لانگمن

جنین‌شناسی پزشکی

ویرایش ۱۴

۲۰۱۹

فهرست

سخن مترجمان ۷

مقدمه ۹

کلیات رویان‌شناسی: ارتباط بالینی و دورنمای تاریخی ۱۳

بخش ۱ • جنین‌شناسی عمومی ۱۵

فصل ۱ مقدمه‌ای بر تنظیم مولکولی و پیام‌رسانی ۱۷
فصل ۲ گامتوژنز: تبدیل سلول‌های زایا به گامت‌های نر و ماده ۳۱
فصل ۳ اولین هفتهٔ رشد و نمو: از تخمک‌گذاری تا لانه‌گزینی ۵۶
فصل ۴ هفتهٔ دوم رشد و نمو: دیسک زایای دو لایه ۷۶
فصل ۵ هفتهٔ سوم رشد و نمو: دیسک زایای سه‌لایه ۸۷
فصل ۶ هفته‌های سوم تا هشتم: دورهٔ رویانی ۱۰۳
فصل ۷ لوله گوارش و حفرات بدن ۱۳۲
فصل ۸ ماه سوم تا تولد: جنین و جفت ۱۴۴
فصل ۹ ناهنجاری‌های مادرزادی و تشخیص قبل از تولد ۱۷۱

بخش ۲ • جنین‌شناسی اختصاصی ۱۹۳

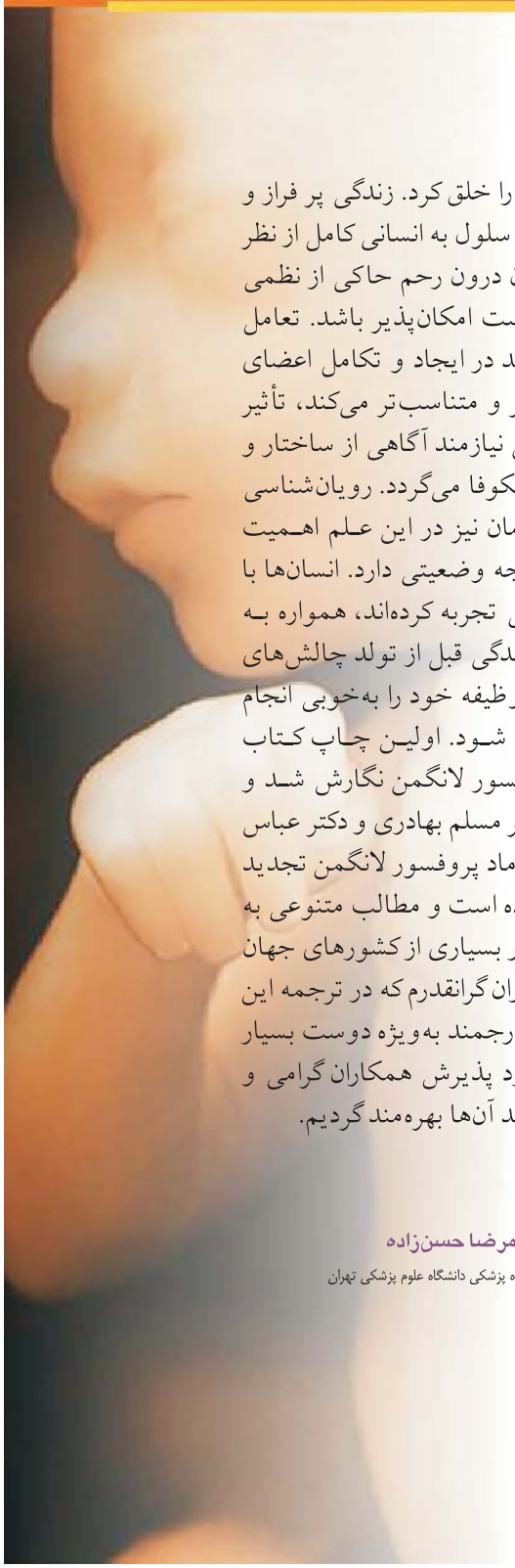
فصل ۱۰ اسکلت محوری ۱۹۵
فصل ۱۱ دستگاه عضلانی ۲۱۱
فصل ۱۲ اندام‌ها ۲۱۹
فصل ۱۳ دستگاه قلبی عروقی ۲۳۳
فصل ۱۴ دستگاه تنفس ۲۸۴
فصل ۱۵ دستگاه گوارش ۲۹۳
فصل ۱۶ دستگاه ادراری تناسلی ۳۲۵
فصل ۱۷ سر و گردن ۳۵۹
فصل ۱۸ دستگاه عصبی مرکزی ۳۹۳
فصل ۱۹ گوش ۴۳۹
فصل ۲۰ چشم ۴۵۰
فصل ۲۱ دستگاه پوششی ۴۶۲

بخش ۳ • ضمیمه ۴۶۹

پاسخ به پرسش‌ها ۴۷۱
واژه‌نامهٔ کلمات کلیدی ۴۸۵

نمایه ۵۰۰

مقدمه

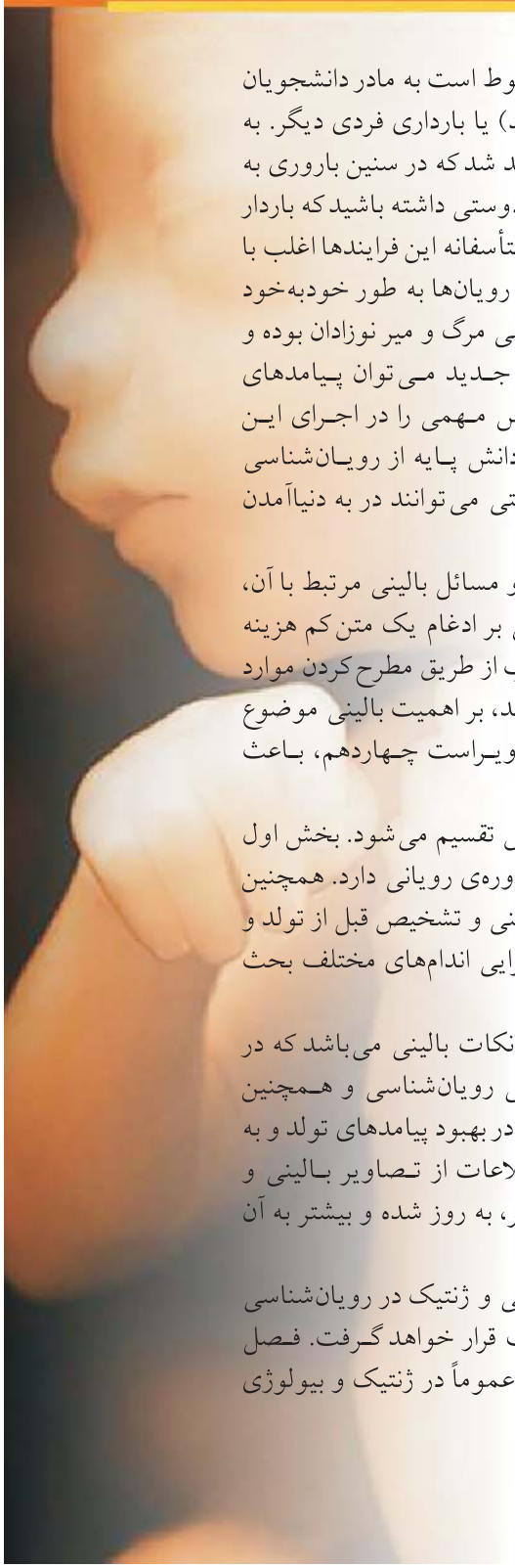


به نام خالقی که به زیباترین شکل ممکن و در تعادلی بی‌نظیر بشر را خلق کرد. زندگی پر فراز و نشیب انسان از زمان لقاح آغاز می‌شود و با تکوینی اعجازگونه یک سلول به انسانی کامل از نظر ساختار بدنی تبدیل می‌شود. شکل‌گیری دقیق و منظم اعضای بدن درون رحم حاکی از نظمی آشکار در خلقت انسان است که بدون وجود خالقی آگاه نمی‌توانست امکان‌پذیر باشد. تعامل سلول‌ها با یکدیگر و عملکرد دقیق ژن‌ها قبل از تولد و پس از تولد در ایجاد و تکامل اعضای بدن نقش اساسی دارد ولی آنچه این شکل‌گیری و تکامل را زیباتر و متناسب‌تر می‌کند، تأثیر عوامل محیطی و اپی‌ژنتیک است. ورود به این دریای بیکران دانش نیازمند آگاهی از ساختار و عملکرد اعضای بدن است و با این پیش‌زمینه علم رویان‌شناسی شکوفا می‌گردد. رویان‌شناسی علمی چهاربعدی است که علاوه بر طول، عرض و ارتفاع، بعد زمان نیز در این علم اهمیت ویژه‌ای دارد زیرا باید بدانیم که در هر زمان هر عضو و یا ساختار چه وضعیتی دارد. انسان‌ها با زندگی پس از تولد آشنایی دارند و چالش‌هایی را که در این زندگی تجربه کرده‌اند، همواره به خاطر دارند ولی لازم است دانشجویان گران‌قدر بدانند که در طول زندگی قبل از تولد چالش‌های بشر جدی‌تر و خطیرتر هستند زیرا حتی اگر یک ژن در این دوره وظیفه خود را به‌خوبی انجام ندهد می‌تواند منجر به مشکلات جدی و گاهی دائمی برای فرد شود. اولین چاپ کتاب رویان‌شناسی پزشکی لانگمن در سال ۱۹۶۳ میلادی توسط پروفسور لانگمن نگارش شد و ویرایش چهارم آن اولین بار در سال ۱۳۶۴ توسط استادان فرزانه دکتر مسلم بهادری و دکتر عباس شکور ترجمه گردید. این کتاب باارزش که توسط پروفسور سادلر داماد پروفسور لانگمن تجدید چاپ می‌گردد نسبت به ویرایش اولیه تغییرات قابل توجهی پیدا کرده است و مطالب متنوعی به آن افزوده شده و در حال حاضر یکی از منابع درس جنین‌شناسی در بسیاری از کشورهای جهان از جمله کشور عزیزمان ایران است. بر خود لازم می‌دانم که از همکاران گرانقدرم که در ترجمه این اثر تلاش فراوانی نموده‌اند و همچنین از همکاران محترم انتشارات ارجمند به‌ویژه دوست بسیار عزیزم جناب آقای دکتر ارجمند تشکر نمایم. امیدوارم این اثر مورد پذیرش همکاران گرامی و دانشجویان عزیز قرار بگیرد و همچون گذشته از دیدگاه‌های ارزشمند آن‌ها بهره‌مند گردیم.

دکتر غلامرضا حسن‌زاده

استاد علوم تشریحی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران

پیشگفتار



هر دانشجویی با بارداری سر و کار خواهد داشت؛ این بارداری یا مربوط است به مادر دانشجویان (آنچه که در رحم روی می‌دهد، ضرورتاً در رحم باقی نخواهد ماند) یا بارداری فردی دیگر. به عنوان شاغلین بخش مراقبت‌های بهداشتی، با زنانی روبه‌رو خواهید شد که در سنین باروری به سر برده و باردار هستند؛ ممکن است خود شما دارای فرزند بوده یا دوستی داشته باشید که باردار است. در هر صورت، همه ما با بارداری و زایمان سر و کار داریم و متأسفانه این فرایندها اغلب با پیامدهای نامطلوبی همراه است. به عنوان مثال، ۵۰ درصد از تمام رویان‌ها به طور خودبه‌خود سقط می‌شوند. همچنین نارس‌بودن و نقایص بدو تولد، از علل اصلی مرگ و میر نوزادان بوده و در بروز معلولیت‌ها نقش بزرگی دارند. خوشبختانه با راهکارهای جدید می‌توان پیامدهای بارداری را بهبود بخشید؛ شاغلین بخش مراقبت‌های بهداشتی نقش مهمی را در اجرای این راهکارها دارند. با این حال برای موفقیت این راهکارها، داشتن دانش پایه از رویان‌شناسی ضروری است. با این دانش، تمام فراهم‌کنندگان مراقبت‌های بهداشتی می‌توانند در به دنیاآمدن کودکانی سالم‌تر نقش داشته باشند.

