The Role of Extracellular Matrix in Myelination and Oligodendrogenesis of the Central Nervous System

Zabihollah Khaksar[1], Hassan Morovvati[2], Hamid Reza Moradi[2], Sajad Sahab Negah[3, 4*]

[1]Department of Basic Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Shiraz University, Shiraz, Iran
[2]Department of Basic Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, University of Tehran, Tehran, Iran
[3]Department of Neuroscience, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran
[4]Shefa Neuroscience Research Center, Khatam Alanbia Hospital, Tehran, Iran

Article Info:

Received: **21 Jul 2018** ***Revised:*** **11 Nov 2018** ***Accepted*****: 21 Jan 2019**

ABSTRACT

Introduction: Myelin is produced by oligodendrocytes in the central nervous system (CNS). Extracellular matrix (ECM) plays a key role in the regulation and coordination between oligodendrocytes, axons, and myelin. The development and survival of the CNS depend on the precise function of ECM components, including proteins, glycoproteins, glycosaminoglycans and proteoglycans. Structurally, ECM provides anchor points for nerve cells and facilitates the organization of these cells in different CNS areas. Chemically, ECM is the source of a variety of molecular signals that cause the growth, differentiation, and survival of the neuronal cells. In this study, we discuss the role of the components, factors, and signaling pathways of in ECM, including laminin, collagen, fibronectin, neurotrophic factors, neuregulin, tenascin, transferrin, semaphorin and chondroitin sulfate on regulation of myelination in the CNS. Exact coordination of positive and negative regulators of ECM for myelination is important in the production and maintenance of the correct amount of myelin to optimize the function of the CNS. Suitable ECM mimics in 3D culture media for myelination or remyelination can play an important role in improving the therapeutic strategies in myelin sheath degenerative diseases. ***Conclusions:*** In this review, we discuss how ECM regulates the CNS myelination and oligodendrogenesis. We also review the role of ECM in demyelinating diseases and discuss 3D mediums for the models of neurodegenerative diseases.

Key words:

1. Extracellular Matrix
2. Central Nervous System
3. Myelin Sheath

***Corresponding Author:** Sajad Sahab Negah

E-mail: *sahabnegahs@mums.ac.ir*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-30]

[DOI: 10.29252/shefa.7.2.66]

نقش ماتریکس خارج سلولی در میلین‌سازی و الیگودندروژنز سیستم اعصاب مرکزی

ذبیح الله خاکسار[۱]، حسن مروتی[۲]، حمید رضا مرادی[۲]، سجاد سحاب نگاه[۳،۴*]

[۱]گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شیراز، شیراز، ایران
[۲]گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه تهران، تهران، ایران
[۳]گروه علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
[۴]مرکز تحقیقات علوم اعصاب شفاء، بیمارستان خاتم‌الانبیاء، تهران، ایران

اطلاعات مقاله:
تاریخ دریافت: ۳۰ تیر ۱۳۹۷ **اصلاحیه:** ۲۰ آبان ۱۳۹۷ **تاریخ پذیرش:** ۱ بهمن ۱۳۹۷

چکیده

مقدمه: میلین توسط سلول‌های الیگودندروسیت در سیستم اعصاب مرکزی تولید می‌شود. ماتریکس خارج سلولی نقش مهمی در تنظیم و هماهنگی بین الیگودندروسیت‌ها، آکسون و میلین ایفاء می‌کند. تکامل و بقاء سیستم اعصاب مرکزی وابسته به فعالیت دقیق اجزاء ماتریکس خارج سلولی شامل: پروتئین‌ها، گلیکوپروتئین‌ها، گلیکوزآمینوگلیکان‌ها و پروتئوگلیکان‌ها است. از لحاظ ساختاری، ماتریکس خارج سلولی نقاط لنگرگاهی برای سلول‌های عصبی فراهم می‌کند و سازماندهی این سلول‌ها را در نواحی مختلف سیستم اعصاب مرکزی تسهیل می‌کند. از لحاظ شیمیایی، ماتریکس خارج سلولی منبع سیگنال‌های مولکولی متنوعی است که سبب رشد، فعالیت و بقاء سلولی می‌شود. در این مطالعه، ما در مورد نقش اجزاء، عوامل و مسیرهای پیام‌دهی در ماتریکس خارج سلولی شامل: لامینین، کلاژن، فیبرونکتین، فاکتورهای نوروتروفیک، نوروگلین، تناسین، ترانسفرین، سمافورین و کندروئیتین سولفات بر روی تنظیم میلین‌سازی در سیستم اعصاب مرکزی بحث خواهیم کرد. هماهنگی دقیق تنظیم‌کننده‌های مثبت و منفی میلین‌ساز ماتریکس خارج سلولی در تولید و حفظ مقدار صحیح میلین به‌منظور بهینه‌سازی عملکرد سیستم اعصاب مرکزی مهم است. با شبیه‌سازی ماتریکس خارج سلولی مناسب برای محیط‌های کشت سه‌بعدی شرایط میلین‌سازی و یا بازسازی غلاف میلین می‌تواند در بهبود راهبردهای درمانی در بیماری‌های تحلیل‌برندهٔ غلاف میلین نقش بسزایی ایفاء کند. ***نتیجه‌گیری:*** در این مقاله مروری، ما در مورد اینکه ماتریکس خارج سلولی چطور میلین‌سازی و الیگودندروژنز سیستم اعصاب مرکزی را تنظیم می‌کند بحث می‌کنیم. ما همچنین در مورد نقش ماتریکس خارج سلولی در بیماری‌های دمیلینه و محیط‌های کشت سه‌بعدی برای مدل‌های بیماری‌های تحلیل‌برندهٔ عصبی بحث می‌کنیم.

کلید واژه‌ها:
۱. ماتریکس خارج سلولی
۲. سیستم اعصاب مرکزی
۳. غلاف میلین

* **نویسنده مسئول:** سجاد سحاب نگاه
آدرس الکترونیکی: *sahabnegahs@mums.ac.ir*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-30]
[DOI: 10.29252/shefa.7.2.66]

مقدمه

میلین توسط الیگودندروسیت‌ها ساخته می‌شود و هر الیگودندروسیت می‌تواند برای چندین قسمت از یک آکسون و یا حتی قسمت‌های مختلف از آکسون‌های متفاوت میلین بسازد (۱)-(تصویر ۱). غلاف میلین عمدتاً به دلیل فراهم کردن جهش سریع هدایت پتانسیل عمل در طول رشتهٔ عصبی برای عملکرد مناسب سیستم عصبی ضروری است. پوشش آکسون‌ها توسط این غشاء پشتیبان چندلایه می‌تواند موجب کاهش توان عرضی و افزایش مقاومت عرضی غشاء پلاسمایی آکسون شود (۲، ۳). میلین شامل ۴۰ درصد آب و نیز ۶۰ درصد مادهٔ خشک (۸۵-۷۰ درصد لیپید و ۳۰-۱۵ درصد پروتئین) است. با وجود اینکه میلین‌سازی[1] در انسان در اوایل سه ماههٔ آخر آبستنی آغاز می‌شود، ولی همچنان میلین ناچیزی در زمان تولد در مغز وجود دارد. سپس بعد از تولد، میلین‌سازی به‌سرعت آغاز و منجر به رشد سریع کودک، از جمله خزیدن و راه رفتن در سال اول می‌شود (۴، ۵).

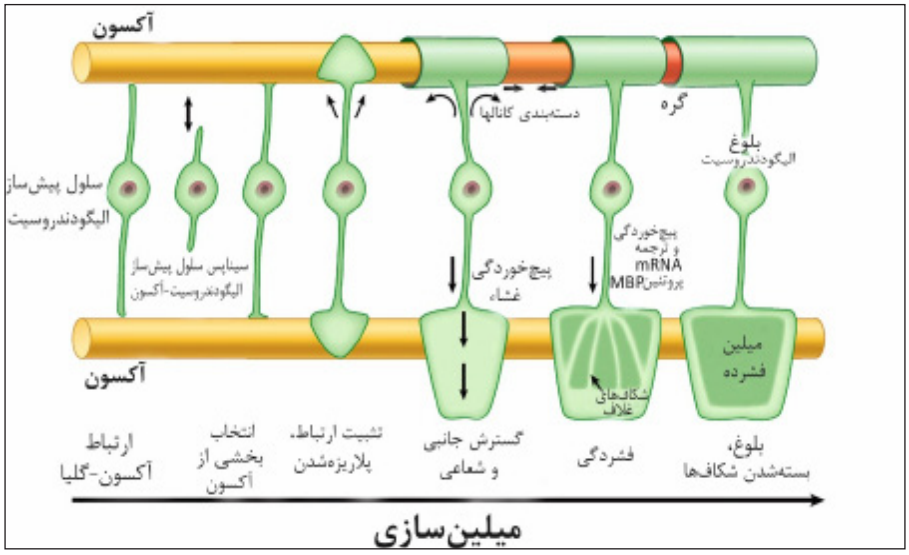
برای اولین بار غلاف اطراف رشته‌های عصبی با عنوان "میلین" توسط ویرشو[2] در سال ۱۸۵۴ نام‌گذاری شد (۵). غالباً بیان می‌شود که میلین‌سازی موجب صرفه‌جویی در انرژی می‌شود و این یک مزیت مهم در تکامل میلین است (۳). عوامل مختلفی در میلین‌سازی سیستم عصبی مرکزی (CNS)[3] مانند مکانیسم‌های مولکولی، الیگودندروسیت‌ها را هدف قرار می‌دهند تا پوشش میلین آکسون‌ها ساخته شود. همچنین، تأثیر پروتئین‌ها و فاکتورهای موجود در ماتریکس خارج سلولی (ECM)[4] و گیرنده‌های آن‌ها به‌عنوان مهم‌ترین تنظیم‌کننده‌های بیرونی در این روند دخیل هستند. در حال حاضر شواهد قابل توجهی وجود دارد که نشان می‌دهد ECM بر تکثیر، بقا، مهاجرت، تمایز، فرایندهای گسترش و میلین‌سازی الیگودندروسیت‌ها تأثیر می‌گذارد (۶، ۷).

سلول‌های میلین‌ساز توسط سلول‌های پیش‌ساز الیگودندروسیت[5] تولید می‌شوند که به محل آسیب مهاجرت می‌کنند و در آنجا به الیگودندروسیت‌های تازه تشکیل، تکثیر و تمایز می‌یابند (۸)-(تصویر ۱). مهاجرت و تکثیر زیاد سلول‌های پیش‌ساز الیگودندروسیت با بیان پروتئوگلیکان NG2[6] و گیرندهٔ فاکتور رشد مشتق از پلاکت آلفا (PDGFRa)[7] شناخته شده است. سلول‌های پیش‌ساز الیگودندروسیت از طریق مرحلهٔ پیش‌میلین‌سازی[8] برای تبدیل شدن به سلول میلین‌ساز بالغ که میلین اینترنود[9] تولید می‌کند متمایز می‌شوند. در نتیجه، با آکسون‌ها به‌منظور سازمان‌دهی نواحی اینترنود، پارانود و جنب‌پارانود[10] در آکسون میلینه تعامل می‌کنند (۹). همانند زمان تکامل، مولکول‌های ماتریکس خارج سلولی در بازسازی محل آسیب با سطح بالایی بیان می‌شوند (۸). تمایز و مورفوژنز بافت عصبی در بسیاری از تعاملات بالقوهٔ مهم بین سلول‌های عصبی و ECM وجود دارد. ECM شبکهٔ سه‌بعدی پیچیده‌ای متشکل از گلیکوپروتئین‌ها، پروتئوگلیکان‌ها، گلیکوزآمینوگلیکان‌ها، عوامل رشد، سایتوکین‌ها و انواع آنزیم‌ها است که توسط سلول‌ها ترشح شده و فضای بین سلولی را پر می‌کنند (۴، ۱۰). در مقایسه با ECM عمومی بدن، ECM مغز بالغ حداقل در دو جنبه ساختار غیرمعمول دارد. اول، بر خلاف اندام‌های دیگر، ECM مغز بالغ دارای فضای استرومایی به خوبی تعریف شدهٔ محدودی است. به طور کلی پذیرفته شده است که مغز عمدتاً از نورون‌ها و سلول‌های گلیای نزدیک بهم با فضای بسیار کم برای اجزای ECM تشکیل شده است. دوم، اجزای رایج ECM در اندام‌های عمومی بدن (مانند فیبرونکتین و کلاژن) تقریباً در ECM مغز بالغ بسیار ناچیز و یا وجود ندارند، در حالی که انواع مختلف پروتئوگلیکان‌ها در مغز بالغ بیان شده و به فضاهای بین سلولی بین نورون‌ها و گلیا متصل هستند (۱۱).

