



**CURATIVE MEDICINE**

طب معالجوى

Telegram:@khu\_medical



# فیزیولوژی سلول (حجره) و پتانسیل عمل

Download from: [www.aghalibrary.com](http://www.aghalibrary.com)

## مقدمه:

**فیزیولوژی:** بررسی یا مطالعه عملکرد طبیعی کلیه بافت ها و ارگان های موجود در بدن هر موجود زنده ای (از ویروس ها تا انسان که پیچیده ترین موجود زنده است).

کلمه فیزیولوژی از دو بخش **فیزیس** به معنای طبیعت و **عملکرد طبیعی** و **لوژی** به معنای مطالعه تشکیل شده است که در مجموع به معنای مطالعه عملکرد طبیعی هر ارگان است.

برای تشخیص شرایط پاتولوژیک باید شرایط طبیعی عملکرد یک ارگان را بشناسیم و فیزیولوژی این امکان را به ما می دهد که با این شرایط آشنا شویم.

**فیزیولوژی سلول:**

سلول کوچکترین واحد عملکردی بدن انسان است. تمام اطراف سلول ها را در خارج مایع فرا گرفته که اولین بار توسط **کلود برنارد**، **محیط داخلی** نامیده شد. این ماده ارتباط بسیار نزدیکی با همئوستازی دارد زیرا معنای عملکردی همئوستازی تثبیت شرایط در محیط داخلی است. تمامی ارگان ها و بافت های بدن در خدمت همئوستازی هستند تا سلول ها بتوانند بهترین عملکرد را داشته باشند. چرا که عملکرد صحیح هر ارگان و بافت به عملکرد سلولهای آن بستگی دارد.

## Physiology

- Definition
- Internal environment
- Homeostasis
- Control systems
- Negative feedback
- Positive feedback

برای هماهنگی عملکرد کلیه ارگان ها و بافت ها **سیستم های کنترل کننده** ای در بدن فعالند. کوچکترین این سیستم ها از زمان رونویسی ژن شروع میشود و با کنترل تشکیل پروتئین و... ادامه می یابد و در نهایت دو سیستم اصلی و بزرگ **عصبی** و **هورمونی** کنترل عملکرد هماهنگ کلیه ارگان ها و بافت ها را به عهده دارند. وظیفه سیستم های کنترلی این است که اگر ارگانی در عملکرد خود نقص دارد آن نقص را برطرف کنند و در اصل شرایط پاتوژنیک زمانی رخ می دهد که یک سیستم کنترلی به درستی عمل نکند. مثال: بیماری آلزایمر در اثر عدم کنترل میزان تولید **پپتید ای بتا** در مغز به وجود می آید. که هر مقدار زیاد این ماده که ایجاد سمیت میکند. در ناحیه هیپوکامپ مغز رسوب می کند و به سلول های عصبی این ناحیه آسیب وارد می کند. رفتار های کنترلی این سیستمها می تواند به دو صورت **فید بک منفی** یا **فیدبک مثبت** باشد. **فیدبک منفی** به این معناست که سیستم در خلاف جهت تغییر صورت گرفته یا محرک اولیه عمل می کند و سعی میکند شرایط را به حالت قبل برگرداند اما **فیدبک مثبت** با تغییر هم جهت شده و آن را تشدید میکند. در اغلب موارد فیدبک منفی صورت میگیرد و در اغلب حالاتی که فیدبک مثبت رخ می دهد نهایتاً منجر به مرگ خواهد شد. اما در بدن انسان مثال هایی از فیدبک مثبت یافت می شود. مانند باز شدن پشت سرهم کانال های سدیمی در غشا سلول عصبی طی پتانسیل عمل. عملکرد فیدبک منفی با معیاری تحت عنوان **gain** یا **بهره** اندازه گیری میشود که از تقسیم میزان تصحیح به میزان خطا به دست می آید. که هر چه این میزان بالا تر باشد به معنای دقت بیشتر عملکرد سیستم کنترلی مورد نظر است.

مثال: سیستم بارو رسپتور های موجود در شریان آئورت و کاروتید وظیفه کنترل فشار خون را به عهده دارند. در شرایط عادی فشار خون فردی ۱۰۰ میلی متر جیوه است. مقداری خون به این فرد تزریق میکنیم و پس از فعالیت سیستم بارورسپتوری

فشارخون به ۱۲۵ میلی مترجیوه می رسد. پس ۲۵ میلی متر جیوه خطا داریم. حال همین کار را تکرار میکنیم اما این بار سیستم بارورسپتوری را از کار می اندازیم . می بینیم که فشار خون به ۱۷۵ میلی متر جیوه میرسد پس سیستم بارورسپتوری ۱۷۵ را به ۱۲۵ رسانده و ۵۰ - میلی متر جیوه اصلاح انجام داده پس طبق فرمول زیر بهره این سیستم ۲- است.

بهره=خطا/تصحیح

$$-۲ = \frac{۵۰}{۲۵}$$

غشا:

غشا از ترکیب لیپید، پروتئین و کربوهیدرات تشکیل شده است. لیپید های غشا شامل فسفولیپید و تعدادی از استرول ها (که مهم ترین آن ها کلسترول است) میشود. پروتئین های آن به ۲ فرم اینتگرال و پریفرال در غشا قرار میگیرند و کربوهیدرات های آن بر اساس نوع اتصال به غشا به ۲ گروه گلیکو پروتئین و گلیکوپروتئین تقسیم میشوند.

## Cell membrane

### • Lipids

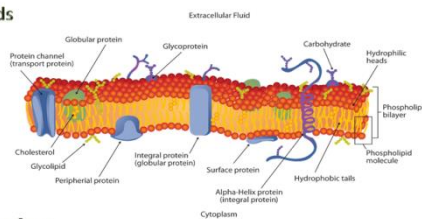
- Phospholipids
- Sterols

### • Proteins

- Integral
- Peripheral

### • Carbohydrates

- Glycolipid
- Glycoprotein



اسکلت اصلی غشا را فسفو لیپید می سازد. در سال ۱۹۷۲ دو

دانشمند به نام های سینگر و نیکلسون بدون استفاده

از میکروسکوپ الکترونی و فقط با مطالعه غشا گلول قرمز و

استفاده از درجنت ها و حلال های مختلف مدلی برای غشا

سلول ارائه دادند. بر اساس این مدل فسفولیپید ها به فرم لیپید

بای لیر (دولایه) در کنار هم قرار می گیرند به شکلی که

سر هیدروفیل آن ها به سمت خارج و داخل سلول و دم

هیدروفوب آن ها به سمت یکدیگر است. همچنین بر اساس

این مدل پروتئین ها و سایر اجزا غشا به فرم موزائیک های شناور در یک سیال در کنار هم قرار می گیرند لذا به این مدل

موزائیک مایع می گویند.

## Fluid Mosaic Model

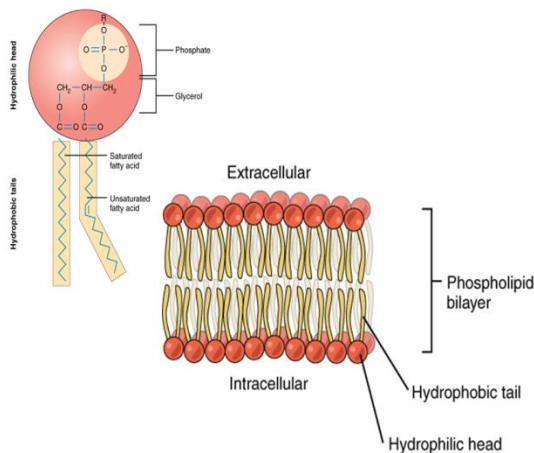
- Proposed by **Singer and Nicolson in 1972**
- Composed of a **phospholipid bilayer** with a collage of various types of proteins, lipids and carbohydrate

### • A membrane is mosaic

- Proteins and other molecules are embedded in a framework of phospholipids

### • A membrane is fluid

- Most protein and lipid molecules can move laterally.



پس از اختراع میکروسکوپ الکترونی مدل موزائیک مایع و لیپید بای لیر مورد تایید قرار گرفت. کل اجزاء غشا در غشا حرکت

میکنند و غشا سیال و پویا ست. این حرکات به ۳ دسته چرخش در محل (چرخش یک جزء حول خودش) حرکت لترال (جابه

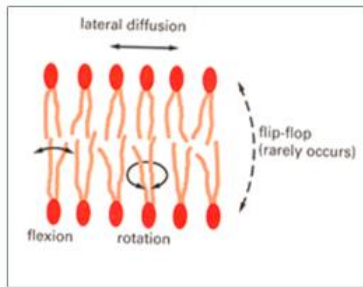
جایی ۲ جزء کنار هم در یک لایه) و حرکت فلیپ فلاپ (جابه جایی ۲ جزء روبه روی هم در دو لایه) تقسیم میشوند. با توجه

به این که دولایه غشا اصلا متقارن نیستند و هر جزء با جزء رو به روی خود کاملا فرق دارد آنزیمی جا به جایی فلیپ فلاپ را

به حالت ابتدایی برمی گرداند.

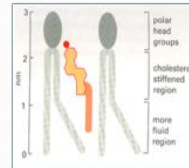
## Lipid movement

- Flip-Flop
- Lateral diffusion
- Rotation
- Flexion



## The fluidity of a lipid bilayer

- The fluidity of cell membranes has to be precisely regulated.
- The fluidity depends on:



- composition
- temperature (phase transition)
- chain length
- cis-double bonds
- Cholesterol

عواملی که بر سیالیت غشا اثر دارند:

۱. مهم ترین عامل: میزان کلسترول

۲. دما

۳. طول زنجیره های هیدروکربنی

۴. تعداد پیوند های غیر اشباع

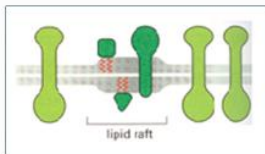
**کلسترول:** مهم ترین عامل سیالیت غشاست هرچه میزان کلسترول بیشتر باشد سیالیت بیشتر است در اصل کلسترول عامل تنظیمی میزان سیالیت غشاست. برای مثال سلول در شرایط سرما به غشا کلسترول می افزاید و در شرایط گرما از کلسترول های غشا می کاهد. کلسترول در استحکام و تثبیت غشا نیز نقش دارد. از هم گسیختگی غشا در اثر از بین رفتن این استحکام یکی از نشانه های آپوپتوز (مرگ برنامه ریزی شده سلول) است.

**دما:** هرچه دما بالا تر می رود سیالیت غشا افزایش می یابد و هرچه دما پایین تر می آید سیالیت غشا کاهش می یابد تا جایی که در دمایی مشخص لیپید از حالت سیال به حالت ژله مانند تبدیل می شود که به این دما **نقطه انتقال** می گویند.

**طول زنجیره ی هیدروکربنی:** هرچه طول این زنجیره ها بلند تر باشد احتمال برقراری پیوند میانشان بیشتر می شود و از سیالیت غشا می کاهد.

