

Periferik Sinir Sistemi Destek Hücrelerine ve Miyelinizasyona Genel Bakış

General View to Supporting Cell of Peripheral Nervous System and Myelination

M. Eyüp Altunkaynak¹, Bünyami Ünal¹

¹Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Erzurum

Yazışma Adresi: Dr. Bünyami Ünal, Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, 25240, Erzurum.
E-posta: bunyamiunal@gmail.com

Özet

Canlıların bir özelliği, her hücreye özgü olarak uyarılması ve bu uyarıyı iletebilme ya da buna cevap verebilmesidir. Hücreler arasında uyarılma ve uyarıyı iletmeye açısından en fazla özelleşmiş ve gelişmiş olanı ise sinir hücreleridir. Vücudun diğer tüm hücre ve dokularının fonksiyonlarını düzenleyecek ve birbirleri arasındaki ilişkiyi sağlayacak düzeyde gelişmiş olan bu hücreler sinir ağını oluşturmaktadırlar.

Sinir dokusundan oluşan sinir sisteminin yapı ve fonksiyonunun hayati önemi tartışmasızdır. Bu nedenle sinir sistemi birçok bilimsel araştırmaya konu olmakta ve büyük bir yoğunluğu da merkezi sinir sistemi üzerinde yoğunlaşmaktadır. Diğer yandan, periferik sinir sisteminin (PSS) konu edildiği çalışmalar ise az sayıdadır.

Bu derlemede, literatürde fazla yer verilmeyen periferik sinir sisteminin esas hücresi olan schwann hücreleri ve miyelinizasyon konuları aydınlatılmaya çalışılmıştır.

Abstract

One of the characteristics of human beings is cell - specific stimulating and ability to transport or response to the stimulations. The most specialized and developed cells in terms of stimulation and transport are nerve cells. These specialized cells which communicate information all through body cells and tissues, and themselves constitute a network of nerves.

It is undoubtedly that structure and functions of nervous system has vital importance. Therefore, nervous system is targeted in many studies and most of them focused on central nervous system. On the other hand, there are small numbers of study of peripheral nervous system (PNS).

In this review, because of insufficient literature about PNS, we aimed to present and enlighten myelination and schwann cells which are main cells of PNS.

Anahtar Kelimeler: Periferik sinir sistemi, Schwann hücresi, Miyelinizasyon

Keywords: Peripheral nervous system, Schwann cell, Myelination

Giriş

Sinir dokusundan farklılaşan sinir sisteminin yapı ve fonksiyonunun hayati önemi tartışılmazdır. Bu nedenle sinir sistemi birçok bilimsel araştırmaya konu olmaktadır. Bununla birlikte bu araştırmaların büyük bir çoğunluğu merkezi sinir sistemi (MSS) üzerinde yoğunlaştığından literatürde periferik sinir sisteminin (PSS) konu edildiği çalışmalar az sayıdadır. Schwann hücreleri vücudun diğer tüm hücre ve dokularının fonksiyonlarını düzenleyecek ve birbirleri arasındaki ilişkiyi sağlayacak düzeyde gelişmiş olan hücrelerdir ve diğer yapı elemanları ile birlikte sinir dokusunu oluşturmaktadırlar.

Schwann Hücresi Nedir?

Schwann hücreleri PSS'nin glial hücreleridir. Görevleri aksonları çevrelemektir. Schwann hücreleri miyelinleyen ve miyelinlemeyen Schwann hücreleri tiplerine dönüşebilirler. Miyelinleyici Schwann hücreleri çevreledikleri aksonlarının etrafını miyelin halkalarıyla kuşatırlar. Böyle miyelin halkaları çevrili sinir liflerine miyelinli sinirler denir. Schwann hücreleri yassı hücreler olup yassılaştırmış bir çekirdek, küçük bir Golgi aygıtı ve birkaç mitokondri içerirler.

Elektron mikroskopik olarak plazma membranından oluşan bir miyelin kılıfı aksonların etrafını birkaç kez sarmış olarak görülür. Miyelin kılıfta akson boyunca düzenli kesintiler olduğu fark edilmektedir ki bunlara Ranvier düğümleri adı verilir. Her iki düğüm arasındaki akson kısmı tek bir Schwann hücresi tarafından miyelinlenmektedir. Schwann hücreleri akson boyunca mevcuttur. Schwann hücrelerinin dış kısmı bazal lamina ile çevrili olup bu bazal lamina Ranvier düğümlerinin iç kısımlarına kadar uzanır. Böylece her Schwann hücresi bazal lamina ile çevrelenir. Hasarlanan sinir hasarın lokalizasyonuna göre bazal laminanın yol göstericiliğinde yenilenir. Tek bir Schwann hücresi tarafından üretilen konsentrik lamellerle çevrili miyelin kılıf bölgesi internodal segment olarak adlandırılır. Işık mikroskobu ile bakıldığında her internodal segmentin miyelin kılıfında oblik seyirli ve koni şekilli yarıklar bulunur. Aksonun etrafındaki değişen çaplardaki membran spiralleri sırasıyla yoğun ve daha az yoğun çizgiler oluştururlar. Az yoğun çizgiler ortalama 12 nm kalınlığındadır. En yoğun çizgi ise 3 nm kalınlığındaki majör yoğun çizgidir. Yüksek rezolüsyonlu elektron mikroskopuyla spiraller ve miyelin kılıf arasında ya da iç periyod çizgisi içerisinde açıklıklar bulunduğu gözlenir. Bu açıklıklar küçük moleküllerin aksona ulaşmasını sağlar [1].

