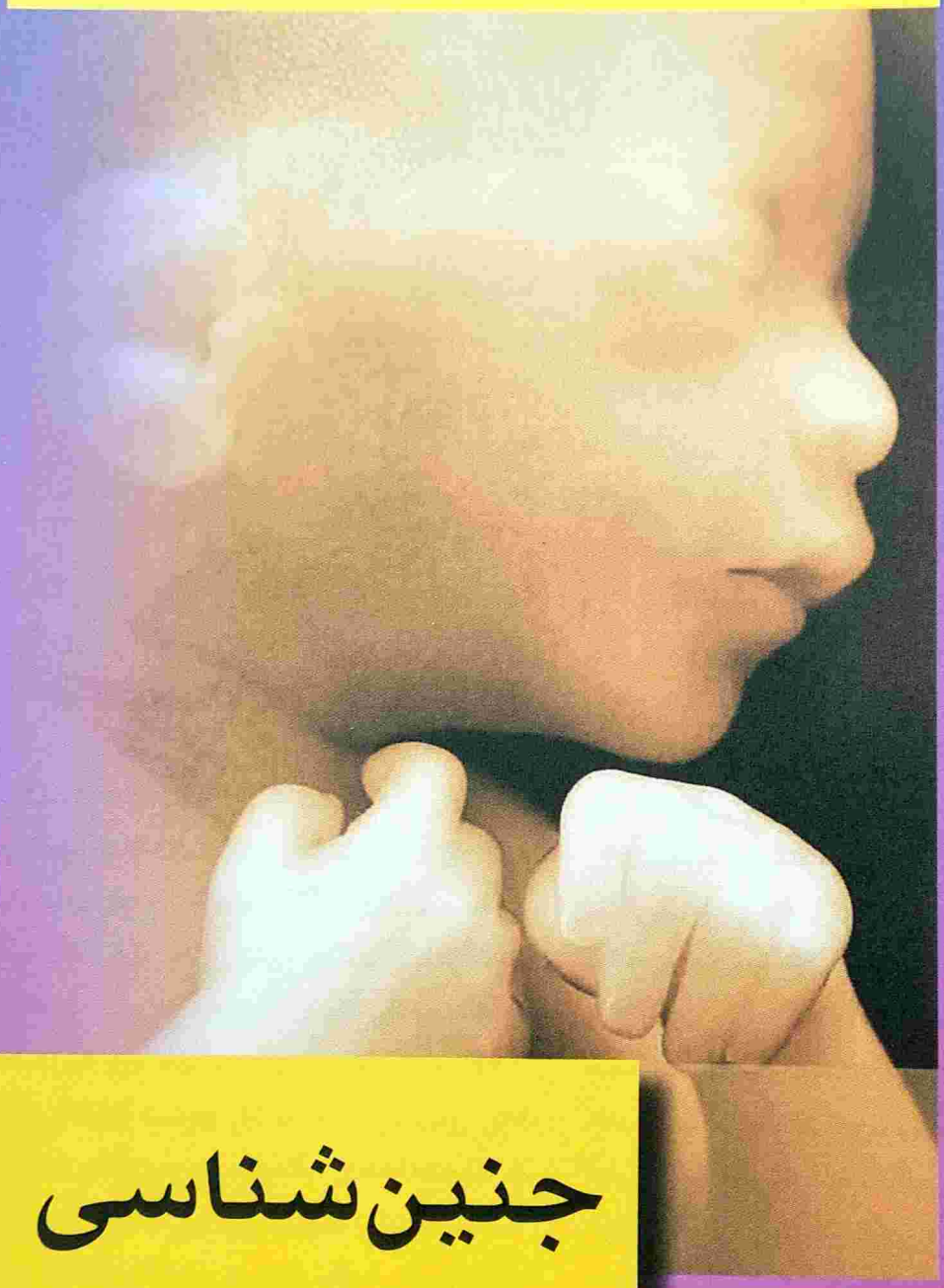
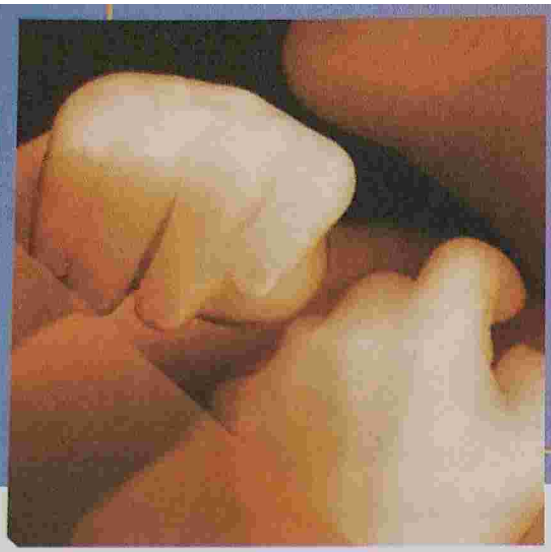
بخش ۱



جنین‌شناسی عمومی



فصل ۱

مقدمه‌ای بر تنظیم و پیام‌رسانی مولکولی

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) که 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.

