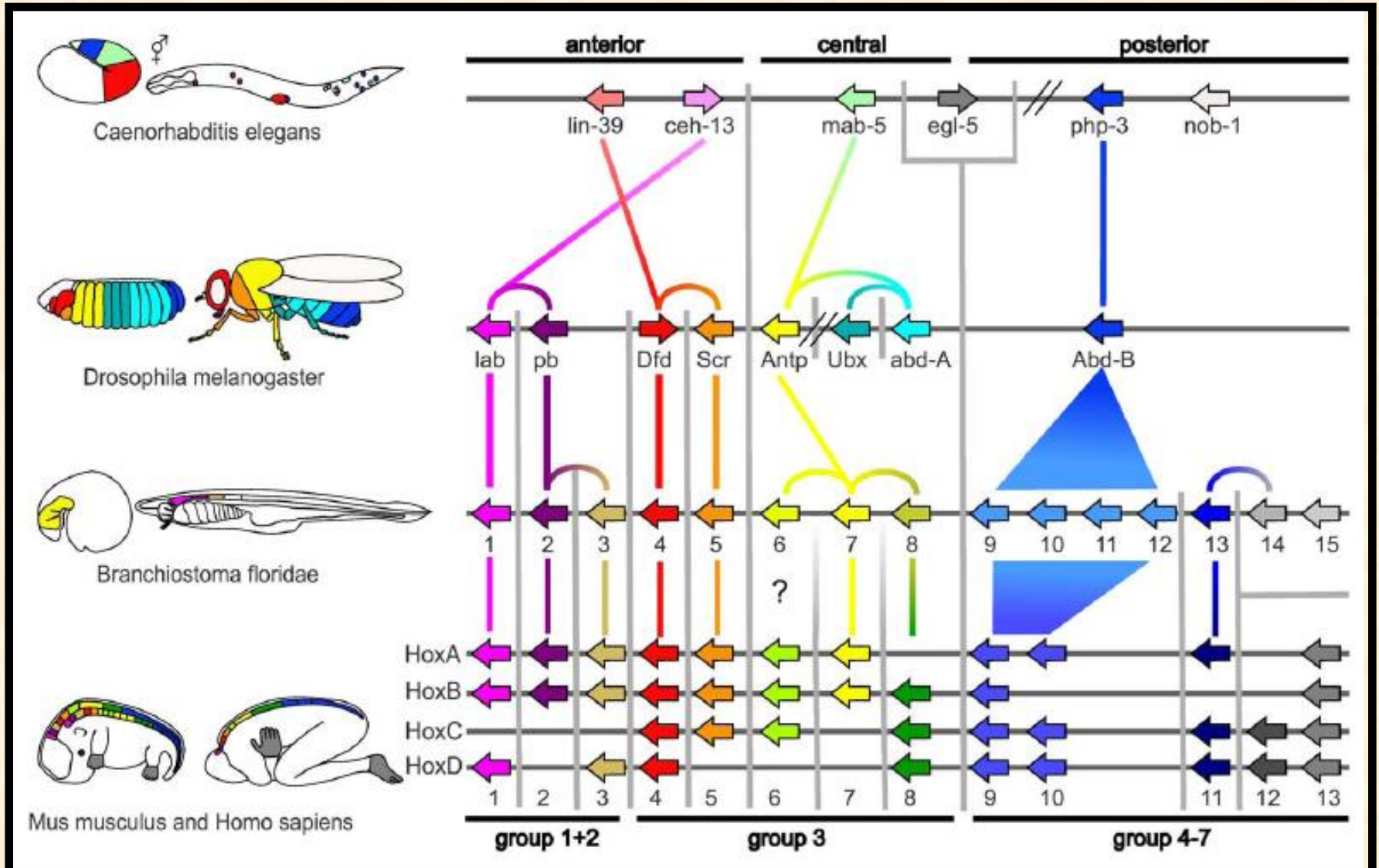


FIGURE 2 | Possible evolutionary history of the ANTP class homeobox genes, involving extensive tandem duplication to generate NK genes (red) and later ProtoHox genes (blue). Duplication of a hypothetical ProtoHox gene cluster (shown here as two genes, though the precise number is unresolved) gave distinct Hox and ParaHox gene clusters (blue and green, respectively).

Hox geny a **para-Hox** geny odpovídají za „předozadní“ vývoj organismu
NK geny za segmentaci organismu
Pitx geny odpovídají mimo jiné za vývoj pánve
T-box geny determinují vznik základů předních a zadních končetin, jejich identifikaci.

Ontogeneze a fylogeneze v evoluci primátů – význam HOX genů



Diferenciace zárodečných vrstev

Zárodečný terčik a vývoj prvosegmentů, primitivní proužek, primitivní brázda a primitivní uzel

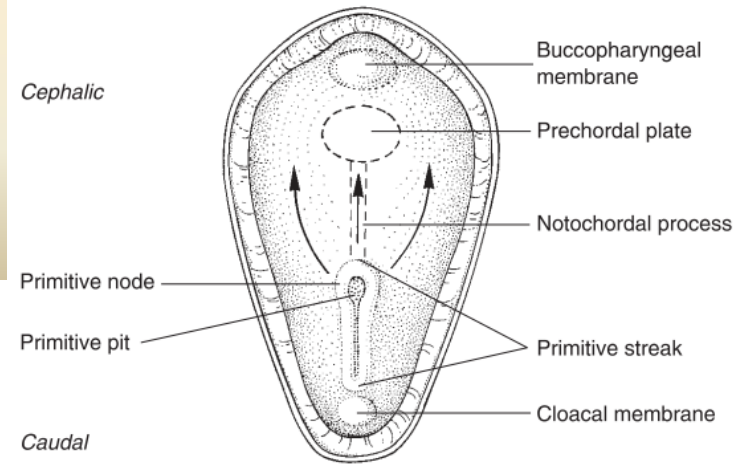


Figure 3.2 The primitive streak.

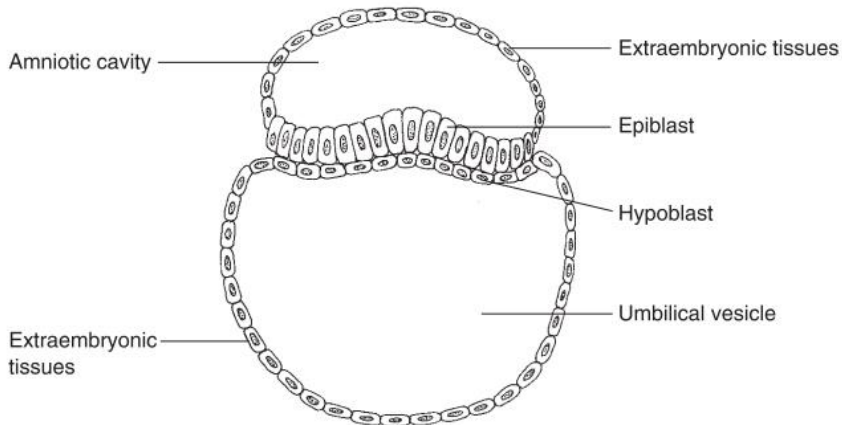


Figure 3.1 The bilaminar disc at the end of week 2.

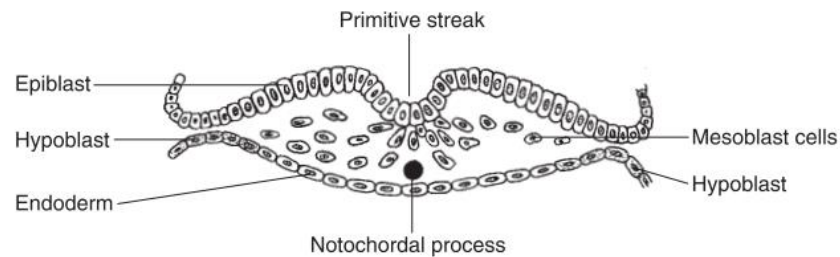


Figure 3.3 The trilaminar disc – stage 8 (3rd week).

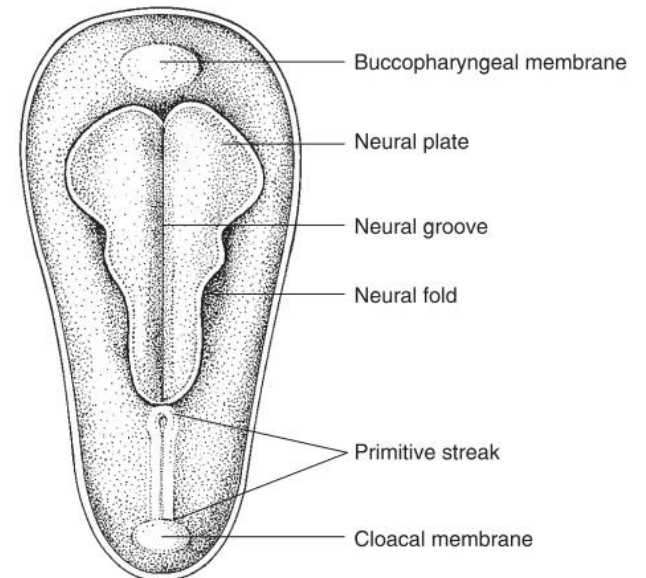


Figure 3.4 The position of the neural plate.

Diferenciace zárodečných vrstev prvotní formování embrya

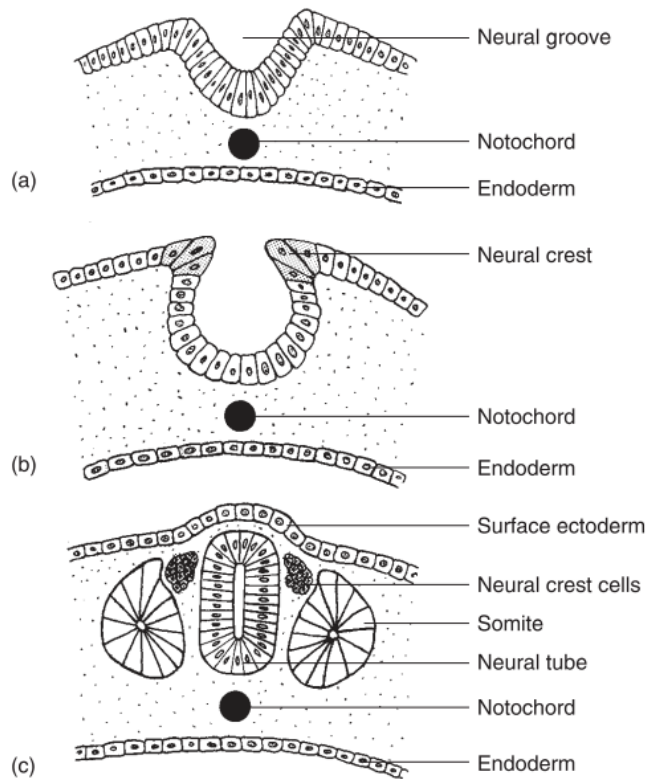


Figure 3.5 Neurulation – stages 9–11 (4th week).

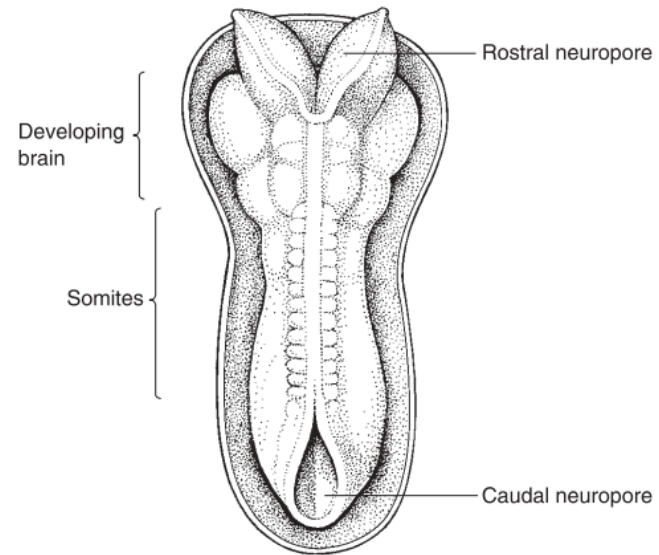


Figure 3.6 Embryo showing neuropores and somites – stage 10–11 (4th week).

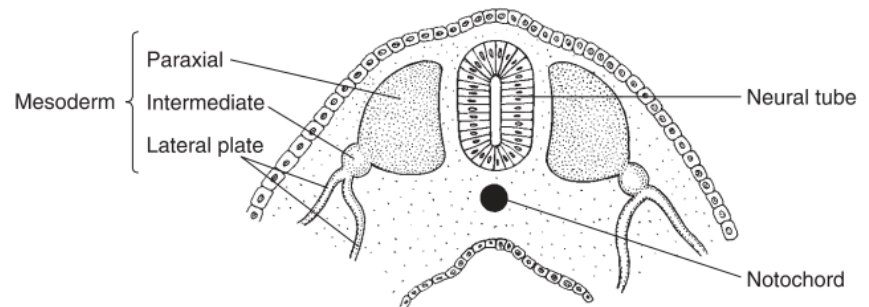


Figure 3.7 Divisions of the mesoderm.

Deriváty ektodermu

- - neuroektoderm (nervový systém, sítnice, čichové buňky, deriváty crista neuralis)
- - epidermis a adnexa kožní (žlázy potní, mazové, mléčná, vlas, nehet)
- - vnitřní ucho (výstelka blanitého labyrintu)
- - čočka oční, epitel rohovky
- - část výstelky a žláz dutiny ústní
- - sklovina zubu
- - adenohypofýza
- - neurální lišta - splanchnocranium, část neurocrania, odontoblasty

Deriváty mezodermu

- - svalová tkáň příčně pruhovaná kosterní a srdeční
- - močové a pohlavní ústrojí (nefrony, folikulární buňky v ovariu, Sertoliho buňky ve varleti, výstelka části vývodních cest pohlavních)
- - kůra nadledviny
- - výstelka tělních dutin (hrudní, břišní, perikardové)

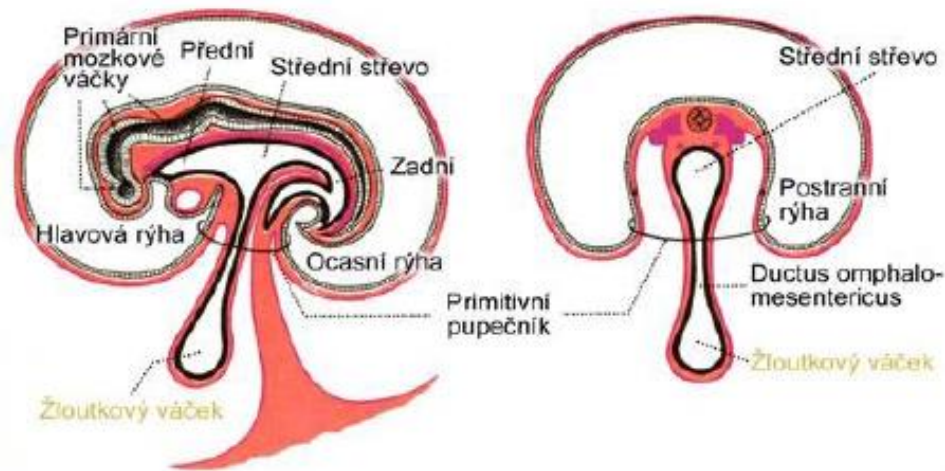
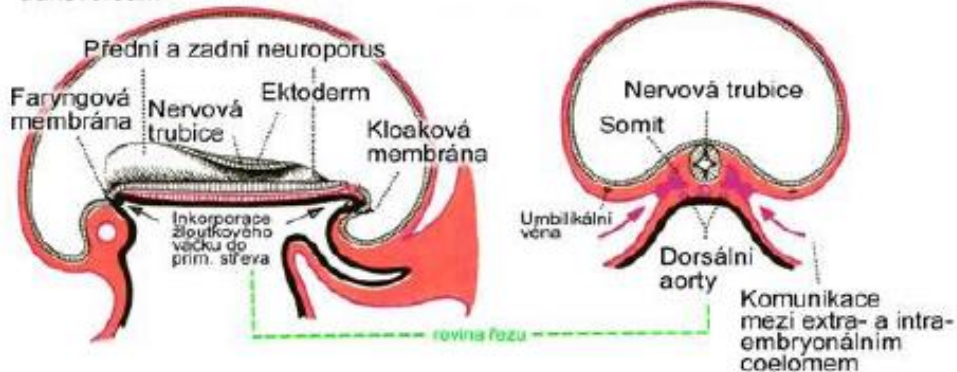
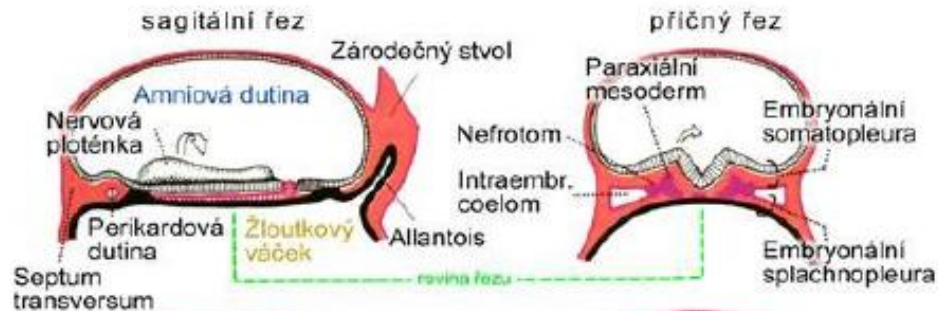
Deriváty entodermu

- - trávicí trubice (výstelka a žlázy)
- - dýchací systém (výstelka a žlázy dých. cest, výstelka alveolů plicních)
- - vývodní cesty močové
- - výstelka středoušní dutiny a Eustachovy trubice
- - štítná žláza a příštítná tělíška
- - epitelové retikulum brzlíku

Deriváty mezenchymu

- - pojivové tkáně (vazivo, chrupavka, kost)
- - hladká svalová tkáň
- - krevní a lymfatické cévy
- - slezina a lymfatické uzliny (lymfatická tkáň)

FLEXE ZÁRODKU



Embryonální fáze – 1. měsíc

- V prvním měsíci roste zárodek nejrychleji. Měří zhruba od 0,5 do 1,5 cm. Po zahnízdění se zakládá takzvaná embryonální placenta (vcestné lůžko - *placenta praevia*), hlavní výživnou funkci má zatím ale žloutkový vak, který také vylučuje hormony – progesteron a choriongonadotropní hormon (chorionový gonadotropin).
- Postupně se vytvářejí základy trávicí, nervové soustavy, srdce, játra, ledviny, žaberní rýhy a základy lebky, nosu, očí, uší a úst. Zakládají se artérie, vény a srdce bije zhruba 65 krát za minutu. Vznikají základy končetin.
- Na přelomu prvního a druhého měsíce je embryo dlouhé okolo 2,5 cm a váží přibližně 2 gramy. Hlava tvoří asi jednu polovinu celkové délky těla. Zřetelně se vyvíjí jazyk a zárodky zubů. Na horní končetině je vyvinut loket, prsty a palec, na dolní koleno, kotník a prsty. Embryo se pokrývá kůží, zřetelné jsou i papilární linie.
- Začínají se vyvíjet gonády (pohlavní žlázy), které produkují nezralé pohlavní buňky (ve třetím měsíci vaječníky obsahují v té době asi jeden milion nezralých vajíček, varlata pak mnohem větší počet prvotních spermií).

Embryonální fáze – 2. měsíc

- **Ve 2. měsíci již mozek embrya koordinuje svými impulsy funkci orgánových systémů, srdeční činnost nabývá na pravidelnosti.**
- **Vyvíjejí se vnější pohlavní orgány a na konci druhého měsíce začínají být zřetelné rozdíly mezi jedinci mužského a ženského pohlaví. Žaludek produkuje trávicí šťávy, játra začínají produkovat krevní buňky. Ledviny začínají odstraňovat z těla kyselinu močovou.**
- **Kůže se počíná diferencovat a začíná být dostatečně senzitivní, aby mohla reagovat přiměřeně na taktilní podněty. Osmi týdenní embryo reaguje při doteku otočením trupu, hlavy a pohybem paží vzad.**
- **Na přelomu druhého a třetího měsíce se začíná vytvářet a fungovat fetální placenta, která nabývá plné funkčnosti až na počátku čtvrtého měsíce.**
- **V této fázi prenatalního vývoje, tedy na přelomu druhého a třetího měsíce prenatalního vývoje, již hovoříme o fétu neboli plodu.**
- **V této době zárodek - plod váží asi 30 g a měří 7 - 8 cm. Jsou vyvinuty základy nehtů na prstech ruky i nohy, uzavřená oční víčka, hlasivky, rty a prominující nos. Hlava je stále velká, měří asi jednu třetinu délky těla, čelo je velmi vysoké. Vnější pohlavní orgány jsou jasně zřetelné a pohlaví snadno rozlišitelné. Končí základní fáze organogeneze.**

Přechodová fáze – 3. měsíc

- Ve 3. měsíci jsou již orgánové systémy funkční a zárodek se nazývá fétus. V této fázi již fétus dýchá a „vdechuje“ amnionovou tekutinu do plic a z plic. Občasně močí a moč se stává součástí amnionové vody, kterou plod také polyká.
- Začíná se postupně diferencovat kostra. Žebra a obratle jsou chrupavčitá. Ve vnitřních pohlavních orgánech vznikají primitivní pohlavní buňky, vajíčka nebo spermie.
- Fétus vytváří řadu specializovaných odpovědí, může hýbat dolními i horními končetinami, hlavou, otevírat a zavírat ústa a polykat. Dotkne-li se víček, pohnou se, dotek dlaně způsobí částečné ohnutí prstů, rty se při doteku formují k sání, při doteku chodidla se prsty na noze roztáhnou. Toto reflexní chování se projeví při porodu a mizí měsíc po narození.
- Fétus se nachází ve vnitřním obalu amnionu v amnionové tekutině. Fétus v amnionovém obalu se vznáší v plodové vodě vnějšího zárodečného obalu chorionu. Celý systém pak výrazně chrání plod před otřesy a nárazy.

Přechodová fáze – 4. měsíc

- Ve 4. měsíci růst těla dostihuje tempo růstu hlavy, která měří asi 1/4 tělesné délky – stejný poměr jako při narození. Fétus měří 15 až 25 cm, váží asi 200 g.
- Pupeční šňůra je dlouhá nejméně jako fétus a její růst bude dále pokračovat. Placenta je již plně funkční a orgány jsou plně zformovány, stejně jako krevní oběh. Formuje se fetální a placentární krevní oběh.
- Fétus se začíná intenzívně pohybovat, „kope“ matku, tento moment bývá označován jako „quickenig“ – zrození života, reflexní aktivity, které se objevují v průběhu třetího měsíce jsou nyní výrazné. Urychluje se vývoj svalstva, začíná osifikace kostry.
- Začínají fungovat smyslové orgány, nejprve zrak a potom i sluch. Plod je schopný reagovat na zrakové i sluchové podněty. Pediatři tvrdí, že je již možná reakce na hlas matky, případně i hlas otce a hudbu.

Fetální období – formování plodu

- **V 5. měsíci má fétus má hmotnost od 350 do 600 gramů a měří okolo 30 cm a začínají se objevovat rysy jeho osobnosti.**
 - Objevuje se jasná fáze spánek – bdění a dítě v děloze zaujímá oblíbenou pozici („leží“). Fétus se stává mnohem aktivnější – kope, natahuje se, kroutí se a dokonce škytá. Je zřetelně slyšet tep srdce. Potní a mazové žlázy jsou funkční.
 - Respirační systém je ještě nedostatečně vyvinut při předčasném porodu dítě není schopno dýchat a umírá. Objevují se řasy a obočí, tělo se pokrývá srst připomínající kožním derivátem, lanugem.
- **V 6. měsíci se rychlost růstu fétu se mírně zpomaluje, fétus měří nyní asi 35 – 40 cm a váží asi 500 – 600 gramů.**
 - Kůže je průsvitná, červenavá. Objevuje se vrstva podkožního tuku. Začíná mizet lanugo, i když délka existence lanuga je velmi individuální.
 - Oči jsou kompletní, oční víčka se zavírají a otvírají a fétus se může dívat do všech stran. Pravidelné dýchání je udržováno po 24 hodin. Objevuje se plakání a ruka je schopná silového uchopení všech prstů.
 - Dýchací aparát je stále nedozrálý, šance na přežití při předčasném porodu je stále malá. Podobně ani kůže zatím nemůže plnit zcela svojí funkci, zejména funkci protibakteriální bariéry a termoregulační

Fetální období - vývoj plodu

- V 7. měsíci váží od 1200 do 2000 gramů, měří přes 40 cm a má plně vyvinuty reflexy. Pláče, dýchá, polyká a může si sát palec.
- Varlata začínají sestupovat do tříselného kanálu, velké stydké pysky se zvětšují. Lanugo buď zmizí, nebo mizí až krátce po porodu, vlasy mohou pokračovat v růstu.
- Epidermis začíná rohovatět. Orgány jsou plně funkční, při příslušné lékařské péči může plod těžší než 1300 – 1500 gramů poměrně dobře přežít.
- V 8. měsíci je dlouhý 45 – 50 cm a váží 2500 – 3000 gramů. Jeho pohyby jsou omezené, protože rychle přerůstá velikost vnitřního prostoru dělohy.
- Během osmého a devátého měsíce se stává vrstva podkožního tuku souvislou, tělo je schopné se adaptovat na změny teploty mimo dělohu.
- Varlata začínají sestupovat do šourku, velké stydké pysky jsou minimálně stejně velká jako malé stydké pysky. Nehty již téměř pokrývají konce prstů.

