
فهرست مطالب

پیشگفتار مترجمین	۷
بخش سیزدهم: کلیه و دستگاه ادراری تناسلی	۸
فصل چهل و چهارم: سلول‌های بنیادی در تکامل و بازسازی کلیه	۹
فصل چهل و پنجم: مهندسی بافت کلیه	۳۳
فصل چهل و ششم: مهندسی بافت: مثانه و مجرای ادرار	۵۷
فصل چهل و هفتم: مهندسی بافت برای اندام‌های تولید مثلی زن	۸۳
فصل چهل و هشتم: اندام‌های تناسلی مردانه	۹۳
بخش چهاردهم: دستگاه ماهیچه‌ای اسکلتی	۱۰۶
فصل چهل و نهم: سلول‌های بنیادی مزانشیمی در مهندسی بافت اسکلتی عضلاتی	۱۰۷
فصل پنجاهم: مهندسی بافت استخوان و بازسازی استخوان	۱۵۱
فصل پنجاه و یکم: مهندسی بافت برای بازسازی و جایگزینی دیسک بین مهره‌ای	۱۷۷
فصل پنجاه و دوم: آسیب غضروف مفصلی	۲۱۷
فصل پنجاه و سوم: غضروف مهندسی شده و سایر ساختارهای بافتی اصول بازسازی استخوان و غضروف	۲۳۱
فصل پنجاه و چهارم: مهندسی بافت تاندون و لیگامان	۲۴۳
فصل پنجاه و پنج: مهندسی بافت سیستم اسکلتی	۲۶۵
بخش پانزدهم: سیستم عصبی	۲۸۶
فصل پنجاه و ششم: ایمپلنت‌های مغزی	۲۸۷
فصل پنجاه و هفتم: واسط‌های مغز-ماشین	۳۰۱
فصل پنجاه و هشتم: آسیب نخاعی	۳۱۳
فصل پنجاه و نهم: حفاظت و ترمیم شنوایی	۳۶۷
بخش شانزدهم: چشم‌پزشکی	۳۹۳
فصل شصتم: سلول‌های بنیادی موجود در چشم	۳۹۵

فصل شصت و یکم: جایگزینی بافت قرنیه.....	۴۳۳
فصل شصت و دوم : تحلیل (دژنراسیون) شبکیه.....	۴۳۹
فصل شصت و سوم: سیستم‌های تقویت بینایی.....	۴۶۵
واژه‌نامه.....	۴۹۳
واژه‌یاب.....	۴۹۷

پیشگفتار مترجمین

کتاب «اصول مهندسی بافت» (چاپ ۲۰۲۰) که اکنون ویرایش پنجم آن در اختیار خوانندگان محترم قرار گرفته است، یکی از معتبرترین و جامع‌ترین منابع در حوزه مهندسی بافت و پزشکی بازساختی محسوب می‌شود. این اثر برای نخستین بار حدود ۲۵ سال پیش منتشر شد و از همان ابتدا به‌عنوان مرجعی پیشرو در این زمینه شناخته شد. امروزه با پیشرفت‌های خیره‌کننده‌ای همچون فعالیت‌های گسترده پیرامون سلول‌های بنیادی (که منجر به دو جایزه نوبل شد)، توسعه روش‌های بالینی (از ترمیم پوست و مثانه تا مهندسی غضروف، استخوان و دستگاه قلبی - عروقی) و فناوری‌های نوظهوری مانند چاپ سه‌بعدی زیستی، این کتاب بیش از هر زمان دیگری به‌روز و کاربردی است.

در این ویرایش، علاوه بر تبیین اصول پایه‌ای مهندسی بافت، بخش‌های جدیدی به فناوری‌های نوین مانند زیست ساخت و تولید گوشت آزمایشگاهی اختصاص یافته است. همچنین، مشارکت آنتونی آتالا (از پیش‌گامان مهندسی بافت) به‌عنوان ویراستار جدید، غنای محتوایی کتاب را افزایش داده است. ساختار کتاب به‌گونه‌ای طراحی شده که از مبانی علمی (مانند تمایز سلولی و رشد بافت) تا کاربردهای بالینی در اندام‌های مختلف (از دستگاه عصبی و عضلانی - اسکلتی تا چشم، پوست و اندام‌های متابولیک) را پوشش می‌دهد.