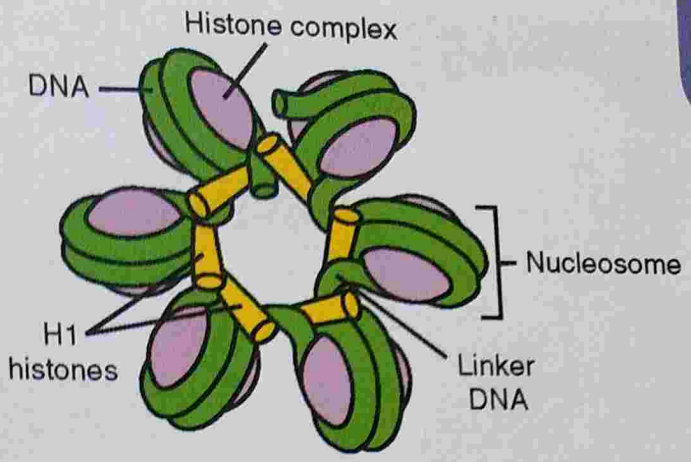
حدود ۲۳۰۰۰ ژن در ژنوم انسانی وجود دارد که این تعداد فقط یک پنجم مقدار پیش‌بینی شده (۱۰۰,۰۰۰) پیش از اتمام پروژه ژنوم انسانی (Human Genome Project) است. ولی به هر حال، به علت سطوح مختلف تنظیم، تعداد پروتئین‌های حاصل از این ژن‌ها به تعداد پیش‌بینی شده اولیه ژن‌ها نزدیک‌تر است. امروزه فرضیه یک ژن ـ یک پروتئین (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) که **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**



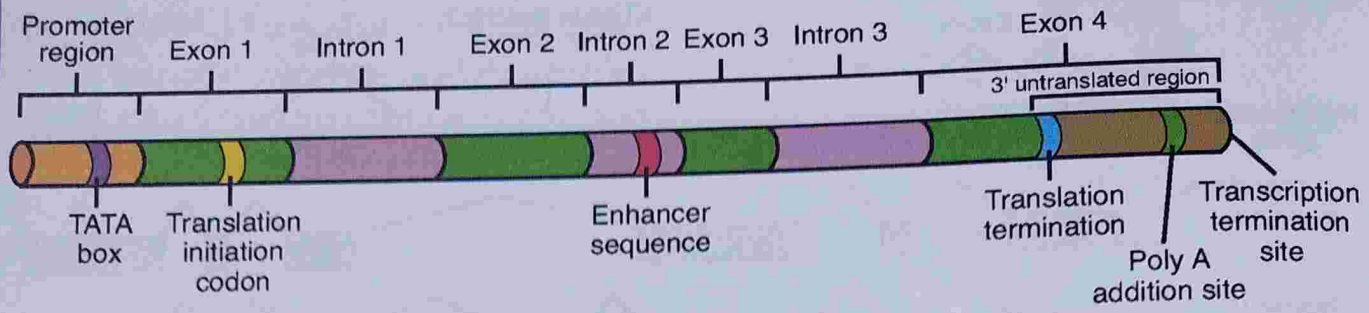
شکل ۱-۱. تصویری که نوکلئوزوم‌های تشکیل دهنده هر واحد پایه‌ای کروماتین را نشان می‌دهد. هر نوکلئوزوم از یک واحد هشت تایی پروتئین‌های هیستونی و تقریباً ۱۴۰ جفت باز DNA تشکیل شده است. نوکلئوزوم‌ها توسط DNA اتصال دهنده و پروتئین‌های هیستونی دیگری به هم متصل شده و مجموعه‌های بزرگتری را می‌سازند.

پیشبرنده (promoter region) که به **RNA پلیمراز** (RNA polymerase) جهت آغاز **رونویسی** (transcription) متصل می‌شود؛ **جایگاه آغاز رونویسی** (transcirption initiation site)، **جایگاه آغاز ترجمه** (translation initation site) برای قرار دادن اولین اسید آمینه در پروتئین؛ **کدون انتهای ترجمه** (translation termination codon) و **منطقه غیر ترجمه‌ای ′۳** که دارای یک توالی (جایگاه اضافی poly A) است که به پایداری mRNA کمک نموده و امکان خروج 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 آزاد کردن پلی‌مراز برای رونویسی از DNA الگو و با جلوگیری از ساخته شدن نوکلئوزوم‌های جدید، باعث فعال شدن بیان ژن می‌شوند.

