دانشکده علوم پایه

پایان نامه کارشناسی ارشد

عنوان

بررسی الگوی الکتروفورزی پروتئین های مایع مغزی- نخاعی جنین جوجه

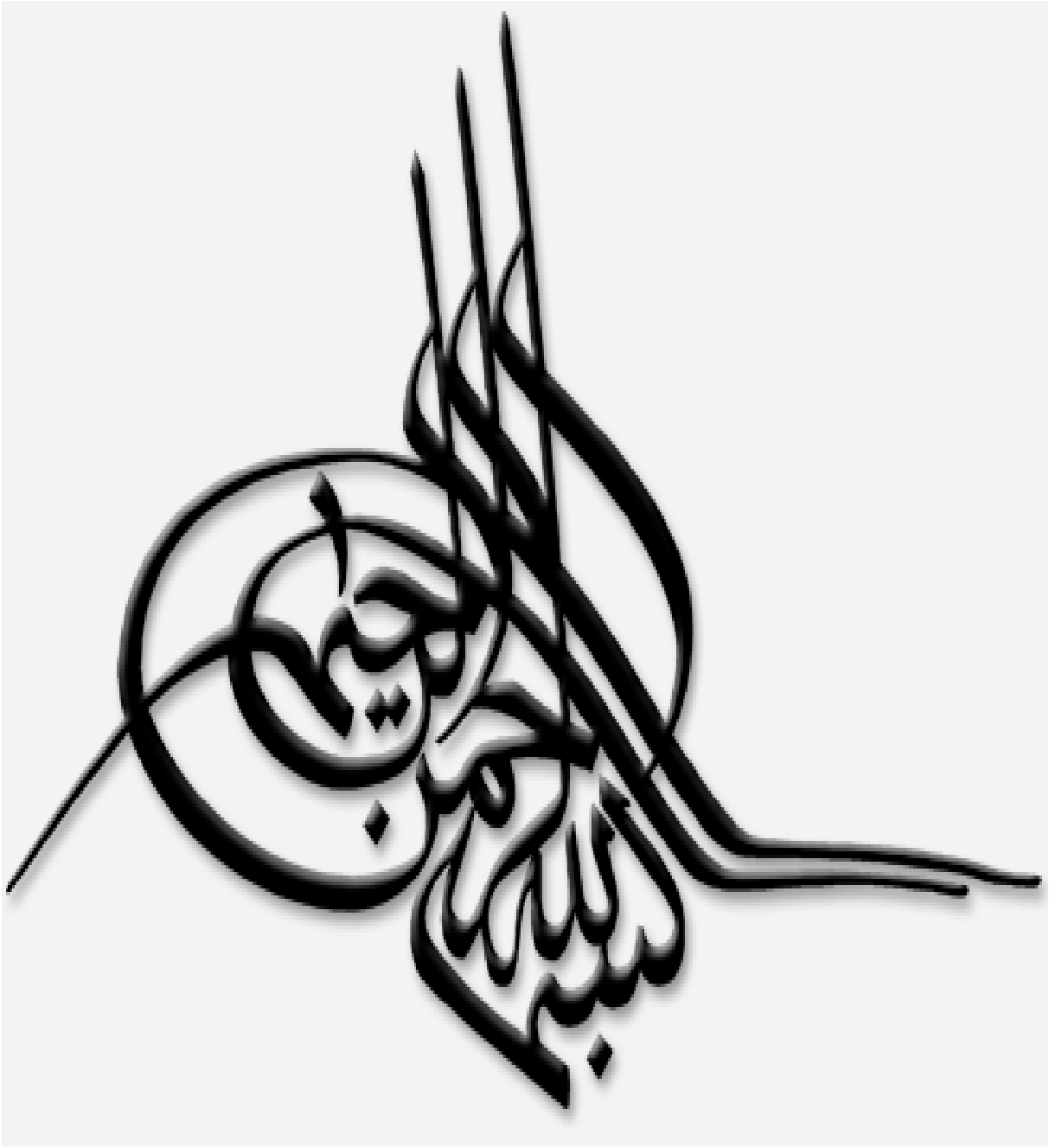
از

سیده زهرا حسینی کلکوه

استاد راهنما

دکتر زیور صالحی

شهریور ۱۳۸۹


بسم الله الرحمن الرحيم

شکر خداوند متعال را به جای آورده که توفیق نصیب من کرد تا این پایان نامه را به پایان برسانم .

تقدیم به آنان که در رهگذر عمر یاری گر و دلگرمی من بودند
و دعای خیرشان بدرقه ی راهم بود :

تقدیم به **پدر و مادرم** که با صبر و پشتیبانی همیشگی خود در تمامی دوران‌های زندگی ام امید موفقیت را در من زنده نگاه داشتند.

تقدیم به **خواهرانم** که بدون یاری آن‌ها اتمام این پایان نامه امکان پذیر نبود.

از **سرکار خانم دکتر زیور صالحی** به دلیل یاری‌ها و راهنمایی‌های بی چشمداشت ایشان که بسیاری از سختی‌ها را برایم آسان‌تر نمودند، سپاسگذارم.

از استاد گرامیم **جناب آقای دکتر فرهاد مشایخی** بسیار سپاسگذارم چرا که بدون راهنمایی‌های ایشان تامین این پایان نامه بسیار مشکل می‌نمود.

از داوران ارجمند، **جناب آقای دکتر علی نیک پی** و **جناب آقای دکتر حمید رضا وزیری** نیز کمال تشکر را دارم.

خدایا عاقبت به خیری و عافیت و طول عمر را برای آنان از درگاهت مسئلت دارم.