در ترجمه‌ی این اثر، تلاش کرده‌ایم تا علاوه بر حفظ دقت علمی و انتقال صحیح مفاهیم تخصصی، به روانی و رسایی متن نیز توجه ویژه‌ای داشته باشیم. معادل‌های فارسی استاندارد برای اصطلاحات فنی به‌کاررفته و در موارد لازم، توضیحات تکمیلی افزوده شده است تا برای طیف گسترده‌ای از خوانندگان، دانشجویان و پژوهشگران رشته‌های مهندسی پزشکی، زیست‌فناوری و پزشکی، تا متخصصان بالینی و فعالان صنعتی، قابل استفاده باشد.

امیدواریم این اثر بتواند گامی مؤثر در پیشرفت علم مهندسی بافت در ایران باشد و زمینه‌ساز پژوهش‌ها و کاربردهای نوین در حوزه‌های درمانی، زیست‌مواد و فناوری‌های مرتبط شود. از تمامی اساتید، همکاران و خوانندگانی که ما را با نظرات ارزشمند خود یاری خواهند داد، پیشاپیش سپاسگزاریم.

مترجمین

بهار ۱۴۰۴

بخش سیزدهم | کلیه و دستگاه ادراری تناسلی

سلول‌های بنیادی در تکامل و بازسازی کلیه

ارغوان حسین پوری، دانشجوی دکتری تخصصی علوم سلولی کاربردی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز
اعظم حبیبی، دانشجوی دکتری تخصصی علوم سلولی کاربردی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز

یکی از استراتژی‌های برجسته برای رسیدن به این هدف استفاده از سلول‌های بنیادی برای تولید بافت‌های کلیوی می‌باشد، روشی که در سال‌های اخیر پیشرفت قابل توجهی داشته است. این تلاش‌ها مبتنی بر درک پیشرفته‌ای از اصول اساسی رشد کلیه است که در آن درک انواع سلول‌های بنیادی و پیش ساز غالب است. این فصل مکانیسم‌های رشد جنین‌شناسی کلیه و زیست‌شناسی سلول‌های بنیادی و پیشرفت‌های اخیر در فناوری‌های بازسازی کلیه را بررسی می‌کند.

تکامل کلیه

درک کنونی ما از رشد کلیه جنینی ناشی از چندین دهه کار در انواع موجودات مدل، از جمله گورخرماهی، قورباغه، جوجه و مجموعه قابل توجهی از مطالعات ژنتیکی موش است. نتایج به‌دست‌آمده تقریباً بر تمام تلاش‌های بعدی به سمت پزشکی بازسازی کلیه تأثیر گذاشته است. بنابراین در این بخش، متون مربوط به زیست‌شناسی رشد کلیه را با تأکید ویژه بر مسیرهای سیگنالینگ و تعاملات بافتی که ارگانون‌ها را هدایت می‌کنند، مرور و خلاصه می‌کنیم. همچنین خوانندگان را به بررسی جامع تنظیم‌کننده‌های رونویسی که نفرون‌ها را هماهنگ می‌کنند، ارجاع می‌دهیم. در طول دوره تکامل، کلیه به‌طور فزاینده‌ای پیچیده و بسیار تخصصی شده است. متافروس جدیدترین و پیچیده‌ترین شکل ارگان است و کلیه عملکردی بالغ را در ارگانیسم‌های آمیوتیک تشکیل می‌دهد. یک

کلیه‌ها یک جفت اندام پیچیده هستند که به‌طور عمده در تولید ادرار و دفع مواد زائد شناخته‌شده‌اند، اما مسئولیت‌های متعدد دیگری نیز دارند و تنظیم‌کننده‌های کلیدی در فرآیندهای فیزیولوژیکی طبیعی از جمله هموستاز الکترولیت، تعادل اسید-باز، وضعیت مایعات، کنترل فشارخون، حفظ سلامتی استخوان و اریتروپوئیزیس هستند. این عملکردها توسط فعالیت جمعی مجموعه‌ای از واحدهای فردی به نام نفرون‌ها اجرا می‌شوند که ساختارهای اپیتلیالی هستند و مجموعه‌ای از بخش‌های بسیار تخصصی را تشکیل می‌دهند. نارسایی کلیوی زمانی ایجاد می‌شود که تعداد قابل توجهی از نفرون‌ها آسیب ببینند یا از بین بروند، که این امر ناشی از طیف وسیعی از علل حاد و مزمن در محیط بالینی است. کاهش غیرقابل برگشت و پیشرونده عملکرد کلیه معمولاً منجر به مرحله نهایی بیماری کلیه می‌شود که نیاز به درمان جایگزین کلیه (مانند دیالیز یا پیوند) دارد و این وضعیت در جهان در حال افزایش است. درحالی‌که دیالیز روشی قابل‌اعتماد برای رسیدن به تعادل مایعات و پاک‌سازی املاح می‌باشد اما با عوارض و مرگ‌ومیر قابل توجهی همراه است و تنها می‌تواند جایگزین بخش کوچکی از عملکرد طبیعی کلیه شود. از سوی دیگر، پیوند کلیه به‌طور قابل توجهی به دلیل دسترسی اندام دهنده و نیاز به سرکوب سیستم ایمنی مادام‌العمر محدود شده است. درنتیجه، نیاز آشکاری به رویکردهای جدید پیشگیری و درمان بیماری کلیوی از جمله مهندسی بافت و سایر درمان‌های احیاکننده بالقوه وجود دارد.

