نقش ماتریکس خارج سلولی در فرآیند ترمیم اعصاب محیطی

محمد باقر غیور: دانشجوی دکتری، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران. mohammad.ghayour@stu.um.ac.ir
آرش عبدالملکی: دانشجوی دکتری، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران. abdolmalekiarash1364@gmail.com
* **مسعود فریدونی:** دانشیار، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران (*نویسنده مسئول). fereidoni@um.ac.ir

تاریخ دریافت: ۹۳/۱۲/۱۲ تاریخ پذیرش: ۹۴/۳/۲۵

چکیده

در جراحت‌های شدیدی که منجر به تخریب بخشی از اعصاب محیطی می‌شوند ترمیم خودبه‌خود انجام نگرفته و برای بازسازی موفق عصب آسیب‌دیده نیاز به مداخله پزشکی است. در این موارد روش درمانی متداول استفاده از اتوگرافت‌های عصبی است. لیکن از آنجا که این روش با محدودیت‌های بسیاری مواجه است، پژوهشگران حوزه ترمیم اعصاب به دنبال ارائه روش‌های جایگزین می‌باشند. یکی از مهم‌ترین روش‌های پیشنهاد شده تا به امروز، استفاده از داربست‌های زیستی به‌منظور ترمیم محل جراحت اعصاب محیطی است. در این میان بسیاری از پژوهشگران بر این عقیده‌اند که با توجه به نقش مهم ماتریکس خارج سلولی در پیشبرد روند ترمیم، ساخت داربست‌هایی از جنس ترکیبات ماتریکس خارج سلولی می‌تواند از طریق شبیه‌سازی ساختار فیزیکی و شیمیایی ماتریکس خارج سلولی طبیعی اعصاب محیطی، بستر مناسبی را برای رشد آکسون‌های در حال ترمیم فراهم آورد. از این رو آشنایی با نقش ترکیبات ماتریکس خارج سلولی در روند ترمیم اعصاب محیطی از ضروریات مورد نیاز برای پژوهشگران حوزه ترمیم اعصاب و مهندسی بافت‌های عصبی می‌باشد. بنا بر همین نیاز در مقاله پیش رو، مروری بر نقش برخی از مهم‌ترین ترکیبات ماتریکس خارج سلولی در فرآیند ترمیم اعصاب محیطی انجام گرفته است.

کلیدواژه‌ها: اعصاب محیطی، ترمیم، اتوگرافت، ماتریکس خارج سلولی

مقدمه

سیستم عصبی محیطی برخلاف سیستم عصبی مرکزی از قابلیت ترمیم ذاتی قابل‌توجهی برخورداراست به‌طوری‌که در جراحاتی که غلاف اندونوریوم (endoneurium) و غشاء پایه سالم باقی مانده باشند ترمیم به‌خوبی انجام می‌پذیرد. با این حال در صدمات شدید و جراحات منجر به قطع کامل و تخریب بخشی از اعصاب، فرآیند ترمیم بسیار ضعیف بوده و بدون درمان‌های پزشکی منجر به نقایص بارز عملکردی می‌گردد (۱). در این موارد اگر شکاف ایجاد شده میان دو انتهای قطع شده عصب بیش از ۱ تا ۲ سانتیمتر باشد بخیه زدن دو انتهای عصب قطع شده به یکدیگر به علت ایجاد کشش شدید مناسب نیست و به‌منظور پر کردن شکاف به وجود آمده نیاز به استفاده از گرافت‌های عصبی طبیعی و یا مصنوعی می‌باشد (۲). در این موارد روش درمانی مورد استفاده در کلینیک که به روش استاندارد طلایی معروف است به‌کارگیری اتوگرافت‌های (autograft) عصبی می‌باشد. با این حال دسترسی به اتوگرافت‌ها محدود بوده و برداشت قطعه‌ای عصب از سایر نواحی بدن نیز روش ایده آلی نیست. استفاده از آلوگرافتهای عصبی نیز به دلیل مشکلات مربوط به رد پیوند و همچنین احتمال انتقال بیماری گزینه مطلوبی نیست. به همین دلایل پژوهشگران حوزه مهندسی بافت به دنبال جایگزینی بافت‌های ازدست‌رفته طبیعی با استفاده از داربست‌های زیستی (biological scaffolds) و سلول‌های بنیادی هستند (۳-۵). با توجه به نقش اساسی ماتریکس خارج سلولی در روند ترمیم اعصاب آسیب‌دیده، داربست‌هایی که از پروتئین‌های ماتریکس خارج سلولی اعصاب محیطی ساخته می‌شوند و یا حاصل سلولی زدایی اعصاب محیطی هستند در قیاس با انواع دیگر داربست‌ها دارای برتری می‌باشند (۶)؛ بنابراین پیشرفت در این حوزه می‌تواند نیاز به استفاده از اتوگرافت‌ها را

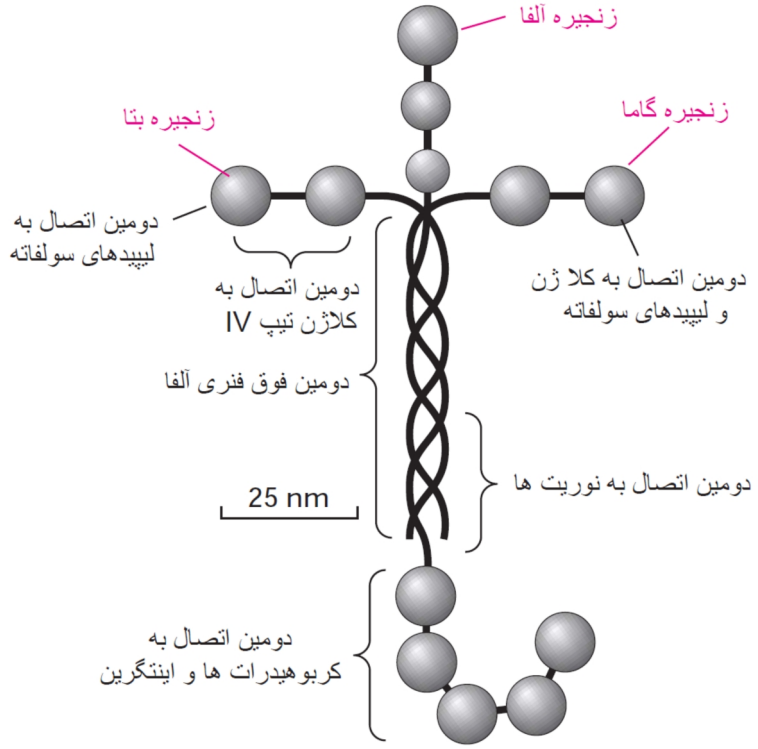
محدود کرده و سبب ارتقاء کیفیت ترمیم اعصاب صدمه‌دیده گردد. از این رو آگاهی از نقش ترکیبات ماتریکس خارج سلولی در روند ترمیم اعصاب محیطی برای علاقه‌مندان به پژوهش در حوزه ترمیم سیستم عصبی امری ضروری به نظر می‌رسد. در همین راستا مقاله پیش رو مروری بر نقش برخی از مهم‌ترین ترکیبات ماتریکس خارج سلولی در روند ترمیم ضایعات اعصاب محیطی خواهد داشت.

ماتریکس خارج سلولی اعصاب محیطی

بخش عمده ماتریکس خارج سلولی سیستم اعصاب محیطی در غشاء پایه سلول‌های شوآن و غلاف اندونوریوم وجود دارد. ماتریکس خارج سلولی شبکه سه‌بعدی پیچیده‌ای متشکل از گلیکوپروتئین‌ها، پروتئوگلیکان‌ها، گلیکوزآمینوگلیکان‌ها، عوامل رشد، سیتوکاین‌ها و انواع آنزیم‌ها است که توسط سلول‌ها ترشح شده و فضای بین سلولی را پر می‌کند (۳ و ۷). در موجودات پرسلولی ماتریکس خارج سلولی علاوه بر حمایت ساختاری، رفتارهای سلولی همچون مهاجرت، تکثیر و تمایز را نیز تنظیم می‌کند (۸). به‌منظور ترمیم صحیح آکسون‌های آسیب‌دیده باید نورون‌های اعصاب محیطی متحمل تغییرات سلولی مختلفی همچون تغییر بیان برخی ژن‌ها و یا تغییر در انتقال آکسونی پروتئین‌ها گردند که این تغییرات به‌شدت تحت تأثیر پیام‌های ماتریکس خارج سلولی است (۹). به همین دلیل پژوهشگران علم مهندسی بافت به‌منظور شبیه‌سازی محیط طبیعی آکسون‌ها، داربست‌های زیستی حاوی مولکول‌های ماتریکس خارج سلولی همچون لامینین، فیبرونکتین و کلاژن را برای جایگزینی بافت عصبی تخریب شده طراحی کرده‌اند (۱۰ و ۱۱). در ادامه مطلب به بررسی نقش مهم‌ترین اجزاء شناخته شده ماتریکس خارج سلولی در روند ترمیم اعصاب محیطی خواهیم پرداخت.

