

اصول عملکرد سلول و غشاء

فرآیند مهم انتقال مولکول‌ها و آب به داخل و خارج سلول از طریق غشای پلاسمایی تمرکز دارد.

مروری بر سلول‌های یوکاریوت

سلول‌های یوکاریوتی به وسیله وجود یک هسته محصور در غشاء از سلول‌های پروکاریوت مجزا می‌شوند. به استثنای گلبول‌های قرمز بالغ انسان، همه سلول‌های موجود در بدن دارای هسته هستند. بنابراین سلول به دو جزء هسته و سیتوپلاسم تقسیم می‌شود. سیتوپلاسم یک محلول آبی دارای مولکول‌های آلی فراوان، یون‌ها، اجزاء سیتواسکلتون و تعدادی اندامک می‌باشد. در ادامه فصل توضیح مختصری در مورد اجزاء اصلی یک سلول یوکاریوتی داده خواهد شد (شکل ۱-۱). خوانندگانی که می‌خواهند درک عمیقی از این موضوعات به دست آورند، باید به یکی از چندین کتاب مرجع بیولوژی سلولی و مولکولی که در دسترس می‌باشد، مراجعه کنند.

غشای پلاسمایی

سلول‌های بدن به وسیله غشای پلاسمایی احاطه می‌شوند که محیط داخل سلولی را از محیط خارج سلولی جدا می‌کند. به علت خصایص این غشای به ویژه وجود پروتئین‌های اختصاصی در آن، غشای پلاسمایی عملکردهای انتقال سلولی متعددی دارد که شامل:

- انتقال انتخابی مولکول‌ها به داخل و خارج سلول‌ها که توسط پروتئین‌های انتقالی غشاء انجام می‌شود.
- شناسایی سلول از طریق آنتی‌ژن‌های موجود در سطح غشاء
- ارتباط سلولی از طریق گیرنده‌های نوروترانسمیترها، هورمون‌ها و مسیرهای انتقال پیام.
- سازمان‌دهی بافتی از طریق اتصالات سلولی موقت یا پایدار.

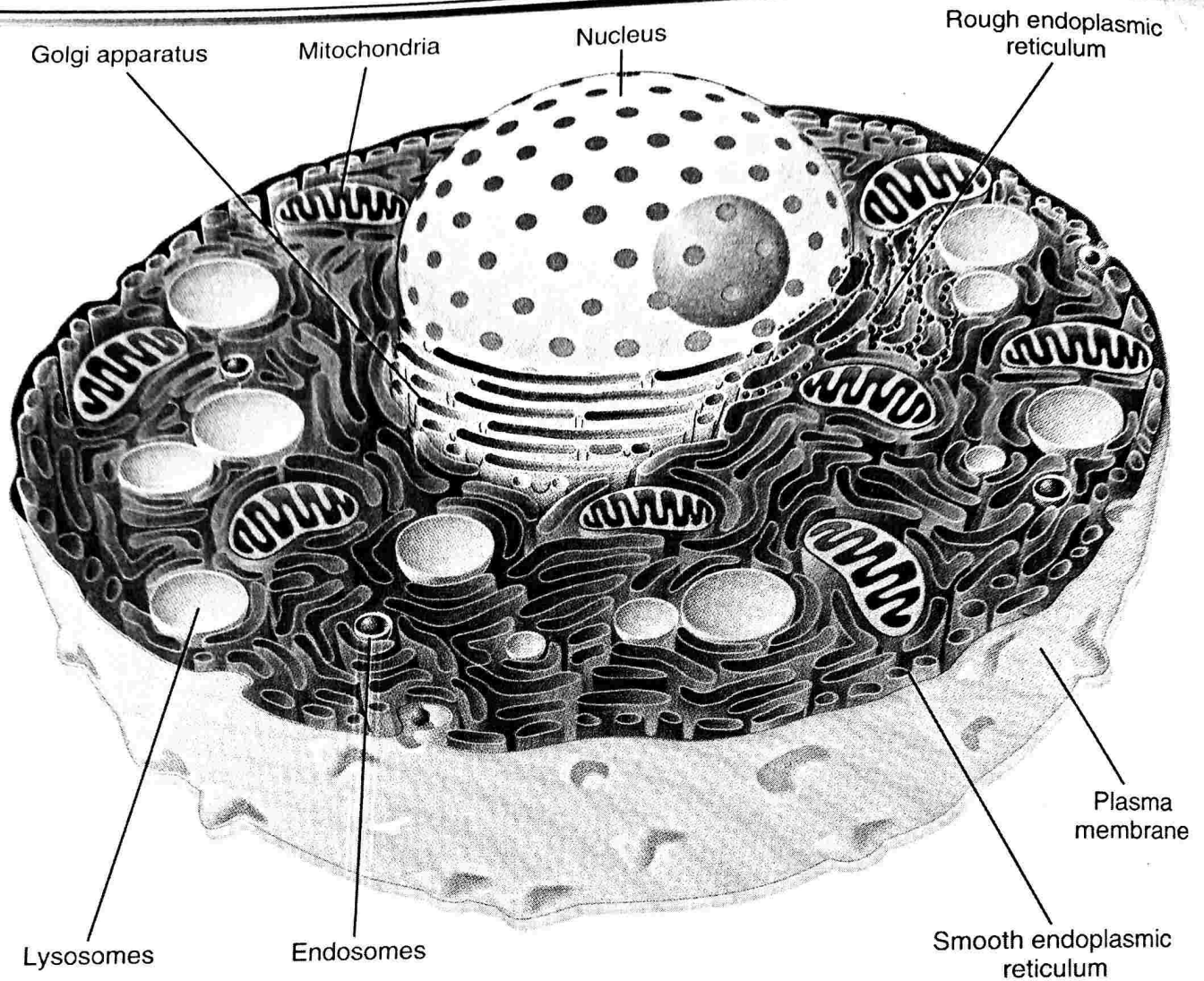
اهداف یادگیری

دانشجو پس از مطالعه این فصل باید قادر باشد به سؤالات زیر پاسخ دهد:

۱. چه اندامک‌هایی در سلول‌های یوکاریوت وجود دارد و عملکرد این اندامک‌ها چیست؟
 ۲. ترکیب غشاء پلاسمایی چیست؟
 ۳. انواع اصلی پروتئین‌های انتقالی غشاء چیست و این انتقال دهنده‌ها، چگونه مولکول‌ها و یون‌های مهم را از عرض غشاء منتقل می‌کند؟
 ۴. گرادیان الکتروشیمیایی چیست و چگونه از آن برای تعیین اینکه آیا انتقال یون یا مولکول از عرض غشاء به شکل فعال یا غیرفعال می‌باشد، استفاده می‌شود؟
 ۵. نیروهای پیش‌برنده حرکت آب از عرض غشاء پلاسمایی و دیواره مویرگی چه چیزهایی می‌باشند؟
- علاوه بر آن، دانشجو باید قادر به فهم و تعریف خصایص مهم و فیزیولوژیکی محلول‌ها و مایعاتی که در زیر آمده، باشد.

- مولاریته و تعادل
- فشار اسمزی
- اسمولاریته و اسمولالیه
- فشار انکوتیک
- تونیسیته

بدن انسان از میلیاردها سلول تشکیل شده است که هر کدام عملکرد مجزایی دارند. علی‌رغم این تنوع در عملکرد سلولی، همه سلول‌ها دارای عملکرد و اجزای مشترکی نیز هستند. این فصل مروری بر عملکرد اجزاء مشترک سلولی می‌باشد و بر



شکل ۱-۱. نمایش شماتیک سلول یوکاریوتی. قسمت بالایی شکل برای نشان دادن هسته و اندامک‌های داخل سلولی برداشته شده است. برای توضیح بیشتر به متن مراجعه کنید.