نقش ECM در روند و تنظیم میلین‌سازی بسیار حائز اهمیت است به طوری که در مطالعات in vitro با شبیه‌سازی ECM مناسب برای محیط‌های کشت سلول‌های عصبی مخصوصاً محیط کشت سه‌بعدی شرایط میلین‌سازی و یا بازسازی غلاف میلین ایجاد می‌شود. این امر می‌تواند در بهبود و پیشرفت راهبردهای درمانی در بیماری‌های تحلیل‌برندهٔ غلاف میلین یا بیماری‌هایی که در آن میلین از بین می‌رود (دمیلینه شدن) از قبیل مالتیپل اسکلروز چندگانه (MS)[11]، انسفالومیلیت حاد منتشر (ADEM)[12]، نورومیلیت اپتیکا (NMO)[13]، میلیت عرضی (TM)[14]، پلی‌نوروپاتی دمیلینه شدهٔ التهابی مزمن (CIDP)[15] و همچنین آسیب‌های مغزی نقش بسزایی ایفا کند. این مطالعه به بررسی اثرات ماتریکس خارج سلولی و فاکتورهای مؤثر بر تنظیم میلین‌سازی، الیگودندروژنز و همچنین شبیه‌سازی ماتریکس خارج سلولی برای مدل‌های بیماری‌های دمیلینه می‌پردازد.

[1] Myelination
[2] Virchow
[3] Central nervous system
[4] Extracellular matrix
[5] Oligodendrocyte precursor cells
[6] Neuronal-glial antigen 2
[7] Platelet-derived growth factor
[8] Premyelinating stage
[9] Internode
[10] Juxtaparanode
[11] Multiple sclerosis
[12] Acute disseminated encephalomyelitis
[13] Neuromyelitis optica
[14] Transverse myelitis
[15] Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-30]
[DOI: 10.29252/shefa.7.2.66]



تصویر ۱- مدل شماتیک تمایز سلول پیش‌ساز الیگودندروسیت به الیگودندروسیت بالغ میلین‌ساز. گسترش سلول پیش‌ساز الیگودندروسیت و زوائد سلولی آن تا زمان تثبیت ارتباط با آکسون ادامه می‌یابد. برای این هدف، ابتدا زوائد سلولی به سمت آکسون‌ها پیشرفت می‌کنند و بعد از ارتباط با غشاء آکسون انتهای این زوائد به صورت پایک‌هایی با آکسون سیناپس می‌دهد. این ارتباط گلیا -آکسون موجب تحریک و بازآرایی مجموعه‌ای از مولکول‌ها (مانند ترکیب tyrosine-kinase fyn با میکرودومین‌های غشایی غنی از لیپید، سرکوب RhoAactivity و غنی‌سازی موضعی فسفواینوزیتیدها (Phosphoinositides)) در غشاء گلیال می‌شود. در ادامه و با تثبیت ارتباط گلیا -آکسون، غشاء آکسون توسط پروتئین‌های قطبی در موضع و ترجمهٔ mRNA پروتئین اصلی میلین (MBP) پلاریزه می‌شود. در کل، این تغییرات موجب تشکیل و ادامهٔ پیچ‌خوردگی غشاء سلول میلین‌ساز اطراف آکسون می‌شود که در حال حاضر به‌عنوان یک مرحلهٔ حیاتی در میلین‌سازی قلمداد می‌شود. در نیمهٔ پایین تصویر، غلاف میلین به صورت بازشده نشان داده شده است. در بالای تصویر نیز بلوغ گره‌های رانویه شامل دسته‌بندی کانال‌های یونی آکسون نشان داده شده است (۳).

ECM نسبت قابل توجهی از سیستم عصبی مرکزی را اشغال کرده است و به فیزیولوژی طبیعی آن کمک می‌کند. ECM در واقع ۲۰-۱۰ درصد از حجم مغز را اشغال می‌کند. نسبت به اجزاء سلولی سیستم عصبی مرکزی توجه کمتری به ECM شده است (۶). ECM به صورت داخل سلولی تولید و ترشح می‌شود تا یک شبکهٔ متراکم سه‌بعدی از پروتئین‌ها و گلیکان‌ها را تشکیل دهد که تقریباً همهٔ سلول‌های پارانشیم را احاطه کند. از لحاظ ساختاری، ECM نقاط لنگرگاهی برای سلول‌های عصبی فراهم می‌کند و سازماندهی این سلول‌ها را در نواحی مختلف CNS تسهیل می‌کند. از لحاظ شیمیایی، ECM منبع سیگنال‌های مولکولی متنوعی است که سبب رشد، فعالیت و بقاء سلولی می‌شود. در طول تکامل CNS، اجزاء اختصاصی ECM در یک شیوهٔ زمانی و مکانی منظم به‌منظور انجام نورون‌زایی[16]، مهاجرت سلول‌های عصبی، تمایز و رشد آکسون، میلین‌سازی و تشخیص مسیر آسان فعالیت می‌کنند (۶). به همین دلیل پژوهشگران علم مهندسی بافت به‌منظور شبیه‌سازی محیط طبیعی آکسون‌ها، داربست‌های زیستی حاوی مولکول‌های ماتریکس خارج سلولی مانند مولکول‌های فعال کنندهٔ مهم از قبیل لامینین، فیبرونکتین و کلاژن را برای جایگزینی بافت عصبی تخریب شده طراحی کرده‌اند (۱۲). مهارکننده‌هایی نیز از قبیل پروتئوگلیکان‌های کندروئیتین سولفات (CSPGs)[17] و Nogo، تناسین‌ها و سمافورین‌ها در کنار این فعال کننده‌ها وجود دارند که فعالیت طبیعی و میلین‌سازی را در بافت عصبی مهار می‌کنند (۱۳، ۱۴).

ECM در CNS بالغ و سالم متشکل از غشاء پایه، فضای بینابینی[18] و شبکه‌های اطراف -نورونی[19] است (۱۵). غشاء پایه لایه‌ای ورقه مانند است که به‌عنوان مرز بین سلول‌های اندوتلیال و بافت پارانشیم CNS عمل می‌کند و عمدتاً از کلاژن، لامینین، فیبرونکتین، دیستروگلیکان و پرلکان[20] تشکیل شده است. غشاء پایه مهم‌ترین جزء ECM برای بازسازی CNS است (۶). غشاء پایه نسبت به فضای بین سلولی حاوی ECM متراکم‌تری با کلاژن و فیبرونکتین بیشتر و مقادیر پایین از گلیکوپروتئین‌ها و پروتئوگلیکان‌ها (به‌عنوان مثال، تناسین‌ها، CSPGs متصل به هیالورونان) است (۱۵). ECM در شبکه‌های اطراف -نورونی مشابه با ترکیب موجود در فضای بین سلولی است اما متراکم‌تر و در نتیجه با غلظت‌های فراوان‌تر CSPGs و دیگر اجزاء مهارکنندهٔ رشد (به‌خصوص تناسین R) می‌باشد. شبکه‌های اطراف -نورونی را می‌توان در انتهای محل پیش‌سیناپسی، دکمه‌های سیناپسی[21]، گره‌های رانویه و اطراف برخی از نورون‌ها یافت (۱۵، ۶). هر کدام از این مولکول‌ها در زمان بازسازی و یا در فعالیت‌های طبیعی از قبیل میلین‌سازی و الیگودندروژنز در CNS نقش مهمی

[16] Neurogenesis
[17] Chondroitin sulphate proteoglycans
[18] Interstitial space
[19] Perineuronal nets
[20] Perlecan
[21] Synaptic boutons

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-30]
[DOI: 10.29252/shefa.7.2.66]

را ایفاء می‌کنند که در بخش‌های بعدی این مقاله به طور کامل بیان می‌شوند. مراحل اولیهٔ میلین‌سازی در CNS شامل یک شکل ویژه و گسترده از پخش سلولی است که در آن لاملاهای بزرگ توسط الیگودندروسیت‌ها به صورت مارپیچ اطراف آکسون‌ها را احاطه می‌کند تا میلین را تشکیل دهند (۱۶). الیگودندروسیت‌ها با مهارت ویژه‌ای میلین اینترنودها را محافظت و بازسازی می‌کنند. گره‌های رانویه با تراکم بالایی از کانال‌های سدیمی وابسته به ولتاژ (NaV)[22] مشخص می‌شوند. در CNS، دسته‌بندی و نظم NaV موجود در گره‌های رانویه توسط الیگودندروسیت‌ها هماهنگ می‌شود. الیگودندروسیت‌ها با سنتز مولکول‌های ECM از قبیل برویکان این هماهنگی را تنظیم می‌کنند (۱۷). به خوبی مشخص شده است که ضخامت میلین به طور مستقیم با قطر آکسون مرتبط است (۱۸). ارتباط بین ضخامت میلین، قطر آکسون و طول اینترنود حایز اهمیت است (۹). پیام‌دهی دو طرفهٔ گسترده بین آکسون و الیگودندروسیت میلین‌ساز این ارتباط را تنظیم می‌کند. بلوغ آکسون و بقای طولانی‌مدت آن‌ها هر دو به حضور میلین بستگی دارد. تکثیر، مهاجرت، بقا و تمایز الیگودندروسیت میلین‌ساز نیز به پیام‌های حاصل از آکسون نیاز دارد و بقای طولانی‌مدت غلاف میلین نیز به پیام‌های آکسون وابسته است (۱۸).

هماهنگی دقیق تنظیم‌کننده‌های مثبت و منفی میلین‌ساز ECM در تولید و حفظ مقدار صحیح میلین به‌منظور بهینه‌سازی عملکرد عصبی بسیار مهم است. در ادامهٔ این مطالعه، ما در مورد نقش اجزاء، عوامل و مسیرهای پیام‌دهی مختلف در ماتریکس خارج سلولی بر روی فرایندهای تنظیمی میلین‌سازی در سیستم عصبی مرکزی بحث خواهیم کرد (تصویر ۲).

لامینین

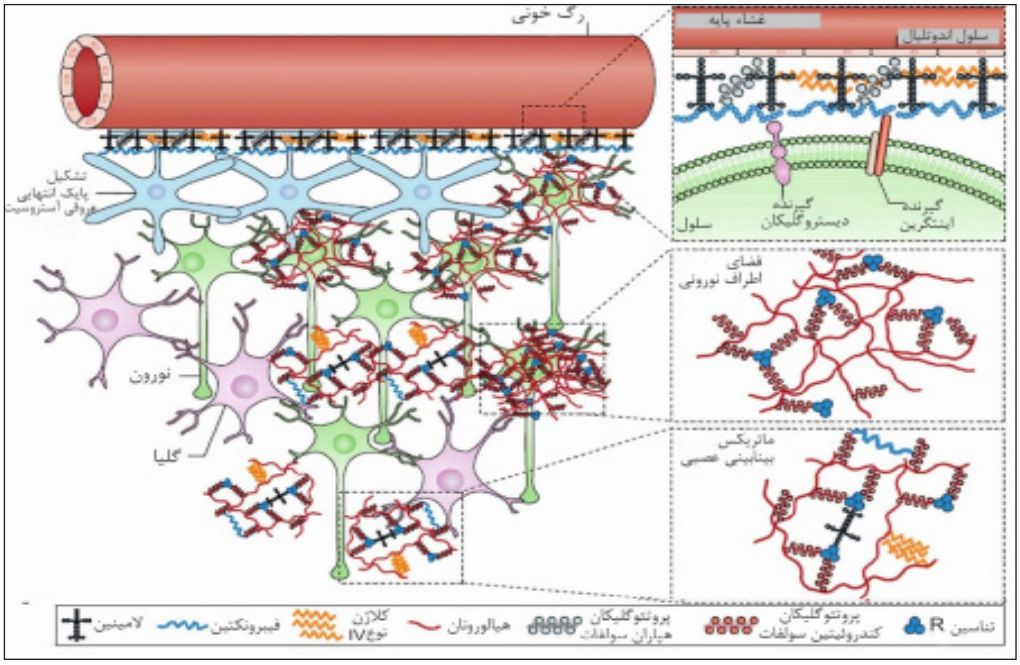
شواهد قابل توجهی در حال حاضر وجود دارد که نشان می‌دهد ECM بر تکثیر، بقا، مهاجرت و تمایز سلول‌های ردهٔ[23] الیگودندروسیت تأثیرگذار است. لامینین (خانوادهٔ لامینین از گلیکوپروتئین‌های ترشحی) به‌عنوان جزء مهمی از ساختار ECM، دارای اهمیت ویژه‌ای در الیگودندروژنز و میلین‌سازی CNS است (۱۸). تکثیر، بقا و بلوغ سلول‌های ردهٔ الیگودندروسیت در شرایط in vivo توسط لامینین‌ها هدایت می‌شوند (۶). موش‌های با کمبود لامینین درصد کمتری از آکسون‌های میلین‌دار را نشان می‌دهند که ممکن است موجب نقص در توانایی دقیق گسترش و فرایندهای انعشابی شوند (۱۹). علاوه بر این اظهار شده که این نوع از موش‌ها دارای ضخامت کاهش یافته در غلاف میلین و نیز آکسون‌های میلینهٔ ناقص هستند (۱۶). در مقایسه با حیوانات وحشی، موش‌هایی که فاقد این پروتئین بودند بلوغ تأخیری الیگودندروسیت‌ها را در جسم پینه‌ای و افزایش تعداد سلول‌های پیش‌ساز الیگودندروسیت در حال مرگ را در ناحیهٔ تحت بطنی (SVZ)[24] در زمان تولد نشان دادند. فقدان زنجیرهٔ لامینین α2 در CNS انسان و موش موجب ایجاد ناهنجاری‌های تکامل شدید در ارتباط با کمبود میلین در آن‌ها شده است (۶). منشاء سلولی لامینین در مغز در حال تکامل ناشناخته است و لامینین تقریباً به طور کامل در مادهٔ سفید میلین‌دارشده وجود ندارد (۱۸). با این وجود در خلال میلین‌سازی مجدد، میلین دوباره بیان می‌شود (۸). گیرنده‌های لامینین شامل اینتگرین α6β1 و دیستروگلیکان[25] بر روی سلول‌های ردهٔ الیگودندروسیت‌ها موجب تنظیم اثرات متنوعی از قبیل تمایز، زنده‌مانی و تعیین موقعیت زمانی و مکانی در خلال تکامل می‌شوند (۱۸).

