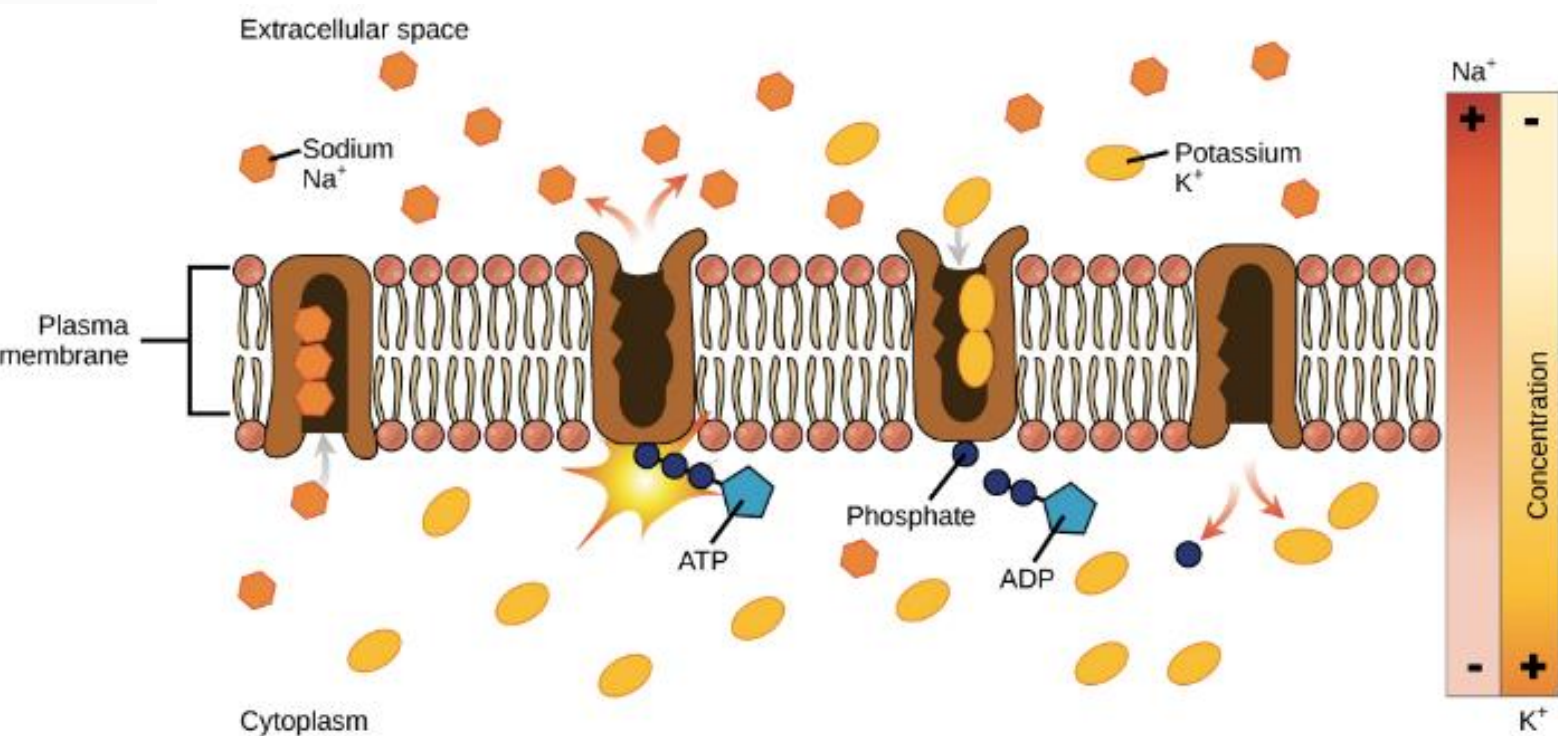


ترجمہ فصل اول کتاب فیزیولوژی کاسٹانو

فیزیولوژی سلول



دکتر منصور کشاورز

فیزیولوژی سلول

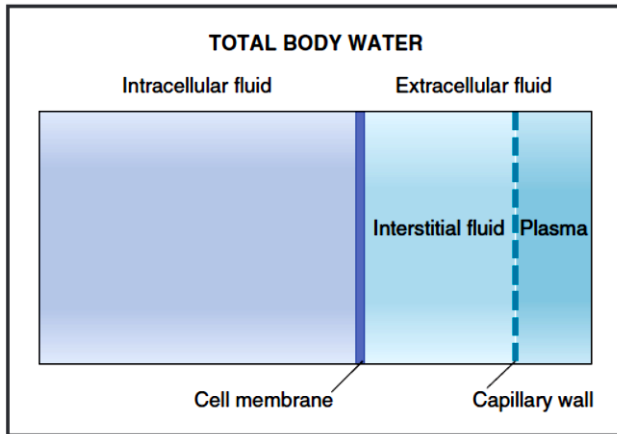


Fig. 1.1 Body fluid compartments.

کمتری داشته باشند. توزیع آب داخل بخش‌های مایع بدن به طور خلاصه در این فصل و به تفصیل در فصل ۶ توضیح داده شده است. مجموع آب بدن بین دو بخش اصلی مایع بدن توزیع می‌شود: مایع داخل سلولی^۲ (ICF) و مایع خارج سلولی^۳ (ECF) (شکل ۱.۱). ICF در داخل سلول‌ها قرار دارد و دو سوم کل آب بدن است. ECF خارج از سلول است و یک سوم کل آب بدن است. ICF و ECF توسط غشاهای سلولی جدا شده‌اند.

ECF خود به دو بخش تقسیم می‌شود: پلاسما و مایع بینابینی. پلاسما مایع در رگ‌های خونی است و زیرمجموعه کوچکتر ECF است. مایع بینابینی^۴ مایعی است که در واقع حمام سلول‌ها است و زیرمجموعه بزرگتر را تشکیل می‌دهد. پلاسما و مایع بینابینی توسط دیواره مویرگ جدا شده است. مایع بینابینی تراوش ظرفی^۵ از پلاسما است که از طریق فرایندهای تراوش در دیواره مویرگی تشکیل شده است. از آنجا که دیواره مویرگ تقریباً به مولکول‌های بزرگ مانند پروتئین‌های پلاسما نفوذ ناپذیر است، مایع بینابینی حاوی پروتئین بسیار کمی است.

روش تخمین حجم بخش‌های مایع بدن در فصل ۶ ارائه شده است.

ترکیب بخش‌های مایع بدن

ترکیب مایعات بدن یکنواخت نیست. ICF و ECF دارای غلظت‌های مختلفی از مواد محلول مختلف هستند. همچنین تفاوت‌های قابل پیش بینی در غلظت مواد محلول بین پلاسما و مایع بینابینی وجود دارد که به علت حذف پروتئین از مایع بینابینی رخ می‌دهد.

درک وظایف سیستم‌های بدن نیاز به دانش جامع مکانیسم‌های سلولی پایه دارد. هرچند عملکرد کلی هر سیستم بدن متفاوت است، اما همه با یک مجموعه مشترک از اصول فیزیولوژی تعریف می‌شوند.

اصول اساسی فیزیولوژی در این فصل معرفی می‌شوند: مایعات بدن، با تاکید خاص بر تفاوت ترکیب مایع داخل سلولی و مایع خارج سلولی؛ ایجاد این اختلاف غلظت با فرآیندهای انتقال در غشای سلولی؛ منشاء اختلاف پتانسیل الکتریکی در غشای سلولی، به ویژه در سلول‌های تحریک پذیر مثل عصب و عضله؛ تولید پتانسیل‌های عمل و انتشار آنها در سلول‌های تحریک پذیر؛ انتقال اطلاعات بین سلول‌ها از طریق سیناپس‌ها و نقش ناقل‌های عصبی؛ و مکانیسم‌هایی که در سلول‌های عضلانی پتانسیل عمل را با انقباض جفت می‌کنند.

این اصول فیزیولوژی سلولی مجموعه‌ای از دستمایه‌های تکراری و همپوشان را تشکیل می‌دهند. هنگامی که این اصول درک شوند، می‌توان آنها را در بیان عملکرد هر سیستم بدن مورد استفاده قرار داد.

حجم و ترکیب مایعات بدن

توزیع آب در بخش‌های مایع بدن

در بدن انسان مقدار زیادی از وزن بدن را آب تشکیل می‌دهد. مقدار کل مایع یا آب که کل آب بدن^۱ نامیده می‌شود، ۵۰ تا ۷۰ درصد وزن بدن را تشکیل می‌دهد. به عنوان مثال، یک مرد ۷۰ کیلوگرمی که کل آب بدنش ۶۵ درصد وزن بدنش است ۴۵.۵ کیلوگرم یا ۴۵.۵ لیتر آب دارد (۱ کیلوگرم آب $\approx$ ۱ لیتر آب). به طور کلی، کل آب بدن به طور معکوس با چربی بدن ارتباط دارد. بدین ترتیب کل آب بدن درصد بالایی از وزن بدن را هنگامی که چربی بدن پایین است و درصد پایین تری از آن را وقتی که چربی بدن بالا باشد شامل می‌شود. از آنجا که زنان دارای درصد بالایی از بافت چربی نسبت به مردان هستند، آنها تمایل دارند آب بدن

^۵ Ultrafiltrate

^۳ Extracellular fluid

^۴ Interstitial fluid

^۱ Total body water

^۲ Intracellular fluid

واحدهای اندازه گیری غلظت محلول‌ها

به طور معمول، مقادیر مواد محلول به صورت مول، اکیوالان، یا اسمول بیان می‌شود. به همین ترتیب، غلظت مواد محلول به صورت مول در لیتر (mol/L)، اکیوالان در لیتر (Eq/L)، یا اسمول در لیتر (Osm/L) بیان می‌شود. در محلول‌های بیولوژیک، غلظت مواد محلول معمولاً بسیار کم است و به صورت میلی‌مول در لیتر (mmol/L)، میلی اکیوالان در لیتر (mEq/L) یا میلی اسمول در لیتر (mOsm/L) بیان می‌شود.

یک مول $10^{23} \times 6$ مولکول از یک ماده است. یک میلی‌مول 10^{-3} یا $1/1000$ مول است. غلظت یک میلی‌مول در لیتر گلوکز دارای $10^{-3} \times 1$ مول گلوکز در یک لیتر است

از اکیوالان برای توصیف مقدار ماده محلول باردار (یونیزه) استفاده شده و تعداد مول از ماده محلول ضرب در ظرفیت آن است. به عنوان مثال، یک مول از کلرید پتاسیم (KCl) در محلول به یک اکیوالان پتاسیم (K^+) و یک اکیوالان کلر (Cl^-) تبدیل می‌شود. به همین ترتیب، یک مول کلرید کلسیم ($CaCl_2$) در محلول به دو اکیوالان کلسیم (Ca^{2+}) و دو اکیوالان کلر (Cl^-) تقسیم می‌شود؛ بر این اساس، غلظت ۱ میلی‌مول در لیتر Ca^{2+} معادل ۲ میلی اکیوالان در لیتر است.

اسمول، تعداد ذراتی است که ماده حل شده در محلول به آنها تجزیه می‌شود. اسمولاریته^۱ غلظت ذرات در محلول است که به صورت اسمول در لیتر بیان می‌شود. اگر یک ماده حل شده در محلول تجزیه نشود (به عنوان مثال، گلوکز)، اسمولاریته آن با مولاریته‌اش برابر است. اگر ماده حل شده به بیش از یک ذره در محلول تفکیک شود (به عنوان مثال، NaCl)، اسمولاریته آن برابر مولاریته ضرب در تعداد ذرات در محلول است. به عنوان مثال، محلول حاوی ۱ میلی‌مول در لیتر NaCl برابر با ۲ میلی اسمول در لیتر است زیرا NaCl به دو ذره تقسیم می‌شود.

pH یک اصطلاح لگاریتمی است که برای بیان غلظت یون هیدروژن (H^+) استفاده می‌شود. از آنجا که غلظت H^+ در مایعات بدن بسیار پایین است (به عنوان مثال، 40×10^{-9} در خون شریانی)، خیلی راحت تر است که به صورت لگاریتمی، pH بیان شود. نشانه منفی بدین معنی است که pH با افزایش غلظت H^+ کاهش می‌یابد و با کاهش غلظت H^+ افزایش می‌یابد. بدین ترتیب

$$pH = -\log_{10} [H^+]$$

^۱ Osmolarity

مسئله نمونه. دو نفر، شخص الف و شخص ب دارای اختلالاتی هستند که باعث تولید بیش از حد اسید در بدن می‌شوند. آزمایشگاه اسیدیته خون شخص الف را به صورت $[H^+]$ و اسیدیته خون شخص ب را به صورت pH گزارش می‌دهد. شخص الف دارای غلظت شریانی H^+ برابر با 65×10^{-9} است و شخص ب دارای pH شریانی ۷.۳ است. کدام سوژه دارای غلظت بالاتری از H^+ در خونش است؟

راه حل. برای مقایسه اسیدیته خون هر شخص، غلظت H^+ برای شخص الف را به روش زیر به pH تبدیل کنید:

$$\begin{aligned} pH &= -\log_{10}[H^+] \\ &= -\log_{10}(65 \times 10^{-9} \text{ Eq/L}) \\ &= -\log_{10}(6.5 \times 10^{-8} \text{ Eq/L}) \\ \log_{10} 6.5 &= 0.81 \\ \log_{10} 10^{-8} &= -8.0 \\ \log_{10} 6.5 \times 10^{-8} &= 0.81 + (-8.0) = -7.19 \\ pH &= -(-7.19) = 7.19 \end{aligned}$$

به این ترتیب شخص الف بر اساس غلظت یون هیدروژن دارای pH خون ۷.۱۹ است و شخص ب دارای pH گزارش شده ۷.۳ است. شخص الف دارای pH پایین تر خون است که نشان‌دهنده غلظت بالاتر یون هیدروژن و شرایط اسیدی‌تری است.

الکترونوترالیتی بخش‌های مایع بدن

هر بخش مایع بدن از اصل الکترونوترالیتی ماکروسکوپی تبعیت می‌کند؛ به این معنی که هر بخش از غلظت‌های برابر یون‌های مثبت (کاتیون‌ها) و یون‌های منفی (آنیون‌ها) بر حسب mEq/L برخوردار است. نه کاتیون از آنیون بیشتر است و نه بالعکس. حتی زمانی که اختلاف پتانسیل در غشای سلولی وجود دارد، همچنان تعادل بار در کل محلول (ماکروسکوپی) حفظ می‌شود. (از آنجا که اختلاف پتانسیل‌ها بوسیله جداسازی فقط مقدار کمی بار در کنار غشاء ایجاد می‌شود، این جدایی مختصر بارها آنقدر نیست که غلظت‌های کلی را در حد قابل اندازه گیری تغییر دهد.)

ترکیب مایع داخل سلولی و مایع خارج سلولی

ترکیبات ICF و ECF بطور قابل توجهی متفاوت است، همانطور که در جدول ۱.۱ نشان داده شده است. کاتیون اصلی در ECF سدیم (Na^+) است و آنیون‌های متعادل کننده کلر (Cl^-) و بیکربنات (HCO_3^-) هستند. کاتیون‌های اصلی ICF عبارتند از

از شیب غلظتی سدیم (که توسط پمپ سدیم-پتاسیم ایجاد شده است) به عنوان منبع انرژی، ایجاد می‌کنند. این حامل‌ها بدون استفاده مستقیم از ATP، شیب غلظتی برای گلوکز، اسیدهای آمینه، یون کلسیم و یون هیدروژن ایجاد می‌کنند.

واضح است که غشاهای سلولی ابزار لازم برای ایجاد شیب‌های غلظتی بزرگ را در اختیار دارند. با این حال، اگر غشاهای سلولی به طور آزادانه به تمام مواد محلول نفوذپذیر باشند، این شیب‌ها به سرعت از بین می‌روند. بنابراین بسیار مهم است که غشاهای سلولی آزادانه برای همه مواد نفوذپذیر نباشند، بلکه دارای نفوذپذیری‌های انتخابی باشند تا شیب‌های غلظتی که توسط فرایندهای انتقالی انرژی بر ایجاد شده‌اند را حفظ کنند.

همانگونه که نمونه‌های زیر نشان می‌دهند، اختلاف در ترکیب بین ICF و ECF، به طور مستقیم یا غیرمستقیم، اساس هر عملکرد مهم فیزیولوژیک است: (۱) پتانسیل استراحت غشای عصب و عضله بستگی حیاتی به تفاوت غلظت یون پتاسیم در طرفین غشای سلولی دارد؛ (۲) فاز بالاروی پتانسیل عمل همین سلول‌های تحریک پذیر به تفاوت غلظت یون سدیم در طرفین غشای سلولی بستگی دارد؛ (۳) جفت شدن تحریک-انقباض در سلول‌های عضلانی بستگی به تفاوت در غلظت یون کلسیم در طرفین غشای سلولی و غشای شبکه سارکوپلاسمی دارد؛ و (۴) جذب مواد مغذی ضروری به شیب غلظتی یون سدیم در طرفین غشاء بستگی دارد (به عنوان مثال جذب گلوکز در روده کوچک یا جذب گلوکز در لوله‌های پروگزیمال کلیه).

تفاوت غلظت بین پلاسما و مایع بینابینی

همانطور که قبلاً گفتیم، ECF شامل دو زیرمجموعه: مایع بینابینی و پلاسما است. مهمترین تفاوت در ترکیب بین این دو بخش، وجود پروتئین‌ها (مانند آلبومین) در بخش پلاسما است. پروتئین‌های پلاسما به دلیل اندازه مولکولی بزرگ آنها به آسانی از دیواره‌های مویرگی عبور نمی‌کنند و از این رو وارد مایع بینابینی نمی‌شوند.

حذف پروتئین از مایع بینابینی عواقب ثانویه ای دارد. پروتئین‌های پلاسما دارای بار منفی هستند و این بار منفی باعث بازتوزیع کاتیون‌ها و آنیون‌های کوچک نفوذپذیر در طرفین دیواره مویرگی می‌شود که تعادل گیبس-دونان^۳ نامیده می‌شود. این بازتوزیع را می‌توان به شرح زیر توضیح داد: محفظه پلاسما حاوی پروتئین‌های غیر قابل عبور دارای بار منفی است. به دلیل الزام الکترونوترالیتی، بخش پلاسما باید نسبت به مایع بینابینی غلظت آنیون‌های کوچک

پتاسیم (K^+) و منیزیم (Mg^{2+}) و آنیون‌های متعادل کننده پروتئین‌ها و فسفات‌های آلی هستند. سایر تفاوت‌های قابل توجه در ترکیب، Ca^{2+} و pH هستند. به طور معمول، ICF دارای غلظت بسیار کمی از Ca^{2+} یونیزه (حدود 10^{-7} مول در لیتر) است، در حالی که غلظت Ca^{2+} در ECF تقریباً چهار توان بالاتر است. ICF بیشتر اسیدی است (دارای pH پایین تر از ECF). بنابراین مواد موجود در غلظت بالا در ECF در غلظت کم در ICF یافت می‌شوند و بالعکس.

به طور قابل ملاحظه ای، با وجود تمام تفاوت غلظت‌هایی که برای هر ماده محلول وجود دارد، غلظت کل مواد محلول (اسمولاریته) در ICF و ECF مشابه است. این برابری به این دلیل حاصل می‌شود که آب آزادانه در عرض غشاء سلولی جریان دارد. هر گونه تغییر گذرا در اسمولاریته که بین ICF و ECF اتفاق می‌افتد، به وسیله حرکت آب به داخل سلول‌ها یا خارج از سلول‌ها به منظور برقراری برابری، به سرعت از بین می‌رود.

ایجاد اختلاف غلظت طرفین غشای سلولی

تفاوت غلظت مواد محلول در طرفین غشای سلولی بوسیله مکانیسم‌های انتقالی انرژی بر در غشای سلولی ایجاد و حفظ می‌شود.

شناخته شده‌ترین این مکانیسم‌های انتقالی پمپ سدیم-پتاسیم^۱ است که سدیم را از ICF به ECF و همزمان پتاسیم را از ECF به ICF منتقل می‌کند. هر دو یون سدیم و پتاسیم در برابر شیب الکتروشیمیایی خود حمل می‌شوند؛ بنابراین یک منبع انرژی، آدنوزین تری فسفات (ATP) لازم است. پمپ سدیم-پتاسیم مسئول ایجاد این شیب غلظتی بزرگ موجود برای یون‌های سدیم و پتاسیم در طرفین غشای سلولی است (یعنی، غلظت داخل سلولی پایین برای یون سدیم و غلظت درون سلولی بالا برای پتاسیم).

به طور مشابه، غلظت یون‌های کلسیم داخل سلولی در سطح بسیار پایین تر از غلظت یون‌های کلسیم خارج سلولی حفظ می‌شود. این اختلاف غلظت، توسط یک پمپ کلسیم^۲ در غشای سلولی که یون‌های کلسیم را در برابر شیب الکتروشیمیایی آن پمپ می‌کند، ایجاد شده است. پمپ کلسیم نیز همانند پمپ سدیم-پتاسیم مستقیماً از ATP به عنوان منبع انرژی استفاده می‌کند.

علاوه بر ناقل‌هایی که از ATP به طور مستقیم استفاده می‌کنند، ناقل‌های دیگری تفاوت غلظت در طرفین غشای سلولی را با استفاده

^۳ Gibbs-Donnan

^۲ Ca^{2+} ATPase

^۱ Na^+-K^+ ATPase

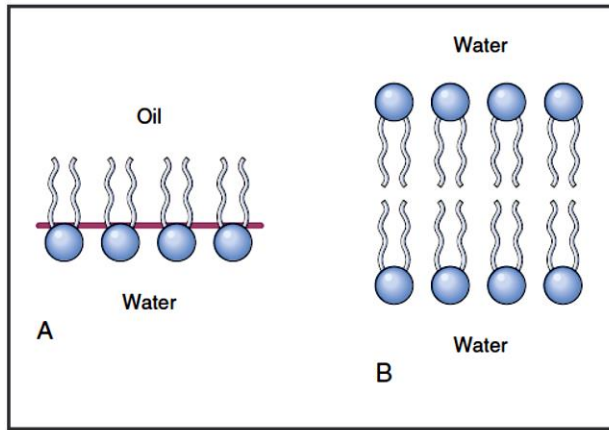


Fig. 1.2 Orientation of phospholipid molecules at oil and water interfaces. Depicted are the orientation of phospholipid at an oil-water interface (A) and the orientation of phospholipid in a bilayer, as occurs in the cell membrane (B).

بخش فسفولیپیدی غشاهای سلول

فسفولیپیدها شامل یک هسته گلیسرول فسفریله «سر» و دو «دم» اسید چرب هستند (شکل ۱-۲). هسته گلیسرولی آبدوست (محلول در آب) است، و دم‌های اسید چربی آبگریز (نامحلول در آب) هستند. بنابراین مولکول‌های فسفولیپید دارای هم خواص آبدوستی و هم آبگریزی هستند و آمفی‌پاتیک نامیده می‌شوند. در یک سطح تماس روغن و آب (شکل ۱-۲A)، مولکول‌های فسفولیپید یک تک‌لایه تشکیل می‌دهند و به گونه‌ای قرار می‌گیرند که بخش گلیسرولی در فاز آبی حل شود و دم‌های اسید چربی در فاز روغنی حل شوند. در غشاهای سلولی (شکل ۱-۲B)، فسفولیپیدها به گونه‌ای قرار می‌گیرند که دم‌های اسید چرب محلول در چربی روبروی یکدیگر و سرهای گلیسرول محلول در آب از یکدیگر دور شده، در محلول‌های آبی ICF یا ECF حل شوند. این جهت‌گیری یک دو لایه چربی تشکیل می‌دهد.

بخش پروتئینی غشاهای سلولی

پروتئین‌ها در غشاهای سلولی، بسته به اینکه آیا آنها از غشاء عبور می‌کنند یا اینکه فقط در یک طرف وجود دارند، می‌توانند به صورت ساختاری^۱ یا محیطی^۲ باشند. توزیع پروتئین‌ها در یک دولایه فسفولیپیدی در مدل موزاییک سیال^۳، در شکل ۱-۳ نشان داده شده است.

♦ پروتئین‌های غشایی ساختاری به وسیله واکنش‌های آبگریز در غشای سلولی فرو رفته و به آن متصل می‌شوند. برای حذف یک پروتئین ساختاری از غشای سلولی، اتصالات آن به دولایه لیپیدی (مثلاً، توسط مواد شوینده) باید مختل شود. بعضی از پروتئین‌های ساختاری پروتئین‌های عرض غشایی^۴ هستند، به این معنی که یک

TABLE 1.1 Approximate Compositions of Extracellular and Intracellular Fluids

Substance and Units	Extracellular Fluid	Intracellular Fluid ^a
Na ⁺ (mEq/L)	140	14
K ⁺ (mEq/L)	4	120
Ca ²⁺ , ionized (mEq/L)	2.5 ^b	1 × 10 ⁻⁴
Cl ⁻ (mEq/L)	105	10
HCO ₃ ⁻ (mEq/L)	24	10
pH ^c	7.4	7.1
Osmolarity (mOsm/L)	290	290

^aThe major anions of intracellular fluid are proteins and organic phosphates.

^bThe corresponding total [Ca²⁺] in extracellular fluid is 5 mEq/L or 10 mg/dL.

^cpH is -log₁₀ of the [H⁺]; pH 7.4 corresponds to [H⁺] of 40 × 10⁻⁹ Eq/L.

(مانند کلر) مختصری کمتر و غلظت کاتیون‌های کوچک (مانند سدیم و پتاسیم) مختصری بالاتر داشته باشد. تفاوت غلظت مختصر برای یون‌های قابل عبور در نسبت گیبس-دونان بیان شده است، که غلظت پلاسمایی نسبت به غلظت مایع بینابینی برای آنیون‌ها و مایع بینابینی نسبت به پلاسما برای کاتیون‌ها را در نظر می‌گیرد. به عنوان مثال، غلظت کلر در پلاسما کمی کمتر از غلظت کلر در مایع بینابینی است (به علت اثر پروتئین‌های غیر قابل عبور پلاسما)؛ نسبت گیبس-دونان برای کلر ۰.۹۵ است، به این معنی که نسبت $\frac{[Cl^-]_{plasma}}{[Cl^-]_{interstitial\ fluid}}$ برابر با ۰.۹۵ است. برای سدیم، نیز این نسبت ۰.۹۵ است، اما سدیم بار مثبت داشته، و در جهت عکس عمل می‌کند، و $\frac{[Na^+]_{interstitial\ fluid}}{[Na^+]_{plasma}}$ برابر ۰.۹۵ است. عموماً، این تفاوت‌های جزئی در غلظت برای کاتیون‌ها و آنیون‌های کوچک بین پلاسما و مایع بینابینی نادیده گرفته می‌شود.

ویژگی‌های غشای سلول

غشاهای سلولی عمدتاً از لیپیدها و پروتئین‌ها تشکیل شده‌اند. بخش لیپیدی حاوی فسفولیپید، کلسترول و گلیکولیپید است و مسئول نفوذپذیری بالای غشاهای سلولی به مواد محلول در چربی مانند دی‌اکسیدکربن، اکسیژن، اسیدهای چرب و هورمون‌های استروئیدی است. بخش لیپیدی غشای سلولی همچنین مسئول نفوذپذیری پایین غشاهای سلولی به مواد محلول در آب مانند یون‌ها، گلوکز و اسیدهای آمینه است. بخش پروتئینی غشاء شامل حامل‌ها، آنزیم‌ها، گیرنده‌های هورمون، آنتی ژن‌های سطح سلولی و کانال‌های آب و یون‌ها است.

^۱ Fluid mosaic model

^۲ Transmembrane

^۳ Integral

^۴ Peripheral

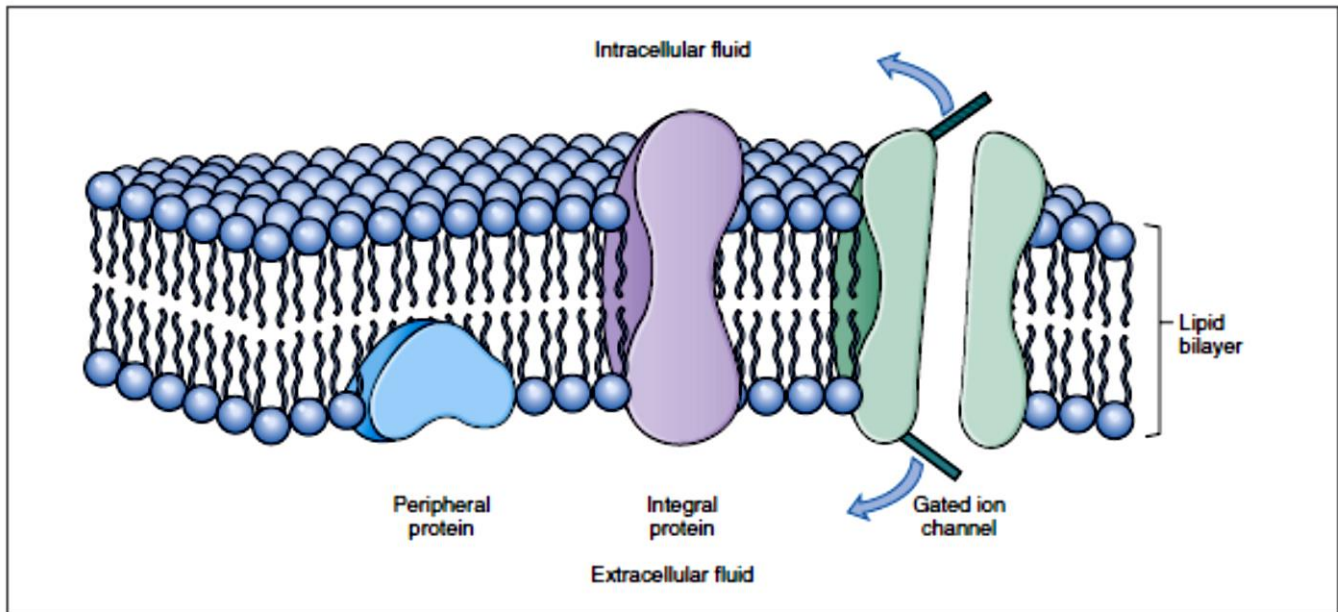


Fig. 1.3 Fluid mosaic model for cell membranes.

TABLE 1.2 Summary of Membrane Transport

Type of Transport	Active or Passive	Carrier-Mediated	Uses Metabolic Energy	Dependent on Na ⁺ Gradient
Simple diffusion	Passive; downhill	No	No	No
Facilitated diffusion	Passive; downhill	Yes	No	No
Primary active transport	Active; uphill	Yes	Yes; direct	No
Cotransport	Secondary active*	Yes	Yes; indirect	Yes (solutes move in same direction as Na ⁺ across cell membrane)
Countertransport	Secondary active*	Yes	Yes; indirect	Yes (solutes move in opposite direction as Na ⁺ across cell membrane)

*Na⁺ is transported downhill, and one or more solutes are transported uphill.

متصل شده و می‌توانند با مداخلات خفیف که باعث خراب شدن پیوندهای یونی یا هیدروژنی می‌شود، برداشته شوند. یک نمونه از پروتئین غشایی محیطی آنکیرین^۱ است که اسکلت سلولی گوچه‌های سرخ را به یک پروتئین ناقل غشایی ساختاری به نام مبادله‌گر کرب-بیکربنات (پروتئین باند ۳ نیز نامیده می‌شود) قلاب می‌کند.

انتقال از عرض غشاهای سلولی

انواع متعددی از مکانیسم‌ها مسئول انتقال مواد از غشاهای سلولی هستند (جدول ۱-۲).

مواد ممکن است در جهت یک شیب الکتروشیمیایی (سراشیب^۲) یا خلاف یک شیب الکتروشیمیایی (سربالا^۳) انتقال یابند. انتقال سراشیب بوسیله انتشار ساده یا تسهیل شده انجام می‌شود، و نیازی به ورود انرژی متابولیک نیست. انتقال سربالا بوسیله انتقال فعال رخ

یا چند بار از دو لایه لیپیدی عبور می‌کنند؛ در نتیجه پروتئین‌های عرض غشایی با هر دو مایع ECF و ICF در تماس هستند. گیرنده‌های لیگاندها (مانند هورمون‌ها و میانجی‌های عصبی)، پروتئین‌های ناقل (مانند پمپ سدیم-پتاسیم)، منافذ، کانال‌های یونی، مولکول‌های اتصال سلولی و پروتئین‌های متصل شونده به GTP (پروتئین‌های G)، نمونه‌هایی از پروتئین‌های غشایی ساختاری هستند. دسته دوم پروتئین‌های ساختاری در دولایه لیپیدی غشاء قرار گرفته، اما از آن عبور نمی‌کنند. یک رده سوم از پروتئین‌های ساختاری با پروتئین‌های غشایی مرتبط هستند، اما در دولایه لیپیدی داخل نشده‌اند.

♦ پروتئین‌های محیطی غشاء در داخل غشاء قرار ندارند و با پیوندهای کووالانسی به اجزای غشای سلولی متصل نیستند. آنها به واسطه واکنش‌های الکترواستاتیک به سمت داخل سلولی یا خارج سلولی غشای سلولی (مثلاً به پروتئین‌های ساختاری) به سستی

^۲ Uphill

^۳ Downhill

^۱ Ankyrin

کینتیک انتقال وابسته به حامل شبیه به کینتیک آنزیم Michaelis-Menten است، در هر دو پروتئین‌هایی با تعداد محدودی از جایگاه‌های اتصال درگیر هستند. (T_m مشابه V_{max} در کینتیک آنزیم است.) انتقال محدود شده به T_m گلوکز در لوله پروگزیمال کلیه نمونه ای از اشباع‌پذیری انتقال است.

♦ **اختصاصی بودن فضایی.** جایگاه‌های اتصال برای ماده محلول در پروتئین‌های انتقالی، از نظر فضایی اختصاصی هستند. به عنوان مثال، حامل گلوکز در لوله پروگزیمال کلیه، ایزومر طبیعی D -گلوکز را شناسایی و انتقال می‌دهد، اما ایزومر غیرطبیعی L -گلوکز را شناسایی نکرده و انتقال نمی‌دهد. برعکس، انتشار ساده بین این دو ایزومر گلوکز تمایزی قائل نیست، زیرا هیچ پروتئین حاملی درگیر نیست.

♦ **رقابت.** اگر چه جایگاه‌های اتصال برای مواد محلول انتقالی کاملاً اختصاصی هستند، اما ممکن است مواد محلول مشابه را شناسایی، جذب، و حتی منتقل کنند. به عنوان مثال، حامل گلوکز برای D -گلوکز اختصاصی است، اما D -گالاکتوز را که تشابه نزدیکی دارد را نیز شناسایی و منتقل می‌کند. بنابراین D -گالاکتوز با اشغال بعضی از محل‌های اتصال، آنها را از دسترس گلوکز خارج نموده و انتقال D -گلوکز را مهار می‌کند.

انتشار ساده

انتشار غیرالکتروولت‌ها

همانطور که در شکل ۱.۵ نشان داده شده است، انتشار ساده در نتیجه جنبش گرمایی تصادفی مولکول‌ها به وجود می‌آید. دو محلول A و B ، توسط یک غشاء که به ماده محلول نفوذپذیر است، جدا شده‌اند. غلظت ماده محلول در A در ابتدا دو برابر B است. مولکول‌های ماده محلول در جنبش مداوم هستند و احتمال عبور هر مولکول از غشاء به طرف مقابل برابر است. با این حال، چون مولکول‌های حل شده در محلول A دو برابر محلول B هستند، حرکت مولکول‌ها از A به B بیشتر از B به A خواهد بود. به عبارت دیگر، **انتشار خالص**^{۱۰} ماده محلول از A به B وجود خواهد داشت، که تا زمانی که غلظت ماده حل شده در دو محلول یکسان شود، ادامه می‌یابد (هرچند حرکت تصادفی مولکول‌ها برای همیشه ادامه خواهد یافت).

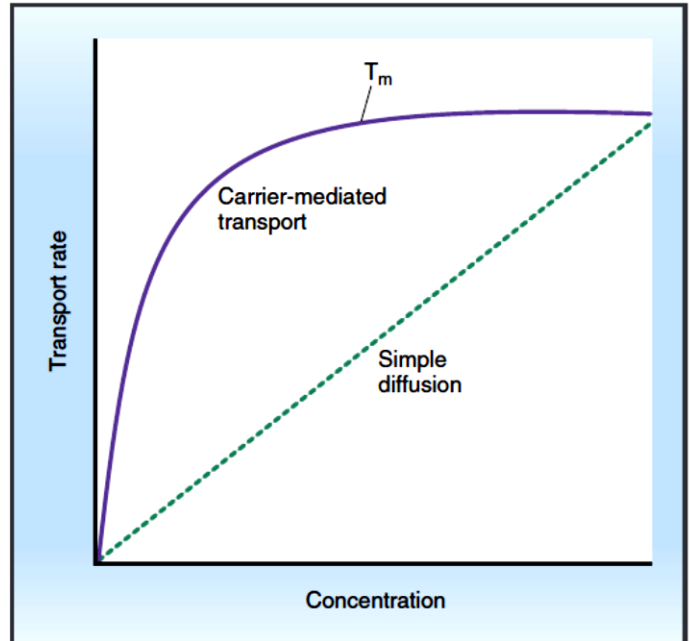


Fig. 1.4 Kinetics of carrier-mediated transport. T_m , Transport maximum.