غشاء پایه: هر آکسون عصب محیطی به‌وسیله سه غلاف از جنس بافت پیوندی با نام‌های اپی نوریوم، پری نوریوم و اندونوریوم احاطه می شود. داخلی ترین لایه اندونوریوم است که حاوی فیبروبلاست ها، فیبرهای کلاژن و رتیکولر و همچنین غشاء پایه سلول‌های شوآن است. غشاء پایه مذکور ساختاری پیوسته را به دور آکسون و سلول‌های شوآن همراه آن تشکیل می دهد (۱۲). سلول‌های شوآن در پاسخ به تماس با آکسون غشاء پایه را تشکیل می دهند که به عنوان یک سد و ساختار حمایتی عمل می‌کند. این ساختار را می توان لایه ای از ماتریکس خارج سلولی تخصص یافته دانست که به طور عمده از کلاژن تیپ IV، لامینین ۲و ۸، فیبرونکتین (Fibronectin)، آگرین (Agrin) و نیدوژن (Nidogen) ساخته شده است. کلاژن تیپ IV و لامینین شبکه ای نامحلول را می سازند و نیدوژن پروتئین‌های غشاء پایه را به یکدیگر متصل می‌کند (۱۳-۱۵). تنوع ساختار غشاء پایه عموما ناشی از تنوع ایزوفورم های لامینین است. پرلیکان و اگرین نیز با جذب آب موجب ایجاد طبیعت ژله مانند آن شده و از طریق اتصال به فاکتورهای رشد در ارائه آن ها به سلول‌ها نقش دارند (۱۶). سلول‌های شوآن به طور عمده از طریق لامینین و به مقدار کمتری از طریق فیبرونکتین و کلاژن به غشاء پایه متصل می‌شوند (۱۷). این اتصال موجب تنظیم فنوتیپ و عملکرد سلول‌های شوآن می‌شود. اتصال میان آکسون و سلول‌های شوآن نیز از طریق مولکول‌های چسبنده متعددی از جمله فوق خانواده ایمونوگلوبولین ها همچون N-CAM و فوق خانواده کادهرین ها، مانند N-Cadherin و E-Cadherin انجام می‌پذیرد (۱۸و۱۹). به دنبال آسیب اعصاب محیطی و پس از تکمیل فرآیند تحلیل والرین، غشاء پایه به عنوان داربستی عمل می‌کند که سلول‌ها شوآن در امتداد آن مرتب شده و نوار بونگنر را می سازند تا آکسون های در حال ترمیم از میان این ساختار به سمت اندام هدفشان هدایت شوند.

لامینین: لامینین خانواده ای از گلیکوپروتئین‌های هتروتریمری صلیبی شکل با وزن مولکولی حدود ۴۰۰ تا ۹۰۰ کیلو دالتون است که از سه زنجیره آلفا، بتا و گاما و همچنین یک دومین فوق فنری شده (coiled coil) تشکیل شده است (شکل۱)(۲۰). تاکنون ۵ نوع زنجیره آلفا، ۳ نوع زنجیر بتا و ۳ نوع زنجیر گاما که همگی



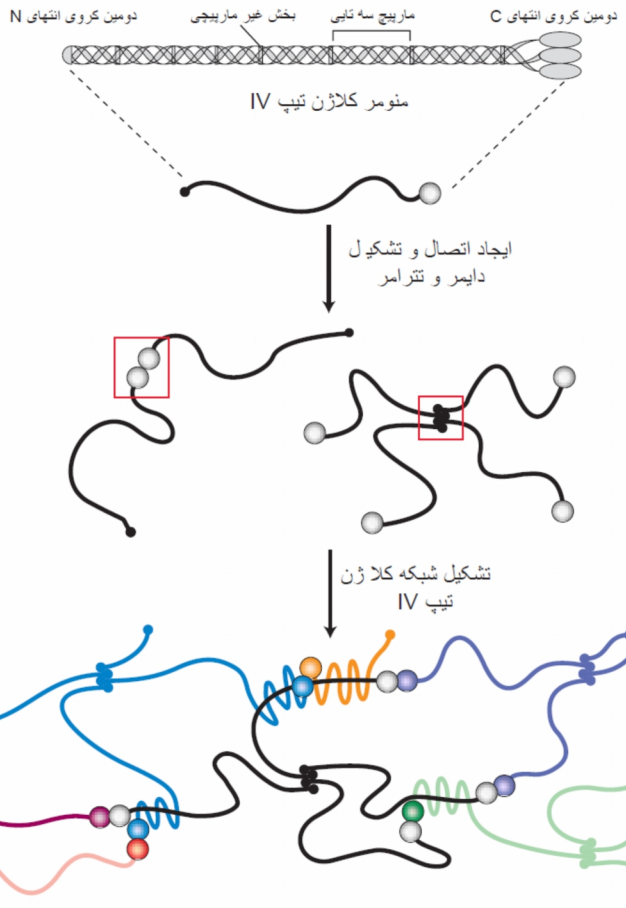
شکل ۱- ساختار عمومی مولکول لامینین (۱۰۹)

به‌شدت گلیکوزیله اند و در مجموع ۱۸ نوع لامینین مورد شناسایی قرار گرفته اند (۲۱). نامگذاری این پروتئین‌ها بر اساس ترکیب زنجیره‌های موجود در ساختار آن ها است. به طور مثال لامینین ۲ که در ساختار ماتریکس خارج سلولی اعصاب محیطی حضور دارد دارای زنجیره های آلفا ۲، بتا ۱ و گاما ۱ ($\alpha 2, \beta 1, \gamma 1$) می‌باشد که به صورت LM-211 نیز نشان داده می شود. لامینین ها از ترکیبات اصلی ماتریکس خارج سلولی اعصاب محیطی هستند و در چسبندگی، تمایز، مهاجرت، مقاومت به آپوپتوز و تعیین فنوتیپ پایدار سلول‌ها نقش تعیین کننده ای دارند (۲۲و۲۳). نخستین بار اثرات قدرتمند لامینین در رشد و نمو اعصاب محیطی در جریان کشت نورون‌های گانگلیون ریشه خلفی نخاع موش و جوجه بر روی زمینه حاوی لامینین اثبات گردید (۲۴). تحقیقات نشان می دهند که کشت نورون‌های عصبی بر روی بستر لامینین در قیاس با سایر مولکول‌های ماتریکس خارج سلولی مانند ویترونکتین، فیبرونکتین و کلاژن تیپ I و IV اثرات بهتری بر جوانه زنی و رشد آکسونی دارد (۲۵-۲۷). علاوه بر این، لامینین بعنوان بستری مناسب برای کشت سلول‌های شوآن نیز مطرح می‌باشد (۲۸). همچنین مشاهده شد که حذف لامینین در دروزوفیلا منجر به نقص در جهت یابی صحیح نورون‌های حسی در حین تکوین جنینی می شود (۲۹) که شاهدی بر نقش لامینین در هدایت آکسون ها به مسیر صحیح می‌باشد.

