فصل ۱

گامتوژنز، لقاح و هفته‌ی اول

خلاصه

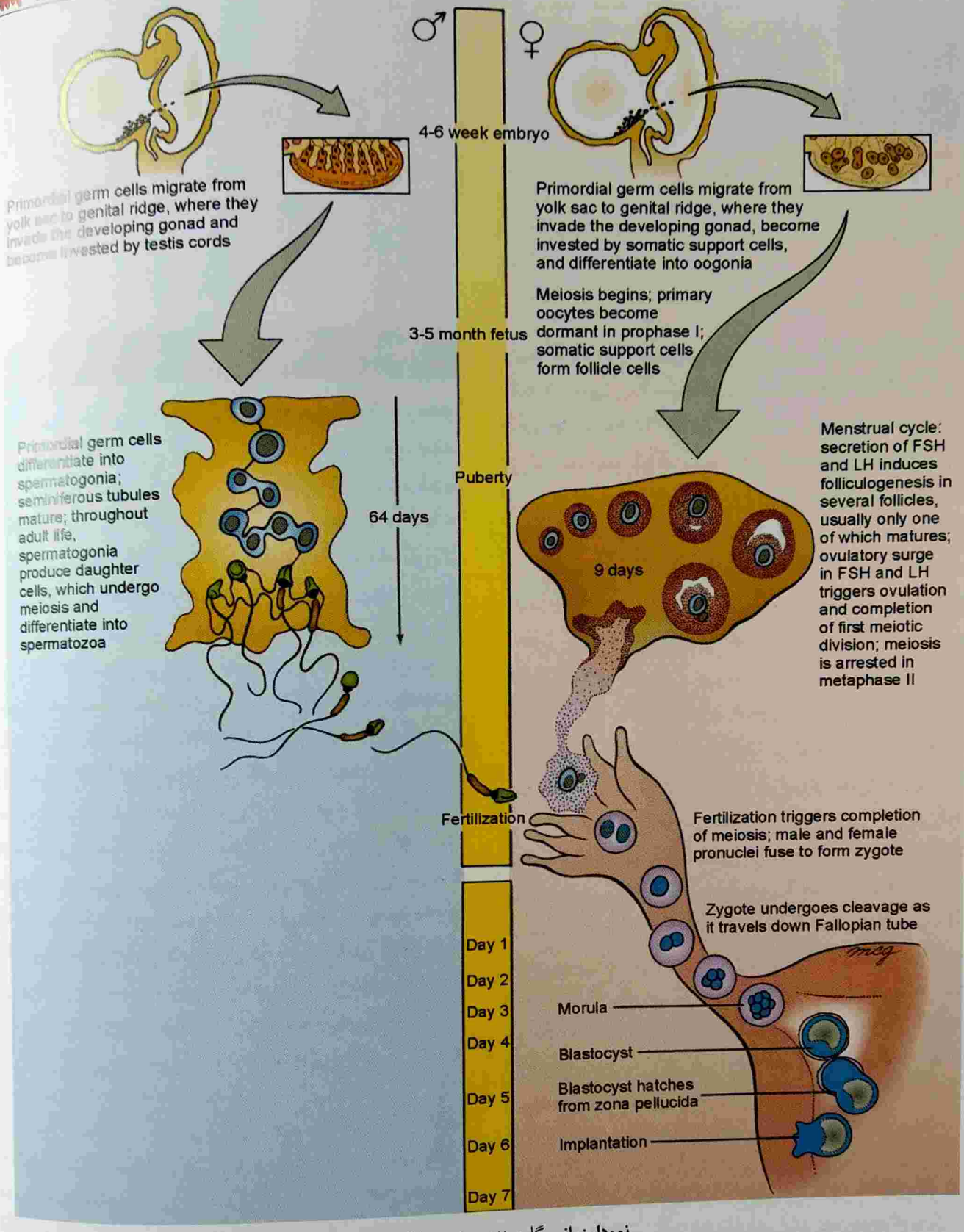
کتاب جنین‌شناسی انسانی می‌تواند در چندین نقطه از چرخه‌ی زندگی انسان آغاز شود. این کتاب، با بحث در مورد منشأ سلول‌های تخصص یافته‌ای به نام سلول‌های زایای بدوی (primordial germ cells)[1] آغاز می‌شود. PGCها را می‌توان در ابتدا در طول هفته‌های چهارم تا ششم حاملگی، در داخل یکی از غشاهای خارج رویانی به نام کیسه‌ی زرده (yolk sac) شناسایی کرد. این PGCها به سلول‌های رده‌ی زایا (germ line) تبدیل می‌شوند. سلول‌های رده‌ی زایا گروهی از سلول‌ها هستند که سلول‌های جنسی یا گامت‌ها (gametes) (به عبارتی دیگر اسپرم {sperm} و تخمک {egg}) را به وجود می‌آورند. با این وجود، این گامت‌ها جهت ایجاد نسل بعدی، تا چندین دهه (یعنی پس از آغاز بلوغ {puberty}) فعالیت نمی‌کنند. با این حال، یکی از اولین وقایعی که به‌طور مشخص در جنین در حال تکامل روی می‌دهد این است که رده‌ی سلول‌های زایا، متعهد به تولید نسل بعدی می‌شود. به‌طور مشابه، رده‌های زایایی که جنین در حال تکامل را به وجود می‌آورند، در یک نسل زودتر و هنگامی که جنین‌های پدر و مادر در داخل رحم‌های مادربزرگ‌ها در حال تکامل می‌باشند، ایجاد می‌شوند (یعنی هنگامی که مادربزرگ‌های پدری و مادری، جنین پدر و مادر را حامله هستند).

بین هفته‌های ششم تا دوازدهم حاملگی، PGCها به‌طور فعال از دیواره‌ی کیسه‌ی زرده به سمت دیواره خلفی بدن رویان مهاجرت می‌کنند و در آن‌جا در گنادهای در حال تکامل ساکن می‌شوند. این سلول‌ها به سلول‌های پیش‌ساز گامت‌ها که در مردان اسپرماتوگونی‌ها (spermatogonia) و در زنان اووگونی‌ها (oogonia) نامیده می‌شوند، تمایز می‌یابند. اسپرماتوگونی‌ها و اووگونی‌ها همانند سایر سلول‌های سوماتیک طبیعی موجود در بدن، دیپلوئید (diploid) هستند؛ به این معنی که دارای بیست و سه جفت کروموزوم (۴۶ عدد) می‌باشند. این سلول‌ها جهت تولید گامت‌ها از طریق فرآیند گامتوژنز (gametogenesis) (که در مردان اسپرماتوژنز (spermatogenesis) و در زنان اووژنز (oogenesis) نامیده می‌شود)، متحمل میوز می‌گردند. میوز دو تقسیم سلولی تخصص یافته و متوالی است که به وسیله‌ی آن تعداد کروموزوم‌ها در گامت‌ها نصف می‌شود. بنابراین گامت‌ها حاوی بیست و سه کروموزوم (از هر کروموزوم یک عدد) می‌باشند؛ و در نتیجه هاپلوئید (haploid) هستند. همچنین گامت‌های در حال تکامل متحمل تمایز سیتوپلاسمی شده و منجر به تولید اسپرماتوزوآ (spermatozoa) بالغ در جنس مذکر و اووسیت نهایی (definitive oocytes) در جنس مؤنث می‌شود.