برای دستیابی به هدف فراهم‌کردن دانشی پایه از رویان‌شناسی و مسائل بالینی مرتبط با آن، *رویان‌شناسی* پزشکی لانگمن سیاست منحصر به فرد خود را مبنی بر ادغام یک متن کم هزینه همراه با نمودارها و تصاویر بالینی عالی حفظ نموده است. این کتاب از طریق مطرح کردن موارد بالینی بیشماری که از وقایع رویان‌شناسی غیرطبیعی ناشی می‌شوند، بر اهمیت بالینی موضوع تأکید خواهد کرد. خصوصیات و نوآوری‌های آموزشی زیر در ویراست چهاردهم، باعث سهولت فهم دانشجویان می‌شود:

سازمان‌دهی مطالب: *رویان‌شناسی* پزشکی لانگمن به دو بخش تقسیم می‌شود. بخش اول نگاهی اجمالی به مراحل اولیهٔ رشد و نمو یعنی از گامت‌زایی تا دوره‌ی رویانی دارد. همچنین این بخش، حاوی فصل‌هایی درباره تشکیل جفت و رشد و نمو جنینی و تشخیص قبل از تولد و نقایص مادرزادی است. بخش دوم دربارهٔ فرایندهای اساسی رویانزایی اندام‌های مختلف بحث می‌کند.

نکات بالینی: هر فصل علاوه بر تشریح وقایع طبیعی، شامل نکات بالینی می‌باشد که در کادرهایی قرار گرفته‌اند. این بخش با هدف نشان‌دادن ارتباط بالینی رویان‌شناسی و همچنین تأکید بر اهمیت درک وقایع کلیدی رشد و نمو به عنوان نخستین گام در بهبود پیامدهای تولد و به دنیا آمدن کودکانی سالم‌تر تدوین شده است. برای ارائه این اطلاعات از تصاویر بالینی و توصیفات موردی استفاده شده است؛ این بخش در ویراست حاضر، به روز شده و بیشتر به آن پرداخته شده است.

ژنتیک: با توجه به اهمیت فزایندهٔ نقش زیست‌شناسی مولکولی و ژنتیک در رویان‌شناسی و نقایص مادرزادی، اصول ژنتیکی و مولکولی پایه نیز مورد بحث قرار خواهد گرفت. فصل نخست به معرفی مسیرهای مولکولی می‌پردازد و اصطلاحاتی که عموماً در ژنتیک و بیولوژی

مولکولی استفاده می‌شود تعریف می‌نماید و به شرح مسیرهای کلیدی که در رشد و نمو رویانی به کار می‌رود، می‌پردازد. آنگاه در طول کتاب، مسیرهای پیام‌دهی اصلی و ژن‌هایی که رشد و نمو جنینی را تنظیم می‌کنند، مورد بحث قرار خواهند گرفت.

برنامه هنری گسترده: آثار هنری همیشه، برای کمک به فهم بیشتر مطالب طراحی شده‌اند. تصاویر شامل نقاشی‌های چهار رنگ، تصاویر میکروسکوپ الکترونی و تصاویر بالینی می‌شود. یک بار دیگر، تصاویر رنگی، به‌خصوص در فصل ۱۸ اضافه شده است تا مفاهیم جدیدی را در تکامل دستگاه عصبی مرکزی، دیافراگم، گوش و ساختارهای دیگر نشان دهد.

چکیده: در پایان هر فصل چکیده‌ای وجود دارد که امکان مرور سریع نکات کلیدی را که در همان فصل به تفصیل به آنها پرداخته شده است، فراهم می‌آورد. در این قسمت، اصطلاحات کلیدی مشخص شده و تعریف شده‌اند.

پرسش‌ها: پرسش‌های مربوط به قسمت‌های کلیدی هر فصل به منظور کمک به دانشجویان در ارزیابی فهم مطالب، در انتهای فصل ذکر شده‌اند. پاسخ‌های تشریحی در ضمیمهٔ انتهای کتاب وجود دارند.

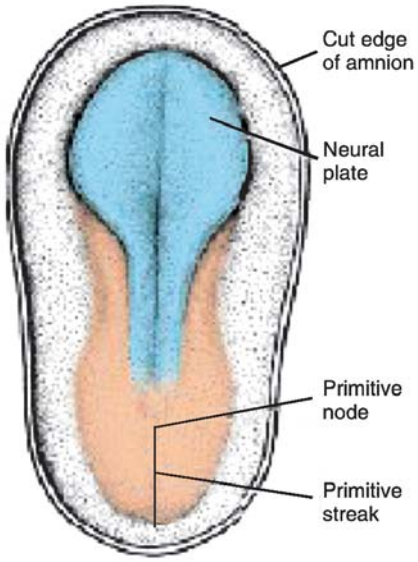
واژه‌نامه: در پایان کتاب، واژه‌نامه‌ای از اصطلاحات کلیدی آمده است.

پایگاه اینترنتی ThePoint: این سایت برای دانشجویان و مدرسین یک بانک سئوال تعاملی از سئوالات بورد USMLE را فراهم ساخته است. مدرسان به صورت آنلاین به بانکی از تصاویر و نیز مجموعه‌ای از سخنرانی‌ها در مورد موضوعات اصلی رویان‌شناسی که به شکل PowerPoint و همراه با یادداشت‌هایی ارائه گردیده‌اند، دسترسی خواهند داشت.

امیدوارم که بتوانید از این ویراست از کتاب **رویان‌شناسی پزشکی لانگمن** به عنوان منبعی عالی جهت یادگیری رویان‌شناسی و اهمیت بالینی آن، بهره کافی ببرید. کتاب و سایت اینترنتی (thePoint) طراحی شده‌اند تا یک رویکرد کاربر پسند و نوآورانه را برای یادگیری رویان‌شناسی و کاربردهای بالینی آن فراهم می‌کنند.

T.W. Sadler
Sheridan, MT

(Placode): ضخیم‌شدگی موضعی لایه اکتودرم رویانی که بعداً تبدیل به اندام حسی یا گانگلیون می‌شود.



قطعه شعری برای یک پلاکود

زمانی ورق پاره‌ای پر زسلول بود

خپل واره و زشت، برگی زدوزخ؛
ولیکن چو برخاست روزی، بیفراشت قامت؛
و جانمایه‌ای از بهی در برانداخت.

غرورآمیز، بانگی بلند از
روده‌های سلولی نژند خود برآوردند؛
و از رمزینه‌های نژاد، خود.

چسان پرزود آشکار شد که آنان همچو گوش نبودند،
بل درآمیخته در رؤیاهایشان همچون پلاکودها؛
آنان فریاد برآوردند که رؤیاهایمان را نگاه دارید
اما ضجه‌هایشان به ورطه فراموشی و درنگ رهنمون شد.
و اکنون، روز بازآرایی دیرینه‌ها، ناگزیرشان است که
صفحات عصبی آشفته و صاف برجای مانند.

ت. و. سدلر
Sheridan, MT

رویان‌شناسی: ارتباط بالینی و دورنمای تاریخی

ارتباط بالینی

از یک سلول منفرد تا یک نوزاد ۹ ماهه، فرایندی تکاملی مشاهده می‌شود که نشان‌دهنده‌ی پدیده‌ای است که به طور مداوم به پیچیدگی آن افزوده می‌شود و در عین حال اجزاء آن به طور شگفت‌آوری منسجم‌اند. علم بررسی این پدیده، **رویان‌شناسی** نامیده می‌شود که شامل بررسی عوامل مولکولی، سلولی و ساختمانی دخیل در به وجود آمدن یک موجود زنده است. اهمیت این بررسی‌ها، فراهم آوردن دانشی اساسی جهت ایجاد راهکارهای مراقبت سلامت است تا فرایند تولیدمثل به فرجام بهتری برسد. بنابراین درک ما از دانش رویان‌شناسی منجر به پدید آمدن روش‌های جدید برای تشخیص و درمان پیش از تولد، روش‌های درمان نازایی و مکانیسم‌هایی جهت پیشگیری از نقایص مادرزادی که علت اصلی مرگ و میر نوزادی است، شده است. پیشرفت‌های ذکر شده از اهمیت خاصی برخوردارند؛ زیرا نه تنها منجر به فرجام بهتر حاملگی می‌شوند، بلکه اثرات بلندمدت آنها پس از تولد نیز مهم است. به‌عنوان مثال، هم توانایی ادراک و هم مشخصه‌های رفتاری ما تحت تأثیر وقایع قبل از زایمان می‌باشند و عواملی همانند سیگار کشیدن مادر، تغذیه، استرس، دیابت و غیره در سلامت پس از زایمان دخیل می‌باشند. به علاوه، این موارد به همراه عوامل مولکولی و سلولی، مشخص‌کننده‌ی استعداد فرد در ابتلاء به بیماری‌های خاصی در دوران بزرگسالی مانند سرطان و بیماری قلبی–عروقی می‌باشد. از آنجا که فرایند رشد و نمو قبل از زایمان، به صورت‌های گوناگون هم در کوتاه‌مدت و هم در بلندمدت سلامت ما را تحت تأثیر قرار می‌دهد، مطالعه‌ی رویان‌شناسی و رشد و نمو جنین یک موضوع مهم برای تمام متخصصین مراقبت‌های بهداشتی است. هم چنین به استثنای چند تخصص پزشکی، اکثریت بزرگی از پزشکان و کارکنان سیستم بهداشتی ممکن است با زنان در سن بارداری برخورد داشته باشند و لذا این افراد به طور بالقوه بر نتایج فرایندهای رشد و نمو و عوارض مربوطه تأثیر به سزایی دارند.

تاریخچهٔ کوتاهی از رویان‌شناسی

فرایند تکامل از یک سلول منفرد تا پدیدار شدن اعضای ابتدایی (۸ هفته‌ی آغازین رشد و نمو انسان)، دوره‌ی **ایجاد رویان (embryogenesis)** یا گاهی **اندام‌زایی (organogenesis)** و از این مرحله تا تولد، **دورهٔ جنینی (fetal period)** نامیده می‌شود. در دوره‌ی جنینی همزمان با رشد و وزن‌گیری جنین، تمایز ادامه می‌یابد. رویکردهای علمی به مطالعه‌ی رویان‌شناسی در طی صدها سال پیشرفت کرده است. جای تعجب نیست که مطالعات اولیه، اغلب رویکردی آناتومیک داشته‌اند. در ابتدا، مطالعات مبتنی بر مشاهده بود. پیشرفت در ابزارآلات نوری و تکنیک‌های تشریح، منجر به پیچیده‌تر شدن روش‌های مطالعه شدند. مطالعات مقایسه‌ای و تکاملی، اجزاء معادله‌ای بودند که دانشمندان برای قیاس بین نمونه‌ها استفاده می‌کردند و بدینسان شروع به درک مراحل پدیده‌ی رشد و نمو نمودند. همچنین مطالعه‌ی نوزادان دارای نقایص مادرزادی و مقایسه‌ی آنها با موجوداتی که دارای الگوی تکاملی طبیعی بودند نیز انجام گرفت. مطالعه‌ی منشأ و علل

رویـــان‌شناختی ایـــن نـــقایص مـــادرزادی، **تـــراتـــولوژی (teratology)** نامیده می‌شد.

