ساختار و مراحل ترمیم پوست

منا ملک‌محمدی[1]
دکتر حسین عبدل‌تهرانی[1]
دکتر ناصر اقدمی[2]

۱. گروه بیوتکنولوژی پزشکی، دانشکده ی علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران.
۲. گروه سلول‌های بنیادی، پژوهشگاه رویان، تهران، ایران.

نویسنده‌ی مسئول:
منا ملک‌محمدی

تهران، بزرگراه جلال آل‌احمد، دانشگاه تربیت مدرس، دانشکده‌ی علوم پزشکی، صندوق پستی ۳۳۱-۱۴۱۱۵، پست الکترونیک:
monamalek.m@gmail.com

تعارض منافع: اعلام نشده است.

در جامعه ی بشری تغییرات بدفرم و ناهنجاری‌های پوستی ناشی از سوختگی و جراحات حاصل از جراحی و حوادث و امثال آن‌ها در فرد بازتاب‌های روانی و رفتاری ناخوشایندی ایجاد می‌کنند. ماتریکس خارج سلولی ([extra cellular matrix [ECM) بزرگ‌ترین جزء تشکیل‌دهنده‌ی پوست طبیعی است که ژل مانند است و به‌وسیله‌ی سلول‌های پوست تولید می‌شود. ساخته‌شدن ECM یک عامل کلیدی برای پرشدن ضایعات پوستی از قبیل سوختگی، سالک، آبله مرغان و محل جراحات و جوش است. اجزاء ماتریکس خارج سلولی عبارت اند از: پلی‌ساکاریدهای مختلف، آب و پروتئین‌های کلاژنی. قدرت انبساط و استحکام پوست طبیعی با در نظر گرفتن وزن آن نزدیک به قدرت آهن است در حالی که دارای الاستیسیتی و قابلیت تراکم‌پذیری بالایی می‌باشد. این ویژگی‌ها به‌دلیل اثر توأم دو دسته ی اصلی از مولکول‌های تشکیل‌دهنده‌ی ECM می‌باشد که به‌وسیله‌ی فیبروبلاست و سلول‌های اپی‌درم ترشح می‌شوند: ۱) پروتئین های ساختاری فیبری شکل مانند: کلاژن‌ها، الاستین، فیبرونکتین و لامینین که به ECM استحکام و حالت ارتجاعی می‌بخشند. ۲) پروتئوگلیکان‌ها مثل درماتان‌سولفات و هیالورونیک اسید، که معمولاً از چندین رشته گلیکوزآمینوگلیکان که از یک هسته ی پروتئینی منشعب می‌شوند. پروتئوگلیکان‌ها مولکول‌های بزرگ و جاذب آب هستند که حالت ضربه‌گیری ECM را برای حفظ سلول‌ها ایجاد می‌کنند. در کل اطلاع از ساختار و مراحل ترمیم پوست ما را در طراحی آزمایشات و انجام تحقیقاتی دقیق‌تر در این راستا کمک می‌کند.

کلیدواژه‌ها: فیبروبلاست، ماتریکس خارج سلولی، ترمیم جراحت

دریافت مقاله: ۹۰/۰۸/۰۱ پذیرش مقاله: ۹۰/۰۹/۱۷

پوست و زیبایی؛ زمستان ۱۳۹۰، دوره‌ی ۲ (۴): ۲۴۴-۲۲۹

مقدمه

تغییرات بدشکل و ناهنجاری‌های پوستی ناشی از عوامل ارثی، بیماری، تصادف، سوختگی، جراحی، حوادث و مانند آن‌ها بازتاب‌های روانی و رفتاری ناخوشایندی در افراد مبتلا ایجاد می‌کنند که صرف‌نظر از مشکل درمان و هزینه‌ی آن، ممکن است به ناهنجاری های رفتار فردی و اجتماعی از جمله ایجاد انزواطلبی، قطع رابطه‌های خانوادگی، فامیلی و اجتماعی یا حتی افسردگی منجر شوند. کمک به این قبیل افراد که البته علاوه‌بر رفع مشکل ظاهری و حفظ آراستگی از موضع علمی و درمانی نیز بسیار حایز اهمیت است از وظایف دانشمندان و متخصصان علاقمند به حل مسایل علمی، کشف دلایل بروز و درمان این نوع ناهنجاری‌ها است.

نقش ترمیمی سلول‌های فیبروبلاست در ضایعات پوستی علاوه‌بر ماهیت خود سلول تا اندازه ی زیادی به بازسازی محیط خارج سلولی نیز وابسته است. به‌گونه‌ای که برخی مطالعات نشان داده‌اند تزریق مواد پرکننده همانند کلاژن می توانند بستر مناسبی را برای رشد و تکثیر این سلول‌ها فراهم نمایند. یکی از سلول های درگیر در مسیر ترمیم پوست به‌خصوص بعد

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-10-28]

از آسیب‌های گسترده‌ی سلول‌های بنیادی مزانشیمی است که با ترشح مواد خارج سلولی و فاکتورهای رشد و هم‌چنین تماس سلولی نقش مهمی در تکثیر و عملکرد مناسب سلول های فیبروبلاستی دارند. هرچند در مطالعاتی این نقش به‌واسطه ی تغییر در ترشحات سلول‌های فیبروبلاست نشان داده شده‌اند ولی تأثیر سلول های بنیادی مزانشیمی جداشده از منابع گوناگون هنوز مورد ارزیابی قرار نگرفته است.

پوست

پوست بزرگ‌ترین بافت بدن مهره‌داران است که عملکردهای زیادی شامل تنظیم حرارت، هدایت حس‌های فیزیکی و عمل به‌عنوان سد مکانیکی (برای حفاظت بدن در مقابل هجوم میکروارگانیسم‌ها و عوامل مضر محیطی از قبیل تابش اشعه، آسیب های مکانیکی و سوختگی‌های گرمایی و شیمیایی) دارد. حفظ ساختار طبیعی پوست، به‌خصوص پوست صورت، از آن‌جاکه ظاهر و جلوه‌ی تعیین‌کننده‌ی مهمی برای ارتباط شکلی فرد است، ارزش بالایی در روابط اجتماعی دارد بسیار مهم است. تا جایی که درمان‌های آرایشی و جراحی های پلاستیک برای طراوت یا رفع ضایعات پوست یک تجارت عظیم را در سراسر دنیا تشکیل داده است. میان پوست یا درم بازسازی نمی‌شود، بلکه با فیبروز ترمیم می‌شود. پوست خوک که ازنظر آناتومی و فیزیولوژی نزدیک‌ترین شباهت را به پوست انسان دارد، بهترین مدل برای مطالعه ی ترمیم جراحت با فیبروز است. اگر چه، به‌دلیل تفاوت پوست آن‌ها با پوست انسان نمی‌توان نتیجه‌ی مطالعات ترمیم آسیب‌ها در این حیوانات را به پوست انسان تعمیم داد. با این حال، بیشتر کارهای تحقیقاتی به‌دلیل سهولت در پرورش و تکثیر، کارکردن و هزینه‌ی کم نگهداری، روی جوندگان (موش‌ها و رت‌ها) یا لاگومورف‌ها (خرگوش ها) انجام می‌شوند. پوست انسان سفت است و انقباض آن نقش زیادی در ترمیم زخم ایفا نمی کند. برعکس، پوست جوندگان و خرگوش شل است و به همین دلیل هم برای کاهش اندازه ی زخمی که باید ترمیم شود، تحت تأثیر انقباض شدید قرار می‌گیرد. مشکل کلی مطالعات ترمیم آسیب های پوستی این است که به‌علت تنوع در نوع زخم، گونه‌ی حیوانات، جنس، سن، محل و اندازه‌ی زخم آن‌ها به‌سختی قابل مقایسه هستند. بنابراین باید هشدار داد که تفسیر نتایج تحقیقات در زمینه‌ی ترمیم پوست، بدون درنظرگرفتن مدلی که از آن استفاده شده، پارامترهایی که مشاهده‌ها و اندازه‌گیری‌ها برمبنای آن‌ها صورت گرفته به خوبی استاندارد نشده‌اند.

