

گام کنکور  
موسسه علمی آموزشی



# گام آخر فیزیولوژی

تألیف دکتر محسن محمدی | دکتری تخصصی تغذیه

---

۱	فصل ۱: فیزیولوژی سلول
۷	فصل ۲: پتانسیل غشا و انقباض عضله اسکلتی و صاف
۲۴	فصل ۳: قلب
۳۴	فصل ۴: سیستم گردش خون
۵۹	فصل ۵: سلول‌های خونی، ایمنی و انعقاد خون
۷۱	فصل ۶: تنفس
۸۹	فصل ۷: کلیه
۱۲۴	فصل ۸: گوارش
۱۳۹	فصل ۹: هورمون
۱۶۵	فصل ۱۰: عصب

## فیزیولوژی سلول

حدود ۶۰ درصد وزن بدن را مایع تشکیل می‌دهد که دوسوم آن در ICF و یک‌سوم آن در ECF می‌باشد. مایع داخل سلولی حاوی مقدار زیادی از یون‌های پتاسیم، فسفات و منیزیم است و مایع خارج سلولی غلظت بالایی از یون‌های سدیم، کلر و بی‌کربنات دارد.

### مکانیسم‌های کنترل هومئوستاتیک

#### ۱- فیدبک منفی:

مثال: افزایش غلظت دی‌اکسید کربن در مایع خارج سلولی موجب تهویه ریوی می‌شود. بدین ترتیب غلظت دی‌اکسید کربن مایع خارج سلولی کم می‌شود؛ به عبارت دیگر غلظت بالای CO<sub>2</sub> موجب کاهش غلظت آن می‌شود.

۲- **فیدبک مثبت:** نتیجه نهایی محرک به بروز تغییرات بیشتری در جهت محرک اولیه منجر می‌شود. مثال: **زایمان** (انقباض شدید رحم موجب کشیدگی گردن رحم و گردن رحم نیز موجب ارسال پیام‌هایی از طریق عضلات می‌شود و انقباض‌ها را باز هم قوی‌تر می‌کند. همچنین تولید پتانسیل عمل، تحریک غشای فیبر عصبی موجب نشت مقدار کمی سدیم از طریق کانال‌های سدیمی غشای عصب به درون فیبر عصبی می‌شود، تغییر پتانسیل غشا به نوبه خود موجب باز شدن کانال‌های بیشتر می‌شود و این چرخه ادامه می‌یابد.

**نکته:** فیدبک مثبت نمی‌تواند باعث پایداری شود و غالباً منجر به مرگ می‌شود، به همین جهت به فیدبک مثبت چرخه معیوب نیز می‌گویند. اکثر مکانیسم‌های تنظیمی بدن از نوع فیدبک منفی است.

**گین (gain)** دستگاه کنترل میزان کارایی دستگاه را در ایجاد هومئوستاز مشخص می‌کند. به‌عنوان مثال فرض کنید حجم زیادی از خون به فردی تزریق می‌شود در صورتی که دستگاه کنترل فشار او (دستگاه بارورسپتوری) غیرفعال باشد فشار شریانی از سطح نرمال ۱۰۰ mmHg به ۱۷۵ mmHg می‌رسد و در صورتی که دستگاه بارورسپتوری او سالم باشد میزان فشار به سطح ۱۲۵ mmHg می‌رسد در نتیجه دستگاه کنترلی توانسته فشارخون را به میزان ۵۰ mmHg تصحیح کند؛ بنابراین گین این دستگاه این‌طور محاسبه می‌شود:

$$-۲ = \frac{(+۲۵)}{(-۵۰)} \rightarrow \text{خطا/تصحیح} = \text{گین}$$

گین دستگاه کنترل دمای بدن حدود ۳۳- است؛ بنابراین دستگاه کنترل دما کارتر از دستگاه کنترل فشار است.

### ساختمان سلول

اجزای اصلی یک سلول عبارت‌اند از: (۱) غشای سلولی (۲) سیتوپلاسم (۳) غشای هسته (۴) هسته مواد مختلفی که سلول را تشکیل می‌دهند روی هم «پروتوپلاسم» نامیده می‌شوند. پروتوبلاسم از پنج ماده پایه‌ای تشکیل شده است: آب، یون‌ها، پروتئین‌ها، لیپیدها و کربوهیدرات‌ها. از نظر فراوانی در سلول، اول آب و بعد پروتئین‌ها قرار دارند.

### پروتئین‌ها

دو نوع هستند:

- **ساختمانی:** مثل فیلامان‌های انقباضی عضلات و میکروتوبول‌ها در رشته‌های کلاژن و الاستین
- **عملکردی یا کروی:** دارای نقش آنزیمی

#### لیپیدها

- به‌خصوص فسفولیپیدها و کلسترول - در تشکیل غشاهای سلول و نیز سدهای غشایی مؤثرند.
- کلسترول تا حدود زیادی مسئول کنترل سیال‌بودن غشا است، به‌طوری که افزایش میزان کلسترول غشا سبب کاهش سیالیت آن می‌شود.
- تری‌گلیسیریدها (چربی خنثی) - منبع اصلی انرژی در بدن به حساب می‌آیند.

#### کربوهیدرات‌ها

- عمدتاً تغذیه سلول
- عمل ساختاری اندکی در سلول دارند.
- سلول‌ها میزان زیادی از کربوهیدرات ذخیره نمی‌کنند، کربوهیدرات حدود ۱ درصد کل توده آن‌هاست ولی در عضلات تا ۳ درصد و در کبد تا ۶ درصد می‌رسد (ارگان‌های اصلی ذخیره‌کننده گلیکوژن).

#### غشای سلول

- غشا تقریباً به‌طور کامل از پروتئین و لیپید تشکیل شده است.
- ترکیب تقریبی آن ۵۵ درصد پروتئین، ۲۵ درصد فسفولیپید، ۱۳ درصد کلسترول، ۴ درصد سایر چربی‌ها و ۳ درصد کربوهیدرات‌ها است.
- سد لیپیدی غشای سلول از نفوذ آب جلوگیری می‌کند و همچنین به ترکیبات محلول در آبی مثل گلوکز، اوره و یون‌ها نفوذناپذیر است ولی مواد محلول در چربی مانند اکسیژن، دی‌اکسید کربن و الکل به‌آسانی می‌توانند از غشا عبور کنند.

#### لیپید غشای سلول

- مولکول‌های فسفولیپید ساختار اصلی لیپید دولایه را تشکیل می‌دهند (انتهای فسفاتی خاصیت هیدروفوبیک یا آبدوست و قسمت انتهایی چربی، آب‌گریز بوده و هیدروفوبیک است: قسمت‌های آب‌گریز در مرکز دور هم جمع می‌شوند و قسمت‌های آبدوست در سطح غشا در تماس با آب قرار می‌گیرند).
- فسفاتیدیل کولین و اسفنگومیلین در لایه بیرونی قرار دارند.
- کاردیولیپین از فسفولیپیدهای غشای داخلی میتوکندری است.
- فسفاتیدیل اینوزیتول که عمدتاً در لایه داخلی قرار دارد بیشتر در سنتز پیامبرهای ثانویه (اینوزیتول تری‌فسفات و دی‌آسیل گلیسرول) برای نقل‌وانتقالات غشایی نقش دارد.
- بیشترین مقدار گلیکولیپیدهای غشا را گانگلیوزیدها تشکیل می‌دهند که محتوی الیگوساکاریدهایی با یک یا بیشتر باقی‌مانده اسیدسیالیک است که سبب بار منفی گانگلیوزیدها می‌شوند. گانگلیوزیدها به مقدار زیاد در غشا پلاسمایی سلول‌های عصبی وجود دارند.
- کلسترول در تعیین سیالیت غشا، کنترل قابلیت تحرک غشا و کمک به تعیین میزان نفوذپذیری دولایه لیپیدی به اجزای محلول در آب نقش دارد.

#### پروتئین‌های غشا

##### پروتئین‌های اینتگرال یا سرتاسری

- با اتصالات کوالان در تمام ضخامت غشا نفوذ می‌کنند (به‌صورت یک یا چند آلفا هلیکس).
- این پروتئین‌ها یا در نقش کانال‌هایی برای عبور مولکول‌های آب و مواد محلول در آب (به‌ویژه یون‌ها) و یا به‌صورت حامل‌هایی برای انتقال مواد از غشا عمل می‌کنند، گاهی این پروتئین‌های حامل مواد را در جهت خلاف شیب انتشار طبیعی آن‌ها انتقال می‌دهند (انتقال فعال).
- پروتئین‌های سراسری می‌توانند به‌عنوان رستور برای مواد شیمیایی محلول در آب مانند برخی هورمون‌ها و نیز نقش آنزیمی عمل کنند.

## پروتئین‌های محیطی

- فقط به یک سطح غشا می‌چسبند و تا انتها در غشا نفوذ نمی‌کنند.
- عمدتاً در سطح داخلی غشا در اتصال به پروتئین‌های انتقال قرار می‌گیرند.
- تقریباً به طور کامل نقش آنزیمی دارند و یا کنترل‌کننده انتقال مواد از غشا می‌باشند.

