

به نام خدا

# جزوه فیزیولوژی ۱

مدرسین:

دکتر مسینی، دکتر نیازمند، دکتر بسکابادی



کمیته علمی پزشکی مهر ۸۹

**فیزیولوژی:** فیزیولوژی علم مطالعه نحوه کارکرد موجود زنده و یا نحوه کارکرد اجزای موجود زنده تعریف می‌شود. فیزیولوژی در مورد تغذیه (feeding)، حرکت، تولیدمثل و تطابق با محیط درباره موجود زنده صحبت می‌کند.

Physiology is the study of how beings work. It considers the functions of anatomical parts.

بحث اصلی فیزیولوژی، Homeostasis یعنی نحوه ثابت نگه داشتن محیط داخلی بدن موجود زنده است.

Homeostasis: Home/o (same) + stasis (keep; maintain)

تمام اجزای بدن در صورتی عملکرد صحیح دارند که شرایط داخلی بدن ثابت باشد. در واقع در هومئوستازی اگر تغییری در محیط خارجی موجود زنده صورت بگیرد، این تغییر به محیط داخلی اعمال نمی‌شود یا اگر تغییری در محیط داخلی ایجاد شود، بسیار ناچیز خواهد بود. مثلاً اگر فشار اکسیژن محیط تغییر کند، فشار اکسیژن خون شریانی تغییر نخواهد کرد یا اگر دمای محیط تغییر کند، دمای بدن تغییر نخواهد کرد.

### اجزای سیستم هومئوستازی (Components of a homeostasis system):

#### ۱) متغیر تنظیمی (Regulated Variable):

متغیری است که باید تنظیم شود. در حقیقت متغیری است که سیستم هومئوستازی باید کار کند تا آن را ثابت نگه دارد. مثل غلظت یون‌ها، دما، فشار خون، فشار اکسیژن، قند خون و ...

HR (Heart Rate), cardiac output, vascular resistance and breathing rate are not regulated variables. They change to keep the regulated variables constant.

#### ۲) مقدار دلخواه (Desire Value, Set Point):

مقداری است که متغیر تنظیمی باید با آن برابر باشد. در بدن ما برای هر یک از متغیرهای تنظیمی، یک Set Point تعریف شده است و سیستم هومئوستازی کار می‌کند تا مقدار متغیر تنظیمی را در Set Point و یا مقداری نزدیک به آن نگه دارد. البته در بعضی موارد مثل بیماری ممکن است مقدار Set Point تغییر یابد (شرایط غیر نرمال و پاتولوژی). بخشی از فیزیولوژی راجع به اینکه این مقدار چه قدر باید باشد بحث می‌کند.

#### ۳) حس‌گرها (Sensors):

حس‌گرها مقدار موجود متغیر تنظیمی را حس می‌کنند. در بدن انسان برای تمام متغیرهای تنظیمی، یک سری sensorهایی وجود دارد و بخشی از فیزیولوژی در رابطه با نحوه کارکرد و محل قرارگیری این حس‌گرها بحث می‌کند. مثلاً در سیستم تنفس، گیرنده‌هایی به نام کمورسپتور وجود دارند که فشار اکسیژن شریانی را حس می‌کنند؛ یا در سیستم گردش خون گیرنده‌هایی به نام بارورسپتور وجود دارند (در محل قوس آئورت، سینوس کاروتید در محل دو شاخه شدن شریان کاروتید).

The information from the sensors is useless if there is no way to compare the signals coming from the sensors with the set point.

#### ۴) کنترل کننده فیدبکی (Integrator, Feedback Controller):

کنترل کننده فیدبکی، مقدار موجود متغیر تنظیمی را با Set Point مقایسه کرده و با مقایسه مشخص می‌کند که آیا تفاوتی بین آن‌ها وجود دارد یا خیر. یعنی با مقایسه تفاوت تشخیص داده می‌شود.

#### ۵) عمل کننده (Effector):

بعد از مقایسه و تشخیص تفاوت، عمل کننده این تفاوت را اصلاح می‌کند. در بدن ما برای همه متغیرهای تنظیمی، Effectorهایی وجود دارد.

فرضاً اگر دمای بدن بالاتر از حد معمول باشد، Effector ۲ وارد عمل می‌شوند و باعث افزایش جریان خون پوستی و نیز فعال شدن غدد عرق می‌گردند. نهایتاً با افزایش تعریق و افزایش جریان خون پوستی، دما به حالت نرمال بر می‌گردد.



اگر دمای بدن پایین تر از حد معمول باشد، این بار نیز ۲ Effector وارد عمل شده و دو تغییر ایجاد می کنند: کاهش جریان خون پوستی (با انقباض عروق پوستی) و نیز انقباض مکرر عضلات اسکلتی (لرز). نهایتاً با این اتفاقات، دما به حالت نرمال بر می گردد. در مورد فشار خون، Baroreceptorهایی در دیواره عروق وجود دارند که مقدار موجود را حس کرده و به صورت پیام عصبی به ساقه مغز می فرستند. در ساقه مغز مقایسه صورت می گیرد؛ اگر فشار خون بالاتر از حد معمول باشد، باعث ایجاد اتفاقاتی می شود که فشار خون را به حالت نرمال بر می گرداند. این اتفاقات شامل فعال شدن سیستم پاراسمپاتیک، غیرفعال شدن سیستم سمپاتیک، کاهش قدرت انقباضی قلب و گشاد شدن عروق مقاومتی می باشد.

اگر فشار خون پایین تر از حد معمول باشد، عکس این اتفاقات رخ خواهد داد (فعال شدن سیستم سمپاتیک، غیرفعال شدن سیستم پاراسمپاتیک، افزایش قدرت انقباضی قلب، تنگ شدن عروق مقاومتی).

### تقابل دو سیستم هومئوستازی

گاهی دو سیستم هومئوستازی و در نتیجه دو Effector به صورت همزمان فعال می شوند، در صورتی که اثر آن ها عکس یکدیگر است. مثلاً هنگام ورزش یک بخش سیستم هومئوستازی تمایل دارد تا خون را به سمت عضلات اسکلتی ببرد. از طرفی به دلیل افزایش دمای بدن هنگام ورزش، بخش دیگری از سیستم هومئوستازی فعال می شود تا با بردن خون به سمت پوست باعث کاهش دما شود. در چنین شرایطی بدن تشخیص می دهد که اهمیت کدام بیشتر است و بر اساس اهمیت عمل می کند. در این مثال ابتدا خون به سمت عضلات می رود. در ادامه فعالیت ورزشی اگر دمای بدن از حد معینی بیشتر شود، سپس خون برای کاهش دما به سمت پوست خواهد رفت.

سه نوع مکانیسم برای کنترل سیستم هومئوستازی وجود دارد:

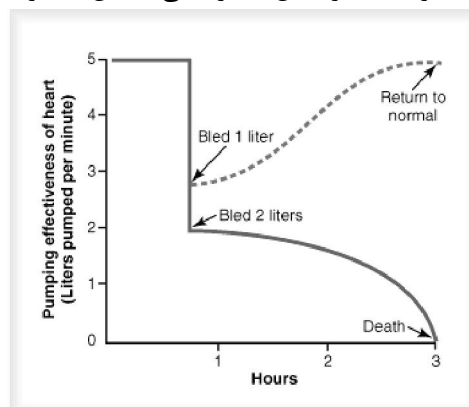
- ۱- فیدبک منفی (Negative feedback) ۲- فیدبک مثبت (Positive feedback) ۳- Feed forward

#### ۱- فیدبک منفی:

در فیدبک منفی، تغییر متغیر تنظیمی، باعث فعال شدن اجزائی می شود که به اصلاح تغییر منجر می شوند. مثلاً: افزایش فشار خون: کاهش (اصلاح افزایش) فشار خون دما می شوند.

#### ۲- فیدبک مثبت:

در فیدبک مثبت، تغییر متغیر تنظیمی سیکلی را شروع می کند که منجر به بیشتر شدن تغییر می شود. یعنی مثلاً افزایش یک متغیر باعث افزایش بیشتر آن می شود. فیدبک مثبت گاهی اوقات یک سیکل بدخیم است که حتی ممکن است منجر به مرگ شود. \* مثلاً اگر در فردی خونریزی اتفاق بیفتد، باعث کاهش فشار خون می شود. در ابتدا فرآیند فیدبک منفی باعث اصلاح کاهش می شود. اما اگر خونریزی زیاد شود و به حدی برسد که جریان خون کرونری دچار اختلال گردد، در نتیجه خونرسانی به عضله قلبی دچار اختلال شده و قدرت انقباضی قلب کاهش می یابد و این باعث کاهش بیشتر فشار خون می شود و این چرخه به این صورت ادامه می یابد: خونریزی بیشتر، کاهش فشار خون عروق کرونری، کاهش فشار خون بیشتر، کاهش بیشتر فشار خون عروق کرونری، کاهش بیشتر فشار خون. و به این ترتیب کاهش فشار خون منجر به بیشتر شدن تغییر یعنی کاهش بیشتر فشار خون می شود (+ feedback).



اما فیدبک مثبت همیشه بدخیم و کشنده نیست و گاهی یک پدیده فیزیولوژیک است؛ مثلاً:

\* هنگام زایمان سر جنین به دهانه رحم برخورد کرده و ایجاد کشش می‌کند. این کشش سیگنال عصبی تولید کرده و باعث انقباض تنه رحم می‌شود. با انقباض تنه رحم، جنین به پایین فشرده شده، سر جنین بیشتر به دهانه رحم برخورد کرده و سیگنال عصبی بیشتری تولید می‌شود. این سیگنال عصبی بیشتر، باعث انقباض بیشتر تنه رحم می‌شود و این روند ادامه می‌یابد (به طور کلی اتساع باعث انقباض می‌شود، انقباض باعث ارسال پیام و اتساع بیشتر و اتساع باعث انقباض بیشتر می‌شود).

\* در روند انعقاد خون هر فاکتور انعقادی، فاکتورهای دیگری را فعال می‌کند و این باعث بزرگ‌تر شدن لخته خون می‌شود. بزرگ‌تر شدن لخته باعث فعال شدن فاکتورهای انعقادی بیشتری می‌شود و این روند ادامه می‌یابد.

\* باز شدن کانال‌های سدیمی در غشا باعث مثبت شدن غشا شده و این باعث باز شدن بیشتر کانال Na می‌شود. در نتیجه غشا مثبت‌تر شده و این روند ادامه خواهد یافت.

\* مکیدن پستان توسط نوزاد باعث تولید شیر بیشتر می‌شود. وجود شیر بیشتر باعث مکیده شدن بیشتر و این خود باعث تولید شیر بیشتری می‌شود.

### ۳- Feed forward

در feed forward بر خلاف فیدبک مثبت و منفی، تغییری در متغیر تنظیمی رخ نداده است بلکه در این حالت ایجاد تغییر پیش‌بینی می‌شود. بنابراین قبل از ایجاد تغییر اتفاقاتی می‌افتد که مانع ایجاد تغییر شود.

مثلاً قبل از شروع فعالیت ورزشی، فشار خون، فشار اکسیژن، ضربان قلب و میزان تنفس مقداری بالا می‌رود تا در حین فعالیت پایین‌تر از حد طبیعی نیاید.

### ارتباط بین اجزای سیستم هومئوستازی:

بین اجزای سیستم هومئوستازی ارتباط وجود دارد که این ارتباط به دو روش اتفاق می‌افتد: ۱- عصبی، ۲- شیمیایی. روش عصبی زمانی اتفاق می‌افتد که سرعت مهم باشد (ارتباط سریع و کوتاه)؛ حال اینکه در روش شیمیایی معمولاً سرعت کمتر است اما اثر و ارتباط طولانی‌تر.

گفته شد که در فیدبک منفی تغییرات رخ داده اصلاح می‌شود اما در بسیاری از سیستم‌های هومئوستازی بدن ما اصلاح تغییر ۱۰۰٪ نیست. بنابراین برای تعیین درجه مؤثر بودن این مکانیسم کنترلی باید معیاری وجود داشته باشد که آن را Gain می‌نامیم:

$$\text{Gain} = \frac{\text{Correction}}{\text{Error}} \quad (\text{نسبت اصلاح به خطا: Gain})$$

به عنوان مثال اگر فرض کنیم که در فردی سیستم بارورسپتور و تنظیم فشار خون وجود نداشته باشد و به خون او حجم خاصی از یک مایع وارد شود، فشار خون او به مقدار ۷۵ mmHg افزایش می‌یابد. حال اگر در همین فرد سیستم بارورسپتور و تنظیم فشار خون وجود داشته باشد و همان حجم مایع را به خون او وارد کنیم، فشار خون او ۲۵ mmHg افزایش می‌یابد.

$$\text{Gain} = \frac{\text{اصلاح}}{\text{خطا}} = \frac{۲۵ - ۷۵}{۲۵ - ۰} = -۲ \quad \text{در این مثال:}$$

علامت منفی به معنای کم شدن تغییر فشار (در اینجا افزایش فشار) است. گین تعدادی از دستگاه‌های کنترل فیزیولوژیک دیگر، بسیار بیشتر از گین دستگاه بارورسپتوری است. برای مثال، گین دستگاه کنترل دمای بدن حدود ۳۳- است. بنابراین ملاحظه می‌شود که دستگاه کنترل دما، کارا تر از دستگاه بارورسپتور عمل می‌کند.

### تئوری سلول (The Cell Theory):

هوک اولین فردی بود که با مطالعات میکروسکوپی خود بر روی موادی مثل چوب پنبه، سلول را شناخت و آن را نام گذاری کرد (Cell). تئوری سلول به وسیله شخصی به نام شوان (Schwan) پایه گذاری شد. این تئوری شامل ۳ اصل است:

۱- همه ارگانیسم‌ها از یک یا تعداد بیشتری سلول تشکیل شده‌اند.

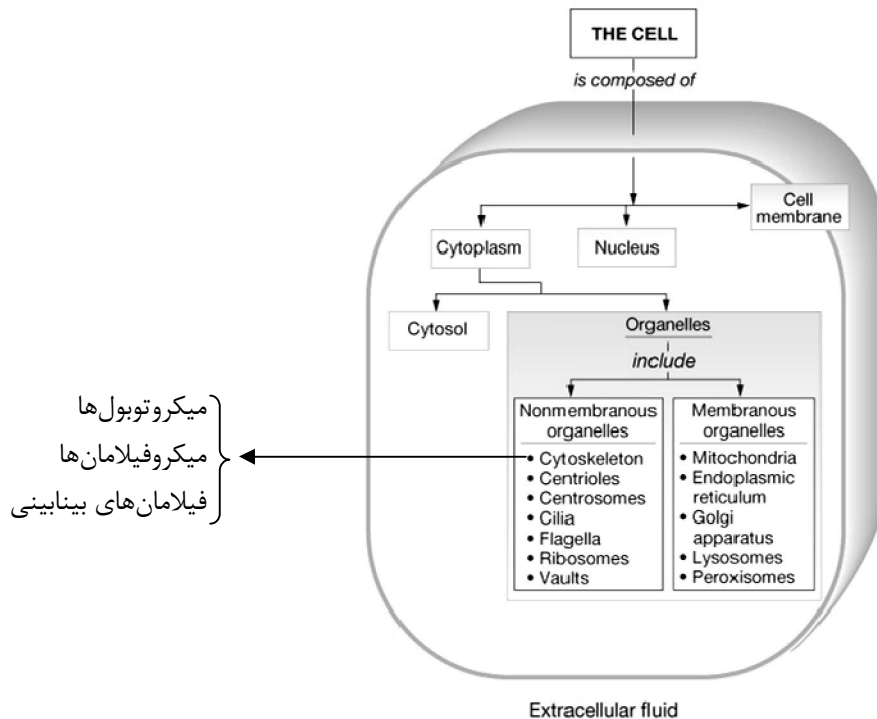
۲- سلول‌ها کوچک‌ترین واحدهای حیات هستند.

۳- هر سلول با تقسیم سلول قبلی به وجود می‌آید.



**تعریف سلول:** کوچک‌ترین واحدی که قادر باشد تمام اعمال حیاتی را انجام دهد.  
 سلول‌ها از نظر شکل، اندازه و عملکرد با یکدیگر متفاوتند (There is really no typical cell).  
 به طور کلی سلول‌ها را به دو گروه تقسیم می‌کنیم:  
 \* پروکاریوت‌ها  
 \* یوکاریوت‌ها

- پروکاریوت‌ها:**
- ۱- هسته ندارند.
  - ۲- ارگانل‌های مجزا و غشادار ندارند.
  - ۳- دیواره سلولی آن‌ها از جنس پپتیدوگلیکان است.
  - ۴- تقسیم دوتایی دارند.
  - ۵- دارای کروموزوم حلقوی هستند.
- یوکاریوت‌ها:**
- ۱- هسته واضح و مشخصی دارند.
  - ۲- ارگانل‌های مجزا و غشادار دارند.
  - ۳- دیواره سلولی آن‌ها در صورت وجود از جنس سلولز یا کیتین است.
  - ۴- تقسیم میتوز انجام می‌دهند.
  - ۵- کروموزوم خطی دارند.



**• غشای سلول (Cell Membrane):**

به صورت یک ساختمان دو لایه است که محیط داخل سلول را از محیط خارجی جدا می‌کند. علاوه بر این به دلیل ساختمان خاصی که دارد، راهی را برای انتقال یک سری مواد ایجاد می‌کند.

**• سیتوپلاسم (Cytoplasm):**

سیتوپلاسم شامل قسمتی به نام سیتوزول است؛ یعنی قسمتی مایعی که درون آن پروتئین‌ها، نمک‌ها، قندها و موارد محلول دیگر وجود دارند. سیتوپلاسم به وسیله غشای پلاسمایی احاطه شده است. سیتوپلاسم: ارگانل‌ها + سیتوزول

**• هسته (Nucleus):**

هسته مرکز تمام فعالیت‌های سلول است و به وسیله یک غشای دو قسمتی (Nuclear Membrane) احاطه شده است. در غشای دو قسمتی هسته منافذی وجود دارد که این منافذ از پروتئین‌هایی با ساختمان ۸ وجهی تشکیل شده‌اند. به این منافذ Pore و به پروتئین‌های سازنده آن‌ها NPC (Nuclear Pore Complex) گفته می‌شود. این منافذ مسیری برای عبور یک سری مواد به درون یا بیرون هسته فراهم می‌کنند (ورود به سیتوپلاسم یا ورود به هسته).



• میتوکندری (Mitochondria):

میتوکندری ارگانلی است که ماده ژنتیک (DNA) و RNA خاص خود را دارد. دارای ریبوزوم‌های متفاوت با ریبوزوم‌های سلول بوده و می‌تواند تقسیم دوتایی انجام دهد. کروموزوم میتوکندری حلقوی شکل است. برخی دانشمندان از نظر تکاملی، اجداد میتوکندری‌ها را پروکاریوت‌های هوازی می‌دانند و در این باره فرضیه‌ای به نام اندوسیمبیوتیک را قبول دارند (Endosymbiotic Hypothesis): میتوکندری (محل اصلی تولید ATP و انجام چرخه کربس) و کلروپلاست (در گیاهان)، پروکاریوت‌هایی بوده‌اند که توسط سلول‌های آمیبی شکلی بلعیده شدند و نهایتاً پروکاریوت‌های امروزی را تشکیل داده‌اند.

• ریبوزوم‌ها (Ribosomes):

ریبوزوم‌ها محل سنتز پروتئین‌ها هستند و ممکن است چسبیده به رتیکولوم آندوپلاسمی یا آزاد در سیتوپلاسم باشند. ریبوزوم‌های آزاد سازنده پروتئین‌های محلول در سیتوپلاسم هستند. ریبوزوم‌های چسبیده به شبکه آندوپلاسمی زبر، پروتئین‌هایی را می‌سازند که ممکن است از سلول خارج شده و یا نهایتاً در غشا گنجانده شوند.

• شبکه آندوپلاسمی (Endoplasmic Reticulum):

شبکه آندوپلاسمی که آن را در سلول عضلانی به نام شبکه سارکوپلاسمی می‌شناسیم، شامل یک سری لوله‌های در هم پیچیده و یک سری مخازن و دارای دو قسمت می‌باشد:

- ۱- شبکه آندوپلاسمی زبر (rough): قسمتی از رتیکولوم که ریبوزوم‌ها به آن چسبیده‌اند و پروتئین‌ها در آن ساخته می‌شوند.
- ۲- شبکه آندوپلاسمی صاف (smooth): اعمال متعددی را به آن نسبت می‌دهند؛ مثلاً
  - در بعضی از سلول‌ها در سنتز هورمون‌های استروئیدی نقش دارد. مثلاً در بیضه‌ها
  - در بعضی از سلول‌ها مثل عضله اسکلتی و عضله قلبی، منبع ذخیره یون Ca است که این کلسیم آزاد شده و باعث انقباض می‌شود.
  - در بعضی از سلول‌ها مثلاً سلول‌های روده، در جذب، سنتز و انتقال چربی نقش دارد.
  - در کبد در متابولیسم کلسترول و یا شکسته شدن گلیکوژن نقش دارد.
  - در کبد و کلیه در سم زدایی (Detoxification) نقش دارد.

• دستگاه گلژی یا اجسام گلژی (Golgi Apparatus or Golgi Bodies):

دستگاه گلژی شامل یک سری کیسه‌های متصل به یکدیگر است که در تغییر، تغلیظ و بسته بندی مواد ساخته شده در سلول نقش دارد. تغییراتی که این ارگانل در مواد ایجاد می‌کند، شامل اضافه کردن یک سری قندها (گلیکوزیلاسیون) است که در رتیکولوم آندوپلاسمی شروع شده و در اینجا ادامه می‌یابد. دستگاه گلژی این کار را به وسیله آنزیم‌های گلیکوزیل ترانسفراز و گالاکتوزیل ترانسفراز انجام می‌دهد که می‌توانند گلوکز، گالاکتوز یا قندهای دیگری را اضافه کنند.

اضافه کردن این قندها باعث می‌شود پروتئین‌هایی که ساخته شده‌اند در برابر هضم به وسیله آنزیم‌ها مقاوم شوند. این گلیکوپروتئین‌ها، غشای سلول‌های پوشاننده روده را می‌پوشانند؛ بنابراین این سلول‌ها را در برابر آسیب آنزیم‌های گوارشی حفظ می‌کنند. علاوه بر این، این پروتئین‌های گلیکوزیله شده برای چسباندن سلول‌ها به یکدیگر اهمیت دارند.

تغییر دیگری که دستگاه گلژی در پروتئین‌ها ایجاد می‌کند، اضافه کردن گروه سولفات به بعضی از آن‌هاست. بنابراین ممکن است پروتئوگلیکان‌ها یا موکوپلی ساکاریدها تشکیل شوند.

علاوه بر این در دستگاه گلژی آنزیم‌هایی که خاص لیزوزوم هستند (هیدرولازها) مارک‌دار می‌شوند (مثلاً مانوز ۶-فسفات، علامت خاص پروتئین‌هایی است که آنزیم‌های لیزوزومی تشکیل داده و داخل لیزوزوم‌ها بسته بندی می‌شوند).

در دستگاه گلژی آکروزوم ساخته می‌شوند. آکروزوم‌ها، لیزوزوم‌های بزرگی هستند که قسمتی از اسپرم را تشکیل می‌دهند.

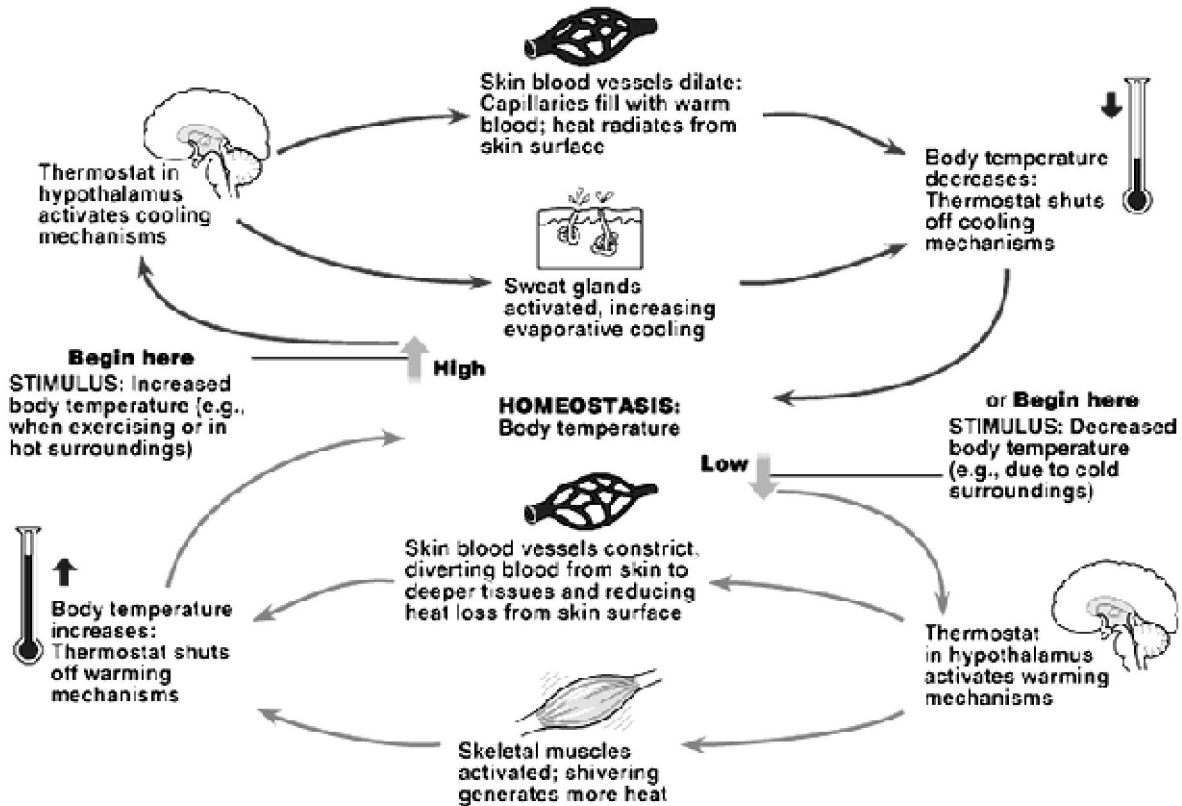
در بعضی از سلول‌ها مثلاً سلول‌های ترشحی (گابلت سل‌ها) که موکوس (ترکیب اصلی آن موکوپلی ساکارید است) ترشح می‌کنند. دستگاه گلژی وسیع‌تر است یا همچنین در سلول‌های آسینار (Acinar) پانکراس که آنزیم‌های هضمی ترشح می‌کنند.



## • لیزوزومها (Lysosomes):

دارای آنزیمهای هیدرولاز که نمادشان مانوز ۶-فسفات است، می باشند. این آنزیمها در رتیلولوم آندوپلاسمیک ساخته شده، در دستگاه گلژی مارکدار شده و برای هضم مواد و باکتریها استفاده می شوند. مثلاً عملکرد لیزوزومها در گلبولهای سفید خون.

مواد ساخته شده در سلول: ۱- به پروتئینهای ترشحی تبدیل می شوند. ۲- برای ساختن قسمتی از سلول استفاده می شوند. ۳- لیزوزومها را می سازند.



## دستگاه کنترل دما و هومئوستازی

(گفتیم حالا که بیشتر فضای این صفحه خالی هست، لافل ازش استفاده ای بشه؛ بنابراین این تصویر شماتیک رو قرار دادیم)

اعضای کمیته علمی فیزیولوژی جلسه ۱:

نگارش (فایل صوتی) و ویرایش اولیه: غزاله طلعتی

ویرایش دوم، واژه پردازی و صفحه آرایی: سیاوش فرهنگ فر

منابع: صحبت های استاد (فایل صوتی)، اسلایدهای ارائه شده در کلاس



• لیزوزومها (Lysosomes):

(پیرو جلسه گذشته) در ارتباط با لیزوزومها که از ارگانل‌های سلول هستند آموختیم که: دارای آنزیم‌های هیدرولاز که نمادشان مانوز ۶- فسفات است، می‌باشند. این آنزیم‌ها در رتیلولوم آندوپلاسمیک ساخته شده، در دستگاه گلژی مارک‌دار شده و برای هضم مواد و باکتری‌ها استفاده می‌شوند. مثلاً عملکرد لیزوزومها در گلبول‌های سفید خون.

مواد ساخته شده در سلول: ۱- به پروتئین‌های ترشحی تبدیل می‌شوند. ۲- برای ساختن قسمتی از سلول استفاده می‌شوند. ۳- لیزوزومها را می‌سازند.

(و حالا ادامه بحث؛) اگر اختلالی در لیزوزومها وجود داشته باشد، یک سری بیماری به نام (Lysosomal Storage Disease) caused by the accumulation of macromolecules ایجاد می‌شود و بیشترین بخشی که دچار آسیب می‌شود نورون‌ها هستند (اگر اختلال در لیزوزومها باشد، پلی ساکاریدها، لیپیدها و کلاً ماکرومولکول‌ها تجمع پیدا می‌کنند و هضمشان دچار مشکل می‌شود. معمولاً اختلال ناشی از نقص ژنتیکی است: مثلاً آنزیم خاصی به دلیل نقص ژنتیکی ساخته نمی‌شود).

چند نمونه بیماری مربوط به اختلال لیزوزوم ناشی از نقص ژنتیکی:

- Tay - Sachs disease (Gaucher's): اختلال در آنزیم‌هایی از لیزوزوم است که اسفینگولیپیدها را می‌شکنند.
- Mucopolysaccharidosis Disease: نقص در آنزیم  $\alpha$ -L-یورینیز که برای شکستن پروتئوگلیکان‌ها (مثل هیپاران سولفات) ضروری است، سبب ایجاد این بیماری می‌شود.
- I-Cell Disease (inclusion-cell disease): در این بیماری آنزیم‌های لیزوزومی مارک‌دار نمی‌شوند و در نتیجه به صورت کیسه‌ای (در داخل لیزوزوم) ذخیره نخواهند شد و از سلول خارج می‌شوند.

• پراکسی‌زومها (Proxysomes):

این ارگانل‌های سلولی، دارای آنزیم‌هایی هستند که در سیتوپلاسم ساخته می‌شوند. توالی خاصی از اسیدهای آمینه به نام Proxymal targeting signal و نشانه آنزیم‌های موجود در پراکسی‌زومها هستند. پراکسی‌زومها دارای غشا هستند و قطرشان از ۰/۵ تا ۱/۵ میکرون متغیر است.

نحوه ساخته شدن و آنزیم‌های پراکسی‌زومها، با لیزوزومها متفاوت است. پراکسی‌زومها از شبکه آندوپلاسمیک مشتق شده و یا از طریق تقسیم دوتایی از پراکسی‌زوم قبلی ساخته می‌شوند.