می‌دهد، که ممکن است اولیه یا ثانویه باشد. فرایندهای انتقال فعال اولیه و ثانویه توسط منبع انرژی آنها متمایز می‌شوند. انتقال فعال اولیه نیازمند ورود مستقیم انرژی متابولیکی است؛ انتقال فعال ثانویه به طور غیر مستقیم از انرژی متابولیک استفاده می‌کند.

تمایز بیشتر در میان مکانیسم‌های انتقال بر اساس این است که آیا در این روند پروتئین حامل نقش دارد. انتشار ساده^۱ تنها شکل انتقال است که به حامل وابسته نیست. انتشار تسهیل شده^۲، انتقال فعال اولیه^۳ و انتقال فعال ثانویه^۴ به پروتئین‌های غشایی ساختاری وابسته بوده و **انتقال وابسته به حامل**^۵ نامیده می‌شوند. تمام اشکال انتقال وابسته به حامل واجد سه ویژگی ذیل هستند: اشباع^۶، اختصاصی بودن فضایی^۷ و رقابت^۸.

♦ **اشباع.** اشباع‌پذیری بر این مبنا است که پروتئین‌های حامل دارای تعداد محدودی جایگاه اتصال برای ماده انتقالی هستند. **شکل ۱.۴** ارتباط بین میزان انتقال وابسته به حامل و غلظت ماده محلول را نشان می‌دهد. در غلظت‌های پایین محلول، جایگاه‌های اتصال بسیاری در دسترس هستند و میزان انتقال متناسب با افزایش غلظت افزایش می‌یابد. با این حال، در غلظت‌های بالای ماده محلول، جایگاه‌های در دسترس گیرنده ناکافی و میزان انتقال کاهش می‌یابد. سرانجام، زمانی که تمام جایگاه‌های اتصال اشغال می‌شوند، در یک نقطه به نام **حداکثر انتقال**^۹ یا T_m به اشباع می‌رسد.

^۹ Transport maximum
^{۱۰} Net diffusion

^۵ Carrier-mediated transport
^۶ Saturation
^۷ Stereospecificity
^۸ Competition

^۱ Simple diffusion
^۲ Facilitated diffusion
^۳ Primary active transport
^۴ Secondary active transport

شده است. ضریب انتشار به طور معکوس با شعاع مولکولی ماده محلول و ویسکوزیته حلال ارتباط دارد. بنابراین، مواد محلول ریز در محلول‌های غیر ویسکوز دارای بیشترین ضریب انتشار هستند و راحت‌تر انتشار می‌یابند؛ مواد محلول درشت در محلول‌های ویسکوز دارای کمترین ضریب انتشار بوده و با راحتی کمتری انتشار می‌یابند.

پس

$$D = \frac{KT}{6\pi r\eta}$$

که در آن D = ضریب انتشار، K = ثابت بولتزمن، T = دمای مطلق، r = شعاع مولکولی، و η = ویسکوزیته حلال است.

ضخامت غشاء (ΔX)

هر چه غشای سلولی ضخیم‌تر باشد، مسافتی که باید ماده حل شده منتشر شود بیشتر و میزان انتشار کمتر است.

مساحت (A)

هرچه مساحت غشای در دسترس بیشتر باشد، میزان انتشار بیشتر است. به عنوان مثال، گازهای محلول در چربی مانند اکسیژن و دی‌اکسید کربن به طور خاص میزان بالایی از انتشار از غشاهای سلولی دارند. این میزان بالا می‌تواند به سطح وسیع انتشار که توسط بخش لیپیدی غشاء فراهم می‌شود نسبت داده شود.

برای ساده کردن توضیح انتشار، چندین ویژگی ذکر شده قبلی را می‌توان تجمیع نموده و تحت عنوان **نفوذپذیری** P بیان کرد. نفوذپذیری شامل ضریب تفکیک، ضریب انتشار و ضخامت غشاء است. بدین ترتیب

$$P = \frac{KD}{\Delta x}$$

با تجمیع این چند متغیر در نفوذپذیری، میزان انتشار خالص به عبارت زیر ساده می‌شود:

$$PA(C_A - C_B)J =$$

که در آن J = میزان خالص انتشار (mmol/s)، P = نفوذپذیری (cm/s)، A = مساحت سطح انتشار (cm)، C_A = غلظت در محلول A (mmol/L)، و C_B = غلظت در محلول B (mmol/L) است.

مسئله نمونه. محلول A و محلول B با یک غشاء که نفوذپذیری آن به اوره $10^{-5} \times 2$ cm/s است و مساحت آن ۱ سانتی‌متر مربع است، جدا شده‌اند. غلظت اوره در A ۱۰ میلی‌گرم در میلی‌لیتر است و غلظت اوره در B ۱ میلی‌گرم در میلی‌لیتر است. ضریب تفکیک

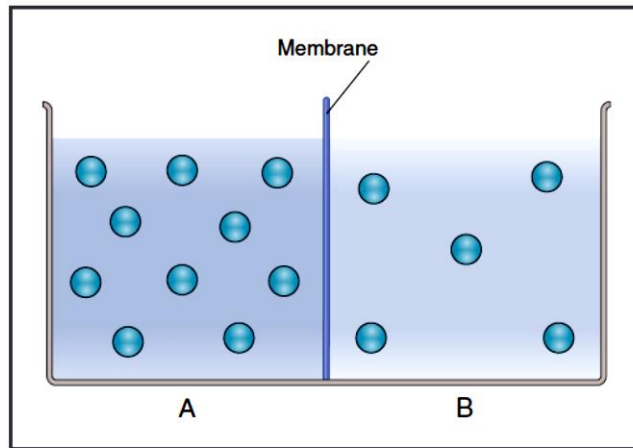


Fig. 1.5 Simple diffusion. The two solutions, A and B, are separated by a membrane, which is permeable to the solute (circles). Solution A initially contains a higher concentration of the solute than does Solution B.

انتشار خالص ماده محلول **شار** J یا **جریان** J نامیده می‌شود و بستگی به متغیرهای زیر دارد: اندازه شیب غلظتی، ضریب تفکیک، ضریب انتشار، ضخامت غشاء، و مساحت سطح موجود برای انتشار.

شیب غلظتی ($C_A - C_B$)

شیب غلظتی در طرفین غشاء، نیروی محرکه انتشار خالص است. هر چه اختلاف غلظت ماده حل شده بین محلول A و محلول B بیشتر باشد، نیروی محرکه بیشتر و انتشار خالص بیشتر است. همچنین نتیجه می‌شود که اگر غلظت در دو محلول برابر باشد، نه نیروی محرکه و نه انتشار خالص وجود خواهد داشت.

ضریب تفکیک (K)

ضریب تفکیک، بر اساس تعریف، حلالیت محلول در روغن را در مقایسه با حلالیت آن در آب توصیف می‌کند. هر چه حلالیت نسبی در روغن بیشتر باشد، ضریب تفکیک بالاتر بوده و ماده محلول راحت‌تر می‌تواند در دو لایه لیپیدی غشای سلولی حل شود. مواد محلول غیرقطبی تمایل بالا برای حل شدن در روغن دارند و دارای مقادیر بالای ضریب تفکیک هستند، در حالی که محلول‌های قطبی در روغن نامحلول بوده و مقادیر ضریب تفکیک پایینی دارند. ضریب تفکیک را می‌توان با افزودن ماده محلول به مخلوط روغن زیتون و آب اندازه‌گیری کرد و پس از آن غلظت آن در فاز روغن نسبت به غلظت آن در فاز آب را اندازه‌گیری کرد. بنابراین،

$$K = \frac{\text{غلظت در روغن زیتون}}{\text{غلظت در آب}}$$

ضریب انتشار (D)

ضریب انتشار به ویژگی‌هایی مانند اندازه مولکول محلول و ویسکوزیته بستگی دارد، که با معادله استوکس-انیشتین تعریف

دوم، هنگامی که یک ماده محلول باردار در جهت شیب غلظتی انتشار می‌یابد، این انتشار به خودی خود باعث ایجاد اختلاف پتانسیلی در غشاء می‌شود که پتانسیل انتشاری^۱ می‌نامند. مفهوم پتانسیل انتشاری در بخش بعدی به طور کامل بحث خواهد شد.

انتشار تسهیل شده

همانند انتشار ساده، انتشار تسهیل شده در جهت یک شیب الکتروشیمیایی رخ می‌دهد؛ بنابراین نیازی به وارد کردن انرژی متابولیک نیست. با این حال، برخلاف انتشار ساده، انتشار تسهیل شده از یک حامل غشایی استفاده می‌کند و تمام ویژگی‌های انتقال وابسته به حامل، یعنی اشباع، اختصاصی بودن فضایی و رقابت، را نشان می‌دهد. در غلظت‌های پایین ماده محلول، انتشار تسهیل شده به طور معمول به دلیل عملکرد حامل، سریعتر از انتشار ساده پیش می‌رود (یعنی، تسهیل می‌شود). اما باید دانست، در غلظت‌های بالاتر، حامل‌ها اشباع می‌شوند و انتشار تسهیل شده در همان سطح متوقف می‌شود. (در مقابل، انتشار ساده، تا زمانی که یک شیب غلظت برای محلول وجود داشته باشد، ادامه خواهد یافت).

یک نمونه عالی از انتشار تسهیل شده، انتقال D-گلوکز به عضله اسکلتی و سلول‌های چربی توسط حامل GLUT4 است. انتقال گلوکز، تا زمانی که غلظت خونی گلوکز بالاتر از غلظت داخل سلولی آن بوده و تا زمانی که حامل اشباع نشده، می‌تواند ادامه یابد. مونوساکاریدهای دیگر مانند D-گالاکتوز، O-۳-متیل گلوکز و فلوریزین^۲ به طور رقابتی انتقال گلوکز را مهار می‌کنند زیرا آنها به محل‌های انتقال روی حامل متصل می‌شوند. ماده رقیب ممکن است خودش حمل شود (مثلاً، D-گالاکتوز)، یا ممکن است به سادگی جایگاه‌های اتصال را اشغال کرده (مانند، فلوریزین) و از اتصال گلوکز جلوگیری کند. همانطور که قبلاً ذکر شد، ایزومر فضایی غیر فیزیولوژیک، L-گلوکز، توسط حامل شناسایی نشده و بنابراین متصل یا حمل نمی‌شود.

انتقال فعال اولیه

در انتقال فعال، یک یا چند ماده محلول برخلاف یک شیب پتانسیل الکتروشیمیایی (سربالا) حرکت می‌کنند. به عبارت دیگر، ماده محلول از یک منطقه با غلظت کم (یا پتانسیل الکتروشیمیایی کم) به یک منطقه با غلظت بالا (یا پتانسیل الکتروشیمیایی بالا) منتقل می‌شود. از آنجایی که حرکت سربالای یک ماده محلول کار محسوب می‌شود، انرژی متابولیک در قالب ATP باید تامین شود. در این

برای اوره، بر اساس اندازه‌گیری در مخلوط روغن-آب، 10^{-3} است. میزان اولیه انتشار خالص اوره و جهت آن چیست؟

راه حل. توجه داشته باشید که ضریب تفکیک اطلاعات اضافی است زیرا مقدار نفوذپذیری که خود شامل ضریب تفکیک است، داده شده است. شار خالص را می‌توان با جایگزینی مقادیر زیر در معادله انتشار خالص محاسبه کرد: با فرض این که ۱ میلی‌لیتر آب = ۱ سانتی‌متر مکعب است.

پس

$$J = PA (C_A - C_B)$$

که در آن

$$\begin{aligned} J &= 2 \times 10^{-5} \text{ cm/s} \times 1 \text{ cm}^2 \times (10 \text{ mg/mL} - 1 \text{ mg/mL}) \\ J &= 2 \times 10^{-5} \text{ cm/s} \times 1 \text{ cm}^2 \times (10 \text{ mg/cm}^3 - 1 \text{ mg/cm}^3) \\ &= 1.8 \times 10^{-4} \text{ mg/s} \end{aligned}$$

مقدار شار خالص به میزان 1.8×10^{-4} میلی‌گرم بر ثانیه به دست می‌آید. جهت شار خالص را می‌توان به طور مستقیم تعیین کرد زیرا جریان خالص از ناحیه غلظت بالا (محلول A) به ناحیه غلظت کم (محلول B) رخ می‌دهد. انتشار خالص ادامه خواهد یافت تا زمانی که غلظت اوره در دو محلول برابر شود، در این صورت نیروی محرکه صفر خواهد بود.

انتشار الکتروولت‌ها

تا کنون، بحث در مورد انتشار با این فرض بود که ماده محلول غیرالکتروولت (یعنی بدون بار الکتریکی) است. اما باید دانست، اگر ماده منتشر شونده یک یون یا یک الکتروولت باشد، دو پیامد اضافی به دنبال حضور بار الکتریکی در محلول وجود دارد.

اول، اگر اختلاف پتانسیل در غشاء وجود داشته باشد، این اختلاف پتانسیل، میزان خالص انتشار یک ماده محلول باردار را تغییر خواهد داد. (اختلاف پتانسیل میزان انتشار یک غیرالکتروولت را تغییر نمی‌دهد.) به عنوان مثال، انتشار یون‌های K^+ ، اگر پتاسیم به سمت یک ناحیه با بار مثبت انتشار یابد، کندتر و اگر پتاسیم به سمت یک ناحیه با بار منفی منتشر شود، تسریع می‌شود. این اثر اختلاف پتانسیل، بسته به جهت گیری اختلاف پتانسیل و بار یون، می‌تواند تأثیرات اختلاف غلظت را افزوده یا بکاهد. اگر شیب غلظت و اثر بار الکتریکی در طرفین غشاء هم‌جهت باشند، تجمیع می‌شوند؛ اگر غیر هم‌جهت باشند، می‌توانند اثر یکدیگر را خنثی کنند.

^۲ Phlorizin (مترجم: فلوریزین در واقع مهار کننده ناقل سدیم گلوکز است).

^۱ Diffusion potential

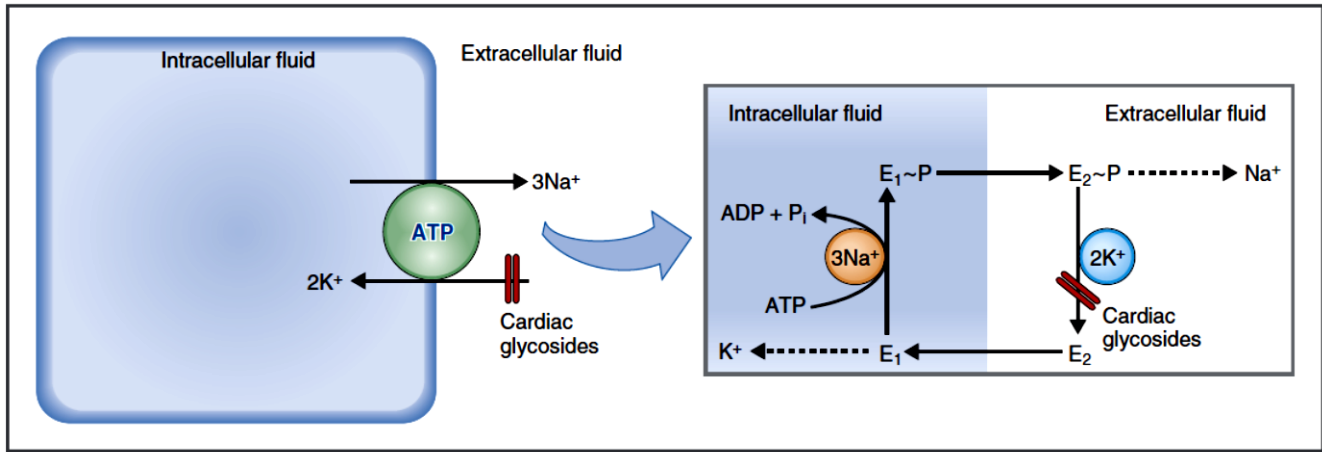


Fig. 1.6 Na⁺-K⁺ pump of cell membranes. ADP, Adenosine diphosphate; ATP, adenosine triphosphate; E, Na⁺-K⁺ ATPase; E~P, phosphorylated Na⁺-K⁺ ATPase; P_i, inorganic phosphate.

فرآیند، ATP به آدنوزین دی فسفات (ADP) و فسفات معدنی (P_i) هیدرولیز شده، انرژی پیوند پرانرژی فسفات انتهایی ATP را آزاد می‌کند. هنگامی که فسفات انتهایی آزاد می‌شود، به پروتئین انتقالی منتقل می‌شود و یک چرخه فسفریلاسیون و دفسفریلاسیون را آغاز می‌کند. هنگامی که منبع انرژی ATP به طور مستقیم به فرآیند انتقال متصل می‌شود، آن را *انتقال فعال اولیه* می‌نامند. Na⁺-K⁺ ATPase موجود در تمام غشاهای سلولی، Ca²⁺ ATPase موجود در شبکه‌های سارکوپلاسمی و اندوپلاسمی، و H⁺-K⁺ ATPase موجود در سلول‌های پاریتال معده و سلول‌های α-intercalated کلیه، سه نمونه از انتقال فعال اولیه در سیستم‌های فیزیولوژیک هستند.

چرخه انتقال در **شکل ۱.۶** نشان داده شده است. این چرخه با حالت E₁ آنزیم و اتصال ATP آغاز می‌شود. در حالت E₁، جایگاه‌های اتصال یون با ICF مواجه می‌شوند، و آنزیم تمایل زیادی به سدیم دارد؛ سه یون سدیم متصل می‌شود، ATP هیدرولیز می‌شود، و فسفات انتهایی ATP به این آنزیم منتقل می‌شود، و حالت پرانرژی E₁ ~ P را ایجاد می‌کند. حالا، یک تغییر شکل فضایی بزرگ رخ می‌دهد، و آنزیم از E₁ ~ P به E₂ ~ P تغییر می‌کند. در حالت E₂، جایگاه‌های پیوند یون با ECF مواجه می‌شوند، تمایل به سدیم کم است و تمایل به پتاسیم زیاد است. سه یون سدیم از آنزیم به ECF آزاد می‌شوند، دو یون پتاسیم متصل می‌شوند و فسفات معدنی از E₂ آزاد می‌شود. حال این آنزیم ATP داخل سلولی را جذب می‌کند و یک تغییر فضایی عمده دیگر آنزیم را به حالت E₁ برمی‌گرداند؛ دو یون پتاسیم به ICF آزاد می‌شود و آنزیم برای یک چرخه دیگر آماده است.

گلیکوزیدهای قلبی (مانند ouabain و digitalis) دسته‌ای از داروها هستند که پمپ سدیم-پتاسیم را مهار می‌کنند. درمان با این دسته از داروها باعث تغییرات معین قابل پیش بینی در غلظت یونی داخل سلولی می‌شود: غلظت داخل سلولی سدیم افزایش می‌یابد و غلظت پتاسیم داخل سلولی کاهش می‌یابد. گلیکوزیدهای قلبی با اتصال به فرم E₂ ~ P در نزدیکی محل اتصال پتاسیم در سمت خارج سلولی پمپ سدیم-پتاسیم، و در نتیجه جلوگیری از تبدیل

پمپ سدیم-پتاسیم در غشاء تمام سلولها وجود دارد. این پمپ سدیم را از ICF به ECF و پتاسیم را از ECF به ICF (شکل ۱.۶) پمپ می‌کند. هر یون در برابر شیب الکتروشیمیایی مربوطه حرکت می‌کند. استوکیومتری ممکن است متفاوت باشد، اما معمولاً برای هر سه یون سدیم که از سلول خارج می‌شوند، دو یون پتاسیم به داخل سلول پمپ می‌شوند. این استوکیومتری سه یون سدیم در برابر دو یون پتاسیم بدین معنی است که برای هر یک چرخه پمپ سدیم-پتاسیم، بار مثبت بیشتری از سلول خارج می‌شود. لذا این فرآیند انتقال **الکتروژنیک** نامیده می‌شود چون باعث جداسازی بار الکتریکی و اختلاف پتانسیل می‌شود. پمپ سدیم-پتاسیم مسئول حفظ شیب غلظت سدیم و پتاسیم در طرفین غشای سلولی است، غلظت سدیم درون سلولی را پایین و غلظت پتاسیم درون سلولی را بالا نگه می‌دارد.

پمپ سدیم-پتاسیم (Na⁺-K⁺ ATPase)

پمپ سدیم-پتاسیم از دو زیر واحد α و β تشکیل شده است. زیر واحد α دارای فعالیت ATPase و نیز جایگاه‌های اتصال برای یون‌های منتقل شونده، سدیم و پتاسیم است. پمپ سدیم-پتاسیم

زیر واحد α دارای فعالیت ATPase و نیز جایگاه‌های اتصال برای یون‌های منتقل شونده، سدیم و پتاسیم است. پمپ سدیم-پتاسیم

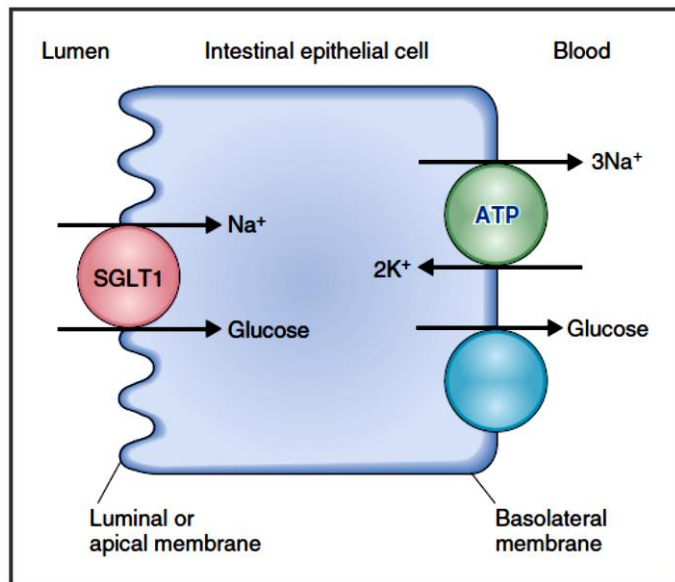


Fig. 1.7 Na⁺-glucose cotransport in an intestinal epithelial cell. ATP, Adenosine triphosphate; SGLT1, Na⁺-glucose transport protein 1.

حرکت می‌کند، و ماده محلول دیگر در برابر شیب الکتروشیمیایی خود (سر بالا) حرکت می‌کند. حرکت سراسیب سدیم انرژی لازم برای حرکت سربالای ماده محلول دیگر را فراهم می‌کند. بنابراین انرژی متابولیک، به صورت ATP، به طور مستقیم استفاده نمی‌شود، بلکه به طور غیر مستقیم از شیب غلظتی سدیم در طرفین غشای سلولی تامین می‌شود. (پمپ سدیم-پتاسیم، با استفاده از ATP، این شیب سدیمی را ایجاد و نگهداری می‌کند). بنابراین، نام *انتقال فعال ثانویه* به استفاده غیرمستقیم ATP به عنوان منبع انرژی اشاره دارد.

مهار پمپ سدیم-پتاسیم (مثلاً، با درمان با ouabain) انتقال سدیم از ICF به ECF را کاهش داده، باعث افزایش غلظت سدیم درون سلولی می‌شود و به این ترتیب، اندازه شیب طرفین غشایی سدیم را کاهش می‌دهد. بنابراین، به طور غیرمستقیم، تمام روندهای انتقال فعال ثانویه توسط مهار کننده‌های پمپ سدیم-پتاسیم مهار می‌شوند زیرا منبع انرژی آنها، شیب سدیم، کاهش می‌یابد.

دو نوع انتقال فعال ثانویه وجود دارد که بر مبنای جهت حرکت ماده‌ای که سربالا حرکت می‌کند افتراق داده می‌شوند. اگر این ماده هم جهت با سدیم حرکت می‌کند، آن را هم انتقالی^۳ می‌نامند. اگر این ماده در جهت مخالف سدیم حرکت کند، آن را انتقال متقابل یا مبادله^۴ می‌نامند.

P ~ E₂ به E₁ آن را مهار می‌کنند. این داروها با اختلال در چرخه فسفریلاسیون-دفسفریلاسیون، کل چرخه آنزیم و عملکرد انتقال آن را مختل می‌کنند.

پمپ کلسیم (Ca²⁺ ATPase)

بیشتر غشاهای (پلاسمایی) سلول حاوی پمپ کلسیم یا پمپ کلسیم غشای پلاسمایی^۱ (PMCA) هستند، که عملکرد آن اخراج کلسیم از سلول در برابر یک شیب الکتروشیمیایی است؛ یک یون کلسیم به ازای هر هیدرولیز ATP اخراج می‌شود. PMCA مسئول بخشی از حفظ غلظت داخل سلولی بسیار پایین کلسیم است. علاوه بر این، شبکه سارکوپلاسمی (SR) سلول‌های عضلانی و شبکه اندوپلاسمی سلول‌های دیگر محتوی انواعی از پمپ کلسیم هستند که دو یون کلسیم (برای هر هیدرولیز ATP) از ICF به داخل شبکه سارکوپلاسمی یا شبکه اندوپلاسمی پمپ می‌کنند (یعنی انبار کردن کلسیم). این انواع، پمپ کلسیم شبکه سارکوپلاسمی و شبکه اندوپلاسمی^۲ (SERCA) نامیده می‌شوند. عملکرد پمپ کلسیم مشابه با پمپ سدیم-پتاسیم است، با حالات E₁ و E₂ که به ترتیب دارای تمایل بالا و پایین برای کلسیم هستند. در مورد PMCA حالت E₁ کلسیم را در سمت داخل سلولی جذب می‌کند، تغییر شکل فضایی به حالت E₂ رخ می‌دهد و حالت E₂ کلسیم را به ECF آزاد می‌کند. در مورد SERCA، حالت E₁ کلسیم را در سمت داخل سلولی جذب می‌کند و حالت E₂ کلسیم را به مجرای شبکه سارکوپلاسمی یا شبکه اندوپلاسمی آزاد می‌کند.

پمپ هیدروژن-پتاسیم (H⁺-K⁺ ATPase)

پمپ هیدروژن-پتاسیم در سلول‌های پاریتال مخاط معده و در سلول‌های انترکاله آلفای مجرای جمع کننده کلیه یافت می‌شود. در معده، H⁺ را از ICF سلول‌های پاریتال به مجرای معده، جایی که محتوای آن را اسیدی می‌کند، پمپ می‌کند. امپرازول، یک مهار کننده پمپ هیدروژن-پتاسیم معده، می‌تواند به عنوان دارو برای کاهش ترشح H⁺ در درمان برخی از انواع بیماری زخم معده استفاده شود.

انتقال فعال ثانویه

روندهای انتقال فعال ثانویه همان‌هایی هستند که در آنها انتقال دو یا چند ماده محلول به یکدیگر مرتبط می‌شوند. یکی از مواد محلول، معمولاً سدیم، در جهت شیب الکتروشیمیایی خود (سراسیب)

^۳ Cotransport or symport

^۴ Countertransport or antiport

^۱ Plasma-membrane Ca²⁺ ATPase

^۲ SR and endoplasmic reticulum Ca²⁺ ATPase

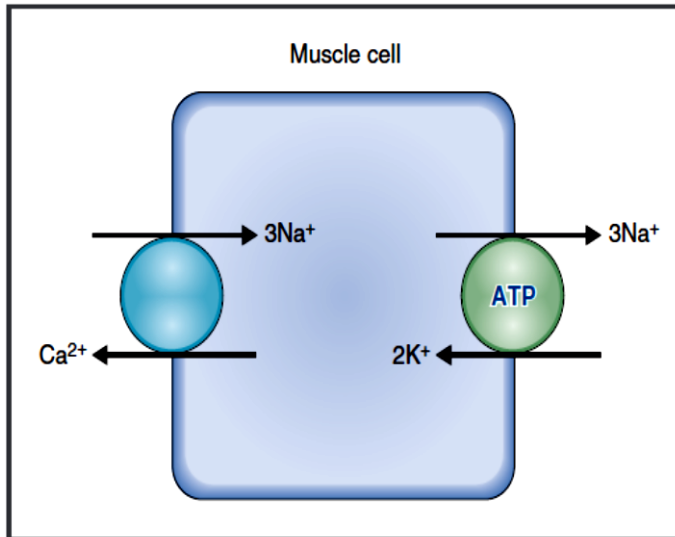


Fig. 1.8 Ca^{2+} - Na^{+} countertransport (exchange) in a muscle cell. ATP, Adenosine triphosphate.

انتقال متقابل (Countertransport)

انتقال متقابل (آنتی پورت یا مبادله) یک نوع از انتقال فعال ثانویه است که در آن مواد در خلاف جهت یکدیگر از عرض غشای سلولی عبور می‌کنند. سدیم بر روی حامل در جهت شیب الکتروشیمیایی به داخل سلول حرکت می‌کند؛ ماده‌ای که انتقال متقابل می‌یابد یا با سدیم مبادله می‌شود، به خارج از سلول منتقل می‌شود. انتقال متقابل به وسیله تبادل سدیم-کلسیم (شکل ۱.۸) و تبادل سدیم-هیدروژن نشان داده شده است. همانند هم‌انتقالی، این فرایند از شیب سدیم، که به وسیله پمپ سدیم-پتاسیم به عنوان منبع انرژی ایجاد شده، استفاده می‌کند؛ سدیم در جهت و کلسیم یا هیدروژن در خلاف جهت شیب حرکت می‌کنند.

تبادل سدیم-کلسیم یکی از مکانیسم‌های انتقال است که همراه با پمپ کلسیم به حفظ غلظت کلسیم داخل سلولی در سطوح بسیار پایین (حدود 10^{-7} مولار) کمک می‌کند. برای انجام تبادل سدیم-کلسیم، انتقال فعال باید درگیر شود، زیرا کلسیم در برابر شیب الکتروشیمیایی از سلول خارج می‌شود. شکل ۱.۸ مفهوم مبادله سدیم-کلسیم را در یک غشای سلول عضلانی نشان می‌دهد. پروتئین مبادله‌گر دارای جایگاه‌های شناسایی برای کلسیم و سدیم است. پروتئین باید کلسیم را در سمت داخل سلولی غشاء جذب نموده و به طور همزمان سدیم را در سمت خارج سلولی جذب کند. در این وضعیت، پروتئین ناقل، کلسیم را به خارج سلول و سدیم را به داخل سلول منتقل می‌کند.

استوکیومتری تبادل سدیم-کلسیم در بین انواع سلول‌های مختلف متفاوت است و حتی ممکن است برای یک سلول تحت شرایط

هم‌انتقالی نوعی از انتقال فعال ثانویه است که در آن تمام مواد در یک جهت در طرفین غشای سلولی حمل می‌شوند. سدیم سوار بر حامل در جهت شیب الکتروشیمیایی خود به سمت داخل سلول حرکت می‌کند؛ ماده‌ای که با سدیم حمل می‌شوند، نیز به داخل سلول منتقل می‌شوند. هم‌انتقالی در چندین فرایند حیاتی فیزیولوژیک، به ویژه در اپیتلیوم جذبی روده کوچک و توبول‌های کلیه دخیل است. به عنوان مثال، هم‌انتقالی سدیم-گلوکوز (SGLT) و هم‌انتقالی سدیم-اسید آمینه در غشاء مجرای سلول‌های اپیتلیال هم روده کوچک و هم توبول پروگزیمال کلیوی وجود دارند. نمونه دیگری از هم‌انتقالی که مربوط به توبول کلیوی است، هم‌انتقالی سدیم-پتاسیم-۲ کلر است که در غشای مجرای سلول‌های اپیتلیال توبول ضخیم صعودی وجود دارد. در هر یک از نمونه‌ها، از شیب سدیم که توسط پمپ سدیم-پتاسیم ایجاد شده است، جهت انتقال موادی مانند گلوکز، اسیدهای آمینه، پتاسیم، یا کلر در برابر شیب‌های الکتروشیمیایی استفاده می‌شود.

شکل ۱.۷، اصول هم‌انتقالی را با استفاده از ناقل سدیم-گلوکز^۱ (SGLT1) در سلول‌های اپیتلیال روده نشان می‌دهد. این ناقل در غشای مجرای این سلول‌ها موجود است و می‌تواند دو جایگاه شناسایی خاص، یکی برای یون‌های سدیم و دیگری برای گلوکز، برای آن تصور نمود. هنگامی که سدیم و گلوکز هر دو در مجرای روده کوچک حضور دارند، به ناقل متصل می‌شوند. در این وضعیت، پروتئین هم‌انتقالی می‌چرخد و سدیم و گلوکز را به داخل سلول آزاد می‌کند. (سپس، هر دو ماده از طریق غشای قاعده‌ای جانبی از سلول خارج می‌شوند، سدیم توسط پمپ سدیم-پتاسیم و گلوکز توسط انتشار تسهیل شده). اگر هر کدام از سدیم یا گلوکز در روده نباشند، ناقل قادر به چرخش نیست. بنابراین هر دو ماده مورد نیاز هستند و در غیاب دیگری نمی‌توانند حمل شوند (قاب ۱.۱).

در نهایت، نقش روند هم‌انتقالی سدیم-گلوکز در روده را می‌توان در بحث جذب کلی کربوهیدرات در روده درک نمود. کربوهیدرات‌های غذایی توسط آنزیم‌های دستگاه گوارش به شکل قابل جذب، مونوساکارید، هضم می‌شوند. یکی از این مونوساکاریدها، گلوکز است، که از عرض سلول‌های اپیتلیال روده‌ای توسط ترکیبی از هم‌انتقالی سدیم-گلوکز در غشای مجرای و انتشار تسهیل شده گلوکز در غشای قاعده‌ای جانبی جذب می‌شود. هم‌انتقالی سدیم-گلوکز گام فعال است، که جذب گلوکز در برابر یک شیب الکتروشیمیایی به داخل خون را امکانپذیر می‌کند.

¹ Na⁺-glucose transport protein

گلوکز است. پس گلوکزی که به دلیل اشباع این حامل نمی‌تواند بازجذب شود، در ادرار ریخته می‌شود.

درمان. درمان بیمار مبتلا به دیابت نوع اول شامل تزریق انسولین است. انسولین چه به طور معمول از سلول‌های بتای پانکراس ترشح شود یا تزریق شود، با افزایش جذب گلوکز به سلول‌ها باعث کاهش غلظت گلوکز خون می‌شود. هنگامی که این بیمار انسولین دریافت کرد، غلظت گلوکز خون خود را کاهش داد؛ بنابراین مقدار گلوکز تراوش شده کاهش یافته، و دیگر ناقل سدیم-گلوکز اشباع نشده است. تمام گلوکز تراوش شده می‌تواند بازجذب شود و در نتیجه گلوکزی در ادرار ریخته نشده و دفع نمی‌شود.

اسموز (Osmosis)

اسموز جریان آب در عرض غشای نیمه‌تراوا به علت تفاوت در غلظت محلول است. اختلاف غلظت مواد نفوذناپذیر، اختلاف فشار اسموزی را ایجاد می‌کند و این اختلاف فشار اسموزی باعث می‌شود که آب توسط اسموز جریان یابد. اسموز آب، انتشار آب نیست: اسموز به علت اختلاف فشار رخ می‌دهد، در حالی که انتشار به علت اختلاف غلظت (یا فعالیت) آب رخ می‌دهد.

اسمولاریته (Osmolarity)

اسمولاریته یک محلول غلظت ذرات فعال اسموزی آن بر مبنای اسمول در لیتر یا میلی اسمول در لیتر است. برای محاسبه اسمولاریته، لازم است که غلظت ماده محلول، و اینکه آیا ماده در محلول تجزیه می‌شود را بدانیم. به عنوان مثال، گلوکز در محلول تجزیه نمی‌شود؛ از لحاظ نظری، NaCl به دو ذره تجزیه می‌شود و CaCl_2 به سه ذره تجزیه می‌شود. نماد "g" تعداد ذرات را در محلول می‌دهد و همچنین بیانگر این است که آیا تجزیه کامل یا فقط جزئی وجود دارد، بنابراین اگر NaCl کاملاً به دو ذره تجزیه شود، g برابر با ۲ است؛ اگر NaCl به طور جزئی تجزیه شود، آنگاه g بین ۱ و ۲ قرار می‌گیرد. اسمولاریته به روش زیر محاسبه می‌شود:

$$\text{اسمولاریته} = g \text{ C}$$

که در آن

$$\text{اسمولاریته} = \text{غلظت ذرات (mOsm/L)}$$

$$g = \text{تعداد ذرات به ازای هر مول در محلول (Osm/mol)}$$

$$C = \text{غلظت (mmol/L)}$$

اگر دو محلول اسمولاریته محاسبه شده یکسانی داشته باشند، آنها را **ایزواسموتیک**^۱ نامند. اگر دو محلول دارای اسمولاریته‌های

مختلف متفاوت باشد. با این حال، به ازای هر یون کلسیم که از سلول اخراج می‌شود، معمولاً سه یون سدیم وارد سلول می‌شود. با این استوکیومتری سه یون سدیم به ازای هر یون کلسیم، به ازای دو بار مثبت که سلول را ترک می‌کنند، سه بار مثبت به داخل سلول منتقل می‌شود، در نتیجه این مبادله‌گر **الکتروژنیک** است.

