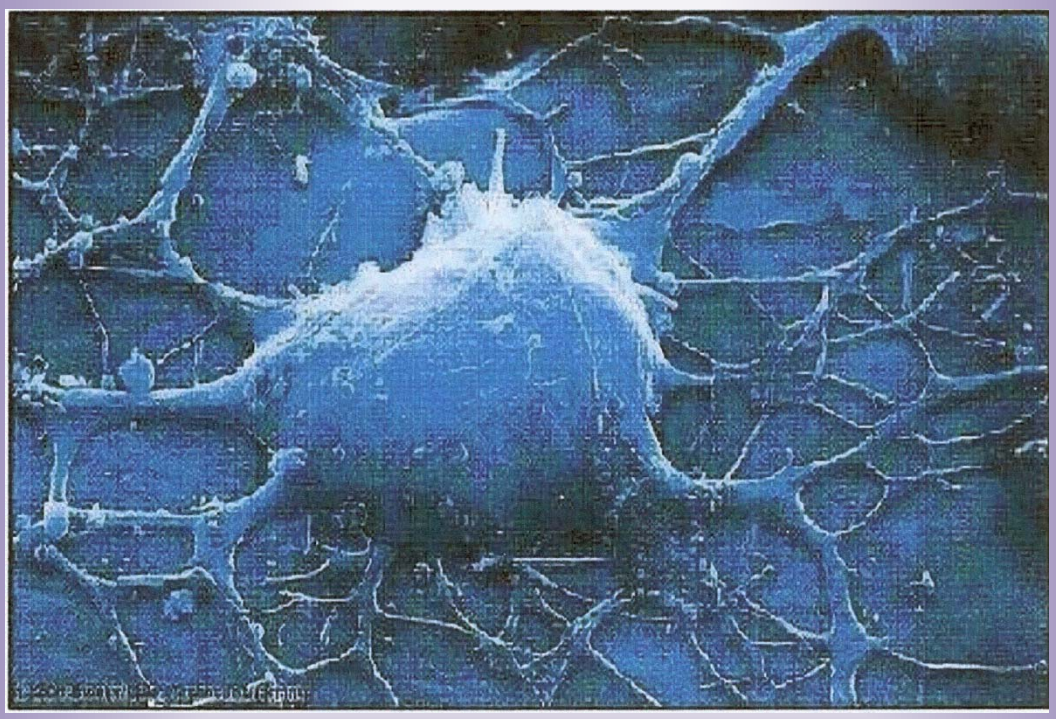
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی
دانشکده پزشکی

Reform

مقدمات علوم پایه ۱

Cell Physiology



مؤلفین: دکتر مهیار جان احمدی – دکتر افسانه الیاسی

گروه فیزیولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

مهر ۱۳۸۹

بسم الله الرحمن الرحيم

پیشگفتار:

سپاس فراوان آفریدگاری را سزاست که جهان هستی را همسان و هماهنگ با احتیاجات و نیازهای بشر سامان داده و با تدبیر حکیمانه خود آن را پرورده است. تحیات و درود نامحدود بر والاترین معلم و مربی انسان یعنی پیامبر گرامی اسلام که با مدد وحی الهی و کتاب آسمانی بشریت را به صراط مستقیم و رهنمودهای درخشان فرهنگ و تمدن آشنا ساخته است و همچنین بر امامان و پیشوایان راه حق که همواره راه اهتمام و عنایت خود را در تعلیم و تربیت جامعه بشری مصروف داشته اند.

اما بعد کمال و تمامیت شخصیت انسان بر اساس دانش و بینش خداوند استوار است پروردگاری که با نیروی خامه و قلم، انسان را با علم و دانش آشنا ساخت. علم و دانشی که بشر با آن سابقه آشنائی نداشت.

مجموعه تهیه شده به بررسی فیزیولوژی سلول می پردازد. فیزیولوژی علم بررسی کار اندامهای بدن در شرایط سلامت است و شرط شناخت این اعمال، آگاهی به نحوه عملکرد و خصوصیات سلول می باشد. این مجموعه در یازده فصل تنظیم گردیده که به ساختمان غشا، انتقال مواد، خصوصیات سلولهای تحریک پذیر، پیام رسانی و مرگ سلولی نگاهی کوتاه می اندازد.

در پایان مولفین بسیار سپاسگذار خواهد شد جهت ارتقا درسنامه ، پیشنهادات خوانندگان محترم را دریافت نمایند.

مؤلفین

فهرست مطالب

عنوان **صفحه**

فصل اول

غشاء سلول و ساختمان آن ۱

فصل دوم

انتقال مواد از غشاء سلول ۷

فصل سوم

پتانسیل استراحت غشاء (RMP) ۲۸

فصل چهارم

پتانسیل عمل ۳۴

فصل پنجم

سیناپس و انتقال عصبی- عضلانی ۴۷

فصل ششم

سلولهای عضلانی اسکلتی ۶۱

فصل هفتم

عضله قلبی ۸۸

فصل هشتم

عضله صاف ۱۰۲

فصل نهم

پیام رسانی سلولی ۱۱۶

فصل دهم

مرگ برنامه ریزی شده سلول ۱۳۵

فصل یازدهم

اتصالات سلولی ۱۴۲

فصل اول

فصل اول
غشاء سلول و ساختمان آن

در پایان این فصل باید بتوانید:

ـ ترکیب غشاء را تشریح نمائید.

ـ اعمال هریک از اجزاء تشکیل دهنده غشاء را توضیح دهید.

سلول کوچکترین واحد زندهٔ بدن موجود زنده است. هر سلول محتوی سیتوپلاسم و ارگانل‌ها بوده که توسط غشاء از محیط خارج جدا می‌گردد. از خصوصیات غشاء سلول[1] این است که به صورت فیلتر انتخابی عمل می‌نماید. به عبارتی اولاً فقط به بعضی از مواد اجازه عبور می‌دهد و ثانیاً سرعت عبور و مرور یونها از داخل به خارج سلول و به عکس متفاوت است. نفوذپذیری متفاوت غشاء به عبور یونها، سبب پیدایش اختلاف غلظت بین داخل و خارج سلول می‌شود. برای مثال، بدلیل کاهش نفوذپذیری غشاء به یون سدیم (Na^+) در شرایط استراحت سلول، این یون دارای غلظت بالایی در مایع خارج سلولی[2] است. در حالیکه بدلیل نفوذپذیری بالای غشاء به یون پتاسیم، این یون دارای غلظت زیاد در داخل سلول[3] است. جدول ۱ ـ ترکیب شیمیائی مایعات داخل و خارج سلول را نشان می‌دهد.

ماده	غلظت در مایع خارج‌سلولی	غلظت در مایع داخل سلولی
Na^+	۱۴۲meq/l میلی‌اکی‌والان/لیتر	۱۰ meq/l
K_+	۴meq/l	۱۴۰ meq/l
Ca^{2+}	۵meq/l	<۱ meq/l
Mg^{2+}	۳meq/l	۵۸ meq/l
Cl^-	۱۰۳meq/l	۴ meq/l
HCO^-_3	۲۸meq/l	۱۰ meq/l
PO^{3-}_4	۴meq/l	۷۵ meq/l
PCO_2	۴۶mmHg	۵۰mmHg میلی‌متر جیوه
SO^{2-}_4	۱meq/l	۲ meq/l
P_{O2}	۳۵mmHg	۲۰mmHg

ماده	غلظت در مایع خارج سلولی	غلظت در مایع داخل سلولی
پروتئین‌ها	۲ gr/۱۰۰ml	۱۶ gr/۱۰۰ml
گلوکز		
اسیدهای آمینه		
لیپیدها شامل :		
کلسترول	۵/۵ gr/۱۰۰ml	۲ـ۹۵ gr/۱۰۰ml
فسفولیپیدها		
چربیهای‌خنثی		
pH	۷/۴	۷/–

جدول ۱ـ ۱ ترکیب شیمیایی مواد در مایعات داخل و خارج سلول

همانطور که می‌بینید اختلاف غلظت واضح و مشخصی برای مواد داخل و خارج سلول وجود دارد. این اختلاف غلظت برای ادامهٔ حیات سلول ضروری است و اگر انتخابی بودن غشاء در عبور و مرور مواد به داخل و خارج سلول وجود نداشت، غلظت مواد در دو سوی غشاء برابر می‌شد و به دنبال آن حیات سلول از بین می‌رفت. برای شناخت بیشتر غشاء در ابتداء به بررسی ساختمان آن پرداخته می‌شود.

۱. Plasma membrane
۲. Extracellular fluid
۳. Intracellular fluid

اگر چه ساختمان شیمیایی غشاء و خواص آن از بافتی به بافت دیگر متغیر است اما در کل، تمام غشاها دارای یک تصویر کلی مشابهی می‌باشند. غشاها دارای ضخامت ۷/۵ نانومتر بوده و مواد اصلی تشکیل دهنده آنها لیپیدها و پروتئین‌ها می‌باشند.

۱ـ ساختمان لیپیدی غشاء: لیپیدهای غشاء تقریباً ۴۲٪ جرم غشاء پلاسمائی را تشکیل می‌دهند. لیپیدهای اصلی غشاء را می‌توان به سه دسته تقسیم نمود:

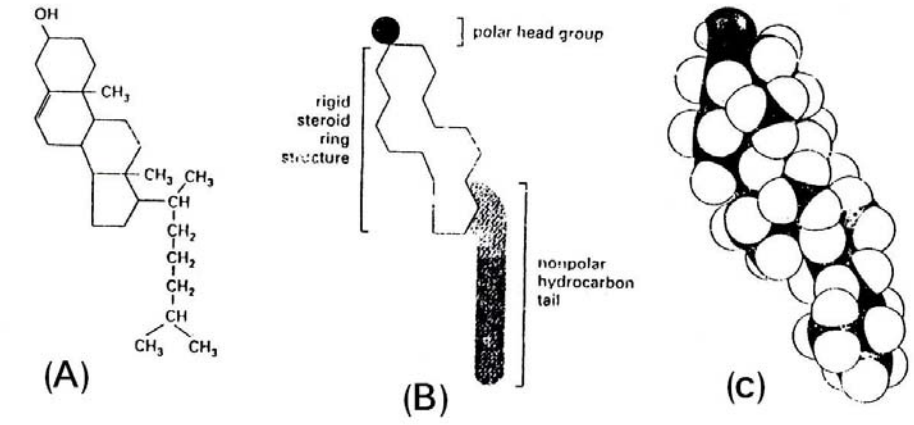
الف ـ فسفولیپیدها (Phospholipids): ۲۵٪ لیپیدهای غشاء را تشکیل می‌دهند. فسفولیپیدهای اصلی غشاء اسفنگومیلین، فسفاتیدیل سرین، فسفاتیدیل کولین و فسفاتیدیل اتانل‌آمین می‌باشند.

ب ـ کلسترول (Cholestrol): ۱۳٪ لیپیدهای غشاء را تشکیل می‌دهد.

ج ـ گلیکولیپیدها (Glycolipids): ۴٪ لیپیدهای غشاء را شامل می‌شود.

در آزمایشاتی که در سال ۱۹۲۵ بر روی گلبول قرمز انجام گرفت، مشخص شد که مولکولهای لیپید در غشاهای بیولوژیک بصورت دو لایه[1] منظم شده‌اند، بعبارتی، مولکولهای لیپید در ضخامت غشاء در دو ردیف در کنار هم قرار دارند و تشکیل یک غشاء لیپیدی دو لایه[2] را می‌دهند.

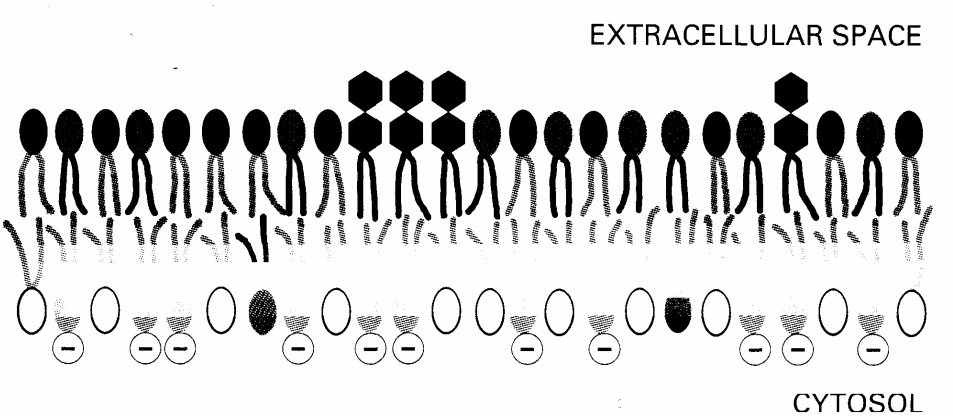
از خصوصیات هر مولکول لیپید این است که دارای قسمت قطبی آبدوست و قسمت غیرقطبی از آب‌گریز می‌باشد. به عبارت دیگر، در ساختمان هر مولکول لیپید، یک سر[3] و یک بدنه هیدروکربنی[4] که به ترتیب همان قسمتهای آبدوست و آب‌گریز می‌باشند، دیده می‌شود. در شکل (۱ـ۱)، قسمت های سر و بدنه مولکول کلسترول نشان داده شده است.



شکل ۱ ـ ۱ ساختمان فسفولیپیدی غشاء سلول ـ در شکل قسمت قطبی (سر مولکول) و غیرقطبی (بدنه مولکول) نمایش داده شده است

به این ترتیب، مولکولهای لیپید بصورت دو لایه در ضخامت غشاء تنظیم می‌شوند که قسمت آبدوست آنها در سمت مایع خارج سلول و داخل سلول (سیتوپلاسم) قرار می‌گیرد و قسمت آب‌گریز در قسمت داخلی غشاء جای می‌گیرد. (شکل ۳ـ ۱)

۱. Bilayer
۲. Bilayer lipid membrane
۳. Polar head
۴. Hydrophobic tail



شکل ۳ ـ ۱ نحوه قرار گرفتن مولکولهای لیپید و کربوهیدراتها در غشاء دو لایه . قسمت‌های قطبی مولکول لیپید به سمت مایع خارج سلول و سیتوپلاسم قرار می‌گیرد در حالیکه قسمت آب‌گریز در قسمت مرکزی غشا جای دارد.

نوع ترکیب لیپید از یک لایه به لایه دیگر در یک غشاء دولایه لیپیدی متفاوت است، به عبارت دیگر یک عدم قرینگی در دو لایهٔ غشاء وجود دارد. برای مثال، فسفولیپیدهای محتوی گروه آمین نوع اول در لایه داخلی و فسفولیپیدهای محتوی کولین در لایه بیرونی قرار دارند. همچنین، همانطور که در شکل (۳ـ۱) نمایش داده شده است، گلیکولیپیدهای غشاء در لایه بیرونی قرار دارند.

گلیکولیپیدها، مولکولهای لیپیدی حاوی قندها می‌باشند. بیشترین مقدار گلیکولیپیدهای غشاء را گانگلیوزیدها (gangliosides) تشکیل می‌دهند که محتوی الیگوساکاریدهایی با یک یا بیشتر باقیمانده اسیدسیالیک است که سبب بار منفی گانگلیوزیدها می‌شوند. گانگلیوزیدها به مقدار زیاد در غشاء پلاسمائی سلولهای عصبی وجود دارند. عمل گلیکولیپیدها را می‌توان بطور خلاصه به صورت زیر طبقه‌بندی کرد:

ـ گلیکولیپیدها در غشاء پلاسمایی سلولهای اپیتلیال وجود دارند. این ترکیب در سطح غشاء قاعده‌ای سلولی حضور داشته و احتمالاً سلول را در شرایط آسیب‌رسان مانند کاهش pH و یا آنزیمهای هضم‌کننده محافظت می‌نمایند.

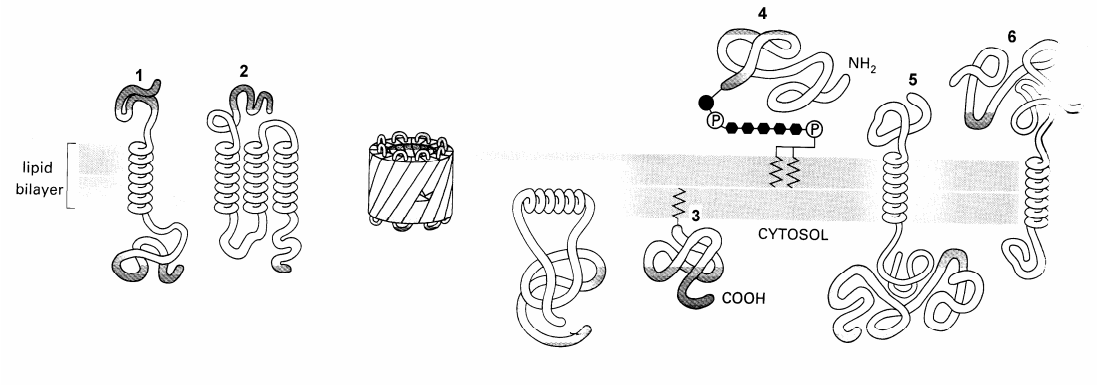
ـ گلیکولیپیدهای باردار (گانگلیوزیدها) به دلیل داشتن بارالکتریکی دارای اهمیت می‌باشند. زیرا، حضور این بار منفی سبب تغییر میدان الکتریکی در سطح خارج سلولی غشاء گشته و منجر به تغییر غلظت یونها بویژه کلسیم در این محیط در نزدیکی غشاء می‌گردد.

ـ گلیکولیپیدها ممکن است بعنوان گیرنده برای بعضی مواد و مولکولهای نرمال در خارج سلول عمل نمایند.

۲ـ ساختمان پروتئینی غشاء: اگر چه ساختمان پایه‌ای غشاء را لیپیدها تشکیل می‌دهند امّا بخش پروتئینی غشاء سلول اهمیت حیاتی برای انجام اعمال مختلف سلول دارد. به این دلیل، مقدار و نوع پروتئین‌ها در غشاء بسیار متغیر است. برای مثال، در غشاء میلینه که بعنوان عایق الکتریکی در آکسون سلول عصبی بکار می‌رود کمتر از ۲۵٪ جرم غشاء را پروتئین تشکیل می‌دهد، در حالیکه در غشاهای دخیل در تولید انرژی مثل غشاء داخلی میتوکندری، ۷۵٪ غشاء را پروتئین تشکیل می‌دهد. می‌توان گفت بطور متوسط، میزان پروتئین غشاء ۵۵٪ جرم غشاء است. اغلب پروتئین‌های غشاء همانند لیپیدها به زنجیره‌های الیگوساکاریدی متصل می‌باشند. پروتئینهای مختلف غشاء بصورتهای مختلف در ارتباط با غشاء قرار می‌گیرند (شکل ۴ـ۱) . بیشتر پروتئینهای غشاء در ضخامت آن قرار داشته و تحت نام پروتئینهای سرتاسری[1] اطلاق می‌شوند. این مولکولهای پروتئینی دارای ناحیه آب‌گریز و آبدوست می‌باشند که به ترتیب در ضخامت غشاء و در معرض محیط آبی قرار می‌گیرند. تصور می‌شود قرار گرفتن پروتئینهای سرتاسری در ضخامت غشاء بصورت حضور یک یا چند α ـ هلیکس باشد (مثالهای ۱ و ۲ در شکل ۴ـ۱) تعدادی از پروتئینها فقط توسط اتصالات کووالان به لبه بیرونی یا لبه داخلی غشاء وصل می‌گردند (شکلهای ۳ و ۴ در شکل ۴ـ۱). تعدادی از پروتئینها

۱. transmembrane protein

توسط اتصالات غیرکووالان به پروتئینهای دیگر با غشاء ارتباط حاصل می‌نمایند (مثالهای ۵ و ۶ در شکل ۴ــ۱) بسیاری از این پروتئینها توسط روشهای استخراج که بر همکنش پروتئین به پروتئین را می‌شکند از غشاء سلول جدا می‌گردند. این پروتئینها را از نقطه نظر علمی، پروتئینهای محیطی[1] اطلاق می‌کنند. در حالیکه، پروتئینهای سرتاسری و بیشتر پروتئینهایی که توسط گروههای لیپیدی به غشاء متصل هستند و تعدادی از پروتئینها که توسط روش استخراج از غشاء جدا نمی‌گردند تحت نام پروتئینهای سرتاسری[2] اطلاق می‌شوند.



شکل ٤ ـ ١ اشکال مختلف قرار گرفتن پروتئین‌ها در غشاء دو لایه لیپیدی

پروتئینهای غشاء سلول را می‌توان به چهارگروه اصلی تقسیم نمود که شامل: پروتئینهای سطحی (surface proteins)، پروتئوگلیکانها، پروتئینهای اتلگرال یا عرض غشایی و پروتئینهای سیتوپلاسمی سطح خارجی غشاء از ملکولهای طویل که از غشاء بیرون زده و یا به سطح غشاء چسبیده‌اند پوشیده شده است. از جمله این ملکولها، گلیکوپروتئینها هستند که در ساختمانشان علاوه بر پروتئین اجزاء کربوهیدراتی نیز دارند.

بزرگترین عضو این گروه پروتئین‌های سطحی ایمونوگلوبولین‌ها هستند که در خلال رشد و نمو زوائد سلولهای عصبی و رسیدن این زوائد به سلولهای هدف نقش مهمی ایفا می‌کنند.

در حالیکه پروتئوگلیکانها، پروتئین‌های غشایی حاوی زنجیره‌های طویل قندی هستند.

اجزاء کربوهیدراتشان موسوم به glycosaminoglycans (GAGs) است که حدود ۹۵ درصد ساختمان اصلی این پروتئینها را تشکیل می‌دهند. این گروه نقش مهمی در خلال رشد و نمو دارند و نیز لایه‌ای را در اطراف سلول بوجود می‌آورند که به گلیکوکالیس موسوم است که در حمایت و حفاظت ساختمانی سلول اهمیت دارد و نیز در تنظیم انتشار ملکولها از فضای خارج سلولی به داخل سلول نقش دارند. در مقابل این دو دسته پروتئین، پروتئینهای انتگرال یا سراسری که تمام عرض غشاء سلول را طی کرده‌اند وجود دارند. برخی از این پروتئینها جایگاهی برای اتصال مواد میانجی عصبی دارند، برخی به عنوان کانال در انتقال یونها و بعضی نقش حامل را برای حرکت ملکولهای دخیل در متابولیسم سلولی مثل گلوکز یا اسیدهای آمینه را فراهم می‌نمایند و گروهی نیز به عنوان پمپ در انتقال مواد و یونها در خلاف جهت گرادیان الکتروشیمیایی خود عمل می‌کنند.

آخرین گروه پروتئینی موسوم به پروتئینهای سیتوپلاسمی که در سمت داخل (سیتوپلاسم) سلول واقع شده‌اند می‌توانند با پروتئینهای داخل سلولی دیگر از جمله پروتئینهای داخل سیتوپلاسمی متصل و تشکیل شبکه پیچیده پروتئینی را در زیر غشاء سلول فراهم می‌آورند که به اسکلت سلولی موسوم است.

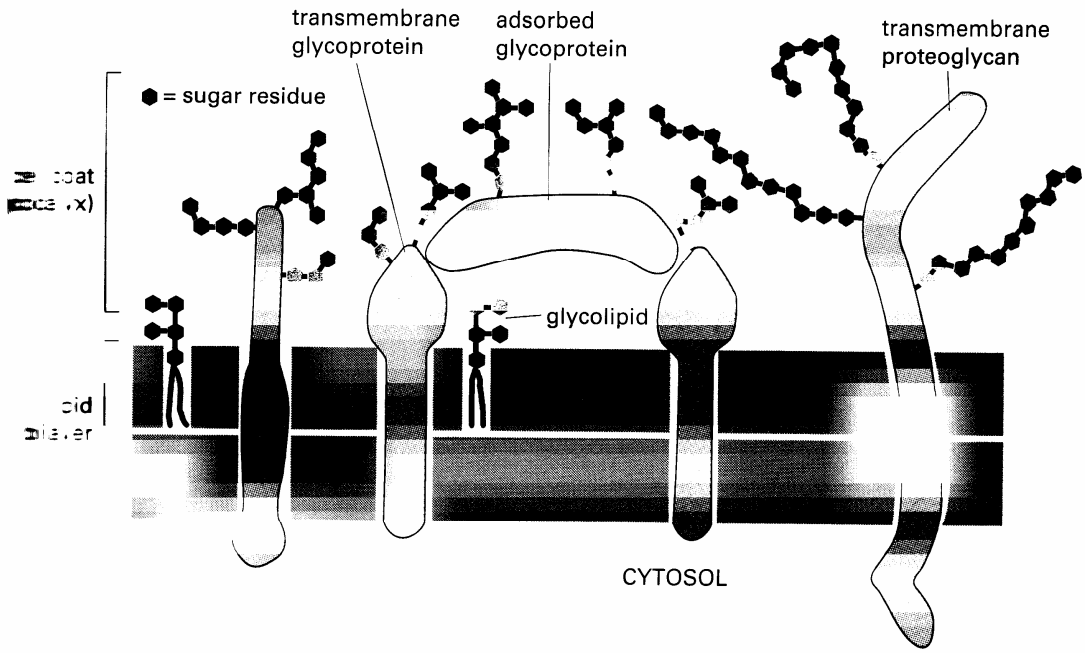
۱. peripheral membrane
۲. integral protein

پروتئینهای غشاء را از نظر نوع عملکرد می‌توان به چند دسته زیر تقسیم نمود:

۱ـ پروتئینهای ساختمانی
۲ـ آنزیمها
۳ـ پمپ‌ها
٤ـ رسپتورها
٥ـ کانالها
٦ـ حاملها

در مباحث بعدی عمل هر یک از پروتئینها بحث خواهد شد.

۳ـ کربوهیدراتهای غشاء: حدود ۳٪ ساختمان غشاء را کربوهیدراتها تشکیل می‌دهند. کربوهیدراتها بصورت زنجیره‌های الیگوساکاریدی با اتصالات کووالان به پروتئینها (glycoprotein) و به لیپیدهای غشاء (glycolipids) و بصورت زنجیره‌های پلی‌ساکاریدی مولکولهای پروتئوگلیکان غشاء ظاهر می‌گردند. پروتئوگلیکانها شامل زنجیره‌های بلند پلی‌ساکاریدی است که با اتصال کووالان به پروتئین وصل می‌باشد.



شکل ٥ ـ ۱ نمایش اتصالات کربوهیدراتها به مولکولهای لیپید و پروتئین در غشاء دو لایه

مجموعهٔ کربوهیدراتهای موجود در سطح خارجی غشاء را پوشش سلولی یا گلیکوکالیکس (glycocalyx) می‌نامند. به نظر می‌آید نقش کربوهیدراتها، حفظ غشاء در مقابل آسیبهای مکانیکی و شیمیایی و همچنین دور نگه داشتن مواد خارجی و سایر سلولها در فاصله خاص از غشاء به منظور جلوگیری از تداخلات ناخواسته پروتئین ـ پروتئین باشد. به این ترتیب بطور خلاصه می‌توان گفت، غشاهای بیولوژیک محتوی مولکولهای لیپیدی بصورت دو لایه هستند که مولکولهای پروتئین در بین آنها نفوذ کرده و پوششی از کربوهیدراتها در خارج غشاء قرار دارند. (شکل ٥ـ۱)

فصل دوم

فصل دوم
انتقال مواد از غشاء سلول

در انتهای این فصل باید بتوانید:

ـ با قانون انتشار فیک آشنا شوید و توضیح دهید که چگونه تغییر در گرادیان غلظت، سطح ، زمان و فاصله، انتقال انتشاری یک ماده را تحت تأثیر قرار خواهد داد.

ـ انتشار ساده و عوامل مؤثر برآن را بشناسید.

ـ انتشار تسهیل شده را بشناسد و تفاوت حامل و کانال را درک کنید.

ـ تفاوت انتشار ساده و تسهیل شده را بحث نمائید.

ـ با استفاده از غشاء سلول توضیح دهید که چگونه نفوذپذیری نسبی سلول به آب و مواد محلول باعث ایجاد فشار اسمزی می‌گردد.

ـ تمایز واژه اسمول، اسمولالیتی و تونیسیتی را بدانید.

ـ انتقال فعال را بشناسید.

ـ انواع انتقالهای فعال را براساس تفاوت مکانیزم دسته‌بندی نمائید.

ـ اهمیت هیدرولیز ATP در انتقال فعال اولیه و ثانویه را درک نمائید.

ـ اثر کاهش تولید ATPرا بر روی انتقالها بحث کنید.

چگونه مولکول‌ها و یونها از عرض غشاء سلولی عبور می‌نمایند؟ چگونه غشاء سلول بعنوان سدی در مقابل حرکت آنها عمل می‌نماید؟ و چگونه بعضی از ترکیبات اختصاصی غشاء به بعضی از مواد اجازه عبور داده تا وارد و یا خارج گردند؟ فرایند انتقال از عرض غشاء توسط سیستمهای مختلف در تمام سلولهای زنده انجام می‌شود. این سیستمها دارای چند نقش مهم هستند:

۱ـ تنظیم حجم و pH داخل سلولی به منظور ایجاد محیط مناسب برای فعالیت آنزیمی.

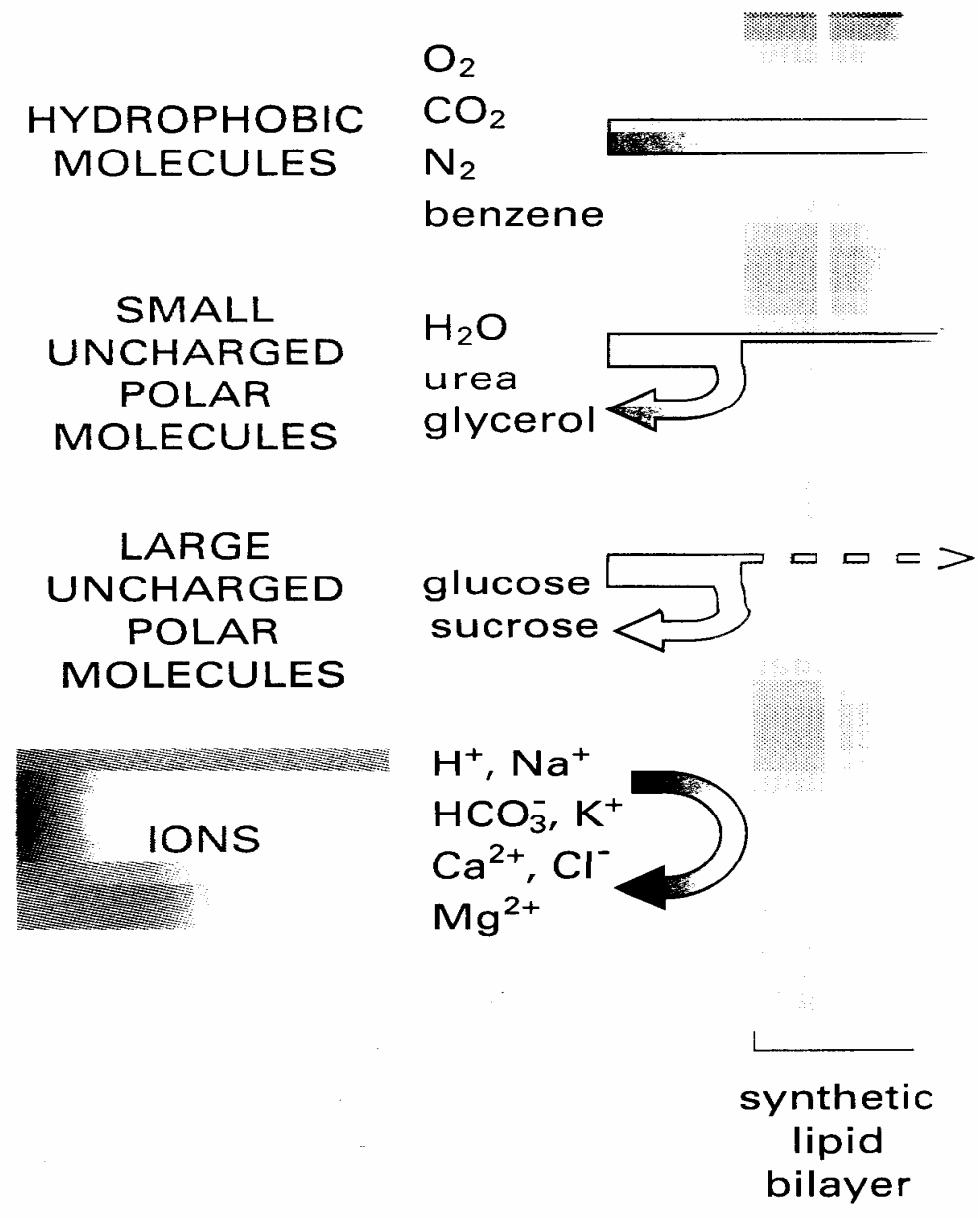
۲ـ تأمین مواد مغذی برای سلول و خروج مواد زاید.

۳ـ ایجاد گرادیانهای یونی که برای تحریک پذیری عصب و عضله ضروری است

سیستمهای انتقال را می‌توان براساس اندازه مواد منتقل شونده به دو گروه بزرگ تقسیم‌بندی نمود. سیستمهای انتقال یونها و مولکولهای کوچک در گروه انتقال مولکولی و سیستمهای انتقال مولکولها و ذرات بزرگ در گروه انتقال ماکرومولکولی قرار می‌گیرند. در این فصل به بررسی دو گروه انتقال پرداخته می‌شود.

انتقال مولکولی:

اگر غشاء لیپیدی فاقد پروتئین را در نظر بگیریم مشاهده می‌نمائیم در صورتی که زمان کافی باشد، هر مولکول از غشاء لیپیدی در جهت گرادیان شیمیائی (اختلاف غلظت) عبور می‌کند. مسلماً عبور مواد با یکدیگر متفاوت است. سرعت عبور مواد تا حدی بستگی به اندازه ذرات و حلالیت نسبی آنها در غشاء لیپیدی دارد. هر چه ذرات کوچکتر و حلالیت آنها در غشاء بیشتر باشد، سریعتر از غشاء عبور می‌نمایند. همانطور که شکل ۱ـ۲ نشان می‌دهد ذرات کوچک و قابل انحلال در چربی براحتی از غشاء عبور می‌نمایند. در حالیکه یونها و ذرات بزرگ قطبی بدون کمک کانالها و حاملین پروتئینی از غشاء عبور نمی‌نمایند.



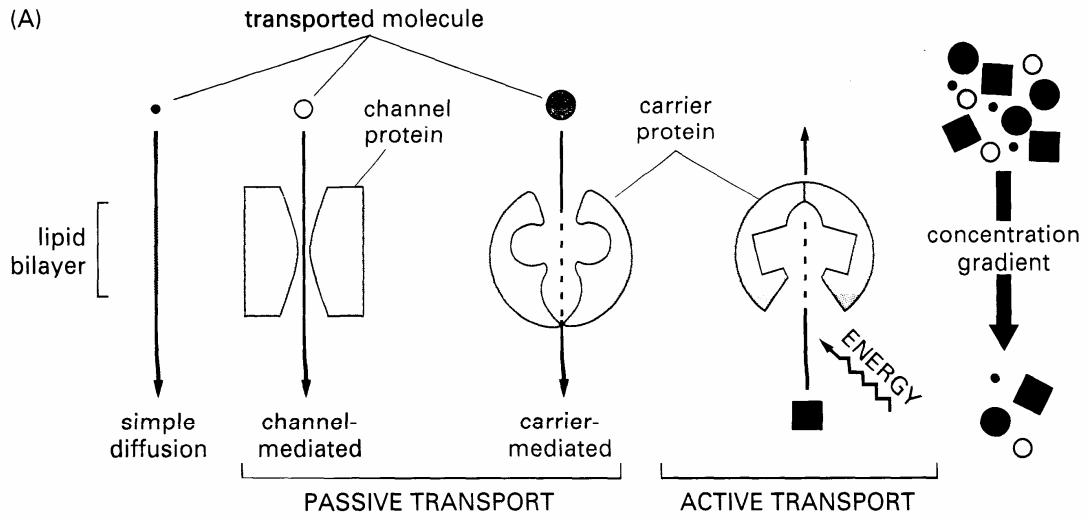
شکل ۱ـ۲ عبور مواد از غشاء سلول توسط انحلال.

به این دلیل، پروتئینهای خاصی بنام پروتئینهای انتقال دهنده در غشاء وجود دارند که مسئول انتقال یونها، قندها، اسیدهای آمینه، نوکلئوتیدها و بسیاری از متابولیتهای سلولی هستند. هر پروتئینی، گروه خاصی از مولکولها را منتقل می‌کند. اختصاصی بودن مولکولهای پروتئینی در انتقال مواد برای اولین بار در نیمه ۱۹۵۰ توسط مطالعاتی بدست آمد که ژنی خاص در باکتری موتاسیون یافته بود. در چنین شرایطی ، باکتری قادر به انتقال قندهای خاصی از غشاء پلاسمایی نبود در انسان نیز در بیماری ارثی Cystinuria، فرد قادر به بازجذب اسیدهای آمینه مثل سیستئین از ادرار و جذب آن از روده به خون نمی‌باشد. این امر موجب تجمع این اسید آمینه در ادرار می‌گردد که به نوبه خود می‌تواند منجر به تشکیل سنگهای Cystine در کلیه‌ها می‌شود.

دو گروه از پروتئینها در انتقال دخالت دارند. این دو گروه شامل حاملهای پروتئینی و کانالهای پروتئینی می‌باشند. حاملهای پروتئینی به ماده مشخصی اتصال یافته و به دنبال یکسری تغییر شکلهای فضایی مناسب، ماده را از یک سوی غشاء به سوی دیگر منتقل می‌نمایند. کانالهای پروتئینی به ماده موردنظر اتصال نمی‌یابند بلکه تشکیل منافذ آبی را می‌دهند که از عرض غشاء عبور می‌نمایند. زمانی که منافذ باز هستند اجازه می‌دهند ذرات خاص (معمولاً یونهای غیرآلی با اندازه و بار الکتریکی مناسب) از درون آنها عبور نمایند. واضح است که عبور از درون کانالها بسیار سریعتر از انتقال مواد توسط حاملها می‌باشد. تمام کانالها و بسیاری از حاملها اجازه می‌دهند تا مواد بصورت انتشار از غشاء عبور نمایند. اگر مولکول منتقل شونده، بدون بار الکتریکی باشد، نیروی محرکهٔ انتقال آن، اختلاف غلظت ماده در دو طرف غشاء یا گرادیان غلظتی (گرادیان شیمیایی) است و این گرادیان، جهت حرکت را مشخص می‌نماید. در حالیکه اگر ماده دارای بار الکتریکی باشد، گرادیان غلظتی و اختلاف پتانسیل الکتریکی (پتانسیل غشاء) انتقال ماده را تحت تأثیر قرار می‌دهند. مجموعه گرادیان الکتریکی و گرادیان شیمیائی، نیروی محرکهٔ خالص یا گرادیان الکتروشیمیایی را برای انتقال هر ذرهٔ باردار بوجود می‌آورد.

سلولها همچنین، پروتئینهای انتقال دهنده‌ای دارند که بطور فعال مواد را در خلاف گرادیان الکتروشیمیایی منتقل می‌نمایند. این نوع انتقال با هیدرولیز ATP و یا انرژی حاصل از گرادیان یونی همراه است.

شکل ۲ـ۲ خلاصه‌ای از انواع سیستمهای انتقال مولکولی را در غشاهای بیولوژیکی نشان می‌دهد.



شکل ۲ـ۲ انواع انتقال مواد از عرض غشا. در شکل انتقالهای انتشاری و فعال نمایش داده شده است.

سیستمهای انتقال مولکولی را بطور خلاصه می‌توان در دو گروه تقسیم‌بندی نمود:

۱ـ سیستمهایی که برای انتقال مواد احتیاج به انرژی ندارند.

۲ـ سیستمهایی که برای انتقال نیاز به مصرف انرژی دارند.

در دسته اول، مولکولها می‌توانند در جهت گرادیان الکتروشیمیایی وارد سلول یا از آن خارج گردند. این فرایند را انتشار[1] می‌نامند. ترکیبات آب‌گریز قادر هستند در بین مولکولهای لیپید حل شده و توسط انتشار ساده[2] از غشاء انتقال یابند امّا مولکولهای آبدوست برای عبور از عرض غشاء با مقاومتی از سوی ترکیب لیپیدی غشاء روبرو هستند. کانالها و حاملهای موجود در غشاء بشدت سرعت

۱. diffusion
۲. simple diffusion

انتقال این ترکیبات را توسط فرایند انتشار تسهیل شده[1] ، افزایش می‌دهند. هر دو نوع فرایند انتشار چه با حضور کانال و یا حامل و چه بدون آنها نیازی به انرژی نداشته و چنانکه ذکر شد مواد در جهت گرادیان الکتروشیمیایی منتقل می‌گردند. سمت راست شکل ۲ـ۲، دسته دوم از انتقال را نشان می‌دهد. در این گروه مواد در خلاف جهت گرادیان الکتروشیمیایی منتقل شده و برای انتقال خود احتیاج به مصرف انرژی دارند. این نوع انتقال را فعال می‌نامند. انتقال فعال به دو صورت انجام می‌شود: در انتقال فعال اولیه[2]، مستقیماً انرژی جهت انتقال مواد مصرف می‌شود، در حالیکه در انتقال فعال ثانویه[3] مصرف انرژی به صورت غیرمستقیم صورت می‌گیرد. به شناخت بیشتر هر یک از روش‌های انتقال مواد پرداخته می‌شود.

انتشار:

انتشار چیست و چه عواملی سرعت انتشار را تحت تأثیر قرار می‌دهد؟ ظرفی را در نظر گرفته که توسط صفحه متحرکی به دو قسمت تقسیم شده است. ماده‌ای را در حلال موجود در نیمه سمت چپ صفحه حل نموده در حالیکه نیمه سمت راست صفحه فاقد آن ماده است. آنگاه صفحه، به آهستگی برداشته می‌شود. با گذشت زمان، مشاهده می‌شود بتدریج غلظت ماده حل شده در نیمه سمت راست ظرف افزایش و در نیمه سمت چپ آن کاهش می‌یابد و در نهایت غلظت ماده در سراسر ظرف یکسان می‌گردد. توضیح فیزیکی این پدیده ساده است و مربوط به حرکت براونی[4] مولکولهاست. هر مولکول (شامل مولکول حل شده و حلال) براساس مقدار انرژی جنبشی خود دارای حرکت بوده و بطور تصادفی توسط مولکولهای مجاور تحت بمباران یکنواخت و ثابتی قرار می‌گیرد. نتیجه این عمل آن است که ذرات با انرژی بالا با دادن انرژی به ذراتی به سطح انرژی پایین‌تر موجب حرکت آنها از نقطه‌ای به نقطه دیگر می‌گردند. در مثال فوق به دلیل آنکه تعداد مولکولها در طرف چپ بیشتر است، تعداد برخورد، نیز بیشتر خواهد بود و جریان از سمت چپ به سمت راست می‌باشد و این عمل آنقدر ادامه می‌یابد تا غلظت ذرات در سراسر ظرف یکسان گردد.

لازم به ذکر است هرچند هر مولکول به تنهایی و بطور تصادفی در تمام جهات حرکت می‌نماید و بعبارتی انتشار در تمام جهات انجام می‌شود، امّا آن چه حائز است برایند حرکت مولکولها یا جریان خالص[5] می‌باشد که همیشه این جریان از ناحیه غلیظ به رقیق صورت می‌گیرد.

حال این سؤال مطرح می‌شود که سرعت انتشار ماده یا تعداد مولکول گرمهایی از ماده که در واحد زمان از محیط غلیظ به محیط رقیق عبور می‌نماید به چه عواملی بستگی دارد؟ برای بررسی عوامل مؤثر بر سرعت انتشار می‌توان از قانون اول Fick کمک گرفت. سرعت انتشار (J) یک ماده تابعی از عوامل زیر می‌باشد:

۱ـ سطح تشکیل دهندهٔ (A)؛ صفحه‌ای که مرز مشترک بین دو ناحیه محتوی غلظتهای متفاوت ماده حل شونده است.

۲ـ گرادیان غلظت یا گرادیان شیمیایی (dc/dx)؛ که نشاندهنده اختلاف غلظت (dc) ماده بعنوان تابعی از تغییر مسافت (dx) می‌باشد. بعبارت دیگر اگر غلظت ماده در ناحیه غلیظ در نقطه X1 برابر C1 و غلظت آن در ناحیه رقیق در نقطه X_2 برابر C_2 باشد، در اینحالت گرادیان شیمیایی برابر است با:

$$\frac{dc}{dx} = \frac{C_2 - C_1}{X_2 - X_1} \qquad (۱)$$

۳ ـ ضریب انتشار (D).

به این ترتیب قانون اول‌فیک بیان می‌نماید که:

---

۱ .facilitated diffusion
۲ . primary active transport
۳ .secondry active transport
٤ . brownian movement
٥ . net flow

$$J = -DA(\frac{dc}{dx}) \qquad (۲)$$

علامت منفی در رابطه (۱) به این منظور در نظر گرفته می‌شود که بتوان مقدار عددی J را مثبت بدست آورد زیرا از آنجایی که c2<c1 است مقدار عددی کسر $\frac{dc}{dx}$ منفی خواهد بود. قانون اول‌فیک در مورد انتشار مواد فاقد بار الکتریکی در محلولها بکار می‌رود، در حالیکه انتقال مواد بین داخل و خارج سلول از عرض غشاء لیپیدی صورت می‌گیرد. بدین ترتیب فرمول فیک به صورت زیر جهت نشان دادن سرعت انتشار مواد از غشاء لیپیدی (j^m) تغییر می‌نماید:

$$J^m = -PA\ (C_2 - C_1) = -P.A.\ \Delta C \qquad (۳)$$

که P را ضریب نفوذپذیری می‌نامند و برابر است با :

$$P = \frac{D^m.K_p}{X} \qquad (۴)$$

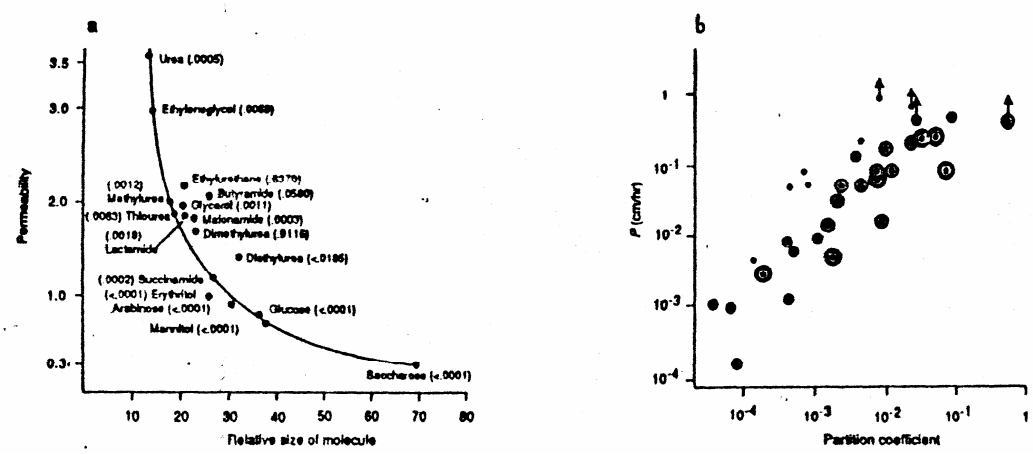
D^m ؛ ضریب نفوذپذیری ماده از غشاء لیپیدی، X؛ ضخامت غشاء و K_p؛ ضریب جداسازی[1] ماده بین فاز الکترولیتی و لیپیدی است. به این ترتیب به راحتی می‌توان نشان داد که جریان ماده از عرض غشاء دو لایه لیپیدی، شکلی از قانون فیک را دنبال می‌کند که در آن ΔC اختلاف غلظت ماده بین دو فاز آبی است.

حال که انتشار و عوامل مؤثر روی سرعت انتشار شناخته شد می‌توان انواع انتشار را بررسی نمود.

۱ـ انتشار ساده: در این نوع انتقال، موادی که فاقد بار الکتریکی هستند توسط فرایند حل شدن، از عرض غشاء عبور کرده و به سمت دیگر سلول منتقل می‌گردند. از آنجایی که غلظت مولکولهای بدون بار در یک طرف غشاء بیش از طرف دیگر است، جریان خالص در جهت گرادیان شیمیایی (از محیط غلیظ به محیط رقیق) صورت می‌گیرد. جریان تا آنجا ادامه می‌یابد که گرادیان غلظتی مولکولهای منتقل شونده در دو طرف غشاء یکسان گردد. در این زمان، میزان جریان خالص صفر خواهد شد.

عواملی مانند اندازه و میزان حلالیت، توانایی مولکولها را در انتقال از عرض غشاء تحت تأثیر قرار می‌دهند. اثر اندازه مولکولها روی نفوذپذیری آنها از غشاء در شکل ۲ـ۳a نمایش داده شده است. همانطور که می‌بینید با افزایش اندازه مولکولی، نفوذپذیری غشاء سلولی بشدت کاهش می‌یابد. شکل ۲ـ۳b نفوذپذیری غشاء را برای ترکیبات مختلف در برابر حلالیت آنها در لیپید نشان می‌دهد.

1 - Partition Gefficient



شکل ۳ـ۲: نمایشی از نفوذپذیری غشاء بعنوان تابعی از اندازهٔ مولکولی و حلالیت

براساس رابطه (۴) با افزایش ضریب جداسازی ، ضریب نفوذپذیر مولکولها بیشتر می شود و بر اساس رابطه (۳) با افـزایش ضـریب نفوذپذیری، سرعت انتشار نیز افزایش می‌یابد. برای مثال دی‌اکسیدکربن (CO_2) و اکسیژن (O_2) از ترکیباتی می‌باشند که از طریق انتشار ساده منتقل می‌گردند. از آنجایی که حلالیت CO_2 در غشاء سلول به مراتب بیشتر از حلالیـت O_2 اسـت، سـرعت انتـشار آن حدود ۲۰ برابر سرعت انتشار اکسیژن است.

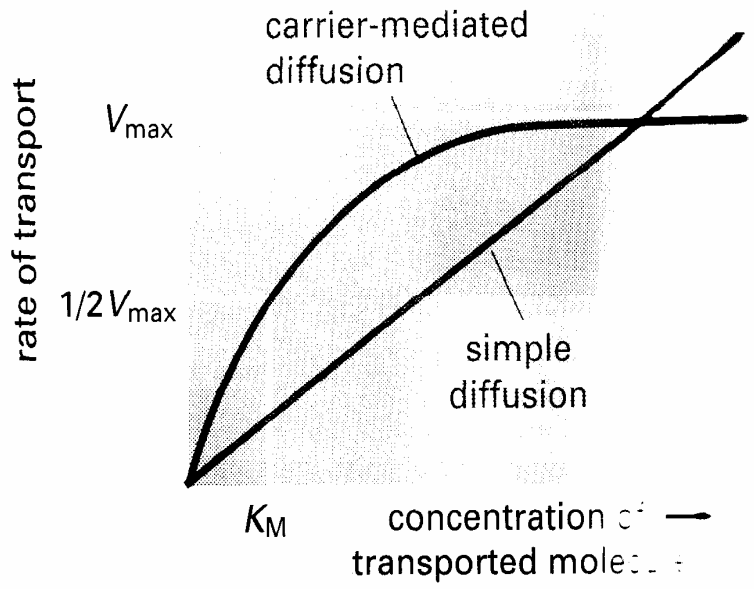
۲ـ انتشار تسهیل شده: بعضی از مواد نظیر اسیدهای آمینه و قندها نه تنها مولکولهای بزرگی هستند بلکـه در سـاختمان آنهـا گروههایی با بار الکتریکی نیز وجود دارند. همچنین یونهایی از جمله سدیم، پتاسیم، کلسیم، کلر به دلیل هیدراته شـدن انـدازه آنهـا بزرگ بوده و دارای بار الکتریکی نیز می‌باشند. در نتیجه نفوذپذیری غشاء به اینگونه مواد بسیار پایین است و این مواد نمی‌تواننـد از طریق انتشار ساده از غشاء عبور نمایند. انتشار این دسته از مواد توسط انتشار تسهیل شده صورت می‌گیرد. در طول انتـشار تـسهیل شده مواد بدون صرف انرژی در جهت گرادیان الکتروشیمیایی منتقل می‌گردند. برای انجام انتشار تسهیل شـدهٔ اسـیدهای آمینـه و قندها نیاز به حامل و برای انتشار یونها نیاز به وجود کانال در غشاء است.

انتشار تسهیل شده توسط حامل: حامل یک پروتئین سرتاسری در ضخامت غشاء اسـت، مولکولهـای حامـل دارای جایگـاه خاص برای اتصال به ماده منتقل شونده می‌باشند. زمانیکه ماده منتقل شونده به جایگاه خود اتـصال یابـد تـشکیل کمـپلکس مـاده منتقل شونده ـ حامل را می‌دهد. تشکیل کمپلکس سبب تغییر شکل فضائی حامل گشته و ماده منتقـل شـونده را بـه سـمت دیگـر غشاء یعنی محیط رقیق منتقل می‌نماید.

خصوصیات و رفتار حرکتی انتشار تسهیل شده با انتشار ساده تفاوتهایی به شرح زیر دارد:

ـ *اشباع شدن*[1] : همچنانکه قبلاً بیان شد طبق رابطه (۲) سرعت انتشار ساده مواد متناسب با اختلاف غلظت آن ماده اسـت بعبـارتی اگر اختلاف غلظت ماده‌ای دو برابر شود سرعت انتشار آن ماده نیز دو برابر می‌شود. این نکته در مورد انتـشار تـسهیل شـده صـدق نمی‌کند. از آنجائیکه در انتشار تسهیل شده، تعداد حاملها محدود است، این نوع انتشار قابل اشباع شدن است. شـکل (۴ـ۲) انتـشار ساده و تسهیل شده را مقایسه می‌نماید.

۱ . saturation



شکل ٤ـ۲ مقایسه سرعت انتقال مواد به طریق انتشار ساده و تسهیل شده

در شکل ۴-۲ مقایسهٔ سرعت انتقال در مقابل غلظت ماده منتقل شونده رسم شده است. در انتشار ساده، سرعت انتقال، بطور خطی وابسته به غلظت ماده منتقل شونده است. در حالیکه در انتشار تسهیل شده، در ابتدا با افزایش غلظت ماده منتقل شونده، سرعت انتقال افزایش می‌یابد، امّا از آنجایی که تعداد حاملها محدود است، در غلظتهای بالا که همهٔ حاملها اشباع می‌گردند افزایش بیشتر غلظت تأثیر قابل توجهی در سرعت انتقال نخواهد داشت. به این ترتیب، در زمانی که سیستم اشباع می‌شود، انتشار تسهیل شده با حداکثر سرعت (V_{max}) صورت می‌گیرد.

ـ *مهار رقابتی و مهار غیرقابل برگشت:*[1] در مهار رقابتی، دو ماده A و B که دارای حامل مشترکی برای انتقال هستند به منظور اتصال به حامل رقابت می‌نمایند. اگر ماده B به محیط اضافه شود اتصال ماده A به حامل کاهش می‌یابد زیرا مولکولهای حامل که برای انتقال ماده A در دسترس است توسط ماده B که دارای غلظت بیشتری است اشغال می‌گردد و به عکس. به این ترتیب، انتقال ماده A توسط مهار مکانهای اتصالی آن کاهش می‌یابد.

مهار کننده‌های غیرقابل برگشت با تخریب مکانهای فعال یا گیرنده‌های موجود در حامل سبب کاهش انتقال ماده می‌گردند.

ـ *اختصاصی بودن حامل*[2] : حاملها تا حدودی اختصاصی عمل می‌نمایند . یک حامل ممکن است یک اسید آمینه یا گروهی از اسیدهای آمینه را منتقل نماید، در حالیکه حامل دیگری یک قند یا گروهی از قندها را منتقل می‌نماید، برای مثال، سه سیستم مجزا برای انتقال اسیدهای آمینه وجود دارد:

الف ـ حاملهای منتقل کننده اسیدهای آمینه خنثی

ب ـ حاملهای منتقل کننده اسیدهای آمینه بازی

ج ـ حاملهای منتقل کننده اسیدهای آمینه اسیدی

۱. competitive & irreversible inhibition

۲. carrier specificity

جدول شماره ۲ـ۱ ، بعضی از انواع منتقل کننده‌های گلوکز را در نقاط مختلف بدن نشان می‌دهد.

بافت	نـــوع حامـــل گلـــوکـــز		
	GT1	GT3	GT5
مغز	+	−	−
بیضه	+	−	−
طحال	+	−	−
تیموس	+	−	−
عضله			
سولئوس	+	−	+
دیافراگم	+	−	+
قلب	+	−	+
گاستروکنیموس	+	−	+
آئورت و بزرگ سیاهرگ	+	+	+
چربی	+	−	+
کلیه	+	+	+
مثانه	+	−	+
کبد	−	+	-
پانکراس			
کل	−	+	−
جزایر	−	+	−
معده	+	−	−
روده کوچک	+	+	−
غده فوق کلیه	+	−	−

جدول ۱ـ۲ بعضی از انواع حاملهای گلوکز در بدن نشان داده شده است

انتشار تسهیل شده توسط کانالها: ذرات آبدوست و یا ذرات باردار و یونیزه مانند سدیم، پتاسیم، کلر، کلسیم و ... قادر به انحلال در غشاء نبوده و برای انتقال آنها از عرض غشاء حامل نیز وجود ندارد، این گونه مواد از طریق کانالها منتقل می‌گردند. در واقع سلول‌ها در سیستم‌های کنترل و پیام‌رسانی (Cell Signaling) خود از گرادیان الکتروشیمیایی استفاده می‌نمایند به این صورت که وقتی کانال‌ها باز شوند، یونها در جهت گرادیان الکتروشیمیایی وارد و یا از سلول خارج می‌گردند. یک کانال معمولاً از چند پروتئین و گاهی از یک پروتئین تشکیل می‌گردد. کانالها در قسمت مرکزی خود دارای منفذ آبی می‌باشند. گروهی از کانالهای پروتئینی وجود دارند که غشاهای سلولی به عبارت دیگر سیتوپلاسم دو سلول مجزا را به یکدیگر ارتباط می‌دهند این گروه از کانال‌ها به نام اتصالات شکافی[1] اطلاق می‌گردند. این کانال‌ها دارای نفوذپذیری بالا و منفذ نسبتاً بزرگ می‌باشند و در نتیجه اختصاصی برای عبور یون‌ها نمی‌باشند. اما بیشتر کانال‌های پروتئینی، سیتوپلاسم را به مایع خارج سلولی مرتبط می‌سازند و

۱ . gap junction

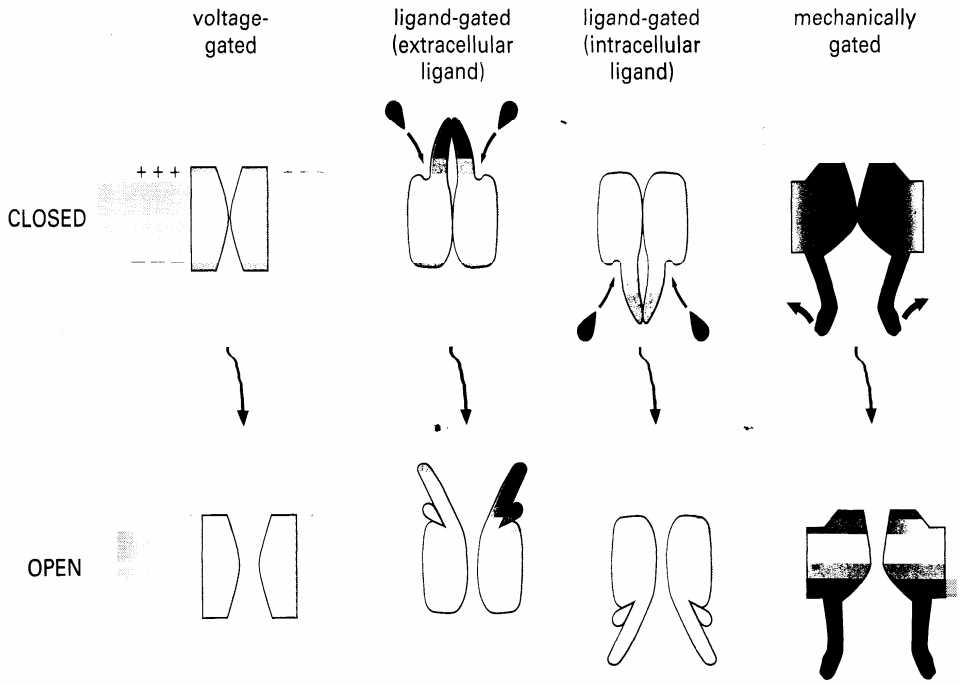
ضرورتاً منفذ آنها بسیار باریک است و در بسیاری موارد کانال نیز بسیار انتخابی عمل می‌نماید و از آنجایی که کانال‌ها برای انتقال یون‌های غیرآلی به کار می‌روند نام کانال‌های یونی را به خود اختصاص داده‌اند. کانال‌ها این برتری را نسبت به حامل‌ها دارند که قادرند در هر ثانیه یک میلیون یون را عبور دهند و سرعت آنها هزار بار سریعتر از سرعت حامل‌های پروتئینی است. کانال‌های یونی به طور اختصاصی اجازه می‌دهند که یون‌ها به سرعت در جهت گرادیان الکتروشیمیایی از غشاء عبور نمایند.

کانال‌ها به طور دایم باز نیستند و توسط محرک‌های متعددی باز می‌گردند، محرک‌های اصلی که سبب باز شدن کانال‌های یونی می‌گردند به قرار زیر می‌باشند:

۱ـ تغییر ولتاژ در غشاء سبب بازکردن کانال‌های وابسته به ولتاژ (Voltage – gated channel) می‌گردد.

۲ـ عوامل مکانیکی مانند کشش سبب بازشدن نوع دیگری از کانال‌ها به نام (Mechanically – gated channel) یا stretch gated channels می‌گردد.

۳ـ اتصال بعضی از مواد سبب فعال شدن کانال‌هایی با نام ligand-gated channel می‌شود. این لیگاندها می‌توانند یک ماده خارج سلولی مانند نوروترانسمیتر یا یک ماده داخل سلولی مثل یون و یا یک نوکلئوتید باشد. شکل ۵ـ۲، بعضی از انواع محرکهای بازکننده کانال را نشان می‌دهد.



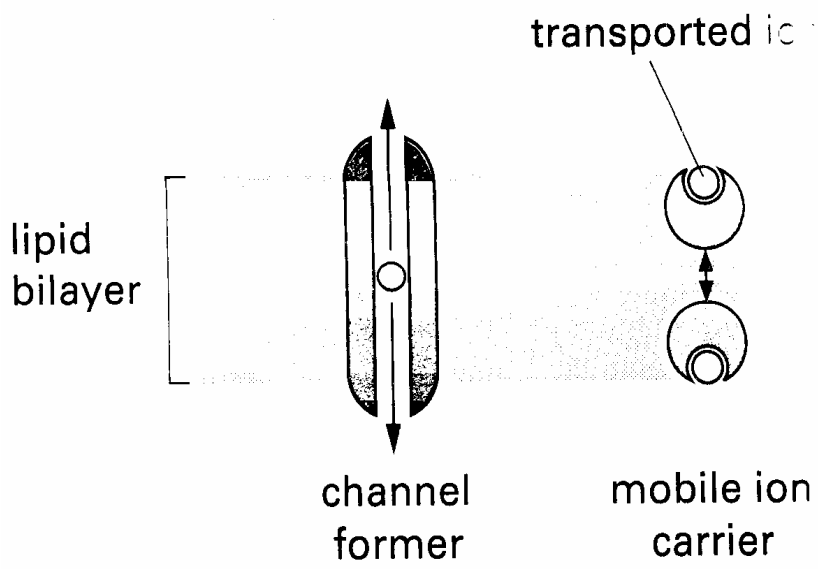
شکل ۵ـ۲ کانالها می‌توانند توسط محرکهایی مثل ولتاژ، مواد شیمیایی (لیگاند) و یا عوامل مکانیکی باز و بسته گردند.

تاکنون بیشتر از صد نوع کانال یونی در سلول‌ها پیدا شده است. یک گروهی از کانال‌های یونی که در غشاء پلاسمایی تمام حیوانات پیدا شده است، کانال‌های پتاسیمی است، گروهی از این کانالها حتی در شرایط استراحت سلول باز بوده و بنام کانالهای پتاسیمی نشتی (K^+ leak channel) اطلاق می‌گردند، این کانالها نفوذپذیری بالایی نسبت به پتاسیم در مقایسه با سایر یونها دارند و در ایجاد و حفظ و پتانسیل استراحت غشاء نقش دارند.

آیونوفورها[1]

آیونوفورها مولکولهای کوچک آب‌گریز بوده که در غشاهای لیپیدی حل می‌گردند و نفوذپذیری غشاء به یون‌های غیرآلی را افزایش می‌دهند. بیشتر آنها توسط میکروارگانیسم‌ها ساخته شده و به طور وسیع در افزایش نفوذپذیری غشاء در مطالعات مربوط به غشاهای سنتتیک، سلولها و یا ارگانل‌های سلولی به کار می‌روند. دو گروه از آیونوفورها که در شکل نمایش داده شده است به قرار زیر می‌باشد:

- حامل‌های متحرک یونی[2]
- حامل‌های تشکیل دهنده کانال[3]



شکل ٦ـ۲ نمایشی از آیونوفورها که در دو گروه حاملهای متحرک یونی و حاملهای تشکیل دهنده کانال تقسیم شده‌اند.

والینومایسین مثالی از یک حامل متحرک یونی است که پتاسیم را در جهت گرادیان الکتروشیمیایی منتقل می‌نماید. گرامیسیدین A مثالی از آیونوفورهای تشکیل دهنده کانال است که دو مولکول آن تشکیل یک کانال را در عرض غشاء داده و اجازه عبور به کاتیونهایی با یک بار مثبت را در جهت گرادیان الکتروشیمیایی می‌دهد.

اسمز[4]

به طورکلی یکی از مشکلات عمدهٔ سیستم‌های بیولوژیک همواره این بوده که سلول چگونه می‌تواند از انتشار اجزاء خود به محیط اطراف جلوگیری نماید. راه‌حل این مشکل تکامل غشای سلولی است ، به طوریکه به اجزای آلی غیرقابل نفوذ گردد و آنها را در خود حفظ نماید. با وجودیکه غشاهای سلولی به این ترتیب مشکل حفظ مواد درون خود را حل نموده‌اند لکن مشکل جدیدی بوجود می‌آید و آن این که با توجه با حضور مواد آلی در داخل، سلول چگونه تعادل اسمزی خود را حفظ نماید. در این قسمت به بررسی چگونگی این عمل پرداخته می‌شود.

---

۱. ionopohores
۲. mobile ion carriers
۳. channel formers
٤. osmosis

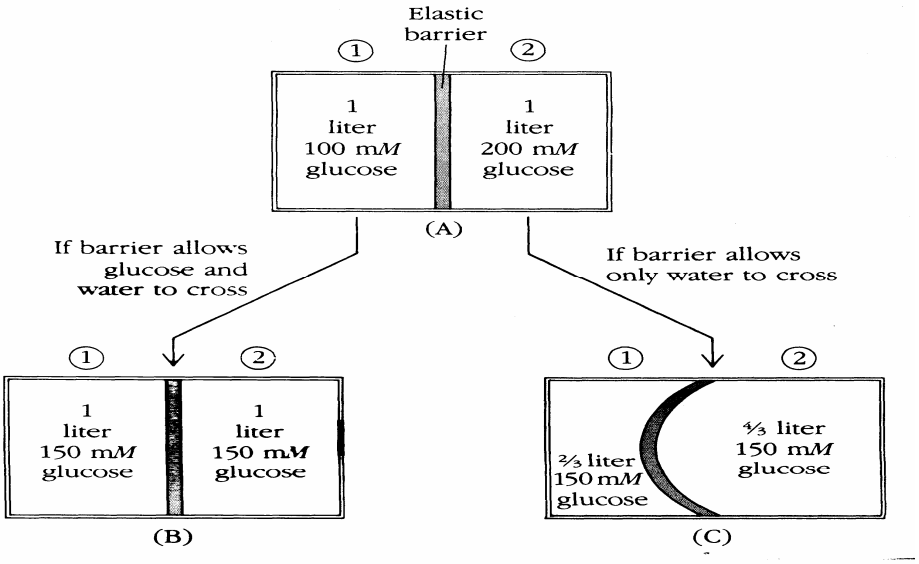
اسمز مکانیزمی است که سبب عبور جریان حجیم آب از عرض غشاء می‌شود، به منظور اینکه عمل اسمز انجام گیرد باید دو شرط زیر برقرار باشد:

۱ـ غلظت ذرات در یک سمت غشاء بیشتر از طرف دیگر باشد.

۲ـ غشا باید یک غشای نیمه تراوا باشد، یعنی نفوذپذیری غشاء به ذرات، پایین‌تر از نفوذپذیری غشاء به آب باشد.

یونها، ذرات بسیار مناسبی برای ایجاد جریان اسموتیک آب می‌باشند زیرا، اولاً نفوذپذیری غشاء به یونها بسیار کمتر از نفوذپذیری آن به آب است و ثانیاً یون‌ها توسط پمپ‌های ATP_{ase} در داخل و یا خارج سلول تغلیظ می‌گردند. همچنان که ذکر شد علت انجام اسمز، تغلیظ ذرات در یک سمت غشاء می‌باشد. تغلیظ ذرات منجر به کاهش غلظت آب می‌گردد. در نتیجه آب از محیطی با غلظت بالاتر به محیطی با غلظت پایین‌تر جریان می‌یابد تا تعادل در دو طرف برقرار گردد.

فشار اسمزی: برای درک بهتر اسمز و فشار اسمزی ظرفی را در نظر بگیرید که به دو قسمت مساوی تقسیم شده و توسط محلولهای گلوکز با غلظتهای مختلف ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌مولار پر شده‌اند. مادهٔ حایل بین دو بخش از جنس قابل ارتجاعی است که میتواند آزادانه کشیده شود (شکل A–۷–۲). اگر فرض کنیم که حایل به آب و گلوکز (هر دو) نفوذپذیر باشد در این صورت آب از جائیکه رقیق‌تر است به جائی انتشار مییابد که غلیظ‌تر است (براساس گرادیان) و گلوکز نیز از جائیکه غلیظ‌تر است به جائی میرود که غلظت کمتری دارد . حرکت آب و گلوکز آنقدر ادامه مییابد تا اینکه غلظت این دو در هر دو طرف مساوی شود و پس از آن هیچ تغییری در حجم محلول در دو طرف غشاء صورت نمی‌گیرد (شکل B–۷ـ۲).



شکل ۷ـ۲: انتقال آب براساس فشار اسمزی

حال فرض کنید که غشاء حائل فقط به آب اجازهٔ عبور دهد. در این صورت نتیجهٔ متعددی در پی خواهد داشت. در این شرایط آب در جهت گرادیان از جائیکه غلظت بالاتری دارد به جائی میرود که غلظت پائین‌تری دارد. این در حالی است که از دست رفتن آب با جذب گلوکز جبران نمی‌شود. در حالیکه خروج آب از محیط رقیق به سمت محیط غلیظ‌تر ادامه مییابد حجم محیط غلیظ افزایش یافته و برعکس حجم محیط رقیق کمتر می‌شود. تجمع آب فشاری را بر روی غشاء ارتجاعی اعمال می‌کند و باعث می‌شود که غشاء برای تطبیق تغییرات حجم، به سمت محیط رقیق‌تر کشیده شود (شکل C–۷–۲). تغییرات حجمی حاصل، غلظت ذرات اسموتیکی محیط رقیق را بالا برده وغلظت ذرات اسموتیکی محیط غلیظ را کاهش می‌دهد. این عمل تا یکسان شدن اسمولاریته در دو طرف غشاء ادامه مییابد.

اصطلاحاً فشاری را که مانع از عمل اسمز می‌گردد فشار اسمزی می‌گویند.

فشار اسمزی محلول بستگی به تعداد ذرات در محلول دارد. در واقع، برای بررسی مسائل مربوط به حرکت آب باید غلظت ذرات را در محیط دانست. غلظت ذرات اسموتیکی به صورت اسمولاریتی (Osmol/Liter) و یا اسمولالیتی (Osmol/kgH2O) بیان می‌شود. برای درک بهتر این غلظت‌ها به مثال زیر توجه کنید. اگر مقداری شکر در یک لیتر آب خالص حل شود، ملکولهای شکر بخشی از فضای اطراف را که قبلاً توسط ملکولهای آب اشغال شده بود را پر می‌کنند، در نتیجه حجم محلول افزایش می‌یابد. همانطور که میدانید غلظت یک ماده با تعداد ملکولهای آن ماده در واحد حجم محلول تعیین می‌گردد. پس، غلظت آب در محلول رقیق آب و شکر کمتر از زمانی است که آب خالص داشتیم. برای مقایسهٔ غلظت آب در محلولهای مختلف، از مفهوم اسمولاریته استفاده می‌شود. اگر یک مول از ذرات حل شونده غیرقابل تجزیه،مانند گلوکز در یک لیتر محلول حل شده باشد، محلول موردنظر اسمولاریته‌ای برابر با یک اسمول خواهد داشت. هر چه اسمولاریته محلولی بیشتر باشد غلظت آب آن محلول کمتر است. در محلولهای بیولوژیک مهم نیست که ذرهٔ حل شده چه باشد، یعنی غلظت آب به طور متوسط در محلولهای یک اسمول گلوکز، ساکاروز و اوره یکی است.

مولاریته به عنوان تعداد مولهای ماده حل شده در هر لیتر محلول، اما مولالیته به عنوان تعداد مولهای ماده حل شده در هر کیلوگرم از حلال بیان می‌شود . یعنی یک لیتر محلول حاوی یک مول از ملکولهای بزرگ مثل پروتئین نسبت به یک لیتر محلول حاوی یک مول ملکولهای کوچک مانند اوره، آب کمتری دارد. بنابراین محلول پروتئینی مولالیتهٔ بیشتری نسبت به محلول اوره دارد گرچه هر دو محلول دارای یک مولالیته هستند.

