ویراست پانزدهم

جنین شناسی پزشکی لانگمن

توماس دبلیو سادلر

همراه با تستهای منتخب لانگمن

این کتاب با رعایت کپی رایت و مطابق با قرارداد رسمی با انتشارات ولترز کلوور هلث به زبان فارسی ترجمه و منتشر شده است.

ترجمه دکتر بهرام قاضی جهانی

LANGMAN's

Medical Embryology

FIFTEENTH EDITION 2024

T. W. Sadler, PhD

Consultant, Birth Defects Prevention
Sheridan, Madison County, Montana
Visiting Professor of Embryology
East Tennessee State University
Quillen School of Medicine
Senior Scholar
Greenwood Genetics Center
Greenwood, South Carolina

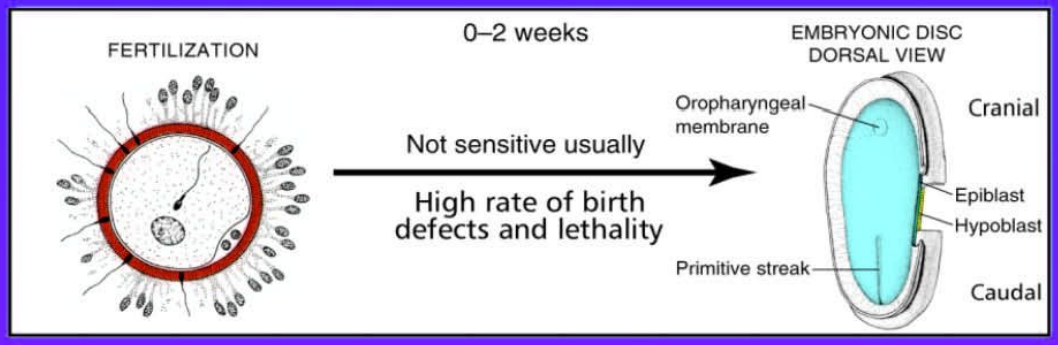
Computer Illustrations by
Susan L. Sadler-Redmond

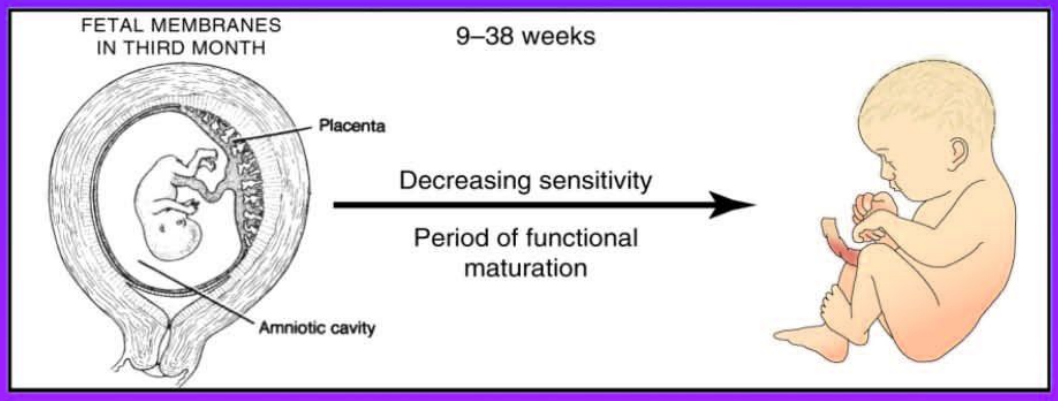
Scanning Electron Micrographs by
Kathy Tosney

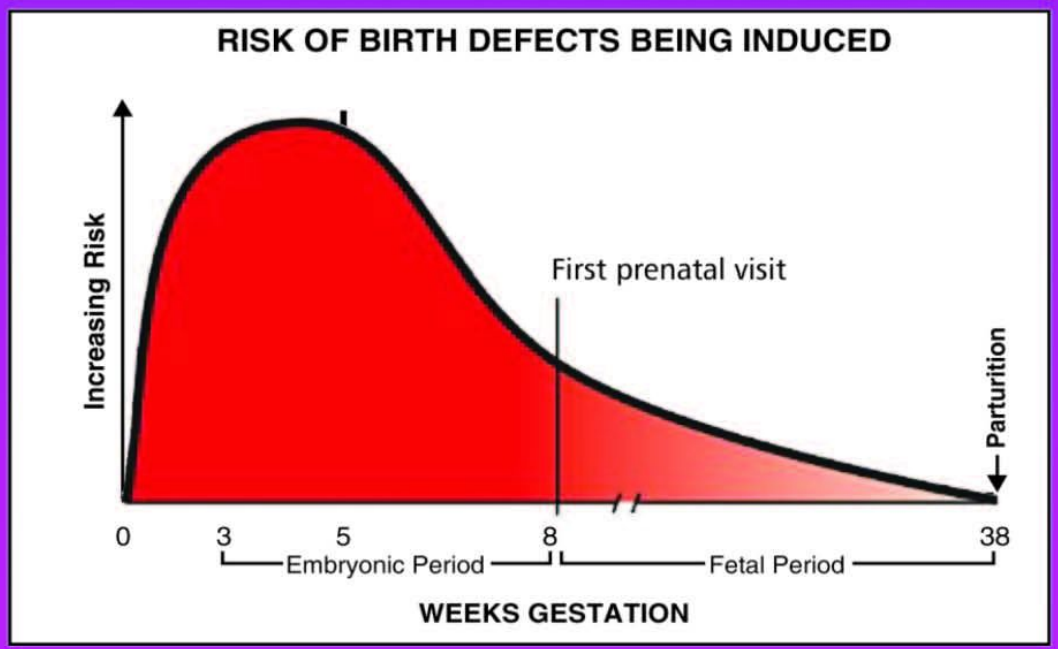
Ultrasound Images by
Jan Byrne and Hytham Imseis

Wolters Kluwer
Philadelphia . Baltimore . New York . London
Buenos Aires . Hong Kong . Sydney . Tokyo

Periods of Susceptibility to Teratogenesis



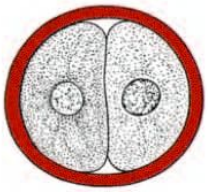




Embryonic Development in Days

Day 1 Fertilization

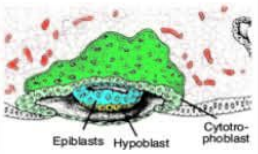
Day 2 Two-cell stage



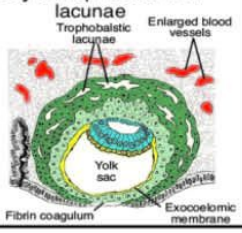
Day 3 Morula

Day 4 Early blastocyst

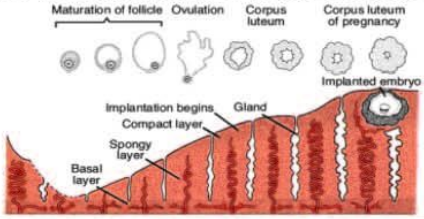
Day 8 Fertilization



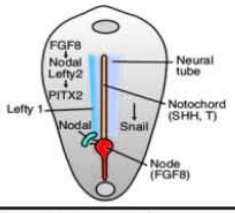
Day 9 Trophoblast with lacunae



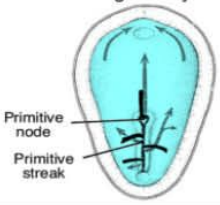
Day 10-11 Embryo in uterus 10-11 days after ovulation



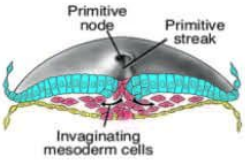
Day 15 Laterality established



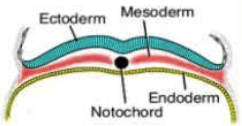
Day 16 Gastrulation: Formation of germ layers



Day 17 Epiblast forms germ layers

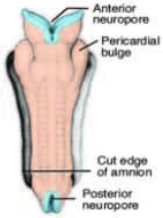


Day 18 Trilaminar embryonic disc

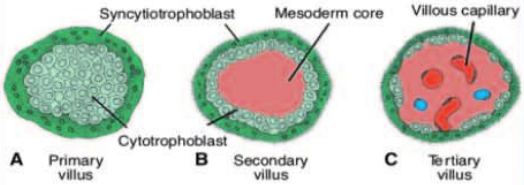


Day 22 Neural tube closure begins

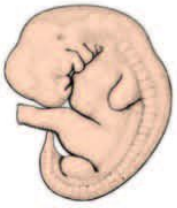
Day 23 Neural tube zippers



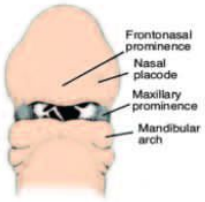
Day 24-25 Villus formation continues in the placenta