## کربوهیدرات‌ها

- در سطح خارجی غشا قرار می‌گیرند و همیشه به صورت ترکیب با پروتئین‌ها و لیپیدها به شکل گلیکوپروتئین و گلیکولیپید وجود دارند.
- قسمت اعظم پروتئین‌های سرتاسری در غشا به شکل گلیکوپروتئین و یک‌دهم مولکول‌های لیپید به شکل گلیکولیپید هستند.
- پروتئوگلیکان‌ها نیز که عمدتاً حاوی کربوهیدرات متصل به پروتئین هستند به طور سست به سطح خارجی سلول متصل هستند.
- به این ترتیب تمامی سطح سلول غالباً دارای یک پوشش سست کربوهیدراتی موسوم به «گلیکوکالیس» است که چند عمل مهم دارد:
  - با داشتن بار منفی سطح غشا را منفی کرده و باعث دفع سایر مواد منفی می‌شود.
  - اتصال به گلیکوکالیس و به سایر سلول‌ها و تشکیل اتصالات سلولی
  - عمل به عنوان رسپتور برای هورمون‌ها از جمله انسولین
  - نقش در واکنش‌های ایمنی سلول
  - دادن شناسه آنتی‌ژنی به سلول‌ها

## اندامک‌های سیتوپلاسم

## رتیکولوم آندوپلاسمیک (ER)

- شامل تشکیلات لوله‌ای به هم پیوسته و مرتبط با هسته است که دیواره آن‌ها نیز از غشاهای دولایه چوبی ساخته شده و در نقل و انتقال و نگهداری مواد نقش دارد. ER از دو نوع دانه‌دار و صاف تشکیل می‌شود:

## نوع دانه‌دار:

- حاوی ریبوزوم بوده و در ساخت پروتئین نقش دارد.

## نوع صاف:

- فاقد ریبوزوم بوده، در سنتز مواد لیپید و در بسیاری از سایر روندهای آنزیمی سلول نقش دارد (تجزیه گلیکوژن، سم‌زدایی و گلیکولیزه کردن پروتئین‌ها).

## دستگاه گلژی

- دستگاه گلژی در ارتباط نزدیکی با رتیکولوم آندوپلاسمیک عمل می‌کند به طوری که مواد ساخته شده به وسیله رتیکولوم آندوپلاسمیک به دستگاه گلژی انتقال داده می‌شوند. سپس این مواد انتقال یافته در کمپلکس گلژی پردازش شده و سرانجام دو نوع وزیکول با فرایند آگزوسیتوز (تحریک توسط کلسیم) از آن جدا می‌شوند: ۱- وزیکول‌های ترشحی ۲- لیزوزوم‌ها
- نکته: وزیکول‌های داخل سلولی تشکیل شده توسط دستگاه گلژی با جوش خوردن به سایر اندامک‌ها مثل میتوکندری و شبکه آندوپلاسمی باعث افزایش وسعت غشاهای آن‌ها و ترمیم آن‌ها می‌شوند.
- دستگاه گلژی به طور عمده در سلول‌های ترشحی یافت می‌شود.
- دارای قابلیت سنتز تعدادی کربوهیدرات است که در شبکه آندوپلاسمی ساخته نمی‌شوند به ویژه در مورد کربوهیدرات‌هایی که به پروتئین‌ها متصل می‌شوند و تولید پروتئوگلیکان می‌کنند مثل اسیدهای لورونیک و کندرویتین سولفات (یعنی گلیکوزیلاسیون پروتئین‌ها).

## لیزوزوم‌ها

- اندامک‌های وزیکولی هستند که با کنده شدن از دستگاه گلژی تشکیل می‌شوند. لیزوزوم‌ها در حقیقت یک سیستم گوارشی داخل سلولی هستند و حاوی آنزیم‌های هیدرولازی می‌باشند که باعث هضم ذرات غذایی که به وسیله سلول خورده شده‌اند.

- نقش در هضم سلول‌های آسیب‌دیده (خودهمزی یا اتولیز)
- دارای عوامل باکتری‌کش به اسم باکتریوسیدال (Bacteriocidal) مثل لیزوزیم برای حل کردن غشای باکتری‌ها و فاگوسیت‌کردن آن‌ها، لیزوفرین برای جذب آهن و سایر فلزات برای جلوگیری از رشد باکتری‌ها و اسید با pH حدود ۵ برای فعال‌سازی هیدرولازها و کشتن باکتری‌ها
- نقش در کوچک‌شدن بافت‌ها و اتولیز
- ✓ فعالیت لیزوزوم‌ها در بافت‌های تحلیل‌یافته مثل رحم متعاقب زایمان، عضلات در جریان دوره‌های طولانی عدم فعالیت و غدد پستانی در پایان دوره شیردهی افزایش می‌یابد و باعث تحلیل آن‌ها می‌شود.

#### پراکسی‌زوم‌ها

- پراکسی‌زوم‌ها از نظر فیزیکی مشابه لیزوزوم‌ها هستند؛ اما از دو جنبه با آن‌ها تفاوت دارند:
- ✓ به‌جای دستگاه گلژی به‌وسیله خودتکثیری یا جوانه‌زدن از ER صاف تشکیل می‌شوند.
- ✓ برای سم‌زدایی  $H_2O_2$ ، به‌جای هیدرولازها، محتوی اکسیدازهایی مثل کاتالاز هستند.

#### میتوکندری‌ها

- باعث سنتز ATP شده (توسط آنزیم ATP سنتاز) و به همین دلیل نیروگاه سلول نامیده می‌شوند (سنتز ۹۵ درصد ATP).
- سنتز ATP در میتوکندری را فرآیند شیمیایی - اسمزی (Chemiosmotic) می‌نامند.
- دارای دو غشای داخلی و خارجی هستند، در چین‌خوردگی‌های متعدد غشای داخلی، آنزیم‌های اکسیداتیو قرار می‌گیرند که با همکاری آنزیم‌های داخل حفره میتوکندری موجب اکسیداسیون مواد غذایی و آزادشدن دی‌اکسید کربن، آب و انرژی می‌شوند.
- میتوکندری‌ها حاوی نوع خاصی از DNA می‌باشند به همین دلیل اندامکی خودتکثیر هستند.

#### ریبوزوم‌ها

- اندامک‌هایی هستند که یا به شبکه آندوپلاسمی خشن متصل هستند و یا به‌صورت آزاد در سیتوپلاسم موجودند و باعث سنتز پروتئین می‌شوند.

#### میکروفیلان‌ها، میکروتوبول‌ها

- پروتئین‌های رشته‌ای شکل سلول معمولاً به‌صورت میکروفیلان‌ها درمی‌آیند و یک نوع ویژه از میکروفیلان‌ها نیز به‌صورت سازمان‌یافته، میکروتوبول‌ها را تشکیل می‌دهند. نقش میکروتوبول‌ها عمل کردن به‌عنوان یک اسکلت سلولی می‌باشد.
- فیلامان‌های اکتین و میوزین در سلول‌های عضلانی به‌صورت یک ماشین انقباضی ویژه عمل می‌کنند.
- میکروتوبول‌ها در ایجاد اسکلت سلولی، تازگ، مژگ، سانتربول‌ها و دوک‌های میتوزی سلول‌ها نقش دارند.

#### اعمال سلولی

##### الف) اندوسیتوز:

- ذرات بسیار بزرگ به‌وسیله یک عمل اختصاصی غشای سلول موسوم به اندوسیتوز وارد سلول می‌شوند. دو نوع اصلی اندوسیتوز عبارت‌اند از پینوسیتوز و فاگوسیتوز.

پینوسیتوز: خوردن گرانول‌های کوچک مایع خارج سلولی

فاگوسیتوز: خوردن ذرات جامد بزرگ از قبیل باکتری‌ها، سلول‌ها یا بافت‌های دژنره‌شده (تحلیل‌رفته).

##### پینوسیتوز

- تنها راه ورود اکثر ماکرومولکول‌های درشت مثل بیشتر مولکول‌های پروتئینی به درون سلول است.

- پینوسیتوز در اکثر سلول‌های بدن در حال انجام است با این حال در بعضی سلول‌ها سریع‌تر است مثل ماکروفاژها.
  - گیرنده‌های ویژه‌ای بر روی سطح غشا در **چاله‌های پوشیده (Coated pits)** بر روی **سطح خارجی غشای سلول** متراکم شده و در زیر این چاله‌ها بر روی سطح درونی غشای سلول شبکه‌ای از نوع پروتئین فیبریلی به نام **کلاترین** و نیز پروتئین‌های دیگر وجود دارد که شامل فیلامان‌های انقباضی **اکتین و میوزین** است.
  - به‌طور مثال پروتئین‌های خاصی مانند **لیوپروتئین‌ها با دانسته پایین (LDL)** به گیرنده خود در غشا متصل و وارد فرورفتگی‌های پوشش‌دار غشا می‌شوند. تجمع کمپلکس‌های لیگاند گیرنده سبب شروع فرایند **اندوسیتوز وابسته به گیرنده** می‌شود.
  - **اندوسیتوز یک فرایند انتقال فعال بوده و نیاز به انرژی متابولیکی دارد، به‌علاوه این فرآیند برای عملکرد پروتئین‌ها انقباضی به کلسیم مایع خارج سلولی نیاز دارد.**
- بر اساس رفرنس گانگ به پینوسیتوز، اندوسیتوز ذاتی یا غیرانتخابی گفته می‌شود و به اندوسیتوز وابسته به گیرنده که کلاترین نقش دارد اندوسیتوز انتخابی یا غیرذاتی هم گفته می‌شود. اندوسیتوز با واسطه رسپتور آهسته‌تر از اندوسیتوز ساختمانی (اصلی) عمل می‌کند.