حلال ذرات در بدن آب می‌باشد و یک کیلوگرم آب، حجمی معادل یک لیتر دارد. بنابراین می‌توان گفت در دمای طبیعی بدن، غلظت ذرات براساس اسمولاریتی برابر با غلظت آنها براساس اسمولالیتی است. در تعیین اسمولاریته (اسمولالیته) یک محلول بایستی توجه شود که از حل شدن ماده در یک محلول، چند جزء ایجاد می‌گردد. یعنی زمانی که یک مولکول گرم بر لیتر (۱ مولار) ماده‌ای که به i ذره در حلال تجزیه می‌گردد دارای غلظتی برابر با i Osmole/liter یا اسمولاریتی برابر با i است. برای مثال، محلول ۱ مولار سدیم کلراید که به دو ذره تجزیه می‌گردد دارای اسمولاریتی ۲ و محلول ۱ مولار کلسیم کلراید که به سه ذره تجزیه می‌گردد دارای اسمولاریتی ۳ است.

بدین ترتیب محلول ۰/۵ مولار کلرور سدیم و محلول ۰/۳۳ مولار کلرور کلسیم که دارای اسمولاریتی یکسان هستند بطور تئوری دارای فشار اسمزی یکسان نیز می‌باشند. اما در حقیقت، فشار اسمزی این دو محلول کمی از فشار اسمزی محلول‌های ایده‌ال اختلاف دارد. برای مثال در حالت ایده‌ال، کلرور کلسیم به ۳ ذره تجزیه می‌گردد ولی در یک محلول واقعی تعداد ذرات حاصل از تجزیه کلرور کلسیم برابر با ۲/۵۸ می‌باشد.

در نهایت باید توجه داشت اسموز پدیده‌ای است غیرفعال و نیاز به صرف انرژی ATP ندارد. بجز برای پمپ کردن خون، تمام حرکت آب در بدن از طریق اسموز انجام می‌شود. جریان اسموتیک از اکثر غشاهای بیولوژیک از طریق انتشار ساده نبوده، بلکه بصورت جریان توده‌ای (bulk flow) است و مشابه با جریان ایجاد شده توسط گرادیان فشار است. کلیه یک ماشین اسموتیک است و حجم آب بدن را از طریق اسموز کنترل و تنظیم می‌کند.

مشکلات بالینی که با دخالت اسموز بوجود می‌آید شامل: ادم ریوی[۱]، اسهال کودکان[۲]، وبا[۳] و التهاب بافتها حاصل عدم تعادل اسموزی است و میتواند با استفاده از روشهای اسموتیک درمان شود. از جمله این روش‌ها Oral rehydration therapy است.

۱. Pulmonary edema
۲. Childhood diarrha
۳. Cholera

تصفیه یا فیلتراسیون:

در فیلتراسیون حرکت حلالهایی چون آب و مواد حل شونده‌ای مثل شکر، از غشایی با نفوذپذیری انتخابی تحت اثر جاذبه با فشار مکانیکی (که معمولاً فشار هیدرواستاتیک است) ایجاد میشود. چنین حرکتی همیشه از یک محیط با فشار بیشتر به محیطی با فشار کمتر صورت می گیرد و مادام که بین دو محیط اختلاف فشار وجود دارد، این حرکت ادامه مییابد. بیشتر ملکولهای کوچک تا متوسط میتوانند توسط فشار فیلتراسیون از غشا رانده شوند.

فیلتراسیون روند بسیار مهمی است که طی آن آب و مواد غذایی از خون به مایع خارج سلولی وارد و در دسترس سلولها قرار می‌گیرند. هم‌چنین فیلتراسیون نیروی اولیه است که روند تشکیل ادرار را شروع مینماید.

چروکیده شدن و متورم شدن سلول‌ها:

زمانی که فشار اسمزی مایع بین بافتی افزایش یابد آب داخل سلول توسط اسمز خارج می‌گردد. با خروج آب از داخل سلول، سلول چروکیده شده و مواد داخل آن تغلیظ می‌گردد. خروج آب از سلول تا زمانی ادامه می‌یابد که فشار اسمزی دو طرف سلول یکسان گردد. به عکس، اگر فشار اسمزی مایع خارج سلولی کاهش یابد آب وارد سلول می‌گردد تا فشار اسمزی مایع داخل و خارج سلول یکسان شود. در تحت این شرایط، به دلیل ورود آب به داخل سلول، سلول متورم می‌گردد. زمانی که سلول در محلولی قرار گیرد که غلظت مواد در این محلول مشابه با غلظت آنها در مایع خارج سلولی باشد، تغییر حجمی در سلول حاصل نمی‌گردد. این محلول به نام محلول ایزوتونیک نامیده می‌شود. زمانی که سلول در محلولی قرار گیرد که غلظت مواد محلول بیشتر از غلظت آن در مایع خارج سلولی باشد آب از سلول خارج شده و حجم کاهش می‌یابد، این محلول بنام محلول هیپرتونیک نامیده می‌شود. در نهایت اگر سلول در محلولی قرار گیرد که غلظت ذرات آن کمتر از غلظت ذرات در مایع خارج سلولی باشد آب از محلول خارج سلول وارد سلول می‌گردد و سبب افزایش حجم سلول می‌گردد. این محلول به نام محلول هیپوتونیک نامیده می‌شود.

تونیسیتی:

در اینجا لازم است اشاره‌ای به اختلاف تونیسیتی و اسمولاریتی شود. همچنانکه گفته شد اسمولاریتی تابعی از تعداد ذرات موجود در محلول است در حالی که تونیسیتی تابع کیفیت اسمز ایجاد شده توسط ذرات است. برای مثال دو سلول مختلف را در نظر بگیرید، سپس تعداد ذرات مساوی از ماده‌ای را به محیط خارج سلولی هر یک از دو سلول فوق اضافه نمائید. در این حالت متناسب با تعداد ذرات اضافه شده به محیط ، اسمولاریتی محلول خارج سلولی افزایش می‌یابد. در صورتی که غشاء یکی از این دو سلول به ذرات فوق نفوذناپذیر باشد آب از داخل سلول به خارج سلول منتقل گشته و سلول چروکیده می‌شود. در این مورد نه تنها محلول خارج سلولی یک محلول هیپراسمولار است بلکه یک محلول هیپرتونیک نیز هست. اما در صورتی که غشای سلول دوم به ذرات اضافه شده در محلول خارج سلولی نفوذپذیر باشد ذرات فوق بین مایع داخل و خارج سلول به طور یکسان توزیع می‌گردد. در این حالت محلول خارج سلولی یک محلول هیپراسمولار ایزوتونیک است زیرا هیچ‌گونه آبی بین مایع داخل و خارج سلولی توزیع نگردیده است.

انتقال فعال:

در بخشهای قبل گفته شد که مواد قادرند براساس گرادیان الکتروشیمیایی از عرض غشاء عبور نمایند. اما فرایند انتقالی دیگری نیز وجود دارد که در طی آن، عمدتاً مواد از محیط رقیق به محیط غلیظ منتقل می‌گردند. در این نوع انتقال مانند انتشار تسهیل شده از یک پروتئین سرتاسری در ضخامت غشا، به عنوان منتقل کننده مواد استفاده می‌شود. به دلیل آنکه این نوع انتقال نیاز به انرژی متابولیکی و یا هیدرولیز ATP دارد بنام انتقال فعال نامیده می‌شود. براساس آن که در طول روند انتقال مواد، مصرف انرژی به طور مستقیم و یا غیرمستقیم صورت گیرد می‌توان انتقال فعال را به دو گروه انتقال فعال اولیه و انتقال فعال ثانویه تقسیم‌بندی نمود.

انتقال فعال اولیه: در مدل کلی انتقال فعال اولیه، یک مولکول پروتئینی به نام پمپ در ضخامت غشاء در نظر گرفته شده است که دارای خاصیت آنزیمی بوده و مکان‌های اتصالی اختصاصی جداگانه برای ماده منتقل شونده و ATP را داراست. در این نوع انتقال به عنوان نمونه می‌توان پمپ سدیم ـ پتاسیم و پمپ کلسیم را بررسی نمود.

پمپ سدیم ـ پتاسیم (Na,K-ATPase):

همچنان که قبلاً ذکر گردید در بیشتر حیوانات غلظت سدیم در خارج و غلظت پتاسیم در داخل سلول بالا است. در نتیجه براساس گرادیان شیمیایی، سدیم به سلول وارد و پتاسیم از سلول خارج می‌گردند. پمپ سدیم ـ پتاسیم یک سیستم انتقالی فعال است که مجدداً برخلاف گرادیان غلظتی پتاسیم را به داخل و سدیم را به خارج سلول منتقل می‌نماید.

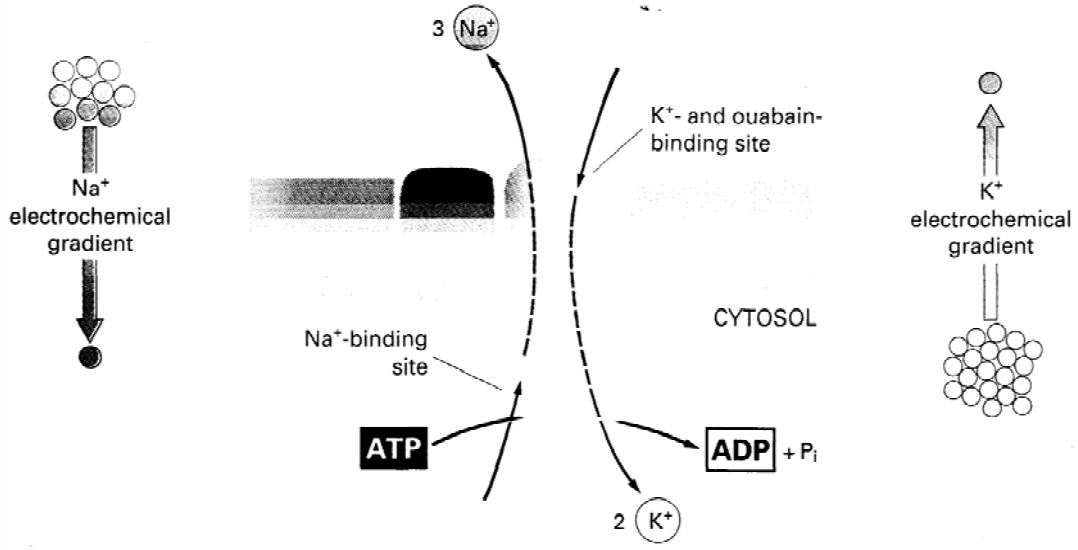
از نظر ساختمانی،این پمپ یک پروتئین سرتاسری در ضخامت غشاء است که دارای دو زیر واحد α (وزن مولکولی ـ ۱۱۲ کیلو دالتن) و β (وزن مولکولی ۳۴۰ کیلو دالتون) می‌باشد. به احتمال قوی این پروتئین به صورت تترامر $\alpha_2\ \beta_2$ در غشای سلول قرار دارد. زنجیره β محتوی اولیگوساکارید در سطح خارج سلول بوده و عمل آن دقیقاً مشخص نمی‌باشد. اگر چه در جاگذاری مولکول پمپ بداخل غشاء و همچنین بروز خاصیت ATP_{ase} در زیر واحد α نقش مهم دارد . هر زیرواحد α سه ویژگی را در ساختمان خود نشان می‌دهد که حضور آن برای انجام عمل پمپ ضروری است. این سه ویژگی شامل:

۱ـ وجود سه گیرنده برای اتصال یونهای سدیم در قسمت سیتوپلاسمی

۲ـ وجود دو گیرنده برای انتقال یونهای پتاسیم در قسمت خارج سلولی

۳ـ مکان اتصالی اختصاصی برای ATP در قسمت داخل سلولی

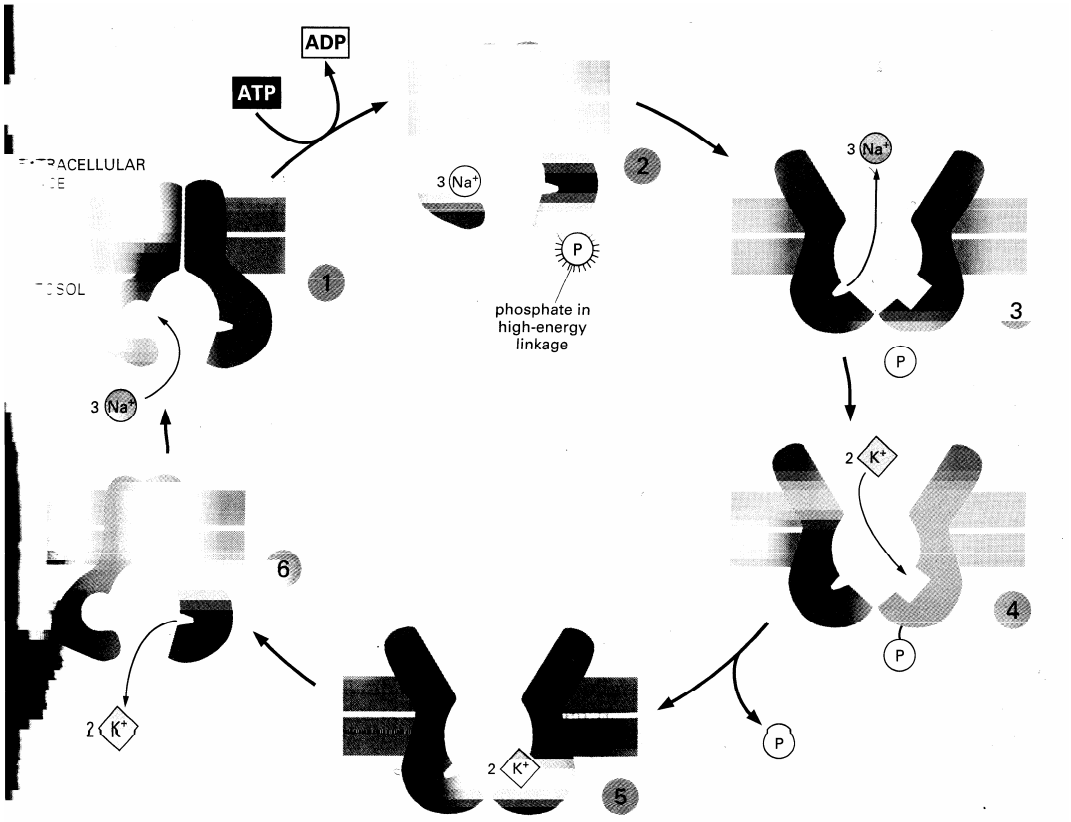
همچنین واحد α دارای خاصیت آنزیمی ATP_{ase} بوده و در حضور سدیم و منیزیم قادر است ATP را هیدرولیز نماید به این دلیل پمپ سدیم ـ پتاسیم به $Na, K\text{-}ATP_{ase}$ مشهور است (شکل ۸ـ۲).



شکل ۸ـ۲ پمپ سدیم ـ پتاسیم آدنوزین تری‌فسفاتاز با مکانهای اتصالی پتاسیم در خارج و سدیم وATP در داخل سلول نمایش داده شده است.

حال مکانیزم عمل $Na, K\text{-}ATP_{ase}$ مورد بررسی قرار می‌گیرد. همانطور که شکل ۹ـ۲ نشان می‌دهد. پمپ دارای دو شکل فضایی E_2 و E_1 می‌باشد. در شکل فضایی E_1 پمپ دارای تمایل بالا برای اتصال به Na^+ و $ATP - Mg$ است. زمانی که لیگاندهای مذکور به مکانهای خود در سطح سیتوپلاسمی زیر واحد α متصل شوند، خاصیت آنزیمی پمپ فعال و موجب هیدرولیز ATP می‌گردد. هیدرولیز ATP به نوبهٔ خود موجب فسفریله شدن اسید آمینه آسپارتات در نزدیکی محل اتصال ATP می‌شود. فسفریلاسیون سبب تغییر شکل فضایی پمپ به شکل ۳ گشته که در اینحالت سدیم در معرض مایع خارج سلولی قرار می‌گیرد. در این شکل فضایی جدید تمایل پمپ به سدیم کاهش یافته و سدیم در مایع خارج سلولی رها می‌گردد. با جدا شدن سدیم از پمپ، مکان‌های اتصالی پتاسیم در سطح خارج سلولی زیرواحد α در اختیار پتاسیم قرار می‌گیرد. پمپ سدیم ـ پتاسیم در شکل فضایی ۴

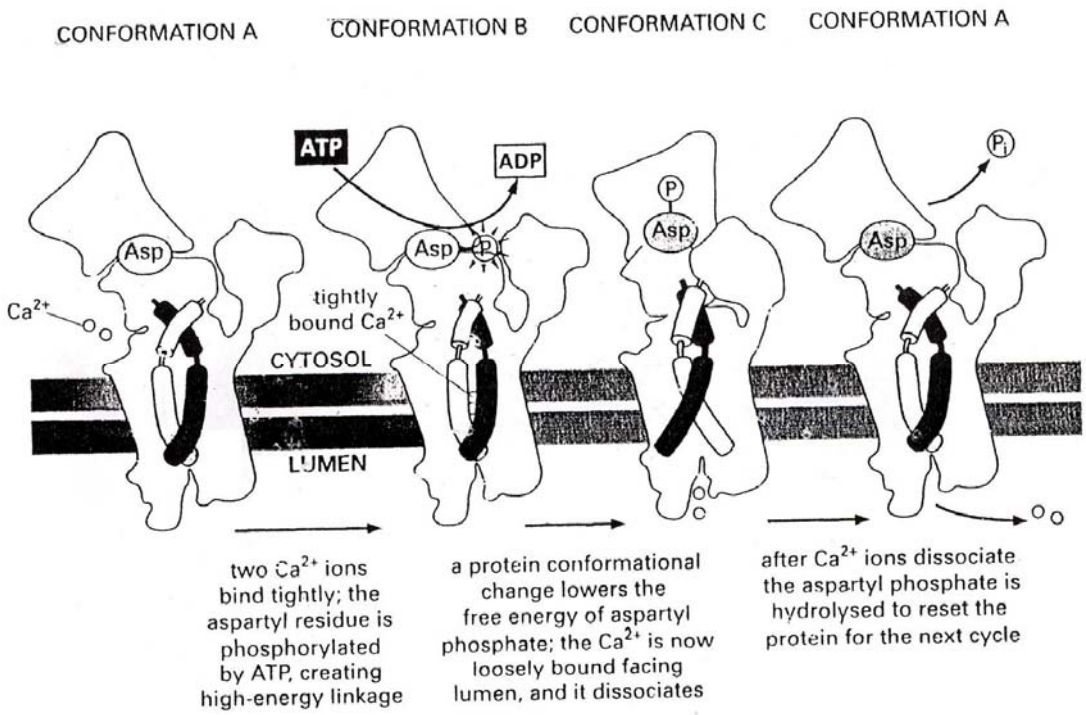
دارای تمایل بالا به پتاسیم است. با اتصال پتاسیم به پمپ، پیوند آسیل فسفات، هیدرولیز گشته و به شکل فضایی ۶ درمی‌آید که بسیار ناپایدار است و به شکل فضایی جدید تبدیل می‌گردد. پمپ در شکل فضایی جدید دارای تمایل پایین به پتاسیم می‌باشد. بنابراین، پتاسیم به داخل سلول آزاد می‌گردد. مسلماً مراحل انجام سیکل بسیار پیچیده‌تر است. به این ترتیب هر زیرواحد α پمپ $Na\text{-}K\text{-}ATP_{ase}$ با مصرف یک مولکول ATP و با عمل فسفریلاسیون قادر است سه یون سدیم را به خارج و دو یون پتاسیم را به داخل سلول منتقل نماید.



شکل ۹ـ۲ مراحل مختلف انتقال سدیم و پتاسیم از طریق انتقال فعال توسط پمپ $N^a\text{-}K\text{-}ATP_{ase}$

پمپ کلسیم (Ca-ATPase):

غلظت کلسیم در سیتوپلاسم سلولها در سطح کمتر از $۱۰^{-۷}$ مولار حفظ می‌شود در صورتی که غلظت کلسیم در مایع خارج سلولی و یا در داخل ارگانلهایی مانند رتیکولوم آندوپلاسمیک بسیار بالاتر می‌باشد. غشاء پلاسمایی اکثر سلول‌ها و غشاء رتیکولوم آندوپلاسمیک حاوی پمپ کلسیم است که مسئول پایین نگاه داشتن غلظت کلسیم در سیتوپلاسم می‌باشد. از نظر ساختمانی $Ca\text{-}ATP_{ase}$ یک پروتئین سرتاسری در ضخامت غشاء است. پمپ کلسیم در سطح سیتوپلاسمی دارای دو جایگاه برای کلسیم و یک جایگاه برای ATP است. در ابتدا پمپ دارای شکل فضایی E_1 بوده و با اتصال دو یون کلسیم به جایگاه خود فعالیت پمپ آغاز می‌گردد (شکل A–۱۰–۲). یک مولکول ATP به پمپ متصل گشته و با فسفریله شدن پمپ، شکل فضایی آن از Aبه B تبدیل می‌گردد و کلسیم به سمت دیگر غشا منتقل می‌گردد (شکل C– ۱۰–۲)، از آنجایی که تمایل حفظ کلسیم توسط پمپ در شکل فضایی C بسیار پایین است، کلسیم از پمپ جدا می‌گردد. با رها شدن کلسیم، پمپ دفسفریله گشته و شکل فضایی E_2 و سپس شکل فضایی A حاصل می‌گردد. (شکل ۱۰ـ۲).



شکل ۱۰ـ۲ مراحل مختلف انتقال کلسیم توسط پمپ کلسیم بصورت شماتیک نمایش داده شده است.

سرعت انتقال کلسیم توسط پروتئین سیتوپلاسمی فسفولمبان کنترل می‌گردد. فسفریلاسیون این پروتئین توسط پروتئین کینازهای وابسته به c-AMP و یا وابسته به کلسیم ـ کالمودولین منجر به افزایش فعالیت پمپ کلسیم می‌شود.

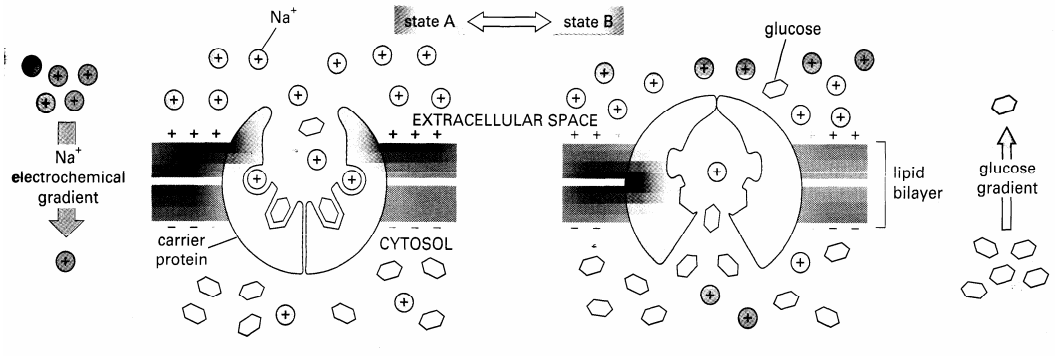
انتقال فعال ثانویه یا هم انتقالی:

در انتقال فعال بسیاری از مواد، به طور مستقیم از انرژی حاصل از هیدرولیز ATP استفاده نمی‌شود. انتقال این دسته از مواد، با جریان یک یا چند یون همراه می‌گردد که یون‌ها در جهت گرادیان الکتروشیمیایی جریان می‌یابند. در نتیجه، انرژی لازم برای انتقال این گونه مواد از انرژی گرادیان الکتروشیمیایی یون تأمین می‌شود. از آنجایی که انتقال فعال ماده به همراهی یک یا چند یون صورت می‌گیرد این انتقال را هم انتقالی نیز می‌نامند. در هم انتقالی، یک پروتئین سرتاسری در ضخامت غشا، به عنوان حامل قرار دارد که دارای گیرنده‌هایی برای اتصال مواد می‌باشد. حامل‌هایی که مواد را در یک جهت منتقل می‌نمایند به نام حامل‌های سیمپورت[1] و حامل‌هایی که مواد را در خلاف جهت یکدیگر منتقل می‌نمایند حامل‌های آنتی‌پورت[2] نام دارند. حال به بررسی مثالهایی برای حامل‌های سیمپورت و آنتی‌پورت پرداخته می‌شود:

۱ـ حاملهای سیمپورت: موادی نظیر قندها و اسیدهای آمینه علیرغم غلظت بالایی که در داخل بعضی از سلولها مانند روده و کلیه دارند قادر هستند انرژی لازم برای انتقال از لومن روده یا کلیه را توسط گرادیان الکتروشیمیایی سدیم بدست آورده و وارد سلول گردند. حامل منتقل کننده این مواد دارای یک گیرنده برای ماده موردنظر (قند و یا اسید آمینه) و یک گیرنده برای سدیم در سطح خارج سلول (داخل لومن) است. سدیم که با غلظت بالا در مایع خارج سلولی وجود دارد به گیرنده خود اتصال یافته و با تغییر شکل فضایی که در حامل به وجود می‌آورد گیرنده اسید آمینه و یا قند را در اختیار آن قرار می‌دهد. در این حالت سدیم در جهت

۱ .symporter
۲ . antiporter

گرادیان الکتروشیمیایی و ماده دیگر برخلاف گرادیان شیمیایی وارد سلول می‌گردد (شکل ۱۱ـ۲). باید در نظر داشت که این انتقال به طور غیرمستقیم وابسته به ATP است، زیرا اختلاف غلظت سدیم در دو طرف غشاء که محرک انجام‌پذیر شدن این نوع انتقال است توسط فعالیت $Na\text{-}K\text{-}ATP_{ase}$ برقرار می‌گردد.



شکل ۱۱ـ۲ نمایشی از یک انتقال فعال ثانویه بصورت سیمپورت، نشان داده شده است. سدیم در جهت گرادیان الکتروشیمیایی وارد سلول شده و انرژی لازم برای انتقال گلوکـزبرخلاف گرادیان شیمیایی را تأمین می‌نماید.

۲ـ حامل‌های آنتی پورت : نمونه‌هایی از انتقال فعال ثانویه که توسط حاملهای آنتی‌پورت صورت می‌گیرند، شامل:

۱ ـ سیستم منتقل کننده سدیم ـ کلسیم: در بسیاری از سلول‌های تحریک پذیر (مانند سلول‌های قلبی) نه تنها میـزان کلـسیم داخل سلول توسط $Ca\text{-}ATP_{ase}$ تنظیم می‌گردد بلکه مکانیزم دیگری نیز برای کنترل آن وجود دارد. ایـن مکـانیزم یـک حامـل آنتی‌پورت است که دارای سه گیرنده برای سدیم در سطح خارج سلول و یک گیرنده بـرای کلـسیم در سـطح داخـل سـلول اسـت. انرژی لازم برای خروج کلسیم از داخل سلول توسط گرادیان الکتروشیمیایی سدیم تأمین می‌گردد. به دنبال اتصال یون‌های سـدیم و کلسیم به گیرنده‌های خود، حامل تغییر شکل فضایی یافته و سه یون سدیم وارد و یک یون کلسیم خارج می‌گردند.

۲ـ سیستم‌های تنظیم کنندهٔ pH داخل سلولی (pHi): ساختمان و عمل بسیاری از ماکرومولکولها به شدت توسط pH تحـت تأثیر قرار می‌گیرد و بیشتر پروتئین‌ها در pH خاصی عمل می‌نمایند. برای مثال آنزیم‌های لیزوزومی در pH تقریباً ۵ و آنـزیم‌هـای سیتوزول در pH برابر با ۷/۲ عمل می‌نمایند، توانایی تنظیم pH داخل ارگانها و سیتوپلاسم توسط سلولها امری حیاتی است.
بیشتر سلول‌ها دارای سیستم‌های آنتی‌پورت در غشای پلاسمایی به منظور تنظیم pHi می‌باشند. این پروتئین‌ها انرژی ذخیره شـده در گرادیان الکتروشیمیایی سدیمی را به منظور کاهش اسیدیته حاصل از H^+ استفاده می‌کنند. دو مکانیزم برای ایـن منظـور وجـود دارد:

الف) معاوضه کننده سدیم ـ هیدروژن : بسیاری از سلول‌ها مانند غشاء لومنی سلولهای اپیتلیال لوله ادراری پروکسیمال کلیه دارای حامل‌های آنتی‌پورت برای انتقال سدیم و هیدروژن به نسبت ۱:۱ است . زمانی کـه pH سیتوپلاسـمی نزدیـک خنثـی باشـد، ایـن سیستم دارای تمایل بسیار پایین برای انتقال یون‌های هیدروژن خواهد داشت، در حالیکه pH اسیدی به شدت تمایل این سیستم را برای اتصال به هیدروژن افزایش می‌دهد و با خروج یون هیدروژن که به همراهی ورود یون سدیم انجام می‌گیـرد pH اسـیدی بـه سمت pH خنثی میل می‌نماید.

ب) معاوضه کننده بیکربنات ـ کلر ـ سدیم : در این سیستم ورود سدیم و یون بیکربنات همراه با خروج یونهـای هیـدروژن و کلـر می‌باشد. در اینجا نیز انرژی لازم برای انتقال از گرادیان سدیمی تأمین می‌گردد. در بعضی از سلول‌ها، نـوع سـوم سیـستم منتقـل کننده وابستـه بـه سـدیم به منظور تنظیم pH_i وجود دارد، این سیستم یک سیمپورت سدیم ـ بیکربنات است، این حامـل دو یـون بیکربنات را همراه یک یون سدیم وارد سلول می‌نماید و یک سیستم الکتروژنیک است و سبب افزایش یک بارمنفی به درون سلول می‌گردد، در ولتاژهای پایین عمل حامل به راحتی صورت نمی‌گیرد. بنابراین pH_i در سـلول‌هـایی کـه دارای ایـن نـوع سـیمپورتر

هستند مثل سلول‌های گلیال در سیستم اعصاب، به تغییرات پتانسیل غشاء حساس است. به نظر می‌آید این حساسیت به سلول‌ها اجازه می‌دهد تا به تنظیم موضعی pH خارج سلولی در مغز و در پاسخ به تغییرات فعالیت الکتریکی کمک نماید.
در نهایت باید متذکر شد یک سیستم معاوضه کننده یون بیکربنات ـ کلر مستقل از سدیم نیز دارای نقش مهمی در تنظیم pH_i دارد. در این انتقال HCO^-_3 برخلاف گرادیان شیمیایی به خارج سلول منتقل گشته و Cl^- در جهت گرادیان شیمیایی وارد سلول می‌شود. بنابراین کاهش pH_i داخل سلولی با قلیایی شدن خارج سلول دنبال می‌گردد.
جدول ۳ـ۲ به طور خلاصه مقایسه‌ای از انتشار ساده، انتقال تسهیل شده و انتقال فعال را نشان می‌دهد.

جدول ۳ـ۲ : مقایسه انتشار ساده، انتقال تسهیل شده و انتقال فعال

ویژگی	انتشار ساده Simple diffusion	انتقال تسهیل شده Facilitated diffusion	انتقال فعال Active Transprt
نیاز به یک پروتئین غشایی خاص دارد	خیر	بله	بله
فوق‌العاده انتخابی است	خیر	بله	بله
انتقال اشباع می‌شود	خیر	بله	بله
می‌تواند مهار شود	خیر	بله	بله
تنظیم هورمونی	خیر	بله	بله
انتقال Uphill (درخلاف جهت گرادیان)	خیر	خیر	بله
نیاز به انرژی ATP دارد	خیر	خیر	بله

انتقال از عرض سلولهای اپی‌تلیال:

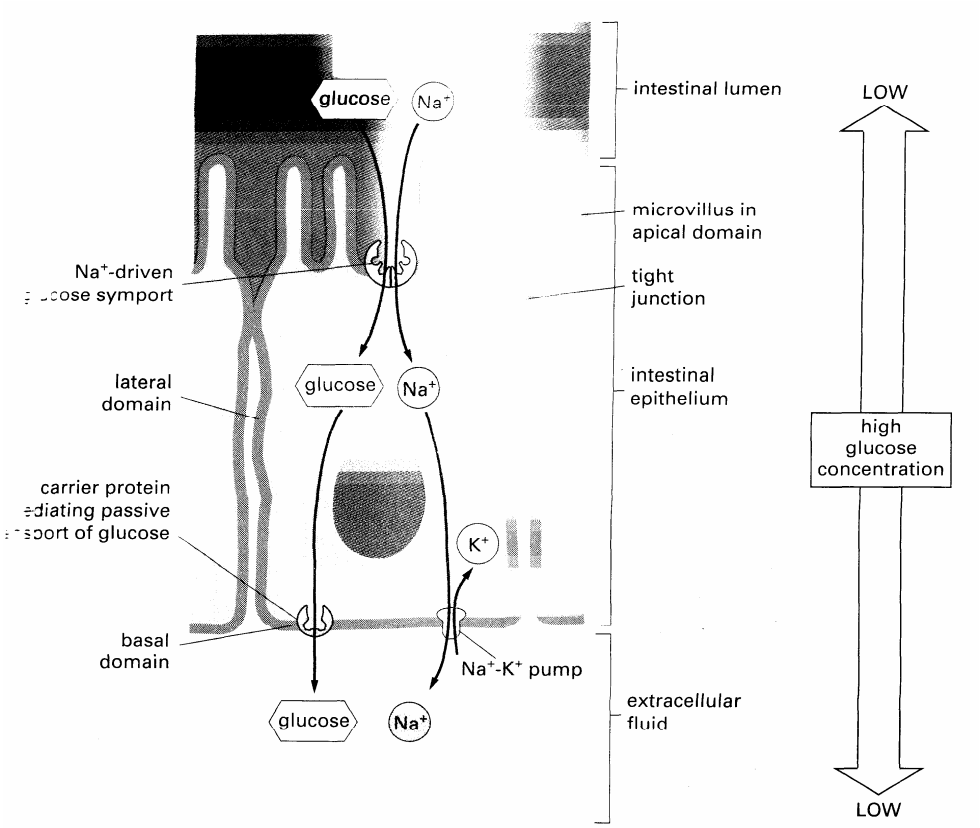
انتقال از غشاء سلول‌های اپی‌تلیال (مانند سلول‌های اپی‌تلیال روده کوچک و لوله‌های ادراری پروکسیمال کلیه) با انتقال از غشاء سایر سلولها متفاوت است. سلول‌های اپی‌تلیال روده کوچک و یا پروکسیمال کلیه دارای غشاء لومنی و غشای قاعده‌ای ـ جانبی است. غشاء لومنی در تماس با مجرای روده و یا کلیه می‌باشد. در حالی که غشای قاعده‌ای ـ جانبی در تماس با مایع بین سلولی و مویرگهاست. اتصالات نسبتاً محکم، غشاء یک سلول را به سلول دیگر متصل می‌نماید. این اتصالات به آب و مواد کوچک محلول در آب نفوذپذیر هستند. به این ترتیب دو مسیر برای انتقال مواد از سلولهای اپی‌تلیال وجود دارد:

الف) مسیر درون سلولی[1] که انتقال مواد از درون سلول می‌باشد.

ب) مسیر کنار سلولی[2] که انتقال مواد از فضای بین سلول‌ها می‌باشد.

در مسیر درون سلولی، انتقال مواد از غشای لومنی با انتقال آنها از غشا قاعده‌ای ـ جانبی متفاوت است. غشاء لومنی سلول‌های اپی‌تلیال روده کوچک و پروکسیمال کلیه دارای حامل‌های سیمپورت برای هم انتقالی سدیم ـ اسید آمینه و سدیم ـ گلوکز است. در حالیکه پمپ‌های $K- ATP_{ase}$ و Na در غشاء قاعده‌ای ـ جانبی سلول‌ها قرار دارند. به این ترتیب، همان‌طور که در شکل ۱۲ـ۲ نشان داده شده است، سدیم ـ گلوکز و یا سدیم ـ اسید آمینه بصورت هم انتقال وارد می‌شوند و سپس سدیم توسط پمپ $Na-K- ATP_{ase}$ و گلوکز یا اسید آمینه توسط انتشار تسهیل شده از غشای قاعده‌ای ـ جانبی به فضای خارج سلولی منتقل می‌گردند.

۱. transcellular transport
۲. paracellular transport



شکل ۱۲ـ۲ نمایشی از انتقال سدیم و گلوکز از عرض سلول اپی‌تلیال .

انتقال ماکرومولکولی:

در مباحث قبل، انتقال مولکولهای کوچک و یونها، از عرض غشاء بحث گردید. ماکرومولکولها و ذرات خنثی به دلیل بزرگی اندازه قادر به انتشار از غشا نمی‌باشند. در واقع عبور ماکرومولکولها (مانند پروتئین‌ها) از عرض غشاء در طول فرایندهای Fussion (مانند ترشح) و یا Fission (مانند پینوسیتوز) اتفاق می‌افتد. برای مثال در پنیوسیتوز، ماکرومولکولهای موجود در مایع خارج سلولی از طریق وزیکولهای پنیوسیتوزی که جوانه‌هایی از غشاء پلاسمایی هستند وارد سیتوپلاسم می‌گردند. از طرف دیگر در طول اگزوسیتوز وزیکول‌های حاوی مولکولها و یا ماکرومولکولها به غشاء پلاسمایی اتصال یافته و محتویات درون خود را به محیط خارج سلول آزاد می‌نمایند. بنابراین می‌توان انتقال ماکرومولکولی را در دو گروه اندوسیتوز و اگزوسیتوز مورد مطالعه قرار داد.

اندوسیتوز: در طول اندوسیتوز ذرات ریز و ذرات درشت در مایع خارج سلولی، بدون عبور از درون غشاء به داخل سلول حمل می‌گردند. ذرات ریز در مایع خارج سلولی توسط پدیدهٔ پینوسیتوز و ذرات درشت‌تر توسط فاگوسیتوز وارد سلول می‌شوند.

همچنانکه شکل ۱۳ـ۲ نشان می‌دهد ممکن است اندوسیتوز غیروابسته به گیرنده و یا وابسته به گیرنده باشد. در اندوسیتوز غیروابسته به گیرنده، اطراف مواد منتقل شونده به داخل سلول را غشاء دو لایه‌ای احاطه می‌نماید که از غشاء پلاسمایی مشتق گردیده‌اند. در حالیکه در اندوسیتوز وابسته به گیرنده، نواحی خاصی در غشای لیپیدی دو لایه وجود دارد که این نواحی به صورت فرورفتگی‌های پوشش‌دار مشاهده می‌گردند و پوشش فرورفتگی، پروتئینی به نام کلاترین[1] است. پروتئین‌های خاصی (مانند لیپوپروتئینها با دانسیته پایین؛ LDL) به گیرنده خود در غشاء متصل گردیده و وارد فرورفتگی‌های پوشش‌دار غشاء می‌گردند. تجمع کمپلکس‌های لیگاند ـ گیرنده سبب شروع فرایند اندوسیتوز وابسته به گیرنده می‌شود (شکل ۱۳ـ۲). مکانیزم این فرایند هنوز به

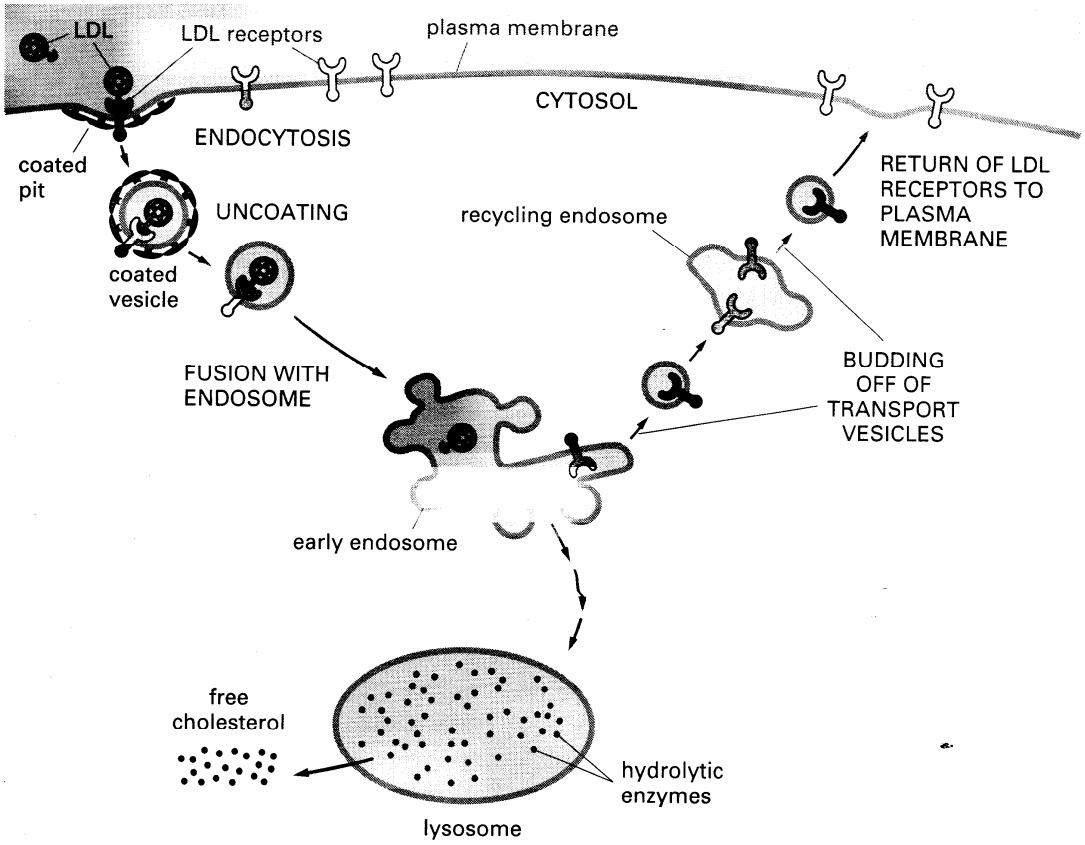
۱. clathrin

خوبی مشخص نشده است اما اندوسیتوز یک فرایند فعال بوده و نیاز به انرژی متابولیکی دارد. بدنبال آزاد شدن وزیکولهای اندوسیتوزی و هضم آنها توسط لیزوزوم‌ها، مجدداً بعضی از انواع گیرنده‌ها مانند گیرنده‌های LDL به غشاء پلاسمایی باز می‌گردند در حالیکه بعضی از انواع دیگر مانند گیرنده‌های هورمون رشد در داخل سلول هضم می‌شوند.

اندوسیتوز نقش مهمی در فیزیولوژی سلول دارد، مهمترین عمل اندوسیتوز، تغذیه سلول است، همچنین اندوسیتوز در جذب انسولین، هورمونهای رشد عصبی و اپیدرمی، سم دیفتری، ویروسهای مختلف و نیز در کنترل متابولیسم و بیان گیرنده‌های سطح سلول شرکت دارد.

اگزوسیتوز: گاهی اوقات لازم است تا مولکولها و یا ماکرومولکولها توسط سلول‌ها به محیط خارج سلول ترشح گردند، در واقع اگزوسیتوز، مکانیزم عمومی ترشح نوروترانسمیترها، هورمونها و یا آنزیم‌هاست.

اگزوسیتوز نه تنها برای ترشح مواد مورد استفاده قرار می‌گیرد، بلکه سبب اضافه شدن غشای جدید به غشای پلاسمایی می‌گردد. جهت بهتر درک کردن مکانیزم اگزوسیتوز، چگونگی ترشح نوروترانسمیتر در فصل ۵ بحث خواهد شد.



شکل ۱۳ـ۲ مراحل مختلف اندوسیتوز مولکول لیپوپروتئین با دانسیته پایین (LDL) بصورت ساده نمایش داده شده است.

فصل سوم

فصل سوم
پتانسیل استراحت غشاء(RMP)[1]

در انتهای این فصل باید بتوانید:

- براساس اصل جذب یونی، توضیح دهید که چگونه اختلاف پتانسیل دو سوی غشاء توزیع کاتیونها و آنیونها را تحت تأثیر قرار می‌دهد.
- معادلهٔ نرنست را برای محاسبهٔ نیروهای کشنده‌ای که گرادیان شیمیایی و الکتریکی که بر یون وارد میشود را بکار ببرید.
- براساس پتانسیل تعادلی نرنست، جهتی که یون حرکت می‌کند وقتی پتانسیل غشاء:

a) در پتانسیل تعادلی است را پیش‌بینی نمائید.

b) بزرگتر از پتانسیل تعادلی خواهد شد را پیش‌بینی نمائید

c) یا کمتر از پتانسیل تعادلی خواهد شد را پیش‌بینی نمائید.

- قادر به محاسبهٔ پتانسیل تعادلی برای یونی که در معادله نرنست به کار میرود باشید.
- تشریح نمائید که چگونه پتانسیل استراحت غشاء ایجاد می‌شود.
- پتانسیل غشاء را با استفادهٔ از معادلهٔ GHK محاسبه نمائید.
- پیش‌بینی نمائید که افزایش یا کاهش نفوذپذیری غشاء به یونهای پتاسیم، سدیم و کلر چگونه پتانسیل غشاء را تغییر خواهد داد.
- نقش پمپ سدیمی را در ایجاد RMP درک نمائید.

اگر میکروالکترودی، در داخل سلول در نزدیکی لبه غشا و میکروالکترود دیگر در مایع خارج سلولی در نزدیکی لبهٔ غشاء قرار گیرد و هر دو میکروالکترود به یک ولت‌متر وصل شود، مشاهده می‌شود که اختلاف پتانسیلی بین داخل و خارج سلول وجود دارد به نحوی که داخل سلول نسبت به بیرون دارای پتانسیل کمتری است، به عبارت دیگر اگر پتانسیل خارج سلولی، صفر فرض شود، پتانسیل داخل سلولی نسبت به آن دارای مقدار منفی است. میزان اختلاف پتانسیل در سلولهای مختلف، متفاوت است و دارای دامنهٔ حدود ۹mV- در گلبولهای قرمز و ۱۰۰mV- در سلول‌های پورکنژ است، بنابراین زمانی که فرضاً مطرح می‌شود پتانسیل غشاء ۹۰mV- است، به این معنا است که پتانسیل داخل سلول نسبت به بیرون ۹۰mV کمتر است.

دو عامل انتشار یون‌ها و انتقال فعال (پمپ‌های الکتروژنیک) در ایجاد پتانسیل استراحت سلول مؤثر هستند که البته در سلولهای حیوانی، انتشار یونها بیشترین سهم را در ایجاد آن دارند. ابتدا به نقش انتشار یونها در ایجاد پتانسیل استراحت غشاء پرداخته می‌شود.

نقش انتشار یونها در ایجاد پتانسیل استراحت غشاء:

عامل اصلی ایجاد پتانسیل استراحت انتشار یونها می‌باشد. اگر ظرفی را در نظر بگیرید که توسط غشای نفوذناپذیری به دو قسمت تقسیم شود و در یک طرف آن ترکیب یونی مشابه با مایع خارج سلولی و در طرف دیگر آن، ترکیب یونی مایع داخل سلولی را قرار دهید، مشاهده خواهید نمود مجموع بارهای مثبت و منفی یکسان بوده و اختلاف پتانسیلی بین دو طرف غشاء برقرار نیست. اما اگر غشاء فقط به یکی از یونها نفوذپذیر باشد، مشاهده خواهد شد که یون موردنظر براساس گرادیان غلظتی شروع به حرکت به سمت محیط رقیق را می‌کند. براساس نظر فوق، Nernst در ارتباط با RMP بیان کرد: از آنجایی که غلظت K^+ در داخل سلول بیشتر از خارج سلول است، اگر غشاء فقط به پتاسیم نفوذپذیر باشد، پتاسیم براساس گرادیان غلظتی از داخل به خارج سلول انتشار می‌یابد، از آنجایی که در فرض نرنست، غشاء به آنیونها نفوذناپذیر است، با خروج هر یون پتاسیم، سلول بار مثبتی از دست داده در

۱. Resting Membrane Potential

حالی که با به جا ماندن آنیون در داخل سلول، یک بار منفی به داخل اضافه می‌گردد. بدین ترتیب، اختلاف پتانسیل الکتریکی شروع به تشکیل شدن می‌نماید. عمل انتشار پتاسیم به خارج سلول تا آنجا ادامه می‌یابد که بار منفی تولید شده در داخل سلول ممانعت از خروج بیشتر پتاسیم نماید. به عبارت دیگر از نظر زمانی لحظه‌ای وجود دارد که پتاسیم براساس گرادیان غلظتی تمایل به خروج داشته اما گرادیان الکتریکی به وجود آمده در داخل سلول ممانعت از انتشار بیشتر پتاسیم می‌نماید، این لحظه را که گرادیان‌های غلظتی و الکتریکی برابر هستند لحظه تعادل گفته می‌شود و میزان جریان خالص صفر خواهد بود (شکل A ۱ــ۳). در لحظه تعادل، اختلاف پتانسیلی بین داخل و خارج سلول برقرار است، در صورتی که فرض شود غشاء فقط به پتاسیم نفوذپذیر باشد، این پتانسیل را پتانسیل تعادلی نرنست برای پتاسیم می‌نامند و میزان آن برابر است با :

$$E_k = -\frac{RT}{ZF} Ln \frac{[K]_i}{[K]_o} = -61 \log \frac{[K]_i}{[K]_o}$$

E_K: پتانسیل تعادلی نرنست برای پتاسیم

$[K]_i$ و $[K]_o$ به ترتیب : غلظت پتاسیم در داخل و خارج سلول، R: ثابت گازها، T: دمای مطلق، Z : ظرفیت یون، و F: عدد فارادی

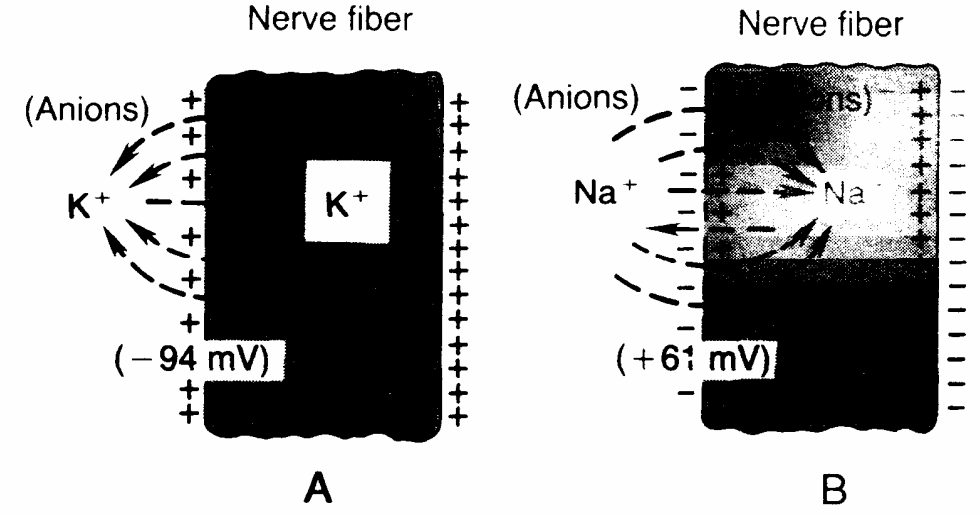
برطبق رابطهٔ فوق، پتانسیل تعادل نرنست برای پتاسیم خواهد شد: E_k= -94 میلی‌ولت

از آنجائی که غیر از پتاسیم، سدیم نیز از یونهای اصلی بدن است، بار دیگر نرنست فرض کرد که غشاء سلول فقط به سدیم نفوذپذیر باشد، در اینحالت سدیم براساس گرادیان غلظتی تمایل دارد از خارج سلول به داخل سلول انتشار یابد. ورود یون مثبت به داخل سلول سبب پیدایش گرادیان الکتریکی می‌شود، به نحوی که داخل سلول نسبت به خارج آن مثبت می‌گردد، در لحظه تعادل سدیم براساس گرادیان غلظتی تمایل دارد به داخل سلول انتشار یابد، در حالی که گرادیان الکتریکی مانع انتشار بیشتر آن می‌گردد، در لحظه تعادل، میزان جریان خالص یون صفر خواهد بود (شکل B ۱ـ۳).

اختلاف پتانسیلی که در این لحظه بین داخل و خارج سلول برقرار است به نام پتانسیل تعادلی نرنست برای سدیم اطلاق می‌گردد و برابر است با:

$$E_{Na} = \frac{RT}{ZF} 1n \frac{[Na]i}{[Na]o} = -61 \log \frac{[Na]i}{[Na]o}$$

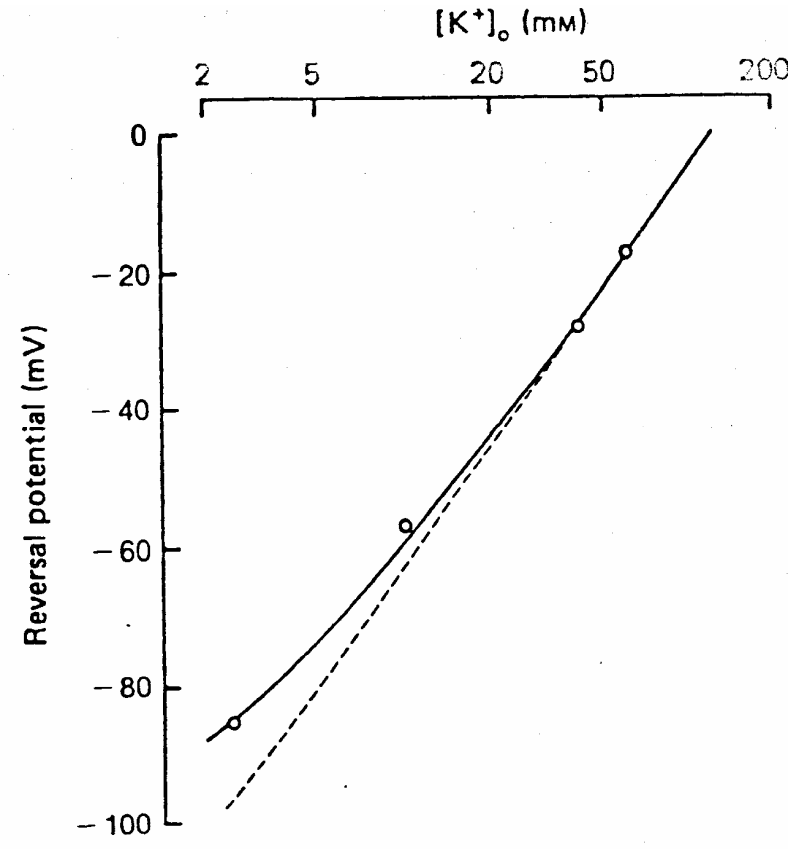
E_{Na} = + 61 میلی‌ولت



شکل ۱ـ۳ قسمت A و B به ترتیب نمایشی حرکت براساس گرادیان شیمیایی و ایجاد گرادیان الکتریکی است.

به این ترتیب، از آنجایی که بطور تجربی نشان داده شده بود که پتانسیل استراحت غشاء حدود ۹۰- میلی‌ولت به عبارتی نزدیک به پتانسیل تعادلی نرنست برای پتاسیم است، نرنست نتیجه گرفت که عامل به وجود آورندهٔ RMP، انتشار یون‌های پتاسیم می‌باشد.

در سال‌های بعد آزمایشاتی توسط Goldman صورت گرفت، در این آزمایشات غلظت پتاسیم داخل سلولی ثابت نگاه داشته شد، در حالیکه غلظت پتاسیم خارج سلولی به تدریج اضافه گردید. برای هر مقدار معین پتاسیم خارج سلولی $[K]_O$ ، براساس رابطه نرنست میزان پتانسیل تعادلی نرنست برای پتاسیم محاسبه گردید. سپس ارتباط بین RMP محاسبه شده و غلظت پتاسیم خارج سلولی مربوط به آن، به صورت منحنی رسم گردید، (شکل ۲ـ۳منحنی نقطه چین). بار دیگر به ازای همان غلظت‌های معین پتاسیم خارج سلولی، میزان RMP به طور تجربی توسط میکروالکترود اندازه‌گیری شد، سپس ارتباط بین RMP اندازه‌گیری شده در مقابل $[K]_O$ مربوط به صورت منحنی رسم گردید، (شکل ۳ـ۲منحنی توپر)



شکل ۲ـ۳ نمایش میزان RMP بعنوان تابعی از غلظت پتاسیم خارج سلولی که بصورت محاسبه‌ای (خط نقطه چین) و تجربی (منحنی توپر) نمایش داده شده است.

مقایسه دو منحنی نشان می‌دهد که در غلظت فیزیولوژیک پتاسیم خارج سلولی، منحنی RMP واقعی از منحنی RMP محاسبه شده توسط رابطه نرنست فاصله می‌گیرد. به عبارت دیگر، میزان RMP واقعی در غلظت‌های فیزیولوژیک پتاسیم در اطراف ۹۰mV– به جای ۹۴– میلی‌ولت مقدار محاسبه شده توسط رابطهٔ نرنست است. براین اساس، Goldman نتیجه گرفت که در تولید RMP، نه تنها نفوذپذیری غشاء به یونهای پتاسیم دارای اهمیت است بلکه باید نفوذپذیری غشاء به سایر یون‌ها را موردنظر قرار داد و به این ترتیب رابطهٔ میدان ثابت[۱] را بیان نمود. نظرات Goldman و دو دانشمند دیگر بنام های Hodgkin و Katz منجر به رابطه ای بنام رابطه GHK شد که بصورت زیر می باشد:

$$E_m = -\frac{RT}{ZF} Ln \frac{P_{Na}[Na]i + P_K[K]i + P_{cl}[Cl]o}{P_{Na}[Na]o + P_K[K]o + P_{cl}[Cl]i}$$

در این رابطه E_m، پتانسیل استراحت غشاء، $[l]_O$ و $[l]_i$ به ترتیب غلظت یونهای سدیم (Na) ، پتاسیم (K) و کلر (Cl) در خارج و داخل سلول است و P_{cl}, P_{Na}, P_k به ترتیب ضریب نفوذپذیری غشاء به پتاسیم، سدیم و کلراست.

۱. Constant field equation

در رابطه میدان ثابت، نشان داده شده است که دیفوزیون هر سه یون از غشاء در ایجاد RMP نقش دارد اما مقدار اثر هر کدام از یونها بستگی به نفوذپذیری غشاء به هر یک از آنها دارد، از آنجایی که نسبت نفوذپذیری هر یک از یونها به نفوذپذیری پتاسیم برابر است با $P_k: P_{Na}: P_{cl}= 1: 0.04: 0.45$ می‌توان نتیجه گرفت که عامل اصلی در ایجاد E_m، دیفوزیون یون پتاسیم است و از آنجایی که غشاء بسیار به پتاسیم نفوذپذیرتر است، پتانسیل استراحت غشاء به پتانسیل تعادلی نرنست برای پتاسیم نزدیک‌تر است، اما به دلیل ورود مختصر Na به داخل سلول میزان E_m دقیقاً برابر با E_k نمی‌باشد.
سؤال: که آیا پتانسیل غشاء(E_m) یک پتانسیل تعادلی است یا خیر؟

نقش پمپ‌های الکتروژنیک $Na, K- ATP_{ase}$ در ایجاد RMP :

همان‌طور که قبلاً توضیح داده شد، به ازای هر سه یون سدیم که توسط پمپ $Na-K-ATP_{ase}$ از سلول خارج می‌گردد، دو یون پتاسیم وارد می‌گردد، به عبارت دیگر مقدار یون‌های مثبتی که سلول از دست می‌دهد بیش از تعداد یون‌های مثبتی است که وارد آن می‌شود. به این ترتیب داخل سلول نسبت به بیرون آن منفی می‌گردد، اما نقش پمپ سدیم ـ پتاسیم ـ آدنوزین تری‌فسفاتاز به طور مستقیم در تولید RMP کم است. به نحوی که در صورت مهار کردن پمپ، میزان RMP از ۹۰- به ۸۶- mV می‌رسد، اما باید توجه داشت مهار $Na-K-ATP_{ase}$ برای طولانی مدت ، به تدریج گرادیان غلظتی یونها را از بین می‌برد و از آنجایی که حضور گرادیان غلظتی عامل اصلی انتشار است، از بین رفتن آن سبب مهار انتشار و در نتیجه از بین رفتن RMP می‌گردد.

فصل چهارم

فصل چهارم

پتـانسیـل عمل[۱]

در انتهای این فصل باید بتوانید:

- خصوصیات بافتهای تحریک‌پذیر را بشناسید.
- ارتباط بین شدت تحریک و مدت زمان را در بافتهای تحریک‌پذیر درک نمائید.
- تفاوت بین پتانسیل موضعی و پتانسیل عمل را بشناسید.
- مراحل مختلف پتانسیل عمل را توضیح دهید.
- ویژگیهای کانالهای یونی شرکت کننده در پتانسیل عمل از جمله باز و بسته شدن، فعال شـدن و غیرفعـال شـدن را تعریـف نمائید.
- چگونگی فعالیت کانالهای وابسته به ولتاژ سدیمی، پتاسیمی و کلسیمی که منجر به ایجـاد پتانـسیل عمـل مـی‌شـود را درک نمائید و نقش آنها را در هر فاز (دپلاریزاسیون، اورشوت، رپولاریزاسیون، هیپرپلاریزاسیون) پتانسل عمل بفهمید.
- اهمیت پتانسیل عمل را درک نمائید.
- تغییر غلظت یونها در داخل و خارج سلول را بر روی پتانسیل عمل بحث نمائید.

پتانسیل‌های عمل در بافتهای تحریک‌پذیر مشاهده می‌گردد، بنابراین در ابتدا بافت‌های تحریک‌پذیر مورد بررسی قـرار مـی‌گیرنـد. بافت‌های تحریک‌پذیر یعنی عصب و عضله دارای دو خاصیت به شرح زیر می‌باشند:

۱) تحریک شدن[۲]

۲) هدایت[۳]

تحریک شدن ، به مجموعه حوادثی اطلاق می‌گردد که منجر به تولید پتانسیل عمل می‌شود. به عبـارت دیگـر، زمـانی کـه سـلول عصبی یا عضلانی، توسط یکی از محرک‌های شیمیایی، الکتریکی، مکانیکی و یا حرارتی تحریک گـردد حـوادثی در سـلول اتفـاق می‌افتد که می‌تواند منجر به تولید پتانسیل عمل شود.

هدایت در سلول‌های تحریک‌پذیر، عبارتست از انتشار پتانسیل عمل در طول سلول. به عبارت دیگـر وقتـی در نقطـه ای از سـلول عصبی و یا عضلانی پتانسیل بوجود آید سلول قادر است آن تحریک (ایمپـالس) را بـه نقـاط دورتـر غـشاء برسـاند. قبـل از اینکـه پتانسیل‌های عمل و مکانیزم آنها، بررسی گردد، در ابتدا خصوصیات محرک‌هایی که سبب تولید پتانسیل عمل می‌گردند و همچنین حوادثی الکتریکی که قبل از تولید پتانسیل عمل به وقوع می‌پیوندد، بحث می‌شود.

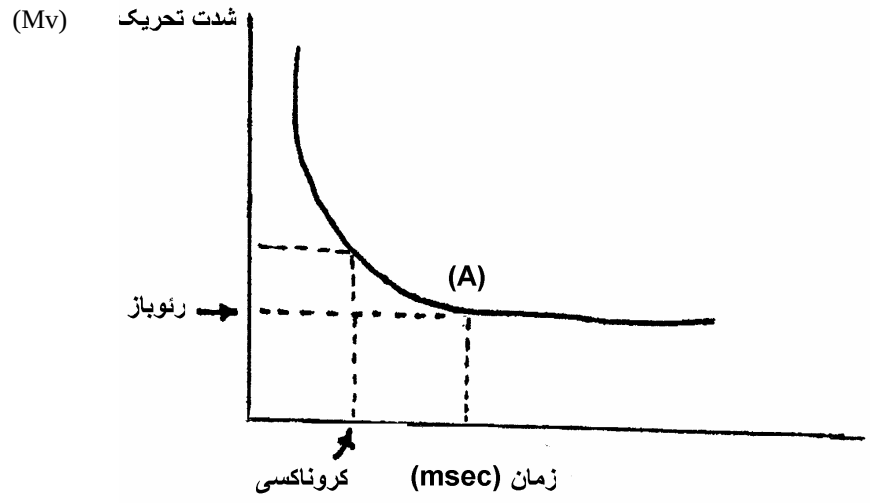
۱. Action Potential
۲. excitation
۳. conduction

خصوصیات محرک:

در مورد هر نوع محرک کافی است مدت زمانی که تحریک روی بافت وارد می‌شود و یا شدت تحریک را بدانیم. شدت تحریک در مورد یک محرک الکتریکی میزان ولتاژ، در مورد محرک شیمیایی میزان ماده و در مورد محرک مکانیکی میزان کشش دیواره سلول است.

یک محرک با شدت و طول مدت زمان کافی قادر است میزان پتانسیل غشاء را از مقدار آن در شرایط استراحت به یک ولتاژ بحرانی[۱] که از نظر قدر مطلق کوچکتر از میزان پتانسیل استراحت است رسانده و در این ولتاژ خاص است که پتانسیل عمل تولید می‌گردد، کاهش پتانسیل استراحت غشاء (از نظر قدر مطلق) را دپلاریزاسیون و ولتاژ بحرانی را پتانسیل آستانه[۲] می‌نامند.

ارتباطی بین دو خاصیت مهم محرک یعنی مدت زمان و شدت وجود دارد که بنام ارتباط زمان ـ شدت اطلاق می‌گردد برای یافتن این ارتباط کافی است توسط محرک الکتریکی با مدت زمان ثابت (برای مثال ۱ msec) عصبی را تحریک نمود. شدت تحریک (مقدار ولتاژ به کار گرفته شده) را به تدریج افزایش داده تا به ولتاژ آستانه رسیده و عصب پاسخ دهد. بار دیگر مدت زمان ورود محرک را افزایش داده و در مقدار جدید ثابت نگاه داشته و مجدداً باید عصب را توسط افزایش شدت محرک الکتریکی تحریک نمود. این ترتیب، برای مدت زمان‌های متعدد، شدت‌های مختلفی برای محرک به منظور ایجاد پاسخ (تولید پتانسیل عمل) در عصب بدست می‌آید، ارتباط بین مدت زمان و شدت محرک به صورت منحنی زیر نمایش داده می‌شود (شکل ۱– ۴)

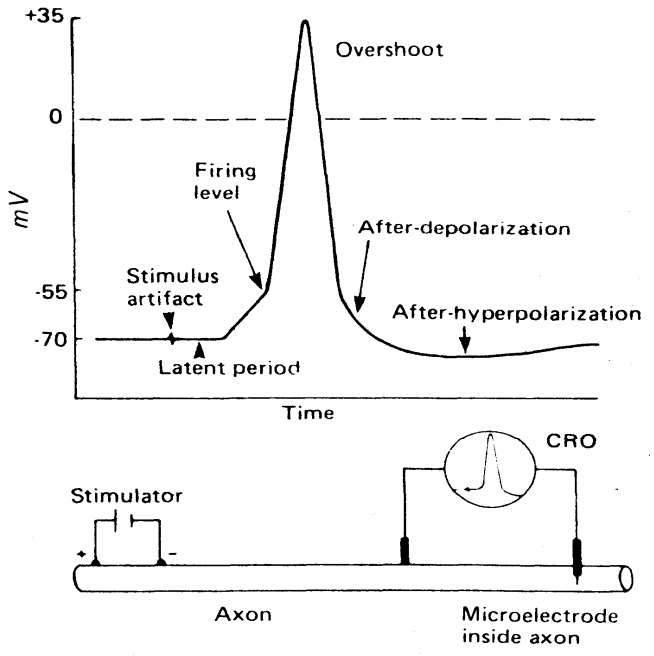


شکل ۱ـ٤ ارتباط بین شدت تحریک و مدت زمان باقی ماندن تحریک روی بافت.

چنانکه ملاحظه می‌گردد هر چه طول مدت ورود تحریک افزایش یابد، شدت تحریک لازم برای ایجاد پاسخ یا تولید پتانسیل عمل در عصب کاهش می‌یابد. نقطه A حداقل ولتاژ لازم برای تحریک عصب را نشان می‌دهد که با افزایش مدت زمان میزان آن کاهش نمی‌یابد. حداقل ولتاژی را که سبب ایجاد پاسخ می‌شود به نام رئوباز (rheobase) گویند. اگر ولتاژ رئوباز دو برابر گردد، زمان لازم برای تحریک عصب را کروناکسی (chronaxie) گویند. بنابراین، محرک با شدت و مدت زمان مشخص می‌تواند سبب تولید پتانسیل عمل گردد.

۱. critical potential
۲. threshold potential

شکل ۲ـ۴ مراحل مختلف یک پتانسیل عمل را نشان می‌دهد.



شکل ۲ـ٤ مراحل مختلف یک پتانسیل عمل

از اینجا در مورد latent period، After deep و After hype و over shoat هم بایستی بگوئیم و اینکه چه کانالهای یونی در ساختار این مراحل نقش دارند، اشاره شود.

پتانسیل عمل

ارنوروفیزیولوژی، پتانسیل عمل یک موج زاینده حاصل از فعالیت الکتروشیمیایی است که به سلول عصبی اجازه می‌دهد اطلاعات را در فواصلی حمل نماید. در واقع پیام الکتریکی اولیه‌ای است که توسط سلول عصبی تولید می‌شود و ناشی از تغییر نفوذپذیری غشاهای آکسونی سلولهای عصبی به یونهای خاص است. پتانسیلهای عمل کد به ایمپالسها یا اسپایکهای عصبی نیز معروفند. در واقع امواج ولتاژی پالس گونه‌ای هستند که در طول انواع متعدد غشاهای سلولی انتشار می‌یابد. شناخته‌شده‌ترین مثال، پتانسیل عملی است که از غشاء آکسون سلول عصبی ایجاد می‌شود، لکن در سایر سلولهای تحریک‌پذیر از جمله سلولهای عضلانی اسکلتی، قلبی و حتی سلولهای گیاهی نیز دیده می‌شود.

مراحل مختلف منحنی پتانسیل عمل

منحنی پتانسیل عمل شامل چند مرحله است که می‌توان آن را به پنج بخش تقسیم نمود:

مرحله یا فاز صعودی یا بالارو؛ قله؛ نزولی، هیپرپلاریزاسیون یا آندرشوت و نهایتاً دورهٔ تحریک‌ناپذیری. در خلال فاز بالارو پتانسیل غشاء دپلاریزه (مثبت‌تر) می‌شود. نقطه‌ای که دپلاریزاسیون متوقف می‌شود فاز قله نامیده می‌شود. در این مرحله، پتانسیل غشاء هیپرپلاریزه (منفی‌تر) می‌شود.

مرحله هیپرپلاریزاسیون یا اندرشوت نقطه‌ای که از منحنی پتانسیل عمل است که پتانسیل غشاء موقتاً منفی‌تر از پتانسیل استراحت غشاء می‌شود. نهایتاً زمانی که در طی آن تولید پتانسیل دیگری غیرممکن یا مشکل است یعنی دورهٔ تحریک‌ناپذیری رخ می‌دهد که این مرحله با دیگر مراحل منحنی پتانسیل عمل همپوشانی دارد.

منحنی پتانسیل عمل توسط دو اثر مرتبط بهم تعیین می‌شود. اولاً، کانالهای یونی و اشعه به ولتاژ در پایین به تغییر پتانسیل غشاء (V_m) باز و بسته می‌شوند. این مسئله موجب تغییر نفوذپذیری غشاء به یونها می‌گردد. ثانیاً، براساس معادلهٔ گلدمن، این تغییر از نفوذپذیری غشاء باعث تغییر در پتانسیل غشاء می‌شود. بنابراین، پتانسیل غشاء نفوذپذیری غشاء را تحت تأثیر قرار می‌دهد که خود این امر بر پتانسیل غشاء اثر می‌گذارد. این مسئله باعث وقوع پدیده‌ای موسوم به بازخورد مثبت (Positive Feedback) می‌شود که خود بخش کلیدی فاز بالا روی پتانسیل عمل است.

یک فاکتور پیچیده این است که یک کانال یونی واحد ممکن است که دریچه‌های داخلی متعددی داشته باشد که در پاسخ به تغییرات ولتاژ غشاء عکس یکدیگر عمل می‌کنند. برای مثال، هرچند تغییر پتانسیل غشاء به سمت مقادیر مثبت باعث باز شدن کانالهای حساس به ولتاژ سدیمی می‌شود، لکن این تغییر ولتاژ دریچه غیرفعال شدن کانال را نیز می‌بندد، هرچند این اثر بسیار آهسته رخ می‌دهد. بنابراین وقتی پتانسیل غشاء به طور ناگهانی به سمت مقادیر دپلاریزه تغییر می‌کند. کانالهای سدیمی ابتدائاً باشده ولی سپس به دلیل غیرفعال شدن آهسته غیرفعال می‌شوند (برای آشنایی با عملکرد دریچه‌های فعال شدن و غیرفعال شدن به مباحث بعدی مراجعه شود).

در اینجا به چگونگی وقوع مراحل مختلف پتانسیل عمل پرداخته می‌شود.

تحریک و فاز بالارو

با وقوع دپلاریزاسیون کافی ناشی از تحریک غشاء پتانسیل عمل در تپهٔ آکسونی (Axon Hillock) آغاز می‌شود. این دپلاریزاسیون اغلب حاصل تزریق کاتیونهای سدیمی بیشتر به داخل سلول ایجاد می‌شود. این کاتیونها می‌توانند از راههای مختلفی وارد سلول شوند از جمله سیناپسهای شیمیایی، نورونهای حسی یا پتانسیل‌های ضربان‌ساز.

نفوذپذیری اولیه غشاء به پتاسیم کم است هر چند این نفوذپذیری در مقایسه با سایر یونها بالاتر است و باعث می‌شود که پتانسیل غشاء (مثلاً در یک نورون حرکتی ۷۵ میلی‌ولت) نزدیک به پتانسیل تعادلی پتاسیمی شود.

دپلاریزاسیون باعث باز شدن کانالهای سدیمی و پتاسیمی در غشاء می‌شود و اجازه عبور یونها را به ترتیب به داخل و خارجز فیبر عصبی می‌دهد. اگر دپلاریزاسیون کوچک باشد (فرضاً پتانسیل غشاء از ۷۰ میلی‌ولت به ۶۰ میلی‌ولت تغییر یابد)، جریان خروجی پتاسیمی بر جریان ورودی سدیمی غلبه کرده و پتانسیل دپلاریزه شده را به مقدار طبیعی خود در حد پتانسیل استراحت (یعنی حدود ۷۰ میلی‌ولت) بازمی‌گرداند.

