

مقدمه

سخنی از جناب آقای دکتر عبدالخالق دیزجی دکترای بیوشیمی با سابقه‌ی سال‌های طولانی تدریس در دانشگاه‌های برتر ایران و تجربیات علمی و پژوهشی در زمینه‌ی سلول‌های بنیادی " مطالعه در زمینه‌ی سلول‌های بنیادی علم روز دنیا است و بر اهمیت دسترسی به جدیدترین اطلاعات درباره‌ی سلول‌های بنیادی همواره تاکید می‌کنم".

پژوهشگاه ملی مهندسی ژنتیک و زیست فناوری

نتایج و مسائل در تمایز سلولی یک مجموعه کتاب به‌روز است که به بررسی و ارائه سوالات منتخب زیست‌شناسی سلولی و تکوین می‌پردازد و بر روی یک موضوع خاص و تعریف‌شده به خوبی تمرکز دارد. مقالات مروری به بررسی سوالات و پدیده‌های سلول‌های بنیادی می‌پردازند، اما همچنین اطلاعات مختصری در مورد جدیدترین پیشرفت‌ها ارائه می‌دهند. در مجموع، این کتاب مروری ارزشمند بر این حوزه هیجان‌انگیز و پویا ارائه می‌دهد. این مجموعه در پایگاه داده PubMed نمایه شده است.

این اثر مشمول حق چاپ است. کلیه حقوق، چه کل اثر و چه بخشی از آن، به طور انحصاری و صرفاً توسط ناشر مجوز داده شده است؛ به طور خاص، حقوق چاپ مجدد، استفاده مجدد از تصاویر، خواندن، پخش، تولید مثل روی میکروفیلیم یا به هر روش فیزیکی دیگر و انتقال یا ذخیره و بازیابی اطلاعات، اقتباس الکترونیکی، نرم افزار کامپیوتری یا با روش‌های مشابه یا متفاوت که در حال حاضر شناخته شده یا در آینده توسعه می‌یابند. استفاده از نام‌های توصیفی عمومی، نام‌های ثبت شده، علائم تجاری، علائم خدمات و غیره در این انتشارات، حتی در صورت عدم وجود بیانیه خاص، به معنای معافیت این نام‌ها از قوانین و مقررات حمایتی مربوطه و در نتیجه آزاد بودن برای استفاده عمومی نیست. ناشر، نویسندگان و ویراستاران می‌توانند با اطمینان خاطر فرض کنند که توصیه‌ها و اطلاعات موجود در این کتاب در تاریخ انتشار صحیح و دقیق هستند. نه ناشر و نه نویسندگان و ویراستاران هیچ گونه ضمانتی، صریح یا ضمنی، در رابطه با مطالب موجود در این کتاب یا برای هر گونه خطا یا حذف احتمالی ارائه نمی‌دهند. ناشر در مورد ادعاهای قضایی در نقشه‌های منتشر شده و وابستگی‌های نهادی بی‌طرف باقی می‌ماند. این اثر از سوی شرکت ثبت شده Springer Nature Switzerland AG منتشر شده است. فناوری‌های مدرن در حوزه زیست‌پزشکی، راه‌های

جدیدی را برای درک فرآیندهای رشدی گشوده‌اند. خطوط مختلف سلول‌های بنیادی که در محیط آزمایشگاهی (in vitro) ایجاد شده‌اند، ابزارهای ارزشمندی را برای بررسی رویدادهای تکوینی در سطح سلولی و زیرسلولی فراهم می‌کنند. تصویربرداری زنده از جنین‌ها، بافت‌ها، سلول‌ها و هسته‌ها، پویایی‌های تاکنون نادیده‌شده رویدادهای بیولوژیکی را در سطوح مختلف آشکار ساخته است. ژنومیک عملکردی مدرن، به عمق معماری کروماتین و اپی‌ژنتیک حاکم بر شبکه‌های تنظیمی ژن‌ها پرداخته است. با این حال، چگونه می‌توان این نتایج کاملاً جدید را به رویدادهایی که در جنین‌های در حال رشد یا بافت‌های در حال بازسازی رخ می‌دهند، ترجمه کرد؟ نویسنده متوجه شده که اطلاعاتی که برای محققان در دسترس‌تر است، ممکن است مفاهیم یا توصیف‌های کلاسیک در کتاب‌های درسی موجود باشد که لزوماً با جدیدترین پیشرفت‌ها همگام نشده‌اند. بر این اساس، یافته‌های جدید ممکن است به طور نامناسب در چارچوب قدیمی قرار گیرند و تفسیر نادرستی از آن‌ها ارائه شود. از دیدگاه زیست‌شناسی تکوینی، محققان مایلند فناوری‌ها و اطلاعات جدید را در موضوع خود بگنجانند و با متخصصان برای حل مشکلات خاص خود همکاری کنند. برای انجام این کار، زیست‌شناسان تکوینی ممکن است به یک راهنمای وضعیت موجود فناوری‌های مدرن نیاز داشته باشند. این راهنما همچنین می‌تواند به محققان فناوری‌گرا کمک کند تا مشاهدات خود را با دقت در زمینه فرآیندهای تکوینی مورد بحث قرار دهند. این راهنما باید هم مشکلات دیرینه و هم مشکلات نوظهور در مطالعات تکوینی معاصر را شناسایی کند. باید اصول و کاربردهای عملی ابزارهای تحقیقاتی جدید را به دنیای زیست‌شناسی تکوینی ترجمه کند.

برای دقیق بودن این راهنما، تجدیدنظر و اصلاح تصورات غلط مطرح‌شده در زیست‌شناسی تکوینی کلاسیک بسیار مهم است. نویسنده احساس کرده که برای انجام این وظایف در موقعیت مناسبی قرار دارد. حرفه او به‌عنوان یک زیست‌شناس تکوینی با ظهور عصر کلونینگ آغاز شد. توسعه این حوزه تحقیقاتی همزمان با حرفه او بود. بنابراین، او نوآوری‌های تکنولوژیکی و مفهومی را که زمینه‌های زیست‌شناسی تکوینی و سلول‌های بنیادی فعلی را شکل داده‌اند، تجربه کرده است. برای تحقق هدف این کتاب، نویسنده از پوشش جامع مباحث زیست‌شناسی تکاملی اجتناب کرده است. در عوض، موضوعاتی انتخاب شده‌اند تا به خوانندگان نشان دهند که چگونه نوآوری‌ها و کشفیات تکنولوژیکی اخیر در زمینه فرآیند تکامل قرار می‌گیرند. موضوعات عمدتاً از جنین‌ها و سلول‌های آمیوت انتخاب شده‌اند، اما همین اصول باید برای همه حیوانات اعمال شود. عنوان فرعی «مدل‌های کلاسیک اصلاح شده» چندین دیدگاه را پوشش می‌دهد: بسیاری از نظریه‌های نوشته‌شده در کتاب‌های درسی قدیمی نیاز به بازنگری اساسی دارند و تکامل سریع پیشرفت‌های تحقیقاتی باعث شده است که بسیاری از مدل‌هایی که حتی یک دهه پیش ایجاد شده‌اند، رد شوند و منسوخ شوند. در مورد نکته دوم، این کتاب جدیدترین مسائل، حتی مسائل حل نشده را مورد بحث قرار می‌دهد و مدل‌های گذشته را برای نشان دادن جهت‌های درست تجزیه و تحلیل می‌کند. نویسنده انگیزه دیگری برای تولید این کتاب