قاب ۱.۱ فیزیولوژی بالینی: گلوکزوری به علت دیابت

معرفی بیمار. یک پسر ۱۴ ساله در معاینه فیزیکی سالانه خود، علائم تکرر ادرار و تشنگی شدید را گزارش می‌دهد. نوار آزمایش ادرارش سطح بالای گلوکز را نشان می‌دهد. پزشک آزمایش تحمل گلوکز تجویز می‌کند که نشان می‌دهد که پسر دارای دیابت نوع اول است. او تحت درمان با انسولین تزریقی قرار می‌گیرد، و پس از آن آزمایش نوار ادرارش طبیعی شده است.

تفسیر بیماری. اگرچه دیابت نوع I یک بیماری پیچیده است اما این بحث به علامت تکرر ادرار و یافته گلوکزوری (گلوکز در ادرار) محدود می‌شود. گلوکز به طور کلی به روش زیر توسط کلیه کنترل می‌شود: گلوکز خون از مویرگ‌های گلومرولی تراوش می‌شود. سپس سلولهای اپیتلیال، که در توبول پروگزیمال کلیه قرار دارند، تمام گلوکز تراوش شده را بازجذب می‌کنند تا هیچ گلوکزی در ادرار دفع نشود. بنابراین آزمایش نوار ادرار طبیعی هیچ گلوکزی را در ادرار نشان نمی‌دهد. اگر سلول‌های اپیتلیال لوله پروگزیمال تمام گلوکز تراوش شده را به خون بازجذب نکنند، گلوکزی که بازجذب نشده دفع می‌شود. مکانیسم سلولی برای این باز جذب گلوکز، هم‌انتقالی سدیم-گلوکز در غشای مجرای سلول‌های توبول پروگزیمال است. از آنجا که این یک انتقال وابسته به حامل است، تعداد محدودی از جایگاه‌های اتصال برای گلوکز وجود دارد. هنگامی که این جایگاه‌های اتصال به طور کامل اشغال شوند، اشباع انتقال رخ می‌دهد (حداکثر انتقال).

در این بیمار مبتلا به دیابت نوع I، هورمون انسولین در مقادیر کافی توسط سلول‌های بتای پانکراس تولید نمی‌شود. انسولین برای جذب عادی گلوکز به کبد، عضله و دیگر سلول‌ها مورد نیاز است. غلظت گلوکز خون بدون انسولین افزایش می‌یابد، زیرا گلوکز توسط سلول‌ها مصرف نمی‌شود. هنگامی که غلظت قند خون در سطوح بالا افزایش می‌یابد، گلوکز بیشتری توسط گلومرول‌های کلیه تراوش می‌شود و مقدار گلوکز تراوش شده بیش از ظرفیت ناقل سدیم-

^۱ Isosmotic

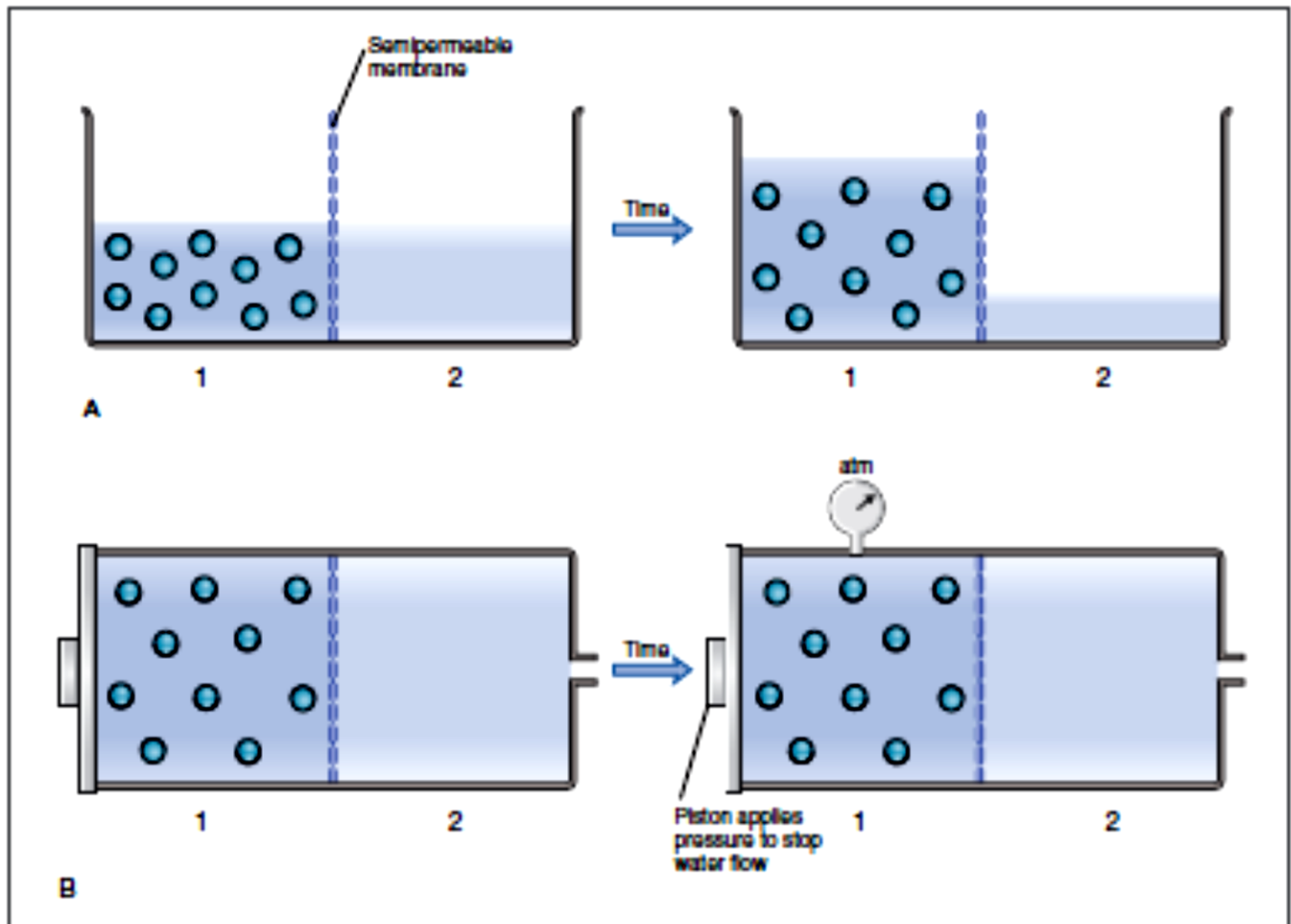


Fig. 1.9 Osmosis across a semipermeable membrane. A, Solute (circles) is present on one side of a semipermeable membrane; with time, the osmotic pressure created by the solute causes water to flow from Solution 2 to Solution 1. The resulting volume changes are shown. B, The solutions are closed to the atmosphere, and a piston is applied to stop the flow of water into Solution 1. The pressure needed to stop the flow of water is the effective osmotic pressure of Solution 1. atm, Atmosphere.

راه حل. اسمولاریته هر دو محلول را برای مقایسه آنها محاسبه می‌کنیم. محلول A حاوی اوره است که در محلول جدا نمی‌شود. محلول B حاوی NaCl است که در محلول به طور نسبی، نه کامل تجزیه می‌شود (یعنی، $g < 2.0$). بنابراین

$$\text{Osmolarity}_A = 1 \text{ Osm/mol} \times 2 \text{ mmol/L} = 2 \text{ mOsm/L}$$

$$\text{Osmolarity}_B = 1.85 \text{ Osm/mol} \times 1 \text{ mmol/L} = 1.85 \text{ mOsm/L}$$

دو محلول اسمولاریته محاسبه شده یکسان ندارند؛ بنابراین آنها ایزواسموتیک نیستند. محلول A دارای اسمولاریته بالاتر از محلول B است و هیپراسموتیک است؛ محلول B هیپواسموتیک است.

فشار اسموزی

اسموز جریان آب در یک غشای نیمه‌تراوا به علت تفاوت غلظت محلول است. تفاوت در غلظت محلول باعث ایجاد اختلاف فشار

محاسبه شده متفاوت باشند، محلول با اسمولاریته بالاتر هیپراسموتیک^۱ و محلول با اسمولاریته پایین‌تر هیپواسموتیک^۲ نامیده می‌شود.

اسمولالیت (Osmolality)

اسمولالیت شبیه به اسمولاریته است، به جز اینکه غلظت ذرات فعال اسموزی است که به صورت اسمول (یا میلی‌اسمول) در هر کیلوگرم آب بیان می‌شود. از آنجا که ۱ کیلوگرم آب تقریباً برابر با ۱ لیتر آب است، اسمولاریته و اسمولالیت اساساً مقدار عددی یکسانی خواهند داشت.

تمرین نمونه. محلول A محتوی ۲ میلی مول در لیتر اوره است و محلول B محتوی ۱ میلی مول در لیتر NaCl است. فرض کنید که $g\text{NaCl} = 1.85$ باشد. آیا دو محلول ایزواسموتیک هستند؟

$$C = \text{غلظت (mmol/L)}$$

$$\sigma = \text{ضریب بازتاب (متغیر بین ۰ تا ۱)}$$

$$R = \text{ثابت گازها (K - atm/mol - ۰.۰۸۲)}$$

$$T = \text{دمای مطلق (K)}$$

-**ضریب بازتاب (σ)** یک عدد بدون واحد بین ۰ و ۱ است که نشان دهنده سهولت عبور یک ماده محلول از یک غشاء است. ضرایب بازتابی را می‌توان برای سه حالت زیر توضیح داد (شکل ۱.۱۰):

♦ $\sigma = 1/0$ (شکل ۱.۱۰ A). اگر غشاء برای ماده محلول نفوذناپذیر باشد، σ برابر با ۱ است و ماده در محلول اصلی باقی می‌ماند و اثر اسموزی کاملش را اعمال می‌کند. در این حالت، فشار اسموزی موثر حداکثر خواهد بود و باعث جریان حداکثر آب می‌شود. به عنوان مثال، آلبومین سرم و پروتئین‌های داخل سلولی مواد محلولی هستند که در آنها $\sigma = 1$ است.

♦ $\sigma = 0$ (شکل ۱.۱۰ C). اگر غشاء آزادانه به ماده محلول نفوذپذیر باشد، σ برابر ۰ است و ماده محلول در جهت شیب غلظتی آنقدر از عرض غشاء منتشر می‌شود تا غلظتش در دو محلول برابر شود. به عبارت دیگر، ماده محلول همانند آب رفتار می‌کند. در این حالت، اختلاف فشار اسموزی موثری در طرفین غشاء وجود نخواهد داشت و بنابراین هیچ نیروی محرکه‌ای برای جریان اسموزی آب وجود ندارد. دوباره به معادله ونت هوف مراجعه کنید و توجه کنید که وقتی σ برابر صفر است، فشار اسموزی موثر محاسبه شده صفر می‌شود. اوره نمونه ای از ماده محلولی است که در آن $\sigma = 0$ (یا تقریباً صفر) است.

♦ **σ مقداری بین ۰ و ۱** (شکل ۱.۱۰ B). اغلب مواد محلول نه نفوذناپذیر ($\sigma = 1$) و نه آزادانه نفوذپذیر ($\sigma = 0$) در غشاء هستند، اما ضریب بازتاب در جایی بین ۰ و ۱ قرار دارد. در این موارد، فشار اسموزی موثر بین حداکثر مقدار ممکن (در صورتی که ماده محلول

اسموزی در غشاء می‌شود و این اختلاف فشار نیروی محرکه برای جریان اسموزی آب است.

شکل ۱.۹ مفهوم اسموز را نشان می‌دهد. دو محلول آبی، سر باز، در شکل ۱.۹ A نشان داده شده است. غشاء جداکننده محلول‌ها به آب نفوذپذیر، اما برای ماده محلول نفوذناپذیر است. در ابتدا، املاح تنها در محلول ۱ وجود دارند. ماده حل شده در محلول ۱ یک فشار اسموزی تولید نموده و به واسطه واکنش متقابل املاح با منافذ در غشاء، موجب کاهشی در فشار هیدرواستاتیک محلول ۱ می‌شود. اختلاف فشار هیدرواستاتیک به وجود آمده در طرفین غشاء سپس باعث می‌شود آب از محلول ۲ به محلول ۱ جریان یابد. با گذشت زمان، جریان آب باعث افزایش حجم محلول ۱ و کاهش حجم محلول ۲ می‌شود.

شکل ۱.۹ B یک جفت محلول مشابه را نشان می‌دهد؛ اما، شرایط تغییر یافته به طوری که از جریان آب به محلول ۱ با فشار دادن به یک پیستون جلوگیری می‌شود. فشار مورد نیاز برای متوقف کردن جریان آب، فشار اسموزی محلول ۱ است.

فشار اسموزی (π) محلول ۱ به دو عامل بستگی دارد: غلظت ذرات اسموزی فعال، و اینکه آیا ماده در محلول ۱ باقی می‌ماند (یعنی، آیا ماده محلول می‌تواند از غشاء عبور کند یا نه). فشار اسموزی (به شرح زیر) به وسیله **معادله ونت هوف**^۱ محاسبه می‌شود، که غلظت ذرات را، با توجه به اینکه آیا املاح در محلول اصلی باقی می‌مانند، به فشار تبدیل می‌کند.

بدین ترتیب

$$\pi = g C \sigma R T$$

که در آن

$$\pi = \text{فشار اسموزی (atm or mmHg)}$$

$$g = \text{تعداد ذرات در هر مول در محلول (Osm/mol)}$$

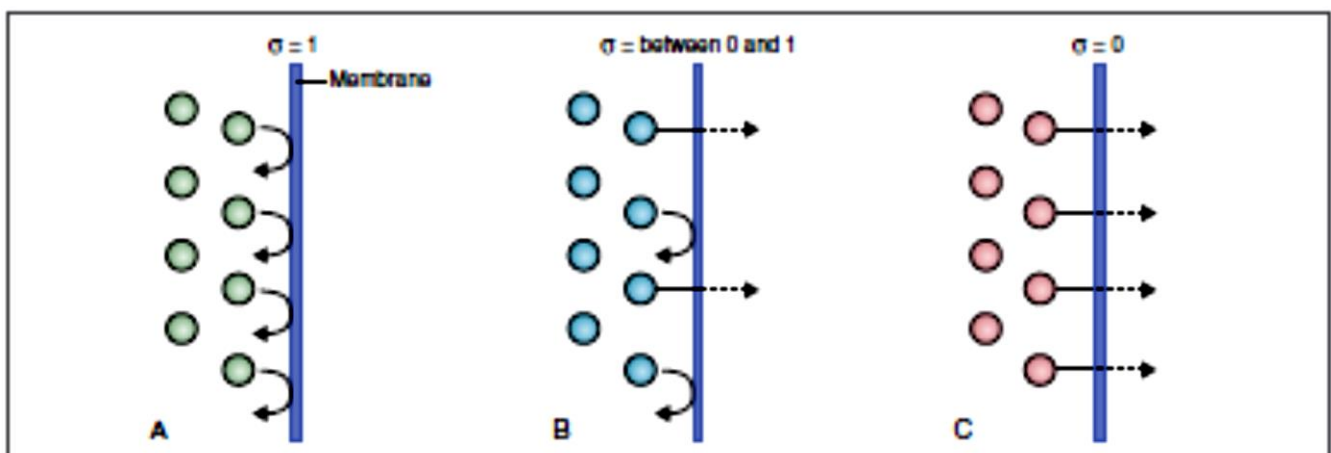


Fig. 1.10 Reflection coefficient (nl).

$$\begin{aligned}\text{NaCl: } \pi &= g C \sigma RT \\ &= 2 \times 1 \text{ mol/L} \times 0.3 \times RT \\ &= 0.6 RT \\ &= 15.3 \text{ atm} \\ \text{Urea: } \pi &= g C \sigma RT \\ &= 1 \times 2 \text{ mol/L} \times 0.05 \times RT \\ &= 0.1 RT \\ &= 2.5 \text{ atm}\end{aligned}$$

اگر چه دو محلول دارای اسمولاریته محاسبه شده یکسان و ایزواسموتیک هستند (مرحله ۱)، آنها دارای فشار اسموزی موثر متفاوت بوده و ایزوتونیک نیستند (مرحله ۲). این تفاوت به این دلیل رخ می‌دهد که ضریب بازتاب NaCl بسیار بالاتر از ضریب بازتاب اوره است و بنابراین NaCl فشار اسموزی موثر بالاتری ایجاد می‌کند. آب از محلول اوره به محلول NaCl، از محلول هیپوتونیک به محلول هیپرتونیک جریان می‌یابد.

پتانسیل‌های انتشاری و پتانسیل‌های تعادل کانال‌های یونی

کانال‌های یونی پروتئین‌های سراسری ساختاری غشایی هستند، که وقتی باز می‌شوند، اجازه عبور یون‌های مشخصی را می‌دهند. بنابراین کانال‌های یونی انتخابی هستند و اجازه می‌دهند یون‌هایی با خصوصیات خاص از طریق آنها عبور کنند. این انتخاب بر اساس هم اندازه کانال و هم بار الکتریکی آن است. به عنوان مثال، کانال‌هایی که بار منفی دارند، به طور معمول اجازه عبور کاتیون‌ها را می‌دهند، اما مانع آنیون‌ها می‌شوند؛ کانال‌های با بار مثبت اجازه عبور آنیون را می‌دهند، و کاتیون‌ها را دفع می‌کنند. کانال‌ها بر مبنای اندازه نیز یون‌ها را افتراق می‌دهند. به عنوان مثال، یک کانال انتخابی کاتیونی دارای بارهای منفی ممکن است به سدیم اجازه عبور بدهد اما مانع عبور پتاسیم شود؛ کانال انتخابی کاتیونی دیگری (مثلاً، گیرنده نیکوتینی در صفحه حرکتی انتهایی) ممکن است کمتر انتخابی عمل کند و اجازه عبور چندین کاتیون کوچک را بدهد.

کانال‌های یونی توسط دریچه‌ها کنترل می‌شوند و بسته به وضعیت دریچه‌ها کانال‌ها می‌توانند باز یا بسته شوند. هنگامی که یک کانال باز است، یون‌های انتخابی، می‌توانند به روش انتشار ساده، در جهت شیب الکتروشیمیایی موجود جریان یابند. در حالت باز، یک مسیر پیوسته بین ECF و ICF وجود دارد که از طریق آن یون‌ها می‌توانند جریان پیدا کنند. وقتی این کانال بسته می‌شود، فارغ از اندازه شیب الکتروشیمیایی، یون‌ها نمی‌توانند از آن عبور کنند.

کاملاً نفوذناپذیر است) و صفر (زمانی که ماده محلول آزادانه نفوذپذیر است) قرار می‌گیرد. یک بار دیگر به معادله ونت هوف مراجعه کنید و دقت کنید که وقتی σ بین ۰ و ۱ است، فشار اسموزی موثر محاسبه شده کمتر از مقدار حداکثر ممکن آن اما بیشتر از صفر خواهد بود.

هنگامی که دو محلول جدا شده توسط یک غشای نیمه‌تراوا فشار اسموزی موثر یکسان دارند، آنها ایزوتونیک هستند؛ به این معنی که هیچ آبی بین آنها جریان نخواهد یافت زیرا اختلاف فشار اسموزی موثر در طرفین غشاء وجود ندارد. هنگامی که دو محلول دارای فشار اسموزی موثر متفاوت هستند، محلول با فشار اسموزی موثر پایین، هیپوتونیک است و محلول با فشار اسموزی موثر بالاتر، هیپرتونیک است. آب از محلول هیپوتونیک به محلول هیپرتونیک جریان می‌یابد (قاب ۱.۲).

تمرین نمونه. یک محلول یک میلی‌مول در لیتر NaCl از یک محلول ۲ میلی‌مول در لیتر اوره توسط یک غشای نیمه‌تراوا جدا شده‌است. فرض کنید که NaCl کاملاً تجزیه شده است، σ_{NaCl} برابر با ۰.۳ و σ_{urea} برابر با ۰.۰۵ است. آیا دو محلول ایزواسموتیک و یا ایزوتونیک هستند؟ آیا جریان خالص آب وجود دارد و جهت آن چیست؟

راه حل

گام اول: برای تعیین این که آیا محلول‌ها ایزواسموتیک هستند، به راحتی اسمولاریته هر محلول ($g \times C$) را محاسبه کرده و دو مقدار را مقایسه کنید. داشتیم که NaCl کاملاً تجزیه شده است (یعنی، به دو ذره تقسیم شده است)؛ بنابراین برای NaCl، مقدار g برابر ۲ است. اوره در محلول تجزیه نمی‌شود؛ پس g برای اوره برابر با ۱ است.

$$\begin{aligned}\text{NaCl: Osmolarity} &= g C \\ &= 2.0 \times 1 \text{ mol/L} \\ &= 2 \text{ Osm/L} \\ \text{Urea: Osmolarity} &= g C \\ &= 1.0 \times 2 \text{ mol/L} \\ &= 2 \text{ Osm/L}\end{aligned}$$

هر یک از محلول‌ها دارای اسمولاریته ۲ اسمول در لیتر است - آنها واقعاً ایزواسموتیک هستند.

مرحله ۲. برای تعیین اینکه آیا محلول‌ها ایزوتونیک هستند، فشار اسموزی موثر هر محلول باید تعیین شود. فرض کنید که در 37°C ، $RT = 25.45 \text{ L-atm/mol}$ باشد. بدین ترتیب

قاب ۱.۲ فیزیولوژی بالینی: هیپواسمولاریته همراه با تورم مغزی

معرفی بیمار. اخیراً مردی ۷۲ ساله با کارسینوم ریه تشخیص داده شد. او سعی کرد مشغول کار مشاوره باشد، اما این بیماری انرژی او را تضعیف کرد. یک شب، همسرش متوجه شد که او گیج و مبهوت به نظر می‌رسد، و ناگهان دچار تشنج شدید شد. در بخش اورژانس، غلظت سدیم پلاسما ۱۱۳ میلی اکیوالان در لیتر (طبیعی، ۱۴۰ میلی اکیوالان در لیتر) و اسمولاریته پلاسما ۲۳۰ میلی اسمول در لیتر (طبیعی، ۲۹۰ میلی اسمول در لیتر) بود. او بلافاصله با تزریق کلرور سدیم هیپرتونیک درمان شد و چند روز بعد با دستور اکید برای محدود کردن مصرف آب، از بیمارستان مرخص شد.

تفسیر بیماری. این کارسینوم خاص در انسان خودسرانه هورمون ضد ادراری (ADH) ترشح می‌کند، که سبب ایجاد سندروم هورمون ضد ادراری نامناسب^۵ (SIADH) می‌شود. در SIADH، میزان بالای ADH در گردش خون موجب جذب آب بیش از حد توسط سلولهای اصلی توبول دیستال و مجاری جمع کننده می‌شود. آب اضافی که بازجذب و حفظ می‌شود، غلظت سدیم و اسمولاریته ECF را کاهش می‌دهد. کاهش اسمولاریته به این معنی است که فشار اسموزی موثر ECF کاهش می‌یابد و به طور خلاصه فشار اسموزی ECF کمتر از فشار اسموزی ICF است. اختلاف فشار اسموزی موثر در غشای سلولی سبب جریان اسموزی آب از ECF به ICF می‌شود که موجب تورم سلولی می‌شود. از آنجا که مغز در محفظه‌ای محکم (جمجمه) قرار دارد، تورم سلولهای مغزی می‌تواند باعث تشنج شود.

درمان. درمان بیمار با تزریق NaCl هیپرتونیک به منظور بالا بردن اسمولاریته ECF و فشار اسموزی طراحی شد، که اختلاف فشار اسموزی در طرفین غشاء سلول مغزی را کاهش داده و جریان اسموزی آب و تورم سلولهای مغزی را از بین ببرد.

پتانسیل‌های انتشاری

پتانسیل انتشاری، اختلاف پتانسیل تولید شده در یک غشاء زمانی است که یک ماده محلول باردار (یون) در جهت شیب غلظتش انتشار می‌یابد. بنابراین پتانسیل انتشاری توسط انتشار یونها ایجاد می‌شود. باید اضافه کرد که، یک پتانسیل انتشاری تنها وقتی ایجاد می‌شود، که غشاء به آن یون نفوذ پذیر باشد. علاوه بر این،

هدایت^۱ کانال بستگی به احتمال باز بودن آن دارد. هر چه احتمال باز بودن کانال بیشتر باشد، هدایت یا نفوذپذیری آن بالاتر است.

دریچه‌های کانال‌های یونی توسط سه نوع حسگر کنترل می‌شوند. یک نوع دریچه دارای حسگرهایی است که به تغییرات پتانسیل غشائی پاسخ می‌دهند (یعنی کانال‌های دریچه‌دار ولتاژی). یک نوع دوم دریچه به تغییرات در مولکول‌های پیک پاسخ می‌دهد (یعنی کانال‌های دریچه دار وابسته به پیک ثانویه)؛ و نوع دیگری از دریچه به تغییرات در لیگندهایی مانند هورمون‌ها و یا میانجی‌های عصبی پاسخ می‌دهد (یعنی، کانال‌های دریچه‌دار لیگاندی).

♦ **کانال‌های دریچه‌دار ولتاژی^۲** دارای دریچه‌هایی هستند که با تغییرات پتانسیل غشاء کنترل می‌شوند. به عنوان مثال، دریچه فعال ساز در کانال سدیمی عصبی با دپلاریزاسیون غشاء سلول عصبی باز می‌شود؛ باز شدن این کانال مسئول فاز بالاروی پتانسیل عمل است. جالب است که یک دریچه دیگر در کانال سدیمی، دریچه غیرفعال شدن، به وسیله دپلاریزاسیون بسته می‌شود. از آنجا که دریچه فعال شدن با سرعت بیشتری نسبت به دریچه غیرفعال شدن، به دپلاریزاسیون پاسخ می‌دهد، کانال سدیمی ابتدا باز و سپس بسته می‌شود. این تفاوت در زمان پاسخ دو دریچه، در شکل و دوره زمانی پتانسیل عمل موثر است.

♦ **کانال‌های دریچه‌دار وابسته به پیک ثانویه^۳** دارای دریچه‌هایی هستند که با تغییرات در میزان مولکول‌های پیک درون سلولی نظیر آدنوزین مونوفسفات حلقوی (cAMP) یا اینوزیتول تری فسفات (IP₃) کنترل می‌شوند. بنابراین حسگرهای این دریچه‌ها در سمت داخل سلولی کانال یونی قرار دارند. به عنوان مثال، دریچه‌های کانال سدیمی در گره سینوسی قلب با افزایش cAMP داخل سلولی باز می‌شود.

♦ **کانال‌های دریچه‌دار لیگاندی^۴** دارای دریچه‌هایی هستند که توسط هورمون‌ها و میانجی‌های عصبی کنترل می‌شوند. حسگرهای این دریچه‌ها در سمت خارج سلولی کانال یونی قرار دارند. برای مثال، گیرنده نیکوتینی در صفحه پایانه حرکتی، در واقع یک کانال یونی است که وقتی استیل کولین (Ach) به آن متصل می‌شود، باز می‌شود؛ هنگامی که باز می‌شود، به یون‌های سدیم و پتاسیم نفوذپذیر است.

^۵ Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone

^۲ Second messenger-gated channels
^۴ Ligand-gated channels

^۱ Conductance
^۳ Voltage-gated channels

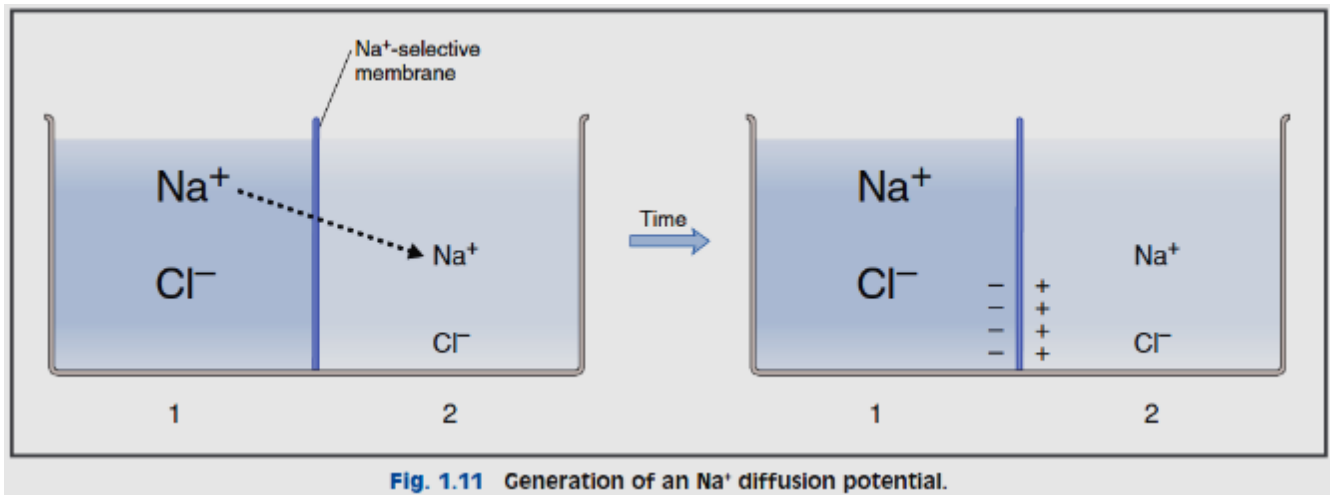


Fig. 1.11 Generation of an Na^+ diffusion potential.

مثالی از پتانسیل تعادل سدیم

شکل ۱.۱۱ دو محلول را که توسط یک غشای فرضی که به سدیم نفوذپذیر، اما به کلر نفوذناپذیر است را نشان می‌دهد. غلظت NaCl در محلول ۱ بالاتر از محلول ۲ است. یون نفوذپذیر، سدیم، در جهت شیب غلظتی آن از محلول ۱ به محلول ۲ انتشار می‌یابد، اما یون نفوذناپذیر، کلر با آن همراهی نمی‌کند. در نتیجه حرکت خالص بار مثبت به محلول ۲، یک پتانسیل انتشاری برای سدیم تولید می‌شود و محلول ۲ نسبت به محلول ۱ مثبت می‌شود. بار مثبت محلول ۲ با انتشار بیشتر سدیم مقابله می‌کند و در نهایت به اندازه کافی بزرگ می‌شود تا از انتشار خالص بیشتر جلوگیری کند. این اختلاف پتانسیل که کاملاً تمایل سدیم برای انتشار در جهت شیب غلظتی را خنثی می‌کند، پتانسیل تعادل سدیم است. هنگامی که نیروهای رانش شیمیایی و الکتریکی روی سدیم برابر و مخالف باشند، گفته می‌شود سدیم در تعادل الکتروشیمیایی قرار دارد. انتشار این چند یون سدیم که برای ایجاد پتانسیل انتشاری کافیست، هیچ تغییری در غلظت سدیم در کل محلول ایجاد نمی‌کند.

مثالی از پتانسیل تعادل کلر

شکل ۱.۱۲ همان دو محلول شکل ۱.۱۱ را نشان می‌دهد؛ با این حال، در شکل ۱.۱۲، غشای فرضی به کلر نفوذپذیر و به سدیم نفوذناپذیر است. کلر در جهت شیب غلظتش از محلول ۱ به محلول ۲ منتشر خواهد شد، اما سدیم با آن همراهی نمی‌کند. یک پتانسیل انتشاری پدیدار خواهد شد و محلول ۲ نسبت به محلول ۱ منفی خواهد شد. این اختلاف پتانسیل که دقیقاً تمایل کلر برای انتشار در جهت شیب غلظتی را خنثی می‌کند، پتانسیل تعادل کلر است. هنگامی که نیروهای رانش شیمیایی و الکتریکی روی کلر برابر و

اگر غشاء به این یون نفوذپذیر نباشد، شیب غلظت هر قدر هم بزرگ باشد، هیچ پتانسیل انتشاری تولید نخواهد شد.

بزرگی پتانسیل انتشاری، در مقیاس میلی‌ولت (mV)، به اندازه شیب غلظت بستگی دارد، چرا که شیب غلظت نیروی محرکه است. علامت پتانسیل انتشاری، بستگی به بار یون انتشار یافته دارد. در نهایت، همانطور که قبلاً اشاره شد، پتانسیل انتشاری توسط حرکت تنها مقدار کمی یون ایجاد می‌شود و باعث تغییر غلظت یون‌ها در کل محلول نمی‌شود.

پتانسیل‌های تعادل

مفهوم پتانسیل تعادل^۱ به سادگی یک گسترش مفهوم پتانسیل انتشاری است. اگر برای یک یون در طرفین غشاء اختلاف غلظت وجود داشته و غشاء به این یون نفوذپذیر باشد، یک اختلاف پتانسیل (پتانسیل انتشاری) ایجاد می‌شود. سرانجام، انتشار خالص یون، کاهش می‌یابد و پس از آن به علت اختلاف پتانسیل متوقف می‌شود. به عبارت دیگر، اگر یک کاتیون در جهت شیب غلظت خود انتشار یابد، یک بار مثبت از عرض غشاء عبور می‌دهد، که انتشار بیشتر این کاتیون را کند و در نهایت متوقف می‌کند. اگر یک آنیون در جهت شیب غلظت خود انتشار یابد، یک بار منفی منتقل می‌کند، که انتشار بیشتر این آنیون را کند و در نهایت متوقف می‌کند. پتانسیل تعادل پتانسیل انتشاری است که تمایل به انتشار در جهت شیب غلظت را دقیقاً متعادل یا متوقف می‌کند. در تعادل الکتروشیمیایی، نیروهای رانش شیمیایی و الکتریکی که بر روی یون عمل می‌کنند، برابر و مخالف هستند و هیچگونه انتشار خالصی رخ نمی‌دهد.

مثال‌های زیر از انتشار یک کاتیون و انتشار یک آنیون، مفاهیم پتانسیل تعادل و تعادل الکتروشیمیایی را نشان می‌دهند.

^۱ Equilibrium potential

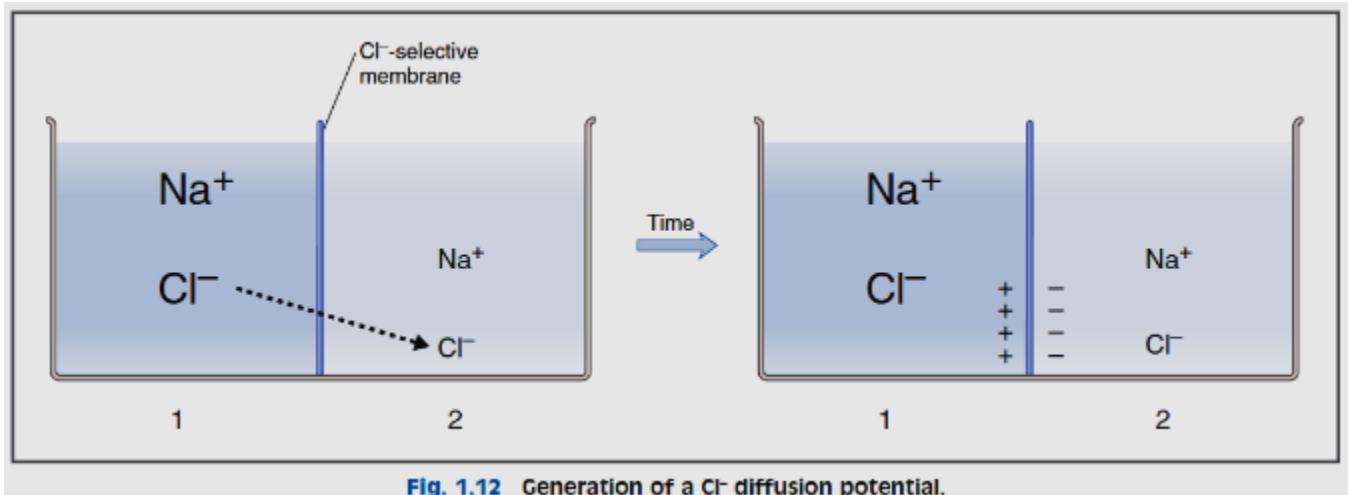


Fig. 1.12 Generation of a Cl⁻ diffusion potential.

$$E_{Na^+} = +65 \text{ mV}$$

$$E_{Ca^{2+}} = +120 \text{ mV}$$

$$E_{K^+} = -95 \text{ mV}$$

$$E_{Cl^-} = -90 \text{ mV}$$

مخالف باشند، کالر در تعادل الکتروشیمیایی است. دوباره، انتشار این چند یون کالر باعث تغییر غلظت کالر در کل محلول نمی‌شود.

