

physiology-lecture5(11/2)

Cell signal

- (المقصود بال cell signaling كيف يمكن للخلايا ان تتفاهم مع بعضها البعض)

❖ وسائل اتصال الخلايا مع بعضها البعض هي :

1-الاشارات الميكانيكية (Mechanical Signals)

أن الخلايا تتأثر بمؤثرات ميكانيكية كأن تتحرك الخلية من مكانها كما يحصل في الخلايا الملساء بجدار الأوعية الدموية او جدار الهضم وهذه الخلايا ب الاساس لديها القدرة على أن تتحسس للاشارات الميكانيكية وبالتالي هي التي سوف يحدث عندها response من خلال التقلص وبالتالي تعطي physiological function.

2-(Biochemical Signals)

وهي الأعم والأشمل تقسم الى 3 أنواع:

A. (Endocrinal Signals)

-التي سوف تشمل العديد من التفاعلات والاشارات الكهربائية (عندما نتحدث عن endocrinal نقصد فيها مادة كيميائية).

Intracrine- : المادة الكيميائية خرجت من الخلية وبقت بالخلية (لم تخرج الى خارج الخلية) .

Autocrine- : أن الاشارة الكهربائية او الكيميائية تخرج من الخلية وتأثر على نفس الخلية.

Juxtacrine - : أن المادة الكيميائية تخرج من الخلية وتأثر على الخلية الي بجانبها (المجاورة لها تماما).

Paracrine- : أن المادة الكيميائية تخرج من الخلية وتنتقل الى خلية اخرى لكنها لن تصل الى الدم وانما تكون ضمن النسيج فبالنتالي المادة الكيميائية سوف تنتشر عن طريق (extracellular fluid) (المادة البينية بين الخلايا).

Endocrine- : أن المادة الكيميائية تطلع من الغدة ال (endocrine) وتصل الى الدم بمعنى انه متى توصل للدم ممكن توصل الى مكان بعيد.

B. (Neuronal Signals)

-يحدث انتقال لل (neurotransmitter) ما بين خليتين عصبيتين عن طريق ال (synapses) او العقد العصبية.

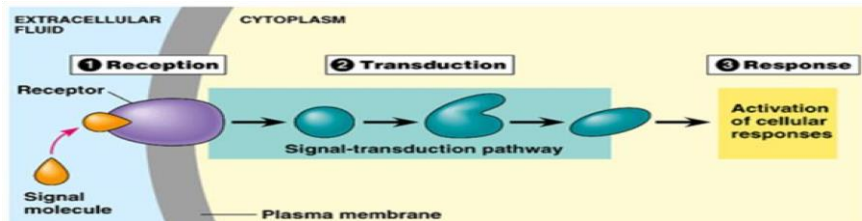
C. (Muscular Signals)

-يتكون بين النهاية الطرفية للعصب الحركي والليف العضلي لذا تسمى (neuromuscular).

Cell Signaling and Second Messenger

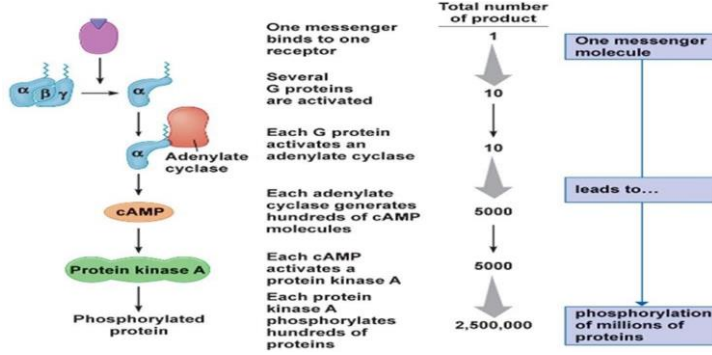
3-مراحل لل cell signaling:

- الاستقبال (Reception): عندما يلتقي ligand او المادة الكيميائية مع ال receptor الخاص به .
- (Transduction): تحدث مجموعة من التطورات داخل الخلية (جملة من التغيرات) ومن ضمنها تغيرات كيميائية بمعنى انه انتقلنا من طبيعة التقاء ال receptor مع المادة الخاصة فيه الى نوع آخر, فكلمة transduction تعني تحويل من حالة الى حالة اخرى.
- (Response) : الاستجابة الخلوية والنتائج المتوقعة.



Multi-step signaling pathway has benefits:

-1 التضخيم Amplification: نلاحظ من الرسم أن (response) واحد ل (ligand) واحد ممكن يعطيني مليونين ونصف مادة كيميائية , مما يعني أن (ligand) واحد ممكن ان يعطي مئات الالاف من البروتينات بمختلف الأنواع والأشكال .