با اینحال، اگر دپلاریزاسیون به اندازه کافی بزرگ باشد جریان رو به داخل سدیمی بسیار بیشتر از جریان رو به خارج پتاسیم افزایش می‌یابد و در این شرایط ورود بیشتر سدیم به داخل موجب دپلاریزاسیون بیشتر و دپلاریزاسیون بیشتر ورود بیشتر یون سدیم را بدنبال خواهد شد (فیدبک مثبت). دپلاریزاسیون شدید باعث بازشدن کانالهای سدیمی رو به داخل شده که خود موجب افزایش نفوذپذیری غشاء به سدیم و تغییر پتانسیل غشاء به سمت پتانسیل تعادلی سدیمی (یعنی حدود ۵۵+ میلی‌ولت) می‌شود.

افزایش ولتاژ به نوبهٔ خود موجب باز شدن بیشتر کانالهای سدیمی شده که باز کشاندن بیشتر پتانسیل غشاء به سمت پتانسیل تعادلی سدیم می‌شود. این حلقهٔ فیدبک مثبت تا وقتی که کانالهای سدیمی تماماً باز شوند و پتانسیل غشاء به پتانسیل تعادلی سدیم نزدیک شود ادامه می‌یابد. افزایش سریع پتانسیل غشاء و نفوذپذیری غشاء به سدیم هر دو در ایجاد فاز بالارو پتانسیل عمل نقش دارد. بنابراین در سطح پتانسیل استراحت، نفوذپذیری غشاء به سدیم در مقایسه با پتاسیم بسیار پائین است (حدود ۵۰ یا ۱۰۰ برابر نفوذپذیری غشاء به پتاسیم در شرایط استراحتی بیش از سدیم است). لکن با ورود تحریک و وقوع دپلاریزاسیون، نفوذپذیری غشاء به سدیم افزایش می‌یابد. به طوریکه پتانسیل غشاء به پتانسیل تعادلی سدیم نزدیک شده و نفوذپذیری غشاء حدود ۵۰۰ تا ۱۰۰۰ برابر سدیم بیشتر از پتاسیم می‌شود. ولتاژ بحرانی آستانه برای وقوع فیدبک مثبت معمولاً حدود ۴۵ ملی‌ولت است. هرچند این ولتاژ بستگی به فعالیت قبلی آکسون نیز دارد. به طوری‌که غشایی که اخیراً شلیک پتانسیل عمل داشته بلافاصله نمی‌تواند پتانسیل عمل

دیگری را شلیک نماید تا اینکه تمامی کانالهای یونی به سطح استراحتی برگردند. این دوره که در خلال آن پتانسیل عملی را نمی‌توان تولید نمود دورهٔ تحریک‌ناپذیری نامیده می‌شودکه بعداً به آن پرداخته می‌شود.

قله و فاز نزولی پتانسیل عمل

در پایان فاز بالاروی پتانسیل عمل روند فیدبک مثبت آهسته شده و متوقف می‌شود. این توقف زمانی رخ می‌دهد که تمام کانالهای سدیمی باز شدند. در قله پتانسیل عمل، نفوذپذیری غشاء به سدیم به حداکثر مقدار خود رسیده و تقریباً پتانسیل غشاء به پتانسیل تعادلی سدیم نزدیک شده است.

بهرحال، دپلاریزاسیون غشاء که ابتدائاً باعث باز شدن کانالهای سدیمی شده به آهستگی موجب بسته‌شدن این کانالها از طریق تغییر فرم فضایی دریچهٔ غیرفعال شدن کانالهای سدیمی می‌شود.

غیرفعال شدن کانالهای سدیمی موجب کاهش نفوذپذیری غشاء به سدیم شده و پتانسیل غشاء را به سمت پتانسیلهای منفی سوق می‌دهد. به طور همزمان، دپلاریزاسیون غشاء باعث باز شدن کانالهای حساس به ولتاژ پتاسیمی غشاء می‌شود که خود موجب افزایش نفوذپذیری غشاء به پتاسیم می‌شود و پتانسیل غشاء را به سمت پتانسیل تعادلی پتاسیم می‌کشاند. این دو، یعنی غیرفعال شدن کانالهای رو به داخل سدیمی فعال شدن کانالهای رو به خارج پتاسیمی باعث افت شدید ولتاژ غشاء شده و منجر به رپلاریزاسیون غشاء می‌گردد. به طوریکه پتانسیل غشاء مجدداً پلاریزه شده و بدین ترتیب فاز پائین‌رو یا نزولی پتانسیل عمل رخ می‌دهد.

مرحله هیپرپلاریزاسیون (یا اندرشوت)

با وقوع دپلاریزاسیون تعداد کانالهای رو به خارج پتاسیمی بیشتر از حد معمول باز می‌شوند و با بازگشت پتانسیل به سمت استراحت این کانالها فوراً غیرفعال نمی‌شوند. نفوذپذیری غشاء به پتاسیم به طور غیرمعمول بالاست و پتانسیل غشاء را به سمت پتانسیل تعادلی پتاسیم بیشتر می‌کشاند. بنابراین، یک مرحله اندرشوت یا به عبارتی هیپرپلاریزاسیون که در آن پتانسیل غشاء منفی‌تر از سطح استراحتی می‌شود رخ می‌دهد. بنابراین به دلیل تداوم خروج پتاسیم از طریق کانالهای رو به خارج پتاسیمی که بسیار آهسته غیرفعال می‌شوند پتانسیل غشاء منفی‌تر از پتانسیل استراحت شده و غشاء هیپرپلاریزه می‌گردد. این هیپرپلاریزاسیون ادامه می‌یابد تا اینکه نفوذپذیری غشا به پتاسیمی به مقدار طبیعی خود برسد. بنابراین با نزدیک شدن پتانسیل غشا به پتانسیل تعادلی پتاسیم گرادیان الکتریکی اجازهٔ خروج بشتر یون پتاسیم را نخواهد داد و نفوذپذیری غشا به سطح استراحتی خود بازمی‌گردد.

دورهٔ تحریک‌ناپذیری

باز و بسته شدن کانالهای وابسته به ولتاژ سدیمی و پتاسیمی در خلال پتانسیل عمل ممکن است بعضی از آنها را در حالت تحریک ناپذیری قرار دهد به طوریکه وقتی کانال از حالت فعالیت بهبودی نیابد و به سطح استراحتی نرسد قادر به باز کردن مجدد آن نخواهیمشد. دورهٔ تحریک‌ناپذیری شامل دو بخش است: دورهٔ تحریک‌ناپذیری مطلق و دورهٔ تحریک‌ناپذیری نسبی.

در دورهٔ تحریک‌ناپذیری مطلق بسیاری از کانالهای یونی تحریک‌ناپذیرند و بنابراین پتانسیل عمل جدیدی در صورت وارد نمودن تحریک دوم ایجاد نخواهد شد.

زمانی برای بهبودی نیاز است که در آن غشا در شرایط هیپرپلاریزه باقی بماند و این زمان برای بازگشت کانالهای یونی به شرایط استراحتی لازم است. در دورهٔ تحریک‌ناپذیری مطلق تمامی کانالهای سدیمی باز شده و در این زمان هر تعداد پیام محرک به این کانالها اعمال شود نمی‌تواند دریچه‌های غیرفعال کننده را باز نماید و تنها زمانی می‌توان پتانسیل عمل دومی را تولید نمود که پتانسیل غشا به سطح اولیه خودش در حالت استراحت نزدیک شود.

در دورهٔ تحریک‌ناپذیری نسبی تعدادی از کانالهای سدیمی که فرصت کافی برای بهبودی از حالت غیرفعال را یاتفه‌اند و از طرف دیگر بدلیل فعال شدن کانالهای پتاسیمی رو به خارج پتانسیل غشا به سمت پتانسیل استراحت سوق داده شده لذا چنانچه محرک دیگری قوی‌تر از محرک اول وارد نمود در این دوره می‌توان شلیک پتانسیل عمل دیگری را نیز شاهد بود.

بعضی از مواد تحریک‌پذیری سلول را با انتقال پتانسیل غشاء به سمت پتانسیل آستانه شلیک پتانسیل عمل افزایش می‌دهند. از جمله کاهش غلظت کلسیم خارج سلولی در حالی‌که در مقابل عوامل دیگری وجود دارند که تحریک‌پذیری را کم و باعث پایداری و تثبیت پتانسیل استراحت غشاء می‌شوند. از جمله افزایش غلظت کلسیم خارج سلولی که باعث کاهش نفوذپذیری غشاء به یون سدیم می‌شود. از طرف دیگر موادی همچون بیحس‌کننده‌های موضعی که در کلینیک به ویژه در دندانپزشکی کاربرد بسیار دارد. مانند پروکائین و لیدوکائین با تأثیر مستقیم بر دریچه‌های فعال کننده کانال یونی موجب سخت باز شدن این دریچه‌ها می‌شوند و بدین ترتیب موجب کاهش تحریک‌پذیری سلولهای عصبی می‌شوند.

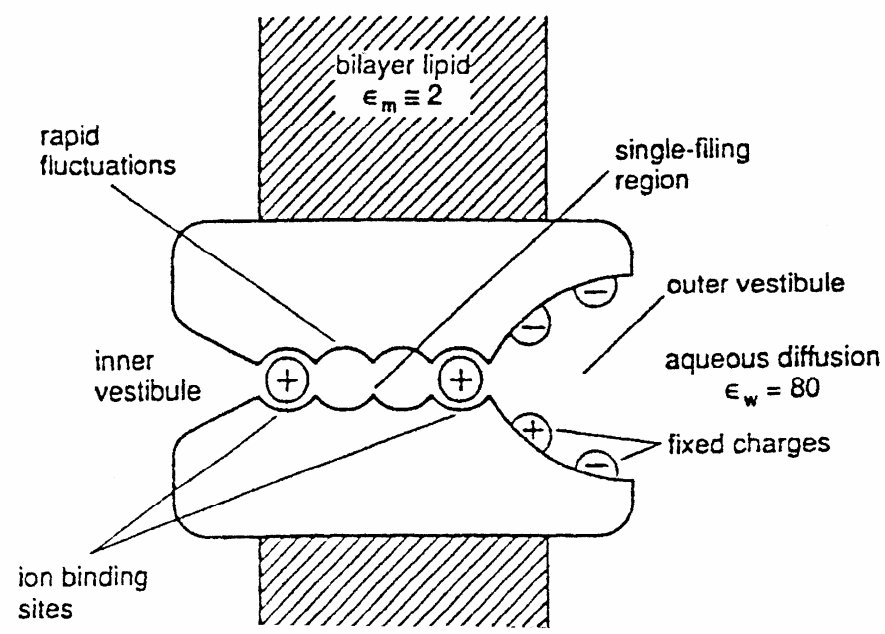
این کانالها با دپولاریزاسیون غشاء و رسیدن پتانسیل به حد آستانه کانال باز می‌گردند. به عبارت دیگر، هر کانال وابسته به ولتاژ در ولتاژ مشخصی، تغییر شکل فضایی پیدا کرده و برای مدت کوتاهی باز می‌گردد و قابلیت هدایت یونی را پیدا می‌نماید. سپس در شکل فضایی بسته و یا غیرفعال یعنی در شکل غیرقابل هدایت یونی قرار خواهد گرفت.

کانال‌های سریع سدیمی که از کانالهای کاتیونی وابسته به ولتاژ هستند دارای دو دریچه به نام‌های m یا دریچه فعال شدن و h یا دریچه غیرفعال شدن می‌باشند. با دپولاریزاسیون غشاء، دریچه فعال شدن سریع باز شده و دریچه غیرفعال شدن آهسته بسته می‌شود و در یک فاصله زمانی کوتاه هر دو دریچه باز بوده و یون هدایت می‌شود. حال این سؤال مطرح می‌شود زمانی که یک کانال باز می‌گردد چگونه تشخیص می‌دهد کاتیون و یا آنیون از آن عبور نماید و باز چگونه بین انواع کاتیونها و یا انواع آنیونها تفکیک قائل می‌شود. برای مثال یک کانال انتخابی برای سدیم، کانال دیگر انتخابی برای کلر و ... می‌گردد. در مرکز اجزاء تشکیل دهندهٔ یک کانال یک مسیر هدایت یونی وجود دارد. این مسیر هدایت یونی در سطح لبه داخل و خارج غشاء دارای دهانه[۱] است. (شکل ۴ـ۴) دهانه‌ها مانند یک میدان بزرگ جهت به دام انداختن یونها عمل می‌نمایند. دهانه‌ها ممکن است محتوی بارهای الکتریکی ناشی از حضور اسیدهای آمینه با بار منفی (مانند آسپارتات و گلوتامات) و یا اسیدهای آمینه با بار مثبت (مثل آرژنین، لیزین و هیستیدین) باشند. بارهای الکتریکی، یک پتانسیل سطحی را در دهانه کانال تثبیت کرده و براساس نوع بار الکتریکی سبب به وجود آمدن گرادیان غلظتی موضعی کاتیون‌ها و یا آنیون‌ها می‌گردند، برای مثال پتانسیل سطحی منفی سبب افزایش غلظت موضعی کاتیون‌های نفوذپذیر در دهانهٔ ورودی کانالهای انتخابی کاتیونی می‌گردد.

عامل دیگری که در انتخابی شدن یک کانال به یک یون خاص دخالت دارد، اندازه منفذ آبی یا مسیر هدایتی یون در درون هر کانال است. هر چه قطر این منفذ کوچکتر باشد، کانال انتخابی‌تر می‌گردد. در واقع در کانالهای بسیار انتخابی قطر منفذ آبی آنچنان کوچک است که یون‌ها و مولکولهای آب به صورت انفرادی عبور می‌نمایند.

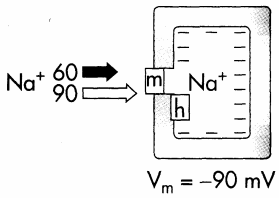
در نهایت، در منفذ آبی ناحیه‌ای با اسیدهای آمینه باردار و یا پلار وجود دارد که قادر هستند توسط اتصالات مستقیم شیمیایی با یونها، مولکولهای آب یونهای هیدراته را از آنها جدا نموده و یون را از نظر اندازه مناسب عبور از منفذ نمایند. اتصال شیمیایی اسیدهای آمینه منفذ آبی و یونها به قدری پایدار می‌باشد که تئوری حضور مکانهای اتصالی خاص را در درون کانال برای یونها مطرح نموده است. به این ترتیب حضور این مکانها، چگونگی اتصال با یونها، و هیدراته شدن یونها می‌تواند سهم مؤثری در انتخابی شدن کانال داشته باشد.

۱. vestibule

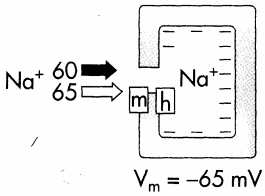


شکل ۴ـ۴ نمایش از چگونگی انتخابی بودن کانال یونی

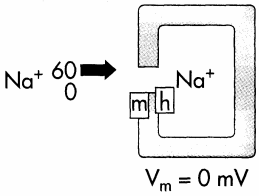
اکنون نقش کانال‌های کاتیونی وابسته به ولتاژ، در تشکیل پتانسیل عمل بررسی می‌گردد. زمانی که محرکی با شدت و طول مدت کافی به کار گرفته شود سبب ایجاد دپلاریزاسیون موضعی غشاء می‌گردد در حالی که دپولاریزاسیون موضعی به پتانسیل آستانه برسد فاز اول پتانسیل عمل یعنی دپولاریزاسیون با فعال شدن کانالهای وابسته به ولتاژ سدیم تشکیل می‌شود. در پتانسیل استراحت غشاء به طور فعال (۷۵ یا ۹۰ میلی‌ولت)، دریچهٔ m کانال سدیم بسته و دریچهٔ h آن باز است. همچنانکه قبلاً ذکر شد،غلظت سدیم در خارج سلول بیشتر از داخل سلول بوده و از طرف دیگر، بار الکتریکی داخل سلول نسبت به بیرون آن منفی است، بنابراین سدیم تمایل دارد در جهت گرادیان الکتروشیمیایی به داخل سلول انتشار یابد. گرادیان الکتریکی، اختلاف پتانسیلی برابر با ۷۰ یا ۹۰ میلی‌ولت را تولید می‌نماید در حالی که در لحظه تعادل، بر طبق رابطه نرنست، گرادیان شیمیایی سدیم، اختلاف پتانسیل ۶۰ mV را به وجود می‌آورد. بنابراین نیروی الکتریکی معادل ۹۰ mV و نیروی شیمیایی معادل ۶۰mV یعنی نیروی الکتروشیمیایی معادل ۱۵۰mV به سدیم اعمال می‌گردد تا این یون را به داخل سلول وارد کند، اما از آنجایی که دریچهٔ m کانال سدیمی وابسته به ولتاژ، بسته است، سدیم قادر به ورود به داخل سلول نمی‌باشد (شکل ۱–۵–۴). حال اگر پتانسیل غشاء به حد آستانه رسیده باشد (شکل ۲–۵–۴)، دریچهٔ m کانال سریعاً باز و دریچهٔ h آهسته شروع به بسته شدن می‌نماید، در نتیجه در لحظهٔ زمانی کوتاهی، کانال باز بوده و سدیم در جهت گرادیان الکتروشیمیایی وارد سلول می‌گردد. با ورود یون سدیم مثبت به داخل سلول بارهای منفی بیشتری در داخل سلول خنثی شده و سلول دپلاریزه‌تر می‌گردد.



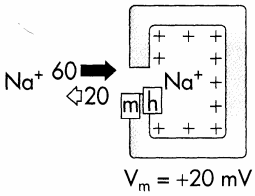
A, During phase 4, the chemical (60 mV) and electrostatic (90 mV) forces favor influx of Na^+ from the extracellular space. Influx is negligible, however, because the activation *(m)* gates are closed.



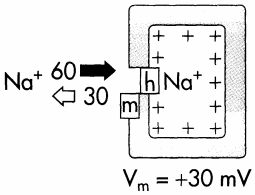
B, If V_m is brought to about –65 V, the *m* gates begin to swing open, and Na^+ begins to enter the cell. This reduces the negative charge inside the cell, and thereby opens still more Na^+ channels, which accelerates the influx of Na^+. The change in V_m also initiates the closure of inactivation *(h)* gates, which operate more slowly than the *m* gates.



C, The rapid influx of Na^+ sharply decreases the negativity of V_m. As V_m approaches 0, the electrostatic force attracting Na^+ into the cell is neutralized. Na^+ continues to enter the cell, however, because of the substantial concentration gradient, and V_m begins to become positive.



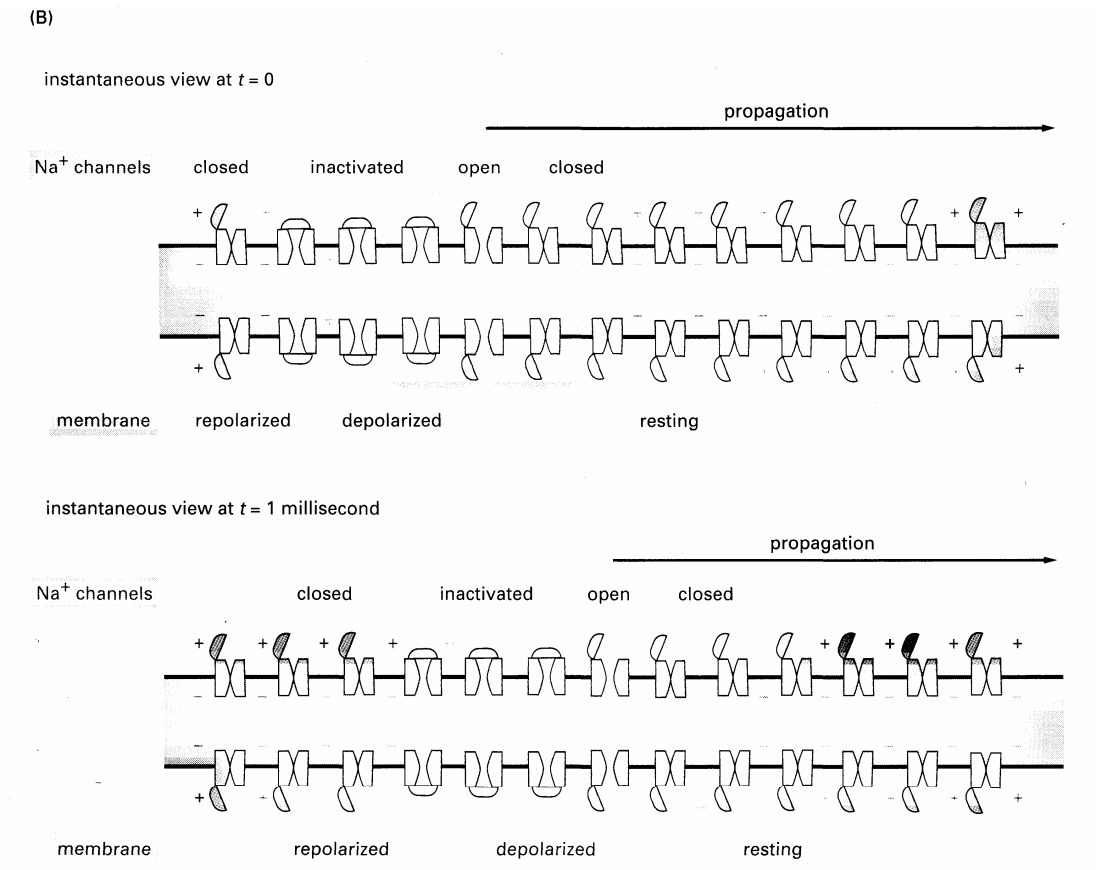
D, When V_m is positive by about 20 mV, Na^+ continues to enter the cell, because the diffusional forces (60 mV) exceed the opposing electrostatic forces (20 mV). The influx of Na^+ is slow, however, because the net driving force is small, and many of the inactivation gates have already closed.



E, When V_m reaches about 30 mV, the *h* gates have now all closed, and Na^+ influx ceases. The *h* gates remain closed until the first half of repolarization, and thus the cell is absolutely refractory during this entire period. During the second half of repolarization, the *m* and *h* gates approach the state represented by panel *A,* and thus the cell is relatively refractory.

شکل ٥ـ٤ نمایشی از تغییر شکل فضایی کانال سدیم و بسته به ولتاژ و نیروی محرکهٔ دیفوزیون سدیم از درون کانال بداخل سلول.

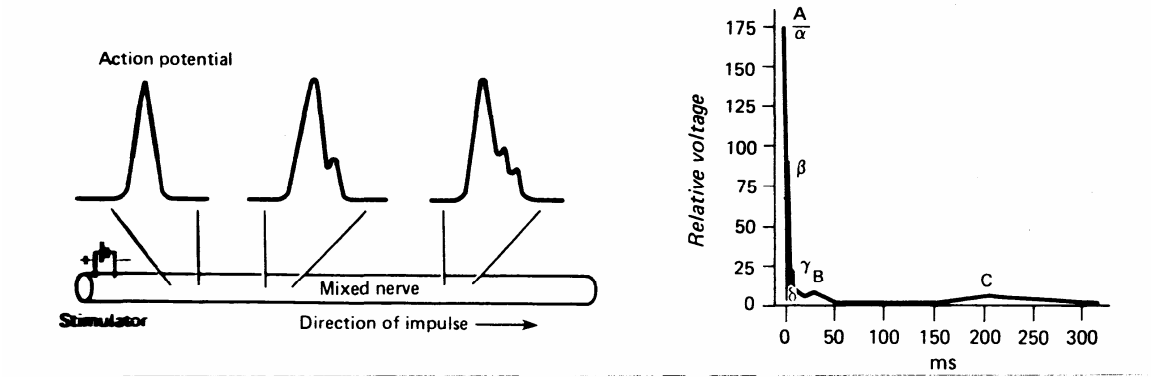
میدان الکتریکی حاصل از ورود سدیم بر روی کانال‌های سدیمی وابسته به ولتاژ در همسایگی کانال باز،منجر به باز شدن تعداد بیشتری از کانالهای مربوط گشته تا در نهایت تمام سلول دپولاریزه گردد. (شکل ۶ـ۴) روند توسعهٔ دپولاریزاسیون در داخل سلول به نام روند زاینده (regenerative process) اطلاق می‌گردد.



شکل ٦ـ٤ نمایشی از انتشار پتانسیل عمل در یک عصب

پتانسیل‌های عمل تابع قانون همه یا هیچ (all or none) می‌باشند، ارتفاع پتانسیل عمل با تغییر شدت محرک تغییر نمی‌نماید. یعنی شدت محرک چه در حد آستانه و چه خیلی قویتر از آن باشد، تغییری در ارتفاع پتانسیل عمل به وجود نمی‌آورد، بلکه تنها تعداد پتانسیل عمل تغییر خواهد کرد، باید توجه داشت زمانی که محرک روی بدنهٔ عصب که مجموعه‌ای از فیبرهای عصبی است، قرار گیرد مشاهده می‌شود که قویتر شدن شدت تحریک، سبب افزایش ارتفاع پتانسیل عمل می‌گردد. در اینجا قانون همه یا هیچ نقض نگردیده بلکه علت افزایش ارتفاع ناشی از حضور فیبرهای عصبی متعدد در بدنهٔ عصب است که این فیبرها دارای آستانهٔ تحریک و سرعت هدایت متفاوت می‌باشند. در نتیجه زمانی که محرک با شدت کمتر به کار گرفته شود، فیبرهایی با آستانه پایین‌تر و زمانی که شدت تحریک قویتر گردد فیبرهایی با آستانه بالاتر سبب تولید پتانسیل عمل می‌شوند. براین اساس، فیبرهای عصبی به سه دستهٔ A, B, C و فیبرهای نوع A به Aα، Aβ، Aγ، Aδ تقسیم می‌گردند، به این نوع پتانسیل عمل، پتانسیل عمل ترکیبی[1] می‌گویند (شکل ۷ـ۴).

۱. compound action potential

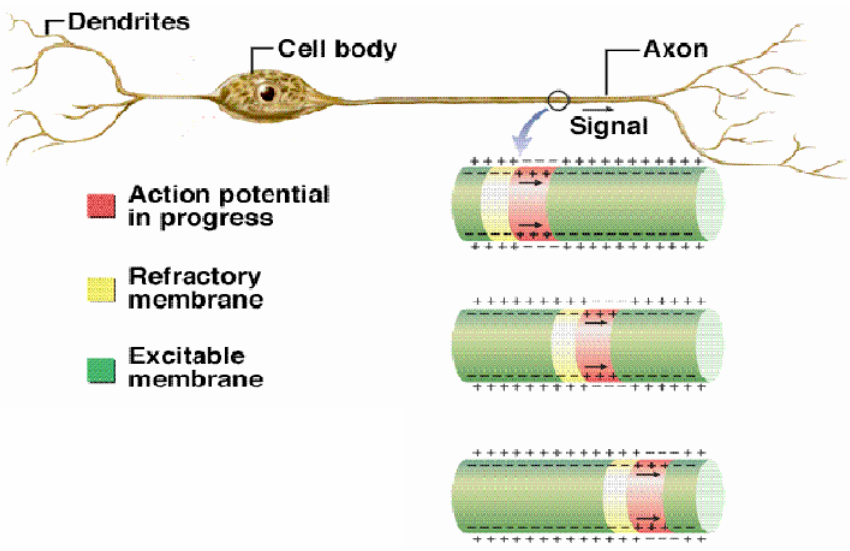


شکل ۷ـ٤ نمایشی از یک پتانسیل عمل ترکیبی که توسط تحریک بدنهٔ عصبی حاصل شده است

انتشار پتانسیل عمل در طول فیبر عصبی

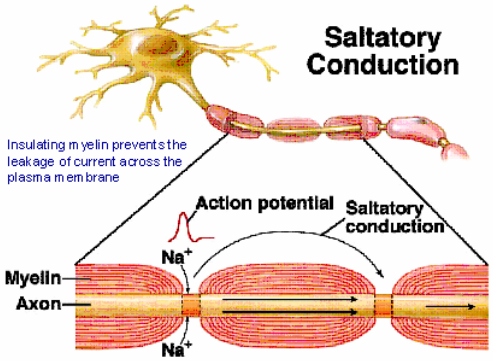
حال پس از آشنایی با نحوهٔ ایجاد پتانسیل عمل و اساس یونی ایجاد مراحل مختلف پتانسیل عمل بایستی دید که چگونه یک پتانسیل عمل در طول فیبر عصبی (آکسون) سیر می‌کند؟

به طور کلی پتانسیل عمل که خود یک دپلاریزاسیون فوق آستانه (Suprathreshold) بود چنانچه در یک نورون بوجود آید می‌تواند نقاط مجاور خود را دپلاریزه نموده و غشاء را به پتانسیل آستانه رسانده و باعث بروز پتانسیل عمل شود. بنابراین پتانسیل عمل خود یک موج دپلاریزاسیون منتشر شونده و زاینده است که می‌تواند بسرعت طول فیبر عصبی را طی نماید. پتانسیل عمل در یک آکسون به طور عادی فقط در یک جهت حرکت می‌کند. علت آن این است که نقطهٔ تحریک شده در مرحلهٔ تحریک‌ناپذیری مطلق بوده و قادر به پاسخ دادن نیست. پتانسیل عمل در این نقطه فقط می‌تواند نقطه‌ای که در حالت پتانسیل استراحت هست را تحریک نماید (شکل ۸ـ۴).



شکل ۸ـ٤ : چگونگی انتشار موج دپلاریزاسیون در طول فیبر عصبی و نمایش تحریک شده، نقاط در حال استراحت و نواحی غشایی که در شرایط تحریک‌ناپذیری هستند

بنابراین یک جریان رو به جلو از سیگنال عصبی را بوجود می‌آورد. انتشار پتانسیل عمل ، در جهت عادی آکسونها (از جسم سلولی به سوی پایانه آکسونی) را هدایت ارتودرمیک (Orthodromic) و در جهت مخالف (از پایانه به سوی جسم سلولی) را آنتی درومیک (Antidromic) گویند (شکل ۹ـ۴).



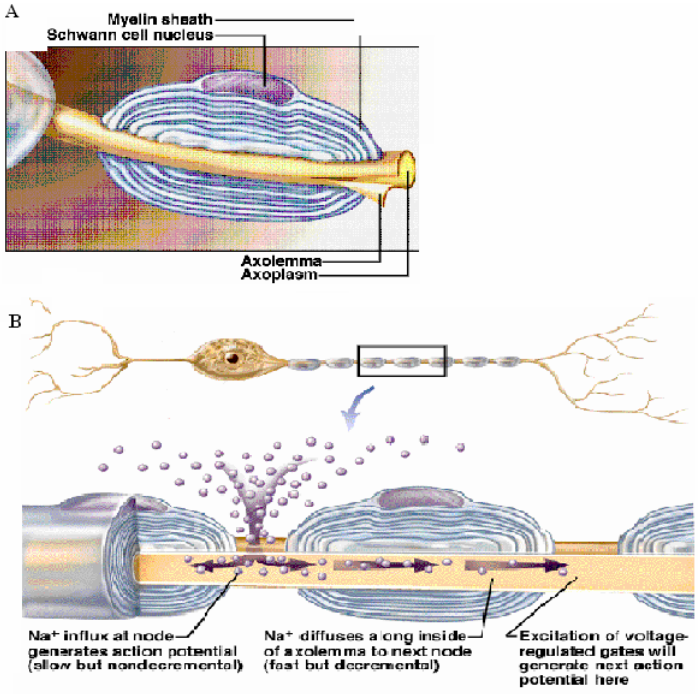
شکل ۹ـ٤: جهت انتقال پتانسیل عمل در طول فیبر عصبی و هدایت جهشی آن

سرعت انتشار پتانسیل عمل در آکسون‌ها تحت تأثیر چه عواملی تغییر می‌کند؟ آیا سرعت انتشار پتانسیل عمل در همهٔ آکسونها یکسان است؟

اصولاً دامنه تغییرات انتشار پتانسیل عمل در آکسونها بین ۰/۱ تا ۱۰۰ متر بر ثانیه می‌باشد. علت این تفاوت در این است که برای انتشار جریان یونی تنها دو راه وجود دارد: انتشار در طول فیبر عصبی (داخل آکسون) و یا عبور از عرض غشاء (Transmembrane). میزان جریان در هر مسیر به مقاومت نسبی این مسیرها بستگی دارد. اگر مقاومت عرض غشاء بالاتر و یا مقاومت داخل آکسونی کمتر باشد، ترجیحاً مسیر داخل آکسونی جهت انتشار پتانسیل عمل انتخاب خواهد شد.

برای افزایش سرعت انتشار پتانسیل عمل دو مکانیسم بکار می‌رود: افزایش مقاومت الکتریکی غشاء پلاسمایی و یا کاهش مقاومت داخل رشته عصبی (مقاومت آکسوپلاسمی). در بی‌مهرگان، مقاومت داخل آکسونی از طریق افزایش قطر فیبر عصبی حاصل

می‌شود. چرا که هر چه سطح مقطع فیبر بزرگتر مقاومت آن کمتر خواهد شد. بهمین دلیل آکسون اسکوئید که از آکسونهای غول‌پیکر با قطری حدود ۱mm است در عالم بی‌مهرگان سریع‌ترین فیبر عصبی در انتقال پتانسیل عمل است. در مهره‌داران اختلاف در اندازه آکسونها وجود دارد (از کمتر از یک میکرومتر تا ۲۰ میکرومتر). در مهره‌داران مقاومت غشاء از طریق پیچیده شدن عایق به دور آکسون کاهش یافته است. دو نوع سلول وظیفه عایق‌بندی فیبرهای عصبی را بعهده دارند: سلولهای گلیال که یک سلول غیر عصبی پشتیبان در سیستم عصبی است کار عایق‌بندی فیبرهای عصبی را انجام می‌دهد. در سیستم عصبی مرکزی الیگودندروسیتها و در سیستم اعصاب محیطی سلولهای شوآن با ایجاد یک شبکه از جنس لیپید موسوم به میلین از نورون‌های محصور شده حمایت نموده و باعث افزایش مقاومت عرض غشایی (مقاومت غشاء پلاسمایی) می‌شوند. (شکل۱۰ـ۴).



شکل ۱۰ـ٤: A= چگونگی تشکیل غلاف میلین توسط سلولهای شوآن در اطراف فیبرهای عصبی
B= چگونگی انتشار موج دپلاریزاسیون در طول فیبر عصبی

افزایش مقاومت غشاء توسط غلاف میلین سبب می‌شود که قسمت اعظم جریان از داخل فیبر حرکت کند. در بعضی نواحی در طول فیبر عصبی موسوم به گره رانویه میلین وجود ندارد در این محلها تراکم کانالهای وابسته به ولتاژ سدیمی بسیار بالاست لذا در گره‌های رانویه پتانسیل عمل تولید می‌شود. و در نواحی بین گره‌ای که تراکم کانالهای سدیمی وابسته به ولتاژ کم است پتانسیل‌های موضعی الکتروتونیک ایجاد می‌شود بهمین دلیل انتشار پتانسیل عمل به صورت جهشی (Saltatory) در محل گره‌های رانویه صورت می‌گیرد. وجود میلین در اطراف فیبرهای عصبی قطور (Aα، Aβ، Aγ، Aδ) موجب افزایش سرعت انتشار موج عصبی می‌شود.

فصل پنجم

فصل پنجم

سیناپس و انتقال عصبی ـ عضلانی

اهداف

در پایان این فصل باید بتوانید:

ـ تشابهات و اختلاف بین دو نوع انتقال سیناپسی الکتریکی و شیمیایی را بیان نمائید.

ـ نقش Connexonها را در انتقال سیناپس الکتریکی تشریح نمائید.

ـ تشابهات و اختلافات بین انتقال سیناپس شیمیایی مستقیم از طریق گیرنده‌های اینوتروپیک و انتقال سیناپس شیمیایی غیرمستقیم از طریق گیرنده‌های متابوتروپیک را درک نمائید.

ـ نقش هر یک از انتقالات سیناپس الکتریکی و شیمیایی مستقیم و غیرمستقیم را در شکل‌پذیری سیناپسی و تأثیر آنرا بر رفتار موجود زنده تشریح نمائید.

در دهۀ ۱۸۸۰ کامیلو گلژی با معرفی روش رنگ‌آمیزی سلولهای عصبی، تحولی اساسی در مطالعه سیستم عصبی بوجود آورد به طوریکه بعداً رامون کاخال، دانشمند اسپانیایی زمینۀ مناسبی را برای شناسایی سیناپس‌ها با استفاده از روش رنگ‌آمیزی گلژی فراهم نمود. بالاخره در اواخر قرن گذشته چارلز شرینگتون زمانی که روی رفلکسهای نخاعی کار می‌کرد عملاً به وجود تماس بین سلولهای عصبی در محلهایی ویژه پی برد که نام آنرا سیناپس[۱] نهاد. بنابراین، سیناپس به تماس بین دو سلول گفته می‌شود. عموماً سیناپس‌ها به دو صورت عمده وجود دارند: سیناپس‌های الکتریکی[۲] و سیناپس‌های شیمیایی[۳].

در هر دو سیناپس، ساختمان غشاء در محل تماس ویژگی خاصی دارد که به غشای پیش‌سیناپسی[۴] و غشای پس‌سیناپسی[۵] معروفند.

سیناپس‌های الکتریکی (Electrical Synapses):

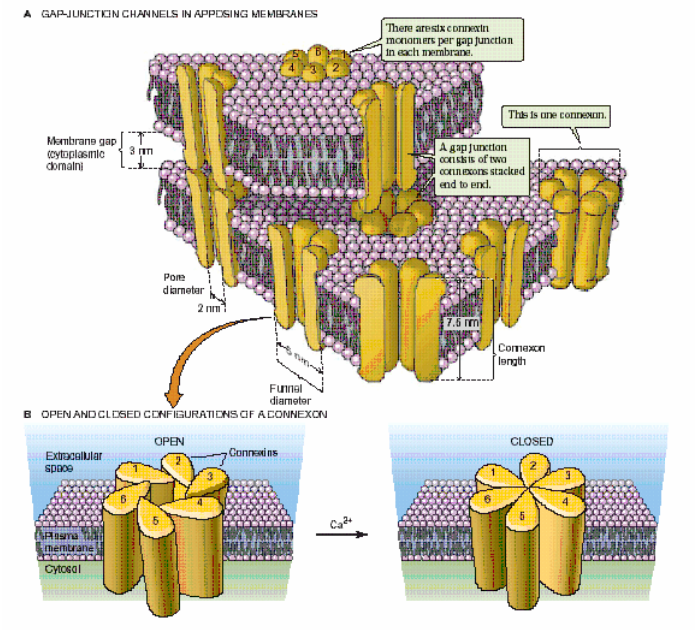
سلولها از طریق اتصالات شکافدار[۶] می‌توانند فعالیت الکتریکی خود را به دیگر سلولها منتقل نمایند. این گونه سیناپس عمدتاً در بی‌مهرگان یافت می‌شود گرچه در پستانداران بویژه در زمان تکامل جنینی و یا در پاسخ به استرس و آسیبهای بافتی نیز تشکیل می‌شوند.

وجود اتصالات شکافدار (سیناپس‌های الکتریکی) در پستانداران بالغ در سلولهای عصبی نواحی مغزی همچون زیتون تحتانی، سلولهای نوروآندوکرین در هیپوتالاموس، هستۀ مزانسفالیک و هستۀ دهلیزی جانبی گزارش شده است. همچنین این اتصالات در سلولهای قلبی و برخی از سلولهای عضلانی صاف نیز وجود دارند.

به نظر می‌رسد نقش متابولیک این اتصالات بیش از نقش الکتریکی آن اهمیت داشته باشد. بهر حال، اینگونه اتصالات اساساً از بهم پیوستن دو نیم کانال بنام Connexon ساخته می‌شود که هر یک در دیوارۀ یک سلول واقع شده و از شش پروتئین غشایی بنام Connexin که در مجاور یکدیگر قرار میگیرند تشکیل می‌شوند. اتصالات شکافدار معمولاً دو سلول را تا فاصله ۳/۵ نانومتری به یکدیگر نزدیک می‌کنند. سیتوپلاسم دو سلول مجاور از طریق منافذی که این پروتئین‌ها در وسط خود تشکیل می‌دهند بهم

۱. Synapse
۲. electrical synapse
۳. chemical synapse
۴. presynaptic membrane
۵. postsynaptic membrane
۶. Gap junction

متصل می‌شوند. قطر این منافذ حدود ۱/۵ نانومتر بوده و ملکولهایی با وزن ملکولی ۱ کیلو دالتون نیز از آنها عبور می‌کند. مقاومت غشاء در محل اتصال بسیار پایین است (شکل ۱ـ۵).



شکل ۱ـ۵: ساختمان اتصالات شکافدار (Gapgunction)

حضور اتصالات شکافدار در سلولهای گلیال نیز نشان داده شده است. از نظر عملی، وجود این اتصالات باعث ایجاد یک سن‌سی‌تیوم می‌شود که با توجه به نفوذپذیری بالای سلولهای آستروسیت (گلیال) به K^+ تئوری بافر نمودن فضایی پتاسیم توسط این سلولها مطرح می‌شود. همانطور که می‌دانید پاکسازی K^+ از فضای خارج سلولی اهمیت ضروری و حیاتی دارد زیرا افزایش K^+ خارج سلولی موجب افزایش تحریک‌پذیری سلول می‌گردد. فعالیت عصبی طبیعی می‌تواند منجر به افزایش ۳ ـ ۱ میلی‌مولاری در غلظت خارج سلولی K^+ گردد و بویژه این افزایش در طی فعالیت خرید از جمله فعالیت صرعی سلولهای عصبی ۳ یا ۴ برابر نیز افزایش می‌یابد.

هم سلولهای عصبی و هم سلولهای گلیال در بازجذب K^+ از طریق انتقال فعال و غیرفعال نقش بسیار مهمی را ایفا می‌کنند. سلولهای گلیال از طریق اتصالات شکافدار قادرند پتاسیم اضافی در اطراف سلولهای فعال را از محیط بازجذب نموده و از طریق این اتصالات به مایع خارج سلولی در نقاط دیگر منتقل نمایند. اتصالات شکافدار به غلظت داخل سلولی یون کلسیم حساسند به طوریکه افزایش کلسیم تا حدود ۱ میکرومولار مقاومت آنها را افزایش می‌دهد و منفذ را در محل اتصال شکافدار مسدود می‌نماید.

از طرف دیگر تغییرات pH و نیز ترانسمیترهای متفاوت می‌توانند اتصالات شکافدار را مانند کانالهای غشایی باز یا بسته نمایند. کاهش pH (تا حدود ۶/۸) باعث افزایش مقاومت اتصالات شده و عبور یونها را از طریق کانالهای اتصالات شکافدار کاهش می‌دهد.

سیناپسهای الکتریکی می‌توانند در همزمان نمودن[۱] فعالیت چندین سلول عصبی، اعم از تحریکی یا مهاری، نقش حیاتی ایفا نمایند و بویژه نقش آنها در بروز تشنجات صرعی قابل تأمل است.

۱. synchronization

سیناپسهای شیمیایی

در سیناپس شیمیایی انتقال الکتریکی متوقف می‌شود. یعنی پتانسیل عمل عبور نمی‌کند و در عوض ماده‌ای شیمیایی بنام میانجی عصبی[۱] آزاد می‌شوند که سیگنال را به سلول بعدی انتقال می‌دهد. رهایش نوروترانسمیترهای شیمیایی در پایانه‌های عصبی اولین بار توسط Otto Loewi در قلب قورباغه نشان داده شد. این ماده از طریق فضای خارج سلولی انتشار یافته و با اثر بر روی غشا پس‌سیناپسی باعث تغییر پتانسیل غشاء می‌شود. برخلاف سیناپس‌های شیمیایی، در سیناپسهای الکتریکی، تغییر در پتانسیل غشای پس‌سیناپسی بدون واسطهٔ شیمیایی صورت می‌گیرد و تغییرات در پتانسیل غشای سلول پیش‌سیناپسی مستقیماً به سلول پس‌سیناپسی گسترش می‌یابد. در سیناپسهای شیمیایی تأخیری وجود دارد که بسیار آهسته‌تر از انتقال الکتریکی است. سلولهای عصبی در سیستم اعصاب مرکزی ارتباطات سیناپسی با ۱۰۰۰ تا ۱۰۰۰۰ سلولهای عصبی دیگر برقرار می‌کنند . این ارتباطات به سلولهای عصبی اجازه می‌دهد که به فرم پیچیده‌ای بهم مرتبط شوند تا بتوانند وظایف را بخوبی و بنفع موجود زنده انجام دهند.

یکی از بهترین سیناپس‌های شیمیایی شناخته شده، سیناپسی است که بین یک نورون حرکتی و یک سلول عضلانی اسکلتی بوجود می‌آید. این سیناپس را محل اتصال عصب ـ عضله[۲] مینامند که از نظر ساختمانی بطورکامل در فصل ششم بحث خواهد شد اما بطور خلاصه ترتیب وقایع در انتقال پیام عصبی در سیناپس عصب ـ عضله (NMJ) را میتوان به صورت ذیل بیان نمود:

۱ـ وقتی پتانسیل عمل به پایانه آکسونی میرسد موجب باز شدن کانالهای وابسته به ولتاژ کلسیمی موجود در غشاء پایانهٔ آکسونی می‌گردد. Ca^{2+} بسرعت وارد سلول شده زیرا غلظت کلسیم خارج سلولی بیش از داخل سلول است.

۲ـ ناحیهٔ پایانه آکسونی پر از وزیکولهایی است که محتوی ترانسمیتر استیل‌کولین (Ach) هستند.

۳ـ یون کلسیم موجب می‌شود که بعضی از وزیکولها به غشاء سلولی ملحق شده و Ach موجود در آنها آزاد شود

٤ـ Ach وارد فضای سیناپسی شده و پس از منتشر شدن، به پروتئین گیرنده Ach در روی غشاء سلول پس‌سیناپسی (سلول عضلانی اسکلتی) متصل می‌شود.

۵ـ این اتصال موجب بازشدن کانال یونی غشاء سلول پس‌سیناپسی می‌شود.

٦ـ ورود یونها (یون سدیم) موجب دپلاریزاسیون غشاء پس‌سیناپسی شده و باعث بروز پتانسیل صفحهٔ انتهایی[۳] می‌شود. در سلول عضلانی یک ایمپالس واحد معمولاً موجب دپلاریزاسیون کافی و رسیدن پتانسیل غشاء به آستانه می‌شود .

۷ـ پتانسیل عمل در غشاء سلول عضلانی ایجاد می‌شود.

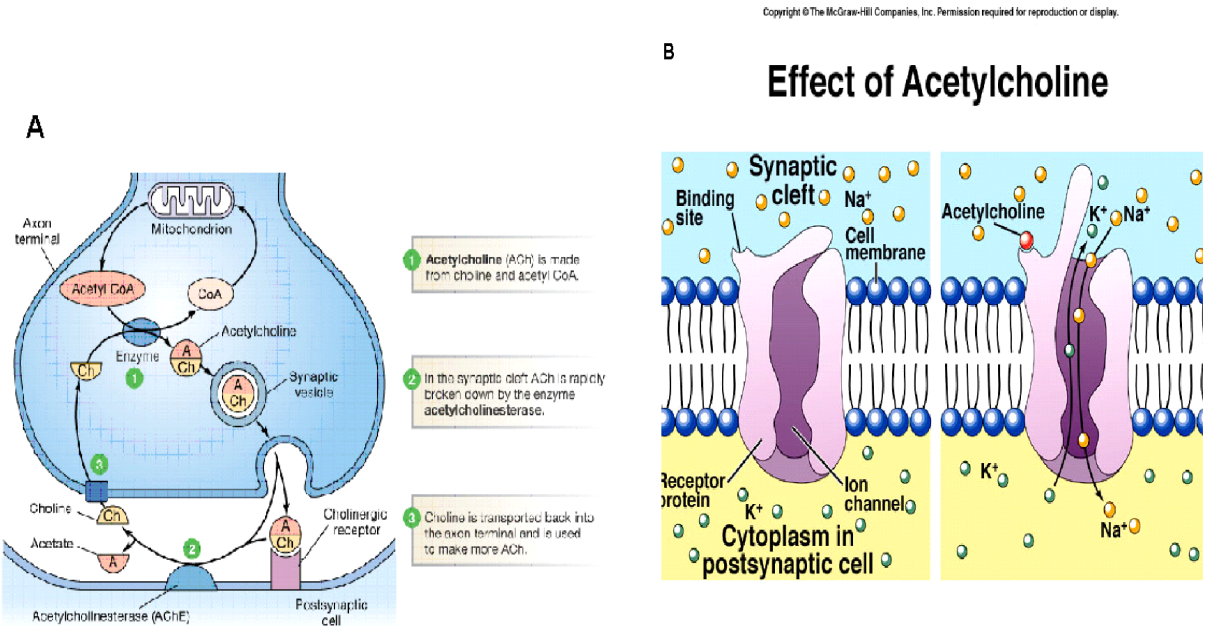
۸ـ پتانسیل عمل عضلانی موجب رهایش کلسیم از شبکهٔ سارکوپلاسمی عضله می‌شود و این خود باعث آغاز انقباض عضلانی می‌شود.

۹ـ در سیناپس، Ach خود به استات و کولین توسط آنزیم استیل‌کولین استراز (AchE) شکسته می‌شود. این آنزیم به کولاژنهای تیغهٔ قاعده‌ای[۴] در مجاورت غشای پس‌سیناپسی متصل است.

۱۰ـ کولین بازیافت می‌شود. یک پمپ کولین وجود دارد که کولین را به داخل پایانه عصبی انتقال می‌دهد و جهت تبدیل شدن به Ach مجدداً مورد استفاده قرار می‌گیرد (شکل۲-۵).

---

۱. synchronization
۲. Neurotransmitter
۳. end plate potential
۴. basal lamina



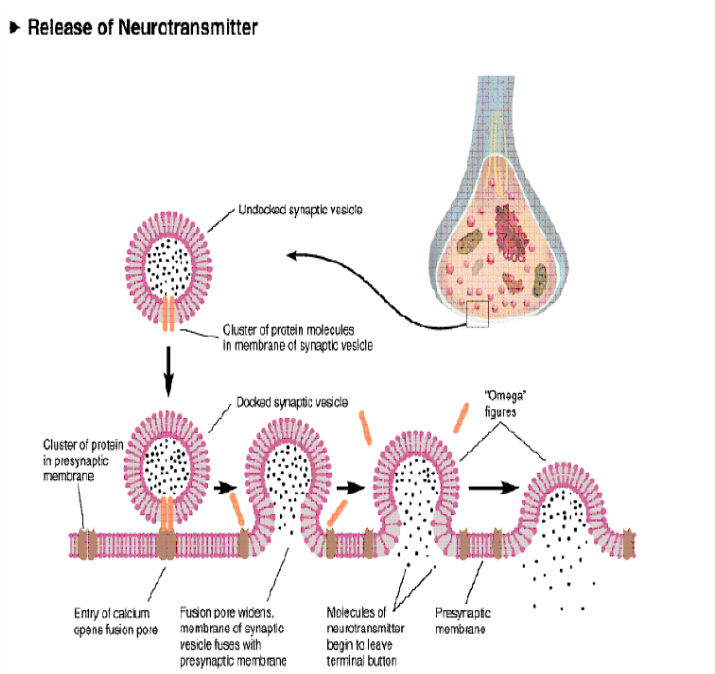
شکل ۲ـ۵: سیناپس شیمیایی : ترتیب وقایع در انتقال پیام عصبی در سیناپس عصب عضله(A)
نحوهٔ تأثیر Ach بر روی کانالهای نیکوتینی استیل‌کولین

رهایش انتقال دهنده عصبی:

همـــانطور که اشاره شد پتانسیل عمل در پایانهٔ آکسونی موجب رهایش Ach از انتهای نـورون حرکتـی مـی‌شـود. آزاد شـدن Ach به صورت بسته (کوانتایی) صورت می‌گیرد و هر کوانتا یا بسته حاوی حدود ده هزار ملکول Ach میباشد. آزادسـازی Ach در خلال انتقال سیناپسی را میتوان به صورت ظهور ناگهانی جریان سریعی از ملکولهای Ach در فضای خارج سلولی تصور نمود. یک پتانسیل عمل پیش‌سیناپسی به طور طبیعی باعث رهایش ۲۰۰ تا ۳۰۰ بسته مادهٔ میانجی از پایانـه سیناپـسی مـی‌شـود. در بعـضی مواقع حتی در غیاب هر گونه تحریک (پتانسیل عمل) در سلول پیش‌سیناپسی، دپلاریزاسیون کوچکی در غشاء سلول عضلانی کـه صفحهٔ انتهایی نام دارد رخ می‌دهد که نوعاً دامنه یکسانی دارد. این وقـــایـــع، پتانسیلهای مینیاتوری در صـفحه انتهـایی[۱] نامیـده می‌شوند که حاصل رهایش خود بخودی تک بسته‌های Ach از پایانه پیش‌سیناپسی می‌شود. وقوع هرگونه دپلاریزاسـیون سـرعت وقوع این وقایع را افزایش می‌دهد. (شکل .....)

اگر غشای وزیکولهای سیناپسی با غشای پایانه در طول رهایش انتقال دهنده عصبی ادغام شود، باید انتظار داشت که غشای پایانه در ناحیهٔ فعال[۲] بتدریج افزایش یافته و بزرگ شود. با وجودیکه در پایانه سلولهایی که با فرکانس بالا تحریک الکتریکـی مـی‌شـوند تورم حادی دیده می‌شود ولی در درازمدت این گسترش غشاء رخ نمی‌دهد چون ادغام وزیکولها حالت برگشت‌پذیری دارند. یعنی بـا استفاده از مکانیزم آندوسیتوز مجدداً از غشای پلاسمایی برداشته شده و پس از پر شدن از Ach آماده برای رهایش مجدد می‌شوند. (شکل ۳ـ۵).

۱. miniature EPPs
۲. active zone



شکل ۳ـ۵: چرخش غشاء وزیکولها درپایانه عصبی ونحوهٔ الحاق وزیکولها و رهاسازی میانجی به فضای سیناپسی

چگونگی الحاق (Fusion) وزیکول و رهایش میانجی عصبی:

غلظت استیل‌کولین در شکاف سیناپسی در کمتر از صد میکروثانیه از حدود صفر به ۱ میلی‌مولار می‌رسد که بلافاصله در کمتر از ۱ میلی‌ثانیه به غلظت اولیه بازمی‌گردد. پایانهٔ آکسونی در اتصالات عصب ـ عضله حدود یک میلیون وزیکول را در خود جای می‌دهد. در زمان استراحت پایانه، چند وزیکول و در زمان وقوع پتانسیل عمل صدها وزیکول به غشاء ملحق شده تا اگزوسیتوز صورت پذیرد. اگزوسیتوز در زمان رسیدن پتانسیل عمل تنها در صورتی رخ می‌دهد که مجموعه کوچکی از ذخایر وزیکولی در نزدیکی ناحیهٔ فعال وجود داشته باشند. افزایش Ca^{2+} داخل پایانه سیناپسی که با رسیدن پتانسیل عمل رخ می‌دهد آغازگر دو فرآیند است:

۱ـ آزاد شدن وزیکولها از اسکلت سلولی (که در پایانه است) و **۲ـ** الحاق وزیکولها و رهایش ترانسمیتر.

فرآیند الحاق وزیکولها به پروتئین‌هایی که در آنها قرار دارند نیز مربوط می‌شوند؛ از جمله سیناپسین (که در رها شدن وزیکولها از اسکلت سلولی نقش دارد)، سیناپتوبروین و سیناپتوفیزین (که در بین ملکولهای چربی می‌توانند منفذ ایجاد کند) و سیناپتو تاگمین (که حسگرکلسیم در فرآیند رهایش است). این پروتئین‌ها با پروتئین‌های موجود در غشای پیش‌سیناپسی که در رهایش نوروترانسمیتر نقش دارند واکنش می‌دهند. از جمله سینتاکسین و SNAP25 . علاوه بر این‌ها، بدون حضور پروتئین‌های سیتوپلاسمی، از جمله α-SNAP و NSF که دارای فعالیت ATP_{ase} است الحاق (Fusion) رخ نمی‌دهد.

تأثیر سموم و بیماریها بر سیناپس‌های شیمیایی

ـ رهایش Ach در محل اتصال عصب ـ عضله (NMJ) توسط سم botulinum مهار می‌شود. اثر این سم موجب کاهش دامنه پتانسیل صفحهٔ انتهایی می‌شود.

ـ رهایش گلایسین در سیستم اعصاب مرکزی بوسیلهٔ سم کزاز مهار می‌شود. این سم با مهار رهایش گلایسین که یک نوروترانسمیتر مهاری است، موجب تحریک‌پذیری بیش از حد سلولهای عصبی می‌شود.

ـ سم عنکبوت بیوهٔ سیاه[۱] ، سم آلفا لاتروتوکسین[۲] عمل ادغام یا ملحق شدن را تحریک می‌کند و باعث تخلیهٔ وزیکولهای محتوی نوروترانسمیتر می‌شوند.
ـ سم گیاهی فیزوستاگمین[۳] ، گازهای اعصاب[۴] و حشره‌کشهای ارگانوفسفره آنزیم استیل‌کولین استراز را مهار می‌کند آنزیمی که Ach را به استات و کولین می‌شکند. مهار این آنزیم باعث افزایش تحریک‌پذیری می‌گردد.
گیرنده‌های Ach عضلانی توسط سم کورار[۵] (Curare) مهار می‌گردد. مهار گیرنده‌های Ach توسط سم کورار موجب بروز فلج عضلانی می‌گردد

گیرنده Ach سیستم اعصاب خودمختار توسط داروی گیاهی، آتروپین، (و در محل اتصال عصب ـ عضله توسط سم کورار) مهار می‌گردد. استیل کولین در سیناپسها و در NMJ بوسیلهٔ ۳ نوع مهارکننده مختلف تحت تأثیر قرار می‌گیرد:

مهارکننده‌های رهایش، مهارکننده‌های گیرنده و مهارکننده‌های استیل‌کولین استراز بنظر شما اثر هر یک از این مهارکننده‌ها بر روی میزان Ach در NMJ چه خواهد بود؟

علاوه بر موارد فوق کاهش Ca^{2+} خون نیز باعث مهار رهایش نوروترانسمیتر می‌شود چرا؟

بیماریهایی نیز بر روی سیناپس‌های شیمیایی و یا انتقال عصبی در NMJ اثر می‌گذارند:

- سندرم Eaton – Lambert: بیمار آنتی بادیهایی تولید می‌کند که به کانالهای کلسیمی خود حمله می‌کنند. این امر منجر به کاهش غلظت یون کلسیم در پایانه سیناپسی شده و رهایش نوروترانسمیتر را مهار می‌کند.
- میاستنی گراویس (Myasthenia gravis) : بیماری اتوایمیون دیگری است که به پروتئین‌های گیرنده Ach آسیب می‌رسانند
- بیماری پارکینسون: سلولها در جسم سیاه مغز ناتوان در ترشح یا آزادسازی نوروترانسمیتر دوپامین هستند.
- افسردگیها: همراه با کاهش مقدار نوروترانسمیتر مثل سروتونین در بعضی از جاهای مغز هستند.

معیارهایی بالینی برای معرفی یک ملکول به عنوان نوروترانسمیتر بکار می‌رود، از جمله:

در چه صورتی یک ماده بعنوان نوروترانسمیتر عمل می‌کند؟

سنتز: ملکول در نورون پیش‌سیناپسی سنتز شود.

لوکالیزاسیون: ملکول در پایانه پیش‌سیناپسی وجود داشته باشد.

رهایش: ملکول در نتیجه تحریک نورون پیش‌سیناپسی رها شود.

غیرفعال شدن: مکانیسم خاصی برای حذف ملکول از شکاف سیناپس وجود داشته باشد. مانند بازجذب (re-uptake) از طریق ترانسپورترهای نوروترانسمیتر و یا شکسته شدن نوروترانسمیتر (از طریق آنزیم) مثل اثر آنزیم AchE بطوری که واکنش این آنزیم با Ach یکی از سریعترین واکنشهای بیولوژیک است و در شرایط مناسب می‌تواند یک ملکول Ach را در زمانی حدود صدمیکروثانیه بشکند).

انواع نوروترانسمیتر

بخش بزرگی از نورونهای CNS، ترانسمیتر اسیدآمینه‌ای ازاد می‌کنند که عبارتند از:

ـ گلوتامات (glutamate): نوروترانسمیتر تحریکی است که در سراسر CNS توزیع وسیعی دارد. از مواد غذایی و متابولیسم در تمام سلولها ساخته می‌شود. هم‌چنین از فضای خارج سلول بازجذب می‌شود در وزیکولهای نورونهای گلوتاماترژیک ذخیره می‌شود. توکسین تحریکی قوی محسوب می‌شود و اگر رهایش آن بیش از حد شود می‌تواند سلولهای عصبی را بکشد. در آسیب ایسکمیک

۱. black widow spider
۲. α-latrotoxin
۳. physostigmine
۴. nerve gases
۵. curare

مغز (بدنبال کاهش جریان خون مغزی، سلولهای مغزی آسیب می‌بینند) نقش مهمی دارد. حداقل ۴ نوع گیرنده پیش‌سیناپسی برای آن شناسایی شده است.

ـ گاما آمینوبوتیریک اسید (GABA): نوروترانسمیتر مهاری است که وسیعترین توزیع را در سیستم عصبی دارد. از گلوتامات از طریق آنزیم گلوتامیک اسید دکربوکسیلاز (GAD) سنتز می‌شود. از شکاف سیناپسی بوسیلهٔ مکانیسم بازجذب حذف می‌شود. سه نوع گیرنده برای آن شناسایی شده است.

ـ گلایسین (Glycine): ساده‌ترین اسید آمینه است. از طریق خون جذب شده یا توسط سلولها ساخته می‌شود. ترانسمیتر مهاری در طناب نخاعی پستانداران است. گیرنده‌های گلایسینی توسط استریکنین مهار می‌شوند.

استیل‌کولین (Ach): انتقال دهنده عصبی در محل اتصال عصب ـ عضله است. نقش‌های مهمی در سیستم اعصاب خودمختار ایفا می‌کند. هم‌چنین نوروترانسمیتر مهم در CNS محسوب می‌شود. از کولین و استات ساخته شده (از طریق آنزیم استیل‌کولین کوترانسفراز) ساخته شده وتوسط آنزیم استیل‌کولین استراز در خارج سلول شکسته می‌شود. دو نوع عمده گیرنده دارد که شامل گیرنده‌های نیکوتینی کولینرژیک (در محل اتصال عصب ـ عضله) و گیرنده‌های موسکارینی استیل‌کولین (در قلب، مغز، عضلات صاف و غیره). پروتئین گیرنده‌های نیکوتینی تشکیل کانالی را می‌دهند که اجازهٔ عبور یون سدیم و کلسیم را به داخل و پتاسیم را به خارج می‌دهند در حالیکه گیرنده‌های موسکارینی از طریق سیستم‌های پیامبر ثانویه با عمل می‌کنند. (به فصل ۹ مراجعه شود)

سروتونین (Serotonin): سروتونین که ۵ هیدروکسی تریپتامین (5-HT) نیز نامیده می‌شود مثل ترانسمیترهای کاتکول‌آمینی از اسید آمینه ساخته می‌شود. پیش‌ساز آن تریپتوفان است و مثل نورونهای کاتکول‌آمینرژیک، ابتدا روی پیش‌ساز اسید آمینه هیدروکسیلاسیون و سپس دکربوکسیلاسیون صورت می‌گیرد. اثر 5-HT بوسیلهٔ یک انتقال دهنده کاراً و مناسبی در غشاء پیش‌سیناپسی خاتمه می‌یابد. بسیاری از داروهای ضدافسردگی که کاربرد وسیعی دارند مثل prozac و zoloft این انتقال دهنده را مهار می‌کند. بدین ترتیب باعث طولانی شدن اثر 5-HT در شکاف سیناپسی می‌گردد. 5-HT در داخل سلول توسط مونوآمین اکسیداز شکسته می‌شود. انواع متعددی گیرنده‌های 5-HT شناسایی شده است.

دوپامین Dopamine: تیروزین به L-DOPA توسط تیروزین هیدروکسیلاز تبدیل می‌شود و L-DOPA بوسیلهٔ آنزیم L اروماتیک اسید دکربوکسیلاز به دوپامین تبدیل می‌شود.L-DOPA بعنوان یک مادهٔ درمانی در درمان بیماری پارکینسون بکار می‌رود که در آن دژنراسیون نورونهای دوپامینرژیک دخالت دارد. اثر دوپامین توسط یک انتقال‌دهنده خاص خاتمه می‌یابد. هم‌چنین آنزیم کاتکول ـ O ـ متیل‌ترانسفراز (COMT) نیز می‌تواند دوپامین را بشکند. کوکائین مهارکننده قوی انتقال‌دهنده دوپامینی است. گیرنده‌های پیش‌سیناپسی (اتورسپتور) دوپامین می‌تواند رهایش و سنتز دوپامین را تعدیل کند. انواع مختلف گیرنده‌های پس‌سیناپسی شناسایی شده است. بسیاری از داروهایی که در درمان اسکیزوفرنی بکار می‌رود بعنوان آنتاگونیست گیرنده‌های دوپامینی عمل می‌کنند.

نوراپی‌نفرین: نورونهای محتوی نوراپی‌نفرین (که نورونهای آدرنرژیک نیز نامیده می‌شوند) شامل ماشینی برای سنتز دوپامین به اضافه آنزیم دوپامین β هیدروکسیلاز است که دوپامین را به نوراپینفرین تبدیل می‌کند. اثر نوراپی‌نفرین توسط بازجذب خاتمه می‌یابد. هم‌چنین آنزیم‌های COMT و MAO نیز می‌توانند نوروترانسمیتر را بشکند . گیرنده‌های پیش‌سیناپسی رهایش و سنتز نوراپی‌نفرین را می‌توانند تعدیل نماید. انواع متعدد گیرنده‌های پس‌سیناپسی شناسایی شده است.

اپی‌نفرین: مثل دوپامین و نوراپی‌نفرین، اپی‌نفرین (که موسوم است به آدرنالین) بخشی از گروه ترانسمیترهای کاتکول‌آمین است. نورونهای ادرنرژیک دارای ماشینی برای تولید نوراپی‌نفرین به اضافه آنزیم دیگری بنام فنیل اتانول‌امین ـ N ـ متیل ترانسفراز است که اپی‌نفرین را از نوراپی‌نفرین می‌سازد.

تفاوت بین انتقال سیناپسی در محل اتصال عصب ـ عضله و سیستم اعصاب مرکزی

بین انتقال در سیستم اعصاب مرکزی (CNS) و در محل اتصال عصب عضله (NMJ) اختلافاتی وجود دارد. در NMJ فیبر عضلانی، اطلاعات را فقط از یک آکسون دریافت می‌کند. در حالیکه در اکثر سیناپسهای CNS، سلول عصبی اطلاعات را از آکسونهای بیشماری از سلولهای مختلف دیگر، دریافت می‌کند. تقارب (Convergence) در NMJ به این صورت است که یک آکسون نورون حرکتی تعداد کمی از فیبرهای عضلانی را عصب‌دهی می‌کند. در CNS، یک سلول ممکن است که به تعداد بسیار زیادی از نورونهای هدف انشعاب بفرستد (واگرایی، Divergence).

در NMJ ناحیه اتصال سیناپسی در مقایسه با ناحیه اتصالی در سیناپس CNS بسیار بزرگ‌تر است.

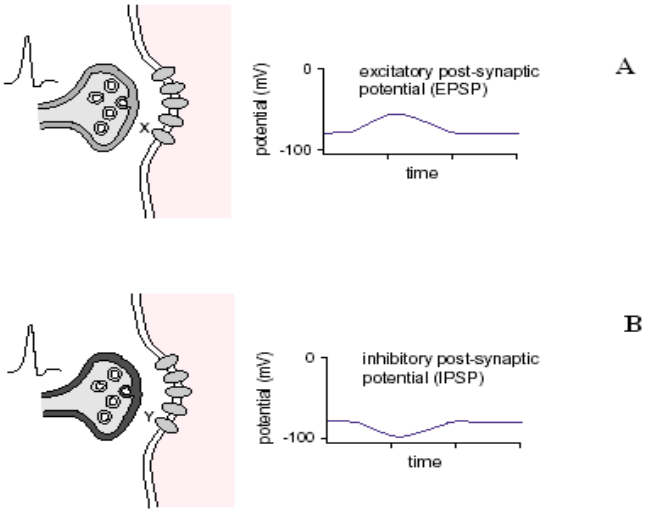
در NMJ فیبر عضلانی در پاسخ به یک پتانسیل عمل واحد در موتونورون تحریک می‌شود.

در NMJ (فیبرهای عضلانی اسکلتی پستانداران) ترانسمیتر از نوع تحریکی است. در CNS، ممکن است که تحریکی، مهاری یا تعدیل کننده باشد.

در NMJ، استیل‌کولین (Ach) بعنوان نوروترانسمیتر عمل می‌کند در حالیکه در CNS مواد بسیاری علاوه بر Ach بعنوان ترانسمیتر عمل می‌کنند.

در NMJ، گیرنده جزئی از کانال است. بعضی از گیرنده‌ها در CNS چنین‌اند ولی بعضی دیگر از طریق مسیرهای متابولیک پیچیده‌ای با دخالت پیامبرهای ثانویه به کانال مربوط می‌شوند.

در سیناپس‌های شیمیایی وقتی ترانسمیتر به یک گیرنده باند می‌شود پتانسیل پس‌سیناپسی تحریکی یا مهاری ایجاد می‌شود. وقتی ترانسمیتر به گیرنده کانال یونی متصل می‌شود کانال (کانالهای وابسته به لیگاند) باز می‌شود. یونها وارد سلول پس‌سیناپسی می‌شوند. اگر یونها، غشاء سلول پس‌سیناپسی را دپلاریزه کنند در این صورت پتانسیل پس‌سیناپسی تحریکی[۱] (EPSPs) ایجاد می‌شود. اکثر ترانسمیترها (استیل‌کولین، اپی‌نفرین، نوراپی‌نفرین) EPSPs ایجاد می‌کنند اگر یونها غشاء پس‌سیناپسی را منفی‌تر کنند در این صورت پتانسیل پس‌سیناپسی مهاری[۲] (IPSPs) ایجاد می‌شود (شکل ۴ـ۵).



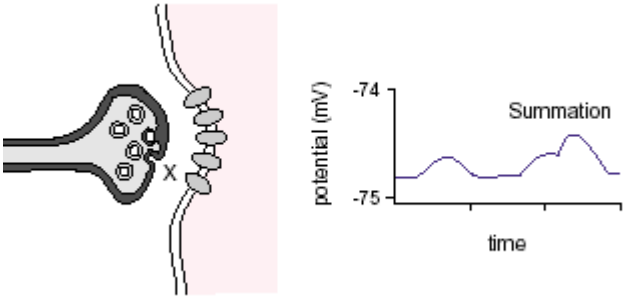
۱. excitatory postsynaptic potentials
۲. inhibitory postsynaptic potentials

شکل ٤ـ٥: پاسخهای سیناپسی (A) پتانسیل پس‌سیناپسی تحریکی (EPSP).
(B) پتانسیل پس‌سیناپسی مهاری (IPSP).

ترانسمیترهای اصلی که IPSP ایجاد می‌کنند گلایسین و گابا (گاماآمینو بوتیریک اسید؛ GABA) هستند در بیشتر سیناپس‌ها اعصاب تحریکی و مهاری هر دو وارد می‌شوند.
گاهی میانجی‌ها علاوه براثر بر روی گیرنده‌های پس‌سیناپسی، به اتورسپتورهای[۱] موجود در غشای پیش‌سیناپسی نیز متصل شده و از رهاسازی بیشتر میانجی‌ها جلوگیری می‌نماید.

جمع‌پذیری سیناپسی:

در اکثر سیناپسهای CNS، یک EPSP واحد برای آغاز پتانسیل عمل کافی نیست. به همین دلیل پاسخهای سیناپسی در سلول پس سیناپسی بایستی جمع شوند و پتانسیل غشاء را به پتانسیل آستانه شلیک پتانسیل عمل برسانند. جمع‌پذیری پاسخهای سیناپسی به دو صورت انجام می‌شود: یا جمع‌پذیری زمانی یا فضایی.
جمع‌پذیری زمانی به جمع دپلاریزاسیونهای زیر آستانه‌ای (EPSPs) در طول زمان اطلاق می‌گردد. این نوع جمع شدن پتانسیلهای پس‌سیناپسی (ناشی از فعالیت در یک پایانه پیش‌سیناپسی) موسوم به جمع زمانی[۲] است. یعنی اگر یک سری پتانسیل عمل با سرعت کافی به پایانه پیش سیناپسی برسد این امکان وجود دارد که پتانسیلهای پس‌سیناپسی تحریکی با هم جمع شوند و به حد آستانه برسند (شکل ۵ـ۵). این مکانیزم از این جهت که حتی ورودیهای تحریکی ضعیف نیز می‌توانند در بروز یک پتانسیل عمل در نورون پس‌سیناپسی نقش داشته باشند حائز اهمیت است. روش دیگری که پتانسیلهای پس‌سیناپسی تحریکی با یکدیگر جمع می‌شوند این است که نورون پس‌سیناپسی به طور همزمان از چندین نورون پیش‌سیناپسی منفعل شود. در واقع در CNS نورونها اغلب ورودیهایی (اطلاعاتی) را از نورونهای مختلف دریافت می‌کنند. یک نورون واحد هم‌چنین ممکن است که ارتباطات چندگانه‌ای با اهداف پس‌سیناپسی‌اش ایجاد کند. جمع‌پذیری فضایی[۳] وقتی رخ می‌دهد که چند ارتباط سیناپسی مختلف به طور همزمان فعال شوند.



سیناپس‌های مهاری: رهایی میانجی از سلول مهاری کاملاً مشابه به سیناپسهای شیمیایی دیگر است. اما از نظر پاسخ پس‌سیناپسی اثر میانجی بسیار متفاوت از اثر میانجی‌های تحریکی است و سلول پس‌سیناپسی را هیپرپلاریزه می‌نماید.