Konec vývoje plodu – začátek perinatální fáze

- V 9. měsíci, jeden až dva týdny před porodem, přestává fétus růst. Váží v této době již více než 3000 gramů a měří okolo 50 cm. Placenta přestává plnit svoje funkce, „postupně se odpojuje“.
- Vrstva podkožního tuku se stále zvětšuje, orgány pracují stále výkonněji, srdeční tep se zvyšuje, je vylučováno více exkrementů. Mizí načervenalá barva kůže. Varlata jsou sestoupená v šourku, velké stydké pysky plně překrývají malé stydké pysky, nehty jsou plně vyvinuty.
- Krevní oběh se připravuje na přestavbu, tj. začínají se postupně uzavírat tepenný a později i žilní dučej (propojení, která umožňují směšování okysličené a odkysličené krve). Přestavba fetálního oběhu na novorozenecký se dokončuje těsně po porodu. Tímto se definitivně odděluje oběh okysličené a odkysličené krve.

Osifikace kostí - tkáňový původ

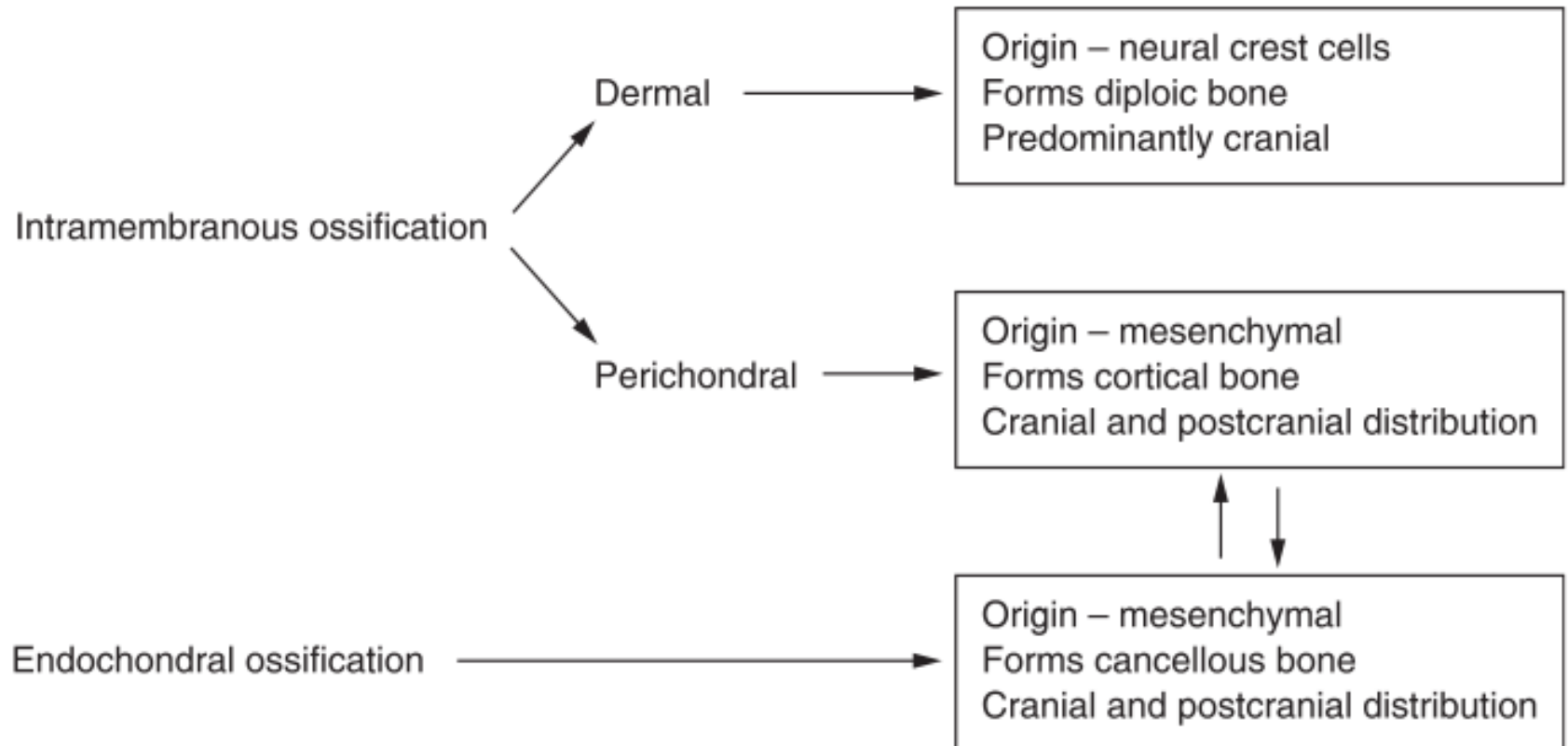
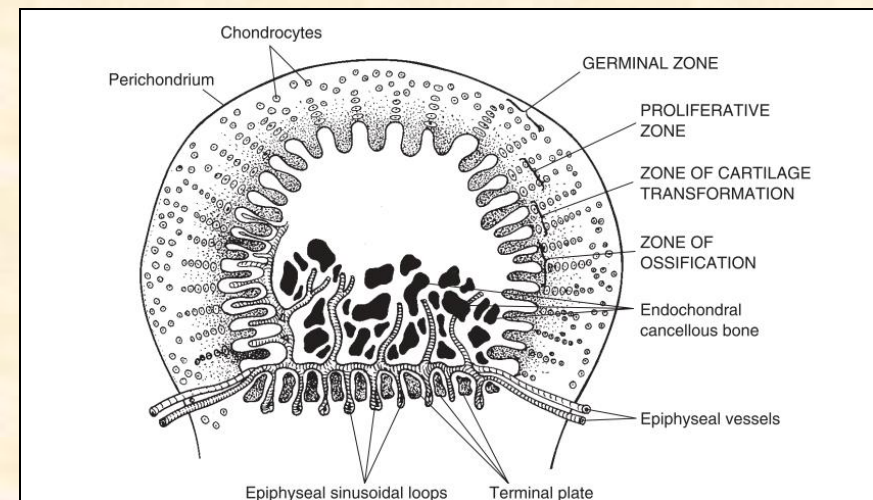
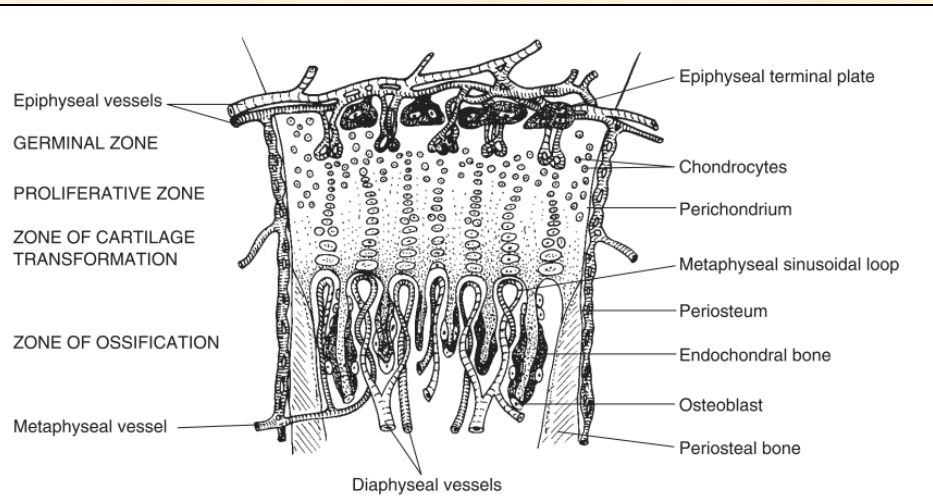
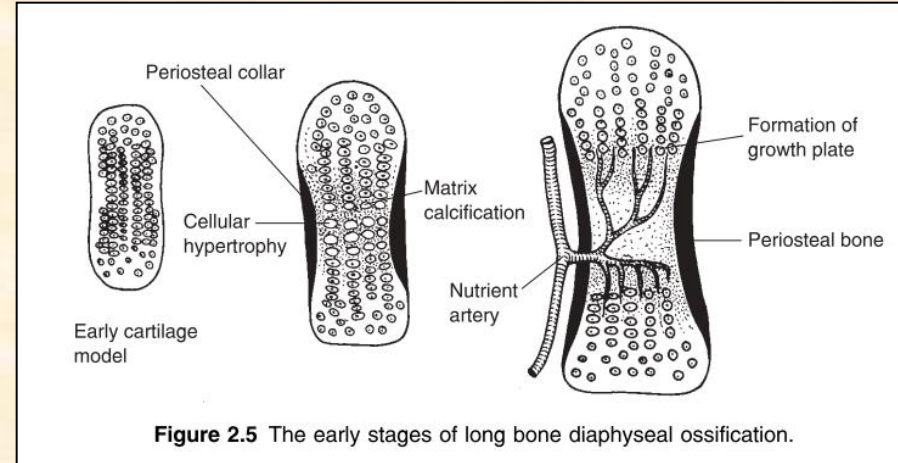
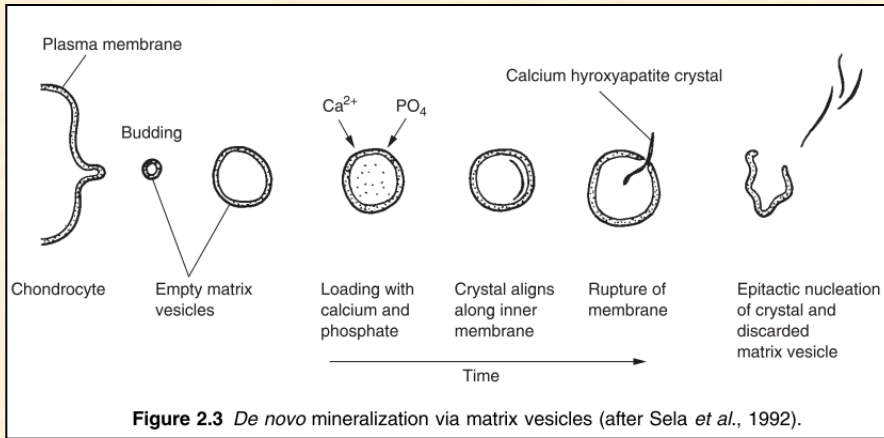
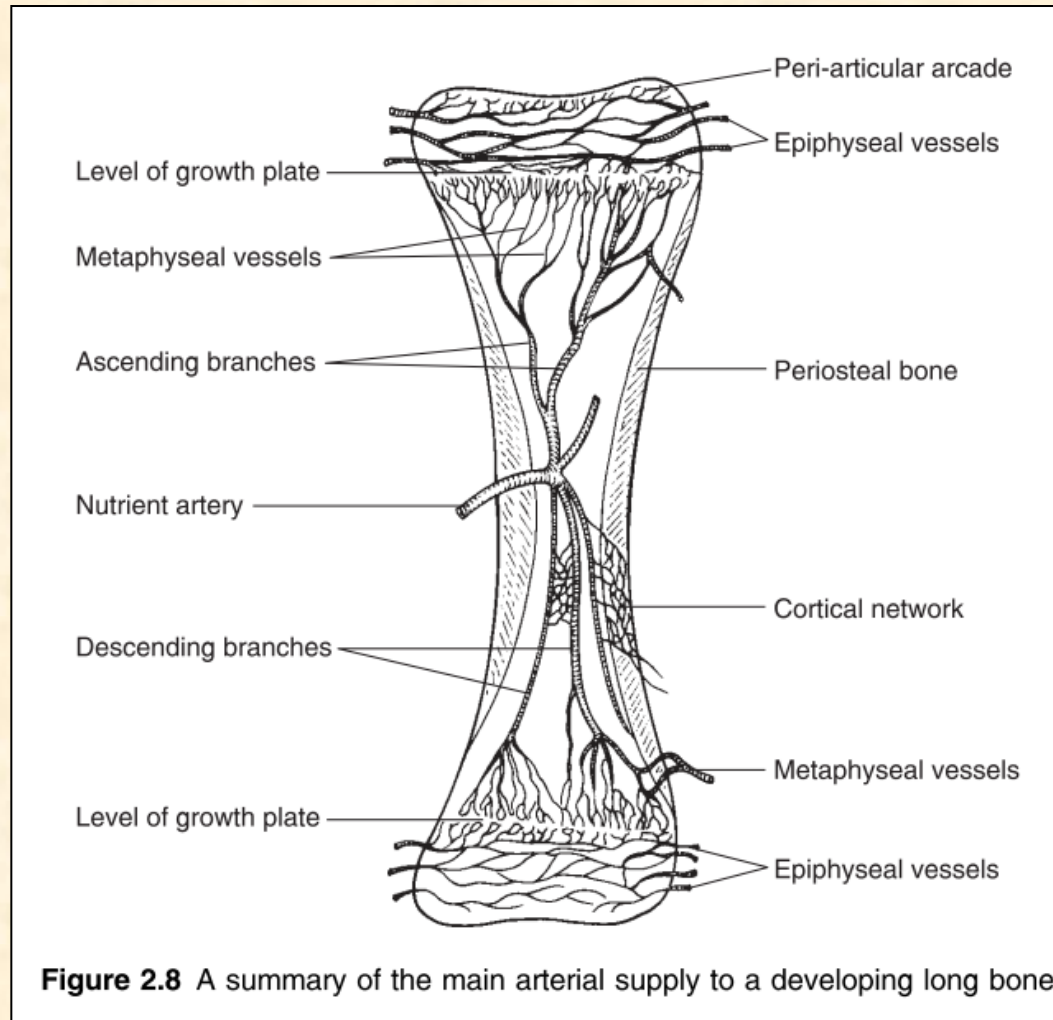


Figure 2.1 A summary of the basic modes of bone formation.

Mechanismy osifikace a růstu kostí



Cévní zásobení při růstu kostí



Typy osifikace – kostra lebky

	Intramembranous	Endochondral
Occipital	Squamous – interparietal Squamous – supra occipital	Partes laterales Pars basilaris
Temporal	Otic capsule (small part) Squamous Tympanic Styloid process	Otic capsule (major part)
Ossicles	Malleus, incus and stapes	
Sphenoid	Greater wing (major part) Medial pterygoid Lateral pterygoid Hamulus Conchae	Greater wing (small part) Body – pre and post Lesser wing
Parietal	Whole bone	
Frontal	Whole bone	
Nasal	Whole bone	
Ethmoid	Whole bone	
Inferior concha	Whole bone	
Lacrimal	Whole bone	
Vomer	Whole bone	
Zygomatic	Whole bone	
Maxilla	Whole bone	
Palatine	Whole bone	
Mandible	Majority of bone	Condyle and symphysis

Table 2.2 Type of initial bone formation in the postcranial primary centres of ossification

	Perichondral	Endochondral
Hyoid	Greater and lesser horns	Body
Larynx	Thyroid and cricoid	
Vertebral column and sacrum	Neural arches Anterior arch C1	All centra, dens, Lateral masses of sacrum
Sternum		Manubrium, sternebrae, xiphoid
Ribs	Whole bone	
Pectoral girdle	Scapula, clavicle	
Major long bones	Diaphyses	
Hand	Phalanges, metacarpals	Carpals, sesamoids
Innominate	Ilium, ischium and pubis	
Patella		Whole bone
Foot	Phalanges, metatarsals	Tarsals, sesamoids

Způsob osifikace – sekundární centra

- Kloubní spongiosa
- Kloubní destička a další kloubní elementy
- Nekloubní vazy/svaly

Table 2.3 Type of initial bone formation in the postcranial secondary centres (epiphyses) of ossification

	Articular cancellous	Articular flake/smear	Non-articular lig./musc.
Vertebral column and sacrum		Costal processes Auricular surface sacrum Lateral margin sacrum	Transverse processes Spinous processes Apex of axis
Sternum		Sternoclavicular joint Chondrosternal junction	
Ribs		Articular tubercle Head	Non-articular tubercle
Clavicle		Medial and lateral	
Scapula		Subcoracoid Glenoid	Angle and apex of coracoid Acromion, medial border Inferior angle
Humerus	Proximal and distal		Medial and lateral epicondyles
Radius	Proximal and distal		
Ulna	Proximal (beak) and distal		Proximal and apex
Hand	Metacarpals and phalanges		
Innominate		Acetabulum Superior ossific nodule (pubis)	Anterior inferior iliac spine Ischial spine, Iliac crest Ischial tuberosity and ramus
Femur	Head, greater trochanter* and distal		Lesser trochanter
Tibia	Proximal and distal		Tibial tuberosity
Fibula	Proximal and distal		
Foot	Metatarsals and phalanges		Calcaneus

Molekulární mechanismy osifikace

Molecular Regulation of Chondrocyte Differentiation

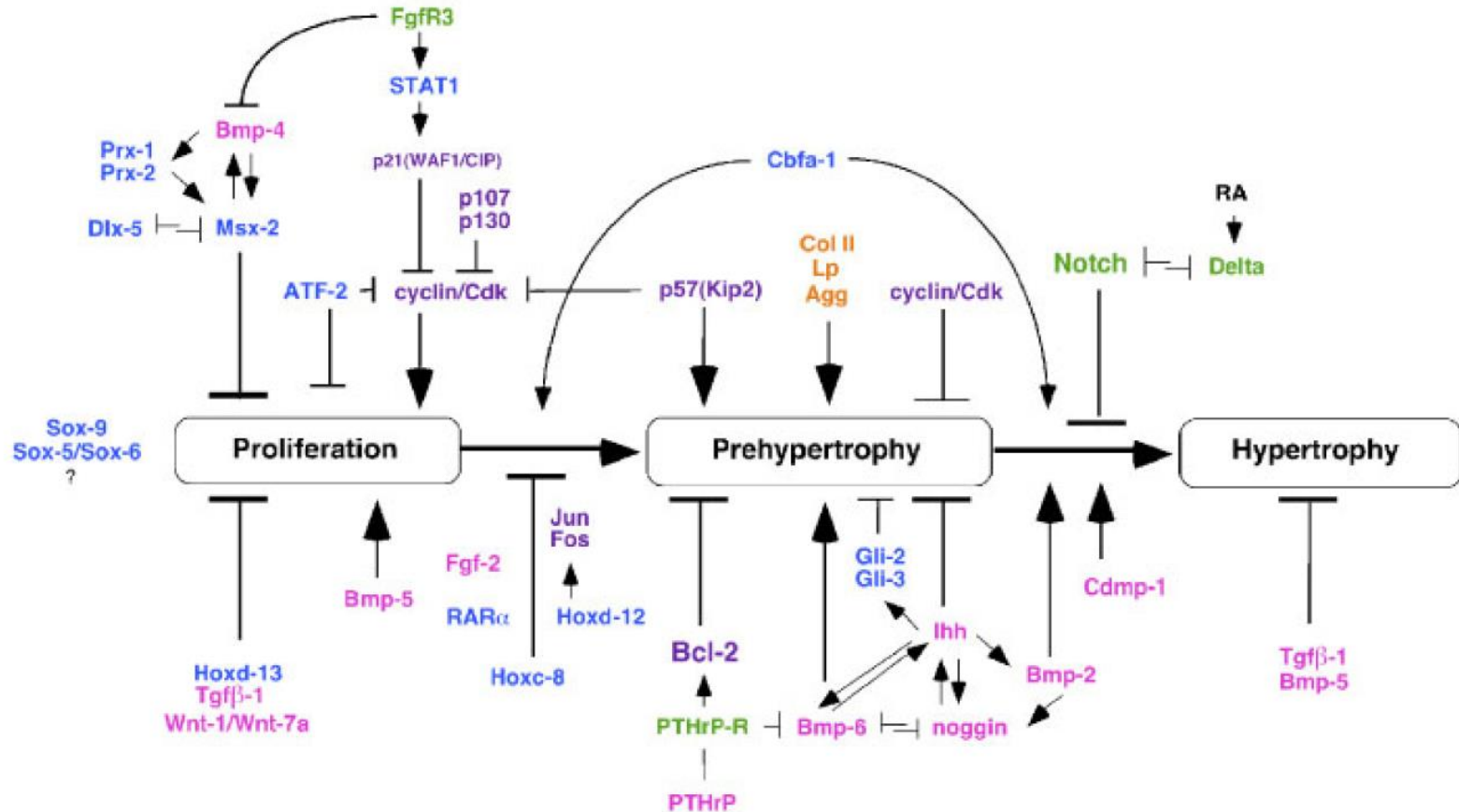


Fig. 2. Regulators of chondrocyte proliferation and maturation. Transcription factors (blue), cell cycle regulators (purple), cell surface receptors (green), soluble mediators and growth factors (pink), and structural molecules (orange) have all been shown to affect chondrocyte maturation. Sox9 and additional factors are needed to induce the chondrocyte phenotype initially. The effects of other regulators are depicted as interpreted from phenotypes observed in *in vivo* overexpression or disruption paradigms. The receptors for BMPs (Wozney and Rosen, 1998) signal through Smad proteins (Massague, 1998) at various stages of chondrocyte differentiation and were not listed to reduce complexity of the graph.

