● مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی کرمان، دورهٔ بیست‌وسوم، شمارهٔ ۵، ص ۶۷۰-۶۴۹، ۱۳۹۵

مقالهٔ مروری

بررسی تغییرات تکاملی نوتوکورد و اثرات القایی آن بر لایه‌های زاینده جنینی مجاور با توجه به نقش گلیکوکانژوگیت‌ها

محمد مهدی حسن زاده طاهری

خلاصه

نوتوکورد ساختاری محوری با منشأ مزودرمی است که علاوه بر نقش ساختمانی و پشتیبانی در القای لایه‌های زاینده جنینی مجاور خود برای تشکیل اعضائی مانند ستون مهره‌ها، عروق محوری، لوله عصبی و روده اولیه نقش اساسی دارد. این عضو در فرایند تکامل دچارتغییرات فاحش و اساسی می‌شود بدین‌صورت که از گره اولیه به‌صورت زایده نوتوکوردی با کانالی در مرکز خود ظاهر گردیده، سپس به صفحه نوتوکوردی و متعاقباً به ساختاری طنابی شکل به نام نوتوکورد قطعی تبدیل می‌شود. سرانجام نوتوکورد در محل تشکیل جسم مهره‌ها تحلیل رفته و در محل دیسک بین مهره‌ای باقی مانده و هسته ژلاتینی آن را می‌سازد.

گلیکوکانژوگیت‌ها ترکیباتی بسیار مهم و ماکرومولکول‌هایی حاوی کربوهیدرات هستند که در برخی فرایندهای بیولوژیکی از قبیل تکثیر، تمایز، مهاجرت، مرگ برنامه‌ریزی شده سلول‌ها در تکوین بسیاری از سیستم‌های بدن نقش کلیدی دارند و این وظیفه عمدتاً برعهده قند انتهایی آنها می‌باشد. این قندها به‌کمک دسته‌ای از ترکیبات پلی‌پپتیدی بنام لکتین‌ها که از منابع گیاهی و جانوری به‌دست می‌آیند و به‌طور اختصاصی با آنها پیوند برقرار می‌کنند، قابل شناسائی می‌باشند. تکنیک به‌کار گرفته شده هیستوشیمی لکتین‌ها نامیده می‌شود. بررسی تغییرات تکاملی نوتوکورد با استفاده از این تکنیک نشان داده‌است که انواعی از گلیکوکانژوگیت‌ها با قندهای انتهایی مختلف مانند ان استیل‌گالاکتوزآمین (GalNac)، ان استیل‌گلوکزآمین (GlcNac)، گالاکتوز (Gal)، فوکوز (Fuc)، مانوز (Man)، نورآمینیک‌اسید (NeuAc) و دی ساکاریدهای Gal-GalNac و Gal-GlcNac دراثنای دوران ریخت‌زائی در نوتوکورد گونه‌های مختلف جانوری بیان می‌شوند.

بررسی مطالعات گسترده لکتین هیستوشیمی صورت‌گرفته بر روی تکامل نوتوکورد و اثرات القایی آن بر بافت‌های مجاور نشان داده‌است که این عضو ساختاری فوق العاده گلیکوزیله داشته و انواع متنوعی از گلیکوکانژوگیت‌ها با قندهای انتهائی مختلف در آن بیان می‌شوند. برخی از این قندها احتمالاً در تغییرات ریخت‌شناسی نوتوکورد دخیل می‌باشند و برخی دیگر در ترکیبات ترشح شده از آن حضور داشته و نقش‌های کلیدی در القای بافت‌های مجاور به‌وسیله آن ایفا می‌نمایند.

کلمات کلیدی: نوتوکورد، القاء، گلیکوکانژوگیت‌ها، قندهای انتهایی، لایه‌های زاینده جنینی

۱- دانشیار علوم تشریحی، گروه آناتومی، دانشکده پزشکی و عضو مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران

* **نویسنده مسؤول، آدرس پست الکترونیک:** mmhtahery35@gmail.com

دریافت مقاله: ۱۳۹۴/۶/۴ **دریافت مقاله اصلاح شده:** ۱۳۹۴/۷/۱۹ **پذیرش مقاله:** ۱۳۹۴/۱۰/۲۲

مقدمه

نوتوکورد ساختاری محوری با منشأ مزودرمی است که در اوایل دوران رویانی ظاهر گردیده و علاوه بر نقش ساختمانی و پشتیبانی در القای لایه‌های زاینده پیرامون خود برای تشکیل بافت‌ها و ارگان‌های مختلف ایفای نقش می‌نماید. این عضو پس از انجام وظایف تکاملی خود در ساخت دیسک بین مهره‌ای شرکت نموده و هسته ژلاتینی مرکز آن را می‌سازد (۱).

گلیکوکانژوگیت‌ها ماکرومولکول‌های حاوی قند از قبیل پروتئوگلیکان‌ها، گلیکولیپیدها، گلیکوپروتئین‌ها، پپتیدوگلیکان‌ها، گلیکوزیدها و لیپوپلی ساکاریدها می‌باشند که به‌وسیله سلول‌های مختلف ساخته شده و در سطح این سلول‌ها و یا ماتریکس خارج سلولی قرار می‌گیرند. این موضوع اثبات شده است که بخش کربوهیدراتی این ترکیبات به موازات روند تکامل دچار تغییر می‌شود (۲). از جمله وظایف تکاملی این مواد این است که در محدوده‌های زمانی خاص در طی دوران رویانی ظاهر گردیده، تغییر پیدا می‌کنند و پس از انجام وظیفه تکاملی خود به‌صورت‌های مختلف ناپدید می‌شوند. مثلاً ممکن است به‌وسیله ماکرومولکول‌های دیگر مانند اسید سیالیک ماسک شوند، به‌وسیله آنزیم‌ها تجزیه شوند و یا با فرایند آندوسیتوز وارد سلول گردیده و به‌وسیله لیزوزوم‌ها تجزیه شوند (۳،۴). این مولکول‌ها می‌توانند نقش‌های متنوعی را در فرایندهای مختلف بیولوژیکی از قبیل تکثیر سلولی (Proliferation)، تمایز سلولی (Differentiation)، مهاجرت (Migration)، شناسایی سلول‌های دیگر (Recognition)، چسباندن سلول‌ها به یکدیگر (Adhesion) و بالاخره مرگ برنامه‌ریزی شده (Apoptosis) ایفا نمایند (۷-۵، ۳). این موضوع نیز به اثبات رسیده است که فرایندهای تکاملی ریخت‌زا (Morphologic) وابسته به تغییرات جزء کربوهیدراتی گلیکوکانژوگیت‌های سطح سلول یا ماتریکس خارج سلولی و به‌ویژه قند انتهایی آنها می‌باشد (۸،۹). اهمیت این مولکول‌ها از آن جهت است که علاوه بر دخالت در روند تکامل طبیعی جنین، می‌توانند در بیماری زائی (Pathogenesis) برخی از بیماری‌های مادرزادی نیز ایفای نقش نمایند (۹).

از نمونه مولکول‌هایی که به سطح سلول متصل می‌شوند می‌توان از کلاژن، فیبرونکتین و لامینین نام برد (۱۰،۱۱). این مولکول‌ها از اجزای عمده‌ی ماتریکس خارج سلولی نیز به‌شمار می‌روند و هرکدام یک یا چند گیرنده اینتگرینی اختصاصی غشای سلول دارند که به آن متصل می‌شوند (۱۲،۱۳). اینتگرین‌ها نیز گلیکوپروتئین‌های غشا گذر (Transmembrane) هستند که مولکول‌های ماتریکس خارج سلولی را به اسکلت سلولی متصل می‌کنند و از طریق این گیرنده‌ها اطلاعاتی که تغییرات ساختمان را تنظیم می‌کنند، به داخل سلول منتقل می‌شوند و بسیاری از پدیده‌ها از قبیل شناسایی، چسبندگی، رشد، تمایز و مرگ برنامه‌ریزی شده سلول‌ها را تحت تأثیر قرار می‌دهند (۶،۱۳). تحقیقات مختلف نشان داده‌اند که وظیفه اصلی در اجرای این فرایندها بر عهده‌ی جزء قندی این ترکیبات، به‌ویژه قند انتهایی (Terminal sugar) آنها می‌باشد (۵،۸،۱۳،۱۴).

گلیکوکانژوگیت‌ها به‌وسیله موادی بنام لکتین (Lectin) که از منابع مختلف گیاهی و جانوری به‌دست می‌آیند، و به‌طور اختصاصی با قندهای انتهائی آنها باند می‌شوند، شناسایی می‌شوند. این تکنیک به هیستوشیمی لکتین‌ها (Lectin histochemistry) معروف است. این تکنیک به‌منظور بررسی تغییرات تکاملی طبیعی ارگان‌های مختلف و با استفاده از انواع مختلف لکتین‌ها در گونه‌های مختلف جانوری مورد استفاده قرار گرفته و می‌گیرد که از جمله

این ارگان‌ها تکامل سیستم عصبی (۱۵،۱۶)، چشم (۱۷،۱۸)، گوش (۱۹)، ستون مهره‌ها (۲۲-۲۰)، بیضه (۲۳)، پروستات (۲۴)، غدد هیپوفیز (۲۵)، فوق کلیه (۲۶) و... را می‌توان برشمرد. به‌علاوه بررسی تغییرات گلیکوکانژوگیت‌ها در روند تکامل غیرطبیعی نیز مورد استفاده قرار گرفته‌اند (۹،۲۷). این ترکیبات در موارد پاتولوژیک از قبیل ابتلا به سرطان تغییر می‌نمایند و بررسی تغییرات آنها در بافت‌های مشکوک می‌تواند در پیش‌آگهی بیماری و روند درمان آن مورد استفاده قرار بگیرد (۳۱-۲۸).

باوجود مطالعه گسترده نوتوکورد به‌وسیله محققین مختلف در گونه‌های مختلف جانوری و با استفاده از لکتین‌های متنوع، میان کنش‌های آن با بافت‌های اطراف و نقش القایی این عضو برروی بافت‌ها و ارگان‌های مجاور به کمک تکنیک لکتین هیستو شیمی کمتر مورد توجه قرار گرفته است. در این مقاله مروری ابتدا تغییرات تکاملی ساختمانی نوتوکورد و سپس اثرات القایی آن بر لایه‌های زاینده جنینی مجاور با دخالت احتمالی گلیکوکانژوگیت‌ها، با توجه به مطالعات قبلی صورت گرفته در این زمینه، مورد بررسی قرار گرفته است. اکنون به بررسی تغییرات تکامل ساختمانی نوتوکورد می‌پردازیم.