پروتئین‌های مرتبط با آن تشکیل شده است که ضخامتی حدود ۵nm دارد (شکل ۲-۱). بعضی از این پروتئین‌های مرتبط با غشاء محکم در داخل غشاء قرار گرفته‌اند در حالی که پروتئین‌های دیگر به سطوح داخلی و خارجی غشاء به طور سست متصل شده‌اند که اغلب در غشاء این پروتئین‌ها به پروتئین‌های اینتگرال متصل می‌باشند.

لیپیدهای غشاء

لیپیدهای اصلی غشاء، فسفولیپیدها و فسفوگلیسیریدها می‌باشند. فسفولیپیدها مولکول‌های آمفی‌پاتیکی هستند که دارای یک سر آب دوست (قطبی) باردار و دو سر آب‌گریز (غیر باردار) متشکل از زنجیره‌های اسیدهای چرب می‌باشند (شکل ۳-۱). ماهیت آمفی‌پاتیکی برای تشکیل غشاء دو لایه ضروری

همچنین تعامل با ماتریکس خارج سلولی از طریق انواع مولکول‌های اتصال‌دهنده سلولی

- فعالیت آنزیمی وابسته به غشاء
- تعیین شکل سلول از طریق اتصال اسکلت سلولی به غشاء پلاسمایی

در این فصل ساختار و عملکرد غشاء پلاسمایی سلول‌های یوکاریوتی بررسی می‌شود. به ویژه تمرکز این فصل روی اتصال مولکول‌ها و آب از غشاء پلاسمایی می‌باشد و فقط اصول انتقال غشایی در اینجا عرضه می‌شود. جزئیات بیشتر مربوط به سلول‌های اختصاصی در فصل‌های مختلف کتاب بیان خواهد شد.

ساختار و ترکیب

غشاء پلاسمایی سلول‌های یوکاریوتی از یک لیپید دو لایه با

اجزاء	عملکرد اصلی
سیتوزول	متابولیسم و سنتز پروتئین (ریبوزوم‌های آزاد)
اسکلت سلولی	حرکت و شکل سلول و انتقال داخل سلولی
هسته	ژنوم (۲۲ کروموزوم اتوزوم و ۲ کروموزوم جنسی) سنتز DNA و RNA
میتوکندری	سنتز ATP به وسیله فسفوریلاسیون اکسیداتیو، ذخیره کلسیم
رتیکولوم آندوپلاسمیک صاف	سنتز لیپید، ذخیره کلسیم
ریبوزوم آزاد	ترجمه mRNA به پروتئین‌های سیتوزولی
رتیکولوم آندوپلاسمیک خشن	ترجمه mRNA به پروتئین‌های مرتبط با غشا یا پروتئین‌هایی که به بیرون سلول ترشح می‌شوند
لیزوزوم	تجزیه داخل سلولی
آندوزوم	برداشت سلولی کلاسترول، برداشت گیرنده‌ها از غشاء پلاسمایی، برداشت مولکول‌های کوچک و آب به داخل سلول، وارد کردن ذرات بزرگ (مانند باکتری)
دستگاه گلژی	تغییر، بسته‌بندی پروتئین‌ها و لیپید برای تحویل به اندامک‌های داخل سلول یا برای ترشح به بیرون از سلول
پروتئازوم	تجزیه پروتئین‌های داخل سلول
پراکسی‌زوم	سمیت‌زدایی مواد

ATP: آدنوزین تری فسفات؛ mRNA: RNA پیامبر.

فسفاتیدیل اینوزیتول نقش مهمی در انتقال پیام دارد و محل آن در لایه داخلی غشاء، نقش آن در انتقال پیام را تسهیل می‌کند. مولکول استرولی کلاسترول ترکیب مهم لیپید دو لایه می‌باشد (شکل ۳-۱). کلاسترول در هر دو لایه غشاء قرار دارد و در دمای طبیعی بدن (۳۷°C) به تثبیت غشاء کمک می‌کند. کلاسترول می‌تواند ۵۰٪ لیپید موجود در غشاء را تشکیل دهد. ترکیب لیپیدی دیگری که در غشاء موجود می‌باشد گلیکولیپید است. این لیپیدها همان طور که از نامشان بر می‌آید از دو زنجیره اسید چرب تشکیل شده‌اند که این زنجیرها به یک سر قطبی که از کربوهیدرات‌ها تشکیل شده‌اند، متصل می‌شوند (شکل ۳-۱). همان طور که در قسمت پروتئین‌های غشاء توضیح می‌دهیم، گلیکولیپیدی به نام گلیکوزیل فسفاتیدیل اینوزیتول (GPI)، نقش مهمی در اتصال پروتئین‌ها به لایه خارجی غشاء بازی می‌کند. کلاسترول و گلیکولیپیدها مثل فسفولیپیدها، مولکول‌های آمفی‌پاتیکی هستند که سرهای قطبی آنها روی سطح خارجی غشاء قرار دارند و قسمت هیدروفوبیک آنها در سطح داخلی دو لایه قرار می‌گیرند.

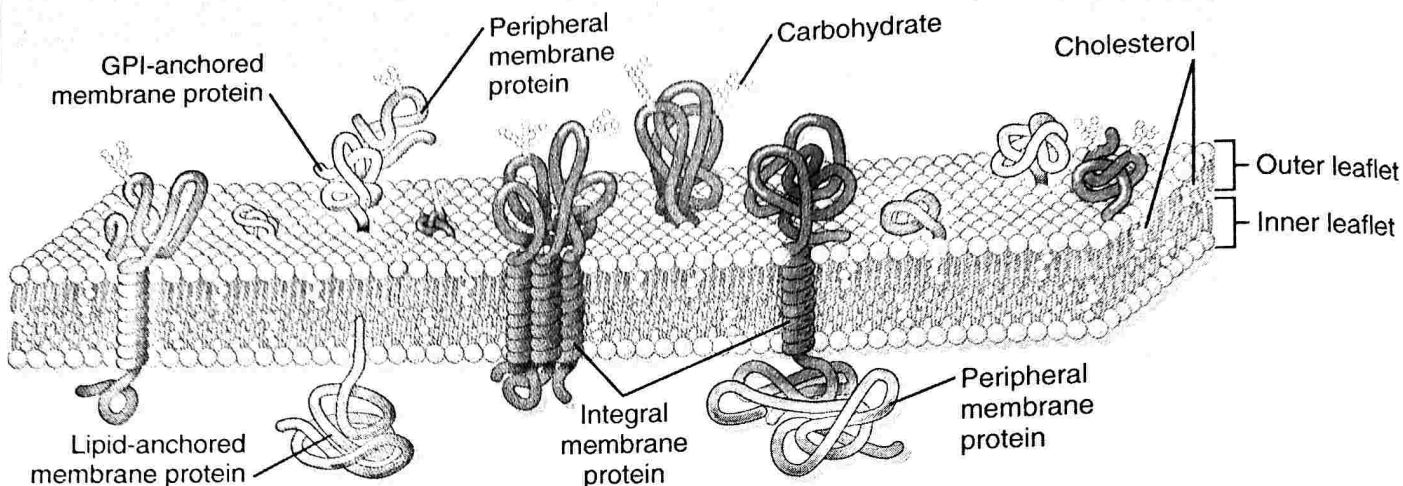
لیپید دو لایه، ساختار ثابت و بی‌حرکت نبوده بلکه لیپیدها آزادانه می‌توانند درون صفحه غشایی حرکت کنند. میزان سیالیت غشاء به وسیله دما و ترکیب لیپیدی آن تعیین می‌شود. وقتی که

می‌باشد. در لیپید دو لایه، زنجیره‌های اسیدهای چرب آب‌گریز مرکز دو لایه را تشکیل می‌دهند در حالی که گروه‌های قطبی سر به سمت سطح قرار می‌گیرند.

