

رگ‌های خونی: مروری بر ریخت‌شناسی، عملکرد و تخصص یافتگی آن‌ها در طول نمو و تمایز

سنا شریفیان

دانشجوی دکتری گروه زیست‌شناسی دریا، دانشکده علوم و فنون دریایی، دانشگاه هرمزگان، استان هرمزگان، بندرعباس، ایران

Sharifian.phd@hormozgan.ac.ir

چکیده

رگ‌های خونی و لنفاوی تقریباً در تمام بافت‌های بدن نفوذ کرده‌اند و نقش‌های اساسی متعددی در فیزیولوژی و بیماری‌ها ایفا می‌کنند. پوشش داخلی این شبکه‌ها از لایه‌ای منفرد از سلول‌های اندوتلیالی تشکیل یافته است که طبق نیازهای بافتی تامین‌کننده آن‌ها، تخصص یافته‌اند. در حالی که مکانیسم کلی توسعه رگ‌های خونی و لنفاوی با افزایش دقت مولکولی در حال آشکارسازی هستند، با این حال، مطالعات مربوط به فرآیندهای تخصص یافتگی اندوتلیال، به‌طور عمده توصیفی باقی مانده است. بینش‌های اخیر از مدل‌های حیوانی ژنتیکی، شفاف‌سازی می‌کند که چگونه سلول‌های اندوتلیال با یکدیگر و با محیط بافت‌شان ارتباط برقرار می‌کنند، به‌طوری‌که این تعامل منجر به طرح برای نوع رگ و تمایز اندوتلیالی خاص اندام می‌شود. تعریف این اصول حاکم، برای درک چگونگی پیشرفت و توسعه بافت‌ها و این‌که چگونه عملکرد بافت‌ها در طی بیماری‌ها غیرطبیعی می‌شود، ضروری خواهد بود.

کلمات کلیدی: سلول‌های اندوتلیالی، عروق‌زایی، رگ‌زایی، رگ‌های خونی و لنفاوی

مقدمه

گروه‌های لنفاوی و اندام‌های لنفاوی وابسته می‌باشد. این سیستم عروقی دوم با سیستم عروقی خونی جفت شده است. این سیستم مایعات نشت یافته و مولکول‌های بزرگ را به گردش خون باز می‌گرداند. علاوه بر آن، رگ‌های لنفاوی در جذب چربی، پاک‌سازی کلسترول بافتی و تردد سلول‌های ایمنی مشارکت می‌کنند (۴).

سلول‌های اندوتلیال (Endothelial cells: ECs)، سطح داخلی تمام رگ‌های خونی و لنفاوی را پوشش داده‌اند. علی‌رغم اینکه همه آن‌ها در منشا مزودرمی و

هومئوستازی اندام به عملکرد دو شبکه رگی ترتیبی انشعابی وابسته است: عروق لنفاوی و خونی. عروق خونی یک سیستم گردش بسته می‌باشد که شامل سرخرگ‌ها، سیاهرگ‌ها و مویرگ‌های اتصالی می‌باشد. این سیستم، انتقال‌دهنده گازها، مواد مغذی، متابولیت‌ها و سلول‌ها می‌باشد و هم‌چنین فراهم‌کننده مولکول‌های سیگنالی پاراکرینی به بافت‌های مجاور است. در مقابل، سیستم لنفاوی، یک سیستم با انتهای کور و یک طرفه است که شامل رگ‌های لنفاوی،

بافتی پیدا می‌کند، بحث خواهد شد.