نوتوکورد ساختاری مزودرمی بانقش پشتیبانی است که در طی دوران ریخت‌زائی ظاهر گردیده، تغییرات اساسی پیدا می‌کند و علاوه بر آن تشکیل اعضای مختلف از لایه‌های زاینده جنینی را به‌کمک فرایند القاء و با ترشح مواد القا کننده تحت تاثیر قرار می‌دهد. در این قسمت از مقاله ابتدا تغییرات تکاملی نوتوکورد و سپس اثرات القایی آن بر لایه‌های زاینده جنینی مجاور مورد مطالعه قرار خواهند گرفت.

منشاء، تغییرات تکاملی ساختاری و سرنوشت نهائی نوتوکورد

نوتوکورد یا کوردا مزودرم (Chordamesoderm) در اوایل دوره رویانی (Embryonic) ظاهر گردیده و یکی از مشخصه‌های اصلی شاخه‌ای از جانوران بنام طنابداران (Chordata) می‌باشد (۱). این عضو در رویان انسان در اوایل هفته سوم تکامل مطابق روز نهم جنینی موش، درحد فاصل لوله عصبی و روده اولیه درحال تشکیل به‌وجود می‌آید (۳۲،۳۳) و سلول‌های تشکیل دهنده آن با پدیده تورژسانس متورم گردیده و به رویان تشکیل شده استحکام می‌بخشند (۱). در اثنای تکامل این عضو در مهره‌داران تغییر شکل‌های ریخت‌شناسی پیچیده‌ای همراه با فرایندهائی از قبیل القا، مهاجرت سلولی، تمایزات سلولی، شناسائی و چسبندگی اتفاق می‌افتد. این فرایندها به‌وسیله مواد ریخت‌زای مختلف صورت می‌گیرد و چنین به‌نظر می‌رسد که تغییرات ساختاری الیگوساکاریدها در این فرایندها دخیل می‌باشند (۳۴،۳۵).

منشأ جنینی نوتوکورد مرکز سازمان‌دهنده (Organizer center) جنینی است که در دوزیستان لبه خلفی بلاستوپور (Post Blastopore lip) و در پرندگان و پستانداران گره ابتدایی (Primitive node) یا گره هنسن (Hensen's node) می‌باشد. سلول‌های اپی‌بلاست منشأ گرفته از این مرکز که سلول‌های پیش نوتوکوردی (Prenotochordal cells) نامیده می‌شوند، در محل گوده ابتدایی (Primitive pit) دچار تورفتگی شده و در خط وسط و درحد فاصل دو لایه اپی‌بلاست و هایپوبلاست به طرف سر حرکت می‌نمایند. این سلول‌ها در اثنای حرکت فاکتورهای میوژنیک را بیان می‌نمایند اما متعاقباً وضعیت اپیتلیالی پیدا نموده و به‌وسیله اتصالات سلولی به یکدیگر متصل می‌شوند (۱،۳۲،۳۳).

این سلول‌ها پس از اتصال به یکدیگر ابتدا تشکیل زایده سری (Head process) یا زایده نوتوکوردی (Notochordal process) را می‌دهند که در مرکز دارای کانالی است و در اطراف آن غشای پایه تشکیل می‌گردد. سپس این غشا ضخیم شده و غلاف نوتوکوردی (Notochordal sheath) نام می‌گیرد که مشتمل بر مواد رشته‌ای فیلامانی نازک می‌باشد و در فرایند تکامل نوتوکورد ایفای نقش می‌نماید (۱،۳۵). تحقیقات نشان داده‌اند که مولکول مخابراتی Shh برای تشکیل این غلاف ضروری می‌باشد و غلاف بنوبه خود در شکل‌دهی هسته ژلاتینی مرکز دیسک بین مهره‌ای دخالت دارد به‌طوری‌که حذف این مولکول از مراکز ترشحی آن (نوتوکورد و صفحه کفی لوله عصبی) منجر به تشکیل نابجای غلاف گردیده و در غیاب آن، هسته ژلاتینی کوچکی در مرکز دیسک بین مهره‌ای تشکیل می‌شود (۳۶). تحقیق جدیدتری نشان داده است که مولکول Shh ترشح شده تنها از نوتوکرد برای تشکیل دیسک بین مهره‌ای طبیعی کفایت می‌کند و حذف مولکول مذکور از صفحه کفی لوله عصبی تغییری در ساختار دیسک ایجاد نمی‌کند (۳۷). در مرحله بعدی سلول‌های قسمت کفی این زایده تحلیل می‌روند و مابقی سلول‌ها تشکیل صفحه نوتوکوردی (Notochordal plate) را می‌دهند به‌طوری‌که در سطح پشتی به لوله عصبی و در سطح شکمی با سلول‌های اندودرمی تلفیق گردیده و با یکدیگر سقف کیسه زرده ثانویه و سپس روده اولیه حاصل از آن را می‌سازند (۱،۳۲،۳۳،۳۵). به‌دنبال آن، این سلول‌ها که اکنون سلول‌های نوتوکوردی (Notochordal cells) نامیده می‌شوند، در جهت سر به طرف دم از اندودرم زیرین و همچنین لوله عصبی پشتی خود جدا گردیده و ساختمان طنابی شکلی را می‌سازند که نوتوکورد قطعی (Definitive notochord) نامیده می‌شود. با تکامل بیشتر، نوتوکورد به تدریج از لوله عصبی و روده اولیه فاصله گرفته و از نظر ساختار سلولی و ماتریکس خارج سلولی دچار تغییر ماهیت می‌شود (۱،۳۲،۳۳،۳۵).

در رویان انسان در طول هفته چهارم جنینی این عضو به‌وسیله سلول‌های مهاجر اسکلروتومی که از ناحیه شکمی-داخلی سومایت‌ها منشأ گرفته‌اند، محاصره می‌شوند و سلول‌های آن در محل تشکیل جسم مهره‌های آتی (Centra) دژنره شده و ناپدید می‌شوند و جای آنها را سلول‌های غضروفی ناشی از اسکلروتوم‌ها پر می‌نمایند. درحالی‌که این سلول‌ها درحد فاصل بین جسم مهره‌ها باقی می‌مانند و با ترشح ماتریکس موکوئیدی در لابلای خود، به هسته ژلاتینی (Nucleus pulposus) دیسک بین مهره‌ای تبدیل می‌شوند (۳۳،۳۵،۳۸). سلول‌های مزانشیمی اطراف این هسته رشته‌های فیبری را می‌سازند که با آرایش حلقوی (Anulus fibrosus) در اطراف هسته ژلاتینی مستقر می‌شوند. این رشته‌ها در پایان ماه دوم جنینی با بافت نوتوکوردی درهم آمیخته و سرانجام تبدیل به ساختاری لیفی- غضروفی می‌شوند که دیسک بین مهره‌ای نامیده می‌شود. تحقیقات نشان داده‌اند که سلول‌های این هسته نیز ممکن است بعداً و بر اثر مرگ برنامه‌ریزی شده از بین بروند و به‌وسیله سلول‌های شبه کندروسیت ناشی از ناحیه داخلی حلقه لیفی جایگزین شوند. تحلیل رفتن سلول‌های نوتوکوردی در انسان تا دهه دوم زندگی ادامه پیدا می‌کند و سپس به‌طور کامل ناپدید می‌شوند (۱).

در مطالعات لکتین هیستوشیمیایی انجام شده بر روی نوتوکورد که با انواع مختلفی از لکتین‌ها انجام شده واکنش‌های مثبت دیده شده و این واکنش‌ها مؤید این است که انواعی از گلیکوکانژوگیت‌ها با قندهای انتهایی

مختلف که عمدتاً پروتئوگلیکان‌ها می‌باشند، در ساختمان نوتوکورد حضور دارند. در مطالعه قبلی نویسنده، بیان قندهای انتهایی مختلف از قبیل ان استیل گالاکتوز آمین (GalNac)، گالاکتوز (Gal)، فوکوز (Fuc)، اسید سیالیک (NeuAc) و همچنین دی‌ساکارید (Gal- GalNac) البته با شدت‌های مختلف نشان داده شده است (۳۵). برخی از این واکنش‌ها محدود به مراحل ابتدایی تکامل بوده است و واکنش به برخی از لکتین‌ها مانند (Wistaria floribunda) WFA تا روز پانزدهم جنینی نیز ادامه پیدا نموده است که می‌تواند مؤید بیان قند انتهایی D-Gal Nac و دخالت احتمالی آن در تحلیل رفتن سلول‌های نوتوکوردی باشد (۳۵). Gotz و همکاران نیز نوتوکورد را بافتی با گلیکوزیلاسیون شدید معرفی نموده‌اند که در آن انواعی از گلیکوکانژوگیت‌ها با قندهای انتهایی مختلف بیان گردیده‌اند (۸،۳۹). در مطالعه انجام گرفته به‌وسیله این محققین سلول‌های نوتوکوردی با لکتین GSA II (Griffonia simplificolia II) که علاوه بر قند انتهائی ان استیل گلوکزآمین (GlcNac)، با گلیکوژن نیز باند می‌شود، واکنش مثبت نشان داده است (۸،۴۰). به‌علاوه واکنش مثبت شدیدی در سلول‌های نوتوکوردی انسان در اواخر دوره رویانی و همچنین دوره جنینی با لکتین Con A (Concanavali aensiformis A) که به انشعابات گلوکوز باند می‌شود، مشاهده گردیده است. درپژوهش این محققین دستگاه گلژی سلول‌های نوتوکوردی انسان و موش با لکتین RCA I (Ricinus communis 1) که دی‌ساکارید Gal-GlcNac را به‌عنوان قند انتهائی شناسائی می‌نماید، نیز واکنش مثبت نشان داده‌اند (۸). در تحقیق Gotz و همکاران این واکنش به مولکول‌های چسبندگی مانند کادهرین که در محل اتصالات دسموزومی نقش اتصال سلول‌ها به یکدیگر را برعهده دارد، نسبت داده شده است (۸). بر اساس نظر Griffith و Sanders (۱۹۹۱) مولکول‌هایی که به لکتین PNA باند می‌شوند، الیگوساکاریدهایی هستند که می‌توانند برای میان کنش‌های سلولی در اثنای فرایند ریخت‌زائی مهم باشند. این محققین این لکتین را یکی از مارکرهای ویژه بافت‌های مزودرمی معرفی نمودند (۴۱).

Tremble و همکاران (۱۹۹۴) مولکول واکنش کننده با لکتین PNA در نوتوکورد را گیرنده‌های سطح این سلول‌ها و یا بخش کربوهیدراتی پروتئوگلیکان‌ها و یا گلیکوپروتئین‌هایی مانند فیبرونکتین یا تناسین معرفی نموده‌اند. این مولکول‌ها در محیط کشت فیبروبلاست‌ها برای تنظیم چسبندگی سلول‌ها، مهاجرت و ریخت‌زائی آنها ضروری شناخته شده‌اند (۴۲).

