

بافت شناسی

جلسه دوم : سلول

استاد : دکتر رستگار

تاریخ : 1403.01.25

بسمتعالی

Cell Signaling (Cell talking)

سلول ها با یکدیگر ارتباط دارند تا تکوین بافت و اندام را تنظیم، رشد و تقسیم را کنترل و عملکرد آن را هماهنگ کنند. برای این کار junction هایی وجود دارد که communicating junction گویند که بیشتر در بافت پوششی مورد رویت است.

Signaling molecule : ضروریات وجود ارتباط که توسط یک سلول برای سلول دیگر تولید می شود.

طی این فرایند دو نوع داریم: 1. sending cell. 2. Target cell

سلول سیگنال دهنده مولکول پیام رسان را تولید میکند و سلول هدف نسبت به ماده تولید شده گیرنده دارد و سلول های non target گیرنده ای برای این مولکول ندارند و نسبت به آن واکنشی نشان نمیدهند.

مولکول سیگنال دهنده که به آن لیگاند نیز گفته میشود میتواند یک هورمون، پروتئین و آلرژن باشد.

Receptor گیرنده عملکرد پذیرش (reception) انجام میدهد.

ممکن است مولکول روی غشا عملکردش انجام شود. ممکن است نقل و انتقال داخل سلولی انجام شود و روی ارگانل های مختلف تاثیر بگذارد و پاسخ صادر شود.

مراحل ارسال

1-Reception: (پذیرش) اتصال مولکول سیگنال دهنده به گیرنده سلول هدف

2-Trans duction: (نقل و انتقال) در داخل سلول مسیری از انتقالات سیگنالی رخ میدهد.

3-Response: (پاسخ) به سیگنال پاسخ داده میشود

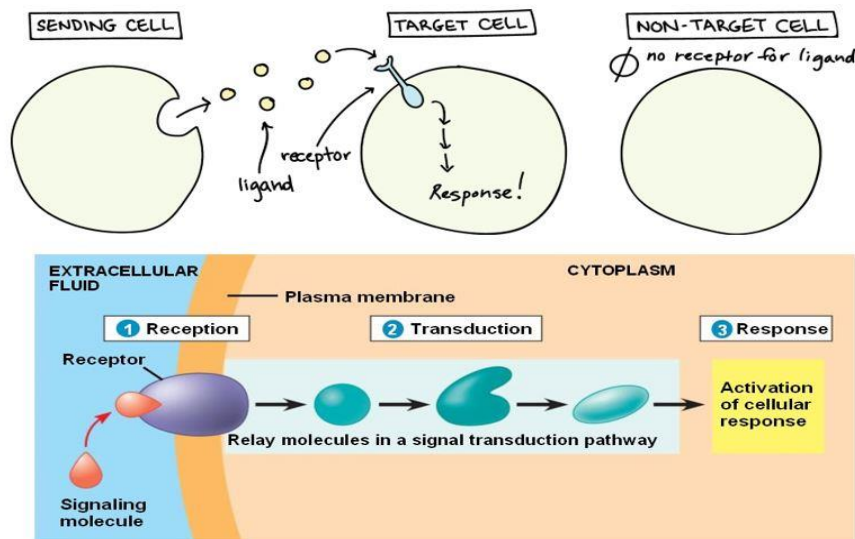


Medoxin
@med402

کاتال جزوات ورودی بهمن 1402

دانشگاه علوم پزشکی تهران

Cell Signaling



انواع cell Signaling

1. Endocrine: انتقال به واسطه خون و رسیدن به سلول هدف.

رایج ترین نوع است. سلول سیگنال دهنده و سلول تارگت میتوانند فاصله زیادی با هم داشته باشند که در غدد و سلول های درون ریز روند cell signaling به این صورت است.

همچنین سلول های درون ریز پراکنده هم جزئی از این نوع روش cell signaling محسوب می شوند.

مثال: غده هیپوفیز در قاعده مغز است گیرنده روی غده فوق کلیه، غده تیروئید و... دارد که از هم دور هستند

2. Paracrine: انتقال به واسطه فاصله بین سلولی و رسیدن به سلول هدف

سلول سیگنال دهنده و سلول هدف خیلی از هم دور نیستند و در اطراف هم قرار دارند

G-Cell در معده که هورمون گاسترین تولید میکنند که روی سلول اطراف معده گیرنده دارند و باعث تحریک حرکت و ترشح آنها می شود.

نکته مهم و حائز اهمیت این است که

در دوران جنینی این نوع از cell signaling را برای رشد و تکامل جنین داریم.



3. Autocrine: سلول سیگنال دهنده و سلول هدف یا یکی هست یا از یک نوع هستند. یعنی سلولی که مولکول سیگنال دهنده را تولید میکند برای آن گیرنده دارد یا ممکن است سلولی مشابه خودش برای مولکول گیرنده داشته باشد.

IGF در کبد عملکرد زیادی دارد و در دوران جنینی از فاکتورهای رشد است.

