Archive of SID

تغییرات گلیکوکونجوگیت‌ها در سلولهای جزایر لانگرهانس ازمرحله جنینی به نوزادی

*دکتر فاطمه کبری گنجی، **دکتر علیرضا فاضل، دکتر محبوبه آروند

*گروه علوم تشریحی، بخش بافت‌شناسی، **گروه علوم تشریحی، بخش جنین‌شناسی

خلاصه

غده پانکراس در انسان از اواخر هفته چهارم جنینی بصورت دو جوانه شکمی و پشتی از تراکم سلولهای آندودرمی ظاهر شده و در طی مراحل بعدی تکامل، پس از چرخش لوله گوارش دو جوانه مجموعاً غده پانکراس را پدید می‌آورند. عقیده بر این است که سلولهای آندوکرینی غده پانکراس احتمالاً از سلولهایی که تحت عنوان سیستم APUD معروفند و منشاء نوروایی‌تلیال دارند، (سلولهای ستیغ عصبی) بوجود می‌آیند.

گلیکوکونجوگیت‌ها نقش کلیدی و مهمی در تنظیم تکاملی سلولها دارند اما در مورد سلولهای جزایر لانگرهانس اطلاعات زیادی در دسترس نمی‌باشد. لذا در این مطالعه با بکارگیری روش دقیق لکتین هیستوشیمی روی برشهای بافتی پارافینی که از مراحل مختلف دوران جنینی و اوایل نوزادی رتهای آزمایشگاهی تهیه شده بودند، توزیع گلیکوکونجوگیت‌ها ضمن هیستوژنز پانکراس، مورد مطالعه قرار گرفتند.

سلولهای آندوکرین پانکراس با لکتینهای MPA (برای قند انتهایی گالاکتوز) و SBA (برای قند انتهایی ان‌استیل‌گالاکتوزآمین) عکس‌العملهای متفاوتی از خود نشان دادند و بر همین اساس سلولهای متفاوت جزایر لانگرهانس در دوران جنینی قابل تشخیص بودند. واکنش سلولهای جزایر نسبت به لکتین SBA یك هفته پس از تولد ناپدید شد اما سطح لومینال سلولهای اگزوکرین در دوران جنینی و پس از تولد به این لکتین واکنش نشان دادند. این نوع مشاهدات نشان می‌دهد که پدیدار شدن و تغییرات گلیکوکونجوگیت‌ها در تمایزات سلولهای جزایر از حالت جنینی به بالغ نقش کلیدی ایفاء می‌نمایند.

کلمات کلیدی: ترکیبات قندی، هیستوژنز پانکراس، جزایر لانگرهانس، لکتین، هیستوشیمی.

مقدمه

شروع تکامل جنینی غده پانکراس از اواخر هفته چهارم زندگی جنینی انسان است. این غده در ابتدا بصورت دو جوانه شکمی و پشتی از تراکم سلولهای آندودرمی در محلی نزدیك به انتهای روده قدامی (Foregut) بروز می‌نماید و در طی مراحل بعدی تکامل جنینی و در پی چرخش لوله گوارش در محل تشکیل معده و قسمتی از دوازدهه، جوانه شکمی در مجاورت جوانه پشتی قرار گرفته و مجموعاً غده پانکراس را به وجود می‌آورند که در ناحیه رتروپریتوان قرار می‌گیرد(۱۹،۱۵،۹،۴).

هیستوژنز و تمایزات بعدی پانکراس مورد توجّه بسیاری از پژوهشگران قرار گرفته و مطالعات بافت‌شناسی به کمك رنگ‌آمیزی‌های اختصاصی و برخی مطالعات هیستوشیمیایی نظیر به کارگیری آنتی‌بادیها انجام پذیرفته است(۲۴،۷،۶،۴،۳). امروزه ثابت شده که گلیکوکونجوگیت‌ها خصوصاً قند انتهائی و ماقبل انتهائی آنها نقش بسیار کلیدی در تمایزات سلولی و سایر پدیده‌های تکاملی سیستم‌های مختلف بدن دارند(۱۵،۱۱،۱۰). در مورد بروز و توزیع و تغییرات این مولکولها در ضمن هیستوژنز پانکراس مطالعات بسیار اندك و پراکنده است و این مشکل در مورد جزایر لانگرهانس که قسمت درون‌ریز (Endocrine) پانکراس را تشکیل می‌دهند بارزتر است. برای مثال، ازجمله پژوهشهایی که تاکنون در مورد نقش زنجیره‌های قندی در سطح سلولهای پانکراس انجام شده است بلوکه کردن دولیکول فسفات (که مسئول انتقال مولکولهای قندی از سیتوزول به داخل حفرات رتیکولوم