-2 Contributing to the specificity of the response: يعني أن يكون كل مسار مخصص لوظيفة معينة لأنه لدينا مئات الالاف من الوظائف التي تقوم فيها كل خلية ويجب ان نحدد المسار المطلوب وهذا المقصود بال (specificity) (التخصص) .

-3 Provide many opportunities to regulate the signaling pathway: كل تسلسل كيميائي يمكن ان يتم تغييره بسبب وجود خطوات متعددة فيمكن ان نعمل على تقليله او زيادته او قطعه .

The target effect pathway can be categorized into 3 major groups:

1 Metabolism (الايض): ممكن ان يحدث زيادة او نقصان بال metabolism ((الزيادة تسمى anabolism والنقصان catabolism)).

✓ بناء الغلايكوجين من الجلوكوز = anabolism - هدم (تكسير) الغلايكوجين = catabolism.

2 ممكن أن تؤثر المادة على جين معين والجين ممكن أن يعطي المزيد من التفاعلات والتي ممكن أن تعطي الالف التأثيرات-

3 الحصول على بروتين او مركبات كيميائية كالذي يحدث بحالة الهرمونات .

Second messenger

بعد التقاء ال receptor بال ligand لا يحدث ال response مباشرة انما يجب ان يمر بخطوة وسطية نسميها second messenger , على اعتبار ان ال ligand عندما اتحد مع ال receptor هو ال first messenger .

The Popular Types Of Second Messenger :

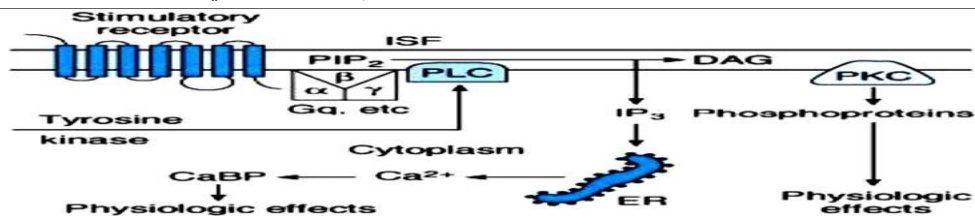
1) The Adenyly cyclase (cAMP)

2) The cell membrane phospho-lipid second messenger system

-يؤثر على الدهون الموجودة في جدار الخلية

❖ GQ يحفز Phosphor Lipase C (PLC) يحلل PIP2 الى DAG و IP3 .

❖ DAG يحفز ال Phosphor kinase C و IP3 يحفز الكالسيوم وكلاهما يعطي physiological response .



3) Calcium ions as a second messenger

- الكالسيوم في السيتوبلازم قليل يعني انه لا يوجد فعل فسلجي اما اذا عالي يعني يوجد فعل فسلجي.
-تركيز الكالسيوم من النوع المتأين داخل الخلية اقل من خارجها وعند زيادته في ال cytosol يؤدي الى عدد من الأحداث منها:

- 1-Muscle contraction
- 2-Exocytosis: دخول كميات كبيرة الى الخلية من الكالسيوم يؤدي الى اطلاق كميات كبيرة من النواقل العصبية ال(neurotransmitters).
- 3-Activation for T and B cells(lymphocyte)
- 5-Apoptosis الموت المبرمج للخلايا.
- 6-Metabolism ب أنواعه المختلفة.

Increase the cytosol Ca^{+2} ions:

✓ زيادة تركيز الكالسيوم في ال cytosol عن طريق فتح بوابات الكالسيوم .

A) From outside the cell:

- 1) *Voltage gated channels* هذه القنوات توجد في الخلايا التي لها فعل كهربائي .
- 2) *Receptor operated channels* مادة كيميائية تلتقي بال (receptor) تؤدي الى فتح بوابات الكالسيوم .

B) From intracellular stores:

الخزانات الموجودة في الخلية هي: Endoplasmic Reticulum and the Mitochondria
❖ ملاحظة : اذا استمر وجود ايون الكالسيوم بمستوى مرتفع داخل الخلية ؛ هذا يعني ان الفعل الفسلجي سوف يستمر؛ وقد تنتهي الخلية بالموت.

Decrease cytosol Ca^{+2} ions:

- تقليل أيون الكالسيوم داخل الخلية عن طريق إما دفعه لخارجها أو أن تخزينه في خزاناته داخل الخلية .
-95% يتم تخزينه في endoplasmic reticulum و 5% يتم تخزينه في ال mitochondrial.
❖ ملاحظة: يبقى تركيز الكالسيوم قليل داخل الخلية مقارنة بخارجها لذلك نحتاج ال ATP لانه سينتقل ضد التركيز.
-**هناك 3 طرق لتقليل تركيز أيون الكالسيوم:**

1) Actively pump calcium out of the cell

- نقل الكالسيوم الى خارج الخلية عن طريق C ATPase يحتاج ال طاقة (ATP).
- في Na/Ca antiport مصدر الطاقة هو فرق التركيز .

