

بررسی تاثیر میدان های شعوری طاهری بر رده ی سلولی HEK-293 در تولید ATP با سنجش فعالیت لوسیفرازی

محمدعلی طاهری^۱، سارا ترابی^۲، فرید سمسارها^{۳*}

*نویسنده مسئول:

انستیتو بیوشیمی و بیوفیزیک (IBB)، دانشگاه تهران، تهران، ایران

پست الکترونیکی:

Semsarha@alumni.ut.ac.ir

DOI: doi.org/10.61450/joci.FA.v1i9.143

۱. بخش تحقیق و توسعه Sciencefact، مرکز تحقیقات Cosmointel Inc، اتاریو، کانادا
۲. دپارتمان زیست گیاهی، دانشکده زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه تهران، تهران، ایران
۳. انستیتو بیوشیمی و بیوفیزیک (IBB)، دانشگاه تهران، تهران، ایران

چکیده

میدان های شعوری (ط) متنوعی با کارکردهای مختلف توسط محمد علی طاهری معرفی شده است. وجود این میدان ها نه تنها در فاز اولیه در آزمایش های مختلف بررسی شده است، بلکه شواهد تجربی از تئوری های محمد علی طاهری مانند وجود "ذهن در ماده" نیز مشاهده شده است. هدف از مطالعه حاضر، بررسی تاثیر میدان های شعوری (ط) ۱، ۲ و ۳ بر فرایند تولید ATP یا انرژی زیستی در رده ی سلولی انسانی است. در این آزمایش، از رده ی سلولی انسانی HEK-293 در محیط کشت سلولی و در ساعت ۲۴ رشد استفاده شده است. سپس با استفاده از اندازه گیری فعالیت آنزیم لوسیفراز، سنجش غلظت ATP در نمونه و کنترل با دقت بالا صورت گرفته است. نتایج نشان داد که میدان های شعوری (ط) ۱، ۲ و ۳ به ترتیب منجر به افزایش تعداد مولکول های ATP در مقایسه با کنترل شدند. به دلیل محدودیت منابع سوخت سلولی و همچنین زمان کوتاه اعمال تیمار میدان های شعوری (ط)، این افزایش سطح ATP نمی تواند از طریق مسیر معمول زیستی اکسیداسیون گلوکز در سیتوسل و میتوکندری فراهم آمده باشد. بنابراین، به نظر می رسد مسیر جایگزین دیگری وجود داشته باشد. این احتمال وجود دارد که میدان های شعوری (ط) بر یونیازسیون مولکول های آب در فضای بین دو غشا میتوکندری اثر بگذارد و منجر به تولید بیشتر ATP از طریق حفظ اختلاف غلظت پروتون شود. آنچه این امکان را فراهم می کند وجود نوعی ذهن در سلول است. مطابق با تئوری طاهری، اطلاعات منتقل شده از طریق میدان های شعوری (ط) توسط ذهن سلول دریافت شده و در نتیجه ی آن یونیازسیون مولکول های آب در فضای بین دو غشا اتفاق می افتد. در جمع بندی، به نظر می رسد صرف نظر از سیستم زیستی، تحت تاثیر میدان های شعوری (ط)، راه جایگزینی برای افزایش ATP به طور سریع وجود دارد که با افزایش اطلاعات و کاهش آنتروپی سیستم همراه است.

کلیدواژه ها: ATP؛ میدان های شعوری طاهری؛ ذهن سلول؛ آنتروپی؛ اطلاعات؛ لوسیفراز؛ یونیازسیون آب؛ اکسایش گلوکز

عروقی، آلیزایمر، اسکروز جانبی آمیوتروفیک (ALS) نیز در مطالعه ای مرور شده است (۱۱).

علاوه بر نقش ATP در مولکول ذخیره کننده انرژی بودن، در مفهوم اطلاعات زیستی هم از آن یاد می شود. اطلاعات در سیستمهای زیستی، عموماً تعبیر گوناگونی دارد. طبق تعریف شانون از اطلاعات، افزایش اطلاعات از سیستم با کاهش آنتروپی در آن رابطه دارد. آنتروپی نیز مقیاسی از پخش شدن و به اشتراک گذاشتن انرژی درون سیستم است. از سویی دیگر می دانیم در سیستمهای زیستی، مفیدترین و در دسترس ترین شکل انرژی زیستی برای انجام کار (کوانتای انرژی مفید)، انرژی ذخیره شده ناشی از سوخت گلوکز در مولکولهای ATP است. در واقع افزایش انرژی مفید، همراه با کاهش انرژی در دسترس برای به اشتراک گذاری و در نتیجه، کاهش آنتروپی سیستم، اتفاق می افتد. به این صورت، مبتنی بر تئوری اطلاعات، به وجود آمدن تعداد بیشتر مولکولهای ATP در سیستمهای زیستی، معادلی از افزایش انرژی مفید، کاهش انرژی در دسترس برای به اشتراک گذاری و به عبارت دیگر، کاهش آنتروپی، به شمار می رود. محاسبه ترمودینامیکی فرایند ساخت ATP در سیستمهای زیستی به صورت تجربی هم مورد آزمون قرار گرفته و موید کاهش آنتروپی در فرایند ساخت ATP است. نتایج حاصل شده عبارتند از:

(۱)

$$H^+/ATP=4.0$$

مستقل از pH.

(۲)

$$\Delta rG^0 = 31.3 \text{ kJ mol}^{-1}$$

در شرایط ۲۰ درجه سانتیگراد، pH ۸٫۰، ۲٫۵ pMg، و ۰٫۰۸ M مولار قدرت یونی.

(۳)

$$\Delta rH^0 = 28.1 \text{ kJ mol}^{-1}$$

۹

$$(12) \Delta rS^0 = -11 \text{ J K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$$

گذشته از تعبیر ترمودینامیکی و مرتبط با آنتروپی از انرژی مفید زیستی، ATP در سیستمهای زیستی و در شکل خارج سلولی، به عنوان یک انتقال دهنده ی عصبی (مولکول حاوی اطلاعات) نیز عمل می کند. مفهوم کارکرد ATP و مشتقات پورین به عنوان مولکولهای سیگنال دهنده خارج سلولی در اواخر دهه ۱۹۲۰ و اوایل

واژه شعور (آگاهی)^۱ به شکل های مختلفی در علوم تعریف شده است و توافقی برای تعریف واحد آن وجود ندارد. از معروف ترین و قدیمی ترین تعاریف می توانیم به جمله دکارت اشاره کنیم «من فکر می کنم پس هستم» که حیوانات را فاقد آگاهی می دانست.^۲ در قرن نوزدهم، زیست شناسانی مانند داروین و لوب^۳ پاسخ های رفتاری گیاهان به نور یا مواد شیمیایی را بررسی کردند. رفتار در گیاهان از حوزه های تحقیقاتی جالب بوده است. پاسخ های رفتاری هوشمندانه در گیاهان وجود دارد، به عنوان مثال چاموویتز در کتاب «آنچه یک گیاه می داند» ظرفیت های پیچیده گیاه برای پردازش اطلاعات را توصیف می کند (۱). برخی به دلیل عدم وجود مغز و سیستم عصبی در گیاه و موجودات تک سلولی، حرکات آنها را رفتار هوشمندانه تلقی نمی کنند، درحالی که به عنوان مثال، گیاهان بدون داشتن ریه تنفس می کنند، قادر به حرکت و همچنین هضم مواد مغذی بدون معده هستند. باکتری ها نیز محیط را حس کرده و پاسخ می دهند. بنابراین ظرفیت های رفتاری هوشمندانه در موجودات نباید نادیده گرفته شود (۲).

سلولهای زنده طیف وسیعی از عملکردها اعم از رشد، حرکت، تولیدمثل و غیره را در خود مدیریت می کنند و اغلب این عملکردها به انرژی نیاز دارند. سوال اصلی اینجاست که اولاً سلولها چگونه این انرژی را دریافت می کنند و دوماً چگونه از آن به کارآمدترین شکل ممکن استفاده می کنند؟ سلولها نیز مانند انسان نمی توانند بدون یافتن منبعی در محیط خود انرژی تولید کنند؛ همانگونه که انسان به دنبال موادی مانند سوختهای فسیلی برای تامین انرژی است، سلولها نیز انرژی خود را در قالب مولکولهای غذا یا نور خورشید جستجو می کنند. در واقع، خورشید منبع نهایی انرژی برای تقریباً همه سلولها است، زیرا پروکاریوت های فتوسنتزی، جلبکها و سلولهای گیاهی از انرژی خورشیدی استفاده می کنند و از آن برای ساخت مولکولهای غذایی آلی پیچیده استفاده می کنند که سلولهای دیگر برای انرژی مورد نیاز برای حفظ رشد، متابولیسم و تولیدمثل به آنها تکیه می کنند.

در نهایت در ساز و کار سلولی که طی تکامل سلولها شکل گرفته است، انرژی زیستی قابل استفاده ATP در مسیری جهانی و مشترک بین سلولهای یوکاریوت که از سیتوزول شروع می شود و در میتوکندری خاتمه می یابد است (توضیحات کاملتر در پیوست این مقاله آمده است). اختلالات متعددی در بدن انسان مرتبط با عدم فعالیت درست آنزیم موثر در تولید ATP و بالطبع عدم تولید بهینه آن مشاهده می شود؛ برای مثال در سالهای اخیر بعد از ارائه ی نظریه های مختلف ارتباط بین آمیلوئیدوپاتی و ارتباط پروتئین تائو با بیماریهای آلیزایمر و پارکینسون

(۳)، اخیراً در مطالعاتی منشا این بیماریها به نوعی اختلال عملکرد میتوکندری و نقص انرژی سلولی قید شده است (۴-۱۰).

همچنین ارتباط بین اختلال در تولید ATP و بیماریهای قلبی

۱. Consciousness

۲. Descartes (2006, p.73) <https://rauterberg.employee.id.tue.nl/lecturenotes/DDM110%20CAS/Descartes-1637%20Discourse%20on%20Method.pdf>

۳. Jacques Loeb

پایه ریزی تحقیقات اولیه «شعور (ط)» بر اساس سلسله مراتب فرض، حکم و برهان صورت گرفته که در آن، فرض اولیه: شکل‌گیری کیهان از جزء سومی متفاوت از ماده و انرژی به نام «شعور (ط)» است، حکم: وجود «شعور (ط)» (میدان‌های شعوری (ط)) می‌تواند توسط اثراتش بر روی ماده و انرژی (مانند انسان، حیوان، گیاه، میکروارگانیسم، سلول‌ها، مواد و غیره) اثبات شود، برهان: تایید علمی اثرات میدان‌های شعوری (ط) بر ماده و انرژی (مطابق حکم تعیین شده) است که از طریق انجام آزمایش‌های علمی تکرار پذیر مختلف انجام می‌شود.

بر این اساس، با هدف اثبات وجود، اثربخشی و مکانیسم میدان‌های شعوری (ط) و تحلیل‌های آن، فازهای تحقیقاتی صفر تا چهار و اهداف هر کدام در این راستا به شرح زیر تعریف می‌گردد؛ هدف تحقیقات در فاز صفر: اثبات وجود میدان‌های شعوری (ط) با مشاهده اثرات آنها است. در این فاز به ماهیت و چیستی شعور (ط) پرداخته نخواهد شد. فاز اول: به بررسی تنوع اثرگذاری میدان‌های شعوری (ط) ناشی از «شعور (ط)» می‌پردازد. فاز دوم: چرایی تنوع اثرگذاری میدان‌های شعوری (ط) را بررسی می‌کند. فاز سوم: بررسی مکانیسم اثرات میدان‌های شعوری (ط) بر ماده و انرژی را به عهده دارد. نهایتاً، فاز چهارم: نتیجه‌گیری‌های کلان به ویژه در ارتباط با ذهن و حافظه ماده و ارتباط آن با «شعور (ط)» و غیره را خواهد گرفت.

طبق تئوری میدان‌های شعوری (ط) انرژی مورد مصرف در حیات در حالت معمول، ATP است که میزان تولید آن دارای آهنگ ثابت است و نمی‌تواند به یکباره به میزان زیادی ایجاد شود، به عبارت دیگر انرژی فوری به یک سیستم دیگر نیاز دارد که با روال متداولی که وابسته به متابولیسم و در میتوکندری ایجاد می‌شود، متفاوت است. بنابراین برای انجام حرکتی که به یکباره به انرژی زیادی نیاز دارد، نوع دیگری از انرژی وجود دارد که وابسته به متابولیسم نیست و نامحسوس است. از این رو، هدف مطالعه پیشرو، بررسی تاثیر سه میدان شعوری (ط) مختلف بر رده ی سلولی HEK-293 در تولید ATP است تا در آن بررسی اثرگذاری میدان‌های شعوری (ط) بر تولید انرژی زیستی متعارف انجام شود.

