Laminin Position as One of the Important Components of the Extracellular Matrix in Tissue Engineering of Nervous System

Shahin Mohammad Sadeghi[1, 2], Sajad Sahab Negah[1, 3], Zabihollah Khaksar[3 *], Hadi Kazemi[1, 4], Hadi Aligholi [1, 5 *]

[1] Shefa Neuroscience Research Center, Khatam-al-Anbia Hospital, Tehran, Iran.
[2] Plastic Surgery Group, Medical Faculty, Shahid Beheshti University, Tehran, Iran.
[3] Histology and Embryology group, Basic Science Department, Faculty of Veterinary Medicine, Shiraz University, Shiraz, Iran.
[4] Pediatric Department, Medical Faculty, Shahed University, Tehran, Iran.
[5] School of Advanced Technologies in Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Article Info:

Received: **12 Jan, 2014** ***Accepted:*** **12 Feb, 2014**

ABSTRACT

Introduction: Brain damage is often irreversible due to poor brain's self-repairing ability. New treatment strategies focused on stem cell therapy and 3-dimension matrix for brain tissue injury. The extracellular matrix (ECM) of animal tissues is a complex mixture of macromolecules that play an essential instructional role in the development of tissues and organs. Therefore, tissue engineering approaches rely on the need to present the correct cues to cells and to guide them to maintain tissue-specific functions. Recent research efforts on ECM have showed various sequences and motifs, which play key roles in improvement of the brain function after injury. ***Conclusion:*** Small motif from ECM molecules can mimic some of the biological functions of their large molecules. Peptides sequences and motifs laminin can be linked to various biomaterials scaffolds and provide the cells with mechanical support. This may ensure appropriate cell growth that aids the formation of the correct tissue structure.

Key words:

1. Laminin
2. Extracellular Matrix
3. Tissue Engineering
4. Nervous System

*** *Corresponding Authors:*** Zabihollah Khaksar, Hadi Aligholi

E-mail: *khaksar@sirazu.ac.ir, hadialigholi@yahoo.com*

جایگاه لامینین به عنوان یکی از اجزای مهم ماتریکس خارج سلولی در مهندسی بافت سیستم عصبی

شاهین محمد صادقی[۱،۲]، سجاد سحاب نگاه[۱،۲]، ذبیح الله خاکسار[۳*]، هادی کاظمی[۱،۴]، هادی علیقلی[۱،۵*]

[۱] مرکز تحقیقات علوم اعصاب شفا، بیمارستان خاتم الانبیاء، تهران، ایران.
[۲] گروه جراحی پلاستیک، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
[۳] بخش بافت شناسی و جنین شناسی، گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شیراز، شیراز، ایران.
[۴] بخش اطفال، دانشکده پزشکی، دانشگاه شاهد، تهران، ایران.
[۵] دانشکده فن آوری های نوین پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

اطلاعات مقاله:
تاریخ دریافت: ۲۲ دی ۱۳۹۲
تاریخ پذیرش: ۲۳ بهمن ۱۳۹۲

چکیده

مقدمه: آسیب مغزی به دلیل توانایی ضعیف در ترمیم بافت مغز غالباً جبران ناپذیر است. استراتژی‌های درمانی جدید به سلول بنیادی درمانی و ماتریکس سه بعدی مناسب جهت درمان بافت مغز آسیب دیده توجه می‌کنند. ماتریکس خارج سلولی بافت‌های حیوانات، ترکیب پیچیده‌ای از ماکرومولکول‌ها است که نقش ساختاری ضروری در تکامل بافت‌ها و ارگان‌ها را ایفا می‌کند. روش‌های نوین مهندسی بافت بر نقش دقیق الگوها در هدایت سلول‌ها و نگهداری عملکرد ویژه بافت تکیه می کنند. تحقیقات اخیر انواع توالی‌ها و موتیف‌های ماتریکس خارج سلولی را به ما نشان داده‌اند که نقش کلیدی در بهبود عملکرد مغز بعد از آسیب دارند. **نتیجه‌گیری:** موتیف‌های کوچک از ماتریکس خارج سلولی می‌تواند فعالیت‌های بیولوژیکی مولکول‌های بزرگ را تقلید کند. توالی‌های پپتیدی و موتیف‌های لامینین می‌توانند به بیو مواد داربست‌ها متصل شوند و حفاظت مکانیکی سلول‌ها را بهبود بخشند که ممکن است از رشد سلول‌ها مراقبت کنند و به تشکیل دقیق ساختار بافتی کمک نمایند.

