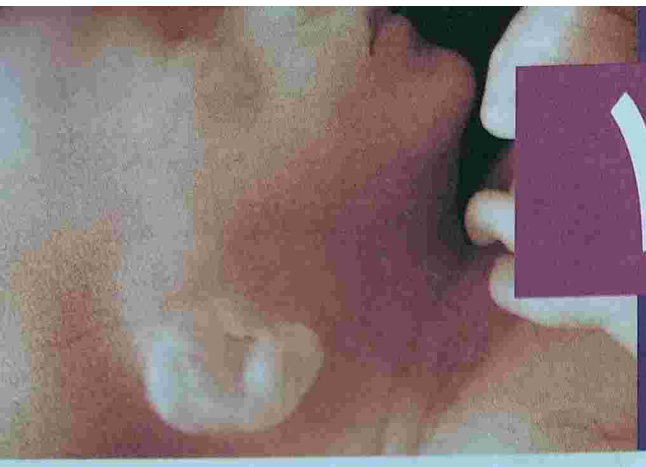
بخش ۱

جنین‌شناسی عمومی



۱ مقدمه‌ای بر تنظیم مولکولی و پیام‌رسانی

زیست‌شناسی مولکولی درهای جدیدی را فرا روی مطالعه جنین‌شناسی و ارتقاء درک ما از نمو طبیعی و غیرطبیعی گشوده است. تعیین توالی ژنوم انسان به همراه ابداع شیوه‌هایی برای تحقیق بر روی نحوه تنظیم ژن‌ها در سطوح مختلف پیچیدگی، رویان‌شناسی را به مرحله بالاتر برده است. به این ترتیب، داستان رویان‌شناسی از سطح آناتومیکی به بیوشیمیایی و مولکولی، پیشرفت کرده و هر یک از فصول این کتاب، سطح دانش ما را ارتقا داده است.

ژنوم که حاوی تمام اطلاعات لازم برای ساختن بدن یک فرد است، نمو رویانی را هدایت می‌کنند. اطلاعات در DNA در توالی‌هایی به نام ژن‌ها کد می‌شوند که منشأ تولید پروتئین‌ها هستند. پروتئین‌ها به نوبه خود، بروز سایر ژن‌ها را تنظیم و به عنوان مولکول‌های پیام‌رسان، نمو را هماهنگ می‌کنند.

در حدود ۲۳,۰۰۰ ژن در ژنوم انسان وجود دارند که تنها یک پنجم ۱۰۰,۰۰۰ عددی است که قبل از تکمیل «پروژه ژنوم انسانی» تخمین زده می‌شد. با این حال، به دلیل سطوح مختلف تنظیم، تعداد پروتئین‌های منشأ گرفته از این ژن‌ها به رقم ژن‌های تخمین زده شده اولیه نزدیک‌تر است. پروژه فوق نظریه یک ژن ـ یک پروتئین را رد می‌کند. بنابراین یک ژن از طریق مکانیسم‌های مختلف، می‌تواند پروتئین‌های متعددی را بسازد.

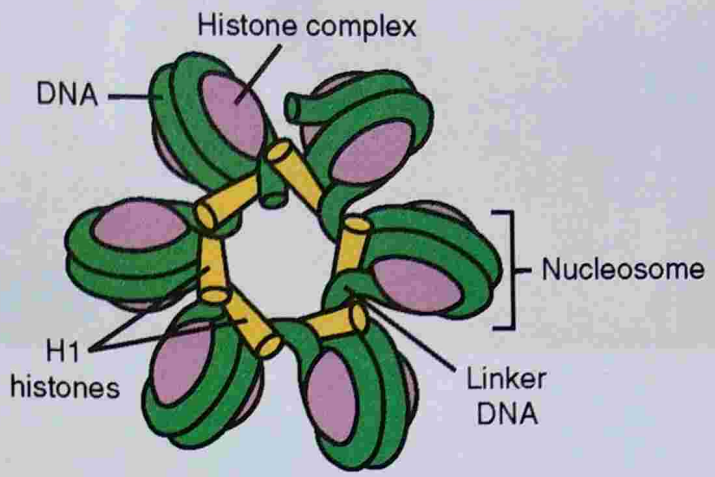
بیان ژن (gene expression) می‌تواند در سطوح مختلفی تنظیم شود: (۱) ژن‌های متفاوتی ممکن است نسخه‌برداری شوند، (۲) RNA نسخه‌برداری شده از یک ژن ممکن است به صورت گزینشی پردازش شود تا این روند را که کدام RNAها به سیتوپلاسم برسند و به mRNAها (RNAهای پیام‌بر) تبدیل شوند، تنظیم کند، (۳) mRNAها ممکن است به صورت گزینشی ترجمه شوند، و (۴) پروتئین‌های ساخته شده از mRNAها ممکن است به صورت افتراقی تغییر یابند.

■ نسخه‌برداری از ژن

ژن‌ها در مجموعه‌ای از DNA و پروتئین‌ها (عمدتاً هیستون‌ها) موسوم به **کروماتین** هستند که واحد ساختمانی پایه آن، **نوکلئوزوم** است (شکل ۱-۱). هر نوکلئوزوم، اکتامری از **پروتئین‌های هیستونی** و تقریباً ۱۴۰ جفت باز DNA است. اتصال DNA موجود بین نوکلئوزوم‌ها (**DNA رابط**) به پروتئین‌های هیستونی دیگر (هیستون‌های H1 شکل ۱-۱) خود نوکلئوزوم‌ها را در خوشه‌هایی قرار می‌دهد. نوکلئوزوم‌ها DNA را در مارپیچ فشرده‌ای نگه می‌دارند، به گونه‌ای که نسخه‌برداری از آن ممکن نیست. در این وضعیت غیرفعال، کروماتین به صورت دانه‌های تسبیح (نوکلئوزوم‌ها) بر روی نخ DNA ظاهر می‌شود که آن را **هتروکروماتین** می‌نامند. برای این که نسخه‌برداری رخ دهد، باید مارپیچ DNA باز شود. این کروماتین را پس از بازشدن مارپیچش، **یوکروماتین** می‌نامند.

