فهرست مطالب

بخش ۱ ـ جنین‌شناسی عمومی ۱۷

فصل ۱ ـ مقدمه‌ای بر تنظیم و پیام‌رسانی مولکولی ۱۹

- مقدمه ۱۹
- رونویسی ژن‌ها ۱۹
- سایر تنظیم‌کننده‌های بیان ژن ۲۱
- القاء و تشکیل ارگان ۲۲
- پیام‌رسانی سلولی ۲۳
- مسیرهای پیام‌رسانی کلیدی در تکوین ۲۷

خلاصه ۲۹

فصل ۲ ـ گامتوژنزیس: تبدیل شدن سلول‌های زایا به گامت‌های نر و ماده ۳۳

- سلول‌های زایای بدوی ۳۶
- تئوری کروموزومی توارث ۳۲
- تغییرات مورفولوژیک در طی بلوغ گامت‌ها ۴۸

خلاصه ۵۶

فصل ۳ ـ هفته اول تکوین: تخمک‌گذاری تا لانه‌گزینی ۵۸

- چرخه تخمدانی ۵۸
- لقاح ۶۲
- تسهیم ۶۸
- تشکیل بلاستوسیست ۶۸
- اپی‌بلاست، هایپوبلاست و تشکیل محور ۷۰
- رحم در زمان لانه‌گزینی ۷۲

خلاصه ۷۵

فصل ۴ ـ هفته دوم تکوین: صفحه زایای دو لایه ۷۷

- مقدمه ۷۷
- روز هشتم ۷۷
- روز نهم ۷۷
- روزهای یازدهم و دوازدهم ۷۸
- روز سیزدهم ۸۲

خلاصه ۸۵

فصل ۵ ـ هفته سوم تکوین: صفحه زایای سه‌لایه‌ای ۸۷

- گاستروله شدن: تشکیل مزودرم و اندودرم رویانی ۸۷
- تشکیل نوتوکورد ۸۷
- شکل‌گیری محورهای بدن ۹۱
- نقشه نهایی ایجاد شده در طی گاستروله‌شدن ۹۳
- رشد صفحه رویانی ۹۴
- تکامل بیشتر تروفوبلاست ۹۷

خلاصه ۹۹

فصل ۶ ـ هفته‌های سوم تا هشتم: دوره رویانی ۱۰۲

- مقدمه ۱۰۲
- مشتقات لایه زایای اکتودرم ۱۰۲
- مشتقات لایه زایای مزودرم ۱۱۱
- مشتقات لایه زایای اندودرم ۱۲۰
- الگوی محور قدامی ـ خلفی: تنظیم توسط ژن‌های هومئوباکس ۱۲۲
- نمای خارجی در ماه دوم ۱۲۲

خلاصه ۱۲۶

فصل ۷ ـ لوله گوارش و حفرات بدن ۱۳۰

- یک لوله بر روی لوله‌ای دیگر ۱۳۰
- تشکیل حفره بدن ۱۳۰
- غشاهای سروزی ۱۳۱
- دیافراگم و حفره قفسه سینه ۱۳۵
- تشکیل دیافراگم ۱۳۷

خلاصه ۱۳۹

www.abadisteb.pub

فصل ۸ ـ ماه سوم تا تولد: جنین و جفت ۱۴۱
■ تکوین جنین ۱۴۱
■ غشاهای جنینی و جفت ۱۴۶
■ کوریون پرزدار (بوته‌ای) و دسیدوای قاعده‌ای ۱۴۹
■ ساختار جفت ۱۴۹
■ آمنیون و طناب نافی ۱۵۵
■ تغییرات جفت در پایان بارداری ۱۵۶
■ مایع آمنیون ۱۵۶
■ غشاهای جنینی در دوقلوها ۱۵۶
■ وضع حمل (تولد) ۱۶۳
خلاصه ۱۶۳

فصل ۹ ـ نواقص مادرزادی و تشخیص پیش از تولد ۱۶۵
■ نواقص مادرزادی ۱۶۵
■ تشخیص پیش از تولد ۱۷۸
■ درمان جنین ۱۸۳
خلاصه ۱۸۴

بخش ۲ ـ جنین‌شناسی دستگاه‌های بدن ۱۸۷

فصل ۱۰ ـ اسکلت محوری ۱۸۹
■ مقدمه ۱۸۹
■ جمجمه ۱۸۹
■ مهره‌ها و ستون مهره‌ها ۲۰۰
■ دنده‌ها و استرنوم ۲۰۲
خلاصه ۲۰۳

فصل ۱۱ ـ دستگاه عضلانی ۲۰۴
■ مقدمه ۲۰۴
■ عضلات اسکلتی مخطط ۲۰۴
■ عصب‌دهی عضلات اسکلت محوری ۲۰۷
■ عضلات اسکلتی و تاندون‌ها ۲۰۸
■ تنظیم مولکولی تکامل عضلانی ۲۰۸
■ الگوی شکل‌گیری عضلات ۲۰۸
■ عضلات سر ۲۰۹
■ عضلات اندام‌ها ۲۰۹
■ عضله قلبی ۲۰۹
■ عضله صاف ۲۰۹
خلاصه ۲۱۱

فصل ۱۲ ـ اندام‌ها ۲۱۲
■ رشد و تکوین اندام‌ها ۲۱۲
■ عضلات اندام‌ها ۲۱۶
خلاصه ۲۲۴

فصل ۱۳ ـ دستگاه قلبی ـ عروقی ۲۲۶
■ تشکیل و سازمان‌دهی ناحیه قلبی اولیه ۲۲۶
■ تشکیل و موقعیت لوله قلبی ۲۲۸
■ تشکیل قوس قلبی ۲۳۰
■ تنظیم مولکولی تکوین قلب ۲۳۲
■ جریان خون و تکوین قلب ۲۳۵
■ تکوین سینوس وریدی ۲۳۵
■ تشکیل دیواره‌های قلبی ۲۳۶
■ تشکیل دستگاه هدایتی قلب ۲۵۲
■ تکوین عروق ۲۵۶
■ گردش خون قبل و بعد از تولد ۲۶۹
خلاصه ۲۷۲