اتصال لامینین به دیستروگلیکان برای فرایندهای دینامیک الیگودندروسیت از قبیل رشد، انشعاب‌دهی زوائد و استطاله‌های فیلوپودی[26] ضروری است و می‌تواند ظرفیت میلین‌سازی را تنظیم کند. به طوری که اختلال در تعامل لامینین با دیستروگلیکان در طول تمایز اولیهٔ الیگودندروسیت از طریق آنتی‌بادی‌های مسدودکننده یا RNA مداخله‌گر کوچک[27] دیستروگلیکان (siRNA)، باعث کاهش تعداد و طول فیلوپودی، کاهش طول زوائد و کاهش تعداد زوائد اولیه و ثانویه شده است (۱۹). بعد از آن و در تمایز الیگودندروسیت، سلول‌های با کمبود دیستروگلیکان انشعابات کمتری را تشکیل دادند. این نتایج نشان می‌دهد که تعاملات لامینین با دیستروگلیکان بر دینامیک زوائد الیگودندروسیت تأثیرگذار است و در نتیجه می‌تواند ظرفیت میلین‌سازی الیگودندروسیت فرد را تنظیم کند (۱۹). گزارش شده است که گیرنده‌های دیستروگلیکان در الیگودندروسیت ممکن است نقش مهم تنظیم‌کننده‌ای برای مراحل پایانی میلین‌سازی مانند تولید، رشد یا ثبات غشاء میلین داشته باشند (۲۰). اخیراً اثبات شده است که این گیرنده‌ها بر روی سلول‌های پیش‌ساز الیگودندروسیت بیشتر از الیگودندروسیت‌های تمایزیافته بیان می‌شوند و وجود دارند. در نتیجه، اظهار شده که این گیرنده ممکن است به تنظیم ECM برای تکثیر مناسب سلول‌های پیش‌ساز الیگودندروسیت کمک کند (۲۱).

اینتگرین‌ها گیرنده‌های سطح سلولی هستند که در اتصال سلول به پروتئین‌های ECM نقش دارند. این گیرنده‌ها می‌توانند با فرستاده شدن پیام‌ها به درون سلول‌ها موجب تنظیم چرخه، مهاجرت و ریخت سلول شوند. اینتگرین‌ها به صورت هترودیمرهایی

[22] Voltage-gated sodium channels
[23] Lineage
[24] Subventricular zone
[25] Dystroglycan
[26] Filopodia
[27] Small interfering RNA

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-30]
[DOI: 10.29252/shefa.7.2.66]



تصویر ۲- سه جزء اصلی ماتریکس خارج سلولی در CNS. موقعیت اجزای ماتریکس خارج سلولی در داخل غشاء پایه اطراف عروق خونی مغز و نیز در اطراف دندریت‌ها و جسم نورون‌ها به‌عنوان شبکه‌های اطراف -نورونی قرار می‌گیرند. همچنین، به صورت ماتریکس بین سلولی عصبی بین سلول‌های پارانشیم CNS توزیع می‌شوند. غشاء پایه یک لایهٔ ورقه مانند که به‌عنوان مرز بین سلول‌های اندوتلیال و بافت پارانشیم CNS عمل می‌کند. غشاء پایه عمدتاً از کلاژن، کمپلکس لامینین -نیدوژن (همچنین به‌عنوان انتاکتین شناخته می‌شود)، فیبرونکتین، دیستروگلیکان و پرلکان تشکیل شده است. در مقابل، فضاهای اطراف -نورونی حاوی لایه‌ای متراکم از ماتریکس شبکه مانند است که عمدتاً از پروتئوگلیکان‌ها، تناسین R و پروتئین‌های اتصالی (link proteins) که اجسام سلول‌های نورونی را احاطه کرده‌اند، تشکیل شده است. سلول‌های گلیای صورتی، آستروسیت‌ها، الیگودندروسیت‌ها یا میکروگلی را نشان می‌دهند (۶).

از زیرواحدهای α و β هستند که در سطح سلول‌ها بیان می‌شوند. اینتگرین α6β1 گیرندهٔ لامینین روی سلول‌های ردهٔ الیگودندروسیت‌ها است که نقش مهمی در تنظیم، تمایز و میلین‌سازی آن‌ها دارد (۲۲، ۱۸). مطالعات کشت سلولی نشان داده‌اند که لامینین در تعامل با اینتگرین‌های β1 موجب فعال شدن آبشارهای پیام‌دهی و ایجاد گسترش و بقای الیگودندروسیت‌ها می‌شود (۶). فقدان گیرندهٔ اینتگرین با زیرواحدهای β1 در الیگودندروسیت‌ها موجب زوائد کوتاه‌تر در مقایسه با الیگودندروسیت‌های کنترل سالم و نهایتاً منجر به میلین نازک‌تر می‌شود (۲۲). با این حال، هنوز مشخص نشده است که تا چه حد گیرنده‌های ECM برای بازسازی مجدد زوائد الیگودندروسیت همکاری می‌کنند. لامینین -۲ از اجزاء ترکیبی ECM در آکسون‌های در حال تشکیل CNS می‌باشد و برای تنظیم بلوغ الیگودندروسیت‌ها نیز ضروری است. به‌عنوان مثال، لامینین -۲ که در ابتدا داخل میکرودومین‌های[28] جداگانه غشاء قرار گرفته است در ارتباطات میانجی‌گری بین اینتگرین‌ها و فاکتورهای رشد دخالت می‌کند (۲۳). علاوه بر پیام‌دهی توسط اینتگرین‌ها و دیستروگلیکان‌ها، لامینین از طریق اینتگرین -لینک کیناز (ILK)[29] بیان شده توسط الیگودندروسیت و نیز با بیان یک فرم غالب منفی از ILK موجب مهار تشکیل غشاء شبه -میلین[30] القاء شده می‌شود (۱۶)-(تصاویر ۲ و ۳).

بنابراین، لامینین خارج سلولی محیطی ایجاد می‌کند که تولید میلین را تسهیل می‌کند و نیز می‌تواند نشانه‌های دستورالعمل را از طریق چندین مسیر پیام‌دهی به الیگودندروسیت‌های میلین‌ساز ارائه دهد. علاوه بر مولکول‌های ECM که ساختاری سوبسترایی برای سلول‌های در حال تکامل فراهم می‌کنند، تنوعی از فاکتورهای قابل انتشار مؤثر بر میلین‌سازی CNS شامل فاکتور رشد شبه انسولینی -۱ (IGF-I)[31] و فاکتور رشد فیبروبلاستی (FGF)[32] نیز وجود دارند. سایر عوامل محلول مؤثر بر تنظیم میلین‌سازی CNS شامل فاکتور نوروتروفیک مژگانی، فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز، و نوروتروفین -۳ می‌باشند. با این حال، این فاکتورها به نظر می‌رسد بر تمایز الیگودندروسیت‌ها بیشتر از میلین‌سازی تأثیرگذار باشند (۱۸)-(جدول ۱).

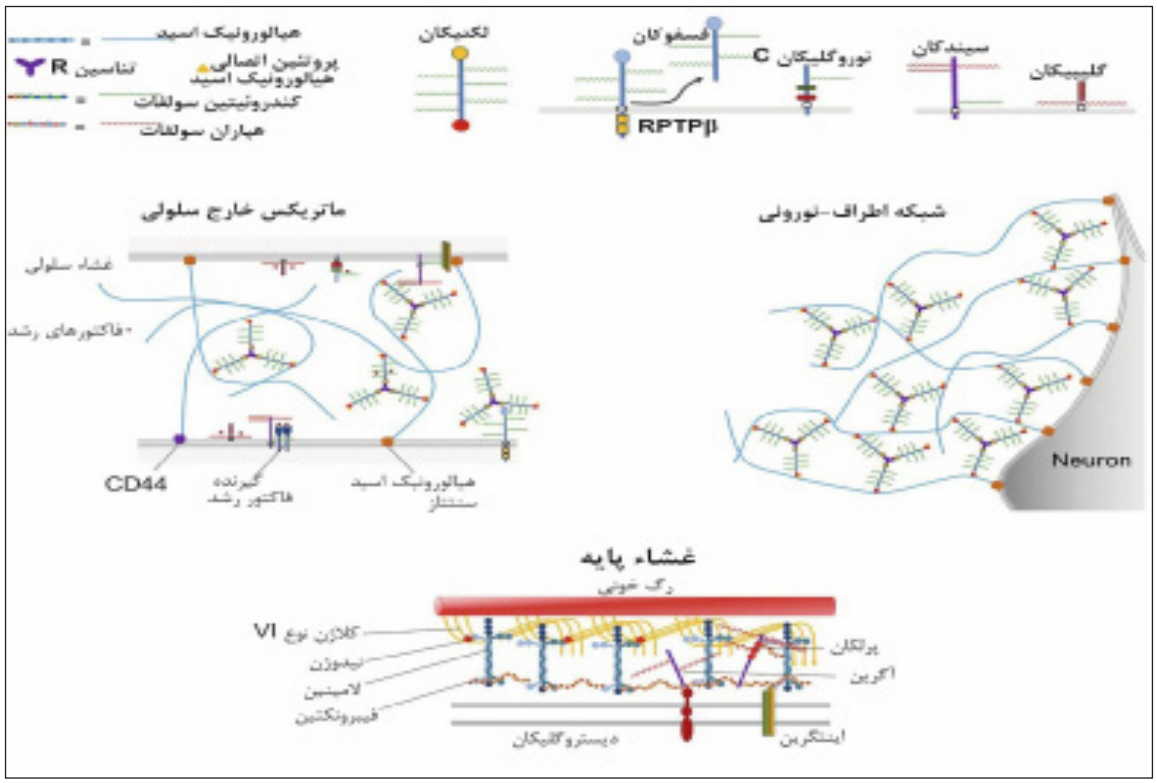
کلاژن

کلاژن پروتئین رشته‌ای است که به‌عنوان داربست حمایت ساختاری برای سلول‌ها فراهم می‌کند. کلاژن‌ها بیشترین پروتئین در بافت‌های بدن انسان و حیوانات را شامل می‌شوند و در حال حاضر، ۲۹ نوع کلاژن شناخته شده وجود دارد (۲۴، ۱۵). از آنجا که کلاژن به راحتی در دسترس، ارزان و سازگار بیولوژیک است، لذا به طور گسترده‌ای برای سیستم‌های تحویل فاکتورهای دارویی / رشد در جراحات طناب نخاعی

[28] Microdomain
[29] Integrin-linked kinase
[30] Myelinlike membrane
[31] Insulin-like growth factors
[32] Fibroblast growth factor

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-30]
[DOI: 10.29252/shefa.7.2.66]

استفاده می‌شود (۱۵). بیان شده است که mRNA کلاژن XVII و پروتئین کلاژن XVII در نورون‌های مغز، هیپوکامپ و آمیگدال انسان وجود دارد (۲۵). کلاژن دارای اشکال مختلف ساختاری است که بستگی به نوع نورون اثرات متفاوتی بر رشد آکسون ایجاد می‌کند. اخیراً گزارش شده است که جایگزینی و پیوند داربست فیلامنت‌های کلاژن (با قطر ۲۰ میکرومتر) به طناب نخاعی آسیب دیده در موش‌های صحرایی موجب بهبود سریع و جوانه زدن و رشد دوبارهٔ آکسون می‌شود. به طوری که یک هفته بعد از جایگزینی، داربست با سلول‌های منشاء میزبان پر شد و آکسون‌ها بازسازی شدند (۲۶). بیان شده است که کلاژن مهاجرت سلول‌های پیش‌ساز الیگودندروسیت را تا حدودی محدود و مهار می‌کند (۶). به طور کلی، اثرات رشد آکسون توسط کلاژن به تنهایی نسبتاً کم است. کلاژن می‌تواند در ترکیب با فاکتورهای رشد یا سلول‌های پشتیبان تأثیر بهبود بسیار بالاتری داشته باشد (۱۵)-(جدول ۱ و تصاویر ۲ و ۳).



