

مکانیسم تأثیر فاکتورهای رشد بر تکامل چشم جنین

فرزانه دهقانی - مربی بافت‌شناسی دانشگاه علوم پزشکی شیراز

خلاصه:

فاکتورهای رشد، تشکیل بافتهای جدید در بدن جنین را القاء می‌کنند؛ بدین ترتیب که در جنین این فاکتورها توسط بافتها و ساختمانهای مختلف تولید و به صورت یک پیام به بافتهای مجاور حمل شده و باعث تمایز آنها می‌شود. فاکتورهای رشد انواع مختلفی دارند که هر کدام از آنها می‌توانند باعث تکامل و تخصص یافتن یک یا چند ارکان شوند. در مقاله زیر تأثیر فاکتورهای مختلف رشد بر روی تمایز چشم جنین مورد بررسی قرار گرفته است.

برای تعیین شکل ظاهری چشم لازم است که ساختمانهای این عضو، یک سازمان‌دهی دقیق فضائی داشته باشند، ابتدا القاء کننده‌های اولیه پیام را به گروهی از سلولهای مخصوص جنینی منتقل و آنها را قادر به تمایز به ساختمانهای خاص می‌کنند، این القاء از طریق کنترل بیان ژنهای هم جایگاه^(۱) صورت می‌گیرد. این ژنها هم به نوبه خود عمل نسخه‌برداری از DNA را تحریک می‌کنند و این عمل از طریق متصل شدن فاکتورهای رشد به گیرنده سطح سلول و فعال شدن ژنهای هم جایگاه انجام می‌گیرد.

در اینجا نقش فاکتورهای رشد مختلف را در تکامل جنینی بررسی می‌کنیم:

واژه‌های کلیدی:

ایران، شیراز، دانشگاه علوم پزشکی، فاکتورهای رشد، تکامل چشم جنین.

فاکتورهای رشد فیبروبلاستی^(۲) (FGF)

این فاکتور از یک سری پپتیدهایی تشکیل شده که می‌تواند به هپارین متصل شده و بدین ترتیب باعث رشد و تمایز بسیاری از سلولها با منشاء اکتودرمی و مزودرمی شود.

FGF می‌تواند بر روی تکامل چشم و شبکه نقش مؤثری داشته‌باشد. برای اینکه نقش این فاکتور مشخص شود باید توضیح بیشتری داده شود، در طی تکامل چشم اپیدرم سر و اکتودرم عصبی فاکتورهایی را تولید می‌کنند که اصطلاحاً فاکتور رشد تحریک

کننده شبکه^(۳) (RSGF) نامیده می‌شود که باعث

تمایز شبکه است بنظر می‌رسد این فاکتورها با FGF ساختمان یکسانی دارد.

بطور کلی دو نوع FGF وجود دارد.

۱- نوع aFGF (اسیدی) ۲- نوع bFGF (بازی).

که هر دو نوع می‌توانند در رشد و تکثیر نرونها مؤثر باشند.

aFGF در لوله آزمایش، رشد اکسونها را از سلولهای گانگلیونی شبکه موش صحرایی تحریک می‌کند و bFGF سطح فعالیت استیل کولین ترانسفراز

1. Hemeobox gene

2. Fibroblast growth factor

3. Retinal Stimulating Growth Factor

را بیان می‌کند که این فاکتورهای رشد در فرایندهای مختلف تکاملی طی تمایز شبکه نقش دارند از طرفی IGF-I که توسط شبکه ساخته می‌شود می‌تواند از طریق زجاجیه منتقل شده و بلافاصله به قسمت قدامی عدسی آمده و تمایز سلولهای پوششی عدسی را که در قسمت قدامی چشم اتفاق می‌افتد کنترل کند و باعث پیشرفت تشکیل فیبرهای عصبی شود.

