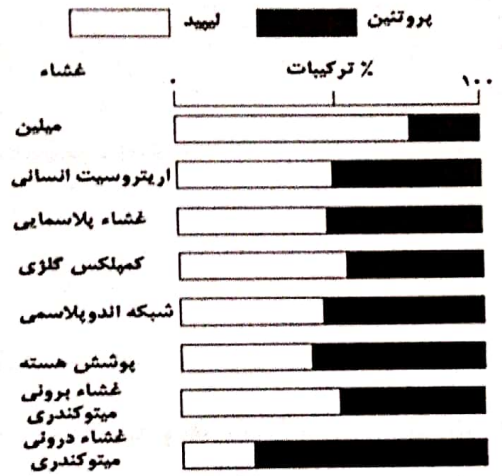
گروه تألیفی دکتر خدایی

هر چند از لحاظ عددی، تعداد فسفولیپیدهای غشایی، بسیار بیش‌تر از پروتئین‌های عظیم الجثه می‌باشد، ولی از لحاظ حجمی، بسیاری از غشاها هم‌چون غشاهای گلبول‌های قرمز، دارای نسبت ۵۰/۵۰ لیپید به پروتئین می‌باشند. اما برخی غشاها هم هستند که از اصل فوق تبعیت نمی‌کنند. مثلا، غشای داخلی میتوکندری عمدتا از پروتئین (بیش از ۷۰٪) و غشای غلاف میلینی در سلول‌های عصبی عمدتا از لیپید (حدودا ۸۲٪) تشکیل می‌شود. علاوه بر لیپید و پروتئین، قند جزء سومی است که در غشاء وجود دارد. قندها گاهی تا ۱۰٪ غشاء را تشکیل می‌دهند.



شکل۲-۲. درصد لیپید به پروتئین در غشاهای مختلف

ویژگی‌های غشاء

۱) **انعطاف‌پذیری:** غشاها علیرغم نقش ساختاری که در سلول‌ها دارند، ساختارهایی انعطاف‌پذیر هستند. آن‌ها در حالی که یکپارچگی خود را حفظ می‌کنند، می‌توانند خم شوند و در جهت‌های مختلف تا بخورند، که این به خاطر برهمکنش‌های غیرکووالانی است که بین لیپیدها و پروتئین‌ها برقرار است.

۲) **پایداری زیاد:** برهمکنش‌های غیرکووالان (هیدروفوب و واندروالس) بین زنجیره‌های آسیل چرب، یکپارچگی ساختارهای غشاء را حفظ می‌کند. حتی اگر محیط پیرامون غشاء از لحاظ PH و شرایط یونی به میزان زیادی تغییر کند، دو لایه غشایی ویژگی‌های خود را تا حد زیادی حفظ می‌کند.

۳) **سیالیت**[1]: غشاء به دلیل برهمکنش‌های غیر کووالان بین اجزای سازنده‌اش، ساختاری سیال و در حال حرکت دارد. غشاء را می‌توان به دریایی لیپیدی تشبیه کرد که در آن کشتی‌های پروتئینی در حال حرکتند. این دریا دو لایه بوده، دارای ضخامتی بین ۳ تا ۵/۵ نانومتر می‌باشد، و به هریک از این لایه‌ها، **ورقه**[2] گفته می‌شود. اصل سیالیت غشاء برای اولین بار در سال ۱۹۷۰ توسط آقای **سنگر**[3] و همکارانش مطرح شد، که به مدل **"موزائیک سیال"**[4] نیز معروف است.

۴) **ساختار دوگانه دوست:** دو قسمت داخلی و خارجی غشای دو لایه، که با آب در تماس می‌باشد، آب‌دوست، ولی بخش میانی آب‌گریز می‌باشد. علت دوگانه دوست بودن غشاء، به خاطر ماهیت دوگانه دوستی جزء اصلی

1- Membrane fluidity
2- Leaflet
3- Sanger
4- Mosaic fluid

Scanned with CamScanner

سازنده آن، یعنی فسفولیپیدها می‌باشد: **دم اسید چرب** (یا آسیل چرب[1]) که آب‌گریز است و از آب فاصله می‌گیرد و یک **گروه سر قطبی** که به شدت آب‌دوست می‌باشد و تمایل به برهمکنش با مولکول‌های آب دارد، اجزای تشکیل دهنده فسفولیپید هستند. لذا گفته می‌شود، به‌طور عمده برهم‌کنش‌های فسفولیپیدها با یکدیگر و با آب، ساختار غشاء را تعیین می‌کند.

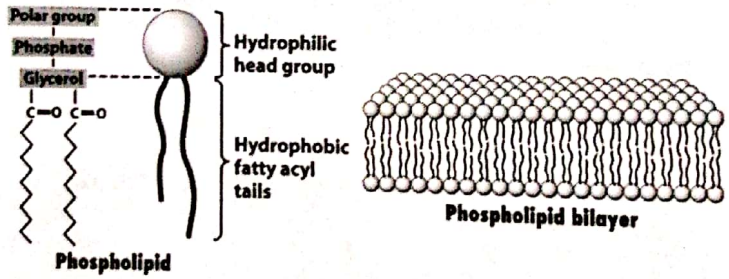
۵) **قطبیت (عدم تقارن):** یعنی آرایش دو سمت (دو لایه) غشاء متفاوت است. علاوه‌بر قطبیت ساختاری، اغلب غشاها از نظر الکتریکی نیز قطبی هستند، به‌طوری که درون آن‌ها منفی (۶۰- میلی‌ولت) است. علت ایجاد این قطبیت، عایق بودن غشا به الکتریسیته است فرمول: «قطبیت» در سلولی و مولکولی می‌تواند به دو معنا باشد: ۱. تفاوت (در ساختار، غلظت و ...) ۲. آبدوست بودن

۶) **ضخامت متفاوت:** بسته به اجزای سازنده غشا، ضخامت آن تغییر کرده (بین ۳ تا ۵/۵ نانومتر) و گاهی به ۵۰ نانومتر (در رفت‌های لیپیدی) هم می‌رسد.

