

مقایسه ساختار و فراساختار فولیکول های مو و پر

احمد قارزی

دریافت: 1391/11/15 پذیرش: 1392/9/24

گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه لرستان، خرم آباد، ایمل: ahgharzi@yahoo.com

چکیده. طرز تشکیل فولیکول پر و فولیکول مو در مرحله جنینی تقریباً مشابه است. هدف تحقیق حاضر بررسی شباهت ها و تفاوت های ساختاری این دو نوع فولیکول در موش های صحرایی و کبوترهای بالغ است. برای این منظور، پس از خارج کردن فولیکول ها، آنها را برای بررسی با میکروسکوپ نوری و الکترونی آماده کردیم. نتایج این تحقیق نشان داد که این دو نوع فولیکول از نظر داشتن پاپیلای درمی و ماتریکس اپیدرمی مشابه هستند. همچنین نحوه تولید رشته مو و پر در آنها تقریباً یکسان است. اما برخلاف فولیکول مو، در بخش بالای پاپیلای درمی فولیکول پر یک بخش متمایز به نام پولپ وجود دارد. در مرکز این پولپ و همچنین پاپیلای درمی یک رگ خونی قرار دارد که نظیر آن در فولیکول مو دیده نمی شود. یکی دیگر از تفاوت های مشاهده شده به ضخامت غشای پایه ای مربوط می شود که در مرز ماتریکس اپیدرمی و پاپیلای درمی وجود دارد و در فولیکول پر نسبت به فولیکول مو از ضخامت بسیار بیشتری برخوردار است. همچنین در قاعده فولیکول پر جمعیت مشخصی از سلول های شبه بنیادی دیده می شود که نظیر آن در فولیکول مو مشاهده نشد. با توجه به نتایج به نظر می رسد که پر در پرندگان و مو در پستانداران برای اهداف زیستی مختلفی سازگاری یافته اند.

واژه های کلیدی: پاپیلای درمی، ماتریکس اپیدرمی، سلول های بنیادی اپیدرمی، پولپ.

Structural and ultrastructural comparison of hair and feather follicles

Ahmad Gharzi

Received 06.03.2013/ Accepted 15.12.2013

Department of Biology, Faculty of Science, Lorestan University, Khorramabad, Iran

Email: ahgharzi@yahoo.com

Abstract. Formations of feather and hair follicles during embryonic stage are nearly similar. The aim of the present research is to study the similarities and differences between these two follicles in adult pigeons and rats. To fulfill this task, feather and hair follicles were dissected and processed for light and electron microscopy. The results demonstrated that these two follicles were similar in having dermal papilla and epidermal matrix. Moreover, the production of feather fibers and hair in them, respectively, is almost similar. However, unlike the hair follicle, the feather follicle has a distinct compartment, called the pulp at the top of the papilla. At the center of this pulp and dermal papilla a blood vessel exists, a character never observed in the hair follicle. Another difference between the two related to the thickness of the basement membrane exists at the interface between the papilla and epidermal matrix which in feather follicle is much thicker than its hair equivalent. In addition, at the base of feather follicle there is a distinct population of stem-like cells which could not be distinguished in the hair follicle. Based on the results obtained in this study, it seems that the feathers in birds and the hairs in mammals have been adapted for different biological tasks.

Keywords. dermal papilla, epidermal matrix, epidermal stem cell, pulp

مقدمه

بدن مهره داران با فلس، پر یا مو (خز) پوشیده می شود. مقایسه تشابهات و تفاوت های این ضمام پوستی سبب می شود اطلاعاتی درباره منشأ جنینی آنها و نیز چگونگی تکامل آنها فراهم شود (Chuong et al., 2000). عقیده بر این است که مسیر تکاملی پر (از خزندگان به پرندگان) و مو (از خزندگان به پستانداران) متفاوت و مستقل از یکدیگر است، ولی فولیکول پر و فولیکول مو شباهت هایی با هم دارند که به اعتقاد محققان ناشی از تکامل همگرایی این دو ساختار است (Yue et al., 2005). فولیکول پر و مو هر دو قدرت ترمیمی نیرومندی دارند که می توانند به طور دوره ای سبب نوسازی این ساختارهای اپی تلیالی (پر و مو) شوند (Paus, 1996). علاوه بر این، در طی دوره جنینی هر دو این ضمام پوستی (فولیکول پر و فولیکول مو) همچون دیگر ضمام اپیدرمی (ناخن، چنگال، فلس، غدد شیری و شاخ) در نتیجه برهم کنش های دقیقاً زمان بندی و مکان یابی شده ای که بین اپیدرم جنینی و جمعیت خاصی از سلول های درمی جنینی (سلول های مزانشیمی) به وقوع می پیوندد سرچشمه می گیرند (Martinez et al., 2004). هر دو این بافت ها برای مورفوژنز طبیعی این ضمام لازم و ضروری اند. دلیل این وابستگی دوجانبه وجود مسیرهای پیام رسانی دوجانبه ای است که بین اپیدرم و سلول های مزانشیمی برقرار می شود و این پیام ها هستند که نوع، شکل و طرح ضمام پوستی در حال تشکیل را تعیین می کنند (Davidson, 1993). از طرفی باید توجه داشت که این برهم کنش ها صرفاً به دوران جنینی محدود نمی شوند، بلکه در سرتاسر طول زندگی فرد تداوم دارند و مسئول رخداد های چرخه ای در جریان رشد، توقف رشد و ریزش پر یا مو هستند (Mackenzie, 1994).

با وجود منشأ تکاملی متفاوت، وجود وقایع مشابه در دوره جنینی باعث شده است که این دو ساختار پوستی در حیوان بالغ آناتومی و بافت شناسی نسبتاً مشابهی را به نمایش بگذارند. مطالعات متعددی درباره ساختار آناتومیکی و میکروسکوپی این دو فولیکول انجام گرفته است (Yu et al., 2004). این مطالعات سازمان دهی کلی این فولیکول ها و مولکول های درگیر در اتفاقات داخل سلولی و بین سلولی را تا حدودی در آنها روشن کرده است. فولیکول ها ساختارهای استوانه ای شکل در پوست هستند که ضمن تولید پر و مو آنها را محکم در پوست نگه می دارند. در قاعده این فولیکول ها که در درون درم قرار می گیرد توده ای سلول مزانشیمی به نام پایپلای درمی وجود دارد که با ارسال پیام هایی سلول های اپیدرمی پیرامون خود را که سلول های ماتریکس نامیده می شوند وادار به تکثیر می کنند (Jiang et al., 2011). همچنان که سلول های به دست آمده از تکثیر به طرف بالا حرکت می کنند تمایز می یابند و به پر یا مو تبدیل می شوند. بنابر مطالعات انجام شده درباره هر دو این فولیکول ها، سلول های پایپلای درمی برای ترمیم دوره ای پر و مو حیاتی هستند. عقیده بر این است که هر دو فولیکول پر و مو واجد مخزنی از سلول های بنیادی اپیدرمی هستند که نه تنها سلول های لازم برای رشد پر یا مو را تأمین می کنند، بلکه در فراهم آوردن سلول های اپیدرمی برای اپیدرم پوست در جریان رشد و ترمیم آن نیز ضروری هستند (Yu et al., 2002; Talor et al., 2000). تحقیقات مختلف انجام شده مشخص کرده که از نظر موقعیت قرارگیری این سلول های بنیادی اپیدرمی و ملاسیت ها در این دو فولیکول تفاوت هایی وجود دارد (Lin et al., 2013; Yue et al., 2005; Morris et al., 2004).