مواد و روشها

ATP (Roche), D-luciferin potassium salt (Resem, The Netherlands), Fetal bovine serum (FBS) (BIO-IDEA), Dulbecco's modified Eagle's medium (DMEM) (BIO-IDEA), Penicillin/streptomycin (BIO-IDEA), Trypsin-EDTA 0.25% (BIO-IDEA) Tris-HCl (Merck), NaOH (Merck), MgSO₄ (Merck), PMSF

کاربرد میدان‌های شعوری طاهری

نمونه‌های مورد مطالعه تحت تاثیر میدان‌های شعوری (ط) بر اساس پروتکل‌هایی در وب سایت مدیریت تحقیقات در میدان‌های شعوری (ط) (www.COSMOIntel.com) قرار گرفتند. درخواست اتصال به شبکه شعور کیهانی برای استفاده از میدان

دهه ۱۹۳۰ زمانی که اثرات فیزیولوژیکی مشتقات آدین کشف شد، متولد شد (۱۳). این رویکرد با مطالعاتی در دهه ی ۱۹۷۰ در مورد انتقال عصبی پورینرژیک با واسطه گیرنده های غشای پلاسمایی خاص به نام پورینوسپتور (purinoceptors) به اوج رسید (۱۴).

آنچه در پژوهش‌های مرتبط با تغییر در میزان تولید ATP مشاهده می‌شود شامل بررسی با روش‌های شیمیایی و دارویی کاهش تولید آن (در مورد سلول‌های سرطانی به منظور ممانعت از تکثیر آنها؛ برای مرور به پژوهش (۱۵) مراجعه شود) و روش‌های شیمیایی و فیزیکی افزایش میزان آن (مثلاً با تنظیم کلسیم درون سلولی (۱۶) و یا تحت تاثیر میدان‌های مغناطیسی در محدوده زمانی ۶ ساعت به بالا بدون محدودیت در مواد اولیه و تا حدود ۲،۵ برابر حالت آنزیمی؛ (۱۷) است. استفاده از شعور (ط) در سطح سلولی و سنجش تولید انرژی در آن، کاملاً بدیع و بی سابقه است.

در قرن حاضر، ماهیت شعور و جایگاه آن در دنیای علم، بسیار مورد توجه قرار گرفته است. تئوری‌های فلسفی و علمی زیادی در این زمینه ارائه شده است. در دهه ۱۹۸۰، محمد علی طاهری، میدان‌های جدیدی با ماهیت غیرمادی و غیرانرژیایی معرفی کرده است که میدان‌های شعوری طاهری (TCFs) نامیده می‌شوند. در این دیدگاه، T-Consciousness یا شعور (ط) یکی از سه عنصر موجود در جهان هستی به جز ماده و انرژی است. بر اساس این تئوری، میدان‌های شعوری (ط) متنوع با عملکردهای مختلفی وجود دارد که زیرمجموعه ی شبکه اینترنت کیهانی به نام شبکه شعور کیهانی هستند. تفاوت عمده بین تئوری میدان‌های شعوری (ط) با دیگر مفاهیم تئوری ارائه شده در رابطه با شعور، کاربرد و استفاده عملی از میدان‌های شعوری (ط) است. این میدان‌ها قابل اعمال بر همه موجودات زنده و غیر زنده از قبیل انسان‌ها، گیاهان، حیوانات، میکروارگانیسم‌ها، مواد و غیره هستند.

علم جدید ساینس‌فکت در سال ۲۰۲۰ توسط محمدعلی طاهری، بنیانگذار مکتب عرفان کیهانی حلقه به عنوان یکی از زیر مجموعه های این مکتب، معرفی شده است. نام «ساینس‌فکت»، به این دلیل انتخاب شده است که از تحقیقات علمی به منظور تایید وجود شعور (ط) به عنوان یک «وجود مسلم» (فکت) استفاده می‌کند. اگرچه علم رایج، صرفاً مطالعه ماده و انرژی را مد نظر دارد و در مقابل، ساینس‌فکت اثرات میدان‌های شعوری (ط) (غیرمادی و غیر انرژیایی) را کاوش می‌کند؛ اما، ساینس‌فکت با انجام تحقیقات آزمایشگاهی تکرار پذیر در حوزه های مختلف علم، زمینه مشترکی را بین این دو پدیدار نموده و از این قابلیت به منظور اثبات «شعور (ط)» و «میدان‌های شعوری (ط)» ناشی از آن، استفاده کرده است.

اثرگذاری میدان‌های شعوری (ط) با اتصال (Connection) بین شبکه شعور کیهانی به عنوان شعور کل و موضوع مورد مطالعه به عنوان جزء آغاز می‌شود. اتصال توسط ذهن فرادمانگر (فرد آموزش دیده ای که میدان‌های شعوری (ط) به او تفویض شده است) برقرار می‌گردد. ذهن انسان نقشی واسط (اعلام کننده) را دارد که با یک توجه کوتاه و آنی (نظر) به موضوع مورد مطالعه عمل کرده و دستاورد اصلی، در نتیجه اثرات میدان‌های شعوری (ط) حاصل می‌شود. این میدان‌ها مستقیماً قابل اندازه گیری توسط علم نیستند، اما می‌توان اثرات آنها را بر موضوعات مختلف از طریق آزمایش‌های تکرار پذیر بررسی کرد (۱۸).

۱۳۰۰۰ به مدت ۱۵ دقیقه و دمای ۳۰°C سانتیفریوژ شد و در نهایت از مایع رویی برای انجام تست سنجش ATP استفاده شد.

سنجش ATP

برای انجام ATP assay، ابتدا لازم است منحنی استاندارد ATP رسم شود بدین منظور سری رقت از ATP در محدوده غلظت mM ۱-۰۰۱/۰ آماده شد. سپس آنزیم لوسیفراز به منظور حذف آلودگی ATP به مدت ۲۴ ساعت در بافر Tris ۵۰ mM دیالیز شد. در نهایت به منظور سنجش میزان ATP در سلولهای تیمار شده به نسبت ۱:۱۰ از آنزیم لوسیفراز دیالیز شده، کمپلکس حاوی لوسیفیرین و لیز سلولی را در لوله ترکیب نموده و کانت لوسیفراز را توسط لومینومتر ثبت شد. (۱۹)

آنالیز آماری

آزمایش ها حداقل سه بار تکرار شد. همه داده ها به صورت میانگین \pm انحراف استاندارد (SD) و سپس تجزیه و تحلیل واریانس دو طرفه و مقایسه های چندگانه با فاصله اطمینان ۹۵٪ و مقادیر p قابل توجه کمتر از ۰,۰۵ ارائه شده است. تمام آنالیزها با GraphPad Prism نسخه ۸ انجام شد.

نتایج

سنجش میزان ATP ساخته شده در سلول ها تحت تاثیر میدان های شعوری (ط) سه گانه:

به دلیل انجام تیمار میدان های شعوری (ط) در یک ساعت پایانی این مطالعه، داده ی مربوط به تغییرات میزان ATP ساخته شده در سلولهای HEK293- بر اساس تیمار میدان های شعوری (ط) در یک ساعت انتهایی رشد (۲۴ ساعت) محاسبه و به ازای یک ساعت پایانی مطالعه نرمالیزه شده است. در این نرمالیزاسیون از آنجا که طی ۲۴ ساعت این مطالعه، تعداد سلولها سه برابر (از ۴۰۰,۰۰۰ به ۱,۲۰۰,۰۰۰) شده است، جهت لحاظ کردن تعداد سلولها در تعداد ATP ساخته شده، میانگین تعداد ATP ساخته شده به ازای هر ساعت در کنترل، در ساعت آخر (ساعت مقایسه کنترل با نمونه ها) سه برابر میانگین (E+17 1.41) لحاظ شده است. بر این اساس همانطور که در جدول ۱ مشاهده می شود، تغییرات غلظت مشاهده شده به ازای یک ساعت پایانی تیمار در مقایسه با کنترل در نمونه ها به ترتیب در مورد میدان های شعوری (ط) ۱، ۲ و ۳، به اندازه ۵ برابر، ۱۱ برابر و ۷ برابر شده است.

شعوری فرادمانی را می توان از طریق وب سایت COSMOintel در بخش مربوط به «اعلام نظر» قرار داد. این دسترسی برای همه افراد به طور رایگان امکان پذیر است. به منظور تجربه میدان های شعوری (ط) و انجام پژوهش در این زمینه، در هر زمانی، محققین می توانند در این وب سایت ثبت نام کنند. جزئیات دقیقی از آزمایش لازم است در اختیار مرکز تحقیقاتی قرار بگیرد، به عنوان مثال، شماره و نام نمونه ها باید مشخص شود. دو سو کوری یک استاندارد طلایی است که در آزمایشات علمی حوزه ی پزشکی و روانشناسی متداول است و شامل تستهای نظری و عملی می شود. این مطالعه به صورت دو سو کور انجام شده است بطوری که کارشناس هیچ شناختی از تئوری میدان های شعوری (ط) نداشتند. همچنین، فردی که ارتباط پیوند شعوری را برقرار کرده است هیچ گونه آشنایی با جزئیات این تحقیق نداشت. تیمار میدان های شعوری (ط) در این مطالعه یک بار در ساعت پایانی مطالعه صورت گرفته است.

کشت سلولی و تهیه رسوب آنها

سلولهای کلیه جنینی انسان (HEK - ۲۹۳) در پلیت کشت سلولی ۶ چاهکی (۴x۱۰^۵ سلول) در DMEM تکمیل شده با ۱۰٪ FBS و ۱٪ پنی سیلین/استرپتومایسین در دمای ۳۷ درجه سانتیگراد با ۵٪ CO₂ در یک اتمسفر مرطوب به مدت ۲۴ ساعت کشت داده شدند. بعد از اتمام یک ساعت پایانی که زمان تیمار سلول ها توسط میدان های شعوری است، محیط رویی هر چاهک را تخلیه و با بافر PBS شستشو انجام شد و تریپسین به مقدار مشخص (تامین غلظت ۱X از تریپسین EDTA ۰,۲۵٪) به هر چاهک افزوده و به مدت ۵ دقیقه در دمای ۳۷ قرار گرفت سپس با حجم ۳۰۰ میکرولیتر از محیط کشت اثر تریپسین خنثی شد و سلول ها از کف چاهک ها جمع آوری و با شرایط ۱۲۰۰ rpm و مدت زمان ۵ دقیقه سانتیفریوژ انجام شد. رسوب سلولی تا زمان انجام ATP assay در فریزر ۸۰- نگهداری شد. برای انجام ATP assay و خوانش فعالیت لوسیفراز از دستگاه لومینومتر (Berthold) استفاده شد.

