



Histology

استاد

رستگار

جلسه سوم - هسته



به نام خدا

فهرست

- هسته
- منافذ هسته‌ای
- کروموزوم
- نوکلئوزوم
- هستک
- چرخه سلولی
- سلول‌های بنیادی
- مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده
- بافت مردگی

۱۴۰۳
TUMS
گردآورندگان

تألیفات

کیمیا محمد نژاد

سید محمد جواد موسوی

ویراستاران

احسان قنواتی

ویراست مجدد

مهرسا لاوری (علمی)

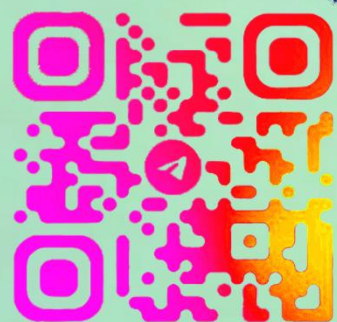
مبین شیخ جباری (ادبی و علمی)

کالین نجاتی (ادبی)

تدوین‌گران

امیرحسین علیزاده

آروین غلام راده

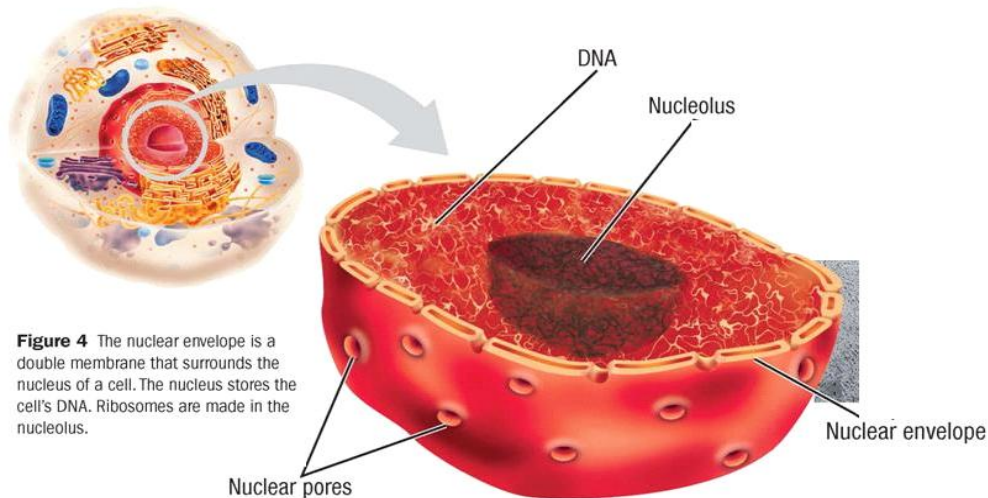




هسته

هسته در بیشتر سلول‌های بدن ساختار کروی شکل دارد و در مرکز سلول واقع شده است. در برخی سلول‌ها به دلیل عملکرد ممکن است شکل هسته تغییر کند، برای مثال بیضی‌شکل شود. شکل هسته سلول، زیر میکروسکوپ به ما کمک می‌کند نوع سلول و بافت را تشخیص دهیم. غشای هسته دارای منافذ هسته‌ای است که به واسطه آن، بین سیتوپلاسم و هسته سلول، تبادلاتی انجام می‌شود. شیرۀ هسته یا ماتریکس، درون هسته عمدتاً شامل DNA و پروتئین‌های همراه با آن است. در قسمت مرکزی هسته، ساختار بازوفیلی کوچک‌تری وجود دارد که به آن هستک می‌گوییم.

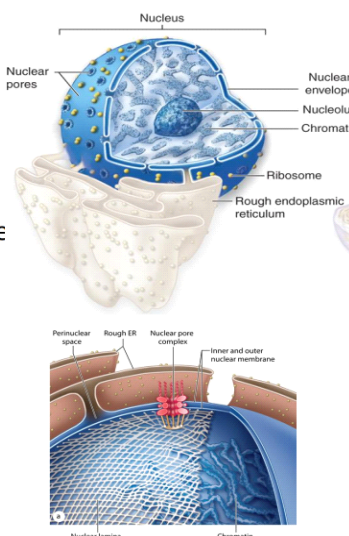
The Nucleus



کلیه عملکردهای سلول به واسطه DNA تحت کنترل هسته است. در سلول‌های جانوری هسته دارای غشای دولایه و فضای اطراف هسته‌ای است. غشای خارجی آن با شبکه آندوپلاسمی خشن در ارتباط می‌باشد. در زیر غشای داخلی، شبکه‌ای از فیلامان‌های بینابینی موجود است که به صورت مشبک و توری‌مانند هستند و به حفظ شکل هسته کمک کرده و در تشکیل منافذ هسته‌ای نقش دارند.