Merkezi Sinir Sistemi ve Periferik Sinir Sistemindeki Miyelin Kılıf Yapısı Arasındaki Farklar:

MSS ve PSS'deki miyelin kılıfların yapısal özellikleri arasında birkaç önemli fark vardır. Astrositler, MSS nöronlarına metabolik destek sağladığı için, MSS'deki miyelin kılıfta daha az Schmidt-Lanterman yarığı vardır. PSS'deki Schwann hücrelerinden farklı olarak MSS'deki oligodendrositlerin bazal laminası yoktur.

Dahası, oligodendrositlerin miyelin oluşturma şekillerindeki farklılıktan dolayı, MSS'deki miyelin kılıfın en dış tabakasında sitoplazma ya çok az bulunur ya da hiç bulunmaz. Ayrıca bazal laminanın yokluğundan dolayı da yakın aksonların miyelinleri birbirleriyle temas halinde olabilir. MSS'deki Ranvier boğumları da

PSS'dekilerden daha geniştir.

Destek hücreleri ile nöronlar arasındaki ilişkiyle ilgili olarak, MSS ve PSS arasındaki bir diğer fark da MSS'deki miyelinli nöronların genellikle açık olarak bulunmasıdır. Yani bu nöronlar glial hücre uzantıları içine gömülü olarak bulunmazlar. MSS'nin ara maddesinde, bağ doku ve bazal laminanın olmaması kadar miyelinli aksonlar etrafındaki destek hücrelerinin de olmayışı, TEM örneklerinde ve histolojik kesitlerde MSS'yi PSS'den ayırt etmeye yardımcı olur.

Miyelinli aksonlar, lipid bakımından zengin miyelin kılıf denilen bir tabaka ile çevrelenmişlerdir.

Periferik Sinir Sisteminde Miyelinizasyon:

Miyelin kılıfın dışında, nörolemma ya da Schwann kılıfı denilen, Schwann hücreleri sitoplazmasından oluşan, ince bir tabaka vardır. Bu tabaka, Schwann hücrelerinin nükleusunu ve çoğu organelini de içine alır. Schwann hücreleri de bir bazal lamina ile çevrelenmektedir. Miyelin kılıf, nörolemma ve bazal lamina, aksonu ekstrasellüler bölgelerden ayırır. Akson tepesi ve aksonun hedef hücreye sinaps yaptığı son dallanmalar, miyelin kılıfa sahip değildir.

Miyelin kılıf, akson etrafını ortak merkezli olarak dolaşan Schwann hücre membranlarının birkaç katlı olan tabakalarından oluşur. Miyelin kılıfı oluşturmak için, her bir Schwann hücresi aksonun kısa segmenti (0.08–0.1 mm) etrafında spiral biçiminde döner. Aksonun etrafını sararken, sitoplazma, Schwann hücrelerinin ortak merkezli dönen membranları arasında sıkışmış olarak kalır. Daha sonra plazma membranının iç tabakaları birleşir. TEM ile iç tabakaların bu birleşme yerleri, kalın yoğun çizgiler şeklinde olan opak bir bölge şeklinde görülür. Bu yoğun koyu lamelleri, dış membran yapraklarının birleşmesiyle oluşan, daha az yoğun olan intraperiyot bölgeler takip eder.

Akson boyunca sayısız Schwann hücresi ardarda dizildiğinden, miyelin kılıf segmentli bir yapı olarak görülür. Yan yana olan iki Schwann hücrelerinin birbirlerine doğru olan kısımları miyelinlidir. Bu bölgeye Ranvier boğumu denir. İki Ranvier boğumu arasındaki miyelin bölgesine internodal segment denir.

Miyelin kılıfın oluşması esnasında, her bir akson etrafında 50'ye kadar ulaşabilen sayıda dönüş yapılıdır. Akson ilk olarak Schwann hücrelerinin yüzeyindeki bir oluşum içinde uzanır. Aksonu çevreleyen oluşum kenarlarının birleşmesiyle, en içteki halkanın intersellüler boşluğu daralır ve iç mezakson (inner mesaxon) oluşur. İlk lamel, sıkı bir şekilde düzenlenmemiştir, yani ilk birkaç tabaka içinde bir miktar sitoplazma vardır. Aynı şekilde en dıştaki tabaka da Schwann hücre nükleusu ile bir miktar sitoplazma içermektedir. Son tabakanın plazma membranının kendine yaklaşır şekildeki pozisyonu, dış mezaksonu (outer mesaxon) oluşturur.