کلید واژه ها:
۱. لامینین
۲. ماتریکس خارج سلولی
۳. مهندسی بافت
۴. سیستم عصبی

* **نویسندگان مسئول:** ذبیح الله خاکسار، هادی علیقلی
آدرس الکترونیکی: *khaksar@shirazu.ac.ir, hadialigholi@yahoo.com*

مقدمه

ماتریکس خارج سلولی از مهمترین اجزای کنام[1] سلول‌های بنیادی عصبی است که علاوه بر فراهم نمودن لنگرگاهی برای اتصال سلول‌ها، مولکول‌های پیام رسان برای تنظیم رفتار سلولی را ارائه می‌دهد. به‌طورکلی، ماتریکس خارج سلولی از دو جزء اصلی ساخته شده است: ماتریکس بینابینی و غشای پایه که شامل گلیکوپروتئین‌های چسبنده، گلیکوزآمینوگلیکان‌ها و یون‌ها است.

ماتریکس بینابینی در ماتریکس خارج سلولی مغز از شبکه سه گانه گلیکوزآمینوگلیکان هیالورونیک اسید، پروتئوگلیکان از خانواده ی لکتیکان (برویکان، آگریکان، نوروکان و ورسیکان) و پروتئین‌های با هم آمیخته از تناسین متصل به سطح سلولی تشکیل شده است (۱). هیالورونیک اسید که به عنوان ستون اصلی در ماتریکس به کار می‌رود با تناسین و پروتئوگلیکان‌ها باند می‌شود و یک شبکه در اطراف سلول‌ها تشکیل می‌دهد (۲).

لامینین برای تجمع غشای پایه ضروری است (۴، ۳) و به عنوان جزء مهمی از غشای پایه در کنام سلول‌های بنیادی عصبی ایفای نقش می‌کند (۵) و از طریق ارتباط با گیرنده‌های سطح سلولی مانند اینتگرین، سیندیکان‌ها و آلفا دیستروگلیکان‌ها رفتار سلولی را تنظیم می‌کند (۷، ۶). لامینین نه تنها نقش مهمی در داربست سلولی ایفا می‌کند بلکه عملکردهای متنوعی در انتقال پیام دارد.

هر سلول بنیادی دست کم از سه منبع متفاوت پیام دریافت می‌کند:
لامینین‌های بینابینی، زوائد متصل شده به عروق خونی و فراکتون‌ها (زوائد انگشت مانند از بازال لامینای عروق خونی که در تماس با هر سلول بنیادی است). دیگر مولکول‌های ماتریکس خارج سلولی از قبیل گلیکوپروتئین تناسین c، پروتئوگلیکان کندروئیتین سولفات و هپاران سولفات نقش مهمی در مهاجرت، تمایز و تکثیر سلول‌های بنیادی عصبی ایفا می‌کنند (۱). لامینین در تمایز سلولی، شکل سلولی، حرکت، نگهداری فنوتیپ و بهبود بقاء بافت نقش حیاتی دارد. لامینین باعث ایجاد ارتباط سلول با ماتریکس خارج سلولی می‌شود. لامینین توانایی تکثیر را دارد که این عمل باعث اتصال به ماکرومولکول‌های خارج سلولی می‌شود (۸).