Nuclear envelope

- The nuclear envelope consists of two concentric membranes separated by a perinuclear space.
- The outer nuclear membrane is continuous with the membranes of the endoplasmic reticulum and can be associated with ribosomes.
- The inner nuclear membrane is associated with the nuclear lamina, chromatin, and ribonucleoproteins.

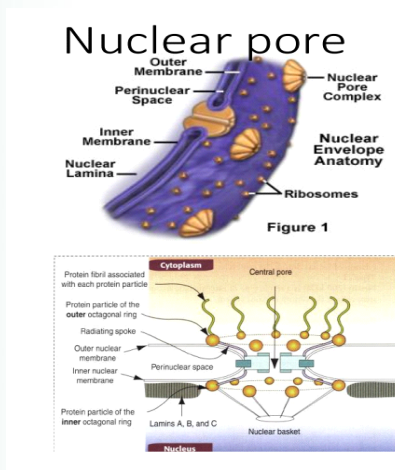




منافذ هسته‌ای

منافذ هسته‌ای، ساختاری استوانه‌شکل است؛ از هشت پروتئین به نام نوکلئوپورین تشکیل شده که در بین این پروتئین‌ها، منافذ باریکی وجود دارد که به نقل و انتقال کمک می‌کند. این پروتئین‌ها در قسمت داخلی به لامین‌ها و در خارج با لایه خارجی غشاء اتصال دارند.

زیرواحدهای ریبوزوم یا انواع RNAها که در هستک تولید می‌شوند، از این راه وارد سیتوپلاسم شده و فرآیند ترجمه را انجام می‌دهند. هسته سلول سنتز پروتئین انجام نمی‌دهد و از طریق منافذ، پروتئین‌های مورد نیاز خود را از سیتوپلاسم دریافت می‌نماید.



- Composed of a central cylindrical body placed between inner and outer octagonal rings, each consisting of eight nucleoporin protein panicles and lipid-free
- The central cylinder consists of a central plug and eight radiating spokes. The exact role of individual nuclear pore complex proteins is nucleocytoplasmic trafficking

کروموزوم

کروموزوم یا همان ماده ژنتیکی انسانی شامل DNA و پروتئین‌های مرتبط با آن است. این پروتئین‌ها ساختار DNA را از حالت رشته‌ای به حالت حلقوی تبدیل می‌کنند. کروماتین‌ها با رنگ‌آمیزی اختصاصی و میکروسکوپ الکترونی قابل شناسایی هستند. کروماتین‌ها بر اساس اینکه در فاز فعالیت یا استراحت هستند، به دو گروه تقسیم می‌شوند:

1. Heterochromatin

- در قسمت محیطی هسته هستند.
- در زیر غشای هسته هستند.
- دارای پیچ‌خوردگی‌های زیاد بوده و به علت فشردگی اجازه نسخه‌برداری نمی‌دهند.
- در زیر میکروسکوپ الکترونی متوجه می‌شویم که قدرت جذب الکترون در آن‌ها زیاد است.

2. Euchromatin

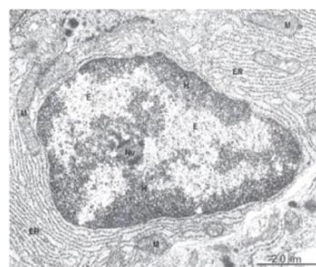
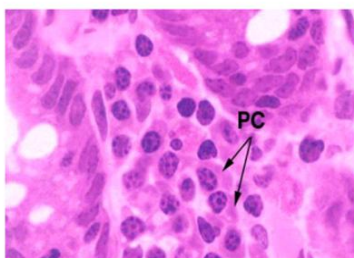
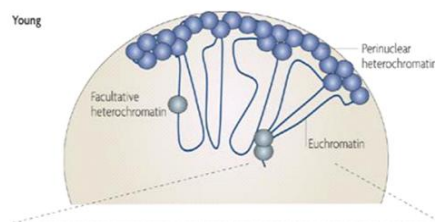
- در حال نسخه‌برداری هستند.
- پیچ‌خوردگی و فشردگی کمتری دارند.
- این دو نوع کروماتین، می‌توانند به یکدیگر تبدیل شوند.