تحقیقات نشان داده‌اند که ناپدید شدن سلول‌های نوتوکوردی با کاهش ساخت پروتئوگلیکان‌ها همراه می‌باشد زیرا این سلول‌ها علاوه بر اینکه خود این مولکول‌ها را می‌سازند، با ترشح فاکتورهایی، تولید این ترکیبات را به‌وسیله سایر سلول‌های تشکیل‌دهنده هسته ژلاتینی نیز تحریک می‌نمایند (۴۳). Hoedt-Schnidt و همکاران (۱۹۹۳) واکنش مثبت نوتوکورد به لکتین PNA را مربوط به حضور الیگوساکاریدهای O-linked می‌دانند که بخشی از مولکول‌های کندروئیتین سولفات و درماتان سولفات می‌باشند (۴۴). وجود این پروتئوگلیکان‌ها در سلول‌های نوتوکوردی جنین‌های جوجه و انسان نیز ردیابی شده‌اند (۸،۴۵). گلیکوکانژوگیت‌های یافت شده در نوتوکورد ممکن است به گلیکوپروتئین‌های ترشحی مانند مولکول مخابراتی Shh تعلق داشته باشند. مطالعات نشان داده‌اند که ترشح این مولکول از نوتوکورد در جلب سلول‌های مزانشیمی‌اسکلروتومی و تمایز آنها برای تشکیل مهره‌ها و

همچنین درمیان کنش‌های بین نوتوکورد و صفحه کفی لوله عصبی ایفای نقش می‌نماید (۲۰،۴۶،۴۷).

حضور گلیکوژن در سلول‌های نوتوکورد انسان با استفاده از لکتین GSAII و همچنین وزیکول‌های محتوی پروکلاژن تیپ IIA با لکتین ConA گزارش گردیده است (۳۹،۴۹). واکنش مثبت نوتوکورد به لکتین‌های WGA (Wheat germ agglutinin) و SNA (Sambucus nigra agglutinin) مؤید وجود اسید سیالیک در این عضو می‌باشد که در نوتوکورد پرندگان و انسان گزارش گردیده‌اند (۸،۴۸). بیان گلیکوکانژوگیت‌هایی با قند انتهایی فوکوز در نوتوکورد به کمک استفاده از لکتین LTA (Lotus tetragonolobus agglutinin) در مطالعه Odent و همکاران (۱۹۹۹) گزارش گردیده است. این محققین وجود این قند انتهایی را باحضور مولکول Shh مربوط دانسته‌اند (۵۱). در مطالعه دیگری نیز قند انتهائی α-L-fuc به کمک واکنش مثبت با لکتین OFA (Orange peel fungus) در روز دهم جنینی در نوتوکورد مشخص گردیده است (۵۲).

به‌طور خلاصه بیان انواع گلیکوکانژوگیت‌های متنوع با قندهای انتهایی مختلف و تغییر سریع آنها در نوتوکورد می‌تواند مؤید تغییرات ریخت‌شناسی این عضو و انجام فرایندهای سلولی مختلف از قبیل تکثیر، تمایز، مهاجرت، تبدیل از حالت مزانشیمی به اپیتلیال و از حالت اپیتلیالی به مزانشیم و بالاخره مرگ برنامه‌ریزی شده و همچنین فعالیت‌های ترشحی (مولکول‌های مخابراتی) باشد.

نقش القایی نوتوکورد بر لایه‌های زاینده جنینی مجاور

مطالعات مختلف نشان داده‌اند که نوتوکورد در دوران رویانی علاوه بر نقش ساختمانی و پشتیبانی، نقش‌های اساسی و مهمی در شکل‌گیری بافت‌های اکتودرمی، مزودرمی و اندودرمی ایفا می‌نماید. درمورد این توانایی‌ها مطالعات زیادی صورت گرفته است اما هنوز به‌طور دقیق و کامل انجام این فرایندها مشخص نگردیده است. آنچه تاکنون مشخص گردیده این است که نوتوکورد درطول خود دارای تفاوت‌های ساختمانی بوده و ژن‌های متفاوتی در قسمت‌های مختلف آن بیان می‌شوند (۳۴،۵۳). بنابراین القائات نوتوکوردی می‌تواند مربوط به پتانسیل‌ها و صلاحیت‌های ژنتیکی بافت‌های پاسخ دهنده و یا شاید تنوع سیگنال‌های موضعی آن باشند که باعث تغییر سرنوشت تکاملی بافت‌های مجاور خود می‌شود (۳۴،۵۳). اکنون اثرات القایی نوتوکورد را بر روی لایه‌های زاینده جنینی بررسی می‌نماییم.

الف) نقش القایی نوتوکورد بر بافت‌های ناشی از لایه زاینده اکتودرم

۱) تشکیل آدنوهیپوفیز

تحقیقات نشان داده است که محدوده حضور نوتوکورد به ستون مهره‌ها منحصر نمی‌گردد. بلکه این عضو در ناحیه رأسی خود ضمن الحاق با مزودرم صفحه پرکوردی وارد ناحیه سر جنین شده با اکتودرم این ناحیه تماس برقرار می‌کند و تشکیل آدنوهیپوفیز را از پوشش اکتودرمی سقف دهان اولیه با تشکیل بن بست راتکه (Rathke's Pouch) القا می‌نماید و خود در تشکیل قسمت بازیلار استخوان اکسی پیتال پس سری و قسمت دمی جسم اسفنوئید شرکت می‌کند (۱،۲۵،۵۴،۵۵).

۲) تشکیل لوله عصبی

لوله عصبی در حال تکامل قطبیت شکمی- پشتی آشکاری نشان می‌دهد که به‌وسیله ریخت‌شناسی سلول‌ها و

قرارگیری رده‌های مختلف سلولی مشخص می‌گردد. تحقیقات نشان داده‌اند که سیگنال‌های القایی ترشح شده از مراکز تنظیم کننده مسئول سازمان دادن این قطبیت می‌باشند (۵۹-۵۶). سیگنال‌های قدامی کننده از نوتوکورد و صفحه کفی لوله عصبی ناشی شده که گلیکوپروتئین Shh می‌باشد (۴۶-۴۴، ۵۷) و به‌همراه سیگنال‌های خلفی‌کننده که از اکتودرم سطحی و صفحه سقفی لوله عصبی ناشی می‌شوند و زیرمجموعه‌های خانواده TGFβ مانند BMP7، BMP4، Dorsalin و Activin می‌باشند، مسئول ایجاد این قطبیت معرفی گردیده‌اند (۶۱، ۶۰) .

در اوایل دوران رویانی نوتوکورد در زیر صفحه عصبی (محل شکل‌گیری صفحه کفی آینده) قرار می‌گیرد. این ناحیه شامل گروه ویژه‌ای از سلول‌های نوروایی تلیال می‌باشد که متعاقباً بخش قدامی نخاع را خواهند ساخت. نقش القایی نوتوکورد برروی صفحه کفی لوله عصبی به‌طور گسترده‌ای در موجودات زنده مختلف مورد مطالعه و بررسی قرار گرفته است (۴۸-۴۶). مثلاً در زنوپوس (Xenopus) به‌کمک تابانیدن اشعه UV بر تخم‌های بارور شده نقایص متفاوتی به‌صورت وابسته به دوز اشعه مصرفی، در تکامل نوتوکورد بروز نموده است و این نقایص با گسیختگی شدید تکامل صفحه کفی لوله عصبی همراه بوده است (۵۶).

به‌علاوه در رویان‌های جوجه زمانی که نوتوکورد به‌طور نابجا (Ectopic) در مجاورت قسمت جانبی لوله عصبی پیوند زده شد، سلول‌های این بخش از لوله عصبی ویژگی‌های ریخت‌شناسی و عملکردی صفحه کفی را بروز دادند. بدین‌صورت که نورون‌های حرکتی و دستجات آکسون‌های وابران و همچنین اینترنورون‌ها در این ناحیه تشکیل گردیدند و از طرفی حذف انتخابی نوتوکورد در رویان‌های جوجه منجر به عدم ظهور صفحه کفی لوله عصبی و نورون‌های حرکتی مجاور آن گردیده است (۴۷).

پاره‌ای از تحقیقات نشان داده‌اند که در دوزیستان و پرندگان صفحه کفی لوله عصبی و نوتوکورد دارای منشأ جنینی مشترکی می‌باشند و هر دو گروه سلول از لبه خلفی بلاستوپور (دوزیستان) و یا گروه اولیه (پرندگان) به‌وجود آمده‌اند (۶۲).

بر اساس نظر Le Douarin و همکاران (۱۹۹۸) صفحه کفی لوله عصبی از سلول‌هایی ناشی می‌شوند که پیش‌ساز آنها در مزودرم محوری جای داشته و پس از کسب صلاحیت‌های لازم، در خط وسط لوله عصبی مستقر می‌گردند (۶۳). Jessel و همکارش Dodd (۱۹۹۰) نیز اظهار نموده‌اند که سلول‌های بخش قدامی- میانی لوله عصبی تازه شکل گرفته صلاحیت تشکیل صفحه کفی لوله عصبی را ندارند، مگر اینکه به‌وسیله سیگنال‌های ناشی از نوتوکورد القاء گردند (۵۷).

مطالعات انجام شده بر روی مهره داران خونگرم نشان داده است که سلول‌های صفحه کفی لوله عصبی به‌وسیله گلیکوپروتئین Shh مشتق شده از نوتوکورد، در وضعیتی که بین این دو عضو تماس مستقیمی برقرار است، القاء می‌شوند و ظاهراً منعکس‌کننده این واقعیت است که غلظت بالایی از این گلیکوپروتئین برای این پدیده القایی لازم است (۶۳).

