Downloaded from http://journals.tums.ac.ir/ at 12:19 IRDT on Monday June 25th 2012

یافته‌های تازه درباره سلولهای پاریتال معده

دکتر علی صادقی‌لویه*

چکیده

شناسائی کانالهای یونی سلولهای پاریتال معده در پنج سال اخیر مورد توجه قرار گرفته و مکانیسم‌های ترشح اسید کلریدریک این سلولها به روش پاچ ـ کلامپ (Patch-clamp) بخوبی روشن گردیده است. سیتوپلاسم ناحیهٔ رأسی سلولهای اکسینتیک (Oxyntic) بصورت وزیکولهائی با غشای حاوی پمپ H,K-ATPase است. تحریک سلولها موجب پیوستن وزیکولهای توبولی به غشاء رأسی سلولها می‌شود و این روند سطح غشاء رأسی را ده برابر می‌کند. همراه با این پیوستگی مسیر نفوذ کلر و پتاسیم هم در غشاء رأسی فعال می‌گردد. پس از تحریک سلول، انتقال قابل ملاحظه کلر در وزیکولهای تحریک شده کانالیکولها بوجود می‌آید. تحریک ترشح اسید با هیپرپولاریزاسیون غشاء رأسی همراه است. این عمل انتقال کلر را زیاد و احتمال باز شدن کانالیکولها را چند برابر می‌کند. در حال حاضر مدل مورد قبول فرایند انتقال در غشاء رأسی سلولهای پاریتال بر اساس انتقال کلر و پتاسیم به موازات هم است و در طول تحریک، پیوستگی وزیکولهای غشاء رأسی منجر به گسترش غشاء رأسی می‌شود و پمپ هیدروژن ـ پتاسیم را در معرض لومن غدّه قرار می‌دهد.

با بکارگیری روش‌های (patch-clamp) مکانیسم‌های ترشح اسید کلریدریک از جدار معده تا حدودی مشخص شده است. گرچه روند ترشح اسید معده مورد توجه بعضی از الکتروفیزیولوژیست‌ها بوده است، شناسائی مستقیم انواع کانالهای مسئول انتقال یونی از خلال سلولهای اپی‌تلیال، اندازه‌گیری خواص الکتریکی در سلولهای ترشح کننده اسید و شناسائی کانالهای یونی این سلولها در پنج سال اخیر مورد توجه بیشتری قرار گرفته است.

مورفولوژی

غدد برون‌ریز (exocrine) معده پستانداران دارای سلولهای پاریتال ترشح کننده اسید و سلولهای ترشح کننده آنزیم است. اما در سایر مهره‌داران تنها یک نوع سلول یعنی سلولهای اکسینتیک هر دو عمل را انجام می‌دهد. شیره معدی محلول تقریباً ایزواسموتیک اسیدکلریدریک است که غلظت پتاسیم آن بیشتر از غلظت پتاسیم پلاسما است و میزان مواد آلی آن به ویژه موکوپروتئین‌ها و پپسینوژن آن فقط حدود

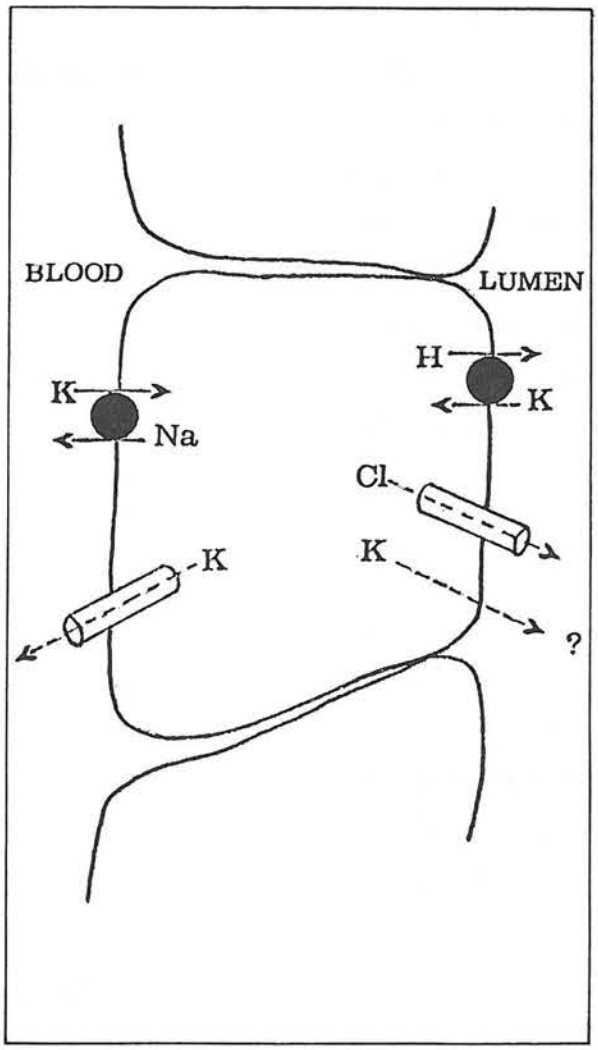
*ـ استادیار گروه فیزیولوژی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی ایران

