مهاجرت سلول‌ها

ترجمه: مریم انصاری

مقدمه

سلول‌های رویانِ در حال تکوین تحت زنجیره‌ای از رویدادها قرار دارند. این رویدادها شکل و محل قرارگیری سلول‌ها را هنگام اندام‌زایی و در بافت‌ها و اندام‌های جانور بالغ تعیین می‌کنند. مهاجرت تنظیم شدهٔ سلول‌ها در میان این رویدادها نقش تعیین‌کننده‌ای دارد و شامل حرکت سلول‌های دودمان‌های مختلف در فاصله‌های دور و نزدیک در بدن است. نقص در مهاجرت در همهٔ مراحل تکوین به بدشکلی‌های وخیم جنینی منجر می‌شود و در انسان پیامدهای شدیدی از مرگ جنین در مراحل اولیه تا نقص هنگام تولد و نشانگان‌های متعدد مثل بیماری‌های عصب‌شناختی، بیماری‌های قلبی مادرزادی و معلولیت ذهنی و بدنی را به‌دنبال دارد.

مهاجرت سلولی سازوکاری است که در تکامل حفظ شده و زیربنای تکوین و عملکرد جانداران تک‌سلولی و پرسلولی است. مهاجرت سلول‌ها در فرایندهای طبیعی و بیماری‌زایی شامل رویدادهای گوناگون جنین‌زایی، بهبود جراحت، پاسخ‌های ایمنی، متاستازهای سرطانی و رگ‌زایی رخ می‌دهد.

اگرچه سلول‌هایی که مهاجرت می‌کنند با هم متفاوت‌اند، پژوهشگران عقیده دارند همهٔ انواع مهاجرت‌ها با سازوکارهای مولکولی شبیه به هم روی می‌دهند که اجزای اصلی آن‌ها در طول بیش از یک میلیارد سال از تکامل پروتوزوئرها تا پستانداران، به‌طور کارا حفظ شده‌اند.

هرچند بسیاری از رازهای زیربنایی سازوکارهای تنظیمی مهاجرت هنوز کشف نشده‌اند، درک سازوکار مهاجرت و رویدادهای مولکولی مهم آن، که هنگام حرکت جهت‌دار در سلول رخ می‌دهند، پیشرفت قابل توجهی کرده است. این پژوهش‌ها بیشتر در محیط کشت، که در آن سلول‌ها روی سطح سخت دوبعدی حرکت می‌کنند، انجام شده‌اند. به‌تازگی پژوهش‌های زیست‌شناختی سلولی بر مهاجرت در محیط سه بعدی بافت‌های تشکیل‌دهندهٔ جنین و جنبه‌های خاص مهاجرت سلول در ماتریکس‌های مختلف و سطوحی با سختی‌های متفاوت که محیط واقعی بافت را تقلید می‌کنند، متمرکز شده‌اند؛ اما هنوز پژوهش‌های مهاجرت سلول در محیط کشت با مهاجرت سلول‌های جنین در محیط واقعی فاصله دارند. زیست‌شناسان تکوینی به‌طور سنتی بیشتر به مولکول‌های علامت‌رسان خارج سلولی که مهاجرت را در بافت کامل و در تراز جاندار تنظیم می‌کنند، توجه دارند در حالی که زیست‌شناسان سلولی بیشتر بر مولکول‌های داخل سلول که در مهاجرت سلول‌های منفرد دخالت دارند، متمرکز می‌شوند.

کلیدواژه‌ها: لبهٔ هدایت‌کننده، لبهٔ دنباله رو، لاملا، لاملی پودیا، فیلوپودیا.

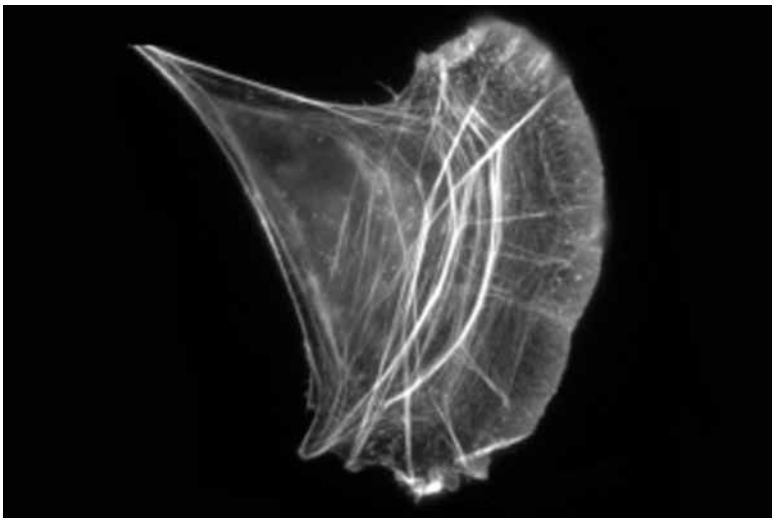
اصول اساسی مهاجرت سلولی

برای آغاز مهاجرت، سلول‌های منفردِ جاندار در حال تکوین، علامت‌هایی دریافت می‌کنند تا حرکت دستگاه مولکولی پیچیده و تنظیم شده‌ای را آغاز نمایند. این دستگاه، سلول‌ها را با سرعت‌های مناسب در جهت درست هدایت می‌کند تا در زمانی کاملاً درست به هدف‌شان برسند. در حالی که، در تراز جاندار، مهاجرت با علامت‌رسانی خارج سلولی همگانی آغاز و هدایت می‌شود در سلول منفرد مهاجرت از درون و با تشکیل ساختارهای موقت تنظیم می‌گردد. این ساختارها امکان قطبی شدن، بیرون‌زدگی پیداکردن و جمع شدن سلول را در پاسخ به محیط خود فراهم می‌کنند.