www.SID.ir

Archive of SID

آندوپلاسمیک دانه‌دار است) می‌باشد که در طی آن گلیکوپروتئینهای سطح مامبران بدون زنجیره قندی بروز نموده و میان کنشهای بین سلولی انجام نیافته است(۱۳). سلولهای تشکیل‌دهنده این قسمت احتمالاً مسیر تکاملی کاملاً متفاوتی با بخش برون‌ریز (Exocrine) پانکراس دارند. بسیاری از پژوهشگران معتقدند که منشاء این سلولها نورواکتودرمی بوده و در اثر مهاجرت سلولهای نورال کرست که به داخل بافت پانکراس نفوذ می‌نمایند، پدید می‌آیند(۲۶،۲۴،۵،۲). هر چند این سلولها در ابتدا از یك جمعیت سلولی نورال کرست به وجود می‌آیند، اما در ادامه روند هیستوژنز مسلماً تغییر و تحولاتی در ساختار مولکولی ترکیبات قندی این سلولها پدید می‌آید که ماهیت این تغییرات در قبل و بعداز تولد کاملاً مشخص نیست. لذا هدف ما از این مطالعه هیستوشیمیائی که با توجّه به اهمیت سلولهای جزایر لانگرهانس و تولیدات حیاتی آنها شکل گرفته است مطالعه پدیدار شدن و توزیع و احتمالاً تغییرات گلیکوکونجوگیت‌های سلولهای جزایر لانگرهانس قبل و بعد از تولد می‌باشد. از جمله اهداف ما امکان مشخص نمودن دقیق سلولهای جزایر لانگرهانس با توجّه به ترکیبات قندی خاص آنها است که در صورت موفقیت، مسیر ایزوله کردن دقیق جمعیت خاصی ازسلولهای جزایر لانگرهانس براساس وجود ترکیبات قندی خاص خصوصاً ویژگی قند انتهائی در دوران جنینی و احتمالاً پیوند آنها به فرد بالغ را که به عنوان مثال دچار دیابت و تخریب سلولهای مترشحه انسولین می‌باشد، هموار می‌سازد. نتایج به دست آمده نشان‌دهنده اختصاصی بودن ترکیبات قندی در این سلولها می‌باشد.

مواد و روش کار

در این پژوهش از جنین و نوزادان مرحله‌بندی شده رَت نوع Spargue Dawley استفاده شد. مشاهده اسپرم در اسمیرواژینال روز صفر حاملگی محسوب گردید. مقاطع شکمی از ناحیه پانکراس در محلول ده درصد فرمالین و یا در محلول B ۴ G (ترکیبی از ۶ درصد مرکوریك کلراید، یك درصد سدیم استات و ۰/۱ درصد گلوتار آلدئید) فیکس شدند. پس از انجام مراحل معمول بافت‌شناسی تمام مقاطع برای قالب‌گیری در پارافین آماده شدند و از آنها برشهای ۵ میکرونی تهیه گردید.

مطالعات هیستوشیمیائی

لکتین‌های MPA (Maclura Pomifera, Osage Orange) اختصاصاً جهت تشخیص ترکیبات قندی α-D-Galactose> α- D-GalNac و نیز SAB (Glycine max "soybean") اختصاصاً جهت تشخیص α, β, D-GalNac>D-Galactose از طریق هلال احمر جمهوری اسلامی ایران از شرکت سیگما خریداری شد. هر دو لکتین با HRP (Horse Radish Peroxidase) کونجوگیت شده بودند.

