مجلهٔ علوم دانشگاه تهران جلد ۱۷ شماره های ۱ و ۲ سال ۱۳۶۷ از صفحهٔ ۵۳ تا ۶۲

مروری بر اساس ژنتیکی نمو در پستانداران

دکتر محمدرضا نوری دلویی

گروه بیوشیمی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران

سید مجتبی محدث اردبیلی

فارغ‌التحصیل رشته ژنتیک دانشگاه تربیت مدرس

چکیده

طی فرآیند نمو در اثر روشن یا خاموش شدن ژنهای خاص در مراحل معین ودر سلولهای مختلف، دستجات سلولی تمایز یافته بصورت بافتها و اندامهای مختلف در یک موجود شکل می‌گیرند. مطالعات نشان داده است که تنظیم وقایع اولیه نمو، بوسیله عوامل سیتوپلاسمی سلول تخم که فقط از مادر منتقل می‌شوند صورت می‌گیرد، ایفای نقش اصلی بوسیله ژنوم سلول تخم در تنظیم نمو، به طور معمول از مرحله ۱۶ - ۸ سلولی آغاز می‌شود. برخی از ژنهایی که در تنظیم پدیده‌های نمو و تمایز شرکت می‌کنند مورد شناسائی قرار گرفته‌اند. تعدادی ازاین ژنها، از طریق تحت تاثیر قرار دادن ارتباطات بین سلولی ، مراحل اولیه نمو جنین را تنظیم می‌کنند. گروهی از ژنهای پیش‌سرطانزا، احتمالا در پیدایش سلولهای تمایز یافته عصبی، سلولهای خونی و سلولهای دیگر نقش دارند و برخی دیگر از ژنهای پیش سرطانزا و همچنین اینترفرونها که بوسیله یک گروه چند ژنی ساخته می‌شوند، در تنظیم فعالیت ژنهای پیش سرطانزای دیگر دخالت می‌کنند . همچنین معلوم‌گردیده است که تعدادی از ژنهای شوک حرارتی، در مراحل مختلف نمو ، ودر بافتهای خاصی فعال می‌گردند که حاکی بر شرکت آنها درنمو جنین است. در این مقاله، نقش (احتمالی) برخی از ژنهای بالا به‌طور اختصار مورد بحث قرار می‌گیرد .

J. of Science, Univ. of Tehran (1988) **17**, 53-62.

A review of Genetic Bases of Development in Mammalian

Dr. M. R. Noori - Daloii

Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, Tchran University of Medical Sciences

S. M. Mohadess

Faculty of Science, Univerity of Tlrbiat Modiress

Abstract

Since specific genes turn on and of in specific stages and in different cells during the process of development and groups of differentiated cells combine to form different tissues and ergans. Studies have shown that the regulation of early processes of development takes place through the cytoplasmic determinans of the zygote which is transmitted only by the mother. The major role of the zygote genome in the regulation of development begins at the 8 - 16 cell stage. Several genes which participate in the regulation of development and differentian have been recognized . Some of these genes, through the effect they have on the interaction between cells, regulate the early stages of development of the embryo. Probably some of the protooncogenes have a role in the generation of the differentiated nerve cells, blood cells and

other cells. Likewise some of the other proto - oncogenes and interferones which are made by a group of polygenes have a role in the regulation of the activity of some other proto - oncogenes. Furthermore it has been determined that some heat shock genes at different stages of development are activated in specific tissues, indicating their participation in the development of the embryo. In this article the possible role of some of the genes mentioned above is briefly discussed.

مقدمه

در یک موجود پرسلولی مثل انسان، سلول تخم[1] که درنتیجه لقاح تخمک[2] بوسیله اسپرم[3] بوجود می‌آید، طی فرآیندهای رشد[4] و نمو[5] وتمایز[6]، به فرد بالغی تبدیل می‌شود که در آن دستجات مختلف سلولی باداشتن ساختمان وعمل متفاوت، از همدیگر متمایز می‌شوند. این تمایز به قدری دقیق است که گاهاً ممکن است دو سلول مجاور هم، دارای ساختمان وعمل متفاوتی باشند. از دیدگاه علم وراثت این سئوال مطرح می‌شود که: چگونه سلولهایی که منشاء واحدی دارند در نتیجه‌نمو وتمایز دارای‌فنوتیپ‌های[7] متفاوتی می‌گردند؟ از طرف دیگر لازمه نمو طبیعی یک سلول تخم وتبدیل آن به یک موجود طبیعی بالغ، ارتباط صحیح ودقیق اجزای مختلف آن است، در این رابطه این سئوال مطرح شده است که: در تنظیم جنین چه عواملی شرکت داشته وچگونه عمل میکنند؟

(Suzuki. et al., 1981)

بگفته یکی از صاحب نظران: «ژنتیک نمو برروی نقشه معلومات بشر از مکانیزمهای ژنتیک مولکولی، ناحیه چندان مشخصی نیست» (Vogel. et al., 1986) وآنچه در اینجا خواهد آمد، اشاره‌ای به بخشی از کوششهای انجام‌شده است. در مطالعه‌اساس ژنتیکی نموجنین مانندسایر قلمروهای زیست‌شناسی‌مولکولی، بدلائل مختلف‌ازالگوهای انسانی نمی‌شوداستفاده کرد (Thompson and thompson, 1986) به همین جهت، برای این منظور الگوهایی نظیر مگس میوه[8] وموش آزمایشگاهی مورد استفاده قرار می‌گیرند. تحقیقات در مورد نمو در دروزفیلا حدود ۸۰ سال سابقه‌دارد واسروزه این‌مطالعات به مرحله‌ای رسیده است که می‌تواند آغازگر ارائه الگوئی برای «بیان نحوه دخالت ژنها درکنترل نمو باشد». بااین حال مطالعه نمو و تمایز در موش بدو دلیل حائز اهمیت است:

دلیل اول: براساس اطلاعات جاری، برای درک مکانیزم نمو در انسان، موش یک سیستم والگوی مناسب و نمونه بنظر می‌آید.

دلیل دوم: ازآنجائیکه نمو در موش با دروزوفیلا بسیارمتفاوت است، بینش تازه‌ای را در ارتباط با فهم بیشتر نمو ارائه می‌دهد. (Agala, 1984).

از طرف دیگر مطالعه نمو در موش مزیت‌های متعدد فنی و آزمایشگاهی دارد:

۱- زمان بارداری و تولید مثل آن کوتاه است (مدت بارداری ۲۱-۲۳ روز).

۲- جنین های پیش لانه‌گزین موش برای کشت بصورت In vitro و نیز دست ورزی بسیار مناسب هستند.

۳- در مقایسه با سایر حیوانات آزمایشگاهی پستاندار، کار با آنها ساده‌تر است.

قبل از بیان مطالب مورد نظر، اشاره مختصر به چند اصطلاح ضروری بنظر میرسد:

الف- رشد: عبارتست از بزرگ شدن بخش های تشکیل دهنده یک موجود و یا تشکیل بخش های جدید مشابه با آنچه که قبلا وجود داشته است.

