دانشگاه پیام نور

دانشکده علوم پایه

گروه علمی بیوشیمی

پایان نامه

برای دریافت درجه کارشناسی ارشد

در رشته بیوشیمی

عنوان پایان نامه:

بررسی اثر داروهای ضد التهابی بر آستروسیت ها و سنجش تولید نیتریک اکساید

استاد راهنمای اول: خانم دکتر فرزانه صابونی

استادراهنمای همکار: آقای دکتر رضا حاجی حسینی

استاد مشاور: آقای دکتر حبیب الله ناظم

نگارش : مولود میررضوی

اردیبهشت ۱۳۸۹

.

این پایان نامه با حمایت مالی *پژوهشگاه ملی مهندسی ژنتیک و زیست فناوری* صورت پذیرفته است.

شماره: .....
تاریخ: .....
پیوست: .....

جمهوری اسلامی ایران
وزارت علوم تحقیقات و فناوری

مجتمع علوم پایه و کشاورزی

دانشگاه پیام نور
دانشگاه پیام نور استان تهران

تصویب نامه

پایان نامه کارشناسی ارشد دررشته:زیست شناسي(بيوشيمي)

تحت عنوان:

"بررسي اثر داروهاي ضدالتهابي برآستروسيت هاوسنجش توليد نيتريك اكساييد"

تاریخ دفاع :۸۹/۰۲/۲۶ ساعت: ۱۰-۱۱

نمره: ۱۹/۶ درجه ارزشیابی: عالی

هیات داوران:

اساتید	نام و نام خانوادگی	مرتبه علمی	امضاء
استادراهنمای اول	دکترفرزانه صابوني		
استادراهنمای همکار	دکتررضاحاجي حسيني		
استادمشاور	دکترحبیب اله ناظم		
استادداوردا خلی	دکترسیدکاظم بیدکي		
استادداورخارجی	دکترقاسم عطائي جعفري		
نماینده علمی گروه	دکترسیدکاظم بیدکي		

تهران،خیابان استاد
نجات الهی، خیابان
شهید فلاح پور، پلاک۲۷
تلفن: ۸۸۸۰۰۲۵۲
دورنگار:۸۸۳۱۹۴۷۵
www.tpnu.ac.ir
science.agri@tpnu.ac.ir

تقدیم به مهربان فرشتگانی که لحظات ناب باور بودن ، لذت و غرور دانستن، جسارت خواستن، عظمت رسیدن و تمام تجربه های یکتا و زیبای زندگیم مدیون حضور سبز آنهاست :

پدر و مادر عزیزم

تقدیم به همسرم :

که اسوه صبر و تحمل بوده و مشکلات مسیر را برایم آسان نمود.

تقدیم به برادرم :

که وجودش مایه دلگرمی من و تکیه گاهی در مواجه با مشکلات می باشد.

در ابتدا لازم می دانم از زحمات پدر و مادر گرامی ام و کلیه کسانیکه در دوران تحصیل همواره مشوق و پشتیبان اینجانب بوده اند کمال تشکر را بنمایم .

هم چنین از زحمات مسئولین و اساتید محترم دانشگاه پیام نور مرکز تهران و اساتید محترم و دانشجویان صمیمی و مهربان پژوهشگاه ملی مهندسی ژنتیک و زیست فناوری و به خصوص استاد ارجمند سرکار خانم دکتر فرزانه صابونی و سرکار خانم شاه صنم عباسی که با راهنمایی های خود راهگشای اینجانب بوده اند کمال تشکر و سپاسگزاری را دارم.

چکیده :