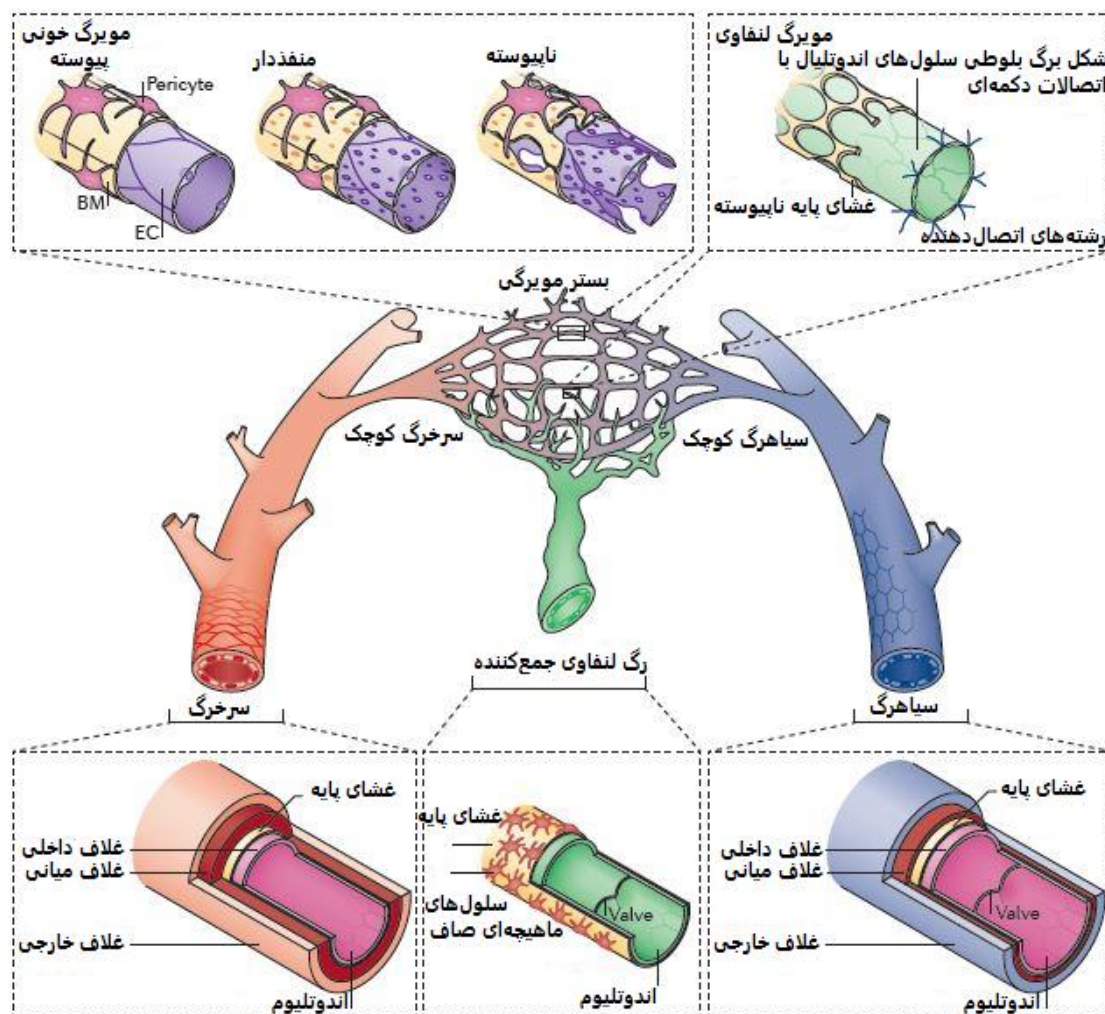
معماری رگ‌های خونی و لنفاوی

رگ‌های خونی به سه ساختار درخت‌مانند سازماندهی شده‌اند. سرخرگ‌های بزرگ حامل خون اکسیژن‌دار دور از قلب می‌باشند و انشعابات شامل سرخرگ‌های کوچک‌تر که به درون شبکه‌های مویرگی حجیم تغذیه می‌کنند (شکل ۱). سیاهرگ‌های کوچک به درون مویرگ‌ها تخلیه می‌کنند و با پیوستن به یکدیگر سیاهرگ‌های بزرگتر را تشکیل می‌دهند تا نهایتاً خون تهی‌شده از اکسیژن را به قلب بازگردانند. خون از طریق سرخرگ ریوی به شش‌ها جهت اکسیژن‌گیری دوباره انتقال داده می‌شود. رگ‌های لنفاوی به‌طور مشابهی به رگ‌های لنفاوی ترتیبی با انتهای کور، رگ‌های قبل از جمع‌آوری و رگ‌های جمع‌آوری‌کننده سازمان یافته‌اند. مویرگ‌های لنفاوی مایعات بینابینی اضافی را پاک‌سازی می‌کنند و یک مکان ورودی را برای سلول‌های ایمنی ساکن بافت، که وارد سیستم ایمنی می‌شوند، فراهم می‌کنند. برعکس، رگ‌های جمع‌آوری‌کننده برای انتقال مایعات، تخلیه لنف به درون مجرای لنفاوی راست و قفسه سینه تخصص یافته‌اند که نهایتاً به گردش خون سیاهرگی متصل می‌شود. تمام انواع این رگ‌ها مشخصه‌های ریخت‌شناسی و عملکردی متمایزی دارند (شکل ۱).

برخی عملکردهای رایج اشتراک دارند، این سلول‌ها همانند هم نیستند. وابسته به نوع رگ یا اندامی که آن‌جا موجود هستند، سلول‌های اندوتلیال، ویژگی‌های عملکردی و مولکولی متمایزی را نشان می‌دهند، که ایجادکننده ناهمگونی قابل‌ملاحظه‌ای در درخت عروقی می‌شود. مکانیسم‌هایی که در آن سلول‌های اندوتلیال برای تکمیل وظایف خاص بافتی‌شان، تخصص می‌یابند، اغلب به‌طور ضعیفی درک می‌شوند، اما درک این مکانیسم‌ها برای توسعه و عملکرد طبیعی اندام ضروری می‌باشند. تخصص یافتگی اندوتلیالی به روش‌های توسعه‌ای با منشا سلولی و برنامه‌های رونویسی، هم‌چنین به سیگنال‌ها از محیط‌های کوچک، ارتباط داده شده است. مثال‌هایی از این سیگنال‌های محیط‌های کوچک شامل فاکتورهای رشد، نیروهای مکانیکی و محرک‌های متابولیکی، هم‌چنین تعاملات ماتریکس سلولی و سلول به سلول می‌باشد.

در این مقاله مروری، ناهمگونی مولکولی و عملکردی در داخل سیستم‌های عروقی بحث می‌شود و هم‌چنین مفاهیم در حال ظهور تخصص یافتگی اندوتلیالی برجسته‌سازی خواهد شد. برای اولین بار، منشا و توسعه رگ‌های لنفاوی و خونی مرور خواهد شد و سپس نحوه تبدیل آن‌ها به شبکه‌های تخصصی عملکردی توضیح داده خواهد شد. در کنار این موارد، این‌که رگ‌ها چگونه به‌صورت متقابل تمایز و عملکرد

"شریفیان، رگ های خونی: مروری بر ریخت شناسی، عملکرد و تخصص یافتگی..."



شکل ۱- سازمان بندی عروق. عروق در شبکه های ترتیبی سرخرگ ها (قرمز)، سیاهرگ ها (آبی)، و مویرگ های اتصال، هم چنین مویرگ های لنفی با انتهای کور و رگ های جمع آوری کننده (سبز) سازمان بندی شده اند، که مایعات را به جریان خون سیاهرگی منتقل می کنند. سرخرگ های کوچک، مویرگ ها و سیاهرگ های کوچک، تشکیل دهنده دستگاه عروقی کوچک هستند، جایی که اکثر ارتباطات بین سلولی اتفاق می افتد. سرخرگ ها و سیاهرگ های بزرگ با خطوط پیوسته از سلول های اندوتلیال، غشای پایه و لایه ای از سلول های ماهیچه ای نرم سازمان بندی شده اند. سلول های اندوتلیال مویرگ های خونی، می توانند پیوسته، منفذدار و یا ناپیوسته باشند، و آن ها میزان متفاوتی از پوشش غشای پایه و سلول های پرسیت دارند. مویرگ های لنفاوی شامل سلول های اندوتلیالی با شکل برگ بلوط و با اتصالات دکمه مانند و رشته های متصل شونده هستند که سلول های اندوتلیال را جدا از هم نگه می دارد و اجازه ورود مایعات را تحت شرایط فشار بینابینی بالا می دهد. رگ های لنفاوی جمع کننده، دارای پوششی ضعیف از سلول های ماهیچه ای صاف و دریچه های لومینال هستند که به ترتیب به پمپ کردن و ممانعت از برگشت لنف، کمک می کنند. آناتومی عروق مویرگی در قسمت بالایی شکل نشان داده شده است و رگ های بزرگ تر در قسمت پایین نشان داده شده است. غلاف خارجی، خارجی ترین پوشش بافتی اتصال رگ ها می باشد.

ناهمگونی در ریخت شناسی رگ

از شبکه رگی و یا بین قسمت های متفاوت از شبکه رگی باشد. به عنوان مثال، اندوتلیوم سرخرگ ها و سیاهرگ ها، شکل دهنده یک تک لایه پیوسته می باشد.

دیواره های رگ می تواند از لحاظ ریخت شناسی متنوع باشد، که این تنوع می تواند در داخل قسمت مشخصی

در حالی که سلول‌های اندوتلیال مویرگ‌ها می‌تواند پیوسته، منفذدار یا ناپیوسته باشد (شکل ۱). اندوتلیوم منفذدار (اندوتلیومی که توسط منذهایی نفوذدار شده باشد) در بافت‌هایی که در فیلتراسیون و ترشح دخالت دارند، یافت می‌شوند. این بافت‌ها شامل غده‌های درون‌ریز و برون‌ریز، گلومرول کلیه، و مخاط روده‌ای می‌باشند. اندوتلیوم ناپیوسته، مشخصه بسترهای عروقی سینوسی می‌باشد که در کبد و مغز استخوان یافت می‌شود (۱). حتی در داخل یک شبکه مویرگی، سلول‌های اندوتلیالی می‌توانند مشخصه‌های متمایزی داشته باشند. در شبکه‌های عروقی استخوان مویرگ‌های نزدیک به پلاک‌های رشد، ساختارهای متراکم ستونی و بسته مانند را تشکیل می‌دهند که کنترل کننده سلول‌های پیش‌ساز استخوان (Osteoprogenitor cells) می‌باشد، در حالی که مویرگ‌های سینوسی متصل در مغز استخوان به‌طور فزاینده و نامنظم انشعاب‌دار شده‌اند و با سلول‌های خونی (Haematopoietic cells) در ارتباطند (۲۴). سلول‌های اندوتلیال توسط غشای پایه (ساختار ورقه مانند ماتریکسی خارج‌سلولی که اندوتلیوم را از بافت‌های زیرین جدا می‌کند) محکم و احاطه شده‌اند که شکل و ترکیب آن در عرض درخت عروقی متفاوت می‌باشد (۱۱). غشای پایه می‌تواند از لایه لامینا الاستیکی ضخیم در سرخرگ‌های بزرگ تا غشای پایه نازک ناپیوسته در مویرگ‌های لنفاوی متغیر باشد. رگ‌ها هم‌چنین می‌توانند از نظر سلول‌های پوشاننده (Mural cells) آن‌ها متفاوت باشند، که این سلول‌ها شامل سلول‌های ماهیچه‌ای صاف عروقی (vSMCs: vascular smooth muscle cells)، پرسیت‌ها (Pericytes) و سلول‌های پری‌سینوئیدی