Day 29 Arm and leg buds

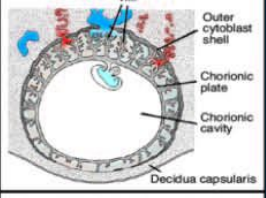


Day 30 Developing face

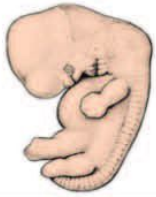


Day 31 Gut development

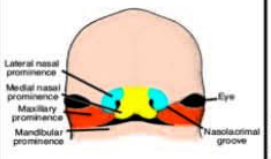
Day 32 Embryo in chorionic cavity



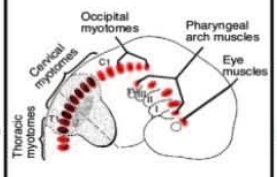
Day 36 Physiological umbilical hernia



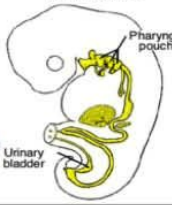
Day 37 Developing face



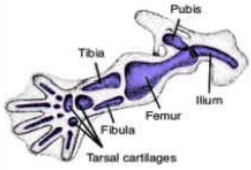
Day 38 Muscle development



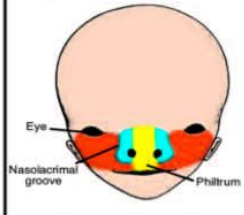
Day 39 Endodermal derivatives



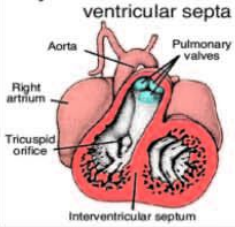
Day 43 Limb cartilages and digital rays



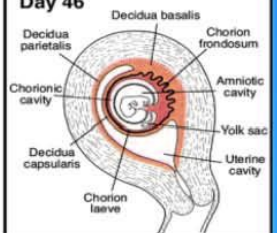
Day 44 Developing face



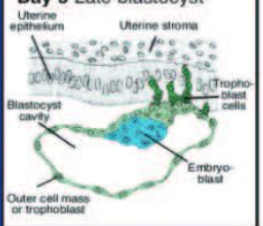
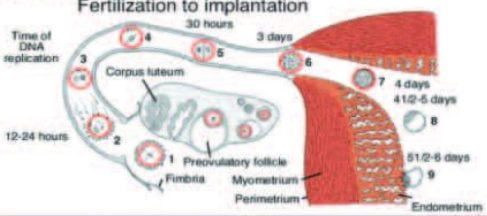
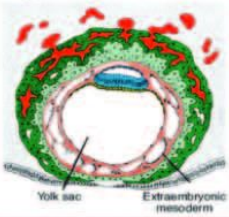
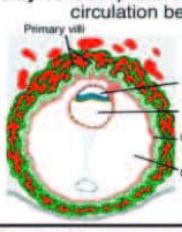
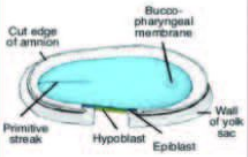
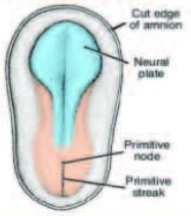
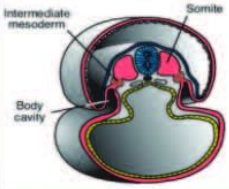
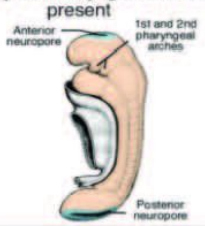
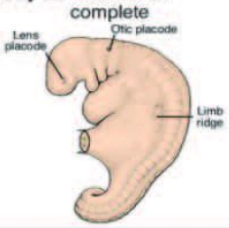
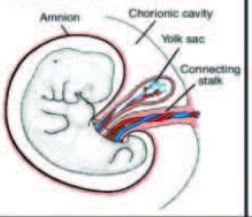
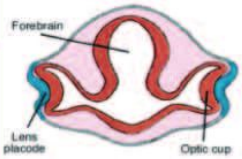
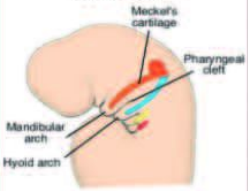
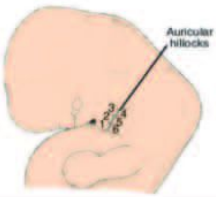
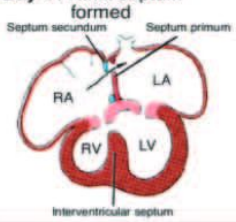
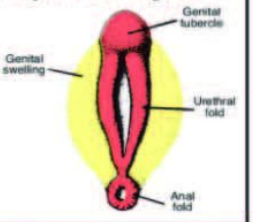
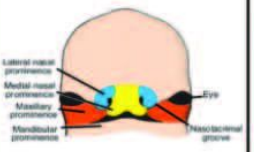
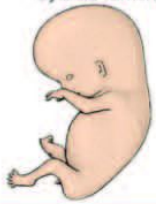
Day 45 Conotruncal and ventricular septa



Day 46



Embryonic Development in Days

Day 5 Late blastocyst 	**Day 6-7** Events during first week: Fertilization to implantation 		**Development Week 1**
Day 12 Fertilization 	**Day 13** Uteroplacental circulation begins 	**Day 14** Embryonic disc: dorsal view 	**Development Week 2**
Day 19 CNS induction 	**Day 20** Neurulation: Neural folds elevate 	**Day 21** Transverse section through somite region 	**Development Week 3**
Day 26 Pharyngeal arches present 	**Day 27** Approx. Age (Days) / No. of Somites 20 / 1-4 21 / 4-7 22 / 7-10 23 / 10-13 24 / 13-17 25 / 17-20 26 / 20-23 27 / 23-26 28 / 26-29 30 / 34-35	**Day 28** Neurulation complete 	**Development Week 4**
Day 33 Umbilical ring 	**Day 34** Optic cup and lens placode 	**Day 35** Branchial arches and clefts 	**Development Week 5**
Day 40 Auricular hillocks 	**Day 41** Atrial septum formed 	**Day 42** Digit formation 	**Development Week 6**
Day 47 External genitalia 	**Day 48** Facial prominences fused 	**Day 49** Digits present, eyelids forming 	**Development Week 7**

ویراست پانزدهم

دوهزار و بیست‌وچهار

جنین شناسی پزشکی لانگمن

همراه با تستهای منتخب لانگمن

ترجمه

دکتر بهرام قاضی‌جهانی

باهمکاری

روشنک قطبی و حامد قاضی‌جهانی

انتشارات گلبان

تمام دانشجویان، به طرق زیر تحت تاثیر حاملگی قرار می‌گیرند: ۱) در اثر دوران زندگی داخل‌رحمی خود (تماسهای نامطلوب در دوران حاملگی، می‌توانند در دوران بعد از تولد تاثیرات درازمدتی بر مراقبتهای بهداشتی داشته باشند)؛ ۲) حامله شدن خود؛ ۳) مراقبت از بیمار حامله. در تمام موارد، حاملگی و زایمان به همهٔ ما مربوط می‌شود و متأسفانه، این روندها اغلب پیامدهای نامطلوبی به همراه دارند. به‌عنوان مثال، ۵۰ درصد تمام رویانها خودبه‌خود سقط می‌شوند. علاوه‌براین، نارسی و ناهنجاریهای مادرزادی، علل اصلی مرگ‌ومیر نوزادان هستند و مشارکت عمده‌ای در ایجاد ناتوانیها دارند. خوشبختانه، با راهکارهای جدید می‌توان پیامدهای حاملگی را بهبود بخشید و متخصصان مراقبتهای بهداشتی نقش عمده‌ای در اجرای این نوآوریها برعهده دارند. باوجوداین، آگاهی پایه از جنین‌شناسی، برای موقعیت این راهکارها ضرورت دارد و تمام متخصصان مراقبتهای بهداشتی با استفاده از این آگاهی می‌توانند در تولد نوزادان سالمتر ایفای نقش کنند.

کتاب جنین‌شناسی پزشکی لانگمن برای دستیابی به اهداف خود در زمینهٔ ارایهٔ دانش پایهٔ جنین‌شناسی و ارتباطات بالینی آن، همچنان رویکرد منحصربه‌فرد خود را در رعایت «اقتصادیِ» کتابی مرجع با تصاویری عالی و تصاویر بالینی، حفظ کرده است. در این کتاب با ارایهٔ نمونه‌های بالینی متعدد که از اختلالات روندهای تکاملی ناشی می‌شوند، بر مفاهیم پایهٔ جنین‌شناسی تأکید شده است. ویژگیهای آموزشی و موارد روزآمدشدهٔ زیر که مربوط به ویراست پانزدهم کتاب هستند، روند آموزش دانشجویان را تسهیل می‌کنند :

سازماندهی موضوعات : کتاب جنین‌شناسی پزشکی لانگمن، در دو بخش ارایه شده است. بخش اول، شامل نمایی کلی از مراحل اولیهٔ تکامل از گامتوژنز تا دورهٔ رویانی است. همچنین در بخش اول، فصلهایی در مورد نحوهٔ تکامل جفت و جنین و نیز تشخیص پیش از تولد و ناهنجاریهای مادرزادی گنجانده شده‌اند. بخش دوم کتاب، شامل توصیفی در مورد روندهای اساسی امبریوژنز برای هر کدام از اعضای بدن است.

ارتباطات بالینی: هر فصل علاوه بر توصیف رویدادهای طبیعی، حاوی ارتباطات بالینی است که در کادرهای مشخصی آورده شده‌اند. این قسمتها، برای نشان دادن اهمیت بالینی جنین‌شناسی و اهمیت آگاهی از رویدادهای تکاملی اصلی به‌عنوان اولین گام برای بهبود پیامدهای زایمان و دستیابی به نوزادان سالمتر، طراحی شده‌اند. برای ارایهٔ این اطلاعات، از تصاویر بالینی و توصیف موارد اختلال استفاده شده است و این قسمتها در ویراست حاضر کتاب، گسترده‌تر و روزآمد شده‌اند.

ژنتیک : با توجه به اهمیت روزافزون بیولوژی مولکولی و ژنتیک در جنین‌شناسی و مطالعهٔ ناهنجاریهای مادرزادی، اصول پایهٔ مولکولی و ژنتیک توضیح داده شده‌اند. در فصل اول، مقدمه‌ای بر مسیرهای مولکولی ارایه شده است، واژه‌های پرکاربرد در ژنتیک و بیولوژی مولکولی تعریف شده‌اند و مسیرهای اصلی به‌کاررفته در تکامل رویانی توضیح داده شده‌اند. سپس در جای‌جای کتاب، مسیرهای پیام‌رسانی اصلی و ژنهای تنظیم‌کنندهٔ تکامل رویان، توضیح داده شده‌اند.

پیشرفتهای این رشته: ارائهٔ اطلاعات مربوط به پیشرفتهای رشته‌ی جنین‌شناسی، همواره یکی از کانونهای توجه این کتاب بوده است. قبلا مشاهدات جدید در مورد تمایز سومیتها و مشارکت آنها در تکامل دستگاه عضلانی.اسکلتی، افزوده شده بودند. یافته‌های جدید و مهم در مورد پیام‌رسانی سوگیری و نقش آن در تکامل قلب و بسیاری از ناهنجاریهای مادرزادی نیز روزآمد شده‌بودند. در این ویراست، مفاهیم جدید در مورد منشا رویان‌شناختی اختلالات تکامل جنسی(DSD)، سازمان‌یابی دستگاه عصبی اتونوم(ANS) و سیر زمانی ناهنجاریهای مادرزادی نیز افزوده شده‌اند.

برنامهٔ هنری گسترده : این کار هنری، همواره برای افزایش آگاهی خوانندگان از موضوعات متن افزوده شده‌اند که از آن جمله می‌توان به نقاشیهای چهاررنگ، میکروگرافهای حاصل از میکروسکوپ الکترونی اسکنینگ و تصاویر بالینی اشاره کرد. در این ویراست نیز بر این کار هنری افزوده شده است که بویژه در فصل ۱۸ نمود دارد و در آن، تصاویر جدیدی برای نشان دادن مفاهیم جدید در زمینهٔ تکامل دستگاه عصبی مرکزی افزوده شده‌اند؛ این موضوع در مورد

دستگاه ادراری ـ تناسلی و سایر ساختارها نیز صادق است.