فهرست مطالب

عنوان **شماره صفحه**

چکیده فارسی..... vii

چکیده انگلیسی..... viii

فصل اول/ مقدمه

۱-۱. مقدمه..... ۱

۱-۲. ایجاد سیستم عصبی مرکزی..... ۲

۱-۳. آناتومی سیستم بطنی..... ۵

۱-۴. سطوح مشترک مایعات..... ۶

۱-۴-۱. سد خونی- مغزی..... ۸

۱-۴-۲. سد خونی- مایع مغزی نخاعی..... ۹

۱-۴-۳. سطح مشترک مایع مغزی نخاعی- مغز/ طناب نخاعی..... ۱۱

۱-۵. شبکه کوروئید..... ۱۲

۱-۶. اعمال شبکه کوروئید..... ۱۳

۱-۶-۱. ترشح مایع مغزی- نخاعی..... ۱۳

۱-۶-۲. سنتز پپتیدهای بیواکتیو و فاکتورهای رشد..... ۱۶

۱-۶-۲-۱. وازوپرسین..... ۱۷

۱-۶-۲-۲. فاکتور رشد انسولین مانند-۲..... ۱۷

۱-۶-۲-۳. فاکتور رشد تغییردهنده- بتا..... ۱۸

۱-۷. ترکیب مایع مغزی- نخاعی..... ۱۸

۱-۸. ترکیب مایع مغزی- نخاعی جنینی..... ۱۸

۱-۹. عملکردهای مایع مغزی- نخاعی جنینی..... ۲۳

۱-۹-۱. رشد و نمو جنینی..... ۲۳
۱-۹-۱-۱. اثر تروفیک بر روی سلول های پیش ساز عصبی..... ۲۳
۱-۹-۱-۲. بقا سلول های نورواپی تلیال..... ۲۴
۱-۹-۱-۳. تکثیر سلول نورواپی تلیال..... ۲۵
۱-۹-۱-۴. گسترش بطنی..... ۲۶
۱-۱۰. ترکیب مایع مغزی- نخاعی بالغ..... ۳۰
۱-۱۰-۱. اریتروسیت ها و سلول های هسته دار..... ۳۰
۱-۱۰-۲. پروتئین..... ۳۰
۱-۱۰-۳. گلوکز..... ۳۱
۱-۱۰-۴. سدیم..... ۳۱
۱-۱۰-۵. پتاسیم..... ۳۱
۱-۱۰-۶. کلسیم..... ۳۱
۱-۱۰-۷. منیزیم و کلرید..... ۳۲
۱-۱۰-۸. آنزیم ها..... ۳۲
۱-۱۱. عملکردهای مایع مغزی- نخاعی بعد از تولد..... ۳۲
۱-۱۱-۱. تنظیم فشار درون جمجمه ای..... ۳۲
۱-۱۱-۲. تنظیم محیط شیمیایی سیستم عصبی مرکزی..... ۳۳
۱-۱۱-۳. انتقال درون مغزی..... ۳۴
۱-۱۲. مایع مغزی- نخاعی و بیماریها..... ۳۴
۱-۱۲-۱. بیماری ناشی از انسداد مسیر مایع مغزی- نخاعی..... ۳۴
۱-۱۲-۲. مایع مغزی- نخاعی و بیماری های نورولوژیکال..... ۳۵
۱-۱۳. هدف..... ۳۶

فصل دوم/ مواد و روشها

- دستگاه های مورد نیاز..... ۳۸
- مواد مورد نیاز..... ۳۹

۲-۱. تهیه نمونه های مایع مغزی- نخاعی..... ۴۰

۲-۲. اندازه گیری غلظت کل پروتئین..... ۴۰

۲-۲-۱. آماده سازی محلول ها..... ۴۱

۲-۲-۱-۱. تهیه محلول برادفورد..... ۴۱

۲-۲-۱-۲. تهیه استوک BSA..... ۴۱

۲-۲-۱-۳. تهیه محلول های استاندارد..... ۴۲

۲-۲-۲. انجام مراحل تعیین غلظت پروتئین های مایع مغزی- نخاعی..... ۴۲

۲-۳. آماده سازی محلول و بافرهای الکتروفورز..... ۴۳

۲-۳-۱. بافر مخزن یا بافر الکترود..... ۴۳

۲-۳-۲. بافر نمونه..... ۴۴

۲-۳-۳. بافر ژل بالایی..... ۴۵

۲-۳-۴. بافر ژل پایینی..... ۴۵

۲-۳-۵. تهیه آکریل آمید ۳۰٪ و بیس آکریل آمید ۰/۸ ٪..... ۴۵

۲-۳-۶. تهیه آمونیوم پرسولفات..... ۴۶

۲-۴. آماده سازی ژل الکتروفورز..... ۴۷

۲-۴-۱. تهیه ژل پایینی..... ۴۷

۲-۴-۲. تهیه ژل بالایی..... ۴۸

۲-۵. آماده سازی نمونه ها برای انجام الکتروفورز..... ۴۹

۲-۶. انجام الکتروفورز SDS-PAGE..... ۴۹

۲-۷. رنگ آمیزی ژل پلی آکریل آمید..... ۵۱
۲-۷-۱. تهیه بافرهای رنگ آمیزی نیترات نقره..... ۵۱
۲-۷-۱-۱. تهیه محلول تثبیت کننده یا S_1..... ۵۱
۲-۷-۱-۲. تهیه محلول حساس گر یا S_2 ..... ۵۲
۲-۷-۱-۳. تهیه ی محلول رنگ آمیزی یا S_3..... ۵۲
۲-۷-۱-۴. تهیه محلول ظاهرکننده یا S_4..... ۵۲
۲-۷-۱-۵. تهیه محلول متوقف کننده یا S_5..... ۵۳
۲-۷-۲. انجام رنگ آمیزی نیترات نقره..... ۵۳

فصل سوم/ نتایج

۳-۱. تعیین غلظت کل پروتئین..... ۵۵
۳-۲. تعیین مقدار مناسب از نمونه ها جهت ایجاد الگوی پروتئینی مناسب..... ۵۸
۳-۳. بررسی الگوی الکتروفورزی پروتئین های مایع مغزی- نخاعی..... ۵۹
۳-۴. بیان نسبی باندهای A، B، C و D در روزهای ۶ تا ۱۳ جنینی..... ۶۱

