

## اسکلت سلولی

بخش سفت سلولهای یوکاریوتی را گویند که ساختاری رشته ای شکل داشته و به ندرت در سلولهای زنده تثبیت شده دیده می شوند علت آن این است که این رشته ها بسیار باریک هستند و ضریب شکست آنها اختلاف بسیار کمی با محیط اطرافشان دارد. اسکلت سلولی ساختاری بسیار پویاست و با تغییر شکل و پاسخ به محیط به طور دائم تجدید ساختار می کند. اسکلت سلولی **Cyto skeleton** از جنس پروتئین است و وظیفه آن شامل 1- استحکام سلول در مقابل فشارهای اعمال شده از خارج، 2- شکل دادن به سلول و 3- جابجایی اندامک ها و دیگر وزیکول های داخل سلول است. در این بخش با اجزاء مهم اسکلت سلولی و اعمال هر یک از آنها آشنا خواهیم شد.

مطالعه با میکروسکوپ الکترونی TEM و همچنین فیکساتوری به نام گلوآرآلدئید نشان داده که سیتوپلاسم سلول های یوکاریوتی دارای ساختمان اسکلتی شامل مجموعه ای از رشته ها و پروتئین ها است که بر روی هم اسکلت سلولی نامیده می شوند. اسکلت سلولی برخلاف اسکلت استخوانی بدن ما ساختاری فوق العاده پویاست. اسکلت سلولی از سه نوع فیلامنت پروتئینی ساخته شده است.

**1- میکروفیلامنت ها (ریز رشته ها)** از جنس پروتئین اکتین به قطر حدود **7-5 نانومتر**، **2- فیلامنت های حدواسط** یا تونو فیلامنت ها با قطر حدود **15-10 نانومتر** و **3- میکروتوبول ها** یا ریز لوله ها با قطر حدود **25-20 نانومتر** هستند. امروزه وجود پروتئین های اسکلتی در پروکاریوت ها نیز به اثبات رسیده است. اسکلت سلول در اعمال و رفتارهای سلولی نظیر سیکلوز، حرکت آمیبی، میتوز، تشکیل دوک تقسیم، تبدیل سل به ژل و بالعکس و شکافتگی سلولی وارد عمل می شود.

**ارگاستوپلاسم:** نام عمومی ارگاستوپلاسم مربوط به مناطق بازوفیل سیتوزول است که با رنگهای بازی مانند پیرونین رنگ می شود. اجسام نیسل در پرکاریون سلول های عصبی، سیتوپلاسم قاعده سلولهای سروزی مانند سلولهای ترشحی لوزالمعده غده پاراتیروئید، سلولهای اصلی معده، توده های بازوفیلی سلولهای کبدی و شبکه آندوپلاسمی را شامل می شود. خصوصیت بازوفیلیک زیاد ارگاستوپلاسم به علت وجود اسید ریبونوکلئیک RNA است. ارگاستوپلاسم ویژگی رنگ پذیری خود را بر اثر ریبونوکلئاز RNase از دست می دهد. از آنجائیکه همراه ریبوزوم ها rRNA، mRNA، tRNA یافت می شوند، می توان چنین نتیجه گرفت که ارتباطی بین ارگاستوپلاسم و سنتز پروتئین وجود دارد.

**شبکه میکرو توبولار:** اجزای اسکلت سلولی در تمام قسمت های سیتوزول پخش هستند، ولی در مجاورت غشای پلاسمایی فراوانی بیشتری دارند. کانال های لوله مانند به هم پیوسته و شبکه مانند که به همه ی جای سلول کشیده شده است **شبکه میکروتراپکولار** یا **تراپنده** نامیده می شود. این شبکه به سلول شکل و

همچنین سختی می دهد. بعضی از قسمت های این شبکه وسیع و گسترده شده و حالت وزیکولی پیدا می کند که به آن **گوبت gobet** می گویند. بوجود آمدن گوبت موجب ایجاد فواصلی بین رشته های شبکه می شود که این فواصل امکان ایجاد حرکت بروانی را برای سلول فراهم می کند. شبکه میکروتربکولار سلول را به دو فاز پلی مریزه شدن غنی از پروتئین و فاز سیال غنی از آب تقسیم می نماید.

فاز سیال تا حدود 50 درصد از آب پر می شود و این شرایط به سیتوپلاسم حالت سل می دهد. کانال ها یا فضاهای ایجاد شده بین شبکه از 50 تا 100 نانومتر پهنا داشته و در سلول زنده ممکن است در عمل انتشار سریع مایعات و متابولیت ها از میان قسمت های سیتوزول دخالت داشته باشد. فیلامنت های شبکه با وزیکول های شبکه درون سیتوپلاسمی، میکروتوبول ها و پلی زوم ها ارتباط داشته و به نظر می آید اندامکهای مذکور درون شبکه قرار گرفته و یا توسط شبکه نگهداری می شوند. میتوکندریها به شبکه میکروتربکولار متصل نیستند و امکان حرکت آزادانه در سیتوزول را فراهم می آورند.

### میکروفیلامنت های اکتینی - Actin filaments

میکرو فیلامنت ها از جنس پروتئین اکتین غیر عضلانی هستند. مولکول های اکتینی یا به صورت واحدهای مونومری و کروی هستند که **G-اکتین** نامیده می شوند و یا اینکه در ساختار رشته ای موسوم به **F-اکتین** پلی مریزه می شوند. دو رشته **F-اکتین** دور هم می پیچند و ساختار بزرگتری ایجاد می کنند که میکروفیلامنت نامیده می شوند. در سلول عضلانی اکتین و میوزین به صورت پایداری شکل گرفته اند، ولی اکتین اسکلت سلولی می تواند پلی مریزه یا دپلی مریزه شود. به هر مولکول **G-اکتین** یک یون  $Mg^{+2}$  و یک **ATP** متصل می باشد. در حضور کاتیون های  $mg^{++}$ ،  $k^{+}$  یا  $Na^{+}$  پلیمریزاسیون مولکول های **G-اکتین** به **F-اکتین** وابسته به غلظت است، این بدان معنی است که پلیمریزاسیون واحد های **G-اکتین** به **F-اکتین** زمانی رخ می دهد که غلظت واحدهای مونومری **G-اکتین** بیش از مقدار معین یا غلظت بحرانی باشد. مولکول های اکتین رشته ای دارای قطبیت هستند، اینها دارای یک سر منفی و یک سر مثبت می باشند. سرعت پلیمریزاسیون در سر مثبت **F-اکتین** به مراتب بیشتر است. غلظت بحرانی واحدهای **G-اکتین** برای سر منفی بیش از سر مثبت می باشد. در سلولهای عضلانی اکتین و میوزین به صورت پایداری شکل گرفته اند ولی در سلول های غیر عضلانی اکتین می تواند پلیمریزه یا دپلیمریزه شود. پلیمریزاسیون اکتین و تبدیل آن به **F-اکتین** در دو مرحله صورت می گیرد:

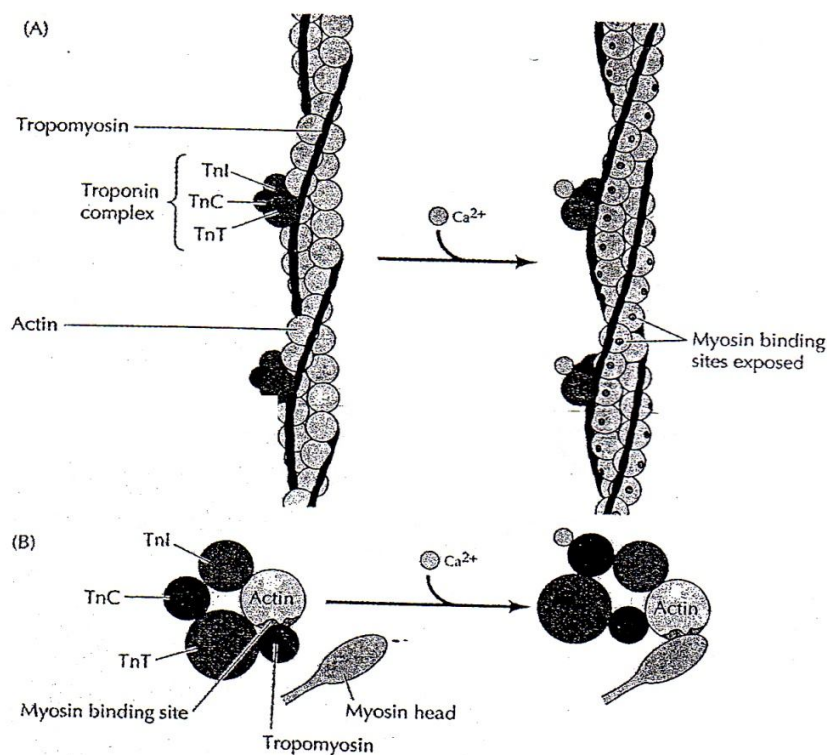
### 1- مرحله تغلیظ سازی Condensation stage

### 2- مرحله طویل سازی Elongation stage

اولین گام در هر مرحله عبارت است از ایجاد کمپلکسی مابین یک مونومر اکتین و یک **ATP** است که در مرحله بعد این کمپلکس به انتهای فیلامنت در حال رشد اضافه شده و **ATP** هیدرولیز می شود. پلیمریزاسیون اکتین نیاز به یونهای کلسیم و منیزیم داشته که توأم با هیدرولیز **ATP** است. اکتین از صدها پروتئین گلوبولار

## مرکز تخصصی خدمات آموزشی گروه پزشکی فرهنگ گستر نخبگان

یا منومرهای اکتین تشکیل شده است. اکتین از G-اکتین ساخته شده و تروپونین و تروپومیوزین به آن اتصال دارند. از به هم پیوستن ذرات G-اکتین فیلامنت های F-اکتین ایجاد می شود و اگر F-اکتین گسسته شود دوباره در سیتوزول ذرات G-اکتین تولید می شود. میکروفیلامنت های اکتین حالت قطبیت دارند. چون اکتین نامتقارن است، موقع پلیمریزاسیون یک پایانه سریعتر از پایانه دیگر رشد می کند. اکتین در میکروویلی نقش دارد. ویژگی G-اکتین داشتن اسیدآمین نادی به نام 3 متیل هیستیدین است. برای تبدیل G-اکتین به F-اکتین الزامی نیست، اما سرعت واکنش در حضور ATP زیاد می شود. هر مولکول G-اکتین دارای جایگاهی برای اتصال به ATP، سیتو کالازین B، ترکیبات دارویی و همچنین مواد مخدر است که از پلیمریزاسیون G-اکتین به F-اکتین جلوگیری می کند.



شکل 1-4 A ساختمان فیلامنت اکتین و شکل B اتصال تروپومیوزین و کمپلکس تروپونین I و C و T را نشان می دهد.

فیلامنت های اکتین با پروتئین های مختلفی وابستگی دارند که جدول زیر گروهی از این پروتئین ها و عملکرد آنها را شرح می دهد.

جدول 1-4 انواع پروتئین هایی که با اکتین ارتباط دارد را نشان می دهد.

نوع پروتئین	عملکرد آن
<b><math>\alpha</math>-اکتینین</b>	باعث کراس لینک <b>cross-link</b> فیلامنت های اکتین و اتصال اکتین به غشاء می شود. در فیبروبلاست ها که شکل غیرثابتی دارند، اکتین از طریق پروتئین هایی به نام آلفا اکتین، وینکولین و تالین با غشاء در تماس است. این پروتئین ها باعث اتصال اکتین به بخش سیتوپلاسمی پروتئین های درون غشائی که اینتگرین نام دارد، می شود. در پلاکت ها اکتین به واسطه <b>فیلامین</b> و در سلول های عضلانی به واسطه <b>دیستروفین</b> با ماتریکس خارج سلولی ارتباط دارند.
<b>پروتئین های ژل ساز</b>	این پروتئین ها پیوند سستی با اکتین داشته و در تبدیل حالت سل به ژل نقش دارند. از جمله این پروتئین ها فیلامین و پروتئین های متصل به اکتین <b>Actin binding protein</b> را می توان نام برد.
<b>پروتئین های خرد کننده</b>	ژل سولین و ویلین تحت شرایط غلظت زیاد $Ca^{+2}$ پل های بین ریز رشته ها را باز کرده و باعث می شود که سیتوزول به حالت سل درآید. ویلین در غلظت کم $Ca^{+2}$ موجب پلی مریزه شدن دستجات اکتین می شود. در این حالت اثر دوگانه برای ویلین در نظر گرفته می شود.
<b>پروتئین گرد هم آورنده</b>	<b>فیمبرن fimbrin</b> و ویلین در غلظت کم $Ca^{+2}$ که در سازمان یافتن دستجات متراکم اکتین در میکرو ویلی ها شرکت دارند. از طرفی پروتئین <b>فودرین fodrin</b> نیز ددر اتصال ریز رشته های اکتین مجاور در ناحیه پود انتهایی میکرو ویلی نقش دارد.
<b>پروفیلین</b>	پروفیلین به اکتین گوچه ای می چسبد و مجموعه ای به نام پروفیلاکتین را بوجود می آورد که امکان تولید <b>F-اکتین</b> از <b>G-اکتین</b> را از بین می برد. پروتئینی به نام تیموزین <b>B4</b> عملی مشابه پروفیلین داشته و از پلی مریزاسیون پلی رها جلو گیری می کند.
<b>Caping protein</b>	به انتهای اکتین متصل شده و مانع از دست دادن مولکول اکتین می شود.
<b>Serving protein</b>	پروتئین های جداکننده فیلامنت ها را قطعه قطعه کرده و در کنترل طول آن نقش دارند.
<b>کال دسمون caldesmon</b>	در غلظت پایین کلسیم به تروپومیوزین متصل شده و از اتصال اکتین به میوزین جلوگیری می کند.
<b>تروپومیوزین</b>	یک پروتئین اتصالی به اکتین است و در اثر واکنش با پروتئین تروپونین تنظیم کلسیم را در انقباضات عضلات اسکلتی برعهده دارد، سلولهای غیر عضلانی فاقد تروپونین هستند. تروپومیوزین به شکل مارپیچ با 6 مولکول اکتین پیوند می شود و فیلامنت را پایدار می کند.

## مرکز تخصصی خدمات آموزشی گروه پزشکی فرهنگ گستر نخبگان

اسپکترین	در اریتروسیته‌ها لیگومرهای اکتین به پروتئین اسپکترین اتصال دارد. اسپکترین 4 زیرواحد دارد که دارای جایگاه برای اکتین در هر پایانه این تترامر است این کمپلکس توسط باند 1-4 پایدار شده است
----------	---

تست 1- عاملی است که باعث می شود اکتین داخل سیتوزول از نوع گلوبولار به رشته ای تبدیل نشود؟ (ارشد زیست شناسی 80)

1) profilin      2) fodrin      3) Viliin      4) a-actinin

پاسخ تست ۱ گزینه ۱ صحیح است.