در قرن بیستم، حوزهٔ رویان‌شناسی تجربی، شکوفا گشت و آزمایش‌های بیشماری در طی دوران رشد و نمو برای ردیابی سلول‌ها جهت تعیین دودمان آنها ابداع شد. این روش‌ها، شـامل مشـاهده‌ی رویـان از ورای تـونیکیت (tunicate) می‌باشد کـه بـدلیل داشـتن سـلول‌های رنگـدانـه‌ای، تـوسط میکروسکوپ قـابل رویت است. بـعدها از رنگ‌هـای حیاتی (vital) جهت رنگ‌آمیزی سلول‌های زنده به منظور پیگیری سـرنوشت آنـها، اسـتفاده شـد. سـپس در دهـه‌ی ۱۹۶۰، بـرچسب‌هـای رادیـواکـتیو و روش‌هـای اتـو رادیـوگرافـی (autoradiography) به کار گرفته شدند. همچنین در ایـن دوران، یکی از اولین نشانگرهای ژنتیکی توسط ایجاد نطفه‌ی ترکیبی[1] (chimera) جوجه – بلدرچین پدیدار گردید. در این روش، سلول‌های بلدرچین که دارای یک الگوی مـنحصر بـه فرد از نظر توزیع هتروکروماتین در اطراف هسته می‌باشند، در مراحل اولیه‌ی رشد و نمو، به رویان جوجه پیوند زده شـدند. سپس، رویان میزبان از نظر بـافت‌شناختی بـررسی گـردید و سرنوشت سلول‌های بلدرچین مشـخص شـد. دگـرگونی ایـن روش، ساخت آنـتی‌بادی‌های اخـتصاصی عـلیه آنـتی‌ژن‌های سلول‌های بلدرچین است که در شناسایی این سلول‌ها، کمک شایانی می‌کند. بررسی سرنوشت سلولی توسط ایـن روش و روش‌های دیگر، اطلاعات ذیقیمتی دربارهٔ خواستگاه اعضاء و بافت‌های مختلف ارائه می‌دهد.

همچنین اولین بینش‌ها دربارهٔ ردوبدل شدن پیام‌های بین بافت‌ها، از آزمایشات پیوندزدن بـدست آمـد. مـثال‌های ایـن آزمایشات شامل پیوندزدن گرهٔ اولیه از جایگاه طبیعی خود در محور بدن به جای دیگر جهت نشان دادن این مطلب که این کار باعث ایجاد یک محور اضافی می‌گردد. مثال دیگر، استفاده از جوانه‌های در حال رشد اندام می‌باشد. نشان داده شده است که اگر یک قطعه از بافت لبه‌ی محور خلفی یکی از اندام‌ها به لبه‌ی قدامی اندام دیگر پیوند زده شود، انگشتان اندام میزبان مضاعف خواهند شد که این مضاعف شدن به صورت آینه‌ای است. به ایـن نـاحیه‌ی پـیام‌دهی خـلفی، **نـاحیه‌ی فـعالیت قطبی‌سازی (zone of polarizing activity =ZPA)** گفته می‌شود. اکنون می‌دانیم که ایـن مـولکول پـیام‌رسان، **SHH *(sonic hedgehog)*** می‌باشد.

در سال ۱۹۶۱، علم تراتولوژی مـطرح گـردید؛ چـرا کـه دارویی به نام **تالیدومید** (thalidomide) به عنوان ضدتهوع و آرام‌بخش به زنان حامله داده مـی‌شد. بـدبختانه، ایـن دارو سبب نقایص مادرزادی همانند نـقایص مـنحصر بـه فـرد در اندام‌ها گردید؛ به طوری که یک یا چند اندام وجود نداشـتند (Amelia) و یا فقدان استخوان‌های بلند (طوری که فقط یک دست یا پا به تنه متصل بود) (phocomelia) دیده مـی‌شد. ارتباط بین دارو و نقایص مزبور، به طور جداگـانه تـوسط دو پـزشک بـالینی بـه نـام‌های لنـز (W.Lenz) و مک‌بـرایـد (W.McBride)، تشخیص داده شد و مشخص شد که رویان اولیه (conceptus) نسبت به عوامل مادری که از جـفت رد می‌شوند، حساس و آسیب‌پذیر است. کـمی پس از آن تـعداد زیادی موارد حیوانی، رابطه‌ی عوامل محیطی، دارویی و ژن‌ها را نشان دادند و آگاهی بیشتری از ارتباط بین وقایع رشد و نمو و علل نقایص مادرزادی بدست آمد.

امـــروزه، رویکـــرد مـــولکولی بـــه الگـــوهای تـــجربی (paragidism) که بـرای مـطالعه‌ی رشـد و نـمو طـبیعی و غیرطبیعی به کار می‌روند، افزوده شده است. راههای بی‌شمار شناسایی با استفاده از ژن‌های معرف[2]، پروب‌های فلوئورسان و دیگر روش‌های علامت‌گذاری، توانایی ما را در تعیین خط سیر و سرنوشت سلول‌ها افزایش داده است. استفاده از روش‌های دیگـر جـهت تـغییر بـیان ژن‌هـا هـمانند فـن‌آوری‌های Knockout، Knock-in و anti sense، راهـهای جـدیدی جهت تشخیص رشد و نمو غیرطبیعی پـدید آورده است کـه امکان مطالعه‌ی عملکرد یک ژن منفرد را در یک بافت خاص، مهیا می‌کند. بـنابرایـن، پـیشرفت در زمـینه‌ی زیست‌شـناسی مولکولی باعث انتقال حیطه‌ی رویان‌شناسی به مرحله‌ی بعدی می‌گردد و به موازات رمزگشایی نقش‌ژن‌های هر فرد و تعامل آنها با عوامل محیطی، دانش ما از فـرایـندهای رشـد و نـمو طبیعی و غیرطبیعی افزایش می‌یابد.

---

۱. هر سازواره اندامی که از دو یا چند یاخته‌ی غیرمشابه از نظر ژنتیکی تشکیل شده باشد. فرهنگ آریان‌پور

2- reporter genes

بخش ۱

جنین‌شناسی عمومی

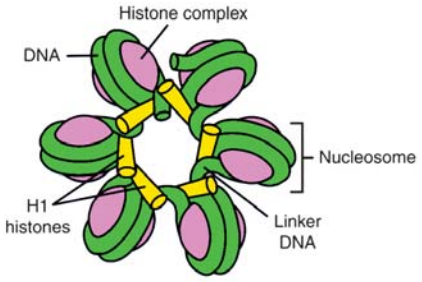
۱ مقدمه‌ای بر تنظیم مولکولی و پیام‌رسانی

زیست‌شناسی مولکولی، راه‌های جدیدی برای مطالعات رویان‌شناختی پدید آورده است و دانش ما را از رشد و نمو طبیعی و غیرطبیعی افزایش داده است. تعیین توالی ژنوم انسانی به همراه خلق روش‌های خاص بررسی تنظیم ژن‌ها در سطوح مختلف پیچیدگی، باعث انتقال رویان‌شناسی به مراحل بعدی گردیده است. به این ترتیب رویان‌شناسی از سطوح آناتومی به سطوح بیوشیمی و از آنجا به سطوح مولکولی پیشرفت کرده است و هر بخش بر دانش ما افزوده است.

تکامل رویان تحت هدایت **ژنوم‌هایی** قرار دارد که حاوی تمامی اطلاعات لازم برای تشکیل یک فرد هستند. این اطلاعات، در **DNA** و در توالی‌هایی موسوم به **ژن** رمزگردانی می‌شوند که رمزدهی پروتئین‌ها را برعهده دارند. پروتئین‌ها نیز به نوبهٔ خود، بروز سایر ژن‌ها را تنظیم کرده و به‌عنوان مولکول‌هایی پیام‌رسان عمل می‌کنند که تکامل را هماهنگ می‌سازند.

تقریباً ۲۳,۰۰۰ ژن در ژنوم انسان وجود دارد که تنها $\frac{۱}{۵}$ میزانی (۱۰۰,۰۰۰) است که قبل از اتمام پروژه‌ی ژنوم انسانی تصور می‌شد. به هر حال به دلیل سطوح مختلف تنظیم، تعداد پروتئین‌های حاصله از این ژن‌ها به تعداد ژن‌های تخمینی اولیه نزدیک‌تر است. نظریه‌ی یک ژن – یک پروتئین مردود شناخته شده است؛ بنابراین به واسطه‌ی سازوکارهای گوناگون، یک ژن منفرد ممکن است تعداد زیادی پروتئین تولید کند.

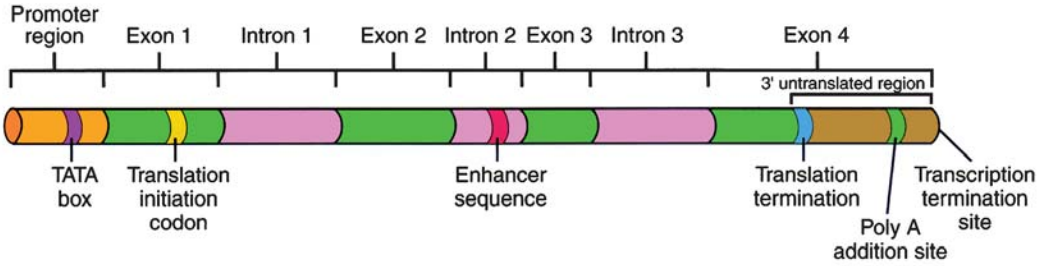
بیان ژن ممکن است در چند سطح تنظیم گردد: ۱) ممکن است ژن‌های مختلف، رونویسی شوند، ۲) DNA رونوشت شده از یک ژن ممکن است به‌طور انتخابی پردازش شود تا تنظیم کند کدام RNAها به سیتوپلاسم برسند و به RNA پیامبر (mRNA) تبدیل شوند، ۳) mRNAها ممکن است به‌طور انتخابی ترجمه شوند. ۴) پروتئین‌های ساخته شده از mRNAها ممکن است به طرق مختلف ویرایش شوند.



شکل ۱.۱ طرحی نشان‌دهندهٔ نوکلئوزوم‌ها که واحد ساختمانی پایه‌ی کروماتین را تشکیل می‌دهند. هر نوکلئوزوم از یک مجموعه‌ی هشت‌تایی از پروتئین‌های هیستون به وجود آمده، و تقریباً حاوی ۱۴۰ جفت باز DNA است. نوکلئوزوم‌ها توسط DNAی متصل کننده (linker DNA) و دیگر پروتئین‌های هیستون به هم متصل می‌شوند و مجموعه‌هایی را تشکیل می‌دهند.