پوست از جمله بزرگ ترین بافت های بدن است که دایم در طول زندگی در حال گسترش و نوسازی است. پوست از لحاظ مورفولوژی و عملکردی، از دو لایه تشکیل شده است که عبارتند از روپوست یا اپی‌درم (epidermis) که لایه‌ای اپی‌تلیال با منشأ اکتودرم است، سلول‌های کراتینوسیت درون آن قرار گرفته، و حایلی بین بیرون و داخل بدن فراهم کرده؛ مانع ازدست‌رفتن رطوبت بدن می‌شود و فعالانه بدن را در مقابل خطرات محیطی مثل عفونت‌ها، مواد شیمیایی و اشعه ی فرا بنفش حفظ می کند. میان‌پوست یا درم (dermis) که یک بافت همبند با منشأ مزودرمی و غنی از کلاژن است که نقش آن تأمین و تغذیه‌ی روپوست می باشد و مسئول انعطاف‌پذیری و انسجام مکانیکی پوست است. پوست ممکن است پوشیده از مو باشد، که اهمیت و نقش اثبات‌شده‌ای برای بازسازی خود و تمایز، و فرآیند ترمیم زخم دارد[1].

آزمایش های متعددی برروی مدل های انسانی و جوندگان در in vitro و in vivo انجام شده که به سه گروه دسته‌بندی می‌شوند: الف) درک بهتر زیست‌شناسی پوست و مبانی سلولی، مولکولی و بیوشیمیایی فرآیند ترمیم زخم، ب) توسعه‌ی بالینی مؤثر جایگزین های پوست و ج) معرفی، بومی‌سازی و

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-10-28]

شناساندن سلول‌های بنیادی جنینی و بالغ و روشن‌سازی نقش آن‌ها در بازسازی پوست و ترمیم زخم. تحلیل این مطالعات نشان‌دهنده‌ی آن است که یکی پس از دیگری به‌دست آمده و مکمل‌بودن پیوسته‌ی این مطالعات است. روش‌های نوین دست‌ورزی ژن در مدل‌های مختلف پوست مستلزم استفاده‌ی ژن‌درمانی بالینی است. البته دیدمان بازسازی پوست روند پیچیده‌ای است که نیازمند تلاش و همکاری چندین رده‌ی سلولی مانند سلول های خون (پلاکت ها، ماکروفاژها، نوتروفیل‌ها و لنفوسیت‌ها)، اکتودرم (کراتینوسیت‌ها)، و سلول‌های مزودرم (فیبروبلاست‌ها) است. همه‌ی فاکتورهای رشد و مارکرهای ماتریکسی ترشح که در مراحل طبیعی ترمیم جراحت مانند: التهاب، رشد و تکثیر، مهاجرت، سنتز ماتریکس، بالغ‌شدن، و تغییر شکل شرکت دارند، به آن‌ها پاسخ می‌دهند که عملکرد و جنبه‌ی زیبایی پوست را حفظ می‌کنند[1].

آسیب به پوست و نیاز به پوشانیدن پوست برای حفظ زندگی، استفاده و توسعه‌ی جایگزین‌های کاشت پوست را گسترش داده است که شامل محصولات موقت و دائمی ای هستند که دارای بنیان زیستی، سلول‌های کشت داده‌شده (سلولی)، ساخته‌شده، غیر سلولی و جایگزین‌های پوستی پیچیده می باشند که بیشتر آن ها به‌صورت تجاری در دسترس هستند یا به‌وسیله‌ی آزمایشگاه‌های بانک پوست تهیه می‌شوند. اولین کسانی که جداسازی و رشد سلول‌های کراتینوسیت انسان را گزارش کردند هووارد و همکارانش بودند. آن‌ها در اولین کاربرد بالینی استفاده‌ی کشت کراتینوسیت‌های اوتولوگ برای کاشتن در محل های سوختگی شرکت کردند. بل جایگزین‌های مرکبی برای کراتینوسیت های اپی‌درم نوزادی پوشیده‌شده با کلاژن با فیبروبلاست‌های پوست نوزاد را طراحی کرد. یاناس، بورک و همکاران یک جایگزین ساخته‌شده‌ی پوست را براساس ساختار و عملکرد فعلی پوست طراحی کردند.

در سال های ۱۹۷۰ و ۱۹۸۰، این نظریه که لایه‌ی میانی کراتینوسیت های لایه‌ی پایه‌ی اپی‌درم از نظر توانایی رشد متفاوتند شکل گرفت. کراتینوسیت‌ها که ظرفیت رشد وسیع‌تری داشتند (۱۳۰ بار تقسیم می‌شوند) به‌عنوان هولوکلون یا «سلول بنیادی» نامیده شدند. پاراکلون‌ها که سلول‌های تولیدکننده‌ی موقت هستند که دچار تمایز نهایی می‌شوند و حداکثر ۱۵ بار تقسیم می‌شوند. مروکلون‌ها نوع حد وسط بودند.

در حال حاضر، این موضوع پذیرفته شده است که اپی‌درم بالغ با سلول‌های بنیادی چندتوان نگهداری می‌شوند، که به سلول‌های مختلفی از جمله آن‌هایی که ریشه‌ی مو را می‌سازند، اپی‌درم داخل ریشه، و غده‌های چربی تمایز می‌یابند. به نظر می‌رسد اصلی‌ترین محل ذخیره‌ی این سلول‌های بنیادی اپی‌درم برآمدگی فولیکول مو باشد.

اگرچه، فرض شده بود که در شرایط معمولی ممکن است سلول‌های بنیادی ریشه‌ی مو در بازسازی اپی‌درم شرکت نداشته باشند، اما ممکن است به‌عنوان ذخیره عمل کنند و پس از صدمه‌دیدن اپی‌درم به کار گرفته شوند و به محل انتقال یابند[1].

ساختار پوست

پوست از دو لایه ساخته شده؛ روپوست یا اپی‌درم و میان‌پوست یا درم. روپوست یک لایه‌ی اپی‌تلیال با منشأ اکتودرم است که در درجه‌ی اول از کراتینوسیت‌ها در مراحل مختلف تمایز، و سلول‌های پایه‌ی فعال میتوتیکی (لایه‌ی قاعده‌ای و طبقه‌ی زایا) تا سلول‌های سطحی به‌شدت کراتینیزه‌شده (طبقه‌ی شاخی) که دائماً ریخته می‌شوند تشکیل شده است. کراتینوسیت ها به یکدیگر از پهلو متصل‌اند تا یک لایه‌ی نفوذناپذیر را در برابر آب تشکیل دهند.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-10-28]

ماتریکس خارج سلولی (extra cellular matrix [ECM]) طبقه‌ی قاعده‌ای حاوی اسید هیالورونیک (hyaluronic acid [HA]) است که یک گلیکوزآمینوگلیکان (glycosaminoglycan [GAG]) چندین یونی و سولفاته نشده است که به آب و سلول‌های پایه‌ی بیان‌کننده‌ی گیرنده‌ی CD44 متصل می‌شود[۲]. سلول‌های بنیادی طبقه‌ی قاعده‌ای به‌طور دایم در حال تقسیم برای نوسازی خود هستند و بیشتر به کراتینوسیت‌هایی متمایز می‌شوند که به بیرون مهاجرت می‌کنند تا جایگزین سلول‌های طبقه‌ی شاخی پوست که ریخته می‌شوند، گردند. سه نوع سلول دیگر غیر اپی‌تلیالی به میزان کمتری در اپی‌درم وجود دارند که عبارتند از: ملانوسیت‌ها، که به پوست رنگ می‌بخشند، سلول‌های لانگرهانس یا سلول‌های دندریتی سیستم ایمنی که ارایه‌کننده ی آنتی‌ژن هستند و سلول‌های مرکل، که به‌نظر می‌رسد به‌عنوان گیرنده‌های مکانیکی عمل می‌کنند[۳]. تعدادی از ضمیمه‌های اپی‌درم به سمت داخل، در درم واقع شده‌اند که شامل فولیکول مو، غدد ترشح‌کننده‌ی عرق و چربی هستند. میان‌پوست از دو لایه‌ی فیبروبلاست واقع در ECM، لایه‌ی پاپیلاری مجاور لایه‌ی قاعده‌ای اپی‌درم و لایه‌ی مشبک عمیق‌تر تشکیل شده است[۳]. در لایه‌ی پاپیلار درم، شبکه ی مویرگی ای نفوذ کرده است که مواد غذایی برای اپی‌درم فراهم آورده و به‌عنوان تبادل‌کننده‌ی گرما عمل می‌کند. محیط خارج سلولی داخل لایه‌ی پاپیلاری شبکه‌ای از رشته‌های کلاژنی و کشش‌پذیر دارد. mast cells، یا سلول‌های ایمنی که در واکنش های حساسیتی، هیستامین آزاد می‌کنند، در درم و در سایر قسمت‌های بافت همبند بدن وجود دارند.