نقش‌های پراکسی‌زوم:

پراکسی‌زوم در شکستن هیدروژن پراکسید و جلوگیری از آسیب سلول، شکستن اسیدهای چرب و نیز سنتز کلسترول نقش دارد. علاوه بر این، پراکسی‌زوم در سنتز اسیدهای صفراوی، سنتز میلین، حذف یا شکستن ترکیبات پورینی (مثل AMP و GMP) و تبدیل آن‌ها به اسید اوریک و نیز سم‌زدایی یا Detoxification (حذف ترکیباتی مانند اتانول، متانول و فرمالدهید) نقش دارد؛ اما همه این نقش‌ها ممکن است در یک سلول نباشد.

• اسکلت سلولی (Cytoskeleton):

اسکلت سلولی، شبکه‌ای از میله‌ها و لوله‌ها است. اسکلت سلولی در حفظ شکل سلول، حرکت، تقسیم سلول و در نگه داشتن پروتئین‌های داخل سلول (۸۰٪ پروتئین‌ها به این اسکلت سلولی چسبیده‌اند) نقش دارد.

اسکلت سلولی شامل ۳ قسمت است:

(۱) میکروتوبول‌ها: لوله‌هایی تو خالی‌اند که قطرشان از دو گروه دیگر اسکلت سلولی بیشتر است (۲۵ nm). میکروتوبول‌ها از اجزایی به

نام توبولین تشکیل شده‌اند و در تازک، مژک، دم اسپرم و دوک‌های میتوزی وجود دارند.

میکروتوبول‌ها بسیار انعطاف‌پذیر (Flexible) هستند و در حرکت نقش دارند. علاوه بر این میکروتوبول‌ها در ارگانیزه کردن

سیتوپلاسم و فراهم کردن مسیر برای حرکت ارگانل‌ها (بسیاری از ارگانل‌ها در صورت حرکت در سیتوپلاسم، بر روی

میکروتوبول‌ها حرکت خواهند کرد)، نگه داشتن اجزای سلول، حفظ شکل سلول و نیز در نگه داشتن بقیه اجزای اسکلت سلولی

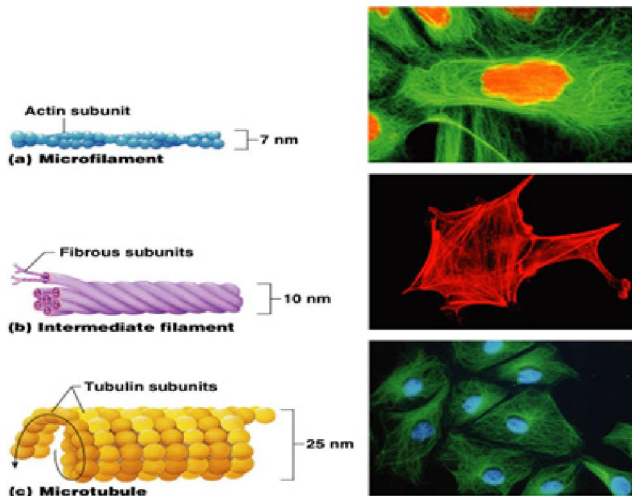
نقش دارند.





۲) میکروفیلانها: رشته‌هایی در هم پیچیده‌اند و قطری در حدود (۵-۷ nm) دارند و از نظر قطر از بقیه اجزای اسکلت سلولی کوچک‌ترند. نقش مهمی در انقباض دارند (مهم‌ترین نقش). اکتین یک میکروفیلان مهم است که در انقباض نقش دارد. علاوه بر این، اکتین با غشای سلول ارتباط دارد و بنابراین در حرکت و حفظ شکل سلول نقش خواهد داشت.

۳) فیلامان‌های بینابینی: حدود (۱۰ nm) قطر دارند؛ ممکن است در همه سلول‌ها وجود داشته باشند اما نوع و جنسشان در



سلول‌های مختلف متفاوت است. فیلامان‌های بینابینی در غشای سلول نیز حضور داشته، ساختمانی Stable دارند و برای نگه داشتن بقیه اجزای اسکلت سلولی، داربستی را در سلول تشکیل می‌دهند.

فیلامان‌های بینابینی به سلول‌ها و بافت‌هایی که وجود دارند استحکام می‌دهند؛ مثلاً در ناخن کراتین، در عضله دسمین، در غشای هسته لامین و در عدسی چشم CP۴۹ و Filensin وجود دارد (لامین در غشای هسته شبکه‌ای را می‌سازد که باعث استحکام غشا می‌شود؛ بنابراین هنگام تقسیم باید عواملی این شبکه را متلاشی کنند تا غشا از بین برود).

پس به طور کلی به سه دسته میکروتوبول‌ها، میکروفیلان‌ها و فیلامان‌های بینابینی، اسکلت سلولی گفته می‌شود که برای حرکت، شکل و ارگانیزاسیون اجزای سیتوپلاسم ضروری است.

#### • موتورهای مولکولی (Motor Molecules):

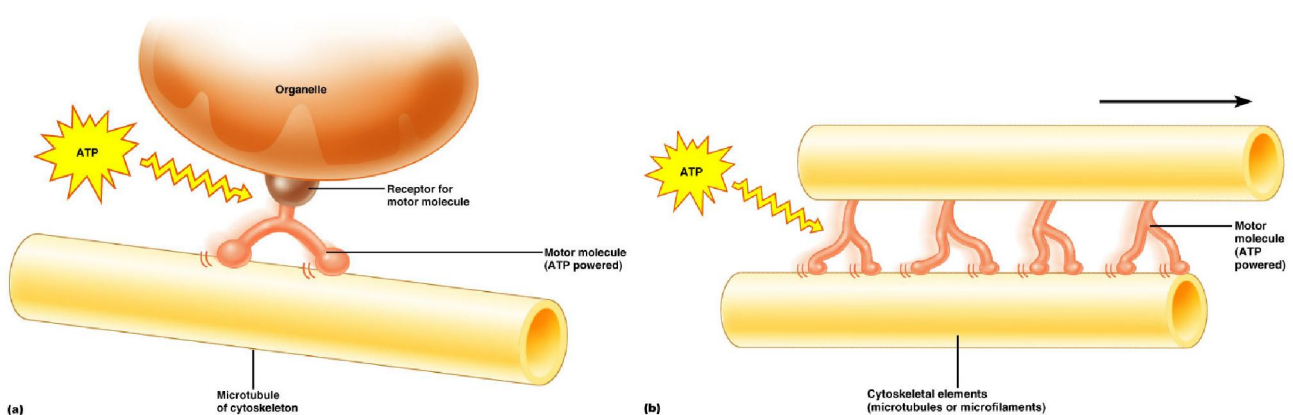
موتورهای مولکولی، کمپلکس‌هایی پروتئینی هستند که می‌توانند با استفاده از ATP، ارگانل‌ها یا وزیکول‌ها را در سیتوپلاسم بر روی میکروتوبول حرکت دهند؛ مثلاً حرکت میانجی عصبی درون وزیکول در طول آکسون. این پروتئین‌ها بر روی سطح خود گیرنده‌هایی برای چسبیدن یک ارگانل یا وزیکول خاص دارند و همچنین به روی خود محل‌هایی برای چسبیدن به میکروتوبول‌ها، دارند. موتورهای مولکولی می‌توانند باعث حرکت یک میکروتوبول یا قطعه‌ای از میکروتوبول روی میکروتوبول بعدی شوند.

موتورهای مولکولی انواع متعددی دارند اما دو نوع مهم آن‌ها در سیستم عصبی عبارتند از:

۱- Kinesin: سبب حرکت ارگانل یا وزیکول از جسم سلولی به انتهای آکسون می‌شود (حرکت Antrograde).

۲- Dynein: سبب حرکت ارگانل یا وزیکول از انتهای آکسون به جسم سلولی می‌گردد (حرکت Retrograde).

ویروس فلج اطفال با استفاده از پروتئین Dynein می‌تواند از انتهای اعصاب به سمت جسم سلولی بیاید؛ فاکتورهای رشد نیز به همین روش جابه‌جا می‌شوند (Retrograde).



اگر از شما سؤالی پرسیده شد که جوابش را ندانستید، هیچ کدامتان از گفتن نمی‌دانم شرم نکنید.

امام علی (ع)

• غشای پلاسمایی (Plasma membrane):

کار غشای پلاسمایی (غشای سلول)، ایجاد سد بین محیط داخلی و خارجی سلول، جلوگیری از اختلاط این دو با هم و فراهم کردن مسیری برای انتقال برخی از مواد است. همچنین نقش مهمی به نام Dynamic Role دارد؛ زیرا در عین حالی که این سد را به وجود می‌آورد، می‌تواند به صورت انتخابی مسیری را برای عبور مواد ایجاد کند.

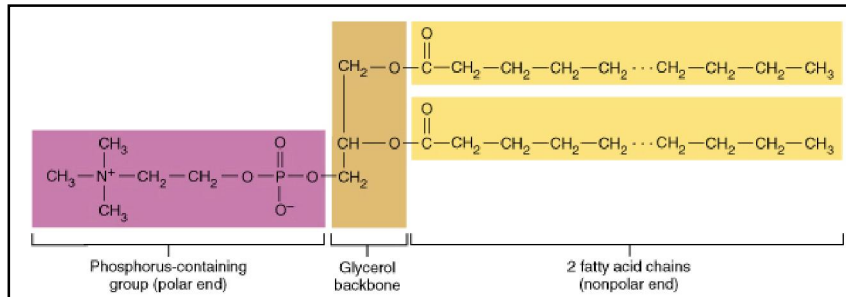
نقش‌های دیگر غشای پلاسمایی عبارتند از: محلی برای انجام بعضی از فعالیت‌های سلول، محلی برای انجام بعضی واکنش‌های شیمیایی، محلی برای قرار گرفتن گیرنده‌ها و در نتیجه ارتباط با محیط خارج سلول. غشای پلاسمایی باعث اتصال و یا ارتباط با سلول‌های دیگر نیز می‌شود.

### مدل غشای سلول:

تا کنون برای غشای سلول مدل‌های مختلفی مطرح شده که نهایتاً مدلی به نام مدل موزاییک سیال (Fluid Mosaic Model) که توسط Singer و Nikolson ارائه گردید، پذیرفته شد. بر اساس این مدل غشا ساختمانی شبیه موزاییک دارد؛ یعنی ماده‌ای زمینه به همراه یک سری دانه دارد و حالت مایع دارد و جامد نیست.

ماده زمینه غشا، از فسفولیپیدها (تری‌گلیسریدهای تغییر شکل یافته) تشکیل شده است:

(تقریباً در همه فسفولیپیدها مشترک است) اسید فسفاتیدیک  $\longrightarrow$  ۲ اسید چرب + گلیسرول + گروه فسفات  
فسفولیپید  $\longrightarrow$  اسید فسفاتیدیک (۲ اسید چرب + گلیسرول + گروه فسفات) + الکل



### فسفولیپیدهای تشکیل دهنده غشا:

اسید فسفاتیدیک + اتانول آمین (اگر گروه الکل، اتانول آمین باشد)	فسفاتیدیل اتانول آمین
اسید فسفاتیدیک + اینوزیتول (اگر گروه الکل، اینوزیتول باشد)	فسفاتیدیل اینوزیتول
اسید فسفاتیدیک + کولین (اگر گروه الکل، کولین باشد)	فسفاتیدیل کولین
اسید فسفاتیدیک + سرین (اگر گروه الکل، سرین باشد)	فسفاتیدیل سرین

فسفولیپیدها با توجه به ماهیتی که دارند می‌توانند سد بین فضای درون و بیرونی سلول را ایجاد کنند. فسفولیپیدهای تشکیل دهنده غشا دارای یک بخش آب‌دوست (گروه فسفات + کولین/سرین/اینوزیتول/اتانول آمین) و یک قسمت آب‌گریز (اسیدهای چرب) می‌باشند؛ بنابراین یک ساختمان دو لایه را می‌سازند، به طوری که سرهای آب‌دوست به سمت مایع داخل و خارج سلولی قرار گرفته و دم‌ها به سمت یکدیگر فرار می‌کنند.

- اسفنگومیلین: فسفولیپید مهم دیگری در غشاست که به جای گلیسرول قندی به نام اسفینگوزین دارد.

زنجیره‌های اسید چرب فسفولیپیدها معمولاً ۱۶ تا ۱۸ کربن دارند (۱۶ کربن: اسید پالمیتیک؛ ۱۸ کربن: اسید استئاریک)، اما معمولاً یکی از این زنجیره‌های اسید چرب اشباع است و دیگری یک یا چند پیوند دوگانه بیشتر دارد.

یک ویژگی مهم فسفولیپیدهای غشا، عدم تقارن (asymmetry) آن‌ها در دو لایه غشا است؛ یعنی فسفولیپیدهای لایه داخلی و خارجی، جنس و توزیع متفاوتی دارند. مثلاً فسفاتیدیل اتانول آمین، فسفاتیدیل اینوزیتول و فسفاتیدیل سرین بیشتر در لایه داخلی قرار می‌گیرند؛ در حالی که فسفاتیدیل کولین و اسفنگومیلین در لایه خارجی بیشترند.



فسفاتیدیل اینوزیتول از نظر مقدار از بقیه فسفولیپیدهای غشا کمتر است اما اهمیت آن بیشتر است. فسفاتیدیل اینوزیتول در انتقال پیام مولکول‌های سیگنالینگ به داخل سلول نقش بسیاری دارد. آنزیم فسفولیپاز C آن را تجزیه می‌کند و مواد حاصل از تجزیه آن، مسیرهای پیام‌رسانی (Signaling) را در سلول فعال می‌کنند (خیلی از آنزیم‌هایی که در داخل سلول اثر می‌گذارند این آنزیم را فعال می‌کنند). حدس زده می‌شود که عدم تقارن فسفولیپیدهای غشا باعث ایجاد قابلیت‌هایی در غشای سلول می‌گردد؛ مثلاً مشاهده شده اگر در سلولی فسفاتیدیل سرین از لایه داخل به لایه خارج بیاید و در لایه خارج زیاد شود، این سلول به وسیله ماکروفاژها بلعیده می‌شود. همچنین مشخص شده سلول‌هایی که دچار Apoptosis می‌شوند، تقارن فسفولیپیدهای غشای آن‌ها از میان می‌رود (در حقیقت تغییر مکان فسفاتیدیل سرین، یک سیگنال برای از بین رفتن سلول محسوب می‌شود).

در مدل موزاییکی غشا، دانه‌های موزاییک شامل پروتئین‌ها، قندها و کلسترول می‌باشند.

۱- پروتئین‌های غشا؛ که ۲ نوع دارند:

الف) پروتئین‌های سراسری (Integral Proteins): این پروتئین‌ها در طول غشا قرار دارند.

ب) پروتئین‌های محیطی (Peripheral Proteins): این پروتئین‌ها در سمت داخل یا خارج غشای سلولی قرار می‌گیرند.

پروتئین‌های اینتگرال بسته به نحوه عمل خود باید یک سری اسیدهای آمینه آب‌گریز به سمت فسفولیپیدها و یک سری اسیدهای آمینه آب‌دوست به سمت خارج یا داخل مایع سلولی (و یا داخل کانال اگر پروتئین کانالی باشد) داشته باشند. وجه تمایز پروتئین‌های محیطی و سرتاسری: برای جداسازی یک پروتئین اینتگرال از غشا، غشا باید به وسیله Detergent متلاشی شود، در صورتی که پروتئین‌های محیطی با تغییر pH از غشا جدا می‌شوند.

۲- قندها:

در غشای سلولی، قندها ممکن است به فسفولیپیدها متصل شوند و گلیکولیپیدها را بسازند و یا به پروتئین‌ها بچسبند و گلیکوپروتئین‌ها را ایجاد کنند.

گلیکولیپیدهای غشا دو دسته‌اند:

الف - Cerberosides (Neutral Glycolipids): در ساختمان آن‌ها معمولاً یک قند وجود دارد.

ب - Gangliosides: معمولاً بیش از یک قند دارند (الیگوساکارید چسبیده به لیپید). در ساختمان آن‌ها یک قند مهم به نام سیالیک اسید وجود دارد. گانگلیوزیدها ساختمانی آنتی ژنی به غشا می‌دهند تا توسط آنتی‌بادی‌های شناسایی شوند (مثل آنتی ژن عمل می‌کنند). تفاوت در گروه‌های خونی ABO، تفاوت در قندی است که در سطح گلبول‌های قرمز (در گانگلیوزید موجود در غشا) وجود دارد. این زنجیره‌ها (زنجیره قندی) در سطح غیر سیتوپلاسمی غشا هستند (برای ارگانل‌ها در سطحی که به سمت سیتوپلاسم سلول نیست و در سلول به سمت خارج است).

توجه: سطح غیر سیتوپلاسمی  $\neq$  سطح خارجی غشا

۳- کلسترول (Cholesterol):

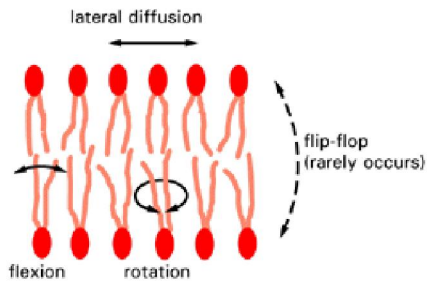
مولکول کلسترول یک گروه OH، حلقه‌های کربنی و یک زنجیره دارد. در غشا مولکول کلسترول بین مولکول‌های فسفولیپید قرار می‌گیرد (گروه OH کلسترول بین سر آب‌دوست فسفولیپیدها و حلقه‌های کربنی آن بین زنجیره‌های هیدروکربنی فسفولیپیدها)

کلسترول در سیالیت غشا نقش مهمی دارد و با ایجاد یک حالت بافری، اجازه نمی‌دهد سیالیت غشا از حد معینی بیشتر یا کمتر شود؛ به این صورت که بین فسفولیپیدها قرار می‌گیرد و نمی‌گذارد خیلی به هم نزدیک شوند و همچنین مانع می‌شود زنجیره‌های هیدروکربنی فسفولیپیدها آزادانه حول یک محور بچرخند. حفظ سیالیت غشا برای عملکرد سریع سلول ضروری است.

علاوه بر کلسترول تعداد پیوندهای دوگانه اسیدهای چرب مولکول‌های فسفولیپیدهای غشا نیز در حفظ سیالیت غشا مهم‌اند؛ چون این موضوع در نقطه ذوب مولکول‌های چربی مهم است.

ممکن است سیالیت غشا در سلول‌های یوکاریوت خیلی مهم نباشد، اما بعضی باکتری‌ها قادرند با تغییر دما، سیالیت غشای خود را تغییر دهند (با کاهش دما از اسید چربی که پیوند دوگانه بیشتری دارد استفاده می‌کنند و برعکس؛ به این صورت که افزایش دما باعث کاهش سیالیت و کاهش دما باعث افزایش سیالیت خواهد شد؛ در نتیجه می‌توانند در برابر تغییرات دما مقاومت کنند و از آسیب رسیدن به غشای سلولی‌شان جلوگیری نمایند).





### جابه‌جایی اجزای تشکیل دهنده غشا

- اجزای تشکیل دهنده غشا می‌توانند تا حدودی در غشا جابه‌جا شوند.
- حرکت Flip Flop: حرکت از یک لایه به لایه دیگر. این حرکت به سهولت انجام نمی‌شود؛ به استثنای کلسترول. کلسترول به راحتی از یک لایه به لایه دیگر حرکت می‌کند و به مقدار فراوان در هر دو لایه وجود دارد.
- حرکت Lateral Diffusion: در یک لایه، یک مولکول فسفولیپید ممکن است با مولکول مجاور جابه‌جا شود.
- حرکت Rotation: حرکت یک مولکول فسفولیپید در جای خودش حول یک محور
- حرکت Flexion: خم شدن

**نکته:** پروتئین‌های غشا نمی‌توانند به هیچ وجه Flip Flop انجام دهند اما قادرند حرکات Lateral Diffusion و Rotation را انجام دهند.

### عملکردهای پروتئین‌های غشا:

- ۱) انتقال (Transport): در انتقال مواد از طول غشا نقش دارند.
  - ۲) فعالیت آنزیمی (Enzymatic activity): همه آنزیم‌های داخل غشا از جنس پروتئین هستند؛ پپتیداز، لیپاز و ...
  - ۳) گیرنده (Receptor for signal transduction): مثلاً برای هورمون یا گیرنده عصبی
  - ۴) Intercellular adhesion: چسباندن یک سلول به سلولی دیگر
  - ۵) چسباندن غشا به اسکلت داخل سلولی
  - ۶) چسباندن سلول به غشای پایه و ماتریکس خارج سلولی
- اتصالات سلولی؛ ۳ نوع اتصال در سطح غشای سلولی دیده می‌شود:**
- ۱) اتصال محکم (Tight Junction): اتصال محکم در قسمت رأسی سلول‌های اپی‌تلیال وجود دارد (brush border). این اتصال در نفوذپذیری لایه‌های سلولی اپی‌تلیال نقش دارد. یک سری پروتئین اینتگرال در غشا وجود دارند که دو غشا را به هم متصل کرده و مانع عبور مواد از طریق قسمت پاراسلولار (از بین دو سلول) می‌شوند. اتصالات محکم علاوه بر این در قطبی شدن سلول نقش دارند.
  - الف - بخش قاعده‌ای - جانبی (Basolateral) - ب - بخش Brush border یا Laminal-Apical؛ که این بخش غشا تفاوت‌هایی با هم دارند. این تفاوت‌ها تا حد زیادی به اتصالات محکم مربوط است. مثلاً در بخش Basolateral غشای سلول، پمپ  $Na^+ - K^+$  بسیار زیاد است.
  - ۲) اتصال دسموزومی (Desmosome): ضخیم‌شدگی غشای یک سلول به وسیله پروتئین‌های Linker (مثل پروتئین کاده‌رین) به ضخیم‌شدگی غشای سلول مقابل متصل می‌شود؛ به این اتصال، اتصال دسموزومی گفته می‌شود. این ضخیم‌شدگی‌ها از طریق تونوفیلان‌ها به اسکلت سلولی متصل هستند. وجود این اتصال باعث استحکام بافت می‌شود.
  - اتصال Hemidesmosome: سلول‌های اپی‌تلیال را به غشای پایه می‌چسباند.
  - ۳) اتصال شکافی (Gap Junction): این اتصال بر خلاف اتصالات محکم، زمینه را برای تسهیل در انتقال فراهم می‌کند. اتصال شکافی ساختمانی پروتئینی دارد. پروتئینی شش وجهی به نام کانکسن (Connexon) که شامل ۶ کانکسین (Connexin) است، در کنار کانکسن سلول مجاور قرار می‌گیرد؛ در این صورت است که انتقال می‌تواند صورت بگیرد. این نوع اتصال در سلول‌های عضله صاف و قلبی به فراوانی وجود دارد. قطر این اتصالات همیشه ثابت نیست و در مواردی قطر آن‌ها کاهش می‌یابد یا بسته می‌شوند؛ مثلاً به هنگام اسیدی شدن محیط سلول و یا افزایش  $Ca^{2+}$  داخل سلولی (اگر غلظت کلسیم داخل سلولی زیاد شود، می‌تواند باعث مرگ شود. بسته شدن این اتصالات باعث جلوگیری از آسیب بیشتر و انتقال کلسیم به سلول‌های مجاور می‌شود).

### اعضای کمیته علمی فیزیولوژی جلسه ۲:

- نگارش جزوه و ویرایش اولیه: یاسمن نواری  
تایپ: سعید امین‌زاده  
صفحه‌آرایی: سیاوش فرهنگ‌فر  
ویرایش دوم: غزاله طلعتی، سیاوش فرهنگ‌فر  
منابع: صحبت‌های استاد، اسلایدهای ارائه شده در کلاس



## نحوه عبور مواد و انتقال آن‌ها از غشای سلول (Cell membrane transport):

۱- **انتشار (Diffusion):** ساده‌ترین راه برای انتقال مواد، انتشار است. انتشار بر اساس اختلاف غلظت و از غلظت بالا به پایین رخ می‌دهد. مادامی که اختلاف غلظت وجود داشته باشد، این حرکت انجام می‌شود تا اینکه اختلاف غلظت از میان برود.

**قانون Fick:** این قانون عوامل مؤثر بر انتشار را بیان می‌کند؛ انتشار با اختلاف غلظت ( $\Delta C$ ) و نیز سطحی که مواد از آن عبور می‌کنند (A)، رابطه مستقیم و با فاصله ( $\Delta X$ ) رابطه عکس دارد. انتشار همچنین به ضریب انتشار (D) وابسته است. مثلاً در سیستم تنفسی اگر فاصله زیاد شود میزان انتشار کاهش می‌یابد.

$$J = -DA \left( \frac{\Delta C}{\Delta X} \right)$$

(mol/time or gram/time)

اختلاف غلظت  
فاصله یا ضخامت غشا

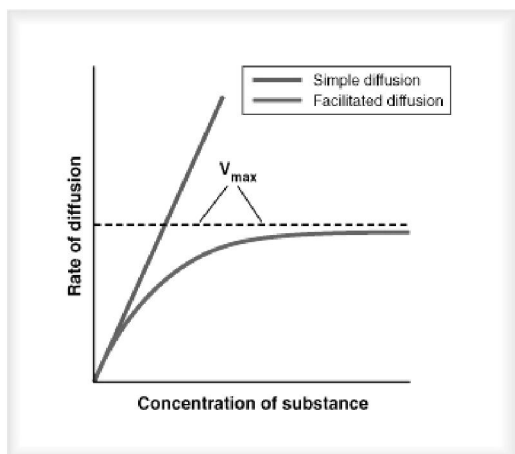
**ضریب انتشار (D):** بیانگر اندازه و ماهیت مولکول و ویسکوزیته محیط است. با افزایش هر کدام از این عوامل، ضریب انتشار کاهش و نتیجه سرعت انتشار نیز کاهش می‌یابد.

بر اساس قانون فیک، میزان انتشار با میزان اختلاف غلظت متناسب است؛ اما در سیستم تنفسی به جای اختلاف غلظت از اختلاف فشار استفاده می‌کنیم؛ چون در مخلوط گازی، فشار سهمی (Partial Pressure) گاز با غلظت آن رابطه مستقیم دارد (به عنوان مثال میزان انتشار اکسیژن با اختلاف فشار سهمی اکسیژن رابطه مستقیم دارد).

در شش‌ها سطحی که بین خون و آلوئول‌ها وجود دارد سطحی وسیع است و انتشار به خوبی انجام می‌شود؛ اگر ضخامت غشا و فاصله زیاد شود، مبادله مواد کاهش می‌یابد. انتشار اکسیژن در سیستم تنفسی به اختلاف فشار آن در دو طرف غشای تنفسی بستگی دارد.

### ۱-۱- انتشار ساده (Simple Diffusion):

انتشار ساده مواد، از بین فسفولیپیدها و یا از طریق کانال انجام می‌شود. مواد منتشره از غشا ممکن است محلول در چربی باشند که در این صورت از بین فواصل فسفولیپیدها عبور می‌کنند؛ مانند:  $O_2$ ،  $CO_2$ ، ویتامین‌ها یا داروهای محلول در چربی، الکل و ... . موادی مانند یون‌ها که محلول در چربی نیستند برای عبور از غشا نیاز به کانال و یا همان پروتئین‌های اینتگرال دارند. در پروتئین‌های اینتگرال، آمینواسیدهای هیدروفوب به سمت غشا (فسفولیپیدها) قرار می‌گیرند و آمینواسیدهای هیدروفیل دیواره‌های مجرای کانال را می‌سازند. پس به این دو روش انتقال (از طریق فسفولیپیدهای غشا و یا از طریق کانال‌ها)، انتشار ساده گفته می‌شود.



### ۱-۲- انتشار تسهیل شده (Facilitated diffusion):

در غشای سلول پروتئین‌هایی به نام پروتئین ناقل (Carrier) وجود دارند که مولکولی خاص (در جایگاه خاص خود) می‌تواند به آن‌ها بچسبد و بر اساس اختلاف غلظت جابه‌جا می‌شود.

**توجه:** طبق قانون فیک برای هر دو نوع انتشار ساده و تسهیل شده، با افزایش اختلاف غلظت، میزان انتشار افزایش می‌یابد؛ اما برای انتشار تسهیل شده حداکثر انتقال وجود دارد و اگر اختلاف غلظت از حدی بیشتر شد، میزان انتشار دیگر افزایش نمی‌یابد. پس انتشار تسهیل شده پدیده‌ای اشباع‌پذیر است.

© Elsevier. Guyton & Hall: Textbook of Medical Physiology 11e - www.studentconsult.com



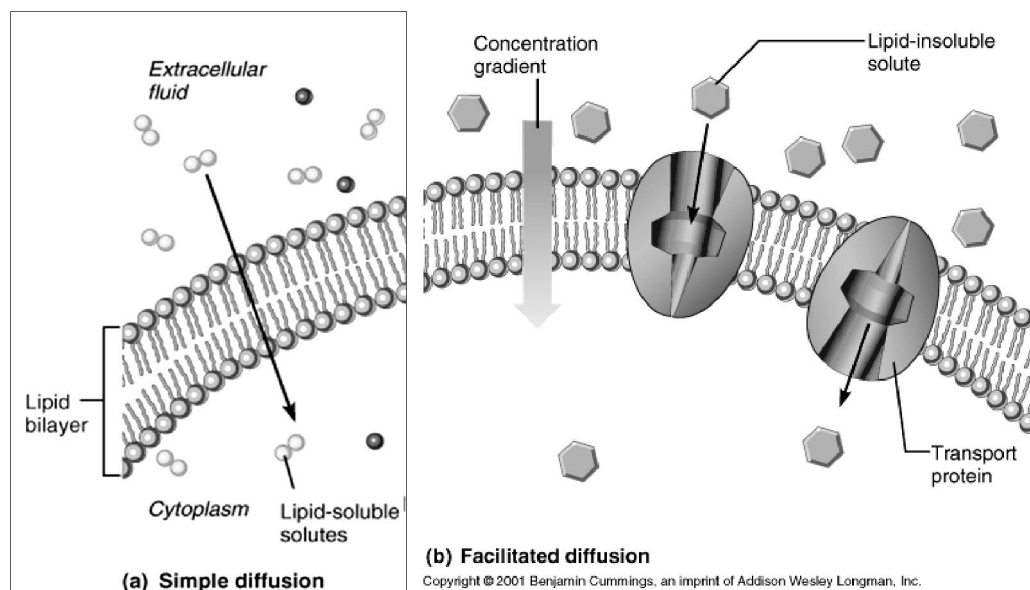
کسی که برادر مسلمانش نزد او آید و وی گرمایش دارد، در حقیقت خدای تعالی را گرمای داشته است.  
امام صادق (ع)

به دو دلیل انتشار تسهیل شده اشباع پذیر است:

**دلیل ۱:** با افزایش غلظت، جایگاه‌های بیشتری اشغال می‌شوند تا جایی که تمام جایگاه‌ها پر می‌شوند.

**دلیل ۲:** این پروتئین‌ها برای تغییر شکل، به زمان مشخصی احتیاج دارند که این عامل نیز محدود کننده است.

\* به طور کلی تمام انتقال‌هایی که در آن‌ها اتصال مواد به پروتئین‌ها لازم است (carrier mediated)، می‌توانند اشباع پذیر باشند.