در جنس مذکر، اسپرماتوژنز در لوله‌های سمنی فروس بیضه صورت می‌گیرد و تا زمان بلوغ روی نمی‌دهد. برعکس در جنس مؤنث اووژنز در طول زندگی جنینی آغاز می‌گردد. اووگونی‌ها به‌طور اختصاصی بین ماه‌های سوم و پنجم زندگی جنینی، اولین تقسیم میوزی را آغاز کرده و در نتیجه به اووسیت‌های اولیه تبدیل می‌شوند. با این وجود، اووسیت‌های اولیه سپس به سرعت وارد حالت توقف میوزی شده و تا پس از بلوغ در این وضعیت باقی می‌مانند. بعد از بلوغ، در طول هر ماه تعدادی از اووسیت‌ها و فولیکول‌های احاطه کننده‌ی آن‌ها در پاسخ به تولید هورمون‌های گنادوتروپیک از غده‌ی هیپوفیز، تکامل خود را از سر می‌گیرند. معمولاً فقط یکی از این فولیکول‌ها به بلوغ کامل دست پیدا کرده و متحمل تخمک‌گذاری (ovulation) می‌شود تا اووسیت احاطه شده را آزاد کند. اووسیت آزاد شده در صورتی میوز را کامل می‌کند که یک اسپرماتوزوآ، آن را بارور سازد. لقاح (Fertilization) که ادغام اسپرم و تخمک می‌باشد، در لوله‌ی رحمی اتفاق می‌افتد. پس از آنکه اووسیت میوز را به اتمام رساند، کروموزوم‌های مادری و پدری در کنار یکدیگر قرار می‌گیرند و سبب ایجاد زیگوت (zygote) حاوی یک هسته‌ی منفرد دیپلوئید می‌شوند.

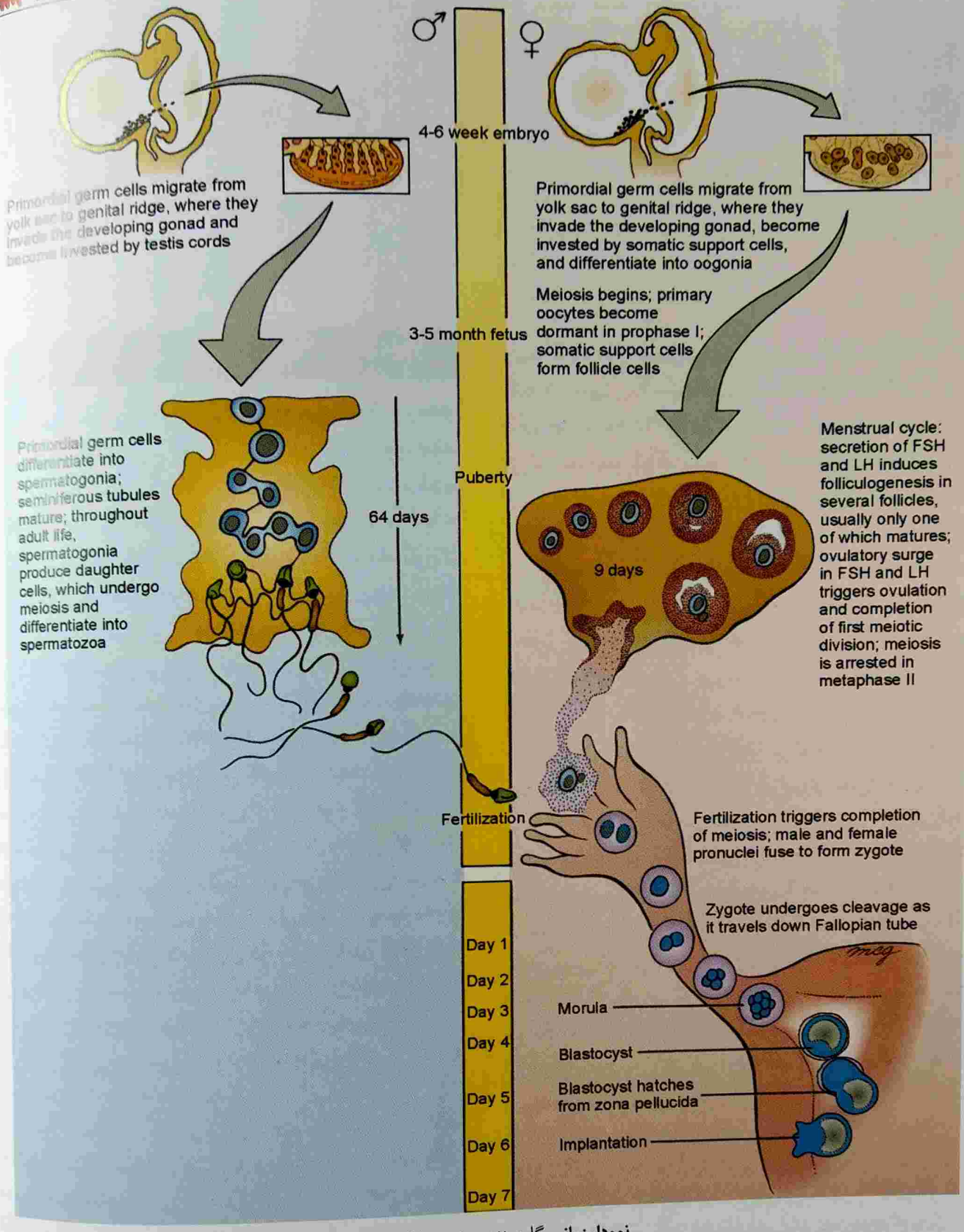
رویان تازه تشکیل شده متحمل گروهی از تقسیمات سلولی به نام کلیواژ (cleavage) می‌گردد. این تقسیمات زمانی صورت می‌گیرد که رویان در داخل لوله‌ی رحمی به سمت رحم حرکت

1. PGCs



نمودار زمانی. گامتوژنز و هفته‌ی اول تکامل.