۷) **چسبندگی (ویسکوزیته):** غشا ساختاری چسبنده همانند روغن زیتون دارد. چسبندگی غشای دو لایه صد برابر بیش‌تر از چسبندگی آب می‌باشد.

۸) **نفوذپذیری انتخابی:** غشای دو لایه به ترکیبات آب‌دوست (هیدروفیل) و یون‌ها نفوذناپذیر است ولی از آن مولکول‌های آب‌گریز و گازها به راحتی عبور می‌کنند.

۹) **جداسازی فضای آبی داخل سلول از خارج**



شکل۳-۲. تصویر چپ ساختمان فسفولیپید و تصویر راست مربوط به غشای دو لایه می‌باشد.

بررسی نحوه تشکیل غشاء درآزمایشگاه

ممکن است بارها دیده باشید، وقتی که در یک ظرف آب، قطرات چربی را اضافه کنیم، این قطرات به هم می‌پیوندند. آیا می‌دانید علت بروز این پدیده چیست؟ جواب این سوال در دوگانه دوست بودن لیپیدها نهفته است. وقتی قطرات چربی در کنار یکدیگر مجتمع می‌شوند، بخش‌های آب‌گریز آن‌ها دور از آب و بخش‌های آب‌دوست شان در معرض آب قرار می‌گیرد. دراین حالت بین قسمت‌های آب‌گریز، برهمکنش‌های غیرکووالان (ازنوع واندروالسی) برقرار می‌شود و قسمت‌های آب‌دوست با یکدیگر و با آب برهمکنش‌های یونی و هیدروژنی ایجاد کرده و به پایداری می‌رسند. از طرفی با مجتمع شدن لیپیدها، مولکول‌های بیش‌تری به بی‌نظمی می‌رسد (افزایش بی‌نظمی آب و افزایش پایداری لیپیدها= عامل تجمع لیپیدها).

1- Fatty acyl

Scanned with CamScanner

انواع پروتئین‌های ناقل غشا

پروتئین‌های انتقالی غشا، در سه دسته اصلی تقسیم‌بندی می‌باشند: **پمپ‌ها، کانال‌ها، ناقلین.**

۱. پمپ‌ها (Pumps)

پمپ‌ها، ناقلینی هستند که با مصرف ATP، مولکول‌ها را در خلاف شیب غلظت الکتروشیمیایی منتقل می‌کنند، به این فرایند انتقال فعال[1] می‌گویند. سرعت انتقال پمپ‌ها $10^{3} - 10^{0}$ (ion/s) می‌باشد.

۲. کانال‌ها (Channels)

کانال‌ها، ناقلینی هستند که بدون مصرف ATP، مولکول‌ها را در جهت شیب غلظت منتقل می‌کنند و به دو شکل **دریچه‌دار و بدون دریچه** وجود دارند (که عمدتا از نوع دریچه‌دار می‌باشند). کانال‌ها مجرای آبدوستی را در عرض غشاء به وجود آورده و آب و یون‌ها را با سرعتی بسیار بالا و در حدود 10^{8} (ion/s) عبور می‌دهند. آب بر اساس اسمز و انتشار تسهیل شده، و یون‌ها براساس انتشارتسهیل شده از کانال‌ها عبور می‌کنند.

۳. ناقلین یا حاملین (Carrier/ Transporters)

حاملین با سرعت $10^{4} - 10^{2}$ (ion/s) ، مولکول‌ها را از عرض غشاء منتقل می‌کنند. علت این سرعت پایین انتقال، تغییر کونفورماسیونی در ساختمان حاملین می‌باشد.

تاکنون سه نوع حامل شناسایی شده است: حاملین تک انتقالی، همسو و ناهمسو:

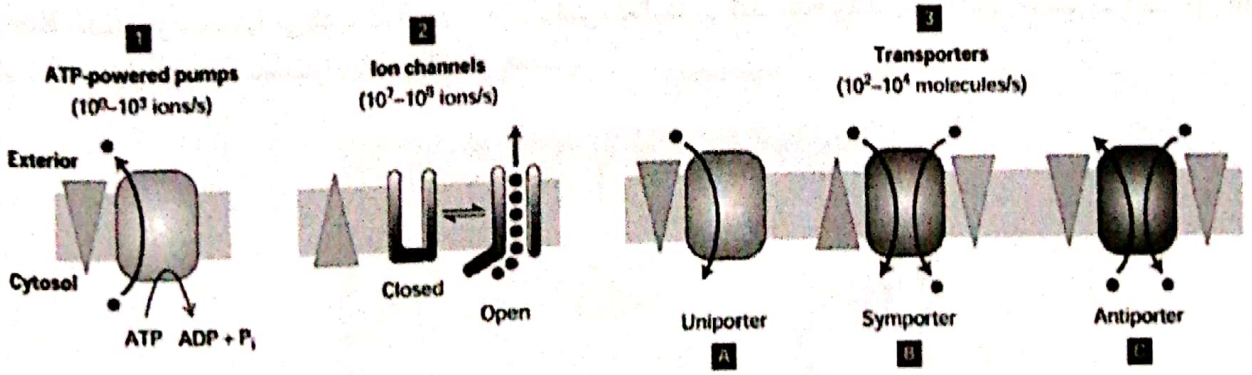
حاملین تک انتقالی(Uniporters): یک نوع مولکول را در جهت شیب غلظتی‌اش عبور می‌دهند. گلوکز و اسیدهای آمینه در اکثر غشاهای پلاسمایی پستانداران به کمک حاملین تک انتقالی عبور داده می‌شوند.