Copyright © 2001 Benjamin Cummings, an imprint of Addison Wesley Longman, Inc.

### انتشار گلوکز، نمونه‌ای از انتشار تسهیل شده

نمونه مهمی از انتشار تسهیل شده، انتشار گلوکز است که توسط پروتئین‌های ناقلی به نام GLU-T یا glucose transporter انجام می‌شود. پروتئین‌های ناقل، مواد مختلفی را انتقال می‌دهند؛ مثلاً پروتئین‌های ناقلی که آمینواسیدها را منتقل می‌کنند، قطعاً با انواعی که گلوکز را منتقل می‌کنند تفاوت دارند. در حقیقت پروتئین ناقل گلوکز، جایگاهی برای چسبیدن گلوکز دارد و دیگری جایگاهی برای اتصال به آمینواسیدها دارد.

انواع مختلفی از GLU-Tها شناسایی شده‌اند (نوع ۱ تا ۵). در قسمت Basolateral سلول‌های اپی‌تلیال روده و نیز سلول‌های Proximal (سلول‌های توبولی کلیه)، نوع ۱ و ۲ GLU-Tها وجود دارند. گلوکز از غشای رأسی سلول روده (جذب) یا توبول کلیه (باز جذب) وارد و سپس از طریق انتشار تسهیل شده، از سلول خارج می‌شود. خروج گلوکز از غشای basolateral و به وسیله GLU-Tها انجام می‌شود. پس اختلاف غلظت گلوکز به وسیله GLU-Tها ایجاد می‌شود.

**نکته:** GLU-Tها چون انتشار تسهیل شده انجام می‌دهند، اشباع پذیرند.

در بیماری دیابت قند خون بالاتر از حد طبیعی خود است.

Insulin-Dependent Diabetes Mellitus (IDDM): در دیابت وابسته به انسولین، انسولین ترشح نمی‌شود.

Non Insulin-Dependent Diabetes Mellitus (NIDDM): در دیابت غیر وابسته به انسولین، انسولین ترشح می‌شود ولی

گیرنده‌اش مشکل دارد.

در فرد سالم گلوکز به طور کامل در لوله نزدیک باز جذب می‌شود؛ در نتیجه قند در ادرار وجود ندارد. اما در فرد دیابتی چون قند خون خیلی بالا می‌رود، GLU-Tها اشباع شده و تمام قندها باز جذب نمی‌شوند و در نتیجه قند ادرار ظاهر می‌گردد (عملکرد این GLU-T ربطی به انسولین ندارد).

**GLU-T۴ (وابسته به انسولین):** روی غشای سلول‌های عضله اسکلتی و روی غشای سلول چربی وجود دارد. بر اساس اختلاف غلظت و به روش انتشار تسهیل شده گلوکز را وارد این سلول‌ها می‌کند. این نوع GLU-T وقتی در غشا قرار می‌گیرد که انسولین ترشح شود و گیرنده انسولین سالم باشد. یعنی GLU-T۴ درون وزیکول‌هایی در داخل سلول حضور دارند و بعد از اینکه انسولین ترشح شد و بر سلول اثر کرد، در غشا insert شده و گلوکز را به داخل سلول منتقل می‌کنند.



در فرد دیابتی که انسولین ترشح نمی‌شود و یا گیرنده انسولین دچار اختلال است، GLU-T<sub>4</sub> داخل سلول و درون وزیکول‌ها وجود دارد اما هنگامی که لازم است در غشا insert نمی‌شود و بنابراین نمی‌تواند گلوکز را به سلول وارد کند. نتیجه اینکه قند خون بالاست ولی نمی‌تواند وارد سلول چربی و یا سلول عضله اسکلتی شود.

اما در فرد سالم GLU-T<sub>4</sub> در غشا گنجانده شده و سبب می‌شود گلوکز در سلول چربی ذخیره و در عضله تبدیل به گلیکوژن شود و یا برای انرژی و تغذیه سلول مصرف گردد.

بنابراین در افراد دیابتی در عین اینکه گلوکز خون بالاست، نمی‌تواند به سلول‌ها وارد شود و قند در ادرار ظاهر می‌شود. در این افراد ورود گلوکز به کبد نیز قدری دچار اختلال است (ورود گلوکز به کبد تحت تأثیر انسولین است ولی با واسطه GLU-T نیست. در کبد آنزیمی به نام گلوکوکیناز داریم که فعالیتش تحت تأثیر هورمون انسولین افزایش می‌یابد). تا کنون برای آمینواسیدها ۳ ناقل شناسایی شده است: بازی، اسیدی و خنثی

### ۱-۳- اسمز (انتشار ویژه آب):

حرکت آب از طریق غشای نیمه‌تراوا را اسمز گویند (غشای نیمه‌تراوا غشایی است که نسبت به ماده حل شده نفوذ ناپذیر و نسبت به آب نفوذ پذیر است). در اسمز، آب از محیطی که غلظت ماده حل شده پایین است به محیطی که غلظت آن بالاست و یا از محیطی که غلظت آب زیاد است به محیطی که غلظت آب کم است، حرکت می‌کند.

**فشار اسمزی:** فشار اسمزی فشار است که به دنبال حرکت آب به روش اسمز ایجاد می‌شود. به عبارت دیگر، فشاری که باید اعمال شود تا مانع حرکت آب بر اساس اسمز شود. فشار اسمزی (برحسب cm آب یا mm جیوه و ...) به اسمولارسته (غلظت مواد حل شده در محلول) بستگی دارد.

یک اسمول عبارت است از تعداد ذرات حل شده که به وسیله یک مول ماده ایجاد می‌شود. برای مثال اسمولارسته (و در حقیقت فشار اسمزی) یک مول NaCl دو برابر اسمولارسته (فشار اسمزی) یک مول گلوکز است؛ چون تعداد ذراتی که در اثر حل شدن یک مول NaCl ایجاد می‌شود دو برابر است (یون‌ها تفکیک می‌شوند) و فشار اسمزی هم به تعداد ذرات بستگی دارد نه به نوع و اندازه ذرات.

وقتی گفته می‌شود یک مایع نسبت به مایع دیگر هایپراسمولار است، یعنی اسمولارسته بیشتری نسبت به آن مایع دارد. وقتی گفته می‌شود که یک مایع نسبت به مایع دیگر ایزواسمولار است، یعنی اسمولارسته‌ای برابر با اسمولارسته آن مایع دارد. و وقتی گفته می‌شود که یک مایع نسبت به مایع دیگر هایپواسمولار است، یعنی اسمولارسته کمتری نسبت به آن مایع دارد.

### چند تعریف:

**تونیسیتته (Tonicity):** توانایی یک محلول برای تغییر شکل سلول با جابه‌جا کردن مایع به داخل و یا خارج سلول.

**محلول ایزوتونیک (Isotonic):** محلول ایزوتونیک شکل سلول را تغییر نمی‌دهد و سلول را چروک یا متورم نمی‌کند. در محلول ایزوتونیک میزان مایع خارج شده با مایع وارد شده برابر است (اسمولارسته محلول ایزوتونیک با مایعات بدن انسان برابر ۳۰۰ mOs است).

**محلول هیپرتونیک (Hypertonic):** محلولی است که در آن مایع از سلول خارج شده و سلول چروکیده می‌شود (اسمولارسته برابر ۵۰۰ mOs).

**محلول هیپوتونیک (Hypotonic):** محلولی که در آن مایع وارد سلول شده و سلول متورم می‌شود و ممکن است بترکد! (۱۰۰ mOs).

اسمولارسته مایعات بدن در حدود ۳۰۰ میلی اسمول (به طور دقیق‌تر ۲۸۶ mOs) است. قسمت عمده این اسمولارسته را NaCl ایجاد می‌کند اما دو عامل «گلوکز» و «اوره» هم می‌توانند در این اسمولارسته نقش داشته باشند (البته در فرد سالم نقش این دو کم است و فقط حدود ۲۰ میلی اسمول از ۲۸۶ میلی اسمول را ایجاد می‌کند).

\* وقتی گلوکز افزایش می‌یابد (مثلاً در افراد دیابتی) و یا اگر اوره افزایش یابد، اسمولارسته بالا می‌رود و ممکن است سلول‌ها چروکیده شوند؛ به خصوص اگر سلول‌های مغزی چروکیده شوند، فرد به کما خواهد رفت.

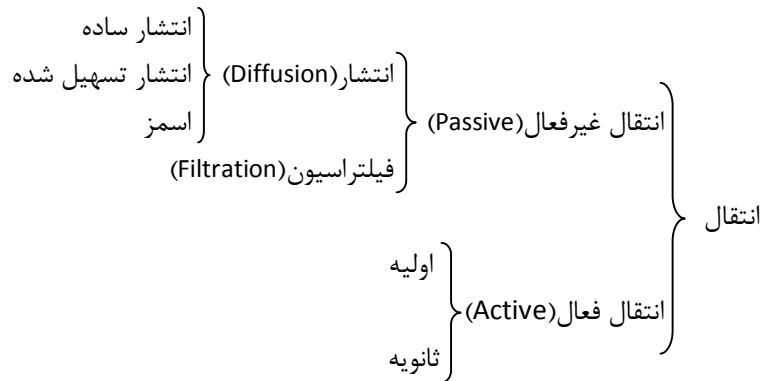
\* سرم نمکی ۰.۹٪ با مایعات بدن ایزوتونیک است. اگر این محلول را رقیق‌تر کنیم، گلبول قرمز خون (RBC) متورم شده و غشای آن از بین می‌رود و در اثر ترکیدن آن، مایع آلبالویی رنگی ایجاد می‌شود.

عده‌ای دائم می‌نالند که گل سرخ خار دارد، اما باید شاد باشیم که خارها گل دارند.  
آلفونس کار



\* خواصی وجود دارند که با توجه به آن‌ها می‌توان اسمولاریته یا فشار اسمزی را حدس زد. از جمله این خواص می‌توان تغییر نقطه جوش و یا انجماد را نام برد. اگر یک ماده داخل آب مقطر حل شود، نقطه جوش و انجماد آن را تغییر می‌دهد. با استفاده از این تغییرات، می‌توان تغییر فشار اسمزی را حدس زد.

۲- **فیلتراسیون (Filtration):** حرکت (انتقال) مایع بر اساس اختلاف فشار هیدروستاتیک، که همراه با مایع، مواد محلول در آن نیز جابه‌جا می‌شوند؛ مثل عبور مایع از گلومرول‌های کلیه به درون کپسول بومن و یا از انتهای مویرگی بافت‌ها که ممکن است مایع به همراه مواد محلول در آن و بر اساس اختلاف فشار وارد مویرگ شده و یا از آن خارج شود.



**انتقال فعال:** برخلاف انتشار، جابه‌جایی بر خلاف شیب غلظت است که با واسطه پروتئین‌ها انجام می‌شود. بیان تفاوت انتقال فعال اولیه و ثانویه: گاهی خود پروتئین انتقال دهنده جایگاهی برای چسبیدن ATP و توانایی استفاده از آن را دارد که در این صورت انتقال فعال از نوع اولیه است. اما گاهی این پروتئین خودش به صورت مستقیم از انرژی استفاده نمی‌کند و به جای آن از اختلاف غلظت ماده‌ای برای انتقال ماده‌ای دیگر استفاده می‌شود که در این صورت انتقال فعال از نوع ثانویه است.

### انتقال فعال اولیه:

**پمپ Na-K (Na-K ATPase):** پمپ سدیم-پتاسیم روی غشای سلول‌ها وجود دارد و انتقال فعال از نوع اولیه انجام می‌دهد. همچنین دارای جایگاهی برای چسبیدن ATP است و توانایی هیدرولیز ATP را دارد.

این پمپ سدیم را در خلاف جهت شیب غلظت و از داخل به خارج (در حالی که غلظت سدیم در خارج ۱۰ برابر داخل سلول است) و پتاسیم را در خلاف جهت شیب غلظت و از خارج به داخل (در حالی که غلظت پتاسیم در داخل ۳۰ برابر خارج است) جابه‌جا می‌کند. پمپ Na-K در هر بار عمل خود، ۳ یون سدیم را خارج و ۲ یون پتاسیم را وارد کرده و یک ATP مصرف می‌کند. این پمپ عمل خود را در دو مرحله انجام می‌دهد؛ در مرحله اول (جابه‌جایی Na) پمپ فسفریله است و در مرحله دوم (جابه‌جایی K) پمپ دفسفریله می‌شود.

### پمپ Na-K در کل سیستم‌های بیولوژیک ۴ نقش مهم دارد:

- ۱- ایجاد اختلاف غلظت برای Na و K و حفظ آن (هر عاملی که اختلاف غلظت خاص این یون‌ها را بر هم بزند، باعث شروع فعالیت این پمپ می‌شود).
- ۲- نقش در تحریک‌پذیری سلول (پمپ Na-K عامل مهمی برای ایجاد پتانسیل استراحت است).
- ۳- حفظ حجم سلول و ممانعت از تورم و ترکیدن آن (در صورت افزایش حجم سلول فعال می‌شود و به همراه خروج سدیم، آب درون سلول را نیز خارج می‌کند).
- ۴- فراهم کردن زمینه برای انتقال برخی مواد دیگر؛ مثل هم‌انتقالی گلوکز و سدیم

سعادت‌مند کسی است که به مشکلات و مصائب لبخند بزند.

ویلیام شکسپیر





پمپ کلسیم (انتقال فعال اولیه): پمپ کلسیم روی غشای توپولهای طولی شبکه سارکوپلاسمیک در سلولهای عضلانی و به خصوص عضله اسکلتی وجود دارد. در سلول عضله اسکلتی Ca از شبکه سارکوپلاسمی آزاد شده و باعث انقباض می‌شود. سپس به وسیله پمپ کلسیم و با انتقال فعال اولیه، Ca جمع آوری شده و انقباض متوقف می‌شود.

این پمپ در سلولهای دیگر از جمله در سلول عضله قلبی، روی غشای پلاسمایی هم وجود دارد. در سلول قلبی، از شبکه سارکوپلاسمی کلسیم آزاد شده و باعث انقباض می‌شود. برای قطع این انقباض کلسیم باید جمع شود که یکی از راههای آن پمپ کلسیم غشایی می‌تواند باشد. همچنین به دلیل اینکه بخشی از کلسیم مورد نیاز برای انقباض عضله قلبی از خارج سلول تأمین می‌شود، برای قطع انقباض، کلسیم به وسیله پمپ Ca از سلول به بیرون آن نیز خارج می‌شود.

پس این پمپ در سلول عضله اسکلتی Ca را به داخل شبکه سارکوپلاسمیک و در سلولهای دیگر از جمله عضله قلبی Ca را به خارج از سلول منتقل می‌کند.

\* غلظت Ca در خارج سلول حدود ۱۰۰۰۰ برابر داخل آن است.

پمپ پروتون-پتاسیم (H-K ATPase): این پمپ روی غشای سلولهای غدد اسیدساز معده وجود دارد که پروتون یا یون هیدروژن را از داخل سلول به داخل مجرای غدد حاشیه‌ای می‌راند (از غلظت پایین به غلظت بالا) و یون پتاسیم را نیز به همین ترتیب و از خارج به داخل سلول جابه‌جا می‌کند.

\* امپرازول که دارویی برای ناراحتی‌های گوارشی می‌باشد، مهارکننده این پمپ است و بنابراین ترشح اسید معده را کم می‌کند.

در انتهای آکسونی نورون‌ها روی غشای وزیکول‌های داخل سیتوپلاسم، پمپ پروتون داریم که یون هیدروژن را با انتقال فعال اولیه وارد این وزیکول‌ها می‌کند. این اختلاف غلظت  $H^+$ ، به وارد شدن میانجی‌های عصبی مثل استیل کولین، نوراپی نفرین، دوپامین و ... کمک می‌کند.

### انتقال فعال ثانویه:

در انتقال فعال ثانویه، پروتئین‌های مورد نظر به صورت مستقیم انرژی مصرف نمی‌کنند، بلکه از نیروی حاصل از گرادیان غلظت یک ماده (معمولاً سدیم؛ چون در نتیجه فعالیت پمپ سدیم-پتاسیم، غلظت در خارج سلول بالاست) برای انتقال ماده دیگر استفاده می‌شود.

انتقال فعال ثانویه به دو دسته تقسیم می‌شود:

هم انتقالی (Cotransport یا Symport): در این نوع انتقال فعال ثانویه، پروتئین ناقل دو ماده را در یک جهت منتقل می‌کند. یک ماده را در خلاف جهت گرادیان غلظت و ماده دیگر را در جهت شیب غلظت منتقل می‌کند.

مبادله (Counter transport یا antiport): در این نوع انتقال فعال ثانویه، یک ماده خارج و یک ماده وارد می‌شود (هر دو جابه‌جایی در خلاف جهت گرادیان غلظت است).

### اعضای کمیته علمی فیزیولوژی جلسه ۳:

نگارش و ویرایش اولیه: غزاله نوری  
 ویرایش دوم: غزاله طلعتی، سیاوش فرهنگ‌فر  
 منابع: صحبت‌های استاد، اسلایدهای ارائه شده در کلاس  
 تایپ: زهرا آب‌روشن  
 صفحه‌آرایی: سیاوش فرهنگ‌فر

تمام پلیدی‌ها در خانه‌ای قرار داده شده است که کلید آن دروغگویی است.

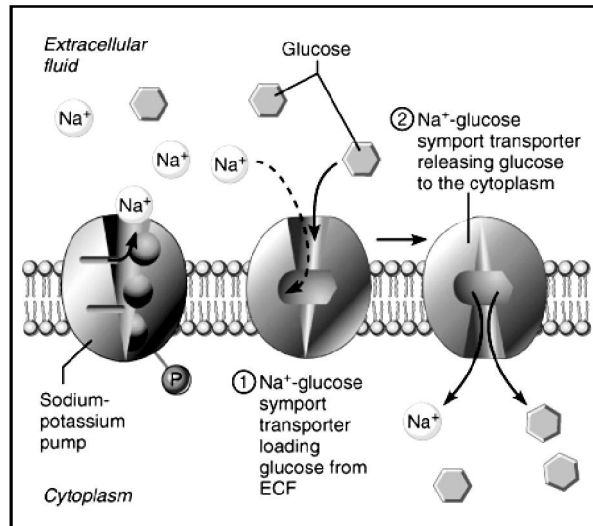
امام حسن عسکری (ع)



## انتقال فعال ثانویه در غشای سلول

یکی از ویژگی‌های مهم انتقال فعال، حرکت مواد در جهت خلاف شیب غلظت است. مثلاً حرکت سدیم از داخل به خارج از سلول در خلاف جهت غلظت ۱۰ برابری خود یا حرکت پتاسیم در خلاف جهت شیب غلظت ۳۰ برابری به وسیله پمپ سدیم-پتاسیم (Na-K pump). یکی از نقش‌های پمپ سدیم-پتاسیم این است که زمینه را برای انتقال یک سری مواد ایجاد می‌کند. در حقیقت این پروتئین در انتقال فعال ثانویه نقش دارد. در این نوع انتقال فعال، از گرادیان (شیب) غلظت یک ماده استفاده شده و ماده دیگری در خلاف جهت شیب غلظت آن منتقل می‌گردد.

در انتقال فعال ثانویه در بدن ما، در خیلی از موارد از گرادیان غلظت سدیم استفاده می‌شود؛ یعنی در غشا پروتئینی وجود دارد که سدیم را در جهت شیب غلظت منتقل کرده و همراه با آن ماده دیگری را در خلاف جهت شیب غلظت منتقل می‌کند (هم انتقالی یا cotransport). مثلاً هم انتقالی سدیم با گلوکز.



پروتئین انجام‌دهنده این هم انتقالی دو جایگاه برای اتصال هر دو ماده سدیم و گلوکز دارد؛ به این پروتئین، Na-Glu Transporter (SGluT) گفته می‌شود که در لبه رأسی یا Brush Border سلول‌های اپی‌تلیال روده و همچنین در سلول‌های توبول کلیه وجود دارد. ورود گلوکز به سلول اپی‌تلیال روده برای جذب و به سلول توبول کلیه برای بازجذب، به صورت هم انتقالی با یون سدیم صورت می‌گیرد. گلوکز به وسیله انتشار تسهیل شده از سطح Basolateral سلول توبول کلیه به کمک Glucotransporter (GluT) خارج می‌شود. SGLuTها پروتئین‌هایی Integral هستند که ۱۲ بار از غشا عبور می‌کنند و دو نوع از آنها شناسایی شده: نوع I و نوع II. نوع I هم در کلیه و هم در روده وجود دارد اما نوع II فقط در کلیه وجود دارد.

در غشای basolateral سلول توبول کلیه، Tight Junctionهایی وجود دارد که مانع برگشت گلوکز جذب شده یا پتاسیم می‌گردد. SGLuT نوع I و II تفاوت‌هایی دارند. مثلاً نوع I برای انتقال یک مولکول گلوکز به دو یون سدیم نیاز دارد، در صورتی که نوع II برای انتقال یک مولکول گلوکز به یک یون سدیم نیاز دارد. تفاوت بعدی این دو به مکان استقرارشان مربوط است که در قسمت‌های ابتدایی تر توبول پروگزیمال کلیه نوع II و در قسمت‌های انتهایی تر نوع I وجود دارد.

تمام گلوکز در توبول پروگزیمال کلیه بازجذب می‌شود و در شرایط عادی گلوکز در ادرار وجود ندارد مگر اینکه فرد به بیماری دیابت دچار شده باشد. در این شرایط پروتئین transporter اشباع شده و در نتیجه آن مقداری گلوکز وارد ادرار می‌شود.

برای عمل SGLuTها، عملکرد پمپ سدیم-پتاسیم بسیار مهم است چون زمینه را برای پایین‌تر بودن غلظت یون سدیم در داخل سلول فراهم می‌آورد. این پمپ در غشای Basolateral به تعداد زیادی وجود دارد و سدیم را مرتباً از سلول خارج می‌کند؛ بنابراین غلظت سدیم در داخل کم می‌شود و تمایل آن برای خروج از سلول افزایش می‌یابد.

مثال دیگری که از هم‌انتقالی می‌توان نام برد، هم‌انتقالی سدیم و اسیدهای آمینه است. در این هم انتقالی پروتئین carrier دارای ۲ جایگاه برای اتصال سدیم و اسیدهای آمینه است.

carrier دیگری به نام سدیم-پتاسیم-۲کلر وجود دارد که یک یون سدیم، یک یون پتاسیم و دو یون کلر را به صورت همزمان منتقل می‌کند. این پروتئین در قطعه ضخیم بالاروی لوله هنله وجود دارد و در تغلیظ ادرار اهمیت دارد. این carrier سدیم را



در جهت شیب غلظت وارد سلول اپی تلیال توبول کلیه می‌کند و به همراه آن پتاسیم در خلاف جهت شیب غلظت داخل می‌شود. به دنبال بازجذب سدیم، آب نیز بازجذب شده و ادرار تغلیظ می‌شود.

دارویی به نام فورزماید (لازیکس یا دیورتیک قوس هنله) وجود دارد که پروتئین سدیم-پتاسیم-۲ کلر را مهار می‌کند و بنابراین ادرار فرد افزایش می‌یابد. این carrier در بعضی از سلول‌ها برای تنظیم حجم سلول نیز کاربرد دارد. اگر حجم سلول کم شود، سدیم توسط این carrier وارد شده، سپس پتاسیم و کلر و به دنبال آن‌ها آب نیز وارد سلول می‌گردد و حجم سلول تنظیم می‌شود.

مثال دیگر برای هم‌انتقالی، بازجذب میانجی‌های عصبی است.

فرضاً استیل کولین از انتهای آکسونی یک نورون آزاد می‌شود و پس از اثر بر روی گیرنده‌های خود تجزیه می‌گردد. محصول تجزیه آن، کولین است که به صورت هم‌انتقالی با یون سدیم به داخل پایانه عصبی بازجذب می‌شود (از نیروی حاصل از گرادیان غلظت سدیم استفاده شده و کولین وارد سلول می‌شود). همچنین میانجی‌های دیگری که از انتهای اعصاب آزاد می‌شوند مثل سروتونین، نوراپی‌نفرین و دوپامین که روی گیرنده‌های خود اثر کرده و سپس به شکل هم‌انتقالی با یون Na بازجذب می‌شوند.

اگر عاملی carrierهای این هم‌انتقالی‌ها را مهار کند، مانع بازجذب میانجی عصبی خواهد شد؛ بنابراین میانجی در شکاف سیناپسی (Synaptic cleft) و در مجاورت گیرنده به مدت طولانی‌تری باقی مانده و اثر خود را بر روی گیرنده‌اش طولانی‌تر می‌کند؛ به طور مثال، عملکرد داروهای ضد افسردگی به همین ترتیب است.

### مبادله counter transport؛ نوع دیگری از انتقال ثانویه

در این نوع انتقال، مولکولی در جهت شیب غلظت انتقال یافته و مولکول دیگری را در خلاف جهت شیب غلظت و خلاف جهت انتقال خودش حرکت می‌دهد.

مثلاً در غشای سلول عضله قلبی، پروتئینی carrier وجود دارد که سدیم را در جهت شیب غلظت وارد کرده و کلسیم را در خلاف جهت شیب غلظت خارج می‌کند (Na-Ca counter transport).

در سلول عضله اسکلتی، یون کلسیم از رتی‌کولوم سارکوپلاسمیک وارد سیتوپلاسم شده و باعث عمل انقباض ماهیچه می‌گردد؛ سپس جمع آوری کلسیم به روش انتقال فعال اولیه و به وسیله پمپ کلسیم انجام می‌شود.

در سلول عضله قلبی، بخشی از کلسیم مورد نیاز برای انقباض از رتی‌کولوم سارکوپلاسمیک تأمین می‌شود. پس از انقباض، یون کلسیم به روش انتقال فعال اولیه و به وسیله پمپ کلسیم جمع‌آوری شده و وارد رتی‌کولوم سارکوپلاسمیک می‌شود (مثل سلول عضله اسکلتی).

ولی بخشی از کلسیم مورد نیاز برای انقباض از خارج سلول تأمین می‌شود که جمع‌آوری این بخش از کلسیم به شکل انتقال فعال ثانویه و مبادله با یون سدیم انجام می‌شود. به این صورت که یون کلسیم خارج شده و یون سدیم وارد می‌شود. نهایتاً تمام کلسیم جمع‌آوری شده و انقباض متوقف می‌گردد.

در نارسایی قلبی (برای مثال برای عضله‌ای قلبی که دچار ایسکمی شده)، در عمل انقباض اختلال وجود دارد؛ بنابراین خروج خون مختل شده و در نتیجه آن برگشت خون از عروق محیطی نیز خوب انجام نشده و ادم ایجاد می‌شود.

(۲) ادم در ریه؛ که باعث تنگی نفس می‌شود.

(۱) ادم محیطی؛ مثلاً در پاها

دارویی به نام Digoxin وجود دارد که مهارکننده پمپ Na-K است اما در عین حال قدرت انقباضی قلب را زیاد می‌کند. عملکردش به این صورت است که به طور غیرمستقیم روی carrier سدیم-کلسیم تأثیر می‌گذارد و خروج کلسیم از سلول‌های قلب را کم می‌کند.

وقتی که Na-K pump مهار شد، گرادیان غلظت سدیم کم می‌شود؛ یعنی اختلاف غلظت سدیم در دو طرف غشا کاهش یافته و تمایل به ورود به داخل سلول برای یون سدیم کم می‌شود. بنابراین توانایی یون سدیم برای خارج کردن یون کلسیم کاهش می‌یابد. این باعث می‌شود که غلظت یون Ca داخل سلول عضله قلبی زیاد شود که به موجب آن نیروی انقباضی قلب افزایش می‌یابد.

مثالی دیگر برای مبادله، ورود میانجی‌های عصبی به درون وزیکول‌ها در پایانه عصبی است.

در پایانه عصبی، میانجی‌های عصبی ساخته شده در سیتوپلاسم باید وارد وزیکول شوند. به این صورت که در غشای وزیکول انتقالی، پمپ پروتون وجود دارد که غلظت یون هیدروژن را در داخل وزیکول زیاد می‌کند (یعنی این پمپ اختلاف غلظت یون هیدروژن را در دو طرف غشای وزیکول تأمین می‌کند).

سپس یک پروتئین carrier دیگر، یون هیدروژن را در جهت شیب غلظت از وزیکول خارج کرده و میانجی عصبی را وارد وزیکول می‌کند (هیدروژن با میانجی به وسیله یک پروتئین exchanger مبادله می‌شود).



در سیستم تنفسی، پروتئینی به نام مبادله گر کلر-بی کربنات وجود دارد. این exchanger یون کلر را با یون بی کربنات مبادله می کند.  $CO_2$  تولید شده در بافتها باید در ریه دفع شود. یکی از راههای دفع  $CO_2$ ، تبدیل شدن آن به یون بی کربنات است.  $CO_2$  از غشای گلبول قرمز عبور می کند و در حضور آنزیم آنیدراز کربنیک به یون بی کربنات تبدیل می شود. سپس یون بی کربنات به وسیله پروتئین مبادله گر که به آن پروتئین باند ۳ نیز گفته می شود، از گلبول قرمز خارج شده و وارد فضای خارج سلولی یا پلاسما می شود و در عوض یون کلر وارد گلبول قرمز می شود؛ سپس گلبول قرمز به سمت ریه آمده و در ریه عکس این قضیه اتفاق می افتد.

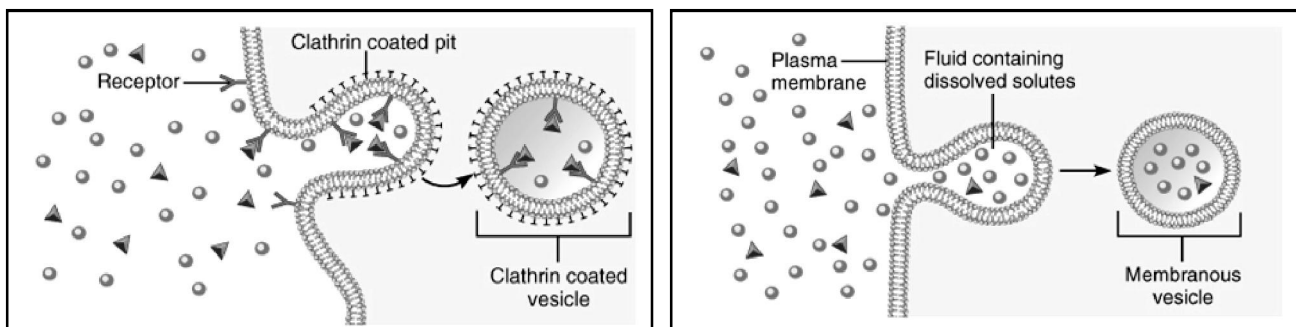
### انتقال وزیکولی (Vesicular Transport)

#### انتقال وزیکولی یا انتقال ماکرومولکولها:

اگزوسیتوز و آندوسیتوز نمونه هایی از انتقال وزیکولی هستند. اگزوسیتوز به معنی خارج شدن ماکرومولکولها از سلول و آندوسیتوز به معنی وارد شدن ماکرومولکولها به داخل سلول می باشد.

