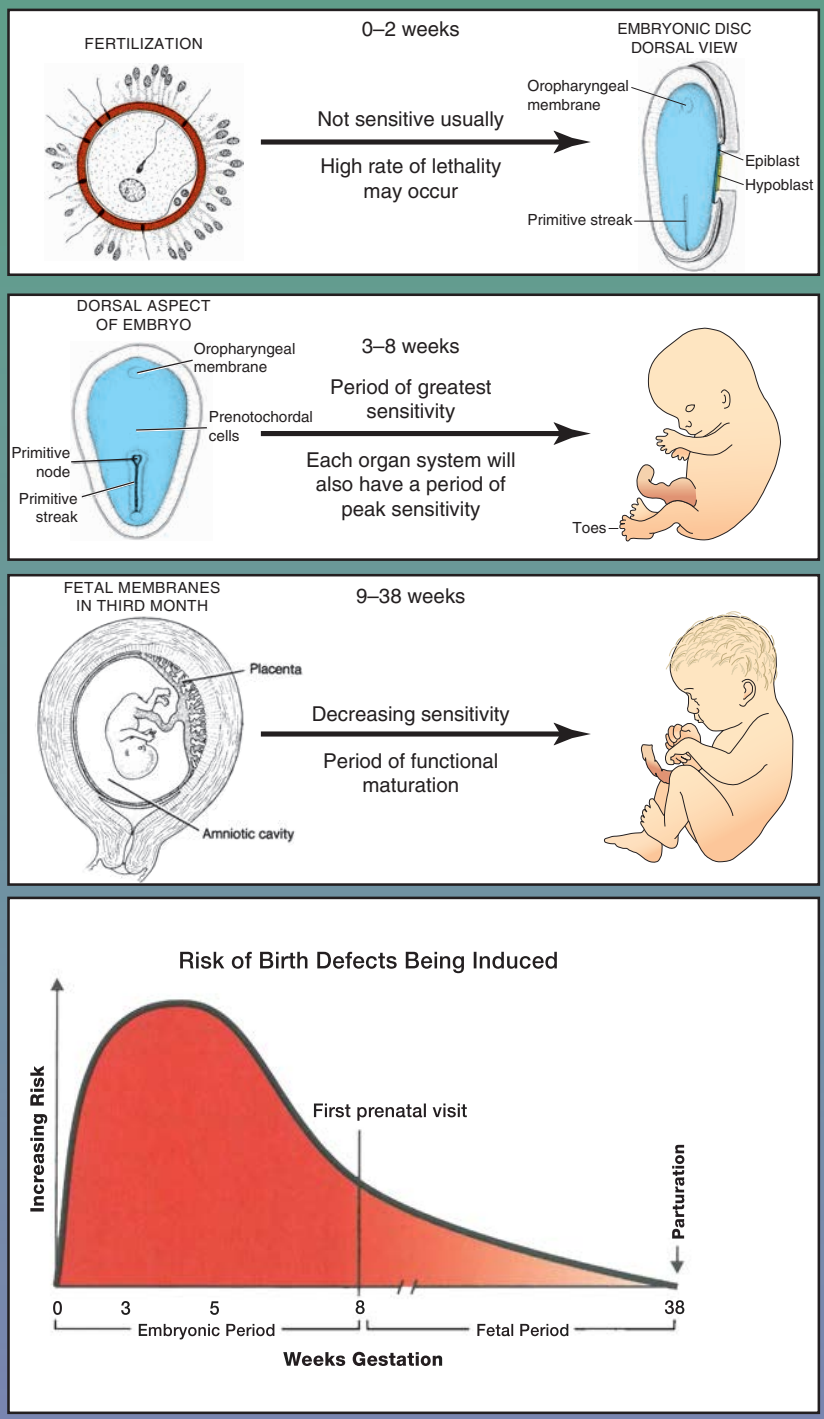
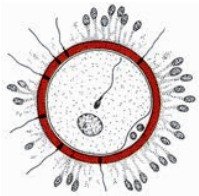
Periods of Susceptibility to Teratogenesis

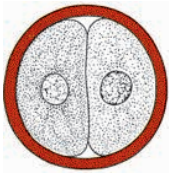


Embryonic Development in Days

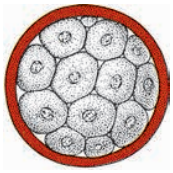
Day 1 Fertilization



Day 2 Two-cell stage

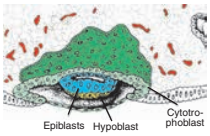


Day 3 Morula

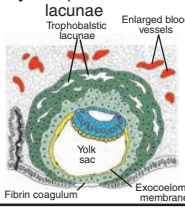


Day 4 Early blastocyst

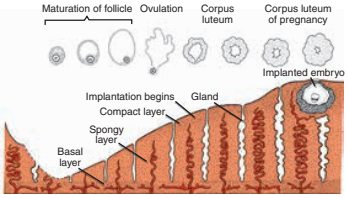
Day 8 Bilaminar disc forms



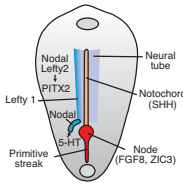
Day 9 Trophoblast with lacunae



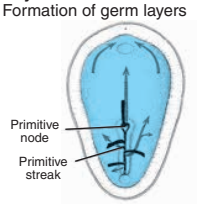
Day 10-11 Embryo in uterus 10-11 days after ovulation



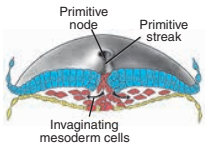
Day 15 Laterality established



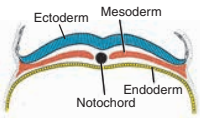
Day 16 Gastrulation: Formation of germ layers



