



Repairing(healing) یا ترمیم:

به بازسازی ساختمان بافت بعد از یک آسیب گفته می شود. ترمیم به دو صورت اتفاق می افتد:

۱. Regeneration: در این نوع ترمیم بافت کاملاً به وضعیت اولیه بر می گردد و عملکرد خود را دقیقاً مانند قبلاً ادامه می دهد.

۲. Scar formation: در این نوع ترمیم بافت نمی تواند دقیقاً به وضعیت قبل برگردد و به جای قسمتی از پارانشیم بافتی که از دست رفته ، یک بافت اسکار یا connective tissue در محل به وجود می آید که باعث می شود بافت ثابت خود را حفظ کند (اما ممکن است عملکرد بافت دقیقاً مانند قبل نشود)

بعد از آن که یک محرک toxic و آسیب رسان بافتی به بدن وارد شد ، پاسخ بدن به صورت حذف آن عامل آسیب رسان و سپس ترمیم بافت است . ترمیم مرحله انتهایی پاسخ التهابی است و حتی قبل از آنکه پاسخ التهابی بافت کاملاً تمام شود بدن فرآیند بهبود آسیب و برگرداندن ساختار و عملکرد طبیعی را آغاز می کند . پس از تجمع لکوسیت ها و حذف عامل مضر، پاسخ التهابی کاهش می یابد و بافت ترمیم می شود.

بعد از یادگیری این بخش ما می توانیم به برخی از سوالات پاسخ دهیم:

- ✓ کیس ۱: خانم ۲۵ ساله ای ۶ ماه پس از سوختگی ، از سفتی و خشکی در محل سوختگی شکایت دارد. چرا این علائم وجود دارد؟
- ✓ کیس ۲: مرد ۲۱ ساله ای پس از تصادف با موتور سیکلت و ترومایی که به کبدش وارد می شود. کبدش دچار پارگی می شود و نصف آن برداشته می شود . اما بعد از یک سال در تصاویر رادیوگرافی و نتایج آزمایشگاهی هیچ اختلالی دیده نمی شود. این موضوع چگونه توجیه می شود؟

این جلسه در مورد Regeneration (ترمیم به صورت کامل) و جلسه بعد در مورد Scar formation بحث می کنیم.

Regeneration

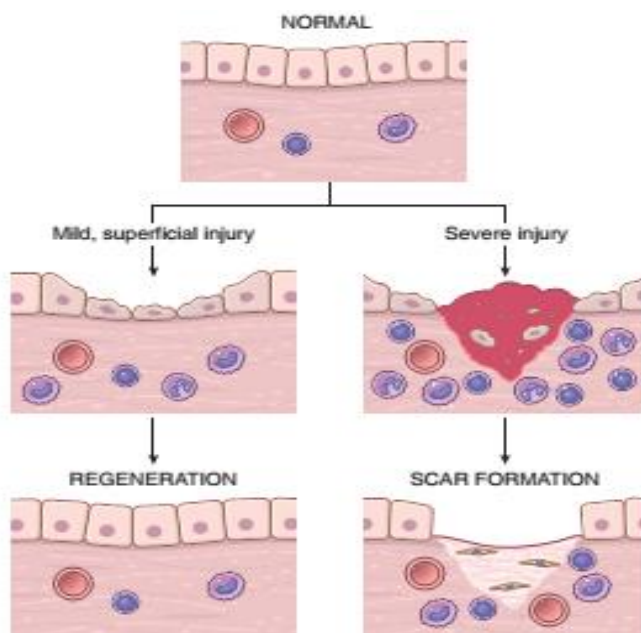
این نوع ترمیم به سه فاکتور اصلی نیاز دارد: ۱. تکثیر سلولی (cell proliferation) ۲. وجود growth factor

۳. وجود Extra cellular matrix (ECM)

این سه فاکتور برای اینکه یک بافت بتواند Regeneration انجام دهد، الزامی است.

در جلسه آینده گفته می شود که Scar formation ۳ مرحله دارد: ۱. آنژیوژنز ۲. تکثیر فیبروبلاست و تولید connective tissue ۳. Remodeling

در شکل شماتیک زیر regeneration و scar formation با هم مقایسه شده اند. در سمت چپ شکل Regeneration اتفاق افتاده و بافتی که از بین رفته کاملاً به حالت اولیه خودش برگشته است. در سمت راست شکل scar formation مشاهده می شود که بعد از اینکه آسیبی به بافت وارد شده بافت نتوانسته است به حالت اولیه خودش برگردد و به جای آن با یک بافت همبند به نام scar جایگزین شده است. معمولاً در ترمیم آسیب های وارد شده به یک بافت هر دو نوع ترمیم دیده می شود. حال ممکن است یک بافت با Regeneration زیاد و scar کم ترمیم شود یا برعکس. اما بعضی از بافت ها اصلاً توانایی Regeneration ندارند و فقط با Scar ترمیم می شوند.



گفتیم که برای Regeneration ۳ فاکتور اصلی نیاز است:

۱. تکثیر سلولی (Cell proliferation): وقتی که بافتی آسیب می بیند بعد از آن باید چند گروه از سلول ها شروع به تقسیم کنند:

الف) سلول های باقی مانده از پارانشیمی که آسیب دیده است.

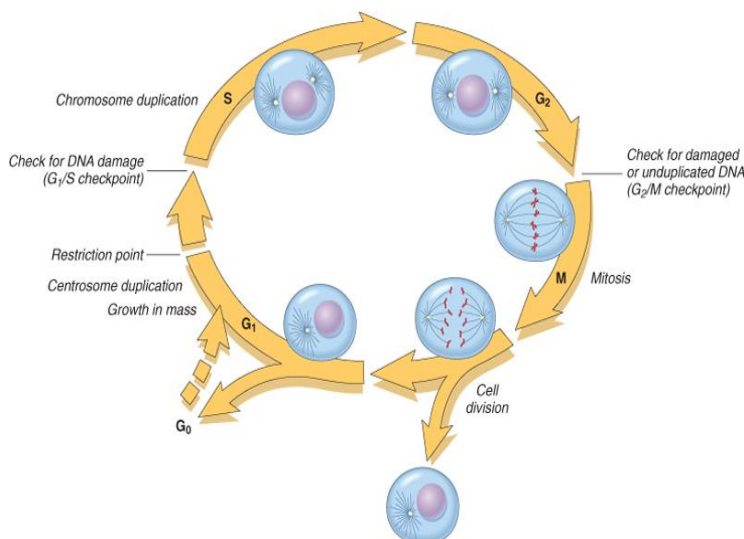
ب) تکثیر سلول های اندوتلیال و فیبروبلاست ها که بیشتر در تولید اسکار اهمیت دارند.