(HSC: Hepatic stellate cells) می‌باشند. دیواره‌های رگ‌های خونی بزرگ‌تر شامل سلول‌های ماهیچه‌ای صاف عروقی می‌باشد، که در واقع برای پایداری عروق و تنظیم فشار خونی ضروری می‌باشند. مویرگ‌های خونی و سیاهرگ‌ها، با این‌حال، توسط پرسیت‌ها احاطه شده‌اند. پرسیت‌ها با اندوتلیوم ارتباط برقرار می‌کنند به‌منظور این‌که، پایداری رگی، انتقال بین اندوتلیال و تشکیل سد خونی مغزی (سدی با خاصیت نفوذپذیری انتخابی که محدودکننده عبور املاح از گردش خون به مغز می‌باشد) را تنظیم کنند (۲ و ۳). هم‌چنین گزارش شده است که پرسیت‌ها دارای ویژگی‌های انقباضی می‌باشند و به تنظیم جریان خون مغزی کمک می‌کنند (۱۶). اگر چه این یافته در مطالعه دیگری تایید نشد (۱۹)، که احتمالاً می‌تواند به‌خاطر تفاوت در تعیین پرسیت‌ها باشد. سلول‌های پوشش‌دهنده، دارای چندین منشا جنینی متفاوت در اندام‌های متفاوت هستند (۳). اما این‌که آن‌ها دارای ویژگی‌های خاص بافتی هستند، اغلب ناشناخته است. در سیستم‌های لنفاوی، هم‌چنین پوشش سلول‌های پوشش‌دهنده متفاوت می‌باشد. رگ‌های لنفاوی جمع‌آوری کننده، دارای سلول‌های ماهیچه‌ای صاف عروقی هستند که رگ‌های لنفاوی را قادر به پمپ کردن می‌سازد. از آن‌جایی‌که این سلول‌های ماهیچه‌ای دارای توانایی بی‌همتایی در انقباضات هستند. مویرگ‌های لنفاوی فاقد حمایت سلول‌های پوشش دهنده هستند (۳۳). ویژگی‌های دیگر خاص هر رگ، دریچه‌های لومینال هستند که تنها در سیاهرگ‌ها و رگ‌های لنفاوی جمع‌آوری کننده یافت می‌شوند. این دریچه‌ها به منظور جلوگیری از برگشت خون می‌باشند.

ناهمگونی در عملکرد رگ‌ها

ناهمگونی در ریخت‌شناسی به ناهمگونی در عملکرد مرتبط می‌باشد. تنظیم فشار عروقی، یک عملکرد سرخرگی می‌باشد که به صورت اولیه در سطح سرخرگ‌های کوچک اتفاق می‌افتد. در حالی‌که سیاهرگ‌ها، خصوصاً سیاهرگ‌های کوچک بعد از مویرگ‌ها، مکان‌های اولیه استخراج لکوسیت‌ها در طول التهاب می‌باشند.

عملکردهای مانعی سلول‌های اندوتلیال، هم‌چنین در بین بسترهای عروقی متفاوت، می‌تواند متغیر باشد. به عنوان مثال در مغز، سلول‌های اندوتلیال پایه‌گذار سد خونی مغزی، که به میزان زیادی انتخابی هستند، نوروها را از مولکول‌های سمی، سلول‌های ایمنی و پاتوژن‌ها محافظت می‌کند. ویژگی‌های مانعی این سد روی اندوتلیوم پیوسته پایه‌گذاری شده است که توسط اتصالات محکم (اجتماعات اتصال بین سلولی که از کلوتین‌ها، اکلوتین‌ها و مولکول‌های چسبنده اتصال تشکیل شده‌اند و به عنوان سدهای انتشار عمل می‌کنند) تخصصی و پیوندهای مجاور (ساختارهای چسبنده که از تجمع کاده‌رین‌ها شکل می‌گیرند و اتصال‌دهنده رشته‌های اک‌تین بین سلول‌ها هستند)، سرعت پایین انتقال مولکول‌های بزرگ (انتقال مولکول‌های بزرگ در عرض سلول)، و سرکوب اتصال لکوسیت‌ها این پیوستگی حاصل شده است (۴۰). تشکیل و حفظ سد خونی مغزی به پرسیت‌ها وابسته است که در واقع انتقال مولکول‌های بزرگ در داخل سلول‌های اندوتلیال (۲) و بیان NLS1 (sodium-dependent lysophosphatidylcholine symporter 1) را کنترل می‌کند، که نوعی انتقال‌دهنده انتخابی برای اسیدهای چرب ضروری امگا۳ می‌باشد.

بیانی که تنها محدود به سلول‌های اندوتلیال سدخونی مغزی می‌باشد (۷ و ۲۸).

ویژگی‌های مانعی سلول‌های اندوتلیال به طور چشم‌گیری در اندام‌های دخیل در جذب و فیلتر متفاوت می‌باشد. این مثال شامل کلیه و روده کوچک می‌شود، که در این اندام‌ها، سلول‌های اندوتلیال منفذدار قادر به تبادل سریع، جذب و ترشح مایعات، حلال‌ها و مولکول‌ها هستند (۱). نفوذپذیری اندوتلیالی حتی در سلول‌های اندوتلیال سینوسی کبد (LSECs: Liver sinusoidal ECs) بالاتر می‌باشد. سلول‌های اندوتلیال سینوسی کبد ناپیوسته می‌باشند که دارای منافذ بزرگ غیر دیافراگمی هستند و به صورت صفحه‌های غربالی آرایش یافته‌اند. این سلول‌ها فاقد غشای پایه سازمان یافته می‌باشند، به طوری که ذرات کوچک از خون می‌توانند به هپاتوسیت وارد شوند. به طور جالبی، ویژگی‌های مانعی رگ‌های خونی هم‌چنین می‌تواند عملکرد نیچی سلول‌های بنیادی (محیط‌های کوچک که حمایت‌کننده حالت تمایز نیافته و خودتجدیدپذیری سلول‌های بنیادی هستند) آن‌ها را نیز تحت تاثیر قرار دهد. در مغز استخوان، سرخرگ‌های با نفوذپذیری کم‌تر، سلول‌های بنیادی خونی (HSCs: Haematopoietic stem cells) را در یک حالت خاموش نگه می‌دارند. در حالی‌که رگ‌های سینوسی با نفوذپذیری بالاتر، فعالیت و تمایز این سلول‌ها را ارتقا می‌بخشند، از آن‌جایی که نفوذ پلاسمای خونی می‌تواند تشکیل نمونه‌های اکسیژن فعال را افزایش دهد (۲۰).