## Lipid rafts

- Some lipid with long and saturated chains have strong attractive forces to hold the adjacent molecules together in small microdomains.
- Organizing the protein (concentrating and transporting)



**تعداد پیوندهای غیر اشباع:** هرچه تعداد این پیوند ها بیشتر

باشد زنجیره های هیدروکربنی خمیده تر می شوند و احتمال برقراری پیوند بین شان کمتر می شود و به سیالیت غشا می افزایند.

در غشا مناطقی وجود دارد که ضخیم تر از سایر مناطق است. در این نواحی تراکم پروتئینها و کلسترول زیاد است.

در این مناطق که لیپید raft نامیده می شوند اغلب سیگنال های درون سلول آغاز می شوند زیرا بیشتر رسپتورها و پروتئین های حساس به نوروترانسمیترها در این منطقه تجمع دارند و علت ضخیم تر بودن آن این است که پروتئین هایش را محکم به خود بچسبانند.

### پروتئین های غشا:

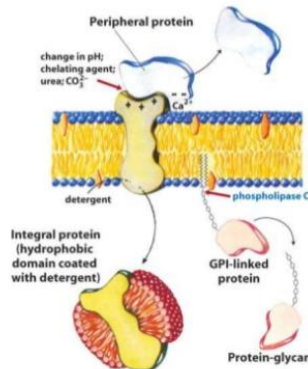
پروتئین های غشا قسمت های اصلی عملکردی غشا هستند. که بر اساس جایگاه قرار گیری در غشا به دو دسته اینتگرال (سراسری) و پرفیروال (محیطی) تقسیم می شود.

سراسری ها تمام عرض غشا را طی میکنند و پروتئین های عملکردی هستند که نقش های کانال، ناقل، پمپ و... را دارند. ممکن است بیش از یک بار از عرض غشا عبور کرده باشند

و بسیار محکم به غشا چسبیده اند.

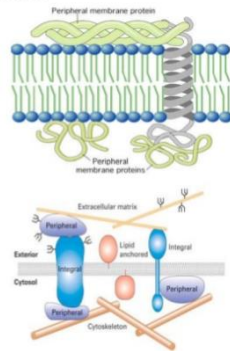
## Membrane proteins

- Classified depending on type of interaction with bilayer.
- i. Integral membrane proteins- pass through bilayer
- ii. Peripheral membrane proteins- associate with bilayer by non-covalent interactions
- iii. Lipid-anchored proteins.



### Peripheral membrane proteins

- Attached to membrane through electrostatic interaction and H-bond.
- Extracted by treating membrane with high salt or alkaline pH
- Serve as regulator for membrane bound enzymes, also may limit the mobility of integral proteins.
- Examples – Ankyrin, spectrin



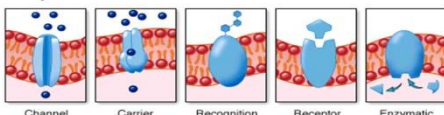
محیطی ها با پیوند های ضعیف تری به سطح غشا چسبیده اند و به وسیله دترجنت ها و یا

حلال ها به راحتی جدا می شوند. این پروتئین ها نقش های عملکردی ندارند و بیشتر آنزیمی و کنترلی اند اما حضورشان برای عملکرد اینتگرال ها لازم است.

((طی یک فرضیه جدید عده ای معتقدند که مرکز اصلی عملکردی سلول را باید به جای هسته غشا در نظر بگیریم.)) اما این فرضیه هنوز اثبات نشده.

## Proteins

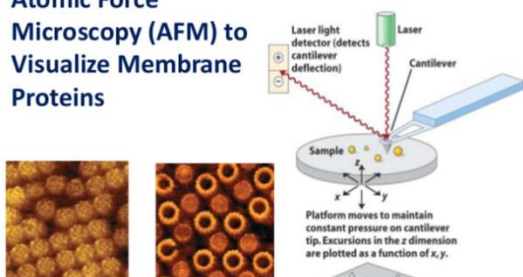
- Structural
- Carriers
- Pumps
- Channels
- Receptors
- Enzymes



پروتئین ها بر اساس عملکرد تقسیم بندی میشوند.

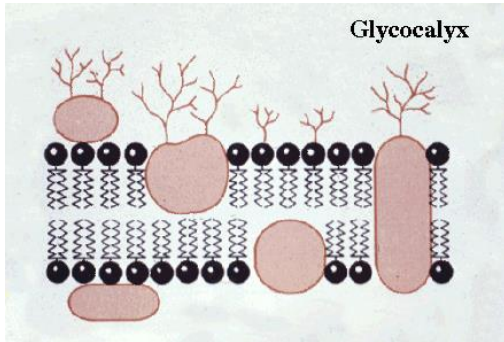
مقدار و نوع پروتئین های موجود در غشا به عملکرد سلول بستگی دارد مثلا در غشا کلروپلاست یا میتوکندری که در سنتز نقش دارند میزان پروتئین های غشا بسیار زیاد است.

## Atomic Force Microscopy (AFM) to Visualize Membrane Proteins



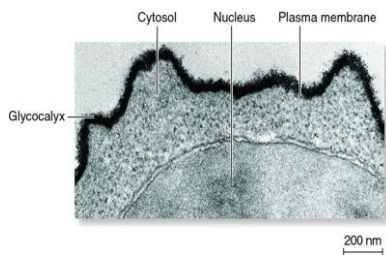
یعنی اگر غشای داخلی میتوکندری را جدا کنیم ۷۰ تا ۸۰ درصد اجزای تشکیل دهنده غشا پروتئین است اما در غشای سلول عصبی مقدار پروتئین بسیار کم است. چون در اطراف آکسون ها میلین وجود دارد که از جنس

چربی است. یعنی تنها قسمتی از غشا که دارای پروتئین است ناحیه ی گره های رانویه است و بقیه نواحی که با میلین پوشیده شده پروتئینی ندارد که این مقدار تنها ۲۵ درصد است. در حالت نرمال ۵۰ تا ۵۵ درصد غشا از پروتئین تشکیل شده اما این بسته به عملکرد سلول میتواند به ۸۰ یا حتی به زیر ۳۰ درصد برسد.



**کربوهیدرات ها** بر خلاف لیپید ها و پروتئین ها نمیتوانند در ساختار غشا قرار بگیرند یعنی در داخل غشا کربوهیدرات به صورت مستقل نداریم و کربوهیدرات ها همیشه به لیپید ها و پروتئین ها متصل اند و به صورت گلیکولیپید و گلیکو پروتئین در سطح خارجی غشا قرار گرفته اند و نقش های مختلفی دارند و گفته میشود به علت تجمع در خارج غشا و ایجاد یک لایه پوششی ضخیم میتوانند نقش حمایتی و حفاظتی در برابر عوامل شیمیایی داشته باشند.

بار منفی ایجاد میکنند به دلیل وجود موادی در ساختارشان که میتوانند مواد با بار منفی را از سلول دور کنند .



در به دام انداختن فاکتورهای رشد در اطراف سلول نقش دارند

در سلولهای عصبی مهم اند چون باعث میشوند فاکتورهای رشد کاملا در دسترس سلول قرار بگیرد.

در شناسایی سلولهای مجاور از همان بافت نقش اساسی دارند بنابراین گفته میشود در رد پیوند موثر هستند.

مرتبط با سیستم ایمنی عمل میکنند و در بعضی از قسمت ها بصورت گیرنده عمل میکنند ولی این نقش خیلی کم است.

### انتقالات از عرض غشا

اگر این انتقالات که بسیار حائز اهمیت هستند قطع شود سلول از بین خواهد رفت چون نه میتواند مواد مورد نیازش را تامین کند نه میتواند

مواد زائد را بیرون بفرستد غشا نقش کاملا انتخابی در انتقالات

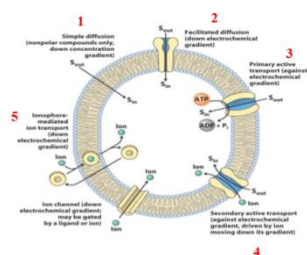
دارد. کاملا هوشمندانه عمل میکند. اگر به ماده ای نیاز نباشد اجازه

ورودش را به سلول نمیدهد و در عوض مواد زائد را به راحتی به

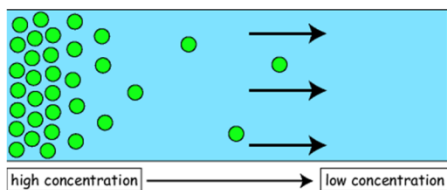
بیرون میراند.

### Transport across the membrane

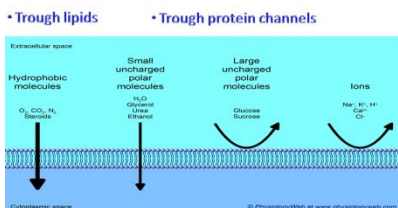
- Diffusion
  1. Simple
  2. Facilitated
- Active transport
  1. Primary
  2. Secondary
- Vesicular transport
- Ionophore



## Diffusion



### Simple diffusion



### انتشار ساده:

ساده ترین نوع انتقال از عرض غشا اولین موادی که میتوانند به راحتی از غشا عبور کنند مواد محلول در چربی هستند به علت جنس فسفولیپیدی غشا. موادی مثل: اکسیژن ، دی اکسید کربن و الکل به راحتی میتوانند از غشا عبور کنند و نیاز به هیچ انتقال دهنده ای ندارند.

اما مواد نامحلول در چربی مثل آب، یون های باردار، ترکیبات پیتیدی نمیتوانند به سادگی از غشا عبور کنند؛ سلول برای انتقال این مواد مکانیسم های اختصاصی دارد.

### انتشار تسهیل شده:

این انتقال توسط حامل ها انجام میشود ((از طریق پروتئین های حامل یا carrier)) و صرف انرژی ندارد.

### انتقال فعال :

با صرف انرژی ATP در خلاف شیب غلظت جابه جایی صورت میگیرد. انتقال فعال میتواند از نوع اولیه یا ثانویه باشد.

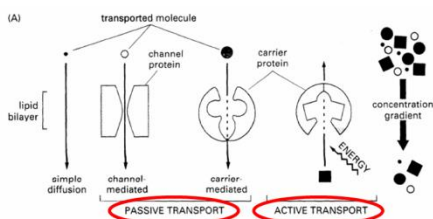
### انتقال ویزیکولار:

از غشا ویزیکول های منشا میگیرد یا به آن ویزیکول هایی اضافه میشود که همان اندوسیتوز و اگزوسیتوز هستند. که همانند انتقال فعال با مصرف انرژی همراه است.

### یونفورها:

گرادیان شیمیایی: ذرات همیشه تمایل دارند از جایی که غلظت بالاتر است به سمت جایی که غلظت پایین تری دارند حرکت کنند همانطور که برای ترکیبات شیمیایی گرادیان یا شیب یا تراکم حرکت داریم ، برای ذرات باردار هم گرادیان الکتریکی داریم؛ یعنی اگر سمت غشا بار مثبت و در سمت دیگر بار منفی داشته باشیم تمایل یون های مثبت به سمت داخل سلول است یعنی گرادیان برای یون های مثبت به سمت داخل سلول و برای یون های منفی به سمت خارج سلول است.