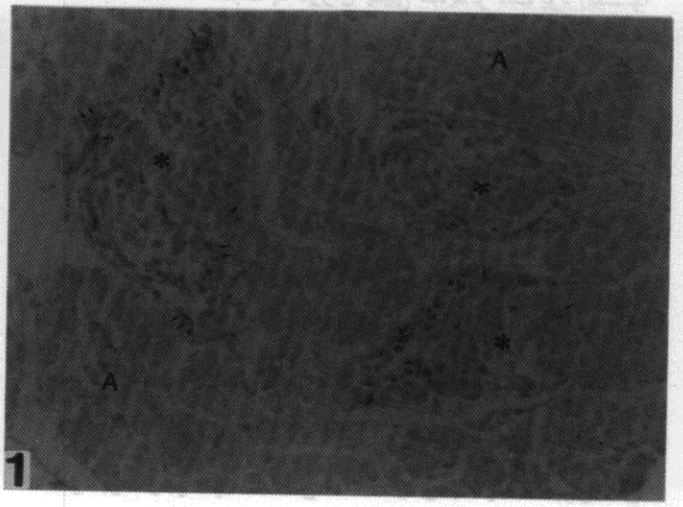
برشهای مورد نظر به مدت دو ساعت در مجاورت لکتین‌های رقیق شده (ده میکروگرم لکتین در یك میلی‌لیتر از بافر فسفات، PBS) قرار گرفته و طبق روالی که در سایر مقالات آمده است(۱۱،۱۰) تحت تأثیر محلول ۰/۳ درصد DAB (Diaminobenzidine) و آب اکسیژنه قرار گرفتند. قسمتهائی از بافت پانکراس که با لکتین مورد نظر واکنش دارد به رنگ قهوه‌ای در می‌آید که نتیجه واکنش DAB با HRP می‌باشد. کلیه برشها با آلسین‌بلو در pH= ۲/۵ به مدت ۵ دقیقه جهت ایجاد رنگ زمینه، قرار گرفتند. برای کنترل نوع لکتین از برشهای مخلوط از بافتهای مشخص دیگر (Composition section) استفاده گردید.

نتایج

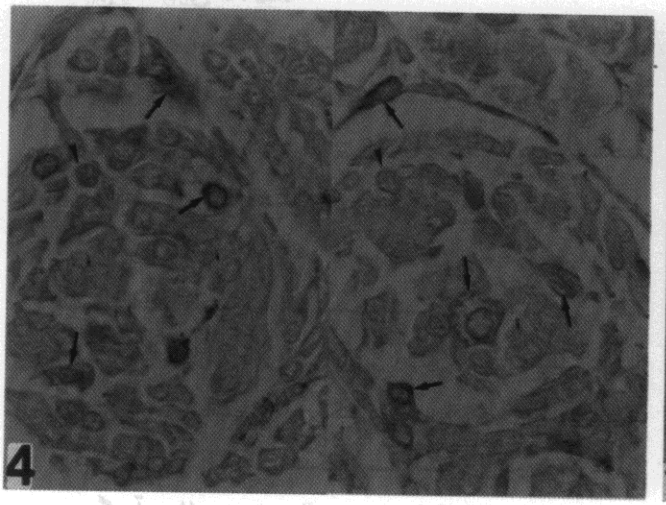
یافته‌های این پژوهش براساس مطالعات لکتین هیستوشیمی با استفاده از دو لکتین MPA (برای قند انتهایی گالاکتوز) و SBA (برای قند انتهایی اناستیل گالاکتوزآمین) در اواخر دوران جنینی (منظور از دوران جنینی بعداز اتمام دوران آمبریونیك یا مرفوژنز می‌باشد که در رت از روز پانزدهم تا زمان تولد محسوب می‌شود) و نوزادی به شرح ذیل می‌باشد.

