Archive of SID

Regulation of Gene Expression in Neural Stem Cell Differentiation and Self-Renewal

Mohammad Reza Hashemzadeh[1*], Zahra Seyedi[2], Mohammad Amin Edalatmanesh[3], Samaneh Rafiei[3]

[1]Department of Stem Cells and Regenerative Medicine, Royesh Stem Cell Biotechnology Institute, Mashhad, Iran
[2]Department of Cancer and Oncology, Royesh Stem Cell Biotechnology Institute, Mashhad, Iran
[3]Department of Physiology, College of Sciences, Shiraz Branch, Islamic Azad University, Shiraz, Iran

Article Info:

Received: **29 May 2015** ***Accepted*****: 3 Aug 2015**

ABSTRACT

Introduction: Stem cells are characterized by two fundamental properties; self-renewal and differentiation. Self-renewal is an integration of proliferation control with the maintenance of an undifferentiated state. Self-renewal trait is regulated by a dynamic process between transcription factors, epigenetic control, microRNA regulators, and cell-extrinsic signals from the niche of stem cells. The other feature of stem cells is the capability of differentiation to various cell types. Neural stem cells are able to differentiate to neuron, glial cell, and oligodendrocyte. The process of oligodendrocyte differentiation also is regulated by an interaction between the genetic and epigenetic programs. Recent studies reveal the key role of histone modifications in epigenetic regulation of gene expression during oligodendrocyte development. Moreover, retinoic acid pathway has been shown in stem cell differentiation toward neurons. ***Conclusion:*** Detection of signaling cascades and regulatory networks of self-renewal and differentiation of neural stem cells improve new therapeutic methods for neural diseases, such as brain injuries and brain tumors as well as neurodegenerative diseases, like Huntington, Alzheimer, Parkinson, and demyelination diseases, such as multiple sclerosis. Moreover, understanding of these pathways leads to specific and stable differentiation of neural stem cells toward functional oligodendrocyte for alternative therapy.

Key words:

1. Cell Differentiation
2. Gene Expression
3. Neural Stem Cells
4. Cell Self Renewal

*** *Corresponding Author:*** Mohammad Reza Hashemzadeh

E-mail: *hashemzadeh@royesh-scb.com*

www.SID.ir

Archive of SID

تنظیم بیان ژن در تمایز و خودنوزایی سلول‌های بنیادی عصبی

محمدرضا هاشم زاده[۱*]، زهرا سیدی[۲]، محمدامین عدالت منش[۳]، سمانه رفیعی[۳]

[۱]گروه سلول‌های بنیادی و پزشکی ترمیمی، مرکز زیست‌فناوری بن‌یاخته رویش، مشهد، ایران

[۲]گروه سرطان و انکولوژی، مرکز زیست‌فناوری بن‌یاخته رویش، مشهد، ایران

[۳]گروه فیزیولوژی، دانشکده علوم پایه، واحد شیراز، دانشگاه آزاد اسلامی، شیراز، ایران

اطلاعات مقاله:

تاریخ دریافت: ۸ خرداد ۱۳۹۴ **تاریخ پذیرش:** ۱۲ مرداد ۱۳۹۴

چکیده

مقدمه: سلول‌های بنیادی توسط دو ویژگی اساسی خودنوزایی و تمایز توصیف می‌شوند. خودنوزایی ترکیبی از کنترل تکثیر و حفظ حالت تمایز نیافته می‌باشد. ویژگی خودنوزایی توسط یک فرایند دینامیک بین فاکتورهای رونویسی، کنترل اپی‌ژنتیک، تنظیم‌کننده‌های RNA های کوچک و پیام‌رسان‌های خارج سلولی از کنام سلول‌های بنیادی تنظیم می‌شود. از ویژگی‌های دیگر سلول‌های بنیادی توانایی تمایز به انواع سلول‌های مختلف است. سلول‌های بنیادی عصبی قادر به تمایز به نورون، سلول گلیال و اولیگودندروسیت می‌باشند. فرایند تمایز اولیگودندروسیت نیز توسط برهم‌کنش بین برنامه‌های ژنتیکی و اپی‌ژنتیکی تنظیم می‌گردد. مطالعات اخیر نقش کلیدی تغییرات هیستونی در تنظیم اپی‌ژنتیک بیان ژن در طی تکامل اولیگودندروسیت‌ها را نشان می‌دهد. علاوه‌بر این، مسیر اسید رتینوئیک تمایز سلول‌های بنیادی به سمت نورون‌ها را نشان داده است. **نتیجه‌گیری:** شناسایی آبشارهای پیام‌رسان و شبکه‌های تنظیمی خودنوزایی و تمایز سلول‌های بنیادی عصبی، روش‌های درمانی جدید را برای بیماری‌های عصبی نظیر صدمات مغزی و تومورهای مغزی و بیماری‌های تحلیل برندهٔ عصبی مانند هانتینگتون، آلزایمر، پارکینسون و بیماری‌های تحلیل برندهٔ میلین مانند مالتیپل اسکلروزیس بهبود بخشیده است. علاوه‌بر این فهم این مسیرها منجر به تمایز اختصاصی و پایدار سلول‌های بنیادی عصبی به سمت اولیگودندروسیت‌های عملکردی برای درمان جایگزین می‌گردد.

کلید واژه‌ها:

۱. تمایز سلولی
۲. بیان ژن
۳. سلول‌های بنیادی عصبی
۴. خودنوزایی سلول

* **نویسنده مسئول:** محمدرضا هاشم زاده

آدرس الکترونیکی: *hashemzadeh@royesh-scb.com*

www.SID.ir

Archive of SID

مقدمه

سلول‌های بنیادی، سلول‌های تمایزنیافته‌ای هستند که دارای دو خصوصیت مهم خودنوزایی[1] و قابلیت تمایز به رده‌های مختلف سلولی می‌باشند (۱، ۲). یکی از مهم‌ترین مطالب در زیست‌شناسی سلول‌های بنیادی، مکانیسم‌های مولکولی درگیر در خودنوزایی و تمایز سلول‌های بنیادی است. خودنوزایی برای سلول‌های بنیادی ضروری است، زیرا از این طریق این سلول‌ها خود را جاودانه می‌سازند. سلول‌های بنیادی عصبی گروهی از سلول‌های پیش‌ساز تمایزنیافته هستند که توانایی تکثیر و خودنوسازی خود را حفظ کرده و همچنین قابلیت تبدیل و تمایز به رده‌های عصبی، گلیالی و الیگودندروسیتی را دارند (۳، ۴).

روند تکامل متشکل از رشد، تمایز و ریخت‌زایی می‌باشد که در هر مرحله، تنظیم بیان یک سری از ژن‌های خاص اتفاق می‌افتد. مسیر رشد شامل تقسیم سلولی و بزرگ شدن سلول‌ها است و در تمایز سلول‌ها روند اختصاصی شدن را پیش می‌گیرند. فرایند تمایز در سه مرحله رخ می‌دهد؛ اولین مرحله اختصاصی شدن است که در آن سرنوشت سلول دقیقاً مشخص نیست، هویت سلولی تغییر کرده و از حالت غیرمتعهد اولیه خارج می‌شود. در مرحلهٔ بعد که مرحلهٔ تعیین هویت نامیده می‌شود، سرنوشت سلول ثابت و مشخص شده و دیگر در مقابل پاسخ‌های محیطی تغییر نشان نمی‌دهد و در نهایت در مرحلهٔ نهایی تمایز ساختار و عملکرد سلول دچار تغییر می‌شود (۵). در اینجا به بررسی نحوهٔ تنظیم بیان مولکولی روند خودنوزایی و تمایز به‌عنوان دو روی یک سکهٔ سلول‌های بنیادی از طریق مکانیسم‌های درون و برون سلولی می‌پردازیم.

مکانیسم‌های تنظیمی درون سلولی

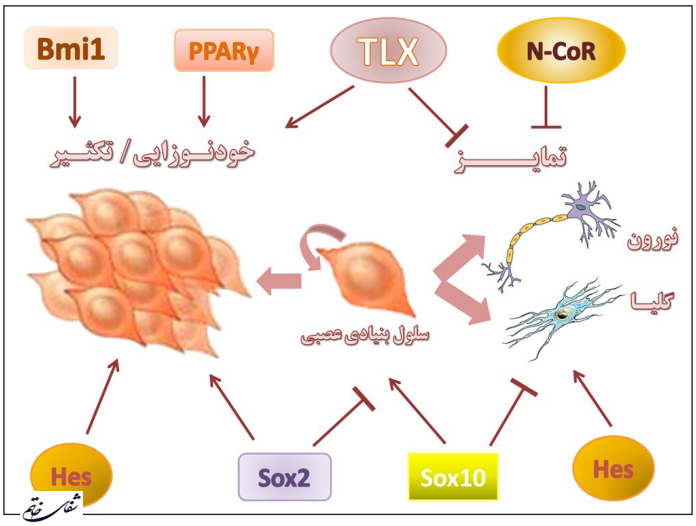
این مکانیسم‌ها را می‌توان در چند بخش از جمله تنظیم‌کننده‌های رونویسی، کنترل اپی‌ژنتیکی[2] و تنظیم‌کننده‌های مولکولی RNA های کوچک طبقه‌بندی کرد.