Plazma membranlarının karşılıklı tabakaları arasından çıkan miyelin kılıf, aksonu çevreleyen Schwann hücrelerinden ve bu hücrelerin sitoplazmalarından dolayı, lipid bakımından zengin bir tabakadır. Elektron mikrografı, bazı bölgelerdeki sitoplazma bölgelerini az da olsa göstermektedir. Bunlar:

1- Akson ve miyelin arasındaki kısımda bulunan sitoplazmaya, Schwann hücre sitoplazmasının iç halkası,

2- Miyelin kılıfın birbiri ardına sıralanan tabakaları içindeki, küçük adalar halindeki sitoplazmaya; Schmidt-Lanterman yarıkları,

3- Ranvier boğumundaki sitoplazmaya; perinodal sitoplazma, 4- Miyelin etrafındaki sitoplazmaya ise perinükleer sitoplazma denir.

Işık mikroskobu kullanıcılarının Schwann kılıfı olarak tanımladıkları şey, sitoplazmanın bu bölgeleridir. Eğer Schwann hücresi tam olarak görülmek istenirse, perinodal sitoplazmadan Schmidt-Lanterman yarıklarına, Schwann hücre gövdesinin devamı olan Schwann hücre sitoplazmasının iç halkasına kadar tüm ayrıntıları görülebilir. Yarıkların sitoplazmasında lizozomlar vardır, bazen de mitokondri, mikrotübül, sitoplazmik inklüzyonlar olabilir. Schmidt-Lanterman yarıklarının sayısı aksonun çapı ile ilgilidir, büyük aksonlarda daha fazla yarık vardır.

PSS'de miyelinsiz akson olarak tanımlanan sinirler, Schwann hücrelerinin sitoplazmasıyla kuşatılmıştır. Schwann hücreleri, aksonun uzun eksenine paralel olarak dizilirler ve aksonlar hücrelerin yüzeyindeki oyuklara yerleşmiştir.

Oyukların ağız kısmı, aksolemanın bir kısmı dışarı doğru uzandığı için açık olabilir, ya da Schwann hücrelerinin eksternal laminasına bitişik olan aksonun hücre membranı veya oyuğun ağız kısmı mezakson oluşturacak şekilde kapalı da olabilir.

Tek bir akson ya da akson grubu, Schwann hücre yüzeylerinin invaginasyonu ile kuşatılmış olabilir. PSS'deki Schwann hücreleri, içlerinde bir ya da daha fazla akson olan, 20 ya da daha fazla oyuğa sahiptirler. Otonom sinir sisteminde ise bir oyuğu dolduran çok sayıda miyelinsiz akson görülür.

Periferik Sinir Sistemi Destek Hücreleri ve Miyelinizasyon Kavramlarına Literatür Eşliğinde Bakış:

Hem embriyonal hem de postnatal dönemde nöron kaynaklı sinyalleri alabilmeleri, Schwann hücreleri için hayatta kalabilme, çoğalabilme veya olgun formlara farklılaşabilmelerini sağlayan önemli bir özelliktir [2].

Nöral krestten kaynaklandığı bilinen Schwann hücrelerinin [3] gelişimsel süreçlerinde üç ana evre dikkatimizi çekmektedir. Bunlardan ilki, nöral krest hücrelerinin Schwann hücresi prekürsörlerine dönüşümü evresi olup yapılan gelişimsel çalışmalarda ilgili hücrelerin sıçanda embriyonik 14-15. günde, farede ise embriyonik 12-13. günde gözlemlendiği belirtilmektedir [2,4]. İkinci evre, prekürsör hücrelerin immatür Schwann hücrelerine farklılaşması aşaması olup literatürde bu hücrelerin sıçanda embriyonik 17. günden farede ise embriyonik 15. günden itibaren doğuma kadar gözlenebileceği bildirilmektedir [4-7]. Üçüncü ve son gelişim evresi olarak kategorize edilen aşamada ise miyelinleyen ve miyelinlemeyen iki olgun tip Schwann hücresi oluşumu izlenmektedir [7]. Sözü edilen bu son evre ile ilgili olarak bazı özel durumlarda olgunlaşma aşamasına gelen bu hücrelerin geri dönüşüm yapabileceği yani olgun tipteki Schwann hücrelerinin bazı koşullarda immatür tipe dönüşebileceği iddia edilmektedir [8].