لیز سلول

به منظور لیز سلول ها از بافر CCLR استفاده شد که ترکیبات آن به شرح زیر است:

Tris 50 mM, NaCl 150 mM, Triton x-100 1 %, PMSF 0.1 mM - pH 6.9

میزان ۳۰ میکرولیتر از بافر CCLR به رسوبات سلولی اضافه نموده و حدود ۲۰ دقیقه بر روی یخ انکوبه شدند سپس با شرایط rpm

جدول ۱. تفاوت میزان ATP سلولی در کنترل و نمونه های این مطالعه

| Sample | [ATP]/mM | No. of ATP | No. of ATP/ (last) hr | Production Rate (No. of ATP/cell/ last hr) | Relation to Basal Rate in 1 hour |
|---------|----------|------------|-----------------------|--|----------------------------------|
| Control | 0.006 | 3.52E+18 | 4.40E+17 | 3.67E+11 | 1 |
| TCF1 | 0.009 | 5.47E+18 | 2.39E+18 | 1.99E+12 | 5 |
| TCF2 | 0.013 | 7.95E+18 | 4.87E+18 | 4.05E+12 | 11 |
| TCF3 | 0.010 | 6.28E+18 | 3.20E+18 | 2.67E+12 | 7 |

*TCF: Taheri Consciousness Fields

محاسبه غلظت گلوکز (ماده ی کربنی) لازم برای تولید میزان ATP سنجش شده:

ساز و کار تولید ATP در سلولهای زنده از سیتوزول آغاز شده و در میتوکندری و طی فرایند فسفریلاسیون اکسایشی تکمیل می شود. عامل محدودکننده در این مسیر، مولکولهای گلوکز ورودی مسیر است و در مورد پیش سازهای ATP یا همان ADP و Pi با توجه به ساز و کار متابولیک سلول و ساخت و تامین این اجزا در مسیرهای سلولی و وجود آنها در فضای داخل سلولی، محدودیتی وجود ندارد. طبق جدول ۲. برآورد گلوکز لازم برای تولید مقدار ATP تولید شده در کنترل و نمونه های این مطالعه

استوکیومتری بدست آمده از فرایند سوخت و ساز سلولی، با فرض تعداد متعارف ATP ساخته شده توسط سلولها، به ازای هر مولکول گلوکز (هر مولکول گلوکز تولید کننده ی ۳۲ مولکول ATP) و بر اساس داده غلظت ATP سنجش شده ی تولیدی در سلولها در محیط کشت، سایر مقادیر مرتبط با تعداد مولکولهای مورد نیاز گلوکز برای اکسایش و نرخ تجزیه تئوریک آن در جدول ۲ آمده است.

| Sample | Total ATP per total cells /last hr | Total required Glc/No. | Required Molarity of Glc/ mM | Required [Glc] (gr Glc/lit) | Required [Glc]/ Primary DMEM [Glc] | Theoretic Lysis rate/ $\mu\text{M/s}$ |
|---------|------------------------------------|------------------------|------------------------------|-----------------------------|------------------------------------|---------------------------------------|
| Control | 4.40E+17 | 1.37E+16 | 5 | 0.86 | 0.19 | 1.32 |
| TCF1 | 2.39E+18 | 7.46E+16 | 26 | 4.65 | 1.03 | 7.17 |
| TCF2 | 4.87E+18 | 1.52E+17 | 53 | 9.48 | 2.11 | 14.62 |
| TCF3 | 3.20E+18 | 1.00E+17 | 35 | 6.24 | 1.39 | 9.62 |

*TCF: Taheri Consciousness Fields

اختیار سلولها در زمان سنجش نخواهد بود. در واقع اساسا امکانپذیر نیست که مقداری بیشتر از مقدار گلوکز اولیه در محیط کشت بعد از ۲۴ ساعت کماکان باقی مانده باشد، تا بتواند صرف تولید ATP در نتیجه ی تاثیر میدان های شعوری (ط) شود؛ خصوصا مقدار گلوکز مورد نیاز برای تولید ATP در مورد سلولهای تحت تیمار میدان شعوری (ط) ۲ بیش از دو برابر میزان اولیه گلوکز در محیط کشت است. این بدان مفهوم است که اساسا این مقدار گلوکز از ابتدا در شرایط آزمایش در مورد نمونه های تحت تاثیر میدان شعوری (ط) وجود نداشته است.

علاوه بر این، ستون آخر جدول ۲ نرخ گلیکولیز تئوریک محاسبه شده در مورد کنترل و نمونه های این مطالعه است. مطابق با روشهای سنجش نرخ گلیکولیز در ابعاد سلولی، در سلولهای ماهیچه ای و عصبی (جزء بالاترین نرخ گلیکولیز در بین سلولهای سوماتیک) نرخ گلیکولیز به ترتیب در حدود ۸ و ۵/۲ میکرومولار به ازای هر ثانیه و در سلول سرطانی هلا در حدود ۶ میکرومولار به ازای هر ثانیه است (۲۰). در مورد کنترل این مطالعه، این عدد حدود ۳۲/۱ میکرومولار در ثانیه است؛ همانطور که مشخص است رده سلولی سوماتیک کلیوی این مطالعه در مورد نمونه های تحت تیمار میدان های شعوری (ط)، در محدوده ی زمانی یک ساعته ی تیمار در محدوده ی حدود ۷ میکرومولار در ثانیه تا حدود ۱۵ میکرومولار به ازای هر ثانیه، از خود نشان میدهند که نزدیک به سلولهای عصبی و بیش از دو برابر سلولهای سرطانی هلا است. این تغییر با توجه ساختار پایه و تکاملی رده ی سلولی این مطالعه، از نظر ساختار پایه سلولی و فیزیولوژی آن در زمان کوتاه اثرگذاری میدان های شعوری (ط) عملا امکان پذیر نیست.

لازم به ذکر است، محیط کشت DMEM استفاده شده در این مطالعه، از نوع با گلوکز بالا (۵/۴ گرم به ازای هر لیتر) است که مقادیر ذکر شده در جدول ۲، بعد از ۲۴ ساعت از کشت سلولها است که طبیعتا مقدار اولیه گلوکز در آن کاهش یافته است. همانطور که در جدول ۲ مشاهده می شود، کنترل در این مطالعه، به منظور ساخت مقدار ATP سنجش شده حداقل باید حدود ۵ میلی مولار یا ۰.۸۶ گرم بر لیتر غلظت گلوکز درون سلولی داشته باشد که با توجه به غلظت اولیه گلوکز در محیط کشت (۵/۴ گرم در لیتر)، مقدار گلوکز مورد نیاز سلول برای هدف بدست آمده حدود ۱۹٪ غلظت گلوکز زمان شروع مطالعه است. اما مقدار گلوکز مورد نیاز به منظور تامین انرژی لازم برای تولید مقدار ATP هدف در مورد نمونه های تحت تاثیر میدان های شعوری (ط) ۱، ۲ و ۳، به ترتیب ۱۰۳٪، ۲۱۱٪ و ۱۳۹٪ مقدار گلوکز اولیه است. در نظر داشته باشید این تخمین حداقلی است چرا که تمام گلوکز موجود در محیط کشت را در محیط سیتوزولی سلول لحاظ شده است و راندمان جذب کمتر از ۱ و اتلاف انرژی ناشی از فرایندهای طبیعی و حیاتی لحاظ نشده است لذا به هر کدام از این مقادیر باید حداقل بین ۱۰-۲۰٪ افزود. از طرفی چنانچه برای در نظر گرفتن سایر مواد کربنی از جمله اسید آمینه گلوتامین و همچنین در نظر گرفتن استوکیومتری های غیر واقعی تعداد ATP ساخته شده به ازای هر مولکول گلوکز، محاسبات جدول ۱ را با استوکیومتری هر مولکول گلوکز به اندازه ۳۸ مولکول ATP انجام دهیم نیز، مقدار گلوکز لازم برای نمونههای تحت تاثیر میدان شعوری (ط) ۱، ۲ و ۳، به ترتیب ۸۷٪، ۱۷۷٪ و ۱۱۷٪ مقدار گلوکز اولیه مورد نیاز است که باز هم با در نظر گرفتن میزان ATP لازم برای رشد و تکثیر و بر زمان سنجش انجام شده، این مقادیر گلوکز (و مواد کربنی) در

محاسبه ی انرژی فرایند تولید ATP در سطح سلولها و ریز محیط آنزیم ATP سنتاز (داخل میتوکندری):

مستخرج از تجربه و در شرایط استاندارد، انرژی گیبس فرایند تولید ATP برابر $3/31$ کیلوژول به ازای هر مول در نظر گرفته شده است. به منظور دستیابی به آنتالپی برابر $1/28$ کیلوژول به ازای هر مول ATP ساخته شده و متناسب با انرژی گیبس انتخاب شده، مقدار انرژی آزاد پروتون مورد نیاز در حدود $8/19$ کیلوژول به ازای هر مول و با استوکیومتری $3:1$ بدست می آید که در محدوده داده های تجربی و تئوری و مورد قبول است. آنتروپی در این شرایط برابر $7/10$ ژول به ازای هر مول در کلون خواهد بود. همچنین آنتالپی آزاد شده به ازای مجموع فرایندهای منتهی به انرژی زایی از هر مولکول گلوکز به ازای ساخت هر مولکول ATP، برابر حدود 90 کیلوژول به ازای هر مول لحاظ شده است (اطلاعات مربوطه در جدول ۱ پیوست و جدول ۶ آمده است).

نرخ پایه تولید ATP به ازای ساعت آخر مطالعه (تحت تیمار میدان های شعوری(ط))، بر اساس داده کنترل محاسبه شده و انرژی زایی بدست آمده ساخت مولکولهای ATP، انتقال پروتون ها در کنترل، گرمای آزاد شده در سطح سلول و میتوکندری در جدول ۳ ارائه شده است و این میزان برای نمونه در حالت تفاضلی نسبت به کنترل در جدول ۴ مشاهده می شود.

طبق آزمایشات تجربی انجام شده مقدار انرژی لازم برای تولید ATP به اندازه $8/30$ کیلوژول به ازای هر مول است. این مقدار انرژی در برخی مطالعات و شرایط تجربی و طبیعی سلولها در محدوده ی بین $50-60$ کیلوژول به ازای هر مول گزارش می شود و در مطالعه ای این پارامتر به ازای میتوکندری کبد موش برابر 64 کیلوژول به ازای هر مول برآورد میشود (۲۱). از طرفی مقدار تئوریک آن بین 69 تا 81 کیلوژول بر مول (برای نیروی محرکه الکتریکی $180-$ تا 210 - میلی ولت) برآورد میشود (۲۲). انرژی لازم برای تولید ATP، به نیروی ناشی از اختلاف غلظت یون هیدروژن (پروتون) نسبت داده شده است^۱. طبق محاسبات آمده در منابع، انرژی که از انتقال هر یون هیدروژن در عرض غشای داخلی میتوکندری و در نتیجه اختلاف پتانسیل غشایی بوجود آمده (سنجش شده صرفا در مورد میکروارگانیسمها در محدوده ی $150-$ تا 210 - میلی ولت) به اندازهی حداقل $5/14$ - کیلوژول به ازای هر مول تا حداکثر $2/20$ - کیلوژول به ازای هر مول برآورد میشود (۲۲). در تمام محاسبات این مطالعه و بر اساس داده های ترمودینامیکی

جدول ۳. نرخ تولید ATP پایه محاسبه شده بر اساس داده کنترل به ازای یک ساعت پایانی به همراه انرژی زایی ساخت مولکولهای ATP، گرمای آزاد شده به ازای آن در سطح میتوکندریها و سلولهای این مطالعه و معادل دمایی آن

| | Mole of ATP | Mole of H ⁺ | Q-mitochondria (kJ) | ΔT -mitochondria/K | Q-Cell (kJ) | ΔT -Cell/K |
|----------------------|-------------|------------------------|---------------------|----------------------------|-------------|--------------------|
| Control (basal rate) | 7.31E-07 | 2.19E-06 | 3.54E-02 | 8 | 6.58E-05 | 3 |

جدول ۴. نرخ تولید ATP محاسبه شده در حالت تفاضلی نسبت به داده کنترل (جدول ۳) به ازای یک ساعت پایانی به همراه انرژی زایی ساخت مولکولهای ATP، گرمای آزاد شده به ازای آن در سطح میتوکندریها و سلولهای این مطالعه و معادل دمایی آنها

| Sample | Δ Mole of ATP | Δ Mole of H ⁺ | Δ Q-mitochondria (kJ)* | ΔT -mitochondria/K | Q-Cell (kJ)* | ΔT -Cell/K |
|--------|----------------------|---------------------------------|-------------------------------|----------------------------|--------------|--------------------|
| TCF1 | 3.24E-06 | 9.71E-06 | 9.09E-05 | 37 | 2.91E-04 | 13 |
| TCF2 | 7.35E-06 | 2.21E-05 | 2.07E-04 | 85 | 6.62E-04 | 29 |
| TCF3 | 4.59E-06 | 1.38E-05 | 1.29E-04 | 53 | 4.13E-04 | 18 |

*TCF: Taheri Consciousness Fields

* تعداد کل سلولها در مطالعه در ساعت پایانی مطالعه در حدود $1,200,000$ و مقدار آب درون سلولی در سلولهای یوکاریوت بر اساس منابع به اندازه $4,000,000,000$ میلی لیتر و با چگالی برابر $1/1000$ گرم به ازای هر میلی لیتر، و میزان آب میتوکندریها در مجموع در حدود 12% آب کل سلول برآورد شده است (Bolender & Weibel, 1973).

