

نقش کربوهیدراتها در شناسایی سلول

را از سایر تخم‌ها تشخیص دهد و فقط با تخم گونه خود ترکیب می‌شود. بعضی از باکتریها ترجیحاً در مجرای گوارشی یا اداری به سر می‌برند، در حالیکه بقیه در ارگانهای مختلف جای می‌گیرند.

بنابراین تعجب آور نیست که کدگذاری زبان واکنشهای بین سلولی، علاقه شدیدی را در محققین در زمینه‌های مختلف بیولوژی و پزشکی ایجاد کرده است. گرچه ما هنوز اساس شیمیایی بیشتر پدیده‌های "شناسایی سلول" را نمی‌دانیم، در دهه اخیر پاسخهای روشنی در بعضی زمینه‌ها بدست آمده است. پروتئین‌ها که بیشتر واکنشهای شیمیایی داخل بدن موجود زنده را میانجی‌گری می‌کنند، در سطح سلول نیز موجودند و یقیناً در این زمینه نیز نقش دارند.

اکنون شواهد جمع‌آوری شده پیشنهاد می‌کنند که در بسیاری از حالات، کربوهیدرات‌ها (که غالباً به نام قندها خوانده می‌شوند) علائم اولیه برای شناسایی سلول به شمار می‌روند. کشفیات در خصوص درگیری قندهای ویژه در شناسایی سلولها در

قندهای سطحی به سلولها توانایی شناسایی و واکنش با یکدیگر را می‌دهند. داروهای جدید می‌توانند از این روزنه در بهبود عفونت و التهاب نقش ایفا کنند.

در سال ۱۹۵۲، مسکونا (Moscona) سلولهای یک جنین جوجه را جدا و در یک محلول آنزیمی به حالت انکوباسیون نگهداری کرده و آنها را به ملایمت چرخانید. سلولها بصورت جدا از یکدیگر باقی نماندند، بلکه بهم پیوسته و مجتمع جدیدی را ایجاد کردند. بعلاوه وی مشاهده کرد که وقتی سلولهای شبکه و سلولهای کبدی، به این طریق بهم پیوندند، سلولهای شبکه همیشه در بخش داخلی توده سلولی قرار میگیرند. ۳ سال بعد گروهی دیگر آزمایش مشابهی با سلولهای جنین دوزیستان انجام دادند که این سلولها، مثل آنچه از آن به دست آمده بودند، در لایه‌های بافتی قرار گرفتند.

این آزمایشات و مشاهدات بی‌شمار دیگر توانایی بالای سلولها را برای تشخیص یکدیگر و پاسخ مناسب، مورد آزمایش قرار میدهند. برای مثال، اسپرم می‌تواند تخم‌های گونه خود

✎ برای ایجاد بیماری، ویروسها، باکتریها یا پروتوزوئرها باید قادر باشند حداقل به سطح یکی از بافتها در یک میزبان مستعد بچسبند..... ✂

جلوگیری و درمان بیماریهای مختلف از جمله سرطان کاربردهای عملی خواهد داشت. بیولوژیستها اعتقاد دارند که سلولها بوسیله جفت ساختمانهای مکمل در سطحشان، یکدیگر را تشخیص می‌دهند. ساختمانی در روی یک سلول اطلاعات بیولوژیک را کد میکند که ساختمان موجود در روی سلول دیگر آن را شناسایی می‌کند. این ایده، تعمیم همان فرضیه قفل و کلید است که در سال ۱۸۹۷ توسط امیل فیشر (Emil Fischer) شیمی‌دان آلمانی، بیان شد. او با استفاده از این فرضیه، اختصاصی بودن واکنشهای بین آنزیمها و سوبستراشان را توضیح داد. یکی از پیشتازان علم ایمونولوژی در سال ۱۹۰۰ این فرضیه را برای واکنشهای بسیار اختصاصی سیستم ایمنی تعمیم داد و سپس از این فرضیه برای توضیح پدیده شناسایی بین اسپرم و تخم، استفاده شد.

در دهه ۱۹۲۰، فرضیه قفل و کلید، در زمره یکی از اساسی‌ترین تئوریه‌ها در بیولوژی سلولی قرار گرفت. اکنون، پس از سالها ماهیت و هویت

ملکولهای درگیر در شناسایی سلولی بصورت یک راز کامل باقی مانده است.

از دید بیشتر بیولوژیستها، این ایده که ملکولهای کربوهیدراتها، در شناسایی سلول نقش دارند، دور از ذهن می‌باشد. این گروه بزرگ ترکیبات، شامل مونوساکاریدها (قندهای ساده مثل گلوکز و فروکتوز)، الیگوساکاریدها و پلی‌ساکاریدها که از بهم پیوستن مونوساکاریدها ایجاد شده‌اند، می‌باشد.

تا اواخر دهه ۱۹۶۰، کربوهیدراتها فقط به عنوان منابع انرژی (به شکل مونوساکاریدها و ملکولهای ذخیره‌ای مثل نشاسته پلی‌ساکاریدی) و مواد ساختمانی (سلولز پلی‌ساکاریدی در گیاهان و کیتین در اسکلت خارجی حشرات) مطرح بودند. دو گروه بزرگ دیگر از مواد بیولوژیک - اسیدهای نوکلئیک، که اطلاعات ژنتیک را حمل می‌کنند و پروتئینها - از چند نظر مورد بحث و توجه بودند. در مقایسه، کربوهیدراتها کم اهمیت‌تر و در مرتبه دوم قرار می‌گرفتند.

به علت پیچیدگی بسیار زیاد ساختمان کربوهیدراتها، علاقه و تمایل برای مطالعه آنها بسیار کم بود. بر خلاف نوکلئوتیدها در اسیدهای نوکلئیک و آمینواسیدها در پروتئینها که فقط به یک صورت بهم متصل می‌شوند، واحدهای مونوساکاریدی در الیگوساکاریدها و پلی‌ساکاریدها در نقاط مختلفی می‌توانند به یکدیگر متصل شوند.

دو مونوساکارید یکسان می‌توانند با اتصال به یکدیگر، ۱۱ نوع مختلف از دی‌ساکاریدها را ایجاد کنند در حالیکه دو اسید آمینه فقط قدرت

ایجاد یک دی پپتید را دارند. حتی تعداد کمی مونوساکارید می‌توانند ترکیبات متنوع فراوانی ایجاد کنند که تعدادی از آنها دارای ساختمانهای شاخه‌دار هستند.

چهار نوکلئوتید مختلف فقط ۲۴، تترانوکلئوتید متفاوت ایجاد می‌کنند در حالیکه ۴ مونوساکارید مختلف ۳۵۵۶۰ تتراساکارید مختلف را تولید می‌کنند.

این پتانسیل برای تنوع ساختمانی برای یک شیمی‌دان که کربوهیدراتها را مطالعه می‌کند، موجب ناراحتی است، اما برای سلولها بسیار مناسب و کمک دهنده است، این امر سبب می‌شود که پلی‌مرهای قندی به طور مؤثری به عنوان پیام آوران اطلاعات عمل کنند.