ماکروفاژهای بافت (سلول‌های فاگوسیتوزکننده)، از درم حفاظت می‌کنند. لایه‌ی رتیکولار درم ضخیم‌تر از لایه ی پاپیلاری است و خصوصیت آن داشتن یک ECM حاوی شبکه ی رشته های کلاژنی و الاستین است. رشته‌های کلاژن و الاستین در هر دو لایه‌ی پاپیلاری و رتیکولر به حالت مشبک (سبدباف) سازمان‌دهی شده‌اند. مویرگ چندانی از داخل لایه ی رتیکولر نمی‌گذرد. لایه‌ی رتیکولر روی لایه‌ی هیپودرم یا زیرپوست، که قسمتی از پوست نیست قرار دارد. مجموعه‌ای از رشته‌های کلاژنی منفصل که از لایه ی رتیکولر کشیده شده اند، آن‌را به پوست زیرین قلاب می‌کند. این قلاب‌ها بسته به نوع موجودات، یک دامنه‌ی حرکتی‌ای دارند که حرکت‌های مختلف سطحی پوست را با توجه به هیپودرم فراهم می آورد. پروتئین‌های ECM پوست سه دسته هستند: پروتئوگلیکان‌ها (proteoglycans [PGs])، پروتئین‌های فیبری و پروتئین های چسبنده[۴و۵]. پروتئوگلیکان ها پروتئین‌هایی هستند که به GAGهای سولفاته متصل شده‌اند که در بین آن‌ها درماتان‌سولفات، هپاران‌سولفات و کندروایتین‌سولفات در ECM پوست مهم هستند. پروتئوگلیکان‌های مهم در پوست PGهای بلند ورسیکان و PGهای کوچک دکورین هستند. چندین PG به مولکول‌های HA متصل شده‌اند تا اسید هیالورونیک ـ PG را بسازند. این ترکیب‌ها، که از جمله بزرگ ترین مولکول‌های شناخته‌شده ی زیستی هستند، یا تمایل آب را از میان ورسیکان‌ها دربرمی‌گیرند و باعث تورم ماتریکس پوستی می شوند. اتصال آب به ECM پوست آسیب‌ندیده باعث ایجاد مقاومت در برابر نیروی فشار و ایجاد فضا برای جابه‌جایی سلول در پوست آسیب‌دیده می‌شود. کلاژن ها و اندکی الاستین مهم‌ترین پروتئین های اصلی فیبری شکل در ECM هستند. کلاژن به ECM قدرت انبساط و الاستین به آن حالت ارتجاعی می‌بخشد و به پوست اجازه می‌دهد کشیده شود و بعد به حالت اولیه‌ی خود برگردد. کلاژن نوع I (۸۰٪) و کلاژن نوع III بیشترین کلاژن‌ها در ماتریکس پوست هستند. البته مقدار کمی هم از سایر انواع کلاژن در آن وجود دارد. کلاژن نوع VI یک

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-10-28]

شبکه‌ی پرشاخه از رشته‌های احاطه‌کننده‌ی رشته‌های کلاژن نوع I را به وجود می‌آورد. کلاژن نوع IV جزئی از غشای پایه‌ای رگ‌های خونی است، و کلاژن نوع VIII اطراف ریشه‌های مو و رگ‌های کوچک خونی واقع شده است. فیبرونکتین ([Fn] fibronectin)، ویترونکتین ([Vn] vitronectin) و تناسین C ـ ([Tn-C] tenasin-C) پروتئین‌های چسبنده‌ی غالب پوست هستند. Fn و Vn به‌عنوان پیش‌ماده‌ای برای چسبیدن سلول‌های مهاجر یا ثابت عمل می‌کنند[۴]. Tn-C یک پروتئین فاقد قدرت چسبندگی است که به همراه Fn میزان چسبندگی سلول به ECM را کنترل می‌کند. پروتئین‌هایی که ECM پوست و هم‌چنین ECM سایر بافت‌ها و اعضا را می‌سازند، سکانس‌های شناسایی آمینواسیدهای کوتاهی دارند که به آن‌ها اجازه می‌دهد به‌وسیله‌ی انواع گیرنده‌ها به سلول‌ها بچسبند. خانواده‌ی اصلی گیرنده‌ی سلول برای مولکول‌های ECM، مانند کلاژن‌های نوع I، نوع III و Fn، اینتگرین‌های پروتئین‌های پیوندی هترودایمریک با میل ترکیبی کم هستند که از دو جزو α وβی غیر هم‌ظرفیت گلیکوپروتئینی خلال غشایی تشکیل شده‌اند. اینتگرین‌ها در سه مورد عمل می‌کنند: چسباندن سلول‌ها به ECM، مهاجرت سلول‌ها در ECM، و حفاظت و آسان‌سازی بیان ژن به‌وسیله‌ی انتقال سیگنال‌ها به هسته[۶]. Tn-C و کلاژن نوع I، دمین های (domains) تکرار فاکتورهای رشد اپی‌درم ([EGF] epidermal growth factor) را دارند که به گیرنده‌های فاکتور رشد اپی‌درم ([EGFR] epidermal growth factor receptors)، که یک کیناز تیروزینی است، متصل می‌شوند[۷]. جایگاه‌های شناسایی دیگر به پروتئین‌ها اجازه می‌دهند که به یکدیگر بچسبند، در نتیجه، سازمان ECM را تنظیم می‌کنند. یک غشای پایه که حدود ۱۰۰ نانومتر ضخامت دارد، به‌وسیله‌ی اپی‌درم ساخته می‌شود و به‌وسیله‌ی لایه‌ی پاپیلاری درم به اپی‌درم وصل می‌شود[۸]. غشای مذکور از دو لایه تشکیل شده است، اول تیغه‌ی شفاف که مستقیماً زیر سلول‌های اپی‌درم است و تیغه‌ی متراکم که بلافاصله بعد از لایه‌ی پاپیلاری درم است. تیغه‌ی شفاف بیشتر از گلیکوپروتئین‌لامینین ([Ln] laminin) تشکیل شده، درحالی که تیغه‌ی متراکم از کلاژن نوع IV، پرلکان، یک پروتئین دیگر، انتکتین که کلاژن نوع IV و Ln را به‌هم متصل می‌کند، تشکیل شده است. پرلکان یک هپاران‌سولفات ـ PG است که هم کار ساختاری و هم غربالگری را برعهده دارد. سلول‌های اپی‌درم به‌وسیله ی همیدسموزوم‌ها از میان اینتگرین α6β4 به تیغه‌ی شفاف متصل شده‌اند درحالی که فیبرهای کلاژن نوع هفت، تیغه‌ی متراکم را به ECM لایه ی پاپیلاری درم متصل می‌کند[۵و۸]. ماتریکس خارج سلولی پوست به‌عنوان ذخیره‌ی فاکتورهای رشد عمل کرده و آن‌ها را به‌صورت پنهان به‌هم متصل می‌کند و در موقع آسیب‌دیدن پوست آن‌ها را رها می‌کند. فاکتورهای رشد، مولکول‌های سیگنال‌دهنده‌ای هستند که بسته به نوع سلول باعث تحریک یا مانع تکثیر، مهاجرت، و تمایز می‌شود. به‌عنوان مثال، فاکتور رشد تومورβ ([TGFβ] tumor growth factor-β)، که در سه ایزوفرم وجود دارد، به دکورین، کلاژن نوع IV، Fn، و ترومبوسپاندین (thrombospandin) متصل می شود[۹]. ماتریکس خارج سلولی فاکتورهای رشد، مولکول‌های چسبنده‌ی سلولی ([CAM] cell adherent molecules) و گیرنده های فاکتورهای رشد، نقش های مهمی در هماهنگ‌کردن ترمیم زخم پوست ایفا می‌کنند.