ژن‌هادر داخل زنجیره DNA قرار گرفته‌اند و از مناطق زیر تشکیل شده‌اند: **اگزون‌ها** (که می‌توانند به پروتئین‌ها ترجمه شوند) و اینترون‌ها (که در بین اگزون‌ها جای گرفته‌اند و به پروتئین‌ها ترجمه نمی‌شوند) (شکل ۲-۱).

یک ژن، علاوه بر اگزون‌ها و اینترون‌ها از قسمت‌های زیر تشکیل شده است: یک **ناحیه پیشبرنده (راه‌انداز)** که برای آغاز **نسخه‌برداری** به RNA **پلیمراز** متصل می‌شود؛



شکل ۱-۱. این شکل نوکلئوزوم‌ها را نشان می‌دهد که واحد پایه کروماتین را می‌سازند. هر نوکلئوزوم، اکتامری از پروتئین‌های هیستونی و تقریباً ۱۴۰ جفت باز DNA تشکیل شده است. نوکلئوزوم‌ها از طریق DNA رابط و هیستون دیگر به یکدیگر متصل شده تا تجمع یابند.

یک **محل آغاز نسخه‌برداری**؛ یک **محل آغاز ترجمه** برای مشخص کردن اولین اسید آمینه در پروتئین؛ یک **کدون خاتمه ترجمه**؛ و یک ناحیه ′۳ غیر درگیر در ترجمه که مشتمل است بر یک توالی (محل افزودن پلی A) که به پایدارسازی mRNA کمک می‌کند و به آن اجازه می‌دهد از هسته خارج شود و فرآیند ترجمه آن به پروتئین را تسهیل می‌نماید (شکل ۲-۱).

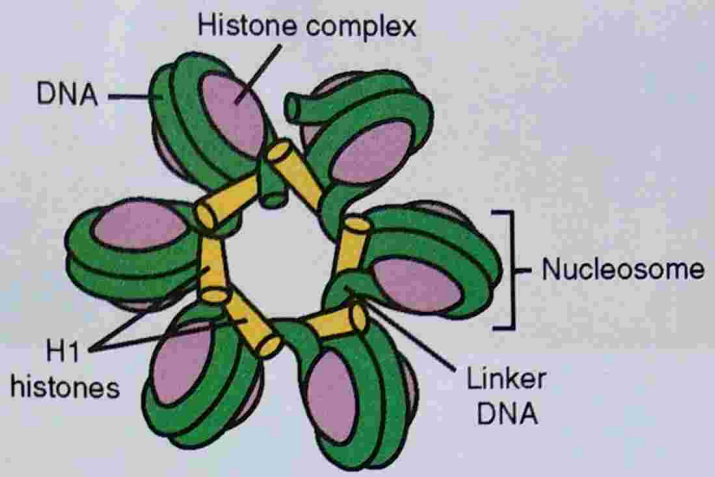
طبق تعریف، نواحی ′۵ و ′۳ هر ژن در ارتباط با RNA نسخه‌برداری شده از ژن تخصیص یافته‌اند. به این ترتیب، DNA از انتهای ′۵ به سمت انتهای ′۳ نسخه‌برداری می‌شود و ناحیه پیشبرنده، در بالادست محل آغاز نسخه‌برداری قرار دارد (شکل ۲-۱). ناحیه پیشبرنده (که RNA پلیمراز به آن متصل می‌شود) معمولاً حاوی توالی TATA است و این محل را **جعبه TATA** می‌نامند (شکل ۲-۱). بنابراین برای اتصال پلیمراز به این محل، پروتئین‌های اضافی موسوم به **فاکتورهای نسخه‌برداری** لازم هستند (شکل ۳-۱). همچنین فاکتورهای نسخه‌برداری یک **حوزه اختصاصی متصل‌شونده به DNA** به‌علاوه یک **حوزه فعال‌کننده** دارند که نسخه‌برداری از ژنی را که به پیشرنده یا افزاینده آن متصل شده، فعال یا مهار می‌کنند. فاکتورهای نسخه‌برداری با همکاری با پروتئین‌های دیگر و از یکی از طرق زیر می‌توانند بروز ژن را فعال کنند: بازکردن مارپیچ نوکلئوزوم، آزاد ساختن پلیمراز (به گونه‌ای که آنزیم بتواند از DNA الگو نسخه‌برداری کند) و ممانعت از تشکیل نوکلئوزوم‌های جدید.

تقویت‌کننده‌ها یا **تسریع‌کننده‌ها** اجزاء تنظیم‌کننده DNA هستند که با فعال‌سازی کاربرد پیشبرنده‌ها، کارایی آنها و سرعت نسخه‌برادری از پیشبرنده‌ها را تنظیم می‌کنند. تقویت‌کننده‌ها می‌توانند در هر نقطه‌ای در طول زنجیره DNA قرار داشته باشند و ناچار نیستند در نزدیکی یک پیشبرنده قرار گیرند.