ب- نمو: فرآیندی است که طی آن در سطوح مختلف شکل ظاهری، فیزیولوژی وعمل موجود و یا اجزای آن تغییر کیفی حاصل می‌شود.

ج- تعیین سلولی[9]: فرآیندی است که سلولهای جنینی طی آن برنامه لازم برای کسب اختصاصات معینی را دریافت می کنند. این حالت بوسیله سلولهای دختری به ارث می‌رسد.

د- تمایز: عبارت است از مجموعه تغییرات حاصله در ساختمان ویا عمل یک سلول به منظور مشخص کردن این سلول از سلولهای دیگر. تغییرات فوق پایدار وقابل توارث هستند (Ringertz et al, 1921).

---

1 - Zygote . 2 - Ovule 3 - Sperm 4 - Growth

5 - Development. 6- Differentiation 7 Phenotypes 8 -Drosophila melanogaster

9 - Determination.

جنین‌زائی در موش

نمو جنین را می‌توان به دو مرحله تقسیم نمود: مرحله اول، لقاح واولین تقسیم‌های سلول تخم تا تشکیل گاسترولا را شامل می‌شود ومرحله دوم، نمو شکل بدن وتشکیل ارگانلهای مختلف‌را در برمی‌گیرد.

در موش بعد از لقاح تخمک بوسیله اسپرم ، سلول تخم‌تقسیمات مکرری را پشت سر می‌گذارد در مرحله ۶۴ سلولی ، سلولهای جنینی بدو دسته قابل تقسیم هستند : سلولهای بیرونی یا تروفوبلاست[1] و توده سلولی درونی[2] که به‌اختصار ICM خوانده می‌شود. در مرحله ۸ سلولی از نمو جنین، هر سلولی قادر است‌به هر نوع سلول درموجود بالغ تبدیل‌گردد. باور عمومی براین است که اولین علامتی که موجب می‌شود سلولها ، مسیرهای متمایزی را طی نمایند در مرحله ۱۶ سلولی از مرحله مرولا ظاهر می‌شود، مرحله‌ای که در آن بنابه دلایل هندسی هر سلول بوسیله سلولهای دیگر در تمام جهات پوشانیده می‌شود. این علامت اولین مرحله در تعیین سلولی را القاء می کند. در مرحله بلاستوسیت ، این تعیین ، بصورت تقسیم سلولها به دو دسته تروفوبلاست و ICM خود را نمایان می‌سازد. سلولهای ICM قدرت تبدیل به‌هرنوع سلول درفرد بالغ‌را داراهستند. جنین خود، در نتیجه نموچند سلول از ICM بوجود می‌آید وبقیه‌سلولها، بافتهای‌خارج‌جنینی‌مانندجفت وغیره‌رابوجودمی‌آورند(Agala, 1924).

نقش عوامل‌سیتوپلاسمی و اثرات مادری در تمایز

در طی اووژنز، تخمک، تعدادی از مولکولها و اندامکهایی را که بعداً در طی نمو جنین ممکن است مورد استفاده قرارگیرند در خود ذخیره می‌نماید. این مولکولها وارگانلها (مانند پلی‌مرآزها، هیستونها میتوکندریها وریبوزومها) را عوامل‌سیتوپلاسمی یا«تعیین کننده‌های سیتوپلاسمی[3]» می‌گویند. ازطرف دیگر تردیدی در این نیست که سیتوپلاسم سلول تخم وقایع اولیه جنین راکنترل می کند. به‌عنوان مثال‌در دوزیستان آمیزش +an/×an/+ ، هموزیگوتهای an/an را به‌وجود می‌آورد که قادربه‌ساختن ریبوزومها نیستند ولی بااین‌وجود، این سلول تخم قادر به ایجاد جنین هست. علت رشد و نمو چنین جنین هایی،تقویت[4] وانبوه شدن ژنهای ریبوزومی قبل از لقاح وذخیره شدن ریبوزومها در آن مرحله در سیتوپلاسم تخمک است وهمان طوری کـــه می‌دانیم سیتوپـلاسم سلول تخم ، همان سیتوپـلاسم تخمک است مسئله‌ای کـــه اثـــرات مادری را نیز نشان میدهد (Derobertis and Derobertis, 1986).

سطوح تنظیم و عوامل تنظیمی تمایز

در ارتباط با تنظیم فعالیت ژنها در طول تمایز دو سئوال اساسی مطرح است: اول اینکه تنظیم درکدامیک از سطوح فعالیت‌ژنی اعمال می‌شود؟ ودوم ، چه عواملی وچگونه فعالیت ژنها را درطول تمایز تنظیم می‌نمایند؟ مطالعات نشان داده است‌که در یک ارگانیسم کاملا نمو یافته، در مجموع ، هرسلولی نسخه کامل از کل ژنوم موجود در سلول تخم را دریافت میدارد. به عبارت دیگر، در طی‌تمایز سلولی،چیزی از ژنوم کم نمی‌گردد وتنظیم‌درسطح مولکول DNA اعمال نمی‌شود. ولی درتعدادی ازسلولهای تمایز یافته،بیان بخشهایی از ژنوم بطور برگشت نـــاپذیر مهار مـــی‌گردد (Derobertis and Detobertis, 1986).

از طرفی مشاهدات حاکی از آن هستند که یک سلول قادر به تشخیص اینکه چه‌نوعی از mRNAباید ترجمه شود نیست.به‌عنوان مثال مولکول mRNAمربوط به‌گلوبین حاصل از رتیکولوسیت‌ها بطور موثری در اووسیت‌دوزیستان ترجمه می‌شود. با این‌حال‌در سلولهای تمایز یافته مقدار ترجمه ازبرخی مولکول‌های mRNA تحت کنترل و تنظیم ژنتیکی است . بنابراین ، میتوان گفت در طی تمایز سلولی ، تنظیم فعالیت ژنها فقط بصورت کمی امکان پذیر است (Derobertis and Derobertis, 1986).

ثابت‌گردیده است که نوع مولکولهایmRNA ساخته‌شده در سلولهایی که مسیرهای تمایزی مختلفی‌راطی کرده‌اند متفاوت‌است. گروه «جیمزدارنل[5]»طی‌مطالعه‌ای نشان دادند کهmRNAاختصاصی کبد موش در سلولهای مغزی ساخته نمی‌شود. این مشاهده و مشاهداتی مشابه ثابت کرده است که تنظیم فعالیت ژنها در طی تمایز، در سطح «رونویسی» وسنتز mRNA صورت می‌گیرد (Derobertis and Derobertis, 1986).