آستروسیت ها فراوانترین سلول های گلیا در سیستم عصبی مرکزی هستند.از جمله فعالیتهای آنها می توان اشاره کرد به: نگهداری حالت فیزیولوژی طبیعی مغز، ماندگاری و راهنمایی مهاجرت نرون ها در طی تکامل آنها، شکل دهی و محافظت از سد مغزی- خونی، نگهداری هموستازی یونی خارج سلولی، و همچنین نقش تنظیمی مهمی را در هنگام التهاب مغزی ایفا می کنند. آستروسیت های فعال شده انواع سیتوکین ها، شموکین ها و نیتریک اکساید را تولید می کنند . NO نقش مهمی در پاتوفیزیولوژی بیماری های التهابی سیستم عصبی ،از جمله: نواقص ناشی از دمیلینه شدن (بیماری MS و آنسفالوپاتی آلرژیک) ،بیماری های نورودژنراتیو (بیماری آلزایمر و پارکینسون) ، و صدمات مغزی ایسکمی و تروماتیک در ارتباط با سلول های گلیای فعال شده، دارد. عصاره گیاهی آیمود دارای اثرات تنظیم سیستم ایمنی در بیماران آلوده به ویروس HIV است و در فازهای اولیه بیماری سلول های CD4 را افزایش داده و پیشرفت مراحل بیماری را کند می کند. شیکونین ، رنگدانه قرمز رنگ نفتوکوئینون بدست آمده از ریشه گیاه Lithospermum erythrorhizon ، یک داروی گیاهی چینی با فعالیتهای بیولوژیکی متنوع از جمله فعالیت ضد التهابی و ضد توموری، مهار HIV-1 و توانایی ترمیم زخم ها می باشد.

در این مطالعه اثرات دو داروی آیمود و شیکونین بر فعالیت التهابی آستروسیت های فعال شده که می توانند در بیماری های التهابی سیستم عصبی نقش داشته باشند ، بررسی می گردد.

در این تحقیق از سلول های کشت شده از مغز موش و سل لاین انسانی 1321N1 استفاده گردید . سلول ها با LPS و غلظت های مختلف شیکونین و آیمود تیمار شده و میزان تولید NO و میزان بقا و دوام سلول ها بررسی گردیده است.

کلمات کلیدی : آستروسیت، نیتریک اکساید، التهاب، آیمود، شیکونین

فهرست مطالب

۱-۱ سلول های گلیا: ۲

۱ -۱-۱ معرفی سلول های گلیا: ۲

۱-۱-۱-۱انواع سلول های گلیا: ۳

۱-۱-۱-۲عملکرد های سلول های نروگلیا: ۵

۱-۱- ۲آستروسیت: ۸

۱-۱-۲-۱ انواع آستروسیت : ۹

۱-۱-۲-۲ عملکرد آستروسیت ها: ۱۲

۱-۱-۲-۳ *شیموکین ها* و *سیتوکین ها* در آستروسیت: ۲٤

۱-۱-۲-٤ توانایی پاتولوژیکی آستروسیت ها: ۲٦

۱-۱-۲-۵ دودمان آستروسیت ها: ۲٦

۱-۱-۲-٦ مراحل تمایز آستروسیت ها: ۳۱

۱-۲ *نیتریک اکساید* : ۳۲

۱-۲-۱ تاریخچه نیتریک اکساید: ۳۲

۱-۲-۲ عملکرد NO : ۳۲

۱-۲-۲-۱ NO و جریان خون: ۳۳

۱-۲-۲-۲ نقش در از بین بردن پاتوژن ها: ۳۳

۱-۲-۲-۳ اثر بر التهاب: ۳٤

۱-۲-۲- ٤ نقش درعملکرد کلیه: ۳٤

۱-۲-۲-۵ *نقش در نعوظ*: ۳٤

۱-۲-۲-٦ نقش درحرکات دودی: ۳٤

۱-۲-۲-۷ نقش در زایمان: ۳٤

۱-۲-۲-۸ اثر NO بر ترشح: ۳۵

۱-۲-۲-۹ اثر بر سیستم عصبی: ۳۵
۱-۲-۲-۱۰اثر بر طول عمر: ۳۵
۱-۲-۳ سنتز NO: ۳۶
۱-۲-٤ ایزوفرم های نیتریک اکساید سنتاز: ۳۷
۱-۲-۵ مکانیسم عمل NO : ۳۸
۱-۲-٦ NO و مغز: ۳۹
۱-۲-۷ NO و آستروسیت ها: ٤۲
۱-۲-۸ اثر متفاوت NO بر آستروسیت ها و نرون ها: ٤٤
۱-۲-۹ NO و بیماری ها: ٤٦
۱-۳ *رسپتورهای Toll-like* : ٤۷
۱-٤ بیماری های التهابی سیستم عصبی: ۵۱
۱-٤- ۱ بیماری *انسفالومیلیت آلرژیک تجربی*: ۵۲
۱-٤-۲ *بیماری هانتینگتون*: ۵۲
۱-٤-۳ بیماری *اسکلروز جانبی آمیوتروفیک*: ۵۳
۱-٤-٤ *بیماری آلزایمر* : ۵۳
۱-٤-۵ بیماری پارکینسون: ۵۵
۱-٤-٦ ایسکمی / *هیپوکسی* : ۵٦
۱-٤-۷ بیماری *اسکلروزیس چند گانه* : ۵٦
۱-٤-۸ بیماری ایدز: ۵۸
۱-۵ شیکونین: ۵۹
۱-۵-۱ تاریخچه داروی شیکونین: ۵۹
۱-۵-۲ ساختمان شیکونین: ٦۰
۱-۵-۳ کاربرد شیکونین: ٦۱
۱-٦ *آیمود*: ٦۳
۱-٦-۱ تاریخچه کشف داروی آیمود: ٦۳

