فهرست

سخن مترجمان ۱۰

مقدمه ۱۱

کلیات رویان‌شناسی: ارتباط بالینی و دورنمای تاریخی ۱۴
ارتباط بالینی ۱۴
تاریخچهٔ کوتاهی از رویان‌شناسی ۱۴

فصل ۱: مقدمه‌ای بر تنظیم ملکولی و پیام‌دهی ۱۹
نسخه‌برداری از ژن ۱۹
تنظیم‌کننده‌های دیگر بیان ژن ۲۲
القاء و تشکیل عضو ۲۳
پیام‌دهی سلولی ۲۳
مسیرهای کلیدی پیام‌دهی برای رشد و نمو ۲۶
چکیده ۳۱

فصل ۲: گامتوژنز: تبدیل سلول‌های زایا به گامت‌های نر و ماده ۳۳
سلول‌های زایای بدوی ۳۳
نظریهٔ کروموزومی توارث ۳۳
تغییرات مورفولوژیک در حین بلوغ گامت‌ها ۴۷
چکیده ۵۶

فصل ۳: اولین هفتهٔ رشد و نمو: از تخمک‌گذاری تا لانه‌گزینی ۵۹
چرخه‌ی تخمدانی ۵۹
باروری ۶۴
تسهیم ۷۰
تشکیل بلاستوسیست ۷۰
رحم هنگام لانه‌گزینی ۷۵
چکیده ۷۷

فصل ۴: هفتهٔ دوم رشد و نمو: دیسک زایای دو لایه ۷۹
روز هشتم ۷۹
روز نهم ۷۹
روزهای یازدهم و دوازدهم ۸۱
روز سیزدهم ۸۲
چکیده ۸۳

فصل ۵: هفتهٔ سوم رشد و نمو: دیسک زایای سه‌لایه ۹۰
گاسترولاسیون: تشکیل مزودرم و آندودرم رویانی ۹۰
تشکیل نوتوکورد ۹۱
شکل‌گیری محورهای بدن ۹۴
نقشه سرنوشت سلول‌ها طی گاسترولاسیون ۹۷
رشد دیسک رویانی ۹۷
تکامل بیشتر تروفوبلاست ۹۸
چکیده ۱۰۳

فصل ۶: هفته‌های سوم تا هشتم: دورهٔ رویانی ۱۰۷
مشتقات لایه زایای اکتودرمی ۱۰۷
مشتقات لایه‌ی زایای مزودرم ۱۱۴
مشتقات لایه‌ی زایای آندودرمی ۱۳۵
شکل‌گیری محور قدامی ـ خلفی: تنظیم توسط ژنهای هومئوباکس ۱۳۰
شکل ظاهری رویان در طی ماه دوم رشد و نمو ۱۳۱
چکیده ۱۳۴

فصل ۷: لوله‌گوارش و حفرات بدن ۱۳۸
لوله‌ای بر فراز لوله‌ای دیگر ۱۳۸
تشکیل حفره‌ی بدن ۱۳۸
پرده‌های سروزی ۱۴۳
دیافراگم و حفره‌ی قفسه‌ی سینه ۱۴۴
تشکیل دیافراگم ۱۴۴
چکیده ۱۴۸

فصل ۸: ماه سوم تا تولد: جنین و جفت ۱۵۰
رشد و نمو جنین ۱۵۰
جفت و پرده‌های جنینی ۱۵۶
کوریون بوته‌ای و دسیدوای قاعده‌ای ۱۵۸
ساختمان جفت ۱۵۹
آمنیون و بند ناف ۱۶۶
تغییرات جفت در انتهای بارداری ۱۶۸
مایع آمنیوتیک ۱۶۸

پرده‌های جنینی در دوقلوها ۱۶۸
زایمان (تولد) ۱۷۵
چکیده ۱۷۶

فصل ۹: ناهنجاری‌های مادرزادی و تشخیص قبل از تولد ۱۷۸
ناهنجاریهای مادرزادی ۱۷۸
تشخیص قبل از تولد ۱۹۱
درمان جنین ۱۹۵
چکیده ۱۹۶

فصل ۱۰: اسکلت محوری ۲۰۱
جمجمه ۲۰۱
مهره‌ها و ستون مهره‌ای ۲۱۳
دنده‌ها و جناغ سینه ۲۱۶
چکیده ۲۱۷

فصل ۱۱: دستگاه عضلانی ۲۱۹
عضلات مخطط اسکلتی ۲۱۹
عصب‌گیری عضلات اسکلت محوری ۲۲۱
عضلات اسکلتی و تاندون‌ها ۲۲۱
تنظیم مولکولی در تکامل عضلات ۲۲۲
شکل‌گیری عضلات ۲۲۳
عضلات سر ۲۲۳
عضلات اندام‌ها ۲۲۴
عضله‌ی قلبی ۲۲۴
عضلات صاف ۲۲۴
چکیده ۲۲۶

فصل ۱۲: اندام‌ها ۲۲۷
رشد و نمو اندام‌ها ۲۲۷
عضلات اندام‌ها ۲۳۲
چکیده ۲۴۱

فصل ۱۳: دستگاه قلبی عروقی ۲۴۳
استقرار و شکل‌گیری ناحیهٔ قلب‌ساز اولیه ۲۴۳
تشکیل و موقعیت لوله‌ی قلبی ۲۴۴
تشکیل حلقه قلبی ۲۴۸
تنظیم مولکولی تشکیل قلب ۲۴۹
تکامل سینوس وریدی ۲۵۲
تشکیل سپتوم‌های قلبی ۲۵۴
تشکیل دستگاه هدایتی قلب ۲۶۹

تشکیل عروق ۲۷۱
گردش خون قبل و بعد از تولد ۲۹۱
چکیده ۲۹۳

فصل ۱۴: دستگاه تنفس ۲۹۷
تشکیل جوانه‌های ریه ۲۹۷
حنجره ۲۹۷
نای، نایژه و شش‌ها ۳۰۱
بلوغ ریه‌ها ۳۰۲
چکیده ۳۰۴

فصل ۱۵: دستگاه گوارش ۳۰۷
تقسیمات لوله‌ی گوارش ۳۰۷
تنظیم مولکولی تشکیل لوله‌ی روده ۳۰۷
روده‌بندها (مزانترها) ۳۰۸
پیشین‌روده ۳۱۰
تنظیم مولکولی تشکیل کبدی ۳۲۲
لوزالمعده ۳۲۲
میان‌روده ۳۲۸
پسین‌روده ۳۳۱
چکیده ۳۳۸

فصل ۱۶: دستگاه ادراری تناسلی ۳۴۱
دستگاه ادراری ۳۴۱
دستگاه تناسلی ۳۵۱
چکیده ۳۷۵

فصل ۱۷: سر و گردن ۳۷۸
قوس‌های حلقی ۳۷۹
بن‌بست‌های حلقی ۳۸۷
شکاف‌های حلقی ۳۹۰
تنظیم مولکولی تشکیل صورت ۳۹۱
زبان ۳۹۶
غده‌ی تیروئید ۳۹۷
صورت ۴۰۰
قطعهٔ بین ماگزیلایی ۴۰۲
کام ثانویه ۴۰۲
حفره‌های بینی ۴۰۲
دندان‌ها ۴۰۹
تنظیم مولکولی تشکیل دندان ۴۱۲
چکیده ۴۱۳

فصل ۱۸: دستگاه عصبی مرکزی ۴۱۵
نخاع ۴۱۶
مغز ۴۲۸
تنظیم مولکولی تکامل مغز ۴۴۵
اعصاب جمجمه‌ای ۴۵۲
دستگاه اعصاب خودکار ۴۵۲
چکیده ۴۶۰

فصل ۱۹: گوش ۴۶۳
گوش داخلی ۴۶۳
گوش میانی ۴۶۸
گوش خارجی ۴۷۱
چکیده ۴۷۳

فصل ۲۰: چشم ۴۷۵
جام بینایی و حباب عدسی ۴۷۵
شبکیه، عنبیه و جسم مژگانی ۴۷۵
عدسی ۴۷۹
مشیمیه، صلبیه و قرنیه ۴۷۹
زجاجیه ۴۸۱
عصب بینایی ۴۸۱
تنظیم مولکولی تشکیل چشم ۴۸۴
چکیده ۴۸۴

فصل ۲۱: دستگاه پوششی ۴۸۸
پوست ۴۸۸
مو ۴۸۹
ناخن‌های دست‌ها و پاها ۴۹۱
غدد عرق ۴۹۱
غدد پستانی ۴۹۴
چکیده ۴۹۴

پاسخ به پرسش‌ها ۴۹۶
واژه‌نامه کلمات کلیدی ۵۰۹
نمایه ۵۲۵

سخن مترجمان

به نام خالق یکتا

کتاب جنین‌شناسی لانگمن یکی از معتبرترین کتب پزشکی است که چگونگی تکوین ساختارهای مختلف بدن انسان را به شیوه‌ای ارزشمند در اختیار دانشجویان قرار می‌دهد. در ویرایش‌های اخیر این کتاب نکات مولکولی بسیار رزنده‌ای بیان شده‌اند که تکوین دستگاه‌های بدن را رمزگشایی می‌کنند. این کتاب برای دانشجویان پزشکی و دندان‌پزشکی نگارش شده و از پرداختن به مطالب حاشیه‌ای اجتناب شده است. بر خود لازم می‌دانم از تلاش برادر گرانقدرم جناب آقای دکتر ارجمند که در طی سال‌های متمادی به انتشار کتب پزشکی پرداخته و در این امر موفقیت‌های بسیاری داشته است، تشکر نمایم و از همکاران عزیز و دانشجویان گرامی تقاضا نمایم که راهنمایی‌های خود را از ما دریغ نفرمایند.

دکتر غلامرضا حسن زاده
استاد و مدیر گروه آناتومی
دانشگاه علوم پزشکی تهران

مقدمه

هر دانشجویی با بارداری سر و کار خواهد داشت؛ این بارداری یا مربوط است به مادر دانشجویان (آنچه که در رحم روی می‌دهد. ضرورتاً در رحم باقی نخواهد ماند) یا بارداری فردی دیگر. به عنوان شاغلین بخش مراقبت‌های بهداشتی، با زنانی روبه‌رو خواهید شد که در سنین باروری به سر برده و باردار هستند؛ ممکن است خود شما دارای فرزند بوده یا دوستی داشته باشید که باردار است. در هر صورت، همه ما با بارداری و زایمان سر و کار داریم و متأسفانه این فرایندها اغلب با پیامدهای نامطلوبی همراه است. به عنوان مثال، ۵۰ درصد از تمام رویان‌ها به طور خودبه‌خود سقط می‌شوند. همچنین نارس‌بودن و نقایص بدو تولد، از علل اصلی مرگ و میر نوزادان بوده و در بروز معلولیت‌ها نقش بزرگی دارند. خوشبختانه با راهکارهای جدید می‌توان پیامدهای بارداری را بهبود بخشید؛ شاغلین بخش مراقبت‌های بهداشتی نقش مهمی را در اجرای این راهکارها دارند. با این حال برای موفقیت این راهکارها، داشتن دانش پایه از رویان‌شناسی ضروری است. با این دانش، تمام فراهم‌کنندگان مراقبت‌های بهداشتی می‌توانند در به دنیاآمدن کودکانی سالم‌تر نقش داشته باشند.