همانطور که از داده های بخشهای پیشین مشخص است، نتایج حاصله موید عدم امکان پذیری تولید مقادیر بالای ATP در نمونه ها در نتیجه تکثیر سلولی و میتوکندریایی و ارتقای عملکرد آنزیمی و همچنین مصرف گلوکز به عنوان "سوخت سلولی تامین کننده انرژی" مورد نیاز آن است. همچنین در تکمیل داده های بخش های پیشین، همانطور که در جدول ۴ مشخص است انتظار داریم تغییرات دمایی در سلولها و ریز محیط های آنزیمهای تولید کننده انرژی زیستی، با محاسبه آنتالپی مسیر کلی اکسایش گلوکز در سلول ها و در نظر گرفتن مابه التفاوت انرژی ذخیره شده در مولکولهای ATP و آزاد شده از انتقال یونهای H⁺ که بصورت حرارت در محیط آزاد میشود، به ترتیب در مورد کنترل حدود ۳ و ۸ درجه سانتیگراد به ازای جمعیت سلولی و فضای میتوکندریایی باشد، که در محدوده ی مجاز تغییرات دمایی سلول و میتوکندری (۲۳) است. اما این تغییرات دمایی در سلول و میتوکندری در مورد نمونه ها، طی زمان یک ساعت تیمار با میدان های شعوری (ط)، افزایش بین ۱۳ تا ۲۹ درجه سانتیگراد در مورد سلول ها و ۳۷ تا ۸۵ درجه سانتیگراد در مورد میتوکندریها را موجب می شود. بدیهی است به فرض وقوع چنین افزایش دمایی در شرایط زیستی در مورد سلولها و میتوکندریها، باید شاهد مرگ سلولی و تخریب آنزیمی و میتوکندری در ساعت پایانی مطالعه می بودیم، نه افزایش اعجاب انگیز و خارج از طبیعت پایه سیستم زیستی؛ در واقع مطابق با تحلیل این داده می توان دریافت که شرایط تولید انرژی زیستی در مورد کنترل مطابق با شرایط متعارف حیاتی است اما در مورد نمونه ها، بدون شک، طبق ساز و کار متعارف زیستی امکان تولید این مقادیر ATP وجود ندارد.

بحث

نتایج حاصل از میزان ATP نشان داد که میدان های شعوری (ط) ۱، ۲ و ۳ باعث افزایش ۵، ۱۱ و ۷ برابر ATP شدند. بر اساس منابع، افزایش میزان ATP سلولی تحت تاثیر شوک های متابولیک (۲۴) و شرایط محیطی از جمله اعمال میدان های مغناطیسی (۱۷) افزایشی تا حدود ۵/۲ برابری در مدت زمان حداقل چندین ساعته پس از تیمار مربوطه رخ می دهد که البته در مواردی هم بسته به انرژی میدان مغناطیسی با کاهش بیش از این مقدار مواجه هستیم. مشاهده افزایش ۵-۱۱ برابری، آن هم در بازه ی زمانی ۱ ساعته بدون اعمال تغییرات مادی و انرژیایی در محیط کشت سلولی، کاملاً بدیع و از نظر مکانیستی و مادی غیرقابل توجیه به نظر می رسد. احتمالاتی برای این مشاهده وجود دارد از جمله افزایش در تعداد سلولهای تحت تیمار میدان های شعوری (ط). با توجه به اینکه در این مطالعه و پیش از مرحله لیز سلولی (ساعت ۲۴) شمار سلولها در نمونه و کنترل به میزان تقریبی ۱،۲۰۰،۰۰۰ (رشد سه برابری طی ۲۴ ساعت) بوده است؛ بر این اساس، افزایش تعداد ۵-۱۱ برابری در میزان ATP در نمونه ها، نمی تواند ناشی از افزایش تعداد سلولها و به تبع آن افزایش تعداد میتوکندریهای کل بوده باشد.

علاوه بر این در مطالعات پیشین مشاهده شده است که تاثیر میدان های شعوری (ط) در افزایش تکثیر تعداد سلولهای سالم و سرطانی تحت تاثیر میدان های شعوری (ط) کمتر از ۲۰٪ بوده است (۲۵)، و تغییر مشاهده شده در میزان ATP در این مطالعه تفاوت بیش از حد انتظار دارد. در رابطه با افزایش در تعداد میتوکندریها نیز باید گفت زمان مورد نیاز برای تکثیر میتوکندری بیش از یک ساعت دوره تیمار میدان شعوری (ط) است. بنابراین امکان پذیر نمی باشد.

افزایش در تعداد ATP سنتازها در میتوکندری نیز نمی تواند دلیل این افزایش باشد، زیرا شکل گیری این کمپلکس آنزیمی با ۱۷ زیرواحد مستلزم مشارکت ژنهای هسته و میتوکندری است که به طور مشابه نیاز به زمانی بیش از یک ساعت دارد. لازم به ذکر است که بر اساس نیاز متابولیک سلول تعداد متفاوتی از ATP سنتاز در غشای داخلی میتوکندری وجود دارد و تعدادی از آنها فعال هستند که در شرایط خاصی می توانند فعال شوند (۲ تا ۳ برابر). افزایش قابل توجه ۵-۱۱ برابری با این احتمال نیز قابل توجیه نیست. در مطالعات قبلی که بر میزان فعالیت آنزیمی انجام شده است ارتقای توان کاتالیتیک بین ۵-۲۰ درصد تحت تاثیر میدان های شعوری (ط) مشاهده شد. (۲۷، ۲۸). در این آزمایش میزان افزایش ATP به عنوان محصول نهایی حدود ۵۰۰-۱۱۰۰ درصد است و نمی تواند به افزایش توان کاتالیتیک آنزیم تحت میدان شعوری (ط) نسبت داده شود.

با توجه به محاسبه استوکیومتری راندمان عملکرد میتوکندری، مشخص شد مقدار منابع انرژی و گلوکز موجود در محیط کشت بسیار کمتر از میزان مورد نیاز برای افزایش ATP است. علاوه، نرخ توریک گلیکولیز بدست آمده در مورد نمونه های تحت میدان شعوری (ط) افزایش ۵-۱۱ برابر کنترل را نشان می دهد که با توجه به زمان کوتاه تیمار و همینطور نوع رده ی سلولی نمی تواند امکان پذیر باشد. لذا این افزایش قابل توجه در میزان ATP را نمی توان به گلوکز به عنوان سوخت سلولی نسبت داد. با محاسبه انرژی فزاینده تولید انرژی زیستی انتظار داریم تغییرات دمایی در سلول و میتوکندری در مورد نمونه ها، افزایش بین ۱۳ تا ۲۹ درجه سانتیگراد در مورد سلولها و ۳۷ تا ۸۵ درجه سانتیگراد در مورد میتوکندریها را موجب شود. بدیهی است که این نتیجه امکان پذیر نیست زیرا موجب تخریب آنزیمی می شود درحالی که ما شاهد افزایش ATP تحت تاثیر میدان های شعوری (ط) هستیم.

به طور کلی با توجه به داده های بدست آمده تولید ATP تحت تاثیر میدان های شعوری (ط) نمی تواند با استفاده از فرایندهای معمول زیستی باشد؛ محدودیت های چهارگانه موجود در این پژوهش بدین صورت است: (۱) نبود گلوکز کافی برای فراهم کردن سوخت مورد نیاز سلول و در نتیجه کافی نبودن تعداد NADH و FADH₂ به منظور ایجاد شیب پروتونی در میتوکندری؛ (۲) در این مطالعه از سلول سوماتیک کلیوی استفاده شده و نرخ گلیکولیز بدست آمده بیش از سلول سرطانی و در حدود سلول عصبی است که امکان پذیر نیست؛ (۳) زمان اثرگذاری میدان شعوری (ط) در محدوده ی دقیقه (کمتر از ساعت) است که برای فراهم شدن نیازمندی های زیستی این فرایند کافی نیست و (۴) عدم امکان آزاد شدن انرژی زیاد در زمان کوتاه (انرژی آبی) در فضای محدود سلولی (محدودیت انرژی)، به این معنی که در سیستمهای زیستی مسیرهای کاتابولیک گلوکز طوری تکامل یافته و طراحی شده اند که انرژی آزاد سوخت گلوکز در فرایندهای مرحله ای و در بازه ی زمانی مشخص در فضایی سیتوپلاسم سلول و ماتریکس میتوکندری و طی بیش از ۲۰ واکنش آزاد شود؛ در غیر این صورت، سوخت هر مولکول گلوکز در زمان و مکان کمتر و کوچکتر، موجب افزایش دمای بیش از حد و مرگ سلولی میشود.

سوالاتی که با توجه به محدودیت های ذکر شده مطرح می شود، این است که چگونه سلول های نمونه در مواجهه با میدان های شعوری (ط)، که شرایط یکسانی با کنترل دارند، میزان قابل توجهی از ATP را بدون داشتن پیش نیازهای زمان و منابع (ماده و انرژی) کافی تولید می کنند؟

غشایی میتوکندری تحت تاثیر میدان های شعوری (ط) است. بدین ترتیب، با اعمال میدان شعوری (ط)، یک مسیر جایگزین برای حفظ اختلاف غلظت پروتون در فضای بین غشایی میتوکندری به جای مسیر معمول (اکسایش مولکولهای حامل الکترون NADH و FADH₂ و ورود H⁺ به فضای بین دو غشاء) ایجاد می شود که در آن: آب در فضای بین دو غشای میتوکندری تحت تاثیر میدان های شعوری (ط) یونیزه می شود. در این حالت، لازم است اختلاف غلظت پروتون مابین فضای بین غشایی و ماتریکس میتوکندری، ثابت نگه داشته شود. لذا به ازاء عبور هر سه پروتون و تولید یک ATP در این مسیر جایگزین، لازم است سه مولکول آب تجزیه شود و سه پروتون مصرف شده را جبران نماید."

جدول ۵ واکنش ها و ترمودینامیک فرایند یونیزاسیون آب و تولید ATP در مسیر جایگزین ارائه شده است. در جدول ۶ به منظور مقایسه بهتر و با استفاده از داده های جدول ۱ پیوست و جدول ۵، پارامترهای ترمودینامیکی واکنش کلی مسیر زیستی و مسیر جایگزین تحت تاثیر میدان های شعوری (ط) را، به ازای تولید هر مولکول ATP، آورده شده است.

در جواب به این سوال کلیدی مطرح شده در این پژوهش، مکانیسم پیشنهادی افزایش ATP و ارتباط آن با ذهن (نرم افزار) و اطلاعات سلول در نمونه ی تحت تاثیر میدان های شعوری (ط)، بر اساس تئوری طاهری و با توجه به مشاهدات قبلی در بندهای زیر ارائه می شود:

۱. یونیزاسیون مولکول آب در مواجهه با میدان های شعوری (ط): در مطالعه قبلی مشاهده کردیم اثر میدان های شعوری (ط) بر مولکول های آب باعث افزایش H⁺ و کاهش pH (تا سقف ۱ واحد کمتر از کنترل) شد. همانطور که در بخش مقدمه مطالعه پیش رو ذکر شد، عامل ایجاد کننده انرژی لازم برای تولید ATP توسط مولکولهای ATP سنتاز در غشای داخلی میتوکندری، ایجاد شیب پروتون در فضای بین دو غشا است که در حالت معمول ضمن اکسایش مولکولهای حامل الکترون NADH و FADH₂ (بوجود آمده در مسیر بی هوازی و هوازی تجزیه گلوکز) و ورود H⁺ به فضای بین دو غشا ایجاد میشود.

"با توجه به محدودیت های چهارگانه ی ذکر شده، مسیر پیشنهادی برای افزایش H⁺ در مواجهه با میدان های شعوری (ط) در شرایط این مطالعه، یونیزاسیون مولکولهای آب در فضای بین

جدول ۵. واکنش های مرتبط با مسیر پیشنهادی تولید ATP تحت تاثیر میدانهای شعوری (ط) در این مطالعه و پارامترهای ترمودینامیکی آن

| Reaction name | Chemical Reaction/Stoichiometry | $\Delta G^\circ/\text{kJmole}^{-1}$ | $\Delta H^\circ/\text{kJmol}^{-1}$ | $\Delta S^\circ/\text{Jmol}^{-1}\text{K}^{-1}$ |
|------------------|--|-------------------------------------|------------------------------------|--|
| Water ionization | $\text{H}_2\text{O (liq.)} \rightarrow \text{H}^+ \text{(aq.)} + \text{OH}^- \text{(aq.)}$ | -79.9 | -55.8 | +80.8 |
| ATP production | $\text{ADP} + \text{Pi} \rightarrow \text{ATP}$ | +31.3 | +28.1 | -10.7 |

جدول ۶. مقایسه پارامترهای ترمودینامیکی مسیر جایگزین تولید انرژی زیستی (مدل یونش آب) با پارامترهای ترمودینامیکی واکنش کلی و اکسایش حاملین الکترون مسیر متعارف زیستی؛ تمامی پارامترها در حالت نرمالیزه به ازای تولید یک مولکول ATP است.

| Pathway | Reaction | Stoichiometry | $\Delta G^*/\text{kJmol}^{-1}$ per ATP | $\Delta H/\text{kJmol}^{-1}$ per ATP | $\Delta S/\text{JK}^{-1}\cdot\text{mol}^{-1}$ per ATP |
|---|-------------------|----------------|---|---|--|
| Conventional biologic pathway | Glucose oxidation | 1/32 Glc:1 ATP | -89.69 | +90 | +602 |
| Alternative pathway under influence of TCFs | Water ionization | 3Water:1ATP | -239.7 | -167.4 | +242 |

مطالعه و اندازه گیری تغییرات پی هاش در محیط کشت سلولی و حتی الامکان میتوکنندری، همچنین سنجش مقادیر تولید ATP و موارد ذکر شده در سلول های باکتریایی، اشاره کرد.