توسعه عروق

توسعه و رشد عروق به شدت به نیاز هومئوستازی بافت به کارگیرنده آن عروق مرتبط هست. کمبود در

دسترس‌پذیری اکسیژن و مواد مغذی محرک اولیه برای تشکیل رگ‌های خونی می‌باشد و افزایش فشار مایعات بینابینی می‌تواند محرک رشد رگ‌های لنفاوی در جنین در حال رشد باشد (۳۰). بسته به حالت پیشرفتی، بسترهای عروقی یا زمینه‌های پاتوفیزیولوژیکی، رگ‌های خونی و لنفاوی می‌توانند از طرق مکانیسم‌های متفاوت و از منشا سلولی متنوعی شکل بگیرند.

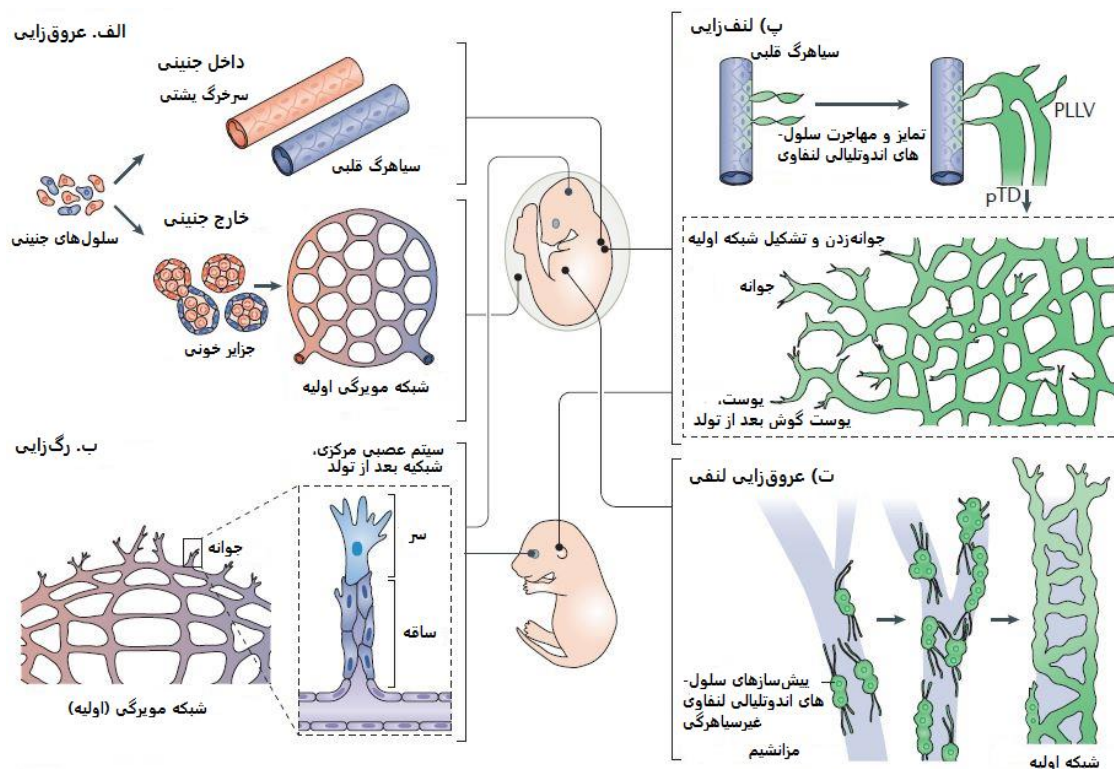
تشکیل اولین رگ‌های خونی از طریق عروق‌زایی (Vasculogenesis) و توسعه عروق خونی از طریق رگ‌زایی (Angiogenesis)

اولین رگ‌های خونی در طی نمو، توسط فرآیندی به نام عروق‌زایی شکل می‌گیرند (شکل ۲ الف). در موش، اولین سلول‌های اندوتلیالی به‌طور مشابهی از پیش‌سازهای مزودرمی تمایز می‌یابند و با شبکه‌های رگی اولیه در مکان‌های خارج و داخل جنینی در آمیخته می‌شوند (شکل ۲ الف).

رشد متعاقب عروق جنینی و بالغ، از طریق رگ‌زایی حاصل می‌شود. رگ‌زایی به‌عنوان تشکیل رگ‌های جدید از انواع موجود تشریح می‌شود که در طی آن، سلول‌های اندوتلیال با جوانه زدن، انشعاب یافتن و متصل شدن، نهایتاً به جریان‌های رگی عملکردی تبدیل می‌شوند (شکل ۲ ب). این فرآیند نیازمند به‌کارگیری سلول‌های اندوتلیال با عملکرد و فنوتیپ‌های تخصصی است. سلول‌های اندوتلیال

پیشرو، شناخته شده به‌عنوان سلول‌های انتهایی و سطحی، مهاجر و تهاجمی هستند و تصور می‌شود که هدایت‌کننده جوانه‌های جدید باشند. سلول‌های سطحی به سلول‌های ساقه‌ای تبدیل می‌شوند که شروع به طول‌شدن، تکثیر و تثبیت رگ‌های در حال ظهور می‌کنند و نهایتاً منجر به ایجاد حفره لومن می‌شوند (۳۱ و ۶) (شکل ۲ ب). بسته به مکان و موجود، تشکیل حفره لومن (تشکیل فضای داخلی رگ از طریق جریان خونی یا لنفی) می‌تواند از طریق مکانیسم‌های متفاوتی رخ دهد (۸ و ۱۲). جوانه‌های حفره لومنی نهایتاً به جوانه‌های مجاور متصل می‌شوند و تولید حلقه‌های عروقی جدید از طریق ایجاد حفره‌های جوانه‌دار (تولید لوله‌های چند سلولی) یا از طریق غلاف غشایی (منجر به لوله تک‌سلولی) می‌کنند (۱۸). جریان خونی ایجادشده، اتصالات جدید را تثبیت می‌کند و اجزا غیرفعال به حالت اولیه خود باز می‌شوند (۲۳). از طریق چرخه‌های تکراری، این رفتار جوانه‌زنی سلول‌های اندوتلیال، به‌تدریج شبکه‌های عروقی اولیه را گسترش می‌دهند. شبکه‌های عروقی قبلی، هم‌چنین از طریق تقسیم و شکاف‌زایی رگی، می‌توانند گسترش یابند، فرآیندی که به‌عنوان گرفتگی عضلانی (Intussusception) شناخته می‌شود (۱۳). با این حال، مکانیسم سلولی گرفتگی عضلانی به‌طور ضعیفی شناخته شده است.

"شریفیان، رگ‌های خونی: مروری بر ریخت‌شناسی، عملکرد و تخصص یافتگی..."