علاوه بر این، تفاوت هایی نیز از نظر بخش درمی بین این فولیکول ها وجود دارد (Yue *et al.*, 2005; Yu *et al.*, 2004). با توجه به اطلاعات متعدد و پراکنده درباره ساختار فولیکول پر و فولیکول مو در این مطالعه سعی بر این است که با قراردادن این دو اندام در کنار هم و مقایسه جزء به جزء آنها از جنبه های سلولی و میکروسکوپی به مقایسه شباهت ها و تفاوت های این دو فولیکول پرداخته شود. از طرفی برخلاف بیشتر مطالعات قبلی که از پرندگان غیر پروازی و عمدتاً مرغ خانگی یا در مواردی غاز و غیره به عنوان مدل استفاده شده است (Xu *et al.*, 2011; Wu *et al.*, 2008; Yue *et al.*, 2005; Chuong *et al.*, 2000; Prum, 1999; Chuong, 1998)، در مطالعه حاضر فولیکول های پر یک پرنده پروازی، کبوتر، با فولیکول های موی پوزه موش صحرایی مقایسه می شود.

مواد و روش ها

تهیه نمونه ها و خارج کردن فولیکول های مو و پر از پوست آنها

پنج موش صحرایی نژاد Piebald Vireo Glaxo (PVG) که در شرایط آزمایشگاهی نگهداری می شدند و پنج کبوتر معمولی *Columba livia* که از بازار تهیه شد برای این کار انتخاب شدند. در تمام مراحل کار با حیوانات زنده موازین اخلاقی درباره رفتار با آنها کاملاً رعایت شد. هردو حیوان، با قرار گرفتن در دسیکاتور محتوی کلروفرم ابتدا بی هوش و سپس با رها کردن آنها در این وضعیت کشته شدند. موش ها، پس از کشته شدن، روی تشک تشریح خوابانده شدند و با استفاده از قیچی جراحی ظریف یک برش روی پوست بالای لب فوقانی آنها ایجاد شد. پوست بریده با گیره مخصوص جراحی گرفته و به عقب برگردانده شد، به گونه ای که سطح داخلی پوست در معرض دید قرار گرفت. سپس به شیوه ای که قبلاً توصیف شد و با کمک پنس های

ظریف فولیکول های پوزه یا ویریسای آرامی و یک به یک از پوست بیرون آورده شد (Gharzi & Jahoda, 2011; Gharzi *et al.*, 2012). برخی فولیکول های خارج شده برای مطالعات بافت شناسی به محلول فرمالین نمکی 4٪ با دمای 4°C منتقل و برخی دیگر به منظور آماده سازی برای میکروسکوپ الکترونی به محلول کارنوفسکی با دمای 4°C منتقل شدند.

کبوترها نیز پس از کشته شدن روی تشک تشریح ثابت شدند. در این مرحله با کمک دست شاه پره های بالغ روی بال ها کنده شد تا اینکه در لابه لای این پره های بالغ پره های جوانی که به تازگی از پوست درآمده بودند مشخص شدند. سپس محل اطراف این پره های جوان با پنبه آغشته با اتانول 70٪ تمیز شد و سپس همچون موش ها در پوست مجاور این فولیکول ها با اسکالپل برشی ایجاد و لبه پوست بریده شده با گیره معکوس شد. در ادامه از سمت داخل و با کمک پنس فولیکول این پره های جوان به آرامی از پوست بیرون کشیده شد. اینکار برای چند فولیکول پر بالغ نیز انجام گرفت. نظیر فولیکول های مو، فولیکول های پر خارج شده نیز برای بررسی های بافت شناسی و میکروسکوپ الکترونی به یکی از دو ظرفی که در بالا اشاره شد منتقل شدند. در کل در این تحقیق 22 فولیکول مو و 15 فولیکول پر برای بررسی ها استفاده شدند.

آماده سازی فولیکول ها

به منظور آماده سازی نمونه ها برای مطالعات بافت شناسی، نمونه ها پس از 24 ساعت تثبیت شدن در محلول 4٪ فرمالین نمکی با گذراندن از میان یک سری اتانول با غلظت بالا رونده (70٪ و 95٪ دو ساعت برای هر کدام و 100٪ سه ساعت) ابتدا آبگیری شدند. فولیکول ها سپس با قرار گرفتن در تولوئن برای سه ساعت شفاف شدند و سپس مرحله نفوذ دادن (برای 24 ساعت) و قالب گیری با پارافین در مورد آنها انجام شد. با کمک یک

میکروتوم (Leitz 1512، آلمان) برش هایی به ضخامت 7 میکرون از فولیکول ها تهیه و برش ها با ترکیبی از آبی آلسین، همتوکسلین و ایگرت و پونسا کوتیس (مرک، آلمان) رنگ آمیزی شدند.

در جهت آماده سازی نمونه ها برای میکروسکوپ الکترونی، پس از تثبیت اولیه آنها در محلول کارنوفسکی برای مدت یک ساعت، ثابت سازی ثانویه آنها با محلول اسمیوم تتراکسید صورت گرفت و قالب های رزینی تهیه شده به وسیله اولترامیکروتوم (لایکا AG، اتریش) برش داده شدند. برش ها به ترتیب با اسات اورانیل و سترات سرب 1٪ رنگ آمیزی شدند. برش های رنگ آمیزی شده در نهایت با میکروسکوپ الکترونی گذاره (Philips 400T، هلند) مشاهده و بررسی شدند.

نتایج

مورفولوژی و ساختار فولیکول ها در مرحله رشد

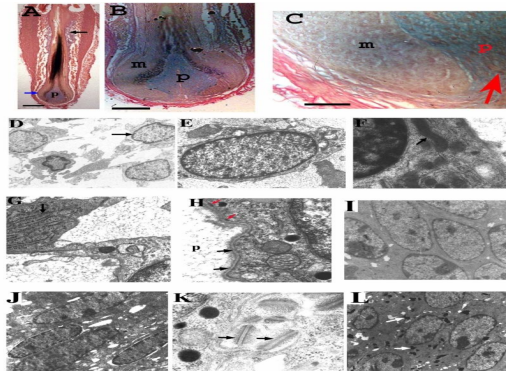
درباره فولیکول های موی و پریسا، آنها از بیرون با غلاف کلانی سختی احاطه می گردند. در باب فولیکول مو در سرتاسر مرحله رشد یا آنازن انتهای تحتانی فولیکول یک ظاهر پیزی شکل یا حباب مانند را به نمایش می گذارد (شکل 1A). در قسمت مرکزی این حباب یک پایلای درمی قرار گرفته که به استثنای بخش ساقه قاعده ای توسط بخش اپیدرمی که معمولاً به آن ماتریکس اپیدرمی گفته می شود احاطه می شود (شکل 1B). پایلای درمی بزرگ و مشخص است و در قسمت رأسی به داخل بخش مرکزی رشته موی در حال رشد امتداد می یابد. سلول های پایلا در یک ماتریکس خارج سلولی فراوان که میل و قرابت شدیدی با آبی آلسین نشان می دهد قرار دارند. ماتریکس اپیدرمی چند لایه بوده و در ناحیه تحتانی از سلول های کروی، کوچک و مترکم تشکیل می شود (شکل 1C)، ولی در سطوح بالاتر این سلول ها حجیم تر و دراز تر می شوند و به نظر

می رسد در حال پشت سر گذاشتن مراحل تمایز به کراتینوسیت های ساقه مو هستند.