می‌کند. کلیواژ، رویان را در ابتدا به دو سلول، سپس به چهار سلول و سپس به هشت سلول تبدیل می‌کند. این تقسیمات به همین ترتیب ادامه پیدا می‌کند. این سلول‌های دختری بین تقسیمات سلولی رشد نمی‌کنند، به همین دلیل اندازه‌ی کل جنین، ثابت باقی می‌ماند. رویان در حال کلیواژ یا مورولا (morula)، از مرحله‌ی هشت سلولی تا شانزده سلولی، شروع به تمایز به دو گروه سلولی می‌کند: یک لایه‌ی سلولی محیطی خارجی و یک توده‌ی سلولی داخلی (inner cell mass). لایه‌ی سلولی خارجی که تروفوبلاست (trophoblast) نامیده می‌شود، بخش جنینی جفت را تشکیل داده و با غشاهای خارج رویانی در ارتباط می‌باشد؛ درحالی‌که توده‌ی سلولی داخلی که امبریوبلاست (embryoblast) نامیده می‌شود، به



نمودار زمانی. گامتوژنز و هفته‌ی اول تکامل.

می‌کند. کلیواژ، رویان را در ابتدا به دو سلول، سپس به چهار سلول و سپس به هشت سلول تبدیل می‌کند. این تقسیمات به همین ترتیب ادامه پیدا می‌کند. این سلول‌های دختری بین تقسیمات سلولی رشد نمی‌کنند، به همین دلیل اندازه‌ی کل جنین، ثابت باقی می‌ماند. رویان در حال کلیواژ یا مورولا (morula)، از مرحله‌ی هشت سلولی تا شانزده سلولی، شروع به تمایز به دو گروه سلولی می‌کند: یک لایه‌ی سلولی محیطی خارجی و یک توده‌ی سلولی داخلی (inner cell mass). لایه‌ی سلولی خارجی که تروفوبلاست (trophoblast) نامیده می‌شود، بخش جنینی جفت را تشکیل داده و با غشاهای خارج رویانی در ارتباط می‌باشد؛ درحالی‌که توده‌ی سلولی داخلی که امبریوبلاست (embryoblast) نامیده می‌شود، به

آزمایشگر بالینی

یک زن و شوهر که هر دو در اواخر دهه‌ی سوم زندگی خود می‌باشند، جهت باردار شدن دچار مشکل شده‌اند. آن‌ها در اوایل ازدواج خود، که حدوداً ده سال پیش است، از قرص‌های جلوگیری از بارداری و سپس از کاندوم استفاده می‌کردند؛ امّا بیش از دو سال قبل، تمام روش‌های جلوگیری از بارداری را متوقف کرده‌اند. با وجود این عدم کنترل بارداری و داشتن سه تا چهار بار مقاربت جنسی در هفته، بارداری روی نداده است. در معاینات فیزیکی طبیعی، به نظر می‌رسد که زن و مرد هر دو در سلامتی کامل باشند. زن یک دونده است که گاهی اوقات در رقابت‌های دو ماراتن شرکت می‌کند و از زمان منارک خود در سن ۱۳ سالگی، دارای قاعدگی‌های منظم می‌باشد. مرد دارای یک واریکوسل بوده است که در سن ۱۹ سالگی از طریق جراحی آن را اصلاح کرده است. اورولوژیستی که جراحی را انجام داد، به او اطمینان خاطر داد که جراحی اثرات بدی بر روی باروری او نخواهد گذاشت.

از آن‌جایی که هیچ علت مشخصی برای مشکل بارداری آن‌ها وجود نداشت، این زن و شوهر جهت درمان‌های تخصصی به یک درمانگاه باروری محلی مراجعه کردند. در کلینیک، منی مرد آنالیز شد. این تجزیه و تحلیل نشان داد که شمارش اسپرم (شانزده میلیون اسپرم در هر انزال)، تحرک اسپرم‌ها (تحرک شدید، روبه جلو و پیشرنده‌ی آن‌ها [به عبارتی دیگر حرکات مستقیم شناوری])، مورفولوژی اسپرم (۷۰٪ دارای سر بیضی شکل و دمی که طول آن ۷ تا ۱۵ برابر طول سر باشد) و حجم منی (۳/۵ میلی‌لیتر با سطوح فروکتوز طبیعی) این مرد در محدوده طبیعی قرار دارد. میزان ویسکوزیته‌ی مایع منی و آگلوتیناسیون اسپرم نیز طبیعی می‌باشد. در گام بعدی، **آزمایش پس از مقاربت** (Postcoital test) صورت گرفت. با استفاده از تاریخچه‌ی قاعدگی اخیر زن جهت تخمین زمان میانه‌ی چرخه‌ی قاعدگی و تخمک‌گذاری، و اندازه‌گیری دمای بدنی پایه‌ی روزانه و میزان LH (هورمون لوتئینیزه کننده) موجود در ادرار جهت پیش‌بینی زمان تخمک‌گذاری، زمان مقاربت جنسی برای شامگاه روزی که در آن تخمک‌گذاری روی می‌دهد، معین شد. صبح روز بعد از مقاربت، از زن معاینه‌ی سرویکس صورت گرفت. در این بررسی، مخاط سرویکس حاوی تجمعاتی از اسپرم‌های غیرمتحرک و چسبیده به هم بود؛ این امر نشان دهنده‌ی ناسازگاری اسپرم با مخاط سرویکس می‌باشد.

براساس نتایج آزمایش پس از مقاربت، این زوج تصمیم به انجام **تلقیح مصنوعی** (artificial insemination) می‌گیرند. در این روش، اسپرم‌ها جمع‌آوری و شستشوداده شده و به وسیله‌ی یک کاتتر استریل از طریق سرویکس به رحم منتقل می‌شوند. پس از تکرار ۵ بار این روش نیز حاملگی حاصل نیامد. این زوج دلسرد شده و جهت در نظر گرفتن انتخاب‌های دیگر خود، مدتی این روش را متوقف می‌کنند.

پس از در نظر گرفتن گزینه‌های فرزند خواندگی، رحم جایگزین (در این روش، یک زن به جای یک زن نازای دیگر از راه لقاح مصنوعی باردار می‌شود) و بدون بچه باقی ماندن، این زوج سه ماه بعد مراجعه کرده و درخواست IVF **(لقاح آزمایشگاهی)** می‌دهند. در دومین تلاش تنظیم شده جهت بارداری، این زوج درمی‌یابند که صاحب فرزند شده‌اند. چند هفته بعد معاینه با سونوگرافی داپلر، ضربان قلب در جنین را نشان داد. این امر دو ماه بعد به وسیله‌ی اولتراسونوگرافی تأیید شد. در اوایل ماه نهم حاملگی دو کودک سالم -یک دختر ۲۷۰۰ گرمی و یک پسر ۲۶۰۰- گرمی به دنیا آمدند.