Sinir sistemi destek hücrelerinin gelişimlerine bir bütün olarak bakıldığında ilgili hücrelerin ortaya çıkmaları veya farklılaşmaları hatta üstlendikleri görevleri icra etmelerinde sinir sistemi başta olmak üzere diğer yapılardan kaynaklanan bir kısım uyarıcı faktörlerin önemi kolaylıkla fark edilecektir [9,10]. Daha açık ifadeyle gelişim esnasında daha önce ortaya çıkan nöroblastlar, onlardan daha sonra gelişecek olan glioblastların süreci başarıyla tamamlamalarını sağlayan uyarıcı faktörlerin ana kaynağıdır. Son olarak ifade edilen bilgilerin dışında yapılan çalışmalarda,

gelişimi için nöronal uyarıcı faktörlere ihtiyaç duyan glia hücreleri, gelişimin sonraki aşamalarında salgıladıkları uyarıcı faktörler sayesinde nöronların kaderlerinde söz sahibi olmaktadır.

Bu konuyla alakalı olarak yapılan deneyler, duyu ve motor nöronların uzun olan ömürlerinin immatür Schwann hücreleri ve prekürsörlerinin ürettiği trofik faktörlere bağlı olduğunu göstermiştir. Fareler üzerinde yapılan deneysel çalışmalarda, Schwann hücresi ve prekürsörlerinin erken embriyonik dönemde uzaklaştırılmasıyla, bu hayvanların embriyonik sürecin ilerleyen dönemlerinde duyu ve motor nöronlarını kaybettikleri görülmüştür [10].

Konuyla ilişkili çalışmalar birlikte değerlendirildiğinde glia hücrelerinin ortaya çıkıp fonksiyon görmeleri için nöronlara nöronların hayatta kalabilmesi için de Schwann hücrelerine ihtiyaç olduğunu söylemek olasıdır [10].

Yukarıda ifade edilen görüş bağlamında glia hücrelerinin farklılaşmasında rol oynayan faktörlerin başında b-nörogulinin geldiği [11,12] aynı zamanda sözü edilen bu faktörün izole prekürsör hücrelerin Schwann hücrelerine dönüşümünü de uyardığı bilinmektedir [13]. Bunların ötesinde nörogulinlerin perinatal Schwann hücreleri için akson ilişkili yaşam faktörü olduğu gösterilmiş [14-16] olmasına rağmen diğer glia hücrelerinden farklı olarak Schwann hücrelerinin yaşamını farklı bir yolla kontrol eden olası mekanizmaların var olması gerektiğini ima eden çalışmalar da bulunmaktadır [9,16]. Bu çalışmaların bazılarında Schwann hücrelerinin yaşamlarının gelişimin bir aşamasından sonra sinir hasarlarından etkilenmediği belirtilmiştir [9,16]. Benzer şekilde Schwann hücrelerinin normal kültür şartlarında nöronlar olmasa da yaşayabildiklerini gösteren çalışma sonuçları [17], Schwann hücre prekürsörlerinin gelişiminin aksondan gelen sinyallere bağlı olmasına rağmen olgun Schwann hücrelerinin yaşayabilmesi için bu sinyallere gerek olmadığı bilinmektedir [9].

Schwann hücrelerinin yaşamı aksonlar olmadan nasıl devam etmektedir? Bu sorunun cevabı sinir rejenerasyonu açısından kritiktir. Distali hasarlanan sinir segmentlerinin proksimalindeki Schwann hücrelerinin ortadan kaybolduğu ve aksonun tekrar büyümesinin distal sinir segmentinde var olan Schwann hücreleri tarafından sağlandığı öne sürülmektedir [17]. Böylece sinir rejenerasyonu prekürsörlerine benzemeksizin aksonların yokluğunda da hayatta kalabilen Schwann hücrelerine bağlıdır. Yukarıdaki bilgiler ışığında nörogulin-b tarafından organize edilen aksonal sinyallerin doğum esnasında Schwann hücrelerinin yaşamı üzerinde etkili olabilmemesine rağmen, bu etkinin yaklaşık 2 hafta sonra kaybolduğu iddia edilmektedir [9,15,16].

Schwann hücresi oluşumu, farklılaşması, fonksiyon görmesi veya olası sinir hasarlarından sonra rejenerasyonunda etkili olan faktörler ve bu faktörleri kontrol eden genler göz önüne alındığında konunun karmaşıklığı yanında daha aydınlatılması gereken uzun ve çekici bir yolda bulunduğu kolaylıkla fark edilmektedir.

Konunun bu aşamasında akson kılıfının oluşumu ve miyelin büyüme mekanizmalarına değinilmesinde yarar vardır. Bilindiği üzere omurgalı canlıların sahip oldukları oldukça karmaşık sinir sistemlerinin bir parçası da miyelin kılıflarının oluşumu ve icra ettikleri fonksiyonlardan kaynaklanmaktadır. Glia hücrelerinin embriyogenezini tayin eden faktörleri anlamamızda önemli bir ilerleme kaydedilmesine rağmen miyelin kılıfının nasıl uzandığı ve aksonun

etrafında nasıl sabitlendiğini tayin eden hücresel mekanizmalar hakkında çok az şey bilinmektedir [18].