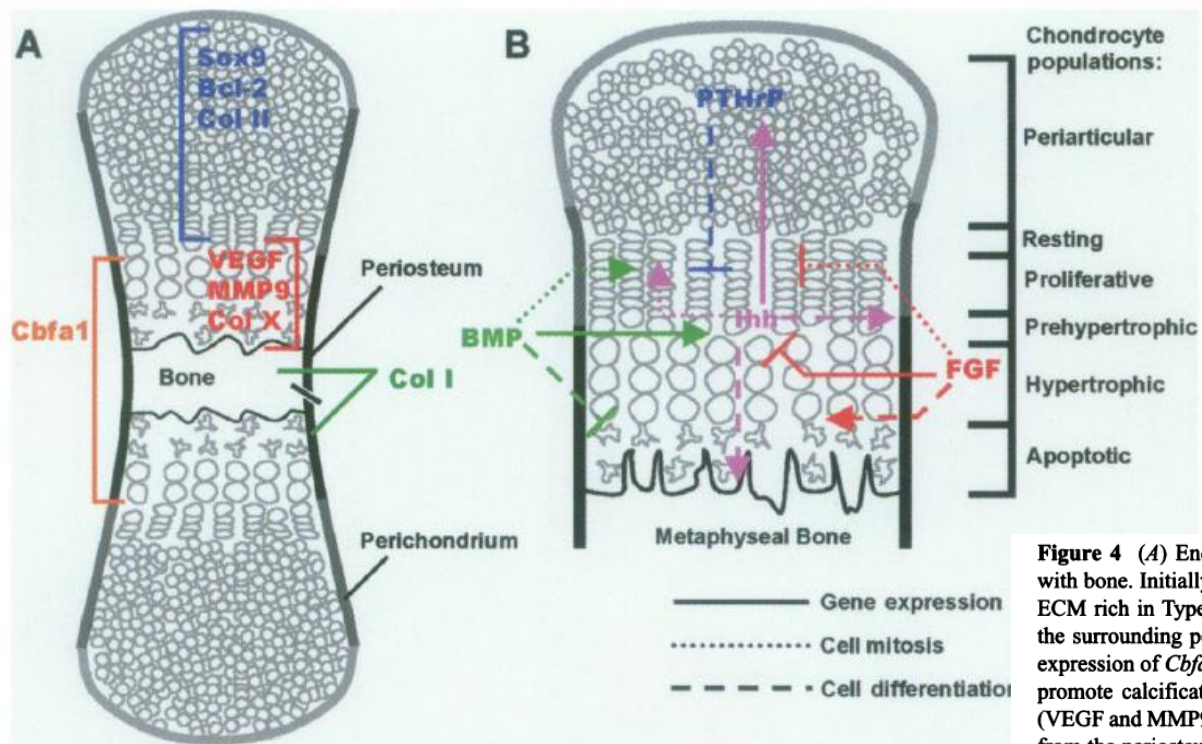


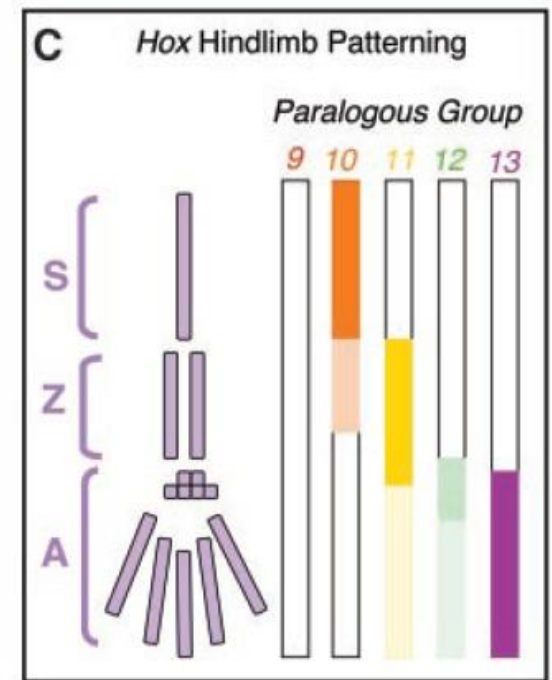
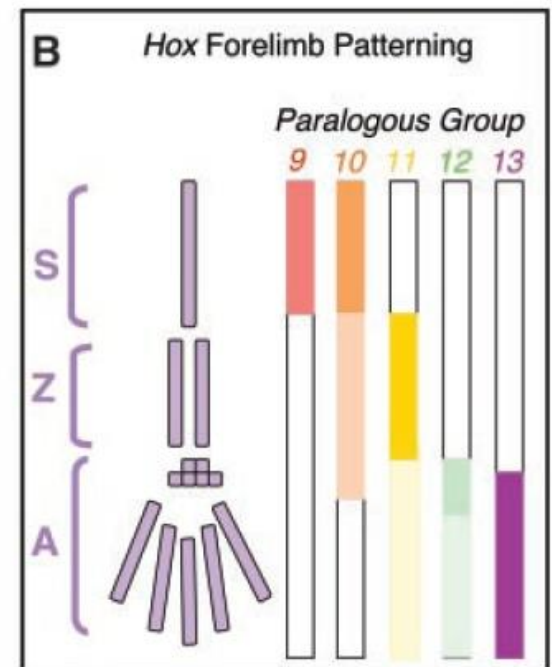
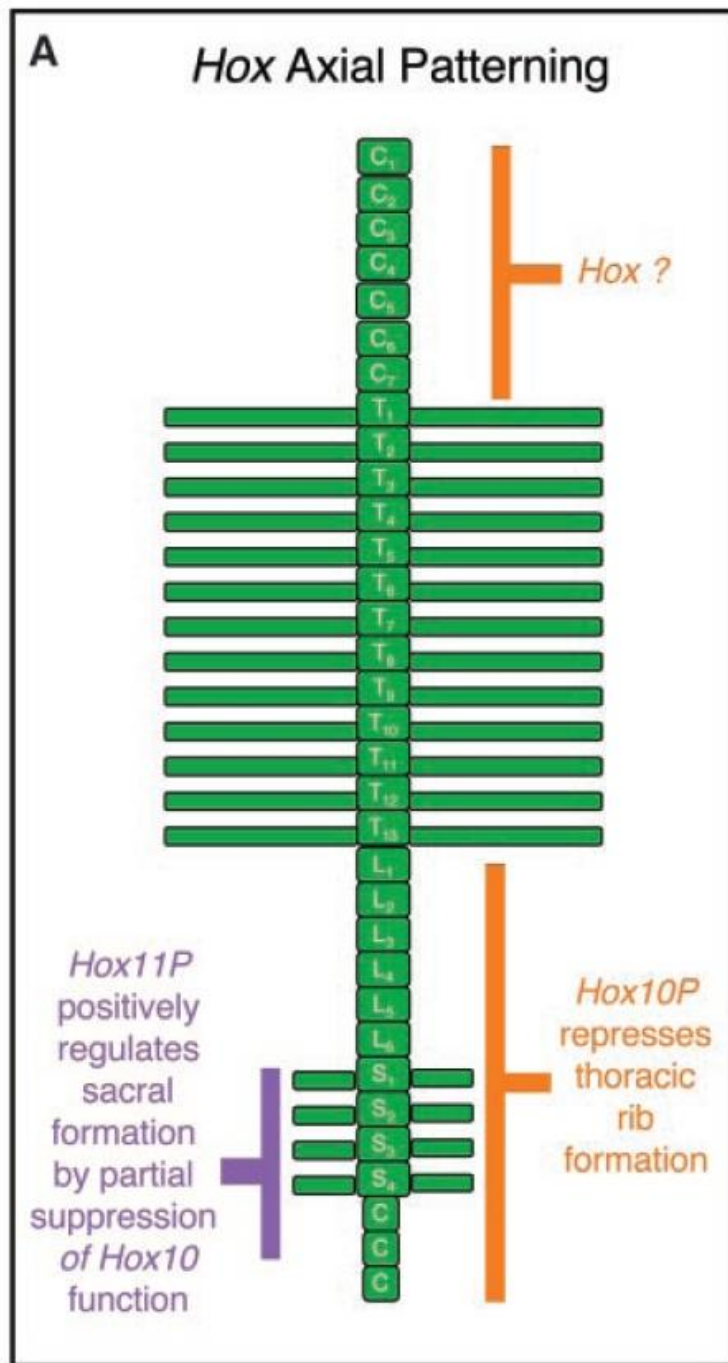
Figure 4 (A) Endochondral ossification involves replacement of a cartilaginous anlage with bone. Initially the cartilage cells express the transcription factor *Sox9* and produce an ECM rich in Type II collagen. Subsequently, the chondrocytes become hypertrophic and the surrounding perichondrium differentiates into periosteum. Both processes require the expression of *Cbfa1*. Additionally, hypertrophic chondrocytes secrete Type X collagen and promote calcification of the ECM. They simultaneously synthesize transcription factors (VEGF and MMP9) that promote the invasion of blood vessels, osteoblasts, and osteoclasts from the periosteum. The hypertrophic chondrocytes apoptose, and the remaining ECM is used as a scaffold for the deposition of bone. (B) The *Ihh*/PTHrP feedback loop regulates growth plate chondrocyte proliferation and differentiation (*arrow heads* indicate upregulation, and *bars* indicate downregulation). As cells begin to hypertrophy they synthesize *Ihh*, which indirectly upregulates the expression of *PTHrP* in periarticular chondrocytes. PTHrP diffuses to PTHrP receptors expressed in proliferating chondrocytes and restrains their further differentiation into the hypertrophic phase. Therefore, *Ihh* and PTHrP constitute a negative feedback loop that limits the rate of cell maturation and maintains a proliferative pool of chondrocytes in the growth plate throughout ontogeny (Lanske et al. 1996, Vortkamp et al. 1996). In addition, *Ihh* directly increases the mitotic rate of proliferating chondrocytes, stimulates the differentiation of the perichondrium into periosteum, and promotes bone deposition along the calcified cartilage scaffold by the invading metaphyseal osteoblasts (Karp et al. 2000, St-Jacques et al. 1999).

Growth rate in the physis appears to be regulated by members of the BMP and FGF families. BMPs increase the mitotic rate of proliferating chondrocytes via pathways independent of *Ihh*. Also, by upregulating the expression of *Ihh* and delaying chondrocyte apoptosis, BMPs enlarge both the proliferative and hypertrophic regions, respectively (Minina et al. 2001). FGFs regulate the same stages of chondrocyte development but have opposite effects. Most important, these signaling factors have been shown to act in a dose-dependent, antagonistic manner (Minina et al. 2002), which suggests that the *cis*-regulation of these genes may be a key heritable mechanism for differential growth within and between physes.

Genetická regulace endochondrální osifikace dlouhých kostí

HOX geny a Pitx 1 geny

vývoj pánve,
čelistí a
hypofýzy



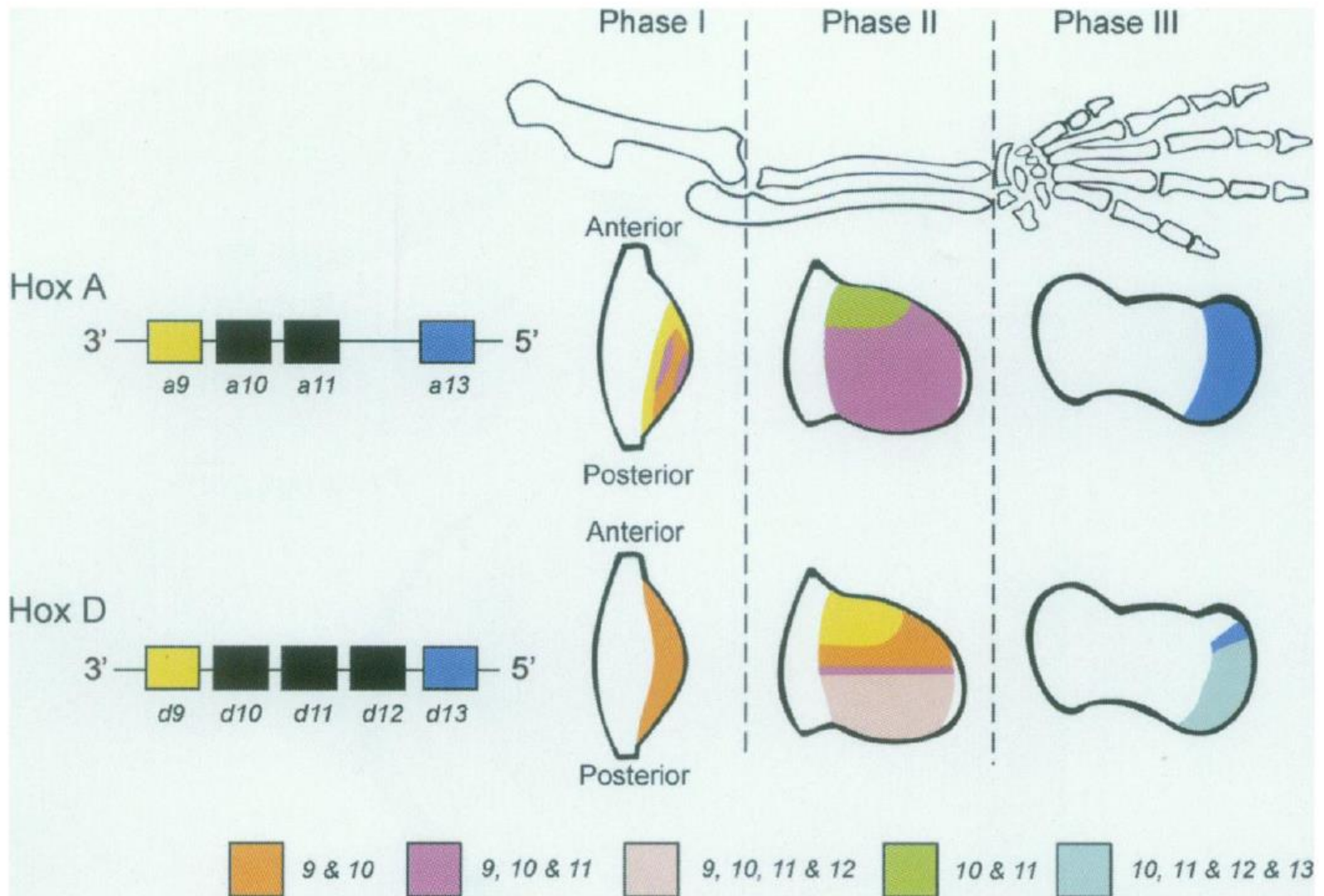


Figure 3 Diagrammatic expression maps for 5' genes of the Hox A (*top*) and Hox D (*bottom*) clusters during outgrowth of the forelimb. Isolated gene expression domains are coded on the *left* (genes with no singular expression are left uncolored). Combinatorial gene-expression domains are coded along the *bottom*. Each of three proposed phases of

Geny pro vývoj pletence pánevního a základů končetin

Pitx 1 geny odpovídají za iniciaci vývoje pánve, šišinky a části oka

Klastr T-box genů, konkrétně se jedná o geny Tbx 4 a Tbx 5 determinují vznik základů předních a zadních končetin, jejich identifikaci.

Konkrétně Tbx 4 gen řídí u člověka vývoj pánve a dolní končetiny, Tbx 5 identifikaci končetin.

PART 2: GENE REGULATION IN DIFFERENT TISSUES

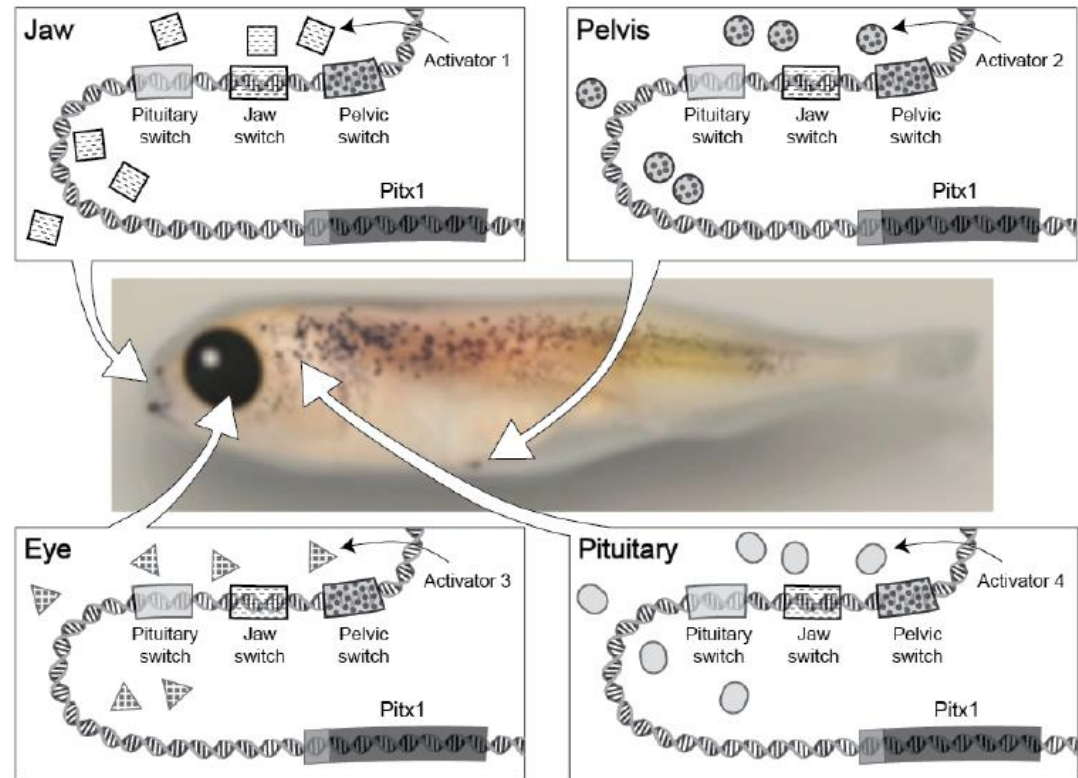


Figure 2

Figure 2 illustrates how *Pitx1* transcription is regulated in different tissues. The center image is that of a stickleback embryo. The drawings in the surrounding boxes show the *Pitx1* gene region and activator proteins present in the jaw, pelvis, eye, or pituitary tissues. While the diagram only shows one activator in one tissue, many activators are present in a particular tissue at any one time. For simplicity, we are only showing one activator molecule present in a particular tissue. Activator molecules with specific shading can bind to switches with the same shading.

Ontogeneze lebky

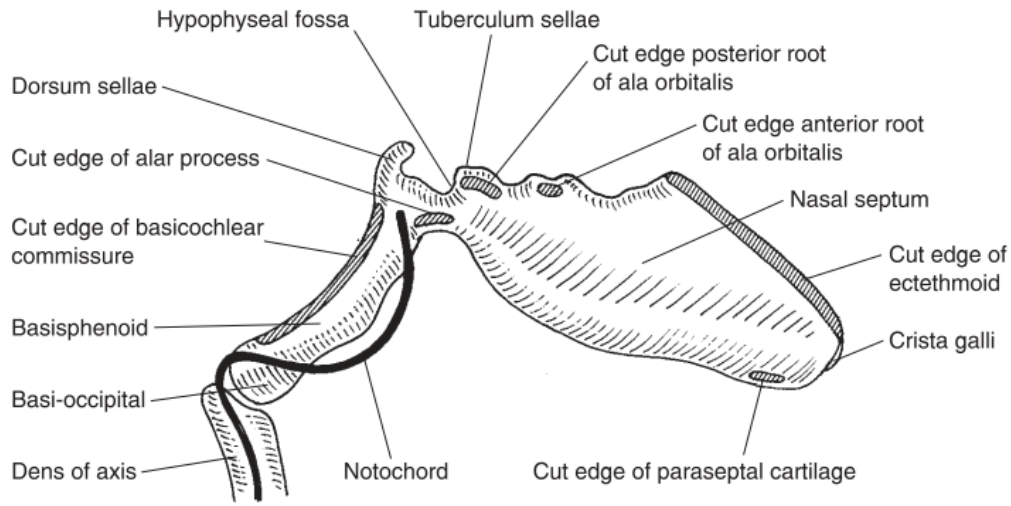


Figure 4.6 The central stem of the chondrocranium (redrawn after Müller and O'Rahilly, 1980).

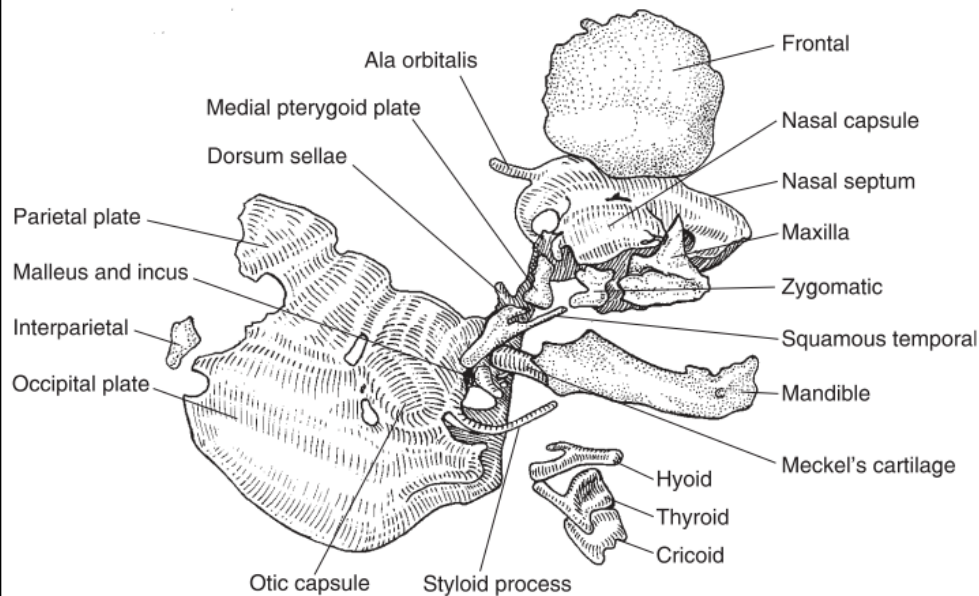


Figure 4.8 The chondrocranium with membrane bones from the right side (redrawn after Müller and O'Rahilly, 1980).

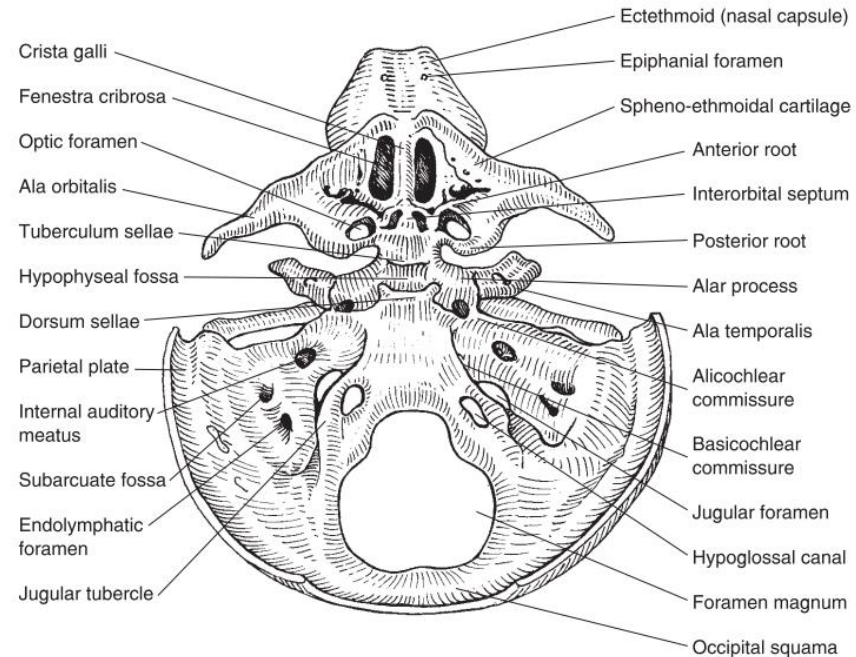


Figure 4.7 The chondrocranium from above (redrawn after Müller and O'Rahilly, 1980).

Růst a vývoj kostry hlavy

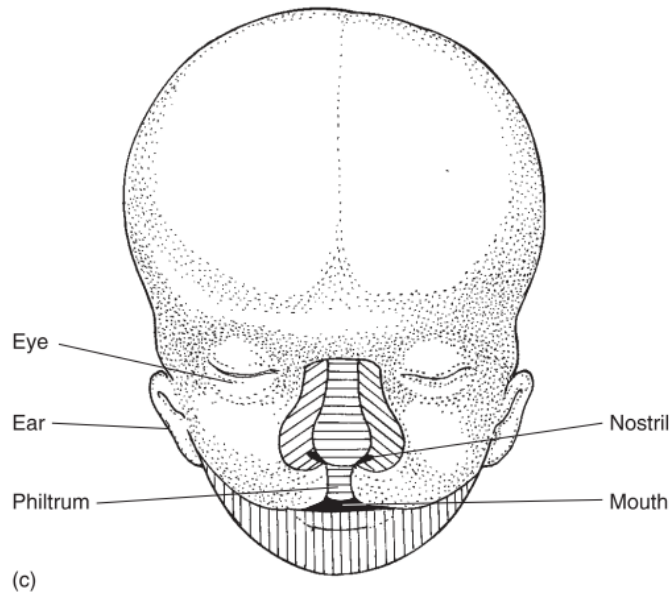
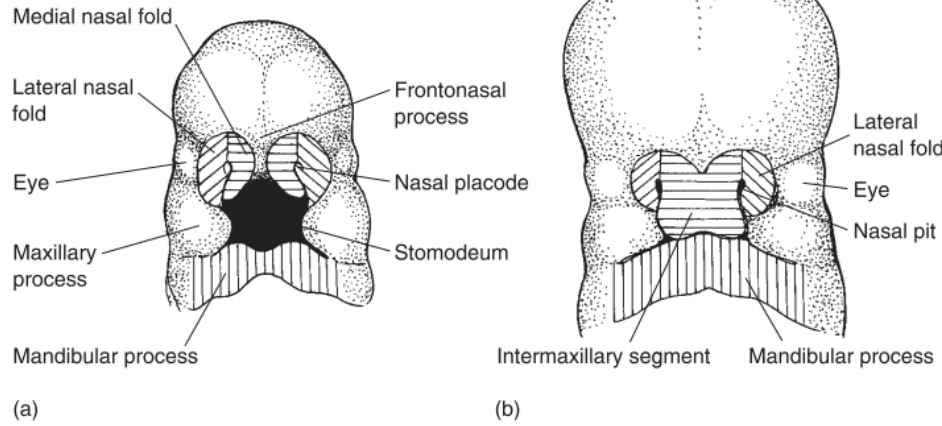


Figure 4.9 The formation of the face: (a) 5 weeks; (b) 7–8 weeks; (c) 10 weeks.