امروزه در بین زیست‌شناسان این باور وجود دارد که پدیده رشد ونمو، نتیجه عملکرد شبکه‌ای از کلیدهای ژنتیکی[6] است به این ترتیب که ، در سلولهای معینی ، یک ماده خاص ممکن است موجبات رفع مهار را از تعدادی از ژنها فراهم سازد، در حالی که ماده‌ای دیگر،ژنهای دیگری را در سلولهای مربوطه فعال می‌سازند، سپس ژنهای رفع مهار شده ممکن است آنزیمهای خاصی را تولید نمایند و این آنزیمها سلولهای مجاور را تحت تاثیر قرار دهند و بدین ترتیب دستجات مختلف‌سلولی مسیرهای تمایزی متفاوتی را طی نمایند. به عبارت دیگر در نتیجه عمل کلیدهای ژنتیکی ، در دستجات مختلف سلولی ، ترادفهای متفاوتی از ژنوم سلول بیان می‌گردند وهمین امر موجب بروز فنوتیپ های متفاوت در سلولهای

1 - Trophpblast.
2 - Innet cell mass (ICM)
3 - Cytoplasmic determinants
4 - Amplification
5 - James Darnell
6 - Genetic'switches

مختلف ومتمایز شدن آنها از همدیگر می‌شود.

موادی نظیر هیستونها وپروتئین های غیر هیستونی، هورمونها عوامل رشد وآنزیمها که خود بوسیله ژنهای خاصی سنتز میشوند قادر هستند نقشی کلیدی در تمایز ایفادنمایند. ولی آنچه مسلم است برای تنظیم فعالیت ژنهای سنتزکننده این موادنیز عوامل تنظیمی دیگری لازم است که در این رابطه عوامل محیطی سلول تخم وجنین ، عوامل سیتوپلاسمی‌سلول تخم واثرات مادری، جایگاه سلولها در مرولا وارتباطات بین‌سلولی‌در جنین اولیه، بعنوان عوامل موثر در شروع وادامه نمو وتمایز مطرح هستند (Emery, 1983).

زمان شروع فعالیت ژنهای سلول تخم در طی نمو جنین

بعد از فرآیند لقاح، سلول تخم شروع به‌تقسیم شدن می کند. در این رابطه این سئوال مطرح است که: ژنهای مربوط به سلول تخم درچه زمانی فعال می‌شوند واز چه وقتی وجود محصولات ژنوم‌سلول تخم برای نمو جنین حیاتی است؟

سارجنت[1] ودیوید[2] برای تشخیص زمان فعال شدن ژنهای مختلف سلول تخم در طی نمو جنین روشی را بکار بردند. در این روش از روی مولکول mRNA حاصل ازسلولهای جنینی که‌مراحل اولیه تمایز را طی می کنند نظیر سلولهایی جنین گاسترولائی، DNA مکمل[3] (که به اختصار C DNA خوانده می‌شود) سنتز می‌گردد. سپس بین مولکول CDNA سنتزشده با مولکولهای mRNA مربوط به‌تخمک واکنش دورگه‌سازی[4] صورت‌می گیرد. طبیعتاًمولکولهایی از CDNA که‌با RNA های‌تخمک، هیبریدنمی‌شوند،متعلق به‌مولکولهای mRNAساخته شده بوسیله ژنهای‌سلول‌تخم هستند. آنگاه مولکولهای CDNA فوق را بعد از «کلون» کردن با mRNA رادیواکتیو مربوط به مراحل متفاوت، «هیبرید» می‌نمایند و بدین ترتیب زمان شروع فعالیت ژنهای مختلف را درطول تمایز مشخص می کنند

بااستفاده از فن‌فوق وفنون مشابه، معلوم گردید که‌تعدادانواع مختلف‌mRNA که در جنین‌اولیه بیان می‌شودزیاد بوده ونوع ژنهای فعال در مراحل مختلف از نمو متفاوت می‌باشد. تحقیقات برروی موش نشان داد حداقل یک ژن بنام، بتا-۲-ماکروگلوبولین در مرحله دو سلولی از نموجنین فعالیت خود را آغازمی کند. همین‌طور ژنهایی مانند بتا-گالاکتوزیداز وگلکوزید از همزمان با شروع مرحله چهارسلولی‌فعال می‌شوند وژنهای‌مربوط به HPRT و آنتی‌ژن در مرحله ۸ سلولی شروع به فعالیت می کنند . البته فعال شدن برخی از ژنها در مرحله ۲ یا ۴ سلولی ، ضرورتاً به این معنی‌نیست که محصول آنها در این مرحله برای جنین حیاتی است چراکه با استفاده از داروی اکتینومایسین - د،آنتی‌بیوتیکی که‌از سنتز RNA جلوگیری میکند، نشان داده شده است که اثرات کشندگی داروی فوق در جنین موش و به‌دلیل‌فقدان RNAهای ژنهای سلول تخم، در حدود مراحل ۱۶-۸ سلولی از نمو تظاهر می‌نماید (Suzuki et al, 1981 and Vogel et al, 1986).مطالعه‌تنوعات‌ژنتیکی که‌منجر به بروز حالت غیر طبیعی‌نموی می‌شود، برای درک نقش ژنها در نمو اولیه جنین می‌تواند کمک نماید.

جهش ها بی که نمو اولیه جنین را تحت تأثیر قرار می دهند

یکی از راههای مطالعه نمو جنین، بهره‌گیری از جهش هایی است که اثرات آنها بشکل نارسائی‌های نموی ظاهر می‌گردد. در زیر به چند نمونه از اینگونه جهش ها اشاره می‌شود:

الف- جهش بارز «الیگوسین داکتیلی[5]» در حالت «ژنوتیپ ناخالص» موجب بروز وضعیت غیرعادی در یک اندام (دست‌یاپا) ونیز نمو غیر طبیعی کلیه می‌شود. حالت ژنوتیپ خالص این جهش موجب توقف نمو در مرحلهٔ تقسیم ششم می‌گردد. شکل متافازی کروموزمها در این حالت، نظیر شکل متافازی کروموزومها بعد از تاثیر دادن داروهای ممانعت کننده از متافاز نظیر« کلسی‌مید[6]»است (Agala, 1984).

ب- جایگاه ژن T در ژنوم موش، بعلت دارا بودن‌جهش های گوناگون، مورد توجه ژنتیک دانان بوده است. تعدادی از آلل های نیفته وجود دارد که در حالت خالص، به اندازه آلل بارزکشنده هستند، مسئله‌ای که‌موجب شده‌علمای‌علم وراثت از آن، درکارهای مربوط به نمو استفاده نمایند(Agala, 1984).

جنین هایی که برای T^{12} خالص هستند به مرحله مرولا میرسند ولی قبل از سیدن به‌مرحله بلاستوسیت می‌میرند. جنین های حاصل برای T^{w73} به مرحله بلاستوسیت میرسند و با آنکه برای لانه‌گزینی در دیواره رحم آماده می‌گردند، ولی قادر به انجام آن نبوده وازبین می‌روند. بنظر میرسد سایر ژنوتیپ‌های خالص برای آلل ، مراحل دیگری از نمو جنین را تحت تاثیر قرار میدهند. از آنجائیکه هرکدام از آلل های جهش یافته فوق، در مرحله‌ای که ارتباطات جدید بین سلولی در حال شکل‌گرفتن است سبب توقف نمو می‌گردند، این فرضیه شکل‌گرفت که«جایگاه ژنی t طبیعی » به تغییر خصوصیات سطح سلولی وایجاد ارتباطات جدید بین سلولی، مراحل اولیه نمو جنین را کنترل می کند. فرضیه مذکور زمانی که معلوم‌گردید این آلل ها غشاء اسپرم را تحت تاثیر قرار میدهند، تقویت شد، چرا که نرهای $t/+$ از نظر نوع آنتی‌ژن موجود برروی غشاء دو نوع اسپرم بوجود می‌آورند (Agala, 1984).