یافته است: قبل از عصر کلونینگ، زیست‌شناسان تکاملی خود را وقف مشاهدات دقیق کردند و از ایده‌های درخشان روشنگری یافتند که همچنان حیاتی و کلاسیک هستند. نویسنده معتقد است که زیست‌شناسان تکاملی نسل او باید شاهکارهای عالی را از فراموشی نجات دهند. فصل‌ها برای خواندن مستقل نوشته شده‌اند. خوانندگان می‌توانند با هر فصل مورد علاقه خود شروع کنند و می‌توانند به فصل‌ها و بخش‌هایی با موضوعات مرتبط هدایت شوند. نویسنده امیدوار است که فصل‌ها موضوعاتی را پوشش دهند که درک‌های جدیدی را روشن کند و نکاتی را که باید روشن شوند، مشخص کنند. این کتاب با طیف وسیعی از خوانندگان دانشگاهی در نظر گرفته شده است. کسانی که تحقیقات تکاملی خود را آغاز می‌کنند، بدون نیاز به گذر از کتاب‌های درسی دانشنامه‌ای، به طور مستقیم به موضوعات پیشرو در این زمینه دسترسی خواهند داشت، همچنین به محققان ارشد امکان می‌دهد تا درک خود را از فرآیند تکاملی یا دیگر خوانندگان برای بررسی انتقادی تحقیقات در حال انجام در زیست‌شناسی تکاملی تازه کنند.

نویسنده امیدوار است که این کتاب به هر خواننده‌ای دسترسی به مهم‌ترین مسائل در زیست‌شناسی تکاملی معاصر را ارائه دهد. اگرچه فناوری‌ها و درک‌ها همچنان بهبود خواهند یافت، اما مسائل مطرح‌شده در این کتاب برای سال‌های آینده مورد توجه خواهد بود.

تشکر و قدردانی ویژه‌ای از استاد گرانقدر جناب آقای مهندس سید امین امامی زاده مسئول انتشارات پرافتخار رویان پژوه و بخش تولید انتشارات و تیم پر تلاش ویراستاری دارم.

آرزوی موفقیت و سلامت روز افزون برای همه عزیزان
را از خدای منان خواستارم.
ارادتمند شما مؤلف



تقدیم

به

خانواده

عزیزم

فهرست

بخش اول: توسعه سلول‌های سوماتیک از اپی بلاست..... ۱۹

فصل اول: رده‌های سلول‌های بنیادی اپی بلاست و پرتوان..... ۲۱

- ۲۱..... چکیده
- ۱۰۱ اپی بلاست..... ۲۱
- ۱۰۲ سلول‌های بنیادی موشی و کارسینوم‌های جنینی اولیه آن‌ها..... ۲۳
- ۱۰۳ سلول‌های بنیادی جنینی انسانی نشان دهنده مرحله‌ی تکوینی پس از لانه‌گزینی..... ۲۵
- ۱۰۴ سلول‌های بنیادی اپی بلاست موش (EpiSCs)..... ۲۶
- ۲۷..... منابع

فصل دوم: انواع مختلف سلول‌های بنیادی چندتوان نماینده مراحل مختلف رشد و نمو..... ۲۹

- ۲۹..... چکیده
- ۲۰۱ کمپلکس **Sox2 – Pou5f1** به عنوان جفت فاکتور رونویسی (TF) اصلی توده سلولی داخلی ... ۲۹
- ۲۰۲ پروفایل‌های بیان فاکتورهای رونویسی اصلی در اپی بلاست‌ها..... ۳۰
- ۲۰۳ تجزیه و تحلیل توالی‌بندی ایموناسی رسوب کروماتین (ChIP – Seq) از جایگاه‌های ژنومی اتصال..... ۳۲
- ۲۰۴ تغییر فاکتورهای رونویسی اصلی از **Sox2 – Pou5f1** در سلول‌های بنیادی جنینی موش به..... ۳۵
- ۲۰۵ حالت سلولی متمایز وابسته به محیط کشت در سلول‌های بنیادی جنینی موش و مشتقات آزمایشگاهی آن‌ها..... ۴۰
- ۲۰۶ از سلول‌های بنیادی جنینی انسانی تا مرحله‌ی پیش از لانه‌گزینی..... ۴۳
- ۴۴..... منابع

فصل سوم: گاسترولاسیون: اصول و تغییرات آن..... ۴۷

- ۴۷..... چکیده
- ۳۰۱ جنبه‌های عمومی گاسترولاسیون..... ۴۷
- ۳۰۲ گاسترولاسیون در جنین مرغ..... ۴۹
- ۳۰۱ توسعه خط اولیه و گره در جنین مرغ..... ۴۹
- ۳۰۲ گاسترولاسیون در گره هسن در جنین‌های مرغ..... ۴۹

۵۳.....	۳.۲.۳ گاسترولاسیون در امتداد خط اولیه در جنین‌های مرغ
۵۴.....	۳.۲.۴ پیش‌سازهای نوروزودرمی (NMPs) در گاسترولاسیون مرغ مشخص شده با فعالیت تقویت‌کننده N1
۵۶.....	۳.۳ گاسترولاسیون در جنین موش
۵۶.....	۳.۳.۱ الگوسازی جنین پیش از گاسترولاسیون
۵۸.....	۳.۳.۲ گاسترولاسیون اولیه
۵۸.....	۳.۳.۳ گاسترولاسیون آندودرم به عنوان دسته‌های سلولی فعال شده توسط برهمکنش با غشای پایه ...
۶۱.....	۳.۳.۴ پیش‌سازهای نوروزودرمی (NMPs) در جنین موش
۶۶.....	جعبه ۳.۱ فوتوپ جبهش‌یافته‌های $\Delta N1 / \Delta N1$
۶۶.....	۳.۳.۵ تنظیم مقررات NMPs
۶۹.....	۳.۳.۶ تغییر از سلول‌های پیش‌ساز اختصاص‌یافته به مزودرم به NMPs در طول تولید شدن محوری جنین
۷۰.....	۳.۴ ویژگی‌های (Pan - Amniota) و (Pan - vertebrate) در گاسترولاسیون
۷۰.....	۳.۴.۱ گاسترولاسیون با تشکیل خط اولیه رایج نیست
۷۲.....	۳.۴.۲ گاسترولاسیون دو فرایند را مدیریت می‌کند: تکامل سر از طریق تولید AME و تکامل تنه از طریق ...
۷۵.....	جعبه ۳.۲ یگانگی جنین دوزیستان رایج و گاسترولاسیون آنها
۷۷.....	منابع