هرکدام از انواع لامینین های موجود در سیستم عصبی محیطی دارای پراکندگی خاص و عملکردهای ویژه ای هستند (۱۲). تحقیقات نشان می دهند که به دنبال آسیب عصب سیاتیک موش صحرایی بیان لامینین های دارای زنجیره آلفا ۲، آلفا ۴، بتا ۱ و گاما ۱ در قطعه پروکسیمال عصب آسیب‌دیده افزایش می یابد (۳۰) که احتمالا سبب تسهیل روند ترمیم می‌شوند. لامینین های حاوی زنجیره بتا ۱ (شامل انواع LM-211, LM-411, LM-511) به آکسون ها و سلول‌های شوآن محدود می‌شوند در حالیکه لامینین های دارای زنجیره بتا ۲ (شامل انواع LM-221, LM421, LM-521) در محل تماس عصب-عضله و در ساختار پری نوریوم حضور دارند (۱۲و۳۱). این نوع

لامینین از طریق تحریک تجمع کانال های کلسیمی در ناحیه active zone پایانه عصبی و همچنین جلوگیری از ورود سلول‌های شوآن به شکاف سیناپسی در شکل گیری صفحه محرک انتهایی و عملکرد صحیح آن نقش دارد به‌طوری‌که هر نوع اشکال در بیان این نوع پروتئین منجر به نقص در محل اتصال عصب-عضله می شود (۳۲و۳۳). لامینین های حاوی زنجیره آلفا ۲ و آلفا ۴ نیز برای بلوغ سلول‌های شوآن و قابلیت میلینه کنندگی آن ها ضروری هستند به‌طوری‌که حذف ژن هر یک از این دو نوع زنجیره موجب نقص در میلینه شدن آکسون ها و بروز آسیب نورونی شدید می‌گردد (۳۴). حضور لامینین های حاوی زنجیره آلفا ۲ در محل اتصال عصبی-عضلانی موجب حفظ پیوستگی غشاء پایه در این محل می شود (۳۵) و از طریق متمرکز کردن کانال‌های ولتاژی سدیمی در محل گره های رانویه به انتشار طبیعی پیام‌های عصبی نیز کمک می‌کند (۳۶). علاوه بر این، حضور لامینین های حاوی زنجیره گاما ۱ نیز برای حفظ قدرت تکثیر و تمایز طبیعی سلول‌های شوآن و همچنین قابلیت میلینه کردن آن ها در طی روند ترمیم اعصاب محیطی ضروری است (۳۷).

برهمکنش میان سلول‌های شوآن و لامینین نیز از اهمیت بسزایی در فرآیند ترمیم برخوردار است. سلول‌های شوآن لامینین-۲ (LM211)، لامینین-۸ (LM411) و لامینین ۱۰ (LM 511) را تولید و در سطح داخلی غشاء پایه خود ترشح می کنند (۱۲و۳۰). لامینین های ۲ و ۸ در روند ترمیم اعصاب محیطی موثر هستند و بلافاصله پس از برقراری تماس میان سلول‌های شوآن با آکسون های در حال ترمیم بیان این نوع لامینین افزایش می یابد (۳۰و۳۸). لامینین-۱۰ نیز در اندام های



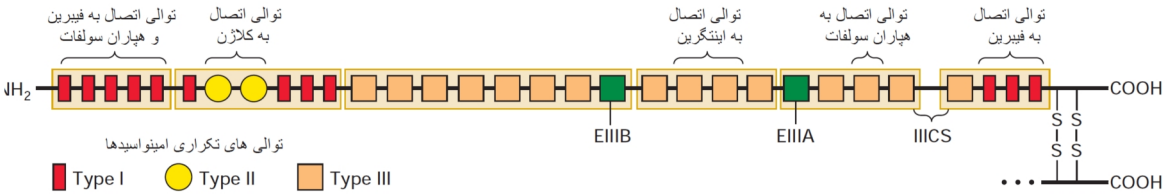
شکل ۲- ساختار شماتیک مولکول و شبکه کلاژن تیپ IV (۱۰۹)

حسی انتهایی قابل ردیابی بوده و در ترمیم و بازیابی عملکرد حسی نقش دارد (۳۹). اثرات لامینین بر روند ترمیم اعصاب محیطی از طریق گیرنده های سلولی همچون خانواده اینتگرین ها، دیستروگلیکان ها و اگرین ها (۲۶و۴۰) و احتمالا آنزیم بتا ۱و۴- گالاکتوزیل ترانسفراز I (۴۱) اعمال می شود.

کلاژن: کلاژن‌ها گلیکوپروتئین‌هایی هستند که از سه زنجیره پلی پپتیدی آلفا که به شکل مارپیچ به دور یکدیگر تنیده شده تشکیل شده اند (۳). رشته های کلاژن به‌وسیله پروتئوگلیکان های کوچک و کلاژن های بین رشته ای به یکدیگر متصل شده و ساختار شبکه ای ایجاد می کنند (شکل۲) (۴۲). کلاژن علاوه بر نقش ساختاری و مکانیکی در چسبندگی سلول‌ها به ماتریکس خارج سلولی و در نتیجه در مهاجرت و تمایز سلولی نیز نقش دارد (۳و۴۳). تا کنون بیش از ۲۶ نوع مختلف کلاژن مورد شناسایی قرار گرفته که در اعصاب محیطی کلاژن های فیبریل ساز تیپ I، III، V و XI، کلاژن بین رشته ای تیپ X (۴۴-۴۸)، کلاژن های شبکه ساز تیپ IV و VI که در ساختار اندونوریوم و پری نوریوم قرار دارند (۴۷-۴۹)، کلاژن همراه با فیبریل تیپ IX و کلاژن عرض غشایی تیپXIII (۵۰)، حضور دارند. در این میان کلاژن های نوع I وIV نقش پر رنگی در فرآیند ترمیم اعصاب محیطی برعهده دارند (۵۱). بخش عمده ای از ساختار غشاء پایه از کلاژن تیپ IV تشکیل می شود که به صورت شبکه پلیمری پایداری در همه جای اعصاب محیطی وجود دارد. شبکه های لامینین و کلاژن به‌وسیله خانواده پروتئین‌های نیدوژن به هم اتصال یافته و شبکه واحدی را ایجاد می کنند (۵۲).

بر اثرجراحات فیزیکی اعصاب محیطی ساختارهای مینیاتوری ماتریکس خارج سلولی و داربست‌های عصبی طبیعی تخریب می‌شوند و این در حالی است که آکسون های در حال ترمیم برای ورود به قطعه دیستال و حرکت در مسیر صحیح نیازمند بستر فیزیکی مناسب و همچنین حضور عوامل شیمیایی القاگر هستند (۵۳). کلاژن نقش محوری در فراهم آوردن این داربست فیزیکی سه‌بعدی بر عهده دارد (۷) و به همین دلیل کلاژن ها و به خصوص کلاژن تیپ یک کاربرد وسیعی در مهندسی بافت‌های عصبی پیدا کرده‌اند (۵۴و۲۳). به‌کارگیری داربست‌های سه‌بعدی کلاژنی که از ترکیب کلاژن با مواد صناعی و یا طبیعی همچون کلاژن/پلی-اپسیلون کاپرولاکتون (۵۵)، کلاژن/نانوسیلور (۵۶) و کلاژن/ کیتوسان (۵۷) ساخته شده اند اثرات رضایت بخشی در بهبود روند ترمیم اعصاب آسیب‌دیده نشان داده اند. همچنین لوله های سیلیکونی پوشیده شده با کلاژن نوع I و III نیز بستری مناسب را را برای چسبندگی و تکثیر سلول‌های شوآن فراهم آورده اند (۵۸). با این حال داربست‌های کلاژنی در مقایسه با انواع سیلیکونی به طور موثرتری موجب تقویت رشد و میلینه شدن آکسون ها و رگ زائی در اعصاب آسیب‌دیده می‌شوند (۵۹).

فیبرونکتین: فیبرونکتین ها خانواده ای از دایمرهای گلیکوپروتئینی با وزن مولکولی در حدود ۲۲۲ تا ۲۴۰ کیلودالتون می‌باشند که از ترکیبات اصلی ماتریکس خارج سلولی محسوب می گردند (۶۰). این مولکول همانند کلاژن، شبکه ای فیبریلی ایجاد کرده و با دارا بودن دومین های اتصالی متعدد برای گیرنده های سطح سلولی همچون اینتگرین و دیگر اجزاء ماتریکس خارج سلولی از قبیل رشته های کلاژن، فیبرین و گلیکوزآمینوگلیکان ها به شکل گیری ساختار سه‌بعدی ماتریکس خارج سلولی و همچنین چسبندگی، مهاجرت و تمایز طبیعی سلول‌ها کمک می‌کند (۶۱و۶۲). فیبرونکتین به‌وسیله ژنی منفرد کد می شود که از طریق پردازش متناوب (alternative splicing)۱۲ ایزوفورم را در موش و گاو و ۲۰ ایزوفورم را در انسان کد می‌کند (شکل۳). فیبرونکتین در سیستم اعصاب محیطی به‌وسیله سلول‌های شوآن و فیبروبلاست ها ساخته شده و به طور عمده در اندونوریوم و سطح خارجی غشاء پایه سلول‌های شوآن قرار می گیرد (۱۷و۶۳). فیبرونکتین حداقل دارای دو دومین اتصالی است که نورون‌های سیستم عصبی می توانند انشعابات خود را بر روی آن ها گسترش دهند (۶۴). برهمکنش نورون‌های سیستم عصبی



شکل ۳- ساختار مولکولی یکی از زنجیره های دایمر فیبرونکتین (زنجیره دوم نیز ساختار مشابهی دارد). هر زنجیره حاوی سه توالی تکراری از آمینو اسیدهاست. پردازش متناوب در نواحی EIIIA و EIIIB و IIICS ایزوفورم های مختلفی را بوجود می آورد (۱۰۹)

محیطی با فیبرونکتین به طور عمده از طریق گیرنده های اینتگرینی کلاس بتا ۱ صورت می گیرد (۶۵).