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-07-18]

سیتوپلاسم ناحیه راسی سلولهای پاریتال در حال استراحت بصورت وزیکول‌هایی است که غشاء آنها دارای پمپ H^+, K^+–ATPase است اما نسبت به سایر یونها نفوذناپذیر است. در موقع استراحت سلولی بعلت در دسترس نبودن یونهای پتاسیم داخل وزیکولی پمپ ATP ase غیرفعال می‌شود. تحریک سلول توسط تعدادی از مواد محرک ترشح (SECRETAGOGUES) از قبیل هیستامین، آگونیست‌های کولی نرژیک، گاسترین و CAMP موجب پیوستن وزیکولهای توبولی به غشاء راسی سلول می‌شود و این روند ۱۰ تا ۳۰ دقیقه بطول می‌انجامد [۵]. مطالعات مورفومتریک نشان می‌دهد که در طی این روند، افزایشی معادل ۱۰ برابر در سطح غشاء راسی بوجود می‌آید [۴]. همراه با پدیده پیوستگی، مسیرهای نفوذ Cl^- و K^+ در غشاء راسی فعال می‌گردد. در غشاء راسی سلولهای پاریتال پستانداران، فرورفتگی‌های عمیقی بنام کانالیکولهای ترشحی تشکیل می‌گردد. در سلول اکسینتیک دوزیستال کانالیکول ترشحی وجود ندارد، اما افزایش چشمگیری در تعداد چینها و تراکم میکروویلی‌های غشاء رأسی دیده می‌شود. بعلاوه از آنجایی که سلولهای اکسینتیک دوزیستال پپسینوژن ترشح می‌کند، مقداری از افزایش سطح غشاء را در این سلولها می‌توان به چسبیدن غشاء گرانولهای مولد آنزیم نسبت داد. سطوح افزایش یافته غشاء سلولهای پاریتال واکسینتیک که در طول تحریک حاصل شده، پس از رفع تحریک برطرف می‌شود، و در نوبت‌های دیگر ترشح، این سیکل مجدداً تکرار می‌گردد[۷].

انتقال یونی

غشاءهای پلاریزه سلولهای اکسینتیک، با توجه به ترشح اسید اعمال متفاوتی انجام می‌دهد. در طول ترشح سلولی، غشاء قاعده‌ای ـ جانبی بعنوان مسیر ورود، Cl^- به داخل سلول و خروج بی‌کربنات تولید شده عمل می‌کند. غشاء راسی بعنوان مسیری برای خروج Cl^- و H^+ از سلول و ورود آنها به حفره معدی عمل می‌کند. پروتونها بطور فعال به کمک پمپ H^+, K^+–ATPase موجود در غشاء راسی این سلولها ترشح می‌شوند. حضور پمپ‌های مبادله‌ای فعال در غشاءهای راسی و قاعده‌ای ـ جانبی که وابسته به پتاسیم خارج سلولی است نشان می‌دهد که پتاسیم باید از طریق هر دو غشاء وارد و خارج شود. توزیع بعضی از مسیرهای یونی در یک سلول اکسینتیک در شکل ۱ نشان داده شده است [۲].



شکل ۱ ــ مسیرهای انتقال یونی در سلولهای اکسینتیک
ــ دوایرپر= پمپ‌های ATP
ــ استوانه‌ها= کانالهای هدایتی کلر و پتاسیم
ــ ماهیت مسیر انتقال پتاسیم در غشاء راسی ناشناخته است.