برای دستیابی به هدف فراهم‌کردن دانشی پایه از رویان‌شناسی و مسائل بالینی مرتبط با آن، *رویان‌شناسی پزشکی لانگمن* سیاست منحصر به فرد خود را مبنی بر ادغام یک متن کم هزینه همراه با نمودارها و تصاویر بالینی عالی حفظ نموده است. این کتاب از طریق مطرح کردن موارد بالینی بیشماری که از وقایع رویان‌شناسی غیرطبیعی ناشی می‌شوند، بر اهمیت بالینی موضوع تأکید خواهد کرد. خصوصیات و نوآوری‌های آموزشی زیر در ویراست سیزدهم، باعث سهولت فهم دانشجویان می‌شود:

سازمان‌دهی مطالب: *رویان‌شناسی پزشکی لانگمن* به دو بخش تقسیم می‌شود. بخش اول نگاهی اجمالی به مراحل اولیهٔ رشد و نمو یعنی از گامت‌زایی تا دورهٔ رویانی دارد. همچنین این بخش، حاوی فصل‌هایی درباره تشکیل جفت و رشد و نمو جنینی و تشخیص قبل از تولد و نقایص مادرزادی است. بخش دوم دربارهٔ فرایندهای اساسی رویان‌زایی اندام‌های مختلف بحث می‌کند.

نکات بالینی: هر فصل علاوه بر تشریح وقایع طبیعی، شامل نکات بالینی می‌باشد که در کادرهایی قرار گرفته‌اند. این بخش با هدف نشان‌دادن ارتباط بالینی رویان‌شناسی و همچنین تأکید بر اهمیت درک وقایع کلیدی رشد و نمو به عنوان نخستین گام در بهبود پیامدهای تولد و به دنیا آمدن کودکانی سالم‌تر تدوین شده است. برای ارائه این اطلاعات از تصاویر بالینی و

توصیفات موردی استفاده شده است؛ این بخش در ویراست حاضر، به روز شده و بیشتر به آن پرداخته شده است.

ژنتیک: با توجه به اهمیت فزایندهٔ نقش زیست‌شناسی مولکولی و ژنتیک در روان‌شناسی و نقایص مادرزادی، اصول ژنتیکی و مولکولی پایه نیز مورد بحث قرار خواهد گرفت. فصل نخست به معرفی مسیرهای مولکولی می‌پردازد و اصطلاحاتی که عموماً در ژنتیک و بیولوژی مولکولی استفاده می‌شود تعریف می‌نماید و به شرح مسیرهای کلیدی که در رشد و نمو و بیانی به کار می‌رود، می‌پردازد. آنگاه در طول کتاب، مسیرهای پیام‌دهی اصلی و ژن‌هایی که رشد و نمو جنینی را تنظیم می‌کنند، مورد بحث قرار خواهند گرفت.

تصاویر فراوان: حدود ۱۰۰ تصویر جدید، برای کمک به فهم بیشتر مطالب به این کتاب اضافه شده است. تصاویر شامل نقاشی‌های چهار رنگ، تصاویر میکروسکوپ الکترونی و تصاویر بالینی می‌شود. برای تقویت بخش‌های بالینی، تصاویر رنگی دیگری نیز اضافه شده است.

چکیده: در پایان هر فصل چکیده‌ای وجود دارد که امکان مرور سریع نکات کلیدی را که در همان فصل به تفصیل به آنها پرداخته شده است، فراهم می‌آورد. در این قسمت، اصطلاحات کلیدی مشخص شده و تعریف شده‌اند.

پرسش‌ها: پرسش‌های مربوط به قسمت‌های کلیدی هر فصل به منظور کمک به دانشجویان در ارزیابی فهم مطالب، در انتهای فصل ذکر شده‌اند. پاسخ‌های تشریحی در ضمیمهٔ انتهای کتاب وجود دارند.

واژه‌نامه: در پایان کتاب، واژه‌نامه‌ای از اصطلاحات کلیدی آمده است. این واژه‌نامه تا حد چشمگیری نسبت به ویرایش قبل فراگیرتر شده است.

پایگاه اینترنتی: در پایگاه اینترنتی این کتاب، متن کامل کتاب به همراه تصاویر، به صورت آنلاین در اختیار دانشجویان و اساتید قرار دارد؛ در این پایگاه، یک بانک سؤال از سؤالات بُرد آزمون USMLE نیز آمده است. علاوه بر این به صورت آنلاین به بانکی از تصاویر و نیز مجموعه‌ای از سخنرانی‌ها در مورد موضوعات اصلی روان‌شناسی که به شکل PowerPoint و همراه با یادداشت‌هایی ارائه گردیده‌اند، دسترسی خواهند داشت.

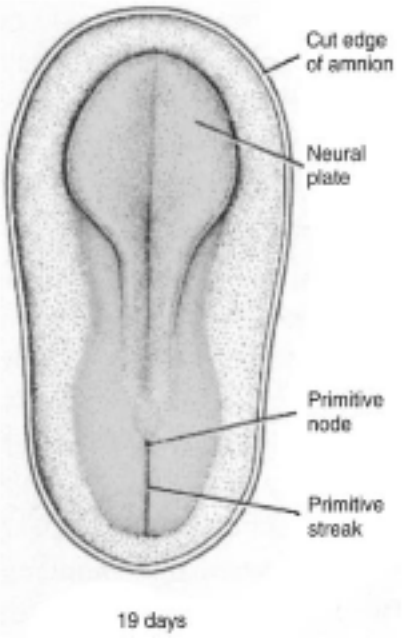
امیدوارم که بتوانید از این ویرایست از کتاب **روان‌شناسی پزشکی لانگمن** به عنوان منبعی عالی جهت یادگیری روان‌شناسی و اهمیت بالینی آن، بهره کافی ببرید. کتاب و سایت اینترنتی (thePoint) مجموعه‌ای دوستانه برای یادگیری روان‌شناسی و کاربردهای بالینی آن فراهم می‌کنند.

T.W. Sadler

Twin Bridges, Montana

صفحه (Placode): ضخیم‌شدگی موضعی لایه اکتودرم رویانی که بعداً تبدیل به اندام حسی یا گانگلیون می‌شود.

زمانی ورق پاره‌ای پر زسلول بود



خپل واره و زشت، برگی زدوزخ؛
ولیکن چو برخاست روزی، بیفراشت قامت؛
و جانمایه‌ای از بهی در برانداخت.

غرورآمیز، بانگی بلند از
روده‌های سلولی نژند خود برآوردند؛
و از رمزینه‌های نژاد، خود.

چپسان پرزود آشکار شد که آنان همچو گوش نبودند،
بل درآمیخته در رؤیاهایشان همچون پلاکودها؛
آنان فریاد برآوردند که رؤیاهایمان را نگاه دارید
اما ضجه‌هایشان به ورطه فراموشی و درنگ رهنمون شد.
و اکنون، روز بازآرایی دیرینه‌ها، ناگزیرشان است که
صفحات عصبی آشفته و صاف برجای مانند.

ت. و. سدلر
(توین بریجز، مونتانا)

مقدمه

کلیات: ارتباط بالینی و دورنمای تاریخی

■ ارتباط بالینی

از یک سلول منفرد تا یک نوزاد ۹ ماهه، فرایندی تکاملی مشاهده می‌شود که نشان‌دهنده‌ی پدیده‌ای است که به طور مداوم به پیچیدگی آن افزوده می‌شود و در عین حال اجزاء آن به طور شگفت‌آوری منسجم‌اند. علم بررسی این پدیده، رویان‌شناسی نامیده می‌شود که شامل بررسی عوامل مولکولی، سلولی و ساختمانی دخیل در به وجود آمدن یک موجود زنده است. اهمیت این بررسی‌ها، فراهم آوردن دانشی اساسی جهت ایجاد راهکارهای بهداشتی است تا فرایند تولیدمثل به فرجام بهتری برسد. بنابراین درک ما از دانش رویان‌شناسی منجر به پدید آمدن روش‌های جدید برای تشخیص و درمان پیش از تولد، روش‌های درمان نازایی و مکانیسم‌هایی جهت پیشگیری از نقایص مادرزادی که علت اصلی مرگ و میر نوزادی است، شده است. پیشرفت‌های ذکر شده از اهمیت خاصی برخوردارند؛ زیرا نه تنها منجر به فرجام بهتر حاملگی می‌شوند، بلکه اثرات بلندمدت آنها پس از تولد نیز مهم است. در واقع، هم توانایی ادراک و هم مشخصه‌های رفتاری ما تحت تأثیر وقایع قبل از زایمان می‌باشند و عواملی همانند سیگار کشیدن مادر، تغذیه، استرس، دیابت و غیره در سلامت پس از زایمان دخیل می‌باشند. به علاوه، این موارد به همراه عوامل سولکولی و سلولی، مشخص‌کننده‌ی استعداد فرد در ابتلاء به بیماری‌های خاصی در دوران بزرگسالی مانند سرطان و بیماری قلبی-عروقی می‌باشد. از آنجا که فرایند رشد و نمو قبل از زایمان، به صورت‌های گوناگون هم در کوتاه‌مدت و هم در بلندمدت سلامت ما را تحت تأثیر قرار می‌دهد، مطالعه‌ی رویان‌شناسی و رشد و نمو جنین یک موضوع مهم برای تمام متخصصین مراقبت‌های بهداشتی است، هم چنین به استثنای چند تخصص پزشکی، اکثریت بزرگی از پزشکان و کارکنان سیستم بهداشتی ممکن است با زنان در سن بارداری برخورد داشته باشند و لذا این افراد به طور بالقوه بر نتایج فرایندهای رشد و نمو و عوارض مربوطه تأثیر به سزایی دارند.