فصل چهارم/ بحث

۴-۱. بحث..... ۶۶
۴-۲. پیشنهادات..... ۷۳

فصل پنجم/ منابع..... ۷۵

فصل ششم / پیوست..... ۹۴

فهرست جداول

عنوان **شماره صفحه**

جدول۱-۱. طبقه بندی پروتئین های اصلی در مایع مغزی- نخاعی و سرم..... ۲۰

جدول۱-۲. طبقه بندی پروتئین های موجود در مایع مغزی- نخاعی جنینی..... ۲۲

جدول ۲-۱. محلول های ژل پایینی..... ۴۷

جدول ۲-۲. محلول های ژل بالایی..... ۴۸

جدول ۳-۱. محاسبه جذب نمونه های BSA با غلظت های متفاوت..... ۵۵

جدول ۳-۲. غلظت نمونه های مایع مغزی- نخاعی از روز ۶ تا ۱۳ جنینی..... ۵۷

جدول۳-۳. بیان نسبی باندهای A، B، C و D در روزهای ۶ تا ۱۳ جنینی..... ۶۱

فهرست شکل ها

عنوان **شماره صفحه**

شکل ۱-۱. دیاگرام شماتیک از وزیکول های مغزی.....۳

شکل ۱-۲. برش ساجیتال جنین جوجه روز ۳-۴.....۵

شکل ۱-۳. سیستم بطنی و مسیر جریان مایع مغزی – نخاعی از شبکه های کوروئید در بطن های جانبی به پرزهای عنکبوتیه. ۶

شکل ۱-۴. دیاگرام شماتیک از سطوح مشترک بین خون، مغز و مایع مغزی-نخاعی.....۷

شکل ۱-۵. سد خونی – مغزی.....۸

شکل ۱-۶. بازجذب مایع مغزی- نخاعی.....۱۰

شکل ۱-۷. ساختار شماتیک شبکه های کوروئید.....۱۴

شکل ۱-۸. محل شبکه های کوروئید و جریان مایع مغزی-نخاعی در سیستم عصبی مرکزی انسان.....۱۶

شکل ۱-۹. دیاگرام ترکیبی از بخش ساجیتال مغز میانی جنین جوجه روز ۴.....۲۷

شکل ۱-۱۰. دیاگرام شماتیکی از مغز میانی.....۲۹

شکل۳-۱. منحنی استاندارد BSA در غلظت های متفاوت همراه با معادله خط و ضریب همبستگی.....۵۶

شکل۳-۲. غلظت کل پروتئین مایع مغزی- نخاعی روزهای ۶ تا۱۳ جنینی.....۵۷

شکل۳-۳. بررسی رقت مناسب از نمونه های مایع مغزی- نخاعی با استفاده از ژل پلی آکریل آمید ۱۲/۵ ٪.....۵۹

شکل۳-۴. بررسی الگوی الکتروفورزی پروتئین های مایع مغزی- نخاعی روزهای ۶ تا ۱۳ جنینی با استفاده از ژل پلی آکریل آمید ۱۲/۵ ٪ و رنگ آمیزی نیترات نقره.....۶۰

شکل۳-۵. میزان بیان نسبی باند A در مایع مغزی- نخاعی روزهای ۶، ۷، ۸، ۹، ۱۰، ۱۱، ۱۲ و ۱۳ جنین جوجه.۶۲

شکل ۳-۶. میزان بیان نسبی باند B در مایع مغزی- نخاعی روزهای ۶، ۷، ۸، ۹، ۱۰، ۱۱، ۱۲ و ۱۳ جنین جوجه.۶۳

شکل ۳-۷. میزان بیان نسبی باند C در مایع مغزی- نخاعی روزهای ۶، ۷، ۸، ۹، ۱۰، ۱۱، ۱۲ و ۱۳ جنین جوجه.۶۴

شکل ۳-۸. میزان بیان نسبی باند D در مایع مغزی- نخاعی روزهای ۶، ۷، ۸، ۹، ۱۰، ۱۱، ۱۲ و ۱۳ جنین جوجه.۶۵

چکیده فارسی

بررسی الگوی الکتروفورزی پروتئین های مایع مغزی- نخاعی جنین جوجه

زهرا حسینی

در طی رشد و نمو اولیه جنینی، لوله عصبی از نوروایی تلیوم شکل می گیرد، در اطراف یک حفره ای که با مایع مغزی- نخاعی اولیه یا مایع مغزی – نخاعی جنینی پر شده است. مایع مغزی- نخاعی جنینی بوسیله ی بافت مغزی ترشح می شود. در مراحل بعدی رشدونمو شبکه های کوروئید مایع مغزی- نخاعی را ترشح می کنند که از سرتاسر نواحی حفره ی زاینده عبور می کند. مایع مغزی- نخاعی جنینی شامل غلظت های بالایی از پروتئین ها در مقایسه با مایع مغزی- نخاعی بالغ است. شبکه کوروئید چندین فاکتور رشد را شامل فاکتور رشد عصبی، فاکتور رشد تغییر دهنده، فاکتور رشد شبه انسولین و دیگر فاکتورهای نوروتروفیک سنتز و ترشح می کند تا پشتیبانی تغذیه ای را برای مغز در حال تکوین فراهم کند. نشان داده شد که فاکتورهای رشد مشتق از مایع مغزی- نخاعی ممکن است برای تکثیر، بقا و تمایز سلولی در طی رشدونمو جنینی مهم باشند. ما قبلا نشان دادیم مایع مغزی- نخاعی می تواند به عنوان یک عنصر مهم در رشدونمو سیتم عصبی مرکزی و خصوصاً کورتکس مغز ملاحظه شود. در این تحقیق پروتئین های مایع مغزی- نخاعی مطالعه شد. غلظت کلی پروتئین ها در مورد نمونه ها سنجش شد و در نهایت توسط ژل الکتروفورز پلی آکریل آمید ۱۲/۵٪ با تکنیک SDS-PAGE و رنگ آمیزی نیترات نقره الگوی باندهای پروتئینی بررسی شد. غلظت کل پروتئین در مایع مغزی- نخاعی از روز ۶ تا روز ۱۳ کاهش پیدا کرد. تغییرات در الگوی الکتروفورزی پروتئین های مایع مغزی- نخاعی در طی روزهای مختلف جنینی مشاهده شد. غلظت پروتئین ها همانند پیش رفتن رشدو نمو تغییر می کنند. نتایج این مطالعه رابطه ای را بین پویایی پروتئین های در مایع مغزی- نخاعی و وقایع الگودارشدن سیستم عصبی مرکزی پیشنهاد می کند.