## Transporter proteins



اگر انتقال passive باشد یعنی بدون صرف انرژی و در جهت گرادیان حرکت میکند یعنی از جایی که ذره یا یون مورد نظر تراکم بیشتری دارد به سمت قسمتی که تراکم کمتری دارد بنابراین نیازی به تامین انرژی از بیرون ندارد.

در مقابل، انتقال active را داریم.

اگر انتقال active باشد یعنی با صرف انرژی همراه است چون برخلاف میل ذره حرکت میکند یعنی در خلاف جهت گرادیان.

اگر ذره ای محلول در چربی داشته باشیم برای مثال کربن دی اکسید؛ گرادیان به سمت خارج سلول است و با انتشار ساده این انتقال صورت میگیرد چون میتواند در چربی حل شود.

**کانالهای یونی** به دو دسته تقسیم میشوند:

کانال های دریچه دار و کانال های همیشه باز

کانالهای همیشه باز یا کانالهای نشتی یا **leaky channel**: براساس اینکه گرادیان یون به چه سمتی هست یون را منتقل میکنند.

مثل کانالهای نشتی سدیم و پتاسیم

بین محیط داخل و خارج سلول از نظر غلظت مواد کاملا تفاوت وجود دارد و این تفاوت عاملی هست که به عملکرد سلول و غشا کمک میکند.

این اختلاف باعث میشود تا نقل و انتقال از طریق غشا صورت گیرد.

**سدیم و کلر** جزو فراوان ترین اجزای خارج از سلول هستند، و در عوض **پتاسیم** به میزان خیلی زیاد در داخل سلول وجود دارد به همین دلیل سدیم تمایل به ورود و پتاسیم تمایل به خروج از سلول را دارد ولی غشا به عنوان یک سد انتخابی مانع از این جابه جایی میشود. به هر دلیلی این جا به جایی صورت گیرد باعث عملکردی خاص در سلول میشود مثلاً عملکرد اصلی سلول های عصبی در مورد همین جابه جایی یون هاست {پتانسیل عمل} یعنی در سلولهای عصبی همین تمایل یونهای سدیم و پتاسیم برای بیرون رفتن و وارد شدن به داخل سلول هست که عملکرد اصلی سلول عصبی را تعیین میکند. اگر غشا نباشد سلول عصبی عملکردش را از دست میدهد.

تراکم سدیم در محیط بیرون بیشتر است که باعث میشود گلوکز و اسید آمینه بازجذب شود؛ اگر اختلاف غلظت سدیم وجود نداشته باشد بازجذب این دو مواد در روده صورت نمیگیرد.

در سلولهای ترشحی اگر تفاوت غلظت وجود نداشته باشد ترشحی صورت نمیگیرد زیرا برای اگزوسیتوز وجود یون کلسیم ضروری است.

### Fick diffusion law

در واقع این توانایی انتخابی غشا در نهایت عملکرد سلول را تعیین میکند.

**قانون فیک** در مورد انتشار: عواملی که میتوانند در انتشار نقش داشته

باشند:

$$J = -DA \left( \frac{dc}{dx} \right)$$

$$\frac{dc}{dx} = \frac{C_2 - C_1}{X_2 - X_1}$$

$$j = -DA \cdot DC/DX$$

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

$A$ : سطحی از غشا که جابجایی از خلال آن صورت میگیرد

$C$ : اختلاف غلظت

$X$ : فاصله از عرض غشا

چون در سیستم بیولوژیکی عرض غشا ناچیز است قانون به صورت زیر نوشته میشود:

$$j = -PA(C_2 - C_1)$$

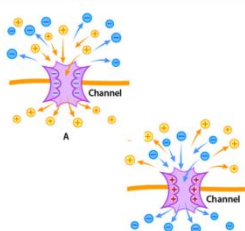
$P$ : نفوذ پذیری ماده

$J$ : میزان انتشار از سطح غشا

برای انتقال آب از عرض غشا یک سری کانال هایی وجود دارد که به آن آکواپورین گفته میشود. موادی مانند گلوکز و یون ها اگر بخواهند از عرض غشا عبور کنند نیاز به حامل دارند.

### Protein channels

- Size of pore
- Electric charge
- Aquaporine
- K<sup>+</sup> channels
- Na<sup>+</sup> channels



### کلسیم:

هنگامی که قرار باشد در سلول انقباض عضلانی انقباض صورت بگیرد نیاز به غلظت بالای کلسیم وجود دارد. فرآیند انقباض عضلانی تنها زمانی صورت میگیرد که کلسیم در داخل سلول حضور داشته باشد.

**کانال های نشستی:** همیشه باز هستند و به یون ها و ذرات باردار اجازه عبور میدهند که مهم ترین آنها سدیم و پتاسیم است.

**اختصاصی برای سدیم:** معمولاً فقط سدیم را منتقل میکنند و احتمال دارد از هر ۱۰۰۰ عدد ۲ عدد پتاسیم هم منتقل کنند.

با وجود اینکه کلر در محیط بیرون زیاد است این کانال اجازه عبور به کلر را نمیدهد؛ مکانیسم عمل آن به این صورت است که:

طرز قرارگیری اسیدهای آمینه در سطح داخلی کانال به گونه ای است که اسیدهای آمینه با بار منفی درون کانال زیاد تر است، این بار منفی کلری را که دارای بار منفی است و در محیط خارج سلولی فراوان تر است را دفع میکند و به آنها اجازه عبور نمیدهد و تنها یونهای سدیم را منتقل میکند.

### نحوه عمل کانال های پتاسیمی:

در محل ورودی این کانال قوس های فیلتری {گروه های کربونیل} وجود دارد که این گروه کربونیل وقتی یون هیدراته پتاسیم قرار میگیرد، ۴ گروه کربونیل اطراف این یون هیدراته را فرا میگیرند، هنگامی که این گروهها با پتاسیم فیکس شود؛ پتاسیم عبور خواهد کرد. مولکولهای آب را از یون هیدراته جدا میکنند؛ سپس پتاسیم را به داخل سلول میفرستند. پس تا زمانی که عنصر یا یون در این منفذ با آن ۴ گروه فیکس نشود نمیتواند عبور کند. که فقط با پتاسیم فیکس میشود پس اختصاصی پتاسیم است. \*\* این قسمت از روی گایتون مطالعه شود بهتر است \*\*

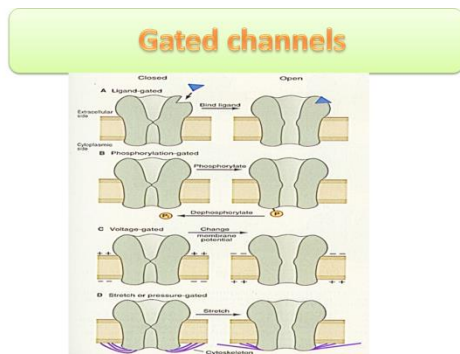
در مورد سدیم چون کوچکتر از پتاسیم است نمیتواند فیکس شود پس یون سدیم نمیتواند عبور کند.

**کانال های آبی یا آکواپورین ها:** کانال های آبی که به تعداد بسیار زیادی در غشای سلول ها وجود دارد، منفذ آنها بسیار باریک است و اختصاصی مولکول آب هستند.

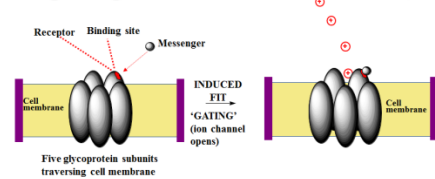
زمانی که ADH ترشح میشود، بیان ژن های آکوپورین زیاد میشود باعث افزایش بازجذب آب میشود تا از طریق ادرار دفع نشود.

در مقابل leaky channel ها کانال های دریچه دار یا **gated** را داریم :

که این کانال ها تحت شرایط خاص باز میشوند؛ از ساختار خود کانال یک بیرون زدگی وجود دارد که منفذ خود کانال را میندود؛ و عوامل مختلف (مثل حساسیت به هورمون یا کشش و...) باعث تغییر فرم فضایی در ساختار چهارم پروتئین میشوند و باعث جابه جایی دریچه ها و در نهایت باز شدن کانال میشوند.



### Ligand gated ion channel (nAChR)



Cationic ion channels for  $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Ca^{2+}$  (e.g. nicotinic) = excitatory  
Anionic ion channels for  $Cl^-$  (e.g. GABA<sub>A</sub>) = inhibitory

### انواع کانال های دریچه دار:

وابسته به لیگاند هستند {اتصال به ماده شیمیایی}

لیگاند میتواند هورمون یا نوروترانسمیتری باشد که در سیناپس های شیمیایی بسیار زیاد وجود دارد. نوروترانسمیتر به ساختار گیرنده غشا متصل میشود و باعث تغییر فرم فضایی میشود و منفذ کانال را باز میکند مثلاً در مورد گیرنده های استیل کولین که دارای 5 زیر واحد میباشد (دو زیر واحد آلفا، بتا، گاما و دلتا) که بر روی زیر واحد آلفا جایی برای اتصال استیل کولین دارد. بعد از اتصال استیل کولین زیر واحد ها از هم جدا میشوند و به یون مثبت اجازه عبور میدهند.

زمانی که یک نوروترانسمیتر استیل کولین بخواهد عمل کند یعنی نورون پس سیناپسی را تحریک کند و یا عضله را منقبض کند؛ استیل کولین به رسپتور خود در غشا میچسبد و باعث باز شدن منفذ کانال میشود که یونهای مثبت میتوانند عبور کنند. بر اساس این سیستم بسیاری از داروها طراحی شده اند.

در فارماکولوژی مباحثی مثل **آگونیست** و **آنتاگونیست** داریم.

**آگونیست**: ساختار داروها شبیه محل اتصال لیگاند است و باعث میشود فعالیت ماده مورد نظر مثلاً استیل کولین در یک مسیر عصبی تشدید شود یعنی به طور مرتب منفذ باز میماند. در مقابل **آنتاگونیست** یا مهار کننده داریم که از نظر ساختاری شبیه استیل کولین هستند. این مواد جایگاه استیل کولین را اشغال میکنند اما باعث باز شدن کانال نمیشوند. برای مثال در **بیماری آلزایمر** از آنتاگونیست های رسپتور **گلوتامات** استفاده میشود. چون بعضی از زیر واحد های رسپتور گلوتاماتی در این بیماری فعالیتشان در برخی نواحی مغزی مثل هیپوکامپ زیاد میشود (در هیپوکامپ افزایش فعالیت گلوتامات رسپتور 5 وجود دارد).

برای مهار تشدید به فردی که مبتلا به بیماری آلزایمر است آنتاگونیست رسپتور گلوتامات را میدهند و آنتاگونیست جای گلوتامات آن را اشغال میکند بدون اینکه منفذ کانال باز شود و پیام منتقل نمیشود.