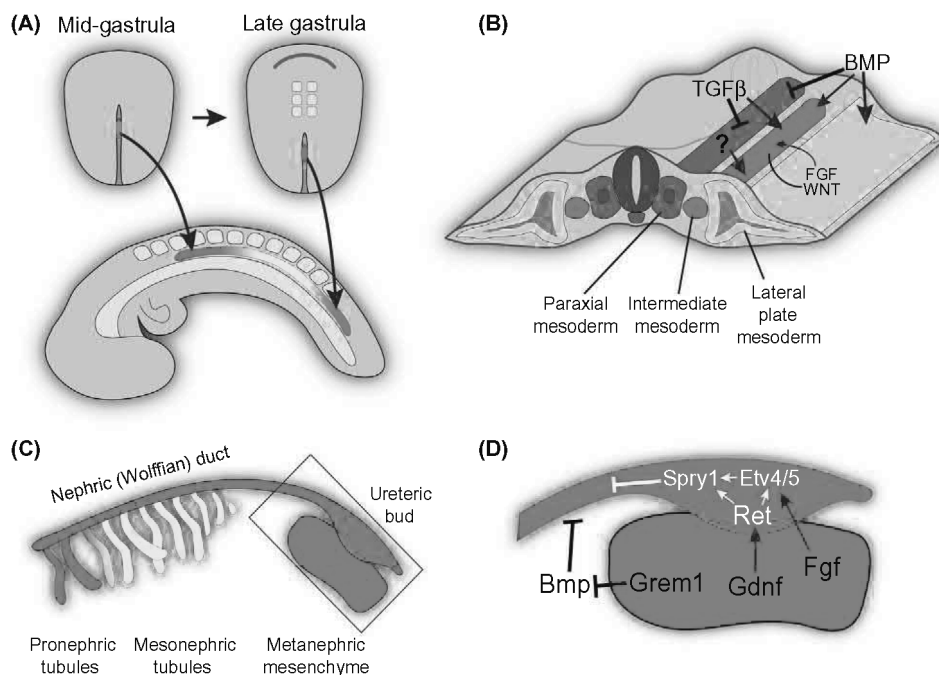
پیشرفت قابل توجه در رشد متانفروس فرآیند انشعاب تکراری است که منجر به ایجاد اندامی فشرده از هزاران تا میلیون‌ها نفرون منفرد می‌شود. ساختارهای تکاملی قبلی یعنی پرونفروس و مزونفروس، در آمنیوت‌های بالغ عمل نمی‌کنند، اگرچه نیازهای دفعی مهره‌داران پایین‌تر و آنامنیوت‌ها را برآورده می‌کنند. نکته مهم این است که آنها همچنان ساختارهای گذرا را در جنین پستانداران تشکیل می‌دهند. این بقایا نقش‌های جنینی ضروری دارند و شبکه‌های رونویسی متمایز و سایر نشانگرهای سلولی آنها به هدایت برنامه‌های رشد در شرایط آزمایشگاهی و هدایت تلاش‌های ما برای تولید بافت کلیه متانفریک از سلول‌های بنیادی کمک کرده‌اند.