### اثر سیتوکالازین بر فعالیت متعدد سلولی و میکروفیلانمنت ها

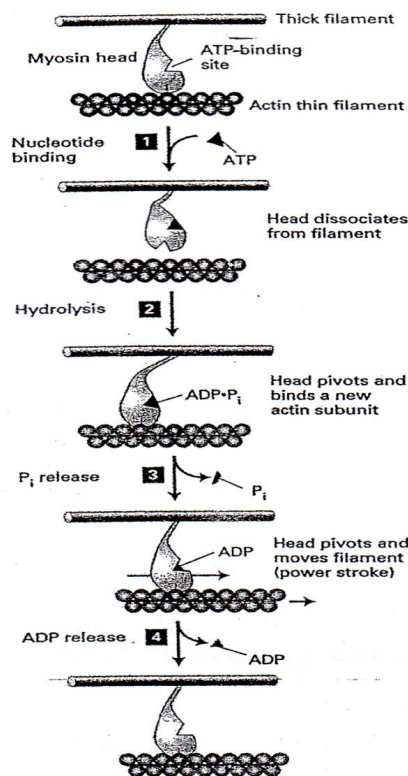
سیتوکالازین B یا مشتق آن که به مراتب مؤثرتر و قویتر است و سیتوکالازین D نام دارد، به انتهای مثبت رشته های اکتینی وصل شده و از اضافه شدن واحدهای G-اکتین به این ناحیه جلوگیری می کنند. به این ترتیب در دپلمیریزاسیون رشته های اکتینی نقش دارند. این دو ترکیب الکلوئیدی به همراه ترکیب دیگری موسوم به فالوئیدین مشاء خارجی دارند. فالوئیدین که از آمینتا فالوئید استخراج می شود به فضای بین زیرواحدهای تشکیل دهنده F-اکتین وصل می شود و از دپلمیریزاسیون آن جلوگیری می کند. مطالعات بیوشیمیایی نشان می دهد که در سیتوزول غالب سلولها دو پروتئین تیموزین B<sub>4</sub> و پروفیلین وجود دارد که به نسبت 1:1 به واحدهای G-اکتین متصل می شوند و از پلیمریزاسیون آنها به F-اکتین جلوگیری می کند. سیتوکالازین B از انقباض عضله صاف ، ضربان سلولهای قلبی، مهاجرت سلولها، سیتوکینز، اندوسیتوز، اگزوسیتوز و سایر فرایندها جلوگیری می کند. سیتوکالازین B در جلبک نیتلا باعث توقف سیکلوز می گردد، همچنین کلشی سین و وینبلاستین باعث توقف سیکلوز می شود. در سیکلوز میکروتوبول ها نقش دارند، اما در یک جلبک به نام نیتلا میکروفیلانمنت ها نقش دارند.

### اکتین و میوزین

سلول های یوکاریوت محتوی، تراکم بالایی از اکتین و تراکم پایینی از میوزین هستند که هر دو از پروتئین های تولیدکننده نیرو هستند. تروپونین و تروپومیوزین در عضله و سایر سلول ها نقش تنظیم کنندگی دارند.

برهم کنش اکتین و میوزین در سلول های ماهیچه ای: میوزین مولکول پروتئینی بسیار درشتی است که از 6 رشته پلی پپتیدی تشکیل شده است. هر مولکول میوزین دارای یک بخش طویل یا دم و دو سر است. دو زنجیره α دم سنگین به هم تابیده دم را می سازند و 4 زنجیره سبک در بخش گویچه ای قرار دارد. هیدرولیز مناسب بوسیله کیموتریپسین مولکول میوزین را به مرومیوزین سنگین (HMM) و یک

مرومیوزین سبک (LMM) تبدیل می کند. با اثر دادن پروتئاز پاپائین بر HMM دو جزء S<sub>1</sub> و S<sub>2</sub> حاصل می شود. بخش S<sub>1</sub> شامل سر گویچه ای به اضافه زنجیره های سبک است و توان هیدرولیز ATP مربوط به آن است. قطعه S<sub>2</sub> بخش کوچکی از زنجیره سنگین است. در شرایط فیزیولوژیک مولکول های میوزین تمایل به تجمع و تشکیل رشته ها دارند. سر مولکول میوزین جایگاهی برای ATP و به دنبال آن عمل آنزیمی ATPase می باشد. انرژی آزاد شده در اثر هیدرولیز ATP صرف خم شدن مولکول میوزین روی رشته های اکتینی می شود. این عمل موجب سر خوردن اکتین نسبت به میوزین شده و برگشت به حالت اولیه در اثر جدا شدن ADP و وارد عمل شدن ATP دیگر است. کلسیم نقش موثری در انقباض ایفا می کند. وقتی گیرنده های استیل کولین توسط استیل کولین در سطح غشاء سلولی تحریک می شوند، باعث فعال شدن فسفولیپاز PLC-C و تبدیل PIP<sub>2</sub> به I<sub>p</sub><sub>3</sub> و دی آسیل گلیسرول می شود. I<sub>p</sub><sub>3</sub> باعث باز شدن کانال های کلسیمی در شبکه سارکوپلاسمی شده و کلسیم ب سیتوپلاسم رها می شود که در انقباض نقش دارد.



شکل 2-4 دخالت اکتین و میوزین در انقباض را نشان می دهد.

ریز رشته های اکتینی: از دو زنجیره ی مارپیچ 36 تا 37 نانومتری تشکیل شده اند و وجود تروپومیوزین و تروپونین موجب افزایش پیچیدگی ساختمان ریز رشته های اکتینی در سلولهای عضلانی است.

## مرکز تخصصی خدمات آموزشی گروه پزشکی فرهنگ گستر نخبگان

تروپومیوزین: 5 تا 10 درصد از کل پروتئین های استخراج شده است. از دو زنجیره پلی پپتیدی بصورت مارپیچ  $\alpha$  آرایش یافته اند و در شیار ساختمان دو زنجیره ای ریزرشته های اکتینی قرار می گیرند.

تروپونین: تروپونین پروتئین 3 زیرواحدی است. 3 بخش تروپونین به نسبت مولکولی برابر وجود دارند. تروپونین C به طور اختصاصی به  $Ca^{+2}$  می چسبد. تروپونین T تمایل به تروپومیوزین دارد و تروپونین I که عمل ATPase میوزین را مهار می کند. نقش ATPase سرهای میوزین عاملی برای فشردن رشته های اکتینی و جنبش است.

### تست 2- تروپونین چیست؟ (ارشد زیست شناسی 79)

- 1) پروتئین متصل شونده به اکتین است و آنرا تجزیه می کند.
  - 2) پروتئین متصل شونده به اکتین است و موجب استحکام آن می شود.
  - 3) نوعی پروتئین است که معمولا به اکتین متصل می شود و یک جایگاه اتصال هم برای یون کلسیم دارد.
  - 4) پروتئینی با جایگا ههای متعدد است و به میوزین متصل می شود.
- پاسخ تست 2- گزینه 3 صحیح است.