معادله نرنست

معادله نرنست برای محاسبه پتانسیل تعادل برای یک یون در یک اختلاف غلظت معین در طرفین یک غشاء، با فرض این که غشاء به این یون نفوذپذیر است، مورد استفاده قرار می‌گیرد. بر اساس تعریف، پتانسیل تعادل هر بار برای یک یون محاسبه می‌شود. پس

$$E_X = \frac{-2.3RT}{zF} \log_{10} \frac{[C_i]}{[C_o]}$$

که در آن

E پتانسیل تعادل (mV) برای یک یون معین X

عدد ثابت $\frac{2.3RT}{F}$ (۶۰ میلی ولت در ۳۷ درجه سلسیوس)

Z بار الکتریکی یون (برای سدیم $+1$ برای کلسیم $+2$ و برای کالر -1)

C_i غلظت داخل سلولی X (میلی مول در لیتر)

C_o غلظت خارج سلولی X (میلی مول در لیتر)

به عبارتی، معادله نرنست یک تفاوت غلظت یونی را به یک ولتاژ تبدیل می‌کند. این تبدیل توسط ثابت‌های مختلف انجام می‌شود: R ثابت گازها است، T دمای مطلق است، و F ثابت فاراده است؛ ضرب ۲.۳ لگاریتم طبیعی را به $\log_{10}$ تبدیل می‌کند.

به طور قراردادی، پتانسیل غشاء به صورت پتانسیل درون سلولی نسبت به پتانسیل خارج سلولی بیان می‌شود. از این رو، اختلاف پتانسیل غشای -70 میلی ولت یعنی داخل سلول 70 میلی‌ولت منفی است.

مقادیر استاندارد برای پتانسیل تعادلی برای یون‌های معمول در عضله اسکلتی، محاسبه شده با روشی که قبلاً شرح داده شد و با فرض شیب غلظت معمول در طرفین غشای سلولی، به این شرح است:

برای درک مفاهیم پتانسیل استراحت غشاء و پتانسیل‌های عمل، بهتر است که این مقادیر را به خاطر بسپاریم.

تمرین نمونه. اگر غلظت کلسیم داخل سلولی 10^{-7} مول در لیتر و غلظت کلسیم خارج سلولی 2×10^{-3} مول در لیتر باشد، کلسیم در چه اختلاف پتانسیلی در طرفین غشای سلولی، در تعادل الکتروشیمیایی است؟ فرض کنید که $2.3RT/F$ در دمای بدن (۳۷ درجه) برابر با 60 میلی ولت باشد.

راه حل. راه دیگری برای مطرح کردن این سوال این است که کدام پتانسیل غشاء موجب این شیب غلظت در طرفین غشاء می‌شود، اگر کلسیم تنها یون نفوذپذیر باشد. به یاد داشته باشید، کلسیم دو ظرفیتی است، بنابراین $Z=+2$. بدین ترتیب

$$\begin{aligned} E_{Ca^{2+}} &= \frac{-60 \text{ mV}}{z} \log_{10} \frac{C_i}{C_o} \\ &= \frac{-60 \text{ mV}}{+2} \log_{10} \frac{10^{-7} \text{ mol/L}}{2 \times 10^{-3} \text{ mol/L}} \\ &= -30 \text{ mV} \log_{10} 5 \times 10^{-5} \\ &= -30 \text{ mV} (-4.3) \\ &= +129 \text{ mV} \end{aligned}$$

از آنجا که این یک تابع لگاریتمی است، لازم نیست به یاد داشته باشید که کدام غلظت در صورت کسر قرار می‌گیرد. به راحتی محاسبات را به یکی از دو صورت برای رسیدن به 129 میلی‌ولت انجام دهید، سپس علامت صحیح را با رویکرد منطقی تعیین کنید. رویکرد منطقی بستگی دارد به این که بدانیم کلسیم در ECF بسیار بالاتر از ICF است، و تمایل دارد که در جهت این شیب غلظت از ECF به ICF برود و داخل سلول را مثبت کند. بنابراین کلسیم

وقتی در تعادل الکتروشیمیایی قرار می‌گیرد که پتانسیل غشاء +۱۲۹ میلی ولت (داخلی سلول مثبت) باشد.

توجه داشته باشید که این پتانسیل تعادل برای این شیب غلظت معین برای یونهای کلسیم محاسبه شده است. با شیب غلظت متفاوت، پتانسیل تعادلی محاسبه شده متفاوت خواهد بود.

نیروی محرکه^۱

هنگامی که با مواد محلول خنثی مواجهیم، نیروی محرکه برای انتشار خالص، به سادگی تفاوت غلظت ماده محلول در طرفین غشای سلولی است. اما باید دانست، هنگامی که با مواد محلول باردار (مانند یونها) مواجهیم، باید هر دو تفاوت غلظت و تفاوت پتانسیل الکتریکی در طرفین غشای سلولی را به عنوان نیروی محرکه برای انتشار خالص در نظر بگیریم.

این نیروی محرکه برای یک یون معین، تفاوت بین پتانسیل غشای واقعی (پتانسیل غشای اندازه‌گیری شده) (E_m) و پتانسیل تعادلی محاسبه شده این یون (E_x) است. به عبارت دیگر، تفاوت بین E_m واقعی و مقدار پتانسیلی که این یون «دوست دارد» پتانسیل غشاء باشد، است. (یک یون پتانسیل غشائی را «دوست دارد» که پتانسیل تعادلی آن باشد، همان که با معادله نرنست محاسبه می‌شود). بنابراین نیروی محرکه یک یون معین، X ، به این روش محاسبه می‌شود:

$$\text{Net driving force (mV)} = E_m - E_x$$

where

Driving force = Driving force (mV)

E_m = Actual membrane potential (mV)

E_x = Equilibrium potential for X (mV)

هنگامی که نیروی محرکه منفی است (یعنی، E_m منفی‌تر از پتانسیل تعادل این یون است)، این یون X اگر یک کاتیون باشد به سلول وارد می‌شود، و اگر آنیون باشد، سلول را ترک می‌کند. به عبارت دیگر، یون X «فکر می‌کند» پتانسیل غشاء بیش از حد منفی است و تلاش می‌کند با انتشار در جهت مناسب در طرفین غشای سلولی، پتانسیل غشاء را به سمت پتانسیل تعادل خود ببرد. برعکس، اگر نیروی محرکه مثبت است (E_m مثبت‌تر از پتانسیل تعادل یونی است)، پس یون X اگر یک کاتیون باشد سلول را ترک می‌کند، و اگر آنیون باشد، به سلول وارد می‌شود؛ در این مورد، یون X «فکر می‌کند» پتانسیل غشاء خیلی مثبت است و تلاش می‌کند

با انتشار در جهت مناسب در طرفین غشای سلولی، پتانسیل غشاء را به سمت پتانسیل تعادل خود ببرد. در نهایت اگر E_m برابر با پتانسیل تعادلی یون باشد، نیروی محرکه یون صفر است و یون بر اساس تعریف در تعادل الکتروشیمیایی است؛ از آنجا که هیچ نیروی محرکه‌ای وجود ندارد، حرکت خالص یون در هیچ یک از دو جهت وجود نخواهد داشت.

جریان یونی^۲

جریان یونی (I_x)، یا جریان الکتریکی، هنگامی اتفاق می‌افتد که حرکت یون در عرض غشای سلولی رخ دهد. زمانی که دو شرط فراهم باشد، یونها در عرض غشاء سلولی از طریق کانال‌های یونی حرکت می‌کنند: (۱) یک نیروی محرکه بر روی یون وجود داشته باشد؛ و (۲) غشاء به آن یون نفوذپذیر باشد (یعنی کانال‌های یونی آن باز باشند). بنابراین

$$I_x = G_x(E_m - E_x)$$

where

I_x = ionic current (mAmp)

G_x = ionic conductance (1/ohm),
where conductance is the
reciprocal of resistance

$E_m - E_x$ = driving force on ion X (mV)

شما متوجه خواهید شد که معادله جریان یونی به سادگی یک بازآرایی قانون اهم است، که $V=IR$ یا $I=V/R$ (که در آن V همان E است. از آنجا که هدایت‌پذیری (G) معکوس مقاومت (R) است، $I=G \times V$

همانطور که در بخش قبلی توضیح داده شد، جهت جریان یونی توسط جهت نیروی محرکه تعیین می‌شود. شدت جریان یونی توسط اندازه نیروی محرکه و هدایت‌پذیری یون تعیین می‌شود. برای یک هدایت‌پذیری معین، هر چه نیروی محرکه بزرگتر باشد، جریان الکتریکی بیشتر است. برای یک نیروی محرکه معین، هر چه هدایت‌پذیری بیشتر، جریان الکتریکی بیشتر است. در نهایت، اگر نیروی محرکه یا هدایت‌پذیری یک یون صفر باشد، هیچ انتشار خالصی برای آن در عرض غشای سلولی وجود نداشته و هیچ جریان الکتریکی وجود نخواهد داشت.

g_{K^+} etc. = K^+ conductance etc. (mho, reciprocal of resistance)

g_T = Total conductance (mho)

E_{K^+} etc. = K^+ equilibrium potential etc. (mV)

در حال استراحت، غشاء سلول‌های تحریک‌پذیر به پتاسیم و کلر نفوذپذیری بیشتری نسبت به سدیم و کلسیم دارد. این اختلاف در نفوذپذیری مسئول پتانسیل استراحت غشاء است.

پمپ سدیم-پتاسیم چه نقشی در ایجاد پتانسیل استراحت غشاء دارد؟ پاسخ دو بخش دارد. اولاً یک سهم کوچک مستقیم الکتروژنیک پمپ سدیم-پتاسیم وجود دارد که بر اساس استوکیومتری است که برای هر دو یون پتاسیم که به داخل سلول منتقل می‌شوند، سه یون سدیم از سلول خارج می‌شوند. ثانیاً، مهمترین نقش غیر مستقیم، حفظ شیب غلظت برای پتاسیم در طرفین غشاء سلولی است، که پس از آن پتانسیل انتشاری پتاسیم است که پتانسیل غشاء را به سمت پتانسیل تعادل پتاسیم هدایت می‌کند. بنابراین، پمپ سدیم-پتاسیم برای ایجاد و نگهداری شیب غلظت پتاسیم، که پتانسیل استراحت غشاء را ایجاد می‌کند، ضروری است. (یک استدلال مشابه برای نقش پمپ سدیم-پتاسیم در فاز بالارو پتانسیل عمل وجود دارد، جایی که شیب یونی برای سدیم در غشای سلولی را حفظ می‌کند.)

پتانسیل‌های عمل

پتانسیل عمل یک پدیده در سلول‌های تحریک‌پذیر مانند عصب و عضله بوده و شامل دپلاریزاسیون^۳ سریع (بالا رفتن^۴) و سپس رپلاریزاسیون^۵ پتانسیل غشاء است. پتانسیل‌های عمل مکانیسم اساسی برای انتقال اطلاعات در سیستم عصبی و در همه انواع عضلات هستند.

واژه‌شناسی

اصطلاحات زیر برای بحث در مورد پتانسیل عمل، دوره‌های تحریک ناپذیری و انتشار پتانسیل‌های عمل استفاده می‌شود:

♦ **دپلاریزاسیون** فرآیند کاهش منفی بودن پتانسیل غشاء است. همانطور که اشاره شد، در پتانسیل استراحت غشای سلول‌های تحریک‌پذیر، داخل سلول منفی است. دپلاریزاسیون باعث می‌شود که داخل سلول کمتر منفی باشد یا حتی ممکن است باعث مثبت شدن داخل سلول شود. چنین تغییری در پتانسیل غشایی نباید به عنوان «افزایش» یا «کاهش» توصیف شود، زیرا این اصطلاحات

پتانسیل استراحت غشاء

پتانسیل استراحت غشاء، اختلاف پتانسیل موجود در طرفین غشای سلول‌های تحریک‌پذیر مانند عصب و عضله در دوره بین پتانسیل‌های عمل (زمان استراحت) است. همان طور که قبلاً بیان شد، در بیان پتانسیل غشاء، چنین معمول است که پتانسیل درون سلولی را نسبت به پتانسیل خارج سلولی بیان می‌کنند.

پتانسیل استراحت غشاء توسط پتانسیل‌های انتشاری برقرار می‌شود که ناشی از اختلاف غلظت یون‌های مختلف در طرفین غشای سلولی است. (به یاد بیاورید که این تفاوت غلظت‌ها بوسیله مکانیزم‌های انتقال فعال اولیه و ثانویه ایجاد شده است.) هر یون نفوذپذیر تلاش می‌کند تا پتانسیل غشاء را به سمت پتانسیل تعادل خود منتقل کند. یون‌های با بالاترین نفوذپذیری یا هدایت‌پذیری در حالت استراحت، بیشترین نقش را در پتانسیل استراحت غشاء دارند، و آنهایی که نفوذپذیری پایین‌تری دارند، سهم کمتری دارند.

پتانسیل استراحت غشای بیشتر سلول‌های تحریک‌پذیر در محدوده -70 تا -80 میلی‌ولت است. این مقادیر را می‌توان با مفهوم نفوذپذیری نسبی غشای سلولی توضیح داد. بنابراین پتانسیل استراحت غشاء نزدیک به پتانسیل تعادلی برای پتاسیم و کلر است زیرا نفوذپذیری به این یونها در حالت استراحت بالا است. پتانسیل استراحت غشاء از پتانسیل تعادلی برای سدیم و کلسیم بسیار دور است زیرا نفوذپذیری به این یونها در حالت استراحت کم است.

یکی از راه‌های ارزیابی میزان مشارکت هر یون در پتانسیل غشاء، استفاده از **معادله هدایت‌پذیری همگام**^۱ است که میزان تاثیر پتانسیل تعادل هر یون (که توسط معادله نرنست محاسبه می‌شود) را با هدایت‌پذیری نسبی آن، هماهنگ می‌کند. یون‌های با بالاترین هدایت‌پذیری، پتانسیل غشاء را به سمت پتانسیل تعادل خود می‌برند، در حالی که آنهایی که دارای هدایت‌پذیری کمی هستند تاثیر کمی در پتانسیل غشاء دارند. (یک رویکرد جایگزین به این پرسش **معادله گلدمن**^۲ را اعمال می‌کند، که سهم هر یون را با استفاده از نفوذپذیری نسبی آن به جای هدایت‌پذیری آن بررسی می‌کند.) معادله هدایت‌پذیری همگام به شرح زیر است:

$$E_m = \frac{g_{K^+}}{g_T} E_{K^+} + \frac{g_{Na^+}}{g_T} E_{Na^+} + \frac{g_{Cl^-}}{g_T} E_{Cl^-} + \frac{g_{Ca^{2+}}}{g_T} E_{Ca^{2+}}$$

where

E_m = Membrane potential (mV)

Upstroke ^۴

Repolarization ^۵

Chord conductance equation ^۱

Goldman equation ^۲

Depolarization ^۳

سلولهای عضلانی قلبی، یک مرحله اضافی به نام دوره تحریک ناپذیری موثر وجود دارد.)

ویژگی‌های پتانسیل‌های عمل

پتانسیل‌های عمل سه ویژگی اساسی دارند: اندازه و شکل کلیشه‌ای، انتشار، و پاسخ همه یا هیچ.

♦ **اندازه و شکل کلیشه‌ای.** هر پتانسیل عمل طبیعی برای یک نوع سلول معین ظاهری یکسان دارد، تا پتانسیل یکسانی دپلاریزه شده، و تا پتانسیل استراحت یکسانی رپلاریزه می‌شوند.

♦ **انتشار.** یک پتانسیل عمل در یک نقطه، باعث ایجاد دپلاریزاسیون در نقاط مجاور می‌شود و این نقاط مجاور را به آستانه می‌رساند. انتشار پتانسیل‌های عمل از یک نقطه به سمت دیگر، کاهشی نیست.

♦ **پاسخ همه یا هیچ.** یک پتانسیل عمل یا رخ می‌دهد یا رخ نمی‌دهد. اگر یک سلول تحریک پذیر به صورت عادی تا آستانه دپلاریزه شده باشد، در نتیجه وقوع پتانسیل عمل اجتناب ناپذیر است. از سوی دیگر، اگر غشاء تا آستانه دپلاریزه نشده باشد، هیچ پتانسیل عملی نمی‌تواند رخ دهد. البته، اگر تحریک در طی دوره تحریک ناپذیری اعمال شود، یا پتانسیل عمل رخ نمی‌دهد، یا اگر پتانسیل عمل رخ دهد، اندازه و شکل کلیشه‌ای معمول را ندارد.

مبنای یونی پتانسیل عمل

پتانسیل عمل یک دپلاریزاسیون سریع (فاز بالارو)، و پس از آن رپلاریزاسیون به پتانسیل استراحت غشاء است. شکل ۱.۱۳ رویدادهای پتانسیل عمل در عصب و عضله اسکلتی را نشان می‌دهد که در مراحل زیر رخ می‌دهد:

۱. **پتانسیل استراحت غشاء.** در زمان استراحت، پتانسیل غشاء تقریباً ۷۰- میلی‌ولت (داخل سلول منفی) است. رسانایی یا نفوذ پذیری پتاسیم بالا است و کانال‌های پتاسیم تقریباً کاملاً باز هستند، که اجازه می‌دهد یون‌های پتاسیم در جهت شیب غلظت موجود از سلول خارج شوند. این انتشار یک پتانسیل انتشاری پتاسیم ایجاد می‌کند که پتانسیل غشاء را به سمت پتانسیل تعادل پتاسیم هدایت می‌کند. رسانایی به کلر (نشان داده نشده) نیز بالا است، و در حالت استراحت، کلر نیز به تعادل الکتروشیمیایی نزدیک است. در حالت

مبهم هستند. (به عنوان مثال، زمانی که پتانسیل غشاء دپلاریزه یا کمتر منفی می‌شود، پتانسیل غشاء افزایش می‌یابد یا کاهش؟)

♦ **هیپرپلاریزاسیون^۱** روندی است که در آن پتانسیل غشاء منفی‌تر می‌شود. همانند دپلاریزاسیون، برای توصیف تغییری که پتانسیل غشاء را منفی‌تر می‌کند، اصطلاحات «افزایش» یا «کاهش» نباید مورد استفاده قرار گیرند.

♦ **جریان ورودی^۲** جریان بارهای مثبت به داخل سلول است. بنابراین جریان‌های ورودی پتانسیل غشاء را دپلاریزه می‌کنند. یک نمونه از جریان ورودی، جریان سدیم به سلول در طی فاز بالارو پتانسیل عمل است.

♦ **جریان خروجی^۳** جریان بارهای مثبت به خارج از سلول است. جریان‌های خروجی پتانسیل غشاء را هیپرپلاریزه می‌کنند. یک نمونه از یک جریان خروجی، جریان پتاسیم به خارج از سلول طی مرحله رپلاریزاسیون پتانسیل عمل است.

♦ **پتانسیل آستانه^۴** پتانسیل غشایی است که در آن وقوع پتانسیل عمل اجتناب ناپذیر است. از آنجایی که پتانسیل آستانه کمتر از پتانسیل استراحت غشاء منفی است، یک جریان ورودی لازم است تا پتانسیل غشاء را به سمت آستانه دپلاریزه کند. در پتانسیل آستانه، جریان ورودی خالص (مثلاً، جریان ورودی سدیم) از جریان خروجی خالص (مثلاً، جریان خروجی پتاسیم) بزرگتر است، و دپلاریزاسیون حاصل از آن استمرار یافته و فاز بالاروی پتانسیل عمل را می‌سازد. اگر جریان ورودی خالص کمتر از جریان خروجی خالص باشد، غشاء به سمت آستانه دپلاریزه نمی‌شود و پتانسیل عمل رخ نخواهد داد (پاسخ همه یا هیچ را ببینید).

♦ **اورشوت^۵** بخشی از پتانسیل عمل است که در آن پتانسیل غشاء مثبت است (داخل سلول مثبت).

♦ **آندرشوت یا پتانسیل متعاقب هیپرپلاریزه کننده^۶** بخشی از پتانسیل عمل، پس از رپلاریزاسیون است، که در آن پتانسیل غشاء در واقع منفی‌تر از زمان استراحت می‌شود.

♦ **دوره تحریک ناپذیری^۷** دوره‌ای است که در آن یک پتانسیل عمل طبیعی دیگر نمی‌تواند در یک سلول تحریک پذیر ایجاد شود. دوره‌های تحریک ناپذیری می‌توانند مطلق یا نسبی باشند. (در

^۶ Undershoot, or hyperpolarizing Afterpotential
^۷ Refractory period

^۴ Threshold potential
^۵ Overshoot

^۱ Hyperpolarization
^۲ Inward current
^۳ Outward current

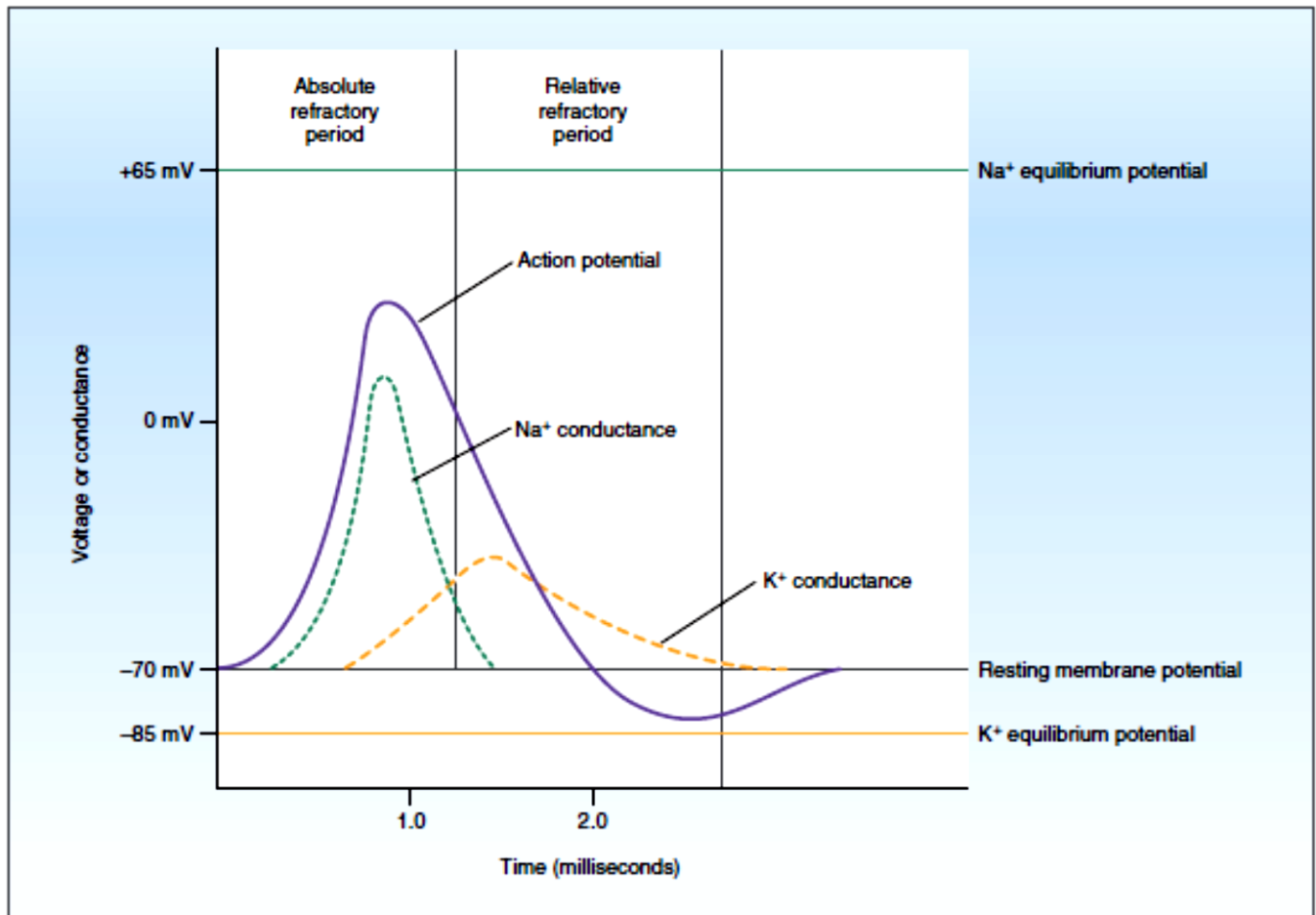


Fig. 1.13 Time course of voltage and conductance changes during the action potential of nerve.

می‌شود. اول، دریچه‌های غیر فعال شدن در کانال‌های سدیم با بسته شدن به دیپلاریزاسیون واکنش نشان می‌دهند، اما واکنش آنها نسبت به باز شدن دریچه‌های فعال شدن آهسته‌تر است. بنابراین پس از یک تأخیر، دریچه‌های غیر فعال شدن، بسته می‌شوند، که کانال‌های سدیم را بسته و به فاز بالارو پایان می‌دهد. دوم، دیپلاریزاسیون کانال‌های پتاسیم را باز می‌کند و رسانایی پتاسیم را به مقداری که حتی بیشتر از حالت استراحت است افزایش می‌دهد. اثر ترکیبی بسته شدن کانال‌های سدیم و باز شدن بیشتر کانال‌های پتاسیم باعث ایجاد رسانایی پتاسیم بسیار بالاتر از رسانایی سدیم می‌شود. بنابراین جریان خروجی پتاسیم رخ داده، و غشاء رپلاریزه می‌شود. تترائیل آمونیوم (TEA) این کانال‌های پتاسیمی ولتاژی، جریان خروجی پتاسیم و رپلاریزاسیون را مسدود می‌کند.

۴. پتانسیل متعاقب هیپرپلاریزه کننده. برای یک دوره کوتاه پس از رپلاریزاسیون، رسانایی پتاسیم بالاتر از استراحت است و پتانسیل غشاء به پتانسیل تعادل پتاسیم بسیار نزدیک‌تر می‌شود (پتانسیل متعاقب هیپرپلاریزه کننده). در نهایت، رسانایی پتاسیم به سطوح استراحتی بازگشته، و غشاء کمی دیپلاریزه شده، به پتانسیل غشاء در حال استراحت برمی‌گردد. اکنون غشاء، اگر تحریک شود، برای ایجاد یک پتانسیل عمل دیگر آماده است.

استراحت، رسانایی سدیم کم است، بنابراین پتانسیل استراحت غشاء به مراتب از پتانسیل تعادل سدیم دور و سدیم از تعادل الکتروشیمیایی دور است.

۲. فاز بالاروی پتانسیل عمل. یک جریان ورودی، که معمولاً نتیجه گسترش جریان از پتانسیل‌های عمل در نقاط مجاور است، باعث دیپلاریزاسیون غشای سلول عصبی تا آستانه می‌شود که در حدود ۶۰ میلی ولتی رخ می‌دهد. این دیپلاریزاسیون اولیه باعث باز شدن سریع دریچه‌های فعال شدن کانال سدیم شده و رسانایی سدیم به سرعت افزایش می‌یابد و حتی بالاتر از رسانایی پتاسیم (شکل ۱.۱۴) می‌شود. افزایش رسانایی سدیم منجر به یک جریان ورودی سدیم می‌شود؛ پتانسیل غشاء بیشتر به سمت پتانسیل تعادل سدیم دیپلاریزه می‌شود، اما پتانسیل تعادل سدیم +۶۵ میلی‌ولت کاملاً به دست نمی‌آید. تترودوتوکسین (سمی از ماهی پوفر ژاپنی) و لیدوکائین، داروی بی حسی موضعی، این کانال‌های سدیم حساس به ولتاژ را مسدود کرده و از وقوع پتانسیل عمل عصبی جلوگیری می‌کنند.

۳. رپلاریزاسیون پتانسیل عمل. فاز بالارو خاتمه می‌یابد و پتانسیل غشاء در نتیجه دو رویداد به سطح استراحت رپلاریزه

کانال سدیمی عصب

یک کانال سدیمی دریچه‌دار ولتاژی، مسئول شاخه بالارو پتانسیل عمل در عصب و عضله اسکلتی است. این کانال یک پروتئین غشایی ساختاری است که شامل یک زیرواحد بزرگ α و دو زیرواحد β است. زیرواحد α دارای چهار حوزه است که هر کدام دارای شش مارپیچ α در عرض غشاء هستند. تکرار مارپیچ‌های α غشایی یک منفذ مرکزی را احاطه کرده است که از طریق آن یونهای سدیم (اگر دریچه‌های کانال باز باشند) می‌توانند جریان داشته باشند. یک مدل مفهومی از کانال سدیمی که عملکرد دریچه‌های فعال ساز و غیر فعال ساز را نشان می‌دهد در شکل ۱.۱۴ نشان داده شده است. فرض اساسی این مدل این است که برای اینکه سدیم بتواند از طریق کانال حرکت کند، هر دو دریچه کانال باید باز باشند. به یاد بیایید که چگونه این دریچه‌ها به تغییرات ولتاژ پاسخ می‌دهند. دریچه‌های فعال ساز به سرعت در پاسخ به دپلاریزاسیون باز می‌شوند. دریچه‌های

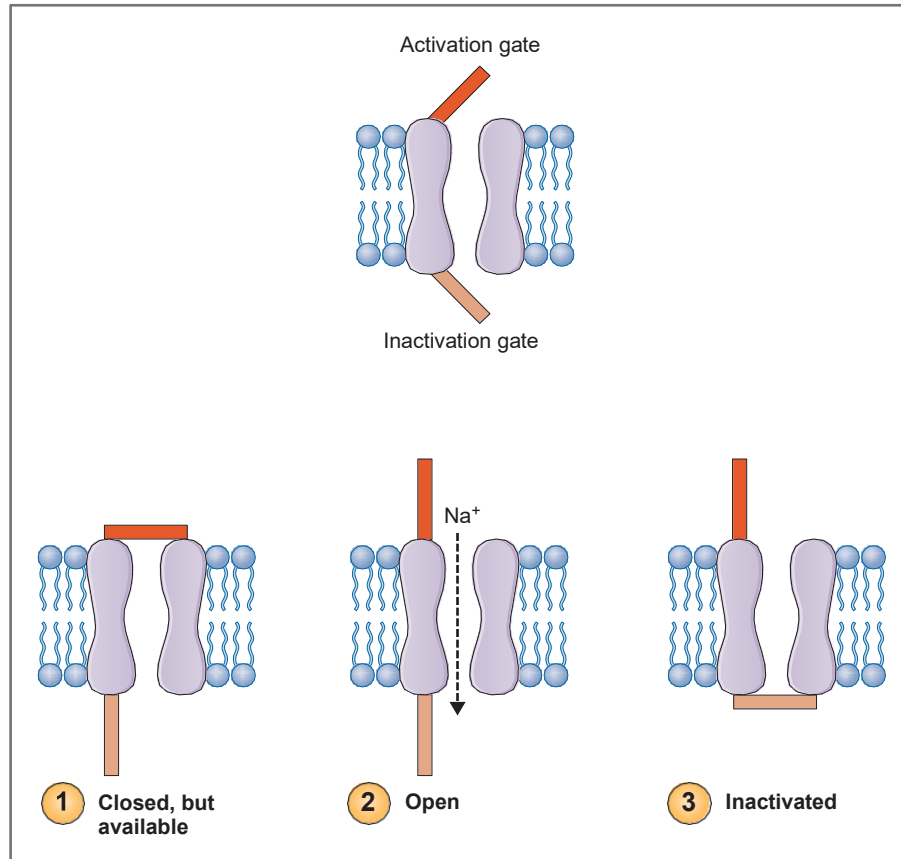


Fig. 1.14 States of activation and inactivation gates on the nerve Na⁺ channel. 1. In the closed but available state, at the resting membrane potential, the activation gate is closed, the inactivation gate is open, and the channel is closed (but available, if depolarization occurs). 2. In the open state, during the upstroke of the action potential, both the activation and inactivation gates are open and the channel is open. 3. In the inactivated state, at the peak of the action potential, the activation gate is open, the inactivation gate is closed, and the channel is closed.

۳. **غیرفعال.** در اوج پتانسیل عمل، دریچه‌های آهسته غیر فعال ساز، در پاسخ به دپلاریزاسیون، نهایتاً بسته می‌شوند؛ حال کانال‌های سدیم بسته شده، شاخه بالارو پایان یافته، و رپلاریزاسیون آغاز می‌شود.

چگونه کانال‌های سدیم به حالت بسته، اما آماده برمی‌گردند؟ به عبارت دیگر، چگونه آنها باز یافت می‌شوند، به طوری که آماده شلیک پتانسیل عمل دیگری باشند؟ رپلاریزاسیون پتانسیل استراحت غشاء، دریچه‌های غیر فعال ساز را باز می‌کند. کانال‌های سدیم اکنون در حالت بسته و آماده قرار می‌گیرند و مهیا و آماده هستند تا اگر دپلاریزاسیون رخ دهد، پتانسیل عمل دیگری شلیک کنند.

دوره‌های تحریک ناپذیری

در طی دوره‌های تحریک ناپذیری، سلول‌های تحریک پذیر قادر به تولید پتانسیل عمل طبیعی نیستند (شکل ۱.۱۳). دوره تحریک ناپذیری شامل یک دوره تحریک ناپذیری مطلق و یک دوره تحریک ناپذیری نسبی است.

غیرفعال ساز در پاسخ به دپلاریزاسیون، به آرامی، پس از یک تاخیر زمانی بسته می‌شوند. بنابراین وقتی دپلاریزاسیون اتفاق می‌افتد، دریچه‌های فعال ساز به سرعت باز شده، و پس از آن بسته شدن آهسته تر دریچه‌های غیر فعال ساز رخ می‌دهد. این شکل سه ترکیب از موقعیت‌های دریچه‌ها و اثر ناشی از آن بر باز شدن کانال سدیمی را نشان می‌دهد.

۱. **بسته، اما آماده.** در پتانسیل استراحت غشاء، دریچه‌های فعال ساز بسته‌اند و دریچه‌های غیر فعال ساز باز هستند. بنابراین کانال‌های سدیم بسته‌اند. با این حال، آنها آمادگی دارند، تا اگر دپلاریزاسیون رخ دهد، یک پتانسیل عمل شلیک کنند. (دپلاریزاسیون دریچه‌های فعال ساز را باز می‌کند و چون دریچه‌های غیر فعال ساز همچنان باز هستند، پس کانال‌های سدیم باز می‌شوند).

۲. **باز.** در طی شاخه بالارو پتانسیل عمل، دپلاریزاسیون به سرعت دریچه‌های فعال ساز را باز می‌کند و هر دو دریچه فعال ساز و غیر فعال ساز زمان کوتاهی باز هستند. سدیم می‌تواند از طریق کانال‌ها به سلول منتقل شود و موجب دپلاریزاسیون بیشتر شود.

عمل شلیک کند، زیرا این دیپلاریزاسیون پایدار، دریچه‌های غیر فعال ساز را در کانال‌های سدیم بسته است (قاب ۱.۳).

قاب ۱.۳ فیزیولوژی بالینی: هیپرکالمی با ضعف عضلانی

معرفی بیمار. خانمی ۴۸ ساله مبتلا به دیابت وابسته به انسولین به پزشک خود اطلاع می‌دهد که دچار ضعف شدید عضلانی شده‌است. او برای فشار خون بالا با پروپرانولول، که یک عامل مسدودکننده β -آدرنژیک است، درمان می‌شود. پزشک بلافاصله آزمایش خون درخواست می‌کند، که غلظت پتاسیم سرم ۶.۵ میلی اکیوالان در لیتر (نرمال، ۴.۵ میلی اکیوالان در لیتر) و افزایش BUN (نیتروژن اوره خون) را نشان می‌دهد. پزشک دوز پروپرانولول را به تدریج طی چند روز کاهش داده و قطع می‌کند. دوز انسولین را تنظیم می‌کند. در طی چند روز، پتاسیم سرم بیمار به میزان ۴.۷ میلی اکیوالان در لیتر کاهش یافته و گزارش می‌دهد که قدرت عضلانی به حالت عادی بازگشته است.

تفسیر بیماری. این بیمار دیابتی دارای هیپرکالمی شدید بود که ناشی از چند عامل است: (۱) از آنجا که دوز انسولینش ناکافی است، فقدان انسولین کافی باعث میل پتاسیم از سلول‌ها به خون می‌شود (انسولین انتقال پتاسیم به داخل سلول‌ها را تحریک می‌کند). (۲) پروپرانولول، عامل بتا بلاکر استفاده شده برای درمان فشار خون بالا، نیز پتاسیم را از سلول‌ها به خون منتقل می‌کند. (۳) افزایش BUN نشان می‌دهد که این خانم به نارسایی کلیه مبتلا شده‌است؛ کلیه‌های نارسای او قادر نیستند پتاسیم اضافی را که در خون او جمع شده است، دفع کنند. این مکانیسم‌ها شامل مفاهیم مرتبط با فیزیولوژی کلیه و فیزیولوژی غدد درون ریز می‌شود.