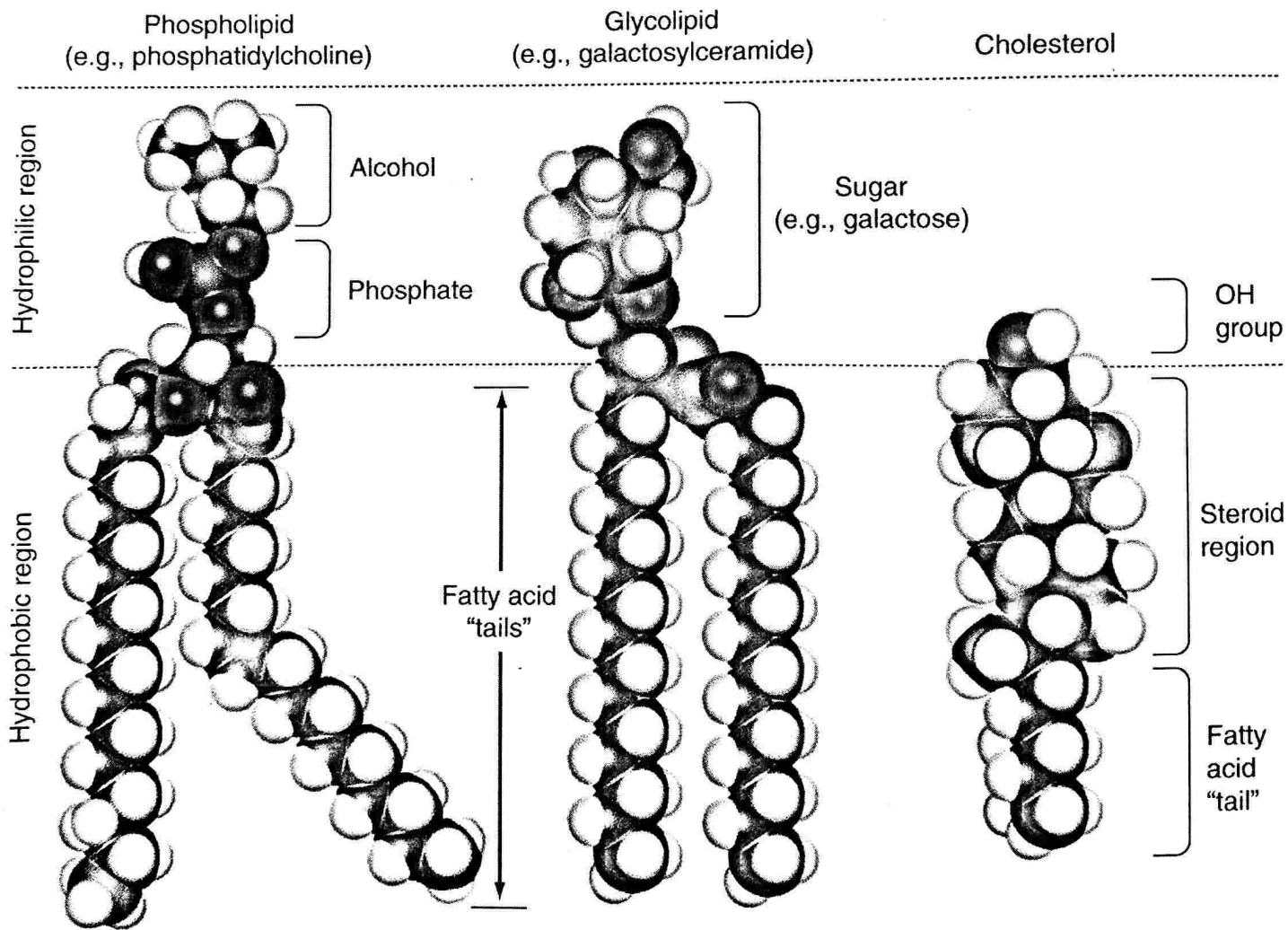
بیشتر فسفولیپیدهای غشاء یک اسکلت گلیسرولی دارند که زنجیره‌های اسیدهای چرب به آن متصل می‌شوند، همچنین یک الکل از طریق گروه فسفات به گلیسرول متصل می‌شود. الکل‌های معمول کولین، اتانول آمین، سرین، اینوزیتول و گلیسرول می‌باشند. فسفولیپید مهم دیگر، اسفنگومیلین می‌باشد که الکل آمینی اسفنگوزین به جای گلیسرول اسکلت آن را تشکیل می‌دهد. در جدول ۲-۱ این فسفولیپیدها آورده شده است. زنجیره‌های اسید چرب معمولاً ۱۴ الی ۲۰ کربن دارند و ممکن است اشباع یا غیر اشباع (دارای یک یا چندین باند دوگانه) باشند.

ترکیب لیپید دو لایه غشاء بین سلول‌های مختلف و حتی در سطوح خود لیپید دو لایه متفاوت می‌باشد. برای مثال در غشاء پلاسمایی اریتروسیت، فسفاتیدیل کولین و اسفنگومیلین در لایه خارجی غشاء فراوان هستند در حالی که فسفاتیدیل اتانول آمین، فسفاتیدیل سرین و فسفاتیدیل اینوزیتول در لایه داخلی یافت می‌شوند.

همان طور که با جزئیات در فصل ۳ شرح داده شده است،



شکل ۱-۲. دیاگرام شماتیک غشاء پلاسمایی سلول. توده چربی نشان داده نشده است. برای توضیحات بیشتر به متن مراجعه کنید.



شکل ۱-۳. مدل‌های اصلی لیپیدهای غشایی با نواحی آب دوست و آب‌گریز آنها نشان داده شده است. مولکول‌ها طوری قرار گرفته‌اند که فقط در یک لایه از دو لایه واقع شده‌اند. لایه مقابل نشان داده نشده است. یکی از زنجیره‌های اسید چربی در مولکول فسفولیپید، غیر اشباع می‌باشد. وجود باندهای دوگانه سبب ایجاد خمیدگی در زنجیره اسید چربی می‌شود و این خمیدگی از فشردگی شدید فسفولیپیدها در کنار هم جلوگیری می‌کند و سیالیت غشاء را افزایش می‌دهد.

فسفاتیدیل	لایه مربوطه
فسفاتیدیل کولین	خارجی
اسفنگومیلین	خارجی
فسفاتیدیل اتانول آمین	داخلی
فسفاتیدیل سرین	داخلی
فسفاتیدیل اینوزیتول*	داخلی

* در تبدیل پیام مشارکت دارد.

پروتئین‌های غشایی

بیش از ۵۰٪ غشاء پلاسمایی از پروتئین تشکیل شده است. این پروتئین‌های غشایی به پروتئین‌های اینتگرال، متصل به لیپید یا محیطی تقسیم می‌شوند.

پروتئین‌های اینتگرال غشایی، در غشاء دو لایه فرو رفته‌اند و اسید آمینه‌های هیدروفوبیک آنها با زنجیره‌های اسید چرب هیدروفوبیک لیپیدهای غشایی اتصال پیدا می‌کنند. بیشتر پروتئین‌های اینتگرال از کل غشاء عبور کرده و پروتئین‌های **عرض غشایی** (Transmembrane) نامیده می‌شوند. پروتئین‌های عرض غشایی نواحی آب‌گریز و آب دوست دارند. ناحیه آب‌گریز آنها به شکل زنجیره آلفا هلیکس در درون غشاء قرار می‌گیرند، در حالی که اسید آمینه‌های آب دوست در معرض محیط‌های آبی دو طرف غشاء قرار می‌گیرند. پروتئین‌های عرض غشایی ممکن است چندین بار از عرض غشاء عبور کنند.

پروتئین‌ها می‌توانند از طریق **لنگرهای لیپیدی** به غشاء متصل باشند. این پروتئین‌ها به صورت کووالانسی به مولکول‌های لیپیدی متصل می‌شوند سپس در یک لایه از لیپید دو لایه فرو می‌روند. گلیکوزیل فسفاتیدیل اینوزیتول (GPI) پروتئین را به لایه خارجی غشاء متصل می‌کند. پروتئین‌ها می‌توانند به لایه داخلی غشاء نیز متصل شوند. این پروتئین‌ها از طریق انتهای آمینی خود به وسیله لنگرهای اسیدهای چرب (از قبیل میریستات یا پالمیتات) و یا از طریق انتهای کربوکسیلی خود به وسیله لنگرهای پرئیل (از قبیل فارنزیل یا گرانیل گرانیل) به غشاء متصل می‌شوند.