سلول‌های فیبروبلاست

فیبروبلاست‌ها تشکیل‌دهنده‌ی اصلی‌ترین سلول‌های مستقر در بافت همبند هستند و سنتز و ترشح ترکیب های بافت همبند و مولکول های پیش‌ساز انواع مختلف کلاژن و فیبرهای الاستین را برعهده دارند. برنامه‌ی ترشحی فیبروبلاست‌ها تعیین‌کننده‌ی

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-10-28]

ساختار ECM و در نتیجه فراهم‌کننده‌ی اساس ساخت نوع به‌خصوصی از بافت همبند می‌باشد. فیبروبلاست‌ها دوکی‌شکل هستند و تمام خصوصیات سلول‌های فعال تولیدکننده‌ی پروتئین را دارند. آن‌ها سیتوپلاسم کشیده با چندین زائده‌ی سطحی که حاوی شبکه‌ی آندوپلاسمی خشن به‌شدت متراکم است را دارند. در دستگاه گلژی، پروتئین‌های ترشحی اصلاح می‌شوند، سپس، در وزیکول‌های کوچک یا سایر حمل‌کنندگان گلژی بسته‌بندی می‌شوند تا متعاقباً به سطح سلول فرستاده شوند و توسط اگزوسیتوز بیرون بریزند. همه‌ی ترکیب‌های ماده‌ی زمینه‌ای و هم‌چنین پروکلاژن‌ها و ترکیب‌های رشته‌های الاستیک پی‌درپی ترشح می‌شوند. برخلاف اتفاق‌های حین ترشح تنظیم‌شده، محصول‌های سلول مرتبط در دستگاه گلژی بسته‌بندی و سپس صادر می‌شود: یعنی آن‌ها درون سلول‌ها متراکم نمی‌شوند. مولکول‌های پروکلاژن از دستگاه گلژی عبور می‌کنند و به‌طور همگام به همراه سایر پروتئین‌ها دستگاه گلژی را بدون ترک‌کردن قنات‌های صاف طی می‌کنند. قطعه‌های بی‌نهایت دقیق انتهایی فرآیندهای فیبروبلاست‌ها در تماس با یکدیگرند و شبکه‌ای را سامان می‌دهند، که با هم و با دسته رشته‌های کلاژن معماری اولیه بافت همبند را فراهم می‌آورند. فیبروبلاست غیرفعال یا فیبروسیت از فیبروبلاست فعال کوچک‌تر و دوکی‌شکل است. این سلول زوائد کمتر، هسته‌ی کوچکتر، تیره‌تر و طویل‌تری دارد. سیتوپلاسم اسیدوفیل و آندوپلاسمی خشن کم است.

ماتریکس خارج سلولی

ماتریکس خارج سلولی نه تنها چهارچوبی برای نگهداری شکل موجودات پرسلولی در زیر فشار فیزیکی و حین حرکت را فراهم می‌آورد بلکه برای حفظ ساختار و توانایی بازسازی آن‌ها هم بسیار اساسی است. ECM یک اصطلاح برای یک ماده ی معدنی است که بین بیشتر سلول های گیاهی[10] و حیوانی[11] یافت می‌شود. این ماده سلول‌ها و عضوهای موجودات زنده‌ی پرسلولی را به‌هم می چسباند. هم‌چنین برای شکل‌دهی آن‌ها ضروری است و یک چهارچوب پایدار را برای حفظ شکل بافت‌های تحت تأثیر جاذبه و سایر فشارهای فیزیکی فراهم می‌آورد[12]. بدون این ماده، زندگی پرسلولی نمی‌تواند وجود داشته باشد یعنی گیاهان رشد نمی‌کنند و حیوانات نمی توانند شنا کنند، راه بروند یا پرواز کنند. با توجه به اهمیت ECM برای تکامل موجودات پیچیده، تعجب‌آور نیست که سیر تکامل ترکیب‌های آن کاملاً به تکامل نژادی گیاهان و حیوانات مرتبط باشد[13-16]. زندگی روی زمین تقریباً ۴ میلیارد سال پیش آغاز شد، و دست‌کم ۳ میلیارد سال بعد از حیات تک‌سلول، حیات شکل گرفت، پرسلولی ها احتمالاً به‌تدریج از تحول موجودات کلنی‌شکل تک‌سلولی به‌وجود آمدند[16و17].

به‌سختی می توان تاریخ پیدایش موجودات پرسلولی واقعی را تعیین کرد. به‌طور قطع یک مرحله‌ی مهم در تکامل پدیدآمدن انواع مختلف سلول‌های ویژه‌ی فناپذیر در کنار رده‌ی سلول‌های جنینی و بنیادی بالقوه جاودان درون یک کلونی سلولی است[18]. در نهایت، این بخش از کار باعث به‌وجودآمدن موجودات رده‌بالایی شده است که اجزای آن‌ها دیگر نمی‌توانند به‌تنهایی به حیات خود ادامه دهند. ولوکس گویچه‌ی نیمه شفافی از ECM به همراه سلول‌های سوماتیک یکسان و ریشه‌دار سطحی است که سلول‌های جنینی در مرکز آن قرار دارند. ماتریکس خارج سلولی ولوکس به‌خوبی ساخته شده ولی بسیار متنوع‌تر از آن‌چه در گیاهان و حیوانات امروز دیده می‌شود است و همین وضعیت ممکن است در مورد اولین موجودات پرسلولی در تکامل هم بوده باشد.

قلمروهای گیاه و حیوان یک میلیارد سال پیش از هم جدا شدند و این اتفاق ممکن است با پدیدآمدن هم‌زمان دو نوع پیشرفته ECM بوده باشد. جلبک‌های

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-10-28]

چسبنده، قارچ‌ها و گیاهان به‌طور نسبی ECM یکسانی را در دیواره های سلول خود به‌دست آوردند[۱۰] که در مرحله‌ی اول از پلی‌ساکاریدهای مختلف زنجیره‌ی بلند (مانند سلولز در گیاهان) با مقدار کم ولو مهم پروتئین‌ها تشکیل شده است[۱۹]. این با ECM پیچیده‌تر و متنوع‌تر حیوانات مغایرت دارد. حدود ۴۵۰ میلیون سال پیش، در مرحله‌ی کوتاهی از تکامل به نام «انفجار کمبرین»[۲۰و۲۱]، تمام گروه حیواناتی که امروزه روی زمین زندگی می کنند به همراه تعداد خیلی بیشتری که مدت‌ها پیش ناپدید شده‌اند و فقط اثر فسیلی آن‌ها برجامانده است به وجود آمدند[۲۲].

اجزای سازنده‌ی ماتریکس خارج سلولی

ECM به‌وسیله ی انواع زیادی پروتئین‌های متنوع با ساختارها و عملکردهای متفاوت ولی با برخی ویژگی‌های مشترک، شکل گرفته است. بسیاری از پروتئین‌های ECM بسیار بزرگ هستند. در اندازه‌ی آن‌ها اغلب گلیکوزیله‌شدن گسترده، که به‌طور متوسط ۳۵٪ وزن را دارد، و در مورد پروتئوگلیکان ها اتصال کووالانسی رشته‌های گلیکوزآمینوگلیکان، دخالت می‌کنند. جرم مولی آن‌ها اغلب بین ۱۰۰ تا ۱۰۰۰kDa متغیر است البته، پروتئین‌هایی بزرگ‌تر از این هم شناخته شده اند. در کل، پروتئین‌های ECM از لحاظ شکل خیلی نامتقارن هستند. همه‌ی پروتئین‌های ECM چند دمینی هستند که در آن‌ها دمین های مساوی یا متفاوت در یک سازمان دمینی خاصی مرتب شده‌اند. دمین‌ها به‌عنوان واحدهای همسان (هومولوگ) تعریف شده اند. همسانی در پی مقایسه‌های توالی آمینواسیدی می‌آید. در موارد زیادی، ساختار دمین‌ها به‌عنوان قدرت تفکیک اتمی که قدرت شناسایی حساس‌تری برای همسانی ساختار فراهم می کند شناخته شده است. هر دمین ممکن است حتی پس از قطعه‌قطعه یا جداشدن از پروتئین عملکردهای مجزایی داشته باشد. حتی دمین‌های همسان هم ممکن است تفاوت های زیادی در توالی و ساختار داشته باشند تا عملکردهای متفاوتی از خود نشان دهند. ترکیب دمین‌های مختلف منجر به چند عملکردی‌بودن همه‌ی پروتئین‌های ECM می‌شود. معمولاً، چندین دمین در یک پروتئین با هم کار می کنند. هم‌چنین مشاهده شده که دمین‌های یک پروتئین چند دمینی با یکدیگر در تعاملند و از این راه یک هویت کارکردی جدیدی را به‌وجود می آورند. چند عملکردی‌بودن و شکل‌های گسترده، ظرفیت تعامل جانبی را در جهت تشکیل فیبرها و سایر ساختارهای فوق مولکولی در پروتئین های ECM فراهم می‌آورند. پروتئین‌های ECM به چند دسته گلیکوپروتئین‌ها، PGها و کلاژن‌ها تقسیم شده‌اند. PGها شامل زنجیره‌های بلند و باردار GAGها هستند که با پیوند کووالانسی به سرین‌ها یا تریونین‌های هسته‌ی پروتئینی متصل شده‌اند. برخی زنجیره‌های GAG، مثل هیالورونان هم که به پروتئینی اتصال ندارند یافت شده‌اند. کلاژن‌ها به‌عنوان گلیکوپروتئین‌ها یا پروتئوگلیکان‌ها با یک یا چند قلمرو کلاژنی تعریف شده‌اند. انتهای آن‌ها یک قسمت با تکرار سکانس (GXY)n می‌باشد. سه زنجیره با چنین سکانس‌هایی با هم ترکیب می‌شوند تا کلاژن سه هلیکسی را به وجود آورند[۲۲].