www.SID.ir

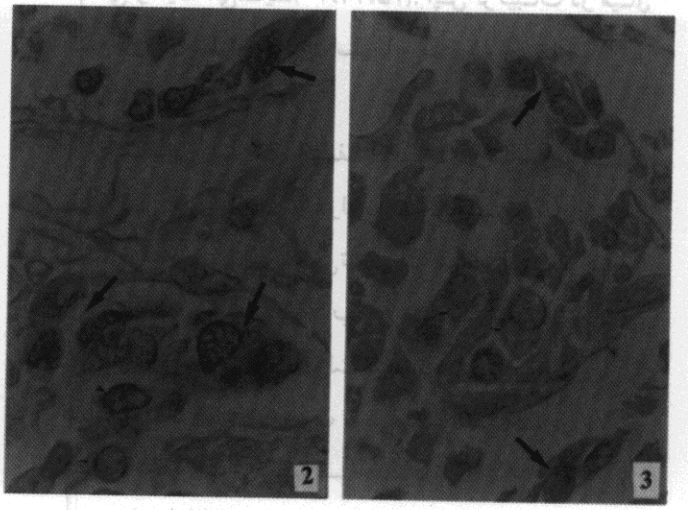
Archive of SID



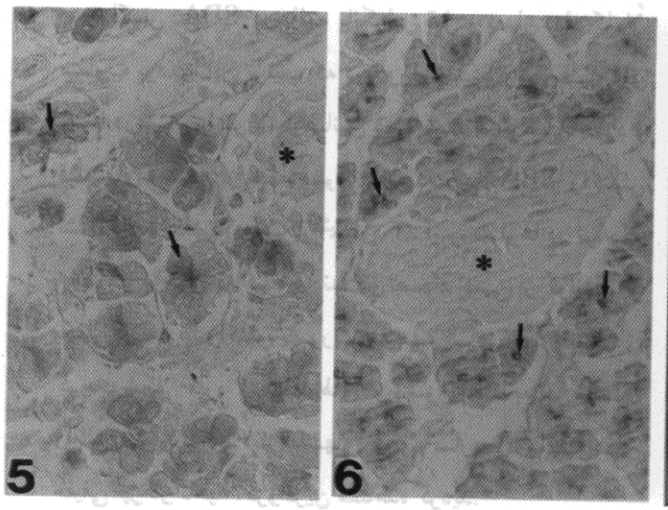
شکل ۱: مقطع عرضی از پانکراس جنین ۲۰ روزه رت که در مجاورت لکتین MPA قرار گرفته است. جزایر لانگرهانس بخوبی مشخص اند (ستاره). سلولهای محیط جزایر با MPA شدیداً واکنش داده‌اند (فلش‌های کوچک). برخی از این سلولها ندرتاً در مرکز جزایر بصورت پراکنده دیده می‌شوند. استرومای همبندی فقط با آلسین‌بلو برنگ آبی ظاهر شده است. آسینوسهای پانکراس (A) واکنش بسیار خفیفی به MPA دارند.



شکل ٤: مقطع عرضی از پانکراس جنین ۲۰ روزه رت که در مجاورت لکتین SBA قرار گرفته است. سلولهای A در محیط و مرکز (فلش‌های بزرگ) واکنش شدیدی به لکتین ظاهر کرده‌اند. سلولهای B (فلش‌های کوچک) واکنش بسیار ضعیفی به لکتین دارند و سلولهای D (سرفلش) هیچ عکس العملی به لکتین نشان نداده‌اند و فقط هسته‌ها با آلسین‌بلو به رنگ آبی ظاهر شده‌اند. آسینوسهای پانکراس واکنش خفیفی به SBA دارند.



اشکال ۲ و ۳: بزرگ نمائی سلولهای شکل ۱: سلولهای A در محیط جزایر و مرکز واکنش شدید به MPA در سیتوپلاسم به صورت گرانولهای متعدد و نیز در سطح سلول‌ها، نشان داده‌اند (فلش‌های بزرگ). سلولهای B واکنش نسبتاً ضعیفی به لکتین دارند (فلش‌های کوچک) و سیتوپلاسم سلولهای نوع D هیچ عکس العملی به لکتین نشان نداده است (سرفلش شکل ۲).



اشکال ٥ و ٦: مقطع عرضی از پانکراس نوزاد هفت روزه رت که در مجاورت لکتین SBA قرار گرفته است. بخش اگزوکرین (آسینوسها) (فلش‌های بزرگ) به لکتین واکنش زیادی نشان داده‌اند، اما در بخش آندوکرین (ستاره) هیچ نوع عکس‌العملی به این لکتین مشاهده نمی‌شود.

www.SID.ir

Archive of SID

نتایج با لکتین MPA

مطالعه برشهای بافتی با لکتین MPA از اواخر دوران جنینی به بعد به این ترتیب بود که: در جزایر لانگرهانس گروهی از سلولها به شدت با این لکتین واکنش نشان دادند. این واکنش در سطح سلولها و گرانولهای داخل سیتوپلاسم بارزتر بود. سلولهای فوق در نواحی محیطی و مرکزی جزایر به طور پراکنده مشاهده شدند (فلشها در اشکال ۱ و ۲). جمعیت‌های سلولی دیگری نیز در این جزایر وجود داشتند که یا واکنش بسیار ضعیفی به این لکتین نشان دادند یا اینکه مطلقاً واکنش نداشتند. سلولهای مذکور با آلسین‌بلو در pH= ۲/۵ به رنگ آبی ظاهر شدند. واکنش به MPA از اواخر دوران جنینی به بعد بصورت یکنواخت باقی ماند.