Chromatin

- Hereditary material
- Chromosomes
 - DNA
 - Proteins
- Chromatin
 - a. Heterochromatin
 - b. Euchromatin



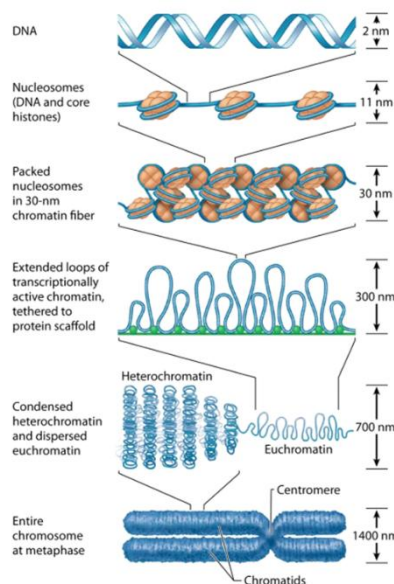
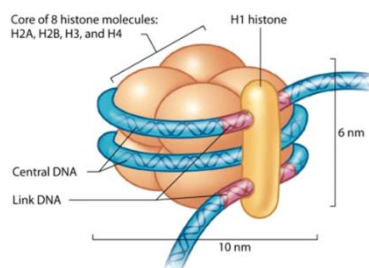
در پلاسموسلها (که در خون هستند و به بافت همبند هم مهاجرت می کنند) الگوی heterochromatin و Euchromatin قابل مشاهده است. الگوی آن را به ساعت تشبیه می کنند؛ عقربه های ساعت همچون Heterochromatin هستند و در وسط آن Euchromatin وجود دارد.

هسته سلول های عصبی بر خلاف هسته سایر سلول ها که بازوفیل و بنفش رنگ هستند به دلیل حضور Euchromatin بسیار روشن است. (زیرا سلول های عصبی فعالیت سنتزی بسیار زیادی دارند.)

نوکلئوزوم

کوچک ترین واحد سازنده DNA، نوکلئوزوم است. مجموعه ای از نوکلئوزوم ها، کروماتین را تشکیل می دهند. برخی پروتئین ها (هیستون ها) DNA را به حالت حلقوی در می آورند. هیستون های هر نوکلئوزوم، چهار جفت هستند که کمک می کنند DNA، اطرافشان بپیچد و به حالت حلقوی دربیاید. هیستون نوع یک، در ساختار نوکلئوزوم قرار ندارد و به عنوان هیستون رابط عمل کرده و سرهای دنا را به هم متصل می کند..

Nucleosomes





کروماتین‌ها، کروماتیدها را به وجود می‌آورند که به صورت جفت هستند و این کروماتیدها، نهایتاً ساختارهایی به نام کروموزوم را به وجود می‌آورند که در سلول‌های انسانی به صورت ۲۳ جفت وجود دارند. کروموزوم معمولاً در زمانی که سلول در حالت تقسیم باشد، با رنگ‌آمیزی دیده می‌شود. در سلول‌های گیاهی خیلی بهتر می‌توان تقسیم را مشاهده کرد؛ اما اگر بخواهیم در سلول‌های جانوری، کروموزوم‌ها را ببینیم، نیاز داریم که رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمی و یا رنگ‌آمیزی‌های اختصاصی را انجام دهیم.

نوکلئوزوم‌ها، مجموعه‌ای از دنا و پروتئین‌ها هستند. این پروتئین‌ها (هیستون‌ها) یکی از انواع پروتئین‌هایی هستند که در سیتوپلاسم ساخته شده و از طریق منافذ هسته‌ای، وارد هسته سلول می‌گردند. هیستون‌ها باعث می‌شوند که دنا از حالت رشته‌ای به حالت حلقوی درآید..

نکته: در اسپرم انسان (در زمان بلوغ)، هیستون‌ها به وسیله پروتئین دیگری به نام پروتامین، جایگزین می‌شوند که باعث افزایش فشردگی در سر اسپرم می‌گردند تا سر اسپرم کوچک‌تر شود.

هستک

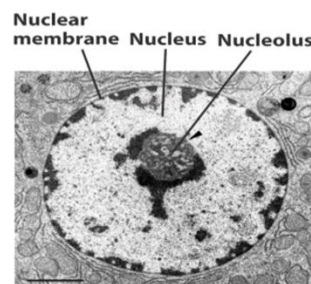
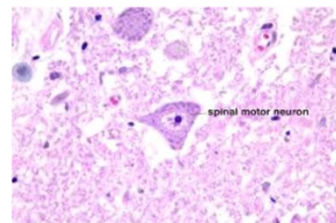
در داخل هسته سلول، ساختار بازوفیل دیگری به نام هستک یا هسته کوچک وجود دارد. هستک معمولاً شکلی کروی دارد که در قسمت مرکز هسته قرار داشته و در فرآیند سنتز پروتئین در سنتز زیر واحد های ریبوزوم و rRNA فعال است.