خود سازماندهی ماتریکس خارج سلولی

به‌عنوان یک اصل، ترکیبات ECM به‌صورت مولکول‌های محلول مجزا عمل نمی‌کند، بلکه بیشتر به‌صورت تجمع ماکروسکوپیک با ترکیبی پیچیده عمل می‌کنند. مولکول‌های ECM یک خصوصیت ذاتی دارند که می‌توانند به خود متصل شوند و ساختارهای منظمی با سایر پروتئین‌های ECM تشکیل دهند. این خصوصیت‌ها به‌دلیل ساختار مولکولی‌ای می‌باشد که در آن دمین‌ها با قابلیت به‌هم‌بستن مختلف و الگوهای تعریف‌شده، مرتب شده‌اند. بیشتر واکنش‌های بین

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-10-28]

ترکیبات ECM غیر کووالانسی هستند، اگرچه، به دلیل چند والانسی‌بودن و اتصال دسته‌جمعی و همکارانه، بسیار پایدار هستند. علاوه‌بر این، آنزیم‌های خاص می‌توانند پیوندهای متقابل کووالانسی غیرقابل‌برگشتی را شکل دهند. لامینین‌ها در حضور یون‌های کلسیم خودبه‌خود شبکه‌های گسترده‌ای را شکل می‌دهد و با نیدوژن/انتکتین، آ- دیستروگلیکان و پروتئین‌های دیگر کنش متقابل دارد. فرآیند ساخت در نهایت به ساختارهای پیچیده‌ای مانند غشای پایه منجر می‌شود که از تعداد زیادی پروتئین ساخته شده که شامل لامین‌ها و کلاژن نوع IV می‌باشد.

گام‌های مهم اصلی در شکل‌گیری ساختارهای فرا مولکولی فرآیندهای خودساز برانگیخته از توانایی‌های تعامل بین دمین‌ها هستند. خودسازی با نفوذ گیرنده‌های سلولی و فشارهای محیط پیرامون سلول ترکیب شده است. این فرایند ساخت به‌وسیله‌ی تاثیر سلول ها و تغییر و تبدیل پروتئین بسیار منظم است. نتیجه ی ساختارهای فرا مولکولی یک حد بالایی از پیچیدگی را به نمایش می‌گذارد. عملکردهای زیستی آن ها معمولاً در نتیجه ی کارکرد دسته‌جمعی ترکیبات فراوانی است که با هم همکاری می‌کنند. این که یک دمین دورافتاده از ECM یک عملکرد مشخص دارد، گمراه‌کننده است. در واقع، چندین دمین یک پروتئین و سایر پروتئین‌ها در یک شبکه با همکاری هم، کار می‌کنند. به‌عنوان مثال می‌توان به شبکه‌ی بین الاستین و فیبریلین[۲۳]، ارائه و فعال‌سازی پروتئین های مربوط به ریخت‌شناسی استخوان با دمین‌هایی درون فیبریلین[۲۴]، فعال‌سازی اینتگرین‌ها با پروتئین‌های سیتوزولی، بخش خلال غشایی و خارج سلولی اشاره کرد[۲۷-۲۵]. قدرت فزاینده ی روش‌های ساختاری و پویا جزئیات سازوکار برهم‌کنش و انتقال‌های ساختاری در شبکه ECM را آشکار می‌کند. در مقیاس نانو، قسمت‌هایی از این ساختار، مانند اجزای یک ماشین با یکدیگر همکاری می‌کنند. ماشین‌های مولکولی در زیست‌شناسی به‌طور گسترده‌ای شناخته شده‌اند و قسمت‌های ECM ممکن است چنین درنظر گرفته شوند[۲۸].

مراحل ترمیم جراحت

ترمیم یک جراحت پوستی را می توان به سه مرحله ی تلفیقی نزدیک به‌هم که بسته به اندازه‌ی جراحت چارچوب زمانی متفاوتی را اشغال می‌کنند، تقسیم کرد. این مراحل عبارتند از: جلوگیری از خون‌ریزی، آماس (التهاب) و ترمیم ساختاری[۳۲-۲۹و۸]. هر مرحله با هم‌پوشانی مرحله ی دیگر آغاز می شود. مرحله ی ترمیم ساختاری را می توان به شکل‌گیری بافت گرانولاسیون جدید و تغییر وضعیت بافت گرانولاسیون به شکل‌گیری جای زخم تقسیم کرد که ممکن است بین ۶ ماه تا دو سال طول بکشد[۳۳].

سلول‌های متفاوتی در فرآیند ترمیم درم و اپی‌درم نقش اساسی ایفا می‌کنند. پلاکت‌ها، نوتروفیل‌ها، ماکروفاژها، سلول‌های T، Mast Cells و اکسون‌های آسیب‌دیده‌ی حسی و اعصاب پس‌غده‌ای در توقف خون‌ریزی و التهاب نقش دارند. سلول‌های اپی‌درم، فیبروبلاست‌های درم و سلول‌های اندوتلیال شرایط لازم برای ترمیم ساختاری را فراهم می‌کنند. این نوع سلول‌ها فرایند ترمیم را با تولید مولکول‌های ECM، پروتئازها، فاکتورهای رشد، سایتوکاین‌ها و کموکاین‌هایی که تحریک‌کننده یا بازدارنده‌ی فعالیت‌های خاص سلول هستند، هماهنگ می‌کنند[۳۳]. مراحل ترمیم عبارتند از: ۱) تشکیل لخته. لخته‌ی فیبرونی پلاکت‌ها را به دام می‌اندازد و سلول‌های قرمز خون لخته در سطح پوست خشک‌شده یا جای زخم را پدید می‌آورد. ۲) التهاب. لخته به‌وسیله‌ی ماکروفاژها و نوتروفیل‌ها مورد هجوم قرار گرفته است. سلول‌های پایه‌ی اپی‌درم در حال مهاجرت به داخل لخته و زیر زخم هستند. فیبروبلاست ها در پایان مرحله‌ی تورم شروع به ورود به لخته می‌کنند. فیبروبلاست زخم را

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-10-28]

پر می‌کند و فیبرین لخته را با ECM جدید جایگزین می‌کند که بافت گرانولاسیون را شکل می‌دهد که مویرگ‌های جدید به درون آن نفوذ کرده‌اند. پوشیده‌شدن با اپی‌درم ادامه می‌یابد[۴]. بازپوششی با اپی‌درم و رگ‌زایی کامل می‌شود و رشته‌های کلاژن بافت گرانولاسیون با اتصال متقاطع با یکدیگر دسته‌ی ضخیمی را به موازات سطح زخم به وجود می‌آورند[۳۳].

ترمیم ساختاری

ترمیم ساختاری شامل چند مرحله می‌شود: پوشش مجدد با بافت اپی‌تلیال، تشکیل بافت گرانولاسیون و تغییر بافت گرانولاسیون منبع جوشگاه (scar). این مرحله‌ها به شرح زیر هستند:

الف) پوشش مجدد با بافت اپی‌تلیالی

سلول‌های لایه‌ی پایه‌ی اپی‌درم در خلال چند ساعت بعد از آسیب اتصالات خود را در لبه‌ی جراحت به یکدیگر سست کرده و مانند یک ورقه شروع به مهاجرت از میان توده‌ی فیبرینی می‌کنند تا روی سطح جراحت را بپوشانند. سلول‌های مهاجر تقسیم نمی‌شوند، بلکه در سطح پهن می‌شود چرا که سلول‌های پایه در داخل لبه‌ی جراحت تقسیم می‌شوند و سلول‌های جوان را به لایه‌ی مهاجر می‌فرستند. بعد از این‌که اپی‌درم مهاجر برای پوشاندن سطح زخم پهن شد، سلول‌هایش به‌صورت عمودی تقسیم می‌شوند تا اپی‌درم را ضخیم کنند و یک غشای پایه‌ای جدید بسازند. در آسیب‌های شدید پوستی، اپی‌درم موارد ضمیمه یعنی مو و غده‌ها را بازسازی نمی‌کند[۳۳].