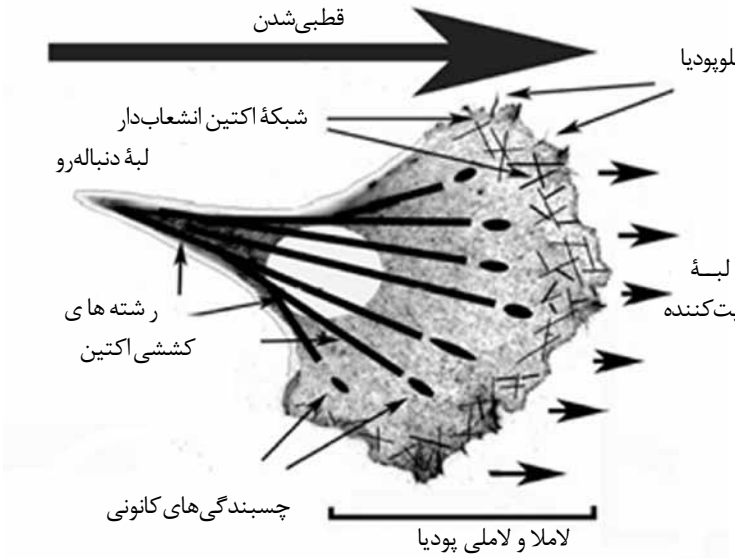
ساختار کلی لبهٔ هدایت‌کنندهٔ سلول

مهاجرت فرایندی چرخه‌ای است که در آن سلول قطبی می‌شود تا یک لبهٔ هدایت‌کنندهٔ فعال[1] و یک لبهٔ دنباله‌رو[2] تشکیل دهد (شکل ۱). لبهٔ هدایت‌کننده بیرون‌زدگی‌های متحرک را به سمت جلو سلول گسترش می‌دهد. هنگامی که سلول به جلو حرکت می‌کند، لبهٔ دنباله‌رو جمع می‌شود. ساختارهای اصلی که فعالیت لبهٔ هدایت‌کنندهٔ سلول در حال مهاجرت را تعیین می‌کنند، لاملا[3]، لاملی پودیا[4] و فیلوپودیا[5] نام دارند. لاملا ناحیه‌ای وسیع و به‌شدت فعال در بخش داخلی لبهٔ هدایت‌کننده است. بسیاری از رویدادهای سازوکاری و تنظیم‌کنندهٔ مهاجرت سلول و فعالیت لبهٔ هدایت‌کننده در لاملا رخ می‌دهند. بخش بیرونی لاملا، که منطقهٔ نازکی در انتهای لبهٔ سلول است، لاملا پودیا نام دارد.

در سلول قطبی شدهٔ در حال مهاجرت، لاملی پودیا برای تعیین جهت حرکت سلول به شدت فعال است. نوع دیگر ساختارهای لبهٔ هدایت‌کننده، بیرون‌زدگی‌های شبیه انگشت‌اند که فیلوپودیا نام دارند و پژوهشگران تصور می‌کنند این ساختار مسئول اکتشاف محیط در هنگام حرکت است. با وجود اینکه پژوهشگران فکر می‌کنند مهار لاملی پودیا یا فیلوپودیا از حرکت سلول جلوگیری نمی‌کند اما این کار به کاستی در سرعت و جهت‌یابی آن هنگام مهاجرت منجر می‌شود. چنین کاستی‌هایی در شیشه ممکن است نقص‌های نامحسوسی در مهاجرت ایجاد کنند اما در محیط واقعیِ درون بافت احتمال دارد معلولیت‌های شدیدی را به



شکل ۱ الف. تصویر ایمونوفلوئورسانس فیبروبلاست در حال مهاجرت که برای دیدن رشته‌های اکتین رنگ‌آمیزی شده است.



ب. طرح‌وارهٔ سلول با مورفولوژی مزانشیمی که در راستای داربست دوبعدی مهاجرت می‌کند

بار آورند. لاملی پودیا و فیلوپودیا همیشـــه در لبهٔ سلول‌های متحرک دیده می‌شـــوند و پژوهشگران معتقدند تعادل نسبی آن‌ها جنبه‌های خاص مهاجرت انواع ســـلول‌ها را تنظیم می‌کنند. مهاجرت سلول‌ها شـــامل چهار مرحله است: قطبی شدن، ایجاد بیرون‌زدگی در سلول، چسبندگی و جمع شدن.