تحقیق لکتین هیستوشیمی Odent و همکاران (۱۹۹۹) بر روی نوتوکورد و صفحه کفی لوله عصبی واکنش مثبتی با لکتین LTA نشان داده است. این محققین این واکنش را با حضور مولکول گلیکوپروتئینی Shh که در این نواحی به‌طور گسترده بیان می‌گردد، در ارتباط دانسته‌اند. آنها Shh را مولکولی گلیکوزیله معرفی نموده‌اند که حاوی انشعابات

مانوز (Man) می‌باشد (۵۱) و این در حالی است که در مطالعه قبلی نویسنده واکنش این لکتین با نوتوکورد در صفحه کفی لوله عصبی منفی بود (۴۴) و این تفاوت می‌تواند ناشی از اختلاف واکنش‌های لکتین هیستوشیمیایی در گونه‌های مختلف جانوران باشد که موضوعی کاملاً شناخته شده است (۵۲). به‌علاوه مطالعه قبلی نویسنده حضور قند انتهایی GalNac با دو شکل فضائی مختلف را که با لکتین‌های SBA (Soybean agglutinin) و WFA هم در نوتوکورد و هم در صفحه کفی لوله عصبی واکنش نشان دادند، مشخص نمود (۴۶). واکنش لکتین هیستوشیمیایی مشابهی در نوتوکورد و صفحه کفی لوله عصبی در مطالعه Nikravesh و همکاران (2002) به‌وسیله لکتین WFA مشاهده گردیده است که مؤید احتمال دخالت GalNac در فرایند تمایز صفحه کفی لوله عصبی می‌باشد (۶۴). این محققین در مطالعه دیگری تغییرات تکاملی گلیکوکانژوگیت‌ها در میان کنش‌های بین نوتوکورد با نورواپیتلیوم و مزانشیم اطراف آن را مورد بررسی قرار داده اند و نتایج پژوهش آنها نشان داده است که نوتوکورد و صفحه کفی لوله عصبی فقط در روز دهم جنینی واکنش شدیدی با لکتین OFA (شناسائی کننده قند انتهائی α-L-fuc) نشان داده اند درحالی‌که این واکنش در روزبعد در نوتوکورد خاموش گردیده است. این محققین چنین نتیجه گرفتند که این قند در میان کنش‌های بین نوتوکورد و صفحه کفی لوله عصبی دخالت دارد (۵۲).

ب) نقش القایی نوتوکورد بر بافت‌های ناشی از لایه زاینده مزودرم

۱) تشکیل ستون مهره‌ها

مزودرم پاراکسیال که در مجاورت نوتوکورد و لوله عصبی واقع است، به‌طور موقت به سگمان‌های اپی تلیالی موقتی به‌نام سومایت تقسیم می‌شود و سلول‌های آن متعاقباً بر اثر تمایز به دو بخش مزانشیمی‌قدامی- داخلی بنام اسکلروتوم و اپی تلیالی خلفی- خارجی بنام درمومیوتوم تفکیک می‌شوند. اسکلروتوم‌ها سازنده مهره‌ها و دنده‌ها هستند و درمومیوتوم‌ها به درم و عضلات اسکلتی متمایز می‌گردند (۱،۳۲،۳۳).

الگوپذیری قدامی- خلفی سومایت‌ها نتیجه ترکیبی از سیگنال‌های ناشی از نوتوکورد و صفحه کفی لوله عصبی است که بیان ژن pax1 را القا می‌نمایند و مولکول مخابراتی Shh نیز این عمل را تقلید می‌کند. بنابراین چنین استنتاج می‌شود که Shh مستقیماً باعث القای اسکلروتوم‌ها می‌شود. بیان این فاکتور در مراحل بعدی تکامل اسکلروتوم‌ها متوقف می‌شود و چنین به‌نظر می‌رسد که مولکول دیگری با منشاء نوتوکوردی مانند Noggin اسکلروتوم‌ها را القا می‌نماید. بنابراین القای سلول‌های اسکلروتومی‌وابسته به هردو ماده Shh و Noggin می‌باشد که این سلول‌ها را وادار به بیان Pax1 می‌نمایند. و بیان این ژن باعث غضروفی شدن این سلول‌ها می‌شود (۶۵،۶۶). درحالی‌که فعالیت میوژنز در قسمت خلفی مزودرم محوری علاوه بر سیگنال‌های قدامی به سیگنال‌های خلفی مشتق شده از قسمت خلفی لوله عصبی، مزودرم صفحه جانبی و اکتودرم سطحی نیز نیازمند است که با سیگنال‌های قدامی کننده مقابله نموده و تشکیل درمومیوتوم‌ها را القا نمایند (۶۷،۶۸).

آزمایشات کلاسیک جنین شناسی نشان داده‌اند که وقتی در رویان دوزیستان لبه خلفی بلاستوپور در مرحله گاسترولاسیون با عمل جراحی برداشته شود، در این رویان‌ها نوتوکورد شکل نگرفته و متعاقب آن سومایت‌ها به‌طور نامنظم تکامل می‌یابند (۶۹). به‌علاوه در موتان‌های no tail (ntl) و floating head (flh) در zebrafish که هر دو فاقد

نوتوکورد می‌باشند، سومایت‌ها به یکدیگر ملحق گردیده و سلول‌های پیش ساز عضلانی نیز در آنها تشکیل نمی‌شوند (۷۰). در رویان‌های جوجه حذف نوتوکورد منجر به عدم تشکیل اسکلروتوم‌ها گشته و همزمان سلول‌های درمومیوتومی طویل می‌گردند (۶۷). در سطح مولکولی عدم تشکیل اسکلروتوم‌ها با فقدان بیان مارکرهای اسکلروتومی Pax1 و گسترش محدوده بیان مارکرهای درمومیوتومی و Pax3 و Pax7 همراه می‌باشد. برعکس پیوند نوتوکورد در بخش‌های جانبی لوله عصبی، سلول‌های خلفی تر سومایت‌ها را القا نموده تا به غضروف (از مشتقات اسکلروتوم‌ها) تمایز پیدا کنند در حالی که مانع تکامل سلول‌های درمومیوتومی می‌گردند. و همانگونه که انتظار می‌رود ژن Pax1 در این سلول‌ها به‌طور فوق‌العاده بیان می‌گردد در حالی که از بیان ژن‌های Pax3 و Pax7 ممانعت به‌عمل می‌آید (۶۵،۶۷).

در مورد دخالت نوتوکورد در تکامل ستون مهره‌ها در رده‌های مختلف جانوری تفاوت‌هایی نیز مشاهده گردیده است. به‌عنوان مثال Fleming و همکاران (۲۰۰۴) دخالت نوتوکورد در تکامل ستون مهره‌ها (۷۱) و همچنین قطعه‌بندی سومایت‌ها در Zebrafish را مورد بررسی قرار داده‌اند. این مطالعات نشان داده‌اند که برخلاف پرندگان و پستانداران، در این جانور تشکیل جسم مهره‌ها حاصل ترشح ماتریکس استخوانی به‌وسیله نوتوکورد می‌باشد و سومایت‌ها در تشکیل آن نقشی ندارند. به‌علاوه جسم مهره‌ها فاقد سلول‌های استئوبلاست می‌باشند و ازطرفی کشت سلول‌های نوتوکوردی در محیط کشت منجر به ترشح ماتریکس استخوانی گردیده است (۷۱،۷۲).

براساس تحقیقات متعدد صورت گرفته چنین به‌نظر می‌رسد که همانند شکل‌گیری صفحه کفی لوله عصبی، مولکول گلیکوپروتئینی Shh که عمدتاً از نوتوکورد ترشح می‌شود، سلول‌های اسکلروتومی‌را به اطراف خود جلب نموده و همچنین باعث تمایز آنها به سلول‌های غضروفی می‌شود (۲۰،۲۲،۶۶،۷۳). اگرچه نقش نوتوکورد در القای سلول‌های اسکلروتومی درجهت تشکیل غضروف کاملاً مشخص و تأیید گردیده است اما نقش دقیق آن بر روی اختصاصی شدن سلول‌های عضلانی پیچیده می‌باشد (۷۰).

مطالعات لکتین هیستوشیمیائی صورت گرفته در فرایند تکامل مهره‌ها از سلول‌های اسکلروتومی نشان داده است که این سلول‌ها و همچنین سلول‌های نوتوکوردی به‌طور همزمان و در محدوده زمانی خاصی (روزهای ۱۲ تا ۱۵ جنینی در موش) با لکتین‌های SBA، WFA، VVA (Vicia villosa agglutinin) و MPA (Maclura pomifera agglutinin) واکنش نشان داده‌اند (۲۲) و از آنجایی که تمام این لکتین‌ها قند انتهایی GalNac را (البته با شکل‌های فضایی مختلف) شناسایی می‌نمایند، بنابراین چنین به‌نظر می‌رسد که مولکول‌های مترشحه از نوتوکورد مانند Shh که در جلب و تمایز سلول‌های اسکلروتومی نقش دارند، احتمالا جزء کربوهیدراتی آنها دارای قند انتهایی GalNac می‌باشد و اثرات القایی نوتوکورد را به این سلول‌های مزانشیمی و برای تبدیل آنها به سلول‌های غضروفی پیش‌ساز مهره‌ها منتقل می‌نمایند (۲۲). از طرفی علاوه بر لکتین‌های ذکر شده، لکتین PNA نیز به‌طور مشابهی با سلول‌های نوتوکوردی و اسکلروتومی درحال مهاجرت به اطراف نوتوکورد و لوله عصبی، واکنش نشان داده‌اند و از آنجایی که این لکتین دی‌ساکارید Gal-GalNac را به‌عنوان قند انتهایی و با آرایش فضائی Gal-(β1→3)-GalNac شناسایی می‌نماید، از این رو دخالت احتمالی این دی‌ساکارید نیز در فرایند القای سلول‌های

مزانشیمی اسکلروتومی به سلول‌های غضروفی وجـود دارد (۲۰). عدم واکنش لکتین‌های شناسایی‌کننده α-L-fuc مانند LTA و UEA-1 با سلول‌های اسکلروتومی احتمـالاً نشـانگر عدم دخالت این قند در فرایند القای آنها به‌وسیله نوتوکورد می‌باشد (۲۰،۲۲). در مطالعه دیگـری تمـایز سـلول‌هـای اسکلروتومی‌به سلول‌های غضروفی سازنده مهره‌ها به‌کمک دو لکتین OFA شناسائی کننده قند انتهـائی α-L-fuc و WFA اختصاصی برای قند انتهائی D-GalNac مورد بررسـی قـرار گرفته‌اند. نتایج این پژوهش نشان داده است که سلول‌هـای اسکلروتومی فقط با لکتین WFA واکـنش نشـان داده‌انـد. بنابراین حضور قند انتهائی حساس به ابن لکتین (D-GalNac) در میان کنش‌های بین نوتوکورد و سلول‌های اسکلروتومی مؤثر شناخته شده است (۷۴).