نکته: در کل، انتقال بوسیله کانال‌ها و حاملین تک انتقالی در جهت شیب الکتروشیمیایی انجام می‌گیرد.

در **انتقال دهنده‌های همسو (Symporters)**، دو نوع مولکول متفاوت، هم‌زمان و در جهت هم از غشاء عبور می‌کنند.

در **انتقال دهنده‌های ناهمسو (Antiporters)**، دو نوع مولکول متفاوت، هم‌زمان و در خلاف جهت هم ازغشا عبور می‌کنند.

در انتقال‌های همسو و ناهمسو که در کل به آن‌ها **هم انتقالی(Co-transport)** نیز گفته می‌شود، انتقال یک مولکول در جهت شیب، با مولکولی دیگر که در خلاف جهت شیب غلظت است، هم‌زمان می‌شود. از آنجا که هم انتقال دهندگان، از انرژی ذخیره شده در شیب الکتروشیمیایی استفاده می‌کنند، به این فرایند، **انتقال فعال ثانویه**[2] نیز گفته می‌شود.



شکل۷-۳. انواع پروتئین‌های انتقالی

1- Active transport
2- Secondary active transport

Scanned with CamScanner

انواع اتصالات کروموزومی

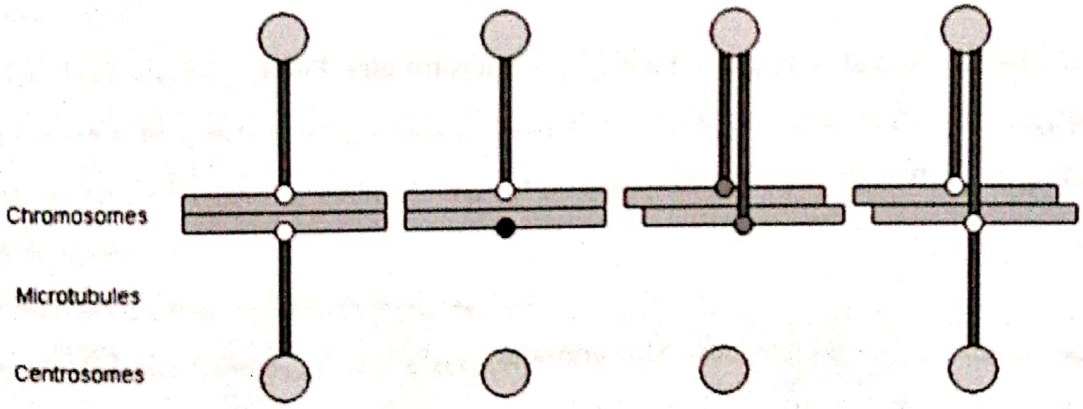
اتصال سین تلیک یا همسوگرا (Syntelic attachments): حالتی است که کینه توکور به میکروتوبول‌هایی که از یک قطب سلول منشا می‌گیرند متصل می‌شود.

اتصال مروتلیک (Merotelic attachments): حالتی است که کینه توکور می‌تواند به میکروتوبول‌هایی که از هر دو قطب منشا می‌گیرند متصل شود.

اتصال مونوتلیک (Monotelic attachments): حالتی است که فقط یک کینه توکور به میکروتوبول متصل است.

اتصال آمفی تلیک، دو سوگرا یا دو جهته (Amphitelic attachmen): هدف نهایی اتصال کروموزوم به رشته‌های دوک میتوزی این است که همه کروموزوم‌ها در یک وضعیت دوجهته به دوک میتوز متصل شوند که به این وضعیت اتصال آمفی تلیک گویند. این نوع اتصال صحیح و پایدار می‌باشد.

اتصالات مروتلیک و سین تلیک و مونوتلیک، منجر به ایجاد کشش ناکافی بر روی کینه توکورها می‌شوند و به سلول امکان تمایز قائل شدن بین این شکل معیوب اتصال از اتصال صحیح آمفی تلیک را می‌دهند.



Configuration	Amphitelic	Monotelic	Syntelic	Merotelic
Centromeric tension	Yes	No	No	Yes
Spindle checkpoint	Inactive	Active	Active	Inactive

شکل۶۸- ۴. انواع اتصالات کروموزومی

وقایع پرومتافاز (گردهمایی کروموزومی)

هرچند مراحل میتوز در فصل سیکل سلولی، به‌طور مفصل بحث می‌شود، اما در اینجا نیز لازم است راجع به نقش میکروتوبول‌ها در این فرایند نیز اشاره‌ای شود. شکل ۶۴- ۴ انتقال کروموزوم‌ها به مرکز سلول را در پرومتافاز طی گردهمایی کروموزومی نشان می‌دهد که ما آن را با زبانی طنز بیان می‌کنیم. فرض کنید کروموزوم، آقا داماد بوده و دو قطب کروموزومی هم خانواده عروس و داماد! حال به توضیح این فرایند می‌پردازیم:

۱. اتصال میکروتوبول کروموزومی به کینه توکور (ازدواج!)