۱. autoreceptors
۲. temporal summation
۳. spatial summatin

مکانیزم‌های مهار: تغییر در نفوذپذیری غشاء می‌تواند سبب بروز تغییراتی در پتانسیل آن گردد. مهار پیش‌سیناپسی می‌تواند ناشی از کاهش رهایش ترانسمیتر تحریکی سیناپسی باشد یک مکانیسم احتمالی، کاهش دپلاریزاسیون غشاء پایانه سیناپسی است. بنابراین کاهش ورود کلسیم به داخل سلول را در پی خواهد داشت که خود موجب مهار رهایش نوروترانسمیتر تحریکی می‌گردد. به عبارت دیگر مهار تحریک رخ می‌دهد بنابراین هم‌چنین یک میانجی مهاری می‌تواند مستقیماً از طریق باز کردن کانالهای پتاسیمی و یا کلری در غشاء پس سیناپسی موجب هیپرپلاریزه شدن غشای پس‌سیناپسی شود. در این حالت، میانجی مهاری به جایگاههای خاصی موسوم به گیرنده بر روی غشاء سلول پس سیناپسی متصل شده و زمانی که این محلها اشغال شدند، باعث افزایش نفوذپذیری غشاء به کلر و یا پتاسیم شده که خود موجب هیپرپلاریزه شدن غشاء می‌گردد. هیپرپلاریزاسیون غشاء سلول پس‌سیناپسی باعث دور شدن غشاء از آستانه شلیک پتانسیل عمل می‌گردد.

بنابراین گاهی مهار به واسطهٔ اثر مستقیم میانجی مهاری بر روی سلول پس‌سیناپسی است که مهار مستقیم نیز نامیده می‌شود و گاهی مهار غیرمستقیم است یعنی مهار بواسطهٔ تأثیر میانجی مهاری بر انتهای پیش‌سیناپسی تحریکی صورت می‌گیرد. در این نوع مهار که مهار پیش‌سیناپسی نیز نامیده می‌شود که در آن رهایی میانجی تحریکی از آکسون کاهش می‌یابد یا متوقف می‌شود.

شکل‌پذیری (Plasticity) سیناپسی: پاسخ سلول پس‌سیناپسی با توجه به سابقهٔ تخلیه عصبی در آن سیناپس قوی‌تر یا ضعیف‌تر می‌شود. این تغییرات کوتاه و بلندمدت می‌تواند بدلیل اتفاقات پیش‌سیناپسی، پس‌سیناپسی یا هر دو باشد. یکی از انواع پلاستیسیته یا شکل‌پذیری سیناپسی، تقویت پس‌کزازی[۱] یا PTP است. این تقویت به دنبال تحریک کزازی (تحریک با فرکانس بالاتر از ۱۰۰ هرتز) سلول پیش‌سیناپسی، در غشاء پس‌سیناپسی ایجاد می‌شود که ممکن است از چند دقیقه تا چند ساعت طول بکشد. این امر ناشی از تجمع بیش از حد Ca^{2+} در نورون پیش‌سیناپسی و در نتیجه رهایی بیشتر ترانسمیتر در پاسخ به پیامهای بعدی می‌باشد.

نمونه‌ای دیگر از پلاستیسیته سیناپسی، تقویت بلندمدت[۲] یا LTP است که توسط فعالیت مکرر اما غیرکزازی نورون‌های پیش‌سیناپسی ایجاد می‌گردد. برخلاف LTP, PTP ممکن است برای روزها یا حتی هفته‌ها به طول بیانجامد. بدنبال القای LTP، رها شدن ترانسمیتر تحریکی افزایش میابد، (مشابه آنچه در PTP گفته شد). نوروترانسمیتر تحریکی (گلوتامات) با اتصال بر روی گیرنده‌های پس‌سیناپسی موجب دپلاریزاسیون غشای پس‌سیناپسی می‌شود. این دپلاریزاسیون اگر بحد کافی باشد می‌تواند با باز کردن کانالهای یونی باعث ورود یونهای مثبت مانند سدیم و کلسیم شده و با ورود کلسیم پروتئین کینازها را فعال و پاسخ سیناپسی را تسهیل نماید.

از طرف دیگر، تقویت انتقال سیناپسی در LTP در مواردی ممکن است بدلیل افزایش رهایش میانجی عصبی از پایانه پیش سیناپسی صورت گیرد. از مواد احتمالی که باعث رهایش بیشتر نوروترانسمیتر می‌شوند اکسیدنیتریک[۳] (NO) و اسید آراشیدونیک را می توان نام برد .NO پس از ساخته شدن در سلول پس‌سیناپسی بدلیل ماهیت گازی خود براحتی از غشاء سلول پس سیناپسی و سپس از سلول پیش‌سیناپسی عبور کرده و باعث رهایش بیشتر نوروترانسمیتر می‌شود . مهارکننده‌های اختصاصی سنتز NO، باعث توقف القای LTP می‌شوند. تغییرات سیناپسی در LTP ممکن است به تثبیت سیناپسها مربوط شود به عبارتی سیناپسهایی که LTP از خود نشان می‌دهند باقی و سایر سیناپسها تضعیف می‌شوند. القای LTP در یادگیری و حافظه نقش مهمی ایفا می‌کند.

گاهی موارد نه تنها تحریک پیش‌سیناپسی اثری بر افزایش رهایش ترانسمیتر ندارد، بلکه حتی میزان آنرا کاهش می‌دهد. زمانی که یک محرک غیر دردناک چندین مرتبه تکرار شود پاسخ به محرک بتدریج از بین می‌رود که این پدیده را عادت کردن[۴] گویند. این پدیده معمولاً بدنبال غیرفعال شدن تدریجی کانالهای کلسیمی صورت می‌گیرد که می‌تواند کوتاه‌مدت یا درازمدت باشد.

۱. post tetanic potentiation
۲. long term potentiation
۳. nitric oxide
۴. habituation

چنانچه محرکی که فرد به آن عادت می‌کند با محرکی دردناک همراه شود پاسخ پس‌سیناپسی قوی ظاهر می‌شود که به این پدیده حساس شدن[۱] گویند. این پدیده غالباً بدنبال تسهیل پیش‌سیناپسی صورت می‌گیرد.
افزایش حساسیت کوتاه‌مدت ناشی از تغییرات کلسیم است که موجب فعال شدن آنزیم ادنیلیل‌سیکلاز و در نهایت تولید cAMP بیشتر می‌گردد. در افزایش حساسیت طولانی‌مدت، علاوه بر سنتز پروتئین، فاکتورهایی نظیر رشد سلول پیش‌سیناپسی و پس‌سیناپسی و اتصالات آنها هم دخالت دارند.

هیستامین: در بعضی نورونها در هیپوتالاموس یافت می‌شود. والگوی انشعابی منتشر دارد.

نوروپپتیدها:

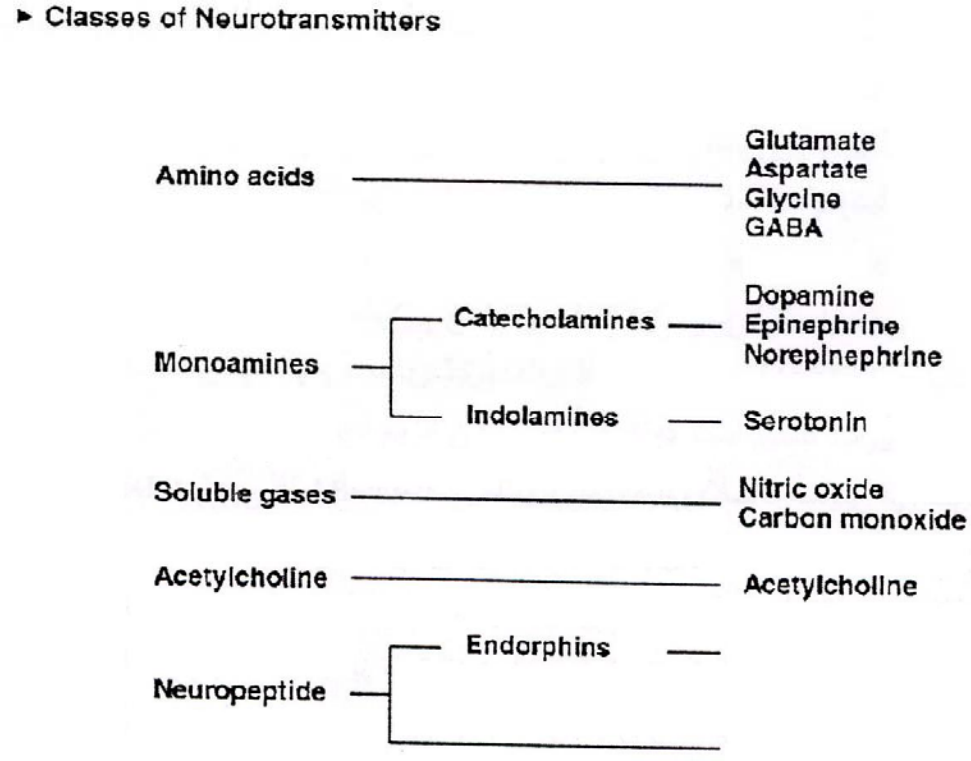
مادهٔ P (Substance P) : در بعضی سلولهای مغزی یافت می‌شود و توسط نورونهای حسی بدون میلین کوچک آزاد می‌شود.

پپتیدهای اپیوئیدی (اندورفین‌ها):

انکفالین: لوسین ـ انکفالین و متیونین ـ انکفالین هر دو زنجیره‌های ۵ اسید آمینه‌ای هستند و این پپتیدهای کوچک از پروانکفالین شکسته و ساخته می‌شوند. این پپتیدها به طور وسیعی در مغز یافت می‌شوند.

دینورفین: پپتید کوچکی است که از پرودینورفین ساخته می‌شود.

حداقل ۳ نوع گیرنده اپیوئیدی شناخته شده است که مرفین و هروئین به این گیرنده‌ها متصل می‌شوند (جدول ۱ـ۵).



جدول ۱ـ۵: انواع نوروترانسمیترها

۱. sensitization

انتقال افپتیک (Ephaptic) :

نوع دیگری از انتقال موسوم به انتقال افپتیک وجود دارد.

در شرایط خاصی سلولهای عصبی بدون حضور اتصالات شکافدار می‌توانند با یکدیگر ارتباطات الکتریکی برقرار نمایند. نام این انتقال Ephaptic (از واژهٔ لاتین Ephapse به معنی تماس) است. اولین بار اینگونه ارتباط بین دو رشته آکسونی که در محیط روغنی در مجاورت یکدیگر قرار گرفته بودند مشاهده شد. در آزمایشگاه این پدیده را در شرایطی که آکسونها در محیط با غلظت پائین Ca^{2+} قرار گرفته‌اند نیز مشاهده می‌شود. غلظت پائین کلسیم باعث افزایش تحریک‌پذیری فیبرهای عصبی در این شرایط می‌شود هم‌چنین اگر در محیطی با غلظت پائین سدیم نیز قرار گیرد انتقال افاپتیک را نشان خواهند داد. در حالات پاتولوژیک مانند قطع اعصاب محیطی در تصادفات یا ضایعات جنگی، قطع اعضای بدن (amputee)، از دست دادن میلین آکسونها (بیماری Multiple Scelerosis)و افزایش فشار بر اعصاب (نزدیک شدن مهره‌های کمر، دیسک کمر) چنین انتقالات الکتریکی قابل مشاهده است. دو عامل اصلی در بوجود آمدن چنین انتقالهایی نقش اساسی دارد: فاصلهٔ بین دو آکسون و افزایش مقاومت محیط خارج سلولی. دپلاریزاسیون در یک فیبر عصبی که در محیطی با مقاومت بالا (مثلاً محیط روغنی) قرار می‌گیرد می‌تواند آنقدر بزرگ باشد تا پتانسیل غشاء فیبر عصبی دیگری را در مجاورت خود به حد آستانه برساند و باعث انتشار دپلاریزاسیون به فیبرهای مجاور شود. مسلماً افزایش فاصله بین دو آکسون می‌تواند از بروز این پدیده جلوگیری نماید. در شرایط فیزیولوژیک، انتقال افاپتیک در سلولهای پورکنژ در مخچه و نیز در ماهیهای قرمز دیده می‌شود.

خلاصه

انتقال سیناپسی در محلهای خاصی بین نورونها موسوم به سیناپس رخ می‌دهد. سیناپس‌ها ممکن است الکتریکی و یا شیمیایی باشند. در سیناپس‌های الکتریکی محل ارتباط دو سلول موسوم به اتصالات شکافدار (Gap Junction) است که پل مستقیمی را بین سیتوپلاسم نورون پیش و پس‌سیناپسی بوجود می‌آورد که از آن طریق یونها و ملکولهای کوچکی همچون ATP می‌توانند عبور نمایند. بنابراین، انتقالی است که از طریق آن جریان یونی مستقیمی بین نورونها بوجود می‌آید و الکتروتونیک (کاهشی) و در هر دو جهت (از سلول پیش به پس‌سیناپسی و بالعکس) است.

سیناپس‌های الکتریکی سریع هستند و باعث شلیک همزمان گروهی از نورونها و یا سلولهای عضلانی (مانند سلولهای قلبی) که از طریق اتصالات شکافدار بهم مرتبط هستند می‌شود.

در سیناپس‌های شیمیایی، پایانه پیش‌سیناپسی برای رهایش میانجی شیمیایی به روش اگزوسیتوز از وزیکولهای داخل سلولی تخصص عمل یافته است. سلول پس‌سیناپسی برای دریافت پیام شیمیایی از طریق پروتئین‌های گیرنده تخصص یافته استفاده می نماید. این گیرنده‌ها را می‌توان به دو گروه اصلی تقسیم نمود: گیرنده‌های اینوتروپیک (ملکول پروتئین گیرنده میانجی عصبی و کانال یونی یکی هستند) و گیرنده‌های متابوتروپیک (ملکول پروتئین گیرنده و کانال یونی از هم مجزا هستند)، که از طریق G پروتئین‌ها به کانال یونی و یا آنزیمی که پیامبرهای ثانویه را سنتز می‌کند کوپل شده‌اند. انتقال سیناپس از طریق گیرنده‌های اینوتروپیک مستقیم و سریع است در حالیکه انتقال سیناپسی با دخالت گیرنده‌های متابوتروپیک غیرمستقیم و آهسته‌تر است.

از آنجائیکه هزاران ملکول ترانسمیتر (میانجی) از هر وزیکول سیناپسی آزاد می‌شود، تقویت سیگنال قابل توجهی در سیناپس‌های شیمیایی می‌تواند رخ دهد.

سیناپس‌های شیمیایی اعم از تحریک (Excitatory) و یا مهاری (Inhibitory) فوق‌العاده شکل‌پذیرند و قابلیت جمع‌پذیری زمانی و فضایی و تسهیل دارند. انتقال سیناپتیک الکتریکی نیز توسط pH داخل سلولی، Ca^{2+}، ولتاژ و فسفریلاسیون توسط آنزیم‌های کیناز می‌تواند تعدیل شوند ولی اصولاً نسبت به انتقال سیناپسی شیمیایی شکل‌پذیری کمتری نشان می‌دهد.

در پایان این فصل دانشجو میبایستی بتواند به این سؤالات پاسخ دهد:

۱ـ دو نوع مهم انتقال سیناپسی کدامند؟
۲ـ مزایا و معایب هر یک از انواع انتقال سیناپسی چیست؟
۳ـ وقایعی که منجر به رهایش نوروترانسمیتر می‌شوند کدامند؟
۴ـ معنی انتقال کوانتال چیست؟
۵ـ مکانیسم‌های یونی مسئول پتانسیل صفحهٔ انتهایی کدامند؟
۶ـ پتانسیل مهاری چیست؟ و اساس یونی آنرا توضیح دهید؟
۷ـ پتانسیل تحریکی چیست؟ و اساس یونی آنرا توضیح دهید؟
۸ـ پتانسیلهای سیناپسی واسطه شده توسط گیرنده‌های اینوتروپیک و متابوتروپیک را مقایسه نمائید.
۹ـ مکانیسم‌های مسئول انتگراسیون پتانسیلهای سیناپسی را توضیح دهید؟

فصل ششم

فصل ششم

سلولهای عضلانی اسکلتی

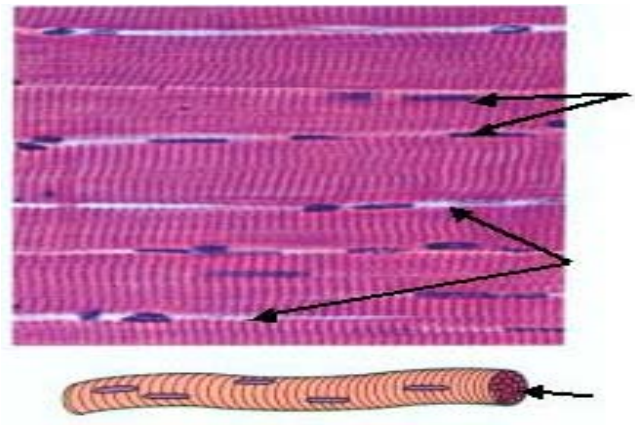
اهداف

در پایان این فصل باید بتوانید:

- عضله اسکلتی را در تمام سطوح آناتومیک، از یک عضله کامل تا اجزاء ملکولی سارکومر ترسیم و نامگذاری نمائید.
- ملکول میوزین را ترسیم و زیرواحدهای (زنجیرهای سنگین و سبک)آن را نام‌گذاری نماید و عملکرد این زیرواحدها را شرح دهید.
- ساختمان میوفیلامان نازک را ترسیم و پروتئین‌های سازنده را نام‌گذاری نمائید.
- دیاگرام مراحل شیمیایی و مکانیکی در سیکل پل عرضی را ترسیم و تشریح نمائید که چگونه سیکل پل‌عرضی منجر به کوتاه شدن عضله می‌گردد.
- مراحل کوپلینگ انقباض ـ تحریک در عضله اسکلتی را لیست نموده و نقش سارکومر، لوله‌های عرضی، شبکه سارکوپلاسمی، فیلامنتهای نازک و یونهای کلسیم را تشریح نمائید.
- نقش ATP در انقباض و شل شدن عضله را تشریح نمائید.
- ساختمان محل اتصال عصب ـ عضله را ترسیم نمائید.
- ترتیب مراحل دخیل در انتقال عصبی ـ عضلانی در عضلهٔ اسکلتی را لیست و محل هر مرحله را در دیاگرام محل اتصال ـ عضله ترسیم نمائید.
- جایگاههای احتمالی مهار انتقال عصب ـ عضله در عضله اسکلتی را لیست و از موادی که می‌تواند باعث مهار در هر یک از جایگاهها شود مثالی بزنید.
- ارتباط بین preload، afterload و to tal load در زمان انقباض ایزوتونیک را تشریح نمائید.
- تمایز بین انقباض ایزوتونیک و ایزومتریک را بدانید.
- تمایز بین توئیچ و تتانوس در عضله اسکلتی را بدانید و توضیح دهید چرا که توئیچ از نظر دامنه از تتانوس کوچکتر است.
- تأثیر تاندون عضله اسکلتی را بر عملکرد انقباضی شرح دهید.
- منابع انرژی انقباض عضلانی را لیست و منابع را با توجه به سرعت نسبی و توانایی تولید ATP برای انقباض، دسته‌بندی نمائید.
- خستگی عضلانی را تعریف و بعضی فاکتورهای داخل سلولی که میتواند موجب خستگی شود را لیست نمائید.
- ویژگیهای عملکردی، آنزیمی و ساختمان فیبرهای آهستهٔ سریع عضلات اسکلتی را بیان نمائید.
- نتایج عملکردی طرز قرار گرفتن عناصر سری و موازی میوفیبریلها را در عضله اسکلتی بحث نمائید.
- واحد حرکتی را تعریف نمائید.

فهم فیزیولوژی عضله مخطط اسکلتی زمینه‌ای برای مطالعهٔ عضله قلبی و عضله صاف است. اعمال عضله عبارت از کوتاه شدن و ایجاد نیرو (tension) است. سیستم عصبی فعالیت قسمت‌های مختلف بافت عضلانی را کمک می‌نماید تا حرکات و وضعیت مناسب را ایجاد کند. نیرویی که در عضله تولید می‌گردد با باری که بر آن تحمیل می‌شود تنظیم می‌گردد و اگر انقباض همراه با کوتاه شدن عضله باشد میزان نیروی داخل عضله متناسب با وزن وزنه و سرعت کوتاه شدن آن تنظیم می‌شود.

سلولهای عضلات اسکلتی، سلولهایی طویل، مخطط، بدون انشعاب و چندهسته‌ای (هسته‌ها به طور محیطی واقع شده‌اند) هستند. (شکل ۱ـ۶).



شکل ۱ـ٦: شکل ساختمان بافتی سلولهای عضلانی اسکلتی

این سلولها ۳۲ درصد وزن زنان و حدود ۴۰ درصد وزن مردان را تشکیل می‌دهند. عضلات اسکلتی تحت کنترل ارادی (آگاهانه) هستند. سلولهای عضلانی قطری بین ۱۰ تا ۱۰۰ نانومتر و طولی حدود ۱۰۰ میکرومتر تا ۳۰ سانتی‌متر را دارند.

ویژگی اصل این گروه عضلات شامل:

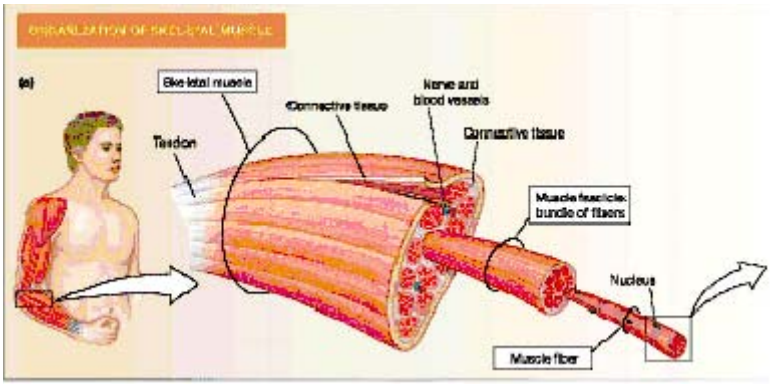
۱ـ قابلیت انقباضی و افزایش نیرو

۲ـ پاسخ به سیگنالهای الکتریکی که توسط سیستم عصبی منتقل می‌شوند

۳ـ تبدیل انرژی شیمیایی (ATP) به انرژی مکانیکی

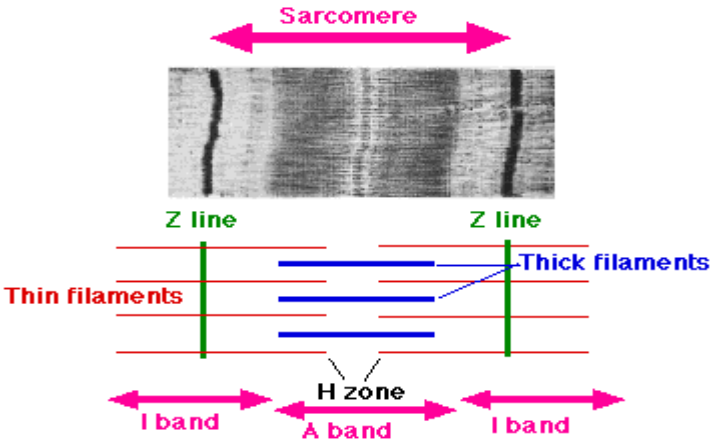
ساختمان عضله مخطط: هر عضله مخطط اسکلتی ترکیبی از تعدادی سلول‌های دراز موازی به نام سلول‌های عضلانی[1] است. هر سلول عضلانی مانند تمام سلول‌های دیگر دارای غشاء سلولی به نام سارکولما [۲] است. عمل این غشاء انتشار موج دپولاریزاسیونی است که از صفحه محرک انتهایی[3] منشأ می‌گیرد. همچنین زمانی که عضله تحت کشش قرار می‌گیرد، سارکولما مقاومتی را از خود نشان می‌دهد که این مقاومت توسط غشاء و بافتهای پیوندی اطراف آن اعمال می‌گردد. عناصر موجود در غشاء بافت پیوندی اطراف آن که سبب ایجاد این مقاومت می‌گردد تحت نام عناصر الاستیکی موازی[4] اطلاق می‌گردند. نکته دیگری که باید در مورد سارکولما اشاره نمود این است که در بعضی نواحی به صورت توبولهای عرضی[5] یا لوله‌های T به عمق فیبر عضلانی فرو می‌رود (محل فرورفتگی براساس نوع عضله متناوت است، برای مثال در عضله مخطط اسکلتی در محل Z-line و برای عضله مخطط قلبی در محل A-Z band است). (شکل ۲ـ۶).

۱. myofiber; muscle fiber
۲. sarcolemma
۳. motor endplate
۴. parallel elastic elements; PEE
۵. transverse tubule



شکل ۲ـ٦ ساختمان سلول عضلانی اسکلتی

توبولهای عرضی اجازه می‌دهند تا موج دپلاریزاسیون به سرعت به داخل فیبر عضلانی و به نواحی که میوفیبریلها قرار دارند برسد.
هر فیبر عضلانی علاوه بر داشتن سارکولما، مانند تمام سلول‌های دیگری دارای سیتوپلاسم می‌باشد که در سلول عضلانی به آن سارکوپلاسم اطلاق می‌گردد. سارکوپلاسم محتوی ارگانلهای سلول مانند میتوکندری، سارکوپلاسمیک رتیکولوم، دستگاه گلژی، ریبوزوم و سایر ارگانل‌هاست. همچنین سارکوپلاسم هر سلول عضلانی محتوی صدها تا هزارها فیبرهای کوچک به نام میوفیبریل[1] می‌باشد. میوفیبریلها شامل ۳ نوع فیلامنت ضخیم، نازک و الاستیک هستند. میوفیبریلهایی که عناصر انقباضی سلول عضلانی می‌باشند دارای ساختمان استوانه‌ای با قطر ۲ ـ ۱ میکرون بوده و به صورت موازی در محور طولی هر سلول عضلانی منظم شده‌اند.
هر میوفیبریل انقباضی به میوفیلامان‌های نازک و ضخیم تقسیم می‌گردند. و بطور متوسط هر میوفیبریل محتوی ۱۵۰۰ فیلامان ضخیم و ۳۰۰۰ فیلامان نازک است که در مورد ساختمان آنها صحبت خواهد شد. آرایش فضایی فیلامان‌های ضخیم و نازک مسئول ظاهر مخطط عضله می‌باشد. به این صورت که قسمتی از میوفیبریل که حاوی فقط فیلامان‌های نازک است به صورت نوار روشن دیده می‌شود که به آن نوار I گویند در حالیکه قسمتی از میوفیبریل که حاوی فیلامانهای نازک و ضخیم است به صورت نوار تاریک مشاهده می‌شود که به آن نوار A گویند. (شکل ۳ـ۶)



۱. myofibrils

شکل ۳ـ۶ نمایشی از عناصر موجود در یک سارکومر

همچنان که شکل نشان می‌دهد خط Z ، نوار پروتئینی است که باند I را به دو نیم تقسیم می‌کند، به عبارتی هر نیمه نوار I در یک سمت خط Z قرار می‌گیرد. فاصلهٔ بین دو خط Z را سارکومر[1] می‌نامند که واحد عملی انقباضی میوفیبریل محسوب می‌شود. به این ترتیب هر سارکومر محتوی دو نیمه نوار I و یک نوار A می‌باشد که توسط خط Z از سارکومر بعدی جدا می‌گردد. در صورت کشیده شدن فیلامان‌های نازک، ناحیه‌ای در مرکز فیلامان‌های ضخیم آشکار می‌گردد که تنها از فیلامان‌های ضخیم تشکیل شده است. این ناحیه را H-zone می‌نامند. فیلامانهای ضخیم یک سارکومر، در ناحیه‌ای موسوم به خط M به یکدیگر متصل می‌شوند اتصال خط Z به خط M توسط پروتئین ویژه‌ای به نام titin صورت می‌گیرد. تیتین پروتئینی فوق‌العاده بزرگ (۲ تا ۳/۵ میلیون دالتون) و فراوانی (۱۰ درصد کل پروتئین عضلانی) است که به صورت یک فنر عمل می‌کند و از کشیده شدن سارکومر جلوگیری می‌کند و به عبارتی باعث حفظ فیلامنتهای ضخیم در سارکومر می‌شوند. همچنان که گفته شد نوار I و نوار A محتوی فیلامان‌های نازک و ضخیم هستند.

عناصر انقباضی: عناصر انقباضی شامل فیلامان‌های نازک و ضخیم می‌باشد که ساختمان مولکولی هر یک از آنها به شرح زیر است:

۱) فیلامان نازک[2] : هر فیلامان نازک از سه پروتئین مجزا به نام اکتین، تروپومیوزین و تروپونین تشکیل شده است:

الف) اکتین: مولکولهای اکتین، مولکول‌های پروتئینی کروی می‌باشند. و از این جهت به هر یک از آنها G.actin گویند. این مولکولها پلیمریزه گشته و تشکیل اکتین رشته‌ای یا (F-action) را می‌دهند. دو زنجیره اکتین F به صورت مارپیچ قرار گرفته و تشکیل اکتین موجود در فیلامان نازک را می‌دهد.

باید دانست در هر یک از ساختمان مولکولهای اکتین G یک مولکول آدنوزین دی‌فسفات (ADP) قرار دارد. احتمال دارد این مولکول‌ها، نقاط فعال (active site) موجود در اکتین‌ها باشد رشته‌های اکتین توسط پروتئین α اکتینین به خط Z متصل می‌شود.

ب) تروپومیوزین: مولکولهای تروپومیوزین، فیلامانهای درازی هستند که در شیار بین دو زنجیرهٔ اکتین قرار گرفته‌اند (شکل A-۴-۶). هر فیلامان نازک محتوی ۳۰۰ تا ۴۰۰ مولکول اکتین و ۶۰ ـ ۴۰ مولکول تروپومیوزین است.

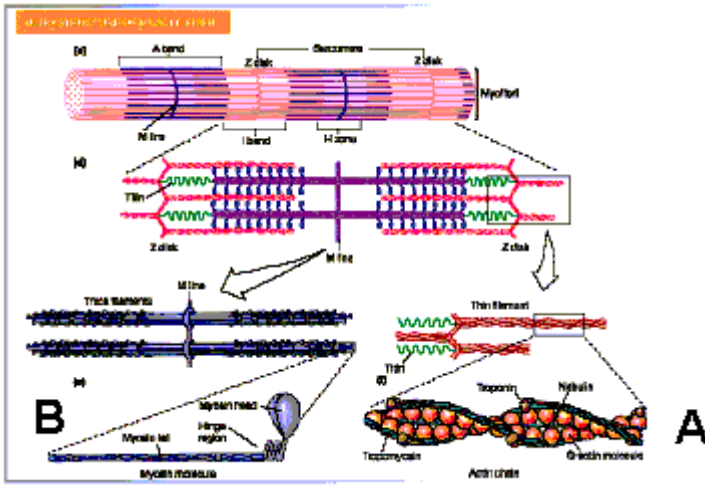
تروپونین : تروپونین کمپلکسی است که از سه پلی‌پپتید مجزا با نام‌های تروپونین T (TN.T) ، تروپونین C (TN.C) و تروپونین I (TN.I) تشکیل شده است. هر کمپلکس تروپونین به یک مولکول تروپومیوزین اتصال می‌یابد. تروپونین C از یک طرف به تروپونین T و از طرف دیگر به تروپونین I متصل می‌گردد. تروپونین C قادر به اتصال به کلسیم بوده و نقش مهمی در تنظیم روند انقباض به عهده دارد. تروپونین T به تروپومیوزین متصل می‌گردد. تروپونین C و تروپونین I از طریق تروپونین T با تروپومیوزین ارتباط می‌یابند. TN.I در حالت استراحت عضله، شکل فضایی خاصی را به تروپومیوزین می‌دهد و سبب می‌گردد کمپلکس تروپونین ـ تروپومیوزین مانع عمل انقباض یا واکنش متقابل بین میوزین و اکتین شود.

۱. sarcomer
۲. Thin filament

۲) فیلامان ضخیم[1] : هر فیلامان ضخیم متشکل از تعداد زیادی مولکول‌های میوزین می‌باشد (هر فیلامان محتوی ۲۰۰ مولکول میوزین است). دو نوع پروتئین میوزین وجود دارد: میوزین I که دارای یک سر کروی است و میوزین II که در عضلات اسکلتی یافت می‌شود و شامل دو سر کروی است.

هر مولکول میوزین دارای وزن ملکولی ۵۲۰ کیلو دالتون است و حاوی شش زنجیره پلی‌پپتیدی شامل دو زنجیره سنگین و چهار زنجیره سبک (شکل B- ۴ـ۶) به شرح زیر می‌باشد:

الف) زنجیره‌های سنگین: دو زنجیره پلی‌پپتیدی (وزن هر یک ۲۳۰ کیلو دالتون) تشکیل یک مارپیچ دوتایی را می‌دهند. دوزنجیره در انتها از یکدیگر جدا گشته و هر زنجیره یک تودهٔ پروتئینی کروی بنام سر میوزین را تشکیل می‌دهند. به این ترتیب در هر زنجیرهٔ سنگین دو ناحیه مشاهده می‌شود ناحیه بدنه که در طبقه‌بندی کلاسیک به آن مرومیوزین سبک (light-meromyosin) و ناحیهٔ کروی یا سر که به آن مرومیوزین سنگین (heavy-meromyosin) گویند. ناحیه سر میوزین توسط بازویی که محتوی اسیدهای آمینه می‌باشد به بدنهٔ زنجیره سنگین متصل می‌گردد. مجموعه سر و بازوی آن را پلهای عرضی[2] گویند. پل‌های عرضی، در دو نقطه دارای انعطاف‌پذیری می‌باشند این دو نقطه به نام لولا اطلاق می‌شوند که در محل اتصال سر به بازو و محل اتصال بازو به بدنه قرار دارند.



شکل ٤ـ٦: فیلامنتهای انقباضی عضلات اسکلتی . A ٤ـ٦ ارتباط بین اجزاء تشکیل دهنده فیلامان نازک ٤ـ٦B اجزاء تشکیل دهنده فیلامان ضخیم

میوزین دارای سه فعالیت مهم بیولوژیکی است که عبارتند از اینکه:

۱) مولکول‌های میوزین قادر هستند در محلول‌های فیزیولوژیک به طور خود به خود به صورت یک فیلامان درآیند.

۲) در سال ۱۹۳۹ مشخص گردید که یک ATPase سر میوزین بوده و خاصیت آنزیمی دارد و می‌تواند مطابق واکنش زیر ATP را هیدرولیز نماید:

میوزین پرانرژی $\rightarrow$ ATP. میوزین $\rightarrow$ ATP + میوزین $ADP.P_i$

۱. Thick filament
۲. Cross bridge

این واکنش انرژی لازم برای انجام انقباض عضله را تأمین می‌نماید. در واقع شکستن ATP موجب میشود که سر در محور لولا به حالت پرانرژی تبدیل شود. این انرژی ذخیره شده در واقع سوخت لازم برای لغزش فیلامنتهای انقباضی را در طول روند انقباض تأمین می‌کند. بنابراین سر میوزین در وضعیتی که مقابل جایگاه اتصالی خود به اکتین است قرار می‌گیرد لکن جایگاه هنوز در وضعیت مهار قرار دارد (همچنانکه گفته شد توسط کمپلکس تروپونین ـ تروپومیوزین، نقاط فعال مخفی است).

۳) میوزین به مولکولهای اکتین که جزء اصلی تشکیل دهندهٔ فیلامان نازک است متصل گشته و این اتصال سبب به وجود آمدن نیرو در عضله می‌گردد.

ب) زنجیره‌های سبک: هر مولکول میوزین حاوی چهار زنجیره سبک است. هر دو زنجیره سبک به یکی از سرهای مولکول میوزین اتصال می‌یابد. وجود زنجیره‌های سبک برای خاصیت آنزیمی سر میوزین ضروری هستند.

همچنان که گفته شد هر فیلامان ضخیم محتوی ۲۰۰ مولکول میوزین است ، نحوهٔ قرار گرفتن و منظم شدن مولکولها به نحوی است که بدنهٔ آنها در ارتباط با همدیگر قرار داشته و پلهای عرضی از دو طرف بدنه به سمت خارج کشیده می‌شوند. نظم و آرایش فضایی مولکول‌های میوزین به گونه‌ای است که مرکز فیلامان ضخیم فاقد پل‌های عرضی است.

علاوه بر پروتئین‌های انقباضی، در عضلات مخطط اسکلتی تعدادی پروتئین ضمیمه وجود دارد که در تثبیت عناصر انقباضی در ضمن انقباض کمک می‌کنند. این پروتئین‌ها همچنین مقاومت غیرفعالی را در مقابل کشش عضلات ایجاد می‌کنند. این پروتئین‌ها شامل پروتئین‌های حد واسط هستند که شامل دسمین (desmin) هستند که دیسکهای z را بهم مربوط می‌کنند. هم‌چنین پروتئین دیگری بنام α اکنیسین که همانطور که قبلاً اشاره شد به فیلامنتهای اکتینی متصل می‌شوند و در واقع جزء مهمی از دیسک z هستند. پروتئین ضمیمه دیگری بنام نبولین (nebulin) است که در یک انتها به α اکتینین متصل می‌شود و نقش مهمی در تنظیم طول فیلامنت اکتین ایفا می‌کند و نهایتاً پروتئین Titin است که قبلاً در مورد آن صحبت شد.

انقباض عضله مخطط اسکلتی

– در زمانی که عضله منقبض می شود حالتهای زیر در یک سارکومر صورت می گیرد:

۱ـ خطوط Z بهم نزدیک میشوند بنابراین فاصله دو خط Z (سارکومر) کاهش مییابد

۲ـ عرض باند I کاهش مییابد (باند I در زمان انقباض کوتاه می‌شود).

۳ـ عرض نواحی H کاهش می‌یابد.

٤ـ هیچ تغییری در عرض باند A صورت نمی‌گیرد. بنابراین پهنای باند A تحت تأثیر انقباض قرار نمی‌گیرد.

در زمان انقباض طول هیچیک از فیلامنتهای انقباضی ضخیم و نازک تغییر نمی‌کند بلکه کوتاه شدن عضله بعلت لغزش این فیلامنتها رویهم است.

به عبارت دیگر در زمان انقباض ناحیهٔ همپوشانی فیلامنتهای نازک و ضخیم افزایش می‌یابد.

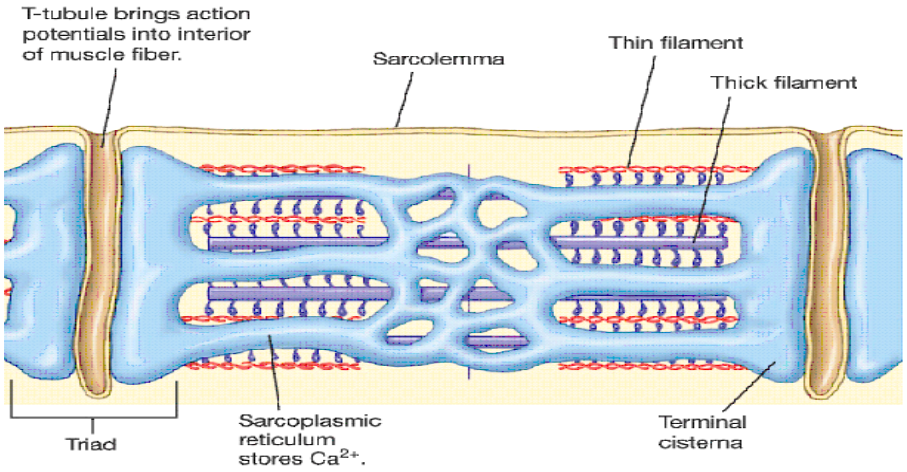
قبل از اینکه مکانیزم و چگونگی انجام انقباض عضله بحث شود لازم است با ساختمان رتیکولوم سارکوپلاسمیک که از ارگانلهای مهم داخل سلول بوده و در روند انقباض دارای نقش حیاتی است آشنا شوید. رتیکولوم سارکوپلاسمیک، شبکه‌ای لوله‌ای است که به طور موازی با میوفیبریلها قرار دارد (شکل ۵ـ۶) و از نظر ساختمانی از دو قسمت زیر تشکیل شده است:

۱) سارکوپلاسمیک رتیکولوم طولی یا توبول طولی[۱]

۲) مخزن انتهایی[۲]

۱. Longitudinal tubule

۲. terminal cisternae



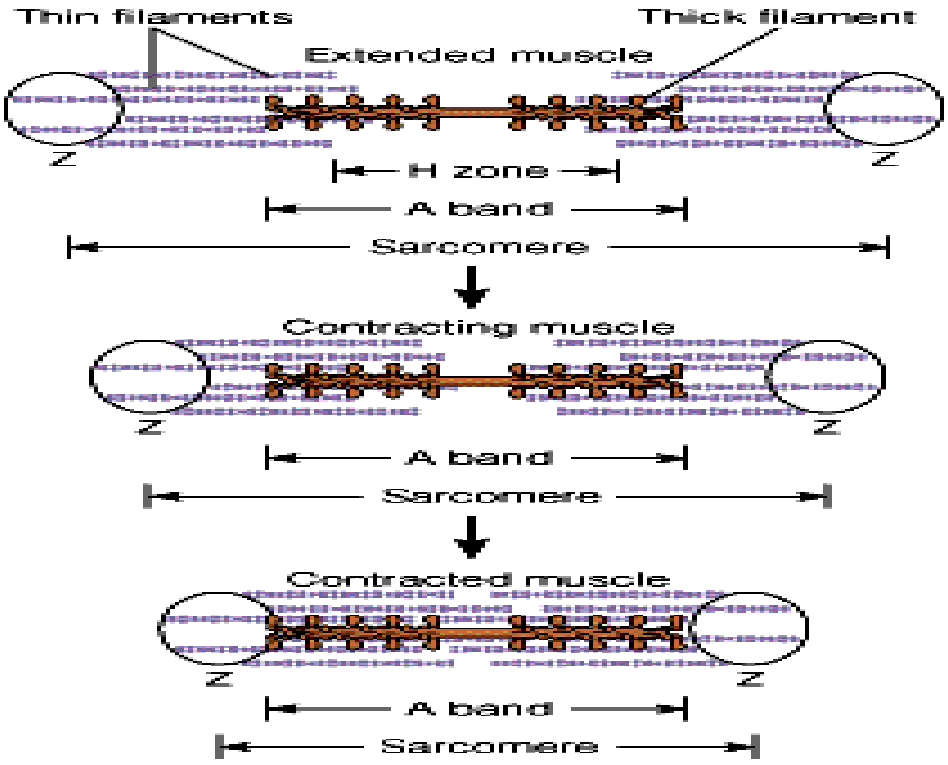
شکل ۵ـ۶ ساختمان رتیکولوم سارکوپلاسمیک عضله مخطط اسکلتی و ارتباط آن با خطوط Z و عناصر انقباضی

این ارگانل لوله‌ای در طول سارکومر قرار دارد، به عبارتی، قسمت لوله‌ای آن در طول سارکومر کشیده شده و در دو انتهای خود متسع گشته که همان مخزن انتهایی را تشکیل می‌دهد. هر یک توبول عرضی از غشاء پلاسمایی با دو مخزن انتهایی که در دو طرف آن قرار دارد تشکیل triad را در عضله مخطط اسکلتی می‌دهد. در فیبرهای اسکلتی، دوتراید در طول یک سارکومر مشاهده می‌شود. نقش رتیکولوم سارکوپلاسمیک در طی فرایند انقباض آزاد کردن یون کلسیم به داخل سارکوپلاسم برای شروع انقباض و خارج کردن کلسیم از سارکوپلاسم و ذخیره آن در سارکوپلاسمیک رتیکولوم به منظور ختم انقباض و شروع استراحت عضلانی است. آزاد شدن کلسیم از مخازن انتهایی توسط انتشار از کانال‌ها صورت می‌گیرد (در مبحث انتقال عصبی ـ عضلانی بحث می‌گردد) در حالیکه خارج شدن کلسیم از سارکوپلاسم و ذخیرهٔ آن در این ارگانل توسط حضور پمپ $Ca\text{-}ATP_{ase}$ در غشاء توبول طولی رتیکولوم سارکوپلاسمیک انجام می‌شود (چگونگی عمل پمپ $Ca\text{-}ATP_{ase}$ در مبحث انتقال از غشاء بحث گردید).

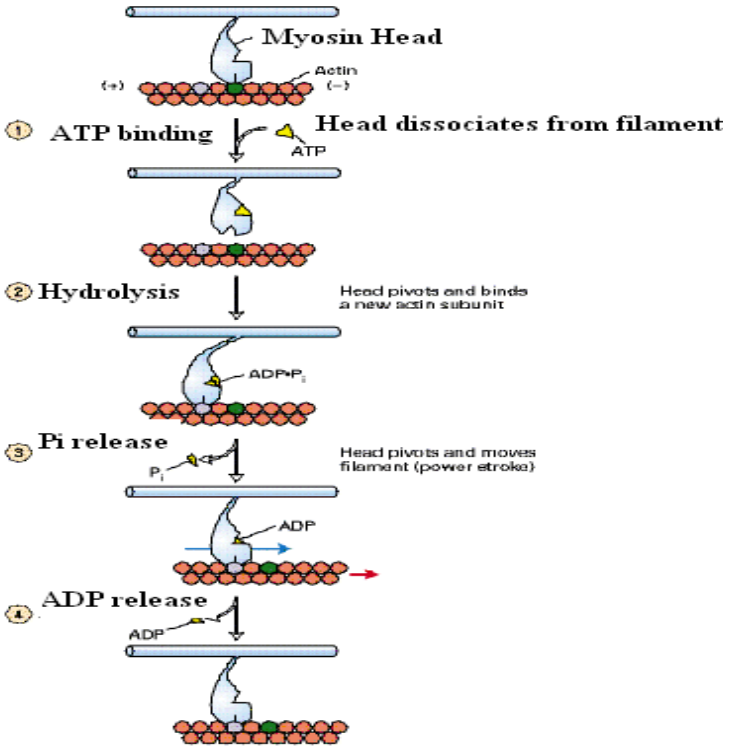
چگونگی انجام روند انقباض در سلول عضلانی مخطط:

تئوری بیان کنندهٔ انقباض توسط مدل سرخوردن فیلامان[1] بیان می‌شود. در این مدل، در طول انقباض، سارکومر کوتاه می‌گردد اما هیچگونه تغییر طولی در هیچیک از فیلامان‌های نازک و ضخیم مشاهده نمی‌شود (شکل ۶ـ۶).

۱. sliding filament model



شکل ٦ـ٦ نمایشی از کوتاه شدن سارکومر



شکل ۷ ـ ٦: سیکل کامل روند لغزش فیلامنتهای انقباضی

زمانی که سر میوزین به ATP متصل شود، بدلیل خاصیت ATP_{ase} سر، ملکول ATP شکسته شده و در نتیجه میوزین انرژی‌دار شده و در مقابل محل اتصال با ملکول اکتین قرار می‌گیرد در این حالت با اکتین واکنش می‌دهد و با خم شدن به سمت جلو سبب کوتاه شدن سارکومر می شود و در اینحالت انرژی ذخیره شده را رها می‌کند، ADP متصل به جایگاه آدنوزین تری‌فسفاتازی، از سر میوزین جدا می‌شود و این امر اجازه می‌دهد که ملکول جدید ATP به میوزین متصل شود. سپس ملکول جدید ATP بوسیلهٔ میوزین شکسته شده تا دوباره سیکل لغزش فیلامنتها آغاز شود. بنابراین به نظر می‌رسد که ATP نه تنها در فراهم آوردن انرژی جهت حرکت سرهای میوزین شرکت دارد بلکه عدم حضور آن سبب می‌گردد، اکتین و میوزین در هم گیر کنند و یک عضله سخت را بوجود آورند که به این حالت جمودنعشی (Rigor mortis) گویند.

لازم به یادآوری است که جهت سرهای میوزین در نقطهٔ میانی فیلامنت ضخیم یعنی در ناحیه M معکوس میشوند تا خطوط Z در زمان انقباض و تکرار چرخه لغزش به سمت مرکز سارکومر کشیده شوند. فیلامنتهای نازک اکتین متصل به خط Z در سمت چپ، به وسیلهٔ حرکت چرخشی پلهای عرضی به راست کشیده می‌شوند و فیلامنتهای نازک اکتین متصل به خط Z در سمت راست، به سمت چپ کشیده خواهند شد. بنابراین هر سارکومر در هر میوفیبریل کوتاه شده و در نتیجه طول عضله کوتاه می‌شود.

به این ترتیب، در تئوری لغزشی فیلامنتها، فرض شده است که: وقتی عضله اسکلتی (یا قلبی) منقبض می‌شود فیلامنتهای نازک و ضخیم در هر سارکومر رویهم لغزیده و در هم می‌روند بدون اینکه کوتاه یا ضخیم و یا تا شوند و از طرفی شدت حرکت نسبی بین فیلامنتهای نازک و ضخیم بوسیلهٔ تعداد پلهای عرضی که بین دو فیلامنت ایجاد می‌شود تعیین می‌گردد.

سؤالی که مطرح می‌شود این است که روند انقباض چگونه آغاز می‌شود؟ و چه عاملی مهار موجود بر روی جایگاه اتصالی اکتین ـ میوزین را برمیدارد؟

زمانی که غلظت کلسیم در داخل سلول افزایش یابد ۴ یون کلسیم به هر TN.C متصل شده و این اتصال تغییر فرم فضایی در شکل تروپونین ایجاد می‌کند که می‌تواند باعث حرکت تروپومیوزین شده و فیلامنت تروپومیوزین را به قعر دو رشتهٔ F اکتین کشانده و در نتیجه جایگاههای فعال اکتین آشکار گردند. در اینحالت سرهای پرانرژی میوزین که چرخش کرده و در مقابل جایگاههای فعال قرار گرفته‌اند می‌توانند با اکتین واکنش دهند. در نتیجه حرکت سر به سمت مرکز سارکومر صورت می‌گیرد و اکتین را نیز با خود کشیده و در نتیجه انقباض و کوتاه شدن سارکومر رخ دهد.

هر یک از سرهای میوزین همانطور که قبلاً اشاره شد به طور مستقل از یکدیگر عمل می‌کنند و زمانیکه یون کلسیم از درون سلول خارج شده و غلظت آن کاهش می‌یابد مجدداً محلهای فعال اکتین توسط کمپلکس تروپونین- تروپومیوزین پوشیده می‌شوند. معمولاً غلظت کلسیم داخل سلولی در شرایط استراحت پائین است و در این شرایط با کلسیم واکنش نمی‌دهد در نتیجه تروپونین- تروپومیوزین را در موقعیت مهاری (پوشیدن محلهای فعال اکتین) نگه می‌دارد.

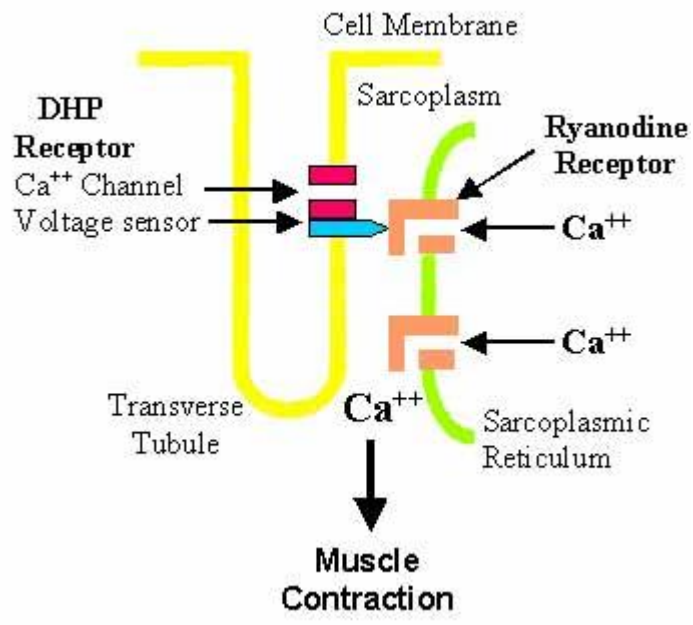
چه عاملی باعث افزایش غلظت کلسیم داخل سلولی و شروع روند انقباض می‌شود؟

در عضلات اسکلتی انقباض با ظهور پتانسیل عمل در فیبر عضلانی آغاز می‌شود. این امر باعث رهایش Ca^{2+} از شبکه سارکوپلاسمی می‌گردد.

در شروع انقباض، شبکه‌های سارکوپلاسمی که در اطراف فیلامنتهای انقباضی قرار گرفتند، توده‌ای از یونهای کلسیم را آزاد می‌نمایند و زمانیکه یونهای کلسیم بوسیلهٔ پمپهای کلسیم به داخل SR برگردانده شوند عمل انقباض خاتمه می‌یابد. بنابراین، سومین نقش ATP در فرآیند انقباضی، تأمین انرژی لازم جهت عمل پمپ کلسیمی و در نتیجه رفع انقباض است. حال سؤالی که مطرح میشود این است که چگونه پتانسیل عمل غشاء سلول عضلانی منجر به رهایش کلسیم از SR که در عمق سلول واقع شده می‌شود؟

همچنان‌که گفته شد حفرات و فرورفتگیهایی متناوب از سارکولما به عمق فیبر عضلانی توسعه یافته‌اند که این فرورفتگیها، سیستم لوله‌های عرضی (یا TT) خوانده می‌شوند. در واقع این استطاله‌های انگشت مانند راهی را برای انتشار پتانسیل عمل به عمق سلول فراهم می‌سازند. به نظر می‌رسد در عضلات اسکلتی وقوع دپلاریزاسیون در غشا TT باعث تغییر فرم فضایی پروتئین

کانالهای کلسیمی غشاء شبکه سارکوپلاسمی می‌شود و آن درپوش موجود بر روی کانال را کنار زده و بدین ترتیب کلسیم در جهت شیب غلظتی وارد سارکوپلاسم می‌شود.(شکل ۸ـ۶)



شکل ۸ـ٦: جفت شدن سیستم لوله‌های عرضی و کیسه‌های SR در عضله اسکلتی

کانالهای کلسیمی که در دیوارهٔ SR قرار دارد جزیی از گیرنده‌هایی موسوم به ریانودین هستند که با کانالهای کلسیمی غشای TT (که معروف به گیرنده‌های دی‌هیدروپیریدینی (DHP) به دلیل اتصال به مشتقات دی‌هیدروپیریدینی مثل نیفدیپین می‌باشند) از نظر مکانیکی جفت می‌شوند. کانالهای گیرنده DHP در غشاء TT وابسته به ولتاژ بوده و بعنوان حسگر ولتاژ عمل می‌کنند و اگر عبور جریان کلسیم از میان آن مهار شود در روند انقباض تغییر چندانی ایجاد نمی‌شود. بنابراین به محض رسیدن پتانسیل عمل به گیرنده‌های DHP، تغییر ولتاژ به گیرنده‌ها در دیوارهٔ SR منتقل می‌شود و در نتیجه کلسیم به فضای سارکوپلاسمی رها می‌شود از طرف دیگر کلسیم رها شده از SR فعالیت گیرنده‌های رایانودینی موجود در دیوارهٔ SR را نیز می‌تواند تعدیل کند.

پمپهای کلسیمی غشاء SR: در شرایط استراحت، کمپلکس تروپونین ـ تروپومیوزین، فلامنتهای اکتین را در حالت مهار نگهداشته و یک حالت استراحت (شل) را در عضله بوجود می‌آورد. از طرفی تحریک کامل سیستم TT-SR باعث رهایش مقادیر کافی Ca^{2+} می‌شود به طوریکه غلظت آن در سارکوپلاسم را به حد ۲×۱۰^{-۴} مول می‌رساند. وقتی Ca^{2+} از SR آزاد شد و انتشار یافت انقباض صورت گرفته و ادامه می‌یابد تا اینکه پمپهای کلسیم موجود در غشاء SR یونهای کلسیم را از مایع سارکوپلاسمی به حفرات وزیکولی SR پمپ کند. این پمپها می‌تواند Ca^{2+} را با غلظتی ده هزار برابر، درون SR تغلیظ نماید. پروتئینی بنام کالسی‌کسترین[۱] درون SR وجود دارد که قادر است به Ca^{2+} باند شده و کمپلکسی تشکیل دهد که می‌تواند چهل برابر بیش از این مقدار کلسیم را در حالت یونی در برگیرد. لذا ذخیرهٔ کلسیم چهل برابر دیگر افزایش می‌یابد. به این ترتیب پمپ کلسیمی غلظت کلسیم مایع سارکوپلاسم را به حد آن در شرایط استراحت می‌رساند.

بنابراین به طور خلاصه مزودج شدن تحریک و انقباض و شروع انقباض را می‌توان به شرح زیر بیان نمود:

۱ـ در فیبرهای عضلانی در حالت استراحت، Ca^{2+} در شبکه سارکوپلاسمی ذخیره می‌شود.

۱. calsequestrin

۲ـ فرورفتگیهای مشابهی از غشاء سارکوپلاسمی به عمق فیبر عضلانی موسوم لوله‌های عرضی گسترش می‌یابند.

۳ـ لوله‌های عرضی نزدیک کیسه‌های محتوی کلسیم شبکه سارکوپلاسمی ختم می‌شوند.

٤ـ هر پتانسیل عمل ایجاد شده در محل اتصال عصب ـ عضله به سرعت در طول سارکولما منتشر شده و بدرون سیستم لوله‌های عرضی حمل می‌شود.

۵ـ انتشار پتانسیل عمل به انتهای سیستم لوله‌های عرضی باعث آغاز رهایش Ca^{2+} از شبکه SR می‌شود.

٦ـ یونهای کلسیم در بین فیلامنتهای نازک و ضخیم انتشار می‌یابد

۷ـ کلسیم به تروپونین فیلامنتهای نازک متصل می‌شود

۸ـ اتصال کلسیم به تروپونین باعث واکنش بین اکتین و میوزین شده و نهایتاً سبب کاهش طول سارکومر می‌گردد.

۹ـ بدلیل سرعت بالا (میلی‌ثانیه) پتانسیل عمل نهایتاً به طور همزمان به انتهای تمام لوله‌های عرضی می‌رسد. در نتیجه تمامی سارکومرها به طور هماهنگ با هم کوتاه می‌شوند.

۱۰ـ زمانیکه روند انقباض خاتمه یافت، کلسیم بداخل شبکه سارکوپلاسمی توسط پمپ کلسیم (Ca_2^+ ATP_{ase}) پمپ می‌شود.

انواع انقباض عضلانی

دو نوع انقباض در عضلات بوجود می‌آید: ایزومتریک و ایزوتونیک. اگر نیروی عضله کمتر از نیروی بار باشد انقباض ایزومتریک نامیده می‌شود. در این انقباض، طول عضله حتی با افزایش نیرو تغییر نمی‌کند. اگر نیرو به اندازهٔ کافی باشد به طوریکه بر وزن بار غلبه کند انقباض ایزوتونیک صورت می‌گیرد. پس در انقباض ایزوتونیک عضله کوتاه می‌شود اما تانسیون (نیرو) عضله ثابت می‌ماند. چند اختلاف اساسی بین دو نوع انقباض فوق‌الذکر وجود دارد:

۱ـ انقباض ایزومتریک نیاز به لغزیدن میوفیبریلها در بین یکدیگر ندارد.

۲ـ انقباض ایزوتونیک از انقباض ایزومتریک طولانی‌تر است

۳ـ در انقباض ایزوتونیک کار خارجی (جابجایی بار) صورت می‌گیرد.

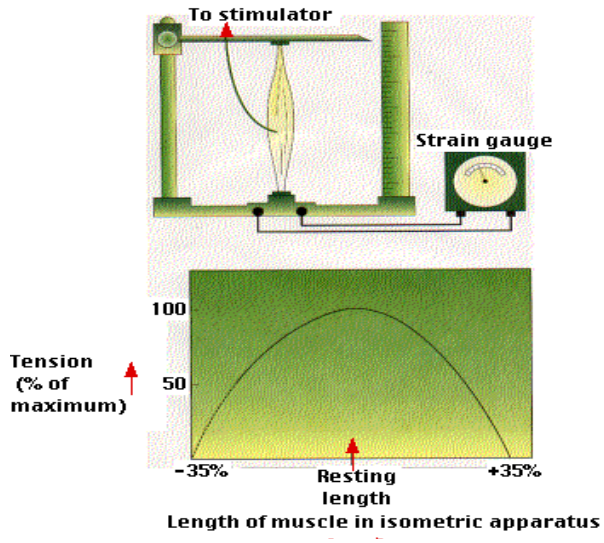
زمانیکه تارهای عضلانی در برابر یک وزنه منقبض می‌شوند، آن بخشهایی از عضله که منقبض نمی‌شوند (یعنی تاندونها، پایانه‌های سارکولمایی یا نقاطی که تار عضلانی به تاندون متصل می‌شوند و حتی شاید بازوهای لولایی پلهای عرضی) همگام با افزایش نیرو قدری کشیده می‌شوند.

متعاقباً، عضله می‌باید ۳ تا ۵٪ بیشتر کوتاه شود تا کشیدگی این اجزا را جبران کند. اجزایی از عضله که در طی انقباض ایزومتریک کشیده می‌شوند عناصر ارتجاعی سری نامیده می‌شوند. بنابراین شاید بتوان ادعا نمود که حتی در انقباض‌های ایزومتریک که طول تغییر نمی‌کند کوتاه شدن (در سطح سارکومر) وجود دارد. حال به مکانیزم هر یک از دو انقباض می‌پردازیم.

انقباض ایزومتریک: همچنان که گفته شد انقباض ایزومتریک نوعی از انقباض است که در طول روند انقباض، طول عضله کوتاه نمی‌شود. مثال عملی آن در موقعی است که شخص سعی می‌نماید وزنه سنگینی را از روی زمین بردارد. برای این عمل حداکثر نیروی ناشی از انقباض در عضله به وجود می‌آید، اما به دلیل آن که نیروی حاصله، از نیروی وزن وزنه کمتر می‌باشد عضله کوتاه نشده و وزنه بلند نخواهد شد. برای مشاهده انقباض ایزومتریک می‌توان تکه‌ای از عضله مخطط را برداشته یک انتهای آن را به مبدل نیرو[۱] و انتهای دیگر آن را به یک سر اهرم وصل نمود. قبل از تحریک نمودن عضله می‌توان توسط اضافه کردن وزنه‌ای بر سر دیگر اهرم، عضله را تحت کشش قرار داد و طول عضله را افزایش داد. سپس با قرار دادن گیره‌ای، عضله را در طول جدید ثابت نگاه داشت (شکل ۹ـ۶). وزنه‌ای که سبب کشیده شدن عضله می‌گردد به نام پیش‌بار (Preload) اطلاق می‌گردد و حال اگر به عضله‌ای که دو انتهای آن در طول مشخصی ثابت شده است یک تحریک الکتریکی اعمال گردد مشاهده می‌شود که نیروی

۱. tension transducer

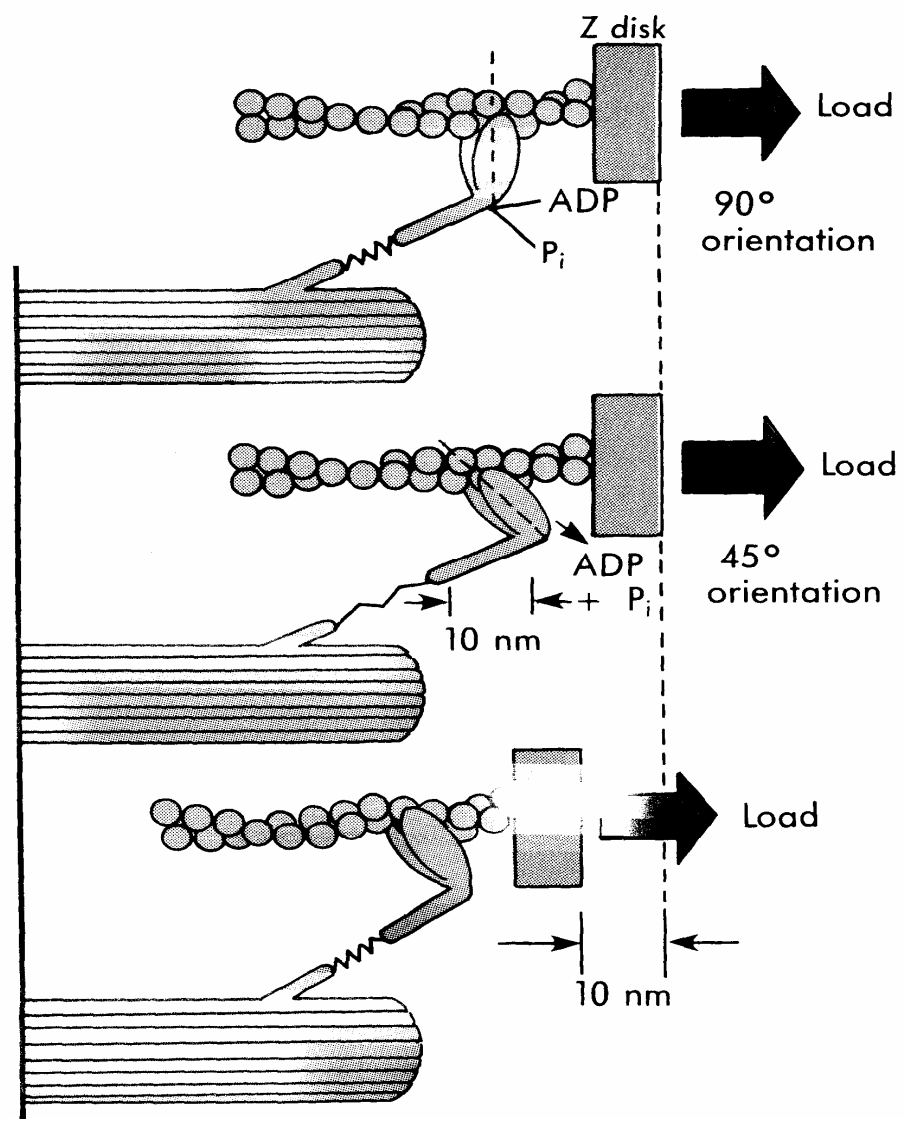
حاصل از انقباض در عضله بالا رفته و به حداکثر می‌رسد، سپس همان طور که عضله از انقباض خارج می‌شود میزان این نیرو نیز کاهش می‌یابد. باید توجه داشت در تمام مراحل انقباض و رفع آن طول عضله تغییر نمی‌کند.



شکل ۹- ٦ شمایی از چگونگی انجام آزمایش مربوط به انقباض ایزومتریک

چگونگی انقباض ایزومتریک را تا حدی می‌توان این گونه بیان نمود که در عضله مخطط علاوه بر عناصر الاستیک موازی که قبلاً توضیح داده شد، عناصر الاستیکی دیگری بنام عناصر الاستیکی سری[۱] وجود دارد که به طور سری با عناصر انقباضی (فیلامانهای نازک و ضخیم) قرار دارند. محل آناتومیکی این عناصر مشخص نمی‌باشد اما گفته شده که احتمالاً در نواحی لولایی میوزین (محل اتصال سر به بازو و محل اتصال بازو به بدنه) وجود دارند . زمانی که عضله‌ای تحریک گردد در شروع روند انقباض، سرهای میوزین به نقاط فعال متصل گشته و به طرف بازو خم می‌گردد با خم شدن آنها عناصر الاستیکی سری که در محل‌های لولایی میوزین قرار دارند مانند فنری باز می‌گردند (شکل ۱۰ـ۶) . در این مرحله با کشیده شدن عناصر الاستیکی سری نیروی ناشی از انقباض در داخل عضله به وجود می‌آید. باید به این مسئله توجه داشت که در طول انقباض ایزومتریک، سرخوردن فیلامانهای نازک و ضخیم وجود ندارد و تنها نیروی حاصل از انقباض مربوط به کشیده شدن عناصر الاستیکی سری است.

۱. series elastic elements; SEE

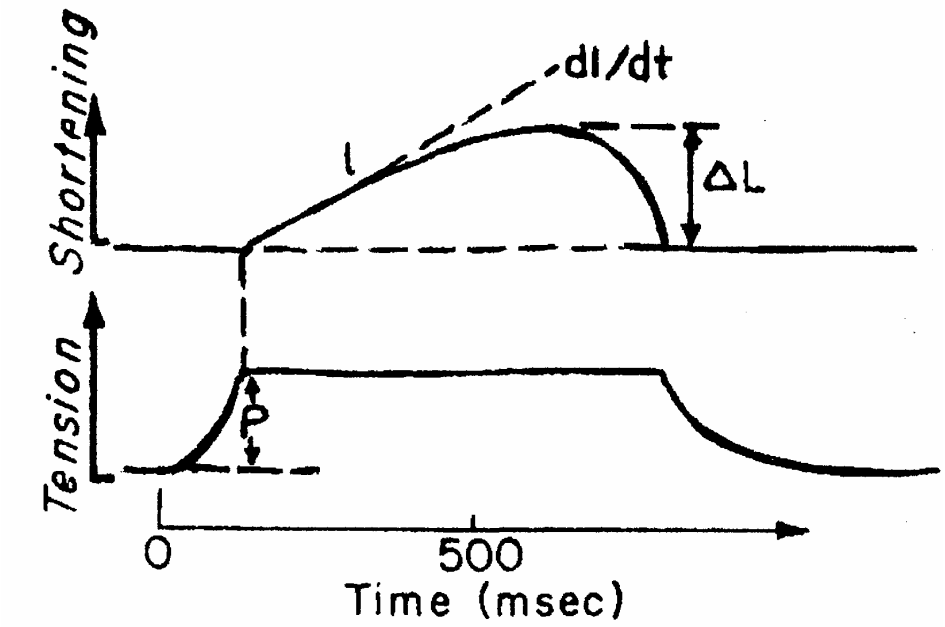


شکل ۱۰ـ٦ نمایش دیاگرامی انقباض ایزومتریک

۲ـ انقباض ایزوتونیک: در این نوع انقباض طول عضله کوتاه می‌شود در حالیکه نیروی حاصل از انقباض در طول روند انقباض ثابت می‌ماند. برای مشاهدهٔ این انقباض، قطعه‌ای از عضله مخطط را برداشته و یک سر آن را به مبدل نیرو و سر دیگر آن را به اهرم وصل می‌نماییم. به سر دیگر اهرم وزنه کوچکی به نام پیش‌بار[۱] (preload) قرار می‌دهیم این وزنه سبب کشیدن شدن عضله یا به عبارتی دادن طول جدیدی به عضله در زمان قبل از انقباض می‌شود. عضله را در طول جدید ثابت نموده و وزنهٔ دومی را بر روی وزنه اول اضافه می‌نماییم. از آنجایی که توسط وسیله‌ای ، طول عضله را ثابت نموده‌ایم، اثر وزنه دوم تا قبل از تحریک به هیچ وجه روی عضله اعمال نمی‌گردد. حال اگر عضله توسط محرک الکتریکی تحریک گردد تمایل دارد وزنه‌ها را بلند نماید. در ابتدا سرهای میوزین به نقاط فعال متصل گشته و با خم شدن خود سبب کشیده شدن عناصر الاستیکی سری می‌گردد (همان طور که قبلاً بحث شد) و نیروی ناشی از انقباض را به وجود می‌آورد. این مرحله همان انقباض ایزومتریک است. اگر نیروی ناشی از

۱. preload

انقباض ایزومتریک متناسب با وزن وزنه‌هایی باشد که به عضله اعمال شده است، عضله قادر خواهد بود با کوتاه شدن خود، وزنه‌ها را بلند نماید. همچنان که قبلاً توضیح داده شد، به منظور کوتاه شدن عضله با اتصال سرهای میوزین به نقاط فعال و خم شدن آنها، سبب به جلو کشیدن اکتین می‌گردد و سارکومر را کوتاه می‌کند و به این ترتیب وزنه‌ها بلند خواهند شد. وزنه‌هایی که بلند می‌شوند پس‌بار[1] نامیده می‌شوند. همچنان که شکل ۱۱ـ۶ نشان می‌دهد به منظور بلند کردن وزنه‌ای، در ابتدا باید انقباض ایزومتریک صورت گیرد که نتیجه آن ایجاد نیرویی متناسب وزن وزنه در داخل عضله بدون تغییر طول عضله می‌باشد. زمانی که نیرویی متناسب وزن وزنه در عضله به وجود آمد انقباض ایزوتونیک صورت می‌گیرد که در طی آن عضله کوتاه می‌شود و وزنه بلند می‌گردد اما از آنجایی که وزن وزنه در طول این انقباض تغییر نمی‌کند، میزان نیروی حاصل از انقباض نیز ثابت می‌باشد.



شکل ۱۱ـ۶ میزان کوتاه شدن عضله و نیروی انقباضی در طول زمان مشخص جهت بلند کردن وزنه‌ای با وزن مشخص نشان داده شده است.

سرعت انقباض عضله به طور معکوس با بار عضله متناسب است. زمانیکه عضله بدون بار منقبض شود حداکثر سرعت انقباض بدست می‌آید. وقتی که بار وارده بر عضله برابر با حداکثر نیروی عضله است در این صورت سرعت انقباض صفر است. وابستگی سرعت انقباض با بار نشان می‌دهد که نیروی بار بر روی عضله مخالف نیرویی است که در عضله تولید شده است. حداکثر سرعت انقباض در یک عضله با بار معین، در طول استراحتی عضله (طول ۲/۲ میکرومتری سارکومر) رخ می‌دهد و اگر عضله کوتاهتر یا بلندتر شود سرعت کاهش می‌یابد. به نظر شما چرا؟

تارهای عضلانی بر مبنای سرعت انقباض به سه گروه اصلی تقسیم می‌شوند که از نظر ساختمانی و بیوشیمیایی متفاوتند و تارهای عضلانی آهسته (نوع I)، سریع (نوع II) و متوسط را تشکیل می‌دهند.