از نظر فراساختاری سلول های پایلای درمی با فواصل نسبتاً زیاد در یک ماتریکس خارج سلولی سست قرار می گیرند. این سلول ها با اشکال مختلفی دیده می شوند و زوائد سیتوپلاسمی از همه جهت ها از آنها خارج می شوند (شکل 1D). این سلول ها به واسطه هسته های گرد یا بیضی شکل قابل شناسایی اند (شکل 1E). سیتوپلاسم این سلول ها دانه دار است و حاوی اندامک های سیتوپلاسمی معمول است (شکل 1F). در داخل سیتوپلاسم یک شبکه آندوپلاسمی بسیار توسعه یافته با ریبوزوم های بی شمار دیده می شود. میتوکندری ها و دستگاه گلژی در نواحی پیرامونی سیتوپلاسم قرار دارند، در حالی که ریبوزوم های آزاد تقریباً به طور یکنواخت در تمام نواحی سیتوپلاسم پراکنده هستند (شکل 1G). در اطراف پایلای درمی بخش ماتریکس اپیدرمی شامل سلول هایی است که به وسیله یک غشای پایه از سلول های پایلای درمی داخلی جدا می شوند (شکل 1H). سلول های اپیدرمی توسط اتصالات همی - دسموزوم به این غشا متصل می شوند. در این اپیدرم چندین ردیف سلول اپیدرمی قرار دارد که مترکم کنار هم قرار گرفته بودند (شکل 1I). این سلول ها در پایین ترین بخش نسبت به نواحی بالاتر ویژگی های متفاوتی را به نمایش می گذارند. در پایین ترین بخش سلول های اپیدرمی ظاهر گرد و هسته بزرگی دارد و سیتوپلاسم واجد چندین میتوکندری و توده ای از ریبوزوم های آزاد است ولی این سلول ها از نظر سایر اندامک های سیتوپلاسمی زیاد غنی نیستند و در بین این سلول ها اتصالات دسموزوم به تعداد کمی دیده می شود (شکل 1J). همچنان که سلول ها به طرف بالا حرکت می کنند مورفولوژی و تشکیلات سیتوپلاسمی آنها دچار تغییر می شوند، به این ترتیب که سلول های اپیدرمی به تدریج بزرگ تر می شوند و از حالت کروی به حالت

دانه های ملاتین در سیتوپلاسم و لایه لای سلول های اپیدرمی مشاهده شد (شکل 1L).

طویل و کشیده درمی آیند. در این نواحی نسبت به بخش پایینی بین سلول ها اتصالاتی های دسموزومی فراوان تری دیده می شود (شکل 1K). در فولیکول هایی که موی تیره ایجاد می کنند در این ناحیه بالایی تعداد زیادی



شکل 1- ساختار فولیکول موی ویربسا موش در مرحله رشد. (A) برش طولی از فولیکول که ساختار پیازی شکل انتهایی آن را نشان می دهد. پاپیلا درمی (p) از اطراف توسط ماتریکس اپیدرمی ضخیمی (پیکان آبی) احاطه می شود. اپیدرم خود توسط غلاف درمی (پیکان تیره) احاطه می شود. (B) بزرگ نمایی بالاتر از بخش انتهایی فولیکول که پاپیلا درمی بزرگ (p) و ماتریکس خارج سلولی غنی از گلیکوز آمینو گلیکان ها (رنگ آبی) را نشان می دهد. (C) بزرگ نمایی بالاتر تصویر قبلی. به جز ناحیه ساقه اتصالاتی (پیکان قرمز) پاپیلا توسط یک ماتریکس اپیدرمی (m) چند لایه احاطه شده است. (D) الکترومیکروگراف سلول های پاپیلا درمی. سلول های پاپیلا با هسته های مشخص (پیکان) کاملاً از هم جدا و بین آن ها فضای بین سلولی زیادی دیده می شود. (E) سلول ها فیبروبلاست-مانند هستند و اندامک های سلولی از جمله میتوکندری (پیکان در F) و شبکه آندوپلاسمی وسیع (پیکان در G) در سیتوپلاسم آنها دیده می شود. (H) در محل اتصال پاپیلا درمی (p) به اپیدرم اطراف (e) یک غشای پایه مشخص (پیکان های تیره) وجود دارد. این سلول ها توسط اتصالات نیمه دسموزومی (پیکان های قرمز) به غشای پایه متصل هستند. (I) سلول های اپیدرمی بخش تحتانی ماتریکس تراکم و کوچک هستند. (J) سلول های اپیدرمی بخش بالایی ماتریکس بلند و کشیده اند. در نواحی بالاتر تعداد زیادی دسموزوم (پیکان ها در K) و دانه های ملاتین (پیکان ها) بین سلول های اپیدرمی دیده می شود. خط نشانه در A برابر 250، در B 100 و در C 50 میکرومتر. بزرگ نمایی الکترومیکروگراف های $\times 4600$ D، $\times 10000$ E، $\times 18000$ F، $\times 28000$ G، $\times 36000$ H، $\times 6000$ I، $\times 8000$ J، $\times 60000$ K، $\times 4600$ L.

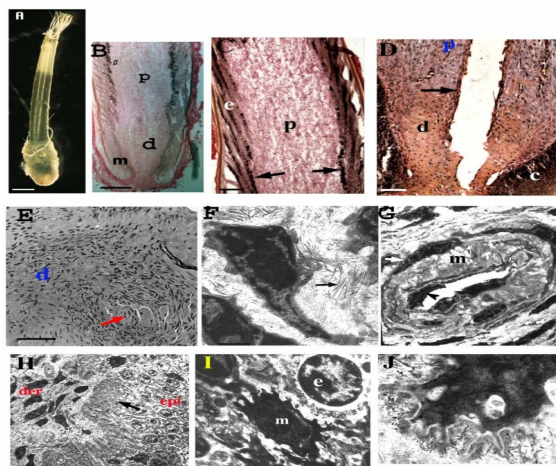
Fig. 1. Structure of rat's vibrissa follicle during growing stage. (A) A longitudinal section through the follicle which shows its bulbous shape. Dermal papilla (p) is surrounded by a thick epidermal matrix (blue arrow) covered by a dermal sheath. (B) Higher magnification of the follicle's end which shows a large dermal papilla (p) with a matrix rich in Glycosaminoglycans (blue color). (D) Higher magnification of previous picture. Except of connecting stalk, the papilla (red arrow) is surrounded by a multilayered epidermal matrix (m). Electro micrograph of papilla's cells with distinct nucleus (n) separated by a large extracellular space. (E) The cells of papilla are fibroblast-like in shape and cellular organelles including mitochondria (arrow in F) and rich endoplasmic reticulum (arrow in G) are seen within their cytoplasm. (H) At the point where the dermal papilla (p) connects to surrounding epidermis (e) a distinct basement (black arrows) is present. The epidermal cells are connected to the membrane by hemidesmosome junctions (red arrows). (I) The epidermal cells of the basal region the matrix are small and dense. (J) The cells in upper regions of the matrix are thin and long. At the upper part of the follicle many desmosomes (arrows in K) and melanin granules (arrows in L) are observed between cells. Bars= 250 μ (A), 100 μ (B), 50 μ (C). Electromicrographs magnification = $\times 4600$ (D), $\times 10000$ (E), $\times 18000$ (F), $\times 28000$ (G), $\times 36000$ (H), $\times 6000$ (I), $\times 8000$ (J), $\times 60000$ (K), $\times 4600$ (L).