منشأ جنینی اولیه بافت‌های نفروژنیک

کلیه از ستونی از بافت به نام مزودرم میانی (IM) مشتق می‌شود که بین مزودرم صفحه جانبی و پاراکسیال (LPM) قرار دارد. مزودرم میانی، توسط بیان عوامل رونویسی Pax2 و Osr1، مشخص شده و تقریباً از سومیت ششم تا ناحیه دمی جنین گسترش می‌یابد. پرو، مزو و متانفروس‌های احتمالی به‌صورت خطی در امتداد محور قدامی خلفی مرتب شده‌اند. در اوایل رشد، یک مجرای اپیتلیال ساده (که مجرای نفریک یا ولفیان نامیده می‌شود) از IM قدامی بیرون می‌آید و به سمت عقب (خلفی) شروع به مهاجرت می‌کند. با عبور از IM نفروژنیک باقیمانده، مجرای نفریک به‌طور متوالی باعث ایجاد لوله‌های پرونفریک و مزونفریک می‌شود. پس از رسیدن به ناحیه خلفی، شاخه‌ای به نام جوانه حالب (UB) جوانه می‌زند که به بلاستمای متانفریک حمله می‌کند. این فرآیند باعث شروع فعل‌وانفعالات متقابل بافتی می‌شود که بر رشد بعدی کلیه متانفریک حاکم است. این رویدادهای اولیه، از گاسترولاسیون تا مورفوژن انشعاب اولیه، مبنایی را تشکیل می‌دهد که بر اساس آن روش‌هایی برای تولید *de novo* بافتهای کلیوی ساخته شده است. گاسترولاسیون شامل یک سری از حرکات پیچیده سلولی و تصمیمات سرنوشت‌ساز است که جنین را به سه لایه جنینی جدا می‌کند: اکتودرم، مزودرم و اندودرم. اگرچه گاسترول از گونه‌های مختلف تنوع مورفولوژیکی مشخصی را نشان می‌دهند اما مطالعات متعدد نشان داده‌اند که مدار مولکولی زیربنایی این فرآیند بسیار حفظ شده است. ترکیبی از $TGF\beta$ /nodal/activin و سیگنال‌دهی WNT/ β -catenin برای تعیین دودمان اندودرمی و مزودرمی ضروری است، درحالی‌که مسیرهای فاکتور رشد فیبروبلاست (FGF) و

پروتئین مورفوژنیک استخوان (BMP) نیز به عملکردهای مهم، البته کمتر تعریف‌شده، در طول گاسترولاسیون کمک می‌کنند. این سیگنال‌ها باهم به‌طور هماهنگ عمل می‌کنند تا مهاجرت سازمان‌یافته سلول‌ها را به سمت سرنوشت نهایی و موقعیت آنها در جنین هدایت کنند. تکرار دوره تکامل گاسترولاسیون، یا یک مرحله رگه مانند اولیه، پایه و اساس بسیاری از روش‌هایی است که تلاش می‌کنند سلول‌های پرتوان را به دودمان کلیوی متمایز کنند. دودمان‌های مختلف مزودرمی در طی گاسترولاسیون چگونه جدا می‌شوند؟ آشنایی اولیه با استفاده از آزمایش‌های ردیابی دودمان در جنین‌های جوجه و موش جمع‌آوری شد، که نشان داد مکان سلول در رگه اولیه، سرنوشت بعدی آن را پیش‌بینی می‌کند. به‌طور خاص، محور قدامی خلفی در رگه (Streak) به محور میانی جانبی جنین تبدیل می‌شود: مزودرم پاراکسیال در قسمت داخلی از رگه قدامی مشتق شده است درحالی‌که قسمت‌های خلفی LPM نهایی را تشکیل می‌دهند. از یک موقعیت میانی می‌آید که تقریباً یک‌سوم طول رگه پشت گره است. این یافته‌ها، و همچنین داده‌های مشابه نقشه‌برداری از سرنوشت پره‌گاسترول در جنین‌های گورخرماهی و *Xenopus*، این احتمال را افزایش می‌دهد که سلول‌ها در مراحل اولیه به سرنوشت IM متعهد باشند، زیرا از رگه اولیه بیرون می‌آیند. باین‌حال، برخلاف این تصور، آزمایش‌های بی‌شماری بر روی چندین ارگانیسم مدل انجام شده است که شکل‌پذیری مشخصی را در میان دودمان مزودرمی اولیه نشان می‌دهد.

بنابراین داده‌های موجود نشان می‌دهند که سرنوشت یک سلول در عوض توسط سیگنال‌های موضعی در امتداد محور میانی تعیین می‌شود (خلاصه‌شده در شکل 1-44 ب). نشان داده شده است که مسیر BMP باعث ارتقای مشخصات دودمان‌های جانبی می‌شود درحالی‌که سرنوشت مزودرم پاراکسیال را سرکوب می‌کند و *Bmp4* هم در اکتودرم سطحی و هم در خود LPM در زمانی که رشد مناسب باشد، بیان می‌شود. مطالعات ریز نمونه با مزودرم جوجه یک مدل مورفوژن را پیشنهاد کرد که در آن BMP بالا سبب افزایش LPM می‌شود، فعالیت سیگنال‌های میانی سرنوشت IM را مشخص می‌کند. باین‌حال، این مدل با توجه به اینکه سیگنال‌های دیگری نیز درگیر هستند، احتمالاً بیش‌ازحد ساده‌شده است. مطابق با مشاهدات قبلی مبنی بر اینکه اکتیوین می‌تواند بیان ژن پرونفریک را از کلاه‌های حیوانی *Xenopus* را بالا ببرد، $TGF\beta$ برای تعیین IM در مزودرم جوجه مورد نیاز است.