تصویر ۳- اجزاء ECM در ماتریکس اطراف -نورونی و بخش‌های ویژه‌ای از آکسون و سیناپس‌ها در بافت CNS. نوع لکتیکان CSPGs با هیالورونیک اسید در این بخش‌های ویژه در ECM از طریق تعامل با تناسین R باند می‌شوند. CSPGs در سطح سلول شامل پروتئین گیرندهٔ تیروزین فسفاتاز و نوروگلیکان می‌باشد. هپاران سولفات‌هایی از قبیل سیندکان و گلیپیکان در کنار CSPGs با چندین سیگنال محلول شامل فاکتورهای رشد و مولکول‌های هدایتی باند می‌شوند. غشای پایهٔ سلول‌های اندوتلیال عروق خونی مغز را احاطه کرده‌اند. ساختار داربست پایهٔ آن شامل لامینین، نیدوژن‌ها (انتاکتین‌ها)، کلاژن نوع IV و هپاران سولفات‌ها مانند آگرین و پرلکان می‌باشند (۲۷).

فیبرونکتین

فیبرونکتین واسطهٔ طیف گسترده‌ای از فعل و انفعالات سلولی در ECM است و نقش‌های مهمی در چسبندگی، مهاجرت، رشد و تمایز سلول دارد. فیبرونکتین به علت خواص چسبندگی سلولی و توانایی جدا کردن مواد مغذی و فاکتورهای رشد در بهبود بافت نقش مهمی ایفاء می‌کند (۲۸، ۱۵). فیبرونکتین غیرمحلول و پروتئین دیمری است که دارای غلظت بالایی از محل‌های اتصال دهندهٔ اینتگرین و نیز محل‌های اتصال به دیگر مولکول‌های ECM است، گاهاً به‌عنوان چسب بدن انسان توصیف می‌شود (۲۹). فیبرونکتین نیز مانند لامینین در ارتقاء رشد و گسترش بافت CNS و مکانسیم‌های پیام‌دهی آن فعالیت می‌کند. به طور کلی، فیبرونکتین با اتصال به گیرنده‌های فعال متعلق به خانوادهٔ اینتگرین فعالیت می‌کند. فیبرونکتین به طور معمول در CNS بالغ وجود ندارد، اما در آسیب CNS از جمله تخریب میلین بیان تنظیم شده بالایی پیدا می‌کند (۳۰). شواهد اولیه نقش فیبرونکتین در بیولوژی سلول‌های پیش‌ساز الیگودندروسیت در مطالعات کشت سلولی را نشان داد که در آن فیبرونکتین مهاجرت و تکثیر سلول‌های پیش‌ساز الیگودندروسیت در سطوح پایین فاکتور رشد و به ترتیب از طریق تعامل با گیرنده‌های اینتگرین αvβ1 و αvβ3 را تحریک کرد. مطالعات بعدی نقش مهم تداخل بین فیبرونکتین و پیام‌دهی فاکتور رشد را نشان داد. به طوری که ثابت شد فعالسازی گیرندهٔ اینتگرین αvβ3 از طریق اتصال فیبرونکتین می‌تواند پاسخ تکثیری ایجاد شده توسط فاکتور رشد میتوژنی PDGF-A را تقویت کند (۳۰).

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-30]
[DOI: 10.29252/shefa.7.2.66]

نتایج این مطالعات حاکی از آن است که نقش فیبرونکتین در تکثیر و مهاجرت پیش‌سازهای الیگودندروسیت در شرایط آسیب CNS و دمیلینه شدن از طریق تنظیم مثبت بازسازی میلین و درخواست به پیش‌ساز الیگودندروسیت ایفاء می‌شود. به طور قابل توجه، تزریق فیبرونکتین به داخل جراحت‌های در حال بازسازی میلین موجب مهار تمایز پیش‌سازهای الیگودندروسیت و در نتیجه مهار بازسازی میلین شده است. گزارش شده است که در محل ضایعهٔ دمیلینه شده علاوه بر چندین عامل مهارکننده از قبیل سمافورین‌ها و بقایای میلین، فیبرونکتین نیز مانع از تمایز پیش‌سازهای الیگودندروسیت می‌شود (۳۱)-(تصویر ۲). درمان‌های مبتنی بر فیبرونکتین اغلب برای رشد آکسون استفاده نمی‌شود؛ اما در برخی مطالعات نشان داده شده است که درمان حاد فقط با فیبرونکتین منجر به افزایش تولید آکسون سروتونرژیک می‌شود. در حالی که در مطالعات دیگری نشان دادند که اثرات رشد آکسون را تنها زمانی که فیبرونکتین همراه با سلول‌ها، فاکتورهای رشد یا مواد مصنوعی ترکیب شود اعمال می‌شود (۱۵)-(جدول ۱ و تصاویر ۲ و ۳).

فاکتور رشد شبه انسولینی

فاکتورهای رشد شبه انسولین پروتئین‌هایی مشابه ساختار انسولین هستند. این پروتئین‌ها در رشد و متابولیسم سلول‌های زیادی دخیل بوده و نوعی سایتوکین هستند. دو نوع فاکتور رشد شبه انسولینی شامل IGF-I و IGF-II وجود دارد. اثبات شده است که IGF-I به‌عنوان یک عامل قوی در ترویج رشد و تمایز پیش‌سازهای الیگودندروسیت و در تحریک میلین‌سازی CNS در طول تکامل و یا پس از آسیب مؤثر است (۳۲). حضور گیرنده‌های IGF-I روی سلول‌های ردهٔ الیگودندروسیت نشان داده شده است (۳۳). اثرات IGF-I بر روی همهٔ انواع سلول‌های اصلی CNS اعمال می‌شود و عمدتاً از طریق گیرندهٔ نوع 1 IGF (IGF1R) فعالیت می‌کند. بیان بیش از حد IGF-I در موش منجر به افزایش رشد مغز و میلین‌سازی و در نتیجه افزایش بیان ژن پروتئین میلین و تعداد الیگودندروسیت‌ها شده است (۳۴). در مقابل، موش‌هایی که در آن‌ها بیان IGF-I سرکوب شده بود مقدار پروتئین‌های میلین و تعداد الیگودندروسیت‌ها و پیش‌سازهای این سلول کاهش یافت (۳۵). IGF-I قادر است از الیگودندروسیت‌ها و میلین در شرایط ایسکمی -هیپوکسی، آسیب ناشی از TNF-α و سمیت گلوتامات محافظت کند. با توجه به این یافته‌ها و سایر اطلاعات می‌توان پیشنهاد کرد که IGF-I احتمالاً درمان مؤثری در افزایش میلین‌سازی و بازسازی مجدد میلین در انسان داشته باشد. از سوی دیگر، IGF-I بر روی بسیاری دیگر از سلول‌ها مؤثر است و نه تنها از الیگودندروسیت‌ها در خلال آسیب محافظت می‌کند بلکه با بالا بردن آستروگلیوزیس[33] می‌تواند میلین‌سازی مجدد را محدود کند (۱۸). پیوند عملکردی بین گیرندهٔ IGF-I و گیرندهٔ دیستروگلیکان در خلال تمایز الیگودندروسیت اثبات شده است. همچنین، اینتگرین‌های متصل به ECM موجب پاسخ شدید الیگودندروسیت‌ها به انواع فاکتورهای رشد، از جمله فاکتور رشد مشتق از پلاکت (PDGF)[34] و نوروگلین[35] می‌شود (۳۶). منبع IGF-I در CNS ناشناخته مانده است ولی از آنجایی که میلین‌سازی افزایش می‌یابد احتمالاً از الیگودندروسیت و یا شاید از آستروسیت مشتق و تولید شود. همچنین، IGF-I به احتمال زیاد مستقیماً از طریق گیرندهٔ IGF1R روی سطح سلول‌های ردهٔ الیگودندروسیت عمل می‌کند چرا که سرکوب این گیرنده موجب کاهش تکثیر سلول‌های پیش‌ساز الیگودندروسیت، افزایش آپوپتوز و کاهش تعداد الیگودندروسیت شده است (۳۲)-(جدول ۱).

فاکتور رشد فیبروبلاستی

فاکتورهای رشد فیبروبلاست خانواده‌ای از فاکتورهای رشد هستند که شبیه IGF و نوروگلین عملکردهای شدیدی را بر روی فعالیت CNS اعمال می‌کنند. FGF-1 و FGF-2 توسط نورون‌ها و آستروسیت‌ها تولید می‌شوند و در مدت میلین‌سازی فعال به مقدار زیاد بیان می‌شوند. FGF حتی در آکسولمای (غشاء آکسون) جدا شده از آکسون‌های میلین‌دار بالغ یافت می‌شود (۳۸، ۳۷، ۱۸). گیرنده‌های FGF-1 (FGFR1)، FGF-2 (FGFR2) و FGF-3 (FGFR3) توسط سلول‌های ردهٔ الیگودندروسیت بیان می‌شوند و بر روی تمایز و خصوصیت این سلول‌ها مؤثر هستند. بیان ناهمسان این گیرنده‌ها در مراحل چندگانهٔ تکامل الیگودندروسیت نشان می‌دهد که آن‌ها ممکن است دارای نقش‌های مختلفی باشند. برای مثال، گیرندهٔ FGFR2 که به طور ویژه‌ای در الیگودندروسیت‌های تمایز یافته بیان می‌شود در میکرودومین‌های رافت لیپیدی[36] افزایش می‌یابد و در داخل میلین پارانود[37] قرار گرفته که نشان‌دهندهٔ نقش مثبت بالقوهٔ آن در میلین‌سازی است (۳۹، ۱۸). از سوی دیگر، بیان غالب منفی FGFR1 تحت کنترل پروموتور پروتئین اصلی میلین (MBP)[38] نشان‌دهندهٔ افزایش ناچیز اما معنی‌دار ضخامت میلین در آکسون‌های عصب بینایی می‌باشد. بنابراین، این نکته نشان‌دهندهٔ نقش منفی بالقوه برای پیام‌دهی FGFR1 در تولید میلین می‌باشد (۳۰، ۱۸). مطالعهٔ بیشتر بر روی گیرنده‌های FGFR1 و FGFR2 در موش‌ها و سایر حیوانات نشان داد که با وجود کاهش شدید درجهٔ کلی میلین‌سازی در CNS بدون پیام‌دهی FGF/FGFR، میلین‌سازی همچنان انجام می‌گیرد که این امر نشان‌دهندهٔ نقش تنظیم کنندهٔ این گیرنده‌ها در تعیین

[33] Astrogliosis
[34] Platelet-derived growth factor
[35] Neuregulin
[36] Lipid-raft microdomains
[37] Paranodal
[38] Myelin basic protein

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-30]
[DOI: 10.29252/shefa.7.2.66]

ضخامت میلین آکسون است. حال با این وجود، هنوز مکانیسم تنظیم میزان ضخامت میلین در سیستم عصبی مرکزی و محیطی شناخته نشده و نیازمند تحقیقات و مطالعهٔ بیشتر است (۱۸)-(جدول ۱). فاکتورهای رشد و نوروتروفیک دیگری در کنار این فاکتورهای رشد وجود دارد که نقش‌های مهمی در ماتریکس خارج سلولی CNS از قبیل شرکت در تمایز و بلوغ الیگودندروسیت‌ها و نیز تولید میلین دارند که در ادامه در بخش بعدی به طور خلاصه آورده شده است.

فاکتورهای نوروتروفیک

نوروتروفین‌ها گروهی از فاکتورهای رشد عصب با ساختاری پروتئینی هستند که سه خانواده از فاکتورهای رشد را از قبیل خانوادهٔ فاکتور رشد عصبی (فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز، نوروتروفین ۳، نوروتروفین ۴/۵)، خانوادهٔ فاکتور رشد مشتق شده از سلول گلیال (فاکتور رشد مشتق شده از سلول گلیال، نورتورین، آرتمین و پرسفین) و خانوادهٔ سایتوکین‌های نوروپوئتیک (فاکتور نوروتروفیک مژگانی و فاکتور مهار کنندهٔ لوسمی) شامل می‌شوند (۴۰). فاکتور رشد عصبی نقش مهمی در تنظیم تولید میلین در سلول‌های شوان و الیگودندروسیت‌ها در محیط کشت دارد. به طوری که موجب تمایز سلول‌های الیگودندروسیت و سنتز میلین می‌شود (۴۰). نوروتروفین ۳ یا فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز موجب افزایش رشد آکسون، تکثیر سلول‌های اجدادی الیگودندروسیت و تولید میلین در نخاع موش بالغ بعد از آسیب می‌شود (۴۱). فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز یکی از اعضاء خانوادهٔ فاکتورهای رشد است. مطالعات نشان داده‌اند که موش‌های با سرکوب ژن بیان این فاکتور دارای نقص در میزان میلین در قسمت‌های مختلف نظیر هیپوکامپ، مخچه، قشر و عصب بینایی هستند (۴۱). این مسئله نشان‌دهندهٔ نقش مهم فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز در میلین‌سازی است. اثرات فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز در شرایط in vitro نیز بررسی شده است که نشان می‌دهد این فاکتور موجب افزایش تکثیر و تمایز سلول‌های پیش‌ساز الیگودندروسیت می‌شود (۴۱).

فاکتور دیگر فاکتور نوروتروفیک مژگانی است که موجب بقاء نورونی و تمایز و بلوغ الیگودندروسیت‌ها می‌شود و در نتیجه در میلین‌سازی مؤثر است. تعداد پایین الیگودندروسیت‌ها و میزان کمتر از حد طبیعی میلین در موش‌های فاقد ژن بیان فاکتور نوروتروفیک مژگانی دیده شده است (۴۲، ۴۳). فاکتور رشد مشتق شده از سلول گلیال نیز یکی از عوامل مهم است که موجب رشد آکسون و ترمیم میلین در زمان بعد از قطع نسبی یا کامل نخاع شده است (۴۰، ۴۱).