■ نسخه‌رونویسی از ژن

ژن‌ها در یک مجموعه از DNA و پروتئین‌ها (اغلب هیستون) به نام **کروماتین** قرار دارند. **نوکلئوزوم**، واحد ساختمانی پایه کروماتین است (شکل ۱–۱). هر نوکلئوزوم از یک مجموعه‌ی هشت‌تایی از **پروتئین‌های هیستون** و تقریباً ۱۴۰ جفت باز DNA تشکیل شده است. DNA موجود در بین نوکلئوزوم‌ها

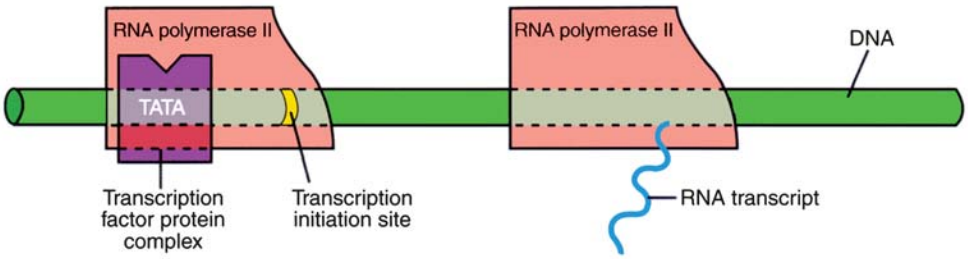


شکل ۱.۲ طرحی از یک ژن «معمولی» که ناحیه‌ی آغازگر حاوی جعبه‌ی TATA، اگزون‌ها، اینترون‌ها، مکان آغاز ترجمه و منطقه‌ی ترجمه نشده‌ی ′۳ است. اگزون‌ها حاوی توالی‌هایی از DNA هستند که به پروتئین‌ها ترجمه می‌شوند. مکان آغاز نسخه‌برداری، اولین اسید آمینه‌ی پروتئین را رمزگذاری می‌کند. منطقه‌ی ترجمه نشده‌ی ′۳، حاوی محل افزوده‌شدن پلی A است که در پایداری mRNA دخیل است و نیز به آن اجازه می‌دهد از هسته خارج و ترجمه‌ی آن به پروتئین شروع شود.

(linker DNA) و دیگر پروتئین‌های هیستون (هیستون‌های H1) موجب اتصال نوکلئوزوم‌ها به یکدیگر و تشکیل مجموعه‌های نوکلئوزومی‌می‌شوند (شکل ۱–۱). نوکلئوزوم‌ها DNA را به صورت مارپیچ‌های محکم نگه می‌دارند؛ در این حالت DNA قابل رونویسی نیست. در این وضعیت غیرفعال، کروماتین به صورت دانه‌هایی از نوکلئوزوم روی رشته‌های DNA به نظر می‌رسد، که به آن **هتروکروماتین** گفته می‌شود. این DNA برای رونویسی باید از دور دانه‌ها باز شود. در وضعیت باز شده به کروماتین، **یوکروماتین** (euchromatin) گفته می‌شود.

ژن‌ها داخل رشته‌ی DNA قرار دارند و دارای قسمت‌هایی به نام **اگزون** و **اینترون** می‌باشند. اگزون‌ها به پروتئین ترجمه می‌شوند و اینترون‌ها به طور پراکنده در بین اگزون‌ها قرار دارند و قابل ترجمه به پروتئین نمی‌باشند (شکل ۲–۱). یک ژن معمولی علاوه بر اگزون‌ها و اینترون‌ها، دارای اجزاء زیر است: یک **ناحیه‌ی آغازگر** (promoter) که جهت شروع **رونویسی**، به **RNA پلیمراز** متصل می‌شود؛ **مکان شروع رونویسی**؛ **مکان شروع ترجمه** جهت تعیین اولین اسیدآمینه‌ی پروتئین؛ **کدون ختم ترجمه**، منطقه‌ی ترجمه نشده‌ی **′۳** شامل یک توالی (محل اضافه‌شدن دم پلی A) که به پایدارشدن mRNA کمک می‌کند و امکان خروج آن از هسته و ترجمه به پروتئین را فراهم می‌کند (شکل ۲–۱). به طور معمول، نواحی ′۵ و ′۳ ژن با توجه به RNAی رونویسی شده از ژن، مشخص می‌شوند. بنابراین، DNA از ′۵ به سمت انتهای ′۳ رونویسی می‌شود و ناحیه‌ی آغازگر، در بالادست مکان شروع رونویسی قرار دارد (شکل ۲–۱). ناحیه‌ی آغازگر؛ یعنی جایی که RNA پلیمراز به آن متصل می‌شود، معمولاً دارای توالی TATA می‌باشد که به این مکان **جعبه‌ی TATA** (TATA BOX) گفته می‌شود (شکل ۲–۱). به هر حال پلیمراز برای اتصال به این مکان، به پروتئین‌های دیگری به نام **عوامل رونویسی** نیاز دارد (شکل ۳–۱). عوامل رونویسی همچنین دارای یک **دامنه ویژه‌ی اتصال DNA** به علاوه‌ی یک **دامنه فعال‌سازی متقابل** (transactivity) می‌باشند. این دامنه‌ها باعث فعال شدن یا مهار رونویسی از ژنی که آغازگر یا تقویت‌کننده ژن به آن وصل است، می‌شود. عوامل رونویسی همراه با دیگر پروتئین‌ها، از طریق باز کردن کمپلکس نوکلئوزوم ـ DNA، آزادسازی پلیمراز طوری که بتواند از DNA نسخه‌برداری کند و نیز مهار تشکیل نوکلئوزم‌های جدید، موجب بیان ژن می‌شوند.

تقویت‌کننده‌ها (enhancers)، اجزاء تنظیم کننده‌ی DNA هستند که باعث فعال شدن آغازگرها جهت کنترل تأثیر آنها و میزان رونویسی از ناحیه‌ی آغازگر می‌شوند. تقویت‌کننده‌ها می‌توانند در هر جایی از رشته‌ی DNA به جز نزدیک ناحیه‌ی آغازگر قرار داشته باشند. تقویت‌کننده‌ها مشابه نواحی آغازگر به عوامل رونویسی متصل می‌شوند (از طریق دامنه فعالسازی متقابل عوامل رونویسی) و برای تنظیم زمان‌بندی بیان یک ژن و تعیین موقعیت خاص سلول‌ها به کار می‌روند. برای مثال، تقویت‌کننده‌های مجزا در یک ژن



شکل ۳-۱. طرح نشان دهنده‌ی اتصالات RNA پلیمراز II به مکان جعبه‌ی TATA که در منطقه‌ی آغازگرِ ژن قرار دارد. این اتصال نیازمند مجموعه‌ای از پروتئین‌ها به علاوه‌ی پروتئینی به نام عامل نسخه‌برداری است. عوامل نسخه‌برداری، حاوی دامنه اتصال به DNA ی مخصوص به خود هستند و کار آنها، تنظیم بیان ژن است.

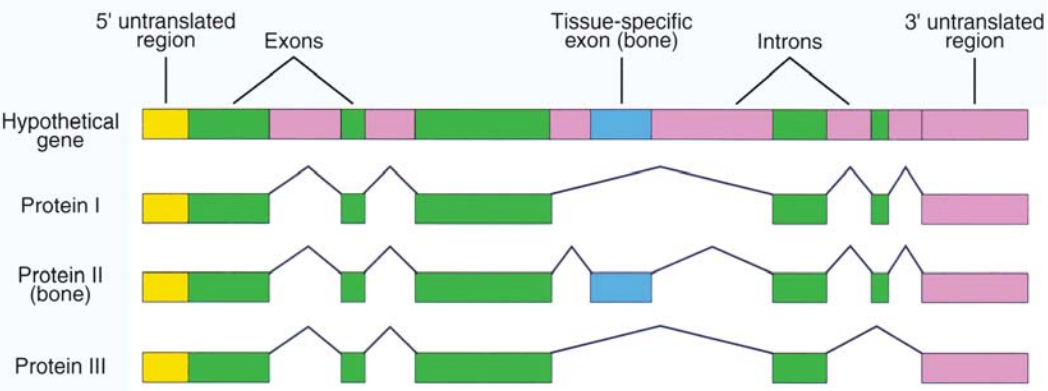
می‌توانند به آن ژن برای بیان شدن در بافت‌های مختلف، جهت بدهند. عامل رونویسی PAX6 که در رشد و نمو پانکراس، چشم و لوله‌ی عصبی شرکت دارد، حاوی سه تقویت‌کننده مجزا می‌باشد که هر کدام از آنها بیان ژن را در بافت مناسب تنظیم می‌کند. تقویت‌کننده‌ها از طریق تغییر (در ساختمان) کروماتین برای مواجه شدن با آغازگر و یا از طریق تسهیل اتصال RNA پلیمراز عمل می‌کنند. گاهی اوقات تقویت‌کننده‌ها می‌توانند رونویسی را مهار نمایند که در این صورت، **خاموش‌کننده‌ها** (silencers) نامیده می‌شوند. این پدیده از طریق اتصال به تقویت‌کننده‌های متفاوت، امکان فعال کردن یک ژن را هنگام خاموشی ژن دیگر فراهم می‌آورد. بنابراین، خود عوامل رونویسی دارای یک دامنه اختصاصی جهت اتصال به ناحیه‌ی خاصی از DNA و نیز دارای دامنه فعال‌سازی متقابل می‌باشند که به آغازگر یا تقویت‌کننده متصل می‌شود و ژن تنظیم شده توسط این اجزاء را فعال یا مهار می‌کند.

متیلاسیون DNA رونویسی را سرکوب می‌کند

متیلاسیون بازهای سیتوزین ناحیه آغازکننده ژن‌ها، رونویسی از این ژن‌ها را سرکوب می‌کند. به این ترتیب تعدادی از ژن‌ها به وسیله این مکانیسم خاموش می‌شوند. به عنوان مثال، یکی از کروموزوم‌های X در هر یک از سلول‌های یک فرد مؤنث به این روش غیرفعال می‌گردد **(غیرفعال‌شدن کروموزوم X)**. به همین ترتیب، ژن‌های موجود در انواع مختلف سلول‌ها با مکانیسم متیلاسیون غیرفعال می‌شوند، به گونه‌ای که به طور مثال، سلول‌های عضلانی پروتئین‌های عضله را تولید می‌کنند (DNA ناحیه آغازگر این پروتئین‌ها عمدتاً غیرمتیله است)، اما پروتئین‌های خونی را تولید نمی‌نمایند (DNA سازنده این پروتئین‌ها شدیداً متیله است). به این ترتیب، هر سلول می‌تواند وضعیت تمایزیافته خاص خود را حفظ کند. متیلاسیون DNA مسئول **اثرگذاری** ژنومی نیز می‌باشد؛ در این پدیده، فقط ژنی که از پدر یا مادر به ارث می‌رسد، بیان می‌شود و ژن دیگر خاموش می‌گردد. حدود ۴۰ تا ۶۰ ژن در انسان از این پدیده تبعیت می‌کنند؛ الگوی متیلاسیون این ژن‌ها در طی اسپرماتوژنز و اووژنز مشخص می‌شود. متیلاسیون از طریق مهار اتصال فاکتورهای رونویسی یا تغییر نحوه اتصال هیستون‌ها (که موجب پایداری نوکلئوزوم‌ها و پیچ‌خوردگی‌های محکم DNA می‌شود) DNA را خاموش می‌کند و رونویسی غیرممکن می‌شود.

■ تنظیم‌کننده‌های دیگر بیان ژن

رونوشت اولیه‌ی یک ژن، **RNA هسته‌ای (nRNA=RNA nuclear)** و یا گاهی *RNA* پیش پیام‌بر (premassenger RNA) نامیده می‌شود. nRNA از mRNA طویل‌تر است زیرا اینترون‌ها در طی مهاجرت nRNA از هسته به سیتوپلاسم حذف می‌شوند **(splice out)**. در واقع فرایند حذف شدن، امکان تولید پروتئین‌های مختلف از یک ژن را برای



شکل ۱.۴ طرحی از یک ژن فرضی که فرایند اتصال متناوب را برای ساختن پروتئین‌های مختلف از یک ژن واحد نشان می‌دهد. اسپلایسوزوم‌ها مکان‌های اختصاصی خود را بر روی نسخه‌ی ابتدایی RNA ی هسته‌ای (که از ژن نسخه‌برداری شده است) پیدا می‌کنند. برحسب این مکان‌ها، اینترون‌های مختلفی «حذف می‌شوند» و در نتیجه از یک ژن واحد، بیش از یک پروتئین تولید می‌شود. به پروتئین‌های تولید شده از یک ژن واحد، همسان‌های اتصالی گفته می‌شود.