### تست 3- در مولکول میوزین ناحیه پیوند شونده به ATP در کجا قرار دارد؟ (آزاد 81)

- 1) نزدیک به انتهای آمین در  $HMMS_1$
  - 2) نزدیک به انتهای کربوکسیل در  $HMMS_2$
  - 3) نزدیک به انتهای آمین در LMM
  - 4) ( نزدیک به انتهای کربوکسیل در LMM
- پاسخ تست 3- گزینه 1 صحیح است.

### نقش اکتین در سلولهای غیر عضلانی

- 1- دخالت در جنبش سیتوپلاسمی یا سیکلوز: با استفاده از داروهای نشانه گذار اختصاصی اکتین مثل سیتوکالازین B که از پلیمریزاسیون G-اکتین جلوگیری می کند یا با استفاده از فالتوئیدین که مانع از پلیمریزاسیون می شود.
- 2- دخالت در تمایز سلولی: ریز رشته های اکتین در تمایز شکل سلول ها و پایداری شکل آنها دخالت اساسی دارند.

### 3- دخالت در تقسیم سلولی

- 4- دخالت در تغییرات حالت سل-ژل سیتوزول: فیلامین موجب برقراری پل بین رشته ها می شود و موجب حالت ژل می گردد. پروتئین هایی مثل ژل سولین و ویلین با گسستن پل ها موجب رها شدن ریزرشته ها و حالت سل می شوند.

### فیلامنت های حدواسط یا تونوفیلامنت ها-Intermediate Filament

از لحاظ ساختمانی فیلامنت های حدواسط در بخش مرکزی دارای ساختمان آلفا هلیکسی حفاظت شده هستند. در حالیکه در بخش سر انتهای N و بخش دمانتهای C ساختمان آلفا هلیکسی ندارند و از نظر طول این توالی ها نیز متنوع می باشند. ساختمان های آلفا هلیکسی در بخش مرکزی یک رشته پروتئینی متعلق به فیلامنت های حدواسط بوسیله سه ساختمان غیر آلفا هلیکسی جدا می شوند. دایمر زنجیره های پلی پپتیدی فیلامنت های حدواسط به صورت موازی همسو و تترامر آنها به شکل موازی ناهمسو است.

تترامر پلی پپتیدی فیلامنت های حدواسط از 2 انتها به هم وصل می شوند و ساختاری ایجاد می کنند که پروتوفیلامنت خوانده می شود و در فعالیت رشته های پروتوفیلامنتی مجموعه ای به قطر حدود 10 نانومتر را ایجاد می کنند که فیلامنت حدواسط نامیده می شود. به استثنای قارچ ها و یوکاریوت های پست تر سیتوپلاسم بقیه یوکاریوت ها دارای فیلامنت های حدواسط می باشند.

فیلامنت های حدواسط در اوره حل می شوند و به وسیله کروماتوگرافی تعویض یونی استخراج می شوند. هنگامی که اوره را با دیالیز از محیط عمل خارج می کنند اینها مجدداً به شکل پلیمریزه در می آیند. برخلاف میکروتوبول ها و میکروفیلامنت ها، فیلامنت های حدواسط با نوکلئوتیدها برهمکنش ندارند. فیلامنت های حدواسط برخلاف اکتین و میکروتوبول از لحاظ توالی آمینواسیدی و وزن مولکولی متنوع و متفاوت می باشند.

**تست 4- تونوفیلامنتها در کدام ساختار دیده می شود؟ (ارشد زیست شناسی 79)**

1) تاژک (2) دسموزوم (3) پلاسمودسم (4) اسکلت سیتوپلاسمی

پاسخ تست 4- گزینه 2 صحیح است.

تونوفیلامنت ها به 5 گروه I و II و III و IV سیتوپلاسمی و خانواده V هسته ای تقسیم می شوند  
جدول 2-4 انواع تونوفیلامنت ها و عملکرد آنها را نشان می دهد.

عملکرد آنها	انواع تونوفیلامنت
در سلول های پوششی وجود دارند.	تیپ I - کراتین های اسیدی
در سلول های اپی تلیال وجود دارند.	تیپ II - کراتین های بازی
شامل ویمنتین در مزانشیم، دسمین در سلول های ماهیچه ای، پری فرین در پری فرال و نرون های CNS و پروتئین اسیدی فیبری گلیا در سلول های گلیا و آستروسیت ها وجود دارند.	تیپ III
این تیپ شامل نورو فیلامنت است که در نورون های بالغ دستگاه عصبی مرکزی و محیطی وجود دارند.	تیپ IV
مین های A, B, C در هسته تمام سلول ها و برای نگه داشتن هسته در سلول بکار برده می شود.	تیپ V



## مرکز تخصصی خدمات آموزشی گروه پزشکی فرهنگ گستر نخبگان

با استفاده از آنتی بادیه‌های مونوکلونال اختصاصی نوع زیرواحد فیلامنت را تشخیص می‌دهند. جمع و جور شدن ریزرشته‌های بینابینی برعکس سایر اجزای اسکلت سلولی نیازی به ATP یا GTP ندارد. تجمع سیتوکراتین در سلول‌های کبدی عاملی برای تشخیص سیروز کبدی است.

تست 5- پروتئین‌های دسمین و سیتوکراتین در کدام گروه از فیلامنت‌ها شرکت می‌کنند؟ (ارشد)

زیست‌شناسی (83)

1) بینابینی 2) ضخیم 3) میکروتوبولها 4) میکروتوبولها  
پاسخ تست 5- گزینه 1 صحیح است.

تست 6- کدام مورد جزء فیلامنت‌های حد واسطند و کار آنها چیست؟ (ارشد آزاد 81)

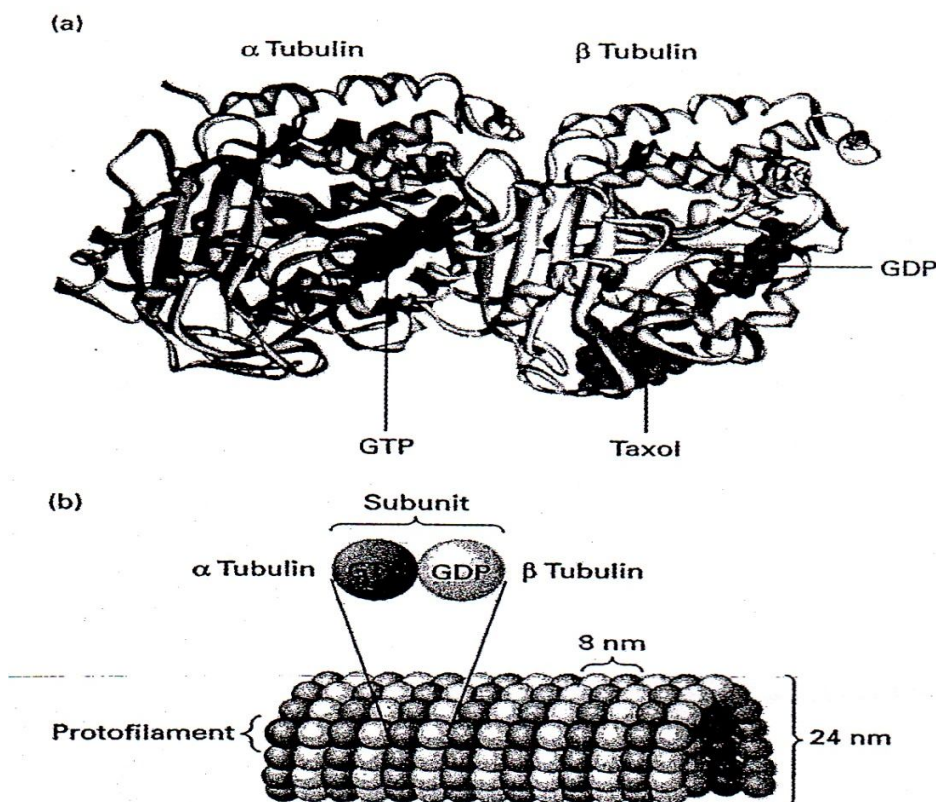
1) آلفا اکتینین- حرکت سلولی 2) اسپکتین- ایجاد پای کاذب  
3) مرومیوزین- ایجاد انقباض در سلول 4) کراتین- مرگ سلولی  
پاسخ تست 6- گزینه 4 صحیح است.