بازسازی ماتریکس خارج سلولی برای کاربردهای مهندسی بافت

جایگزین کردن بافت‌های آسیب دیده از اهداف اصلی مهندسی بافت می‌باشد. در مهندسی بافت، در کنار سلول‌ها و فاکتورهای مختلف، از داربست‌ها استفاده می‌شود که به طور معمول داربست ها دو نوع می‌باشند: داربست‌های طبیعی و داربست‌های سنتتیک که از لحاظ ویژگی های مکانیکی با بافت زنده تطبیق داده شده و می‌توان از آن ها برای رشد سلول استفاده کرد (۹).

استفاده از بیومتریال‌ها و هیدروژل‌های تزریقی ویژه، ممکن است یک ریز محیط را برای افزایش بقاء سلول و کنترل سرنوشت سلول‌های بنیادی عصبی (با در دست گرفتن و آزاد کردن دقیق پیام‌های تنظیم کننده) در محیط آزمایشگاه و بافت زنده فراهم کند (۱۱، ۱۰).

انواع مختلفی از بیومتریال ها وجود دارد مانند پلی مرهای سنتزی شامل پلی ال لاکتیک اسید[2] (PLLA)، پلی گلیکولیک اسید[3] (PGA) پلی اتیلن گلیکول[4] (PEG)، پلی مرهای طبیعی (هیالورونان، کیتوزان و...) و مواد معدنی (هیدروکسی آپاتیت) که می‌توان در مهندسی بافت استفاده کرد (۱۲). یکی از شرایط ایده آل در مهندسی بافت این است که ویژگی‌های مکانیکی بیومتریال‌ها با بافت هدف یکی باشد که این ویژگی‌ها می‌تواند بر رفتار و تمایز سلول‌ها تأثیر گذار باشد (۱۲). یکی دیگر از ویژگی‌های بیومتریال‌ها تخلخل آنهاست که بر مهاجرت سلول‌ها، دسترسی به مواد غذایی، نفوذ و انتشار فاکتورهای رشد در داربست‌ها تأثیر می‌گذارد و اجازه رشد و تمایز به سلول‌ها را می‌دهد (۱۳).

بیومتریال‌هایی از قبیل PLLA، بیوپلی‌مرهای PGA، مش‌های فسفات کلسیم، ژل‌های PEG، متیل سلولوز، آلگینیت و آگاروز به دلیل اندازه ی بزرگ فیبرها، اسیدیته بالا، تراکم بار، میزان کم مواد غذایی و ناتوان بودن در اجازه به ایجاد ریز محیط‌های کاربردی توسط سلول، موفقیت محدودی داشته‌اند. بیومتریال‌های مشتق شده از حیوانات، شامل کلاژن، ژلاتین، فیبرونکتین، ریز مخاط روده و ماتریژل ممکن است به ایجاد ریز محیط‌های واقعی کمک کند اما جهت انجام تحقیقات پیچیده و درمان به خاطر وجود مواد آلوده کننده مناسب نمی‌باشند (۱۴).

غشای پایه و پروتئین‌های ماتریکس خارج سلولی هدایت رفتار سلولی را بر عهده دارند و پاسخگوی اصلی فاکتورها برای نگهداری فنوتیپ و عملکرد سلولی می‌باشند. اتصال سلول به سلول و سلول به ماتریکس برای تشکیل بافت و نگهداری یک ساختار بدون عیب، حیاتی است. یکی از استراتژی‌های مهندسی بافت، آنالیز ارتباط بین سلول‌ها و ماتریکس خارج سلولی و مطالعه تغییرات رفتار سلولی می‌باشد.

شناسایی جایگاه‌های اتصالی و موتیف‌های کلیدی در پروتئین‌های ماتریکس خارج سلولی که در ارتباط با رسپتورهای سلولی است این اجازه را به محققان برای تولید پپتیدهای کوچک می‌دهد تا بتواند عملکرد پروتئین‌های ماتریکس خارج سلولی بزرگ را تقلید کند. این پپتیدهای کوچک باید بتوانند با همان رسپتورهای سطح سلولی از مولکول‌های ماتریکس خارج سلولی در ارتباط باشند و مسیرهای سیگنالی مناسب را فعال کنند و دائماً با فنوتیپ سلولی در تماس باشند.