مهم این است که درک کنیم که این خانم دارای غلظت بسیار بالای پتاسیم خون (هیپرکالمی) است و ضعف عضلانی او از این هیپرکالمی ناشی می‌شود. علت این ضعف را می‌توان به شرح زیر توضیح داد: پتانسیل استراحت غشاء سلول‌های عضلانی توسط شیب غلظت پتاسیم در طرفین غشای سلولی تعیین می‌شود (معادله نرنست). در حالت استراحت، غشاء سلولی به پتاسیم بسیار نفوذپذیر است، و پتاسیم در جهت شیب غلظتی از سلول خارج شده، یک پتانسیل انتشاری پتاسیم ایجاد می‌کند. این پتانسیل انتشاری پتاسیم مسئول ایجاد پتانسیل استراحت غشاء است که در آن داخل سلول منفی است. هر چه شیب غلظتی پتاسیم بیشتر باشد، داخل

دوره تحریک ناپذیری مطلق

دوره تحریک ناپذیری مطلق با تقریباً تمام مدت پتانسیل عمل همپوشانی دارد. در طول این دوره، صرف نظر از این که محرک چقدر بزرگ است، پتانسیل عمل دیگری نمی‌تواند ایجاد شود. اساس دوره‌ی تحریک ناپذیری مطلق، بسته شدن دریچه‌های غیر فعال ساز کانال سدیمی در پاسخ به دیپلاریزاسیون است. این دریچه‌های غیر فعال ساز تا زمانی که سلول دوباره به پتانسیل استراحت غشاء رپلاریزه شده و کانال‌های سدیم به وضعیت «بسته، اما آماده» برگردند، در موقعیت بسته هستند (شکل ۱.۱۴).

دوره تحریک ناپذیری نسبی

دوره تحریک ناپذیری نسبی در انتهای دوره تحریک ناپذیری مطلق آغاز می‌شود و عمدتاً با پتانسیل متعاقب هیپرپلاریزه کننده همپوشانی دارد. در طول این دوره، تنها در صورتی که جریانی بیشتر از دیپلاریزاسیون معمول (ورودی) اعمال گردد، یک پتانسیل عمل می‌تواند برانگیخته شود. مبنای دوره تحریک ناپذیری نسبی، رسانایی بیشتر از زمان استراحت کانال پتاسیمی است. از آنجا که پتانسیل غشاء به پتانسیل تعادل پتاسیم نزدیک است، جریان ورودی بیشتری برای رساندن غشاء به آستانه برای شروع پتانسیل عمل بعدی نیاز است.

سازگاری^۱

هنگامی که یک سلول عصبی یا عضلانی به آرامی دیپلاریزه می‌شود یا در یک سطح دیپلاریزه نگه داشته می‌شود، ممکن است بدون شلیک پتانسیل عمل، از پتانسیل آستانه معمول عبور شود. این فرآیند که سازگاری نامیده می‌شود، به این دلیل رخ می‌دهد که دیپلاریزاسیون دریچه‌های غیر فعال ساز را در کانال سدیم بسته است. اگر دیپلاریزاسیون به اندازه کافی آهسته رخ دهد، کانال سدیم بسته شده و بسته باقی می‌ماند. شاخ بالارو پتانسیل عمل نمی‌تواند رخ دهد زیرا کانال‌های سدیم برای انتقال جریان ورودی کافی آماده نیستند. یک نمونه از سازگاری در افرادی دیده می‌شود که دارای غلظت سرمی پتاسیم بالا یا هیپرکالمی^۲ هستند. در حالت استراحت، غشاهای سلولی عصبی و عضلانی به پتاسیم بسیار نفوذپذیر هستند. افزایش غلظت پتاسیم خارج سلولی (همانطور که از معادله نرنست نتیجه می‌شود) باعث دیپلاریزاسیون غشاء می‌شود. این دیپلاریزاسیون، غشای سلولی را به آستانه نزدیک تر می‌کند و به نظر می‌رسد که احتمال شلیک پتانسیل عمل را بیشتر می‌کند. با این حال، این سلول در واقع کمتر احتمال دارد که یک پتانسیل

^۲ Hyperkalemia

^۱ Accommodation

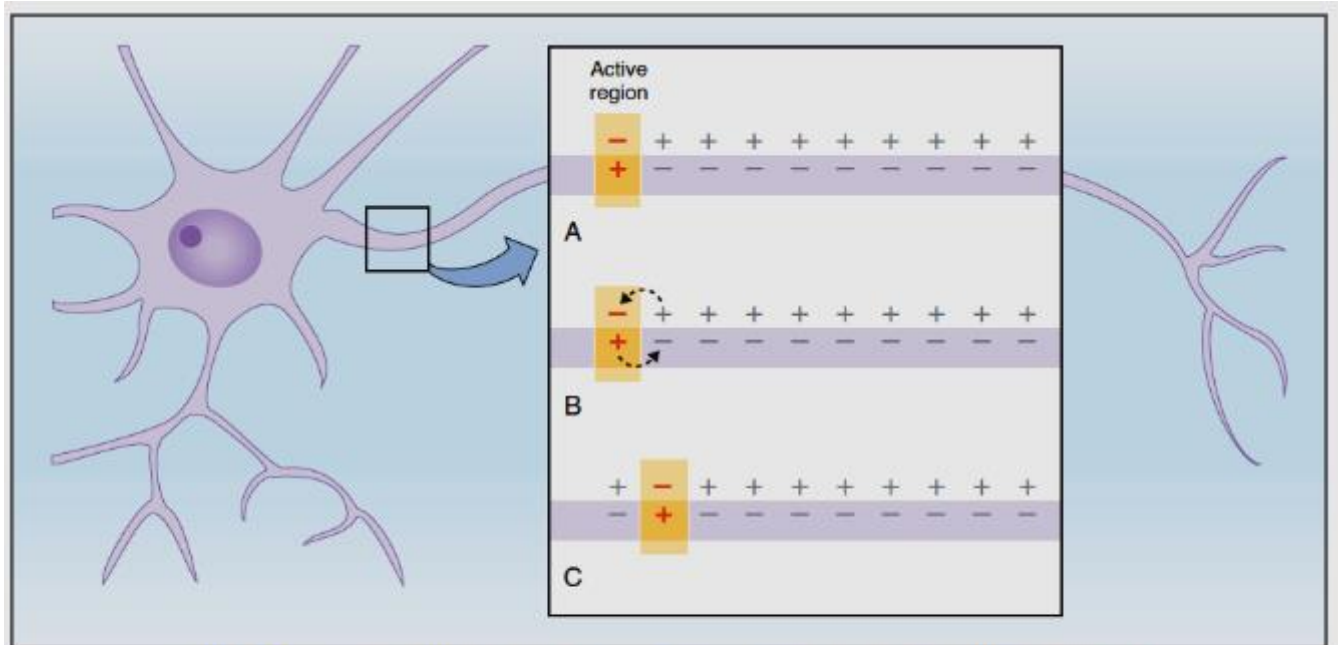


Fig. 1.15 Spread of depolarization down a nerve fiber by local currents. A, The initial segment of the axon has fired an action potential, and the potential difference across the cell membrane has reversed to become inside positive. The adjacent area is inactive and remains at the resting membrane potential, inside negative. B, At the active site, positive charges inside the nerve flow to the adjacent inactive area. C, Local current flow causes the adjacent area to be depolarized to threshold and to fire action potentials; the original active region has repolarized back to the resting membrane potential.

فعال رخ می‌دهد. شکل ۱.۱۵ یک جسم سلول عصبی دارای درخت دندردی و یک آکسون را نشان می‌دهد. در حالت استراحت، کل آکسون عصبی در پتانسیل استراحت غشاء، با بار منفی داخل سلول، قرار دارد. پتانسیل‌های عمل در بخش اولیه آکسون، نزدیک جسم سلول عصبی آغاز می‌شوند. آنها با انتشار جریان‌های موضعی، همانطور که در شکل نشان داده شده است، در طول آکسون منتشر می‌شوند.

در شکل ۱.۱۵A، بخش اولیه آکسون عصب تا آستانه دپلاریزه شده و یک پتانسیل عمل (منطقه فعال) شلیک کرده‌است. در نتیجه جریان ورودی سدیم، در اوج پتانسیل عمل، قطبیت پتانسیل غشاء معکوس شده و داخل سلول مثبت می‌شود. منطقه مجاور آکسون غیر فعال باقی مانده و داخل آن منفی است.

شکل ۱.۱۵B گسترش جریان موضعی از منطقه فعال دپلاریزه به منطقه غیر فعال مجاور را نشان می‌دهد. در ناحیه فعال، بارهای مثبت در داخل سلول به سمت بارهای منفی در ناحیه مجاور غیر فعال جریان می‌یابند. این جریان بار الکتریکی باعث می‌شود که منطقه مجاور تا آستانه دپلاریزه شود.

در شکل ۱.۱۵C، منطقه مجاور آکسون عصبی که تا آستانه دپلاریزه شده است، حال یک پتانسیل عمل شلیک می‌کند. قطبیت پتانسیل غشاء آن معکوس می‌شود و داخل سلول مثبت می‌گردد. در این زمان، منطقه اصلی فعال دوباره تا پتانسیل استراحت غشاء رپلاریزه

سلول منفی‌تر است. هنگامی که غلظت پتاسیم خون بالا است، شیب غلظت در طرفین غشای سلولی کمتر از حد طبیعی است؛ بنابراین پتانسیل استراحت غشاء، کمتر منفی خواهد شد (یعنی، دپلاریزه می‌شود).

ممکن است تصور شود که این دپلاریزاسیون موجب تسهیل ایجاد پتانسیل عمل در عضله شود، زیرا پتانسیل استراحت غشاء به آستانه نزدیک‌تر است. اما باید دانست یک اثر مهم دپلاریزاسیون این است که دریچه‌های غیر فعال شدن کانال‌های سدیمی را می‌بندد. هنگامی که این دریچه‌های غیرفعال شدن بسته می‌شوند، حتی اگر دریچه‌های فعال شدن باز شوند نیز هیچ پتانسیل عملی نمی‌تواند تولید شود. بدون پتانسیل عمل در عضله، هیچ انقباضی وجود ندارد.

درمان. درمان این بیمار بر اساس انتقال پتاسیم به داخل سلول‌ها با افزایش دوز انسولین این خانم و قطع کردن پروپرانولول است. با کاهش غلظت پتاسیم خون این خانم به سطوح طبیعی، پتانسیل استراحت غشاء سلول‌های عضله اسکلتی به حالت عادی باز می‌گردد، دریچه‌های غیر فعال شدن کانال‌های سدیمی در پتانسیل استراحت غشاء باز می‌شوند (همانطور که باید باشد) و پتانسیل عمل طبیعی می‌تواند رخ دهد.

انتشار پتانسیل‌های عمل

انتشار پتانسیل‌های عمل در طول یک فیبر عصبی یا عضلانی بوسیله گسترش جریان‌های موضعی از مناطق فعال به مناطق مجاور غیر

طول بیشتر باشد، جریان در طول فیبر عصبی مسافت بیشتری را می‌پیماید. بدین ترتیب

$$\lambda \propto \sqrt{R_m/R_i}$$

where

λ = Length constant

R_m = Membrane resistance

R_i = Internal resistance

باز هم، R_m نشان دهنده مقاومت غشاء است. مقاومت داخلی، R_i ، به طور معکوس مربوط به سهولت حرکت جریان در سیتوپلاسم فیبر عصبی است. بنابراین، هنگامی که قطر عصب بزرگ باشد، هنگامی که مقاومت غشاء بالا باشد و مقاومت داخلی کم باشد، ثابت طول بزرگتر خواهد بود (یعنی، جریان مسافت دورتری می‌پیماید). به عبارت دیگر جریان در امتداد مسیری با مقاومت کم حرکت می‌کند.

تغییرات سرعت هدایت

دو مکانیسم وجود دارند که سرعت هدایت را در امتداد یک عصب افزایش می‌دهند: افزایش اندازه فیبر عصبی و میلینه کردن فیبر عصبی. این مکانیسم‌ها را می‌توان به بهترین وجه با مفاهیم ثابت زمانی و ثابت طول از خواص کابلی درک کرد.

♦ **افزایش قطر عصبی.** افزایش اندازه فیبر عصبی موجب افزایش سرعت هدایت می‌شود، رابطه ای که می‌تواند به شرح زیر توضیح داده شود: مقاومت داخلی، R_i ، نسبت عکس با سطح مقطع دارد ($A = \pi r^2$). بنابراین هر چه فیبر بزرگتر باشد، مقاومت درونی پایین تر است. ثابت طول نسبت عکس با جذر R_i دارد (به معادله ثابت طول رجوع کنید). بنابراین زمانی که مقاومت داخلی (R_i) کوچک است (یعنی، اندازه فیبر بزرگ است) ثابت طول (λ) بزرگ خواهد بود. اعصاب بزرگتر دارای ثابت طول طولانی‌تری هستند و جریان تا نقطه دورتری از منطقه فعال گسترش می‌یابد تا پتانسیل‌های عمل را منتشر کند. افزایش اندازه فیبرهای عصبی قطعاً مکانیسم مهمی برای افزایش سرعت هدایت در سیستم عصبی است، اما محدودیت‌های آناتومیک اندازه اعصاب را محدود می‌کند. بنابراین، مکانیزم دوم، یعنی میلینه شدن، به منظور افزایش سرعت هدایت به کار می‌آید.

♦ **میلینه شدن.** میلین عایق لیپیدی آکسون‌های عصبی است که مقاومت غشائی را افزایش داده و ظرفیت غشاء را کاهش می‌دهد.

شده و قطبیت داخلی منفی خود را بازمی‌یابد. این روند ادامه یافته، پتانسیل عمل را به همین ترتیب تا انتهای آکسون منتقل می‌کند.

سرعت هدایت

سرعتی که با آن پتانسیل عمل در طول فیبر عصبی یا عضلانی هدایت می‌شود، سرعت هدایت است. این ویژگی از نظر فیزیولوژی اهمیت بسیار بالایی دارد. زیرا تعیین کننده سرعت انتقال اطلاعات در سیستم عصبی است. برای درک سرعت هدایت در بافت‌های تحریک پذیر، باید دو مفهوم اصلی را توضیح داد: ثابت زمانی^۱ و ثابت طول^۲. این مفاهیم، که **ویژگی‌های کابلی** نامیده می‌شوند، توضیح می‌دهند که چگونه اعصاب و عضلات برای انتقال فعالیت الکتریکی همانند کابل عمل می‌کنند.

ثابت زمانی (τ) مقدار زمانی است که پس از تزریق جریان برای این پتانسیل طول می‌کشد تا به ۶۳ درصد از مقدار نهاییش تغییر کند. به عبارت دیگر، ثابت زمانی نشان می‌دهد که یک غشاء سلولی با چه سرعتی در پاسخ به جریان ورودی دپلاریزه شده یا اینکه با چه سرعتی در پاسخ به جریان خروجی هیپرپلاریزه می‌شود. بدین ترتیب

$$\tau = R_m C_m$$

where

τ = Time constant

R_m = Membrane resistance

C_m = Membrane capacitance

دو عامل بر ثابت زمانی تاثیر می‌گذارد. اولین عامل **مقاومت غشاء** (R_m) است. هنگامی که R_m بالا است جریان به آسانی در عرض غشای سلولی جریان نمی‌یابد، که باعث می‌شود تغییر پتانسیل غشاء دشوار باشد، بنابراین ثابت زمانی را افزایش می‌دهد. عامل دوم، **ظرفیت غشاء** (C_m)، توانایی غشای سلولی برای ذخیره بار الکتریکی است. وقتی C_m بالا است، ثابت زمانی افزایش می‌یابد، زیرا جریان تزریقی باید اول خازن غشا را تخلیه کند تا بتواند غشاء را دپلاریزه کند. بنابراین زمانی که R_m و C_m بالا باشند، ثابت زمانی بزرگتر است (یعنی بیشتر طول می‌کشد).

ثابت طول (λ) مسافتی از محل تزریق جریان است که در آن پتانسیل به میزان ۶۳ درصد از مقدار اولیه‌اش کاهش یافته است. ثابت طول نشان می‌دهد که تا چه مسافتی یک جریان دپلاریزه کننده در طول عصب گسترش می‌یابد. به عبارت دیگر، هر چه ثابت

^۲ Length constant

^۱ Time constant

این مقاومت غشائی افزایش یافته، جریان را ترجیحاً در طول مسیر کم مقاومت تر داخل آکسون، نسبت به مسیر پرمقاومت عرض غشای آکسون به پیش می‌راند. کاهش ظرفیت غشاء باعث کاهش ثابت زمانی می‌شود؛ بنابراین در بریدگی‌های غلاف میلین (ادامه بحث را ببینید)، غشای آکسون در پاسخ به جریان ورودی سریع تر دپلاریزه می‌شود. اثرات افزایش مقاومت غشاء و کاهش ظرفیت غشاء، با هم، باعث افزایش سرعت هدایت (قاب ۱.۴) می‌شوند.

اگر کل عصب با غلاف لیپیدی میلین پوشیده شده باشد، با این وجود هیچ پتانسیل عملی نمی‌تواند رخ دهد، زیرا هیچ شکاف کم مقاومتی در غشاء وجود ندارد که در آن جریان دپلاریزاسیون بتواند جریان یابد. بنابراین مهم است که توجه داشته باشید که در فواصل ۱ تا ۲ میلی متر، در محل گره‌های رانویه^۱، در غلاف میلین بریدگی‌هایی وجود دارد. در گره‌ها، مقاومت غشائی کم است، جریان می‌تواند در عرض غشاء جریان یابد و پتانسیل‌های عمل می‌توانند رخ دهند. بنابراین هدایت پتانسیل عمل در اعصاب میلینه سریعتر از اعصاب غیر میلینه است، زیرا پتانسیل‌های عمل فاصله زیاد بین یک گره تا گره بعدی را «جهش» می‌کنند، این روند **هدایت جهشی**^۲ نامیده می‌شود.

قاب ۱.۴ فیزیولوژی بالینی: مولتیپل اسکلروزیس^۳

معرفی بیمار. یک زن ۳۲ ساله اولین حمله تاری دید را ۵ سال پیش تجربه کرد. او برای خواندن روزنامه و نوشته‌های ریز روی برچسب‌ها مشکل داشت. بینایی او خودبخود به حال عادی برگشت، اما بعد از گذشت ۱۰ ماه، تاری دید، این بار با علائم دیگری همچون دو بینی، و احساس سوزن سوزن شدن و ضعف شدید در پاهایش عود کرد. او ضعیف‌تر از آن بود که حتی از یک پله بالا برود. او به متخصص مغز و اعصاب ارجاع شد و او دستور داد مجموعه‌ای از آزمایش‌ها انجام شود. تصویربرداری رزونانس مغناطیسی^۴ (MRI) مغز ضایعات مشخصه برای مولتیپل اسکلروزیس را نشان داد. پتانسیل‌های برانگیخته بینایی^۵ تاخیر طولانی شده داشت که مؤید کاهش سرعت هدایت عصبی است. از زمان این تشخیص، او دو بار عود داشته و در حال حاضر با اینترفرون بتا درمان می‌شود.

تفسیر بیماری. پتانسیل‌های عمل در طول فیبرهای عصبی با انتشار جریان‌های موضعی به صورت زیر منتشر می‌شوند: هنگامی که یک پتانسیل عمل رخ می‌دهد، جریان رو به داخل فاز بالارو پتانسیل

عمل، غشاء را در آن محل دپلاریزه می‌کند و قطبیت را معکوس می‌کند (یعنی در این محل، داخل به طور مختصر مثبت می‌شود) سپس این دپلاریزاسیون توسط جریان‌های موضعی به نواحی مجاور در فیبر عصبی گسترش می‌یابد. مهم این است که اگر این جریانهای موضعی یک منطقه مجاور را به آستانه برسانند، یک پتانسیل عمل شلیک می‌شود (یعنی پتانسیل عمل انتشار می‌یابد). سرعت انتشار پتانسیل عمل، سرعت هدایت نامیده می‌شود. هر چه جریانهای موضعی بیشتری بتوانند بدون کاهش (بیان شده به عنوان ثابت طول) گسترش یابند، سرعت هدایت سریع‌تر است. دو عامل اصلی که ثابت طول و به تبع آن سرعت هدایت در اعصاب را افزایش می‌دهند، افزایش قطر عصبی و میلینه شدن هستند.

میلین یک عایق کننده آکسون است که مقاومت غشا را افزایش و ظرفیت غشا را کاهش می‌دهد. با افزایش مقاومت غشائی، جریان مجبور می‌شود در داخل آکسون جریان یافته و جریان کمتری در عرض غشای سلولی از بین می‌رود (افزایش ثابت طول)؛ چون جریان بیشتری در طول آکسون جریان می‌یابد، سرعت هدایت افزایش می‌یابد. با کاهش ظرفیت غشاء، جریان‌های موضعی، غشاء را سریعتر دپلاریزه می‌کنند، که در نتیجه سرعت هدایت افزایش می‌یابد. برای اینکه پتانسیل‌های عمل در اعصاب میلینه هدایت شوند، باید در غلاف میلین بریدگی‌های مکرر (در گره‌های رانویه) وجود داشته باشد، که در آنجا تراکمی از کانال‌های سدیم و پتاسیم وجود دارد. بنابراین در گره، جریانهای یونی که برای پتانسیل عمل لازم است، می‌توانند در عرض غشاء جریان یابند (مثلاً جریان رو به داخل سدیم لازم برای شاخه بالارو پتانسیل عمل). بین گره‌ها، مقاومت غشائی بسیار زیاد است و جریان مجبور است به سرعت در امتداد آکسون عصبی تا گره بعدی جریان یابد، و در اینجا است که پتانسیل عمل بعدی می‌تواند تولید شود. بنابراین مشاهده می‌شود که پتانسیل عمل از یک گره رانویه به بعدی پرش می‌کند. به این حالت هدایت جهشی می‌گویند.

مولتیپل اسکلروزیس شایع ترین بیماری حذف کننده میلین سیستم عصبی مرکزی است. از دست دادن غلاف میلین در اطراف اعصاب باعث کاهش مقاومت غشائی می‌شود که به این معنی است که جریان طی هدایت جریانهای موضعی از عرض غشاء نشت می‌کند. به همین علت جریانهای موضعی وقتی در طول آکسون پیش می‌روند، به سرعت کاهش می‌یابند (کاهش ثابت طول) و، به

^۵ Visual evoked potentials

^۳ Multiple Sclerosis
^۴ Magnetic Resonance Imaging

^۱ Nodes of Ranvier
^۲ Saltatory conduction

دلیل این کاهش، ممکن است برای تولید یک پتانسیل عمل در هنگام رسیدن به گره رانویه بعدی ناکافی باشند.

انتقال سیناپسی و عصبی عضلانی

سیناپس جایگاهی است که اطلاعات را از یک سلول به دیگری انتقال می‌دهد. اطلاعات می‌تواند به صورت الکتریکی (سیناپس الکتریکی) یا از طریق میانجی شیمیایی (سیناپس شیمیایی) انتقال یابد.

انواع سیناپس‌ها

سیناپس الکتریکی

سیناپس الکتریکی اجازه می‌دهد جریان الکتریکی از یک سلول تحریک‌پذیر به بعدی، از طریق مسیرهای کم مقاومت بین سلول‌ها به نام **اتصالات شکافی**^۱ جریان یابد. اتصالات شکافی در عضلات قلبی و برخی از انواع عضلات صاف یافت می‌شوند و باعث هدایت بسیار سریع در این بافت‌ها می‌شوند. به عنوان مثال، هدایت سریع سلول به سلول در عضله بطنی قلب، رحم و مثانه رخ می‌دهد و سلول‌ها در این بافت‌ها به طور همزمان فعال شده و موجب یک طرح انقباضی هماهنگ می‌شوند.

سیناپس شیمیایی

در سیناپس شیمیایی، فاصله ای بین غشای سلولی پیش سیناپسی و غشای سلولی پس سیناپسی وجود دارد که به عنوان **شکاف سیناپسی**^۲ شناخته می‌شود. اطلاعات در عرض شکاف سیناپسی با واسطه میانجی عصبی (ماده ای که از پایانه پیش سیناپسی آزاد می‌شود و به گیرنده‌های پایانه پس سیناپسی متصل می‌شود) انتقال می‌یابد.

وقایع زیر به صورت سری در سیناپس شیمیایی رخ می‌دهند: یک پتانسیل عمل در سلول پیش سیناپسی موجب باز شدن کانال‌های کلسیمی می‌شود. ورود کلسیم به پایانه پیش سیناپسی، میانجی عصبی را که در وزیکول‌های سیناپسی ذخیره شده، به روش اگزوسیتوز آزاد می‌کند. میانجی عصبی در عرض شکاف سیناپسی انتشار یافته، به گیرنده‌های غشای پس سیناپسی متصل شده، و باعث تغییر در پتانسیل غشاء در سلول پس سیناپسی می‌شود.

تغییر پتانسیل غشاء در غشای سلولی پس سیناپسی می‌تواند بر اساس نوع میانجی عصبی که از پایانه عصبی پیش سیناپسی آزاد

می‌شود، تحریکی یا مهارى باشد. اگر میانجی عصبی تحریکی باشد، باعث دپلاریزاسیون سلول پس سیناپسی می‌شود. اگر میانجی عصبی مهارى باشد، باعث هیپرپلاریزاسیون سلول پس سیناپسی می‌شود.

بر خلاف سیناپس‌های الکتریکی، انتقال عصبی در سیناپس‌های شیمیایی **یک طرفه** است (از سلول پیش سیناپسی به سلول پس سیناپسی). **تاخیر سیناپسی**^۳ زمان مورد نیاز برای انجام این مراحل چندگانه در انتقال عصبی شیمیایی است.

اتصال عصبی عضلانی - مثالی از سیناپس شیمیایی

واحدهای حرکتی

نورون‌های حرکتی^۴ عصب‌هایی هستند که فیبرهای عضلانی را عصبدهی می‌کنند. یک **واحد حرکتی**^۵ شامل یک نورون حرکتی و فیبرهای عضلانی است که آنها را عصبدهی می‌کند. واحدهای حرکتی به طور قابل توجهی از نظر اندازه متفاوت هستند: یک نورون حرکتی ممکن است چند فیبر عضلانی یا هزاران فیبر عضلانی را فعال کند. قابل پیش بینی است که واحدهای حرکتی کوچک در فعالیت‌های حرکتی ظریف (مانند تغییر حالت‌های چهره) دخیل بوده و واحدهای حرکتی بزرگ در فعالیت‌های عضلانی حجیم (مانند عضله چهارسر هنگام دویدن) دخیل هستند.

روند رویدادها در اتصال عصبی عضلانی

سیناپس بین یک نورون حرکتی و یک فیبر عضلانی، **اتصال عصبی عضلانی**^۶ نامیده می‌شود (شکل ۱۰۱۶). یک پتانسیل عمل در نورون حرکتی، یک پتانسیل عمل در فیبرهای عضلانی که عصبدهی می‌کند، ایجاد می‌کند که به ترتیب زیر صورت می‌گیرد: شماره مراحل با شماره‌های داخل دایره در شکل ۱۰۱۶ ارتباط دارند.

۱. پتانسیل‌های عمل، همانطور که قبلاً شرح داده شد، در طول نورون حرکتی منتشر می‌شوند. جریان‌های موضعی مناطق مجاور را تا آستانه دپلاریزه می‌کنند. در نهایت، پایانه پیش سیناپسی دپلاریزه می‌شود، و این دپلاریزاسیون باعث باز شدن **کانال‌های کلسیمی** ولتاژی در غشای پیش سیناپسی می‌شود.

۲. هنگامی که این کانال‌های کلسیمی باز شوند، نفوذپذیری به کلسیم در پایانه پیش سیناپسی افزایش می‌یابد و کلسیم در جهت شیب الکتروشیمیایی به داخل پایانه جریان می‌یابد.

^۵ Motor unit

^۶ Neuromuscular junction

^۳ Synaptic delay

^۴ Motoneurons

^۱ Gap junctions

^۲ Synaptic cleft

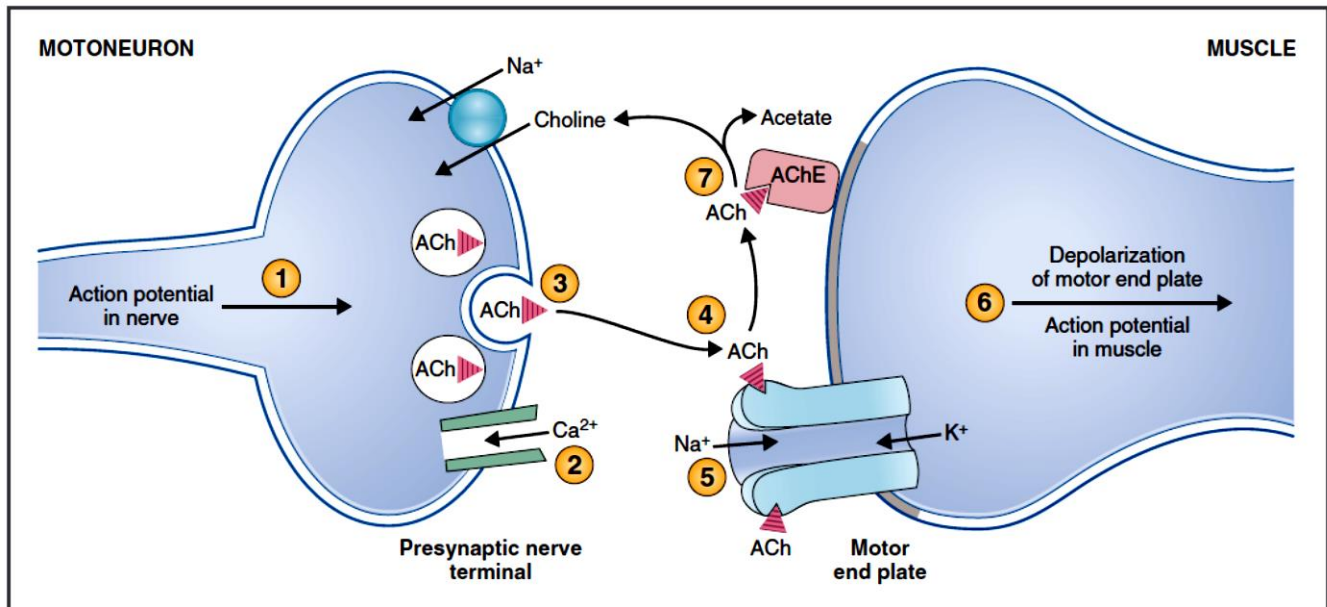


Fig. 1.16 Sequence of events in neuromuscular transmission. 1, Action potential travels down the motoneuron to the presynaptic terminal. 2, Depolarization of the presynaptic terminal opens Ca^{2+} channels, and Ca^{2+} flows into the terminal. 3, Acetylcholine (ACh) is extruded into the synapse by exocytosis. 4, ACh binds to its receptor on the motor end plate. 5, Channels for Na^{+} and K^{+} are opened in the motor end plate. 6, Depolarization of the motor end plate causes action potentials to be generated in the adjacent muscle tissue. 7, ACh is degraded to choline and acetate by acetylcholinesterase (AChE); choline is taken back into the presynaptic terminal on an Na^{+} -choline cotransporter.

سدیمی و پتاسیمی است. هنگامی که تغییر شکل فضایی رخ می‌دهد، هسته مرکزی کانال باز می‌شود و نفوذ پذیری صفحه پایانه حرکتی به هر دو یون سدیم و پتاسیم افزایش می‌یابد.

۵. وقتی این کانال‌ها باز می‌شوند، هر دو یون سدیم و پتاسیم در جهت شیب الکتروشیمیایی خودشان جریان می‌یابند، سدیم به داخل صفحه پایانه و پتاسیم به سمت خارج حرکت می‌کند، هر یون تلاش می‌کند تا پتانسیل صفحه پایانه EPP را به پتانسیل تعادل خودش برساند. در واقع، اگر هیچ کانال یونی دیگری در صفحه پایانه حرکتی وجود نداشت، صفحه پایانه به مقدار حدود نیمه‌راه بین پتانسیل‌های تعادل سدیم و پتاسیم یا تقریباً صفر میلی‌ولت دیپلاریزه می‌شد. (در این مورد، صفر یک عدد جادویی نیست - به سادگی اتفاق می‌افتد که مقدار میانه بین دو پتانسیل تعادل باشد.) با این حال، در عمل، به دلیل اینکه کانال‌های یونی دیگری که پتانسیل غشا را تحت تاثیر قرار می‌دهند در صفحه پایانه وجود دارند، صفحه پایانه حرکتی تنها تا حدود -50 mV دیپلاریزه می‌شود که EPP است. این EPP یک پتانسیل عمل نیست، بلکه تنها یک دیپلاریزاسیون موضعی صفحه پایانه حرکتی تخصص عمل یافته است.

محتوای تنها یک وزیکول سیناپسی، کمترین تغییر ممکن را در پتانسیل غشای صفحه پایانه حرکتی ایجاد می‌کند، که پتانسیل

۳. برداشت کلسیم در پایانه باعث آزادسازی میانجی عصبی استیل‌کولین (ACh) می‌شود که قبلاً تولید و در وزیکول‌های سیناپسی ذخیره شده است. برای آزاد کردن استیل‌کولین، وزیکول‌های سیناپسی به غشای پلاسمایی چسبیده و محتویاتشان را به شکاف سیناپسی اگزوسیتوز می‌کنند.

استیل‌کولین از استیل کوآنزیم A (استیل CoA) و کولین، توسط آنزیم کولین استیل ترانسفراز تشکیل می‌شود (شکل ۱.۱۷). استیل‌کولین در وزیکول‌ها همراه با ATP و پروتئوگلیکان برای رهاش بعدی ذخیره می‌شود. در هنگام تحریک، تمام محتوای یک وزیکول سیناپسی به شکاف سیناپسی آزاد می‌شود. کوچکترین مقدار احتمالی استیل‌کولین که می‌تواند آزاد شود، محتوای یک وزیکول سیناپسی است (یک کوانتوم)، و به همین علت، گفته می‌شود انتشار استیل‌کولین کوانتال است.

۴. استیل‌کولین در عرض شکاف سیناپسی به سمت غشاء پس‌سیناپسی انتشار می‌یابد. این منطقه تخصصی فیبر عضلانی، صفحه پایانه حرکتی^۱ است که حاوی گیرنده‌های نیکوتینی برای استیل‌کولین است. استیل‌کولین به زیر واحدهای آلفای گیرنده نیکوتینی متصل می‌شود و باعث یک تغییر شکل فضایی می‌شود. مهم است که توجه داشته باشیم که گیرنده نیکوتینی استیل‌کولین نمونه ای از یک کانال یونی لیگاندی است: همچنین یک کانال

TABLE 1.3 Agents Affecting Neuromuscular Transmission

Example	Action	Effect on Neuromuscular Transmission
Botulinus toxin	Blocks ACh release from presynaptic terminals	Total blockade, paralysis of respiratory muscles, and death
Curare	Competes with ACh for receptors on motor end plate	Decreases size of EPP; in maximal doses produces paralysis of respiratory muscles and death
Neostigmine	AChE inhibitor (anticholinesterase)	Prolongs and enhances action of ACh at motor end plate
Hemicholinium	Blocks reuptake of choline into presynaptic terminal	Depletes ACh stores from presynaptic terminal

ACh, Acetylcholine; AChE, acetylcholinesterase; EPP, end plate potential.

عوامل مؤثر بر عملکرد عصبی-عضلانی

عوامل متعددی در فعالیت طبیعی اتصال عصبی-عضلانی تداخل می‌کنند و مکانیسم عمل آنها با در نظر گرفتن مراحل انتقال عصبی-عضلانی به آسانی قابل درک است (جدول ۱.۳؛ شکل ۱.۱۶).

♦ **توکسین بوتولینوس**^۲ رهائش استیل‌کولین را از پایانه‌های پیش‌سیناپسی مسدود می‌کند و باعث توقف کامل انتقال عصبی-عضلانی، فلج عضله اسکلتی و در نهایت مرگ در اثر نارسایی تنفسی می‌شود.

♦ **کورار**^۳ با استیل‌کولین برای گیرنده‌های نیکوتینی روی صفحه پایانه حرکتی رقابت نموده و اندازه EPP را کاهش می‌دهد. هنگامی که کورار در دوزهای بالا تجویز می‌شود، باعث فلج و مرگ می‌شود. **دی-توبوکورارین**^۴، که یک نوع کورار است، به صورت درمانی برای شل کردن عضلات اسکلتی در طی بیهوشی استفاده می‌شود. یک ماده مرتبط به نام **آلفا-بونگاروتوکسین**^۵ به طور غیر قابل برگشت به گیرنده‌های استیل‌کولین متصل می‌شود. اتصال آلفا-بونگاروتوکسین رادیواکتیو یک ابزار تجربی برای اندازه‌گیری تراکم گیرنده‌های استیل‌کولین در صفحه پایانه حرکتی است.

♦ **مهارکننده‌های استیل‌کولین استراز**^۶ (آنتی‌کولین استرازاها) از قبیل **نئوستیگمین**^۷ از تخریب استیل‌کولین در شکاف سیناپسی جلوگیری می‌کنند و باعث افزایش فعالیت استیل‌کولین در صفحه‌ی موتور می‌شوند. مهارکننده‌های استیل‌کولین استراز می‌توانند در درمان **میاستنی گراو**^۸، بیماری‌ای که با ضعف عضلانی اسکلتی و خستگی مشخص می‌شود و در آن گیرنده‌های استیل‌کولین توسط آنتی‌بادی‌ها مسدود می‌شوند (قاب ۱.۵)، مورد استفاده قرار گیرند.