در تصویربرداری از سلول عصبی، شیره داخل هسته خیلی روشن (متمايل به سفید) است که به این حالت، هسته یوکروماتین می‌گوییم؛ چرا که همه کروماتین‌های آن در حالت یو هستند. وقتی کروماتین‌ها باز می‌شوند، رنگ‌پذیری آنها خیلی کم می‌شود و هماتوکسیلین را خیلی کم جذب می‌کنند؛ به همین خاطر، در سلول‌های عصبی، هستک را با وضوح بهتری می‌توان مشاهده کرد.

در بافت شناسی و پاتولوژی، ساختارهایی که زیر میکروسکوپ به رنگ آبی و بنفش دیده می‌شوند را بازوفیل می‌نامند و برعکس، قسمت‌هایی که به ائوزین واکنش نشان می‌دهند (نواحی سیتوپلاسمی)، ساختارهای اسیدوفیل نامیده می‌شوند.

- The nucleolus is spherical, highly basophilic structure present in the nuclei of cells active in protein synthesis.
- The intense basophilia of nucleoli is due to presence of densely concentrated rRNA, which is transcribed, processed, and complexed into ribosomal subunits in nuclear region.
- The molecules of rRNA synthesized and modified in the nucleolus very quickly
- The newly organized small and large ribosomal subunits are exported back to the cytoplasm.

Nucleolus





چرخه سلولی

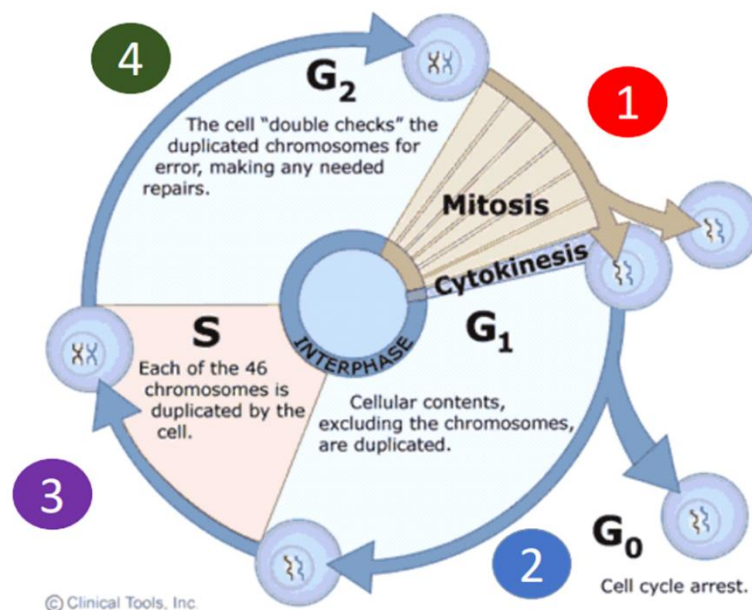
پروتئین‌های چک‌کننده (Checkpoint proteins)، DNA سلول را چک می‌کنند. اگر مشکلی نباشد، سلول وارد فاز بعدی سیکل می‌شود و میتوز ادامه پیدا می‌کند؛ اما اگر دارای اختلال باشد، این پروتئین‌ها سیگنال مرگ می‌فرستند تا سلولی که به وجود آمده، بمیرد. در واقع آپوپتوز داخل سلولی اتفاق می‌افتد و سلول از بین می‌رود.

اگر در عملکرد Checkpoint proteins اختلالی ایجاد شود، سلول دارای مشکل، به تقسیم ادامه می‌دهد و پس از میتوزهای متعدد، تبدیل به سلول‌هایی توموری می‌شود. سلول‌های توموری نسبت به سلول‌های عادی بدن، از نظر زنده ماندن مقاوم‌تر هستند و آنها را سلول‌های نامیرا می‌نامند. در کارهای تحقیقاتی از خاصیت نامیرا بودن سلول‌های توموری استفاده می‌شود تا ببینند چه عواملی باعث می‌شود که این سلول‌ها به این شکل باشند؛ یا اینکه چه قسمتی از DNA دچار آسیب شده است. مثلاً در سرطان سینه (Breast)، ژن‌هایی را شناسایی کردند که باعث سرطان می‌شوند. در واقع قسمتی از DNA دچار اختلال گشته و پروتئین‌ها نتوانستند جلوی آن را بگیرند.

در ژن‌درمانی، قسمتی از DNA که آسیب می‌بیند را به وسیله تکنیک‌هایی Insert می‌کنند تا بتواند بیماری را درمان کنند.

پروتئین شماره ۵۴ (P53) یکی از مهم‌ترین Check proteins است.