شکل ۲- مکانیسم توسعه عروقی. (الف): سلول‌های پیش‌ساز اندوتلیالی، شناخته شده به‌عنوان سلول‌های جنینی، از مزودرم تمایز می‌یابند. کسب‌کننده حالت سرخرگی یا سیاهرگی می‌باشند و به سمت اولین رگ‌های خونی جنینی تجمع می‌یابند: سرخرگ پشתי و سیاهرگ قلبی. در کیسه‌های زرده خارج جنینی، سلول‌های جنینی اول به‌سمت جرایر خونی تجمع می‌یابند، که در آن‌جا به هم‌آمیخته می‌شوند تا شبکه‌های رگی اولیه را شکل دهند. (ب): توسعه شبکه از طریق رگ‌زایی حاصل می‌شود، به‌طوری که رگ‌ها و جریان‌های عروقی جدید از طریق جوانه زدن، انشعاب‌یافتن و اتصال رگ‌ها و عروق‌های قبلی، تولید می‌شود. (پ): اولین سلول‌های اندوتلیالی لنفاوی، از سلول‌های اندوتلیالی سیاهرگی در سیاهرگ قلبی بین روزهای جنینی ۹.۵ و ۹.۷۵ جدا شده و تمایز می‌یابند و به خارج از سیاهرگ‌ها برای تشکیل اولین ساختار لنفاوی، مجرای لنفاوی اولیه، و رگ‌های لنفاوی طولی پیرامونی، مهاجرت می‌کنند. توسعه متعاقب عروق، از طریق جوانه‌زنی لنف‌زایی اتفاق می‌افتد که تولیدکننده شبکه‌های عروقی اولیه می‌باشد. (ت): بسترهای عروقی لنفاوی مشخصی، همانند عروق مزانشیمی از طریق تجمع عروق‌زایی لنفی رگ‌ها، از پیش‌سازهای غیر سیاهرگی تشکیل می‌شوند. تصور می‌شود که عروق‌زایی لنفی، محدود به توسعه جنینی باشد، اگرچه رگ‌زایی لنفی هم‌چنین در طول نمو و توسعه بعد از تولد نیز اتفاق می‌افتد. مثال‌های عروق‌زایی بافتی توسط فرایندها، از قسمت‌های الف تا ت در تصاویر شماتیک از جنین‌های موش نشان داده شده است.

مکانیسم‌های خاص بافتی تشکیل رگ

همزمان با فرآیند پیشرفت، بسترهای عروقی جدید جهت حمایت رشد و عملکرد اندام‌های متنوع شکل می‌گیرند (شکل ۲). برخی از بسترهای عروقی از طریق ترکیب عروق‌زایی و رگ‌زایی حاصل می‌شوند، و انواع دیگر به‌طور وسیعی توسط رگ‌زایی شکل

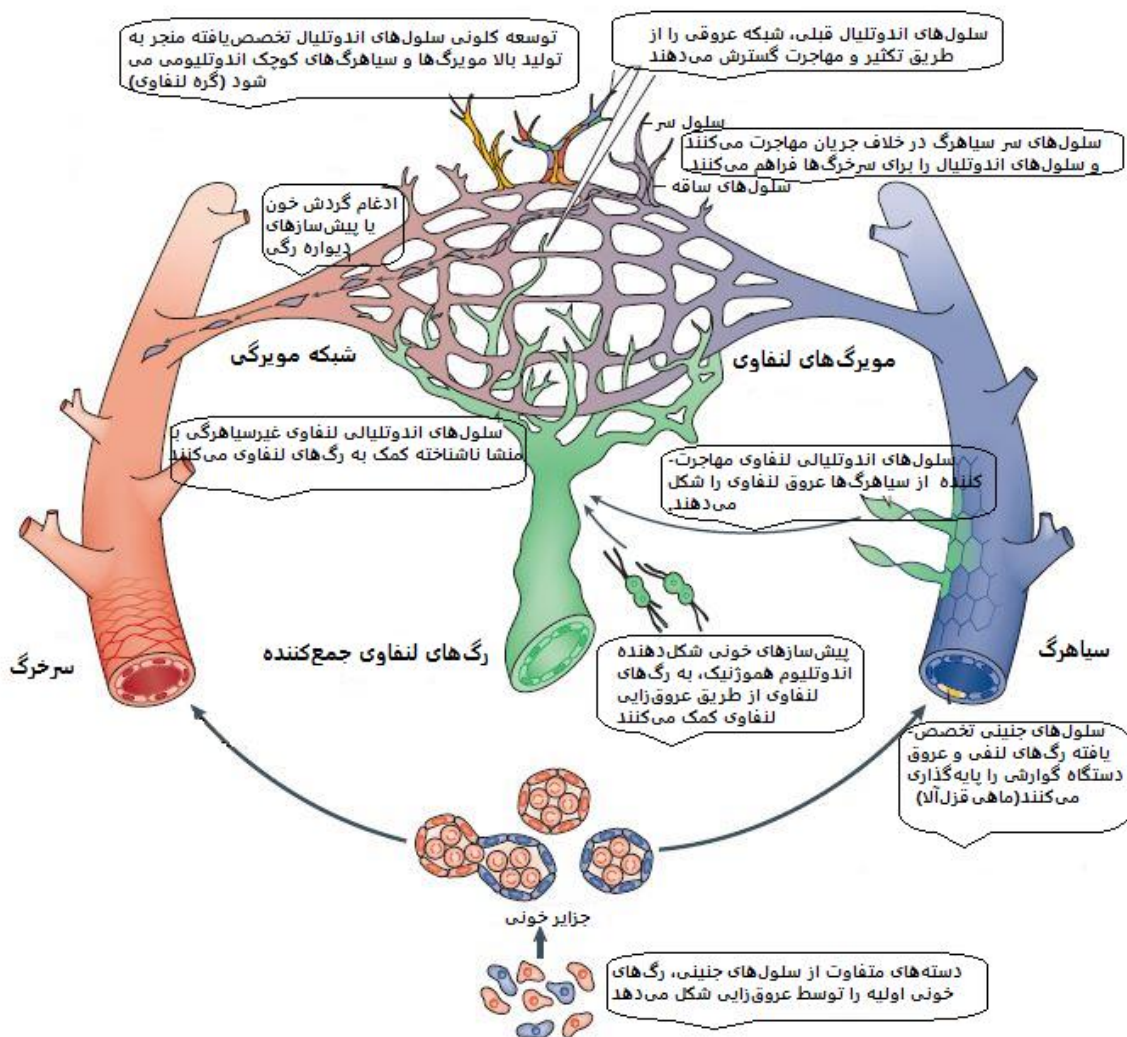
می‌گیرند، که مغز و شبکه‌های مثال‌هایی از آن‌ها می‌باشند. در این اندام‌ها، جوانه‌زدن‌های رگ‌زایی، نوعی واسطه‌های پیچنده را تولید می‌کند که متعاقباً به شبکه‌های سرخرگی، سیاهرگی و مویرگی تبدیل می‌شوند. بسته به مشخصه‌های بافتی، مکانیسم سلولی رگ‌زایی می‌تواند متغیر باشد. در بافت‌های استخوانی