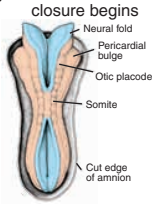
Day 17 Epiblast forms germ layers



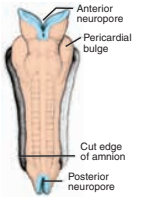
Day 18 Trilaminar embryonic disc



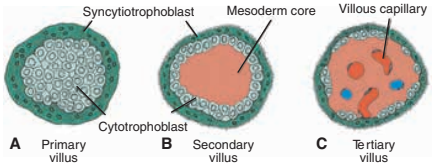
Day 22 Neural tube closure begins



Day 23 Neural tube zippers

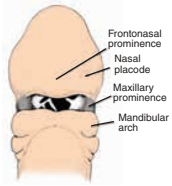


Day 24-25 Villus formation continues in the placenta

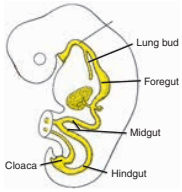


Day 29 Arm and leb buds

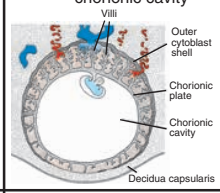
Day 30 Developing face



Day 31 Gut development

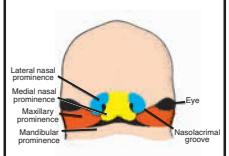


Day 32 Embryo in chorionic cavity

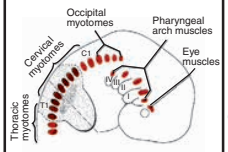


Day 36 Physiological umbilical hernia

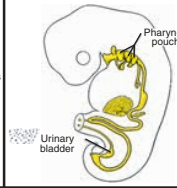
Day 37 Developing face



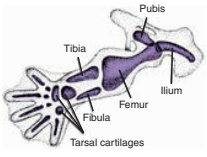
Day 38 Muscle development



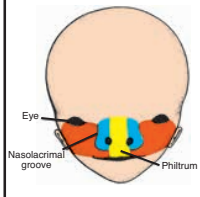
Day 39 Endodermal derivatives



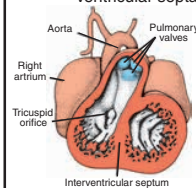
Day 43 Limb cartilages and digital rays



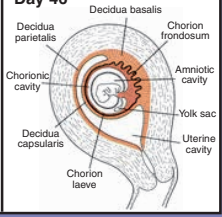
Day 44 Developing face



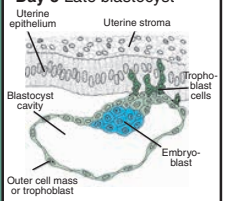
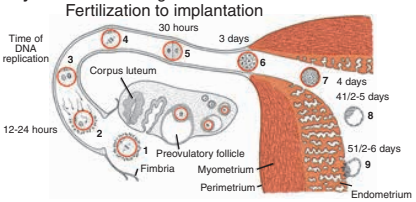
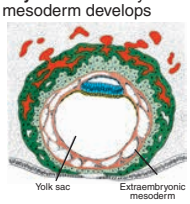
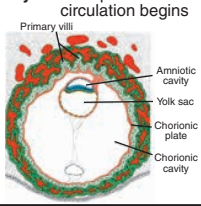
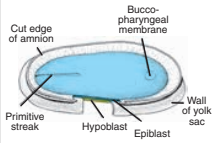
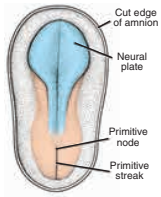
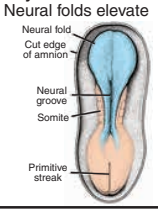
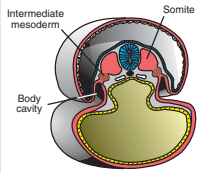
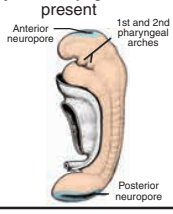
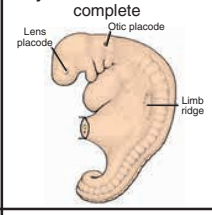
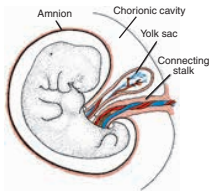
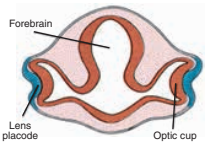
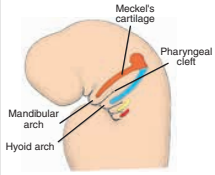
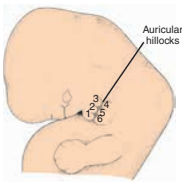
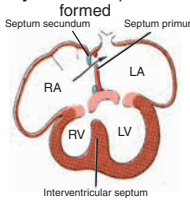
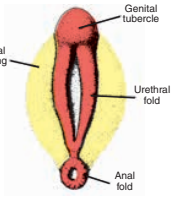
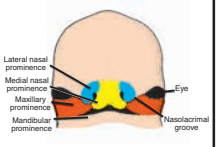
Day 45 Conotruncal and ventricular septa



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 Extraembryonic mesoderm develops 	**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**

مقدمه مترجمین

إِنَّا خَلَقْنَا الْإِنسَانَ مِن نُّطْفَةٍ أَمْشَاجٍ نَّبْتَلِيهِ فَجَعَلْنَاهُ سَمِيعًا بَصِيرًا

علم جنین‌شناسی؛ مطالعه مراحل مختلف خلقت انسان، از ابتدای شکل گیری و رویارویی سلول اسپرم با تخمک، تشکیل سلول تخم لقاح یافته و پیمودن قدم به قدم مراحل تکامل و در انتها خروج از رحم مادر پس از گذشت ۹ ماه، می‌باشد. پس از انجام لقاح و ورود اسپرماتوزوئید به تخمک، تقسیمات سلولی آغاز شده و بلاستوسیست ایجاد می‌شود که در پایان اولین هفته، شروع به لانه گزینی کرده و در هفته دوم با قرار گرفتن در دیواره رحم لانه گزینی خود را تکمیل می‌کند. از هفته سوم تا هشتم که دوره رویانی نامیده می‌شود؛ اعضای اصلی جنین تشکیل شده و در ماه‌های بعد رشد و تکامل اعضا ادامه می‌یابد. سپس در اوایل ماه دهم در حالی‌که جنین بطور میانگین حدود سه کیلوگرم وزن دارد، برای تولد آماده می‌شود.

کتاب **جنین‌شناسی لانگمن** یکی از کاملترین و معتبرترین منابع آموزش جنین‌شناسی در دنیا محسوب می‌شود که مطالب آن در دو بخش جنین‌شناسی عمومی و جنین‌شناسی دستگاه‌های مختلف بدن تنظیم شده است. این کتاب با ارائه تصاویر جالب و منحصر بفرد از اتفاقات رشد و تکامل در زمان‌های مختلف و بیان نکات بالینی مربوط به هر دوره، مطالب مرتبط با تکامل جنین انسان را به بهترین شکل ممکن ارائه می‌دهد.

در ترجمه این کتاب، تلاش گروه مترجمین بر آن بوده است تا مطالب را به بهترین و صحیح‌ترین شکل ممکن به فارسی ترجمه کنند تا دانشجویان و فراگیران رشته‌های مختلف علوم پزشکی، با مطالعه این متن روان و علمی با دانش جنین‌شناسی آشنا شوند.

پیمودن این مسیر قطعا خالی از اشکال نمی‌باشد، از این‌رو، بی صبرانه منتظر دریافت راهنمایی‌ها و پیشنهادات ارزشمند شما در جهت ارتقای کیفیت ترجمه این کتاب جهت استفاده در چاپ‌های بعدی هستیم.

گروه مترجمین

مقدمه مولف

هر دانشجویی می‌تواند تحت تاثیر واقعه بارداری قرارگیرد: ۱- ممکن است از طرف مادر خود در دوران زندگی داخل رحمی و اتفاقاتی که در آن زمان برای فرد می‌افتد، باشد، زیرا قرار گرفتن در معرض نامطلوب در دوران بارداری مادر می‌تواند اثرات بهداشتی پایدار پس از زایمان داشته باشد. ۲- یا ممکن است خود شما در طول زندگیتان صاحب فرزند شوید ؛ ۳- و یا ممکن است دوستی داشته باشید که او باردار است. در هر صورت، بارداری و زایمان به همه ما مربوط می‌شود و متأسفانه، این فرآیندها اغلب در مواردی‌که نتایج بارداری ضعیف است، مشخص‌تر و به اوج خواهد رسید. به عنوان مثال ۵۰٪ همه جنین‌ها به‌صورت خودبخودی سقط خواهند شد. همچنین پره مچوریتی و نقایص مادرزادی از علل اصلی مرگ و میر نوزاد و ناهنجاری‌های موقع تولد محسوب می‌شوند. خوشبختانه استراتژی‌های جدید باعث کاهش نتایج و پیامدهای نامطلوب بارداری شده و متخصصین حرفه‌ای مراقبت‌های بهداشتی، نقش اصلی در ایفای این فعالیت‌ها را بازی می‌کنند. بهر حال داشتن دانش پایه جنین‌شناسی برای موفقیت برنامه‌ریزی‌ها ضروری است و با این علم، یک متخصص حرفه‌ای مراقبت‌های بهداشتی، می‌تواند در به‌دنیا آوردن بچه‌های سالم‌تر نقش داشته باشد.

برای دستیابی به این هدف و جهت فراهم نمودن درک و فهم‌پایه از جنین‌شناسی و ارتباطات بالینی آن، **جنین‌شناسی پزشکی لانگمن** (*Langman's Medical Embryology*) در کنار حفظ هدف اصلی خود، ترکیبی از یک متن مناسب و اقتصادی همراه با دیاگرام‌های عالی و تصاویر بالینی فراهم نموده است. این کتاب بر روی اهمیت بالینی موضوع با ارائه مثال‌های متعدد بالینی که در نتیجه بروز حوادث و موارد غیرطبیعی در روند تکامل جنینی رخ می‌دهد، تاکید می‌نماید.

ویژگی‌های آموزشی زیر در به روز رسانی چاپ پانزدهم کتاب باعث تسهیل در یادگیری دانشجویان شده است:

سازماندهی محتوا : کتاب **جنین‌شناسی پزشکی لانگمن** در دو قسمت تنظیم شده است. قسمت اول مروری کلی بر روی تکامل اولیه از زمان تشکیل گامت‌ها در طی دوره جنینی انجام داده است. همچنین در این قسمت فصولی در ارتباط با رشد و تکامل جفت و جنین و همچنین تشخیص‌های قبل از تولد و نقایص مادرزادی ارائه شده است. قسمت دوم کتاب، توصیفی از مراحل اصلی رشد و تکامل جنین برای هر یک از دستگاه‌های بدن ارائه داده است.

ارتباطات بالینی : علاوه بر توضیح رویدادهای طبیعی، هر فصل شامل موارد مرتبط با شرایط بالینی می‌باشد که در کادرهای مشخص شده نمایش داده شده است. این مطالب در جهت ایجاد تصویر مناسب از ارتباطات بالینی جنین شناسی و اهمیت درک رویدادهای کلیدی رشد تنظیم شده‌اند، و این اولین گام برای بهبود سرانجام حاملگی و تولد و داشتن بچه‌های سالم می‌باشد. در اجرای اهداف آموزشی از تصاویر بالینی و توضیحات موردی کمک گرفته شده است. ناگفته نماند که در این ویرایش ضمن تکمیل و به روز شدن تصاویر و متن تعدادشان هم افزایش یافته است.