فصل ۱۴ ـ دستگاه تنفس ۲۷۶
■ تشکیل جوانه‌های ریه ۲۷۶
■ حنجره ۲۷۸
■ نای، برونش‌ها و ریه‌ها ۲۷۸
■ بلوغ ریه‌ها ۲۸۰
خلاصه ۲۸۳

فصل ۱۵ ـ دستگاه گوارش ۲۸۴
■ تقسیمات لوله گوارش ۲۸۴
■ تنظیم مولکولی تکوین لوله گوارش ۲۸۴
■ مزانترها ۲۸۵
■ پیشین روده ۲۸۸
■ تنظیم مولکولی القای کبد ۲۹۷
■ پانکراس ۳۰۰
■ میان روده ۳۰۱
■ پسین روده ۳۰۹
خلاصه ۳۱۱

فصل ۱۶ ـ دستگاه ادراری ـ تناسلی ۳۱۴
■ مقدمه ۳۱۴
■ دستگاه ادراری ۳۱۴

www.abadisteb.pub

■ دستگاه تناسلی ۳۲۷
خلاصه ۳۴۷

فصل ۱۷ ـ سر و گردن ۳۴۹
■ مقدمه ۳۴۹
■ قوس‌های حلقی ۳۵۰
■ بن‌بست‌های حلقی ۳۵۴
■ شکاف‌های حلقی ۳۵۸
■ تنظیم مولکولی تکوین صورت ۳۵۸
■ زبان ۳۶۵
■ غده تیروئید ۳۶۶
■ صورت ۳۶۷
■ قطعه اینترماگزیلاری ۳۷۱
■ کام ثانویه ۳۷۱
■ حفرات بینی ۳۷۱
■ دندان‌ها ۳۷۷
■ تنظیمات مولکولی تکوین دندان ۳۸۰
خلاصه ۳۸۰

فصل ۱۸ ـ دستگاه عصبی مرکزی ۳۸۲
■ مقدمه ۳۸۲
■ نخاع ۳۸۳
■ مغز ۳۹۵
■ تنظیم مولکولی تکوین مغز ۴۰۹
■ اعصاب مغزی ۴۱۵
■ دستگاه عصبی خودکار ۴۱۵
خلاصه ۴۲۲

فصل ۱۹ ـ گوش ۴۲۶
■ مقدمه ۴۲۶
■ گوش داخلی ۴۲۶
■ گوش میانی ۴۳۰
■ گوش خارجی ۴۳۱
■ شنیدن ۴۳۲
خلاصه ۴۳۵

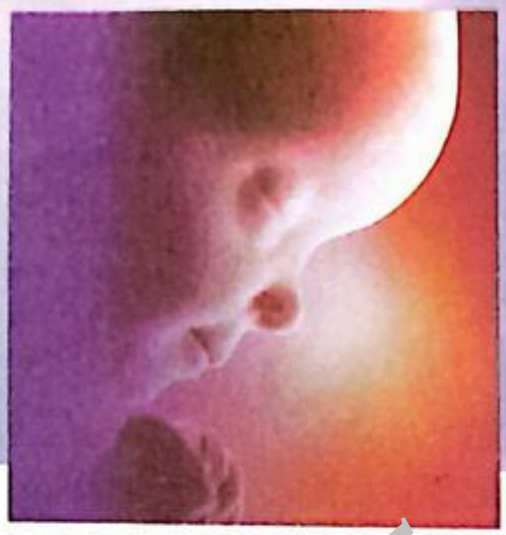
فصل ۲۰ ـ چشم ۴۳۷
■ جام بینایی و وزیکل عدسی ۴۳۷
■ شبکیه، عنبیه و جسم مژگانی ۴۳۷
■ عدسی ۴۴۰
■ مشیمیه، صلبیه و قرنیه ۴۴۰
■ جسم زجاجیه ۴۴۱
■ عصب بینایی ۴۴۱
■ تنظیم مولکولی تکوین چشم ۴۴۳
خلاصه ۴۴۷

فصل ۲۱ ـ دستگاه پوششی ۴۴۸
■ پوست ۴۴۸
■ مو ۴۵۰
■ ناخن‌های انگشتان دست و پا ۴۵۱
■ غدد عرق ۴۵۱
■ غدد پستانی ۴۵۲
خلاصه ۴۵۳

بخش ۳ ـ ضمائم ۴۵۵

پاسخ پرسش‌ها ۴۵۷
واژه‌نامه اصطلاحات کلیدی ۴۷۰
واژه‌یاب ۴۸۵

www.abadisteb.pub



فصل ۱

مقدمه‌ای بر تنظیم و پیام‌رسانی مولکولی

مقدمه

بیولوژی مولکولی دروازه‌هایی را به سوی راه‌های نوین مطالعه رویان‌شناسی و افزایش فهم ما از تکوین طبیعی و غیرطبیعی گشوده است. تعیین توالی ژنوم انسانی همراه با ایجاد روش‌های تحقیق درباره تنظیم ژن‌ها در سطوح پیچیده، رویان‌شناسی را وارد مرحله جدیدی کرده است. بنابراین، داستان رویان‌شناسی از سطح آناتومیک تا سطح بیوشیمی و تا سطح مولکولی پیشرفت نموده و در هر بخش از آن، دانش ما ارتقاء یافته است.

تکوین رویانی توسط **ژنوم** (gemone) که حاوی کل اطلاعات لازم برای ایجاد یک فرد است، هدایت می‌شود. اطلاعات در DNA در توالی‌هایی به نام **ژن‌ها** (genes) رمز پروتئین‌ها را کد می‌کنند، قرار دارند. در عوض، پروتئین‌ها نیز بیان سایر ژن‌ها را تنظیم کرده و به عنوان مولکول‌های پیام‌رسان جهت تنظیم و هماهنگ ساختن تکوین عمل می‌کنند.