سفت، سلول‌های اندوتلیال تشکیل جوانه‌های حرکتی نمی‌دهند. اما به جای آن، به ساختارهای ستونی با جوانه‌های چندسلولی سازماندهی می‌یابند، که نهایتاً با اتصال به یکدیگر طرح رگ را شکل می‌دهند (۳۲). پویایی سلولی سلول‌های اندوتلیال، هم‌چنین برای تشکیل سرخرگ حائز اهمیت می‌باشد. به عنوان مثال، در شبکه چشم، سلول‌های سطحی مشتق‌شده از سیاهرگ، به‌طور پیوسته از ناحیه‌های با جریان پایین (سیاهرگ‌ها) به ناحیه‌های با جریان بالا (سرخرگ‌ها) مهاجرت می‌کنند (شکل ۳) (۳۷). انعطاف‌پذیری عروق، هم‌چنین در دیگر بسترهای عروقی مشاهده شده است که از طریق جوانه‌زدن شکل می‌گیرد. برای مثال، اجزای سرخرگی و سیاهرگی عروقی در دستگاه گوارش ماهی قزل‌آلا یک منشا سیاهرگی مشترک دارند، از آنجایی که این عروق از مجموعه‌ای از انژیوبلاست‌های تخصصی ساکن در کف سیاهرگ پشتی قلب، شکل می‌گیرند (شکل ۳) (۱۷). دیگر بسترهای عروقی با خاصیت تأخیر در شکل‌گیری، هم‌چنین از منابع سلولی متنوعی ظاهر می‌شوند. به‌عنوان مثال، عروق کرونری قلب توسط سلول‌های اندوتلیال مشتق شده از سیاهرگ‌های کوچک سینوسی، پرو-اپی‌کاردیوم، و اندوکاردیوم که مناطق مکمل قلب را اشغال می‌کنند (۹)، شکل می‌گیرند. سهم اندوکاردیوم در تشکیل عروق کرونری قلب جنین، حداقل می‌باشد (۳۹). با این حال، افزایش شمار سلول‌های اندوتلیال مشتق‌شده از اندوکاردیوم در طول فشرده‌سازی ترابکول‌ها، منجر به شکل‌گیری درصد قابل‌توجهی از رگ‌های کرونری بعد از تولد خواهد شد (۳۵). تشکیل بسترهای عروقی از منابع اندوتلیالی

متنوع، یک مکانیسم موثر جهت اطمینان از عروق‌زایی کافی از اندام‌های ضروری، همانند قلب می‌باشد. به‌طور جالبی، سلول‌های اندوتلیال قلب، هم‌چنین منبعی از سلول‌های پوشاننده هستند، از آنجایی که سلول‌های اندوتلیال اندوکاردیوم می‌توانند از طرق تبدیل اندوتلیالی به مزانشیمی، به پیش‌سازهای پرستیت‌ها و سلول‌های ماهیچه‌ای صاف عروقی تبدیل شوند (۱۰).

اگرچه تصور می‌شود که اکثر سلول‌های اندوتلیالی، توانایی تکثیر و کمک به رشد بسترهای عروقی دارند، با این حال، گسترش کلونی از سلول‌های اندوتلیالی نیز گزارش شده است (شکل ۳). در طول رشد، عروق گره‌های لنفاوی ناشی از التهاب، سلول‌های اندوتلیال سیاهرگ‌های کوچک با تخصص‌یافتگی بالا (HEVs: Specialized high endothelial venules)، اقدام به نمایش پیش‌سازهای مکانی می‌کنند که دستخوش تکثیر به‌صورت کلونی می‌شوند و نهایتاً منجر به تولید مویرگ‌های جدید گره‌های لنفاوی و سلول‌های اندوتلیال سیاهرگ‌های کوچک با تخصص‌یافتگی بالا، خواهد شد (۲۷). هم‌چنین مطالعات در موش‌های بالغ پیشنهاد می‌کند که گردش خون و سلول‌های پیش‌ساز (سلول‌های حاصل از تقسیم اولیه سلول‌های بنیادی که قابلیت تقسیم در دفعات محدود و تمایز به انواع محدودی از سلول‌ها دارند) ساکن در دیواره رگ‌ها، وجود دارند که می‌توانند جهت بهبود رشد رگ‌ها، به دنبال نیاز و تقاضا، فعال شوند (شکل ۳) (۵). با این حال، نقش کلی این سلول‌ها در جهت رشد عروقی هم‌چنان جای بحث دارد.

"شریفیان، رگ‌های خونی: مروری بر ریخت‌شناسی، عملکرد و تخصص یافتگی..."



شکل ۳- منشا و منبع سلول‌های اندوتلیال در طول توسعه عروق. سلول‌های جنینی مشتق شده از مزودرم، اولین رگ‌های اصلی را شکل می‌دهند: سرخرگ پستی و سیاهرگ قلبی. توسعه عروق از طریق تکثیر سلول‌های اندوتلیال قبلی اتفاق می‌افتد. گسترش کلونی پیش‌سازهای مکانی در داخل سیاهرگ‌های کوچک اندوتلیالی در گره‌های لنفاوی افراد بالغ گزارش شده است. همچنین الحاق گردش خون یا سلول‌های پیش‌ساز اندوتلیالی دیواره‌ی رگ‌ها ممکن هست کمک‌کننده عروق‌زایی عصبی در افراد بالغ باشد. سلول‌های سری مشتق شده از سیاهرگ‌ها در خلاف جریان خون مهاجرت می‌کنند و به تشکیل سرخرگ‌ها کمک می‌کنند. اولین سلول‌های اندوتلیال لنفاوی از طریق تمایز و تغییر سلول‌های اندوتلیال سیاهرگی در سیاهرگ قلبی (ماهی قزل‌آلا، پستانداران) و سیاهرگ بینابینی‌بدنی (پستانداران) تولید می‌شوند. سلول‌های جنینی تخصص‌یافته موجود در کف سیاهرگ قلبی، شکل‌دهنده عروق دستگاه گوارش و سلول‌های اندوتلیالی لنفاوی در جنین ماهی قزل‌آلا می‌باشند پیش‌سازهای سلول‌های اندوتلیالی لنفاوی غیر سیاهرگی با منشا اندوتلیالی هموژنیک یا یک منبع ناشناخته، به‌طور اضافی، به عروق لنفاوی اندام‌های مشخص کمک می‌کنند.

توسعه عروق لنفاوی

توسعه لنفاوی تنها بعد از ایجاد گردش خون عملکردی شروع می‌شود. اولین سلول‌های اندوتلیال

لنفاوی، از طریق انتقال تمایز سلول‌های اندوتلیال خونی تولید می‌شوند. این فرآیند توسط فاکتور رونویسی PROX1: Prospero homeobox protein 1

علاوه بر منابع سیاهرگی سلول‌های اندوتلیوم لنفاوی، منابع سلولی جایگزینی در پوست و قلب گزارش شده است (۳۶، ۲۲، ۲۵، ۲۶ و ۳۴). منشا سلولی دقیق ناشناخته است، بجز برای عروق مزانشیمی که نشان داده شده است که از طریق تمایز و تجمع عروقی از سلول‌های اجدادی Kit مشتق شده از اندوتلیوم هموژنیک (سلول‌های اندوتلیالی تخصص یافته، موجود در برخی رگ‌های خونی جنینی، که قادر به تولید سلول‌های خونی در دوره‌ای مشخص از نمو و توسعه هستند) تشکیل دهنده خون، شکل می‌گیرند (۳۴) (شکل ۲). همکاری ماکروفاژها با عروق لنفاوی نیز پیشنهاد شده است، اما توسط مطالعات ردیابی اجدادی نمی‌تواند تایید شود (۲۶ و ۱۴).

در کل، این یافته‌ها پیشنهاد می‌کند که ناهمگونی در منشا اندوتلیالی، ممکن هست در تشکیل بافت‌های خاص و تخصص یافتگی رگ‌ها نقش داشته باشد. با این حال، مطالعات بیشتر جهت اصلاح شناخت منشا متفاوت سلول‌های اندوتلیالی، مشارکت خاص بافتی آن‌ها و اهمیت عملکردی‌شان مورد نیاز می‌باشد.