برای انتقال آندوسیتوز، دو قسمت در نظر می گیرند:

فاگوسیتوز (ذره خواری)  
 پینوسیتوز (قطره خواری یا cell drinking)



در آندوسیتوز، ذره ای که قرار است وارد سلول شود به غشای سلول می چسبد و سپس فرورفتگی غشا به سمت داخل اتفاق می افتد و در نهایت قسمتی از غشای سلول به همراه ذره، کنده شده و وارد سیتوپلاسم می شود. مثلاً خورده شدن باکتریها یا ذرات سلولی به وسیله گلبولهای سفید.

نمونه دیگری از آندوسیتوز به نام آندوسیتوز وابسته به رسپتور (receptor mediated) وجود دارد که در این نوع نیز فرورفتگی غشا اما در قسمت خاصی از آن اتفاق می افتد. در ابتدا یک ماکرومولکول به گیرنده خاص خود در غشا متصل می شود. این گیرندهها در محل های خاصی از غشا متمرکز شده اند. این قسمت از غشا از سمت سیتوپلاسمی خود به وسیله یک شبکه کلاترینی احاطه شده و در مجموع به این قسمت از غشا، clathrin coated pit گفته می شود (یک فرورفتگی که پوشش کلاترینی دارد). بعد از اتصال این مولکول خاص به گیرنده، فرورفتگی غشا به سمت داخل اتفاق می افتد.

برای مثال می توان به وارد شدن LDL به داخل سلولها با استفاده از گیرنده های LDL اشاره کرد. در بعضی از افراد ممکن است به صورت وراثتی این گیرندهها دچار اختلال باشند که در این افراد خطر آترواسکلروز بیشتر است. ورود آهن به همراه ترانسفرین به داخل سلولها نمونه دیگری از این نوع آندوسیتوز است.

از یک لایه سلول اپی تلیال، به دو روش ممکن مواد منتقل می شوند:

۱- paracellular: در این روش مواد از بین دو سلول اپی تلیال عبور می کنند.

۲- transcellular: مواد از غشای رأسی سلول (Brush border) وارد شده و از غشای Basolateral خارج می شوند. یعنی در

غشای قاعده ای-جانبی، انتقال فعال انجام شده و در غشای رأسی انتشار انجام می شود.

به طور کلی می توان گفت که در انتقال ترانس سلولار از سلولهای اپی تلیال در یکی از غشاها (Brush border & Basolateral) انتشار

(ساده یا تسهیل شده) و در دیگری انتقال فعال (اولیه یا ثانویه) انجام می شود.



## کانال های یونی

گفته شد که یکی از نقش های مهم پروتئین های integral ایجاد کانال است که یک سری از این کانال ها وظیفه انتقال یون ها را به عهده دارند (کانال های یونی).

کانال های یونی را به دو نوع تقسیم می کنند:

(۱) یک نوع از این کانال های یونی، کانال نشستی (passive یا غیرفعال) است. این نوع کانال دریچه ندارد و همیشه باز است و اگر اختلاف غلظت وجود داشته باشد می تواند یون ها را عبور دهد.

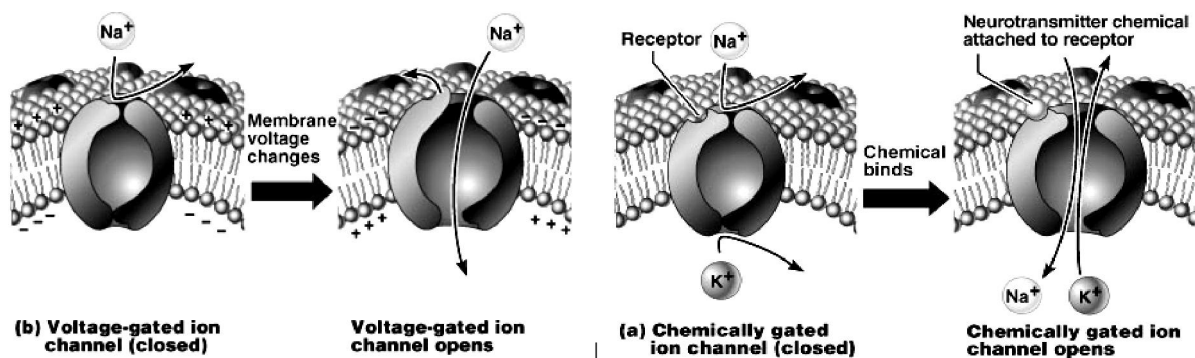
(۲) اما به نوع دوم کانال های یونی، کانال های دریچه دار گفته می شود (gated channel). این نوع کانال ها ممکن است باز یا بسته باشند و نحوه باز شدن آن ها متفاوت است. این کانال ها (کانال های یونی دریچه دار) براساس نحوه باز شدن به سه دسته شیمیایی، ولتاژی و مکانیکی تقسیم می شوند.

(۱-۲) در کانال دریچه دار شیمیایی، عامل باز شدن یک ماده شیمیایی است یعنی پروتئین، محلی برای اتصال یک ماده شیمیایی خاص دارد که در صورت اتصال این ماده به جایگاه خود، کانال پروتئینی باز می شود.

(۲-۲) در کانال دریچه دار ولتاژی، عامل باز شدن تغییر ولتاژ است.

(۳-۲) در کانال دریچه دار مکانیکی عامل باز شدن تغییر شکل است (عامل فیزیکی). گیرنده لمس از این نوع کانال دارد؛ یعنی

لمس باعث باز شدن یک کانال در غشای سلول می شود که این کانال می تواند یون Na را وارد کند.



مثال هایی از کانال دریچه دار شیمیایی:

۱- پروتئینی وجود دارد به نام گیرنده نیکوتینی استیل کولین که به عنوان یک کانال یونی آن را می شناسیم. این کانال با اتصال استیل کولین باز شده و سدیم را عبور می دهد.

۲- پروتئینی در فتورسپتورها وجود دارد به نام کانال سدیمی وابسته به cyclic-GMP که این cyclic-GMP به کانال اتصال یافته و آن را باز می کند.

گاهی اوقات تغییر ولتاژ کانال را باز می کند (کانال یونی دریچه دار وابسته به ولتاژ). مثلاً در سلول قلبی، کانال یونی دریچه دار کلسیمی وجود دارد. تغییر ولتاژ، کانال یونی را باز کرده و یون Ca را وارد می کند و باعث ایجاد انقباض می شود.

این کانال ها (کانال های دریچه دار وابسته به ولتاژ) در دو طرف غشای دارای رسپتور هستند که در ولتاژ خاصی باز شده و یون یا یون های خاصی را عبور می دهند. مثلاً مثبت شدن پتانسیل غشای سلول عصبی باعث باز شدن کانال سدیمی می شود.

## پتانسیل استراحت غشا (Resting Membrane Potential)

پتانسیل استراحت غشا، اختلاف پتانسیلی است که در دو طرف غشا وجود دارد وقتی که هیچ تحریکی به سلول وارد نشده باشد (در حالت استراحت، داخل غشا مثبت تر و خارج آن منفی تر است. البته به این شکل نیست که داخل سلول کلاً منفی تر از خارج باشد. یک لایه بار منفی در سمت داخلی غشا و یک لایه بار مثبت در سمت خارجی غشا چیده شده اما در بقیه قسمت های سیتوپلاسم به ازای هر بار منفی یک بار مثبت وجود دارد).

در حالت پتانسیل استراحت، اصطلاحاً گفته می شود که غشای سلول پلاریزه است.

دپلاریزاسیون : کم شدن اختلاف بار در دو طرف غشا

رپلاریزاسیون : برقرار شدن مجدد اختلاف شارژ حالت استراحت در دو طرف غشا



اگر عاملی اختلاف شارژ را در دو طرف غشا در حالت استراحت بیشتر کند، در اصطلاح گفته می‌شود هایپرپلاریزاسیون ایجاد شده است. در سلول‌های مختلف اختلاف بار در دو طرف غشا یکسان نیست. مقدار پتانسیل استراحت در سلول‌های مختلف به اختلاف غلظت یون‌ها در اطراف غشا و نفوذپذیری غشا بستگی دارد.

### نحوه ایجاد پتانسیل استراحت در دو طرف غشا

اگر غشای سلولی فقط یون پتاسیم ( $K^+$ ) را عبور دهد و در ابتدا هیچ اختلاف باری در دو طرف غشا وجود نداشته باشد، هیچ گرادیان الکتریکی‌ای در دو طرف غشا وجود نخواهد داشت. اما بر اساس گرادیان غلظت از آنجایی که غلظت یون پتاسیم در داخل سلول بالاتر است، یون پتاسیم از سلول خارج شده و در داخل غشا بار منفی ایجاد می‌کند؛ یعنی گرادیان غلظت به تدریج کاهش یافته و گرادیان الکتریکی افزایش می‌یابد. در نهایت برای یون پتاسیم در اختلاف پتانسیل  $-94 \text{ mV}$  نقطه تعادل ایجاد می‌شود (به  $-94$  پتانسیل تعادل گفته می‌شود).

اگر غشای سلولی فقط یون سدیم را عبور دهد، از آنجایی که غلظت سدیم ( $Na^+$ ) در خارج سلول بالاتر است، براساس گرادیان غلظت، یون سدیم وارد شده و پتانسیل داخل غشا را مثبت می‌کند تا زمانی که اختلاف پتانسیل  $+61 \text{ mV}$  شود. در این اختلاف پتانسیل برای یون سدیم نقطه تعادل ایجاد می‌شود.

پتانسیل نقطه تعادل برای یون پتاسیم:  $-94 \text{ mV}$  پتانسیل نقطه تعادل برای یون سدیم:  $+61 \text{ mV}$   
این اعداد از فرمولی به نام فرمول نرنست به دست می‌آید:

$$E = -61 \log \frac{[X]_i}{[X]_o}$$

غلظت یک یون خاص در داخل غشا ←  
← غلظت یک یون خاص در خارج غشا

غلظت یون پتاسیم در خارج سلول:  $4 \text{ mEq/L}$  غلظت یون پتاسیم در داخل سلول:  $140 \text{ mEq/L}$   
غلظت یون سدیم در خارج سلول:  $142 \text{ mEq/L}$  غلظت یون سدیم در داخل سلول:  $14 \text{ mEq/L}$

$$K^+ \text{ پتانسیل تعادل غشا برای یون } K^+ = -61 \log \frac{140}{4} = -94.188$$

$$Na^+ \text{ پتانسیل تعادل غشا برای یون } Na^+ = -61 \log \frac{14}{142} = +61.375$$

بنابراین؛

اگر سلولی باشد که غشای آن فقط به یون پتاسیم اجازه عبور بدهد، پتانسیل استراحت  $-94 \text{ mV}$  می‌شود و اگر سلولی باشد که غشای آن فقط به یون سدیم اجازه عبور دهد، پتانسیل استراحت  $+61 \text{ mV}$  می‌شود.

اما در سلول‌های تحریک‌پذیر بدن ما نفوذپذیری غشا نسبت به یون پتاسیم حدود صد برابر یون سدیم است؛ بنابراین پتانسیل استراحت غشا باید نزدیک پتانسیل استراحت یون پتاسیم باشد. در چنین شرایطی پتانسیل استراحت  $-86 \text{ mV}$  می‌شود و این در صورتی است که پتانسیل استراحت فقط به پتانسیل تعادل یون‌های پتاسیم و سدیم بستگی داشته باشد اما در ایجاد پتانسیل استراحت عامل دیگری نیز نقش دارد و آن پمپ سدیم-پتاسیم است.

این پمپ یک پمپ الکتروژنیک است. ۳ یون سدیم را خارج و ۲ یون پتاسیم را وارد کرده و یک بار منفی در داخل ایجاد می‌کند و باعث می‌شود که پتانسیل استراحت به جای  $-86 \text{ mV}$ ،  $-90 \text{ mV}$  باشد. پس سه عامل به صورت همزمان در ایجاد پتانسیل استراحت نقش دارند:

۱- نفوذپذیری زیاد غشا نسبت به یون پتاسیم

۲- نشر سدیم به داخل سلول

۳- پمپ سدیم-پتاسیم

البته پمپ سدیم-پتاسیم نقش مهم‌تری نیز در ایجاد پتانسیل استراحت دارد و آن نقش، ایجاد اختلاف غلظت برای یون‌های سدیم و پتاسیم است و این امر، گرادیان غلظت را حفظ می‌کند. این نقش بسیار مهم و غیرمستقیم این پمپ در ایجاد پتانسیل استراحت است.



اگر اختلاف غلظت پتاسیم در دو طرف غشا تغییر کند، تغییرات پتانسیل استراحت در مقایسه با حالتی که اختلاف غلظت یون سدیم تغییر کند، خیلی بیشتر خواهد بود.  
اگر پتاسیم خارج سلولی اضافه شود، پتانسیل استراحت مثبت تر شده و اگر پتاسیم داخل سلولی اضافه شود، پتانسیل استراحت منفی تر می شود.

#### اعضای کمیته علمی فیزیولوژی جلسه ۴ :

نگارش و ویرایش اولیه: غزاله طلعتی

ویرایش ادبی و علمی: سیاوش فرهنگ فر

تایپ: سعید امین زاده ، سیاوش فرهنگ فر

منابع: صحبت های استاد(فایل صوتی) ، اسلایدهای ارائه شده در کلاس



## پتانسیل موضعی و پتانسیل عمل

اگر تحریکی به سلول وارد شود بسته به شدت تحریک ممکن است دو نوع پاسخ ایجاد شود:

۱- پتانسیل موضعی یا درجه‌ای (Graded) ۲- پتانسیل عمل

پتانسیل موضعی به صورت درجه‌بندی شده است؛ یعنی با تغییر شدت محرک، میزان تغییر پتانسیل غشا تغییر می‌کند. در صورتی که اندازه پتانسیل عمل تغییر نمی‌کند و در یک سلول خاص همیشه ثابت است.

بقای پتانسیل موضعی کوتاه است؛ یعنی فاصله کوتاهی را طی کرده و سپس از بین می‌رود. اما پتانسیل عمل اگر ایجاد شود تمام سلول را طی خواهد کرد.

پتانسیل‌های موضعی قابلیت Summation دارند؛ یعنی می‌توانند با یکدیگر جمع شوند. به عنوان مثال، محرکی پتانسیل غشا را به اندازه ۵mV مثبت می‌کند. اگر قبل از برگشت به حالت عادی تحریک دیگری به سلول وارد شود (چه از منبع قبلی و چه از منبعی جدید)، این تحریک می‌تواند پتانسیل موضعی بیشتری ایجاد کند؛ یعنی این دو پتانسیل موضعی می‌توانند با هم جمع شوند. در صورتی که در مورد پتانسیل عمل این طور نیست.

اگر پتانسیل عمل در سلولی ایجاد شود، در این سلول دوره‌ای به نام «دوره تحریک ناپذیری» ایجاد می‌شود که باعث می‌شود تا مدتی پتانسیل عمل دیگری در سلول اتفاق نیفتد. اما ایجاد پتانسیل موضعی چنین دوره‌ای را به دنبال ندارد و پتانسیل موضعی بعدی بلافاصله می‌تواند ایجاد شود.

در پتانسیل موضعی هر چه فاصله نقطه تحریک با نقطه مثبت پتانسیل بیشتر باشد، پتانسیل موضعی که ایجاد می‌شود کوچک‌تر خواهد بود. اما پتانسیل عمل از هر نقطه‌ای که ایجاد شود، اندازه‌اش تغییری نمی‌کند.

محرک‌هایی که پتانسیل موضعی ایجاد می‌کنند ← محرک‌های زیر آستانه‌ای (Below Threshold Stimuli)

محرک‌هایی که پتانسیل عمل ایجاد می‌کنند ← محرک‌های فوق آستانه‌ای (Above Threshold Stimuli)

**پتانسیل آستانه (Threshold Potential):** پتانسیل آستانه، پتانسیل خاصی از غشا است که در سلول‌های مختلف متفاوت می‌باشد. اگر پتانسیل غشا به این حد برسد، کانال‌های وابسته به ولتاژ سدیمی زیادی به طور همزمان باز خواهند شد؛ یعنی همزمان مقدار زیادی سدیم وارد سلول شده و دوره پتانسیل عمل را کامل می‌کند.

تغییر در پتانسیل استراحت همیشه منجر به ایجاد پتانسیل عمل نمی‌شود؛ بلکه اگر شدت محرک در حدی نباشد که بتواند باعث ایجاد پتانسیل آستانه شود، در غشای سلول فقط پتانسیل موضعی ایجاد می‌شود و اندازه این پتانسیل موضعی وابسته به شدت تحریک است. هر چه شدت تحریک بیشتر باشد، اندازه پتانسیل موضعی بیشتر می‌شود. در شرایطی که شدت تحریک بتواند پتانسیل غشا را به حد آستانه برساند پتانسیل عمل ایجاد می‌گردد.

نمونه‌های پتانسیل موضعی:

✓ در فیبر عضله اسکلتی استیل کولین به گیرنده خود می‌چسبد و سدیم از کانال سدیمی وابسته به استیل کولین وارد سلول می‌شود؛ ورود سدیم سبب ایجاد پتانسیل موضعی می‌شود.

✓ لمس باعث ورود سدیم به داخل سلول از طریق باز شدن کانال سدیمی مکانیکی و ایجاد پتانسیل موضعی می‌شود؛ اما اگر لمس به حدی رسید که باعث ایجاد اختلاف پتانسیل آستانه شد، پتانسیل عمل ایجاد می‌شود.

برای رسیدن پتانسیل غشا به حد پتانسیل آستانه دو روش وجود دارد:

۱- محرک از یک منبع به دفعات وارد شود. یعنی با فاصله زمانی که اثر محرک قبلی از بین نرود، محرک بعدی وارد شود. که به آن جمع زمانی (Temporal Summation) گفته می‌شود.

۲- چند منبع به صورت تقریباً هم زمان تحریک را وارد کنند که به آن جمع فضایی (Spatial Summation) گفته می‌شود.

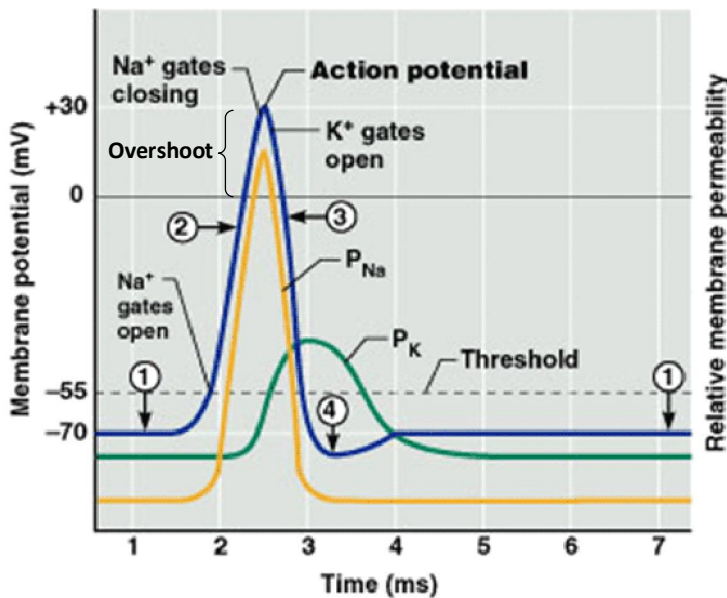
برای مثال یک نورون می‌تواند چندین بار نورون دیگری را تحریک کند یا چندین نورون می‌توانند به صورت تقریباً هم زمان نورون دیگری را تحریک کنند!

پتانسیل موضعی قبل از پتانسیل عمل ایجاد می‌شود که می‌تواند به ایجاد پتانسیل عمل منجر شود یا نشود. بعد از رسیدن

پتانسیل غشا به حد آستانه، پتانسیل عمل ایجاد می‌شود که دارای ۴ فاز است:

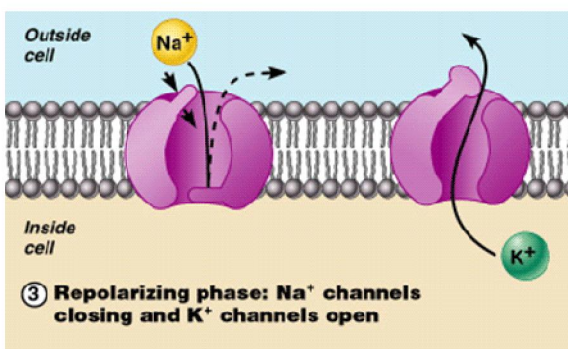
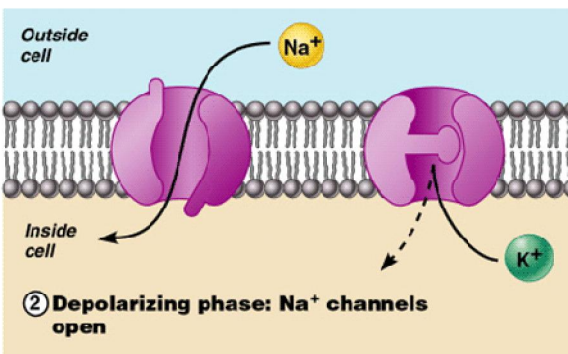
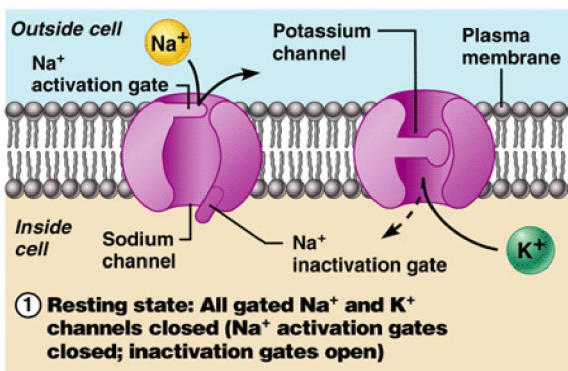






- ۱- Resting State (حالت استراحت): که منظور همان پتانسیل استراحت است.
  - ۲- دپلاریزاسیون: مثبت شدن پتانسیل غشا
  - ۳- ریپلاریزاسیون
  - ۴- هایپریپلاریزاسیون یا پتانسیل متعاقب مثبت (Positive After Potential)
- نکته: به فاصله‌ای که در طی مثبت شدن پتانسیل غشا از پتانسیل صفر تا قله پتانسیل عمل می‌باشد، در اصطلاح Over Shoot گفته می‌شود.

مثبت شدن پتانسیل غشا باعث باز شدن کانال‌های سدیمی و پتاسیمی وابسته به ولتاژ می‌شود؛ اما از آنجایی که باز شدن کانال‌های پتاسیمی کندتر از کانال‌های سدیمی است، بنابراین باز شدن کانال‌های پتاسیمی بعد از باز شدن و سپس بسته شدن کانال‌های سدیمی رخ می‌دهد.

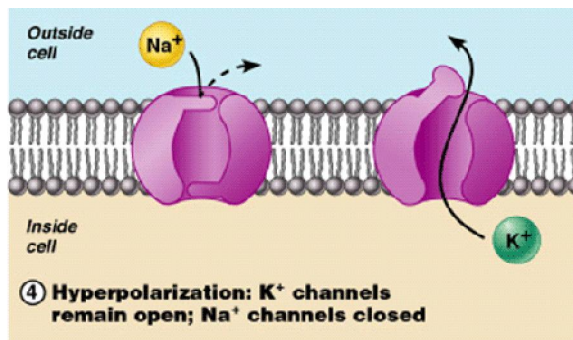


باز شدن کانال‌های سدیمی باعث ورود مقدار زیادی سدیم به داخل سلول می‌شود و بنابراین پتانسیل غشا را به پتانسیل تعادل یون سدیم نزدیک می‌کند. اما پتانسیل غشا به پتانسیل تعادل یون سدیم نمی‌رسد، چرا که پس از مدتی کانال‌های وابسته به ولتاژ سدیمی بسته می‌شوند و سپس ریپلاریزاسیون شروع می‌شود. در واقع در قله پتانسیل عمل تمام کانال‌های سدیمی بسته هستند و عامل اصلی مرحله دپلاریزاسیون، باز شدن کانال‌های دریچه‌دار وابسته به ولتاژ سدیمی و عامل اصلی ریپلاریزاسیون بسته شدن این کانال‌هاست.

البته عامل دیگری نیز به انجام مرحله ریپلاریزاسیون کمک می‌کند و آن باز شدن کانال‌های دریچه‌دار وابسته به ولتاژ پتاسیمی است. اگر این کانال‌ها باز نشوند، باز هم ریپلاریزاسیون اتفاق می‌افتد؛ چرا که هرچند این کانال‌ها بسته هستند اما کانال‌های نشستی پتاسیم باز هستند و پتاسیم بر اساس شیب غلظت خارج می‌شود؛ در این صورت انجام مرحله ریپلاریزاسیون کندتر خواهد بود. بنابراین در قله پتانسیل عمل، کانال‌های سدیمی بسته و کانال‌های پتاسیمی باز می‌شوند (در حقیقت ورود یون  $\text{Na}^+$  و خروج یون  $\text{K}^+$  به وسیله کانال‌های نشستی در تمام زمان‌ها در سلول اتفاق می‌افتد).

گفته شد که باز شدن کانال‌های پتاسیمی کند است و به همین دلیل پس از باز شدن و سپس بسته شدن کانال‌های سدیمی اتفاق می‌افتد (هر دو بر اثر مثبت شدن پتانسیل غشا رخ می‌دهند). بسته شدن کانال‌های پتاسیمی نیز به کندی صورت می‌گیرد و باعث ایجاد مرحله هایپریپلاریزاسیون می‌شود؛ به این صورت که با خروج یون پتاسیم از سلول، پتاسیم غشا منفی شده و به حالت استراحت باز می‌گردد اما کند بسته شدن کانال‌های پتاسیمی باعث می‌شود که بعد از رسیدن پتانسیل غشا به حالت استراحت باز هم مقداری یون  $\text{K}^+$  از سلول خارج شده و پتانسیل غشا منفی‌تر از حالت استراحت شود (هایپریپلاریزاسیون). گفتنی است اگر کانال‌های پتاسیمی بسته نشوند پتانسیل غشا به پتانسیل تعادل یون  $\text{K}^+$  (-۹۴mV) خواهد رسید.





**نکته:** نزدیک ترین نقطه به پتانسیل تعادل یون  $Na^+$ ، قله پتانسیل عمل و نزدیک ترین نقطه به پتانسیل تعادل یون  $K^+$  مرحله هایپرپلاریزاسیون می باشد.

**نکته:** دلیل ورود و خروج یون ها توسط کانال های دریچه دار وابسته به ولتاژ، دور بودن پتانسیل تعادل یون ها از پتانسیل استراحت غشا است و هر چه این دو پتانسیل از هم دورتر باشند، تمایل و هم چنین نیرو برای ورود یا خروج یون بیشتر خواهد بود.

مثلاً اگر پتانسیل استراحت سلولی  $-60\text{ mV}$  و پتانسیل تعادل یون کلر نیز  $-60\text{ mV}$  باشد و اگر کانال دریچه دار وابسته به ولتاژ کلر روی غشا وجود داشته باشد، ورود و خروج یون کلر نیز برابر خواهد بود و در حقیقت ورود و خروج خالص وجود نخواهد داشت.

**نکته:** در حالت استراحت نفوذپذیری غشا نسبت به پتاسیم بیشتر از سدیم است (۱۰۰ برابر). وقتی دپلاریزاسیون صورت می گیرد، نفوذپذیری سدیم نسبت به پتاسیم بیشتر می شود (به دلیل باز شدن کانال های دریچه دار وابسته به ولتاژ سدیمی).

کانال های دریچه دار وابسته به ولتاژ سدیمی دو دریچه دارند: یک دریچه به سمت خارج به نام دریچه فعال شدن یا Activation و دیگری در سمت داخل به نام دریچه غیرفعال شدن یا Inactivation. اما کانال های دریچه دار وابسته به ولتاژ پتاسیمی فقط یک دریچه دارند (دریچه غیرفعال شدن Inactivation).

در حالت استراحت دریچه Activation کانال سدیمی بسته و دریچه Inactivation آن باز است و دریچه Inactivation کانال پتاسیمی نیز بسته است. بنابراین می توان گفت در حالت استراحت فقط کانال های نشستی سدیم و پتاسیم باز هستند.

در پتانسیل آستانه غشا و در شرایط وارد شدن تحریک به سلول، دریچه Activation کانال سدیمی باز می شود دریچه Inactivation هم که از قبل باز بود. در این حالت مرحله دپلاریزاسیون اتفاق می افتد.

در قله پتانسیل عمل دریچه Inactivation کانال سدیمی بسته می شود اما دریچه Activation هم چنان باز است. به علاوه در قله پتانسیل عمل دریچه کانال پتاسیمی (Inactivation) باز می شود و بنابراین مرحله ریپلاریزاسیون آغاز می شود. ✓ عامل باز شدن کانال های دریچه دار وابسته به ولتاژ سدیمی و پتاسیمی مثبت شدن غشا است.

**نکته:** نحوه رسیدن پتانسیل غشا به حد آستانه بستگی به نوع سلول دارد و نیازی نیست که قطعاً به وسیله کانال های دریچه دار وابسته به ولتاژ سدیمی انجام شود. گاهی سلول به وسیله یک عصب حرکتی تحریک می شود و ورود یون سدیم از طریق کانال های شیمیایی وابسته به لیگاند اتفاق می افتد (مثلاً استیل کولین به کانال متصل شده، آن را باز می کند و باعث ورود یون  $Na^+$  می شود). و یا گاهی باز شدن کانال های مکانیکی باعث ورود سدیم و رسیدن پتانسیل غشا به حد آستانه می شود.

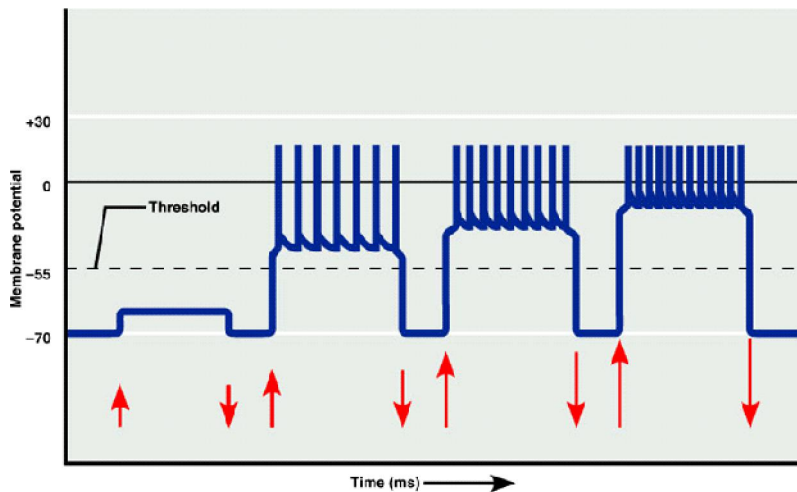
**نکته:** تعداد زیادی از کانال های دریچه دار وابسته به ولتاژ موجود در غشا به پتانسیل حد آستانه حساسند و باز می شوند اما ممکن است تعدادی از آن ها در پتانسیلی قبل از حد آستانه و تعدادی در پتانسیلی بعد از حد آستانه باز شوند.

