

การพัฒนาของระบบกล้ามเนื้อ

อาจารย์ ดร. จิรัฏติกาล แก้วเมืองมูล

เอกสารคำสอน

เรื่อง

การพัฒนาของระบบกล้ามเนื้อ
Development of muscular system

รายวิชา ทพยก 231 วิทยาเอ็มบริโอ
DTAN 231 Embryology

หลักสูตรทันตแพทยศาสตรบัณฑิต

โดย

อาจารย์ ดร. จิรัฏติกาล แก้วเมืองมูล

ภาควิชากายวิภาคศาสตร์

คณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

แผนการสอน

- ชื่อเรื่อง การพัฒนาของระบบกล้ามเนื้อ
- ชื่ออาจารย์ผู้สอน อาจารย์ ดร. จิรัฏฐิติกา แก้วเมืองมูล
ภาควิชากายวิภาคศาสตร์ คณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล
โทรศัพท์ 02-200-7801-2
e-mail: Jirattikarn.kae@mahidol.ac.th
- ชื่อรายวิชาและรหัสวิชา ทพย 231 วิทยาเอ็มบริโอ
DTAN 231 Embryology
- ชื่อหลักสูตร หลักสูตรทันตแพทยศาสตรบัณฑิต
- วัน-เวลา ที่สอน วันจันทร์ที่ 9 ตุลาคม พ.ศ. 2560 เวลา 13.00-14.00 น.
- วัตถุประสงค์การศึกษา เพื่อให้ นักศึกษาสามารถอธิบายเกี่ยวกับ
 - การเจริญและพัฒนาของกล้ามเนื้อลาย
 - การเจริญและพัฒนาของกล้ามเนื้อเรียบ
 - การเจริญและพัฒนาของกล้ามเนื้อหัวใจ
 - ยีนที่เกี่ยวข้องกับการพัฒนาของกล้ามเนื้อ
 - ตัวอย่างความผิดปกติของกล้ามเนื้อระหว่างการเจริญ
- เนื้อหาเรื่อง
 - Growth of muscle
 - Development and differentiation of skeletal muscle
 - Development and differentiation of smooth muscle
 - Development and differentiation of cardiac muscle
 - Molecular association with muscular development
 - Abnormalities of muscle
- วิธีการจัดประสบการณ์การเรียนรู้
 - นำเข้าสู่บทเรียน 5 นาที
 - บรรยายในชั้นเรียน 40 นาที
 - ซัก-ถามและให้นักศึกษาแสดงความคิดเห็น
ในระหว่างการบรรยาย 10 นาที
 - ให้นักศึกษาซัก-ถาม 5 นาที

9. สื่อการเรียนรู้

1. เอกสารคำสอน
2. อุปกรณ์สื่อการเรียนรู้ (เครื่องคอมพิวเตอร์ และเครื่องถ่ายทอดสัญญาณผ่านคอมพิวเตอร์)
3. ใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์ Power Point ประกอบการบรรยาย

10. การวัดผลการเรียนรู้

วัดผลนักศึกษาจากความสามารถ

1. อธิบายและเข้าใจเนื้อหาได้ครบตามจุดประสงค์การเรียนรู้
2. ทำแบบทดสอบข้อเขียนได้ผ่านตามเกณฑ์ที่กำหนด

ตัวชี้วัด เกณฑ์ และวิธีการ

1. เกณฑ์การวัดผลและประเมินผลเป็นไปตามระเบียบข้อบังคับของมหาวิทยาลัย โดยมีการกำหนดสัญลักษณ์ A, B+, B, C+, D+, D และ F
2. สัดส่วนคะแนนในการประเมิน
 1. สอบข้อเขียน ร้อยละ 95
 2. ประเมินจากการเข้าเรียนและการมีส่วนร่วมในการเรียนการสอน ร้อยละ 5