شروع می‌شود و در سیاهرگ‌های مشخصی همانند سیاهرگ کاردینال اتفاق می‌افتد (۳۸). VEGFC با باند شدن به گیرنده‌اش VEGFR3، مهاجرت سلول‌های اندوتلیوم لنفاوی را به خارج از سیاهرگ‌ها تحریک می‌کند (۲۱). بعد از خروج از سیاهرگ‌ها به عنوان جریان‌های سلولی، سلول‌های اندوتلیوم لنفاوی در منطقه زیر گلوئی جنین به سمت اولین رگ‌های اولیه، مجاری لنفاوی اولیه و رگ‌های لنفاوی طولی جانبی، تجمع پیدا می‌کنند (۳۸ و ۱۵) (شکل ۲). جوانه‌زنی سیاهرگ‌ها در چند مکان دیگر در جنین اتفاق می‌افتد و تولید چهار ساختار لنفاوی اولیه اضافی، به نام کیسه‌های لنفی می‌کند، که بعداً توسط جوانه‌زنی لنفاوی گسترش می‌یابند (شکل ۲). در ماهی قزل‌آلا، دیواره تحتانی سیاهرگ قلب، نشان داده شده است که حامل انژیوبلاست‌های تخصص یافته‌ای می‌باشند که منبعی از سلول‌های اندوتلیوم لنفاوی هستند (۲۹). این که پیش‌سازه‌های شکمی و پشتی، هر کدام مجموعه‌های مستقلی از پیش‌سازه‌های سلول‌های اندوتلیومی لنفاوی را نشان می‌دهند و این که آن‌ها در سیاهرگ‌های پستانداران نیز وجود دارند، هنوز ناشناخته می‌باشد.

References

- 1- Aird, W. C. 2012. Endothelial cell heterogeneity. – Cold Spring Harb. Perspect. Med. 2: 29–64.
- 2- Armulik, A., Genové, G., Mäe, M., Nisancioglu, M.H., Wallgard, E., Niaudet, C., He, L., Norlin, J., Lindblom, P., Strittmatter, K., Johansson, B.R. and Betsholtz, C. 2010. Pericytes regulate the blood–brain barrier. – Nature. 468: 557–561.
- 3- Armulik, A., Genove, G. and Betsholtz, C. 2011. Pericytes: developmental, physiological, and pathological perspectives, problems, and promises. – Dev. Cell. 21: 193–215.
- 4- Aspelund, A., Robciuc, M.R., Karaman, S., Makinen, T. and Alitalo, K. 2016. Lymphatic system in cardiovascular medicine. – Circ. Res. 118: 515–530.
- 5- Basile, D.P. and Yoder, M.C. Circulating and tissue resident endothelial progenitor cells. – J. Cell. Physiol. 229: 10–16.

فهرست منابع

- 6- Betz, C., Lenard, A., Belting, H.G. and Affolter, M. 2016. Cell behaviors and dynamics during angiogenesis. – *Development*. 143: 2249–2260.
- 7- Ben-Zvi, A., Lacoste, B., Kur, E., Andreone, B.J., Mayshar, Y., Yan, H. and Gu, C. 2014. Mfsd2a is critical for the formation and function of the blood–brain barrier. – *Nature*. 509: 507–511.
- 8- Charpentier, M.S. and Conlon, F.L. 2014. Cellular and molecular mechanisms underlying blood vessel lumen formation. – *Bioessays*. 36:251–259.
- 9- Chen, H.I., Sharma, B., Akerberg, B.N., Numi, H.J., Kivelä, R., Saharinen, P., Aghajanian, H., McKay, A.S., Bogard, P.E., Chang, A.H., Jacobs, A.H., Epstein, J.A., Stankunas, K., Alitalo, K. and Red-Horse, K. 2014. The sinus venosus contributes to coronary vasculature through VEGFC-stimulated angiogenesis. – *Development*. 141: 4500–4512.
- 10- Chen, Q. Zhang, H., Liu, Y., Adams, S., Eilken, H., Stehling, M., Corada, M., Dejana, E., Zhou, B. and Adams, R.H. 2016. Endothelial cells are progenitors of cardiac pericytes and vascular smooth muscle cells. – *Nat. Commun*. 7: 12422.
- 11- Di Russo, J., Hannocks, M.J., Luik, A.L., Song, J., Zhang, X., Yousif, L., Aspöte, G., Hallmann, R. and Sorokin, L. 2016. Vascular laminins in physiology and pathology. – *Matrix Biol*. 57–58: 140–148.
- 12- Gebala, V., Collins, R., Geudens, I., Phng, L.K. and Gerhardt, H. 2016. Blood flow drives lumen formation by inverse membrane blebbing during angiogenesis *in vivo*. – *Nat. Cell Biol*. 18: 443–450.
- 13- Gianni-Barrera, R., Trani, M., Reginato, S. and Banfi, A. 2011. To sprout or to split? VEGF, Notch and vascular morphogenesis. – *Biochem. Soc. Trans*. 39: 1644–1648.
- 14- Gordon, E.J., Rao, S., Pollard, J.W., Nutt, S.L., Lang, R.A. and Harvey, N.L. 2010. Macrophages define dermal lymphatic vessel calibre during development by regulating lymphatic endothelial cell proliferation. – *Development*. 137: 3899–3910.
- 15- Hagerling, R., Pollmann, C., Andreas, M., Schmidt, C., Nurmi, H., Adams, R.H., Alitalo, K., Andresen, V., Schulte-Merker, S. and Kiefer, F. 2013. A novel multistep mechanism for initial lymphangiogenesis in mouse embryos based on ultramicroscopy. – *EMBO J*. 32: 629–644.
- 16- Hall, C.N., Reynell, C., Gesslein, B., Hamilton, N.B., Mishra, A., Sutherland, B.A., O'Farrell, F.M., Buchan, A.M., Lauritzen, M. and Attwell, D. 2014. Capillary pericytes regulate cerebral blood flow in health and disease. – *Nature*. 508: 55–60.
- 17- Hen, G., Nicenboim, J., Mayseless, O., Asaf, L., Shin, M., Busolin, G., Hofi, R., Almog, G., Tiso, N., Lawson, N.D. and Yaniv, K. 2015. Venous-derived angioblasts generate organ-specific vessels during zebrafish embryonic development. – *Development*. 142: 4266–4278.
- 18- Herwig, L., Blum, Y., Krudewig, A., Ellertsdotter, E., Lenard, A., Belting, H.G. and Affolter, M. 2011. Distinct cellular mechanisms of blood vessel fusion in the zebrafish embryo. – *Curr. Biol*. 21: 1942–1948.
- 19- Hill, R.A., Tong, L., Yuan, P., Murikinati, S., Gupta, S. and Grutzendler, J. 2015. Regional blood flow in the normal and ischemic brain is controlled by arteriolar smooth muscle cell contractility and not by capillary pericytes. – *Neuron*. 87, 95–110.
- 20- Itkin, T., Gur-Cohen, S., Spencer, J.A., Schajnovitz, A., Ramasamy, S.K., Kusumbe, A.P., Ledergor, G., Jung, Y., Milo, I., Poulos, M.G., Kalinkovich, A., Ludin, A., Kollet, O., Shakhbar, G., Butler, J.M., Rafii, S., Adams, R.H., Scadden, D.T., Lin, C.P. and Lapidot, T. 2016. Distinct bone marrow blood vessels differentially regulate haematopoiesis. – *Nature*. 532: 323–328.
- 21- Karkkainen, M.J., Haiko, P., Sainio, K., Partanen, J., Taipale, J., Petrova, T.V., Jeltsch, M., Jackson, D.G., Talikka, M., Rauvala, H., Betsholtz, C. and Alitalo, K. 2004. Vascular endothelial