■ تاریخچهٔ کوتاهی از رویان‌شناسی

فرایند تکامل از یک سلول منفرد تا پدیدار شدن اعضای ابتدایی (۸ هفته‌ی آغازین رشد و نمو انسان)، دوره‌ی ایجاد رویان (embryogenesis) یا گاهی اندام‌زایی (organogenesis) و از این مرحله تا تولد، دورهٔ جنینی (fetal period) نامیده می‌شود. در دوره‌ی جنینی همزمان با رشد و وزن‌گیری جنین، تمایز ادامه می‌یابد. رویکردهای علمی به مطالعه‌ی رویان‌شناسی در طی صدها سال پیشرفت کرده است. جای تعجب نیست که مطالعات اولیه، غلب رویکردی آناتومیک داشته‌اند. در ابتدا، مطالعات مبتنی بر مشاهده بود. پیشرفت در ابزارآلات نوری و روش‌های جداسازی، منجر به پیچیده‌تر شدن روش‌های

مطالعه شدند. مطالعات مقایسه‌ای و تکاملی، اجزاء معدله‌ای بودند که دانشمندان برای قیاس بین نمونه‌ها استفاده می‌کردند و بدینسان شروع به درک مراحل پدیده‌ی رشد و نمو نمودند. همچنین مطالعه‌ی نوزادان دارای نقایص مادرزادی و مقایسه‌ی آنها با موجوداتی که دارای الگوی تکاملی طبیعی بودند نیز انجام گرفت. مطالعه‌ی منشأ و علل رویان‌شناختی این نقایص مادرزادی، تراتولوژی (teratology) نامیده می‌شد.

در قرن بیستم، حوزهٔ رویان‌شناسی تجربی، شکوفا گشت و آزمایش‌های بیشماری در طی دوران رشد و نمو برای ردیابی سلول‌ها جهت تعیین دودمان آنها ابداع شد. این روش‌ها شامل مشاهده‌ی رویان از ورای تونیکیت (tunicate) می‌باشد که بدلیل داشتن سلول‌های رنگدانه‌ای، توسط میکروسکوپ قابل رویت است. بعدها از رنگ‌های حیاتی (vital) جهت رنگ‌آمیزی سلول‌های زنده به منظور پیگیری سرنوشت آنها، استفاده شد. سپس در دهه‌ی ۱۹۶۰، برچسب‌های رادیواکتیو و روش‌های اتو رادیوگرافی (autoradiography) به کار گرفته شدند. همچنین در این دوران، یکی از اولین نشانگرهای ژنتیکی توسط ایجاد نطفه‌ی ترکیبی[1] (chimera) مرغ-بلدرچین پدیدار گردید. در این روش، سلول‌های بلدرچین که دارای یک الگوی منحصر به فرد از نظر توزیع هتروکروماتین در اطراف هسته می‌باشند، در مراحل اولیه‌ی رشد و نمو، به رویان مرغ پیوند زده شدند. سپس، رویان میزبان از نظر بافت‌شناختی بررسی گردید و سرنوشت سلول‌های بلدرچین مشخص شد. دگرگونی این روش، ساخت پادتن‌های اختصاصی علیه پادگن (آنتی‌ژن) های سلول های بلدرچین است که در شناسایی این سلول‌ها، کمک شایانی می‌کند. بررسی سرنوشت سلولی توسط این روش و روش‌های دیگر، اطلاعات ذیقیمتی دربارهٔ خواستگاه اعضاء و بافت‌های مختلف ارائه می‌دهد.

همچنین بینش‌ها دربارهٔ رخدادن شدن پیام‌های بین بافت‌ها، از آزمایشات پیوندزدن بدست آمد. مثال‌های این آزمایشات شامل پیوندزدن گرهٔ اولیه از جایگاه طبیعی خود در محور بدن به جای دیگر جهت نشان دادن این مطلب که این کار باعث ایجاد یک محور اضافی می‌گردد. مثال دیگر، استفاده از جوانه‌های در حال رشد اندام می‌باشد. نشان داده شده است که اگر یک قطعه از بافت لبه‌ی محور خلفی یکی از اندام‌ها به لبه‌ی قدامی اندام دیگر پیوند زده شود، انگشتان اندام میزبان مضاعف خواهند شد که این مضاعف شدن به صورت آینه‌ای است. به این ناحیه‌ی پیامدهی خلفی، **ناحیه‌ی فعالیت قطبی‌سازی** (**zone of polarizing activity – ZPA**) گفته می‌شود. اکنون می‌دانیم که این مولکول پیام‌رسان، *sonic* SHH *hedgehog* می‌باشد.

تقریباً در همان زمان (۱۹۶۱)، علم تراتولوژی مطرح گردید؛ چرا که دارویی به نام تالیدومید (thalidomide) به عنوان ضدتهوع و آرام‌بخش به زنان حامله داده می‌شد. بدبختانه، این دارو سبب نقایص مادرزادی همانند نقایص منحصر به فرد در اندام‌ها گردید؛ به طوری که یک یا چند اندام وجود نداشتند (Amelia) و یا فقدان استخوان‌های بلند (طوری که فقط یک دست یا پا به تنه متصل بود) (phocomelia) دیده می‌شد. ارتباط بین دارو و نقایص مزبور، به طور جداگانه توسط دو پزشک بالینی به نام‌های لنز (W.Lenz) و مک‌براید (W.McBride)، تشخیص داده شد و مشخص شد که رویان اولیه (conceptus) نسبت به عوامل مادری که از جفت رد می‌شوند، حساس و آسیب‌پذیر است. کمی پس از آن تعداد زیادی موارد حیوانی، رابطه‌ی عوامل محیطی، دارویی و ژن‌ها را نشان دادند و آگاهی بیشتری از ارتباط بین وقایع رشد و نمو و علل نقایص مادرزادی بدست آمد.

امروزه، رویکرد مولکولی به الگوهای تجربی (paradigism) که برای مطالعه‌ی رشد و نمو طبیعی و غیرطبیعی به کار می‌روند، افزوده شده است. راه‌های بی‌شمار شناسایی با استفاده از ژن‌های معرف[2]، پروب‌های فلوئورسان و دیگر روش‌های علامت‌گذاری، توانایی ما را در تعیین خط سیر و سرنوشت سلول‌ها افزایش داده است. استفاده از روش‌های دیگر جهت تغییر بیان ژن‌ها همانند فن‌آوری‌های Knockout، Knock-in و anti sense راه‌های جدیدی جهت تشخیص رشد و نمو غیرطبیعی پدید آورده است که امکان مطالعه‌ی عملکرد یک ژن منفرد

---

۱. در سازوار: تنانی که از دو یا چند یاخته‌ی غیرمشابه از نظر ژنتیکی تشکیل شده باشد. فرهنگ آریان‌پور

2- Reporter genes

را در یک بافت خاص، مهیا می‌کند. بنابراین، پیشرفت در زمینه‌ی زیست‌شناسی مولکولی باعث انتقال حیطه‌ی روان‌شناسی به مرحله‌ی بعدی می‌گردد و به سوالات رمزگشایی نقش‌ژن‌های هر فرد و تعامل آنها با عوامل محیطی، دانش ما از فرایندهای رشد و نمو طبیعی و غیرطبیعی افزایش می‌یابد.

بخش ۱

جنین‌شناسی عمومی

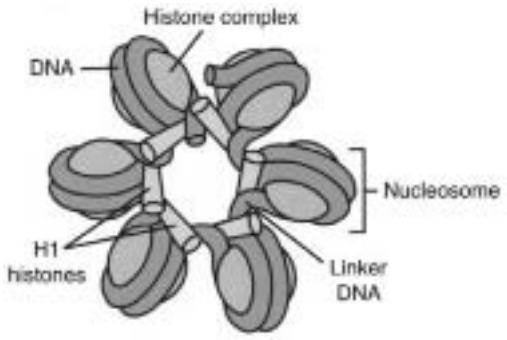
فصل ۱
مقدمه‌ای بر تنظیم ملکولی و پیام‌دهی

زیست‌شناسی مولکولی، راه‌های جدیدی برای مطالعات رویان‌شناختی پدید آورده است و دانش ما را از رشد و نمو طبیعی و غیرطبیعی افزایش داده است. تعیین توالی ژنوم انسانی به همراه خلق روش‌های خاص بررسی تنظیم ژن‌ها در سطوح مختلف پیچیدگی، باعث انتقال رویان‌شناسی به مراحل بعدی گردیده است. به این ترتیب رویان‌شناسی از سطوح آناتومی به سطوح بیوشیمی و از آنجا به سطوح مولکولی پیشرفت کرده است و هر بخش بر دانش ما افزوده است.

تکامل رویان. تحت هدایت **ژنوم‌هایی** قرار دارد که حاوی تمامی اطلاعات لازم برای تشکیل یک فرد هستند. این اطلاعات، در **DNA** و در توالی‌هایی موسوم به ژن رمزگذاری می‌شوند که رمزدهی پروتئین‌ها را برعهده دارند. پروتئین‌ها نیز به نوبهٔ خود، بروز سایر ژن‌ها را تنظیم کرده و به‌عنوان مولکول‌هایی پیام‌رسان عمل می‌کنند که تکامل را هماهنگ می‌سازند.

تقریباً ۲۳،۰۰۰ ژن در ژنوم انسان وجود دارد که تنها $\frac{1}{5}$ میزانی (۱۰۰،۰۰۰) است که قبل از اتمام پروژه‌ی ژنوم انسانی تصور می‌شد. به هر حال به دلیل سطوح مختلف تنظیم، تعداد پروتئین‌های حاصله از این ژن‌ها به تعداد ژن‌های تخمینی اولیه نزدیک‌تر است. نظریه‌ی یک ژن – یک پروتئین مردود شناخته شده است؛ بنابراین به واسطه‌ی سازوکارهای گوناگون، یک ژن منفرد ممکن است تعداد زیادی پروتئین تولید کند.

بیان ژن ممکن است در چند سطح تنظیم گردد: ۱) ممکن است ژن‌های مختلف، نسخه‌برداری شوند، ۲) نسخه‌برداری از یک ژن، ممکن است به طور انتخابی

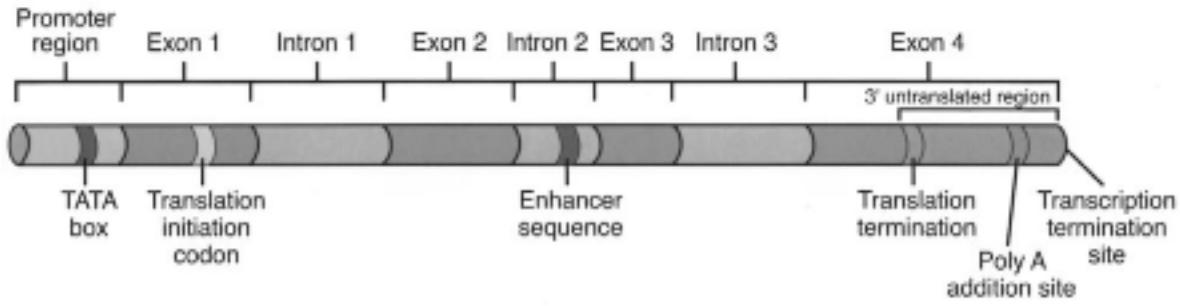


شکل ۱-۱. طرحی نشان‌دهندهٔ نوکلئوزوم‌ها که واحد ساختمانی پایه‌ی کروماتین را تشکیل می‌دهند. هر نوکلئوزوم از یک مجموعه‌ی هشت‌تایی از پروتئین‌های هیستون به وجود آمده، و تقریباً حاوی ۱۴۰ جفت باز DNA است. نوکلئوزوم‌ها توسط DNA ی متصل کننده (linker DNA) و دیگر پروتئین‌های هیستون به هم متصل می‌شوند و مجموعه‌هایی را تشکیل می‌دهند.