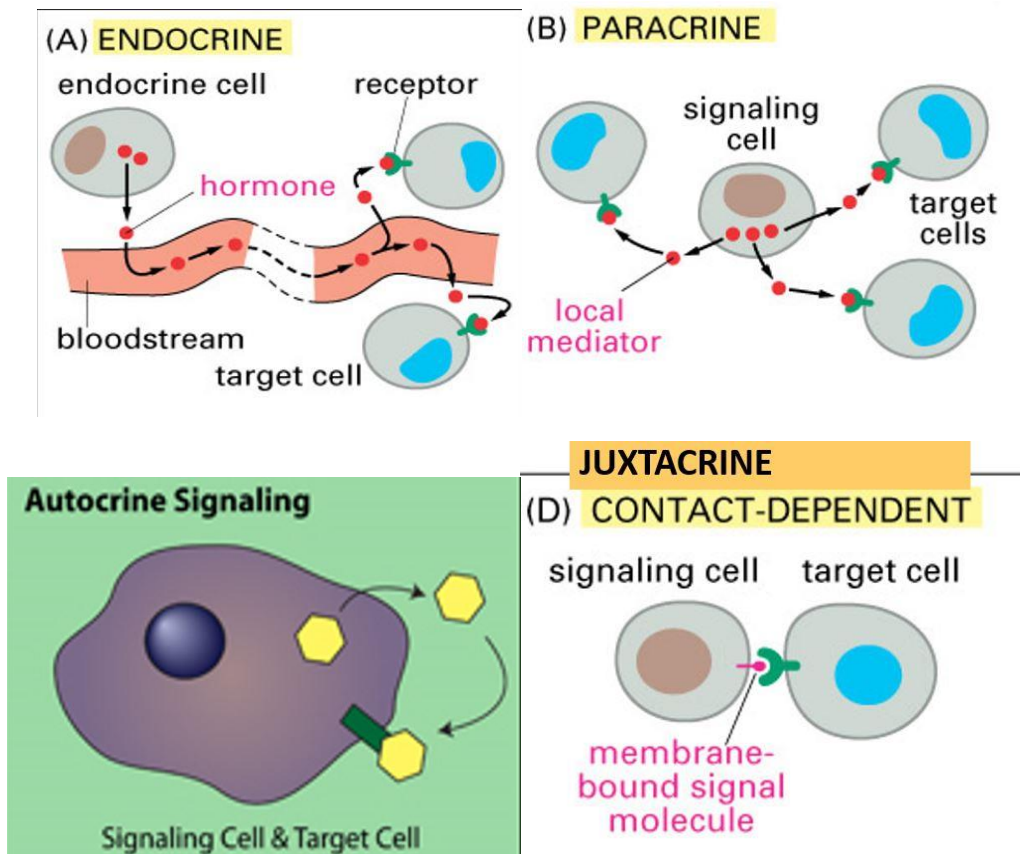
4. Juxtacrine: گیرنده سلول سیگنال دهنده و هدف دقیقاً مجاور هم و متصل به یکدیگر هستند و ارتباط فیزیکی دارند. برای رشد و تکامل جنین بسیار روش مهمی است که contact dependent است.

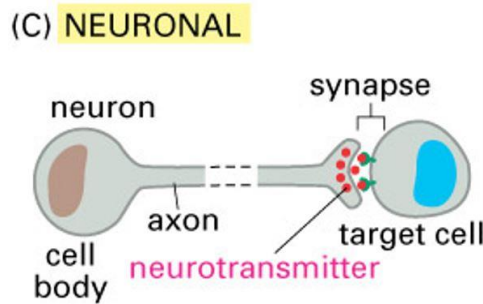
5. Neuronal/Synaptic

استفاده از نوروترانسمیتر (انتقال دهنده عصبی) در فضایی به نام فضای سیناپسی.

Target cell میتواند نورون، سلول عضلانی یا سلول ترشحی باشد.

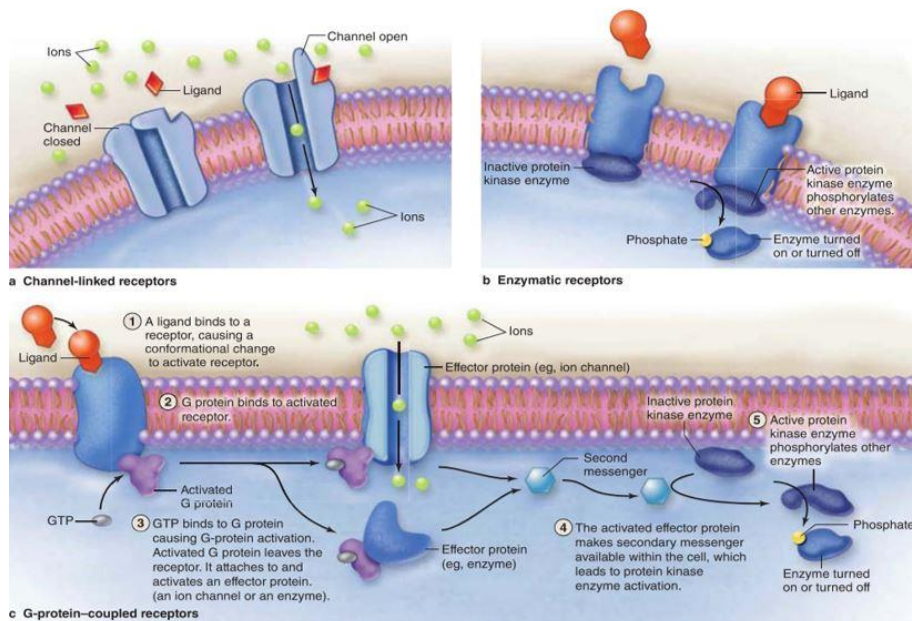
بعضی این روش را تنها یک نقل و انتقال میدانند و cell signaling به شمار نمی آورند.