فصل چهارم: چگونه مغز از اپی‌بلاست تکامل می‌یابد: گره یک سازمان‌دهنده نیست!..... ۸۳

۸۳.....	چکیده
۸۳.....	۴.۱ محدودیت جنین‌شناسی تجربی و مزایای تجزیه و تحلیل‌های مدرن مبتنی بر تصویربرداری زنده
۸۵.....	۴.۲ دو پارادوکس اولیه در مورد رشد مغز در مراحل اولیه
۸۶.....	۴.۳ مهاجرت سلولی دوربرد سلول‌های اپی‌بلاست قدامی برای تشکیل پیش‌ساز مغز ناحیه‌بندی شده و اکتودرم
۸۹.....	۴.۴ نتیجه رشدی پیوندهای گره بیرونی بستگی به این دارد که موقعیت پیوند در نیمه قدامی یا خلفی جنین
۹۱.....	جعبه ۴.۱ تاریخچه کشت جنین پرندگان و پیوند گره
۹۲.....	۴.۵ مشتق از پیوند گره یا AME جدا شده، باعث تجمع موضعی اپی‌بلاست قدامی می‌شود که منجر به ایجاد بافت مغزی ثانویه می‌شود
۹۴.....	۴.۶ توسعه بخش‌های مختلف مغز در مغز ثانویه بستگی به موقعیت AMEs پیوند شده دارد
۹۶.....	۴.۷ میدان مغزی اپی‌بلاست
۹۸.....	۴.۸ گره یک سازمان‌دهنده نیست
۹۹.....	۴.۹ نتیجه‌گیری و چشم‌اندازهای آینده
۱۰۰.....	جعبه ۴.۲ برچسب‌زنی سلول پراکنده با استفاده از تکنیک سوپرنوا
۱۰۲.....	منابع

بخش دوم: تصورات جدید از مقررات توسعه ۱۰۵

فصل پنجم: منشأ یک نوع سلول، رده‌های سلولی متعددی هستند ۱۰۷

چکیده	۱۰۷
۵.۱ چشم انداز اپی ژنتیک.....	۱۰۷
۵.۲ حوزه‌های میوزنیک متعدد جنین‌ها به عضلات اسکلتی تبدیل می‌شوند.....	۱۰۸
۵.۲.۱ میوزن تنه از سومیت ها شروع می شود.....	۱۰۸
۵.۲.۲ عضلات مجمله از طریق مسیرهای تنظیمی متمایز توسعه می‌یابند.....	۱۱۰
۵.۲.۳ سلول‌های ماهواره‌ای عضلات مجمله قادر به بازسازی عضلات اسکلتی اندام‌ها هستند.....	۱۱۱
۵.۳ دودمان‌های سلولی متعدد باعث ایجاد بافت‌های عدسی می‌شوند.....	۱۱۲
۵.۳.۱ رشد طبیعی عدسی.....	۱۱۲
۵.۳.۲ شبکیه عصبی جنینی در حال تبدیل شدن به عدسی‌ها است.....	۱۱۵
۵.۳.۳ تکامل عدسی از پیش‌ساز هیپوفیز تحت مهار سیگنالینگ Hedgehog در جنین‌های گورخرماهی.....	۱۱۷
۵.۴ تکوین خون‌سازی؛ بحثی علیه تخصیص سلولی وابسته به رده سلولی.....	۱۲۰
۵.۴.۱ مزایای مطالعه تکوین خون‌سازی.....	۱۲۱
۵.۴.۲ مدلی از خون‌سازی بر اساس مدل شاخه‌بندی رده سلولی.....	۱۲۱
جعبه ۵.۱ بینش جدید در فرآیند تمایز سلولی ارائه شده توسط تجزیه و تحلیل تک سلولی.....	۱۲۲
۵.۴.۳ مسیرهای تکوینی متعدد در خون‌سازی که توسط تجزیه و تحلیل ترانسکرپتوم تک‌سلولی نشان داده شده‌اند.....	۱۲۴
۵.۵ پیش سازهای کاردیومیوسیت تحت شرایط اختلال در تنظیم اپی ژنتیک به بافت‌های عصبی تبدیل می‌شوند.....	۱۲۵
۵.۶ ترکیب مشاهدات.....	۱۲۷
منابع	۱۲۸

فصل ششم: ترمیم اندام بدون تکیه بر سلول‌های بنیادی اختصاصی ترمیم ۱۳۳

چکیده	۱۳۳
۶.۱ بازسازی کبد.....	۱۳۳
۶.۲ بازسازی عدسی از عنبیه پشتی سمندر.....	۱۳۵
۶.۳ بازسازی اندام قطع شده در سمندرها.....	۱۳۹
جعبه ۶.۱ نحوه تشکیل و هدایت بلاستما در بازسازی قسمت‌های از دست رفته بدن.....	۱۴۰
۶.۴ مسیرهای منتهی به ترمیم سیستم عصبی مرکزی: مفاهیم برگرفته از مطالعات دوزیستان و ماهی‌ها	۱۴۱
۶.۴.۱ ترمیم نخاع آسیب‌دیده از طریق فعال‌سازی سلول‌های اپاندیمی.....	۱۴۲
۶.۴.۲ بازسازی نورون‌های شبکیه از سلول‌های مولر.....	۱۴۴
جعبه ۶.۲ دوران جدید مطالعه بازسازی با سمندر دنده‌دار ایبریایی *Pleurodeles waltl*.....	۱۴۴
منابع	۱۴۶

فصل هفتم: کنش‌های متقابل بین اپیتلیوم و مزانشیم در اندام‌زایی ۱۴۹

چکیده	۱۴۹
۷.۱ لوله گوارشی جنینی به عنوان بستری برای بررسی تعاملات اپیتلیالی و مزانشیمی	۱۴۹
۷.۲ فقدان بیان Sox2 در اپیتلیوم قدامی روده جلویی منجر به ایجاد نای به جای مری می‌شود.....	۱۵۰
۷.۳ ویژگی‌های مزانشیمی مطابق با ویژگی‌های AFG هستند.....	۱۵۰
۷.۴ سیگنال‌دهی Wnt از AFG در غیاب بیان Sox2 باعث تحریک بیان Tbx4 در مزانشیم شده و به آن اجازه می‌دهد ویژگی‌های نای / نایژه‌ای را به خود بگیرد.....	۱۵۲
منابع	۱۵۵