۲. وجود و کارکرد نرم افزار مدیریت (ذهن) سلول: پیش از این تحت تاثیر میدان های شعوری (ط)، رخداد فرآیندهایی در دمای آزمایشگاه و در سطح مواد، که وقوع شان نیازمند دماهای بسیار بالا (و طبعاً انرژیهای بسیار بالا) بوده است (۲۹)، با وجود ذهن و حافظه در ماده و مکانیسم کارکردی تغییر حالت ذهنی ماده تحت تاثیر میدانهای شعوری (ط)، اثبات و تفسیر شدهاند (۳۰).

بر اساس تئوری طاهری، ذهن دارای سطوح مختلفی هست از جمله ذهن پایه (اشتراکی) (ذهن ماده که پایه و اساس اشتراکی در کیهان محسوب می شود و در برگزیده برنامه نرم افزار ماده محض است)، ذهن نهادی (عام زیستی) (شامل ذهن انسان، حیوان، گیاه، میکروارگانیسم است) و ذهن ادراکی (خاص انسان است که قابلیت طرح سوال، آگاه بودن از وجود خود و مفاهیم ادراکی را فراهم می کند). در آزمایش های تجربی انجام شده شاهد رفتارهایی در سطح ماده و همینطور در مولکول آب بودیم که بدون وجود ذهن (برنامه ی نرم افزاری ماده) و انتقال اطلاعات از طریق آن امکان پذیر نیست. خصوصاً که تحت تاثیر میدان شعوری (ط)، هیچ مداخله مادی و انرژیایی وجود ندارد و تنها از طریق ذهن فرادمانگر و به واسطه یک توجه آنی اثرگذاری میدان شعوری (ط) آغاز می گردد.

آنچه در مطالعه حاضر مشاهده می شود، مشابه با مواد، این بار در سطح سلول های زنده و در فرایند تولید ATP در میتوکنندری های رده ی سلولی HEK-۲۹۳ است که در تکمیل مطالعات فیزیکی، وجود ساختار ذهن در سلولهای زنده را پیشنهاد می کند. در واقع آنچه در این مطالعه مشاهده میشود، میدان های شعوری (ط) در تعامل با ذهن یا همان نرم افزار مدیریت سلول باعث بروز رفتار جدیدی می شوند که در این آزمایش، پیشبرد واکنش یونیزاسیون مولکولهای آب و حفظ گرادیان پروتون لازم ضمن تاثیرگذاری میدان های شعوری، با هدف تولید ATP است که در نهایت به صورت تولید مقادیر بسیار بیشتر ATP (بین ۵-۱۱ برابر حالت ممکن و متعارف زیستی) در شرایط کاملاً یکسان با کنترل، مشاهده میشود. توضیحات مبسوط در مورد نوع انرژی لازم برای این فرایند و نقش نرم افزار مدیریت سلول و ارائه شواهد تجربی از مطالعات، در مطالعه ای مروری نویسندگان این مطالعه، به زودی منتشر خواهد شد.

۳. کاهش آنتروپی و افزایش اطلاعات سلولی: طبق تئوری طاهری، شعور (ط) به واسطه ی اطلاعات بر دنیای ماده و انرژی تاثیرگذار است. به عبارت دیگر، تحت تاثیر میدان های شعوری (ط)، ورود داده و اطلاعات (از جایگاه شعور کل) به سیستم مطالعه صورت گرفته و باعث افزایش انرژی می شود (و متعاقباً افزایش ATP). در واقع قانون بقای ماده و انرژی، توسط طاهری به صورت قانون بقای «اطلاعات، ماده و انرژی» ارائه می گردد. از آنجا که در حال حاضر سنجش مستقیم اطلاعات و بررسی روابط قانون بقای جدید اطلاعات، ماده و انرژی وجود ندارد، با استفاده از تئوری اطلاعات مورد پذیرش دنیای علم، بررسی تغییرات اطلاعات در سلول تحت تاثیر میدان های شعوری (ط) در مطالعه ی مروری مذکور مورد محاسبه و تحلیل قرار گرفته است.

همانطور که در جدول ۵ مشاهده می شود، یونیزاسیون آب فرایندی خود به خودی (انرژی آزاد گیبس منفی) و گرماگیر است. در حالت پایه این واکنش به صورت تعادلی است؛ اما طبق فرضیه ی مطرح شده در این مطالعه، یونش آب با هدف ایجاد گرادیان H^+ در فضای بین دو غشایی میتوکنندری تا حدی پیش می رود که ایجاد کننده انرژی لازم برای تولید میزان ATP بدست آمده در این مطالعه باشد. طبق داده های جدول ۶ در مقایسه دو مسیر تامین انرژی لازم برای ایجاد گرادیان پروتون بین دو غشای میتوکنندری و تولید انرژی زیستی ATP به موارد زیر می رسمیم:

الف. مقدار انرژی آزاد لازم برای شکل گیری هر مولکول ATP، ناشی از رخداد واکنشهای معمول زیستی (اکسایش هر مولکول گلوکز - حدود ۹۰ کیلوژول بر مول)، تقریباً حدود (یک سوم) $1/3$ انرژی لازم در رخداد مسیر جایگزین پیشنهادی (یونیزاسیون آب - حدود ۲۴۰ کیلو ژول بر مول) است؛ لذا از منظر بهره وری انرژی می توان انتظار داشت که مسیر یونش آب تنها با اعمال میدان های شعوری (ط) رخ بدهد و انتظار مشاهده چنین رخدادی در حالت معمول، وجود ندارد و مسیر تکاملی زیستی تولید انرژی در حالت معمول، بهینه است.

ب. واکنشهای معمول زیستی در مجموع شدت گرمازا هستند و مرحله بندی زیستی آن طی بیش از ۲۰ واکنش و در مسیری از سیتوپلاسم سلولی گرفته تا ماتریکس و غشای داخلی میتوکنندری، راهکاری در جهت امکان پذیری انرژی آن بوده است. در نقطه مقابل، مسیر جایگزین رخدادی تحت تاثیر میدانهای شعوری (ط)، گرماگیر بوده و مانع از افزایش گرمای سلول می شود.

ج. میزان افزایش آنتروپی در مسیر جایگزین (۲۴۲ ژول بر مول کلون) در مقایسه با آنتروپی مسیر زیستی (۶۰۲ ژول بر مول کلون) حدود ۶۰ درصد کمتر است؛ این به مفهوم تاثیر نگانتروپیک میدان های شعوری (ط) در مقایسه با شرایط معمول زیستی است. این نتیجه در تطابق با مطالعه قبلی است که اثر میدان های شعوری (ط) بر مولکول های آب بررسی شد، علاوه بر کاهش pH، محاسبه پارامترهای ترمودینامیکی نشان داد که آنتروپی و انرژی آزاد گیبس کاهش یافت و این در حالی است که تغییر بسیار اندکی در آنتالپی مشاهده شد (رفرنس).

بر اساس این نتایج، به منظور تولید مقادیر بالای ATP، فرضیه جایگزینی یونیزاسیون آب (در فضای بین دو غشا میتوکنندری)، در نقش فراهم کننده شیب پروتون مورد نیاز (معادل گلوکز)، مطرح می شود. این واکنش با استوکیومتری $1:3$ واکنش یونیزاسیون آب و واکنش تولید ATP تحت میدان های شعوری (ط)، از تولید مقادیر بسیار بالای انرژی زیستی (۵-۱۱ برابر حالت معمول) در زمان کوتاه (انرژی فوری یا آنی) که خارج از توان تکاملی زیست شناسی است، به خوبی پشتیبانی می کند.

لازم به ذکر است مسیر پیشنهادی جایگزین، مبتنی بر نتایج حاصله از آزمون پژوهش روبرو ارائه شده است و نویسندگان این مطالعه، در حال تکمیل این پژوهش و فراهم آوردن شواهد مستقیم و اندازه گیری مقادیر محاسبه شده در این پژوهش، که کاملاً مبتنی بر شواهد کمی آزمون دقیق است، هستند؛ از جمله آن می توان به سنجش میزان گلوکز محیط کشت سلولی در نقطه آغاز و پایان

نویسندگان از دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران برای فراهم کردن امکانات و داده ها در این پژوهش تشکر می کنند.

تضاد منافع

نویسندگان تضاد منافی را اعلام نکردند.

۱. افزایش مقدار ATP سلولی در نمونه ها در مقایسه با کنترل، حاکی از تاثیر گذاری معنادار و قابل توجه میدان های شعوری (ط)، بر تولید انرژی زیستی است.

۲. با در نظر گرفتن محدودیت های چندگانه زیستی ذکر شده در قسمت بحث، امکان تولید انرژی زیستی طبق مسیر معمول زیستی تولید ATP در سلولهای نمونه تحت تاثیر میدان های شعوری (ط) وجود ندارد.

۳. با در نظر گرفتن ترمودینامیک تنها واکنش مسیر جایگزین تولید انرژی زیستی تحت تاثیر میدان های شعوری (ط) (واکنش یونیزاسیون ۳ مولکول آب) در مقایسه با مجموعه واکنش های مسیر متعارف زیستی (بیش از ۲۰ واکنش در نواحی مختلف سلول از سیتوپلاسم تا میتوکندری) که در مجموع گرمازا و افزاینده آنتروپی هستند، مسیر جایگزین، تنها گزینه موجود و مناسب تامین انرژی بین ۵ تا ۱۱ برابری زیستی در زمان کوتاه (انرژی آبی) به شمار می رود. نکته حائز اهمیت در مورد این مسیر جایگزین آنست که فرایند تولید انرژی آبی بر اساس تئوری طاهری، بدون برهم خوردن ساز و کار سلول، تحت تاثیر انرژی آزاد شده و به صورت گرماگیر بوده که در نتیجه ی آن، تولید حجم بالای انرژی زیستی در دمای لازم برای حیات سلولهای زنده اتفاق می افتد. همچنین در مقایسه مسیر جایگزین و مسیر متعارف زیستی، شاهد کاهش حدود ۶۰ درصدی آنتروپی سیستم هستیم که این مقدار کاهش آنتروپی، با توجه به شرایط عمومی مشابه نمونه و کنترل در این مطالعه، به نظر می رسد در حفظ همئوستازی (حالت پایدار) سیستم زنده نقش قابل توجهی ایفا می کند.

۴. تغییر در رفتار متابولیک سلولی، ضرورتا نیازمند تامین انرژی لازم است. آنچه در این مطالعه مشاهده می شود آنست که تیمار میدان های شعوری (ط) موجب تامین این انرژی تحت مدیریت ذهن (نرم افزار) سلول از مسیری متفاوت از مسیر تکاملی می شود؛ این مسیر جایگزین در نتیجه اطلاعات دریافتی از میدان های شعوری (ط) و با تغییر رفتار سلول ها، در جهت پیشبرد واکنش یونیزاسیون آب و حفظ گرادیان پروتون در فضای بین دو غشای میتوکندری و با هدف تولید انرژی آبی زیستی رخ می دهد. مطابق با تئوری طاهری، در پشت ساختار فیزیکی (سخت افزار) سلول نرم افزار وجود دارد. بنابراین تغییر در رفتار سلول در نتیجه اطلاعات دریافتی از طریق تعامل ذهن سلول با میدان های شعوری (ط) حاصل می شود. این مشاهده در تطابق با نتایج بدست آمده از مطالعه بر ماده و تایید وجود ذهن در ماده است (۳۰).