همچنین در این بیماران نورو ن های استیل کولینژیک (آنهایی که در مسیر استیل کولینی مغز هستند) فعالیتشان کاهش می یابد و به آنها آگونیست استیل کولین می دهند و فعالیت استیل کولین را بالا می برند.

نسل اول داروهای بیماری های اعصاب آنتاگونیست دوپامین بودند که این داروها تنها مسیر دوپامین را بلاک می کردند اما داروهای نسل دوم تلفیقی از آنتاگونیست و آگونیست هستند یعنی برای یک ماده آگونیست و برای ماده ای دیگر آنتاگونیست هستند. این داروها از یک طرف یک مسیر یا یک سری از نورو ن ها با فعالیت زیاد را مهار می کنند و فعالیت نورو ن هایی که کاهش یافته را افزایش می دهند که نوع دوم این داروها معمولاً موفق تر عمل می کنند.

اغلب بیماری های سیستم عصبی **multi factorial** یا تلفیقی هستند زیرا اگر کسی به طور مثال به بیماری افسردگی مبتلا باشد نمیتوانیم بگوییم فقط یک دسته از نورو ن های وی تحت تاثیر قرار می گیرد بلکه در این مسیر ممکن است انواع نورو ن ها تحت تاثیر قرار بگیرند.

فعالیت نورو ن هایی که کم شده افزایش و فعالیت نورو ن هایی که افزایش یافته را کم می کند. با مطالعاتی که کم کم در زمینه بیماری انجام میشود تا به مرحله درمان برسد نهایتاً تصمیم می گیرند که فعالیت کدام مسیر یا کدام نوروترانسمیتر را زیاد و کدام را کم کنند (این عمل از طریق کانال ها و با استفاده از آگونیست یا آنتاگونیست ها صورت می گیرد).

## پایان جلسه ی اول

### کانال های دریچه دار وابسته به لیگاند:

طراحی بسیاری از دارو های اعصاب بر اساس عمل کانال های دریچه دار وابسته به لیگاند است و ساختار شیمیایی دارو را شبیه نوروترانسمیتر مورد نیاز طراحی می کنند. معمولاً میل ترکیبی داروها و تمایل آن ها برای اتصال به محل اتصال لیگاند نسبت به نورو ترانسمیتر بیشتر است یا آن ها را طوری طراحی می کنند که پیوند های آن محکم تر از نوروترانسمیتر است بنابراین اگر دارو آنتاگونیست باشد مدت زمان بیشتری آن مسیر را می بندد و اگر آگونیست باشد این مسیر را بیشتر راه می اندازد.

\*این کانال ها نقش مهمی در عملکرد سلول ها و سیستم عصبی دارند (مسیرهای گلو تاما ترژیک - دوپامینرژیک - هیستامینرژیک - حادقل بخشی از کال ها و گیرنده های این از نوروترانسمیترها از طریق کانال های دریچه دار وابسته به لیگاند عمل می کنند)

\*این کانال ها میتوانند باعث باز شدن یکسری کانال ها و افزایش نفوذ پذیری غشا مثلاً نسبت به کلسیم و سدیم شوند.

-یکسری از این کانال ها فسفریله میشوند:

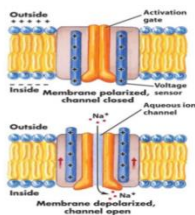
معمولا عامل انزیمی فسفریلاسون در سطح داخلی غشا قرار دارد یک انزیم متصل به سطح داخلی سلول است که یک اسید آمینه با بخشی از یک پروتئین را فسفریله می کند.

این فسفریلاسون باعث تغییر در ساختار فضایی چهارم پروتئین میشود که باز شدن منفذ کانال را در پی دارد بسته به ماده ای که منتقل می کند: (۱) اگر برای سدیم باشد از خارج به داخل است یعنی در جهت گرادیان الکترو شیمیایی (۲) اگر برای پتاسیم باشد از داخل به خارج است

-یکسری نیز وابسته به ولتاژ هستند:

ان ها در ساختار خود دارای بخشی هستند که وابسته به تغییر ولتاژ غشا است

#### Voltage gated ion channel



\*در پتانسیل استراحت سلول ها در سطح داخل نسبت به خارج بار منفی دارند(به علت پروتئین ها و انیون های داخل غشا که بار منفی دارند)

\*پتانسیل استراحت در سلول های تحریک پذیر عصبی و عضلانی-اختلاف پتانسیل داخل و خارج خیلی زیاد است ولی در بقیه سلول ها کمتر است. همین اختلاف پتانسیل به عبور مواد از عرض غشا کمک می کند.

\*اتصال ماده شیمیایی بر روی این کانال ها معمولا اثری ندارد و تنها تغییر ولتاژ غشا باعث فعال شدن آنها می شود

\*اغلب کانال های یونی ساختار چند زیرواحد تترامر و پنتامر دارند که تغییر در آن ها باعث فاصله گرفتن زیر واحد ها از هم و باز شدن دریچه می شود. این کانال های وابسته به ولتاژ در ایجاد پتانسیل عمل نقش دارند.

\*هر دارویی که بتواند بر روی این کانال ها اثر بگذارد و حساسیت و فعالیت ناحیه ی حساس به ولتاژ را تغییر دهد باعث ایجاد نشدن پتانسیل عمل می شود مثلا برای بی حس کردن با مهار این کانال ها می توان باعث ایجاد نشدن پتانسیل عمل و در نتیجه کاهش درد شد. "اغلب بی حس کننده های موضعی از این مکانیسم برای کاهش و مهار درد استفاده میکنند"

کانال های دریچه دار وابسته به کشش:

گیرنده های در سطح پوست تغییر فشار را حس می کنند که ناشی از کشیدگی غشا سلول در اطراف گیرنده است.

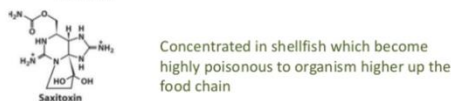
\*ارتباط غشا و اسکلت سلولی و کشیده شدن آن ها باعث باز شدن کانال یونی و منفذ می شود.

\*در ریه گیرنده هایی وجود دارد که اگر ما دم عمیق انجام دهیم باعث می شود گیرنده های پارانشیم ریه پیامی به مرکز کنترل تنفس در بصل النخاع ارسال کند که این پیام قسمتی از مرکز کنترل را مهار میکند و باعث قطع دم می شود که یک عملکرد حفاظتی برای ریه است.

\*برای همه ی این کانال ها سم های مختلفی وجود دارد که خیلی از آن ها با اثر بر سیستم عصبی در بدن تاثیر می گذارند.

\*تترادوکسین از ماهی بادکنکی بدست می آید این سم با اثر بر روی ساختار کانال های سدیمی وابسته به ولتاژ آن ها را از بین می برد و سیستم عصبی را از کار می اندازد و پتانسیل عمل ایجاد

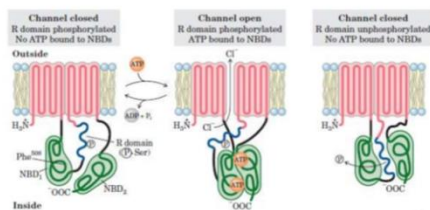
**Many naturally occurring toxins act as ion Channels**



نخواهد شد.

**Cystic Fibrosis**

- Defect in CFTR gene.
- CFTR is basically an ion channel for Cl<sup>-</sup> ion.



بیماری **ystic fibrosis**: که باعث می شود مخاط ترشح شده حالتی چسبنده پیدا کند. بیماری ژنتیکی در نتیجه اختلال در عملکرد **CFTR**.

(نوعی کانال یونی: از نوع ترانسپورت های **abc** است که با مصرف

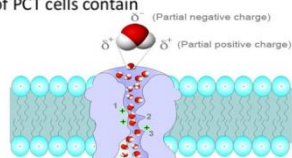
**ATP** کلر را از سلول خارج میکند) به علت نقص در کانال کلر، کلر

نمیتواند از سلول خارج شود و بر اساس پدیده اسمز اب نیز خارج نمی شود و مخاط چسبنده می شود.

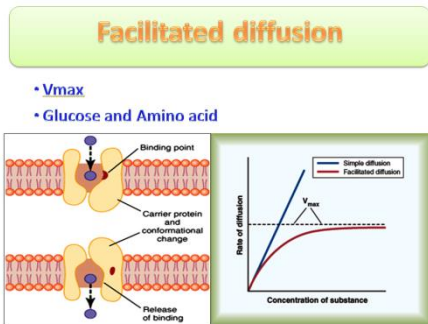
کانال های **آبی**: منافذ بسیار باریک دارند ک فقط آب رد می شود

**Water channel (Aquaporin)**

- Family of Integral membrane proteins.
- Provide channels for **rapid movement of water** molecules across all plasma membrane.
- Ten aquaporins are known in humans.
- RBC contain  $2 \times 10^5$  copies of AQP-1 per cell.
- Plasma membrane of PCT cells contain **five different aquaporin types.**



## "انتشار تسهیل شده"



وابسته به یک حامل پروتئینی است که از نوع پروتئین های ایتگرال غشایی است.

انتشار تسهیل شده در باز جذب گلوکز و اسید آمینه در دستگاه گوارش و باز جذب آنها در کلیه ها نقش دارد

\*در انتشار ساده هرچقدر غلظت سوستر در محیط را بیشتر کنیم به همان

نسبت سرعت انتقال هم بیشتر می شود اما در انتشار تسهیل شده به سرعت ماکس داریم یعنی در ابتدا با افزایش غلظت

سرعت نیز تا حد معینی افزایش میابد و پس از آن با افزایش غلظت سرعت بیشتر نمیشود.

در واقع سرعت ماکس وقتی است که تمام پروتئین های منتقل کننده اشباع شده اند.

## Glucose transporters

	Tissue Location	Functions
<b>Facilitative bidirectional transporters</b>		
GLUT 1	Brain, kidney, colon, placenta, erythrocyte	Uptake of glucose
GLUT 2	Liver, pancreatic B cell, small intestine, kidney	Rapid uptake and release of glucose
GLUT 3	Brain, kidney, placenta	Uptake of glucose
GLUT 4	Heart and skeletal muscle, adipose tissue	Insulin-stimulated uptake of glucose
GLUT 5	Small intestine	Absorption of glucose
<b>Sodium-dependent unidirectional transporter</b>		
SGLT 1	Small intestine and kidney	Active uptake of glucose from lumen of intestine and reabsorption of glucose in proximal tubule of kidney against a concentration gradient

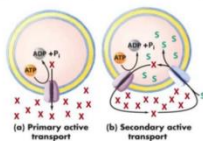
\*انتشار و جذب امینو اسید و گلوکز از غشای قاعده ای وقاعده ای جانبی سلول های لومن روده با انتشار تسهیل شده است. \*انواع مختلفی از گلوکز ترانسپورترها در بافت های مختلف وجود دارد که در بدن برداشت گلوکز از این طریق است.

\*سلول های تحت تاثیر انسولین مثل سلول های قلبی

وقتی تحت تاثیر انسولین قرار میگیرند تحریک شده و باعث افزایش بیان زیر واحد ترانسپورتر و قرار گرفتن در غشا و افزایش برداشت گلوکز از خون است.