تنظیم‌کننده‌های رونویسی

گیرندهٔ هسته‌ای TLX[3] یک تنظیم‌کنندهٔ ضروری در حفظ سلول‌های بنیادی عصبی و خودنوزایی در مغز بالغ می‌باشد. حضور این ژن در تشکیل لایه‌های غشایی سطحی در مغز رویانی[4] و تنظیم زمان تمایز به سمت عصب (عصب‌زایی) تأثیر دارد (۶). از دیگر گیرنده‌های هسته‌ای گیرنده‌های استروژنی، گیرنده‌های هورمون تیروئید و گیرندهٔ فعال شدهٔ تکثیری پراکسی‌زوم گاما (PPAR-γ)[5] بوده است که نقش تنظیم تکثیر و تمایز سلول‌های بنیادی عصبی را بر عهده دارند (۷). N-CoR[6] یک کمک مهارکنندهٔ گیرندهٔ عصبی است که کاهش آن سبب کاهش خودنوزایی سلول‌های بنیادی عصبی و تمایز اولیه به سمت آستروسیت‌ها می‌شود (۸).

خانوادهٔ فاکتورهای Sox[7] از گروه پروتئین‌های اتصالی به DNA با حرکت بالا هستند که در حفظ حالت تمایزنیافتگی سلول‌های بنیادی عصبی نقش دارند. در مهره‌داران فاکتورهای SoxB1 مثل Sox1، Sox2 و Sox3 به میزان زیاد در سلول‌های بنیادی و پیش‌ساز عصبی تکثیرشونده در مسیر تکامل و بلوغ بیان می‌شوند. بیان بالای Sox2 و Sox3 تمایز نورونی پیش‌سازهای عصبی را مهار کرده و سبب حفظ حالت تمایزنیافتهٔ آن‌ها می‌شود. برخلاف این بیان، شکل غالب منفی Sox2 و Sox3 سبب خروج ناکامل پیش‌سازهای عصبی از چرخهٔ سلولی و شروع تمایز عصبی می‌شود (۹).

ژن‌های هلیکس -لوپ -هلیکس چندگانه (bHLH)[8] نیز نقش مهمی در تنظیم حفظ سلول‌های بنیادی عصبی و تمایزشان ایفاء می‌کنند. ژن‌های Hes[9] به‌عنوان مهارکنندهٔ ژن‌های تیپ bHLH عمل می‌کنند. ژن‌های Hes1 و Hes5 در سلول‌های بنیادی عصبی به میزان بسیار زیاد بیان می‌شوند و فقدان بیان این ژن‌ها تمایز به سمت عصب را مهار کرده و سلول‌های بنیادی



تصویر ۱- تنظیم‌کننده‌های رونویسی خودنوزایی سلول‌های بنیادی عصبی. فاکتورهای رونویسی که در سلول‌های بنیادی عصبی بیان می‌شوند، توان القای تکثیر سلولی و مهار تمایز را برای حفظ حالت تمایز نیافتگی و خودنوزایی این سلول‌ها دارند.

[1] Self-renewal
[2] Epigenetic
[3] Nuclear receptor TLX
[4] Embryonic brain
[5] Peroxisome proliferator-activated receptor gamma
[6] Nuclear receptor co-repressor
[7] Sarbanes-oxley factors
[8] Basic helix-loop-helix
[9] Hairy and enhancer of split

www.SID.ir

Archive of SID

عصبی را در حالت رویانی نگه می‌دارد (۱۰، ۳). ژن‌های Hes از طریق مهار پیش از شروع ژن‌های فعال کنندهٔ تیپ bHLH مثل Math، Mash1 و Neurogenin خودنوزایی سلول‌های بنیادی عصبی را تنظیم می‌کنند (تصویر ۱).

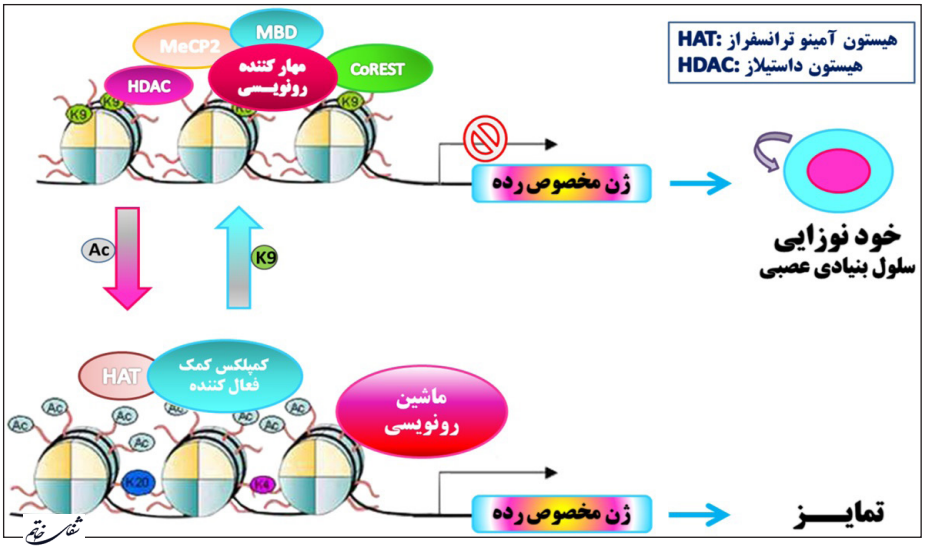
کنترل اپی‌ژنتیکی

خودنوزایی و تمایز سلول‌های بنیادی نتیجهٔ کنترل فرایند رونویسی در هماهنگی با برنامه‌ریزی دوبارهٔ کروماتین و اصلاحات اپی‌ژنتیکی می‌باشد. در طول تکامل سیستم عصبی مرکزی و تمایز سلول‌های بنیادی عصبی به سمت انواع سلول‌های عصبی بالغ، سرنوشت سلول‌های بنیادی عصبی به‌شدت تحت روش‌های مکانی و زمانی همراه با روش‌های اپی‌ژنتیک دقیق کنترل می‌شود. از جمله این روش‌ها، پیرایش‌های هیستونی کوالان و متیلاسیون دی نوکلئوتیدهای CpG می‌باشد. تغییرات هیستونی شامل استیلاسیون، متیلاسیون، فسفریلاسیون، یوبی کوئیتیلاسیون[10]، سومویلاسیون[11] و ریبوزیلاسیون ADP[12] می‌باشد (۱۱). استیلاسیون هیستون به‌وسیلهٔ هیستون استیل‌آزها (HATs)[13] انجام می‌شود.

هیستون داستیلازها (HDACs)[14] دنباله‌های لایزین[15] استیله شدهٔ حفظ شده را در دم هیستونی داستیله می‌کنند که در نتیجهٔ آن تراکم ناحیه‌ای در کروماتین و در نتیجه عدم دستیابی به فاکتورهای رونویسی در ژن‌های هدف را سبب می‌شود. هیستون داستیلازها علاوه‌بر تنظیم خودنوزایی سلول‌های بنیادی از طریق مهار رونویسی سبب تنظیم تمایز نیز می‌شوند. تیمار سلول‌های بنیادی عصبی بالغ با مهارکننده‌های HDAC، سبب القای تمایز عصبی ناشی از افزایش بیان ژن‌های خاص نورونی تنظیم‌شده توسط REST[16] (فاکتور رونویسی خاموش‌کنندهٔ RE1) می‌شود. REST یک کلید تنظیم رونویسی برای بسیاری از ژن‌های نورونی از طریق اتصال با یک ناحیهٔ اتصالی ۲۱ جفت بازی RE1 می‌باشد. در سلول‌های غیرعصبی، REST با کوفاکتورهای خود مثل Co-REST، N-CoR و mSin3A میان‌کنش کرده، سپس کمپلکس‌های HDAC را به‌کار گرفته که بیان ژن‌های عصبی را از طریق تنظیم اپی‌ژنتیک مهار می‌کند (۱۲، ۳).

اخیراً متیلاسیون هیستون به‌عنوان یک شناسهٔ اپی‌ژنتیک مورد توجه قرار گرفته است. برخلاف استیلاسیون هیستون که تنها بر روی دنباله‌های لایزین (K) رخ داده و معمولاً وابسته به رونویسی فعال می‌باشد؛ متیلاسیون بر روی دنباله‌های لایزین و آرژنین اتفاق افتاده و وابسته به فعال شدن و مهار رونویسی است. به‌عنوان مثال، متیلاسیون لایزین ۹ در هیستون ۳ (H3-K9)، همراه با خاموشی رونویسی می‌باشد. برخلاف این، متیلاسیون لایزین ۴ در هیستون ۳ (H3-K4) و دنبالهٔ آرژنین H3 و H4 سبب فعال شدن رونویسی می‌شود (۱۳، ۳).