ممکن است در بعضی از سلول ها تعداد زیادی از کانال های سدیمی به طور همزمان باز نشوند و یون  $Na^+$  به صورت سریع و به مقدار زیاد وارد سلول نشود. در این صورت ممکن است در زمانی که هنوز مرحله دپلاریزاسیون و ورود یون  $Na^+$  کامل نشده، کانال های پتاسیمی فرصت باز شدن پیدا کنند و ریپلاریزاسیون آغاز شود که به این حالت تطابق (Accommodation) گفته می شود (این حالت وقتی ایجاد می شود که کانال های سدیمی در دسترس، کم باشند).

✓ سرعت سیر پتانسیل عمل بستگی به قطر سلول دارد: قطر ↑ ⇒ سرعت هدایت پتانسیل عمل ↑

همچنین عامل مهم دیگری در سرعت هدایت پتانسیل عمل در یک سلول تحریک پذیر نقش دارد و آن فاصله پتانسیل استراحت سلول از قله پتانسیل عمل است. هر چه این فاصله بیشتر باشد، سرعت هدایت نیز بیشتر خواهد بود چرا که در این شرایط تمایل یون های سدیم برای ورود بیشتر است.





در محرک‌های زیر آستانه‌ای هر چه شدت محرک کمتر باشد پتانسیل موضعی کوچک‌تر است اما در محرک‌های فوق آستانه‌ای اگر شدت محرک زیاد شود اندازه پتانسیل عمل تغییر نمی‌کند. ولی تغییر شدت محرک می‌تواند فرکانس پتانسیل عمل (تعداد) پتانسیل عمل که در واحد زمان سیر می‌کند را تغییر دهد.

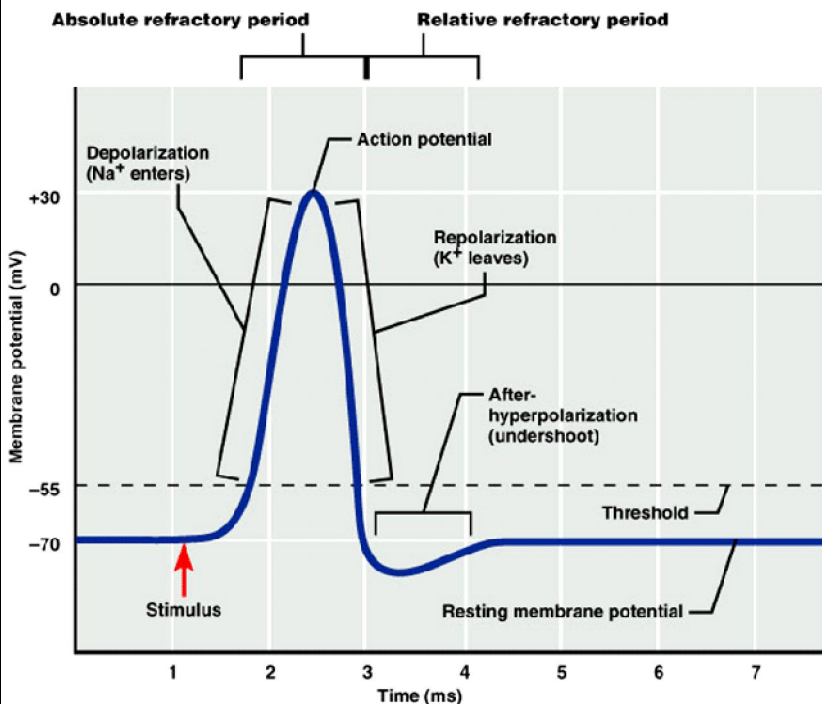
### دوره تحریک‌ناپذیری سلول (Cell Refractory Period)

بعد از تحریک شدن سلول، باید مدت زمان معینی بگذرد تا پتانسیل عمل بعدی بتواند ایجاد شود؛ در حقیقت باید مدت زمان معینی بین دو پتانسیل عمل متوالی وجود داشته باشد که به آن دوره تحریک‌ناپذیری (Refractory Period) گفته می‌شود.

**دلیل تحریک‌ناپذیری:** برای اینکه سلول بتواند تحریک متعددی را دریافت کند باید دریچه Activation کانال دریچه‌دار سدیمی وابسته به ولتاژ بسته و دریچه Inactivation آن باز باشد (حالت استراحت). در قله پتانسیل عمل و مرحله ریپلاریزاسیون عکس این حالت وجود دارد و برای برگشت اکثریت کانال‌های سدیمی به حالت اولیه مدت زمان معینی لازم است.

اگر در مرحله دپلاریزاسیون یا در قله پتانسیل عمل تحریک دیگری ایجاد شود اتفاقی نخواهد افتاد؛ چرا که در این حالت، شرایط دریچه‌های کانال سدیمی دقیقاً عکس حالت استراحت (حالت آمادگی سلول برای دریافت تحریک) است. در واقع با ایجاد یک پتانسیل عمل، پتانسیل غشا مثبت شده و باید دوباره منفی شود تا دوباره پتانسیل عمل ایجاد شود.

دوره تحریک‌ناپذیری دارای دو بخش است: ۱- مطلق (Absolute) ۲- نسبی (Relative)



در مورد دوره تحریک‌ناپذیری مطلق، هیچ یک از کانال‌های سدیمی، دریچه Activation بسته و دریچه Inactivation باز ندارند. سلول در مرحله دپلاریزاسیون یا اوایل ریپلاریزاسیون است. در این شرایط تحریک با هر شدتی انجام گیرد، پتانسیل عمل در سلول ایجاد نخواهد شد.

در مورد دوره تحریک‌ناپذیری نسبی، پتانسیل غشا تا حدی منفی شده و بعضی از کانال‌های سدیمی ممکن است دریچه Activation بسته و دریچه Inactivation باز داشته باشند. در این حالت تحریک با شدت ضعیف، پتانسیل عمل ایجاد نمی‌کند اما اگر شدت محرک از حدی بیشتر شود، ممکن است در سلول پتانسیل عمل ایجاد کند (در مرحله ریپلاریزاسیون).

تحریک‌ناپذیری باعث ایجاد دو ویژگی در سلول می‌شود:

۱- باعث ایجاد هدایت الکتریکی یک طرفه در سلول می‌شود. مثلاً اگر پتانسیل عمل از ابتدای آکسون شروع شده و تا انتهای آن

پیش رود، دیگر نمی‌تواند برگردد، چرا که کانال‌ها وضعیت مناسبی ندارند.

۲- زمان تحریک‌ناپذیری در سلول‌های مختلف متفاوت است و این باعث می‌شود که یک سلول خاص، یک فرکانس

معین را ایجاد کرده، یعنی تعداد معینی پتانسیل عمل را در زمان خاص هدایت کند.

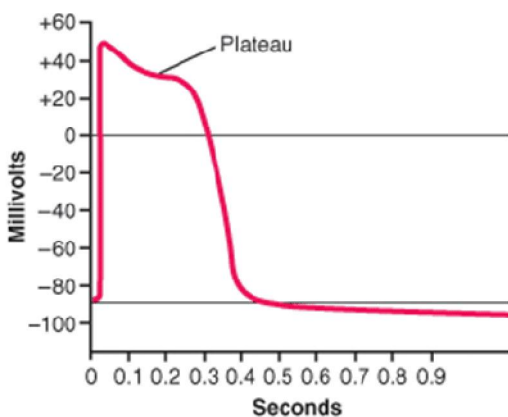


نکته: زمان تحریک ناپذیری ↓ ⇐ فرکانس ↑

نکته: تحریک ناپذیری تا انتهای مرحله هایپرپلاریزاسیون ادامه می‌یابد.

نکته: در سلول‌هایی که دوره پتانسیل عمل طولانی‌تر است، دوره تحریک ناپذیری طولانی‌تری نیز وجود دارد. مثلاً در قلب، سلول مدت زمان خاصی دپلاریزه می‌ماند و در مقایسه با بقیه سلول‌ها دوره تحریک ناپذیری طولانی‌تری وجود دارد. بنابراین در قلب حالت کزاز شدن که در سلول‌های عضله اسکلتی وجود دارد نمی‌تواند اتفاق بیفتد؛ یعنی انقباضات نمی‌توانند با هم جمع شوند. بنابراین انقباضات عضلانی در قلب جدا جدا هستند، در صورتی که در عضله اسکلتی می‌توانند با هم جمع شوند. مثلاً اگر سلول عضله قلبی دچار ایسکمی شود و دوره‌های تحریک ناپذیری کوتاه شوند، نحوه سیر پتانسیل عمل تغییر کرده و بی‌نظمی ایجاد می‌شود.

نکته: اگر پتانسیل استراحت را در سلولی مثبت نگه داریم، پتانسیل سلول به مقدار آستانه نزدیک‌تر شده و تحریک ناپذیرتر می‌شود؛ چون سلول در صورتی تحریک را به خوبی دریافت می‌کند که دریچه Activation کانال‌های دریچه‌دار وابسته به ولتاژ سدیمی بسته و دریچه Inactivation آن‌ها باز باشد. اگر پتانسیل را مثبت نگه داریم، برای بعضی از کانال‌ها Recovery اتفاق نمی‌افتد و تحریک پذیری سلول کاهش می‌یابد (تعداد کانال‌های سدیمی در دسترس کم می‌شود).



پتانسیل عمل در تمام سلول‌های تحریک پذیر یک شکل نیست. پتانسیل عمل در سلول‌های پورکنژ و عضلانی قلب دارای ۴ فاز یا مرحله است:

۱- فاز صفر یا دپلاریزاسیون سریع که به علت ورود یون  $\text{Na}^+$  اتفاق می‌افتد.

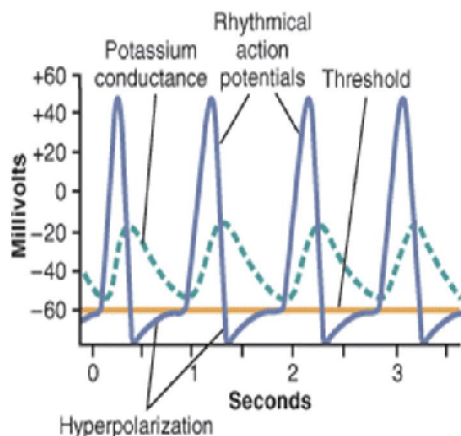
۲- فاز یک یا ریپلاریزاسیون

۳- فاز دو یا مرحله کند(کفه یا Plateau) که در این فاز پتانسیل غشا به دلیل ورود یون‌های  $\text{Ca}^{2+}$  مدتی مثبت باقی می‌ماند.

۴- فاز سه که نهایتاً ریپلاریزاسیون کامل می‌شود.

۵- فاز چهار که همان شرایط پتانسیل استراحت وجود دارد.

© Elsevier. Guyton & Hall: Textbook of Medical Physiology



© Elsevier. Guyton & Hall: Textbook of Medical Physiology

نوع دیگری از پتانسیل عمل در گره‌های سینوسی دهلیزی (SA) و دهلیزی بطنی (AV) وجود دارد به این شکل که در سلول‌های این گره‌ها، پتانسیل استراحت به طور خود به خود به پتانسیل آستانه رسیده و سپس پتانسیل عمل ایجاد می‌شود (پتانسیل عمل خود به خود و پشت سر هم).

این حالت در بعضی از سلول‌های عضلانی صاف نیز دیده می‌شود.

## اعضای کمیته علمی فیزیولوژی جلسه ۵:

تایپ: بی‌نام!

نگارش جزوه و ویرایش اولیه: غزاله طلعتی

منابع: صحبت‌های استاد، اسلایدهای ارائه شده در کلاس

ویرایش دوم و صفحه‌آرایی: سیاوش فرهنگ‌فر



آدم‌های بزرگ عظمت دیگران را می‌بینند.  
آدم‌های متوسط به دنبال عظمت خود هستند.  
آدم‌های کوچک عظمت خود را در تحقیر دیگران می‌بینند.

## فیزیولوژی ماهیچه‌ها و بافت ماهیچه‌ای

می‌دانیم بافت ماهیچه‌ای به سه گروه ماهیچه اسکلتی (مخطط)، صاف و قلبی تقسیم‌بندی می‌شود. این سه گروه عضلات از نظر ساختمان، محل، عملکرد و نیز از نظر راه‌های فعال شدن با یکدیگر متفاوتند.

### ویژگی‌های مشترک ۳ گروه بافت عضلانی:

- هر سه دسته، از فیبرهای عضلانی (muscle fibers) یا سلول‌های عضلانی تشکیل شده‌اند.
- هر سه دسته، فیلامان‌های اکتین و میوزین که عناصر اصلی انقباض هستند را دارند.
- به غشای سلول عضلانی اصطلاحاً سارکوپلاسم گفته می‌شود. سارکوپلاسم در سلول عضلانی همان سیتوپلاسم است و شبکه اندوپلاسمیک شبکه سارکوپلاسمیک نامیده می‌شود (پیشوندهای mys، myo، sarco و mys به عضلات مربوط می‌شوند).
- عضلات اسکلتی مخطط و ارادی هستند (اگر فرد بیهوش باشد این عضلات کار نمی‌کنند؛ در صورتی که عضلات صاف که غیر ارادی هستند کار می‌کنند). علاوه بر این، عضلات مخطط سریع منقبض می‌شوند اما خستگی نیز به سرعت در آن‌ها ایجاد می‌شود. عضلات مخطط حرکت دادن بدن را به عهده دارند.
- عضله قلبی در حقیقت یک عضله مخطط ولی غیر ارادی است. سلول‌های عضله قلبی به صورت خود به خود منقبض می‌شوند و این انقباض توسط پیام‌هایی الکتریکی که از سلول‌های گرهی (pacemaker) صادر می‌شود، هدایت خواهد شد. عضله قلبی کنترل عصبی دارد ولی این کنترل توسط سیستم عصبی خودکار (سمپاتیک و پاراسمپاتیک) اعمال می‌شود؛ به طوری که اگر نیاز باشد تغییری در فعالیت قلب رخ دهد، سیستم عصبی خودکار این کار را انجام می‌دهد. مثلاً در هنگام خواب که نیاز به گردش خون کم می‌شود، فعالیت قلب به وسیله سیستم عصبی خودکار کم خواهد شد.
- عضلات صاف، دیواره ارگان‌های توخالی را تشکیل می‌دهند (مثانه، حالب، مری، رحم و ...) و بنابراین می‌توان کارهای متعددی را به این عضله نسبت داد؛ مانند فراهم کردن مسیری برای حرکت خون، حرکت دادن غذا و ... (عضلات صاف نه مخطط هستند و نه ارادی).

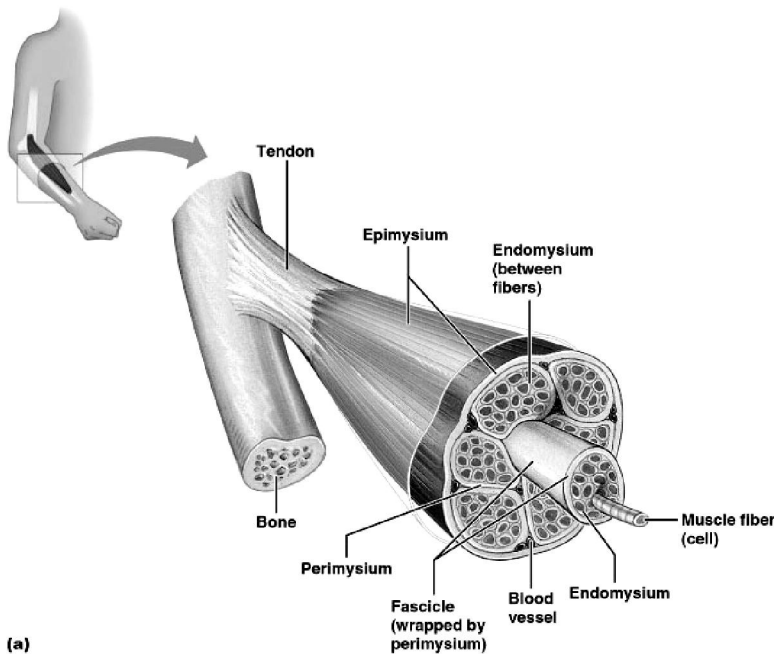
### ۴ ویژگی وجود دارد که در همه عضلات مشترک است:

- ۱- تحریک پذیری (Excitability): یعنی عضلات توانایی پاسخ دادن به یک محرک را دارند.
- ۲- قابلیت انقباض (Contractility): عضلات قادرند انقباض (Contraction) انجام دهند.
- ۳- قابلیت کشیده شدن (Extensibility): توانایی کشیده شدن (Extension) دارند.
- ۴- قابلیت کشسان بودن (Elasticity): این قابلیت در مقابل Extensibility قرار می‌گیرد؛ اگر عضلات کشیده شوند، می‌توانند دوباره جمع شوند (Recoiling).

### عضله اسکلتی (Skeletal muscle)

عضلات اسکلتی به وسیله بافت همبند احاطه می‌شوند. بافت همبندی که هر فیبر عضلانی را می‌پوشاند، اندومیزیوم نام دارد. بافت همبندی که فاسیکل‌ها (گروهی از فیبرها) را احاطه می‌کند، پری‌میزیوم نامیده شده و بافت همبندی که اطراف کل عضله را فرا می‌گیرد، اپی‌میزیوم خواهد بود (بنابراین یک عضله از تعدادی فاسیکل و هر فاسیکل از تعداد زیادی فیبر تشکیل شده است). عضلات اسکلتی مثل دیگر اندام‌های بدن توسط شریان‌ها خون‌رسانی می‌شوند؛ وریدهایی دارند که مواد زائد آن‌ها را حذف می‌کنند و همچنین اعصابی دارند که آن‌ها را تحریک می‌کنند. عضلات اسکلتی ممکن است به صورت مستقیم و یا به واسطه تاندون‌ها به استخوان متصل شوند. قطر فیبر عضله اسکلتی حدود  $100-10\ \mu\text{m}$  است و در مقایسه با سلول عضله صاف که قطری  $1/10$  برابر این مقدار دارد، (حداکثر  $10\ \mu\text{m}$ ) قطر نسبتاً زیادی است. بنابراین سرعت هدایت در سلول عضله اسکلتی بالاست. در عضلات اسکلتی میوگلوبین وجود دارد که محل ذخیره اکسیژن است. همچنین در عضلات اسکلتی منابع ذخیره‌ای قابل توجهی از گلیکوژن وجود دارد. یک فیبر عضله اسکلتی از واحدهای کوچکتری به نام میوفیبریل تشکیل می‌شود و یک میوفیبریل از واحدهایی به نام سارکومر تشکیل شده که کوچک‌ترین واحد انقباضی در عضله است.





(a)  
Copyright © 2004 Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

یک سارکومر قسمتی از یک میوفیبریل است که به وسیله دو صفحه Z محدود می‌شود.

در میوفیبریل نوارهای تیره و روشنی دیده می‌شود:

نوارهای روشن ← I Band

نوارهای تیره ← A Band

میوفیبریل‌ها به صورت منظم روی هم قرار می‌گیرند به طوری که نوارهای روشن تمام میوفیبریل‌ها روی هم و نوارهای تیره نیز روی هم قرار می‌گیرند و این باعث می‌شود تا کل فیبر و کل عضله نیز حالت مخطط داشته باشند.

صفحات Z در حقیقت پروتئین‌هایی هستند که ساختمانی شبیه سکه درست می‌کنند و داخل این سکه فیلامان‌های نازک insert می‌شوند. در واقع فیلامان‌های نازک به صفحات Z چسبیده‌اند. بنابراین یکی از اجزای سارکومر، فیلامان‌های نازک هستند که

به صفحات Z چسبیده‌اند. یکی دیگر از اجزای سارکومر فیلامان ضخیم است.

در نوار روشن یا A Band، فیلامان‌های نازک وجود دارند که به صفحات Z چسبیده‌اند. در نوار تیره یا A Band، فیلامان‌های ضخیم به همراه بخشی از فیلامان‌های نازک وجود دارند.

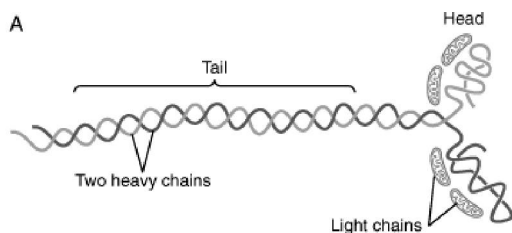
در وسط A Band ناحیه‌ای به نام ناحیه H (H zone) وجود دارد که در آن فیلامان‌های نازک وجود ندارند.

در وسط ناحیه H تجمعی از پروتئین‌های دسمین به نام خط M (M line) وجود دارد (پروتئین دسمین جزء فیلامان‌های بینابینی است). به نظر می‌رسد پروتئین دسمین برای ارگانیزاسیون، نظم دادن و نگه داشتن فیلامان‌های ضخیم در سارکومر حیاتی است. همچنین پروتئین الاستیک و نسبتاً بزرگی (حدود ۳۰۰۰ KDa) به نام تیتین (Titin) وجود دارد که فیلامان‌های ضخیم را از دو طرف به صفحات Z متصل می‌کند. به نظر می‌رسد که فیلامان Titin در نگه داشتن و چینش فیلامان‌های ضخیم مهم باشد.

### نحوه قرارگیری فیلامان‌های نازک و ضخیم

هر فیلامان ضخیم به وسیله ۶ فیلامان نازک احاطه می‌شود (ایجاد شکل هگزاگونال). یک فیلامان ضخیم می‌تواند با فیلامان‌های نازک اطراف ارتباط برقرار کرده، آن‌ها را به سمت وسط کشیده و باعث ایجاد انقباض شود. فیلامان‌های ضخیم از پروتئین‌های میوزین تشکیل شده‌اند. یک مولکول میوزین شامل ۶ زنجیره است. دو تا از این زنجیره‌ها، زنجیره‌های سنگین (heavy chain) هستند که دور هم پیچیده شده و دم مولکول را تشکیل می‌دهند و ۴ زنجیره دیگر زنجیره‌های سبک هستند (light chain).

قسمت N-Terminal زنجیره سنگین روی خودش برگشته و سر میوزین را می‌سازد؛ بنابراین قسمتی از زنجیره‌های سنگین دم میوزین را ساخته و N-Terminal آن‌ها به همراه زنجیره‌های سبک سر میوزین را می‌سازند.



در اطراف هر سر میوزین دو زنجیره سبک وجود دارد که خاصیت مهمی به نام خاصیت ATPase (توانایی هیدرولیز ATP) به سر مولکول میوزین می‌دهند. در واقع این خاصیت می‌تواند به وسیله زنجیره‌های سبک تنظیم شود.

© Elsevier. Guyton & Hall: Textbook of Medical Physiology 11e - www.studentconsult.com

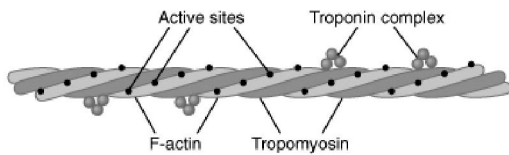
### نحوه قرار گرفتن مولکول‌های میوزین در میوفیبریل

دم‌ها روی هم قرار گرفته و تنه فیلامان ضخیم را می‌سازند و سرها به اطراف برجسته می‌شوند. دیده شده که در وسط سارکومر در قسمتی از فیلامان ضخیم و در طولی حدود  $0.2 \mu\text{m}$  سرهای میوزین حضور ندارند.

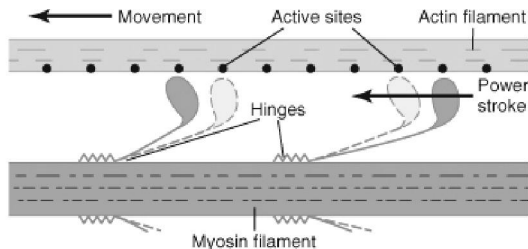


**فیلامان‌های نازک شامل سه جزء هستند**

۱- **داربست فیلامان‌های نازک:** داربست فیلامان‌های نازک و قسمت اصلی آن‌ها رشته‌های اکتین F (فیلامنت) هستند. این رشته‌ها



© Elsevier. Guyton & Hall: Textbook of Medical Physiology 11e - www.studentconsult.com

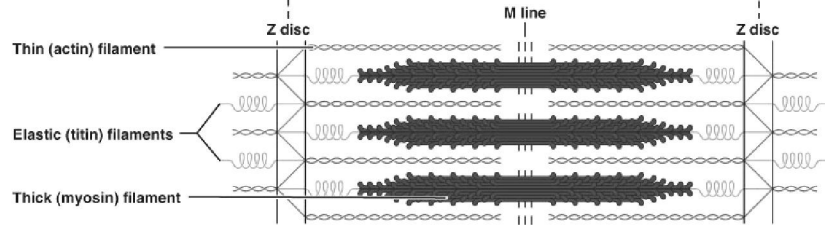
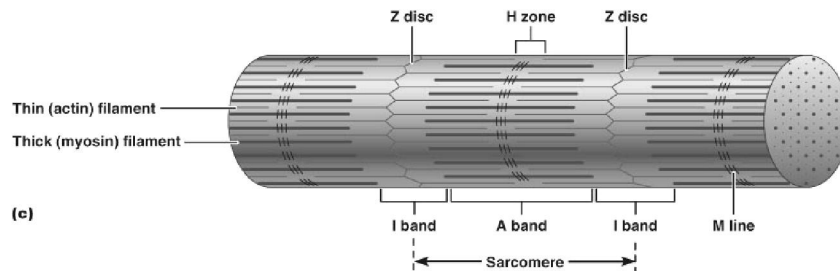


© Elsevier. Guyton & Hall: Textbook of Medical Physiology 11e - www.studentconsult.com

پلی‌مری از مولکول اکتین G (گلوبولر) هستند. روی مولکول‌های اکتین G، محل‌هایی به نام جایگاه فعال (Active Site) وجود دارد. جایگاه فعال در حقیقت محلی است که سر میوزین می‌تواند به آن بچسبد و سبب ایجاد انقباض شود.

سرهای میوزین به نوبت به جایگاه‌های فعال می‌چسبند و با مصرف ATP، فیلامان‌های نازک را به سمت خط وسط حرکت می‌دهند و در نتیجه انقباض انجام می‌شود.

✓ در حین انقباض، باند I کوچک شده، ناحیه H نیز کوچک می‌شود و یا حتی از بین می‌رود.



(d) Copyright © 2004 Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

۲- **رشته‌های تروپومیوزین:** دومین جزء فیلامان‌های نازک، رشته‌های تروپومیوزین هستند.

تروپومیوزین پروتئین دیمری است که می‌تواند روی جایگاه‌های فعال را بپوشاند. دیمرهای تروپومیوزین به صورت سر به دم به هم متصل‌اند. هریک از مولکول‌های تروپومیوزین می‌تواند ۷ جایگاه فعال را بپوشاند. وقتی عضله در حال استراحت است، جایگاه فعال توسط تروپومیوزین پوشیده (cover) شده است؛ بنابراین انقباض اتفاق نمی‌افتد. برای اینکه تروپومیوزین از روی جایگاه فعال برداشته شود، افزایش غلظت  $Ca^{2+}$  داخل سارکوپلاسم ضروری است اما کافی نیست و جزء سومی لازم است.

۳- **کمپلکس تروپونین:** جزء سوم تشکیل دهنده فیلامان‌های نازک، کمپلکس تروپونین است. این Complex از یک طرف بین تروپومیوزین و اکتین ارتباط ایجاد می‌کند و از طرف دیگر جایگاهی برای چسبیدن  $Ca^{2+}$  دارد. در نتیجه افزایش غلظت  $Ca^{2+}$  در داخل سارکوپلاسم و اتصال آن به تروپونین، تروپونین تروپومیوزین را از روی جایگاه فعال برمی‌دارد و این باعث اتصال جایگاه فعال به سر میوزین شده (با مصرف ATP) و انقباض ایجاد می‌شود.

تروپونین از نوع پروتئین‌های باند شونده به  $Ca^{2+}$  است و ۴ جایگاه برای چسبیدن به یون  $Ca^{2+}$  دارد؛ البته تمایل (Affinity) تروپونین به یون  $Ca^{2+}$  خیلی کم است و این باعث می‌شود که دفع انقباض سریع باشد؛ یعنی کافی است غلظت  $Ca^{2+}$  در داخل سارکوپلاسم کمی پایین بیاید تا عضله شل شود.

خوش‌رویی احسانی است بی‌هزینه.

امام علی (ع)



**Complex تروپونین شامل ۳ قسمت است:**

۱) تروپونین T: برای چسبیدن به تروپومیوزین

۲) تروپونین I: بخشی از کمپلکس که با اکتین ارتباط برقرار می‌کند.

۳) تروپونین C: بخشی برای چسبیدن به  $Ca^{2+}$

هر کس به عیوب خود بنگرد،  
از عیب‌جویی دیگران باز ماند.  
امام علی<sup>(ع)</sup>

**در فیلامان‌های نازک ۳ پروتئین دیگر نیز وجود دارد:**

**الف) تروپومدولین:** این پروتئین به قسمتی از فیلامان نازک می‌چسبد که در وسط سارکومر قرار می‌گیرد و به نظر می‌رسد که در تنظیم طول سارکومر نقشی حیاتی ایفا می‌کند. **ب)  $\alpha$ -اکتینین** **پ)  $Cap2$**   
 $\alpha$ -اکتینین و  $Cap2$  باعث می‌شوند تا فیلامان‌های نازک به صفحات Z بچسبند و در سمت مقابل تروپومدولین قرار بگیرند.

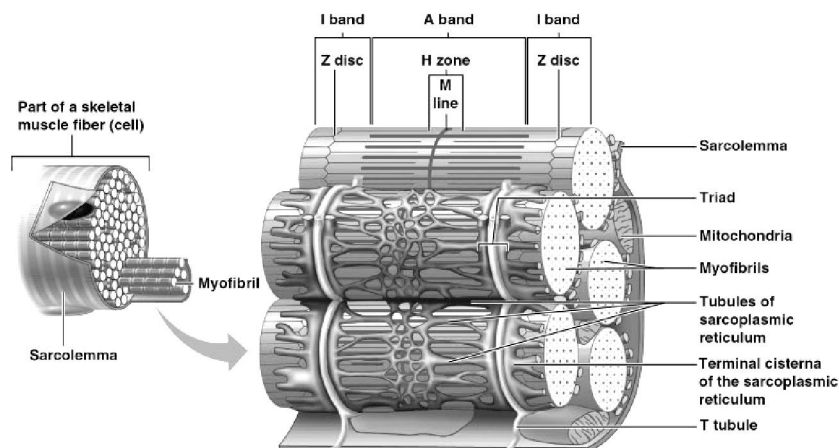
**دیستروفین:** در غشای فیبرهای عضلانی عضلات اسکلتی، گلیکوپروتئین مهم دیگری به نام دیستروفین وجود دارد و به نظر می‌رسد این گلیکوپروتئین بین غشا و عناصر انقباضی (اکتین) ارتباط برقرار می‌کند؛ یعنی اکتین را به سطح غشا مرتبط می‌کند. دیستروفین برای بقای عناصر انقباضی ضروری است؛ به این صورت که اگر موتاسیونی در این پروتئین اتفاق بیفتد، فیبرها آتروفی شده و دچار آپوپتوز می‌شوند. در بعضی از افراد این موتاسیون به صورت وراثتی دیده می‌شود. بعد از تولد مشکل خاصی در نوزاد وجود ندارد اما رفته رفته عضلات اسکلتی تحلیل می‌روند و فعالیت آن‌ها دچار اختلال می‌شود و در نهایت فرد در سن حدود ۳۰ سالگی از بین خواهد رفت (دیستروفی دوشن).