Cell Cycle



سلول‌های بنیادی

سلول‌های بنیادی باید بتوانند خودشان را Renew یا Replicate کنند؛ یعنی میتوز آسیمتریک (Asymmetric) انجام دهند و یک سلول شبیه خودشان را به وجود بیاورند. در این تقسیم، یکی از سلول‌ها به سمت تمایز می‌رود. در جاهایی که سلول‌های بنیادی هستند، همیشه باید ذخیره‌ای از





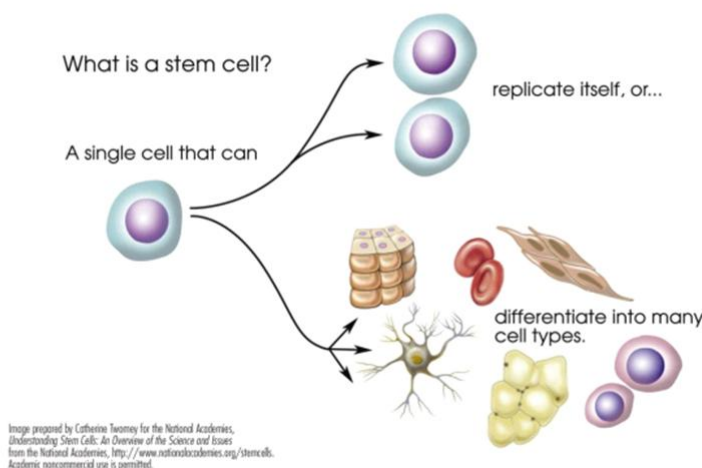
سلول‌های بنیادی وجود داشته باشد. هر کدام از سلول‌های مورولا، در شرایط آزمایشگاهی می‌توانند به یک موجود زنده تبدیل شوند.

علاوه بر سلول‌های بنیادی جنینی، سلول‌های بنیادی به نام Adult Stem Renew نیز وجود دارند که در بدن افراد بالغ موجودند. مثل سلول‌های بنیادی مغز قرمز استخوان.

نمونه هایی از adult stem renew

- مغز استخوان: سلولهای خونی در مغز قرمز استخوان تولید می‌شوند؛ یعنی ما همیشه در مغز استخوان مجموعه‌ای از سلول‌های بنیادی خون‌ساز (HSCs یا Hematopoietic Stem Cells) داریم که در نوزادان بیشتر است و به تدریج کمتر شده و توسط سلول‌های چربی جایگزین می‌شوند. البته تا آخر عمر خون‌سازی انجام شده و سلول‌های خونی سنتز می‌شوند.
 - سلول‌های مزانشیمی: در قسمت‌های دیگری از بدن مثل مغز استخوان، پرده غضروفی، پرده استخوان و جاهایی که بافت همبند وجود دارند، سلول‌های مزانشیمی (Mesenchymal Stem Cells یا MSCs) داریم؛ این سلول‌ها نیز سلول‌های مناسبی برای تمایز هستند.
 - در بیضه، تا قبل از بلوغ، همه سلول‌ها از نوع بنیادی هستند؛ یعنی هنوز بلوغ یا تمایز اتفاق نیفتاده است. به همین دلیل، پسرچه‌های مبتلا به سرطان که شیمی‌درمانی یا رادیوتراپی می‌شوند، اگر این سلول‌ها را در جایی ذخیره نکنند؛ معمولاً در آینده دچار ناباروری می‌شوند.
 - در تخمدان هم سلول‌های بنیادی وجود دارند؛ هر چند که در جنین‌شناسی گفته می‌شود همه سلول‌ها تمایز می‌یابند و به اووگونی تبدیل می‌شوند.
 - در کبد، سلول‌های بنیادی حالت خاموش دارند و فعالیت بالایی ندارند که بخواهند مرتباً سلول‌های کبدی را جایگزین کنند؛ اما اگر کبد شخصی دچار اختلال شود، این سلول‌ها می‌توانند تقسیم شوند و سلول‌های کبدی جدید را به وجود بیاورند.
 - در عضله مخطط نیز اگر آسیبی رخ دهد، سلول‌های بنیادی می‌توانند آن را ترمیم کنند.
- یکی از درمان‌هایی که برای Cell therapy خیلی موفق بوده است، استفاده از سلول‌های بنیادی است. برای درمان افراد دارای سرطان خون، این سلول‌ها را از مغز استخوان خارج کرده، در آزمایشگاه کاملاً خالص می‌کنند و پیوند را مجدداً انجام می‌دهند.