فصل هشتم: اهمیت فرآیندهای سرکوبگر در تنظیم رشد..... ۱۵۷

چکیده	۱۵۷
۸.۱ تکامل سیستم عصبی: فرار از سیگنال‌های سرکوب کننده.....	۱۵۷
۸.۱.۱ دوره‌ای از سردرگمی در تحقیقات القاکننده‌های عصبی.....	۱۵۷
۸.۱.۲ کشف کوردین و سازوکارهای رفع مهار	۱۵۹
۸.۲ تنظیم اپی‌ژنتیکی: تمایز تاج عصبی جمجمه و تنه از طریق پروتئین Ezh2 گروه Polycomb	۱۶۰
۸.۲.۱ کمپلکس‌های پروتئینی گروه Polycomb و گروه Trithorax	۱۶۰
۸.۲.۲ تاج عصبی جمجمه.....	۱۶۱
۸.۲.۳ تأثیر غیرفعال‌سازی Ezh2، جزء PRC2، به طور خاص در تاج عصبی.....	۱۶۲
۸.۳ خروجی‌های سیگنالینگ Sonic Hedgehog، فعال‌سازی و سرکوب رونویسی را متعادل می‌کنند.....	۱۶۴
۸.۳.۱ سیگنالینگ Sonic Hedgehog در تکامل اندام	۱۶۴
۸.۳.۲ تنظیم فاکتورهای رونویسی Gli وابسته به سیگنالینگ Hedgehog	۱۶۵
۸.۳.۳ الگوبرداری از اندام و انگشتان توسط فعالیت فاکتور رونویسی Gli	۱۶۶
۸.۴ رفع فعالیت سرکوبگر Gli3 با miR – 133a	۱۶۸
منابع	۱۷۱

بخش سوم: تنظیم رونویسی در تکوین..... ۱۷۲

فصل نهم: آرایه‌های تقویت‌کننده‌ی تنظیمی ژن‌های تکوینی: تقویت‌کننده‌های Sox2 ۱۷۵

چکیده	۱۷۵
۹.۱ تاریخچه مختصری از مطالعات تقویت کننده‌ها.....	۱۷۵
۹.۲ غربالگری تقویت کننده‌های عصبی Sox2 با استفاده از سنجش گزارشگر در جنین‌های در حال رشد مرغ.....	۱۷۶
۹.۳ تقویت کننده‌های عصبی شناسایی شده در جنین مرغ و حفاظت شده در ژنوم موش.....	۱۷۸
۹.۴ حفاظت از توالی‌های تقویت کننده عصبی Sox2 در بین گونه‌های مهره‌داران.....	۱۸۱
۹.۵ توزیع گسترده‌تر تقویت کننده‌های عصبی در یک ناحیه ژنومی.....	۱۸۲

۹۶ خوشه‌ای از تقویت‌کننده‌های پایین‌دستی اختصاصی سلول‌های بنیادی جنینی موشی (mESC) که ناحیه کنترل Sox2 (SCR) را تشکیل می‌دهند.....	۱۸۴
۹۷ حلقه DNA و دامنه‌های مرتبط با توپولوژی (TADs) ژنوم؛ دخالت زیرگروه‌های آنها در تنظیمات اختصاصی نوع سلول.....	۱۸۶
۹۸ حلقه زدن DNA بین ژن Sox2 و SCR به طور مستقل از TADs رخ می‌دهد.....	۱۹۲
۹۹ در زمان شروع ناگهانی رونویسی Sox2، توالی تقویت‌کننده SCR به ژن نزدیک نمی‌شود.....	۱۹۳
منابع.....	۱۹۶

فصل دهم: فعال‌سازی تقویت‌کننده توسط فاکتورهای رونویسی و مکانیسم‌های اساسی ۲۰۱

چکیده.....	۲۰۱
۱۰۱ دو دسته از تقویت‌کننده‌ها در تنظیم تکوینی.....	۲۰۱
۱۰۲ سازماندهی تقویت‌کننده‌های کلاس I.....	۲۰۳
۱۰۲.۱ تقویت‌کننده‌های کلاس I شامل یک ناحیه مرکزی هستند که ویژگی نوع سلول را تعیین می‌کند و یک ... ۲۰۳	
۱۰۲.۲ توالی هسته جایگاه‌های اتصال را برای تعداد محدودی از فاکتورهای رونویسی (TFs) فراهم می‌کند که فعال‌کننده و تعیین‌کننده ویژگی Enhancer هستند.....	۲۰۴
۱۰۳ کد Sox – Partner برای تعیین سرنوشت سلولی.....	۲۰۶
۱۰۴ مبنای ساختاری تشکیل کمپلکس سه تایی Sox2 – Partner TF – DNA.....	۲۰۹
۱۰۴.۱ ویژگی‌های توالی‌های اتصال عملکردی برای دایمرهای هترو Sox2 – Pou5f1 و Sox2 – Pax6.....	۲۰۹
۱۰۴.۲ لزوم وجود یک توالی اتصال Pax6 غیر استاندارد برای اتصال مشارکتی Sox2 – Pax6 و ... ۲۱۰	
۱۰۴.۳ خمیدگی DNA در کمپلکس سه تایی Sox2 – Pax6 – DC5.....	۲۱۲
۱۰۴.۴ رابط‌های مولکولی برای اتصال تعاونی فاکتورهای رونویسی شریک با Sox2.....	۲۱۳
۱۰۵ «بر-تقویت‌کننده‌ها» و تقویت‌کننده‌ها با اتصال مکرر فاکتورهای رونویسی هسته‌ای سلول‌ها.....	۲۱۵
۱۰۶ نحوه جستجو و ماندن فاکتورهای رونویسی روی Enhancers: تصویربرداری زنده تک مولکولی.....	۲۱۸
۱۰۷ کمپلکس‌های فاکتور Sox2 – Partner جایگاه‌های هدف کروموزومی را جستجو و به آنها متصل می‌شوند ۲۲۰	
منابع.....	۲۲۴

فصل یازدهم: مبنای مولکولی برنامه‌ریزی مجدد سلول به سلول‌های iPSC ۲۲۷

چکیده.....	۲۲۷
۱۱.۱ کشف MyoD.....	۲۲۷
۱۱.۲ فاکتورهای رونویسی پیشگام در تنظیم تکوینی.....	۲۲۹
۱۱.۳ الزامات فاکتور رونویسی تولید iPSC از فیبروبلاست‌های پستی.....	۲۳۰
۱۱.۴ بازبرنامه‌ریزی تولیدکننده iPSC در دو مرحله انجام می‌شود.....	۲۳۳
۱۱.۵ حمله اولیه OSKM به ژنوم فیبروبلاست در نوکلئوزوم‌های ناحیه کروماتین بسته رخ می‌دهد.....	۲۳۵

