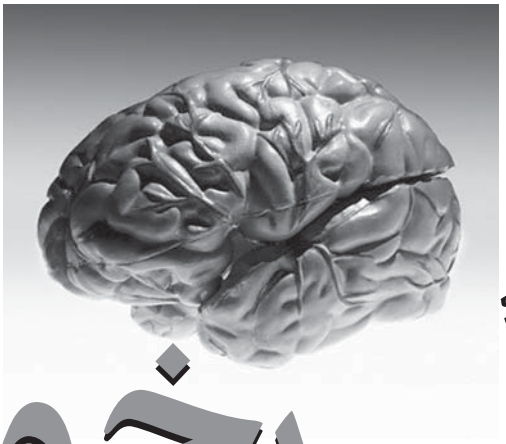


سد خونی مغزی

ترجمه: طیبه شمسی
دبیر زیست‌شناسی ناحیه‌ی ۲ کرج

واحد عروقی عصبی در سلامت و بیماری

مشاهدات اولیه‌ی سد خونی مغز

دستگاه عصبی مرکزی حساس‌ترین و مهم‌ترین دستگاه بدن انسان است. عمل صحیح این دستگاه مستلزم تنظیم محیط خارج سلولی است و باید در این محیط غلظت یون‌های Na^+، K^+ و Ca^{2+} در بازه‌های محدودی حفظ و نگهداری شود. حدود ۲۰ درصد اکسیژن مصرف شده در انسان صرف فعالیت‌های متابولیک بافت عصبی می‌شود (Rolf & Brown, 1997). به‌علاوه، دستگاه عصبی مرکزی به گستره‌ی وسیعی از مواد شیمیایی نیز حساس است. بسیاری از مواد که به‌صورت غذا مصرف می‌کنیم و به آسانی بدون آسیب به اندام‌های محیطی جذب و دفع می‌شوند، در حالی که ممکن است برای دستگاه عصبی سمّی باشند.

لازم است که ارتباط بین دستگاه عصبی مرکزی و دستگاه گردش مواد به گونه‌ای باشد که به‌صورت تنظیم کننده‌ی تعادل یونی، تسهیل کننده‌ی انتقال مواد غذایی، سدکننده‌ی مولکول‌های مضر، عمل کنند. این شرایط متعادل کننده‌ی گردش کوچک مغزی به سد خونی مغز مربوط می‌شود که همه‌ی این اعمال را انجام می‌دهد.

اولین شواهد آزمایشی از سد خونی مغز را پائول ارلیک گزارش داد. وی مشاهده کرد که تزریق رنگ‌های قابل حل در آب به داخل دستگاه گردش مواد، همه‌ی اندام‌ها را به غیر از مغز و نخاع رنگ می‌کند (Ehrlich 1885) ارلیک علت آن را میل ترکیبی پایین بافت عصبی به این رنگ می‌دانست (Ehrlich 1904). آزمایش‌های بعدی که توسط ادوین گولدمن دانشجوی ارلیک انجام گرفت، نشان داد تزریق تریپان بلو به‌طور مستقیم به داخل مایع مغزی نخاعی همه‌ی سلول‌های مغزی را رنگ می‌کند، در حالی که به داخل بافت‌های محیطی نفوذ نمی‌کند (Goldmann 1913).

این یافته‌ها پیشنهاد کرد که سدی در مقابل رنگ بین دستگاه عصبی مرکزی و دستگاه گردش خون وجود دارد.