جنین حقیقی و غشاهای خارج رویانی مرتبط تبدیل می‌شود. تا مرحله‌ی سی سلولی، جنین شروع به تشکیل یک حفره‌ی مرکزی پر از مایع به نام حفره‌ی بلاستوسیست (blastocyst cavity) می‌کند. تا روزهای ۶-۵ تکامل، جنین به صورت یک توپ توخالی است که از حدود صد سلول تشکیل شده است و بلاستوسیست (blastocyst) نامیده می‌شود. در این زمان بلاستوسیست وارد حفره‌ی رحمی می‌شود و شروع به لانه گزینی در پوشش اندومتری دیواره‌ی رحمی می‌کند.

سلول‌های زایای بدوی

سلول‌های زایای بدوی در کیسه‌ی زرده ساکن می‌شوند

سلول‌هایی که گامت‌ها را در هر دو جنس به وجود می‌آورند، می‌توانند در طول هفته‌ی چهارم حاملگی در داخل یک غشای خارج رویانی به نام کیسه‌ی زرده شناسایی شوند (شکل ۱-A). بر اساس مطالعات صورت گرفته در مدل‌های حیوانی، اعتقاد بر این است که این سلول‌ها در اوایل بارداری، در طول مرحله‌ی گاسترولاسیون (در فصل ۳ توضیح داده شده است) به وجود می‌آیند. این سلول‌ها را سلول‌های زایای بدوی (PGCs) می‌نامند و دودمان آن‌ها، رده‌ی سلول‌های زایا را تشکیل می‌دهند. PGCها به علت دارا بودن سیتوپلاسم شفاف مشخص و شکل گرد می‌توانند در داخل کیسه‌ی زرده و در طول مهاجرت بعدی خود (پاراگراف زیر را ببینید) شناسایی شوند (شکل ۱-B و C). این سلول‌ها را می‌توان به وسیله‌ی تعدادی از شاخص‌های مولکولی ویژه نشان دار و مشخص کرد.

سلول‌های زایای بدوی به داخل دیواره‌ی خلفی بدن مهاجرت می‌کنند

بین هفته‌های چهارم تا ششم، PGCها به وسیله‌ی حرکات آمیبی شکل از کیسه‌ی زرده به سمت دیواره‌ی لوله‌ی گوارش مهاجرت می‌کنند و سپس به واسطه‌ی مزانتر لوله‌ی گوارش، از لوله‌ی گوارش به دیواره‌ی خلفی بدن مهاجرت می‌کنند (شکل ۱-A و B، را ببینید). این سلول‌ها در دیواره‌ی خلفی بدن در هر دو سمت خط وسط، در بافت مزانشیمی سستی که بلافاصله در عمق پوشش غشایی (اپی‌تلیالی) حفره‌ی سلومیک قرار گرفته است، ساکن می‌شوند. بیش‌تر PGCها، ناحیه‌ای از دیواره‌ی خلفی بدن را که در آن گنادها تشکیل می‌شوند، اشغال می‌کنند (در فصل ۱۶ توضیح داده شده است). PGCها در

در کلینیک

تشکیل تراتوما

تراتوماها (Teratomas)، تومورهای بافتی مشتق شده از هر سه لایه زایا هستند که می‌توانند در داخل گنادها و یا در خارج گنادها به وجود آیند. منشأ این تومورها از سلول‌های زایای بدوی می‌باشد. تراتوم‌های خاجی-دنبالچه‌ای شایع‌ترین تومور در نوزادان تازه متولد شده بود و میزان بروز آن یک مورد در هر ۲۰۰۰۰ تا ۷۰۰۰۰ تولد می‌باشد (شکل D و E ۱-۱). میزان بروز تراتوما در نوزادان جنس مونث در مقایسه با نوزادان جنس مذکر چهار برابر بیشتر بوده و سه درصد از کل بدخیمی‌های دوران کودکی را تشکیل می‌دهند. تومورهای گنادها معمولاً بعد از آغاز بلوغ تشخیص داده می‌شوند. هم تراتوم‌های تخمدانی و هم تراتوم‌های بیضه‌ای می‌توانند ایجاد شوند. **پراستعداد بودن** (Pluripotent) تراتوم‌ها (توانایی ایجاد تعداد فراوانی از انواع مختلف سلولی؛ نباید با **تمام استعدادی** (Totipotency) که توانایی ایجاد همه رده‌های سلولی است، اشتباه شود) را می‌توان با این واقعیت نشان داد که آن‌ها توانایی ایجاد ساختارهای آناتومیکی نهایی متنوعی مانند مو، دندان‌ها، غده هیپوفیز و حتی ایجاد یک چشم کامل را دارند.

طول مهاجرت خود، به تقسیم میتوزی ادامه می‌دهند. بعضی از PGCها در طول مهاجرت خود ممکن است منحرف شده (یا حرکت خود را متوقف کرده) و در مکان‌های خارج گنادی قرار گیرند. گاهی اوقات، این نوع سلول‌های زایا که از مسیر خود انحراف پیدا کرده‌اند، یک نوع تومور به نام تراتوما (teratoma) را به وجود می‌آورند (شکل E و D ۱-۱).

