

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

محمد مهدی حسن زاده ظاهری

خلاصه

نوتوکورد ساختاری محوری با منشأ مزودرمی است که علاوه بر نقش ساختمانی و پشتیبانی در القای لایه‌های زاینده جنینی مجاور خود برای تشکیل اعضای مانند ستون مهره‌ها، عروق محوری، لوله عصبی و روده اولیه نقش اساسی دارد. این عضو در فرایند تکامل دچار تغییرات فاحش و اساسی می‌شود بدین‌صورت که از گره اولیه به‌صورت زاینده 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 به کمک 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 به کار 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-GlcNac و Gal-GalNac درآئینای دوران ریخت‌زائی در نوتوکورد گونه‌های مختلف جانوری بیان می‌شوند.

بررسی مطالعات گسترده لکتین هیستوشیمی صورت گرفته بر روی تکامل نوتوکورد و اثرات القایی آن بر بافت‌های مجاور نشان داده‌است که این عضو ساختاری فوق‌العاده 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.

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 به وسیله 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 به صورت‌های مختلف ناپدید می‌شوند. مثلاً ممکن است به وسیله ماکرومولکول‌های دیگر مانند اسید سیالیک ماسک شوند، به وسیله آنزیم‌ها تجزیه شوند و یا با فرایند آندوسیتوز وارد سلول گردیده و به وسیله 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 (۵-۷، 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 به ویژه 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، فیرونکتین و لامینین نام برد (۱۰، ۱۱). این مولکول‌ها از اجزای عمده‌ی ماتریکس خارج سلولی نیز به‌شمار می‌روند و هر کدام 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 (۱۳، ۶). تحقیقات مختلف نشان داده‌اند که وظیفه اصلی در اجرای این فرایندها بر عهده‌ی جزء قندی این ترکیبات، به ویژه قند انتهایی (Terminal sugar) آنها می‌باشد (۱۴، ۱۳، ۵۸).

گلیکوکانژوگیت‌ها به وسیله موادی بنام لکتین (Lectin) که از منابع مختلف گیاهی و جانوری به دست می‌آیند، و به طور اختصاصی با قندهای انتهایی آنها بانند می‌شوند، شناسایی می‌شوند. این تکنیک به هیستوشیمی لکتین‌ها (Lectin histochemistry) معروف است. این تکنیک به منظور 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 (۲۰-۲۲)، بیضه (۲۳)، پروستات (۲۴)، غدد هیپوفیز (۲۵)، فوق کلیه (۲۶) و... را می‌توان برشمرد. به علاوه بررسی تغییرات گلیکو کانژوگیت‌ها 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 (۲۸-۳۱).

با وجود مطالعه گسترده نوتو کورد به وسیله محققین مختلف در گونه‌های مختلف جانوری و با استفاده از لکتین‌های متنوع، میان کنش‌های آن با بافت‌های اطراف و نقش القایی این عضو بر روی بافت‌ها و ارگان‌های مجاور به کمک تکنیک لکتین هیستوشیمی کمتر مورد توجه قرار گرفته است. در این مقاله مروری ابتدا تغییرات تکاملی ساختمانی نوتو کورد و سپس اثرات القایی آن بر لایه‌های زاینده جنینی مجاور با دخالت احتمالی گلیکو کانژوگیت‌ها، با توجه به مطالعات قبلی صورت گرفته در این زمینه، مورد بررسی قرار گرفته است. اکنون به بررسی تغییرات تکاملی ساختمانی نوتو کورد می‌پردازیم.

نوتو کورد 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 به کمک فرایند القاء و با ترشح مواد القا کننده تحت تاثیر قرار می‌دهد. در این قسمت از مقاله ابتدا تغییرات تکاملی نوتو کورد و سپس اثرات القایی آن بر لایه‌های زاینده جنینی مجاور مورد مطالعه قرار خواهند گرفت.