۵. افزایش تولید ATP به عنوان انرژی در دسترس و مفید سلولی است تحت تاثیر میدان های شعوری (ط)، ضمن کاهش آنتروپی واکنش مؤید دریافت اطلاعات از میدان های شعوری (ط) و افزایش اطلاعات سیستم (طبق قانون جدید بقای اطلاعات، ماده و انرژی ارائه شده توسط طاهری) است.

1. Chamovitz D. What a plant knows: A field guide to the senses: Updated and expanded edition: Scientific American/Farrar, Straus and Giroux; 2020.
2. LeDoux J. The deep history of ourselves: The four-billion-year story of how we got conscious brains: Penguin; 2020.
3. Tomiyama T. Involvement of beta-amyloid in the etiology of Alzheimer's disease. Brain and nerve= Shinkei kenkyu no shinpo. 2010;62(7):691-9.
4. Schägger H, Ohm TG. Human Diseases with Defects in Oxidative Phosphorylation: 2. F1F0 ATP-Synthase Defects in Alzheimer Disease Revealed by Blue Native Polyacrylamide Gel Electrophoresis. European Journal of Biochemistry. 1995;227(3):916-21.
5. Onyango IG, Khan SM, Bennett JP. Mitochondria in the pathophysiology of Alzheimer's and Parkinson's diseases. Frontiers in Bioscience-Landmark. 2017;22(5):854-72.
6. Desler C, Lillenes MS, Tønjum T, Rasmussen LJ. The role of mitochondrial dysfunction in the progression of Alzheimer's disease. Current medicinal chemistry. 2018;25(40):5578-87.
7. Wellstead P, Cloutier M. An energy systems approach to Parkinson's disease. Wiley Interdisciplinary Reviews: Systems Biology and Medicine. 2011;3(1):1-6.
8. Winklhofer KF, Haass C. Mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease. 2010;1802(1):29-44.
9. Ludtmann MH, Angelova PR, Horrocks MH, Choi ML, Rodrigues M, Baev AY, et al. α -synuclein oligomers interact with ATP synthase and open the permeability transition pore in Parkinson's disease. Nature communications. 2018;9(1):1-16.
10. Swerdlow RH, Koppel S, Weidling I, Hayley C, Ji Y, Wilkins HM. Mitochondria, cybrids, aging, and Alzheimer's disease. Progress in molecular biology and translational science. 2017;146:259-302.
11. Galber C, Carissimi S, Baracca A, Giorgio V. The ATP synthase deficiency in human diseases. Life. 2021;11(4):325.
12. Pänke O, Rumberg B. Energy and entropy balance of ATP synthesis. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Bioenergetics. 1997;1322(2-3):183-94.
13. Ralevic V, Burnstock G. Receptors for purines and pyrimidines. Pharmacological reviews. 1998;50(3):413-92.
14. Burnstock G. A basis for distinguishing two types of purinergic receptor Cell Membrane Receptors for Drugs and Hormones: A Multidisciplinary Approach 1978 New York. Raven Press; 1978.
15. Wang T, Ma F, Qian H-l. Defueling the cancer: ATP synthase as an emerging target in cancer therapy. Molecular Therapy-Oncolytics. 2021;23:82-95.
16. Distelmaier F, Visch H-J, Smeitink JA, Mayatepek E, Koopman WJ, Willems PH. The antioxidant Trolox restores mitochondrial membrane potential and Ca²⁺-stimulated ATP production in human complex I deficiency. Journal of molecular medicine. 2009;87(5):515-22.

17. Buchachenko AL, Kuznetsov DA. Magnetic field affects enzymatic ATP synthesis. *Journal of the American Chemical Society*. 2008;130(39):12868-9.
18. Taheri MA. *Human from Another Outlook* (2nd Edition)2013.
19. Jouaville LS, Pinton P, Bastianutto C, Rutter GA, Rizzuto R. Regulation of mitochondrial ATP synthesis by calcium: evidence for a long-term metabolic priming. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1999;96(24):13807-12.
20. Bittner CX, Loaiza A, Ruminot I, Larenas V, Sotelo-Hitschfeld T, Gutiérrez R, et al. High resolution measurement of the glycolytic rate. *Frontiers in neuroenergetics*. 2010;2:26.
21. Slater E, Rosing J, Mol A. The phosphorylation potential generated by respiring mitochondria. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Bioenergetics*. 1973;292(3):534-53.
22. Müller V, Hess V. The minimum biological energy quantum. *Front Microbiol* 8: 2019. 2017.
23. Chretien D, Bénit P, Ha H-H, Keipert S, El-Khoury R, Chang Y-T, et al. Mitochondria are physiologically maintained at close to 50 C. *PLoS biology*. 2018;16(1):e2003992.
24. Mookerjee SA, Gerencser AA, Nicholls DG, Brand MD. Quantifying intracellular rates of glycolytic and oxidative ATP production and consumption using extracellular flux measurements. *Journal of Biological Chemistry*. 2017;292(17):7189-207.
25. Taheri MA, Amani, L., Nabavi, N., Vaziri, A. Z., & Khalili, A. . Effect of Faradarmani Consciousness Field on proliferation, telomerase activity, and telomere length of the human mesenchymal stem cells. *Journal of Cosmointel*. 2022;1(6):38-44.
26. Taheri MA, Mahdavi, M., Afsartala, Z., Amani, L., & Semsarha, F. The Influence of Faradarmani Consciousness Field on the Survival and Death of MCF-7 Breast Cancer Cells: An Optimization Perspective. *Journal of Cosmointel*. 2022;1(6):8-21.
27. Taheri MA, Torabi, S., Nabavi, N., & Semsarha, F. The Structure and Function of Horseradish Peroxidase (HRP) under the Influence of Faradarmani Consciousness Field. *Journal of Cosmointel*. 2022;1(7):36-43.
28. Taheri MA, Torabi S, Nabavi N, Semsarha F. Investigating the Effects of a Consciousness Field on Enzyme-Like Behavior of Gold Nanozyme. Available at SSRN 3946178. 2021.
29. Taheri M, Payervand F, Ahmadkhanlou F, Torabi S, Semsarha F. Distinction of Consciousness Fields According to Taheri from Other Conventional Physical Fields: Evaluating the Magnetic Properties of Materials. 2021.
30. Taheri MA, Payervand F, Ahmadkhanlou F, Semsarha F. The Theory of the Existence of the "Mental Body in Matter" Based on the Experimental Laboratory Results and Taheri Consciousness Fields. *Journal of Cosmointel*. 2022;1(4):20-31.
31. Alberts B JA, Lewis J, et al. *Molecular Biology of the Cell*.2002.
32. Scholz R, Bücher T. Hemoglobin-free perfusion of rat liver. *Control of energy metabolism*: Elsevier; 1965. p. 393-414.
33. Krebs H, Ruffo A, Johnson M, Eggleston L, Hems R. Oxidative phosphorylation. *Biochemical Journal*.

1953;54(1):107.

34. Burton K, Krebs H. The free-energy changes associated with the individual steps of the tricarboxylic acid cycle, glycolysis and alcoholic fermentation and with the hydrolysis of the pyrophosphate groups of adenosinetriphosphate. *Biochemical Journal*. 1953;54(1):94.

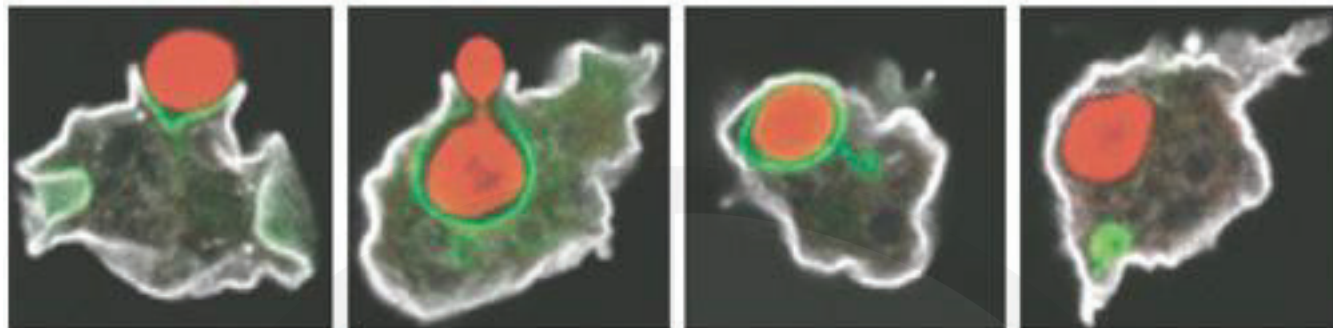
35. Manchester K. Free energy ATP hydrolysis and phosphorylation potential. *Biochemical Education*. 1980;8(3):70-2.

36. Klingenberg M, Pfaff E, editors. *Metabolic control in mitochondria by adenine nucleotide translocation*. Biochemical Society Symposium; 1968.



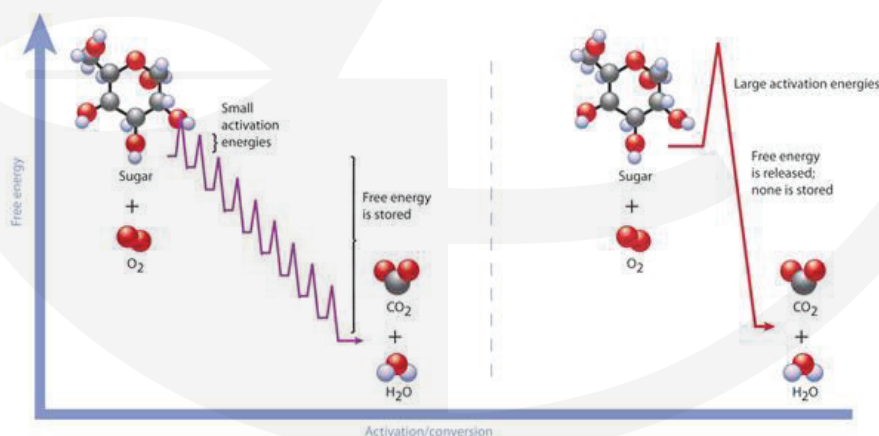
پیوست: مبانی تولید انرژی زیستی ATP^۱

مواد مغذی سلولی به اشکال مختلفی از جمله قند و چربی وجود دارد. برای تامین انرژی یک سلول، این مولکولها باید از غشای سلولی عبور کنند، غشایی که به عنوان یک مانع عمل میکند - اما نه یک مانع غیر قابل عبور. غشای پلاسمایی مانند دیوارهای بیرونی خانه نیمه تراوا است.



شکل ۱: سلولها می توانند مواد مغذی را با فاگوسیتوز وارد کنند. آمیب که یک موجود تک سلولی است با جذب مواد مغذی به شکل یک سلول مخمر (قرمز) انرژی به دست می آورد. از طریق فرایندی به نام فاگوسیتوز، آمیب سلول مخمر را با غشای خود محصور میکند و آن را به داخل می کشاند.

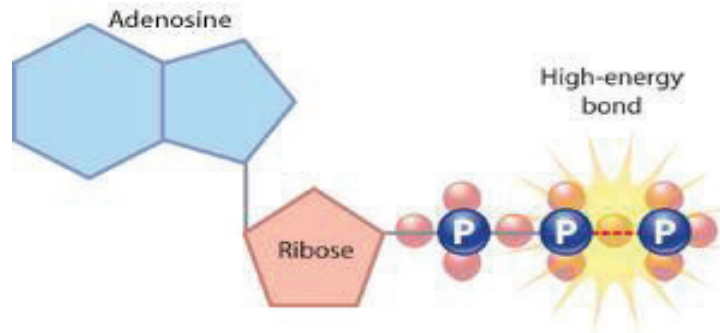
مولکولهای پیچیده مواد غذایی آلی مانند قندها، چربیها و پروتئینها، منابع غنی انرژی برای سلولها هستند، چرا که بیشتر انرژی مورد استفاده برای تشکیل این مولکولها به معنای واقعی کلمه در پیوندهای شیمیایی که آنها را در کنار هم نگه می دارد، ذخیره می شود. سلولها به جای سوزاندن تمام انرژی خود در یک واکنش بزرگ، انرژی ذخیره شده در مولکولهای غذایی خود را از طریق یک سری واکنشهای اکسیداسیون آزاد میکنند. اکسیداسیون نوعی واکنش شیمیایی را توصیف میکند که در آن الکترونها از یک مولکول به مولکول دیگر منتقل میشوند و ترکیب و محتوای انرژی مولکولهای دهنده و گیرنده را تغییر میدهند. مولکولهای غذا به عنوان اهدا کننده الکترون عمل میکنند. در طی هر واکنش اکسیداسیونی که در تجزیه مواد غذایی نقش دارد، محصول واکنش دارای محتوای انرژی کمتری نسبت به مولکول دهنده الکترون است که قبل از آن در مسیر حرکت کرده است. در عین حال، مولکولهای الکترون پذیرنده مقداری از انرژی از دست رفته از مولکول غذا را در طی هر واکنش اکسیداسیون میگیرند و آن را برای استفاده بعدی ذخیره می کنند. در نهایت، هنگامی که اتمهای کربن یک مولکول غذایی آلی پیچیده به طور کامل در انتهای زنجیره واکنش اکسید میشوند، به صورت ضایعات و به شکل دی اکسید کربن آزاد میشوند (۳۱).