۲)تکامل قلب و عروق محوری (آئورت پشتی و وریدهای کاردینال)

مطالعات مختلف نشان داده‌اند که سیگنال‌های ناشـی از نوتوکورد برای تکامل قلب و عروق محـوری و همچنـین تشکیل نامتقارن برخی ارگان‌ها نیز مهم می‌باشند. تحقیقات انجام شده بـر روی Zebrafish نقـش نوتوکـورد در تنظـیم تکامل اولیه قلب و شکل‌گیری قوس قلبی نامتقـارن را بـه اثبات رسانده است (۷۵،۷۶). مثلاً، حـذف انتهـای قـدامی نوتوکورد به‌وسیله لیزر باعث گسترش محـدوده بیـان ژن هومئوباکس NKx2.5 گردیده است کـه مـارکری بـرای تکامل قلب می‌باشد. این پدیده مؤید این واقعیت است کـه عملکرد طبیعی نوتوکورد برای تشکیل قلب باعث سرکوب مزودرم احشای زیرین خود می‌شود (۷۵). در رویـان‌هـای Xenopus برداشتن نوتوکورد به‌وسیله عمـل جراحـی و یـا حذف آن به کمک اشعه UV منجـر بـه جابجـایی قلـب گردیده و مارکر nodal که یک مارکر لازم در شکل گیری نامتقارن برخی از ارگان‌ها است، در مزودرم صفحه جـانبی به‌صورت دوطرفه بیـان گردیـده اسـت (۷۶). جابجـایی مشابهی در موتان‌های فاقد نوتوکورد در Zebrafish مانند ntl و flh مشاهده گردیده است (۷۷). به‌علاوه در موتـان‌هـای هوموزیگوت no turning در موش، نوتوکورد و صفحه کفی لوله عصبی دژنره شده و تحلیل رفته‌اند و در آنهـا خمیـده شدن لوله قلبی (Cardiac looping) به‌صورت تصادفی انجـام گرفته است و از طرفی مارکرهای جانب گرایانـه nodal و lefty نیز در آنها به‌صورت دوطرفه بیان گردیده انـد (۷۸). نتایج مشابهی با حذف گره اولیه به کمک عمل جراحی در رویان‌های موش به‌دست آمده است که حاصـل آن عـدم تکامل نوتوکورد و بیان ژن Pitx2 که یک ژن تنظیم کننده جانب گرایانه است، به‌صورت تصادفی می‌باشد (۷۹،۸۰).

نقش سیگنال‌های نوتوکوردی در شکل‌گیـری عـروق اصلی بدن مانند آئورت پشـتی (Dorsal aorta) و وریـدهای محوری (Axial Veins) به اثبـات رسـیده اسـت. مطالعـات صورت گرفته بر روی دو دسته از موتان‌های هوموزیگوت ntl و flh در Zebrafish که هر دو فاقد نوتوکورد می‌باشـند، نشان داده است که دچـار نواقصـی در آئـورت پشـتی و وریدهای محـوری خـود مـی‌باشـند (۸۱) و زمـانی کـه سلول‌های نوتوکوردی نوع نرمال این جانور در موتان‌هـای flh پیوند زده شدند، نوتوکورد تکامل پیدا نموده و آئـورت اولیه ای شکل گرفته اسـت (۸۰،۸۱). از طرفـی مشـخص گردیده است که سیگنال‌های ناشی از نوتوکورد، تشـکیل عروق درطول خط وسط رویان را مهار می‌نماید و این عمل را به کمک آنتاگونیست‌های مولکول BMP مانند Cordin و Noggin که در این عضو بیان می‌شوند، به انجام می‌رسـاند. این مولکول‌ها مانع مهاجرت سلول‌هـای آنـدوتلیال بـرای

تشکیل عروق می‌شوند (۸۱). مطالعات صورت گرفته در Zebrafish نشان داده است که آندوتلیوم عروق اصلی از سلول‌های بینابینی (Intermediate cell mass = ICM) تشکیل می‌شود که از حاشیه خلفی- میانی مزودرم صفحه جانبی جنین، (ناحیه ای که اخیراً آئورتیکو-گنادو- مزونفروز (Aortico-gonado-mesonephrose = AGM) نامیده می‌شود)، در مرحله دوازده سومایتی جدا می‌شوند. این سلول‌ها در طول قسمت پشتی مجرای پرونفریک پخش شده و پیش سازهای سلول‌های خون ساز و آندوتلیال را تشکیل می‌دهند. سپس به طرف خط وسط مهاجرت نموده و در مرحله هیجده سومایتی بین نوتوکورد و آندودرم قرار می‌گیرند (۳۲،۸۲،۸۳).

به‌علاوه نوتوکورد به‌عنوان یکی از مهمترین عوامل تنظیم کننده مزانشیم محوری شناخته شده است که در تمایز عروق محوری (DA و AV) نقش کلیدی ایفا می‌نماید (۸۰،۸۱). در مورد این موضوع که نوتوکورد چگونه تشکیل عروق اصلی را القا می‌نماید (زیرا عمل القائات نوتوکوردی زمانی صورت می‌گیرد که بین نوتوکورد و عضو مورد القا فاصله وجود نداشته باشد)، در حالی‌که عروق محوری با آن فاصله دارند. در این مورد چند توضیح احتمالی قابل ذکر است. اول اینکه اثرات القایی می‌توانند مستقیماً به‌وسیله میان کنش بین مولکول‌های ساخته شده در نوتوکورد و آنژیوبلاست‌های درحال مهاجرت صورت گیرند. درصورت صحت این نظر، مولکول‌های قابل نفوذ از نوتوکورد ترشح شده و با گیرنده‌های سلول‌های AGM یا ICM میان کنش می‌نمایند (۸۰). این سلول‌ها می‌توانند در اثنای مهاجرت به‌طرف داخل، به میزان کافی به نوتوکورد نزدیک شوند تا مستقیماً تحت اثرات القایی آن قرار گیرند. ثانیاً این اثرات القایی می‌تواند به‌طور غیرمستقیم به‌وسیله و با واسطه بافت‌های مجاور صورت پذیرد. در این طریقه مواد مترشحه از طریق ماتریکس خارج سلولی از قبیل فیبرونکتین قابل انجام است (۸۳). در هرصورت مولکول‌های کاندید برای این اثرات القایی متفاوت می‌باشند. یکی از این مولکول‌ها Shh می‌باشد که به‌عنوان مولکول مخابراتی انجام وظیفه می‌نماید (۳۴،۵۱،۸۴،۸۵). براساس نظر Concordet و همکاران (۱۹۹۶) مولکول مخابراتی Shh مشتق شده از نوتوکورد می‌تواند مستقیماً بر روی آنژیوبلاست‌ها اثرات القایی داشته و باعث تمایز آنها بشود (۸۶). از مولکول‌های القایی دیگر اعضای از خانواده FGF مانند eFGF و FGF-4 را می‌توان نام برد که در نوتوکورد بیان می‌شوند (۸۷). در این رابطه مدت زمان زیادی است که مشخص گردیده است که FGF بر روی سلول‌های آندوتلیال عروق خاصیت میتوژنیک دارد (۸۸) و گیرنده‌های مربوط به آن در سلول‌های آندوتلیال بالغ (۹۰) و احتمالاً درآنژیوبلاست‌های جنینی نیز بیان می‌شوند (۸۱).

در مورد دخالت گلیکوکانژوگیت‌ها در فرایند القای عروق مطالعات اندکی صورت گرفته است. در مطالعه قبلی نویسنده مشخص گردید که گلیکوکانژوگیت‌های حساس به لکتین‌های WFA، SBA و MPA به‌طور همزمان هم در نوتوکورد و هم در آندوتلیوم عروق محوری در حالی‌که مجاورت بسیار نزدیکی با یکدیگر دارند، بیان گردیدند (۹۰). بنابراین به‌نظر می‌رسد که قند انتهایی شناسایی کننده این لکتین‌ها که GalNac می‌باشد (البته با آرایش‌های فضایی مختلف) در این فرایند دخالت داشته باشد. باید دانست که لکتین WFA، ان استیل گالاکتوزآمینی را می‌شناسد که از طریق کربن شماره ۱ خود به کربن شماره ۶ گالاکتوز به‌عنوان قند ماقبل آخر متصل می‌شود. در حالی‌که لکتین SBA ان استیل گالاکتوز آمین α و β را بیشتر از

گالاکتوزهای α و β مشخص می‌نماید و همچنین لکتین MPA نیز ان استیل گالاکتوزآمین α را بیشتر از گالاکتوز α مشخص می‌نماید. بنابراین چنین به‌نظر می‌رسد که قند انتهایی شناسائی شده به‌وسیله هر سه لکتین یعنی αGalNac در گلیکوپروتئین دخیل در فرایند القایی عروق به‌وسیله نوتوکورد احتمالاًحضور داشته باشد (۹۰).

ج) نقش القایی نوتوکورد بر بافت‌های ناشی از لایه زاینده اندودرم

۱) تکامل پانکراس

غده پانکراس دارای دو منشأ جنینی به‌صورت جوانه‌های قدامی و خلفی است که از اپیتلیوم روده اولیه منشأ می‌گیرند. جوانه قدامی کوچکتر است و فقط قسمتی از سر و زایده قلابی (Uncinate Process) آن را می‌سازد، در حالی‌که مابقی غده شامل قسمت‌هایی از سر، گردن، جسم و دم پانکراس از جوانه پشتی ناشی می‌شود (۱،۳۲،۳۳). بر اساس آزمایشاتی که بر روی رویان‌های جوجه صورت گرفته است، شواهد و مستندات قوی فراهم آمده است که نوتوکورد در تکامل پانکراس نقش مهم و کلیدی دارد. برداشتن نوتوکورد در این رویان‌ها در مراحلی که بین نوتوکورد و اندودرم تماس مستقیمی وجود دارد، منجر به عدم بیان چندین مارکر می‌شود که در جوانه پشتی پانکراس بیان می‌شوند. از جمله این مارکرها که هم در سلول‌های آندوکرینی و هم اگزوکرینی بیان می‌شوند، از انسولین، گلوکاگون و کربوکسی پپتیدازA می‌توان نام برد (۹۱). در این رویان‌ها جوانه شکمی به‌طور نرمال تکامل پیدا می‌کند و نوتوکورد بر آن اثری ندارد. آزمایشات ترکیبی در محیط‌های آزمایشگاهی نشان داده اند که مارکرهای پانکراس زمانی در اندودرم سازنده آن بیان می‌گردند که با نوتوکورد کشت داده شده و به‌وسیله آن القا گردند. به‌علاوه کشت اندودرم غیرپانکراسی با نوتوکورد در محیط کشت منجر به رشد اندودرم گردیده ولی ژن‌های پانکراسی را بیان نمی‌نمایند (۹۳-۹۱). حاصل این پژوهش‌ها این است که سیگنال‌های نوتوکوردی برای اندودرم سازنده پانکراس لازم بوده و به آن اجازه بیان ژن‌های پانکراسی را می‌دهند اما آن را وادار به بیان این ژن‌ها نمی‌نمایند (۹۱،۹۳). موضوع دیگری که از این آزمایشات استنتاج می‌شود این است که الگوی شکل گیری قدامی- خلفی از قبل در اندودرم موجود می‌باشد (قبل از اینکه سیگنال‌های نوتوکوردی آنرا القا نمایند). از این رو نوتوکورد قادر نیست هر قسمت از اندودرم را برای تشکیل پانکراس القا نماید (۵۳،۹۱). از نوتوکورد در مجاورت محل تشکیل جوانه پشتی پانکراس مولکول مخابراتی ویژه‌ای ترشح گردیده و مانع بیان Shh در اندودرم این ناحیه می‌شود (۹۱،۹۳،۹۴). Shh در سرتاسر روده اولیه به‌جز محل تماس آن با نوتوکورد بیان می‌شود (۹۵). آزمایشات دیگری نیز نشان داده اند که مهار بیان Shh در اندودرم پانکراس به‌وسیله نوتوکورد برای فعالیت بیان ژن‌های پانکراسی لازم است (۹۵). زمانی‌که بافت نوتوکوردی در قدام روده اولیه پیوند زده شد، بیان مولکول Shh در اندودرم مجاور آن متوقف گردید. از طرفی حذف نوتوکورد منجر به بیان Shh در اندودرم سازنده پانکراس گردیده و گیرنده‌های آن نیز در مزانشیم پانکراس بیان می‌شوند، در حالی‌که ژن‌های پانکراسی بیان نمی‌شوند (۹۵). با کشت بافت‌های جنینی در محیط‌های آزمایشگاهی نشان داده شده است که مولکول‌های ActivinβB و FGF2 می‌توانند نقش سیگنال‌های نوتوکوردی را که مانع بیان Shh می‌شوند، تقلید نموده و اجازه بیان مارکرهای پانکراسی را بدهند (۹۵).