۱-۶-۲ معرفی داروی آیمود: ۶۳
۱-۶-۳ کاربرد داروی آیمود: ۶۴
۱-۷آپوپتوز : ۶۵
۱-۷-۱ مورفولوژی آپوپتوز : ۶۷
۱-۷-۲ تفاوت آپوپتوز و *نکروز*: ۶۹
۲-۱تجهیزات ، مواد و محلول های به کار رفته: ۷۱
۲-۱-۱ تجهیزات مورد استفاده در آزمایشگاه: ۷۱
۲-۱-۲ وسایل مورد استفاده در آزمایش: ۷۱
۲-۱-۳ مواد مورد استفاده در آزمایش: ۷۲
۲-۲ طرز تهیه محلول های مورد استفاده: ۷۳
۲-۲-۱ محیط کشت سلول DMEM: ۷۳
۲-۲-۲ بافر هنکس (Hanks's BSS without Mg^{2+} & Ca^{2+}): ۷۴
۲-۲-۳ بافر PBS(Phosphate Buffered Saline without Ca^{2+}& Mg^{2+}): ۷۴
۲-۲-٤ محلول MTT : ۷۵
۲-۲-۵ معرف گریس: ۷۵
۲-۲-٦ تریپسین ۰/۲۵ در صد: ۷۵
۲-۲-۷ محلول استوک LPS : ۷۶
۲-۲-۸ رنگ DAPI: ۷۶
۲-۳ روش کار: ۷۶
۲-۳-۱ کشت اولیه سلول های مغز نوزاد موش: ۷۶
۲-۳-۲ جداسازی سلول های آستروسیت: ۷۷
۲-۳-۳ کشت دودمان سلولی 1321N1 : ۷۸
۲-۳-٤ تیمار سلول ها با دارو: ۷۸
۲-۳-۵ تیمار سلول ها با LPS : ۷۹
۲-۳-٦ شمارش سلولی: ۸۰

۲-۳-۷ تهیه غلظت های مورد استفاده آیمود: ۸۰
۲-۳-۸ تهیه غلظت های مورد استفاده شیکونین: ۸۰
۲-۳-۹ بررسی اثر آیمود و شیکونین بر هسته سلول ها توسط رنگ آمیزی DAPI: ۸۱
۲-۳-۱۰ تست بررسی دوام و بقای سلول (تست MTT) : ۸۱
۲-۳-۱۱ اندازه گیری نیتریک اکساید: ۸۲
۲-۳-۱۲ رنگ آمیزی اختصاصی ICC برای مشخص کردن سلول های آستروسیت: ۸۵
۳-۱-۱ کشت اولیه سلول های آستروسیت از مغز نوزاد موش صحرایی: ۸۸
۳-۱-۲ رنگ آمیزی ایمونوسیتوشیمی کشت اولیه سلول های آستروسیت : ۸۸
۳-۱-۳ کشت سلول های آستروسیت سل لاین 1321N1 : ۸۹
۳-۱-٤ رنگ آمیزی DAPI سلول های آستروسیت سل لاین 1321N1 تیمار شده با آیمود : ۸۹
۳-۱-٥ رنگ آمیزی DAPI سلول های آستروسیت سل لاین 1321N1 تیمار شده با شیکونین: ۸۹
۳-۱-۷ منحنی استاندارد NO : ۹۰
۳-۱-۸ بررسی ٤ پروتوکل انجام شده بر سلول های آستروسیت موش صحرایی تیمار شده با آیمود: ۹۱
۳-۱-۸ اثر چهارپروتوکل تیمار با آیمود آستروسیت های سل لاین 1321N1 : ۹٦
۳-۱-۸ چهار پروتوکل تیمار آستروسیت های موش با شیکونین: ۱۰۰
۳-۱-۹ اثر چهار پروتوکل شیکونین بر سل لاین 1321N1 : ۱۰٥
۳-۱-۱۰ پروتوکل بررسی چهار زمان اثر شیکونین بر سلول های 1321N1: ۱۱۰
۳-۱-۱۱- جمع بندی کلی اثر داروی آیمود بر آستروسیت های اولیه موش و آستروسیت های سل لاین 1321N1: ۱۱۲
۳-۱-۱۲- جمع بندی کلی اثر داروی شیکونین بر آستروسیت های اولیه موش و آستروسیت های سل لاین 1321N1: ۱۱٥
۳-۲ تصاویر: ۱۲۰
۳-۲-۱ کشت اولیه آستروسیت مغز نوزاد موش صحرایی: ۱۲۰
۳-۲-۲ رنگ آمیزی اختصاصی ایمونوسیتوشیمی برای کشت اولیه آستروسیت ۱۲۱
۳-۲-۳ کشت سلول های آستروسیت سل لاین 1321N1 : ۱۲۲
۳-۲-٤ رنگ آمیزی DAPI آستروسیت های سل لاین 1321N1 تیمار شده با آیمود: ۱۲۳
۳-۲-٥ تست MTT برای آستروسیت های سل لاین 1321N1 تیمار شده با آیمود: ۱۲٤
۳-۲-٦ رنگ آمیزی DAPI آستروسیت های سل لاین 1321N1 تیمار شده با شیکونین: ۱۲٦