Development of muscular system

ระบบกล้ามเนื้อและระบบ skeletal มักมีการทำงานร่วมกันเพื่อให้ร่างกายสามารถเคลื่อนไหวได้ และเรียกรวมๆว่า musculoskeletal system ถ้าขาดระบบดังกล่าว มนุษย์จะไม่สามารถทำกิจกรรมในชีวิตประจำวันได้ และระบบเหล่านี้ถูกควบคุมผ่าน nerve ต่างๆเพื่อควบคุมการเคลื่อนไหวของร่างกาย เราจะเห็นว่า กล้ามเนื้อต่างๆ ในร่างกายเจริญมาจาก original mesoderm ซึ่งในสัปดาห์ที่ 3 paraxial mesoderm จะจัดเรียงตัวเป็น block เรียกว่า somite ในปลายสัปดาห์ที่ 4 สามารถแบ่ง somite ออกเป็น sclerotome, dermatome และ myotome กล้ามเนื้อส่วนใหญ่เจริญมาจาก mesenchymal cell ของ somite ส่วนกล้ามเนื้อเรียบ และกล้ามเนื้อหัวใจ ส่วนใหญ่จะเจริญมาจาก splanchnic mesoderm ซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของ lateral mesodermic plate

Type of the muscle tissue

กล้ามเนื้อแบ่งออกเป็น 3 ชนิดคือ

1. Skeletal muscle (กล้ามเนื้อลาย)
2. Smooth muscle (กล้ามเนื้อเรียบ)
3. Cardiac muscle (กล้ามเนื้อหัวใจ)

Development of skeletal muscle

1.1 Development of Axial muscle

กล้ามเนื้อลาย เจริญมาจาก mesenchyme ของ myotome ในหลายบริเวณของร่างกาย ตอนปลายของสัปดาห์ที่ 5 myotome จะแยกออกเป็น 2 กลุ่มคือ **epimere** ซึ่งจะเจริญไปเป็น epaxial muscle และ **hypomere** ซึ่งจะเจริญไปเป็น hypaxial muscle

1.1.1 Epaxial muscle เจริญและพัฒนามาจาก Epimere (dorsal portion of myotome) ซึ่งเป็นกลุ่ม mesenchyme ของ myotome ที่อยู่บริเวณ dorsal part ของ somite โดยอยู่ medial กว่า dermatome ต่อมาจะ migrate ไปอยู่บริเวณ dorsal ต่อ spinal cord ซึ่งจะเจริญต่อไปเป็น extensor muscle ของ neck, vertebral column ตัวอย่างเช่น erector spinae และ small intervertebral muscle ถ้าเป็น extensor muscle บริเวณ sacral และ coccygeal region of vertebral column จะถูก degenerate ไป เหลือเป็น **sacrococcygeal ligament**

1.1.2 Hypaxial muscle เจริญและพัฒนามาจาก Hypomere (ventral portion of myotome) ซึ่งเป็นกลุ่ม mesenchyme ของ myotome ที่อยู่บริเวณ ventral part ของ somite แล้ว migrate ไปสู่บริเวณต่างๆ เพื่อเจริญไปเป็น skeletal muscle หลายบริเวณ ได้แก่

- **ระดับ cervical region** จะเจริญเป็น prevertebral muscle ของ neck, infrahyoid muscle, scalene muscle, geniohyoid muscle และ portions of diaphragm
- **ระดับ lumbar region** จะเจริญเป็น abdominal muscle และ flexor, abductor muscle of hindlimb เช่น quadratus lumborum muscle

- ระดับ **sacrococcygeal region** จะเจริญเป็น muscle of pelvic, diaphragm, striated muscle of anus และ striated muscle of sex organ
- ระดับ **thoracic region** กล้ามเนื้อลายบริเวณนี้จะถูกแยกเป็น 3 ชั้น และเจริญเป็น lateral และ ventral flexors of vertebral column ได้แก่ intercostal muscles (external และ internal) และ transversus thoracic muscles
- ระดับ **Abdomen region** กล้ามเนื้อบริเวณนี้ถูกแยกเป็น 3 ชั้น เช่นเดียวกับ thoracic region ได้แก่ oblique muscles (external และ internal) และ transversus abdominis muscle
- ระดับ **ventral tip of hypomere** กล้ามเนื้อลายบริเวณนี้จะอยู่ตรงกลางลำตัว ด้าน ventral เพื่อเจริญเป็น ventral longitudinal muscle เช่น rectus abdominis, infrahyoid muscle และ sternalis muscle (จะพบเพียงบางคนเท่านั้น ซึ่งโดยปกติจะหายไป)