۲. Growth factor: سلول ها با تولید فاکتور های رشد دستور شروع cell proliferation را به سلول های باقی مانده می دهند. بنابراین بافت هم باید سلول هایی داشته باشد که توانایی تقسیم داشته باشند هم باید Growth factor هایی را تولید کند که سیگنال cell proliferation را صادر می کنند. و هم توانایی پاسخ به growth factor در آن بافت وجود داشته باشد.

۳. extra cellular matrix(ecm): ۲ فاکتور قبلی در بستر یک ECM سالم و کافی اتفاق می افتد. اگر ECM آسیب ببیند بافت توانایی Regeneration را از دست می دهد و مجبور است به فاز تولید Scar برود.

Population size: ما در هر یک از بافت های بدنمان یک population size مشخص داریم . یعنی هر بافت از تعدادی سلول ایجاد شده اند. این سلول ها خودشان از Stem cell ایجاد شده اند. سلول های stem تقسیم می شوند و سلول های آن بافت را ایجاد می کنند. این سلول ها هم بعد از مدتی دچار مرگ سلولی (apoptosis) می شوند و سپس باز این سلول ها از طریق تقسیم سلولی جایگزین می شوند و این باعث می شود که بافت همیشه یک population size مشخص داشته باشد.

فرآیندی که باعث می شود تقسیم سلولی اتفاق بیوفتد تقسیم میتوز است در طی تقسیم میتوز DNA تکثیر می شود و سلول ها بسته به بافتی که در آن قرار گرفته اند همین طور به تقسیم خودشان ادامه می دهند یا در بافت هایی که تقسیم سلولی آن ها کم است ، سلول از چرخه سلولی خارج می شود و وارد مرحله G₀ می شود. حالا برای اینکه سلولی که وارد مرحله G₀ شده دوباره به چرخه سلولی برگردد ، نیاز به Growth factor است. اینکه Growth factor به وسیله آن بافت ساخته شود و سلول هایی که در مرحله G₀ هستند بتوانند به آن پاسخ دهند ، نشان می دهد که این بافت چقدر توانایی تقسیم سلولی دارد.



هر سیکل سلولی چند مرحله دارد:

- G₀ (در صورت وجود فاکتور رشد وارد مرحله G₁ می شود)
- G₁ (Growth phase 1)
- S (DNA Synthesis)
- G₂ (Growth phase 2)
- میتوز

ظرفیت تکثیر بافت ها (Proliferating capacity of tissues)

اینکه ظرفیت تکثیر هر یک از بافت ها های بدن ما چقدر است به Stem cell هایی که دارند، Growth factor هایی که ترشح می کنند و توانایی پاسخ بافت به این Growth factor ها بستگی دارد.

بر این اساس بافت های بدن به ۳ دسته تقسیم می شوند :

(۱) **Labile tissue**: بافت هایی که به صورت پیوسته تقسیم انجام می دهند (مرگ و تقسیم دائمی سلول ها) سلول های این نوع بافت مرتب مصرف می شوند و از بین می روند و Stem cell هایی که در بافت هستند در پاسخ به Growth factor ها تکثیر می شوند و سلول های جدید را به وجود می آورند. پس در صورت وقوع آسیب به طور کامل Regenerate می شوند.

مثال: بافت Hematopoietic (سلول های خون ساز بدن) ، اپی تلیوم در همه جای بدن ، غدد اکزوکراین . در صورت وقوع آسیب بافتی در پوست یا مخاط دهان به سرعت آن بافت به حالت اولیه خود باز می گردد.

در افرادی که خونریزی زیادی دارند سلول های Hematopoietic خیلی سریع خون از دست رفته را جبران می کنند.

(۲) **Stable tissue**: بافت هایی که سلول هایشان در حالت طبیعی در حال استراحت هستند (در مرحله G_0 هستند) اما اگر آسیبی به بافت وارد شود می توانند به چرخه سلولی برگردند.
مثال :

الف) Solid tissue : کبد ، کلیه ، پانکراس و

ب) اندوتلیال ، فیبروبلاست و ماهیچه های صاف که در بهبود زخم ها نقش دارند.

قدرت Regeneration این دسته محدود است . یعنی اگر آسیب شدید نباشد می تواند بافت را Regenerate کنند ، اما اگر

آسیب شدید باشد دیگر نمی توانند Regeneration کنند و از راه Scar formation بافت را ترمیم می کنند به جز کبد.

(کبد در بین همه بافت های Stable قدرت Regeneration بسیار بالایی دارد که باعث می شود بتواند در شرایط خاص کاملاً خودش را ترمیم کند. مثلاً اگر در اثر تروما قسمتی از بافت کبد از دست برود و بقیه ECM کبد سالم باشد ، کبد می تواند به وسیله بقیه هپاتوسایت های باقی مانده به حالت اولیه برگردد.)

(۳) **Permanent tissue**: بافت هایی که بعد از تمایز اولیه در دوران جنینی دیگر توانایی تولید سلول های جدید را ندارند.

مثال: عضلات مخطط و قلبی ، نورون ها. بنابراین وقتی آسیب جدی به قلب و مغز وارد شود این آسیب غیرقابل برگشت است چون سلول هاشون نمی توانند تقسیم شوند. در حال حاضر می گویند که این بافت ها هم یک قدرت Regenerate بسیار محدودی دارند اما این قدرت در حدی نیست که بتواند آسیبی که از نظر کلینیکی قابل تشخیص باشند را Regenerate کند و فقط آسیب های خیلی محدود را به صورت Regenerate ترمیم می کنند . بنابراین به صورت تیپیک این بافت ها به وسیله Scar ترمیم می شوند.