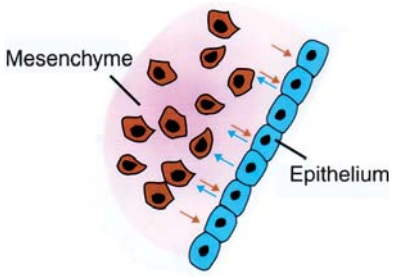
سلول فراهم می‌کند. به عنوان مثال با حذف اینترون‌های مختلف، اگزون‌ها به شکل‌های مختلف به هم می‌چسبند که این فرایند را **اتصال متناوب** (alternative splicing) می‌نامند (شکل ۴-۱). فرایند اتصال متناوب توسط **اسپلایسوزوم‌ها** (spliceosomes) انجام می‌شود که متشکل از مجموعه **RNA های هسته‌ای کوچک (snRNA)** و پروتئین‌های شناسایی کننده مکان‌های اختصاصی جداکننده در انتهای ′۵ یا ′۳ nRNA هستند. پروتئین‌های تولید شده از یک ژن را **همسان‌های اتصالی** (splicing isoforms) [که **شکل‌های مختلف اتصال** (splice variants) یا **شکل‌های متناوب اتصال** (alternative splice forms) نیز نامیده می‌شوند] می‌نامند. این ساختارها امکان استفاده از یک ژن واحد را برای تولید پروتئین‌های اختصاصی به سلول‌های مختلف می‌دهند. برای مثال عملکرد شکل‌های همسان (ایزوفرم‌های) ژن *WT1* در تشکیل گناد با کلیه فرق دارد.

حتی پس از ساخته شدن (ترجمه‌ی) یک پروتئین، ممکن است **اصلاحات پساترجمه‌ای**[1] صورت گیرد. این اصلاحات بر کارکرد پروتئین تأثیر می‌گذارند. برای مثال، بعضی پروتئین‌ها برای فعال شدن باید شکسته شوند یا باید به گروه‌های فسفریل متصل گردند (phosphorylated). پروتئین‌های دیگر باید از مکان‌های ذخیره‌سازی آزاد شوند، به پروتئین‌های دیگر متصل گردند یا به مناطق خاصی از سلول برسند. بنابراین، ممکن است سطوح تنظیمی بسیاری برای ساختن و فعال کردن پروتئین‌ها وجود داشته باشد. به همین دلیل است که با این که تنها ۲۳,۰۰۰ ژن وجود دارد، پروتئین‌هایی که به طور بالقوه می‌توانند تولید شوند، حدود پنج برابر تعداد ژن‌هاست.

■ القاء و تشکیل عضو

ارگان‌ها از طریق تعاملات بین سلول‌ها و بافت‌ها ساخته می‌شوند. در اغلب موارد، یک گروه از سلول‌ها یا بافت‌ها منجر به تغییر سرنوشت گروهی دیگر از سلول‌ها یا بافت‌ها می‌شوند که به این فرآیند، **القاء** (induction) گفته می‌شود. در هر کدام از این تعاملات، یک نوع سلول یا بافت **القاءگر** (inducer) است و تولید پیام می‌کند و گروه دیگر به این پیام **پاسخ می‌دهد** (responder). ظرفیت پاسخ‌دهی به این پیام را **توانش** (competence) می‌گویند که نیازمند فعال شدن بافت پاسخگو توسط **عامل توانش** (competence factor) است. بسیاری از تعاملات القایی بین سلول‌های اپی‌تلیوم و مزانشیم رخ می‌دهد که به آن

1- posttranslational modifications



شکل ۵–۱. طرحی که یک تعامل اپی‌تلیومی- مزانشیمی را نشان می‌دهد. پیام ابتدایی از یک بافت، موجب القاء بافت دوم برای تمایز به ساختمان‌های خاصی می‌شود. بافت اول، القاءگر و بافت دوم، پاسخ‌گو نام دارد. پس از شروع فرایند القاء، پیام‌ها (**پیکان‌ها**) برای تکمیل فرایند تمایز در هر دو جهت انتقال می‌یابند (یعنی از بافت اول به بافت دوم و بالعکس؛ مترجم).

تعاملات اپی‌تلیومی- مزانشیمی (epithelial - mesenchymal interactions) گفته می‌شود (شکل ۵–۱). سلول‌های اپی‌تلیوم در لوله‌ها یا غلاف‌هایی به هم می‌پیوندند در حالی که سلول‌های مزانشیمی از نظر ظاهر، فیبروبلاستی هستند و در ماده‌ی زمینه‌ای (matrix) خارج سلولی پراکنده‌اند (شکل ۵–۱). موارد زیر، نمونه‌هایی از تعاملات اپی‌تلیومی–مزانشیمی‌اند: تعامل اندودرم لوله‌ی گوارش با مزانشیم اطراف برای تولید اندام‌های گوارشی مانند کبد و پانکراس، تعامل مزانشیم اندام‌های فوقانی و تحتانی با اکتودرم روی آن (اپی‌تلیوم) برای رشد به سمت خارج و تمایز اندام؛ و تعامل اندودرم جوانه‌ی حالبی و مزانشیم بلاستمای متانفریک (metanephric blastema) برای تولید نفرون‌ها در کلیه. همچنین ممکن است تعاملات القایی بین دو بافت اپی‌تلیومی رخ دهد مانند القاء عدسی توسط اپی‌تلیوم جام بینایی. اگر چه فرایند القاء توسط یک پیام ابتدایی از بافت القاءگر به بافت پاسخ‌گو شروع می‌شود، ولی **تعاملات** (crosstalk) بین دو بافت یا دو نوع سلول برای ادامه‌ی تمایز حیاتی است (شکل ۵–۱، *پیکان‌ها*).

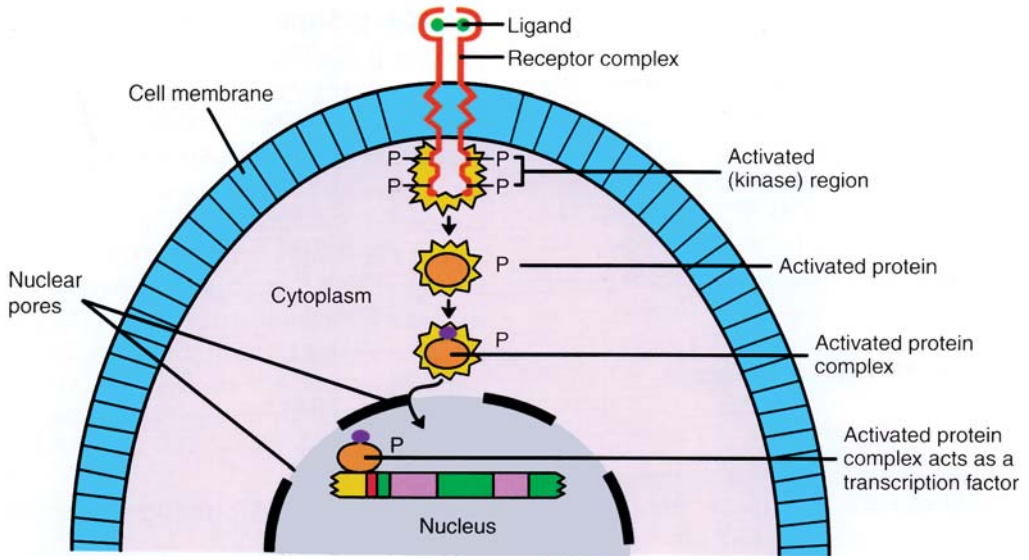
■ پیام‌رسانی سلولی

پیام‌رسانی سلول به سلول برای القاء، ایجاد توانایی پاسخ و تعاملات بین سلول‌های القاءگر و پاسخ‌گو حیاتی است. این مسیرهای ارتباطی یا توسط **تعاملات پاراکرین** (paracrine interactions) ایجاد می‌شوند که در آن پروتئین‌های ساخته شده توسط یک سلول در مسیرهای کوتاه انتشار می‌یابند و با سلول‌های دیگر وارد تعامل می‌شوند و یا توسط **تعاملات ژوکستاکرین** (juxtacrine interactions) به وجود می‌آیند که پروتئین‌های قابل انتشار در آن دخیل نیستند. به پروتئین‌های انتشاری مسئول **پیام‌رسانی پاراکرین**، **عوامل پاراکرین** یا **عوامل رشد و تمایز (GDFs)** گفته می‌شود.

مسیرهای انتقال‌دهنده پیام

پیام‌رسانی پاراکرین

عوامل پاراکرین از طریق **مسیرهای انتقال پیام** (signal transduction pathways) اثر خود را اعمال می‌کنند. این عوامل یا به طور مستقیم یک مسیر را فعال می‌کنند و یا از فعالیت مهارگر آن مسیر، جلوگیری می‌نمایند (مهارِ مهارگر مانند آنچه در پیام‌دهی Hedgehog رخ می‌دهد). مسیرهای انتقال پیام شامل یک **مولکول پیام‌ده** (**لیگاند**) و یک **گیرنده** می‌شود (شکل ۶–۱). گیرنده در غشاء سلولی قرار می‌گیرد و دارای یک **دامنه خارج سلولی (منطقه‌ی متصل شونده به لیگاند)**، یک **دامنه خلال غشایی** (transmembrane domain) و یک **دامنه‌سیتوپلاسمی** است. در اثر اتصال لیگاند به گیرنده‌ی خود، یک تغییر ساختاری در گیرنده به‌وجود می‌آید که دامنه سیتوپلاسمی آن را فعال می‌کند. معمولاً، در نتیجه‌ی این فعال‌شدن، گیرنده به صورت آنزیمی فعال می‌گردد. اکثراً این فعالیت آنزیمی به صورت یک **کیناز** است که می‌تواند پروتئین‌های دیگر را با استفاده از ATP به عنوان یک سوبسترا (پیش‌ساز) **فسفریله** کند. فسفریلاسیون به نوبه‌ی خود باعث می‌شود تا این پروتئین‌ها، پروتئین‌های دیگری را فسفریله کنند و بنابراین آبشاری از تعاملات پروتئینی ایجاد شود که نهایتاً **عامل رونویسی** را فعال می‌کند. سپس این عامل رونویسی موجب فعال شدن یا مهار بیان ژن



شکل ۱.۶ طرحی نشان دهنده‌ی یک مسیر معمول تولید پیام که شامل لیگاند و گیرنده‌ی آن است. اتصال لیگاند به گیرنده، موجب فعال شدن گیرنده می‌شود. به طور معمول این فعال شدن، آنزیمی است و شامل یک تیروزین کیناز می‌شود؛ اگر چه آنزیم‌های دیگری نیز ممکن است دخیل باشند. نهایتاً، فعالیت کیناز منجر به شروع آبشاری از فسفریله شدن پروتئین‌های مختلفی می‌شود. این آبشار، عامل نسخه‌برداری را که مسئول تنظیم بیان ژن است، فعال می‌کند.

می‌شود. مسیرهای یاد شده فراوان و پیچیده‌اند و در بعضی موارد مشخصه‌ی آنها مهار یک پروتئین توسط پروتئین دیگر است (بسیار شبیه آنچه در مورد hedgehog رخ می‌دهد).