ژنتیک: به‌دلیل نقش مهم و فزاینده ژنتیک و بیولوژی مولکولی در جنین‌شناسی و مطالعه ناهنجاری‌های مادرزادی در این کتاب اصول پایه ژنتیک و بیولوژی مولکولی شرح داده می‌شوند. اولین فصل کتاب، مقدمه‌ای بر فرآیندهای مولکولی است که در آن در مورد اصطلاحات رایج ژنتیک و بیولوژی مولکولی شرح داده شده و مسیرهای کلیدی موجود در رشد و تکامل جنین توضیح داده می‌شوند. سپس، در سراسر متن، مسیرهای سیگنال‌دهی اصلی و ژن‌هایی که رشد جنینی را تنظیم می‌کنند، شناسایی و بحث خواهند شد.

پیشرفت در این زمینه: ترکیب اطلاعات مربوط به پیشرفت در زمینه جنین شناسی همیشه در تدوین و ویرایش کتاب مدنظر بوده است. پیش از این، مشاهدات جدیدی در مورد تمایز سومیت‌ها و سهم آنها در توسعه سیستم اسکلتی عضلانی اضافه شد.

یافته‌های جدید و مهم در مورد سیگنال‌دهی جانبی و نقش آن در رشد و تکامل قلب و همچنین موارد منشاء بسیاری از نقایص مادرزادی نیز به روز شده است. در این نسخه، مفاهیم جدیدی در مورد منشاء جنینی اختلالات رشد جنسی (disorders of sex development –DSD)، سازماندهی سیستم عصبی غیرارادی یا خودکار (که از دو بخش سمپاتیک و پاراسمپاتیک تشکیل شده و حرکات غیر ارادی مثل تپش قلب را کنترل می‌کند) (autonomic –ANS nervous system) و زمان‌بندی منشاء نقایص مادرزادی نیز گنجانده شده است.

برنامه هنری وسیع: به منظور ارتقای فهم مطالب، تصاویر جدید به متن کتاب اضافه شده است که شامل تصاویر چهار رنگ، میکرو گراف‌های اسکن شده میکروسکوپ الکترونی و تصاویر بالینی می‌باشد. همچنین، تصاویر و طرح‌های خاص برای ارتقاء درک از مسائل بالینی به ویژه به فصل ۱۸ اضافه شده است .

خلاصه: در پایان هر فصل، خلاصه‌ای وجود دارد که به‌صورت مروری فشرده بر روی نکات کلیدی توضیح داده شده در متن همان فصل می‌باشد. اصطلاحات کلیدی برگزیده در این خلاصه‌ها توضیح داده شده‌اند.

مسائلی برای‌حل‌کردن: سوالاتی مربوط به اجزاء کلیدی هر فصل برای کمک به دانشجویان در ارزیابی فهم آنها از محتوی کتاب تهیه شده است. پاسخ‌های تشریحی در ضمیمه آخر کتاب آورده شده‌اند.

واژگان: فهرستی از اصطلاحات کلیدی تکمیل و در آخر کتاب قرار داده شده است.

وب سایت "the point" : این سایت در تکمیل اهداف آموزشی کتاب برای دانش آموزان و مربیان یک بانک سؤالات تعاملی از سؤالات مجموعه USMLE را ارائه می دهد.. این سایت به مدرسین کمک می‌کند که به بانکی از تصاویر و مطالب جنین‌شناسی که در قالب پاورپوینت تنظیم شده‌اند، دسترسی داشته باشند.

امیدوارم این ویرایش از کتاب جنین‌شناسی لانگمن، منبع خوب و مناسبی برای یادگیری جنین‌شناسی و اهمیت‌های بالینی آن باشد. این کتاب رفرنس و سایت آنلاین"the point" در کنار هم، با رویکردی نو به‌شکلی کاملاً کاربر پسند برای رسیدن به درک و فهم مناسب از موضوع طراحی شده است.

T. W. Sadler

Twin Bridges, MT

پلاکود: ضخیم شدن موضعی لایه اکتودرم جنینی که به یک اندام حسی یا گانگلیون تبدیل می‌شود .

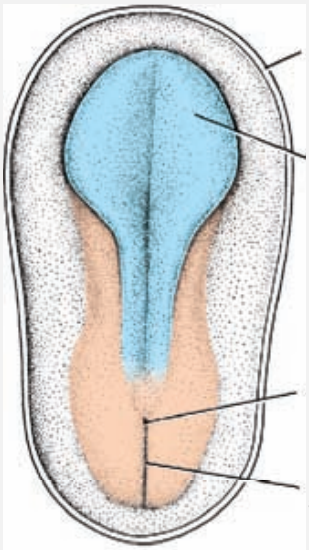
قطعه شعری برای پلاکود

زمانی صفحه‌ای پهن از سلول‌ها وجود داشت
سلول‌هایی انبوه و زشت و پست
اما یک روز آنها قیام کردندو روی پاهای خود ایستادند
و به همه نشان دادند که آنها بهترین سلول‌ها هستند.

مغرورانه فریاد زدند که ما نسل برتریم
و با افتخار رمزهای خود را گشودند
اما خیلی زود روشن شد که آنها شبیه گوش نیستند
و رویاشان به عنوان یک پلاکود تغییر کرد.

آنها فریاد زدند، لطفا رویاهای ما را حفظ کن
اما توجهی به درخواست آنها نشد و زمان گذشت؛
و آنها امروز و در این زمان تغییر کرده‌اند
و به یک صفحه عصبی پهن تبدیل شده‌اند

T. W. Sadler
Twin Bridges, MT



فهرست مطالب

مقدمه مترجمین ۷
مقدمه مولف ۸
مقدمه : رویان شناسی : ارتباطات بالینی و دورنمای تاریخی ۱۳
ارتباطات بالینی ۱۳
تاریخچه مختصری از رویان شناسی ۱۳

بخش ۱ – جنین شناسی عمومی ۱۵

فصل ۱ – مقدمه‌ای بر پیام‌رسانی و تنظیمات مولکولی ۱۷
رونویسی ژن‌ها ۱۷
سایر تنظیم‌کننده‌های بیان ژن ۱۹
القاء و شکل‌گیری ارگان ۲۰
پیام‌رسانی سلول ۲۰
مسیرهای پیام‌رسانی کلیدی در تکوین ۲۳

فصل ۲ – گامتوژنزیس : تبدیل سلول‌های زایا به گامت‌های نر و ماده ۲۹
سلول‌های زایای بدوی ۲۹
تئوری کروموزومی وراثت ۳۰
تغییرات مورفولوژیک در طول بلوغ گامت‌ها ۴۰

فصل ۳ – هفته اول تکامل از تخمک‌گذاری تا لانه گزینی ۴۹
چرخه تخمدانی ۴۹
لقاح ۵۲
تسهیم (cleavage) ۵۷
تشکیل بلاستوسیست (Blastocyst) ۵۸
اپی بلاست، هیپوبلاست و تشکیل محور ۵۹
رحم در زمان لانه‌گزینی ۶۱

فصل ۴ – هفته دوم رشد و تکامل : صفحه زایای دو لایه ۶۴
روز هشتم ۶۴
روز نهم ۶۴
روزهای یازدهم و دوازدهم ۶۷
روز سیزدهم ۶۷

فصل ۵ – هفته سوم تکامل: صفحه زایای سه لایه‌ای ۷۲
گاسترولاسیون : تشکیل مزودرم و اندودرم رویانی ۷۲
شکل گیری نوتوکورد ۷۳
شکل گیری محورهای بدن ۷۴
نقشه نهایی ایجاد شده در طی گاسترولاسیون ۷۷
رشد صفحه رویانی ۷۷
تکامل بیشتر تروفوبلاست ۸۰

فصل ۶ – هفته‌های سوم تا هشتم: دوره رویانی ۸۴
مشتقات لایه زایای اکتودرم ۸۴
مشتقات لایه زایای مزودرم ۹۱
مشتقات لایه زایای اندودرم ۹۹
الگوی محور قدامی‌خلفی: تنظیم توسط ژن‌های هومئوباکس ۱۰۱
نمای خارجی در ماه دوم ۱۰۱

فصل ۷ – لوله گوارش و حفره‌های بدن ۱۰۶
یک لوله بر روی لوله دیگر ۱۰۶
تشکیل حفره بدن ۱۰۷
غشاهای سروزی ۱۰۷
دیافراگم و قفسه سینه ۱۱۰
تشکیل دیافراگم ۱۱۲

فصل ۸ – ماه سوم تا تولد: جنین و جفت ۱۱۶
رشد و نمو جنین ۱۱۶
غشاهای جنینی وجفت ۱۲۰
کوریون پرزدار و دسیداوی قاعده‌ای ۱۲۲
ساختار جفت ۱۲۳
آمنیون و بندناف ۱۲۷
تغییرات جفتی در پایان بارداری ۱۲۷
مایع آمینوتیک ۱۲۸
غشاهای جنینی در دوقلوها ۱۳۰
زایمان (تولد) ۱۳۱