## Active transport

- Transport against electrochemical gradient.
- ATP hydrolysis.
- Two types-primary and secondary



## انتقال فعال

انتقال فعال با صرف انرژی و در خلاف گرادیان شیمیایی است که به دو صورت اولیه و ثانویه انجام می شود.

\*انتقال فعال اولیه مستقیماً از انرژی ATP برای جابه جایی مواد استفاده میکند و

آن ناقل باید خاصیت ATPase و آنزیمی داشته باشد.

\*انتقال فعال ثانویه عملاً توانایی انزیمی ندارد و به نوعی وابسته به انتقال فعال اولیه است و از انرژی آن برای انتقال استفاده می‌کند(در واقع از شیب غلظتی که با استفاده از ATP ایجاد میکند استفاده می‌کنند)

یعنی در انتقال فعال ثانویه از شیب غلظتی ایجاد شده توسط انتقال فعال برای یک ماده استفاده میشود صرف جابه جایی یک ماده ی دیگر در خلاف شیب غلظتی آن می شود .

بنابراین در انتقال فعال ثانویه همیشه حداقل دو ماده و یا بیشتر منتقل خواهد شد.

برای مثال غلظت سدیم در خارج بیشتر است و تمایل به ورود دارد و غلظت گلوکز در خارج کمتر است و تمایل ورودش کم است ولی گلوکز همراه با سدیم بر خلاف شیب غلظتش وارد سلول می شود.قبل از آن پمپ سدیم پتاسیم با صرف انرژی غلظت سدیم را خارج از سلول بیشتر نگه میدارد و شیب غلظت را ایجاد میکند

در این انتقال فعال ثانویه برای انتقال گلوکز در واقع از شیب غلظت سدیم

ایجاد شده از انتقال فعال اولیه استفاده می شود

### Active transport

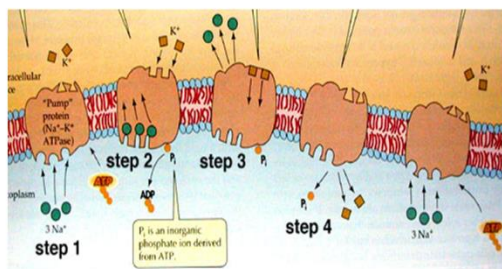
- Primary
- Na-K-ATPase
- Cell volume
- Electrogenicity



### "پمپ سدیم پتاسیم ATPase"

تمام سلول های بدن این پمپ را دارند و ۲۵-۳۰ درصد انرژی که سلول ها مصرف میکنند صرف این پمپ می شود.

### Na-K-ATPase



\*در سلول های عصبی و تحریک پذیر اختلاف پتانسیل غشا بسیار مهم است لذا گاهی تا ۷۰ درصد انرژی صرف فعالیت این پمپ می شود به این علت این سلول ها به کاهش گلوکز خون حساس اند.

کاهش خون رسانی و گلوکز باعث کاهش تولید ATP مورد نیاز سلول برای پمپ سدیم پتاسیم و آسیب به سلول های مغزی

میشود. ( این اتفاق در شرایط سکته ی مغزی برای نورو ن ها ایجاد میشود)

\*در الزایمر افزایش پپتید A-beta در داخل مغز و ناحیه هیپوکامپ باعث اختلال در سلول های این ناحیه و از دست دادن تدریجی حافظه می شود علاوه بر این تجمع این پپتید باعث افزایش میتوکندری های نا توان و کاهش تولید ATP می شود.

\*کاهش ATP باعث کاهش توانایی سلول های عصبی در تولید پتانسیل عمل میشود که یک نتیجه ی آن اختلال در حافظه است.

\*این پمپ از نوع اولیه است و خاصیت انزیمی دارد در سطح داخل سلولی آن ناحیه ای که دارای خاصیت ATPase است وجود دارد.

\*این پمپ از سه زیر واحد آلفا و بتا و لاندا تشکیل شده است که زیر واحد آلفا بزرگ ترین زیر واحد است و نقش اصلی را در جابجایی دارد و زیر واحد های بتا و لاندا نقش تنظیمی برای زیر واحد آلفا دارند اما در جابجایی نقشی ندارند.

\*زیر واحد آلفا در سطح داخلی سلول سه جایگاه برای اتصال سدیم و یک جایگاه برای اتصال ATP و Mg دارد.

\* Mg کو انزیم این انزیم است.

\*کاهش سطح منیزیم به علت اختلال در عملکرد پمپ سدیم پتاسیم باعث اختلال در عملکرد سلول عصبی می شود.

**\*\*\*نحوه عملکرد پمپ:**

اتصال و تجزیه ATP باعث می شود یک اسپاراتات در نزدیکی محل انزیمی و اتصال ATP فسفریله شود و اسید آمینه اسپاراتات فسفریله باعث تغییر فرم فضایی پمپ و فرستادن سدیم به بیرون می شود و با خروج سدیم تمایل سلول برای اتصال به پتاسیم زیاد می شود و با اتصال پتاسیم به دو جایگاه موجود روی پمپ پمپ دوباره به حالت اول بر می گردد و بعد از انتقال تمایل پمپ به پتاسیم دوباره کم می شود و پتاسیم جدا می شود.

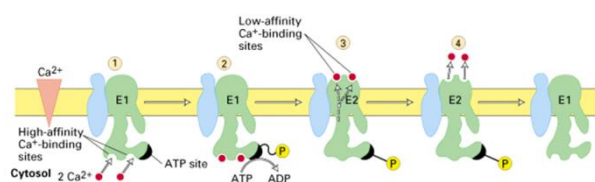
**\*\*\*این پمپ در بیماری های قلبی مورد هدف قرار می گیرد**

افرادی که قدرت عضلانی قلب آن ها کم است به آن ها دارو هایی مانند **دیگوکسین** داده می شود که این پمپ را مهار می کند و عدم فعالیت این پمپ باعث افزایش کلسیم و در نتیجه افزایش قدرت انقباض عضله ی قلبی می شود

مهار این پمپ در این بیماران باعث میشود شیب غلظتی سدیم در دو طرف غشا کم شود و بنابراین تمایل سدیم برای ورود به داخل سلول کاهش یابد. در این حالت فعالیت ترانسپورتر کلسیمی سدیمی که در غشای سلول های عضلانی قلب وجود دارد کاهش می یابد. این ترانسپورتر سدیم را به داخل و کلسیم را به خارج منتقل میکند با کاهش فعالیت این ترانسپورتر غلظت کلسیم در داخل سلول قلبی افزایش یافته و قدرت انقباض آن افزایش می یابد.

## Ca-ATPase

## پمپ کلسیم ATPase



داخل سلول های بدن به ویژه عضلانی وجود دارد(در سلول های عضلانی هم در غشا و هم در شبکه اندوپلاسمی وجود دارد). برای شروع انقباض وجود کلسیم لازم است و تا زمانی که در سیتوپلاسم کلسیم نباشد انقباض صورت نمی گیرد و

بعد از انقباض یون کلسیم به سرعت از داخل سیتوپلاسم جمع اوری میشود.

\*این پمپ یکی از عوامل برداشت کلسیم از سیتوپلاسم سلول عضلانی بعد انقباض است.

\*این پمپ برخلاف پمپ سدیم پتاسیم که در دو جهت انتقال انجام میداد فقط در یک جهت انتقال انجام میدهد.

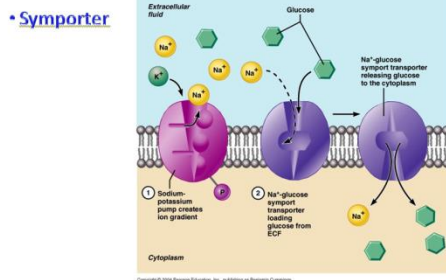
\*این پمپ دو جایگاه برای اتصال کلسیم دارد این کلسیم یا از سلول خارج می شود یا در شبکه ی سارکو پلاسمی ذخیره می شود

\*با اتصال کلسیم و تغییر فرم و هیدرولیز ATP در نتیجه ۲ تا کلسیم از سیتوپلاسم خارج می شود.

### "انتقال فعال ثانویه"

مستقیماً از انرژی ATP استفاده نمیکند و از انرژی ATP که قبلاً توسط انتقال فعال اولیه استفاده شده یا گرادیان شیمیایی و الکتریکی ایجاد شده استفاده میکنند.

\*\* به دو شکل است :



۱) سیمپورت: انتقال فعال ثانویه که جهت حرکت دو ماده منتقل

شونده در یک جهت است برای مثال انتقال و جابجایی سدیم

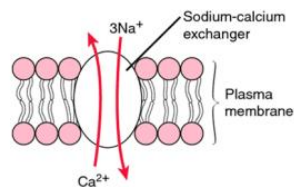
و گلوکز به همراه هم در یک جهت با استفاده از انرژی گرادیان

شیمیایی سدیم که در خارج توسط پمپ سدیم پتاسیم ایجاد

شده بود

### • Antiporter

- Na-H exchanger
- HCO<sub>3</sub>-Cl exchanger
- Na-Ca exchanger



۲) آنتی پورت: انتقال فعال ثانویه که جهت جابجایی خلاف

جهت یکدیگر است یعنی از انرژی شیب غلظت یک یون برای

جابجایی ماده دیگر در خلاف جهت استفاده میشود.

اتصال همزمان سدیم و گلوکز در انتقال بسیار مهم است به این صورت که پمپ سدیم پتاسیم باعث میشود غلظت سدیم خارج سلول بیشتر شود و با افزایش تراکم سدیم و افزایش اتصال آن به انتقال دهنده ی ثانویه گلوکز نیز همراه آن وارد سلول شود.

\*در غشا راسی سلول های پوشاننده روده برای انتقال گلوکز و امینو اسید یک انتقال فعال ثانویه وجود دارد.

\*جذب اسید های امینه و گلوکز از طریق سیمپورت در غشا راسی و از طریق انتشار تسهیل شده از غشای قاعده ای جانبی روده است.

### "NA/H exchanger"

در غشای سلول های دیواره لومن پروگزیمال کلیه وجود دارند. و زمانی که سیتوپلاسم اسیدی است با خروج یون هیدروژن و ورود سدیم باعث تنظیم PH می شوند.

### "HCO<sub>3</sub>/CL exchanger"

در تنظیم PH داخلی به خصوص گلوبول قرمز که برای انتقال گاز های تنفسی کلر را دریافت و بی کربنات را خارج می کنند.

### "Na/Ca exchanger"

۳ سدیم را وارد و یک کلسیم را خارج می کند

\*در ارتباط با بیماری های قلبی است

\*\*\*در بیماران هیپوتونی قدرت انقباض عضلات کم شده لذا لازم دارند که کلسیم بیشتری درون سلول بماند در نتیجه با دادن دارو هایی مثل دیجیتال و دیگوکسین فعالیت پمپ سدیم پتاسیم مختل میشود و در نتیجه سدیم کمتری از سلول خارج می شود و اختلاف غلظت سدیم دو سمت غشا کم می شود در نتیجه سدیم کمتری در بیرون برای این پمپ باقی میماند در نتیجه فعالیت این پمپ کاهش و خروج کلسیم نیز کم می شود و باعث افزایش قدرت انقباض قلب می شود

۳۰٪ انرژی اغلب سلول های بدن و ATP ای که مصرف می کنند، توسط پمپ سدیم-پتاسیم ATPase مصرف میشود.