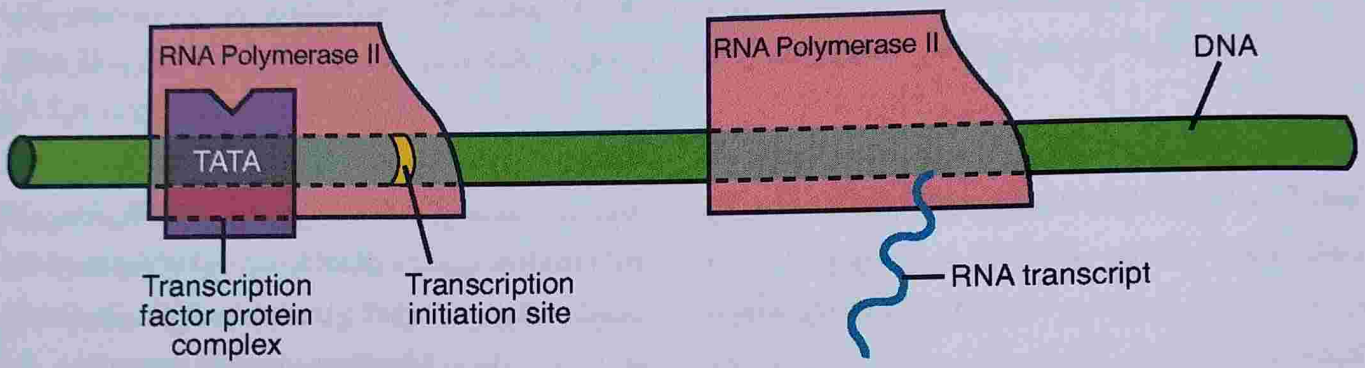
تقویت‌کننده‌ها (enhancers) عناصر تنظیمی DNA هستند که پیشبرنده‌ها (پرموتورها) را فعال می‌کنند تا کارایی و میزان رونویسی از پیشبرنده‌ها، تحت کنترل باشد. تقویت‌کننده‌ها می‌توانند در هر جایی از رشته DNA قرار بگیرند و الزامی نیست که در نزدیکی پیشبرنده باشند. همانند پیشبرنده‌ها، تقویت کننده‌ها به عوامل رونویسی (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



شکل ۲-۱. تصویری از یک ژن معمول که مناطق ذیل را نشان می‌دهد: ناحیه پیشبرنده حاوی جعبه TATA؛ اگزون‌هایی که حاوی توالی DNA ترجمه شونده به پروتئین‌ها هستند؛ اینترون‌ها؛ جایگاه آغاز رونویسی؛ جایگاه آغاز ترجمه که رمز اولین اسید آمینه را به یک پروتئین پیام‌رسانی می‌کند؛ 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 ترجمه به یک پروتئین را می‌دهد.

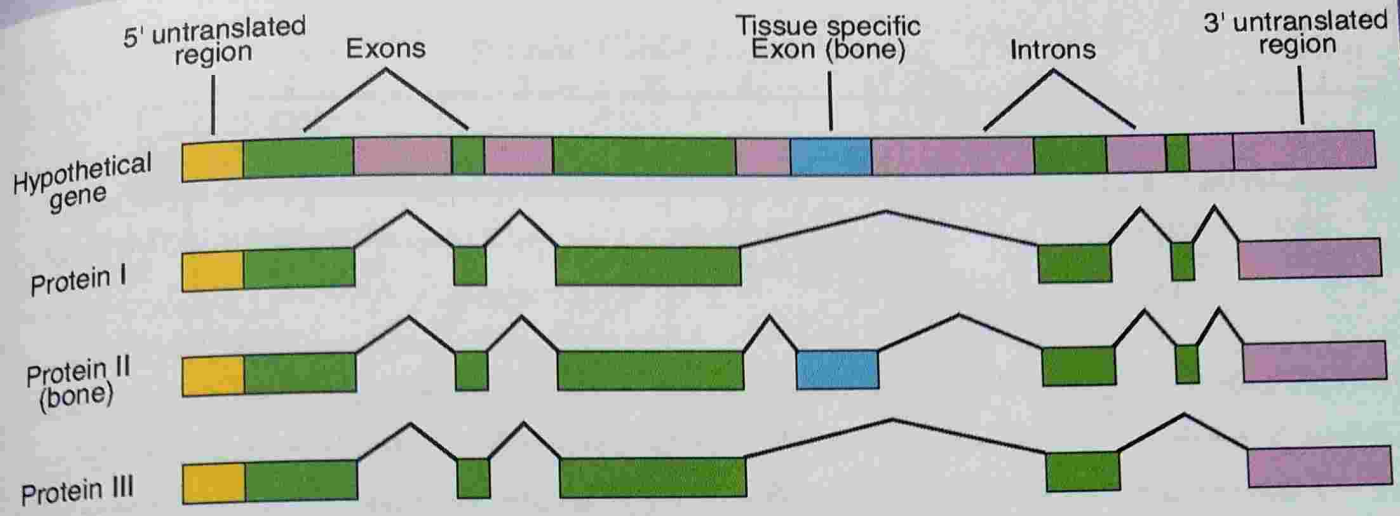


شکل ۳-۱. تصویری که اتصال RNA پلی‌مراز II به محل جعبه TATA در ناحیه پیشبرنده یک ژن را نشان می‌دهد. این اتصال نیازمند مجموعه‌ای از پروتئین‌ها به همراه یک پروتئین اضافی به نام عامل رونویسی است. عوامل رونویسی جایگاه اتصالی اختصاصی خود را بر روی DNA دارند و عمل آنها تنظیم بیان ژن است.