Miyelinizasyonla ilgili olarak anlaşılması gereken konular metodolojik biçimde sıralanacak olunursa, bunlar:

1. Hangi aksonların miyelinizasyon için seçildiği,
2. Seçilen bu aksonlarla Schwann hücreleri arasında hücre-hücre etkileşiminin nasıl başlatıldığı
3. Ranvier düğümlerinin nasıl oluşturulduğu,
4. Miyelin kalınlığının hangi mekanizmalarla düzenlendiği
5. Aksonların postnatal büyümesinde etkili olan faktörlerin ne olduğudur [19-21].

Neden bazı aksonların miyelini olup diğerlerinin olmadığı hala gizemini korumaktadır. Yapılan çalışmalarda bir aksonun miyelin kılıfla kuşatılabilmesi için en az 1 µm çapında olması gerektiği bilinmekle birlikte, minimum 1µm çaplı liflerin miyelinizasyon için nasıl fark edildikleriyle ilgili birçok muhtemel mekanizma öngörülmektedir [22]. Bu muhtemel mekanizmaların en önemlileri kısaca özetlenecek olursa konunun karmaşıklığı daha iyi anlaşılacaktır. L1 ve polisialize NCAM (neural cell adhesion molecule) gibi belli adezyon moleküllerinin miyelinsiz aksonlar üzerinde ekspresse olarak aksonal miyelinizasyonu engelledikleri [22,23] bilinmekle birlikte miyelinizasyonun ardından bu moleküllerin ortadan kaybolması veya kaybolmamasının miyelin oluşmasıyla ilişkili olup olmadığı bilinmemektedir [18,24]. Diğer adezyon moleküllerinden integrinlerin miyelinsiz aksonların plazma membranlarında bulunması [25] söz konusu olan seçimde etkili olduklarını düşündürmektedir. Son zamanlarda sinir büyüme faktörünün (NGF) miyelinizasyonun düzenlenmesinde rolü olabileceğini gösteren çalışmalarda [26-28], söz konusu bu etkinin duyarlı aksonların çapını etkileyerek devreye girdikleri yani miyelinizasyonu dolaylı yoldan etkiledikleri öngörülmekte olup, hala miyelin oluşturan gliyanın aksonal büyüklükteki farklılıkları nasıl tanıyabildiği sorusu cevaplandırılabilmiş değildir.

Tüm sinir lifleri arasında hangi lifin miyelinleneceği nasıl belirlenmektedir? Ya da bu belirleme aşamasını takiben hedef akson etrafında miyelinizasyon işlemi nasıl olmakta ve miyelin kılıfın akson boyunca uzaması hangi esaslara göre gerçekleşmektedir? Miyelin kılıf oluşumunu irdelerken karşımıza çıkan en karmaşık sorular bunlardır.

Miyelin kılıfın fonksiyonu MSS ve PSS'de oligodendrosit ve Schwann hücrelerinin biyolojik yapısı ve oluşturdukları miyelinin karakteristiklerinin biraz farklı olması dışında benzerdir. Örneğin Schwann hücresi miyelinlediği akson ile boylu boyunca ilişki kurmaktadır. Oligodendrositler ise birkaç aksonu aynı anda miyelinleyebilir. Her iki durumda da miyelin oluşumunda plazma membranı önemli yer tutmaktadır.

Günümüze kadar yapılan çalışmalardan anlaşıldığına göre miyelinizasyon membranların büyümesiyle gerçekleşmektedir. Bu noktada çözülmesi gereken problem miyelin oluşumu için gereken lipid ve proteinlerin büyüyen membran boyunca nasıl iletiliştir. Bu konuda Munro ve arkadaşları membran mikrodomeinlerinin taşınmasında rolü olduğunu düşündükleri lipid dizileri hipotezini öne sürmüşlerdir [29]. Bununla birlikte bu hipotez de belli protein ve lipidleri içeren makrodomeinlerin miyelin oluşturan glial hücre-

lerin membranlarından nasıl bu kadar sağlam ve kararlı bir şekilde ayrıldığını açıklayamamaktadır.

Miyelin kılıf yapısı, Schwann hücrelerinin plazma membranına göre daha fazla miktarda lipid içermektedir ve kolesterol miyelin kılıfların esas bileşendir. Fareler üzerinde yapılan çalışmalarda, oligodendrositlerin kolesterol sentez yeteneğinin ortadan kalkması sağlanmış ve bu olay sonucunda miyelinizasyonda gecikme gözlenmiştir [30]. Ayrıca miyelin kılıf yapısındaki yüksek galaktolipid içeriği ve miyelin kılıf oluşumu arasında da yakın bir ilişki bulunmaktadır. Farede biyosentetik UDP-galaktoz enzimini kodlayan gendeki bozulma sonucu seramid galaktozil transferazın (CGT) galaktolipid sentezi yapamadığı ve böylece miyelin yapımının aksadığı görülmüştür [31-33].