تقویت‌کننده‌ها همانند پیشبرنده‌ها، به فاکتورهای نسخه‌برداری (از طریق ناحیه فعال‌سازی فاکتور نسخه‌برداری) متصل می‌شوند و در تنظیم زمان‌بندی بروز ژن و مکان اختصاصی آن در سلول‌ها نقش دارند. به عنوان مثال، تقویت‌کننده‌های جداگانه در یک ژن می‌توانند برای بروز همان ژن در بافت‌های مختلف به کار روند. فاکتور نسخه‌برداری PAX6 که در نمو پانکراس، چشم و لوله عصبی شرکت می‌کند، حاوی سه افزاینده جداگانه است که هر کدام از آنها بروز ژن را در بافت مناسب تنظیم می‌نماید. تقویت‌کننده خواه از طریق ایجاد تغییر در کروماتین برای آشکارسازی ناحیه پیشبرنده یا با تسهیل اتصال RNA پلیمراز عمل می‌کنند. گاه تقویت‌کننده‌ها می‌توانند نسخه‌برداری را مهار می‌کنند که اینها را **خاموش‌کننده‌ها** می‌نامند. این پدیده به یک فاکتور نسخه‌برداری اجازه می‌دهد ضمن فعال‌سازی یک ژن، با اتصال به تقویت‌کننده‌های متفاوت، ژن دیگر را خاموش کند. به این ترتیب، خود فاکتورهای نسخه‌برداری یک ناحیه اتصالی DNA مختص به یک ناحیه DNA به علاوه یک ناحیه فعال‌کننده دارند که به یک پیشرنده یا تقویت‌کننده متصل می‌شود و ژن تنظیم شده با این اجزاء را فعال یا مهار می‌کند.

متیلاسیون DNA نسخه‌برداری را سرکوب می‌کند

متیلاسیون بازهای سیتوزین در ناحیه پیشبرنده ژن‌ها، نسخه‌برداری از آن ژن‌ها را سرکوب می‌کند. به این ترتیب، این مکانیسم می‌تواند برخی از ژن‌ها را خاموش کند. به عنوان مثال، این مکانیسم متیلاسیون، یکی از کروموزوم‌های X را در هر یک از سلول‌های مؤنث غیرفعال می‌سازد (**غیرفعال‌سازی کروموزوم X**).



شکل ۱-۱. این شکل نوکلئوزوم‌ها را نشان می‌دهد که واحد پایه کروماتین را می‌سازند. هر نوکلئوزوم، اکتامری از پروتئین‌های هیستونی و تقریباً ۱۴۰ جفت باز DNA تشکیل شده است. نوکلئوزوم‌ها از طریق DNA رابط و هیستون دیگر به یکدیگر متصل شده تا تجمع یابند.

یک **محل آغاز نسخه‌برداری**؛ یک **محل آغاز ترجمه** برای مشخص کردن اولین اسید آمینه در پروتئین؛ یک **کدون خاتمه ترجمه**؛ و یک ناحیه ′۳ غیر درگیر در ترجمه که مشتمل است بر یک توالی (محل افزودن پلی A) که به پایدارسازی mRNA کمک می‌کند و به آن اجازه می‌دهد از هسته خارج شود و فرآیند ترجمه آن به پروتئین را تسهیل می‌نماید (شکل ۲-۱).

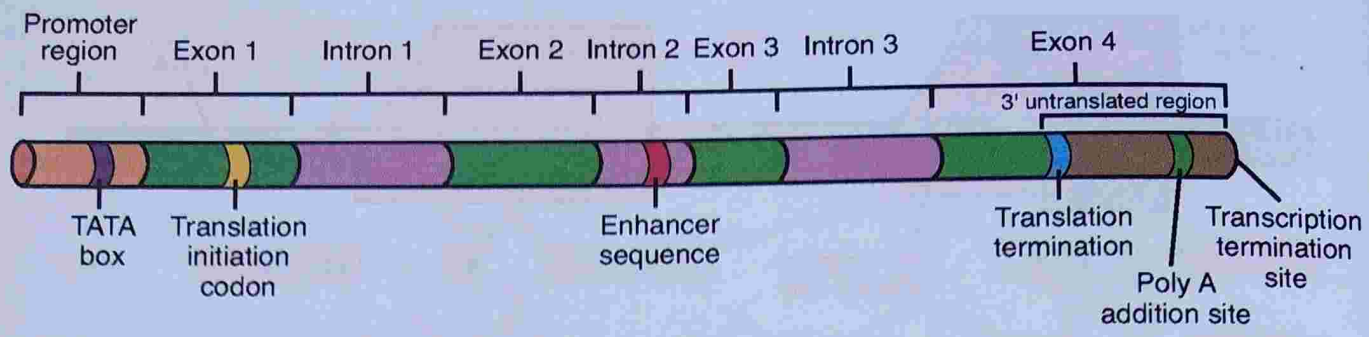
طبق تعریف، نواحی ′۵ و ′۳ هر ژن در ارتباط با RNA نسخه‌برداری شده از ژن تخصیص یافته‌اند. به این ترتیب، DNA از انتهای ′۵ به سمت انتهای ′۳ نسخه‌برداری می‌شود و ناحیه پیشبرنده، در بالادست محل آغاز نسخه‌برداری قرار دارد (شکل ۲-۱). ناحیه پیشبرنده (که RNA پلیمراز به آن متصل می‌شود) معمولاً حاوی توالی TATA است و این محل را **جعبه TATA** می‌نامند (شکل ۲-۱). بنابراین برای اتصال پلیمراز به این محل، پروتئین‌های اضافی موسوم به **فاکتورهای نسخه‌برداری** لازم هستند (شکل ۳-۱). همچنین فاکتورهای نسخه‌برداری یک **حوزه اختصاصی متصل‌شونده به DNA** به‌علاوه یک **حوزه فعال‌کننده** دارند که نسخه‌برداری از ژنی را که به پیشرنده یا افزاینده آن متصل شده، فعال یا مهار می‌کنند. فاکتورهای نسخه‌برداری با همکاری با پروتئین‌های دیگر و از یکی از طرق زیر می‌توانند بروز ژن را فعال کنند: بازکردن مارپیچ نوکلئوزوم، آزاد ساختن پلیمراز (به گونه‌ای که آنزیم بتواند از DNA الگو نسخه‌برداری کند) و ممانعت از تشکیل نوکلئوزوم‌های جدید.