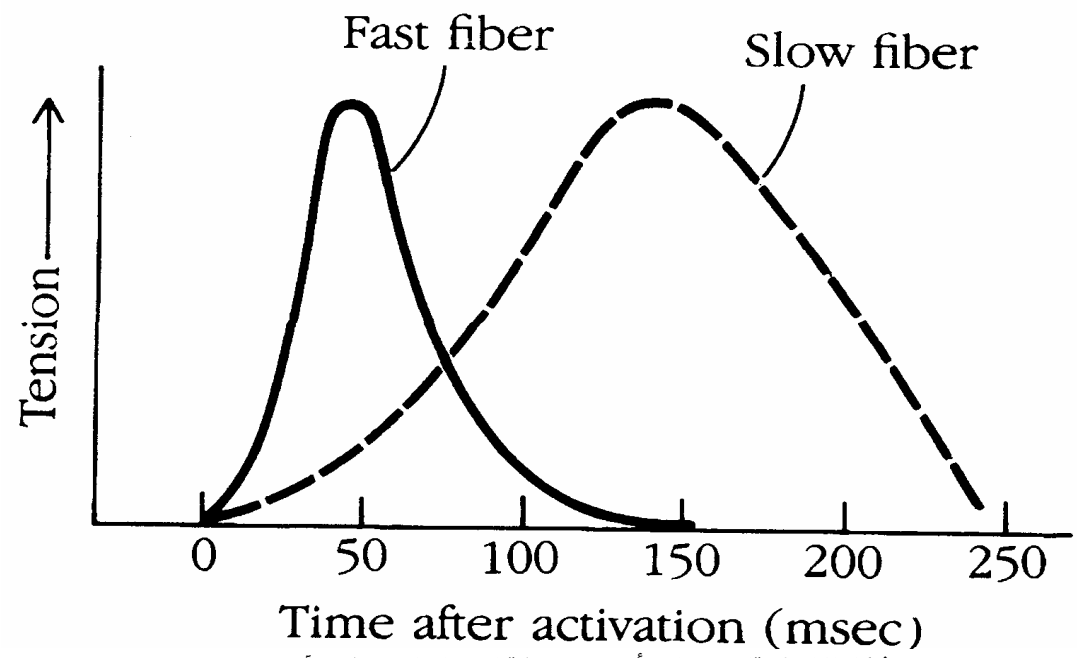
فیبرهای عضلانی آهسته در عضلاتی یافت می‌شوند که یک انقباض آهسته، پایا یا تونیک دارند مانند عضلاتی که ما را ایستاده نگه می‌دارند در حالیکه فیبرهای عضلانی سریع بیشتر در عضلاتی شرکت می‌کنند که نیاز به انقباض سریع دارند مانند عضلاتی که در دویدن و پریدن نقش اساسی دارند. سریعترین فیبرهای عضلانی فیبرهایی هستند که در حرکات پرش چشمها نقش دارند.

۱. afterload

گروه سوم فیبرهای عضلانی فیبرهای متوسط (Intermediate) هستند. با توجه به اینکه بیش از ۹۰ درصد فیبرهای اسکلتی بعضاً در دو گروه آهسته و سریع قرار می‌گیرند لذا از توضیح بیشتر در مورد گروههای دیگر عضلات چشم‌پوشی می‌شود.
تفاوتهای اساسی بین دو گروه فیبرهای آهسته و سریع وجود دارد. این اختلافات را می‌توان به شرح ذیل خلاصه نمود:

فیبرهای آهسته (نوع I): دارای تعداد میتوکندری بیشتری هستند، وابسته به تنفس سلولی برای تولید ATP بوده و به خستگی مقاومند، سرشار از میوگلوبین (پروتئین آهن‌دار شبیه به هموگلوبین است که به اکسیژن متصل و آن را درون فیبر عضلانی ذخیره نموده تا وقتی که توسط میتوکندریها مورد استفاده قرار گیرد) هستند لذا در ظاهر، قرمز رنگ بنظر می‌رسند. توسط فیبرهای عصبی با قطر کم به عبارتی، توسط نورونهای حرکتی با سرعت هدایت آهسته عصب‌دهی می‌شوند لذا موسوم به فیبرهای slow twitch هستند.

فیبرهای سریع (نوع II) : تعداد میتوکندری کمتری دارند، سرشار از گلیکوژن هستند. برای تولید ATP وابسته به گلیکولیز می‌باشند (دارای مقادیر زیادی از آنزیم‌های گلیکولیتیکی هستند). بسادگی دچار خستگی می‌شوند. میوگلوبین بسیار کمی دارند لذا سفیدرنگ بنظر می‌رسند. توسط فیبرهای عصبی با قطر زیاد یا به عبارتی توسط موتونورونهایی با هدایت سریع عصب‌دهی می‌شوند لذا موسوم به fast twitch می‌باشند. نسبت فیبرهای عضلانی نوع I و II ، با ورزش و نیز تحت تأثیر هورمونها (استروئیدها) تغییر پیدا می‌کنند (شکل ۱۲ـ۶).



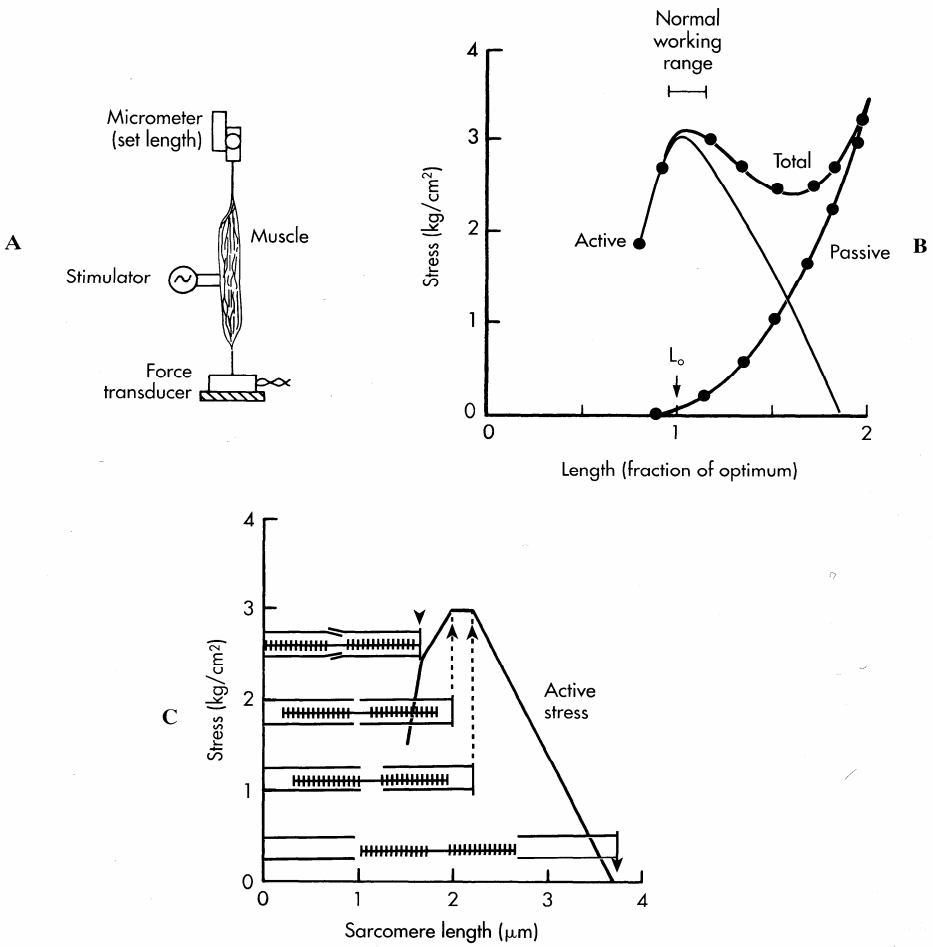
شکل ۱۲ـ٦: مقایسه زمان تأخیر سرعت انقباض تارهای عضلانی آهسته و سریع

انواع نیروهای موجود در عضله:

عامل دیگری که شدت و مقدارانقباض را تعیین می‌کند نیروهای موجود در عضله است. اگر سلول عضله‌ای را تحت کشش قرار دهیم و آن را در طول مشخص بین دو نقطه ثابت نگاه داریم در این حالت قبل از اعمال تحریک نیرویی وجود خواهد داشت که به آن نیروی زمان استراحت[1] گویند. حال هر چه میزان کشش عضله بیشتر شود میزان این نیرو نیز بیشتر خواهد گشت. همچنان که شکل ۱۳A ـ۶ نشان می‌دهد در طول طبیعی (Lo) عضله در بدن، مقداری نیرو در شرایط استراحت در داخل عضله وجود دارد که دلیل بر کشیده‌شدن عضله در بدن است. حال اگر عضله‌ای را تحت کشش قرار داده و در طول مشخص بین دو نقطه ثابت نگاه

۱. resting tension

داریم (شکل ۶ـ۱۳A) و سپس توسط محرک الکتریکی، یک تحریک به عضله اعمال شود نیرویی به نام نیروی انقباض [۱] در عضله به وجود خواهد آمد. از آنجایی که عضله قبل از تحریک، تحت کشش قرار می‌گیرد، در داخل آن نیروی زمان استراحت به وجود آمده و به دنبال تحریک کردن عضله، نیروی انقباض نیز در عضله به وجود می‌آید بنابراین در موقع اندازه‌گیری نیروها، جمع جبری نیروهای زمان استراحت و انقباض، اندازه‌گیری شده که به آن نیروی کل [۲] اطلاق می‌گردد.



شکل ۱۳ـ٦ : نمایشی از نیروهای موجود در یک عضله (A, B) و در یک سارکومر (C)

همچنان که شکل A, B ۶ـ۱۳ نشان می‌دهد هر چه عضله را تحت کشش بیشتر قرار داده و در طول بزرگ‌تری عضله را تحریک نماییم میزان نیروی کل بزرگتر خواهد شد، به نحوی که حداکثر نیروی کل، در طول طبیعی عضله (Lo) در بدن مشاهده خواهد شد و سپس از آن به بعد، با کشیده شدن بیشتر عضله، میزان نیروی کل که به دنبال تحریک الکتریکی حاصل می‌شود کاهش یافته و سپس با کشش بیشتر عضله و بدنبال تحریک الکتریکی، میزان آن دوباره افزایش می‌یابد تا در طول معینی از عضله، میزان نیروی کل برابر با نیروی زمان استراحت شده و همدیگر را قطع می‌نمایند (خط توپر نیروی کل).

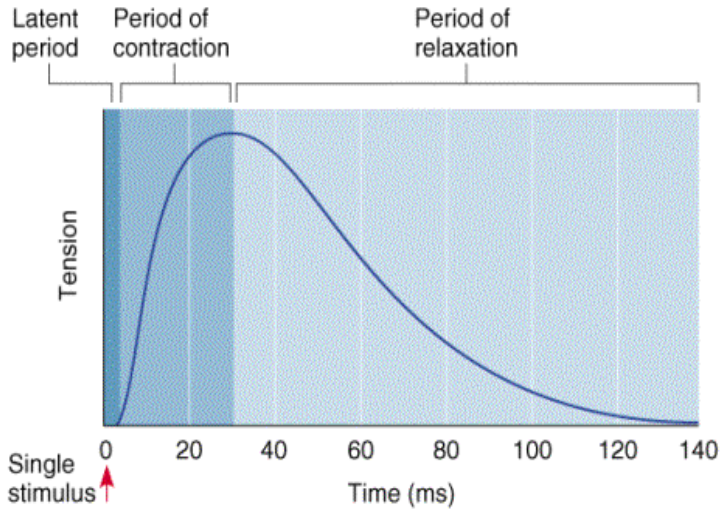
علت آن این است که نیروی کل جمع جبری نیروی زمان استراحت و نیروی انقباض است، وقتی عضله‌ای تحت کشش قرار گیرد میزان نیروی زمان استراحت افزایش می‌یابد (شکل ۶ـ۱۳ B) اما نیروی انقباض تا زمانی افزایش می‌یابد که طول عضله برابر با

۱. active tension
۲. total tension

طول طبیعی آن در بدن برسد (تا زمان رسیدن به نقطه Lo) ـ تا این زمان هـر دو نیـروی زمـان اسـتراحت و انقبـاض در جهـت افزایش حرکت می‌کنند و جمع جبری آن دو، که نیروی کل را بوجود می‌آورد در جهت افزایش خواهد بـود، امـا زمـانی کـه عـضله بیشتر از طول طبیعی آن در بدن کشیده شود در این حالت نیروی زمان استراحت همچنان که گفته شد افزایش می‌یابد امـا نیـروی انقباض کاهش می‌یابد، (نقطه‌چین شکل ۱۳A_۶) . در نتیجه کاهشی در منحنی نیروی کل به وجود می‌آید. با کشش بیشتر عـضله میزان نیروی زمان استراحت همچنان بالا می‌رود اما نیروی انقباض به شدت کاهش می‌یابد و در نتیجه نیروی کل به سمت نیروی زمان استراحت حرکت می‌نماید به نحوی که در طول مشخصی از عضله که میزان نیروی انقباض به صفر می‌رسـد میـزان نیـروی کل برابر با میزان نیروی زمان استراحت می‌گردد. حال این سؤال مطرح می‌شود که به چه دلیل با تعییر طول عضله میـزان نیـروی انقباض تغییر می‌نماید؟ اگر یک سارکومر را تحت کشش قـرار داده و در طـول مشخـصی بـین دو نقطـه ثابـت نمـوده و تحریـک الکتریکی نمائیم، نیروی ناشی از انقباض در آن به وجود خواهد آمد حال اگر سارکومر را بیشتر کشیده و آزمایش تکرار گردد، نیروی انقباض با مقداری متفاوت بدست خواهد آمد. با تغییر طول سارکومر و تکرار آزمایش، منحنی ۱۳C_۶ بدسـت مـی‌آیـد کـه نمـایش دهندهٔ میزان نیروی انقباض به عنوان تابعی از تغییرات طول سارکومر است. چنان کـه ملاحظـه مـی‌گـردد حـداکثر میـزان نیـروی انقباض در طول ۲/۲ ـ ۲ میکرون مشاهده می‌شود و از آن لحظه به بعد با افزایش طول سـارکومر، میـزان نیـرو کـاهش مـی‌یابـد. تغییرات افزایشی و کاهشی نیروی انقباض که به طور همزمان با تغییر طول سارکومر مشاهده می‌شود بستگی به برهم کنش نقـاط فعال اکتین و سرهای میوزین دارد. قبل از رسیدن به طول ۲ میکرون با افزایش طول سارکومر، برهم کنش ایـن فیلامانهـا بیـشتر گشته و نیروی حاصل از انقباض بزرگ‌تر می‌گردد در حالی که با افزایش طول سارکومر به بیـشتر از ۲/۲ میکـرون، فیلامـان‌هـای اکتین و میوزین از یکدیگر دور شده و میزان نیروی انقباض نیز کاهش می‌یابد (شکل ۱۳C_۶)

توئیچ عضلانی:

انقباض ناگهانی عضله مخطط اسکلتی را در پاسخ به یک تحریک الکتریکی کوتاه‌مدت، توئیچ عضلانی گویند.
زمانی که عضله‌ای در مقابل یک تحریک واحد قرار گیرد، بین زمان ورود تحریک و شروع نیـروی حاصـل از انقبـاض یـک تـأخیر وجود دارد که به آن زمان تأخیر[۱] گویند. این زمان تأخیری مربوط به گسترش پتانسیل عمل در طول غشای پلاسمایی و توبول‌های عرضی و همچنین انتقال سیگنال به سارکوپلاسمیک رتیکولوم و آزاد شدن کلسیم از مخازن آن است(شکل ۱۴_۶)

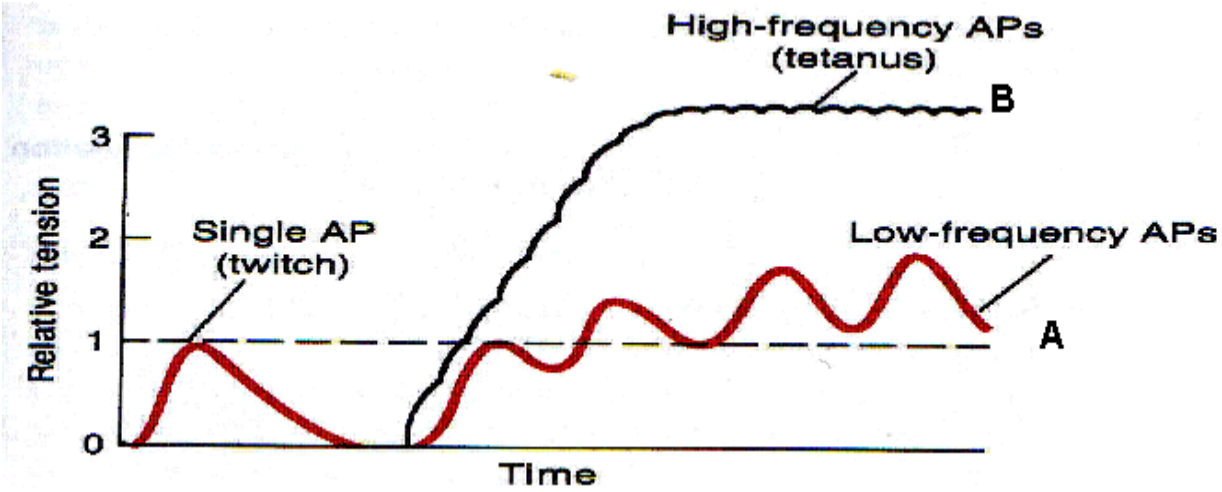


شکل ۱۴_٦ نمایشی از یک توئیچ عضلانی و زمان تأخیر آن

۱. latent period

جمع‌پذیری انقباضات :

اگر عضله مخطط اسکلتی به دنبال اعمال یک تحریک منقبض گردد و قبل از تمام شدن انقباض، تحریک دوم اعمال گردد در این حالت انقباض جدید که به دنبال تحریک دوم حاصل شده است بر روی انقباض اول که هنوز خاتمه نیافته است جمع می‌گردد و به آن جمع انقباضات[۱] گویند. به عبارت دیگر جمع انقباضات، جمع توئیچ‌های انفرادی عضله می‌باشد (شکل ۱۵A ــ۶). همچنان که در شکل ۱۵A ـ۶ مشاهده می‌گردد جمع شدن انقباض دوم بر روی انقباض اول سبب افزایش نیروی حاصل از انقباض در عضله می‌گردد. توضیح این مسئله بسیار ساده بوده و در ارتباط با میزان کلسیم موجود در سارکوپلاسم است. در واقع به دنبال تحریک اول، غلظت کلسیم سارکوپلاسم افزایش می‌یابد و هنوز این کلسیم از محیط خارج نگشته که به دنبال تحریک دوم مجدداً کلسیم وارد سارکوپلاسم شده و غلظت کلسیم را بیشتر می‌نماید و همان طور که قبلاً ذکر شد با اتصال کلسیم به تروپونین C، نقاط فعال فیلامان نازک آشکار گشته و در اختیار سرهای میوزین قرار می‌گیرد. حال با افزایش غلظت کلسیم نقاط فعال بیشتری آشکار شده و تعداد بیشتری از سرهای میوزین و نقاط فعال با یکدیگر اتصال حاصل کرده و نیروی ناشی از انقباض، بزرگتر خواهد شد. در صورتی که فرکانس تحریکات وارد بر عضله چنان تنظیم گردند که در فواصل بین تحریکات، عضله از حالت انقباض خارج نشود، مرتب انقباضات روی یکدیگر جمع شده و عضله را در یک حالت انقباض کامل نگاه می‌دارد که به آن کزاز (tetanus) گویند.
(شکل ۱۵B ـ۶) . قسمت کفه کزاز بلندتر از قسمت ماکزیمم یک توئیچ است و نشان دهنده حداکثر قدرت انقباض در عضله است. در صورت تداوم تحریک عضله قسمت کفه آن قدر باقی می‌ماند تا عضله خسته گردد، در اینحالت علیرغم حضور تحریک، عضله به آهستگی از انقباض خارج و به حالت استراحت می‌رود. در صورتی که اگر تحریک قبل از شروع خستگی قطع گردد عضله‌ای که دچار کزاز است فوراً به استراحت می‌رود.



شکل ۱۵ـ٦ نمایشی از جمع انقباضات (A) و رسیدن به کزاز یا انقباضات کامل (B).

بطور خلاصه می‌توان گفت که به دنبال یک تحریک، پتانسیل عمل بوجود می‌آید. چندمیلی‌ثانیه بعد از شروع دپولاریزاسیون غشاء، توئیچ عضلانی شروع می‌گردد (شکل B و ۱۵A ـ۶) حال اگر تحریک دوم در مرحلهٔ تحریک‌ناپذیری نسبی پتانسیل عمل وارد شود ، هنوز انقباض سلول در مراحل ابتدایی خود بوده که پتانسیل عمل دوم سبب تشکیل انقباض دوم می‌گردد و به این ترتیب انقباض دوم روی انقباض اول جمع می‌گردد. از خصوصیات مهم عضله قلبی، کزازناپذیربودن عضله است. علت آن مربوط به شکل پتانسیل عمل قلب می‌باشد زیرا کفه موجود در پتانسیل عمل، سبب طولانی‌شدن پتانسیل عمل می‌گردد. در نتیجه زمانی که پتانسیل عمل به مرحلهٔ تحریک‌ناپذیری نسبی می‌رسد و عضله آمادهٔ تولید پتانسیل عمل دوم می‌گردد زمانی است که تقریباً عضله از انقباض اول

۱. summation

خارج شده و انقباض دومی که به دنبال پتانسیل عمل دوم ظاهر می‌شود روی انقباض اول جمع نمی‌گردد. باید توجه داشت فرکانس تحریک موردنیاز برای تولید کزاز به طول قابل‌توجهی متغیر است و بستگی به نوع تار عضلانی دارد. تارهای عضلانی سریع، به فرکانسی بیش از ۱۰۰ نیاز دارند در حالیکه فیبرهای آهسته فرکانس ۳۰ کافی است. با توجه به ویژگیهای ایندو نوع تار عضلانی علت این تفاوت چیست؟

پدیده‌ای دیگر که اشتباهاً، مشابه کزاز در نظر گرفته می‌شود، پدیدهٔ پلکانی[۱] یا treppe است. این پدیده زمانی رخ می‌دهد که تحریکات با فرکانس ثابت اما کمتر از فرکانس کزاز به عضلات اسکلتی وارد شود، توئیچ عضلانی در پاسخ به هر پتانسیل عمل ثابت نیست و یک افزایش نیرو از خود نشان می‌دهند. این مسئله در عضلات قلبی نیز اتفاق می‌افتد علت وقوع آن افزایش یون کلسیم برای اتصال به تروپونین C است . ترپ با جمع انقباضات و تتانوس متفاوت است.

جمع انقباضات به دو شکل در عضله تولید می‌گردد:

۱ـ جمع فضایی[۲] : در این نوع، شدت تحریک افزایش می‌یابد در حالی که فرکانس تحریک (تعداد تحریکات در واحد زمان) ثابت است. در اینحالت به دلیل افزایش شدت تحریک، تعداد واحدهای حرکتی که تحریک شده و منقبض می‌گردند ، افزایش یافته و در نتیجه شدت انقباض نیز افزایش می‌یابد.

۲ـ جمع زمانی[۳] : در این نوع، شدت تحریک ثابت و فرکانس تحریک افزایش می‌یابد. در این حالت قبل از اینکه اولین انقباض حاصل از تحریک اول از بین برود، انقباض دوم حاصل از دومین تحریک ایجاد گشته و دو انقباض با یکدیگر جمع می‌گردند و اگر فرکانس تحریک خیلی بالا باشد عضله به حالت کزاز کامل درمی‌آید.

منشاء انرژی انقباض عضلانی[۴] :

منشاء اولیه و اصلی انرژی برای انقباض عضلانی ATP است. انرژی شیمیایی به صورت گلوکز و اسیدهای چرب به عضله می‌رسد و به صورت گلیکوژن ذخیره می‌شود. این مواد به ATP تبدیل می‌شوند تا مورد استفادهٔ عضلات قرار گیرند. به طور کلی سه منشاء فسفات پرانرژی برای حفظ ذخایر ATP و در نتیجه انرژی عضلات اسکلتی وجود دارد: **۱ـ** کراتین فسفات (انرژی کوتاه مدت) **۲ـ** گلیکوژن (گلیکولیز غیرهوازی = انرژی میان مدت) **۳ـ** تنفس سلولی در میتوکندری فیبرهای عضلانی (سوخت هوازی گلوکز و اسیدهای چرب و تبدیل آنها به CO_2 و آب (انرژی درازمدت).(شکل ۱۶-۶)

کراتین فسفات: کراتین فسفات یا CrP منبع انرژی فوری در عضله است که در کوتاه‌مدت از بین می‌رود (ADP+Crp ↔ ATP+ Cr) . آنزیم کراتین فسفوترانسفراز در انتقال باند فسفات پر انرژی از روی کراتین به ADP نقش مهمی ایفا می‌کند.

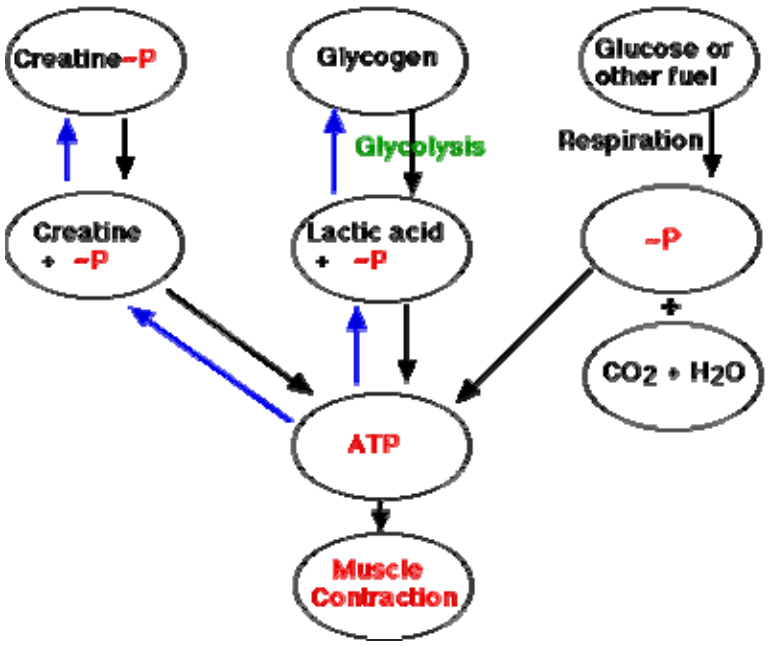
با توجه به اینکه CrP سریعاً تحلیل می‌رود نیاز به منبع انرژی دیگری در عضله وجود دارد. با کمی تأخیر، حدود ۳۰ ثانیه بعد از شروع ورزش، گلیکولیز بی‌هوازی آغاز می‌شود. گلیکوژن متابولیز شده و به اسید لاکتیک تبدیل می‌شود که در این مسیر هر ملکول گلوکز دو ATP آزاد می‌کند و پس از یک دقیقه سوخت و ساز هوازی (تنفس سلولی) آغاز و از طریق چرخهٔ کربس ۳۸ ملکول ATP به محیط افزوده می‌شود. در ورزشهای سنگین که نیاز به ATP بالاست همزمان با سوخت هوازی، گلیکولیز بی‌هوازی نیز ادامه می‌یابد و موجب تولید بیشتر اسیدلاکتیک و فسفات پرانرژی (P_i) می‌شود. که این ملکولها به نوبهٔ خود باعث محدودیت دورهٔ ورزشی می‌شود.

ATP که تولید می‌شود به چه مصرف می‌رسد؟ در یک انقباض ایزومتریک عمدتاً صرف چرخش پل عرضی (۶۵٪)، پمپ سدیم ـ پتاسیم (۱۰٪) و پمپ کلسیم در SR (۲۵٪ ـ ۳۰) می‌شود.

شکسته شدن ملکولهای ATP و سایر واکنشهای شیمیایی حرارت نیز تولید می‌کند که اساس تأمین انرژی موردنیاز برای حرارت طبیعی بدن بشمار می‌آید (شکل ۱۶ـ۶).

---

۱. staircase
۲. spatial summation
۳. temporal summation
۴. fueling muscle contraction

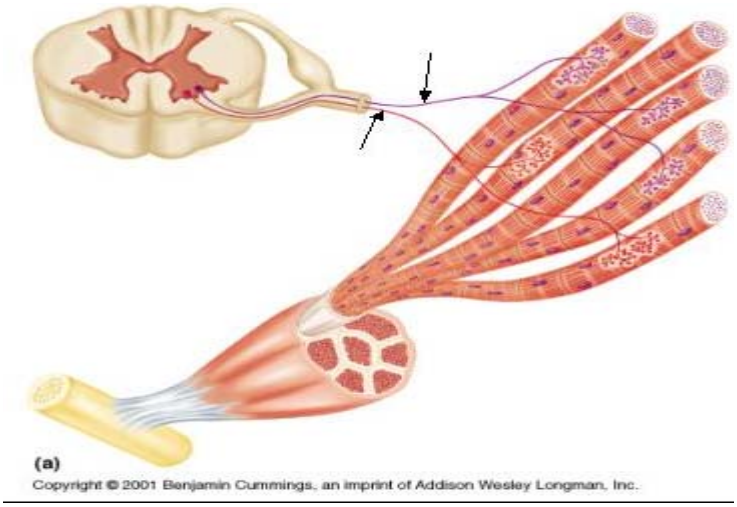


شکل ۱۶-۶ : منشأ انرژی انقباض عضلانی

فعال شدن عضله مخطط اسکلتی؛ انتقال عصبی عضلانی[۱] :

به منظور ایجاد انقباض، در ابتدا باید پتانسیل عمل در عضله تولید گردد. در واقع فیبرهای عضله مخطط اسکلتی توسط فیبرهای عصبی میلین‌دار که از نورونهای حرکتی شاخ قدامی نخاع خارج می‌گردند، عصب‌گیری می‌شوند. به عبارت دیگر فعالیت عضله توسط عصب‌گیری سلول‌های عضلانی کنترل می‌گردند. سلول‌های عضله مخطط اسکلتی هرگز به صورت فیبرهای منفرد مجزا منقبض نمی‌شوند بلکه تعدادی از سلول‌های عضلانی تقریباً به طور همزمان منقبض می‌گردند. این مسئله اشاره به این نکته دارد که هر فیبر نورون حرکتی یا اکسون در انتهای خود به شاخه‌های متعدد به نام پایانه‌های عصبی تقسیم گشته و هر پایانهٔ نورون حرکتی یک سلول عضلانی را عصب می‌دهد (شکل۱۷ـ۶) بنابراین تعداد زیادی از سلول‌های عضلانی توسط پایانه‌های یک فیبر نورون حرکتی عصب‌گیری می‌شوند. یک نورون حرکتی و گروه فیبرهای عضلانی که توسط آن نورون عصب‌گیری می‌شوند به نام واحد حرکتی [۲] اطلاق می‌گردند.

۱. neuromuscular junction
۲. motor unit



شکل ۱۷ـ٦ نمایشی از عصب‌گیری فیبرهای عضله مخطط اسکلتی

واحدهای حرکتی کوچک‌ترین قسمت عضله هستند که می‌توانند به طور مستقل منقبض گردند. تعداد سلول‌های عضله کـه در هـر واحد حرکتی قرار دارد در عضلات مختلف متفاوت می‌باشد. یک نورون حرکتی ممکن است به یک فیبر (عـضلات گـوش میـانی)، سه یا پنج فیبر (عضلات خارجی چشم)، دو تا سه فیبر (عضلات حنجره) یا به بیش از هزار فیبر عضلانی (عضله چهـار سـر ران یـا عضلهٔ ساق پا) عصب‌دهی کند. با وجودیکه پاسخ واحد حرکتی همه یا هیچ است ولی شدت پاسخ کل عضله توسط تعداد واحـدهای حرکتی فعال شده تعیین می‌گردد. در مواردی از دست دادن برخی از تارهای عصبی در یک عضله موجـب مـی‌شـود کـه فیبرهـای عصبی باقیمانده جوانه زده و بسیاری از تارهای عضلانی فلج شده را عصب‌دهی کنند در این صورت اندازهٔ واحـد حرکتـی افـزایش یافته و یک واحد حرکتی بزرگ (حتی تا پنج برابر حالت طبیعی) موسـوم بـه macro motor unit ایجـاد شـود (بـویژه در شـرایط پاتولوژیک مثل فلج اطفال[۱]) . هر چند در چنین مواردی عضله کارایی خود را بدست می‌آورد لکن کنترل شخص بر قدرت عـضلانی کاهش می‌یابد. قدرت کلی انقباضهای عضلانی که تحت کنترل دستگاه عصبی است از دو راه عمده درجه بندی می‌شود:

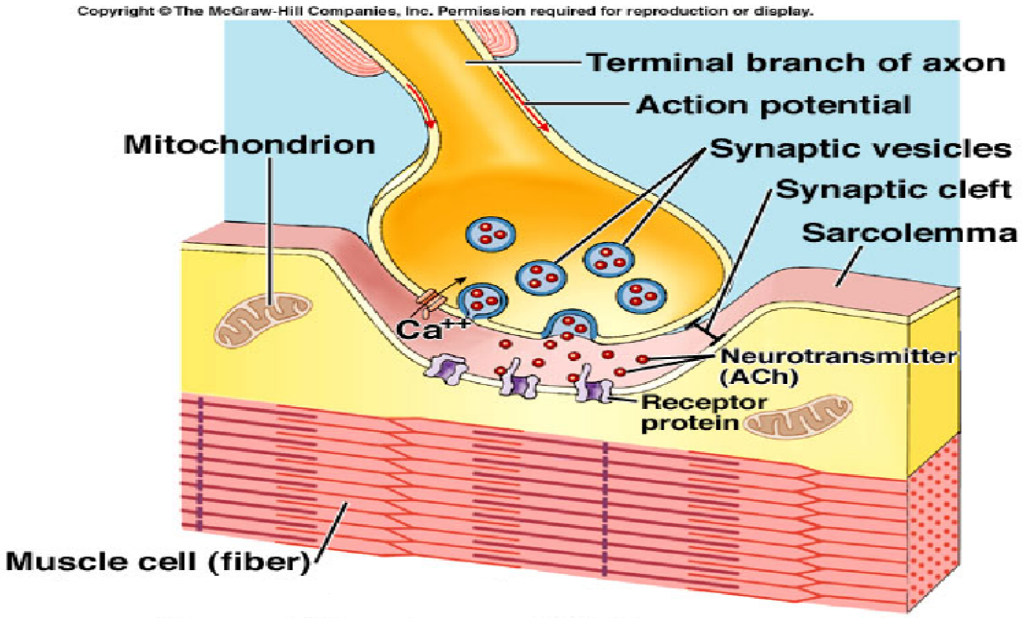
۱ـ تعداد نورونهای حرکتی فعال شده و در نتیجه تعداد فیبرهای عضلانی عضله‌ای که تحریک می‌شود.

۲ـ تغییر در فرکانس پتانسیلهای عمل در نورون‌های حرکتی

از طرفی فیبرهای ضخیم‌تر، میوفیبریلهای بیشتری دارند در نتیجه قدرت انقباضی افزایش می‌یابد بنابراین ضـخامت هـر فیبـر نیـز نقش مهمی در شدت انقباض دارد. در اصطلاح، محل تماس هـر شاخـه یـا پایانـه عصبـی را بـا فیبـر عضلانی، محـل تمـاس عصبی ـ عضلانی می‌نامند که مجموعه‌ای از پایانه عصبی و صفحه انتهایی[۲] می‌باشد. هر کدام از پایانه‌های عصبی وارد فرورفتگـی تخصص یافته‌ای در سطح غشاء سلول عضلانی می‌شود. فرو رفتگی غشاء سلول عضلانی موسوم بـه نـاودان سیناپـسی[3] و فـضای بین صفحه انتهایی و غشاء سلول عضلانی به نام شکاف سیناپسی [4] است. در عمق ناودان سیناپسی، چین‌خوردگیهـای متعـددی در سلول عضلانی وجود دارد که شکاف‌های subneural نام دارند. در داخل پایانه‌های عصبی نورون حرکتی، وزیکـول‌هـای محتـوی استیل‌کولین وجود دارد، در حالی که در سطح چین‌خوردگیهای ناودان سیناپسی سلول عصبی، آنزیم کـولین‌اسـتراز ، تجزیـه کننـدهٔ استیل‌کولین وجود دارد و زمانی که ایمپالس عصبی در طول اکسون نورون، حرکت کرده و به پایانـه‌هـای عـصبی نـورون حرکتـی برسد، استیل کولین طی روند اگزوسیتوز وارد شکاف سیناپسی می‌شود (شکل ۱۸ـ۶). استیل‌کـولین (Ach) بـر روی رسـپتور خـود

۱. poliomyelitis
۲. end plate
۳. synaptic gutter
۴. synaptic cleft

(بعداً توضیح داده می‌شود) در سطح کانال‌های کاتیونی قرار گرفته و با تغییر شکل فضایی آنها موجب باز شدن کانال‌های یونی می‌گردد. از آنجایی که نفوذپذیری این کانال‌های وابسته به لیگند برای ورود سدیم، بیشتر از نفوذپذیری آنها به خروج پتاسیم است، باز شدن آنها منجر به دپولاریزاسیون موضعی صفحه انتهایی به نام پتانسیل صفحه انتهایی[۱] می‌گردد. در صورتی که پتانسیل صفحه انتهایی به حد آستانه برسد سبب باز شدن کانال‌های سدیمی سریع وابسته به ولتاژ می‌گردد و به دنبال آن پتانسیل عمل در سلول عضلانی به وجود می‌آید.

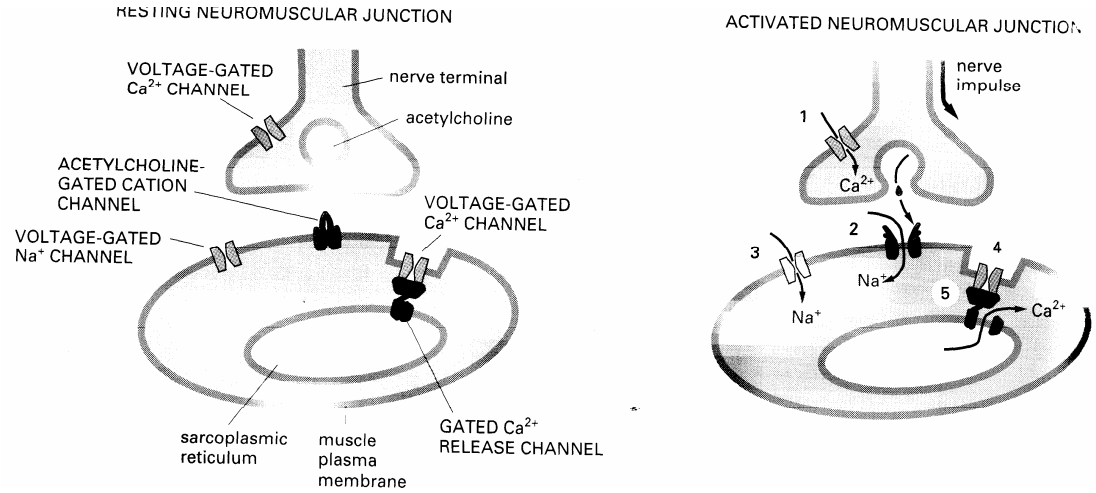


شکل ۱۸ـ٦ نمایشی از ساختمان اتصال عصبی ـ عضلانی

برای ایجاد انقباض، باید پتانسیل عمل به عمق سلول‌های عضله و به عبارت دیگر در مجاورت میوفیبریلها برسد به این منظور پتانسیل‌های عمل، توسط توبولهای عرضی به عمق سلول‌های عضلانی می‌رسند. بنابراین به نظر می‌رسد که فرایند دپولاریزاسیون از طریق توبولهای عرضی به مرکز میوفیبریلها می‌رسد. تحقیقات نشان داده است که انتهای توبولهای عرضی در مجاورت مخزن انتهای سارکوپلاسمیک رتیکولوم قرار دارد و پیشنهاد شده است که کانالهایی بین توبولهای عرضی و مخزن انتهایی سارکوپلاسمیک رتیکولوم قرار داشته (در ادامه توضیح داده می‌شود) که در حالت استراحت عضله بسته و در زمانی که پتانسیل عمل به توبول‌های عرضی انتشار یابد با انتقال بار الکتریکی و تغییرات شکل فضایی، کانال‌های کلسیمی موجود در غشاء مخزن انتهایی رتیکولوم سارکوپلاسمیک باز می‌شوند. با باز شدن کانالهای کلسیمی، کلسیم از مخزن انتهایی در جهت گرادیان شیمیایی به داخل سارکوپلاسم دیفوزیون می‌یابد. همچنان که قبلاً ذکر شد کلسیم آزاد شده به داخل سارکوپلاسم، به تروپونین C اتصال یافته و کمپلکس تروپونین C ـ کلسیم کمک به آزادسازی اثر مهاری تروپونین ـ تروپومیوزین روی نقاط فعال اکتین می‌کند و به این ترتیب انقباض انجام می‌گیرد.

همچنان که شکل ۱۹ـ۶ نشان می‌دهد ، حداقل ۵ نوع کانال یونی به ترتیب در طی انتقال سیگنال عصبی به سلول عضلانی و تحریک سلول عضلانی به منظور ایجاد انقباض فعال می‌گردند. این کانال‌ها در طول چند میلی‌ثانیه و به ترتیب زیر فعال می‌شوند:

۱. end plate potential; EPP



شکل ۱۹ـ٦ کانالهای یونی موجود در پایانه عصبی غشاء سلول عضلانی که در زمان تحریک سلول عصبی و عضلانی در پدیده انقباض شرکت دارند.

۱ـ زمانی که ایمپالس‌های عصبی به پایانه‌های عصبی برسد غشاءپلاسمایی پایانه‌ها دپولاریزه می‌گردد. دپولاریزاسیون به طور زودگذر، کانال‌های وابسته به ولتاژ کلسیمی (تحت نامهای N و P و Q در سیناپسهای شیمیایی CNS بلـه ولـی در مورد NmS عمدتاً نوع N و یا L نقش دارد) موجود در این غشاء را باز می‌نماید. از آنجایی که غلظت کلسیم خارج سلولی هزار بار بیشتر از کلسیم آزاد داخل سلول است، کلسیم در جهت گرادیان شیمیایی وارد پایانه‌های عصبی می‌گردد. افزایش کلسیم داخل سیتوزول منجر به آزاد شدن استیل کولین به داخل شکاف سیناپسی می‌گردد.

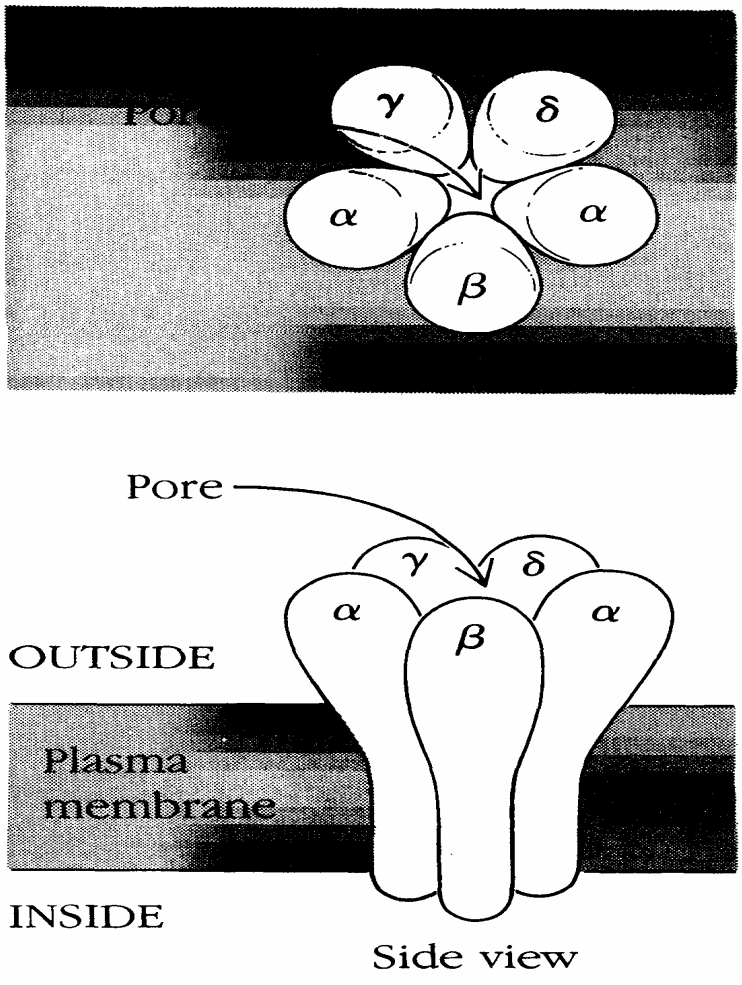
۲ـ Ach آزاد شده به گیرنده‌های Ach بنام گیرنده‌های نیکوتینی در غشاء پلاسمایی سلول عضلانی اتصال یافته و سبب باز شدن کانال‌های کاتیونی مربوط به آن‌ها می‌گردد. متعاقب باز شدن این کانالها جریان سدیم بداخل سلول برقرار شده و بدین ترتیب، سبب دپولاریزاسیون غشاء سلول عضلانی می‌گردد.

۳ـ در صورتی‌که دامنهدپولاریزاسیون موضعی غشاء سلول عضلانی کافی باشد و پتانسیل غشاء را به آستانه باز شدن کانال‌های سدیمی وابسته به ولتاژ نزدیک کند، این کانالها باز می‌شوند و این امر موجب ورود سدیم و بدنبال آن دپولاریزاسیون بیشتر غشاء می‌شود که آن هم به نوبه خود کانال‌های سدیمی وابسته به ولتاژ مجاور خود را باز می‌نماید و منجر به انتشار پتانسیل عمل در سراسر غشاء سارکولما می‌شود و از طریق سیستم لوله‌های عرضی به عمق سلول عضلانی انتشار می‌یابد.

٤ـ دپولاریزاسیون غشاء پلاسمایی سلول عضله مخطط اسکلتی، سبب تغییر شکل فضایی کانال‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ (رسپتورهای دی‌هیدروپیریدینی) در نواحی خاص در غشاء توبولهای عرضی گشته که این امر به نوبه خود منجر به باز شدن کانالهای کلسیمی موجود در غشاء مخازن انتهایی رتیکولوم سارکوپلاسمیک (کانال گیرنده رایانودینی) می‌گردد باز شدن این کانالها منجر به آزاد شدن کلسیم ذخیره شده در سارکوپلاسمیک رتیکولوم به داخل سارکوپلاسم می‌شود سپس با افزایش کلسیم داخل سلولی، روند انقباض شروع می‌گردد.

رسپتورهای نیکوتینی استیل‌کولین:

همانطور که قبلاً اشاره شد رسپتور استیل‌کولینی موجود در غشاء سلول‌های عضله مخطط اسکلتی یک کانال یونی وابسته به ترانسمیتر است. این رسپتور از ۵ زیرواحد یا به عبارتی ۵ پلی‌پپتید تشکیل شده است که دو زیرواحد یکسان و سه زیرواحد متفاوت به اسامی $\alpha, \beta, \gamma, \delta$ دارد، که تعداد زیر واحد α دو عدد می‌باشد (شکل ۲۰ـ۶).

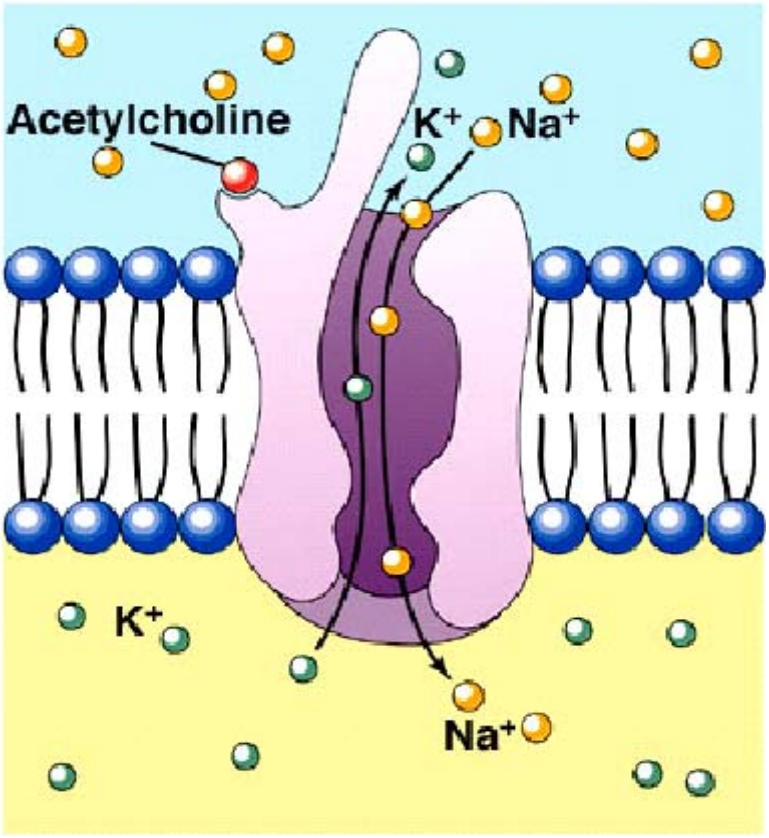


شکل ۲۰ـ۶ ساختمان رسپتور نیکوتینی

هر یک از دو زیرواحد α دارای جایگاه اتصالی برای استیل‌کولین می‌باشد، زمانی که دو مولکول استیل‌کولین به مکان‌های اتصالی خود بر روی زیرواحدهای α قرار گیرد تغییر شکل فضایی رسپتور و باز شدن کانال بدنبال خواهد داشت. کانال برای مدتی حدود یک میلی‌ثانیه باز شده و سپس بسته می‌گردد. متعاقب بسته شدن کانال، مولکول‌های Ach از رسپتور جدا گشته و توسط آنزیم اختصاصی به نام استیل‌کولین استراز هیدرولیز می‌گردند، با جدا شدن Ach از رسپتور مجدداً رسپتور به شکل اولیه خود باز می‌گردد.

بطورکلی، پنج زیرواحد تشکیل دهندهٔ رسپتورنیکوتینی به نوعی در کنار یکدیگر منظم می‌شوند که تشکیل کانالی را در ضخامت غشاء دو لایه سلول عضلانی می‌دهند. در مرکز کانال، منفذ[1] باریکی وجود دارد. حضور اسیدهای آمینه با بارالکتریکی منفی در هر طرف منفذ کمک به دفع یون‌های منفی و کمک به جذب یون‌های مثبت به داخل کانال می‌نماید عمده یون‌هایی که به داخل کانال وارد می‌گردند یون‌های Na^+، K^+ و Ca^{2+} می‌باشند. این کانال‌ها برخلاف کانال‌های کاتیونی وابسته به ولتاژ دارای قدرت انتخابی بودن ضعیف هستند. سهم هر یون در انتقال جریان از درون کانال بستگی به گرادیان الکتروشیمیایی دارد (شکل ۲۱-۶).

۱. pore



شکل ۲۱ـ٦: نمایشی از کانال کاتیونی رسپتور نیکوتینی

زمانی که پتانسیل غشاء سلول عضله در سطح پتانسیل استراحت غشا باشد نیروی محرکه برای به جریان انداختن پتاسیم از غشاء حدوداً صفر است. تقریباً اختلاف پتانسیل الکتریکی غشاء از پتانسیل تعادلی نرنست برای پتاسیم ($E_m - E_k$) در حال تعادل می‌باشند. اما از طرفی با وجود اختلاف پتانسیل الکتریکی بین پتانسیل استراحت غشاء و پتانسیل تعادلی نرنست برای سدیم (E_m-E_{Na})، گرادیان الکتریکی وجود دارد که این گرادیان الکتریکی و گرادیان شیمیایی هر دو در یک جهت عمل نموده و سبب ورود سدیم می‌گردند. دقیقاً همین استدلال برای کلسیم نیز وجود دارد اما از آنجایی که نفوذپذیری غشاء به سدیم بسیار زیاد است، سهم کلسیم در کل جریان کاتیونی به سمت داخل سلول کم است. بنابراین باز شدن کانال گیرنده استیل‌کولین منجر به برقراری یک جریان خالص رو به داخل Na^+ می‌گردد. این امر منجر به دپولاریزاسیون غشاء و ایجاد سیگنال برای انقباض عضله می‌نماید.

ناهنجاریهای انقباض عضلانی[۱] :

۱ـ Muscle Cramp یا گرفتگی عضلانی: انقباضات عضلانی غیرارادی هستند که توسط پتانسیلهای عمل (تحریکات) با فرکانس بیش از ۳۰۰ هرتز بوجود می‌آید. با وجودیکه مکانیسم دقیق آن بخوبی مشخص نیست لکن گرفتگی عضلانی احتمالاً به عدم تعادل الکترولیت و هیپواسمولاریتی در مایعات خارج سلولی (میزان پائین یون سدیم) مربوط می‌شود. هر گونه فاکتور تحریک‌کنندهٔ موضعی (مثلاً سرمای شدید، قطع جریان خون، فعالیت بیش از حد عضلانی) می‌تواند باعث بروز درد یا انواع ایمپالسهای عصبی حسی شود که از عضله به نخاع منتقل شده و باعث بروز رفلکس انقباضی میشود.

مهار متقابل[۱] عضله می‌تواند بعضی مواقع باعث کاهش گرفتگی عضلانی از طریق مهار نورونهای حرکتی کنترل کننده عضلات شود.

۱. Abnormalities of muscle contration

۲ـ خستگی عضلانی[۲]: خستگی عضلانی ناشی از تشکیل اسیدلاکتیک حاصل از متابولیزه شدن گلیکوژن است. زمان موردنیاز برای بهبودی بوسیله سرعت حذف اسیدلاکتیک از خون تعیین می‌شود. در بیشتر موارد، زمان بهبودی حدود ۳۰ ـ ۲۰ دقیقه است.

۳ـ تتانی هیپوکالسمیک : زمانی رخ می‌دهد که غلظت یون کلسیم خارج سلولی به حدود ۴۰ درصد میزان طبیعی برسد. شلیک خودبخودی پتانسیلهای عمل در عضله اسکلتی و عضلات قلبی رخ می‌دهد.

٤ـ دیستروفی عضلانی (MD): به شکلهای مختلفی رخ می‌دهد، دیستروفی عضلانی نوع Duchenne یک بیماری دژنراتیو است که فقط پسران را مبتلا می‌کند. علائم در سنین ۶ ـ ۲ سالگی بروز می‌کند. بندرت بیشتر از ۲۰ سال عمر می‌کنند در این بیماری، ژنی معیوب می‌گردد که در حالت طبیعی سبب یک بیان پروتئین دیستروفین که قدرت مکانیکی و ساختمانی به سارکولما می‌دهد می‌شود. غشاء سلولهای مبتلا به راحتی آسیب دیده و پاره می‌شوند.

۵ـ فلج روده‌ای فامیلی[۳]: در افراد مبتلا به این بیماری غلظت K^+ مایع خارج سلولی به طور دوره‌ای فوق‌العاده کاهش می‌یابد و موجب درجات مختلف فلج می‌گردد. کاهش اولیه K^+ در مایع خارج سلولی با افزایش گرادیان غلظتی پتاسیم از داخل فیبرعضلانی به خارج فیبر همراه است و این امر به نوبهٔ خود پتانسیل غشاء فیبر عضلانی را بیشتر از حد طبیعی منفی می‌کند و به عبارتی موجب هیپرپلاریزاسیون غشاء می‌شود. این هیپرپلاریزاسیون تحریک‌پذیری غشاء فیبرهای عضلانی را کاهش می‌دهد و موجب فلج می‌شود. از طرف دیگر بنظر می‌رسد کاهش غلظت K^+، نفوذپذیری کانال‌های پتاسیمی را کم کرده و در نتیجه تأثیر غلظت یون K^+ بر روی پتانسیل استراحت را کاهش و نهایتاً کانالهای سدیمی را غیرفعال می‌کند. بنابراین پتانسیل عمل تولید نشده و منجر به فلج می‌شود.

٦ـ فاسیکولاسیون عضله: وقتی که ایمپالس غیرطبیعی در یک فیبرعصبی حرکتی منتشر می‌شود تمام واحدهای حرکتی مربوط به آن تحریک گشته که این امر خود انقباض کافی در عضله را ایجاد می‌کند. بنابراین موج کوچکی را روی پوست آن عضله می‌توان مشاهده نمود که این روند را فاسیکولاسیون گویند. فاسیکولاسیون بدلیل تخریب نورونهای حرکتی شاخ قدامی نخاع در فلج اطفال یا بدنبال قطع عصب بر اثر ضربه ایجاد می‌شود.

وقتی فیبرهای عصبی محیطی بتدریج از بین رفتند، ایمپالسهای خودبخودی در چند روز اول تولید می‌شوند و موجب بروز فاسیکولاسیون عضله می‌شوند که در الکترومیوگرام به صورت پتانسیلهای دوره‌ای ضعیف دیده می‌شوند.

۷ـ فیبریلاسیون: وقتی تمام اعصاب یک عضله خراب می‌شوند و فیبرهای عصبی فعالیت خود را از دست می‌دهند، ۳ تا ۵ روز ایمپالسهای خودبخودی در فیبرهای عضلانی بدون عصب شروع به تظاهر می‌کنند. در ابتدا فرکانس، ایمپالسها، ۱ بار در هر ثانیه است بعد از چند روز تا چند هفته فرکانس ایمپاسها به ۳ تا ۱۰ بار در ثانیه می‌رسد. لذا وقتی عصبی وجود ندارد یک ریتمیسیته ذاتی در عضله اسکلتی بوجود می‌آید. این حالت احتمالاً ناشی از گسترش تعداد زیاد رسپتور استیل‌کولین بر روی سطوح فیبرهای عضلانی است که احتمالاً نفوذپذیری غشاء فیبرها را افزایش می‌دهد. بعد از چند هفته عضله آتروفی پیدا می‌کند و ایمپالسها قطع می‌شوند.

---

۱. reciprocal inhibtion
۲. muscle fatigue
۳. familial pesiodic pasalysis

فصل هفتم

فصل هفتم

عضله قلبی[۱]

اهداف

در پایان این فصل دانشجو باید بتواند:

- انواع پتانسیلهای عمل قلب را بشناسد.
- نقش کانالهای کلسیمی، سدیمی و پتاسیمی وابسته به ولتاژ را در پتانسیل عمل پاسخ سریع توضیح دهد.
- پتانسیلهای عمل پاسخ آهسته و سریع را مقایسه و تفاوت آنها را توضیح دهد.
- پتانسیل Pacemaker و مکانیزم آن را بشناسد.
- زمانهای تحریک‌ناپذیری را شرح دهد.
- اهمیت سیستم اتونومیک در ضربان و انقباض قلب را بحث نماید.
- ساختمان سلولهای عضلانی قلبی را شرح داده و آنرا با عضلات اسکلتی مقایسه نماید.

نتایج فیزیولوژیک مسیرهایی با مقاومت پایین بین سلولهای عضلانی قلبی را شرح دهد.

- مراحل دخیل در مکانیسم مزدوج شدن تحریک و انقباض را در سلول عضلانی قلبی ترسیم و با عضلهٔ اسکلتی مقایسه نماید.
- طول‌مدت پتانسیل عمل و دورهٔ تحریک‌ناپذیری را در سلولهای عضلانی قلبی را با عضلات اسکلتی و سلولهای عصبی مقایسه نماید.
- ارتباط زمانی بین پتانسیل عمل در سلول عضلانی قلبی و انقباض حاصله (توئیچ) این سلولها را ترسیم و توضیح دهد که چرا سلولهای عضلانی قلبی در حالت انقباض پایدار (تتانیک) باقی نمی‌مانند.
- مراحل مختلف مزدوج شدن تحریک ـ انقباض در عضلهٔ قلبی را تعیین کند و ترتیب وقایع که بین آغاز پتانسیل عمل در سلولهای عضلانی قلبی رخ می‌دهد و انقباض حاصله و سپس شل شدن آن سلول را مشخص نماید.
- جزئیات خاص نقش ویژهٔ کلسیم در کنترل انقباض و شل شدن سلول عضلانی قلبی را بداند.
- سلولهای عضلانی قلبی و اسکلتی را از نظر اندازهٔ سلول، ارتباطات بین سلولی و ترتیب قرار گرفتن میوفیلامنتها مقایسه نماید.
- براساس نفوذپذیری یونی و مقاومت الکتریکی، نقش اتصالات شکافدار در ایجاد یک سن‌سی‌تیوم عملکردی را تشریح نماید.
- نقش کلسیم خارج سلولی را در انقباض سلول عضلانی قلبی تعیین نماید. سایر منابع کلسیم را که مزدوج شدن تحریک انقباضی را واسطه می‌کنند را مشخص نماید و توضیح دهد که چگونه غلظت کلسیم داخل سلولی شدت انقباض عضلانی قلبی را تعدیل می‌نماید.

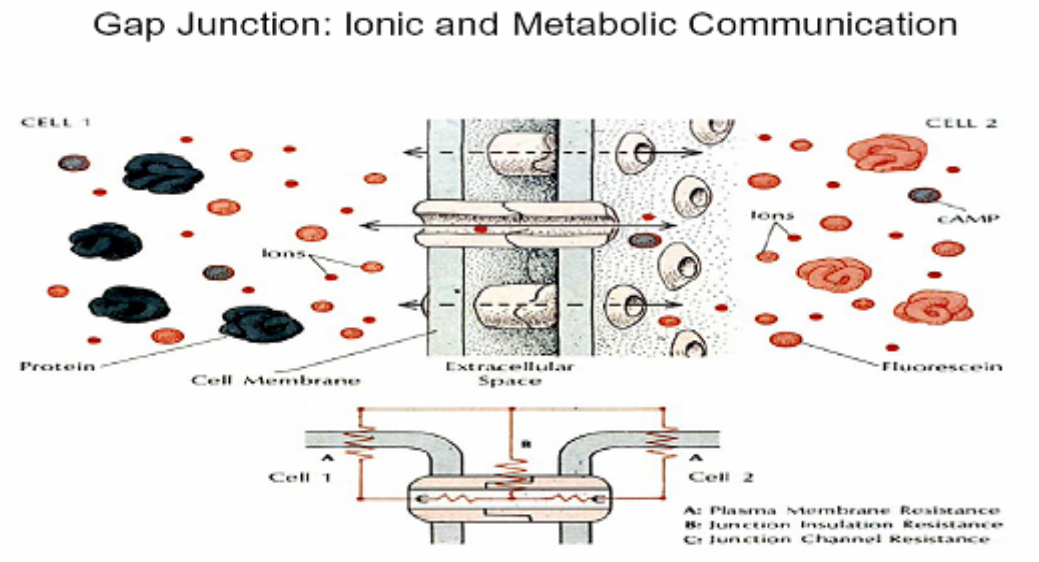
سلولهای عضلانی قلبی

عضلات قلبی از بعضی جهات مشابه عضلات اسکلتی است از جمله اینکه مخطط است و هر سلول دارای سارکومر با فیلامنتهای لغزشی اکتین و میوزین است. با اینحال عضله قلبی ویژگیهای خاصی دارد که بیانگر عملکرد پمپ کردن خون توسط قلب است. برخلاف عضلات اسکلتی، عضلهٔ قلب به منظور ایجاد یک انقباض ریتمی و هماهنگ تخصص یافته عمل می‌نماید تا بتواند به طور مؤثر خون را به درون عروق پمپ نماید. انجام این وظیفه محتاج دقت در زمان‌بندی انقباض‌های متناوب در حفرات قلبی است در ضربان طبیعی قلب، دو حفرهٔ دهلیزی با هم منقبض شده و به دنبال آن با یک تأخیر، بطن‌ها به طور همزمان منقبض خواهند شد.

۱. cardiac muscle

برای خروج خون از یک حفرهٔ قلبی، همهٔ تارهای عضلانی که دیوارهٔ حفره قلبی را می‌سازند می‌بایستی به طور همزمان منقبض شوند تا حفره را تنگ کرده و خون را به خارج پمپ نماید. در عضلات اسکلتی دیدیم که یک پتانسیل عمل در یک فیبر عضلانی هیچگونه تأثیری بر فعالیت الکتریکی فیبرهای مجاور ندارد. لکن در عضلهٔ قلبی وضعیت کاملاً فرق می‌کند. یک پتانسیل عمل در یک تار ماهیچه‌ای موجب تحریک و ایجاد پتانسیلهای عمل در فیبرهای مجاور می‌شود و این امر موجب انقباض همزمان تارهای عضلانی قلبی می‌شود. کدام ویژگی سلولهای قلبی باعث انتشار پتانسیل عمل از یک سلول عضلانی به سلولهای مجاور می‌گردد؟ همانطور که در مبحث سیناپس (فصل پنجم) اشاره شد در بین سلولهای قلبی نوعی سیناپس وجود دارد بنام سیناپس الکتریکی به طوریکه غشای سلولهای قلبی در نقاط تماس به یکدیگر کاملاً نزدیک شده و ساختمان خاصی بنام صفحات بینابینی[۱] یا عرضی را بوجود می‌آورند (شکل ۱ـ۷). در محل این صفحات اتصالات شکافدار[۲] وجود دارد. اتصال شکافی دارای شش زیر واحد می‌باشد که یک کانال مرکزی را احاطه می‌نمایند. این نظم شش ضلعی بنام Connexon است. هر یک از زیر واحدها، یک زنجیره پلی‌پپتیدی یا یک پروتئین منفرد بنام Connexin است. اتصالات شکافی دارای مقاومت بسیار پایین بوده و اجازه می‌دهند مولکولهای محلول در آب با وزن مولکولی بیشتر از ۱۵۰۰ ـ ۱۲۰۰ دالتون و همچنین جریانات الکتریکی، به راحتی از سلولی به سلول دیگر منتقل گردد. این کانالها توسط افزایش Ca^{2+} و یا H^{+} در یکی از دو سلول بسته می‌شوند.

پایین بودن مقاومت اتصالات شکافی بدین معناست که پتانسیل عمل براحتی می‌تواند مستقیماً از سلولی به سلول مجاور انتشار یابد. به عبارت دیگر وجود سیناپس‌های الکتریکی با مقاومت پائین راهی است برای عبور ملکولهای کوچک نظیر یونها که می‌توانند مستقیماً از یک سلول قلبی به سلول دیگر منتقل شود.



شکل ۱ـ۷ : نمایشی از ساختمان اتصالات شکافدار

چگونه انقباضهای ریتمیک در عضلات قلبی بوجود می‌آید؟ مزدوج شدن فعالیت الکتریکی ـ مکانیکی تارهای عضلانی قلبی می‌تواند بروز انقباضات همزمان فیبرهای یک حفره را توجیه نماید.

در قلب، سلول‌هایی به نام سلول‌های ضربان‌ساز (pacemaker) وجود دارند که این سلول‌ها به طور خود به خود تولید پتانسیل عمل می‌نمایند. همچنان که گفته شد پتانسیل عمل تولید شده قادر است از طریق اتصالات شکافی از سلولی به سلول دیگر منتشر گردد. بنابراین هرگاه در یک سلول ضربان‌ساز پتانسیل عمل تولید گردد، پتانسیل عمل در تمام سلولهای قلبی منتشر می‌شود.

۱. intercalated disk
۲. cap junction

خاصیت دپولاریزاسیون خود به خود سلول‌های ضربان‌ساز (pacemaker) که به دنبال آن پتانسیل عمل به وجود می‌آید، به نام خود تحریکی[۱] قلب اطلاق می‌گردد.

اعصاب حرکتی (سیستم اعصاب خودمختار) به قلب عصب می‌دهند لکن اثراتشان تنها نقش تعدیل‌کنندگی دارند. حتی اگر اعصاب قطع شوند (بعنوان مثال در قلب پیوند شده) قلب همچنان به ضربان ادامه می‌دهد. بنابراین یک قلب جدا شده از بدن که در محیط مصنوعی مناسب قرار گیرد، به طور تکراری به انقباض خود ادامه می‌دهد. در صورتیکه یک عضله اسکلتی جدا شده تحت شرایط یکسان هرگز منقبض نخواهد شد مگر اینکه توسط عصب تحریک شود.

فعالیت ریتمی در عضلهٔ قلب یک ویژگی ذاتی و درونی است و این یکی از تفاوتهای عمده بین سلولهای عضلانی اسکلتی و قلبی است. برای پی بردن به علت این اختلاف، می‌بایستی به ویژگیهای پتانسیل عمل سلولهای قلبی اشاره شود.

ویژگیهای الکتروفیزیولوژیک سلولهای عضلانی قلبی

پتانسیل استراحت در فیبرهای دهلیزی و بطنی به ترتیب ۷۵ ـ و ۸۵ ـ میلی‌ولت گزارش شده است. از آنجا که پتانسیل تعادلی پتاسیم ۹۰ ـ میلی‌ولت است، نفوذپذیری کم ولی مداوم به سدیم موجب شده که پتانسیل استراحت غشاء مثبت‌تر از این مقدار باشد. همچنین بدلیل این نفوذپذیری با لایه سدیم، تراکم پمپ سدیم، پتاسیم در روی سلولها بیش از سایر سلولهای تحریک‌پذیر است. نفوذپذیری به K^+ در پتانسیل استراحت از طریق کانالهای پتاسیمی خاصی صورت می‌گیرد. زمانی که سلول هیپرپلاریزه یا در حالت استراحت است این کانالهای پتاسیم باز و در زمان پتانسیل عمل بسته می‌شوند. این کانالهای K^+ را یکسو کننده[۲] گویند، نقش این کانالها در ایجاد پتانسیل استراحت غشاء در فیبرهای بطنی حائز اهمیت است در حالیکه اهمیت آنها در فیبرهای دهلیزی ناچیز است.

پتانسیل عمل در سلولهای قلبی:

دو نوع پتانسیل عمل در قلب مشاهده می شود :

۱ـ پتانسیل عمل پاسخ سریع[۳] که در سلولهای عضلانی دهلیزی، بطنی و فیبرهای پورکنژ مشاهده می‌شود.

۲ـ پتانسیل عمل پاسخ آهسته[۴] که در گره‌های سینوسی ـ دهلیزی[۵] و دهلیزی بطنی[۶] مشاهده می‌شود.

۱ـ پتانسیل عمل پاسخ سریع :

پاسخ سریع، پتانسیل عملی است همراه با کفه که از ۵ مرحله یا فاز تشکیل شده است (شکل ۲ـ۷) که شامل:

۱ـ فاز صفر(phase 0)

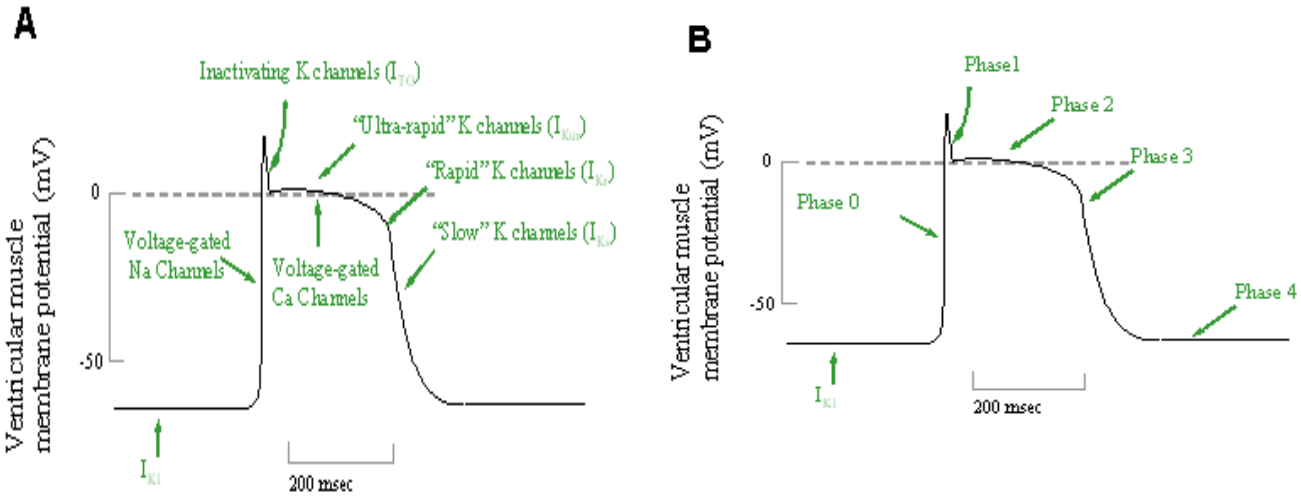
۲ـ فاز یک (phase 1)

۳ـ فاز دو (phase 2)

٤ـ فاز سه (phase 3)

۵ـ فاز چهار (phase 4)

۱. automaticity
۲. inwardly rectifying K^+ channel
۳. fast response action potential
۴. slow response action potential
۵. sinoatrial node; SA node
۶. atrioventricular node; AV node



شکل۲ـ۷ : فازهای مختلف پتانسیل عمل همراه با کفه در قلب (A ۲ـ۷).
نقش کانالهای یونی در فازهای پتانسیل عمل قلبی (B۲ـ۷)

فاز صفر: این فاز مربوط به تغییر سریع پتانسیل استراحت غشاء از مقدار منفی به مقدار مثبت (+۳۰ mV) است. به عبارت دیگر فاز دپولاریزاسیون سریع پتانسیل عمل می‌باشد. مکانیسم یونی آن در ارتباط با باز شدن کانالهای سریع سدیمی وابسته به ولتاژ است که چگونگی فعال شدن و غیرفعال شدن آن قبلاً در فصل چهارم بحث گردید.
این کانالها با باقی ماندن دپلاریزاسیون در مرحله کفه به سرعت بسته و غیرفعال می‌شوند، گرچه برخلاف کانالهای سدیمی سریع عصبی این غیر فعال شدن کامل نیست و در طول مرحهٔ کفه هنوز نفوذپذیری مختصری به سدیم وجود دارد. سم تترادوتوکسین[۱] که از تخمدان و کبد نوعی ماهی بنام Puffer fish استخراج می‌شود می‌تواند به طور کامل کانالهای سریع سدیمی وابسته به ولتاژ مسئول فاز دپولاریزاسیون پتانسیل عمل در سلولهای عصبی، اسکلتی را مهار کند لکن در خصوص تأثیر آن بر سلولها هنوز جای شکت و تردید است.

فاز یک : در واقع فاز یک، رپولاریزاسیون سریع و زودرس است (شکل ۲ـ۷). این فاز در فیبرهای پورکنژ و فیبرهای اپی‌کارد بسیار واضح و در فیبرهای اندوکارد چندان توسعه‌ای ندارد، در حضور ۴ ـ آمینو پیریدین که از مهارکننده‌های کانال پتاسیمی سریع است فاز یک پتانسیل عمل اپی‌کاردیوم از بین می‌رود. جریان یون پتاسیم از این کانالها به نام جریان رو به خارج زودگذر[۲] یا I_{to} نام دارد. ۴ـ آمینو پیریدین (مهارکننده کانال پتاسیم) روی فاز یک پتانسیل عمل اندوکارد اثری ندارد، بلکه حضور کانالهای کلر برای جریان رو به داخل کلر به منظور ایجاد فاز یک مطرح است.