### میکروتوبول‌ها- ریزلوله‌ها: Microtubules

میکروتوبول‌ها یکی از اجزاء اسکلت سلولی بوده و تنها در یوکایوت‌ها وجود دارند. تتراکسید اسمیوم میکروتوبول‌ها را خراب می‌کند و تثبیت بوسیله گلو تار آلدئید ثبات بیشتری را نشان می‌دهد و با میکروسکوپ الکترونی دیده می‌شود. میکروتوبول اولین بار در اکتوپلاسم رشته‌های میلین دار عصبی توسط فرانچی و دوربرتیس مطالعه شد. بخش مرکزی میکروتوبول‌ها از منطقه کم تراکم و روشن تشکیل شده است.

میکروتوبول‌ها پلیمری از واحدهای توبولین هستند، قطر یک استوانه میکروتوبولی بیش از دو برابر فیلامنت‌های حدواسط و حدود سه برابر میکروفیلامنت‌ها است. دو توبولین آلفا و بتا یک مجموعه هترودیمری ایجاد می‌کنند. به هر کدام از توبولین‌های آلفا و بتا یک مولکول GTP متصل است. مولکول GTP متصل به توبولین آلفا نقش ساختمانی دارد و هیدرولیز نمی‌شود. در حالیکه مولکول GTP متصل به توبولین بتا ضمن پلیمریزاسیون هترودیمر توبولینی به میکروتوبول به GDP و Pi هیدرولیز می‌شود و ساختمان فضایی واحدهای توبولینی را طوری تغییر می‌دهد که مناسب پلیمریزاسیون باشد. در سر مثبت میکروتوبول سرعت پلیمریزاسیون بیشتر از سرعت دپلیمریزاسیون واحدهای هترودیمر توبولینی است و در سر منفی بالعکس سرعت دپلیمریزاسیون بیشتر از پلیمریزاسیون است. در سر مثبت میکروتوبول، توبولین‌ها دارای GTP هستند

به همین دلیل سر مثبت میکروتوبول را GTP-Cap می نامند. قطبیت میکروتوبول از آرایش سر به دم هترو دایمر توبولینی ناشی می شود.



شکل 3-4 در بخش A ساختار توبولین آلفا و بتا را نشان می دهد. در بخش B چگونگی تشکیل میکروتوبولها از مونومر های توبولین نشان داده شده است.

استوانه میکروتوبولی با 13 رشته پروتوفیلانمنت را ساختار یکتایی یا منفرد میکروتوبول می نامند. در ساختارهای ویژه ای نظیر تاژک و مژه یوکاریوتی دو استوانه میکروتوبولی A , B به هم متصل شده و ساختار دوتایی ایجاد نموده اند. در ساختمان سانتیریول و جسم قاعده ای سه استوانه میکروتوبولی A , B , C به هم متصل می شوند و ایجاد ساختار سه تایی می نمایند. سانتروزوم مجاور هسته سلول شامل دو سانتیریول عمود بر هم و ماده زمینه ای است که از توبولین گاما و پروتئین پری سنترین تشکیل شده است. سانتروزوم را مرکز سازمان دهنده میکروتوبولی یا (Microtubule Organizing Center) MTOC می نامند است. میکروتوبول های سیتوپلاسمی از MTOC منشاء می گیرند و رشته های میکروتوبولی که از MTOC به تاژگی بیرون می زنند ساختار ستاره ای شکل موسوم به آستر را ایجاد می کنند. مرکز سازمان دهنده

میکروتوبول های تاژک و مژه، جسم قاعده ای است که از لحاظ ساختار بسیار شبیه سانتیریول است. سر منفی میکروتوبول در MTOC و سر مثبت آن دور از MTOC می باشد. در ساختمان تاژک و مژه نیز سر منفی میکروتوبول ها در مجاورت جسم قاعده ای و سر منفی آنها دور از جسم قاعده ای قرار دارند. میکروتوبول های اکسونی در مجاورت MTOC و سر مثبت آنها دور از آن می باشند. در میکروتوبول های دندریتی سر منفی و در موارد دیگر سر مثبت در مجاورت جسم سلولی سلول عصبی قرار دارد.

پروتئین های متصل همراه با میکروتوبول ها را با علامت اختصاری **MAP** که مخفف **Microtubule Association Protein** است، نشان می دهند. **MAP** در شکل گیری و تفرق میکروتوبول ها نقش دارد و همچنین در پایداری و ناپایداری ریزلوله ها نقش دارند. مونومرهای آلفا و بتا توبولین اندازه یکسان و ترتیب و نوع اسید آمینه سازنده آنها مشابه است. تنها اختلاف در برخی اسیدهای آمینه می باشد. میکروتوبول ها ناپایدارند به عبارت دیگر در یک پایانه پلیمریزه شده و در پایانه دیگر دپلیمریزه می شوند بنابراین طول اینها همیشه ثابت است. توبولین ها فعالیت آنزیمی از خود نشان می دهند مثلاً نقش پروتئین کینازی دارند. در سلول بین مقدار توبولین ها و تراکم ریزلوله ها توازن وجود دارد. هر چه مقدار ریزلوله ها بیشتر باشد تراکم توبولین ها کمتر است.

سه داروی کلشی سین، وینبلاستین و تاکسول که از منابع گیاهی بدست می آیند، روی پلیمریزاسیون میکروتوبول ها اثر می گذارند. کلشی سین اغلب به واحدهای توبولینی آزاد وصل می شود و از پلیمریزاسیون آنها جلوگیری می کند. دوک میتوزی در حضور کلشی سین سریعاً ناپدید شده و سلول در اواسط میتوز متوقف می ماند، به طوریکه می توان کروموزوم ها را در مرحله متافاز مورد مشاهده قرار داد. تاکسول نیز به واحدهای توبولینی در ساختار میکروتوبول وصل می شود و از پلیمریزاسیون آنها جلوگیری می کند.