Stem cell یا سلول بنیادی

در بیشتر بافت ها که دائما در حال تقسیم هستند سلول های بالغ بعد از یک مدتی از بین می روند و با سلول های جدید جایگزین می شوند .
این سلول ها را Stem cell ها به وجود می آورند . Stem cell ها ۲ تا خاصیت مهم دارند:

(۱) خاصیت تقسیم غیر قرینه (Asymmetric replication): وقتی یک سلول Stem cell تقسیم می شود دو تا سلول ایجاد می کند :
✓ یکی سلولی کاملا شبیه Stem cell اولیه

✓ یکی سلولی که وارد پروسه تمایز می شود و جایگزین سلول از دست رفته می شود.

(۲) Self renewal capacity: سلول های Stem cell می توانند سلولی دقیقا شبیه Stem cell اولیه را ایجاد کنند و این باعث می شود که ظرفیت عملکردی بافت برای مدت زمان زیادی حفظ شود.

Stem cell ها ۲ نوع هستند :

۱. **Embryonic stem cell (ES)** یا (جنینی): فقط در دوران جنینی دیده می شود . در قسمت داخلی بلاستوسیت قرار گرفته اند. کاملا تمایز نیافته اند . ظرفیت Renewal بسیار بالایی دارند و می توانند به هر سه لایه جنینی تبدیل شوند.

۲. **adult (tissue) Stem cell (TS)** (بافتی): پس از تولد هم دیده می شود، تعدادشان بسیار کم است و در هر بافتی به مقدار بسیار کم وجود دارند. در یک جایگاه خاصی به نام Stem cell _ nich قرار گرفته اند . نسبت به Embryonic stem cell ها ظرفیت تکثیر و قدرت ترمیم کمتری دارند. در نهایت به سلول های همان بافتی که در آن قرار گرفته اند تبدیل می شوند و دیگر نمی توانند به هر سه لایه جنینی تبدیل شوند. مثال: همه Stem cell هایی که در پوست کبد ، کلیه ، چشم ، مغز استخوان قرار گرفته .

بیشترین مطالعه بر روی Stem cell های مغز استخوان صورت گرفته است . که این ها در عین اینکه تعداد کمی دارند اما می توان با استفاده

از مارک های که به آن ها می چسبند این Stem cell ها را

خالص سازی کرد و در درمان استفاده کرد. مثلا بعد از

کموترابی از فاکتوری به نام GCSF استفاده می شود تا کم

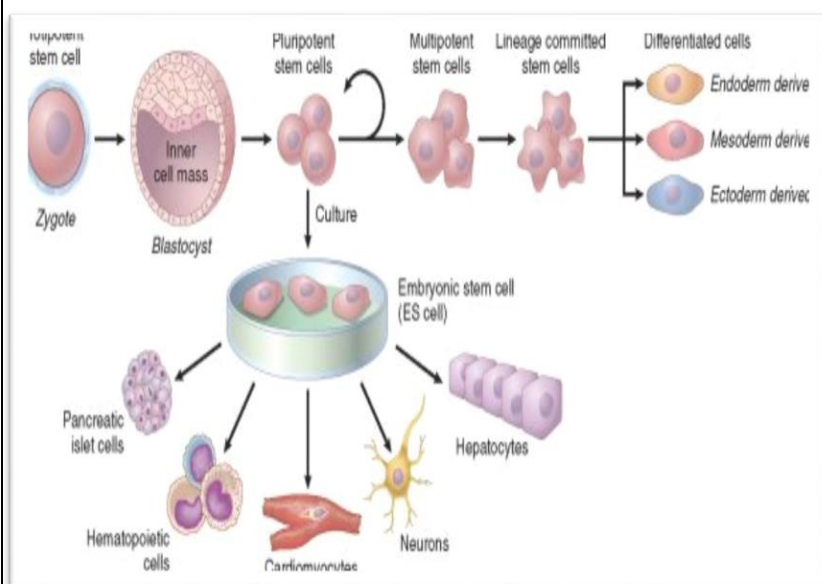
خونی شدید ناشی از آن را جبران کنند. خب یک سری

Stem cell دیگر هم به نام Mesenchymal sc که در مغز

استخوان قرار گرفته اند . و در نهایت به استئوبلاست ،

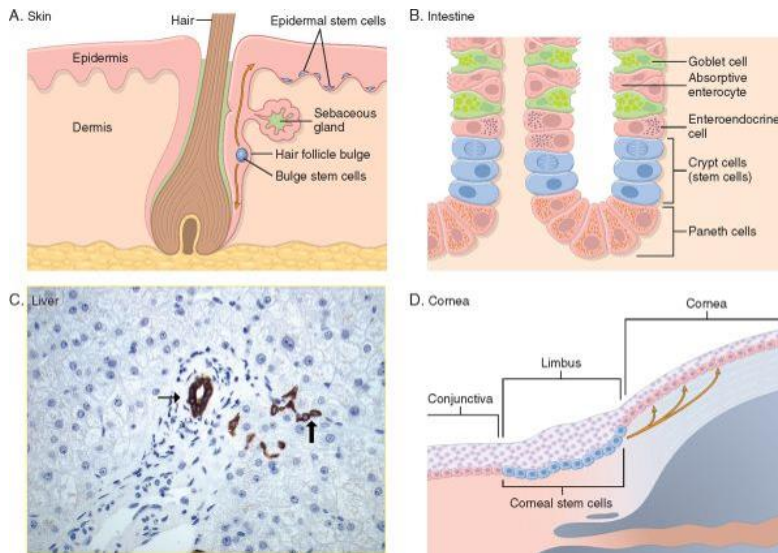
کندروبللاست و مایوبلاست (به طور کلی بافت های

مزانشیمی) تبدیل می شوند.