فولیکول شاه پر در حال رشد نیز واجد مشخصاتی است که بسیار مشابه آن چیزی است که فولیکول مو در مرحله مشابه نمایان می کند. این فولیکول ها دارای ساختاری کوزه مانند هستند که توسط غلافی از بافت هم بند احاطه می شوند (شکل 2A). از سطح فوقانی این فولیکول، غلاف پر خارج شده که در داخل آن ریش ها قرار دارند. در نهایت همچون ناحیه راسی این غلاف شکافته شده و با نظم گرفتن و مرتب شدن ریش و ریشک ها پهنه پر شکل می گیرد. در نمای میکروسکوپی، یک توده بسیار بزرگ از سلول های درمی در طول ناحیه میانی فولیکول مشاهده می شود (شکل 2B). این ساختار درمی از دو بخش تحتانی و فوقانی تشکیل می شود، هرچند از نظر بافتی مرز کاملاً مشخصی بین این دو دیده نمی شود. ناحیه تحتانی پاپیلا درمی نامیده می شود که از سلول های شبه فیروپلاست تشکیل شده و در یک ماتریکس خارج سلولی فراوان قرار می گیرند. برخلاف پاپیلا درمی فولیکول مو، پاپیلا درمی پر با آبی آلسین که با گلیکوز آمینو گلیکان ها واکنش می دهد رنگ نگرفت بلکه با ظاهری قرمز رنگ نمایان شد. همچون پاپیلا مو، پاپیلا فولیکول پر نیز به جز در بخش ساقه اتصالی تحتانی به وسیله یک بخش اپیدرمی ضخیم و چند لایه احاطه می شود. سلول های بخش اپیدرمی به شکل کاملاً متراکم قرار داشته و هنگام رنگ شدن با همتوکسیلین یک واکنش بازوفیلی قوی از خود نشان می دهند. این بخش اپیدرمی که یقه نام دارد ناحیه ای است که با انجام تکثیر سلولی در آن، سلول های مورد نیاز برای ساختن رشته پر فراهم می شود (شکل 2C). سه چهارم فوقانی توده درمی پولپ یا پرد نامیده شده و در واقع از سلول های مرده و مواد خارج سلولی ترشح شده از سلول های پاپیلا تشکیل می شود. پولپ توسط یک بافت اپیدرمی که از ناحیه یقه نازک تر بوده و حاوی سلول های پیگمان دار است احاطه می شود. در این ناحیه از بافت

اپیدرمی است که سلول ها تمایز پیدا کرده و مقدمه تشکیل ریشک های پر ایجاد می گردد. بر خلاف مو، در فولیکول پر یک رگ خونی بزرگ از طریق ساقه اتصالی قاعده ای به پاپیلا وارد و در مرکز پاپیلا و پولپ به طرف ناحیه فوقانی فولیکول حرکت می کند (شکل 2D).

از نظر فراساختاری پاپیلا درمی فولیکول پر نیز از سلول های فیروپلاست ماندی تشکیل می شود که کم و بیش به صورت حلقوی در اطراف یک رگ بزرگ خونی پراکنده شده اند (شکل 2E). این سلول ها اشکال مختلفی به خود گرفته ولی اکثراً بلند و کشیده بوده و واجد زوائد سیتوپلاسمی اندکی هستند (شکل 2F). سلول های پاپیلا دارای هسته بزرگی هستند که بخش زیادی از حجم سلول را اشغال می کند و در اطراف این هسته سیتوپلاسم نازکی قرار می گیرد. در اطراف سلول های پاپیلا ماتریکس خارج سلولی غنی از رشته های بافت هم بند به ویژه کلاژن رشته ای حضور دارد. رگ خونی بزرگی که در مرکز پاپیلا وجود دارد یک دیواره ضخیم با طبقات مشخص را دارا است (شکل 2G).

سلول های پاپیلا درمی توسط یک غشای پایه ضخیم و غنی از رشته از بخش ماتریکس اپیدرمی اطراف جدا می شوند (شکل 2H). در داخل ماتریکس، سلول های اپیدرمی به صورت کوچک و بسیار متراکم وجود داشته و به طور محکم به غشای پایه متصل هستند (شکل 2I). در داخل ماتریکس چندین سلول دندریتی نیز مشاهده می شوند که به طور تنگاتنگ به سلول های اپیدرمی مجاور مرتبط هستند (شکل 2J).



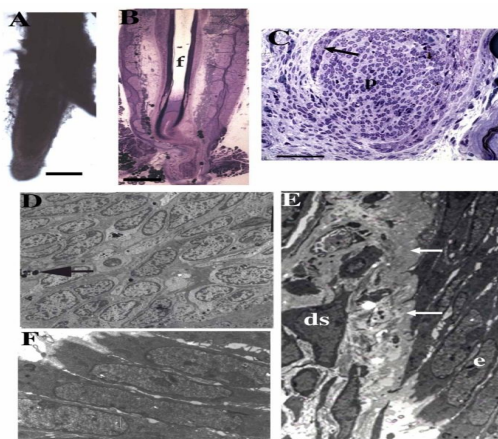
شکل 2- ساختار فولیکول پر درحال رشد در کبوتر. (A) مورفولوژی خارجی فولیکول. (B) یک برش طولی از فولیکول. بافت درمی به دو ناحیه پایلای درمی تحتانی (d) و پولپ فوقانی (p) تقسیم می شود. ماتریکس اپیدرمی (m). (C) بزرگنمایی بالاتر بخش بالایی فولیکول که پولپ (p) و بافت اپیدرمی (e) اطراف آن را نشان می دهد. در محل تماس پولپ و بافت اپیدرمی تعداد زیادی دانه های رنگی (پیکان ها) در ریش های درحال تشکیل دیده می شود. (D) بزرگنمایی بالاتر از بخش تحتانی یک فولیکول درحال رشد دیگر که رگ بزرگ خونی مرکزی (پیکان) را که در طول پایلا (d) و پولپ (p) حرکت می کند نمایش می دهد. یقه اپیدرمی (c) نیز در این تصویر مشاهده می شود. (E) برش نیمه نازک از پایلای درمی (d) که سلول ها به صورت حلقه وار در اطراف رگ مرکزی (پیکان) قرار می گیرند. (F) الکترومیکروگراف سلول های پایلای درمی که داخل یک ماتریکس خارج سلولی غنی از رشته شناورند. (G) برش عرضی از رگ مرکزی پایلا که سه لایه دیواره رگ شامل انتیما (نوک پیکان تیره)، مدیا (m) و ادوانتیس (پیکان سفید) مشخص است. (H) یک غشای پایه ضخیم و مشخص (پیکان) بین بخش اپیدرمی (epi) و درمی (der) دیده می شود. (I) هسته سلول های اپیدرمی گرد است و تعدادی سلول های دندریتیک (m) در بین آن ها دیده می شود. (J) سلول دندریتیک که واجد ضمائم سیتوپلاسمی متعددی است. خط نشانه در A برابر با 1 میلی متر، در B و C 50 میکرومتر، در D 30 میکرومتر، در E 25 میکرومتر. بزرگنمایی الکترومیکروگراف های F $\times 17000$ ، G $\times 6000$ ، H $\times 2800$ ، I $\times 13000$ و J $\times 36000$.