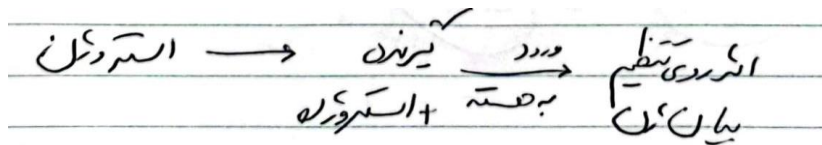


انواع رسپتورها

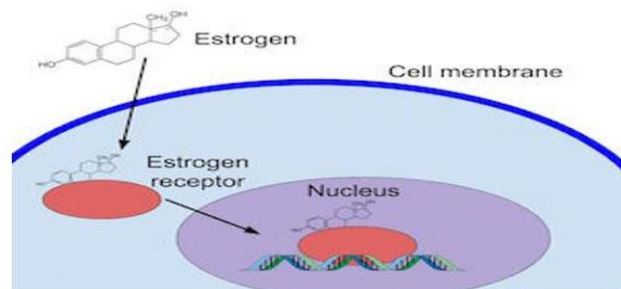
1. Channel-linked: اگر Ligand به آن اتصال یابد، کانال باز یا بسته می شود و گیرنده به عنوان کانال یونی عمل می کند رسپتور از نوع channel-linked است، مثل گیرنده های سلول های عصبی در فضای سیناپسی
2. Enzymatic: اتصال Ligand به رسپتور سبب فعال سازی آنزیم هایی مثل کینازها دریاخته هدف می شود. برای مثال در فرایند مرگ برنامه ریزی شده سیگنال مرگ به سلول متصل میشود و باعث فعال شدن آبشار مرگ میشود و آنزیم های کاسپاز فعال میشوند.
3. G-pr-coupled: اتصال ligand به گیرنده سبب فعال شدن G-pr می شود و در نتیجه سبب آزاد شدن یک فسفات از GTP می شود که این فسفات باعث فعال شدن فسفاتازها میشود و با آبشاری از واکنش ها، سلول پاسخ می دهد.



مولکول های هیدروفوب به راحتی از طریق انتشار از بین فسفولیپدهای غشای سلول عبور کرده و در نتیجه به درون سلول می رسد؛ برای مثال هورمون های استروئیدی و هورمون های غده آدرنالین (ساختار لیپیدی دارند) از این دسته مواد هستند که گیرنده درون سلولی دارند.



Hydrophobic transduction molecules



سیتوپلاسم

فضای داخل سلول که به وسیله غشای سلول محدود میشود سیتوپلاسم نامیده میشود که شامل ارگانل (اندامک) و ذرات (inclusions) است. هسته در آن قرار میگیرد و در بعضی منابع هسته هم یک ارگانل نامیده میشود. (سیتوپلاسم اغلب بی رنگ است)

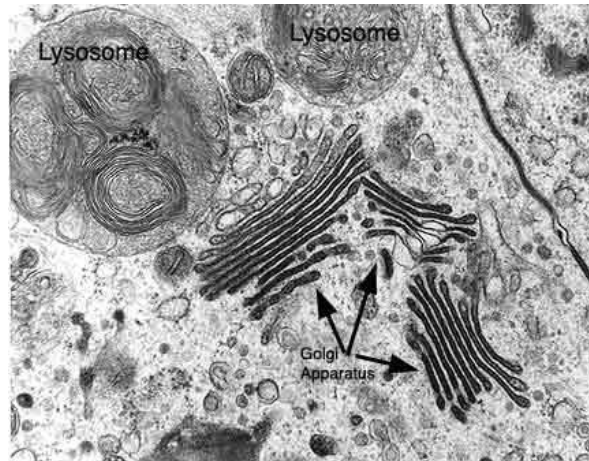
ارگانل ها ذرات دارای غشا یا بدون غشا که عملکرد خاصی دارند.

ذرات عملکرد خاصی ندارند و ممکن است غشا داشته باشند.

فضای داخل سیتوپلاسم، سیتوزول (cytosol) مایع ژله مانندی است که ۸۰ الی ۹۰ درصد آن آب است و بقیه فضای آن توسط ارگانل ها و ماکرومولکول ها اشغال میشود.

ارگانل های داخل سلولی: ریبوزوم، شبکه آندوپلاسمی، دستگاه گلژی، میتوکندری، لیزوزوم، پروتئازوم، پروکسیزم، سائتواسکلت، وزیکول ها





ریبوزوم (Ribosome)

- ارگانل بدون غشا هستند که از دو زیرواحد (subunit) بزرگ و کوچک تشکیل میشوند که هر دو آنها در هستک سنتز می شوند و از طریق منافذ هسته به سیتوپلاسم منتقل میشوند و به همین شکل باقی میمانند و تا زمانی که وارد مرحله Pro سازی نشوند جدا از یکدیگر خواهند بود.

- هستک یک ساختار بازوفیل است یعنی رنگ های بازی (مثل هماتوکسیلین) را دوست دارند. در جاهایی که اسید نوکلئیک داریم ساختارهای بازوفیلی زیادی داریم که به رنگ بنفش تا آبی زیر میکروسکوپ دیده میشوند

- در پروتئین سازی، دو زیر واحد با mRNA بهم متصل شوند و با استفاده از آمینواسید ، پروتئین و رشته های پپتیدی می سازند.

- هر عاملی که برای سنتز آنها نیاز است در سیتوپلاسم و شبکه آندوپلاسمی ساخته می شوند و از منافذ هسته عبور کرده وارد هستک می شوند و انواع RNA ها ساخته میشوند و زیر واحد های ریبوزوم ساخته شده و مجددا بعد از سنتز به سیتوپلاسم برمیگردند و یک نقل و انتقالی بین هسته و سیتوپلاسم وجود دارد.