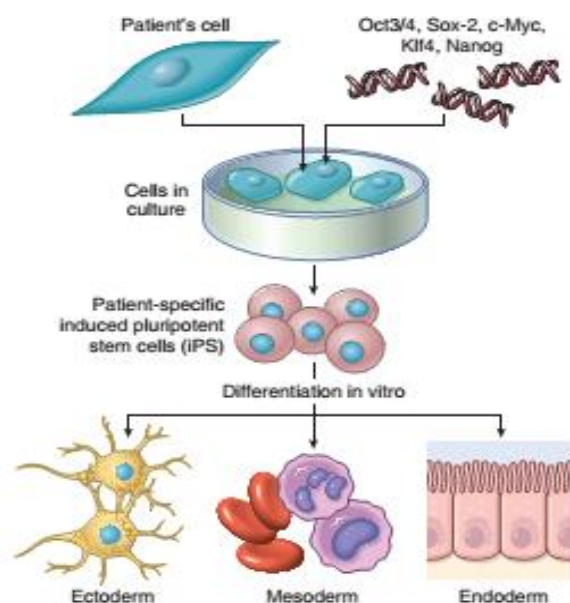
شکل شماتیکی از Embryonic SC ها نشان داده شده که گفتیم در دوران جنینی در لایه داخلی بلاستوسیت قرار گرفته است. با جداسازی این Stem cell ها و کشت بر روی محیط کشت های مختلف، به سلول های مختلفی از ۳ لایه جنینی تبدیل می شوند که برای هر کدام از این تمایز ها باید از محیط کشت ها و فاکتور های مختلف استفاده کرد.

در این شکل هم Adult sc ها یا Tissue sc ها دیده می شود که گفتیم به تعداد بسیار کم در بافت های مختلف دیده می شود، مثلاً در قسمت A در پوست کنار فولیکول مو، B روده، C کبد، D قرنیه، که در نهایت به سلول های همان ارگان تبدیل می شوند.



Regenerative medicine (علم بازسازی): امروزه Stem cell ها مورد توجه محققین قرار گرفته است. محققین سعی می کنند با استفاده

از Stem cell ها ارگان های آسیب دیده را دوباره بازسازی کنند. برای این کار دو راه وجود دارد. یکی اینکه از Stem cell های جنینی



استفاده کنند که این ها فقط در دوران جنینی هستند. Stem cell های جنینی قدرت ترمیم بالایی دارند و می توانند در محیط کشت های مختلف به بافت های مختلف تبدیل شوند. راه دوم استفاده از Stem cell های بافتی است که البته این راه خیلی عملی نیست. امروزه محققان با مقایسه ی Stem cell های جنینی با سلول های بالغ یک فرد توانسته اند ژن هایی که باعث اختلاف این سلول ها می شوند را مشخص کنند (ژن هایی که حاوی مشخصات SC اند) بعد این ژن ها را از سلول ها جدا کرده اند و به سلول های بالغ افراد تزریق کرده اند. و بدین ترتیب یک Stem cell چند ظرفیتی القایی (induced pluripotent stem cell) یا (ips) به وجود آوردند. این در مرحله تحقیق است. و هنوز به مراحل کلینیکی نرسیده است.

را توضیح دادیم حالا عامل دوم در regeneration

فاکتور Growth factor:

یک سری از پروتئین ها هستند که توسط سلول های مختلف بدن (پارانشیمی_استروما_التهابی) ایجاد می شوند. وقتی به گیرنده خودشان متصل می شوند باعث پیشبرد Cell proliferation می شوند و باعث رشد بافت می شوند. این رشد از راه های مختلفی صورت میگیرد. مثلا: بعضی از فاکتور های رشد Cell pro را زیاد می کنند، بعضی آپوپتوز رو کم می کنند یا فاکتور هایی که در مهار Cell pro نقش دارند را غیر فعال می کنند. در آسیب ها، سلول های التهابی مانند ماکروفاژها و لنفوسیت ها زیاد دیده می شوند که این یک منبع مهم برای تولید Growth factor است.

هم چنین Growth factor ها در مهاجرت سلولی یا تمایز سلولی هم نقش دارند.

یکی از اعمال اصلی Growth factor ها تحریک ژن های کنترل کننده رشد سلول است. تعداد زیادی از این نوع ژن ها، پروتو آنکوژن هستند.

proto oncogens: ژن هایی که وقتی فعال می شوند باعث می شوند چرخه سلولی پیش برود. اگر جهشی در آن ها صورت بگیرد باعث Proliferation کنترل نشده سلول ها و در نهایت سرطان می شود. در حالت طبیعی این ژن ها یا خاموش اند یا فعالیت خیلی کمی دارند، به

خاطر همین ما محصولات آن ها را خیلی نداریم و رشد سلول به صورت

کنترل شده است اما وقتی جهش پیدا می کند، سلول ها به صورت کنترل

نشده ای تکثیر پیدا می کنند و سرطان ایجاد می کنند. به همین دلیل به این ژن ها آنکوژن می گویند و محصولاتشان هم خاصیت آنکوژنیک دارند.)

پروتئین های آنکوژن)

فاکتور های رشدی که تولید می شوند با روش های مختلف اثر خودشان را

اعمال می کنند :

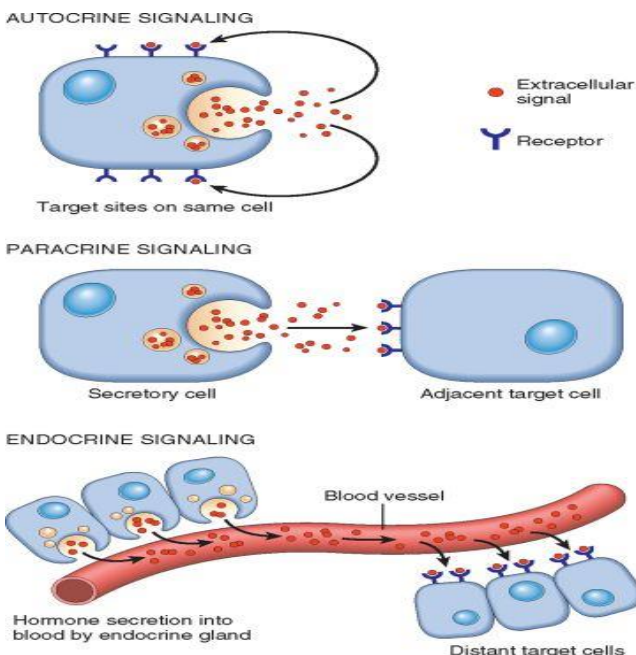
• اتوکراین : بر روی همان سلولی که آن را تولید کرده تاثیر می گذارد.