قطبی شدن

برای اینکه ســـلول در جهت مشـــخصی حرکت کند باید در آن جهت قطبی شود؛ یعنی باید جلو و عقب آن تعیین شود تا جلو سلول به سمت جلو حرکت کند و عقب آن در جای خود بماند و وقتی لبهٔ هدایت‌کننده بیرون می‌زند جمع شود. قطبی شدن فرایندی پیچیده و به شـــدت تنظیم شـــده اســـت که ســـلول را از جلو به عقب به‌طور کامل دربرمی‌گیرد. هنگام قطبی شـــدن آرایش دوبارهٔ سیتوپلاسم و مکان‌یابـــی دوبـــارهٔ اندامک‌ها در ســـلول، گرادیان‌هـــای علامتی را به‌طور دقیق دنبـــال می‌کنند. در ایـــن آرایـــش دوباره، رشـــته‌های اکتین نقـــش اصلی دارند و نیروی هدایت‌کنندهٔ اصلی را برای حرکت بعدی سلول فراهم می‌کنند. البته اسکلت سلولی و اندامک‌های دیگر نیز در این فرایند مشارکت دارند. مرکز سازمان‌دهنده میکروتوبول‌ها دوباره به سمت جلو هسته جهت‌گیری می‌کند تا مثل ریل قطار برای انتقال وزیکول‌ها به سمت لبهٔ هدایت‌کننده عمل کند. این جهت‌گیری دوباره به‌طور دقیق با جهت‌گیری دوبارهٔ جســـم گلژی به سمت جلو هســـته هماهنگ می‌شـــود. هر دو این رویدادها پس از قطبی شدن سلول به سرعت اتفاق می‌افتند.

جالب این است که تکه‌های ســـلول فاقد هسته وسانتروزوم نیز توانایی حرکت جهت‌دار را دارند. این موضوع نشـــان می‌دهد بازآرایی اندامک‌ها نســـبت به دیگر رویدادهای قطبی شدن، نقش ثانویه دارد و ممکن اســـت برای حرکت ســـلولِ ضروری نباشد. پژوهش‌ها نشان داده‌اند که قطعاتِ ســـلول بی‌هسته شـــده و بدون سانتروزم، آرایش اسکلت سلولی کارآمدی دارند. این یافته‌ها نقش تعیین کنندهٔ اسکلت ســـلولی و مولکول‌های تنظیمی در حرکت سلول و قطعات سلول را بدون در نظر گرفتن بودن یا نبودن اندامک‌های اصلی نشان می‌دهند.

پژوهشگران به‌طور ســـنتی باور دارند قطبی شدن سلول به‌ویژه وقتی در پاســـخ به محرک‌های بیرونی رخ می‌دهد (شیمیوتاکسی)، از جلو سلول منشـــأ می‌گیرد و با بیرون‌زدگی لبهٔ هدایت‌کننده آغاز می‌شود. با وجود این، در سلول‌هایی که به‌طور خود به خودی قطبی می‌شوند، جمع شدن عقب سلول واقعاً بر بیرون‌زدگی لبهٔ هدایت‌کننده تقدم دارد. یک بررســـی کمّی تازه دربارهٔ قطبی شدن خود به خودی در کراتینوســـیت‌های ماهی نشـــان می‌دهد که علایم قطبی شـــدن ســـلول در نزدیک هسته، و بیشتر در عقب سلول، آغاز می‌شود تا لبهٔ هدایت‌کننده. از آنجا که هنگام تکوین در تراز بافت و جاندار، بیشـــتر انواع ســـلول‌ها اغلب تا پیش از مهاجرت، اصلاً قطبی نمی‌شـــوند، به احتمال بســـیار زیاد در موقعیت واقعی، علامت‌های قطبی شـــدن از مکان‌های متفاوت ســـلول منشـــأ می‌گیرند تا لبهٔ هدایت‌کننده و لبهٔ دنباله‌رو را تعیین کنند؛ سازوکارهای متعددی هم ممکن است وجود داشته باشند تا قطبی شدن در همهٔ سلول‌های لایهٔ مهاجرت‌کننده به یک شکل، به‌طور معین و بی‌درنگ انجام شود.

بیرون‌زدگی

هـــر چند بســـیاری از رازهـــای زیربنایی ســـازوکارهای تنظیمی مهاجرت هنوز کشف نشده‌اند، درک سازوکار مهاجـــرت و رویدادهای مولکولی مهـــم آن، که هنگام حرکت جهت‌دار در سلول رخ می‌دهند، پیشرفت قابل توجهی کرده است

آغاز واقعـــی چرخهٔ مهاجرت ســـلول، بیرون‌زدگـــی لبـــهٔ هدایت‌کنندهٔ ســـلول است. نیروی مکانیکی لازم بـــرای بیرون‌زدگی از پلـــی مریزه شـــدن رشـــته‌های اکتین در لبهٔ هدایت‌کننده حاصل می‌شـــود. رشـــته‌های اکتین یا به شـــکل دســـته‌های موازی و بلند، فیلوپودیا را تشکیل می‌دهند و یا به‌صورت شبکه‌ای دندریتی شکل و منشعب، لاملی پودیا را به‌وجود می‌آورند. در هر دو مورد اضافه شدن زیر واحدهای اکتین به نوک خاردار رشته‌هایِ اکتین که رشد سریعی دارند، غشا را به‌طور فیزیکی در جهت مهاجرت هل می‌دهد.