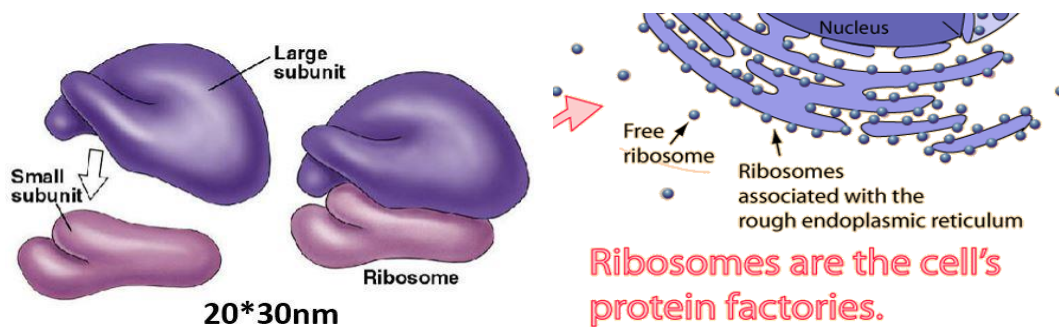
- ریبوزوم های آزاد پروتئین های میسازند که همواره در سلول باقی میمانند. در مایع سیستولی و یا به ارگانل های سلول میروند و به خارج از سلول نمیروند

- ریبوزوم هایی که داخل سیتوپلاسم هستند دو دسته هستند

1- ریبوزوم های آزاد که زیرواحد هایشان از هم جداست و در فرایند پروتئین سازی با mRNA بهم متصل شده و مجموعه از ریبوزوم ها ایجاد میشود که به آنها پلیزوم یا پلی ریبوزوم گفته میشود. some به طور کلی به ذرات ریزی گفته میشود که میتوانند ارگانل باشند یا نباشند.



۲-ریبوزوم هایی که با شبکه اندوپلاسمی باند شده اند و شبکه اندوپلاسمی زیر را میسازند.



(Endo-plasm Reticulum) ER -2

شبکه اندوپلاسمی شبکه ای از صفحه ها و لوله ها که در سلول هستند که به وسیله کانال های ظریفی به نام (cisterne) قنات به هم مرتبط هستند.

(Rough endoplasmic reticulum) RER-2-1

-علت زبری:وجود ریبوزوم های روی آن

-از تعدادی کیسه یا صفحات پهن شده ای تشکیل شده است که از طریق لوله هایی به یکدیگر اتصال یافته اند.

-در سنتز پروتئین نقش دارد و پروتئین های آن عمدتاً به بیرون ترشح می شوند و بعضی پروتئین های آن مثل آنزیم های لیزوزیمی به ارگانل های دیگر منتقل میشود.

-تغییرات پسا ترجمه ای (PTC) مثل تغییر طول پروتئین ، گلیکولیزه شدن، لیپیدی شدن، فسفات دار شدن، وساختار 2تا4 پیدا کردن، در RER رخ می دهد. هرچند عمده تغییرات در دستگاه گلژی اتفاق می افتد (مثال: assemble شدن پروتئین های چند زنجیره ای)

-یک سری تغییر مثل گلیکولایزیسیون و لیپیدی شدن درون RER رخ می دهد، اگر در RER جوابگو نبود، وارد Golgi می شود.

-یک فرضیه وجود دارد که مقادیری ناچیز از فسفولیپیدهای غشا و لیپیدی شدن پروتئین ها در RER نیز تولید می شود.



-سوال: mRNA که از هسته سلول وارد سیتوپلاسم میشود از کجا می فهمد که کجا بنشیند و اثر کند(روی ریبوزوم های آزاد یا شبکه آندوپلاسمی زبر)؟

-پاسخ: mRNA زمانی که وارد سیتوپلاسم سلول میشود روی ریبوزوم های آزاد قرار میگیرد ابتدا پپتید خیلی کوچکی در حد 18 تا 20 آمینواسید ایجاد میکنند(سیگنال پپتید). اگر این پپتید تولید شود در شبکه آندوپلاسمی تولید میشود اگر تولید نشود به ریبوزوم های آزاد میرود. وقتی این سیگنال پپتید تولید شود ذره ای در سیتوپلاسم آن را شناسایی میکند که به آن ذره شناساگر سیگنال گفته میشود (SRP). SRP بعد از شناسایی به سیگنال پپتید متصل شده و این دو روی هم و با هم روی شبکه آندوپلاسمی خشن دارای گیرنده هستند و به آن متصل میشوند. ریبوزوم دیگر به شکل آزاد نیست و به RE متصل شده است. زمانی که اتصال اتفاق افتاد به وسیله کمپلکس انتقالی این پپتید از طریق یک کانال های پروتئین های سرتاسری غشایی به داخل شبکه آندوپلاسمی خشن وارد میشوند. بعد از منتقل شدن یک آنزیم سیگنال پپتید را جدا کرده که به آن سیگنال پپتیداز گفته میشود. به این وسیله اجازه طویل شدن را به پپتید میدهد. وجود این سیگنال پپتید مانع از طولانی شدن و سنتز پروتئین در سیتوپلاسم میشود.

نکته: زمانی که تغییرات پس ترجمه ای در داخل ER قابل انجام نباشد به صورت و زیکول هایی از آن جدا شده و وارد دستگاه گلژی شده و تغییرات آنجا اتفاق می افتد.

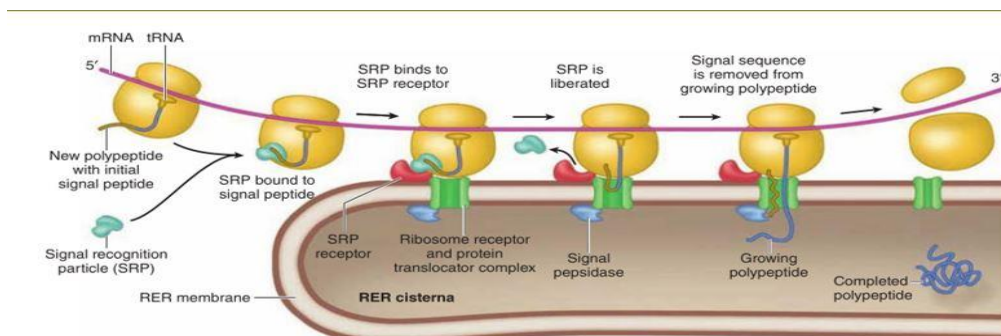
-در ریبوزوم های آزاد سنتز پروتئین در سیتوپلاسم صورت میگیرد.