حدود ۲۳۰۰۰ ژن در ژنوم انسانی وجود دارد که این تعداد فقط یک پنجم مقدار پیش‌بینی شده (۱۰۰,۰۰۰) پیش از اتمام پروژه ژنوم انسانی (Human Genome Project) است. ولی به هر حال، به علت سطوح مختلف تنظیم، تعداد پروتئین‌های حاصل از این ژن‌ها به تعداد پیش‌بینی شده اولیه ژن‌ها نزدیک‌تر است. امروزه فرضیه یک ژن - یک پروتئین (one gene- one protein hypothesis) مردود شده است. بنابراین از طریق مکانیسم‌های متنوع، یک ژن ممکن است پروتئین‌های بسیاری را به وجود آورد.

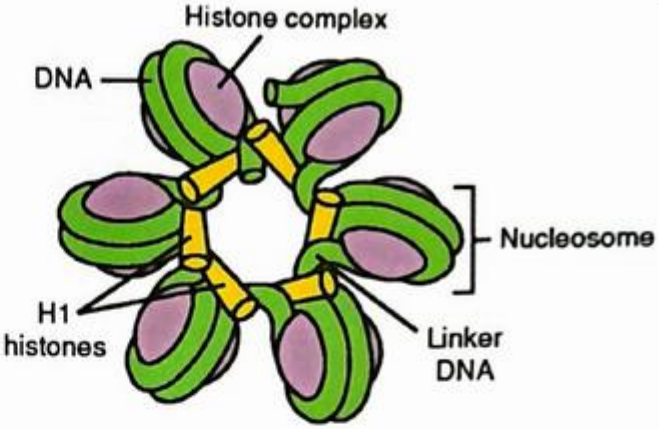
بیان ژن در سطوح مختلفی تنظیم می‌گردد: (۱) ژن‌های مختلفی ممکن است رونویسی شوند، (۲) ممکن است DNA هسته‌ای رونویسی شده از یک ژن به طور انتخابی پردازش گردد تا معین شود که کدام RNA به سیتوپلاسم رفته و تبدیل به RNA پیام‌رسان (mRNA) گردد، (۳) mRNAها ممکن است به طور انتخابی ترجمه شوند و (۴) پروتئین‌های ساخته شده از mRNAها ممکن است به صورت‌های مختلف تغییر کنند.

رونویسی ژن‌ها

ژن‌ها در مجموعه‌ای از DNA و پروتئین‌ها (اکثراً هیستون‌ها) به **کروماتین** (chromatin) نامیده می‌شود، قرار دارند. واحد پایه‌ای ساختار کروماتین، **نوکلئوزوم** (nucleosome) است (شکل ۱-۱). هر نوکلئوزوم از یک واحد هشت تایی از **پروتئین‌های هیستون** (histon proteins) و حدود ۱۴۰ جفت باز DNA تشکیل شده است. نوکلئوزوم‌ها به وسیله DNA **اتصال دهنده** (linker DNA) موجود در بین نوکلئوزوم‌ها و پروتئین‌های هیستون دیگری (هیستون H1، شکل ۱-۱) به یکدیگر متصل شده و حالت خوشه‌ای پیدا کرده‌اند. نوکلئوزوم‌ها، DNA را به طور محکم به صورت پیچ خورده نگه می‌دارند تا قابل رونویسی نباشد. در این وضعیت غیرفعال، کروماتین نمایی به صورت دانه‌های نوکلئوزوم بر روی رشته DNA دارد که از آن تحت عنوان **هتروکروماتین** (heterochromatin) یاد می‌شود. برای انجام رونویسی، DNA باید از این حالت دانه‌ای و پیچ خورده، باز شود. این وضعیت باز شده کروماتین، **یوکروماتین** (euchromatin) نام دارد.

ژن‌ها درون رشته DNA قرار دارند و حاوی مناطقی به نام **اگزون** (exon) که به پروتئین ترجمه می‌شوند و **اینترون** (intron) که در بین اگزون‌ها قرار گرفته و به پروتئین‌ها ترجمه نمی‌شوند، هستند (شکل ۲-۱). یک ژن معمول علاوه بر اگزون‌ها و اینترون‌ها، حاوی مناطق زیر است: یک منطقه

www.abadistebpub



شکل ۱-۱. تصویری که نوکلئوزوم‌های تشکیل دهنده هر واحد پایه‌ای کروماتین را نشان می‌دهد. هر نوکلئوزوم از یک واحد هشت تایی پروتئین‌های هیستونی و تقریباً ۱۴۰ جفت باز DNA تشکیل شده است. نوکلئوزوم‌ها توسط DNA اتصال دهنده و پروتئین‌های هیستونی دیگری به هم متصل شده و مجموعه‌های بزرگتری را می‌سازند.