نوروگلین

نوروگلین‌ها تشکیل دهندهٔ خانواده بزرگ از پروتئین‌های شبیه فاکتورهای رشد اپیدرمی (EGF)[39] هستند که موجب تحریک گیرندهٔ تیروزیین کیناز ErbB و نهایتاً تکامل عصبی می‌شوند (۴۴). نوروگلین‌ها پروتئین‌های اتصال سلولی هستند که توسط چهار ژن کدگذاری می‌شوند. ژن نوروگلین -۱ بزرگ و پیچیده است و بیشتر از سایر نوروگلین‌ها مطالعه شده است (۱۸). نوروگلین -۱ از طریق گیرنده‌های ErbB، خانواده‌ای از گیرندهٔ کینازهای تیروزین که مسیرهای پیام‌دهی بی‌شماری را در داخل سلول تنظیم می‌کنند، پیام‌رسانی می‌کند. نقش پیام‌دهی NRG/ErbB در CNS هنوز مورد بحث می‌باشد. نوروگلین‌ها تنظیم کنندهٔ تمایز و زنده‌مانی سلول‌های پیش‌ساز الیگودندروسیت در شرایط کشت سلولی هستند. مطالعات طناب نخاعی نشان داده است که پیام‌دهی نوروگلین در تکامل الیگودندروسیت ضروری است (۴۵، ۱۸). حذف نوروگلین -۱ موجب اختلال چشم‌گیری در میلین‌سازی PNS شده است اما آنچنان تأثیری بر روی میلین‌سازی CNS نداشته است، اگرچه بیان بیش از حد نوروگلین -۱ در CNS منجر به میلین‌سازی بیش از اندازه نسبت به قطر آکسون شده است (۴۵). مطالعات دیگر نشان داده‌اند در حالی که نوروگلین -۱ آکسونی تمایز اولیهٔ الیگودندروسیت را هدایت نمی‌کند، ولی میلین‌سازی در بعضی از نواحی CNS را ارتقاء می‌دهد؛ همچنین این مطالعات پیام‌دهی ErbB2 در تنظیم مثبت تمایز نهایی الیگودندروسیت و میلین‌سازی را در شرایط in vivo نشان داده‌اند (۴۶، ۴۷). پیام‌دهی ErbB4 در الیگودندروسیت کاملاً پیچیده است. از دست دادن کامل پیام‌دهی ErbB4 در محیط کشت لولهٔ عصبی موجب افزایش تعداد الیگودندروسیت‌های تمایزیافته می‌شود، در حالی که بیان غالب منفی ErbB4 که نوروگلین -۱ را باند می‌کند، ولی قادر به ایجاد پیام در الیگودندروسیت‌ها در شرایط in vivo نیست، منجر به کاهش تعداد الیگودندروسیت‌ها و کاهش ضخامت میلین آکسون‌های CNS می‌شود (۱۸)-(جدول ۱).

تناسین

تناسین‌ها جزئی از گلیکوپروتئین‌های موجود در ECM هستند. چهار عضو از خانوادهٔ ژن تناسین وجود دارد: تناسین C، تناسین R، تناسین X و تناسین W (۴۸). تناسین‌های C و R در سیستم عصبی بیان می‌شوند (۴۹). علاوه بر اضافه کردن ثبات ساختاری به ECM، تناسین‌ها بر بقاء، تکثیر، مهاجرت، تمایز و بلوغ ریخت‌شناسی[40] الیگودندروسیت‌ها تأثیرگذار هستند (۵۰). تناسین C دارای نقش‌های متضاد در شرایط خاص

[39] Epidermal growth factor
[40] Morphology

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-30]
[DOI: 10.29252/shefa.7.2.66]

فیزیولوژیک است. به‌عنوان مثال، تناسین C در سیستم عصبی مرکزی در حال تکامل موجب ارتقاء تکثیر و مهاجرت پیش‌ساز عصبی همراه با گسترش و راهنمایی آکسون و شکل‌گیری مخروط رشد می‌شود (۴۹). از طرفی، در اعصاب بینایی موش‌های با کمبود تناسین C نشان داده شده است که تکثیر سلول‌های پیش‌ساز الیگودندروسیت کمتر اما مهاجرت سریع‌تر است (۵۱). همچنین، کشت سلول‌های پیش‌ساز الیگودندروسیت این موش‌ها میزان بلوغ بالاتری را نشان داده‌اند (۱۰). گزارش شده است که تناسین C مهاجرت سلول‌های پیش‌ساز الیگودندروسیت را محدود و مهار می‌کند، در حالی که تناسین R تمایزشان را تحریک می‌کند. تناسین C فعالسازی کیناز Fyn را نیز مهار می‌کند؛ در نتیجه از این طریق بر مهار بیان پروتئین اصلی میلین و میلین‌سازی تأثیرگذار است. کیناز Fyn جزء مولکول‌های پیام‌دهی در الیگودندروسیت‌ها می‌باشد که نقش قابل توجهی در تنظیم میلین‌سازی ایفاء می‌کند (۵۲، ۱۸، ۶). کیناز تیروزین Fyn نیز پروتئینی متعلق به خانوادهٔ Src از گیرنده‌های تیروزین کیناز غیرگیرنده است که مانند Lyn و Src توسط الیگودندروسیت‌ها بیان می‌شود. بیان Fyn و فعالیت کیناز به‌عنوان واسطه‌های فرایندهای مختلف الیگودندروسیت‌ها از قبیل مهاجرت، تمایز، ارتباط آکسون و شروع میلین‌سازی شناخته شده‌اند (۵۳). تناسین C در اندام‌های کاملاً تکامل‌یافته به مقدار بسیار کم و یا وجود ندارد، اما در CNS بالغ، بیان تناسین C همچنان در نواحی نورون‌ساز فعال مانند هیپوکامپ و لبه‌های SVZ وجود دارد (۱۰). در بزرگسالان، تناسین C محدود به نواحی است که دارای پلاستیسیتی[41] بالا هستند، از جمله حباب بویائی، مخچه و شبکیه. تناسین C در تعامل با دیگر مولکول‌های ECM مانند اینتگرین، پروتئوگلیکان و کلاژن است (۴۹). چند گیرندهٔ تناسین C و مسیرهای پیام‌دهی پایین‌دست مربوط به آن‌ها در تکامل الیگودندروسیت نقش دارد. تکثیر وابسته به تناسین C سلول‌های پیش‌ساز الیگودندروسیت به گیرندهٔ اینتگرین αvβ3 متکی است (۵۱). در حالی که اتصال تناسین C به گیرندهٔ اینتگرین α9β1 تأثیر مهاری بر آکسون‌های بالغ دارد (۴۹)-(جدول ۱).

تناسین R در مغز در حال تکامل و بالغ عمدتاً توسط نورون‌ها، از جمله سلول‌های افقی شبکیه بیان می‌شود (۵۰). تناسین R که توسط آستروسیت‌های پس از زایمان بیان می‌شود، برای تمایز به موقع الیگودندروسیت‌ها در شرایط in vivo ضروری است و بعداً توسط خود الیگودندروسیت‌ها نیز بیان می‌شوند (۵۴). تناسین R اثر منفی در رشد آکسون دارد (۵۵). کمبود تناسین R موجب بهبود بازسازی عملکردی طناب نخاعی بعد از آسیب ناحیهٔ توراسیک در موش‌ها شده است (۴۹). کمبود تناسین R در شرایط in vitro موجب کاهش تمایز الیگودندروسیت‌ها و به تعویق انداختن بیان پروتئین اصلی میلین می‌شود، لذا این امر با افزودن تناسین R اصلاح می‌شود (۵۵)-(تصویر ۲).

ترانسفرین

تجمع ترانسفرین توسط الیگودندروسیت‌ها با تولید میلین مرتبط است. ترانسفرین توسط الیگودندروسیت‌ها تولید می‌شود و MRNA ترانسفرین را به مقدار فراوان بیان می‌کند. همچنین، ترانسفرین در الیگودندروسیت‌های کشت داده شده ترشح می‌شود (۵۳). آپوترانسفرین تمایز سلول‌های پیش‌ساز الیگودندروسیت را تحریک می‌کند (۵۶). گزارش شده است که آپوترانسفرین میلین‌سازی را در شرایط in vivo سرعت می‌بخشد. آپوترانسفرین از هیپومیلینه شدن در شرایط کمبود آهن در موش‌های صحرایی ممانعت می‌کند و در نتیجه آسیب مادهٔ سفید ایسکمی/هیپوکسی موش‌ها را کاهش می‌دهد. همچنین، آپوترانسفرین موجب تحریک میلین‌سازی مجدد در مدل‌های حیوانی MS می‌شود (۵۳). افزایش MRNA ترانسفرین یکی از مکانیسم‌های ایجاد شده توسط هورمون تیروئید است. به طوری که تسریع میلین‌سازی در موش‌های صحرایی جوان هیپرتیروئیدی مشاهده شده است. نقش هورمون تیروئیدی نیز به خوبی در تشکیل میلین اثبات شده است و این هورمون بلوغ سلول‌های پیش‌ساز الیگودندروسیت به الیگودندروسیت‌های میلین‌ساز را ارتقاء می‌بخشد (۵۷). فعال کردن مسیرهای لازم برای بلوغ سلول‌های پیش‌ساز الیگودندروسیت وابسته به درخواست آپوترانسفرین روی غشاء پلاسمایی برای اندوسیتوز میانجی -کلاترین از گیرندهٔ ترانسفرین است (۵۶)-(جدول ۱).

سمافورین

سمافورین‌ها مولکول‌های هدایت آکسون‌ها هستند که مهاجرت سلول‌های پیش‌ساز الیگودندروسیت را در طی رشد طبیعی و احتمالاً در بیماری‌های دمیلینه کنترل می‌کنند (۵۸). سمافورین‌ها کلاسی از پروتئین‌های انتقالی مرتبط با غشاء هستند که بیشتر از ۲۰ نوع از آنها شناسایی شده است و در رشد، راهنمایی و شکل‌گیری ارتباطات سیناپسی جدید نیز در طول تکامل جنین دخیل هستند. همچنین، سمافورین‌ها در مغز بالغ بیان می‌شوند (۵۹، ۴۹). سمافورین‌ها و گیرنده‌های آن‌ها توسط سلول‌های ردهٔ الیگودندروسیت بیان می‌شوند (۶۱، ۶۰). از لحاظ عملکردی، سمافورین انتقال غشایی Sema6A که توسط الیگودندروسیت‌ها بیان می‌شود موجب تنظیم تمایز الیگودندروسیت با استفاده از مکانیسم سلولی مستقل می‌شود (۵۸). این سمافورین نیز همانند بقیهٔ سمافورین‌ها پروتئین انتقال غشائی است که چندین دسته از آکسون‌ها را کولاپس می‌کند (۶۲). سمافورین Sema4D نیز در محدود کردن

[41] Plasticity

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-30]
[DOI: 10.29252/shefa.7.2.66]

بازسازی میلین از طریق تعدادی از مکانیسم‌ها از جمله تأثیر مستقیم بر سلول‌های ردهٔ الیگودندروسیت و نیز سلول‌های ایمنی دخیل بوده است (۳۰، ۶۱). با توجه به میلین‌سازی مجدد، سمافورین‌های کلاس ۳ بیشترین توجه را به خود اختصاص داده‌اند و به صورت بیان Sema3A و Sema3F در مغز MS و در پاسخ به دمیلینه شدن تجربی تنظیم می‌شوند (۳۰). قابل ذکر است که حداقل تحت شرایط دمیلینه، سمافورین Sema3A علاوه بر عملکرد به‌عنوان مهارکنندهٔ تمایز الیگودندروسیت‌ها می‌توانند میلین‌سازی مجدد را نیز مهار کنند (۶۳). سمافورین Sema4D پس از آسیب به CNS بیان می‌شود و از رشد آکسون در شرایط in vitro می‌توانند جلوگیری کند. این امر نشان می‌دهد که Sema4D در شرایط in vivo می‌توانند در محیط مهارکنندهٔ مرتبط با میلین در محل انسداد کمک کند (۴۹). همچنین، نتایج اخیر نیز نشان داده که سمافورین Sema4D ممکن است به‌عنوان یک تنظیم کنندهٔ مهاری اصلی از تمایز الیگودندروسیت‌ها با ترویج آپوپتوز ممانعت کند (۶۲). در کل، شناخت کمی در مورد نقش سمافورین‌ها در زمینهٔ بیولوژی الیگودندروسیت‌ها وجود دارد (جدول ۱).