مشاء، تغییرات تکاملی ساختاری و سرنوشت نهائی نوتو کورد نوتو کورد 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، در حد فاصل لوله عصبی و روده اولیه در حال تشکیل به وجود 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 القاء، مهاجرت سلولی، تمایزات سلولی، شناسائی و چسبندگی اتفاق می‌افتد. این فرایندها به وسیله مواد ریخت‌زای مختلف صورت می‌گیرد و چنین به نظر می‌رسد که تغییرات ساختاری الیگوساکاریدها در این فرایندها دخیل می‌باشند (۳۴،۳۵).

منشأ جنینی نوتو کورد 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 اپی بلاست منشأ گرفته از این مرکز که سلول‌های پیش نوتو کوردی (Prenotochordal cells) نامیده می‌شوند، در محل گوده ابتدایی (Primitive pit) دچار تورفتگی شده و در خط وسط و در حد فاصل دو لایه اپی بلاست و هایپوبلاست به طرف سر حرکت می‌نمایند. این سلول‌ها در اثنای حرکت فاکتورهای میوژنیک را بیان می‌نمایند اما متعاقباً وضعیت اپیتلیالی پیدا نموده و به وسیله اتصالات سلولی به یکدیگر متصل می‌شوند (۳۲،۳۳،۱).

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 به وسیله سلول‌های مهاجر اسکروتومی که از ناحیه شکمی - داخلی سومیت‌ها 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 اسکروتوم‌ها پر می‌نمایند. در حالی که این سلول‌ها در حد فاصل بین جسم مهره‌ها باقی می‌مانند و با ترشح ماتریکس موکوئیدی در لابلائی 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 به وسیله 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

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 شکل دهی هسته ژلاتینی مرکز دیسک بین مهره‌ای دخالت دارد به طوری که 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 نوتوکورد 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 به طوری که 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). به دنبال 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

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 واکنش‌کننده با لکتین PNA در نوتوکورد را گیرنده‌های سطح این سلول‌ها و یا بخش کربوهیدراتی پروتئوگلیکان‌ها و یا گلیکوپروتئین‌هایی مانند فیرونکتین یا تناسین معرفی نموده‌اند. این مولکول‌ها در محیط کشت فیرو بلاست‌ها 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 فاکتورهای، تولید این ترکیبات را به وسیله سایر سلول‌های تشکیل‌دهنده هسته ژلاتینی نیز تحریک می‌نمایند (۴۳). Hoedt-Schmidt 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 (۴۵). گلیکوکانژوگیت‌های یافت شده در نوتوکورد ممکن است به گلیکوپروتئین‌های ترشحی مانند مولکول‌های مخاطراتی Shh تعلق داشته باشند. مطالعات نشان داده‌اند که ترشح این مولکول‌ها از نوتوکورد در جلب سلول‌های مزانشیمی اسکروتومی و تمایز آنها برای تشکیل مهره‌ها و

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 سیالییک (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 به وسیله این محققین سلول‌های نوتوکوردی با لکتین GSA II (*Griffonia simplicifolia* II) که علاوه بر قند انتهایی ان استیل گلوکز آمین (GlcNac)، با گلیکوژن نیز باند می‌شود، واکنش مثبت نشان داده است (۸،۴۰). به علاوه واکنش مثبت شدیدی در سلول‌های نوتوکوردی انسان در اواخر دوره رویانی و همچنین دوره جنینی با لکتین Con A (*Concanavali aensisiformis* A) که به انشعابات گلوکز باند می‌شود، مشاهده گردیده است. در پژوهش این محققین دستگاه گلژی سلول‌های نوتوکوردی انسان و موش با لکتین RCA I (*Ricinus communis* 1) که دی‌ساکارید Gal-GlcNac را به عنوان قند انتهایی 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

مزودرمی و اندودرمی ایفا می‌نماید. در مورد 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 در طول 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

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

حضور گلیکوژن در سلول‌های نوتوکورد انسان با استفاده از لکتین GSII 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 با حضور مولکول Shh مربوط دانسته‌اند (۵۱). در مطالعه دیگری نیز قند انتهایی 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،

رویانه‌های 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 نوتو کورد دارای منشأ جنینی مشترکی می‌باشند و هر دو گروه سلول از لبه خلفی بلاستوپور (دوزیستان) و یا گروه اولیه (پرندگان) به وجود 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 به وسیله سیگنال‌های ناشی از نوتو کورد القاء گردند (۵۷).