همان‌طـــور که ســـلول حرکت می‌کنـــد رشـــته‌های اکتین لبهٔ هدایت‌کننده از سمت عقب سلول از هم باز می‌شوند، انتهاهای نوک تیزی که رشد آهسته دارند ماشینی هدایت‌شونده با پلیمریزه شدن و دپلی مریزه شدن را به‌وجود می‌آورند که آن را تردمیل اکتین می‌نامند. در این تردمیل نیروی پلی‌مریزه شـــدن اکتیـــن در جلو با از هم جدا شـــدن اکتین در عقب لاملی پودیا همراه می‌شود و لبهٔ هدایت‌کننده را در راستای داربســـت به جلو می‌راند. پژوهشگران براساس سختی رشته اکتین محاسبه کرده‌اند که بخش آزاد رشته‌های اکتین، که لبهٔ هدایت‌کننـــده را هل می‌دهند، باید کاملاً کوتاه شـــود (کمتر از ۱۵۰ نانومتـــر) تا نیروی کافی را برای بیرون‌زدگی غشـــا ایجاد کند. به این ترتیب طول رشته در تردمیل باید بسیار دقیق تنظیم شود تا سلول به کارآمدترین حرکت رو به جلو دست یابد. گرد هم آمدن انواع متفاوت ساختارهای اکتینی در لبهٔ هدایت‌کننده با دو سازوکار متفاوت به‌دست می‌آید. در سازوکار اول در سطح رشته‌های اکتین موجود، مکان‌های

انشعاب برای اکتینِ پلی‌مریزه شدهٔ جدید به‌وجود می‌آید و گرد آمدن اکتین را به شکل شبکه‌های دندریتی تضمین می‌کند تا بیرون‌زدگی را هدایت کند. سازوکار دوم گرد آمدن اکتین را به شکل دسته‌های موازی با ارتباط‌های عرضی هدایت می‌کند که به‌عنوان پایه ساختاری فیلوپودیا عمل می‌کند.

تعداد زیادی از پروتئین‌های متصل‌شونده به اکتین تحرک آن را در لبهٔ هدایت‌کننده و در مراحل مختلف گرد هم آمدن، از هم پاشیدن، جداکردن و اتصال عرضی پیداکردن تسهیل می‌کنند.

چسبندگی

به محض اینکه بیرون‌زدگی لبهٔ هدایت‌کننده شکل گرفت باید به ماتریکس پیرامونی بچسبد و تثبیت شود تا سلول در حال حرکت بتواند از آن به‌عنوان تکیه‌گاهی برای حرکت به جلو استفاده کند. در این اتصال پروتئین‌های اینتگرین نقش اصلی را دارند. این پروتئین‌های عرض غشایی به‌طور غیرمستقیم به انتهای رشته‌های اکتین در داخل سلول و نیز به ماتریکس خارج سلولی در بیرون سلول متصل می‌شوند و نقاط ثابتی را برای برهم‌کنش سلول با محیط بیرون فراهم می‌کنند. اینتگرین‌ها پروتئین‌های ناجور دایمری‌اند که از ترکیب‌های مختلف زنجیره‌های α و β تشکیل شده‌اند و مسئول اتصال سلول به ماتریکس‌های متفاوت‌اند. وقتی اینتگرین به لیگاندهای خارج سلولی خود متصل می‌شود، شکل فضایی آن تغییر می‌کند و آبشارهای علامت‌رسانی درون سلولی را فعال می‌کند در نتیجه در همهٔ مولکول‌های علامت‌رسانی که در فعالیت لبهٔ هدایت‌کننده شرکت دارند، تغییراتی ایجاد می‌کنند. این فعال‌سازی با تجمع اینتگرین و به‌کارگیری پروتئین‌های پیام‌رسان و ساختاری برای تشکیل چسبندگی‌های تازه دنبال می‌شود. چسبندگی‌های تازه ایجاد شده سرانجام به چسبندگی کانونی تبدیل می‌شوند. تشکیل چسبندگی کانونی و تکمیل آن با گرد هم آمدن رشته‌های کششی مشخص اکتین همراه می‌شود و پژوهشگران تصور می‌کنند برهم‌کنش اکتین با موتورمولکولی میوزین ۲ میانجی آن است. میوزین و ماشین تنظیمی آن نقش مهمی در ایجاد و نگهداری نیروهای کششی دارد که به کمک آن سلول می‌تواند به داربست بچسبد و خودش را جلو بکشد. قوی‌ترین نیروها در مهاجرت سلولی بین چسبندگی کانونی در لاملای هدایت‌کننده و مناطق در حال جمع شدن در عقب سلول منتقل می‌شود.

همان‌طور که سلول به جلو حرکت می‌کند چسبندگی کانونی جدا می‌شود و سلول را برای مرحلهٔ جدید چرخهٔ مهاجرت سلولی آزاد می‌کند. از هم پاشیدن چسبندگی کانونی در لبهٔ هدایت‌کننده سلول، با تشکیل بیرون‌زدگی و چسبندگی جدید همراه می‌شود. با وجود این بعضی چسبندگی‌ها تکمیل می‌شوند و ادامه می‌یابند تا ساختارهای بزرگ‌تر و پایدارتری تشکیل دهند و بخش‌های اتصالی محکم‌تری را فراهم کنند.