1 - Thomas Sargent
2 - Igor David
3 - Complementary DNA
4 - Hybridization
5 - Oligosyndactily
6 - Colsimid

بااستفاده از دودمان سلولی «تراتوکارسینوهای موش» نشان داده شد که آنتی‌ژنهای سطح سلولی می‌توانند در تمایز نقش داشته باشند (Vogelo et al, 1986). سلولهای جنین اولیه فاقد آنتی‌ژن MHC, H - ۲ می‌باشندولی‌سایرآنتی‌ژنهای سطح سلولی ونیز آنتی‌ژنی بنام F - ۹ را دارا می‌باشند. این‌آنتی‌ژن با تمایز یافتن سلولهای جنینی به فیبروبلاست‌ها ، میلوبلاست‌ها ویا سایر انواع سلولی که دارای آنتی‌ژن H - ۲ هستند ناپدیدمی‌شود. درحیوان بالغ، آنتی‌ژن F - ۹ فقط در سلولهای‌اسپرماتوژنز پیدا می‌شود. بابکار بردن آنتی بادی ضد F - ۹ می‌توان در محیط کشت‌از تشکیل‌مرولا جلوگیری کرد. در چنین‌حالتی تقسیم سلولی به طور طبیعی رخ می‌دهد، مسئله‌ای که نشان می‌دهد آنتی‌بادی فوق اثر سمی غیر اختصاصی برروی سلولهای‌مرولاندارد. بنظرمیرسد که‌این‌آنتی‌بادی‌فوق بابلوکه کردن آنتی‌ژن وباکاهش دادن ارتباطات و همکاریهای متابولیکی بین سلولی، از فشرده‌تر شدن مرولا و درنتیجه تشکیل بلاستوسیست جلوگیری می‌کند.گفته می‌شود که این نوع آنتی‌ژنها، باکمپلکس ژنی T/t در ارتباط هستند و به‌طوری که قبلاگفته شدآلل های این جایگاه ژنی درنمو طبیعی‌جنین‌نقش‌دارند (Vog.el et. al , 1986).

نقش ژنهای پیش سرطانزا[1] در تمایز

کشف ژن V - Src در ویروس روس سارکوما و شناسائی ترادفهای مشابه درژنوم سلولهای طبیعی درسال ۱۹۷۶، منجر به تشخیص وجدا سازی سریع تعداد زیادی از ژنهای سرطانزا از ویروسهای دارای RNA تومرزا ومشابه‌های سلولی آنها شد. امروزه ساختمان بیش از ۲۰ ژن سرطانزای مختلف ویروسی کشف و محصول پروتئینی آنها شناسائی شده است. همین طور مشابه‌های سلولی آنها (ژنهای سرطانزای سلولی[2] یا ژنهای پیش سرطانزا) جداگردیده و در بسیاری از موارد، از نظر ساختمانی مورد بررسی قرارگرفته است. اگرچه عمل اکثر ژنهای پیش سرطانزای شناخته شده در حال حاضر کاملا روشن نیست. ولی تردیدی وجود ندارد که محصول حداقل سه ژن پیش سرطانزا در رشد سلولی دارای نقش کلیدی است. محصول ژن «C - sis» پروتئینی است که کاملا مرتبط یا یکسان با «عامل رشد مشتق از پلاکتهای خون[3]» است. محصول‌پروتئینی‌ژن «C - erb B» احتمالاگیرنده عامل رشداپیدرمی[4] است ومحصول ژن C - fms کاملا مربوط به گیرنده «عامل تحریک کلنی، اختصاصی ماکروفاژ[5]» می‌باشد (1986 and Muller, 1986 Charlotte,).

همچنین مشاهداتی بیانگر دخالت ژنهای پیش سرطانزا در تمایز سلولی است. به عنوان مثال، آنکوژنها در دودمانهای سلولی‌مختلف موجب مزاحمت یا حتی ممانعت از تمایز سلولی می‌شوند که این مسئله احتمالا بعلت بیان کنترل نشده آنها در انواع سلولی غیر مقتضی است. به علاوه بنظر می‌رسد که تکثیر سلولی[6] وتمایز دو پدیده کاملا مرتبط بهم باشند، چراکه اغلب، تکثیرسلولی مقدمه تمایز است وعوامل رشد اکثراً عوامل شرکت کننده در تمایز نیز هستند. بنابراین اگر پروتئین هایی که بوسیله‌ژنهای پیش سرطانزا کد می‌شوند و در تنظیم رشد نقشی برعهده دارند ، چراکه در تمایز نقشی نداشته باشند (Muller, 1986).

نقش C - Src در تمایزعصبی

یکی از واضح‌ترین حالات حضور یک ژن پیش سرطانزا در تمایز سلولی ، دخالت محصول پروتئینی ژن C - src در تمایز عصبی است، هم محصول پروتئینی ژن سرطانزای ویروس معروف به « روس سارکوما »[7] یعنی $P60\ v - src$ و هم مشابه سلولی آن $P60 - src$ متصل به‌غشاء پلاسمائی بوده ودارای فعالیت پروتئین کینازی هستند وقادرند پروتئین سوبسترا را بطور اختصاصی درمحل OH آزاد اسیدآمینه تیروزین فسفوریله کنند. البته‌فعالیت پروتئین کینازی در In vivo فقط برای $P60\ v - src$ مشخص شده است ونیز موقعیت‌های اصلی فسفوریلاسیون تیروزین بوسیله دو پروتئین فوق متفاوت است (Muller, 1986).

پروتئین‌سلولی $P60\ c - src$ در هنگام نمو تعدادی از گونه‌ها ، به طور اختصاصی در بافتهای عصبی و به‌میزان زیاد سنتز می‌شود این مسئله برای اولین بار درمورد سلولهای مغزی جوجه مشخص گردید. سنتز پروتئین فوق به اواخر قبل از تولد وبعد از تولد از مراحل نومحدود می‌گردد. مطالعات‌نشان‌داده است که درسلولهای عصبی شبکیه‌چشم ونیزسلولهای مخچه درجوجه، سنتز $P60\ c - src$ برای اولین بار در زمان شروع تمایز قابل تشخیص است. پروتئین $P60\ c - src$ درنرونهایی که تمایز نهایی خود را سپری کرده‌اند نیز ساخته می‌شود. درتائید اطلاعات مذکور، معلوم‌گردید که‌درکشت های اولیه هم نرونها وهم آستروسیت‌های بدست‌آمده از مغز موش، ۱۵ تا ۲۰ برابر بیشتر از فیبروبلاستها دارای محصول پروتئین C - src می‌باشند، ضمن اینکه فعالیت پروتئین کینازی $P60\ c - src$ بدست