**شبکه سارکوپلاسمی**

دور یک میوفیبریل را شبکه سارکوپلاسمیک احاطه کرده است. شبکه سارکوپلاسمیک مخزن ذخیره  $Ca^{2+}$  است و  $Ca^{2+}$  مورد نیاز برای انقباض در عضلات اسکلتی، فقط و فقط از این منبع تأمین می‌شود.

روی غشای لوله‌های رتیلولوم سارکوپلاسمیک، تراکم زیادی از پمپ  $Ca^{2+}$  و روی غشای مخازن (سیسترن‌ها)، تعداد زیادی کانال کلسیمی وجود دارد. کلسیم مورد نیاز برای انقباض از طریق کانال‌ها آزاد شده و انقباض انجام می‌شود. سپس کلسیم به وسیله پمپ‌ها و از طریق انتقال فعال اولیه جمع‌آوری شده و به داخل رتیلولوم سارکوپلاسمیک بر می‌گردد. در داخل رتیلولوم سارکوپلاسمیک پروتئینی به نام کلسی کوئسترین (Calsequestrin) وجود دارد که از نوع باند شونده به کلسیم است و کلسیمی که از سیتوپلاسم جمع‌آوری شده با این پروتئین باند می‌شود.

**توبول T و Triad:** غشای فیبر عضلانی فرورفتگی‌هایی به نام توبول عرضی (Transverse tubule) به سمت داخل دارد که این توبول‌ها دور میوفیبریل‌ها قرار می‌گیرند. در برخی قسمت‌ها، توبول T با رتیلولوم سارکوپلاسمیک مجاور می‌شود. یک توبول T به همراه ۲ سیسترن از شبکه سارکوپلاسمیک در دو طرف خود، ساختاری به نام Triad یا کمپلکس سه تایی را ایجاد می‌کند. محل قرارگیری Triad در دو طرف باند A یا محل اتصال باند A به باند I می‌باشد؛ بنابراین در عضلات اسکلتی به ازای هر سارکومر دو تریاد وجود دارد.



Copyright © 2004 Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings





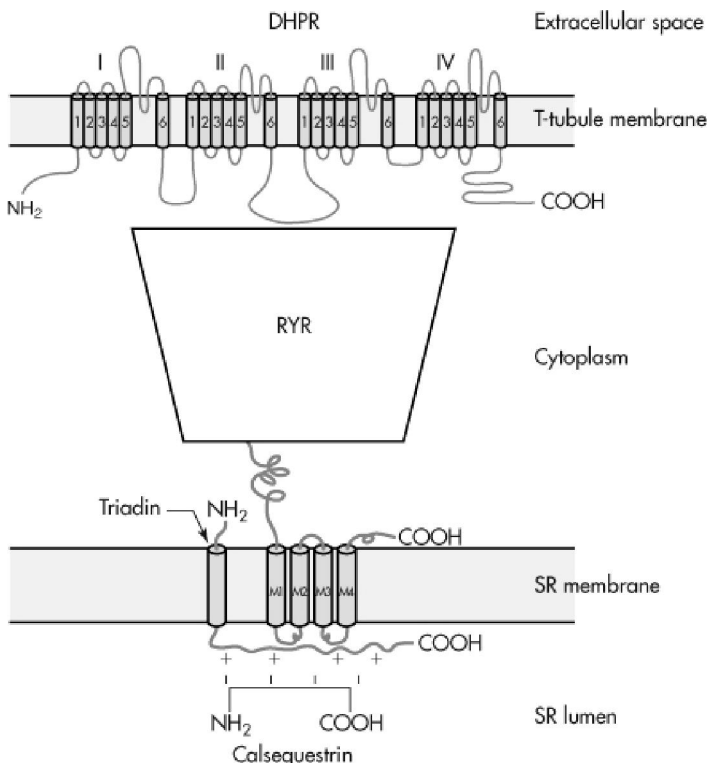
**کمپلکس دوتایی (Diad):** در عضله قلبی به ازای هر سارکومر یک توپول T در محل صفحات Z و در کنار آن یک سیستم از شبکه سارکوپلاسمیک قرار دارد که به این ساختمان یک Diad گفته می‌شود. بنابراین در سلول عضلانی قلبی به ازای هر سارکومر یک Diad وجود خواهد داشت (در عضله قلبی  $Ca^{2+}$  مورد نیاز برای انقباض هم از رتیکولوم سارکوپلاسمیک و هم از خارج سلول تأمین می‌شود). عملکرد Triad به این صورت است که اگر در پتانسیل غشا تغییری ایجاد شود، رتیکولوم سارکوپلاسمیک را با خبر کند که تحریکی در غشای سلول اتفاق افتاده است (توبول T جزئی از غشاست پس اگر تحریکی در غشاء اتفاق بیفتد، این تغییر به توبول T نیز منتقل خواهد شد). وجود Triad باعث می‌شود تحریک غشای فیبر عضله اسکلتی به آزاد شدن  $Ca^{2+}$  از رتیکولوم سارکوپلاسمیک و شروع انقباض منجر شود.

**توجه:** توبول T و سیستم شبکه سارکوپلاسمیک به هم نچسبیده‌اند و بین غشای این دو، فاصله‌ای حدود ۱۵nm وجود دارد.

پروتئین‌های اینتگرال روی غشای سیستم و همچنین روی غشای توبول T حضور دارند. پروتئین روی غشای توبول T طبیعتاً باید سنسور ولتاژ باشد. از طرفی چون قرار است  $Ca^{2+}$  از غشای سیستم شبکه سارکوپلاسمیک آزاد شود، پروتئین روی غشای سیستم باید بتواند  $Ca^{2+}$  را عبور دهد؛ بنابراین پروتئین اینتگرال باید یک کانال کلسیمی باشد (البته پروتئین حس‌گر ولتاژ روی غشای توبول T نیز یک کانال کلسیمی است).

پروتئین‌های غشای سیستم به داخل فضای بین غشاهای سیستم و توبول T بیرون زدگی دارند که اصطلاحاً Foot Process نامیده می‌شود.

✓ از آن جایی که ماده‌ای به نام ریانودین روی کانال کلسیمی موجود در غشای سیستم رتیکولوم سارکوپلاسمیک اثر می‌کند، به این کانال، کانال کلسیمی-ریانودینی گفته می‌شود.



#### کانال دی‌هیدروپیریدینی (DHPR)

به کانال کلسیمی موجود بر روی غشای توبول T، کانال دی‌هیدروپیریدینی (DHPR) نیز گفته می‌شود؛ چرا که ماده‌ای به نام دی‌هیدروپیریدین روی آن اثر می‌کند.

در عضلات اسکلتی، کانال دی‌هیدروپیریدینی بر اثر تغییر ولتاژ تغییر شکل فضایی داده و کانال ریانودینی را هم (به صورت مکانیکی) تغییر شکل می‌دهد. این تغییر شکل باعث باز شدن کانال ریانودینی می‌شود و از آنجا که اختلاف غلظت  $Ca^{2+}$  بالاست، باز شدن این کانال کافی است تا کلسیم وارد سارکوپلاسم شده و انقباض ایجاد شود.

در عضله صاف و قلبی مکانیسمی به نام Calcium-induced calcium release وجود دارد. در این مکانیسم کانال دی‌هیدروپیریدینی کانال ریانودینی را به روش تغییر شکل فضایی باز نمی‌کند، بلکه باز شدن کانال DHPR باعث ورود کلسیم به داخل سارکوپلاسم می‌شود. این  $Ca^{2+}$  وارد شده به سارکوپلاسم، باعث باز شدن کانال ریانودینی می‌شود و بنابراین  $Ca^{2+}$  از رتیکولوم سارکوپلاسمیک نیز وارد سارکوپلاسم می‌شود.

در عضله صاف روی غشای شبکه سارکوپلاسمی پروتئینی به نام کانال کلسیمی وابسته به  $IP_3$  (اینوزیتول تری فسفات) وجود دارد. بعضی از هورمون‌ها (از قبیل نور اپی نفرین، آنژیوتانسین، ADH و ...) باعث ایجاد انقباض در عضله صاف می‌شوند؛ بدون اینکه ایجاد پتانسیل عمل کنند. به این صورت که این هورمون‌ها با چسبیدن به گیرنده‌های خود، آنزیم فسفولیپاز را فعال می‌کنند.



این آنزیم روی یکی از فسفولیپیدهای غشا به نام PIP<sub>2</sub> (فسفاتیدیل اینوزیتول دی فسفات) عمل کرده و آن را تجزیه می‌نماید که محصول تجزیه IP<sub>3</sub> است. IP<sub>3</sub> روی غشای رتیلولوم سارکوپلاسمیک گیرنده دارد. با اتصال IP<sub>3</sub> به کانال وابسته به IP<sub>3</sub>، کانال باز شده و Ca<sup>2+</sup> از شبکه سارکوپلاسمیک وارد سارکوپلاسم شده و انقباض اتفاق می‌افتد (یعنی در عضله صاف هم مانند عضله قلبی، ورود کلسیم از خارج سلول اتفاق می‌افتد).

✓ ۵ عدد α-هلیکس داخل غشایی، یک کانال ریانودینی را تشکیل می‌دهند.

✓ ۶ عدد α-هلیکس داخل غشایی، یک زیر واحد از کانال DHPR را تشکیل داده و ۴ زیر واحد دور هم قرار می‌گیرند و کانال DHPR را ایجاد می‌کنند.

بسیاری از کانال‌های پروتئین یا گیرنده‌ها به این صورت تشکیل می‌شوند؛ مثلاً:

گیرنده‌های نیکوتین استیل کولین از ۵ زیر واحد تشکیل شده که هر زیر واحد از ۴ عدد α-هلیکس داخل غشایی تشکیل می‌شود (در واقع در وسط زیرواحدها یک کانال ایجاد می‌شود).

بعد از انجام انقباض، پمپ Ca<sup>2+</sup> روی غشای رتیلولوم سارکوپلاسمیک، Ca<sup>2+</sup> را جمع آوری کرده و انقباض متوقف می‌شود. این Ca<sup>2+</sup> بعد از ورود به شبکه سارکوپلاسمیک به پروتئین کلسی کسترین می‌چسبند. این پروتئین مانع افزایش غلظت Ca<sup>2+</sup> آزاد داخل رتیلولوم سارکوپلاسمیک می‌شود؛ بنابراین مانع از این می‌شود که اختلاف غلظت Ca<sup>2+</sup> بین سارکوپلاسم و داخل رتیلولوم سارکوپلاسمیک بیش از حد بالا برود و جمع آوری کلسیم سخت شود.

اعضای کمیته علمی فیزیولوژی جلسه ۶:

نگارش جزوه و ویرایش اولیه: غزاله طلعتی

ویرایش دوم و صفحه‌آرایی: سیاوش فرهنگ‌فر

تایپ: بی‌نام!

منابع: صحبت‌های استاد، اسلایدهای ارائه شده در کلاس

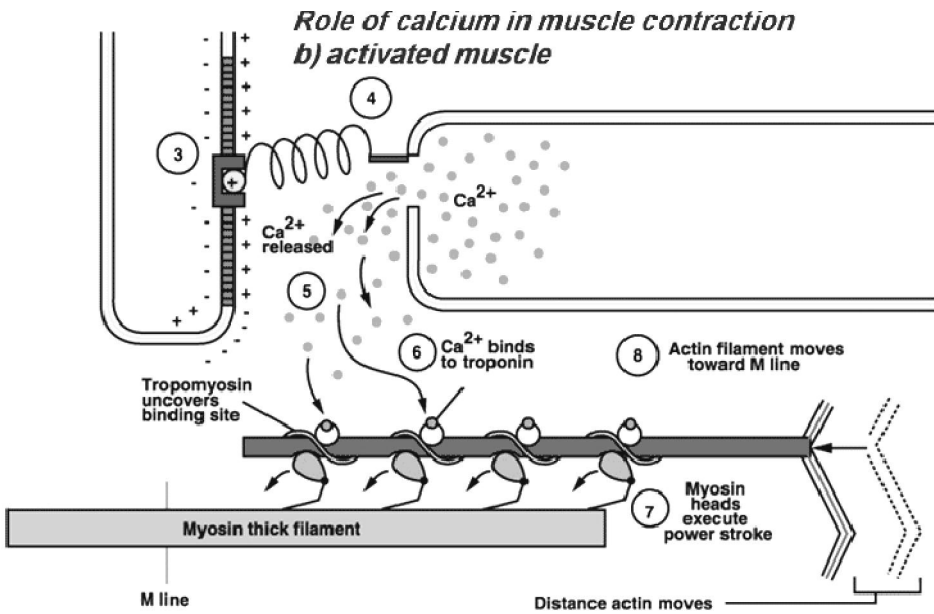
عاقل همه آنچه را می‌داند نمی‌گوید، ولی آنچه را که می‌گوید می‌داند.

ارسطو



## ساز و کار انقباض در بافت ماهیچه‌ای (ادامه بحث جلسه گذشته)

برای شروع انقباض بافت ماهیچه‌ای، وجود کلسیم ضروری است که بعد از آزاد شدنش به تروپونین-C می‌چسبد و در ادامه، تروپونین باعث کنار رفتن تروپومیوزین پوشاننده جایگاه‌های فعال موجود بر روی اکتین می‌شود. بنابراین جایگاه‌های فعال، فعال شده و امکان اتصال سر میوزین به جایگاه‌های فعال اکتین فراهم می‌شود.



وجود ATP نیز برای انقباض ضروری است. هنگامی که سر میوزین در حالت چسبیده به جایگاه فعال است، حضور ATP برای جدا شدن سر میوزین از جایگاه فعال ضروری است. چسبیدن ATP به سر میوزین باعث سست شدن ارتباط سر میوزین با جایگاه فعال و در نهایت جدا شدن آن از جایگاه فعال می‌شود. سر میوزین دارای خاصیت ATP‌آزی است (توانایی هیدرولیز و تجزیه ATP) که این خاصیت به زنجیره‌های سبک میوزین مربوط می‌شود. ATP پس از اتصال به سر میوزین بلافاصله

هیدرولیز می‌شود و در نتیجه یک ADP و P چسبیده به سر میوزین باقی می‌ماند (به این حالت سر میوزین انرژی‌دار گفته می‌شود).

در این زمان اگر جایگاه فعالی expose شده باشد (به این معنا که Ca وجود داشته باشد)، سر میوزین می‌تواند به جایگاه فعال بعدی بچسبد، خم شود و فیلامان‌های نازک را به سمت خط وسط حرکت دهد. اگر Ca حضور نداشته باشد، جایگاه فعال expose نخواهد شد و سر میوزین نیز به جایگاه فعال نمی‌چسبد.

\* پدیده لغزیدن (Sliding): سر میوزینی که ADP و P به آن متصل است (سر میوزین انرژی‌دار)، با صرف انرژی فیلامان‌های نازک را به سمت خط وسط حرکت می‌دهد. دور هر فیلامان ضخیم را ۶ فیلامان نازک احاطه می‌کند و اگر ارتباطی بین آن‌ها برقرار شد، فیلامان‌های ضخیم فیلامان‌های نازک را به سمت خط وسط حرکت می‌دهند؛ عضله منقبض شده و باند H و I کوچک می‌شود.

\* جمود نعشی (Rigor Mortis): جمود نعشی به معنای سفتی جسد است. بعد از مرگ به دلیل نبودن ATP، سر میوزینی که به جایگاه فعال چسبیده و باعث رخ دادن انقباض شده جدا نمی‌شود و عضلات بدن در حالت انقباض باقی مانده و سفت می‌شوند. یکی دیگر از دلایل جمود نعشی عدم ورود کلسیم به درون سلول به دلیل کار نکردن پمپ کلسیم است. این حالت ۴-۵ ساعت پس از مرگ ایجاد می‌شود و ۱۶-۱۵ ساعت بعد به علت لیز شدن پروتئین‌ها و سایر عناصر انقباضی، از بین خواهد رفت.

\* کوتاه شدن غیرطبیعی عضله (Contracture): این پدیده که در افراد سالم ایجاد می‌شود به این صورت است که با اتصال تعداد زیادی از سرهای میوزین به جایگاه‌های فعال، عضله منقبض می‌شود اما به دلیل اختلال و قطع جریان خون و یا عدم کافی بودن ATP در دسترس، سرهای میوزین از جایگاه‌های فعال اکتین جدا نمی‌شوند و عضله در حالت انقباض باقی می‌ماند و درد شدیدی را موجب می‌شود. این وضعیت به طور خود به خود با بازگشت جریان خون برطرف می‌شود.

\* پدیده جفت شدن تحریک با انقباض (Excitation-Contraction Coupling): یعنی ورود پیام الکتریکی به عضله (تحریک عضله) و انقباض در نتیجه این تحریک.

## نحوه تحریک شدن عضله به وسیله فیبر عصبی

ابتدا/ چند تعریف:

\* اتصال عصبی-عضلانی (Neuromuscular Junction): برای تحریک شدن عضلات لازم است ارتباطاتی بین عصب و عضله برقرار باشد که به

این نوع ارتباط در اصطلاح اتصال عصبی-عضلانی گفته می‌شود.



\* **فضا یا شکاف سیناپسی (Synaptic Cleft):** شکاف سیناپسی فاصله میان غشاهای فیبر عضلانی و انتهای آکسونی است. محتویات آن شامل مایع خارج سلولی و آنزیم‌هایی برای تجزیه میانجی‌های عصبی است.

\* **گیرنده‌های نیکوتینی:** داخل سیتوپلاسم انتهای آکسونی اعصاب، وزیکول‌هایی حاوی انتقال‌دهنده‌های عصبی (استیل کولین) وجود دارد و به تناسب آن، روی غشای فیبر عضلانی تراکم زیادی از گیرنده‌های استیل کولین وجود دارد. به این گیرنده‌ها، گیرنده‌های نیکوتینی نیز می‌گویند؛ چون نیکوتین می‌تواند به آن‌ها متصل شود.

\* **گیرنده‌های موسکارینی:** گیرنده‌های بافت ماهیچه‌ای در قلب، سیستم تنفسی و دستگاه گوارش متفاوت است و به این گیرنده‌ها، گیرنده‌های موسکارینی گفته می‌شود که عملکردشان با گیرنده‌های نیکوتینی متفاوت است.

برای انقباض عضله، ابتدا باید پیامی از نورون به عضله منتقل شود. این پیام همان پتانسیل عمل است که به عنوان مثال برای انقباض عضلات حرکتی از نخاع آمده است. پتانسیل عمل باعث آزاد شدن Acetyl Choline (ACh) می‌شود و استیل کولین با اتصال به گیرنده خود باعث انتقال پیام و انقباض عضله می‌گردد.

برای آزاد شدن استیل کولین از انتهای آکسونی باید Ca از خارج وارد سلول شود؛ بنابراین ورود کلسیم به داخل سیتوپلاسم انتهای آکسون ضروری است. روی غشای انتهای عصبی، کانال کلسیمی وابسته به ولتاژ وجود دارد که پتانسیل عمل وارده به سلول عصبی باعث باز شدن آن و در نتیجه ورود کلسیم می‌شود (کلسیم از سلول خارج نخواهد شد چرا که غلظت آن در خارج از سلول بسیار بالاست).

ورود Ca باعث چسبیدن وزیکول به غشای پایانه عصبی می‌شود و در نتیجه استیل کولین داخل فضای سیناپسی آزاد می‌گردد (حدود ۲۰۰۰ ملکول استیل کولین در یک وزیکول وجود دارد).

**توجه:** به تعداد مولکول‌های استیل کولین موجود در یک وزیکول کوانتوم می‌گوییم.

برای اگزوسیتوز استیل کولین از وزیکول‌ها، ورود کلسیم به داخل سلول ضروری است. برای ورود کلسیم، پتانسیل عمل باید به انتهای آکسون رسیده باشد و باعث باز شدن کانال‌های کلسیمی دریچه دار وابسته به ولتاژ شود.

استیل کولین در سیتوپلاسم پایانه آکسونی از ترکیب استیل کوآنزیم-آ با کولین در حضور آنزیم استیل کولین ترانسفراز ساخته می‌شود؛ اما میانجی‌های عصبی پپتیدی، در جسم سلولی ساخته می‌شوند. وزیکول استیل کولین نیز در جسم سلولی ساخته می‌شود و موتورهای مولکولی، وزیکول را از روی میکروتوبول‌ها حرکت می‌دهند و به سمت انتهای آکسونی می‌آورند.

\* **نحوه وارد شدن استیل کولین به درون وزیکول:** استیل کولین از طریق مبادله با  $H^+$  وارد وزیکول می‌شود. در ابتدا یون  $H^+$  از طریق پمپ  $H^+$  وارد وزیکول می‌شود و سپس پروتئین ناقل موجود بر روی غشای وزیکول، استیل کولین را وارد کرده و یون  $H^+$  را خارج می‌کند.

\* **تفاوت در پر شدن وزیکول‌ها به وسیله میانجی‌های عصبی مختلف:** وزیکول میانجی‌های عصبی نوروپپتیدی به صورت پر شده، از جسم سلولی به سمت پایانه می‌آید اما این در مورد گلوتامین، دوپامین و استیل کولین صدق نمی‌کند.

**توجه:** گاهی وزیکول خالی در جسم سلولی ساخته شده و در انتهای آکسونی از میانجی‌های عصبی نوروپپتیدی پر می‌شود.

تعدادی از وزیکول‌ها به این ترتیب ساخته می‌شوند. تعدادی دیگر نیز به این صورت ساخته می‌شوند: میانجی عصبی که قبلاً اگزوسیتوز انجام داده و غشای وزیکول آن به غشای سلول افزوده شده، حالا دوباره آندوسیتوز می‌شود و به صورت وزیکول وارد سلول می‌گردد. پس با وجود اگزوسیتوز غشای سلول بزرگ نمی‌شود.

در صورت عدم ورود کلسیم به داخل نورون، اگزوسیتوز صورت نمی‌گیرد؛ حتی در صورت ایجاد پتانسیل عمل. می‌توان به صورت مصنوعی از ورود کلسیم به داخل سلول و در نتیجه اگزوسیتوز جلوگیری کرد.

چسبیدن وزیکول به غشا با استفاده از پروتئین‌های اینتگرال صورت می‌گیرد. پروتئین‌های اینتگرال داخل سلول به پروتئین‌های اینتگرال داخل غشای پایانه عصبی می‌چسبند و به تدریج به هم نزدیک می‌شوند و سپس وزیکول در غشا ادغام شده و اگزوسیتوز انجام می‌گیرد.

استیل کولین پس از نشستن روی گیرنده‌اش به وسیله آنزیم استیل کولین استراز (ACh-Sterase) تجزیه و به استات و کولین تبدیل می‌شود؛ بنابراین اثر آن کوتاه‌مدت است. کولین دوباره به صورت هم انتقالی با سدیم باز جذب می‌شود و به پایانه عصبی باز می‌گردد. اما میانجی‌های عصبی نور اپی نفرین و دوپامین خودشان باز جذب انتهای عصبی نورون می‌شوند.

\* **گیرنده نیکوتینی استیل کولین (Ligand Gated Channel):** این گیرنده یک پروتئین اینتگرال است که شامل ۵ زیر واحد  $\alpha$  (دو عدد)،  $\beta$ ،  $\lambda$  و  $\delta$  است و بر روی  $\alpha$ -استیل کولین می‌چسبند. هر کدام از این زیر واحدهای  $\alpha$ ، دارای ۴ مارپیچ ( $M1$ ،  $M2$ ،  $M3$  و  $M4$ ) است که داخل غشا قرار گرفته‌اند.

قلب، کتاب چشم است.

امام علی (ع)



این گیرنده علاوه بر اینکه جایگاهی برای چسبیدن استیل کولین است، جایگاهی برای ورود یون سدیم نیز دارد که ورود آن باعث مثبت شدن غشا می‌شود. اگر دو مولکول استیل کولین به گیرنده بچسبند، کانال باز شده و یون سدیم وارد سلول می‌شود.

\* پتانسیل صفحه حرکتی انتهایی (Motor End Plate Potential): مثبت شدن غشای سلول عضله اسکلتی. در اغلب موارد که پتانسیل عمل به پایانه عصبی می‌رسد، مقداری استیل کولین آزاد می‌شود. این مقدار استیل کولین باید به حدی باشد تا پتانسیل صفحه حرکتی انتهایی یا مثبت شدن غشا، برای ایجاد پتانسیل عمل در کل عضله اسکلتی به اندازه کافی ایجاد شود.

برای اینکه به مقداری کافی استیل کولین آزاد شود تا دپلاریزاسیون غشا و پتانسیل عمل در سلول عضلانی صورت گیرد، فاکتور اطمینانی وجود دارد.

وقتی پتانسیل عمل ایجاد شد، از طریق توپول T، سنسور ولتاژ کانال کلسیم را تحت تأثیر قرار می‌دهد تا با یک چرخش کانال، کلسیم وارد سیتوپلاسم شود و به تروپونین بچسبند و انقباض رخ دهد.

\* پتانسیل‌های مینیا توری: برخی مواقع آگزوسیتوز به صورت خود به خودی رخ می‌دهد (یعنی پیام تحریکی نیامده است) و در این حالت دپلاریزاسیون صورت می‌گیرد (به دپلاریزاسیونی که در عضله اسکلتی ناشی از آزاد شدن خود به خودی استیل کولین باشد، پتانسیل مینیا توری یا minitute potential گفته می‌شود).

\* میاستنی گراویس: نوعی بیماری است که سبب ضعف عضلانی بدخیم می‌شود. این بیماری از نوع خودایمن بوده که در آن گیرنده‌های نیکوتینی استیل کولین کاهش می‌یابند؛ بنابراین انقباض عضلانی انجام نمی‌شود یا ضعیف است.

برای درمان این بیماری، چند نمونه دارو به نام‌های Neostigmine، Physostigmine و پیریدوسیگمین تجویز می‌شود که مهارکننده آنزیم کولین استراز هستند و غلظت استیل کولین را در شکاف سیناپسی افزایش می‌دهند؛ در نتیجه احتمال برخورد آن با گیرنده‌اش افزایش می‌یابد و انقباض شدیدتر می‌شود.

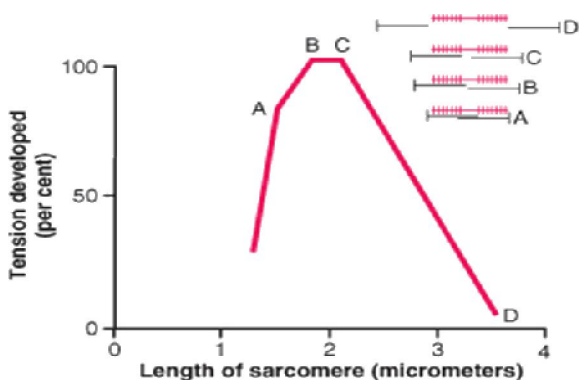
دی ایزو پروپیل فلونئورو فسفات (DFP یا DFIP): DFIP یا گاز جنگی اثری همانند فیزوستیگمین دارد و مهارکننده آنزیم کولین استراز است. بنابراین می‌تواند اثرات سیستم پاراسمپاتیک را طولانی کند و باعث منقبض شدن دردناک تمام عضلات شود. به این نوع ترکیبات، سم می‌گویند زیرا اثر برگشت‌ناپذیری دارند اما اثر داروها برگشت‌پذیر است؛ البته به شرط اینکه با دوز و در مدت زمان معینی مصرف شود.

نکته: انقباضات بیش از حد عضله تنفسی (مثلاً در نتیجه تنفس گاز جنگی)، ممکن است کشنده باشد.

نکته: بیماری بوتولیسم که در نتیجه فعالیت باکتری کلستریدیوم بوتولینوم است، مانع از آگزوسیتوز استیل کولین می‌شود.

- کورار (سم مار کبری): سم مار کبری بر روی گیرنده استیل کولین می‌نشیند و بنابراین بر سر گیرنده‌ها با استیل کولین رقابت می‌کند؛ بنابراین مانع از اثر استیل کولین شده و با جلوگیری از انقباض عضلات باعث فلج می‌شود.

نکته: در جراحی‌های شکمی که نیاز است تا عضلات شکمی شل شوند، داروی آتراکوریوم برای جلوگیری از انقباض استفاده می‌شود.



نمودار مقابل نشان‌دهنده رابطه طول سارکومر با میزان نیرویی است که می‌تواند در عضله ایجاد شود. اگر طول سارکومرها بهینه (Optimum) باشد، یعنی چیزی در حدود ۲-۲.۲  $\mu\text{m}$ ، نیرویی که در عضله ایجاد می‌شود بیشینه (Maximum) خواهد بود. در صورتی که طول سارکومر کمتر یا بیشتر از این مقدار باشد، نیروی ایجاد شده کمتر (از بیشینه) خواهد شد.

با توجه به نمودار، وقتی طول سارکومر در حالت C باشد، میزان مجاورت سرهای میوزین با جایگاه‌های فعال حداکثر است. اما اگر سارکومر کشیده شود (حالت D)، سرهای میوزین کمتری مجاور جایگاه‌های فعال قرار می‌گیرند و

مجاورت و همپوشانی کم می‌شود. از طرف دیگر اگر سارکومر کوتاه شود (حالت B)، سرهای میوزین به وسط می‌آیند و جایگاه‌های فعال، مجاور محلی از فیلامان ضخیم قرار می‌گیرند که در آن محل، سر میوزینی حضور ندارد. پس از آن اگر سارکومر باز هم کوتاه‌تر گردد (حالت A)، تعدادی از جایگاه‌های فعال یک سمت به وسیله فیلامان نازک سمت مجاور پوشیده می‌شوند و مجاورت کمتر خواهد شد.

هر عضله در یک موقعیت خاص می‌تواند حداکثر نیرو را ایجاد کند. به طور مثال عضله دوسر بازو یا Biceps Brachii، زمانی می‌تواند حداکثر نیرو را ایجاد کند که ساعد خم شده باشد. زیرا در این حالت طول بیشتر سارکومرها بهینه یا Optimum است.