Aksonal miyelinlenme işlemi için lipidler ve proteinler arasındaki özel ilişkilerin sağlanabilmesi esastır [34]. Bununla birlikte halen bu proteinlerin hücre membranından ayrılıp miyelin kılıfa göç etmesi olayının nasıl gerçekleştiği bilinmemektedir. Miyelinizasyon esnasında miyelini esas proteinin sentezlediğinin keşfedilmesi [35] proteinlerin miyelin kılıfa nasıl ulaştığını anlamamızı sağlayan önemli bir adım olmuştur. Bu çalışmada ilk kez ökaryotik bir hücrede mRNA translasyonun lokal olarak da gerçekleşebileceği ve mBP'nin oligodendrosit hücre gövdesinde üretilerek miyelin kılıf yapısına katıldığı gösterilmiştir. mBP mRNA'sının hem oligodendrosit hem de Schwann hücrelerinde distal yerleşimli olduğunun gözlenmesi MSS ve PSS'deki miyelinizasyon işlemlerinin aynı mekanizmayla gerçekleştiğini düşündürmektedir [36,37].

Miyelin proteinleri kodlayan mRNA'ların lokal translasyonu nasıl gerçekleşmektedir? Barbarase ve Carson'un laboratuvarında yapılan bir seri çalışma oligodendrositlerde mikrotübül sistemi olduğunu göstermiştir. mBP gibi translokale mRNA'lar heteronükleer ribonükleoproteini (hnRNP) bağlama yeteneği olan, A2RE sekansını içerirler [38]. Bu RNP oligodendrositlerdeki mikrotübüller içerisinde lokalizedir ve son veriler TOG2 adlı mikrotübül ilişkili bir proteinin; transport ve yerleşim esnasında, hnRNP ile A2 reseptörü açısından pozitif mRNA içeren mikrotübüllerin birbiriyle ilişki kurmasını sağladığını göstermektedir [39].

Muhtemelen Schwann hücrelerinde de mBP mRNA'sının distal alanlardaki paranodal bölgelere taşınabilmesi için böyle spesifik mikrotübüllere gereksinim duyulmaktadır [36].

Nükleustan gelen RNP'lerin mRNA'larının nöronal ve glial hücrelerin distaline taşınması esnasında membran domeinlerinin hem genel hem de lokal fonksiyonlarını düzenleyen farklı bir sistem de mevcuttur. Yakın zamanda literatüre geçen bir çalışma distale taşınacak nöronal mRNA'ların belirlenmesi ve lokal translasyonunun, kısa mikro mRNA'ların (20 nükleotid uzunluğunda) hem diğer mRNA'larla hem de poliribozomlarla ilişkiye girmesi sonucunda sağlandığını rapor etmektedir. Bu mikro mRNA'lara ait bazların hedef RNA'lardaki bazlarla eşleşmesiyle, taşınacak hedef RNA granülleri ilgili alanlara (örneğin; dendritik sinapslar) ulaşana kadar hücrede genel translasyon işlemi baskılanır [40,41]. Yine de translasyonun nasıl durdurulduğu ve daha sonra nasıl tekrar başlatıldığı açık değildir.

Bununla birlikte bütünleyici mikro mRNA'lardaki değişiklikler aynı zamanda nöronları da olgunlaşmaları yönünde indükler ve ayrıca bu mRNA'lar gelişim esnasında lokal sinaptik aktiviteleri de düzenler. Ek olarak glia hücrelerinin iskeletini oluşturan mikrotübül

ve mikrofilamentlerin de miyelin kılıf oluşumunda rol oynadığı bilinmektedir. Morfolojik olarak miyelin kılıf oluşumunun sağlanması için Schwann hücrelerinin de belli bir miktar büyümesi gerekmektedir. İşte bu büyüme esnasında hücre iskeletindeki aktin ve miyozin proteinleri anahtar işlev görmektedir. Aktin filament sisteminin miyelinizasyondaki rolü yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Örneğin yapılan bir çalışmada aktin iskeleti sitokalazın-D ile tahrip edilmiş ve bunun sonucu olarak miyelin spirallerinin oluşmadığı görülmüştür [42]. Bu durumun iskelet proteinlerinin yokluğunda aksonların iç mezoaksonunun oluşmamasından ileri geldiği düşünülmektedir [43].

Bu noktada miyelin kalınlığının hangi mekanizmalarla düzenlendiği konusu da oldukça ilginçtir. Akson çapının miyelin kılıf kalınlığına bölünmesiyle elde edilen oran literatürde g-oranı olarak ifade edilmekte olup bu değer genellikle 0.6 ile 0.7 arasındadır. Daha önce, Schwann hücre gelişimi için nörogulin sinyalinin önemli olduğu belirtilmiştir. ErbB3 reseptörü olmayan farelerde yapılan çalışmalarda nörogulin-ErbB reseptör sisteminin aynı zamanda miyelin kılıf kalınlığı üzerinde de etkiye sahip olduğu [27] ve ilgili reseptör eksikliğine bağlı olarak bu reseptör sistem-