درجهٔ متیلاسیون لایزین (مونو، دی، یا تری متیل هیستون‌ها) و همچنین دنباله‌های اصلاح شده، شدیداً مرتبط با تمایز سلولی عصبی می‌باشد. برای مثال، تری متیلاسیون لایزین ۹ در هیستون ۳ (H3 trimethyl K9) و مونو متیلاسیون لایزین ۲۰ در هیستون ۴ (H4 monomethyl K20)، در تکثیر سلول‌های بنیادی عصبی مشاهده شده است، درحالی که تری متیل لایزین ۲۰ در هیستون ۴ (H4 trimethyl K20)، در نورون‌های تمایزیافته به‌وفور دیده می‌شود (۱۴). حالت اپی‌ژنتیک در سطح DNA به‌وسیلهٔ متیلاسیون DNA تنظیم می‌شود. برجسته‌ترین شکل متیلاسیون DNA در پستانداران، متیلاسیون متقارن سیتوزین در ناحیهٔ ′۵ دی نوکلئوتیدهای CpG می‌باشد. متیلاسیون DNA و بازآرایی کروماتین وابسته به آن، نقشی قطعی در تنظیم رونویسی ژن در پاسخ به فعالیت نورونی دارد. برای مثال، متیلاسیون DNA بیان GFAP[17] آستروسیتی را مهار می‌کند. خاموشی ژن در اثر متیلاسیون DNA، به‌وسیلهٔ خانواده‌ای از پروتئین‌های اتصالی به



تصویر ۲- کنترل اپی‌ژنتیکی خودنوزایی و تمایز سلول‌های بنیادی عصبی. حفظ سلول‌های بنیادی عصبی به‌طور معمول همراه با حالت مهارشدهٔ کروماتین است که به‌صورت داستیلاسیون و متیلاسیون لایزین ۹ در هیستون ۳ (H3-K9) انجام می‌گیرد. این عمل مهاری نتیجهٔ به‌کارگیری کمپلکس‌های کمک مهاری رونویسی از قبیل HDAC ها، MecP2، MBD، CoREST و فاکتورهای رونویسی در پروموتورهای ژن‌های هدف می‌باشد. استیلاسیون هیستون و متیلاسیون لایزین ۴ و لایزین ۲۰ در هیستون ۳ (H3-K4) و (H3-K20) نیز از طرف دیگر سبب ایجاد حالت استراحت ساختار کروماتین و فعال شدن بیان ژن وابسته به رده شده که منجر به تمایز سلول‌های بنیادی عصبی به نورون بالغ، آستروسیت یا الیگودندروسیت می‌شود.

[10] Ubiquitylation
[11] Sumoylation
[12] ADP-ribosylation
[13] Histone acetyltransferases
[14] Histone deacetylases
[15] Lysine
[16] RE1-Silencing Transcription factor
[17] Glial fibrillary acidic protein

www.SID.ir

Archive of SID

متیل -سیتوزین مثل MeCP2[18] که به‌وفور در سیستم عصبی مرکزی دیده شده است، ایجاد می‌شود (۱۵).

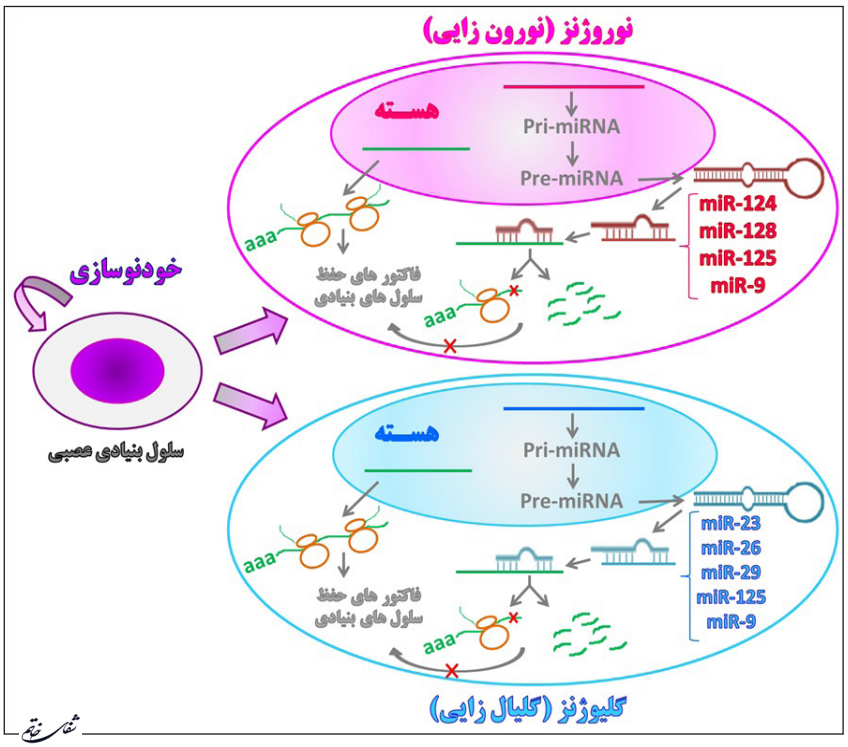
پروتئین MeCP2 یک عضو از گروه پروتئین‌های اتصالی CpG –متیله شده است و در سطوح بالایی در مغز، پس از تولد بیان می‌شود. مطالعات اخیر نشان داده است که MeCP2 در بلوغ و حفظ نورون‌ها در مراحل تأخیری تمایز عصبی درگیر بوده، ولی در نورون‌زایی[19] رویانی در مغز پستانداران نقشی ندارد (۳)-(تصویر ۲).

تنظیم‌کننده‌های miRNA

بسیاری از کلاس‌های متفاوت RNA های غیرکدشونده در مغز حضور دارند که دارای نقش‌های متفاوتی ازجمله مدیفیکاسیون RNA و بازآرایی کروماتین می‌باشند. انواع RNA های دو رشته‌ای کوچک تنظیمی به‌عنوان تنظیم‌کنندهٔ تولید نورون‌ها از سلول‌های بنیادی عصبی بالغ به‌وسیلهٔ اتصال به REST، عمل خود را انجام می‌دهند. miRNA نمونهٔ دیگری از خانوادهٔ بزرگ شناخته شدهٔ RNA های کوچک غیرتنظیمی می‌باشد که به‌عنوان کلید تنظیم پس از رونویسی در خودنوزایی و تمایز سلول‌های بنیادی مطرح می‌شود. miRNA ها مولکول‌های RNA ای ۲۲-۲۰ نوکلئوتیدی کوچکی هستند که از طریق روش تنظیم‌شدهٔ تکاملی بیان شده و به‌عنوان تنظیم‌کنندهٔ منفی بیان ژن در یوکاریوت‌های گوناگون عمل می‌کنند. miRNA ها در فرایندهای سلولی متعددی مثل تکامل، تکثیر و تمایز درگیر می‌باشند (۱۶).

miRNA ها به‌ویژه به خاطر توانایی‌شان در تنظیم هم‌زمان بسیاری از ژن‌های هدف، کاندیدهای جذابی برای تنظیم خودنوزایی سلول بنیادی و تصمیم سرنوشت سلولی هستند. از میان miRNA های شناخته‌شده، حدود ۷۰٪ آن‌ها در مغز پستانداران بیان می‌شوند که نشان‌دهندهٔ نقش احتمالی آن‌ها در عملکرد عصبی می‌باشد. در طول تمایز، سلول‌های پیش‌ساز خانواده‌هایی از miRNA ها را به‌طور دایمی بیان کرده که سبب بیان ژن‌های مخصوص رده می‌شود. بیشترین miRNA های بیان شده در مغز بالغ، miR-124 و miR-128 بوده که به‌صورت ترجیحی در نورون‌ها بیان می‌شود، درحالی‌که miR-23 محدود به تمایز آستروسیتی و miR-26 و miR-29 دارای بیان قوی‌تری در تمایز آستروسیتی نسبت به تمایز نورونی هستند. دو نوع miR-9 و miR-125 در تمایز هر دو گروه به‌طور یکسان بیان می‌شوند (۱۷).