دما افزایش پیدا می‌کند میزان سیالیت غشاء افزایش پیدا می‌کند. زنجیره‌های چرب اسیل اشباع نشده در فسفولیپیدها و گلیکولیپیدها، سیالیت غشاء را افزایش می‌دهند. اگر زنجیر چرب اسیل اشباع نشده باشد، وجود پیوند دوگانه موجب خمیدگی در مولکول می‌شود (شکل ۱-۳). این خمیدگی از ارتباط نزدیک مولکول با لیپیدهای اطراف ممانعت کرده و در نتیجه سیالیت غشاء افزایش می‌یابد. با این که لیپید دو لایه مایع می‌باشد ولی حرکت پروتئین‌ها در آن به سختی انجام شده و یا محدود می‌باشد. برای مثال، پروتئین‌های غشایی می‌توانند به اجزاء اسکلت سلولی داخل سلولی لنگر شوند که حرکت آنها را محدود می‌کند. همچنین نواحی غشایی می‌توانند از همدیگر مجزا شوند. یک مثال مهم برای این موضوع در بافت اپی‌تلیال دیده می‌شود. کمپلکس‌های اتصال (اتصالات محکم) دو ناحیه غشاء پلاسمایی سلول‌های اپی‌تلیال را از هم جدا می‌کنند در نتیجه نواحی اپیکال و قاعده‌ای - جانبی ایجاد می‌شود (فصل ۲ را ببینید). قرارگیری هدفمند پروتئین‌های غشایی در داخل این نواحی، به سلول‌های اپی‌تلیال اجازه می‌دهد تا بتوانند مواد را از یک طرف اپی‌تلیوم به طرف دیگر آن منتقل کنند. این نوع انتقال، انتقال وکتوریال گفته می‌شود و برای عملکرد چندین سیستم (مانند دستگاه گوارش و کلیه‌ها) ضروری می‌باشد. علاوه بر این بعضی غشاءها دارای لیپیدهایی هستند (از قبیل اسفنگومیلین و کلسترول) که در درون قسمتی از غشاء به نام **توده لیپیدی** (Lipid raft) تجمع می‌یابند. این توده‌های لیپیدی با پروتئین‌های خاصی ارتباط داشته و در صفحه غشایی به صورت واحد جداگانه منتشر می‌شوند. توده‌های لیپیدی عملکردهای خاصی دارند. یکی از مهم‌ترین عمل آنها این است که مولکول‌ها و مکانیسم‌های پیام‌رسانی را تلفیق یا تجمع می‌کنند.

خانواده بزرگی از پروتئین‌های غشایی وجود دارد که به عنوان گیرنده بیشتر هورمون‌ها، نوروترانسمیترها و بسیاری از داروها عمل می‌کنند. این گیرنده‌ها متصل به پروتئین‌های G هستند و گیرنده‌های متصل به پروتئین‌های G نامیده می‌شوند (فصل ۳ را ببینید). این پروتئین‌ها دارای هفت مارپیچ α هستند که از غشاء عبور می‌کنند. محل اتصال لیگاند در قسمت خارج سلولی پروتئین‌ها قرار دارد در حالی که قسمت داخل سلولی آن به پروتئین‌های G متصل می‌شود. این خانواده بزرگ پروتئین‌های غشاء، سومین خانواده بزرگ ژن‌ها در انسان می‌باشد. تقریباً نیمی از داروهای غیر آنتی‌بیوتیکی، گیرنده‌های متصل به پروتئین‌های G را هدف قرار می‌دهند.

خانواده بزرگی از پروتئین‌های غشایی وجود دارد که به عنوان گیرنده بیشتر هورمون‌ها، نوروترانسمیترها و بسیاری از داروها عمل می‌کنند. این گیرنده‌ها متصل به پروتئین‌های G هستند و گیرنده‌های متصل به پروتئین‌های G نامیده می‌شوند (فصل ۳ را ببینید). این پروتئین‌ها دارای هفت مارپیچ α هستند که از غشاء عبور می‌کنند. محل اتصال لیگاند در قسمت خارج سلولی پروتئین‌ها قرار دارد در حالی که قسمت داخل سلولی آن به پروتئین‌های G متصل می‌شود. این خانواده بزرگ پروتئین‌های غشاء، سومین خانواده بزرگ ژن‌ها در انسان می‌باشد. تقریباً نیمی از داروهای غیر آنتی‌بیوتیکی، گیرنده‌های متصل به پروتئین‌های G را هدف قرار می‌دهند.

عرض غشاء انتقال می‌دهند، نشان می‌دهد.

کانال‌های آب

کانال‌های آب یا **آکوپورین‌ها** (AQP's)، مسیر اصلی حرکت آب به داخل و خارج سلول می‌باشند. این کانال‌ها به طور وسیعی در بدن پراکنده شده‌اند (مانند مغز، ریه‌ها، غدد بزاقی، دستگاه گوارش و کبد). سلول‌های ایزوفرم‌های مختلف آکوپورین‌ها را بیان می‌کنند و بعضی از سلول‌ها ایزوفرم‌های متعددی را بیان می‌کنند. برای مثال سلول‌های مجاری جمع‌کننده در کلیه‌ها، ایزوفرم‌های سه و چهار (AQP3 و AQP4) را در غشاء قاعده‌ای-جانبی و ایزوفرم دو را (AQP2) در غشاء اپیکال بیان می‌کنند. با این حال مقدار AQP2 در غشاء اپیکال به وسیله هورمون ضد ادراری (همچنین به این هورمون وازوپرسین آرژنین نیز گفته می‌شود) تنظیم می‌شود که برای توانایی کلیه‌ها در تغلیظ ادرار اهمیت دارد (فصل ۳۵ را ببینید).

اگرچه همه ایزوفرم‌های AQP، حرکت پسیو آب از عرض غشاء را فراهم می‌کنند. تعدادی از ایزوفرم‌ها، مسیری از عرض غشاء برای سایر مولکول‌ها مانند گلیسرول، اوره، مانیتول، پورین‌ها، پیریمیدین‌ها، CO_2 و NH_3 فراهم می‌کنند. چون گلیسرول یکی از اولین مولکول‌هایی است که شناسایی شده است از طریق تعدادی از کانال‌های آب می‌تواند حرکت کند بنابراین این گروه از کانال‌های آب آکوگلیسرپورین نامیده شده‌اند (فصل ۳۴ را ببینید). تنظیم مقدار آبی که از طریق کانال‌های آب به سلول وارد یا خارج می‌شوند از طریق تغییر تعداد کانال‌ها در غشاء صورت می‌گیرد.

انتقال غشایی

هر مولکول آکوپورین از شش ناحیه عبوری از غشاء و یک منفذ مرکزی پر از آب تشکیل شده است. چهار مونومر آکوپورین بایکدیگر تشکیل یک‌هومترامر در غشاء سلول‌ها را داده و هر مونومر به عنوان یک کانال آب عمل می‌کند.