فاز دو : در فاز دو یا فاز کفه، پتانسیل غشاء (V_m) برای مدتی، در حالت دپلاریزه ثابت باقی می‌ماند مسئول ایجاد این فاز، ورود کلسیم و سدیم به داخل سلول و خروج پتاسیم است (شکل ۲–۷). ورود کلسیم و سدیم از طریق کانالی صورت می‌گیرد که بسیار آهسته‌تر از کانال سریع سدیمی فعال می‌گردد. در طول کفه ورود کلسیم و سدیم توسط خروج پتاسیم بالانس می‌شود. خروج پتاسیم از کانالهای I_{to} که در فاز یک باز شده بودند و در تمام مدت فاز ۲ نیز باز هستند و همچنین از طریق کانالهای delayed K+ channel که در حال باز شدن می‌باشند صورت می‌گیرد. اما ورود سدیم و کلسیم بداخل سلول از طریق کانالهایی صورت می‌گیرد که ۱۰۰ ـ ۵۰ بار به کلسیم نفوذپذیرتر از سدیم بوده و به این دلیل به آنها کانالهای کلسیمی می‌گویند. با این وجود ۲۰ ـ

۱. tetradotoxin; TTX
۲. transient outward K+ current

۱۰٪ از جریان توسط یون سدیم حمل می‌گردد و از آنجایی که نفوذ پذیری به کلسیم بسیار زیاد می‌باشد جریان این یون‌ها به داخل سلول یک جریان آهسته رو به داخل است که امروزه بنام I_{ca} یا جریان کلسیم گفته می‌شود. به طور کل کانالهای کلسیمی، کانالهای وابسته به ولتاژ می‌باشند . زمانی که پتانسیل غشاء (V_m) در طول فاز صفر پتانسیل عمل به سمت مقدار مثبت حرکت می‌نماید، این کانال‌ها شروع به فعال شدن می‌نمایند. اگر پتانسیل غشاء به طور ناگهانی از ۳۰mV- به ۳۰mV+ (توسط تکنیک voltage-clamp) رسانده شود و این پتانسیل ثابت نگاه داشته شود مشاهده خواهد شد جریان رو به داخل کلسیم بوجود آمده و این جریان به ماکزیمم خود می‌رسد و سپس به آهستگی به سمت صفر بازگشت می‌نماید.
به این ترتیب، جریانی که از درون این کانالها عبور می‌نماید برای مدت زمانی طول می‌کشد و از این رو به این دسته از کانال‌ها، کانالهای کلسیمی نوع L[1] می‌گویند. این کانالها حساس به مشتقات دی‌هیدروپیریدینی (نظیر نیفدیپین) است باید ذکر شود که کانالهای کلسیمی دیگری به نام کانال‌های کلسیمی نوع T[2] با تراکم کمتر در غشاء سلول‌های قلبی (سلول‌های گره SA) وجود دارند، این کانالها در پتانسیل‌های منفی‌تر از ۲۰ mV- فعال می‌گردند.
زمانی که V_m به طور ناگهانی از ۸۰ mV- به ۲۰ mV- برسد، جریان کلسیم فعال گشته و علیرغم حفظ پتانسیل غشاء در حدود ۲۰mV-، جریان به سرعت به صفر بازمی‌گردد. ماهیت زودگذر بودن جریان از طریق این کانال موجب نام‌گذاری آن به نام T شده است. کانالهای کلسیمی نوع T، توسط مهارکننده‌های معمول کانال کلسیمی (مانند نیفدیپین) مهار نمی‌گردند و عامل مهارکننده آنها نیکل (Ni) می‌باشد. حال بازمی‌گردیم به نقش کانالهای کلسیمی در فاز ۲، همچنان که گفته شد کانالهای کلسیمی که در فاز ۲ دخالت دارند کانالهای کلسیمی نوع L می‌باشند. باز شدن کانالهای کلسیمی سبب افزایش نفوذپذیری کانال به کلسیم بلافاصله بعد از فاز صفر پتانسیل عمل می‌شود. از آنجایی که غلظت کلسیم خارج سلول بیشتر از داخل است یک جریان رو به داخل کلسیمی در سراسر فاز کفه مشاهده می‌گردد. این کلسیم نقش اساسی در انقباض عضله قلبی دارد. جریان کلسیمی از درون کانالهای نوع L توسط نوراپی‌نفرین و ایزوپروترنول (آگونیستهای گیرنده‌های β آدرنرژیک) افزایش می‌یابد. هر یک از آگونیستهای فوق با قرار گرفتن بر روی گیرنده β_1 ، سبب تحریک آدنیلیل سیکلاز گشته که آن نیز به نوبه خود سبب تولید آدنوزین مونوفسفات حلقوی (c-AMP) و افزایش غلظت آن در داخل سلول می‌گردد. c-AMP سبب افزایش فعالیت کانال کلسیم نوع L می‌شود . (c-AMP بر روی کانال‌های نوع T اثری ندارد.) (چگونگی تولید c-AMP و نحوه عمل آن در فصل پیام‌رسانی بحث خواهد شد).

فاز سه: فاز ۳ همان فاز رپولاریزاسیون نهایی است. ابتدا نفوذپذیری غشاء سلولهای قلبی به کلسیم به آهستگی و با تأخیر در طول کفه کاهش می‌یابد این کاهش می‌تواند ناشی از تجمع یونهای کلسیم در درون فیبرهای قلبی که در طول کفه وارد سلول شده‌اند باشد. تجمع Ca^{2+} در درون سلول مانع ورود بیشتر کلسیم بداخل سلول می‌شود و باعث غیرفعال شدن کانالهای کلسیمی می‌شوند (Ca^{2+} - induced Ca^{2+} inactirvation). علاوه بر این همچون سلولهای عصبی و اسکلتی، نفوذپذیری غشاء سلولهای قلبی به +K افزایش می‌یابد. این افزایش در هدایت یونی به دنبال دپلاریزاسیون غشاء سلولی و جریان رو به داخل کلسیم در زمان کفه است. افزایش در نفوذپذیری غشاء به K^+ باعث شیفت پتانسیل غشاء به سمت پتانسیل تعادلی (E_k)K شده و غشاء را رپلاریزه می‌کند. بخشی از این نفوذپذیری از طریق کانالهای K^+ تأخیری (delayed rectifier) و بخشی نیز از طریق کانالهای پتاسیمی است که با افزایش غلظت کلسیم داخل سلولی فعال و باز می‌شوند (Ca^{2+}-activated K^+ channel) . بطور کل می‌توان گفت مسئول این فاز خروج یون پتاسیم از کانالهای I_{to} ، کانالهای پتاسیم وابسته به کلسیم و کانالهای پتاسیمی وابسته به ولتاژ است. (شکل ۲ـ۷) در واقع، کانالهای I_{to} که مسئول فاز یک هستند، کمک به تعیین دورهٔ زمانی کفه و همچنین کمک به شروع رپولاریزاسیون می‌نمایند. برای مثال، جریان I_{to} در سلول‌های دهلیزی در مرحلهٔ کفه یا فاز دو بیشتر از جریان کلسیمی است در حالی که میزان جریان رو به خارج I_{to} و جریان رو به داخل کلسیم در فاز ۲ در سلول‌های بطنی برای مدت زمان طولانی‌تر برابر می‌باشد و در نتیجه کفهٔ پتانسیل عمل در سلول‌های بطنی مشخص‌تر و طولانی‌تر از این مرحله در سلول‌های دهلیزی است.

۱. Long lasting Ca^{2+} channels (L type)
۲. (T-type Ca^{2+} channel) T

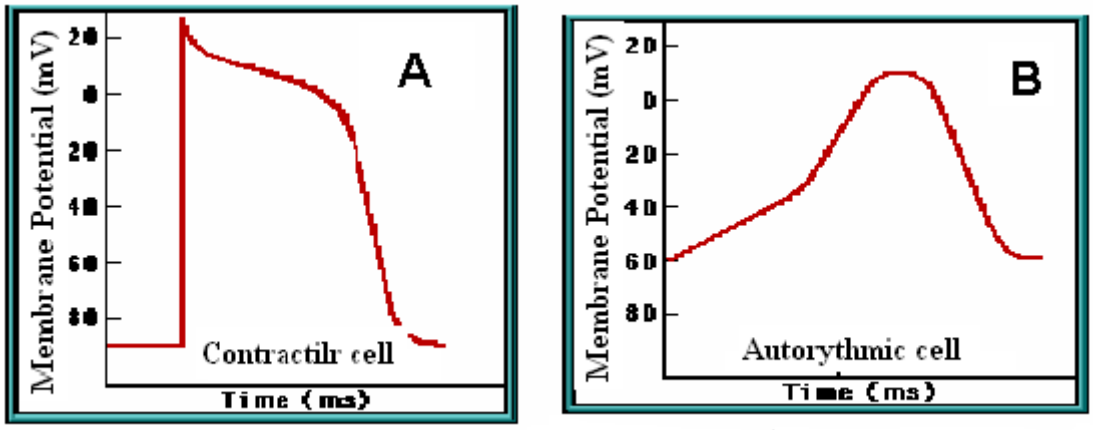
کانال‌های پتاسیمی delayed در اواخر فاز صفر فعال می‌گردند اما فعالیت آنها بسیار آهسته می‌باشد. بنابراین جریان رو به خارج پتاسیم i_k تمایل دارد در سراسر فاز دو افزایش یابد. به طور همزمان کانال کلسیم بعد از شروع کفه به طور آهسته غیرفعال می‌گردد، بنابراین جریان رو به داخل کلسیم و سدیم کاهش می‌یابد. به محض اینکه جریان رو به خارج پتاسیم از جریان رو به داخل کلسیم و سدیم بیشتر گردد، پتانسیل غشاء (V_m) شروع به حرکت در جهت منفی شدن می‌نماید و رپولاریزاسیون شروع می‌گردد. کانال دیگر پتاسیمی که جریان رو به داخل پتاسیم (inward rectifier K+ current, I_{kl}) را هدایت می‌نماید به فرایند رپولاریزاسیون نسبت می‌دهند. این کانال در پتانسیل‌های منفی‌تر از پتانسیل تعادلی نرنست برای پتاسیم بسیار فعال بوده و جریان رو به داخل پتاسیم را هدایت می‌نمایند. اما در زمانی که پتانسیل غشاء مثبت‌تر از پتانسیل تعادلی نرنست باشد جریان مختصر رو به خارج را نشان می‌دهد. در واقع زمانی که پتانسیل غشا (V_m) برابر با پتانسیل تعادلی نرنست برای پتاسیم (E_k) و یا کمی منفی‌تر از آن باشد، کوچکترین تغییر در V_m سبب تغییر بزرگ در جریان رو به داخل پتاسیم می‌شود. جریان یونی که در طول فاز چهار پتانسیل عمل کفه وجود دارد عمدتاً مربوط به جریان i_{kl} است

پتانسیل عمل پاسخ آهسته :

پتانسیل عمل آهسته در سلولهای گره سینوسی ـ دهلیزی و گره دهلیزی ـ بطنی قلب مشاهده می‌شود.

گره SA و شروع ضربان قلب:

ثبت پتانسیل عمل از سلول ضربان‌ساز (pacemaker) در گره SA کاملاً با پتانسیل عمل ثبت شده از سلول عضله بطنی متفاوت است. در واقع این سلول، سلول‌های کوچک و گرد در داخل گره SA می‌باشند که دارای ارگانلها و میوفیبریلهای نسبتاً کمی هستند. شکل ۳ـ۷ پتانسیل‌های عمل ثبت شده از میوسیتهای بطنی و سلول‌های گره SA را مقایسه می‌نماید.



شکل ۳ـ۷: مقایسه پاسخهای سریع (میوکارد بطنی) و آهسته (گره سینوسی دهلیزی)

خصوصیات خاص و ویژه پتانسیل سلول‌های SA در مقایسه با سلول‌های بطنی به شرح زیر است:

الف) برخلاف سایر سلول‌های قلبی که قدر مطلق RMP آنها بزرگ است، پتانسیل استراحت غشاء در این سلول‌ها کوچک بوده و در حدود mV ۶۰- است.

ب) برخلاف سایر سلول‌ها که RMP آنها ثابت است، پتانسیل استراحت غشاء در این سلول‌ها ثابت نمی‌باشد و دپولاریزاسیون خود به خود پتانسیل غشاء در طول دیاستول به نام پتانسیل ضربان‌ساز (pacemaker potential) رخ می‌دهد. این پتانسیل دپولاریزاسیون دیاستولیک و یا دپلاریزاسیون فاز ۴ را نیز نامیده می‌شود.

ج) سرعت دپولاریزاسیون پتانسیل عمل آنها نسبتاً آهسته بوده و حداکثر به حدود صفر میلی‌ولت می‌رسد.

د) فاز ۱ و کفه پتانسیل عمل وجود ندارد. با این حال از نظر مقیاس زمانی طول مدت پتانسیل عمل در این سلولها نسبت به سلولهای عصبی و عضلانی اسکلتی بیشتر است

ن) رپلاریزاسیون پتانسیل عمل نسبتاً سریع است.

اساس یونی پتانسیل عمل و پتانسیل Pacemaker گره SA:

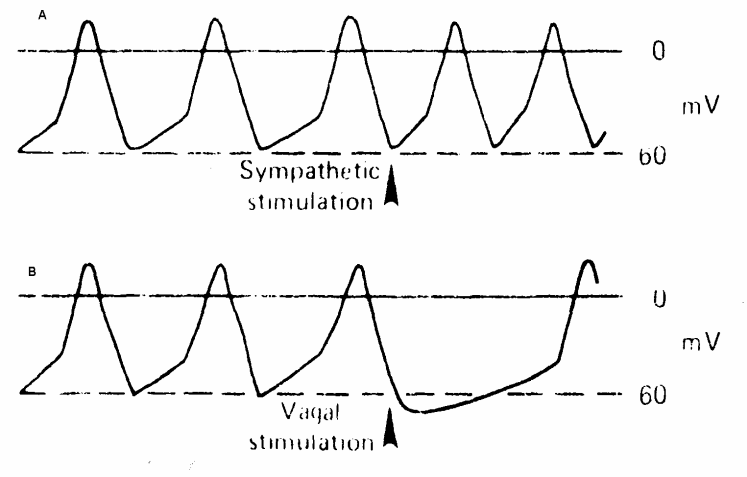
کانال‌های یونی مسئول جریان یک طرفه رو به داخل I_{kl} که از خصوصیات غشاء میوسیتهای بطنی می‌باشند در غشاء سلول گره SA وجود ندارند. تأکید می‌شود که I_{kl} فاکتور اصلی در نزدیک کردن پتانسیل استراحت غشاء به پتانسیل تعادلی نرنست برای پتاسیم (E_k) در سلول عضله بطنی است. پتانسیل استراحت غشاء در گره SA دارای نگاتیوتیهٔ کمتر است زیرا فاقد جریان i_{kl} می‌باشد. به علاوه کانالهای Na^+ یا وجود ندارند یا بسیار پراکنده می‌باشند و به دلیل پتانسیل استراحت کمتر منفی نسبت به سلولهای میوکارد عادی قلب در حالت غیرفعال هستند. بنابراین پتانسیل عمل گره SA در درجه اول توسط جریان آهسته رو به داخل کلسیمی تولید می‌شود. این جریان مسئول فاز دپولاریزاسیون یا بالارو پتانسیل عمل است مرحله رپولاریزاسیون نیز ناشی از افزایش نفوذپذیری غشاء به پتاسیم است. همچنان که گفته شد فاکتورهای کلی که مسئول دپولاریزاسیون فاز ۴ یا ایجاد پتانسیل pacemaker هستند، عبارتند از:

۱) سلول‌های گره SA دارای جریان رو به داخل سدیم (i_f; funny current) هستند که طبیعت این جریان در جهت دپولاریزه کردن غشاء است و در خلال فاز رپلاریزاسیون پتانسیل عمل فعال می‌شوند. به عبارتی هیپرپلاریزاسیون غشاء باعث فعال شدن این جریان رو به داخل می‌شود.

۲) کانال‌های کلسیمی نوع T که در بخش انتهایی پتانسیل pacemaker فعال می‌گردند. این جریان اضافی رو به داخل سبب نزدیک کردن پتانسیل غشاء به پتانسیل آستانه می‌شود. به طور خلاصه می‌توان گفت کاهش جریان رو به خارج پتاسیم در فاز رپولاریزاسیون پتانسیل عمل که همراه با جریان if و قوی شدن جریان رو به داخل کلسیم است منجر به تشکیل پتانسیل دپلاریزهٔ pacemaker می‌شود.

جریان I_f توسط فعال شدن رسپتورهای β_1 آدرنرژیک افزایش می‌یابد و تعداد ضربان قلب را افزایش می‌دهد. در حالیکه با فعال شدن رسپتور موسکارینی کولینرژیکی، این جریان کاهش یافته و تعداد ضربان نیز کاهش می‌یابد. از آنجایی که این جریان، فاکتور اصلی در ایجاد دپولاریزاسیون دیاستولیک است اغلب به نام pacemaker current اطلاق می‌گردد.

کنترل اتونومیک ضربان قلب: تعداد ضربان قلب در غیاب اثرات هورمونی ـ عصبی به نام ضربان ذاتی قلب اطلاق می‌گردد، در پیوند قلب، بیماران تعداد ضرباتی تقریباً برابر با سرعت ضربان ذاتی قلب دارند که مقدار آن ۹۰ تا ۹۵ ضربان در هر دقیقه است. در افراد سالم مقدار ضربان کمتر از این مقدار است (در شرایط استراحت) . این اختلاف مربوط به عدم حضور اثر تعدیلی سیستم اعصاب اتونوم روی ضربان قلب در بیمارانی با پیوند قلب است. افزایش فعالیت پاراسمپاتیک قلبی سبب کاهش ضربان قلب می‌گردد، این عمل توسط هیپرپلاریزاسیون سلول‌های pacemaker گره SA یا توسط آهسته کردن سرعت دپولاریزاسیون فاز ۴ صورت می‌گیرد (شکل ۴B-۷) . از انتهای عصب واگ، استیل‌کولین آزاد می‌گردد و با اتصال به گیرنده موسکارینی موجود روی سلول‌های گره SA اثر خود را ظاهر می‌نماید.



شکل ٤ـ۷ اثر تحریک سیستم عصبی سمپاتیک(A) و پاراسمپاتیک(B) بر روی ضربان قلب

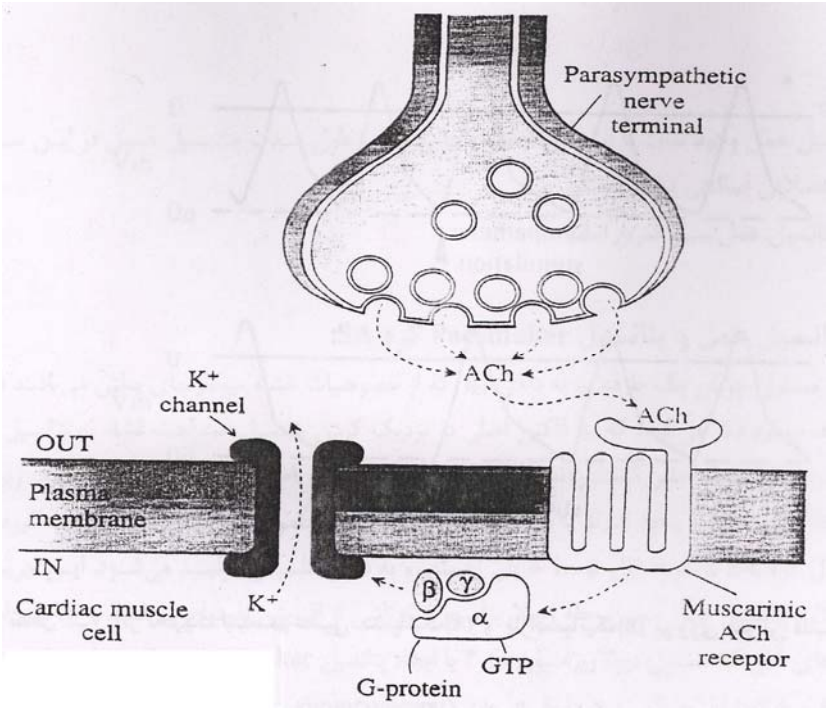
گیرنده موسکارینی، در ارتباط با یک پروتئین G مهاری (G_i) می‌باشد. با اتصال استیل‌کولین به رسپتورهای موسکارینی، پروتئین G فعال گشته و دو اثر زیر را ظاهر می‌نماید:

۱) سطح c-AMP (آدنوزین مونوفسفات حلقوی) داخل سلول را کاهش داده که این امر به نوبه خود منجر به کاهش جریان رو به داخل I_f می‌گردد.

۲) کانال پتاسیم وابسته به استیل‌کولین را فعال می‌کند که سبب افزایش نفوذپذیری غشا سلول به پتاسیم می‌شود و سلول هیپرپولاریزه می‌گردد.

مجموع این دو اثر منجر به بروز تغییراتی در پتانسیل عمل می‌گردد. ضربان قلب افراد سالم عمدتاً در شرایط استراحت تحت کنترل سیستم پاراسمپاتیک است و در نتیجه تعداد ضربان در تحت این شرایط پایین می‌باشد. کاهش اثر پاراسمپاتیک سبب می‌گردد تعداد ضربان به سمت ضربان ذاتی قلب افزایش یابد.

افزایش فعالیت سمپاتیک به دلیل افزایش سرعت دپولاریزاسیون فاز ۴ در گره SA سبب افزایش ضربان قلب می‌گردد. (شکل A ۴ـ۷) . کاربرد اگونیستهای β ـ آدرنرژیکی، کانال‌های کلسیمی نوع L، جریان I_k و I_f و پمپ $Na\text{-}K\text{-}ATP_{ase}$ را تحت تأثیر قرار می‌دهند. رسپتورهای β ـ آدرنرژیکی با G پروتئین تحریکی (G_s) در ارتباط هستند با فعال شدن این پروتئین‌ها، میزان c-AMP داخل سلولی افزایش یافته که آن هم احتمالاً به نوبهٔ خود منجر به باز شدن کانال‌های I_f و افزایش جریان رو به داخل pacemaker می‌شود. هم‌چنین با تحریک فسفریلاسیون کانالهای کلسیمی نوع L باعث افزایش ورود کلسیم بهداخل سلول شده که به نوبهٔ خود از یک طرف باعث افزایش دپلاریزاسیون غشاء و در نتیجه افزایش ضربان قلب و از سوی دیگر با افزایش کلسیم داخل سلولی موجب افزایش قدرت انقباضی قلب می‌شوند. تحریک سمپاتیک منجر به تاکی‌کاردی حدود ۲۰۰ ضربان در دقیقه می‌شود. زمانی که پتانسیل Pacemaker به حد آستانه (حدوداً به ۳۰- mV) رسید کانالهای کلسیمی وابسته به ولتاژ نوع L باز شده و با ورود Ca به داخل سلول فاز دپولاریزاسیون پتانسیل عمل کفه آهسته بوجود می‌آید و با فعال شدن کانالهای پتاسیمی وابسته به ولتاژ و غیرفعال شدن کانالهای کلسیمی نوع L، با خروج پتاسیم، فاز رپولاریزاسیون پتانسیل عمل آغاز می‌شود.



شکل ۵ـ۷ : مکانیسم اثر تحریک سیستم پاراسمپاتیک در سلولهای قلبی

زمان‌های تحریک‌ناپذیری سلول :

در سلول‌های منفرد و یا در گروه‌های سلولی، زمانی لازم است تا سلول بتواند در طول فرایند رپلاریزاسیون به طور کامل و یا جزئی تحریک‌پذیری خود را بدست آورند. شکل ۵ـ۷ زمان لازم برای بدست آوردن تحریک‌پذیری را نشان داده و آن را به چهار زمان می‌توان تقسیم نمود: بدلیل ویژگیهای فعال شدن و غیرفعال شدن کانالهای Na^+ که در فاز صفر پتانسیل عمل میوکارد قلبی نقش دارد عضله قلبی به تحریکات تحریک‌ناپذیر خواهد بود. اینکه غشاء آن رپلاریزه شود و کانالهای یونی قدیمی آماده باز شدن شوند. در سطح سلولی، دورهٔ زمانی که پتانسیل عملی را نمی‌توان تولید کرد صرفنظر از شدت محرکی که گفتیم دورهٔ تحریک‌نپذیری مطلق گویند.

۱) زمان تحریک‌ناپذیری مطلق[۱] (ARP):

مدت زمانی است که سلول نمی‌تواند حتی به محرک‌های خیلی شدید پاسخ داده و پتانسیل عمل تولید نماید، این زمان از ابتدای فاز دپولاریزاسیون شروع و تا $\frac{1}{3}$ اول فاز رپولاریزاسیون به طول می‌انجامد. ARP در سلول‌های منفرد قابل اندازه‌گیری است اما در یک گروه سلولی یا به عبارتی در سطح بافتی قابل اندازه‌گیری نمی‌باشد. زیرا زمان بهبودی در سلول‌های متعدد یک گروه سلولی که تحریک شده‌اند، متفاوت می‌باشد. از این جهت در گروه‌های سلولی به جای ARP از زمان تحریک‌ناپذیری مؤثر (Effective Refractory Period; ERP) استفاده می‌شود. در این مرحلهٔ زمانی فقط یک پاسخ موضعی توسط یک محرک دپلاریزه کنندهٔ قوی‌تر از حد آستانه ایجاد می‌شود. بنابراین در طول ERP سلول می‌تواند پاسخ دهد، اما قادر به تولید یک پتانسیل عمل منتشر شونده نیست. ARP تا وقوع رپلاریزاسیون و رسیدن پتانسیل غشاء به ۶۵- میلی‌ولت ادامه می‌یابد.

۱. Absolute Refractory Period: (ARP)

۲) زمان تحریک‌ناپذیری نسبی[۱]:

دو تا تحریک‌ناپذیر مطلق توسط دورهٔ زمانی که در طی آن می‌توان با ورود محرکی قویتر از محرک اول پتانسیل عمل دیگری را تولید کرد دنبال می‌شود به نام زمان تحریک‌ناپذیری نسبی.

این مرحله بعد از پایان $\frac{1}{3}$ اول رپولاریزاسیون تولید می‌شود و فاصله زمانی است که طی آن با به کار بردن یک محرک دپولاریزه کنندهٔ قویتر از حد آستانه، سلول قادر است پتانسیل عمل منتشر شونده را بوجود آورد. در صورتی که محرک در ابتدای مرحله RRV وارد شود چون تعداد کانالهای Na^+ آماده برای فعال‌شدن زیاد نیست لذا دامنه پتانسیل عمل تولید شده کمتر از پتانسیل عمل اول است و در انتهای RRP می‌توان پتانسیل عملی با دامنه طبیعی را تولید نمود.

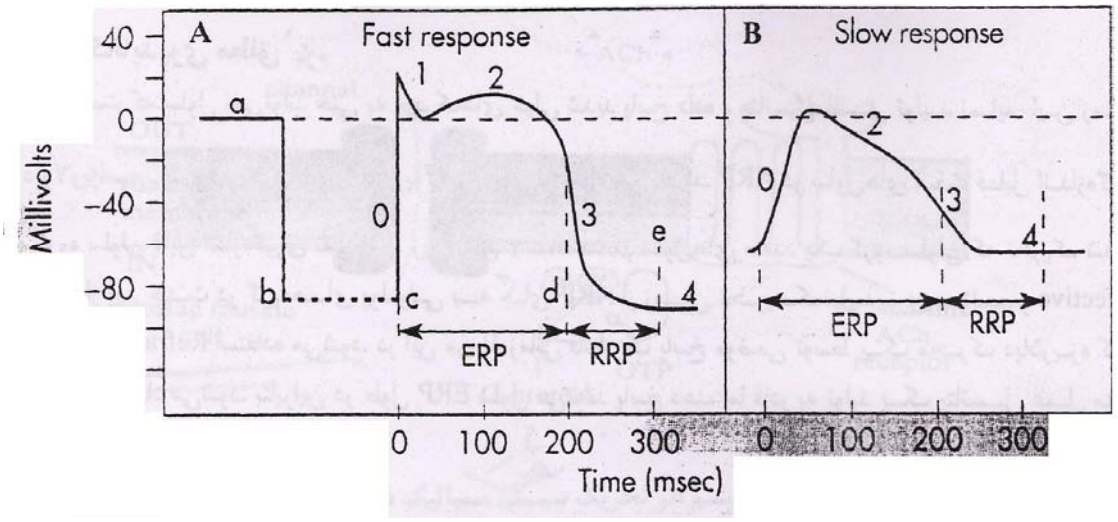
۳) زمان تحریک‌پذیری فوق طبیعی (SNP)[۲]:

مرحله تحریک‌ناپذیری نسبی توسط دورهٔ زمانی موسوم به دورهٔ تحریک‌پذیر و فوق طبیعی دنبال می‌شود. فاصله کوتاهی است که در طی آن تحریک‌پذیری سلول بیشتر از حد طبیعی است و یک محرک ضعیفتر از حد آستانه (محرک طبیعی) می‌تواند پتانسیل عمل منتشر شونده را تولید نماید.

٤) زمان تحریک‌پذیری کامل[۳]:

یا دورهٔ بهبودی کامل نیز نامیده می‌شود (Full recory time یا FRT) فاصلهٔ زمانی از شروع پتانسیل عمل تا انتهای آن را می‌نامند (شکل ۶ـ۷).

در واقع نشان دهندهٔ زمانی است که بعد از آن یک پتانسیل عمل طبیعی را می‌توان با یک محرک طبیعی برانگیخت.

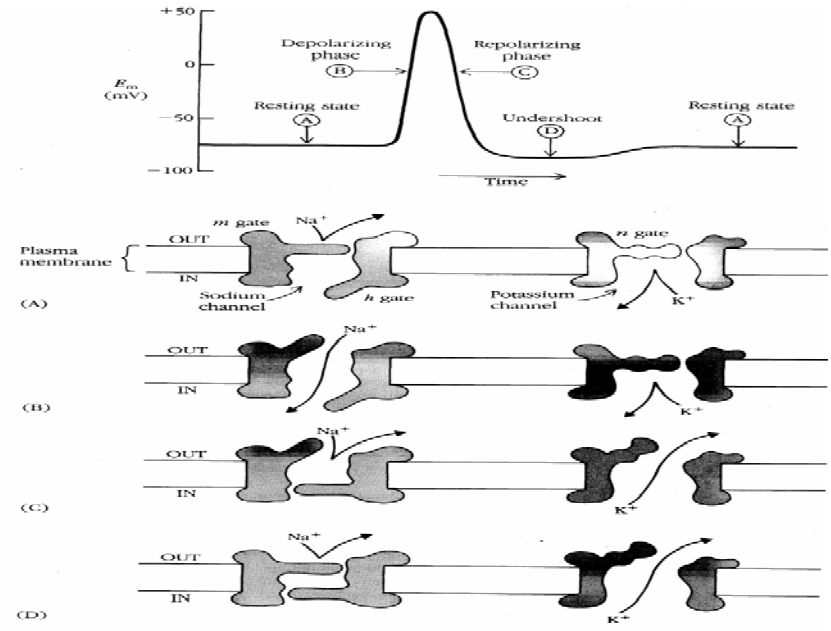


شکل٦ـ۷ نمایش زمانهای تحریک‌ناپذیری در سلول
یک شکل داریم که شامل ٤ دوره استو آن را می‌توان به کار برد.

تقسیم‌بندی زمان‌های فوق برای سلول‌های عصبی و سلول‌های تولیدکنندهٔ پتانسیل عمل کفه در قلب صادق است اما در مورد سلول‌های SA و AV که تولید کننده پتانسیل عمل آهسته می‌باشند صدق نمی‌کند. در واقع زمان تحریک‌پذیری این سلول‌ها در فاز استراحت یعنی در همان مرحلهٔ pacemaker Potential است. زمان تحریک‌پذیری سلول بستگی به شکل فضایی کانالهای یونی موجود در غشاء دارد. برای مثال در طول‌مدت ARP، علت اینکه سلول هرگز به محرک پاسخ نمی‌دهد از

۱. Relative Refractory Period RRP
۲. Supernormal Period
۳. Full Refractory Period

این جهت است که دریچه‌های غیرفعال شدن کانال سریع سدیمی (h-gate) بسته و دریچهٔ فعال شدن آن (m-gate) باز است و در این شکل غیرفعال، کانال قادر نخواهد بود در مقابل هیچ محرکی فعال گردد. اما در مرحلهٔ RRP، به تدریج کانال‌ها یکی بعد از دیگری به شکل اولیه خود باز می‌گردند. به عبارت دیگر، m-gate آنها سریعاً بسته و h- gate به آهستگی باز می‌شود و به این ترتیب براساس تعداد کانال‌هایی که به شکل بسته درآمده باشند می‌توان با محرک مناسب سلول را تحریک نمود (شکل ۷ـ۷).



شکل ۷ـ۷: وضعیت کانالهای ولتاژی سدیم و پتاسیم در طی پتانسیل عمل: در استراحت (A) ، در فاز دپولاریزاسیون (B) و رپولاریزاسیون (C)، و در زمان هیپرپلاریزاسیون (D)

از آنجایی که در پتانسیل عمل آهسته، کانال‌های کلسیمی تقریباً تا انتهای رپولاریزاسیون به شکل اولیهٔ خود بازنمی‌گردند تمام مدت زمان پتانسیل عمل در ARP قرار دارد و تنها می‌توان با تغییر شیب پتانسیل pacemaker تعداد پتانسیل عمل را کاهش و یا افزایش داد. برای مثال با تحریک سیستم عصبی سمپاتیک و آزاد شدن نوروترانسمیتر نوراپی‌نفرین از انتهای پایانه‌های عصبی و قرار گرفتن نوروترانسمیتر بر روی گیرنده‌های خود در سطح سلول، نفوذپذیری غشاء به سدیم و کلسیم افزایش یافته و سریعاً پتانسیل از ۶۰ mV– به حد آستانه می‌رسد و تعداد پتانسیل عمل را افزایش می‌دهد . در حالی که با تحریک سیستم کولینرژیک و آزاد شدن نوروترانسمیتر استیل‌کولین از پایانه‌های عصبی، نفوذپذیری غشاء به پتاسیم افزایش یافته و زمان رسیدن به پتانسیل آستانه را طولانی‌تر می‌نماید و به این ترتیب تعداد پتانسیل عمل کاهش می‌یابد.

جهت مقایسه پتانسیلهای عمل در عضله مخطط اسکلتی، عضله قلبی و سلول عصبی می‌توان بیان کرد:

از نظر زمانی، پتانسیل عمل عضلهٔ قلبی می‌تواند چند صد میلی‌ثانیه طول بکشد در حالیکه پتانسیل عمل عضله اسکلتی در ظرف دو یا حداکثر چند میلی‌ثانیه خاتمه می‌پذیرد.

تغییرات در نفوذپذیری غشایی نشان می‌دهد که کفهٔ طولانی در پتانسیل عمل قلبی ناشی از دو عامل است: افزایش طولانی‌مدت نفوذپذیری غشاء به یون کلسیم و از طرف دیگر کاهش نفوذپذیری غشاء به K^+ که حدود ۵ برابر کمتر می‌باشد.

علاوه براین، برخلاف پتانسیل عمل در عصب و عضله اسکلتی نفوذپذیری به Na^+ کاملاً قطع نمی‌شود. افزایش نفوذپذیری به کلسیم و کاهش نفوذپذیری به K^+ هر دو در جهت حفظ دپلاریزاسیون در طی مرحلهٔ کفهٔ پتانسیل عمل در عضله قلبی عمل می‌کنند.

اهمیت طولانی بودن پتانسیل عمل در مرحله کفه چیست؟ یک مفهوم عملکردی پتانسیل عمل طولانی در عضله قلبی این است که زمان تحریک‌ناپذیری عضلهٔ قلبی طولانی است. در نتیجه تتانوس (کزاز) رخ نمیدهد. یک مفهوم دیگر آن است که طولانی بودن پتانسیل عمل به معنی افزایش‌مدت انقباض عضله است.

در عضلهٔ اسکلتی پتانسیل عمل به عنوان محرک آغاز وقایع انقباضی عمل می‌کند و طول انقباض وابسته به زمان‌بندی رهایی و بازجذب کلسیم توسط شبکه سارکوپلاسمیک است در صورتیکه در عضله قلبی فقط قسمت شروع انقباض توسط کلسیم رها شده از SR تنظیم می‌شود و انقباض بوسیلهٔ جریان ورودی Ca^{2+} در طول کفه از طریق کانالهای وابسته به کلسیم موجود در غشاء پلاسمایی ادامه می‌یابد.

علیرغم اینکه جریان رو به داخل Ca^{2+} در مرحله کفه پتانسیل عمل موجب انقباض عضله قلبی می‌شود لکن افزایش غلظت کلسیم داخل سلولی بالاتر از ۱ میکرومولار می‌تواند طی چندثانیه سلول قلبی یا سایر سلولهای تحریک‌پذیر را با خطر مواجه کند. لذا کلسیمی که طی یک ضربان وارد سلول می‌شود می‌بایستی در زمان دیاستول (رفع انقباض) خارج شود. سلولهای قلبی از دو طریق غلظت کلسیم داخل سلولی را کنترل می‌کنند: **۱ـ** پمپهای کلسیمی که در غشاء سارکولما عضلات قلبی و غشاء SR وجود دارد و با مصرف انرژی، کلسیم را از سلول قلبی خارج می‌کنند. و دیگری مبادله کننده سدیم ـ کلسیمی در دیوارهٔ غشاء سلول قلبی است که سه یون سدیم را در مقابل خروج یک یون کلسیم به سلول وارد می‌کند. گلیکوزیدهای قلبی، از طریق مهار فعالیت پمپ سدیم ـ پتاسیم در دیوارهٔ سارکولما، فعالیت مبادله کنندهٔ سدیم ـ کلسیم را به طور غیرمستقیم تحت تأثیرقرار داده و باعث تجمع یونهای کلسیم در داخل سلول و افزایش قدرت انقباضی قلب می‌شوند. این عمل را با از بین بردن گرادیان سدیمی برای عملکرد مبادله کننده انجام می‌دهند. چگونه می‌توانید مکانیزم آنرا توضیح دهید؟

به طورکلی بررسیهای انجام شده رابطه تحریک و انقباض را در سلول قلبی چنین نشان می‌دهند:

۱ـ قلب ایزوله‌ای که توسط محلولهای نمکی ایزوتونیک پرفیوز می‌شوند نشان داده شده نیاز به غلظتهای مناسب K^+, Na^+ و Ca^{2+} دارند

۲ـ در عدم حضور Na^+ قلب تحریک‌پذیری خود را از دست می‌دهد و ضربان نخواهد داشت. چون پتانسیل عمل، وابسته به غلظت خارج سلولی Na^+ است.

۳ـ بر عکس پتانسیل استراحت غشاء مستقل از شیب Na^+ در دو سوی غشاست.

٤ـ تحت شرایط طبیعی، غلظت خارج سلولی پتاسیم (۴ میلی‌مولار) اثر اندکی بر روی تحریک‌پذیری و انقباض دارد.

٥ـ با افزایش غلظت خارج سلولی K^+ غشاء سلول قلبی دپلاریزه شده در نتیجه تحریک‌پذیری سلولهای میوکارد قلبی کاهش می‌یابد و ایست قلبی در مرحلهٔ دیاستول بوجود می‌آید چرا؟

٦ـ یون کلسیم برای انقباض قلبی ضروری است و حذف Ca^{2+} از مایع خارج سلول موجب کاهش نیروی انقباضی و در نتیجه باعث ایست قلبی در مرحلهٔ دیاستول می‌شود. چرا؟

۷ـ برعکس افزایش Ca^{2+} خارج سلولی باعث افزایش نیروی انقباضی می‌گردد و اگر این افزایش از حد فیزیولوژیک بالاتر رود ایست قلبی در مرحله سیستول ایجاد می‌کند به عبارتی جمود نعشی بوجود می‌آید.

۸ـ غلظت کلسیم داخل سلولی مسئول انقباض عضلهٔ میوکارد است.

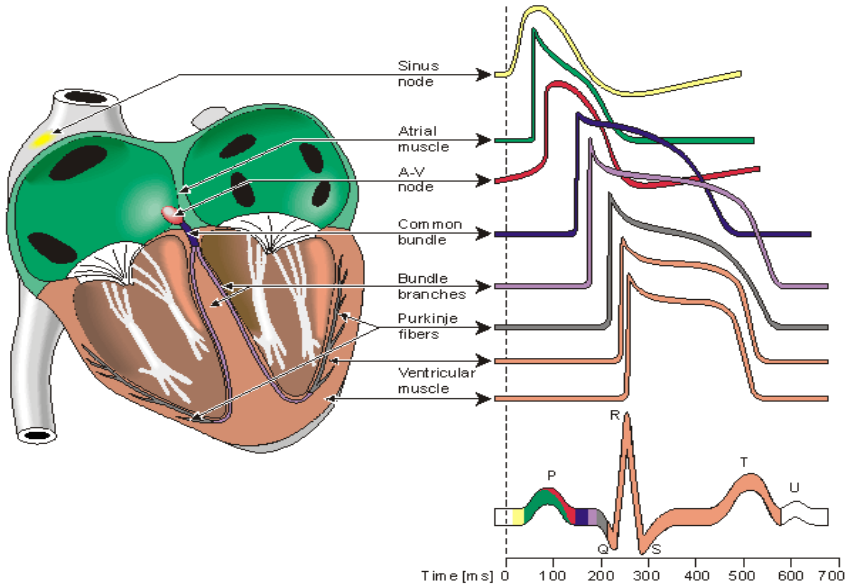
۹ـ در آغاز، انتشار یک موج تحریک، در سراسر سارکولما میوکارد عادی قلب از سلولی به سلول دیگر از طریق اتصالات شکافدار صورت می‌گیرد.

۱۰ـ انتقال موج به عمق تحریک سلول عضلانی قلبی، از طریق لوله‌های عرضی (TT) گسترش می‌یابد.

۱۱ـ در خلال فاز کفه (مرحلهٔ ۲) پتانسیل عمل، نفوذپذیری سارکولما به Ca^{2+} افزایش می‌یابد و کلسیم از طریق کانالهای کلسیمی وارد سلول می‌شود.

۱۲ـ غلظت کلسیم داخل سلولی از $۱۰^{-۷}$ به $۱۰^{-۶}$ یا $۱۰^{-۵}$ مولار می‌رسد و در این مرحله یون‌های کلسیم به تروپونین C می‌پیوندند.

۱۳ـ کمپلکس کلسیم ـ تروپونین با تروپومیوزین واکنش داده و بدین ترتیب جایگاههای فعال بر روی اکتین به منظور اتصال به میوزین از مهار خارج می‌شود و باعث سرخوردن فیلامنتهای انقباضی روی هم و بروز انقباض میوفیبریل (Systole) می‌گردد.
نکته‌ای را که در انتها باید خاطرنشان کرد این است که تعداد پتانسیلهای عمل در سلولهای قلبی از یک سلول به سلول دیگر متفاوت است.
بعضی سلولها به سرعت و بعضی به آهستگی ضربان دارند. تماس الکتریکی بین این فیبرهای قلبی باعث می‌شود که همهٔ فیبرها در یک حفره با هم منقبض شوند آنهم با ریتمی که سریعترین پیشاهنگ یعنی گره سینوسی ـ دهلیزی دستور می‌دهد. در قلب طبیعی در حالت استراحت، سلولهای گره SA پتانسیلهای عمل خودبخودی با ریتمی حدود ۷۰ بار در دقیقه تولید می‌کنند. این پتانسیل‌های عمل از طریق اتصالات الکتریکی بین دو دهلیز منتشر شده و انقباض همزمان دهلیزها را تضمین می‌کند. انتشار تحریک از دهلیز راست به چپ بوسیلهٔ دستهٔ بکمن[۱] تسهیل می‌گردد. این فیبرها که برای هدایت سریع پتانسیل عمل تخصص یافته‌اند انقباض همزمان دهلیزها را باعث می‌شوند. اما پتانسیلهای عمل مستقیماً به فیبرهای بطنی منتشر نمی‌شود. این امر ضروری است چون انقباض بطنها بایستی با تأخیر انجام شود تا به بطنهای در حالت استراحت اجازه داده شود با خون پمپ شده از دهلیزها پر شوند.
از نظر هدایت الکتریکی، قلب از دو واحد مجزا یعنی دهلیزها و بطنها تشکیل شده است. ارتباط الکتریکی بین این دو از طریق گروهی از تارهای ماهیچه‌ای تخصص عمل یافته به نام گره دهلیزی ـ بطنی یا گره AV صورت می‌گیرد. تحریک در دهلیزها از طریق گره AV به بطنها می‌رسد. فیبرهای گره AV در مقایسه با فیبرهای عادی میوکارد قطرشان کوچکتر است. در نتیجه سرعت هدایت پتانسیل عمل در این فیبرهای با قطر کم که مقاومت بالایی دارند آهسته است. لذا هدایت الکتریکی از طریق گره AV، تأخیر لازم را برای به تعویق انداختن انقباض بطنها (نسبت به دهلیزها) فراهم می‌آورد. ایمپالسی که گره AV را ترک می‌کند مستقیماً به فیبرهای بطنی نمی‌رسد بلکه از طریق دستهٔ دیگری از فیبرهای تخصص یافته برای هدایت سریع پتانسیل عمل موسوم به فیبرهای پورکنژ که توسط دستهٔ هیس[۲] مسیر سریع انتقال پیام به بطنها را بوجود می‌آورند صورت می‌گیرد.
فیبرهای پورکنژ پتانسیل عمل را به سرعت به نوک قلب حمل نموده سپس از آنجا به تودهٔ عضلانی بطن رسیده تا انقباض بطنی صورت گیرد (شکل ۸ـ۷).



شکل ۸ـ۷: انتشار پتانسیل عمل قلبی

۱. Bachmann’s bundle
۲. Bundle of His

فصل هشتم

فصل هشتم

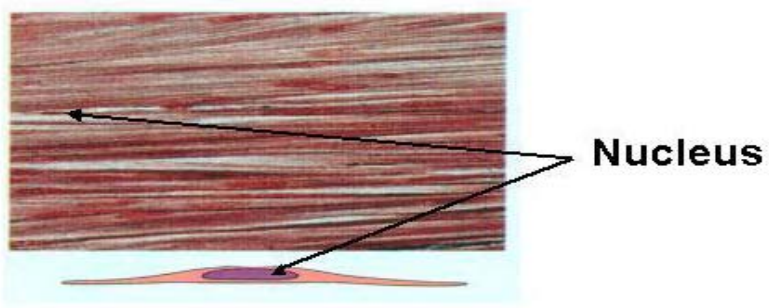
عضله صاف[۱]:

اهداف

در پایان این فصل باید بتوانید:

- ویژگیهای بافتی که برای تمیز عضلات صاف از عضلات مخطط بکار می‌رود را بیان نمائید.
- تشابه بین سلولهای عضلانی صاف و عضلانی مخطط را بیان نمائید.
- ساختمان سلولهای عضلانی صاف را تشریح نمائید.
- روند انقباض را در عضلات صاف و تفاوت آنرا با سایر سلولهای عضلانی توضیح دهید.
- مثالهایی از بیماریهای مرتبط با عضلات صاف را نام ببرید.
- انواع پتانسیلهای عمل عضله صاف و مکانیزم آنها را درک کنید.
- چگونگی تولید انقباض بدون ایجاد پتانسیل عمل را بحث نمائید.
- امواج آهسته و مکانیزم آنرا بشناسید.
- تفاوت امواج آهسته و پتانسیل عمل را توضیح دهید.
- تفاوت انقباض تونیک و ریتمیک را درک نمائید.

در این فصل با ساختمان و عملکرد فیزیولوژی عضلات صاف آشنا می‌شوید. سلولهای عضلانی صاف، سلولهایی دوکی‌شکل تک‌هسته‌ای هستند که فاقد نوارهای عرضی قابل رؤیت مشابه آنچه در عضلات مخطط دیده می‌شود می‌باشند (شکل ۱ـ۸). شبکه سارکوپلاسمی و در این سلولها توسعه کافی نیافته‌اند و فاقد سیستم لوله‌های عرضی هستند. در دیوارهٔ اندامهای توخالی از جمله معده، روده، رحم وجود دارند و باعث حرکات غیرارادی می‌شوند.



شکل ۱ـ ۸: ساختمان بافتی سلول عضله صاف

همانطور که اشاره شد عضلات صاف دارای یک هسته می‌باشند که در بخش مرکزی سلولی قرار گرفته است و از این جهت مشابه سلولهای عضلانی قلبی هستند.

عضلات صاف را از بافت پیوندی بوسیلهٔ ظاهر منظمشان می‌توان تشخیص داد. معمولاً به صورت دستجات هموژن یا صفحات سلولی قرار دارند. سلولهای عضلانی صاف ناحیه‌ای اطراف هسته دارند که توسط شبکه اندوپلاسمیک صاف (SER) و تعداد زیادی میتوکندری پر شده است. میتوکندری انرژی لازم برای انقباض را فراهم می‌کنند و SER جایگاهی برای ذخیرهٔ کلسیم را ایجاد

۱. Smooth muscle

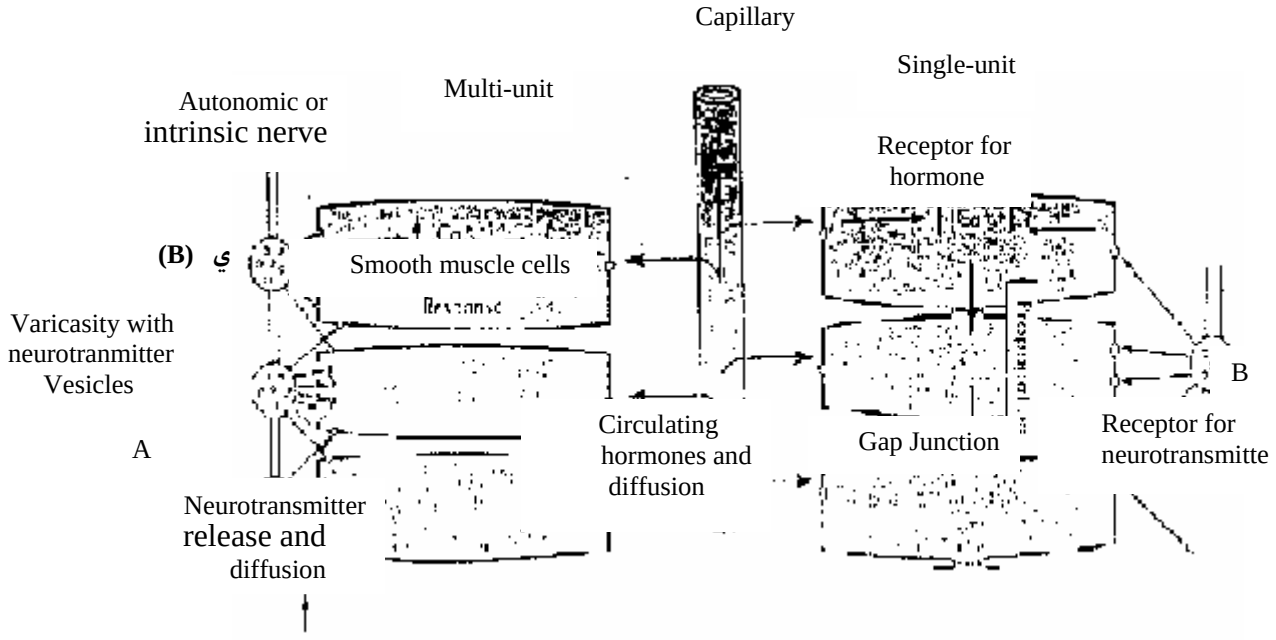
می‌کنند. بقیه سیتوپلاسم محتوی فیلامنتهای انقباضی است. فیلامنتهای نازک شامل اکتین و تروپومیوزین هستند ولی تروپونین ندارند. کالمودولین نقش تروپونین را در عضلات صاف ایفا می‌کند. علاوه براین، فیلامنتهای ضخیم میوزین وجود دارد که سرهای مرومیوزین[۱] سنگین در تمام طول فیلامنت ضخیم کشیده شدند. بنابراین سطح زیادی برای واکنش بین میوزین و اکتین بوجود می‌آید.

در سیتوپلاسم یا غشاء سلولی نواحی متراکمی بنام Focal densities وجود دارد که در واقع جایگاههایی برای سازماندهی و نحوهٔ قرار گرفتن desmin فیلامنتهای اکتین و میوزین هستند و نیز برای ثابت نگه داشتن فیلامنتها عمل می‌کنند.

فیلامنتهای حد واسط desmin و vimentin نیز به این جایگاهها متصل می‌شوند. این اتصال به منظور کمک به نگه داشتن فیلامنتها در کنار یکدیگر و نیز در جهت تقویت انقباض و کوتاه شدن سلولهای عضلانی عمل می‌کند. هم‌چنین در پروتئین مهم دیگر که در اسکلت سلولی نقش دارند موسوم به Caldesmon و Calponin به میزان زیادی در سلولهای عضلانی صاف بیان می‌شوند.

اجسام متراکم هم‌چنین حاوی α اکتینین[۲] (یک پروتئین اتصالی به اکتین) هستند. این اجسام متراکم مشابه با خطوط Z در عضلات مخطط عمل می‌کنند.

هم‌چنین چین‌خوردگیها و فرورفتگیهای بیشمار غشاء پلاسمایی در محیط سلول وجود دارد که به صورت حفره یا کیسه بوده و معروف به caveola هستند که به نظر می‌رسد از طریق آنها کلسیم موردنیاز برای انقباض وارد سلول می‌شود و نقش سیستم لوله‌های عرضی را ایفا می‌کنند. این چین‌خوردگیها و فرورفتگیها مشابه سیستم لوله‌های عرضی در عضلات مخطط می‌باشند. انواع مختلف عضلات صاف در بدن وجود دارد که به عضلات صاف تک‌واحدی (single unit) و عضلات صاف چندواحدی (multi unit – طبقه‌بندی می‌شوند (شکل ۲ـ۸).



شکل ۲–۸ نمایشی ازعضله صاف چند واحدی (A) و تک واحدی (B)

۱. meromyosin

۲. α-Actinin

این دو گروه از نظر ابعاد فیزیکی، ساختمانی، سازمان‌بندی به صورت دستجات یا صفحات، پاسخ به محرکها و نحوهٔ عصب‌گیری با یکدیگر متفاوتند.

عضله صاف تک واحدی: در این نوع عضله، صدها تا میلیونها فیبر عضلانی در یک واحد، با یکدیگر منقبض می‌گردند. معمولاً فیبرهای عضلانی بصورت دستجاتی قرار می‌گیرند که غشاء سلولی آنها در چند نقطه به یکدیگر می‌چسبد و بنابراین زمانی که نیرویی مانند نیروی حاصل از انقباض در یک سلول عضله بوجود می‌آید، به سلول بعدی نیز منتقل می‌گردد. به علاوه غشاء سلولهای عضله صاف تک واحدی توسط اتصالات شکافی نیز به یکدیگر مرتبط می‌شوند به نحوی که یونها یا امواج دپلاریزه کننده براحتی می‌توانند از سلولی به سلول دیگر جریان یابند. بنابراین بصورت یک واحد یا سن‌سی‌تیوم عمل می‌کند. این نوع عضله صاف در دستگاه گوارش، رحم بسیاری از عروق خونی، مجاری صفروای، پیشابراه دیده می‌شود و به عضله صاف احشایی نیز معروف است.

فعالیت الکتریکی سلول عضله صاف:

غشاء سلول‌های عضله صاف دارای فعالیت‌های الکتریکی متعددی است. پتانسیل استراحت غشاء از یک سلول عضلهٔ صاف به عضلهٔ صاف دیگر متفاوت است و عمدتاً بستگی به شرایط لحظه‌ای عضله دارد ولی به طورکلی در حالت استراحت (resting) پتانسیلی حدود ۴۰ ـ تا ۸۰ ـ میلی‌ولت یا به طور متوسط حدود ۳۰ـ میلی‌ولت دپلاریزه‌تر از پتانسیل غشاء عضلات اسکلتی را نشان می‌دهند.

اساس تشکیل پتانسیل استراحت غشاء در سلول‌های عضله صاف همانند سایر سلولها مربوط به نفوذپذیری متفاوت غشاء به یون‌ها و حضور پمپ سدیم ـ پتاسیم ـ آدنوزین تری‌فسفاتاز است. همان‌طور که بیان شد دامنه پتانسیل استراحت غشاء بین ۸۰ ـ تا ۴۰ ـ میلی‌ولت بوده و دقیقاً نمی‌توان مقدار معینی را برای پتانسیل غشاء تعریف نمود (علت آن بعداً توضیح داده خواهد شد).

از نظر فعالیت الکتریکی، سلولهای عضلات صاف تک‌واحدی همچون عضلات صاف جدار رودهٔ لولهٔ گوارش تقریباً به طور مداوم دستخوش فعالیت الکتریکی است و در مجموع دو نوع فعالیت الکتریکی عمده در آنها قابل مشاهده می شود:

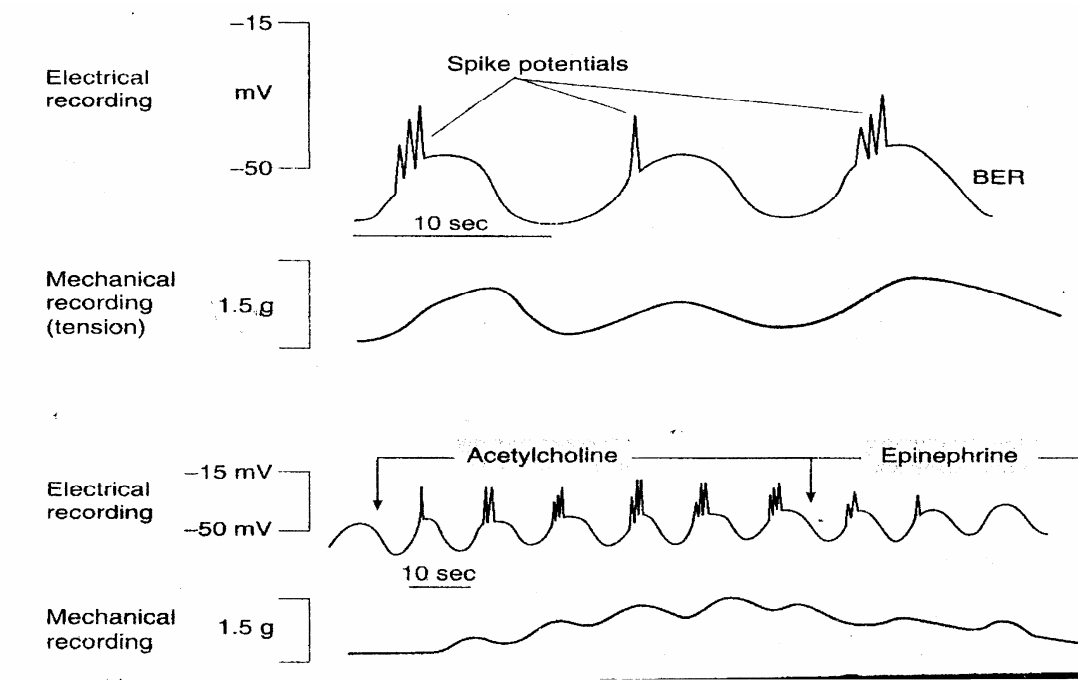
۱ـ پتانسیل امواج آهسته **۲ـ** پتانسیل‌های عمل

پتانسیل امواج آهسته در عضله صاف تک‌واحدی:

پتانسیل امواج آهسته[1] که به نام ریتم الکتریکی پایه[2] نیز اطلاق می‌گردد، تغییرات آهسته و نوسان‌دار یا سینوسی پتانسیل استراحت غشاء می‌باشد (شکل ۳ـ۸). این امواج، پتانسیل عمل نبوده و دارای ویژگی انتشار نمی‌باشند. لکن ظهور پتانسیلهای عمل را می‌توانند کنترل کنند و در واقع این پتانسیلهای عمل هستند که موجب بروز انقباض می‌شوند. ارتفاع این امواج در حدود ۱۵ mV ـ ۵ بوده و فرکانس آنها در عضلات صاف نواحی مختلف بدن متفاوت می‌باشد. برای مثال، تعداد آنها در عضله صاف دیواره معده سه موج در دقیقه و در دوازدهه دوازده موج در دقیقه می‌باشد. در مورد مکانیزم تشکیل امواج آهسته نظریاتی وجود دارد. این نظریات در ارتباط با تغییر نفوذپذیری غشاء به یون‌ها و همچنین تغییر فعالیت پمپ $Na\text{-}K\text{-}\ ATP_{ase}$ می‌باشد. عده‌ای معتقد هستند که مسئول فاز بالارو این امواج ورود سدیم به داخل سلول و مسئول فاز پایین‌رو آن ورود کلر به داخل سلول است. همچنین عده‌ی معتقد هستند که در فاز بالارو، فعالیت $Na\text{-}K\text{-}\ ATP_{ase}$ کاهش یافته و سدیم در داخل سلول تجمع می‌یابد، در حالیکه در فاز پایین‌رو فعالیت پمپ افزایش یافته و با خروج سدیم پتانسیل غشاء به سمت مقدار منفی‌تر حرکت می‌نماید. اهمیت امواج آهسته در آن است که مقدمه و پایه‌ای برای تشکیل پتانسیل عمل می‌باشند. برای مثال اگر پتانسیل استراحت غشاء به طور متوسط در حد ۶۵ mV ـ در نظر گرفته شود امواج آهسته در این پتانسیل تشکیل می‌شوند و در صورتی که ارتفاع این امواج در حدود ۱۰ mV باشد، قله آن به ۵۵ ـ میلی‌ولت می‌رسد. محرک‌هایی مانند کشش عضله صاف، حضور استیل‌کولین و یا تحریک سیستم عصبی پاراسمپاتیک منجر به افزایش نفوذپذیری غشاء به کاتیونها گشته و در نتیجه پتانسیل استراحت غشاء کمی دپولاریزه

۱. slow wave potential
۲. basic electrical rhytem; BER

می‌گردد برای مثال از ۶۵ ـ به ۵۰ ـ میلی‌ولت می‌رسد. حال امواج آهسته در این نقطه از پتانسیل غشاء شروع شده و قله آن به ۴۰ mv ـ و یا به پتانسیل آستانه می‌رسد با رسیدن پتانسیل غشاء به پتانسیل آستانه، پتانسیل عمل تشکیل می‌شود (شکل ۳ـ۸)



شکل ۳ـ۸ نمایش ثبت الکتریکی و مکانیکی در عضله صاف

در صورت افزایش شدت تحریک، پتانسیل غشاء دپولاریزه‌تر می‌گردد. برای مثال به ۴۵mV ـ می‌رسد و امواج آهسته در این پتانسیل جدید تشکیل می‌گردند و در نتیجه قله این امواج از حد آستانه بالاتر قرار می‌گیرد. تا زمانی که قله امواج بالاتر از حد آستانه باشد، پتانسیل‌های عمل با فرکانس بیشتر بر روی فاز دپولاریزاسیون آن تولید می‌گردند

پتانسیل عمل در عضله صاف تک واحدی:

دو نوع پتانسیل عمل در سلول‌های عضله صاف تک واحدی مشاهده می‌شود که شامل:

۱ـ پتانسیل عمل نیزه

۲ـ پتانسیل عمل همراه با کفه

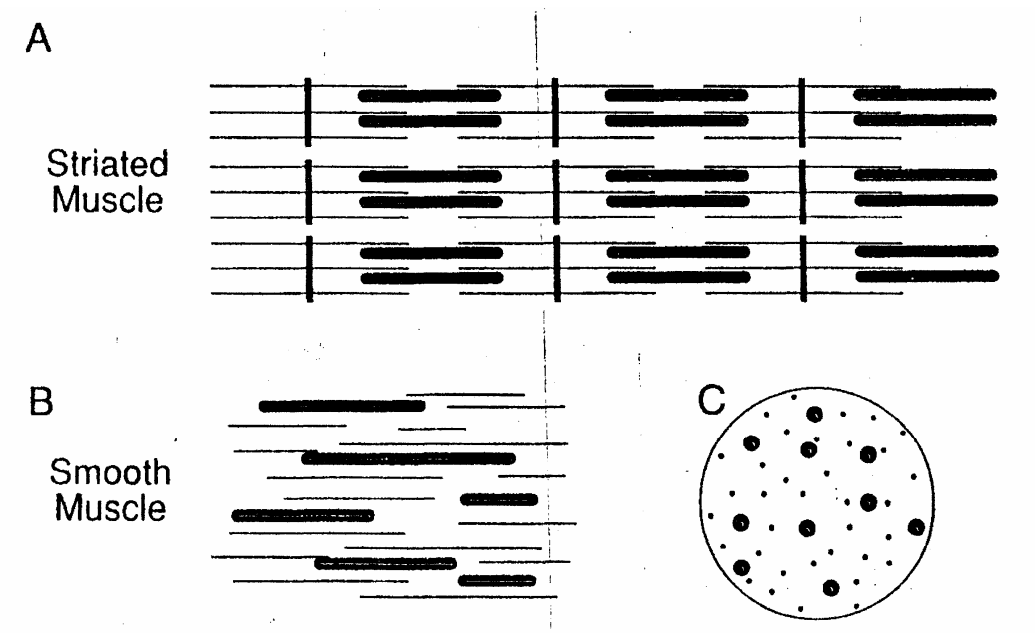
شروع پتانسیل عمل و به عبارتی فاز دپولاریزاسیون در هر دو نوع پتانسیل عمل، مربوط به ورود آهستهٔ یون‌های کلسیم است. به عبارتی هر گاه پتانسیل امواج آهسته به حد آستانه رسید، کانال‌های آهسته کلسیمی فعال شده و کلسیم به داخل سلول جریان می‌یابد. فاز رپولاریزاسیون پتانسیل عمل مربوط به فعال شدن کانال‌های پتاسیمی و خروج پتاسیم از این کانال‌ها است. اما در پتانسیل عمل نیزه، بلافاصله بعد از دپولاریزاسیون، فاز رپولاریزاسیون اتفاق می‌افتد و زمان پتانسیل عمل ۵۰ ـ ۱۰ میلی‌ثانیه است. در پتانسیل عمل همراه با کفه، فاز رپولاریزاسیون به تأخیر می‌افتد. که تا حدود زیادی مربوط به این است که ورود کلسیم به داخل سلول با خروج پتاسیم به مایع خارج سلولی همزمان است. زمان رپولاریزاسیون در این نوع پتانسیل عمل صدها میلی‌ثانیه طولانی‌تر است و زمان انقباض را طولانی‌تر می‌کند. نکته مهمی را که باید توجه داشت آن است که کلسیمی که در طول پتانسیل‌های عمل وارد سلول می‌گردد در روند انقباض نقش مهمی را ایفا می‌کند، زیرا همچنان‌که گفته شد رتیکولوم سارکوپلاسمیک عضله صاف

برخلاف عضله اسکلتی دارای تکامل چندانی نمی‌باشد و روند انقباض عضله صاف مانند عضله قلبی وابسته به کلسیم خارج سلولی است. نکته دیگری را که باید به خاطر سپرد آن است که پتانسیل‌های عمل در عضله صاف تک واحدی به دنبال تحریک الکتریکی، اثر هورمون‌ها، مواد مترشحه از انتهاهای عصبی و یا توسط موادی که خود عضله تولید می‌نماید به وجود می‌آید. همچنان که گفته شد سلول‌های عضله صاف در غشاءخود دارای کانال‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ مشابه به کانال‌های کلسیمی عضله قلبی می‌باشند. این کانال‌ها نقش مهمی در ایجاد فاز دپولاریزاسیون پتانسیل عمل دارند. باید دانست بعضی سلول‌های عضله صاف دارای کانال‌های کلسیمی هستند که توسط ولتاژ فعال نمی‌شوند بلکه با اتصال لیگند با رسپتور خود که در سطح سلول قرار دارند و یا کشیده شدن دیواره سلول بازمی‌گردند. در تمام سلول‌هایی که توسط تعامل لیگند ـ رسپتور و یا توسط کشش فعال می‌گردند نمی‌توان گفت که پتانسیل عمل تولید می‌شود. در این سلول‌ها ممکن است جریان رو به داخل کلسیم توسط جریان رو به خارج پتاسیم برابر گردد و در نتیجه تغییر قابل ملاحظه‌أی در پتانسیل غشاء مشاهده نشود. همچنین سلول‌های عضله صاف از نظر تحریک شدن با یکدیگر تفاوت دارند. همان‌طور که در بالا ذکر گردید، بسیاری از سلول‌ها دارای پتانسیلهای غشایی هستند که به طور ریتمیک تغییر می‌یابند، در حالیکه در تعدادی از سلول‌ها پتانسیل غشایی ثابت دارند. بسیاری از سلول‌ها به نوروترانسمیترها، هورمون‌ها، سایر لیگندهایی که با رسپتورهای غشایی خود اتصال می‌یابند پاسخ می‌دهند و بسیاری از سلول‌ها حتی می‌توانند به محرک‌های مکانیکی مثل کشش پاسخ دهند. معمولاً هر نوع از عضلات صاف یکی از رفتارهای فوق را نشان می‌دهد. همچنین سلول‌های عضله صاف از نظر ارتباطی که بین آنها وجود دارند با یکدیگر متفاوت هستند. در بعضی ارگان‌ها مثل روده غشاهای سلولی از طریق اتصالات شکافی با یکدیگر مربوط می‌باشند. این اتصالات در مقابل عبور جریان‌های الکتریکی از خود مقاومت نشان نمی‌دهند. بنابراین، تحریک یک سلول به سرعت در گروهی از سلول‌ها منتشر شده و این گروه سلولی را منقبض می‌نماید.

سلول‌های عضله صاف فاقد توبولهای T تکامل یافته می‌باشند. بعضی از سلولها حاوی سارکوپلاسمیک رتیکولوم بوده که دقیقاً زیر غشاء قرار دارند. بنابراین تحریک غشاء سلول به سرعت به درون سلول منتقل نمی‌گردد. اگر چه ممکن است تحریک غشاء به سرعت به داخل سلول منتقل نگردد، اما اندازه کوچک سلولهای عضله صاف، ممکن است این قابلیت را به آن‌ها بدهد تا با ایجاد حوادثی که منجر به آزاد کردن کلسیم و افزایش آن در داخل سلول می‌شود مکانیزم انقباض را فعال نماید. به عبارت دیگر فقدان سیستم توبول T تکامل یافته ممکن است یکی از دلایل مربوط به این مسئله باشد که چرا انقباضات عضلات صاف در مقایسه با عضله مخطط، آهسته است. بطورخلاصه با مقایسه پتانسیلهای عمل عضله صاف و سایر بافتهای تحریک‌پذیر می‌توان بیان د اشت که درعضله صاف، پتانسیل نیزه مدت زمانی حدود ۱۰ میلی‌ثانیه نشان می‌دهد و توسط تحریک الکتریکی، هورمونها، نوروترانسمیترها و تحریکات خودبخودی در فیبرهای عضلانی صاف بوجود می‌آید. پتانسیلهای عمل کفه در بعضی عضلات صاف احشایی دیده می‌شود. اصولاً در عضلهٔ گوارشی پتانسیلهای عمل ۱۰ تا ۱۰۰۰ برابر بیشتر از پتانسیل عمل در اکثر فیبرهای عصبی طول می‌کشد. تفاوت مهم دیگر بین پتانسیل عمل در عضلهٔ احشایی و فیبرهای عصبی در روش تولید آنهاست. در فیبرهای عصبی دپلاریزاسیون عمدتاً و به طور کامل به دلیل ورود یون سدیم از طریق کانالهای سدیمی وابسته به ولتاژ حساس به TTX صورت می‌گیرد. در حالیکه در عضلات صاف گوارشی، کانالهای کاتیونی علاوه بر سدیم به میزان زیادی به Ca^{2+} نیز نفوذپذیر هستند از اینرو کانالهای سدیمی ـ کلسیمی نامیده می‌شوند . به طورکلی عضلات صاف دارای تعداد زیادی کانالهای کلسیمی وابسته به ولتاژ نسبت به عضلات اسکلتی هستند و کانالهای سدیمی کمتری دیده می‌شود. بنابراین بنظر می‌رسد که در ایجاد پتانسیل عمل، سدیم نقش کمتری دارد. کانالهای کلسیمی چندین بار آهسته‌تر از کانالهای سدیمی باز می‌شوند بهمین دلیل پتانسیل عمل فیبرهای عضلات صاف آهسته‌تر و دارای کفه هستند. پتانسیل عمل در عضلات صاف، از نظر شکل شبیه پتانسیلهای عمل در عضله قلبی بوده با این تفاوت که ممکن است تا چند ده ثانیه نیز طول بکشند. دامنه و طول‌مدت کفه در عضلات صاف تعیین کننده قدرت انقباضی است. در انتروم معده، پتانسیلهای نیزه‌ای بر روی پتانسیل کفه ظاهر می‌شوند.

فعالیت مکانیکی عضله صاف:

واحد انقباضی عضله صاف: پروتئین‌های اصلی شرکت کننده در پدیدهٔ انقباض، در تمام عضلات صاف، پروتئین‌های اکتین و میوزین می‌باشند. همانند عضله مخطط این پروتئین‌ها به صورت فیلامانهای ضخیم و نازک دسته‌بندی می‌گردند. اگر چه تشابهات زیادی بین عناصر انقباضی در عضله صاف و عضله مخطط وجود دارد. اما اختلافات کمی و کیفی نیز وجود دارد. فیلامان نازک عضله صاف از مولکولهای کروی پروتئینی با وزن مولکولی ۵۰ کیلو دالتون تشکیل شده است. تاکنون دو و یا شاید سه ایزوفرم عضله صاف مشاهده شده است. مولکولهای کروی اکتین عمدتاً پلی مریزه شده و تشکیل فیلامان نازک را می‌دهد. اما در بعضی از ایزوفرم‌های عضله صاف، این مولکول‌ها به صورت کروی شکل پلیمریزه نشده ظاهر می‌شوند. هر مولکول میوزین عضله صاف در فیلامان ضخیم شامل دو زنجیره سنگین و چهار زنجیره سبک است. اما هر یک از این مونومرها در هر یک از ایزوفروم‌ها با فیلامان ضخیم موجود در عضله اسکلتی متفاوت است. تصور می‌شود که آرایش فضایی مولکولهای میوزین، به همان صورتی است که د رعضله مخطط می‌باشد. به عبارت دیگر، پلهای عرضی مولکولها، در مجاورت نقاط فعال مولکول‌های اکتین فیلامان نازک قرار می‌گیرد. اگر چه فیلامانهای نازک و ضخیم در سلول‌های عضله صاف وجود دارند، اما نظم و ترتیب قرار گرفتن آنها به آن صورتی نیست که در عضله مخطط مشاهده می‌شود (به فرم سارکومر منظم نشدند) (شکل ۴ـ۸).