Fig. 2. Structure of pigeon's feather follicle during growing stage. (A) External morphology of the feather follicle. (B) A longitudinal section through a follicle. The dermal component is divided into two regions, the lower dermal papilla (d) and the upper pulp (p). Epidermal matrix (m). (C) Higher magnification of the upper follicle shows the pulp (p) and surrounding epidermal tissue (e). At the interface between the pulp and epidermal tissue numerous black pigments (arrows) are seen within the forming barbs. (D) Higher magnification of the lower follicle which reveals a large central vessel (arrow) within the length of the papilla (d) and pulp (p). The epidermal collar (c) is also observed. (E). A semi-thin section through the papilla (d) with circular cells surrounding the central vessel (arrow). Electro micrograph of papilla cells embedded in a extracellular matrix rich in fibers. (G) A cross section through the central blood vessel showing three distinct layer of intima (black arrowhead), media (m) and adventitia (white arrow). (H) The dermal cells (der) are separated from epidermal cells (epi) by a thick basement membrane (arrow). (I) The epidermal cells have round nuclei and some dendritic cells (m) were also observed within them. (J) The dendritic cells display multiple cytoplasmic projections. Bars= 1 mm (A), 50 μ (B, C), 30 μ (D), 25 μ (E). Electromicrographs magnification = $\times 17000$ (F), $\times 6000$ (G), $\times 2800$ (H), $\times 13000$ (I), $\times 36000$ (J).

مورفولوژی و ساختار فولیکول ها طی دوره استراحت

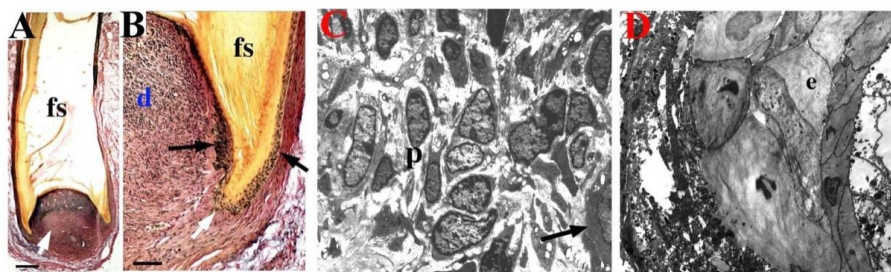
هر دو فولیکول مو و پر پس از طی مرحله رشد که طول مدت آن در فولیکول های مختلف فرق می کند وارد فاز استراحت می شوند و این زمانی است که رشته مو و ساقه پر ساخته شده در مرحله رشد شروع به حرکت کردن به طرف سطح پوست می کند و پاپیلای درمی قاعده ای چروکیده می شود. فولیکول مو در طول این دوره، که به تلوزن معروف است، یک انتهای باریک و نوک تیز دارد (شکل 3A). در برش های بافت شناسی قسمت قاعده ای (بولب) آن به صورت تکمه ای در انتها دیده

می شود (شکل 3B). پاپیلای درمی کوچک است و به وسیله یک نوار نازک از سلول های اپیدرمی احاطه می شود (شکل 3C). سلول های پاپیلا نسبت به مرحله رشد بسیار متراکم ترند و دارای اندازه کوچک تر و زوائد سیتوپلاسمی کمتری هستند (شکل 3D). در بخش اپیدرمی نیز تعداد لایه های سلولی نسبت به مرحله رشد کاهش مشخصی نشان می دهد و سلول ها بزرگ و کشیده هستند. این سلول های اپیدرمی هنوز هم توسط غشای پایه از سلول های درمی جدا می شوند، ولی نسبت به مرحله رشد این غشا بسیار ضخیم تر است (شکل 2E).



شکل 3- ساختار فولیکول مو و پریس در مرحله استراحت (تلوزن). (A) شکل ظاهری یک فولیکول تلوزن که انتهای تحتانی باریک آن را نشان می دهد. (B) ساختار بافتی یک فولیکول تلوزن که بخش قاعده ای پیاز در آن به صورت تکمه دیده می شود. رشته موی تولید شده که اکنون کلاب نامیده می شود (f) به سمت سطح پوست حرکت کرده است. (C) بزرگ نمای بالاتر ناحیه بولب که سلول های پاپیلای (p) متراکم و لایه بسیار نازکی از سلول های اپیدرمی (پیکان) اطراف آن را نشان می دهد. (D) الکترومیکروگراف پاپیلای درمی متراکم که لیزوزومها (پیکان) به صورت نقاط تیره رنگ در داخل سیتوپلاسم سلول ها دیده می شوند. (E) الکترومیکروگراف محل اتصال (پیکان) ماتریکس اپیدرمی و سلول های غلاف درمی. (F) این تصویر سلول های اپیدرمی را که در انتهای قاعده ای پیاز قرار دارند نشان می دهد. خط نشانه در تصاویر A و B 200 و در C 60 میکرومتر است. بزرگ نمای الکترومیکروگراف های D ×3600، E ×4000 و F ×6000.

Fig. 3. Structure of a vibrissa follicle during the resting stage (telogen). (A) External morphology of a telogen follicle with a narrow end. (B) Histological structure of a telogen follicle showing its knob-like end. The produced fiber which is now called the club moved towards the skin surface. (C) Higher magnification of the bulb region showing dense papilla cells (p) and a thin layer of surrounding epidermal cells (arrow). (D) Electro micrograph of the compact papilla revealing lysosomes (arrow) inside cell's cytoplasm. (E) An electro micrograph from the interface (arrow) between the epidermal matrix and dermal sheath. (F) This picture shows the epidermal cells located at the basal end of the bulb. Bars = 200 μ (A, B), 60 μ (C). Electromicrographs magnification: $\times 3600$ (D), $\times 4000$ (E), $\times 6000$ (F).



شکل 4- ساختار فولیکول پر در مرحله استراحت. (A) برشی طولی از فولیکول. در مقایسه با مرحله رشد پاپیلای درمی (پیکان) کوچک است و فقط به انتهای قاعده ای فولیکول محدود می شود. بخش ساقه اپیدرمی (fs) عمدتاً کراتینه شده و در این نما فاقد ساختار سلولی است. (B) بزرگنمایی بالاتر ناحیه تحتانی تصویر A. ساقه اپیدرمی (fs) به وسیله لایه نازکی از سلول ها (پیکان های تیره) از بیرون و داخل و همچنین پایین (پیکان سفید) احاطه می شود. (C) الکترومیکروگراف سلول های پاپیلای درمی که به طور متراکم و فشرده در لایه ای یک ماتریکس نازک (پیکان) قرار گرفته اند. (D) الکترومیکروگراف بخش اپیدرمی که سلول های کراتینه شده و مرده (e) را در این ناحیه نشان می دهد. هسته و دیگر اندامک های سلولی در این سلول ها مشاهده نمی شوند. رنگ آمیزی در A و B با ترکیبی از هماتوکسیلین، اتوزین و پونسا S. خط نشانه در A 200 و در 50 F میکرومتر. بزرگنمایی الکترومیکروگراف های C 2000× و D 4600×.