• پاراکراین : اثر بر روی سلول های مجاور. گیرنده فاکتور رو سلول

مجاوره.

• اندوکراین: وارد خون شده و از طریق خون به سمت سلول های دورتری می رود و آن جا اثر خود را اعمال می کند.

گیرنده های فاکتور های رشد به دو صورت هستند:



۱. غشایی (membranous): اکثر گیرنده های فاکتور های رشد از این گونه هستند.

۲. داخل سلولی (intracellular): مثل گیرنده ویتامین A _ استروئید ها _ هورمون های استروئیدی

رِسپتور های غشایی از چند مسیر می توانند سیگنال های تکثیر سلولی را هدایت کنند:

۱. یک سری رِسپتورهایی که خودشان فعالیت کینازی دارند. (خاصیت آنزیمی دارند)

۲. یک سری رِسپتور هایی که به Protoein G متصل می شوند و از طریق آن سیگنال های سلولی را فعال می کنند. (بیشترین تعداد را دارند)

۳. خودشان فعالیت آنزیمی ندارند اما می توانند فعالیت های آنزیمی داخل سلول را تحریک کنند.

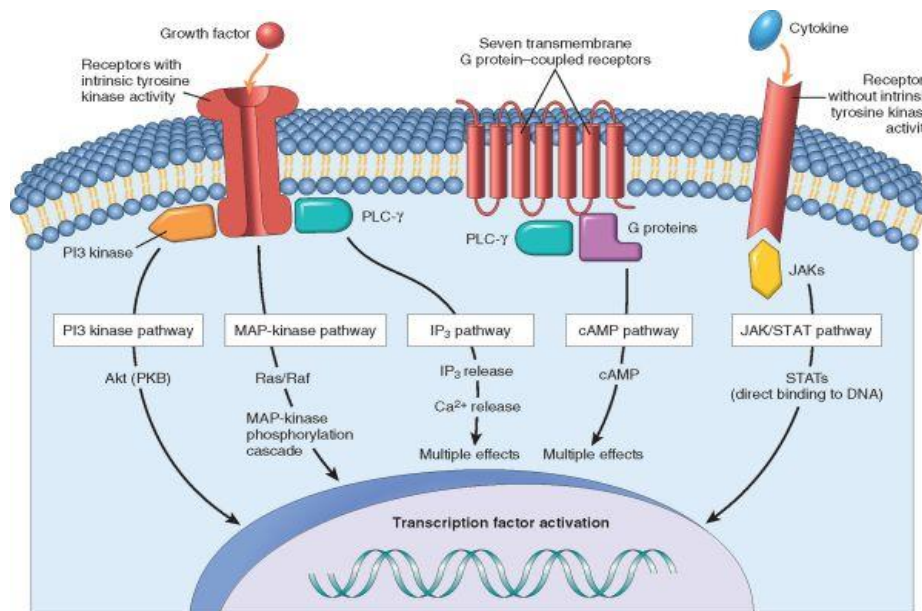
به شکل صفحه بعد توجه کنید :

در سمت چپ تصویر رِسپتوری که دارای فعالیت کینازی است دیده می شود. این رِسپتورها به صورت دایمر هایی در عرض غشا قرار گرفته اند.

وقتی Growth factor به رِسپتورش متصل می شود ، قسمت داخلی رِسپتور سیگنال های داخل سلولی موافق با رشد سلول را تحریک می کند. قسمت داخلی این رِسپتور فعالیت آنزیمی دارد. (رِسپتور سمت چپ شکل)

گروه دوم (رِسپتور وسط شکل) رِسپتور ها رِسپتور هایی هستند که به صورت ۷ قطعه در عرض غشا قرار گرفته اند. این رِسپتور ها به پروتئین G متصل اند و وقتی Growth factor به آن ها متصل می شود از طریق AMP حلقوی می تواند رشد سلولی را تحریک کنند.

دسته سوم (رِسپتور سمت راست شکل) رِسپتور های غشایی ، رِسپتور های اند که به صورت مونومر هستند . خودشان خاصیت آنزیمی ندارند. وقتی Growth factor به این مونومر متصل می شوند. قسمت داخلی این رِسپتور ها تغییر شکل می دهند. و پروتئین هایی به نام JAKS که خاصیت آنزیمی دارند را فعال می کند و از طریق مسیر STAT سیکل سلولی را پیش می برند. اکثر سایتوکاین های که در التهاب آزاد می شوند از این طریق اثر می گذارند.



ECM یا Extracellular matrix:

گفتیم که regeneration سه تا فاکتور اصلی دارد: یکی تکثیر سلولی (که صحبت شد) یکی growth factor که انواع مختلفی دارد و سلول های مختلف آن را ترشح میکنند و رسپتور های مختلفی دارد.

ECM کمپلکسی از چندین پروتئین است که یک ژل سه بعدی را میسازد که سلول ها در آن قرار گرفته اند و بخش قابل ملاحظه ای از هر بافت را تشکیل میدهد.