فیبرونکتین به طور گسترده ای در نواحی فعال از نظر ریخت زائی، مهاجرت سلولی، التهاب و همچنین بافت‌های در حال ترمیم بیان می‌گردد (۶۶) و به همین دلیل برخی محققین از آن به عنوان سازمان دهنده برتر یاد می کنند. این گلیکوپروتئین از طریق تحریک رشد سلول‌های شوآن و آکسون ها نقش مهمی در تنظیم روند ترمیم جراحات سیستم عصبی محیطی برعهده دارد (۶۷). بیان فیبرونکتین در دوران تکوین جنینی در اکسون ها و سلول‌های شوآن به‌شدت زیاد است در حالیکه میزان آن در ماتریکس خارج سلولی اعصاب محیطی بالغ و سالم اندک است. با این حال به دنبال جراحات اعصاب محیطی بیان فیبرونکتین و گیرنده اینتگرینی آن در اعصاب صدمه‌دیده به طور چشمگیری افزایش می یابد که تاکیدی بر نقش مهم آن در فرآیند تکوین و ترمیم سیستم عصبی محیطی است (۶۸).

نتایج تحقیقات نیز حاکی از نقش موثر فیبرونکتین در تقویت رشد نورون‌های گانگلیونی شبکیه چشم نورون‌های عقده های خلفی طناب نخاعی جنین، نورون‌های گانگلیون های سمپاتیک و نورون‌های طناب نخاعی می‌باشد (۶۹-۷۲). با این همه، در قیاس با لامینین، کشت نورون‌های بالغ گانگلیون خلفی بر روی زمینه فیبرونکتینی از قابلیت رشد و نمو کمتری برخوردار است (۲۶) که حاکی از اثرات ترمیمی ضعیف تر فیبرونکتین نسبت به لامینین است. با این حال به دنبال وقوع جراحات اعصاب محیطی و تغییر در نحوه پردازش ژن فیبرونکتین، ایزوفورم های متفاوتی از این گلیکوپروتئین تولید می‌شود که برخی از آن ها از پتانسیل فراوانی در تقویت رشد نورون ها برخوردارند (۷۳).

در مجموع کلاژن تیپ IV، لامینین و فیبرونکتین از مهم‌ترین ترکیبات بکار گرفته شده به‌منظور ساخت داربست‌های مورد استفاده در ترمیم اعصاب محیطی هستند (۷۴) و داربست‌های حاوی این ترکیبات موجب افزایش تعداد آکسون های ترمیم شده و همچنین گسترش فرآیند ترمیم شده اند (۷۵).

گلیکوزآمینوگلیکان‌ها: گلیکوزآمینوگلیکان‌ها پلی ساکاریدهای خطی هستند که از تکرار واحدهای دی ساکاریدی تشکیل شده اند (۳). این ترکیبات به استثناء اسید هیالورونیک، همگی به طور کووالان به یک هسته پروتئینی متصل شده و یک مولکول پروتئوگلیکان به‌شدت آبدوست را می سازند (۷۶). بیش از ۲۵ نوع از این هسته‌های پروتئینی از جمله سیندیکان، اگرین، پرلیکان و تناسین در سیستم عصبی شناسایی شده اند که می توانند به فاکتورهای رشد، سیتوکاین ها و سایر اجزاء ماتریکس خارج سلولی متصل شده و اعمال متنوعی را در طی تکوین و رشد سیستم عصبی بر عهده بگیرند (۳و۷۷). پروتئوگلیکان هایی از قبیل کندرویتین سولفات ها از اجزاء ماتریکس خارج سلولی اعصاب محیطی و بخصوص غشاء پایه سلول‌های شوآن هستند و اثرات مهاری بر رشد و ترمیم آکسون ها در سیستم عصبی مرکزی و محیطی دارند. کندرویتین سولفات ها به وفور در بافت اسکار عصبی یافت می‌شوند (۷۸). این ترکیبات شامل یک هسته پروتئینی متصل به گلیکوزآمینوگلیکان های سولفاته هستند که بر اساس تعداد و موقعیت گروه های سولفاته به سه

گروه اصلی شامل کندرویتین ۴-سولفات، درماتان سولفات و کندرویتین ۶-سولفات تقسیم می‌شوند (۷۹). در اعصاب طبیعی و سالم این ترکیبات به صورت نوار باریکی واحدهای آکسون/شوآن و همچنین گره های رانویه را در بر گرفته اند و به هنگام جراحات اعصاب محیطی بیان آن ها در سرتاسر اندونوریوم و غشاء پایه سلول‌های شوآن قطعه دیستال عصب آسیب‌دیده تا چندین برابر افزایش یافته و محیطی مهاری برای رشد آکسون ها ایجاد می کنند (۸۰و۸۱). پیام رسانی کندرویتین سولفات ها از دو مسیر وابسته به اینتگرین و مستقل از اینتگرین انجام می گیرد (۸۲) و احتمال می رود از طریق تداخل با سیستم پیام رسانی لامینین/اینتگرین، اثرات لامینین را در تسهیل ترمیم اعصاب محیطی مختل کنند (۸۳). برخی محققین براین عقیده اند که پروتئوگلیکان های سولفاته از طریق تأثیر بر روی مخروط رشد آکسون های در حال ترمیم موجب مهار جوانه زنی عصبی می‌شوند (۸۴) و عده ای نیز براین باورند که این مهار از طریق تأثیر این ترکیبات بر روی جسم سلولی نورون اعمال می‌گردد (۸۵). نتایج تحقیقات حاکی از آنند که تخریب آنزیمی کندرویتین سولفات ها در عصب آسیب‌دیده موجب تسریع روند ترمیم اعصاب حسی و حرکتی می‌گردد (۸۶) بطور مثال آنزیم ماتریکس متالوپروتئیناز که توسط نورون‌های سیستم اعصاب محیطی ساخته می شود می‌تواند با تخریب ترکیبات مهاری همچون کندرویتین سولفات سبب تسهیل روند ترمیم در قطعه دیستال عصب آسیب‌دیده شود (۸۷). علاوه بر این با استفاده از آنزیم باکتریایی کندرویتیناز ABC نیز می توان کندرویتین سولفات ها را از طریق جداسازی زنجیره های جانبی از هسته پروتئینی شان غیر فعال نمود (۸۸). تزریق این آنزیم در محل ضایعه عصب سیاتیک موش صحرائی پس از چهار هفته موجب افزایش تعداد اکسون های ترمیم شده گردیده است (۸۹). برخی محققین نیز آلوگرافت های عصبی سلول زدایی شده را پیش از پیوند به محل جراحت با این آنزیم تیمار کرده‌اند که موجب تقویت روند ترمیم شده است (۹۰). در مقابل گزارشاتی هم مبنی بر احتمال برخی تاثیرات مثبت پروتئوگلیکان ها بر روند ترمیم اعصاب محیطی از طریق مکانیسم هایی همچون تسهیل مهاجرت سلول‌های شوآن نیز مطرح شده است (۹۱).