سرنوشت پروتئین هایی که در RER سنتز میشوند:

۱-موقت در سیتوپلاسم ذخیره شده و سپس اگزوسیتوز و آزاد شوند مثل پروتئین های پانکراس، غدد بزاقی

۲-ذخیره در سلول مثل آنزیم های لیزوزیمی یا گرانول هایی که در لوکوسیت هستند

۳-پروتئین های سراسری (integral)



SER—2-2

-بیشتر به صورت لوله ای (tubular) قرار دارند، و این لوله ها با یکدیگر ارتباط دارند.

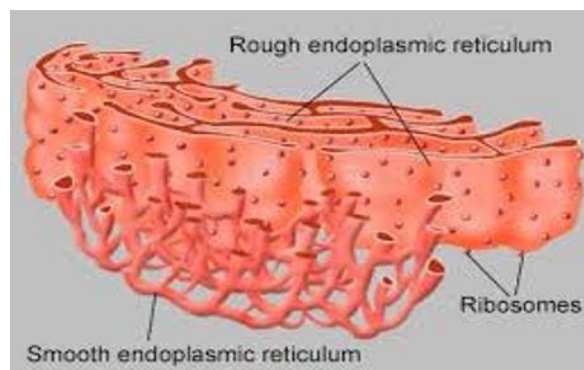
-مهمترین نقش: سنتز لیپیدهای داخل سلولی (در تمام سول ها)

نقش های خاص در برخی سلول ها:

-عمل Detoxification (سم زدایی) در کبد را توسط پروتئین p450 انجام می دهد.

- در ماهیچه مخطط نقش ذخیره یون کلسیم را دارد و منبع ذخیره ای است که موقع نیاز آزاد میشود.

-فسفولیپید های ساخته شده در SER توسط پروتئین های حمال و وزیکول ها حمل می شوند و به غشای ارگانل های غشا دار می پیوندند.



Golgi apparatus—3

-دارای کیسه (cistern) هایی است که روی هم قرار میگیرند و یک حالت پنکیک به وجود می آورد. مثل SER کیسه های پهنی که روی همدیگر قرار گرفته اند.

-مهمترین عملکرد دستگاه گلژی: تغییرات پس ترجمه. در لیپید ها و پروتئین هایی که در شبکه آندوپلاسمی تولید شدند و به وسیله وزیکول از آن جدا شدند وارد گلژی شده اند و تغییراتی روی آنها در اینجا صورت میگیرد. بعد از تغییرات در گلژی بسته بندی صورت گرفته و کدگذاری میشود. همچنین از وظایف دستگاه گلژی جهت دهی و آدرس دهی و تعیین مقصد پروتئین ها است. برای مثال فلان پروتئین باید به میتوکندری برود یا دیگری به لیزوزوم برود و... که توسط دستگاه گلژی تعیین میشود.

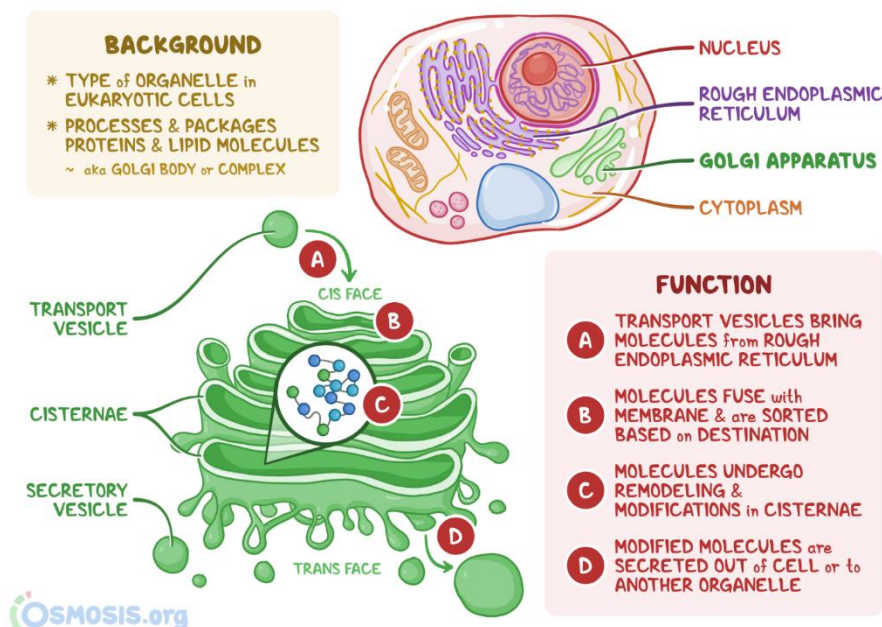
-دستگاه گلژی در نزدیکی RER و SER قرار گرفته و خود RER و SER نیز در نزدیکی هسته قرار گرفته اند که سلول براساس این چنین چینی در مصرف انرژی صرفه جویی کرده و حالت اقتصادی دارد.



-دستگاه گلژی تعداد متفاوتی سیسترن (Cisterna) دارد که تقریباً میتواند بین 10-15 عدد متغیر باشد.