### فاگوسیتوز

- تقریباً مشابه با اندوسیتوز است با این تفاوت به‌جای مولکول‌ها با ذرات بزرگ سروکار دارد مانند ذرات باکتری، یا سلول‌های مرده مانند سلول‌های پیر RBC.
  - ماکروفاژهای بافتی و گلبول‌های سفید توانایی فاگوسیتوز دارند.
  - این فرآیند نیز نیاز به ATP دارد.
  - در فرآیند فاگوسیتوز باکتری‌ها، آنتی‌بادی بر روی باکتری قرار می‌گیرد و به گیرنده فاگوسیت متصل می‌شود، این میانجیگری آنتی‌بادی را **ایسونیواسیون** می‌گویند.
- هضم مواد خارجی حاصل از پینوسیتوز و فاگوسیتوز توسط **لیزوزوم** انجام می‌شود (هضم مواد داخل وزیکول‌ها توسط اسیدهای پرولازها). مواد غیرقابل هضم وزیکول‌ها که جسم باقی‌مانده نام دارد توسط **اگزوسیتوز** از غشای سلول تخلیه می‌شود.

### ب) اگزوسیتوز:

- مواد موردنیاز سلول به سیتوپلاسم راه می‌یابند و آنچه هضم نشده است، به‌صورت **جسم باقی‌مانده در لیزوزوم‌ها** می‌ماند تا طی فرایند **اگزوسیتوز** از سلول دفع شود.

### پوتوسیتوز

- تفاوت پوتوسیتوز Potocytosis با اندوسیتوز با واسطه گیرنده در این است که در پوتوسیتوز از کاوئولاها (Caveolae (little caves) به جای حفره‌های پوشیده شده از کلاترین برای تغلیظ و ورود مولکول‌های متصل به گیرنده به داخل سلول استفاده می‌شود

### حرکت سلول‌ها

- حرکت سلول‌های عضلانی: این حرکت در عضله اسکلتی، قلبی و صاف بوده و مهم‌ترین نوع حرکت سلولی است.
- حرکت آمیبی: به معنی حرکت کل یک سلول نسبت به محیط اطراف است که با برآمده شدن یک پای کاذب از یک انتهای سلول شروع می‌شود. این حرکت را در گلبول‌های سفید فیبروبلاست‌ها و سلول‌های زایای پوست می‌بینیم.
- ✓ حرکات آمیبی به فیلامان‌های انقباضی اکتین و میوزین نیاز دارند (انرژی کل این روند توسط ترکیب پرنرژی ATP تأمین می‌شود).
- ✓ فرایند کموتاکسی (پدیدارشدن مواد شیمیایی خاصی در بافت‌ها) کنترل‌کننده حرکت آمیبی است: یعنی اکثر سلول‌هایی که حرکت آمیبی دارند، به سمت منبع یک ماده کموتاکتیک حرکت می‌کنند؛ یعنی از یک منطقه با غلظت کم به سمت منطقه‌ای با غلظت بالا می‌روند، به این پدیده کموتاکسی مثبت گفته می‌شود. بعضی از سلول‌ها از منبع ماده دور می‌شوند که این فرایند را کموتاکسی منفی می‌نامند.

- حرکت مژگی: حرکت شلاق مانند مژکها روی سطح سلول است (به شکل تازیانه). این حالت فقط در دو نقطه بدن انسان انجام می‌شود: در سطح داخلی مجاری تنفسی (برای پاک‌شدن مخاط از ذرات) و در سطح داخلی لوله رحمی (لوله‌های فالوپ) برای انتقال تخمک از تخمدان به رحم.
- موارد زیر در حرکات مژگی نقش دارند:
  - ✓ میکروتوبول‌ها
  - ✓ مجموعه پروتئینی به نام آکسونم
  - ✓ وجود ATT
  - ✓ شرایط یونی مناسب، به‌ویژه غلظت مناسب منیزیم و کلسیم
  - ✓ بازوهای متعدد پروتئینی که از پروتئین Dynein (داینئین) تشکیل شده‌اند و فعالیت ATPase دارند.

#### آپوپتوز

- روندی از مرگ برنامه‌ریزی شده سلول است که در آن آبشاری از واکنش‌های آنزیمی خاص سبب تخریب پروتئین‌های سلول، چروکیدگی هسته و متلاشی شدن سیتوپلاسم آن می‌شود. در این حالت سلول بدون برجای گذاشتن اثرات التهابی توسط ماکروفاژها فاگوسیتوز می‌شود. این در حالی است که در فرایندی دیگر به نام نکروز، سلول‌های بدن در اثر آسیب‌های حاد دچار اختلال و پارگی در غشا شده و با ایجاد فرآیندهای التهابی از بین می‌روند (چون سلول‌های نکروتیک ممکن است محتویات خود را به بیرون ریخته و منجر به التهاب و صدمه سلول‌های مجاور شوند).
- در آپوپتوز، قبل از آنکه هرگونه نشانه محتویات رخ دهد، فاگوسیتوز انجام شده و سلول‌های مجاور سالم باقی می‌مانند.
- آپوپتوز با فعال شدن گروهی از پروتئین‌ها به نام کاسپاز آغاز می‌شود.
- مقادیر بسیار بالایی از آپوپتوز در بافت‌هایی رخ می‌دهد که طی تکامل بازسازی می‌شوند مثل روده و مغز استخوان
- در بزرگسالان سالم به‌طور دقیق در حال تعادل با تولید سلول‌های جدید است و گرنه، بافت‌های بدن تحلیل رفته یا بیش از اندازه رشد می‌کردند.
- اختلالات آپوپتوز ممکن است در بیماری‌های نورودژنراتیو مانند آلزایمر و همچنین سرطان و بیماری‌های خودایمن، نقش کلیدی ایفا کنند. به نظر می‌رسد بعضی از داروهایی که به‌طور موفق در شیمی‌درمانی به کار می‌روند در سلول‌های سرطانی باعث القای آپوپتوز می‌شوند.

#### سرطان

- ژن‌های غیرطبیعی، انکوژن نامیده می‌شوند.
- تنها تعداد کمی از سلول‌هایی که در بدن جهش پیدا می‌کنند، باعث سرطان می‌شوند. دلایل متعددی برای این پدیده وجود دارد.
- ✓ اولاً اغلب سلول‌های جهش‌یافته، توانایی بقای کمتری نسبت به سلول‌های عادی دارند و به‌آسانی می‌میرند.
- ✓ حتی سلول‌هایی که بسیار جهش‌یافته‌اند، دارای کنترل‌های فیدبک طبیعی هستند که از رشد بیش از اندازه آن‌ها جلوگیری می‌کند.
- ✓ سلول‌هایی که توان سرطانی شدن را دارند، اغلب قبل از آنکه به‌صورت سرطان رشد کنند، توسط سیستم ایمنی بدن نابود می‌شوند (در کسانی که بعد از پیوند قلب یا کلیه، داروهای ایمونوساپرسور دریافت می‌کنند، احتمال ایجاد سرطان حدود پنج برابر است).
- ✓ معمولاً لازم است که چندین انکوژن متفاوت به‌صورت هم‌زمان فعال شوند تا سرطان ایجاد شود.

#### تفاوت بین سلول سرطانی و سلول عادی

- ✓ سلول سرطانی به محدودیت‌های معمول رشد سلول‌های نرمال توجهی نمی‌کند؛ زیرا این سلول‌ها احتمالاً به همه فاکتورهای رشدی که برای رشد سلول‌های نرمال ضروری است، احتیاجی ندارند.
- ✓ قابلیت چسبندگی سلول‌های سرطانی به یکدیگر خیلی کمتر از سلول‌های نرمال است.
- ✓ بعضی از سرطان‌ها فاکتورهای رگ‌ساز تولید می‌کنند که منجر به تولید عروق خونی جدید می‌شوند و از این طریق مواد غذایی موردنیاز جهت رشد سلول‌های سرطانی فراهم می‌شود.