۳-۲-۷ تست MTT برای آستروسیت های سل لاین 1321N1 تیمار شده با شیکونین:..... ۱۲۸
۳-۲-۷ تیمار آستروسیت های موش با آیمود:..... ۱۲۹
۳-۲-۹ تیمار سل لاین 1321N1 با آیمود:..... ۱۳۱
۳-۲-۹ اثر شیکونین بر سل لاین 1321N1 :..... ۱۳۳
٦-۱اختصارات:..... ۱۵۷
٦-۲ لغت نامه :..... ۱٦۱
پیوست الف: بررسی ٤ پروتوکل انجام شده بر سلول های آستروسیت موش صحرایی تیمار شده با آیمود:..... ۱٦۷
پیوست ب: اثر چهارپروتوکل تیمار با آیمود آستروسیت های سل لاین 1321N1 :..... ۱٦۹
پیوست ج: بررسی ٤ پروتوکل انجام شده بر سلول های آستروسیت موش صحرایی تیمار شده با شیکونین ۱۷۲
پیوست د: اثر چهار پروتوکل شیکونین بر سل لاین ۱۳۲۱N:..... ۱۷۷
پیوست هـ: پروتوکل بررسی چهار زمان اثر شیکونین بر سلول های 1321N1:..... ۱۸۱

مقدمه

۱-۱ سلول های گلیا:

۱ -۱-۱ معرفی سلول های گلیا:

سیستم عصبی شامل *سیستم عصبی محیطی*[۱] و *سیستم عصبی مرکزی*[۲] است.PNS شامل سیستم عصبی فراگرفته در تمام سطوح بدن بجز سیستم عصبی مرکزی می باشد. CNS از دو نوع سلول اصلی تشکیل شده است: نرون ها و سلول های گلیا. تخمین زده شده که تعداد گلیا ها در مغز پستانداران ۱۰ برابر نرون هاست. در انسان سلول های گلیا ۹۰ درصد سلول های مغز را تشکیل می دهند.

اصطلاح "گلیا" از کلمه یونانی به معنای "چسب" گرفته شده که اولین بار توسط Rudol Vierchow در ۱۸۵٦ بیان شده است. سپس گلیا ها توسط Roman Ycajal در ۱۹۱۳، Del Rio-Hortega در۱۹۲۸ و Perfield در ۱۹۳۲ کشف و توصیف شدند. (AkokiNishiyama et al. 2005)

امروزه می دانیم که تنها کار این سلول ها کنار هم نگهداشتن سلول های عصبی نیست و بنابراین نباید تنها بعنوان سلول های پشتیبان نرون ها در سیستم عصبی از آنها یاد کرد. به گونه ای که گفته می شود حقیقتا همه جوانب تکوینی و عملکردی مغز درگیر شراکت نرون- گلیالی می باشد. (He.F et al. 2006, Barres.B.A 2003)