فصل ۹ – نواقص هنگام تولد و تشخیص‌های پیش از تولد ۱۳۵
ناهنجاری‌های هنگام تولد ۱۳۵
تشخیص پیش از تولد ۱۴۷
درمان جنین ۱۵۰

بخش دوم – دستگاه‌های بدن ۱۵۳

فصل ۱۰ – سیستم اسکلتی محوری ۱۵۴
جمجمه ۱۵۵
مهره‌ها و ستون مهره ای ۱۶۲
دنده‌ها و جناغ سینه ۱۶۵

فصل ۱۱ – دستگاه عضلانی ۱۶۶
عضلات مخطط اسکلتی ۱۶۶
عصب گیری عضلات اسکلت محوری ۱۶۷
عضلات اسکلتی و تاندون‌ها ۱۶۹
تنظیم مولکولی در تکامل عضلات ۱۶۹
شکل گیری عضلات ۱۶۹

عضلات سر ۱۶۹
عضلات اندام ها ۱۷۰
عضله قلبی ۱۷۰
عضلات صاف ۱۷۰

فصل ۱۲ - اندام ها **۱۷۲**
رشد و تکوین اندام‌ها ۱۷۳
عضلات اندام‌ها ۱۷۶

فصل ۱۳ - دستگاه قلبی عروقی **۱۸۳**
تشکیل و قرار گیری طرح اولیه‌ی قلب ۱۸۳
تشکیل لوله‌ی قلبی و موقعیت آن ۱۸۵
تشکیل حلقه‌ی قلبی (cardiac loop) ۱۸۷
تنظیم مولکولی تکامل قلب ۱۹۰
جریان خون و تکوین قلب ۱۹۱
تکامل سینوس وریدی ۱۹۱
تکامل دیواره‌های قلب ۱۹۳
تشکیل دستگاه هدایتی قلب ۲۰۷
تکامل رگ ها ۲۰۸
گردش خون قبل و بعد از تولد ۲۱۸

فصل ۱۴ - دستگاه تنفس **۲۲۴**
تشکیل جوانه‌های ریوی ۲۲۴
حنجره ۲۲۶
نای، نایژه‌ها و ریه‌ها ۲۲۶
بالغ شدن ریه‌ها ۲۲۷

فصل ۱۵ - دستگاه گوارش **۲۳۱**
تقسیمات لوله گوارش ۲۳۱
تنظیم مولکولی تکامل لوله گوارش ۲۳۳
مزانترها (mesenteries) ۲۳۳
پیشین روده ۲۳۴
تنظیم مولکولی القای کبد ۲۴۳
لوزالمعده (pancreas) ۲۴۴
میان روده ۲۴۵
پسین روده Hindgut ۲۵۲

فصل ۱۶ - دستگاه اداری تناسلی **۲۵۷**
دستگاه اداری ۲۵۷
دستگاه تناسلی ۲۶۷

فصل ۱۷ - سر و گردن **۲۸۶**
قوس‌های حلقی ۲۸۹
بن‌بست‌های حلقی ۲۹۱
شکاف‌های حلقی ۲۹۳
تنظیم مولکولی تکامل صورت ۲۹۳
زبان ۲۹۸
غده تیروئید ۲۹۹
صورت ۳۰۰
قطعه ی بین ماگزیلاری ۳۰۲
کام ثانویه ۳۰۲
حفرات بینی ۳۰۶
دندان‌ها ۳۰۷
تنظیم مولکولی نمو دندان ۳۰۹

فصل ۱۸ - سیستم عصبی مرکزی **۳۱۱**
نخاع ۳۱۳
مغز ۳۲۱
تنظیم مولکولی تکامل مغز ۳۳۲
اعصاب جمجمه‌ای ۳۳۷
سیستم عصبی خودکار ۳۳۷

فصل ۱۹ - گوش **۳۴۶**
گوش داخلی ۳۴۶
گوش میانی ۳۴۹
گوش خارجی ۳۵۰
لاله گوش ۳۵۱
شنوایی ۳۵۱

فصل ۲۰ - چشم **۳۵۴**
جام بینایی و حباب عدسی ۳۵۴
شبکیه، عنبیه و جسم مژگانی ۳۵۵
عدسی ۳۵۸
مشیمیه، صلبیه و قرنیه ۳۵۸
زجاجیه ۳۵۸
عصب بینایی ۳۵۸
تنظیم ملکولی تکامل چشم ۳۵۹

فصل ۲۱ - دستگاه پوششی **۳۶۳**
پوست ۳۶۳
مو ۳۶۴
ناخن‌های انگشتان دست و پا ۳۶۵
غدد عرق ۳۶۶
غدد پستانی ۳۶۷

بخش سوم - ضمائم **۳۶۸**

پاسخ پرسش ها ۳۶۹
واژه نامه / اصطلاحات کلیدی ۳۷۹
سوالات تستی ۳۹۲

مقدمه

رویان شناسی : ارتباطات بالینی و دورنمای تاریخی

ارتباطات بالینی

تبدیل شدن یک سلول به یک نوزاد در مدت زمان ۹ ماه، بیانگر هماهنگی اعجاب برانگیز اتفاقات متعدد و پیچیده‌ای است که در حین مراحل تکاملی روی می‌دهد. دانش مطالعه این پدیده را **رویان شناسی** (embryology) می‌گویند و شامل انواع تحقیقات مولکولی، سلولی و مارکرهای ساختمانی شرکت کننده در یک موجود زنده می‌باشد. اهمیت این مطالعات بدین دلیل است که دانش لازم برای ایجاد استراتژی‌های مراقبت‌های بهداشتی و در نتیجه دستیابی به نتایج باروری بهتر را فراهم می‌کنند. از این‌رو فهم روز افزون ما از رویان‌شناسی منجر به ابداع تکنیک‌های جدید تشخیصی، درمانی در دوران قبل از تولد، روش‌های درمانی جدید برای حل مشکلات نازایی و مکانیسم‌های پیشگیری از نقایص و ناهنجاری‌های مادرزادی که خود یکی از علل اصلی مرگ و میرنوزادان محسوب می‌شود، شده است. این پیشرفت‌ها در مراقبت‌های بهداشتی دوران باروری و پیش از تولد نه تنها باعث بهبود نتایج تولدها شده است بلکه باعث کسب اثرات درازمدت مطلوب در دوران بعد از تولد نیز شده است. در حقیقت ظرفیت شناختی و ویژگی‌های رفتاری ما می‌تواند تحت تاثیر تجارب و اتفاقات قبل از تولد و فاکتورهای مختلفی مانند سیگار کشیدن مادر، تغذیه، استرس، دیابت و... قرار گیرد، که در سلامت پس از تولد ما نقش اساسی دارند. همچنین این تجارب همراه با فاکتورهای سلولی و مولکولی، زمینه یا استعداد ما را در تشکیل بیماری‌های خاص سنین بزرگسالی از قبیل سرطان و بیماری‌های قلبی عروقی مشخص می‌کنند. بدین ترتیب از آنجایی که روند رشد و تکاملی ما در پیش از تولد، می‌تواند تعیین کننده سلامت ما در کوتاه مدت و دراز مدت باشد، لذا علم جنین‌شناسی و رشد جنین به موضوعی مهم برای همه متخصصین مراقبت‌های بهداشتی تبدیل شده است. همچنین اکثر پزشکان و کارکنان مراقبت‌های بهداشتی به استثنای چند تخصص معدود، این فرصت را در اختیار دارند که در ارائه خدمات خود با زنان در سنین باروری در ارتباط بوده و شانس بالقوه‌ای برای اثرگذاری مهم بر روی این فرآیندهای تکاملی و عوارض ناشی از آنها در اختیار داشته باشند.

تاریخچه مختصری از رویان شناسی

روند پیشرفت و تکامل یک سلول واحد در طی یک دوره زمانی تشکیل پیش‌ساز ارگان‌ها (هشت هفته اول تکامل انسان)، دوره **رویان‌زایی** (embryogenesis) نامیده می‌شود (گاهی اوقات به این دوره **اندام‌زایی** -organogenesis- نیز اطلاق می‌شود). دوره پس از این زمان تا زمان تولد را که در آن تمایز همراه با رشد و افزایش وزن جنین اتفاق می‌افتد را **دوره جنینی** (fetal period) می‌گویند. رویکردهای علمی برای مطالعه علم رویان‌شناسی در طی صدها سال توسعه یافته‌اند. جای تعجب نیست که مباحث آناتومیک به‌عنوان اولین جزء از سلسله تحقیقات مورد توجه قرار گرفتند. مشاهدات انجام شده، به‌وسیله پیشرفت در تجهیزات نوری و تکنیک‌های تشریح، دقیق‌تر شدند. زمانی‌که دانشمندان بین گونه‌های مختلف مقایسه انجام داده و شروع به روشن‌تر نمودن پیشرفت پدیده‌های تکاملی نمودند، مطالعات مقایسه‌ای و تکاملی قسمتی از این معادله را روشن نمودند. همچنین موجودات مبتلا به نواقص حین تولد نیز مورد بررسی قرار گرفته و با الگوهای تکاملی طبیعی مورد مقایسه قرار می‌گرفتند. به علم مطالعه منشاء و علل رویانی ایجاد کننده نواقص و ناهنجاری‌های مادرزادی، **تراتولوژی** (teratology) اطلاق می‌شود.