۳۳۸.....	۱۱.۶ اتصال Sox2 و Pou5f1 به نوکلئوزوم‌ها در شرایط آزمایشگاهی.....
۳۴۱.....	جعبه ۱۱.۱: موتیف‌های اتصال دیمری MORE برای فاکتورهای رونویسی Pou
۳۴۱.....	۱۱.۷ فرآیند دِمِتِلاسیون DNA : بینشی از تولید iPSC مشتق‌شده از سلول B
۳۴۴.....	۱۱.۸ مسیرهای اتصال OSKM از MEFs به iPSCs
۳۴۵.....	۱۱.۹ شرایط سلولی و کشت برای بهبود تولید سلول‌های بنیادی پرتوان القایی.....
۳۴۶.....	۱۱.۹.۱ برنامه‌ریزی مجدد سلول‌های بنیادی عصبی به سلول‌های بنیادی پرتوان القایی (iPSCs).....
۳۴۸.....	۱۱.۹.۲ مطابقت بین محل‌های اولیه حمله OSKM در ژنوم فیبروبلاست و مناطق متصل به Sox2 در ...
۳۴۹.....	۱۱.۹.۳ فیبروبلاست‌های جنینی مشتق‌شده از تاج عصبی به عنوان جمعیت «برگزیده» در برنامه‌ریزی مجدد iPSC
۳۵۰.....	۱۱.۹.۴ محیط کشت iCD1 از بازبرنامه‌ریزی MEF با کارایی بالا با فاکتورهای رونویسی OSK پشتیبانی ...
۳۵۱.....	۱۱.۱۰ بازخورد به تنظیم تکاملی: یک وعده.....
۳۵۲.....	منابع.....

فهرست تصاویر

بخش اول: توسعه سلول‌های سوماتیک از اپی‌بلاست

فصل اول

۳۲.....	تصویر ۱.۱.....
۳۳.....	فیلم ۱.....
۳۴.....	تصویر ۱.۲.....
۳۶.....	تصویر ۱.۳.....

فصل دوم

۳۱.....	تصویر ۲.۱.....
۳۲.....	تصویر ۲.۲.....
۳۴.....	تصویر ۲.۳.....
۳۶.....	تصویر ۲.۴.....
۳۷.....	تصویر ۲.۵.....
۳۸.....	تصویر ۲.۶.....
۳۹.....	تصویر ۲.۷.....
۴۱.....	تصویر ۲.۸.....
۴۲.....	تصویر ۲.۹.....

فصل سوم

۴۸.....	فیلم ۱.....
۵۰.....	تصویر ۳.۱.....
۵۲.....	تصویر ۳.۲.....
۵۳.....	تصویر ۳.۳.....
۵۵.....	تصویر ۳.۴.....
۵۶.....	تصویر ۳.۵.....
۶۰.....	تصویر ۳.۶.....
۶۲.....	تصویر ۳.۷.....
۶۳.....	تصویر ۳.۸.....
۶۵.....	تصویر ۳.۹.....
۶۵.....	تصویر ۳.۱۰.....
۶۷.....	تصویر ۳.۱۱.....
۷۰.....	تصویر ۳.۱۲.....
۷۲.....	تصویر ۳.۱۳.....
۷۳.....	تصویر ۳.۱۴.....
۷۵.....	تصویر ۳.۱۵.....

فصل چهارم

۸۵.....	تصویر ۴.۱.....
۸۶.....	فیلم ۱.....
۸۷.....	تصویر ۴.۲.....
۸۸.....	تصویر بندانگشتی فیلم ۲.....
۸۸.....	تصویر بندانگشتی فیلم ۳.....
۸۸.....	تصویر ۴.۳.....
۹۰.....	تصویر ۴.۴.....
۹۰.....	تصویر فیلم ۴.....
۹۳.....	تصویر ۴.۵.....
۹۴.....	تصویر کوچک فیلم ۵.....
۹۴.....	تصویر کوچک فیلم ۶.....
۹۵.....	تصویر ۴.۶.....
۹۷.....	تصویر ۴.۷.....
۹۸.....	تصویر ۴.۸.....

تصویر ۴.۹.....	۱۰۰.....
----------------	----------

بخش دوم: تصورات جدید از مقررات توسعه

فصل پنجم

تصویر ۵.۱.....	۱۰۸.....
تصویر ۵.۲.....	۱۰۹.....
تصویر ۵.۳.....	۱۱۰.....
تصویر ۵.۴.....	۱۱۲.....
تصویر ۵.۵.....	۱۱۳.....
تصویر ۵.۶.....	۱۱۴.....
تصویر ۵.۷.....	۱۱۶.....
تصویر ۵.۸.....	۱۱۹.....
تصویر ۵.۹.....	۱۲۱.....
تصویر ۵.۱۰.....	۱۲۳.....
تصویر ۵.۱۱.....	۱۲۵.....

فصل ششم

تصویر ۶.۱.....	۱۳۴.....
تصویر ۶.۲.....	۱۳۷.....
تصویر ۶.۳.....	۱۳۸.....
تصویر ۶.۴.....	۱۴۰.....
تصویر ۶.۵.....	۱۴۱.....
تصویر ۶.۶.....	۱۴۳.....

فصل هفتم

شکل ۷.۱.....	۱۵۱.....
تصویر ۷.۲.....	۱۵۲.....
تصویر ۷.۳.....	۱۵۴.....

فصل هشتم

تصویر ۸.۱.....	۱۵۸.....
تصویر ۸.۲.....	۱۶۰.....
تصویر کوچک فیلم ۷.....	۱۶۱.....
تصویر ۸.۳.....	۱۶۳.....

۱۶۴.....	تصویر ۸.۴.....
۱۶۵.....	تصویر ۸.۵.....
۱۶۶.....	تصویر ۸.۶.....
۱۶۷.....	تصویر ۸.۷.....
۱۶۹.....	تصویر ۸.۸.....
۱۷۰.....	تصویر ۸.۹.....

بخش سوم: تنظیم رونویسی در تکوین

فصل نهم

۱۷۶.....	تصویر ۹.۱.....
۱۷۷.....	تصویر ۹.۲.....
۱۷۸.....	تصویر ۹.۳.....
۱۷۹.....	تصویر ۹.۴.....
۱۸۱.....	تصویر ۹.۵.....
۱۸۲.....	تصویر ۹.۶.....
۱۸۲.....	تصویر کوچک فیلم ۷.....
۱۸۴.....	تصویر ۹.۷.....
۱۸۵.....	تصویر ۹.۸.....
۱۸۶.....	تصویر ۹.۹.....
۱۸۹.....	تصویر ۹.۱۰.....
۱۹۰.....	تصویر ۹.۱۱.....
۱۹۳.....	تصویر ۹.۱۲.....

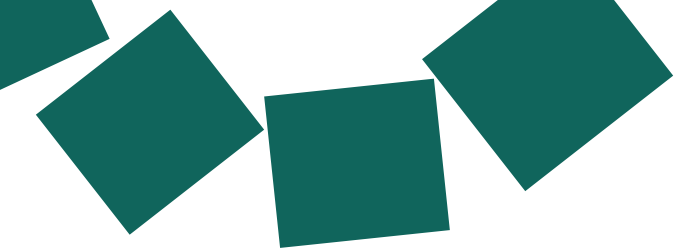
فصل دهم

۲۰۲.....	تصویر ۱۰.۱.....
۲۰۴.....	تصویر ۱۰.۲.....
۲۰۷.....	تصویر ۱۰.۳.....
۲۰۷.....	تصویر ۱۰.۴.....
۲۱۰.....	تصویر ۱۰.۵.....
۲۱۱.....	تصویر ۱۰.۶.....
۲۱۴.....	تصویر ۱۰.۷.....
۲۱۴.....	تصویر ۱۰.۸.....