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 (که منجر به پایداری نوکلئوزوم‌ها و پیچش شدید DNA که باعث عدم رونویسی می‌شود، می‌گردد) بیان ژن‌ها را خاموش می‌کند.

■ 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 تولید کند. برای مثال، با حذف‌شدن اینترون‌های مختلف،



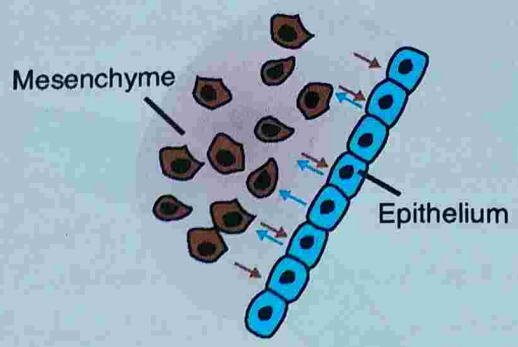
شکل ۴-۱. تصویری از یک ژن فرضی که فرآیند اتصال متناوب جهت تشکیل پروتئین‌های مختلف از یک ژن را نشان می‌دهد. اتصال‌دهنده‌ها نواحی اختصاصی را بر روی رونوشت اولیه RNA هسته‌ای (nRNA) از یک ژن شناسایی می‌کنند. براساس این نواحی، اینترون‌های مختلف برداشته شده و بیش از یک پروتئین از یک ژن واحد تشکیل می‌شود. پروتئین‌های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

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 nRNA 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 کنند. 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 مناطق خاصی از سلول برسند. بنابراین، سطوح تنظیمی بسیاری برای 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. اکثراً 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 - مزانشیمی** (epithelial-mesenchymal interactions) می‌گویند (شکل ۵-۱). سلول‌های اپی‌تلیومی به صورت لوله و 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



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 دو 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.