کانال‌های یونی

کانال‌های یونی در همه سلول‌ها وجود دارند ولی وجود آنها در سلول‌های تحریک‌پذیر (مانند نورون‌ها و سلول‌های عضلانی) بسیار مهم می‌باشد. کانال‌های یونی را بر اساس عملکرد انتخابی، هدایت‌پذیری و مکانیسم دریچه‌دار بودنشان (باز و بسته شدن) تقسیم‌بندی می‌کنند. عملکرد انتخابی، به عنوان ماهیت

پروتئین‌های محیطی ممکن است به گروه‌های سر قطبی لیپیدهای غشاء متصل باشند؛ ولی در بیشتر مواقع به پروتئین‌های دارای لنگر لیپیدی یا پروتئین‌های اینتگرال متصل می‌شوند. در بیشتر سلول‌ها تعدادی از لیپیدهای لایه خارجی غشاء همچنین بیشتر پروتئین‌هایی که در سطح خارجی غشاء قرار می‌گیرند، گلیکوزیله می‌باشند (یعنی زنجیره‌های کوتاهی از قندها که اولیگوساکارید نامیده می‌شود به آنها متصل می‌باشد). این گلیکولیپیدها و گلیکوپروتئین‌ها با هم گلیکوکالیکس را تشکیل می‌دهند. با توجه به نوع سلول این گلیکولیپیدها و گلیکوپروتئین‌ها در شناسایی سلول (مانند آنتی‌ژن‌های سطح سلول) و ایجاد تعاملات سلول با سلول (مانند اتصال نوتروفیل به سلول‌های آندوتلیال عروقی) نقش دارند.

انتقال غشایی

اگرچه پروتئین‌های غشاء پلاسمایی بیشتر عملکردهای مهم سلول را انجام می‌دهند همان‌طور که قبلاً گفته شده است باقیمانده این فصل روی گروهی از پروتئین‌های غشایی پلاسمایی متمرکز شده که پروتئین‌های انتقالی غشاء یا انتقال دهنده‌ها نامیده می‌شوند. تخمین زده شده است که ۱۰ درصد از ژنوم انسان (تقریباً ۲۰۰۰) که برای انتقال دهنده‌ها می‌باشد. آنها همچنین هدف داروهای بسیاری نیز می‌باشند.

عملکرد طبیعی سلول‌ها نیازمند حرکت مداوم آب و مواد محلول به داخل و خارج سلول می‌باشد. محیط داخل سلولی و خارج سلولی به میزان زیادی از آب تشکیل شده است که مواد محلول (از قبیل یون‌ها، گلوکز، اسیدهای آمینه) در آن حل شده‌اند. مرکز هیدروفوبیک غشاء پلاسمایی یک سد موثر در برابر حرکت تقریباً همه مواد محلول مهم بیولوژیکی می‌باشد. این سد همچنین حرکت آب از طریق غشاء را نیز محدود می‌کند. حرکت آب و مواد محلول دیگر از عرض غشاء از طریق پروتئین‌های حامل اختصاصی انجام می‌شود.

پروتئین‌های انتقالی غشاء

انتقال دهنده‌های غشایی به چندین روش تقسیم‌بندی می‌شوند در این فصل انتقال دهنده‌ها به چهار گروه کلی تقسیم می‌شوند که شامل کانال‌های آب، کانال‌های یونی، حامل‌های مواد محلول و انتقال دهنده‌های مربوط به آدنوزین تری فسفات می‌باشد. جدول ۱-۳ گروه‌های اصلی پروتئین‌های حامل غشاء، روش انتقالی آنها و سرعتی که این حامل‌ها، یون‌ها و مولکول‌ها را از

جدول ۱-۳. گروه‌های اصلی انتقال دهنده‌های غشاء پلاسمایی	
گروه	روش انتقال
منفذ*	باز (بدون دریچه)
کانال	دریچه‌دار
حامل‌های محلول	چرخشی
وابسته به ATP	چرخشی

* برای منافذ می‌توان منافذی که در غشاء خارجی میتوکندری وجود دارند و همچنین کانال‌های آب (یعنی آکوابورین‌ها) را مثال زد. ATP، آدنوزین تری فسفات.

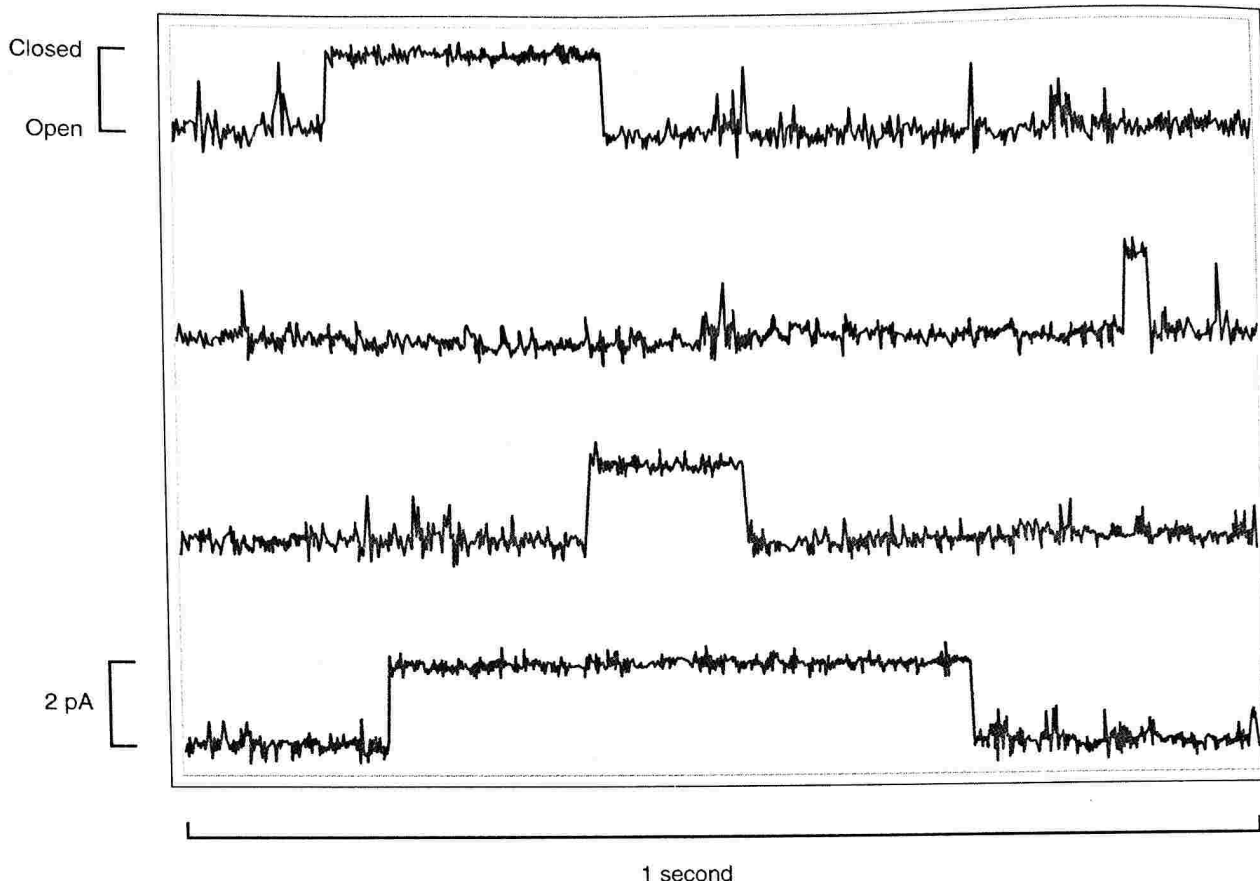
یون‌هایی که از کانال عبور می‌کنند، تعریف می‌شود. تعدادی از آنها می‌توانند فوق‌العاده اختصاصی عمل کرده و فقط به یک یون اختصاصی اجازه عبور دهند در حالی که بعضی از آنها ممکن است به همه یون‌ها یا به گروهی از کاتیون‌ها و آنیون‌ها اجازه عبور دهند. کانال‌ها همچنین کنداکتانس یا هدایت‌پذیری متفاوتی دارند که براساس پیکوزیمنس (pS) بیان می‌شود. محدوده کنداکتانس آنها قابل توجه می‌باشد، کنداکتانس بعضی از کانال‌ها فقط ۱ تا ۲ پیکوزیمنس می‌باشد در صورتی که کانال‌های دیگر دارای کنداکتانس بیشتر از ۱۰۰ پیکوزیمنس می‌باشند. کنداکتانس بعضی از کانال‌ها بسته به جهتی که یون حرکت می‌کند، تغییر می‌یابد. برای مثال اگر کنداکتانس کانال زمانی که یون‌ها به داخل سلول حرکت می‌کنند بیشتر از زمانی باشد که یون‌ها به خارج سلول حرکت می‌کنند، کانال تصحیح‌کننده رو به داخل (inward rectifier) نامیده می‌شود. در نهایت کانال‌های یونی براساس مکانیسم عمل دریچه‌ای خود تقسیم می‌شوند. همان‌طور که در شکل ۴-۱ نشان داده شده است، کانال‌های یونی بین حالت باز و حالت بسته نوسان می‌کنند که به این فرآیند *gating* گفته می‌شود. عواملی مانند ولتاژ غشاء، آگونیست یا آنتاگونیست خارج سلولی (از قبیل استیل‌کولین که یک آگونیست خارج سلولی بوده و *gating* کانال‌های انتخابی کاتیون‌ها را در صفحه انتهایی سلول‌های عضلانی کنترل می‌کند، فصل ۶)، پیامبرهای داخل سلولی (از قبیل Ca^{2+} ، ATP، cGMP) و کشش مکانیکی غشاء پلاسمایی، باز و بسته‌شدن (*gating*) کانال را کنترل می‌نمایند. کانال‌های یونی می‌توانند با تغییر تعدد کانال‌ها در غشاء یا به وسیله دریچه کانال‌ها کنترل گردد.