۲۱۷.....	تصویر ۱۰.۹.....
۲۱۹.....	تصویر ۱۰.۱۰.....
۲۲۱.....	تصویر ۱۰.۱۱.....
۲۲۲.....	تصویر ۱۰.۱۲.....
۲۲۲.....	تصویر ۱۰.۱۳.....

فصل یازدهم

۲۲۸.....	تصویر ۱۱.۱.....
۲۳۰.....	تصویر ۱۱.۲.....
۲۳۱.....	تصویر ۱۱.۳.....
۲۳۴.....	تصویر ۱۱.۴.....
۲۳۶.....	تصویر ۱۱.۵.....
۲۳۸.....	تصویر ۱۱.۶.....
۲۳۹.....	تصویر ۱۱.۷.....
۲۴۰.....	تصویر ۱۱.۸.....
۲۴۳.....	تصویر ۱۱.۹.....
۲۴۵.....	تصویر ۱۱.۱۰.....
۲۴۷.....	تصویر ۱۱.۱۱.....



بخش اول:

توسعه سلول‌های سوماتیک
از اپی بلاست و پرتوان



فصل اول

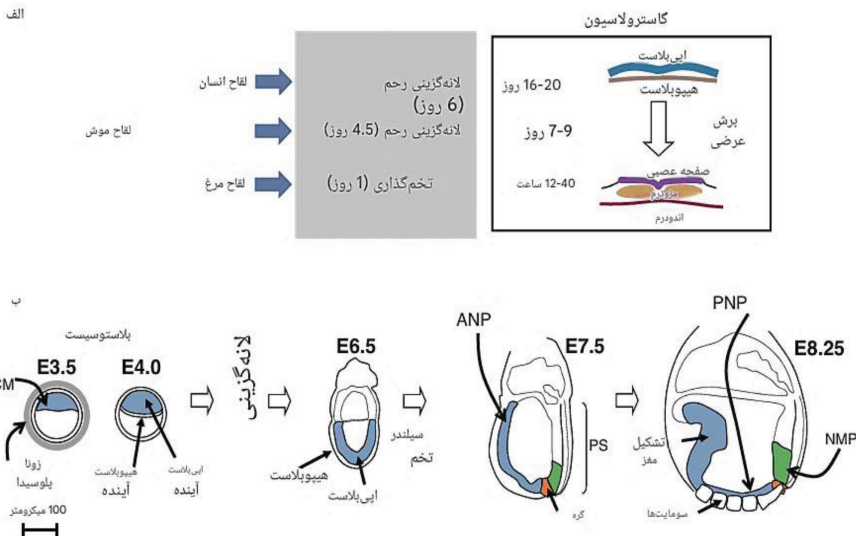
رده‌های سلول‌های بنیادی اپی بلاست و پرتوان

چکیده

تمام سلول‌های سوماتیک از اپی بلاست (لایه‌ی رویین جنین دو لایه‌ای) که در اکثر پستانداران پس از مرحله‌ی لانه‌گزینی و قبل از آغاز گاسترولاسیون تشکیل می‌شود، توسعه می‌یابند. پس از تشکیل اپی بلاست، سلول‌های اپی بلاست از طریق بازآرایی گسترده سلولی، یعنی گاسترولاسیون، شروع به تمایز به سلول‌های سوماتیک مختلف می‌کنند. رده‌های مختلف سلول‌های بنیادی پرتوان که مراحل متمایزی از جنین‌زایی را نشان می‌دهند، ایجاد شده‌اند: سلول‌های بنیادی جنینی موش (mESCs)، سلول‌های بنیادی جنینی انسان (hESCs) و سلول‌های بنیادی اپی بلاست موش (EpiSCs) که به ترتیب نشان‌دهنده‌ی توده‌ی سلولی داخلی مرحله‌ی قبل از لانه‌گزینی، مرحله‌ی اولیه‌ی اپی بلاست پس از لانه‌گزینی و مرحله‌ی بعدی اپی بلاست هستند. این رده‌های سلولی با هم، مدل‌های آزمایشگاهی بسیار مناسبی از تنظیم سلولی قبل از توسعه‌ی سلول‌های سوماتیک را ارائه می‌دهند. این فصل به این مراحل اولیه‌ی رشدی می‌پردازد.

۱.۱ اپی بلاست

چگونگی تکامل انواع مختلف سلولی که بدن حیوان را تشکیل می‌دهند، که سلول‌های سوماتیک نامیده می‌شوند، از زیگوت یا تخم لقاح‌یافته، یک سوال اساسی در زیست‌شناسی رشد است. جنین، از یک تخم لقاح‌یافته‌ی منفرد شروع می‌شود و به تقسیم خود ادامه می‌دهد تا تعداد سلول‌های تشکیل‌دهنده‌ی خود را افزایش دهد و ناهمگونی را در جمعیت سلولی ایجاد کند و در نهایت انواع مختلف سلول یا بافت را که یک موجود زنده را تشکیل می‌دهند، ایجاد می‌کند. معمولاً تخم لقاح‌یافته را می‌توان به عنوان مبدأ فرآیندی در نظر گرفت که منجر به سلول‌های سوماتیک مختلف می‌شود. با این حال، فرآیندهای جنین‌زایی که قبل از تولید سلول‌های سوماتیک رخ می‌دهند، در بین مهره‌داران متنوع هستند و به گونه‌ی مورد نظر بستگی دارند.



تصویر ۱۰۱ جدول زمانی وقایع اولیه در جنین‌زایی آمنیوت‌ها. (الف) مقایسه جنین‌های انسان، موش و مرغ از لقاح تا پایان دوره گاسترولاسیون. ریختن جنین بلاستوسیسیت از لوله رحمی به رحم در جنین‌های پستانداران مشابه تخم‌گذاری در پرندگان است. توجه داشته باشید که سرعت وقایع در این مراحل در جنین‌های پستانداران در مقایسه با جنین‌های پرندگان کندتر است. با این حال، هنگامی که جفت تشکیل می‌شود (۵.۹ روز در جنین‌های موش و ۱ ماه در جنین‌های انسان) و تأمین اکسیژن و مواد مغذی از گردش خون مادر برقرار می‌شود، سرعت رشد آن‌ها افزایش می‌یابد [7]. (ب) جزئیات بیشتری از وقایع در جنین‌های موش به صورت شماتیک در نمای جانبی نشان داده شده است. قسمت قدامی برای نمودارهای E7.5 و E8.25 در سمت چپ قرار دارد. مناطق آبی رنگ نشان‌دهنده بافت‌هایی هستند که فاکتور رونویسی Sox2 (TF) را بیان می‌کنند، که ابتدا به اپی بلاست و سپس به بافت‌های عصبی همگرا می‌شود. PNA، صفحه عصبی قدامی؛ PNP، صفحه عصبی خلفی؛ SP، خط اولیه؛ PMN، پیش‌سازهای نورومزودرمی که در فصل ۳ مورد بحث قرار گرفته‌اند. رشد جنین مرغ پس از تشکیل گره در فیلم ۱ نشان داده شده است