Stem cells



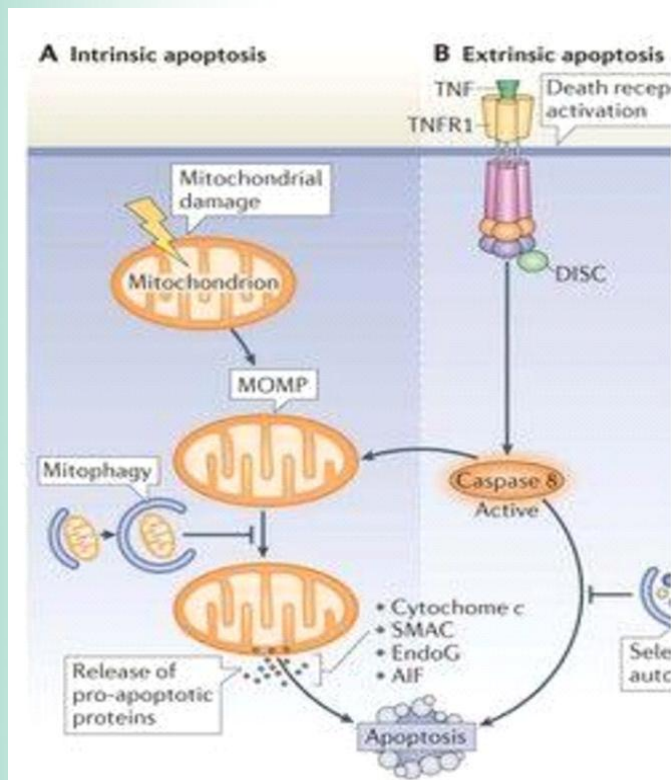
مرگ سلولی برنامه ریزی شده

- آپوپتوز خارج سلولی
- آپوپتوز داخل سلولی

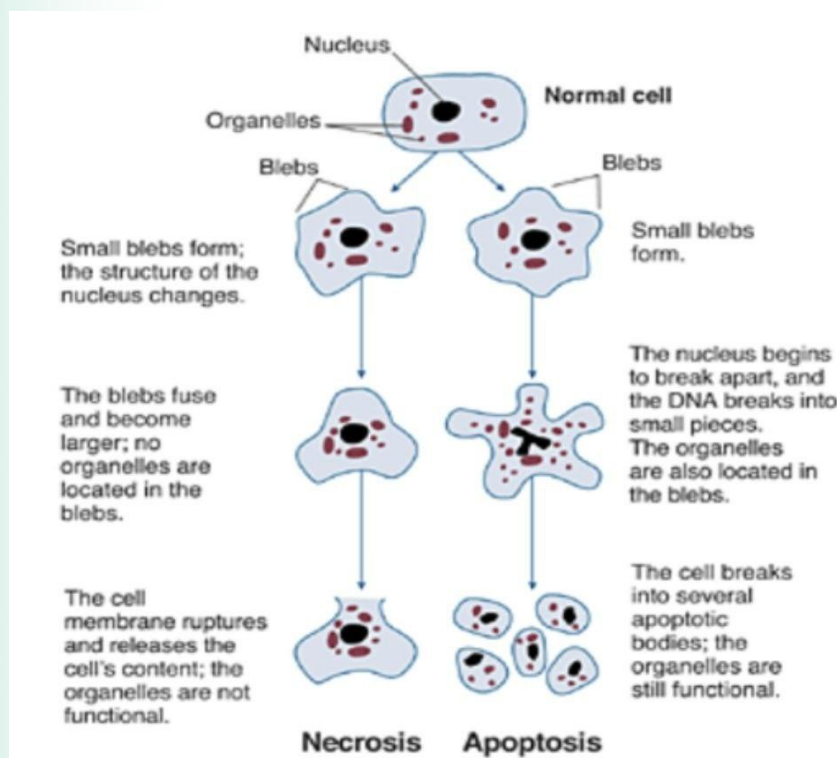
۱- در آپوپتوز خارج سلولی، سیگنال مرگ از خارج سلول می‌آید. مثلاً در اشعه‌تراپی که اشعه‌هایی به بعضی گیرنده‌ها در غشای سلول متصل می‌شوند و آبشار آپوپتوز را در داخل سلول فعال می‌کنند.

۲- در آپوپتوز داخل سلولی، ارگانی به پایان عمر خود رسیده یا عاملی وارد سلول شده و به ارگانی یا ساختاری آسیب زده است. در واقع سیگنال مرگ از داخل سلول صادر می‌شود. آپوپتوز داخل سلولی با آزاد شدن سیتوکروم از میتوکندری انجام می‌شود به همین دلیل به آن آپوپتوز میتوکندریایی هم می‌گوییم.

در هر دو نوع داخل و خارج سلولی کاسپازهای مجری (effector) عمل می‌کنند و موجب از بین رفتن سلول می‌شوند. در این نوع مرگ سلول پاره نمی‌شود بلکه تکه تکه و اجسام آپوپتوتیک ایجاد می‌کند که این اجسام به وسیله ماکروفاژها برداشته می‌شوند.