کربوهیدرات‌ها در مقایسه با نوکلئیک اسیدها یا پروتئین‌ها، اطلاعات بیشتری در واحد وزن، حمل می‌کنند. بنابراین مونوساکاریدها به عنوان حروف یک لغت نامه تخصص یافته بیولوژیک مطرح می‌شوند و کلمات کربوهیدرات بوسیله تغییرات در مونوساکاریدها، تغییرات در ارتباط بین آنها و حضور یا غیاب شاخه‌ها ساخته می‌شوند.

گزارشهای پراکنده در این خصوص که کربوهیدراتها، تخصصی بودن را تعیین می‌کنند، در گزارشهای علمی کاملاً تازه و جدید می‌باشد گرچه اغلب به آنها توجهی نمی‌شود. برای مثال تا دهه ۱۹۵۰، بخوبی مشخص شد که پلی‌ساکاریدها تزریق شده، تولید آنتی‌بادی در حیوانات را تحریک می‌کنند. همچنین محققین می‌دانستند که انواع گروه خونی ABO بر اساس قندهای روی سلولهای خونی مشخص

می‌شوند و ویروس آنفلونزا بواسطه یک قند به نام اسیدسیالیک به یک گویچه قرمز متصل می‌شود. به هر صورت تا دهه ۱۹۶۰، اهمیت قندها شناخته نشده بود.

دو کشف بزرگ، این تغییر را ایجاد کرد. اول اینکه مشخص شد که همه سلولها دارای یک پوشش قندی هستند. قسمت بیشتر این پوشش از گلیکوپروتئینها و گلیکولیپیدها ساخته شده است که اینها دو نوع پیچیده از کربوهیدراتها هستند که در آنها قندها به ترتیب به پروتئینها و چربیها متصل می‌باشند.

چندین هزار ساختمان گلیکوپروتئینی و گلیکولیپیدی شناخته شده‌اند و تقریباً هر روز به تعداد آنها افزوده می‌شود. این تنوع، یقیناً مهم و با ارزش است. ساختمانهای سطحی روی یک سلول، در جریان رشد تغییر، تمایز یا تحلیل می‌یابند، صف‌آرایی کربوهیدراتها در روی سلولهای سرطانی، بطور قابل ملاحظه‌ای با آنچه در سلولهای سالم وجود دارد، متفاوت می‌باشد.

محرک دیگری از مطالعات لکتین‌ها - گروهی از پروتئینها که می‌توانند بطور سریع، انتخابی و برگشت پذیر با قندها متصل شوند - بدست آمد. بیولوژیست‌ها در ابتدا تصور می‌کردند که لکتین‌ها فقط در گیاهان یافت می‌شوند، اما در حقیقت آنها در تمامی طبیعت پراکنده‌اند. لکتین‌ها غالباً در روی سطح سلولها دیده می‌شوند، جایی که بصورت استراتژیک مستقر می‌شوند تا با کربوهیدراتهای سلولهای مجاور متصل شوند. اینها بسیار تخصص یافته هستند: لکتین‌ها نه تنها انواع مختلف

مونوساکاریدها بلکه انواع الیگوساکاریدها را نیز از یکدیگر تشخیص میدهند.

کشف نقش واکنشها س لکتین - کربوهیدرات برای شناسایی در نتیجه مطالعات آشول (Ashwell) و مورل (Morell) بدست آمد. آنها، در سال ۱۹۶۸، از طریق واکنشهای آنزیمی، تعدادی از ملکولهای اسیدسیالیک را از کلیکوپروتئینهای پلاسمایی ویژه جدا کردند، سپس کلیکوپروتئینها را به خرگوش تزریق نمودند. معمولاً باید این ملکولها برای مدتی در جریان خون حیوان باقی بمانند اما ملکولهای بدون اسید سیالیک، به سرعت محو شدند.

آنها دریافتند که ساخت کلیکوپروتئینها در کبد کامل می شود. حذف کردن اسیدهای سیالیک، گالاکتوز موجود در کلیکوپروتئینها را بدون پوشش نگه می دارد و گالاکتوز آشکار شده به یک لکتین در سلولهای کبدی متصل می شود. در نتیجه، محققین دریافتند که اگر اسیدهای سیالیک و گالاکتوزهای بدون پوشش را از کلیکوپروتئینها، جدا کنند، سرعتی که ملکولها از خون محو می شوند، به حد طبیعی برمیگردد. از این نتایج، آشول و مورل نتیجه گرفتند که زنجیرهای جانبی کربوهیدراتها بر روی پروتئینها، ممکن است به عنوان نشانه هایی برای تشخیص پروتئینی که باید از جریان خون حذف و بالاخره شکسته شود، بکار بروند.

همانند کربوهیدراتهای سطحی، لکتینهای سطحی دچار تغییراتی می شوند که با حالات فیزیولوژیک و پاتولوژیک سلول مطابقت دارند. مثلاً در سال ۱۹۸۱، نشان داده شد که سلولهای

توموری در موش و انسان دارای یک لکتین سطحی هستند که در سلولهای سالم وجود ندارد. مطالعات بعدی نشان دادند که این لکتین در پیشرفت متاستاز نقش دارد.

نشان دادن نقش قابل ملاحظه قندهای سطحی و ملکولهایی که به آنها متصل می شوند، اخیراً از مطالعات دانشمندان بر روی تشکیل جنین به دست آمده است. این افراد ضمن مطالعه جنینهای موش نشان داده اند که همزمان با تقسیم تخم لقاح یافته، ساختمانهای کربوهیدراتی روی سلولهای جنینی در جهت مشخصی تغییر می کنند. یکی از این کربوهیدراتها یک تری ساکارید است که به دو نام SSEA-۱ (آنتی ژن جنینی مخصوص دوره ای ۱) و Lewis^x (Le^x) خوانده می شود. این کربوهیدرات در مرحله ۸ تا ۱۶ سلولی، یعنی دقیقاً زمانی که جنین از یک گروه سلولی سست به شکل یک توپ نرم بهم چسبیده تشکیل شده است، ظاهر می گردد.

این گروه همچنین نشان داده اند که ترکیبات محلول که واحدهای چندتایی از همان تری ساکارید را دارا می باشند، فرآیند بهم چسبیدن و در نتیجه تولید جنین را مهار میکنند. کربوهیدراتهای بسیار نزدیک اما متفاوت از نظر ساختمانی تأثیری بر این پدیده نداشتند. بنابراین تری ساکارید Le^x، در پدیده متراکم شدن نقش دارد.

بنابراین کربوهیدراتهای چسبنده برای رشد جنین ضروری هستند. با ادامه تحقیقات، نقش اینها در فرآیند متراکم شدن بیشتر مشخص خواهد شد. امروزه، دو پدیده کاملاً مشخص از

این نوع، چسبیدن میکروب به سلولهای میزبان و چسبیدن گویچه‌های سفید به عروق خونی است. شناخته شده‌ترین این واکنش‌ها، اتصال میکروبی است که تقریباً به مدت دو دهه مورد مطالعه بوده و به عنوان یک مدل برای انواع مختلف شناسایی سلول به واسطه کربوهیدراتها، بکار می‌رود.