ECM چند نقش مهم دارد:

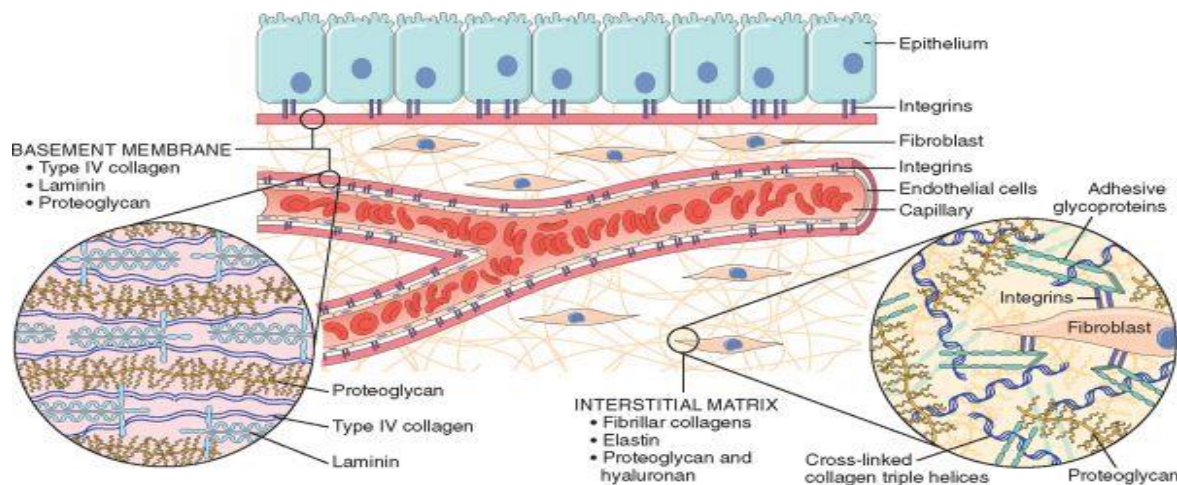
۱. آب و مواد معدنی را در کنار سلول قرار میدهد
۲. محیطی است که سلول ها میتوانند در آن مهاجرت و حرکت کنند
۳. منبعی برای ذخیره Growth factor است که در فرایندهای سلولی مورد استفاده است.

ECM دو شکل دارد:

۱. Basement membrane یا غشای پایه (BM): همان ECM ارگانیزه است که اطراف بافت اپیتلیالی، عضلات صاف و عروق خونی قرار گرفته است
۲. Interstitial یا بینابینی: که بقیه ECM بین سلولهای بافت همبند و عضلات است.

در این شکل شما ۲ نوع ECM را میتوانید ببینید

سلول اپیتلیال و عروق و بافت همبند و هرچیزی که بین غشای پایه و سلول های بافت همبند است Interstitial ECM است.

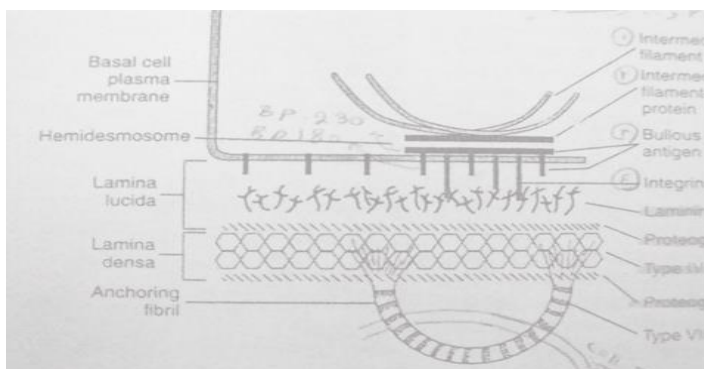


غشای پایه یا basement membrane:

جز کمتری از ECM را تشکیل میدهد کاملاً ارگانیزه است و بین بافت های اپیتلیال اندوتلیال و عضلات صاف است .

همان سلولهای اپیتلیال یا همبند، BM را میسازند و دو قسمت اصلی دارد:

(۱) کلاژن تایپ ۴ (۲) لامینین



شکل مقابل شماتیکی از غشای پایه یا BM ؛ سلول های اپیتلیالی توسط

BM وصل می شوند به connective tissue زیرین. کلاژن نوع ۷ که

حلقوی است و Anchoring fibril ها را میسازد و بقیه کلاژن های بافت

همبند از طریق همین anchoring fibril ها به BM وصل میشوند. مربع

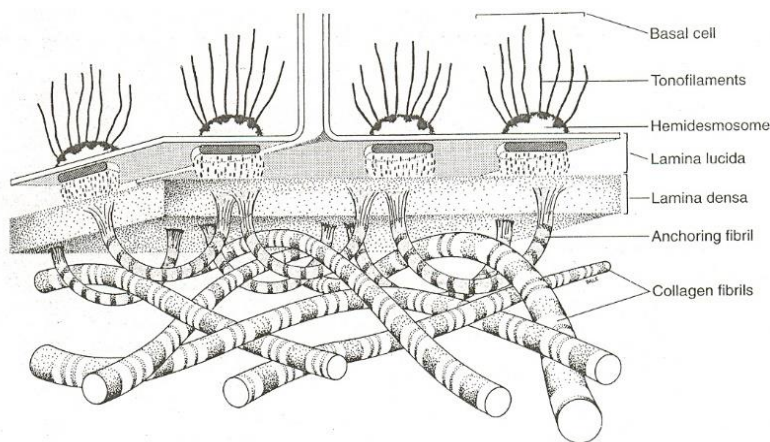
بالایی یک سلول اپیتلیال است که از طریق غشای پایه به بافت همبند

زیرین وصل میشود . زیر سلول اشکال صلیبی شکل ، لامینین است. در

شکل کلاژن تایپ ۴ به صورت شش ضلعی است. این دو پروتیین های اصلی هستند.

در شکل صفحه بعد Anchoring fibril که به صورت حلقوی مشخصه ، همان کلاژن ۷ است که باعث میشه BM به کلاژن های بافت همبند

وصل شود. یعنی کلاژن های بافت همبند از طریق این Anchoring fibril به BM و در نهایت به اپیتلیال وصل میشود.



Interstitial یا بینابینی:

به صورت یک ژل سه بعدی سلول های عروق خونی و بافت ها را در بر گرفته و توسط بافت مزانشیم مثل فیبروبلاست ساخته میشود.

اجزای ECM:

۱. پروتئین های ساختمانی یا Fibrous: مثل کلاژن و الاستین که خاصیت استحکام و ارتجاعی به بافت میدهند.

۲. ژل هیدراته حاوی آب (Water hydrated gel): شامل پروتئوگلیکان ها (PG) و هیالورونان ها که باعث خاصیت ارتجاعی و

lubricant میشوند.