بافت مردگی



در این نوع مرگ سلولی همواره عامل خارجی موجب آسیب است. در بافت مردگی سلول پاره می‌شود و علائم التهاب بروز پیدا می‌کند.



تقسیم سلولی:

تقسیم سلولی به دو صورت شکل می گیرد: ۱- میتوز ۲- میوز

میتوز در بیشتر سلول‌ها اتفاق می‌افتد؛ مخصوصاً در دوران جنینی. اما میوز فقط در سلول‌های جنسی صورت می‌گیرد.

- مراحل میتوز: ۱. پروفاز ۲. پرومتافاز ۳. متافاز ۴. آنافاز ۵. تلوفاز

پروفاز: هستک از بین می‌رود و در نتیجه آن، کروماتین‌ها شروع به متراکم‌تر شدن می‌کنند؛ در نتیجه، کروماتین‌ها توسط میکروسکوپ واضح‌تر دیده می‌شوند، سانتریول‌ها که مضاعف شده بودند، از هم فاصله می‌گیرند و دوک میتوزی را می‌سازند، در پی آن لامین‌ها و پوشش هسته هم شروع به تجزیه می‌کنند و مواد درون آن وارد سیتوپلاسم می‌شوند.

پرومتافاز: برخی منابع آن را جزئی از پروفاز می‌دانند؛ ولی مطالب کلاسی حاکی از جدا بودن مراحل بود، این مرحله، خود شامل اتصال میکروتوبول‌های میتوزی به کروموزوم‌ها و ادامه تراکم آنهاست.

متافاز: در این مرحله، یاخته کروماتین حالت را داراست و در پی آن کروموزوم‌ها به سمت استوای سلول حرکت می‌کنند.

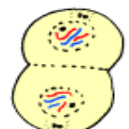
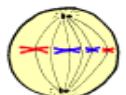
آنافاز: شامل جدا کردن کروماتیدهای خواهری از هم و حرکت به سمت قطبی یاخته خواهد بود.

تلوفاز: ایجاد غشای هسته‌ای اطراف کروماتیدها و کمتر شدن فشردگی آنها و تجزیه میکروتوبول‌هاست.

	Mitosis	Meiosis
Results in	2 Diploid Cells (2N)	4 Haploid Cells (N)
Cells are	Genetically Identical	Genetically Different
Occurs in	Somatic (Body) Cells	Sex Cells

Summary of Mitosis

- Prophase:
 - Chromosomes condense
 - Nuclear envelope disappears
 - centrosomes move to opposite sides of the cell
 - Spindle forms and attaches to centromeres on the chromosomes
- Metaphase
 - Chromosomes lined up on equator of spindle
 - centrosomes at opposite ends of cell
- Anaphase
 - Centromeres divide: each 2-chromatid chromosome becomes two 1-chromatid chromosomes
 - Chromosomes pulled to opposite poles by the spindle
- Telophase
 - Chromosomes de-condense
 - Nuclear envelope reappears
 - Cytokinesis: the cytoplasm is divided into 2 cells





سوالات

۱. کدام مورد زیر، شکسته شدن پوشش هسته‌ای را در طی شروع میتوز، تسهیل می‌کند؟

- الف) باز شدن آرایش نوکلئوزوم در هتروکروماتین ساختاری مرتبط
- ب) افزایش خروج مواد توسط کمپلکس‌های مناذ هسته‌ای به فضای اطراف سلولی
- ج) فسفریلاسیون زیرواحدهای لامین توسط کیناز وابسته با سایکلین (CDK)
- د) فعالیت‌های شروع شده در نقطه کنترل‌کننده در اواخر G1
- ه) فعالیت پروتئازوم

۲. اتصال پروتئین‌های هیستون H1 به ایمپورتین‌ها برای کدام مورد زیر مهم می‌باشد؟

- الف) انتقال از طریق کمپلکس‌های منافذ هسته‌ای
- ب) هدایت مناسب و زیکول‌ها درون دستگاه گلژی
- ج) انتقال از بخش گرانولی هستک
- د) اتصال بیشتر به DNA رابط و تجمع مناسب نوکلئوزوم‌ها
- ه) فسفریلاسیون سایکلین‌ها

۳. کدام یک از موارد زیر یک ناحیه از کروماتین می‌باشد که به طور کامل در نوروهای بزرگ فعال در سنتز پروتئین تکامل یافته است؟

- الف) هتروکروماتین
- ب) هستک
- ج) اجسام نیسل (نورونی)
- د) جسم بار
- ه) نوکلئوزوم