بیان بالای miR-124، miR-128 و miR-9 در پیش‌سازهای عصبی، تمایز آستروسیت‌ها را کاهش می‌دهد. برخلاف این، مهار بیان miR-9 به‌تنهایی یا در ترکیب با miR-124 منجر به کاهش عصب‌زایی و تمایز نورونی می‌شود. تنظیم با واسطهٔ miR-9 و miR-124 حداقل بخشی از تمام مسیر تعدیل‌کنندهٔ پیام‌رسان STAT3[20] می‌باشد. اعضای خانوادهٔ Let-7 نیز نمود بالایی در کتابخانه‌های miRNA های مغزی دارند، اگرچه محدود به سیستم عصبی نیستند. اعضای خانوادهٔ Let-7 به میزان بالایی در بافت عصبی گورخر ماهی[21] و تکامل مغزی



تصویر ۳- مدلی برای فعالیت miRNA در سلول‌های بنیادی عصبی. مولکول‌هایی که در سلول‌های بنیادی عصبی بیان می‌شوند حالت خودنوزایی خود را حفظ می‌کنند و همگی به‌عنوان فاکتورهای حفظ سلول بنیادی معرفی می‌شوند. miRNA ها ابتدا در هسته به‌صورت pri-miRNA ها رونویسی می‌شوند. این پیش‌سازها سپس پیرایش یافته، pre-miRNA ها (سنجاق‌سر) را به‌وجود آورده و به سیتوزول، جایی‌که با پیرایش بعدی تبدیل به miRNA های ۲۴-۲۲ نوکلئوتیدی می‌شوند می‌روند. در روند تمایز، یک سری از miRNA ها مثل miR-124 و miR-128 در ردهٔ نورونی به میزان بسیار بالایی بیان می‌شوند، درحالی‌که بیان miR-26، miR-23 و miR-29 در گلیاها بالا می‌رود؛ دو نوع miR-9 و miR-125 در هر دو ردهٔ عصبی و گلیالی بیان می‌شوند. این miRNA ها جفت بازهای ناکاملی را با mRNA هدف خود شکل می‌دهند و به‌طور مستقیم سبب برش این mRNA ها یا مهار ترجمهٔ آن‌ها می‌شوند. بدین ترتیب از بیان فاکتورهای نگهداری سلول‌های بنیادی جلوگیری کرده و آن‌ها را به سمت تمایز سریع عصبی سوق می‌دهند.

[18] Methyl CpG binding protein 2
[19] Neurogenesis
[20] Signal transducer and activator of transcription 3
[21] Zebrafish

www.SID.ir

Archive of SID

موش بیان می‌شوند. هم فعال شدن رونویسی و هم افزایش فعالیت پردازش پیش‌ساز، منجر به القای معنی‌داری از اشکال بالغ اعضای خانوادهٔ Let-7 در طول تمایز عصبی شده که نشان دهندهٔ نقش Let-7 در تعیین سرنوشت سلول عصبی می‌باشد (۱۸). بیش از یک‌سوم ژن‌های جانوری ممکن است توسط miRNA ها تنظیم شوند. هر miRNA ممکن است چندین هدف را مهار کرده و یک mRNA می‌تواند مورد هدف تعداد بسیاری از miRNA ها باشد. اخیراً لامینین گاما یک و اینتگرین بتا یک، به‌عنوان اهداف miR-124 در لولهٔ عصبی جوجه، شناسایی شده‌اند، به‌طوری که هر دو به میزان بسیار بالا در سلول‌های پیش‌ساز عصبی بیان‌شده و به‌محض تمایز عصبی مهار می‌شوند. علاوه‌بر این، miR-124 با ناحیهٔ 3′-UTR دمین کوچک انتهای کربوکسیل فسفاتاز یک (فسفاتازی که در تکامل عصبی ایفای نقش می‌کند)، اتصال یافته و بیان آن را کاهش می‌دهد (۱۸، ۳)-(تصویر ۳).

پیام‌رسانی خارج سلولی

خودنوزایی و تمایز سلول‌های بنیادی توسط محیط اطراف این سلول‌ها (کنام سلول بنیادی) تنظیم می‌شود. اثرات متقابل فیزیکی دقیق بین سلول‌های بنیادی و کنام آن‌ها برای حفظ خصوصیات این سلول‌ها ضروری است. مولکول‌های پیام‌رسان[22] موجود در کنام این سلول‌ها شامل فاکتورهای محلول، مولکول‌های اتصال به غشا، ماتریکس خارج سلولی مثل Wnt، Notch و Shh[23] می‌باشد. پیام‌رسانی گیرندهٔ تیروزین کیناز[24] نیز در تنظیم تکثیر و خودنوزایی سلول‌های بنیادی عصبی درگیر می‌باشد. مطالعات ژنتیکی نشان داده است که مسیر Wnt/β-catenin در خودنوزایی سلول بنیادی عصبی درگیر است. در موش که بتا کاتنین[25] پایداری را بیان می‌کند، سیستم عصبی مرکزی تا حد زیادی بزرگ می‌شود.

برخلاف این، قطع بتا کاتنین منجر به کاهش معنی‌داری در اندازهٔ سرتاسر سیستم عصبی می‌شود. از طرفی دیگر پروتئین‌های Wnt نیز سبب القای تمایز در کشت سلول‌های بنیادی عصبی و هیپوکامپ بالغ می‌شود (۱۹) و این خود نشان‌دهندهٔ عملکرد چندگانهٔ این مسیر در سلول‌های بنیادی می‌باشد که هم سبب خودنوزایی و هم عصب‌زایی می‌شود. پیام‌رسانی Notch، زمانی فعال می‌شود که گیرندهٔ Notch روی یک سلول با لیگاند آن مثل دلتا[26] روی سلول مجاور متصل شود. این اثر متقابل رهاسازی پروتئولیتیکی[27] دمین درون سلولی Notch و جابجایی آن به هسته را سبب شده است که در آنجا با تنظیم‌کنندهٔ رونویسی CSL[28] متصل شده و بیان مؤثر پایین‌دست را سبب می‌شود. براساس مطالعات، Notch سبب حفظ حالت خودنوزایی و همچنین القای نهایی تمایز گلیالی می‌شود (۲۰).

فاکتور رشد اپیدرمی (EGF)[29]، فاکتور رشد انتقالی آلفا (TGF-α)[30] و فاکتور رشد فیبروبلاستی (FGF)[31] همگی لیگاندهای خارج سلولی گیرنده‌های تیروزین کینازی هستند و نقش مهمی در تکثیر سلول‌های بنیادی عصبی ایفاء می‌کنند. دو فاکتور EGF و TGF-α به‌طور ترجیحی به EGFR[32] که عضوی از خانوادهٔ گیرنده‌های تیروزین کیناز است، متصل می‌شوند. این گیرنده در مناطق عصب‌زایی مثل ناحیهٔ زیربطنی بالغ (SVZ)[33] بیان می‌شوند. فاکتور رشد فیبروبلاستی از طریق گیرندهٔ خود (FGFR)[34] عمل کرده و حذف هدف‌دار FGFR1 سبب نقص در تکثیر سلول‌های عصبی می‌شود (۲۱). تمامی این پیام‌رسان‌های خارج سلولی کنام سلول‌های بنیادی، از سلول‌های اطراف مثل آستروسیت‌ها، نوروبلاست‌ها، سلول‌های اپاندیمی و سلول‌های اندوتلیالی بر روی سلول‌های بنیادی القاء می‌شوند.

مسیر پیام‌رسانی اسید رتینوئیک به‌عنوان مورفوژن در تمایز سلول‌های بنیادی به سمت سلول‌های عصبی

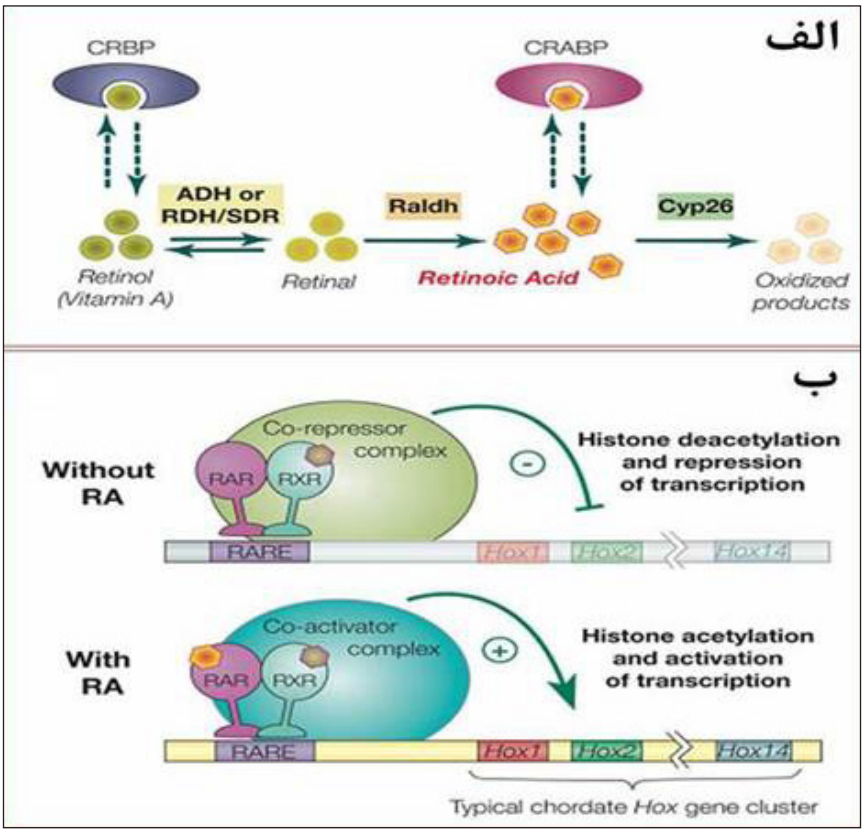
اسید رتینوئیک (RA)[35]، یک ریخت‌زایی طبیعی است که از ویتامین A (رتینول) سنتز می‌شود. اسید رتینوئیک درون‌زا[36]، در دو مرحله سنتز می‌شود: در ابتدا اکسیداسیون برگشت‌پذیر رتینول به رتینال که به‌وسیلهٔ الکل دهیدروژنازها یا (ADHs) (RDHs/ SDRs)[37]، صورت می‌گیرد و در مرحلهٔ دوم که شامل اکسیداسیون رتینال به RA بوده و توسط رتینالدئید دهیدروژنازها (RALDHs)[38] انجام می‌شود. برعکس، اسید رتینوئیک درون‌زا به‌وسیلهٔ آنزیم‌های CYP26 تجزیه می‌شود. سطوح پیام‌رسانی اسید رتینوئیک نیز به‌وسیلهٔ اتصال رتینول با پروتئین‌های اتصالی رتینول سلولی (CRBPs)[39] و اسید رتینوئیک با CRABPs[40] صورت می‌گیرد (۲۲)-(تصویر ۴-الف).