قسمت اگزوکرین پانکراس به این لکتین واکنش نداده، تنها با آلسین‌بلو در pH= ۲/۵ به رنگ آبی درآمد (A در شکل شماره ۱). در دوران رویانی (منظور دوران مرفوژنز می‌باشد) و اوایل دوران جنینی هیچ سلولی به MPA واکنش نداشت.

نتایج با لکتین SBA

واکنش SBA در بافت پانکراس قبل و بعداز تولد کاملاً متفاوت بود. به این ترتیب که در دوران جنینی برخی سلولهای نسبتاً درشت جزایر لانگرهانس در ناحیه گرانولهای خود و قسمتهای وسیعی از سطح سلول به شدت با SBA واکنش نشان دادند (فلشها در شکل شماره ۴). این سلولها در نواحی محیطی و مرکزی پراکنده بودند. در تعداد کمی از گرانولهای بعضی از سلولها واکنش بصورت خفیف ظاهر شد (فلشهای کوچك شکل شماره ۴) و سلولهای نوع سوم مطلقاً به این لکتین واکنش نشان ندادند (سر فلشهای شکل شماره ۴). واکنش‌های خفیفی نیز در ناحیه اگزوکرین مشاهده گردید.

برشهایی که در مراحل مختلف بعداز تولد در دوران نوزادی (تا هفته سوم) با لکتین SBA مجاور گردیدند هیچ واکنشی به این لکتین نشان ندادند (ستاره در اشکال ۵ و ۶)، اما در ناحیه لومینال آسینوسهای پانکراس واکنش به SBA مشاهده شد که نسبت به دوران جنینی شدیدتر شده بود (فلشها در اشکال ۵ و ۶).

بحث

در چند سال اخیر کنترل و تنظیم مولکولی تکامل پانکراس مورد توجّه پژوهشگران قرار گرفته است(۱،۷،۸،۱۴،۱۵،۱۸). از جمله این پژوهشها نحوه شکل‌گیری و منشاء بافتی جزایر لانگرهانس می‌باشد(۲،۳،۴،۵،۶،۱۹). سلولهای متفاوت جزایر لانگرهانس دارای ویژگی مولکولی و مرفولژیك مخصوص به خود بوده و بر همین اساس تا حدودی، با رنگ‌آمیزی‌های مختلف انوع سلولها تشخیص داده شده‌اند(۳،۴،۶،۷،۲۴). هدف ما بررسی ترکیبات قندی خصوصاً موقعیت قندهای انتهایی و نقش آنها در ضمن مرفوژنز سلولهای تشکیل‌دهنده جزایر لانگرهانس بوده است و نیز پاسخ به این سئوال که آیا می‌توان بر اساس ظهور و ثبت زنجیره‌های قندی، خصوصاً قند انتهائی این زنجیره‌ها، نوع سلول را تشخیص داد یا خیر؟ ترکیبات قندی در مرفوژنز بسیاری از سیستم‌های بیولوژیك بدن نقش اساسی را ایفا می‌نمایند(۱۰،۱۱،۲۵). این ترکیبات در میان کنش‌های بین سلولی و یا بین سلولها و ماده خارج سلولی مؤثر می‌باشند(۱۰،۱۱،۲۰).

تشخیص سلولهای مختلف جزایر لانگرهانس براساس مولکولهای قندی نه تنها به درك ما به نحوه شکل‌گیری آنها کمك خواهد کرد، بلکه می‌توان با کمك روشهای دیگر آزمایشگاهی و بر اساس ردیاب‌های مشخصی ترکیبات قندی این سلولهای جنینی را به سهولت شناسائی نمود و برای تزریق یا کشت به پانکراس‌های معیوب خصوصاً انواعی که در ترشح انسولین دچار اشکال هستند استفاده نمود(۱۲،۲۲،۲۳).