جمع شدن لبهٔ دنباله‌رو

با جلو رفتن سلول، لبهٔ دنباله‌رو باید جمع شود تا سلول بتواند پیش برود. یک استثنای این قانون، مهاجرت مخروط‌های رشد عصبی است که با سازوکارهایی که گفته شد رخ می‌دهد اما جسم سلولی حرکت نمی‌کند و اتصال آن به نورایت[۶] (بیرون‌زدگی جسم سلولی نورون که اکسون یا دندریت را تشکیل می‌دهد) در حال حرکت به جلو، برقرار می‌ماند. چسبندگی‌های پایدار که در جلوی سلول تشکیل می‌شوند تا وقتی سلول به جلو حرکت می‌کند، باقی می‌مانند تا اتصال به داربست را حفظ کنند. آزاد شدن چسبندگی‌ها در لبهٔ دنباله‌رو با کشیده شدن همراه است که انقباض میوزین ۲ آن را هدایت می‌کند. پژوهشگران تصور می‌کنند نیروی کششی که هنگام آزاد شدن چسبندگی کانونی ایجاد می‌شود، برای باز کردن کانال‌های Ca^{+2} که با کشش فعال می‌شوند، کافی است. پس از آن پروتئازی وابسته به کلسیم فعال می‌شود که با شکافتن تعدادی از پروتئین‌های موجود در چسبندگی کانونی، در از هم پاشیدن آن مشارکت می‌کند. آزاد شدن چسبندگی‌های عقب سلول در حفظ قطبیت لبهٔ هدایت‌کننده و ادامهٔ فعالیت آن مشارکت دارد تا بازخورد مثبتی را برای ادامهٔ چرخهٔ مهاجرت فراهم کند.

برای آغاز مهاجرت، سلول‌های منفرد جاندار در حال تکوین علامت‌هایی دریافت می‌کنند تا حرکت دستگاه مولکولی پیچیده و تنظیم‌شده‌ای را آغاز کنند

علامت‌رسانی خارج سلولی: مهاجرت هماهنگ‌شده لایه‌ها و دودمان‌ها

سلول‌ها می‌توانند پیام‌های شیمیایی را تشخیص دهند. این توانایی به آن‌ها امکان مهاجرت در جهت‌های دلخواه، یا پاسخ به محرک‌های شیمیایی خارج سلولی را می‌دهد. در حالی که در محیط کشت اغلب سلول‌ها مهاجرت و قطبی شدن خود به خودی و غیروابسته به محرک را نشان می‌دهند؛ هنگام تکوین جاندار، مهاجرت با علامت‌های خارج سلولی به دقت تنظیم می‌شود که زمان‌بندی، جهت و مقصد نهایی مهاجرت را برای سلول‌ها تعیین می‌کنند. این علامت‌ها رویدادهای پیچیدهٔ هنگام جنین‌زایی شامل گاسترولاسیون، الگویابی و تشکیل

بافت و اندام را تنظیم می‌کنند. آشفتگی این علامت‌ها و سازوکارهای مولکولی زیربنای تولیدشان ناهنجاری‌های شدید جنین‌زایی را به‌وجود می‌آورند.

علامت‌های خارج سلولی نخستین گام‌های قطبی شدن سلول را تعیین می‌کنند تا جمعیت‌های بزرگ سلولی لایه‌ها و دودمان‌های ویژه، مهاجرت خود را همزمان و براساس یک راهنمای زمانی دقیق آغاز کنند. علامت‌های خارج سلولی جهت‌گیری تعیین‌شده را القا و راهنمایی‌های کلی را برای مهاجرت سلول‌های جنینی فراهم می‌کنند اما در واقع نقش آن‌ها به فعال‌سازی علامت‌های درون‌سلولی که مراحل بعدی مهاجرت را هدایت می‌کنند، محدود می‌شود.

ماتریکس خارج سلولی و درک نیرو: زمینه‌سازی مسیرهای مهاجرت

مهم‌ترین جنبهٔ تمایز مهاجرت سلول در محیط کشت و در جنین این است که در محیط واقعی سلول‌ها از درون شبکهٔ سه‌بعدی ماتریکس خارج سلولی مهاجرت می‌کنند. اساساً همهٔ سلول‌ها برای مهاجرت سازوکارهای مشابهی را به‌کار می‌برند، با وجود این مسیر و سرعت حرکت سلول‌ها و دودمان‌های مختلف جنین تفاوت زیادی دارند. احتمالاً بخش زیادی از این تفاوت‌ها بر اثر ویژگی‌های ماتریکس اطراف سلول‌ها ایجاد شده است. ماتریکس‌های خارج سلولی ساختارهایی با ضخامت، استحکام، تراکم و نیز ترکیب متفاوت بیوشیمیایی را تشکیل می‌دهند که مهاجرت متفاوت سلول‌ها را تسهیل می‌کنند تا به مقصدهای مختلف برسند. این مسیرها در جنین به‌طور متفاوت زمینه‌سازی شده‌اند و در سازوکارهای پیچیده‌ای که تشکیل بافت‌ها و اندام‌های مختلف جنین را تنظیم می‌کنند، مشارکت دارند. پژوهش‌ها نشان داده‌اند سلول‌هایی که از درون ماتریکس سه‌بعدی مهاجرت می‌کنند نسبت به آن‌هایی که روی سطوح سخت دوبعدی مهاجرت می‌کنند ریخت‌شناسی و سرعت مهاجرت متفاوتی دارند و ممکن است سازوکارهای مهاجرتی اضافی مثل پرتئولیز ماتریکس را در لبهٔ هدایت‌کننده به‌کار گیرند. پژوهش‌ها نشان داده‌اند سلول‌های اندوتلیال این سازوکار را هنگام رگ‌زایی به‌کار می‌برند. پژوهشگران دریافته‌اند مقدار ماتریکس خارج سلولی حتی روی سطوح تخت پوشیده شده با ماتریکس، سرعت مهاجرت را با تعادل مراحل بیرون‌زدگی و چسبندگی سلولی تعیین می‌کنند. اگر تراکم ماتریکس خیلی کم باشد جریان اکتین در سلول‌های محیط کشت کاهش یافته و سلول‌ها تعداد کمی چسبندگی بسیار متحرک تشکیل می‌دهند که نمی‌توانند به‌خوبی به داربست بچسبند. اگر تراکم ماتریکس خارج سلولی خیلی زیاد باشد، سلول‌ها چسبندگی‌های زیادی را تشکیل می‌دهند که تحرک کمی دارند و نمی‌توانند آنقدر که لازم است جمع شوند تا سلول به‌خوبی حرکت کند. تراکم متوسط و بهینهٔ ماتریکس خارج سلولی، چرخهٔ مهاجرت طبیعی و در نتیجه بالاترین میزان حرکت سلول را تضمین می‌کند. احتمال دارد در سلول‌های جاندار در حال تکوین نیز سازوکارهای مشابهی به‌کار روند، جایی که مقدارهای متفاوت ماتریکس می‌تواند تغییرات زیاد سرعت مهاجرت سلول‌های یک دودمان را که هنگام تشکیل اندام‌های مختلف مشاهده می‌شود، تضمین کند.