شکل ٤ـ٨ مقایسه آرایش فضایی فیلامانهای نازک و ضخیم در عضله مخطط (A) و عضله صاف (B)

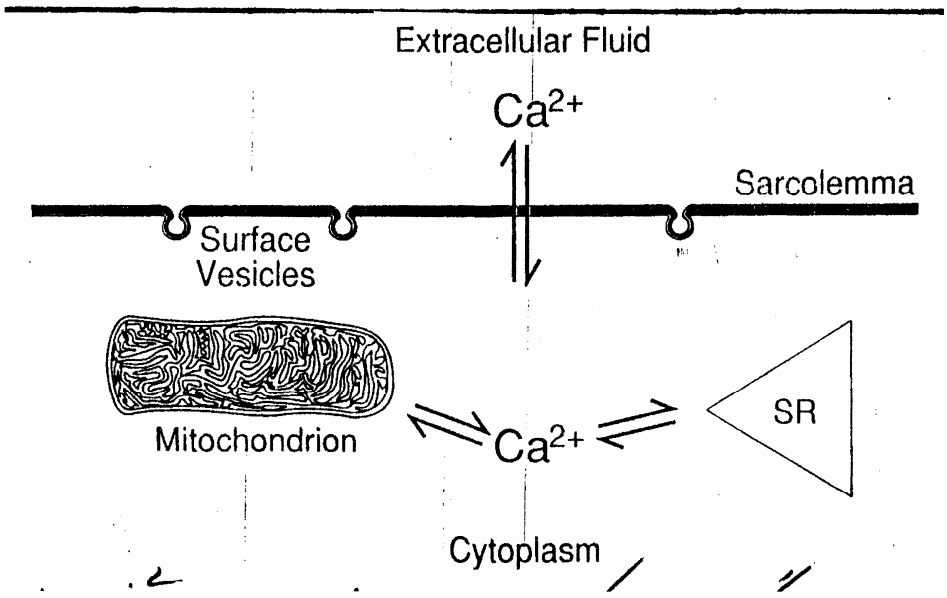
اختلاف بسیار واضح موجود در عضله صاف در مقایسه با عضله مخطط، عدم حضور سارکومر است و به این دلیل عضله صاف در زیر میکروسکوپ نوری، دارای ساختمان هموژن می‌باشد. تعداد فیلامانهای نازک در عضله مخطط بسیار زیادتر از فیلامان‌های ضخیم است به طوری که نسبت آن به صورت ده فیلامان نازک در مقابل یک فیلامان ضخیم است. در حالی که این نسبت در عضله مخطط به صورت دو به یک است. همچنین هر فیلامان نازکی در مجاورت و یا نزدیکی یک فیلامان ضخیم قرار ندارند. در واقع دو گونه تجمع در فیلامان‌های نازک مشاهده می‌شود. در یک نوع از تجمعات، فیلامانهای نازک در ارتباط با فیلامانهای ضخیم می‌باشد و در نوعی دیگر فیلامان‌های نازک در ارتباط با سایر پروتئین‌های متصل شده به اکتین و همچنین در ارتباط با

اسکلت سلولی می‌باشند . در فیلامان‌های نازکی که در ارتباط با عناصر اسکلت سلولی قرار دارند ساختمانی وجود دارد که از نظر آناتومیکی کمی مشابه با خط Z (Z-line) مشاهده شده در عضله مخطط است. اما عمدتاً فیلامان‌های نازک به ساختمان‌های پروتئینی به نام اجسام متراکم (dense bodies) می‌چسبند. فیلامان‌های نازک و ضخیم در سارکومر منظم نمی‌شوند، بهمین دلیل کوتاه شدن در زمان انقباض در محورهای مختلفی از سلول رخ می‌دهد یک فیبر عضله صاف می‌تواند تا بیش از ۵۰ درصد طول خود کوتاه شود. با تمام این تفاوتها اساس مدل انقباض در این عضله مشابه با عضله مخطط است و تابع همان تئوری سر خوردن و یا لغزیدن یک فیلامان روی دیگری به دلیل حضور سیکل پلهای عرضی است.

تعاملهای بیوشیمیایی اکتین و میوزین (اساس مولکولی انقباض):

فعالیت مکانیکی عضله صاف تابع همان قوانین کلی انقباض عضله مخطط یعنی براساس مدل لغزیدن یک فیلامان بر روی دیگری است، اما اختلافاتی نیز وجود دارد. عضله صاف دارای ساختمان‌های اکتین، میوزین و تروپومیوزین بوده اما فاقد تروپونین است. برای انجام انقباض همانند عضله مخطط نیاز به افزایش کلسیم سیتوزول است. منبع کلسیم از یک عضله به عضله صاف دیگر تغییر می‌نماید. در تعدادی از عضلات صاف تعداد زیادی سارکوپلاسمیک رتیکولوم وجود دارد. زمانی که سلول عضلانی صاف تحریک می‌شود یون کلسیم از این شبکه آزاد می‌شود. مکانیزم دقیق آزاد شدن کلسیم هنوز معلوم نیست، اما احتمالاً می‌توان گفت که حداقل دو مکانیزم در این عمل دخالت دارند. در طول تحریک غشاء سلول، یک جریان مختصر رو به داخل کلسیم از طریق کانال‌های کلسیم وجود دارد. این جریان، رو به داخل کلسیمی خود باعث القاء آزاد شدن کلسیم از منابع داخل سلولی می‌گردد. (شکل ۵ـ۸)

به عبارتی ورود کلسیم از طریق کانالهای کلسیمی موجود بر روی غشاء موجب رهایش کلسیم از ذخایر داخل سلولی می‌شود.



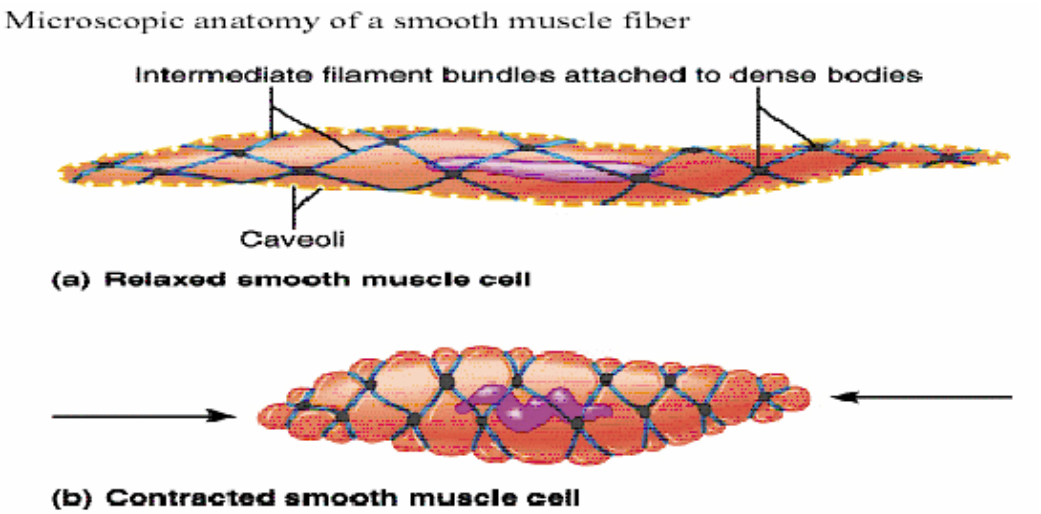
شکل ۵ـ۸ نمایشی از منابع احتمالی کلسیم در عضله صاف جهت انقباض عضلانی

بعلاوه فعال شدن گیرنده توسط بعضی از مواد شیمیایی نیز ممکن است تولید پیامبرهای ثانویه داخل سلولی مثل IP_3 (اینوزیتول تری‌فسفات) را تحریک نماید که آن نیز به نوبه خود منجر به آزاد شدن کلسیم از سارکوپلاسمیک رتیکولوم (SR) می‌گردد. تعدادی از سلول‌های عضله صاف دارای SR نمی‌باشند. این سلول‌ها باید کلسیم موردنیاز خود را برای انجام انقباض از طریق

کانال‌های کلسیمی موجود در غشاء پلاسمایی از خارج سلول تأمین نمایند. باید توجه داشت هیچ عضله صافی SR تکامل یافته‌ای مانند SR عضله مخطط اسکلتی ندارد. بنابراین عضله صاف همانند عضله قلبی برای یک انقباض کامل و یا به عبارتی برای فعال کردن کامل پروتئین‌های انقباضی، وابسته به کلسیم خارج سلولی است. در هر حال به دنبال تحریک عضله صاف، کلسیم داخل سلول افزایش می‌یابد. در داخل سارکوپلاسم، پروتئینی بنام کالمودولین[1] وجود دارد. این پروتئین دارای چهار جایگاه برای کلسیم و یک جایگاه برای منیزیم است. با افزایش کلسیم سیتوزول، کلسیم به این پروتئین متصل گشته و تشکیل کمپلکس Ca-calmodulin را می‌دهد. برای انجام انقباض نه تنها افزایش کلسیم داخل سلول لازم است بلکه باید میوزین نیز فسفریله شود تا خاصیت ATP_{ase} آن فعال گردد. فسفریلاسیون و دفسفریلاسیون سر میوزین نیز در عضله مخطط صورت می‌گیرد اما این عمل برای فعال شدن خاصیت ATP_{ase} میوزین ضروری نیست. در عضله صاف به دنبال تشکیل کمپلکس کلسیم ـ کالمودولین آنزیمی بنام calmodulin-dependent myosin light chain kinase فعال می‌گردد. این آنزیم فسفریلاسیون زنجیره سبک میوزین را بر روی اسید آمینه سرین در موقعیت ۱۹ کاتالیز می‌کند. این فسفریلاسیون منجر به فعال شدن خاصیت ATP_{ase} سر میوزین می‌گردد و واکنش لغزیدن اکتین بر روی میوزین صورت می‌گیرد و انقباض انجام می‌شود. دفسفریلاسیون میوزین توسط فسفاتازهای درون سلول انجام می‌شود. اما باید دانست این امر منجر به رفع انقباض عضله صاف نمی‌گردد. در واقع در اینحالت عضله صاف یک مکانیزم پل چفتی (latch bridge) دارد که پل‌های عرضی میوزین حتی بعد از دفسفریلاسیون همچنان متصل به اکتین باقی می‌مانند تا زمانی که غلظت کلسیم سیتوزول کاهش یابد. این امر منجر به طولانی شدن مدت انقباض بدون صرف انرژی می‌گردد. احتمالاً زمانی رفع انقباض عضله صاف صورت می‌گیرد که کمپلکس کلسیم ـ کالمودولین تجزیه شود و یا مکانیزم دیگری وارد عمل گردد. مجموعه حوادثی که منجر به انقباض و رفع انقباض در عضله صاف می‌گردد بطور خلاصه در زیر آمده است:

مرحله ۱: موج دپلاریزاسیون در طول غشاء از محل اتصال عصب ـ عضله یا از سلولهای مجاور انتشار پیدا می‌کند

مرحله ۲: کلسیم از طریق caveolae وارد سلول و یا از شبکه اندوپلاسمیک رها می‌شود (شکل ۶-۸) .



شکل ٦-٨: نحوهٔ قرار گرفتن فیلامنتهای نازک و ضخیم، اجسام متراکم و کاوئولا و نیز چگونگی منقبض شدن عضلات صاف

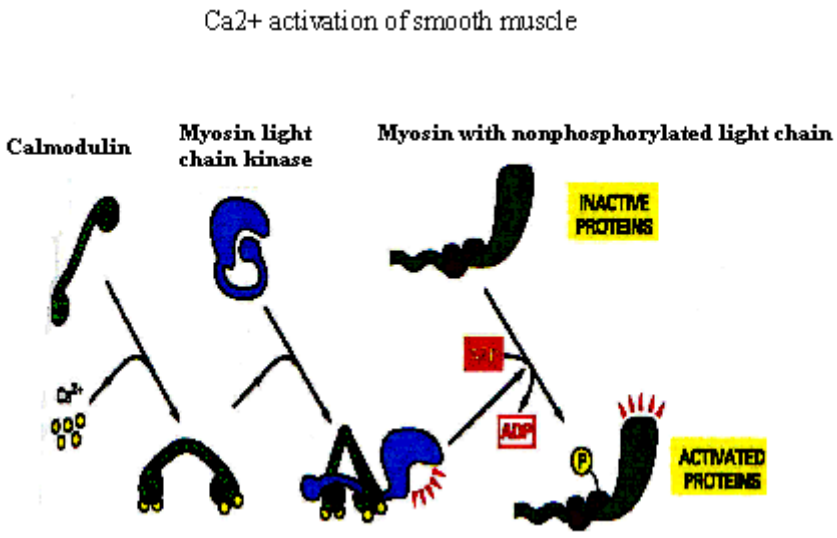
۱. calmodulin

مرحله ۳: کلسیم به کالمودولین (پروتئین اتصالی به کلسیم که مشابه تروپونین عمل می‌کند) باند می‌شود

مرحله ٤: کمپلکس کلسیم ـ کالمودولین، آنزیم myosin light chain kinase (MLCK) را فعال می‌کند

مرحله ٥: ATP برای فسفریله کردن سر میوزین توسط آنزیم MLCK بکار می‌رود (این خاص عضله صاف است)

مرحله ٦: MLCK سرهای میوزین را فسفریله نموده و سرهای میوزین فعال شده اتصال اکتین به میوزین را تسهیل می‌کند. (شکل۷ـ۸)



شکل ۷ـ۸: تنظیم انقباض عضله صاف توسط کلسیم، کالمودولین، cAMP و MLCK

باید متذکر شد که انقباضات در عضله صاف به دو شکل انقباضات فازیک[1] و انقباض تونیک[2] صورت می‌گیرد. در انقباضات فازیک به دنبال انقباض، سریعاً رفع انقباض صورت می‌گیرد در حالیکه در انقباض تونیک، انقباض طولانی و دائم به دلیل مکانیزم latch bridge وجود دارد. انقباض تونیک که انقباض نامنظم و مداوم است توسط جمع شدن توئیچ‌های انقباض مداوم و یا توسط تحریک طولانی عضله صاف بوجود می‌آید.

اما چگونه انقباض خاتمه می‌یابد؟

انقباض طی مراحل زیر خاتمه می‌یابد:

۱ـ کاهش میزان یون کلسیم داخل سلولی

۲ـ کمپلکس کلسیم ـ کالمودولین تجزیه می‌شود

۳ـ آنزیم MLCK غیرفعال می‌شود

٤ـ میوزین فسفاتاز زنجیرهٔ سبک میوزین را دفسفریله می‌کند

٥ـ جایگاه اتصالی روی اکتین پوشیده می‌شود.

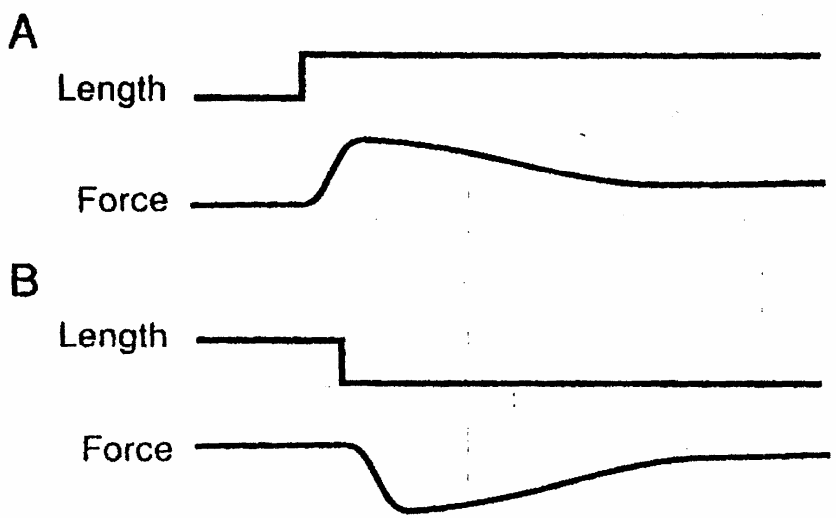
تعدادی از عضلات به محض تحریک شدن منقبض گشته و از انقباض خارج می‌گردند. بسیاری از بافت‌های عضله صاف محتوی نورون‌هایی هستند که حاوی مواد شیمیایی می‌باشند. این مواد در زمان تحریک شدن سلول عصبی آزاد می‌گردند. همچنین بعضی از عضلات صاف را به دلیل خواص غشاء آنها بسیار مشکل بتوان با محرک الکتریکی تحریک نمود با وجود تمام این مشکلات،

۱. phasic cantraction
۲. tonic contraction

هویت و خصوصیت بسیاری از عضلات صاف مشخص شده است. نیروی انقباض در بسیاری از عضلات صاف با تغییر شدت محرک تغییر خواهد کرد، اما مکانیزمی که در بین سلول‌های عضله صاف به کار گرفته می‌شود ممکن است متفاوت باشد. عضله صاف چند واحدی بسیار شبیه به عضله مخطط اسکلتی رفتار می‌کند. یعنی با افزایش شدت تحریک، تعداد بیشتر و بیشتری از سلولهای عضله صاف تحریک شده و شدت انقباض افزایش می‌یابد. عضله صاف تک واحدی مانند عضله قلبی رفتار می‌نماید به عبارت دیگر زمانی که شدت تحریک، آن قدر کافی باشد تا گروه کوچکی از سلول‌ها را تحریک نماید، تحریک قادر است از طریق اتصالات شکافی منتشر شده و سایر سلول‌ها را تحریک نماید.

پاسخ به کشش:

کشش سریع و طولانی‌مدت بسیاری از عضلات صاف منجر به انقباض آن عضله می‌گردد. در بسیاری از موارد حتی در غیاب اعصاب این انقباض صورت می‌گیرد. بنابراین علت انقباض مشابه با عضله مخطط نبوده و ناشی از فعالیت یک رفلکس عصبی نمی‌باشد. احتمال قوی این انقباض ناشی از دپولاریزاسیون غشاء و یا ناشی از باز شدن کانال‌های کلسیمی در اثر کشش می‌باشد. ممکن است با توجه به این پاسخها توضیح داد که چرا ارگانهایی مثل معده، مثانه و آرتریولهای کوچک در مقابل ایجاد اتساع در این ارگانها منقبض شده و با اتساع حاصل مخالفت نمی‌نمایند. در تعدادی از عضلات صاف به ویژه آنهایی که در دیواره عروق خونی بزرگ قرار دارند یک کشش سریع، سبب افزایش موقتی در میزان نیروی موجود در دیواره، می‌گردد. اما این افزایش به سرعت توسط شل شدن (relaxation) دیواره به سمت همان نیروی اولیه موجود در دیواره می‌رود. این پاسخ به نام stress relaxation اطلاق می‌گردد (شکل ۹ـ۸)

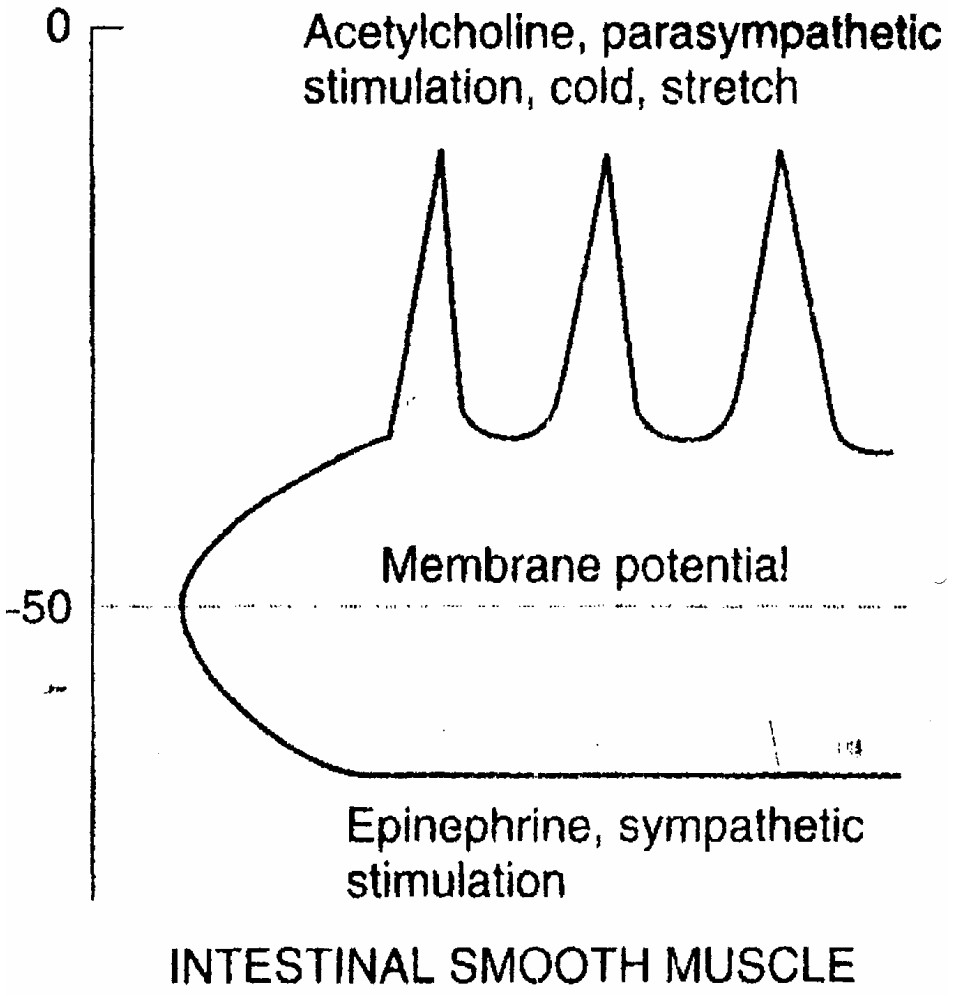


شکل ۹ـ۸ تغییر میزان نیروی موجود در دیواره عضله در صورت کشیده شدن و یا کوتاه شدن عضله

عکس این عمل یعنی reverse stress relaxation زمانی اتفاق می‌افتد که عضله کوتاه شود. در این حالت با کوتاه شدن عضله در ابتدا میزان نیرو در دیواره کاهش یافته و سپس به مقدار اولیه بازمی‌گردد. اینچنین پاسخهایی به عروق خونی بزرگ این اجازه را می‌دهد تا با حجم‌های مختلف خون که دریافت می‌نماید تطابق یافته و فشار ترانسمورال را ثابت نگاه دارد.

پاسخ به تحریک عصبی: تنوع بسیار زیادی از نظر نوع و شدت عصب‌گیری در بین عضلات صاف در بدن وجود دارد. برای مثال عضله صاف مجرای معدی ـ روده‌ای توسط شاخه‌های سمپاتیک و پاراسمپاتیک سیستم عصبی اتونوم، عصب‌گیری می‌شود. همچنان که این عضله توسط اعصاب پس‌عقده‌ای از سیستم عصبی اینتریک نیز عصب می‌گیرد. از طرف دیگر بسیاری از عروق

خونی فقط عصب‌گیری سمپاتیک دارند. علاوه بر این اختلافات پاسخ به یک نوروترانسمیتر مشخص از یک عضله صاف به عضله دیگر متفاوت است. برای مثال نوراپی‌نفرین سبب انقباض مشخص عضله صاف عروقی می‌گردد. اما همین نوروترانسمیتر سبب مهار عضلات معدی ـ روده‌ای می‌گردد. همچنین بسیاری از عضلات صاف، به نوروترانسمیترها پاسخ می‌دهند حتی اگر توسط عصب محتوی آن ترانسمیتر عصب‌گیری نگردند. پس جای تعجبی نیست که دریابیم، عدم کارایی سیستم عصبی اتونوم و عوامل فارماکولوژیکی که عمل این سیستم عصبی را تغییر می‌دهد، به طور واضحی اعمال بسیاری از بافت‌های عضله صاف را به صورتهای مختلف تحت تأثیر قرار می‌دهد. عضله صاف از چند نقطه نظر در پاسخ به محرک‌های عصبی با عضله مخطط تفاوت دارد. در عضله مخطط اسکلتی عصب‌گیری شده، یک ایمپالس عصبی منجر به افزایش مقدار کافی نوروترانسمیتر (استیل‌کولین) گشته که آن نیز به نوبه خود پتانسیل صفحه انتهایی را بوجود آورده و این پتانسیل می‌تواند منجر به پتانسیل عمل و در نهایت تولید انقباض گردد. در مورد عضله صاف عصب‌گیری شده، انواع زیادی نوروترانسمیتر مثل استیل‌کولین، نوراپی‌نفرین و ... وجود دارد هر ایمپالس عصبی منجر به پاسخ مکانیکی عضله نخواهد شد و ممکن است پاسخ غشاء سلول عضله صاف، یک دپولاریزاسیون و یا یک هیپرپولاریزاسیون باشد. (شکل ۱۰ـ۸)



شکل ۱۰ـ۸ اثرات تحریک سمپاتیک و پاراسمپاتیک بر روی عضله صاف

همچنان که در شکل ۱۰–۸ نشان داده شده است، زمانی عضله صاف روده در معرض نوراپی‌نفرین یا اپی‌نفرین قرارمی‌گیرد،ثبت پتانسیل داخلی سلول به صورت in vitro نشان می‌دهد که معمولاً پتانسیل غشاء بزرگتر می‌شود و تعداد پتانسیل‌های عمل کاهش یافته و عضله شل می‌شود. نوراپی‌نفرین یک میانجی شیمیایی است که از انتهاهای اعصاب سمپاتیک (نورآدرنرژیک) آزاد می‌گردد و تحریک این اعصاب در عضله صاف دیواره لولهٔ گوارش منجر به ایجاد پتانسیل‌های مهاری می‌گردد و به این ترتیب موجب مهار انقباض عضله صاف در این نواحی می‌شود. نوراپی‌نفرین اثرات خود را از طریق دو گیرنده آلفا (α) و بتا (β) اعمال می‌نماید. عمل آن از طریق گیرنده β که سبب کاهش نیروی انقباضی می‌شود از مسیر آدنوزین مونوفسفات حلقوی (c- AMP) اعمال می‌گردد و این میانجی سبب افزایش مقدار کلسیم باند شده در سلول و در نتیجه کاهش کلسیم آزاد سیتوزول می‌گردد. عمل نوراپی‌نفرین از طریق گیرنده α نیز سبب مهار انقباض می‌گردد که این عمل از طریق افزایش خروج کلسیم از سلول‌های عضله صاف اعمال می‌گردد. استیل‌کولین دارای اثر متضاد نوراپی‌نفرین بر روی پتانسیل غشاء و فعالیت انقباضی عضله صاف روده است. به طوریکه موجب کاهش پتانسیل غشاء (شکل ۱۰ـ۸) و افزایش تعداد پتانسیل‌های عمل می‌گردد. در این حالت شدت انقباض و تعداد انقباضات عضله بیشتر خواهد شد. اثر Ach توسط فسفولیپاز C و IP_3 اعمال می‌گردد. این دو پیامبر ثانویه منجر به افزایش کلسیم داخل سیتوزول می‌گردند. تحریک سیستم عصبی پاراسمپاتیک منجر به آزاد شدن Ach و از طریق اتصال به گیرنده‌های خود موجب تحریک آنزیم فسفولیپاز C و نهایتاً تشکیل IP3 شده که خود می‌تواند موجب افزایش غلظت کلسیم داخل سلول شود.

پاسخ به مواد شیمیایی موجود در گردش‌خون و موادی که به طور موضعی آزاد می‌گردند:

بسیاری از عضلات صاف علاوه بر پاسخ به نوروترانسمیترهایی مثل نوراپی‌نفرین و Ach به بسیاری از هورمون‌ها، پاراکرینها و محصولات متابولیکی بافتی پاسخ می‌دهند. چند مثال زیر این مسئله را توضیح می‌دهد که عمل بسیاری از سیستم‌های بدن به این نحو تحت تأثیر قرار می‌گیرد:

۱ـ در سیستم قلبی ـ عروقی، اپی‌نفرین و آنژیوتانسین موجود در گردش‌خون، سبب انقباض عضله صاف عروقی می‌گردد، در صورتی که متابولیت‌های موضعی مثل آدنوزین سبب اتساع آرتریولها می‌گردد.

۲ـ رشد و فعالیت انقباضی عضله صاف رحم توسط هورمونهای استروژن و پروژسترون تحت تأثیر قرار می‌گیرد. همچنین اعتقاد بر این است که شروع زایمان با تغییرات هورمونی همراه است که منجر به انقباض عضلات صاف رحم می‌شود.

۳ـ عضله صاف مجاری هوایی به شدت در پاسخ به آزاد شدن موضعی هیستامین منقبض می‌گردد و زمانی که سطح گردش‌خونی اپی‌نفرین افزایش یابد شل می‌شود.

٤ـ فیلتراسیون گلومرولی و بازجذب لوله‌ای مایع به شدت توسط وضعیت انقباضی عضله صاف آرتریولی آوران و وابران کلیه تحت تأثیر قرار می‌گیرد.

بالانس انرژی در عضله صاف:

در عضله صاف مثل عضله مخطط، در بسیاری از فرایندها نیاز به ATP می‌باشد. برای مثال فعالیت پروتئین انقباضی، سیکل پل‌های عرضی، برداشت و خروج کلسیم از داخل سلول، فعالیت الکتریکی غشاء هر چند از جهات بسیاری، در دو عضله صاف و مخطط مشابه هستند اما اختلافات کیفی و کمی وجود دارد. یک فرایند مصرف کنندهٔ ATP در عضله صاف ممکن است ضروری باشد در حالیکه در عضله مخطط دارای اهمیت چندانی نمی‌باشد. به طور مثال همان‌طور که قبلاً اشاره شد فعالیت پروتئین‌های انقباضی در عضله صاف و نه در عضله مخطط با فسفریلاسیون زنجیره سبک میوزین همراه است. این فرایند نیاز به ATP دارد. با یکبار فسفریله شدن زنجیره سبک میوزین، پل‌های عرضی می‌توانند چندین بار در سیکل انقباض شرکت کنند و هر سیکل انقباض نیاز به یک ATP دارد. در نگاه اول به نظر می‌رسد که ATP بیشتری در طول روند انقباض عضله صاف نیاز است. اما واقعیت عکس آن است و در مقایسه با عضله مخطط ATP کمتری توسط عضله صاف مصرف می‌شود تا نیرویی معادل نیروی انقباضی موجود در عضله مخطط در عضله صاف به وجود آید. در واقع سرعت هیدرولیز ATP (ایجاد ADP و P_i) در عضلات صاف

۱/۳۰۰ عضلات مخطط است. بنابراین عضلات صاف می‌توانند با صرف همان مقدار انرژی، حدود سیصد برابر (از نظر زمانی) طولانی‌تر و برای مدت بیشتری بهم متصل باشند و همانطور که قبلاً گفته شد این پدیده مکانیزم پل چفتی (Latch bridge) نامیده می‌شود. ارتباط این مسئلهٔ اقتصادی تا حدودی مربوط به ایزوفرم‌های میوزین در عضله صاف است. این ایزوفرم‌ها دارای فعالیت پایین ATP_{ase} هستند که سرعت آهسته انقباض را بدنبال دارد، اما تا حدودی عضله صاف را قادر می‌نماید تا با مصرف کم ATP، نیروی انقباضی را توسعه دهد. همچنین تعداد زیادی از عضلات صاف این توانایی را دارند که یک انقباض تونیک را حفظ نمایند و این عمل را با مصرف ATP کمتر در مقایسه با مصرف آن در مراحل ابتدایی انقباض انجام دهند. در طول مراحل اولیهٔ افزایش و رشد نیروی انقباضی، سرعت فسفریلاسیون میوزین و سیکل پل‌های عرضی نسبتاً بالا است. اما در طول فازهای تونیک انقباض، سرعت فسفریلاسیون میوزین و سیکل پلهای عرضی کاهش می‌یابد. در صورتی که نیروی انقباضی و توسعه آن در حد بالا باقی می‌ماند. پس نیرو با حداقل مصرف ATP باقی می‌ماند. پایه و اساس این مسئله اقتصادی شناخته نشده است. همانند عضله مخطط، عضلات صاف نیز از فرآیند فسفریلاسیون اکسیداتیو و گلیکولیز جهت تولید ATP استفاده می‌کنند. اهمیت هر فرایند از عضله صاف به عضله صاف دیگر تغییر می‌یابد. به عبارتی در بعضی از عضلات صاف وابستگی به اکسیژن بیشتر از عضلات صاف دیگر است.

جدول زیر خلاصه‌ای از مقایسهٔسلولهای عضلانی اسکلتی، قلبی و صاف را نشان می‌دهد.

خلاصه: مقایسهٔ سلولهای عضلانی اسکلتی، قلبی و صاف:

عضلات اسکلتی	عضلات قلبی	عضلات صاف
۱ـ مخطط هستند و اکتین و میوزین به فرم سارکومر قرار گرفتند	۱ـ مخطط‌اند، میوزین و اکتین به فرم سارکومر قرار دارند.	۱ـ مخطط نیستند، اکتین بیش از میوزین وجود دارد. اکتین در اجسام متراکم قرار دارد
۲ـ SR و TT بخوبی تکامل یافته و گسترده است	SR و TT به طور متوسط گسترش یافته‌اند	SR تکامل کافی نیافته است و TT وجود ندارد
۳ـ محتوی تروپونین در فیلامنتهای نازک هستند	محتوی تروپونین در فیلامنتهای نازک هستند	۳ـ حاوی پروتئینی اتصالی به کلسیم یعنی کالمودولین هستند که احتمالاً در فیلامنتهای ضخیم قرار دارد
۴ـ کلسیم از SR به سارکوپلاسم رها می‌شود	Ca^{2+} از SR آزاد و از مایع خارج سلولی از طریق کانالهای کلسیمی وارد سلول می‌شود	Ca^{2+} از مایع خارج سلولی، SR و احتمالاً میتوکندری وارد سلول می‌شود
۵ـ بدون تحریک عصبی منقبض نمی‌شود و اگر عصب وارده بر سلول عضلانی آسیب ببیند عضله اسکلتی دچار آتروفی (تحلیل) می‌شود	بدون تحریک عصبی نیز منقبض می‌شود پتانسیل عمل در سلولهای مولد ضربان قلب تولید می‌شود	بدون عصب هم تحریک می‌شوند (عضلات صاف احشایی). عضلات صاف احشایی پتانسیلهای مولد ضربان تولید می‌کنند. اگر عصب از بین برود hypersensitivity به تحریک نشان می‌دهند
۶ـ فیبرهای عضلانی به طور مستقل تحریک می‌شوند و فاقد اتصالات شکافدارند	اتصالات شکافداری در دیسکهای بینابینی وجود دارند و عضله قلبی به عنوان سن‌سی‌تیوم عمل می‌کند	اتصالات شکافدار دیده می‌شود در عضلات صاف احشایی یا تک‌واحدی و به صورت سن‌سی‌تیوم عمل می‌کند
۷ـ از نظر سرعت انقباض سریع است	از نظر سرعت انقباض متوسط است	از نظر سرعت انقباض آهسته است
۸ـ دورهٔ تحریک‌ناپذیری کوتاهی دارد	دورهٔ تحریک‌ناپذیری طولانی ندارد	—
۹ـ چند هسته‌ای است	تک هسته‌ای است	تک هسته‌ای است
کنترل انقباضی از طریق عصب صورت می‌گیرد	به طور خودبخودی ضربان دارد ولی توسط عصب (اعصاب اتونومیک) تعدیل می‌شود	توسط اعصاب، هورمون‌ها و کشش تحریک می‌شوند

فصل نهم

فـصل نهـم

پیام‌رسانی سلولی[۱]

اهداف

در انتهای این فصل باید بتوانید:

- پیام رسانی و انواع آن را بشناسید.
- چگونگی فعال شدن پروتئین G را توضیح دهید.
- انواع پیامبرهای ثانویه را دسته‌بندی نمائید.
- چگونگی عمل پیامبرهای ثانویه را تشریح نمائید.
- پیام‌رسانی توسط فسفریلاسیون گیرنده را توضیح دهید.
- اثر پروتئین‌های G را بر روی کانال بحث نمائید.
- اثر نوکلئوتیدهای حلقوی را بر روی کانال بشناسید.
- اهمیت فرایند پیام‌رسانی را درک نمائید.

سلولها به طور ثابت از طریق مستقیم و یا از طریق پیامبرهای شیمیایی همچون هورمون، نوروترانسمیتر و یا نورومدولاتور با یکدیگر ارتباط دارند. برقراری ارتباط از طریق سیگنالهای خارج سلولی معمولاً شامل ۵ مرحله است:

۱ـ سنتز مواد شیمیایی

۲ـ رهایش ملکولهای سیگنالینگ توسط سلول پیام دهنده

۳ـ انتقال سیگنال به ملکول هدف

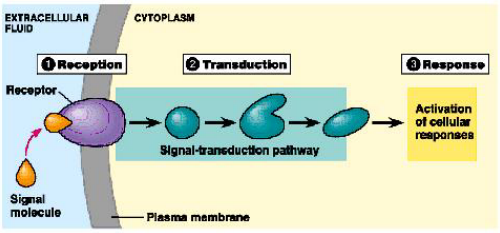
٤ـ دریافت سیگنال توسط پروتئین گیرنده

۵ـ تغییر در متابولیسم سلولی یا بیان ژن

پیام‌رسانی سلولی فرایندی است که یک سیگنال شیمیایی (لیگاند) تغییر متابولیک درون سلولی را بوجود می‌آورد. سلولها ناچار به برقراری ارتباط با یکدیگر به منظور هماهنگ نمودن فعالیتهای خود هستند بهمین منظور سیگنالهای مختلفی را اعم از شیمیایی، مکانیکی، الکترومغناطیس و غیره را دریافت می‌نمایند. سیگنال شیمیایی (لیگاند) می‌تواند هورمون (ملکول سنتز شده توسط غدد درون‌ریز، که بداخل گردش خون رها شده و سلولهای هدف را در سراسر بدن می‌تواند تحت تأثیر قرار دهد) و یا یک نوروترانسمیتر (سیگنال شیمیایی آزاد شده از پایانه‌های آکسونی اعصاب) و یا یک نورمدولاتور باشد. سه مرحله اصلی در سیگنالینگ سلولی وجود دارد. این مراحل شامل : ۱ـ دریافت پیام (reception) ۲ـ انتقال پیام (Transduction) ۳ـ پاسخ (response) است.

فرآیندی که در آن سیگنال بر روی سطح سلول به پاسخ سلولی خاصی تبدیل می شود، مسیر انتقال سیگنال (Signal Transduction Pathway) نامیده می‌شود (شکل ۱ـ۹).

۱. cell signaling

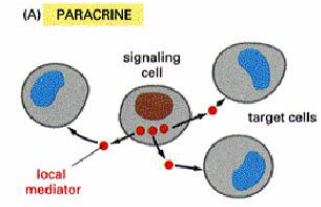


شکل ۱ـ۹: نمایشی از مسیر انتقال سیگنال

موجودات پر سلولی، رهایش ملکولهای سیگنالینگ خاصی که هدف سایر سلولهاست را آزاد می‌کنند. بعضی سلولهای انتقال دهنده، ملکولهای تنظیم کنندهٔ موضعی (Local regulators) را رها می‌کنند که می‌تواند فعالیت سلولهای مجاور خود را تحت تأثیر قرار دهند.

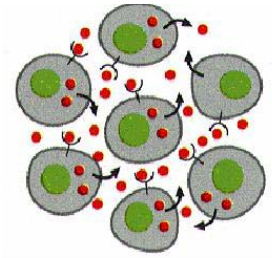
به طور کلی سه نوع سیگنالینگ وجود دارد:

۱ـ سیگنالینگ پاراکرین (Paracrine): این نوع سیگنالینگ وقتی رخ می‌دهد که تعداد زیادی سلول به طور همزمان محرکی را دریافت و به ملکولهای تنظیم کننده موضعی که توسط سلولی که در مجاورشان قرار دارد پاسخ می‌دهند (شکل ۲ـ۹).



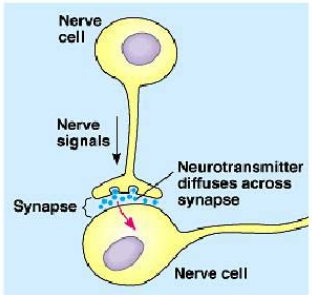
شکل ۲ـ۹: نحوهٔ انجام سیگنالینگ پاراکراین

۲ـ سیگنالینگ اتوکراین (Autocrine) : در این نوع سیگنالینگ، ملکولهای تنظیم کننده موضعی بر روی خود سلول رها کننده اثر می‌گذارد (شکل ۳ـ۹). به عبارت دیگر در سطح سلولهای ترشح کننده مواد موضعی گیرنده‌هایی برای این مواد هستند.



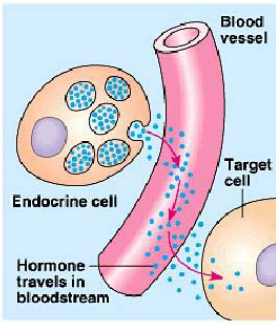
شکل ۳ـ ۹۹: نحوهٔ انجام سیگنالینگ اتوکراین

۳ـ سیگنالینگ سیناپتیک: یک سلول عصبی نوروترانسمیتر (میانجی عصبی) را آزاد می‌کند که می‌تواند انتشار یابد و بر روی سلول دیگری که در نزدیک سلول رها کننده میانجی عصبی است قرار گیرد و تغییراتی را در سلول مزبور بوجود آورد (بـه مبحـث انتقـال سیناپسی مراجع شود، شکل ۴ـ۹)



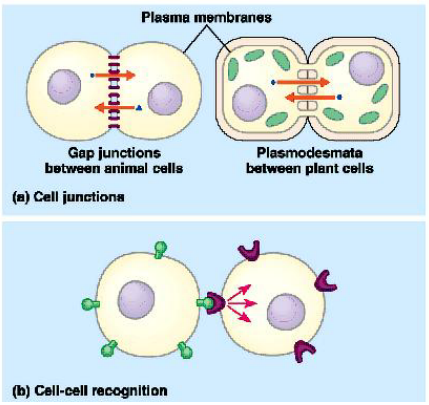
شکل ٤ـ ۹: سیگنالینگ سیناپتیک

٤ـ سیگنالینگ اندوکراین: گیاهان و حیوانات، هورمونهایی را بعنوان سیگنال یا پیام که می‌تواند به فواصل دورتر انتقال یابـد بکـار می‌برند (شکل ۵ـ۹). در گیاهان، هورمونها را از جمله هورمون گیاهی اتیلن (C_2H_4) که یـک ملکـولی گـازی اسـت و در رشـد و رسیدن میوه نقش دارد از طریق آوندهای خود انتقال می‌دهند و در بعضی موارد این مواد از طریق انتشار در هوا منتشر می‌شـود. در حیوانات، سلولهای اندوکرین خاصی، هورمونها را بداخل گردش خون آزاد می‌کند و بر روی سلولهای هدف سایر بخشهای بدن اثـر می‌گذارد.



شکل ۵ـ۹: مکانیزم انجام سیگنالینگ اندوکراین

۵ـ سیگنالینگ می‌تواند از طریق ارتباط مستقیم سلولها نیز صورت گیرد. در این نوع پیام‌رسانی، مواد سیگنالینگ (پیامرسان) در سینوزول حل شده و می‌توانند آزادانه بین سلولهای نزدیک هم از طریق کانالهای خاصی (اتصالات شکافدار) عبور نمایند (شکل ۶ـ۹).



شکل ٦ـ ۹۹: چگونگی انجام سیگنالینگ از طریق اتصالات شکافدار

سلولی که هدف یک سیگنال شیمیایی قرار می‌گیرد، پروتئین گیرنده‌ای در سطح غشاء خود دارد که می‌تواند ملکول سیگنال را شناسایی نماید. شناسایی وقتی رخ می‌دهد که سیگنال به جایگاه، اختصاصی خود بر روی گیرنده سلولی متصل شود. وقتی لیگاند (ملکول کوچکی که به طور اختصاصی به ملکول بزرگ پروتئین سطح سلولی باند می‌شود) به پروتئین گیرنده متصل می‌شود، پروتئین گیرنده دستخوش تغییرات ساختمانی می‌شود. این امر باعث فعال شدن گیرنده می‌شود به طوریکه با سایر ملکولهای داخل سلولی تعامل (interaction) نشان می‌دهد. اکثر ملکولهای پیامرسان، ملکولهای محلول در آبند و بدلیل اینکه ملکولهای بزرگی هستند قادر به عبور از غشاء نیستند و تنها پس از اتصال به گیرنده‌های سطح غشایی می‌توانند فعالیتهای سلولی را تحت تأثیر قرار دهند.

تعداد زیادی مولکولهای پیام‌رسان در خارج سلول وجود دارد که به گیرنده‌های پروتئینی در غشاء سلول اتصال می‌یابند و تعدادی نیز وجود دارد که از غشاء سلول عبور کرده و به گیرنده‌های پروتئینی داخل سیتوزول اتصال می‌یابند. این گونه مولکولها را که به

گیرنده‌های پروتئینی خاص متصل می‌شوند به نام لیگند (ligand) اطلاق می‌کنند . گیرنده‌هایی غشایی را که لیگند به آنها متصل می‌شود به سه گروه اصلی می‌توان تقسیم‌بندی نمود:

۱ـ گیرنده‌هایی که در ارتباط با کانالهای یونی می‌باشند (ion channel receptors) : در واقع قسمتی از ساختمان این گیرنده‌ها را کانال‌های یونی تشکیل می‌دهند. به عبارتی در وسط ملکول گیرنده منفذی برای عبور یونها پس از اتصال لیگاند به گیرنده تشکیل می‌شود مانند برخی گیرنده کانالهای یونی که توسط نوروترانسمیترها فعال می‌شوند[۱] این گیرنده‌ها بویژه در انتقال پیام‌های سریع سیناپسی شرکت دارند. از جمله می‌توان به کانال گیرنده نیکوتینی که در محل اتصال عصب ـ عضله وجود دارد اشاره نمود.

۲ـ گیرنده‌هایی که در ارتباط با پروتئین‌های G قرار دارند[۲] در این مورد، ابتدا اتصال لیگند به گیرنده، سبب فعال شدن پروتئینهایی بنامGTP- binding proteins در غشاء سلول می‌گردد. سپس فعالیت این G پروتئین‌ها وقایع داخل سلولی ؟؟؟ را بدنبال خواهد داشت که در ادامه به آن پرداخته می‌شود.

۳ـ گیرنده‌هایی که در ارتباط با فعالیت آنزیمی هستند: در این حالت اتصال لیگند به گیرنده، سبب فعال شدن آنزیم‌هایی در غشاء می‌شود و یا خود گیرنده دارای خاصیت آنزیمی است که با اتصال لیگند به آن، فعال می‌شود.

در هر یک از موارد فوق اتصال لیگندها به گیرنده‌های سطحی غشاء سلول سبب می‌شود تا پروتئین گیرنده تغییر شکل فضایی داده و با فعال کردن یکی از مسیرهای فوق منجر به تشکیل و یا آزادسازی یک پیام داخل سلولی شود که به نوبه خود می‌تواند متابولیسم و یا عملکرد سلول را تحت تأثیر قرار می‌دهد. مولکولهای پیام‌رسان داخل سلولی را پیامبرهای ثانویه گویند.

مکانیسم ساخته شدن پیامبرهای داخل سلولی:

بطور خلاصه می‌توان گفت، پیامبرهای داخل سلولی توسط دو مکانیزم مختلف تولید می‌شوند:

۱ـ فعال شدن یک آنزیم از طریق گیرنده و تولید پیامبر ثانویه از طریق عمل کاتالیزوری آن آنزیم

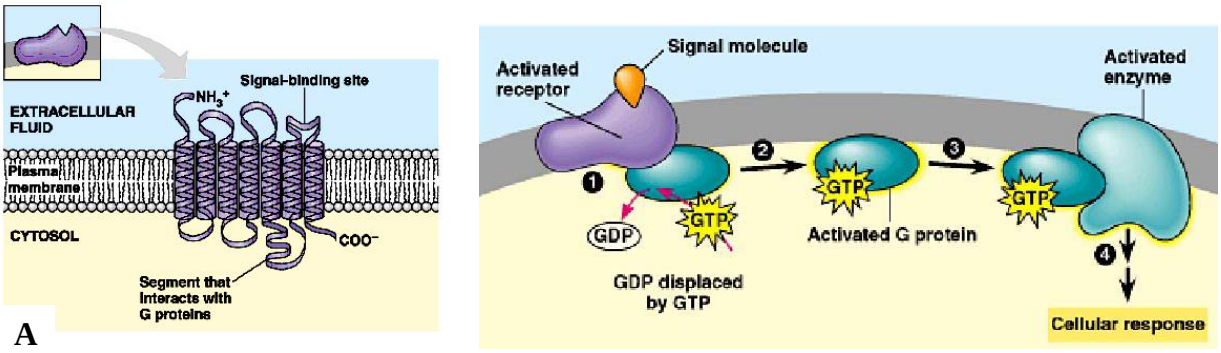
۲ـ باز و بسته شدن کانالهای یونی در غشاء سلول.

• پروتئین‌های G:

گیرنده‌های کوپل به G پروتئین: این گیرنده‌ها شامل گیرنده پروتئینی کوپل به G پروتئین واقع در سطح غشاء سیتوپلاسمی است. گیرنده شامل ۷ مارپیچ α است که از عرض غشاء عبور می‌کنند. ملکولهای پیامرسان مؤثر شامل اپی‌نفرین، سایر هورمونها و بعضی از میانجی‌های عصبی است. G پروتئین در سلول به عنوان یک سوئیچ (کلید) روشن و خاموش عمل می‌کند. اگر GDP به آن باند باشد، G پروتئین غیرفعال (خاموش) است و وقتی GTP به آن باند می‌شود به فرم فعال (روشن) تغییر میابد (شکل ۷ـ۹). G پروتئین بین حالت خاموش و روشن تغییر پیدا می‌کند. G پروتئین هم‌چنین می‌تواند به عنوان یک آنزیم GTP_{ase} نیز عمل نماید و GTP را بشکند. سیستم‌های گیرنده G پروتئین توزیع گسترده‌ای در سراسر بدن دارند و تنوع قابل‌توجهی از نظر عملکرد نیز نشان می‌دهند. G پروتئین‌ها هم‌چنین در خلال رشد و نمو جنینی و سیستم‌های حسی نیز نقش مهمی را ایفا می‌کنند. بیماریهای انسانی متعددی وجود دارد که حاصل فعالیت باکتریایی است که با عملکرد G پروتئین‌ها تداخل پیدا می‌کند. از جمله می‌توان به وبا و یا سیاه‌سرفه اشاره نمود. حداقل تاکنون ۲۰ نوع G پروتئین شناسایی شده است که عمدتاً براساس اثرات آنها را می‌توان به انواع تحریکی یا مهاری تقسیم‌بندی نمود.

۱.Tranmitter gated ion channels

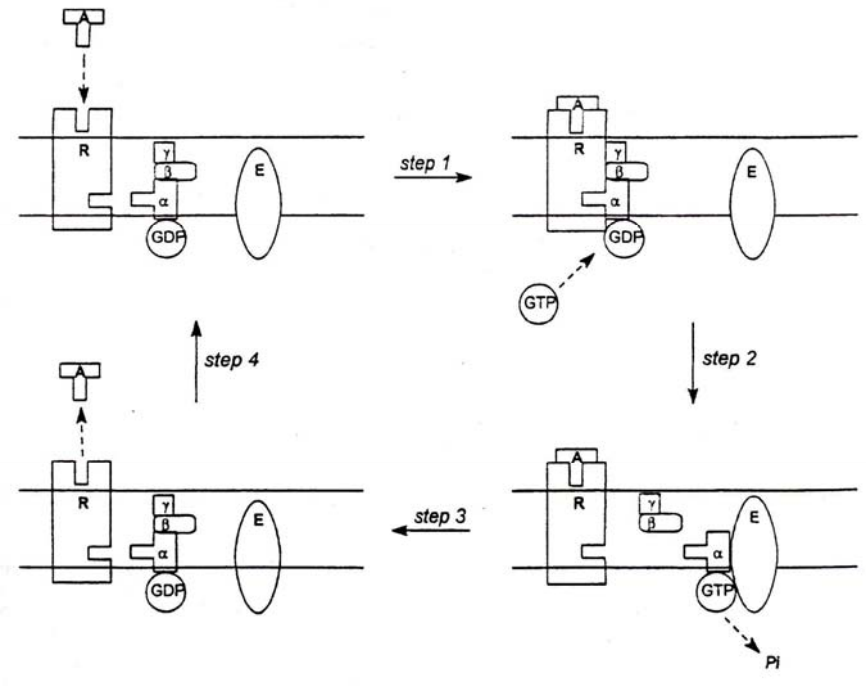
۲. G-protein linked receptors



شکل ۷ـ۹: ساختمان گیرنده‌های کوپل به G پروتئین

در بسیاری از حالتها، به دنبال اتصال لیگند به گیرنده، پروتئین G بعنوان عامل ارتباط دهندهٔ بین رسپتور و آنزیم تولید کنندهٔ پیـامبر ثانویه عمل می‌نماید.

پروتئین‌های G به سطح داخلی غشاء متصل شده‌اند و از سه زیر واحد α ، β و γ تشکیل شده‌اند که مکان اتصال گوانین نوکلئوتید و فعالیت GTP_{ase} در زیر واحد α قرار دارد. چگونگی فعال شدن پروتئین G بدنبال اتصال لیگند بـه رسـپتور در شـکل ۸ـــ۹ آمـده است.



شکل ۸ـ۹ فعال شدن و غیرفعال شدن پروتئین G بدنبال اتصال لیگند به رسپتور

در زمانی که پروتئین G در شکل غیرفعال خود قرار دارد، به گیرنده متصل نبوده و GDP (گوانوزین دی‌فسفات) به زیر واحد α آن متصل می‌باشد. با اتصال لیگند به گیرنده، گیرنده تغییر شکل فضایی پیدا کرده که به نوبه خود اجازه می‌دهد تا پروتئین G به گیرنده متصل شود. در چنین شرایطی پروتئین G تجزیه شده، بطوریکه GDP از زیر واحد α جدا و به جای آن GTP (گوانوزین‌تری‌فسفات) به این زیر واحد متصل می‌شود و کمپلکس $\beta\gamma$ تشکیل می‌شود. G_α-GTP با اتصال به آنزیم‌های خاص سبب فعال و مهار شدن آنها شده که آن نیز به نوبه خود، منجر به تولید و یا مهار سنتز پیامبرهای ثانویه می‌گردد. عمل G_α - GTP کوتاه‌مدت است، زیرا فعالیت GTPase واحد α سبب شکسته شدن GTP به GDP می‌گردد. در اینحالت G_α - GDP غیرفعال تشکیل شده که مجدداً به دی‌مر $G\beta\alpha$ اتصال یافته و G پروتئین تری‌مریک را بوجود می‌آورد .

• آدنوزین مونوفسفات حلقوی بعنوان پیامبر ثانویه:

بسیاری از سیگنالهای خارج سلولی توسط تغییر فعالیت آنزیم آدنیلات سیکلاز اعمال می‌گردد. این آنزیم تشکیل آدنوزین مونوفسفات حلقوی (c-AMP) را از آدنوزین‌تری‌فسفات (ATP) کاتالیز می‌نماید. بدنبال اتصال لیگند به گیرنده و فعال شدن پروتئین G، فعالیت این آنزیم تنظیم می‌گردد.

دو نوع G پروتئین در تنظیم این آنزیم شرکت دارند که شامل:

۱ـ پروتئین Gs : G پروتئین تحریکی است و باعث افزایش فعالیت آدنیلات سیکلاز غشایی می‌گردد.

۲ـ پروتئین Gi : G پروتئین مهاری است و فعالیت آدنیلات سیکلاز را مهار می‌نماید.

هر دو پروتئین G_s و G_i دارای زیر واحدهای γ و β یکسان هستند اما زیرواحد α در آنها متفاوت است و توسط سموم باکتریایی به شرح زیر تفکیک می‌شوند:

سم وبا (cholera toxin) ، بطور آنزیماتیک، سبب مهار فعالیت GTP_{ase} در G_s می‌شود و اجازه می‌دهد تا G_s فعال باقی مانده و بطور دائم، آدنیلات سیکلاز را فعال نماید.

حل آنکه سم سیاه‌سرفه[۱] (pertussis toxin)، بطور دائم، پروتئین G_i را مهار می‌کند و بنابراین، مهار آنزیم آدنیلات سیکلاز توسط G_i صورت نمی گیرد. بطور خلاصه می‌توان گفت: با اتصال لیگند به گیرنده، و فعال شدن پروتئین G_s، آدنیلات سیکلاز فعال شده سطح c-AMP سیتوزول افزایش می‌یابد و به عکس، بدنبال فعال شدن G_i، آدنیلات سیکلاز مهار شده و سطح c-AMP سیتوزول کاهش می‌یابد.

تغییر غلظت درون سلولی c-AMP، سبب پاسخ‌های متفاوت در سلولهای مختلف می‌شـــود.(جدول ۱ـ۹)

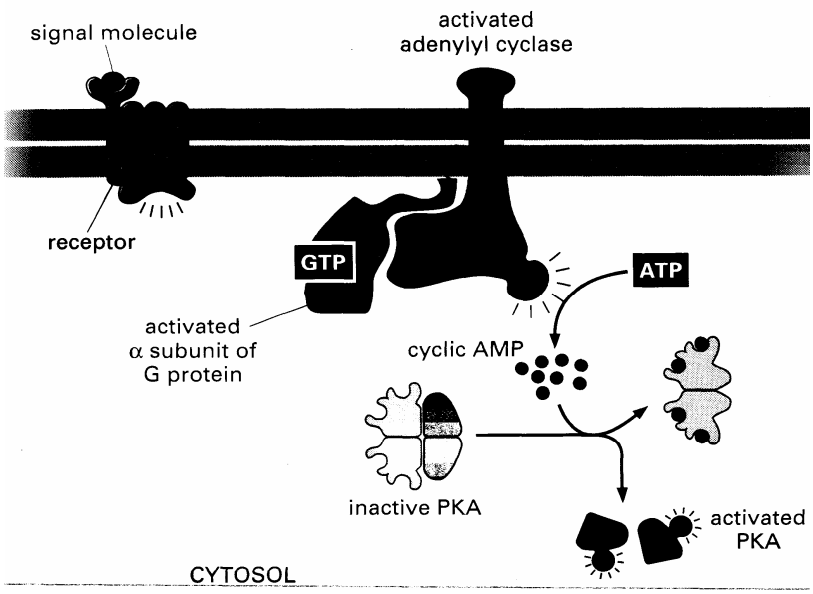
۱. Whooling cough

Hormone	Target Tissue	Major Response
Adrenocorticotropic hormone (ACTH)	Adrenal cortex	Cortisol secretion
Epinephrine	Muscle, Liver	Glycogen breakdown
Epinephrine	Heart	Increase in heart rate
Epinephrine, ACTH, glucagon, thyroid-stimulating hormone	Adipose	Triacylglycerol breakdown
Follicle-stimulating hormone (FSH)	Ovarian follicle	Secretion of 17β-estradiol
Luteinizing hormone (LH)	Ovarian follicle	Ovulation, progesterone secretion, formation of the corpus luteum
Parathormone	Bone	Bone resorption
Thyrocalcitonin	Bone	Inhibits bone resorption
Thyroid-stimulating hormone	Thyroid	Thyroxin secretion
Vasopressin	Kidney	Water resorption

جدول ۱ـ۹ مثالهایی از پاسخ‌های هورمونی که از طریق c-AMP بروز می‌نمایند.

همچنین، سیگنالهای خارج سلولی متعدد ممکن است سبب افزایش c-AMP در یک سلول واحد گردد. برای مثال، چهار هورمون آدرنوکورتیکوتروپین، اپی‌نفرین، گلوکاگون و هورمون محرک تیروئیدی (TSH) هر کدام به گیرنده‌های خاص خود در سطح سلولهای بافت چربی اتصال می‌یابند و بدین ترتیب سبب افزایش میزان داخل سلولی c-AMP شده که آن نیز به نوبه خود، سبب شکسته شدن تری‌گلیسرول می‌شود. در این مثال اگر چه چهار هورمون به گیرنده‌های مختلفی اتصال یافته‌اند اما هر گیرنده از طریق پروتئین‌های G یکسانی وارد عمل شده که آنها نیز به نوبه خود، آدنیلات سیکلاز را فعال نموده‌اند. c-AMP به سرعت توسط آنزیم c-AMP فسفودی‌استراز به AMP– $5'$ شکسته می‌شده و غیرفعال می‌گردد . عمل c-AMP برای ایجاد پاسخ خاص در سلولها، توسط پروتئین کیناز A(A-Kinase) اعمال می‌گردد (شکل ۹ـ۹). به عنوان مثال اپی‌نفرین با اثر بر روی گیرنده‌های β ادرنوژیک بر روی سلولهای کبدی از طریق فعالیت G پروتئین تحریکی (G_S) موجب فعال نمودن آنزیم ازیلیل سیکلاز می‌شود. فعالیت این آنزیم با افزایش سطح CAMP داخل سلولی همراه است که خود موجب فعالیت آنزیم پروتئین کیناز A می‌شود. این آنزیم دارای دو بخش تنظیم کننده و کاتالیتیک است. پس از اتصال CAMP به این آنزیم، بخش کاتالیتیک آن فعال شده که می‌تواند پس از جدا شدن وارد هسته سلولهای کبد می‌شود. در داخل هسته باعث فسفریلاسیون پروتئینی بنام CREB[1] یا یک فاکتور نسخه برداری است. پس CREB به CRE متصل و بدین طریق موجب فعال شدن نسخه‌برداری ژن CRE می‌شود که خود نهایتاً سبب افزایش غلظت گلوکز خون از طریق کلیگوژولیز می‌گردد.

۱. CAMP response element binding protein



شکل ۹ـ۹ مسیر فعال شدن پروتئین کیناز A

تنظیم کانالهای یونی توسط پروتئین‌های G:

فعالیت کانالها می‌تواند توسط اثر مستقیم پروتئین G بر روی آن‌ها (direct pathway) و یا توسط پیامبرهای ثانویه حاصل از پروتئین‌های G (indirect pathway) تغییر نماید.

اثر مستقیم پروتئین G بر روی فعالیت کانال:

اثر مستقیم پروتیئن G بر روی کانال بدو صورت نشان داده می‌شود.

۱ـ اثر الزامی پروتئین G (obligatory effect) : که در اینحالت، احتمال باز شدن کانال وابسته به پروتئین G است . برای مثال، کانالهای K_{Ach} (کانالهای پتاسیمی وابسته بهAch) را می‌توان نمونه‌ای از کانالهایی دانست که اثر الزامی پروتئین G بر روی آن اعمال می‌شود. این کانال، مسئول تنظیم ضربان قلب است. با آزاد شدن استیل‌کولین (Ach) از انتهای عصب واگ و قرار گرفتن آن بر روی رسپتور موسکارینی، سبب فعال شدن پروتئین G_i و نتیجتاً ، جدا شدن زیرواحدهای α و $\beta\delta$ می‌گردد مطالعات نشان داده است که $G_{\beta\delta}$ بطور مستقیم بر روی کانال اثر گذارده و سبب باز شدن کانال KAch و خروج پتاسیم از سلول و بروز هیپرپلاریزاسیون غشاء و بدنبال آن کاهش ضربان قلب می‌گردد. (شکل ۱۱ـ۹)

Comment[-۱]:

۲ـ اثر تعدیل کنندگی پروتئین G (modulatory effect) : که در اینحالت عوامل دیگری کانال را باز می‌نمایند اما پروتئین G روی باز ماندن و حالتهای رفتاری دیگر کانال اثر می‌گذارد. برای مثال کانالهای کلسیمی وابسته به ولتاژ نوع L، با رسیدن ولتاژ غشاء به حد آستانه باز می‌شوند. اما با اتصال لیگند (مانند نوراپی‌نفرین آزاد شده از انتهای عصب سمپاتیکی) به گیرنده (β_1) پروتئین G_s فعال شده و واحد α_s ـ GTP به کانال متصل شده و سبب طولانی شدن زمان باز بودن کانال می‌گردد. (شکل ۱۱ـ۹)

باید ذکر گردد که α ـ GTP غیر از اثر مستقیم روی این کانال از طریق تولید پیامبرهای ثانویه نیز فعالیت کانال باز را تحت تأثیر قرار می‌دهد که در مبحث عضلهٔ قلبی به آن اشاره شده است.

• گوانوزین مونوفسفات حلقوی بعنوان پیامبر ثانویه:

گوانوزین مونوفسفات حلقوی (c-GMP) مانند c-AMP بعنوان پیامبر ثانویه عمل می‌نماید. بدنبال، اتصال لیگند بـه گیرنـده و تغییر شکل فضایی گیرنده، پروتئین G فعال شده و سبب فعال کردن آنزیم گوانیلات سیکلاز می‌گردد. دوفرم مختلف ایزو انـزیم از گوانیلات سیکلاز در پیام‌رسانی نقش دارند. یکی از ایزوآنزیم‌ها به غشاء پلاسمایی متصل است و با اتصال لیگند به گیرنـده، فعـال شده و c- GMP را از گوانوزین تری‌فسفات (GTP) سنتز می‌نمایـد. بـدنبال افـزایش سـطح c.GMP سـیتوزول، پـروتئین کینـاز G (G-kinase) وابسته به c-GMP فعال می‌گردد که به نوبه خود سبب فسفریله شدن پروتئین‌های داخل سلولی وابسته به کینـاز G و بروز اثرات بیولوژیکی می‌گردد (جدول ۲ـ۹)

Target Tissue	Effector	Major Response
Eye	Light	Visual processing
Kidney	Atrial natriuretic *factor (ANF)*	Increased Na+ excretion
Intestine	*E. coli* endotoxin	Decreased water absorption
Heart	Nitric oxide	Decreased forcefulness of contractions

جدول ۲ـ۹: مثالهایی از فرآیندهای واسطه شده توسط cGMP

ایزوآنزیم دوم گوانیلات سیکلاز، در سیتوپلاسم وجود دارد. این ایزوآنزیم توسط نیتریک‌اکساید (NO) فعال می‌گردد. در واقع، NO توسط NO سینتاز با دآمیناسیون اسید آمینه آرژنین در بسیاری از سلولها مثل سلول اندوتلیال ساخته مـی‌شـود و براحتـی در همـان سلول و یا توسط انتشار ساده از غشاء وارد سلولهای مجاوردیگر شده و سـبب فعـال کـردن آنـزیم گـوانیلات سـیکلاز محلـول در سیتوپلاسم می‌گردد و بدنبال آن افزایش سطح c GMP و فعال شدن کیناز G می‌گردد.
CAMP و c-GMP بطور مستقیم نیز سبب فعال کردن بعضی از کانالهای یونی می‌گردد که بعداً بحث خواهد شد.

• کلسیم بعنوان پیامبر ثانویه:

بیشتر کلسیم داخل سلولی به غشاها و میوفیلامانها متصل بوده و یا در داخل ارگانلها ذخیره می‌شود. به این دلیل غلظـت کـل کلسیم سلولی $۱۰^{-۳}$ مولار و کلسیم آزاد سیتوپلاسیمی $۱۰^{-۷}$ مولار است. کلسیم داخل سلولی توسط باز شـدن کانالهـای کلـسیمی غشاء یا توسط آزاد شدن آن از اندوپلاسمیک رتیکولوم به سرعت بالا می‌رود. هر دو مکانیزم توسط اتصال سیگنالهای خارج سلولی به گیرنده‌های غشاء پلاسمایی فعال می‌گردند. افزایش زودگذر غلظت یـون کلـسیم سـیتوزول سـبب بـروز فراینـدهای بیولوژیـک می‌شود. (جدول ۳ـ۹)

Table 9-3

Key protein regulated	Process
Glycogen phosphorylase kinase	Glycogen degradation
Troponin C	Muscle contraction
Tyrosine hydroxylase	Production of DOPA

جدول ۳ـ۹ مثالهایی از نقش یون کلسیم بعنوان پیامبر ثانویه در فرایندهای بیولژیک

بسیاری از اثرات کلسیم بعنوان پیامبر ثانویه توسط کالمودولین واسطه می‌شود. کالمودولین یک پلی‌پپتید با چهار مکان اتصالی برای کلسیم است . با اتصال کلسیم به کالمودولین، شکل فضایی آن تغییر یافته و با اتصال این کمپلکس به پروتئین‌های هدف، سبب فعال شدن و یا مهار آن می‌گردند. برای مثال ، پمپ $Ca\text{-}ATP_{ase}$ در سارکوپلاسمیک رتیکولوم عضله، بطور طبیعی غیرفعال است. زمانی که کلسیم داخل سیتوزول افزایش یابد، کمپلکس کلسیم ـ کالمودولین تشکیل می‌شود و با اتصال به پمپ $Ca - ATP_{ase}$ سبب فعال شدن آن می‌گردد. افزایش غلظت کلسیم داخل سلولی می‌تواند فعالیت بسیاری از پروتئینها و آنزیم‌های سلولی را بدنبال داشته باشد از جمله فعالیت آنزیم‌های سیتوپلاسمی مانند برخی پروتئین کیناز A، هم‌چنین باعث فعالیت گروهی از کانالهای یونی حساس به کلسیم می‌شود از جمله کانالهای کلری و پتاسیمی وابسته به کلسیم. کلسیم در روند انقباض مزدوج شدن تحریک و انقباض، ترشح، مزدوج شدن تحریک و ترشح در سلولهای عضلانی و غدد و نیز ایجاد دپلاریزاسیون در بعضی سلولهای عصبی و هم‌چنین سلولهای قلبی نقش دارد. علاوه بر این کلسیم در روند رشد و نمو و تکثیر و تقسیم سلولی و حتی در روند مرگ سلولی نقش مهمی ایفا می‌کند.

• پیامبرهای ثانویه حاصل از هیدرولیز لیپیدهای غشاء:

۱ـ سیکل فسفاتیدیل اینوزیتول:

۸ ـ ۲ درصد کل فسفولیپیدهای غشا را فسفولیپیدهای حاوی اینوزیتول تشکیل می‌دهند. سه لیپید اصلی حاوی ساختمان اینوزیتول شامل؛ فسفاتیدیل اینوزیتول (PI)، فسفاتیدیل اینوزیتول ۴ ـ فسفات (PIP) و فسفاتیدیل اینوزیتول ۴ و ۵ ـ دی‌فسفات (PIP_2) می‌باشند. سلول ممکن است در پاسخ به سیگنالهای خارج سلولی، PIP_2 را هیدرولیز نموده و سه پیامبر ثانویه مجزا را به شرح زیر تولید نماید.

۱ـ اینوزیتول ۱ و ۴ و ۵ ـ تری فسفات (IP_3)

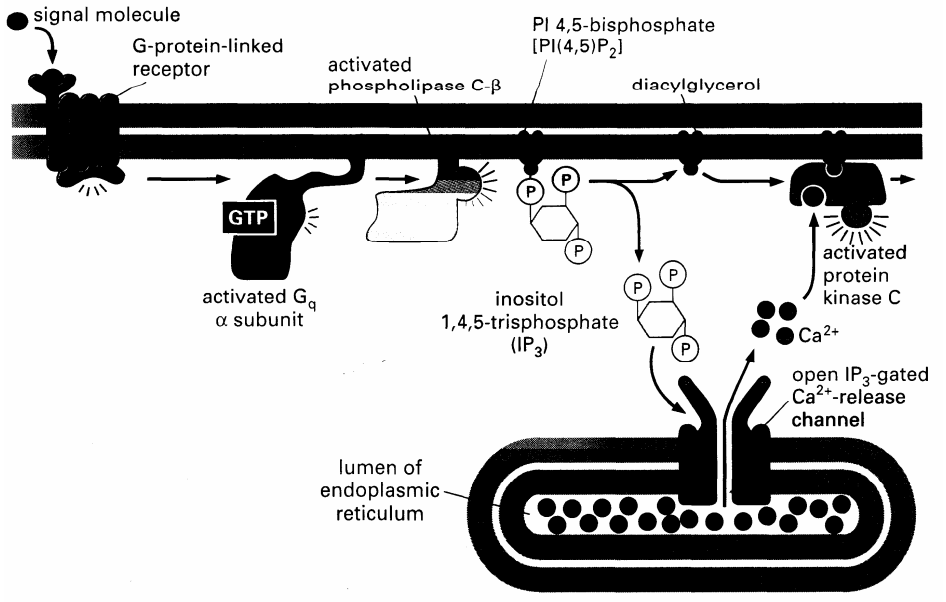
۲ـ دی‌آسیل گلیسرول (DAG)

۳ـ آراشیدونیک اسید.

IP_3 به گیرنده خاص خود بر روی کانال‌های کلسیمی در غشاء اندوپلاسمیک رتیکولوم اتصال یافته و سبب آزاد شدن کلسیم از ذخایر داخل سلولی و یا در مواردی ورود کلسیم از کانالهای کلسیمی غشاء به داخل سیتوزول می‌شود. DAG سبب فعال شدن پروتئین کیناز C (C-kinase) می‌گردد. اسید آراشیدونیک خود ممکن است به گروهی از ترکیبات فعال بیولوژیک بنام eicosonoids از جمله لکوتری‌ینها، ترومبوکسانها و پروستاگلاندین‌ها تبدیل شود.