کندروئیتین سولفات

پروتئوگلیکان‌های کندروئیتین سولفات (CSPGs)[42] به‌ویژه آگریکان[43]، نوروکان[44] و ورسیکان[45]، فسفوکان[46]، برویکان[47] بخش وسیعی از ECM به همراه هیالورونیک اسید در CNS را تشکیل می‌دهند (۶، ۷)-(تصویر ۴). CSPGs به‌عنوان جزئی از ECM در مهار بازسازی میلین در شرایط فیزیولوژیک CNS نقش دارند (۶). CSPGs چندین مکانیسم ترمیم داخلی شامل جوانه‌زنی و بازسازی آکسون و نیز جایگزینی الیگودندروسیت و میلین‌سازی مجدد را محدود می‌کنند (۶۴).

در آسیب CNS و محل‌های قطع آکسون، تجمع متراکم اجزاء ECM خصوصاً CSPGs و هیالورانان داخل ماتریکس بینابینی نورون‌ها به تشکیل اسکار کمک می‌کنند که عموماً به نظر می‌رسد برای بازسازی CNS غیرقابل تحمل است (۶). در کنار مولکول‌های مهاری CSPGs ذکر شده فوق، بافت اسکار گلیال شامل آستروسیت‌ها، الیگودندروسیت‌ها، میکروگلیا و ماکروفاژها رشد یافته و مانع ترمیم آکسون‌ها بعد از آسیب CNS می‌شوند. بنابراین، به شرطی آکسون‌ها قادر به ترمیم بعد از آسیب CNS هستند که بتوانند بر موانعی همچون مهارکننده‌های میلین، اسکار گلیال (سد فیزیکی در برابر ترمیم) و مولکول‌های ECM نظیر CSPGs که در اثر آسیب ظاهر می‌شوند غلبه کنند (۶۵، ۶۶). مطالعات نشان داده‌اند که CSPGs مهارکننده‌های ویژه و قوی الیگودندروسیت‌ها هستند. در حضور لایه‌ای از CSPGs در شرایط in vitro، کاهش در گسترش زوائد ریخت‌شناسی و ظرفیت کاهش‌یافتهٔ بلوغ الیگودندروسیت در سلول‌های پیش‌ساز الیگودندروسیت دیده شده است (۶۷، ۶۸). طبیعت مهارکنندگی CSPGs روی الیگودندروسیت‌ها در شرایط in vivo نیز نشان داده شده است. در مدل‌های موش صحرایی با نخاع آسیب‌دیده، تجمع CSPGs مانع از مهاجرت سلول‌های پیش‌ساز الیگودندروسیت و بلوغ آن‌ها به الیگودندروسیت شده است. درمان با کندروئیتیناز ABC تنها تعداد سلول‌های پیش‌ساز الیگودندروسیت در اطراف ضایعه را افزایش داد و با اضافه کردن فاکتورهای رشد، تمایز سلول‌های پیش‌ساز عصبی به الیگودندروسیت‌های بالغ ارتقاء یافت (۶۹، ۷۰). در حمایت از نقش مهارکنندگی CSPGs در ترمیم میلین در شرایط in vivo، مهار سنتز و تجمع CSPGs بعد از دمیلینه شدن آکسون موجب افزایش میلین‌سازی مجدد پس از آسیب شد (۷۱)-(جدول ۱).

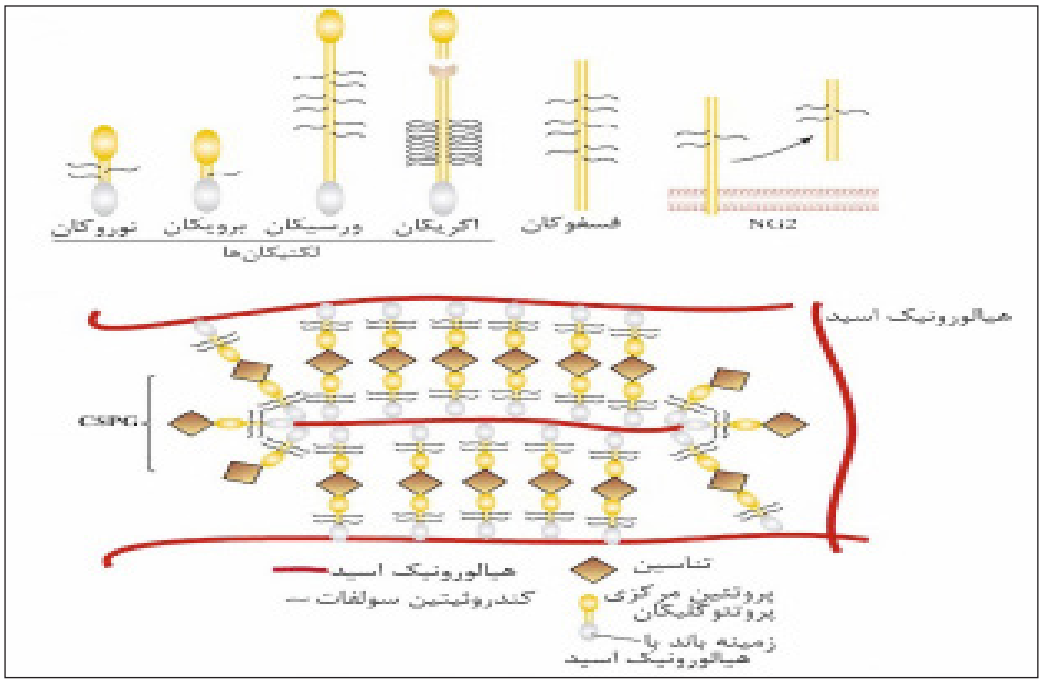
هنوز هم سؤالات بدون پاسخ زیادی در مورد رابطهٔ بین CSPGs و سلول‌های ردهٔ الیگودندروسیت وجود دارد. در ابتدا باید نقش منحصر بفرد CSPGs در رفتار الیگودندروسیت‌ها مورد توجه قرار گیرد. ورسیکان، آگریکان، نوروکان و سایر CSPGs در ضایعات MS به فراوانی یافت می‌شوند (۷۱)، لذا نقش اجزاء ECM در روند و تنظیم میلین‌سازی در بیماری‌های دمیلینه مشابه MS غیرقابل انکار و بسیار حائز اهمیت است. در ادامهٔ این مطالعه، ما در مورد نقش عوامل، مسیرهای پیام‌دهی و اجزاء ماتریکس خارج سلولی در بیماری‌های دمیلینه و راهکارهای درمانی بالاخص شبیه‌سازی داربست‌های حاوی این اجزاء فعال بحث خواهیم کرد.

نقش ECM در بیماری‌های دمیلینه

پس از دمیلینه شدن آکسون، یک پاسخ هماهنگ از سلول‌های پشتیبان، عروق خونی، پری‌سیت‌ها، ماتریکس خارج سلولی و مولکول‌ها و سلول‌های نفوذی از اطراف ایجاد می‌شود. تغییرات در ECM که پس از آسیب‌های عصبی (به‌عنوان مثال در بیماری MS، آسیب نخاعی یا بیماری آلزایمر) رخ می‌دهد می‌تواند عواقب جدی داشته باشد (۶، ۷۲). یکی از تغییرات در بیماری‌های دمیلینه شبیه MS از بین رفتن شبکه‌های اطراف نورونی ECM در مناطق قشر دمیلینه است. به طوری که بسیاری از نورون‌های آسیب‌دیده با تجمع پروتئین‌های نوروفیلامنت فسفریک شده را در جسم سلول به خطر می‌اندازند. سلول‌ها در محل ضایعه با ترشح افرین‌ها، سمافورین‌ها و CSPGs و نیز همراه با گلیکوپروتئین مرتبط با میلین، Nago و گلیکوپروتئین

[42] Chondroitin sulphate proteoglycans
[43] Aggrecan
[44] Neurocan
[45] Versican
[46] Phosphacan
[47] Brevican

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-30]
[DOI: 10.29252/shefa.7.2.66]



تصویر ۴- پروتئوگلیکان‌های کندروئیتین سولفات و هیالورونیک اسید بخش وسیعی از ماتریکس خارج سلولی در CNS را تشکیل می‌دهند. بخش بالای تصویر ساختارهای برخی از CSPGs در CNS با تفاوت در موقعیت، تعداد کندروئیتین سولفات و ساختارهای پروتئین مرکزی را نشان می‌دهد. چندین نوع از CSPGs در ECM بافت CNS وجود دارد. فسفوکان و NG2 پروتئوگلیکان‌های ترشحی که به‌عنوان یک پروتئوگلیکان انتقال غشائی (Transmembrane proteoglycan) عمل می‌کنند. بخش پایین تصویر نمونه‌ای از یک CSPG، متشکل از مرکزی با مولکول هیالورونیک اسید در کنار پروتئین‌های مرکزی که به نوبهٔ خود به زنجیره‌های جانبی کندروئیتین سولفات متصل هستند، این مجموعه با سایر اجزای ECM از جمله تناسین‌ها در تعامل هستند. هیالورونیک اسید در اشکال غیرمتصل با CSPGs نیز وجود دارد که با سایر پروتئین‌های ECM ساختار ثانویه از هیالورونیک اسید را ایجاد می‌کند (۷).

جدول ۱- عملکرد انواع مولکول‌های مهم ECM در سیستم اعصاب مرکزی.

مولکول‌های ECM	توضیح	منبع
لامینین	افزایش ظرفیت میلین‌سازی، انشعاب‌دهی زواند، تمایز و بلوغ الیگودندروسیت، تعامل با گیرنده‌های دیستروگلیکان و اینتگرین α6β1	(۱۸، ۱۹)
فیبرونکتین	مهار بلوغ و تمایز الیگودندروسیت، افزایش مهاجرت سلول‌های پیش‌ساز الیگودندروسیت، افزایش ظرفیت میلین‌سازی؛ تعامل با گیرنده‌های اینتگرین αvβ3 و αvβ1	(۶، ۳۰)
کلاژن	مهار مهاجرت سلول‌های پیش‌ساز الیگودندروسیت	(۶)
IGF-I	ترویج رشد و تمایز پیش‌سازهای الیگودندروسیت؛ افزایش ظرفیت میلین‌سازی؛ تعامل با گیرنده‌های اینتگرین IGF1R و دیستروگلیکان	(۳۲، ۳۴، ۳۶)
FGF	تمایز الیگودندروسیت؛ میلین‌سازی؛ تعامل با گیرنده‌های FGFR1، FGFR2 و FGFR3	(۱۸، ۳۹)
نوروگلین	افزایش تعداد الیگودندروسیت‌های تمایزیافته؛ مؤثر بر ضخامت میلین؛ تعامل با گیرنده‌های ErbB	(۱۸، ۴۵)
تناسین R	تمایز و بلوغ الیگودندروسیت؛ تحریک بیان پروتئین میلین، تعامل با گیرنده‌های کیناز تیروزین Fyn و اینتگرین	(۱۸، ۵۳)
تناسین C	مهار مهاجرت سلول‌های پیش‌ساز الیگودندروسیت؛ گسترش و راهنمایی آکسون و شکل‌گیری مخروط رشد؛ تعامل با گیرنده‌های کیناز تیروزین Fyn و اینتگرین	(۴۹، ۵۱، ۵۳)
ترانسفرین	تمایز سلول‌های پیش‌ساز الیگودندروسیت؛ تحریک میلین‌سازی مجدد	(۵۶، ۵۷)
سمافورین	مهار میلین‌سازی مجدد؛ تنظیم و مهار تمایز الیگودندروسیت	(۴۹، ۶۳)
کندروئیتین سولفات	مهار میلین‌سازی مجدد؛ مهار تمایز و بلوغ الیگودندروسیت،	(۶، ۶۴، ۶۷)

الیگودندروسیت میلین که اکثراً توسط الیگودندروسیت‌ها ترشح می‌شوند موجب مهار بازسازی آکسون می‌شوند (۶۱). واضح است که بررسی مکانیسم‌های تعامل میان آکسون و میلین به‌منظور بهبود درمان اختلالات میلین ضروری است. در واقع، ارتباط بین میلین و آکسون برای بقای میلین و آکسون ضروری می‌باشد و از بین رفتن این ارتباط در برخی بیماری‌های مادرزادی یا اکتسابی نظیر بیماری‌های لکودیستروفی[48] و MS دیده می‌شود. همانطور که در بخش‌های قبلی گفته شد ECM نقش بسیار مهمی در ایجاد این ارتباط ایفاء می‌کند. هیالورونان و CSPGs در آسیب‌های دمیلینه تجمع می‌یابند و مانع بازسازی مجدد میلین (رمیلیناسیون) از طریق اختلال

[48] Leukodystrophies

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-30]
[DOI: 10.29252/shefa.7.2.66]

در بلوغ سلول‌های پیش‌ساز الیگودندروسیت می‌شوند (۶۷، ۷۳). سطح FGF-2 و FGFR1 تحت شرایط دمیلینه و به درخواست سلول‌های پیش‌ساز الیگودندروسیت افزایش می‌یابد و میلین‌سازی مجدد را تا حدی در آسیب‌های فعال MS انجام می‌دهد (۳۰). گزارش شده است که بیان Sema3A در آسیب‌های فعال MS مانع میلین‌سازی مجدد می‌شود (۶۳). مطالعات تجربی رفتاری و الکتروفیزیولوژیک نشان داده‌اند که رمیلیناسیون قادر به بازگرداندن هدایت جهشی و عملکرد آکسونی می‌باشد و ارتقاء رمیلیناسیون خود یک وسیلهٔ بالقوه مؤثر در ممانعت از فقدان آکسون‌ها و در نتیجه پیشگیری از فاز ناتوان کنندهٔ بعدی می‌باشد (۷۴). شناسایی منبع سلول‌های بنیادی عصبی درون‌زاد در CNS بالغین با ظرفیت بالای تکثیر، مهاجرت و تمایز به الیگودندروسیت‌های مولد میلین و در راستای راهبرد ارتقا رمیلیناسیون درون‌زاد به توسعهٔ راهبردهای جدید برای ترمیم کمک شایانی نموده است. شواهدی نیز مبنی بر مشارکت سلول‌های بنیادی درون‌زاد در فرایند بازسازی میلین گزارش شده است. این سلول‌ها در اپاندیمای طناب نخاعی، SVZ بطن‌های جانبی و سوم و نیز در هیلوس هیپوکامپ قرار دارند (۷۴). به دلیل اینکه افزایش هر یک از مولکول‌های ECM از قبیل لامینین، IGF-I، FGF، فیبرونکتین و غیره تعداد الیگودندروسیت‌ها و تولید میلین را در CNS افزایش می‌دهند این نظریه وجود دارد که ممکن است در بیماری‌های دمیلینه نیز اثرات مثبت داشته باشند. لذا یکی از راهکارهای درمانی برای به‌کارگیری این مولکول‌ها در درمان بیماری‌های دمیلینه، به‌کارگیری اجزاء ماتریکس خارج سلولی در روند ترمیم اعصاب آسیب‌دیده در شرایط in vitro و in vivo می‌باشد.