۲) تکامل روده اولیه

تشکیل روده اولیه (Primitive gut) حاصل دو چین خوردگی سری- دمی و طرفی رویان صفحه ای شکل است که باعث قرار گرفتن لایه اندودرم در داخل رویان و تشکیل روده اولیه می‌شود که خود دارای سه قسمت پیشین روده، میان روده و پسین روده می‌باشد (۱،۳۲،۳۳). مشاهدات بالینی متعددی رابطه بین نقایص نوتوکورد و مشکلات تکاملی بافت‌های اندودرمی را نشان داده‌اند. به‌عنوان مثال در ناهنجاری‌های تکاملی ستون مهره‌ها که ظاهراً مربوط به نقایص تکاملی نوتوکورد می‌باشد، معایب مادرزادی معدی- روده ای نیز مشاهده گردیده است که موید این واقعیت است که سیگنال‌های نوتوکوردی هم اسکلروتوم‌ها و هم ارگان‌های اندودرمی را به هنگام تکامل انسان تحت تأثیر قرار می‌دهند (۹۵،۹۶). در مطالعه Ghanbari و همکاران (۲۰۱۳) مهار مولکول مخابراتی Shh برای القای سلول‌های بنیادی جهت تشکیل سلول‌های اندودرمی لازم شناخته شده است (۹۷). درمورد تکامل پیشین روده نشان داده شده است که عدم جدا شدن نوتوکورد از این بخش از روده و همچنین رشد بیش از اندازه نوتوکورد منجر به بروز ناهنجاری‌های متعددی در این بخش از روده مانند دو شاخه شدن حلق، کیست‌های ازوفاژیال مروی و معدی و آترزی ازوفاگوس مری شده است (۹۶،۹۸). در مطالعات دیگری که بر روی رت صورت گرفته است، آترزی ازوفاگوس و فیستول‌های تراکئو- ازوفاژیال (نایی– مروی) به تماس طولانی مدت نوتوکورد با پیشین روده مربوط دانسته شده است (۹۵،۹۸،۹۹). به‌علاوه نقایص نوتوکوردی ناهنجاری‌هایی را در پسین روده نیز به همراه داشته است که از آن جمله فیستول‌های رکتو- وزیکال (راست روده‌ای- مثانه‌ای) و آژنز رکتوم را می‌توان نام برد (۹۵). حاصل این یافته‌ها موید این واقعیت است که القائات نوتوکوردی در تکامل روده اولیه و برخی ارگان‌های ناشی از آن مانند پانکراس دخالت دارد.

در مورد بررسی گلیکوکانژوگیت‌ها در لوله گوارش و قسمت‌های مختلف آن در گونه‌های مختلف جانوری مطالعات لکتین هیستوشیمیائی گسترده‌ای به‌کمک انواع زیادی از لکتین‌ها صورت گرفته است (۱۰۲-۱۰۰). اما بررسی این عضو در دوران رویانی و به‌ویژه ارتباط تکاملی آن با نوتوکورد کمتر مورد توجه محققین قرار گرفته است. در مطالعه Gotz و همکاران (۲۰۰۱) که بر روی رویان‌های سقط شده انسانی صورت گرفته است، انواع لکتین‌های به‌کار رفته که شناسائی کننده قندهای انتهائی GalNac، GlcNac، Fuc و NeuAc بوده‌اند واکنش مثبت مشابهی در نوتوکورد و روده درحال تکامل، به‌جز واکنش مربوط به لکتین SBA مشاهده گردیده است. این محققین احتمال دخالت این قندها در میان کنش‌های بین نوتوکورد و روده اولیه جهت تکامل آن را نتیجه گیری کرده‌اند (۸). البته برخلاف یافته‌های این محققین، در مطالعه قبلی نویسنده واکنش لکتین‌های SBA و VVA در رویان‌های موش Balb/c واکنش مشابهی در نوتوکورد و روده درحال تکامل مشاهده گردید و قندهای شناسائی کننده این لکتین‌ها β-D-GalNac و α و GalNac در میان کنش‌های بین این دو عضو محتمل دانسته شدند (۱۰۳). همانگونه که قبلاً نیز بیان گردید تفاوت واکنش‌های لکتین هیستوشیمیایی در اعضای مشابه در گونه‌های مختلف جانوری موضوع کاملاً شناخته شده‌ای است (۱۰۴). در مطالعه Nikravesh و همکاران (۲۰۰۲) نیز در روز یازدهم جنینی واکنش مثبت و شدیدی با لکتین VVA در نوتوکورد و لوله گوارشی مشاهده گردیده است.

این محققین نیز قند انتهائی اختصاصی این لکتین (GalNac) را در میان کنش‌های بین نوتوکورد و لوله گوارشی دخیل دانسته اند (۵۲).

نتیجه‌گیری

بررسی مطالعات انجام گرفته بر روی نوتوکورد نشان دهنده این است که این عضو به‌دلیل اعمال نقش پشتیبانی و همچنین دخالت در شکل‌گیری ارگان‌های مختلف به‌کمک فرایند القا، مورد بررسی‌های گسترده‌ای از جنبه‌های مختلف آناتومی، جنین شناسی، بافت‌شناسی، ژنتیک، ریخت‌زائی، ایمونوهیستوشیمی و... قرار گرفته است. مطالعات لکتین هیستوشیمی صورت گرفته بر روی تکامل نوتوکورد و اثرات القایی آن بر بافت‌های مجاور در گونه‌های مختلف جانوری نشان داده است که این عضو ساختاری فوق العاده گلیکوزیله داشته و انواع متنوعی از گلیکوکانژوگیت‌ها با قندهای انتهایی مختلف در آن بیان می‌شوند. برخی از این قندها احتمالاً در تغییرات ریخت‌شناسی نوتوکورد دخیل می‌باشند و برخی دیگر در ترکیبات ترشح شده از آن حضور داشته و نقش‌های کلیدی در القای بافت‌های مجاور به‌وسیله آن ایفا می‌نمایند.

سپاسگزاری

نویسنده مقاله تشکر خود را از سرکار خانم زهره حسینی‌فرد به‌منظور تایپ مقاله و همچنین سرکار خانم سمیرا ایزی به‌منظور باز آرائی رفرنس‌ها درنرم افزار اند نوت ابراز می‌دارد.

References

1. Standring S (Editor in Chief). Gray's Anatomy: The anatomical basis of clinical practice, 39th ed, London, Elsevier Churchill Livingston, 2005; PP 194-6.
2. Qasba PK. Involvement of sugars in protein–protein interactions. *Carbohydrate Polymers* 2000;41(3):293-309.
3. Zagris N. Extracellular matrix in development of the early embryo. *Micron* 2001;32(4):427-38.
4. Götz W, Osmers R, Herken R. Localisation of extracellular matrix components in the embryonic human notochord and axial mesenchyme. *J Anat* 1995;186 (1): 111-21.
5. Damjanov I. Biology of disease. Lectin cytochemistry and histochemistry. Lab Invest 1987;57:5-20.
6. Zanetta JP, Kuchler S, Lehmann S, Badache A, Maschke S, Thomas D, et al. Glycoproteins and lectins in cell adhesion and cell recognition processes. *Histochem J* 1992;24(11):791-804.
7. Spicer S, Schulte B. Diversity of cell glycoconjugates shown histochemically: a perspective. *J Histochem Cytochem* 1992;40(1):1-38.
8. Götz W, Quondamatteo F. Glycoconjugate distribution in early human notochord and axial mesenchyme. *Acta histochem* 2001;103(1):21-35.
9. Quondamatteo F, Zieger J, Götz W, Miosge N, Herken R. Extensive

glycosylation changes revealed by lectin histochemistry in morphologically normal prenatal tissues of the mouse mutant undulated (un/un). *Anat Rec* 2000; 258(3):243-51.