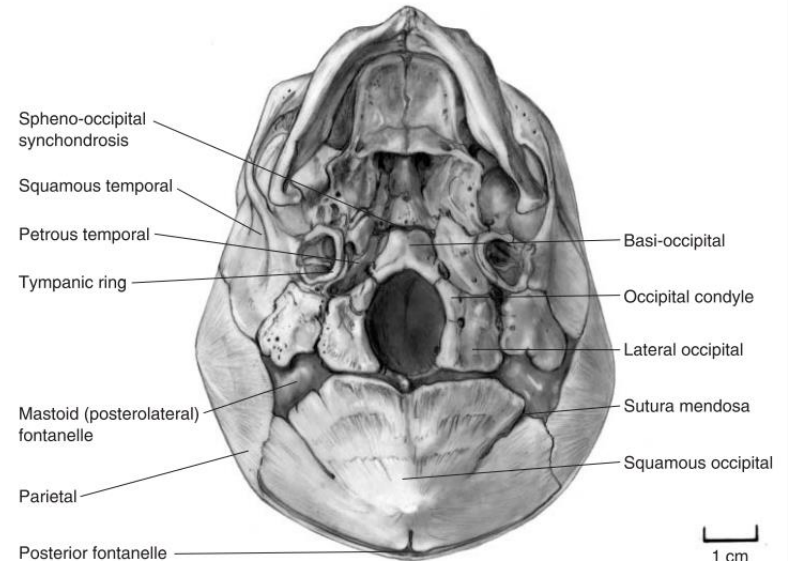
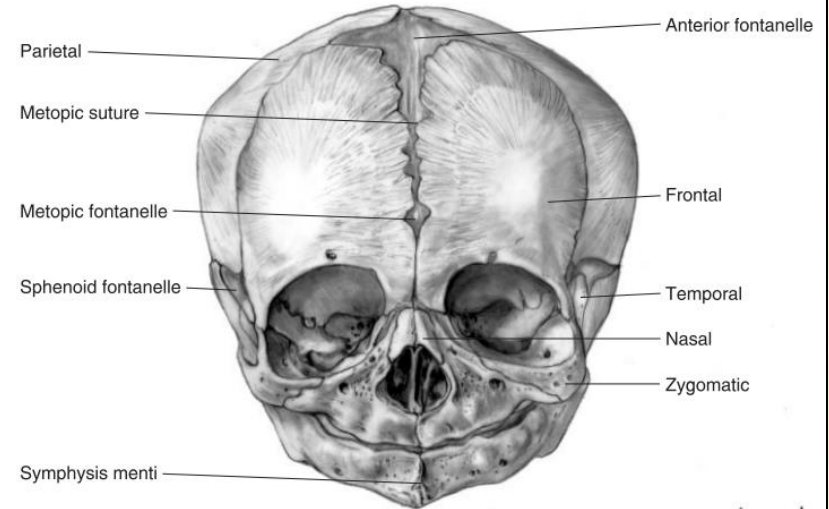


Figure 4.13 Basal view of fetal skull and mandible.

Růst a vývoj palatum durum

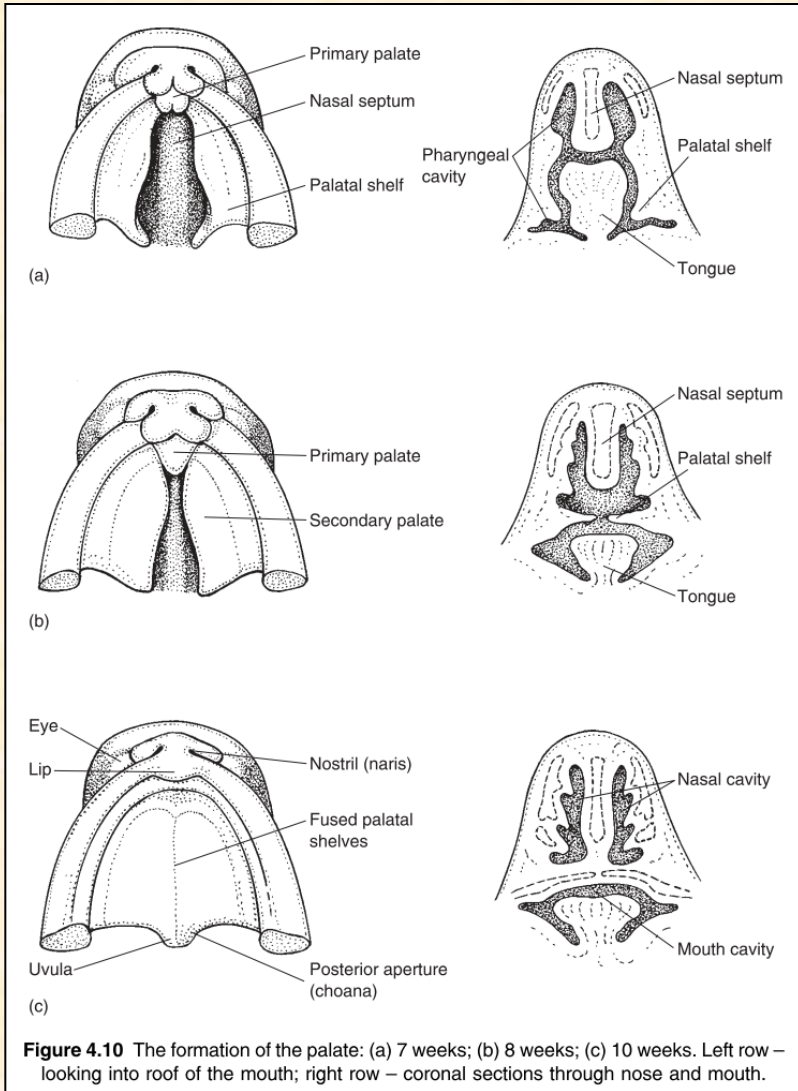
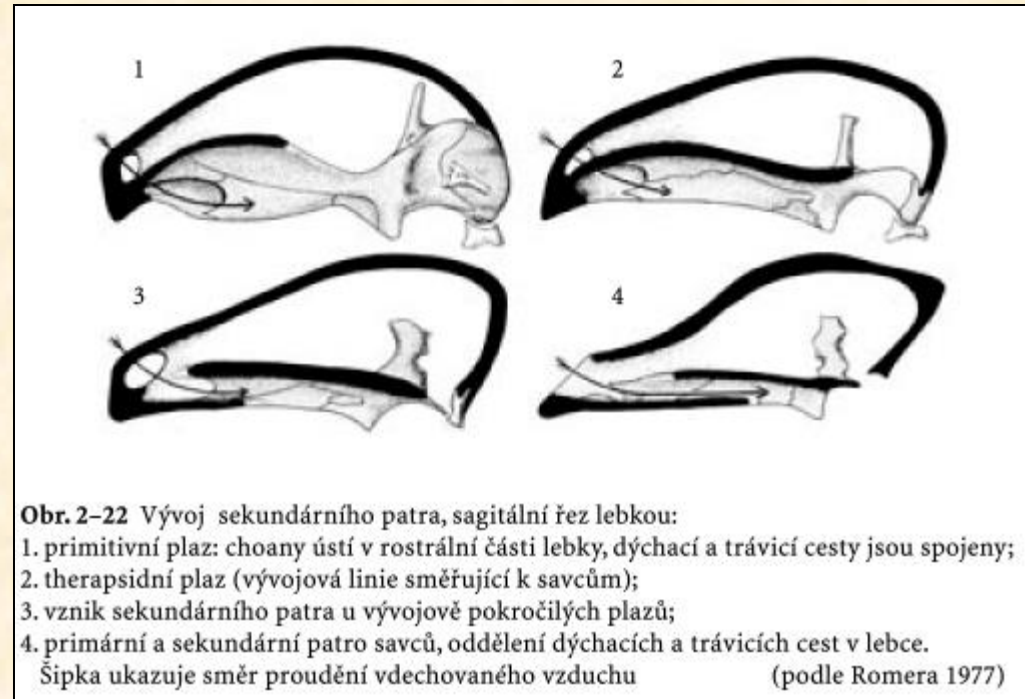
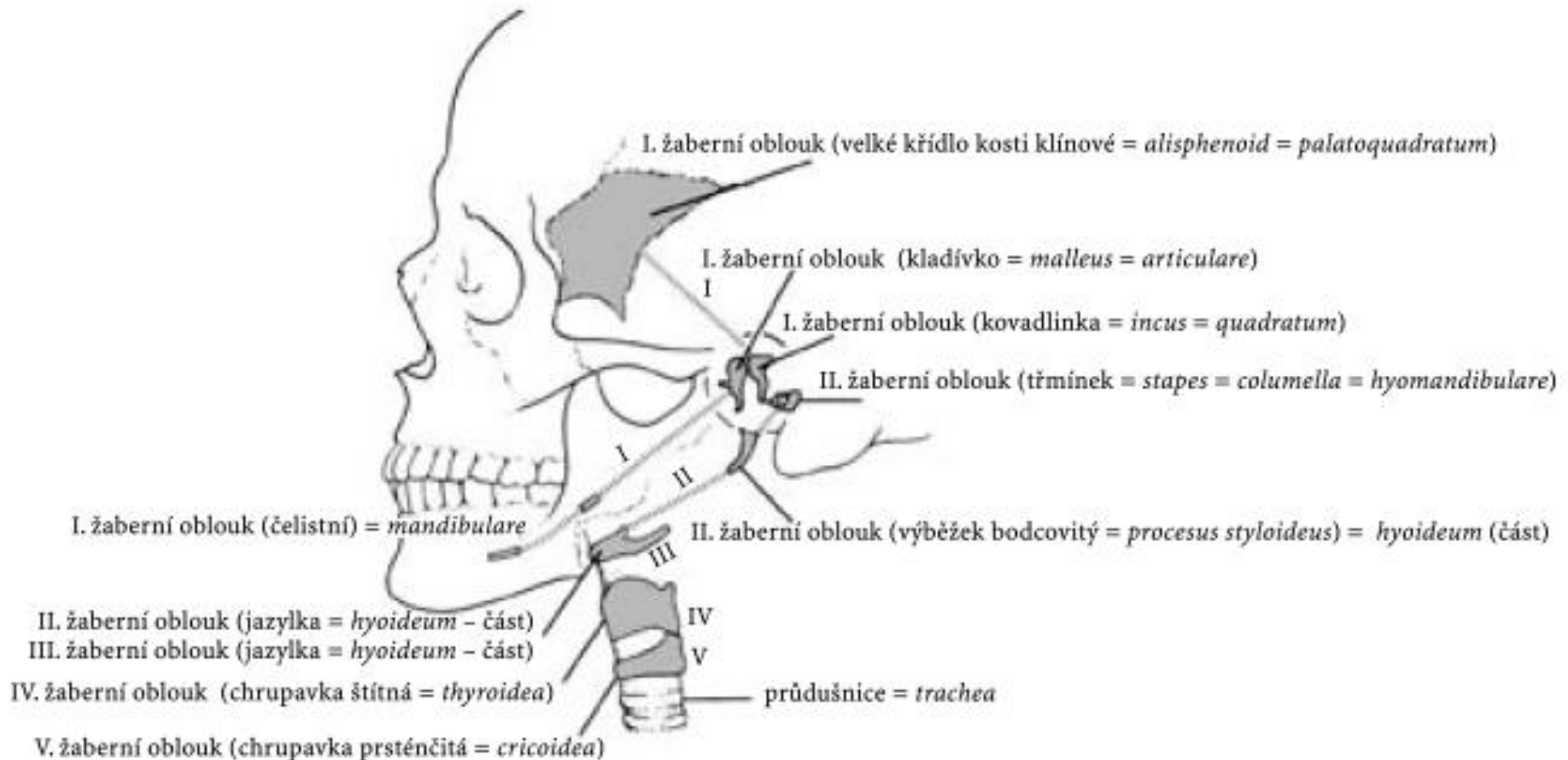


Figure 4.10 The formation of the palate: (a) 7 weeks; (b) 8 weeks; (c) 10 weeks. Left row – looking into roof of the mouth; right row – coronal sections through nose and mouth.



Homologie žaberních oblouků na lidské lebce



Obr. 2-20 Homologie žaberních oblouků na lidské lebce. Číslo žaberních oblouků jsou označena číslicemi I-V (podle Kenta 2001)

Os occipitale

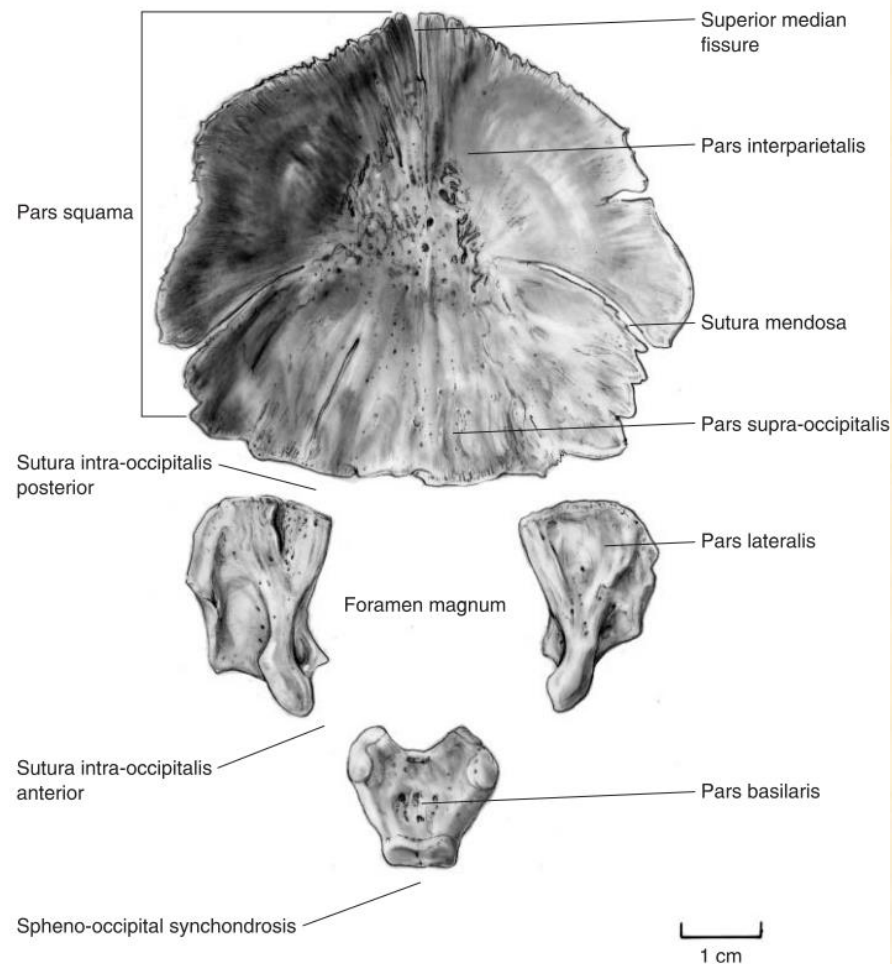


Figure 4.15 Intracranial view of the perinatal occipital.

Morphological summary

Prenatal

Wks 8–10

Ossification centres for supra-occipital, interparietal, pars lateralis appear in that order

By mth 5

Supra-occipital and interparietal parts of squama fuse centrally at the sutura mendosa

By mth 7

Pars basilaris develops lateral angle

By mth 8

Pars lateralis longer than pars basilaris

Os temporale

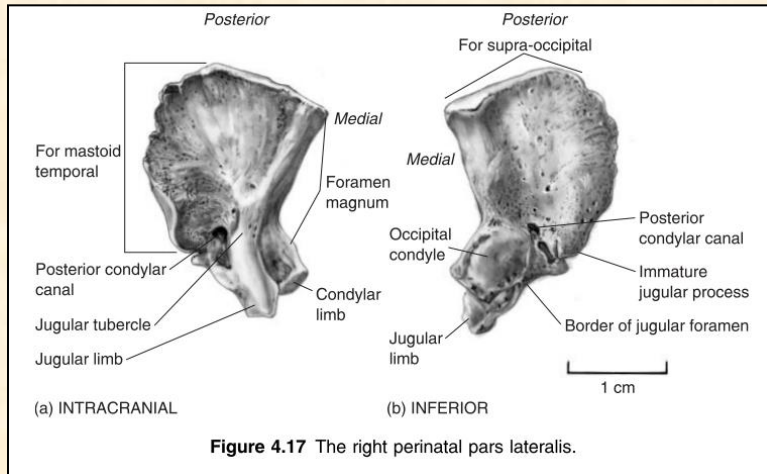


Figure 4.17 The right perinatal pars lateralis.

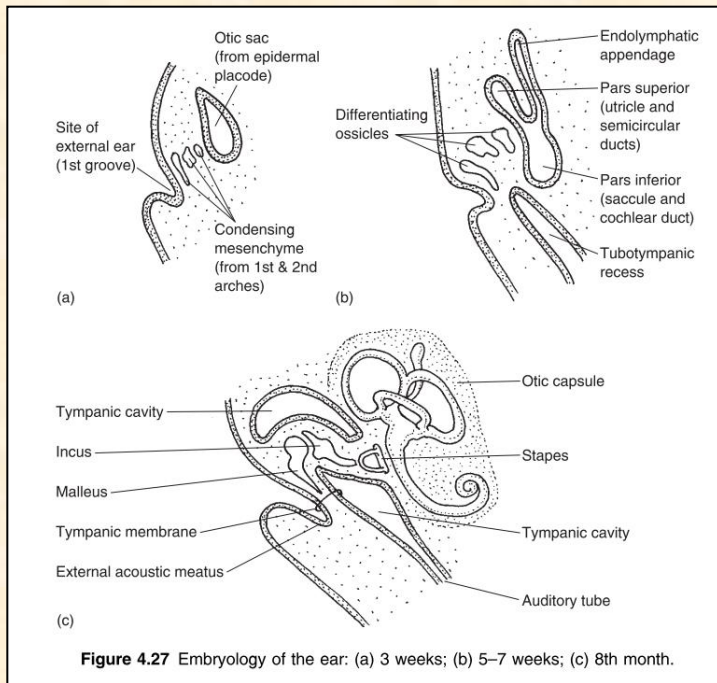


Figure 4.27 Embryology of the ear: (a) 3 weeks; (b) 5-7 weeks; (c) 8th month.

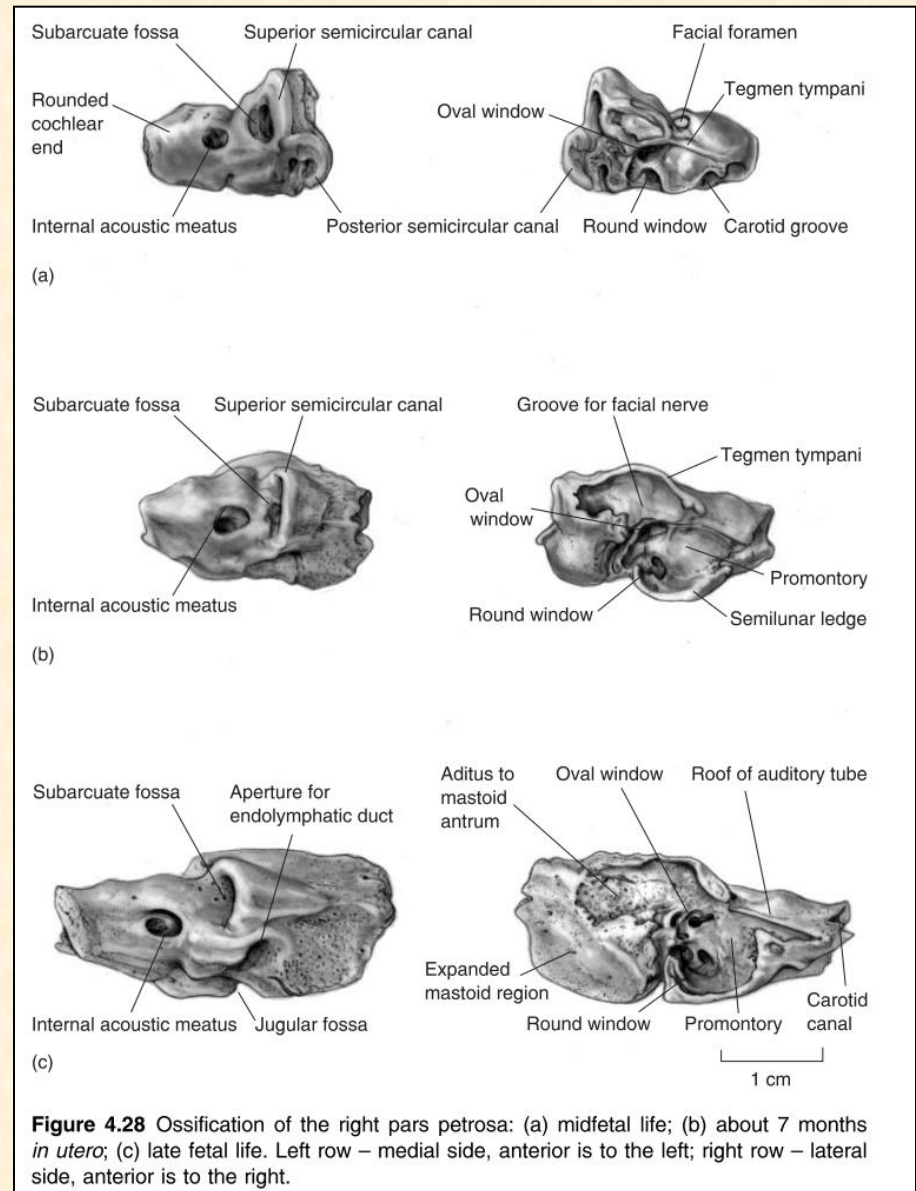


Figure 4.28 Ossification of the right pars petrosa: (a) midfetal life; (b) about 7 months in utero; (c) late fetal life. Left row – medial side, anterior is to the left; right row – lateral side, anterior is to the right.

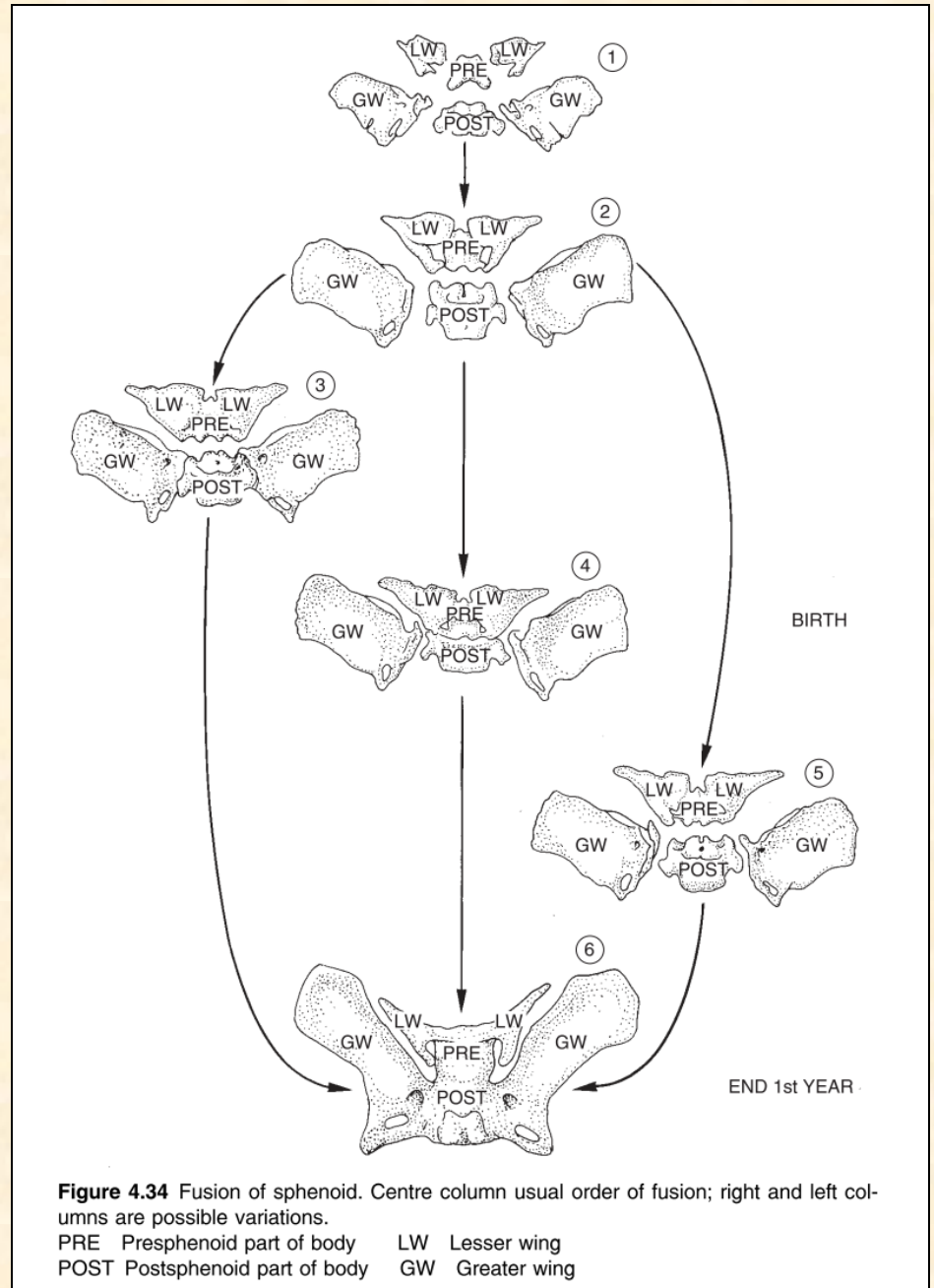
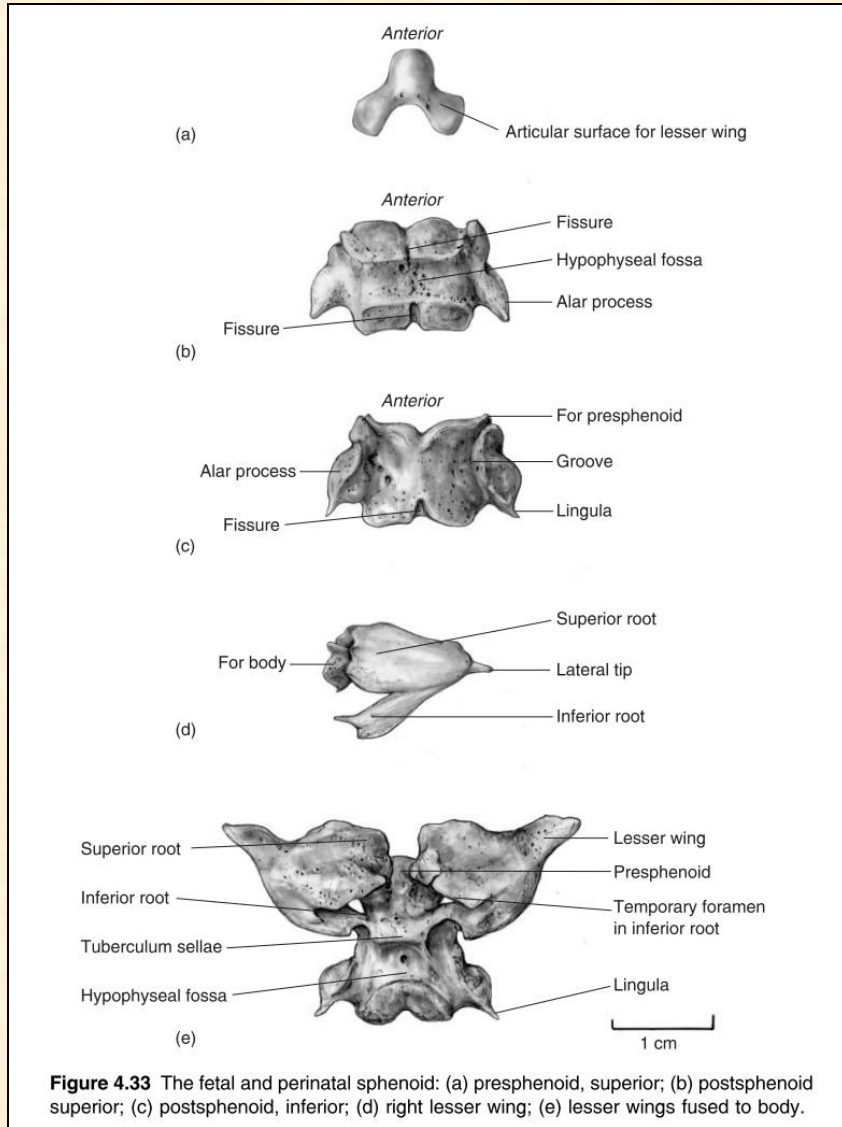
Os temporale ossification