در دستگاه گلژی مسیر زیر طی میشود:

1. سطحی از دستگاه گلژی که سطح پذیرنده است Cis نامیده میشود و در نزدیکی RER و SER قرار دارد و وزیکول هایی که از شبکه ی اندوپلاسمی می آیند را دریافت میکند.
 2. تغییراتی تحت عنوان تغییرات پس ترجمه ای (Post-translational) مانند قنددار کردن، سولفات کردن و ... در سیسترن های متفاوت صورت میگیرد.
 3. پس از تغییرات صورت گرفته، وزیکول هایی تحت عنوان وزیکول های ترشحی در صفحه ی Trans یا صفحه ی انتقالی از دستگاه گلژی جدا میشوند.
- برخی میکروتوبول ها در نقل و انتقال این وزیکول های ترشحی به مقصد تعیین شده نقش دارند.
- نقل و انتقال بین دستگاه گلژی و شبکه اندوپلاسمی (ER) توسط نوعی پروتئین تحت عنوان COP به همراه میکروتوبول ها حمل میشوند و به عنوان حامل (carrier) عمل میکند.
1. از شبکه ی اندوپلاسمی به گلژی: COP2 که به سمت جلو یا anterograde است.
 2. از گلژی به شبکه ی اندوپلاسمی: COP1 که عقب گرد یا retrograde است.



نکات جان کوئیرا



در بخش **golgi apparatus**: دستگاه گلژی از نظر گلیکوزیلاسیون، پروتئولیز، فسفولاریسیون و سولفاتاسیون حائز اهمیت است.

در بخش **trans** دستگاه گلژی: محل ترکیب پروتئین و گلیکوپروتئین با گیرنده‌های مخصوص است که پس از خروج به مقصد خود هدایت می‌شود.

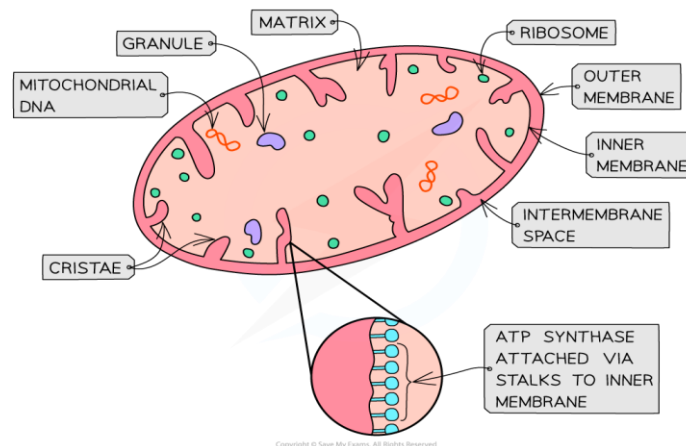
میتوکندری

میتوکندری اندامک کارخانه ی تولید انرژی سلول است.

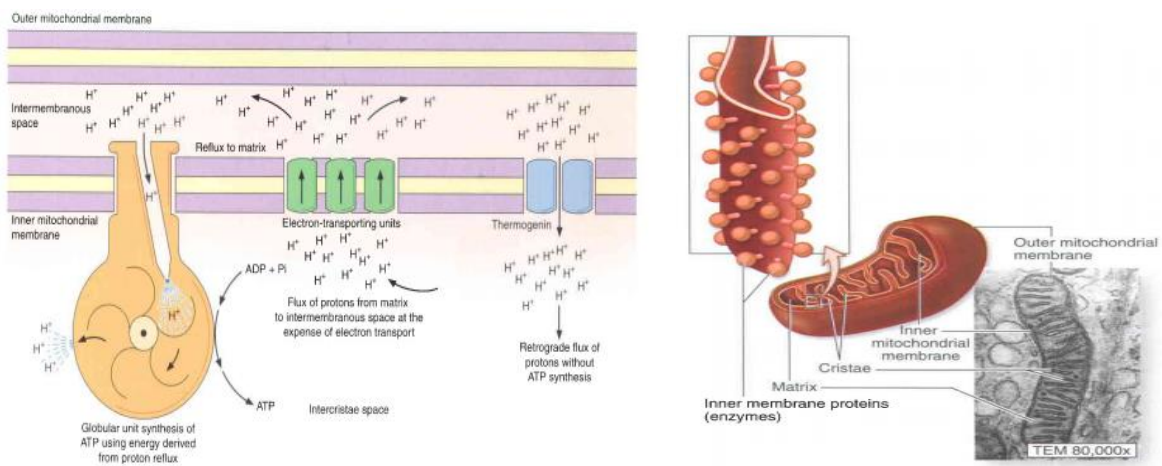
ساختار کلی میتوکندری

1. میتوکندری تنها ارگانل سلول است که دارای دو غشا میباشد که هرکدام از این غشاها نیز دارای دو لایه فسفولیپیدی است (در مجموع 4 لایه فسفولیپیدی).
2. دولایه ی غشایی توسط فضایی بین غشایی باریکی از هم جدا میشوند (Trans-membrane space). نوعی سیتوکروم تحت عنوان سیتوکروم C در حالت طبیعی در این فضا وجود دارد که در فرآیند آپوپتوز از میتوکندری خارج شده و باعث فعال شدن پروتئین های آپوپتوتیک میشود.
3. غشای خارجی غشای صاف است و حاوی منافذ ریزی است که توسط نوعی پروتئین trans-membrane به نام پورین (porin/pore) ایجاد شده است که آزادسازی سیتوکروم C نیز توسط این پورین ها صورت میگیرد.
4. غشای داخلی میتوکندری چین خورده است و چین های آن به سمت فضای داخلی میتوکندری (ماتریکس میتوکندری) تورفتگی ایجاد میکند که ستیغ (Cristae) نام دارد. کریستاهای کمک به افزایش مساحت داخلی میکنند (افزایش میزان ذرات درون این غشا) آنزیم های ATP-synthetase روی کریستاهای قرار گرفته اند. این پروتئین ها شکل قارچ دارند (سر برجسته با ساقه کوتاه) و در روند تولید ATP نقش دارند. تعداد و طول کریستاهای میتوکندری بر حسب نیاز سلول به انرژی و سطح سوخت و ساز آن تغییر کند و دینامیک باشد.