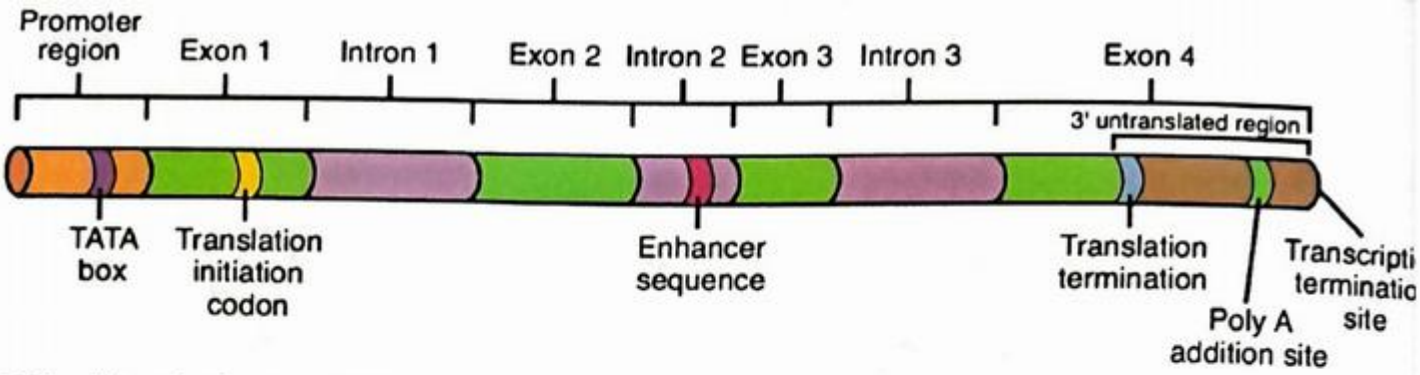
پیشبرنده (promoter region) که به **RNA پلیمراز** (RNA polymerase) جهت آغاز **رونویسی** (transcription) متصل می‌شود؛ **جایگاه آغاز رونویسی** (transcription initiation site) **جایگاه آغاز ترجمه** (translation initation site) برای قرار دادن اولین اسید آمینه در پروتئین؛ **کدون‌های ترجمه** (translation termination codon) و **منطقه غیر ترجمه‌ای** ′۳ که دارای یک توالی (جایگاه اضافی ۱۰۰ تا ۲۰۰ است که به پایداری mRNA کمک نموده و امکان سنتز چند نوع آن از هسته و ترجمه‌شدن به پروتئین را فراهم می‌آورد (شکل ۲-۱). طبق توافق و قرارداد عمومی، مناطق ′۵ و ′۳ ژن، در ارتباط با RNA رونویسی شده از ژن، مشخص می‌شوند. بنابراین DNA از انتهای ′۵ به انتهای ′۳ رونویسی شده و منطقه پیشبرنده در بالا دست (upstream) محل آغاز رونویسی قرار دارد (شکل ۲-۱). منطقه پیشبرنده که RNA پلی‌مراز به آن متصل می‌شود، معمولاً حاوی توالی TATA بوده که تحت عنوان **جعبه TATA** (TATA box) شناخته می‌شود (شکل ۲-۱). RNA پلی‌مراز جهت اتصال به این محل، نیاز به پروتئین‌های اضافه‌تری به نام **عوامل رونویسی** (transcription factors) دارد (شکل ۳-۱). همچنین عوامل رونویسی دارای **بخش متصل شونده به DNA** (DNA binding domain) ویژه به اضافه یک **بخش با فعالیت دو جانبه** (transactivating domain) می‌باشند که رونویسی از ژنی را که به منطقه پیشبرنده (promoter) یا تقویت کننده (enhancer) آن متصل شده‌اند، فعال یا مهار می‌کند. عوامل رونویسی در ترکیب با سایر پروتئین‌ها، با باز نمودن پیچ‌خوردگی مجموعه نوکلئوزومی DNA و با ایجاد کردن پلی‌مراز برای رونویسی از DNA الگو و با جلوگیری از ساخته شدن نوکلئوزوم‌های جدید، باعث فعال شدن بیان ژن می‌شوند.

تقویت‌کننده‌ها (enhancers) عناصر تنظیمی DNA هستند که پیشبرنده‌ها (پروموتورها) را فعال می‌کنند تا کارایی و میزان رونویسی از پیشبرنده‌ها، تحت کنترل باشد. تقویت‌کننده‌ها می‌توانند در هر جایی از رشته DNA قرار بگیرند و الزامی نیست که در نزدیکی پیشبرنده باشند. همانند پیشبرنده‌ها، تقویت کننده‌ها به عوامل رونویسی (از طریق بخشی با فعالیت دو جانبه عامل رونویسی) متصل شده و برای تنظیم زمان بیان ژن و موقعیت خاص سلولی خود استفاده می‌شوند. برای مثال، تقویت‌کننده‌های مجزا در یک ژن می‌توانند بیان یک ژن مشترک در بافت‌های مختلف را هدایت کنند. بنابراین، عامل رونویسی *PAX6* که در تکوین لوزالمعده (پانکراس)، چشم و لوله عصبی شرکت می‌کند، دارای سه تقویت‌کننده مجزا است که هر یک از آنها بیان ژن را در بافت مناسب تنظیم می‌نمایند. تقویت‌کننده‌ها با تغییر کروماتین یعنی در معرض قرار دادن ناحیه پیشبرنده کروماتین و یا با تسهیل کردن اتصال RNA پلی‌مراز عمل می‌کنند. گاهی اوقات تقویت‌کننده‌ها می‌توانند رونویسی را مهار کنند که در این صورت به آنها **خاموش‌کننده** (silencers) گفته می‌شود. این پدیده اجازه می‌دهد تا یک عامل رونویسی از طریق اتصال تقویت‌کننده‌های دیگر یک ژن را فعال نموده و در همین حین ژن دیگری را غیرفعال سازد. بنابراین، عوامل رونویسی دارای بخش متصل شونده به DNA (DNA-binding domain) اختصاصی به یک منطقه‌ای از DNA به اضافه یک بخشی با فعالیت دو جانبه (transactivating domain) (که به یک پیشبرنده یا تقویت‌کننده متصل شده و ژنی را که به وسیله این عناصر تنظیم شده است، فعال یا غیرفعال می‌سازند) هستند.

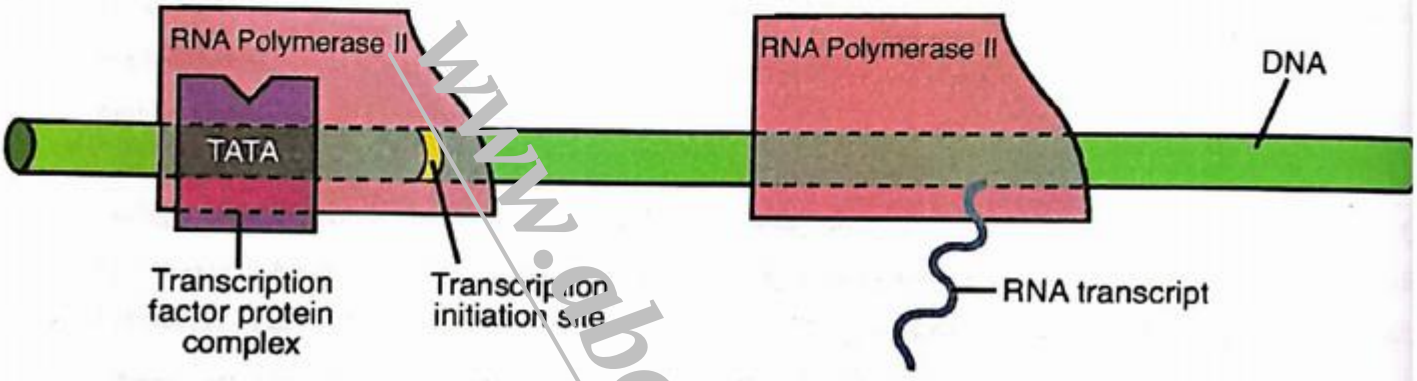
سرکوب رونویسی با متیلاسیون DNA

متیلاسیون بازهای سیتوزین در نواحی پیشبرنده (promoter) ژن‌ها، رونویسی آنها را سرکوب می‌کند. بنابراین برخی ژن‌ها در طی این فرآیند خاموش می‌شود. برای مثال، یکی از