کلید واژه: مایع مغزی – نخاعی، جنین، پروتئوم

چکیده انگلیسی

Study of electrophoretical pattern of cerebrospinal fluid proteins in chick embryo

Hosseini, Zahra

During early embryonic development, the neural tube is formed by the neuroepithelium, surrounding a cavity, which is filled with the primitive cerebrospinal fluid or embryonic CSF (e CSF). e CSF is secreted by the brain tissue. Later in development the choroid plexuses secrete CSF which passing over all regions of germinal cavity. Embryonic CSF contains high concentrations of proteins compared to adult CSF. The choroid plexus synthesizes and secretes several growth factors including nerve growth factor, Transforming growth factor, Insulin -like growth factor and other neurotrophic factors to provide trophic support for the developing brain. It has been demonstrated that CSF-derived growth factors might be important for cellular proliferation, survival and differentiation during embryonic development. We have previously shown that CSF could be regarded as an important element in the development of central nervous syste (CNS) and specifically of the cerebral cortex. In this study cerebrospinal fluid proteome was studied. The total protein concentration was determined. Finally the proteins were analyzed on %12/5 polyacrylamide gel using SDS-PAGE technique. Then the gel was stained with silver-nitrate. The total protein concentration in CSF decreased from E6 to E13. Changes in the electrophoretical pattern in CSF proteomes has been seen during different embryonic days. The concentration of proteins changes as development proceeds. The results from this study suggest a relationship between the dynamics of the proteins in the embryonic CSF and the events of central nervous system patterning.

Keywords: cerebrospinal fluid, embryo, proteome

فصل اول

مقدمه

۱-۱. مقدمه

در طی رشد ونمو اولیه جنینی، لوله عصبی بوسیله یک دیواره اپی تلیالی که نورواپی تلیوم نام دارد پوشیده شده است. نورواپی تلیوم حفره ای را احاطه کرده که توسط مایع مغزی – نخاعی ابتدائی (مایع لوله عصبی (neural tube fluid = NTF) نیز نامیده می شود) پر می شود. مایع لوله عصبی، مایع مغزی - نخاعی جنینی (Embryonic cerebrospinal fluid = Ecsf) نیز نامیده می شود. مایع لوله عصبی توسط بافت مغزی ترشح می شود و شامل یک ماتریکس محلول آبی است (Alonso *et al*., 1998).

مایع مغزی – نخاعی (Cerebrospinal Fluid = CSF) ، اساساً بوسیله شبکه کوروئید (Choroid plexus = CP) تولید می شود که یک ساختار اپاندیمی بسیار پرعروق است و از مراحل اولیه رشد و نمو لوله عصبی تا مغز بالغ وجود دارد. شبکه کوروئید در زندگی جنینی اولیه بوسیله فرورفتگی داخلی ترین قسمت مننژ (نرم شامه) شکل می گیرد (Segal *et al*., 2001) . شبکه کوروئید چندین پلی پپتید را به مایع مغزی – نخاعی سنتز و ترشح می کند که شامل فاکتور های رشد نظیر فاکتور رشد تغییر دهنده - بتا (Transforming growth factor-β = TGF-β) ، نوروتروفین-۳ (Neurotrophin-3 = NT-3)، فاکتور رشد عصبی (Nerve growth factor = NGF)، فاکتور رشد انسولین مانند (Insulin-like growth factor = IGF) وفاکتور عصبی مشتق از مغز (Brain derived nerve factor = BDNF) است. مایع مغزی - نخاعی علاوه بر نقش پشتیبانی غذایی، بدلیل دارا بودن فاکتورهای رشد نقش مهمی را در رشد و نمو بازی می کند (Arnold *et al*., 1999; Xia *et al*., 2000; Hochhaus *et al*., 2001; Chiaretti *et al*., 2005).

مایع مغزی- نخاعی از بطن های جانبی به داخل بطن سوم و از آنجا به داخل بطن چهارم حرکت می کند و سپس سیستم بطنی را ترک کرده و وارد فضاهای زیر عنکبوتیه می شود و سپس از طریق پرزهای زیر عنکبوتیه وارد سیستم وریدی می شود. بنابراین مایع مغزی- نخاعی از طریق سیستم بطنی جریان پیدا می کند و از مجاورت بخش های زاینده دیواره مغز در حال رشد عبور می کند (Terlizzi *et al*., 2006; Mashayekhi *et al*., 2007).

از آنجاییکه مایع مغزی- نخاعی در تماس با اپی تلیوم زاینده ی قشر مغز است، تغییرات در غلظت پروتئین های مایع مغزی- نخاعی میتواند بر روی فعالیت اپی تلیوم زاینده اثر کند و در رشد و نمو قشر در گیر باشد (Mashayekhi *et al*., 2007).