در قرن بیستم، حوزه رویان شناسی تجربی، به شکوفائی رسید. مطالعات تجربی متعددی برای ردیابی سلول‌ها در حین تکامل و مشخص کردن رده‌های سلولی آنها انجام شد. این مطالعات بر روی رویان‌های شفاف نیام داران tunicates که دارای سلول‌های رنگدانه‌ای هستند و امکان مشاهده آنها به‌وسیله میکروسکوپ وجود دارد، انجام شد. بعدها از رنگ‌های حیاتی برای رنگ آمیزی سلول‌های زنده استفاده شد تا سرنوشت آنها پیگیری شود. در اواخر دهه ۱۹۶۰، نشانگرهای رادیو اکتیو (radioactive labels) و تکنیک‌های

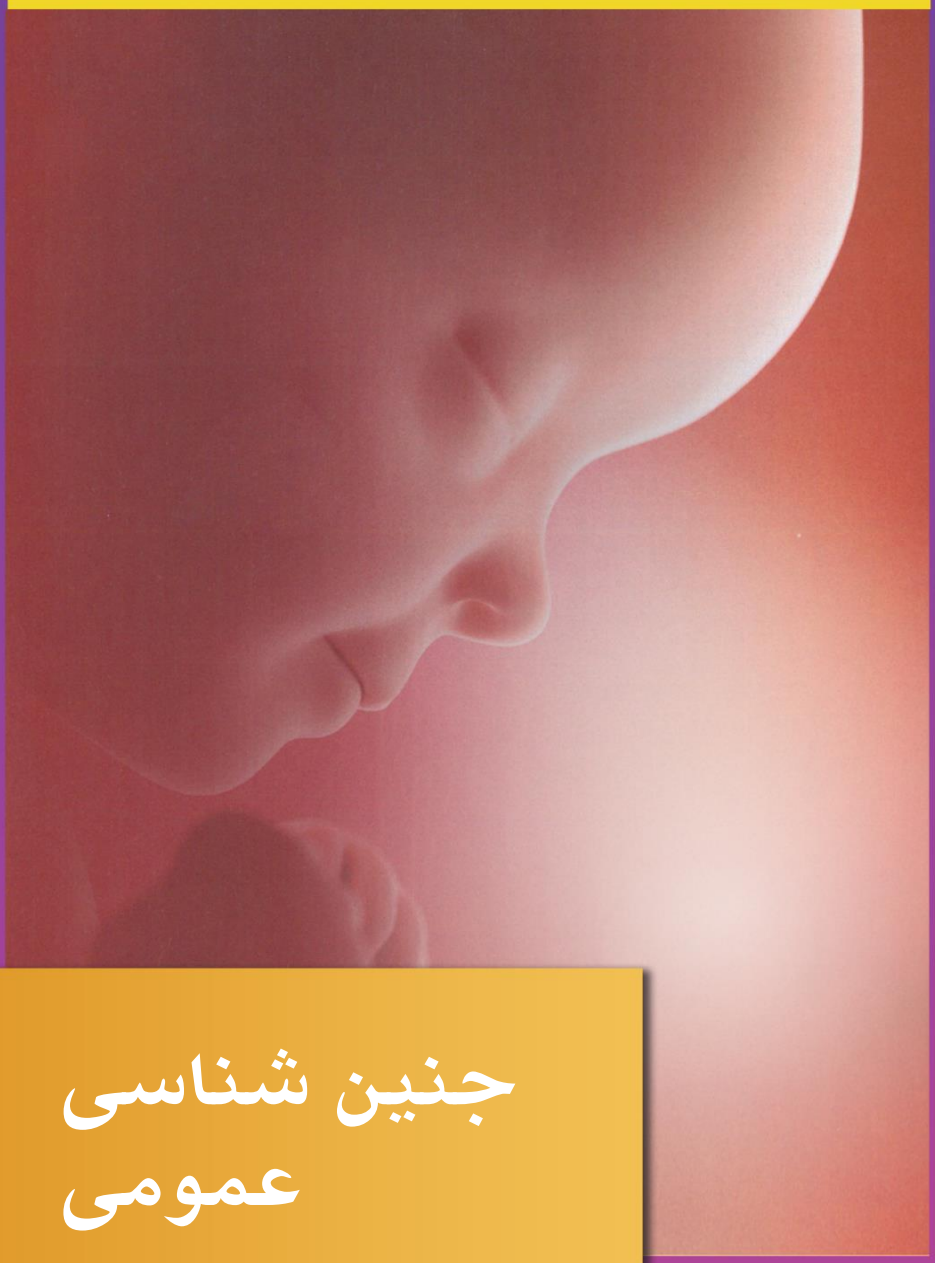
اتورادیو گرافیک (autoradiographic techniques) نیز مورد استفاده قرارگرفتند. یکی از اولین مارکرهای ژنتیکی که در همین زمان ابداع شد، ایجاد کیمرای مرغ- بلدرچین (chick-quail chimeras) بود. در این روش سلول‌های بلدرچین که توزیع هتروکروماتین اطراف هسته آنها، از الگوی منحصر به فردی تبعیت می‌کند، به رویان‌های مرغ در مراحل اولیه تکامل پیوندزده شدند. سپس رویان‌های میزبان از نظر بافت شناسی مورد بررسی قرار گرفته و سرنوشت سلول‌های بلدرچین تعیین گردیدند. نتیجه انجام این تغییرات در این مسیر، تشکیل آنتی‌بادی‌های خاص علیه آنتی‌ژن‌های سلول بلدرچین بود که کمک قابل توجهی در تعیین منشاء این سلول‌ها نمود. پایش سرنوشت سلول‌های جنینی در این روش و سایر تکنیک‌ها، اطلاعات ارزشمند و قابل توجهی را در مورد منشاء ارگان‌ها و بافت‌های مختلف فراهم می‌کند.

تجربیات حاصل از انجام پیوند (grafting) همچنین اطلاعات اولیه‌ای در مورد سیگنالینگ (signaling) بین بافت‌ها ایجاد می‌کند. نمونه‌هایی از این تجارب مانند پیوند گره اولیه (primitive node) است که این گره اولیه از موقعیت طبیعی آن روی محور بدن برداشته و به موقعیت دیگری در بدن پیوند زده شد و نتیجه آن مشخص کرد که این گره توانائی آن را دارد که باعث القاء محور یا منطقه ثانویه (germ disc) شود. در آزمایش دیگری از جوانه‌های در حال رشد اندام‌ها استفاده شده است و قطعه‌ای از بافت خلفی کنار محوری (posterior axial border) یک اندام با بافت قدامی اندام دوم پیوند می‌شوند و نتیجه آن این بود که انگشتان اندام میزبان مضاعف شدند و این مضاعف شدن نیز به‌صورت آیینه‌ای بود. این منطقه سیگنالینگ خلفی، **ناحیه فعالیت قطبی** [zone of polarizing activity] (ZPA) نامیده شده و امروزه مشخص شده که مولکول پیام‌رسان آن [**Sonic Hedgehog - SHH**] است.

در حوالی این زمان (۱۹۶۱) علم تراتولوژی به‌دلیل مصرف داروی **تالیدومید** **(thalidomide)** که به عنوان داروی ضد تهوع و آرام بخش به زنان باردار تجویز می‌شد، بیشتر مورد توجه قرار گرفت. متاسفانه این دارو باعث ایجاد ناهنجاری‌های مادرزادی به‌صورت ناهنجاری‌های خاص اندام‌ها، عدم تشکیل یک یا چند اندام (آملیا- amelia) یا کوتاهی استخوان های بلند (فوکوملیا - phocomelia) که در این حالت کف دست یا پا مستقیماً به بدن متصل می‌شوند) می‌باشد. ارتباط بین مصرف دارو و ناهنجاری‌های مادرزادی به‌صورت مجزا به‌وسیله دو پزشک به نام‌های W. Lenz و W. McBride شناسایی گردید. آنها نشان دادند که جنین به فاکتورهای مادری که از جفت عبور می‌کنند، حساس است. پس از آن، به سرعت مدل‌های حیوانی، ارتباط و همراهی بین فاکتورهای محیطی، داروها و ژن‌ها که اطلاعات بیشتری در مورد ارتباط بین اتفاقات تکاملی و منشاء ناهنجاری‌های حین تولد ایجاد کرده‌اند، را نشان دادند.