Downloaded from http://journals.tums.ac.ir/ at 12:19 IRDT on Monday June 25th 2012
[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-07-18]

سلول‌های پاریتال پستانداران

به علت مورفولوژی پیچیدهٔ اپی‌تلیوم معدی پستانداران، قسمت اطلاعات مربوط به مسیرهای انتقال یونی در سلولهای پاریتال از مطالعات انجام شده بر روی سلول‌های پاریتال و وزیکولهای غشائی خرگوش بدست آمده است.

تکنیک‌های فلورسانس و ردیابیهای ایزوتوپیک نشان داده است که مجموعه‌ای از فعالیتهای هم انتقالی و انتقال متقابل و قابلیت هدایت یونها در غشاء سلولهای پاریتال وجود دارد. این مکانیسم‌ها یا مستقیماً در روند ترشح اسید شرکت دارند و یا بطور غیرمستقیم در هومؤستازی یونی و حجمی سلول دخالت می‌کنند. مطالعات بیوشیمیائی با تکیه بر مکانیسم پمپ $H^+, K^+-ATPase$ نشان می‌دهد که یک مکانیسم مبادله‌ای خنثی یک به یک برقرار است [۶].

مسیرهای انتقال یونی در سلول‌های پاریتال پستانداران، که با استفاده از روشهای بیوشیمیائی، فلورسانس و جریان‌های ایزوتوپیک مشخص شده با مسیرهایی که با استفاده از مطالعات الکتروفیزیولوژیک بر روی دوزیستال بدست آمده است متفاوت است. گروهی از محققین معتقدند که غشاءهای راسی در حال استراحت یون کلر را منتقل نمی‌کند.

شواهدی در دست است که پس از تحریک سلول و پیوستگی وزیکولهای داخل سلولی، انتقال قابل ملاحظه کلر در وزیکولهای تحریک شده کانالیکولها بوجود می‌آید.

مطالعات انجام شده بر روی غشاء قاعده‌ای ـ جانبی سلول‌های پاریتال نشان می‌دهد که انتقال پتاسیم از طریق غشاء قاعده‌ای ـ جانبی انجام می‌شود، ولی این غشاء نسبت به کلر نفوذناپذیر است [۸].

مطالعات Patch Clamp

روش Patch–Clamp بر اساس ایزوله کردن قطعات بسیار کوچکی از غشاء (کوچکتر از یک تا ده میکرومتر مربع) در نوک یک پیپت شیشه‌ای کاملاً صیقلی انجام می‌گیرد. واکنش نوک پیپت با غشاء سلول منجر به انسدادی با مقاومت الکتریکی زیاد می‌شود که این قطعه از غشاء را از نظر الکتریکی و از نظر فیزیکی ایزوله می‌کند و اندازه‌گیری جریانها غشائی کمتر از 10^{-12} آمپر را امکان‌پذیر می‌سازد [۸].

کانالهای یونی در غشاءهای اکسینتیک

غشاء قاعده‌ای ـ جانبی:

غشاء قاعده‌ای ـ جانبی سلول‌های اکسینتیک، قابلیت هدایت پتاسیم را در حال استراحت و در حال تحریک بخوبی دارا می‌باشد. تجربیات انجام شده نشان می‌دهد که حداقل دو نوع کانال کاملاً اختصاصی برای پتاسیم وجود دارد. این دو نوع کانال بر اساس قابلیت هدایت و وابستگی به ولتاژ در رابطه با Ca^{+2} و cAMP از یکدیگر متمایز می‌شوند. کانال پتاسیمی که توسط cAMP فعال می‌شود بطور نسبی به ولتاژ غیر وابسته است و قابلیت هدایت محدودتری دارد اما کانال پتاسیمی فعال شده توسط کلسیم قابلیت هدایت بیشتری دارد و وابسته به ولتاژ است. این کانال‌های پتاسیمی عامل حداقل بخشی از افزایش قابلیت هدایت غشاء قاعده‌ای ـ جانبی و هیپرپلاریزاسیون در سلولهای اکسینتیک می‌باشند [۳].

غشاء راسی:

غشاءهای راسی سلول در حال استراحت، دارای یک نوع کانال کلر با ظرفیت هدایتی اندک است ولی به محض اینکه پتانسیل غشاء از ۲۰ میلی‌ولت به ۱۰۰ میلی‌ولت می‌رسد (هیپرپلاریزاسیون)، قابلیت هدایت کانالهای کلر به علت افزایش تعداد کانالهای باز شده پنج برابر می‌شود.