تصویر ۱-۴۴ مراحل اولیه رشد کلیه مهره‌داران. (الف) سلول‌های IM فرضی از طریق رگه‌های اولیه ابتدایی عبور می‌کنند، با سلول‌های قبلی که به بافت‌های قدامی کمک می‌کنند و سلول‌های بعدی سرنوشت خلفی را اتخاذ می‌کنند. (ب) نمایش شمانیک مسیرهای سیگنالینگ که واسطه الگوی داخلی-جانبی بافت‌های مزودرمی اولیه هستند. (C) مجرای نفریک از IM پرونفریک قدامی منشأ می‌گیرد و به سمت خلف برای تماس با مزانشیم متانفریک مهاجرت می‌کند. در آنجا یک UB ضخیم ایجاد می‌کند که در نهایت به متانفروس مهاجرت می‌کند. (د) مسیرهای سیگنالینگ متعدد، از جمله Gdnf، Fgf و BMP، برای هماهنگ کردن مکان مناسب رشد UB عمل می‌کنند؛ مزودرم متوسط؛ UB جوانه حالب.

قدامی به‌نوعی در پذیرش سرنوشت IM مقاوم هستند. مجموعه‌ای ظریف از آزمایشات نوترکیبی در جنین جوجه توسط باراک و همکاران از امکان‌پذیر بودن طرح دوم پشتیبانی می‌کند. بافت IM که در آینده ایجاد بافت کلیه مؤثر است (Prospective IM tissue) از رگه اولیه پیوند شده به نواحی قدامی بیان ژن اختصاصی کلیوی (Lim1 و Pax2) را پذیرفت، درحالی‌که بافت غیرنفریونیک مؤثر در تشکیل بافت (prospective) از یک رگه مرحله اولیه به سیگنال‌ها در IM خلفی پاسخ نمی‌دهد. از این‌رو، این نتایج نشان می‌دهد که نشانه‌های القایی مناسب در امتداد محور قدامی خلفی در مزودرم پیش کلیوی وجود دارد، اما یک محیط سیگنال‌دهی متمایز در رگه‌های (streak) اولیه برای سلول‌ها لازم است تا بتوانند سرنوشت IM را ایجاد کنند. یکی از عواملی که می‌تواند این اثر را وساطت کند، رتینوئیک اسید (RA) است که هم برای مشخصات (specification، تعیین) IM ضروری است و هم برای ایجاد گسترش نابجا قدامی بیان ژن IM کافی است. در جوجه، اثر RA از طریق بیان نادرست HoxB4 مشخص می‌شود، که به این معنی است که RA یک تنظیم‌کننده مهم تشکیل محور خلفی قدامی است. درحالی‌که

سایر مسیرهای مهم عبارت‌اند از FGF و WNT، زیرا FGF میدان IM را گسترش می‌دهد و فعالیت WNT متعارف برای گسترش طبیعی پیش‌سازهای IM مورد نیاز است. علاوه بر این، یک سیگنال داخلی ناشناس (unidentified)، مشتق شده از مزودرم پاراکسیال وجود دارد که برای مشخصات IM ضروری است. در مجموع، داده‌های بالا نشان می‌دهند که محیط پیچیده‌ای از فاکتورهای رشد وجود دارد که به‌طور هماهنگ برای الگوی دودمان‌های مزودرمی با توجه به موقعیت‌های میانی جانبی خود عمل می‌کنند. سپس هنگامی که طرح اولیه ایجاد شد، این مرزهای بافتی توسط شبکه‌های تنظیم‌کننده ژن که توسط تنظیم‌کننده‌های رونویسی مخصوص همان بخش کنترل می‌شوند، که یک مکانیسم معمول در طول توسعه مشاهده می‌شود، بیشتر اصلاح و دقیق‌تر می‌شوند. علی‌رغم پیشرفت‌های فوق‌العاده در درک ما از این رویدادهای اولیه، پدیده‌ای که تا حد زیادی غیرقابل توضیح باقی‌مانده این است که خود IM فقط در نیمه دمی جنین شکل می‌گیرد. این را می‌توان با یکی از دو طرح ممکن توجیه کرد: (1) اینکه محیط القاکننده IM خاص در مزودرم متقارر یافت نمی‌شود، یا (2) اینکه بافت‌های