امروزه، فعالیت‌ها و تکنیک‌های مولکولی، به لیست نمونه‌های تجربی مورد استفاده برای مطالعه تکامل طبیعی و غیرطبیعی اضافه شده‌اند. روش‌های متعدد شناسایی سلول‌ها با استفاده از ژن‌های ریپورتر (reporter)، پروپ‌های فلورسنت (fluorescent probes) و سایر روش‌های نشانه گذاری، توانایی ما را در شناسایی رده‌های سلولی افزایش داده‌اند. استفاده از تکنیک‌های دیگر برای تغییردادن بیان ژن مانند knockout، antisense knock-in راه‌های جدیدی را برای ایجاد تکامل غیرطبیعی فراهم کرده و مطالعه عملکرد یک ژن تنها را در بافت مشخصی امکان‌پذیر نموده است. بدین ترتیب ظهور بیولوژی مولکولی، باعث ارتقای رشته رویان شناسی به سطوح بالاتر شده و با روشن شدن وظایف ژن‌های خاص و تعامل آنها با فاکتورهای محیطی، درک و دانش ما از روندهای تکاملی طبیعی و غیرطبیعی نیز افزایش یافته است.

بخش اول



جنین شناسی عمومی

۱ مقدمه‌ای بر پیام‌رسانی و تنظیمات مولکولی

شما در پایان مطالب این فصل با موارد زیر آشنا خواهید شد:

- ساختار و نواحی مختلف یک ژن معمولی
- انواع تنظیم‌کننده‌ها و نقش آنها در بیان ژن‌ها
- مفهوم پیام‌رسانی سلول به سلول و انواع آن
- مسیرهای حائز اهمیت در پیام‌رسانی‌های کلیدی سلول در پروسه تکوین جنین

مقدمه

بیولوژی مولکولی چشم اندازهای نوینی در مطالعه رویان‌شناسی و پیشرفت در فهم بهتر تکامل طبیعی و غیرطبیعی رویان فراروی ما قرار داده است. مشخص شدن توالی ژنوم انسانی در کنار استفاده از تکنیک‌های جدید در ارزیابی تنظیم ژن‌ها در سطوح پیچیده، رویان‌شناسی را به سطح جدیدی ارتقا داده است. از اینرو، موضوع رویان‌شناسی از سطح آناتومیک به سطح بیوشیمیایی و سپس مولکولی، پیشرفت نموده و در هریک از این فصول، شاهد افزایش قابل توجه دانش هستیم.

تکامل رویان به‌وسیله **ژنوم** (genomes) هدایت می‌شود. ژنوم تمام اطلاعاتی که برای به‌وجود آمدن یک فرد لازم است را دارا می‌باشد. اطلاعات در **DNA** به‌صورت توالی‌ها یا ترتیبات منظم، به‌نام **ژن** قرار گرفته‌اند که پروتئین‌ها را کد می‌کنند. پروتئین‌ها نیز به نوبه خود بیان دیگر ژن‌ها را تنظیم کرده و به عنوان مولکول‌های پیام‌رسان در هماهنگ‌سازی تکوین رویان دخالت دارند.

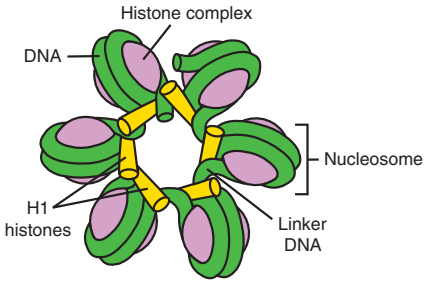
پیش از پایان پروژه ژنوم انسانی (Human Genome Project) پیش‌بینی می‌شد که تعداد ژن‌ها حدود ۱۰۰۰۰۰ باشد ولی طبق یافته‌ها در نهایت تعداد ژنوم انسان حدود یک پنجم تخمینی و تقریباً ۲۳۰۰۰ ژن رسید. ولی به‌دلیل تنوع سطوح تنظیمات، تعداد پروتئین‌های حاصله از این ژن‌ها به تعداد واقعی ژن‌های تخمین‌زده شده اولیه نزدیک‌تر است. یافته‌های حاضر باعث مردود شدن فرضیه یک ژن ـ یک پروتئین (one gen – one protein hypothesis) شده است. بنابراین، با کمک مسیرهای مختلف، یک ژن می‌تواند باعث ساخته شدن پروتئین‌های متعددی شود.

بیان ژن می‌تواند در سطوح مختلف تنظیم شود: ۱) این احتمال وجود دارد که ژن‌های مختلفی رونویسی شوند، ۲) DNA رونویسی شده از یک ژن ممکن است به‌صورت انتخابی پردازش شده تا معین شود که کدامیک از RNAها به داخل سیتوپلاسم رفته و به عنوان RNA پیام‌رسان (mRNA) عمل نماید، ۳) هر یک از mRNAها می‌توانند به‌طور انتخابی ترجمه شوند و ۴) پروتئین‌های حاصل ازیک mRNA ممکن است به مدل‌های مختلفی تغییر کنند و عملکردهای مختلفی داشته باشند.

رونویسی ژن‌ها

ژن‌ها در ترکیبی از DNA و پروتئین‌ها (غالبا هیستون‌ها) قرار دارند که **کروماتین** (chromatin) نامیده می‌شود، و واحد سازنده این ساختار، **نوکلئوزوم** (nucleosome) نامیده می‌شود. (شکل۱- ۱) . هر نوکلئوزوم از یک واحد ۸تایی **پروتئین‌های هیستون** (histone proteins) و حدود ۱۴۰ جفت باز DNA تشکیل شده است. خود نوکلئوزوم‌ها توسط **DNAاتصال‌دهنده‌ی** (Linker DNA) موجود بین نوکلئوزوم‌ها و سایر پروتئین‌های هیستون، که خود نیز از پروتئین‌های هیستون می‌باشد (H1 histones) به یکدیگر متصل می‌شوند (شکل ۱-۱). نوکلئوزوم‌ها باعث نگهداری محکم و پیچ خوردگی DNA شده به نحوی که قابلیت رونویسی نداشته باشد. در این حالت غیرفعال، کروماتین نمایی مانند دانه تسبیح دارد، یعنی دانه‌های نوکلئوزوم بر روی رشته DNA ظاهر می‌شود که به آن **هتروکروماتین** (heterochromatin) گفته می‌شود. برای انجام رونویسی، این DNA باید از حالت پیچ‌خورده خارج شود. به حالت فعال و غیرپیچ خورده (باز شده) کروماتین، **یوکروماتین** (euchromatin) نامیده می‌شود.

ژن‌ها درون رشته DNA اقامت دارند و دارای نواحی زیر می‌باشند: **اگزون‌ها** (exons) که می‌توانند به پروتئین‌ها ترجمه شوند، و **اینترون‌ها** (introns) که در بین اگزون‌ها قرار گرفته و قابلیت ترجمه به پروتئین‌ها را ندارند (شکل۲-۱). علاوه‌بر اگزون‌ها و اینترون‌ها، یک ژن، معمولاً دارای نواحی زیر می‌باشد: **ناحیه پروموتر** (promoter region) که جهت شروع **رونویسی آنزیم RNA پلی‌مراز** به‌آن متصل می‌شود،



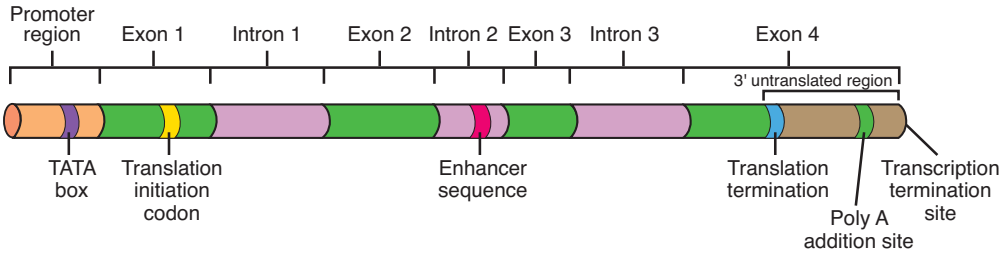
شکل ۱-۱: نوکلئوزوم‌ها که نشانگر پایه کروماتین هستند، مشاهده می‌شوند. هر نوکلئوزوم از یک واحد هشت‌تایی پروتئین‌های هیستون و حدود ۱۴۰ جفت باز **DNA** ایجاد شده است. نوکلئوزوم‌ها به‌وسیله **DNA** اتصال‌دهنده و پروتئین‌های هیستون دیگر به یکدیگر متصل می‌شوند.