در این مطالعات هیستوشیمیائی که بر اساس استفاده از مولکولهای کونجوگیت شده لکتین با HRP انجام گرفته، سلولهای درشت محیط جزایر از اواخر دوران جنینی رَت اختصاصاً به لکتین MPA شدیداً واکنش دادند که این واکنش در سطح سلولها شدیدتر بود. تعداد اندکی از این

www.SID.ir

Archive of SID

سلولها در نواحی مرکزی جزیره نیز مشاهده شدند (اشکال ۲ و ۳، فلشهای بزرگ). با توجّه به اطلاعات به دست آمده از میکروسکپ الکترونی و رنگ‌آمیزیهای اختصاصی و بر طبق طبقه‌بندی کلاسیک احتمالاً این سلولها از نوع A بوده و مترشحه گلوکاگون (Glucagon) می‌باشند. واکنش این سلولها به لکتین MPA نمایانگر این موضوع است که مولکول گالاکتوز به وفور در انتهای زنجیره‌های قندی گلیکوکونجوگیت‌های سطح سلولهای فوق و همینطور سیتوپلاسم آنها وجود دارد. از طرفی مطالعات با لکتین SBA که صرفاً برای GalNac می‌باشد نیز نتیجه مشابهی را ظاهر نمود. بطوری که سلولهای واکنش‌دهنده شدید به MPA به این لکتین نیز عکس‌العمل شدیدی نشان دادند (شکل شماره ۴) که نشانگر وجود دو قند انتهائی مشخص گالاکتوز و GalNac در انتهای زنجیره قندی گلیکوکونجوگیت‌ها می‌باشد که در غشاء سلول و یا در داخل سیتوپلاسم قرار دارند. در تأیید این توجیه لازم به یادآوری است که لکتین MPA اختصاص به α-D-Galactose> α- D-GalNac و لکتین SBA اختصاص به $\alpha, \beta,$ D-GalNac>D-Galactose دارد. همانطور که در اشکال ۳ و ۲ توسط فلشهای کوچک مشخص شده است، سطح سلولی و قسمتهایی از سیتوپلاسم برخی از سلولهای مرکزی به صورت بسیار خفیف به MPA واکنش نشان داده‌اند. این سلولها احتمالاً از نوع B و ترشح کننده انسولین می‌باشند. این واکنش ضعیف فقط مربوط به مولکول گالاکتوز نمی‌باشد، بلکه لااقل قسمتی از آن به GalNac مربوط است، زیرا در نمونه‌هایی است که در تماس با لکتین SBA قرار داشته‌اند (شکل شماره ۴). این سلولها (فلش‌های کوچك) عکس‌العمل بسیار خفیفی به این لکتین نشان داده‌اند که نشانگر حضور کمتر گالاکتوز و GalNac در گلیکوکونجوگیت‌های سطح و داخل سیتوپلاسم این سلولها می‌باشد. نتیجه مشاهدات نشان می‌دهد که عکس‌العمل نسبتاً مشابه دو نوع سلول که در این بررسی A و B قلمداد شدند به دو نوع لکتین MPA و SBA بیانگر این مطلب است که دو قند انتهائی گالاکتوز و GalNac در سلولهای A به وفور وجود داشته و مقدار آن در سلولهای B در این مرحله از زندگی جنینی کمتر می‌باشد(۲۱،۱۷).

سلولهای نوع سومی نیز در جزایر لانگرهانس شناسائی شدند که سیتوپلاسم آنها در مجاورت با لکتین MPA و SBA هیچ واکنشی نشان ندادند (سرفلش اشکال ۲ و ۴) و تنها هسته این سلولها با آلسین‌بلو در pH= ۲/۵ به رنگ آبی ظاهر شده‌اند. این سلولها احتمالاً نوع D می‌باشند که مترشحه سوماتواستاتین بوده و به تعداد کمتری نسبت به سلولهای نوع A و B در جزایر وجود دارند. البته باید در نظر داشت که این سلولها ممکن است با لکتین دیگری عکس‌العمل داشته باشند که علت آن وجود قند ماقبل آخر متفاوت و یا اتصال متفاوتی بین قند انتهائی خواهد بود. البته این تئوری می‌بایست به اثبات برسد. سلولهای نوع F در این مطالعه هیستوشیمیایی شناسائی نشدند.

آنچه جالب توجه است نوع واکنش سلولهای جزایر به لکتین SBA در دوران جنینی و پس از تولد بود. زیرا این واکنش پس از تولد تغییرات عمده‌ای پیدا نمود بنحوی که در پانکراس نوزاد هفت روزه که در تماس با لکتین SBA قرار گرفت (اشکال شماره ۵ و ۶) سلولهای جزایر لانگرهانس هیچ عکس‌العملی نشان نداده و بهیچ وجه قابل تفکیک از یکدیگر نبودند. در حالیکه همزمان بخش اگزوکرین پانکراس که در دوران جنینی به این لکتین عکس‌العمل ضعیفی داشت پس از تولد عکس‌العمل شدیدتری را ظاهر نمود (فلش‌های بزرگ اشکال ۵ و ۶).