Mesenchyme ที่เจริญเป็น axial muscle จะอยู่บริเวณ ventromedial part ของ somite และจะ differentiate ไปเป็น myoblast ก่อนแล้วจึง migrate ไปในที่ต่างๆ ของร่างกาย

1.2 Development of limb musculature

กล้ามเนื้อ limb จัดอยู่ในกลุ่ม Hypaxial muscle ซึ่งเจริญมาจาก Hypomere of myotome ซึ่งแบ่งเป็น upper limb (C4-T1) และ lower limb (L2 – S3) นอกจาก limb muscle จะพัฒนามาจาก hypomere of myotome แล้ว ยังมีบางทฤษฎีกล่าวว่า limb muscle พัฒนามาจาก somatic mesoderm อีกด้วย. นอกจากนั้นยังพบว่า mesenchyme ที่จะเจริญเป็น limb muscle จะอยู่บริเวณ ventrolateral part ของ somite จะ migrate ไปสู่ limb ก่อน แล้วจึงเกิด differentiation

Limb muscle แบ่งออกเป็น Flexor muscle และ Extensor muscle โดยจะถูก supply ด้วย ventral rami ของ spinal nerves. ในระหว่างสัปดาห์ที่ 7 พบว่ามีการ rotation ของ upper limb และ lower limb ในทิศทางที่ตรงกันข้าม โดยที่ upper limb จะหมุนในทิศทาง 90 องศา laterally และ lower limb จะหมุนในทิศทาง 90 องศา medially.

1.3 Development of skeleton muscle of head

- **Tongue muscle** (กล้ามเนื้อลิ้น) เจริญมาจาก **occipital myotome** ซึ่งแรกเริ่ม occipital myotomes บริเวณศีรษะจะมีอยู่ 4 คู่ แต่หลังจากนั้นจะเหลือเพียง 3 คู่เพื่อสร้าง tongue muscle, กล้ามเนื้อลิ้นถูก supply โดย cranial nerve คู่ที่ XII
- **Ocular muscles** (กล้ามเนื้อตา) เจริญมาจาก **preoptic myotome** โดยที่ mesenchyme ที่อยู่บริเวณใกล้กับ prochordal plate จะเจริญไปเป็น preotic myotomes 3 คู่ แล้วเจริญต่อไปเป็น extrinsic muscle of eyeball ซึ่งถูก supply โดย cranial nerve คู่ที่ III, IV และ VI
- **Muscle of facial expression, Mastication และ muscle of pharynx & larynx** เจริญมาจาก **Branchial arch mesenchyme** ซึ่งถูก supply โดย nerve ประจำ branchial arch นั้นๆ

Development of smooth muscle

กล้ามเนื้อเรียบ เจริญมาจาก mesenchyme ของกลุ่ม lateral mesodermic plate และ ectoderm ได้แก่

1. Splanchnic mesoderm ของ lateral mesodermic plate ซึ่งอยู่ใกล้ชิดกับ endoderm จะเจริญไปเป็น smooth muscle ของ gut และ derivative ของ gut
2. Somatic mesoderm ของ lateral mesodermic plate ซึ่งอยู่ใกล้ชิดกับ ectoderm จะเจริญไปเป็น smooth muscle ของ blood vessel และ lymph vessel
3. Ectoderm จะเจริญไปเป็น smooth muscle ของ muscle of iris (sphincter pupillae muscle และ dilator pupillae muscle), myoepithelial cell ใน mammary และ sweat gland

Development of cardiac muscle

กล้ามเนื้อหัวใจ เจริญมาจาก mesenchyme ของ splanchnic mesoderm ของ lateral mesodermic plate ส่วนที่อยู่ล้อมรอบ endocardial heart tube. ในสัปดาห์ที่ 4 mesenchyme ที่จะเจริญเปลี่ยนแปลงไปเป็น cardiac myoblast จะถูกกำหนดโดย cardiac-specific gene และถูกกระตุ้นด้วย tissue specific antigen (myosin heavy chain isoform) ที่พบใน embryonic heart ในช่วงสัปดาห์ที่ 4-8