برای ایجاد بیماری، ویروسها، باکتریها یا پروتوزوئرها باید قادر باشند حداقل به سطح یکی از بافتها در یک میزان مستعد، بچسبند. عوامل عفونت‌زا که فاقد این توانایی باشند بوسیله مکانیسم‌های دفاع طبیعی بدن از محل‌های مستعد عفونت دور میشوند. برای مثال، میکروارگانیزم‌های مجرای فوقانی تنفسی، ممکن است بلعیده شوند و بالاخره توسط اسید معده تخریب گردند، یا آنهایی که در مجرای ادراری هستند، توسط ادرار خارج می‌شوند.

در دهه ۱۹۵۰، اولین سرنخ در خصوص مکانیسم چسبیدن باکتریها بدست آمد. دانشمندان نشان دادند که بیشتر نژادهای *Escherichia coli* (یک باکتری ساکن در روده که در سایر بافتهای دیگر نیز میتواند کلنی تولید کند) و باکتریهای مشابه میتوانند به اریتروسیت‌ها یا گویچه‌های قرمز و از طریق پوشش اپی تلیال بافتها به سایر سلولها، بچسبند. در حضور باکتریهای چسبنده، اریتروسیت‌ها در بین یکدیگر فرو می‌روند، پدیده‌ای که همواگلوتیناسیون نامیده میشود. (محققین اکنون بصورت رایج از همواگلوتیناسیون به عنوان یک تست ساده

جهت چسبیدن باکتریها به سلولهای حیوانی استفاده می‌کنند). دانشمندان برای درک این مسئله که چگونه باکتریها به سلولها متصل میشوند، آنها را در معرض دسته بزرگی از ترکیبات قرار دادند. آنها دریافتند که فقط مونوساکارید مانوز و قندهای بسیار مشابه میتوانند همواگلوتیناسیون را مهار کنند.

اکنون شواهد آزمایشگاهی فراوانی این نتیجه را تأیید و تقویت می‌کنند که اتصال باکتریها به قندهای سطحی سلول میزبان، عفونت را آغاز می‌کنند.

دانشمندان همچنین در مشاهدات مهمی نشان دادند که نژادهای باکتریایی مسئول همواگلوتیناسیون حساس به مانوز دارای زوائد میکروسکپی مو مانند در روی سطحشان هستند. قطر این ساختمانها ۵ تا ۱۰ نانومتر و طول آنها برابر با چندین صد نانومتر میباشد و آنها را فیمبریا (Fimbriae) نامیدند که از لغت لاتین برای "ریشه" گرفته شده است.

تقریباً بصورت همزمان محقق دیگری همین ساختمانها را توصیف کرد و آنها را Pili نامید که از لغت لاتین برای "موها" گرفته شده است. هر دو اصطلاح هنوز مورد استفاده‌اند. گروه دیگری از محققین در سال ۱۹۷۰، گزارشهایی در خصوص چسبیدن انتخابی

باکتریها به فرورفتگیهای موجود در داخل حفره دهانی ارائه می‌دادند. این گروه مشاهده کردند که *Actinomyces naeslundii* روی سطوح اپی تلیال نوزادان بدون دندان و دندانهای بچه‌ها و بزرگسالان، کلنی تولید میکند. بالعکس، باکتری مشابه آن یعنی *A. viscosus* قبل از اینکه لثه‌ها توسط دندانها از هم گسیخته شوند، در دهان ظاهر نمیشود، این باکتری دندان را نسبت به سطوح اپی تلیال دهانی ترجیح می‌دهد.

امروزه به خوبی روشن است که تخصصی بودن بافتی چسبیدن باکتریایی یک پدیده عمومی است. مثلاً، *E. coli* که شایعترین علت عفونت‌های مجرای ادراری است، در بافت‌های اطراف مجاری که کلیه‌ها و مثانه را به هم متصل می‌کنند فراوان می‌باشد، اما در مجرای فوقانی تنفسی بندرت یافت میشود. بالعکس، استرپتوکوک‌های گروه A که فقط در پوست و مجرای فوقانی تنفس کلنی تشکیل میدهند و بندرت سبب بروز عفونت‌های مجرای ادراری میشوند.

چسبیدن باکتریایی نه تنها بین بافت‌ها، بلکه بین گونه‌ها و گاهی اوقات بین افراد یک گونه، بر حسب سن، نقشه ژنتیکی و سلامت تغییر میکند. گروهی از دانشمندان عفونت زایی نژاد k88 از *E. coli* را مورد بررسی قرار دادند. از آنجا که این باکتریها باعث بروز اسهال در بچه خوکها می‌شوند، برای کشاورزان یک آفت پرخرج محسوب میشوند. این گروه دریافتند که باکتری k88 به سلولهای روده‌ای خوکچه‌های مستعد، می‌چسبد اما به سلولهای روده‌ای خوکهای بالغ یا انسانها نچسبیده و نمی‌تواند عفونت ایجاد

کند. باکتریهای جهش یافته که توانایی اتصال به سلولهای روده‌ای را از دست داده‌اند، قادر به عفونی کردن حیوانات نمی‌باشند.

بعلاوه، همانطور که کار این گروه نشان داد، بعضی بچه خوکها نسبت به باکتری k88 مقاومت ژنتیکی داشتند و حتی باکتریهای دارای قدرت بیماری‌زایی نمی‌توانستند به سلولهای روده‌هایشان متصل شوند. کشاورزان با انتخاب بچه خوکهای ایمن از نظر ژنتیکی برای پرورش، قادر خواهند بود که نژاد مقاوم به k88 را تولید کنند.

نیسریاگونورا *Neisseria gonorrhoeae*. مثال دیگری از تخصصی بودن گونه‌های حیوانی و بافت است. این ارگانیزم به سلولهای ناحیه تناسلی و اپی تلیوم دهان انسان می‌چسبد اما به سلولهای دیگر ارگانها یا گونه‌های حیوانی متصل نمیشود. این حقیقت بیان میکند که چرا انسانها، میزبان منحصر به فرد *N. gonorrhoeae* هستند و چرا دیگر حیوانات به آن مبتلا نمیشوند.

افک (ofek) در سال ۱۹۷۷ با ارائه یک پیشنهاد، محرکی قوی برای مطالعه چسبیدن باکتریایی ایجاد کرد. وی پیشنهاد کرد که چسبیدن باکتریایی در اثر اتصال لیکتین‌های سطحی روی باکتری به قندهای مکمل سلولهای میزبان انجام میگیرد. این ایده از دید عمومی معتبر می‌باشد. تحقیقات در بسیاری از آزمایشگاهها نشان داده‌اند که باکتریها در اولین مرحله از فرآیند عفونت نیازمند لکتین‌هایشان برای چسبیدن به بافت‌های میزبان می‌باشند.