مینیاتوری صفحه پایانه^۱ (MEPP) نامیده می‌شود. MEPPها جمع می‌شوند تا EPP کامل ایجاد کنند. بروز خود به خودی MEPPها ماهیت کوانتومی رهائش استیل‌کولین را در اتصال عصبی-عضلانی تایید می‌کند.

هر MEPP، که نماینده محتوای یک وزیکول سیناپسی است، صفحه پایانه حرکتی را حدود 0.4 mV دپلاریزه می‌کند. یک EPP ضربی از این واحدهای 0.4 mV دپلاریزاسون است. چه مقدار از این کوانتاها لازم است که صفحه پایانه حرکتی را تا EPP دپلاریزه کند؟ از آنجا که صفحه پایانه حرکتی باید از پتانسیل استراحتش که 90 mV است تا پتانسیل آستانه 50 mV دپلاریزه شود، بنابراین باید 40 mV دپلاریزه گردد. 40 mV دپلاریزاسیون نیاز به ۱۰۰ کوانتا دارد (زیرا هر کوانتوم یا وزیکول، صفحه پایانه حرکتی را 0.4 mV دپلاریزه می‌کند).

۶. سپس دپلاریزاسیون صفحه پایانه حرکتی (EPP) توسط جریان‌های موضعی در غشای عضلانی مجاور گسترش می‌یابد، که به آستانه رسیده و پتانسیل عمل شلیک می‌کنند. اگرچه صفحه پایانه حرکتی خود قادر به ایجاد پتانسیل عمل نیست، اما به اندازه کافی دپلاریزه می‌شود تا در غشای معمولی مجاور در سلول عضلانی این روند را آغاز کند. پتانسیل‌های عمل به وسیله ادامه این روند در طول فیبر عضلانی منتشر می‌شوند.

۷. این EPP در صفحه پایانه حرکتی هنگامی متوقف می‌شود که استیل‌کولین توسط استیل‌کولین استراز (AChE) به کولین و اسات تجزیه شود. تقریباً ۵۰٪ کولین به وسیله هم انتقالی سدیم-کولین به پایانه پیش‌سیناپسی بازگردانده می‌شود تا دوباره برای تولید استیل‌کولین جدید استفاده شود.

Neostigmine ^۷

Myasthenia gravis ^۸

D-Tubocurarine ^۴

α -bungarotoxin ^۵

AChE inhibitors ^۶

Miniature end plate potential ^۱

Botulinus toxin ^۲

Curare ^۳

♦ **همی کولینیوم^۱** بازجذب کولین به پایانه‌های پیش‌سیناپسی را مهار می‌کند، بنابراین ذخایر کولین در پایانه نورون حرکتی را کاهش داده و سنتز استیل کولین را کاهش می‌دهد.

انواع آرایه سیناپسی

انواع مختلفی از رابطه بین ورودی به یک سیناپس (عنصر پیش‌سیناپسی) و خروجی آن (عنصر پس‌سیناپسی) وجود دارد: یک به یک، یک به چند یا چند به یک.

♦ **سیناپس یک به یک.** اتصال عصبی عضلانی نمونه‌ای از سیناپس یک به یک است (۱۰۱۶). یک پتانسیل عمل در سلول پیش‌سیناپسی، نورون حرکتی، منجر به یک پتانسیل عمل در سلول پس‌سیناپسی، فیبر عضلانی، می‌شود.

♦ **سیناپس‌های یک به چند.** سیناپس یک به چند غیر معمول است، اما به عنوان مثال، در سیناپس نورون حرکتی روی سلول‌های رنشاو^۲ نخاع یافت می‌شود. یک پتانسیل عمل در سلول پیش‌سیناپسی، نورون حرکتی، موجب رگباری از پتانسیل عمل در سلول پس‌سیناپسی می‌شود. این آرایه موجب تقویت فعالیت می‌شود.

♦ **سیناپس‌های چند به یک.** سیناپس چند به یک در سیستم عصبی بسیار شایع است. در این سیناپس، پتانسیل عمل در سلول پیش‌سیناپسی برای تولید پتانسیل عمل در سلول پس‌سیناپسی کافی نیست. در عوض، تعداد زیادی سلول پیش‌سیناپسی روی سلول پس‌سیناپسی همگرا می‌شوند، این ورودی‌ها جمع می‌شوند و مجموع ورودی‌ها تعیین می‌کند که آیا سلول پس‌سیناپسی یک پتانسیل عمل شلیک خواهد کرد.

قاب ۱.۵ فیزیولوژی بالینی: میاستنی گراو

معرفی بیمار. دختر ۱۸ ساله دانشجو به مرکز بهداشت دانشجویی مراجعه و از ضعف پیشرونده شکایت دارد. او گزارش می‌دهد که گاهی اوقات پلک‌هایش "می‌افتد" و حتی هنگام انجام کارهای عادی روزمره مانند زدن موهایش، به سرعت خسته می‌شود. او در هنگام بالارفتن از یک راه پله چندین بار افتاده است. این علائم با استراحت بهبود می‌یابد. پزشک، آزمایش خون درخواست می‌کند که سطح بالای آن‌آنتی‌بادی‌های ضد گیرنده‌های استیل کولین را نشان می‌دهد. مطالعات تحریک عصبی، کاهش پاسخ ماهیچه اسکلتی به تحریک مکرر نورون حرکتی را نشان می‌دهد. برای این

بیمار میاستنی گراو تشخیص داده شده و با داروی پیریدوستیگمین درمان می‌شود. او پس از درمان، بازگشت قدرت عضلانی را گزارش می‌کند.

تفسیر بیماری. این زن جوان مبتلا به میاستنی گراو کلاسیک است. در شکل خودایمنی بیماری، آن‌تی بادی ضد گیرنده‌های استیل کولین در صفحات پایانه حرکتی عضله اسکلتی تولید می‌شود. علائم ضعف عضلانی شدید او (عضلات چشم، دست‌ها و پاها) با وجود آن‌تی بادی‌هایی که گیرنده‌های استیل کولین را مهار می‌کنند، قابل توجه هستند. اگر چه استیل کولین در مقادیر طبیعی از پایانه‌های نورون حرکتی آزاد می‌شود، اتصال استیل کولین به گیرنده‌های آن در صفحات پایانه حرکتی مختل می‌شود.

از آنجا که استیل کولین نمی‌تواند متصل شود، دپلاریزاسیون صفحه پایانه حرکتی (EPP) رخ نمی‌دهد و پتانسیل عمل طبیعی نمی‌تواند در عضله اسکلتی ایجاد شود. ضعف عضلانی و خستگی مفرط ایجاد می‌شود.

درمان. درمان بیمار مبتلا به میاستنی گراو بستگی به درک روشنی از فیزیولوژی اتصال عصبی عضلانی دارد. از آنجا که این وضعیت بیمار با تجویز پیریدوستیگمین (یک مهارکننده استیل کولین استراز طولانی اثر) بهبود یافته است، موفقیت درمان این بیماری تشخیص میاستنی گراو را تایید کرد. استیل کولین استراز در صفحه پایانه حرکتی به طور معمول استیل کولین را کاهش می‌دهد (یعنی، استیل کولین استراز عمل استیل کولین را خاتمه می‌دهد). با مهار آنزیم تجزیه کننده استیل کولین توسط پیریدوستیگمین، سطوح استیل کولین در اتصال عصبی عضلانی در سطح بالا نگهداری می‌شود و طول مدت زمان لازم برای استیل کولین برای فعال کردن گیرنده‌های آن در صفحه پایانه حرکتی را افزایش می‌دهد. بنابراین علیرغم مهار بسیاری از گیرنده‌های استیل کولین توسط آن‌تی بادی‌ها، EPP طبیعی‌تری در فیبر عضله می‌تواند تولید شود.

ورودی سیناپس-پتانسیل‌های پس‌سیناپسی

تحریکی و مهاری

آرایه سیناپسی چند به یک، پیکربندی رایجی است که در آن سلول‌های پیش‌سیناپسی متعدد، با ورودی‌های تحریکی یا مهاری، روی یک سلول پس‌سیناپسی همگرا می‌شوند. سلول پس‌سیناپسی تمام اطلاعات همگرا را جمع می‌کند، و اگر مجموع ورودی برای

میانجی‌های عصبی مهارى گاما آمینوبوتیریک اسید و گلیسین هستند.

تجمع اطلاعات سیناپسى

این اطلاعات پیش‌سیناپسى که به سیناپس وارد می‌شوند ممکن است به یکی از دو روش، فضایی یا زمانی تجمع شوند.

جمع فضایی

جمع فضایی^۳ هنگامی رخ می‌دهد که دو یا چند ورودی پیش‌سیناپسى به طور همزمان به یک سلول پس‌سیناپسى می‌رسند. اگر هر دو ورودی تحریکی باشند، با هم ترکیب شده و دپلاریزاسیونی بیشتر از هر ورودی به تنهایی تولید می‌کنند. اگر یک ورودی تحریکی و دیگری مهارى باشد، یکدیگر را خنثی خواهند کرد. حتی اگر ورودی‌ها روی جسم سلول عصبی دور از هم باشند نیز جمع فضایی می‌تواند رخ دهد، زیرا EPSPها و IPSPها به سرعت در غشاء سلولی هدایت می‌شوند.

جمع زمانی

جمع زمانی^۴ هنگامی رخ می‌دهد که دو ورودی پیش‌سیناپسى روی سلول پس‌سیناپسى با توالی سریع می‌رسند. از آنجا که ورودی‌ها همپوشانی زمانی دارند، جمع می‌شوند.

رساندن سلول پس‌سیناپسى به آستانه کافی باشد، یک پتانسیل عمل شلیک خواهد کرد.

پتانسیل‌های پس‌سیناپسى تحریکی

پتانسیل‌های پس‌سیناپسى تحریکی^۱ (EPSPs) ورودی‌های سیناپسى است که سلول پس‌سیناپسى را دپلاریزه نموده، پتانسیل غشاء را به آستانه نزدیکتر و احتمال شلیک یک پتانسیل عمل را افزایش می‌دهند. EPSPها بوسیله باز کردن کانال‌های سدیمی و پتاسیمی، مشابه گیرنده نیکوتینی استیل‌کولین، تولید می‌شوند. پتانسیل غشاء به مقداری تقریباً بین پتانسیل تعادل سدیم و پتاسیم یا صفر mV میل می‌کند که یک حالت دپولاریزه است. میانجی‌های عصبی تحریکی شامل استیل‌کولین، نوراپینفرین، اپینفرین، دوپامین، گلوآمات و سروتونین هستند.

پتانسیل‌های پس‌سیناپسى مهارى

پتانسیل‌های پس‌سیناپسى مهارى^۲ (IPSPs) ورودی‌های سیناپسى هستند که سلول پس‌سیناپسى را هیپرپلاریزه می‌کنند و پتانسیل غشاء را از آستانه دور نموده و احتمال شلیک یک پتانسیل عمل را کاهش می‌دهند. IPSPها با باز کردن کانال‌های کلر تولید می‌شوند. پتانسیل غشاء به سمت پتانسیل تعادل کلر (حدود -90 mV)، که یک حالت هیپرپولاریزه است، میل می‌کند.

TABLE 1.4 Classification of Neurotransmitter substances

Choline Esters	Biogenic Amines	Amino Acids	Neuropeptides
Acetylcholine (ACh)	Dopamine	γ -Aminobutyric acid (GABA)	Adrenocorticotropin (ACTH)
	Epinephrine	Glutamate	Cholecystokinin
	Histamine	Glycine	Dynorphin
	Norepinephrine		Endorphins
	Serotonin		Enkephalins
			Gastrin-releasing peptide (GRP)
			Glucose-dependent insulinotropic peptide (GIP)
			Glucagon
			Neurophysin II
			Neurotensin
			Oxytocin
			Secretin
			Somatostatin
			Substance P
			Thyrotropin-releasing hormone (TRH)
			Vasopressin, or antidiuretic hormone (ADH)
			Vasoactive intestinal peptide (VIP)

^۳ Spatial summation

^۴ Temporal summation

^۱ Excitatory postsynaptic potentials

^۲ Inhibitory postsynaptic potentials

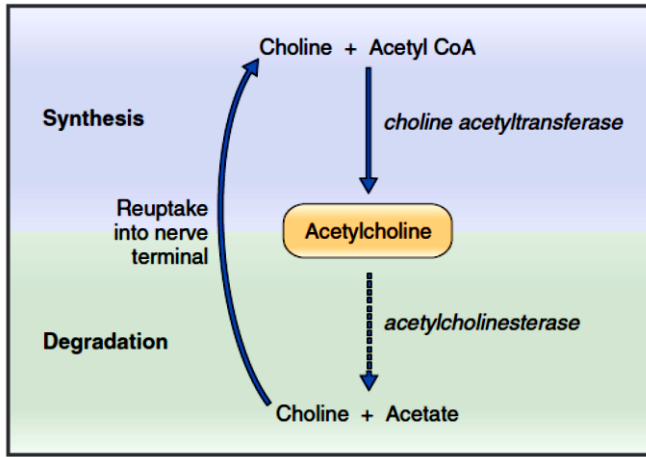


Fig. 1.17 Synthesis and degradation of acetylcholine. Acetyl CoA, Acetyl coenzyme A.

عصبی پاراسمپاتیک و از همه نورونهای پیش‌عقدی در سیستم عصبی سمپاتیک رها می‌شود. همچنین میانجی عصبی است که از نورونهای پیش‌سیناپسی مدولای آدرنال رها می‌شود.

شکل ۱.۱۷ مسیرهای تولید و تجزیه استیل‌کولین را نشان می‌دهد. در پایانه پیش‌سیناپسی، کولین و استیل‌کوانتریم A ترکیب شده و استیل‌کولین را می‌سازند، که این واکنش توسط کولین استیل ترانسفراز کاتالیز می‌شود. هنگامی که استیل‌کولین از پایانه عصبی پیش‌سیناپسی آزاد می‌شود، به سمت غشای پس‌سیناپسی انتشار می‌یابد، و در آنجا به گیرنده‌های نیکوتینی استیل‌کولین متصل شده و آن را فعال می‌کند. در غشای پس‌سیناپسی استیل‌کولین استراز وجود دارد، که استیل‌کولین را به کولین و استات تجزیه می‌کند. این تخریب عمل استیل‌کولین را در غشای پس‌سیناپسی متوقف می‌کند. تقریباً نیمی از کولین که از تخریب استیل‌کولین آزاد می‌شود، به پایانه پیش‌سیناپسی منتقل می‌شود تا مجدداً برای سنتز استیل‌کولین جدید مورد استفاده قرار گیرد.

نوراپینفرین، اپینفرین و دوپامین

نوراپینفرین، اپینفرین، و دوپامین، اعضای یک خانواده از آمین‌های بیوژنیک هستند: آنها یک پیش‌ساز مشترک، به نام تیروزین و یک مسیر بیوسنتز مشترک دارند (شکل ۱.۱۸). تیروزین به وسیله تیروزین هیدروکسیلاز به ال-دوپا تبدیل می‌شود و ال-دوپا به وسیله دوپا دکربوکسیلاز به دوپامین تبدیل می‌شود. اگر دوپامین بتا-هیدروکسیلاز در وزیکول‌های متراکم کوچک پایانه عصبی وجود داشته باشد، دوپامین به نوراپینفرین تبدیل می‌شود. اگر فنیل اتانولامین-ان-متیل ترانسفراز (PNMT) وجود داشته باشد (همراه

سایر پدیده‌هایی که فعالیت سیناپسی را تغییر

می‌دهند

تسهیل^۱، افزایش^۲ و تقویت پس از کزاز^۳، پدیده‌هایی هستند که ممکن است در سیناپس رخ دهند. در این موارد، تحریک مکرر باعث می‌شود که پاسخ سلول پس‌سیناپسی بیشتر از حد انتظار باشد. اعتقاد بر این است که مکانیزم پایه مشترک، افزایش رهائش میانجی عصبی در سیناپس است، که احتمالاً ناشی از انباشت کلسیم در پایانه پیش‌سیناپسی است. **تقویت بلند مدت**^۴ در ذخیره سازی خاطرات رخ می‌دهد و شامل افزایش رهائش میانجی عصبی از پایانه‌های پیش‌سیناپسی و افزایش حساسیت غشاهای پس‌سیناپسی به میانجی می‌شود.

خستگی سیناپسی^۵ ممکن است هنگامی رخ دهد که تحریک مکرر پاسخی کوچکتر از آنچه انتظار می‌رود در سلول پس‌سیناپسی ایجاد کند، که احتمالاً ناشی از تخلیه ذخایر میانجی عصبی در پایانه پیش‌سیناپسی است.

میانجی‌های عصبی

انتقال اطلاعات در سیناپس شیمیایی شامل رهائش یک میانجی عصبی از یک سلول پیش‌سیناپسی، انتشار در عرض شکاف سیناپسی و اتصال میانجی عصبی به گیرنده‌های ویژه در غشای پس‌سیناپسی برای ایجاد تغییر در پتانسیل غشاء است.

معیارهای زیر برای شناسایی رسمی یک ماده به عنوان یک میانجی عصبی استفاده می‌شود: ماده باید در سلول پیش‌سیناپسی ساخته شود؛ ماده باید در اثر تحریک از سلول پیش‌سیناپسی رهائش یابد؛ و اگر ماده به صورت برونزاد در غلظت فیزیولوژیک روی غشای پس‌سیناپسی ریخته شود، پاسخ سلول پس‌سیناپسی باید مشابه پاسخ *in vivo* باشد.

مواد میانجی عصبی را می‌توان به دسته‌های زیر تقسیم نمود: استیل‌کولین، آمین‌های بیوژنیک، اسیدهای آمینه و نوروپپتیدها (جدول ۱.۴).

استیل‌کولین

نقش استیل‌کولین به عنوان یک میانجی عصبی به دلایل مختلف حیاتی است. استیل‌کولین تنها میانجی عصبی است که در اتصال عصبی عضلانی استفاده می‌شود. این میانجی عصبی از تمام نورون‌های پیش‌عقدی و بیشتر نورون‌های پس‌عقدی در سیستم

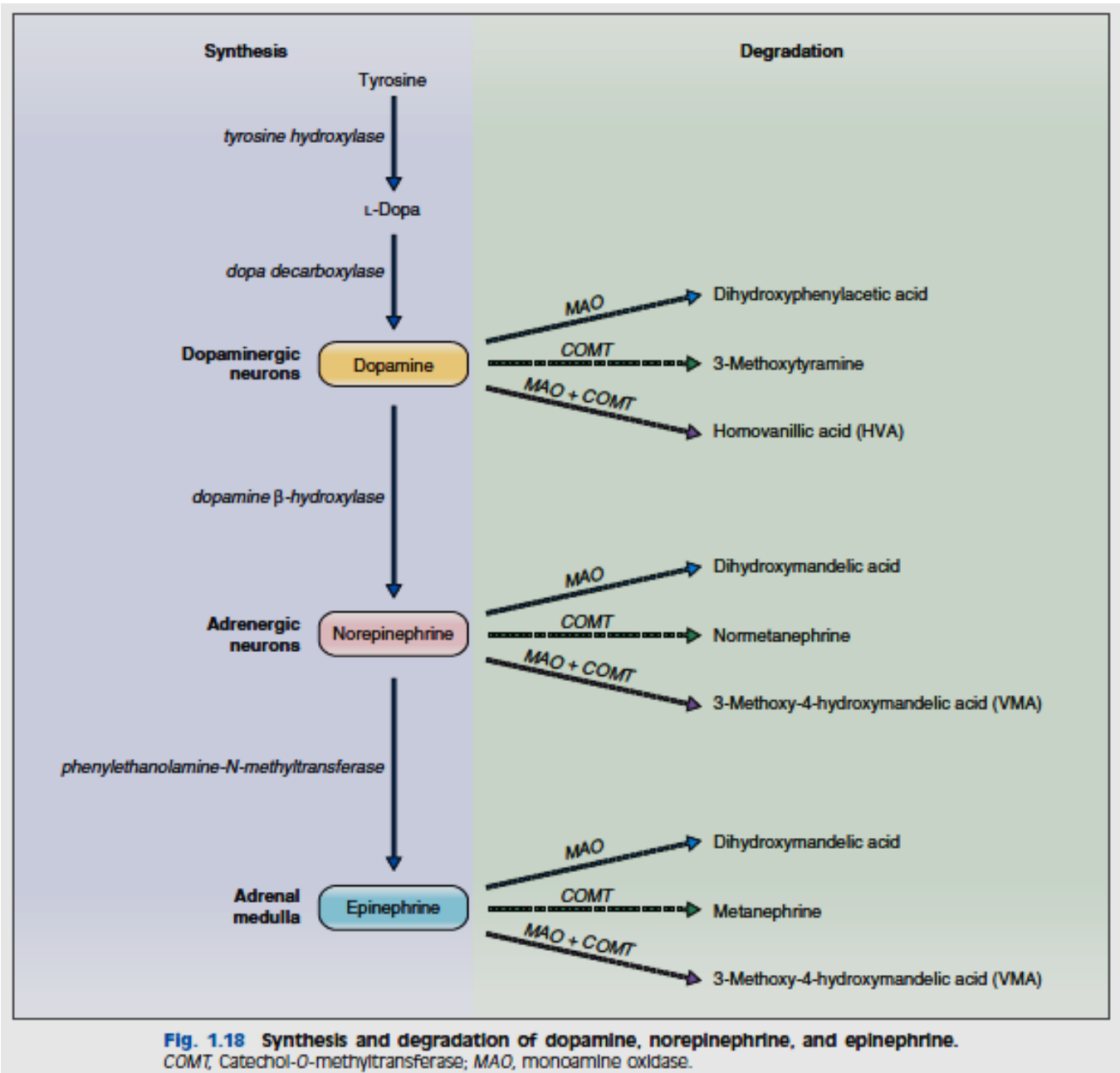
^۵ Synaptic fatigue

^۲ Post-tetanic potentiation

^۱ Facilitation

^۴ Long-term potentiation

^۲ Augmentation



تخریب دوپامین، نوراپینفرین و اپینفرین به مواد غیر فعال از طریق دو آنزیم: کاتکول-او-متیل ترانسفراز^۱ (COMT) و مونوآمین اکسیداز (MAO) انجام می‌شود. COMT، که یک آنزیم متیلاسیون است، در پایانه‌های عصبی یافت نمی‌شود، اما به طور گسترده در سایر بافت‌ها از جمله کبد وجود دارد. MAO در پایانه‌های عصبی پیش‌سیناپسی قرار دارد و دآمیناسیون اکسیداتیو را کاتالیز می‌کند. اگر قرار باشد یک میانجی عصبی توسط MAO تخریب شود، باید این میانجی عصبی از سیناپس بازجذب شود.

هر یک از آمین‌های بیوژنیک می‌تواند توسط MAO به تنهایی، توسط COMT به تنهایی، یا با هر دو MAO و COMT (با هر ترتیبی) تجزیه شود. بنابراین از هر میانجی عصبی سه محصول تجزیه امکانپذیر است و معمولاً این محصولات از طریق ادرار دفع

با اس-آدنوزیل متیونین به عنوان دهنده متیل، آنگاه نوراپینفرین متیله شده و اپینفرین تشکیل می‌شود.

میانجی ویژه عصبی ترشح شده وابسته به این است که کدام بخش یا بخش‌های مسیر آنزیمی در یک نوع خاص از عصب یا غده وجود دارد. بنابراین **نورونهای دوپامینرژیک** دوپامین را ترشح می‌کنند؛ زیرا پایانه عصبی پیش‌سیناپسی حاوی تیروزین هیدروکسیلاز و دوپا دکربوکسیلاز بوده، و فاقد آنزیم‌های دیگر است. **نورونهای آدرنرژیک** نوراپینفرین ترشح می‌کنند، زیرا آنها علاوه بر تیروزین هیدروکسیلاز و دوپا دکربوکسیلاز، حاوی دوپامین بتا-هیدروکسیلاز بوده، اما فاقد PNMT هستند. **بخش مرکزی آدرنال** حاوی مسیر کامل آنزیمی است؛ در نتیجه عمدتاً اپینفرین ترشح می‌کند.

^۱ Catechol-O-methyltransferase

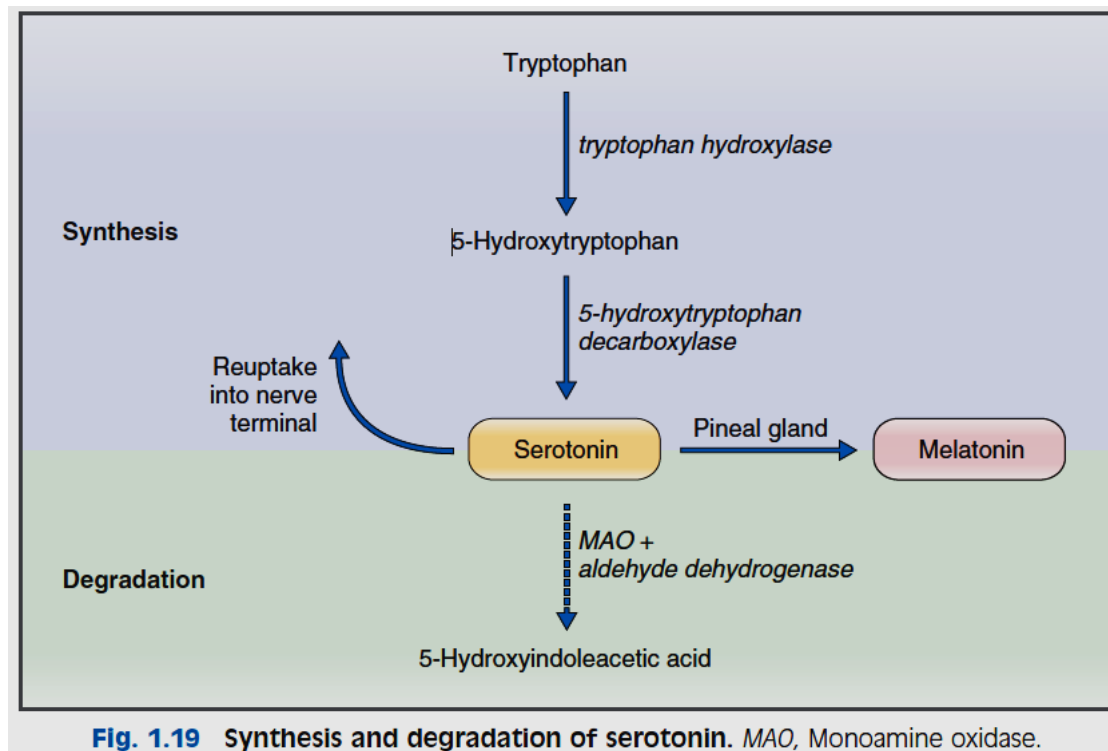


Fig. 1.19 Synthesis and degradation of serotonin. MAO, Monoamine oxidase.

گیرنده‌های یونوتروپیک یا کانال‌های یونی لیگاندی هستند که شامل گیرنده NMDA (ان-متیل-دی-آسپارات) است که به طور گسترده در سراسر سیستم عصبی مرکزی توزیع شده است. نوع چهارم شامل گیرنده‌های متابوتروپیک است که از طریق پروتئین‌های هتروتریمیک متصل به گوانوزین تری فسفات (GTP) (پروتئین G) با کانال‌های یونی جفت می‌شوند.

گلیسین

گلیسین، یک اسید آمینه بوده، و میانجی عصبی مهمی است که در نخاع و ساقه مغز یافت می‌شود. مکانیسم عمل آن افزایش رسانایی غشاء سلول پس‌سیناپسی به کلر است. با افزایش رسانایی به کلر، پتانسیل غشاء به پتانسیل تعادل کلر نزدیک می‌شود. بنابراین غشای سلول پس‌سیناپسی هیپرپلاریزه یا مهار می‌شود.

گاما-آمینوبوتیریک اسید (GABA)

GABA یک اسید آمینه و میانجی عصبی مهمی است که به طور گسترده در سیستم عصبی مرکزی در نورون‌های گاباژیک توزیع شده است. GABA از اسید گلوتامیک، به وسیله آنزیمی که منحصر به نورون‌های GABAergic است به نام گلوتامیک اسید دکربوکسیلاز، ساخته می‌شود (شکل ۱.۲۰). پس از آزاد شدن از اعصاب پیش‌سیناپسی و عمل آن روی غشای سلولی پس‌سیناپسی، GABA می‌تواند یا به ترمینال پیش‌سیناپسی بازگردانده شود یا به وسیله گابا ترانس‌آمیناز برای ورود به چرخه اسید سیتریک

می‌شوند (۱.۸). متابولیت اصلی نوراپینفرین، نورمتانفرین است. متابولیت اصلی اپینفرین، متانفرین است. هردو نوراپینفرین و اپینفرین به ۳-متوکسی-۴-هیدروکسی مندلیک اسید^۱ (VMA) تجزیه می‌شوند.

سروتونین

سروتونین، یک آمین بیوژنیک دیگر، از تریپتوفان در نورونهای سروتونرژیک در مغز و دستگاه گوارش تولید می‌شود (شکل ۱.۱۹). بعد از رهائش آن از نورونهای پیش‌سیناپسی سروتونین ممکن است دست نخورده به پایانه عصبی بازگردد، یا ممکن است در پایانه پیش‌سیناپسی توسط MAO به ۵-هیدروکسی ایندول استیک اسید تجزیه شود. علاوه بر این، در غدد پینه آل سروتونین به عنوان پیش‌ساز برای ملاتونین عمل می‌کند.

هیستامین

هیستامین، یک آمین بیوژنیک است که از هیستیدین سنتز می‌شود که توسط هیستیدین دکربوکسیلاز کاتالیز می‌شود. هیستامین در نورونهای هیپوتالاموس و همچنین در بافت‌های غیرعصبی مانند سلول‌های ماست^۲ دستگاه گوارش وجود دارد

گلوتامات

گلوتامات، یک اسید آمینه بوده و میانجی عصبی تحریک کننده در سیستم عصبی مرکزی است. نقش مهمی در نخاع و مخچه بازی می‌کند. چهار نوع از گیرنده‌های گلوتامات وجود دارند. سه نوع آنها

^۲ Mast cells

^۱ 3-methoxy-4-hydroxymandelic acid

نیتریک اکساید

اکسید نیتروژن (NO) یک میانجی نورونی مهار کننده کوتاه اثر در دستگاه گوارش و سیستم عصبی مرکزی است. در پایانه‌های عصبی پیش‌سیناپسی، آنزیم NO سنتاز آرژینین را به سیتروکالین و NO تبدیل می‌کند. سپس، NO، یک گاز نفوذپذیر، (به جای بسته بندی معمول میانجی عصبی در وزیکول سیناپسی و آزاد شدن توسط اگزوسیتوز) به سادگی از پایانه پیش‌سیناپسی به سمت سلول هدف انتشار می‌یابد. علاوه بر نقش میانجی عصبی، NO همچنین در انتقال سیگنال گوانیلیل سیکلاز در انواع مختلفی از بافتها از جمله عضلات صاف عروقی عمل می‌کند (فصل ۴ را ببینید).

نوروپیتیدها

یک لیست طولانی و در حال رشد از نوروپیتیدها وجود دارد که به عنوان نورومودولاتورها، نوروهورمون‌ها و میانجی‌های عصبی عمل می‌کنند (جدول ۱.۴).

♦ **نورومودولاتورها** موادی هستند که بر روی سلول پیش‌سیناپسی عمل می‌کنند تا مقدار میانجی عصبی که در پاسخ به تحریک رها می‌شود را تغییر دهند. از طرفی، یک نورومودولاتور ممکن است همراه با یک میانجی عصبی رها شده و پاسخ سلول پس‌سیناپسی به میانجی عصبی را تغییر دهد.

♦ **نوروهورمون‌ها**، مانند هورمون‌های دیگر، از سلول‌های ترشحی (در این موارد، نورون‌ها) در خون رها می‌شوند تا در یک محل دور عمل کنند.

♦ در موارد متعددی، **نوروپیتیدها** همراه با میانجی‌های عصبی کلاسیک بسته‌بندی شده و از وزیکول‌های پیش‌سیناپسی ترشح می‌شوند. به عنوان مثال، پپتید روده‌ای فعال کننده رگ^۱ (VIP)، به ویژه در نورون‌های دستگاه گوارش، همراه با استیل کولین ذخیره و ترشح می‌شود. سوماتواستاتین، انکفالین و نوروتنسن به همراه نوراپینفرین ترشح می‌شوند. ماده P به همراه سروتونین ترشح می‌شود.

بر خلاف میانجی‌های عصبی کلاسیک، که در پایانه‌های عصبی پیش‌سیناپسی سنتز می‌شوند، نوروپیتیدها در جسم سلول عصبی سنتز می‌شوند. همانطور که در سنتز تمام پروتئین‌ها اتفاق می‌افتد، DNA سلول به RNA پیام رسان منتقل می‌شود، که روی ریبوزوم به پلی‌پپتیدها ترجمه می‌شود. به طور معمول، ابتدا یک پلی‌پپتید

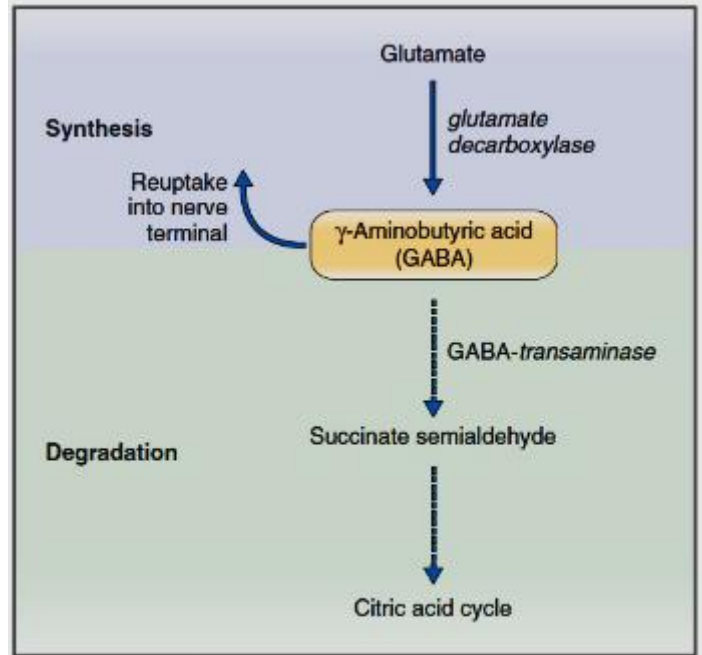


Fig. 1.20 Synthesis and degradation of γ -aminobutyric acid (GABA).

بازیافت شود. برخلاف دیگر اسیدهای آمینه که به عنوان میانجی‌های عصبی عمل می‌کنند (مانند گلوآمات و گلیسین)، GABA هیچ عملکرد متابولیکی ندارد (یعنی، در ساختار پروتئین‌ها شرکت نمی‌کند).

گیرنده‌های $GABA_A$ و $GABA_B$ ، دو نوع گیرنده GABA در غشاهای پس‌سیناپسی هستند. گیرنده $GABA_A$ به طور مستقیم به یک کانال کلر مرتبط است و بنابراین یونوتروپیک است. هنگامی که تحریک می‌شود، کنداكتانس کلر را افزایش می‌دهد و بنابراین سلول پس‌سیناپسی را هیپرپلاریزه (مهار) می‌کند. گیرنده $GABA_A$ جایگاه عمل بنزودیازپین‌ها و باربیتورات‌ها در سیستم عصبی مرکزی است. گیرنده $GABA_B$ از طریق یک پروتئین G به یک کانال پتاسیمی متصل می‌شود و بنابراین متابوتروپیک است. هنگامی که تحریک می‌شود، کنداكتانس پتاسیم را افزایش داده و سلول پس‌سیناپسی را هیپرپلاریزه می‌کند.

بیماری‌های نیتروژن با کمبود GABA همراه است. این بیماری با حرکات سریع کره‌ای شکل مرتبط با کمبود GABA در انشعابات استریاتوم به گلوبوس پالیدوس مشخص می‌شود. حرکات غیرقابل کنترل مشخصه بیماری، قسمتی مربوط به فقدان مهار وابسته به گابای مسیرهای عصبی است.