محیط‌های سه‌بعدی و اثر بر میلین‌سازی

به‌منظور بهتر شدن کارایی کشت سلول و بافت در شرایط in vitro نیاز به خلق شرایط سه‌بعدی بدن (in vivo) در حالت خارج از بدن است. در سیستم سه‌بعدی، هر سلول می‌تواند با تعداد بیشتری از سلول‌های مجاور و احتمالاً با چندین سلول به طور همزمان ارتباط برقرار کند. تعامل سلول -سلول در تنظیم تکثیر و تمایز سلول در CNS اهمیت اساسی دارد (۷۵). برای این هدف، سلول‌های بافت عصبی بر روی داربست‌ها کشت داده می‌شوند. داربست‌ها دو نوع می‌باشند: داربست‌های طبیعی و داربست‌های سنتتیک که از لحاظ ویژگی‌های مکانیکی با بافت زنده تطبیق داده شده و می‌توان از آن‌ها برای رشد سلول استفاده کرد (۷۶). داربست‌ها ساختارهایی مبتنی بر مواد موجود در ECM است که تیمارهای مختلفی روی آن‌ها انجام شده است. ویژگی‌های داربست‌ها شبیه به ECM طراحی می‌شوند که نقش مهم در سیگنال‌های فیزیکی و شیمیایی تکثیر بافت عصبی ایفاء می‌کنند (۷۷). ECM دارای پروتئین‌هایی مثل فیبرونکتین، کلاژن، ژلاتین، لامینین و غیره است که بر مبنای این مولکول‌ها داربست‌های مختلفی ساخته شده است. با توجه به نقش اساسی ECM در روند ترمیم اعصاب آسیب‌دیده، داربست‌هایی که از مولکول‌های ECM اعصاب ساخته می‌شوند و یا حاصل سلولی‌زدایی بافت عصبی هستند در قیاس با انواع دیگر داربست‌ها دارای برتری می‌باشند (۱۲). بنابراین، در مطالعات in vitro برای نزدیک شدن به حالت طبیعی بهتر است که سلول‌ها در محیط سه‌بعدی کشت داده شوند. در این زمینه، مهندسی بافت با معرفی و به‌کارگیری انواع داربست‌ها می‌تواند کمک‌کننده باشد. استفاده از داربست‌ها به همراه سلول یا بدون سلول چالش‌ها و موفقیت‌هایی را در تحقیقات به همراه داشته است (۷۸، ۷۹). اخیراً در مطالعه‌ای با طراحی، ساخت و اجرای آکسون مصنوعی امکان مشاهدهٔ مستقیم واکنش‌های الیگودندروسیت و تقلید آکسون‌های بیولوژیکی در محیط in vitro نشان داده شده است (۸۰). همچنین، ساختارهای آکسون مصنوعی از جنس پلی‌استایرن[49] یا پلی‌لاکتیک اسید با پوشش لامینین برای شبیه‌سازی محیط in vitro به‌منظور مشاهدهٔ میلین‌سازی مطالعه شده است (۸۱). با وجود اینکه الیگودندروسیت‌ها و پیش‌سازهای آن‌ها در سیستم‌های هیدروژل سه‌بعدی مورد بررسی قرار گرفته‌اند، ژل‌ها می‌توانند بازسازی آن‌ها را افزایش دهند و پیامدهای قابل توجهی در MS و پیشبرد یا جلوگیری از پیشرفت بیماری داشته باشند (۸۲). استفاده از داربست‌های سه‌بعدی فیبرونکتین موجب افزایش آکسون‌های میلینه شده است (۸۳). در کنار مزایا و کاربرد وسیع و مثبت داربست‌های سه‌بعدی، معایب و محدودیت‌هایی نیز وجود دارد. بخش اعظم محدودیت‌های داربست‌های زیستی وابسته به خواص مواد تشکیل‌دهندهٔ آن‌ها است. مواد مختلف در ویژگی‌هایی نظیر استحکام، سرعت تخریب‌پذیری و سایر عوامل متفاوت هستند. تغییر PH محیط داربست بعد از جایگزینی سلول‌ها نیز یکی دیگر از معایب این سیستم می‌باشد (۸۴، ۸۵). بنابراین با توجه به هدف، باید جنس داربست به‌درستی انتخاب شود.

نتیجه‌گیری

ECM نقش‌های تنظیم کنندهٔ مهمی در تکامل، بلوغ، بقاء و مهاجرت سلول‌های الیگودندروسیت و متعاقباً در تنظیم میلین‌سازی CNS دارا می‌باشد. تمایز، مورفوژنز و میلین‌سازی بافت عصبی CNS در برگیرندهٔ بسیاری از تعاملات بالقوهٔ مهم بین سلول‌های عصبی و اجزاء ECM است. ECM با اینکه توجه کمتری نسبت به

[49] Polystyrene

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-30]
[DOI: 10.29252/shefa.7.2.66]

اجزاء سلولی CNS به آن شده است یک شبکهٔ متراکم سه‌بعدی از پروتئین‌ها و گلیکان‌ها را تشکیل می‌دهد که تقریباً همهٔ سلول‌های پارانشیم را در برمی‌گیرد. اجزاء منحصر بفرد ECM در پیام‌رسانی فعال و ارتباط بین سلول با سلول، سلول با آکسون، آکسون با میلین و بالعکس ایفای نقش می‌کنند. شناخت و درک کامل نقش اجزاء ECM در روند و تنظیم میلین‌سازی بسیار حائز اهمیت است و در مطالعات in vitro با شبیه‌سازی ECM مناسب برای محیط‌های کشت سلول‌های عصبی مخصوصاً محیط کشت سه‌بعدی شرایط میلین‌سازی و یا بازسازی غلاف میلین می‌تواند در بهبود و پیشرفت راهبردهای درمانی در بیماری‌های تحلیل‌برندهٔ غلاف میلین و همچنین آسیب‌های مغزی نقش بسزایی ایفاء کند. ایجاد شرایط محیط کشت سه‌بعدی برای به‌کارگیری این مولکول‌ها و اجزاء ماتریکس خارج سلولی مشابه محیط in vivo در درمان بیماری‌های دمیلینه و ترمیم اعصاب آسیب‌دیده می‌تواند در آینده بسیار راهگشا باشد.

منابع

1. Williams A. Central nervous system regeneration-where are we? QJM. 2014; 107(5): 335-9.

2. Chen Z-L, Strickland S. Laminin γ1 is critical for schwann cell differentiation, axon myelination, and regeneration in the peripheral nerve. J Cell Biol. 2003; 163(4): 889-99.

3. Nave K-A, Werner HB. Myelination of the nervous system: mechanisms and functions. Annu Rev Cell Dev Biol. 2014; 30: 503-33.

4. Hall JE. Guyton and Hall textbook of medical physiology e-Book. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Health Sciences. 2015.

5. Boullerne AI. The history of myelin. Exp Neurol. 2016; 283: 431-45.

6. Lau LW, Cua R, Keough MB, Haylock-Jacobs S, Yong VW. Pathophysiology of the brain extracellular matrix: a new target for remyelination. Nat Rev Neurosci. 2013; 14(10): 722-9.

7. Sherman LS, Back SA. A 'GAG'reflex prevents repair of the damaged CNS. Trends Neurosci. 2008; 31(1): 44-52.

8. Zhao C, Fancy SP, Franklin RJ, ffrench-Constant C. Up-regulation of oligodendrocyte precursor cell αV integrin and its extracellular ligands during central nervous system remyelination. J Neurosci Res. 2009; 87(15): 3447-55.

9. Bercury KK, Macklin WB. Dynamics and mechanisms of CNS myelination. Dev Cell. 2015; 32(4): 447-58.

10. Garwood J, Garcion E, Dobbertin A, Heck N, Calco V, Ffrench-Constant C, et al. The extracellular matrix glycoprotein Tenascin-C is expressed by oligodendrocyte precursor cells and required for the regulation of maturation rate, survival and responsiveness to platelet-derived growth factor. Eur J Neurosci. 2004; 20(10): 2524-40.

11. Bonneh-Barkay D, Wiley CA. Brain extracellular matrix in neurodegeneration. Brain Pathol. 2009; 19(4): 573-85.

12. Ghayour MB, Abdolmaleki A, Fereidoni M. Role of extracellular matrix in peripheral nerve regeneration process. RJMS. 2015; 22(135): 75-88.

13. Shen Y, Tenney AP, Busch SA, Horn KP, Cuascut FX, Liu K, et al. PTPσ is a receptor for chondroitin sulfate proteoglycan, an inhibitor of neural regeneration. Science. 2009; 326(5952): 592-6.

14. Tang X, Davies JE, Davies SJ. Changes in distribution, cell associations, and protein expression levels of NG2, neurocan, phosphacan, brevican, versican V2, and Tenascin-C during acute to chronic maturation of spinal cord scar tissue. J Neurosci Res. 2003; 71(3): 427-44.

15. Haggerty AE, Marlow MM, Oudega M. Extracellular matrix components as therapeutics for spinal cord injury. Neurosci Lett. 2017; 652: 50-5.

16. Chun SJ, Rasband MN, Sidman RL, Habib AA, Vartanian T. Integrin-linked kinase is required for laminin-2–induced oligodendrocyte cell spreading and CNS myelination. J Cell Biol. 2003; 163(2): 397-408.

17. Pepper RE, Pitman KA, Cullen CL, Young KM. How do cells of the oligodendrocyte lineage affect neuronal circuits to influence motor function, memory and mood? Front Cell Neurosci. 2018; 12(399): 1-14.

18. Ahrendsen JT, Macklin W. Signaling mechanisms regulating myelination in the central nervous system. Neurosci Bull. 2013; 29(2): 199-215.

19. Eyermann C, Czaplinski K, Colognato H. Dystroglycan promotes filopodial formation and process branching in differentiating oligodendroglia. J Neurochem. 2012; 120(6): 928-47.

20. Colognato H, Galvin J, Wang Z, Relucio J, Nguyen

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-30]

[DOI: 10.29252/shefa.7.2.66]

T, Harrison D, et al. Identification of dystroglycan as a second laminin receptor in oligodendrocytes, with a role in myelination. Development. 2007; 134(9): 1723-36.

21. Leiton CV, Aranmolate A, Eyermann C, Menezes MJ, Escobar-Hoyos LF, Husain S, et al. Laminin promotes metalloproteinase-mediated dystroglycan processing to regulate oligodendrocyte progenitor cell proliferation. J Neurochem. 2015; 135(3): 522-38.

22. Barros CS, Nguyen T, Spencer KS, Nishiyama A, Colognato H, Müller U. β1 integrins are required for normal CNS myelination and promote AKT-dependent myelin outgrowth. Development. 2009; 136(16): 2717-24.

23. Baron W, Bijlard M, Nomden A, Jonge JC, Teunissen CE, Hoekstra D. Sulfatide-mediated control of extracellular matrix-dependent oligodendrocyte maturation. Glia. 2014; 62(6): 927-42.

24. Di Lullo GA, Sweeney SM, Körkkö J, Ala-Kokko L, San Antonio JD. Mapping the ligand-binding sites and disease-associated mutations on the most abundant protein in the human-type I collagen. J Biol Chem. 2002; 277(6): 4223-31.

25. Seppänen A, Autio-Harmainen H, Alafuzoff I, Särkioja T, Veijola J, Hurskainen T, et al. Collagen XVII is expressed in human CNS neurons. Matrix Biol. 2006; 25(3): 185-8.