پیام‌رسانی ژوکستاکرین

پیام‌رسانی ژوکستاکرین نیز از طریق مسیرهای انتقال پیام صورت می‌گیرد، منتها پروتئین‌های انتشاری در آن نقش ندارند. در عوض، پیام‌رسانی ژوکستاکرین به سه طریق رخ می‌دهد: (۱) پروتئینی در سطح یک سلول در فرایندی مشابه پیام‌رسانی پاراکرین با گیرنده‌های روی سلول مجاور واکنش می‌دهد (شکل ۶-۱). **مسیر NOTCH**، مثالی از این نوع پیام‌رسانی است. (به "مسیرهای کلیدی پیام رسانی برای رشد و نمو" توجه شود) (۲) لیگاندها در قسمت ماده‌ی زمینه‌ای خارج سلولی از یک سلول ترشح می‌شوند و با گیرنده‌های خود در سلول‌های مجاور وارد تعامل می‌گردند. ماده‌ی زمینه‌ای خارج سلولی، محیطی است که سلول‌ها در آن قرار دارند. این محیط دارای مولکول‌های بزرگی مانند **کلاژن**، **پروتئوگلیکان (کندروئیتین سولفات‌ها**، **اسید هیالورونیک** و غیره) و **گلیکوپروتئین‌هایی** مانند **فیبرونکتین** و **لامینین** است که از سلول ترشح می‌شوند. این مولکول‌ها ماده‌ی اولیه (substrate) را جهت لنگر انداختن یا مهاجرت سلول‌ها فراهم می‌کنند. برای مثال، لامینین و کلاژن نوع IV اجزائی از **تیغه‌ی پایه** (basal lamina) جهت اتصال سلول‌های اپی‌تلیوم هستند و مولکول‌های فیبرونکتین چارچوبی برای مهاجرت سلول‌ها فراهم می‌آورند. گیرنده‌هایی که مولکول‌های خارج سلولی مانند فیبرونکتین ولامینین را به سلول‌ها متصل می‌کنند، **اینتگرین‌ها** (Integrin) نامیده می‌شوند. این گیرنده‌ها، مولکول‌های ماده‌ی زمینه‌ای را به **اسکلت سلولی** مانند **میکروفیلامان‌های اکتین** (actin microfilaments) متصل می‌کنند و از این طریق سلول‌ها می‌توانند با استفاده از پروتئین‌های انقباضی مانند **اکتین** در سرتاسر چارچوب ماده‌ی زمینه‌ای مهاجرت کنند. همچنین اینتگرین‌ها قادرند بیان ژن‌ها

را القـا نـموده و تـمایز سـلولی را تـنظیم نـمایند (مـثلاً در کندروسیت‌ها، که جهت تـولید غـضروف بـایستی بـه مـادهٔ زمینه‌ای متصل شوند). (۳) از طریق **اتصالات منفذدار** (gap junctions)، انتقال مستقیم پیام از سلولی بـه سـلول دیگـر صورت می‌گیرد. این اتصالات مانند کانال‌هایی در بین سلول‌ها عمل می‌کنند و مولکول‌های کوچک و یون‌ها می‌توانند از آنها عبور کنند. چنین ارتباطی در سلول‌هایی که به طور محکم به هم متصل شده‌انـد مـانند اپـی‌تلیوم لوله‌ی گـوارش و لوله‌ی عصبی مهم است زیرا موجب هماهنگی عمل ایـن سـلول‌ها می‌شود. خود اتصالات از **پـروتئین‌های connexin** تشکـیل شـده‌انـد. ایـن پـروتئین‌ها کـانال‌ها را مـی‌سازند و کـانال‌ها سلول‌های مجاور را به یکدیگر متصل می‌کنند.

به یاد داشتن این نکته مهم است که در فرایند انتقال پیام، عـوامـل ذخـیره‌ای زیـادی وجـود دارنـد. بـه عـنوان مـثال، خانواده‌های مولکولهای دخیل در پیام‌رسانی پاراکرین، اغـلب حاوی تعداد زیادی عضو می‌باشند، بنابراین از بین رفتن کارکرد یک مولکول پیام‌ده در اثر جهش ژنی، لزوماً منجر به رشد و نمو غیرطبیعی یـا مـرگ نـمی‌شود زیـرا اعـضای دیگـر ایـن خانواده‌ی ژنی، فقدان مولکول یـاد شـده را جـبران مـی‌کنند. همچنین، بین مسیرها تعامل وجود دارد؛ به صورتی که انگار به هم متصل‌اند. این اتصالات مکان‌های اضافی بسیاری را برای تنظیم پیام‌رسانی ایجاد می‌کند.

عوامل پیام‌رسانی پاراکرین

تعداد زیادی **فاکتور پیام‌رسانی پاراکرین** (که **فاکـتورهای رشد و تمایز [GDF]** نیز نامیده می‌شوند)، وجود دارد که به عـنوان لیگـاند عـمل مـی‌کنند. اکـثر آنـها در چـهار خـانواده طبقه‌بندی می‌شوند و اعضای ایـن خـانواده‌هـای مشـابه بـه طور تکراری در تنظیم رشـد و تـمایز اعـضای بـدن بـه کـار می‌روند. علاوه بر این، در قلمروی حیوانات، از مگس سـرکه گرفته تا انسان، GDFهای مشابهی رشد و نمو اعضای بدن را تنظیم می‌کنند. این چهار گروه GDFها شامل **عـامل رشـد فـیبروبلاست**[1] (FGF)، **WNT**، **hedgehog** و خـانواده‌ی **عامل رشد تغییر شکل دهنده‌ی**[2] (TGF-β) β می‌شود. هر گروه از مولکول‌های GDF، با گروهی از گیرنده‌های مربوط به خود تعامل می‌نمایند؛ اهمیت این گیرنده‌ها در تعیین پیامد یک پیام، کمتر از خود مولکول‌های پیام‌ده نیست.

*FGF*ها

این مولکولها در ابتدا FGF نامیده شدند، زیرا موجب تحریک رشد فیبروبلاستها در محیط کشت می‌گردیدند. امروزه حدود ۲۴ ژن FGF شناسایی شده است که این ژن‌هـا مـی‌تواننـد صدها نوع پروتئین همسان (ایزوفرم) را از طریق تغییر در نحوه اتـصال RNA یـا کـدون‌های آغـازین آن‌هـا، تـولید کـنند. پروتئین‌های FGF تولید شده توسط این ژن‌ها، مجموعه‌ای از **گـیرنده‌های تـیروزین کـینازی** (tyrosine receptor kinases) به نام **گیرنده‌های عـوامـل رشـد فـیبروبلاست (FGFRs)** فـعال مـی‌کنند. ایـن گـیرنده‌ها بـه نـوبه‌ی خـود مسیرهای مختلف پیام رسـانی را فـعال مـی‌کنند. FGFsها خـصوصاً در پـدیده‌های رگ‌سـازی (angiogenesis)، رشـد آکسون و تمایز مزودرم مهم‌اند. اگر چه عوامل FGF بیش از حد نیازند و گاهی می‌توانند جایگزین هم شوند ولی بعضی از آنها به صـورت انـفرادی مسـئول یک واقـعه رشـد و نـموی اختصاصی هستند. برای مثال FGF8 در تشکیل انـدام‌هـا و بخش‌هایی از مغز اهمیت دارد.

پروتئین‌های *Hedgehog*

دلیل نامگذاری ژن‌های hedgehog، کدکردن الگوی پرزهای روی پای مگس سرکه است که یـادآور شکـل جـوجه تـیغی (hedghog) می‌باشد. در پستانداران سه ژن *hedgehog* بـه نـام‌های **Desert**، **Indian** و **Sonic hedgehog** وجـود دارد. *Sonic hedgehog (SHH)*، در تعدادی از وقایع رشد و نمو دخیل است (به "مسیرهای پیام‌رسانی کلیدی در رشد و نـمو" توجه شود).

پروتئین‌های *WNT*

حداقل ۱۵ ژن مختلف **WNT** وجود دارند که بـا ژن قـطبیت قـطعات بـدن (ژن *wingless* در drosophilia) در ارتـباط

1- fibroblast growth factor
2- transforming growth factor

مـی‌باشند. گـیرنده‌های آنـها عـضو **خـانواده‌ی frizzled** از پـروتئین‌ها هسـتند. پـروتئین‌های WNT در تـنظیم الگـوی اندام‌ها، تشکیل مغز میانی و بعضی جنبه‌های تمایز سومیت‌ها، تمایز دستگاه ادراری- تناسلی و اعمال دیگر دخیل‌اند.

ابرخانواده‌ی TGFβ

ابرخانواده‌ی **TGFβ** بیش از ۳۰ عضو دارد و شـامل **عـوامـل رشـد تـغییر شکـل‌دهنده‌ی β پـروتئینهای شکـل‌ساز استخوان (BMPs)، خـانواده‌ی اکـتیوین، عـامل مـهارگر مولری (یا MIF** یا **هورمون ضد مولری)** و غـیره مـی‌شود. نخستین عضو گروه (TGF-β1)، از سـلول‌هایی کـه تـوسط ویروسها تـغییرشکل یـافته بـودند، جـداسـازی گـردید. گـروه TGFβ در تشکیل ماده‌ی زمینه‌ای خارج سلولی و شاخه‌دار شدن اپی‌تلیوم که در جریان تشکیل ریه، کلیه و غدد بزاقی رخ می‌دهد، مهم است. خـانواده‌ی BMP بـاعث القـاء تشکـیل استخوان می‌شود و علاوه بر کارهای دیگر، در تنظیم تقسیم سلولی، مرگ سلولی (آپوپتوز) و مهاجرت سلولی دخیل است.

سایر ملکول‌های پیام‌رسان پاراکرین

نوروترانسمیترها، از جمله **سروتونین، گـاما آمـینوبوتیریک اسید (GABA)، اپی‌نفرین** و **نوراپی‌نفرین** گروه دیگـری از ملکول‌های پیام‌ده پاراکرین هستند که طی رشد و نمو حـائز اهمیت بـوده و بـا ایـفای نـقش بـه عـنوان لیگـاند، هـمانند پروتئین‌ها به گیرنده‌ها متصل می‌شوند. این ملکول‌ها نه تنها برای نورون‌ها به عنوان انتقال‌دهنده پیام عمل می‌کنند، بلکه در رشد و نمو رویان نیز پیام‌های مهمی را جابجا می‌کنند. به عـنوان نـمونه، سـروتونین (5HT) بـرای شـمار زیـادی از گیرنده‌ها به عنوان لیگاند عمل می‌کند؛ اکثر این گیرنده‌ها، از نوع گیرنده‌های جفت شونده با پروتئین G هستند. 5HT از طریق این گیرنده‌ها، تعدادی از عملکردهای سـلولی (شـامل تکثیر و مهاجرت سلول‌ها) را تـنظیم مـی‌کند و بـرای ایـجاد لترالیته (Laterality)، گاسترولاسیون، رشد و نمو قلب و سایر فـرایـندهای مـربوط بـه مـراحـل اولیـه تـمایز مـهم است. نوراپی‌نفرین نیز از طریق گیرنده‌ها عـمل نـموده و بـه نـظر می‌رسد که در بروز **آپوپتوز (مرگ برنامه‌ریزی شده سلول)** در فضاهای بین انگشتی و همچنین سایر انواع سلولی ایفای نقش می‌کند.