1 - Proto - oncogenes
2 - Cellular - oncogenes (c - onc)
3 - platlet derived growth factor (PDGF)
4 - Epidermal growth factor (EGF)
5 - Macrophage specific colony stimulating factor
6 - Proliferation
7 - Rous sarcoma virus

آمده از نرونها ۶ تا ۱۲ برابر بیشتر از پروتئین مشابه حاصل از آستروسیت‌ها بود . این نتایج‌حاکی از دخالت ژن C - src درتمایز نرونها ونداشتن نقشی در تکثیر سلولی است، بااین حال با اتکاءبه اطلاعات فوق به طور قطع نمی‌توان گفت که افزایش میزان پروتئین فوق در ارتباط با القاء تمایز بوده یا اینکه این پروتئین ، مورد نیاز سلول تمایز یافته نرونی است؟

اثرات زیستی محصول ژن v - src ، در یک سیستم تمایزی In vitro و بااستفاده از دودمان سلولی P_{C12}[1] نیزموردبررسی قرار گرفته است. این سلولها در اثر «عامل رشد عصبی» به سلولهای شبه‌نرونی تمایز می‌یابند ومی‌توانندنوریت سنتز کنند. این مطالعات نشان داد که محصولات خارجی‌ژن V - src اثری‌مشابه اثر NGF برروی سلولهای مذکور دارد (Ecans at. el., 1987) .

اگرچه نتایج بالا بوضوح فرضیه شرکت P60 c - src درتمایز عصبی را تقویت می‌کند ولی در این رابطه ممکن است سئوالائی مطرح باشد: به طوریکه در بالاگفته شد محصولات ژنهای سرطانزای سلولی و ویروسی ازنظر ساختمان متفاوت هستند. به‌همین جهت ممکن‌است اثرات v - src وc - src برروی تمایز P_{C12} به‌طور اساسی متفاوت باشد. به علاوه، حتی اگر محصولات خارجی یک ژن پیش سرطانزا ، اثرات خاصی بر روی حالات یک دودمان سلولی ویژه داشته باشد، این اثرات ممکن است باعمل طبیعی همان محصول ژنی، زمانی‌که تحت یک مکانیزم تنظیمی طبیعی واقع می‌شود، متفاوت باشد (Muller, 1986 and Evans. et al., 1987) .

نقش ژن C - Fos در تمایزسلولهای خونی

ژن پیش سرطانزای دیگری که احتمالا در تمایز شرکت می‌کند، c - fos است که مشابه‌ژن سرطانزای دو ویروس «استئو-سارکومای موش» به‌نامهای FBJ - MSV وFBR - MSV میباشد. ژنهایfos، پروتئین‌های هسته‌ای‌راکد می‌کنند که بایک پروتئین سلولی‌بنام P۳۹ کمپلکس تشکیل‌می‌دهند. بیان‌ژن‌سرطانزای c - fos وابسته به نوع بافت وسلول ومرحله نمو است. در طی نمو موش، بالاترین میزان بیان ژن c - fos ، در اواخر بارداری به عضوهای احاطه‌کننده جنین (مایع آمنیون وکیسه زرده)، در اواسط بارداری بر کبد جنینی وبعد ازتولد به‌سلولهای‌مغزاستخوان محدود می‌گردد. میزان mRNA مربوط به‌ژن c - fos در سلولهای امنیون در اواسط بارداری کم‌است وهمزمان با پیشرفت دوران بارداری میزان‌آن افزایش می‌یابد، امری‌که بیانگر ارتباط محصول ژن فوق باتمایز در این سلولهاست . همچنین در چند نوع سلول خونی ، تراکم بالائی‌از mRNA ژن c - fos قابل شناسائی‌است که دراین رابطه به‌طور عمده می‌توان ازپیش‌سازهای‌ماکروفاژی وسلولهای اریتروئید بلوغ نیافته نام برد. بیان ژن فوق در سلولهای مربوطه بوسیله عواملی قابل تحریک است. مطالعات نشان داده است‌که برای بیان ژن c - fos در سلولهای پیش‌سازماکروفاژها، csf - 1 ضروری است. همین‌طور برای شروع وتداوم بیان ژن c - fos در سلولهای آمنیوتیک ، تعداد زیادی ازعوامل ناشناخته بدست آمده از جفت وجنین لازم می‌باشد .

برای نشان دادن یک ارتباط واضح بین بیان ژن c - fos و تمایز در ماکروفاژ مونوسیتی از سه سیستم تمایزی در in. vitro استفاده است (Muller, 1986).

۱- دودمان‌سلولی«موربن،میلوئید-لوکمیا[2]»بنام WEHI - ۳B که از طریق تحریک بوسیله «عامل تحریک کننده کانی مختص گرانولوسیت[3]» ودر حضور مقادیرکمی از آکتینو مایسین - د به مونوسیت تمایز پیدا می‌کند .

۲- دودمان سلولی «پرومیلوسایتیک لوکمیای انسان»[4] بنام HL۶۰ که ازطریق‌تحریکه‌بوسیلهTPA[5] بسلولهای«شبه‌ماکروماژ» تمایز پیدا می‌کند.

۳- دودمان سلولی مونوسیتی‌انسان‌بنام U - ۹۳۷ که بوسیله TPA یک تمایز شبه ماکروفاژی پیدا می‌کند .

درهر سه سیستم ، شروع فرآیند تمایز به همراه تحریک بیان ژن c - fos صورت می‌گیرد . وقتی u - ۹۳۷ یا HL۶۰ تحت تاثیر TPA قرار می‌گیرد، طی۱۵ دقیقه، تراکم‌بالائی‌ازmRNA مربوط به c - fos مشاهده می‌گردد که بدنبال آن، سنتز پروتئین مربوطه نیز بشدت افزایش می‌یابد. رونویسی از ژن c - fos ، بعدازتقریباً یک ساعت کاهش پیدا می‌کند ولی‌غلظت mRNA درحدود ۲ روز به میزان بالائی باقی می‌ماند. باآنکه نتایج حاصل از این‌گونه تحقیقات بیانگر نقش‌ژن c - fos در تمایز یافتن سلولهای پیش ساز میلوئید به سلولهای شبه ماکروفاژی‌است، دلائلی وجود دارد که شاید بسادگی نتوان چنین نتیجه‌ای را پذیرفت ، از جمله:

۱- بنظر میرسد TPA، کم وبیش یک القاء کننده عمومی برای بیان ژن c - fos است ، چرا که این عامل تحریک‌کننده بیک اندازه برروی فیبروبلاست‌ها، سلولهای اپیتلیومی، سلولهای لنفوئیدی وسلولهای پیش ساز میلوئید تاثیر دارد.