سلول‌های زایای بدوی، تشکیل گنادها را تحریک می‌کنند

تمایز گناد با جزئیات بیش‌تر در فصل ۱۶ توضیح داده شده است. هنگامی که PGCها به ناحیه‌ی تشکیل گنادها می‌رسند، سلول‌های اپی‌تلیوم سلومیک مجاور را تحریک کرده که تکثیر پیدا کنند و سلول‌های پشتیبان سوماتیک (somatic support cells) را به وجود آورند (شکل F ۱-۱، D ۱-۱۶ و ۵-۱۶ را ببینید). تکثیر سلول‌های پشتیبان سوماتیک سبب ایجاد یک برآمدگی بلافاصله در سمت داخل هر مزونفروز (کلیه‌ی جنینی) در سمت راست و چپ مزانتر لوله‌ی گوارش می‌شود. این برآمدگی‌ها که ستیغ‌های تناسلی (genital ridges) نامیده می‌شوند، نشان‌دهنده‌ی گنادهای اولیه می‌باشند. سلول‌های پشتیبان سوماتیک، PGCها را احاطه کرده و به بافت‌هایی تبدیل می‌شوند که سلول‌های جنسی در حال بلوغ را تغذیه و تکامل آن‌ها را تنظیم می‌کنند. این بافت‌ها در جنس مؤنث، فولیکول‌های تخمدانی (ovarian follicles) و در جنس مذکر، سلول‌های سرتولی (Sertoli cells) اپی‌تلیوم زایای (germinal epithelium) (اپی‌تلیوم سمنی فروس {seminiferous epithelium}) لوله‌های سمنی‌فروس (seminiferous tubules) را به وجود می‌آورند. سلول‌های پشتیبان سوماتیک برای تکامل سلول‌های زایا در داخل گنادها، ضروری هستند: اگر سلول‌های زایا به وسیله‌ی سلول‌های پشتیبان سوماتیک احاطه نشوند، سلول‌های زایا دژنره می‌شوند. در مقابل، اگر PGCها به ناحیه‌ی گناد فرضی نرسند، تکامل گنادها مختل می‌شود. سلول‌های پشتیبان سوماتیک در جنس مذکر به سرعت به صورت طناب‌های اپی‌تلیالی به نام طناب‌های بیضه‌ای (testis cords) در می‌آیند.

در آزمایشگاه تحقیقاتی

منشأ سلول‌های زایای بدوی

اگر چه زمان و محل دقیق منشأ گرفتن سلول‌های زایای بدوی در انسان شناخته شده نیست، اما ردیابی سلول‌ها و دیگر آزمایشات صورت گرفته در موش‌ها نشان داده‌اند که سلول‌های زایای بدوی از اپی بلاست (یکی از لایه‌های مراحل بلاستودرم دو لایه‌ای و سه لایه‌ای؛ در فصل‌های ۲ و ۳ توضیح داده می‌شود) به وجود آمده‌اند. در طول گاسترولاسیون، این سلول‌ها از بخش دمی شیار اولیه به سمت ناحیه خارج رویانی مهاجرت می‌کنند. این سلول‌ها در موش‌ها همانند انسان‌ها، از این ناحیه به دیواره‌ی لوله گوارش و سپس از طریق مزانتر لوله گوارش به درون **ستیغ‌های گنادی** (Gonadal ridges) مهاجرت می‌کنند.

در مهاجرت سلول‌های زایای بدوی به گنادهای در حال تکامل، فرآیندهایی مشابه با فرآیندهای صورت گرفته در طی مهاجرت سلول‌های ستیغ عصبی (فصل ۴ را ببینید)، فرآیندهای عصبی (فصل ۹ و ۱۰) و تکامل عروق خونی و لنفی (فصل ۳) نقش دارند. این فرآیندها شامل برنامه‌ریزی ذاتی حرکتی دخیل در دینامیک اسکلت سلولی (به پای کاذب موجود در یکی از سلول‌های زایای بدوی شکل ۱ توجه کنید)، بستر چسبناک (مانند تناسین C، اینتگرین β2 و لامینین؛ به نظر می‌رسد که تمام این اجزا جهت مهاجرت PGC مورد نیاز می‌باشند) و سیگنال‌های جاذبه و دافعه خارج سلولی می‌باشند.

همان‌طور که در فصل ۱۰ توضیح داده شده است، کموکین‌ها (یک نوع از سیتوکین‌ها) و گیرنده‌های آن‌ها، مهاجرت سلول‌های پیش ساز سمپاتیکی را هدایت می‌کنند. به‌طور مشابه، کموکین‌ها از طریق فعالیت به عنوان **سیگنال‌های کموتروپیک** (chemotropic signals)، نقش‌های مهمی را در مهاجرت سلول‌های زایای بدوی ایفا کرده (به عبارتی دیگر سیگنال‌های جاذبه‌ی تولید شده توسط گنادهای در حال تکامل) و نحوه قرارگیری سلول‌های زایای بدوی را تنظیم می‌کنند. از این قبیل کموکاین‌ها می‌توان به لیگاند Sdf1 (فاکتور مشتق شده از سلول استرومایی-۱، این فاکتور Cxcl12 نیز نامیده می‌شود) و گیرنده آن به نام Cxcr4 اشاره کرد.

مهاجرت سلول‌های PGC به سمت گنادهای در حال تکامل در رویان‌های موش یا گورخرماهی فاقد لیگاند sdf1 یا گیرنده‌ی آن مختل می‌شود. به علاوه، لیگاند sdf1 به عنوان فاکتور بقا برای سلول‌های زایای بدوی عمل می‌کند. علاوه بر این، فاکتورهای دخیل در مهاجرت ملانوسیت‌ها (در فصل ۴ توضیح داده شده‌اند)، در مهاجرت سلول‌های PGC نیز نقش ایفا می‌کنند. این فاکتورها شامل فاکتور Steel (فاکتور سلول بنیادی نیز نامیده می‌شود)، لیگاند c-kit و گیرنده‌ی آن می‌باشند.

تنظیم مولکولی تکامل PGCها

تکامل سلول‌های رده‌ی زایا مستلزم فعال شدن پی در پی ژن‌هایی است که القا، تکثیر، بقا، مهاجرت و تمایز اولیه‌ی PGCها را کنترل می‌کنند. مدل‌های حیوانی جهت درک این وقایع بسیار مفید می‌باشند. این مدل‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرند تا نشان دهند که عملکردهای بسیاری از ژن‌های کنترل کننده‌ی تکامل PGCها در موجودات زنده مختلف حفظ شده‌اند. با این وجود، به نظر می‌رسد که مکانیسم‌های ایجاد کننده‌ی وقایع ابتدایی تشکیل سلول‌های PGCها پستانداران در مقایسه با موجودات پست‌تر، متفاوت می‌باشد.

در برخی از موجودات مدل از قبیل مگس میوه، کرم و قورباغه، ژن‌های اثرگذار مادری (maternal effect genes) (در فصل ۵ توضیح داده شده است) جهت شروع تشکیل سلول رده‌ی زایا ضروری می‌باشند. فعال شدن این ژن‌های اثرگذار مادری، جداسازی و انتقال پلاسم سلول زایا (germ plasm) (سیتوپلاسم حاوی تعیین کننده‌ها یا شاخص‌های رده‌ی زایا) به ناحیه‌ای معین در سلول زیگوت را کنترل می‌کند؛ به نحوی که این سیتوپلاسم در طول تسهیم وارد یک گروه سلولی منحصر (که پیش سازهای سلول‌های زایا را به وجود می‌آورند) می‌شود.