حامل‌های محلول

حامل‌های محلول (که توسط کمیته نامگذاری ژنوم HUGO،

ترانسپورترهای وابسته به ATP

ترانسپورترهای وابسته به ATP همان‌طور که از نامشان بر می‌آید، از انرژی ATP برای به حرکت در آوردن مولکول‌ها و یون‌ها از عرض غشاء پلاسمایی استفاده می‌کنند. دو گروه از ترانسپورترهای وابسته به ATP وجود دارند: ترانسپورترهای یونی ATPase و ترانسپورترهای نواری که ATP به آن متصل می‌شود (ABC). ۲ نوع ترانسپورتر یونی ATPase وجود دارد:



شکل ۴-۱. ثبت عبور جریان از یک کانال یونی، کانال به طور خود به خود بین حالت باز و بسته نوسان می‌کند. دامنه جریان تقریباً ۲ پیکوآمپر (A) 10^{-12} یا 10^{-11} میلیون یون در هر ثانیه می‌باشد.

بیش از ۴۰ ترانسپورتر اختصاصی شناسایی شده است. آنها گروه متنوعی از یون‌ها و مولکول‌ها مانند یون کلر، کلسترول، اسیدهای صفراوی، داروها، آهن و آنیون‌های آلی را انتقال می‌دهند.

چون انتقال دهنده‌های غشایی مولکول‌هایی را از عرض غشاء انتقال می‌دهند که به لحاظ بیولوژیکی اهمیت بسزایی دارند. بنابراین انتقال از عرض غشاء اختصاصی و تنظیم شده، می‌باشد. تعدادی از انتقال دهنده‌های غشایی در تمام سلول‌ها بیان می‌شوند (مانند پمپ سدیم-پتاسیم). بیان بیشتر انتقال دهنده‌های دیگر در انواع خاصی از سلول‌ها دیده می‌شود. این بیان اختصاصی سبب می‌شود عملکرد سلول‌ها با محل اندامی که در آن قرار گرفته‌اند، متناسب باشد (برای مثال، انتقال دهنده سدیم-گلوکز SGLT-1 و SGLT-2 در سلول‌های اپی‌تلیال لوله‌های ابتدایی کلیه و روده‌ها). علاوه بر آن مقدار مولکول‌هایی که از عرض غشاء منتقل می‌شود، تنظیم می‌شود. این تنظیم با

نوع (P-type) P و نوع (V-Type) V* نوع P در طی دوره انتقال مواد، فسفوریله می‌شوند که یک نوع مهم آن، پمپ سدیم-پتاسیم (Na^+ , K^+ ATPase) می‌باشد که با هیدرولیز هر مولکول ATP، سه یون سدیم به بیرون سلول منتقل شده و دو یون پتاسیم وارد سلول می‌شود. پمپ سدیم-پتاسیم در همه سلول‌ها وجود دارد و نقش مهمی را در تثبیت گرادیان، یونی و الکتریکی، همچنین حفظ حجم سلول (فصل ۲) بازی می‌کند.

پمپ هیدروژنی نوع V (V-type-H^+ -ATPase) در غشاء چندین اندامک داخل سلولی (از قبیل آندوزوم‌ها، لیزوزوم‌ها) یافت شده و گاهی اوقات به آن پمپ هیدروژنی وا کوئل گفته می‌شود. این پمپ V-Type می‌باشد. پمپ هیدروژنی غشاء پلاسمایی، نقش مهمی در اسیدی شدن ادرار دارد (فصل ۳۷).

ترانسپورترهای ABC گروه بزرگی از ترانسپورترهای غشایی می‌باشند. این ترانسپورترها، در سلول‌های پروکاریوت و یوکاریوت وجود دارند و همه آنها دارای نواحی اسید آمینه‌ای هستند که به این نواحی ATP متصل می‌شود [ناحیه اتصال ATP (ABC)]. هفت زیر گروه از ترانسپورترهای ABC در انسان وجود دارد و

*- نوع دیگری از ATPase وجود دارد که به آن (F-type) نوع F گفته می‌شود که در میتوکندری حضور دارد و مسئول سنتز ATP می‌باشد که در این فصل در نظر گرفته نشده است.

انتقال و سلول

Na^+, K^+ -ATPase که پمپ سدیم - پتاسیم یا فقط پمپ سدیم نامیده می‌شود، در همه سلول‌ها وجود دارد و مسئول ایجاد گرادیان سلولی سدیم و پتاسیم می‌باشد. این گرادیان یونی در واقع انرژی مورد نیاز چندین عملکرد مهم سلولی را فراهم می‌کند (فصل ۲). Na^+, K^+ -ATPase از سه زیر واحد (α و β و γ) تشکیل شده است که هر کدام از آنها به نسبت‌های یک عدد در مولکول پروتئین ظاهر می‌شوند. چهار ایزوفورم زیر واحد α و سه ایزوفورم زیر واحد β وجود دارد. ایزوفورم α_1 در همه سلول‌ها بیان می‌شود. محل اتصال یون‌های سدیم و پتاسیم و ATP در زیر واحد α می‌باشد. همچنین گلیکوزیدهای قلبی (مانند اوابائین) به زیر واحد α متصل می‌شوند و می‌توانند پمپ را مهار کنند. با وجود این که زیر واحد α واحد عملکردی آنزیم می‌باشد (یعنی این زیر واحد، ATP را هیدرولیز می‌کند، به یون‌های سدیم و پتاسیم متصل می‌شود و آنها را در عرض غشاء جایجا می‌کند) ولی بدون زیر واحد β نمی‌تواند عمل کند. زیر واحد β زیر واحد α را در غشاء نگه می‌دارد و تمایل پمپ به یون‌های سدیم و پتاسیم را تعدیل می‌کند. زیر واحد γ متعلق به خانواده پروتئین‌های FXFD می‌باشد (علت نام‌گذاری این پروتئین‌ها، وجود توالی اسید آمینه‌ای FXFD در این پروتئین‌ها می‌باشد).

تغییر تعداد انتقال دهنده‌ها و یا تغییر سرعت کینتیک انتقال دهنده‌های مجزا (مانند زمان ماندن یک کانال یونی در حالت باز یا بسته) و یا توسط هر دو انجام می‌شود.