26. Suzuki H, Kanchiku T, Imajo Y, Yoshida Y, Nishida N, Gondo T, et al. Artificial collagen-filament scaffold promotes axon regeneration and long tract reconstruction in a rat model of spinal cord transection. Med Mol Morphol. 2015; 48(4): 214-24.

27. Benarroch EE. Extracellular matrix in the CNS: dynamic structure and clinical correlations. Neurology. 2015; 85(16): 1417-27.

28. Hopkins AM, DeSimone E, Chwalek K, Kaplan DL. 3D in vitro modeling of the central nervous system. Prog Neurobiol. 2015; 125: 1-25.

29. Frantz C, Stewart KM, Weaver VM. The extracellular matrix at a glance. J Cell Sci. 2010; 123(24): 4195-200.

30. Wheeler NA, Fuss B. Extracellular cues influencing oligodendrocyte differentiation and (re)myelination. Exp Neurol. 2016; 283: 512-30.

31. Mayoral SR, Chan JR. The environment rules: spatiotemporal regulation of oligodendrocyte differentiation. Curr Opin Neurobiol. 2016; 39: 47-52.

32. Zeger M, Popken G, Zhang J, Xuan S, Lu QR, Schwab MH, et al. Insulin-like growth factor type 1 receptor signaling in the cells of oligodendrocyte lineage is required for normal in vivo oligodendrocyte development and myelination. Glia. 2007; 55(4): 400-11.

33. Baumann N, Pham-Dinh D. Biology of oligodendrocyte and myelin in the mammalian central nervous system. Physiol Rev. 2001; 81(2): 871-927.

34. Costales J, Kolevzon A. The therapeutic potential of insulin-like growth factor-1 in central nervous system disorders. Neurosci Biobehav Rev. 2016; 63: 207-22.

35. Ye P, Li L, Richards RG, DiAugustine RP, D'Ercole AJ. Myelination is altered in insulin-like growth factor-I null mutant mice. J Neurosci. 2002; 22(14): 6041-51.

36. Galvin J, Eyermann C, Colognato H. Dystroglycan modulates the ability of insulin-like growth factor-1 to promote oligodendrocyte differentiation. J Neurosci Res. 2010; 88(15): 3295-307.

37. Becker-Catania SG, Nelson JK, Olivares S, Chen SJ, DeVries GH. Oligodendrocyte progenitor cells proliferate and survive in an immature state following treatment with an axolemma-enriched fraction. ASN Neuro. 2011; 3(1): e00053.

38. Ratzka A, Baron O, Grothe C. FGF-2 deficiency does not influence FGF ligand and receptor expression during development of the nigrostriatal system. PLoS One. 2011; 6(8): e23564.

39. Bryant M, Marta C, Kim F, Bansal R. Phosphorylation and lipid raft association of fibroblast growth factor receptor-2 in oligodendrocytes. Glia. 2009; 57(9): 935-46.

40. Caggiula M, Batocchi A, Frisullo G, Angelucci F, Patanella A, Sancricca C, et al. Neurotrophic factors and clinical recovery in relapsing-remitting multiple sclerosis. Scand J Immunol. 2005; 62(2): 176-82.

41. Shirazi A, Golab F, Sanadgol N, Barati M, Salehi RM, Vahabzadeh G, et al. Evaluation of the neurotrophic factors in animal model of myelin destruction induced by cuprizone in C57bl/6 mice. Shefaye Khatam. 2016; 4(2): 47-54.

42. Fang M, He D, Zhang F, Hu Z, Yang J, Jiang H, et al. Antineuroinflammatory and neurotrophic effects of CNTF and C16 peptide in an acute experimental autoimmune encephalomyelitis rat model. Front Neuroanat. 2013; 7: 44.

43. Stankoff B, Aigrot M-S, Noël F, Wattilliaux A, Zalc B, Lubetzki C. Ciliary neurotrophic factor (CNTF) enhances myelin formation: a novel role for CNTF and CNTF-related molecules. J Neurosci. 2002; 22(21):

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-30]

[DOI: 10.29252/shefa.7.2.66]

9221-7.

44. Mei L, Nave K-A. Neuregulin-ERBB signaling in the nervous system and neuropsychiatric diseases. Neuron. 2014; 83(1): 27-49.

45. Tomassy GS, Dershowitz LB, Arlotta P. Diversity matters: a revised guide to myelination. Trends Cell Biol. 2016; 26(2): 135-47.

46. Kim JY, Sun Q, Oglesbee M, Yoon SO. The role of ErbB2 signaling in the onset of terminal differentiation of oligodendrocytes in vivo. J Neurosci. 2003; 23(13): 5561-71.

47. Taveggia C, Thaker P, Petrylak A, Caporaso GL, Toews A, Falls DL, et al. Type III neuregulin-1 promotes oligodendrocyte myelination. Glia. 2008; 56(3): 284-93.

48. Reinhard J, Roll L, Faissner A. Tenascins in retinal and optic nerve neurodegeneration. Front Integr Neurosci. 2017; 11: 30. doi: 10.3389/fnint.2017.00030.

49. Quraishe S, Forbes LH, Andrews MR. The extracellular environment of the CNS: influence on plasticity, sprouting, and axonal regeneration after spinal cord injury. Neural Plast. 2018; 2018.

50. Becker T, Anliker B, Becker CG, Taylor J, Schachner M, Meyer RL, et al. Tenascin-R inhibits regrowth of optic fibers in vitro and persists in the optic nerve of mice after injury. Glia. 2000; 29(4): 330-46.

51. Garcion E, Faissner A. Knockout mice reveal a contribution of the extracellular matrix molecule Tenascin-C to neural precursor proliferation and migration. Development. 2001; 128(13): 2485-96.

52. Czopka T, von Holst A, Faissner A. Regulatory mechanisms that mediate tenascin C-dependent inhibition of oligodendrocyte precursor differentiation. J Neurosci. 2010; 30(37): 12310-22.

53. Perez MJ, Fernandez N, Pasquini JM. Oligodendrocyte differentiation and signaling after transferrin internalization: a mechanism of action. Exp Neurol. 2013; 248: 262-74.

54. Motavaf M, Sadeghizadeh M, Javan M. Attempts to overcome remyelination failure: toward opening new therapeutic avenues for multiple sclerosis. Cell Mol Neurobiol. 2017; 37(8): 1335-48.

55. Anlar B, Gunel-Ozcan A. Tenascin-R: role in the central nervous system. Int J Biochem Cell Biol. 2012; 44(9): 1385-9.

56. Garcia C, Paez P, Davio C, Soto EF, Pasquini JM. Apotransferrin induces cAMP/CREB pathway and cell cycle exit in immature oligodendroglial cells. J Neurosci Res. 2004; 78(3): 338-46.

57. Marziali L, Garcia C, Pasquini J. Transferrin and thyroid hormone converge in the control of myelinogenesis. Exp Neurol. 2015; 265: 129-41.

58. Bernard F, Moreau-Fauvarque C, Heitz-Marchaland C, Zagar Y, Dumas L, Fouquet S, et al. Role of transmembrane semaphorin Sema6A in oligodendrocyte differentiation and myelination. Glia. 2012; 60(10): 1590-604.

59. Alto LT, Terman JR. Semaphorins and their signaling mechanisms. Semaphorin Signaling: Springer; 2017. p. 1-25.

60. Cohen RI, Rottkamp DM, Maric D, Barker JL, Hudson LD. A role for semaphorins and neuropilins in oligodendrocyte guidance. J Neurochem. 2003; 85(5): 1262-78.

61. Zhang H-L, Wang J, Tang L. Sema4D knockdown in oligodendrocytes promotes functional recovery after spinal cord injury. Cell Biochem Biophys. 2014; 68(3): 489-96.

62. Yamaguchi W, Tamai R, Kageura M, Furuyama T, Inagaki S. Sema4D as an inhibitory regulator in oligodendrocyte development. Mol Cell Neurosci. 2012; 49(3): 290-9.

63. Syed YA, Hand E, Möbius W, Zhao C, Hofer M, Nave KA, et al. Inhibition of CNS remyelination by the presence of semaphorin 3A. J Neurosci. 2011; 31(10): 3719-28.

64. Dyck S, Kataria H, Alizadeh A, Santhosh KT, Lang B, Silver J, et al. Perturbing chondroitin sulfate proteoglycan signaling through LAR and PTPσ receptors promotes a beneficial inflammatory response following spinal cord injury. J Neuroinflammation. 2018; 15(1): 90. doi: 10.1186/s12974-018-1128-2.

65. Phillips JB, Bunting SC, Hall SM, Brown RA. Neural tissue engineering: a self-organizing collagen guidance conduit. Tissue Eng. 2005; 11(9-10): 1611-7.

66. Yiu G, He Z. Glial inhibition of CNS axon regeneration. Nat Rev Neurosci. 2006; 7(8): 617-27.

67. Lau LW, Keough MB, Haylock-Jacobs S, Cua R, Doring A, Sloka S, et al. Chondroitin sulfate proteoglycans in demyelinated lesions impair remyelination. Ann Neurol. 2012; 72(3): 419-32.

68. Siebert JR, Osterhout DJ. The inhibitory effects of

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-30]

[DOI: 10.29252/shefa.7.2.66]

chondroitin sulfate proteoglycans on oligodendrocytes. J Neurochem. 2011; 119(1): 176-88.

69. Karimi-Abdolrezaee S, Schut D, Wang J, Fehlings MG. Chondroitinase and growth factors enhance activation and oligodendrocyte differentiation of endogenous neural precursor cells after spinal cord injury. PLoS One. 2012; 7(5): e37589.

70. Siebert JR, Stelzner DJ, Osterhout DJ. Chondroitinase treatment following spinal contusion injury increases migration of oligodendrocyte progenitor cells. Exp Neurol. 2011; 231(1): 19-29.

71. Keough MB, Rogers JA, Zhang P, Jensen SK, Stephenson EL, Chen T, et al. An inhibitor of chondroitin sulfate proteoglycan synthesis promotes central nervous system remyelination. Nat Commun. 2016; 7: 11312. doi: 10.1038/ncomms11312.

72. McMurran CE, Kodali S, Young A, Franklin RJ. Clinical implications of myelin regeneration in the central nervous system. Expert Rev Neurother. 2018; 18(2): 111-23.

73. Khojasteh MR, Shariat Razavi A, Javadzadeh A, Gorji A, Sahab Negah S. Cell therapy: A therapeutic option for multiple sclerosis. Shefaye Khatam. 2018; 6(3): 52-68.

74. Pourabdolhossein F, Mozafari S, Javan M, Mirnajafizadeh SJ, Ahmadiani A. Electrophysiological and histological study of lysolecithin-induced local demyelination in adult mice optic chiasm. Physiol Pharmacol. 2011; 14(4): 324-36.

75. Egawa N, Shindo A, Liang AC, Du Y, Xing C, Lo EK, et al. A novel three-dimensional culture system for oligodendrocyte precursor cells. Stem Cells Dev. 2017; 26(14): 1078-85.

76. Mohammad S-S, Sahab NS, Khaksar Z, Kazemi H, Aligholi H. Laminin position as one of the important components of the extracellular matrix in tissue engineering of nervous system. Shefaye Khatam. 2014; 2(1): 69-74.

77. Dutta RC, Dutta AK. Cell-interactive 3D-scaffold; advances and applications. Biotechnol Adv. 2009; 27(4): 334-9.

78. Phillips JB, King VR, Ward Z, Porter RA, Priestley JV, Brown RA. Fluid shear in viscous fibronectin gels allows aggregation of fibrous materials for CNS tissue engineering. Biomaterials. 2004; 25(14): 2769-79.

79. Sahab NS, Mohammad SS, Kazemi H, Modarres MSM, Aligholi H. Effect of injured brain extract on proliferation of neural stem cells cultured in 3-dimensional environment. Shefaye Khatam. 2015; 3(1): 49-56.

80. Espinosa-Hoyos D, Jagielska A, Homan KA, Du H, Busbee T, Anderson DG, et al. Engineered 3D-printed artificial axons. Sci Rep. 2018; 8(1): 478. doi: 10.1038/s41598-017-18744-6.

81. Russell LN, Lampe KJ. Engineering biomaterials to influence oligodendroglial growth, maturation, and myelin production. Cells Tissues Organs. 2016; 202(1-2): 85-101.

82. Russell LN, Lampe KJ. Oligodendrocyte precursor cell viability, proliferation, and morphology is dependent on mesh size and storage modulus in 3D poly (ethylene glycol)-based hydrogels. ACS Biomater Sci Eng. 2017; 3(12): 3459-68.

83. Barati DP, Roshanaei K, Sahab NS, Aligholi H, Alipour F, Darvishi M. Functional role of natural and synthetic scaffolds in tissue engineering of central nervous system. Shefaye Khatam. 2016; 4(1): 77-92.

84. Cheung H-Y, Lau K-T, Lu T-P, Hui D. A critical review on polymer-based bio-engineered materials for scaffold development. Composites Part B: Engineering. 2007; 38(3): 291-300.

85. Ravi M, Paramesh V, Kaviya S, Anuradha E, Solomon FP. 3D cell culture systems: advantages and applications. J Cell Physiol. 2015; 230(1): 16-26.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-30]

[DOI: 10.29252/shefa.7.2.66]