صورت گوناگونی تغییر یابند.

■ نسخه‌برداری از ژن

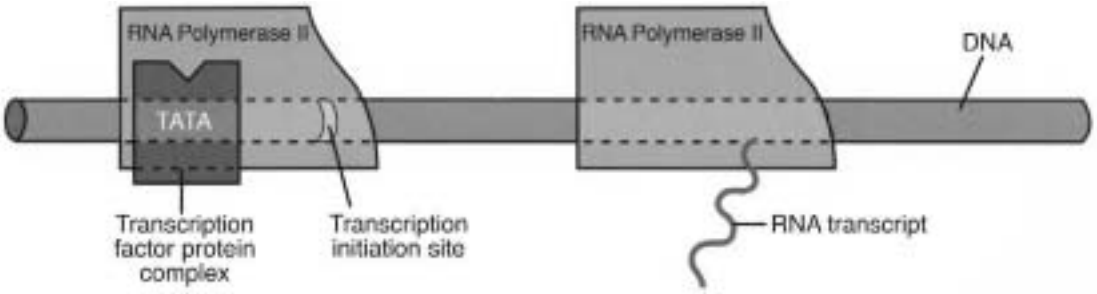
ژن‌ها در یک مجموعه از DNA و پروتئین‌ها (اغلب هیستون) به نام **کروماتین** قرار دارند. **نوکلئوزوم**، واحد ساختمانی پایه کروماتین است (شکل ۱-۱)، هر نوکلئوزوم از یک مجموعه‌ی هشت‌تایی از **پروتئین‌های هیستون** و تقریباً ۱۴۰ جفت باز DNA تشکیل شده است. DNA موجود در بین نوکلئوزوم‌ها (linker DNA) و دیگر پروتئین‌های هیستون (هیستون‌های H1) موجب اتصال



شکل ۲-۱. طرحی از یک ژن متعمولی، که ناحیه‌ی غنی‌گر حاوی جعبه‌ی TATA، اگزون‌ها، اینترون‌ها، مکان آغاز ترجمه و منطقه‌ی ترجمه نشده‌ی '۳ ست. اگزون‌ها حاوی توالی‌هایی از DNA هستند که به پروتئین‌ها ترجمه می‌شوند. مکان غنی نسخه‌برداری، اولین اسید امینه‌ی پروتئین را رمزگذاری می‌کند. منطقه‌ی ترجمه نشده‌ی '۳، حاوی محل افزوده‌شدن پلی A ست که در پایداری mRNA دخیل است و نیز به آن اجازه می‌دهد از هسته خرج و ترجمه‌ی آن به پروتئین شروع شود.

نوکلئوزوم‌ها به یکدیگر و تشکیل مجموعه‌های نوکلئوزومی می‌شوند (شکل ۲-۱). نوکلئوزوم‌ها DNA را به صورت مارپیچ‌های محکم نگه می‌دارند؛ در این حالت DNA قابل نسخه‌برداری نیست. در این وضعیت غیرفعال، کروماتین به صورت دانه‌هایی از نوکلئوزوم روی رشته‌های پرداز شود؛ این نحوه پرداز تنظیم می‌کند که کدام RNA برای تبدیل شدن به RNAهای پیامبر (mRNAها) به سیتوپلاسم برود، ۳) ممکن است mRNAها به طور انتخابی ترجمه گردند و ۴) پروتئین‌های ساخته شده از mRNA ممکن است به DNA به نظر می‌رسد که به آن هتروکروماتین گفته می‌شود. این DNA برای نسخه‌برداری باید از دور دانه‌ها باز شود. در وضعیت باز شده به کروماتین، یوکروماتین (euchromatin) گفته می‌شود.

ژن‌ها داخل رشته‌ی DNA قرار دارند و دارای قسمت‌هایی به نام اگزون و اینترون می‌باشند. اگزون‌ها به پروتئین ترجمه می‌شوند و اینترون‌ها به طور پراکنده در بین اگزون‌ها قرار دارند و قابل ترجمه به پروتئین نمی‌باشند (شکل ۲-۱). یک ژن معمولی علاوه بر اگزون‌ها و اینترون‌ها، دارای اجزاء زیر است: یک ناحیه‌ی آغازگر (promoter) که جهت شروع **نسخه‌برداری**، به RNA پلیمراز متصل می‌شود؛ **مکان شروع نسخه‌برداری**؛ **مکان شروع ترجمه** جهت تعیین اولین اسیدآمینه‌ی پروتئین؛ **کدون ختم ترجمه**، منطقه‌ی ترجمه نشده‌ی '۳ شامل یک توالی (محل اضافه‌شدن دم پلی A) که به پایدارشدن mRNA کمک می‌کند و امکان خروج آن از هسته و ترجمه به پروتئین را فراهم می‌کند (شکل ۲-۱). به طور معمول، نواحی '۵ و '۳ ژن با توجه به RNA ی نسخه‌برداری شده از ژن، مشخص می‌شوند. بنابراین، DNA از '۵ به سمت انتهای '۳ نسخه‌برداری می‌شود و ناحیه‌ی آغازگر، در بالادست مکان شروع نسخه‌برداری قرار دارد (شکل ۲-۱). ناحیه‌ی آغازگر؛ یعنی جایی که RNA پلیمراز به آن متصل می‌شود، معمولاً دارای توالی TATA می‌باشد که به این مکان **جعبه‌ی TATA** (TATA BOX) گفته می‌شود (شکل ۲-۱). به هر حال پلیمراز برای اتصال به این مکان، به پروتئین‌های دیگری به نام **عوامل نسخه‌برداری** نیاز دارد (شکل ۳-۱). عوامل نسخه‌برداری همچنین دارای یک **دامنه ویژه‌ی اتصال DNA** به علاوه‌ی یک دامنه **فعال‌سازی متقابل** (transactivity) می‌باشند. این دامنه‌ها باعث فعال شدن یا مهار نسخه‌برداری از ژنی که آغازگر یا تقویت‌کننده ژن به آن وصل است، می‌شود. عوامل نسخه‌برداری همراه با دیگر پروتئین‌ها، از طریق باز کردن کمپلکس نوکلئوزوم ـ DNA، آزادسازی پلیمراز طوری که بتواند از DNA نسخه‌برداری کند و نیز مهار تشکیل نوکلئوزوم‌های جدید، موجب بیان ژن می‌شوند.

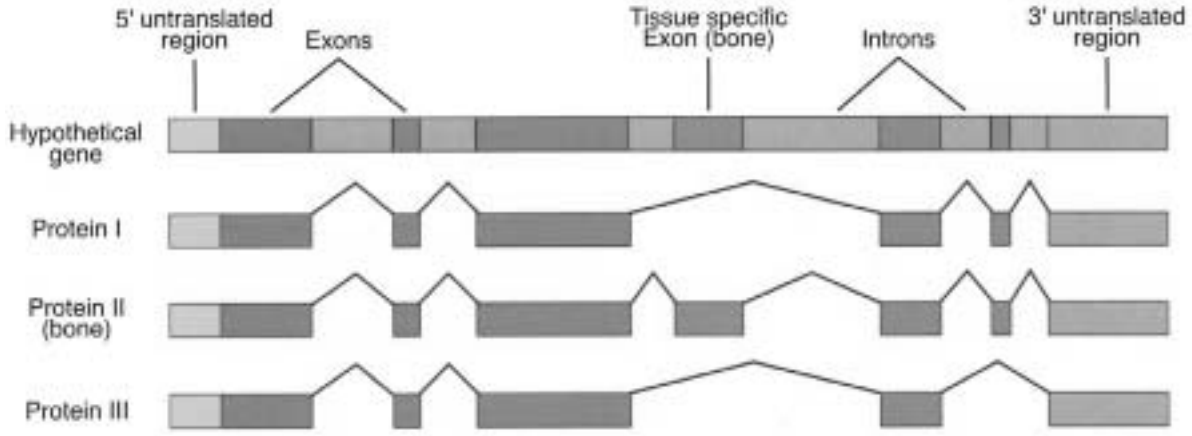


شکل ۳-۱. طرح نشان دهنده‌ی اتصالات RNA پلیمراز II به مکان جعبه‌ی TATA که در منطقه‌ی آغازگر ژن قرار دارد. این اتصال نیازمند مجموعه‌ای از پروتئین‌ها به علاوه‌ی پروتئینی به نام عامل نسخه‌برداری است. عوامل نسخه‌برداری، حوزه‌ی دامنه اتصال به DNA‌ی مخصوص به خود هستند و کار آنها تنظیم بیان ژن است.

تقویت‌کننده‌ها (enhancers)، اجزاء تنظیم کننده‌ی DNA هستند که باعث فعال شدن آغازگرها جهت کنترل تأثیر آنها و میزان نسخه‌برداری از ناحیه‌ی آغازگر می‌شوند. تقویت‌کننده‌ها می‌توانند در هر جایی از رشته‌ی DNA به جز نزدیک ناحیه‌ی آغازگر قرار داشته باشند. تقویت‌کننده‌ها شبیه نواحی آغازگر به عوامل نسخه‌برداری متصل می‌شوند (از طریق دامنه فعالسازی متقابل عوامل نسخه‌برداری) و برای تنظیم زمان‌بندی بیان یک ژن و تعیین موقعیت خاص سلول‌ها به کار می‌روند. برای مثال: تقویت‌کننده‌های مجزا در یک ژن می‌توانند به آن ژن برای بیان شدن در بافت‌های مختلف، جهت بدهند. عامل نسخه‌برداری PAX6 که در رشد و نمو اولیه چشم و لوله‌ی عصبی شرکت دارد، حاوی سه تقویت‌کننده مجزا می‌باشد که هر کدام از آنها بیان ژن را در بافت مناسب تنظیم می‌کند. تقویت‌کننده‌ها از طریق تغییر (در ساختمان) کروماتین برای مواجه شدن با آغازگر و یا از طریق تسهیل اتصال RNA پلیمراز عمل می‌کنند. گاهی اوقات تقویت‌کننده‌ها می‌توانند نسخه‌برداری را مهار نمایند که در این صورت، **خاموش‌کننده‌ها** (silencers) نامیده می‌شوند. این پدیده از طریق اتصال به تقویت‌کننده‌های متفاوت، امکان فعال کردن یک ژن را هنگام خاموشی ژن دیگر فراهم می‌آورد. بنابراین، خود عوامل نسخه‌برداری دارای یک دامنه اختصاصی جهت اتصال به ناحیه‌ی خاصی از DNA و نیز دارای دامنه فعال‌سازی متقابل می‌باشند که به آغازگر یا تقویت‌کننده متصل می‌شود و ژن تنظیم شده توسط این اجزاء را فعال یا مهار می‌کند.