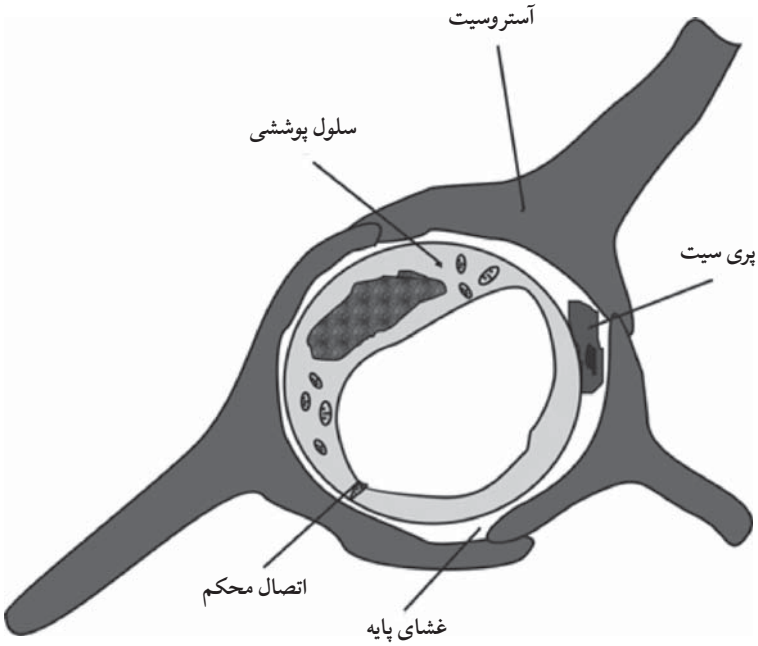
مباحثه‌های آزمایشی

اگرچه کار گولدمن قویاً وجود یک سد فیزیولوژیک را بین دستگاه‌های عصبی مرکزی و گردش مواد پیشنهاد کرد، ولی ماهیت این سد و ضرورت وجود آن به سال ۱۹۶۰ مربوط می‌شود. یک ایراد آزمایش گولدمن این بود که چون ترکیب خون با مایع نخاعی کاملاً اختلاف دارد، انتشار رنگ و مل ترکیبی این بافت‌ها برای رنگ متفاوت است. بنابراین، نباید تزریق به داخل جریان خون با تزریق به داخل دستگاه عصبی مرکزی مقایسه شود.

براساس مطالعات فردمن (۱۹۴۲) توانایی مواد برای عبور ازمویرگ‌های دستگاه عصبی مرکزی بستگی به ویژگی‌های الکتروشیمیایی آن‌ها دارد. مویرگ‌های مغزی به موادی که بار مثبت دارند یا در pH خون فاقد بار هستند، نفوذپذیرند؛ در حالی که به موادی که بار الکتریکی منفی دارند، نفوذناپذیرند.

مسئله‌ی دیگر این بود که ساختار آناتومیکی سد خونی مغز از پوشش مویرگی، زوائد آستروسیتی که مویرگ‌ها را احاطه کرده یا غشای پایه که به پاهای انتهایی آستروسیت‌ها اتصال دارد، تشکیل شده است. با توجه به این که آستروسیت‌ها سطح وسیعی از مویرگ‌ها را پوشش می‌دهند، به‌نظر می‌رسد که در آناتومی سد دخالت دارند.

هم‌چنین براساس یافته‌های ریس و کارنوسکی (Reese and



شکل۱ . برش عرضی یک مویرگ مغزی

Karnovsky 1967) مشخص شده اتصالات محکم شبه پوششی در شکاف بین پوششی وجود دارد. بنابراین، لومن مویرگی به وسیله‌ی اتصال محکم یک غشای غیرقابل نفوذ پیوسته‌ای را تشکیل می‌دهد که به‌عنوان سوبسترای آناتومیکی اولیه سد خونی مغز عمل می‌کند.

آناتومی

اگرچه کشف اولیه‌ی سد خونی مغز در چند قرن گذشته روی داده است، اما یافته‌های مربوط به ساختار پایه‌ی سد خونی به وسیله ریس، کارنوسکی و برایت‌من در سال‌های دهه‌ی ۱۹۶۰ به دست آمد (Baightman & Reese 1969). در ابتدا سد خونی مغز به‌عنوان یک سر با قابلیت انتشار انتخابی و فاقد شکاف در سطح پوشش عروق کوچک مغزی شناخته شد. شکل ۱ یک برشی عرضی از مویرگ مغزی را نشان می‌دهد.