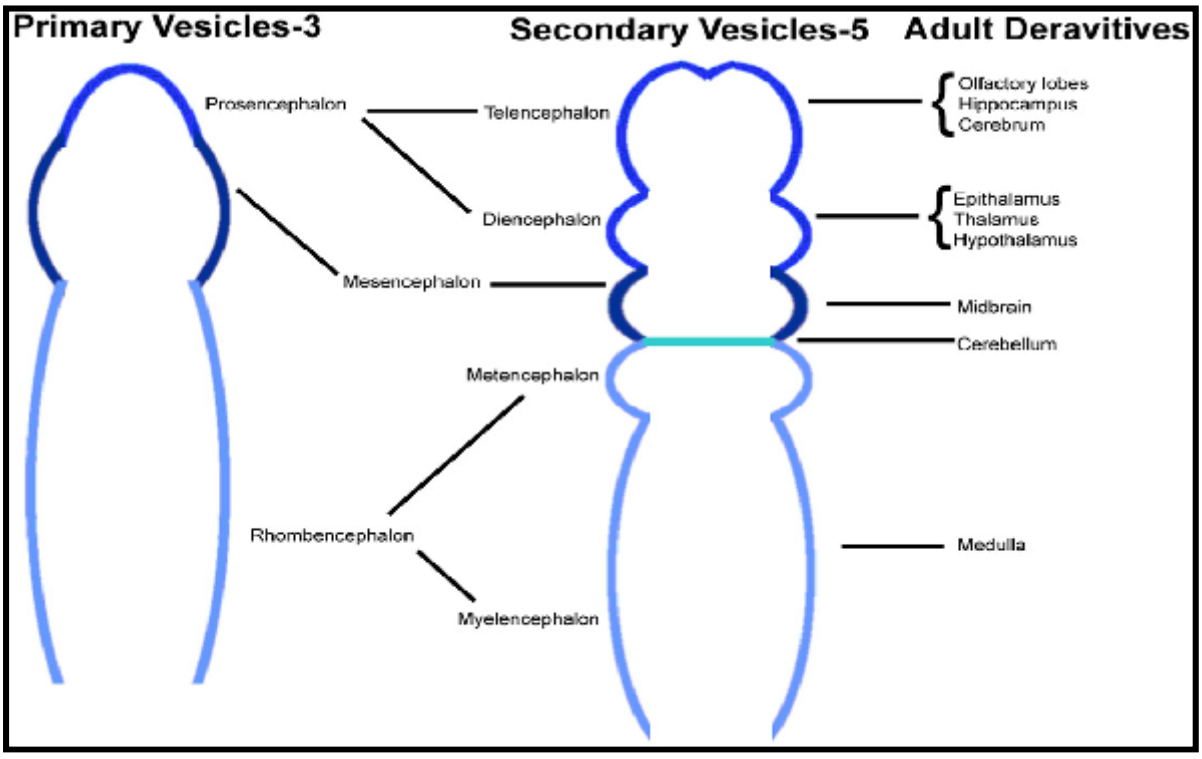
آنالیز دقیق مایع مغزی- نخاعی محدوده ی وسیعی از اطلاعات را درباره سلامتی و بیماری نورولوژیکال فراهم می کند و تنظیم دقیقش برای سلامتی مغز حیاتی است (Terlizzi *et al*., 2006; Oreskovic *et al*., 2010) .

مایع مغزی- نخاعی چندین عملکرد را در سیستم عصبی دارد. مغز را در طی تغییرات فشار خون حمایت می کند، محیط شیمیایی سیستم عصبی مرکزی (Central nervous system = CNS) را تنظیم می کند و ناقلی برای مواد در داخل مغز می باشد. همچنین آن یک محیط فیزیولوژیکی برای مغز است و پشتیبانی مکانیکی را برای مغز فراهم می کند. بدین ترتیب که مغز در مایع مغزی- نخاعی شناور است. در نتیجه وزن موثرش کاهش پیدا می کند (Terlizzi *et al*., 2006; Oreskovic *et al*., 2010) .

در طی تکوین، بیشترین جزء متداول در مایع مغزی- نخاعی جنینی پروتئین ها هستند. علاوه بر این، بخش پروتئینی مایع مغزی- نخاعی در جنین ها نسبت به بالغین بسیار پیچیده است و غلظت پروتئین در دوران جنینی بیشتر از آن در بالغین است. برخی مولفین پیشنهاد می کنند مایع مغزی- نخاعی جنینی در تنظیم رفتار سلول نورواپی تلیال درگیر دخالت دارد (Dziegielewska *et al*., 1980, 2000; Ojeda *et al*., 2000; Miyan *et al*., 2003; Gato *et al*., 2004). مایع مغزی-نخاعی روی تکوین مغز و هیستوژنز قشر در مراحل جنینی و اولین مراحل بعد از تولد اثر می گذارد (Miyan *et al*., 2003). باتوجه به اینکه مایع مغزی- نخاعی درون بطن های مغزی در جریان است لذا در این قسمت در خصوص نحوه ایجاد سیستم عصبی مرکزی بحث می شود.

۱-۲. ایجاد سیستم عصبی مرکزی

سه لایه جنینی، اکتودرم، مزودرم و آندودرم وجود دارند که بافت ها و اندامهای اصلی بدن مهره داران را ایجاد می کنند. اکتودرم، لایه بیرونی جنین اولیه به اکتودرم عصبی، ستیغ عصبی و اکتودرم پوستی تمایز پیدا می کند. سلول های نورواکتوردم در امتداد سطح پشتی به صورت صفحه ی مسطحی سازمان دهی می شوند، آن ها به فرم یک لوله خم می شوند. در همین زمان به نورون های اولیه متعهد می شوند (Jacobson and Gordon, 1976; Jacobson, 1981; Smith and Schoenwolf, 1997; Keller, 2002; Ybot *et al*., 2007).