ژن vasa در دروسوفیلا به همین شیوه جداسازی و تفکیک می‌شود. رونوشت‌های ژن vasa در همه بخش‌های سیتوپلاسم اووسیت بیان می‌شوند، ولی پروتئین vasa به‌طور خاص در پلاسم سلول زایا تجمع می‌یابد. vasa یک پروتئین متصل شونده به RNA از خانواده‌ی ژن‌های dead box می‌باشد و نقش احتمالی آن، اتصال به mRNA دخیل در تعیین سلول‌های رده‌ی زایا مانند nanos، oskar و کنترل شروع روند ترجمه‌ی آن‌ها می‌باشد. ارتولوگ‌های ژن vasa در مهره داران وجود دارد و در برخی از مهره داران، پروتئین vasa در هنگام تشکیل پیش سازهای سلول‌های زایا، در این سلول‌ها بیان می‌شوند (با این وجود در موش‌ها، vasa بعد از تمایز سلول‌های زایا و ساکن شدن آن‌ها در گنادها بیان می‌شود).

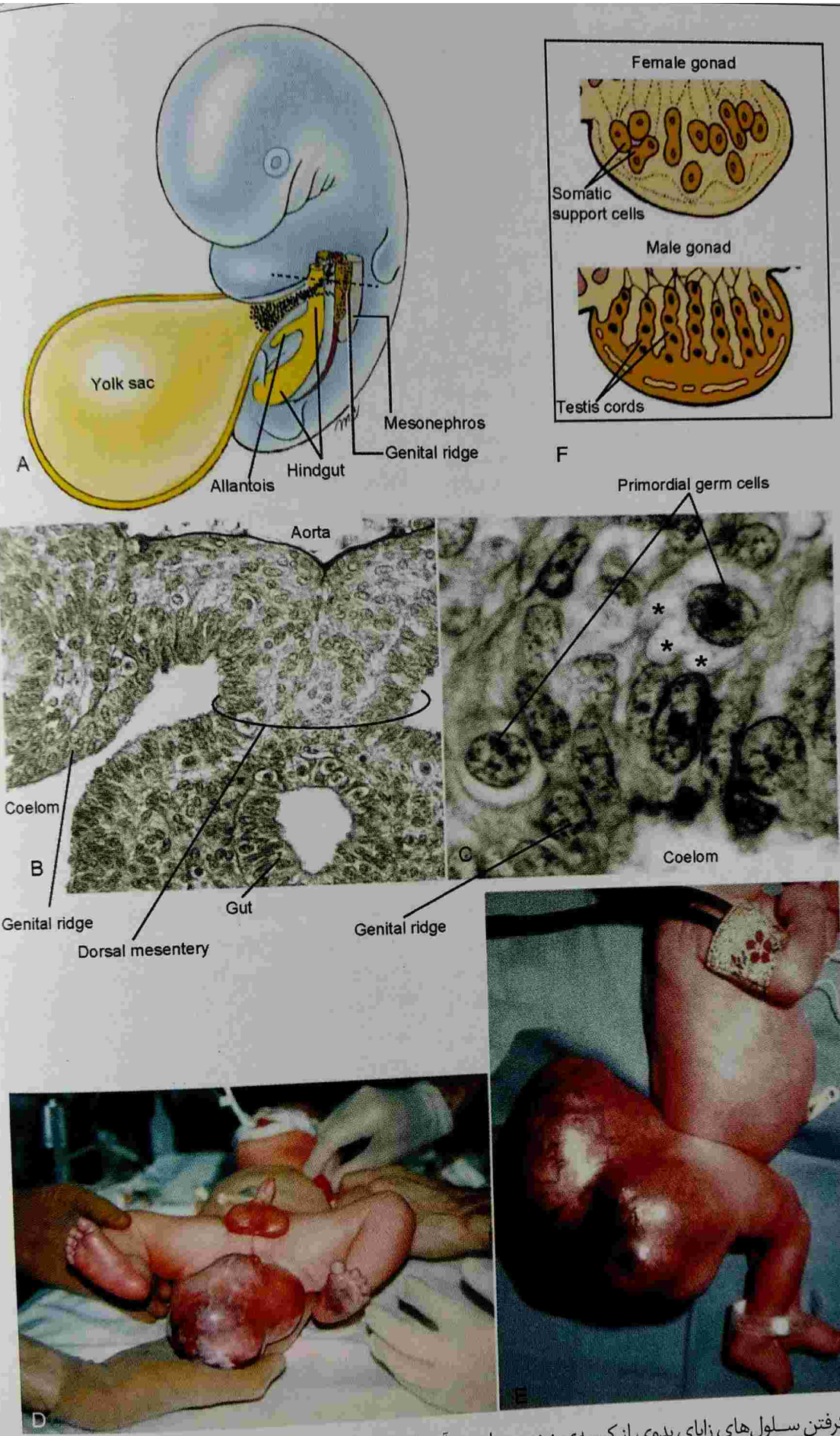
برخلاف موجودات پست‌تر، که در آن‌ها سلول‌های زایا معمولاً به واسطه‌ی به ارث رسیدن محصولات ژن‌های مادری اختصاصی می‌شوند، در موش و احتمالاً در انسان‌ها نیز سلول‌های رده‌ی زایا القا می‌شوند. به نظر می‌رسد که تمام سلول‌های مورولا پستانداران توانایی تشکیل سلول‌های زایای پراستعدادی را دارند، اما توانایی آن‌ها سریعاً ابتدا به توده سلولی داخلی و سپس به اپی بلاست محدود می‌شود. بنابراین، در پستانداران شروع تکامل رده‌ی زایا مستلزم فعال شدن ژن‌هایی است که توانایی پراستعدادی بودن را در سلول‌های پیش‌ساز رده‌ی زایا حفظ می‌کنند. یکی از این ژن‌ها، یک فاکتور رونویسی دارای دومین Pou را رمزگذاری می‌کند (Oct4، Pou5f1 نیز نامیده می‌شود؛ فاکتورهای رونویسی در فصل ۵ توضیح داده شده‌اند). فعالیت این فاکتور رونویسی ابتدا در همه سلول‌های مورولا دیده می‌شود، اما فقط در توده‌ی سلولی داخلی دیده می‌شود. بیان این فاکتور سپس محدود به اپی بلاست شده و سرانجام فقط در خود سلول‌های زایا بیان می‌گردد.