تناسین-C: تناسین خانواده ای ازگلیکوپروتئین های الیگومری است که از ۶ رشته پلی پپتیدی تشکیل شده اند و دارای ۵ عضو به نام‌های تناسین C، R، W، X و Y می‌باشند (۹۲). تناسین از ترکیبات غشاء پایه با خواص ضد چسبندگی سلولی است که به لیگاندهای مختلفی در سطح سلول و ماتریکس خارج سلولی متصل شده و اثرات متضادی را موجب می شود. این اثرات ممکن است مستقیما توسط تناسین و یا اینکه از طریق تعدیل پاسخ سایر مولکول‌های ماتریکس خارج سلولی ایجاد گردند (۹۳). ماتریکس خارج سلولی سیستم اعصاب محیطی دارای تناسین های نوع C، R و X بوده و بیشترین مطالعه در زمینه ترمیم اعصاب محیطی بر روی تناسین C انجام گرفته است (۹۲و۹۴-۹۵). بیان تناسین C در اعصاب محیطی بالغ و سالم اندک و محدود به غلاف پری نوریوم و اطراف گره رانویه می‌باشد. لیکن به دنبال ضایعه عصبی و پس از تکمیل فرآیند تحلیل والرین بیان آن به‌شدت افزایش یافته و در سراسر غلاف اندونوریوم قطعه دیستال عصب قطع شده قابل شناسایی است (۹۶). مطالعات *in vitro* نشان دهنده اثرات تقویت کننده این مولکول بر رشد نورون‌های حسی و حرکتی جنینی بوده (۹۷) و در تحقیقات *in vivo* نیز افزایش بیان تناسین C موجب تحریک رشد نوریت ها و افزایش سرعت ترمیم شده است (۹۸). مشاهده شده که در موش های فاقد ژن تناسین C اعصاب محیطی دچار کاهش میلیناسیون و تخریب میلین شده و ترمیم محل اتصال عصب و عضله نیز در آن ها مختل می‌گردد. این یافته ها نشان از نقش تناسین C در عصب دهی صفحه محرک انتهایی دارد (۹۹).

ترومبوسپوندین: ترومبوسپوندین ها خانواده ای از گلیکوپروتئین های اتصالی به کلسیم می‌باشند. قابلیت اتصال این پروتئین‌ها به اجزاء

مختلف ماتریکس خارج سلولی، فاکتورهای رشد و گیرنده های سطح سلولی آن ها را قادر به تنظیم اعمالی مانند تکثیر، چسبندگی و مهاجرت سلولی می سازد (۱۰۰و۱۰۱). به دنبال صدمات اعصاب مرکزی و محیطی بیان ترومبوسپوندین-۱ افزایش می یابد که به نظر می‌رسد در تقویت رشد نورون ها موثر باشد (۱۰۲). ترومبوسپوندین-۱ در محیط کشت از طریق گیرنده های اینتگرینی بتا ۱ سبب تقویت رشد انواع نورون ها از جمله نورون‌های گانگلیونی شبکیه و نورون‌های گانگلیون گردنی فوقانی می‌گردد (۱۰۳-۱۰۴). ترومبوسپوندین-۴ نیز موجب تقویت جوانه زنی انواعی از نورون ها در محیط کشت شده است که ظاهرا این تأثیر از طریق تقویت اثرات ترمیمی لامینین صورت می گیرد (۱۰۵). با این حال افزایش بیان ترومبوسپوندین-۴ در شاخ خلفی نخاع و در پی جراحات عصبی می‌تواند از طریق افزایش نابجای جوانه زنی آکسونی و پلاستیسیته سیناپسی موجب بروز دردهای مزمن نوروپاتیک و آلودینیا گردد (۱۰۶).

فیبرین: فیبرین در ماتریکس خارج سلولی اعصاب سالم وجود ندارد ولیکن به دنبال جراحات عصبی از پلی مریزه شدن فیبرینوژن در حضور ترومبین ایجاد شده و با ایجاد یک شبکه متراکم تور مانند که بعدا با ترکیبات ماتریکس خارج سلولی جایگزین می شود نقش کلیدی را در روند ترمیم بافتی ایفا می‌کند (۱۰۷). به هنگام جراحات شدید اعصاب محیطی سلول‌های شوآن به واسطه اتصال به رشته های فیبرینی از طریق گیرنده های اینتگرینی خود وارد روند تمایز زدایی و تکثیر می‌شوند تا بتوانند در فرآیند تحلیل والرین شرکت کنند (۱۷). با این حال برای شروع میلینه کردن آکسون های ترمیم شده فیبرین باید حذف شود تا سلول‌های شوآن بتوانند مهاجرت کرده و به فنوتیپ میلینه کننده تمایز یابند (۱۰۸).

علاوه برمولکول های ذکر شده، ترکیبات دیگری همچون نیدوژن-۱، استئوپونتین و ویترونکتین نیز در ساختار ماتریکس خارج سلولی حضور دارند که تاکنون برایشان نقش چندان مهمی در روند ترمیم اعصاب محیطی شناسایی نشده است و ممکن است در مطالعات آتی وظایف مهم تری برایشان تعریف شود.

بحث و نتیجه گیری

ماتریکس خارج سلولی اعصاب محیطی شبکه مولکولی سه‌بعدی پیچیده و منظمی از جنس پروتئین‌ها و کربوهیدرات های ترشح شده بوسیله سلول هاست که آکسون ها و سلول‌های همراه آن ها را احاطه می‌کند. پیشرفت های اخیر در حوزه زیست شناسی سلولی و مولکولی بخوبی نشان دهنده اهمیت نقش سیگنال های صادره از ماتریکس خارج سلولی در تنظیم رفتارهای سلولی از قبیل چسبندگی، مهاجرت، تکثیر و تمایز می‌باشد. از طرفی به‌منظور ترمیم جراحات شدید اعصاب محیطی که سبب نابودی بخشی از عصب شده است نیازمند جایگزینی بافت‌های ازدست‌رفته هستیم و استفاده از داربست‌های زیستی گزینه مطلوبی برای این امر می‌باشد. داربست‌های مذکور باید قادر باشند که علاوه بر ایجاد بستر فیزیکی مناسب جهت رشد آکسون های در حال ترمیم، از طریق ایجاد سیگنال های زیستی به‌وسیله فاکتورهای نوروتروفیک و نوروتروپیک سبب تسریع و تنظیم رشد آکسون ها و هدایت آن ها به سمت اندام های هدفشان گردند. بدیهی است که برای نیل به این هدف، داربست‌های مورد استفاده باید تا حد ممکن قادر به شبیه‌سازی محیط طبیعی پیرامونی اکسون ها باشند. بدین منظور پژوهشگران در پی طراحی و ساخت داربست‌های سنتزی حاوی مولکول‌های ماتریکس خارج سلولی اعصاب محیطی و یا بهبود روش های سلول زدایی اعصاب محیطی جهت استحصال داربست‌های طبیعی می‌باشند. بر اساس یافته هایی که مرور گردید بعید است که تنها یک مولکول خاص از ماتریکس خارج سلولی قادر به تقویت جوانه زنی و پیشبرد رشد همه انواع آکسون ها باشد و نیاز است تا با بررسی بیشتر بر روی انواع نورون ها، بستر مناسب برای پیشبرد رشد هر یک معلوم گردد. تا کنون به دلیل شرایط سخت کشت نورون‌های حرکتی نخاع، بیشتر مطالعات انجام شده در خصوص نقش ترکیبات ماتریکس خارج سلولی بر

روند ترمیم اعصاب محیطی در محیط کشت، بر روی نورون‌های حسی ریشه خلفی نخاع بوده است و مطالعات به نسبت کمتری بر روی نورون‌های حرکتی انجام گرفته است که خود نیازمند توجه بیشتری است. جای امیدواری است که با تداوم پژوهش ها در زمینه ماتریکس بیولوژی و مهندسی بافت عصبی بتوانیم از طریق بهبود روش های سلول زدایی از اعصاب محیطی و همچنین پیشرفت فن آوری های ساخت داربست‌های سنتزی حاوی ترکیبات ماتریکس خارج سلولی به داربست‌های زیستی مطلوبی دست یابیم که قادر به جایگزینی بافت‌های عصبی ازدست‌رفته باشند.