در حقیقت برای مداخله کردن در اتصال باکتریایی، حتی نیاز به استفاده از کربوهیدرات وجود ندارد. هر عاملی که بصورت رقابتی به لکتین باکتریایی یا کربوهیدرات سطحی سلول میزبان متصل شود، می‌تواند این کار را انجام دهد.

لکتین‌های باکتریایی اکنون، کانون بیشتر مطالعات را تشکیل می‌دهند، هرچند هنوز مطالعات بسیاری برای انجام باقی مانده است. شناخته شده‌ترین لکتین‌ها، لکتین‌های نوع A فیمبریایی E.Coli هستند که ترجیحاً به گلیکوپروتئین‌های سطحی دارای مانوز متصل میشوند. تحقیقات دیگر بر روی E.Coli در دهه گذشته، فیمبریایی P را با جزئیات توصیف کرده است. این فیمبریا بطور اختصاصی با ماده گروه خونی P، که یک گلیکولیپید دارای دی ساکارید گالابیوز است، متصل میشود. این مطالعات خصوصیات لکتین‌ها را در گروه بزرگی از نژادها و گونه‌های باکتریایی، مشخص کرد.


این مطالعات نشان دادند که باکتریها تنها به انتهای سطحی کربوهیدراتها متصل نمیشوند،

بلکه آنها بعضی اوقات به قندهای موجود در داخل ساختمان نیز متصل میشوند. بعلاوه، باکتریهای مختلف می‌توانند به قسمتهای مختلف یک کربوهیدرات متصل شوند. گاهی اوقات، فقط یک سطح از یک الیگوساکارید در روی یک سلول خاص، آشکار است و در نتیجه سلول فقط میتواند به یک نوع باکتری متصل شود و قدرت اتصال به انواع دیگر را ندارد. بنابراین توانایی قندهای سطحی سلول برای اینکه بعنوان محل‌های اتصال محسوب شوند، نه تنها به حضور این قندها، بلکه به نحوه حضور آنها و در دسترس بودنشان وابسته است.

اکنون شواهد آزمایشگاهی فراوانی، این نتیجه را تأیید و تقویت می‌کنند که اتصال باکتریها به قندهای سطحی سلول میزبان، عفونت را آغاز میکنند. مثلاً، سلول‌های اپی تلیال مجرای ادراری در اندک افرادی که ماده گروه خونی P را ندارند، نمی‌تواند به E.Coli دارای فیمبریای P متصل شود. این چنین افرادی در مقایسه با سایرین کمتر مستعد عفونت‌های ایجاد شده توسط این باکتریها می‌باشند. در هر صورت آزمایشات نشان داده‌اند که اگر سلولهای اپی تلیال در ابتدا با یک گلیکولیپید صناعی دارای گالابیوز پوشیده شوند، باکتری می‌تواند به آنها متصل شود.

بطور مشابه، سلولهای روده بچه خوکها که به E.Coli نوع k88 مولد اسهال، مقاوم هستند، فاقد کربوهیدرات بزرگی هستند که باکتری می‌تواند به آن متصل شود. گرچه، ساختمان دقیق این کربوهیدرات هنوز مشخص نشده است، روشن است که در بچه خوکهای مستعد

موجود است و در خوک‌های بالغ یافت نمیشود. این بیان میکند که چرا باکتریها نمی‌توانند به روده خوک‌های بالغ متصل شده و کلنی تولید کنند، در حالیکه بچه خوک‌های جوان سبب ایجاد عفونت میشوند.

 مکانیسمی که به لکوسیت‌ها کمک می‌کند تا سد اندوتلیالی را بشکنند، برای انجام وظایف آنها در غلبه بر عفونت‌ها غیرقابل چشم‌پوشی است.

مورد جالب دیگر، نژاد k99 از E.coli است. همانند نژاد k99, k88 سبب بروز اسهال در حیوانات مزرعه میگردد اما بر انسان تأثیری ندارد. این نژاد نسبت به k88, کمتر جنبه اختصاصی دارد زیرا میتواند بره‌ها و گوساله‌های جوان را نیز علاوه بر بچه خوک‌ها، آلوده نماید. باکتری k99 بطور اختصاصی به یک گلیکولیپید غیرعادی که دارای N - گلیکولویل نورامینیک اسید (یک نوع خاص از اسید سیالیک) متصل به لاکتوزیل سرآمید است، متصل میشود. این گلیکولیپید که در بچه خوک‌ها، گوساله‌ها و بره‌ها موجود است، در سلول‌های خوک‌های بالغ و انسان وجود ندارد و این سلول‌ها در عوض دارای N - استیل نورامینیک اسید که یک آنالوگ غیرقابل اتصال از اسید سیالیک است، می‌باشند. اینجا یک اختلاف جزئی بین دو قند بسیار مشابه جابجایی یک

گروه استیل بوسیله یک گروه گلیکولویل - براحتی توسط باکتریها تشخیص داده شده و محدوده میزبانی عفونت بوسیله این ارگانیزم را بیان می‌کند.

قطعیت بیشتر نتایج بالا، در آزمایشهایی که اخیراً بر روی دولکتین فیمبریایی از E.coli که مجاری ادراری انسان و سگ را عفونی می‌کنند، بدست آمده است. هردو لکتین، گالابیوز را تشخیص می‌دهند، اما یکی فقط به سلول‌های اپی تلیال مجرای ادراری انسان و دیگری به این سلول‌ها در سگ، متصل می‌شود. گلیکولیپیدهای حاوی گالابیوز در روی سطح سلول به طرق مختلف و دقیق قرار گرفته‌اند. این الگوهای اتصال به لکتین با اختصاصات میزبانی نژاد E.coli هماهنگی دارد.

چون چسبندگی باکتریایی نقطه بحرانی برای ایجاد عفونت است، پزشکان محقق بطور جدی، استفاده از قندها را برای جلوگیری و درمان مد نظر قرار داده‌اند. قندهایی که بطور انتخابی چسبیدن را مهار کنند میتوانند به عنوان دام ملکولی عمل کرده و باکتریهای پاتولوژیک را قبل از رسیدن آنها به بافت‌های هدفشان از بین ببرند. بیشترین توجه به عفونت‌های مجرای ادراری معطوف شده است زیرا بارها دیده شده است که فقط نسبت به عفونت‌های تنفسی، ثانویه هستند.

گروهی از محققین در سال ۱۹۷۹ یک نژاد اختصاصی برای مانوز از E.coli را بداخل مثانه موش تزریق کردند. در بعضی حیوانات متیل آلفا مانوزید - قندی که در لوله آزمایش، اتصال باکتریایی را به سلول‌های اپی تلیال مهار می‌کند

- نیز تزریق شد. حضور قند، سبب کاهش تولید کلنی در مجرای ادراری توسط باکتری شد.