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

تحقیق لکتین هیستوشیمی Odent و همکاران (۱۹۹۹) بر روی نوتو کورد 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 به طور گسترده بیان می‌گردد، در ارتباط دانسته‌اند. آنها Shh را مولکولی گلیکوزیله معرفی نموده‌اند که حاوی انشعابات

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 نوتو کورد و صفحه کفی لوله عصبی ناشی شده که گلیکوپروتئین Shh می‌باشد (۴۶-۴۴، ۵۷) و به همراه سیگنال‌های خلفی کننده که از اکتودرم سطحی و صفحه سفلی لوله عصبی ناشی می‌شوند و زیرمجموعه‌های خانواده TGFβ مانند BMP4، BMP7، Dorsalin و Activin می‌باشند، مسئول ایجاد این قطبیت معرفی گردیده‌اند (۶۱، ۶۰).

در اوایل دوران رویانی نوتو کورد 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 نوتو کورد بر روی صفحه کفی لوله عصبی به طور گسترده‌ای در موجودات زنده مختلف مورد مطالعه و بررسی قرار گرفته است (۴۸-۴۶). مثلاً در زنوپوس (Xenopus) به کمک تابانیدن اشعه UV بر تخم‌های بارور شده نقایص متفاوتی به صورت وابسته به دوز اشعه مصرفی، در تکامل نوتو کورد بروز نموده است و این نقایص با گسیختگی شدید تکامل صفحه کفی لوله عصبی همراه بوده است (۵۶).

به علاوه در رویانه‌های جوجه زمانی که نوتو کورد به طور 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. بدین صورت که نورون‌های حرکتی و دستجات آکسون‌های وبران و همچنین اینترنورون‌ها در این ناحیه تشکیل گردیدند و از طرفی حذف انتخابی نوتو کورد در

موقتی به نام سومایت تقسیم می شود و سلول های آن متعاقباً بر اثر تمایز به دو بخش مزانشیمی قدامی - داخلی بنام اسکروتوم و اپی تلیالی خلفی - خارجی بنام درومیوتوم تفکیک می شوند. اسکروتوم ها سازنده مهره ها و دنده ها هستند و درومیوتوم ها به درم و عضلات اسکلتی متمایز می گردند (۳۳، ۳۲، ۱).

الگوپذیری قدامی - خلفی سومایت ها نتیجه ترکیبی از سیگنال های ناشی از نوتوکورد و صفحه کفی لوله عصبی است که بیان ژن Pax1 را القا می نمایند و مولکول مخابراتی Shh نیز این عمل را تقلید می کند. بنابراین چنین استنتاج می شود که Shh مستقیماً باعث القای اسکروتوم ها می شود. بیان این فاکتور در مراحل بعدی تکامل اسکروتوم ها متوقف می شود و چنین به نظر می رسد که مولکول دیگری با منشأ نوتوکوردی مانند Noggin اسکروتوم ها را القا می نماید. بنابراین القای سلول های اسکروتومی وابسته به هردو ماده Shh و Noggin می باشد که این سلول ها را وادار به بیان Pax1 می نمایند. و بیان این ژن باعث غضروفی شدن این سلول ها می شود (۶۶، ۶۵). در حالی که فعالیت میوژن در قسمت خلفی مزودرم محوری علاوه بر سیگنال های قدامی به سیگنال های خلفی مشتق شده از قسمت خلفی لوله عصبی، مزودرم صفحه جانبی و اکتودرم سطحی نیز نیازمند است که با سیگنال های قدامی کننده مقابله نموده و تشکیل درومیوتوم ها را القا نمایند (۶۸، ۶۷).