^۱ Vasoactive intestinal peptide

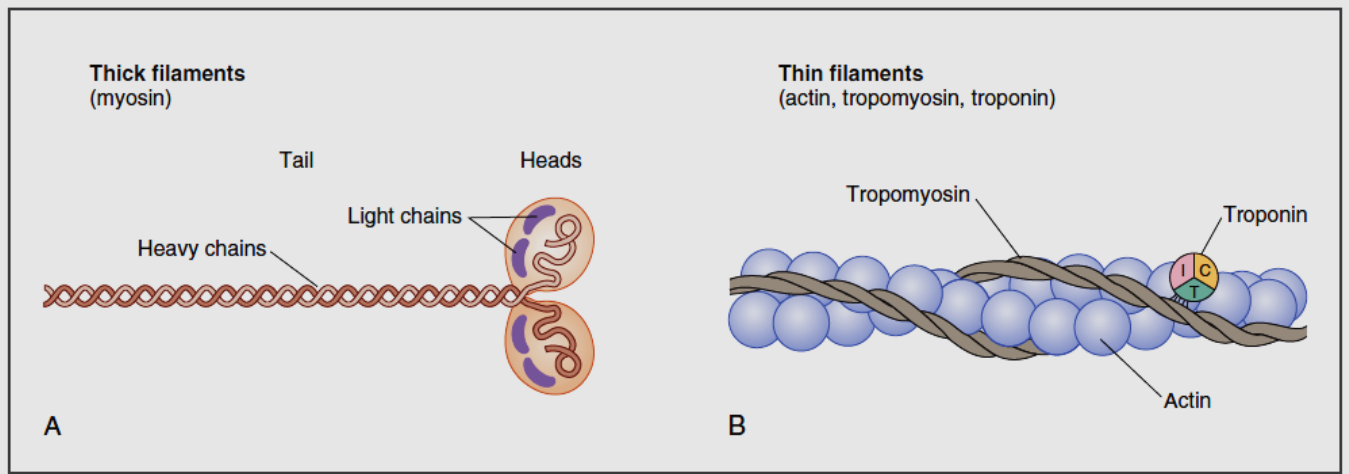


Fig. 1.21 Structure of thick (A) and thin (B) filaments of skeletal muscle. Troponin is a complex of three proteins: I, Troponin I; T, troponin T; and C, troponin C.

عضلات صاف در این فصل مورد بحث قرار گرفته و مکانیسم جفت شدن تحریک-انقباض در عضله قلبی در فصل ۴ مطرح شده است.

رشته‌های عضلانی

هر فیبر عضله به عنوان یک واحد منفرد رفتار می‌کند، چند هسته‌ای است و حاوی میوفیبریل‌ها است. میوفیبریل‌ها توسط شبکه سارکوپلاسمی احاطه شده و توسط لوله‌های عرضی در بر گرفته می‌شوند. هر میوفیبریل حاوی رشته‌های ضخیم و نازک^۱ در هم رفته است که در سارکومرها به صورت طولی و عرضی مرتب شده‌اند (شکل ۱.۲۱). واحدهای تکراری سارکومرها مسئول طرح منحصر به فرد راه راه که در عضلات مخطط (شامل عضلات اسکلتی و قلب) دیده می‌شود هستند.

رشته‌های ضخیم

رشته‌های ضخیم شامل یک پروتئین با وزن مولکولی بالا به نام **میوزین** است که دارای شش زنجیره پلی‌پپتیدی مشتمل بر یک جفت زنجیره‌های سنگین و دو جفت زنجیره‌های سبک است (شکل A ۱.۲۱). بیشتر زنجیره سنگین میوزین دارای ساختار مارپیچ آلفا است، که دو زنجیر دور یکدیگر می‌پیچند تا "دم" مولکول میوزین را تشکیل دهند. چهار زنجیره سبک و پایانه N هر زنجیره سنگین، دو "سر" کروی بر روی مولکول میوزین ایجاد می‌کنند. این سرهای کروی دارای یک جایگاه اتصال به اکتین هستند که برای تشکیل پل عرضی ضروری است و یک جایگاه که ATP را متصل و هیدرولیز می‌کند (میوزین ATPase).

رشته‌های نازک

رشته‌های نازک از سه پروتئین تشکیل شده‌اند: اکتین، تروپومیوزین و تروپونین (شکل B ۱.۲۱). اکتین یک پروتئین کروی است و در

اولیه حاوی توالی پپتید سیگنال سنتز می‌شود. پپتید سیگنال در شبکه اندوپلاسمی حذف می‌شود و پپتید نهایی به وزیکول ترشحی منتقل می‌شود. سپس وزیکول‌های ترشحی به سرعت در طول عصب به سمت پایانه پیش‌سیناپسی منتقل شده، و در آنجا به وزیکول سیناپسی تبدیل می‌شوند.

پورین‌ها

ATP و آدنوزین در سیستم‌های عصبی مرکزی و اتونوم به عنوان میانجی عصبی عمل می‌کنند. به عنوان مثال، ATP در نورونهای سمپاتیکی که عضله صاف عروقی را عصبدهی می‌کنند، ساخته شده و همراه با میانجی عصبی معمول این اعصاب، یعنی نوراپینفرین، ذخیره و ترشح می‌شود. نورون هنگام تحریک، هر دو ATP و نوراپینفرین را آزاد می‌کند و هر دو میانجی باعث انقباض عضله صاف می‌شوند؛ در واقع، انقباض ناشی از ATP پیش از انقباض ناشی از نوراپینفرین رخ می‌دهد.

عضله اسکلتی

انقباض ماهیچه اسکلتی تحت کنترل ارادی یا رفلکسی است. هر سلول عضله اسکلتی توسط شاخه‌ای از یک نورون حرکتی عصبدهی می‌شود. پتانسیل‌های عمل در امتداد نورون حرکتی پیشروی کرده، منجر به رهایش استیل‌کولین در اتصال عصبی عضلانی، دپلاریزاسیون صفحه پایانه حرکتی و شروع پتانسیل عمل در فیبر عضلانی می‌شوند.

چه حادثه‌ای، پس از آن، موجب انقباض فیبر عضلانی می‌شود؟ این حوادث که بین پتانسیل عمل در فیبر عضله و انقباض فیبر عضلانی اتفاق می‌افتد، **جفت شدن تحریک-انقباض** نامیده می‌شوند. مکانیسم‌های جفت شدن تحریک-انقباض در عضلات اسکلتی و

¹ Thick and thin filaments

آرایش رشته‌های ضخیم و نازک در سارکومرها

سارکومر واحد پایه انقباضی است و توسط صفحات Z محدود می‌شود. هر سارکومر شامل یک نوار کامل A در مرکز و نیمی از دو نوار I در هر دو طرف نوار A است (شکل ۱.۲۲).

نوارهای A در مرکز سارکومر قرار داشته و محتوی رشته‌های ضخیم (میوزین) هستند که زیر نور پلاریزه تیره دیده می‌شوند. رشته‌های ضخیم و نازک ممکن است در نوار A همپوشانی داشته باشند؛ این مناطق همپوشانی، جایگاههای بالقوه تشکیل پل عرضی هستند.

نوارهای I در هر دو طرف نوار A قرار می‌گیرند و زیر نور پلاریزه روشن دیده می‌شوند. آنها حاوی رشته‌های نازک (اکتین)، پروتئین‌های رشته‌ای بینابینی و صفحه Z هستند. آنها فاقد رشته‌های ضخیم هستند.

صفحات Z ساختارهای تیره‌ای هستند که در وسط هر نوار I قرار می‌گیرند و انتهای هر سارکومر را مشخص می‌کنند.

ناحیه لخت در مرکز هر سارکومر واقع شده است. هیچ رشته نازکی در ناحیه لخت وجود ندارد بنابراین هیچ همپوشانی بین رشته‌های ضخیم و نازک یا تشکیل پل عرضی در این ناحیه وجود ندارد.

خط M ناحیه لخت را دو نیم کرده و حاوی پروتئین‌های تیره‌ای است که بخش مرکزی رشته‌های ضخیم را با هم پیوند می‌دهند.

این شکل کروی، اکتین G نامیده می‌شود. در رشته‌های نازک، اکتین G در دو رشته پلیمریزه می‌شود که با ساختار مارپیچ آلفا دور هم می‌پیچند تا رشته اکتین را تشکیل دهند، که اکتین F نامیده می‌شود. اکتین دارای جایگاه‌های اتصال به میوزین است. هنگامی که عضله در حالت استراحت قرار می‌گیرد، جایگاه‌های اتصال به میوزین توسط تروپومیوزین پوشیده می‌شوند تا اکتین و میوزین نتوانند با یکدیگر واکنش کنند.

تروپومیوزین یک پروتئین رشته ای است که در امتداد شیار هر رشته پیچ خورده اکتین قرار دارد. در حالت استراحت، کارکرد آن اینست که جایگاههای اتصال به میوزین را روی اکتین مسدود سازد. اگر انقباض بخواهد رخ دهد، تروپومیوزین باید از مسیر خارج شود تا اکتین و میوزین بتوانند با یکدیگر واکنش کنند.

تروپونین یک مجموعه از سه پروتئین کروی (تروپونین T ، تروپونین I و تروپونین C) است که در فواصل منظم در امتداد رشته‌های تروپومیوزین قرار دارد. **تروپونین T** برای تروپومیوزین (مجموعه تروپونین را به تروپومیوزین متصل می‌کند. **تروپونین I** (برای مهار) همراه با تروپومیوزین، با پوشش جایگاه اتصال به میوزین بر روی اکتین، واکنش اکتین و میوزین را مهار می‌کند. **تروپونین C** (برای کلسیم) یک پروتئین جاذب کلسیم است که نقش مهمی در شروع انقباض دارد. هنگامی که غلظت کلسیم درون سلولی افزایش می‌یابد، کلسیم به تروپونین C متصل می‌شود و تغییر شکل فضایی در مجموعه تروپونین ایجاد می‌کند. این تغییر شکل، تروپومیوزین را از مسیر خارج می‌کند و اتصال اکتین به سر میوزین را امکانپذیر می‌سازد.

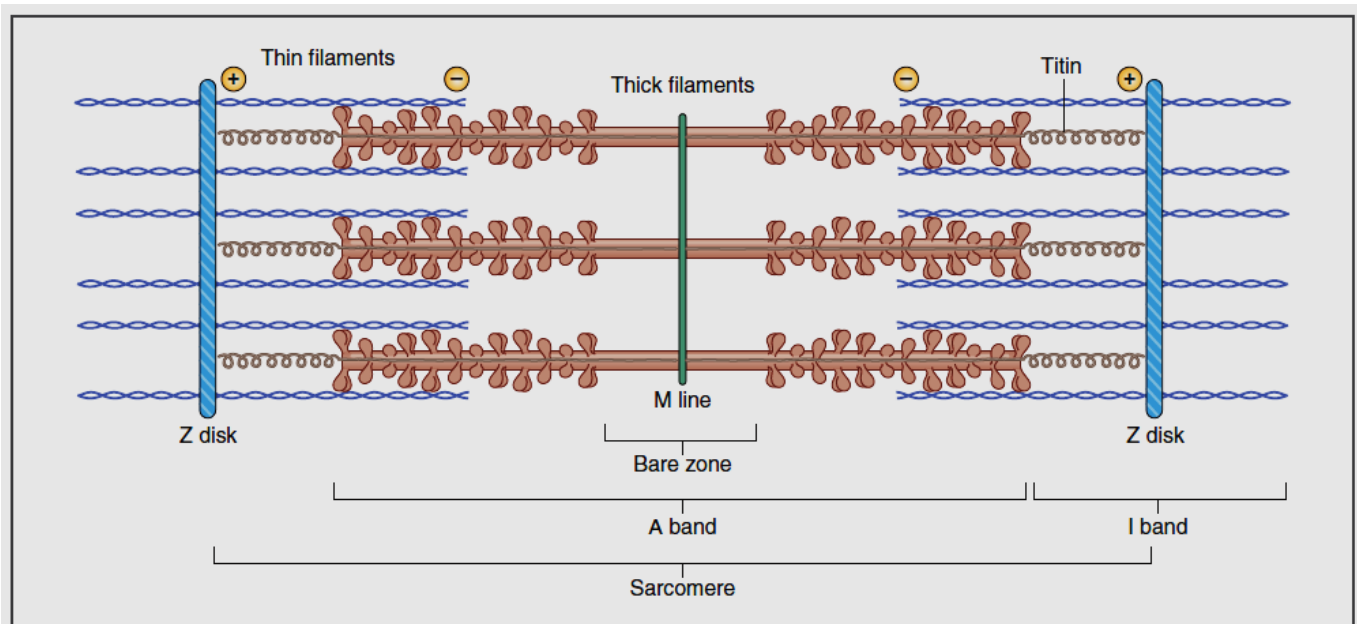


Fig. 1.22 Arrangement of thick and thin filaments of skeletal muscle in sarcomeres.

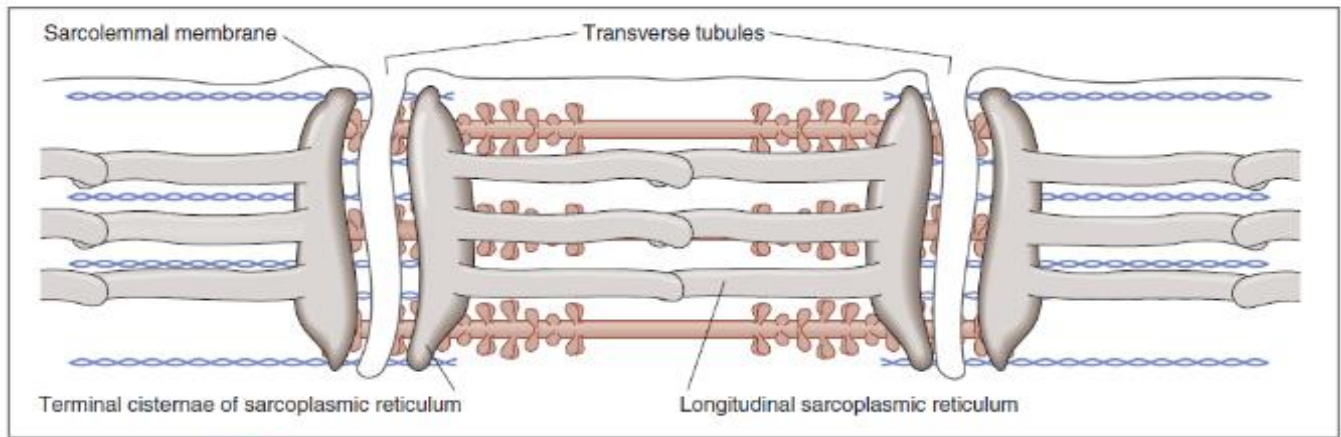


Fig. 1.23 Transverse tubules and sarcoplasmic reticulum (SR) of skeletal muscle. The transverse tubules are continuous with the sarcolemmal membrane and invaginate deep into the muscle fiber, making contact with terminal cisternae of the SR.

پروتئین‌های اسکلت سلولی

پروتئین‌های اسکلت سلولی ساختار میوفیبریل‌ها را ایجاد می‌کنند، به طوری که رشته‌های ضخیم و نازک به درستی و در فاصله‌های مناسب نسبت به یکدیگر قرار گیرند.

پروتئین‌های اسکلت سلولی عرضی، رشته‌های ضخیم و نازک را پیوند داده، یک «داربست» برای میوفیبریل‌ها و اتصال سارکومرهای میوفیبریل‌های مجاور ایجاد می‌کنند. یک ساختار از رشته‌های بینابینی، میوفیبریل‌ها را کنار هم نگه می‌دارد. کل آرایه میوفیبریلی توسط یک پروتئین اتصال دهنده اکتین به نام **دیستروفین**^۱ به غشای سلولی متصل می‌شود. (در بیماران مبتلا به دیستروفی عضلانی، دیستروفین معیوب یا مفقود است.)

پروتئین‌های اسکلت سلولی طولی شامل دو پروتئین بزرگ به نام تیتین و نبولین هستند. تیتین^۲، که با رشته‌های ضخیم مرتبط است، یک پروتئین با وزن مولکولی بالا است که از خطوط M به صفحات Z کشیده شده است. بخشی از مولکول تیتین از میان رشته‌های ضخیم عبور می‌کند؛ بقیه مولکول، که کشسان یا فنری است، به صفحه Z متصل است. هنگامی که طول سارکومر تغییر می‌کند، این بخش کشسان مولکول تیتین عمل می‌کند. تیتین همچنین به تمرکز رشته‌های ضخیم در سارکومر کمک می‌کند. **نبولین**^۳ با رشته‌های نازک همراه است. یک مولکول نبولین از یک انتهای رشته نازک تا انتهای دیگر کشیده می‌شود. نبولین به عنوان یک خط کش مولکولی عمل می‌کند و طول رشته‌های نازک را در زمان مونتازشان تنظیم می‌کند. **آلفا-اکتینین**^۴ رشته‌های نازک را به صفحه Z متصل می‌کند.

توبول‌های عرضی و شبکه سارکوپلاسمی

توبول‌های عرضی (T) یک شبکه وسیع از غشاء سلول عضلانی (غشای سارکولمی) است که به عمق داخل فیبر عضله فرو می‌رود. لوله‌های T مسئول انتقال دپلاریزاسیون پتانسیل‌های عمل از سطح سلول‌های عضلانی به داخل فیبر هستند. لوله‌های T با کیسه‌های انتهایی شبکه سارکوپلاسمی در تماس بوده و حاوی یک پروتئین حساس به ولتاژ به نام **گیرنده دی‌هیدروپیریدینی**^۵ (نام دارویی که آن را مهار می‌کند) است (شکل ۱.۲۳).

شبکه سارکوپلاسمی^۶ یک ساختار داخلی لوله ای است که محل ذخیره و رهایش کلسیم برای مزدوج شدن تحریک-انقباض^۷ است. همانطور که قبلاً اشاره شد، کیسه‌های انتهایی شبکه سارکوپلاسمی در یک آرایش سه‌گانه^۸ با لوله‌های T تماس دارند. شبکه سارکوپلاسمی حاوی یک کانال کلسیمی به نام **گیرنده ریانودینی**^۹ (نام آلکالوئید گیاهی است که این کانال را باز می‌کند) است. اهمیت ارتباط فیزیکی بین توبول‌های T (و گیرنده دی‌هیدروپیریدین آنها) و شبکه سارکوپلاسمی (و گیرنده ریانودین آن) در بخش مزدوج شدن تحریک-انقباض-شرح داده می‌شود.

کلسیم با عمل **پمپ کلسیم** غشای شبکه سارکوپلاسمی (SERCA) در شبکه سارکوپلاسمی انباشته می‌شود. پمپ کلسیم، کلسیم را از ICF فیبر عضلانی به داخل شبکه سارکوپلاسمی پمپ کرده، غلظت کلسیم داخل سلولی را در زمان استراحت فیبر عضلانی پایین نگه می‌دارد. در داخل شبکه

^۷ Excitation-contraction coupling
^۸ Triad arrangement
^۹ Ryanodine receptor

^۴ α -Actinin
^۵ Dihydropyridine
^۶ Reticulum saroclastic

^۱ Dystrophin
^۲ Titin
^۳ Nebulin

ترتیب لوله‌های T در امتداد غشای سارکولمی دیپلاریزاسیون را از سطح به داخل فیبر عضله منتقل می‌کنند.

۲ a و b. دیپلاریزاسیون توبول عرضی باعث تغییر شکل فضایی مهمی در گیرنده‌های دی‌هیدروپیریدینی حساس به ولتاژ می‌شود. این تغییر شکل فضایی، کانالهای کلسیمی (گیرنده‌های ریانودینی) در شبکه سارکوپلاسمی مجاور را باز می‌کند. (بهتر است بدانید، گرچه گیرنده‌های دی‌هیدروپیریدینی توبول‌های عرضی کانال کلسیمی دریچه‌دار ولتاژی هستند، ورود کلسیم به سلول از طریق این کانال‌ها برای مزدوج شدن تحریک-انقباض در عضله اسکلتی لازم نیست.)

۳. هنگامی که این کانال‌های کلسیمی باز شوند، کلسیم از محل ذخیره سازی آن در شبکه سارکوپلاسمی به ICF فیبر عضلانی آزاد می‌شود و باعث افزایش غلظت کلسیم داخل سلولی می‌گردد. در استراحت، غلظت کلسیم آزاد داخل سلولی کمتر از 10^{-7} مول

سارکوپلاسمی، کلسیم به کالسکسترتین^۱، یک پروتئین گیرنده کلسیم با میل ترکیبی پایین و ظرفیت بالا، متصل می‌شود. کالسکسترتین، با جذب کلسیم، به حفظ غلظت پایین کلسیم آزاد در داخل شبکه سارکوپلاسمی کمک کرده، در نتیجه کار پمپ کلسیم را کاهش می‌دهد. بنابراین، با وجود این که غلظت کلسیم آزاد داخل شبکه سارکوپلاسمی بسیار پایین است، مقدار زیادی از کلسیم را می‌توان در داخل شبکه سارکوپلاسمی در شکل متصل نگهداری نمود.

مزدوج شدن تحریک-انقباض در عضله اسکلتی

مکانیسمی که پتانسیل عمل عضله را به تولید تنش ترجمه می‌کند، مزدوج شدن تحریک-انقباض است. شکل ۱.۲۴ روابط زمانی بین پتانسیل عمل در فیبر عضله اسکلتی، افزایش پس از آن در غلظت کلسیم آزاد داخل سلولی (که از شبکه سارکوپلاسمی آزاد می‌شود) و انقباض فیبر عضله را نشان می‌دهد. این روابط زمانی از این نظر بسیار مهم است که پتانسیل عمل همیشه پیش از افزایش غلظت کلسیم داخل سلولی، و آن هم پیش از انقباض رخ می‌دهد.

مراحل مربوط به مزدوج شدن تحریک-انقباض به شرح ذیل بوده و در شکل ۱.۲۵ نشان داده شده است (مرحله ۶ در شکل ۱.۲۶ نشان داده شده است):

۱. پتانسیل‌های عمل در غشای سلولی عضله به وسیله گسترش جریان‌های موضعی به داخل لوله‌های T منتشر می‌شوند. به این

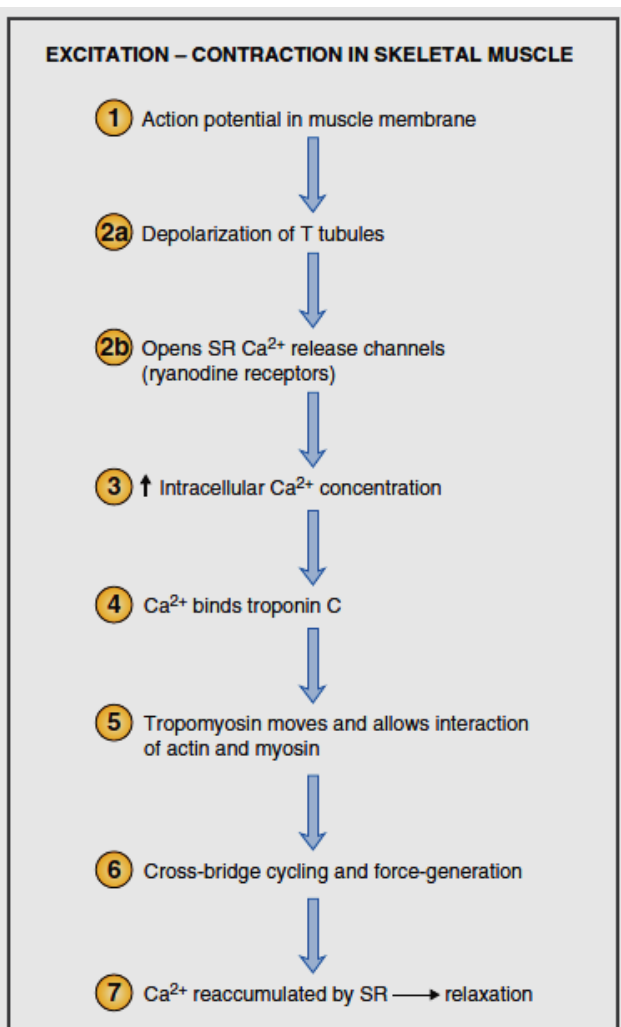


Fig. 1.25 Steps in excitation-contraction in skeletal muscle. SR, Sarcoplasmic reticulum; T tubules, transverse tubules. See text for explanation of the circled numbers.

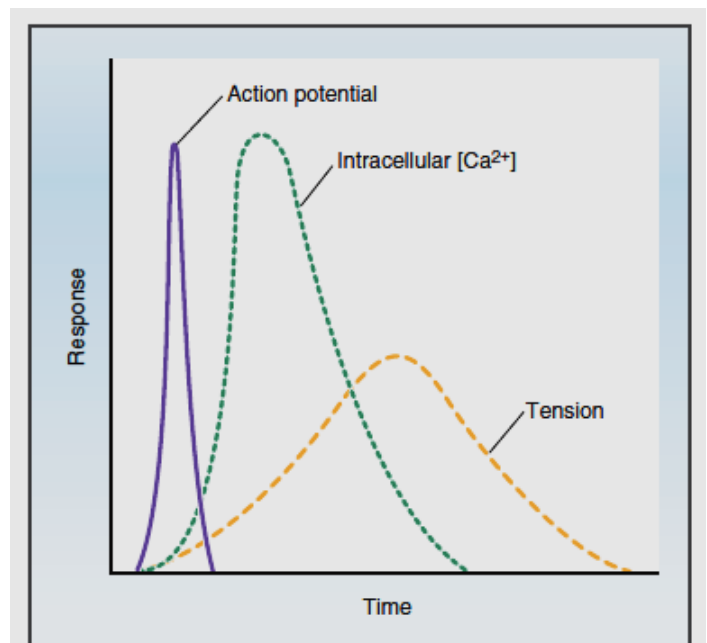
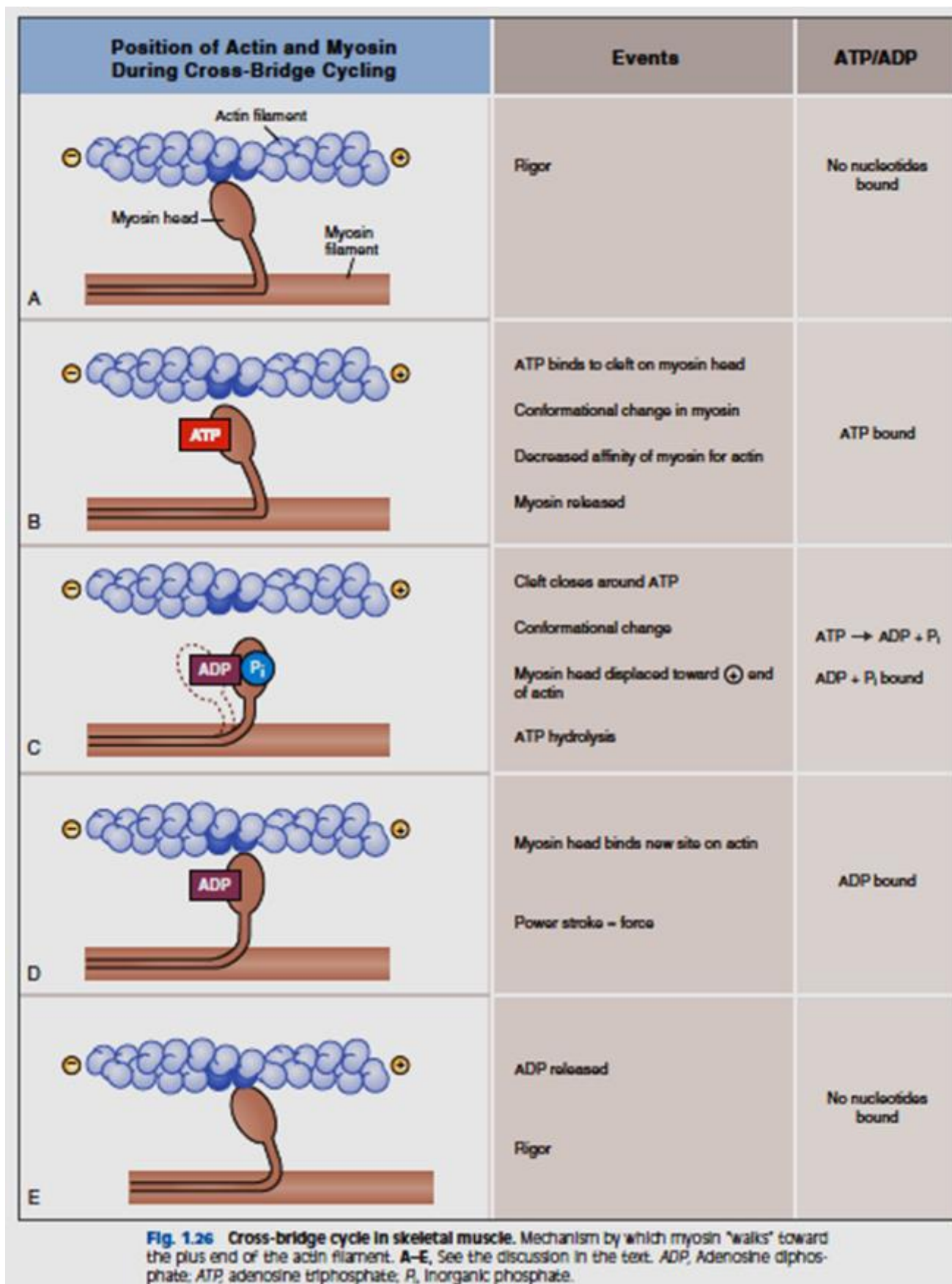


Fig. 1.24 Temporal sequence of events in excitation-contraction coupling in skeletal muscle. The muscle action potential precedes a rise in intracellular $[Ca^{2+}]$, which precedes contraction.



می‌تواند تا ۴ یون کلسیم به ازای هر مولکول پروتئین جذب کند. از آنجایی که این اتصال هم‌افزا است، هر مولکول کلسیم متصل شده، میل ترکیبی تروپونین C را برای کلسیم بعدی افزایش می‌دهد. بنابراین حتی یک افزایش کوچک در غلظت کلسیم باعث افزایش

است. پس از آزاد شدن از شبکه سارکوپلاسمی، غلظت کلسیم آزاد داخل سلولی به سطحی بین 10^{-7} تا 10^{-6} مول افزایش می‌یابد.

۴. کلسیم به تروپونین C در رشته‌های نازک متصل شده، باعث تغییر شکل فضایی در مجموعه تروپونین می‌شود. تروپونین C

احتمال اشغال تمام جایگاه‌های اتصالی برای تولید تغییر شکل فضایی لازم در مجموعه تروپونین می‌شود.

۵. این تغییر شکل فضایی در تروپونین باعث می‌شود تروپومیوزین (که قبلاً واکنش اکتین و میوزین را مهار کرده بود) از مسیر خارج شود تا چرخه پل عرضی بتواند شروع شود. هنگامی که تروپومیوزین کنار می‌رود، جایگاه‌های اتصال میوزین روی اکتین که قبلاً پوشیده بود، در معرض قرار می‌گیرند.

۶. چرخه پل عرضی. به دنبال اتصال کلسیم به تروپونین C و خروج تروپومیوزین از مسیر، سرهای میوزین می‌توانند به اکتین متصل شوند و به اصطلاح پل‌های عرضی را تشکیل دهند. تشکیل پل‌های عرضی با هیدرولیز ATP و ایجاد نیرو همراه است.

توالی وقایع در چرخه پل عرضی در شکل ۱.۲۶ نشان داده شده است. A، در ابتدای چرخه، ATP به میوزین متصل نشده است، و میوزین به شدت به اکتین در وضعیت "منجمد" متصل است. این حالت در عضله‌ای که به سرعت در حال انقباض است، کوتاه است. با این حال، در غیاب ATP، این حالت دائمی است (مثلاً، در جمود نعشی). B، اتصال ATP به شکافی در پشت سر میوزین، منجر به تغییر شکل فضایی در میوزین می‌شود که باعث کاهش میل ترکیبی آن به اکتین می‌شود؛ بنابراین میوزین از این جایگاه اتصالی اکتین آزاد می‌شود. C، شکاف دور مولکول ATP بسته شده، و باعث ایجاد یک تغییر شکل فضایی دیگری می‌شود که باعث می‌شود میوزین به سمت انتهای مثبت اکتین جابجا شود. ATP به ADP و Pi هیدرولیز می‌شود، که متصل به میوزین باقی می‌ماند. D، میوزین به یک جایگاه جدید در اکتین (در سمت انتهای مثبت) متصل می‌شود، ضربه مولد نیرو، یا ضربه قدرت^۱ را ایجاد می‌کند. هر چرخه پل عرضی میوزین را ۱۰ نانومتر (۱۰^{-۸} متر) در طول رشته اکتین پیش می‌برد. E، ADP آزاد می‌شود، و میوزین به حالت اصلی خود، بدون اتصال هیچ نوکلئوتیدی، باز می‌گردد (A). چرخه پل عرضی، تا زمانی که کلسیم به تروپونین C متصل است، با پیشروی میوزین به طرف انتهای مثبت رشته اکتین ادامه می‌یابد.

۷. آرامش زمانی اتفاق می‌افتد که کلسیم توسط پمپ کلسیم غشای شبکه سارکوپلاسمی (SERCA) دوباره در شبکه سارکوپلاسمی انباشته شود. هنگامی که غلظت کلسیم داخل سلولی به کمتر از ۱۰^{-۷} مول کاهش یابد، کلسیم برای اتصال به تروپونین C کافی نیست. هنگامی که کلسیم از تروپونین C آزاد می‌شود،

تروپومیوزین به محل استراحت خود، جایی که جایگاه اتصال میوزین را روی اکتین مسدود می‌کند، باز می‌گردد. تا زمانی که کلسیم داخل سلولی کم باشد، چرخه پل عرضی نمی‌تواند رخ دهد و عضله آرام خواهد بود.

چرخه پل عرضی در جایگاه عناصر انقباضی تولید نیرو (تنش) می‌کند. برای اینکه این نیرو به سطح عضله منتقل شود، باید عناصر کشسان سری (مثلاً، تیتین) ابتدا کشیده شوند. در نتیجه، در انتقال نیرو از پل‌های عرضی به سطح ماهیچه تأخیر وجود دارد (شکل ۱.۲۴). پس از اتمام چرخه پل عرضی نیز، تأخیری در افت تنش عضلانی وجود دارد؛ عناصر کشسان سری همچنان کشیده می‌مانند و در نتیجه انتقال نیرو به سطح عضله، پس از آنکه کلسیم داخل سلولی کاهش یافته و چرخه پل عرضی متوقف شده، ادامه می‌یابد.

مکانیسم کزاز

یک پتانسیل عمل منجر به آزاد شدن یک مقدار ثابت کلسیم از شبکه سارکوپلاسمی می‌شود که یک تکانه^۲ واحد را ایجاد می‌کند. این تکانه، هنگامی که شبکه سارکوپلاسمی این کلسیم را بازانباشت کند، خاتمه می‌یابد (آرامش اتفاق می‌افتد). با این حال، اگر عضله مکرراً تحریک شود، زمان کافی برای شبکه سارکوپلاسمی برای بازانباشت کلسیم وجود ندارد و غلظت کلسیم داخل سلولی هرگز به سطوح پایین موجود در زمان آرامش نمی‌رسد. در عوض سطح غلظت کلسیم داخل سلولی بالا باقی مانده و منجر به اتصال مداوم کلسیم به تروپونین C و ادامه چرخه پل عرضی می‌شود. در این حالت، به جای یک تکانه واحد، یک انقباض پایدار به نام کزاز^۳ خواهیم داشت.

رابطه طول-تنش

رابطه طول-تنش در عضله به اثر طول فیبر عضله بر میزان تنشی که فیبر می‌تواند تولید کند اشاره دارد (شکل ۱.۲۷). مقدار تنش برای یک عضله تحت انقباض ایزومتریک تعیین می‌شود، که در آن، عضله در یک طول معین (به نام پیش‌بار^۴) منقبض می‌شود، اما امکان کوتاه شدن وجود ندارد. (تصور کنید که سعی کنید یک وزنه ۲۵۰ کیلویی را بردارید. تنش ایجاد شده بسیار زیاد خواهد بود، اما هیچ کوتاه شدن یا حرکت عضلانی رخ نخواهد داد!) اندازه‌گیری تنش‌های زیر می‌تواند به عنوان تابعی از طول از پیش تعیین شده (یا پیش‌بار) انجام شود:

^۲ Tetanus
^۴ Preload

^۱ Power stroke
^۳ Twitch

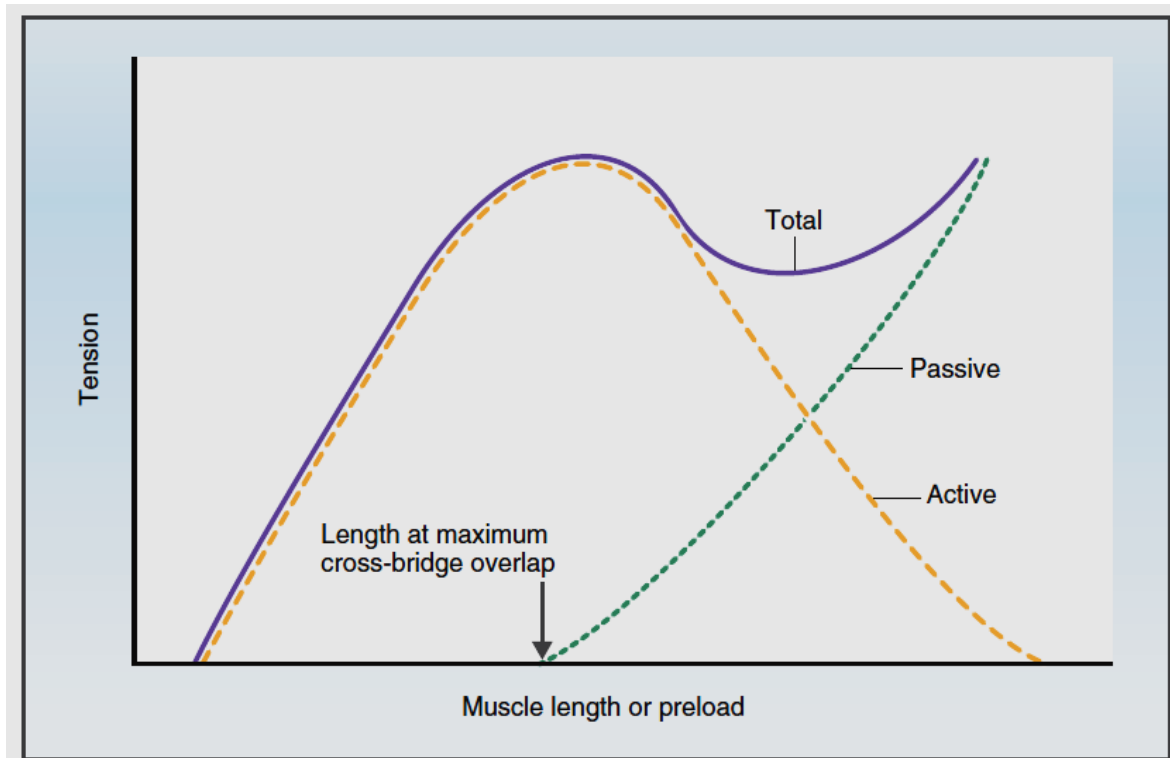


Fig. 1.27 Length-tension relationship in skeletal muscle. Maximal active tension occurs at muscle lengths where there is maximal overlap of thick and thin filaments.