لومن مویرگی به وسیله‌ی یک سلول پوششی احاطه شده است. به‌طور آناتومیک سلول‌های پوششی سد خونی مغز به وسیله‌ی چند ویژگی از سلول‌های پوششی محیطی قابل تشخیص هستند. ۱ـ افزایش میتوکندری ۲ـ فقدان شکاف ۳ـ حداقل فعالیت پینوسیتوزی و ۴ـ حضور اتصالات محکم

پری‌سیت‌ها به سطح دور از لومن پوششی متصل شده‌اند. هر دو این سلول‌ها (پری سیت‌ها و سلول‌های پوششی) به وسیله‌ی غشای پایه محصور شده‌اند.

غشای پایه ۳۰تا۴۰ نانومتر ضخامت دارد و از کلاژن نوع IV، پروتئوگلیکان‌های هپارین سولفات، لامینین، فیبرونکتین و دیگر پروتئین‌های ماتریکس خارج سلولی تشکیل شده است.

غشای پایه توسط غشای سیتوپلاسمی پاهای انتهایی آستروسیت‌ها که مویرگ‌های مغزی را احاطه کرده‌اند، محصور شده است.

واحد عروقی عصبی: تداخل عمل پوششی عروق کوچک با بافت عصبی

آستروسیت‌ها

ویژگی‌های مورفولوژیکی و عمل منحصربه‌فرد پوشش عروق کوچک مغزی پیشنهاد کرد که سلول‌های آندوتلیوم مغزی یک واحد ذاتی یا محیط سلولی مغز هستند که به نوعی ویژگی‌های سد خونی مغز را القا می‌کنند.

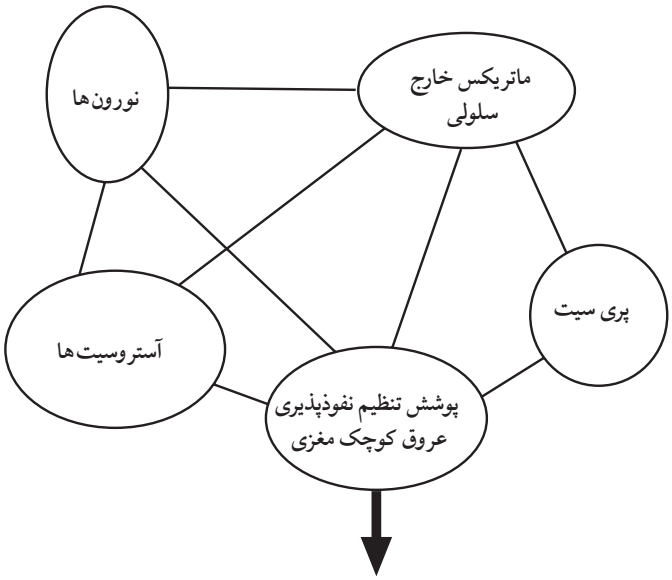
به نظر می‌رسد که آستروسیت‌ها در رشد و نگهداری ویژگی‌های سد خونی مغز دخالت دارند (Davson & Oldendorf 1967). آزمایش‌های انجام شده در شرایط آزمایشگاهی این نظر را تأیید کرده است.

کشت سلول‌های پوششی مغز با آستروسیت‌های نابالغ نشان داد که آستروسیت‌ها ممکن است صرفاً به نگهداری مورفولوژی سد خونی مغز در محیط کشت کمک کنند.

بررسی‌های آزمایشگاهی نشان داده است که عروق کوچک مغزی می‌توانند در آن نواحی مغز که آستروسیت‌ها به‌طور گسترده از بین رفته‌اند، موجب بقا و حفظ سد شوند. این نتایج با بررسی اخیر مغایر بود که نشان داد تخریب موقتی آستروسیت‌ها موجب تخریب سد خونی مغز می‌شود. بنابراین ممکن است که آستروسیت‌ها همراه با نورون‌ها به عنوان میانجی در تنظیم لحظه‌به لحظه‌ی نفوذپذیری عروق کوچک مغزی عمل کنند (Stewart & Wiley 1981).