آزمایشات کلاسیک جنین شناسی نشان داده اند که وقتی در رویان دوزیستان لبه خلفی بلاستوپور در مرحله گاسترولاسیون با عمل جراحی برداشته شود، در این رویان ها نوتوکورد شکل نگرفته و متعاقب آن سومایت ها به طور نامنظم تکامل می یابند (۶۹). به علاوه در موتان های no tail (ntl) و floating head (flh) در zebrafish که هر دو فاقد

مانوز (Man) می باشد (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 می تواند ناشی از اختلاف واکنش های لکتین هیستوشیمیایی در گونه های مختلف جانوران باشد که موضوعی کاملاً شناخته شده است (۵۲). به علاوه مطالعه قبلی نویسنده حضور قند انتهایی GalNac با دو شکل فضائی مختلف را که با لکتین های 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 Nikraves و همکاران (۲۰۰۲) به وسیله لکتین WFA مشاهده گردیده است که مؤید احتمال دخالت GalNac در فرایند تمایز صفحه کفی لوله عصبی می باشد (۶۴). این محققین در مطالعه دیگری تغییرات تکاملی گلیکوکانژوگیتها در میان کنش های بین نوتوکورد با نوروایپتلیوم 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 انتهایی α -L-fuc) نشان داده اند در حالی که این واکنش در روز بعد در نوتوکورد خاموش گردیده است. این محققین چنین نتیجه گرفتند که این قند در میان کنش های بین نوتوکورد و صفحه کفی لوله عصبی دخالت دارد (۵۲).

ب) نقش القایی نوتوکورد بر بافت های ناشی از لایه زاینده مزودرم

۱) تشکیل ستون مهره ها

مزودرم پاراکسیال که در مجاورت نوتوکورد و لوله عصبی واقع است، به طور موقت به سگمان های اپی تلیالی

مولکول گلیکوپروتئینی Shh که عمدتاً از نوتو کورد ترشح می‌شود، سلول‌های اسکروتومی را به اطراف خود جلب نموده و همچنین باعث تمایز آنها به سلول‌های غضروفی می‌شود (۲۰، ۲۲، ۶۶، ۷۳). اگرچه نقش نوتو کورد در القای سلول‌های اسکروتومی در جهت تشکیل غضروف کاملاً مشخص و تأیید گردیده است اما نقش دقیق آن بر روی اختصاصی شدن سلول‌های عضلانی پیچیده می‌باشد (۷۰).

مطالعات لکتین هیستوشیمیایی صورت گرفته در فرایند تکامل مهره‌ها از سلول‌های اسکروتومی نشان داده است که این سلول‌ها و همچنین سلول‌های نوتو کوردی به‌طور همزمان و در محدوده زمانی خاصی (روزهای ۱۲ تا ۱۵ جنینی در موش) با لکتین‌های SBA، WFA و 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 به نظر می‌رسد که مولکول‌های مترشح از نوتو کورد مانند Shh که در جلب و تمایز سلول‌های اسکروتومی نقش دارند، احتمالاً جزء کربوهیدراتی آنها دارای قند انتهایی GalNac می‌باشد و اثرات القایی نوتو کورد 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 نوتو کوردی و اسکروتومی در حال مهاجرت به اطراف نوتو کورد و لوله عصبی، واکنش نشان داده‌اند و از آنجایی که این لکتین دی‌ساکارید Gal-GalNac را به‌عنوان قند انتهایی و با آرایش فضائی Gal-($\beta 1 \rightarrow 3$)-GalNac شناسایی می‌نماید، از این رو دخالت احتمالی این دی‌ساکارید نیز در فرایند القای سلول‌های