گیرنده برای IGF - I هم در کراتوسیت‌های قرنیه و هم در سلولهای اندوتلیالی وجود دارد و نشان دهنده تأثیر این فاکتور بر روی این نواحی است. فاکتور IGF-II نیز دارای توانایی برای ایجاد تحریک میتوز عدسی است. این ماده توسط قرنیه و صلبیه ترشح می‌گردد، اما با افزایش سن تکاملی جنین میزان آن در قرنیه کاهش و در صلبیه افزایش می‌یابد. این فاکتور بر روی رشد صلبیه تأثیر گذاشته و در نهایت موجب رشد فیزیکی چشم می‌شود، محروم کردن کودکان تازه متولد شده از این مواد بینائی باعث نزدیک بینی آنها می‌شود.

فاکتور رشد رو پوستی^(۴):

این فاکتور شامل یک زنجیره پلی پپتیدی است که در برابر اسیدها مقاوم و دارای منابع گوناگونی است ولی بر اساس بافت هدف دارای وظایف متعددی می‌باشد. این فاکتور یک ماده میتوزی قوی است که دارای ظرفیت تحریک تقسیم سلول حتی در مقادیر نانو گرم

و تولید استیل کولین را بوسیله سلولهای گانگلیونی افزایش میدهد. از طرفی دو فاکتور فوق با هم باعث بقاء سلولهای گانگلیونی شبکه انسان می‌شوند. FGF همچنین می‌تواند بر روی بافت پوششی عدسی اثر گذاشته و رشد سلولی را تا ۳۰ مرتبه افزایش داده و باعث طول شدن سلولهای عدسی و تولید کریستالها گردد. توزیع سیتواسکلتونها در این سلولها نیز تحت کنترل FGF است.

bFGF می‌تواند تکثیر و توزیع سلولهای میله‌ای^(۱) در چشم را تحریک کند و این نشان دهنده این است که سلولهای میله‌ای دارای گیرنده‌هایی برای این فاکتور بر سطح غشاء خود هستند و یک منبع مهم برای FGF، مایع زلالیه است.

فاکتورهای رشد شبیه انسولین^(۲) (IGF):

این فاکتورها که بنام سوماتومدین نیز شناخته شده‌اند یک گروه از پلی پپتیدها هستند که ساختمان و عملی مشابه انسولین دارند، اعضاء این خانواده شامل IGF-I که معادل سوماتومدین C و IGF-II از لحاظ ساختمانی مشابه فاکتور تحریک فعالیت تکثیر (MSA)^(۳) در موش است.

شبکه می‌تواند به عنوان یک منبع داخل برای IGF-I عمل کند. این فاکتور می‌تواند یک نقش اتوکراین و یا پاراکراین بر روی سلولهای شبکه یا بافتهای مجاور داشته باشد. وجود مکانهای اتصال برای IGF-I در تمام لایه‌های شبکه حسی، این نکته

1. Rod cell

2. Insulin like growth factor

3. Multiplicatio - stimulating factor

4. Epidermal growth factor

در طی تکامل و رشد عصب بینائی تبدیل به اولیگودندروسیت‌های نوع II می‌شوند. عمده‌ترین شکل PDGF در سیستم عصبی مرکزی PDGF-AA است.

تقسیم فیروبلستهای صلبیه تا حدودی بستگی به تأثیر PDGF دارد و علاوه بر آن این فاکتور بر روی تکثیر سلولهای مزانشیمی مثل سلولهای عضلانی صاف و رگها اثر تحریکی دارد. در ضمن می‌تواند بر روی سنتز و ترشح ماتریکس خارج سلولی تأثیر داشته باشد. PDGF یک فاکتور کلیدی در تنظیم رشد سلولهای عضله صاف مشیمیه، ماهیچه مزگانی و عضلات تنگ کننده و گشاد کننده عنبیه است.