منابع

1. Lundborg G. Nerve injury and repair–a challenge to the plastic brain. Journal of the Peripheral Nervous System, 2003. 8(4): 209-226.
2. Dvali L, Mackinnon S. Nerve repair, grafting, and nerve transfers. Clin Plast Surg. 2003, 30(2):203-21.
3. Mahdavi Shahri N, Moghaddam Matin M, Fereidoni M, Behnam Rassouli M, Moghimi A, Bahrami AR, et al. [Preparation of decellularized three dimentional scaffolds as the model for tissue engineering and their functional assessments in vitro application of blastema tissue]. J Gorgan Uni Med Sci, 2014. 15(4): 8-17 (Persian).
4. Khaing ZZ, Schmidt CE. Advances in natural biomaterials for nerve tissue repair.j.neulet, 2012. 519(2): 103–114.
5. Hudson TW, Liu SY, Schmidt CE. Engineering an Improved Acellular Nerve Graft via Optimized Chemical Processing. Tissue Engineering, 2004. 10(9-10): 1346-1358.
6. Whitlock EL, Tuffaha SH, Luciano JP, Yan Y, Hunter DA, Magill CK, Moore AM, Tong AY, Mackinnon SE, Borschel GH. Processed allografts and type I collagen conduits for repair of peripheral nerve gaps. Muscle & nerve, 2009. 39: 787–99.
7. Mahdavi-Shahri N, Akbarzadeh-Niaki M, Moghadam-Matin M, Fereidoni M, Lari R. [The histological study of the interactions between rabbit decellularized esophagus scaffold and the blastema tissue obtained from the pinna of New Zealand White Rabbit].J Isfahan Med Sch, 2014. 31(261): 1865-1875 (Persian).
8. Tavassoli A, Shahabipour F, Mahdavi Shahri N, Moghadam Matin M, Fereidoni M. [In vitro experimental study of interactions between blastema tissue and three-dimensional matrix derived from bovine cancellous bone and articular cartilage]. Journal of Cell & Tissue (JCT), 2010. 1(1): 53-62 (Persian).
9. Raivich G, and Makwana M. The making of successful axonal regeneration: genes, molecules and signal transduction pathways. Brain Research Reviews, 2007. 53(2): 287–311
10. Gu X, Ding F, Yang Y, Liu J. Construction of tissue engineered nerve grafts and their application in peripheral nerve regeneration.j.pneurobio, 2011. 93(2): 204–230.
11. Kazemi T, Mahdavi Shahri N, Moghadam Matin M, Fereidoni M, Kazemi H. [In vitro histological study of interactions between blastema tissue and three-dimensional decellularized scaffold derived from New Zealand Rabbit ear. Journal of Cell & Tissue (JCT), 2012. 1(1):64-73 (Persian).
12. Feltri ML, Wrabetz L. Laminins and their receptors in Schwann cells and hereditary neuropathies. J Peripher Nerv Syst, 2005. 10(2): 128–143.
13. Bannerman, P, Mirsky R, Jessen K, Timpl R, & Duance V. Light microscopic immunolocalization of laminin, type IV collagen, nidogen, heparan sulphate proteoglycan and fibronectin in the enteric nervous system of rat and guinea pig. Journal of Neurocytology, 1986. 15(6): 733–743.
14. Bryan DJ, Litchfield CR, Manchio JV, Logvinenko T, Holway AH, Austin J, *et al*. Spatiotemporal expression profiling of proteins in rat sciatic nerve regeneration using reverse phase protein arrays. Proteome Sci, 2012. 10(1): 1-16.
15. Khoshnoodi J, Pedchenko V, Hudson BG. Mammalian collagen IV. Microsc Res Tech, 2008. 71(3): 57–370.
16. Domogatskaya A, Rodin S, Tryggvason K. Functional diversity of laminins. Annu Rev Cell Dev Biol, 2012. 28:523–553.
17. Chernousov M, Carey D. Schwann cell extracellular matrix molecules and their receptors. Histology and Histopathology, 2000. 15: 593–601.
18. Wanner IB, Wood PM. N-cadherin mediates axon-aligned process growth and cell–cell interaction in rat Schwann cells. The Journal of neuroscience, 2002. 22(10): 4066-4079.
19. Martini R, Xin Y, Schachner M. Restricted localization of L1 and N-CAM at sites of contact between Schwann cells and neurites in culture. Glia, 1994. 10(1): 70-74.
20. Patton BL. Laminins of the neuromuscular system. Microsc. Res. Tech, 2000. 51(3):247–61.
21. Durbeej M. Laminins. Cell and Tissue Research, 2010. 339: 259–268.
22. Domogatskaya A, Rodin S, Tryggvason K. Functional Diversity of Laminins. Annu. Rev. Cell Dev. Biol, 2012:28:523–553.
23. Yarjanli Z, Mahdavi Shahri N, MoghaddamMatin M, Fereidoni M, BanihashemRad SA. [In Vitro Histological Investigation of

Interactions between Rat's Mesenchymal Stem Cells and Human Gingival Matrix]. J Mash Dent Sch, 2012. 36(1): 79-90 (Persian).

24. Gundersen RW. Response of sensory neurites and growth cones to patterned substrata of laminin and fibronectin in vitro. Dev. Biol, 1987. 121: 423–431.

25. Deister C, Aljabari S, Schmidt C. Effects of collagen 1, fibronectin, laminin and hyaluronic acid concentration in multi-component gels on neurite extension. Journal of Biomaterials Science. Polymer Edition, 2007. 18: 983–997.

26. Plantman S, Patarroyo M, Fried K, Domogatskaya A, Tryggvason K, Hammarberg H, et al. Integrin-laminin interactions controlling neurite outgrowth from adult DRG neurons in vitro. Molecular and Cellular Neurosciences, 2008. 39(1): 50–62.

27. Wood MD, Willits RK. Applied electric field enhances DRG neurite growth: Influence of stimulation media, surface coating and growth supplements. Journal of Neural Engineering, 2009. 6(4): 046003.

28. Rogers SL, Letourneau PC, Palm SL, McCarthy J, Furcht LT. Neurite extension by peripheral and central nervous system neurons in response to substratum-bound fibronectin and laminin. Developmental Biology, 1983. 98(1): 212–220.

29. García-Alonso L, Fetter RD, Goodman CS. Genetic analysis of Laminin A in Drosophila: extracellular matrix containing laminin A is required for ocellar axon pathfinding. Development, 1996. 122(9): 2611-2621.

30. Wallquist W, Patarroyo M, Thams S, Carlstedt T, Stark B, Cullheim S. Laminin chains in rat and human peripheral nerve: Distribution and regulation during development and after axonal injury. Journal of Comparative Neurology, 2002. 293: 284–293.

31. Patton BL. Laminins of the neuromuscular system. Microscopy research and technique, 2000. 51(3): 247-261.

32. Nishimune H, Sanes JR, Carlson SS. A synaptic laminin-calcium channel interaction organizes active zones in motor nerve terminals. Nature, 2004. 432(7017):580–587.

33. Patton BL, Chiu AY, Sanes JR. Synaptic laminin prevents glial entry into the synaptic cleft. Nature, 1998. 393(6686):698–701.

34. Wallquist W, Plantman S, Thams S, Thyboll J, Kortesmaa J, Lannergren J, Domogatskaya A, Ogren O, Risling M, Hammarberg H, et al. Impeded interaction between Schwann cells and axons in the absence of laminin α4. J. Neurosci, 2005. 25(14): 3692 – 3700.

35. Uziyel Y, Hall S, Cohen J. Influence of laminin-2 on Schwann cell–axon interactions. Glia, 2000. 32(2): 109-121.

36. Occhi S, Zambroni D, Del Carro U, Amadio S, Sirkowski EE, et al. Both laminin and Schwann cell dystroglycan are necessary for proper clustering of sodium channels at nodes of Ranvier. J. Neurosci, 2005. 25(41):9418–9427.

37. Chen ZL, Strickland S. Laminin γ1 is critical for Schwann cell differentiation, axon myelination, and regeneration in the peripheral nerve. J. Cell Biol, 2003. 163(4):889–899.

38. Masaki T, Matsumura K, Saito F, Sunada Y, Shimizu T, Yorifuji H, et al. Expression of dystroglycan and laminin-2 in peripheral nerve under axonal degeneration and regeneration. Acta Neuropathol (Berl), 2000. 99(3): 289 – 295.

39. Caissie R, Gingras M, Champigny MF, Berthod F. In vivo enhancement of sensory perception recovery in a tissue-engineered skin enriched with laminin. Biomaterials, 2006. 27(15): 2988–2993.

40. Wallquist W, Zelano J, Plantman S, Kaufman SJ, Cullheim S, Hammarberg H. Dorsal root ganglion neurons up-regulate the expression of laminin-associated integrins after peripheral but not central axotomy. J. Comp. Neurol, 2004. 480(2): 162 – 169.

41. Shen A, Yan J, Ding F, Gu X, Zhu D, Gu J. Overexpression of beta-1,4-galactosyltransferase I in rat Schwann cells promotes the growth of co-cultured dorsal root ganglia. Neurosci Lett, 2003. 342(3) : 159 – 162.

42. Ottani V, Martini D, Franchi M, Ruggeri A, Raspanti M. Hierarchical structures in fibrillar collagens.j.Micron, 2002. 33(7–8): 587–596.

43. Gordon MK, Hahn RA. Collagens. Cell and Tissue Research, 2010. 339(1): 247–257.

44. Seyer JM, Kang AH, Whitaker JN. The characterization of type I and type III collagens from human peripheral nerve. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Protein Structure, 1977. 492(2): 415-425.