هتروداِیمر گیرندهٔ اسید رتینوئیک/ گیرندهٔ رتینوئید X (RAR/RXR)[41]، اثرات RA را تنظیم می‌کند. در غیاب لیگاند RA، هتروداِیمر RAR/RXR به DNA و کمپلکس مهار کمکی[42] اتصال می‌یابد. این کمپلکس، مهار رونویسی را از طریق داستیلاسیون هیستون القاء می‌کند. از این طریق بیان ژن‌های HOX[43] که در تشکیل طناب عصبی مهره‌داران دخیل می‌باشد، صورت نخواهد گرفت. از طرفی اتصال لیگاند RA، سبب القای تغییرات ساختاری و اتصال کمک فعال کننده‌ها شده که منجر به استیلاسیون هیستون و درنهایت فعالسازی رونویسی می‌شود (۲۳، ۲۲)-(تصویر ۴- ب).

[22] Signaling
[23] Sonichedgehog
[24] Receptor tyrosine kinase
[25] Beta-catenin
[26] Delta
[27] Proteolytic
[28] Campus service learning
[29] Epidermal growth factor
[30] Transforming growth factor alpha
[31] Fibroblast growth factor
[32] Epidermal growth factor receptor
[33] Subventricular zone
[34] Fibroblast growth factor receptor
[35] Retinoic acid
[36] Endogenous retinoic acid
[37] Alcohol dehydrogenases and retinol dehydrogenases/ short-chain dehydrogenase reductase
[38] Retinaldehyde dehydrogenases
[39] Cellular retinol-binding proteins
[40] Cellular retinoic acid-binding proteins
[41] Retinoic acid receptor and retinoid X receptor
[42] Co-repressor complex
[43] Homeobox gene

www.SID.ir

Archive of SID



تصویـر ۴- سنتز، تجزیـه و رونـد فعالیـت اسـید رتینوئیـک. الـف) مسـیر متابولیـک بـرای سـنتز و تجزیـهٔ اسـید رتینوئیـک درون‌ز را نشـان می‌دهـد. اسـید رتینوئیـک به‌وسـیلهٔ اکسیداسـیون رتینـال بـا رتینالدئیـد دهیدروژنـاز سـنتز می‌شـود؛ در واکنـش برگشـت‌پذیر، رتینـال از رتینـول (ویتامیـن A) به‌وسـیلهٔ آلدئیـد دهیدروژنـاز یـا زنجیـرهٔ کوتـاه دهیدروژنـاز/ ردوکتازهـا سـاخته می‌شـود. پروتئین‌هـای اتصالـی رتینـول سـلولی (CRBPs) می‌تواننـد بـا رتینـول اتصـال یافتـه، درحالی‌کـه پروتئین‌هـای اتصالـی اسـید رتینوئیـک سـلولی (CRABPs) تـوان اتصـال بـا اسـید رتینوئیـک را دارنـد. درنهایـت، اسـید رتینوئیـک درون‌زا توسـط آنزیم‌هـای CYP26 تجزیـه می‌شـوند. ب) اثـر اسـید رتینوئیـک بـا واسـطهٔ هتروداِیمـر RAR/RXR صـورت می‌پذیـرد. در غیـاب لیگانـد (اسـید رتینوئیـک)، هتروداِیمـر فـوق بـا DNA و کمـک مهارکننده‌هـا متصـل می‌شـود. ایـن کمپلکـس مهـار رونویسـی را از طریـق داستیلاسـیون هیسـتون القـاء می‌کنـد. اتصـال لیگانـد (اسـید رتینوئیـک) سـبب تغییـرات کانفورماسـیونی و اتصـال کمـک فعـال کننده‌هـا شـده کـه منجـر بـه استیلاسـیون هیسـتون و فعـال شـدن رونویسـی می‌شـود (۲۳).

تنظیم بیان ژن در تمایز سلول‌های بنیادی عصبی به الیگودندروسیت‌ها

فرایند تمایز الیگودندروسیت‌ها به‌وسیلهٔ یک تقابل دینامیک بین یک برنامهٔ ژنتیک و اپی‌ژنتیک تنظیم می‌شود. مطالعات اخیر نشان‌دهندهٔ این است که تغییرات هیستون نوکلئوزومی در این زمینه بسیار مؤثر است. تغییرات پس از ترجمهٔ هیستون‌های نوکلئوزومی شامل تغییرات دنباله‌های اسیدآمینه‌ای بر روی دم‌های هیستونی می‌باشد که این تغییرات بیان ژن، مستقل از تغییرات توالی DNA است. این تغییرات پس از ترجمه شامل استیلاسیون/ داستیلاسیون، متیلاسیون، فسفریلاسیون، سومویلاسیون، یوبی کوئیتیناسیون و سیترولیناسیون[44] می‌باشد (تصویر ۵- الف). این تغییرات سبب ایجاد یک کد هیستونی خاص برای هر ردهٔ سلولی می‌شود. توازن بین این تغییرات القای حالات رونویسی کروماتین را به‌دنبال دارد، مثلاً برخی تغییرات هیستونی سبب باز شدن بیشتر و القای رونویسی شده و برخی دیگر سبب خاموشی فعالیت ژنی توسط فشردگی کروماتین می‌شود (تصویر ۵-ب و ج).

هیستون استیل‌ترانسفرازها (HATs) و تمایز سلول‌های بنیادی عصبی به الیگودندروسیت‌ها

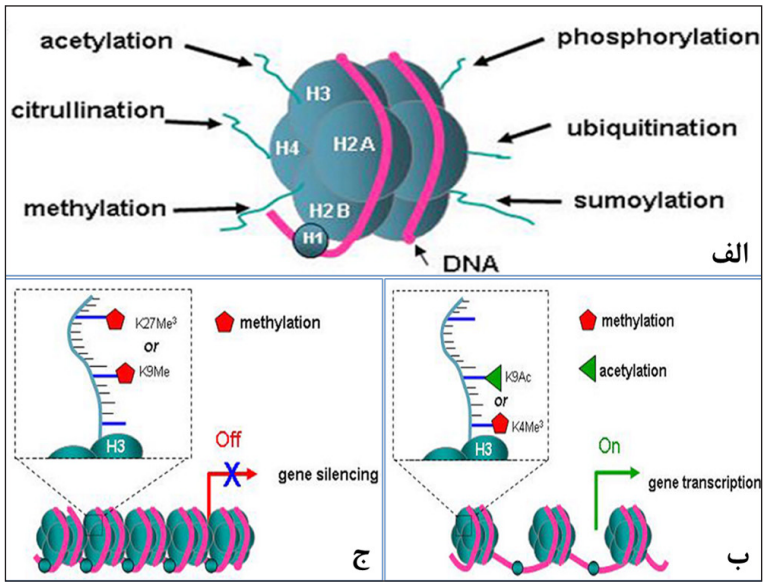
سرعت و شکل تغییرات هیستونی در الیگودندروسیت‌ها به‌وسیلهٔ گروه بزرگی از آنزیم‌ها کنترل می‌شود و وابسته به مرحلهٔ تکاملی، سلامتی و عمر سلول‌ها است. همان‌طور که گفته شد تغییرات هیستونی به‌وضوح در تعیین سرنوشت سلول و تمایز اولیهٔ سلول بنیادی درگیر می‌باشد و این در مورد تمایز تأخیری الیگودندروسیت‌ها نیز صدق می‌کند. اعضای خانوادهٔ HAT شامل GCN5، CBP و p300 هر یک با فعال شدن رونویسی همراه می‌شوند (۲۴).