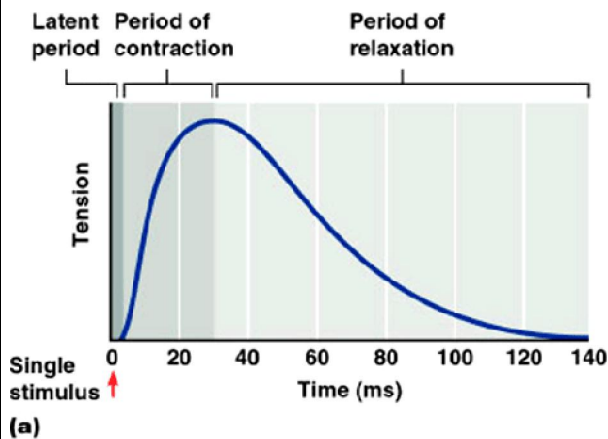
اگر به صورت تجربی تاندون عضله را جدا کرده و جلوتر (Proximal) بچسبانیم تا عضله کوتاه شود، یا تاندون را مقداری بکشیم و بعد دوباره دورتر (Distal) بچسبانیم تا عضله و سارکومرها بلند شوند، در این صورت نیرویی که در عضله می‌تواند ایجاد شود، کمتر از حالت عادی خود خواهد شد.

\* **واحد حرکتی (Motor Unit):** به مجموعه چند فیبر عضلانی که به وسیله یک عصب حرکتی عصب‌دهی می‌شوند، واحد حرکتی گفته می‌شود؛ یا به عبارت دیگر دسته‌ای از فیبرهای عضلانی که عصب حرکتی مشترکی دارند (واحد حرکتی می‌تواند بزرگ یا کوچک باشد). عضلاتی که کارهای دقیق و ظریف (Fine) انجام می‌دهند مثل عضلات انگشت و یا عضلات کره چشم واحد حرکتی کوچکی دارند. اما بعضی از عضلات کارهای بزرگ و نه دقیق (Gross) انجام می‌دهند، بنابراین لازم نیست واحد حرکتی کوچکی داشته باشند؛ چون به کنترل دقیق لازم ندارند مثل عضلات محوری بدن.

\* **سربازگیری (Recruitment):** بعضی عضلات مثل عضله دو سر بازو گاهی اوقات حرکت‌های بزرگ انجام می‌دهند و گاهی نیز حرکت‌های کوچک؛ بنابراین امکان دارد در یک عضله هم واحد حرکتی بزرگ و هم واحد حرکتی کوچک وجود داشته باشد. اگر قرار باشد عضله کار کوچکی انجام دهد و نیروی کمی اعمال کند، واحد حرکتی کوچک آن وارد عمل می‌شود اما اگر قرار باشد کارهای بزرگ انجام دهد و نیروی زیادی اعمال کند، واحد حرکتی بزرگ آن وارد عمل می‌شود. به عبارت دیگر در مرحله اول فیبرهای عضلانی کمی به کار گرفته می‌شوند و در مرحله بعدی فیبرهای عضلانی زیادی به کار گرفته می‌شوند و تعداد فیبرهای عضلانی که به کار گرفته می‌شود زیاد می‌گردد.

در مورد گردش خون نیز، ممکن است مویرگ‌هایی که در یک بافت وجود داشته باشند که در حالت معمولی فعال و باز نیستند و وقتی فعالیت زیاد شد، مویرگ‌های مورد نظر باز شوند؛ بنابراین این‌گونه نخواهد بود که کل عضله همیشه کار کند.

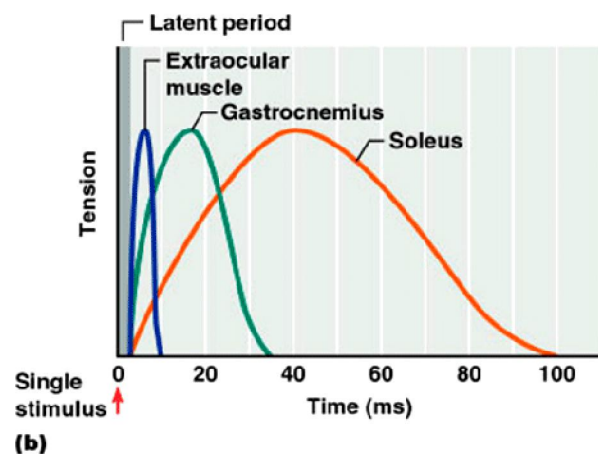
\* **تونوسیتته عضلانی (Muscular Tonicity):** هنگامی که عضله باید به مدتی طولانی فعال باشد، به این شکل کار می‌کند که دسته‌ای از واحدهای حرکتی آن فعال هستند و دسته‌ای دیگر غیر فعال؛ و عمل این دسته‌ها به طور دائم جابه‌جا می‌شود.



\* **تکانه (Twitch):** به یک انقباض در عضله تکانه می‌گویند. تکانه دارای سه فاز تأخیر (Latent Period)، فاز انقباض (Contraction Period) و فاز شل شدن (Relaxation Period)؛ فازی که عضله به طول اولیه خود باز می‌گردد) است.

فاز تأخیر فاصله زمانی بین دریافت تحریک و شروع انقباض است و در حد میلی ثانیه می‌باشد.

تکانه‌ها در همه عضلات یک اندازه نیستند و تکانه هر عضله بیان‌گر طول دوره انقباض آن عضله است. مثلاً در عضلات کره چشم، دوره انقباض کوتاه است.



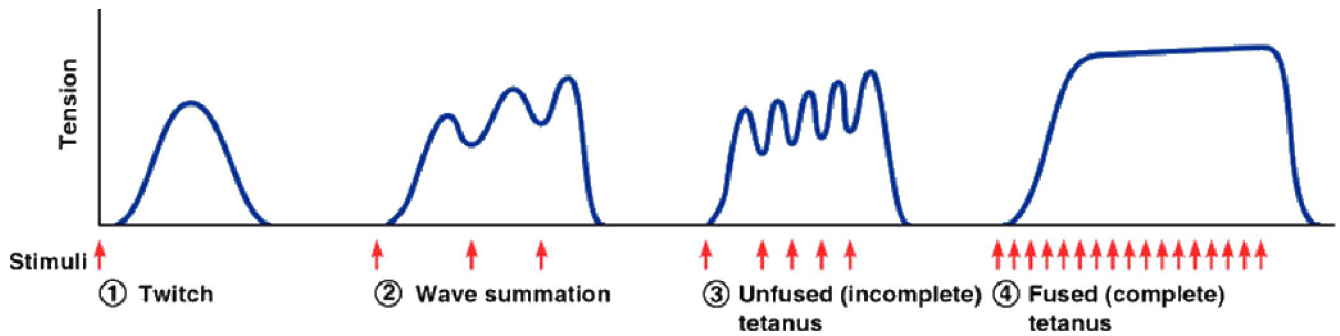
**نکته:** مدت انقباض در همه عضلات یک طور نیست. اگر قرار باشد عضله‌ای به طور متناوب و پشت سر هم منقبض و شل شود، باید دارای تکانه کوتاهی باشد؛ ولی اگر عضله انقباضی طولانی داشته باشد، باید تکانه آن بیشتر باشد (تکانه یک عضله به نوع آن عضله بستگی دارد). مثلاً در نمودار مقابل سولئوس عضله‌ای است که انقباض مداوم‌تری دارد و بیشتر برای نگه داشتن بدن استفاده می‌شود.

**کزاز (Tetanus):** گاهی تحریکی به عضله وارد شده و متعاقب آن یک انقباض ایجاد می‌شود (تحریک تک یا Twitch). اما گاهی عضله به طور مکرر تحریک می‌شود و Twitchها به هم نزدیک می‌شوند. گاهی فاصله این تحریک‌ها

آن قدر کم است که هنوز فاز استراحت یک تویچ کامل نشده، یک تویچ دیگر رخ می‌دهد. به این حالت **کزاز** می‌گویند.



دو نوع کزاز وجود دارد: کزاز ناقص (Unfused) و کزاز کامل (Fused or Complete). در کزاز ناقص تا حدودی Relaxation داریم اما در کزاز کامل انقباض مداوم ایجاد می‌شود.

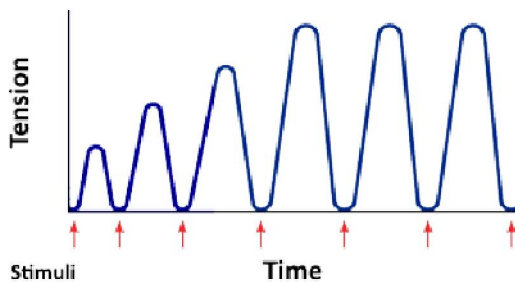


وقتی تحریک فرکانسی باشد و به طور متناوب و پشت سر هم در عضله تویج ایجاد شود و تویج‌ها به هم متصل شوند، نیرویی که در عضله ایجاد می‌شود بیشتر از حالت تویج تن‌هاست.

حالت کزاز نیروی انقباضی بیشتری را نسبت به یک Single Twitch در عضله وارد می‌کند؛ دلایل:

- تحریک پشت سر هم باعث می‌شود تا کلسیم داخل سلول انباشته شود و فرصت جمع آوری آن به طور کامل فراهم نباشد. بنابراین کلسیم در دسترس عضله زیاد شده و نیروی انقباضی افزایش می‌یابد.
- وقتی تویج‌ها جدا جدا انجام می‌شوند، فاز Relaxation کامل می‌شود و عناصر غیر انقباضی مانند تاندون‌ها فرصت شل شدن پیدا می‌کنند؛ پس برای انقباض دوباره مقداری نیرو صرف کشیدن این عناصر می‌شود. ولی در تویج‌های فرکانسی این عناصر غیر انقباضی فرصت شل شدن ندارند؛ بنابراین نیرویی برای انقباض دوباره آن‌ها لازم نیست و تمام نیرو صرف انقباض عناصر انقباضی خواهد شد.

#### اثر پلکانی (The Staircase Effect یا Treppe)



اگر عضله‌ای را که در حالت استراحت بوده، به صورت پشت سر هم تحریک کنیم (تحریکات پشت سر هم باشند اما خیلی به هم نزدیک نباشند که کزاز ایجاد شود؛ به عبارت دیگر فاصله آن قدر کم نباشد که به تویج‌ها اجازه تمام شدن ندهد)، در این حالت تویج‌ها جدا از هم هستند اما در ۴-۵ تویج اول، هر تویج از تویج قبلی بزرگ‌تر است؛ به عبارت دیگر نیروی انقباضی عضله در طی ۲-۳ تویج اول زیاد می‌شود.

دلایل بروز پدیده پلکانی به این ترتیب‌اند:

- ۱- دلیل نخست مربوط به حضور کلسیم است. تحریک فرکانسی باعث می‌شود کلسیم داخل سیتوپلاسم جمع شود و به طور کامل جمع آوری نشود.
- ۲- با افزایش انقباض‌های عضلانی و در نتیجه افزایش متابولیسم، عضله گرم‌تر می‌شود؛ بنابراین آنزیم‌ها و عناصر انقباضی بر اثر افزایش جنبش مولکولی در نتیجه گرما، فعالیت بیشتری از خود نشان می‌دهند و نیروی انقباضی عضله افزایش خواهد یافت.

**تون عضلانی (Muscle Tone):** تون عضلانی به وجود درجه‌ای از انقباض در عضلات گویند، بدون اینکه ما به صورت ارادی آن را تحریک کنیم. تون عضلانی هم در عضلات اسکلتی و هم در عضلات صاف وجود دارد، اما مکانیسم آن دو متفاوت است. دلیل تون عضلانی در عضله اسکلتی وجود رفلکس‌هایی عصبی است. پیام عصبی این رفلکس‌ها از نخاع شروع شده و به صورت غیر ارادی به عضله می‌آید و آن‌ها را منقبض نگه می‌دارد. فایده تون عضلانی اسکلتی این است که باعث حفظ شکل اندام‌ها و مفاصل می‌شود و وضعیت قرارگیری مناسبی برای آن‌ها ایجاد می‌کند.

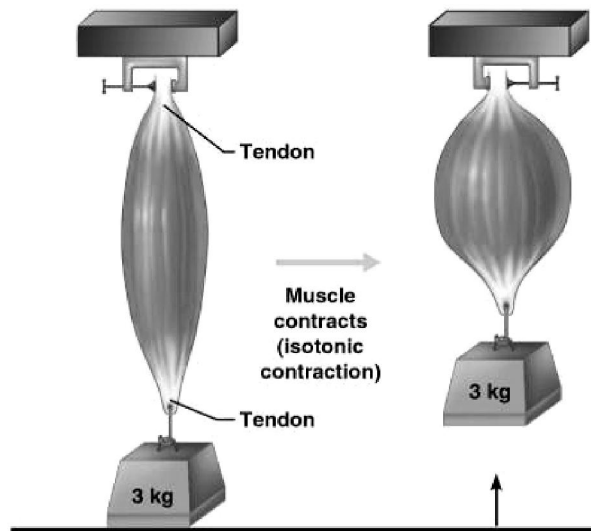
منشأ این تون عضلانی نخاع است؛ چون اگر قوس رفلکسی قطع شود، تون عضلات اسکلتی از بین رفته و در اندام‌ها دفرمیته ایجاد می‌شود. نکته: افرادی که اعصاب حرکتی‌شان مشکل دارد، در شکل اندام‌هایشان تغییر شکل یا دفرمیته ایجاد خواهد شد.

اگر از شما سؤالی پرسیده شد که جوابش را ندانستید، هیچ کدامتان از گفتن «نمی‌دانم» شرم نکنید.  
امام علی (ع)

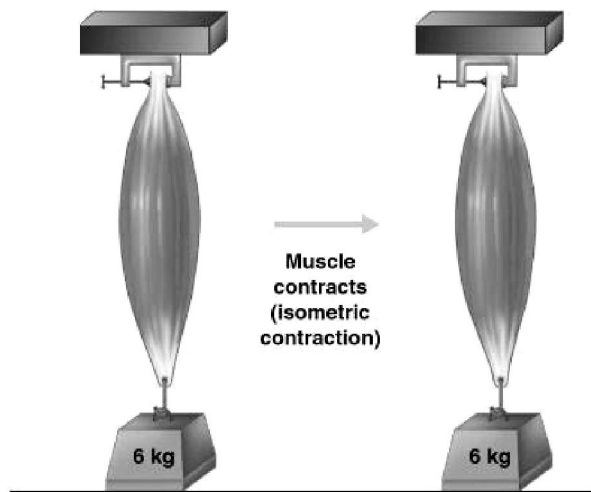
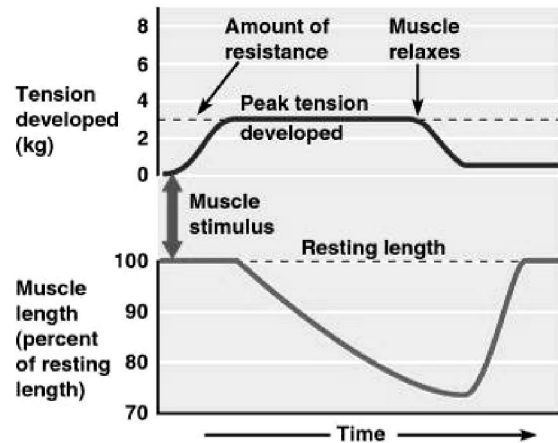


دو نوع انقباض در عضله رخ می‌دهد:

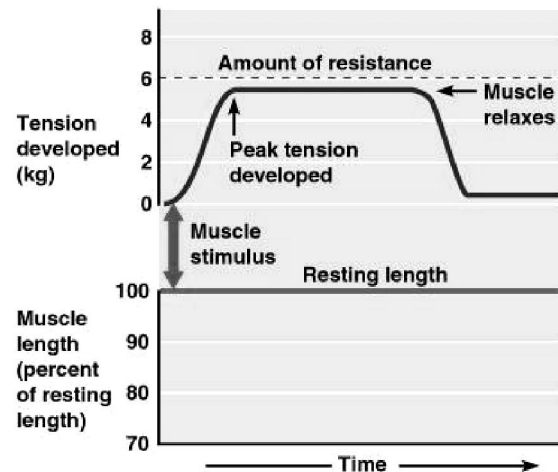
- ۱- انقباض ایزوتونیک: طول عضله در این انقباض کوتاه می‌شود (سر میوزین به جایگاه فعال می‌چسبد، آن را به سمت خط وسط حرکت می‌دهد، سپس جدا شده و در نهایت به جایگاه فعال بعدی می‌چسبد).
- ۲- انقباض ایزومتریک: طول عضله در این حالت کوتاه نمی‌شود (وقتی بار بزرگ یا مقاومت زیاد باشد). در انقباض ایزومتریک، سر میوزین به جایگاه فعال می‌چسبد، جدا می‌شود و دوباره به جایگاه فعال قبلی می‌چسبد. پس چسبیدن و جدا شدن سر میوزین اتفاق می‌افتد ولی این طور نیست که به جایگاه فعال بعدی بچسبد؛ بلکه دوباره به همان محل قبلی می‌چسبد.



(a) Isotonic (concentric) contraction



(b) Isometric contraction



اعضای کمیته علمی فیزیولوژی جلسه ۷:

نگارش و ویرایش اولیه: غزاله نوری  
 ویرایش دوم: غزاله طلعتی، سیاوش فرهنگ‌فر  
 تایپ: حوریه سلیمانی  
 صفحه‌آرایی: سیاوش فرهنگ‌فر  
 منابع: صحبت‌های استاد، اسلایدهای ارائه شده در کلاس

بهترین کارها پس از ایمان به خدا دوستی با مردم است.  
 حضرت محمد (ص)





### متابولیسم عضلات اسکلتی

هنگامی که عضله در حال فعالیت است به ATP نیاز دارد. ATP برای چسبیدن و جدا شدن سر میوزین و ایجاد بالانس یونی در طی فعالیت پمپ Na-K یا پمپ Ca مورد نیاز است. ATP ذخیره شده در عضله در حال فعالیت، فقط برای استفاده ۵ ثانیه آن کافی است؛ بنابراین باید مسیره‌ها و مکانیسم‌هایی جبرانی برای تأمین ATP مورد نیاز برای فعالیت عضله وجود داشته باشند تا عضله بتواند به فعالیت خود ادامه دهد.

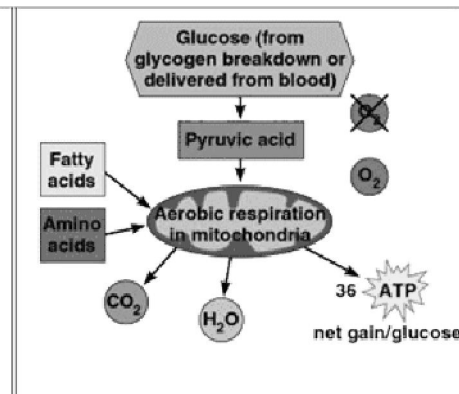
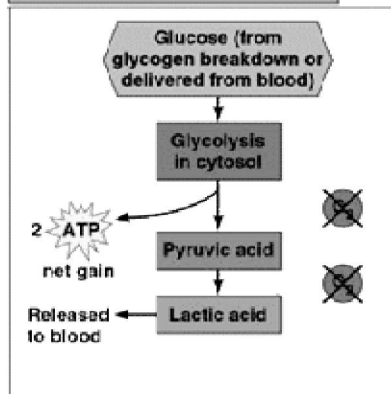
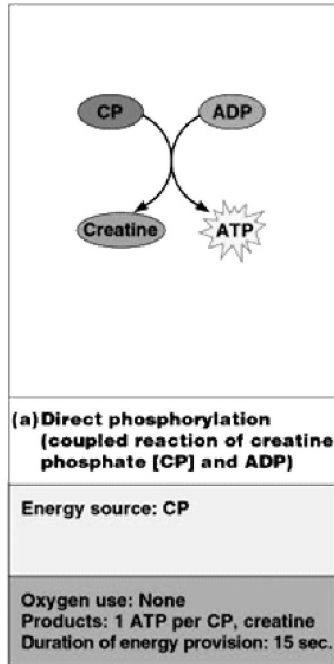
**الف - فسفریلاسیون مستقیم:** سریع‌ترین راه تأمین انرژی (ATP)، استفاده از کراتین فسفات (CP) است که در عضله به صورت ذخیره شده وجود دارد. تحت تأثیر آنزیم کراتین فسفوکیناز (CPK) که در سیتوپلاسم قرار دارد و به فیلامان‌های ضخیم چسبیده است، کراتین فسفات به کراتین تبدیل شده و همزمان ADP به ATP تبدیل می‌شود. این مسیر مقداری ATP تأمین می‌کند ولی این مقدار باز هم دوامی طولانی نخواهد داشت (حداکثر ۱۵ ثانیه). بنابراین مسیره‌های دیگری نیز لازم است.

**ب - گلیکولیز بی‌هوازی:** در این مسیر بدون استفاده از اکسیژن، ATP تولید می‌شود. از مزیت‌های این مسیر عدم نیاز به اکسیژن است. بنابراین اگر جریان خون عضله کافی نباشد، این فرآیند انجام می‌شود. مزیت دوم این مسیر سریع بودن آن است.

البته گلیکولیز بی‌هوازی عیب‌هایی نیز دارد. در مسیر گلیکولیز بی‌هوازی، اسید لاکتیک تولید می‌شود که عامل مهمی در ایجاد خستگی عضلانی است و باعث تحریک پایانه‌های درد می‌شود. در این مسیر ATP تولید شده بسیار کم است (به ازای هر مولکول گلوکز، دو مولکول ATP تولید می‌شود).

**پ - گلیکولیز هوازی یا مسیر اکسیداتیو:** انجام این مسیر مستلزم وجود اکسیژن است اما در عوض ATP زیادی تولید می‌کند (در این مسیر ۳۶ مولکول ATP تولید می‌شود).

در بعضی از سلول‌ها مثل سلول‌های عضلانی، علاوه بر گلوکز، اسید چرب نیز می‌تواند برای متابولیسم استفاده شود. اسید چرب به کارنتین متصل شده، و سپس به میتوکندری منتقل می‌شود و مورد استفاده قرار می‌گیرد.



### خستگی عضلانی (Muscular Fatigue)

عضله در حال فعالیت ممکن است دچار حالتی به نام خستگی عضلانی (muscle fatigue) شود. خستگی عضلانی حالتی است که در آن عضله قادر به فعالیت و انقباض نیست. در ایجاد این حالت عوامل متعددی مؤثرند: نبود ATP، کمبود اکسیژن، عدم تعادل یونی و ...

ولی عامل اصلی خستگی عضلانی، ایجاد یک سری محصولات جانبی (Byproducts) در سلول عضلانی است. اسید لاکتیک یکی از این محصولات جانبی است که باعث اسیدی شدن و

کاهش pH سلول می‌شود و می‌تواند باعث کاهش تمایل باند شدن سرهای میوزین به جایگاه‌های فعال شود. علاوه بر این، اسید لاکتیک حساسیت عناصر انقباضی به کلسیم را کم می‌کند.

**نکته:** مشخص شده است که فیبرهای عضلانی سریع، حساسیت بیشتری نسبت به کاهش pH دارند.

از محصولات جانبی دیگری که تولید و تجمع آن در سلول، باعث ایجاد خستگی عضلانی می‌شود، می‌توان به فسفات اشاره کرد. در عضله در حال فعالیت، غلظت فسفات از ۲ میلی مولار به ۴۰ میلی مولار می‌رسد؛ یعنی حدود ۲۰ برابر افزایش می‌یابد و این تجمع فسفات باعث مهار آزاد شدن Ca از رتیکولوم سارکوپلاسمیک می‌شود؛ بنابراین انقباض متوقف خواهد شد.



فسفات همچنين باعث کاهش حساسيت عناصر انقباضی به Ca می‌شود. تجمع فسفات در سلول عضلانی، تمایل باند شدن سرهای میوزین به جایگاه فعال را کاهش می‌دهد.

عوامل دیگری همچون کاهش ذخیره گلیکوژن، افزایش غلظت ADP، تجمع یون K داخل سلول و تولید رادیکال‌های آزاد نیز در ایجاد خستگی مؤثرند. با اینکه خستگی سبب ایجاد احساس ناخوشایندی می‌شود اما به نظر می‌رسد یک مکانیسم محافظتی است که مانع آسیب رسیدن به سلول می‌شود.

### وام اکسیژنی (Oxygen Debt):

هنگامی که سلول عضلانی در حال فعالیت است، بدیهی است که میزان اکسیژن مصرفی آن افزایش می‌یابد. حال اگر انقباض این عضله متوقف شود، برای مدتی مصرف اکسیژن آن بالا باقی می‌ماند؛ یعنی عضله مقداری اکسیژن اضافی مصرف می‌کند که به این مقدار، وام اکسیژنی گفته می‌شود (یعنی مصرف اکسیژن در فاز استراحت بعد از اتمام فعالیت، در مقایسه با فاز استراحت قبل از شروع فعالیت، بالاتر است). دلیل این مسئله را به این موضوع مربوط می‌دانند که لازم است تا ATP و کراتین فسفات مصرف شده، دوباره در سلول عضلانی ذخیره شوند. همچنین لازم است تا اسید لاکتیک اضافی که در سلول تجمع پیدا کرده، حذف شود. علاوه بر این لازم است گلیکوژن مصرف شده عضله، دوباره جایگزین شود و ذخیره اکسیژن عضله دوباره پر شود (همیشه مقداری اکسیژن داخل عضله وجود دارد).

### افزایش نیروی انقباضی عضله

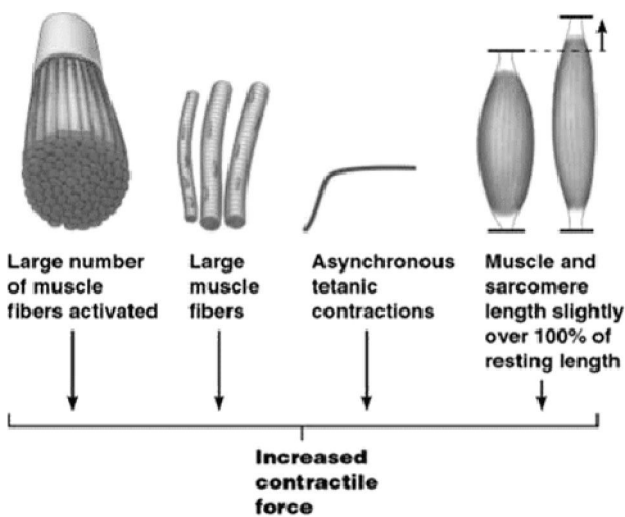
نیروی انقباضی عضله ممکن است به چند روش افزایش یابد:

#### افزایش تعداد فیبرهای عضله

افزایش قطر عضله: عضلاتی که فیبرهای قطورتری دارند، نیروی بیشتری ایجاد می‌کنند (همان چیزی که در ورزشکاران اتفاق می‌افتد).

قرار گرفتن عضله در طول بهینه: در طول خاصی از عضله به طوری که سارکومرها طول بهینه (Optimum) داشته باشند، نیروی ایجاد شده در عضله حداکثر خواهد بود (اگر طول سارکومر خیلی زیاد یا خیلی کم باشد، نیروی ایجاد شده در عضله کاهش خواهد یافت).

فرکانس تحریک: فرکانس تحریک نیز در نیروی ایجاد شده مؤثر است. وقتی تحریک عضله فرکانسی باشد، ممکن است نیروی ایجاد شده در عضله بیشتر شود.



### تقسیم بندی فیبرهای عضلانی

بر اساس دو خصوصیت می‌توان فیبرهای عضلانی را تقسیم کرد:

- الف) خاصیت ATPase ی سر میوزین: هر چه این خاصیت فیبر عضلانی بیشتر باشد و در نتیجه آن، ATP با سرعت بیشتری هیدرولیز شود، عضله سریع‌تر منقبض می‌شود. بر اساس این خاصیت فیبرها به دو دسته تقسیم می‌شوند: الف-۱) سریع الف-۲) آهسته
- ب) بر اساس متابولیسم، عضلات به دو دسته تقسیم می‌شوند: ب-۱) اکسیداتیو ب-۲) گلیکولیتیک

به طور کلی فیبرها را به ۳ دسته تقسیم می‌کنیم:

دسته اول (I): *Slow Oxidative Fibers*: این دسته عضلات به خستگی مقاوم هستند و از لحاظ خاصیت ATPase کند می‌باشند.

دسته دوم (IIA): *Fast Oxidative Fibers*: مقاوم به خستگی و دارای خاصیت ATPase سریع

دسته سوم (IIB): *Fast Glycolytic Fibers*: مستعد خستگی

نکته: عضلات دسته IIA در انسان وجود ندارند؛ بنابراین می‌توان گفت فیبرهای عضلانی بدن ما یا آهسته هستند یا سریع. فیبرهای آهسته یا کند متابولیسم اکسیداتیو دارند و فیبرهای سریع متابولیسم گلیکولیتیک دارند.

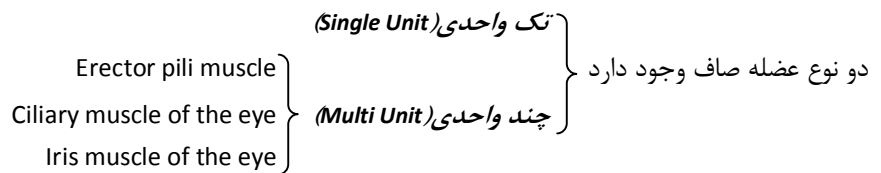
نکته: ممکن است هر دو نوع فیبر آهسته و سریع در عضلات وجود داشته باشند.



تفاوت‌های دو گروه فیبر عضلانی کند و سریع: این دو از نظر متابولیسم با هم متفاوتند.

- ویژگی‌های فیبرهای عضلانی سریع: فیبرهای عضلانی سریع، قطر بیشتر و رتیکولوم سارکوپلاسمیک وسیع‌تری دارند، بنابراین Ca را سریع‌تر آزاد می‌کنند. آنزیم‌های گلیکولیتیک فراوانی دارند و به خستگی حساس هستند. فیبرهای سریع، جریان خون کمی داشته و بنابراین ظاهری سفید رنگ دارند. چون این‌گونه فیبرها متابولیسم هوازی ندارند، میتوکندری زیادی نیز نخواهند داشت. علاوه بر این، پمپ Ca ATPase متفاوتی با فیبرهای آهسته دارند. این پمپ‌ها (روی غشای رتیکولوم سارکوپلاسمیک) عملکرد سریع‌تری نسبت به فیبرهای آهسته دارند.
- ویژگی‌های فیبرهای عضلانی آهسته: فیبرهای عضلانی آهسته کوچک‌تر هستند و قطر کمتری دارند. توسط فیبرهای عصبی کوچک‌تری عصب‌دهی می‌شوند. جریان خون وسیعی دارند و به رنگ قرمز دیده می‌شوند. میتوکندری و میوگلوبین زیادی دارند و نسبت به خستگی مقاوم‌ترند.

### عضلات صاف (Smooth Muscles)



فیبرهای عضلانی تک واحدی به وسیله اتصال شکاف‌دار (Gap Junction) و به صورت یک مجموعه واحد به یکدیگر متصلند (مواظب باشید از اصطلاح تک واحدی اشتباه برداشت نکنید!). ممکن است یک لایه از این سلول‌ها ایجاد شود و یک تحریک در تمام لایه عضلانی منتشر شود. ولی عضلات صاف چند واحدی فیبرهای عضلانی مجزا داشته که به صورت مجزا تحریک می‌شوند.