## پتانسیل غشا و انقباض عضله اسکلتی و صاف

### انتقال یون‌ها و مولکول‌ها از غشای سلولی

مایع خارج سلولی محتوی مقادیر زیاد سدیم و مقادیر اندکی پتاسیم است. همچنین این مایع مقدار زیادی کلر و کلسیم در مقایسه با مایع داخل سلولی دارد؛ اما غلظت فسفات‌ها و پروتئین‌ها در مایع داخل سلولی بیشتر است. این اختلافات متعدد برای زندگی سلولی اهمیت زیادی دارند که به وسیله مکانیسم‌های انتقالی در غشای سلولی به وجود می‌آیند.

انتقال مواد بین خارج و داخل سلول به دو طریق کلی انجام می‌شود:

- مواد محلول در چربی می‌توانند در لایه چربی غشا نفوذ کنند و مستقیماً از خود ماده چربی انتشار یابند.
  - مسیر دیگر، عبور مواد به وسیله پروتئین‌های (Pr) سرتاسری است که از نوع پروتئین‌های انتقال‌دهنده هستند. پروتئین‌های انتقال‌دهنده شامل دو گروه «پروتئین‌های کانال‌دار» و «پروتئین‌های حامل» است.
- برای انتقال مواد چه از طریق لیپیدی و چه از راه p<sub>2</sub>ها، ۲ روش اصلی وجود دارد:

#### ۱. انتشار

#### ۲. انتقال فعال

انتشار از غشای سلول به دو روش **انتشار ساده و انتشار تسهیل‌شده** انجام می‌شود.

- **انتشار ساده:** حرکت مولکول‌ها یا یون‌ها در جهت شیب غلظت از طریق منافذ غشای سلول بدون نیاز به ترکیب شدن با پروتئین‌های حامل.
  - سرعت انتشار به مقدار ماده موجود، سرعت حرکت جنبشی، تعداد و اندازه منافذ غشای سلول بستگی دارد.
  - **انتشار تسهیل‌شده:** انتقال مواد در جهت شیب غلظت که نیاز به ترکیب شدن با p<sub>2</sub>های حامل دارد.
- انتقال فعال:** ترکیب مواد با یک p<sub>2</sub> غشایی که مواد را در خلاف جهت شیب غلظت انتقال می‌دهد.

#### انتشار ساده

از غشا می‌تواند از دو مسیر انجام شود:

- از طریق فضاهای موجود در بین مولکول‌های لایه لیپیدی غشا، به ویژه اگر ماده محلول در چربی باشد، مانند: اکسیژن، نیتروژن، دی‌اکسید کربن و الکل‌ها. سرعت انتشار در این حالت بستگی به قابلیت انحلال آن ماده در چربی دارد.
- از طریق کانال‌های پروتئینی: برای انتقال یون‌ها و مواد قطبی. این کانال‌ها دارای نفوذپذیری انتخابی هستند. **برای مثال، منافذ پروتئینی که آکوپورین‌ها یا کانال‌های آب نامیده می‌شوند به مولکول‌های آب اجازه عبور سریع می‌دهند؛ اما مولکول‌های دیگر را دفع می‌کنند.** مجرای این کانال‌ها برای عبور سایر یون‌های هیدراته بسیار تنگ است. برخی از آکوپورین‌ها از جمله آکوپورین-۲ در غشای سلول ثابت نیست و بسته به شرایط فیزیولوژیک فرق می‌کند.

- قطر اوره فقط بیست درصد بیشتر از قطر مولکول آب است؛ اما نفوذش به داخل غشای سلول هزار برابر کمتر از آن می‌باشد.

کانال‌های پروتئینی دو نوع هستند؛ بدون دریچه (نشستی) و دریچه‌دار (ولتاژی و لیگاندی)

#### ۱- بدون دریچه (نشستی): دارای نفوذپذیری انتخابی به یون‌ها

- کانال‌های سدیمی که از مهم‌ترین کانال‌های پروتئینی هستند در مقایسه با کانال پتاسیمی، کمی بزرگترند ولی بار درونی سطح آن‌ها به شدت منفی است (به دلیل وجود اسید آمینه‌های با بار منفی) که باعث تمایل یون‌های سدیم کوچک و غیرهیدراته (بدون آب) به داخل کانال می‌شود و ادامه مسیر نیز بر اساس انتشار صورت می‌گیرد.

- کانال‌های پتاسیمی (کانال‌های نشتی) به یون‌های پتاسیم ۱۰۰۰ برابر بیشتر از یون‌های سدیم اجازه عبور می‌دهند. شدت این عملکرد انتخابی را نمی‌توان فقط به قطر یون‌ها نسبت داد؛ زیرا یون‌های پتاسیم از یون‌های سدیم بزرگتر هستند. در حقیقت فیلتر انتخابی موجب دهیدراته شدن یون‌های پتاسیم در حین عبور از منفذ می‌شوند. کانال نشتی پتاسیم tandem pore domain نامیده می‌شود.

## ۲- دریچه‌دار (ولتاژی و لیگاندی) دریچه‌دار ولتاژی

- بازو بسته شدن وابسته به ولتاژ که تحت کنترل سیگنال‌های الکتریکی است مثل کانال‌های سدیمی، پتاسیمی و کلری
- کانال‌ها جریانی مطابق قانون همه یا هیچ برقرار می‌کنند؛ یعنی دریچه کانال ناگهان باز و سپس ناگهان بسته می‌شود.
- دریچه کانال سدیم در خارج سیتوپلاسمی و دریچه کانال پتاسیم در سمت داخلی سیتوپلاسم است.

## دریچه‌دار لیگاندی

- بازوبسته شدن لیگاندی توسط مواد شیمیایی کنترل می‌شود. مثل کانال‌های استیل کولین که توسط استیل کولین باز می‌شوند (انتهای عصب عضله). کانال‌های استیل کولین منفذی دارای بار منفی است که به تمام مولکول‌های بدون بار و یون‌های مثبت کوچکتر به خصوص سدیم اجازه عبور می‌دهند.

## انتشار تسهیل شده (یا انتشار با واسطه ماده حامل)

- مواد بدون صرف انرژی در جهت گرادیان الکتروشیمیایی منتقل می‌شوند.
- $P_r$  حامل برای انتقال ماده، تغییر شکل می‌دهد تا در یک طرف با ماده ترکیب و در طرف دیگر آن را آزاد کند که این تغییر شکل سرعت معینی دارد.
- تفاوت انتشار تسهیل شده با انتشار ساده: به تدریج که غلظت ماده افزایش می‌یابد، سرعت انتشار ساده نیز متناسب با آن افزایش می‌یابد (رابطه خطی) ولی در انتشار تسهیل شده سرعت به یک حد  $(V_{max})$  می‌رسد و از آن بیشتر نمی‌شود.
- گلوکز و اسیدهای آمینه به این روش انتقال می‌یابند. انسولین (با فعال کردن ناقل گلوکز ۴ {4GLUT}) می‌تواند سرعت انتشار تسهیل شده را ۱۰ تا ۲۰ برابر کند.

عوامل افزایش دهنده سرعت انتشار: دما، افزایش سطح انتشار، افزایش نفوذپذیری غشا و افزایش اختلاف غلظت در دو طرف غشا.  
عوامل کاهش سرعت انتشار: افزایش ضخامت غشا و بالارفتن وزن مولکولی.

## اسمز

- حرکت خالص آب از طریق یک غشای نیمه تراوا به دنبال یک اختلاف غلظت برای آب؛ یعنی آب از محیطی که مقدار آن بیشتر است (محیط رقیق‌تر) به طرف محیطی که غلظت آن کمتر است (محیط با غلظت بیشتر) حرکت می‌کند.
- فشار اسمزی: فشار لازم برای متوقف کردن اسمز آب به داخل محلول را می‌گویند. (یعنی فشاری دقیقاً عکس نیروی اسمزی). فشار اسمزی یک محلول به وسیله تعداد ذرات در واحد حجم تعیین می‌شود و به جرم ذرات بستگی ندارد.
- برای بیان غلظت برحسب تعداد ذرات از واحد اسمول استفاده می‌شود. (یک اسمول: تعداد ذرات موجود در یک مولکول گرم از ماده محلول غیرقابل تجزیه است).
- تعداد اسمول در هر لیتر محلول را اسمولاریته آن می‌گویند. همچنین تعداد اسمول ماده حل شده در هر کیلوگرم آب را اسمولاریته گویند، معمولاً در مطالعات فیزیولوژیک از اسمولاریته استفاده می‌کنند.
- اگر نفوذپذیری غشا به ماده محلول صفر باشد (نفوذ ناپذیر)، ضریب بازگشت برابر با یک خواهد شد و شکل اصلی رابطه وانتیف قابل کاربرد است. اگر نسبت نفوذپذیری غشا به ماده محلول به نفوذپذیری آن به آب یک باشد (ماده کاملاً نفوذپذیر باشد) ضریب بازگشت برابر با صفر خواهد شد و اسمز وجود ندارد.