نوتو کورد می‌باشند، سومیت‌ها به یکدیگر ملحق گردیده و سلول‌های پیش‌ساز عضلانی نیز در آنها تشکیل نمی‌شوند (۷۰). در رویان‌های جوجه حذف نوتو کورد منجر به عدم تشکیل اسکروتوم‌ها گشته و همزمان سلول‌های درمومیوتومی طویل می‌گردند (۶۷). در سطح مولکولی عدم تشکیل اسکروتوم‌ها با فقدان بیان مارکرهای اسکروتومی Pax1 و گسترش محدوده بیان مارکرهای درمومیوتومی و Pax3 و Pax7 همراه می‌باشد. برعکس پیوند نوتو کورد در بخش‌های جانبی لوله عصبی، سلول‌های خلفی تر سومیت‌ها را القا نموده تا به غضروف (از مشتقات اسکروتوم‌ها) تمایز پیدا کنند در حالی که مانع تکامل سلول‌های درمومیوتومی می‌گردند. و همانگونه که انتظار می‌رود 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 نوتو کورد در تکامل ستون مهره‌ها در رده‌های مختلف جانوری تفاوت‌هایی نیز مشاهده گردیده است. به‌عنوان مثال Fleming و همکاران (۲۰۰۴) دخالت نوتو کورد در تکامل ستون مهره‌ها (۷۱) و همچنین قطعه‌بندی سومیت‌ها 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 نوتو کورد می‌باشد و سومیت‌ها در تشکیل آن نقشی ندارند. به‌علاوه جسم مهره‌ها فاقد سلول‌های استئوبلاست می‌باشند و از طرفی کشت سلول‌های نوتو کوردی 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،

گردیده و مارکر nodal که یک مارکر لازم در شکل گیری نامتقارن برخی از ارگانها است، در مزدورم صفحه جانبی به صورت دوطرفه بیان گردیده است (۷۶). جابجایی مشابهی در موتانهای فاقد نوتوکورد در Zebrafish مانند ntl و filh مشاهده گردیده است (۷۷). به علاوه در موتانهای هوموزیگوت no turning در موش، نوتوکورد و صفحه کفی لوله عصبی دژنره شده و تحلیل رفته اند و در آنها خمیده شدن لوله قلبی (Cardiac looping) به صورت تصادفی انجام گرفته است و از طرفی مارکرهای جانب گرایانه nodal و lefty نیز در آنها به صورت دوطرفه بیان گردیده اند (۷۸). نتایج مشابهی با حذف گره اولیه به کمک عمل جراحی در رویانهای موش به دست آمده است که حاصل آن عدم تکامل نوتوکورد و بیان ژن Pitx2 که یک ژن تنظیم کننده جانب گرایانه است، به صورت تصادفی می باشد (۷۹، ۸۰).

نقش سیگنالهای نوتوکوردی در شکل گیری عروق اصلی بدن مانند آئورت پشتی (Dorsal aorta) و وریدهای محوری (Axial Veins) به اثبات رسیده است. مطالعات صورت گرفته بر روی دو دسته از موتانهای هوموزیگوت ntl و filh در Zebrafish که هر دو فاقد نوتوکورد می باشند، نشان داده است که دچار نواقصی در آئورت پشتی و وریدهای محوری خود می باشند (۸۱) و زمانی که سلولهای نوتوکوردی نوع نرمال این جانور در موتانهای filh پیوند زده شدند، نوتوکورد تکامل پیدا نموده و آئورت اولیه ای شکل گرفته است (۸۰، ۸۱). از طرفی مشخص گردیده است که سیگنالهای ناشی از نوتوکورد، تشکیل عروق در طول خط وسط رویان را مهار می نماید و این عمل را به کمک آنتاگونیستهای مولکول BMP مانند Cordin و Noggin که در این عضو بیان می شوند، به انجام می رساند. این مولکولها مانع مهاجرت سلولهای آندوتلیال برای