به دلایل فوق بازدارنده های پلیمریزاسیون میکروتوبولی به میزان زیاد در درمان برخی بیماریها و بعنوان داروی ضدسرطان استفاده می شوند، زیرا از تشکیل دوک میتوزی جلوگیری می کنند و تکثیر مهارگسیخته و سریع سلول را کند و متوقف می نمایند. تاکسول داروی مؤثری در درمان سرطان تخمدان به شمار می رود. علاوه بر سه ترکیب یاد شده مورفین، پودوفیلوتوکسین، هالوتان. حرارت پائین، حرارت بالا و حلال های آلی مانند کلروفرم. فسفریلاسیون پروتئین کیناز وابسته به کلسیم و **cAMP** سبب دپلیمریزه شدن میکروتوبول و تبدیل آنها به واحدهای توبولینی می گردند و از پلیمریزاسیون واحدهای توبولینی جلوگیری می کنند. پلیمریزاسیون واحدهای هترودمیری توبولین به شکل استوانه میکروتوبولی به دما و غلظت وابسته است. بعنوان مثال اگر میکروتوبول های استخراج شده از سلول های مغزی، اسپرم و تاژک پروتوزوا در دمای 4 درجه سانتیگراد قرار گیرند، به واحدهای هترودمیری توبولینی آلفا و بتا تجزیه می شوند و اگر دما را مجدداً در حضور مولکول **GTP** به 37 درجه سانتیگراد برسانند، به شکل استوانه میکروتوبولی پلیمریزه می شوند. پلیمریزاسیون هترودمیر

توبولین به میکروتوبول وابسته به غلظت نیز می باشد به طوری که اگر غلظت دایمرهای توبولینی بیش از غلظت بحرانی باشد، به میکروتوبول پلیمریزه می شود.

### شرایط لازم برای پلیمریزاسیون توبولین و تشکیل میکروتوبول

پلیمریزاسیون توبولین ها به  $GTP$ ،  $Mg^{+}$  و مقدار کمی  $Ca^{2+}$  نیاز است. از طرفی پلیمریزاسیون توبولین ها به پروتئین های الحاقی میکروتوبول یا MAPS نیاز دارد. MAPS به دو گروه تقسیم می شود: تیپ I که شامل  $MAP_{1A}$  و  $MAP_{1B}$  و تیپ II شامل  $2a$ ،  $2b$ ،  $2c$ ،  $4$  می باشند. از طرفی پروتئین  $\tau$  نیز در شکل گیری میکروتوبول ها دخالت دارند و در طول میکروتوبول بصورت اشعه مارپیچی به آن متصل می شود. از طرفی فسفریلاسیون پروتئین کینازهای وابسته به کلسیم مثل کالمودولین و  $cAMP$  باعث کاهش اتصال MAP به میکروتوبول شده و سبب دپلیمریزاسیون آن می شود. هر دایمر توبولین آلفا و بتا به 2 مولکول  $GTP$  متصل است. یکی از عوامل تعیین کننده پایداری ریزلوله ها سرعت هیدرولیز  $GTP$  به  $GDP$  است در سرعت پائین رشد ریزلوله ها ادامه می یابد. پروتئین های وابسته MAPS در جفت و جور شدن واحدهای ریزلوله ای دخالت دارد. توبولین خالص به کار ببریم، ریزلوله ها بوجود نمی آیند. پروتئین های وابسته هم بعنوان کاتالیزور و هم بعنوان توازن بین وزن اتمی اجزاء سازنده عمل می کنند، همچنین پروتئین های وابسته در اتصال اندامک ها نقش دارند.

مراکز سازمان دهنده میکروتوبول: این مراکز مکان هایی برای آغاز پلیمریزاسیون و تشکیل کمپلکس توبولین  $-GTP$  می باشد که شامل 1- پری سانتریول / سانتروزوم که میکروتوبول ها از مناطق سازمان دهنده به شکل آستر رشد نموده و به سمت محیط آن می رود. 2- اجسام قاعده ای که در خانواده تاژک و مژه قرار دارند. مانند سانتریول از 9 دسته میکروتوبول سه تایی تشکیل شده اند، 3- هسته، 4- کینه توکور کروموزوم، 5- سانتریول و کلاک یا عرقچین قطبی در سلول های گیاهی که سانتریول ندارند.

تست 7- کدام پروتئینها موتور میکروتوبولها هستند؟ (ارشد زیست شناسی 85)

- 1) اکتین (2) کینیزین (3) میوزین (4) نکزین

پاسخ تست 7- گزینه 2 صحیح است.

تست 8- شرایط پلیمریزه شدن میکروتوبول کدام است؟ (ارشد آزاد 81)

- 1) حضور  $ATP$  و افزایش یونهای کلسیم (2) حضور پروتئین کینازها توام با  $cAMP$   
3) حضور  $ATP$  و کاهش یونهای کلسیم (4) حضور  $MAP1$ ،  $MAP2$  و پروتئین های  $\tau$

پاسخ تست 8- گزینه 4 صحیح است.

## اعمال میکروتوبول های سیتوپلاسمی

- 1- عمل مکانیکی: در شکل سازی سلول و برآمدگی های سلولی مانند ایجاد دندریت و اکسون نقش دارند.
- 2- ریخت زایی: مانند طویل شدن سلول ها و تغییرات مورفولوژیکی اسپرم در طول اسپرماتوزن.
- 3- قطبیت یابی و تحرک سلولی: ناهموار شدن غشاء، توسعه میکروویلی، آندوسیتوز.
- 4- گردش و انتقال مواد: در انتقال ماکرومولکول های درون سلولی نقش دارند. بعنوان مثال انتقال ملانین که توسط میکروتوبول انجام می شود.
- 5- تشکیل رشته های دوک: در هنگام تقسیم سلولی رشته های دوک از میکروتوبول ها تشکیل می شود. هنگام رفتن کروموزوم ها به دو قطب سلول نیز میکروتوبول ها نقش مهمی دارند.
- 6- دخالت در حرکات سلولی: در این حالت با تشکیل دوک در انتقال کروموزوم ها به قطبین، در تشکیل و تحرک پاهای کاذب و در سیکلوز وابسته به ATP دخالت می کند.
- 7- دخالت در نظم و آرایش میکروفیبریل های سلولزی در دیواره اسکلتی سلول های گیاهی.
- 8- دخالت در جنبش های سلولی، انتقال حس و دخالت در تقسیم سلولی

پروتئین های موتور میکروتوبول: کینزین ها و داینئین های سیتوپلاسمی پروتئین های محرک یا موتور هستند که معمولاً در خلاف جهت یکدیگر در طول میکروتوبول حرکت می کنند. این پروتئین های از دو زنجیره سنگین یکسان و چندین زنجیره سبک کوچکتر تشکیل شده اند. هر زنجیره سنگین سر کروی دارد که با میکروتوبول برهمکنش می نماید. کینزین به سمت سر مثبت میکروتوبول و داینئین به سمت سر منفی میکروتوبول حرکت می کنند. داینئین فعالیت ATPase دارد. واکنش هیدرولیز ATP انرژی مورد نیاز برای تغییر شکل فضایی توبولین را فراهم می سازد تا در طول میکروتوبول بتواند حرکت کند و اتصال و انفصال لازم را به وجود آورد. میکروتوبول ها و ارتباط آنها با پروتئین های حرکتی نقش مهمی در وضع، مکان و مسیر حرکت اندامک های محدود شده به غشاء دارند. پروتئین محرک میکروتوبول یعنی کاینزین و داینئین به اشکال مختلفی بر روی میکروتوبول وجود دارند.

## انواع میکروتوبول های دوک تقسیم

- 1- میکروتوبول های سانترومری یا غیرقطبی که پایانه آنها در سانترومر است.
  - 2- میکروتوبول های قطبی که در قطبین تشکیل می شوند.
  - 3- میکروتوبول های آزاد، پایانه در هیچکدام از آنها نیست.
- هر سه مورد بر اثر کلشی سین یا سرما پراکنده و دپلیمریزه می شوند. میکروتوبول ها برای شکل گیری و عمل دوک تقسیم میتوزی لازم هستند. در عمل آندوسیتوز و آگزوسیتوز نقش اصلی دارند و جزء اصلی ساختمان

تاژک و مژک هستند. به دلیل قابلیت انکسار مضاعف نوری ریزلوله ها را با میکروسکوپ پلاریزان در سلول زنده می توان دید.