خلاصه : در پایان هر فصل، قسمتی تحت عنوان خلاصه آورده شده که شامل مروری مختصر بر نکات مهمِ توضیح داده‌شده در سرتاسر فصل است. در این قسمتها، اصطلاحات مهم برجسته‌تر شده و توضیح داده شده‌اند.

سؤالات هر فصل: سؤالاتی در ارتباط با موضوعات مهم هر فصل آورده شده‌اند که به دانشجویان کمک می‌کنند درک خود را از موضوع، مورد بررسی قرار دهند. پاسخهای تشریحی این سؤالات، در ضمیمهٔ آخر کتاب آورده شده‌اند.

خلاصهٔ واژه‌های مهم : در آخر کتاب، خلاصه‌ای از واژه‌های مهم آورده شده و در این ویراست، حجم آن افزایش افزایش یافته است.

وب‌سایت thePoint : این سایت که برای دانشجویان و استادان طراحی شده و شامل بانک سؤالات از نوع سؤالات بورد USMLE است. موضوعات کمک‌آموزشی برای استادان نیز به شکل بانک تصاویر و مجموعه‌ای از مقالات در زمینهٔ موضوعات اصلی جنین‌شناسی، در قالب «پاوریوینت» همراه با نکات مناسب، آورده شده‌اند.

امیدوارم این ویراست کتاب جنین‌شناسی پزشکی لانگمن، مرجعی عالی برای آموزش جنین‌شناسی و اهمیت بالینی آن باشد. کتاب و وب‌سایت آن‌لاین همراه با هم، رویکردی بدیع و با قابلیت استفادهٔ آسان، برای آموزش جنین‌شناسی هستند.

T. W. Sadler

Sheridan, MT

اولین بار که کتاب جنین‌شناسی لانگمن را خواندم دانشجوی سال دوم پزشکی بودم؛ که به ۳۷ سال قبل برمی‌گردد.
اکنون که به گذشته نگاه می‌کنم، دلیل تعدد ترجمه‌های این کتاب را می‌توانم در یک جمله خلاصه کنم: تلاش برای ارایهٔ بهترین متن فارسی برای مرجعی ارزشمند در زمینهٔ جنین‌شناسی. حتماً همکاران و دوستان محترم در ترجمه‌های موجود نارساییهایی یافته‌اند که دست به ترجمهٔ مجدد ویراستهای مکرر این کتاب زده‌اند، و ما نیز چنین کرده‌ایم.
ضمن قدردانی از تمام استادان و بزرگانی که از سالها قبل ویراستهای قبلی این کتاب را ترجمه کرده‌اند، با توجه به تحولات ویراست جدید کتاب، بر آن شدم با نگاهی جدید و با دقت کامل، ویراست پانزدهم کتاب را ترجمه و به دانش‌پژوهان گرامی تقدیم کنم. متن حاضر پس از ترجمه بارها از نظر ادبی و علمی بازبینی و غلط‌گیری شده است، اما اذعان دارم که دانش محدود من مصون از لغزش نیست. از خوانندگان گرامی استدعا دارم هرگونه خطای علمی و حتی املایی را به نشانی ناشر به اطلاع بنده برسانند تا در چاپها و ویراستهای بعدی، برای اصلاح آنها اقدام شود.

و اما سخنی علمی و فنی با دانشجویان عزیز:
یکی از مشکلاتی که شما عزیزان با آن مواجه هستید، وجود ترجمه‌های متعدد از یک کتاب واحد است. بنده پس از ۳۵ سال کار مستمر در زمینهٔ ترجمه و ویرایش، پیشنهاد می‌کنم برای انتخاب صحیح، از بین دوستانتان چند گروه تشکیل دهید و هر گروه مسؤولیت مطابقت دادن یکی از ترجمه‌ها را با متن اصلی کتاب برعهده بگیرید. البته لازم نیست تمام کتاب مطابقت داده شود. کافی است به‌طور تصادفی چند قسمت کتاب را با متن اصلی مطابقت دهید. برای انجام این کار می‌توانید از استادان یا دانشجویان سالهای بالاتر نیز کمک بگیرید.

برای همهٔ خوانندگان آرزوی سربلندی دارم
دکتر بهرام قاضی‌جهانی

از سایت گلبان دیدن کنید

golbanpub.com

با حیوانات مهربان باشیم

فهرست

مقدمه

جنین‌شناسی: مناسبت بالینی و چشم‌انداز تاریخی

مناسبت بالینی..... ۱

شرحی مختصر بر تاریخچهٔ جنین شناسی..... ۱

قسمت اول : جنین شناسی عمومی

فصل اول

مقدمه‌ای بر تنظیم مولکولی و روند پیام رسانی..... ۷

مقدمه..... ۷

نسخه‌برداری از ژن..... ۷

سایر تنظیم‌کننده‌های بروز ژن..... ۹

روند القا و تشکیل اعضا..... ۱۰

پیام‌رسانی سلولی..... ۱۰

مسیرهای پیام‌رسانی اصلی برای تکامل..... ۱۳

فصل دوم

گامتوژنز: تبدیل سلولهای زایا به گامتهای مذکر و مؤنث..... ۱۹

سلولهای زایای ابتدایی (پریموردیال)..... ۱۹

تئوری کروموزومی وراثت..... ۱۹

تغییرات مورفولوژیك در طی بلوغ گامتها..... ۳۳

فصل سوم

اولین هفتهٔ تکامل : تخمك‌گذاری تا لانه‌گزینی..... ۴۳

چرخهٔ تخمدانی..... ۴۳

لقاح..... ۴۷

کلیواژ..... ۵۲

تشکیل بلاستوسیست..... ۵۲

تشکیل اپی‌بلاست و هیپوبلاست و تشکیل محور..... ۵۴

رحم در هنگام لانه‌گزینی..... ۵۶

فصل چهارم

دومین هفتهٔ تکامل : دیسك زایای دولایه‌ای..... ۶۱

مقدمه..... ۶۱

روز هشتم..... ۶۱

روز نهم..... ۶۳

روزهای یازدهم و دوازدهم..... ۶۳

روزسیزدهم..... ۶۵

مقدمه..... ۶۱

روز هشتم..... ۶۱

روز نهم..... ۶۳

روزهای یازدهم و دوازدهم..... ۶۳

روزسیزدهم..... ۶۵

فصل پنجم

سومین هفتهٔ تکامل :دیسك زایای سه‌لایه‌ای..... ۷۱

گاستروﻻسیون: تشکیل مزودرم و اندودرم رویانی..... ۷۱

تشکیل نوتوکورد..... ۷۱

تثبیت محورهای بدن..... ۷۳

رشد دیسك رویانی..... ۸۰

تداوم تکامل تروفوبلاست..... ۸۱

فصل ششم

هفتهٔ سوم تا هشتم : دورهٔ رویانی..... ۸۷

مقدمه..... ۸۷

مشتقات لایهٔ زایای اکتودرمی..... ۸۷

مشتقات لایهٔ زایای مزودرمی..... ۹۴

مشتقات لایهٔ زایای اندودرمی..... ۱۰۲

تعیین الگوی محور قدامی- خلفی..... ۱۰۶

ظاهر خارجی رویان در طی ماه دوم..... ۱۰۶

فصل هفتم

لولهٔ گوارش اولیه و حفره‌های بدن..... ۱۱۳

لوله‌ای در بالای لولهٔ دیگر..... ۱۱۳

تشکیل حفرهٔ بدن..... ۱۱۳

غشاهای سروزی..... ۱۱۴

دیافراگم و حفرهٔ قفسهٔ سینه (توراکس)..... ۱۱۸

تشکیل دیافراگم..... ۱۱۹

فصل هشتم
از ماه سوم تا هنگام تولد : جنین و جفت.....۱۲۵
تکامل جنین.....۱۲۵
پرده‌های جنینی و جفت.....۱۳۰
کوریون فروندوزوم (پرزی) و دسیدوای قاعده‌ای.....۱۳۱
ساختار جفت.....۱۳۳
آمنیون و بند ناف.....۱۳۸
تغییرات جفت در پایان حاملگی.....۱۴۰
مایع آمنیون.....۱۴۰
پرده‌های جنینی در دوقلوها.....۱۴۰
وضع حمل (زایمان).....۱۴۱

فصل نهم
ناهنجاریهای مادرزادی و تشخیص قبل از تولد.....۱۴۷
ناهنجاریهای مادرزادی و تشخیص قبل از تولد.....۱۴۷
تشخیص قبل از تولد (پره‌ناتال).....۱۵۸
درمان جنین.....۱۶۲

قسمت دوم: جنین شناسی اختصاصی

فصل دهم
اسکلت محوری.....۱۶۹
مقدمه.....۱۶۹
جمجمه.....۱۶۹
مهره‌ها و ستون فقرات.....۱۸۰
دنده‌ها و استرنوم (جناغ سینه).....۱۸۲

فصل یازدهم
دستگاه عضلانی.....۱۸۵
مقدمه.....۱۸۵
عضلات اسکلتی مخطط.....۱۸۵
عصب‌گیری عضلات اسکلتی محوری.....۱۸۷
عضلات اسکلتی و تاندونها.....۱۸۸
تنظیم مولکولی تکامل عضلانی.....۱۸۸
تعیین الگوی عضلات.....۱۸۹
ساختار عضلانی سر.....۱۸۹
ساختار عضلانی اندام.....۱۸۹
عضلهٔ قلب.....۱۸۹
عضلهٔ صاف.....۱۹۰

فصل دوازدهم
اندامها.....۱۹۳
رشد و تکامل اندامها.....۱۹۳
ساختار عضلانی اندام.....۱۹۶

فصل سیزدهم
دستگاه قلبی ـ عروقی.....۲۰۷
تثبیت و تعیین الگوی حوزهٔ قلبی اولیه.....۲۰۷
نحوهٔ تشکیل و وضعیت لولهٔ قلبی.....۲۱۰
تشکیل قوس قلبی.....۲۱۲
تنظیم مولکولی تکامل قلب.....۲۱۴
گردش خون و تکامل قلب.....۲۱۷
تکامل سینوس وریدی.....۲۱۷
تشکیل دیواره‌های قلبی.....۲۱۸
تشکیل سیستم هدایتی قلب.....۲۳۶
تکامل عروقی.....۲۳۷
گردش خون در دوران قبل و بعد از تولد.....۲۴۹