Morphological summary

Prenatal

Wks 3–25	Development of membranous labyrinth
Wks 6–16	Cartilaginous anlagen of ossicles developing
Wks 7–8	Ossification centres for pars squama and goniale appear
Wk 9	First ossification centre for pars tympani appears
Wks 9–15	Development of cartilaginous otic capsule
Wk 12	Centres for tympanic ring joined together
Wk 16	First ossification centre for otic capsule appears; ossification centre for incus appears
Wks 16–17	Ossification centre for malleus appears
Wk 18	Ossification centre(s) for stapes appear(s)
Wk 19	Goniale fuses to malleus
Wk 30	Tympanic cavity complete except for lateral wall
Wk 35	Epitympanum complete
	Pneumatization of petromastoid starts
	Posterior segment of ring fuses to squamous part

Os sphenoidale



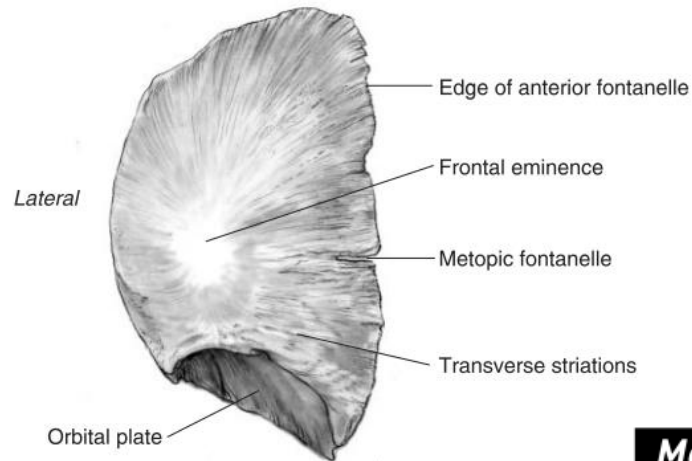
Os sphenoidale

Morphological summary

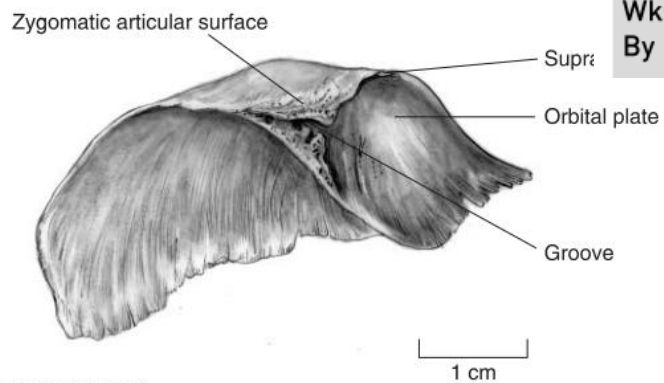
Prenatal

Wks 9–10	Medial pterygoid plate and lateral part of greater wing commences ossification
Wks 12–14	Centres for postsphenoid part of body appear; centres for lesser wings appear
Early mth 3	Lateral pterygoid plate commences ossification; centre for hamulus appears
Wk 13	Centre for medial part of greater wing appears
Mths 4–6	First ossification centres for sphenoidal conchae appear
Mth 5	Ossification centre for lingula appears Lesser wings usually fused to body
By mth 8	Pterygoid plates fused to greater wings Pre- and postsphenoid parts of body usually fused together

Os frontale



(a) ANTERIOR



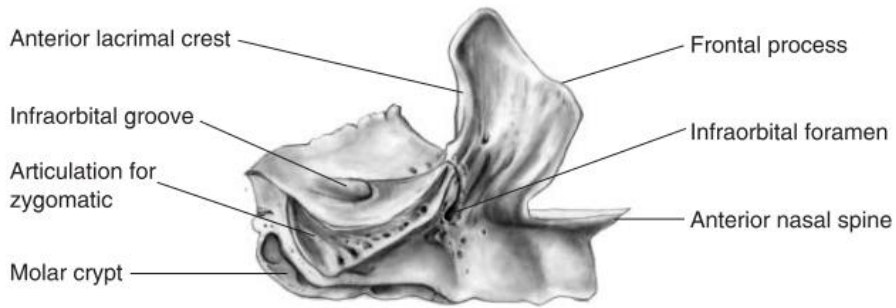
(b) INFEROLATERAL

Morphological summary

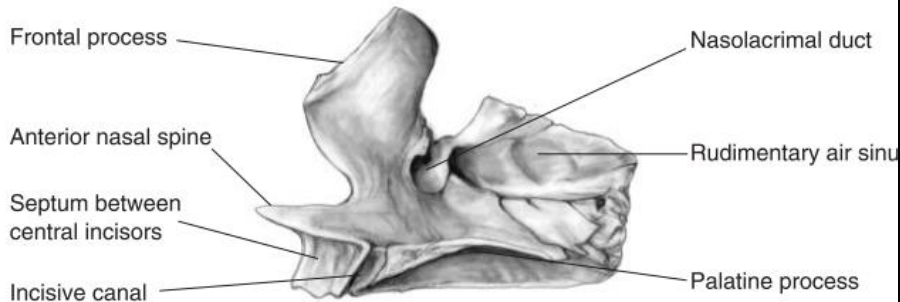
<i>Prenatal</i>	
Wks 6–7	Primary centre of ossification appears
Wks 10–13	Zygomatic process and medial angular processes start ossifying
By mth 5	Anteroposterior longer than mediolateral length

Figure 4.39 The right perinatal frontal.

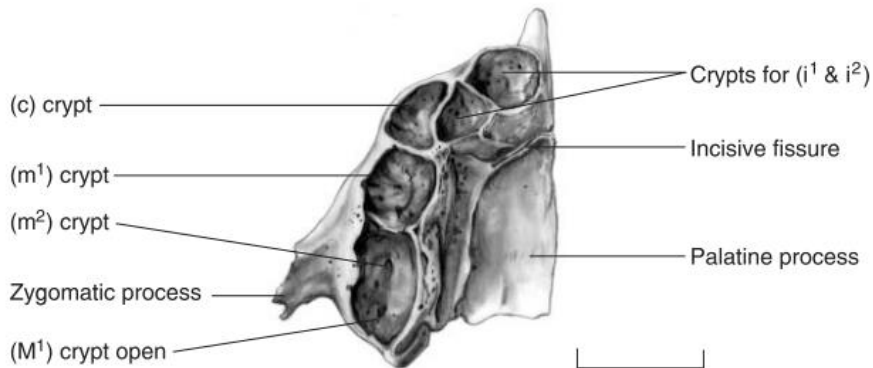
Maxilla



(a) LATERAL



(b) MEDIAL



(c) PALATAL

1 cm

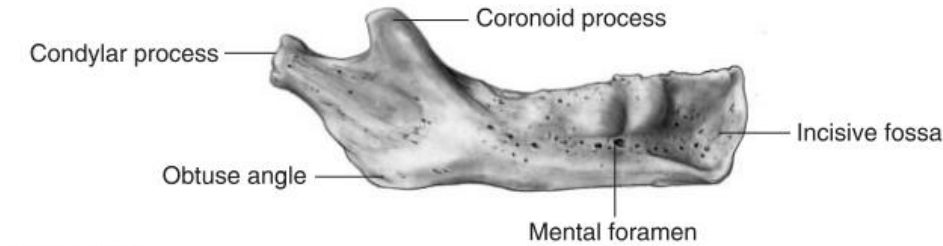
Figure 4.50 The right perinatal maxilla.

Morphological summary

Prenatal

Wk 6	Ossification centre(s) appear(s)
By wk 8	Body and four processes identifiable
Wks 10–12	Maxillary sinus starts to develop
Wk 11	Formation of crypts for deciduous dentition
Wks 14–16	Deciduous tooth germs start to form
Wks 17–18	All deciduous crypts completed

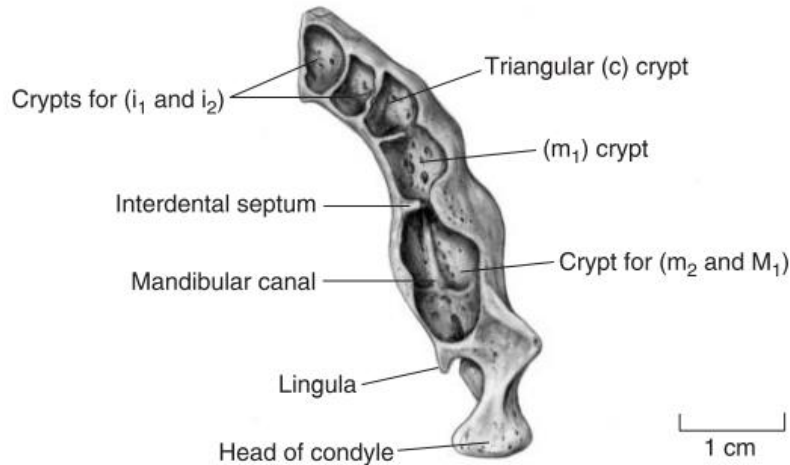
Mandibula



(a) LATERAL



(b) MEDIAL



(c) ALVEOLAR

Figure 4.53 The right perinatal hemi-mandible.

Morphological summary

Prenatal

Wk 6 Ossification centre develops lateral to Meckel's cartilage

Wk 7 Coronoid process differentiating

Wk 8 Coronoid fuses with main mass

About wk 10 Condylar and coronoid processes recognizable

Anterior part of Meckel's cartilage starting to ossify

Wks 12-14 Secondary cartilages for condyle, coronoid and symphysis appear

Wks 14-16 Deciduous tooth germs start to form

Birth

Mandible consists of separate right and left halves

HOX geny řídící vznik míšních segmentů

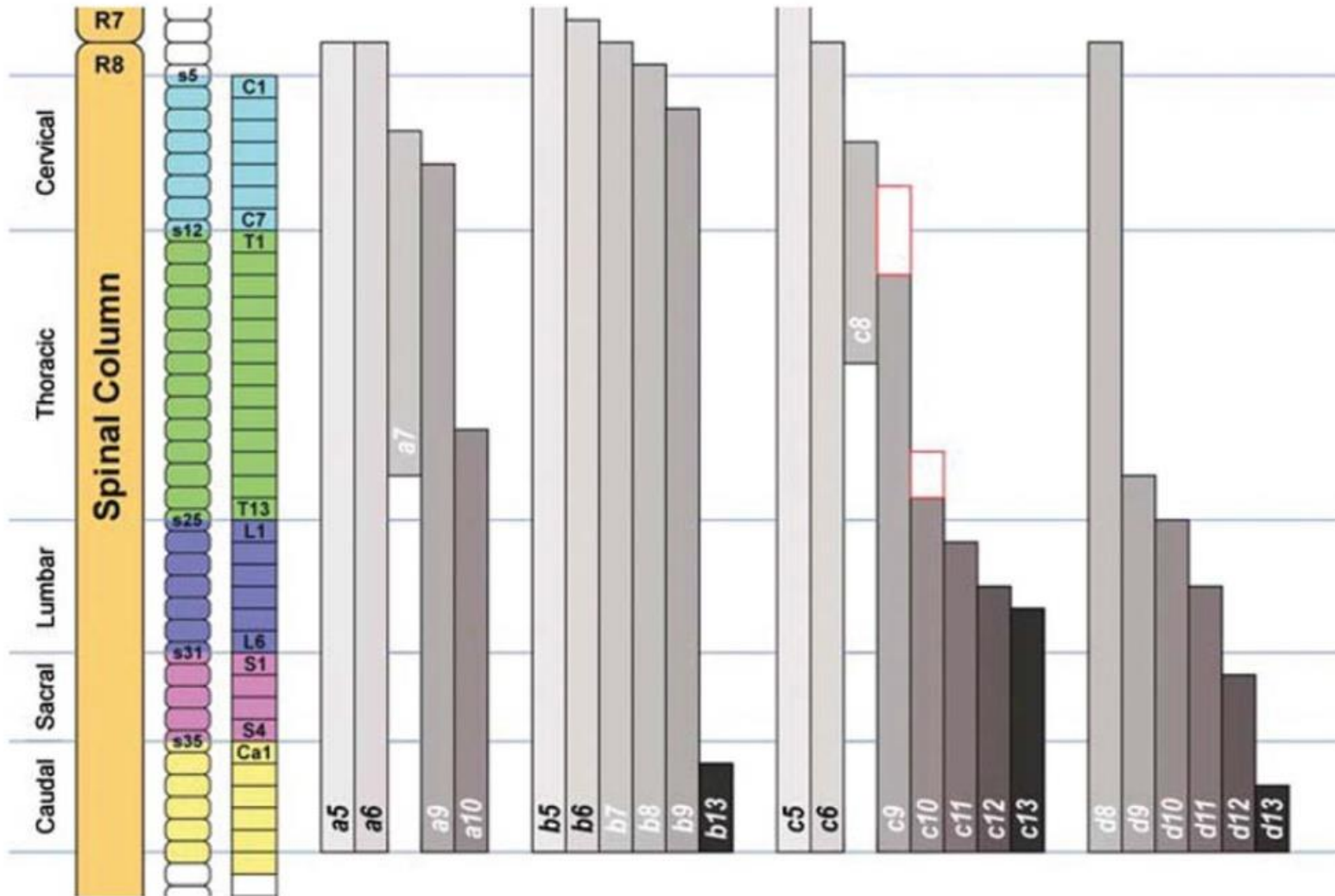


Fig. 6. Relationship between *Hox* gene expression and spinal cord domains. From Nolte and Krumlauf, 2006.

Columna vertebralis

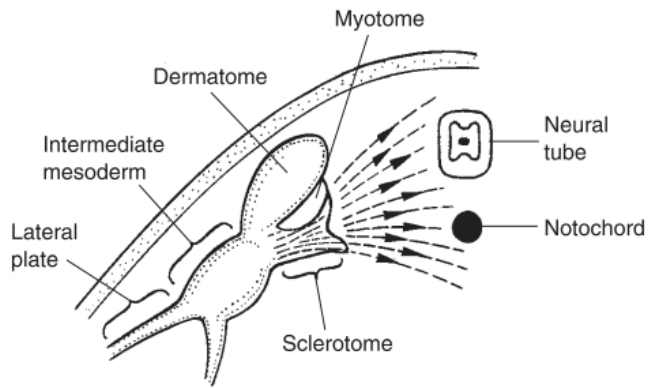


Figure 6.2 Diagrammatic representation of the embryonic migration of the cells of the sclerotome.

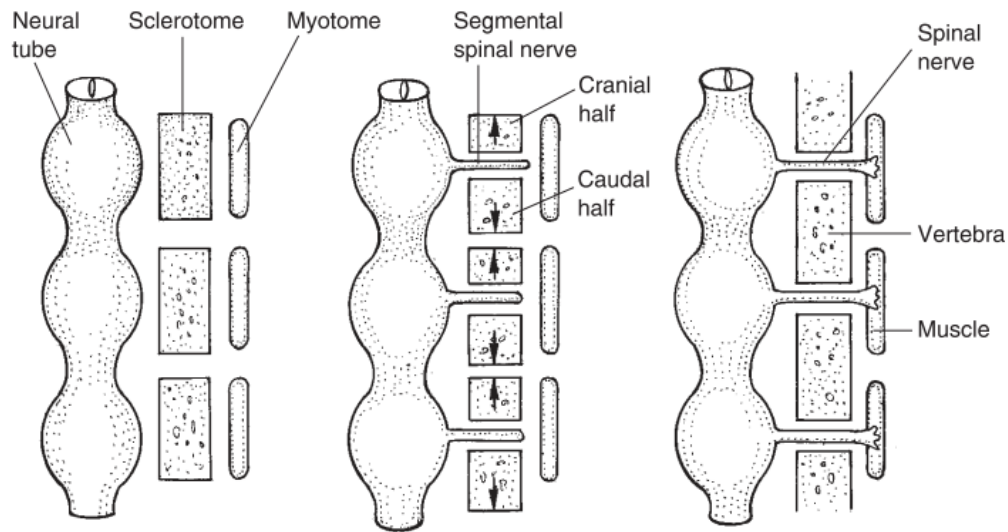
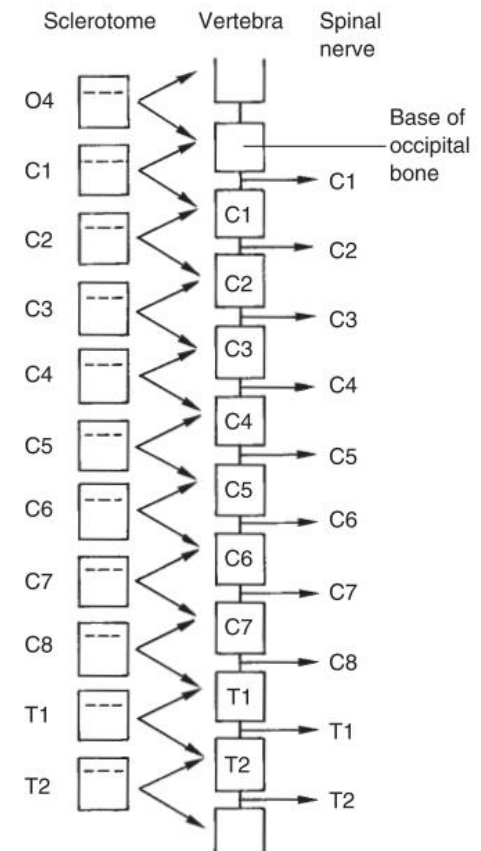
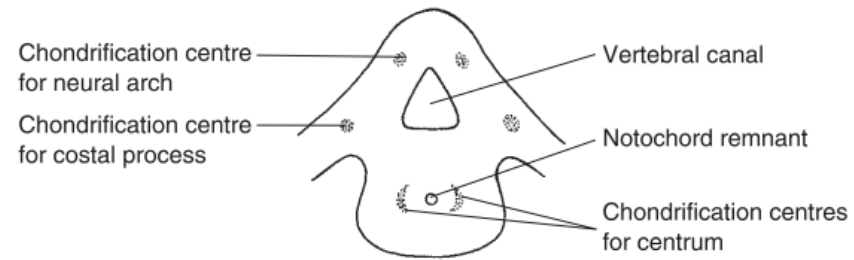
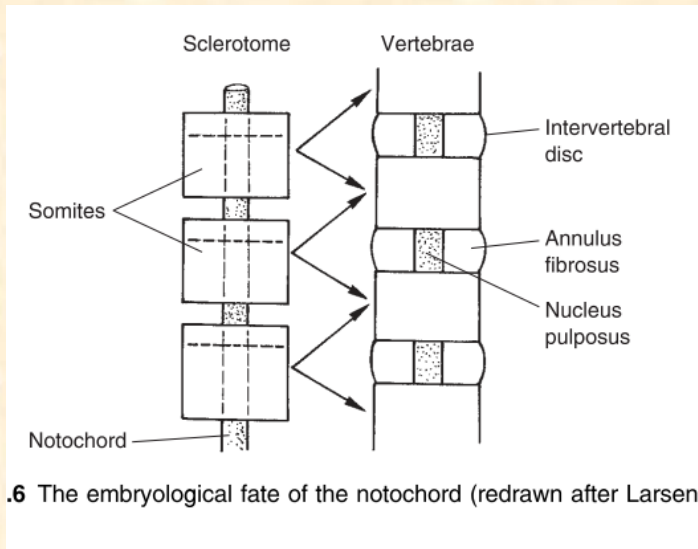


Figure 6.3 Diagrammatic representation of the embryonic recombination of the sclerotome.

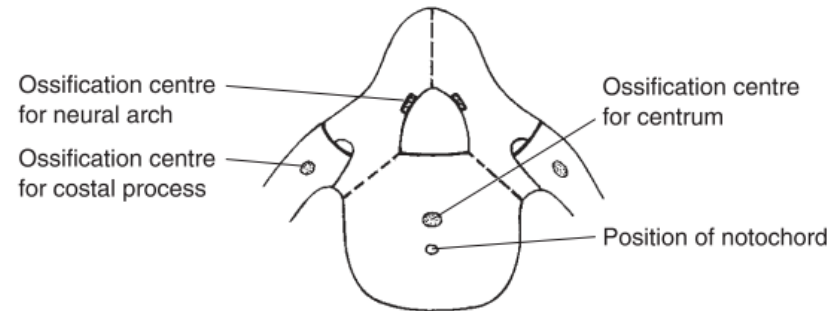


Embryonic differentiation of the upper regions of the vertebral column (after Larsen, 1993).