### تست 9- نقش کینیزین کدام است؟ (ژنتیک آزاد 79)

- 1) اتصال حفر های سیتو پلاسمی به میکروتوبولها و کمک به جابجایی آنها
  - 2) بهم پیوستن رشته های اکتینی موجود در میکروویلی ها
  - 3) اتصال حفره های سیتو پلاسمی به میکرو فیلامنت و کمک به جابجایی آنها
  - 4) بهم پیوستن میکروتوبول و ایجاد حالت ژل در سیتوزول
- پاسخ تست 9- گزینه 1 صحیح است.

### سانتریول

سانتریول اندامکی فاقد غشاء و لوله مانند در تمام سلول های جانوری، گیاهان ابتدایی و عده ای از جلبک ها به جزء جلبک های قرمز است. گیاهان عالی و آمیب ها فاقد سانتریول اند. دو طرف سانتریول باز است و در اطراف آن غشایی وجود ندارد. سانتریول از 9 دسته سه تایی میکروتوبولی ساخته شده است. هر تریپلیت شامل یک میکروتوبول کامل با 13 پروتوفیلامنت و دو میکروتوبول ناکامل با 10 پرتو فیلامنت می باشد.

### نقش زیستی سانتریول ها

**1- دخالت در تشکیل سانتریولهای جدید:** ابتدا در سر پیشین سانتریول دایمر های توبولینی شروع به تجمع کرده و با شروع تقسیم سلولی و ایجاد پیام رسانی این تجمع توبولینی پیش سانتریولها را بوجود می آورد. وقتی طول پیش سانتریولها به نصف سانتریول رسید دیگر به پیام رسانی نیازی نبوده و پیش سانتریول رشد کرده تا طول آن به سانتریول برسد. سانتریول جدید با سانتریول قبلی می توانند به حالت عمود بر هم قرار گیرند و دیپلوزوم را تشکیل دهند. به مجموعه دو سانتریول عمود بر هم و پروتئین های گاما-توبولین و پری سنترین pericentrin در اطراف آن سانتروزوم یا سانتروسفر گویند. تشکیل این مجموعه نشانه آغاز تقسیم سلولی است. البته سانتریول جدید می تواند به بخش های پیرامونی مهاجرت کرده و با قرار گرفتن در زیر غشاء سیتو پلاسمی به شکل جسم قاعده ای (کینه توزوم- بلفارو بلاست) مژک و تاژک در آید.

**2- تشکیل رشته های دوک آستری:** سانتروسفر و هاله پروتئینی اطراف آن خود یکی از مراکز سازمان دهنده رشته های دوک و میکروتوبول می باشد.

**3- دخالت در تقسیم سلولی و رشته های دوک:** در مبحث تقسیم سلولی توضیح داده می شود.

### منشاء سانتریول ها

در مورد منشاء سانتیریول نظرات متعدد وجود دارد، عده ای معتقدند که سانتیریول جدید بر اثر تقسیم دوتایی از سانتیریول قبلی بوجود می آید. نظریه دیگر این است که سانتیریول قبلی بعنوان الگو بوده و سانتیریول جدید بصورت پری سانتیریول ساخته می شود. این عمل از مرحله  $G_1$  اینتر فاز شروع شده و تا  $G_2$  ادامه می یابد. به طور کلی می توان گفت در  $G_1$  دو سانتیریول از هم جدا شده. در  $S$  همانند سازی اصلی صورت گرفته و در  $G_2$  سانتیریولها به حالت دیپلوزوم در می آیند. وجود DNA در سانتیریول هنوز مورد بحث است چون سانتیریول با فولگن رنگ می گیرد. رنگ آمیزی فولگن برای اثبات وجود DNA است.

### تاژک و مژک - Cilia و Flagella

تاژک و مژک از ضمام حرکتی تعدادی از جانداران از جمله تاژکداران و مژکداران و تعدادی از سلول های جانوران مثل سلول های پوششی روده و دستگاه تنفسی می باشد. تاژک ها طویل تر بوده و تعداد آنها از مژک کمتر است. حرکات تاژک الزاما هماهنگی نداشته ولی مژک ها همبستگی و وابستگی داشته و تعدادی از آنها با هم هماهنگی دارند.

#### ساختار تاژک و مژک

قسمت های اصلی هر تاژک و مژک عبارتند از:

**1- ساقه مژکی یا اکسونم axoneme:** این بخش از غشاء سلولی و ماتریکس سیتو پلاسمی تشکیل شده است.

**2- جسم قاعده ای - Basal body:** که بصورت اندامک درون سلولی مشابه با سانتیریول و مشتقی از آن است.

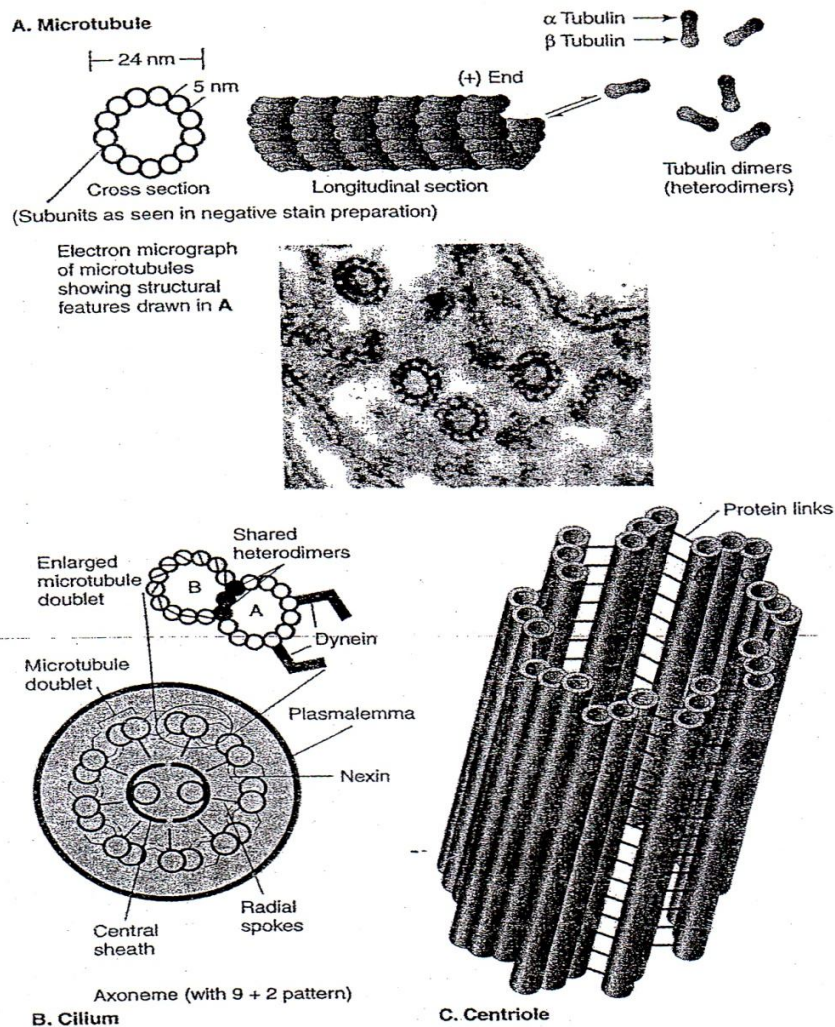
**3- صفحه یا سینی مژکی - cilia place:** در حد فاصل جسم قاعده ای و ساقه مژکی و در بخش میانی ساقه مژکی، صفحه پروتئینی متراکم با حالتی شبیه بشقاب قرار دارد که به آن سینی مژکی گویند.