نکته: پمپ سدیم-پتاسیم ATPase یک پمپ الکتروژنیک است. یعنی پمپ ۳ یون مثبت به خارج و ۲ یون مثبت وارد میکند. سپس فعالیت این پمپ (به ازای هر بار فعالیت یک پمپ) افزایش تراکم به اندازه ی یک یون سدیم در سمت خارج سلول داریم که باعث ایجاد پتانسیل (گرادیان الکتریکی) بین دوست غشا می شود، به همین علت می گویند پمپ الکتروژنیک است. در سلول بی نهایت پمپ سدیم-پتاسیم داریم و در نهایت همین فعالیت پمپ در سلول های عصبی و عضلانی باعث حفظ پتانسیل استراحت غشا می شود و بیرون نسبت به درون مثبت تر می باشد. اگر بار ذرات را در نظر نگیریم به ویژگی دیگر پمپ پی می بریم. پمپ سدیم-پتاسیم به ازای هر ۳ ذره ای که خارج می کند، ۲ ذره وارد می کند و چون تراکم ذره ای در خارج بیشتر است باعث ایجاد فشار اسمزی می شود و آب بر اثر فشار اسمزی به سمت بیرون می رود پس پمپ سدیم-پتاسیم در تنظیم حجم سلول نقش اساسی دارد. (بدون در نظر گرفتن بار یون ها).

\*بالا رفتن آب در سلول: افزایش فعالیت پمپ: بیرون فرستادن یون سدیم:

خروج آب به دنبال خروج یون سدیم: سلول از حالت تورم خارج میشه

\*اگر سلول دچار پلاسمولیز شود، فعالیت پمپ کاهش پیدا می کند و یون سدیم را درون خود نگه می دارد تا آب از دست ندهد.

\*خیلی از داروها و هورمون ها روی پمپ اثر دارند مثلا:

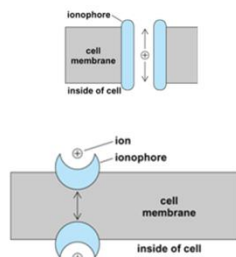
۱. هورمون های تیروئیدی: معمولا افزایش فعالیت پمپ

۲. دوپامین در کلیه: کاهش فعالیت پمپ

هر هورمون بسته به نقشی که دارد و ارگانی که در آن حضور دارد می تواند فعالیت پمپ را افزایش یا کاهش دهد.

## Ionophores

- They are membrane **shuttle** for specific ions.
- Produced by microorganisms and used as **antibiotics**.
- Increase the permeability of membranes by acting channel formers, thus **ion gradient is dissipated**.
- Two types – Mobile ion carriers (**Valinomycin**) and channel formers (**Gramicidin**)



## یونوفرها

آنتی بیوتیک هایی هستند که از باکتری ها به دست می آیند.

زمانی که یک باکتری می خواهد ارگانسمی را هدف قرار دهد

می تواند ساختارهایی را وارد غشا سلول کند و با افزایش

نفوذپذیری غشا نسبت به یون یا ذرات دیگر فعالیت سلول را

تغییر دهد و باعث از دست رفتن عملکرد سلول و در نتیجه مرگ

شود.

یونوفرها ۲ نوع عملکرد دارند:

۱. باعث ایجاد کانال در غشا سلول موردنظر می شوند؛ ایجاد کانال: از بین رفتن گرادیان: مرگ سلول

توضیح بیشتر: در زمان تولید ATP گرادیان  $H^+$  در غشا میتوکندری وجود دارد که به خاطر همون گرادیان ATP تولید می شود (به علت تمایل  $H^+$  به سمت درون غشا میتوکندری که در اثر گرادیان است ATP تولید می شود)، با ایجاد کانال، گرادیان در ۲ طرف غشا (چه میتوکندری چه سلول)، برابر شده، تولید ATP متوقف می شود و به این ترتیب عملکرد سلول از دست می رود و سلول می میرد.

۲. حامل یونی می سازند: وقتی باکتری در محیط سلول هدف قرار می گیرد carrier را به ساختار غشا اضافه می کند و بعد از قرار گرفتن در غشاء از یک سمت غشا به یک یون وصل شده و آنرا به سمت دیگر تحویل میدهد: در واقع همان کار کانال را انجام می دهد ولی مکانیسم عمل باکتری ها متفاوت است.

\*carrier: از یه طرف به ماده وصل می شوند و تغییر فرم فضایی می دهند و ماده را منتقل می کنند به سمت دیگر. این ها از نظر ساختاری دارای دمین هایی هستند که می توانند جابجا شوند و در غشا قرار بگیرند.

\*بعضی از این حامل های محرک می توانند یون ۲ ظرفیتی هم جابه جا کنند. به طور مثال اگر حامل متحرکی نسبت به کلسیم نفوذپذیر باشد و کلسیم را وارد سیتوپلاسم کند غلظت سیتوپلاسم از حد لازم بالاتر می رود.

\*درست است یون کلسیم برای بسیاری از عملکردها ضروری است ولی خود کلسیم هم میتواند باعث ایجاد توکسین شود و اگر غلظت یون کلسیم از حد معین، بالاتر برود مکانیسمی را فعال می کند که باعث آپوپتوز (مرگ سلولی) می شود.

\*توکسین = ماده سمی.

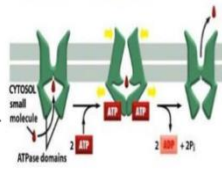
\*در بیماری های نورودژنراتیو (Neurodegenerative) یکی از مکانیسم های مرگ سلولی افزایش فعالیت کانال های کلسیمی غشایی یا شبکه ی اندوپلاسمی و سپس آزاد شدن کلسیم به داخل سیتوپلاسم: آپوپتوز سلول عصبی.

\*باکتری ها با افزایش نفوذپذیری نسبت به یون ها، ذرات و... (هر چیزی حد بیشتر از مجازش مسمومیت می آورد) باعث از بین بردن سلول هدف می شوند.

\*بسیاری از آنتی بیوتیک ها از این مکانیسم استفاده می کنند چون انواع یونیفرها از باکتری استخراج می شود.

### ABC Transporters

- Pumps Amino-acids, metal ion many hydrophobic compounds including drugs, out of cells against concentration gradients.
- Multi-drug transporters(MDR1)
- responsible for resistance of certain tumors to some generally effective antitumor drugs.
- Has broad substrate specificity including chemotherapeutic drugs adriamycin, doxorubicin, and vinblastin.



- ABC transporter**
- ABCB4- Familial intrahepatic cholestasis type3
  - ABCC2- Dubinin-Johnson's Syndrome
  - ABCD1- Adenoleukodystrophy
  - ATP7A- Menkes disease
  - ATP7B- Wilson's disease

### ترانسپورت های ABC

از نظر کلینیکی دارای اهمیت هستند. این ترانسپورترها وابسته به ATP

هستند، به این معنا که ۲ تا ATP به آن ها وصل شده وان ها

میتوانند ATP را در یک سمت غشا هیدرولیز کنند و ترکیبات دارویی را از

یک سمت

غشا به سمت دیگر منتقل کنند.

این ترانسپورترها ابتدا در میکرو ارگانیزم ها شناخته شدند و بعد هم در بیماران مبتلا به Cancer شناسایی شدند. به این صورت که:

مشاهده کردن وقتی بیماران مبتلا به cancer شیمی درمانی انجام می دهند، داروهای شیمی درمانی اثر نمی گذارد و بدن پاسخ نمی دهد (داروهای شیمیایی درمانی درون سلول های سرطانی می روند و باعث مرگ سلول می شوند.)

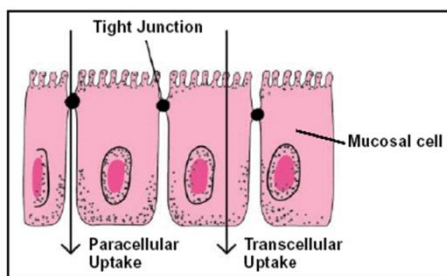
\*دانشمندان مشاهده کردند دارو وارد بدن می شود ولی بدون این که مسیر مرگ سلولی را در سلول به راه می اندازد و از سلول خارج میشود بعد بررسی کردند و متوجه هستند سلول ها دارای ترانسپورترهایی هستند که بلافاصله پس از ورود دارد به سلول، با صرف ATP دارو را از سلول خارج میکند که همان ترانسپورترهای ABC هستند و دارو را قبل از این که فرصت برای اثرگذاری داشته باشد، بیرون می اندازند.

در حالت عادی، این ترانسپورترها در روده وجود دارند، طوری که در اپیتلیوم روده، وجود این ترانسپورترها باعث نمی شود، به جای این که دارو وارد خون شود، از طریق لومن روده دفع میشود.

هم چنین در کبد هم این ترانسپورترها وجود دارند، یکی از راه هایی که کبد دارو را دفع می کند همین ترانسپورترها هستند که دارو را خارج و وارد ترکیبات صفرا می کنند.

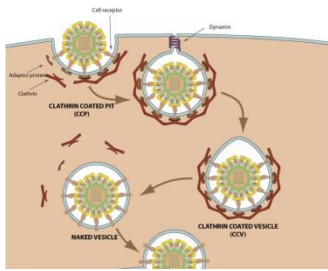
هر چه فردی مقدار ABC ترانسپورترهایش بیشتر باشد سطح کمتری از دارو وارد گردش خون شده پس این ترانسپورترها از این نظر در کلینیک مهم اند که می توانند Dose موثر دارو را تغییر بدهند و می توانند در پاسخ بدن به یک دارو، در شخص نقش داشته باشند. یک سری از انتقال ها از طریق خود سلول بود به طوری که ماده از یک سمت جذب و به هر مکانیسمی که بود وارد سیتوپلاسم و از سمت دیگر خارج می شود، به این مکانیسم انتقالی که در آن کل عرض سلول طی می شود Transcellular می گویند

### Trans and paracellular transport



در سلول های اپی تلیال روده ارتباط بین سلول ها از نوع Tight junction است که این نوع ارتباط، به همه ذرات اجازه عبور نمی دهند و فقط به آب و ذرات کوچک اجازه عبور می دهند. به این انتقالات که ذرات از فضای بین سلولی عبور می کنند و وارد سیتوپلاسم نمی شود، paracellular می گویند.