مهاجرت کرد و به IM خلفی کمک کرد، اما همچنان به راحتی ساختار مجرای نفریک نابجا را تشکیل داد. در آزمایش معکوس، بافت منتقل شده از رگه‌های اولیه (earlier streak) باز هم (still) سرنوشت IM را ایجاد کرد، اما سلول‌های آن به مجرای نفریک کمک نکردند. این نتایج جالب از مدلی پشتیبانی می‌کنند که در آن ورود یک سلول به آن زمان‌بندی می‌شود. این نتایج جالب از مدلی پشتیبانی می‌کند که در آن زمان برگشت (regression) یک سلول از طریق رگه (streak)، موقعیت بعدی آن را در امتداد محور مزودرم طولی تعیین می‌کند، با نقاط زمانی بعدی که سرنوشت خلفی را بیشتر ایجاد می‌کنند، و ویژگی قدامی-خلفی آن در آن زمان ثابت می‌شود. از چنین مدلی، می‌توان استنباط کرد که محیط سیگنال‌دهی در رگه به‌طور موقت در حال تکامل است به‌طوری‌که در مراحل بعدی خاصیت به عقب رفتن (posteriorizing) بیشتری دارد، اما طبق دانش ما این به‌صورت مکانیکی در این مدل نشان داده نشده است. مسیرهای انتخابی (candidate) که ممکن است زمینه‌ساز چنین فرآیندی باشند عبارت‌اند از TGF β و FGF که به ترتیب اثرات قدامی و خلفی بر روی الگوی مزودرم پاراکسیال مجاور دارند.

توسعه مجرای نفریک و جوانه حالب

پس از اختصاصی شدن IM، ناحیه پرونفریک در مرز پشتی جانبی خود شروع به بیرون‌زدگی کرده (evagination) و جوانه می‌زند و مجرای نفریک را تشکیل می‌دهد. سپس این لوله اپیتلیال به‌صورت دمی در طول جنین امتداد می‌یابد و در نهایت سیستم جمع‌آوری ادرار و همچنین برخی از اجزای دستگاه تناسلی مرد را تشکیل می‌دهد. اهمیت مجرای نفریک و مشتقات آن به‌طور گسترده مشخص شده است. به‌عنوان مثال، امپدانس مکانیکی به مهاجرت آن برای از بین بردن تمایز لوله‌های کلیوی بعدی در IM مجاور کافی است. مکانیسم‌های اساسی القای مجرای نفریک، جدای از موارد مربوط به تشکیل IM پرونفریک، به‌خوبی شناخته‌نشده‌اند. چندین فاکتور رونویسی، از جمله Pax2، Pax8، Gata3، Lhx1 و Hnf1 β ، اجزای اصلی یک شبکه تنظیم‌کننده ژن هستند که هویت مجرای نفریک را حفظ می‌کند. باین‌حال، نشانه‌های بیرونی که جداسازی مجرا از IM نفروژنیک باقی‌مانده را افزایش می‌دهند تا حد زیادی ناشناخته باقی می‌مانند. مجرای نفریک به‌صورت قالبی به سمت عقب مهاجرت می‌کند تا زمانی که به کلواک اولیه برسد و با آن