**4- در بعضی از سلولها ریشه های مژکی** بصورت رشته های بسیار نازکی از جسم قاعده ای به شکل مخروطی که نوک آن به طرف هسته است و تا مجاورت هسته کشیده شده اند، دیده می شود.

ساقه مژکی بخش متحرک اصلی هر تاژک و مژک است که زیر بنای میکروتوبولی دارد. اکسونم مژک و تاژک همانند دم اسپرم از 9 دسته میکروتوبول دوتایی و دو میکروتوبول منفرد در مرکز تشکیل شده است. از میکروتوبول A، دو بازوی پروتئینی از جنس داینئین به نام های بازو های داخلی و خارجی در جهت چرخش عقربه های ساعت به طرف ریز لوله B در دابلت مجاور کشیده شده است که در برخی موارد با آن اتصال برقرار می کند. بازو های داینئین دارای خاصیت ATPase بوده و از این طریق تولید انرژی می کنند. دو نوع ایزوآنزیم از این پروتئین آنزیمی به نام های داینئین I و II جدا شده است. داینئین I بخش عمده ATPase آزی را بر عهده دارد. در حقیقت بر همکنش بین توبولین و داینئین اساس جنبش های تاژکی و مژکی را تشکیل می دهد.

**تست 10- فرق سانتریول و جسم قاعده ای کدام است؟ (ارشد ژنتیک آزاد)**

- 1) سانتریول از تریپلیت و جسم قاعده ای از دابلت بوجود می آید.
  - 2) فرق اساسی ندارند تنها مکان استقرار جسم قاعده ای زیر غشاء است.
  - 3) سانتریول دارای بازوی داینئین و جسم قاعده ای فاقد آن است.
  - 4) جسم قاعده ای دارای پروتئین نکزین و سانتریول فاقد آن است.
- پاسخ تست 10- گزینه 2 صحیح است.** جسم قاعده ای مانند سانتریول فاقد دو ریز لوله مرکزی می باشد. سر پیشین آنها همانند سانتریول دارای ساختمانهای پروتئینی شبیه چرخ گاری است.



شکل 4-4 مقایسه ساختار سانتریول و تاژک را نشان می دهد.

**حرکات سلولی**



**براونی:** صرفاً مولکولی است. این حرکت در جابجایی سلول نقش ندارد و وابسته به حرارت است و توسط پروتئین ها و قندها ایجاد می شود.

**سیکلوز:** عموماً در گیاهان دیده می شود. در این حرکت میکروتوبول دخالت دارد. اما در جلبک نیتلا میکروفیلانمت دخالت دارد. چون اگر سیتوکالازین B اثر دهیم باعث توقف سیکلوز در این جلبک می شود. حرکت رنگدانه های سلول های جانوری: بوسیله میکروتوبول و تحت تأثیر عوامل مختلف هورمونی - عصبی در بسیاری از جانوران حرکت می کند.

**تست 11-رنگدانه سلول های جانوری نظیر ملانوفور ها توسط کدام اندامک و تحت تاثیر چه مکانیسمی در سیتوزول سلولی حرکت می کنند؟ (ارشد زیست شناسی 82)**

- 1) توسط میکرو فیلامنتها و از طریق انقباض داخلی سیتوزولی
  - 2) به کمک میکروتوبولها و با مکانیسم پلیمریزاسیون و دپلیمریزاسیون
  - 3) از طریق مولکول های اکتین و میوزین و با صرف انرژی با تجزیه شدن ATP
  - 4) بوسیله حرکات براونی که در اثر برخورد مولکول های کلئید به یکدیگر در سیتوزول انجام می گیرد.
- پاسخ تست 11- گزینه 2 درست است.**

1. برای مشاهده **Intetmediate filaments** کدام روش مناسب است؟  
(1) GFP (2) ایمنوفلورسانس (3) فلورسانس (4) الکتروفورز
2. کدامیک از حرکات سلولی مولکولی بوده و توسط پروتئین ها ایجاد می شود؟  
(1) سیکلوز (2) حرکت فعال (3) براونی (4) لغزشی
3. گزینه درست در مورد سانتریول چیست؟  
(1) از 9 لوله سه تایی تشکیل شده (2) 9 لوله سه تایی و یک جفت مرکزی  
(3) 9 لوله دو تایی و یک جفت مرکزی (4) 9 لوله سه تایی و غشاء
4. کدام مورد زیر در تشکیل **cross link** و تشکیل وضعیت ژلی نقش دارد؟  
(1) Vilin (2) Talin (3) Actin (4) Filamin
5. کدامیک از موارد زیر جزء پروتئین های تنظیمی نیستند؟  
(1) تروپومیوزین (2) تروپونین I (3) میوزین (4) تروپونین C
6. گزینه صحیح در مورد میکروتوبولها کدام است؟  
(1) تنها در یوکایوت ها هستند. (2) در تمایز نقشی ندارند.  
(3) انتقال حس در پروکاریوت را انجام می دهند. (4) تترااکسید اسمیوم فعال کننده اینهاست.
7. برای تشکیل کدام مورد زیر **MAPs** نقش دارد؟  
(1) میکروفیلانمنت ها (2) اکتین (3) میوزین (4) میکروتوبول
8. ....جلوی دپلمیریزه شدن میکروتوبولها را می گیرد و سبب مهار میتوز می شود.  
(1) فیلامین (2) سیتوکالازین B (3) تترااکسید اسمیوم (4) تاکسول
9. کدامیک از وارد زیر برای تشخیص سلول های سرطانی کاربرد دارد؟  
(1) سانتریول (2) میکروتوبول (3) رشته های بینابینی (4) اکتین
10. سیکلوز در جلبک نیتلا وابسته به کدام مورد زیر است؟  
(1) میکروتوبول (2) کراتین (3) رشته بینابینی (4) میکروفیلانمنت

پاسخ سولات مربوط به اسکلت سلولی

- 1- گزینه 2 صحیح است. ایمنوفلورسانس برای مشاهده فیلامنت های حد واسط بکار برده می شود.
- 2- گزینه 3 صحیح است.
- 3- گزینه 1 صحیح است.
- 4- گزینه 4 صحیح است.
- 5- گزینه 3 صحیح است.
- 6- گزینه 3 صحیح است. میکروتوبولها مخصوص یوکاریوتها بوده و در پروکاریوت ها پروتئین های مشابه دیده می شود.
- 7- گزینه 4 صحیح است.
- 8- گزینه 4 صحیح است.
- 9- گزینه 3 صحیح است.
- 10- گزینه 4 صحیح است. سیکلوز وابسته به میکروتوبول است اما در جلبک نیتلا وابسته به میکرو فیلامنت می باشد.

**نکته مهم:** داوطلبین محترم توجه فرمایید که با تهیه این جزوات دیگر نیاز به خرید هیچ گونه کتاب مرجع دیگری نخواهید داشت. برای اطلاع از نحوه دریافت جزوات کامل با شماره های زیر تماس حاصل فرمایید.

021/66902061 – 66902038 – 09372223756

013/33338002(رشت)

013/42342543(لاهیجان)