www.abadisteb.pub



کل ۲-۱. تصویری از یک ژن معمول که مناطق ذیل را نشان می‌دهد: ناحیه پیشبرنده حاوی جعبه TATA؛ اگزون‌هایی که حاوی توالی DNA جمه شونده به پروتئین‌ها هستند؛ اینترون‌ها؛ جایگاه آغاز رونویسی؛ جایگاه آغاز ترجمه که رمز اولین اسید آمینه را به یک پروتئین پیام‌رسانی کند؛ منطقه غیرترجمه‌ای ′۳ که حاوی جایگاه اضافی پلی A است. این جایگاه در ثبات mRNA شرکت کرده و به آن اجازه خروج از هسته و جمه به یک پروتئین را می‌دهد.



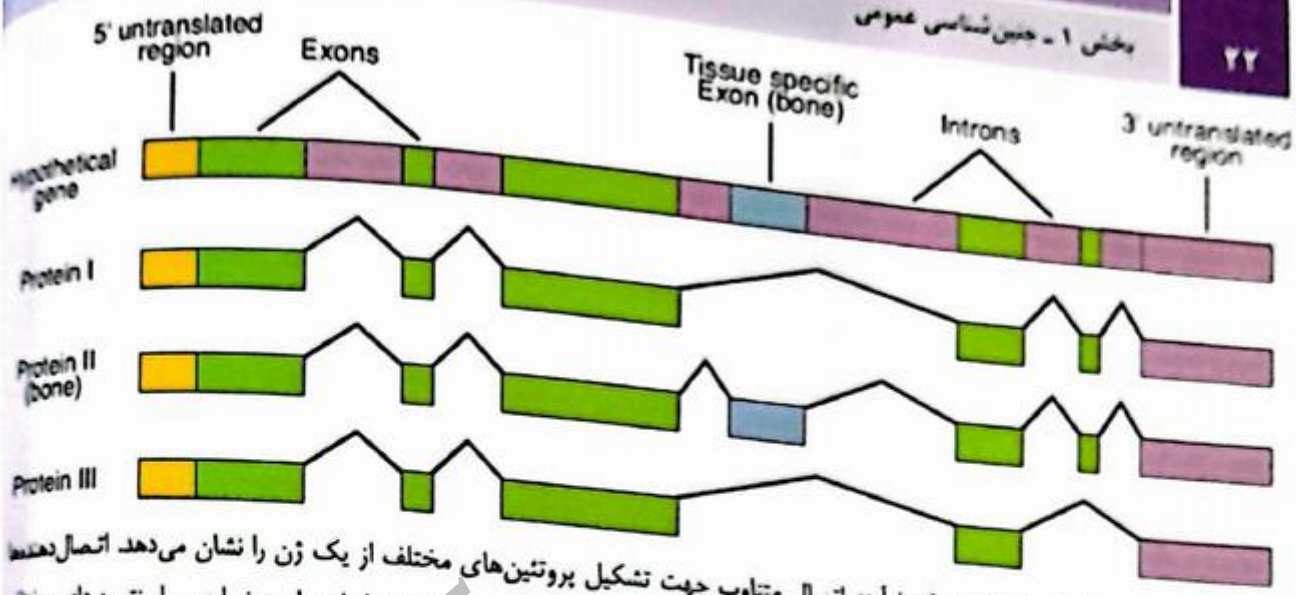
کل ۳-۱. تصویری که اتصال RNA پلی‌مراز II به محل جعبه TATA در ناحیه پیشبرنده یک ژن را نشان می‌دهد. این اتصال نیازمند مجموعه‌ای پروتئین‌ها به همراه یک پروتئین اضافی به نام عامل رونویسی است. عوامل رونویسی جایگاه اتصالی اختصاصی خود را بر روی DNA دارند و عمل آنها تنظیم بیان ژن است.

www.ebadisteb.pub

کروموزوم‌های X در هر سلول جنس مؤنث، در اثر این مکانیسم متیلاسیون غیرفعال می‌شود (**غیرفعال شدن کروموزوم X** [X chromosome inactivation]). به طور مشابهی، ژن‌های سلول‌های مختلفی توسط متیلاسیون سرکوب می‌شوند، به طوری که سلول‌های عضلانی، پروتئین‌های عضلانی (DNA پیشبرنده آنها غالباً غیرمتیله است) تولید می‌کنند نه پروتئین‌های خونی (DNA آنها بسیار متیله شده است). در این حالت، هر سلول ویژگی خاص خود را کسب می‌کند. همچنین متیلاسیون DNA مسئول **اثرگذاری ژنی** (genomic imprinting) است که در طی آن فقط ژن به ارث رسیده از پدر یا مادر بیان شده و ژن دیگر خاموش می‌شود. حدوداً ۴۰ الی ۶۰ ژن انسان دچار روند اثرگذاری ژنی می‌شود و الگوی متیلاسیون آنها در طی روند اسپرماتوژنزیس یا اووژنزیس طرح‌ریزی شده است. متیلاسیون با مهار اتصال عوامل رونویسی و یا با تغییر اتصال هیستون منجر به پایداری نوکلئوزوم‌ها و پیچش شدید DNA که باعث عدم رونویسی می‌شود، می‌گردد. عواملی که بیان ژن را بدون تغییر توالی‌های DNA تغییر می‌دهند مانند **متیلاسیون** و تغییر **هیستون**، **تغییر دهنده‌های اپی‌ژنتیک** (epigenetic modifets) نام می‌گیرند.