فصل چهاردهم
دستگاه تنفس.....۲۵۷
تشکیل جوانه‌های ریه.....۲۵۷
حنجره.....۲۵۹
نای (تراشه)، برونشها و ریه‌ها.....۲۵۹
بلوغ ریه‌ها.....۲۶۱

فصل پانزدهم
دستگاه گوارش.....۲۶۵
تقسیمات لولهٔ گوارش.....۲۶۵
تنظیم مولکولی تکامل لولهٔ گوارش.....۲۶۵
مزانترها (روده بندها).....۲۶۶
پیشین روده.....۲۶۹
تنظیم مولکولی القای کبد.....۲۷۷
لوزالمعده (پانکراس).....۲۷۹
میان روده.....۲۸۰
پسین روده.....۲۸۸

فصل شانزدهم
دستگاه ادراری ـ تناسلی.....۲۹۵
مقدمه.....۲۹۵
دستگاه ادراری.....۲۹۵
دستگاه تناسلی.....۳۰۶

فصل هفدهم

سر و گردن ۳۲۷
مقدمه ۳۲۷
قوسهای حلقی ۳۲۹
بن‌بستهای حلقی ۳۳۲
شکافهای حلقی ۳۳۴
تنظیم مولکولی تکامل صورت ۳۳۵
زبان ۳۴۰
غدهٔ تیروئید ۳۴۱
صورت ۳۴۳
قطعهٔ اینترماگزیلری ۳۴۴
کام ثانویه ۳۴۴
حفرات بینی ۳۵۰
دندانها ۳۵۰
تنظیم مولکولی تکامل دندان ۳۵۲

فصل هجدهم

دستگاه عصبی مرکزی ۳۵۷
مقدمه ۳۵۷
طناب نخاعی ۳۵۹
مغز ۳۶۹
تنظیم مولکولی تکامل مغز ۳۸۰
اعصاب جمجمه‌ای ۳۸۶
دستگاه عصبی خودکار (اتونوم؛ خودمختار) ۳۸۶

فصل نوزدهم

گوش ۳۹۷
مقدمه ۳۹۷
گوش داخلی ۳۹۷
گوش میانی ۴۰۰
گوش خارجی ۴۰۲
شنوایی ۴۰۲

فصل بیستم

چشم ۴۰۷
جام بینایی و وزیکول عدسی ۴۰۷
شبکیه، عنبیه و جسم مژگانی ۴۰۹
عدسی ۴۰۹
مشیمیه، صلبیه و قرنیه ۴۰۹
زجاجیه ۴۱۱
عصب بینایی ۴۱۱
تنظیم مولکولی تکامل چشم ۴۱۱

فصل بیست و یکم

دستگاه پوششی ۴۱۷
پوست ۴۱۷
مو ۴۱۸
ناخنهای انگشتان دست و پا ۴۲۰
غدد عرق ۴۲۰
غدد پستانی (پستانها) ۴۲۰

قسمت سوم: ضمیمه

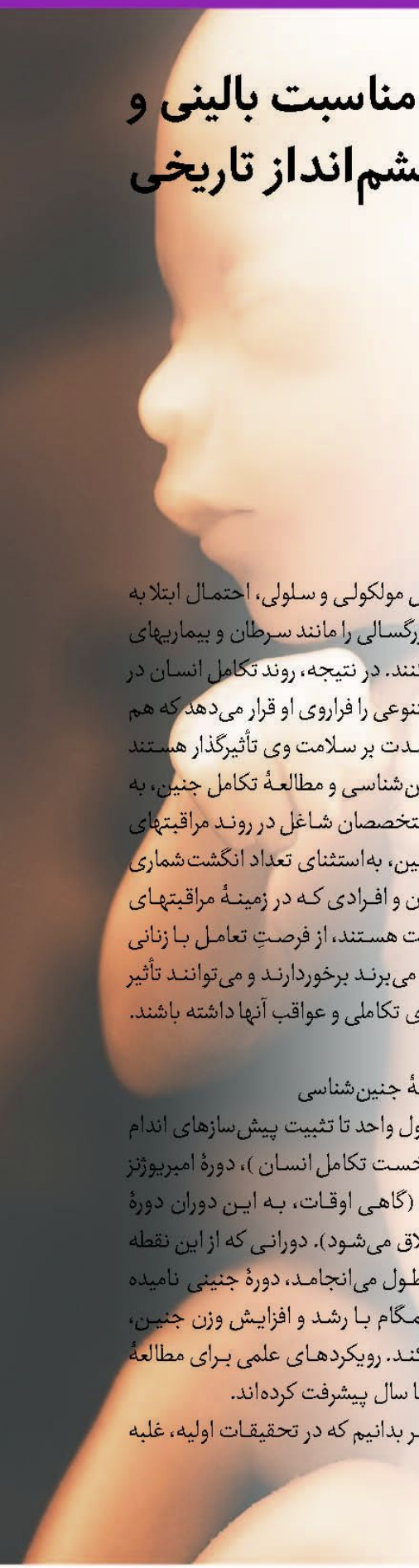
پاسخ به سؤالات ۴۲۵
واژه‌ها و اصطلاحات مهم ۴۳۶

اخطار

« تمامی حقوق برای ناشر محفوظ است »

این کتاب مشمول قانون حمایت از مؤلفان، مصنفان و هنرمندان مصوب ۱۳۴۸/۱۱/۱۱ و قانون ترجمه و تکثیر کتب، نشریات و آثار صوتی مصوب ۱۳۵۲/۱۰/۶ می‌باشد.
بازنویسی، تکثیر (کپی)، خلاصه برداری یا برداشت بخشی از متن، شکل‌ها و یا جدول‌های کتاب و انتشار آن در قالب کتاب‌های ترجمه، تألیف، خلاصه، تست، نرم افزار و یا بارگذاری آن در صفحات مجازی و یا کانال‌ها حتی با ذکر منبع، بدون اجازه کتبی از ناشر، غیر قانونی، غیر اخلاقی و غیر شرعی بوده و موجب پیگرد قانونی متخلفان خواهد شد.

جنین‌شناسی: مناسبت بالینی و چشم‌انداز تاریخی



مناسبت بالینی

ابتدا یك سلول واحد و ۹ ماه بعد ... یك كودك كامل! آنچه در این میان به وقوع می‌پیوندد، نوعی روند تكاملی است و در این روند تكاملی، یكپارچگی شگفت‌آورِ پدیده‌هایی را شاهد هستیم كه هر لحظه بر پیچیدگی آنها افزوده می‌شود. دانش مطالعهٔ این پدیده‌ها، رویان‌شناسی یا جنین‌شناسی (امبریولوژی) نام دارد و این رشته شامل تحقیق در مورد آن دسته از عوامل مولكولی، سلولی و ساختمانی است كه در تشكیل ارگانیسم مشاركت می‌كنند. این مطالعات از این نظر حایز اهمیت هستند كه آگاهی لازم را برای دستیابی به راهكارهای مراقبت بهداشتی به‌منظور بهره‌مندی از پیامدهای تولیدمثلیِ بهتر فراهم می‌كنند. در نتیجه، افزایش روزافزونِ آگاهی ما از دانش جنین‌شناسی، باعث دستیابی به روشهای جدید به‌منظور تشخیص و درمانِ پیش‌ازتولد و اقدامات درمانی برای غلبه بر مشكلات باروری و همچنین سبب دستیابی به روشهایی برای جلوگیری از ناهنجاریهای مادرزادی (از علل اصلی مرگ‌ومیر نوزادان) خواهد شد. این‌گونه بهبودها در زمینهٔ مراقبتهای بهداشتیِ قبل از تولد و مراقبتهای بهداشت باروری، هم به علت دخالت آنها در بهبود پیامدهای زایمانی و هم به علت آثار طولانی‌مدت آنها در دوران بعد از تولد، حایز اهمیت هستند. به‌عنوان مثال، عوامل قبل از تولد هم بر توانایی شناختی و هم بر ویژگیهای رفتاریِ انسان تأثیر می‌گذارند و عواملِ مادری مانند استعمال دخانیات، وضعیت تغذیه، استرس، ابتلا به دیابت و... در سلامتِ انسان در دوران پس از تولد نقش دارند. علاوه‌براین، این عوامل همراه با عوامل مولكولی و سلولی، احتمال ابتلا به برخی از بیماریهای دوران بزرگسالی را مانند سرطان و بیماریهای قلبی ـ عروقی مشخص می‌كنند. در نتیجه، روند تكامل انسان در دوران قبل از تولد، مسایل متنوعی را فراروی او قرار می‌دهد كه هم در كوتاه‌مدت و هم در درازمدت بر سلامت وی تأثیرگذار هستند و باعث می‌شوند دانش جنین‌شناسی و مطالعهٔ تكامل جنین، به موضوع مهمی برای تمام متخصصان شاغل در روند مراقبتهای بهداشتی تبدیل شود. همچنین، به‌استثنای تعداد انگشت‌شماری از متخصصان، اكثر پزشكان و افرادی كه در زمینهٔ مراقبتهای بهداشتی مشغول به فعالیت هستند، از فرصتِ تعامل با زنانی كه در سنین باروری به سر می‌برند برخوردارند و می‌توانند تأثیر بسزایی بر پیامد این روندهای تكاملی و عواقب آنها داشته باشند.

شرحی مختصر بر تاریخچهٔ جنین‌شناسی

به سیر پیشرفت از یك سلول واحد تا تثبیت پیش‌سازهای اندام یا اندام ابتدایی (۸ هفتهٔ نخست تكامل انسان)، دورهٔ امبریوژنز (رویان‌زایی) گفته می‌شود (گاهی اوقات، به این دوران دورهٔ ارگانوژنز]اندام‌زایی[نیز اطلاق می‌شود). دورانی كه از این نقطه از زمان تا هنگام زایمان به‌طول می‌انجامد، دورهٔ جنینی نامیده می‌شود؛ در دورهٔ جنینی همگام با رشد و افزایش وزن جنین، روند تمایز ادامه پیدا می‌كند. رویكردهای علمی برای مطالعهٔ جنین‌شناسی، در طول صدها سال پیشرفت كرده‌اند.