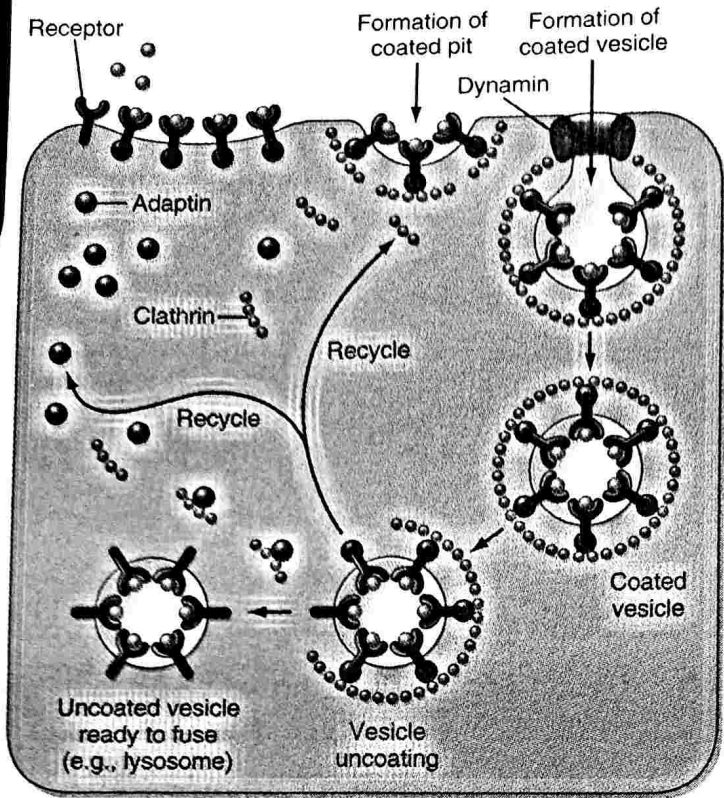
انتقال وزیکولی

آب و مواد محلول طی فرآیندی به نام آندوسیتوز به سلول وارد و در طی فرآیندی به نام آگزوسیتوز از سلول خارج می‌شوند. آندوسیتوز فرآیندی است که در طی آن تکه‌ای از غشاء کنده شده و وارد سلول می‌شود و آگزوسیتوز فرآیندی است که در آن وزیکول‌های داخل سلول به غشاء پلاسمایی جوش می‌خورند. در هر دو فرآیند جامعیت غشاء حفظ شده و انتقال مواد بین اجزای سلولی توسط وزیکول‌ها انجام می‌شود. در بعضی از سلول‌ها (از قبیل سلول‌های اپی‌تلیال پوشاننده دستگاه گوارش) مواد توسط

انتقال و سلول

فیبروز سیستیک بیماری اتوزومی است که با عفونت‌های مزمن ریه، عقیمی مردان و ناکارآمدی پانکراس مشخص می‌شود. به علت نارسایی تنفسی ممکن است مرگ نیز اتفاق بیافتد. این بیماری بیشتر در سفیدپوستان غالب است. در هر ۳۰۰۰ تولد زنده ممکن است یک نفر به آن مبتلا باشد و شایع‌ترین اختلال ژنتیکی کشنده می‌باشد. این بیماری به علت جهش ژن مسئول کدگذاری انتقال‌دهنده ABC روی کروموزوم ۷ اتفاق می‌افتد. امروزه بیش از ۱۰۰۰ جهش ژنی شناخته شده است. شایع‌ترین جهش ژن، حذف فیل آلانین در موقعیت ۵۰۸ ($\Delta F508$) می‌باشد. این اختلال سبب پردازش ناقص پروتئین‌ها توسط رتیکولوم آندوپلاسمیک می‌شود که موجب می‌گردد تا حامل‌ها به غشاء پلاسمایی نرسند. این حامل، تنظیم‌کننده فیبروز سیستیک عرض غشایی (CFTR) نامیده می‌شود. CFTR، کانال کلری می‌باشد و ترانسپورترهای دیگر غشاء مانند کانال سدیمی اپی‌تلیالی (ENaC) را تنظیم می‌کند. بنابراین در افراد مبتلا به فیبروز سیستیک، انتقال اپی‌تلیالی دچار نقص می‌باشد. برای مثال، در ریه طبیعی، سلول‌های اپی‌تلیالی که مجاری هوایی را می‌پوشانند، با لایه‌ای از موکوس پوشیده شده‌اند و ذرات و باکتری‌های استنشاق شده را در طی فرآیندی که انتقال موکوسیولیاری نامیده می‌شود به دام می‌اندازند (فصل ۲۶ را برای توضیحات بیشتر مشاهده کنید). در بیماران مبتلا به فیبروز سیستیک، عدم توانایی ترشح کلر، سدیم و آب موجب افزایش ویسکوزیته موکوس سطح مجاری هوایی می‌شود؛ بنابراین مژک‌ها نمی‌توانند ذرات و باکتری‌هایی را که در آن به دام می‌افتند به خارج از ریه انتقال دهند. این امر، سبب عفونت‌های مکرر و مزمن ریه می‌شود. این عفونت‌ها نیز موجب تخریب بافت ریه و نارسایی تنفسی و مرگ می‌شوند. سازمان غذا و داروی آمریکا در سال ۲۰۱۵ داروی لوماکافتور / آیواکافتور (اورکامب) را تأیید کرد که سبب افزایش تعداد تنظیم‌کننده عرض غشایی فیبروز سیستیک F508del در غشاء پلاسمایی سلول‌های اپی‌تلیال ریه می‌شود.

آندوسیتوز از یک طرف سلول وارد سلول شده و از غشاء طرف مقابل توسط آگزوسیتوز از سلول خارج می‌شوند. در طی این فرآیند که ترانس‌سیتوز نامیده می‌شود، مواد در عرض اپی‌تلیوم منتقل می‌شوند.



شکل ۵-۱. آندوسیتوز با واسطه گیرنده. گیرنده سطح سلول به لیگاند متصل می‌شود. حفرات پوشیده شده با کلاترین، با مولکول گیرنده متصل به آدپتین و کلاترین تشکیل می‌شود. دینامین که دارای خاصیت GTPase می‌باشد، به جداسدن وزیکول آندوسیتیک از غشاء کمک می‌کند. در داخل سلول، کلاترین و آدپتین جدا شده و به غشاء بر می‌گردند. وزیکول بدون پوشش نیز به راحتی به اندامک‌های داخل سلول جوش می‌خورد.

می‌باشد. اغلب اما نه در همه موارد، این فرآیند وابسته به گیرنده می‌باشد. برای مثال ماکروفاژها روی سطح خود دارای گیرنده‌هایی هستند که به قسمت FC ایمونوگلوبولین‌ها متصل می‌شوند. وقتی که باکتری‌ها به بدن وارد می‌شوند طی فرآیندی به نام اپسونیزاسیون توسط آنتی‌بادی پوشیده می‌شوند. سپس این باکتری‌ها توسط قسمت FC ایمونوگلوبولین به غشاء ماکروفاژها متصل شده و توسط فاگوسیتوز وارد سلول می‌شوند و در آنجا تخریب می‌گردند. مکانیسم سوم، آندوسیتوز با واسطه گیرنده می‌باشد. در این شکل از آندوسیتوز، مولکول‌ها به گیرنده‌های اختصاصی روی سطح سلول متصل می‌شوند. در این نوع آندوسیتوز تعدادی از پروتئین‌های کمکی به نام آدپتین، کلاترین و دینامین دارای خاصیت GTPase درگیر می‌شوند (شکل ۵-۱).