مکانیسم سنتز پیامبرهای ثانویه حاصل از هیدرولیز لیپیدهای غشایی:

چگونه PIP_2 به DAG و IP3 هیدرولیز می‌شود؟ آنزیمی که این عمل را کاتالیز می‌نماید فسفولیپاز C(PLC) است که حداقل تاکنون ۱۲ ایزوفرم مختلف برای آن شناسایی شود که براساس ساختمان خود در چهار گروه δ، γ ، β ، α تقسیم شده‌اند.
به نظر می‌آید دو مکانیزم برای فعال شدن PLC وجود دارد. در بعضی از موارد، اتصال لیگند به رسپتور سبب فعال شدن پروتئین G بنام G_q می‌شود . اتصال واحد α این پروتئین G به GTP سبب فعال شدن β_1 ـ فسفولیپاز C (β_1 - PLC) می‌گردد. هنوز مشخص نشده است که آیا ایزوفرم‌های دیگر PLC توسط پروتئین‌های G دیگری فعال می‌شوند یا خیر؟ روش دیگر فعال شدن فسفولیپاز C، فسفوریلاسیون می‌باشد. PLC-γ مستقیماً بدنبال اتصال لیگند به رسپتور توسط فعالیت تیروزین کیناز، فعال می‌گردد.
در نهایت DAG و IP_3 مجدداً به PIP_2 تبدیل شده تا در سیکل بعدی فرایند پیام‌رسانی، وارد عمل شوند. (شکل ۱۰ـ۹)



شکل ۱۰ـ۹: نمایشی از چگونگی تولید IP_3 و DAG و نحوهٔ عمل آنها

۲ـ فسفاتیدیک اسید بعنوان پیامبر ثانویه:

اخیراً مشخص شده است که بدنبال اتصال لیگند به گیرنده، آنزیم فسفولیپاز D (PLD) فعال شده و سبب شکسته شدن فسفا تیدیل کولین (PC) می‌گردد. در کل، PLC نه تنها سبب شکسته شدن PC بلکه سبب هیدرولیز فسفواینوزیتایدها و فسفاتیدیل اتانل‌آمین (PE) نیز گشته و تولید فسفاتیدیک اسید (PA) می‌نماید. عواملی مانند هورمونها، فاکتورهای رشد، نوروترانسمیترها و PKC و سیتوکین‌ها سبب فعال کردن PLD می‌شوند. (هنوز شواهدی وجود ندارد که نشان دهد PLD توسط پروتئین‌های G فعال می‌گردد بلکه دلایلی حاکی از آن است که PLD از طریق فعال شدن PKC و یا Rho (مونومر پروتئین G) فعال می‌گردد).
فسفاتیدیک اسید تولید شده توسط فعال شدن PLD سبب بروز اعمال سلولی، مانند ترشح گرانولی در نوتروفیلها، پلی‌مریزاسیون اکتین در سلولهای اندوتلیال، تحریک سنتز پروستاگلاندین، و فعال شدن PLC-γ و غیره می‌گردد. در نهایت فسفاتیدیک اسید توسط آنزیم‌های فسفاتیدات فسفوهیدرولاز به DAG و فسفات غیرآلی تجزیه می‌شود.

سایر پیامبرهای ثانویه:

نیتریک‌اکساید (NO): NO گازی است که در سلولهای عصبی و سلولهای اندوتلیال توسط آنزیم ساخته می‌شود. NO سلولهای عضلانی صاف عروق خونی را شل می‌کند و موجب اتساع عروقی می‌شود و جریان خون و فشار خون را بدین ترتیب تغییر می‌دهد. هم‌چنین تورم در بافتهای قابل نعوظ مثل Penis و Clitoris را ایجاد می‌کند. چون NO گاز است لذا بسرعت انتشار می‌یابد. هیچ ماشین ذخیره‌سازی نیاز ندارد و براحتی از غشاهای سلولی عبور می‌کند . NO از سلول پس‌سیناپسی می‌تواند بگذرد و بر روی سلولهای پیش‌سیناپسی و سایر سلولهای مجاور اثر می‌کند. بهمین دلیل پیامبر رتروگراد نامیده می‌شود. چون این ملکول بسرعت واکنش می‌دهد و شکسته می‌شود لذا ملکولی است که برای مدت بسیار کوتاهی قادر به اثر است (Short lived) و نیمه عمر کوتاهی دارد.

به طور کلی گیرنده‌های ترانسمیتری مختلف را می‌توان به دو گروه اصلی تقسیم نمود:

۱ـ گیرنده‌های اینوتروپیک: که گیرنده‌های کانالهای وابسته به لیگاند هستند و انتقال‌دهنده عصبی به جایگاهی بر روی کانال یونی متصل شده و آنگاه موجب باز شدن یا بسته شدن کانال می‌شود مثل گیرنده‌های نیکوتینی Ach و گیرنده‌های GABAA.

۲ـ گیرنده‌های متابوتروپیک: ترانسمیتر به گیرنده‌های که به یک پروتئین G کوپل شده متصل می‌شود G پروتئین ممکن است که با کانال تعامل داشته باشد و ممکن است که با آنزیمی که پیامبر ثانویه تولید می‌کند تعامل داشته باشد. و یا اینکه با یک کیناز (آنزیمی که پروتئین‌های دیگر را فسفریله می‌کند).

۳ـ پیام‌رسانی توسط گیرنده‌هایی که ویژگی آنزیمی دارند و قادر به فسفریلاسیون گیرنده هستند.

گروهی از گیرنده‌ها وجود دارند که مستقیماً پروتئین‌های هدف را فسفریله می‌نمایند. اتصال لیگند (مانند انسولین) به این گونه گیرنده‌ها سبب تغییر شکل فضایی گیرنده و بدنبال آن، فعال شدن خاصیت تیروزین کینازی گیرنده می‌شود. فعالیت کینازی گیرنده موجب فسفریلاسیون گیرنده (autophosphorylation) و یا فسفریلاسیون پروتئین‌های داخل سلولی هدف می‌گردد. پاسخ بسیاری از گیرنده‌های فاکتور رشد توسط فعالیت تیروزین کینازی اعمال می‌گردد. جدول ۴ـ۹ لیستی از بعضی از گیرنده‌ها را برای فاکتورهای رشد نشان می‌دهد که عمل آنها وابسته به فعالیت تیروزین کینازی است.

Table 9-4

Colony stimulating factor 1
Epidermal growth factor
Insulin-like growth factor 1
Insulin
Nerve growth factor
Platelet-derived growth factor
Transforming growth factor α

جدول ٤ـ۹ مثالهایی از فاکتورهای رشد با گیرنده‌هایی که دارای فعالیت تیروزین کینازی می‌باشند

گیرنده‌های تیروزین کینازی فعال شده ، اطلاعات را از طریق دو مکانیزم منتقل می‌نمایند.

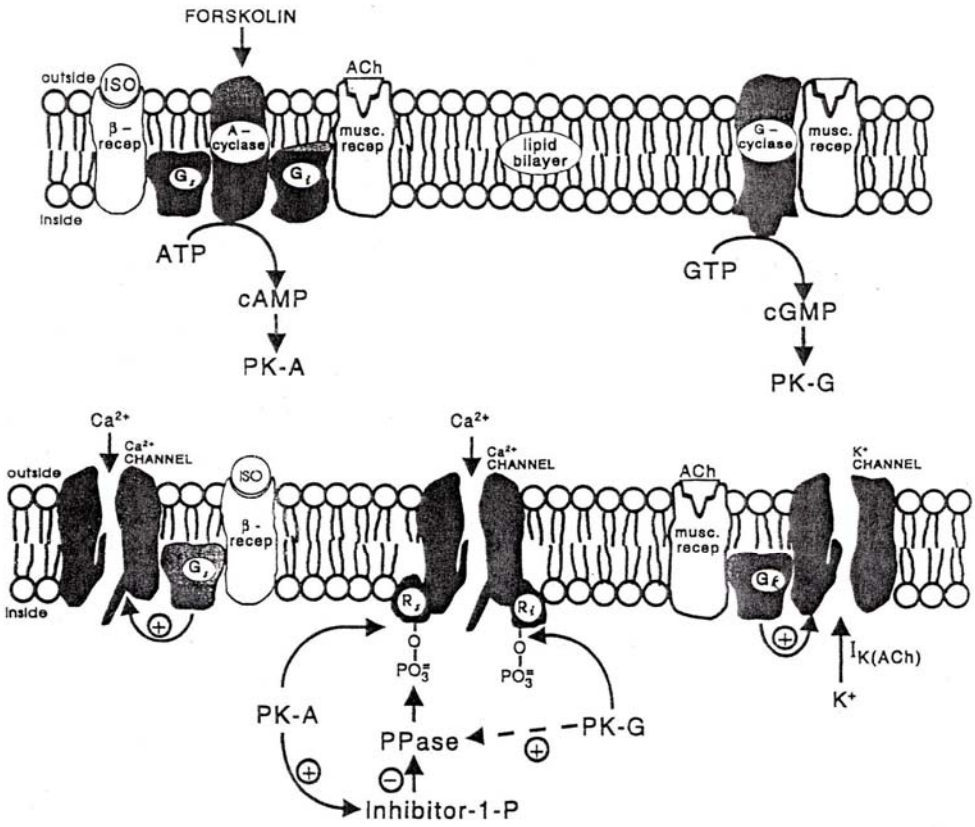
۱ـ فسفوریلاسیون پروتئین

۲ـ اتصال پروتئین ـ پروتئین

گیرنده فاکتور رشد مشتق از پلاکت‌ها (PDGF) برای عمل خود نیاز به هر دو مکـانیزم دارد. PDGF بـه گیرنـده خـود در سـطح سلول اتصال می‌یابد و خاصیت تیروزین‌کینازی گیرنده را فعال می‌نماید. این گیرنده با استفاده از ATP، سبب فسفریلاسیون خود و PLC-γ می‌گردد.

اثر پروتئین‌های G بر روی فعالیت کانال از طریق پیامبرهای ثانویه:

شواهدی نشان می‌دهد که بر روی ساختمان پروتئینی کانال، یک یا چندین جایگاه وجود دارد کـه توسـط پـروتئین کینازهـای فسفریله شده و رفتار کینتیکی کانال را تحت تأثیر قرار می‌دهد. برای مثال، با اتصال لیگند (نوراپی‌نفرین) به گیرنده (β_1)، پـروتئین Gs فعال شده و سبب فعال کردن آدنیلات سیکلاز و بالا بردن سطح c-AMP سیتوپلاسم و بدنبال آن فعال شدن پـروتئین کینـاز A می‌گردد. A-kinase به نوبه خود سبب فسفریلاسیون کانال و طولانی شدن زمان بازماندن کانال می‌گردد. (شکل ۱۱ـ۹)



شکل ۱۱ـ۹ خلاصه‌ای از تنظیم کانالهای کلسیمی نوع L در غشاء سلول میوکارد

باید تأکید کرد که c-GMP نیز بر روی فعالیت کانالها تأثیر می‌گذارد که در اکثر موارد اثر مخالف c-AMP را بر روی کانال اعمال می‌نماید. برای مثال عمل c-GMP بر روی کانالهای کلسیمی نوع L می‌تواند بصورتهای زیر اعمال شود (شکل ۱۱ـ۹):

۱ـ احتمال دارد این کانالها دارای جایگاهی برای فسفریله شدن توسط G-kinase داشته و با فسفریله شدن، کانال مهار گردد.

۲ـ احتمال دارد پروتئین دیگری در کنار کانال وجود داشته باشد که توسط G-kinase فسفریله شده و سپس با اتصال به کانال، آنرا مهار نماید.

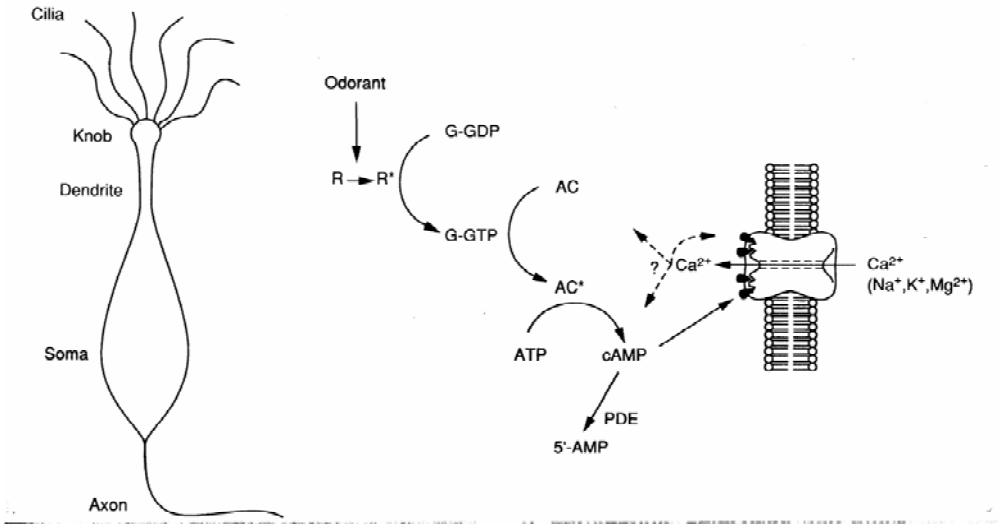
۳ـ G-kinase سبب فعال شدن فسفودی‌استراز می‌گردد که آن نیز به نوبه خود، تجزیه c-AMP و در نتیجه عدم فسفریلاسیون کانال و کوتاه شدن زمان باز بودن کانال را بدنبال دارد.

٤ـ G-kinase سبب فعال شدن فسفاتاز گشته که آن نیز منجر به دفسفریله شدن کانال و کوتاه شدن زمان باز بودن کانال می‌گردد.

سیگنالینگ در سیستم حسی:

مدتهاست که c-AMP و c-GMP بعنوان پیامبرهای ثانویه درون سلولی شناخته شده‌اند و با فعال کردن کینازها سبب فسفریلاسیون پروتئین‌های هدف می‌گردند. امروزه معلوم شده است که c-AMP و c-GMP می‌توانند مستقیماً به کانالهای یونی خاصی متصل شوند. برای مثال کانالهای کاتیونی موجود در گیرنده بویایی که محرک بوزا را به پاسخ الکتریکی تبدیل می‌نمایند مستقیماً c-AMP و کانالهای کاتیونی موجود در سلولهای استوانه‌ای (rod) و مخروطی (cone) بینایی به c-GMP متصل می‌گردند.

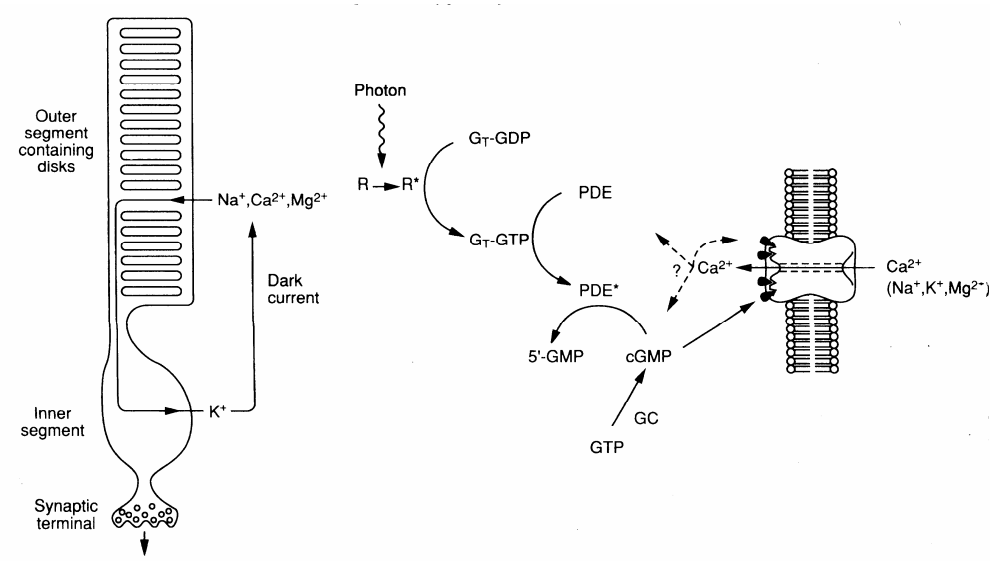
در واقع با اتصال مولکول بودار به عنوان لیگند به گیرنده، پروتئین Gs فعال شده و بدنبال آزاد شدن Gα-GTP و فعال شدن آدنیلات سیکلاز، غلظت c-AMP درون سلولی بالا می‌رود. c-AMP نهایتاً باعث باز شدن کانال یونی شده و یون سدیم بدین ترتیب وارد سلول شده و موجب دپولاریزاسیون غشاء سلول می‌گردد. این دپولاریزاسیون بصورت پتانسیل عمل در سلول منتشر گشته و با انتقالهای سیناپسی پیام را به مرکز بویایی ارسال می‌نماید (شکل ۱۲ـ۹).



شکل ۱۲ـ۹: چگونگی فعال شدن مسیر پیام‌رسانی بویایی

در سلول بینایی، فوتون نور بعنوان یک محرک به گیرنده بینایی (Photoreceptor) برخورد می‌کند و در اینحالت تغییر شکل فضایی در مادهٔ حساس به نور از جمله رودوپسین در سلولهای استوانه‌ای ایجاد می‌شود. این تغییر فرم فضایی سبب می‌گردد تا

پروتئین G بنام transducin (G_t) به آن متصل شود. همانند سایر پروتئین‌های G، در چنین شرایطی ، روی زیر واحد α بجای GDP، مولکول GTP قرار می‌گیرد و از زیر واحدهای $\beta\delta$ جدا می‌شود. زیر واحد Gt_α-GTP فعال شده به واحد γ نوکلئوتید فسفودی‌استراز حلقوی (PDE) که یک واحد مهاری است متصل می‌گردد و این زیر واحد را از آنزیم جدا کرده و آنزیم PDE فعال می‌گردد (شکل ۱۳ـ۹). PDE فعال شده، سبب تبدیل شدن c-GMP به $5'$-GMP می‌گردد. کاهش سطح c- GMP منجر به بسته شدن کانالهای سدیمی غشاء پلاسمایی که وابسته به c-GMP هستند می‌شود و بدلیل جلوگیری از بروز جریان تاریکی (Dark Current) که حاصل ورود سدیم به داخل سلول است موجب بروز و هیپرپولاریزاسیون غشاء می‌گردد.



شکل ۱۳ـ۹ نمایشی از فرایند پیام‌رسانی در سلول‌های rod.

سیگنالینگ در سیستم چشایی

انتقال حسی چشایی (Taste Transduction) اساساً توسط ۳ مکانیسم اصلی صورت می‌گیرد:

۱ـ نفوذپذیری غیرفعال یون از طریق کانالهای یونی: برخی محرکهای چشایی از طریق کانالهای یونی در غشاء رأسی وارد سلول‌های چشایی شده و از این طریق باعث ایجاد جریانات گیرنده غشایی و پتانسیلهای گیرنده می‌شوند. زمانی که محرک چشایی یک یون (مثلاً Na^+ یا K^+) باشد انتقال حس چشایی به این طریق انجام می‌شود.

الف ـ انتقال حس شوری (Salty - Taste) :

در غشاء رأسی سلولهای اپی‌تلیال چشایی کانالهای سدیمی حساس به آمیلوراید که وابسته به ولتاژ نیستند و در شرایط استراحت بازند وجود دارد. این کانالها اجازهٔ ورودی یون سدیم را در جهت گرادیان الکتروشیمیایی میدهد. این کانالها که در انتقال مزهٔ شوری نقش دارند توسط آمیلوراید مهار می‌شوند.

ورود سدیم از طریق این کانالها باعث ایجاد یک جریان گیرنده دپلاریزه کننده در سلولهای چشایی می‌شود. در خلال تحریک نمکی (شوری)، گرادیان الکتروشیمیایی باعث ورود Na^+ از طریق کانالهای سدیمی حساس به آمیلوراید شده و متعاقب آن دپلاریزه شدن سلول رخ می‌دهد. تجمع Na^+ در سلول چشایی با عمل پمپ Na^+ - K^+ ATP_{ase} که در غشاء قاعده‌ای جانبی وجود دارد

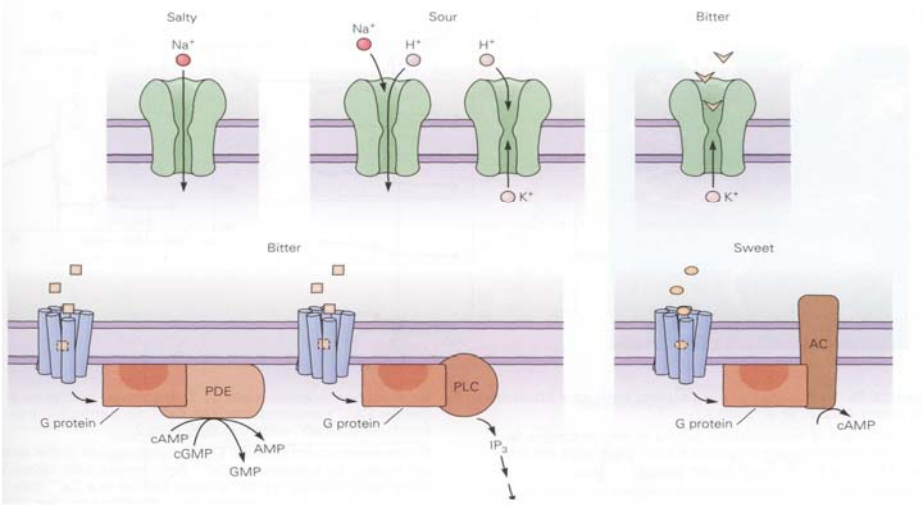
جلوگیری می‌شود. هم‌چنین بخشی از جریان دپلاریزه کنندهٔ سدیمی از طریق خروج جبرانی K^+ از طریق کانالهای K^+ غشاء قاعده‌ای جانبی نیز جبران می‌شود

ب ـ انتقال مزهٔ تلخی (bitter – taste): K^+ به طور غیرفعال (پاسیو) از طریق کانالهای پتاسیمی واقع در غشاء رأسی (apical) عبور می‌کنند. این عبور غیرفعال K^+ از طریق کانالهای K^+ غشاء رأسی باعث بروز پتانسیل گیرنده دپلاریزه کننده در سلولهای چشایی می‌شود. علاوه بر این K^+ می‌تواند از طریق کانالهای K^+ واقع در غشاء قاعده‌ای ـ جانبی (basolateral) نیز انتشار یابد.

ج ـ انتقال مزهٔ ترشی (Sour taste): مزهٔ ترشی توسط گروهی از سلولهای چشایی، با مهار کانالهای K^+ رأسی و یا Na^+ رأسی توسط پروتون انتقال می‌یابد. پروتون‌ها هم‌چنین از غشاء رأسی نفوذ می‌کنند و یک جریان گیرنده دپلاریزه کننده را ایجاد می‌کنند. H^+ به نظر می‌رسد از طریق کانالهای Na^+ حساس به آمیلورایـد وارد سلول چشایی شده و پتانسیل گیرنده را بوجود می‌آورد. در مخلوطی از نمکهای سدیمی و اسیدها، پروتونها قویتر از یونها Na^+ به جایگاههای انتخابی یونی در کانال حساس به آمیلورایـد باند می‌شوند و بدین طریق از ورود Na^+ جلوگیری می‌کنند. سایر نمکها از جمله Ca^{2+} و Ba^{2+} (این نمکها مزهٔ تلخی ایجاد می‌کنند)، از طریق کاهش نفوذپذیری یونی در غشاء رأسی انتقال می‌یابد. این نمکها، کانالهای K^+ غشاء رأسی را مهار می‌کنند. این امر موجب می‌شود که با مهار جریان K^+ نشتی رو به خارج که باعث رپلاریزه شدن غشاء می‌شود باعث دپلاریزه شدن سلولهای چشایی و ایجاد پتانسیل گیرنده و نهایتاً انتقال مزهٔ تلخی می‌شوند (شکل نمایشی از مکانیسم‌های سلولی انتقال مزهٔ شوری، ترشی و تلخی در سلولهای چشایی)

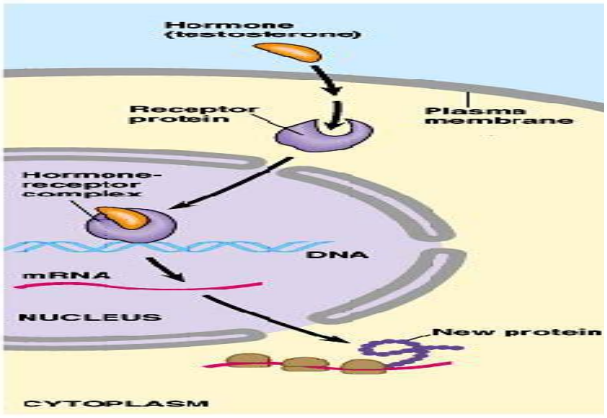
د ـ انتقال مزهٔ شیرینی: محرکهای چشایی در بعضی از موارد به جای اینکه از طریق کانالهای یونی غشاء پلاسمایی نفوذ کنند، با گیرنده‌های باند شده به غشاء خاصی واکنش نشان می‌دهند. مواد شیرین مزه و اسیدهای آمینه نمونه‌هایی از چنین محرکهایی هستند. در مورد انسان، مزه اسیدهای آمینه فرق می‌کند. بعضی شیرین (پرولین و گلایسین)، بعضی تلخ (فنیل آلانین) و بعضی ترش (تریپتوفان) هستند و بعضی از جمله گلوتامات مزهٔ خاصی دارند که جزء هیچ یک از مزه‌های معمول نیست لذا به آن مزهٔ Umami گویند.

بعضی محرکهای چشایی از طریق کانالهای یونی وابسته به لیگاند مستقیم (کانالهای ionotropic) مشابه با اثر Ach بر روی گیرنده‌های نیکوتینی در محل اتصال عصب عضله عمل می‌کنند از جمله آرژنین و پرولین. در مواردی دیگر، پس از باند شدن لیگاند (محرک چشایی) به گیرنده‌های کوپل به G پروتئین‌ها، یکسری وقایع متوالی از پیامبرهای ثانویه داخل سلول فعال می‌شود. بعنوان مثال، مزهٔ سوکروز به نظر می‌رسد به این شکل صورت می‌گیرد. گیرنده سوکروز به G پروتئین کوپل است که باعث تحریک آنزیم ادنیلیل سیکلاز و سپس افزایش داخل سلول cAMP می‌شود. افزایش cAMP باعث فعال شدن پروتئین کینازی شده که باعث فسفریلاسیون کانالهای K^+ غشاء قاعده‌ای جانبی شده و با مهار خروج K^+ از طریق این کانالها به طور غیرمستقیم سلول چشایی را دپلاریزه می‌کند. بعضی شیرین کننده‌های مصنوعی (ساخارین) از طریق افزایش غلظت IP3 و با افزایش رهایش Ca^{2+} از ذخایر داخل سلول و یا از طریق افزایش ورود کلسیم از طریق کانالهای Ca^{2+} در غشاء پلاسمایی باعث بروز دپلاریزاسیون سلول چشایی می‌شود. (شکل ۱۴ـ۹)



شکل ۱۴ـ۹: نمایشی ازمکانیسم‌های سلولی با دخالت گیرنده‌های سطح سلولی و پیامبرهای ثانویه

در بعضی موارد دیگر هورمونهای دیگری چون تستوسترون از طریق خون از محل تولید انتقال می‌یابد سپس وارد سلولهای هدف خود شده و در داخل سیتوزول به گیرنده‌های پروتئینی متصل شده و آنها را فعال می‌کند. این پروتئین‌ها پس از فعال شدن وارد هسته شده و باعث فعال شدن ژنهایی می‌شوند که می‌توانند خصوصیات مردانه را کنترل کنند (شکل ۱۵ـ۹).



شکل ۱۵ـ۹: مکانیزم عمل هورمونهای قابل حل در غشاء پلاسمایی

فصل دهم

فصل دهم

مرگ برنامه‌ریزی شده سلول Apoptosis

اهداف

در پایان این فصل دانشجو باید:

۱ـ معنی و علت بروز آپوپتوز را بداند.

۲ـ تفاوت بین آپوپتوز و نکروز را توضیح دهد.

۳ـ مکانیسم وقوع آپوپتوز را تشریح نماید.

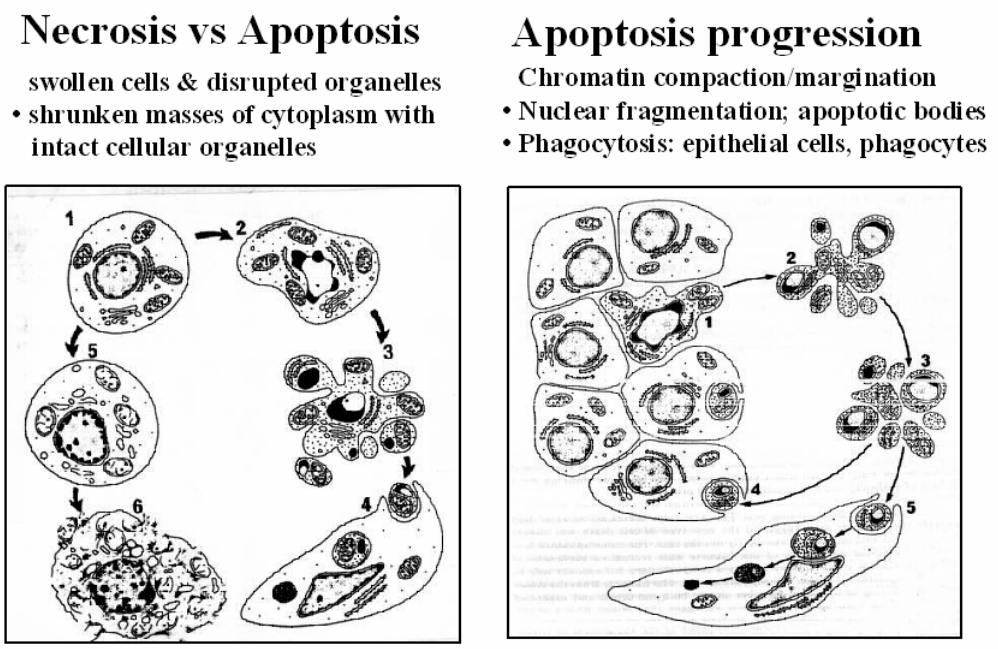
٤ـ عوامل مؤثر بر بروز آپوپتوز و نقش هر یک را توضیح دهد.

آپوپتوزیس (به معنای کاهش اندازه و افت تدریجی است) فرایندی نسبتاً متمایز و مهم مرگ سلولی است که برای حذف و از بین بردن سلولی عمل می‌نماید که توسط پیام‌های فیزیولوژیک و غیرفیزیولوژیک (غیرطبیعی) آغاز می‌شود. آپوپتوزیس یا مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی موضوع تحقیقات بیشماری در چند سال اخیر بوده است به چند دلیل:

۱ـ اولاً مشخص شده که تعداد سلولها در یک بافت وابسته به بالانس بین مرگ و تقسیم سلولی است.

۲ـ ثانیاً مشخص شده است که علت بروز برخی بیماریها تغییر در ماشین مرگ سلولی است. یکی از این موارد رشد سرطانی است که با افزایش سرعت تقسیم سلولی یا کاهش مرگ سلولی همراه است. هم‌چنین تغییر در این تعادل را در بیماریهای دژنراتیو می‌توان مشاهده نمود. آپوپتوزیس مسئول مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی و در واقع پاسخ فیزیولوژیک به یک سیگنال انتحاری است که از طریق زنجیره‌ای از تغییرات بیوشیمیایی و مروفولوژیک داخل سلولی وابسته به انرژی منجر به مرگ و حذف سلول می‌شود. و در فرآیندهای فیزیولوژیک (و بعضی از فرآیندهای پاتولوژیک) نقش مهمی دارد از جمله:

- تخریب برنامه‌ریزی شده سلولها طی رویانزایی (embryogenesis) همانطور که در مراحل کاشت (implantation)، اندام‌زایی (organogenesis) و تمایز دیده می‌شود.
- تکامل و تغییرات فیزیولوژیک وابسته به هورمون به عنوان مثال تغییرات اندومتر طی سیکل ماهیانه، یا آتروفی پاتولوژیک چنانکه در پروستات پس از اختگی (Castration) رخ می‌دهد.
- حذف سلولهای T(T-Cell) واکنش دهنده با خود فرد در تیموس، مرگ سلولی القا شده توسط سلولهای T سیتوتوکسیک
- انواع مختلف محرکهای آسیب‌رسان خفیف (حرارت، پرتوها، داروهای سیتوتوکسیک ضد سرطان و غیره) می‌توانند آسیب‌های غیرقابل ترمیمی در DNA ایجاد نمایند و این حالت نیز به نوبهٔ خود مسیر خودکشی (Suicide program) سلول را فعال می‌کند (بعنوان مثال از طریق پروتئین سرکوب کننده تومور TP53) (شکل ۱ـ۱۰).



شکل ۱ـ۱۰: مقایسهٔ نکروز و آپوپتوز و نیز نحوهٔ پیشرفت آپوپتوز

در واقع ناتوانی سلولها در ورود به روند آپوپتوز فیزیولوژیک می‌تواند منجر به رشد غیرطبیعی، تکثیر بدون سرکوب تومور و یا بیماریهای خود ایمنی شود.

ویژگیهای مرفولوژیک مرگ سلولی (Morphological characterization of cell Death):

مرگ سلولی اساساً براساس ویژگیهای مرفولوژیک مطرح می‌شود. آپوپتوز یا مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی به طور منفرد و پراکنده در بافتها رخ می‌دهد. آپوپتوز با روند «دیگر کشی» که در مرگ سلولی در اثر نکروز صورت می‌گیرد متفاوت است. در آپوپتوز، کروماتین هسته متراکم شده و در قسمتهای محیطی در زیر غشاء هسته تجمع می‌یابد و به صورت توده با حدود مشخص با اندازه و اشکال متغیری دیده می‌شود. کاریورکسیس رخ می‌دهد که در سطح ملکولی به صورت قطعه قطعه شدن DNA به قطعاتی به اندازه نوکلئوزوم در نتیجهٔ فعال شدن اندونوکلئازهاست.

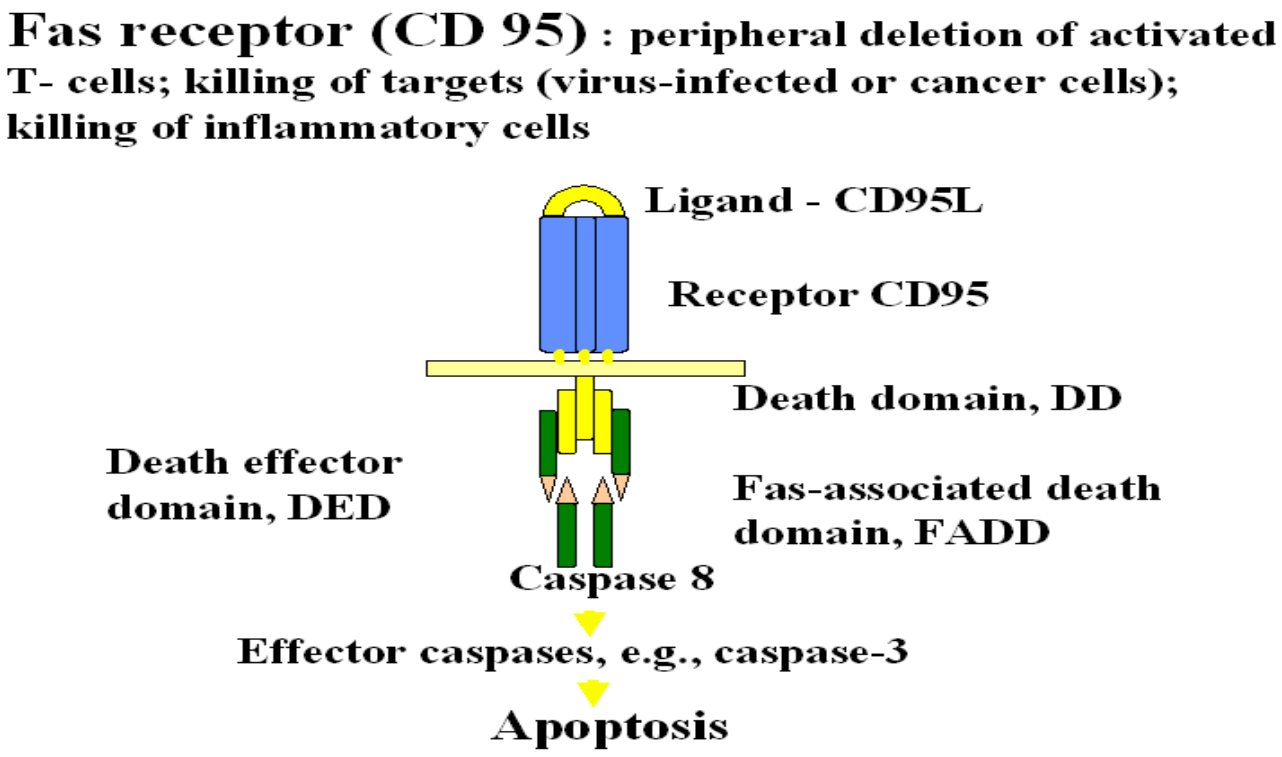
سلولها بسرعت چروکیده می‌شوند بدون اینکه غشاء پلاسمایی پاره شود. جوانه‌های سیتوپلاسمی تشکیل و به اجسام آپوپتوتیکی قطعه قطعه می‌شوند. این اجسام از وزیکولهای محتوی سیتوپاسم و ارگانلهای داخل سلولی که بوسیلهٔ غشاء سلول احاطه می‌شوند تشکیل شده‌اند. آپوپتوزیش پاسخهای التهابی را تحریک نمی‌کند آپوپتوز بعنوان عنصر کلیدی در هومئوستازیز بافتی از طریق ایجاد تعادل بین تقسیم و مرگ سلولی عمل می‌کند. هم‌چنین گفته می‌شود که آپوپتوزیس در اُنتولوژی (Ontology) و در برخی بعضی روندهای پاتولوژیک نقش دارد.

در مقابل آپوپتوزیس، پدیدهٔ نکروزیز را داریم که در واقع ایندو دو بیان مختلف از مرگ سلولی هستند. نکروزیز (necrosis) به توالی تغییرات مرفولوژیک گفته می‌شود که متعاقب مرگ سلولی در بافتهای زنده پدید میآید. کلمه نکروز نشان‌دهنده تغییرات بافتی و ماکروسکوپی مربوط به مرگ سلولی است که بدنبال آسیب خارجی غیرقابل برگشت روی می‌دهد. در واقع نکروز بعنوان مرگ سلولی غیر فیزیولوژیک در نظر گرفته می‌شود. ظاهراً در نتیجهٔ ورود یک تحریک فوق‌العاده سمی و یا آسیب شدید سلولی رخ می‌دهد. مرگ سلولی ناشی از نکروز همراه با تورم سلولی (Cellular Swelling) بویژه در میتوکندری، تغییر ماهیت پروتئین‌های سیتوپلاسم، تخریب ارگانلهای داخل سلولی است و غشاء سلول تجزیه شده و از بین می‌رود به طوریکه محتوای سلولی به خارج و مواد خارج سلول به داخل سلول نشت پیدا می‌کنند و هم‌چنین با واکنشهای التهابی شدید توأم است. این واقعیت که یک محرک

دردناک و آسیب‌رسان می‌تواند منجر به بروز نکروز یا آپوپتوز شود بستگی به غلظت و طول مدت اعمال محرک دارد. یکی از نمونه‌های بروز نکروز، انفارکتوس میوکاردی است که طی آن سلولهای عضلانی قلب نکروز شده با قطعه قطعه شدن و فاگوسیتوز توسط گلبولهای سفید حذف می‌شوند.

مکانیسم‌های آپوپتوزیس: در حال حاضر بررسیهای گسترده‌ای پیرامون مکانیسم‌های زمینه‌ای آپوپتوز در حال انجام است. روند اساسی آپوپتوز را می‌توان به صورت چهار جزء تا حدودی مجزا بیان نمود:

۱ـ انتقال پیام مرگ (Death Signaling): آپوپتوز می‌تواند توسط انواع گوناگونی از پیام‌ها تحریک و آغاز شود. در سطح غشاء سلول حسگرهای (Sensors) خاصی وجود دارد که سیگنالهای مرگ را دریافت و بسرعت باعث راه‌اندازی ماشین آپوپتوتیک ذاتی داخل سلولی می‌شوند. از جمله رویدادهای برنامه‌ریزی شده ذاتی (مثل رشد)، فقدان فاکتورهای رشد، واکنشهای اختصاصی میان گیرنده و لیگاند، رها شدن گوانزیمها از سلولهای T سیتوتوکسیک، یا برخی عوامل آسیب‌رسان انتخابی (مانند پرتوها) می‌باشند. پیام‌هایی که از غشاء سلول عبور می‌کنند ممکن است برنامه‌های قبلی مرگ سلول را سرکوب و باعث تداوم بقای سلولی شود و یا روند مرگ سلولی را آغاز نمایند. مهمترین پیام‌های مربوط به گروه اخیر، عوامل متعلق به ابر خانواده (Superfamily) گیرنده فاکتور نکروز تومور (Tumor necrosis factor ,TNF) است که شامل ملکولهایی در غشاء پلاسمایی است. این گیرنده در سطح غشاء پلاسمایی یک جزء خارج سلولی غنی از سیستئین دارند و هم‌چنین یک بخش سیتوپلاسمی مشترک موسوم به «قلمرو یا جزء مرگ» (Death Domain) را دارا هستند که وقتی اولیگومریزه می‌شود (نوعاً به صورت تریمر است)، کاسپازهای (Caspase) شروع کننده را فعال و چرخه‌ای از فعالیت آنزیمی را ایجاد می‌کند که منجر به مرگ سلولی می‌گردد. (Fas ملکول سطحی نیز جزء این ابرخانواده است) (شکل۲ـ۱۰).



شکل ۲ـ۱۰: نقش گیرنده‌های Fas و Caspase در بروز آپوپتوز

۲ـ کنترل و یکپارچگی این اعمال توسط پروتئینهای ویژه‌ای انجام می‌شود که پیام‌های ابتدایی مرگ را به مرحلهٔ اجرایی (executive phase) نهایی متصل می‌کنند. این پروتئینها از اهمیت خاصی برخوردارند زیرا فعالیت آنها می‌تواند سبب اجرا شدن یا از کار افتادن پیام‌های بالقوه مرگ‌آور شوند. دو مسیر عمده در این مرحله وجود دارد: **۱ـ** انتقال مستقیم پیام‌های مرگ توسط پروتئین‌های انطباقی خاص (Adapter) به مکانیسم اجرای پیام و **۲ـ** تنظیم نفوذپذیری میتوکندری توسط اعضاء خانواده پروتئین‌های βcl-2 . همانطور که میدانید آگونیستهای مختلف (از جمله Ca^{2+} ، رادیکالهای آزاد و غیره) می‌توانند از طریق ایجاد تغییرات گذرا در نفوذپذیری میتوکندری‌ها، بر آنها تأثیر گذاشته با تشکیل سوراخهایی در غشاء داخل میتوکندری سبب کاهش پتانسیل غشاء و نیز کاهش تولید ATP و تورم میتوکندری سبب آزاد شدن محرک شروع کننده آپوپتوز، یعنی سیتوکروم C به داخل سیتوزول می‌شود.

به نظر می‌رسد، سیتوکروم C رها شده در خلال آپوپتوز به بعضی پروتئین‌های سیتوزولی خاص متصل می‌شود مثل فاکتور پیش آپوپتوزی فعال کننده پروتئاز یا Apaf-1) و آنها را فعال می‌کند؛ به این ترتیب روند فعال شدن کاسپاز به اجرا درآمده و رویدادهای پروتئولیتیکی را به جریان می‌اندازد که می‌توانند سلول را بکشند. βcl-2 (پروتئین غشایی است با وزن مولکولی ۲۵ کیلو دالتون که در غشاء میتوکندری، پوشش هسته و شبکه اندوپلاسمیک یافت می‌شود و ابتدائاً در سلولها لنفوسیت B شناسایی شدند و نشان داده شد که از مرگ آپوپتوتیک جلوگیری می‌کنند) از طریق ممانعت از افزایش نفوذپذیری میتوکندری و تثبیت پروتئین‌هایی مثل Apaf-1 که از فعال شدن کاسپاز جلوگیری می‌کنند، روند آپوپتوز را مهار می‌نمایند سایر اعضای خانواده βcl-2 نیز به آن متصل و اثرات ضد آپوپتوز آن را تعدیل می‌کنند؛ به عنوان مثال βclX_l آپوپتوز را مهار می‌کند βclX_l به میزان زیادی در CNS، کلیه و مغز استخوان بیان می‌شود. در سیستم عصبی نابالغ (رشد نیافته) و در سلولهای hematopoietic آپوپتوز گسترده و شدیدی دیده می‌شود که همراه با وفور βclX_l در این سلولهاست. این امر نقش ژن βcl-X را در خلال رشد و نمو نشان می‌دهد. دو شکل عمده βcl-X شناسایی شده است: βclX_l یا طویل و $\beta cl\text{-}X_l$ یا کوتاه.

در حالیکه $\beta cl\text{-}X_l$ باعث مهار آپوپتوز می‌شود، پروتئین انتگرال غشایی دیگری موسوم به βax با وزن ملکولی ۲۱ کیلو دالتون که دارای ۲۱٪ اختلاف و ۴۳٪ تشابه ساختمانی با $\beta cl\text{-}_2$ است سبب پیشبرد روند مرگ برنامه‌ریزی شده سلول می‌شود.

۳ـ مرحله سوم اجراست. وجه مشخصهٔ این مرحله که قسمت نهایی آپوپتوز است مجموعه مجزایی از روندهای بیوشیمیایی است که در نتیجه سنتز و یا فعال شدن تعدادی از آنزیم‌های کاتالیتیک سیتوزولی بوجود می‌آیند. این روندهای بیوشیمیایی شامل **۱ـ** تجزیه پروتئین‌ها توسط گروهی از پروتئازها موسوم به کاسپازهاست. علت نامگذاری این پروتئازها این است که آنها یک ناحیهٔ فعال حاوی سیستئین دارند و پروتئین‌ها را پس از محل ریشه‌های آسید آسپارتیک تجزیه می‌کنند. در سیستم‌های تجربی (in vitro خارج از بدن) تولید بیش از حد کاسپازها سبب بروز آپوپتوزیز سلولی می‌گردد بنابراین بنظر می‌رسد که تحت شرایطی طبیعی (in vivo) تولید کاسپازها و اصولاً پروتئازها شدیداً تحت کنترل قرار دارد. فعالیت کاسپازها چرخه‌ای از سایر آنزیم‌ها را برمی‌انگیزد که نهایتاً منجر به مرگ سلولی می‌شود. بعنوان مثال فعال شدن اندونوکلئازها سبب قطعه قطعه شدن DNA می‌گردد و یا تجزیه اجزای اسکلت سلولی باعث بروز تغییرات شکل و حجم سلول می‌شود.

۲ـ ایجاد اتصالات متقاطع گسترده بین پروتئین‌ها از طریق فعال شدن ترانس گلوتامیناز، پروتئین‌های سیتوزولی و بویژه پروتئین‌های اسکلت سلولی را به اجسام متراکمی تبدیل می‌کند و به سادگی به اجسام آپوپتوتیک تبدیل می‌شوند.

۳ـ تجزیه (DNA degradation) : قطعه قطعه شدن DNA به قطعاتی حاوی ۱۸۰ تا ۲۰۰ جفت باز از طریق فعال شدن اندونوکلئازهای وابسته به Ca^{2+} و Mg^{2+} صورت می‌گیرد. زمانی که قدرت بافری کلسیم سلول بالا می‌رود و یا با بیان بیش از حد پروتئین‌های اتصالی به کلسیم به Calbindin D28x یا وارد کردن شلاتورهای کلسیم مثل βAPTA این عمل مهار می‌شود.

آپوپتوز وابسته به کلسیم نتیجهٔ افزایش پایدار و تونیک غلظت یون کلسیم داخل سلولی است که بنوبه خود موجب تداوم ورود بیشتر کلسیم از طریق غشاء سلول می‌شود. ماهیت کانالهای کلسیمی دخیل در بروز این نوع آپوپتوز مشخص شده است. القا کننده‌های آپوپتوز مثل ionomycin و Thapsigargin برای قدرتشان در تخلیهٔ ذخایر داخل سلولی اهمیت زیادی دارند. سایر القا کننده‌ها مثل دگزامتازون و H_2O_2 (آب اکسیژنه) نشان داده شده که محتوای کلسیم در ذخایر داخل سلولی را کاهش می‌دهند. کاهش در مقدار کلسیم ذخیره شده باعث فعالیت کانالهای کلسیمی موسوم به Store operated Ca^{2+} channel (SOC) می‌شوند

کـه بـــه کانـــالهـــای فعـــال شـــده تـــوســـط تخلیـــه معـــروفند (depletion activated channels) . مشخص شده که القا کننده‌های آپوپتوز باعث افزایش غلظت کلسیم داخل سلولی از طریق فعال کردن کانالهای OC می‌شود. با وجودیکه این دسته از کانالهای کلسیمی نقش مهمی را در بروز آپوپتوز ایفا می‌کنند لکن نقش سایر کانالها کلسیمی را در بروز این روند نمی‌توان نادیده گرفت. از جمله اخیراً نشان داده شده که افزایش میان کانالهای نفوذپذیر کلسیم (نوع ۳ گیرنده IP_3) در غشاء پلاسمایی لنفوسیتها باعث بروز آپوپتوز می‌شود. علاوه براین مهار بیان این کانالها با مهار روند آپوپتوز همراه است. در نورونهای مرگ سلولی (آپوپتوز) همراه با فعالیت نوعی دیگر از کانالهای نفوذپذیر به کلسیم است، یعنی گیرنده‌های گلوتاماتی نوع NMDA. افزایش فعالیت این کانالها باعث افزایش بیش از حد غلظت کلسیم داخل سیتوزولی شده که بدلیل excitotoxicity باعث مرگ سلولی می‌شود. بسته به شرایط متابولیک سلول می‌تواند این امر موجب بروز نکروز یا آپوپتوزیش شود. افزایش در غلظت داخل سلولی کلسیم به طور وسیعی به عنوان پیامبر ثانویه در وقایع فیزیولوژیک بکار می‌شود (مبحث پیام‌رسانی سلولی مرور شود). این امر بستگی به پروتئین‌های اتصالی به کلسیم برای انتقال صحیح پیام‌های خارج سلولی افزایش دهنده کلسیم در یک سلول خاص دارد. کالمیدازولیوم (Calmidazolium)، مهارکننده قوی کالمودولین، آپوپتوز را در سیستم‌های مختلف مهار می‌کند. این امر نشان می‌دهد که پروتئین اتصالی به کلسیم (کالمودولین) می‌تواند افزایش غلظت داخل سلولی کلسیم را به برنامه مرگ سلولی فعالی تبدیل کند.

٤ـ اینتگرین (Integrin): اینتگرین تشکیل گروهی دیگر از پروتئین‌های غشاء پلاسمایی را می‌دهد که باعث بروز آپوپتوزیس در سلولهای اندوتلیال یا اپی‌تلیال طبیعی می‌شود. وقتی این سلولها از ماتریکس خارج سلولی جدا شده یا به صورت معلق رشد می‌کنند دچار آپوپتوز خواهند شد. این اثر را می‌توان به طور خاص یا وصل شدن این سلولها به آنتی‌بادیهای آنتی اینتگرین جلوگیری نمود. این امر نشان می‌دهد که اینتگرین‌ها زمانی که نتواند با ماتریکس خارج سلولی واکنش ندهد سیگنالهای آپوپتوزیز را ایجاد می‌کنند تمام این بررسیها نشان می‌دهند که گیرنده‌های غشایی مزودوج (جفت) به آپوپتوز وجود دارد که همین گیرنده‌ها می‌توانند نه تنها مرگ بلکه تکثیر سلولی را نیز تغییر دهند. به عبارتی مرگ سلولی و تقسیم سلولی در ارتباط نزدیک با هم عمل می‌کنند.

٥ـ Ca^{2+} Homestasis: یونهای کلسیم در بروز آپوپتوز نقش مهمی ایفا می‌کنند. در آغاز، محققان فکر می‌کردند که فعالیت اندونوکلئازهای وابسته به کلسیم یا منیزیم سلول را به مرگ محکوم می‌کنند.

لکن به غیر از این آنزیم، پروتئازهای وابسته به کلسیم که به هسته قلاب (Scaffold) شدند نیز کاندیدای دیگری برای آغاز مرگ سلولی محسوب می‌شوند. که با تجزیه لایه‌های هسته و با بهم زدن وضعیت پروتئین‌های دخیل در مهماری هسته و نهایتاً با تجزیه DNA موجب بروز مرگ سلولی می‌شوند. اینکه آیا کلسیم مستقیماً از طریق فعال کردن آنزیم‌های وابسته به کلسیم باعث بروز مرگ سلولی می‌شود یا به طور غیرمستقیم با تغییر تنظیم کلسیم رشد سلولی را مهار و منجر به بروز آپوپتوز می‌شود هنوز بخوبی روشن نشده است.

٦ـ حذف سلولهای مرده: سلولهای آپوپتوتیک و قطعاتشان بر روی سطوح خود دارای ملکولهای نشانگری هستند که جذب و برداشت آنها را توسط سلولهای مجاور یا اصولاً فعالیت فاگوسیتوزی را تسهیل می‌نمایند. این مسئله بدلیل چرخش فسفاتیدیل سرین از سطح سیتوپلاسمی سلولهای آپوپتوتیک به سطح خارجی سلولی آنها رخ می‌دهد.

اهمیت مرگ سلولی فیزیولوژیک: مرگ سلولی فیزیولوژیک فقط در موجودات پرسلولی وجود دارد و نقش غالبش در هومئوستازیز و رشد و نمو است. در زمان جنینی، به منظور رشد و نمو بافتی و کنترل شکل جنینی بافتها، سازماندهی رشد و نمو سیستم عصبی و حذف اجزاء Self reactive سیستم ایمنی بکار می‌رود. در افراد بالغ، در تحریک توسط لنفوسیتهای T و در پاسخ به آسیب DNA یا محرکهای آسیب‌رسان (اشعه) و یا عفونتهای ویروسی و یا ترانسفورماسیون ایجاد می‌شود.

به طورکلی مرگ سلولی را به ۵ دسته مختلف بسته به نقش مرگ سلولی در موجود زنده می‌توان تقسیم نمود:

۱ـ سلولهای بدرد نخور (futile cells): عملکرد مشخصی ندارند و در مراحل خیلی ابتدایی رشد و نمو حذف می‌شوند

۲ـ سلولهای اضافی (redundant cells یا Surplus): یک مورد سیستم عصبی است که برای عصب‌دهی جایگاههای هدف افزایش سلولی را خواهیم داشت و نورونهایی که نمی‌توانند تماس برقرار کنند بعداً حذف می‌شوند

۳ـ سلولهایی که اشتباهاً بوجود آمده‌اند یا آسیب دیده‌اند: سلولهایی که به طور نابجا و یا با آسیبهای ژنتیکی پایدار ایجاد شده‌انـد از بین می‌روند.

٤ـ سلولهای Obsolete آنهایی هستند که عملشان را در رشد و نمو و یا در هومئوستاز یک اندام کامل کردند و می‌بایـستی حـذف شوند.

۵ـ سلولهای مضر (harmful): به عنوان مثال حذف سلولهای T واکنش دهنـده بـا خـود فـرد در تیمـوس، بیماریهـایی همچـون سرطان، بیماریهای اتوایمیون و عفونتهای ویروسی نمونه‌هایی هستند که مرگ سلولی را کاهش حـذف سـلولی صـورت مـی‌گیـرد همراه است در حالیکه بیماریهای نورودژنراتیو مثل آلزایمر و پارکینسون و استئوپروز و AIDS مواردی هستند که با افزایش سـرعت حذف سلولی همراهند.

خلاصه

در موجودات پرسلولی، سلولهایی که نیازی به وجودشان نیست و یا حیات موجود را به خطر می‌اندازد با یک روند خوشی تنظـیم شده سلول موسوم به مرگ برنامه‌ریزی شده سلول از بین می‌روند. آپوپتـوز بوسـیلهٔ آنـزیم‌هـای پروتئـولیتیکی موسـوم بـه کاسـپاز (Caspases) که مرگ سلولی را از طریق شکستن پروتئین‌های خاصی در سیتوپلاسم یا هسته آغاز می‌کنند واسطه می‌شود.

آنزیم‌های کاسپاز در تمام سلولها به صورت پیش‌سازها ((Precursors غیرفعال یا پروکاسپاز وجود دارند که معمولاً شکـستن سـایر کاسپازها فعال می‌شوند و آبشاری از کاسپاز پروتئولتیک را ایجاد می‌کنند. روند فعال شدن بوسیلهٔ سیگنالهای مرگ داخل یـا خـارج سلولی آغاز می‌گردد که باعث می‌شود ملکولهای آداپتور داخل سلولی تجمع یابند و پروکاسپازها را فعال نمایند. فعال شـدن کاسـپاز بوسیلهٔ پروتئین‌های اعضای خانواده Bcl-s و IAP تنظیم می‌شوند.

در پایان این فصل دانشجو باید بتواند به سؤالات زیر پاسخ دهد:

۱ـ مشخصات بروز آپوپتوز و نکروز را بیان نمائید.

۲ـ عواملی که باعث بروز آپوپتوز می‌شوند کدامند و مکانیسم عمل هر یک چیست؟

۳ـ آپوپتوز تحت چه شرایطی رخ می‌دهد؟ و چرا وقوع آن اهمیت دارد؟

فصل یازدهم

فصل یازدهم

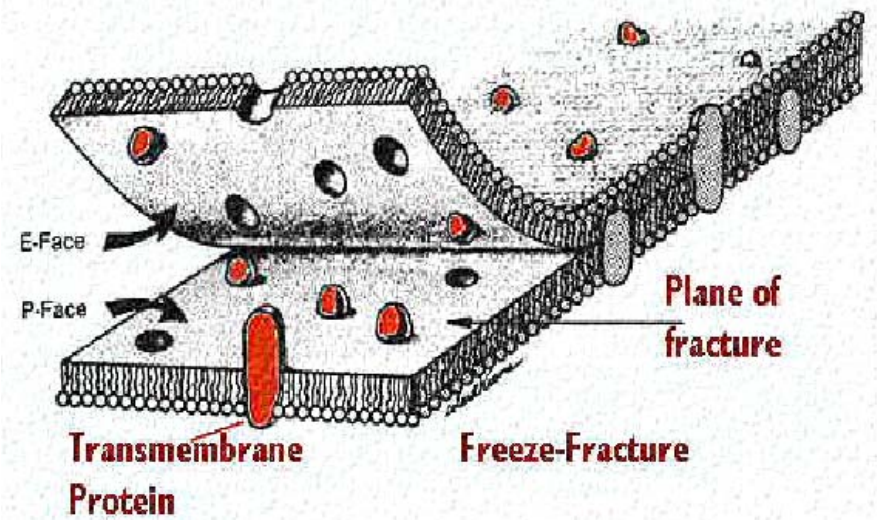
اتصالات سلولی (Cell Junctions)

اهداف

در پایان این فصل دانشجوباید:

- نحوهٔ بررسی پروتئینهای غشایی و اتصالی را یاد بگیرد.
- انواع اتصالات سلولی را نام ببرد.
- تفاوت عملکرد اتصالات سلولی را بیان نماید.
- اهمیت فیزیولوژیک اتصالات سلولی را تشریح نماید.

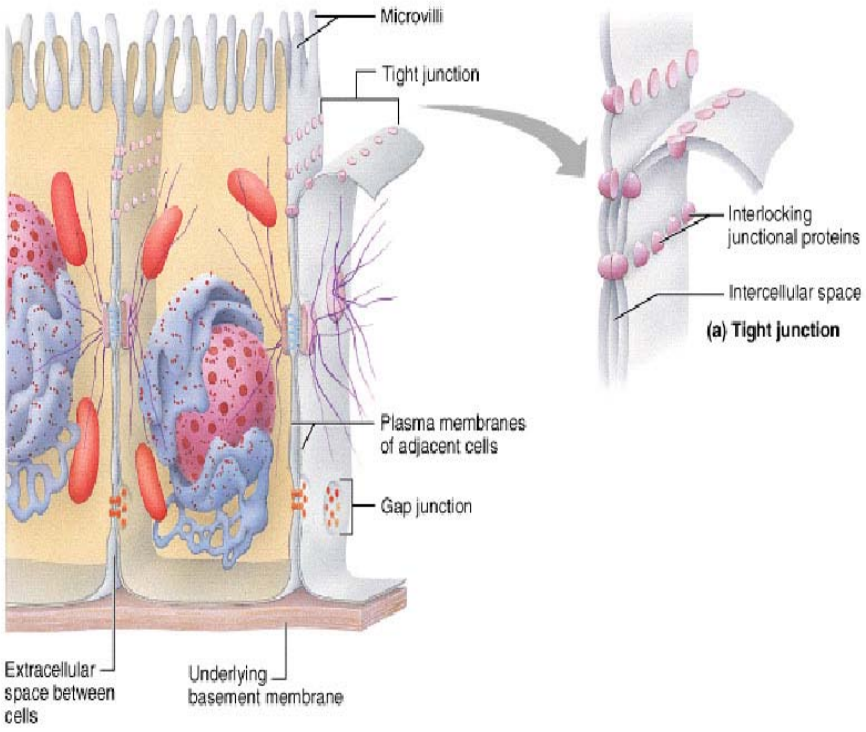
اتصالات سلولی خاصی در مناطق متعددی وجود دارد که مسئول ارتباط سلولی به سلول دیگر یا با ماتریکس و یا با اسکلت سلولی است. بویژه در سلولهای اپی‌تلیال بوفور دیده می‌شوند و اهمیت خاصی دارند. بیشتر این اتصالات بقدری کوچکند که در زیر میکروسکوپ نوری قابل مشاهده نیستند لذا از تکنیکهای خاصی در میکروسکوپ الکترونی استفاده می‌شود از جمله شکست انجمادی (Freez Fracture electron microscopy) است که با بکارگیری آن مشاهده ملکولهای پروتئینی که در غشای پلاسمایی قرار گرفته‌اند امکان‌پذیر می‌گردد. در این تکنیک، نمونه کوچکی از بافت که قرار است مورد مطالعه قرار گیرد در نیتروژن مایع منجمد می‌شود، سپس یک لایهٔ نازک از بافت یخ زده توسط چاقویی تمیز شکسته می‌شود. اگر خط برش از بین دو لایه لیپید غشاء عبور کند ملکولهای پروتئینی که عرض غشاء را طی کرده‌اند در یک لایهٔ باقی مانده و در نتیجه حفره‌ای در لایهٔ مقابل ایجاد می‌نماید. و به این ترتیب حضور اتصالات بخوبی مورد بررسی قرار می‌گیرند (شکل ۱ـ۱۱).



شکل ۱-۱۱: روش شکست انجمادی جهت بررسی وجود پروتئینهای اتصالی، کانالهای یونی، گیرنده‌ها در غشاء سلول

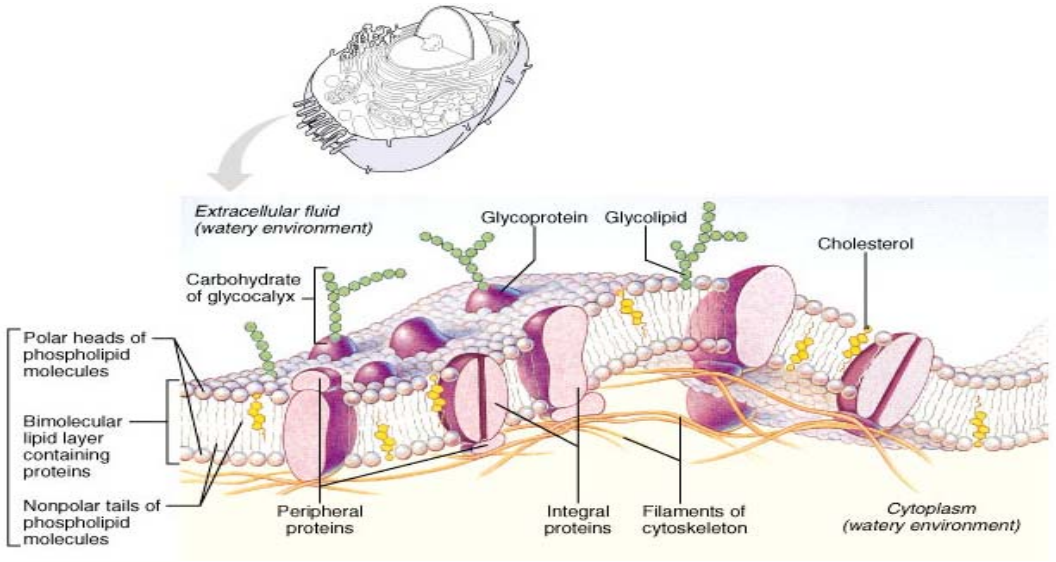
به طورکلی اتصالات سلولی را می‌توان به ۳ گروه عملی تقسیم نمود:

۱ـ Occluding Junctions (یا اتصالات مسدود و محکم یا Tight Junction) که سلولها را می‌تواند در صفحهٔ سلول اپی‌تلیال بهم متصل و محکم کند به طریقی که حتی ملکولهای کوچک نمی‌توانند از یک طرف صفحه سلولی به طرف دیگر آن نشت پیدا کند (شکل ۲ـ۱۱).



شکل ۲ـ۱۱: نمایشی از حضور اتصالات محکم بین سلولهای اپی‌تلیال

۲ـ anchoring Junctions یا اتصالات قلاب کننده: که به طور مکانیکی سلولها را به سلولهای اطراف یا به ماتریکس خارج سلولی و یا به اسکلت سلولیشان متصل می‌کنند (شکل ۳ـ۱۱).



شکل ۳ـ۱۱: چگونگی اتصالات پروتئین‌های غشاء سلول به اسکلت سلولی

۳ـ Communicating Junctions اتصالات ارتباطی: که عبور سیگنالهای شیمیایی یا الکتریکی را از یک سلول به سلول جفتش یا زوجش واسطه می‌کند (به مبحث سیناپس مراجعه شود) که شامل سیناپس‌های شیمیایی، الکتریکی (در حیوانات) و پلاسمودسماتا (در گیاهان) است.

اتصالات محکم: علیرغم تفاوتها و اختلافات ساختمانی و بیوشیمیایی بسیاری که در بین انواع متفاوت سلولهای اپی‌تلیال وجود دارد حداقل می‌توان گفت که همهٔ آنها بعنوان یک سد که نفوذپذیری انتخابی دارند عمل می‌کنند. اتصالات مهم دو عمل مجزا در این سد انتخابی انجام می‌دهد. **۱ـ** سلولهای اپی‌تلیال که در دیوارهٔ رودهٔ کوچک قرار دارند بیشتر محتوای لولهٔ گوارشی را در حفرهٔ داخلی نگه می‌دارد (یعنی در داخل لومن). **۲ـ** در همان زمان سلولها می‌بایستی مواد غذایی انتخاب شده را در عرض صفحهٔ سلولی از لومن به داخل مایع خارج سلولی انتقال دهد. این انتقال Transcellular به دودسته از پروتئین‌های حامل باند شده و به غشاء وابسته است. یکی در سطح رأسی (apical) سلول اپی‌تلیال (سطحی که روبروی لومن است) محدود می‌شود و به طور فعال، ملکول انتخاب شده را از لومن لولهٔ گوارش به داخل سلول انتقال می‌دهد. و دیگری در سطح قاعده‌ای ـ جانبی (basolateral) محدود است و اجازه می‌دهد که همان ملکول انتقال یافته، سلول را از طریق انتقال تسهیل شده ترک و در طرف دیگر وارد مایع خارج سلولی شود. پس اتصالات محکم بین سلولهای اپی‌تلیال اولاً بعنوان یک سد انتخابی در برابر انتشار پروتئین‌های بین سطح رأسی و سطح قاعده‌ای جانبی غشاء پلاسمایی عمل می‌کند. ثانیاً سلولهای مجاور را هم بنحوی محکم بهم متصل می‌کند که ملکولهای محلول در آب نمی‌توانند بین سلولها نشت پیدا کنند.

ویژگی نخست اتصالات محکم را می‌توان با حذف یون کلسیم خارج سلولی که برای ایجاد یکپارچگی اتصالات محکم ضروری است از بین برد. ساختمان ملکولی این اتصالات هنوز بخوبی مشخص نشده ولی تکنیک شکست انجمادی نشان داده که این اتصالات از شبکه پیچیده‌ای از رشته‌های پروتئینی تشکیل شده است.

اتصالات Anchoring: این اتصالات سلولها را به اسکلت سلولی و یا به سلولهای مجاور و یا به ماتریکس خارج سلولی وصل می‌کنند. به طور وسیعی در بافتهای حیوانی توزیع شدند. این اتصالات گروههای سلولی را قادر می‌سازنند که به صورت واحدهای ساختمانی قوی با اتصالات عناصر اسکلت سلولی و یا به سایر سلولها و یا به ماتریکس خارج سلولی عمل نمایند. این گونه اتصالات در بافتهایی که تحت تأثیر استرسهای مکانیکی شدید قرار دارند مثل عضلات قلبی و اپی‌تلیوم پوست (اپی‌درمیس) بوفور وجود دارند. از نظر ساختمانی و عملکرد به فرمهای مختلف وجود دارند:

۱ـ اتصالات چسبی (الحاقی) Adherens Junctions

۲ـ دسموزوم‌ها

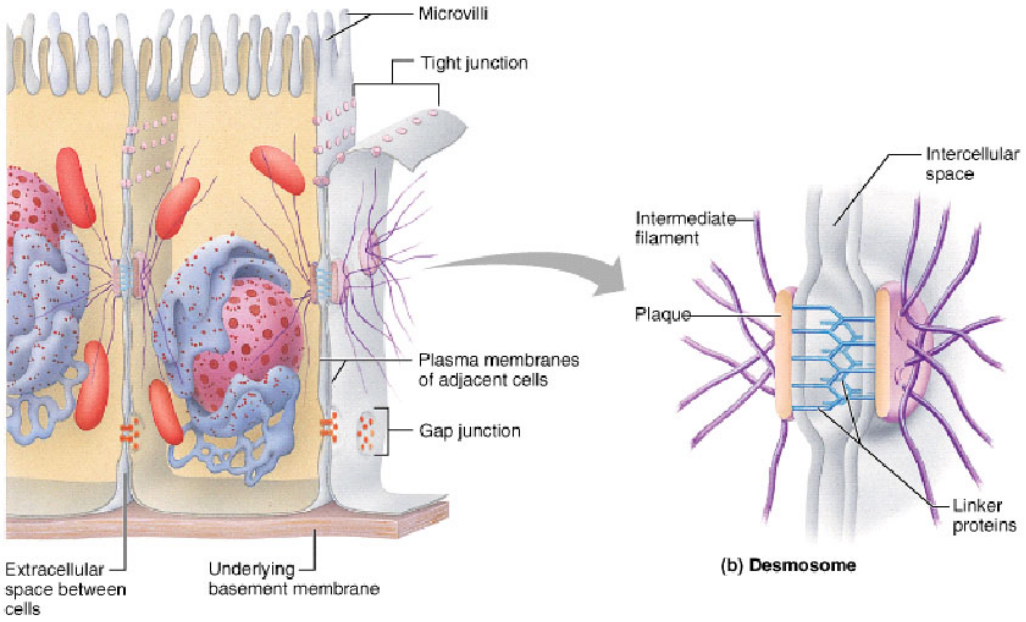
۳ـ همی‌دسموزوم‌ها

۱ـ اتصالات الحاقی (چسبی): محلهای اتصالی برای فیلامنتهای اکتین است. در حالیکه دسموزوم‌ها و همی‌دسموزوم‌ها محلهای اتصالی پروتئین‌های حد واسط هستند. اتصالات الحاقی رشته‌های اکتین را از سلولی به سلول دیگر یا از سلول به ماتریکس خارج سلولی وصل می‌کند. این اتصالات به شکلهای مختلف صورت می‌گیرد. در بسیاری از بافتهای غیر اپی‌تلیال به شکل سوراخ کوچک یا اتصالات نوار مانند دیده می‌شود. در صفحات اپی‌تلیال اغلب تشکیل یک کمربند اتصالی مداوم یا اتصالات مسدود نواری در اطراف هر سلول در صفحهٔ اپی‌تلیال واقع در نزدیکی رأس هر سلول درست در زیر اتصالات محکم را میدهد.

دسموزوم‌ها فیلامنتهای حد واسط را از سلولی به سلول دیگر وصل می‌کنند و همی‌دسموزوم‌ها سلولها را به غشاء پایه (تیغه پایه Basal lamina) وصل می‌کنند. دسموزوم‌ها نقاط تکمه‌مانندی از اتصال بین سلولی هستند که سلولها را محکم بهم قلاب می‌کنند. از طریق دسموزوم‌ها، فیلامنتهای حد واسط سلولهای مجاور به طور غیرمستقیم بهم وصل می‌شوند برای اینکه یک شبکهٔ مداوم را در سراسر بافت تشکیل دهند. نوع فیلامنتهای حد واسط که به دسموزوم متصل می‌شوند بستگی به نوع سلول دارد بعنوان مثال فیلامنتهای کراتین در بیشتر سلولهای اپی‌تلیال و desmin در سلولهای قلبی بعنوان پروتئین‌های حد واسط عمل می‌کنند.

از نظر ساختمانی دسموزوم‌ها یک پلاک سیتوپلاسمی متراکم متشکل از کمپلکس پروتئین‌های داخل سلولی اتصال دهنده هستند که مسئول اتصال اسکلت سلولی به پروتئین‌های عرض غشایی‌اند که از طریق جزءخارج سلولیشان برای نگه داشتن سلولهای مجاور کنار هم عمل می‌کنند مثل کمربندهای اتصالی. این پروتئین‌های اتصال دهنده عرض غشایی متعلق به دسته‌ای موسوم به Cadherin هستند که ملکولهای اتصالی سلولی وابسته به کلسیم می‌باشند. اهمیت دسموزوم در نگه داشتن سلولها در کنار یکدیگر با بروز برخی اشکال بیماریهای پوستی کشنده مثل Pemphigus نشان داده شده است. در این بیماری افراد آنتی‌بادیهایی را بر علیه یکی از پروتئین‌های Cadherin دسموزمال خودشان ایجاد می‌کنند این آنتی‌بادیها به دسموزوم‌های بین سلولهای اپی‌تلیال پوست باند شده و آنها را قطع می‌کنند و موجب بروز تاول و نشت مایعات بدن بداخل اپی‌تلیوم سست پوست می‌شوند.

همی‌دسموزوم‌ها با دسموزوم‌ها از نظر مرفولوژی مشابهند ولی از نظر عملکرد و از نظر ساختمان بیوشیمیایی متفاوتند (شکل ۴ـ۱۱).



شکل ٤ـ١١: نحوهٔتشکیل پروتئینهای اتصالی و دسموزوم‌ها