مشخص شده که گلیا ها طیف وسیعی از فعالیت ها را انجام می دهند که برای عملکرد و بقای عصبی لازم و ضروری است. از جمله: میلین سازی، *محافظت ساختمانی*[۳]، تنظیم پتاسیم خارج سلولی ($[K^+]_0$) ، انتقال نوروترنسمیتر ها، انتقال عصبی، القا عملکرد *سد مغزی_خونی*[٤] در سلول های اندوتلیال و شکل دهی آسیب گلیایی[٥]. بعلاوه گلیاها همانند نرون ها بسیاری از کانال های یونی و رسپتورهای نروترنسمیتر را بیان می کنند و سیگنال هایی را در طی تکثیر موج کلسیمی به یکدیگر فرستاده و خودشان می توانند نروترنسمیتر ها را آزاد کنند که بطور پویایی با سیستم عصبی در ارتباط است. (Akiko Nishiyama et al. 2005)

مشخص شده که که بیشتر نقص های CNS که برای هر کدام به فوریت درمان لازم است ، صرفا مربوط به پیشامد مبهمی از اختلال عملکردی نرون ها نیست و در حقیقت از طریق مراحل کنترل

---

۱ Peripheral nervous system (PNS)
۲ Central nervous system (CNS)
۳ Structrul support
٤ Blood_brain barrier
٥ Glial scar formation

شده التهاب توسط سلول های گلیا هماهنگ می شود. بطوریکه در MS ، آلزایمر، پارکینسون، سکته مغزی و ... التهاب بعنوان مرحله ای از بیماری شناخته شده که سلول های گلیا را درگیر می کند.

همانند تمامی سلول های بدن پستانداران، سلول های گلیا در تداخل سلول- سلول و سلول- ماتریکس عمل می کنند. سلول های گلیا نسبت به نرون ها کمتر در ارتباط شبکه های چند سلولی درگیر هستند. (JohannesM.van et al. 2006)

۱-۱-۱-۱انواع سلول های گلیا:

سلول های گلیا به دو گروه *ماکروگلیا*[۶] و *میکروگلیا*[۷] تقسیم می شوند. هر دو نوع گلیا ارتباطاتی با نرون ها را در ماده سفید و خاکستری نشان می دهد که شباهت و تفاوت های عملکردی آنها در حال شناخته شدن است.

مطالعات سلولی دو نوع سلولی از ماکروگلیا را در CNS معرفی می کند: *آستروسیت*[۸] و *الیگودندروسیت*[۹]. البته به تازگی سومین نوع از سلول های ماکروگلیا بر اساس بیان خاصش مشخص شده به نام NG2-glia ، که مشخص شده این سلول ها توانایی تبدیل به الیگودندروسیت ها را دارد. (Akiko Nishiyama et al. 2005)

انواع گلیاهای CNS به ترتیب فراوانی عبارتند از:

- آستروسیت ها:

فراوانترین سلول ها در CNS هستند که دارای *زوائد شعاعی*[۱۰] می باشند. جسم سلولی غیر معمول این سلول ها ستاره شکل با زوائدی با انتهای پهن است. این سلول ها در پیرایش اطلاعات در مغز دارای نقش مستقیمی هستند و در تکوین سیستم عصبی مرکزی هم نقش های مهمی را ایفا می کنند. (Jessen K.R 2004)

- الیگودندروسیت ها:

این سلول ها با وجود داشتن سیتوپلاسم کم به دور هسته ، چندین زائده دارند که آنها را به دور آکسون ها می پیچاند تا یکی از تخصص یافته ترین ساختارهای سلولی در بدن ، یعنی "*غلاف*

---

[۶] macroglia
[۷] microglia
[۸] astrocyte
[۹] olidodendrocyte
[۱۰] Radiating processes

میلینی" [11]را شکل دهند.الیگودندروسیت ها بطور اختصاصی میلین ،که آکسون ها را در CNS می پوشاند و باعث انتقال سریع و راحت حرکت *جهشی* [12]می شود ، را می سازد.
(Jessen K.R 2004, Akika Nishiyama et al. 2005)

- میکروگلیا:

سلول های فاگوسیتوزی مستقر در CNS هستند (Mary E.Hamby et al. 2006). این سلول ها که اولین بار توسط ریوهورتگا در سال ۱۹۳۲ شناسایی شدند سلول هایی شبه ماکروفاژی مقیم در CNS هستند که بجای نرواکتودرم از مونوسیت های خونی منشا گرفته اند. فنوتیپ سلول های میکروگلیا وابسته به فعالیت آنها می باشد (Jessen K.R 2004) . دو جمعیت اصلی از میکروگلیا ها تشخیص داده شده اند: *سلول های گیتر*[13] یا *میکروگلیای فعال شده*[14] هم نامیده می شود و از نظر مورفولوژی شبیه مونوسیت ها و ماکروفاژها می باشند و اغلب *آمبوئید*[15]نامیده شده و در کشت های مخلوط بالای تک لایه آستروسیتی قرار دارند و با تکان دادن می توان آنها را جدا کرد.

سلول های منشعب[16]که زوائدی با طول های مختلف دارند و فاقد آنزیم های هیدرولیتیک می باشند و قادر به فرو بردن اجسام نیستند . در کشت های مخلوط محل آنها زیر تک لایه آستروسیتی و یا در میان آستروسیت هاست و با تریپسینه کردن ملایم می توان آنها را جدا کرد.
(Del Rio- Hortega et al. 1932, Josep Saura 2007)

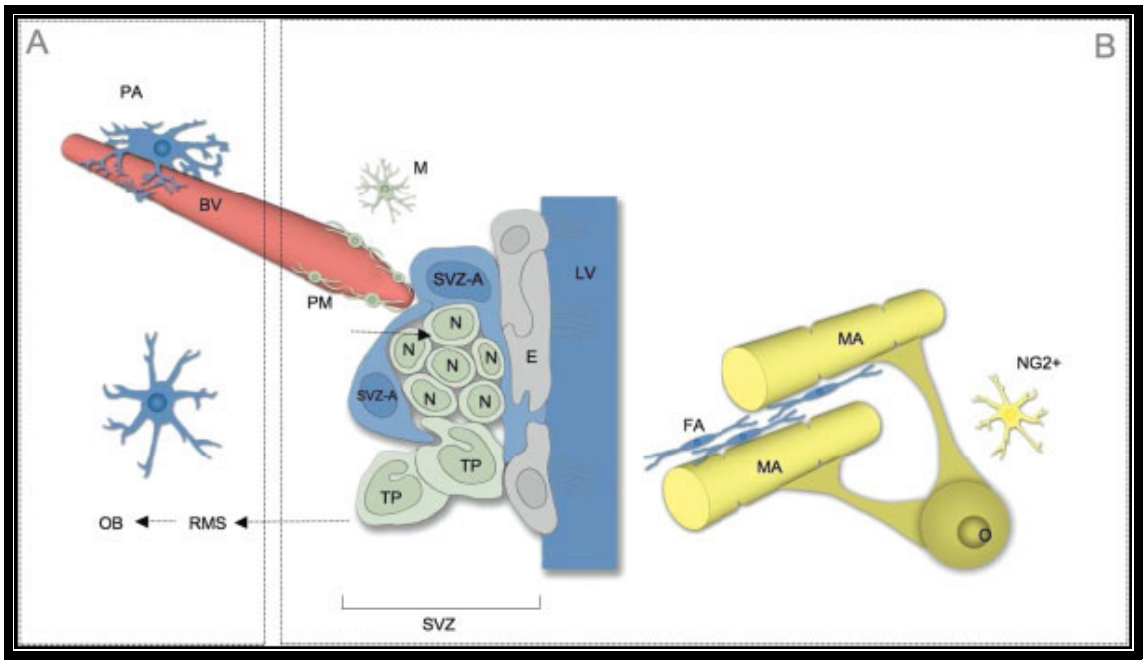
- NG2-glia :

این سلول ها مثل آستروسیت ها به شکل ستاره ای هستند و بطور وسیعی در ماده سفید و خاکستری CNS بالغ پیش رفته است.۸-۹ درصد از کل ماده سفید و ۲-۳ در صد از کل سلول های ماده خاکستری را تشکیل می دهند. یک تفاوت عملکردی بین سلول های آستروسیت و الیگودندروسیت ها نا مشخص بود تا زمانیکه NG2-glia کشف شد. شواهد زیادی نشان می دهد که این سلول ها ، الیگودندروسیت های میلین ساز را تولید می کند ولی NG2-glia خیلی طولانی تر بعد از اینکه الیگودندروسیت ها تولید می شوند باقی می مانند NG2 و الیگودندروسیت ها یک دودمان مشترک دارند که آنها را از آستروسیت ها جدا می کند. شواهد نشان می دهد که در شرایط *in vivo*