۴. کدام یک از موارد زیر در طی میوز برخلاف میتوز اتفاق می‌افتد؟

- الف) کروماتیدها
- ب) میکروتوبول‌های قطبی
- ج) متافاز
- د) سیناپس
- ه) سیتوکینز



۵. انتقال در چرخه سلول از یک مرحله به مرحله بعدی، توسط پروتئین کینازها تنظیم می‌شود. فعالیت این پروتئین کیناز به کدام پروتئین‌های دیگر وابسته است؟

الف) سرکوب‌کننده‌های تومور

ب) سایکلین‌ها

ج) اکتین‌ها

د) لامین‌ها

ه) ایمپورتین‌ها

۶. اشکال میتوز مشاهده شده در پوشش درونی روده کوچک، به احتمال زیاد متعلق به کدام سلول زیر می‌باشد؟

الف) سلول‌های تمایز یافته نهایی

ب) سلول‌های نسبتاً تمایز یافته

ج) سلول‌های خون

د) سلول‌های بنیادی

ه) سلول‌های پیش‌شاز

۷. تفاوت کلیدی بین آپوپتوز و مرگ طبیعی سلول شامل کدام یک از موارد زیر می‌باشد؟

الف) سلول‌هایی که دچار آپوپتوز می‌شوند، فاکتورهای القاکننده التهاب را ترشح نمی‌کنند.

ب) در نکروز التهاب به راه نمی‌افتد.

ج) در آپوپتوز از پروتئازهای داخل سلولی استفاده نمی‌شود.

د) آپوپتوز معمولاً به دنبال آسیب‌های فیزیکی کشنده در سلول رخ می‌دهد.

ه) نکروز در تشکیل برخی از ارگان‌ها در طی تکوین رویانی نقش دارد.

۸. یک خانم ۲۹ ساله با تب ۱۰۱ درجه فارنهایت، افیوژن پریکارد و التهاب آندوکارد لیمن-ساکس (Libman-Sachs endocarditis)، درد مفاصل و جوش‌های صورت در سراسر ناحیه گونه (جوش پروانه‌ای) که با تابش خورشید برجسته‌تر می‌شدند، به پزشک مراجعه کرد. تست‌های آزمایشگاه، کراتین ۱.۷mg/dL (طبیعی آن بین ۰.۵-۱.۱ mg/dL)، سطح بالای اتوانتی‌بادی‌های آنتی‌نوکلئاز (ANA) آنتی‌ژن اسمیت و آنتی‌بادی‌های آنتی‌نوکلئوزوم را در خون نشان داد. کدام یک از موارد زیر به احتمال زیاد به طور مستقیم تحت تاثیر نقض نوکلئوزوم‌ها در این بیمار قرار می‌گیرد؟

الف) بسته‌بندی مواد ژنتیکی در یک شکل متراکم

ب) رونویسی DNA

ج) شکل گرفتن منافذ برای انتقال دوطرفه بین هسته و سیتوپلاسم

د) شکل گرفتن لامینای هسته‌ای

ه) نگه داشتن کروماتیدهای مجاور هم





۹. یک مرد ۳۲ ساله و همسر ۳۰ ساله او برای مشاوره نازایی، پس از ۲ سال تلاش برای بارداری، به اندوکرینولوژیست تولید مثل مراجعه کردند. تشخیص داده شد که مرد آزواسپرمی دارد. اسپرم بالغ انزال شده جمع‌آوری شد و تحت آنالیز ژنتیکی قرار گرفت. نتایج حاکی از اختلالات ژنتیکی رخ داده در روند نوترکیبی در حین میوز بود. این مسئله منجر به تولید اسپرم‌های آنوپلوئید شده بود. کدام مرحله از میوز ارتباط تنگاتنگی با نوترکیبی دارد؟

الف) متافاز۱

ب) آنافاز۱/تلوفاز۱

ج) پروفاز۱

د) پروفاز۲

ه) آنافاز۲/تلوفاز۲

۱۰. نوزاد پسری با سندروم اپرت به دنیا آمد. او دچار کرانیوسینوستوزیس، هایپولازی وسط صورت، تورفتگی چشم‌ها، سین داکتیلی (ادغام شدن پوست، بافت همبند، عضلات انگشتان اول و وسط و حلقه، و ادغام شدن نسبی این انگشتان) بود. حرکت مفصل انگشت اول محدود بود. کدام مورد زیر به احتمال زیاد در سلول‌های نواحی بین‌انگشتی دست در حال تکوین این نوزاد کاهش یافته است؟

الف) تخریب تصادفی

ب) التهاب

ج) تورم سلولی

د) Bc12

ه) تخریب DNA توسط اندونوکلوئوزوم

پاسخ

ج.۱

الف.۲

ب.۳

د.۴

ب.۵

ج.۶

الف.۷

الف.۸

ج.۹

ج.۱۰