ما تاکنون بر روی مشخصات IM به‌طورکلی تمرکز کرده‌ایم، ضروری است که دامنه‌ها را در امتداد محور طولی درون خود IM نیز ارزیابی کنیم. این هویت‌های متمایز قدامی-خلفی از نظر عملکردی در مراحل بعدی تکامل محقق می‌شوند. ناحیه قدامی، محل تشکیل پرونفرس، در توانایی خود برای تشکیل مجرای نفریک که به‌صورت دمی امتداد می‌یابد و سبب القاء توبولوژن در طناب نفروژنیک می‌شود، منحصر به فرد است. IM خلفی، جایی که متانفرس تشکیل می‌شود، به کلیه‌های بسیار منشعب منحصر به امنیت‌ها تبدیل می‌شود، درحالی‌که IM مزونفریک میانجی، الگوی ساده‌تری از لوله‌های موازی در امتداد تنه جنین را تشکیل می‌دهد. ریشه‌های مولکولی و تکوینی این الگوبرداری به‌خوبی درک نشده است. بیان منطقه‌ای ژن‌های تنظیمی مهم بلافاصله پس از تشکیل IM، مانند Gata3 در IM منقاری و Eya1 در حوزه دمی قابل مشاهده است. ژن‌های دیگر، از جمله Six1/4 و Sall1، به‌طور گسترده بیان می‌شوند، اما عملکردهایی دارند که مختص ناحیه متانفریک آینده‌نگر (prospective)، بافتی که بعدها تمایز پیدا می‌کند) است. باین‌حال، تا حد زیادی، اساس آرایش قدامی خلفی در IM احتمالاً به فاکتورهای Hox نسبت داده می‌شود، که به‌طور گسترده الگوبرداری محوری در دودمان مزودرمی را وساطت می‌کند. مشابه سایر بافت‌ها، ژن‌های Hox در IM اولیه به‌صورت خطی با توجه به موقعیت‌های کروموزومی خود بیان می‌شوند. خوشه Hox خلفی، به‌ویژه پارالوگ‌های Hox10/11، برای رشد مناسب کلیه متانفریک بسیار مهم هستند. بیان نابجای یک ترانس ژن Hoxd11 برای القای خصوصیات متانفریک نسبی (Partial) در مزونفرس کافی است که مطابق با الگوی نفوذ (dominance) خلفی که در جاهای دیگر توضیح داده شده است. مکانیسم‌هایی که الگوبرداری محوری را کنترل می‌کنند، احتمالاً به دلیل ماهیت پویای گاسترولاسیون و استفاده مکرر از مسیرهای سیگنالینگ که آزمایش را پیچیده می‌کنند، درک نشده‌اند. مشخص شده است که کد Hox بسیار زود، حتی قبل از بیان ژن‌های خاص IM در جنین ایجاد می‌شود. بر این اساس، Attia و همکاران از ظرفیت تشکیل مجرای نفریک به‌عنوان یک ویژگی خاص برای پرونفریک IM استفاده کرد تا نشان دهد در جنین‌های پرندگان الگوی قدامی خلفی در مرحله رگه اولیه (primitive streak) تعیین می‌شود. هنگامی که بافت پرونفروسی که بعدها تمایز می‌یابد (prospective) از رگه میانی (mid-streak) به موقعیتی مشابه در یک جنین در مراحل بعدی پیوند زده شد،

را تشکیل می‌دهد که مهاجرت کرده و به بلاستمای متانفریک مجاور حمله می‌کند. موقعیت مناسب رشد UB بسیار مهم است. بنابراین توسط تعدادی تنظیم‌کننده مثبت و منفی به‌طور دقیق کنترل می‌شود. از دست دادن سیگنال‌های بازدارنده منجر به UB‌های اکتوپیک یا نابجا می‌شود که در نهایت باعث اختلال در عملکرد دستگاه ادراری می‌شود. در مقابل، فقدان مولکول‌های محرک لازم برای القای رشد مناسب UB منجر به اختلال شدید رشد کلیه ازجمله نارسایی کلیه می‌شود. اساس مولکولی القای GDNF، UB، است که توسط متانفریک متراکم بیان می‌شود و از طریق گیرنده تیروزین کیناز (RET) (کلمه کامل این مخفف در جملات قبلی نبود) به سلول‌های مجرای نفریک مجاور سیگنال می‌دهد. جهش‌های از دست دادن عملکرد در GDNF یا RET و حتی گیرنده هسته‌ای Gfr1a منجر به اختلال در رشد UB می‌شود. علاوه بر این، یک منبع نابجای GDNF برای القای UB‌های متعدد در امتداد مجرای نفریک کافی است، که نشان می‌دهد تنظیم دقیق متمرکز کردن GDNF برای رشد طبیعی کلیه ضروری است. بر این اساس، رونویسی GDNF شدیداً به ترکیب پیچیده‌ای از عوامل منحصربه‌فرد متانفریک متراکم ازجمله Eya1، Hoxa11/Hoxd11، Pax2 و Six1، Sall1 وابسته است. علاوه بر این، بیان GDNF به‌طور فعال از نواحی قدامی بند ناف نفروژنیک توسط سیگنال‌دهی Slit/Robo و فاکتورهای رونویسی FoxC محدود می‌شود. لایه‌های بیشتری بر کنترل رشد UB در داخل مجرای نفریک و توانایی سلول‌های آن برای پاسخ دادن به سیگنال‌های القایی وجود دارد. اول، از طریق آزمایش‌های جنین کایمریک نشان داده شد که RET وابسته به حرکت رقابتی سلول‌ها است که منجر به همگرایی سلول‌های گیرنده سیگنال به یک مکان واحد در مجرا می‌شود و این جمعیت احتمالاً سلول‌های مجاور را از تشکیل جوانه‌های اضافی باز می‌دارد. دوم، تنظیم‌کننده‌های فیدبک منفی مانند Spry1 وجود دارد که پاسخ‌های درون‌سلولی به سیگنال‌دهی RET را برای مقابله با اثر GDNF ترشح‌شده به‌صورت موضعی محدود می‌کند. در کنار مسیرهایی (process) که از GDNF/RET مشتق می‌شوند، مسیرهای دیگری نیز وجود دارد که زمان و مکان مناسب القای UB را بیشتر تقویت می‌کند. مشخص شد که سیگنال‌دهی FGF، به‌ویژه Fgf10 تکامل UB را تقویت می‌کند. در موارد نادر، جنین‌های جهش‌یافته GDNF یا RET جوانه‌های اولیه را تشکیل می‌دهند؛ به‌طور قابل توجهی، حذف همزمان آنتاگونیست Spry1