---

[11] Myelin sheath
[12] saltatory
[13] gitter
[14] reactive
[15] amoeboid
[16] ramified

و *in vitro* ، NG2-glia به الیگودندروسیت ها تمایز می یابد که بیانگر ایـن اسـت کـه واقعـا NG2 پیش ساز الیگودندروسیت هاست. در زمان تکامل همه سلول های $NG2^{+}$ به الیگودندروسیت ها ارتقا نمی یابد بلکه بسیاری از آنها بصورت NG2-glia برای دوران بزرگسالی باقی می مانند. این سلول ها GFAP را بیان نکرده و برای نقش آستروسیت هـا در بـر همکـنش سـد مغـزی- خـونی ، پشـتیبانی ساختمانی و شکل دهی سطح pial مغز سازگار نشده است. (Akiko Nishiyama et al. 2005)



شکل ۱: طبقه بندی سلول های گلیا- قسـمت A : مـاده خاکسـتری CNS – قسـمت B مـاده سـفید CNS- PA= آسنروسیت پروتوپلاسمی، O= الیگودندروسیت، FA= آستروسیت فیبروبلاسـتی، M= میکروگلیـا منشـعب، E= سلول هـای انـدوتلیال، *TP*= *پـیش سـازهای گـندرا*[۱۷]، *PM*[۱۸] ماکروفـاژ پـری واسـکولار ، *BMP*[۱۹]= پـروتئین مورفوژنتیک استخوان، N= نروبلاست، SVZ= منطقه تحت بطنی، SVZ-A= منطقه تحت بطنی آستروسیت ، *LT*= بطن جانبی[۲۰]. (Daniel Blackburn 2009)

۱-۱-۱-۲عملکرد های سلول های نروگلیا:

مغز یک ارگان پیچیده است که از انواع سلول های عصبی و غیر عصبی تشـکیل شـده اسـت کـه بـه برهمکنش ها و ارتباط بین سلولی و درون سلولی، تحریک و القا، ممانعت، محافظت و حتی مـرگ و

[۱۷] Transit progenitors
[۱۸] perivascular macrophage
[۱۹] Bone Morphogenetic protein
[۲۰] Lateral ventrical

ویران سازی دلالت می کند. با توجه به نظریه *neurocentric* ، مغز نمی تواند بدون عملکرد هماهنگ سلول هایش عمل کند. میکروگلیا در نگهداری و محافظت هموستازی توسط ترشح انواع ترکیباتی که مراحل عصبی نرمال را آسان می کندو برگرداندن هموستازی در طی زمان های استرس توسط از بین بردن پاتوژن ها و از میان برداشتن باقی مانده آنها ، مفید است.

ماکروگلیا (آستروسیت و الیگودندروسیت) در عملکرد عصبی اثر می گذارند. آستروسیت ها با بافر سیناپس ها و گره های عصبی و الیگودندروسیت ها با عایق کردن آکسون ها توسط میلین و امکان عملکردهای انتقالی در این امر اثرگذار هستند.

عملکرد طبیعی مغز همچنین نمی تواند بدون سلول های اندوتلیال که رگ های خونی را شکل می دهند و یا سلول های *اپیندمال*[۲۱] که سیستم ventricular را آستر می کند و همچنین سلول های *ستاره ای*[۲۲] یا PERICYTE و *پیش ساز*[۲۳] که عملکردشان هنوز به خوبی مشخص نیست، پیشرفت پیدا کند.