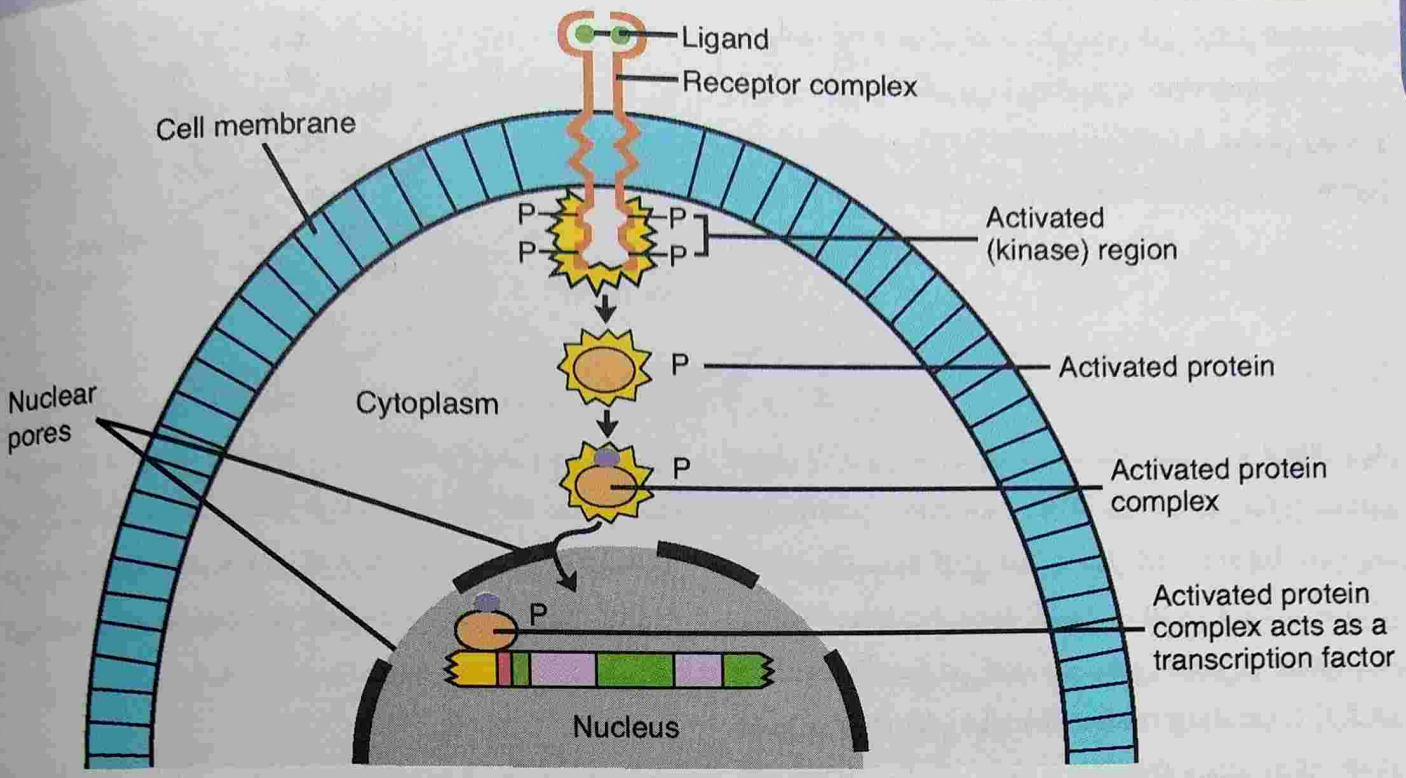
مسیرهای تبدیل و انتقال پیام

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 سرتاسر 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).

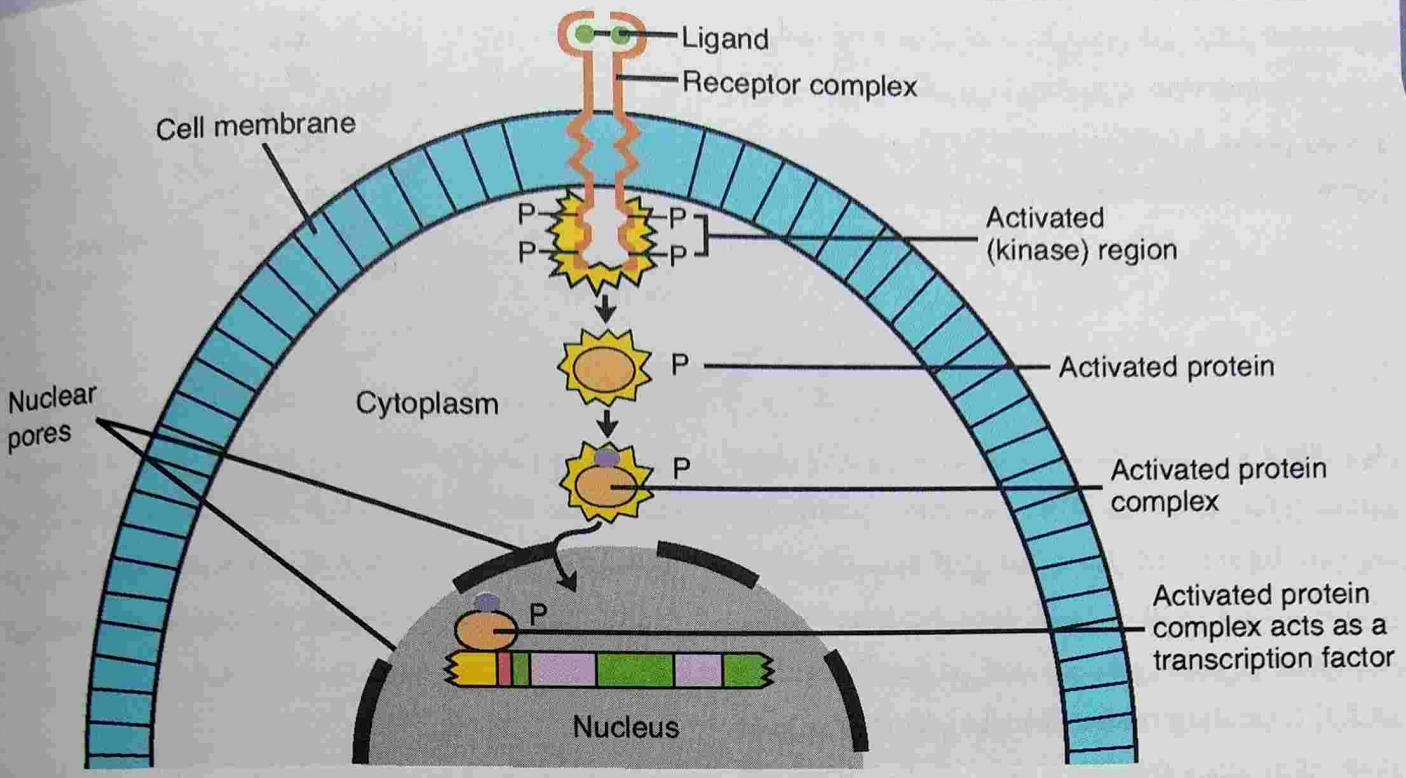
پیام‌رسانی جوکستاکرین

پیام‌رسانی جوکستاکرین نیز از طریق مسیرهای تبدیل و



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.