متیلاسیون DNA رونویسی را سرکوب می‌کند

متیلاسیون بازهای سیتوزین ناحیه آغازکننده ژن‌ها، رونویسی از این ژن‌ها را سرکوب می‌کند. به این ترتیب تعدادی از ژن‌ها به وسیله این مکانیسم خاموش می‌شوند. به عنوان مثال، یکی از کروموزوم‌های X در هر یک از سلول‌های یک فرد مؤنث به این روش غیرفعال می‌گردد (**غیرفعال شدن کروموزوم X**)، به همین ترتیب، ژن‌های موجود در انواع مختلف سلول‌ها با مکانیسم متیلاسیون غیرفعال می‌شوند، به گونه‌ای که به طور مثال، سلول‌های عضلانی پروتئین‌های عضله را تولید می‌کنند (DNA ناحیه آغازگر این پروتئین‌ها عمدتاً غیرمتیله است)، اما پروتئین‌های خونی را تولید نمی‌نمایند (DNA سازنده این پروتئین‌ها شدیداً متیله است). به این ترتیب، هر سلول می‌تواند وضعیت تمایزیافته خاص خود را حفظ کند. متیلاسیون DNA مسئول **ژنگذاری** ژنومی نیز می‌باشد؛ در این پدیده، فقط ژنی که از پدر یا مادر به ارث می‌رسد،



شکل ۳-۱. طرحی از یک ژن فرضی که فرایند اتصال متناوب را برای ساختن پروتئین‌های مختلف از یک ژن واحد نشان می‌دهد. اسپلایسوزوم‌ها مکان‌های اختصاصی خود را بر روی نسخه‌ی ابتدایی RNA ی هسته‌ای (که از ژن نسخه‌برداری شده است) پیدا می‌کنند. برحسب این مکان‌ها، اینترون‌های مختلفی «حذف می‌شوند» و در نتیجه از یک ژن واحد، بیش از یک پروتئین تولید می‌شود. به پروتئین‌های تولید شده از یک ژن واحد، همسان‌های اتصالی گفته می‌شود.

بیان می‌شود و ژن دیگر خاموش می‌گردد. حدود ۴۰ تا ۶۰ ژن در انسان از این پدیده تبعیت می‌کنند. الگوی متیلاسیون این ژن‌ها در طی اسپرماتوژنز و اووژنز مشخص می‌شود. متیلاسیون از طریق مهار اتصال فاکتورهای رونویسی یا تغییر نحوه اتصال هیستون‌ها (که موجب پایداری نوکلئوزوم‌ها و پیچ‌خوردگی‌های محکم DNA می‌شود) DNA را خاموش می‌کند و رونویسی غیرممکن می‌شود.

■ تنظیم‌کننده‌های دیگر بیان ژن

نسخه‌ی اولیه‌ی یک ژن، RNA هسته‌ای (nuclear RNA=nRNA) و یا گاهی RNA پیش پیام‌بر (pre-messenger RNA) نامیده می‌شود. nRNA از mRNA طویل‌تر است زیرا اینترون‌ها در طی مهاجرت nRNA از هسته به سیتوپلاسم حذف می‌شوند (splice out). در واقع فرایند حذف شدن، امکان تولید پروتئین‌های مختلف از یک ژن را برای سلول فراهم می‌کند. به عنوان مثال با حذف اینترون‌های مختلف، گزون‌ها به شکل‌های مختلف به هم می‌چسبند که این فرایند را **اتصال متناوب** (alternative splicing) می‌نامند (شکل ۳-۱). فرایند اتصال متناوب توسط **اسپلایسوزوم‌ها** (spliceosomes) انجام می‌شود که متشکل از مجموعه **RNAهای هسته‌ای کوچک** (snRNA) و پروتئین‌های شناسایی کننده مکان‌های اختصاصی جداکننده در انتهای ۵' یا ۳' mRNA هستند. پروتئین‌های تولید شده از یک ژن را **همسان‌های اتصالی** (splicing isoforms) [که **شکل‌های مختلف اتصال** (splice variants) یا **شکل‌های متناوب اتصال** (alternative splice forms) نیز نامیده می‌شوند] می‌نامند. این ساختار امکان استفاده از یک ژن و حد را برای تولید پروتئین‌های اختصاصی به سلول‌های مختلف می‌دهند. برای مثال عملکرد شکل‌های همسان (ایزوفرم‌های) ژن *WT1* در تشکیل گناد با کلیه فرق دارد.

حتی پس از ساخته شدن (ترجمه‌ی) یک پروتئین، ممکن است **اصلاحات پسا‌ترجمه‌ای**[1] صورت گیرد. این اصلاحات بر کارکرد پروتئین تأثیر می‌گذارند. برای مثال، بعضی پروتئین‌ها برای فعال شدن باید شکسته شوند یا باید به گروه‌های فسفرین متصل گردند (phosphorylated). پروتئین‌های دیگر باید از مکان‌های ذخیره‌سازی آزاد شوند، به پروتئین‌های دیگر متصل گردند

1- post-translational modifications

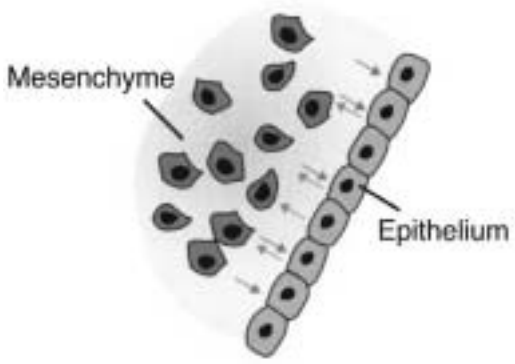
یا به مناطق خاصی از سلول برسند. بنابراین، ممکن است سطوح تنظیمی بسیاری برای ساختن و فعال کردن پروتئین‌ها وجود داشته باشد. به همین دلیل است که با این که تنها ۲۳,۰۰۰ ژن وجود دارد، پروتئین‌هایی که به طور بالقوه می‌توانند تولید شوند، حدود پنج برابر تعداد ژن‌هاست.

■ القاء و تشکیل عضو

اندام‌ها از طریق تعاملات بین سلول‌ها و بافت‌ها ساخته می‌شوند. در اغلب موارد، یک گروه از سلول‌ها یا بافت‌ها منجر به تغییر سرنوشت گروهی دیگر از سلول‌ها یا بافت‌ها می‌شوند که به این فرایند، **القاء** (induction) گفته می‌شود. در هر کدام از این تعاملات، یک نوع سلول یا بافت **القاءگر** (inducer) است و تولید پیام می‌کند و گروه دیگر به این پیام **پاسخ می‌دهد** (responder). ظرفیت پاسخ‌دهی به این پیام، توانش (competence) می‌گویند که نیازمند فعال شدن بافت پاسخگو توسط **عامل توانش** (competence factor) است. بسیاری از تعاملات القایی بین سلول‌های اپی‌تلیوم و مزانشیم رخ می‌دهد که به آن **تعاملات اپی‌تلیومی - مزانشیمی** (epithelial - mesenchymal interactions) گفته می‌شود (شکل ۵-۱). سلول‌های اپی‌تلیوم در لوله‌ها یا غلاف‌هایی به هم می‌پیوندند در حالی که سلول‌های مزانشیمی از نظر ظاهر، فیبروبلاستی هستند و در مادهٔ زمینه‌ای (matrix) خارج سلولی پراکنده‌اند (شکل ۵-۱). موارد زیر، نمونه‌هایی از تعاملات اپی‌تلیومی- مزانشیمی‌اند: تعامل اندودرم لوله‌ی گوارش با مزانشیم اطراف برای تولید اندام‌های گوارشی مانند کبد و لوزالمعده، تعامل مزانشیم اندام‌های فوقانی و تحتانی با اکتودرم روی آن (اپی‌تیوم) برای رشد به سمت خارج و تمایز اندام، و تعامل اندودرم جوانه‌ی حالبی و مزانشیم بلاستمای متانفریک (metanephric blastema) برای تولید نفرون‌ها در کلیه. همچنین ممکن است تعاملات القایی بین دو بافت اپی‌تلیومی رخ دهد مانند القاء عدسی توسط اپی‌تلیوم جام بینایی. اگر چه فرایند القاء توسط یک پیام ابتدایی از بافت القاءگر به بافت پاسخگو شروع می‌شود، ولی تعاملات (crosstalk) بین دو بافت یا دو نوع سلول برای ادامه‌ی تمایز حیاتی است (شکل ۵-۱، پیکان‌ها).

■ پیام‌دهی سلولی

پیام‌دهی سلول به سلول برای القاء، ایجاد توانایی پاسخ و تعاملات بین سلول‌های القاءگر و پاسخگو حیاتی است. این مسیرهای ارتباطی یا توسط **تعاملات پاراکرین** (paracrine interactions) ایجاد می‌شوند که در آن پروتئین‌های ساخته شده توسط یک سلول در مسیرهای کوتاه انتشار می‌یابند و با سلول‌های دیگر وارد تعامل می‌شوند و یا توسط **تعاملات ژوکستاکرین** (juxtacrine interactions) به وجود می‌آیند که پروتئین‌های قابل انتشار در آن دخیل نیستند. به پروتئین‌های انتشاری مسئول پیام‌دهی پاراکرین، عوامل پاراکرین یا **عوامل رشد و تمایز (GDFs)** گفته می‌شود.



شکل ۵-۱. طرحی که یک تعامل اپی‌تلیومی - مزانشیمی را نشان می‌دهد. پیام ابتدایی از یک بافت، موجب القاء بافت دوم برای تمایز به ساختمان‌های خاصی می‌شود. بافت اول، القاءگر و بافت دوم، پاسخگو نام دارد. پس از شروع فرایند القاء، پیام‌ها (**پیکان‌ها**) برای تکمیل فرایند تمایز در هر دو جهت انتقال می‌یابند (یعنی از بافت اول به بافت دوم و بالعکس؛ مترجم).