محل شروع رونویسی (transcription initiation site)؛ **محل شروع ترجمه** (translation initiation site) جهت طراحی اولین اسید آمینه در ساختار پروتئین، **کدون خاتمه‌دهنده ترجمه** (translation termination codon)، و **ناحیه ترجمه نشده ´۳** که دارای توالی (جایگاه اضافی Poly A) است که کمک به پایداری mRNA کرده و به آن اجازه می‌دهد که از هسته خارج شده و به پروتئین ترجمه شود (شکل ۲-۱). به‌صورت توافقی، نواحی ´۵ و ´۳ یک ژن، با توجه به RNA رونویسی شده از ژن مشخص می‌شوند. بنابراین، DNA از انتهای ´۵ به ´۳ رونویسی می‌شود و ناحیه پروموتر در بالادست (upstream) محل شروع رونویسی قرار دارد (شکل ۲-۱). ناحیه پروموتر که RNA پلی‌مراز به آن اتصال می‌یابد، معمولاً دارای توالی TATA می‌باشد که به آن ناحیه **جعبه TATA** (TATA BOX) اطلاق می‌شود، (شکل ۲-۱). آنزیم پلی‌مراز، جهت اتصال به این جایگاه، نیاز به پروتئین‌های دیگری به نام **فاکتورهای رونویسی** (transcription Factor) دارد، (شکل ۳-۱). فاکتورهای رونویسی همچنین دارای یک **ناحیه متصل‌شونده به DNA** (DNA-binding domain) اختصاصی به علاوه یک **ناحیه با فعالیت دوجانبه** (transactivating domain) هستند که رونویسی از ژنی را که به ناحیه پروموتر (promoter) یا تقویت‌کننده (inhancer) آن اتصال یافته باشد را فعال یا مهار می‌کند. فاکتورهای رونویسی به همراه دیگر پروتئین‌ها، از طریق باز کردن پیچ‌خوردگی کمپلکس نوکلئوزومی DNA و آزاد کردن آنزیم‌های پلی‌مرازها به نحوی‌که بتوانند روی DNA قرارگرفته و از آن رونویسی کنند و نیز با جلوگیری از ایجاد ساختار نوکلئوزومی جدید، باعث بیان ژن می‌شوند.

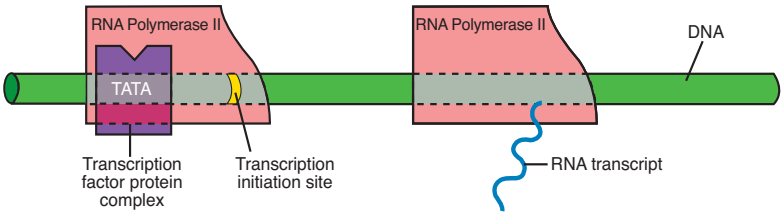
تقویت‌کننده‌ها (Enhancers) از اجزاء تنظیم کننده DNA هستند که استفاده از پروموترها را فعال می‌کنند تا بتوانند کارایی پروموتر و میزان رونویسی از آن را کنترل نمایند. تقویت‌کننده‌ها می‌توانند در هر نقطه‌ای در طول رشته‌های DNA قرار بگیرند و نیازی نیست که حتماً نزدیک پروموتر قرار بگیرند. مانند پروموترها، تقویت‌کننده‌ها نیز به فاکتورهای رونویسی اتصال می یابند (از طریق transactivating domain فاکتورهای رونویسی) و از این طریق زمان بیان ژن و جایگاه خاص سلولی آن را تنظیم می‌کنند. به‌عنوان مثال، تقویت‌کننده‌های مجزا در یک ژن می‌توانند باعث هدایت بیان همان ژن در بافت‌های مختلف شوند. فاکتور رونویسی PAX6 که در تکامل پانکراس، چشم و لوله عصبی مشارکت دارد، دارای سه تقویت‌کننده جداگانه است که هر یک از آنها بیان ژن در بافت مناسب خود را تنظیم می‌کند. تقویت‌کننده‌ها از طریق تغییر در کروماتین، یعنی در معرض قرار دادن قسمت پروموتر یا کمک به اتصال RNA پلی‌مرازها عمل می‌کنند. بعضی مواقع تقویت‌کننده‌ها می‌توانند از رونویسی جلوگیری کنند که در این حالت به آنها **خاموش‌کننده** (silencer) گفته می‌شود. این پدیده به یک فاکتور رونویسی اجازه می‌دهد تا با اتصال به تقویت کننده‌های مختلف یک ژن را فعال کند در حالی‌که هم زمان ژن دیگری را خاموش می‌کند. بدین ترتیب فاکتورهای رونویسی دارای بخش متصل‌شونده به DNA (DNA-binding domain) اختصاصی برای یک قسمت از DNA، همراه با قسمت دیگری به نام transactivating domain با فعالیت دو جانبه، به‌یک پروموتر یا یک تقویت‌کننده متصل شده و سبب فعال یا مهار شدن ژنی می‌شوند که به وسیله این عناصر تنظیم شده‌اند.

سرکوب رونویسی با متیلاسیون DNA

بروز واکنش متیلاسیون در بازهای سیتوزین در نواحی پروموتر ژن‌ها، سبب سرکوب‌رونویسی آنها می‌شود. لذا، برخی از ژن‌ها توسیله این مکانیسم خاموش می‌شوند. مثلاً در هریک از سلول‌های یک خانم، یکی از کروموزوم‌های X با این مکانیسم متیلاسیون غیرفعال شده است (X chromosome inactivation). به همین شکل، متیلاسیون سبب مهار ژن‌ها در سلول‌های مختلف می‌شو، به‌نحوی‌که سلول‌های عضلانی، پروتئین‌های عضلانی می‌سازند (DNA پروموتر آنها غالباً غیرمتیله است) و نه پروتئین‌های خونی (DNA آنها بسیار متیله شده است). بدین شکل، هر سلول قادر خواهد بود تا ویژگی‌های اختصاصی خود را حفظ کند. بعلاوه متیلاسیون DNA مسئول **اثرگذاری یا نقش گذاری ژنی** (genomic imprinting) نیز می‌باشد که درآن تنها یک‌ژن به ارث رسیده از پدر یا مادر بیان گردیده در حالی‌که ژن دیگر خاموش می‌شود.



شکل ۲-۱: تصویری از نواحی مختلف در یک ژن معمولی: ناحیه پروموتر حاوی جعبه **TATA**؛ اگزون‌ها که حاوی توالی‌های **DNA**ای هستند که به پروتئین‌ها ترجمه می‌شوند ؛ اینترون‌ها؛ جایگاه شروع رونویسی؛ جایگاه شروع ترجمه که رمز اولین اسیدآمینه در یک پروتئین را طراحی می‌کند؛ ناحیه غیرترجمه‌ای [۲] که حاوی جایگاه اضافی **poly A** است. این جایگاه باعث پایداری ساختار **mRNA** شده، به آن اجازه می‌دهد که از هسته خارج شده و به پروتئین ترجمه شود.



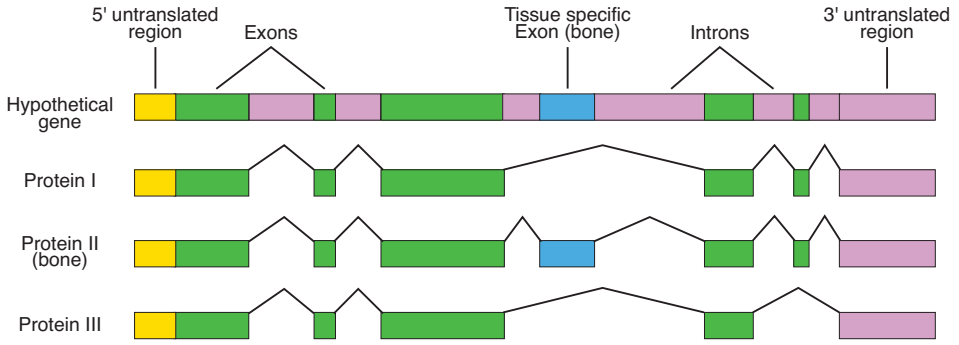
شکل ۳-۱: نشانگر اتصال *RNA* پلی‌مراز *II* به جعبه *TATA* در ناحیه پروموتر یک ژن است . این اتصال به مجموعه‌ای از پروتئین‌ها به اضافه یک پروتئین اضافی به نام فاکتور رونویسی نیاز دارد. فاکتورهای رونویسی، ناحیه متصل‌شونده به *DNA* اختصاصی خود را دارند و عملکرد آنها تنظیم بیان ژن می‌باشد.