10. Engel J. Laminins and other strange proteins. *Biochemistry* 1992; 31(44): 10643-51.
11. Leivo I, Vaheri A, Timpl R, Wartiovaara J. Appearance and distribution of collagens and laminin in the early mouse embryo. *Dev biol* 1980;76(1):100-14.
12. Haas TA, Plow EF. Integrin-ligand interactions: a year in review. *Curr Opin Cell Biol* 1994; 6(5): 656-62.
13. Ruoslahti E, Öbrink B. Common principles in cell adhesion. *Exp Cell Res* 1996; 227 (1): 1-11.
14. DeGrauw TJ, Liwnicz BH. Lectins are markers of neuronal migration and differentiation in rat brain. *Dev Neurosci* 1986; 8(4): 236-42.
15. Wilson DB, Wyatt DP. Patterns of lectin binding during mammalian neurogenesis. *J Anat* 1995; 186(Pt 1): 209-16.
16. Streit WJ, Schulte BA, Balentine DJ, Spicer SS. Histochemical localization of galactose-containing glycoconjugates in sensory neurons and their processes in the central and peripheral nervous system of the rat. *J Histochem Cytochem* 1985; 33(10):1042-52.
17. Ebrahimi V, Vojoudi E, Fazel A, Ebrahimzadeh A. Histochemical Lectin Study of Glycoconjugates Terminal Sugars during Retina Ganglionic Cell Differentiation in Rat Eye. *Horizon of Medical Sciences* 2014; 20(2): 101-7 [persian].
18. Mencucci R, Marini M, Gheri G, Vichi D, Sarchielli E, Bonaccini L, et al. Lectin binding in normal, keratoconus and cross-linked human corneas. Acta Histochem 2011;113(3):308-16.
19. Talaei KT, Arab M, Fazel A, Jalali M. A study of glycoconjugates of cell surface and extra cellular matrix of developing rat spiral limbus. *J Ahwaz Univ Med Sci* 2002; 33: 33-9 [Persian].
20. Hassanzadeh Taheri MM, Nikravesh MR, Djalali M, Fazel AR, Ebrahimzadeh A, Ebrahimzadeh AR. Distribution of specific glycoconjugates in early mouse embryonic notochord and paraxial mesenchyme. *Iranian Biomed J* 2005; 9(1): 21-6.
21. Heidari Z, Fazel AR, Moiin AA. Histochemical study of developing cartilage of primordial vertebrae in rat embryo. *Cell Journal (Yakhteh)* 2002; 4(15): 127-31 [Persian].
22. Hassanzadeh Taheri MM, Ebrahimzadeh Bideskan AR, Miri MR. Regulatory Changes of N-Acetylgalactosamine Terminal Sugar in Early Mouse Embryonic Paraxial Mesenchyme. *Cell Journal (Yakhteh)* 2012; 14(2): 130- 41.
23. Valbuena G, Madrid JF, Hernández F, Sáez FJ. Identification of fucosylated glycoconjugates in Xenopus laevis testis by lectin histochemistry. *Histochem Cell Biol* 2010; 134(2): 215-25.
24. Miyanaka H, Nakamura T, Nishi N. Tissue-specific expression of fucosylated glycosphingolipid species in rat prostate.

gland mucoepidermoid carcinoma. *J Oral Sci* 2010;52(1):49-54.

32. Sadler TW. Langman's medical embryology, 11th ed, Phyladelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2011: PP 55-6.

33. Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG. The developing human: clinically oriented embryology: 8th ed, Elsevier Health Sciences; 2015: PP 249-55.

34. Dockter JL. Sclerotome induction and differentiation. *Curr Top Dev Biol* 2000; 48: 77-118.

35. Hassanzadeh Taheri MM, Nikravesh M, Jalali M, Fazel A. Lectin histochemistry study of distribution of glycoconjugates on the notochordal cells during early morphogenesis in mouse embryos. *Journal of Urmia University of Medical Sciences* 2003; 14 (3): 187-97 [Persian].

36. Choi KS, Harfe BD. Hedgehog signaling is required for formation of the notochord sheath and patterning of nuclei pulposi within the intervertebral discs. *Proc Notl Acad Sci USA* 2011; 108 (23): 9484-9.

37. Choi KS, Lee C, Harfe BD. Sonic hedgehog in the notochord is sufficient for patterning of the intervertebral discs. *Mech Dev* 2012; 129 (9-12): 255-62.

38. Hunter CJ, Matyas JR, Duncan NA. The notochordal cell in the nucleus pulposus: a review in the context of tissue engineering. *Tissue Eng* 2003; 9(4): 667-77.

39. Oettinger HF, Thal G, Sasse J, Holtzer H, Pacifici M. Immunological analysis of chick notochord and cartilage matrix

Biosci Biotechnol Biochem 2010; 74(6): 1261-6.

25. Ebrahimzadeh Bideskan AR, Hassanzadeh Taheri MM, Nikravesh MR, Fazel AR. Lectin histochemical study of vasculogenesis during rat pituitary morphogenesis. *Iran J Basic Med Sci* 2011;14(1):35-41.

26. Ahi M, Zamansoltani F, Hassanzadeh Taheri MM, Ebrahimzadeh Bideskan AR The role of GalNac terminal sugar on adrenal gland development. *Adv Biol Res* 2007; 1(1-2): 34-9.

27. Pasdar FA, Khooei A, Fazel A, Mahmoudi M, Nikravesh MR, Delui MK. Diagnostic value of lectins in differentiation of molar placentas. *Iran J Basic Med Sci* 2012;15(6):1140.

28. Kitamura N, Guo S, Sato T, Hiraizumi S, Taka J, Ikekita M, et al. Prognostic significance of reduced expression of β-N-acetylgalactosaminylated N-linked oligosaccharides in human breast cancer. *Int J Cancer* 2003;105(4):533-41.

29. Arab MR, Rojhan AR, Jahantigh M, Mohammadi M. Lectin Histochemical Study of GalNac and GlcNac Containing Glycoconjugates in Colon Adenocarcinoma. *Anatomical Sciences* 2013; 10 (4) :29-33

30. Arab MR, Salari S, Karimi M, Mofidpour H. Lectin histochemical study of cell surface glycoconjugate in gastric carcinoma using helix pomatia agglutinin. *Acta Med Iran* 2010; 48(4): 209-13.

31. Sobral APV, Rego MJ, Cavalacanti CL, Carvalho Jr LB, Beltrão EI. ConA and UEA-I lectin histochemistry of parotid

development with antisera to cartilage matrix macromolecules. *Dev Biol* 1985; 109(1): 63-71.

40. Hennigar RA, Schulte BA, Spicer SS. Histochemical detection of glycogen using Griffonia simplicifolia agglutinin II. *Histochem J* 1986; 18(11-12): 589-96.

41. Griffith CM, Sanders EJ. Changes in glycoconjugate expression during early chick embryo development: A lectin-binding study. *Anat Rec* 1991;231(2):238-50.

42. Tremble P, Chiquet-Ehrismann R, Werb Z. The extracellular matrix ligands fibronectin and tenascin collaborate in regulating collagenase gene expression in fibroblasts. *Mol Biol Cell* 1994; 5(4): 439-53.

43. Aguiar DJ, Johnson SL, Oegema TR. Notochordal cells interact with nucleus pulposus cells: regulation of proteoglycan synthesis. *Exp Cell Res* 1999;246(1):129-37.

44. Hoedt-Schmidt S, McClure J, Jasani MK, Kalbhen D. Immunohistochemical localization of articular cartilage proteoglycan and link protein in situ using monoclonal antibodies and lectin-binding methods. *Histochemistry* 1993;99(5):391-403.

45. Hemming FJ, Saxod R. Regulated expression of keratan sulphate and peanut agglutinin binding sites during organogenesis in the developing chick. *Histochem Cell Biol* 1998; 110(2): 189-200.

46. .Hassanzadeh Taheri MM, Nikravesh MR, Jalali M, Fazel AR. The role glycoconjugates in development of floor plate during early morphogenesis in mouse embryo. *J Kerman University of Medical Sciences* 2004; 11(2): 85-93 [Persian].

47. Placzek M, Dodd J, Jessell TM. Discussion point: The case for floor plate induction by the notochord. *Curr Opin Neurobiol* 2000; 10(1): 15-22.

48. Placzek M, Tessier-Lavigne M, Yamada T, Jessell T, Dodd J. Mesodermal control of neural cell identity: floor plate induction by the notochord. *Science* 1990; 250(4983): 985-8.

49. Krengel S, Götz W, Herken R. Expression pattern of type II collagen mRNA during early vertebral development in the human embryo. *Anat Embryol* 1996; 193(1): 43-51.

50. Varki A. Sialic acids as ligands in recognition phenomena. *FASEB J* 1997; 11(4): 248-55.

51. Odent S, Attié-Bitach T, Blayau M, Mathieu M, Augé J, Delezoïde A, et al. Expression of the Sonic hedgehog (SHH) gene during early human development and phenotypic expression of new mutations causing holoprosencephaly. *Hum Mol Genet* 1999; 8(9): 1683-9.

52. Nikravesh MR, Jalali M, Fazel A. Developmental Changes of Glycoconjugates in Early Mouse Embryonic Neuroepitelium, Notochordal and Surronding Mesenchymal Interactions. *Yakhteh J* 2002; 4(15): 157-63 [Persian].

53. Cleaver O, Krieg PA. Notochord patterning of the endoderm. *Dev Biol* 2001; 234(1): 1-12.

54. Gleiberman AS, Fedtsova NG, Rosenfeld MG. Tissue interactions in the induction of anterior pituitary: role of the ventral diencephalon, mesenchyme, and notochord. *Dev Biol* 1999; 213(2): 340-53.

55. Eyal-Giladi H. The notochord as inductor of the orohypophysis in urodeles (Pleurodeles waltii). Proc K Med Wet (Amsterdam) 1958; 61: 224-34.

56. Cooke J. Dynamics of the control of body pattern in the development of Xenopus laevis III. Timing and pattern after uv irradiation of the egg and after excision of presumptive head endo—mesoderm. *Journal of embryology and experimental morphology* 1985; 88(1): 135-50.

57. Jessell TM, Dodd J. Floor plate-derived signals and the control of neural cell pattern in vertebrates. *Harvey lectures* 1990;86:87-128

58. Spörle R, Schughart K. Neural tube morphogenesis. *Curr Opin Genet Dev* 1997; 7(4): 507-12.

59. Colamarino SA, Tessier-Lavigne M. The role of the floor plate in axon guidance. *Ann Rev Neurosci* 1995; 18(1): 497-529.

60. Basler K, Edlund T, Jessell TM, Yamada T. Control of cell pattern in the neural tube: regulation of cell differentiation by dorsalin-1, a novel TGFβ family member. *Cell* 1993; 73(4): 687-702.

61. Masuda T, Fukamauchi F, Takeda Y, Fujisawa H, Watanabe K, Okado N, et al. Developmental regulation of notochord-derived repulsion for dorsal root ganglion axons. *Mol Cell Neurosci* 2004; 25(2): 217-27.

62. Charrier JB, Lapointe F, Le Douarin NM, Teillet MA. Dual origin of the floor plate in the avian embryo. *Development* 2002;129 (20): 4785- 96.

63. Le Douarin NM, Teillet M, Catala M. Neurulation in amniote vertebrates: a novel view deduced from the use of quail-chick chimeras. *Int J Dev Biol* 1998; 42: 909-16.

64. Nikravesh MR, Jalali M, Fazel AR. Unique carbohydrate appearance of the floor plate during early neurolation. *Iranian Biomedical Journal* 2003;7(3):133-7.

65. Brand-Saberi B, Ebensperger C, Wilting J, Balling R, Christ B. The ventralizing effect of the notochord on somite differentiation in chick embryos. *Anat Embryol* 1993; 188(3): 239-45.