انتقال پیام انجام می‌شود ولی عوامل قابل انتشار در این پیام‌رسانی دخیل نیستند. در عوض، سه مسیر وجود دارد که پیام‌رسانی جوکستا کرین 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 می‌سازند. در نتیجه این قابلیت را فراهم می‌سازند تا سلول‌ها در امتداد داربست ماتریکس، با استفاده از پروتئین‌های انقباضی مثل **اکتین** (actin)، مهاجرت کنند. همچنین اینتگرین‌ها می‌توانند بیان ژن را القاء نموده و تمایز را در مواردی همچون کندروسیت‌ها (chondrocytes) که باید برای تشکیل غضروف به ماتریکس متصل شوند، تنظیم کنند. (۳) انتقال مستقیم پیام از سلولی به سلول دیگر به وسیله **اتصالات سوراخ‌دار** (gap junctions). این اتصالات به عنوان



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.

انتقال پیام انجام می‌شود ولی عوامل قابل انتشار در این پیام‌رسانی دخیل نیستند. در عوض، سه مسیر وجود دارد که پیام‌رسانی جوکستا کرین 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 می‌سازند. در نتیجه این قابلیت را فراهم می‌سازند تا سلول‌ها در امتداد داربست ماتریکس، با استفاده از پروتئین‌های انقباضی مثل **اکتین** (actin)، مهاجرت کنند. همچنین اینتگرین‌ها می‌توانند بیان ژن را القاء نموده و تمایز را در مواردی همچون کندروسیت‌ها (chondrocytes) که باید برای تشکیل غضروف به ماتریکس متصل شوند، تنظیم کنند. (۳) انتقال مستقیم پیام از سلولی به سلول دیگر به وسیله **اتصالات سوراخ‌دار** (gap junctions). این اتصالات به عنوان

کانال‌هایی جهت عبور مولکول‌های کوچک و یون‌ها در بین سلول‌ها به وجود می‌آیند. چنین ارتباطی در سلول‌هایی که به طور محکم به یکدیگر متصل شده‌اند (مثل اپی‌تلیوم‌های لوله گوارش ابتدائی و لوله عصبی) مهم است. زیرا این نوع اتصالات امکان فعالیت هماهنگ سلول‌ها را فراهم می‌سازند. اتصالات سوراخ‌دار از **پروتئین‌های کانکسین** (connexin proteins) ساخته شده‌اند. این پروتئین‌ها نیز کانال‌ها را می‌سازند. کانال‌ها نیز دو سلول مجاور را به هم "متصل" می‌کنند.

لازم به ذکر است که مقدار زیادی از ساختارهای اضافی در روند تبدیل و انتقال پیام وجود دارند. برای مثال اعضای زیادی در خانواده مولکول‌های پیام‌رسانی پاراکرین وجود دارند به طوری که سایر ژن‌ها در این خانواده ممکن است فقدان عضو دیگر را جبران کنند. بنابراین، کاهش عملکرد یک پروتئین پیام‌رسان که به علت جهش ژنی به وجود می‌آید، لزوماً منجر به تکوین ناهنجار یا مرگ نمی‌شود. علاوه بر این، ارتباط متقابلی (cross talk) بین مسیرها وجود دارد، به طوری که این مسیرها به طور تنگاتنگی به یکدیگر مرتبط شده‌اند. این اتصالات، مناطق اضافی متعددی را برای تنظیم پیام‌رسانی فراهم می‌سازند.

عوامل پیام‌رسانی پاراکرین

تعداد زیادی از **عوامل پیام‌رسانی پاراکرین** (paracrine signaling factors) وجود دارند که **عوامل رشد و تمایز** (GDFs) نامیده می‌شوند. اکثر آنها در چهار خانواده طبقه‌بندی می‌شوند که اعضای هر خانواده، مکرراً برای تنظیم تکوین و تمایز ارگان‌ها و دستگاه‌ها به کار می‌روند. علاوه بر آن، عوامل رشد و تمایز (GDFs) مشابه در تمام سلسله جانوران از مگس سرکه (drosophilia) تا انسان، تکوین ارگان‌ها را تنظیم می‌کنند. چهار گروه عوامل رشد و تمایز (GDFs) سلول عبارتند از: **عامل رشد فیبروبلاست** (fibrobalst growth factor: FGF)، **WNT**، **hedgehog** و **خانواده‌های عامل رشد تغییر شکل دهنده بتا** (transforming growth factor-β: TGF-β). هر خانواده از GDFها با گیرنده‌های هم خانواده خود برهم‌کنش دارند و این گیرنده‌ها نیز همانند خود مولکول‌های پیام‌رسان در تعیین نتیجه پیام مهم هستند.