مزانشیمی اسکروتومی به سلولهای غضروفی وجود دارد (۲۰). عدم واکنش لکتینهای شناسایی کننده α -L-fuc مانند UEA-1 و LTA با سلولهای اسکروتومی احتمالاً نشانگر عدم دخالت این قند در فرایند القای آنها به وسیله نوتوکورد می باشد (۲۰، ۲۲). در مطالعه دیگری تمایز سلولهای اسکروتومی به سلولهای غضروفی سازنده مهرهها به کمک دو لکتین OFA شناسایی کننده قند انتهایی α -L-fuc و WFA اختصاصی برای قند انتهایی D-GalNac مورد بررسی قرار گرفته اند. نتایج این پژوهش نشان داده است که سلولهای اسکروتومی فقط با لکتین WFA واکنش نشان داده اند. بنابراین حضور قند انتهایی حساس به ابن لکتین (D-GalNac) در میان کنشهای بین نوتوکورد و سلولهای اسکروتومی مؤثر شناخته شده است (۷۴).

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

مطالعات مختلف نشان داده اند که سیگنالهای ناشی از نوتوکورد برای تکامل قلب و عروق محوری و همچنین تشکیل نامتقارن برخی ارگانها نیز مهم می باشند. تحقیقات انجام شده بر روی Zebrafish نقش نوتوکورد در تنظیم تکامل اولیه قلب و شکل گیری قوس قلبی نامتقارن را به اثبات رسانده است (۷۵، ۷۶). مثلاً، حذف انتهایی قدامی نوتوکورد به وسیله لیزر باعث گسترش محدوده بیان ژن هومئوباکس NKx2.5 گردیده است که مارکری برای تکامل قلب می باشد. این پدیده مؤید این واقعیت است که عملکرد طبیعی نوتوکورد برای تشکیل قلب باعث سرکوب مزدورم احشای زیرین خود می شود (۷۵). در رویانهای Xenopus برداشتن نوتوکورد به وسیله عمل جراحی و یا حذف آن به کمک اشعه UV منجر به جابجایی قلب

واسطه بافت‌های مجاور صورت پذیرد. در این طریقه مواد مترشح‌ه از طریق ماتریکس خارج سلولی از قبیل فیبرونکتین قابل انجام است (۸۳). در هر صورت مولکول‌های کاندید برای این اثرات القایی متفاوت می‌باشند. یکی از این مولکول‌ها Shh می‌باشد که به‌عنوان مولکول مخابراتی انجام وظیفه می‌نماید (۵۱، ۸۴، ۸۵، ۳۴). براساس نظر Concordet و همکاران (۱۹۹۶) مولکول مخابراتی Shh مشتق شده از نوتو کورد 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 نوتو کورد 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 در آنژیوبلاست‌های 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 نوتو کورد و هم در آندوتلیوم عروق محوری در حالی که 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 گالاکتوز آمینی را می‌شناسد که از طریق کربن شماره ۱ خود به کربن شماره ۶ گالاکتوز به‌عنوان قند ماقبل آخر متصل می‌شود. در حالی که لکتین SBA ان استیل گالاکتوز آمین α و β را بیشتر از

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 نوتو کورد و آندودرم قرار می‌گیرند (۳۲، ۸۲، ۸۳).

به‌علاوه نوتو کورد به‌عنوان یکی از مهمترین عوامل تنظیم کننده مزانشیم محوری شناخته شده است که در تمایز عروق محوری (DA و AV) نقش کلیدی ایفا می‌نماید (۸۱، ۸۰). در مورد این موضوع که نوتو کورد چگونه تشکیل عروق اصلی را القا می‌نماید (زیرا عمل القائات نوتو کوردی زمانی صورت می‌گیرد که بین نوتو کورد و عضو مورد القا فاصله وجود نداشته باشد)، در حالی که 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 نوتو کورد و آنژیوبلاست‌های در حال مهاجرت صورت گیرند. در صورت صحت این نظر، مولکول‌های قابل نفوذ از نوتو کورد 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 نوتو کورد نزدیک شوند تا مستقیماً تحت اثرات القایی آن قرار گیرند. ثانیاً این اثرات القایی می‌تواند به‌طور غیرمستقیم به‌وسیله و با