66. Rahbari R, Mazani M, Gol MM, Sagha M. Sclrotomal differentiation of somatic cells co-cultured with chicken embryonic notochord. *Journal of Cell & Tissue (JCT)* 2014; 5(1): 71-77 [Persian].

67. Goulding M, Lumsden A, Paquette AJ. Regulation of Pax-3 expression in the dermomyotome and its role in muscle development. *Development* 1994; 120(4): 957-71.

68. Correia KM, Conlon RA. Surface ectoderm is necessary for the morphogenesis of somites. *Mech Dev* 2000; 91(1): 19-30.

69. Denetclaw WF ,Berdougo E, Venters SJ, Ordahl CP. Morphogenetic cell movements in the middle region of the dermomyotome dorsomedial lip associated with patterning and growth of the primary epaxial myotome. *Development* 2001;128(10):1745-55.

70. Halpern ME, Ho RK, Walker C, Kimmel CB. Induction of muscle pioneers and floor plate is distinguished by the zebrafish no tail mutation. *Cell* 1993; 75(1): 99-111.

71. Fleming A, Keynes R, Tannahill D. A central role for the notochord in vertebral patterning. *Development* 2004; 131(4): 873-80.

72. Fleming A, Keynes RJ, Tannahill D. The role of the notochord in vertebral column formation. *J Anatomy* 2001; 199(1&2): 177-80.

73. Kimelman D, Griffin KJ. Vertebrate mesendoderm induction and patterning. *Curr Opin Genet Dev* 2000; 10(4): 350-6.

74. Nikravesh M, Fazel A, Jalali M. From mesenchyme to cartilage: Lectin histochemical studies of ventro-medial mesenchyme to the developing neural tube during embryonic period. *Iran J Basic Med Sci* 2002; 5(2): 100-6 [Persian].

75. Goldstein AM, Fishman MC. Notochord regulates cardiac lineage in zebrafish embryos. *Dev Biol* 1998; 201(2): 247-52.

76. Danos MC, Yost HJ. Role of Notochord in Specification of Cardiac Left–Right Orientation in Zebrafish and Xenopus. *Dev Biol* 1996; 177(1): 96-103.

77. Bisgrove BW, Essner JJ, Yost HJ. Multiple pathways in the midline regulate concordant brain, heart and gut left-right asymmetry. *Development* 2000; 127(16): 3567-79.

78. Melloy PG, Ewart JL, Cohen MF, Desmond ME, Kuehn MR, Lo CW. No turning, a mouse mutation causing left–right and axial patterning defects. *Dev Biol* 1998; 193(1): 77-89.

79. Davidson BP, Kinder SJ, Steiner K, Schoenwolf GC, Tam PP. Impact of node ablation on the morphogenesis of the body axis and the lateral asymmetry of the mouse embryo during early organogenesis. *Dev Biol* 1999; 211(1): 11-26.

80. Fouquet B, Weinstein BM, Serluca FC, Fishman MC. Vessel patterning in the embryo of the zebrafish: guidance by notochord. *Dev Biol* 1997; 183 (1): 37-48.

81. Sumoy L, Keasey JB, Dittman TD, Kimelman D. A role for notochord in axial vascular development revealed by analysis of phenotype and the expression of VEGR-2 in zebrafish flh and ntl mutant embryos. *Mech Dev* 1997; 63 (1): 15- 27.

82. Reese DE, Hall CE, Mikawa T. Negative regulation of midline vascular development by the notochord. *Dev Cell* 2004; 6(5): 699-708.

83. Risau W, Lemmon V. Changes in the vascular extracellular matrix during embryonic vasculogenesis and angiogenesis. *Dev Biol* 1988; 125(2): 441-50.

84. Kim J, Kim P, Hui CC. The VACTERL association: lessons from the Sonic

92. Dilorio PJ, Moss JB, Sbrogna JL, Karlstrom RO, Moss LG. Sonic hedgehog is required early in pancreatic islet development. *Dev Biol* 2002; 244(1): 75-84.

93. Schwitzgebel VM. Programming of the pancreas. *Mol Cell Endocrinol* 2001; 185(1): 99-108.

94. Hebrok M, Kim SK, Melton DA. Notochord repression of endodermal Sonic hedgehog permits pancreas development. *Genes Dev* 1998; 12(11): 1705-13.

95. Mortella A, O'Donnella BAM, Gilesb BS, Banniganb J, Puri AP. Adriamycin induces notochord hypertrophy with conservation of sonic hedgehog expression in abnormal ectopic notochord in the adriamycin rat model. Journal of pediatric surgery 2004;39(6):859-63.

96. Merei JM. Notochord-gut failure of detachment and intestinal atresia. *Pediatr Surg Int* 2004; 20(6): 439-43.

97. Ghanbari A, Khazaei M, Hashemi-Tabar M ,Rabzia A, Fathi F, Bayat PD. Sonic hedgehog inhibition induces mouse embryonic stem cells to differentiate toward definitive endoderm. *Indian J Exp Biol* 2013; 51(3):201-7.

98. Gillick J, Mooney E, Giles S, Bannigan J, Puri P. Notochord anomalies in the adriamycin rat model: a morphologic and molecular basis for the VACTERL association. *J Pediatric Surg* 2003;38(3):469-73.

99. Domeneghini C, Arrighi S, Radaelli G, Bosi G, Veggetti A. Histochemical analysis of glycoconjugate secretion in

hedgehog pathway. *Clin Genet* 2001; 59(5): 306-15.

85. Charrier J-B, Lapointe F, Le Douarin NM, Teillet M-A .Anti-apoptotic role of Sonic hedgehog protein at the early stages of nervous system organogenesis. *Development* 2001;128(20):4011-20.

86. Concordet JP, Lewis KE, Moore JW, Goodrich LV, Johnson RL, Scott MP, et al. Spatial regulation of a zebrafish patched homologue reflects the roles of sonic hedgehog and protein kinase A in neural tube and somite patterning. *Development* 1996;122(9):2835-46.

87. Isaacs HV, Pownall ME, Slack JMW. eFGF is expressed in the dorsal midline of Xenopus laevis. *Int J Dev Biol* 1995; 39 (4): 575-9

88. Risau W. Embryonic angiogenesis factors. *Pharmacol Ther* 1991; 51(3): 371-6.

89. Roghani M, Moscatelli D. Basic fibroblast growth factor is internalized through both receptor-mediated and heparan sulfate-mediated mechanisms. *J Biol Chem* 1992; 267(31): 22156-62.

90. Hasanzadeh-Tahery MM, Nikravesh M, Jalaly M, Fazel A. Distribution of some Glycoconjugates in Notochord and axial vessels during early morphogenesis in Balb/C mouse embryos. *Journal of Gorgan University of Medical Sciences* 2003; 5(1): 1-9 [Persian].

91. Kim SK, Hebrok M, Melton DA. Notochord to endoderm signaling is required for pancreas development. *Development* 1997;124(21):4243-52.

the alimentary canal of Anguilla anguilla L. *Acta histochem* 2005; 106(6): 477-87.

100. Zanuzzi CN, Barbeito CG, Ortíz ML, Lozza FA, Fontana PA, Portiansky EL, et al. Glycoconjugate histochemistry in the small and large intestine of normal and Solanum glaucophyllum-intoxicated rabbits. *Res Vet Sci* 2010;89(2):214-22.

101. Bryk SG, Gheri G. Lectin histochemistry of enterocytes sugar residues in the gut of the chick embryo and of the newborn. Ital J Anat Embryol 2002; 107(1): 37-49.

102. George S, Oh Y, Lindblom S, Vilain S, Rosa AJ, Francis DH, et al. Lectin binding profile of the small intestine of five-week-old pigs in response to the use of chlortetracycline as a growth promotant and under gnotobiotic conditions . *J Anim Sci* 2007; 85(7): 1640-50.

103. Hassanzadeh-Taheri MM, Hassanpour-Fard M, Kazemi T, Fazel AR. Distribution of some Glycoconjugates in the Notochord and Developing Gut during Early Morphogenesis in Balb/c Mouse Embryos. *Zahedan Journal of Research in Medical Sciences* 2012;14(3):7-12.

104. Fazel AR, Schulte BA, Spicer SS. Glycoconjugate unique to migrating primordial germ cells differs with genera. *Anat Rec* 1990; 228(2): 177-84.

Developmental Changes of the Notochord and its Inductive Effects on the Adjacent Embryonic Germ Layers with Regard to the Role of Glycoconjugates

Mohammad Mehdi Hassanzadeh Taheri, Ph.D.

Associate Professor of Anatomical Sciences, Department of Anatomy, Birjand University of Medical Sciences and Member of Cellular and Molecular Research Center, Birjand, Iran

* Corresponding author; e-mail: mmhtahery35@gmail.com

(Received: 25 August 2015 Accepted: 11 Jan 2016)

Abstract

Notochord is an axial structure derived of embryonic mesoderm and in addition to structural supporting role in inducing nearby germinal layers, it has a basic role in formation of organs such as vertebral column, axial vessels, neural tube and primitive gut. This organ undergoes essential changes during the development process. First, arises from the primitive node and terms notochordal process, while containing a central canal. Then, transforms to notochordal plate and thereafter, changes to a cord called definitive notochord. Finally, it degenerates in centra and remains in intervertebral discs and makes its nucleus pulposus.

Glycoconjugates are macromolecules containing carbohydrates that interfere in some biological phenomena such as cell proliferation, differentiation, migration and apoptosis during the development of numerous organs. The terminal sugars of carbohydrate chains are mainly responsible for these duties. These sugars are identifiable by using some polypeptides derived from plants and animals sources termed lectins. Lectins are linked exclusively to these sugars and the applied technique is called lectin histochemistry.

Investigation of the developmental changes of notochord using this technique has shown that different glycoconjugates with divers terminal sugars such as N-acetylgalactoseamine (GalNac), N-acetylclucoseamine (GlcNac), galactose (Gal), fucose (Fuc), mannose (Man) and neuraminic acid (NeuAc) and also Gal-GalNac and GalGlcNac disaccharides are expressed during morphogenesis period in this organ of different animal species.

Review of extensive studies carried out on development of notochord and its inductive role on nearby tissues has revealed that it is a highly glycosylated tissue and diverse glycoconjugates with different terminal sugars are expressed in it. Some of these molecules are probably involved in morphological changes of notochord while, the others are present in secreted substances from it and play key roles in its inductive effects on the nearby tissues.

Keywords: Notochord, Induction, Glycoconjugates, Terminal sugars, Embryonic germinal layers

Journal of Kerman University of Medical Sciences, 2016; 23(5): 649-670