در ادامه ساختمان لامینین و موتیف‌های آن که برای تنظیم رفتار سلولی در مهندسی بافت استفاده شده‌اند را توضیح می دهیم.

ساختار لامینین

لامینین یک خانواده از گلیکوپروتئین‌های هتروتریمریک است که تا کنون ۵ زنجیره از زیر واحد α، ۳ زنجیره از زیر واحد β و

[1] Niche
[2] Poly(L-lactic acid)
[3] Polyglycolic acid
[4] Polyethylene glycol

جدول ۱- زیر واحد های لامینین و پراکندگی آن در بافت‌های مختلف (۸).

زیر واحد لامینین	وجود در بافت
α_1	رویان اولیه، کلیه جنین و نوزاد، نورورتینا و مغز،
α_2	عضلات قلبی و اسکلتی، عصب محیطی، موبرگ‌ها، جفت، مغز و دیگر بافت‌ها
α_3	پوست و دیگر اپیتلیوم‌ها
α_4	سلول‌های مزانشیمی اولیه، عضلات، عصب، ریه، عروق خونی و دیگر بافت‌های بالغ
α_5	انواع اپیتلیوم‌ها، کلیه، عضله و عصب در حال تکامل، سیناپس غشای پایه
β_1	اغلب بافت‌ها
β_2	اتصال عصبی – عضلانی، گلومرولوس
β_3	پوست و سایر اپیتلیوم‌ها
γ_1	اغلب بافت‌ها
γ_2	پوست و سایر اپیتلیوم‌ها
γ_3	عصب، اپیتلیوم و مغز، در غشای پایه وجود ندارد

سه زنجیره از زیر واحد γ (جدول ۱) شناسایی شده است (۸، ۵). که از ترکیب این سه زیر واحد تشکیل حداقل ۱۵ نوع ایزوفروم را خواهیم داشت (۱۶، ۱۵).

لامینین۱ شامل سه زنجیره $\alpha_1\beta_1\gamma_1$ می‌باشد که فعالیت‌های بیولوژیکی متفاوتی از قبیل بهبود اتصال سلولی، مهاجرت، رشد آکسونی، متاستاز توموری و آنژیوژنز دارد (۸). بیان این نوع لامینین در بیماری‌های سندرم داون مغزی و آلزایمر افزایش می‌یابد. با روش سنتز پپتیدی چندین توالی فعال از لامینین شناسایی شده‌اند (۱۵).

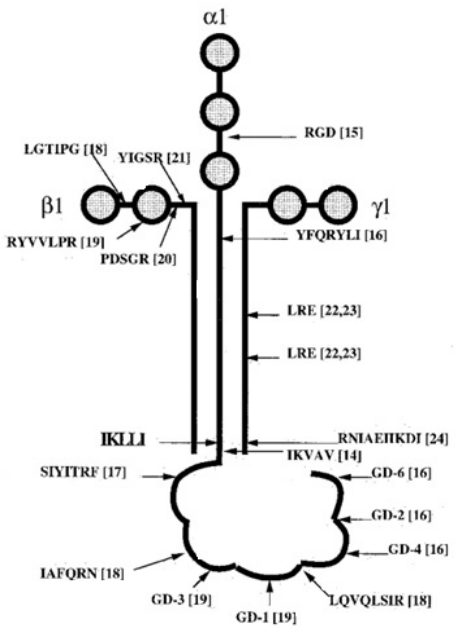
لامینین α_1 اولین لامینینی است که در طول دوره ی جنینی در موش بیان می‌شود (۱۸، ۱۷). با مطالعه در شرایط آزمایشگاهی نشان داده شد که این نوع از لامینین فعالیت‌های بیولوژیک فراوانی از قبیل بهبود اتصال سلولی، مهاجرت سلولی، رشد آکسونی، عروق‌زایی و متاستازی توموری را باعث می‌شود (۲۱-۱۹). در جنین موش‌هایی که فاقد لامینین α_1 هستند غشای Reicherts در آن‌ها وجود ندارد و در روز ۷ جنینی می‌میرند (۲۲-۱۸). لامینین α_1 برای تکثیر و مهاجرت سلول‌های پیش ساز گرانولی در مخچه و برای شکل‌گیری زوائد گلیالی Bergmann و قرار گیری و تشکیل دندریت سلول‌های پورکینژ ضروری است (۲۳).