محقق دیگری آزمایشات مشابهی را با E.coli دارای فیمبریای P که کلیه‌های موش را عفونی می‌کند، انجام داد. او باکتریها را در محلول‌های گلوبوتتراوز (globotetraose) - قندی که در گلیکولیپید سلولهای کلیه وجود دارد، انکوباسیون کرد. وقتی که این باکتریها را به موش تزریق کرد، آنها در مقایسه با باکتریهای موجود در شرایط عادی زمان کوتاهی در کلیه‌ها باقی ماندند. نتایج مشابهی در این زمینه از آزمایشات انجام شده بر روی میمون نیز بدست آمد: انکوباسیون E.coli دارای فیمبریای P با یک قند گالابیوز مانند، شروع عفونت‌های ادراری را بطور معنی‌داری به تأخیر انداخت.

گلیکوپپتیدها نیز می‌توانند در اتصال باکتریها به بافت‌های میزبان مداخله کنند. در سال ۱۹۹۰ دانشمندان نشان دادند که تزریق گلیکولیپید گرفته شده از پلاسمای خون گاو، می‌تواند گوساله‌های تازه متولد شده را در مقابل مقادیر کشنده E.coli، حفظ کند. گلیکوپپتیدها دارای قندهایی هستند که باکتریها نسبت به آنها تمایل دارند. این گلیکولیپیدها چسبیدن باکتریها را به روده حیوانات تحت مطالعه کاهش می‌دهند.

در حقیقت، برای مداخله کردن در اتصال باکتریایی، حتی نیاز به استفاده از کربوهیدرات وجود ندارد - هر عاملی که بصورت رقابتی به لکتین باکتریایی یا کربوهیدرات سطحی سلول میزبان متصل شود، میتواند این کار را انجام

دهد. برای مثال، گروهی از محققین از یک آنتی‌بادی بر علیه مانوز استفاده کردند تا اثر عفونت‌زایی E.coli اختصاصی برای مانوز، در موش جلوگیری کنند. این آنتی‌بادیها به مانوز روی سلولها متصل میشوند، بنابراین محل‌های اتصال باکتریایی را اشغال می‌نمایند.

این آزمایشات موفقیت آمیز، یک نمونه آشکار برای درمانهای ضد چسبندگی بر علیه بیماریهای میکروبی را ایجاد میکند، اکنون، کاربرد این روش در انسان در معرض تحقیقات وسیع قرار دارد. مطالعات بیشتر بر روی قندها در روی سلولهای میزبان و لکتین‌های باکتریایی، منجر به طراحی بهتری برای مهارگران inhibitors چسبیدن شد. یک نکته درباره این روش مشخص است: چون عوامل عفونت زای مختلف - حتی باکتریهای مختلف یک نژاد - می‌توانند انواع مختلفی از کربوهیدرات‌های اختصاصی را داشته باشند، بدون شک زنجیره‌ای از مهارگران مورد نیاز است تا از بروز بیماریها جلوگیری و یا آنها را درمان کند.

واکنشهای ایجاد شده بوسیله کربوهیدرات‌ها بین سلولها، به پدیده‌های پاتولوژیک اختصاص ندارند، آنها بطور قطع برای عمل طبیعی سیستم ایمنی نیز مهم هستند. سیستم ایمنی اجزاء مختلف دارد، اما مهمترین سربازان آن سلول‌های به نام لوکوسیت‌ها هستند. این گروه شامل مجموعه‌ای از گویچه‌های سفید مختلف - لنفوسیت‌ها، مونوسیت‌ها و نوتروفیل‌ها - هستند که همراه با یکدیگر برای حذف باکتریها و دیگر عوامل

مداخله‌گر و برای میانجیگری پاسخهای التهابی در بافت‌های آسیب‌دیده، فعالیت می‌کنند. همه این سلول‌ها در خون گردش می‌کنند، اما مهمترین اعمالشان را در فضاهای خارج عروقی انجام می‌دهند.

تصویر بدست آمده از تحقیقات این است که پوشش داخلی عروق خونی، که اندوتلیوم نامیده می‌شود، بصورت فعال گویچه‌های سفید را بدام انداخته و آنها را به جاهایی می‌فرستد که مورد نیاز هستند. این فرآیند، نیازمند یک شناسایی بسیار دقیق و منظم بین لوکوسیت‌های در حال گردش و سلول‌های اندوتلیال است.

بنظر میرسد که چنین شناسایی بوسیله خانواده‌ای از لکتین‌های مشابه از نظر ساختمانی، انجام می‌شود. از آنجا که این زمینه تحقیقاتی بسیار جدید است و غالباً آزمایشگاه‌های مختلف، بطور همزمان ملکولهای چسبنده یکسانی را معرفی میکنند، نامگذاری آنها هنوز قطعی نیست. اکثر محققین، از این ملکولها بعنوان سلکتین (Selectin) یاد می‌کنند، زیرا میانجیگری ارتباط انتخابی بین سلولها را بر عهده دارند. نام دیگر که بصورت LEC-CAMS مستداول است، یک علامت اختصاری برای ملکولهای چسبنده به سلول لوکوسیت (لکتین) می‌باشد.

سلکتین‌ها پروتئینهای مرکب بسیار نامتقارن هستند که طراحی موزائیکی غیرعادی دارند. آنها دارای سه نوع جایگاه عملی هستند: جایگاه، اول سلکتین را در غشاء سلول نگه میدارد و دومین جایگاه، قسمت عمده بدنه

ملکول را تشکیل می‌دهد. جایگاه سوم که در نوک خارج سلولی ملکول قرار دارد، از نظر ساختمانی مشابه لکتین‌های حیوانی است که فقط در حضور یونهای کلسیم فعالیت میکنند. اتصال لیگاندهای کربوهیدراتی به این جایگاه، در عمل سلکتین‌ها برای واکنش‌های بین سلولی، اهمیت اساسی دارد.

حدود ۱۰ سال پیش، گروهی از دانشمندان پایه و اساس دانستنی‌های امروز را که چگونه سلکتین‌ها (که ناشناخته بودند) به حرکت لنفوسیت‌ها جهت می‌دهند، بنا کردند. لنفوسیت‌ها در میان سایر لوکوسیت‌ها، بی‌مانند هستند از آن جهت که آنها دائماً در بدن در جهت کشف آنتی‌ژنهای بیگانه (ملکولهای معنی‌دار از دید ایمنولوژیک)، اعم از باکتریها، ویروسها و مانند آن گردش می‌کنند. به این منظور، لنفوسیت‌ها عروق خونی را ترک گفته و از عقده‌های لنفاوی، لوزه‌ها، آدنوئیدها، پلاک‌های پی‌یر در روده و یا دیگر ارگانهای لنفوئیدی ثانویه می‌گذرند. لنفوسیت‌های گوناگون بصورت انتخابی مهاجرت می‌کنند یا در ارگانهای ویژه، مستقر میشوند. برای خروج از جریان خون، لنفوسیت‌ها ابتدا باید به یک رگ خونی نخصص یافته با قطر کوچکتر از ۳۰ میکرون، متصل شوند، که به عنوان سیاهرکچه‌های اندوتلیالی خوانده میشوند.