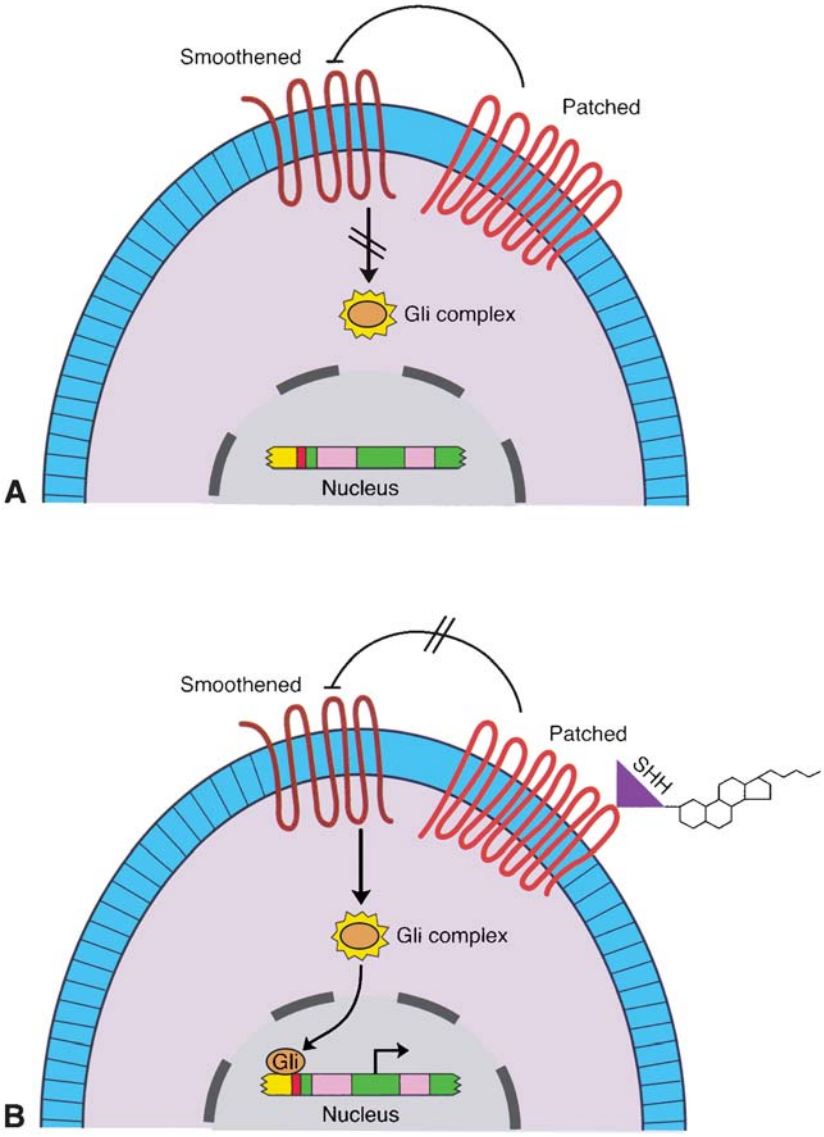
■ مسیرهای کلیدی پیام‌رسانی برای رشد و نمو

Sonic Hedgehog: ژن اصلی در امبریوژنز

در زمان قبل از بیولوژی مولکولی، رویان شناسان بـر وجـود پیامی اصلی که تمام رشد و نـمو رویـانی را هـدایت مـی‌کند متقاعد شدند، این پـیام بـه صـورت یک **مـورفوژن**[1] عـمل می‌کند، مولکولی مخفی که شیب غلظت را برقرار می‌کند و به سلول‌ها نحوهٔ تبدیل به بافت‌ها و اعضای مختلف را می‌آموزد. اگر چه در حال حاضر می‌دانـیم کـه مـولکول‌های پـیام‌رسان بسیاری وجود دارند که به صورت هماهنگ رشد و نمو را تنظیم می‌کنند، ولی پروتئین **SHH** از همه به مورفوژن اصلی بودن، نزدیک‌تر است. این پروتئین در رشد و نمو عروق، شکل‌گیری محور چپ به راست، خط وسط، مـخچه، الگـودهی عـصبی، اندام، الگودهی عضله صـاف، احشـاء شکـمی، حـلق، ریـه‌ها، پانکراس، کلیه‌ها، مثانه، فولیکول‌های مو، دندان‌ها، تـیموس، گوش داخلی، چشم‌ها، و جوانه‌های چشایی دخیل است؛ بخش وسیعی از وقایع رشد و نمو. پیام‌دهی Sonic از طریق مسیری است که در شکل ۷-۱ نشان داده شـده است. پـروتئین بـه گیرنده‌اش به نام **Patched (Ptc)** متصل می‌شود، پروتئینی که معمولاً پروتئین شبه گـیرندهٔ **Smoothened (Smo)** را مـهار می‌کند. به محض اتصال SHH به Ptc، فعالیت Ptc حـذف می‌شود (اثر مهاری آن بر Smo بر طرف مـی‌گردد) و Smo نهایتاً فعال می‌شود تا فعالیت خانواده فاکـتورهای رونـویسی **GLI** (۱ تا ۳) را که در بروز ژن‌های هدف نقش دارند را تنظیم افزایشی نماید. بروز اخـتصاصی SHH در انـواع سـلول‌های مختلف توسط فـاکـتورهای تـقویت کـنندهٔ مـتعددی تـنظیم می‌شود، این عوامل به صورت مستقل رونویسی SHH را در سلول‌ها و بافت‌های مختلف کنترل می‌کنند.

پروتئین SHH دارای تعدادی ویـژگی مـنحصر بـه فـرد است، شامل این حقیقت که بعد از ترجمه دچار شکاف می‌شود

1- bone morphogenetic proteins



شکل ۱.۷ تصاویر نشان دهنده مسیر پیام‌دهی Sonic hedgehog (SHH) است. A. طرحی از سلول که نشان دهنده مهار Smoothened توسط Patched می‌باشد که طی آن، فرایند نرمال فعال سازی پروتئین Gli در انتقال پیام SHH، سد می‌شود. B. طرح نشان دهنده اتصال SHH به گیرنده Patched است که سبب حذف اثر مهاری Patched بر Smoothened می‌شود. سپس فعالیت Smoothened سبب تنظیم افزایشی فاکتور رونویسی GLI می‌شود، که این فاکتور به DNA متصل می‌شود و جریان رو به پایین ژن‌های تأثیرگذار در مسیر SHH را کنترل می‌کند.

و **کلسترول** به پایانه C (C-terminus) از زنجیره N-terminal آن متصل می‌شود. این اضافه شدن کلسترول، SHH را به غشای پلاسمایی مرتبط می‌سازد. سپس بخشی از اسید پالمیتیک به پایانهٔ N اضافه می‌شود و SHH به طور

کامل عملکردی می‌شود. رهاسازی SHH از غشای پلاسمایی توسط پروتئین داخل غشایی **dispatched** فراهم می‌گردد و در این مرحله، SHH می‌تواند عملکرد خود به عنوان مورفوژن را در تعیین ویژگی شیب غلظت به انجام رساند.

قطبیت سلول مسطح: مسیر توسعه همگرا

مسیر قطبیت سلول مسطح (PCP) فرایند **توسعه همگرا** را تنظیم می‌کند که به وسیله آن یک بافت طویل‌تر و باریک‌تر می‌شود (شکل A ۸-۱). برای مثال، حین تشکیل لولهٔ عصبی (نورولاسیون)، صفحهٔ عصبی باریک و طویل می‌شود تا شیار عصبی ما بین برجستگی‌های عصبی را ایجاد نمایدو به شکل مشابهی، در هنگام گاسترولاسیون، سلول‌ها به سمت وسط حرکت می‌کنند و محور رویانی طویل می‌شود. مثال‌های دیگری از توسعه همگرا شامل طویل شدن خروجی‌های قلبی و حرکت برجستگی‌های دیواره جانبی بدن به سمت خط وسط است. توسعه همگرا نیازمند تغییرات در شکل سلول به همراه حرکت سلول و جاگیری با سایر سلول‌ها است (شکل A ۸-۱).

PCP اشاره دارد به سازمان دهی مجدد سلول‌ها و صفحات سلولی در یک سطح بافتی، مانند آنچه که طی توسعه همگرا رخ می‌دهد. مسیر پیام‌دهی اصلی PCP، مسیر غیر متعارف **WNT** است که شامل گیرنده **Frizzled (Fz)** برای Wnt و دو پروتئین داخل غشایی **Celsr** و **Vangl** است (شکل B ۸-۱). این پروتئین‌ها در ابتدا فعال سازی DISHEVELLED (DVL) [به طور مستقیم یا از طریق عوامل تأثیرگذار در جریان رو به پایین از جمله Prickle (PK) و Diego (Dgo)] را مد نظر قرار می‌دهند. در مقابل، Dvl پیام‌دهی را از طریق کنیازهای Rho و Rac تنظیم می‌کند تا بدین وسیله به تنظیم افزایشی کنیازهای C-Jun (JNK) N-terminal بپردازد که این کنیازها در کنترل تغییرات اسکلت سلولی و سایر عوامل تأثیرگذار down stream شامل فاکتورهای رونویسی، نقش دارند. جهش در برخی از این ژن‌ها از جمله VANGL, CELSR, FZ و DVL نشان داده که **نقایص لوله عصبی** در موش را ایجاد می‌کند و جهش در ژن‌های VANGL با بروز این نقایص در انسان‌ها مرتبط بوده است.

مسیر *NOTCH*

گیرنده‌های داخل غشایی NOTCH به لیگاندهای داخل غشای خانواده DSL (Delta/Serrate/LAG$_2$) متصل می‌شوند، که برای پیام‌دهی نیازمند تماس سلول به سلول (پیام‌دهی ژوکستاکرین) هستند در پستانداران، چهار عضو خانواده NOTCH و پنج لیگاند داخل غشایی (Jagged ۱ تا ۲ و Delta ۱ تا ۳) وجود دارد. اتصال هر یک از این پروتئین‌ها به گیرنده NOTCH تغییری تطبیقی در پروتئین NOTCH ایجاد می‌کند مانند ایجاد شکاف در بخش سیتوپلاسمی پروتئین. این مسیر بسیار سرراست است و در آن پیام‌آور ثانویه‌ای دخیل نیست. بدین ترتیب، بخش شکاف یافته پروتئین مستقیماً به هسته وارد می‌شود و به پروتئین متصل به DNA که به صورت معمول رونویسی ژن‌های هدف NOTCH را سرکوب می‌کند، اتصال می‌یابد. اتصال NOTCH فعالیت مهاری سرکوب‌گرها را برطرف می‌کند و به ژن‌های down stream اجازه فعالیت می‌دهد (شکل ۹-۱).

پیام‌دهی NOTCH در تکثیر سلولی، آپپتوز و اپیتلیال به مزانشیمال دخیل است. این پیام‌دهی به ویژه در تمایز نرون‌های عصبی، شکل‌گیری و تخصیص عروق خونی (آنژیوژنز)، قطعه‌بندی سومیت، تکامل سلول‌های B پانکراس، تمایز سلول‌های B و T در سیستم ایمنی، تکامل سلول‌های مویی گوش داخلی، و جداسازی مسیر خروجی قلب، اهمیت دارد. جهش‌های JAG$_1$ یا NOTCH$_2$ سبب بروز **سندرم آلاژیل** با ویژگی نقایص مسیر خروجی قلب و نقایص اسکلتی، چشمی، کلیوی و ناهنجاری‌های کبدی می‌شود. جهش‌های JAG$_1$ همچنین با تترالوژی فالوت (نقص مسیر خروجی قلب) مرتبط است.

چکیده

در طول قرن گذشته، رویان‌شناسی از یک علم مشاهده‌ای به دانشی حاوی پیشرفت‌های وسیع تکنولوژیکی و مولکولی تبدیل شد. با استفاده از مجموع مشاهده و تکنیک‌های جدید، می‌توان درک روشن‌تری از منشاء رشد و نمو طبیعی و غیرطبیعی به دست آورد و از طرف دیگر راههایی برای

(مانند **جابجایی عروق بزرگ**، **مجرای شریانی مشترک** و **تترالوژی فالو**) شود.