■ سایر تنظیم‌کننده‌های بیان ژن

رونوشت اولیه ژن، **RNA هسته‌ای** (nuclear RNA: nRNA) نام دارد که گاهی اوقات **RNA پیش‌پیامبر** (premessenger RNA) نیز نامیده می‌شود. nRNA از mRNA طولانی‌تر است زیرا nRNA دارای اینترون‌ها هستند که در هنگام انتقال آن از هسته به سیتوپلاسم، حذف می‌شوند (**spliced out**). در حقیقت، این فرآیند حذف شدن و اتصال‌ها باعث می‌شود تا سلول از یک ژن خاص، پروتئین‌های متفاوتی را



شکل ۴-۱. تصویری از یک ژن فرضی که فرایند اتصال متناوب جهت تشکیل پروتئین‌های مختلف از یک ژن را نشان می‌دهد. اتصال‌دهنده‌های نواحی اختصاصی را بر روی رونوشت اولیه RNA هسته‌ای (nRNA) از یک ژن شناسایی می‌کنند. براساس این نواحی، اینترون‌های مختلف برداشته شده و بیش از یک پروتئین از یک ژن واحد تشکیل می‌شود. پروتئین‌های مشتق از یک ژن مشترک ایزوفرم‌های اتصالی نام دارند

تولید کند. برای مثال، با حذف‌شدن اینترون‌های مختلف، اگزون‌ها در الگوهای متفاوت به یکدیگر متصل می‌شوند (spliced in) که این روند را **اتصال متناوب** (alternative splicing) می‌نامند (شکل ۴-۱). این روند توسط **اتصال‌دهنده‌ها** (spliceosomes) انجام می‌شود. اتصال‌دهنده‌ها مجموعه‌هایی از **RNAهای کوچک هسته‌ای** (small nuclear RNAs: snRNAs) و پروتئین‌هایی هستند که مناطق خاص اتصالی را در انتهای ′۵ یا ′۳ در mRNA تشخیص می‌دهند. پروتئین‌های ساخته شده از یک ژن مشترک را **ایزوفرم‌های اتصالی** (splicing isoforms) می‌نامند (البته **گونه‌های اتصالی** (splice variants) یا **اشکال اتصالی متناوب** (alternative splice forms) نیز نامیده می‌شوند). این حالت فرصت را برای سلول‌های مختلف به وجود می‌آورد تا با استفاده از یک ژن مشترک، پروتئین‌های خاص آن نوع سلول را تولید کند. برای مثال ایزوفرم‌های ژن *WT1* در تکوین غدد جنسی (گنادها) در مقایسه با تکوین کلیه‌ها، دارای عملکردهای متفاوتی هستند.

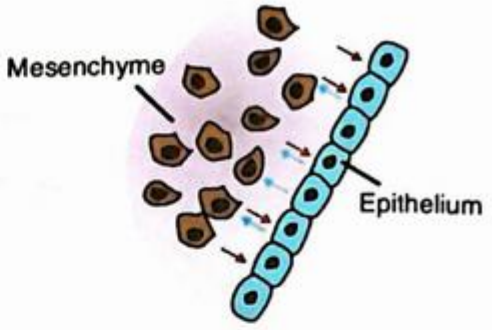
حتی پس از ساخت (ترجمه) پروتئین، ممکن است **تغییرات پس از ترجمه** (post-translational modifications) اتفاق بیفتد و عملکرد آن را تحت تأثیر قرار دهند. برای مثال، برخی از پروتئین‌ها برای اینکه فعال شوند، باید شکافته یا فسفریله گردند و برخی دیگر نیاز است تا با سایر پروتئین‌ها ترکیب شده یا از مناطق ذخیره‌شده رها شوند و یا به

...ق خاصی از سلول برسند. بنابراین، سطوح تنظیمی بسیاری ...ی ساخت و فعال‌سازی پروتئین‌ها وجود دارد و با این که فقط ۲۳۰۰۰ ژن وجود دارد ولی تعداد بالقوه پروتئین‌های قابل ساخت حدوداً ۵ برابر تعداد ژن‌ها است.

■ القاء و تشکیل ارگان

ارگان‌ها حاصل برهم‌کنش بین سلول‌ها و بافت‌ها هستند. اکثر یک گروه از سلول‌ها یا بافت‌ها باعث می‌شوند تا مجموعه‌ای از سلول‌ها یا بافت‌ها تغییر سرنوشت دهند که به این روند القاء (induction) می‌گویند. در هر یک از چنین برهم‌کنش‌هایی یک نوع سلول یا بافت، **القاء کننده** (inducer) است به طوری که علامت (signal) تولید می‌کند و گروه دیگر، پاسخ‌دهنده (responder) به آن علامت است. ظرفیت پاسخ به چنین علایمی را قابلیت یا توانش (competnece) می‌نامند. توانش نیازمند فعالیت بافت پاسخ‌دهنده توسط عامل توانش (competence factor) است. بسیاری از برهم‌کنش‌های القایی، بین سلول‌های اپی‌تلیومی (پوششی) و سلول‌های مزانشیمی رخ می‌دهند که به آنها برهم‌کنش‌های اپی‌تلیومی ـ مزانشیمی (epithelial-mesenchymal interactions) می‌گویند (شکل ۵-۱). سلول‌های اپی‌تلیومی به صورت لوله یا صفحاتی به یکدیگر متصل می‌شوند در حالی که سلول‌های مزانشیمی ظاهر فیبروبلاستی داشته و در داربست خارج‌سلولی پخش می‌گردند (شکل ۵-۱). نمونه‌هایی از برهم‌کنش‌های

www.ubadistelb.pub



شکل ۵-۱. تصویری که برهم‌کنش اپی‌تلیومی ـ مزانشیمی را نشان می‌دهد. به دنبال یک پیام اولیه از یک بافت، بافت دوم جهت تبدیل به یک ساختار اختصاصی تمایز می‌یابد. بافت اولیه القاء کننده و بافت دوم، پاسخ‌دهنده است. هنگامی که فرآیند القا آغاز می‌شود، پیام‌ها (پیکان‌ها) در هر دو جهت برای تکمیل فرآیند تمایز حرکت می‌کنند.