۳. گلیکوپروتئین های چسبیده و رسپتور های آنها (PG): مثل فیبرونکتین، لامینین و اینتگرین که باعث اتصال اجزای مختلف ECM و

سایر سلول ها میشوند.

توضیح مختصر اجزای ECM:

بخش اول

✓ یکی پروتئین هایی که حالت رشته ای دارند مثل کلاژن و الاستیک. کلاژن به صورت زنجیره هایی از سه رشته پیچیده است که حدود ۳۰ نوع دارد و در قدرت کششی نقش دارد، میتوانند به هم وصل شوند و فیبریل هایی را بسازند مثل کلاژن های تایپ ۱ و ۲ و ۳ و ۵ که بهم وصل میشوند و قدرت کششی ایجاد میکند و این اتصالات عرضی به واسطه ویتامین C اتفاق می افتد و به همین دلیل کاهش ویتامین C میتواند باعث بدشکلی اسکلتی شود و چون در ECM هم وجود دارد باعث میشود که خونریزی آسان شود. یک سری کلاژن ها هم اتصالات عرضی ندارند و فیبریل هم تشکیل نمی دهند مثل تایپ ۴ در BM و کلاژن هایی که در دیسک های مهره وجود دارد (تکی هستند)

✓ پروتئین الاستین:

مسئول انعطاف پذیری است. برعکس کلاژن اتصالات عرضی بسیار کمی دارند و شاخه شاخه هستند. خود رشته الاستین از یک هسته پروتئین دار تشکیل شده و اطراف این هسته هم فیبریلین وجود دارد. هر بافتی که خاصیت انعطاف پذیری بیشتری دارد مثل رگ های بزرگ، پوست، رحم

و.. مقدار الاستین بیشتری دارد. نقص در فیبریلین که اطراف هسته الاستین وجود دارد در سندرم مارفان دیده میشود. (سندرم مارفان : اختلالاتی مانند خاصیت انعطاف پذیری در بافت هایی مانند پوست دیده می شود).

بخش دوم:

✓ پروتئوگلیکان و هیالورونان (hyaluronan) : ژل های هیدراته حاوی آب

PG ها اسکلت پروتئینی دارند که اطراف آن موکوپلی ساکارید ها یا گلیکوزآمینوگلیکان ها قرار دارند. ژل ها شدیداً هیدراته و قابل فشردن شدن هستند که خاصیت lubricant و قابل انعطاف دارند و ذخیره ای از growth factor ها را دارند. بخاطر این فاکتور های رشد در تکثیر سلولی ، مهاجرت سلولی و چسبندگی سلولی موثر هستند.

✓ هیالورونان ها:

از موکوپلی ساکارید ها تشکیل شده اند اما آن اسکلت سلولی را ندارند. قابلیت حفظ آب زیادی دارند که باعث میشود بافت هیدراته شود و یک ژل ویسکوزی را تشکیل دهند.

بخش سوم

GP های اتصال و رسپتور های آنها:

باعث اتصال سلول ها به ECM و اتصال اجزای ECM میشود (adhesive).

GP های اصلی در ECM دوتا میباشد:

۱. فیبرونکتین که در Interstitial ECM بود

۲. لامینین که همان پروتئین های صلیبی شکل در BS بود.

رسپتور های متنوعی دارند که مهم ترینش: اینتگرین ها، ایمونوگلوبین ها، Cadherin و selectin ها.

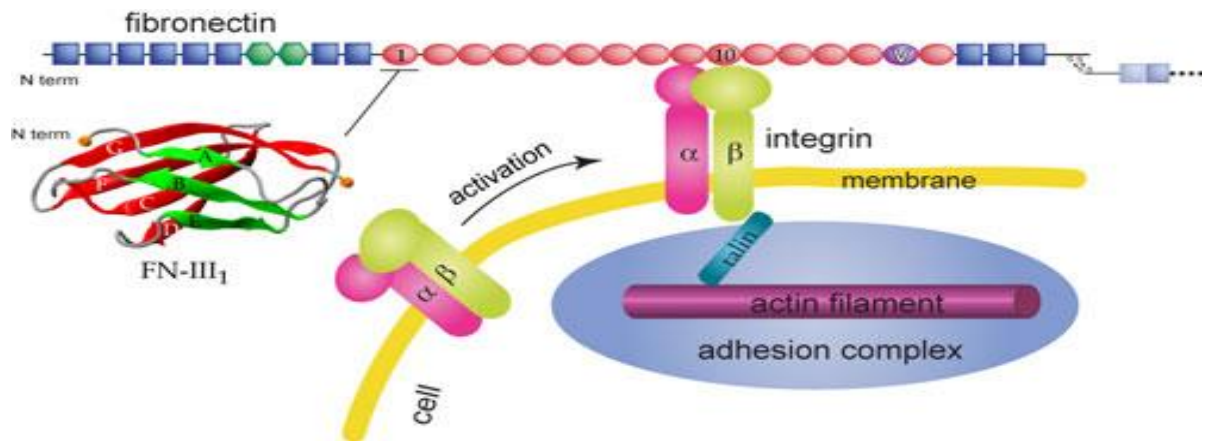
✓ فیبرونکتین (fibronectin)

گلیوپروتئین اصلی interstitial ECM فیبرونکتین است. فیبرونکتین را سلول های مختلف مثل فیبروبلاست ها، اندوتلیال ها و مونوسیت ها میسازند.

نواحی مختلفی روی فیبرونکتین وجود دارد که باعث میشه هم اجزای مختلف ECM به آن بچسبند و هم اینکه خودش میتواند به اینتگرین سلولی وصل شود و باعث قابلیت اتصال بسیار زیادی در ECM میشود.

دو نوع دارد: نوع بافتی و نوع پلاسمایی.