در سلولهای اکسینتیک اپی‌تلیوم ایزوله، تحریک ترشح اسید با هیپرپلاریزاسیون غشاء راسی همراه است. این هیپرپلاریزاسیون منجر به افزایش قابلیت هدایت کلر می‌شود و احتمال باز شدن کانالها را چند برابر می‌کند. این اثرات (قابلیت هدایت کانالهای کلر و افزایش احتمال باز شدن آنها) با افزایش ظرفیت هدایتی غشاء راسی و ترشح الکتروژنیک

Downloaded from http://journals.tums.ac.ir/ at 12:19 IRDT on Monday June 25th 2012

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-07-18]

کلر همراه است که این خود نیز ترشح اسید از سلولهای اکسینتیک را تحریک می‌کند [۸].

کانالهای پتاسیم در غشاء راسی وجود ندارد. بنابراین غشاءهای قاعده‌ای ـ جانبی و راسی سلولهای اکسینتیک از نظر کانالهای یونی متفاوتند یعنی کانالهای پتاسیم در غشاء قاعده‌ای ـ جانبی و کانالهای کلر در غشاء راسی قرار دارد (شکل ۱).

مسیرهای انتقال یونی در معده

انتقال الکتروژنیک فعال کلر در انواع مختلف اپی‌تلیوم یکسان است در داخل سلول، کلر بر اساس توزیع تعادلی، در سر تا سر غشاء قاعده‌ای جانبی، بوسیله یک روند فعال ثانویه وابسته به سدیم مانند انتقال توام $Na^+/K^+/2Cl^-$ و یا تعادل بین Na^+/H^+ و $CL/HCo3^-$ 3 در سلول تجمع می‌یابد. روش اخیر برای ورود کلر از غشاء قاعده‌ای ـ جانبی در سلولهای پاریتال نیز نشان داده شده است در این سلولها عامل تعویض کنندهٔ کلر و بی‌کربنات قاعده‌ای – جانبی نقش دُوگانه دارد، یعنی فراهم کننده کلر برای ترشح است و مقدار قلیای داخل سلول را که به وسیله ترشح یون هیدروژن تولید شده کاهش می‌دهد. بنابراین در تنظیم PH داخل سلولی همراه با تبادل سدیم و پروتون غشاء قاعده‌ای ـ جانبی مشارکت دارد.

پتاسیم از طریق پمپ سدیم غشاء قاعده‌ای ـ جانبی وارد و از طریق کانال پتاسیم غشای قاعده‌ای ـ جانبی خارج می‌شود. احتمال دارد که پتاسیم سلول‌های اکسینتیک از طریق غشاء راسی توسط یک مکانسیم نامشخص سلول را ترک کند و بوسیلهٔ پمپ $H^+_{\text{و}}K^+$ راسی برگرداند شود. مطالعات اولیهٔ وزیکولهای ایزوله شده از غشاء مخاطی خرگوش نشان می‌دهد که پتاسیم و کلر با یکدیگر منتقل نمی‌شوند [۸].

مطالعات اخیر برروی منطقه ترشح کننده اسید در غدد معدی نشان می‌دهد که تا حدی انتقال کلر در آن وجود دارد.

بعلاوه هیچ یک از این مطالعات شواهدی دال بر حضور یک کانال پتاسیمی تنها را بدست نمی‌دهد. عدم وجود هدایت پتاسیم در غشاء راسی نشان می‌دهد که پتاسیم از طریق یک مکانیسم غیرکانالی خارج می‌شود [۱۰].

در حال حاضر مدل مورد قبول فرایندهای انتقال در غشاء راسی سلول پاریتال بر اساس انتقال کلر و پتاسیم به موازات هم می‌باشد که بر اثر تحریک فعال می‌شود. در طول تحریک، پیوستگی وزیکول‌ها با غشاء راسی منجر به گسترش غشاء راسی و قراردادن پمپ پتاسیم ـ ئیدروژن در معرض لومن غده می‌گردد. پتاسیم مورد نیاز برای سطح لومینال پمپ پتاسیم ئیدروژن به کمک یک مکانیسم غیرکانالی فراهم می‌شود، اگرچه مکانیسم‌های دیگری نیز برای این پمپ (ATPase) پیشنهاد شده است لیکن آنزیمی که معمولاً در نظر گرفته می‌شود دارای مکانسیم خنثی انتقال متقابل است[۱۰].

در طول تحریک، فعالیت هدایتی پتاسیم و پمپ سدیم ـ پتاسیم از طریق غشاء قاعده‌ای ـ جانبی منجر به هیپرپلاریزاسیون سلول و ترشح کلر از غشاء راسی می‌شود.