تقویت‌کننده‌ها یا **تسریع‌کننده‌ها** اجزاء تنظیم‌کننده DNA هستند که با فعال‌سازی کاربرد پیشبرنده‌ها، کارایی آنها و سرعت نسخه‌برادری از پیشبرنده‌ها را تنظیم می‌کنند. تقویت‌کننده‌ها می‌توانند در هر نقطه‌ای در طول زنجیره DNA قرار داشته باشند و ناچار نیستند در نزدیکی یک پیشبرنده قرار گیرند.

تقویت‌کننده‌ها همانند پیشبرنده‌ها، به فاکتورهای نسخه‌برداری (از طریق ناحیه فعال‌سازی فاکتور نسخه‌برداری) متصل می‌شوند و در تنظیم زمان‌بندی بروز ژن و مکان اختصاصی آن در سلول‌ها نقش دارند. به عنوان مثال، تقویت‌کننده‌های جداگانه در یک ژن می‌توانند برای بروز همان ژن در بافت‌های مختلف به کار روند. فاکتور نسخه‌برداری PAX6 که در نمو پانکراس، چشم و لوله عصبی شرکت می‌کند، حاوی سه افزاینده جداگانه است که هر کدام از آنها بروز ژن را در بافت مناسب تنظیم می‌نماید. تقویت‌کننده خواه از طریق ایجاد تغییر در کروماتین برای آشکارسازی ناحیه پیشبرنده یا با تسهیل اتصال RNA پلیمراز عمل می‌کنند. گاه تقویت‌کننده‌ها می‌توانند نسخه‌برداری را مهار می‌کنند که اینها را **خاموش‌کننده‌ها** می‌نامند. این پدیده به یک فاکتور نسخه‌برداری اجازه می‌دهد ضمن فعال‌سازی یک ژن، با اتصال به تقویت‌کننده‌های متفاوت، ژن دیگر را خاموش کند. به این ترتیب، خود فاکتورهای نسخه‌برداری یک ناحیه اتصالی DNA مختص به یک ناحیه DNA به علاوه یک ناحیه فعال‌کننده دارند که به یک پیشرنده یا تقویت‌کننده متصل می‌شود و ژن تنظیم شده با این اجزاء را فعال یا مهار می‌کند.

متیلاسیون DNA نسخه‌برداری را سرکوب می‌کند

متیلاسیون بازهای سیتوزین در ناحیه پیشبرنده ژن‌ها، نسخه‌برداری از آن ژن‌ها را سرکوب می‌کند. به این ترتیب، این مکانیسم می‌تواند برخی از ژن‌ها را خاموش کند. به عنوان مثال، این مکانیسم متیلاسیون، یکی از کروموزوم‌های X را در هر یک از سلول‌های مؤنث غیرفعال می‌سازد (**غیرفعال‌سازی کروموزوم X**).



شکل ۲-۱. یک ژن فرضی که از قسمت‌های زیر تشکیل شده است: ناحیه پیشبرنده حاوی جعبه TATA، اگزون‌های حاوی توالی‌های DNA که به پروتئین‌ها ترجمه می‌شوند؛ اینترون‌ها؛ محل آغاز نسخه‌برداری؛ محل آغاز ترجمه که کد مربوط به اولین اسید آمینه را در یک پروتئین مشخص می‌کند؛ و ناحیه غیر درگیر در ترجمه که حاوی محل افزودن پلی A است که در پایداری mRNA شرکت می‌کند، به آن اجازه خروج از هسته می‌دهد و ترجمه آن را به یک پروتئین تسهیل می‌نماید.