۲- اگر ژن c - fos ،نقشی را در تمایز ماکروفاژی ایفاء

---

1 - P_{C12} - phaco - chromocytoma

2 - Murin myeloid Leukemia

3 - Granolocyte - colony stimulating factor (G - SF)

4 - Promyelocytic Leukemia

5 - 12 - 0 - tetradercanoylphboi - 13 acetate

می کند ، انتظار می‌رود که چنین تاثیری را در مراحل انتهائی دودمانی شدن سلولها داشته باشد، در حالی که تحریک بیان ژن c - fos وبموازات آن وقوع تمایز در سلولهای HL٦٠ وسلولهای شبه مونوسیت بالغ‌تر یعنی u - ۹۳۷ باسرعت ووسعت مشابه‌صورت می‌گیرد.

بنظر می‌رسد که درالگوهای HL٦٠ و u - ۹۳۷ ، محصول پروتئینی ژن c - fos عمل انتقال علامات وابسته به TPA را به درون سلول انجام می دهد . اطلاعات موجود عقیدهٔ دخالت c - fos درمراحل اولیه تمایز را تایید نمی کند. قدر مسلم درک دقیق چگونگی عمل محصول پروتئینی‌ژن c - fos نیازمند تحقیقات بیشتری است.

ژنهای پیش سرطانزای دیگری که در تمایز نقش دارند.

ژن پیش سرطانزای دیگری که احتمال داده می‌شود از طریق تنظیم فعالیت ژن c - fos در ماکروفاژها، در تمایز شرکت داشته باشد، c-fms است. مطالعات‌نشان‌داده است که درسلولهای HL٦٠ تمایز نیافته، میزان بیان ژن c - fms بسیار پائین است ولی در مراحل انتهائی تمایز، محصول آن به قدری است که براحتی قابل تشخیص است. همچنین میزان‌بیان ژن c - fms در سلولهای بالغ ماکروفاژ در In vivo بالاست. احتمال داده می‌شود که‌ژن c - fms گیرنده csf - 1 را کد نماید . میزان این گیرنده در ماکروفاژهای بالغ ازمیزان آن درسلولهای پیش ساز ماکروفاژ ها بیشتر است . csf - 1 که ازطریق این گیرنده به‌درون سلول انتقال می‌یابد احتمالا موجب فعال شدن ژن c - fos درماکروفاژهای بالغ می‌شود ، رخدادی که بیانگر نقش محصول ژن c - fms در تنظیم فعالیت ژن c - fos است. باید متذکر شد که القاء بیان ژن c - fos بوسیله csf - 1 یک عامل از عوامل متعدد خارجی است و مواد دیگری نظیر لیپوپلی ساکارید ها نیز می‌توانند به‌طور موثر در تحریک فعالیت ژن فوق نقش داشته باشند.

علاوه بر ژنهای پیش سرطانزائی که در بارهٔ آنها توضیح داده شد، ژنهای دیگری نیز احتمالا به‌طریقی دیگر در تمایز نقش دارند. به طور مثال مطالعات انجام‌گرفته حاکی بر آن‌است که همزمان با شروع پدیده تمایز ، میزان بیان ژنهای پیش‌سرطانزای: c - myc c - myb , N - myc در برخی ازسلولها کاهش می‌یابد . به‌همین جهت احتمال داده‌می‌شود بیان‌نابجای‌اینگونه‌ژنها، از رسیدن‌سلولها به‌مراحل‌نهائی‌تمایزجلوگیری می کنند. چنین‌سلولهابی‌اغلب مرحله تکثیررا که‌به‌طورمعمول، مقدمه‌تمایز است به‌طور کامل‌طی‌نکرده‌اند، ین مسئله، از اهمیت خاصی درسرطانزائی وپیشرفت‌سرطان برخوردار است

(Muller, and Evan. et al., 1987 and olsson. et al, 1987).

اینترفرونهاونقش‌آنها درتنظیم بیان ژنهای‌سرطانزای‌سلولی

اینترفرونها پروتئین های شناخته شده‌ای هستند که بوسیله یک گروه چند ژنی ساخته می‌شوند. در این رابطه پیش‌از ۱۰ ژن آلفا، دو یا بیشتر ژن بتاء ویک ژن گاما شناسائی شده است که فعالیت رونویسی آنها بوسیله تعدادی از محرکها قابل تحریک است (Mechti, et al., 1988).

اینترفرونها که به علت دارا بودن خاصیت ضد ویروسی مورد توجه محققان بوده وهستند وقتی باغلظت مناسب به‌محیط کشت سلولهای در حال رشد افزوده می شوند ، بدون اینکه سنتز پروتئین سلولی‌را به طور محسوسی تحت تاثیر قرار دهند، بطور موثری ازسنتز پروتئین بوسیله ویروس جلوگیری می کنند. البته اینترفرونها یک ماده ضدویروس صرف، نیستند. ودر حقیقت خصوصیات ضدویروسی آنها تنها بخش کوچکی از، مجموعه خصوصیات پیچیده زیستی‌آنها است. درطی‌چند سال‌گذشته، بیشترین‌توجهات معطوف‌اثرات‌احتمالی آنها برروی بیان «ژنهای سرطانزای سلولی » شده است. مطالعات بر روی گروههای ژنی c - fos, ras ، c - myc و تعداد دیگری از ژنهای پیش سرطانزا شروع شده است و در تعدادی از آزمایشات که به صورت In vitro انجام‌شده ست، قدرت تنظیمی اینترفرونها برروی ژنهای‌سرطانزا به‌اثبات‌رسیده است. اینیت[1] وهمکاران نشان داده‌اند که اینترفرونها در سلولهای فیبروبلاست Balb/3T3 تحریک شده بوسیلهPDGF مانع ازافزایش mRNA مربوط به c - myc می‌شوند.

بعد از تاثیر دادن اینترفرونهای α وβ ، میزان رونویسی از ژن c - myc بدون‌تغییرباقی‌میماندولی‌نیمه‌عمر کوتاه مدت‌این‌مولکولهای mRNA (که درسلولهایی که تحت‌تاثیر اینترفرون قرار نگرفته‌اند ٤٥ دقیقه است) حدود ٤-۳برابر کاهش می‌یابد. مطالعات، چنین مکانیزمی از تنظیم فعالیت ژنهای پیش سرطانزا بوسیله اینترفرونها را در دودمان سلولی «فیبروبلاست Daudi » نشان داده است. همچنین مشاهدات، دخالت اینترفرونها در تنظیم فعالیت برخی از ژنهای سرطانزای ویروسی بروش فوق‌الذ کر را تائید می کنند. این نتایج ومشاهدات مشابه پیشنهاد می‌نمایند که اینترفرونها می‌توانند به عنوان یک تنظیم کننده منفی در کار برخی از ژنهای سرطانزا عمل نمایند.

اینکه آیا مکانیزمی که در بالا ترسیم شد در مورد چگونگی نقش اینترفرونها در تمایز سلولی ونیز عبور سلولها از مرحله G_0 به مرحله G_1 نیز صدق می کند یا نه، ازموضوعات جالبی‌است که اگر

1 - Innit

چه مشاهدات غیر مستقیم چنین احتمالی را تقویت می‌کنند، هنوز مشاهدات مستقیمی آنها راگزارش نکرده است. امروز مشخص گردیده است که حداقل بخشی‌از مکانیزمهای‌تنظیم بیان ژن c - myc در سلولهای در حال تمایز FLC ونیز سلولهای فیبروبلاست تحریک شده بوسیله سرم، در سطح «ثباتmRNA» وازطریق‌تاثیر اینترفرونها صورت می‌گیرد (Mechti. et al., 1988).