2) sequestering calcium into intracellular stores

❖ ال Sacro تعني لها علاقة بالخلايا العضلية .

3) chelating calcium :

-تحويل الكالسيوم من الحالة الايونية الى اللايونية فيصيح غير فعال عن طريق ال:

A-Buffers B-Sensors

❖ هناك بروتينات ترتبط بالكالسيوم تحوله الي الحالة اللايونية فيفقد فعله الفسلجي.

Membrane channels:

1)Water Channels(aquaporins):

تتكون من 6 أجزاء الفا helices حلزونية الشكل وتترتب على شكل الساعة الرملية فتكون ضيقة لا تسمح إلا للماء بالعبور.

2)Ionic Channels:

The general characteristics of these channels are :

1- *selectivity* كل قناة لها ايوناتها المخصصة فمثلا القناة المخصصة لدخول ايون الصوديوم لا تسمح بمرور ايون الكالسيوم وتعتمد على:

- قطر ال channel بالنسبة لقطر الايون(الحجم) .
-القناة الداخلية مليئة بالشحنات المناسبة لعبور الايون مثلا القناة المخصصة لعبور الصوديوم الغشاء الداخلي لها سالب الشحنة وهكذا لا يدخل -Cl .

2- *الوقت* فهناك قنوات تفتح لفترة زمنية طويلة وهناك قنوات تفتح لفترة زمنية قصيرة حسب المكان والفعل الفسلجي المطلوب .

3-*طريقة فتح القناة* : 1-Electrical 2-Chemical 3-Mechanical

4- *مكان القناة* : gap junction قنوات بين الخليتين المتلاصقتين تنقل الاشارة الكهربائية اي تسمح للايونات بالانتقال .

Type of ionic channel:

1-المسبب هو فعل كهربائي **Voltage gated ion channels**

2- نتيجة لالتقاء مادة كيميائية مع مستقبلها **Ligand gated ion channels**

After the ligands bind to the receptor the channels open:

- **Directly** : Acetylcholine رابط عصبي عندما يرتبط مع المستقبل تفتح القناة.

- **Indirectly** : تحتاج ل (second messenger) .

- **In direct G protein gated channel** : لا تحتاج الى (second messenger) .

❖ **Vagus** يقلل الفعل الكهربائي للقلب وبالتالي تناقص سرعة وتقلص القلب.

❖ جدار الاوعية تنشد بسبب زيادة الضغط مثل جدار الجهاز الهضمي عندما يحتوي على طعام ينشد الجدار ,تنشد العضلات الملساء وتقوم بفعل فسلجي لدفع الطعام للامام وهذه يؤدي الى الحركة الدودية .

Sodium channel

-**نموذج 1 عام 1952** :

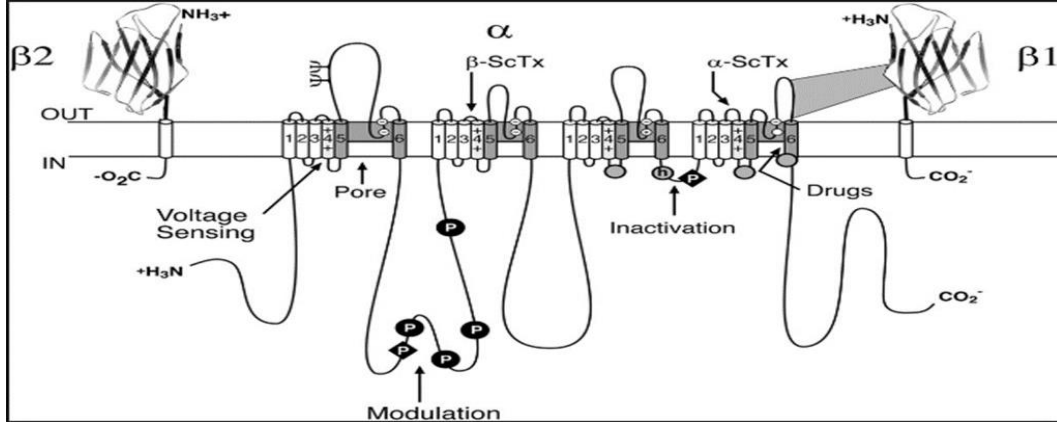
-يتكون من بوابتين H GATE تفتح للداخل , M GATE تفتح للخارج.

-**نموذج 2** :

- يتكون من بوابتين (inactivation gate) ball and chain, (activation gate) hinged door .
- Closed but capable of opening= Activation closed الصوديوم .
- Closed and not capable to opening= Inactivation gate closed

-نموذج 3 :

- يحدث conformational change تتغير التركيبية ففتقارب حافتي القناة وبالتالي تغلق ولا يستطيع أيون الصوديوم أن يعبر .