**اسمول موثر و اسمول غیرموثر**

اسمول موثر اسمولی است که در غشا نفوذپذیر نباشد و متابولیزه نشود. اسمول غیرموثر Ineffective osmole اسمولی است که در غشا نفوذپذیر باشد یا در بدن متابولیزه شود. مثلاً کلرید سدیم در غشای سلول یک اسمول موثر است در حالی که در غشای مویرگ (به علت نفوذپذیر بودن) اسمول غیرموثر است. اوره (به علت نفوذپذیری در غشای سلول)، گلیسرول (به علت نفوذپذیری در غشای سلول) و گلوکز (به علت متابولیزه شدن) اسمول غیرموثر محسوب می‌شوند. در حالی که سوکروز (به علت نفوذپذیری در غشای سلول) و پروتئین‌ها (به علت عدم نفوذپذیری در غشای سلول و مویرگ) اسمول موثر هستند. گلوکز در بدن متابولیزه می‌شود و لذا به دنبال تزریق یک محلول قندی مانند گلوکز ۵ درصد ابتدا اسمولاریته آن نزدیک ۳۰۰ است اما چون بعداً گلوکز متابولیزه می‌شود، اثر خالص آن مشابه تزریق یک محلول هیپوتونیک است.

**انتقال فعال**

حرکت مولکول‌ها یا یون‌ها در خلاف جهت شیب غلظت که همراه با مصرف انرژی است را انتقال فعال می‌گویند. انتقال فعال بر اساس منبع انرژی: انتقال فعال اولیه: انرژی مستقیماً از تجزیه ATP به دست می‌آید. انتقال فعال ثانویه: انرژی که به طور ثانویه از انرژی ذخیره شده‌ای که قبلاً به وسیله انتقال فعال اولیه تولید شده، ناشی می‌شود.

**انتقال فعال اولیه****۱- پمپ سدیم و پتاسیم**

در تمام سلول‌های بدن وجود دارد و مسئول حفظ اختلاف غلظت  $Na^+$  و  $K^+$  بین دو سوی غشای سلول و برقراری یک پتانسیل الکتریکی منفی در داخل سلول‌هاست. این پمپ اساس عمل اعصاب در انتقال سیگنال‌ها در سراسر سیستم عصبی است.

این پمپ از دو  $Pr$  کوچک و بزرگ تشکیل شده، عمل پروتئین کوچک معلوم نیست ولی  $Pr$  بزرگ دارای سه صفت اختصاصی است:

۱. سه محل گیرنده برای  $Na^+$  در داخل سلول دارد.

۲. دو محل گیرنده برای  $K^+$  در خارج سلول دارد.

۳. بخش داخلی این  $Pr$  که در مجاورت محل‌های گیرنده  $Na^+$  قرار دارد دارای فعالیت ATPase ای است.

هنگامی که سه یون سدیم در داخل  $Pr$  و دو یون پتاسیم در خارج آن با محل‌های گیرنده مخصوص خود ترکیب می‌شوند عمل ATPase ای  $Pr$  فعال می‌گردد و یون‌های سدیم را به طرف خارج و یون‌های پتاسیم را به طرف داخل می‌راند.

نکته: یکی از مهم‌ترین اعمال پمپ  $Na^+/K^+$ ، کنترل حجم سلول‌هاست.

✓ انسولین، هورمون‌های تیروئیدی و آلدسترون این پمپ را تحریک و دوپامین و گلیکوزیدها آن را مهار می‌کنند.

✓ فعالیت این پمپ تقریباً با توان سوم افزایش غلظت داخل سلولی سدیم نسبت مستقیم دارد.

**۲- پمپ کلسیم**

غلظت  $Ca$  در مایع داخل سلولی، بسیار کمتر از مایع خارج سلولی (ECF) است و این کار به وسیله دو پمپ صورت می‌گیرد: یکی در غشای سلول که  $Ca$  را به خارج سلول تلمبه می‌زند (با خروج یک یون کلسیم یک هیدروژن وارد سلول می‌شود) و دیگری در اندامک‌های درون سلول مثل میتوکندری و رتیکولوم اندوپلاسمیک که  $Ca$  را به داخل اندامک‌ها تلمبه می‌زند (همزمان با خروج ۲ یون هیدروژن ۲ یون کلسیم وارد شبکه می‌شود).

**۳- پمپ هیدروژن - پتاسیم ATP آژ**

سلول‌های پارینال در غدد معده و سلول‌های اپیتراکاله در انتهای توبول‌های دیستال کلیه و مجاری جمع‌کننده، یون‌های هیدروژن را از طریق انتقال فعال اولیه جابه‌جا می‌کنند.

**انتقال فعال ثانویه****هم‌انتقالی (Symport)**

• هنگامی که یک ماده (به‌ویژه یون سدیم) در جهت شیب غلظت خود حرکت می‌کند، انرژی انتشاری این انتقال عملاً می‌تواند سایر مواد را در خلاف جهت شیبشان از غشا عبور دهد؛ مانند:

- هم‌انتقالی سدیم - اسیدآمینه و هم‌انتقالی سدیم - گلوکز در روده کوچک و توپول‌های کلیوی
- هم‌انتقالی سدیم - پتاسیم-۲ کلر (Na/K/2Cl) در شاخه ضخیم صعودی قوس هنله
- هم‌انتقالی سدیم - یدید در غده تیروئید

## انتقال در دو جهت مخالف (antiport)

در این مکانیسم باز هم یون‌های سدیم به علت شیب غلظتی بزرگشان به داخل سلول انتشار می‌یابند؛ اما این بار ماده‌ایی که باید انتقال داده شوند در داخل سلول قرار داشته و باید به طرف خارج انتقال داده شوند، مانند انتقال  $\text{Na}^+ - \text{H}^+$  در توپول‌های کلیوی و  $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$

جمع‌بندی مقایسه انتشار ساده، انتقال تسهیل‌شده و انتقال فعال:

ویژگی	انتشار ساده Simple diffusion	انتقال تسهیل‌شده Facilitated diffusion	انتقال فعال Active Transport
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
نیاز به انرژی ATP دارد.	خیر	خیر	بله

## پتانسیل استراحت غشا

- دو عامل انتشار یون‌ها و انتقال فعال (پمپ‌های الکترولیتیک) در ایجاد پتانسیل استراحت سلول مؤثر هستند.
- مقدار پتانسیل استراحت در یک سلول قشر عصبی ۹۰- میلی‌ولت است.

پتانسیل استراحت غشا در انواع مختلف سلول	
پتانسیل استراحت (mV)	نوع سلول
۶۰ - الی ۷۰ -	نورون‌ها
۸۵ - الی ۹۵ -	عضله اسکلتی
۵۰ - الی ۶۰ -	عضله صاف
۸۰ - الی ۹۰ -	عضله قلبی
۱۵ - الی ۴۰ -	سلول مژکدار (حلازون)
۸۰ - الی ۹۰ -	آستروسیت
۸ - الی ۱۲ -	اریتروسیت
۴۰ - (تاریکی) الی ۷۰ - (نور)	فتورسپتور

## عوامل مؤثر در پتانسیل استراحت

- پتانسیل انتشاری پتاسیم که ۹۴- میلی‌ولت است.
- پتانسیل انتشاری سدیم که ۶۱+ میلی‌ولت است.
- در تولید RMP، نه تنها نفوذپذیری غشا به یون‌های پتاسیم دارای اهمیت است بلکه باید نفوذپذیری غشا به سایر یون‌ها را مورد نظر قرارداد از جمله یون کلر.
- از آنجایی که غشا بسیار به پتاسیم نفوذپذیرتر است، پتانسیل استراحت غشا به پتانسیل تعادلی نرنست برای پتاسیم نزدیکتر است و عامل به‌وجودآورنده، RMP انتشار یون‌های پتاسیم می‌باشد (در حالت استراحت نفوذپذیری غشا نسبت به پتاسیم ۱۰۰ برابر سدیم می‌باشد).
- پمپ سدیم پتاسیم که به اندازه ۴- میلی‌ولت به پتانسیل غشا کمک می‌کند.

- به طور کلی اگر غشا به یونهای  $K^{+}$ ،  $Na$  و  $Cl$  نفوذپذیر باشد و تفاوت غلظتی مثل بدن برای آنها ایجاد کنیم، پتانسیل استراحت غشا برابر  $81\text{ meV}$ - به دست می‌آید. قسمت باقی‌مانده  $4\text{ meV}$ - بر عهده پمپ  $Na^{+}/K^{+}/ATPase$  خواهد بود.
- مهارکردن پمپ، میزان RMP از  $90$ - به  $86\text{ mV}$  می‌رسد؛ اما باید توجه داشت مهار  $Na-K-ATPase$  برای طولانی‌مدت، 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 پتانسیل استراحت می‌شود.

### پتانسیل عمل

پتانسیل‌های عمل اندازه و شکل ثابت دارند، قابل انتشار بوده و **یاسخ همه یا هیچ دارند** (ارتفاع پتانسیل عمل با تغییر شدت محرک تغییر نمی‌کند؛ 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).

مراحل متوالی پتانسیل عمل به این ترتیب است:

مرحله استراحت: غشا در این مرحله پلاریزه است.

مرحله دپلاریزاسیون: نفوذپذیری ناگهانی غشای زیادی به یون سدیم با باز شدن کانال‌های دریچه‌دار ولتاژی.