در روش دیگر، بالشتک‌های اندوکاردی در ساخت سپتوم دخالتی ندارند. بعنوان مثال، اگر نوار نازکی از بافت دیواره‌ی دهلیز یا بطن بطور کامل رشد نکند، در حالیکه مناطقی از دو طرف به سرعت در حال گسترش باشند، ستیغ نازکی بین دو بخش در حال گسترش تشکیل می‌شود (شکل ۱۳-۱۴ D,E). در صورتی که رشد بخش‌های در حال گسترش در هر یک از دو طرف بخش نازک ادامه یابد، دو دیواره بهم نزدیک شده، سرانجام در هم ادغام می‌شوند و یک سپتوم می‌سازند (شکل ۱۳-۱۴ F). چنین سپتومی هرگز مجرای اولیه را بصورت کامل تقسیم نمی‌کند، بلکه کانال ارتباطی باریکی بین دو قسمت در حال گسترش بر جای می‌گذارد. معمولاً این کانال باریک به علت پرولیفراسیون بافت‌های مجاور بصورت ثانویه بسته می‌شود. چنین سپتومی دهلیزها و بطن‌ها را بصورت ناقص جدا می‌کند.

تشکیل سپتوم در دهلیز مشترک

در پایان هفته‌ی چهارم، ستیغ داسی‌شکلی از سقف دهلیز مشترک به داخل حفره دهلیز رشد می‌کند. این ستیغ اولین قسمت سپتوم اولیه[1] است (اشکال ۱۳-۱۳A و ۱۳-۱۶A,B). دو بازوی این ستیغ بطرف بالشتک‌های آندوکاردی در کانال دهلیزی بطنی گسترش می‌یابند. دهانه‌ای که بین لبه‌ی تحتانی سپتوم اولیه و بالشتک‌های آندوکاردی ایجاد می‌شود، با عنوان **سوراخ اولیه**[2] شناخته می‌شود (شکل ۱۳-۱۶A,B). با رشد بیشتر، استطاله‌های بالشتک‌های آندوکاردی فوقانی و تحتانی در طول لبه‌ی سپتوم اولیه رشد می‌کنند و سوراخ اولیه را می‌بندند (شکل ۱۳-۱۶C,D). در هر صورت، قبل از بسته‌شدن کامل، **مرگ سلولی** موجب سوراخ‌شدن قسمت فوقانی سپتوم اولیه می‌شود. بهم‌پیوستن این سوراخ‌ها، **سوراخ ثانویه**[3] را می‌سازد، که راهی برای جریان آزاد خون از سمت راست دهلیز اولیه به سمت چپ آن است (شکل ۱۳-۱۶B,D).

هنگامی که در نتیجه‌ی ادغام شاخ سینوسی، مجرای دهلیز راست رشد می‌کند، یک چین هلالی جدید پدیدار می‌شود. این چین جدید یا **سپتوم ثانویه** (شکل ۱۳-۱۶C,D)، هرگز دیواره‌ی کاملی در حفره‌ی دهلیزی ایجاد نمی‌کند (شکل ۱۳-۱۶F,G). بازوی قدامی این سپتوم به طرف پایین و در جهت سپتوم کانال دهلیزی ـ بطنی رشد می‌کند. هنگامی که دریچه‌ی وریدی چپ و دیواره‌ی کاذب با سمت راست سپتوم ثانویه ملحق می‌شوند، لبه‌ی مقعر آزاد سپتوم ثانویه بر روی سوراخ ثانویه قرار می‌گیرد (شکل ۱۳-۱۶E,F). سوراخ باقیمانده از سپتوم ثانویه، **سوراخ بیضی (foramen ovale)** نامیده می‌شود. هنگامی که بخش فوقانی سپتوم اولیه بتدریج ناپدید می‌شود، قسمت باقیمانده‌ی آن به **دریچه‌ی سوراخ بیضی** تبدیل می‌گردد. بدین‌ترتیب ارتباط دو حفره‌ی دهلیزی بوسیله‌ی مجرای بلند و مایل برقرار می‌شود (شکل ۱۳-۱۶E-G)، که از این طریق خون دهلیز راست به سمت چپ جریان می‌یابد (*پیکان‌ها* در شکل‌های ۱۳-۱۳B و ۱۳-۱۶E).

پس از تولد، هنگامی که جریان خون ریوی آغاز شده و فشار دهلیز چپ افزایش می‌یابد، دریچه‌ی سوراخ بیضی بر روی سپتوم ثانویه فشرده می‌شود و سوراخ بیضی را بسته و دهلیز راست و چپ را بصورت کامل از یکدیگر جدا می‌کند. در حدود ۲۰٪ موارد، ادغام سپتوم‌های اولیه و ثانویه کامل نیست، و شکاف مایل باریکی بین دو دهلیز باقی می‌ماند. این حالت **بازماندن میله‌ای**[4] سوراخ بیضی نام دارد؛ این وضعیت اجازه‌ی شانت داخل قلبی خون را نمی‌دهد.

شکل‌گیری دهلیز چپ و ورید ریوی

در حالی که دهلیز راست اولیه بوسیله‌ی پیوستن شاخ سینوسی راست بزرگتر می‌شود، دهلیز چپ اولیه نیز به همان صورت رشد می‌کند. در این ضمن، مزانشیم انتهای دمی مزوکارد خلفی که لوله‌قلبی را در فضای پریکاردی معلق می‌دارد (شکل ۱۳-۱۷A)، شروع به تکثیر می‌کند. سپس، هنگامی که سپتوم اولیه شروع به رشد به سمت پایین از سقف دهلیز مشترک می‌کند، این مزانشیم در حال تکثیر، **برآمدگی مزانشیمال**

1- Septum Primum
2- Ostium Primum
3- Ostium Secondum
4- Probe Patency

(مانند **جابجایی عروق بزرگ**، **مجرای شریانی مشترک** و **تترالوژی فالو**) شود.

در روش دیگر، بالشتک‌های اندوکاردی در ساخت سپتوم دخالتی ندارند. بعنوان مثال، اگر نوار نازکی از بافت دیواره‌ی دهلیز یا بطن بطور کامل رشد نکند، در حالیکه مناطقی از دو طرف به سرعت در حال گسترش باشند، ستیغ نازکی بین دو بخش در حال گسترش تشکیل می‌شود (شکل ۱۳-۱۴ D,E). در صورتی که رشد بخش‌های در حال گسترش در هر یک از دو طرف بخش نازک ادامه یابد، دو دیواره بهم نزدیک شده، سرانجام در هم ادغام می‌شوند و یک سپتوم می‌سازند (شکل ۱۳-۱۴ F). چنین سپتومی هرگز مجرای اولیه را بصورت کامل تقسیم نمی‌کند، بلکه کانال ارتباطی باریکی بین دو قسمت در حال گسترش بر جای می‌گذارد. معمولاً این کانال باریک به علت پرولیفراسیون بافت‌های مجاور بصورت ثانویه بسته می‌شود. چنین سپتومی دهلیزها و بطن‌ها را بصورت ناقص جدا می‌کند.

تشکیل سپتوم در دهلیز مشترک

در پایان هفته‌ی چهارم، ستیغ داسی‌شکلی از سقف دهلیز مشترک به داخل حفره دهلیز رشد می‌کند. این ستیغ اولین قسمت سپتوم اولیه[1] است (اشکال ۱۳-۱۳A و ۱۳-۱۶A,B). دو بازوی این ستیغ بطرف بالشتک‌های آندوکاردی در کانال دهلیزی بطنی گسترش می‌یابند. دهانه‌ای که بین لبه‌ی تحتانی سپتوم اولیه و بالشتک‌های آندوکاردی ایجاد می‌شود، با عنوان **سوراخ اولیه**[2] شناخته می‌شود (شکل ۱۳-۱۶A,B). با رشد بیشتر، استطاله‌های بالشتک‌های آندوکاردی فوقانی و تحتانی در طول لبه‌ی سپتوم اولیه رشد می‌کنند و سوراخ اولیه را می‌بندند (شکل ۱۳-۱۶C,D). در هر صورت، قبل از بسته‌شدن کامل، **مرگ سلولی** موجب سوراخ‌شدن قسمت فوقانی سپتوم اولیه می‌شود. بهم‌پیوستن این سوراخ‌ها، **سوراخ ثانویه**[3] را می‌سازد، که راهی برای جریان آزاد خون از سمت راست دهلیز اولیه به سمت چپ آن است (شکل ۱۳-۱۶B,D).

هنگامی که در نتیجه‌ی ادغام شاخ سینوسی، مجرای دهلیز راست رشد می‌کند، یک چین هلالی جدید پدیدار می‌شود. این چین جدید یا **سپتوم ثانویه** (شکل ۱۳-۱۶C,D)، هرگز دیواره‌ی کاملی در حفره‌ی دهلیزی ایجاد نمی‌کند (شکل ۱۳-۱۶F,G). بازوی قدامی این سپتوم به طرف پایین و در جهت سپتوم کانال دهلیزی ـ بطنی رشد می‌کند. هنگامی که دریچه‌ی وریدی چپ و دیواره‌ی کاذب با سمت راست سپتوم ثانویه ملحق می‌شوند، لبه‌ی مقعر آزاد سپتوم ثانویه بر روی سوراخ ثانویه قرار می‌گیرد (شکل ۱۳-۱۶E,F). سوراخ باقیمانده از سپتوم ثانویه، **سوراخ بیضی (foramen ovale)** نامیده می‌شود. هنگامی که بخش فوقانی سپتوم اولیه بتدریج ناپدید می‌شود، قسمت باقیمانده‌ی آن به **دریچه‌ی سوراخ بیضی** تبدیل می‌گردد. بدین‌ترتیب ارتباط دو حفره‌ی دهلیزی بوسیله‌ی مجرای بلند و مایل برقرار می‌شود (شکل ۱۳-۱۶E-G)، که از این طریق خون دهلیز راست به سمت چپ جریان می‌یابد (*پیکان‌ها* در شکل‌های ۱۳-۱۳B و ۱۳-۱۶E).

پس از تولد، هنگامی که جریان خون ریوی آغاز شده و فشار دهلیز چپ افزایش می‌یابد، دریچه‌ی سوراخ بیضی بر روی سپتوم ثانویه فشرده می‌شود و سوراخ بیضی را بسته و دهلیز راست و چپ را بصورت کامل از یکدیگر جدا می‌کند. در حدود ۲۰٪ موارد، ادغام سپتوم‌های اولیه و ثانویه کامل نیست، و شکاف مایل باریکی بین دو دهلیز باقی می‌ماند. این حالت **بازماندن میله‌ای**[4] سوراخ بیضی نام دارد؛ این وضعیت اجازه‌ی شانت داخل قلبی خون را نمی‌دهد.

شکل‌گیری دهلیز چپ و ورید ریوی

در حالی که دهلیز راست اولیه بوسیله‌ی پیوستن شاخ سینوسی راست بزرگتر می‌شود، دهلیز چپ اولیه نیز به همان صورت رشد می‌کند. در این ضمن، مزانشیم انتهای دمی مزوکارد خلفی که لوله‌قلبی را در فضای پریکاردی معلق می‌دارد (شکل ۱۳-۱۷A)، شروع به تکثیر می‌کند. سپس، هنگامی که سپتوم اولیه شروع به رشد به سمت پایین از سقف دهلیز مشترک می‌کند، این مزانشیم در حال تکثیر، **برآمدگی مزانشیمال**

1- Septum Primum
2- Ostium Primum
3- Ostium Secondum
4- Probe Patency