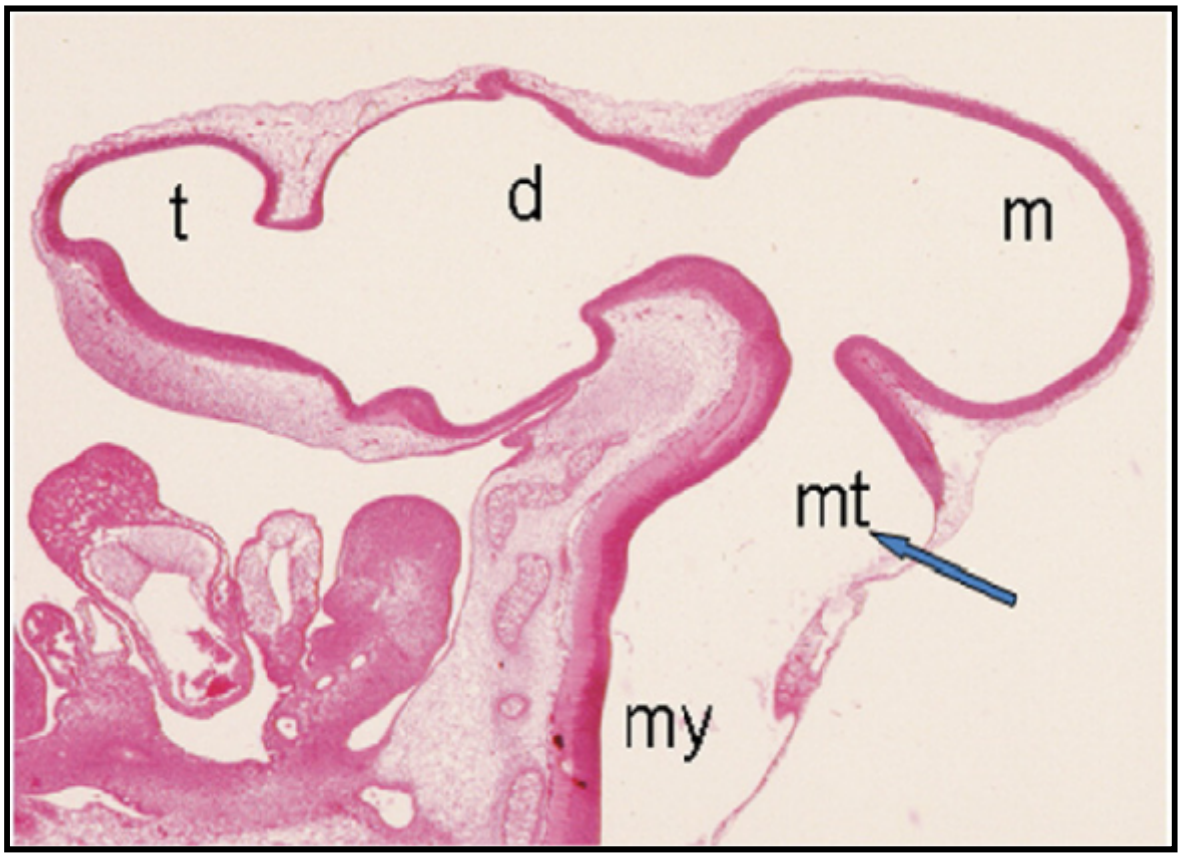


شکل ۱-۱. دیاگرام شماتیک از وزیکول های مغزی. در ابتدا سیستم عصبی مرکزی سه وزیکول دارد و سپس پنج وزیکول ایجاد می شود که به همه ی مشتقات بالغ رشد ونمو پیدا می کنند (برگرفته از Bally-Cuif *et al*., 1995) .

لوله عصبی طی سه مرحله تکوین می یابد: در مرحله اول صفحه ی عصبی بصورت یک لوله در می آید و سیستم عصبی مرکزی را ایجاد می کند که به این مرحله نورولاسیون گفته می شود. در مرحله بعدی لوله عصبی قطبی می شود و در قسمت جلو گسترش می یابد و مغز تشکیل می شود و در قسمت عقب هم طناب نخاعی ایجاد می شود و در مرحله سوم هیستوژنز سراسری نورواپی تلیوم صورت می گیرد (Desmond and Rahilly, 1981). پوشش داخلی لوله از سلول های اپی تلیالی منشوری ساخته شده است. این سلول ها در سرعت های مختلفی در طول لوله تکثیر می شوند، سرعت بالاتر در انتهای سری منجر به ایجاد وزیکول های مغزی می شود که بطن های جانبی و سوم و چهارم را تشکیل خواهند داد. در این مرحله، لوله از لحاظ رشد و نموی نواحی عصبی متمایزی را نشان میدهد (Altman and Bayer 1995) .

این لوله به پنج پیش ساز مورفولوژیکی یعنی تلن سفالن، دین سفالن، مزن سفالن، متن سفالن، میلن سفالن تمایز پیدا می کند که سرانجام همه ساختار های مغز و طناب نخاعی بالغ را ایجاد می کنند . پنج وزیکول تمام ساختار های سیستم عصبی مرکزی را ایجاد می کنند (شکل ۱-۱) (Reviewed by Gato *et al*., 2009).

در تکوین اولیه مغز، تنظیم ژنی شیب سری – دمی و شیب شکمی – پشتی اطلاعات مکانی را برای سلول های نورواپی تلیال بوجود می آورد (Litingtung *et al*., 2000; Liu *et al*., 2001; Robertson *et al*., 2003; Parada *et al*., 2005) . اثر این شیب ها روی رشد و مورفولوژی مغز مهم می باشد. شیب های بیان ژنی ممکن است منجر به تغییراتی در اندازه و شکل و توزیع سلولی شود که بر مورفولوژی تاثیر می گذارد. الگو های بیان ژنی همچنین ممکن است حساسیت سلول نورواپی تلیال را نسبت به سیگنال های محیطی و اطلاعات فضایی تحت تاثیر قرار دهد. در طی این دوره از تکوین مغز ، لوله عصبی سریعاً افزایش پیدا می کند و مورفولوژی اش تغییر می کند. مغز برآمدگی های زیادی را ایجاد می کند، خمیده شده و چرخش می یابد و نیز به مقدار زیادی در بالای طناب نخاعی استوانه ای باریک توسعه پیدا می کند. مایع مغزی-نخاعی نقش مهمی در رشد و مورفوژنز و هیستوژنز سیستم عصبی مرکزی دارد (شکل ۱-۲) (Gato *et al*., 2009).