توالی‌های آمینو اسیدی YIGSR و IKVAV در لامینین

توالی آمینواسیدی YIGSR (تیروزین، ایزولوسین، گلیسین، سرین و آرژنین)[5] بر روی زنجیره ی β_1 قرار دارد (۲۴). توالی YIGSR در اتصال سلول‌های اندوتلیالی، مهاجرت ستیغ‌های عصبی و پیام‌های سلولی درگیر می‌شود (۲۶، ۲۵، ۱۶). YIGSR از اتصال پلاکت‌ها حمایت نمی‌کند (۲۷). به‌علاوه وقتی YIG-SR با FGF ترکیب می‌شود افزایش تکثیر و حرکت سلول‌های اندوتلیالی آئورتی را داریم (۲۸).

IKVAV یکی دیگر از این توالی‌ها با اسیدآمینه‌های ایزولوسین، لیزین، والین، آلانین و والین می‌باشد که بر روی پایانه ی C از بازوی بزرگ α_1 قرار دارد (تصویر ۱) که باعث بهبود اتصال سلولی، رشد آکسونی، مهاجرت، آنژیوژنز، تولید کلاژن نوع IV و رشد توموری می‌شود (۳۰، ۲۹، ۱۵).

در مطالعات گذشته نشان دادند که بیومتریال‌های تغییر شکل یافته با IKVAV می‌تواند الگوهای بیولوژی را برای سلول‌های PC12 مهیا کند. سطوح پلی‌مری پوشیده شده توسط پپتیدهای IKVAV باعث بهبود اتصال PC12 و بهبود رشد آکسونی آن‌ها می‌شود (۳۲، ۳۱). در ارتباط با استفاده از IKVAV جهت مطالعه رفتار سلول‌های PC12 در دو محیط دو بعدی و سه بعدی نتایج متفاوتی به دست آمد به طوری که در محیط دو بعدی IKVAV باعث افزایش رشد آکسونی شده است اما در محیط سه بعدی باعث افزایش زنده ماندن سلول‌های PC12 شده است. در این مطالعه جهت نشان دادن تمایز با استفاده از qPCR از بیان دو ژن MAP2 (نشان دهنده رشد آکسونی) و MeCP2 (نشان دهنده ی نورون‌های بالغ و تشکیل سیناپس) استفاده شد و نشان داده شد که در محیط سه بعدی کمتر رشد آکسونی صورت گرفته و بیشتر تمایز به سمت بالغ شدن نورون‌ها بوده است.



تصویر ۱- مدل ساختاری از لامینین-۱۱۱ و محل‌های اتصال سلولی (۳۶).

[5] Tyr–Ile–Gly–Ser–Arg

همچنین در این مطالعه برای اولین بار نشان داده شد که تمایز نورونی فقط وابسته به ترکیب سیگنال نیست بلکه به ابعاد محیط کشت نیز وابسته است. ابعاد محیط کشت تعیین می‌کند که آیا سلول‌ها توسط یک جهت با سیگنال‌ها در تماس است و یا در تمامی جهت‌ها که خود بر آبشار پیامی تأثیر گذار است (۳۳).

تحقیقات جدید بر روی موتیف IKVAV نشان می‌دهد که تمایز نورونی بهبود پیدا کرده و همچنین ترمیم بافت مغز بعد از ۶ هفته پس از پیوند بهتر صورت گرفته است (۳۴).