با استفاده از تکنیک ردیابی، دانشمندان مشاهده کردند که اختصاصی بودن استقرار لنفوسیت‌های موش توسط واکنش انتخابی آنها با سیاهرکچه‌های اندوتلیالی در ارگانهای هدفشان، دیکته می‌شود. این گروه سپس یک

آنتی‌بادی مونوکلنال به نام MEL-14 ساختند که فقط به لنفوسیت‌های موش که به عقده‌های لنفاوی محیطی مهاجرت کرده باشد، متصل می‌شود. در برشهای بافتی، آنتی‌بادی اتصال لنفوسیت را به سیاهرگچه‌های اندوتلیالی بافت‌هایشان، مهار میکند اما بر ارگانهای لنفاوی دیگر تأثیری ندارد. MEL-14 پس از تزریق شدن به موش، باعث مهار مهاجرت لنفوسیت‌ها به عقده‌های لنفاوی محیطی می‌شود.

این دانشمندان درصدد برآمدند تا نشان دهند که آنتی‌بادیشان در روی غشاء لنفوسیت به یک گلیکوپروتئین متصل می‌شود که اکنون به نام L - سلکتین خوانده می‌شود. چون گلیکوپروتئین، مسئول اتصال اختصاصی لنفوسیت به سیاهرگچه‌های اندوتلیالی می‌باشد، اکنون به نام "گیرنده استقرار دهنده" نیز خوانده می‌شوند.

اگر سیاهرگچه‌های اندوتلیالی عقده‌های لنفاوی در معرض محلول‌هایی از L - سلکتین قرار گیرند، لنفوسیت‌ها نمی‌توانند به آنها متصل شوند؛ یعنی ملکولهای L - سلکتین همهٔ محللهای اتصال ممکن بروی سلولهای اندوتلیال را اشغال میکنند. بالعکس نشان داده شده است که قندهای کوچک و ویژه و پلی ساکاریدهای بزرگتر نیز می‌توانند واکنش بین لنفوسیت‌ها و سیاهرگچه‌های اندوتلیالی را مهار کنند. در این حالات، قندها به L - سلکتین متصل هستند.

در سال ۱۹۸۹، آزمایشات جداگانه توسط محققین نشان داد که گیرنده استقرار دهنده، چسبیدن لنفوسیت‌ها را به سلول‌های اندوتلیال،

میانگیری میکند. ساختمان کربوهیدرات اندوتلیالی که به آن متصل میشوند هنوز ناشناخته است.

بر خلاف گیرنده استقرار دهنده، دو سلکتین شناخته شده دیگر عمدتاً، در روی سلول‌های اندوتلیال و فقط زمانیکه بصورت فعال لوکوسیت‌ها را جذب می‌کنند، دیده می‌شوند. یکی از اینها، E - سلکتین (ELAM-1)، در سال ۱۹۸۷ کشف شد. سومین عضو این گروه، سلکتین P (که قبلاً به نامهای GMP-140 و PADGEM شناخته می‌شد)، بصورت جداگانه دو سال بعد کشف شد.

محققین نشان داده‌اند که چگونه بافتها از سلکتین‌ها برای راندن گویچه‌های سفید به محللهای مورد نیاز، استفاده می‌کنند. وقتی که یک بافت عفونی می‌شود، بصورت دفاعی پروتئینهایی به نام سایتوکین مثلاً اینترلوکین-۱ و فاکتور ایجاد کننده نکروز در بافتها، را ترشح میکند. سایتوکین‌ها، باعث تحریک سلول‌های اندوتلیال در سیاهرگچه‌ها میشوند تا سلکتین‌های P و E را در سطح خود قرار دهند. گویچه‌های سفید در حال عبور به این ملکول‌های بیرون زده، می‌چسبند، زیرا پوشش کربوهیدراتیشان دارای ساختمانهای مکمل است. یک لوکوسیت وقتی که به دیواره یک سیاهرگچه متصل شد، می‌تواند با فشردن کردن نواحی بین سلولهای اندوتلیال مجاور، جریان خون را ترک کند.

این دو سلکتین در زمانهای مختلف بر روی سلول‌های اندوتلیال، ظاهر میشوند و انواع مختلفی از گویچه‌های سفید را فرا می‌خوانند.

سلولهای اندوتلیال دارای یک توده ذخیره‌ای داخلی از سلکتین‌های P هستند که میتوانند چند دقیقه پس از شروع عفونت به سطح سلول انتقال یابند. بنابراین سلکتین P می‌تواند لوکوسیت‌هایی را که در مراحل اولیه دفاع ایمنولوژیک فعالیت می‌کنند، به سمت خود بکشد برعکس، سلول‌های اندوتلیال، سلکتین E را فقط زمانی که مورد نیاز باشد سنتز می‌کنند، بنابراین زمان بیشتری طول می‌کشد تا ظاهر شود. بنظر می‌رسد این سلکتین تا حدود ۴ ساعت پس از شروع یک عفونت بسیار مهم باشد و پس از آن تدریجاً محو میشود.

مکانیسمی که به لوکوسیت‌ها کمک می‌کند تا سد اندوتلیالی را بشکنند، برای انجام وظایف آنها در غلبه بر عفونت‌ها، غیرقابل چشم‌پوشی است. اگر این عمل بطور نامناسب صورت گیرد، همین مکانیسم به لوکوسیت‌ها اجازه میدهد تا در بافت‌هایی که به آنجا تعلق ندارند، تجمع یابند و بنابراین سبب آسیب‌بافتی، التهاب و درد میشوند.

برای مثال، التهاب آرتریت رماتوئید (rheumatoid arthritis) وقتی ایجاد میشود که گویچه‌های سفید وارد مفاصل شده و آنزیم‌های شکننده پروتئین‌ها، رادیکال‌های اکسیژن و سایر فاکتورهای سمی را ترشح می‌کنند. مثال دیگر، صدمه بافتی در اثر برقراری جریان خون مجدد بافتها است، اختلالاتی که پس از قطع موقتی جریان خون بافت مثلاً در مدت حمله قلبی، بروز میکند. وقتی که جریان خون دوباره برقرار میشود، گویچه‌های سفید، بافت‌های آسیب دیده در اثر

فقدان اکسیژن را تخریب میکنند.