فاکتورهای رشد انتقالی^(۲) TGF:

دو نوع از این فاکتور وجود دارد نوع آلفا و نوع بتا TGF بوسیله سلولهای مختلفی سنتز می‌شود و تقسیم میتوزی را در تعداد زیادی از سلولهای اکتودرمی تحریک می‌کند. این فاکتور و EGF دارای گیرنده مشترکی بر روی یک یا تعداد بیشتری از انواع سلولهای شبکه هستند و می‌توانند باعث تکثیر و تمایز این لایه از چشم شوند. TGF-B حداقل در ۶ ایزوفورم مختلف وجود دارد و احتمالاً از پلاکت‌های خون در زلالیه قبل از تشکیل سد خونی - زلالیه‌ای مشتق می‌شوند. منابع این فاکتور شامل عنبیه، جسم مزگانی، زجاجیه و RPE^(۳) (اپی‌تلیوم رنگین شبکه) است.

TGF-B یک جاذب شیمیائی برای فیروبلست‌ها و

بوده و می‌تواند در طی دوران رویائی نقش مستقیمی بر روی تکثیر سلولهای پوششی عدسی و سلولهای اندوتلیوم و کراتوسیت‌های قرنیه داشته باشد. EGF و IGF-I همزمان با هم می‌توانند بر روی سلولهای قرنیه تأثیر بگذارند، سوراخ شدن پلک باعث می‌شود فاکتورهای رشد رو پوستی، رشد کراتوسیت‌ها را تحریک کرده و باعث افزایش در ساخت کراتوهایالن در سلولهای پوششی و کراتینه شدن در محل اتصال شود. بنظر می‌رسد نقش EGF به آغاز کراتینه شدن سلولها محدود شود و به وقایع بعدی مانند تمایز و شاخی شدن سلولهای اتصالی بستگی ندارد. EGF ترشح اشک را از غدد اشکی تحریک و ایجاد کیسه ملتحمه را تسریع می‌کند. این فاکتور دارای منابع گوناگونی است ولی بر اساس بافت هدف دارای وظایف متعددی می‌باشد.

فاکتورهای رشد پلاکتی^(۱) (PDGF):

PDGF توسط گونه‌های مختلفی از سلولها از قبیل پلاکتها (گرانولهای آلفا)، مونوسیت‌ها، سلولهای اندوتلیالی و سلولهای عضلانی صاف سنتز می‌شود. ۳ نوع PDGF شناخته شده است.

۱- PDGF-AA، ۲- PDGF-BB، ۳- PDGF-AB

این فاکتورها بصورت پاراکراین ترشح شده و باعث تکثیر و مهاجرت فیروبلست‌ها در طول مشیمیه و صلبیه می‌شود همچنین ممکن است مهاجرت سلولهای غیر از سلولهای مزانشیمی را تحریک کند.

PDGF در عصب بینائی یافت شده و بنظر می‌رسد سبب تحریک سلولهای اجدادی دو پتانسیلی شود که

1. Platelet derivative growth factor

2. Transforming growth factor

3. Retinal pigmented epithelium

بطوریکه در هنگام جراحی قرنیه می‌تواند باعث تحریک تقسیم میتوزی در سلولهای آن شود.

فاکتور مرگ نسج توموری^(۳) (TNF):

در فرمهای مختلفی وجود دارد و در طی تکامل از لایه‌های مشبک خارجی^(۴) و لایه دانه‌دار خارجی^(۵) چشم ترشح می‌شود. در حین تشکیل شبکه، سلولهای ماکروفاژی در این نواحی می‌شود، این سلولهای فاگوسیت - TNF را تولید می‌کنند که بنظر می‌رسد این فاکتور در دوباره شکل‌دهی بخش داخلی شبکه در حال رشد نقشی فعال داشته باشد.

فاکتور رشد عصب^(۶) (NGF)

NGF شامل فرمهای مختلف اسیدی - بازی و تغذیه‌ای است این فاکتور در قرنیه، عنبیه، صلبیه، مشیمیه و شبکه عصبی و شبکه رنگدانه‌ای وجود دارد، از طرفی سلولهای عصبی سمپاتیک کولینرژیک و آدرنرژیک که چشم را عصب‌دهی می‌کنند احتمالاً منبع NGF هستند.