اپی‌تلیومی ـ مزانشیمی شامل موارد زیر است: اندودرم لوله گوارش اولیه (gut endoderm) و مزانشیم اطراف آن برای تولید ارگان‌های مشتق‌شده از لوله گوارش اولیه شامل کبد و لوزالمعده (پانکراس)؛ مزانشیم اندام (limb mesenchyme) با اکتودرم پوشاننده آن (اپی‌تلیوم) برای بیرون زدن، رشد و تمایز اندام؛ اندودرم جوانه حالب (ureteric bud) و مزانشیم بلاستمای متانفریک (metanephric blastema) برای تولید نفرون‌ها در کلیه. همچنین برهم‌کنش‌های القایی می‌توانند بین بافت اپی‌تلیومی، مانند القای عدسی‌ها به وسیله جام بینایی (optic cup) صورت بگیرد. هر چند علامت اولیه از القاء کننده به پاسخ‌دهنده، آغازگر رویداد القایی است، ولی ارتباط متقابل (cross talk) بین دو نوع بافت یا سلول، برای ادامه تمایز، لازم و ضروری می‌باشد (شکل ۵-۱، پیکان‌ها).

■ پیام‌رسانی سلولی

پیام‌رسانی سلول به سلول (cell-to-cell signaling) برای القاء، بررسی توانایی پاسخ‌دهی و ارتباط متقابل بین سلول‌های القاء کننده و پاسخ‌دهنده لازم و ضروری است. این راه‌های ارتباطی توسط **برهم‌کنش‌های پاراکرین** (paracrine interactions)، که در آن‌ها پروتئین‌های ساخته شده توسط یک سلول در مسافتی کوتاه پخش شده و با سایر سلول‌ها برهم‌کنش دارند و یا توسط **برهم‌کنش‌های جوکستاکرین** (juxtacrine interactions) که در آن‌ها پروتئین‌ها انتشار نمی‌یابند، انجام می‌گیرند. پروتئین‌های قابل انتشار که مسئول **پیام‌رسانی پاراکرین** (paracrine signaling) هستند، **عوامل پاراکرین** (paracrine factors) یا **عوامل رشد و تمایز** (growth and differentiation factors: GDFs) نامیده می‌شوند.