نوع بافتی فیبرونکتین در محل ترمیم زخم به صورت رشته ای وجود دارد. نوع پلاسمایی در محل تشکیل لخته به فیبرین میچسبد. (فیبرین در محل تشکیل لخته وجود دارد)

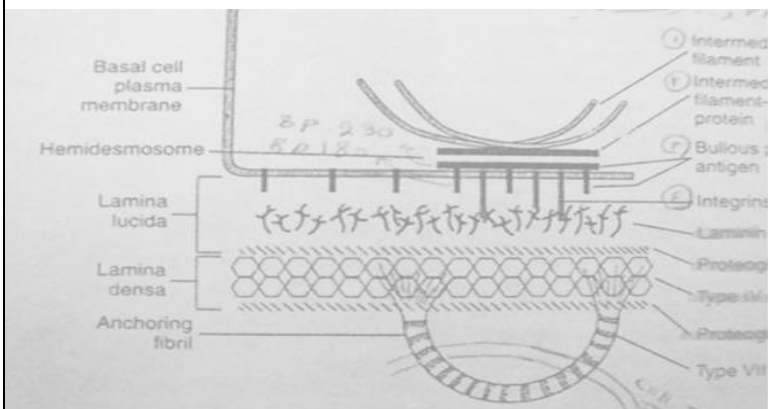


✓ لامينين (Laminin):

GP اصلی BM است. همان پروتئين صلیبی شکل در BS و باعث میشود سلول ها به بقیه اجزای ECM وصل بشود. در تمایز و حرکت سلول هم نقش دارد. (در proliferation و differentiation)

✓ اینتگرین (integrin): رسپتور لامينين و فیبرونکتین است.

گیرنده اصلی گلیکوپروتئين های چسبنده روی سلول ها اینتگرین ها هستند. اینتگرین ها روی همه سلول های بدن به جز گلبول های قرمز وجود دارند. این گیرنده ها در عرض غشا به صورت transmembrane قرار گرفته اند و وقتی به لیگاند خود یعنی فیبرونکتین و لامينين متصل میشوند میتوانند بعضی از کارهای سلولی را هدایت کنند مثل تمایز و حرکت سلول.



در این شکل می توانیم لامينين همراه با رسپتور خود (اینتگرین) که روی سطح سلول اپیتلیال هست را ببینیم.

نقش های ECM:

- Mechanical support: باعث اتصالات بین سلولی میشود، حرکت سلولها، polarity و کنترل تکثیر سلول (که به

واسطه growth factor های ذخیره ای خود) و نیز ECM داربستی است که بازسازی سلول روی آن انجام می شود و بخاطر همین اگر ECM از

بین برود به جای scar ، regeneration ، اتفاق میفتد. ECM باعث یک مرز بین بافت های مختلف میشود و باعث میشود که شرایط هر بافت ویژه باشد.

تا اینجا در مورد ۳ بستری که برای Regeneration لازم بود صحبت کردیم

۱) proliferation (۲) growth factor (۳) ECM

حالا میخواهیم ببینیم در بافت های مختلف Regeneration چگونه انجام میشود.

۱- labile tissue:

سلول ها در این بافت مرتب از بین می روند و دوباره سلول های جدیدی جایگزین می شوند مثل بافت های اپی تلیال و bone marrow در بافت های اپیتلیالی وقتی آسیبی به سلول وارد میشود اگر ECM به مقدار زیاد آسیب ندیده باشد ،سلول های باقی مانده تکثیر و تمایز پیدا میکنند و سلول های جدید اپیتلیالی را میسازند. Growth factor یی که در اینجا تولید میشود هنوز ناشناخته است اما باعث تمایز سلول های بنیادی می شوند. اگر BM یا غشای پایه آسیب جدی دیده باشد علاوه بر اینکه بافت اپیتلیالی regenerate میشود مقداری اسکار نیز تولید میشود.

Bone marrow:

وقتی سلول های خونی کاهش پیدا میکنند ، یک growth factor بنام colony stimulative factor یا CSFs از سلول های باقی مانده ترشح میشود که این فاکتور رشد باعث میشود stem cell های bone marrow همه رده های سلول خونی را به وجود بیاورند. حتی این growth factor در افرادی که شیمی درمانی شده اند هم تزریق میشود تا سلول های بنیادی را تحریک کند(برای ساخت سلول های خونی بیشتر)

۲-stable tissue:

سلول های این بافت معمولا در حالت استراحت قرار دارند اما اگر آسیبی به آنها وارد شود قابلیت تکثیر دارند . ظرفیت regeneration این بافت ها محدود است یعنی بافت هایی مثل پانکراس ،آدرنال ،ریه، کلیه و... به مقدار محدودی regeneration می شوند اما اگر آسیب جدی باشد از طریق تولید اسکار ترمیم میشود بجز کبد.

کبد خاصیتی دارد که میتواند حتی ۴۰ تا ۶۰٪ خود را احیا کند(در صورتی که ECM آن سالم باشد). اگر ECM سالم باشد سلول های بنیادی کبد تحت تاثیر growth factor هایی نظیر اینترلوکین ها ،TNF و HGF(هپاتوسیت گروس فاکتور) تکثیر میشوند و کبد احیا میشود.

مثلا در هپاتیت اگر ECM آسیب جدی ببیند ،کبد هم دچار اسکار میشود که به اسکار آن سیروز کبدی میگوئیم.



CT scan فردی که قرار است قسمتی از کبد خود را اهدا کند میبینید. در تصویر بالا قسمت مشخص شده با خط سفید لبی است که قرار است جدا شود. در تصویر پایین بعد از انجام پیوند در لوب سمت مقابل هایپرپلازی جبرانی اتفاق افتاده و بافت کبد بعد از چند ماه به حالت قبل برمیگردد (ECM سالم است). به همین خاطر فرد دهنده کبد سالم می ماند. ولی اگر ریه یا کلیه فرد آسیب ببیند به صورت محدود احیا میشود.

تا اینجا در مورد regeneration و سه عامل مهم آن و نحوه احیا بافت ها را بررسی کردیم. حالا سوال مطرح شده را جواب دهید



سوال: مردی ۲۱ ساله بعد از تصادف حدود ۵۰٪ کبد خود را از دست می دهد و بعد از یک سال با عکس هایی که از او گرفته میشود هیچ نقصی در کبد ندارد . توضیح دهید
جواب: کبد جز بافت های stable tissue است و برخلاف آنها قدرت احیای بالایی دارد و اگر ECM آن سالم باشد....