نتایج به دست آمده در این پژوهش با برخی نتایج که پژوهشگران دیگر بر روی جنینهای جوجه به دست آورده‌اند، تا حدودی متفاوت است(۱۱). برای مثال تحقیقاتی که توسط Gheri و همکارانش در سال ۱۹۹۷ انجام یافته است تفاوتهایی در بکارگیری برخی لکتین‌ها بین بافتهای جنینی و بعداز تولد قائل نبودند و به این نتیجه رسیده‌اند که متابولیسم گلیکوزیلاسیون در سلولهای B جنینی مشابه دوره بلوغ انجام

www.SID.ir

Archive of SID

می‌پذیرد. قابل ذکر است که اثرات مولکول گـالاکتوز کـه بـه صورت قند انتهایی در بسیاری از گلیکوکونجـوگیت‌هـا بـروز می‌نماید در مورد جزایر لانگرهانس هنوز مورد مطالعـه محققـین دیگر قرار نگرفته است.

پاسخ کاملاً اختصاصی لکتین SBA برای جمعیت سـلولی جزایر لانگرهانس در دوره جنینی نشان‌دهنده این واقعیت اسـت که وجود این دو نوع قند فقـط در دوران جنیـنی بیـانگر نقـش کلیدی آنها در زنجیره‌های قندی وابسته به سـلولهای پیش‌سـاز در حال تکامل جزایر لانگرهانس می‌باشد که به تدریج پـس از تولد و تکامل سلولها، قند انتـهائی آنهـا احتمـالاً توسـط هضـم سلولی و یا آندوسیتوز از بین می‌رود و به همین علت از حـدود هفته اول به بعد بـا ایـن روش هیستوشیمیائی قـابل تشـخیص نمی‌باشند. تا آنجائیکه بررسی مقالات نشان می‌دهد تا بحال ایـن ترتیـب پژوهـش هیستوشـیمیائی و نتـایج در جـائی منعکـس نگردیده است و مـا امیـد داریم کـه سـایر پژوهشـگران محـترم بتوانند با به کارگیری روش‌های دیگر قطعی بودن سلولهای A و B و D را بـه اثبـات رسـانند تـا بـرای پیونـد و ترمیـم سلولهای ترشح کننده انسولین در بیمـاران دیـابتی بتـوان از آن استفاده کرد. گرچه با توجه به گرانولهای ترشحی سـلولهای A و B و D تشخیص قطعی آنها نیاز بـه بـررسی بیشـتر نـیز دارد.

تقدیر و تشکر

پژوهشگران این مقاله از معاونت محترم پژوهشی، شـورای محترم پژوهشی، پرسنل محترم دایرة معاونت پژوهشـی دانشـگاه علوم پزشکی مشهد که در تأیید طرح پژوهشی، تـأمین بودجـه مورد نظر و تسهیل امور مربوط بـه طـرح پژوهشـی، زحمـات بسیاری را متحمـل گردیده‌انـد، صمیمانـه تشـکر می‌نمایند. از زحمـات خانمـها فاطمـه متجـدد و عـزت عظیمـی در اجـرای تکنیکهای آزمایشگاهی نـیز تشـکر مـی‌گـردد. راهنمائی‌هـای ارزنده همکار محترم آقای دکـتر مـهدی جـلالی قـابل تقدیـر و تشکر است.