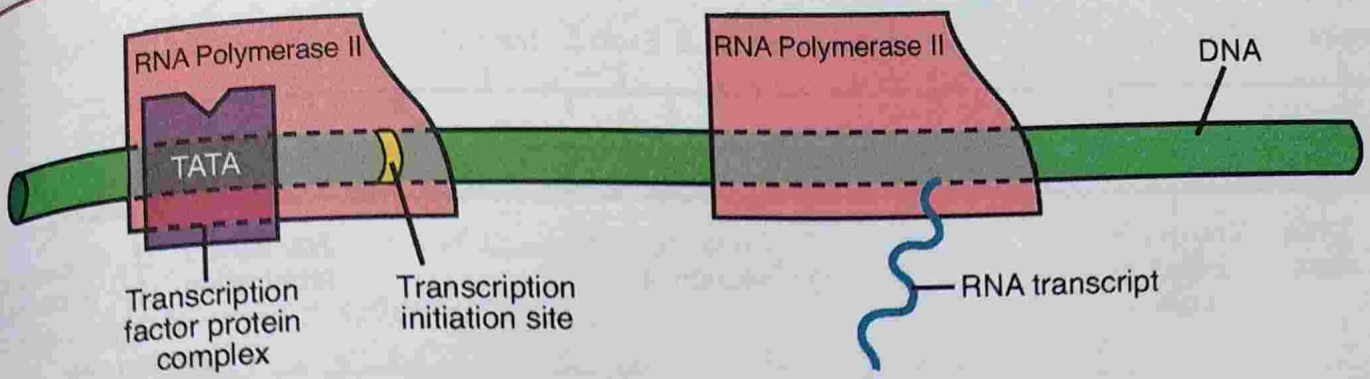
به گونه‌ای مشابه، متیلاسیون، ژن‌ها را در انواع مختلفی از سلول‌ها سرکوب می‌کند، به طوری که سلول‌های عضلانی پروتئین‌های عضلانی را می‌سازند (که ناحیه پیشبرنده آنها عمدتاً غیرمتیله است)، در حالی که پروتئین‌های خونی را تولید نمی‌کنند (که DNA آنها به شدت متیله است). با این شیوه، هر سلول می‌تواند وضعیت تمایزیافته شاخص خود را حفظ کند. همچنین متیلاسیون DNA مسئول **انگشت‌نگاری** ژنومی است که در آن، فقط یک ژن به ارث رسیده از پدر یا مادر بیان (اثرگذاری) می‌شود، در حالی که ژن دیگر خاموش می‌ماند. در حدود ۴۰ تا ۶۰ ژن نشان‌گذاری می‌شوند و الگوهای متیلاسیون آنها در جریان اسپرماتوژنز و اووژنز تثبیت می‌گردند. متیلاسیون با مهار اتصال فاکتورهای نسخه‌برداری یا با تغییر اتصال هیستونی (که موجب تثبیت نوکلئوزوم‌ها و DNA مارپیچی غیرقابل نسخه‌برداری می‌شود)، DNA را خاموش می‌کند.

■ سایر تنظیم‌کننده‌های بیان ژن

نسخه اولیه یک ژن را **RNA هسته‌ای (nRNA)** یا گاه **RNA پیش‌پیامبر** می‌نامند. nRNA بلندتر از mRNA است، زیرا اینترون‌هایی دارد که حین جابه‌جایی nRNA از هسته به سیتوپلاسم، بریده و حذف می‌شوند. در حقیقت، این فرآیند پردازش، ابزاری است برای سلول تا بتواند پروتئین‌های مختلف را از یک ژن واحد تولید کند. به‌عنوان‌مثال، با بریدن اینترون‌های مختلف، اگزون‌ها با شیوه‌های متفاوت «بریده» می‌شوند که این فرآیند را **پردازش جایگزین** می‌نامند. این فرآیند را **اسپلیسئوزوم‌ها** انجام می‌دهند که مجموعه‌هایی از **RNAهای هسته‌ای کوچک (snRNAها)** و پروتئین‌هایی هستند که محل‌های برش اختصاصی را در انتهاهای ′۵ یا ′۳ nRNA شناسایی می‌کنند. پروتئین‌های مشتق از یک ژن واحد، **ایزوفرم‌های پردازشی** نامیده می‌شوند (همچنین واریانت‌های پردازش یا اشکال پردازشی آلترناتیو نامیده می‌شوند) و اینها فرصتی را برای سلول‌های مختلف فراهم می‌آورند تا از یک ژن واحد برای ساختن پروتئین‌های اختصاصی آن نوع سلول استفاده کنند. به عنوان مثال، ایزوفرم‌های ژن WT1 نقش‌های متفاوتی در نمو گنادها در قیاس با کلیه‌ها ایفا می‌کنند.

حتی بعد از تشکیل یک پروتئین (ترجمه‌شده)، ممکن است **تغییرات پس‌ترجمه‌ای** وجود داشته باشند که بر عملکرد آن اثر می‌گذارند. به عنوان مثال، برخی پروتئین‌ها برای فعال‌شدن باید بریده یا فسفوریله شوند.

سایر پروتئین‌ها باید با پروتئین‌های دیگری ترکیب شوند یا از مکان‌های جدا مانده آزاد گردند یا به نواحی تخصصی سلول برسند. بنابراین سطوح تنظیم‌کننده متعددی برای ساخت و فعال‌سازی پروتئین‌ها وجود دارند، به گونه‌ای که هر چند فقط ۲۳۰۰۰ ژن وجود دارند، تعداد بالقوه پروتئین‌هایی که می‌توانند ساخته شوند، احتمالاً نزدیک به پنج برابر تعداد ژن‌ها می‌باشد.



شکل ۳-۱. اتصال RNA پلمیراز II به جعبه TATA واقع در ناحیه پیشبرنده یک ژن. این اتصال به مجموعه‌ای از پروتئین‌ها به علاوه یک پروتئین اضافی موسوم به فاکتور نسخه‌برداری نیاز دارد. فاکتورهای نسخه‌برداری، ناحیه اتصالی اختصاصی DNA خودشان را دارند و بیان ژن را تنظیم می‌کنند.

■ القا و تشکیل اعضاء

اعضاء بدن را تعاملات بین سلول‌ها و بافت‌ها تشکیل می‌دهند. در اغلب موارد، یک گروه از سلول‌ها یا بافت‌ها باعث می‌شود سرنوشت گروه دیگری از سلول‌ها یا بافت‌ها تغییر کند که این فرآیند را القا می‌نامند. در هر یک از چنین واکنش‌های متقابل، یک نوع سلول یا بافت **القاکننده** است که یک پیام را ایجاد می‌کند و نوع دیگر **پاسخ‌دهنده** به آن پیام می‌باشد. ظرفیت پاسخ‌دهی به چنین پیامی **صلاحیت** نامیده می‌شود و صلاحیت به فعال‌سازی بافت پاسخ‌دهنده توسط یک **فاکتور صلاحیت** نیاز دارد.