- ❖ نلاحظ من الرسم ان القناة تتكون من 4 اجزاء (unit) وكل واحد يتكون من 6 قطع (subunit)مربوطة مع بعضها ب (single polypeptide chain).
- ❖ تكون مرتبة بحيث 4 للخارج و2 للداخل عندما تلتقي تكون قناه من خلاها يمر ايون الصوديوم .
- ❖ نلاحظ ان subunit رقم 4 عليها شحنة كهربائية ونسميها (voltage sensor) اذا تغيرت كهربائية الخلية يتغير شكلها وتفتح القناة .
- ❖ المكان بين 5 و6 subunit يلتقيان على شكل O(pore) وتعبّر من خلالها الصوديوم.
- ❖ نلاحظ ان alpha subunit مسؤولة اساسا عن دخول الصوديوم ولكن الاصل من يقوم بعملية التغيير وانتقال ايون الصوديوم هو فعليا beta subunit .

Epithelial sodium channels:

- توجد على سطح ال epithelial .
- Amiloride يغلق بوابات epithelial sodium channel , لذلك سميت قديما ب(amiloride Na channels)
- تتكون من 2 الفا ، 2 جاما ، 2 بيتا .
- ❖ Alpha part هو مسؤول اساسا عن دخول ايون الصوديوم.

Calcium channel

- ❖ تتكون من β, γ, δ (delta), α (α_1 and α_2) .
- ❖ فرق التركيبية الكيميائية بين قناة الصوديوم والكالسيوم alpha unit ان الكالسيوم لديه longer carboxyl ending of the single polypeptide chain .
- ❖ لديها voltage sensor and Ca^{+2} pore .
- ❖ Alpha part هو المسؤول ايضا عن دخول ايونات الكالسيوم.
- ❖ الادوية (the drugs) التي تغلق قنوات ايونات الكالسيوم تسمى (Calcium Blockers).

Types of calcium channels :

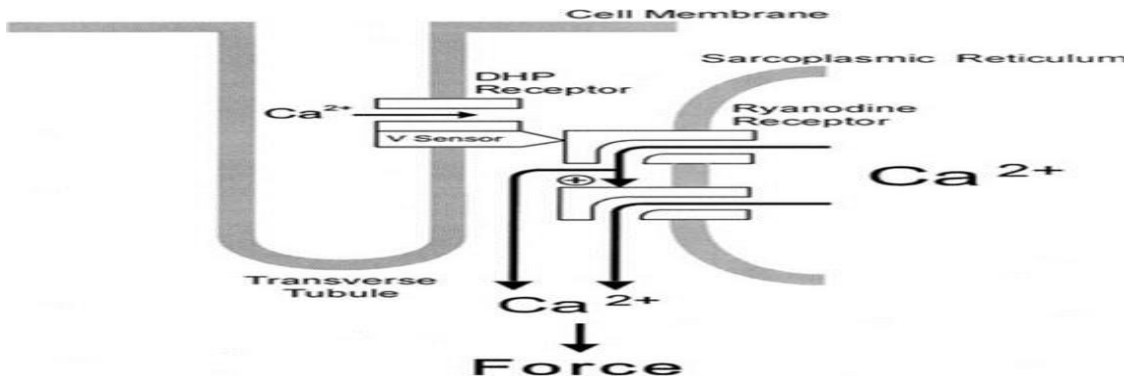
A) Voltage gated channels :

- ❖ L type : تفتح لفترة زمنية طويلة من 100-200 مل ثانية تقريبا.
- ❖ P type ,Q type_ : خلايا موجودة بالمخيخ.
- ❖ Dendritic spine : التغيرات التي تحدث بالخلايا العصبية عند دراسة الذاكرة .
- ❖ Pacemaker cells : خلايا لها القدرة على توليد اشارات كهربائية دون الحاجة الى محفز خارجي .

B)Liganed gated channels :

-تحتاج لعامل كيميائي

- ❖ DHP receptor : يسمح لايون الكالسيوم ب الانتقال من خارج الخلية الى داخلها .
- ❖ Ryanodine receptor :يسمح لايون الكالسيوم ان يخرج من خزاناته للخارج.
- ❖ beta subunit موجودة بالسيتوبلازم .
- ❖ جاما تتكون من 4 subunit تعبر جدار الخلية 4 مرات.
- ❖ دلتا قريبة من الفا مربوطين ب (disulfide bond) .
- ❖ قطع كل قطعة 6 اجزاء ؛5 و6 < subunit > تلتقي بالوسط لتكون الفتحة لعبور الايون وايضا < subunit > 4 voltage sensor



Written By:
 -Ghadeer Alsheik
 -Salsabeel
 -Sarah Nsour