مرحله رپلاریزاسیون: بسته شدن کانال‌های سدیمی و باز شدن کانال‌های پتاسیمی و انتشار  $K$  به خارج سلول. کانال‌های پتاسیمی دریچه‌دار وابسته به ولتاژ نقش مهمی در افزایش سرعت رپلاریزاسیون و ایجاد پتانسیل استراحت غشا دارند.

### چند نکته

- پتانسیل غشا در فیبرهای عصبی بزرگ به بالاتر از صفر می‌رسد Overshoot؛ اما در برخی فیبرهای کوچکتر پتانسیل فقط به صفر نزدیک می‌شود.
- در عضله قلبی خروج مقادیر زیادی یون مثبت پتاسیم، پتانسیل غشا را منفی‌تر از حالت استراحت و به پتانسیل نرنست برای پتاسیم، یعنی  $94\text{ meV}$ - نزدیک می‌کند که به این حالت هیپرپلاریزاسیون می‌گویند.
- غشا قسمت ابتدایی آکسون (تپه آکسونی Axon Hillock)، دارای کانال‌های سدیمی دریچه‌دار ولتاژی زیادی می‌باشد.
- در سطح پتانسیل استراحت، نفوذپذیری غشا به سدیم در مقایسه با پتاسیم بسیار پایین است. (حدود  $50$  یا  $100$  برابر نفوذپذیری غشا به پتاسیم در شرایط استراحتی بیش از سدیم است)؛ اما با ورود تحریک و وقوع دپلاریزاسیون، نفوذپذیری غشا به سدیم افزایش می‌یابد. به طوری که پتانسیل غشا به پتانسیل تعادلی سدیم نزدیک شده و نفوذپذیری غشا به سدیم حدود  $500$  تا  $5000$  برابر بیشتر از پتاسیم می‌شود.
- قابلیت هدایت پتاسیم در اواخر پتانسیل عمل و مدت کوتاهی پس از آن تنها حدود  $30$  برابر می‌شود.
- تترادوتوکسین و لیدوکائین با مهار کانال‌های سدیمی ولتاژی پتانسیل‌های عمل را از بین می‌برند.
- یون تترائیل آمونیوم در داخل فیبر عصبی موجب مسدود شدن کانال‌های پتاسیمی می‌شود.

### کانال‌های سدیمی

- این کانال دارای دو دریچه وابسته به ولتاژ است: یکی در خارج کانال موسوم به دریچه فعال شدن (activation) یا  $M$  و دیگری در داخل کانال که موسوم به دریچه غیرفعال شدن (Inactivation) یا  $H$  است.
- ✓ در هنگام استراحت غشا: دریچه فعال شدن بسته است (از ورود یون‌های سدیم به داخل فیبر جلوگیری می‌کند) و دریچه غیرفعال سازی باز است.
- ✓ فعال شدن کانال سدیمی: هنگامی که پتانسیل غشا از  $90$ - کمتر می‌شود؛ یعنی به سمت صفر می‌رود، دریچه فعال شدن ( $M$ ) باز می‌شود و نفوذپذیری به  $Na^{+}$  افزایش می‌یابد.
- ✓ غیرفعال شدن کانال سدیمی: همان ولتاژی که دریچه فعال شدن ( $M$ ) را باز می‌کند، پس از چند ده هزارم ثانیه موجب بسته شدن دریچه غیرفعال سازی  $H$  می‌شود و یون‌های  $Na$  دیگر نمی‌توانند به داخل غشا بریزند. در این نقطه، پتانسیل غشا به سوی حالت استراحت غشا بازگشت می‌کند که همان روند رپلاریزاسیون است.

✓ یک ویژگی مهم کانال سدیمی این است که در پیچه غیرفعال شدن (H) تا زمانی که پتانسیل غشا به حد پتانسیل استراحت اولیه نرسد، مجدداً باز نخواهد شد.

#### کانال‌های پتاسیمی دریچه‌دار ولتاژی

این کانال تنها یک دریچه در طرف داخل غشا دارد که در حالت استراحت بسته است و در هنگام پتانسیل عمل به‌آهستگی باز می‌شود؛ اما به‌طور عمده در همان زمان که کانال سدیمی در حال غیرفعال شدن است، باز می‌شود.

#### تحریک ناپذیری

##### تحریک ناپذیری مطلق:

فاصله زمانی که در آن پتانسیل عمل دوم نمی‌تواند حتی با یک محرک بسیار قوی بروز کند را می‌گویند. علت آن غیرفعال شدن کانال‌های سدیمی و باز نشدن دریچه H است.

##### تحریک ناپذیری نسبی:

در این مرحله، محرک‌های قوی‌تر از عادی می‌توانند فیبر را تحریک کنند. علت: ۱) بعضی از کانال‌های سدیمی از حالت غیرفعال خود بیرون نیامده‌اند (۲) کانال‌های پتاسیمی در این زمان کاملاً باز هستند و به‌علت هایپرپلاریزاسیون، تحریک فیبر مشکل است.

#### پتانسیل متعاقب مثبت (پتانسیل هیپرپلاریزه‌کننده متعاقب)

علت عمده آن این است که کانال‌های پتاسیمی متعددی برای چند میلی‌ثانیه بعد از تکمیل روند پلاریزاسیون غشا باز باقی می‌مانند. این امر اجازه می‌دهد که یون‌های پتاسیم اضافی از فیبر خارج شوند که منجر به نکاتیویته بیشتر خواهد شد و همان هیپرپلاریزه شدن غشاست.

#### مقایسه‌ی پتانسیل‌های موضعی با پتانسیل عمل

پتانسیل‌های پس سیناپسی تحریکی (EPSP) و Excitatory postsynaptic potential (EPSP) و مهاري (IPSP) Inhibitory postsynaptic potential، پتانسیل صفحه‌ی انتهایی (EPP) - End - plate potential، پتانسیل پیس میکر Pacemaker potential، پتانسیل گیرنده (پتانسیل مولد) از نوع پتانسیل موضعی (الکترونیک) هستند و پتانسیل عمل در سلول‌های عصبی و عضلانی (بافت‌های تحریک پذیر) دیده می‌شود. مقایسه‌ی پتانسیل‌های موضعی و عمل به‌صورت زیر انجام می‌شود:

۱. پتانسیل عمل تابع قانون همه یا هیچ است در حالی که پتانسیل موضعی وابسته به شرایط تحریک اولیه است.
۲. پتانسیل عمل قابل جمع شدن نیست در حالی که پتانسیل موضعی قابل جمع شدن است.
۳. پتانسیل عمل آستانه دارد ولی پتانسیل موضعی ندارد.
۴. پتانسیل عمل مرحله‌ی تحریک ناپذیری دارد ولی پتانسیل موضعی ندارد.
۵. پتانسیل عمل بدون کاهش منتقل می‌شود ولی پتانسیل موضعی به‌صورت کاهش یابنده (الکترونیک) منتقل می‌شود.
۶. مدت زمان پتانسیل عمل بر حسب نوع سلول ثابت است ولی مدت زمان پتانسیل موضعی بر اساس شرایط آغازکننده متغیر است.
۷. پتانسیل عمل همیشه از نوع دپلاریزاسیون است ولی پتانسیل موضعی ممکن است از نوع دپلاریزان یا هیپرپلاریزان باشد. یکی از مثال‌های مهم پتانسیل موضعی هیپرپلاریزان مربوط به گیرنده‌های نوری (استوانه‌ها و مخروط‌ها) در چشم است که به‌دنبال برخورد نور هیپرپلاریزه می‌شوند.

#### نقش سایر یون‌ها در پتانسیل عمل

آنیون‌های داخل آکسون: این یون‌های منفی غیرقابل نفوذ، هنگامی که کمبود یون‌های مثبت پتاسیم و یا سایر یون‌های مثبت در داخل غشا وجود دارد، مسئول ایجاد بار منفی در داخل فیبر عصبی هستند. این آنیون‌ها شامل مولکول‌های پروتئینی، آنیون‌های فسفات و سولفات هستند.

## یون‌های کلسیم

سلول‌های بدن دارای پمپ کلسیم هستند و علاوه بر آن «کانال کلسیمی دریچه‌دار ولتاژی» هم دارند که این کانال‌ها نه تنها به کلسیم بلکه به سدیم هم نفوذپذیرند و بنابراین به آن‌ها «کانال‌های کلسیمی سدیمی» نیز می‌گویند که بسیار آهسته فعال می‌شوند، این کانال‌ها به خصوص در عضله قلبی و صاف وجود دارند.

نکته: کانال‌های سدیمی را کانال‌های سریع و کانال‌های کلسیمی را کانال‌های آهسته می‌نامند.