### بین عضلات صاف و اسکلتی از جهات متعددی تفاوت وجود دارد:

- ۱- تحریک عضلات اسکلتی توسط اعصاب حرکتی و با استفاده از میانجی عصبی استیل کولین صورت می‌گیرد؛ در صورتی که تحریک عضلات صاف به وسیله اعصاب اتونوم انجام می‌شود و میانجی عصبی در عضلات صاف، استیل کولین (در اعصاب پاراسمپاتیک) و یا نوراپی‌نفرین (در اعصاب سمپاتیک) است.
- ۲- نحوه ارتباط عصب و عضله (Neuromuscular Junction) نیز متفاوت است. در عضله صاف ارتباط عصب و عضله به صورت منتشر شده است؛ یعنی یک پایانه عصبی شاخه شاخه شده و در محل‌های متعددی با عضله صاف ارتباط دارد و در محل‌های متعددی از عصب، برجستگی‌هایی پر از میانجی عصبی به نام Varicosity وجود دارد (تماس‌های متعدد بین عصب و عضله وجود دارد).
- ۳- قطر فیبرهای عضله صاف از عضلات اسکلتی کمتر است ( $10 \mu m$ ؛ حدوداً  $\frac{1}{10}$  قطر فیبرهای عضله اسکلتی).
- ۴- تمام مراحل Twitch در عضلات صاف از عضلات اسکلتی طولانی‌تر است.
- ۵- عضلات صاف از لحاظ ظاهری مخطط نیستند (محض اطلاع!!!).
- ۶- رتیکولوم سارکوپلاسمیک عضلات صاف، به اندازه رتیکولوم سارکوپلاسمیک عضلات اسکلتی تکامل نیافته؛ چون در عضلات اسکلتی منبع ذخیره Ca فقط از رتیکولوم سارکوپلاسمیک است ولی در عضله صاف مقداری از Ca از خارج از سلول تأمین می‌شود.
- ۷- غشای فیبر (سارکولم) عضلات صاف فاقد T-Tubule است ولی در عوض، در غشای عضلات صاف فرورفتگی‌هایی به نام Caveoli وجود دارد.
- ۸- در عضلات صاف صفحات Z وجود نداشته و به جای آن‌ها Dense Bodies وجود دارند. فیلامان‌های نازک در عضلات صاف به جای صفحات Z به Dense Bodies می‌چسبند.
- ۹- تعداد فیلامان‌های نازک و ضخیم در عضلات صافی و اسکلتی متفاوت است. تعداد فیلامان‌های نازک در عضله صاف ۲ برابر عضله اسکلتی و تعداد فیلامان‌های ضخیم  $\frac{1}{4}$  است (نسبت فیلامان‌های نازک به فیلامان‌های ضخیم در عضلات صاف بیشتر است).
- ۱۰- در عضلات صاف خاصیت ATPase کندتر است. برای هر بار چسبیدن و جدا شدن سر میوزین، ATP لازم است و از آنجایی که این ATP کند هیدرولیز می‌شود، بنابراین سیکل چسبیدن و جدا شدن سر میوزین کندتر خواهد بود.
- ۱۱- عضلات صاف مصرف ATP کمتری دارند؛ در عین حال حداکثر نیرویی که می‌توانند ایجاد کنند بیشتر است.



تفاوت‌های دیگری نیز بین دو نوع عضله صاف و اسکلتی وجود دارد:

- در عضله اسکلتی تحریک عصبی باعث شروع انقباض می‌شود ولی در عضله صاف علاوه بر تحریک عصبی عوامل دیگری نیز وجود دارند که می‌توانند سبب شروع انقباض شوند. عواملی همچون کشش (Tension)، هورمون‌ها (بدون تغییر پتانسیل غشا باعث افزایش Ca داخل سلولی و شروع انقباض می‌شوند. مثل ADH، آنژیوتانسین و...)، تغییر شرایط شیمیایی محیط و ...
  - اسفنگترهای Precapillary در جواب کمبود اکسیژن، افزایش CO<sub>2</sub> و افزایش یون هیدروژن شل می‌شوند و بالعکس؛ نیاز بافت به اکسیژن باعث شل شدن اسفنگترها، افزایش جریان خون و به تبع آن افزایش اکسیژن می‌شود. پس از فعالیت بافت، CO<sub>2</sub> افزایش می‌یابد و شل شدن اسفنگترها باعث افزایش خون و جمع آوری CO<sub>2</sub> تولید شده می‌گردد.
  - در عضلات صاف پروتئینی به نام تروپونین وجود ندارد و کلسیم وارد شده به سیتوپلاسم، با پروتئینی به نام Calmodulin باند می‌شود. مجموعه کلسیم-کالمودونین، آنزیم Myosin Light Chain Kinase (به اختصار MLCK) را فعال می‌کند. این آنزیم زنجیره سبک سر میوزین را فسفریله می‌کند. در عضلات صاف با فسفریله شدن زنجیره سبک میوزین، خاصیت ATPase سر آن فعال می‌شود؛ بنابراین بر خلاف عضلات اسکلتی، در عضلات صاف خاصیت ATPase سر میوزین همیشه فعال نیست.
- نکته:** بنابراین می‌توان گفت انقباض در عضلات صاف وابسته به فیلامان‌های ضخیم و در عضلات اسکلتی وابسته به فیلامان‌های نازک است (در عضلات صاف ممکن است سر میوزین خاصیت ATPase داشته یا نداشته باشد).
- در عضله اسکلتی سر میوزین همیشه خاصیت ATPase دارد ولی در عضله صاف این خاصیت به افزایش Ca و فعال شدن MLCK و فسفریله شدن سر میوزین منوط است. در عضلات صاف در صورت جمع آوری Ca برای رفع انقباض، آنزیم MLCK جدیدی فعال نمی‌شود، اما در خاتمه انقباض، زنجیره‌های سبک فسفریله شده باید دفسفریله شوند. برای این کار آنزیمی به نام Myosin Light Chain Phosphatase (به اختصار MLCP) وجود دارد که زنجیره‌های سبک میوزین را دفسفریله می‌کند. مشخص شده که فعالیت آنزیم MLCK تغییر می‌کند ولی آنزیم MLCP فعالیت همیشه ثابتی دارد. با افزایش Ca، آنزیم MLCK فعال شده سرهای میوزین را فسفریله کرده و عضله شروع به انقباض می‌کند؛ یعنی فعالیت MLCK بر فعالیت MLCP غالب می‌شود.
- برای رفع انقباض لازم است Ca جمع آوری شود. در این شرایط MLCK جدیدی فعال نمی‌شود اما MLCP باید باشد تا عمل دفسفریلاسیون را انجام دهد.

### دیگر تفاوت‌های عملکردی عضلات صاف و اسکلتی:

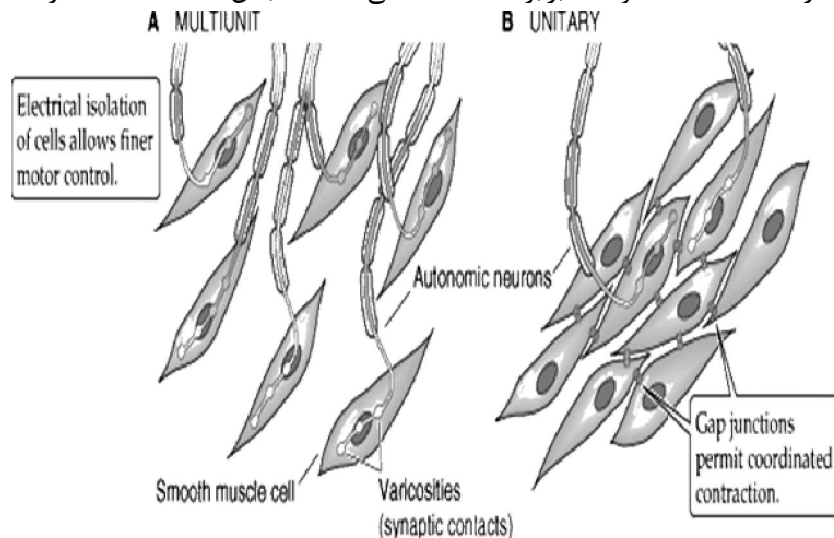
- پتانسیل عمل بعضی سلول‌های عضله صاف، دارای کفه (Plateaus) است.

- بعضی از سلول‌های عضلانی صاف انقباض خود به خود دارند (تولید امواج آهسته).

- بعضی از سلول‌های عضلانی صاف دارای انقباض و پتانسیل عمل طولانی هستند.

**نکته:** حتی مکانیسم انقباضی در عضلات صاف قسمت‌های مختلف با یکدیگر متفاوت است.

**نکته:** مدت زمان یک تویچ در عضلات صاف حدود ۳۰ برابر عضلات اسکلتی است (انقباض عضلات صاف حدود ۱ تا ۳ ثانیه طول می‌کشد).



انواع عضله صاف:  
تک واحدی (Unitary) و چند واحدی (Multunit)

## پیام‌رسانی سلولی (Cell Signaling)

در این مبحث به طور کلی دو نوع سلول خواهیم داشت: سلول پیام دهنده (Signal Cell) و سلول گیرنده پیام (Target Cell). یک مولکول پیام‌رسان یا Signaling، پیام را از سلول پیام دهنده به سلول گیرنده پیام منتقل می‌کند. مولکول‌های Signaling جنس متفاوتی دارند از جمله: پروتئین، اسید آمینه، چربی و گاز. برای انتقال هر پیام، باید یک نوع مولکول Signaling وجود داشته باشد تا بتواند بر روی گیرنده‌ای که مختص به آن مولکول است عمل کند.

## انواع گیرنده‌های پیام‌رسانی سلولی:

- ۱- گیرنده داخل سلولی (Intracellular Receptor) ۲- گیرنده خارج سلولی (Extracellular Receptor) یا گیرنده غشایی

## یک سلول به چندین روش می‌تواند با سلول‌های دیگر ارتباط برقرار کند:

- ۱- **پیام‌رسانی Autocrine** در این نوع پیام‌رسانی، مولکول پیام‌رسان (Signaling) آزاد می‌شود و روی خود سلول اثر می‌کند.
  - ۲- **پیام‌رسانی Paracrine** در پیام‌رسانی پاراکراین، مولکول پیام‌رسان آزاد می‌شود و روی سلول‌های مجاور اثر می‌کند.
  - ۳- **پیام‌رسانی Contact-Dependent** در پیام‌رسانی وابسته به اتصال، هر سلول با سلول مجاور خود از طریق Gap Junction تماس دارد.
  - ۴- **پیام‌رسانی Endocrine** در پیام‌رسانی درون‌ریز، مولکول پیام‌رسان آزاد شده وارد خون می‌شود و روی سلولی که گیرنده مخصوص به آن مولکول را دارد اثر می‌کند.
  - ۵- **پیام‌رسانی Synaptic** پیام‌رسانی سیناپسی در سیستم عصبی وجود دارد که طی آن مولکول پیام‌رسان به روش اگزوسیتوز از وزیکول‌ها آزاد می‌شود و سپس به گیرنده خود متصل می‌گردد.
- \* گیرنده نقشی بسیار مهم در نوع اثر ایجاد شده در سلول هدف دارد. یک مولکول پیام‌رسان ممکن است در محل‌های متفاوت اثرهای متفاوت و یا حتی متناقضی داشته باشد. مثلاً مولکول استیل کولین در قلب سبب کند شدن ضربان قلب و کاهش انقباض؛ در عضله اسکلتی سبب ایجاد انقباض؛ در عضله صاف سبب ایجاد انقباض؛ و در عده بزاقی سبب افزایش ترشح بزاق می‌شود.

## الف - گیرنده‌های داخل سلولی

بعضی از گیرنده‌های داخل سلولی آنزیم هستند. مثلاً هنگامی که استیل کولین (در اعصاب اتونوم) از پایانه عصبی آزاد می‌شود، روی گیرنده خود در سلول‌های اندوتلیال می‌نشیند و باعث فعال شدن آنزیمی به نام Nitric Oxide Synthetase (NOS) می‌شود. این آنزیم باعث تبدیل آرژنین به NO (که یک مولکول پیام‌رسان گازی شکل است) می‌شود. NO می‌تواند به راحتی از غشای سلول‌ها عبور کند. NO از طریق غشا به سلول عضله صاف که در مجاورت سلول اندوتلیال عروق وجود دارد، وارد می‌شود. در آنجا به گیرنده خود یعنی آنزیم گوانیلیل سیکلاز می‌چسبد. آنزیم گوانیلیل سیکلاز، GTP را به GMP حلقوی (cGMP) تبدیل

می‌کند و cGMP باعث شل شدن عضله صاف دیواره عروق می‌شود (کاهش فشار خون).

پس استیل کولین به روشی غیر مستقیم و با واسطه NO، باعث شل شدن عضله صاف و کاهش فشار خون می‌شود. گیرنده NO در عضلات صاف یک آنزیم است.

گیرنده‌های دیگری نیز در داخل سلول وجود دارند؛ از جمله گیرنده هورمون‌های تیروئیدی؛ گیرنده هورمون‌های استروئیدی (همانند آلدوسترون، استرادیول، کورتیزول، تستوسترون و ...)

نکته: معمولاً در صورت فعال شدن تعداد زیادی از گیرنده‌های داخل سلولی، نسخه‌برداری ژن‌ها تغییر کرده و پروتئین‌سازی را

تغییر می‌دهد.

از تنبلی و بی‌حوصلگی دوری کن؛ زیرا که این دو صفت سرآغاز هر بدی است.

امام محمد باقر<sup>(ع)</sup>



**ب- گیرنده‌های خارج سلولی یا گیرنده‌های غشایی (Cell-Surface Receptors)**

**ب-۱) گیرنده لینک‌شونده به کانال یونی وابسته به لیگاند (Ion-Channel Linked Receptor):** اگر لیگاند وجود نداشته باشد، کانال یونی بسته است. با اتصال یک ماده شیمیایی به این نوع کانال یونی، کانال باز خواهد شد.

**ب-۲) گیرنده لینک‌شونده به G-Protein (G-Protein Linked Receptor):** نام دیگر این گیرنده، گیرنده  $\gamma$ -pass (هفت گذره) است، چون هفت بار از عرض غشا عبور می‌کند. این گیرنده از طریق G-Pro عمل می‌کند.

**نکته:** G-protein به دلیل اینکه با GTP پیوند برقرار می‌کند، به این نام خوانده می‌شود (GTP binding protein) و دارای ۳ زیرواحد است:  $\alpha$ ،  $\beta$  و  $\gamma$ .

وقتی لیگاندی نباشد G-pro غیر فعال است؛ یعنی GDP به جزء  $\alpha$  آن متصل است و علاوه بر این هر سه جزء نیز به هم چسبیده‌اند. اگر لیگاندی ایجاد شود، G-pro فعال خواهد شد؛ یعنی GDP برداشته شده و GTP جایگزین آن می‌شود. همچنین پیوند بین  $\alpha$  و  $\beta\gamma$  سست شده و این دو از هم جدا می‌شوند.

زیر واحد  $\alpha$  خاصیت GTPase دارد؛ یعنی می‌تواند GTP را هیدرولیز کرده و به GDP تبدیل کند و با این کار توانایی غیر فعال کردن خودش را دارد. اگر هیدرولیز اتفاق بیفتد، جزء  $\alpha$  به  $\beta\gamma$  متصل خواهد شد.

G-pro می‌تواند چند مسیر signaling مختلف را فعال کند و اینکه کدام مسیر را فعال می‌کند، به نوع مولکول signaling بستگی دارد. مثلاً در بعضی موارد، G-pro آنزیمی به نام آدنیلیل سیکلاز را فعال می‌کند که این آنزیم ATP را به AMP حلقوی (cAMP) تبدیل خواهد کرد. cAMP یک پیامبر ثانویه (Secondary messenger) است و می‌تواند اثرات مختلفی را ایجاد نماید. مثلاً ممکن است کانالی را فعال یا غیرفعال کند.

cAMP گاهی آنزیم پروتئین‌کیناز A (PKA) را فعال می‌کند. این آنزیم وابسته به AMP حلقوی است و به همین دلیل به این نام خوانده می‌شود.

آنزیم پروتئین‌کیناز A، ۴ زیر واحد دارد: ۲ زیر واحد به نام Regulatory (تنظیمی) و ۲ زیر واحد به نام Catalytic. ۴ مولکول cAMP به دو زیرواحد تنظیمی آنزیم پروتئین‌کیناز A می‌چسبند و سپس دو زیرواحد کاتالیتیک آنزیم فعال می‌شوند. هنگامی که پروتئین‌کیناز A فعال می‌شود، می‌تواند منشأ اثرات متعددی باشد.

- مثلاً ممکن است آنزیم یا کانالی را فسفریله کند و با این کار آن را فعال یا غیرفعال کند.
- گاهی پروتئین‌کیناز A فعال (که در سیتوپلاسم فعال شده) وارد هسته می‌شود و در نسخه‌برداری از ژن‌ها تغییر ایجاد می‌کند.
- گاهی G-pro فعال مسیر دیگری را شروع می‌کند؛ مثلاً ممکن است در غشا، آنزیمی به نام فسفولیپاز C را فعال کند. این آنزیم، فسفاتیدیل اینوزیتول ۴،۵-بیس فسفات را تجزیه می‌کند. از تجزیه این فسفولیپید غشا، دو محصول ایجاد می‌شود: اینوزیتول تری فسفات (IP<sub>3</sub>) و دی‌آسیل گلیسرول؛ که هر کدام می‌توانند منشأ اثرات مختلفی باشند:
- IP<sub>3</sub> باعث آزاد شدن Ca از منابع داخل سلولی و سبب بروز انقباض می‌شود.
- دی‌آسیل گلیسرول معمولاً آنزیم پروتئین‌کیناز C را فعال می‌کند. این آنزیم نیز ممکن است کانال یا آنزیمی را فسفریله کرده و آن را فعال یا غیرفعال کند.

**نکته:** آنزیم cAMP فسفودی‌استراز، cAMP را تجزیه کرده و آن را به AMP غیرحلقوی تبدیل می‌کند؛ بنابراین عمل cAMP قطع خواهد شد.

**ب-۳) گیرنده لینک‌شونده به آنزیم (Enzyme Linked Receptor):** از گیرنده‌های لینک‌شونده به آنزیم، گیرنده انسولین و گیرنده فاکتورهای رشد را می‌توان نام برد. این گیرنده‌ها از سه بخش تشکیل شده‌اند:

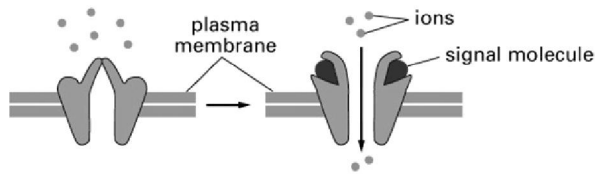
- ۱- بخش خارج سلولی: برای چسبیدن مولکول signaling
  - ۲- بخش داخل غشایی: برای نگه‌داشتن گیرنده
  - ۳- بخش سیتوپلاسمی: خاصیت آنزیمی این بخش از گیرنده، بعد از چسبیدن مولکول signaling فعال می‌شود.
- انسولین بعد از چسبیدن به گیرنده خود، خاصیت آنزیمی این گیرنده را که در سمت سیتوپلاسمی آن قرار دارد، فعال می‌کند و این آنزیم می‌تواند روی یک سوبسترا اثر کند. به گیرنده انسولین، گیرنده تیروزین‌کینازی گفته می‌شود؛ یعنی روی سوبسترای اثر می‌کند که تیروزین دارد و تیروزین این سوبسترا را فسفریله می‌کند.



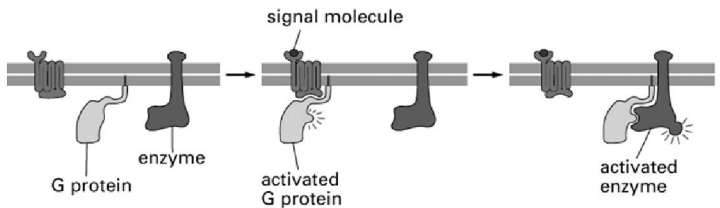
بعضی از گیرنده‌های لینک‌شونده به آنزیم (همانند گیرنده‌های هورمون رشد و پرولاکتین)، که قسمت سیتوپلاسمی آن‌ها خاصیت آنزیمی ندارد، می‌توانند پروتئین مستقلی را فعال کنند که این پروتئین خاصیت آنزیمی پیدا می‌کند و به آن، پروتئین Jak گفته می‌شود. پروتئین Jak فعال شده به نوبه خود باعث فعال شدن پروتئین‌هایی به نام STAT می‌شود که این پروتئین‌ها معمولاً باعث تغییر نسخه‌برداری ژن‌های داخل هسته می‌شوند.

انواع گیرنده‌های خارج سلولی یا غشایی

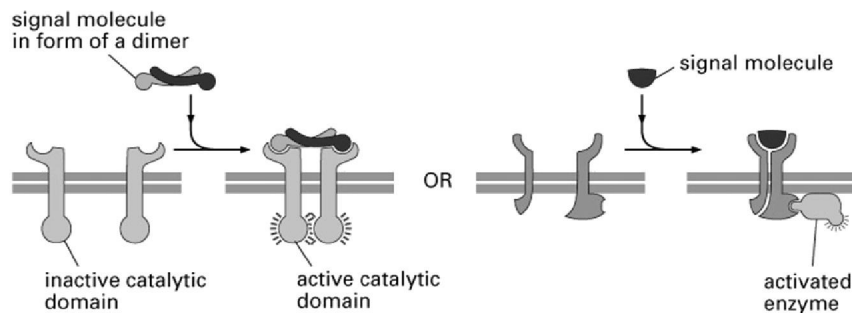
(A) ION-CHANNEL-LINKED RECEPTORS



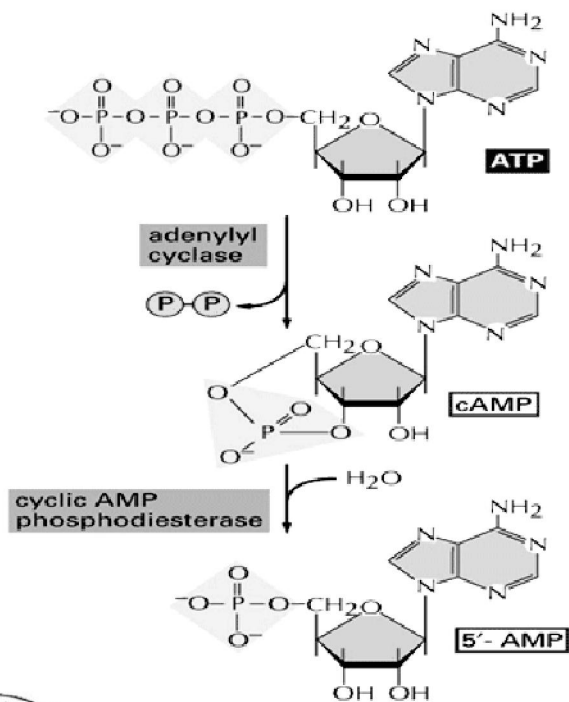
(B) G-PROTEIN-LINKED RECEPTORS



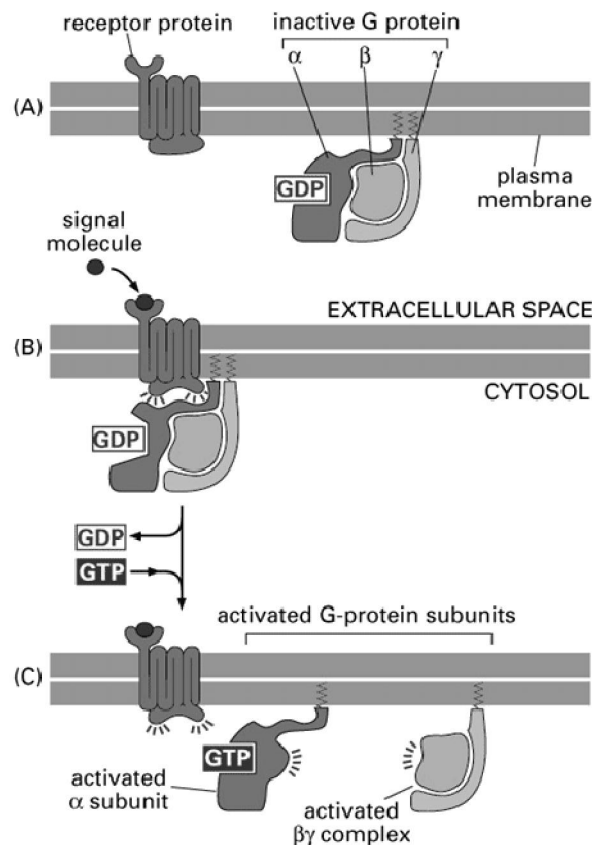
(C) ENZYME-LINKED RECEPTORS



ساختار مولکول cAMP

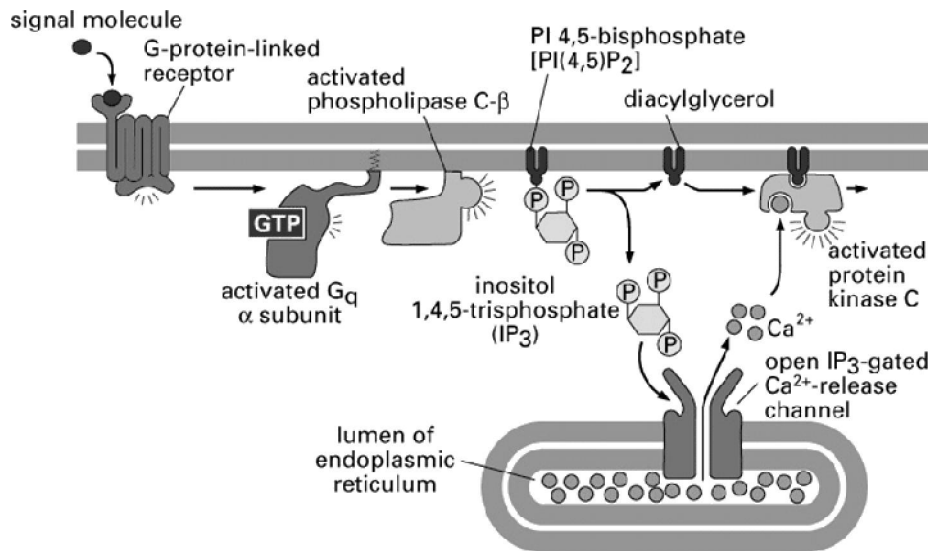
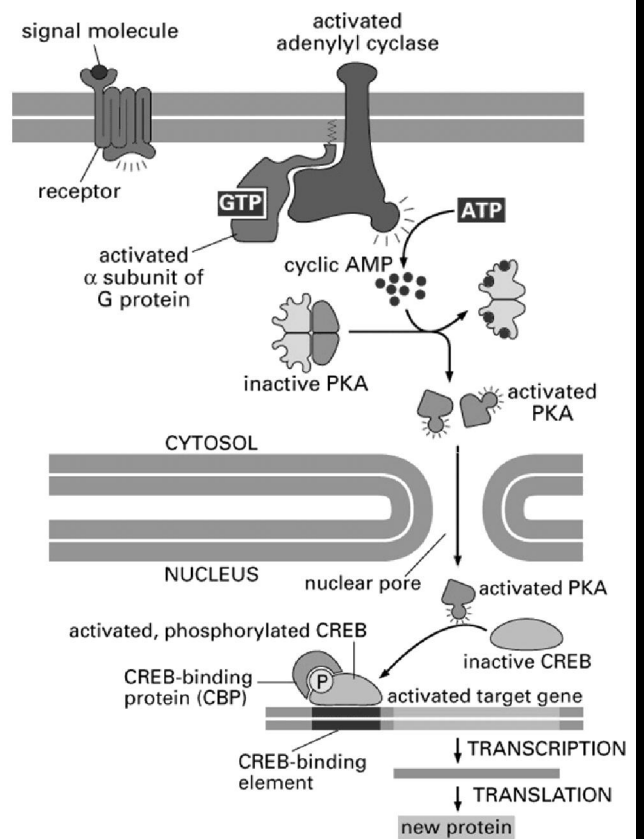
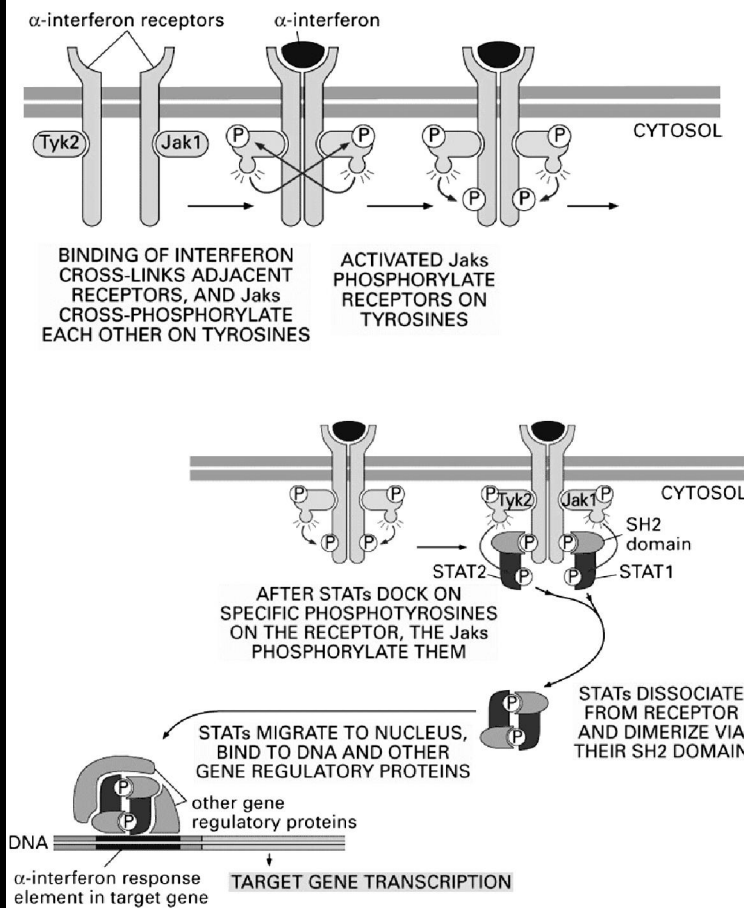


نحوه فعال شدن G-Protein در اثر اتصال لیگاند



نحوه عملکرد گیرنده لینک‌شونده به آنزیم

G-Pro، تشکیل cAMP و PKA و عملکرد آن



عملکرد آن  
فعال شدن IP3 و نحوه

اعضای کمیته علمی فیزیولوژی جلسه ۸ :

صفحه‌آرایی: سیاوش فرهنگ‌فر

تایپ: سعید امین‌زاده

نگارش و ویرایش اولیه: غزاله طلعتی

منابع: صحبت‌های استاد، اسلایدهای ارائه شده در کلاس

ویرایش دوم: سیاوش فرهنگ‌فر

آنچنان حواسمان به نداشتیم که نمی‌توانیم از داشته‌هایمان لذت ببریم.

تاتل بام