Fig. 4. Structure of feather follicle during the resting stage. (A) A longitudinal section through the follicle. Compared to the growing stage, the dermal papilla (arrow) is small and confined only to the base of the follicle. The epidermal feather shaft (fs) is mainly keratinized and acellular. (B) Higher magnification of the lower region of the same specimen. The feather shaft (fs) is surrounded by a thin layer of epidermal cells at both sides (white arrows). (C) Electro micrograph of compact papilla cells observed within a thin matrix (arrow). (D) An electro micrograph from the epidermal component with keratinized dead cells (e) which lack any cellular organelles. Staining in A and B with a combination haematoxylin, eosin and ponceau S. Bars= 200 μ (A), 50 μ (F). Electromicrographs magnification: $\times 2000$ (C) and $\times 4600$ (D).

(شکل 4B). این توده کراتینه به وسیله لایه نازکی از اپی تلایل شاخی نشده از بیرون احاطه می شود. در طرف داخل این توده و مجاور پاپیلای درمی اجتماعی از سلول های اپی تلایل کوچک و متراکم دیده می شود که هسته های آنها به شدت با هماتوکسیلین رنگ می گیرند. سلول های پاپیلا نسبتاً کوچک و فشرده هستند و فضای کمی بین آنها وجود دارد (شکل 4C). در بخش بیرونی، سلول های اپیدرمی کاملاً کراتینه شده و اندامک های سیتوپلاسمی در آنها دیده نمی شود (شکل 4D).

سلول های اپیدرمی در قسمت پایینی و بالایی مورفولوژی مشابهی را به نمایش می گذارند و برعکس مرحله رشد تفاوتی در این زمینه نشان نمی دهند (شکل 3F).

در فولیکول پر مرحله استراحت پاپیلای درمی نسبت به مرحله رشد بسیار کوچک و حاوی سلول های متراکم به ویژه در ناحیه قاعده ای است (شکل 4). پولپ نیز در این مرحله بسیار کوچک و در بعضی موارد تشخیص ناپذیر است. پاپیلا از جوانب و بالا به وسیله بخش اپیدرمی که عمدتاً غیر سلولی و کراتینه شده است احاطه می شود

بحث

نتایج این مطالعه نشان داد که فولیکول موی ویبرسا و فولیکول پر کبوتر شباهت ها و تفاوت هایی دارند. در مورد شباهت ها هردو فولیکول دارای ساختار استوانه ای شکلی هستند که از اپیدرم تا ناحیه عمقی درم نفوذ پیدا می کنند؛ هردو فولیکول در بخش قاعده ای و میانی خود مجموعه ای از سلول های درمی به نام پاپیلا دارند که سبب القای روند تقسیم و تکثیر در سلول های اپیدرمی اطراف می شوند. در هردو فولیکول سلول های پاپیلا درمی واجد شبکه آندوپلاسمی غنی و ریبوزوم های فراوان است. درحد فاصل بین سلول های پاپیلا درمی و اپیدرم پیرامونی یک غشای پایه مشخص وجود دارد (Rogers, 2004). در بخش اپیدرمی سلول های ناحیه قاعده ای فولیکول کوچک و متراکم و غنی از اندامک های سیتوپلاسمی هستند، ولی به طرف بخش های فوقانی سلول ها به تدریج حجیم می شوند و از اندامک های فعال سیتوپلاسمی آنها کاسته و فرایند تمایز انتهایی در آنها دیده می شود. در بخش قاعده ای سلول های اپیدرمی هردو فولیکول واکنش بازوفیلی بسیار بارزی با رنگ همتوکسلین نشان می دهند. درباب تفاوت های ساختاری بین این دو اندام، تحقیق حاضر مشخص کرد که برخلاف پاپیلا درمی فولیکول مو، که سلول ها در تمام مساحت بافت به طور نسبتاً یکنواخت پراکنده شده اند، در فولیکول پر سلول ها در یک چهارم قاعده ای پاپیلا متمرکز شده و سه چهارم فوقانی پاپیلا که به پولپ یا پرد مشهور است عمدتاً توسط ماتریکس خارج سلولی اشغال شده و واجد سلول های درمی فعال اندکی است. همچنین مطالعه اخیر نشان داد که برخلاف ماتریکس خارج سلولی پاپیلا درمی فولیکول مو که از ترکیبات گلیکوز-آمینوگلیکان غنی است (با توجه به رنگ پذیری شدید آنها با آبی آلسین) ماتریکس پاپیلا فولیکول پر فاقد

این ترکیبات است و به جای آن از رشته های بافت همبند به ویژه کلاژن غنی است. تفاوت آشکار دیگری که در این دو فولیکول مشاهده شد این بود که برخلاف فولیکول مو یک رگ خونی بزرگ مرکزی در طول پاپیلا و پولپ فولیکول پر مشاهده می شد.

بررسی های قبلی مشخص کرده است که سلول های عضلانی دیواره این رگ از پروتئین آلفاآکتین عضله صاف بسیار غنی است و این یکی از پروتئین های مهم انقباضی سلولی است (Alberts et al., 1994). همچنین در اینجا نشان داده شد که سلول های دندریتیک فقط در لایه لای سلول های اپیدرمی ناحیه بقه فولیکول پر مشاهده می شوند. علاوه براین برخلاف فولیکول مو که غشای پایه نازکی بین دو بخش درمی و اپیدرمی قرار می گیرد، در فولیکول پر بخش درمی توسط یک غشای پایه ضخیم و چندلایه از ماتریکس اپیدرمی اطراف جدا می شود.

وجود یک رگ بزرگ مرکزی در مرکز فولیکول پر با توجه به نقش آن در زندگی پرنده قابل توجهی است؛ چراکه با توجه به فعالیت و حرکات بیشتر پر در مقایسه با مو این فولیکول متابولیسم بالاتری دارد و این متابولیسم بالا نیازمند تأمین مواد غذایی و اکسیژن لازم توسط رگ های خونی است. همچنین عقیده بر این است که وجود این رگ مرکزی باعث می شود فولیکول پر بتواند بسیار زیاده تر از فولیکول مو رشد کند و بزرگتر هم هست (Chuong et al., 2001).

وجود اجتماعی از سلول های اپیدرمی متصل به پاپیلا در فولیکول های پر درحال استراحت نتیجه جالبی بود که ممکن است نشانه جایگاه قرارگیری سلول های اپیدرمی بنیادی در فولیکول پر باشد. این سلول ها به راحتی از بخش کراتینه شده ماتریکس قابل تمایز و تفکیک اندولی در عین حال به وسیله یک غشای پایه ضخیم به طور محکم به سلول های پاپیلا چسبیده بودند. درنتیجه به نظر می رسد که این سلول ها در جریان

پرریزی و کنده شدن پرها دست نخورده در جای خود باقی می ماند. ویژگی های ابتدایی یا تمایز نیافتگی آنها از قبیل داشتن هسته های کوچک و گرد با سیتوپلاسم نازک پیشنهاد می کند که آنها احتمالاً در دور بعدی تشکیل ساقه پر مخزن و منشأ سلول های اپیدرمی پر جدید هستند. این پیشنهاد از این عقیده حمایت می کند که برخلاف فولیکول مو، که دارای اجتماعی از سلول های بنیادی اپیدرمی در بخش فوقانی فولیکول است، در فولیکول پر این سلول ها در ناحیه یقه ماتریکس قرار دارند و بخش بالایی فولیکول فاقد چنین اجتماعی از سلول ها است. هر چند گزارش هایی وجود دارد که در طی مرحله استراحت در فولیکول موی ویرسا یک اجتماع کوچکی از سلول های اپیدرمی در پایین ترین بخش بولب باقی می ماند (Reynolds & Jahoda, 1993)، در این مطالعه چنین سلول هایی مشاهده نشدند.