نتیجه گیری

ترمیم در پزشکی و زمینه‌های وابسته به مهندسی بافت یک راه امید بخش برای درمان آسیب‌های مغزی است. استفاده از پپتیدهای فعال زیستی مشتق شده از ماتریکس خارج سلولی که می‌تواند عملکرد مولکول‌های بزرگ ماتریکس خارج سلولی را تقلید کند یک راه در پیش رو در زمینه مهندسی بافت است. پیشرفت در پپتیدهای سنتزی ماتریکس خارج سلولی که همبستگی نزدیک با داربست‌ها را دارد می‌تواند عملکردهای بیولوژیک خاص را توسط اتصال به رسپتورهای کلیدی و فعال کردن آبشاری پیام‌ها بهبود ببخشد. اکنون که مدل ساختمانی از پروتئین‌ها و تکنیک‌های پیشرفته برای آنالیز آن‌ها به طور وسیعی در دسترس محققان است، زمان آن رسیده است که محققان موتیف‌های جدید و بدیع را برای استفاده در مهندسی بافت کشف کنند و بکار گیرند.

منابع

1. Yao S, Liu X, Wang X, Merolli A, Chen X, Cui F. Directing neural stem cell fate with biomaterial parameters for injured brain regeneration. Prog Nat Sci. 2013; 23: 103-12.

2. Ruoslahti E. Brain extracellular matrix. Glycobiology. 1996; 6(5): 489-92.

3. Li S, Edgar D, Fässler R, Wadsworth W, Yurchenco PD. The role of laminin in embryonic cell polarization and tissue organization. Dev Cell. 2003; 4(5): 613-24.

4. Li S, Liquari P, McKee KK, Harrison D, Patel R, Lee S, et al. Laminin–sulfatide binding initiates basement membrane assembly and enables receptor signaling in Schwann cells and fibroblasts. J Cell Biol. 2005; 169(1): 179-89.

5. Kazanis I. Extracellular matrix and the neural stem cell niche. Dev Neurobiol. 2011; 71(11): 1006-17.

6. Gullberg D, Ekblom P. Extracellular matrix and its receptors during development. Int J Dev Biol. 1995; 39(5): 845.

7. Miner JH, Yurchenco PD. Laminin functions in tissue morphogenesis. Annu Rev Cell Dev Biol. 2004; 20: 255-84.

8. Colognato H, Yurchenco PD. Form and function: the laminin family of heterotrimers. Dev Dyn. 2000; 218(2): 213-34.

9. Pradhan S, Farach-Carson MC. Mining the extracellular matrix for tissue engineering applications. Regen Med. 2010; 5(6): 961-70.

10. Nisbet DR, Crompton KE, Horne MK, Finkelstein DI, Forsythe JS. Neural tissue engineering of the CNS using hydrogels. J Appl Biomater. 2008; 87(1): 251-63.

11. Potter W, Kalil RE, Kao WJ. Biomimetic material systems for neural progenitor cell-based therapy. Front Biosc. 2008; 13: 806.

12. Kohane DS, Langer R. Polymeric biomaterials in tissue engineering. Pediatr Res. 2008; 63(5): 487-91.

13. Sisson K, Zhang C, Farach-Carson MC, Chase DB, Rabolt JF. Evaluation of cross-linking methods for electrospun gelatin on cell growth and viability. Biomacromolecules. 2009; 10(7): 1675-80.

14. Zhang S, Gelain F, Zhao X. Designer self-assem bling peptide nanofiber scaffolds for 3D tissue cell cultures. Semin Cancer Biol. 2005; 15(5): 413-20.

15. Yamada M, Kadoya Y, Kasai S, Kato K, Mochizuki M, Nishi N, et al. Ile-Lys-Val-Ala-Val (IKVAV)-containing lamininK1 chain peptides formamyloid-like brils. Febs Lett. 2002; 530(1-3): 48-52.

16. Aumailley M, Bruckner-Tuderman L, Carter WG, Deutzmann R, Edgar D, Ekblom P, et al. A simplified laminin nomenclature. Matrix biol. 2005; 24(5): 326-32.

17. Smyth N, Vatansever HS, Murray P, Meyer M, Frie C, Paulsson M, et al. Absence of basement membranes after targeting the LAMC1 gene results in embryonic lethality due to failure of endoderm differentiation. J Cell Biol. 1999; 144(1): 151-60.