تکه‌های سلول فاقد هسته وسانتروزوم نیز توانایی حرکت جهت‌دار را دارند. این موضوع نشان می‌دهد بازآرایی اندامک‌ها نسبت به دیگر رویدادهای قطبی شدن، نقش ثانویه دارد و ممکن است برای حرکت سلول ضروری نباشد

ویژگی مهم ماتریکس‌های خارج سلولی مختلف در محیط واقعیِ بدنِ جاندار را با سختی مکانیکی یا سفتی آن‌ها تعیین می‌کنند. پژوهش‌های سال‌های اخیر ارتباط چسبندگی و حرکت سلول را نسبت به سفتی داربست بررسی کرده‌اند. پژوهشگران دریافته‌اند درک نیرو و سختی داربست و از بین رفتن چسبندگی سلول به ماتریکس خارج سلولی، سرعت مهاجرت، شکل سلول‌ها و توانایی تمایز آن‌ها را تعیین می‌کند. فقدان درک نیرو در شیشه و در جاندار با کمبود چسبندگی و کاستی‌های مربوط به مهاجرت همراه است که شامل تغییر شکل انکوژنی و متاستازهای سرطانی است و با توانایی سلول‌ها برای رشد مستقل از داربست همبستگی دقیقی دارد. نوع ویژه‌ای از درک نیرو، به تنشِ کنده شدن بر اثر وارد آمدن نیروی مکانیکی خارجی به سلول‌های ثابت یا در حال مهاجرت مربوط است. چنین نیرویی را جریان خون بر سلول‌های اندوتلیال پوشانندهٔ رگ‌های خونی یا انقباض ماهیچه‌ها بر سلول‌های درون بافت ماهیچه‌ای وارد می‌آورد. در مجموع پژوهشگران حدس می‌زنند پاسخ سلول‌ها به علامت‌های مکانیکی بر رفتار آن‌ها در محیط کشت تأثیر زیادی دارد. نیرو از طریق چسبندگی‌ها به اسکلت سلولی اکتینی منتقل شده و تغییرات علامت‌رسانی مهمی را ایجاد می‌کند. این تغییرات شکل سلول، قطبی شدن و رویدادهای پیچیدهٔ حرکت سلول‌ها را تعیین می‌کنند. کششی که بر اثر نیروی مکانیکی خارجی یا چسبیدن به داربستی سخت‌تر به سلول وارد می‌شود، بر اکتین نزدیک ناحیهٔ چسبندگی اثر می‌گذارد و به‌دنبال آن مجموعهٔ پروتئین‌های چسبندگی اعزام و بازآرایی کلی اسکلت سلولی انجام می‌شود. چند پروتئین متصل‌شونده به اکتین که به‌طور مستقیم در نواحی چسبندگی سلول به سختی داربست پاسخ

می‌دهنـد، در همه گام‌های چرخهٔ مهاجـرت و در همهٔ مولکول‌های پیام‌رسان و ساختاری درگیر در آن‌ها تغییراتی را به‌وجود می‌آورند.

چسبندگی سلول - سلول

چسبندگی‌های سلول به سلول در ریخت‌زایی بافت‌ها و در تشکیل اتصال بین لایه‌های سـلولی نظیر صفحه‌های اپیتلیالی نقش مهمی دارنـد. در حالی که چنین لایه‌هایی هنگام گاسترولاسـیون ظرفیت مهاجرت محدود شده‌ای دارند و با هم در فاصله‌های نزدیک مهاجرت می‌کنند بعداً هنگام رشد و در بزرگ‌سالی در زمان بهبود زخم، توانایی مهاجـرت در فاصله کوتـاه را با یک لبهٔ آزاد دارند. چسـبندگی‌های سـلول- سلول برای نگهداری سلول‌های با ریخت‌شناسی اپیتلیالی و توانایی رفتار مناسب آن‌ها در بافت مهم است.