ب) گسترش بافت گرانولاسیون

مرحله‌ی ترمیم زخم با جایگزین‌شدن توده‌ی فیبرینی با بافت فیبروبلاستی مملو از مویرگ مشخص می‌شود. در طی دو روز بعد از جراحت، قبل از این‌که مرحله‌ی التهاب به اتمام برسد، فیبروبلاست‌ها شروع به مهاجرت از اطراف غشای میانی پوست به داخل توده می‌کنند. هم‌زمان، مویرگ‌های جدید در بافت فیبروبلاستی جوان بازسازی می‌شوند که بافت گرانولاسیون نامیده می‌شود زیرا مویرگ‌ها به آن‌ها ظاهری قرمز رنگ و دانه‌دار (گرانول) می‌دهند[۳۳].

تشکیل بافت گرانولاسیون با فاکتورهای رشد ترشح‌شده از ماکروفاژها (در درجه‌ی اول platelet devided growth factor [PDGF] و TGF-β) آغاز می‌شود. آزمایش‌هایی با کاهش نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها نشان دادند که ترمیم جراحت‌ها در غیاب نوتروفیل‌ها هم می‌تواند صورت بگیرد ولی در نبود ماکروفاژها این امر اتفاق نمی‌افتد[۳۴]. لیبوویچ و راس (۱۹۷۵)[۳۵] گزارش دادند که ترمیم جراحت‌های پوست در خوکچه‌های هندی، که با سرم آنتی‌ماکروفاژ و استروئید (هیدروکورتیزون) تیمار شده بودند تا مانع تولید مونوسیت‌های سیار شود خراب شد. ماکروفاژها، فیبروبلاست‌ها و مویرگ‌ها یک‌جا به محل جراحت یورش می‌برند[۴]، که به‌خوبی با وابستگی زیستی متقابل این سلول‌ها در ترمیم جراحت همبستگی دارد. ماکروفاژها فاکتورهای رشدی از خود ترشح می‌کنند که محرک مهاجرت و تکثیر فیبروبلاست است، فیبروبلاست‌ها یک ماتریکس انتقالی برای جایگزینی ماتریکس فیبرینی می‌سازند و مویرگ‌های جدید اکسیژن و مواد غذایی برای پایداری سوخت‌وساز لازم برای فرآیندهای سلولی را حمل می‌کنند[۳۳].

مهاجرت و رشد فیبروبلاست‌ها

به‌نظر می‌رسد منبع فیبروبلاست‌ها برای ترمیم ساختاری دو جانبه باشد، یکی فیبروبلاست‌های مستقر در محل و دیگری فیبروبلاست‌های متمایزشده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی در حال گردش مغز استخوان، که از طریق مجاری رگی و عروقی وارد محل جراحت می‌شوند[۳۶]. فیبروبلاست‌هایی که منشأ مغز استخوان دارند، هر دو کلاژن نوع I و نوع III را

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-10-28]

می‌سازند، درحالی که فیبروبلاست‌های مستقر در محیط فقط کلاژن نوع I را می‌سازند. فیبروبلاست‌های مستقر هم از لایه‌های رتیکولر درم و بافت هیپودرم (زیرجلدی) سرچشمه می‌گیرند[۳۸].

در مورد فیبروبلاست‌های کلون‌شده از پوست انسان شواهد ناهمگن زیادی وجود دارد[۴۰-۳۷]. زیرا گروه‌های فیبروبلاست‌های پوست ازنظر ریخت‌شناسی، میزان کلاژن بیان‌شده به‌ازای هر سلول و پاسخ آن‌ها به سایتوکاین‌های مشتق از ماکروفاژها متفاوت هستند. فیبروبلاست‌های لایه‌ی پاپیلاری، اگرچه از لحاظ ریخت‌شناسی به فیبروبلاست‌های رتیکولر شباهت دارند، اما فعالیت متابولیکی و تکثیر و تراکم سلولی بیشتری در پرکردن کف فلاسک از خود نشان می‌دهند[۳۸]. تفاوت در مارکرهای سطحی نیز بین این لایه‌ها مشاهده شده است[۴۱]. بیان mRNAهای پروکلاژن نوع I و نوع III نیز در لایه‌ی پاپیلاری بالاتر است درحالی که بیان mRNA کلاژناز در فیبروبلاست‌های لایه‌ی رتیکولر کم‌تر است[۴۲]. بین فیبروبلاست‌های مشتق از جراحت‌های داخل دهانی و غشای میانی پوست جنین ناهمگنی مشابهی مشاهده شده است[۳۸]. آن‌چه این تفاوت‌ها در کارکردهای بالقوه افتراقی فیبروبلاست‌ها در تشکیل بافت گرانولاسیون پدید می‌آورند هنوز شناخته نشده است. قابل‌توجه این‌که جابه‌جایی فیبروبلاست‌ها در ماتریکس فیبرین جراحت با واسطه‌گری گیرنده‌های اینتگرین آن‌ها انجام می‌شود. Fn و HA اجزای اصلی ماتریکس بافت اولیه التیامی در جراحت‌های پوست رت می باشند[۴۴و۴۳و۲]. ترکیب HA و PG که در فضای ECM به آب متصل می‌شود مهاجرت فیبروبلاست‌ها را تسهیل می‌کند. فیبروبلاست‌ها گیرنده‌ی CD44 را بیان می‌کنند تا به این واسطه اتصال سلول به لایه ی HA و نقل‌وانتقال روی آن انجام شود و RHAMM، گیرنده‌ای است که به‌واسطه ی آن حرکت سلول در جواب به HA محلول تسهیل می‌شود[۴]. Fn به‌عنوان یک لایه برای مهاجرت فیبروبلاست‌ها و سلول‌های اندوتلیال عروقی به درون جراحت عمل می‌کند[۴۵و۴۴].

مهاجرت، تکثیر و ساخت ECM توسط فیبروبلاست‌ها در in vitro به‌وسیله‌ی ماکروفاژها و با تولید چندین فاکتور رشد در مرحله‌ی التهابی تحریک می‌شوند، که از بین آن‌ها PDGF و TGF-β نقش کلیدی ایفا می‌کنند[۴۹-۴۶]. مطالعه‌های in vivo با استفاده از چنبره‌های جراحت کاشته‌شده در زیر پوست رت، نشان داد حیواناتی که ترمیم جراحت آن‌ها با از بین‌بردن پیش‌ماده‌ی ماکروفاژها ناقص مانده، به میزان زیادی سطح فعالیت PDGF، TGFβ و EGF را کاهش داده‌اند[۵۰]. با توجه به مطالب فوق چنین به‌نظر می‌رسد که PDGF اصلی‌ترین فاکتور رشدی است که باعث می‌شود فیبروبلاست‌ها قابلیت ترک مرحله‌ی G0 را داشته و وارد مرحله G1 در چرخه ی سلولی شوند، اگرچه فاکتر رشد فیبروبلاستی ۲ (fibroblast growth factor-2 [FGF-2]) هم می‌تواند به‌عنوان یک عامل رقابتی عمل کند[۵۱]. گیرنده‌های PDGF به‌وسیله‌ی فیبروبلاست‌های پوست بیان می‌شوند و القای قابلیت نیازمند بیان تعدادی پروتئین است، ژن‌هایی که با PDGF برای آن‌ها فعال شده‌اند[۵۱]. PDGF شش ساعت پس از احراز قابلیت به‌طور هم‌افزا (سینرژیک) با فاکتر رشد شبیه به انسولین ۱ (insulin-like growth factor-1 [IGF-1]) و یک پروتئین با فعالیت شبه EGF تعامل می‌کند تا به نقطه ی به اصطلاح V در G1 برسد. البته فقط IGF-1 برای رسیدن به محل گذار G1/S لازم است که وقتی این نقطه حاصل شد، چرخه‌ی سلول فیبروبلاست بدون نیاز به فاکتورهای رشد پیش می رود[۵۲]. عمل پاراکراین مانند PDGF به‌وسیله‌ی ماکروفاژها انجام می‌شود، اما IL-1 ترشح‌شده توسط ماکروفاژها فیبروبلاست‌ها را برای تولید PDGF تحریک می‌کند، که بعد به‌عنوان یک حلقه‌ی اوتوکراینی عمل کند و قابلیت را بالا ببرد[۵۳]. ممکن است اینترفرون-β

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-10-28]

([IFN-β] Interferon-β) فیبروبلاست‌ها را از ورود به فاز G1 باز دارد[۵۴]. اضافه‌کردن IFN-β به فیبروبلاست‌های کشت داده‌شده در مدت ۶ ساعت بعد از تحریک PDGF، تکثیر را ممنوع کرده و این ماده مانع سنتز پروتئین تحریک‌شده توسط PDGF (شامل پروتئین های کدشده به‌وسیله‌ی ژن های فعال‌شده توسط (PDGF) می‌شود[۵۱].