- در صورت کمبود  $Ca^{2+}$ ، کانال‌های سدیمی می‌توانند با بالا رفتن مختصر پتانسیل غشا فعال شوند؛ بنابراین فیبرهای عصبی بسیار تحریک‌پذیر می‌شوند و گاهی تتانی می‌دهند.
- غلظت زیاد کلسیم در مایع خارج سلولی نفوذپذیری غشا به سدیم را کم و تحریک‌پذیری را کاهش می‌دهد؛ بنابراین کلسیم را پایدارکننده می‌نامند.
- بی‌حس‌کننده‌های موضعی مانند پروکائین و تتراکائین با اثر بر دریچه‌های فعال‌سازی سدیم بازکردن آن‌ها را با مشکل مواجه می‌کنند و لذا تحریک‌پذیری غشا را کم می‌کنند و پایدارکننده هستند.
- یون‌های کلر: در ایجاد و تولید پتانسیل‌های نرنست و عمل تأثیری ندارند.

## اصل همه یا هیچ

- اصل همه یا هیچ می‌گوید: پتانسیل عمل به وجود آمده با همان دامنه و شدت تا انتها پیش می‌رود.
- برای گسترش مداوم ایمپالس همواره باید نسبت پتانسیل عمل به آستانه تحریک بیشتر از ۱ باشد. این نسبت را ضریب اطمینان انتشار ایمپالس گویند.

## کفه در بعضی پتانسیل‌های عمل

- این حالت به خصوص در قلب دیده می‌شود و باعث می‌شود که انقباض عضله قلب برای مدت طولانی ادامه یابد.
- ۳ دلیل کفه:

✓ کانال‌های سدیمی سریع (برای تولید نیزه پتانسیل عمل)

✓ کانال‌های کند کلسیمی - سدیمی (مسئول اصلی قسمت کفه در پتانسیل عمل)

✓ حداقل نفوذپذیری به پتاسیم از کانال‌های پتاسیمی (کاهش ۵ برابری)

نکته: کانال‌های آهسته بیشتر به کلسیم اجازه انتشار می‌دهند؛ اما تا حدودی یون سدیم نیز می‌تواند از آن عبور کند.

سؤال مهم: چرا غشای مرکز کنترل‌کننده قلب بلافاصله بعد از ریلاریزه شدن دیپلاریزه نمی‌شود، بلکه پتانسیل عمل بعدی قریب یک ثانیه بعد و با تأخیر اتفاق می‌افتد؟  
جواب: خروج انبوه یون‌های پتاسیم در اواخر پتانسیل عمل (هیپر پلاریزاسیون)، در این حالت تحریک مجدد خودبه‌خودی رخ نمی‌دهد. بعد از این پدیده دوباره پتانسیل عمل جدیدی اتفاق می‌افتد.

## ریتمیسیته - تخلیه متوالی

- تخلیه‌های خودالقای مکرر یا ریتمیسیته به‌طور طبیعی در بعضی بافت‌های تحریک‌پذیر وجود دارند مانند قلب (ایجاد ضربان قلب)، عضلات صاف (ایجاد امواج دودی روده) و بعضی از نورون‌های CNS (ایجاد کنترل ریتمیک تنفس).
- برای ایجاد ریتمیسیته، غشا حتی در حالت طبیعی باید نفوذپذیری کافی به یون‌های  $Na^+$  داشته باشد تا دیپلاریزاسیون اتوماتیک غشا امکان‌پذیر شود.
- در این غشاها پتانسیل استراحت طبیعی ۶۰- تا ۷۰- میلی‌ولت است که برای بسته نگه‌داشتن کانال‌های سدیمی کافی نیست و باعث می‌شود یون‌های بیشتری به داخل بیایند تا اینکه در نهایت یک پتانسیل عمل تولید شود، سپس در پایان پتانسیل عمل غشا ریلاریزه می‌شود؛ اما اندکی بعد از آن تحریک‌پذیری خودبه‌خودی مجدداً موجب دیپلاریزاسیون می‌شود و یک پتانسیل عمل جدید به‌طور خودبه‌خود به وجود می‌آید. این دوره به دفعات ادامه می‌یابد و موجب تحریک ریتمیک خودالقای بافت تحریک‌پذیر می‌شود.

## هدایت جهشی

- ویژگی فیبرهای عصبی میلین دار است و سرعت هدایت عصبی را در فیبرهای میلین دار به میزان ۵ تا ۵۰ برابر افزایش می دهد.
- انتشار پتانسیل عمل به صورت جهشی در محل گره های رانویه صورت می گیرد؛ زیرا در محل گره های رانویه پوشش میلینی وجود ندارد ولی تراکم کانال های وابسته به ولتاژ سدیمی بسیار بالاست. در نواحی بین گره ای که تراکم کانال های سدیمی وابسته به ولتاژ کم است پتانسیل های موضعی الکتروتونیک ایجاد می شود.
- هدایت جهشی موجب صرفه جویی در انرژی آکسون می شود؛ زیرا فقط گره ها دپلاریزه می شوند و در حدود ۱۰۰ برابر میزان کمتری یون نسبت به حالت بدون میلین جابه جا می شود.
- عایقی که توسط پوشش میلینی ایجاد می شود با کاهش ۵۰ برابری در ظرفیت خازنی غشا باعث می شود ریلاریزاسیون با انتقال ناچیز یون ها صورت بگیرد.

نکته: سرعت هدایت در فیبر عصبی بدون میلین، متناسب با جذر قطر فیبر است.

خلاصه: میلین دار شدن از طریق موارد زیر سرعت هدایت را افزایش می دهد:

- کاهش ظرفیت خازنی غشا
- کاهش مصرف انرژی
- افزایش مقاومت عرضی غشا
- افزایش قطر فیبر

## عضله اسکلتی عضله اسکلتی (مخطط)

هر فیبر عضلانی شامل اجزای زیر است:

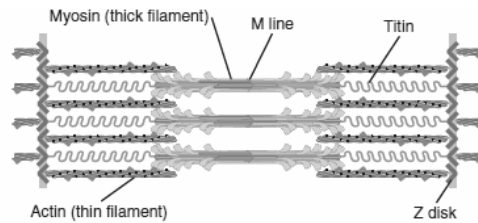
۱. **سارکولم:** غشای سلولی فیبر عضلانی است.
۲. **سارکوپلاسم:** سیتوپلاسم فیبر عضلانی است که حاوی مقادیر زیادی میتوکندری و رتیکولوم سارکوپلاسمیک است.
۳. **میوفیبریل ها:** هر میوفیبریل از فیلامان های اکتین و میوزین درست شده است که مسئول انقباض عضله هستند و در سارکوپلاسم قرار دارند. هر میوفیبریل محتوی ۱۵۰۰ فیلامان ضخیم به اسم میوزین و ۳۰۰۰ فیلامان نازم به اسم اکتین است.
۴. **رتیکولوم سارکوپلاسمیک:** در حقیقت یک ER در فیبر عضلانی است که این ساختار اهمیت زیادی در ایجاد انقباض سریع عضله دارد.

## میوفیبریل ها دارای نوارهای تیره و روشن متناوب هستند:

- (۱) **نوار روشن A:** فقط محتوی اکتین
- (۲) **نوارهای تیره A:** محتوی میوزین و اکتین
- (۳) **سارکومر:** فیلامان های اکتین به صفحات Z چسبیده اند. بخشی از یک میوفیبریل که بین دو صفحه Z قرار دارد را سارکومر گویند که طول آن در حال استراحت دو میکرومتر است.
- (۴) **نوار H:** هنگام کشش فیبر عضلانی، به صورت منطقه ای روشن وسط نوار A دیده می شود. در حالت انقباض فیلامان های اکتین تا حدود زیادی روی هم قرار می گیرند و صفحات Z نیز تا انتهای فیلامان های میوزین کشیده می شوند.
- (۵) **T توپول:** این توپول ها به صورت عرضی قرار گرفته اند و موجب انتقال پتانسیل عمل از سطح سارکولم به اعماق فیبر عضلانی می شوند.
- **اتصال خط Z به خط M توسط پروتئین ویژه ای به نام تیتین یکی از بزرگترین مولکول های پروتئینی بدن صورت می گیرد. تیتین پروتئینی است که از کشیده شدن سارکومر جلوگیری می کند و به عبارتی باعث حفظ فیلامنت های ضخیم در سارکومر می شود.**
- **دسمین (desmin)** دیسک های Z را به هم مربوط می کنند.
- **نوبلین (nebulin)** است که در یک انتها به  $\alpha$  اکتینین متصل می شود و نقش مهمی در تنظیم طول فیلامنت اکتین ایفا می کند.



شکل: طبقه‌بندی پروتئین‌ها در یک سارکوم. هر مولکول تیتین از دیسک‌های Z تا خطوط M گسترش می‌یابد. بخشی از مولکول تیتین ارتباط نزدیکی با فیلامنت‌های ضخیم میوزین دارد در حالی که قسمت‌های دیگر مولکول فنری بوده و طول آن با انقباض و انبساط‌های سارکوم تغییر می‌یابد.



### فیلامان میوزین

- ✓ مولکول‌های میوزین از دو زنجیره سنگین و چهار زنجیره سبک تشکیل شده‌اند.
- ✓ دو زنجیره سنگین دم و سر میوزین و چهار زنجیره سبک نیز بخشی از سرهای میوزین را تشکیل می‌دهند.
- ✓ **بازوها و سرهای برآمده روی هم «پل‌های عرضی» نامیده می‌شوند.**
- ✓ سر میوزین خاصیت **ATPase** ای دارد.