۲. کشیده شدن کروموزوم به یکی ازقطب ها (کشاندن آقا داماد به سمت خانواده عروس!). پس از برخورد صحیح میکروتوبول ها به کروموزوم، کمپلکس دایینئین- دایینکتین باعث انتقال کروموزوم به سمت یکی از قطب‌ها می‌شود. این

Scanned with CamScanner

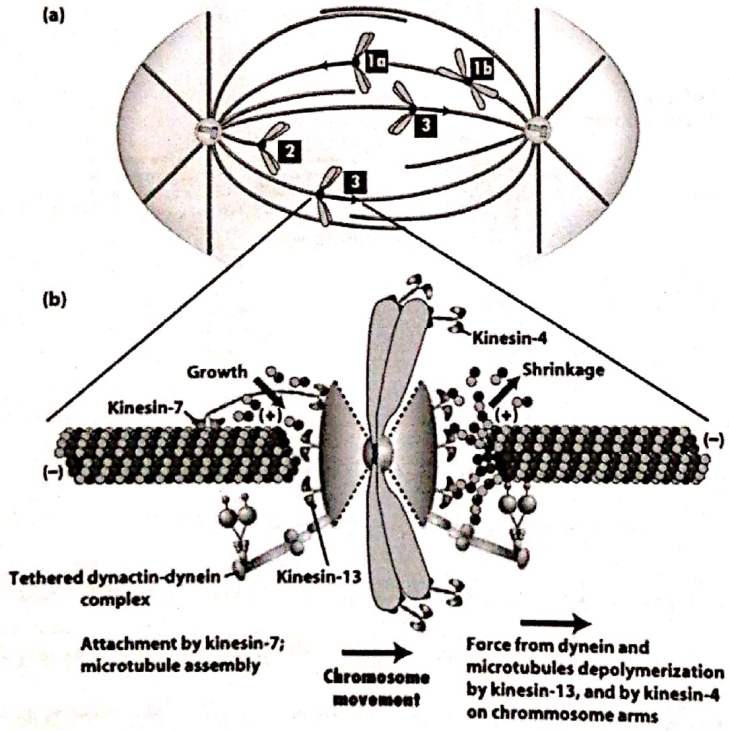
انتقال بطور همزمان نیازمند دپلیمریزاسیون میکروتوبول‌ها توسط کاینزین- ۱۳ می‌باشد. در این مرحله کمپلکس دااینئین- داینکتین، عامل اصلی انتقال کروموزوم به یکی از قطب‌ها می‌باشد.

۳. فعال شدن و اتصال میکروتوبول های کروموزومی قطب مخالف به کروموزوم، به واسطه دااینئین- داینکتین (بیدار شدن خانواده داماد، از این‌که پسرشان دارد از دستشان می‌رود. لذا آن‌ها نیز داماد را به سمت خود می‌کشند!) این اتصال معروف به **اتصال دوجهته** [1] می‌باشد.

۴. اتصال دو جهته= کشیدن و رسیدن کروموزوم به میانه سلول = گردهمایی کروموزومی (تفاهم بین دو خانواده عروس و داماد!). در این حالت از سمت (+)، به ترتیب توسط کاینزین‌های ۱۳ و ۷ عمل دپلیمریزاسیون و پلیمریزاسیون رخ می‌دهند. زمانی‌که چندین کروموزوم با اتصال دوجته در میانه سلول قرار گرفتند، کاینزین -۷ (که **CENP-E** هم نامیده می‌شود) از این آرایش میکروتوبولی استفاده کرده و باعث هدایت سایر کروموزوم‌ها به مرکز سلول می‌شود. **کروموکاینزین/ کاینزین۴** نیز در گردهمایی کروموزومی نقش دارد. کاینزین- ۴، ضمن اتصال به بازوهای کروموزومی، با میکروتوبول‌های قطبی برهمکنش کرده و باعث کشش کروموزوم‌ها به وسط دوک (در وسط سلول) می‌شود.

نکته: پویایی بالای میکروتوبول‌ها در میتوز، به دلیل "ریزش ورویش" فراوان آن ها در این فرایند است. بنابراین، اگر اتصال میکروتوبول به کروموزوم درست نباشد، به سرعت ریزش می‌کند تا مجددا متصل شود. اتصال یک، سی و صدها میکروتوبول به ترتیب به کینه توکورهای مخمر، انسان و گیاهی، برای کشاندن هر کروموزوم به هر قطب لازم است.

نکته۲: گردهمایی کروموزومی نیازمند فعالیت هماهنگ موتور پروتئین‌های میکروتوبولی (یعنی کاینزین‌ها و دااینئین‌ها) با تنظیم کننده های پلیمریزاسیون و ریزش میکروتوبول (مثل **Ndc80، آئورورا B و PPI**) می‌باشد که در کینه توکورها قرار دارند.



شکل۶۹-۴. وقایع پرومتافاز تا متافاز را نشان می‌دهند

مکانیسم‌های تضمین کیفی اتصال صحیح میکروتوبول‌ها به کروموزوم قبل از آنافاز

دو مکانیسم برای بررسی اطمینان از اتصال میکروتوبول‌های دو جهته به کروموزوم وجود دارد: ۱) مسیر **CPC و PPI** (بررسی در ادامه) ۲) **"مسیر نقطه کنترلی تجمع دوک"** (بررسی در فصل سیکل سلولی). حتی یک کینه توکور واحد متصل نشده (در مسیر تجمع دوک) یا با اتصال نامناسب (در مسیر CPC و PPI) نیز می‌تواند این دو مسیر را فعال کرده و سیکل سلولی را تا زمان تصحیح خطا (قبل از آنافاز) متوقف کند.