عوامل رشد فیبروبلاست

دلیل نام‌گذاری اولیه این عوامل به خاطر تحریک رشد فیبروبلاست‌ها در محیط کشت بود. حدود ۲۴ ژن **FGF** شناسایی شده است که می‌توانند صدها ایزوفرم پروتئینی را به وسیله تغییر در نحوه اتصال RNA یا کدون‌های ابتدایی خود تولید کنند. پروتئین‌های FGF تولید شده توسط این ژن‌ها، مجموعه‌ای از **کینازهای گیرنده تیروزین** (tyrosine receptor kinases) به نام **گیرنده‌های عامل رشد فیبروبلاست** (fibroblast growth factor receptors: FGFRs) را فعال می‌کنند. این گیرنده‌ها به نوبه خود مسیرهای پیام‌رسانی متنوعی را فعال می‌سازند. FGFها به طور ویژه برای رگ‌زایی (angiogenesis)، رشد آکسون و تمایز مزودرم مهم هستند. هر چند در این خانواده، عوامل زیادی وجود دارند، به طوری که FGFها گاهی می‌توانند جایگزین یکدیگر گردند، ولی هر FGF مسئول رویدادهای تکوینی خاصی است. برای مثال FGF8 برای تکوین اندام‌ها و بخش‌هایی از مغز مهم است.

پروتئین‌های hedgehog

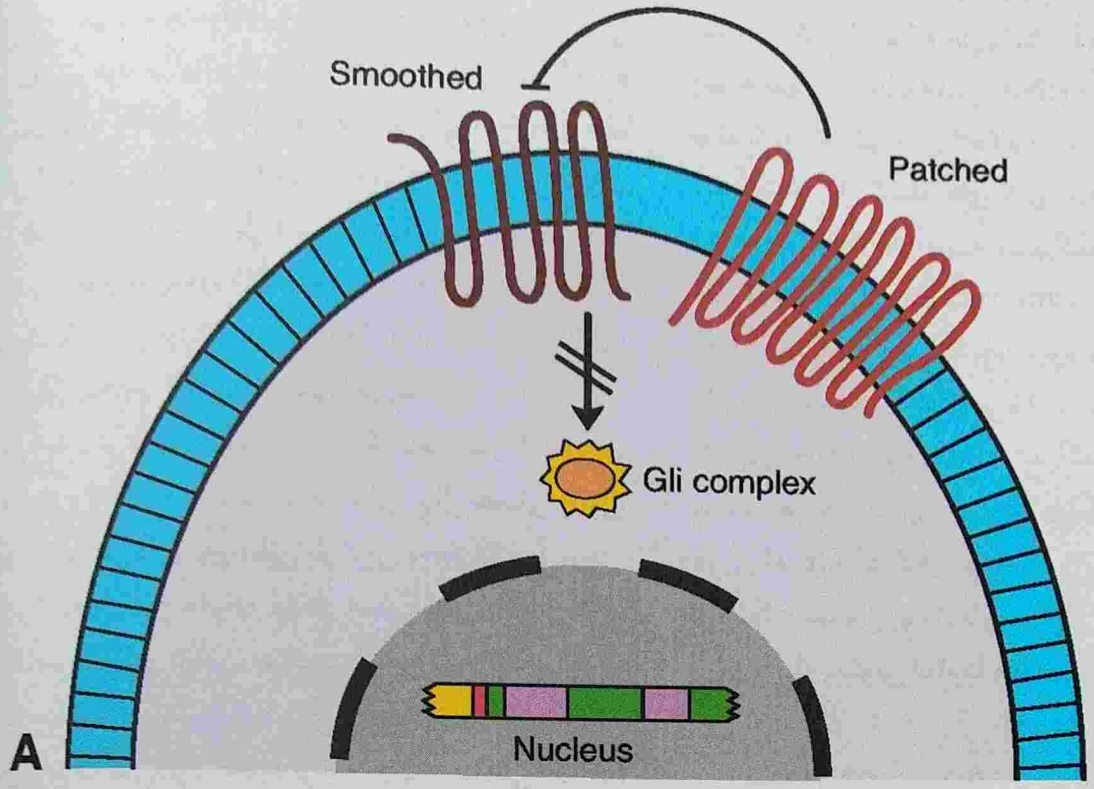
علت نام‌گذاری ژن ***hedgehog***، کد کردن الگویی از موهای زبر بر روی ساق مگس سرکه که شبیه خارپشت (hedgehog) می‌باشد، است. در پستانداران، سه ژن hedgehog وجود دارد: ***desert***، ***Indian*** و ***sonic hedgehog***. ژن *sonic hedgehog* (SHH) در بسیاری از رویدادهای تکوینی درگیر است (به مبحث "مسیرهای پیام‌رسانی کلیدی در تکوین" در صفحات بعد رجوع کنید).