مسیرهای تولیدکنندهٔ پیام

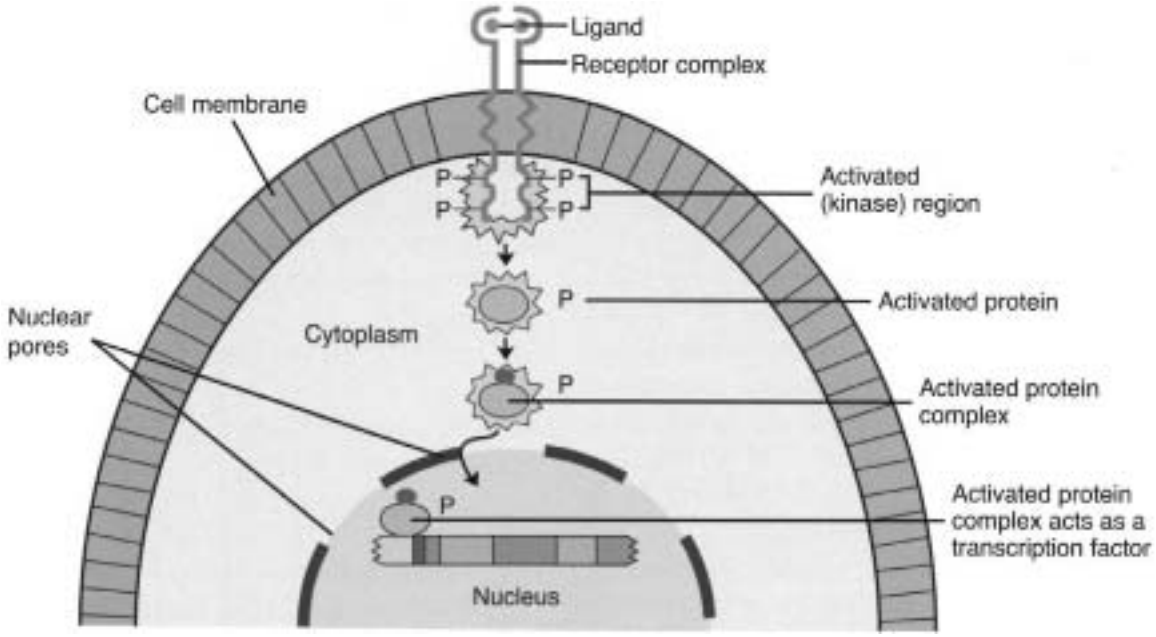
پیام‌دهی پاراکرین

عوامل پاراکرین از طریق مسیرهای تولید پیام (signal transduction pathways) اثر خود را اعمال می‌کنند. این عوامل یا به طور مستقیم یک مسیر را فعال می‌کنند و یا از فعالیت مهارکنندهٔ آن مسیر جلوگیری می‌نمایند (مهارکنندهٔ مهارگر مانند آنچه در پیام‌دهی Hedgehog رخ می‌دهد). مسیرهای تولید پیام شامل یک **مولکول پیام‌دهنده (لیگاند)** و یک **گیرنده** می‌شود (شکل ۶-۱). گیرنده در غشاء سلولی قرار می‌گیرد و دارای یک **دامنه خارج سلولی** (**منطقه‌ی متصل شونده به لیگاند**)، یک **دامنه خلال غشایی** (transmembrane domain) و یک **دامنه سیتوپلاسمی** است. در اثر اتصال لیگاند به گیرنده‌ی خود، یک تغییر ساختاری در گیرنده به‌وجود می‌آید که دامنه سیتوپلاسمی آن را فعال می‌کند. غالباً، در نتیجه‌ی این فعال‌شدن، گیرنده به صورت آنزیمی فعال می‌گردد. اکثراً این فعالیت آنزیمی به صورت یک کیناز است که می‌تواند پروتئین‌های دیگر را با استفاده از ATP به عنوان یک سوبسترا (پیش‌ساز) **فسفریله** کند. فسفریلاسیون به نوبه‌ی خود باعث می‌شود تا این پروتئین‌ها، پروتئین‌های دیگری را فسفریله کنند و بنابراین آبشاری از تعاملات پروتئینی ایجاد شود که نهایتاً عامل نسخه‌برداری را فعال می‌کند. سپس این عامل نسخه‌برداری، موجب فعال شدن یا مهار بیان ژن می‌شود. مسیرهای یاد شده فراوان و پیچیده‌اند و در بعضی موارد مشخصه‌ی آنها مهار یک پروتئین توسط پروتئین دیگر است (بسیار شبیه آنچه در مورد Hedgehog رخ می‌دهد).

پیام‌دهی ژوکستاکرین

پیام‌دهی ژوکستاکرین نیز از طریق مسیرهای تولید پیام صورت می‌گیرد، منتها پروتئین‌های گیرندهٔ آن در غشاء نقش ندارند در عوض، پیام‌دهی ژوکستاکرین به سه طریق رخ می‌دهد: (۱) پروتئینی در سطح یک سلول در فرایندی مشابه پیام‌دهی پاراکرین با گیرنده‌های روی سلول مجاور واکنش می‌دهد (شکل ۶-۱). **مسیر NOTCH** مثالی از این نوع پیام‌رسانی است. (به «مسیرهای کلیدی پیام رسانی بر ی رشد و نمو» توجه شود) (۲) لیگاندها در قسمت مادهٔ زمینه‌ای خارج سلولی از یک سلول ترشح می‌شوند و با گیرنده‌های خود در سلول‌های مجاور وارد تعامل می‌گردند. مادهٔ زمینه‌ای خارج سلولی، محیطی است که سلول‌ها در آن قرار دارند. این محیط دارای مولکول‌های بزرگی مانند **کلاژن**، **پروتئوگلیکان** (کندرونیتین **سولفات‌ها**، **اسید هیالورونیک** و غیره) و **گلیکوپروتئین‌هایی** مانند **فیبرونکتین** و **لامینین** است که از سلول ترشح می‌شوند. این مولکول‌ها مادهٔ اولیه (substrate) را جهت لنگر انداختن یا مهاجرت سلول‌ها فراهم می‌کنند. برای مثال، لامینین و کلاژن نوع IV اجزائی از **تیغه‌ی پایه** (basal lamina) جهت اتصال سلول‌های اپی‌تلیوم هستند و مولکول‌های فیبرونکتین چارچوبی برای مهاجرت سلول‌ها فراهم می‌آورند. گیرنده‌هایی که مولکول‌های خارج سلولی مانند فیبرونکتین و لامینین را به سلول‌ها متصل می‌کنند، **اینتگرین** (Integrin) نامیده می‌شوند. این گیرنده‌ها، مولکول‌های مادهٔ زمینه‌ای را به اسکلت سلولی مانند **میکروفیلامان‌های اکتین** (actin microfilaments) متصل می‌کنند و از این طریق سلول‌ها می‌توانند با استفاده از پروتئین‌های انقباضی مانند **اکتین** در سرتاسر چارچوب مادهٔ زمینه‌ای مهاجرت کنند. همچنین اینتگرین‌ها قادرند بیان ژن‌ها را القا نموده و تمایز سلولی را تنظیم نمایند (مثلاً در کندروسیت‌ها، که جهت تولید غضروف بایستی به مادهٔ زمینه‌ای متصل شوند). (۳) از طریق **اتصالات منفذدار** (gap junctions)، انتقال مستقیم پیام از سلولی به سلول دیگر صورت می‌گیرد. این اتصالات مانند کانال‌هایی در بین سلول‌ها عمل می‌کنند و مولکول‌های کوچک و یون‌ها می‌توانند از آنها عبور کنند. چنین ارتباطی در سلول‌هایی که به طور محکم به هم متصل شده‌اند مانند اپی‌تلیوم لوله‌ی گوارش و لوله‌ی عصبی مهم است زیرا موجب هماهنگی عمل این سلول‌ها می‌شود. خود اتصالات از پروتئین‌های **connexin** تشکیل شده‌اند. این پروتئین‌ها کانال‌ها را می‌سازند و کانال‌ها سلول‌های مجاور را به یکدیگر متصل می‌کنند.

به یاد داشتن این نکته مهم است که در فرایند تولید پیام، عوامل ذخیره‌ای زیادی وجود دارند. به عنوان مثال، خانواده‌های مولکولی دخیل در پیام‌دهی پاراکرین، اغلب حاوی تعداد زیادی عضو می‌باشند. بنابراین از بین رفتن



شکل ۶-۱. طرحی نشان دهنده‌ی یک مسیر معمول تولید پیام که شامل لیگاند و گیرنده‌ی آن است. اتصال لیگاند به گیرنده، موجب فعال شدن گیرنده می‌شود. به طور معمول این فعال شدن، آنزیمی است و شامل یک یا چند آنزیم کیناز می‌شود. اگر چه آنزیم‌های دیگری نیز ممکن است دخیل باشند. نهایتاً، فعالیت کیناز منجر به شروع آبشاری از فسفریله شدن پروتئین‌های مختلفی می‌شود. یکی از آبشار، عامل نسخه‌برداری را که مسئول تنظیم بیان ژن است، فعال می‌کند.

کارکرد یک مولکول پیام‌ده در اثر جهش ژنی، لزوماً منجر به رشد و نمو غیرطبیعی یا مرگ نمی‌شود. زیرا اعضای دیگر این خانواده‌ی ژنی، فقدان مولکول یاد شده را جبران می‌کنند. همچنین، بین مسیرها تعامل وجود دارد؛ به صورتی که انگار به هم متصل‌اند. این اتصالات مکان‌های اضافی بسیاری را برای تنظیم پیام‌دهی ایجاد می‌کند.

عوامل پیام‌دهی پاراکرین

تعداد زیادی **فاکتور پیام‌دهی پاراکرین** (که **فاکتورهای رشد و تمایز** |GDF| نیز نامیده می‌شوند)، وجود دارد که به عنوان لیگاند عمل می‌کنند. اکثر آنها در چهار خانواده طبقه‌بندی می‌شوند و اعضای این خانواده‌های مشابه به طور تکراری در تنظیم رشد و تمایز اعضای بدن به کار می‌روند. علاوه بر این، در قلمروی حیوانات، از مگس سرکه گرفته تا انسان، GDFهای مشابهی رشد و نمو اعضای بدن را تنظیم می‌کنند. این چهار گروه GDFها شامل **عامل رشد فیبروبلاست**[1] (FGF)، **hedgehog ،WNT** و خانواده‌ی **عامل رشد تغییر شکل دهنده‌ی** β[2] (TGF-β) می‌شود. هر گروه از مولکول‌های GDF، با گروهی از گیرنده‌های مربوط به خود تعامل می‌نمایند؛ اهمیت این گیرنده‌ها در تعیین پیامد یک پیام، کمتر از خود مولکول‌های پیام‌ده نیست.