Myogenesis

เป็นขบวนการที่ mesenchymal cell ซึ่งมีรูปร่าง stellate shape เจริญเปลี่ยนแปลงไปเป็นเซลล์ที่มีรูปร่าง oval shape หรือ spherical shape เรียกว่า **myoblast** หรือ embryonic precursor cell

Molecules association with muscular development

1. MyoD (transcription factor family) และ myf-5 จะกระตุ้นให้ myogenic progenitor cell เจริญเปลี่ยนแปลงเป็น myoblast
3. Myogenin (ถูกกระตุ้นโดย insulin-like growth factor) และ MRF-4 ช่วยส่งเสริมการ fusion และ differentiation ของ myoblast เพื่อให้ได้เป็น maturation myotube

Differentiation of skeletal muscle

Mesenchyme ของ myotome เปลี่ยนแปลงไปเป็น myoblast ได้โดยการเกิด myogenesis ทำให้เกิด mitotic division ของ myoblast หลายครั้ง ได้เซลล์ที่เรียกว่า postmitotic myoblast มากมาย ภายในเซลล์จะมี cytoplasmic organelle ที่จำเป็นต่อการสร้าง contractile protein (actin & myosin)

จากนั้น postmitotic myoblast จะ fuse รวมกันได้เป็นเซลล์ที่มีรูปร่างยาว (cylindrical shape), multinucleated cell และมี eccentric nucleus เรียกว่า **myotube**

ภายใน cytoplasm ของ myotube มีการสร้าง contractile protein อย่างมากมาย และสร้าง regulatory protein (troponin, tropomyosin) ที่ช่วยควบคุมการหดตัวของกล้ามเนื้อ

Contractile protein จะอยู่รวมกันเป็นกลุ่ม ทอดตามยาวของ myotube เรียกกลุ่มของ contractile protein ว่า **myofibril**. ใน 1 myofibril จะประกอบด้วย contractile protein ได้แก่ actin และ myosin ซึ่งรวมเรียกว่า **myofilament**

ใน 1 contractile unit หรือ sarcomere ของ myofibril จะประกอบด้วย myofilament ที่เรียงตัวอย่างมีระเบียบ ทำให้ myofibril มีลักษณะเป็นสายเข็ม งาม สลับกันตามขวาง เมื่อ myofibril หลายอันมารวมกันอยู่ใน cytoplasm ของ myotube ทำให้ myotube มีสายตามขวาง เมื่อเจริญถึงระยะนี้แล้ว จะเรียก myotube ว่า **muscle fiber**

Myotube ถูกหุ้มอยู่ด้วยชั้นของ connective tissue ที่เรียกว่า **external lamina** ต่อไปจะเจริญเป็น connective tissue ที่หุ้ม muscle fiber เรียกว่า **endomysium** กลุ่มของ muscle fiber จะถูกหุ้มด้วย connective tissue ที่สร้างจาก fibroblast (มาจาก mesenchyme ที่อยู่ใกล้เคียงบริเวณที่มีการเจริญของ muscle) เรียก **perimysium** และ muscle fiber หลายกลุ่มถูกหุ้มรวมกันด้วย connective tissue ที่สร้างจาก fibroblast เช่นเดียวกัน เรียกว่า **epimysium**

ในการเจริญของ myotube โดยการรวมกันของ myoblast จะมี myoblast บางเซลล์ที่มาอยู่ชิดผิวของ myotube แต่ไม่ fuse รวมกับ myotube เรียกว่า unfused myoblast หรือ **satellite cell** เซลล์เหล่านี้จะทำหน้าที่แบ่งตัวเพิ่มจำนวนเซลล์ เซลล์ใหม่ที่ได้จะ fuse รวมกับ myotube หรือ muscle fiber ทำให้ muscle fiber เพิ่มขนาดได้ จึงทำให้กล้ามเนื้อมีการเจริญใหญ่ขึ้นตามการเจริญเติบโตของร่างกายได้ นอกจากนี้ satellite cell ยังช่วยในการเกิด muscle regeneration ในกรณีที่มี muscular injury