با تمام برهمکنش ها میان سلول های مختلف در مغز، هیچکدام به خوبی آستروسیت ها در عملکرد عصبی نرمال عمل نمی کنند. آستروسیت ها با انتهای پایانه رگ های خونی و در گره رانویه ، بطور استراتژیکی با مشارکت عملکرد عصبی در سطوح مختلف در موازنه هستند.محافظت آستروسیت ها از سد مغزی- خونی در محلی که سلول های اندوتلیال *اتصالات محکم*[۲۴] را تشکیل می دهد ، از سلول های اندوتلیال حالاتی را دریافت می کند که عاملی برای تغییرات سیناپسی است. آستروسیت ها همچنین با بافرهای دریافت شده توسط نرون ها و فرستاده شده به نرون ها در ارتباط هستند.آستروسیت ها سیگنال های دریافت شده توسط نرون ها را توسط کنترل سیناپسی، انتشار سیناپسی و آسان سازی فرستادن سیگنال عصبی توسط بافر پتاسیم در محل گره ها ، محافظت می کند. واضح است که عملکرد نرمال سلول های عصبی به شدت وابسته به عملکرد نرمال آستروسیت ها می باشد. (Marcus Jacobse 1991, Joan M.Gensert et al. 2006)

---

[۲۱] ependymal
[۲۲] Satellite cell
[۲۳] progenitor
[۲۴] Tight junction

جدول۱ : عملکرد سلول های نروگلیا:

عملکرد	نوع سلول
انتقال از خون به نرون ها	آستروسیت
القا سد مغزی- خونی اندوتلیال عروق خونی	آستروسیت
میلینه سازی در CNS	الیگودندروسیت
میلینه سازی در PNS	سلول های شوان
ترشح ماتریکس خارج سلولی	سلول های شوان
راهنمایی آکسونی	آستروسیت ها
تحریک *ورم عصب اضافی*[۲۵]	آستروسیت
مهار ورم عصبی اضافی	الیگودندروسیت
راهنمایی مهاجرت نرونی	سلول های گلیای منشعب
تنظیم مورفوژنز نرونها	آستروسیت
Compartmentalization نرون ها	آستروسیت
پاسخ کروماتولیتیک به *اکسوتومی*[۲۶]	میکروگلیا
فاگوسیتوز قطعات از *کار افتاده سلولی*[۲۷]	میکروگلیا
انتقال پروتئین ها به آکسون	آستروسیت ها
ورود سلول های شوان به میتوز	میکروگلیا
پاسخ ایمنی	میکروگلیا
جذب پپتیدهای *نوروواکتیو*[۲۸]	الیگودندروسیت ها/ آستروسیت ها
تولید IL1β	میکروگلیای آمبوئید

[۲۵] Neurite outgrowth
[۲۶] Choromatolytic response t axotomy
[۲۷] Celluar debris
[۲۸] neuroactive

تولید PDGF & CNTF	آستروسیت نوع۱/ گلیوبلاست O-2A
تولید IgG	آستروسیت
تولید FGF	آستروسیت
تولید GMF	آستروسیت
تولید NGF	سلول های شوان
تنظیم پتاسیم خارج سلولی	آستروسیت/ سلول های شوان
تنظیم ذخیره خونی	آستروسیت

۱-۱- ۲آستروسیت:

آستروسیت ها (که به *آستروگلیا* [۲۹]هم معروف هستند) گلیاهای ستاره شکلی در مغز می باشند که بعنوان سلول های *آستروسیت گلیالی* [۳۰] نیز معروف می باشند.
(James E.Goldman 2004, Astrocyte)

آستروسیت ها یک گروه از سلول های گلیا هستند که ۲۵-۵۰ درصد از مغز را شامل می شوند.آستروسیت ها تنها سلول های مغزی هستند که شامل مولکول ذخیره انرژی ، گلیکوژن ، می باشند.(Pierre J.Magistretti et al. 2002)

در گذشته آستروسیت بعنوان یک عامل غیر فعال در مغز شناخته شده بود که نرون ها را از نظر ساختمانی، متابولیسم و تغذیه پشتیبانی می کند ولی امروزه آستروسیت بعنوان تنظیم کننده فعال و پویا در فعالیت عصبی و انتقال سیگنال معرفی شده که در گسترش، فعالیت ، تمایز، بلوغ و شکل پذیری نرون ها شرکت دارد. (Inga Marriewicz et al. 2006)

در میان سلول های گلیا در CNS ، الیگودندروسیت ها و میکروگلیا بعنوان واحد های عملکردی در میلین سازی و ایمنی اهمیت دارند. در مقابل ، نقش آستروسیت ها مبهم تر است و بعنوان "چسب *مغزی*"[۳۱] شناخته شده که چهارچوب لازم برای برهمکنش و گسترش عصبی را ایجاد می کند . ابتدا

[۲۹] astroglia
[۳۰] Astrocytic glial cells
[۳۱] braiglue