بدین‌ترتیب حدود ۴۰ تا ۶۰ ژن انسانی روند اثرگذاری ژنی را طی‌کرده و الگوهای متیلاسیون آنها در طول تولید تخمک یا اسپرم طراحی و تعیین می‌شود. متیلاسیون، از طریق جلوگیری از اتصال فاکتورهای رونویسی یا با تغییر در اتصال هیستون، DNA را خاموش می‌کند و در نتیجه آن پایداری نوکلئوزوم‌ها و پیچش شدید DNA پدید می‌آید که این حالت از انجام رونویسی جلوگیری می‌کند. به عواملی مانند **متیلاسیون** و اصلاح **هیستون** که بیان ژن را بدون تغییر توالی DNA تنظیم می‌کنند، **اصلاح کننده‌های اپی ژنتیک** (epigenetic modifiers) اطلاق می‌شود.

سایر تنظیم‌کننده‌های بیان ژن

RNA هسته‌ای، (nuclear-RNA –nRNA) اولین رونویسی یک‌ژن می‌باشد که گاهی به آن **RNA پیش پیام‌رسان** (premessenger RNA) نیز اطلاق می‌شود. nRNA طویل‌تر از mRNA است، زیرا حاوی اینترون‌ها هم می‌باشد و زمانی‌که nRNA از هسته به سمت سیتوپلاسم حرکت می‌کند، اینترون‌ها **حذف می‌شوند** (spliced out). در حقیقت، پروسه ویرایش (splicing) این اجازه را به سلول می‌دهد که از یک ژن، پروتئین‌های مختلفی را به‌وجود آورد. به‌عنوان مثال، با حذف اینترون‌های مختلف، اگزون‌ها در الگوهای مختلفی بهم متصل‌می‌شوند که به این روند، **اتصال جایگزین** (alternative splicing) می‌گویند (شکل ۴-۱). این پروسه توسط **اسپلایسوزوم‌ها** (splicesomes) انجام می‌شود که گروهی از **RNAهای کوچک هسته‌ای** SnRNA (Small nuclear RNAs) و پروتئین‌ها هستند که نقطه اختصاصی اتصال را درانتهاهای ´۵ یا ´۳ در nRNAها شناسایی می‌کنند. به پروتئین‌های مشتق‌شده از یک ژن یکسان، **ایزوفورم‌های اتصالی** (splicing isoforms) یا **گونه‌های اتصالی** (splice variants) یا **فرم‌های اتصالی جایگزین** (alternative splice forms) گفته می‌شود، این پروسه، این شانس را به سلول‌های مختلف می‌دهد که از یک ژن برای ساخت پروتئین‌های اختصاصی آن سلول استفاده کنند. به‌عنوان نمونه، ایزوفورم‌های ژن *WT1* عملکردهای مختلفی در تکوین کلیه در مقایسه با گنادها دارند.

حتی پس از اینکه پروتئین ساخته (ترجمه) شد، این امکان وجود دارد که **تغییرات پس از ترجمه‌ای** (post-translational modification) کارکرد آن را تحت تاثیر قرار دهند. برای مثال، بعضی از پروتئین‌ها برای فعال شدن، باید تقسیم شده و یا فسفوریله شوند و یا بعضی باید با پروتئین‌های دیگر ترکیب شده و یا از جایگاه‌های جداسازی، آزاد شوند و یا به ناحیه خاص در سلول خاصی برسند. اگرچه تنها ۲۳۰۰۰ ژن موجود است، اما به‌دلیل تعدد و تنوع وجود سطوح تنظیمی به منظور سنتز و فعال‌سازی پروتئین‌ها، تعداد بالقوه پروتئین‌هایی که می‌توانند ساخته شوند، تقریباً نزدیک به ۵ برابر بیشتر از تعداد ژن‌ها می‌باشند.



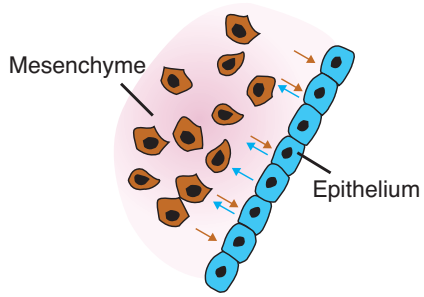
شکل ۴- ۱؛ طرح یک ژن فرضی که فرآیند اتصال جایگزین برای ساخت پروتئین‌های مختلف از یک ژن واحد را نشان می‌دهد. اسپلایسوزوم‌ها نواحی خاصی را بر روی رونوشت اولیه **RNA** هسته‌ای از یک ژن شناسایی می‌کنند. بر اساس این نواحی، اینترون‌های مختلف حذف شده تا بیش از یک پروتئین تنها از یک ژن تشکیل شود. پروتئین‌های مشتق شده از همان ژن (ژن واحد) ، *ایزوفورم‌های اتصالی* نامیده می شوند.

القاء و شکل‌گیری ارگان

ارگان‌ها نتیجه تعامل بین سلول‌ها و بافت‌ها هستند. دراغلب موارد، یک گروه از سلول‌ها یا بافت‌ها منجر به تغییر در سرنوشت بافت‌ها و سلول‌های دیگر می‌شوند که این پروسه **القاء** (induction) نامیده می‌شود. در این برهم کنش‌ها، یک نوع سلول یا بافت، **القاکننده** بوده و سیگنال تولید می‌کند و دیگری **پاسخ‌دهنده** به سیگنال است. توانایی پاسخگویی به چنین سیگنالی، **قابلیت** (**توانش یا توانایی**) (competence) نام دارد و این قابلیت نیازمند فعال شدن بافت پاسخ‌دهنده به وسیله **فاکتور توانش** (competence factor) است. بسیاری از فعل و انفعالات القایی، بین سلول‌های اپی تلیال و مزانشیمی رخ می‌دهد و فعل و انفعالات اپی تلیالی ـ مزانشیمی (epithelial-mesenchymal interaction) نامیده می‌شود (شکل ۵-۱). اتصال سلول‌های اپیتلیال به یکدیگر در فرم‌های لوله‌ای و یا صفحه‌ای انجام می‌شود، در حالی که سلول‌های مزانشیمی، فیبروبلاستی شکل هستند و در داربست‌های خارج سلولی به‌صورت پراکنده قرار می‌گیرند (شکل ۱-۵). مثال‌هایی از تعاملات مزانشیمی- اپیتلیالی شامل موارد زیر می‌باشد: ۱- اندودرم لوله گوارش اولیه و مزانشیم پیرامون آن برای ایجاد ارگان‌های نشات گرفته از لوله گوارش اولیه، مانند کبد و پانکراس؛ ۲- مزانشیم اندام همراه با اکتودرم پوشاننده آن (اپیتلیوم) برای رویش و تمایز اندام؛ و ۳- اندودرم جوانه حالب و مزانشیم بلاستمای متانفریک (metanephric blastema) که نفرون‌های کلیه را ایجاد می‌کنند. فعل و انفعالات القایی می‌توانند بین دو بافت اپیتلیالی هم رخ دهند مانند القای عدسی‌ها به وسیله اپیتلیوم جام بینایی (optic cup). اگرچه، سیگنال آغازین از القاء کننده به پاسخ‌دهنده باعث شروع وقایع القایی می‌شود، اما **ارتباط متقابل** (cross talk) مابین دو بافت یا سلول، برای ادامه روند تمایز ضروری است. (شکل ۵-۱، پیکان‌ها)

پیام‌رسانی سلول – Cell Signaling

حضور موثر پیام‌رسانی سلول به سلول (cell-to-cell signaling) در موارد زیرضروری است: ۱- برای القاء، ۲- برای بررسی قدرت پاسخ‌دهی ۳- برای ارتباط متقابل بین سلول‌های القاکننده و پاسخ‌دهنده. راه‌های ارتباطی از راههای زیر ایجاد می‌شوند:۱- **تعاملات پاراکرین** (paracrine interaction) که در آن پروتئین‌های ساخته شده توسط یک سلول در مسافت کوتاهی منتشر می‌شوند تا با سلول‌های دیگر تعامل و برهم‌کنش داشته باشند، و یا ۲- به‌وسیله **تعاملات جوکستاکرین** (juxtacrine) که در آن پروتئین‌ها پخش نمی‌شوند، پروتئین‌های قابل انتشار که عهده دار پیام‌رسانی پاراکرین هستند، **فاکتورهای پاراکرین** (paracrine factors) و یا **فاکتورهای رشد و تمایز**، (growth and differentiation factors) GDFs، اطلاق می‌شوند.



شکل ۵-۱؛ طرحی که فعل و انفعالات اپیتلیالی - مزانشیمی را نشان می‌دهد. با ایجاد پیامی اولیه از یک بافت، بافت دوم جهت تبدیل به یک ساختار تخصصی تمایز پیدا می‌کند. بافت اولیه **القاکننده** و بافت دوم **پاسخ‌دهنده** نامیده می‌شود. زمان آغاز پروسه القا، سیگنال‌ها (پیکان‌ها) در هر دو جهت منتقل شده تا فرآیند تمایز را کامل کنند.