45. Shellswell GB, Restall DJ, Duance VC, Bailey AJ. Identification and differential distribution of collagen types in the central and peripheral nervous systems. FEBS letters, 1979. 106(2): 305-308.

46. Fujii K, Tsuji M, Murota K. Isolation of peripheral nerve collagen. Neurochemical research, 1986. 11(10):1439-1446.

47. Jaakkola S, Peltonen J, Uitto JJ. Perineurial cells coexpress genes encoding interstitial collagens and basement membrane zone components. The Journal of cell biology, 1989. 108(3): 1157-1163.

48. Chernousov MA, Carey DJ. Schwann cell extracellular matrix molecules and their receptors. Histology and histopathology, 2000. 15(2): 593-601.

49. Peltonen J, Jaakkola S, Hsiao LL, Timpl R, Chu ML, Uitto J. Type VI collagen. In situ hybridizations and immunohistochemistry reveal abundant mRNA and protein levels in human neurofibroma, schwannoma and normal peripheral

Neurosci Res, 1999. 56(4): 323– 333.

62. White ES, Muro AF. Fibronectin splice variants: understanding their multiple roles in health and disease using engineered mouse models. IUBMB Life, 2011. 63(7): 538 – 546.

63. Wang GY, Hirai KI, Shimada H, Taji S, Zhong SZ. Behavior of axons, Schwann cells and perineurial cells in nerve regeneration within transplanted nerve grafts: effects of anti-laminin and anti-fibronectin antisera . Brain Res, 1992. 583(1): 216 – 226.

64. Humphries MJ, Akiyama SK, Komoriya A, Olden K, Yamada KM. Neurite extension of chicken peripheral nervous system neurons on fibronectin: relative importance of specific adhesion sites in the entral cell-binding domain and the alternatively spliced type III connecting segment. Journal of Cell Biology, 1988. 6(4): 1289-1297.

65. Müller U, Bossy B, Venstrom K, Reichardt LF. Integrin alpha 8 beta 1 promotes attachment, cell spreading, and neurite outgrowth on fibronectin. Molecular biology of the cell, 1995. 6(4): 433-448.

66. Ahmed Z, Underwood S, Brown RA. Nerve guide material made from fibronectin: assessment of in vitro properties. Tissue Eng, 2003. 9(2): 219 - 231.

67. Baron Van Evercooren A, Kleiman HK, Seppa J, Rentier B, Dubois-Dalcq M. Fibronectin promotes rat Schwann cell growth and motility. J Cell Biol, 1982. 93(1): 211-16.

68. Lefcort F, Venstrom K, Mcdonald JA, Reichardt LF. Regulation of expression of fibronectin and its receptor, alpha 5 beta 1, during development and regeneration of peripheral nerve. Development, 1992. 116(3): 767 – 782.

69. Akers RM, Mosher DF, Lilien JE. Promotion of retinal neurite outgrowth by substratum-bound fibronectin. Developmental Biology, 1981. 86(1): 179–188.

70. Gardiner NJ, Moffatt S, Fernyhough P, Humphries MJ, Streuli CH, Tomlinson DR. Preconditioning injury-induced neurite outgrowth of adult rat sensory neurons on fibronectin is mediated by mobilisation of axonal α5 integrin. Molecular and Cellular Neuroscience, 2007. 35(2): 249-260.

71. Humphries MJ, Akiyama SK, KomoriyaA, Olden K, Yamada KM. Neurite extension of chicken peripheral nervous system neurons on fibronectin: relative importance of specific adhesion sites in the central cell-binding domain and the alternatively spliced type III connecting segment. The Journal of cell biology, 1988. 106(4): 1289-1297.

72. Rogers S, Letourneau P, Palm S, McCarthy J, Furcht LT. Neurite extension by peripheral and central nervous system neurons in response to substratum-bound fibronectin and laminin. Developmental Biology, 1983. 98(1): 212–220.

73. Vogelezang M, Forster UB, Han J, Ginsberg nerve tissues. Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology, 1990. 62(4): 487-492.

50. Sund M, Väisänen T, Kaukinen S, Ilves M, Tu H, Autio-Harmainen H, et al. Distinct expression of type XIII collagen in neuronal structures and other tissues during mouse development. Matrix Biology, 2001. 20(4): 215-231.

51. Masand SN, Perron IJ, Schachner M, Shreiber DI. Neural cell type-specific responses to glycomimetic functionalized collagen. Biomaterials, 2012. 33(3): 790 – 797.

52. Timpl R, Brown JC. Supramolecular assembly of basement membranes. Bio Essays, 1996. 18(2) : 123 – 132 .

53. Zhang Y, Luo H, Zhang Z, Lu Y, Huang X, Yang L, et al. A nerve graft constructed with xenogeneic acellular nerve matrix and autologous adipose-derived mesenchymal stem cells. Biomaterials, 2010. 31(20): 5312 – 5324.

54. Bozkurt A, Lassner F, O'Dey D, Deumens R, Bocker A, Schwendt T, et al. The role of microstructured and interconnected pore channels in a collagen-based nerve guide on axonal regeneration in peripheral nerves. Biomaterials, 2012. 33(5): 1363 – 1375.

55. Yu W, Zhao W, Zhu C, Zhang X, Ye D, Zhang W, et al. Sciatic nerve regeneration in rats by a promising electrospun collagen/poly (ε-caprolactone) nerve conduit with tailored degradation rate. BMC neuroscience, 2011. 12(1): 68.

56. Ding T, Luo ZJ, Zheng Y, Hu XY, Ye ZX. Rapid repair and regeneration of damaged rabbit sciatic nerves by tissue-engineered scaffold made from nano-silver and collagen type I. Injury, 2010. 41(5): 522 – 527.

57. Wang Q, Yang X, Ren M, Hu Y, Chen Q, Xing L, et al. Effect of chitosan/type I collagen/gelatin composites in biocompatibility and nerve repair. Neural Regeneration Research, 2012. 7(15): 1179.

58. Stang F, Fansa H, Wolf G, Keilhoff G. Collagen nerve conduits–Assessment of iocompatibility and axonal regeneration. Biomed. Mater. Eng, 2005. 15(1): 3–12.

59. Kemp SW, Syed S, Walsh W, Zochodne DW, Midha R. Collagen nerve conduits promote enhanced axonal regeneration, Schwann cell association, and neovascularization compared to silicone conduits. Tissue Eng, 2009. 15(8): 1975–1988.

60. Singh P, Carraher C, Schwarzbauer JE. Assembly of fibronectin extracellular matrix. Annual Review of Cell and Developmental Biology, 2010. 26: 397–419.

61. Vogelezang MG, Scherer SS, Fawcett JW, French-Constant C. Regulation of fibronectin alternative splicing during peripheral nerve repair. J

MH, Ffrench-Constant C. Neurite outgrowth on a fibronectin isoform expressed during peripheral nerve regeneration is mediated by the interaction of paxillin with $\alpha 4\beta 1$ integrins. BMC Neuroscience, 2007. 8(1): 44.

74. Brown RA, Phillips JB. Cell responses to biomimetic protein scaffolds used in tissue repair and engineering. International Review of Cytology, 2007. 262: 75–150.

75. Chen YS, Hsieh CL, Tsai CC, Chen TH, Cheng WC, Hu CL, et al. Peripheral nerve regeneration using silicone rubber chambers filled with collagen, laminin and fibronectin. Biomaterials, 2000. 21(15): 1541–1547.

76. Bulow HE, Hobert O. The molecular diversity of glycosaminoglycans shapes animal development. Annu Rev Cell Dev Biol, 2006. 22:375–407.

77. Properzi F, Fawcett JW. Proteoglycans and brain repair. News Physiol Sci, 2004. 19(1): 33– 38.

78. Cua RC, Lau LW, Keough MB, Midha R, Apte SS, Yong VW. Overcoming neurite-inhibitory chondroitin sulfate proteoglycans in the astrocyte matrix. Glia, 2013. 61(6): 972-984.

79. Sugahara K, Mikami T, Uyama T, Mizuguchi S, Nomura K, Kitagawa H. Recent advances in the structural biology of chondroitin sulfate and dermatan sulfate. Curr Opin Struct Biol, 2003. 13(5) : 612 – 620.

80. Galtrey CM, Fawcett JW. The role of chondroitin sulfate proteoglycans in regeneration and plasticity in the central nervous system. Brain Res Rev, 2007. 54(1): 1–18.