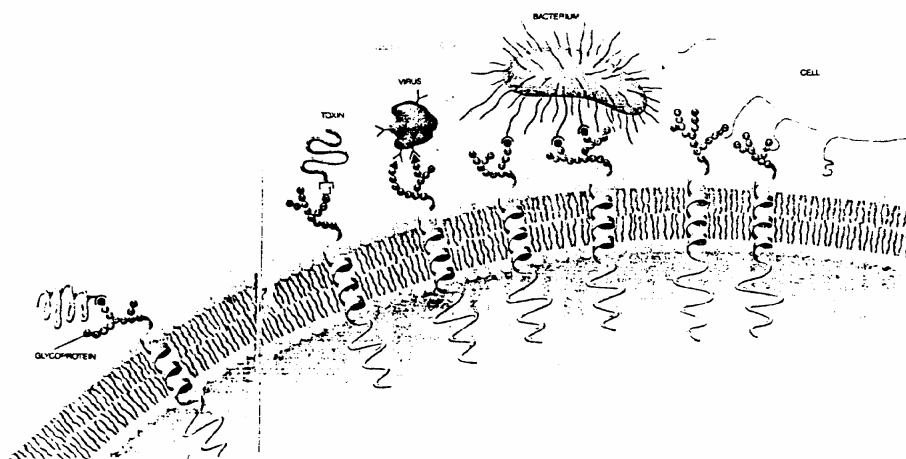
ابداع عوامل دارویی که واکنش‌های التهابی مختلف را مهار میکنند، علاقه شدیدی در بخش‌های آکادمی کلینیکی و صنعتی ایجاد کرده است. از دیدگاه تئوریک، هر دارویی که با چسبیدن گویچه‌های سفید به اندوتلیوم و در نتیجه با خروج آنها از عروق خونی مداخله کند، ضدالتهاب است. راه پیدا کردن چنین داروهایی، کشف شکل نواحی اتصال ملکولهای سلکتین و شکل کربوهیدرات‌هایی که با آنها جور میشوند، است. کار برای تعیین این شکلها، به صورت دشوار پیش می‌رود. همگام با این تحقیقات، تلاش شدیدی صورت می‌گیرد که مهارگران کربوهیدراتی سلکتین‌های P و E سنتز شوند.

برای این که یک درمان ضدچسبندگی، موفق باشد، داروها باید بصورت همزمان دو هدف ظاهراً ناسازگار را برآورده کنند. از یک طرف، آنها باید مانع از ترک نامناسب گویچه‌های سفید از جریان خون شوند. از طرف دیگر باید اجازه دهند که سلولها به جاهای مورد نیاز بروند. این اهداف قابل دستیابی هستند زیرا اختصاصات ملکولهای چسبنده در بافت‌های مختلف متفاوت است.

برای مثال، می‌توان دارویی را تصور کرد که مانع از ورود گویچه‌های سفید به مفاصل میشود اما از ورود آنها به سایر قسمت‌های بدن جلوگیری نمی‌کند. جدا از درگیری اینها در التهاب، ملکولهای متصل شونده به سلول، ممکن است در دیگر بیماریها نیز نقش داشته باشند، از جمله انتشار سلول‌های سرطانی از تومور اصلی در سرتاسر بدن.

می آیند، متصل میشود که شاید متاستاز خودشان را تحریک کنند. بعضی سلولهای بدخیم، ملکولهای چسبنده که بخشی در دفاع بدن هستند را فرا میخوانند. اگر چنین باشد، داروهای ضد چسبندگی می توانند بعنوان ضدمتاستاز نیز عمل کنند.

برای مثال، کربوهیدراتهای قابل تشخیص توسط سلکتین E در روی سلولهای تومورهای مختلف از جمله بعضی سرطانها، دیده شده اند. اخیراً گزارش شده است که حداقل یک نوع از سلولهای سرطانی انسان بطور اختصاصی به سلکتین E که در روی اندوتلیوم فعال شده پدید



گرچه اهمیت کربوهیدراتها در شناسایی سلول بسیار وسیع است، انواع دیگر شناسایی که بر اساس یک زبان پپتیدی هستند نیز وجود دارد. برای مثال، در بعضی اشکال اتصال، پروتئینهای سطحی به نام اینتگرین و پپتیدهای مکمل درگیر می شوند. وجود بیش از یک سیستم برای فعالیت اتصالاتی، انعطاف پذیری بیشتر یک سلول را در واکنشها نشان میدهد. محققین بیومدیکال، هنوز در صدد درک بهتر ساختمانهای قندی بر روی سطح سلولها و اختصاصاتی که لکتینها برای این

یک علامت امیدوار کننده در این جهت اخیراً از مطالعات گروه هاگوموری (Hakomori's group) بدست آمده است که بروی سلولهای ملانوماى موش که دارای قدرت متاستازی شدید هستند، انجام شده است. این سلولها دارای یک لکتین برای لاکتوز، قند شیر میباشند.

محققین دریافتند که با قرار دادن سلولهای ملانوما در معرض ترکیبات دارای لاکتوز قبل از تزریق آنها به موش، انتشار متاستازی سلولها را تقریباً به نصف کاهش میدهند.

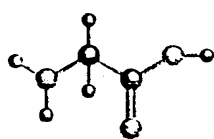
نموجین، فرآیند عفونت و دیگر پدیده‌ها، را میانجیگری میکنند. ترکیبات دارای کربوهیدرات‌ها که از نظر شیمیایی به پروتئینها متصل هستند، بنام گلیکوپروتئین‌ها و آنهایی که در ساختمانشان، کربوهیدرات‌ها به چربی‌ها متصل هستند، گلیکولیپیدها خوانده میشوند.

پیشگیری ساختمانهای کربوهیدراتی

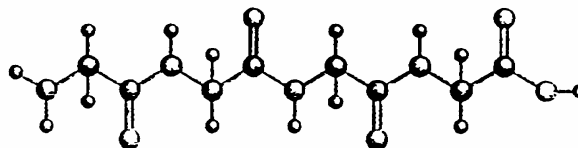
کربوهیدراتها، اسیدهای نوکلئیک و پروتئینها، همه اطلاعات بیولوژیکی را در ساختمانشان، حمل میکنند. کربوهیدراتها، بیشترین ظرفیت حمل اطلاعات را دارند، زیرا بیشترین پتانسیل را در جهت تنوع ساختمانی دارا میباشند.

ساختمانها دارند، میباشند. هرچه آنها بیشتر بیاموزند، برای طراحی مهارگران قدرتمندتر و انتخابی‌تر واکنشهای سلولی، در وضعیت بهتری خواهند بود. آن روز دیر نخواهد بود وقتی که داروهای ضد چسبندگی، به شکل قرصهای حاوی قند که دارای پوشش قندی نیز هستند برای جلوگیری و درمان عفونت‌ها، التهاب‌ها، عواقب حمله‌های قلبی و حتی شاید سرطانها، مورد استفاده قرار گیرند.