هیستون استیلازها، نقش مهمی را در تمایز سلول‌های بنیادی عصبی نشان داده‌اند. در حقیقت، HAT p300 در طول آستروگلیوژنز[45] برای ژن مخصوص ردهٔ GFAP به‌کار گرفته‌شده و مقدار بیان ژن را کنترل می‌کند. علاوه‌بر این، حذف کمپلکس‌های HDAC از ژن‌های نشانگر نورون‌زا مثل Neuro D، برای پیشرفت روند تمایز ضروری است. درحالی‌که

[44] Citrullination
[45] Astrogliogenesis

www.SID.ir

Archive of SID



تصویر ۵- تغییرات هیستونی. الف) مدل واحد رونویسی شوندهٔ بازی که یک نوکلئوزوم را با اکتامر هیستونی (۲ نسخه از هیستون‌های H2A، H2B، H3 و H4 به رنگ آبی) و یک پروتئین اتصالی H1 به همراه ۱/۵ دور یا ۱۵۰ جفت‌باز DNA که دور اکتامر پیچیده شده (به رنگ قرمز) را نشان می‌دهد. دم‌های هیستونی از طریق آنزیم‌هایی که متیلاسیون، استیلاسیون، فسفریلاسیون، سیترولیناسیون، یوبی کوئیتیلاسیون و سومویلاسیون در اسیدآمینه‌های خاص را کاتالیز می‌کنند، تغییر می‌یابند. ب) نمایی از ۳ نوکلئوزوم که بخشی از کروماتین با پروموتر و DNA ژنی که برای رونویسی شدن باز است را نشان می‌دهد. حالت فعال رونویسی توسط استیلاسیون یا متیلاسیون به‌ترتیب در لایزین ۹ (K9) یا لایزین ۴ (K4) در دم هیستون ۳ (H3) رخ می‌دهد. ج) خاموشی رونویسی که توسط تغییر هیستونی درنتیجهٔ متیلاسیون K9 یا تری‌متیلاسیون K27 رخ می‌دهد (۲۴).

استیلاسیون هیستون‌ها برای فعال‌سازی روند رونویسی چندین ردهٔ عصبی ضروری است، نقش HAT ها در تمایز به سمت الیگودندروسیت‌ها کمتر مشخص شده است. در حقیقت، نقش HDAC ها در پیشرفت سلول‌های پیش‌ساز به سمت ردهٔ الیگودندروسیت شاخص‌تر بوده است (۲۴)-(تصویر ۶- الف).

هیستون داستیلازها و تمایز سلول‌های بنیادی عصبی به سمت الیگودندروسیت‌ها

برخلاف دیگر رده‌های عصبی، تمایز الیگودندروسیت‌ها از سلول‌های پیش‌ساز به‌وسیلهٔ یک برنامهٔ داستیلاسیون هیستون سراسری شروع می‌شود. در طول مراحل اولیهٔ تکامل الیگودندروسیت، HDAC ها دو فرایند مهم سرکوب انتخاب رده‌های سلولی جانبی و توقیف بیان مهارکننده‌های ژن‌های خاص میلین را تعدیل می‌کنند. هیستون داستیلازها به‌وسیلهٔ انسداد فاکتورهای رونویسی مهم رده‌های سلولی جانبی به‌ویژه Sox2، به بروز اپی‌ژنتیکی الیگودندروسیت‌ها کمک می‌کنند. اهمیت داستیلاسیون هیستون در تعیین جهت تمایز سلول بنیادی عصبی از طریق آزمایش‌ها تمایز In vitro با مهارکننده‌های HDAC نشان داده شده است. تمایز سلول‌های بنیادی عصبی در حضور مهارکننده‌های HDAC، سبب کاهش قابل‌توجه در الیگودندروسیت‌ها در مقایسه با جمعیت بزرگ‌تری از آستروسیت‌ها و نورون‌ها می‌شود.

علاوه‌بر این، با آغاز تمایز الیگودندروسیت‌ها، HDAC1 و HDAC2 برای پروموترهای[46] مولکول‌های مهاری ژن‌های مخصوص میلین به‌کار گرفته می‌شوند. مهارکننده‌های رونویسی تمایز الیگودندروسیت‌ها، شامل Hes5، Sox11 و Tcf4[47]، Id2 و Id4 می‌باشند (۲۵). یک فاکتور رونویسی به نام Yin Yang به‌کارگیری HDAC1 را برای پروموترهای برخی از این مهارکننده‌های رونویسی تسهیل می‌کند و از این طریق اجازهٔ بیان بعدی را به ژن‌های مخصوص میلین می‌دهد. به این ترتیب، برنامهٔ داستیلاسیون سراسری به‌وسیلهٔ HDAC ها، به‌ویژه ایزوفرم‌های خاص کلاس یک داستیلازها، آغاز می‌شود و از این طریق بیان یک پروفایل رونویسی الیگودندروسیت را ممکن می‌سازد (تصویر ۶-الف). یک عضو از داستیلازهای کلاس سه با نام SIRT2[48] در طول تکامل الیگودندروسیت‌ها غنی می‌شود، اما ظرفیت داستیلازی آن هدفی برای هیستون‌های H3 و H4 به‌حساب نمی‌آید، بلکه بیشترِ اهداف SIRT2، استیله کردن آلفا -توبولین می‌باشد که احتمالاً بر تمایز ریخت‌شناسی الیگودندروسیت‌ها مؤثر است (۲۶، ۲۴).

هیستون متیل‌ترانسفرازها و تمایز سلول‌های بنیادی عصبی به الیگودندروسیت‌ها

هیستون متیل‌ترانسفرازها (HMTases)[49]، آنزیم‌هایی هستند که افزودن گروه‌های متیل را به دنباله‌های لایزین هیستون‌های گوناگون کاتالیز می‌کند. همان‌طورکه در بالا گفته شد، متیلاسیون دنباله‌های خاص هیستون به‌وسیلهٔ آنزیم‌های مشخصی انجام می‌شود. متیلاسیون لایزین ۴ در هیستون ۳ (H3K4) به‌وسیلهٔ کمپلکس لوسمی رده مخلوط (MLL)[50]،

[46] Promoters
[47] Transcription factor 4
[48] Sirtuin-2
[49] Histone methyltransferases
[50] Mixed-lineage leukemia

www.SID.ir

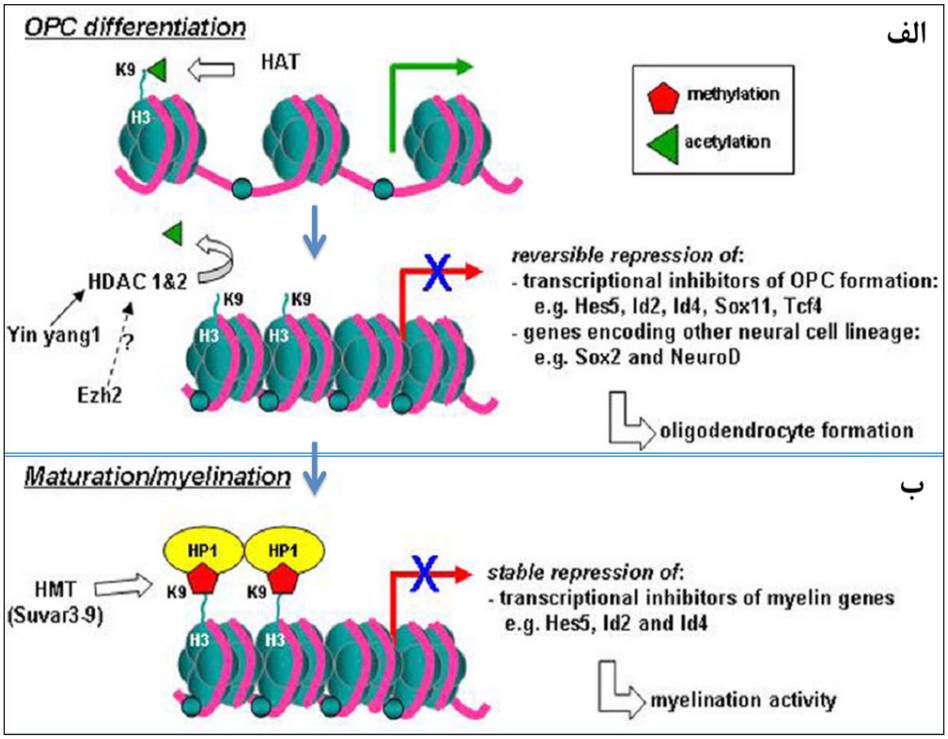
Archive of SID

کاتالیز می‌شود. مخصوصاً، دمین SET از MLL مسئول متیلاسیون لایزین K4 در دم هیستون H3 می‌باشد. شماری از HMT آزها قادر به متیله کردن هیستون H3 در لایزین ۹ (H3K9) می‌باشند که مهم‌ترین آن‌ها خانوادهٔ Su (var) 3-9 می‌باشد. هرچند مکانیسم و ماشین مسئول متیلاسیون وابسته به سوبسترا و حالت سلول است، دی‌متیلازها نقش مهمی را در یوکروماتین و تری‌متیلازها نقش مهمی را در هتروکروماتین‌ها بازی می‌کنند (۱۳). HMT آز برجسته در متیلاسیون لایزین ۲۷ در هیستون ۳ (H3K27)، افزایش‌دهندهٔ هومولوگ زست ۲ (Ezh2)[51] می‌باشد. این هومولوگ عضوی از پروتئین‌های گروه پلی‌کام (PcGs)[52] می‌باشد که نقشی کلیدی را در حفظ پرتوانی سلول بنیادی، تکثیر سلولی، جنین‌زایی اولیه و غیرفعال کردن کروموزوم X بازی می‌کند.