18. Miner JH, Li C, Mudd JL, Go G, Sutherland AE. Compositional and structural requirements for laminin and basement membranes during mouse embryo implantation and gastrulation. Development. 2004; 131(10): 2247-56.

19. Kleinman HK, Sephel GC, Tashiro KI, Weeks BS, Burrous BA, Adler SH, et al. Laminin in neuronal development. Ann N Y Acad Sci. 1990; 580(1): 302-10.

20. Ekblom P, Lonai P, Talts JF. Expression and biological role of laminin-1. Matrix Biol. 2003; 22(1): 35-47.

21. Ichikawa N, Iwabuchi K, Kurihara H, Ishii K, Kobayashi T, Sasaki T, et al. Binding of laminin-1 to monosialoganglioside GM1 in lipid rafts is crucial for neurite outgrowth. J Cell Sci. 2009; 122(2): 289-99.

22. Alpy F, Jivkov I, Sorokin L, Klein A, Arnold C, Huss Y, et al. Generation of a conditionally null allele of the laminin α1 gene. Genesis. 2005; 43(2): 59-70.

23. Ichikawa-Tomikawa N, Ogawa J, Douet V, Xu Z, Kamikubo Y, Sakurai T, et al. Lamininα1 is essential for mouse cerebellar development. Matrix Biol. 2012; 31(1): 17-28.

24. Yoshida N, Ishii E, Nomizu M, Yamada Y, Mohri S, Kinukawa N, et al. The laminin-derived peptide YIGSR (Tyr–Ile–Gly–Ser–Arg) inhibits human pre-B leukaemic cell growth and dissemination to organs in SCID mice. Br J Cancer. 1999; 80(12): 1898.

25. Bilozur ME, Hay ED. Neural crest migration in 3D extracellular matrix utilizes laminin, fibronectin, or collagen. Developmental biol. 1988; 125(1): 19-33.

26. Iwamoto Y, Robey FA, Graf J, Sasaki M, Kleinman HK, Yamada Y, et al. YIGSR, a synthetic laminin pentapeptide, inhibits experimental metastasis formation. Science. 1987; 238(4830): 1132-4.

27. Hubbell JA, Massia SP, Desai NP, Drumheller PD. Endothelial cell-selective materials for tissue engineering in the vascular graft via a new receptor. Biotechnology (N Y). 1991; 9(6): 568-72.

28. Jun HW, West JL. Endothelialization of microporous YIGSR/PEG-modified polyurethaneurea. Tissue Eng. 2005; 11(7-8): 1133-40.

29. Huber M, Heiduschka P, Kienle S, Pavlidis C, Mack J, Walk T, et al. Modification of glassy carbon surfaces with synthetic laminin-derived peptides for nerve cell attachment and neurite growth. J Biomed Mater Res. 1998; 41(2): 278-88.

30. Tashiro Ki, Sephel G, Weeks B, Sasaki M, Martin G, Kleinman HK, et al. A synthetic peptide containing the IKVAV sequence from the A chain of laminin mediates cell attachment, migration, and neurite outgrowth. J Biol Chem. 1989; 264(27): 16174-82.

31. Ranieri JP, Bellamkonda R, Bekos EJ, Gardella JA Jr, Mathieu HJ, Ruiz L, et al. Spatial control of neuronal cell attachment and differentiation on covalently patterned laminin oligopeptide substrates. J DEV Neuro. 1994; 12(8): 725-35.

32. Massia SP, Holecko MM, Ehteshami GR. In vitro assessment ofbioactive coatings for neural implant applications. J Biomed Mater Res A. 2004; 68(1): 177-86.

33. Li Q, Chau Y. Neural differentiation directed by self-assembling peptide scaffolds presenting laminin-derived epitopes. J Biomed Mater Res A. 2010; 94(3): 688-99.

34. Cheng TY, Chen MH, Chang WH, Huang MY, Wang TW. Neural stem cells encapsulated in a functionalized self-assembling peptide hydrogel for brain tissue engineering. Biomaterials. 2012; 34: 2005-2016.