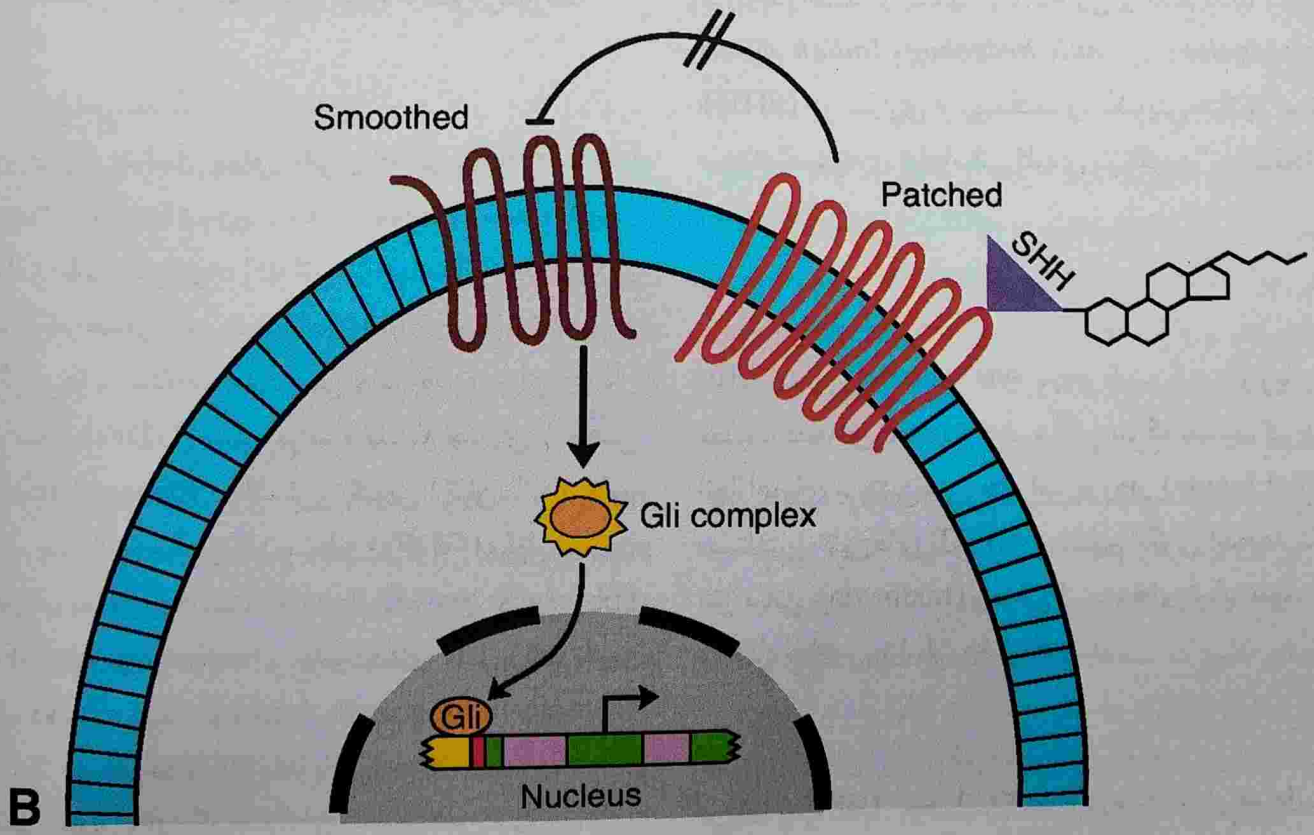
پروتئین‌های WNT

حداقل ۱۵ ژن مختلف **WNT** وجود دارند که مربوط به ژن قطبیت قطعه‌ای *wingless* در مگس سرکه هستند. گیرنده‌های آنها، اعضای پروتئین‌های **خانواده پرزدار** (frizzled family) هستند. پروتئین‌های WNT در تنظیم الگوی اندام‌ها، تکوین مغز میانی (midbrain) و برخی از جنبه‌های تمایز سومیت‌ها و دستگاه ادراری ـ تناسلی دخیل هستند.

ابرخانواده TGF-β

ابرخانواده **TGF-β**، بیش از ۳۰ عضو دارد که شامل **عوامل رشد تغییرشکل‌دهنده بتا** (transforming growth factor-β: TGF-βs)، **پروتئین‌های شکل‌دهنده استخوان** (bone morphogenetic proteins: BMPs)، **خانواده اکتیوین** (activin family)، **عامل مهارکننده مولرین** (müllerian inhibitng factor: MIF) یا **هورمون**





شکل ۷-۱. مسیر پیام‌رسانی sonic hedgehog (SHH). **A.** دیاگرامی از سلول که مهار Patched مولکول (گیرنده) Smoothened را نشان می‌دهد. این مهار، باعث بلوک‌شدن فعالیت پروتئین‌های Gli که به طور طبیعی پیام SHH را انتقال می‌دهد، می‌شود. **B.** دیاگرامی که اتصال SHH به گیرنده خود یعنی patched را نشان می‌دهد. این اتصال باعث برداشته شدن و حذف مهار Patched مولکول (گیرنده) Smoothened می‌شود. سپس فعال‌شدن Smoothened باعث تنظیم افزایشی عوامل رونویسی GLI می‌گردد. این عوامل به DNA متصل شده و ژن‌های اثر کننده پایین دست در مسیر SHH را کنترل می‌کند.