شکل ۲. اکسیداسیون گام به گام (سمت چپ) در مقابل سوختن مستقیم قند (راست). طی مراحل کوچک، انرژی گیبس از قند آزاد و در مولکولهای حامل در سلول ذخیره میشود (ATP و NADH). سوختن مستقیم قند نیاز به انرژی فعالسازی بیشتری دارد. در این واکنش، همان انرژی آزاد کل مانند اکسیداسیون گام به گام آزاد میشود، اما هیچ یک در مولکولهای حامل ذخیره نمیشود، بنابراین بیشتر آن به صورت گرما از بین میرود. بنابراین سوختن مستقیم بسیار ناکارآمد است، زیرا انرژی را برای استفاده بعدی مهار نمیکند (جزئیات واکنشهای در جدول ۱ آمده است).

۱. تمامی شکل های این بخش، برگرفته از چندین منبع آموزشی رایگان است.

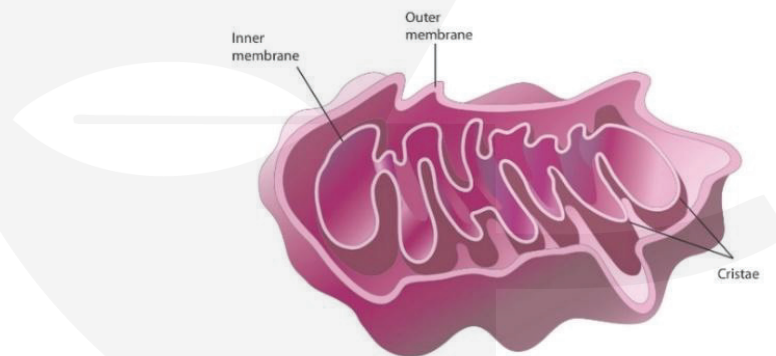
شکل ۳. مولکول ATP؛ از یک پایه آدنوزین (آبی)، یک قند ریبوز (صورتی) و یک زنجیره فسفات تشکیل شده است. پیوند فسفات با انرژی بالا در این زنجیره فسفات کلید پتانسیل ذخیره انرژی ATP است.



سلولها انرژی حاصل از واکنشهای اکسیداسیون را به محض آزاد شدن، مصرف نمی کنند. در عوض، آنها آن را به مولکولهای کوچک و غنی از انرژی مانند ATP و نیکوتین آمید آدنین دی نوکلئوتید (NADH) تبدیل می کنند که می توانند در سراسر سلول برای تقویت متابولیسم و ساخت اجزای سلولی جدید استفاده شوند. آدنوزین ۵-تری فسفات یا ATP فراوان ترین مولکول حامل انرژی در سلولها است؛ این مولکول از یک پایه نیتروژن (آدنین)، یک قند ریبوز و سه گروه فسفات ساخته شده است.

میتوکندری: اندامک کلیدی تولید انرژی سلولی

میتوکندری اندامک کلیدی انرژی زای سلولی است که در سلولهای کبدی در حدود ۱۲٪ جرم هر سلول را تشکیل می دهند. از آن به عنوان نیروگاه سلول یاد می کنند؛ توسط دو غشاء احاطه شده است و ژنوم خاص خود را دارد. آنها همچنین مستقل از سلولی که در آن زندگی میکنند، تقسیم میشوند؛ به این معنی که تکثیر میتوکندریایی با تقسیم سلولی همراه نیست. برخی از این ویژگیهای این اندامک سلولی متعلق به اجداد باستانی میتوکندریها است. تصور می شود که میتوکندری از یک همزیستی باستانی منشأ گرفته اند؛ زمانی که یک سلول هسته دار اولیه، یک پروکاریوت (باکتری) هوازی را بلعیده به وجود آمده است. باکتری بلعیده شده به محیط محافظتی سلول میزبان وابسته شده است و سلول میزبان نیز برای تولید انرژی به سلول پروکاریوت تکیه کرد. با گذشت زمان، پروکاریوتهای بلعیده شده به میتوکندری تبدیل شدند. میتوکندریهای امروزی شباهت های قابل توجهی با برخی از پروکاریوتهای مدرن دارند؛ به عنوان مثال، غشای داخلی میتوکندری حاوی پروتئینهای انتقال الکترون مانند غشای پلاسمایی پروکاریوتها است و میتوکندریها نیز دارای ژنوم حلقوی پروکاریوت مانند هستند.



شکل ۴. سازمان غشایی یک میتوکندری

فرایندهای تولید انرژی از مواد در سیستمهای زیستی

سلولهای یوکاریوتی از چند فرآیند اصلی برای تبدیل انرژی موجود در پیوندهای شیمیایی مولکولهای غذا به اشکال قابل استفاده تر استفاده می کنند (جزئیات تمام واکنشهای در جدول ۱ آمده است).

گلیکولیز: اولین فرآیند در مسیر آزادسازی انرژی در سلولهای یوکاریوتی، گلیکولیز شامل نزدیک به ۱۰ واکنش است که در لغت به معنای شکستن قند است. طی گلیکولیز، هر مولکول گلوکز تقسیم میشوند و در نهایت به دو مولکول پیرووات تبدیل میشوند. گلیکولیز در واقع یک سری از ده واکنش شیمیایی است که نیاز به دو مولکول ATP دارد. از این ورودی برای تولید چهار مولکول جدید ATP استفاده می شود، به این معنی که گلیکولیز منجر به افزایش خالص دو ATP می شود. همراه با آن دو مولکول NADH نیز تولید میشود که این مولکولها به عنوان حامل الکترون برای سایر واکنشهای بیوشیمیایی در سلول عمل میکنند.

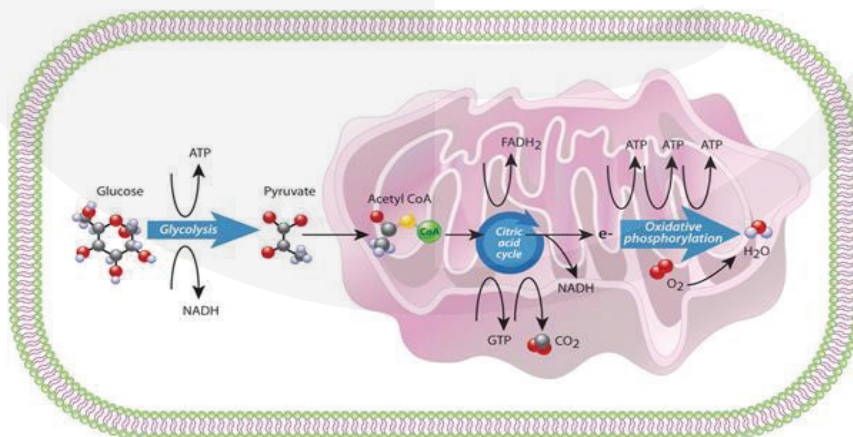
گلیکولیز مسیر قدیمی و اصلی تولید کننده ATP است که تقریباً در تمام سلولها (یوکاریوتها و پروکاریوتها) به طور یکسان رخ میدهد. این فرآیند در سیتوپلاسم سلول انجام میشود و نیازی به اکسیژن ندارد. اما سرنوشت پیرووات تولید شده طی گلیکولیز بستگی کامل به وجود اکسیژن دارد. در غیاب اکسیژن، پیرووات نمیتواند به طور کامل به دی اکسید کربن اکسید شود، بنابراین محصولات میانی مختلفی ایجاد میشود. به عنوان مثال، زمانی که سطح اکسیژن کم است، سلولهای ماهیچه ای اسکلتی به گلیکولیز متکی هستند تا نیازهای شدید انرژی خود را برآورده کنند. این اتکا به گلیکولیز منجر به ایجاد یک ماده واسطه به نام اسید لاکتیک می شود که می تواند باعث شود ماهیچه های فرد احساس «آتش گرفتن» کنند. به طور مشابه، مخمر، که یک یوکاریوت تک سلولی است، در شرایط کمبود اکسیژن، الکل (به جای دی اکسید کربن) تولید میکند.

چرخه کربس: هنگامی که اکسیژن در دسترس باشد، پیرووات های تولید شده توسط گلیکولیز به ورودی بخش بعدی مسیر انرژی زایی یوکاریوتی تبدیل می شوند. طی این مرحله، هر مولکول پیرووات از سیتوپلاسم وارد میتوکندری میشود جایی که به استیل CoA، حامل انرژی دو کربنه تبدیل میشود و کربن سوم آن با اکسیژن ترکیب و به صورت دی اکسید کربن آزاد میشود؛ در همان زمان، یک حامل NADH نیز تولید می شود. استیل CoA سپس وارد مسیری به نام چرخه کربس (اسید سیتریک) میشود که دومین فرآیند اصلی انرژی زایی مورد استفاده سلولها است. چرخه هشت مرحله ای اسید سیتریک، سه مولکول NADH دیگر و دو مولکول حامل دیگر تولید می کند (FADH₂ و GTP). این مرحله در مجموع در حدود ۸ واکنش است و به ازای هر مولکول گلوکز دو بار تکرار میشود.

فسفوریلاسیون اکسیداتیو: یکی دیگر از فرآیندها در مسیر انرژی یوکاریوتی شامل یک زنجیره انتقال الکترون است که توسط چندین مجتمع پروتئینی واقع در غشای داخلی میتوکندری کاتالیز میشود. این فرآیند که فسفوریلاسیون اکسیداتیو نامیده میشود، الکترونها را از NADH و FADH₂ دریافت و جابجا میکند و از طریق پروتئینی غشایی و در نهایت به اکسیژن، جایی که ترکیب شده و آب را تشکیل میدهند. همانطور که الکترونها از طریق کمپلکسهای پروتئینی در زنجیره انتقال الکترون حرکت میکنند، شیب یونهای هیدروژن یا پروتونها در سراسر غشای میتوکندری تشکیل میشود. سلولها انرژی این گرادیان پروتون را مهار میکنند تا برای هر الکترونی که در طول زنجیره حرکت می کند، سه مولکول ATP دیگر ایجاد کنند. واکنشهای این مرحله ۳ واکنش اصلی اکسیداسیون حاملین الکترون است.

به طور کلی، ترکیب چرخه اسید سیتریک و فسفوریلاسیون اکسیداتیو انرژی بسیار بیشتری نسبت به گلیکولیز تولید میکند؛ چیزی نزدیک به ۱۵ برابر انرژی به ازای هر مولکول گلوکز. در مجموع فرآیندهایی که داخل میتوکندری، چرخه اسید سیتریک و فسفوریلاسیون اکسیداتیو رخ می دهند، تنفس نامیده می شوند، اصطلاحی که برای فرآیندهایی استفاده می شود که جذب اکسیژن و تولید دی اکسید کربن را با هم ترکیب می کنند.

زنجیره انتقال الکترون در غشای میتوکندری تنها زنجیره ای نیست که در سلول های زنده انرژی تولید میکند. در گیاهان و سایر سلولهای فتوسنتزی، کلروپلاستها دارای یک زنجیره انتقال الکترون هستند که انرژی خورشیدی را جمع آوری میکند. اگرچه پروکاریوتها حاوی میتوکندری یا کلروپلاست نیستند، اما پروکاریوتها انواع دیگری از زنجیره های انتقال الکترون تولیدکننده انرژی را در غشاهای پلاسمایی خود دارند که انرژی تولید می کنند.



شکل ۵. متابولیسم در یک سلول یوکاریوتی: گلیکولیز، چرخه کربس (اسید سیتریک) و فسفوریلاسیون اکسیداتیو: گلیکولیز در سیتوپلاسم انجام میشود. چرخه اسید سیتریک داخل میتوکندری و در ماتریکس آن و متابولیسم اکسیداتیو در غشای داخلی چین خورده میتوکندری (cristae) رخ میدهد.