هم TNF-β و هم TGF-β تکثیر فیبروبلاست‌ها را تحریک می‌کنند، اما این‌که این تحریک چگونه صورت گرفته فعلاً روشن نیست. این احتمال وجود دارد که TGF-β با تحریک سنتز PDGF تأثیر خود را به‌طور غیرمستقیم نشان دهد[۵۵].

فاکتور رشد TNF-α سنتز DNA را فقط در رده‌ی سلولی فیبروبلاست‌ها تحریک می‌کند[۵۱]. اکتیوین A، یکی دیگر از اعضای خانواده TGF-β است، که آن‌هم در فاز التهابی تنظیم می‌شود و هنگامی که جراحت مملو از بافت گرانولاسیون می شود به بالاترین حد خود می‌رسد[۵۶]. ولی در هر صورت، عملکرد اکتین A ناشناخته است.

مادام که تعداد فیبروبلاست‌هایی که به فضای جراحت هجوم می‌آورند زیاد می‌شوند و تعداد نوتروفیل‌ها کاهش می‌یابد، ماتریکس موقتی فیبرین ازطریق تبدیل پلاسمینوژن به پلاسمین با (tissue-type plasminogen activator [tPA]) ترشح شده توسط سلول‌های اندوتلیال مویرگ‌های بازسازی شده و(matrix metalo proteinase [MMP]) ترشح شده از فیبروبلاست‌ها به اجزای محلول تجزیه می شوند. هنگامی که فیبرین تجزیه می‌شود، از ترشح tPA جلوگیری می‌شود و بیان بازدارنده‌ی فعال‌کننده‌ی پلاسمینوژن ([PAI] plasminogen activator inhibitor) تحریک می‌شود، بنابراین تبدیل پلاسمینوژن به پلاسمین کاهش می‌یابد. از این طریق است که سیستم tPA/PAI نفوذ نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها را آهسته می‌کند[۵۷].

ماتریکس خارج سلولی ساخته‌شده توسط فیبروبلاست‌ها

هنگامی‌که فیبروبلاست‌ها به محل جراحت حمله می‌کنند، ماتریکس موقتی فیبرین را با ECM، که از Fn، HA و PGهای سولفاته و کلاژن‌های نوع I و نوع III ساخته شده است، جایگزین می‌کند[۵۸و۵۹]. HA بر Fn در بافت گرانولاسیون اولیه چیرگی دارد و فضا را برای مهاجرت فیبروبلاست‌ها فراهم می‌کند.

کلاژن نوع III عمده‌ترین کلاژنی است که در این زمان ساخته می‌شود[۵۸و۶۰]. ظهور اولیه ی کلاژن نوع III با ازبین‌رفتن Fn مرتبط است، یعنی ممکن است Fn به‌عنوان یک الگو برای ازبین‌رفتن رشته‌های کوچک کلاژن نوع III عمل کند[۶۱]. کلاژن‌ها نخست به‌صورت یک شبکه‌ی معمولی مشبک سازمان‌دهی می‌شوند. سپس، ترمیم پوستی شروع به نشان‌دادن علامت‌های پی‌گیری مسیر فیبروز به‌جای بازسازی می کند. ساخت کندروایتین‌سولفات ـ و درماتان‌سولفات ـ PGها جایگزین ساخت HA می‌شود. فیبروبلاست‌ها غالباً کلاژن نوع I را می‌سازند و کلاژن بیشتری نسبت به پوست آسیب‌ندیده تولید می‌کنند. به‌نظر می‌رسد این تغییر جهت در الگوی ساخت ECM با PDGF و TGF-β هماهنگ می‌شود. حال آن‌که این فاکتورهای رشد که در مرحله‌ی التهابی به‌وسیله‌ی پلاکت‌ها و ماکروفاژها ساخته شده‌اند، به‌وسیله‌ی خود فیبروبلاست‌ها درخلال شکل‌گیری بافت گرانولاسیون تولید شده‌اند. PDGF ساخت اولیه HA و در مرحله‌ی بعد سنتز GAGهای سولفاته را بهبود می‌بخشد[۹]. TGF-β سنتز زودهنگام Fn و بعد سنتز کلاژن نوع I، الاستین، و PGهای سولفاته را تحریک می‌کند و مانع تجزیه‌ی کلاژن می‌شود[۴۶و۹]. TGF-β تجزیه‌ی کلاژن را با دو روش تکمیلی: کاهش رونویسی ژن کلاژناز و افزایش ساخت بازدارنده‌های بافتی متالوپروتئیناز (tissue inhibitors of [TIMPs]) metalloproteinases کاهش می‌دهد[۶۲].

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-10-28]

References

1. Singer AJ, Simon M. Wound healing and skin substitutes. In: Battler A, Leor J (editors). Stem cell and gene-based therapy: frontiers in regenerative medicine. United States of America: Springer; 2006: 372-5.
2. Chen WY, Abatangelo G. Functions of hyaluronan in wound repair. Wound Repair Regen 1999; 7: 79-89.
3. Ham AW, Cormak HD. Histology. Philadelphia: JB Lippincott; 1979: 614-44.
4. Clark RAF. Molecular and cellular biology of wound repair. In: Clark RAF (ed). Wound repair: overview and general considerations. New York: Plenum Press; 1996: 3–50.
5. Alberts B, Bray D, Lewis J, et al (eds.). Molecular biology of the cell. 3rd ed. New York: Garland Press; 1994.
6. Adams JC, Watt FM. Regulation of development and differentiation by the extracellular matrix. Development 1993; 117: 1183-98.
7. Tran KT, Griffith L, Wells A. Extracellular matrix signaling through growth factor receptors during wound healing. Wound Repair Regen 2004; 12: 262-8.
8. Yannas IV. Tissue and organ regeneration in adults. New York: Springer; 2001: 100-20.
9. Roberts AB, Sporn MB. The molecular and cellular biology of wound repair. In: Clark RAF (ed). Transforming growth factor-beta. New York: Plenum Press, 1996: 275–310.
10. Dhugga KS. Building the wall: genes and enzyme complexes for polysaccharide synthases. Curr Opin Plant Biol 2001; 4:488-93.
11. Hay ED. Cell biology of extracellular matrix. New York and London: Plenum; 1991.
12. Alberts Br, Johnson A, Lewis J, et al (eds.). Molecular biology of the cell 4th ed. New York: Garland Science; 2002.
13. Exposito JY, Cluzel C, Garrone R, Lethias C. Evolution of collagens. Anat Rec 2002; 268: 302-16.
14. Hynes RO, Zhao Q. The evolution of cell adhesion. J Cell Biol 2000; 150: F 89-96.
15. Adair WS, Mecham R (eds.). Organization and assembly of plant and animal extracellular matrix. San Diego: Academic Press Inc; 1990.
16. Muller WE, Wiens M, Adell T, et al. Bauplan of urmetazoa: basis for genetic complexity of metazoa. Int Rev Cytol 2004; 235: 53-92.
17. Furusawa C, Kaneko K. Origin of multicellular organisms as an inevitable consequence of dynamical systems. Anat Rec 2002; 268: 327-42.
18. Sanchez Alvarado A, Kang H. Multicellularity, stem cells, and the neoblasts of the planarian Schmidtea mediterranea. Exp Cell Res 2005; 306: 299-308.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-10-28]

19. Brownlee C. Role of the extracellular matrix in cell-cell signalling: paracrine paradigms. Curr Opin Plant Biol 2002; 5: 396-401.

20. Couso JP. Segmentation, metamerism and the Cambrian explosion. Int J Dev Biol 2009; 53: 1305-16.

21. Cummings FW. On the origin of pattern and form in early Metazoans. Int J Dev Biol 2006; 50: 193-208.

22. Engel J, Chiquet M. An overview of extracellular matrix structure and function. In: Mecham RP (ed). The extracellular matrix: an overview. Washington: Springer; 2011: 1-40.

23. Ramirez F, Dietz HC. Extracellular microfibrils in vertebrate development and disease processes. J Biol Chem 2009; 284: 14677-81.

24. Sengle G, Charbonneau NL, Ono RN, et al. Targeting of bone morphogenetic protein growth factor complexes to fibrillin. J Biol Chem 2008; 283: 13874-88.

25. Coller BS, Shattil SJ. The GPIIb/IIIa (integrin alphaIIbbeta3) odyssey: a technology-driven saga of a receptor with twists, turns, and even a bend. Blood 2008; 112: 3011-25.