تکامل بیشتر رده‌ی زایا نیازمند سیگنال‌های القا کننده از تروفوبلاست می‌باشد (فرآیند القا در فصل ۵ توضیح داده شده است). یکی از این سیگنال‌ها به‌وسیله‌ی پروتئین‌های مورفوژنتیک استخوان (Bmps) ایجاد می‌گردد. در رویان‌های موش کایمری (کایمرهای تزریقی موش‌ها، در فصل ۵ توضیح داده شده‌اند) فقدان Bmp-4 به ویژه در تروفوبلاست باعث می‌شود که سلول‌های زایای بدوی و نیز آلانتوئیس (یک غشای خارج رویانی) تشکیل نشوند. Bmp-4 بیان دو ژن ویژه‌ی رده‌ی زایا به نام‌های Stella و fragilis را در موش‌ها القا می‌کند. با این وجود نقش دقیق این ژن‌ها تکامل سلول‌های PGC شناخته نشده است، زیرا غیرفعال کردن این ژن‌ها بر اختصاصی شدن سلول‌های PGC تأثیر نمی‌گذارد. در مقابل دو ژن دیگر شناسایی شده‌اند که در موش‌های دارای جهش در مسیر پیام‌رسانی Bmp وجود ندارند، و غیرفعال کردن آن‌ها منجر به فقدان PGCها می‌شود. یکی از این ژن‌ها، ژن Blimp1 (B-lymphocyte-induced maturation protein 1) است که در طول تکامل سیستم ایمنی، تنظیم کننده‌ی اصلی تمایز پلاسماسل‌ها از سلول‌های لنفوسیت B می‌باشد. ژن دیگر Prdm14 می‌باشد که نقش آن در مقایسه با Blimp1 کم‌تر شناخته شده است. هر دوی این ژن‌ها برای تمایز PGCها ضروری می‌باشند.

تکثیر و بقا PGCها مستلزم بیان فاکتورهای تروفیک (فاکتورهایی که رشد و بقای سلول‌ها را افزایش می‌دهند) در PGCها یا سلول‌های مرتبط با آن‌ها می‌باشد. یک فاکتور تروفیک که توسط سلول‌های PGC بیان می‌شود و برای بقای اولیه و تکثیر آن‌ها ضروری می‌باشد، یک پروتئین متصل شونده به RNA به نام tiar می‌باشد. یکی دیگر از این فاکتورها nanos3 بوده که ارتولوگ ژن nanos موجود در دروسوفیلا می‌باشد. به نظر می‌رسد که بسیاری از فاکتورهای تروفیک دیگر جهت بقا و تکثیر سلول‌های زایای بدوی در طول مسیر مهاجرتی خود از کیسه‌ی زرده به سمت لوله گوارش و مزانتر پشتی و سپس به سمت دیواره پشتی بدن ضروری می‌باشند. این فاکتورها که توسط بافت‌های قرار گرفته در مسیر مهاجرت PGCها بیان می‌شوند، شامل چندین فاکتور مانند لیگاند C-Kit (فاکتور سلول بنیادی یا فاکتور Steel) و اعضایی از خانواده سیتوکین‌ها به نام اینترلوکین LIF/ (سیتوکین یک پروتئین تنظیمی آزاد شده توسط سلول‌های سیستم ایمنی بوده که به عنوان یک واسطه بین سلولی در طی فرآیند ایجاد پاسخ ایمنی عمل می‌کند) می‌باشند.

بررسی موش‌های دارای جهش در C-Kit و Steel نشان می‌دهد که این مسیر پیام‌رسانی آپوپتوز PGCها در طول مهاجرت آن‌ها را سرکوب می‌کند. این یافته، علت منحرف شدن PGCها از مسیر مهاجرتی طبیعی خود و قرار گرفتن آن‌ها به‌طور معمول در مکان‌های خارج گنادی (البته نه همیشه، مبحث بالا درباره‌ی دژنراسیون تراتوم‌های خارج گنادی را مشاهده کنید) را توضیح می‌دهد.

هنگامی که PGCها به گنادهای در حال تکامل می‌رسند، ژن‌های متعددی جهت تنظیم تمایز نهایی سلول‌های رده‌ی زایا باید بیان شوند. اندکی پس از ورود PGCها به ستیغ تناسلی (پس از ورود سلول‌های زایای بدوی به ستیغ، این سلول‌ها معمولاً گونوسیت {gonocytes} نامیده می‌شوند)، سه ژن جدید ویژه‌ی سلول‌های زایا بیان می‌شوند. این ژن‌ها عبارتند از: mVh (murine vasa homolog)؛ ژن vasa {در بالا توضیح داده شد}، Gcna1 (germ cell nuclear antigen 1) و Gcl1 (germ cell-less). Gcl1 در دروسوفیلا اندکی پس از تشکیل رده‌ی زایا بیان می‌شود و علت نام‌گذاری آن این است که در صورت جهش و غیرفعال شدن این ژن، رده‌ی زایا از بین می‌رود.



شکل ۱-۱. منشأ گرفتن سلول‌های زایای بدوی از کیسه‌ی زرده و مهاجرت آن‌ها در طول تکامل طبیعی، و تشکیل تراتوم‌ها. **A**، سلول‌های زایای بدوی (PGCs) در طول هفته‌های چهارم تا ششم تکامل، در لایه‌ی اندودرمی سمت دمی کیسه‌ی زرده قرار دارند. **B** و **C**، PGCها سپس به دیواره‌ی خلفی بدن خارجی-دنبالچه‌ای بزرگ، F، بین هفته‌های ششم و دوازدهم، PGCها تشکیل ستیغ‌های تناسلی را در دیواره‌ی خلفی بدن تحریک می‌کنند. سلول‌های پشتیبان سوماتیک تمایز پیدا می‌کنند و PGCها را احاطه می‌کنند. در جنس مؤنث، سلول‌های پشتیبان سوماتیک به سلول‌های فولیکولی تخمدان تبدیل می‌شوند؛ در جنس مذکر، سلول‌های پشتیبان سوماتیک به صورت طناب‌های بیضه‌ای سازمان‌دهی شده و به سلول‌های سرتولی تبدیل می‌شوند. **D** و **E**، نوزادان دارای تراتوم‌های فروس تبدیل می‌شوند.

در آزمایشگاه تحقیقاتی

چرا زمان‌بندی گامتوژنز در افراد مذکر و مؤنث متفاوت می‌باشد؟

آزمایشات صورت گرفته در رویان‌های موش، علت تفاوت در زمان‌بندی گامتوژنز در افراد مذکر و مؤنث را مشخص کرده است. اندکی پس از ورود PGCها به داخل ستیغ تناسلی، این سلول‌ها مهاجرت خود را متوقف کرده و ۲ یا ۳ بار دیگر تقسیم میتوزی را انجام داده و سپس وارد یک مرحله‌ی پیش میوزی می‌شوند، که در طی آن بیان ژن‌های میوزی افزایش می‌یابد. در ستیغ تناسلی جنس مذکر، سلول‌های زایا سپس این فرآیند را به صورت معکوس انجام داده و متوقف می‌شوند؛ در حالی که در ستیغ تناسلی جنس مؤنث، سلول‌ها به عنوان اووسیت اولیه وارد پروفاز میوز شده و تا مرحله دیپلوتن پروفاز میوز پیشروی کرده و سپس متوقف می‌شوند. اگر PGCهای جنس نر (XY) به رویان مؤنث (XX) پیوند زده شوند، PGCهای جنس مذکر، مسیر شرح داده شده برای PGCهای عادی جنس مونث را دنبال می‌کنند. به علاوه، در رویان‌های جنس نر و ماده، PGCهایی که به گنادها نرسیده‌اند (صرف نظر از ژنوتیپ خود)، نیز به عنوان اووسیت، میوز را پیش می‌برند.