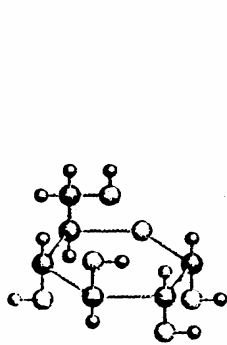
کربوهیدراتها سطحی روی یک سلول، به عنوان نقاط اتصال سلولهای دیگر، باکتریهای عفونت‌زا، ویروسها، توکسین‌ها، هورمون‌ها و تعدادی از ملکولهای دیگر، محسوب میشوند. لذا، کربوهیدراتها، مهاجرت سلولها در دوران



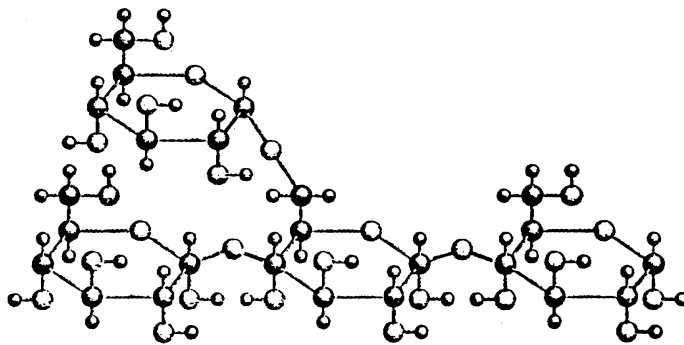
AMINO ACID (GLYCINE)



PEPTIDE (TETRAGLYCINE)



MONOSACCHARIDE (GLUCOSE)



OLIGOSACCHARIDE (BRANCHED TETRAGLUCOSE)

● CARBON ● OXYGEN ● NITROGEN ● HYDROGEN

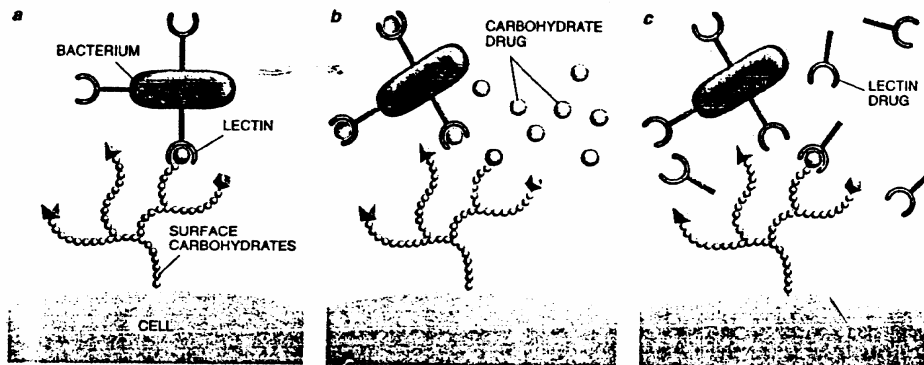
ملکولهای تشکیل دهنده آنها، مونوساکاریدها، در چندین نقطه بهم متصل میشوند تا انواع فراوانی از ساختمانهای خطی یا شاخه‌دار را تشکیل دهند. در مثال زیر، کربوهیدرات شاخه‌دار، تنها یکی از ساختمانهای متنوع ممکن است که از چهار ملکول یکسان گلوکز، ایجاد شده است. آمینواسیدها در پروتئینها، همانند نوکلئوتیدها در اسیدهای نوکلئیک، فقط می‌توانند بصورت خطی ردیف شوند، که این مسئله باعث تنوع محدودیت آنها میشود. پپتید (قطعه‌ای از

پروتئین) نشان داده شده، تنها شکل ممکن از چهار ملکول آمینواسید گلیسین است. باکتریها بصورت انتخابی به بافتها می‌چسبند. بیرون زدگیهای مو مانند به نام فیمبریا که روی سلولهای باکتریها موجودند، فقط به کربوهیدراتهای سطحی خاص متصل میشوند. این واکنش‌های متقابل تعیین کننده نوع بافتی است که به حمله باکتریایی، حساس هستند. باکتریهای میله‌ای شکل *Escherichia coli* بر روی بافت مجرای ادراری در این جا نشان داده شده است.

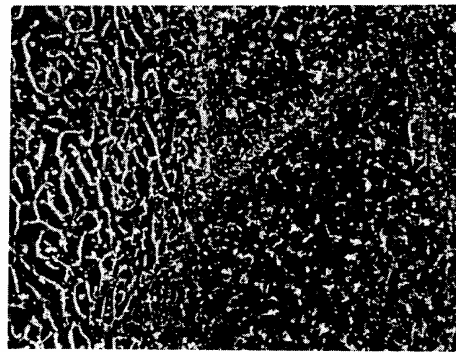
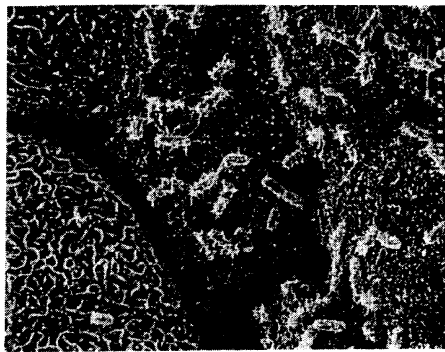


می‌توانند با اتصال به لکتین‌ها، از چسبیدن جلوگیری کنند (b).
 چاره دیگر، ملکولهای مشابه لکتین هستند که با اشغال محل‌های اتصال روی کربوهیدرات‌ها همان اثر را دارند (c).

یک استراتژی برای مبارزه با عفونت‌ها، مهار چسبیدن باکتریایی است. برای شروع عفونت، پروتئین‌های سطحی باکتریایی به نام لکتین‌ها، به کربوهیدرات‌های سطحی سلول میزبان متصل میشوند (a).
 داروهای حاوی کربوهیدرات‌های مشابه،



اثرات انتخابی کربوهیدرات‌ها بر روی باکتریها در این عکس‌ها نشان داده شده‌اند. این باکتریهای E.Coli دارای یک لکتین برای کلیکولپید P هستند. باکتری‌هایی متصل شده و از اتصال جلوگیری می‌کند (راست).



ملکولهای سطحی به نام سکلترین‌ها وابسته است، که این ملکولها به کربوهیدراتهای روی سلولهای دیگر متصل میشوند. سکلترین‌های ایا گیرنده‌های استقرار دهنده موجود در روی لنفوسیت‌ها، تعیین کننده سلولهای اندوتلیالی هستند که به آنها یک لنفوسیت خواهد چسبید. برای مثال، بعضی‌ها فقط در عقده‌های لنفاوی محیطی یا پلاک‌های پی‌یر در روده می‌چسبند. بعد از چسبیدن به اندوتلیوم، لنفوسیت می‌تواند از عروق خونی خارج شود.

سلولهای سرطانی دارای کربوهیدرات‌های غیرطبیعی بر روی سطحشان هستند که بیشتر خواص تهاجمی آنها به این علت می‌باشد. داروهایی که در فرآیند چسبندگی سلولهای غیرعادی، مداخله می‌کنند، ممکن است روزی در درمان سرطانها مورد استفاده قرار گیرند. سلولهای سفید خون مثل لنفوسیت‌ها که جزئی از سیستم ایمنی هستند، با خروج از گردش عمومی خون و مهاجرت به بافت‌ها، از بدن در مقابل عفونت‌ها، دفاع میکنند. اولین مرحله، چسبیدن انتخابی سلولهای سفید خون به دیواره عروق خونی است که به نام سیاهرگچه‌های اندوتلیالی (high endothelial venule) خوانده میشوند. فرآیند چسبیدن به

منبع:

by: Nathan Sharon and Halina Lis
Scientific American-January 1993