1- Bi-oriented

Scanned with CamScanner

گروه تألیف دکتر خلیلی

۲. اتصالات محکم (Tight junctions)

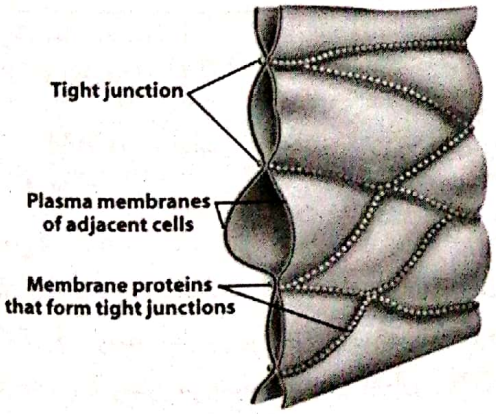
در جایی که اتصالات محکم وجود دارد، غشاهای دو سلول مجاور کاملاً به هم جوش خورده و ماده‌ای از سلول به سلول مجاور نمی‌تواند برود. اتصالات محکم عمدتا در قسمت راسی اپی‌تلیوم و در زیر میکروویلی‌ها حضور دارند و دورتادور سلول را احاطه می‌کنند[1]. این اتصالات با ممانعت از عبور مولکول‌ها و یون‌ها از بین سلول‌ها (یعنی با مهار انتقال پاراسلولار)، باعث **ایجاد قطبیت** در غلظت برخی مولکول‌ها (مثل قندها) می‌شود. ضمنا از طریق مهار جابه‌جایی گلیکولیپیدها و پروتئین‌های غشایی، باعث قطبیت غشای اپی‌تلیال می‌شود: بدین صورت که سطح راسی (خارجی)، غنی از گلیکولیپید و اتصالات GPI بوده ولی سطح جانبی- قاعده‌ای (داخلی)، محتوای غشایی لیپیدی و پروتئینی یکدستی دارد.

بررسی جزئی تر اتصالات محکم مشخص کرد که، این ساختار از دو پروتئین اینتگرال به نام‌های **کلودین**[2] و **آکلودین**[3] تشکیل می‌شوند (از واژه لاتین clauder به معنی بستن گرفته شده اند). علاوه بر کلودین و آکلودین، پروتئین‌های با عملکردی مشابه آن‌ها نیز وجود دارد مثل **تری سلولین**[4] و **JAM**. تری سلولین در محل اتصال سه سلول به هم وجود دارد. **آنگولین**[5]، پروتئین تازه شناخته شده‌ای است که با تری سلولین در اجتماعات سلولی همراهی می‌کند.

سد اتصالات محکم، مطلق نمی‌باشد و بر اساس نوع کلودین موجود، نفوذپذیری متفاوتی (که به **نفوذپذیری انتخابی** معروف است) به مولکول‌های مختلف پیدا می‌کنند و به صورت پاراسلولار[6 و 7] آن‌ها را انتقال می‌دهند. به‌عنوان مثال اگر این نفوذپذیری بهم بخورد، جنین‌های موش نمی‌توانند به طور صحیح تکوین پیدا کنند زیرا تعادل مایعات دو طرف اپی‌تلیوم حفظ نمی‌شود. کلیه‌ها نیز به نفوذپذیری اتصالات محکم وابستگی زیادی دارند تا بتوانند شیب یونی لازم را برای تنظیم طبیعی مایعات بدن و دفع مواد زائد برقرار کنند. البته این نفوذپذیری توسط عوامل سیگنالینگ (مثل مسیرهای جفت شده با G- پروتئین و cAMP) کم و زیاد می‌شود.

چند نکته از اتصالات محکم:

- اتصالات محکم تنوع زیادی دارند، تاکنون ۲۷ نوع پروتئین کلودین شناسایی شده است.
- اتصالات کلودین، آکلودین و JAM عمدتا از نوع هموفیلیک می‌باشد یعنی اینکه هر پروتئین به همنوع مشابه خود در سلول مجاور متصل می‌شود.
- همانند سایر مولکول‌های اتصالی، اتصالات محکم نیز به آداپتور پروتئین‌ها و اسکلت سلولی ارتباط دارند. **ZO-1** مثالی از این آداپتور پروتئین‌هاست.
- در بی‌مهرگان، **اتصالات نردبانی**[8]، جایگزین Tight junctions شده است.
- اتصالات محکم، با تریپسین تجزیه می‌شوند.



شکل ۱۰-۵. اتصالات محکم

۱- سلول‌های اپی تلیال روده (همانند سایر سلول‌های اپی تلیال)، قطبی می‌باشند، یعنی دو منطقه مجزا و متفاوت از هم دارند: ۱) سطح بالایی یا راسی (Apical)، سطحی است که در تماس با لومن روده می‌باشد. و ۲) سطح پائینی یا جانبی- قاعده‌ای (Basolateral) که با فضای درونی بدن در ارتباط است.

2- Claudin
3- Occludin
4- Tri-cellulin
5- Angulins
6- Paracellular

۷- یعنی از میان دو سلول عبور می‌کنند.