ترکیب شود، نشان می‌دهد که توسط مجموعه‌ای بسیار هماهنگ از مسیرهای سیگنال‌دهی و تعاملات بافتی هدایت می‌شود. باین حال، مکانیسم‌های درگیر در این فرآیند نسبتاً کم شناخته‌شده است. اخیراً نشان داده شده است که مسیر مهاجرت مستقیم و قابل توجه مجرای نفریک به احتمال زیاد توسط یک جاذبه قوی به ستون مجاور IM هدایت می‌شود، اگرچه مبنای مولکولی برای این مشاهدات یافت نشده است. سیگنال‌های کلیدی که باعث افزایش طول دمی می‌شوند شامل لیگاند‌های FGF مانند FGF8 هستند که از یک نوسان متغیر بیان ژن‌های خلفی (posteriorly moving wave of expression) مشتق شده‌اند که رشد مجرا را با گسترش محور بدن هماهنگ می‌کند. از نظر درون‌سلولی، مسیر MEK/ERK برای پاسخ سلول‌های مجرای نفریک پیشرو به FGF ضروری است، اگرچه سایر اجزای سیگنال‌دهی پایین‌دست نیز ممکن است نقش داشته باشند. شواهد به‌دست‌آمده از جنین‌های آکسولوتل (سمندر پدومورفیک) نشان می‌دهد که فاکتور نوروتروفیک مشتق از سلول گلیال (GDNF) یکی دیگر از مواد جذب‌کننده شیمیایی مهم برای پیشروی (migrating duct) مجرای است، اما GDNF به دلیل نقش آن در مورفوژن UB بسیار گسترده‌تر مورد مطالعه قرار گرفته است. با رشد دمی، مجرای نفریک نیز از نظر ساختاری از طناب سست سلولی به یک اپیتلیوم مکعبی پلاریزه و ساده بالغ می‌شود. در روز جنینی (E) 9/5 در جنین موش، که توسط یک آبشار تنظیمی پیچیده اداره می‌شود، مجرای نفریک درجایی که در نهایت به محل اتصال مجرای ادراری تبدیل می‌شود، به کلوک می‌رسد و وارد کلوک می‌شود. مجرای نفریک در نزدیکی پایانه دیستال خود، در ناحیه متانفروس، یک رشد اپیتلیال به نام UB ایجاد می‌کند. مجرای نفریک (این) ساختار در نهایت دستگاه ادراری فوقانی شامل حالب، لگنچه (pelvis) کلیه و سیستم مجرای جمع‌کننده داخل کلیوی را تشکیل می‌دهد. علاوه بر این، نقش اساسی و ضروری در تکامل (development) کلیه ایفا می‌کند. با توجه به اینکه عملکرد آن به کلیه متانفریک محدود می‌شود، UB اساساً در زمینه جنین‌شناسی موش مورد مطالعه قرار گرفته است و مطالعات ژنتیکی گسترده مجموعه پیچیده‌ای از مکانیسم‌های سیگنال‌دهی اساسی را کشف کرده است. اولین پیشنهاد مورفولوژیک در ارتباط با UB، ضخیم شدن اپیتلیوم مجرای نفریک در مجاورت مزانشیم متانفریک متراکم (MM) در جنین 10/5 روزه (E10/5) است. در عرض 24 ساعت، اپیتلیوم مطابق کاذب کشیده می‌شود و شاخه‌ای