inin çalışması sırasında ortaya çıkabilecek herhangi bir problem sonucunda, miyelinizasyonun gerçekleştiği, fakat miyelin kılıfların kalınlıklarındaki artışta problem olduğu ortaya konulmaktadır [44]. Konunun daha ilginç tarafı, sabit g-oranı kuralının bazı istisnai durumlarda devre dışı kalabileceği gerçeğidir. Periferel hasar ve rejenerasyon sonrasında remiyelinize olan aksonlarda miyelin kılıflarının beklenenden daha ince olmaları gerçeği, ErbB2 reseptörlerinin olgun sinirlerden çok gelişmekte olan sinirlerde daha etkin olabileceğini veya son zamanlarda gösterilen BDNF ve Nörotropin p75 gibi başka reseptörlerin de miyelin kalınlığının belirlenmesinde veya düzenlenmesinde [45] rol oynayabileceğini göstermektedir.

PSS ise içerdiği sinir ve ganglionlarla vücut ve beyin arasındaki ilişkinin sağlanmasında önemlidir. Günümüze kadar PSS hakkında yapılmış çalışmalar sınırlı sayıdadır. Bu çalışmada literatürde eksik olduğu görülen bu konunun elde edilen literatürler yardımı ile açıklanması amaçlandı. Yukarıda sıralanan literatür bilgisinden de anlaşılacağı üzere ilgili konunun tam olarak anlaşılması için daha kat edilecek uzun bir yol bulunmaktadır.

Kaynaklar

- Gartner LP, Hiatt JL. Color Atlas of Histology. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2005: 170-210.
- Jessen KR, Mirsky R. Schwann cells and their precursors emerge as major regulators of nerve development. Trends Neurosci 1999; 22: 402-10.
- Le Douarin N, Dulac C, Dupin E, Cameron-Curry P. Glial cell lineages in the neural crest. Glia 1991 4: 175-84.
- Brennan A, Dean CH, Zhang AL, Cass DT, Mirsky R, Jessen KR. Endothelins control the timing of Schwann cell generation in vitro and in vivo. Dev Biol 2000; 227: 545-57.
- Stewart HJ, Brennan A, Rahman M ve ark. Developmental regulation and overexpression of the transcription factor AP-2, a potential regulator of the timing of Schwann cell generation. Eur J Neurosci 2001; 14: 363-72.
- Dong Z, Sinanan A, Parkinson D, Parmantier E, Mirsky R, Jessen KR. Schwann cell development in embryonic mouse nerves. J Neurosci Res 1999; 56: 334-48.
- Mirsky R, Jessen KR, Brennan A ve ark. Schwann cells as regulators of nerve development. J Physiol Paris 2002; 96: 17-24.
- Jessen KR, Mirsky R. Embryonic Schwann cell development: the biology of Schwann cell precursors and early Schwann cells. J Anat 1997; 191: 501-5.
- Snider WD. Functions of the neurotrophins during nervous system development: what the knockouts are teaching us. Cell 1994; 77: 627-38.
- Grinspan JB, Marchionni MA, Reeves M, Coulaloglou M, Scherer SS. Axonal interactions regulate Schwann cell apoptosis in developing peripheral nerve: neuregulin receptors and the role of neuregulins. J Neurosci 1991; 16: 6107-18.
- Bhattacharyya A, Frank E, Ratner N, Brackenbury R. P0 is an early marker of the Schwann cell lineage in chickens. Neuron 1991; 7: 831-44.
- Meyer D, Birchmeier C. Multiple essential functions of neuregulin in development. Nature 1995; 378: 386-90.
- Dong Z, Brennan A, Liu N ve ark. Neu differentiation factor is a neuron-glia signal and regulates survival, proliferation, and maturation of rat Schwann cell precursors. Neuron 1995; 15: 585-96.
- Morrissey TK, Levi AD, Nuijens A, Sliwkowski MX, Bunge RP. Axon-induced mitogenesis of human Schwann cells involves heregulin and p185erbB2. Proc Natl Acad Sci U S A 1995; 92: 1431-5.
- Syroid DE, Maycox PR, Burrola PG ve ark. Cell death in the Schwann cell lineage and its regulation by neuregulin. Proc Natl Acad Sci U S A 1996; 93: 9229-34.
- Trachtenberg JT, Thompson WJ. Schwann cell apoptosis at developing neuromuscular junctions is regulated by glial growth factor. Nature 1996; 379: 174-7.
- Jessen KR, Brennan A, Morgan L ve ark. The Schwann cell precursor and its fate: a study of cell death and differentiation during gliogenesis in rat embryonic nerves. Neuron 1994; 12: 509-27.
- Sherman DL, Brophy PJ. Mechanisms of axon ensheathment and myelin growth. Nat Rev Neurosci 2005; 6: 683-90.
- Lazzarini RA. Myelin Biology and Disorders. San Diego: Elsevier Science, 2004.
- Jessen KR, Mirsky R. The origin and development of glial cells in peripheral nerves. Nature Rev Neurosci 2005; 6: 671-82.
- Colognato H, French-Constant C. Mechanisms of glial development. Curr Opin Neurobiol 2004; 14: 37-44.
- Charles P, Reynolds R, Seilhean D ve ark. Re-expression of PSA-NCAM by demyelinated axons: an inhibitor of remyelination in multiple sclerosis? Brain 2002; 125: 1972-9.
- Haney CA, Sahenk Z, Li C, Lemmon VP, Roder J, Trapp BD. Heterophilic binding of L1 on unmyelinated sensory axons mediates Schwann cell adhesion and is required for axonal survival. J Cell Biol 1999; 146: 1173-84.
- Cohen NR, Taylor JS, Scott LB, Guillery RW, Soriano P, Furley AJ. Errors in corticospinal axon guidance in mice lacking the neural cell adhesion molecule L1. Curr Biol 1998; 8: 26-33.
- Feltri ML, Graus Porta D, Previtali SC ve ark. Conditional disruption of beta 1 integrin in Schwann cells impedes interactions with axons. J Cell Biol 2002; 156: 199-209.
- Chan JR, Watkins TA, Cosgaya JM ve ark. NGF controls axonal receptivity to myelination by Schwann cells or oligodendrocytes. Neuron 2004; 43: 183-91.
- Cohen S, Levi-Montalini R. Purification and properties of a nerve growth-promoting factor isolated from Mouse sarcoma. Cancer Res 1957; 17: 15-20.
- Lewi-Montalcini R, Cohen S. Effects of the extract of the mouse submaxillary salivary glands on the sympathetic system of mam-