ژنهای شوك حرارتی[1] و نقش آنها در نمو و تمایز

ژنوم هر موجود زنده‌ای اعم از باکتریها وپستانداران ، واجد یک سری از ژنهاست که در موجود تحمل لازم را در مقابل آسیب‌های وارده ازطرف انواع مختلف فشارهای محیطی به‌وجود می‌آورند اینگونه ژنها برای اولین بار در جنین مگس میوه مورد شناسائی قرار گرفتند. وقتی جنین مگس میوه را تحت تاثیر شوک حرارتی قرار می‌دادند ، فعالیت این ژنها در پافهای کروموزومهای پلی‌تن (غول پیکر) نمایان می‌گشت. بعدها محصول‌پروتئینی اینگونه ژنها شناسائی شدند و « پروتئین های شوک حرارتی[2]» نامیده شدند (Band. et al, 1987) . امروزه معلوم گردیده است که اینگونه ژنها، علاوه برحرارت به‌شوکهای‌زیاد دیگری‌ازقبیل‌فقدان اکسیژن، تحت تاثیر قرارگرفتن بوسیله عناصر سنگین ، اتانول ودر پستانداران حداقل به آسیب‌های فیزیکی نیز پاسخ می‌دهند، به همین جهت به آنها پروتئین‌های استرسی[3] نیزگفته می‌شود. محققین حداقل ۳ نوع ازاین پروتئین‌ها را شناسائی کرده‌اند (Anderson, 1989) . این‌گونه پروتئین‌ها در زمان تحت تاثیر فرارگرفتن سلول بوسیله شوکهای حرارتی و یاسایر فشارهای محیطی، با اتصال به‌دیگر به‌پروتئین‌ها موجب حفاظت شکل طبیعی آنها می‌گردند (Miller, 1989) . همچنین نشان داده شده است که تعدادی از این ژنها ، در زمان فقدان هرگونه شوک ودرمراحل‌مختلف نمو، دربافتهای‌خاص وحتی درزمان‌چرخه‌طبیعی‌رشدسلولهافعال می‌گردند (Band. et al, 1987).

باآنکه اطلاعات معتبری در موردساختمان ودرخصوص ژنهای اینگونه پروتئین‌ها در دست است، در مورد نحوه عمل آنها اطلاعات کمی موجود می‌باشد. در بیشتر موجودات زنده سه نوع اصلی از پروتئین‌های شوک حرارتی یافت شده است: پروتئین کاملا حفاظت شده‌ای با وزن مولکولی ۷۰ کیلو دالتون یا ۷۰K (HSP۷۰) ، یک پروتئین طویل‌تر با وزن مولکولی ۹۰K—۸۰K وگروهی از پروتئین‌های شوک حرارتی کوچک‌باوزن مولکولی ۱۵K تا ۳۰K که شباهت به همدیگر دارند (Band. et al, 1987) .

پروتئین‌های شوک حرارتی مربوط به‌گونه‌های مختلف،دارای خصوصیات ساختمانی مشابهی بوده ومیزان وسیعی از همسانی را نشان می‌دهند . به عنوان مثال پروتئین شوک حرارتی مگس‌میوه ملانوگاستربا وزن‌مولکولی ۷۰ کیلودالتون باپروتئین‌مشابه‌در« کلی باسیل»حدود ۵۰ درصد همسانی دارد. این حالت حفاظت شده‌دراین پروتئین هاوژنهای‌مربوط‌به‌آنها،حکایت‌ازنقش‌اساسی‌است که این پروتئین ها در حیات موجودات زنده ایفاءمیکنند.در واقع نتایج‌حاصل از مشاهدات مختلف بیانگر آن است که پروتئین های شوک‌حرارتی ازجمله‌موادضروری‌برای حیات سلول هستندو این کار تخصص یافته، در ارتباط باشوک‌های حرارتی در واقع جزئی ازنقش کلی آنها در سلول است (Pauli. et al, 1987).

در انواع سلولی وخاص ودر مراحل نمو طبیعی، پروتئین های کوچک شوک حرارتی نیز یافت میشوند. اولین شواهد مربوط به حضور اینگونه پروتئین ها در نمو طبیعی جنین از بررسی مولکولی ژنهای مربوط به پروتئین های شوک حرارتی باوزن مولکولی کم در مگس میوه ملانوگاستر بدست آمد. جایگاه ژنی ۶۷B درمگس میوه از ۷ ژن تشکیل شده است که سه ژن مربوط به آن در نمو شرکت می کند وچهار ژن دیگر پروتئین های شوک حرارتی را کد می کنند. در مواردی که شوکی به جنین وارد نمی‌شود چهار ژن اخیرالذکر می‌تواند بوسیله هورمون نمو «اکتی استرون[4]» فعال شوند، مسئله‌ای که در مگس میوه، بیانگر ارتباط این ژنها بانمو جنین است (Pauli. et al, 1987).

مولکولهای HSP۷۰و HSP۶۸، درطی نمو جنین درموش خانگی ، جزو اولین پروتئین هایی هستند که در مرحله دوسلولی‌از مراحل نمو قابل شناسائی هستند. بااین حال جنین های ۲ تا ۸ سلولی به حرارت حساس بوده وبعد از تحت تاثیر قرارگرفتن‌بوسیله حرارت، قادر به ساختن پروتئین های شوک حرارتی نیستند. این امر نشان می‌دهد که ساخته شدن پروتئین های فوق در مرحله ۲ سلولی تحت تاثیر مکانیزمی غیر شوك حرارتی و احتمالا نمو، القاء گردیده است . سلولهای جنینی موش در مرحله بلاستوسیوسیت به حرارت مقاوم بوده وبعد از تحت تاثیر قرارگرفتن بوسیله حرارت قادر به‌تولیدپروتئین های شوک‌حرارتی‌می‌باشند (Band. et al, 1987).

در جنین موشهایی که تحت تاثیرحرارت قرارگرفته‌اند تعدادی از انواع غیرطبیعی نمو دیده شده است که از جمله می‌توان از میکروفتالمی، میکروسفالی ولوله عصبی باز را نام برد که شدت آنها بسته به مقدار حرارت بکار برده می‌باشد وهمگی در نتیجه‌عدم نمو صحیح اکتودرم جنینی بوجود می‌آید (Band. et al, 1987).