القا کردند. به علاوه کشت اندودرم غیرپانکراسی با نوتوکورد در محیط کشت منجر به رشد اندودرم گردیده ولی ژن‌های پانکراسی را بیان نمی‌نمایند (۹۱-۹۳). 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 شکل‌گیری 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 مولکول‌های 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 داده‌اند که مهار بیان Shh در اندودرم پانکراس به‌وسیله نوتوکورد برای فعالیت بیان ژن‌های پانکراسی لازم است (۹۵). زمانی که 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 حالی که ژن‌های پانکراسی بیان نمی‌شوند (۹۵). با کشت بافت‌های جنینی در محیط‌های آزمایشگاهی نشان داده شده است که مولکول‌های Activin β B و FGF2 می‌توانند نقش سیگنال‌های نوتوکوردی را که مانع بیان Shh می‌شوند، تقلید نموده و اجازه بیان مارکرهای پانکراسی را بدهند (۹۵).

گالاکتوزهای α و β مشخص می‌نمایند و همچنین لکتین MPA نیز ان استیل گالاکتوز آمین α را بیشتر از گالاکتوز α مشخص می‌نماید. بنابراین چنین به نظر می‌رسد که قند انتهایی شناسائی شده به‌وسیله هر سه لکتین یعنی α GalNac در گلیکوپروتئین دخیل در فرایند القایی عروق به‌وسیله نوتوکورد احتمالاً حضور 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 زاینده قلابی (Uncinate Process) آن را می‌سازد، در حالی که 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 مراحل اولیه 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 پپتیداز A 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 داده‌اند که مارکرهای پانکراس زمانی در اندودرم سازنده آن بیان می‌گردند که با نوتوکورد کشت داده شده و به‌وسیله آن

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 می شود که خود دارای سه قسمت پیشین روده، میان روده و پسین روده می باشد (۱،۳۲،۳۳). مشاهدات بالینی متعددی رابطه بین نقایص نوتو کورد و مشکلات تکاملی بافت های اندودرمی را نشان داده اند. به عنوان مثال در ناهنجاری های تکاملی ستون مهره ها که ظاهراً مربوط به نقایص تکاملی نوتو کورد می باشد، معایب مادرزادی معدی- روده ای نیز مشاهده گردیده است که موید این واقعیت است که سیگنال های نوتو کوردی هم اسکروتوم ها و هم ارگان های اندودرمی را به هنگام تکامل انسان تحت تأثیر قرار می دهند (۹۵،۹۶). در مطالعه Ghanbari و همکاران (۲۰۱۳) مهار مولکول مخابراتی Shh برای القای سلول های بنیادی جهت تشکیل سلول های اندودرمی لازم شناخته شده است (۹۷). در مورد تکامل پیشین روده نشان داده شده است که عدم جدا شدن نوتو کورد از این بخش از روده و همچنین رشد بیش از اندازه نوتو کورد منجر به بروز ناهنجاری های متعددی در این بخش از روده مانند دو شاخه شدن حلق، کیست های ازوفازیال مروی و معدی و آترزی ازوفازگوس مری شده است (۹۶،۹۸). در مطالعات دیگری که بر روی رت صورت گرفته است، آترزی ازوفازگوس و فیستول های تراکتو-ازوفازیال (نای- مروی) به تماس طولانی مدت نوتو کورد با پیشین روده مربوط دانسته شده است (۹۵،۹۸،۹۹). به علاوه نقایص نوتو کوردی ناهنجاری هایی را در پسین روده نیز به همراه داشته است که از آن جمله فیستول های رکتو-وزیکال (راست روده ای- مثانه ای) و

آترزی رکتوم را می توان نام برد (۹۵). حاصل این یافته ها موید این واقعیت است که القانات نوتو کوردی در تکامل روده اولیه و برخی ارگان های ناشی از آن مانند پانکراس دخالت دارد.