تعجب‌آور نخواهد بود اگر بدانیم كه در تحقیقات اولیه، غلبه

با رویکردهای آناتومیك بوده است. در این تحقیقات از روشهای مشاهده‌ای استفاده می‌شد و با پیشرفت در زمینهٔ تجهیزات اپتیك و روشهای تشریح، این مشاهدات و تحقیقات پیچیده‌تر می‌شدند. هنگامی که دانشمندان به مقایسهٔ بین گونه‌ها پرداختند و شروع به درکِ نحوهٔ پیشرفت پدیده‌های تکاملی کردند، مطالعات مقایسه‌ای و مطالعه در مورد جنبهٔ تکامل نیز به بخشی از این داستان تبدیل شدند. کودکان مبتلا به ناهنجاریهای مادرزادی (نقایص هنگام تولد) نیز مورد تحقیق و بررسی قرار گرفتند و با ارگانیسمهایی که دارای الگوهای تکاملی طبیعی بودند مقایسه شدند. دانش بررسی منشأ و علت رویان‌شناختیِ این نقایص مادرزادی، تراتولوژی نام گرفت.

در قرن بیستم میلادی، رشتهٔ جنین‌شناسی تجربی به حد شکوفایی رسید. تحقیقات تجربیِ بی‌شماری طراحی شدند تا با ردیابی سلولها در جریان تکامل، نوع ردهٔ سلولی آنها مشخص شود. در این رویکردها، از رویان شفاف نیام‌داران (تونیکاتها) استفاده می‌شد، چون این رویانها حاوی سلولهای رنگدانه‌داری هستند که می‌توان آنها را با استفاده از میکروسکوپ مشاهده کرد. در سالهای بعدی، برای رنگ‌آمیزی سلولها به‌منظور پیگیری سرنوشت آنها، از رنگهای حیاتی استفاده شد. پس از گذشت چند سال دیگر، در دههٔ ۱۹۶۰ از نشانگرهای رادیواکتیو و روشهای اتورادیوگرافی بهره گرفته شد. یکی از نشانگرهای ژنتیکی ابتدایی که آن هم تقریباً در همان زمان ابداع شد، کیمرای مرغ-بلدرچین بود. در این رویکرد، سلولهای بلدرچین که در آنها هتروکروماتین با الگوی منحصربه‌فردی در اطراف هسته توزیع می‌شود، به داخل رویانهای مرغ که در مراحل اولیهٔ تکامل قرار داشتند پیوند زده می‌شدند. مدتی بعد، رویانهای میزبان مورد بررسی بافت‌شناختی قرار می‌گرفتند و سرنوشت سلولهای بلدرچین تعیین می‌شد. در یکی از انواع تغییریافتهٔ این رویکرد، از آنتی‌بادیهای اختصاصی علیه آنتی‌ژنهای سلول بلدرچین استفاده می‌شد که کمك زیادی به شناسایی این سلولها می‌کردند. پایش سرنوشت سلولها با کمك این روشها و روشهای دیگر، سبب کسب اطلاعات ارزشمندی در مورد منشأ اعضا و بافتهای مختلف می‌شود.

همچنین با استفاده از تجارب و آزمایشهای انجام‌شده در مورد پیوند، اولین اطلاعات در زمینهٔ پیام‌رسانی بین بافتها به‌دست آمدند. یکی از نمونه‌های این تجربیات بدین صورت بود که گره ابتدایی از محل طبیعی خود در محور بدن به محل دیگری پیوند زده شد و مشاهده گردید که این ساختار می‌تواند تولید یك دیسك زایای دوم را القا کند. در یك آزمایش دیگر، از جوانه‌های اندامِ درحال‌تکامل استفاده شد و مشخص گردید که اگر قطعه‌ای از بافت از حاشیهٔ محوریِ خلفیِ یك اندام به حاشیهٔ قدامیِ یك اندام دیگر پیوند زده شود، انگشتان در اندامِ گیرندهٔ پیوند به‌صورت تصویر آینه‌ایِ هم مضاعف می‌شوند. این ناحیهٔ پیام‌دهندهٔ خلفی، ناحیهٔ فعالیت قطبی (ZPA) نامیده شد و امروزه مشخص شده است که مولکول پیام‌رسان در این روند، sonic hedgehog (SHH) است.

در سال ۱۹۶۱، دانش تراتولوژی جنبهٔ بارزی پیدا کرد؛ دلیل این مسأله، دارویی به نام تالیدومید بود که به‌عنوان ضدتهوع و آرام‌بخش به زنان حامله تجویز می‌شد. متأسفانه، این دارو سبب بروز ناهنجاریهای مادرزادی (نقایص هنگام تولد) می‌شد و از جمله، ناهنجاریهای منحصربه‌فردی را در اندامها به‌وجود می‌آورد که در آنها یك یا چند اندام وجود نداشتند (آملیا) و یا فاقد استخوانهای دراز بودند، به‌طوری که فقط یك دست یا پا به تنه اتصال داشت (فوکومليا). دو پزشك به نام W. Lenz و W. McBride به‌طور مستقل، ارتباط بین این دارو و ناهنجاریهای مادرزادی را شناسایی کردند و نشان دادند که «محصول لقاح» (رویان) در برابر آن دسته از عوامل مادری که از جفت عبور می‌کنند، آسیب‌پذیر است. دیری نپایید که در تعداد زیادی از مدلهای حیوانی، ارتباط بین عوامل محیطی، داروها و ژنها نشان داده شد و آگاهی بیشتری در مورد ارتباط حوادث تکاملی با پیدایش ناهنجاریهای مادرزادی به‌دست آمد.

امروزه، رویکردهای مولکولی نیز به فهرست راهکارهای تجربی که برای بررسی جنبه‌های طبیعی و غیرطبیعی روند تکامل به‌کار می‌روند، افزوده شده‌اند. روشهای متعددِ شناسایی سلولها که در آنها از ژنهای reporter، پروبهای (نشانگرهای) فلورسنت و سایر روشهای نشانه‌گذاری بهره گرفته می‌شود، توانایی ما را برای پیگیری سرنوشت سلولها افزایش داده‌اند. با استفاده از تعدادی روش دیگر برای تغییر بروز ژنها مانند فن‌آوریهای knockout، knock-in و antisense، راههای دیگری برای دستیابی عینی به جنبه‌های غیرطبیعی تکامل به‌دست آمده‌اند و مطالعهٔ عملکرد یك ژن منفرد در بافتهای اختصاصی امکان‌پذیر شده

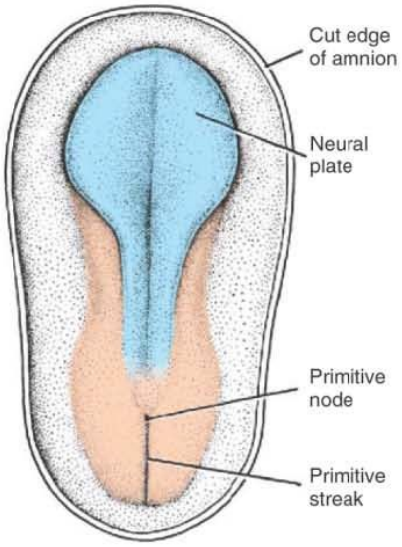
است (در روش knockout، یک توالی DNA وارد ژن می‌شود و آن را غیرفعال می‌کند؛ به عبارت دیگر، مفهوم رمزگذاری ژن را از بین می‌برد. در روش nock-in، یک ژنِ دارای عملکرد به درون ژنِ جهش‌یافته وارد می‌شود و آن را غیرفعال می‌کند. در روش antisense از رشتهٔ غیررمزگذار DNA به‌عنوان قالبی برای ساخت mRNA استفاده می‌شود ـ م).

در نتیجه، با پیشرفت دانش بیولوژی مولکولی، حوزهٔ جنین‌شناسی گام به مرحله‌ای فراتر گذاشته است و با رمزگشایی از نقش تک‌تک ژنها و نحوهٔ تعامل آنها با عوامل محیطی، آگاهی ما از روندهای تکاملی طبیعی و غیرطبیعی نیز افزایش خواهد یافت.

پی‌نوشت

1- Embryology
2- Cognitive capacity
3- Organ primordia
4- Human development
5- Embryogenesis
6- Organogenesis
7- Fetal period
8- Differentiation
9- Teratology
10- Tunicates
11- Vital dyes
12- Chick-quail chimera
13- Primitive node
14- Zone of polarizing activity
15- Thalidomide
16- Amelia
17- Phocomelia
18- Conceptus

پلاکود : ضخیم‌شدگی موضعیِ لایهٔ اکتودرم رویانی، که به یک عضو حسی یا گانگلیون تبدیل می‌شود.



19 days

چکامه‌ای به یک پلاکود

روزگاری تنها صفحه‌ای پهن از سلولها وجود داشت،
کوتاه و زمخت و بسیار زشت؛
اما یک روز آنها آمدند و با قامتی افراشته در دو طرف صفحه جای گرفتند،
و به همگان ندا دادند که بهترین سلولها هستند.
گستاخانه فریاد برآوردند که به نسل برتر و شایسته،
و به پیشینهٔ خود می‌بالند؛
اما دیری نپایید که دانستند شبیه گوش نبوده‌اند،
و رویای آنها در مورد پلاکود، در هم پاشید.
آنها نالهٔ دردناکی کردند و گفتند بگذارید در رویای خود باقی بمانیم،
اما خواهش آنها دیرتر از آن بود که شنیده شود؛
و اکنون، باید به بهای برداشت نادرست خود،
به شکل صفحهٔ عصبی پهن باقی بمانند!

T.W. Sadler
Sheridan, MT

قسمت اول

جنین شناسی عمومی

۱
مقدمه‌ای بر تنظیم و پیام‌رسانی مولکولی

مقدمه

بیولوژی مولکولی، افقهای جدیدی را برای روشهای جدید مطالعهٔ جنین‌شناسی و افزایش آگاهی ما از جنبه‌های طبیعی و غیرطبیعی تکامل گشوده است. تعیین توالی ژنوم انسان همراه با ابداع روشهایی برای تحقیق در مورد نحوهٔ تنظیم ژنها در سطوح مختلف پیچیدگی، سبب شده است دانش جنین‌شناسی گام در مرحله‌ای فراتر بگذارد. بدین‌ترتیب، «داستان جنین‌شناسی» از سطح آناتومیك به سطح بیوشیمیایی و سپس به سطح مولکولی پیشرفت کرده است و هر فصل این داستان بر دانش ما افزوده است.