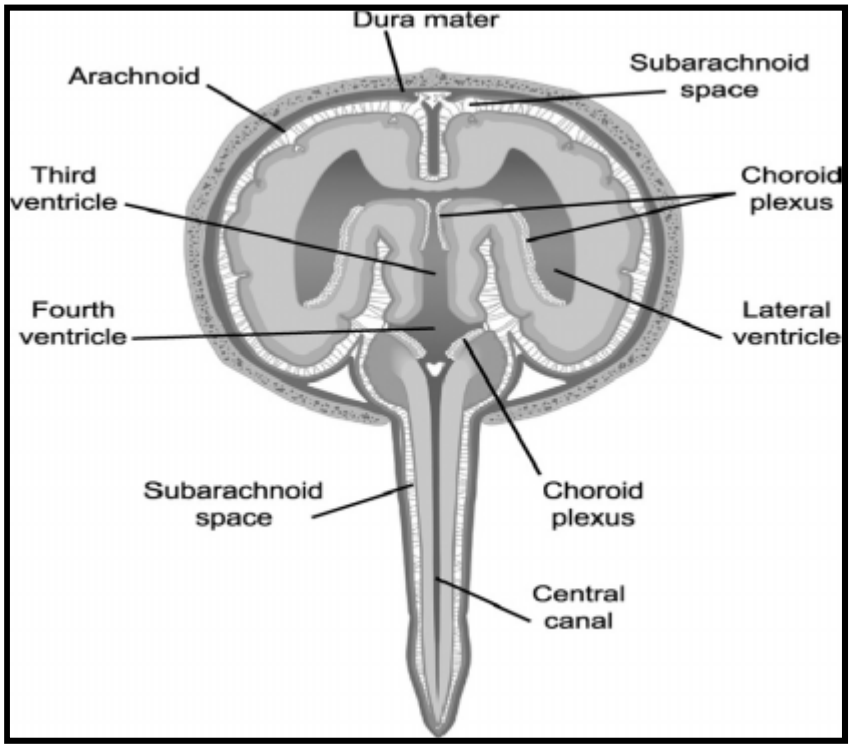


شکل ۱-۲. برش ساجیتال جنین جوجه روز 3- 4 . بطن های بسیار بزرگی در داخل نورواپی تلیوم نازک نشان داده می شود. هر پنج وزیکول (تلن سفالن = t، دین سفالن = d، مزن سفالن = m، متن سفالن = mt، میلن سفالن = my) نشان داده شده است (برگرفته از Gato *et al*., 2009).

۱-۳. آناتومی سیستم بطنی

سیستم بطنی شامل دو بطن جانبی در میان نیمکره های مغزی است، هر کدام از آنها از طریق یک سوراخ بین بطنی مونرو با خط میانی بطن سوم ارتباط دارند (شکل ۱-۳) (Lahunta, 1983; Herndon *et al*., 1989; Braund, 1994) . هر یک از حفره های بطن های جانبی می تواند به پنج ناحیه شاخ جلویی، جسم، شاخ خلفی، شاخ گیجگاهی و سه گوش پهلویی تقسیم شود. بطن سوم از طریق قنات سلویوس مغزی یا قنات مزن سفالیک با خط میانی بطن چهارم ارتباط دارد. بطن چهارم حفره ی مثلثی از بصل النخاع است که با بطن سوم از طریق قنات مزن سفالیک ارتباط دارد و با فضای زیر عنکبوتیه از طریق

سه سوراخ در سقف بطن چهارم (یک سوراخ میانی ماژندی و دو سوراخ جانبی لوشکا) ارتباط دارد (Milhorat, 1987; Herndon *et al*., 1989; Fishman, 1992; braund, 1994; Davson *et al*., 1996). مایع مغزی-نخاعی از پلاسما منشاء گرفته و سپس به خون وارد می شود، لذا در این قسمت در خصوص سطوح مشترک مایعات در مغز بحث می شود.

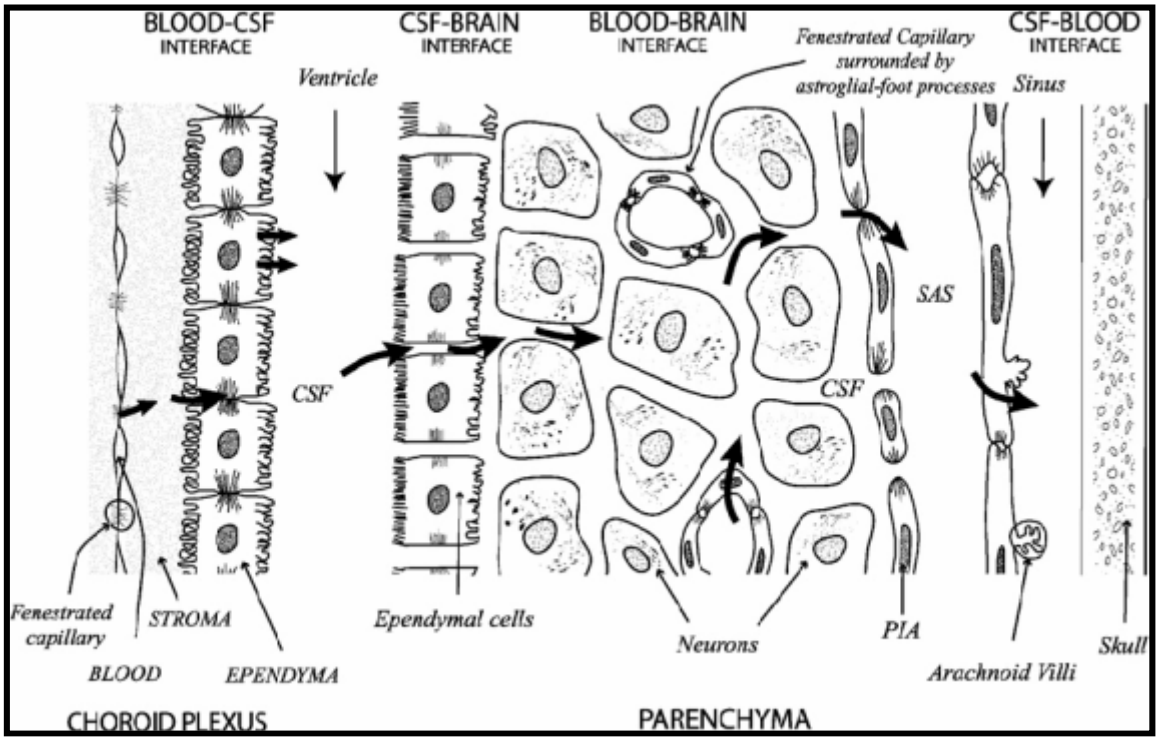


شکل ۱-۳. سیستم بطنی و مسیر جریان مایع مغزی – نخاعی از شبکه های کوروئید در بطن های جانبی به پرزهای عنکبوتیه (برگرفته از Terlizzi *et al*., 2006) .