8- Septa

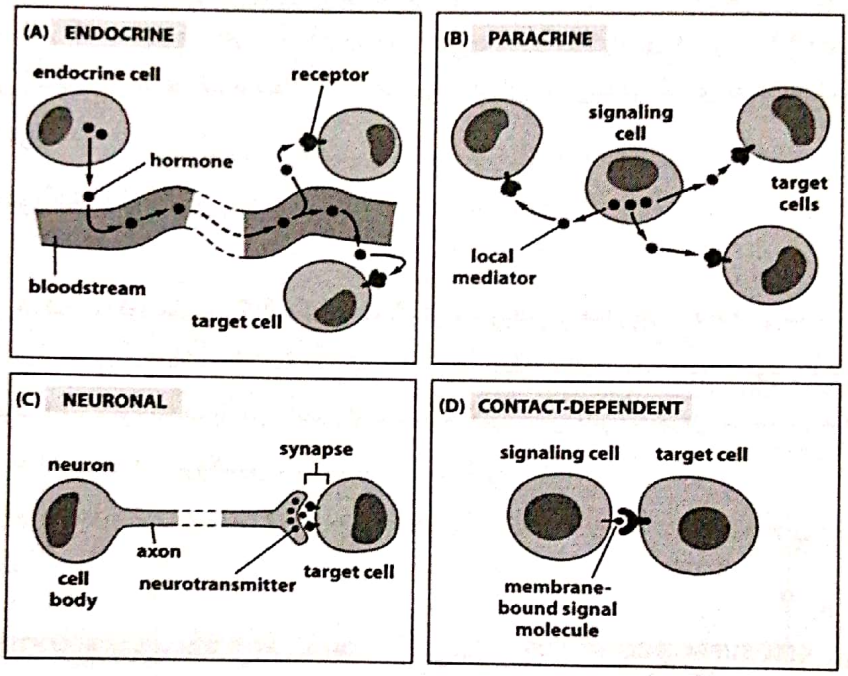
Scanned with CamScanner

۲. تماس فیزیکی

گاهی ممکن است بین پروتئین‌های اینتگرال دو سلول، اتصال برقرارشود که نتیجه این اتصال، ارسال پیام می‌باشد.

۳. از طریق Gap junction

همان‌طور که قبلا دیدیم از طریق اتصالات شکافدار نیز امکان انتقال پیام‌های عصبی با سرعت بسیار بالایی وجود دارد، لذا این منافذ نیز در سیگنالینگ نقش دارند.



شکل۱- ۶. مسیرهای پیام‌رسانی خارج سلولی

نکته: بعضی از مولکول‌های سیگنالینگ نظیر اپی‌نفرین[1] و EGF[2]، توانایی اثرگذاری در هر دو محدوده کوچک و وسیع را دارند. اپی‌نفرین، می‌تواند به شکل یک هورمون سیستمیک (یعنی از طریق اندوکراین) و یا به عنوان میانجی عصبی (به‌طور پاراکراین) عمل کند. فاکتور رشد اپیدرمی یا EGF نیز که یک پروتئین اینتگرال است، با برش خوردن و رهایی دمین خارج سلولی EGF[3]، در محیط آزاد شده و می‌تواند به صورت اتوکراین و پاراکراین پیام‌رسانی کند.

نکته: مولکول‌های سیگنالینگ ممکن است آبگریز (مثل هورمون‌های استروئیدی و تیروکسین)، آبدوست (مثل اپی‌نفرین)، از جنس گاز (مثل NO، O_2 و H_2O_2)، محرک فیزیکی (مثل نور) و یا پروتئین‌های ترشحی یا لنگری در غشاء (مثل انسولین، Ras و ...) باشند.

ویژگی‌های سیگنالینگ

مسیرهای پیام‌رسانی واجد ویژگی‌های زیر می‌باشند:

۱. **اختصاصیت (Specifity)**: یعنی این‌که هر لیگاند (پیام) فقط به رسپتور اختصاصی خودش متصل می‌شود. این اتصال از نوع غیرکووالان می‌باشد.

۲. **تقویت پیام (Amplification)**: یعنی این‌که مسیرهای سیگنالینگ به‌صورت "آبشاری" عمل می‌کنند، و هر پیام باعث تقویت چند برابری حدواسط‌های پایین دستی می‌شود.

1- Epinephrine
2- Epidermal growth factor

۳- توسط یک پروتئاز خارج سلولی

Scanned with CamScanner

کبدی،سطح غشای داخلی حدود پنج برابر بیش‌تر از سطح غشای خارجی می‌باشد. در ضمن سطح کل غشاهای داخلی میتوکندری‌های یک سلول کبدی، حدود هفده برابر سطح غشای پلاسمایی آن می‌باشد. از طرفی تعداد کریستاهای میتوکندری‌های ماهیچه اسکلتی و قلبی، سه برابر بیش‌تر از کریستاهای میتوکندری‌های کبدی می‌باشد که احتمالا نیاز بیش‌تر سلول‌های ماهیچه‌ای به ATP را نشان می‌دهد.

شکل کریستا در بین میتوکندری‌ها متنوع (کروی، مسطح یا پهن) است. خمیدگی سر کریستا به دلیل وجود کمپلکس پروتئینی موسوم به **MICOS**[1] می‌باشد. این پروتئین که با اتصال به پروتئین‌های غشای خارجی، غشای خارجی و داخلی را کنار هم قرار می‌دهد، به عنوان سد انتشاری نیز عمل کرده و مانع از ادغام پروتئین‌ها و لیپیدهای اختصاصی غشای مرزی با کریستا می‌شود.

- آنزیم‌های مارکر غشای داخلی، سوکسینات دهیدروژناز و سیتوکروم اکسیداز می‌باشند[2].