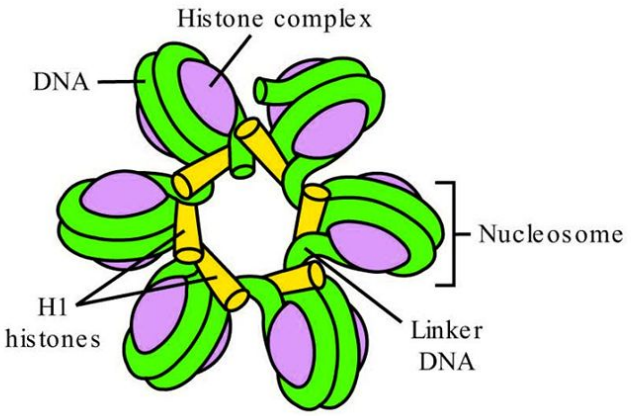
ژنوم که حاوی تمام اطلاعات مورد نیاز برای تشکیل یك «فرد» است، روند تکامل رویانی را هدایت می‌کند. اطلاعات در DNA به‌صورت توالیهایی به نام **ژن** کدبندی می‌شوند و ژنها نیز رمزگذاری پروتئینها را انجام می‌دهند. پروتئینها نیز بروز سایر ژنها را تنظیم کرده، به‌عنوان مولکولهای پیام‌رسان برای هماهنگ‌سازی روند تکامل عمل می‌کنند.

تقریباً ۲۳،۰۰۰ ژن در ژنوم انسان وجود دارند و این تعداد فقط یك‌پنجم تعدادی است (۱۰۰،۰۰۰ ژن) که قبل از تکمیل «پروژهٔ ژنوم انسان» پیش‌بینی می‌شد. باوجوداین، چون روند تنظیم در سطوح متنوعی اِعمال می‌شود، تعداد پروتئینهای حاصل از این ژنها به رقم پیش‌بینی‌شدهٔ اولیه در مورد تعداد ژنها نزدیکتر است. آنچه رد شده، فرضیهٔ «یك ژن ـ یك پروتئین» است؛ یك ژن منفرد از طریق انواع مکانیسمها می‌تواند تعداد زیادی پروتئین به‌وجود آورد.

بروز ژن، در چند سطح به شرح زیر تنظیم می‌شود: ۱) ممکن است از ژنهای متفاوتی نسخه‌برداری شود؛ ۲) DNAیی که از یك ژن نسخه‌برداری شده است، ممکن است به‌صورت انتخابی پردازش شود و تعیین کند که کدام RNAها به سیتوپلاسم برسند و به RNAی پیامبر[1] (mRNA) تبدیل شوند؛ ۳) mRNAها ممکن است به‌صورت انتخابی ترجمه شوند؛ و ۴) پروتئینهای ساخته‌شده از mRNAها ممکن است با روشهای متفاوتی تعدیل[2] شوند.

نسخه‌برداری از ژن

ژنها در مجموعه‌هایی متشکل از DNA و پروتئینها (عمدتاً هیستونها) به نام **کروماتین**[3] قرار دارند که واحد پایهٔ ساختمانی آن **نوکلئوزوم**[4] نامیده می‌شود (شکل ۱-۱). هر نوکلئوزوم، از اکتامری از **پروتئینهای هیستون** و حدود ۱۴۰ جفت باز DNA تشکیل می‌شود. خود نوکلئوزومها نیز در اثر متصل شدن DNA موجود در بین نوکلئوزومها (**DNAی اتصالی**) به نوع دیگری از پروتئینهای هیستون (هیستونهای 1H)، به‌صورت دسته‌هایی (خوشه‌هایی) به هم ملحق می‌شوند (شکل ۱-۱). نوکلئوزومها DNA را به‌صورت کاملاً پیچ‌خورده نگه می‌دارند و در این حالت امکان نسخه‌برداری از DNA وجود ندارد. کروماتین در این وضعیت غیرفعال، به‌صورت دانه‌های نوکلئوزوم در روی رشته‌ای از DNA پدیدار می‌گردد و به آن **هتروکروماتین**[6] گفته می‌شود. برای اینکه نسخه‌برداری امکان‌پذیر شود، این **DNA** باید از حالت پیچ‌خورده و از این شکلِ «دانه‌ای» خارج شود. کروماتین در این وضعیت که از حالت پیچ‌خورده خارج شده است، **یوکروماتین**[7] نامیده می‌شود.



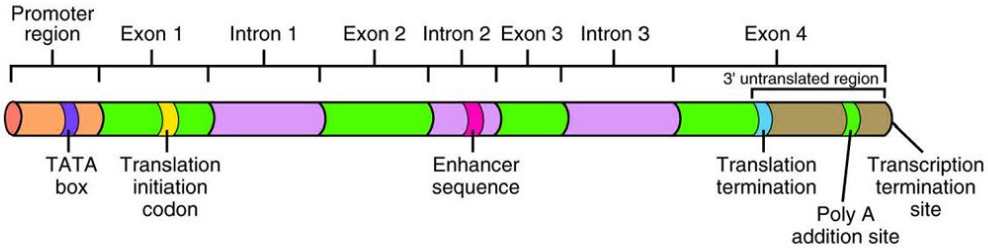
شکل ۱-۱: تصویر نوکلئوزومها که واحد پایهٔ کروماتین را تشکیل می‌دهند. هر نوکلئوزوم از اکتامری از پروتئینهای هیستون و تقریباً ۱۴۰ جفت باز DNA تشکیل می‌شود. DNAیِ متصل‌کننده (اتصالی) و سایر پروتئینهای هیستون، نوکلئوزومها را به‌صورت خوشه‌هایی به هم متصل می‌کنند.

ژنها در داخل رشتهٔ DNA قرار دارند و حاوی مناطقی به نام **اگزون**[۸] و **اینترون**[۹] هستند؛ اگزونها مناطقی هستند که به پروتئینها ترجمه می‌شوند و اینترونها مناطقی هستند که در بین اگزونها قرار دارند و قابل‌ترجمه به پروتئینها نیستند (شکل ۲-۱). هر ژن بارز، علاوه بر اگزونها و اینترونها حاوی مناطق زیر نیز هست: یك **ناحیهٔ پیش‌برنده**[۱۰] که برای شروع **نسخه‌برداری** به RNA **پلیمراز** متصل می‌شود؛ یك **محل آغاز نسخه‌برداری**؛ یك **محل آغاز ترجمه** برای تعیین اولین اسید آمینه در پروتئین؛ یك **کودون پایان ترجمه**؛ و یك **منطقهٔ ترجمه‌نشدهٔ ۳´** که حاوی توالی خاصی به نام «محل اضافه شدن poly A» است؛ این توالی به تثبیت mRNA کمك می‌کند، سبب خروج آن از هسته می‌شود و ترجمه شدن آن را به پروتئین امکان‌پذیر می‌سازد (شکل ۲-۱). طبق قرارداد و قاعدهٔ مرسوم، مناطق ۵´ و ۳´ ژن در ارتباط با RNAیِ نسخه‌برداری‌شده از ژن مشخص می‌شوند. در نتیجه، DNA از انتهای ۵´ به انتهای ۳´ نسخه‌برداری می‌شود و ناحیهٔ پیش‌برنده، در موقعیت فرادست (بالاتر) نسبت به ناحیهٔ آغاز نسخه‌برداری قرار دارد (شکل ۲-۱). ناحیهٔ پیش‌برنده که RNA پلیمراز به آنجا متصل می‌شود، معمولاً حاوی توالی TATAاست و این ناحیه، TATA box نامیده می‌شود (شکل ۲-۱). باوجوداین، پلیمراز برای اتصال به این ناحیه، به پروتئینهای دیگری به نام **عوامل نسخه‌برداری**[۱۱] نیاز دارد (شکل ۳-۱). عوامل نسخه‌برداری نیز دارای یك **حوزهٔ متصل‌شونده به** DNAبه اضافهٔ یك **حوزهٔ دارای فعالیت دوجانبه** هستند که نسخه‌برداری از ژنهایی را که قسمت پیش‌برنده یا تقویت‌کنندهٔ[۱۲] آنها به این منطقه متصل می‌شود، فعال یا مهار می‌کند. عوامل نسخه‌برداری در همراهی با سایر پروتئینها، با روشهای زیر روند بروز ژنها را فعال می‌کنند: از طریق باز کردنِ پیچ‌خوردگی مجموعهٔ نوکلئوزومی DNA؛ از طریق آزادسازی پلیمراز و امکان‌پذیر ساختن نسخه‌برداری از قالب DNA توسط این آنزیم؛ و با جلوگیری از تشکیل نوکلئوزومهای جدید.

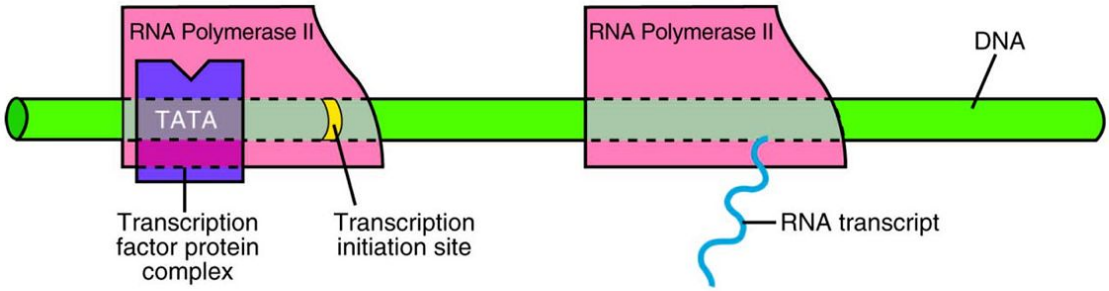
تقویت‌کننده‌ها، عناصر تنظیمی DNA هستند که پیش‌برنده‌ها را فعال و کارایی پیش‌برنده‌ها و سرعت نسخه‌برداری از آنها را کنترل می‌کنند. تقویت‌کننده‌ها در هر محلی از طول رشتهٔ DNA یافت می‌شوند و نیازی نیست در مجاورت پیش‌برنده قرار داشته باشند. تقویت‌کننده‌ها نیز همانند پیش‌برنده‌ها به عوامل نسخه‌برداری متصل می‌شوند (از طریق حوزهٔ فعال‌کنندهٔ دوجانبهٔ عوامل نسخه‌برداری) و برای تنظیمِ سیر زمانی بروز ژن و محل اختصاصی بروز ژنها در سلول، مورد استفاده قرار می‌گیرند. به‌عنوان مثال، ممکن است در مورد یك ژن خاص، در بافتهای متفاوت از تقویت‌کننده‌های جداگانه‌ای برای هدایت بروز همان ژن استفاده شود. عامل نسخه‌برداری PAX6 که در تکامل لوزالمعده، چشم و لولهٔ عصبی مشارکت می‌کند، حاوی سه تقویت‌کنندهٔ جداگانه است که هر کدام از آنها بروز ژن را در بافت مناسب تنظیم می‌کنند. تقویت‌کننده‌ها از طریق تغییر دادن کروماتین برای بارز کردن پیش‌برنده و یا از طریق تسهیل اتصال RNA پلیمراز، اثر خود را اِعمال می‌کنند. گاهی اوقات، تقویت‌کننده‌ها نسخه‌برداری را مهار می‌کنند و **خاموش‌کننده**[۱۳] نامیده می‌شوند. این پدیده، به عامل نسخه‌برداری امکان می‌دهد از طریق اتصال به تقویت‌کننده‌های متفاوت، یك ژن را فعال و در همان حال ژن دیگری را غیرفعال کند. بدین‌ترتیب، خود عوامل نسخه‌برداری دارای دو حوزه هستند: یك حوزهٔ متصل‌شونده به DNA که برای بخشی از DNA جنبهٔ اختصاصی دارد؛ و یك حوزهٔ دارای فعالیت دوجانبه که به یك پیش‌برنده یا تقویت‌کننده متصل می‌شود و ژنِ تنظیم‌شونده توسط این عناصر را فعال یا مهار می‌کند.