۱-۴. سطوح مشترک مایعات در مغز

سیستم عصبی مرکزی (مغز و طناب نخاعی) از طرق زیادی از بدن و گردش سیستمیک ایزوله شده است. چندین سطح مشترک (شکل ۱-۴) بین بافت مغز و مایعات سیستمیک وجود دارد و مایع خارج سلولی در حفره جمجمه ای از سه جزء تشکیل شده است که شامل پلاسما، مایع مغزی- نخاعی و مایع بینابینی (Interstitial fluid = IF) می باشد. سلول های

ایجاد کننده ی سطوح مشترک یا سدها، بین بافت عصبی و بقیه قسمت های بدن، ترکیب مایع مغزی- نخاعی و مایع بینابینی را کنترل می کنند. این سطوح مشترک نیمه تراوا یا سدها شامل سد خونی – مغزی (Blood-Brain barrier = BBB) ، سد خونی – مایع مغزی نخاعی و سد مغزی – مایع مغزی نخاعی است و تولید و جذب مایع مغزی-نخاعی را کنترل می کنند و یک محیط سیالی را فراهم می کنند که نسبتاً با وجود تغییرات در ترکیب خون پایدار است (Andrews, 1998). این سدها ضروری هستند چون بقا سلول مغزی وابسته به تنظیم دقیق محیط سیال است. وقتیکه سدهای جداکننده ی خون از مغز آسیب می بینند، مواد توکسیک از خون به مغز هجوم می برند (Guyton *et al*., 2000).



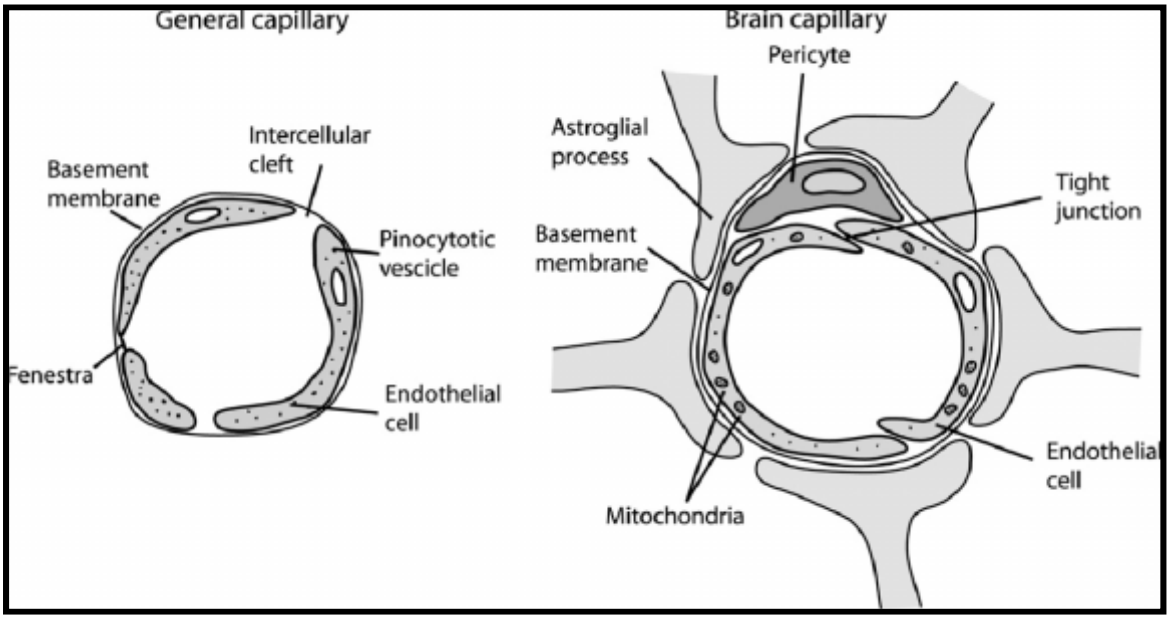
شکل ۱-۴. دیاگرام شماتیک از سطوح مشترک بین خون، مغز و مایع مغزی-نخاعی. فلش ها به شکل گیری مایع مغزی-نخاعی در شبکه های کوروئید و مایع بینابینی در مویرگ های مغز اشاره دارند. مایع مغزی – نخاعی در پرزهای عنکبوتیه به داخل خون باز جذب می شود. SAS، فضای زیر عنکبوتیه و CSF، مایع مغزی-نخاعی و PIA، نرم شامه است (برگرفته از Terlizzi et al., 2006).

جابه جایی مولکول ها از خون به مغز بوسیله سطوح مشترک ایجاد شده بوسیله ی سلول های اپی تلیالی و عنکبوتیه تنظیم می شود، که این سلول ها از طریق اتصالات محکم به یکدیگر متصل می شوند و یک سری صفحات اپی تلیالی را شکل می

دهند. این سد ها هم در شبکه کوروئید و هم در بافت غشاء های مویرگی و بطور کلی در همه مناطق پارانشیم مغزی به غیر از برخی مناطق هیپوتالاموس و غده هیپوفیز جاییکه مواد به آسانی به داخل فضاهای بافتی انتشار پیدا می کنند وجود دارد (Harding *et al*., 1985; Miller *et al*., 1994).

۱-۴-۱. سد خونی – مغزی (Blood-brain barrier = BBB)

سطوح مشترک خونی – مغزی و خونی – طناب نخاعی بین پلاسما و مایع بینابینی در سطح مویرگ ها وجود دارد(شکل ۱-۵) (Andrews, 1998) . سد خونی- مغزی شامل سلول های اندوتلیالی فاقد منفذ با اتصالات محکم بین اندوتلیالی است (Mitic *et al*., 1998).



شکل ۱-۵. سد خونی – مغزی. برخلاف اکثر مویرگ های بدن، سلول های دیواره های مویرگ مغزی بوسیله ی اتصالات محکم به یکدیگر متصل شده اند. این اتصالات عبور مواد محلول را از خون تنظیم می کند. در نتیجه، مبادله مواد محلول خون تا حد زیادی انتخابی است (برگرفته از Terlizzi *et al*., 2006).