به علت افزایش فعالیت کانالها و بالا رفتن احتمال باز شدن کانالها قابلیت هدایت کلر راسی چند برابر می‌شود. بنابراین کاهش کلی مقاومت الکتریکی غشاءهای راسی و قاعده‌ی ـ جانبی در طول تحریک، به علت فعالیت کانالهای پتاسیمی قاعده‌ای ـ جانبی و کانالهای کلر راسی می‌باشد.

□

Downloaded from http://journals.tums.ac.ir/ at 12:19 IRDT on Monday June 25th 2012

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-07-18]

REFERENCES

1- BERGLINDH, T. "The mammalian gastric parietal cell in vitro." Ann. Rev. Physiol, (46: 1984) 377-92

2- DEMAREST, J.R.; MACHEN, T.E. "Microelectrode measurments from oxyntic cells in intact Necturus gastric mucosa." Am. J. Phyiol, (249, 1985): 535-40.

3- DEMAREST, J.R.; SCHEFFRY, C. MAGHEN, T.E. "Segregalion of Gastric N and transport: a vibrating probe and microelectrode." Am. J. phyiol, (251, 1986): 643-48

4- FORTE, J.G.; FORTE, T.M.; BLACK, J.A; OKAMOTO, C.; WOLOSIN.J.M. "Ultra structural changes related to functional activity in gastric oxyntic cells. Am. J. phyiol (241, 1981): 349-58

5- GERBER, T.G.;PAYNE, N.A. "The role of gastric secretagogues in regulation gastric histamine release in vivo." Gastroenterology, (102, 1992) 403-408

6- MACHEN/T.E.; PARADISO, A.M. "Regulation of intracellular pH in the Stomach." Ann. Rev. Physiol., (49-1987): 19-33.

7- NEGULESCU. P.A.; MINTA, A.; TSIEN. R.Y; MACHEN, T.E. "Intracellular Na dependence of the parietal cell Na/K ATPase assessed with a fluorescent sodium indicator." FASEB J. (3, 1989): A564 (Abstr).

8- PARADISO, A.M.; TSIEN, R. Y.; DEMAREST. J.R.; MACHEN. T.E. "Na/H and Cl/Hco3 Exchange in rabbit oxyntic cells using fluorescence microscopy." Am. J. physiol., (253, 1988): 30-36

9- PEREZ, A. D.; BLISARD, D.; SACHS, G.; HERSEY,S.J. "Evidence for a chloride conductance in the secretory membrane of the parietal cell". Am.J. physiol., (256,1989); 299 - 305.

10- PETERSEN, O.H. "Calcium- activated Potassium channels and fluid secretion by glands." Am. J. physiol. (251, 1986): 1-13.

Downloaded from http://journals.tums.ac.ir/ at 12:19 IRDT on Monday June 25th 2012

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-07-18]

Downloaded from http://journals.tums.ac.ir/ at 12:19 IRDT on Monday June 25th 2012

Recent Advances Regarding Parietal Cells of Stomach

*A. SADEGHI LOOYEH Ph.D**

During the last five years the recognition of ionic channels in the parietal cells of stomach and acid chloride mechanisms of secretion by these cells has become totally clear by the "Patch Clamp" technique. The apical cytoplasm in the oxyntic cells are in the form of vesicles where membranes contain H^+, K^+ –ATPase pump. Stimulation causes fusion of these tubular vesicles with the cell membran of the apical region and this process increases the cell membrane area to about 10 times. Associated with this process is the activation and opening of the channel of chloride and potassium in the apical membrane. After the stimulation of cell a considerable amount of chloride passes through the activated vesicles thus producing cannaliculi secretion of acid associated with the hyperpolarization of the membrane of the apical region. This process also transport considerable amount of chloride and also presumably opens the cannaliculi several folds. At present the acceptable model of transport in apical cell membrane of the parietal cells is based on the counter transport of chloride and potassium. Thus during stimulation, fusion of vesicles in the apical membrane and expansion of apical membrane leads to opening of hydrogen–potassium pump into the lumen of the gland. The hyperpolarization of the membrane of the apical region is associated with the secretion of acid.

* ASSOCIATE PROFESSOR AND HEAD OF THE DEPARTMENT OF PHYSIOLOGY. IRAN UNIVERSITY OF MEDICAL SCIENCES. TEHRAN – IRAN.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-07-18]