متیلاسیون DNA، نسخه‌برداری را سرکوب می‌کند

متیلاسیون بازهای سیتوزین در نواحی پیش‌برندهٔ ژنها، نسخه‌برداری از آن ژنها را سرکوب می‌کند و در نتیجه، برخی از ژنها «خاموش» می‌شوند. به‌عنوان مثال، یکی از کروموزومهای X هر سلول جنس مؤنث، از طریق همین مکانیسم متیلاسیون غیرفعال می‌شود (**غیرفعال شدن کروموزوم X**). همچنین، ژنهای موجود در انواع مختلف سلولها از طریق متیلاسیون سرکوب می‌شوند و در اثر آن، مثلاً سلولهای عضلانی پروتئینهای عضلانی را می‌سازند (DNAی پیش‌برندهٔ آنها عمدتاً حالت غیرمتیله دارد)، اما قادر به ساخت پروتئینهای خونی نیستند (DNAی پیش‌برندهٔ مربوط به این ژنها، بشدت متیله می‌شود). به این ترتیب، هر سلول قادر می‌شود وضعیت تمایزیافتهٔ اختصاصی خود را حفظ کند. همچنین، متیلاسیون DNA مسؤول **ایمپرینتینگ ژنومی**[۱۴] است



شکل ۲-۱: تصویری از یك ژن بارز که در آن بخشهای زیر دیده می‌شوند: ناحیهٔ پیش‌برنده که حاوی TATA box است؛ اگزونها که توالیهای DNAی موجود در آنها به پروتئینها ترجمه می‌شوند؛ اینترونها؛ ناحیهٔ شروع نسخه‌برداری؛ ناحیهٔ شروع ترجمه که رمز اولین اسید آمینهٔ پروتئین را مشخص می‌کند؛ و ناحیهٔ ترجمه‌نشدهٔ ۳′ که در آن ناحیهٔ افزوده شدن Poly A وجود دارد؛ این ناحیه به تثبیت mRNAکمك می‌کند، خروج آن را از هسته امکان‌پذیر می‌سازد و امکان ترجمهٔ آن را به پروتئین فراهم می‌کند.

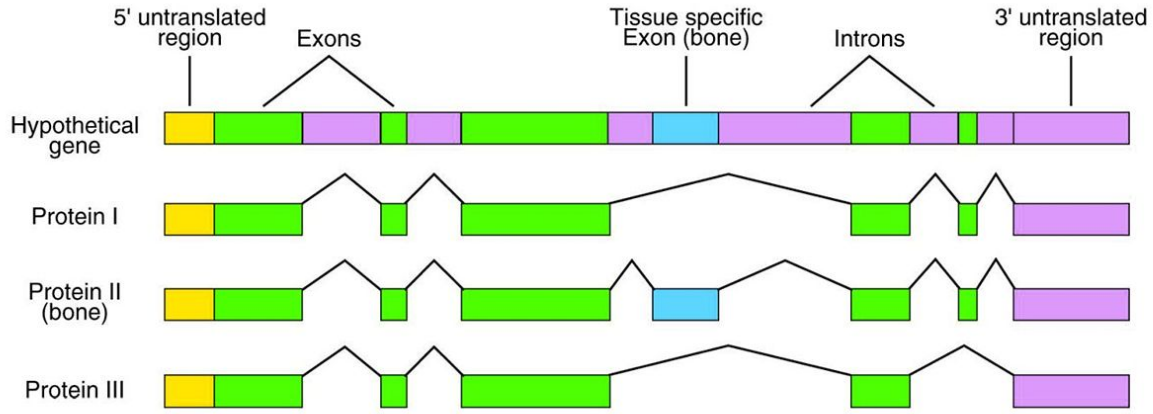


شکل ۳-۱: تصویری از اتصال RNA پلیمراز II به ناحیهٔ TATA boxاز منطقهٔ پیش‌برندهٔ یك ژن. این اتصال مستلزم مجموعه‌ای از پروتئینها به‌اضافهٔ پروتئین دیگری به نام عامل نسخه‌برداری است. عوامل نسخه‌برداری، از حوزهٔ اختصاصی برای اتصال به DNAبرخوردار هستند و در جهت تنظیم بروز ژن عمل می‌کنند.

که در آن، فقط ژنی که از پدر یا مادر به ارث می‌رسد بارز می‌شود و ژن دیگر حالت خاموش پیدا می‌کند. حدود ۶۰-۴۰ درصد ژنهای انسان حالت ایمپرینت‌شده دارند و الگوهای متیلاسیون آنها در جریان اسپرماتوژنز و اووژنز تثبیت می‌شوند. متیلاسیون، با مهار اتصال عوامل نسخه‌برداری و یا با تغییر دادن اتصال هیستون، سبب خاموشی DNA می‌شود؛ در اثر این پدیده، نوکلئوزومها حالت تثبیت‌شده پیدا می‌کنند و DNAی بشدت پیچ‌خورده، قابل‌نسخه‌برداری نیست. عواملی که بروز ژن را بدون تغییر دادن توالی DNAتعدیل می‌کنند (مانند متیلاسیون و تعدیل هیستون)، **تعدیل‌کننده‌های اپی‌ژنتیك**[۱۵] نامیده می‌شوند.

■ سایر تنظیم‌کننده‌های بروز ژن

رونوشت اولیهٔ ژن، **RNAی هسته‌ای** (nRNA) و گاهی اوقات RNAی **پیش‌پیامبر**[۱۶] نامیده می‌شود. طول nRNA بیشتر از طول mRNAاست، چون nRNA حاوی اینترونهایی است که در روند حرکت آن از هسته به سیتوپلاسم، از میان برداشته می‌شوند (**پیرایش می‌شوند**). در واقع، این روندِ splicing (پیرایش) روشی را در اختیار سلولها قرار می‌دهد تا از یك ژن منفرد پروتئینهای مختلفی را تولید کنند. به‌عنوان مثال، با از میان برداشته شدن اینترونهای متفاوت، اگزونها با الگوهای مختلفی تحت پیرایش قرار می‌گیرند، که به این روند **پیرایش متناوب**[۱۷] گفته می‌شود (شکل ۴-۱) (در splicing، ابتدا یك قسمت از DNA بریده می‌شود و سپس بخشهای باقیمانده دوباره به هم بافته می‌شوند. م). **اسپلیسئوزومها**[۱۸] این روند را انجام می‌دهند؛ اسپلیسئوزوم، مجموعه‌ای از RNAهای هسته‌ای کوچك (snRNA) و پروتئینها است که نقاط پیرایش اختصاصی را در انتهاهای ۵′ و ۳′ nRNA شناسایی می‌کند. پروتئینهایی که از یك ژن مشتق می‌گردند، **ایزوفورمهای پیرایش**[۱۹] (و همچنین **واریانتهای پیرایش**[۲۰] یا **اشکال پیرایش متناوب**[۲۱]) نامیده می‌شوند و به سلولهای مختلف امکان می‌دهند با استفاده از یك ژن یکسان، پروتئینهای اختصاصی را برای آن نوع سلول بسازند. به‌عنوان مثال، ایزوفورمهای ژن WT1، در تکامل گنادها عملکرد متفاوتی با روند تکامل کلیه‌ها دارند.



شکل ۴-۱: تصویری از یك ژن فرضی که در آن روند پیرایش متناوب برای تشکیل پروتئینهای مختلف از یك ژن نشان داده شده است. اسپلیسئوزومها نواحی اختصاصی را در نسخهٔ اولیهٔ mRNAاز یك ژن، شناسایی می‌کنند. بر اساس این مناطق، اینترونهای مختلف از میان برداشته می‌شوند (ویرایش می‌شوند) تا بیش از یك پروتئین از یك ژن منفرد به‌وجود آید. پروتئینهای مشتق از یك ژن منفرد، ایزوفورمهای پیرایش نامیده می‌شوند.

حتی پس از اینکه پروتئین ساخته شد (ترجمه شد)، ممکن است **تعدیلهای بعد از ترجمه**[۲۲] رخ بدهند و بر عملکرد آن تأثیر بگذارند. به‌عنوان مثال، فعالیت برخی از پروتئینها مستلزم شکسته شدن و فعالیت برخی دیگر مستلزم فسفریله شدنِ آنهاست. تعدادی از پروتئینها نیز نیازمند ترکیب با سایر پروتئینها یا آزاد شدن از نواحی ذخیره‌ای هستند و یا اینکه باید در معرض مناطق خاصی از سلول قرار بگیرند. اگرچه فقط ۲۳،۰۰۰ ژن وجود دارد، سطوح تنظیمیِ متعددی برای حساس‌سازی و فعال کردن پروتئینها وجود دارند، به‌نحوی‌که تعداد بالقوهٔ پروتئینهای قابل‌ساخت احتمالاً نزدیك به پنج برابرِ تعداد ژنهاست.