### فیلامان اکتین

فیلامان اکتین از سه زیرواحد پروتئین تشکیل شده است:

#### ۱- رشته‌های اکتین F ۲- رشته‌های تروپومیوزین ۳- تروپونین

- ✓ هر رشته اکتین F از پلیمریزاسیون مولکول‌های اکتین G تشکیل شده است.
- ✓ به هر یک از مولکول‌های اکتین G یک مولکول ADP چسبیده که این مولکول‌های ADP محل‌های فعال موجود روی فیلامان اکتین هستند و پل‌های عرضی فیلامان‌های میوزین با آنها وارد واکنش می‌شوند.
- ✓ رشته‌های تروپومیوزین به طور مارپیچی به دور مارپیچ اکتین F می‌پیچند. در حالت استراحت، مولکول‌های تروپومیوزین روی محل‌های فعال رشته‌های اکتین قرار می‌گیرند - مانع از اتصال اکتین و میوزین شده - مانع انقباض عضله می‌شوند.
- ✓ رشته‌های اکتین توسط پروتئین  $\alpha$  اکتینین به خط Z متصل می‌شود.
- ✓ تروپونین به کناره‌های تروپومیوزین می‌چسبد و سه زیرواحد پروتئینی دارد:
  - تروپونین I = ترکیب با اکتین
  - تروپونین T = ترکیب با تروپومیوزین
  - تروپونین C = ترکیب با کلسیم: آغازگر روند انقباض
- در فرایند انقباض، فیلامان‌های میوزین، فیلامان‌های اکتین را به طرف خود می‌کشند و این تغییرات دیده می‌شود:

۱- کاهش در طول سارکومر، طول باند H و طول باند I

۲- ثابت باقی‌ماندن طول باند A (چون باند A حاوی فیلامان‌های میوزین بوده (چه به تنهایی و چه به همراه فیلامان‌های اکتین) و فیلامن‌های میوزین نمی‌توانند خم شوند و کاهش طول باند A رخ دهد).

- ✓ **ATP** نه تنها در فراهم کردن انرژی جهت حرکت سرهای میوزین شرکت دارد بلکه عدم حضور آن سبب می‌شود، اکتین و میوزین در هم گیر کنند و یک عضله سخت را به وجود آورند. پس اتصال ATP به پل‌های عرضی میوزین سبب جدایش سر میوزین از اکتین می‌شود.
- ✓ علت جمود نعشی **Rigor mortis** بعد از مرگ، حالتی که در آن پس از مرگ عضلات بدن سفت و غیر انعطاف می‌شوند، فقدان ATP است. این حالت حدود ۴۸ تا ۷۲ ساعت پس از مرگ به واسطه اثر تجزیه‌کنندگی پروتئین‌ها به وسیله میکروارگانیزم‌های مختلف از بین می‌رود.
- ✓ حداکثر قدرت انقباضی هنگامی است که حداکثر روی هم افتادگی فیلامان‌های اکتین و میوزین وجود داشته باشد؛ یعنی هنگامی که طول سارکومر به ۲/۲ میکرومتر کاهش یابد.

بررسی دقیق چرخه پل‌های عرضی میوزین در حالت استراحت و انقباض: (بسیار مهم)

۱. قبل از شروع انقباض (حالت استراحت) سر پل‌های عرضی میوزین به ATP متصل می‌شود. فعالیت ATPase میوزین ATP را تجزیه می‌کند. اما محصولات تجزیه یعنی ADP و Pi متصل به سر باقی می‌مانند.

۲. سر میوزین در حالت استراحت نسبت به فیلامان‌های نازک اکتین با زاویه ۴۵ درجه قرار می‌گیرد. بعد از تجزیه ATP با استفاده از انرژی حاصله در وضعیت ۹۰ درجه نسبت به فیلامان اکتین در حالت برافراشته قرار می‌گیرد.
۳. با افزایش کلسیم داخل سلولی و اتصال به تروپونین (شروع انقباض)، جایگاه‌های فعال اکتین ظاهر می‌شود و تروپومیوزین‌ها کنار می‌روند (بدون پوشش شدن جایگاه‌های فعال)
۴. میوزین طی حرکت ضربه نیرو (Power stroke)، فیلامان اکتین را به طرف مرکز سارکومر می‌کشد و طی آن ADP و Pi آزاد می‌شود.
۵. با حضور یک ATP دیگر میوزین از اکتین جدا می‌شود. در حقیقت اتصال یک ATP دیگر تمایل میوزین برای اکتین را کاهش می‌دهد.
۶. دوباره میوزین ATP را هیدرولیز و سر خود را مجدداً برافراشته می‌کند تا اگر غلظت کلسیم بالا باشد میوزین یک چرخه پل عرضی دیگر را شروع می‌کند.

#### ترتیب انقباض در عضله اسکلتی

۱. ایجاد پتانسیل عمل در محل اتصال عضله به عصب (پدیده تحریک - انقباض)
۲. ورود پتانسیل عمل به عمق عضله از طریق توبول‌های عرضی T
۳. آزاد شدن کلسیم از شبکه سارکوپلاسمی موجود در عمق فیبرهای عضلانی
۴. اتصال کلسیم به تروپونین C
۵. آزاد شدن جایگاه‌های فعال اکتین برای اتصال سرهای میوزین
۶. ایجاد انقباض

#### بررسی خلاصه این مراحل تا انقباض

##### ایجاد پتانسیل عمل در محل اتصال عضله به عصب (همزمانی تحریک - انقباض)

فیبرهای عضلات اسکلتی از فیبرهای عصبی میلیون‌دار قطور، عصب می‌گیرند. هر انتهای رشته عصبی یک محل تماس با فیبر عضلانی برقرار می‌کند که به آن «محل تماس عصبی عضلانی» یا صفحه محرکه انتهایی می‌گویند.

##### به‌طور خلاصه ترتیب وقایع در انتقال پیام عصبی در سیناپس عصب عضله را می‌توان به‌صورت ذیل بیان کرد:

ورود پتانسیل عمل به پایانه آکسونی نورون پیش‌سیناپسی ← باز شدن کانال‌های وابسته به ولتاژ کلسیمی و ورود کلسیم ← جوش خوردن وزیکول‌های استیل‌کولین و آگزوسیتوز استیل‌کولین (ACh) از انتهای عصبی به فضای سیناپسی ← اتصال ۲ عدد ACh به گیرنده خود روی جزء آلفا بر روی غشا سلول پس‌سیناپسی (سلول عضلانی اسکلتی). نکته: گیرنده‌ای که استیل‌کولین به آن متصل می‌شود گیرنده نیکوتینی است که یک کانال یونی وابسته به لیگاند است، اجازه عبور به یون‌های مثبت مهم مثل سدیم، پتاسیم و کلسیم (یون سدیم بیشتر از بقیه از کانال‌های وابسته به استیل‌کولین عبور می‌کند) و دفع یون‌های منفی مثل کلر باعث تغییر موضعی پتانسیل مثبت در داخل غشای عضلانی می‌شود و پتانسیل صفحه انتهایی را ایجاد می‌کند.

• این وقایع، پتانسیل‌های مینیاتوری در صفحه انتهایی نامیده می‌شوند که حاصل رهایش خودبه‌خودی تک‌بسته‌های ACh از پایانه پیش‌سیناپسی هستند.

نکته: آزاد شدن ACh به‌صورت بسته (کوانتایی) صورت می‌گیرد و هر کوانتوم یا بسته حاوی حدود ده هزار مولکول ACh می‌باشد. یک پتانسیل عمل پیش‌سیناپسی به‌طور طبیعی باعث رهایش ۲۰۰ تا ۳۰۰ بسته ماده میانجی از پایانه سیناپسی می‌شود.

• در پایان انقباض استیل‌کولین باید از فضای سیناپس برداشته شود. عمده آن به استات و کولین توسط آنزیم استیل‌کولین استراز شکسته می‌شود.

فاکتور اطمینان برای نقل و انتقال در نقطه اتصال عصب - عضله: به‌طور معمول هر ایمپالسی که به نقطه اتصال عصب - عضله می‌رسد در حدود ۳ برابر مقداری که برای تحریک فیبر عضلانی لازم است، پتانسیل صفحه انتهایی ایجاد می‌کند؛ بنابراین گفته می‌شود که محل اتصال عصب به عضله نرمال، فاکتور اطمینان بالایی دارد.

##### ورود پتانسیل عمل به عمق عضله از طریق توبول‌های عرضی T

پتانسیل عمل باید از طریق این توبول‌ها به عمق فیبر رفته تا منجر به رهاسازی کلسیم در درون فیبر عضله شود. به‌طور خلاصه با دیپلاریزه شدن غشای سارکولم یک پتانسیل عمل از طریق توبول‌های T عبور می‌کند و به عمق فیبر حرکت می‌کند. درون توبول‌های T یک پروتئین حساس به ولتاژ موسوم به گیرنده