شباهت‌های بین جنین‌های گونه‌های مختلف مهره‌داران قبل از شروع فرآیند گاسترولاسیون، یعنی در طول تشکیل لایه‌ی اپی بلاست، ظاهر می‌شود. لایه‌ی اپی بلاست بعد از تخم‌گذاری در پرندگان و در طول رشد داخل رحمی در پستانداران تشکیل می‌شود؛ جنین در پرندگان از مجرای تخم‌یر خارج از بدن و در پستانداران به داخل حفره رحم ریخته می‌شود (تصویر ۱۰۱ الف). هیپوبلاست در زیر لایه‌ی اپی بلاست جنین‌های آمنیوت قرار دارد (تصویر ۱۰۱ ب). در جنین پستانداران، توده سلولی داخلی بلاستوسیسیت به دو جمعیت سلولی، اپی بلاست آتی و هیپوبلاست آتی، تمایز می‌یابد؛ سپس، جنین از زونا پلوسیدا، یک غشای غیر سلولی (تصویر ۱۰۱ ب)، خارج می‌شود. در بیشتر گونه‌های پستانداران، جنین‌ها اندکی پس از خارج شدن از زونا پلوسیدا در دیواره رحم لانه‌گزینی می‌کنند؛ از این رو، اپی بلاست در جنین‌های پس از لانه‌گزینی رشد می‌کند (تصویر ۱۰۱ ب). با این حال، در کسری از گونه‌های پستانداران، مانند خرگوش‌ها، لانه‌گزینی در رحم بعداً، در طول گاسترولاسیون، رخ می‌دهد [5]. این ویژگی جنین‌زایی خرگوش، بازایی جنین‌های پستانداران در حال گاسترولاسیون را فقط با شستشوی

حفره رحمی امکان‌پذیر می‌کند و در درک جنین‌زایی پستانداران در مطالعات کلاسیک کمک کرده است (بخش ۳.۱ را ببینید).

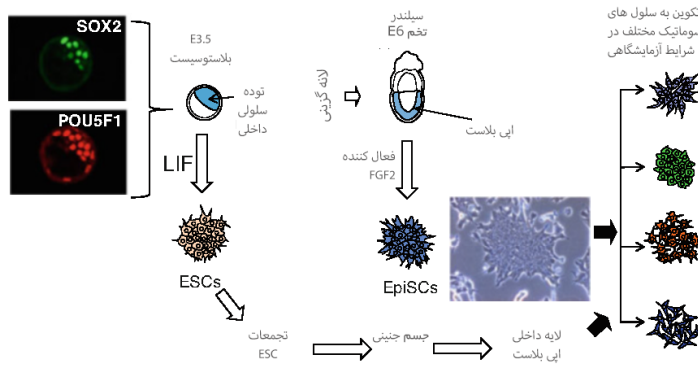
در مهره‌داران غیرآمنیوت، بافت‌های معادل اپی‌بلاست، لایه بلاستودرم مرحله بلاستوسل در جنین‌های دوزیستان و بلاستودرم در حال اپی‌بولی در جنین‌های ماهی هستند. اپی‌بلاست بافت مشترکی است که از آن، تکامل نسل سوماتیک آغاز می‌شود و به عنوان پیش‌ساز تمام مجموعه‌های بافت‌های سوماتیک عمل می‌کند. هنگامی که سلول‌های اپی‌بلاست شروع به تبدیل شدن به سلول‌های سوماتیک می‌کنند، خود را به ساختارهای جنینی پیچیده‌تر (تصویر ۱.۱ ب) سازماندهی می‌کنند که شامل سه گروه سلولی است: اکتودرم (لایه خارجی سلول‌ها)، اندودرم (لایه داخلی که اپیتلیوم روده بدوی را تشکیل می‌دهد) و مزودرم (مجموعه‌ای از بافت‌های مختلف که بین لایه‌های اکتودرمی و اندودرمی قرار دارند). این فرآیند، گاسترولاسیون، در فصل ۳ با جزئیات بیشتری مورد بحث قرار گرفته است. تکامل جنین مرغ پس از تشکیل گره در فیلم ۱ نشان داده شده است.



فیلم ۱: تصویر کوچک فیلم ۱ که در مواد مکمل الکترونیکی این فصل موجود است.

۱.۲ سلول‌های بنیادی موشی و کارسینوم‌های جنینی اولیه آن‌ها

سلول‌های بنیادی جنینی موش (ESCs) بر اساس مطالعه رده‌های سلولی کارسینوم جنینی موش (EC، که به تراتوکارسینوما نیز معروف است) در دوران اولیه [16] ایجاد شدند. رده‌های EC از تراتوم‌ها به دست آمدند که اغلب در غدد جنسی برخی از رده‌های موش (به عنوان مثال، ۱۲۹) یا پس از پیوند جنین‌های موش پس از لانه‌گزینی اولیه (E6-7) به بیضه یا زیر کپسول کلیه ایجاد می‌شوند [18,19]. تراتوم‌ها با بافت‌های سوماتیک مختلف پس از تزریق زیر جلدی / داخل صفاقی سلول‌های EC ایجاد شدند. علاوه بر این، سلول‌های EC می‌توانند در کشت به بافت‌های سوماتیک مختلف تمایز یابند و پتانسیل چند توانی را در رشد سوماتیک نشان می‌دهند. علاوه بر این، تجمع با جنین‌های موش در مرحله شکافت یا تزریق به بلاستوسیست، کیمراهای بافت سوماتیک را بدون تومورزایی تولید کرد [2,12].