■ روند القا و تشکیل اعضا

واکنشهای متقابل بین سلولها و بافتها، سبب تشکیل اعضا می‌شوند. در اکثر موارد، یك گروه از سلولها یا بافتها سرنوشت گروه دیگری از سلولها یا بافتها را تغییر می‌دهد، که به این روند **القا**[۲۴] گفته می‌شود. در هر یك از این واکنشهای متقابل، سلول یا بافتی که پیام[۲۵] را ایجاد می‌کند **القاکننده**[۲۶] و سلول یا بافتی که آن پیام را دریافت می‌کند **پاسخ‌دهنده**[۲۷] نامیده می‌شود. توانایی پاسخ به این پیام را **کارایی**[۲۸] می‌نامند و برای کسب کارایی، نوعی **عامل کارایی**[۲۹] باید بافت پاسخ‌دهنده را فعال کند. تعداد زیادی واکنش متقابلِ القایی بین سلولهای اپی‌تلیومی و مزانشیمی رخ می‌دهند که **واکنشهای متقابل اپی‌تلیال ـ مزانشیمی** نامیده می‌شوند (شکل ۵-۱). سلولهای اپی‌تلیال به یکدیگر متصل می‌شوند و ساختمانهایی را به‌صورت لوله یا صفحه تشکیل می‌دهند، درحالی‌که سلولهای مزانشیمی ظاهر فیبروبلاستی دارند و در ماتریکسهای خارج‌سلولی به‌صورت پراکنده قرار می‌گیرند (شکل ۵-۱). نمونه‌های واکنشهای متقابل اپی‌تلیال ـ مزانشیمی به شرح زیر هستند: واکنش بین اندودرم دستگاه گوارش اولیه و مزانشیم پیرامون برای تشکیل اعضای مشتق از دستگاه گوارش اولیه از جمله کبد و لوزالمعده؛ واکنش بین مزانشیم اندام و اکتودرم روی آن (اپی‌تلیوم) برای تشکیل برآمدگی اندام و تمایز آن؛ و واکنش بین اندودرم جوانهٔ حالب و مزانشیم بلاستمای متانفریك برای تشکیل نفرونها در کلیه. واکنشهای متقابل القایی، ممکن است بین دو بافت اپی‌تلیال نیز رخ بدهند (مانند القای عدسی چشم توسط اپی‌تلیوم جام بینایی[۳۰]). اگرچه پیام اولیه‌ای که از القاکننده به پاسخ‌دهنده ارسال می‌شود واقعهٔ القایی را آغاز می‌کند، **ارتباط دوسویه**[۳۱] (گفتگوی متقابل) بین دو بافت یا دو نوع سلول، برای تداوم تمایز ضرورت دارد (شکل ۵-۱، پیکانها).

■ پیام‌رسانی سلولی

پیام‌رسانی سلول‌به‌سلول، برای امکان‌پذیر شدن القا، برای کسب کارایی به‌منظور پاسخ به پیام و همچنین برای ارتباط دوسویه بین سلولهای القاکننده و پاسخ‌دهنده، جنبهٔ اساسی دارد. این خطوط ارتباطی، از دو طریق برقرار می‌شوند: **واکنشهای متقابل پاراکرین**[۳۲]، که در آنها پروتئینهای ساخته‌شده توسط یك سلول با طی مسافتی کوتاه، با سلولهای دیگر واکنش متقابل می‌کنند؛ و **واکنشهای متقابل جوکستاکرین**[۳۳]، که پروتئینهای قابل‌انتشار دخالتی در آنها ندارند. پروتئینهای قابل‌انتشار که مسؤول **پیام‌رسانی پاراکرین** هستند، **عوامل پاراکرین** یا **عوامل رشد و تمایز**[۳۴] **(GDFها)** نامیده می‌شوند.

مسیرهای تبدیل و انتقال پیام[۳۵]

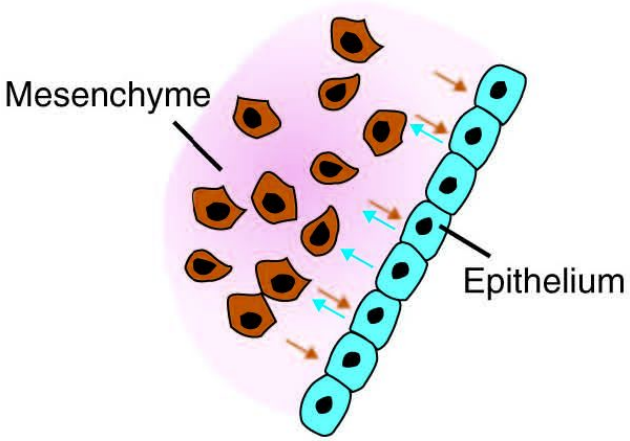
پیام‌رسانی پاراکرین

عوامل پاراکرین، یا از طریق فعال کردن مستقیم یك مسیر و یا از طریق متوقف کردن فعالیتِ عامل مهارکنندهٔ یك مسیر («مهارِ یك مهارکننده»، مثلاً در مورد پیام‌رسانی hedgehog)، اثر خود را بر **روند تبدیل و انتقال پیام** اِعمال می‌کنند. مسیرهای تبدیل و انتقال پیام، شامل یك **مولکول پیام‌رسان**[۳۶] **(لیگاند**[۳۷]) و یك گیرنده[۳۸] هستند (شکل ۶-۱). گیرنده کل عرض غشای سلولی را در بر می‌گیرد و حاوی یك **بخش خارج‌سلولی**[۳۹] **(ناحیهٔ متصل‌شونده به لیگاند)**، یك **بخش سرتاسر غشایی**[۴۰] و یك **بخش سیتوپلاسمی** است. هنگامی که لیگاند به گیرندهٔ خود متصل می‌شود، تغییری در آرایش ساختاری گیرنده به‌وجود می‌آید که سبب فعال شدن بخش سیتوپلاسمی آن می‌شود. معمولاً در اثر این فعال شدن، گیرنده فعالیت آنزیمی پیدا می‌کند؛ در اکثر موارد، این فعالیت نوعی فعالیت **تیروزین کینازی** است که می‌تواند با استفاده از ATP به‌عنوان سوبسترا، سایر پروتئینها را **فسفریله** کند. در اثر فسفریلاسیون، این پروتئینها نیز فعال می‌شوند و می‌توانند پروتئینهای بیشتری را فسفریله کنند و در نتیجه آبشاری از واکنشهای متقابل پروتئینی برقرار می‌شود و در نهایت یك **عامل نسخه‌برداری**[۴۱] فعال می‌گردد. سپس این عامل نسخه‌برداری، بروز ژن را فعال یا مهار می‌کند. این مسیرها پرتعداد و پیچیده هستند و در برخی موارد، یك پروتئین با مهار پروتئینی دیگر، سبب فعالیت یك پروتئین دیگر می‌شود (بسیار شبیه آنچه در مورد پیام‌رسانی hedgehog دیده می‌شود).

در برخی از موارد، گرادیانهای (شیبهای) عوامل پاراکرین بروز ژن را تنظیم می‌کنند. مولکولهای قابل‌انتشار که با تثبیت گرادیانهای غلظت سرنوشت یك سلول را تعیین می‌کنند، **مورفوژن**[۴۲] نامیده می‌شوند. در این موارد، سلولهایی که در معرض غلظت بالای یك مورفوژن قرار می‌گیرند، نسبت به سلولهایی که با غلظتهای کمتر همان مورفوژن مواجه می‌شوند، ژنهای متفاوتی را که سرنوشت سلول را تنظیم می‌کنند، بروز می‌دهند. به‌عنوان مثال، غلظتهای متغیر مورفوژنِ اسید رتینوئیك، تمایز قطعات مختلف اندام در حال تکامل را تنظیم می‌کنند (فصل ۱۲).

پیام‌رسانی جوکستاکرین

پیام‌رسانی جوکستاکرین نیز با واسطهٔ مسیرهای تبدیل و انتقال پیام صورت می‌گیرد، اما عوامل قابل‌انتشار دخالتی در آن ندارند. در عوض، پیام‌رسانی جوکستاکرین با سه روش زیر صورت می‌گیرد: ۱) در روندی که به پیام‌رسانی پاراکرین شباهت دارد، پروتئینی که در سطح سلول یك واقع است با گیرنده‌ای در سطح سلول مجاور وارد واکنش متقابل می‌شود (شکل ۶-۱). **مسیر** Notch، نمونه‌ای از این گونه پیام‌رسانی



شکل ۵-۱ : در این تصویر، نمونه‌ای از واکنش متقابل اپی‌تلیال ـ مزانشیمی دیده می‌شود. به‌دنبال ارسال پیام اولیه از یك بافت، بافت دوم القا می‌شود تا به یك ساختمان اختصاصی تمایز پیدا کند. بافت اول «القاکننده» و بافت دوم «پاسخ‌دهنده» محسوب می‌شود. پس از اینکه روند القا آغاز شد، پیامها (پیکانها) در هر دو جهت هدایت می‌شوند تا روند تمایز کامل شود.

است (به مبحث «مسیرهای پیام‌رسانی اصلی برای تکامل» مراجعه کنید). ۲) لیگاندهای موجود در ماتریکس خارج‌سلولی که یك نوع سلول آنها را ترشح می‌کند، با گیرنده‌های خود در سلولهای مجاور واکنش متقابل می‌کنند. ماتریکس خارج‌سلولی، محیطی است که سلولها در آن اقامت می‌کنند. این محیط حاوی مولکولهای بزرگِ ترشح‌شده از سلولها از جمله **کلاژن، پروتئوگلیکانها (کندروئیتین سولفات**[۴۳]، **اسید هیالورونیك**[۴۴] **و غیره) و گلیکوپروتئینهایی مانند فیبرونکتین**[۴۵] **و لامینین**[۴۶] است. این مولکولها، سوبسترایی را فراهم می‌کنند که سلولها در آن لنگر می‌اندازند و یا از طریق آن مهاجرت می‌کنند. به‌عنوان مثال، لامینین و کلاژن نوع IV اجزای **لایهٔ پایه**[۴۷] برای اتصال سلولهای اپی‌تلیال هستند و مولکولهای فیبرونکتین داربستی را برای مهاجرت سلولی تشکیل می‌دهند. گیرنده‌هایی که مولکولهای خارج‌سلولی مانند فیبرونکتین و لامینین را به سلولها متصل می‌کنند، **اینتگرین**[۴۸] نامیده می‌شوند. این گیرنده‌ها مولکولهای ماتریکس را با **تشکیلات اسکلت سلولی** (مانند **میکروفیلامانهای اکتین**) مرتبط (integrate) می‌سازند و بدین‌ترتیب با استفاده از پروتئینهای انقباضی مانند **اکتین**، توانایی مهاجرت را در طول داربست ماتریکس فراهم می‌کنند. همچنین اینتگرینها قادر به القای بروز ژن هستند و می‌توانند روند تمایز را تنظیم کنند؛ این حالت به‌عنوان مثال در مورد کندروسیتها دیده می‌شود که برای تشکیل غضروف باید به ماتریکس متصل شوند. ۳) از طریق **اتصالات شکافدار**[۴۹]، انتقال مستقیم پیامها از یك سلول به