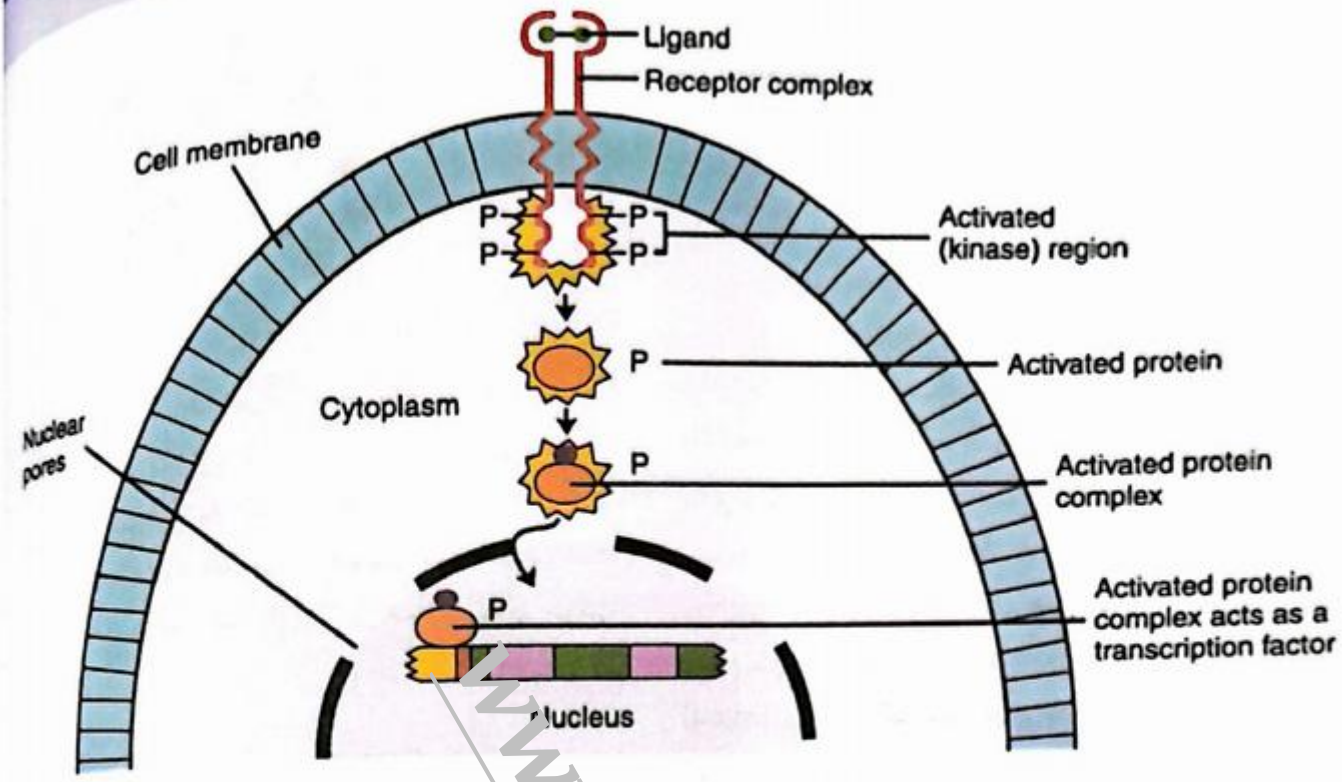
مسیرهای تبدیل و انتقال پیام

پیام‌رسانی پاراکرین

عوامل پاراکرین به وسیله **مسیرهای تبدیل و انتقال پیام** (signal transduction pathways) با فعال‌سازی مستقیم مسیر و یا مسدود کردن فعالیت مهار کننده (inhibitor) یک مسیر (ممانعت از مهار کننده مثلاً در مورد پیام‌رسانی hedgehog) عمل می‌کنند. مسیرهای تبدیل و انتقال پیام شامل **مولکول پیام‌رسان** (signaling molecule) [**لیگاند** (ligand)] و **یک گیرنده** (receptor) هستند (شکل ۶-۱). گیرنده در تمام طول غشاء سلولی امتداد داشته و دارای یک **بخش خارج سلولی** (extracellular domain) به نام **منطقه اتصال لیگاند** (ligand-binding region)، یک **بخش عبور غشایی** (transmembrane domain) و یک **بخش سیتوپلاسمی** (cytoplasmic domain) است. هنگامی که لیگاند به گیرنده خود متصل می‌گردد، تغییرات ساختاری را در گیرنده القاء می‌کند تا بخش سیتوپلاسمی آن فعال شود. معمولاً نتیجه این فعالیت، بازگرداندن فعالیت آنزیمی به گیرنده است که اکثر اوقات این فعالیت یک عمل **کینازی** (kinase) می‌باشد که می‌تواند با استفاده از ATP (به عنوان سوبسترا) سایر پروتئین‌ها را **فسفریله** کند. در عوض، فسفریلاسیون، این پروتئین‌ها را جهت فسفریله کردن پروتئین‌های بیشتر فعال ساخته و در نتیجه، آبشاری از برهم‌کنش‌های پروتئینی صورت می‌گیرد تا در نهایت **عامل رونویسی** (transcription factor) را فعال کند. سپس این عامل رونویسی، بیان یک ژن را فعال ساخته یا مانع بیان آن می‌شود. این مسیرها، متعدد و پیچیده بوده و در برخی موارد به وسیله یک پروتئین مهارکننده پروتئین دیگر که آن پروتئین نیز به نوبه خود پروتئین دیگری را فعال می‌کند، مشخص می‌گردند (بسیار شبیه به پیام‌رسانی hedgehog).

در برخی موارد شیب غلظت عوامل پاراکرین، تنظیم ژن را بیان می‌کنند. مولکول‌های قابل انتشاری که با تثبیت شیب غلظت، سرنوشت سلول را تعیین می‌کنند **مورفوژن‌ها** (morphogens) نام می‌گیرند. در این مثال، سلول‌ها در معرض غلظت‌های بالایی از یک مورفوژن هستند که ژن‌های

www.abadisteb.pub



شکل ۶-۱. تصویری از یک مسیر معمول انتقال پیام که لیگاند و گیرنده‌های آن را نشان می‌دهد. فعال شدن گیرنده با اتصال به لیگاند میسر می‌شود. مشخصاً این فعالیت با واسطه آنزیم تیروزین کیناز انجام می‌گیرد. البته ممکن است سایر آنزیم‌ها نیز در اینجا حضور داشته باشند در نهایت فعالیت کینازی منجر به آبشار فسفریلاسیون چندین پروتئین که عامل رونویسی را برای تنظیم بیان ژن فعال می‌کنند، می‌شوند.

مختلفی را بیان نموده که سرنوشت سلول را نسبت به سلول‌هایی که در معرض غلظت‌های پایینی از همان مورفوژن هستند را تنظیم می‌کند و به عنوان مثال غلظت‌های متناوت مورفوژن رتینوئیک اسید تمایز بخش‌های مختلف اندام در حال تکامل را تنظیم می‌کند (فصل ۱۲ را ببینید).

پیام‌رسانی جوکستاکرین

پیام‌رسانی جوکستاکرین نیز از طریق مسیرهای تبدیل و انتقال پیام انجام می‌شود ولی عوامل قابل انتشار در این پیام‌رسانی دخیل نیستند. در عوض، سه مسیر وجود دارد که پیام‌رسانی جوکستاکرین در آنها رخ می‌دهد: (۱) یک پروتئین بر روی سطح یک سلول با یک گیرنده بر روی سلول مجاور، در یک روند مشابه پیام‌رسانی پاراکرین، برهم‌کنش می‌دهد (شکل ۶-۱). مسیر Notch (Notch pathway) نمونه‌ای از این نوع پیام‌رسانی است (به مبحث "مسیرهای پیام‌رسانی کلیدی در تکوین" در صفحات بعد رجوع کنید). (۲) لیگاندهای موجود در داربست خارج سلولی که توسط یک سلول ترشح شده‌اند، با گیرنده‌های خود در سطح سلول مجاور برهم‌کنش دارند.

ماتریکس خارج سلولی، محیطی است که سلول‌ها در بستر آن قرار گرفته‌اند. این محیط، از مولکول‌های بزرگی که توسط سلول‌ها ترشح شده‌اند، تشکیل شده است. این مولکول‌ها شامل **کلاژن** (collagen)، **پروتئوگلیکان‌ها** (proteoglycans) (مانند **کندروئیتین سولفات‌ها** [chondroitin sulfates])، **هیالورونیک اسید** [hyaluronic acid] و غیره) و **گلیکوپروتئین‌هایی** (glycoproteins) مثل **فیبرونکتین** (fibronectin) و **لامینین** (laminin) هستند. این مولکول‌ها زمینه و سوبسترای مناسبی برای سلول‌ها فراهم می‌سازند تا سلول‌ها بتوانند مستقر شده و یا مهاجرت کنند. برای مثال، لامینین و کلاژن نوع IV، از اجزاء **تیغه قاعده‌ای** (basal lamina) برای اتصال سلول اپی‌تلیومی هستند و مولکول‌های فیبرونکتین، داربستی را برای مهاجرت سلول تشکیل می‌دهند. گیرنده‌هایی که مولکول‌های خارج سلولی نظیر فیبرونکتین و لامینین را به سلول‌ها متصل می‌سازند، **اینتگرین** (integrin) نامیده می‌شوند. این گیرنده‌ها، مولکول‌های ماتریکس را به **تشکیلات اسکلتی سلول** (cytoskeletal machinery) مانند **میکروفیلامنت‌های اکتین** (actin microfilaments) مرتبط

www.abadisteb.pub