NGF دارای گیرنده‌هایی بر روی سطح سلولهای ستیغ عصبی است و تا زمانی که این گیرنده‌ها کامل نشوند قادر به تحریک آنها نیست. ورود NGF به اطاقک قدامی چشم هم عصب‌دهی حسی و هم عصب‌دهی سمپاتیک و پاراسمپاتیک عنبیه را افزایش می‌دهد. وجود انتقال‌دهنده سمپاتیکی (نوراپی

منوسیت‌ها است، سنتز و ترشح فیبرونکتین - کلاژن و گلیکوز آمینوگلیکن‌ها را توسط فیبروبلاستها تنظیم می‌کند، همچنین یک نقش تعیین‌کننده در جهت دادن به مهاجرت سلولهای ستیغ عصبی جمجمه‌ای دارد.

TGF_B و FGF اثرات متقابلی بر روی دو جنبه تشکیل عروق خونی جدید دارند یعنی باعث تولید و مهار فعال‌کننده پلاسمینوژن^(۱) می‌شوند، شاید تعادل بین این دو فاکتور رشد است که سبب تشکیل عروق در طی تکامل جنین می‌شود. در دوزهای مشخص TGF_B یک عامل ضد عروق زایی است و به عنوان یک عامل مخالف bFGF عمل می‌کند. اگر TGF_B بوسیله اپی‌تلیوم رنگین شبکه جنینی تولید شود احتمالاً از هجوم عروق خونی مشیمیه به شبکه جلوگیری می‌کند.

در مایعات داخل چشمی، TGF_B احتمالاً میتوز و بلوغ سلولهای را که در معرض این مایعات هستند (بویژه سلولهای با منشاء ستیغ عصبی) تحریک می‌کند.

فاکتور رشد مزودرمی^(۲) (MGF):

گرچه حضور MGF در چشم در حال تکامل اثبات نشده است ولی بنظر می‌رسد این فاکتور می‌تواند در مهاجرت، تکثیر و احتمالاً تمایز سلولهای مشتق از ستیغ عصبی نقش داشته باشد. MGF هم برای اندوتلیوم قرنیه و هم برای کراتوسیت‌ها میتوززا است

1. Plasminogen activator

2. Mesodermal growth factor

3. Tumor necrosis factor

4. Outer plexiform layer

5. outer nuclear layer

6. Nerve growth factor

ساخته شود.

CNTF فعالیت استیل کوآنزیم A و استیل ترانسفراز را افزایش داده و تمایز نرونها کولینرژیک در شبکه چشم در حال تمایز را زیاد می‌کند. این فاکتور رشد علاوه بر تأثیر بر بقای نرونها پاسخگوی شروع تمایز آستروسیت‌های نوع II در عصب بینائی در حال تکامل هم می‌باشد در ضمن زمان‌بندی تمایز سلولهای گلیال در عصب بینائی نیز بوسیله CNTF کنترل می‌شود.

ترانسفرین (TF):

یک گلیکوپروتئین متصل به آهن است که در زلالیه و زجاجیه چشم افراد بالغ وجود دارد. اگر چه ترانسفرین یک فاکتور رشد کلاسیک نیست ولی احتیاج چشم به آن بویژه ساختمانهای فاقد عروق قسمت قدامی بیش از سایر بافتهای بدن است. غلظت این ماده در شبکه چشم در دوره جنینی افزایش یافته و سپس پائین می‌آید. در ابتدا ترانسفرین عمدتاً در لایه سلولهای گانگلیونی و لایه فیبر عصبی یافت می‌شود و سپس این ماده در قطعات خارجی فتورسپتورها دیده می‌شود. TF در تکثیر سلولها نقش مؤثری دارد، افزایش همزمان ترانسفرین - انسولین و لیپوپروتئین‌هایی با دانسیته بالا، کراتوسیت‌های استرومائی را وادار به تکثیر می‌کند، گیرنده‌هایی برای ترانسفرین بر روی سلولهای فیروبلست کپسول تنون وجود دارد که مؤید این مطلب است که ترانسفرین در تکثیر این سلولها نقش دارد. اندوتلیوم مویرگهای بزرگسالان هم دارای گیرنده‌هایی برای این ماده است.