۴. ماتریکس (Matrix)

ماتریکس که با نام‌های **بستره** و **میتوزول** نیز شناخته می‌شود، درونی‌ترین و به همراه غشای داخلی، فعال‌ترین بخش میتوکندری می‌باشد. ماتریکس محل انجام چرخه کربس، β اکسیداسیون اسیدهای چرب، و هم‌چنین همانندسازی، رونویسی و ترجمه (خاص میتوکندری) می‌باشد. آنزیم مارکر ماتریکس، مالات دهیدروژناز می‌باشد.

نقش‌های میتوکندری میتوکندری نقش‌های متعددی دارد که عبارتند از:

۱. **بیوسنتزی و پردازشی:** میتوکندری در سنتز و پردازش لیپیدها، اسیدهای آمینه، پیریمیدین‌ها، هِم و Fe-S نقش دارد. لیپیدهای مختلفی مثل اسیدهای چرب، کوآنزیم Q، هورمون‌های استروئیدی و فسفولیپیدها (شامل فسفاتیدیل اتانول آمین، فسفاتیدیل گلیسرول و کاردیولیپین) در میتوکندری پردازش می‌شوند.

۲. **اعمال القا شده توسط MAM** (در ادامه می‌آید).

۳. **سایر نقش ها:** که شامل موارد زیر می‌باشد:

- **فسفریلاسیون اکسیداتیو (سنتز ATP)**
- **هموستاز هِم و ROS**[3]
- **سم‌زدایی (از آمونیاک و اسیدهای چرب)**
- **تولید گرما (در چربی‌های قهوه ای)**
- **شرکت در ایمنی ذاتی و التهاب**
- **آپوپتوز**

MAM یا غشاهای مرتبط با میتوکندری[4]

بخش‌هایی از غشای ER می‌باشد که از طریق گیره‌های پروتئینی[5] در تماس مستقیم با میتوکندری است. محتوای لیپیدی و پروتئینی این قسمت تا حدودی متفاوت از سایر بخش‌های غشای ER است. در مخمر، MAM از طریق پروتئینی موسوم به **ERMES**، اتصال برگشت پذیری با میتوکندری برقرار می‌کند (در یوکاریوت‌های عالی، ERMES وجود ندارند، اما توسط سایر پروتئین‌های اتصالی (که هنوز شناسایی نشده اند) دو اندامک در فاصله ۱۰ تا ۳۰ نانومتری یکدیگر نگه داشته می‌شوند).

1- Mitochondrial contact site and cristae organizing system

۲- لودیش: ATP سنتاز، مارکر خوبی برای میتوکندری است.

۳- هموستاز، به معنای حفظ شرایط پایدار و ثابت (مثلا از طریق ثابت نگهداشتن مواد موجود) محیط داخلی بدن می‌باشد.

4- Mitochondria-associated membranes

5- Protein tethers

Scanned with CamScanner

استیلاسیون هیستون‌ها: دانستیم، هیستون‌ها از طریق بار مثبت‌شان به DNA متصل شده و باعث بسته‌بندی شدن DNA می‌شوند. اگر به دم مولکول هیستون، بار منفی اضافه کنیم بارهای مثبت آن خنثی می‌گردد، بنابراین قادر به ادامه میانکنش با DNA نبوده و DNA به شکل غیرمتراکم در می‌آید. گروه استیل یکی از همین مولکول‌های با بار منفی است که توسط آنزیم ویژه‌ای به نام **هیستون استیلاز**[1] یا **HAT** به هیستون اضافه می‌شود و DNA را غیرمتراکم می‌کند. با برداشته شدن گروه استیل (با عمل داستیلاسیون) از هیستون، توسط آنزیم **هیستون داستیلاز**[2] یا **HDA**، کروماتین به شکل متراکم در می‌آید.

نکته: امروزه مشخص شده هیستون استیلازها (HATs) علاوه بر لیزین موجود در هیستون‌ها، لیزین موجود در برخی پروتئین‌های دیگر را نیز استیله می‌کنند، در نتیجه به آن‌ها لیزین استیل ترانسفراز (**KAT**) می‌گویند (K = لیزین).

متیلاسیون هیستون‌ها: اسیدهای آمینه Lys و Arg در دم‌های هیستونی می‌توانند متیله شوند. گاهی متیلاسیون باعث متراکم و هتروکرماتینه شدن کروماتین و گاهی باعث یوکروماتینه و تحریک رونویسی می‌شود.

نکته: متیلاسیون هیستون‌ها نسبت به استیلاسیون، تغییرات بسیار پایدارتری هستند.

فسفریلاسیون هیستون‌ها: اسیدهای آمینه Ser و Thr موجود در دم هیستونی به صورت برگشت‌پذیر فسفریله شده و بار منفی ایجاد می‌کنند. فسفریلاسیون هیستون‌های H2A,H2B و H3 باعث افزایش رونویسی می‌شود.

یوبی‌کویتیناسیون هیستون‌ها: با یوبی کویتینه شدن هیستون، تراکم کروماتین تغییر می‌کند.

سوموئیلاسیون هیستون‌ها: پروتئین‌های کوچک شبه یوبی کویتین به نام **Sumo1** نیز ممکن است طی فرایندی به نام سوموئیلاسیون به هیستون‌ها اضافه شوند که در این حالت نیز تراکم کروماتین تغییر می‌کند.