درباره ساختار میکروسکوپی و فراساختاری فولیکول مو و پر در گذشته تحقیقاتی انجام شده است (Alibardi & Totti, 2008; Yu et al., 2004; Stenn & Paus, 2001; Stetenheim, 2000; Chiu et al., 1996). نتایج به دست آمده در این تحقیق با نتایج تحقیقاتی که درباره ساختار پاپیلای درمی، رگ خونی مرکزی، ماتریکس اپیدرمی، غشای پایه بین این دو و سلول های بنیادی اپیدرمی فولیکول مو و فولیکول پر انجام شده است مطابقت دارد، ولی نکاتی که در این تحقیق به عنوان نتایج جالب توجه آشکار شد این بود که در فولیکول پر برخلاف فولیکول مو سلول های پاپیلای درمی به طور متحدالمرکز در اطراف رگ مرکزی قرار می گیرند، چیزی که در مطالعات قبلی به آن اشاره ای نشده است و دومین نکته اینکه در این تحقیق در فولیکول پر در حال استراحت بدون استفاده از روش های ایمنوهیستوشیمی جمعیت مشخصی از سلول های اپیدرمی در ناحیه تحتانی فولیکول پر شناسایی شد که به احتمال قوی و با توجه به تحقیقات قبلی همان

سلول های بنیادی هستند که در چرخه بعدی به همراه پاپیلای درمی جوانه پر را می سازند (Yue, 2005). علاوه بر مواردی که در تحقیق حاضر به آن پرداختیم، شباهت ها و تفاوت های دیگری نیز بین این دو نوع فولیکول شناسایی و گزارش شده است. در باب شباهت ها به طور مثال نشان داده شده که مولکول های پیام رسان متعددی طی تشکیل پر در فولیکول پر بیان می شوند که از جمله می توان به BMP ها در پاپیلای درمی و پولپ، SHH در بخش در حال تمایز اپیدرم، LCAM, NCAM و مسیرهای Wnt و Notch اشاره کرد (Yue et al., 2004; Paus et al., 2002; Widelitz et al., 1997; Chen et al., 1997; Chuong & Edelman, 1985). این موارد کم و بیش شبیه مولکول ها و مسیرهای پیام رسانی است که در طی تشکیل مو در فولیکول مو بیان می شود (Randall, 2007; Miller, 2002; Tuhkanen et al., 1999; Paus et al., 1997; Akiyama et al., 1995). بنابراین، از این نظر، این دو اندام تقریباً ویژگی های مشابهی را به نمایش می گذارند. اخیراً مشخص شده که این دو نوع فولیکول تفاوت هایی را از نظر بیان microRNA نشان می دهند (Zhang et al., 2013).

درباب تفاوت ها می توان گفت عقیده بر این است که بخش اپیدرم ماتریکس فولیکول پر از چند لایه تشکیل می شود. لایه قاعده ای مجاور انتهای پاپیلای درمی، لایه حد واسط و لایه شاخی شده خارجی مجاور غلاف فولیکول (Yu et al., 2004)، در حالی که چنین تقسیم بندی مشخصی حداقل درباره ماتریکس اپیدرمی فولیکول مو گزارش نشده است و اگر تقسیم بندی هایی نیز هست با آنچه در فولیکول پر دیده می شود متفاوت است (Rogers, 2004).

علاوه بر این هر چند در این تحقیق به ساختارهای اطراف فولیکول پر و مو پرداخته نشد، ولی مطالعات قبلی نشان داده است که برخلاف فولیکول مو که

و یافته‌ها نتیجه نهایی این تحقیق این است که صرف- نظراز شباهت‌ها، این دو فولیکول از نظر ساختمان پاپیلای درمی، غشای پایه بین ماتریکس اپیدرمی و محل قرارگیری سلول‌های بنیادی اپیدرمی با هم اختلافاتی را نشان می‌دهند.

تشکر و قدردانی

از پشتیبانی معاونت پژوهشی و گروه زیست‌شناسی دانشگاه لرستان سپاسگزاری می‌کنیم.

References

- Akiyama, M., Dale, B.A., Sun, T.T. and Holbrook, K.A.** 1995. Characterization of hair follicle bulge in human fetal skin: the human fetal bulge is a pool of undifferentiated keratinocytes. – *Journal of Investigative Dermatology* 105: 844–850.
- Alberts, B., Bray, D., Lewis, J. and Raff, M.** 1994. *Molecular biology of the cells.* – 3rd edition, Garland Publishing Inc. New York.
- Alibardi, L. and Toni, M.** 2008. Cytochemical and molecular characteristics of the process of cornification during feather morphogenesis. – *Progress in Histochemistry and Cytochemistry* 43: 1-69.
- Chen, C.W., Jung, H.S., Jiang, T.X. and Chuong, C.M.** 1997. Asymmetric expression of Notch/Delta/Serrate is associated with the anterior-posterior axis of feather buds. – *Dev. Biol.* 188: 181-187.
- Chiu, H.C., Chang, C.H., Chen, J.S. and Jee, S.H.** 1996. Human hair follicle dermal papilla cell, sheath cell and interstitial dermal fibroblast characteristics. – *J. Formosan Medical Association* 95: 667-674.
- Chuong, C.M. and Edelman, G.M.** 1985. Expression of cell-adhesion molecules in embryonic induction. I. Morphogenesis of nestling feathers. – *The Journal of Cell Biology* 101: 1009-1026.
- معمولاً دارای یک عضله راست‌کننده است درباب فولیکول پر دسته‌های متعددی از عضلات در بافت هم‌بند اطراف وجود دارند که فولیکول را غلاف می‌کنند. این عضلات شامل عضلات راست‌کننده، فروبرنده و عقب‌کشنده هستند که برای کشیدن فولیکول در جهت‌های مختلف استفاده می‌شوند، چیزی که برای پرواز پرنده بسیار حیاتی است (Yu *et al.*, 2004)، با توجه به اینکه مو در حرکت پستانداران نقش ندارد، به نظرمی‌رسد این عضلات در جریان تکامل تحلیل می‌روند و فقط به یک نوع عضله کاهش پیدا می‌کنند. ضمناً بایستی اشاره کرد که برخلاف رشته مو که فاقد بخش‌های فرعی است در ساختار پر بخش‌های متعددی از قبیل ساقه، پهنه، خامه یا کلک، محور، ریش، ریشک‌ها، لبه‌های اتصال و قلابک‌ها دیده می‌شود که تشکیل هریک از این‌ها با فرآیندها و پیچیدگی‌هایی همراه است که اصولاً قرینه آن‌ها در مو دیده نمی‌شود (Alibadi & Totti, 2008; Wu *et al.*, 2004).
- خلاصه اینکه فولیکول‌های پر و مو ضمام اپیدرمی بسیار اختصاصی هستند که از اپیدرم به داخل درم امتداد می‌یابند. هرچند این دو اندام از لحاظ تکاملی منشأ متفاوتی دارند (Yu *et al.*, 2002; Paus, 1999)، ولی از لحاظ ساختاری شباهت‌هایی نیز بین آنها دیده می‌شود. فولیکول پر در مقایسه با فولیکول مو بسیار پیچیده‌تر است و مهم‌ترین تفاوت پر با مو این است که پر برخلاف مو به طور سلسله‌مراتبی ساختاری بسیار منشعب است، بدین ترتیب که ساقه به تعداد زیادی ریش و هر ریش به تعداد زیادی ریشک و خود ریشک به تعداد زیادی قلابک تقسیم می‌شود، چیزی که در مورد مو دیده نمی‌شود. با وجود این از نظر داشتن فعالیت چرخه‌ای (مرحله رشد و مرحله استراحت) این دو اندام مشابه هستند و تشکیل پر و مو در این دو فولیکول از الگوی مشابهی پیروی می‌کند. در راستای این مقایسه‌ها