81. Morgenstern DA, Asher RA, Naidu M, Carlstedt T, Levine JM, Fawcett JW. Expression and glycanation of the NG2 proteoglycan in developing, adult, and damaged peripheral nerve. Mol Cell Neurosci, 2003. 24(3): 787– 802.

82. Zhou FQ, Walzer M, Wu YH, Zhou J, Dedhar S, Snider WD. Neurotrophins support regenerative axon assembly over CSPGs by an ECM-integrin-independent mechanism . J Cell Sci, 2006. 119(13): 2787 – 2796.

83. Zuo J, Ferguson TA, Hernandez YJ, Stetler-Stevenson WG, Muir D. Neuronal matrix metalloproteinase-2 degrades and inactivates a neurite-inhibiting chondroitin sulfate proteoglycan. J. Neurosci, 1998. 18(4): 5203–5211.

84. Snow D, Smith J, Gurwell J. Binding characteristics of chondroitin sulfate proteoglycans and laminin-1, and correlative neurite outgrowth behaviors in a standard tissue culture choice assay. Journal of Neurobiology, 2002. 51(4): 285–301.

85. Kuffler DP, Sosa IJ, Reyes O. Schwann cell chondroitin sulfate proteoglycan inhibits dorsal root ganglion neuron neurite outgrowth and substrate specificity via a soma and not a growth cone mechanism. Journal of Neuroscience Research, 2009. 87(13): 2863–2871.

86. Udina E, Ladak A, Furey M, Brushart T, Tyreman N, Gordon T. Rolipram-induced elevation of cAMP or chondroitinase ABC breakdown of inhibitory proteoglycans in the extracellular matrix promotes peripheral nerve egeneration. Experimental Neurology, 2010. 223(1): 143–152.

87. Pizzi MA, Crowe MJ. Matrix metalloproteinases and proteoglycans in axonal regeneration. Exp Neurol, 2007. 204(2): 496– 511.

88. Curinga GM, Snow DM, Mashburn C, Kohler K, Thobaben R, Caggiano AO, Smith GM. Mammalian-produced chondroitinase ABC mitigates axon inhibition by chondroitin sulfate proteoglycans. J. Neurochem, 2007. 102(1): 275 – 288.

89. Zuo J, Neubauer D, Graham J, Krekoski CA, Ferguson TA, Muir D. Regeneration of axons after nerve transection repair is enhanced by degradation of chondroitin sulfate proteoglycan. Experimental neurology, 2002. 176(1): 221-228.

90. Wang Y, Jia H, Li WY, Tong XJ, Liu GB, Kang SW. Synergistic effects of bone mesenchymal stem cells and chondroitinase ABC on nerve regeneration after acellular nerve allograft in rats. Cellular and molecular neurobiology, 2012. 32(3): 361-371.

91. Liu J, Chau CH, Liu H, Jang BR, Li X, Chan YS, Shum DK. Upregulation of chondroitin 6-sulphotransferase-1 facilitates Schwann cell migration during axonal growth. Journal of cell science, 2006.119(5): 933-942.

92. Bartsch U. The extracellular matrix molecule tenascin-C: expression in vivo and functional characterization in vitro. Progress in Neurobiology, 1996. 49(2): 145–168.

93. Jones FS, Jones P L. The tenascin family of ECM glycoproteins: structure, function, and regulation during embryonic development and tissue remodeling. Developmental Dynamics, 2000. 218(2): 235-259.

94. Guntinas-Lichius O, Angelov DN, Morellini F, Lenzen M, Skouras E, Schachner M, Irintchev A. Opposite impacts of tenascin-C and tenascin-R defi ciency in mice on the functional outcome of facial nerve repair. Eur J Neurosci, 2005. 22(9):2171 – 2179.

95. Tucker RP, Chiquet-Ehrismann R. The regulation of tenascin expression by tissue microenvironments. Biochim Biophys Acta, 2009. 1793(5):888–892.

96. Martini R, Schachner M, Faissner A. Enhanced expression of the extracellular matrix molecule J1/ tenascin in the regenerating adult mouse sciatic nerve . J Neurocytol, 1990. 19(4) : 601– 616.

97. Varnum-Finney B, Venstrom K, Muller U, Kypta R, Backus C, Chiquet M, Reichardt LF. The

integrin receptor $\alpha 8\beta 1$ mediates interactions of embryonic chick motor and sensory neurons with tenascin-C. Neuron, 1995. 14(6): 1213–1222.

98. Fruttiger M, Schachner M, Martini R. Tenascin-C expression during Wallerian degeneration in 57BL/Wlds mice: possible implications for axonal regeneration. J Neurocytol, 1995. 24(1): 1-14.

99. Cifuentes-Diaz C, Faille L, Goudou D, Schachner M, Rieger F, Angaut-Petit D. Abnormal reinnervation of skeletal muscle in a tenascin-C deficient mouse. J Neurosci Res, 2002. 67(1): 93–99.

100. Murphy-Ullrich JE, Iozzo RV. Thematic Mini-Review Series Thrombospondins in physiology and disease: new tricks for old dogs. Matrix biology: journal of the International Society for Matrix Biology, 2012. 31(3): 152.

101. Adams JC, Lawler J. The thrombospondins. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2011. 3(10): a009712.

102. Wang X, Chen W, Liu W, Wu J, Shao Y, Zhang X. The role of thrombospondin-1 and transforming growth factor- β after spinal cord injury in the rat. Journal of Clinical Neuroscience, 2009. 16(6): 818–821.

103. Osterhout DJ, FrazierWA, Higgins D. 1992. Thrombospondin promotes process outgrowth in neurons from the peripheral and central nervous systems. Dev Biol 150(2): 256–265.

104. DeFreitas MF, Yoshida CK, FrazierWA, Mendrick DL, Kypta RM, Reichardt LF. Identification of integrin $\alpha_3\beta_1$ as a neuronal thrombospondin receptor mediating neurite outgrowth. Neuron, 1995. 15(2): 333–343.

105. Dunkle ET, Zaucke F, Clegg DO. Thrombospondin-4 and matrix three-dimensionality in axon outgrowth and adhesion in the developing retina. Experimental Eye Research, 2007. 84(4): 707–717.

106. Kim DS, Li KW, Boroujerdi A, Yu YP, Zhou CY, Deng P, et al. Thrombospondin-4 contributes to spinal sensitization and neuropathic pain states. Journal of Neuroscience, 2012. 32(26): 8977–8987.

107. Brown RA, Phillips JB. Cell responses to biomimetic protein scaffolds used in tissue repair and engineering. International Review of Cytology, 2007. 262, 75–150.

108. Akassoglou K, Yu W M, Akpinar P, Strickland S. Fibrin inhibits peripheral nerve remyelination by regulating Schwann cell differentiation. Neuron, 2002. 33(6): 861-875.

109. Harvey L, Arnold B, Kaiser Chris A, Monty K, Bretscher A, Ploegh H et al. Molecular cell biology. 7nd ed.New York: WH Freeman; 2012. P: 212, 213. 221.

Role of extracellular matrix in peripheral nerve regeneration process

Mohammad Bagher Ghayour, PhD student, Department of Biology, Faculty of Sciences, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran. mohammad.ghayour@stu.um.ac.ir
Arash Abdolmaleki, PhD student, Department of Biology, Faculty of Sciences, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran. abdolmalekiarash1364@gmail.com
***Masood Feereidoni,** Associate Professor, Department of Biology, *Faculty of Sciences, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran (*Corresponding author). fereidoni@um.ac.ir

Abstract
In severe injuries that led to the destruction of peripheral nerve, repair cannot be spontaneously carried out and medical intervention is required for successful regeneration of damaged nerve. In these cases, the common treatment method is use of nerve autografts, whereas this method has many limitations, nerve regeneration researchers seek to provide alternative methods. So far, one of the important methods that have been proposed to the retreatment of peripheral nerve injury is the use of biological scaffolds. In the meantime, many researchers believe that due to the important role of extracellular matrix in promoting the reconstruction, making scaffolds from the components of extracellular matrix can provide the appropriate mates for growth of axons via simulating the physical and chemical structures of the normal extracellular matrix. Therefore, understanding the role of the extracellular matrix components in the process of peripheral nerve reconstruction is necessary for researchers in the fields of nerve regeneration and tissue engineering. However, in the present study we tried to prepare an overview on the major components of extracellular matrix in peripheral nerve regeneration process.

Keywords: Peripheral nerves, Regeneration, Autograft, Extracellular