26. Hynes R. Molecular biology of fibronectin. Annu Rev Cell Biol 1985; 1: 67-90.

27. Hynes RO. Integrins: bidirectional, allosteric signaling machines. Cell 2002; 110: 673-86.

28. Engel J. Visions for novel biophysical elucidations of extracellular matrix networks. Int J Biochem Cell Biol 2007; 39: 311-8.

29. Kirsner RS, Eaglstein WH. The wound healing process. Dermatol Clin 1993; 11: 629-40.

30. Linares HA. From wound to scar. Burns 1996; 22: 339-52.

31. Sicard RE, Shearer JD, Caldwell MD. Wound repair. J Minn Acad Sci 1998; 63: 31-6.

32. Schultz GS, Sibbald RG, Falanga V, et al. Wound bed preparation: a systematic approach to wound management. Wound Repair Regen 2003; 11 (Suppl 1): S1-28.

33. Stocum DL. Regenerative biology and medicine. J Musculoskelet Neuronal Interact 2002; 2: 270-3.

34. Simpson DM, Ross R. The neutrophilic leukocyte in wound repair, a study with anti-neutrophil serum. J Clin Invest 1972: 2009-23.

35. Leibovich SB, Ross R. The role of the macrophage in wound repair: A study with hydrocortisone and anti-macrophage serum. Am J Pathol 1975; 1978: 71-91.

36. Fathke C, Wilson L, Hutter J, et al. Contribution of bone marrow-derived cells to skin: collagen deposition and wound repair. Stem Cells 2004; 22: 812-22.

37. Bayreuther K RH, Francz PI, Maier K. Differentiation of fibroblast stem cells. In: Lord BI, Dexter TM. (eds.). Stem cells. Cambridge: Company of Biologists Ltd; 1988: 115-30.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-10-28]

38. Sempowski GD, Borrello MA, Blieden TM, et al. Fibroblast heterogeneity in the healing wound. Wound Repair Regen 1995; 3: 120-31.

39. Gross J. Getting to mammalian wound repair and amphibian limb regeneration: a mechanistic link in the early events. Wound Repair Regen 1996; 4: 190-202.

40. Lindblad WJ. Perspective article: collagen expression by novel cell populations in the dermal wound environment. Wound Repair Regen 1998; 6: 186-93.

41. Phipps RP, Penney DP, Keng P, et al. Characterization of two major populations of lung fibroblasts: Distinguishing morphology and discordant display of The 1 and class II MHC. Am J Respir Cell Mol Biol 1989; 1: 65-74

42. Ali-Bahar M, Bauer B, Tredget EE, Ghahary A. Dermal fibroblasts from different layers of human skin are heterogeneous in expression of collagenase and types I and III procollagen mRNA. Wound Repair Regen 2004; 12: 175-82.

43. Alexander SA, Donoff RB. The glycosaminoglycans of open wounds. J Surg Res 1980; 29: 422-9.

44. Grinnell F. Fibronectin and wound healing. J Cell Biochem 1984; 26: 107-16.

45. Risau W LV. Changes in the vascular extracelular matrix during embryonic vasculogenesis and angiogenesis. Dev Biol 1988: 441-50.

46. Pierce GF. Tissue repair and growth factors. In: Dulbecco R .(ed.). Encyclopedia of human biology. New York: Academic Press; 1991: 499-509.

47. Grotendorst GR. Chemoattractants and growth factors. In: Cohen IK, Diegelman R, Lindblad WJ (eds.). Wound healing: biochemical and clinical aspects. Philadelphia: WB Saunders; 1992: 237-47.

48. Lawrence WT, Diegelmann RF. Growth factors in wound healing. Clin Dermatol 1994; 12: 157-69.

49. Gottwald T, Coerper S, Schaffer M, et al. The mast cell-nerve axis in wound healing: a hypothesis. Wound Repair Regen 1998; 6: 8-20.

50. Grotendorst GR, Grotendorst CA. Production of growth factors (PDGF and TGF-beta) at the site of tissue repair. In: Hunt TK, Pines E, Barbul A, et al. (eds.). Biological and clinical aspects of tissue repair. New York Alan R. Liss Inc.; 1988: 47-54.

51. Morgan CJ, Pledger WJ. Fibroblast proliferation. In: Cohen IK, Diegelman R, Lindblad WJ (eds.). Wound healing: biochemical and clinical aspects. Philadelphia: WB Saunders; 1992: 63-76.

52. Wharton W. Hormonal regulation of discrete portions of the cell cycle: commitment to DNA synthesis is commitment to cellular division. J Cell Physiol 1983; 117: 423-9.

53. Wahl LM, Wahl SM. Inflammation. In: Cohen IK, Diegelman R, Lindblad WJ (eds.). Wound healing: biochemical and clinical aspects. Philadelphia: WB Saunders; 1992: 40-62.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-10-28]

54. Taylor-Papadimitriou J, E R. Interferons as regulators of cell growth and differentiation. In: J T-P (editor). Interferons: their impact in biology and medicine. Oxford: Oxford University Press; 1985: 81-98.

55. Leof EB, Proper JA, Goustin AS, et al. Induction of c-sis mRNA and activity similar to platelet-derived growth factor by transforming growth factor beta: a proposed model for indirect mitogenesis involving autocrine activity. Proc Natl Acad Sci USA 1986; 83: 2453-7.

56. Hubner G, Hu Q, Smola H, Werner S. Strong induction of activin expression after injury suggests an important role of activin in wound repair. Developmental Biology 1996; 173: 490-8.

57. Li WY, Chong SS, Huang EY, Tuan TL. Plasminogen activator/plasmin system: a major player in wound healing? Wound Repair Regen 2003; 11: 239-47.

58. Miller EJ, Gay S. Collagen structure and function. In: Cohen IK, Diegelman R, Lindblad WJ (eds.). Wound healing: biochemical and clinical aspects. Philadelphia: WB Saunders; 1992: 130-51.

59. Weitzhandler M, Bernfi eld MR. Protoglycan glyconjugates. In: Cohen IK, Diegelman R, Lindblad WJ (editors). wound healing: biochemical and clinical aspects. Philadelphia: WB Saunders; 1992: 195-208.

60. Whitby DJ, Ferguson MW. The extracellular matrix of lip wounds in fetal, neonatal and adult mice. Development 1991; 112: 651-68.

61. McDonald JA. Extracellular matrix assembly. Annual Rev Cell Biol 1988; 4: 183-207.

62. Jeffrey J. Collagen degradation. In: Cohen IK, Diegelman R, Lindblad WJ (eds.). Wound healing: biochemical and clinical aspects. Philadelphia: WB Saunders; 1992: 177-94

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-10-28]

Skin structure and wound healing phases

Mona Malekmohammadi, MSc[1]
Hossein A. Tehrani, PhD[1]
Nasser Aghdami, MD, PhD[2]

1. Department of Medical Biotechnology, Faculty of Medicine, Tarbiat-Modarres University, Tehran, Iran.
2. Department of Stem Cells, Rooyan Research Institute, Tehran, Iran.

Skin injury caused by burns, surgery and other traumas may result in unpleasant psychological experiences and be reflected in behaviors. Extracellular matrix (ECM) is the largest component of natural skin which is gel-like and is produced by skin cells. ECM synthesis is a key factor for filling up skin wounds such as burns, leishmaniasis, chicken pox, acne, etc. ECM is composed of a variety of polysaccharides, water, and collagen proteins. Considering its weight, natural skin strength and its expandability are like steel, while it has high elasticity and compaction capacities. These characteristics are due to dual effects of main ECM molecules, which are secreted by fibroblasts and epidermal cells: 1) structural fiber proteins like: elastin, fibronectin and laminin which give strength and flexibility to ECM, and 2) proteoglycans such as dermatan sulfate and hyaluronic acid which are consisted of few glycosaminoglycan chains that branch out from a linear protein core. Proteoglycans are large and hydrated molecules which are resistant to external forces and protect underneath cells. In general, understanding the skin structure and wound healing phases can help us to design useful experiments and to conduct proper researches in this area.

Keywords: fibroblasts, extracellular matrix, wound healing

Received: Oct 23, 2011 Accepted: Dec 8, 2011

Dermatology and Cosmetic 2011; 2 (4): 229-244

Corresponding Author:
Mona Malekmohammadi, MSc

Faculty of Medicine, Tarbiat Modares University, Jalale Al-e- Ahmad Avenue, Tehran, Iran. P.O.Box 14115-331
Email: monamalek.m@gmail.com

Conflict of interest: None to declare

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-10-28]