Differentiation of smooth muscle

Mesenchymal cell ของ myotome เจริญเปลี่ยนแปลงเป็น myoblast ได้โดยการเกิด myogenesis จากนั้นจะเกิด mitotic activity ได้ myoblast มากมาย แล้วเจริญต่อไป จนมีรูปร่างเป็น spindle shape ที่เรียกว่า smooth muscle cell แต่ myoblast ของ smooth muscle cells จะไม่ fuse กันเหมือนกับ myoblast ของ skeletal muscle

การสร้าง contractile protein ภายใน cytoplasm ของเซลล์เกิดขึ้นคล้ายกับที่เกิดใน skeletal muscle แต่ myofilament ที่เกิดขึ้น มีการเรียงตัวอย่างไม่เป็นระเบียบ smooth muscle จึงไม่มีสายตามขวาง

External lamina ที่หุ้มล้อมรอบ smooth muscle cell ทำหน้าที่สร้าง endomysium ส่วน perimysium สร้างโดย fibroblast

Nerve ที่เลี้ยง smooth muscle คือ autonomic nerve

Differentiation of cardiac muscle

Mesenchymal cell ของ myotome เจริญเปลี่ยนแปลงเป็น cardiac myoblast แล้วเจริญยืดยาวออกได้เป็น cardiac muscle fiber การเจริญต่อไปของ cardiac muscle fiber ในแง่ของการเพิ่มขนาด การแตกแขนง จะเกิดแยกกันไปในแต่ละ fiber ซึ่งต่างจาก skeletal muscle (ที่มีการ fuse รวมกันของ myoblast รวมเป็น unit เดียวและมีการเจริญรวมกันไป)

Cardiac muscle fiber ที่มาอยู่ชิดกัน จะไม่ fuse กัน เพียงแต่ cell membrane จะมาอยู่ใกล้กันและยึดเอาไว้ด้วย cell junction ที่เรียกว่า **intercalated disc**

ในระยะ late embryonic period มีการเจริญของ special bundle of cardiac muscle ซึ่งเรียกว่า **Purkinje fiber** ซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของ conducting system of heart มีความแตกต่างจาก cardiac muscle fiber ทั่วไปคือ 1) Purkinje fiber มีขนาด diameter ใหญ่กว่า cardiac muscle, 2) Purkinje fiber มี myofibril น้อยกว่า cardiac muscle และ 3) Purkinje fiber ใน 1 fiber อาจพบ nucleus ได้ 1-2 อัน

Abnormalities of muscles

ความผิดปกติของกล้ามเนื้อระหว่างการเจริญพบได้หลายแบบ เช่น

- **Absence of the muscle** กล้ามเนื้อหายไปบางมัดหรือบางส่วน อาจหายไปข้างเดียวหรือ 2 ข้างก็ได้ สาเหตุเกิดจากไม่มีการเจริญของกล้ามเนื้อเหล่านั้น และอาจเกิดร่วมกับความผิดปกติอื่น เช่น syndactyly (นิ้วติดกัน) ตัวอย่างอาการผิดปกติที่พบได้บ่อย ได้แก่

- **Poland syndrome** ที่พบบ่อยคือ มีการหายไปของ sternal part ของ Pectoralis major muscle ร่วมกับการหายไปของ mammary gland หรืออาจเกิดจากการหายไปของกล้ามเนื้อ trapezius และ serratus anterior ก็ได้
- **Muscular dystrophy** เป็นโรคทางพันธุกรรมที่เกิดการ regeneration และ degeneration ของกล้ามเนื้อหลังเด็กเกิดออกมา ซึ่งถูกกำหนดโดย gene บางกรณีการ dystrophy เกิดจาก muscle fiber ขาดโปรตีน dystrophin ทำให้กล้ามเนื้อนั้นถูกทำลายได้ง่ายเมื่อใช้งาน

- **Muscle variation** กล้ามเนื้อมีความแตกต่างไปในแง่ของ ขนาด ตำแหน่งหรือที่เกาะ เช่นในโรค congenital torticollis พบว่า sternocleidomastoid muscle มี injury เมื่อแรกเกิด เพราะหัวและคอแข็ง เมื่อทำการ rotate หัว จะทำให้กล้ามเนื้อฉีกขาดได้ หรือเกิด haematoma กด บริเวณนั้นๆจนเกิด necrosis ทำให้กล้ามเนื้อมีรูปร่างผิดไปจากปกติ