در مورد بررسی گلیکو کانژوگیت ها در لوله گوارش و قسمت های مختلف آن در گونه های مختلف جانوری مطالعات لکتین هیستوشیمیائی گسترده ای به کمک انواع زیادی از لکتین ها صورت گرفته است (۱۰۰-۱۰۲). اما بررسی این عضو در دوران رویانی و به ویژه ارتباط تکاملی آن با نوتو کورد کمتر مورد توجه محققین قرار گرفته است. در مطالعه Gotz و همکاران (۲۰۰۱) که بر روی رویان های سقط شده انسانی صورت گرفته است، انواع لکتین های به کار رفته که شناسائی کننده قندهای انتهائی GalNac، NeuAc و Fuc بوده اند واکنش مثبت مشابهی در نوتو کورد و روده در حال تکامل، به جز واکنش مربوط به لکتین SBA مشاهده گردیده است. این محققین احتمال دخالت این قندها در میان کنش های بین نوتو کورد و روده اولیه جهت تکامل آن را نتیجه گیری کرده اند (۸). البته برخلاف یافته های این محققین، در مطالعه قبلی نویسنده واکنش لکتین های SBA و VVA در رویان های موش Balb/c واکنش مشابهی در نوتو کورد و روده در حال تکامل مشاهده گردید و قندهای شناسائی کننده این لکتین ها β -D-GalNac و α و GalNac در میان کنش های بین این دو عضو محتمل دانسته شدند (۱۰۳). همانگونه که قبلاً نیز بیان گردید تفاوت واکنش های لکتین هیستوشیمیائی در اعضای مشابه در گونه های مختلف جانوری موضوع کاملاً شناخته شده ای است (۱۰۴). در مطالعه Nikravesht و همکاران (۲۰۰۲) نیز در روز یازدهم جنینی واکنش مثبت و شدیدی با لکتین VVA در نوتو کورد و لوله گوارشی مشاهده گردیده است.

جانوری نشان داده است که این عضو ساختاری فوق العاده گلیکوزیله داشته و انواع متنوعی از گلیکوکانژوگیتها با قندهای انتهایی مختلفی 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 به وسیله آن ایفا می‌نمایند.

سپاسگزاری

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

این محققین نیز قند انتهایی 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 به دلیل اعمال نقش پشتیبانی و همچنین دخالت در شکل‌گیری ارگان‌های مختلف به کمک فرایند القا، مورد بررسی‌های گسترده‌ای از جنبه‌های مختلف آناتومی، جنین‌شناسی، 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

References

1. Standring S (Editor in Chief). Gray's Anatomy: The anatomical basis of clinical practice, 39th ed, London, Elsevier Churchill Livingstone, 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, Nikravesht 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. Miyataka H, Nakamura T, Nishi N. Tissue-specific expression of fucosylated glycosphingolipid species in rat prostate.

- Biosci Biotechnol Biochem* 2010; 74(6): 1261-6.
25. Ebrahimzadeh Bideskan AR, Hassanzadeh Taheri MM, Nikravesht 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. Pashar FA, Khooei A, Fazel A, Mahmoudi M, Nikravesht 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 gland mucoepidermoid carcinoma. *J Oral Sci* 2010;52(1):49-54.
 32. Sadler TW. Langman's medical embryology, 11th ed, Philadelphia, 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, Nikravesht 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 Natl 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

- 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. Krenkel 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 Neuroepithelium, Notochordal and Surrounding 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 TGF β 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. Scrotomal 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, Berdugo 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 VEGF-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

- 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, Nikraves 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.
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, Giles BS, Bannigan 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

- 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-acetylglucosamine (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