جدول۴-۱۴. انواع تغییرات هیستون‌ها

Modification	Sites of modification	Effect on Transcription
Acetylated lysine	H3 (K9, K14, K18, K27, K56) H4 (K5, K8, K13, K16) H2A (K5, K9, K13) H2B (K5, K12, K15, K20)	Activation
Hypoacetylated lysine		Repression
Phosphorylated serine/ threonine	H3 (T3, S10, S28) H2A (S1, T120) H2B (S14)	Activation
Methylated arginine	H3 (R17, R23) H4 (R3)	Activition
Methylated lysine	H3 (K4) Me 3 in promoter region H3 (K4) Me 1 in enhancers H3 (K36, K79) in transcribed region H3 (K9, K27) H4 (K20)	Activation Elongation repression
Ubiquitinated lysine	H2B (K120 in mammals, K123 in S. cerevisiae) H2A(K119 in mammals)	Activation Repression

نکته۲: اتصال تمام مولکول‌های فوق به دم‌های هیستونی به صورت کووالان می‌باشد.

نکته۳: در منابع قدیمی (مجد) گفته شده فسفریله شدن H1 و H3 باعث متراکم شدن کروموزوم می‌شود، اما در منابع جدید (لودیش ۲۰۱۳) گفته می‌شود، فسفریلاسیون باعث نازک شدن کروموزوم می‌گردد.

نکته۴: تغییرات پس از ترجمه هیستون‌ها را با روش‌هایی مثل **ChIP-seq** می‌توان مشخص کرد.

1- Histone acetylases
2- Histone deacetylases

Scanned with CamScanner

عوامل رونویسی

رونویسی یکسری ابزار لازم دارد که شامل نوکلئوتید، الگو و آنزیم RNA پلیمراز می‌باشد.

الف) **نوکلئوتید**: شامل GTP, CTP, ATP و UTP می‌باشد (TTP نداریم).

ب) **الگو** (Template): همان‌طور که قبلاً بیان شد، در رونویسی، DNA به عنوان الگو عمل می‌کند. لذا به رشته‌ای که از روی آن رونویسی انجام می‌گیرد **DNAی الگو یا کدکننده** [1] می‌گویند. به رشته‌ای که الگو نیست، **رشته غیر کدکننده** [2] می‌گویند. علت این نامگذاری این است که توالی رشته‌ی غیرکد کننده‌ی DNA همانند RNA سنتز شده می‌باشد با این تفاوت که در ساختمانش یوراسیل (U) ندارد. جالب این‌جاست در بسیاری از ژن‌ها از هر دو رشته امکان رونویسی وجود دارد (به رونویسی واگرا یا دو طرفه معروف است)، ولی معمولا رونویسی از رشته کدکننده منجر به تولید RNA کامل می‌شود ولی رونویسی از رشته غیرکدکننده (در صورت انجام)، نیمه کاره می‌ماند.

ج) **آنزیم RNA پلیمراز**(RNA Polymerase): به دو شکل وابسته به RNA و DNA وجود دارد. در رونویسی، نوع وابسته به DNA [3] فعال می‌باشد. RNA پلیمراز در ابتدا به DNA دو رشته‌ای متصل، آن را در ناحیه‌ی پروموتر باز کرده و از ناحیه‌ی ۱+ شروع به رونویسی می‌کند.

در پروکاریوت‌ها و یوکاریوت‌ها آنزیم‌های RNA پلیمراز، دو نوع RNA را سنتز می‌کنند:

۱) **C - RNA ها** [4]: RNAهای کدکننده هستند. در این گروه به‌طور شاخص mRNA وجود دارد.

۲) **nc-RNA** [5]: ncRNA ها، RNA هایی با فراوانی کم هستند که هیچ پروتئینی را کد نمی‌کنند و از لحاظ طول به دو نوع **کوتاه** (زیر ۲۰۰ نوکلئوتید) و **بلند یا lncRNA** (بالای ۲۰۰ نوکلئوتید) تقسیم می‌شوند. lnRNAها که **linc-RNA** نیز نامیده می‌شوند، در هسته (مقالات: و سیتوپلاسم) بسیاری از سلول‌ها یافت شده و نقش‌های متعددی در تنظیم بیان ژن (مثل خاموشی کروموزوم X در زنان و تکوین طبیعی گلبول‌های قرمز) برعهده دارند. تاکنون درحدود ۱۵۰۰۰نوع lncRNAی انسانی شناسایی شده که به لحاظ تکاملی در اکثر پستانداران حفاظت شده هستند و از آن جمله می‌توان به RepA، HOTAIR، Xist، Tsix، HoTTIP و XACT اشاره کرد.

انواع RNAها

mRNA: حاوی پیام‌های ژنتیکی لازم، برای سنتز پروتئین می‌باشد.

rRNA: در ساختمان ریبوزوم بوده و نقش ساختاری و آنزیمی در سنتز پروتئین دارد. rRNA در تشکیل هستک نیز نقش دارد.

tRNA: به عنوان میانجی‌گر [6] بین مولکول mRNA و زنجیره پلی پپتیدی عمل می‌نماید و اسید آمینه را به ریبوزوم منتقل می‌کند.

snRNA [7](RNAهای کوچک هسته‌ای): در فرآیند پیرایش [8]، یعنی حذف اینترون‌ها و اتصال اگزون‌ها به هم در pre-mRNA نقش دارد.

snoRNA [9](RNAهای کوچک هستکی): پردازش rRNA را بر عهده دارد.

scaRNA [10](RNAهای کوچک کاجال): دانه‌های کاجال در هسته وجود دارند که در این دانه‌ها snRNAها و snoRNAها بلوغ می‌یابند. ScaRNAها باعث بلوغ snRNA و snoRNA می‌شوند.

1- Coding
2- Non coding
3- DNA dependent
4- Coding RNA
5- Non coding RNA
6- Adaptor
7- Small nuclear RNA
8- Splicing
9- Small Nuclealar RNA
10- Small cajal RNA

Scanned with CamScanner