می‌یابد، رشته‌های نازک در مرکز سارکومر با یکدیگر تداخل نموده، تعداد پل‌های عرضی که می‌توانند تشکیل شوند را کاهش داده و باعث کاهش تنش می‌شود.

رابطه نیرو-سرعت

رابطه نیرو-سرعت، نشان داده شده در شکل ۱.۲۸ سرعت کوتاه شدن، در زمانی که نیرویی که عضله در مقابل آن منقبض می‌شود، پس‌بار^۴، متغیر است را توضیح می‌دهد (شکل ۱.۲۸، سمت چپ). برخلاف رابطه طول-تنش، رابطه نیرو-سرعت در شرایطی که عضله می‌تواند کوتاه شود تعیین می‌گردد. به جای طول، نیرو ثابت است، و به همین دلیل آن را **انقباض ایزوتونیک** می‌نامند. سرعت کوتاه شدن بازتابی از **سرعت چرخه پل عرضی** است. بسیار آشکار است که، حداکثر سرعت کوتاه شدن (V_{max}) زمانی است که پس‌بار روی عضله صفر است. هر چه پس‌بار مقابل عضله بیشتر شود، سرعت کمتر می‌شود، زیرا پل‌های عرضی در برابر مقاومت‌های بالاتر، سرعت کمتری خواهند داشت. وقتی پس‌بار افزایش باز هم بیشتری پیدا می‌کند، سرعت کوتاه شدن به صفر کاهش می‌یابد. (سرعت بلند کردن یک پر و یک تن آجر را تصور کنید!)

اثر پس‌بار بر سرعت کوتاه شدن را همچنین می‌توان با قرار دادن عضله در یک طول معین (پیش‌بار) و سپس اندازه‌گیری سرعت

♦ **تنش منفعل**^۱ تنشی است که صرفاً در اثر کشش یک عضله تا طول‌های مختلف بوجود می‌آید. (مشابه تنش تولید شده در یک نوار لاستیکی هنگامی که به طور پیش‌رونده تحت کشش بیشتر قرار می‌گیرد).

♦ **تنش کل**^۲ تنشی است که عضله‌ای که تحت پیش‌بارهای مختلف تحریک به انقباض می‌شود تولید می‌کند. این تنش مجموع تنش فعال تولید شده توسط چرخه پل عرضی در سارکومرها و تنش منفعل ناشی از کشش عضله است.

♦ **تنش فعال**^۳ با تفریق تنش منفعل از تنش کل تعیین می‌شود. و نشان دهنده نیروی فعالی است که در طی چرخه پل عرضی تولید می‌شود.

رابطه غیرعادی بین تنش فعال و طول عضله، **رابطه طول-تنش** بوده و می‌تواند با مکانیسم‌های درگیر در چرخه پل عرضی توضیح داده شود (شکل ۱.۲۷). **تنش فعال تولید شده متناسب با تعداد پلهای عرضی فعال است.** بنابراین تنش فعال زمانی حداکثر است که همپوشانی فیبرهای ضخیم و نازک حداکثر و امکان ایجاد پل عرضی حداکثر باشد. هنگامی که عضله تا طول‌های بالاتر کشیده می‌شود، تعداد پل‌های عرضی که می‌توانند تشکیل شوند کاهش یافته و تنش فعال کاهش می‌یابد. به همین ترتیب، هنگامی که طول عضله کاهش

Active tension ^۳
Afterload ^۴

Passive tension ^۱
Total tension ^۲

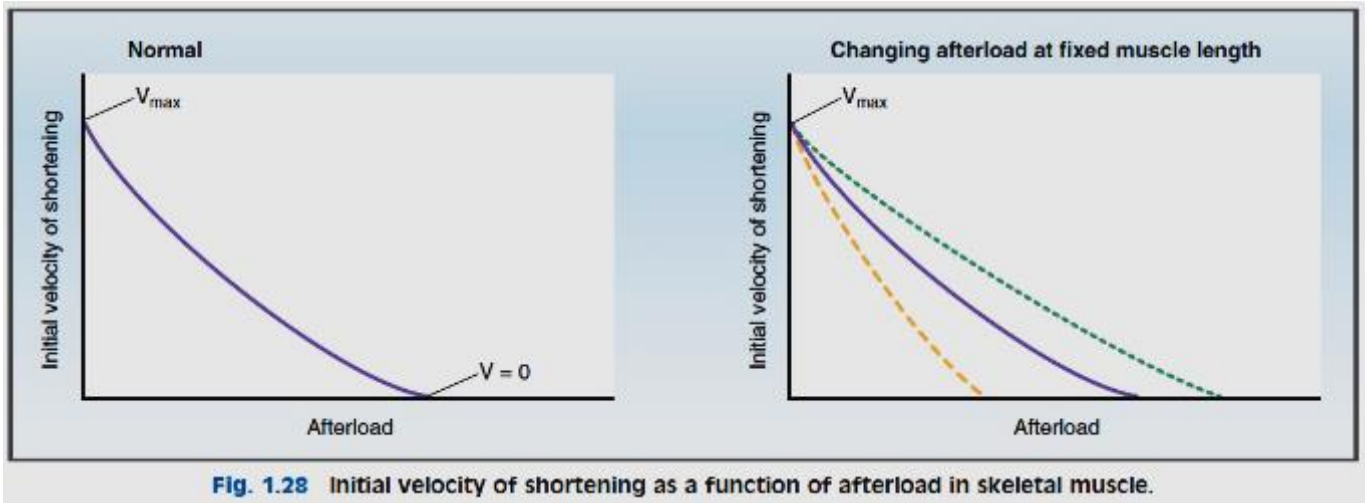


Fig. 1.28 Initial velocity of shortening as a function of afterload in skeletal muscle.

عضله صاف یکپارچه و چند واحدی است، در عضله صاف عروقی یافت می‌شود.

عضله صاف یکپارچه

عضله صاف یکپارچه (تک واحدی) در دستگاه گوارش، مثانه، رحم، و میزنای حضور دارد. عضله صاف در این اندام‌ها به صورت هماهنگ و منقبض می‌شود، زیرا سلول‌ها با **اتصالات شکافی** مرتبط هستند. اتصالات شکافی مسیرهای کم مقاومتی برای جریان الکتریکی هستند که اتصال الکتریکی بین سلول‌ها را امکانپذیر می‌سازد. به عنوان مثال، پتانسیل‌های عمل به طور همزمان در سلول‌های عضله صاف مثانه رخ می‌دهند به طوری که انقباض (و تخلیه) کل اندام می‌تواند همزمان رخ دهد.

عضله صاف یکپارچه همچنین به وسیله فعالیت ضربان ساز خودبخودی، یا **امواج آهسته** مشخص می‌شود. فرکانس امواج آهسته الگوی مشخصی از پتانسیل‌های عمل درون یک اندام را تنظیم و به دنبال آن فرکانس انقباض را تعیین می‌کند.

عضله صاف چندواحدی

عضله صاف چندواحدی در عنبیه، در عضلات مژگانی عدسی، و در مجرای وایران^۴ وجود دارد. هر فیبر عضلانی به عنوان یک واحد حرکتی مجزا (مشابه عضله اسکلتی) رفتار می‌کند و جفت شدن بین سلول‌ها کم بوده یا وجود ندارد. سلول‌های عضله صاف چندواحدی با فیبرهای پس عقده‌ای سیستم‌های عصبی پاراسمپاتیک و سمپاتیک عصبدهی می‌شوند و این اعصاب هستند که عملکرد را تنظیم می‌کنند.

کوتاه شدن در برابر سطوح مختلف پس‌بار نشان داد (شکل ۱.۲۸، سمت راست). "خانواده‌ای" از منحنی‌هایی تولید می‌شود، که هر یک از آنها نماینده یک پیش‌بار ثابت متفاوت است. این منحنی‌ها همیشه در V_{max} نقطه ای که پس‌بار صفر است و سرعت کوتاه شدن حداکثر است، تقاطع می‌کنند.

عضله صاف

عضله صاف تخطط ندارد، که آن را از عضله اسکلتی و قلبی متمایز می‌کند. تخططی که در عضلات اسکلتی و قلبی یافت می‌شود، ناشی از الگوی بسته‌بندی رشته‌های ضخیم و نازک در قالب سارکومرها است. در عضله صاف، تخطط وجود ندارد، زیرا رشته‌های ضخیم و نازک، وجود دارند، اما در قالب سارکومر سازماندهی نشده‌اند.

عضله صاف در دیواره اندام‌های توخالی مانند دستگاه گوارش، مثانه و رحم، و همچنین در عروق، حالب‌ها، برونشیول‌ها و عضلات چشم دیده می‌شود. عملکرد عضله صاف دو گونه است: تولید حرکت (به عنوان مثال برای حرکت دادن شیرابه گوارشی در دستگاه گوارش و یا حرکت ادرار در میزنای) و حفظ تنش (مانند عضله صاف در دیواره عروق خونی).

انواع عضله صاف

عضلات صاف، بسته به چگونگی مزدوج شدن الکتریکی سلول‌ها، به انواع یکپارچه^۱ یا چندواحدی^۲ دسته بندی می‌شوند. عضله صاف یکپارچه دارای اتصالات شکافی^۳ بین سلول‌ها است، که انتشار سریع فعالیت الکتریکی درون اندام را ممکن ساخته، موجب انقباض هماهنگ به دنبال آن می‌شود. در عضله صاف چند واحدی ارتباطات بین سلول‌ها کم بوده یا وجود ندارد. یک نوع سوم، که ترکیبی از

^۱ Unitary
^۲ Multiunit
^۳ Gap junction
^۴ Vas deferens

^۱ Unitary
^۲ Multiunit

نوبه خود، کیناز زنجیره سبک میوزین را تنظیم می‌کند که آن هم چرخه پل عرضی را تنظیم می‌کند.

مراحل جفت شدن تحریک-انقباض در عضله صاف

مراحل مربوط به جفت شدن تحریک-انقباض در عضله صاف در شکل ۱.۲۹ نشان داده شده و به شرح زیر است:

۱. **دپلاریزاسیون عضله صاف** کانال‌های کلسیمی ولتاژی در غشای سارکولمی را باز می‌کند. از این کانال‌های کلسیمی باز، کلسیم در جهت شیب الکتروشیمیایی خود به سلول منتقل می‌شود. این هجوم کلسیم از ECF سبب افزایش غلظت کلسیم داخل سلولی می‌شود. بر خلاف عضله اسکلتی، که پتانسیل عمل برای ایجاد انقباض مورد نیاز است، در عضله صاف، دپلاریزاسیون زیر آستانی (که منجر به پتانسیل عمل نمی‌شود) می‌تواند این کانال‌های ولتاژی کلسیم را باز کند و باعث افزایش غلظت کلسیم داخل سلولی شود. اگر دپلاریزاسیون غشای عضله صاف به آستانه برسد، آنگاه پتانسیل‌های عمل می‌توانند رخ داده، باعث ایجاد دپلاریزاسیون‌های بیشتر و باز شدن کانال‌های کلسیمی ولتاژی بیشتری شوند.

کلسیمی که از طریق کانال‌های کلسیمی ولتاژی، به سلول‌های عضله صاف وارد می‌شود، کلسیم بیشتری را از شبکه سارکوپلاسمی آزاد می‌کند (که رهايش کلسیم ناشی از کلسیم^۱ نامیده می‌شود). بنابراین افزایش کلسیم داخل سلولی بخشی ناشی از ورود کلسیم از غشای سارکولمی و بخشی ناشی از رهايش کلسیم از ذخایر داخل سلولی شبکه سارکوپلاسمی است.

۲. دو مکانیزم اضافی می‌تواند باعث افزایش غلظت کلسیم درون سلولی شود: کانال‌های کلسیمی لیگاندی و کانال‌های کلسیمی وابسته به IP_3 . کانال‌های کلسیمی لیگاندی در غشای سارکولم می‌توانند توسط هورمون‌های مختلف باز شده، ورود کلسیم اضافی از ECF را ممکن کنند. کانال‌های کلسیمی وابسته به IP_3 در غشای شبکه سارکوپلاسمی می‌توانند توسط هورمون‌ها و میانجی‌های عصبی باز شوند. هر یک از این مکانیسم‌ها ممکن است افزایش غلظت کلسیم داخل سلولی ناشی از دپلاریزاسیون را افزایش دهند.

۳. افزایش غلظت کلسیم داخل سلولی باعث اتصال کلسیم به کالمودولین می‌شود. همانند تروپونین C در ماهیچه اسکلتی، کالمودولین چهار یون کلسیم را به صورت هم افزا جذب می‌کند.

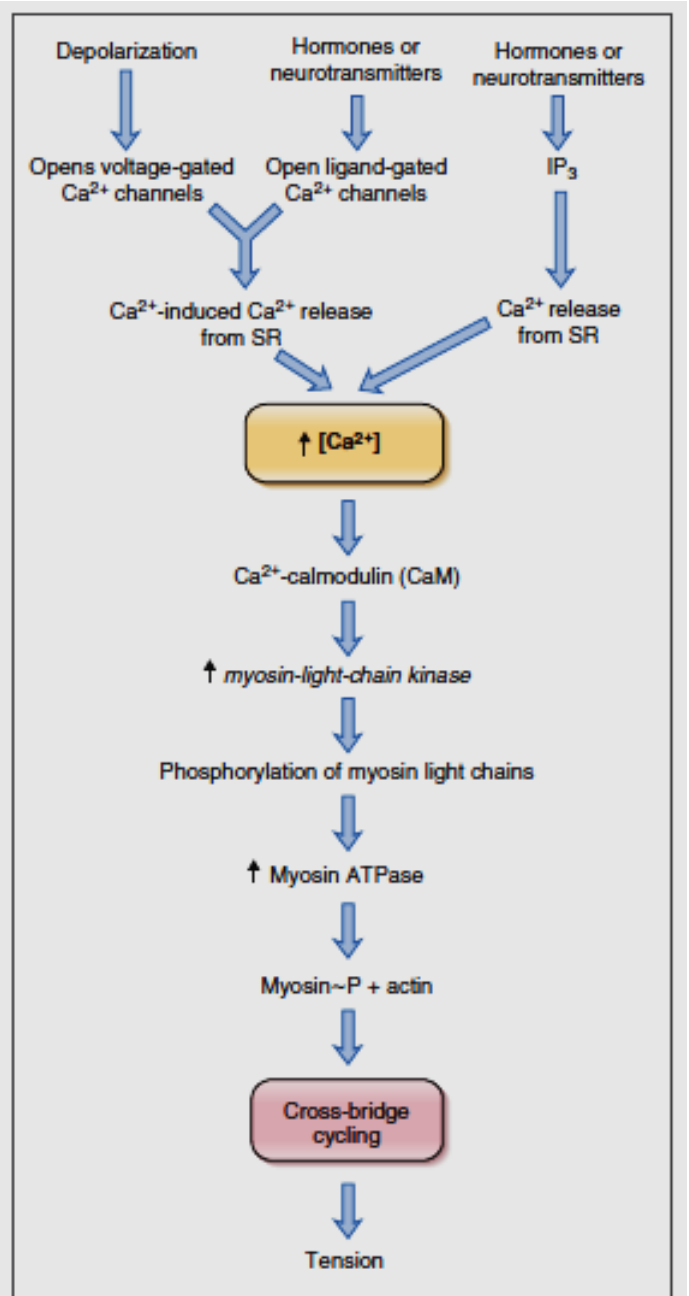


Fig. 1.29 The sequence of molecular events in contraction of smooth muscle. ADP, Adenosine diphosphate; ATP, adenosine triphosphate; ATPase, adenosine triphosphatase; IP_3 , Inositol 1,4,5-triphosphate; Myosin-P, phosphorylated myosin; P_i , Inorganic phosphate; SR, sarcoplasmic reticulum.

جفت شدن تحریک-انقباض در عضله صاف

مکانیسم جفت شدن تحریک-انقباض در عضله صاف با عضله اسکلتی متفاوت است. به یاد بیاورید که در عضله اسکلتی، اتصال اکتین و میوزین هنگامی ممکن است که کلسیم به تروپونین C متصل شود. اما باید دانست در عضله صاف، تروپونین وجود ندارد. در عوض، واکنش اکتین و میوزین با اتصال کلسیم به پروتئین دیگری، به نام **کالمودولین** کنترل می‌شود. کلسیم-کالمودولین به

^۱ Ca^{2+} -induced Ca^{2+} release

مجموعه کلسیم-کالمودولین به کیناز زنجیره سبک میوزین متصل شده و آن را فعال می‌کند.

۴. کیناز زنجیره سبک میوزین وقتی فعال شد، زنجیره سبک میوزین را فسفریله می‌کند. هنگامی که زنجیره سبک میوزین فسفریله می‌شود، شکل فضایی سر میوزین تغییر می‌کند و فعالیت ATPase آن به شدت افزایش می‌یابد. (در مقابل، فعالیت ATPase میوزین عضله اسکلتی همیشه بالا است.) افزایش فعالیت ATPase میوزین باعث می‌شود که میوزین به اکتین متصل شود، بنابراین شروع به انجام چرخه پل عرضی و تولید تنش می‌کند. مقدار تنش متناسب با غلظت کلسیم داخل سلولی است.

۵. کلسیم-کالمودولین علاوه بر اثراتش بر روی میوزین که قبلاً شرح داده شد، همچنین بر روی دو پروتئین رشته‌ای نازک، یعنی کالپونین و کالدمون تأثیر می‌گذارد. در سطوح پایین داخل سلولی کلسیم، کالپونین و کالدمون، به اکتین متصل شده، میوزین ATPase را مهار کرده و از واکنش اکتین و میوزین جلوگیری می‌کنند. هنگامی که کلسیم درون سلولی افزایش می‌یابد، مجموعه کلسیم-کالمودولین موجب فسفوریلاسیون کالپونین و کالدمون می‌شود، مهار آنها از میوزین ATPase برداشته شده و تشکیل پل‌های عرضی بین اکتین و میوزین تسهیل می‌شود.

۶. آرامش عضله صاف زمانی اتفاق می‌افتد که غلظت کلسیم داخل سلولی پایین تر از سطح لازم برای تشکیل مجموعه کلسیم-کالمودولین می‌شود. سقوط غلظت کلسیم داخل سلولی می‌تواند به وسیله مکانیسم‌های مختلف از جمله هیپرپلاریزاسیون (که کانال‌های کلسیمی ولتاژی را می‌بندد)؛ مهار مستقیم کانال‌های کلسیم با لیگندهایی مانند cAMP و cGMP؛ مهار تولید IP₃ و کاهش رهایش کلسیم از شبکه سارکوپلاسمی؛ و افزایش فعالیت پمپ کلسیم در شبکه سارکوپلاسمی صورت گیرد. علاوه بر این، آرامش عضله صاف می‌تواند از فعال سازی فسفاتاز زنجیره سبک میوزین، که زنجیره سبک میوزین را دفسفریله کرده، منجر به مهار میوزین ATPase می‌شود، ناشی گردد.

مکانیسم‌هایی که باعث افزایش غلظت کلسیم داخل سلولی در عضله صاف می‌شود

دپلاریزاسیون عضله صاف، کانال‌های کلسیمی ولتاژی سارکولم را باز می‌کند و کلسیم از ECF وارد سلول می‌شود. همانطور که قبلاً اشاره شد، این فقط یکی از منابع کلسیم برای انقباض است. کلسیم همچنین می‌تواند از طریق کانال‌های لیگاندی در غشای سارکولم وارد سلول شود، یا می‌تواند از مکانیزم‌های وابسته به پیک ثانویه (IP₃) از شبکه سارکوپلاسمی آزاد شود (شکل ۱.۳۰). (در مقابل

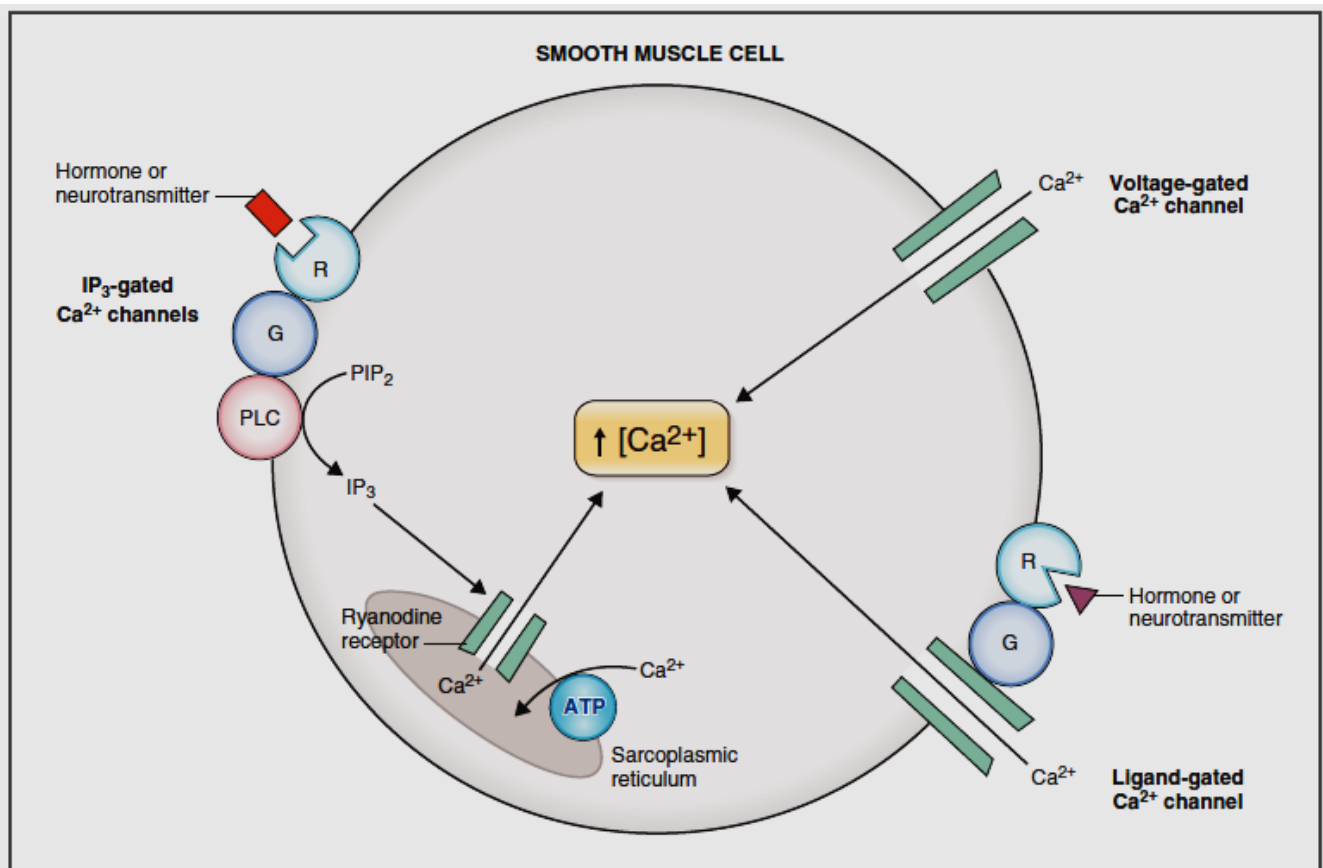


Fig. 1.30 Mechanisms for increasing intracellular [Ca²⁺] in smooth muscle. ATP, Adenosine triphosphate; G, GTP-binding protein (G protein); IP₃, inositol 1,4,5-triphosphate; PIP₂, phosphatidylinositol 4,5-diphosphate; PLC, phospholipase C; R, receptor for hormone or neurotransmitter.

تغییرات غیر وابسته به کلسیم در انقباض عضله

صاف

علاوه بر مکانیزم‌های انقباضی در عضله صاف که به تغییرات غلظت کلسیم داخل سلولی بستگی دارند، همچنین میزان انقباض می‌تواند توسط مکانیسم‌های غیر وابسته به کلسیم تنظیم شود. به عنوان مثال، در صورت وجود سطح ثابت کلسیم درون سلولی، اگر فعال شدن کیناز زنجیره سبک میوزین وجود داشته باشد، پل‌های عرضی بیشتری در چرخه شرکت کرده و تنش بیشتری تولید می‌شود (حساس سازی به کلسیم)^۱؛ برعکس، اگر فعال شدن فسفاتاز زنجیره سبک میوزین وجود داشته باشد، پل‌های عرضی کمتری در چرخه شرکت کرده و تنش کمتری تولید می‌شود (غیر حساس سازی به کلسیم)^۲.

یادآوری می‌کنیم که در عضله اسکلتی افزایش غلظت کلسیم داخل سلولی منحصراً توسط آزاد شدن از شبکه سارکوپلاسمی است- کلسیم از ECF وارد سلول نمی‌شود. سه مکانیزم درگیر در ورود کلسیم در عضله صاف به شرح زیر است:

♦ **کانال‌های کلسیمی ولتاژی**، کانال‌های کلسیمی سارکولمی هستند که زمانی که پتانسیل غشای سلولی دپلاریزه شود باز می‌شوند. بنابراین پتانسیل عمل در غشای سلولی ماهیچه صاف باعث باز شدن کانال‌های کلسیمی ولتاژی می‌شود که اجازه می‌دهد تا کلسیم در جهت شیب پتانسیل الکتروشیمیایی به داخل سلول جریان یابد.

♦ **کانال‌های کلسیمی لیگاندی** نیز در غشای سارکولم وجود دارند. آنها نه توسط تغییرات در پتانسیل غشاء، بلکه توسط وقایع وابسته به گیرنده تنظیم می‌شوند. هورمون‌های مختلف و میانجی‌های عصبی با گیرنده‌های خاصی در غشای سارکولم که با پروتئین جاذب GTP (پروتئین G) به کانال‌های کلسیم مرتبط می‌شوند، در ارتباط هستند. هنگامی که کانال باز است، کلسیم در جهت شیب الکتروشیمیایی آن به سلول منتقل می‌شود. (برای بحث بیشتر درباره پروتئین G به فصول ۲ و ۹ مراجعه کنید).

♦ **کانال‌های کلسیمی وابسته به IP_3** که در غشای شبکه سارکوپلاسمی حضور دارند. این فرایند در غشای سلولی شروع می‌شود، اما منبع کلسیم به جای ECF، شبکه سارکوپلاسمی است. هورمون‌ها یا میانجی‌های عصبی با گیرنده‌های خاصی در غشای سارکولم (مثلاً نوراپینفرین با گیرنده‌های α_1) ارتباط برقرار می‌کنند. این گیرنده‌ها از طریق پروتئین G به فسفولیپاز C (PLC) متصل می‌شوند. PLC هیدرولیز فسفاتیدیل اینوزیتول ۴،۵-دی فسفات (PIP_2) را به IP_3 و دی اسیل گلیسرول (DAG) کاتالیز می‌کند. IP_3 سپس به سمت شبکه سارکوپلاسمی، جایی که کانال‌های کلسیمی را باز می‌کند، انتشار می‌یابد (شبه به مکانیزم گیرنده ریانودینی در عضله اسکلتی). هنگامی که این کانال‌های کلسیم باز شوند، کلسیم از محل ذخیره آن در شبکه سارکوپلاسمی به ICF جریان می‌یابد. (برای بحث درباره اعمال هورمونی وابسته به IP_3 به فصل ۹ مراجعه کنید).

خلاصه

■ آب، جزء اصلی بدن، در میان دو بخش اصلی، ICF و ECF توزیع شده است. ECF در میان پلاسما و مایع بینابینی توزیع می‌شود. تفاوت در ترکیب ICF و ECF توسط پروتئین‌های ناقل در غشای سلولی ایجاد و نگهداری می‌شود.

انتقال ممکن است منفعل یا فعال باشد. اگر انتقال در جهت شیب الکتروشیمیایی اتفاق بیفتد، منفعل است و انرژی مصرف نمی‌کند. اگر انتقال در برابر یک شیب الکتروشیمیایی رخ دهد، فعال است. انرژی برای انتقال فعال ممکن است اولیه (با استفاده از ATP) یا ثانویه (با استفاده از انرژی شیب غلظتی سدیم) باشد. اسموز زمانی اتفاق می‌افتد که یک ماده محلول غیر قابل عبور در غشاء اختلاف فشار اسموزی ایجاد می‌کند که باعث جریان آب می‌شود.

■ کانال‌های یونی مسیریایی برای مواد محلول باردار ایجاد می‌کنند تا از عرض غشاهای سلولی عبور کنند. هدایت کانال‌های یونی توسط درجه‌هایی کنترل می‌شود که توسط ولتاژ، پیک ثانویه، یا لیگاندها تنظیم می‌شوند. انتشار یک یون نفوذپذیر در جهت شیب غلظت باعث ایجاد پتانسیل انتشاری می‌شود، که در تعادل الکتروشیمیایی، توسط معادله نرنست محاسبه می‌شود. هنگامی که چندین یون قابل نفوذ هستند، هر کدام تلاش می‌کنند غشا را به سمت پتانسیل تعادل خود هدایت کنند. یون‌هایی که بیشترین نفوذپذیری را دارند، بیشترین تاثیر را در پتانسیل استراحت غشاء دارند.

■ پتانسیل‌های عمل در عصب و عضله از دپلاریزاسیون سریع (فاز بالا)، و سپس رپلاریزاسیون ناشی از باز و بسته شدن کانال‌های یونی تشکیل شده‌اند. پتانسیل‌های عمل با انتشار جریان‌های موضعی، در طول فیبرهای عصبی و عضلانی، با سرعت هدایت وابسته به خواص کابلی بافت، انتشار می‌یابند. سرعت هدایت با افزایش اندازه فیبر و میلین افزایش می‌یابد.

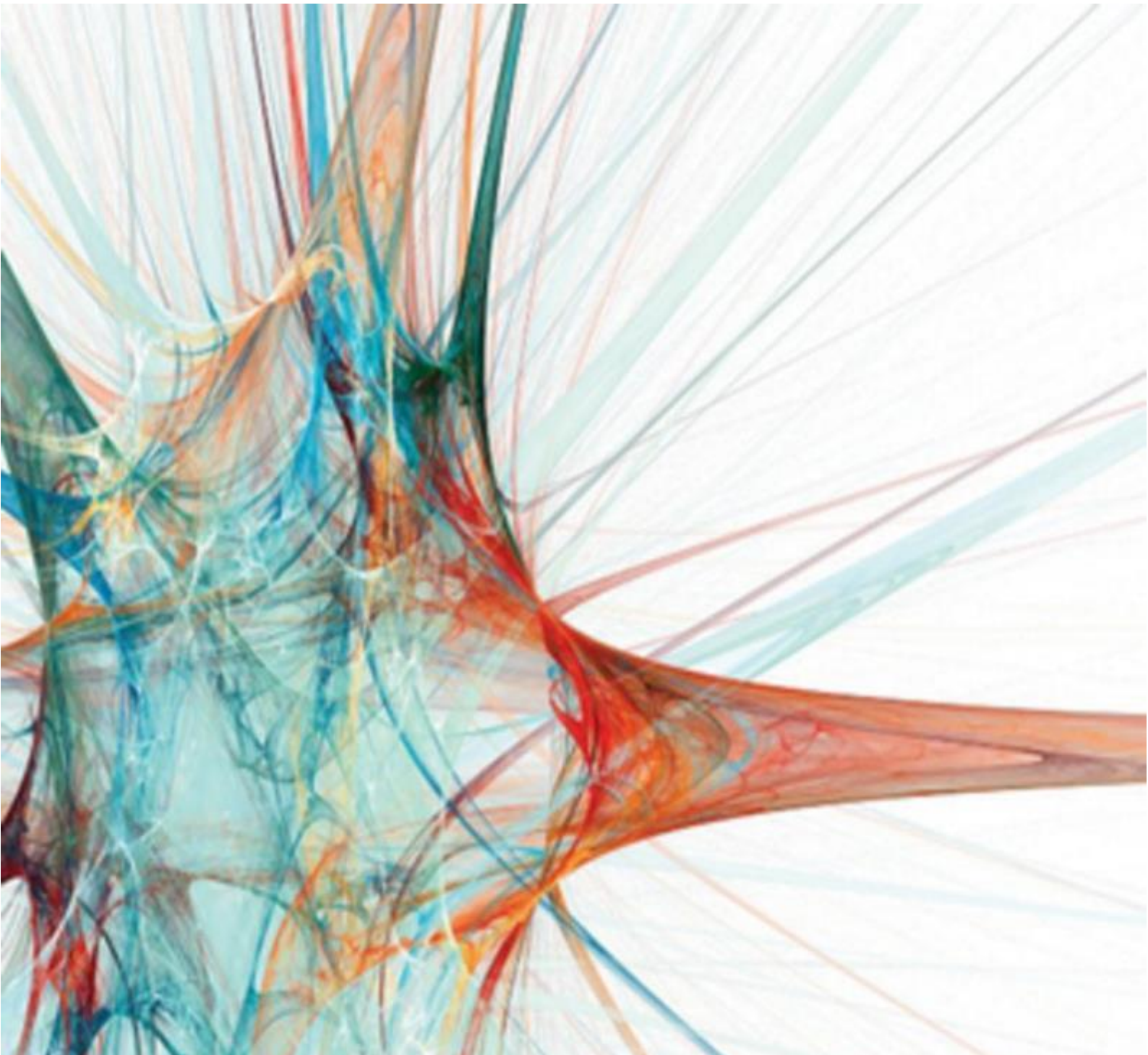
■ سیناپس بین سلول‌ها ممکن است الکتریکی یا، معمولاً، شیمیایی باشد. نمونه بارز سیناپس شیمیایی اتصال عصبی-عضلانی است که از استیل کولین به عنوان میانجی عصبی استفاده می‌کند. استیل کولین از پایانه‌های عصبی پیش‌سیناپسی آزاد می‌شود و در عرض سیناپس منتشر می‌شود تا باعث ایجاد دپلاریزاسیون در صفحه پایانه حرکتی شود. میانجی‌های عصبی در سایر سیناپس‌ها ممکن است تحریکی (باعث دپلاریزاسیون) یا مهارتی (باعث هیپرپلاریزاسیون) باشند.

■ در عضله، پتانسیل عمل مقدمه انقباض است. مکانیسم‌هایی که پتانسیل عمل را به انقباض ترجمه می‌کنند، مزدوج شدن تحریک-

انقباض نامیده می‌شود. در هر دو عضله اسکلتی و صاف، کلسیم نقش مهمی در این مزدوج شدن دارد.

■ در عضله اسکلتی، پتانسیل عمل به وسیله توبول T به داخل سلول منتقل می‌شود، و در آنجا دپلاریزاسیون کلسیم را از کیسه‌های انتهایی شبکه سارکوپلاسمی مجاور آزاد می‌کند. سپس کلسیم به تروپونین C روی رشته‌های نازک متصل شده، باعث تغییر شکل فضایی می‌شود که موجب توقف مهار جایگاه‌های گیرنده میوزین می‌شود. هنگام اتصال اک틴 و میوزین، چرخه پل عرضی شروع شده و تنش تولید می‌کند.

■ در عضله صاف، کلسیم در طول پتانسیل عمل از کانال‌های کلسیم ولتاژی وارد سلول می‌شود. سپس کلسیم به کالمودولین متصل می‌شود و مجموعه کلسیم-کالمودولین، کیناز زنجیره سبک میوزین را فعال می‌کند، که میوزین را فسفریله می‌کند. میوزین فسفریله می‌تواند با اکتین درگیر شده، چرخه پل عرضی را فعال کرده و تنش ایجاد کند. منابع دیگر کلسیم داخل سلولی در عضله صاف، کانال‌های کلسیم لیگاندی در غشای سارکولم و کانال‌های کلسیم وابسته به IP_3 در غشای شبکه سارکوپلاسمی هستند.



SIXTH EDITION

Physiology

LINDA S. COSTANZO

ELSEVIER