اندوسیتوز



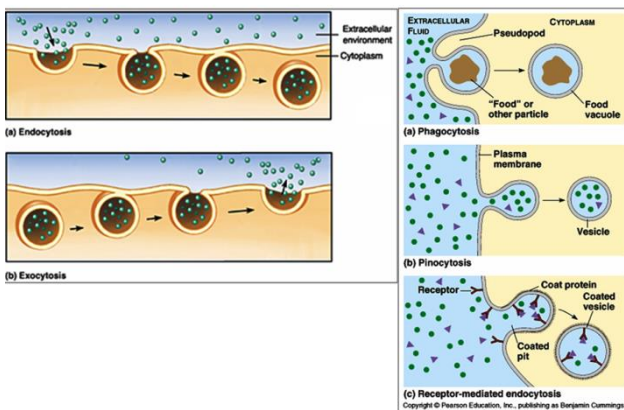
برای ذرات بزرگ مثل پپتیدها و پروتئین هاست که سلول نمی تواند از طریق گیرنده آن ها را وارد سیتوپلاسم کند. اندوسیتوز می تواند وابسته به کلاترین یا وابسته به گیرنده های خاص خودش باشد.

در وابسته به کلاترین: حفره هایی در سطح سلول وجود دارد که در سطح داخل آن ها پروتئین هایی هستند که  $GTPase$  هستند و انرژی حاصل از شکستن  $GTP$  را صرف

جدا شدن وزیکول از سطح داخلی غشا می کنند و از این طریق ذرات را وارد سلول می کنند.

در واقع وقتی قرار است ذره ای وارد شود، به گیرنده های در سطح سلول متصل می شود و همین اتصال باعث می شود به مکانیسمی راه بیفتد که غشا حالت فرو رفتگی پیدا کند و جمع شود و یک وزیکول از غشا جدا شود یعنی وزیکول اطراف ذره ای را که قرار است به داخل سلول بیاید و در نهایت هضم شود را می گیرد و در نهایت با فعالیت و مصرف انرژی وزیکول جدا می شود از سطح داخلی غشا و حالا بر اساس کاری که باید انجام بدهد، در درون سلول و بالیزوزوم ادغام می شود: اگر ماده غذایی باشد به ذرات تشکیل دهنده تجزیه می شود و مورد استفاده قرار می گیرد.

**Vesicular transport (Transcytosis)**



\*فاگوسیتوز و پینوسیتوز نوعی اندوسیتوز هستند.

اگزوسیتوز: در مقابل اندوسیتوز است و فرآیند آن

برعکس اندوسیتوز است / دفع سلولی در پی اگزوسیتوز وزیکولی که داخل سلول تشکیل شده، به غشا می پیوندد

و باز می شود و باعث باز شدن محتویات وزیکول

ترشچی (یا...) می شود.

اگزوسیتوز در عملکرد سیناپس های شیمیایی خیلی نقش دارد. نوزوترانسمیتر (میانجی های عصبی) مثل گلوتامات یا استیل کولین، آزاد شدنشان در فضای سیناپسی و انتقال پیام از فضای پیش سیناپسی و آزاد شدن محتویات در شکاف سیناپسی، از طریق اگزوسیتوز است: اگر استیل کولین باشد به روی غشا نوروپس سیناپسی اثر میگذارد و باعث انتقال پیام می شود و بنابراین: باعث دپلاریزاسیون نوروپس سیناپسی میشود.

پس: ذرات و مواد ترشچی درون وزیکول جمع شده و بسته بندی میشه: به سطح سیتوپلاسمی غشا سلول آمده: آزاد می شوند در فضای سلولی و سپس: تاثیر روی سلول پس سیناپسی.

کلاترن: شبکه ای از رشته های پروتئینی (پروتئین های انقباضی) که بخشی از زمین آن بیرون از غشا قرار میگیرد که میتواند به ذره متصل بشه و بقیه درون سلول هست که دارای خاصیت  $GTPase$  هستند و از انرژی حاصل، استفاده کرده و با ایجاد حالت انقباض وزیکول را به داخل سلول منتقل میکند

اندوسیتوز: وابسته به کلاترین

: وابسته به گیرنده

می کند. جا جابه را خاص پروتئین نوعی فقط و است اختصاصی: گیرنده به وابسته اندوسیتوز  
مثلا LDL که در خون جریان دارد و به کلسترول متصل می شود در یک سری سلول های بدن گیرنده دارد و نمی تواند از  
طریق کانال وارد سلول شود LDL به گیرنده های در سطح سلول می چسبند. پس LDL از یک طرف به گیرنده وصل می  
شود و از یک طرف به کلسترول وصل است. سلول هم گیرنده و هم کلسترولی که بهش وصل هست و می بلعد و درون  
وزیکول وقتی به لیزوزوم متصل می شود، هضم شود و کلسترول، آزاد شود و نیاز سلول را تامین می کند.

سوال؟ غیر وابسته به گیرنده هم داره؟ غیر وابسته به گیرنده هم داره.

\* نکته: آگزوسیتوز و آندوسیتوز مطمئنا به انرژی نیاز دارند □ کلاترن ها GTPase هستند.

\* آگزوسیتوز و اندوسیتوز دو فرایند مکمل هستند و راهی برای تجدید غشا هستند.

آگزوسیتوز: افزایش غشا و اندوسیتوز: کاهش غشا

سوال؟ کلاترن در همه جای غشا هست یا فقط در جایی که قرار است اندوسیتوز انجام شود؟

جواب: کلاترن زیر حفره هایی که در غشا هستند تجمع پیدا کرده.

سوال؟ تو وابسته به گیرنده هم داریم؟

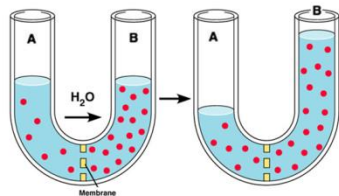
جواب: نه. در وابسته به گیرنده کلاترن نداریم. تو غیر وابسته به گیرنده می تویم داشته باشیم ولی در وابسته بگيرنده (مثلا  
همئن مثال LDL) بعد از اتصال LDL سیگنالی راه می افتد که باعث می شود انقباض توسط رشته های اسکلت سلولی  
اونجا صورت بگیرد که همان انقباض ها فرایند جدا شدن وزیکول در غشا را جلو می برد.

در وابسته به کلاترن ها، دنباله ای از کلاترن از سلول بیرون می زند که پس از برخورد ذره مورد نظر به این دنباله ها، حالت  
فرورفتگی و ... شروع می شود. توجه کنید این با وابسته به گیرنده فرق دارد، در کلاترن، این دنباله ها که بخشی از کلاترن  
هستند، بیرون میزنند و میتوانند sens کنند و فرایند انتقال را راه بندازند و این اختصاصی نیست و پروتئین های مختلفی می  
توانند به آن بچسبند ولی در وابسته به گیرنده، فقط یک نوع Pro می تواند به گیرنده بچسبند.

## Osmosis

اسمز:

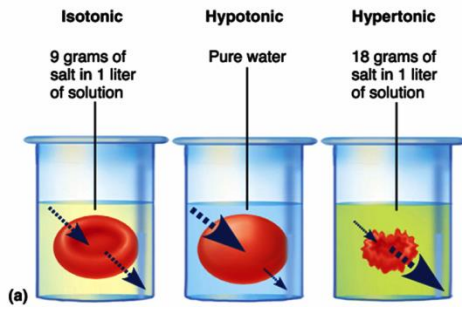
- Osmotic pressure
- Osmolality & Osmolarity
- Tonicity



انتقال آب از خلال یک غشا نیمه تراوا: نسبت به آب نفوذ پذیر  
ولی  
ذرات نمی توانند عبور کنند: انتقال مولکولهای آب از جایی که  
رقیق تر است به جای غلیظ تر است.

\* اگر سلول در محیط Hypotonic, isotonic, Hypertonic قرار بگیرد می تواند دچار پلاسمولیز یا تورژسانس شود که  
این نتیجه اسمز است.

فشار اسمزی = نیرویی که در یک مرحله ای یا جایی مانع از ادامه ی اسمز می شود .



عوامل موثر در ایجاد فشار اسمزی

قانون وانت هوف =

اسمولاریته

$$\pi = RT(\phi i c)$$

غلظت (mol/lit)

مثال در تنظیم اسمزی

حلال حاصل می شود  
تعداد ذرات حاصل از  
تعداد ماده

$\phi$  برای همه ی غشاها تقریباً برابر است (به میزان نفوذپذیری و نسبت ذره)

\*فشار اسمزی به تعداد ذرات و غلظت مولی ماده ای محلولی که داریم، بستگی دارد و به اندازه ذرات و تحرک آن ها بستگی ندارد

مثال هایی از  $i$ :

سدیم کراید : ۲ ذره

گلوکز : ۱ ذره

کلسیم کراید : ۳ ذره

\*اسمول : مقدار غلظتی از ماده ی حلال که می تواند از نظر اسمزی فعال می باشد. یعنی بتواند فشار اسمزی ایجاد کند .

اسمولاریته = تعداد اسمول ماده حل شونده در یک لیتر محلول.

یک اسمول = برابر با وزن یک ملکول گرم ماده ی محلول فعال از نظر اسمزی است.

یعنی یک ملکول گرم از گلوکز که ۱۸۰ گرم وزن دارد معادل یک اسمول گلوکز است .

اگر ماده غیر قابل تفکیک باشد مثل گلوکز : اسمول = تعداد مول

اما اگر ماده تفکیک پذیر باشد مثل سدیم کلراید : اسمول به تعداد ذراتی که ایجاد میکند بستگی دارد.

مثال : ۱۸ گرم گلوکز = ۱ مول = یک ذره = ۱ اسمول فشار اسمزی

۱ مول سدیم کلراید = ۲ ذره = ۲ اسمول فشار اسمزی

بنابراین زمانی که درباره ی غلظت اسمزی یک ماده داریم صحبت می کنیم، عملاً تعداد ذراتی که در آن محلول وجود دارد مهم است. برای همین هم جابه جایی یون می تواند نقش مهمی در بدن داشته باشد، چون به هر حال جابه جایی یون ها دارد همان اسمول یا تعداد یون ها را در ۲ سمت عشا عملاً جابه جا می کند. اگر در نتیجه جابه جایی، مثلن صد یون از بیرون سلول به درون سلول بیاید، به تعداد صد یون در واقع فشار اسمزی بیشتر شده. به همین علت در سیستم های فیزیولوژیک وقتی درباره ی فشار اسمزی صحبت می کنیم از واحد اسمولاریته استفاده می کنیم. البته وقتی بخواهیم درباره ی بدن صحبت کنیم به جای اسمولاریته از واژه ی اسمولالیه استفاده می کنیم، یعنی تعداد اسمول ها به جای این که در یک لیتر محلول باشد، در ۱ کیلوگرم حلال باشد.

چرا؟ چون اسمولاریته که بر حسب حجم است، به دما وابسته است ولی کیلوگرم به دما وابسته نیست. به همین دلیل در سیستم های فیزیولوژیک و سیستم بدن، وقتی می خواهند فشار اسمزی ترکیبات را اعلام کنند، بر اساس اسمول بر کیلوگرم آب می گویند و چون دقت ترکیبات در مایعات فیزیولوژیک بدن کم است معمولن از واحد میلی اسمول استفاده می کنند. برای بدن مثلن وقتی غلظت گلوکز در بدن را بخواهند اعلام کنند از واحد میلی اسمول بر کیلوگرم آب استفاده می کنند. \* از آنجایی که اندازه گیری اسمولاریته آسانتر است تقریباً در همه ی مطالعات فیزیولوژیک از اسمولاریته به جای اسمولالیه استفاده میکنند.