اگزوسیتوز به دو شکل پایه‌ای (constitutive) و تنظیم

پروتئین‌های غشاء پلاسمایی به طور مداوم برداشته شده و به وسیله پروتئین‌هایی که سنتز می‌شوند، جایگزین می‌شوند. یکی از مکانیسم‌هایی که پروتئین‌های غشایی برای جایگزین شدن مورد استفاده قرار می‌دهند، اتصال یوبی کوئیتین (Ubiquitin) به قسمت سیتوپلاسمی پروتئین می‌باشد. Ubiquitin پروتئین ۷۶ اسید آمینه‌ای می‌باشد که به صورت کووالانسی به پروتئین‌های غشایی متصل می‌شود (معمولاً به لیزین متصل می‌شود). این اتصال توسط آنزیم‌هایی به نام لیگازهای پروتئین Ubiquitin انجام می‌شود. یک گروه مهم این لیگازها خانواده شبه Nedd4/Nedd4 می‌باشد. وقتی پروتئین غشاء به Ubiquitin متصل می‌شود، این پروتئین اندوسیتوز شده و توسط لیزوزوم‌ها یا پروتوزوم‌ها تجزیه می‌شود. سلول‌ها همچنین دارای آنزیم دیگری به نام DUBs هستند که قسمت Ubiquitin را از پروتئین‌ها حذف می‌کنند. بنابراین، مقدار پروتئین در سلول بستگی به عمل لیگازها در برابر عمل DUBs دارد. اتصال Ubiquitin به پروتئین‌های غشایی، مکانیسمی می‌باشد که به وسیله آن انتقال غشایی توسط سلول تنظیم می‌شود. برای مثال، بازجذب سدیم به وسیله نفرون‌های دیستال کلیوی به وسیله هورمون فوق کلیوی آلدوسترون (فصول ۳۳ و ۳۴) تحریک می‌شود. یکی از عملکردهای آلدوسترون، مهار Nedd4-2 می‌باشد که سبب مهار اتصال Ubiquitin به کانال سدیمی (ENaC) غشاء رأسی سلول‌های اپی‌تلیال این قسمت از نفرون‌ها می‌شود. بنابراین کانال‌ها به مدت طولانی در غشاء حفظ می‌شوند و در نتیجه سدیم بیشتری وارد سلول شده و به وسیله نفرون بازجذب می‌شود.

آندوسیتوز از طریق سه مکانیسم انجام می‌شود. پینوسیتوز که همان برداشت غیراختصاصی آب و مولکول‌های کوچک به داخل سلول می‌باشد. پینوسیتوز مشخصه بارز سلول‌های اندوتلیالی می‌باشد که دیواره عروق خونی را می‌پوشانند و مسئول قسمتی از مبادله مایع در عرض عروق خونی می‌باشد. در شکل دوم آندوسیتوز، ذرات بزرگ (از قبیل باکتری‌ها، مواد زائد سلول) وارد سلول می‌شوند. این فرآیند فاگوسیتوز نامیده شده و ویژگی مهم سلول‌های سیستم ایمنی، (از قبیل نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها)

کلسترول

کلسترول یکی از اجزای مهم سلولها (ترکیب اصلی در غشاء) است. با این وجود بیشتر سلولها قادر به سنتز آن نبوده، بنابراین آن را باید از خون به دست آورند. به طور طبیعی کلسترول در رژیم غذایی وجود دارد و در خون به وسیله لیپوپروتئینها منتقل می‌شود. لیپوپروتئینهای با دانسیته پایین (LDLs) در خون کلسترول را به سلولها منتقل می‌کنند و کلسترول به گیرنده‌های LDL روی سطح سلولها متصل می‌شود. وقتی LDL به گیرنده‌های خود متصل شد، گیرنده‌های LDL در داخل حفره‌های پوشش‌دار تجمع یافته و به صورت وزیکولهای دارای پوشش کلاترینی آندوسیتوز می‌شوند، در آندوزوم تشکیل شده طی این فرآیند، LDL خود را آزاد می‌کند و گیرنده‌ها به سطح سلول برگردانده می‌شوند. نقص در گیرنده LDL از برداشت LDL توسط سلولها ممانعت می‌کند. افرادی که دارای این نقص می‌باشند، LDL خون آنها بالا است و این افراد، افراد دارای کلسترول بد نامیده می‌شوند. زیرا پلاک‌های دارای کلسترول در لایه عضله صاف شریان‌های آنها تشکیل می‌شود. این فرآیند آترواسکلروز نامیده می‌شود و به علت انسداد شریان‌های کرونری، خطر حمله قلبی را افزایش می‌دهد.

وزیکول ترشحی به غشاء پلاسمایی کمک می‌کنند. فرآیند ترشح اغلب به وسیله افزایش غلظت کلسیم داخل سلولی انجام می‌گیرد. با این وجود، در این قانون کلی، دو استثناء قابل توجه وجود دارد: ۱) ترشح رنین به وسیله سلولهای ژوگستاگلومرولی کلیه (فصول ۳۴ و ۳۵) و ۲) ترشح هورمون پاراتیروئید توسط غده پاراتیروئید (فصل ۴۰) توسط کاهش کلسیم داخل سلولی به انجام می‌رسد.

اصول پایه انتقال مواد محلول و آب

همان طور که قبلاً ذکر شد، غشاء پلاسمایی با مرکز آب‌گریز خود، سد موثری در برابر حرکت تقریباً همه مولکولهای مهم بیولوژیکی به داخل و خارج سلول می‌باشد. بنابراین انتقال مواد از طریق پروتئین‌های انتقال‌دهنده به داخل یا خارج سلول انجام می‌شود. با این حال، وجود یک مسیر انتقال‌دهنده برای انتقال مواد کافی نیست و نیروی پیش‌برنده‌ای نیز باید وجود داشته باشد. در این قسمت اصول پایه انتشار، انتقال فعال و پس‌و اسمز نشان داده شده است. این موضوعات به طور دقیق‌تر در قسمت‌های بعدی کتاب آورده شده است.

انتشار

دیفوزیون (انتشار) فرآیندی است که طی آن مولکولها به طور خود به خودی از یک ناحیه دارای غلظت بالا به ناحیه دارای غلظت پایین حرکت می‌کنند. بنابراین هر جایی که گرادیان غلظت وجود داشته باشد، دیفوزیون مولکولها از ناحیه با غلظت بالا به ناحیه با غلظت پایین، این گرادیان را از بین خواهد برد (همان طور که بعداً توضیح داده می‌شود، ایجاد گرادیان غلظتی برای مولکولها نیاز به مصرف انرژی دارد). دیفوزیون یا انتشار یک فرآیند تصادفی می‌باشد که به وسیله جنبش حرارتی مولکولها انجام می‌شود. سرعتی که یک مولکول از ناحیه A به ناحیه B دیفوزیون پیدا می‌کند، توسط قانون اول دیفوزیون فیک در مورد دیفوزیون به دست می‌آید:

معادله ۱-۱

$$J = -DA \frac{\Delta C}{\Delta X}$$

وقتی

J = جریان یا میزان دیفوزیون در واحد زمان

D = ضریب دیفوزیون

A = سطحی که دیفوزیون انجام می‌شود

شونده (regulated) وجود دارد. برای مثال نوع پایه‌ای در پلاسماسلها، که ایمونوگلوبولین ترشح می‌کنند و همچنین فیروبلاستها که کلاژن ترشح می‌کنند دیده می‌شود. ترشح تنظیم شونده در سلولهای آندوکراین، نورونها و سلولهای غده‌ای اگزوکراین (سلولهای آسینی پانکراس) وجود دارد. در این سلولها محصول ترشحی (از قبیل هورمون، نوروترانسمیتر یا آنزیمهای هضمی) بعد از سنتز و پردازش در رتیكولوم آندوپلاسمیک و دستگاه گلژی، تا موقع دریافت سیگنال مناسب برای ترشح در گرانولهای ترشحی در سیتوپلاسم، ذخیره می‌شوند. این سیگنالهای ترشحی ممکن است هورمونی یا نوروئی باشند. زمانی که سلول محرک مناسب را دریافت می‌کند، وزیکول ترشحی با غشاء پلاسمایی جوش خورده و محتویاتش را به داخل مایع خارج سلولی رها می‌کند. جوش خوردن وزیکول با غشاء با واسطه تعدادی از پروتئینهای کمکی انجام می‌شود. یک گروه مهم از این پروتئینها، SNARs (پروتئین محلول اتصالی حساس N-اتیل مالامید [NSF]) که به پروتئین گیرنده متصل می‌شوند) SNAR می‌باشند. این پروتئینهای غشایی به اتصال