عنصر تنظیمی ژنهای شوک حرارتی در برخی ازموجودات پیشرفته درمورد مطالعه قرار گرفته و معلوم‌گردیده است که تقریباً

1 - Heatshock genes 2 - Heat shock Proteins (HSP) 3 - Stress Proteins 4 - Ecty Sterone

در همه ژنهای مورد مطالعه قرارگرفته، درون ترادف بازهای عناصر تنظیمی مربوط به ژنهای شوک حرارتی، ترادفی متشکل از ۸ نوکلئوتید بصورت G — TTC — GAA — C وجوددارد که این ترادف کاملا حفاظت شده است و همین ترادف است که مورد شناسائی «عامل رونویسی» قرارمی گیرد. «عامل رونویسی» ژنهای شوک حرارتی به طور طبیعی درون سلول وجود دارند ولی گرایش آنها به عناصر تنظیمی ژنهای فوق در حالت عادی کم است، تاثیر حرارت یا عوامل شرکت کننده در نمو یا چرخه طبیعی سلولها ، احتمالا تغییراتی فیزیکی را در « عوامل رونویسی» موجب می‌شوند که همین امرگرایش و جاذبه آنها را به طرف عناصر تنظیمی چند برابر افزایش می دهد. احتمال داده می‌شود که پیوند «عامل رونویسی » با عنصر تنظیمی بتواند در چنین حالتی آنزیم RNA پلی‌مر آز را بر روی محل دقیق آن واقع بررشته الگوی رونویسی، هدایت نماید. علی‌رغم اینکه اطلاعات نسبتاً خوبی در مورد ساختمان اینگونه ژنها در دست است، روشن نیست که چگونه یک ژن شوک حرارتی هم بوسیله شوک حرارت و هم از طریق فرآیندنمو می تواند تنظیم شود (Bienz. et al, 1987 and Sunandita et al, 1987) .

نتیجه

با توجه به مطالبی که مورد بحث قرارگرفت، می‌توان گفت که در فرآیند نمو که طی آن اندامهای تمایز یافته یک موجود زنده بوجود می‌آیند. عوامل زیر دخالت می کنند :

۱- عوامل سیتوپلاسمی موجود در سلول تخم که فقط از مادر منتقل می‌شود ، وقایع اولیه نمو را کنترل می کنند.

۲- محصولات ژنهای سلول تخم درپستانداران، اگرچه درمرحله دو سلولی قابل تشخیص هستند لیکن نقش تعیین کنندهٔ آنها احتمالا به مرحله ۱٦-۸ سلولی مربوط می‌شود .

۳- تنظیم فعالیت ژنها به طور عمده در سطح رونویسی صورت می گیـــرد.

٤- برخی از ژنهای سلول تخم ، در مرحله نمو اولیه جنین، با ایجاد خصوصیات جدید سطح سلولی، موجب به‌وجودآمدن ارتباطات و همکاریهای متابولیکی بین سلولی و در نتیجه پیشرفت نمو جنین می‌شـونـد .

٥- احتمال داده می‌شود که برخی از ژنهای پیش سرطانزا، از جمله ژنهای c - src , c - fos در تمایز سلولی نقش داشته باشند چنین بنظر میرسد که محصول ژن c - fms در تنظیم فعالیت ژن c - fos نقش داشته باشد.

٦- اینترفرونها قادرند از طریق کاهش دادن مدت نیمه عمر mRNA مربوط به برخی از ژنهای سرطانزا فعالیت آنها را تنظیم نمایند و در این رابطه معلوم گردیده است که حداقل برخی از مکانیزمهای تنظیم بیان ژن c - myc درسلولهای درحال تمایز FLC وسلولهای تحریک شده بوسیله سرم از طریق تاثیر اینترفرونها صورت گیرد.

۷- درطی نموجنین درموش، برخی از محصولات ژنهای شوک حرارتی که بنظر میرسد ژنهای مربوط به‌آنها بوسیله‌عوامل شرکت کننده در نمو فعال می گردد در مراحل ۲ سلولی قابل تشخیص باشند موضوعی که بیانگر شرکت آنها در پدیده نمو جنین است .

References

Agala, F. G. (1984) Genetic Analysis of Development . *Modern Genetics*, Benjamin Cummings pub. Company. 536 - 578.

Anderson, R. (1989) Early Warnings of Stress. J : *New Scientist* 1. April. 1989, 50 - 52.

Band,U. & Schlesinger, J. (1987) Heat - Shock Proteins and Develpment. *Moleculu Genetics of Development*, Academic press, 1 - 29.

Bienz, M. & Pelham , H. R. B. (1987) *Mechanisms* of Heat - Shock Gene Activation in Higher Eukaryotes· *Molecalar Genetics of Development* Academic Press, 31 - 70.

Charltte, J. A. (1986) Oncegenes and The control of Cell Growth. *Molecular Cell Biology*, We Sley Pub-Company, 684 - 693.

Derobertis, E. D. P. & Derobertis, E. M. F. (1986) cell Differentiation *cell* & *Molecular Biology*, Saurders College, Philadelphia, 560 -581.

Emery, A. E. H. (1983) Developmental Genetics . *Elements of Medical Genetics*, 6th. Edition, Edited by Emery. A. E. H. 1983, Churchill Livingstone Edinburgh london. 91 - 106.

Eveans , M. I . & O' Malley , P. J. (1987) Stage and Tissus Specific expression of The oncogenes in rat development. J. *Proceedings of the National Academy of Sciences of The unitedstates of America*, Vol. 84, No 23.

Gardner, R. L. (1978) the *Relationship Between cell lineage and Differentiation in Early Mouse Embryo . Differentiation in Early Mouse Embro.*Genetic Mosaics and cell Differentation, Springer verlag, 205 - 241.

Mechti,N. &Bisbal, C.(1988) Interferons andOncogenes in the Control of cell growth and differentiation. Working Hypothesis and Experi mental facts . J. *J. : Biochimie* 869 - 875.

Miller, D. (1989) Heat - Shock Proteins to the rescue. J : *New Scientist* 1 April. 47 - 50.

Muller, R. (1986), Proto - oncogenes and differentia - tion. *TIBS* 11 March.

Olsson, R. I. & pfeler , S. U. (1987) , Cancer genes , Protoongenes and Development . J. *Experimental cell Research.* Vol 173. No. 1.

Pauli, D. & Tonka , C. H. (1987) A Drosophila Heat shock Gene from Locus 67B is Expressed During Embryogenesis and Pupation. *J : Mol. Biol* 198-(2) 87.

Ringertz, N. R. & Linder, S. (1981) *Differentiation of Embryonal Carcinoma cells and their Cybrids.* The Biology of Normal Human Growth Ravenpress 91 - 95.

Sunandita, S. &Banerji,K. L.(1987) Erythroid Lineage Specific expression and Inducibility of the Mayor, Heat - Shock Protein HSPYO During avian Embryogenesis, J : *Genes & Development* ,1 (9)87.

Suzuki, D. T, Griffiths, A. J. F. & Lewontin, R. C. (1981) Developmental Genetics.An *Introduction to Genetic Analysis*, & Edition . W . H . Freeman and Company.

Thompson, J. S. & thompson, M. W. (1986) Genetic Aspects of Development. *Genetics in Medicine*, 4tth Edition, W. B. Sanuders Company. PP : 226 - 236.

Vogel,F. &Motulsky, A.G.(1896) Genetic of Embryonic Development *Human Genetics,Problemsand Approaches* & Edition, Springer - verlag, Berlin 322 - 324.