- Chuong, C.M.** 1998. Feather morphogenesis: a model of the formation of epithelial appendages. – In: Chuong, C.M. (Ed.), *Molecular Basis of Epithelial Appendage Morphogenesis*. Landes Bioscience, Austin 3–14.
- Chuong, C.M., Chodanker, R., Widelitz, R.B. and Jiang, T.X.** 2000. Evo-Devo of feathers and scales: building complex epithelial Appendages. – *Current Opinion in Genetics and Development* 10: 449-456.
- Chuong, C.M., Hou, L., Chen, P.J., Wu, P., Patel, N. and Chen, Y.** 2001. Dinosaur's feather and chicken's tooth. Tissue engineering of the integument. – *European Journal of Dermatology* 11: 286-292.
- Davidson, E.H.** 1993. Later embryogenesis: regulatory circuitry in morphogenetic fields. – *Development* 118: 665-690.
- Gharzi, A., Abbasi, M. and Jahoda, C.A.B.** 2001. Study of expression of α -SMA in dermal cells of skin appendages by immunohistochemistry. – *Journal of Cell & Tissue* 1: 65-74.
- Gharzi, A. and Jahoda, C.A.B.** 2012. A survey of attachment and proliferative characteristics of different population of hair follicle epithelial cells in culture. – *Journal Cell & Tissue* 3: 9-19.
- Harris, M.P., Fallon, J.F. and Prum, R.O.** 2002. Shh-Bmp2 signaling module and the evolutionary origin and diversification of feathers. – *J. Exp. Zoo.* 294: 160-76.
- Jiang, T.X., Tuan, T.L., Wu, P., Widelitz, R. B. and Choung, C.M.** 2011. From buds to follicles: Matrix metalloproteinases in developmental tissue remodeling during feather morphogenesis. – *Differentiation* 81: 307-314.
- Lin, S.J., Foley, J., Jiang, T.X., Yeh, C.Y., Wu, P., Foley, A., Yen, C.M., Huang, Y.C., Cheng, H.C., Chen, C.F., Beeder, B., Jee, S.H., Widelitz, R.B. and Chuong, C.M.** 2013. Topology of feather melanocyte progenitor niche allows complex pigment patterns to emerge. – *Science* 340: 1442-1445.
- Mackenzie, I.C.** 1994. Epithelial-mesenchymal interactions in the development and maintenance of epithelial tissues. – In *The Keratinocyte Handbook*, Edited by I. M. Leigh, E. B. Lane & F. M. Watt, Cambridge University Press 243-257.
- Martinez, I.O., Viallet, G.P., Michon, F., Pearton, D.J. and Dhouailly, D.** 2004. The different steps of skin formation in vertebrates. – *Int. J. Dev. Bio.* 48: 107-115.
- Miller, S.E.** 2002. Molecular mechanisms regulating hair follicle development. – *Journal of Investigative Dermatology* 118: 216-225.
- Morris, R.J., Liu, Y., Marles, L. and Yang, Z.** 2004. Capturing and profiling adult hair follicle stem cells. – *Nat. Biotechnol.* 22: 411–417.
- Paus, R.** 1996. Control of the hair cycle and hair diseases as cycling disorders. – *Curr. Opin. Dermatol.* 3: 248-258.
- Paus, R., Foitzik, K., Welker, P., Bulfone-Paus, S. and Eichmuller, S.** 1997. Transforming growth factor- β receptor type I and II expression during murine hair follicle development and cycling. – *J. Invest. Dermatol.* 109: 518-526.
- Prum, R.O.** 1999. Development and evolutionary origin of feathers. – *Journal of Experimental Zoology* 285: 291–306.
- Randall, V.A.** 2007. Hormonal regulation of hair follicles exhibits a biological paradox. – *Seminars in Cell and Developmental Biology* 18: 274–285.
- Reynolds, A.J. and Jahoda, C.A.B.** 1993. Hair fibre progenitor cells: developmental status and interactive potential. – *Seminars in Dev. Biol.* 4: 241-250.
- Rogers, G.E.** 2004. Hair follicle differentiation and regulation. – *Int. J. Dev. Biol.* 48: 163-170.
- Stenn, K.S. and Paus, R.** 2001. Controls of hair follicle cycling. – *Physiological Reviews* 81: 449-494.

- Stettenheim, P.R.** 2000. The integumentary morphology of modern birds- An overview. – *Amer. Zool.* 40: 461-477.
- Taylor, G., Lehrer, N.S., Jensen, P.J., Sun, T.T. and Lavker, R.M.** 2000. Involvement of follicular stem cells in forming not only the follicle but also the epidermis. – *Cell* 102: 451-461.
- Tuhkanen, A.L., Agren, L.M., Tammi, M.I. and Tammi, R.H.** 1999. CD44 expression marks the onset of keratinocyte stratification and mesenchymal maturation into fibrous dermis in fetal human skin – *The Journal of Histochemistry & Cytochemistry* 47: 1617-1624.
- Widelitz, R.B., Jiang, T.X., Noveen, A., Ting-Berreth, S.A., Yin, E., Jung, H.S. and Chuong, C.M.** 1997. Molecular histology in skin appendage morphogenesis. – *Microscopy Research and Technique* 38: 452-465.
- Wu, P.L., Plikus, M., Hughes, M., Scehet, J., Suksaweang, S., Widelitz, R.B., Widelitz, T.X. and Chuong, C.M.** 2004. Evo-devo of amniote integuments and appendages. – *Int. J. Dev. Biol.* 48: 249-270.
- Wu, W., Xu, R.F., Guo, X., Li, C.H. and Wu, C.X.** 2008. Characterization of embryonic feather follicle development in the chinese indigenous jilin white goose. – *Asian-Aust. J. Anim. Sci.* 21: 346-352.
- Xu, Y.L., Sun, J.G. and Xi, Y.M.** 2011. Investigation of characteristics of Feather follicle stem cells and their Regeneration potential. – *Journal of Stem Cells and Regenerative Medicine* 7: 69-74.
- Yu, M., Wu, P., Widelitz, R.B. and Chuong, C.M.** 2002. The morphogenesis of feathers. – *Nature* 420: 308-312.
- Yu, M., Yue, Z., Wu, P., Wu, D.Y., Mayer, J., Medina, M., Widelitz, R.B., Jiang, T.X. and Chuong, C.M.** 2004. The developmental biology of feather follicles. – *Int. J. Dev. Biol.* 48: 181-191.
- Yue, Z., Jiang, T.X., Widelitz, R.B. and Chuong, C.M.** 2005. Mapping stem cell activities in the feather follicle. – *Nature* 438: 1026-1029.
- Zhang, L., Nie, Q., Su, Y., Xie, X., Luo, W., Jia, X. and Zhang, X.** 2013. MicroRNA profile analysis on duck feather follicle and skin with high-throughput sequencing technology. – *Gene* 519: 77-81.