اکثر واکنش‌های متقابل القایی بین سلول‌های اپی‌تلیال و مزانشیمی روی می‌دهند که واکنش‌های متقابل اپی‌تلیال - مزانشیمی نامیده می‌شوند (شکل ۵-۱). سلول‌های اپی‌تلیال در لوله‌ها یا صفحاتی به هم می‌پیوندند، در حالی که سلول‌های مزانشیمی در ظاهر فیبروبلاستی بوده و در ماتریکس‌های خارج سلولی پراکنده هستند (شکل ۵-۱). مثال‌هایی از واکنش‌های متقابل اپی‌تلیال - مزانشیمی به قرار زیر هستند: آندودرم لوله روده و مزانشیم پیرامون برای ایجاد اعضاء مشتق از روده (از جمله کبد و پانکراس)؛ مزانشیم اندام به همراه اکتودرم روی آن (اپی‌تلیوم) برای ایجاد جوانه اندام و تمایز آن و آندودرم جوانه و مزانشیم حالبی از بلاستم متانفریک برای ایجاد نفرون‌ها در کلیه. همچنین واکنش‌های متقابل القایی می‌توانند بین دو بافت اپی‌تلیال (نظیر القاء عدسی چشم توسط اپی‌تلیوم جام بینایی) روی دهند. هر چند یک پیام اولیه از سوی القاکننده به پاسخ‌دهنده، فرآیند القایی را آغاز می‌کند، **گفتگوی متقابل** بین دو نوع بافت یا سلول برای تداوم تمایز الزامی است (شکل ۵-۱، پیکان‌ها).

■ پیام‌رسانی سلولی

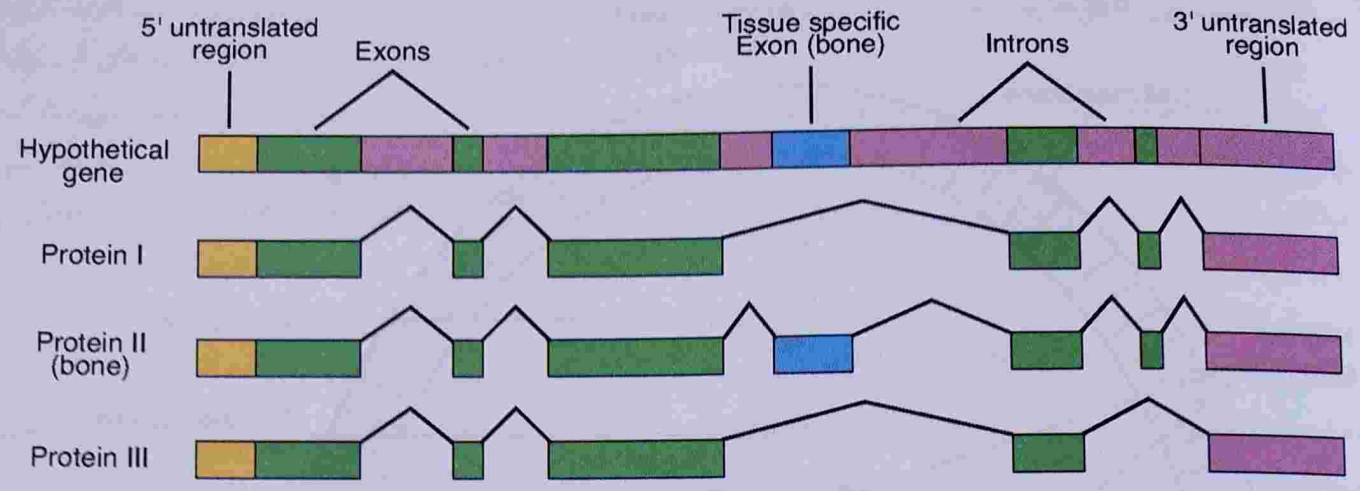
پیام‌رسانی سلول به سلول برای القا، جهت اعطاء صلاحیت به پاسخ و به منظور گفتگوی متقابل بین سلول‌های القاکننده و پاسخ‌دهنده ضروری است. این مسیرهای ارتباطی از یکی از روندهای زیر برقرار می‌شوند: (۱) **اندرکنش‌های پاراکرین** که در آن، پروتئین‌های ساخته شده توسط یک سلول، با انتشار در روی فواصل کوتاه، با سلول‌های دیگر واکنش می‌دهند؛ یا (۲) **واکنش‌های متقابل ژوکستاکرین** که در آن، پروتئین‌های قابل انتشار دخیل نیستند.

به پروتئین‌های قابل انتشار مسئول **پیام‌رسانی پاراکرین، فاکتورهای پاراکرین** یا **فاکتورهای رشد و تمایز (GDFها)** گفته می‌شود.