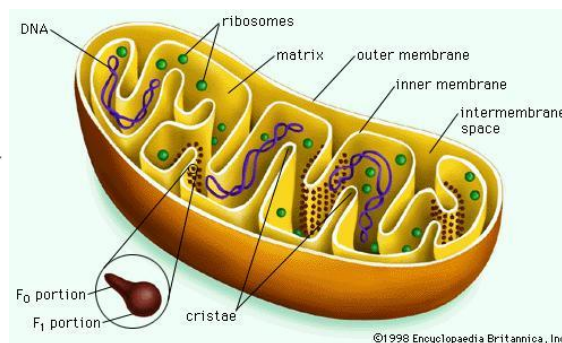
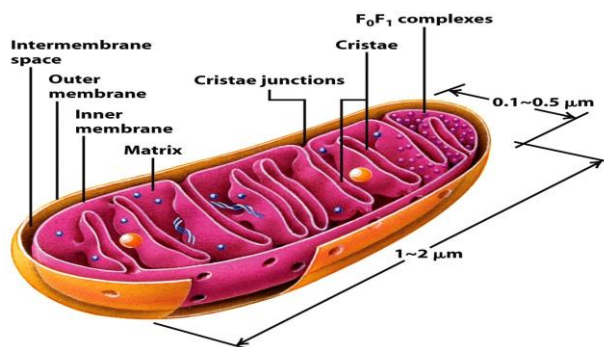


قابلیت جالبی که میتوکندری دارد توانایی آن در تقسیم و دو نیم شدن مستقل از میتوز یا میوز سلولی است. نوعی پروتئین به نام ترموژنین (Thermogenin) درغشای داخلی میتوکندری یافت میشود که در ایجاد حرارت موثر است و در میتوکندری چربی قهوه ای (عملکرد این بافت تولید و حفظ حرارت است) به میزان بیشتری نیز یافت میشود و انرژی تولید شده توسط جریان پروتون به مصرف تولید ATP نمی رسد، بلکه به صورت گرما ظاهر میشود. میتوکندری ارگانل تنظیم کننده دمای بدن است.



ماتریکس میتوکندریایی نیمه جامد و ژله مانند است و داخل آن مقدار کمی DNA, RNA (mtDNA) و ریبوزوم وجود دارد. توجه شود که اکثر پروتئین های میتوکندری نظیر ترموژنین یا ATP-synthetase ها توسط ریبوزوم های خارج از میتوکندری سنتز شده اند اما مقدار محدودی از پروتئین هایی که عمدتاً در دو نیم شدن میتوکندری دخیل هستند توسط اجزای داخل ماتریکس میتوکندری سنتز میشوند.



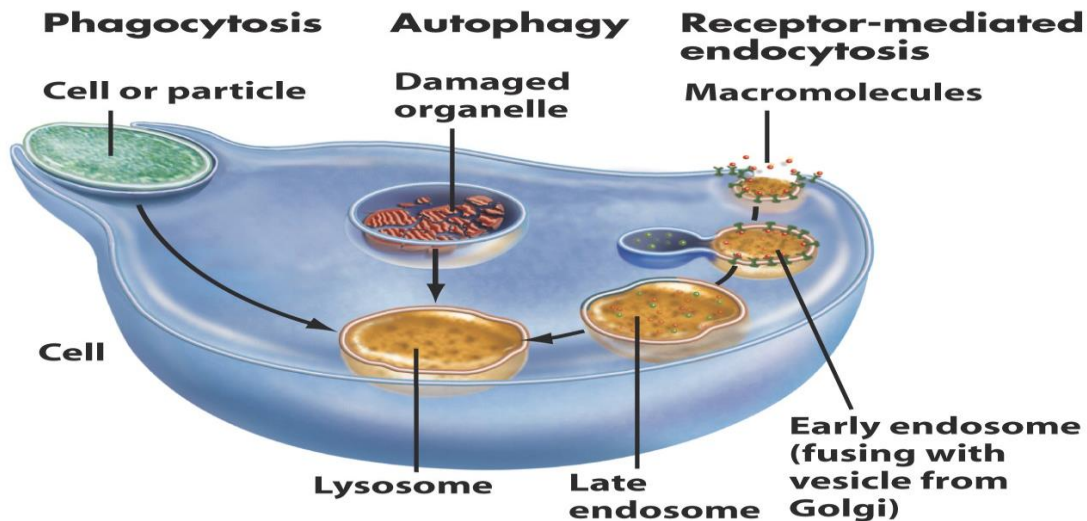


لیزوزوم

ارگانل های غشادار سلولی که در فرآیند هضم و لیز داخل سلولی نقش دارند و حدود 40 نوع آنزیم در لیزوزوم یافت میشود که با پسوند آنزیمی -ase ختم میشوند.

لیزوزوم ها در هومئوستاز طبیعی بدن نقشی ندارند و گرانول ها داخل لیزوزوم محبوسند ولی در صورتیکه هومئوستاز بدن مختل شود یا عمر طبیعی یک ارگانل داخل سلولی به پایان رسیده باشد و فاکتور مرگ به آن متصل شده باشد، لیزوزوم با ارگانل پیر یا آسیب دیده Fuse شده و باعث هضم و تجزیه آن میشود. به لیزوزومی که با ارگانل یا پارتیکلی Fuse شده باشد، late lysosome یا secondary lysosome میگوییم و بالعکس به لیزوزومی که هنوز Fuse نشده باشد، early lysosome میگوییم.