- mals. An. NY Acad Sci 1960; 85: 324–41.
29. Munro S. Lipid rafts: elusive or illusive. *Cell* 2003; 115: 377–88.
 30. Saher, G. High cholesterol level is essential for myelin membrane growth. *Nature Neurosci* 2005; 8: 468–75.
 31. Bosio A, Bussow H, Adam J, Stoffel W. Galactosphingolipids and axono-glial interaction in myelin of the central nervous system. *Cell Tissue Res* 1998; 292: 199–210.
 32. Coetzee T, Suzuki K, Nave KA, Popko B. Myelination in the absence of galactolipids and proteolipid proteins. *Mol Cell Neurosci* 1999; 14: 41–51.
 33. Dupree JL, Coetzee T, Blight A, Suzuki K, Popko B. Myelin galactolipids are essential for proper node of Ranvier formation in the MSS. *J Neurosci* 1998; 18: 1642–9.
 34. Brophy PJ, Horvath LI, Marsh D. Stoichiometry and specificity of lipid-protein interaction with myelin proteolipid protein studied by spin-label electron spin resonance. *Biochemistry* 1984; 23: 860–5.
 35. Colman DR, Krenbich G, Frey AB, Sabatini DD. Synthesis and incorporation of myelin polypeptides into MSS myelin. *J Cell Biol* 1982; 95: 598–608.
 36. Court FA, Sherman DL, Pratt T ve ark. Restricted growth of Schwann cells lacking Cajal bands slows conduction in myelinated nerves. *Nature* 2004; 431: 191–5.
 37. Griffiths IR, Mitchell LS, McPhilemy K, Morrison S, Kyriakides E, Barrie JA. Expression of myelin protein genes in Schwann cells. *J Neurocytol* 1989; 18: 345–52.
 38. Brumwell C, Antolik C, Carson JH, Barbarase E. Intracellular trafficking on hnRNP A2 in oligodendrocytes. *Exp Cell Res* 2002; 279: 310–20.
 39. Kosturko LD, Maggipinto MJ, D'Sa C, Carson JHS, Barbarase E. The microtubule-associated protein, TOG, binds to the RNA trafficking protein, hnRNP A2. *Mol Biol Cell* 2005; 16: 1938–47.
 40. Kim J, Krichevsky A, Grad Y ve ark. Identification of many microRNAs that copurify with polyribosomes in mammalian neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 360–5.
 41. Krichevsky AM, Kosik KS. Neuronal RNA granules: a link between RNA localization and stimulation-dependent translation. *Neuron* 2001; 32: 683–96.
 42. Fernandez-Valle C, Gorman D, Gomez AM, Bunge MB. Actin plays a role in both changes in cell shape and gene-expression associated with Schwann cell myelination. *J Neurosci* 1997; 17: 241–50.
 43. Bunge RP, Bunge MB, Bates M. Movements of the Schwann cell nucleus implicate progression of the inner (axon-related) Schwann cell process during myelination. *J Cell Biol* 1989; 109: 273–84.
 44. Garratt AN, Volculescu C, Topilko P, Charnay P, Birchmeier C.A. Dual role of erbB2 in myelination and in expansion of the Schwann cell precursor pool. *J Cell Biol* 2000; 48: 1035–46.
 45. Tolwani RJ, Cosgaya JM, Varma S, Jacob R, Kuo LE, Shooter EM. BDNF overexpression produces a long-term increase in myelin formation in the peripheral nervous system. *J Neurosci Res* 2004; 77: 662–9.