نفرین) می‌تواند سطح NGF را به میزان ۲۵ درصد کاهش دهد، کاهش سنتز و ترشح این فاکتور مکانیسمی را برای جلوگیری از تکامل اعصاب فراهم می‌کند.

NGF_B باعث حمایت و بقای سیستم عصبی محیطی می‌شود.

NGF_ یا فاکتور تغذیه عصبی^(۱):

در تکامل نرونها شبکه و عصب بینائی در طی تکامل چشم جنین نقش عمده‌ای دارد، برای اثبات این موضوع در شبکه چشم بزرگسالان، سلولهای گانگلیونی در حضور قطعاتی از عصب سیاتیک که به محل عصب بینائی قطع شده پیوند زده می‌شود آکسونهای خود را مجدداً تولید کرده و رشد می‌دهند؛ این مشاهده نشان می‌دهد که در حضور فاکتور تغذیه عصبی تعداد زیادی نرون می‌توانند رشد کنند.

یک هماهنگی، بین اتصال دهنده‌های عصبی و فاکتورهای تحریک رشد نرونی، باعث تحریک تمایز سلولهای عصبی چشم بویژه در شبکه و عصب بینائی می‌شود؛ بطور مثال استیل‌کولین و به دنبال آن دوپامین می‌توانند تولید فاکتور فعال‌کننده پلاکتها (PAF)^(۲) را در سلولهای شبکه جنینی افزایش دهند و این نشان می‌دهد که انتقال دهنده‌های عصبی می‌توانند به عنوان یک تنظیم کننده رشد در تمایز و تکامل نرونها نقش اساسی داشته باشند.

فاکتور تغذیه نرونی مژگانی^(۳) (CNTF)

این ماده در چشم در حال تکامل ترشح می‌شود و بنظر می‌رسد این فاکتور عمدتاً توسط سلولهای مولر

1. Neurotrophic Factor

2. Platelet activity factor

3. Ciliary neurotrophic factor

نتیجه:

ساختمانهای جدید در چشم جنین می‌شوند بدون

وجود فاکتورهای رشد تکثیر و تمایز قسمتهای مختلف

این ارگان امکان پذیر نیست.

فاکتورهای رشد برای تشکیل و تمایز چشم لازم و

ضروری است هر کدام از این فاکتورها بر روی

سلولهای خاص تأثیر گذاشته و منجر به تشکیل

منابع و مأخذ

1. Addison W.H.F. and H.W How 1991 the development of the eyelids of the albino rat, until the time of disjunction *Am.J.Anat*, 29:1-31.
2. Bhaumick, B, and R.M. Bala 1987 reception for insulin - Like growth factor I and II in developing embryonic mouse limb bud *Biochim. biophys Acta* 927:117-128.
3. Arruti C. and Y. courtois 1988 Morphological changes and growth stimulation of bovin epithelial lens cells by a retinal extract in vitro. *Exp. cell Res.* 117:283-292.
4. Barb, J.N,M.K. Bansal and A.S Ross 1988 the exteracellular matrix of the developing cornea. diversity, deposition and function, *development* 103:195-205.
5. Barth E.M,S. Dorsching and H. Thoenen 1994 Regulation of nerve growth factor synthesis and release in organ cultures of Rat Iris *J .cell Biol* 99:839-843.
6. Bassas .L.P.S. Zelenka, J. serrano and F.Depablo 1987 Insulin and IGF receptor and developmentally regulated in the chick embryo eye lens *Exp. cell Res* 168:561-566.
7. Carbonetto S. and P. cochard 1987 IN Vitro studies on the control of nerve fiber growth by the extracellular matrix of the nervous system *J. physiol.(Lond)* 82:258-270.
8. Cochran B.H , A.C. Refferl and C.D.Stiles 1993 Molecular cloning of gene sequences regulated by platlet derived growth factor cell 33:939-947.
9. Cohen S. 1991 purification and metabolic effect of a nerve growth promoting protein from snak venom *J. Biol .Chem.* 234:1129-1137.
10. Cohen S. 1987 Epidermal growth factor. *In Vitro cell Dev. Biol*, 23:239-246.