این نتایج نشان می‌دهد که تمام سلول‌های زایا، صرف نظر از ساختار کروموزومی خود، جهت تکامل به عنوان اووسیت برنامه‌ریزی شده‌اند و به نظر می‌رسد که زمان‌بندی ورود به تقسیم میوز، به جای اینکه یک ویژگی القایی باشد، به صورت غیرارادی تحت کنترل خود سلول می‌باشد. در حمایت از این فرضیه، اخیراً نشان داده شده است که Tet1 (عضوی از خانواده‌ی پروتئین‌های Tet) جهت فعال شدن تقسیم میوز در موش‌های جنس مؤنث ضروری می‌باشد. اگرچه نحوه‌ی عملکرد Tet1 مشخص نیست، اما پروتئین‌های Tet نقش مهمی را در حذف کردن نشان‌های اپی ژنتیک DNA ایفا می‌کنند (این امر در تکامل PGCها ضروری می‌باشد؛ در فصل ۲ توضیح داده شده است).

در جنس مذکر، ستیغ تناسلی از ورود این سلول‌ها به تقسیم میوز قبل از تولد جلوگیری می‌کند. آزمایشات نشان می‌دهند که در جنس مذکر یک **مهار کننده‌ی میوز** (male meiosis inhibitor) وجود دارد که به عنوان یک فاکتور پیام رسان قابل انتشار عمل کرده و توسط سلول‌های سرتولی تولید می‌شود. این فاکتور احتمالاً پروتئین پروستاگلاندین D2 و پروتئین رمزگذاری شده توسط ژن Td1 می‌باشد (این ژن نشان از نظر توالی، هومولوگ پروتئین‌های ضدمیکروبی به نام بتا-دفنسین می‌باشد؛ پروستاگلاندین‌ها از اسیدهای چرب سنتز شده و عملکردهای فیزیولوژیکی متعدد از قبیل فشار خون، انقباض عضلات صاف و التهاب را تعدیل می‌کنند.

گامتوژنز

زمان‌بندی گامتوژنز در جنس مؤنث و مذکر متفاوت می‌باشد

در هر دو جنس مؤنث و مذکر، سلول‌های PGC در داخل گنادها متحمل تقسیمات میتوزی بیش‌تر قرار می‌گیرند و سپس گامتوژنز را آغاز می‌کنند. گامتوژنز فرآیندی است که PGCها را به گامت‌های بالغ زن و مرد (به ترتیب اووسیت‌های نهایی و اسپرماتوزوآها) تبدیل می‌کند. با این وجود زمان‌بندی این فرآیندها در دو جنس متفاوت می‌باشد (نمودار زمانی مربوط به این فصل را ببینید). در جنس مذکر، PGCها (که معمولاً گونوسیت {gonocytes} نامیده می‌شوند) از هفته‌ی ششم تکامل جنینی تا زمان بلوغ غیرفعال باقی می‌مانند. در هنگام بلوغ، لوله‌های سمنی‌فروس بالغ شده و PGCها به اسپرماتوگونی‌ها تمایز پیدا می‌کنند. موج‌های متوالی اسپرماتوگونی‌ها متحمل میوز می‌شوند (فرآیندی که به وسیله‌ی آن تعداد کروموزوم‌ها در سلول‌های جنسی نصف می‌شود؛ در این فصل ذکر شده است) و به اسپرماتوزوآها بلوغ پیدا می‌کنند. اسپرماتوزوآها به‌طور مداوم از زمان بلوغ تا هنگام مرگ تولید می‌شوند.

در مقابل، در جنس مؤنث، PGCها (که آن‌ها نیز معمولاً گونوسیت‌ها نامیده می‌شوند) پس از اینکه به وسیله‌ی سلول‌های پشتیبان سوماتیک احاطه شدند، متحمل تعدادی تقسیم میتوزی بیش‌تر قرار می‌گیرند. این سلول‌ها سپس به اووگونی‌ها تمایز پیدا می‌کنند. تا ماه پنجم تکامل جنینی، تمام اووگونی‌ها میوز را آغاز کرده و پس از آن اووسیت‌های اولیه (primary oocytes) نامیده می‌شوند. با این وجود در طول مرحله‌ی اولیه‌ی میوز، همه‌ی سلول‌های جنسی وارد یک حالت غیرفعال شده و به عنوان اووسیت‌های اولیه تا زمان بلوغ جنسی در حالت توقف میوزی باقی می‌مانند. با آغاز بلوغ، در هر ماه تعداد اندکی از فولیکول‌های تخمدانی در پاسخ به افزایش ناگهانی هورمون‌های گنادوتروپیک مترشحه از هیپوفیز، تکامل خود را از سر می‌گیرند، اما معمولاً فقط یکی از اووسیت‌های اولیه به اووسیت ثانویه (secondary oocyte) بلوغ پیدا کرده و تخمک‌گذاری می‌کند. این اووسیت وارد مرحله‌ی ثانویه‌ای از توقف میوزی شده و تا زمانی که بارور نشود، میوز را کامل نمی‌کند. این چرخه‌ی ماهانه تا زمان شروع یائسگی (که تقریباً در سن ۵۰ سالگی روی می‌دهد) ادامه پیدا می‌کند. فرآیند گامتوژنز در زنان و مردان (که به ترتیب اووژنز و اسپرماتوژنز نامیده می‌شود) با جزئیات در این فصل ذکر شده است.

میوز، تعداد کروموزوم‌ها و رشته‌های DNA را در سلول‌های جنسی نصف می‌کند

اگرچه زمان‌بندی میوز در جنس مؤنث و مذکر بسیار متفاوت است، اما وقایع کروموزومی اصلی این فرآیند در هر دو جنس مشابه می‌باشد (شکل ۲-۱). سلول‌های PGC شبیه همه‌ی سلول‌های سوماتیک طبیعی (سلول‌های غیرزایا) حاوی