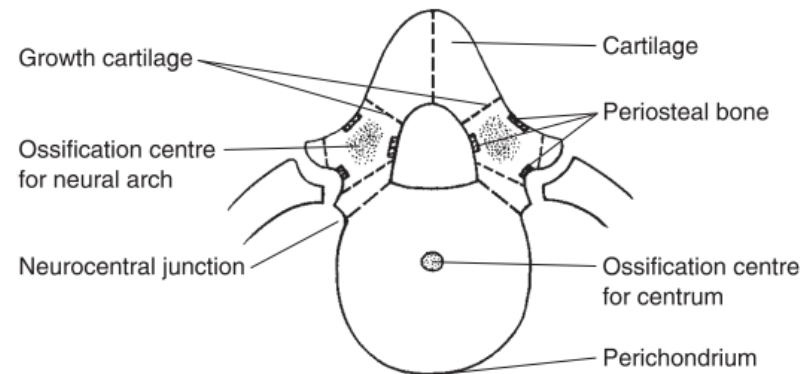
Columna vertebralis



(a) Blastemal stage with chondrification centres – approx. 6 prenatal weeks



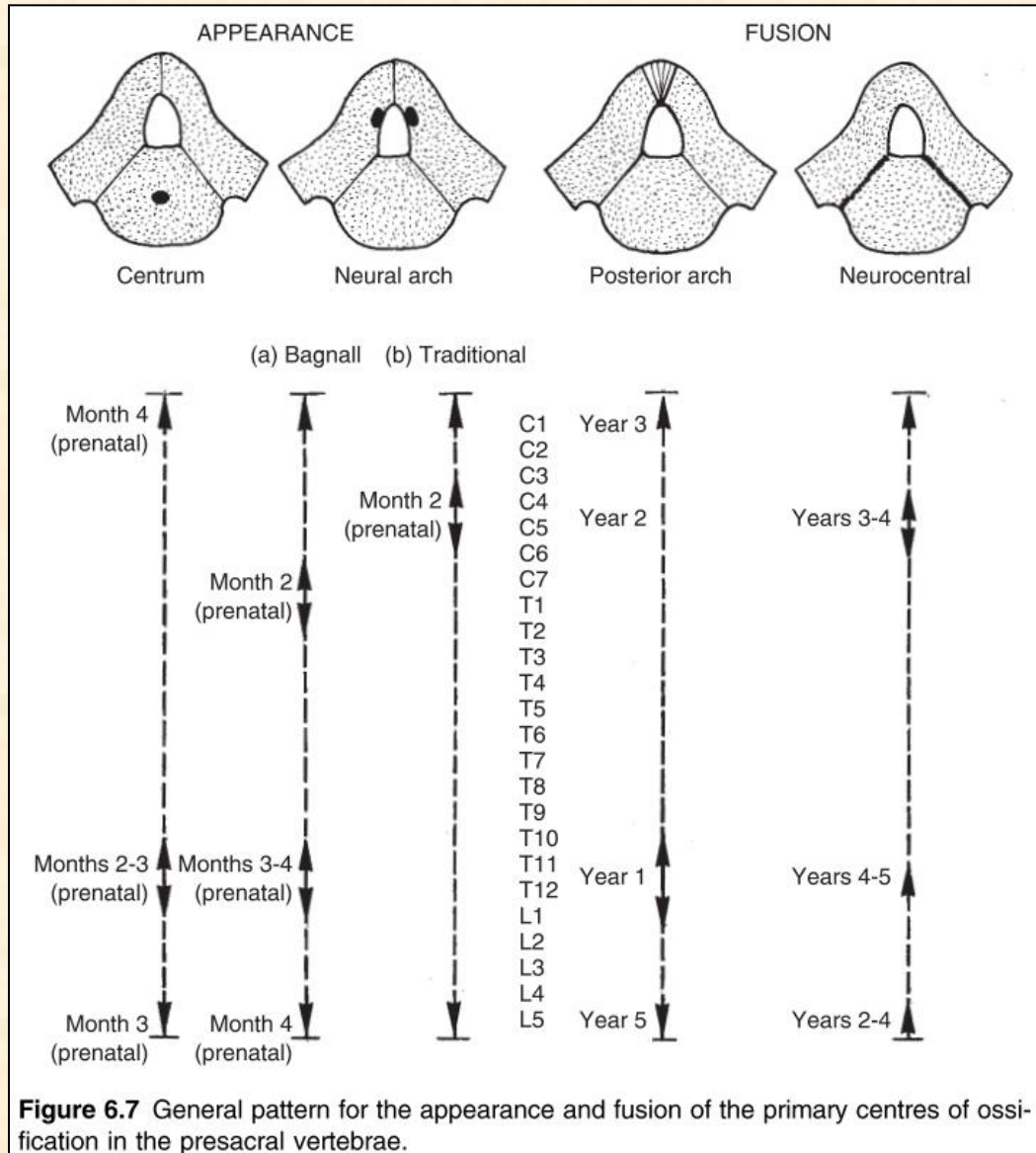
(b) Cartilaginous stage with primary centres of ossification – approx. 11-12 prenatal weeks



(c) Ossification centres at approx. 13-14 prenatal weeks (redrawn after Chandraraj and Briggs, 1991)

Figure 6.5 The development of the vertebral anlage: (a) blastemal stage – approximately 6 prenatal weeks; (b) cartilaginous stage – approximately 11–12 prenatal weeks; (c) ossification – approximately 13–14 prenatal weeks (redrawn after Chandraraj and Briggs, 1991).

Columna vertebralis



Os sacrum

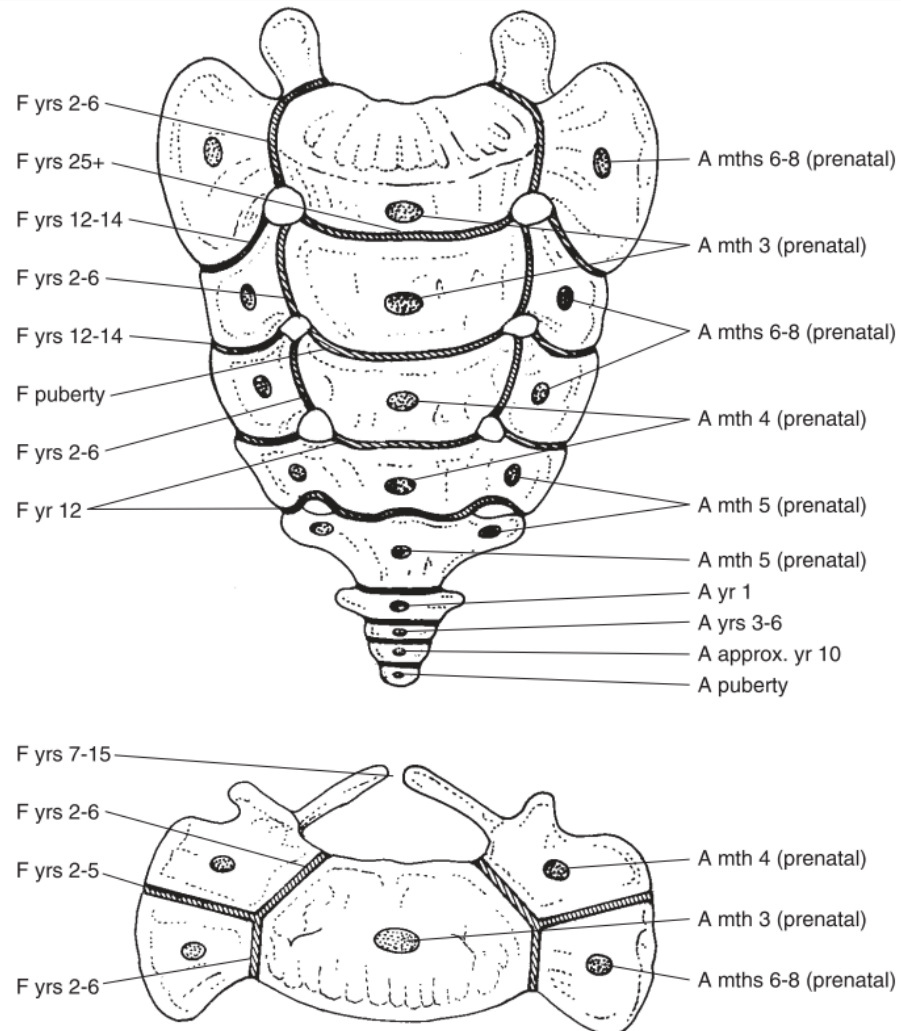


Figure 6.20 The times of appearance (A) and fusion (F) of the primary ossification centres of the sacrum and coccyx.

Columna vertebralis

Morphological summary

Prenatal

Mth 2	Ossification centres appear for lateral masses of C1 and neural arches of C2–T2
Mth 3	Ossification centres appear for centra of C4–S2; neural arches of T3–L2; costal elements (ribs) in thoracic region
Mth 4	Ossification centres appear for centra of C2–3 and S3–4; neural arches of L3–S3; paired centres for odontoid process. All primary ossification centres for the presacral vertebrae are present by this age (except anterior arch of C1)
Mth 5	Ossification centres appear for centrum of S5 and neural arches of S4–5
Mth 6	Ossification centres appear for costal process of C7 and for lateral elements of S1–3
Mth 7	Intradental fusion
Mth 8	Ossification centres for Co1 and cornua may appear

Sternum

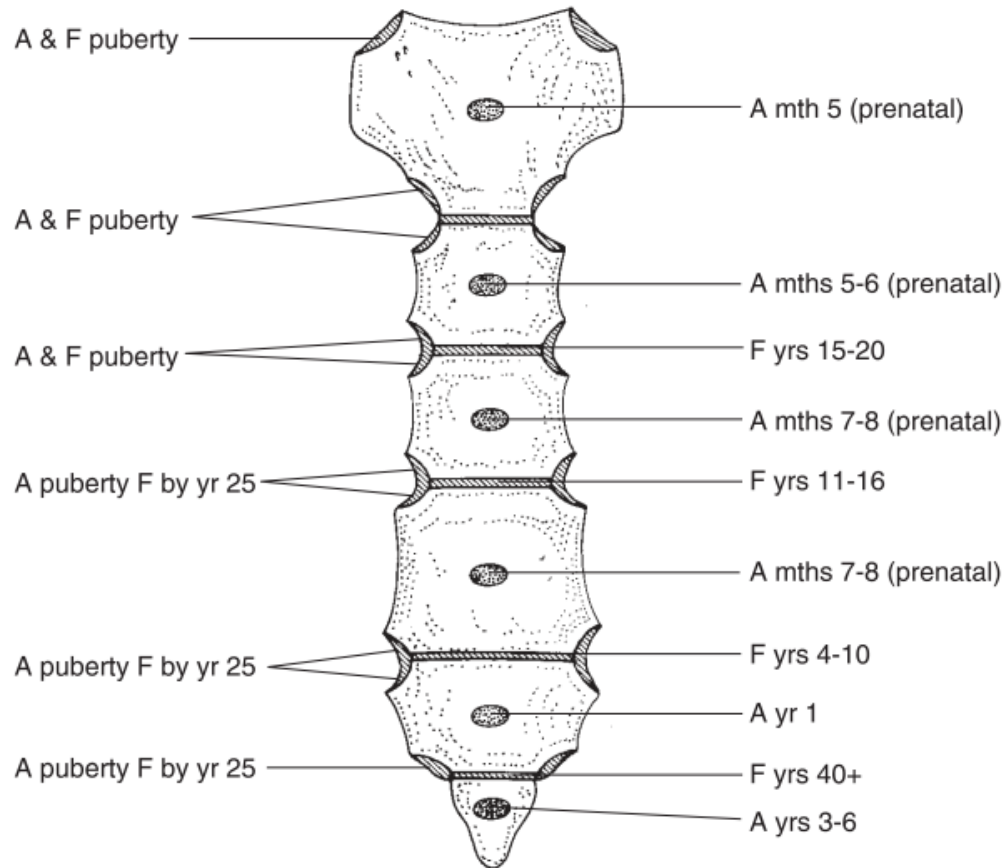


Figure 7.5 Times of appearance (A) and fusion (F) of the primary ossification centres of the sternum.

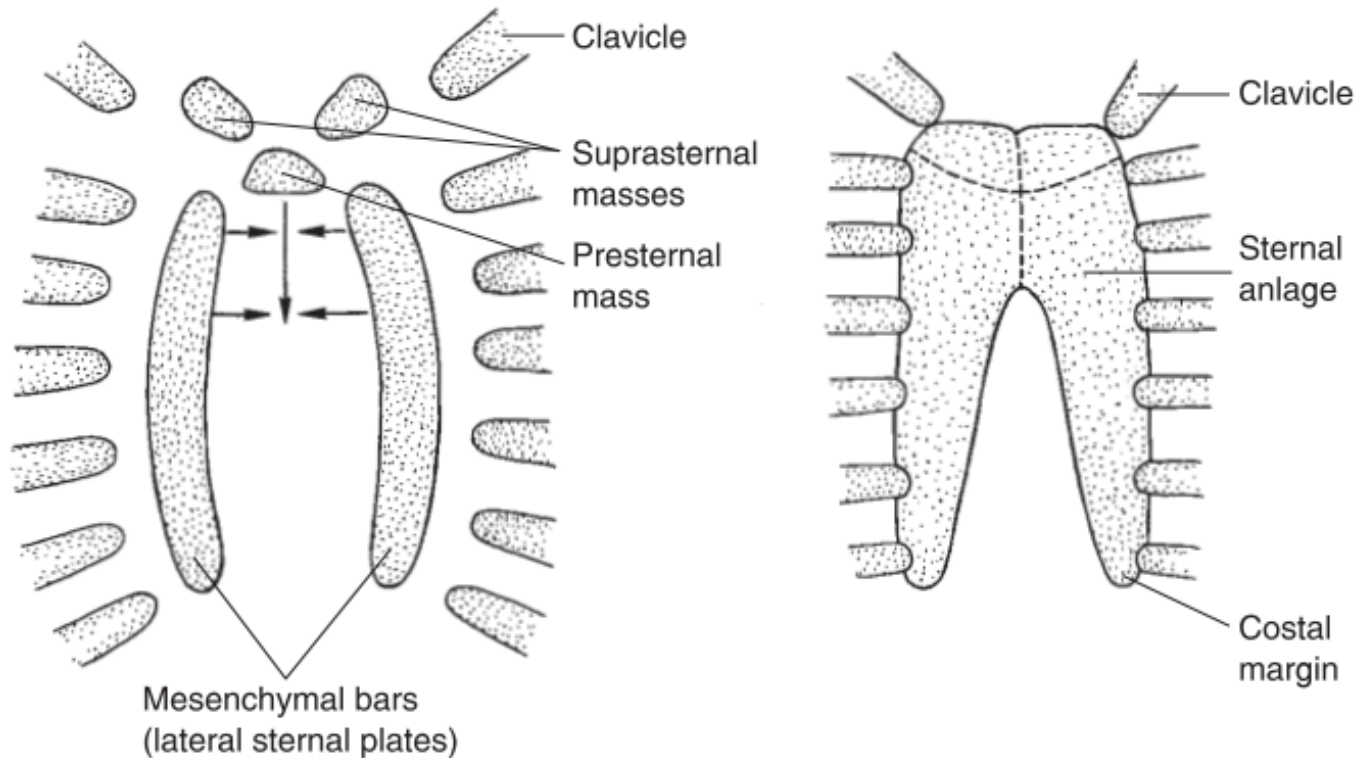
Morphological summary (Fig. 7.13)

Prenatal

Wks 8-9 Ossification centres appear for ribs 5-7

Wks 11-12 Ossification centres present in all ribs

Embryonální vývoj přední části thoraxu



(a) 6 prenatal weeks

(b) 8-9 prenatal weeks

Figure 7.2 A diagrammatic representation of the embryological development of the sternum (redrawn after Larsen, 1993).

Clavicula

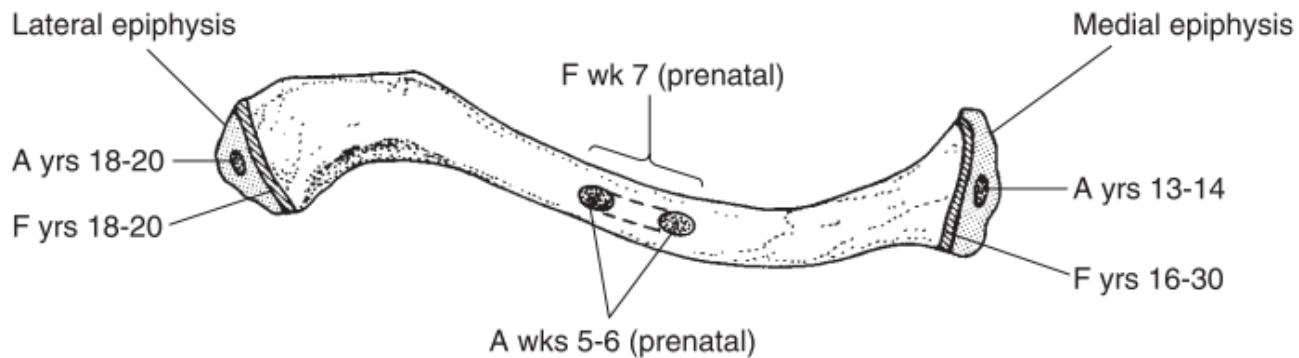


Figure 8.2 Appearance (A) and fusion (F) times of the clavicular ossification centres.

Morphological summary (Fig. 8.2)

Prenatal

Wks 5–6	Primary ossification centres appear
Wk 7	Two centres fuse to form a single mass
Wks 8–9	Clavicle becomes 'S' shaped
Wk 11	Clavicle adopts adult morphology

Scapula

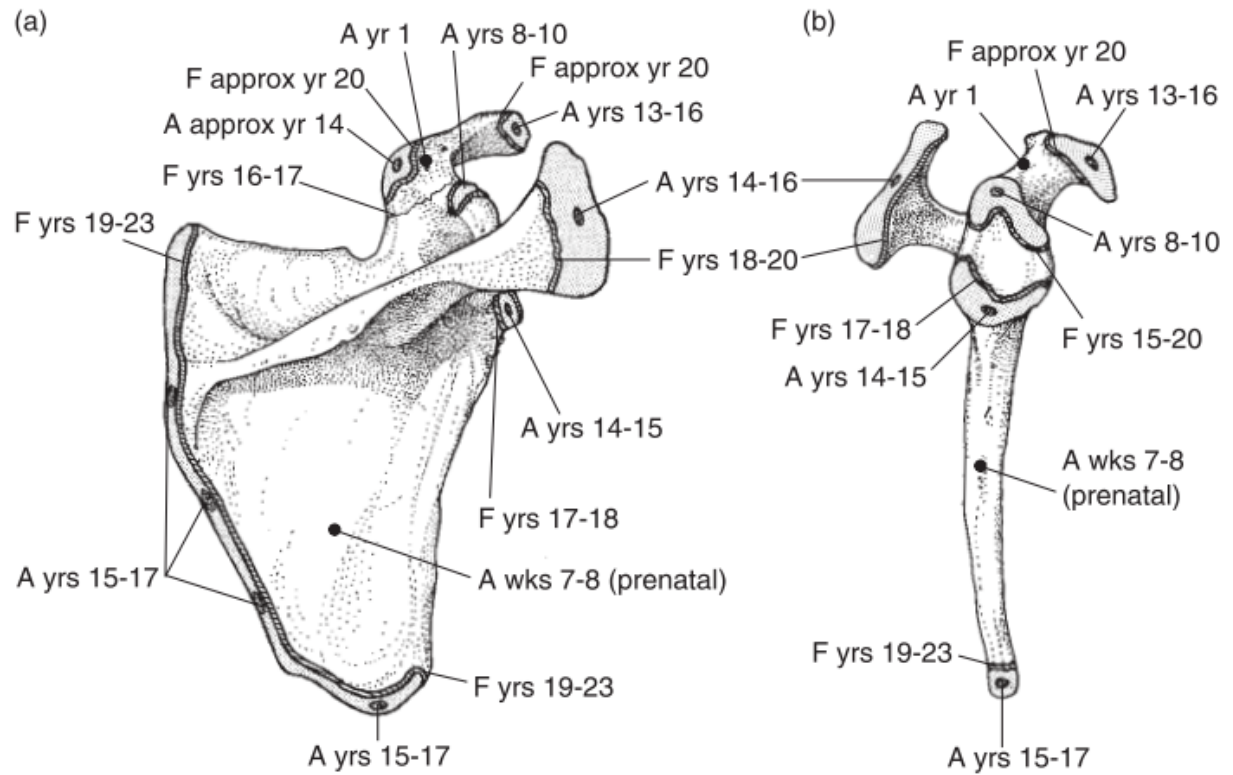


Figure 8.15 The principal primary centre of ossification of the scapula appears during weeks 7–8 of prenatal life and that for the coracoid process during the first year of life. Appearance (A) and fusion (F) of secondary centres – (a) dorsal; (b) lateral.

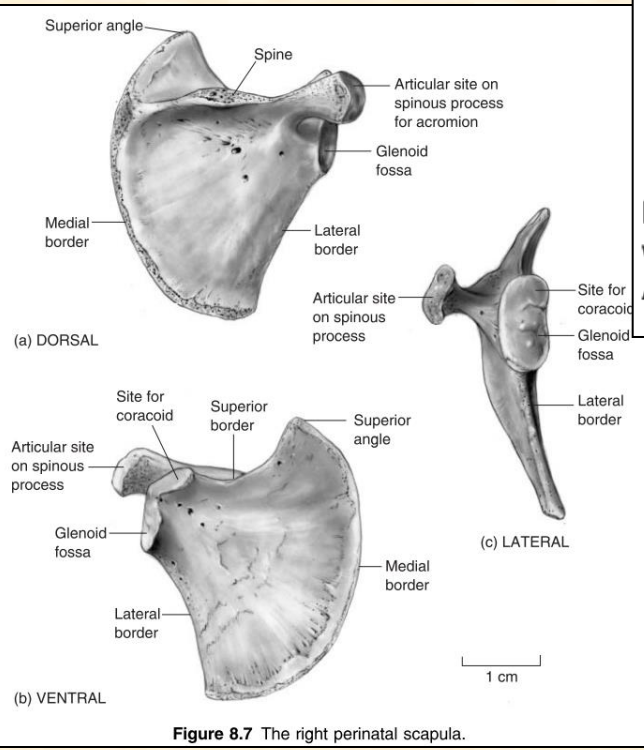


Figure 8.7 The right perinatal scapula.

Morphological summary (Fig. 8.15)

Prenatal

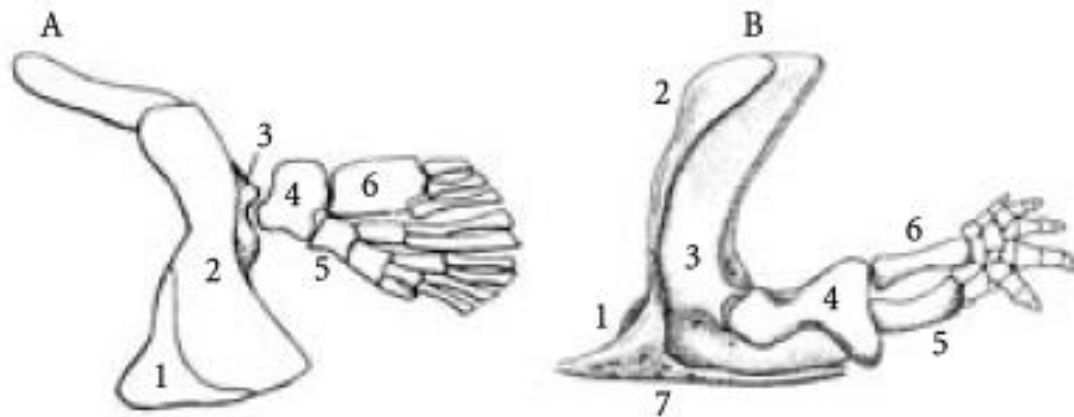
Wks 7–8

Primary ossification centre appears

Wks 12–14

Main body of the scapula has adopted close to adult morphology

Srovnání kostry horní končetiny nižších obratlovců



Obr. 2-14 Srovnání pletence přední končetiny:

A - lalokoploutvé ryby (*Crossopterygii*), B - primitivního obojživelníka (*Amphibia*),

1 - *clavicula*, 2 - *cleithrum*, 3 - *scapula*, 4 - *humerus*,

5 - *ulna*, 6 - *radius*, 7 - *interclavica*; kraniální směr je vlevo

(podle Gregoryho 1923 a Romera 1977)