FGFها

این مولکولها در ابتدا FGF نامیده شدند، زیرا موجب تحریک رشد فیبروبلاستها در محیط کشت می‌گردیدند.

1- Fibroblast growth factor
2- Transforming growth factor

امروزه حدود ۲۴ ژن FGF شناسایی شده است که این ژن‌ها می‌توانند صدها نوع پروتئین همسان (ایزوفرم) را از طریق تغییر در نحوه اتصال RNA یا کدون‌های آغازین آن‌ها، تولید کنند. پروتئین‌های FGF تولید شده توسط این ژن‌ها، مجموعه‌ای از گیرنده‌های تیروزین کیناز (tyrosine receptor kinases) به نام گیرنده‌های عوامل رشد فیبروبلاست (FGFRs) فعال می‌کنند. این گیرنده‌ها به نوبه‌ی خود مسیرهای مختلف پیام رسانی را فعال می‌کنند. FGFها خصوصاً در پدیده‌های رگ‌سازی (angiogenesis)، رشد، کشش و تمایز مزودرم مهم‌اند. اگر چه عوامل FGF بیش از حد نیازند و گاهی می‌توانند جایگزین هم شوند ولی بعضی از آنها به صورت انتخابی مسئول یک واقعه رشد و نمو اختصاصی هستند. برای مثال FGF8 در تشکیل اندام‌ها و بخش‌هایی از مغز اهمیت دارد.

پروتئین‌های *Hedgehog*

دلیل نامگذاری ژن‌های hedgehog کدکردن الگوی پرزهای روی پای مگس سرکه است که یادآور شکل جوجه تیغی (hedgehog) می‌باشد. در پستانداران سه ژن *hedgehog* به نام‌های **Indian ,Desert** و **Sonic hedgehog** وجود دارد. *Sonic hedgehog (SHH)*، در تعدادی از وقایع رشد و نمو دخیل است (به مسیرهای پیام‌دهی کلیدی در رشد و نمو توجه شود).

پروتئین‌های *WNT*

حداقل ۱۵ ژن مختلف **WNT** وجود دارند که با ژن قطعیت قطعات بدن (ژن *wingless* در drosophila) در ارتباط می‌باشند. گیرنده‌های آنها عضو خانواده‌ی **frizzled** از پروتئین‌ها هستند. پروتئین‌های WNT در تنظیم الگوی اندام‌ها، تشکیل مغز میانی و بعضی جنبه‌های تمایز سومیت‌ها، تمایز دستگاه ادراری- تناسلی و اعمال دیگر دخیل‌اند.

ابرخانواده‌ی TGF-β

ابرخانواده‌ی TGF-β بیش از ۳۰ عضو دارد و شامل **عوامل رشد تغییر شکل دهنده‌ی β، پروتئینهای شکل ساز استخوان (BMPs)**، خانواده‌ی **اکتیوین**، **عامل مهارگر مولری (یا MIF یا هورمون ضد مولری)** و غیره می‌شود. نخستین عضو گروه (TGF-β1)، از سلول‌هایی که توسط ویروس تغییرشکل یافته بودند، جداسازی گردید. گروه TGFβ در تشکیل ماده‌ی زمینه‌ای خارج سلولی و شاخه‌دار شدن اپی‌تیوم که در جریان تشکیل ریه، کلیه و غدد بزاقی رخ می‌دهد، مهم است. خانواده‌ی BMP باعث القاء تشکیل استخوان می‌شود و علاوه بر کارهای دیگر، در تنظیم تقسیم سلولی، مرگ سلولی (آپوپتوز) و مهاجرت سلولی دخیل است.

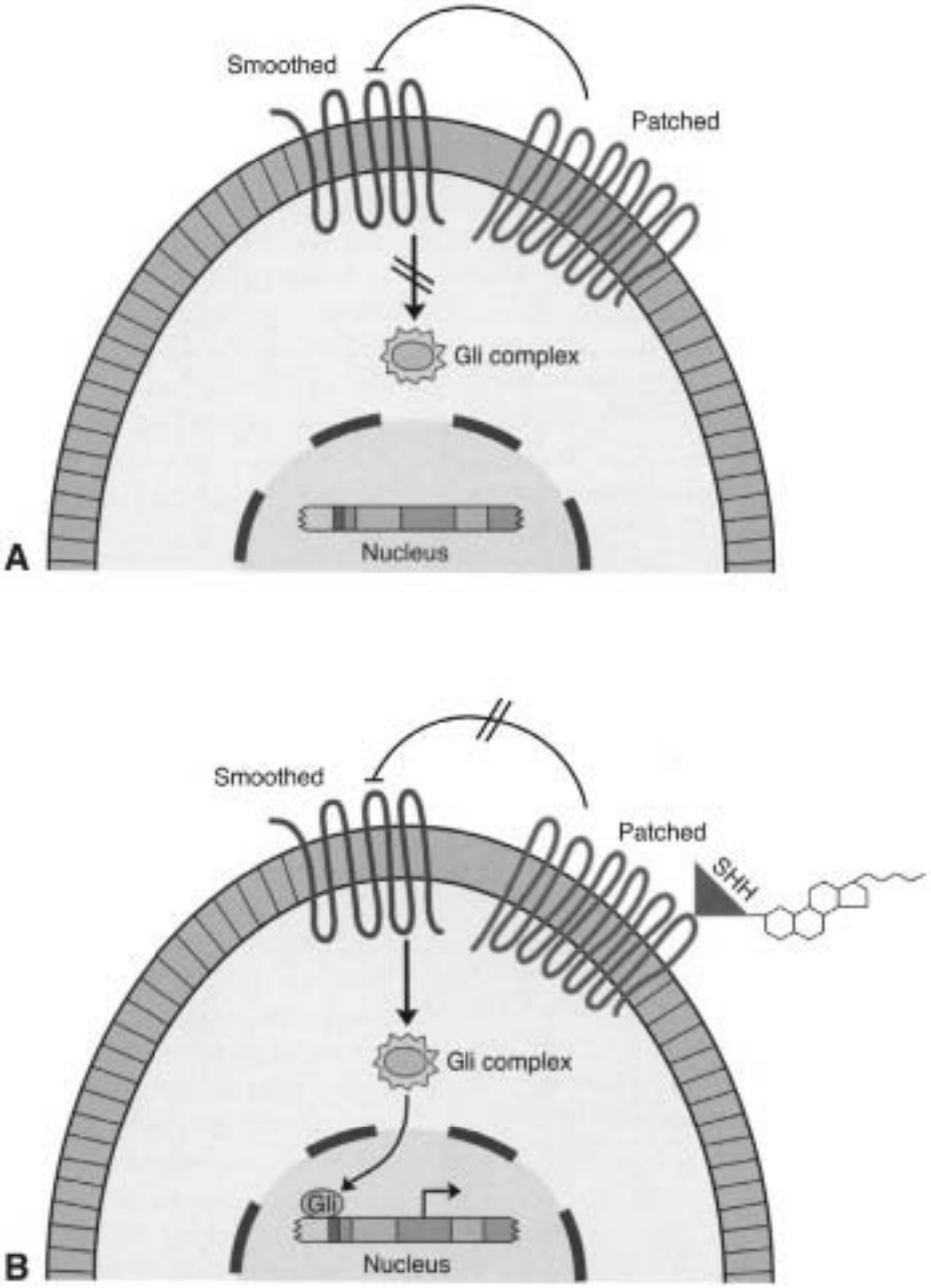
سایر ملکول‌های پیام‌ده پاراکرین

نوروترانسمیترها، از جمله **سروتونین**، **گاما آمینوبوتیریک اسید (GABA)**، **اپی‌نفرین** و **نوراپی‌نفرین** گروه دیگری از ملکول‌های پیام‌ده پاراکرین هستند که طی رشد و نمو جنین اهمیت بوده و با ایفای نقش به عنوان لیگاند، همانند پروتئین‌ها به گیرنده‌ها متصل می‌شوند. این ملکول‌ها نه تنها برای نورون‌ها به عنوان انتقال‌دهنده پیام عمل می‌کنند، بلکه در رشد و نمو رویان نیز پیام‌های مهمی را جابجا می‌کنند. به عنوان نمونه، سروتونین (5HT) برای شمار زیادی از گیرنده‌ها به عنوان لیگاند عمل می‌کند؛ اکثر این گیرنده‌ها، از نوع گیرنده‌های جفت شونده با پروتئین G هستند. 5HT از طریق این گیرنده‌ها، تعدادی از عملکردهای سلولی (شامل تکثیر و مهاجرت سلول‌ها) را تنظیم می‌کند و برای ایجاد تراتوژنیته، گاسترولاسیون، رشد و نمو قلب و سایر فرایندهای مربوط به مراحل اولیه تمایز مهم است. نوراپی‌نفرین نیز از طریق گیرنده‌ها عمل نموده و به نظر می‌رسد که در بروز **آپوپتوز** (**مرگ برنامه‌ریزی شده سلول**) در فضاهای بین انگشتی و همچنین سایر انواع سلولی ایفای نقش می‌کند.

■ مسیرهای کلیدی پیام‌دهی برای رشد و نمو

Sonic Hedgehog: ژن اصلی در امبریوژنز

در زمان قبل از بیولوژی مولکولی، رویان شناسان بر وجود پیامی اصلی که تمام رشد و نمو رویانی را هدایت می‌کند



شکل ۷–۱. تصاویر نشان دهنده مسیر پیام‌دهی Sonic hedgehog (SHH) است. A. طرحی از سلول که نشان دهنده مهار Smoothened توسط Patched می‌باشد که سی آن، فرینه نرمال فعال سازی پروتئین Gli در انتقال پیام SHH. سد می‌شود. B. طرح نشان دهنده اتصال SHH به گیرنده Patched است که سبب حذف اثر مهاری Patched بر Smoothened می‌شود. سپس فعالیت Smoothened سبب تنظیم فزایشی فاکتور رونویسی GLI می‌شود که این فاکتور به DNA متصل می‌شود و جرین رو به پایین ژن‌های تأثیرگذار در مسیر SHH را کنترل می‌کند.