مشخص شده است که متیلاسیون H3K27 توسط Ezh2 در انتخاب ردهٔ الیگودندروسیت به‌عنوان ردهٔ تمایزی نقش دارد. تمایز سلول‌های بنیادی عصبی به نورون‌ها یا آستروسیت‌ها میزان بیان Ezh2 را کاهش می‌دهد، ولی بیان Ezh2 در سلول‌های پیش‌ساز الیگودندروسیتی (OPCs)[53]، حتی تا مرحلهٔ میلینه شدن اولیهٔ الیگودندروسیت نابالغ در حد بالا باقی می‌ماند. افزایش اجباری Ezh2 در تمایز سلول‌های بنیادی عصبی به نفع انتخاب ردهٔ الیگودندروسیت است که خاموشی Ezh2 سبب عکس این قضیه می‌شود. به‌نظر می‌رسد Ezh2 تشکیل OPC را از طریق پیشگیری انتخاب سرنوشت سلولی آستروسیتی یا نورونی و همچنین از طریق تحریک تکثیر OPC تسهیل می‌کند. علاوه‌بر این احتمالاً Ezh2 در تمایز OPC ها به الیگودندروسیت‌های نابالغ درگیر می‌شود؛ و بیان Ezh2 در الیگودندروسیت‌های بالغ در شروع میلینه شدن کاهش می‌یابد. این اثر چندگانه Ezh2 در مراحل مختلف تشکیل و بلوغ الیگودندروسیت به دو عامل؛ تغییرات وابسته به مرحله در ژن‌های هدف و یا فعالیت کمپلکس‌های سرکوبگر PRC[54] مربوط می‌شود (۲۷، ۲۴)-(تصویر ۶- ب).

هیستون دمتیلازها و تمایز سلول‌های بنیادی عصبی به الیگودندروسیت‌ها

درحالی‌که اعتقاد بر این بود که متیلاسیون یک تغییر دایمی می‌باشد، کشف فعالیت‌های آنزیمی دمتیلازهای مختص لایزین



تصویر ۶- تغییرات هیستونی، تمایز و تکامل الیگودندروسیت‌ها. الف) تمایز سلول‌های بنیادی عصبی به سلول‌های پیش‌ساز الیگودندروسیتی (OPCs) نیازمند به‌کارگیری کلاس یک هیستون داستیلازها به‌ویژه نوع ۱ و ۲ در ژن‌هایی است که مهارکننده‌های رونویسی تشکیل OPC (مثل Hes5، Id2، Id4، Sox 11 و Tcf4) را رمز می‌کنند و رمزهای آن‌ها تولید نورون‌ها و آستروسیت‌ها را سبب می‌شود. فعالیت HDAC در لایزین ۹ در هیستون ۳ منجر به خاموشی بیان این ژن‌هایی شده است که قادر به تشکیل الیگودندروسیت هستند. احتمالاً Yin Yang1 و Ezh2 به‌کارگیری HDAC ها را در این موقعیت‌های ویژه تسهیل می‌کنند. این مهار قابل‌برگشت است، چراکه برخی تنظیم‌ها نیازمند جلوگیری از میلیناسیون ناکامل می‌باشد. ب) مهار پایدار ضروری مهارکننده‌های ژن‌های میلین در مرحلهٔ بلوغ الیگودندروسیت‌ها توسط فعالیت هیستون متیل ترنسفرازها رخ می‌دهد. هیستون متیل‌ترانسفرازها (به‌ویژه خانوادهٔ suvar3-9) به‌محض اتصال با HP1 (پروتئین هیستون ۱) سبب متیلاسیون H3-K9 شده که درنتیجهٔ آن فشردگی نوکلئوزوم را به‌دنبال خواهد داشت. خاموشی پایدار مهارکننده‌های ژن میلین سبب القای فعالیت میلیناسیون می‌گردد (۲۴).

[51] Enhancer of zeste homolog 2
[52] Polycomb-group proteins
[53] Oligodendrocyte progenitor cells
[54] Polycomb repressive complex

www.SID.ir

Archive of SID

نشان داد که فرایند متیلاسیون هیستون دینامیک است. همانند متیلاسیون، دمتیلاسیون فرایندی است که نیاز به آنزیم‌های مشخصی دارد. یک دمتیلاز اختصاصی به نام LSD1[55] برای گروه‌های مونو و دی متیل بر روی دنباله‌های لایزین عمل می‌کند، درحالی‌که آنزیم‌های حاوی دمین جومنجی[56] (JmjC) حذف گروه‌های تری -متیل را از دنباله‌های لایزین کاتالیز می‌کنند. این دمتیلازهای هیستون اغلب در یک کمپلکس به‌صورت جفت شده با دیگر تغییردهنده‌های هیستون قرار می‌گیرند و فعالیت‌های فردی‌شان را افزایش می‌دهند، مثل ترکیب تری‌متیلاسیون H3K4 با دمتیلاسیون H3K27. درحالی که تا به‌حال هیچ ارتباط مستقیمی بین دمتیلاسیون هیستون و تمایز الیگودندروسیت‌ها یافت نشده است، درگیری دمتیلاز H3K4 در مهار ژن‌های نورونی در بافت‌های غیرعصبی نشان داده شده است (۱۳، ۲۴، ۲۸).

با وجود مطالعات کم، متیلاسیون دنباله‌های آرژنین حالت دیگری از تنظیم ژن دینامیک را ایجاد می‌کند. در پستانداران، پروتئین متیل ترانسفراز آرژنین یک (PRMT1)[57] و آرژنین متیل‌ترانسفراز همراه با کمک فعال کننده (CARM1)[58] به‌صورت متصل با هم متیلاسیون آرژنین ۳ در هیستون ۴ (H3R4) و آرژنین ۲ و ۱۷ در هیستون ۳ (H3R2; H3R17) را کاتالیز می‌کنند که نتیجهٔ آن فعال شدن ژن می‌باشد. در ضمن، PRMT5 متیلاسیون آرژنین ۸ در هیستون ۳ (H3R8) و آرژنین ۳ در هیستون ۴ (H4R3) را کاتالیز کرده که همراه با خاموشی ژن است. در هر دو حالت متیلاسیون آرژنین، همانند آنچه در مورد لایزین دیدیم، حذف گروه متیل توسط هیچ دمتیلاز هیستونی تسهیل نمی‌شود اما نسبتاً واکنش به‌وسیلهٔ دایمینازهای اختصاصی برگشت‌پذیر می‌شود. پپتیدیل آرژنین دایمیناز ۲ انسانی (PAD2)[59] و پپتیدیل آرژنین دایمیناز ۴ (PAD4)، هر دو آرژنین را به سیترولین تبدیل می‌کنند، طوری که گروه متیل را از دنباله بر می‌دارد. مشابه دمتیلاسیون هیستون، هیچ نقش مستقیمی برای متیلاسیون آرژنین نیز در تکامل الیگودندروسیت‌ها وجود ندارد. هرچند سطوح بالایی از آنزیم PAD2 و PAD4 و نیز متعاقب آن سطوح بالای سیترولیناسیون، در استخراج میلین از بیماران مالتیپل اسکلروزیس[60] و مدل‌های آزمایشگاهی دمیلینه شدن دیده شده است (۲۹، ۳۰).

نتیجه‌گیری

شبکهٔ تنظیمی خودنوزایی و تمایز سلول‌های بنیادی ترکیبی از تنظیم‌کننده‌های درون سلولی شامل فاکتورهای رونویسی، کنترل‌های اپی‌ژنتیک، تنظیم‌کننده‌های RNA ای کوچک به همراه پیام‌رسان‌های خارج سلولی کنام سلول‌های بنیادی می‌باشد. تمامی این مکانیزم‌ها در تنظیم تکامل، بقاء، خودنوزایی و تمایز سلول‌های بنیادی هماهنگ می‌شوند. اینکه چگونه آبشارهای پیام‌رسانی با شبکه‌های تنظیمی گسترده ادغام می‌شوند، برای فهم بهتر زیست‌شناسی سلول‌های بنیادی ضروری می‌باشد. شناسایی این‌چنین مسیرهایی سبب توسعهٔ درمان‌های جدید با استفاده از سلول‌های بنیادی عصبی برای بیماری‌های عصبی مثل صدمات مغزی، تومورهای مغزی و بیماری‌های تحلیل برندهٔ عصبی[61] مثل هانتینگتون[62]، آلزایمر و پارکینسون می‌شود (۳۵-۳۱).