مولکول‌های چسبندگی سلول به سلول در مهاجرت سلول‌های با ریخت‌شناسـی مزانشـیمی نیز مهم‌اند. هنگام مهاجرت درون‌بافت و لایه‌هـای رویان در حال تکوین، سـلول‌های مزانشـیمی به شکل صفحه درنمی‌آینـد و اتصال‌های پایـداری را بـا یکدیگـر ایجـاد نمی‌کننـد اما وقتـی در مجاورت دیوار به دیوار سلول قرار می‌گیرند، می‌تواننـد اتصال‌های موقتی را با هم و با سـلول‌های ثابت لایه‌های مجاور ایجاد کنند.

همان‌طور که سلول حرکت می‌کند رشته‌های اکتین لبهٔ هدایت‌کننده از سـمت عقب سلول از هم باز می‌شوند، انتهاهای نوک تیزی که رشـد آهسـته دارند ماشینی هدایت‌شـونده با پلیمریزه شدن و دپلی مریزه شدن را به‌وجود می‌آورند که آن را تردمیل اکتین می‌نامند

همـهٔ ایـن اتصال‌ها با کمـک مولکول‌های چسـبندگی نظیر کدهرین‌ها وکتنین‌ها، در تنظیم مسیرها و سرعت مهاجرت سلول‌ها مشارکت دارند. این مولکول‌ها مثل مولکول اینتگرین با درک محیط پیرامون سلول آبشارهای علامت‌رسانی درون سلول را تنظیم می‌کنند.

انواع مهم مهاجرت سلول در جنین

از دیـدگاه مهاجـرت، سـلول‌های جنینی به دو گروه تقسـیم می‌شوند: سلول‌های با ریخت‌شناسی اپیتلیالی که صفحه‌های متصل به هم تشـکیل می‌دهند و سلول‌های مزانشـیمی که از دودمان‌های مختلف منشأ می‌گیرند و در سراسر جنین به‌عنوان واحدهای مستقل مهاجرت می‌کنند تا در بافت‌ها و انواع سلول‌های بدن جنین مشارکت کنند.

دامنـهٔ مهاجـرت صفحه‌هـای اپیتلیالی متصل بـه هم هنگام گاسترولاسیون کوتاه اسـت. با وجود این، بخشی از این مهاجرت نه با حرکت خود صفحه بلکه با جایابی دوبارهٔ سلول‌های مزانشیمی که لایهٔ مزودرمی جنین را مشـخص می‌کند، هدایت می‌شود.مهاجرت صفحه‌های اپیتلیالی بخش مهمی از تکوین جاندارانی مثال ماهی‌ها و دوزیسـتان را، که در مراحل ابتدایی تکوین، اندازه‌شان خیلی افزایش پیـدا نمی‌کند، تشـکیل می‌دهد. در مجموع مهاجـرت صفحه‌های اپیتلیالـی معمـولاً در دامنهٔ کوتاه و با سـرعت کـم رخ می‌دهد. با وجود اینکه پژوهشـگران تصور می‌کنند رویدادهای علامت‌رسـانی مهاجـرت این صفحه‌ها با مهاجرت سـلول‌های مزانشـیمی تفاوت دارند، اما سازوکارهای مولکولی مشابهی را به‌کار می‌گیرد. سلول‌های باریخت‌شناسی مزانشیمی مسئول بیشتر رویدادهای مهاجرتی‌اند که هنگام تکوین رخ می‌دهند. سـلول‌های مزانشـیمی ویژگی‌های کلی فیبروبلاست را که الگوی سنتی مهاجرت سلول در محیط کشت است را نشان می‌دهند و هنگام مهاجرت معمولاً سازوکارهایی را که توصیف کردیم، دنبال می‌کنند.

نـوع ویژهٔ مهاجـرت در تکوین و الگویابی دسـتگاه عصبی رخ می‌دهـد. در حالی‌کـه در مراحل قبل از تمایز، پیش‌سازهای عصبیِ دودمان تاج عصبی، سـازوکارهای مهاجرتـی را مثـل سـلول‌های مزانشـیمی دنبـال می‌کننـد، سلول‌های عصبی سرانجام پس از تمایز جسم سلولی درون دستگاه عصبی در حـال تکوین، موقعیت ثابتـی پیدا می‌کنند و فقـط نورایت‌های آن‌ها مهاجـرت به بافت را ادامه می‌دهند تا به مقصدهایشـان برسـند و به‌عنوان بخشی از بلوغ عصبی با واکنشگرهایشان ارتباط برقرار کنند. این فرایند می‌تواند در فاصلهٔ قابل توجهی و با سرعت به نسبت زیادی اتفاق بیفتد و بخش مهم و همگانی تکوین را تشـکیل دهد. تکوین مغز انسان به تنهایی دربردارندهٔ تقریباً ۱۰[۱۱] نورون اسـت که هر کدام تقریباً هزار اتصال با نورون‌های دیگر برقرار می‌کنند و اغلب در فاصله‌ای بیش از یک متر حرکت می‌کنند که پنج برابر اندازهٔ جسـم سـلولی یک نورون است. پژوهشگران تصور می‌کنند این مهاجرت که به‌شدت تخصص یافته و از نظر ریخت‌شناسی متمایز است، با سازوکارهای یکسان با انواع دیگر سلول‌ها انجام می‌شود. از نظر سازوکاریِ مخروط رشد، هر نورایت یک لبهٔ هدایت‌کنندهٔ جدا در نظر گرفته می‌شـود و معمولاً سازوکارهایی مثل کل سلول مهاجرت‌کننده در بافت را دنبال می‌کند.