متقاعد شدند. این پیام به صورت یک مورفوژن[1] عمل می‌کند، مولکولی مخفی که شیب غلظت را برقرار می‌کند و به سلول‌ها نحوهٔ تبدیل به بافت‌ها و اعضای مختلف را می‌آموزد. اگر چه در حال حاضر می‌دانیم که مولکول‌های پیام‌دهنده بسیاری وجود دارند که به صورت هماهنگ رشد و نمو را تنظیم می‌کنند، ولی پروتئین SHH از همه به مورفوژن اصلی بودن نزدیک‌تر است. این پروتئین در رشد و نمو حروق، شکل‌گیری محور چپ به راست، خط وسط، مخچه، انگودهی عصبی، اعضاء، انگودهی عضله صاف احشاء شکمی، حدق، ریه‌ها، پانکراس، کلیه‌ها، مثانه، فولیکول‌های مو، دندان، تیموس، گوش داخلی، چشم‌ها، و جوانه‌های چشایی دخیل است. بخش وسیعی از وقایع رشد و نمو، پیام‌دهی Sonic از طریق مسیری است که در شکل ۸–۷ نشان داده شده است. پروتئین به گیرنده‌اش به نام **Patched (Ptc)** متصل می‌شود، پروتئینی که معمولاً پروتئین شبه گیرندهٔ **Smoothened (Smo)** را مهار می‌کند. به محض اتصال SHH به Ptc، فعالیت Ptc حذف می‌شود (اثر مهاری آن بر Smo بر طرف می‌گردد) و Smo نهایتاً فعال می‌شود تا فعالیت خانواده فاکتورهای رونویسی **GLI** (۱ تا ۳) را که در بروز ژن‌های هدف نقش دارند را تنظیم افزایشی نماید. بروز اختصاصی SHH در انواع سلول‌های مختلف توسط فاکتورهای تقویت‌کنندهٔ متعددی تنظیم می‌شود. این عوامل به صورت مستقل رونویسی SHH را در سلول‌ها و بافت‌های مختلف کنترل می‌کنند.

پروتئین SHH دارای تعدادی ویژگی منحصر به فرد است، شامل این حقیقت که بعد از رونویسی دچار شکاف می‌شود و **کلسترول** به پایانه C (C-terminus) از زنجیره N-terminal آن متصل می‌شود. این اضافه شدن کلسترول، SHH را به غشای پلاسمایی مرتبط می‌سازد. سپس بخشی از اسید پالمیتیک به پایانهٔ N اضافه می‌شود و SHH به طور کامل عملکردی می‌شود. رهاسازی SHH از غشای پلاسمایی توسط پروتئین داخل غشایی dispatched فراهم می‌گردد و در این مرحله، SHH می‌تواند عملکرد خود به عنوان مورفوژن را در تعیین ویژگی شیب غلظت به انجام رساند.

قطبیت سلول مسطح: مسیر توسعه همگرا

مسیر قطبیت سلول مسطح (PCP) فرایند توسعه **همگرا** را تنظیم می‌کند که به وسیله آن یک بافت طویل‌تر و باریک‌تر می‌شود (شکل A ۸–۱). برای مثال، حین تشکیل لولهٔ عصبی (نورولاسیون)، صفحهٔ عصبی باریک و طویل می‌شود تا شیار عصبی ما بین برجستگی‌های عصبی را ایجاد نماید و به شکل مشابهی، در هنگام گاسترولاسیون، سلول‌ها به سمت وسط حرکت می‌کنند و محور رویانی طویل می‌شود. مثال‌های دیگری از توسعه همگرا شامل طویل شدن خروجی‌های قلبی و حرکت برجستگی‌های دیواره جانبی بدن به سمت خط وسط است. توسعه همگرا نیازمند تغییرات در شکل سلول به همراه حرکت سلول و جاگیری با سایر سلول‌ها است (شکل A ۸–۱).

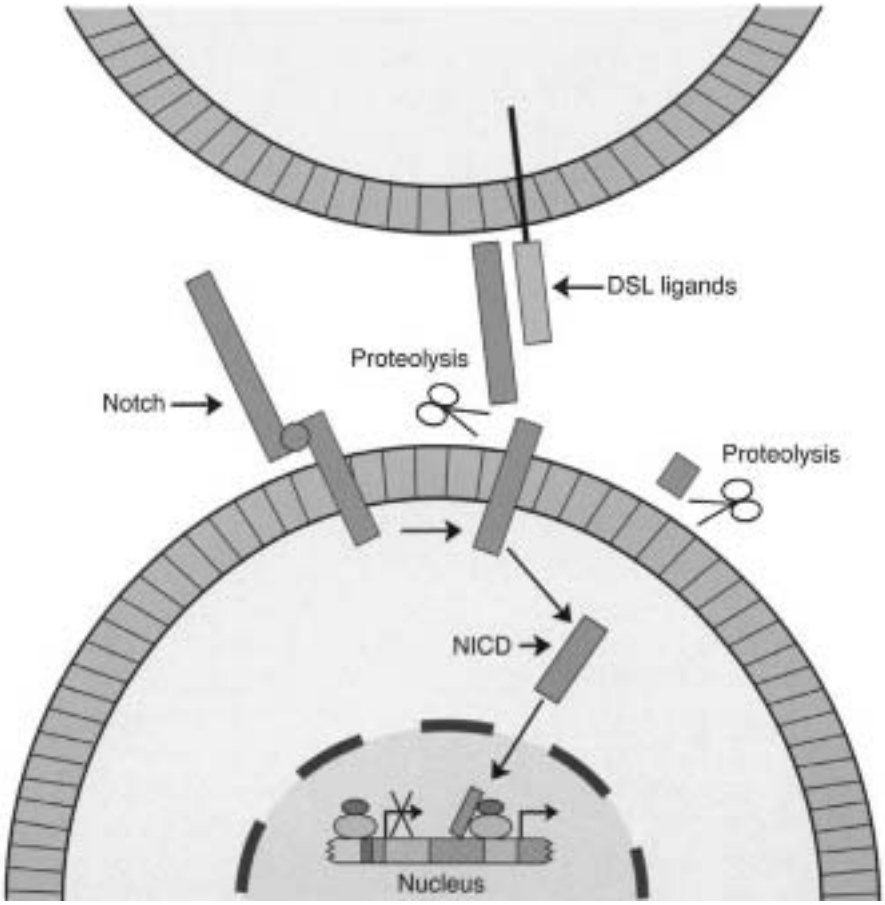
PCP اشاره دارد به سازمان دهی مجدد سلول‌ها و صفحات سلولی در یک سطح بافتی، مانند آنچه که طی توسعه همگرا رخ می‌دهد. مسیر پیام‌دهی اصلی PCP، مسیر غیر متعارف **WNT** است که شامل گیرنده **Frizzled** (Fz) برای Wnt و دو پروتئین داخل غشایی Celsr و Vangl است (شکل B ۸–۱). این پروتئین‌ها در ابتدا فعال سازی (DISHEVELLED (DVL| به طور مستقیم یا از طریق عوامل تأثیرگذار در جریان رو به پایین از جمله Prickle (Pk) و Diego (Dgo)] را مد نظر قرار می‌دهند. در مقابل، Dvl پیام‌دهی را از طریق کیناز‌های Rho و Rac تنظیم می‌کند تا بدین وسیله به تنظیم افزایشی کیناز‌های C-Jun N-terminal (JNK) بپردازد که این کینازها در کنترل تغییرات اسکلت سلولی و سایر عوامل تأثیرگذار down stream شامل فاکتورهای رونویسی، نقش دارند. جهش در برخی از این ژن‌ها از جمله VANGL، CELSR، FZ و DVL نشان داده که نقایص لوله عصبی در موش را ایجاد می‌کند و جهش در ژن‌های VANGL با بروز این نقایص در انسان‌ها مرتبط بوده است.

مسیر *NOTCH*

گیرنده‌های داخل غشایی NOTCH به لیگاندهای داخل

1- bone morphogenetic proteins

شکل ۸-۱ A،طرح نشان دهنده فرایند توسعه هماهنگ‌ها در تعامل با همسایگان برای به وجود آوردن یک بافت جهت‌گیری می‌کننده، مانند انچه که در هنگام افزایش طول لوله عصبی در حین نوروله‌سیون رخ می‌دهد. توسعه شکل‌گیری بافت] و بسته است، که به وسیله مسیر [PCP]سازمان‌دهی مجدد سلول‌ها و صفحات سلولی در سطح یک بافت غیرمتقارن. WNT تنظیم می‌شود. Wnt/β به گیرنده خود Frizzled متصل می‌شود، که این دو به همراه دو پروتئین داخل غشایی دیگر Celsr و vangl و DISHEVELLED، Dsh می‌کند. Dishevelled سپس از طریق کمپلکس‌های Rac و Rho عمل می‌کند تا کنش‌های JNK Cytoskeletal، که تغییرات سلولی و تعامل تأثیرگذار فرودست شامل ژن‌های رونویسی را کنترل می‌کنند، را تنظیم نمایند.



شکل ۹-۱. طرح نشان دهنده پیامدهی از مسیر NOTCH است. گیرنده‌های NOTCH روی یک سلول به لیگاندی از خانواده DSL [Jagged یا Serrate] که بر روی سلول مجاور قرار گرفته است اتصال می‌یابد [پیام‌دهی ژوکستاکرین]. و این تعامل گیرنده - لیگاند آنزیمی پروتئولیتیک را فعال می‌کند که این آنزیم در پروتئین NOTCH شکافی ایجاد می‌کند تا از این طریق بخش خارج سلولی NOTCH [NEXT] فعال و لنگر انداخته بر غشاء را فراهم کند. NEXT سپس توسط آنزیم سکرتاز داخل سلولی می‌شکند و منجر به آزاد شدن زنجیره داخل سلولی NOTCH [NICD] می‌شود که نشانگر بخش فعال پیامدهی در گیرنده اصلی NOTCH است. NICD مستقیماً به هسته انتقال می‌یابد، جایی که در آن به فاکتور مهم رونویسی اتصال یافته و فعالیت مهاری آن را بر روی ژن‌های هدف فروکست در مسیر NOTCH برطرف می‌کند.

غشای خانواده DSL (Delta/Serrate LAG2) متصل می‌شوند که برای پیام‌دهی نیازمند تماس سلول به سلول (پیام‌دهی ژوکستاکرین) هستند. چهار عضو خانواده NOTCH و پنج لیگاند دخل غشایی (Jagged ۱ تا ۲ و Delta ۱ تا ۳) وجود دارد. اتصال هر یک از این پروتئین‌ها به گیرنده NOTCH تغییری تطابقی در پروتئین NOTCH ایجاد می‌کند مانند ایجاد شکاف در بخش سیتوپلاسمی پروتئین. این مسیر بسیار سرراست است و در آن پیام‌آور ثانویه‌ای دخیل نیست. بدین ترتیب، بخش شکاف یافته پروتئین مستقیماً به هسته وارد می‌شود و به پروتئین متصل به DNA که به صورت معمول رونویسی ژن‌های هدف NOTCH را سرکوب می‌کند اتصال می‌یابد. اتصال NOTCH فعالیت مهاری سرکوب‌گرها را برطرف می‌کند و به ژن‌های down stream اجازه فعالیت می‌دهد (شکل ۹-۱).

پیام‌دهی NOTCH در تکثیر سلولی، آپوپتوز و اپیتلیال