References

1. Akinoto Y., Kreppel L., Hirano H., Hart G., 1999, Localization of the O-linked N-acetylglucosamine transferase in rat pancreas, Diabetes, 48(12):2407-13.
2. Andrew A., Kramer B., Rawdon B., 1998, The origin of gut and pancreatic neuroendocrine (APUD) Cells - The last word, J. Pathology, 186(2):117-8.
3. Breant B., Lawergne C., Astesano A., Ferrand N., Asfari M., Boissard C., Anteunis A., Rosselin G., 1992, Development of the beta cells, Mt. Sinai J. Med. ,59(2):175-85.
4. Bobrick I. I., Davidenko L., 1991, Differentiation of human pancreatic endocrinocytes during embryogenesis, Arkh. Anat. Girtol. Embriol., 100(2):42-8.
5. Bugorkova S., Isupov I., Bugorkova T., Mainorov N., Kutyrer V., 2000, The APUD - system function of the intestin and the morphological changes in the internal organ of adult rabbits infected with toxigenic Vibrio cholerae, Zh. Microbiol. Epidemiol. Immunolobiol., 3:4-11.
6. Chu k., Nemoz-Gaillard E., Tsai M., 2001, Beta and pancreatic islet development, Recent Prog. Horm. Res., 56:23-46.
7. Cirulli V., Beattie G. M., Klier G., Ellisman M., Ricordi C., Quaranta V., Frasier F., Ishii J. K., Hayek A., Salomon Dr. 2000, Expression and function of alpha(v)beta(3) and alpha(v)beta(5) integrins in the developing pancreas: roles in the adhesion and migration of putative endocrine progenitor cells, J. Cell Biol., 150(6):1445-60.
8. Deutsch G., Jang J., Zheng M., Lora J., Zaret K., 2001, A biopotential precursor population for pancreas and lines within the embryonic endoderm, Development, 128(6):871-881.
9. Edland H., 2001, Development biology of the pancreas, Diabetes, 50(1):5-9.
10. Fazel A. R., Schulte B. A., Thompson R. P., Spices S. S., 1987, Presence of rat primordial germ cells during migration cell differentiation, 21:199-211.
11. Gheri G., gheri B., Sgambati, 1997, Glycoconjugate Saccharidic Moieties of the exocrine and endocrine pancreas in the chick embryo, newborn and adult, Biotech. Histochem., 72(3):158-67.
12. Kandall D. M., Robertson R. P., 1997, Pancreas and islet transplantation challenges for the twenty-first century, Endocrinology, 26:611-630.
13. Maylie - Prenninger M. F., Jamieson J. D., 1979, Distribution of cell surface saccharide on pancreatic cells, J. Cell Bion., 80:77-95.
14. Miralles F., Portha B., 2001, Early development of beta-cells in impaired in the

www.SID.ir

Archive of SID

Gk rat model of type 2 diabetes, Diabetes, 50(1):84-8.
15. Myojin T., Kitamura N., Hondo E., Baltzar E. T., Pearson G. T., yamada J. 2000, Immunohistochemical localization of neuropeptides in bovine pancreas, Anat. Histol. Embryol., 29(3):167-72.
16. Moore K., Persaud T., Digestive system, in: The Developing human, Moore k. (eds)., W.Saunders Co. , 1998, 237-262.
17. Novelli M., De Tata V., Bombara M., Bergamini E., Masiello P., 2000, Age-dependent reduction in GLUT-2 levels is correlated with the impairment of the insulin secretory response in isolated islets of Sprague-Dawley rats, Exp. Gerontol., 5:641-51.
18. Otonhoski T., Usinov J., Rasilainen S., Kallio E., Korsgeren O., Hogry P., 1999, Differentiation and maturation of porcine fetal islet cells in vitro and after transplantation, Transplantation, 68(11):1674-83.
19. Peters J., Jurgensen A., Kloppel G., 2000, Ontogeny, differentiation and growth of the endocrine pancreas, Virchows Arch., 436(6):527-38. Review. PMID: 10917166
20. Scharfmann R., 2000, Control of early development of the pancreas in rodents and human: implications of signals from the mesenchyme, Diabetologia ,43(9):1083-1092.
21. Scharfmann R., Czerrichow P., 1996, Differentiation and growth of pancreatic beta cells, Diabetes Metab., 22(4):223-8.
22. Si Z., Tuch B., Walsh D., 2001, Development of human fetal pancreas after transplantation into scidmice cells tissue organ, 168(3):147-157.
23. Smith R. M., Mandel T. E., 2000, Pancreatic islet xenotransplantation: The potential for tolerance induction., Immunology today, 2(1):42-48.
24. Teitelman G., 1991, Cellular and molecular analysis of pancreatic islet cell lineage and differentiation, Recent Prg. Horm. Res., 259-97.
25. Winoto-Morbach S., Krout O. S., Heiser A., Ulrich K., Muller-Ruchholtz W., 1994, Lectin binding to acinar for complete magnetophoretic purification of procine pancreatic islets depends on the composition and pH of the incubation medium, Transplant Proc. 26(2):646-8.
26. Waldum H., sandwik A., Angelsen A., krokan H., falkmers, 1999, The origin of gut and pancreatic neuroendocrine (APUD) cells - The last word? J. Pathology, 188(1) 113-110.