پری سیت‌ها

در مورد نقش پری سیت‌ها در سد خونی مغز اطلاعات کم‌تری وجود دارد. وجود پروتئین‌های انقباضی در پری سیت‌ها نشان می‌دهد که این سلول‌ها در تنظیم جریان خون مویرگی نقش دارند (Bandopadhyay et al. 2001). به‌علاوه اضافه کردن پری سیت‌ها به محیط کشت سلول‌های پوششی و آستروسیت‌ها تشکیل ساختارهای شبکه‌ی مویرگی را تثبیت می‌کند. هم‌چنین مشخص شده که پری سیت‌ها در پاسخ به هیپوکسی و آسیب‌های مغزی (Dore-Duffyelal.2000) به سرعت از عروق کوچک مغزی مهاجرت می‌کنند. هردو این وضعیت‌ها با افزایش نفوذپذیری سد



شکل۲ . تنظیم نفوذپذیری عروق کوچک مغزی (واحد عروق عصبی)

خونی مغز همراه است. بنابراین پری‌سیت‌های مهاجر وظیفه‌ی مهمی در آسیب‌های سد خونی مغز دارند که هنوز شناخته نشده است.

آنژیوپویتین مشتق شده از پری سیت‌ها می‌تواند بیان اکلودین پوششی را که یکی از اجزای اصلی اتصال محکم سد خونی مغز است، القا کند (Hori el al.2004). این یافته‌ها نشان می‌دهد که پری سیت‌ها در سلول‌های پوششی مغزی در القا و حفظ سدخونی مغز در روش مشابهی با سلول‌های گلیا دخالت دارند.

نورون‌ها

تخریب کامل سدخونی مغز اغلب با تغییرات پاتولوژیک در جریان و فشارخون (مانند ایسکمی) همراه است. شواهدی موجود است که باز شدن سد خونی مغز ممکن است یک پدیده انتخابی و جبرانی در مقایسه با یک تخریب آناتومیکی ساده باشد (Lee et al. 1999). این موضوع دلالت بر این می‌کند که ارتباط نورون‌ها و عروق ممکن است به سادگی جریان خون را تنظیم نکند، اما می‌تواند نفوذپذیری مغز را تنظیم کند. هم‌چنین شواهد آناتومیکی وجود دارد که پوشش عروق کوچک به وسیله نورون‌های نورآدنرژیک، کولینرژیک، GABA ارژیک، سروتونرژیک به خوبی جاهای دیگر عصب‌دهی می‌شوند. تخریب شیمیایی دنباله‌های نورآرنرژیک لوکوس سرولئوس به عروق، آسیب‌پذیری سد خونی مغز را به فشارخون حاد افزایش می‌دهد(Ben-Menachem et al.1982).

مشخص شده است در بیماری آلزایمر عصب‌گیری کولینرژیک عروق کوچک قشر مخ تخریب می‌شود که این تخریب منجر به اختلال در عمل عروق مغزی در این بیماری شده است.

این نتایج نشان می‌دهد که نورون‌ها می‌توانند وضعیت‌های بحرانی عمل سد خونی مغز را تنظیم کنند.