از طرفی دیگر بلوغ عملکردی الیگودندروسیت‌ها درنتیجهٔ اثرات متقابل پیچیده‌ای بین پیام‌رسان‌های بیرونی و درونی مثل فاکتورهای ژنتیکی و اپی‌ژنتیکی ایجاد می‌شود. درحالی که هم‌اکنون اطلاعات قابل توجهی در مورد فاکتورهای رونویسی الیگودندروژنیکی، ژن‌های تمایز الیگودندروسیت‌ها و ژن‌های میلین وجود دارد اما تنظیم بیان آن‌ها یا خاموش کردن آن‌ها در مراحل خاصی در طول سیر تکاملی و بلوغ الیگودندروسیت‌ها توسط فاکتورهای اپی‌ژنتیکی ضروری به‌نظر می‌رسد. شناسایی مسیرهای تنظیمی اپی‌ژنتیک منجر به ایجاد ایده‌هایی نو درزمینهٔ درمان بیماری‌های دمیلیناسیونی[63] مثل مالتیپل اسکلروزیس شده و علاوه‌بر این، فهم این مسیرها سبب انجام تمایز اختصاصی و پایدار سلول‌های بنیادی به سمت تولید الیگودندروسیت‌های عملکردی برای درمان‌های جایگزین می‌شود.

منابع

1. Yu J. Chapter 1: The stem cell. Kirschstein R, Skirboll LR. Stem cells: Scientific progress and future research directions. 1st ed. National Institutes of Health. 2001; 1-4.

2. Tsonis PA. Bridging knowledge gaps on the long road to regeneration: classical models meet stem cell manipulation and bioengineering. J Mol Intervent. 2007; 7: 249-50.

3. Shi Y, Sun G, Zhao C, Stewart R. Neural stem cell self-renewal. Crit Rev Oncol Hematol. 2008; 65: 43-53.

4. Gage FH, Kempermann G, Palmer TD, Peterson DA, Ray J. Multipotent progenitor cells in the adult dentate gyrus. J Neurobiol. 1998; 36: 249-66.

5. Alvarez-Buylla A, Temple S. Stem cells in the developing and adult nervous system. J Neurobiol. 1998; 36: 105-10.

6. Shi Y, Chichung LD, Taupin P, Nakashima K, Ray J, Yu RT, et al. Expression and function of orphan nuclear receptor TLX in adult neural stem cells. Nature. 2004; 427: 78-83.

[55] Lysine specific demethylase 1
[56] Jumanji domain
[57] Protein arginine methyltransferase 1
[58] Coactivator-associated arginine methyltransferase 1
[59] Protein-arginine deiminase 2
[60] Multiple sclerosis
[61] Neurodegeneration
[62] Huntington
[63] Demyelination

www.SID.ir

Archive of SID

7. Kishi Y, Takahashi J, Koyanagi M, Morizane A, Okamoto Y, Horiguchi S, et al. Estrogen promotes differentiation and survival of dopaminergic neurons derived from human neural stem cells. J Neurosci Res. 2005; 79: 279-86.

8. Hermanson O, Jepsen K, Rosenfeld MG. N-CoR controls differentiation of neural stem cells into astrocytes. Nature. 2002; 419: 934-9.

9. Bylund M, Andersson E, Novitch BG, Muhr J. Vertebrate neurogenesis is counteracted by Sox1-3 activity. Nat Neurosci. 2003; 11: 1162-8.

10. Ohtsuka T, Sakamoto M, Guillemot F, Kageyama R. Roles of the basic helix-loop-helix genes Hes1 and Hes5 in expansion of neural stem cells of the developing brain. J Biol Chem. 2001; 276: 30467-74.

11. Temple S. Stem cell plasticity-building the brain of our dreams. Nat Rev Neurosci. 2001; 2: 513-520.

12. Ballas N, Grunseich C, Lu DD, Speh JC, Mandel G. REST and its corepressors mediate plasticity of neuronal gene chromatin throughout neurogenesis. J Cell. 2005; 121: 645-57.

13. Kouzarides T. Chromatin modifications and their function. J Cell. 2007; 128: 693-705.

14. Egger G, Liang G, Aparicio A, Jones PA. Epigenetics in human disease and prospects for epigenetic therapy. Nature. 2004; 429: 457-63.

15. Martinowich K, Hattori D, Wu H, Fouse S, He F, Hu Y, et al. DNA methylation-related chromatin remodeling in activity dependent BDNF gene regulation. Science. 2003; 302(5646): 890-3.

16. Mattick JS, Makunin IV. Small regulatory RNAs in mammals. Hum Mol Genet. 2005; 14: 121-32.

17. Smirnova L, Gräfe A, Seiler A, Schumacher S, Nitsch R, Wulczyn FG. Regulation of miRNA expression during neural cell specification. Eur J Neurosci. 2005; 21: 1469-77.

18. Visvanathan J, Lee S, Lee B, Lee JW, Lee SK. The microRNA miR-124 antagonizes the anti-neural REST/SCP1 pathway during embryonic CNS development. Genes. 2007; 21: 744-9.

19. Lie DC, Colamarino SA, Song HJ, Désiré L, Mira H, Consiglio A, et al. Wnt signalling regulates adult hippocampal neurogenesis. Nature. 2005; 437: 1370-5.

20. Lasky JL, Wu H. Notch signaling, brain development, and human disease. Pediatr Res. 2005; 57: 104-9.

21. Doetsch F, Petreanu L, Caille I, Garcia-Verdugo JM, Alvarez-Buylla A. EGF converts transit amplifying neurogenic precursors in the adult brain into multipotent stem cells. Neuron. 2002; 36: 1021-34.

22. Mark M, Ghyselinck NB, Chambon P. Function of retinoid nuclear receptors: lessons from genetic and pharmacological dissections of the retinoic acid signaling pathway during mouse embryogenesis. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2006; 46: 451-80.

23. Marlétaz F, Holland LZ, Laudet V, Schubert M. Retinoic acid signaling and the evolution of chordates. Int J Biol Sci. 2006; 2: 38-47.

24. Copray S, Huynh JL, Sher F, Casaccia-Bonnefil P, Boddeke E. Epigenetic mechanisms facilitating oligodendrocyte development, maturation and aging. J Glia. 2009; 57: 1579-87.

25. Shen S, Sandoval J, Swiss VA, Li J, Dupree J, Franklin RJ, et al. Age-dependent epigenetic control of differentiation inhibitors is critical for remyelination efficiency. Nat Neurosci. 2008; 11: 1024-34.

26. Tang BL, Chua CE. SIRT2, tubulin deacetylation, and oligodendroglia differentiation. Cell Motil Cytoskeleton. 2008; 65: 179-82.

27. Chopra VS, Mishra RK. To SIR with Polycomb: linking silencing mechanisms. Bioessays. 2005; 27: 119-21.

28. Benevolenskaya EV. Histone H3K4 demethylases are essential in development and differentiation. Biochem Cell Biol. 2007; 85: 435-43.

29. Paik WK, Paik DC, Kim S. Historical review: the field of protein methylation. Trends Biochem Sci. 2007; 32: 146-52.

30. Wood DD, Ackerley CA, Brand Bv, Zhang L, Raijmakers R, Mastronardi FG, et al. Myelin localization of peptidylarginine deiminases 2 and 4: comparison of PAD2 and PAD4 activities. Lab Invest. 2008; 88: 354-64.

31. Bagherpoor AJ, Bahrami AR, Matin MM, Mahdavi-Shahri N, Edalatmanesh MA. Investigating the effects of vitreous humour (crude extract) on growth and differentiation of rat mesenchymal stem cells (rMSCs) and human NTERA2 cells. Tsitol Genet. 2010; 44(6): 15-21.

www.SID.ir

Archive of SID

32. Edalatmanesh MA, Bahrami AR, Hosseini E, Hosseini M, Khatamsaz S. Bone marrow derived mesenchymal stem cell transplantation in cerebellar degeneration: a behavioral study. Behav Brain Res. 2011; 225(1): 63-70.

33. Edalatmanesh MA, Bahrami AR, Hosseini E, Hosseini M, Khatamsaz S. Neuroprotective effects of mesenchymal stem cell transplantation in animal model of cerebellar degeneration. Neurol Res. 2011; 33(9): 913-20.

34. Edalatmanesh MA, Nikfarjam H, Moghadas M, Haddad-Mashadrizeh A, Robati R, Hashemzadeh MR. Histopathological and behavioral assessment of toxin-produced cerebellar lesion: a potent model for cell transplantation studies in the cerebellum. J Cell. 2014; 16(3): 325-34.

35. Hosseini M, Moghadas M, Edalatmanesh MA, Hashemzadeh MR. Xenotransplantation of human adipose derived mesenchymal stem cells in a rodent model of Huntington's disease: motor and non-motor outcomes. Neurol Res. 2015; 37(4): 309-19.

www.SID.ir