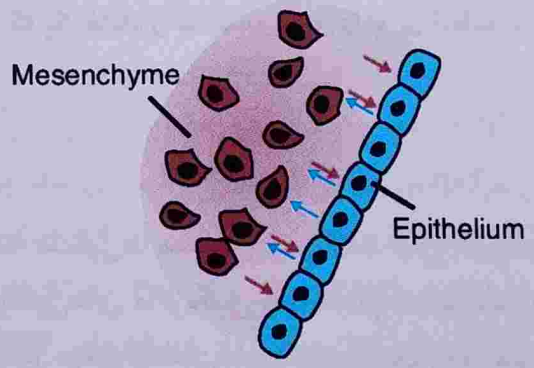
مسیرهای انتقال پیام

پیام‌رسانی پاراکرین

فاکتورهای پاراکرین از طریق **مسیرهای انتقال پیام** عمل می‌کنند که شامل یکی از دو روند زیر هستند: خواه مستقیماً با فعال‌سازی یک مسیر یا با انسداد فعالیت مهارکننده یک مسیر (مهار کردن یک مهارکننده در مورد پیام‌رسانی خارپشتی). مسیرهای انتقال پیام از یک مولکول پیام‌رسان (لیگاند) و یک گیرنده تشکیل می‌شوند (شکل ۶-۱). گیرنده



شکل ۴-۱. نمایی از یک ژن فرضی که فرآیند برش جایگزین را برای تشکیل پروتئین‌های مختلف از یک ژن واحد نشان می‌دهد. اسپلیسئوزوم‌ها محل‌های اختصاصی را بر نسخه اولیه nRNA از یک ژن تشخیص می‌دهند. بر اساس این محل‌ها، اینترون‌های مختلف برش داده می‌شوند تا بیش از یک پروتئین را از یک ژن واحد بسازند. پروتئین‌های مشتق از ژن واحد را ایزوفرم‌های برش خورده می‌نامند.



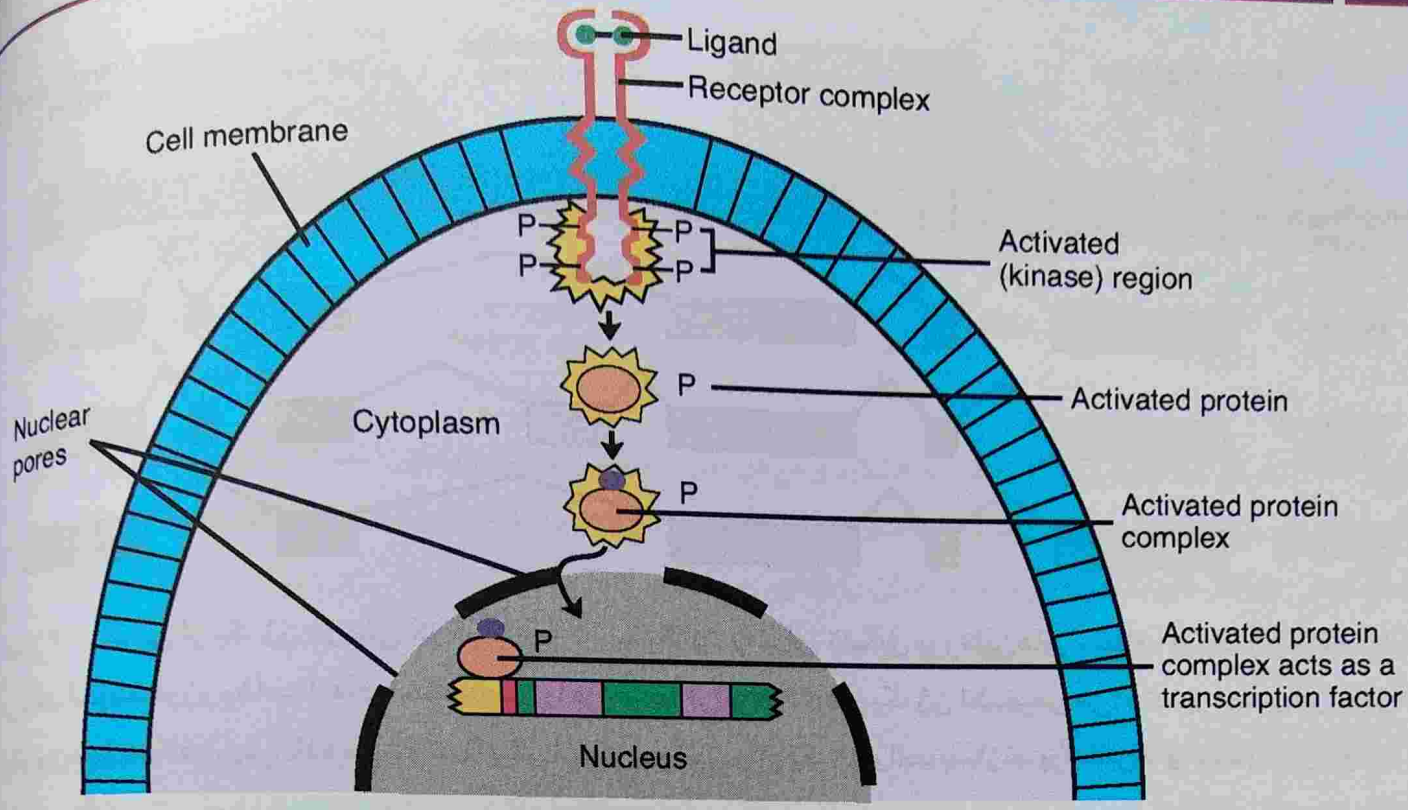
شکل ۵-۱. واکنش متقابل اپی‌تلیال ـ مزانشیم. در پی یک پیام اولیه از یک بافت، بافت دوم القا می‌شود تا به یک ساختار تخصصی تمایز یابد. بافت اول القاکننده و بافت دوم پاسخ‌دهنده است. پس از آغاز فرآیند القا، پیام‌ها (پیکان‌ها) در هر دو سمت منتقل می‌شوند تا فرآیند تمایز را تکمیل کنند.