ماتریکس خارج سلولی

علاوه بر آستروسیت‌ها، پری سیت‌ها و نورون‌ها، ماتریکس خارج سلولی غشای پایه نیز با آندوتلیوم عروق کوچک مغزی تداخل عمل دارد. تخریب ماتریکس خارج سلولی نفوذپذیری سد خونی مغز را در شرایط پاتولوژیک افزایش می‌دهد (Rosenberg et al.1993). به نظر می‌رسد ماتریکس خارج سلولی از طریق تداخل عمل لامینین و دیگر پروتئین‌های ماتریکس با گیرنده‌های اینتگرین پوششی به‌عنوان لنگرگاهی برای پوشش مویرگ‌های مغزی عمل می‌کند (Hynes 1992). به‌طوری‌که تعامل‌های ماتریکس سلول می‌تواند تعدادی از مسیرهای سیگنال داخل سلولی را تحریک کند. پروتئین‌های ماتریکس می‌توانند بیان پروتئین‌های اتصال محکم پوششی را تحت تأثیر قرار دهند (Tilling et al.1998). این یافته‌ها نشان می‌دهد که اگرچه اتصال‌های محکم سد اولیه‌ی انتشار بین سلولی را تشکیل می‌دهند، لیکن پروتئین‌های غشای پایه نیز به‌طور مشابهی در ایجاد و نگه‌داری سد دخالت دارند. براساس تحقیقات اخیر پیشنهاد شده که آندوتلیوم عروق کوچک، آستروسیت‌ها، پری سیت‌ها، نورون‌ها و ماتریکس خارج سلولی یک واحد عروقی عصبی را تشکیل می‌دهند که در رشد و عمل سد خونی مغز اهمیت دارند (Cohen et al. 1996).

مسیرهای سیگنال داخل سلولی دخیل در اتصال محکم

۴-۱- کلسیم

کاهش کلسیم خارج سلولی و افزایش داخل سلولی آن می‌تواند منجر به تخریب اتصال محکم در سد خونی مغز شود (Nagy et al 1985). کشت سلول پوششی در محیط دارای کلسیم کم، موجب از بین رفتن ZO-1 (فسفوپروتئینی ۲۲۰کیلو دالتونی)، ZO-2 فسفو پروتئین ۱۶۰ کیلو دالتونی) و اکلودین از غشای سلول شده و با افزایش در نفوذپذیری بین سلولی همراه است. این اثرات به وسیله مهار کننده‌های پروتئین کیناز A متوقف می‌شود (Klingler et al. 2000).

فعالیت پروتئین کیناز C نیز می‌تواند اثرات زیان‌آور کاهش کلسیم خارج سلولی را برطرف کند که خود نشان دهنده آن است که پروتئین کیناز C وابسته به کلسیم در تنظیم اتصال محکم دخالت دارد (Balda et al. 1993).

افزایش و کاهش غیرعادی کلسیم داخل سلولی نیز می‌تواند اتصالات محکم را تخریب کند. این موضوع دلالت بر این می‌کند

که منابع داخل سلولی در تنظیم اتصالات محکم دخالت دارند.

فسفوریلاسیون

فسفوریلاسیون سازوکار تنظیم کننده‌ی اصلی پروتئین‌های غشایی و الحاقی در اتصال محکم است. برای مثال فسفوریلاسیون سرین موقعیت الکودین داخل سلولی را تنظیم می‌کند (Andreeva et al. 2001). شواهد اخیر پیشنهاد کرده است که نفوذپذیری اتصالات با میزان فسفریله شدن ZO-1 ارتباط دارد (Farshori & Kachar 1999). معلوم شده است که بین فسفوریلاسیون، تشکیل و عمل اتصال محکم ارتباط وجود دارد.