بعد از هضم مواد بدردخور بازیافت و باز جذب میشوند اما مقداری زباله هم تحت عنوان مواد باقیمانده یا residual body تولید میشود. و اکثر سلول ها طول عمر کمی دارند و از بین میروند و زباله ها با آنها از بین میروند اما سلول هایی مثل نورون ها یا ماهیچه های قلبی این زباله ها که به آنها گرانول پیری نیز گفته میشود در آنها باقی میمانند.

اتوفاژی همان خودخوری و تجزیه ی ارگانل های داخل سلولی است و برای نوسازی بدن ضروری است. در صورت نقص اتوفاژی انواعی از بیماری ها ایجاد میشوند.

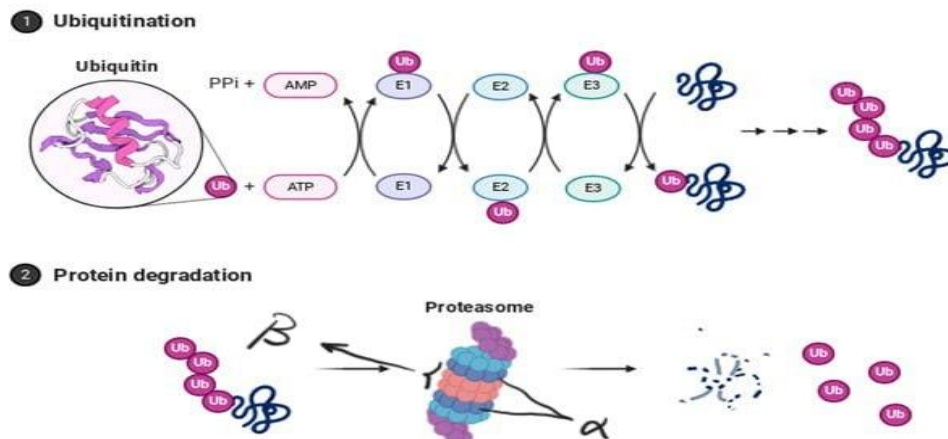
در بخش مربوط به اتوفاژی: اتوفاگوم یک وزیکول مشتق شده از SER است که ارگانل آسیب دیده یا پیر را فاگوسیتوز می کند.

پروتئازوم

ارگانل فاقد غشا و نوعی لیزوزوم اختصاص یافته و ویژه و استوانه ای شکل است. از حلقه هایی تشکیل شده که هرکدام از 7 پپتید تشکیل شده اند. مثل پروتئینی که باید عملکرد آن از بین بردن پروتئین هایی است که در داخل سلول ساخته شده اند اما فعالیتی ندارند و نقص در عملکرد دارند. مثل پروتئین طویلی که در سلول تولید شده و باید شکسته میشد اما این اتفاق نیوفتاده و برای سلول کارکردی ندارد اما حاوی آمینواسیدهای مفیدی است پس پروتئازوم آن را تجزیه میکند. نوعی پروتئین به نام یوبیکوئیتین (ubiquitin) به عنوان فاکتور و عمل هشدار به پروتئین های non-functional یا دناتوره متصل شده و باعث فراخواندن پروتئازوم ها و از بین بردن پروتئین های بدون عملکرد میشود.



این ساختار یک سیستم استوانه ای دارد که در وسطش مجرای توخالی وجود دارد که پروتئین را به این مجرا میبرد و پروتئین به آمینواسید ها شکسته میشود.



پراکسیزوم

لیزوزوم اختصاص یافته ی دارای غشا که فقط تجزیه ی پراکسید هیدروژن (H_2O_2) را برعهده دارد. یکی از مهمترین آنزیم های آن کاتالاز (یک آنتی اکسیدان است) است. پراکسیزوم ها در کبد که تولید انواع مواد دفعی یا سم زدایی را بر عهده دارد، نقش اساسی دارند همچنین در متابولیسم لیپیدها و تولید صفرا و ... نقش داشته باشند.



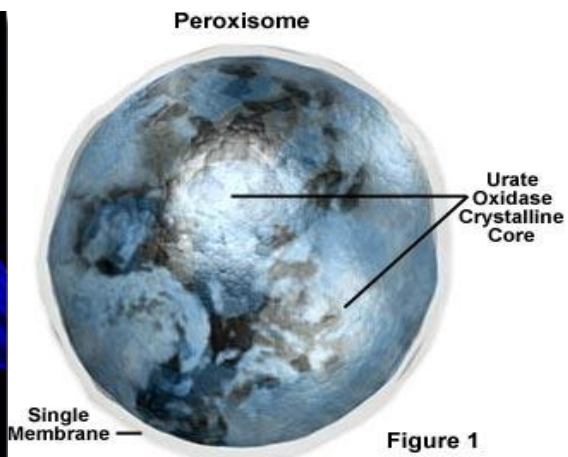
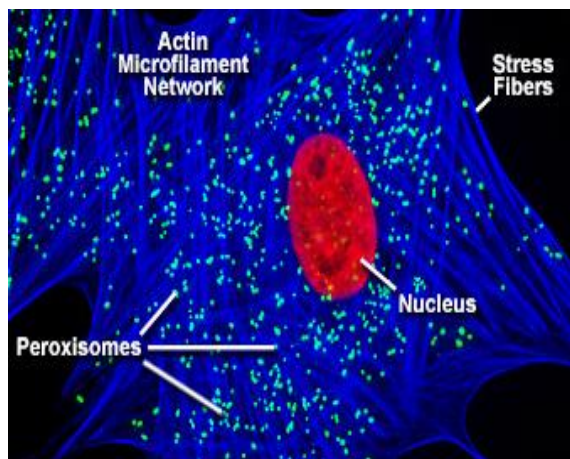


Figure 1