Vývoj končetin embrya

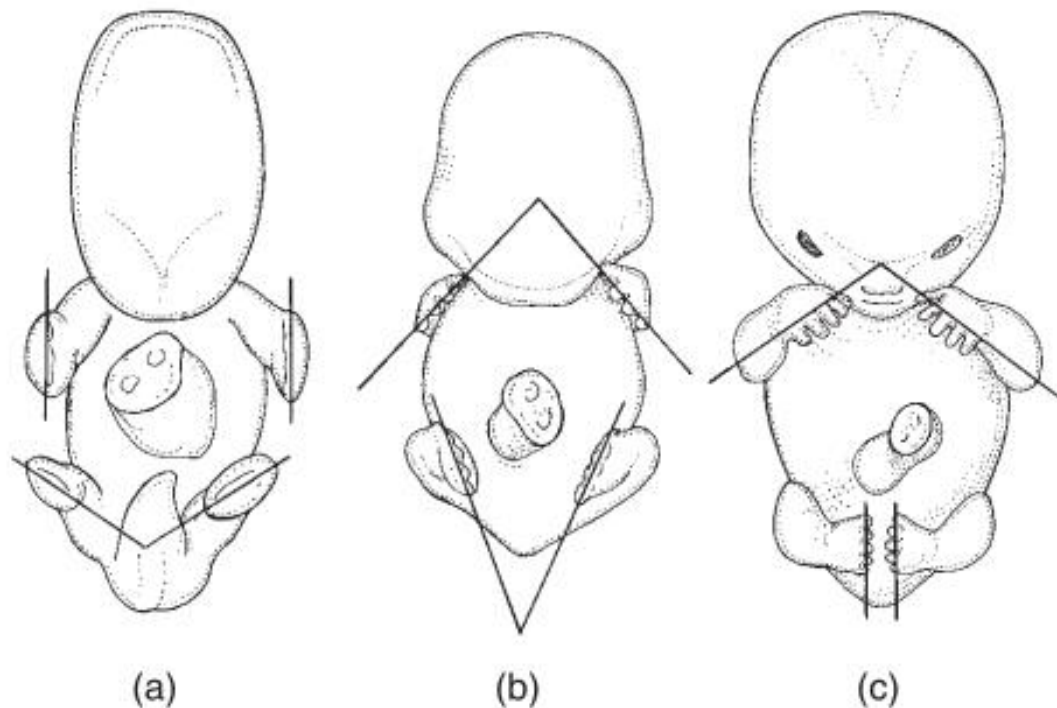
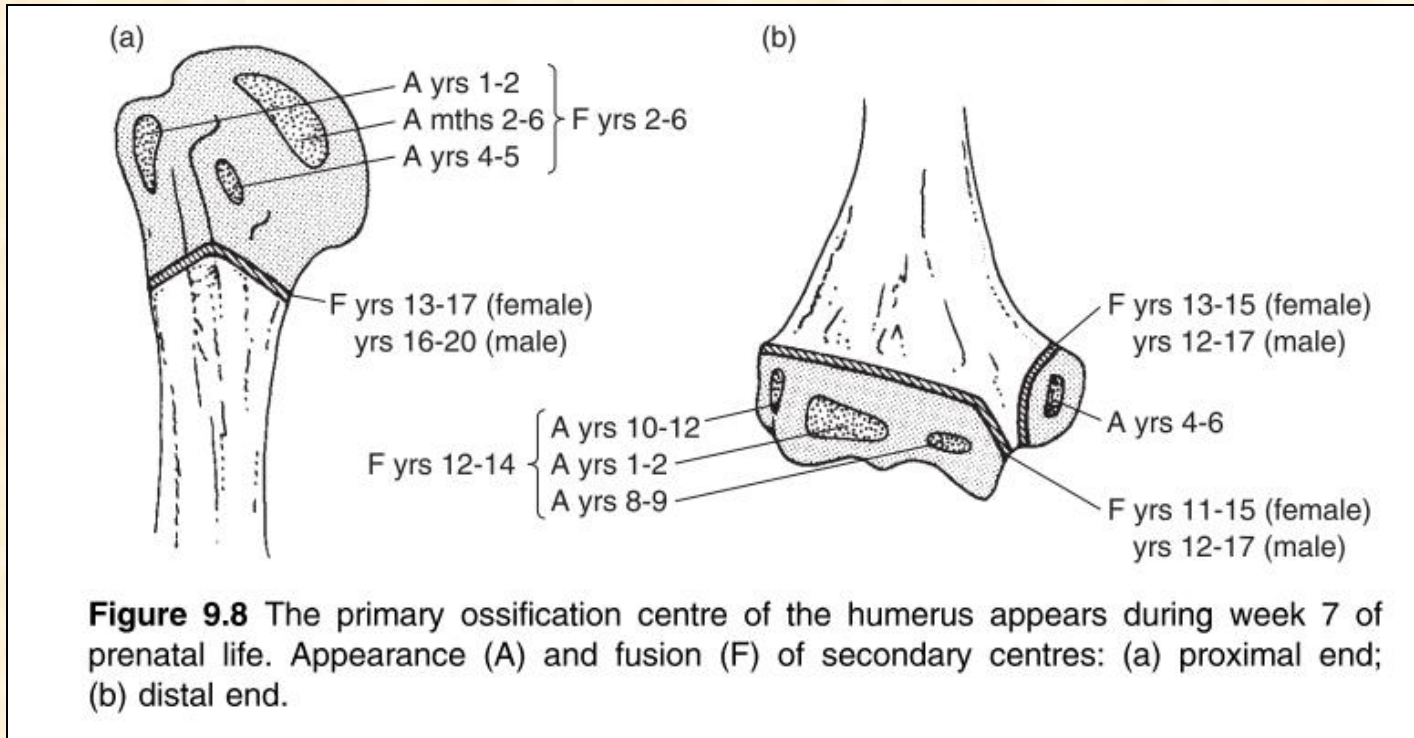


Figure 9.4 (a) Stage 17; (b) Stage 19; (c) Stage 23 embryos to show rotation of the developing limbs (redrawn after O'Rahilly and Gardner, 1975).

Humerus



Morphological summary (Fig. 9.8)

Prenatal

Wk 7	Primary ossification centre appears
Wks 36–40	Secondary ossification centre for the head may be visible

Radius

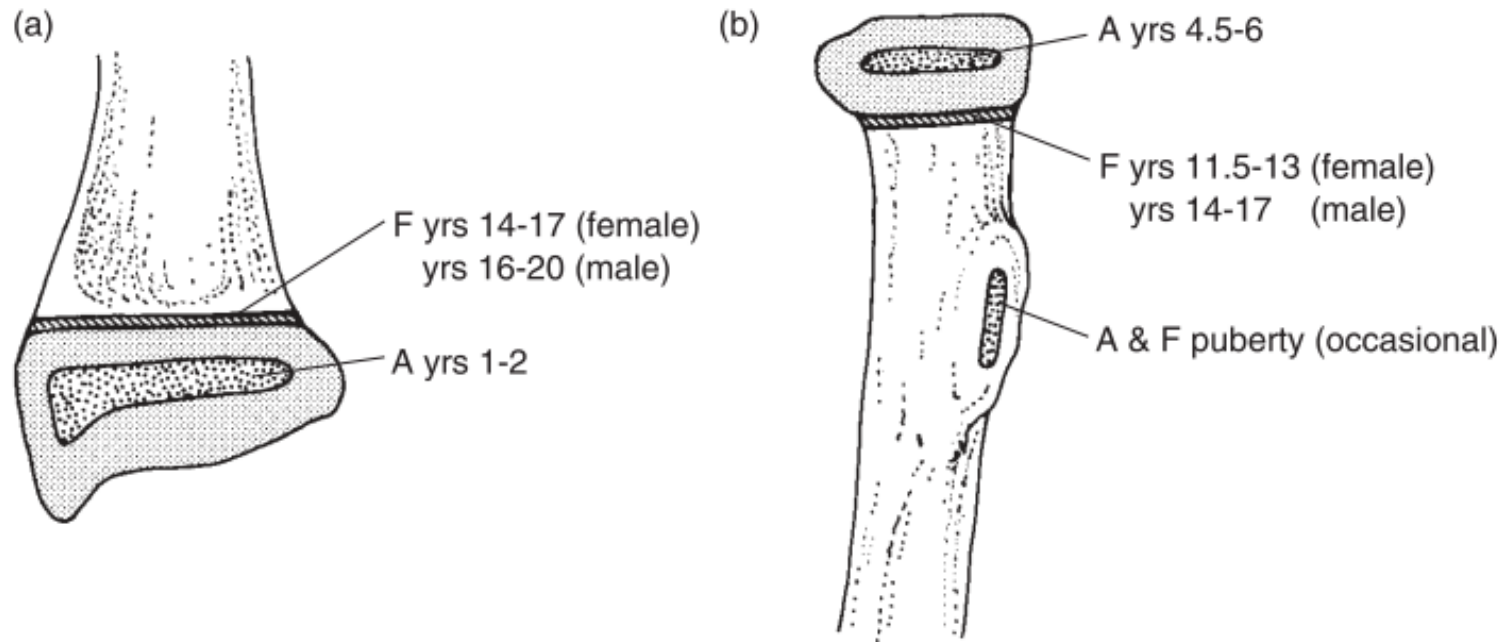


Figure 9.14 The primary ossification centre of the radius appears during week 7 of pre-natal life. Appearance (A) and fusion (F) of secondary centres – (a) distal end; (b) proximal end.

Ulna

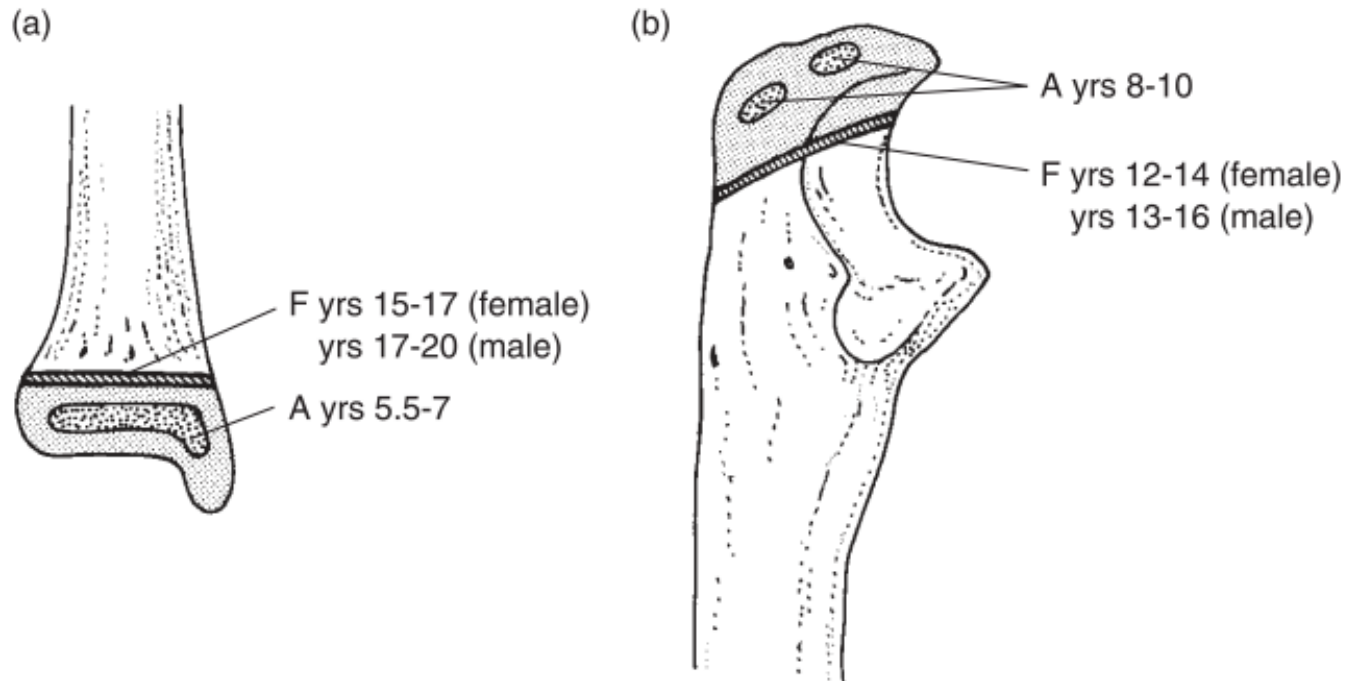


Figure 9.19 The primary ossification centre of the ulna appears during week 7 of prenatal life. Appearance (A) and fusion (F) of secondary centres – (a) distal end; (b) proximal end.

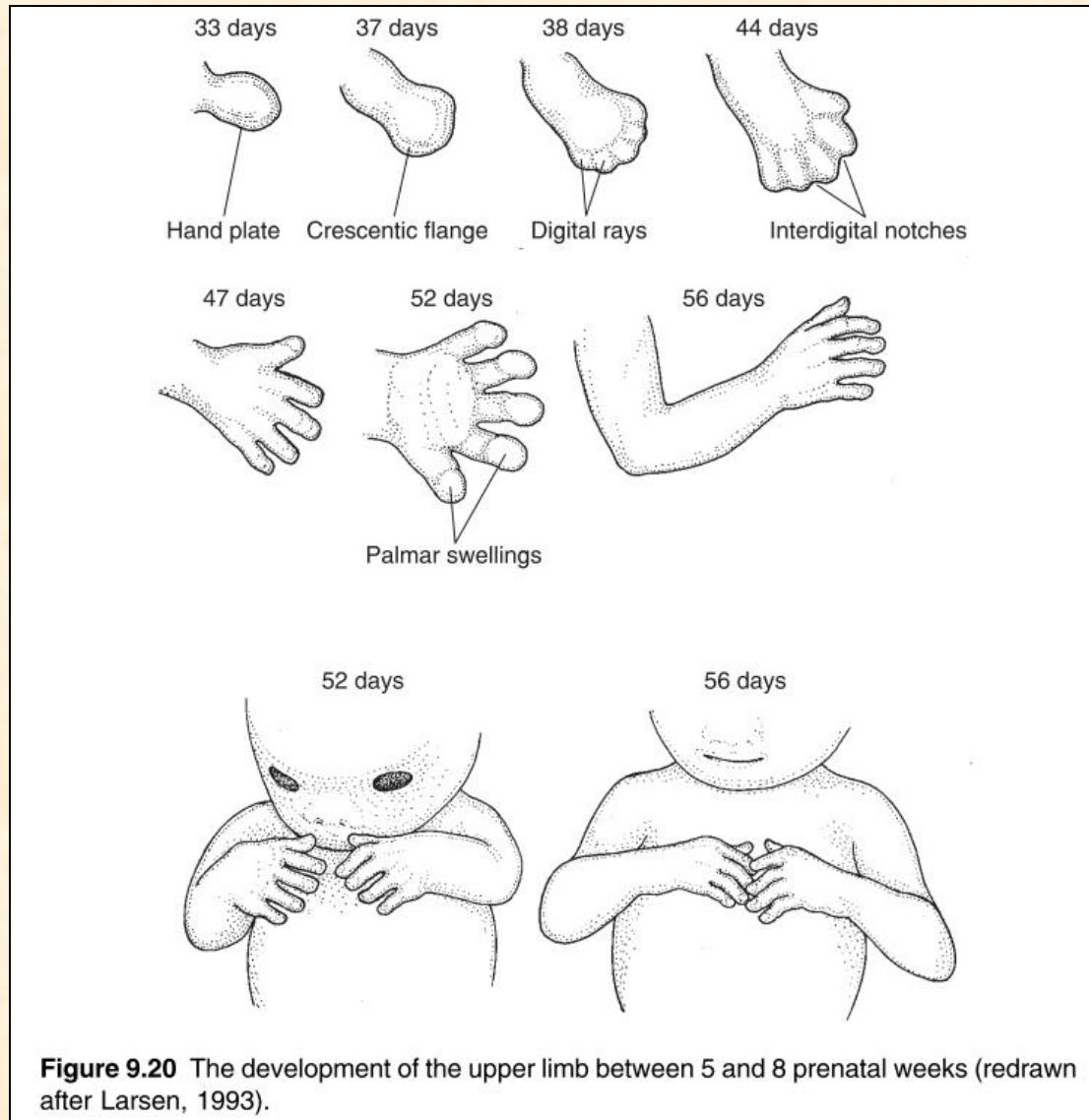
Morphological summary (Fig. 9.19)

Prenatal

Wk 8

Primary ossification centre appears

Vývoj horní končetiny - ruka



Kostra ruky

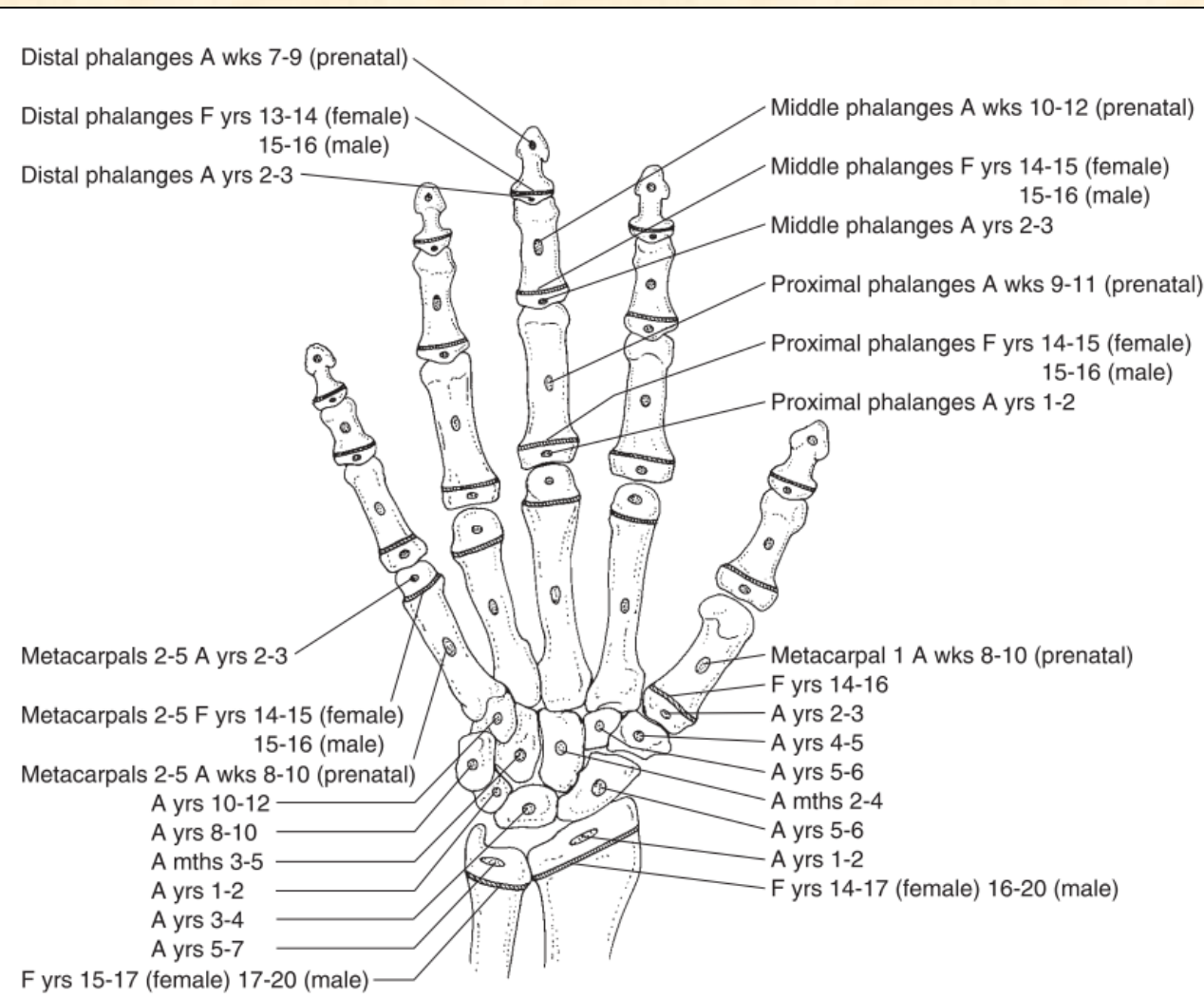


Figure 9.32 Appearance (A) and fusion (F) times of the ossification centres of the hand.

Morphological summary (Fig. 9.32)

<i>Prenatal</i>	
Wks 7–9	Primary ossification centres appear for distal phalanges
Wks 8–10	Primary ossification centres appear for metacarpals
Wks 9–11	Primary ossification centres appear for proximal phalanges
Wks 10–12	Primary ossification centres appear for middle phalanges

Pelvis

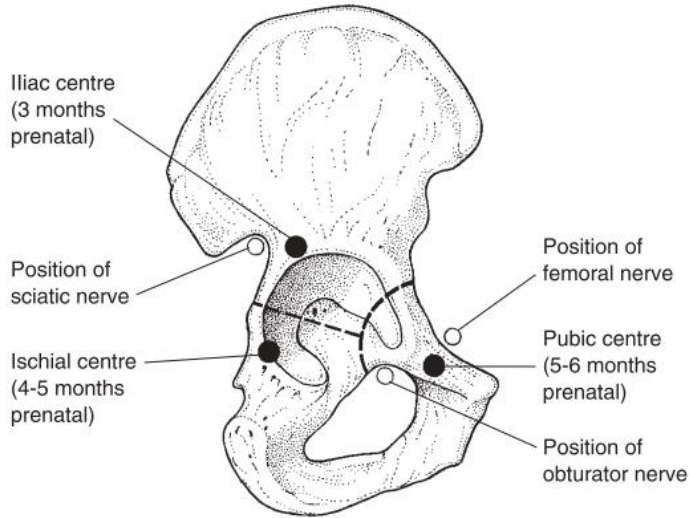
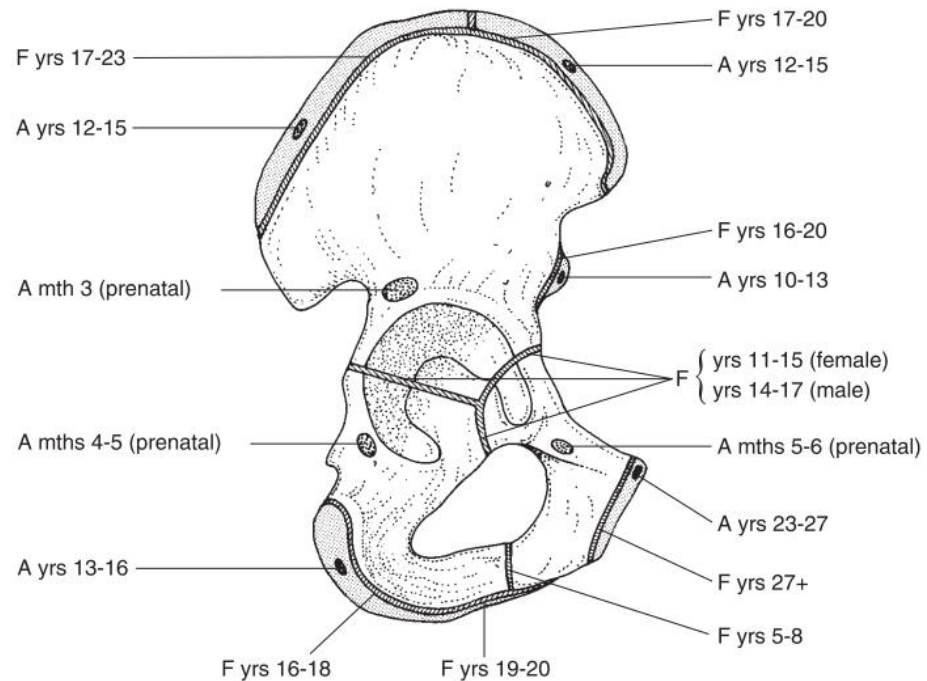


Figure 10.2 The position of the primary centres of ossification (and indeed chondrification) and the principal nerves of the lower limb in relation to the right innominate.



Appearance (A) and fusion (F) times of the innominate ossification centres

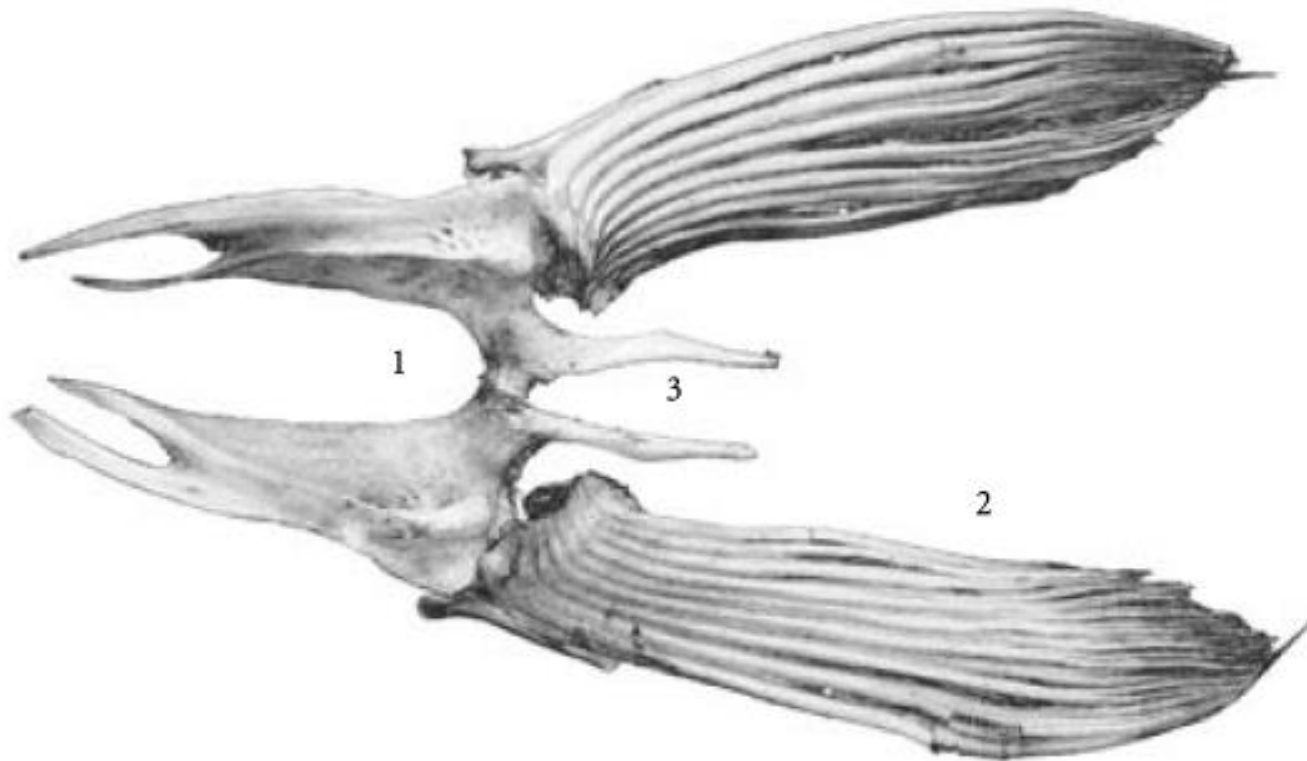
Morphological summary (Fig. 10.22)

Prenatal

Mths 2-3	Ilium commences ossification
Mths 4-5	Ischium commences ossification and ilium is recognizable
Mths 5-6	Pubis commences ossification
Mths 6-8	Ischium is recognizable in isolation

Pánevní kosti a „končetiny“ ryby

Pitx 1 geny ovlivňují vznik „pánve“ už u některých ryb



Obr. 2-12 Kostra pánevního pásma kostnatých ryb: kapr obecný (*Cyprinus carpio*):
1 – kosti pánevního pásma chondrálního původu, které jsou homologické pánevním kostem tetrapodů (*ilium*, *ischii* a *pubis*), 2 – paprsky břišních ploutví, 3 – symfýza párových kostí
(orig.)