Gپروتئین‌ها

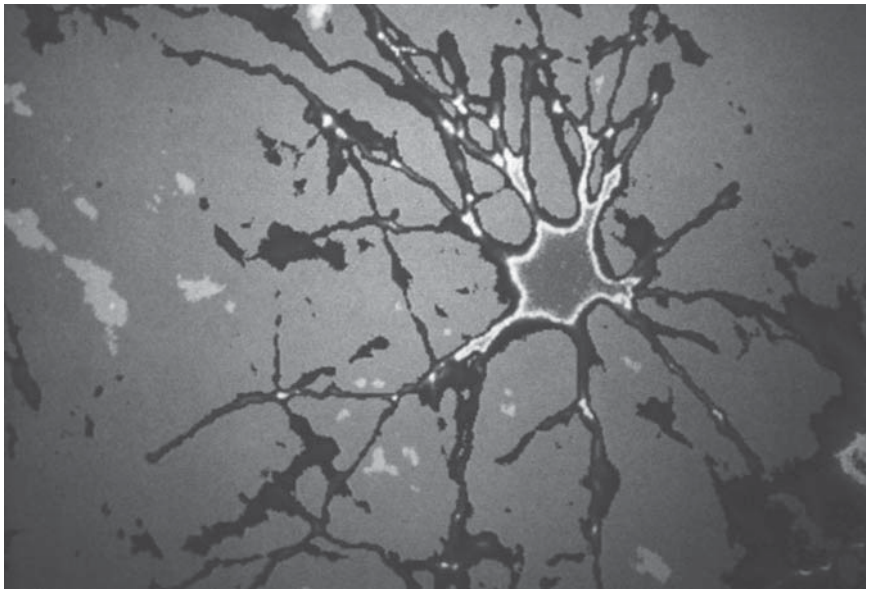
Gپروتئین‌ها نیز در رشد و تنظیم اتصال محکم دخالت دارند. G پروتئین‌ها به وسیله سلول‌های پوششی مغز بیان می‌شوند (Fabrian et al. 1998). به‌نظر می‌رسد که GTP آزها از طریق تداخل عمل با اکتین اسکلت سلولی در تغییر نفوذپذیری اتصال محکم مؤثر هستند (Schnlze et al. 1997).

تغییرات اتصالات محکم سد خونی مغز در بیماری

اختلال در سد خونی مغز منجر به اختلال و چند بیماری در دستگاه عصبی مرکزی می‌شود. برای مثال افزایش نفوذپذیری سد خونی مغز می‌تواند باعث حملات ایسکمی و آسیب‌های مغزی شود (Ilzecka 1996).

هم‌چنین باز شدن سد خونی مغز می‌تواند یک واقعه‌ی بحرانی باشد، مانند بیماری مالتیپل اسکلروزیس (MS) (devries & Dijkstra 1004). نمونه‌های دیگری از وضعیت‌های غیر عادی عروق کوچک مغزی، مانند بیماری آلزایمر نیز گزارش شده است. هیپوکسی/ایسکمی مغز پدیده‌ای است که با کاهش جریان خون همراه است و در نتیجه موجب کاهش اکسیژن و تأمین مواد غذایی ضروری می‌شود و با افزایش نفوذپذیری عروق کوچک همراه است. مطالعات انجام شده در مدل‌های آزمایشی سد خونی مغز نشان می‌دهد که هیپوکسی منجر به افزایش نفوذپذیری یا تخریب اتصالات محکم سد خونی مغز می‌شود (Kempski 2001).

در شرایط آزمایشگاهی نیز هیپوکسی با افزایش نفوذپذیری سد خونی مغزی و کاهش بیان اکلودین همراه است. تخریب سد خونی مغز اولین واقعه‌ای است که در بیماری MS رخ می‌دهد. مشخص شده است که بیماری MS با از دست دادن اکلودین در عروق کوچک



همراه است (Witt et al.2003).

بیماری دیابت نیز با افزایش نفوذپذیری عروق و کاهش میزان اکلودین در عروق کوچک رتینال همراه است. بسیاری از انواع تومورهای مختلف مغزی به وسیله ادم مشخص می‌شوند. تومورهای عروق کوچک مغزی بیان اکلودین را کاهش می‌دهند که در ایجاد ادم دخالت دارد (Papado poulos et al. 2004).

منبع:

Brian T. Hawkins and Thomas P. Davis, (2005) **The Blood-Brain Barrier/Neurovascular Unit in Health and Disease**, Pharmachol Rev. 57:173-182

این منبع در نشانی زیر در دسترس است:
http://pharmrev.aspetjournals.org/cgi/content/full/57/2/173

کلیه‌ی منابع ذکر شده در متن ترجمه شده همراه با دیگر منابع متن اصلی به‌طور کامل در این پایگاه اینترنتی موجود است.