تصویر ۱.۲ مقایسه اشتقاق سلول‌های بنیادی جنینی (ESCs) و سلول‌های بنیادی اپی‌بلاست (EpiSCs) موش و نمو آن‌ها. رده‌های سلول‌های بنیادی جنینی موش از توده سلولی داخلی (ICM) بلاستوسیست ایجاد می‌شوند و در محیط کشت حاوی LIF، Pou5f1 و Sox2 را بیان می‌کنند. پهل‌های سمت چپ، ایمونوفلورسانس Sox2 و Pou5f1 در توده سلولی داخلی یک بلاستوسیست را نشان می‌دهند که از شکل مکمل یک [8] گرفته شده است. رده‌های EpiSC در محیط کشت حاوی اکتیوین و Fgf2 ایجاد می‌شوند. کلونی در مرکز عکس درون‌نوشت شامل تقریباً EpiSC150 است. هم سلول‌های بنیادی جنینی موش و هم EpiSCs سطوح بالایی از Sox2 و Pou5f1 را بیان می‌کنند. برخلاف EpiSCs که مستقیماً به سلول‌های سوماتیک مختلف منجر می‌شوند، سلول‌های بنیادی جنینی موش باید قبل از تبدیل شدن به سلول‌های سوماتیک، از مرحله معادل EpiSC عبور کنند. اجسام رویانی تولید شده از تجمع سلول‌های بنیادی جنینی موش اغلب برای تحقق حالت اپی‌بلاست و شروع نمو سلول‌های سوماتیک استفاده می‌شوند. به همین دلیل، بیشتر مطالعات مولکولی در مورد تمایز سلول‌های بنیادی جنینی موش بر روی اندودرم اولیه (هیپوبلاست) مشتق شده از سلول‌های بنیادی جنینی موش بوده است که معادل هیپوبلاست‌های مشتق شده از جمعیت ICM بیان کننده Sox2 در E4.0 (تصویر ۱.۱ ب) هستند.

این مشاهدات نشان داد که سلول‌های EC ویژگی‌هایی مشابه برخی از سلول‌های جنین در مرحله‌ی پیرامون لانه‌گزینی دارند. بنابراین، در طول دهه‌ها، بسیاری از محققان تلاش کردند تا رده‌های سلولی شبه EC را مستقیماً از جنین‌های اولیه ایجاد کنند. سرانجام، کشت توده سلولی داخلی (ICM) جدا شده‌ی بلاستوسیست‌ها در محیط کشت حاوی فاکتور بازدارنده لوسمی (LIF) رده‌های سلولی مشابه سلول‌های EC را تولید کرد که اکنون سلول‌های بنیادی جنینی (ESCs) نامیده می‌شوند [4,11] (تصویر ۱.۲).

سلول‌های بنیادی جنینی (ESCs) ویژگی‌های اساسی توده سلولی داخلی (ICM) بلاستوسیست را دارا هستند، از جمله بیان [13,15]، و رفتار آن‌ها در کشت مشابه سلول‌های EC است [4]. به‌طور قابل توجهی، ESCs با فراوانی بالا به سلول‌های زایا در موش‌های کایمریک کمک می‌کنند و ژن‌های خود را به حیوانات فرزندی منتقل می‌کنند [1]. از این ویژگی از آن زمان به بعد به‌عنوان ابزاری برای دستکاری‌های هدف‌گیری ژن استفاده شده است.

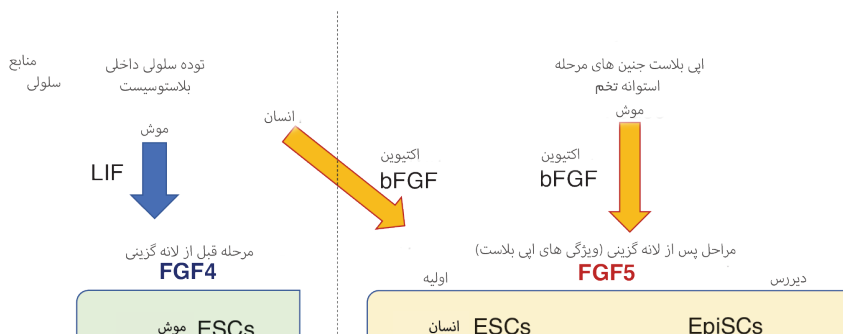
توسعه به انواع سلول‌های سوماتیک مهم‌تر از آن، فاکتورهای رونویسی (TFs) Sox2 و Pou5f1 (مترادف Oct3 / Oct4) [14,17] هم در ICM بلاستوسیست (تصویر ۱.۲) و هم در ESCs و ECs موش بیان می‌شوند. مشخص شد که اثر ترکیبی این دو TF هسته شبکه

تنظیم‌کننده ژن ESCs موش را تشکیل می‌دهد [24]. جزئیات بیشتر در فصل ۲ مورد بحث قرار گرفته است.

۱.۳ سلول‌های بنیادی جنینی انسانی نشان دهنده مرحله‌ی رشدی پس از لانه‌گزینی

با این حال، استفاده از LIF در ایجاد سلول‌های بنیادی جنینی از جنین‌های اولیه تنها در گونه‌های محدودی از حیوانات، مانند موش و مرغ، موفق بوده است [10]. سلول‌های بنیادی جنینی انسانی «ESC» تنها در سال ۱۹۹۸ از بلاستوسیست‌های انسانی ایجاد شدند و شرایط بهینه کشت برای سلول‌های بنیادی جنینی انسانی (hESCs) با سلول‌های بنیادی جنینی موش (mESCs) متفاوت است. سلول‌های بنیادی جنینی انسان به طور پایدار در محیط کشت حاوی اکتوین و Fgf2 حفظ می‌شوند و مهم‌تر از همه، این سلول‌ها Fgf5 را بیان می‌کنند که مشخصه اپی‌بلاست جنین در مرحله پس از لانه‌گزینی است. این مشاهده نشان می‌دهد که اگرچه سلول‌های بنیادی جنینی انسانی (hESCs) «ESC» با استفاده از جنین‌های قبل از لانه‌گزینی انسان به عنوان ماده اولیه ایجاد شدند، اما این سلول‌ها در کشت رشد کرده و در مرحله اپی‌بلاست پس از لانه‌گزینی تثبیت شدند (تصویر ۱.۳). همانطور که در فصل ۱۱ مورد بحث قرار گرفت، سلول‌های بنیادی پرتوان القایی موش و انسان تفاوت‌هایی مشابه تفاوت‌های بین mESCs و hESCs نشان می‌دهند.

این مشاهدات در مورد سلول‌های بنیادی جنینی موش و انسان، یک نتیجه مهم در مورد مشتق‌سازی خط سلولی بنیادی را نشان می‌دهد. مرحله رشدی سلول‌های بنیادی لزوماً مرحله رشدی سلول‌ها در ابتدای کشت را منعکس نمی‌کند؛ بلکه مرحله رشدی را منعکس می‌کند که در آن حالت سلولی به طور اتفاقی تحت یک شرایط کشت تثبیت شده است. برعکس، در جنین‌ها، سلول‌ها هرگز در مرحله رشدی که توسط سلول‌های بنیادی پرتوان نشان داده می‌شود، باقی نمی‌مانند، بلکه از آن عبور می‌کنند.



تصویر ۱.۳ سلول‌های بنیادی چندتوان که مراحل نمو قبل و بعد از لانه‌گزینی را نشان می‌دهند. سلول‌های بنیادی جنینی موش ویژگی‌های مرحله قبل از لانه‌گزینی ICM را نشان می‌دهند، مانند بیان Fgf4، در حالی که سلول‌های بنیادی جنینی انسان و سلول‌های بنیادی اپی‌بلاستی موش ویژگی‌های مرحله بعد از لانه‌گزینی اپی‌بلاست‌ها را نشان می‌دهند که با بیان Fgf5 مشخص