- growth factor C is required for sprouting of the first lymphatic vessels from embryonic veins. – *Nat. Immunol.* 5: 74–80.
- 22- Klotz, L., Norman, S., Vieira, J.M., Masters, M., Rohling, M., Dubé, K.N., Bollini, S., Matsuzaki, F., Carr, C.A. and Riley, P.R. 2015. Cardiac lymphatics are heterogeneous in origin and respond to injury. – *Nature.* 522: 62–67.
 - 23- Korn, C. and Augustin, H. G. 2015. Mechanisms of vessel pruning and regression. – *Dev. Cell.* 34: 5–17.
 - 24- Kusumbe, A.P., Ramasamy, S.K. and Adams, R.H. 2014. Coupling of angiogenesis and osteogenesis by a specific vessel subtype in bone. – *Nature.* 507: 323–328.
 - 25- Mahadevan, A., Welsh, I.C., Sivakumar, A., Gludish, D.W., Shilvock, A.R., Noden, D.M., Huss, D., Lansford, R. and Kurpios, N.A. 2014. The left–right Pitx2 pathway drives organ-specific arterial and lymphatic development in the intestine. – *Dev. Cell.* 31: 690–706.
 - 26- Martinez-Corral, I., Ulvmar, M.H., Stanczuk, L., Tatin, F., Kizhatil, K., John, S.W., Alitalo, K., Ortega, S. and Makinen, T. 2015. Nonvenous origin of dermal lymphatic vasculature. – *Circ. Res.* 116: 1649–1654.
 - 27- Mondor, I., Jorquera, A., Sene, C., Adriouch, S., Adams, R.H., Zhou, B., Wienert, S., Klauschen, F. and Bajénoff, M. 2016. Clonal proliferation and stochastic pruning orchestrate lymph node vasculature remodeling. – *Immunity.* 45: 877–888.
 - 28- Nguyen, L.N., Ma, D., Shui, G., Wong, P., Cazenave-Gassiot, A., Zhang, X., Wenk, M.R., Goh, E.L. and Silver, D.L. 2014. Mfsd2a is a transporter for the essential omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid. – *Nature.* 509: 503–506.
 - 29- Nicenboim, J., Malkinson, G., Lupo, T., Asaf, L., Sela, Y., Mayseless, O., Gibbs-Bar, L., Senderovich, N., Hashimshony, T., Shin, M., Jerafi-Vider, A., Avraham-Davidi, I., Krupalnik, V., Hofi, R., Almog, G., Astin, J.W., Golani, O., Ben-Dor, S., Crosier, P.S., Herzog, W., Lawson, N.D., Hanna, J.H., Yanai, I. and Yaniv, K. 2015. Lymphatic vessels arise from specialized angioblasts within a venous niche. – *Nature.* 522, 56–61.
 - 30- Planas-Paz, L., Strilić, B., Goedecke, A., Breier, G., Fässler, R. and Lammert, E. 2012. Mechanoinduction of lymph vessel expansion. – *EMBO J.* 31: 788–804.
 - 31- Potente, M., Gerhardt, H. and Carmeliet, P. 2011. Basic and therapeutic aspects of angiogenesis. – *Cell.* 146: 873–887.
 - 32- Ramasamy, S.K., Anjali, P. K., Schiller, M., Zeuschner, M., Bixel, G., Milia, C., Gamrekelashvili, J., Limbourg, A., Medvinsky, A., Santoro, M.M., Limbourg, F.P. and Adams, R.H. 2016. Blood flow controls bone vascular function and osteogenesis. – *Nat. Commun.* 7:13601.
 - 33- Sabine, A., Saygili Demir, C. and Petrova, T.V. 2016. Endothelial cell responses to biomechanical forces in lymphatic vessels. – *Antioxid. Redox Signal.* 25: 451–465.
 - 34- Stanczuk, L., Martinez-Corral, I., Ulvmar, M.H., Zhang, Y., Laviña, B., Fruttiger, M., Adams, R.H., Saur, D., Betsholtz, C., Ortega, S., Alitalo, K., Graupera, M. and Mäkinen, T. 2015. cKit lineage hemogenic endothelium-derived cells contribute to mesenteric lymphatic vessels. – *Cell Rep.* 10: 1708–1721.
 - 35- Tian, X., Hu, T., Zhang, H., He, L., Huang, X., Liu, Q., Yu, W., He, L., Yang, Z., Yan, Y., Yang, X., Zhong, T.P., Pu, W.T. and Zhou, B. 2014. Vessel formation. *De novo* formation of a distinct coronary vascular population in neonatal heart. – *Science.* 345: 90–94.
 - 36- Wilting, J., Aref, Y., Huang, R., Tomarev, S.I., Schweigerer, L., Christ, B., Valasek, P. and Papoutsis, M. 2006. Dual origin of avian lymphatics. – *Dev. Biol.* 292: 165–173.

"شریفیان، رگ‌های خونی: مروری بر ریخت‌شناسی، عملکرد و تخصص یافتگی..."

- 37- Xu, C., Hasan, S.S., Schmidt, I., Rocha, S.F., Pitulescu, M.E., Bussmann, J., Meyen, D., Raz, E., Adams, R.H. and Siekmann, A.F. 2014. Arteries are formed by vein-derived endothelial tip cells. – Nat. Commun. 5: 5758.
- 38- Yang, Y., García-Verdugo, J.M., Soriano-Navarro, M., Srinivasan, R.S., Scallan, J.P., Singh, M.K., Epstein, J.A. and Oliver, G. 2012. Lymphatic endothelial progenitors bud from the cardinal vein and intersomitic vessels in mammalian embryos. – Blood. 120: 2340–2348.
- 39- Zhang, H., Wenjuan, P., Guang, L., Huang, X., He, L., Tian, X., Liu, O., Zhang, L., Wu, S.M., Sucov, H.M. and Zhou, B. 2016. Endocardium minimally contributes to coronary endothelium in the embryonic ventricular free walls. – Circ. Res. 118: 1880–1893.
- 40- Zhao, Z., Nelson, A.R., Betsholtz, C. and Zlokovic, B.V. 2015. Establishment and dysfunction of the blood–brain barrier. Cell. 163:1064–1078.

Blood vascular: the overview on the morphology, the function, and the specialization during development and differentiation

Sana Sharifian

Ph.D. Student, Department of Sea Biology, Faculty of Marine Science & Technology, Hormozgan University, Hormozgan, Bandar Abbas, Iran

Sharifin.phd@hormozgan.ac.ir

Abstract

Blood and lymphatic vessels pervade almost all body tissues and have numerous essential roles in physiology and disease. The inner lining of these networks is formed by a single layer of endothelial cells, which is specialized according to the needs of the tissue that it supplies. Whereas the general mechanisms of blood and lymphatic vessel development are being defined with increasing molecular precision, studies of the processes of endothelial specialization remain mostly descriptive. Recent insights from genetic animal models illuminate how endothelial cells interact with each other and with their tissue environment, providing paradigms for vessel type-and organ-specific endothelial differentiation. Delineating these governing principles will be crucial for understanding how tissues develop and maintain, and how their function becomes abnormal in disease.

Keywords: Endothelial cells, vasculogenesis, angiogenesis, blood and lymphatic vessels