Geny pro vývoj končetin a pánve

Pitx 1 geny odpovídají vývoj důležitých orgánů mimo jiné za iniciaci vývoje pletence pánve pánevního. Byl identifikován již u některých ryb.

Klastr T-box genů, konkrétně se jedná o geny Tbx 4 a Tbx 5 determinují vznik základů předních a zadních končetin, jejich identifikaci.

Konkrétně Tbx 4 gen řídí u člověka vývoj pánve a dolní končetiny, Tbx 5 identifikaci končetin v rámci diferenciaci příčně pruhovaných svalů z mezodermu a základů kostry a kloubů v mesenchymu.

PART 2: GENE REGULATION IN DIFFERENT TISSUES

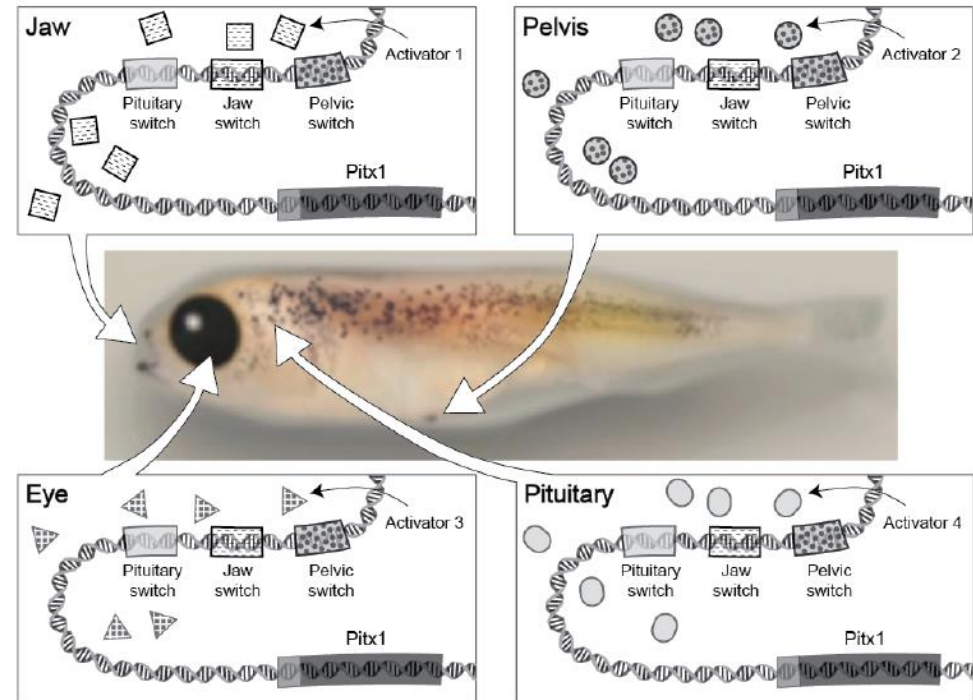


Figure 2

Figure 2 illustrates how *Pitx1* transcription is regulated in different tissues. The center image is that of a stickleback embryo. The drawings in the surrounding boxes show the *Pitx1* gene region and activator proteins present in the jaw, pelvis, eye, or pituitary tissues. While the diagram only shows one activator in one tissue, many activators are present in a particular tissue at any one time. For simplicity, we are only showing one activator molecule present in a particular tissue. Activator molecules with specific shading can bind to switches with the same shading.

Femur

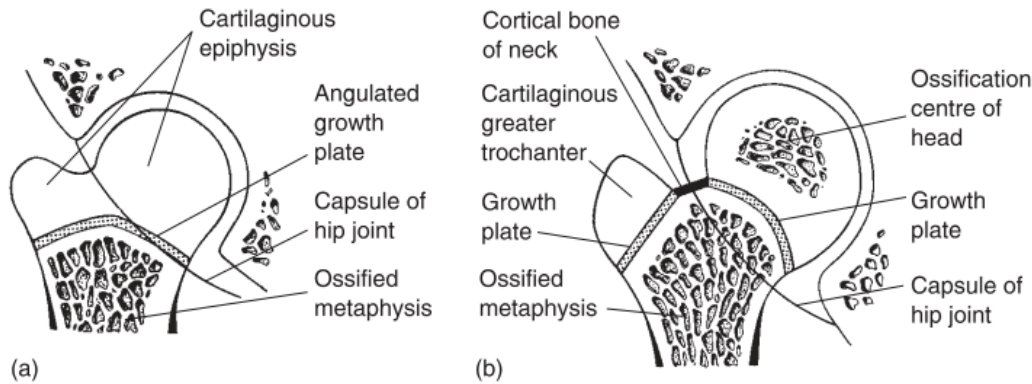


Figure 11.3 The development of the proximal end of the femur. (a) At birth; (b) 3–4 years.

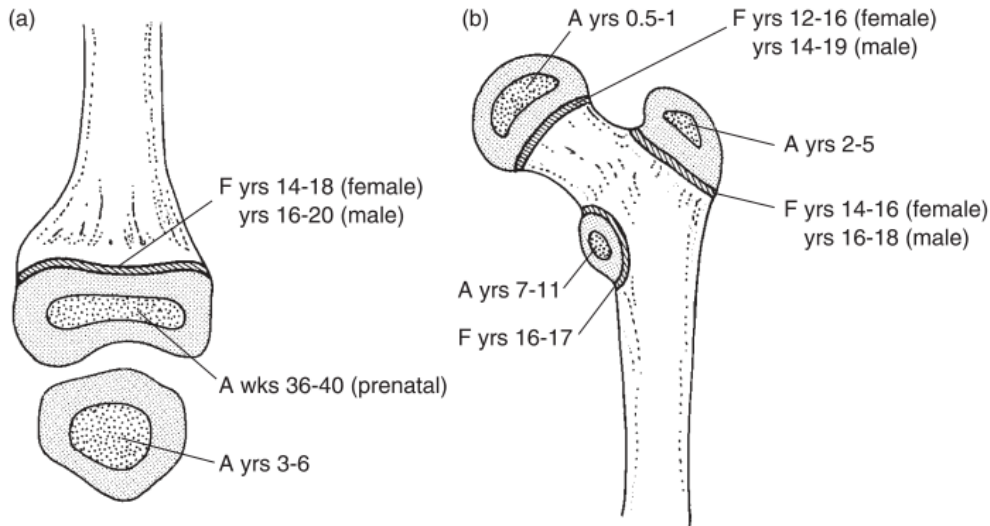


Figure 11.9 The primary ossification centre of the femur appears during weeks 7–8 of prenatal life and the centre for the patella in years 3–6 of postnatal life. Appearance (A) and fusion (F) times of the secondary centres of the femur – (a) proximal end; (b) distal end.

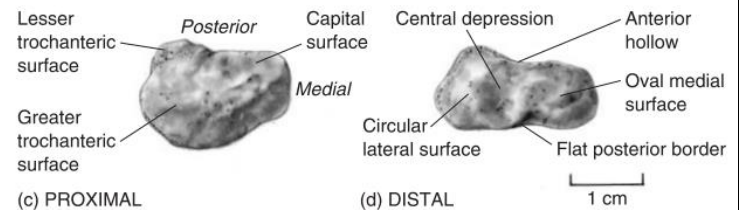
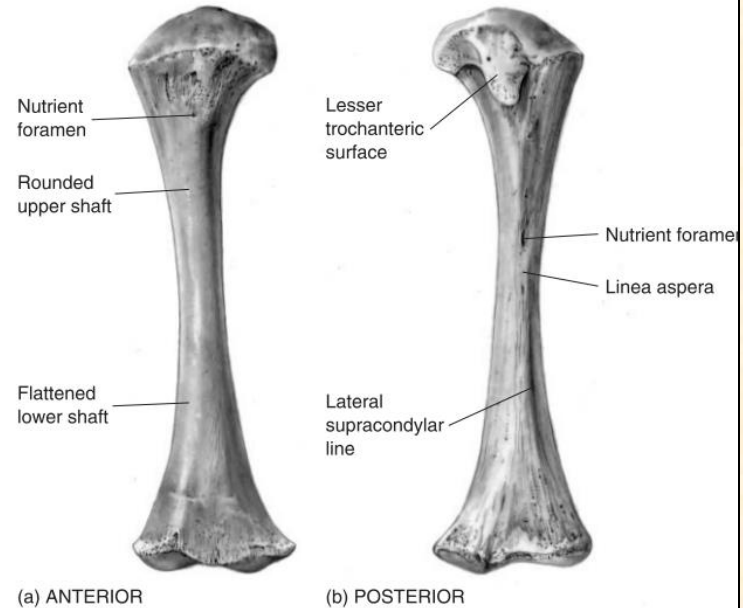


Figure 11.2 The right perinatal femur.

Morphological summary (Fig. 11.9)

Prenatal

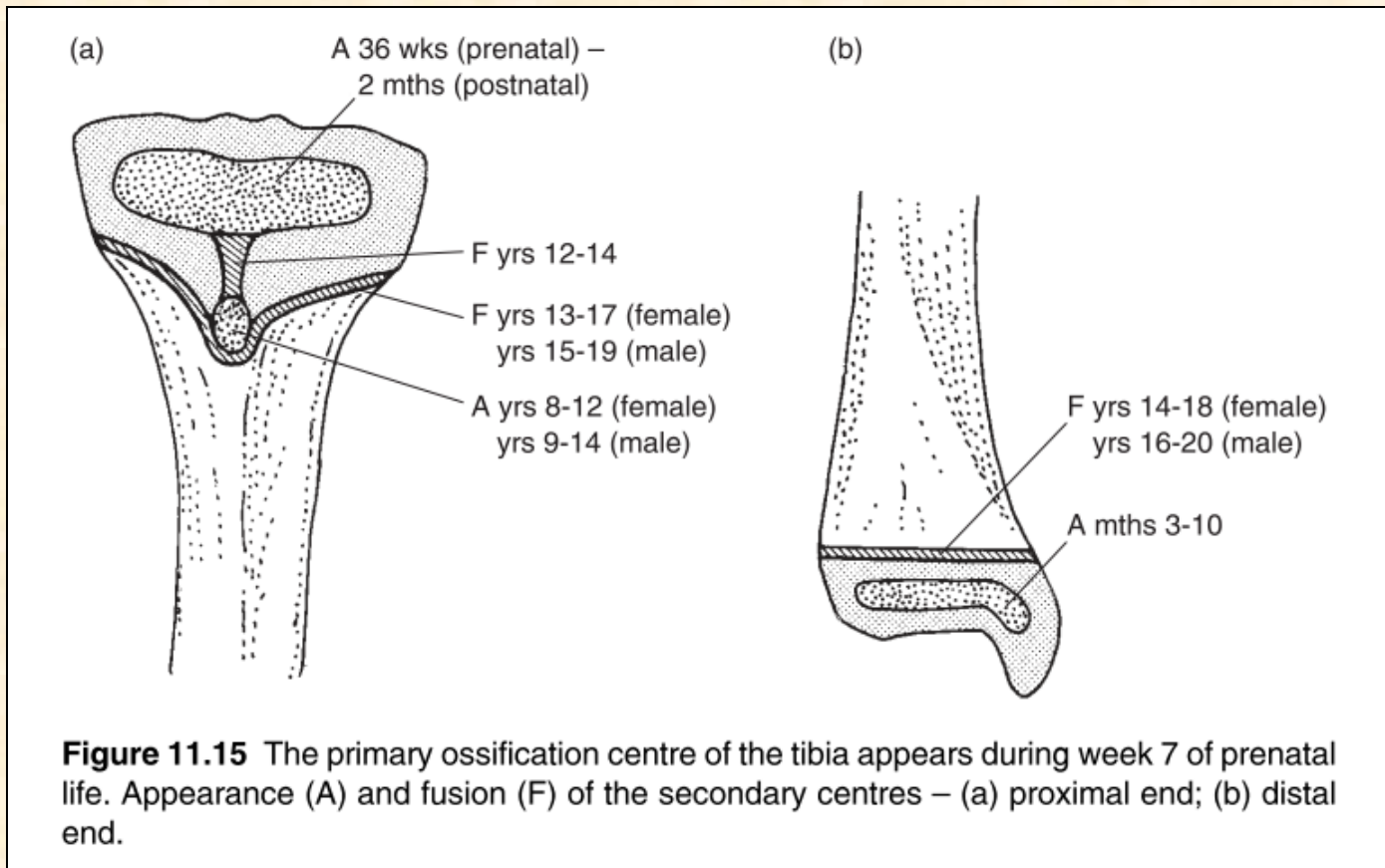
Wk 7–8

Primary ossification centre appears in shaft

Wks 36–40

Secondary centre for distal epiphysis appears

Tibia



Morphological summary (Fig. 11.15)

Prenatal

Wks 7–8

Primary ossification centre appears in the shaft

Wks 36–40

Secondary centre for proximal epiphysis appears

Fibula

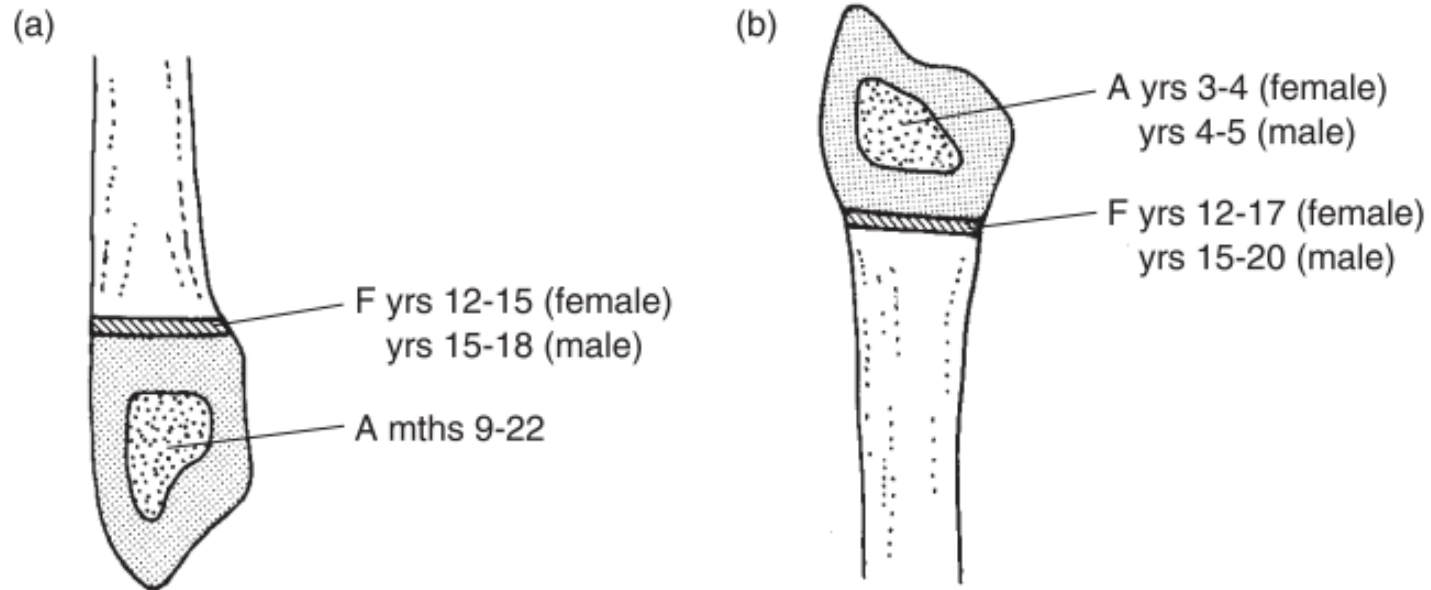


Figure 11.20 The primary ossification centre of the fibula appears during week 8 of pre-natal life. Appearance (A) and fusion (F) of the secondary centres – (a) distal end; (b) proximal end.

Morphological summary (Fig. 11.20)

Prenatal

Wk 8

Primary ossification centre appears in the shaft

Ontogeneze nohy

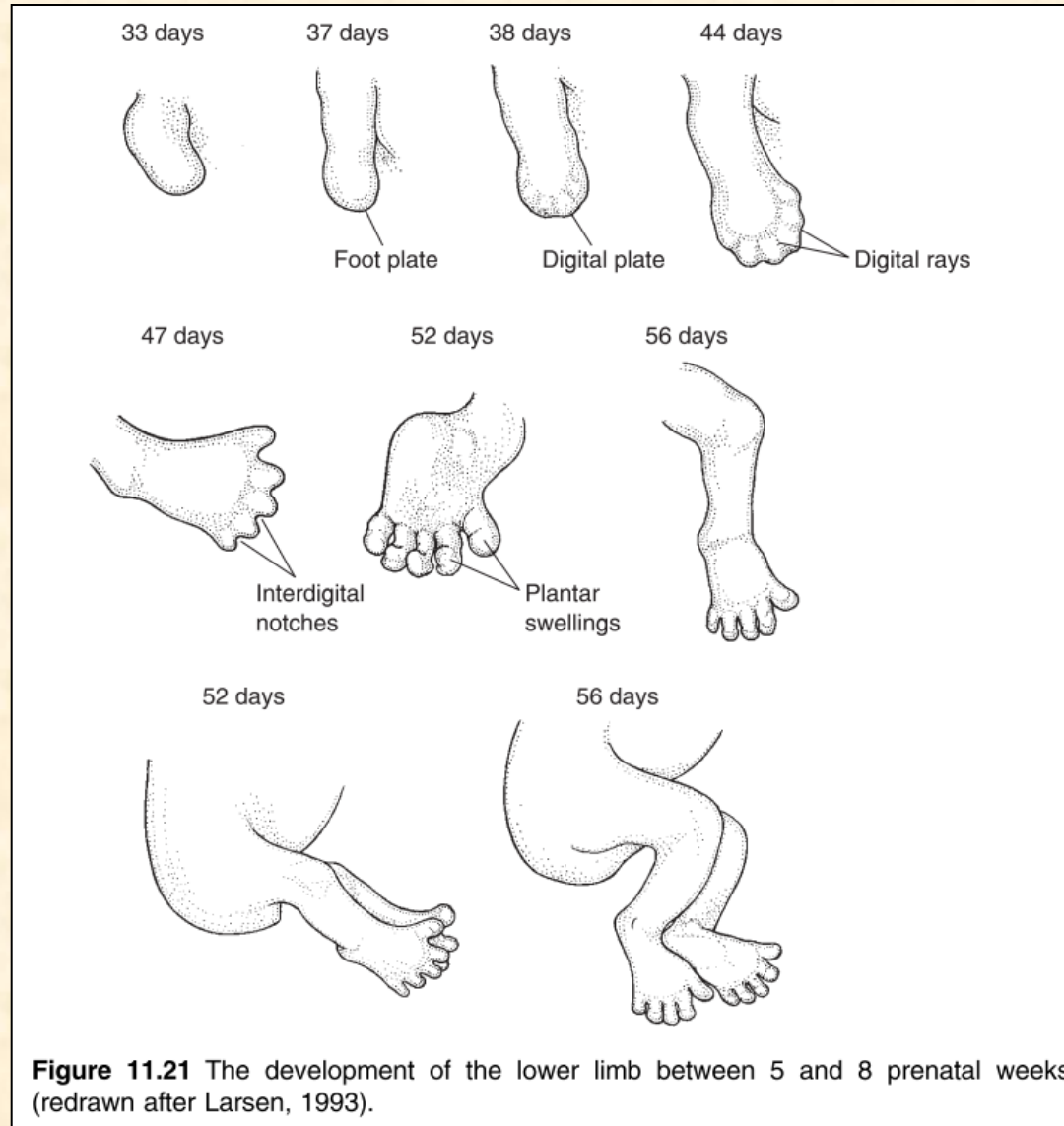


Figure 11.21 The development of the lower limb between 5 and 8 prenatal weeks (redrawn after Larsen, 1993).

Osifikace nohy

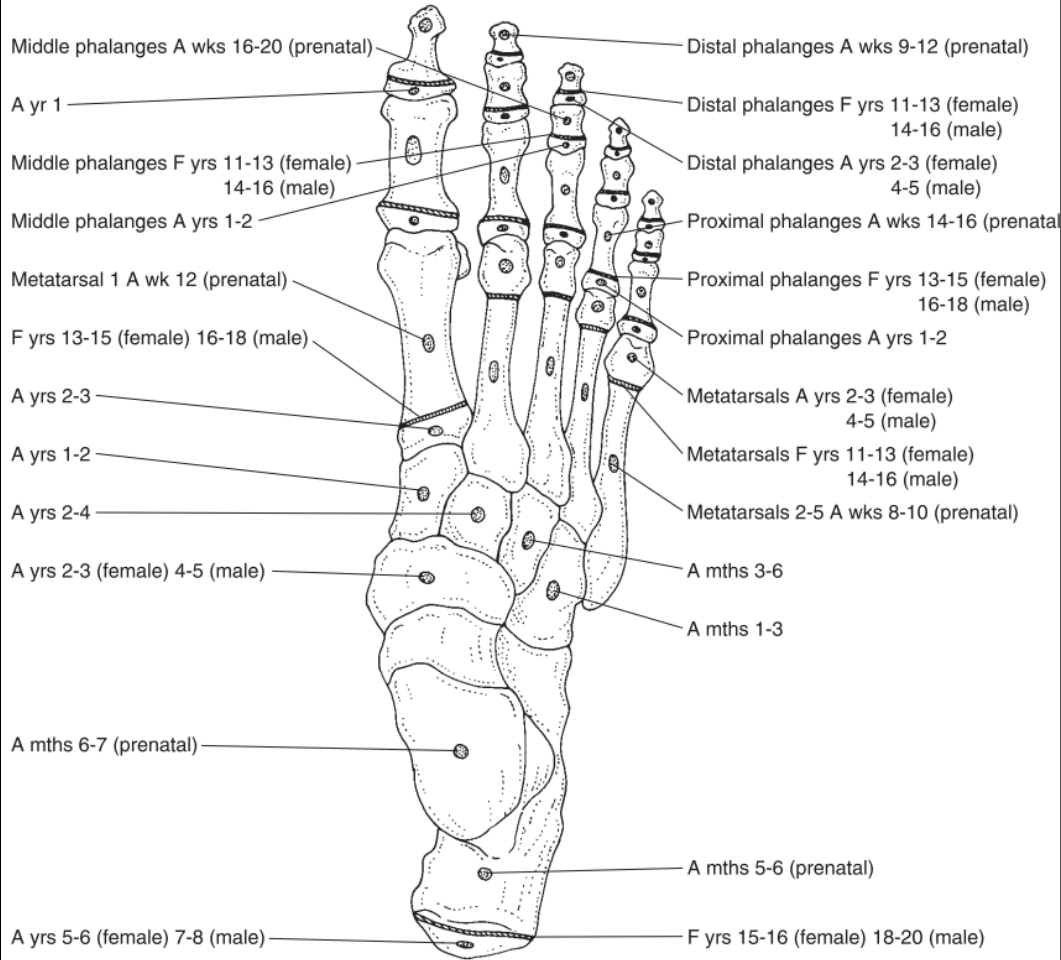


Figure 11.41 Appearance (A) and fusion (F) times of the ossification centres of the foot.

Morphological summary (Fig. 11.41)

Prenatal

8–10 wks	Primary ossification centres appear for metatarsals 2–5
9–12 wks	Primary ossification centres appear for distal phalanges
12 wks	Primary ossification centre appears for metatarsal 1
14–16 wks	Primary ossification centres appear for proximal phalanges
16–20 wks	Primary ossification centres appear for middle phalanges
5–6 mths	Ossification centre appears for calcaneus
6–7 mths	Ossification centre appears for talus