مهاجرت سلول‌ها و بیماری‌های انسان

داده‌هایـی که تاکنون ارائه شـدند، اهمیت مهاجرت سـلولی را در تکوین جنینی نشـان دادند. آشـفتگی در مهاجرت ممکن است به اختلال‌های شـدیدی منجر شـود که با بقا و سلامت انسان ارتباط

مستقیم دارد. سرطان، دومین عامل مرگ در کشورهای درحال توسعه، باچسبندگی ناقص سلول‌ها به ماتریکس و غیرطبیعی بودن سازوکارهای مهاجرت مشخص می‌شود.

در تـراز تکوین، تعـدادی از بیماری‌های انسـانی و اختلال‌های مادرزادی با نقص‌های مهاجرت سـلولی همراه‌انـد. نقص دیواره‌بندی قلب (دهلیزی، بطنی و تنه مشترک شـریانی) که با نقـص در مهاجرت سـلول‌های تاج عصبی قلبی همراه اسـت در بیـن اختلال‌هـای قلبی مادرزادی انسـان با بیشترین میزان شیوع قرار دارند. نشانگان دی جورج[7] که با نقایص قلبی، غیرطبیعی بودن جمجمه و صورت و عقب‌ماندگی ذهنی شدید مشخص می‌شـود، با حذف‌های کروموزومی ارتباط دارد که به نقص مهاجرت در سلول‌های تاج عصبی منجر می‌شود. بیماری هیرشـپرونگ[8] که با ضعف حرکت روده مشخص می‌شود به نقص در مهاجـرت دودمان‌های تـاج عصبی خاجی و واگی مربوط اسـت. این دودمان‌ها سـپس به سیسـتم معدی روده‌ای مهاجرت می‌کنند و به نورون‌های مسـئول عصب‌دهی لولهٔ گوارش تمایز می‌یابند. نشـانگان واردنبرگ[9] با رنگدانه‌سازی غیرطبیعی مشخص می‌شود که از مهاجرت ناقص سلول‌های تاج عصبی منشأ ملانوسـیت‌های پوسـت ایجاد می‌شود.

سلول‌ها می‌توانند پیام‌های شیمیایی را تشخیص دهند. این توانایی به آن‌ها امکان مهاجرت در جهت‌های دلخواه، یا پاسخ به محرک‌های شیمیایی خارج سلولی را می‌دهد

نشـانگان‌های دیگر انسانی شـامل آلاجیـل[10]، کارپنتر[11]، شـارژه[12]، ایومـارک[13] ولئوپارد/نونان[14] به ناهنجاری‌هایی منجر می‌شوند که آسیب‌هایی در مهاجرت تاج عصبی را با علت‌های مولکولی شناخته شده یا شناخته نشده نشان می‌دهند.

نتیجه‌گیری

مهاجرت سـلول، سازوکاری به‌شدت محافظت شده است کـه در تکویـن جنینی و عملکـرد طبیعی موجـود زنده در بزرگسـالی، نقش اساسی دارد. با وجود متفاوت بودن سلول‌ها و دودمان‌هایی که مهاجرت می‌کنند، مهاجرت همهٔ سـلول‌ها با سـازوکارهای مشابهی انجام می‌شـود که آشفتگی در آن‌ها نقص‌های تکوینی شدیدی ایجاد می‌کند. این سازوکارها شامل ماشین‌های مولکولی پیچیده‌ای‌اند که می‌توانند محیط را درک کنند، به علامت‌ها پاسـخ دهند و کل رفتار سـلولی را تنظیم کنند. ماشـین‌های مولکولی هدایت‌کنندهٔ مهاجرت، هدایتی مکانیکی با اساس اسکلت سلولی و مولکول‌های تنظیم‌کننده‌ای دارند که جهت و سرعت مهاجرت را تعیین می‌کنند.

سـؤال بزرگی که ده‌ها سـال اسـت ذهن پژوهشگران را به خود مشغول کرده اسـت چگونگی تنظیم مهاجرت سلول در محیـط واقعـی و ارتباط آن بـه جنبه‌های درون‌سـلولی سـازوکارهای مهاجرت سلول اسـت. در واقع همهٔ سلول‌ها با سـازوکارهای مشابه مهاجرت می‌کنند، با این حال سلول‌های جانـدار در حال تکوین در مسـیرهای بسـیار اختصاصی و با سرعت‌های مختلف مهاجرت می‌کنند که اندازهٔ آن‌ها براساس نوع سلول فرق می‌کند.

پی‌نوشت‌ها

1. leading edge
2. trailing edge
3. lamella
4. lamallipodia
5. filopodia
6. neurite
7. DiGeorge
8. Hirschsprung
9. Waardenburg
10. Alagille
11. Carpenter
12. Charge
13. Ivemark
14. Leopard/Noonan

منبع

Anna Kashina , Satoshi Kurosak, Cell Biology of Embryonic Migration, Birth Defects Res C Embryo Today. 2008 June ; 84(2): 102–122. doi:10.1002/bdrc.20125.