فرایند تولید ATP در غشای داخلی میتوکندری:

میتوکندری شامل دو غشای اصلی است. غشای خارجی میتوکندری به طور کامل غشای داخلی را احاطه کرده است و یک فضای بین غشایی کوچک در بین آن وجود دارد. غشای خارجی منافذ پروتئینی زیادی دارد که به اندازه کافی بزرگ هستند تا یون‌ها و مولکول‌هایی به بزرگی یک پروتئین کوچک عبور کنند. در مقابل، دقیقاً مانند غشای پلاسمایی یک سلول غشای داخلی نفوذپذیری بسیار محدودتری دارد. غشای داخلی مملو از پروتئین‌هایی است که در انتقال الکترون و سنتز ATP نقش دارند. این غشاء ماتریکس میتوکندری را احاطه کرده است، جایی که چرخه اسید سیتریک الکترونی را تولید میکند که از یک مجتمع پروتئینی به مجتمع پروتئینی بعدی در غشای داخلی حرکت میکنند. در انتهای این زنجیره انتقال الکترون، گیرنده نهایی الکترون، اکسیژن است که در نهایت مولکول آب را تشکیل میدهد.

نیروی محرکه ی پروتون (PMF): طی انتقال الکترون، کمپلکس‌های پروتئینی غشای داخلی میتوکندری، پروتون‌ها را از ماتریکس میتوکندری به فضای بین غشایی منتقل می‌کنند. این فرآیند تا زمانی تکرار میشود که الکترون‌های آزاد شده از حاملین الکترون ($FADH_2$ و $NADH$) تمام انرژی خود را طی حرکت در زنجیره انتقال الکترون از دست بدهند و اکسیژن را طی تبدیل به مولکول آب بکاهند. این انتقال، گرادیان غلظت یا همان نیروی محرکه ی پروتون (PMF) ایجاد میکند که شامل پتانسیل شیمیایی و الکتریکی و کمپلکس پروتئینی $ATP synthase$ از آن برای سنتز ATP استفاده میکند (۳۲).

پتانسیل شیمیایی:

$$\Delta G_{\Delta pH} = \Delta \mu_{\Delta pH} = RT \ln (C_{IN} / C_{OUT}) = 2.3 RT \Delta pH$$

که در آن R ثابت عمومی گازها و T دما بر حسب کلین است. ΔpH در واقع توزیع نابرابر پروتون هاست که باعث میشود pH در فضای بین دو غشا (خارج)، کمتر از ماتریکس (داخل) باشد. گرادیان غلظت، منبع انرژی پتانسیل است؛ تعادل زمانی اتفاق می‌افتد که گرادیان متعادل و غلظت‌های مساوی در دو طرف غشاء ایجاد می‌شود.

پتانسیل الکتریکی:

$$\Delta G = -zF \Delta \Psi$$

از آنجایی که پروتون ذره باردار است، قسمت بیرونی غشاء (خارج) بار مثبت بیشتری دارد و درون آن (داخل) منفی تر است و تفاوت آن $\Delta \Psi$ و گاهی اوقات ΔE نیز نامیده میشود. Z بار ذره است که برای پروتون $+1$ است. بر این اساس انرژی آزاد پروتون ΔG_{PMF} یا همان نیروی محرکه پروتون به صورت مجموع دو پتانسیل مذکور تعریف میشود: $\Delta \Psi = PMF + (RT/F) \Delta pH$

$$\Delta G_{PMF} = 2.3RT \Delta pH + F \Delta \Psi$$

$$\Delta G_{PMF} = F \times PMF$$

PMF در میتوکندری در حدود 0.205 ولت و ثابت فارادی $96,5$ $kJmol^{-1}V^{-1}$ است. حدود 70% از PMF در میتوکندری در نتیجه $\Delta \Psi$ و سهم کمتر متعلق به ΔpH است؛ انرژی آزاد انتقال هر پروتون به منظور تولید ATP در آنزیم سنتاز به صورت زیر محاسبه می‌شود:

$$\Delta G_{PMF} = F \times PMF \quad \Delta G_{PMF} \sim -19.8 \text{ kJmol}^{-1}$$

از سوی دیگر، در حالت استاندارد انرژی آزاد تولید ATP عبارت است از (۱۲):



در جدول ۱ واکنش کلی سوخت گلوکز و تمام ریز واکنش‌های اصلی دخیل در فرایند ساخت ATP در سیستم‌های زیستی و پارامترهای ترمودینامیکی مربوطه موجود در مطالعات تجربی آمده است (۳۳-۳۵)

جدول ۱. واکنشهای مرتبط با سیستم تولید ATP طبق ساز و کار زیستی در سلولهای زنده و پارامترهای ترمودینامیکی مرتبط

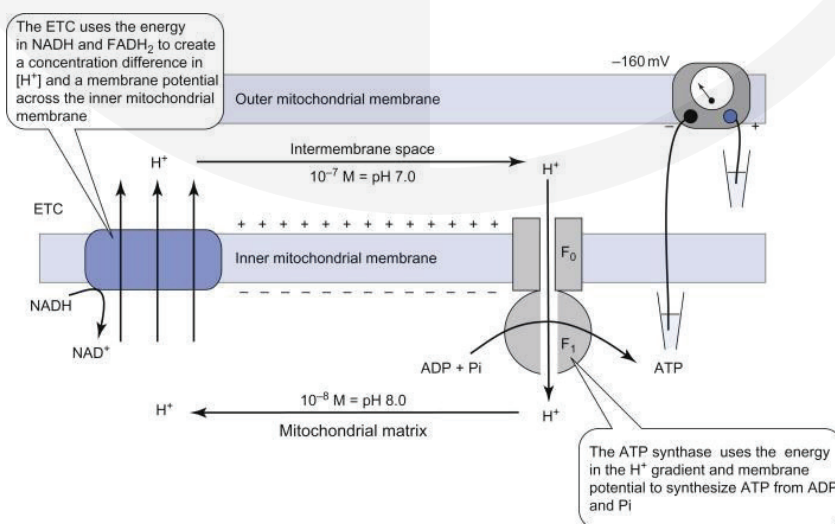
| Reaction name | | Chemical Reaction | $\Delta G1/$ kJmol^{-1} | $\Delta H/ \text{kJmol}^{-1}$ | $\Delta S/ \text{JK}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1}$ |
|--|---------------------------------|---|-------------------------------------|-------------------------------|--|
| Glucose oxidation (Summary of total reactions) | | $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6(\text{aq}) + 6\text{O}_2(\text{g}) \rightarrow 6\text{CO}_2(\text{g}) + 6\text{H}_2\text{O}(\text{l})$ | -28702 | +2880 | +19286 |
| Glycolysis reactions ³ | | $\text{Glc} + \text{ATP} \rightarrow \text{Glc-6-P} + \text{ADP}$ | -17 | | |
| | | $\text{Glc-6-P} \leftrightarrow \text{Fru-6-P}$ | +2 | | |
| | | $\text{Fru-6-P} \rightarrow \text{Fru-1,6-P}$ | -14 | | |
| | | $\text{Fru-1,6-P} \rightarrow \text{GA3P} + \text{DHAP}$ | +24 | | |
| | | $\text{DHAP} \rightarrow \text{GA3P}$ | +8 | | |
| | | $\text{GA3P} \rightarrow 1,3\text{-BPG}$ | +6 | | |
| | | $1,3\text{-BPG} \rightarrow 3\text{PG}$ | -19 | | |
| | | $3\text{PG} \rightarrow 2\text{PG}$ | +4 | - | - |
| | | $2\text{PG} \rightarrow \text{PEP}$ | +2 | | |
| | | $\text{PEP} \rightarrow \text{pyruvate}$ | -32 | | |
| Krebs cycle ³ | | $\text{pyruvate} \rightarrow \text{acetate}$ | -50 | | |
| | | $\text{acetate} + \text{oxaloacetate} \rightarrow \text{citrate}$ | -2 | | |
| | | $\text{Citrate} \leftrightarrow \text{isocitrate}$ | +6 | | |
| | | $\text{Isocitrate} \rightarrow \alpha\text{-ketoglutarate}$ | -8 | | |
| | | $\alpha\text{-ketoglutarate} \rightarrow \text{succinyl CoA} \rightarrow \text{succinate}$ | -64 | | |
| | | $\text{Succinate} \rightarrow \text{fumarate}$ | +84 | - | - |
| | | $\text{Fumarate} \rightarrow \text{malate}$ | -4 | | |
| | | $\text{Malate} \rightarrow \text{oxaloacetate}$ | +68 | | |
| Electron transport chain | NADH oxidation-water formation | $(\text{NADH} + \text{H}^+ + \frac{1}{2} \text{O}_2 \rightarrow \text{NAD}^+ + \text{H}_2\text{O})$ | -259 | -257 | +9 |
| | FADH2 oxidation-water formation | $\text{FADH}_2 + \frac{1}{2} \text{O}_2 \rightarrow \text{FAD} + \text{H}_2\text{O}$ | -278 | -226 | +172 |
| ATP synthase | ATP production | $\text{ADP} + \text{P}_i \rightarrow \text{ATP}$ | +31.3 | +28.1 | -10.7 |

۱. انرژی آزاد در مورد اکسیداسیون حاملین الکترون از رابطه روبرو استفاده شده است و مقادیر به ازای تولید هر مولکول ATP، نرمالیزه شده است: $F \times \Delta E^{\circ} \times 2 = \Delta G_{\text{OX}}$

۲. انرژی آزاد کلی از سوخت گلوکز اغلب در منبع این عدد گزارش شده است. در محاسبه این انرژی، با استفاده از انرژی آزاد ریز واکنش های قید شده در سطوح بعدی، این عدد -۲۸۳۰ بدست می آید که با در نظر گرفتن شرایط مطالعات تجربی استفاده شده در استخراج داده ها، حدود ۱٪ تفاوت، تقریب مناسبی بشمار می آید.

۳. از اطلاعات مرتبط با آنتالپی به دلیل کامل نبودن داده های تجربی به ازای واکنش در شرایط زیستی، چشم پوشی شده است.

طبق منابع (۳۶) مقدار انرژی اکسایش هر NADH، برای تولید ۱۰ پروتون با مجموع انرژی ۱۹۸ کیلوژول به ازای هر مول کفایت میکند که منتهی به راندمان اکسایش حدود ۷۶٪ میشود (۲۵۹/۱۹۸). همچنین انرژی اکسایش هر FADH2، برای تولید ۶ پروتون با مجموع انرژی حدود ۱۱۹ کیلوژول بر مول کفایت میکند که راندمان اکسایش آن ۴۳٪ میشود (۲۷۸/۱۱۹). طبق مطالعات تجربی، انتقال هر سه پروتون، منتهی به ساخت یک مولکول ATP میشود. این بدان معنی است که راندمان عملکرد پروتئین ATP سنتاز، حدود ۵۳٪ است (۵۹،۴/۳۱،۳).



شکل ۶ در غشای داخلی میتوکندری، یک الکترون با انرژی بالا در امتداد یک زنجیره انتقال الکترون عبور داده میشود. انرژی آزاد شده، هیدروژن را از فضای ماتریکس پمپ می کند. با استفاده از انرژی گرادیان هیدروژن ایجاد شده، ATP سنتاز ATP را از ترکیب ADP و Pi سنتز میکند

محاسبات مرتبط با تغییرات محتوای گرمایی و pH در این مطالعه

فرمول محاسبه مقدار گرمای آزاد شده در محیط و تغییرات دمایی ناشی از آن بر اساس فرمول زیر بوده است:

$$Q = m.C.\Delta T$$

Q در این مطالعه از محاسبه تفاضل بین مقدار انرژی آزاد شده به ازای انتقال هر ۳ یون H⁺ از فضای بین غشایی به داخل ماتریکس میتوکندری و مقدار انرژی ذخیره شده به ازای هر مولکول ATP بدست آمده است. علت انتخاب استوکیومتری ۳:۱ در مورد H⁺: ATP این بوده است که در مورد مقادیر ترمودینامیکی گزارش شده در شرایط استاندارد تولید ATP و استفاده شده در این مطالعه، این نسبت بدست آمده است. m و C به ترتیب جرم و ظرفیت گرمایی ویژه محیط تحویل انرژی است که در سیستمهای زیستی آب لحاظ و بر این اساس، تغییرات دمایی به ازای انرژی آزاد شده در میتوکندری محاسبه میشود. لازم بذکر است، از آنجا که مطالعه در فشار ثابت انجام میشود گرمای تبادل شده برابر تغییرات آنتالپی واکنش است:

$$Q_p = \Delta H$$