عرض غشاء سلولی را طی می‌کند و یک **بخش خارج‌سلولی** (ناحیه اتصال به لیگاند)، یک **بخش عرض غشایی** و یک **بخش سیتوپلاسمی** دارد. وقتی یک لیگاند به گیرنده‌اش متصل می‌شود، یک تغییرشکل سه‌بعدی را در گیرنده ایجاد می‌کند که بخش سیتوپلاسمی آن را فعال می‌سازد. حاصل این فعال‌سازی معمولاً اعطای فعالیت آنزیمی به گیرنده است و در اغلب موارد، این فعالیت یک **کیناز** می‌باشد که با استفاده از ATP به عنوان یک سوبسترا می‌تواند پروتئین‌های دیگر را **فسفوریله** کند. فسفوریلاسیون به نوبه خود، این پروتئین‌ها را فعال و پروتئین‌های بیشتری را فسفوریله می‌کند و به این ترتیب، آبشاری از واکنش‌های متقابل پروتئینی ایجاد می‌گردد که در نهایت، یک **فاکتور نسخه‌برداری** را فعال می‌سازد. سپس این فاکتور نسخه‌برداری، بروز ژن را فعال یا مهار می‌کند. مسیرها متعدد و پیچیده هستند و مشخصه آنها در برخی موارد، مهار یک پروتئین توسط پروتئین دیگر است که به نوبه خود، پروتئین دیگر را فعال می‌کند (شبیه آن چه در پیام‌رسانی خارپشتی روی می‌دهد).

پیام‌رسانی ژوکستاکرین

پیام‌رسانی ژوکستاکرین نیز با واسطه مسیرهای انتقال، میانجی‌گری می‌شود ولی شامل فاکتورهای قابل انتشار نمی‌باشد. در عوض، پیام‌رسانی ژوکستاکرین از سه مسیر می‌تواند انجام گیرد:

۱. یک پروتئین واقع بر سطح یک سلول با یک گیرنده بر روی یک سلول مجاور در فرآیندی مشابه پیام‌رسانی پاراکرین، تعامل می‌کند (شکل ۶-۱). **مسیر Notch** نمونه‌ای از این نوع پیام‌رسانی است (به مبحث



شکل ۶-۱. مسیر انتقال پیام از نوعی که شامل یک لیگاند و گیرنده‌اش است. فعال شدن گیرنده به اتصال لیگاند بستگی دارد. فعال‌سازی نوعاً آنزیمی و شامل یک تیروزین کیناز است، هر چند آنزیم‌های دیگر ممکن است دخیل باشند. در نهایت، فعالیت کیناز به یک آبشار فسفوریلاسیون چندین پروتئین می‌انجامد که یک فاکتور نسخه‌برداری را برای تنظیم بروز ژن فعال می‌کند.

"مسیرهای پیام‌رسانی اصلی برای نمو" در ادامه همین فصل مراجعه کنید).

۲. لیگاندها در ماتریکس خارج‌سلولی که توسط یک سلول ترشح می‌شوند، با گیرنده‌هایشان بر روی سلول‌های مجاور واکنش متقابل می‌دهند. ماتریکس خارج‌سلولی محیطی‌است که در آن، سلول‌ها قرار دارند و حاوی مولکول‌های بزرگ ترشح شده توسط سلول‌ها از جمله **کلاژن**، **پروتئوگلیکان‌ها** (نظیر **کندروآیتین سولفات‌ها**، **اسید هیالورونیک**) و گلیکوپروتئین‌هایی نظیر **فیبرونکتین** و **لامینین** می‌باشد. این مولکول‌ها سوبسترایی را برای سلول‌ها فراهم می‌آورند که سلول‌ها می‌توانند به آن متصل شوند یا مهاجرت کنند. به عنوان مثال، لامینین و کلاژن نوع IV اجزاء **تیغه پایه‌ای** برای اتصال سلول اپی‌تلیال هستند و مولکول‌های فیبرونکتین داربست‌هایی را برای مهاجرت سلولی تشکیل می‌دهند. گیرنده‌هایی به نام **اینتگرین‌ها**، مولکول‌های خارج‌سلولی نظیر فیبرونکتین و لامینین را به سلول‌ها متصل می‌کنند. این گیرنده‌ها که مولکول‌های ماتریکس را با مجموعه اسکلت سلولی (نظیر میکروفیلامان‌های اکتین) "یکپارچه" می‌سازند، مهاجرت را در طول داربست ماتریکس با استفاده از پروتئین‌های انقباضی (نظیر اکتین) میسر می‌کنند. به علاوه، اینتگرین‌ها می‌توانند بروز ژن را القا و تمایز را تنظیم کنند (به‌عنوان‌مثال، در مورد کندروسیت‌ها که باید به ماتریکس متصل شوند تا غضروف را تشکیل دهند).

۳. انتقال مستقیم پیام‌ها از یک سلول به سلول دیگر می‌تواند از طریق **اتصال شکافدار** روی دهد. این اتصالات به صورت کانال‌هایی بین سلول‌ها وجود دارند که مولکول‌های کوچک و یون‌ها می‌توانند از خلال آنها عبور کنند. چنین ارتباطی در سلول‌های کاملاً متصل به هم (نظیر اپی‌تلیوم روده و لوله عصبی) اهمیت دارد، زیرا آنها به این سلول‌ها اجازه می‌دهند به‌طور هماهنگ عمل کنند. این اتصالات بین‌سلولی خود از **پروتئین‌های کانکسین** ساخته شده‌اند که یک کانال را تشکیل