\*حواسمون باشه وقتی درباره ی اسمز و محلولی که توانایی ایجاد فشار اسمزی داره صحبت می کنیم، غشای موردنظر نیمه تراوا باشد و نفوذپذیر به ماده ی محلول نباشد. اگر ما یک سلولی مثل گلبول قرمز را در محیطی قرار دهیم که ساکارز داشته باشیم و در محیط دیگری که مثلن اوره داشته باشیم، که غلظت محیط با غلظت مواد درون سلول برابر باشد بعد از مدتی سلول هایی که در اوره بودند، شروع به متورم شدن و ترکیدن کردند چون نسبت به اوره نفوذپذیر است و اوره به درون سلول میاد. اونوقت غلظت در ۲ طرف غشا برابریست و ما همون پدیده ی جابه جایی آب به دنبال جابه جایی ذرات را شاهد هستیم. پس وقتی در مورد ترکیبی صحبت می کنیم که می تواند فشار اسمزی داشته باشد. غشای موردنظر باید نسبت به ترکیب نفوذناپذیر باشد تا ترکیب بتواند فشار اسمزی ایجاد کند.

همه ی غشاهای سلول های بدن ما این گونه است که در دو سمتش اختلاف پتانسیل داریم و به جابه جایی مواد کمک می کند □ □ چه طوری؟ اختلاف گرادیان شیمیایی به جابه جایی یون ها کمک می کند و این جابه جایی یون عاملی است که سلول از طریق آن می تواند گلوکز و اسید آمینه دریافت کند و بی کربنات را دفع کند. پس اگر گرادیان در ۲ سمت نباشد، یا در واقع غشا در حالت استراحت پتانسیل نداشته باشد، عملن نقل و انتقال مواد در ۲ سمت سلول صورت نمی گیرد و نیازها تامین نمیشود.

**گرادیان شیمیایی:** میزان غلظت مواد از نظر شیمیایی در دو سمت غشا و نیز پتانسیل الکتریکی در دو سمت غشا برابر نیست. برای نشان دادن مقدار گرادیان غشا سلول در حال استراحت، یک میکرو الکتروود را در سطح داخل و یکی را در خارج می گذاریم. و در همه سلول ها داخل غشا نسبت به خارج منفی تر است.

\*پروتئین ها و آنیون ها در سمت داخل تراکم دارند پس در داخل تراکم بار منفی داریم

برای راحتی خارج سلول را صفر در نظر می گیرند. در نتیجه پتانسیل داخل را منفی می گیرند. وقتی می گوئیم پتانسیل استراحت غشا ۹۰- میلی ولت است یعنی پتانسیل داخل نسبت به خارج ۹۰ میلی ولت منفی تر است. طی تغییرات یون ها که پتانسیل عمل صورت می گیرد، پتانسیل غشا ۶۰+ میلی ولت میشود یعنی داخل مثبت تر میشود. وقتی درباره پتانسیل غشا صحبت می کنیم، منظور سطح داخلی غشا است. وقتی از غشا یک سلول مثل سلول عصبی (به عنوان سلول تحریک پذیر) صحبت می کنیم، اختلاف پتانسیل داخل نسبت به خارج منفی تر است چیزی حدود ۹۰ میلی ولت و این تفاوت زیاد به ایجاد پتانسیل عمل کمک می کند. در سلول های تحریک پذیر اگر این تفاوت وجود نداشته باشد، سلول عضلانی یا عصبی تحریک پذیری نخواهد داشت. در مورد بعضی سلول ها مثل گلبول قرمز اختلاف پتانسیل در حدود ۹- میلی ولت است. یعنی تفاوت گرادیان زیادی ندارد، فقط در حد انتشار مواد. بنابراین ایجاد پتانسیل استراحت در نقل و انتقال مواد نقش مهمی دارند و اگر بخواهد انتشاری، جابه جایی یا نقل و انتقال با حاملی صورت بگیرد، باید این اختلاف در حدی باشد که یون تمایل داشته باشد به درون سلول بیاید.

#### چه عواملی در ایجاد پتانسیل استراحت غشا نقش دارند؟

معامله نرنست: معادله ای که می توانیم به کمک آن پتانسیل الکتریکی برای یون ثبت کنیم. نرس عواملی را که احتمال می داد در ایجاد پتانسیل استراحت نقش داشته باشند شناسایی کرد، و عوامل زیر را در نظر گرفت:

۱. پمپ سدیم-پتاسیم

۲. کانال های سدیمی

۳. کانال های پتاسیم

۴. کانال های کلر

۵. پروتئین ها (که دارای بار منفی هستند)

سپس تصمیم گرفت هر کدام از این عوامل را حذف کند و پتانسیل غشا را محاسبه کند تا عامل اصلی ایجاد کننده ی پتانسیل استراحت را با توجه به اعداد به دست پیدا کند.

روی یک سلول عصبی با پتانسیل ۹۰- میلی ولت کار می کرد.

مرحله ی اول: حذف پمپ سدیم پتاسیم در این حالت پتانسیل غشا برابر ۸۶- شد = پس پمپ نقش مهمی در ایجاد پتانسیل استراحت ندارد.

مرحله ی دوم: با ترکیباتی که داشت بار های منفی پروتئین ها را حذف کرد = پتانسیل غشا تغییر نکرد.

مرحله ی سوم: غشا فقط با کانال های سدیمی و حذف کانال پتاسیم و کلر. در این حالت پتانسیل به ۶۱+ رسید = پس این عامل در از بین بردن پتانسیل استراحت نقش دارد نه در ایجاد آن.

مرحله ی چهارم: غشا فقط با کانال پتاسیم. پتانسیل در این حالت به ۹۴- رسید = چون به عدد پتانسیل استراحت نزدیکیم پس همین عامل در ایجاد پتانسیل استراحت نقش اصلی را دارد.

مرحله ی پنجم : غشا فقط با کانال کلر. در این حالت پتانسیل برابر شد با  $-74$  = نزدیک به پتانسیل استراحت است ولی نفوذپذیری غشا به کلر در حالت استراحت کم است و در نهایت نقشی ندارد و نقش اصلی به عهده ی پتاسیم است. وقتی سلول در حالت استراحت است، عملن نقل و انتقالات داریم و متوقف نمی شود، به طورمثال اگر سلول را در محیطی قرار دهیم که پتانسیل محیط با پتانسیل استراحت غشا برابر باشد، سلول تا ابد، پتانسیل استراحتش حفظ می ماند و پتانسیل استراحت ثابت است. ولی سلول برای زنده ماندن باید با محیط اطراف در ارتباط باشد.

پس، وقتی سلول در حالت استراحت است نقل و انتقالات متوقف نمی شود و حالت تعادل وجود آمده، یعنی به همان نسبت که پتاسیم داخل می اید بیرون هم می رود. یون پتاسیم بر اساس گرادیان شیمیایی (چون غلظت در درون بیشتر است) تمایل به خروج دارد ولی بر اساس گرادیان الکتریکی تمایل به ورود به درون سلول را دارد (چون درون، بار منفی دارد و می خواهد پتاسیم را به درون بکشد و نگه دارد).

در این حالت نیروی حاصل از گرادیان شیمیایی و گرادیان الکتریکی با هم برابر می شوند. \*زمانی که برای یک یون اختلاف بین تمایل یون برای بیرون رفتن و وارد شدن، برابر می شود، پتانسیل استراحت غشا برقرار می شود.

پس در این حالت، جابه جایی یون داریم (جابه جایی حالت تعادلی دارد و به ازای هر ورود، خروج داریم)، اما عملن پتانسیل ثابت می ماند. بنابراین در غشا، در حالت استراحت پتانسیل الکتریکی داریم که حالت پایدار دارد (ورود و خروج و نه تعداد) تعادل دارد ولی غلظت و تراکم یون ها در ۲ طرف برابر نیست، به همین علت، در غشا، پتانسیل الکتریکی داریم. غشا دارای تفاوت بار است، که همان پتانسیل استراحت غشا است. پس در این حالت، این غشا، نسبت به یون دیگری نفوذپذیر نیست و یون پتاسیم پس از تعدادی خروج و ورود به حالت تعادل رسیده است، اگر در این حالت، این پتانسیل را اندازه بگیریم، به عدد  $-94$  - میرسیم.

نکته : چون این شرایط، مربوط به تعادل نیروهاست، ما مصرف انرژی نداریم. نرنست، اگر پمپ و در این غشای آزمایشی حذف نمی کرد، عددی که به دست می آمد، با  $-94$  - فرق داشت (به علت تاثیر پمپ) و نرس برای این که عامل اصلی را پیدا کند، تک تک عوامل را به تنهایی بررسی نکرد.

نکته : وقتی غشا نسبت به یک یون نفوذپذیری بیشتری داشته باشد، آن یون در ایجاد پتانسیل استراحت نقش بیشتری دارد. (به همین دلیل است که نقش یون کلر را در ایجاد پتانسیل خیلی کم در نظر می گیریم: در معادله ی گلدمن نفوذپذیری در غلظت ضرب خواهد شد، پس اگر نفوذپذیری به صفر میل کند، غلظت هم تاثیر خود را از دست می دهد. اگر غلظت را برای یک یون در دو سمت داشته باشیم، می توان پتانسیل تعادلی را حساب کرد. معادله ی گلدمن که کامل تر است گفت چون ما یون های دیگری هم داریم و روی پتانسیل استراحت تاثیر دارند. به همین علت هم پتانسیل در حالت استراحت  $-90$  - است ولی در حالت تعادل یون پتاسیم  $-94$  - است. ( این اختلاف تحت تاثیر یون های سدیم و کلاست).

$$E_m = -\frac{RT}{ZF} \ln \frac{P_{Na}[Na]_i + P_K[K]_i + P_{Cl}[Cl]_o}{P_{Na}[Na]_o + P_K[K]_o + P_{Cl}[Cl]_i}$$

توضیح بیشتر در مورد علت این اختلاف بین ۹۰- و ۹۴- :

در حالت استراحت، کانال های دریچه دار بسته است و نقل و انتقالات توسط کانال های بدون دریچه است. که نفوذپذیری غشا نسبت به پتاسیم حدود ۱۰۰ برابر یون سدیم است. ولی سدیم هم خیلی کم نفوذپذیری دارد و صفر نیست. و این مثبت تر شدن جزئی ۴+ به علت تاثیر یون سدیم و پمپ پتاسیم-سدیم است.

نکته: پمپ سدیم-پتاسیم در ایجاد پتانسیل نقش ندارد ولی در حفظ پتانسیل استراحت نقش دارد.

$$E_k = -\frac{RT}{ZF} L_n \frac{[k]_i}{k_0} = -61L_y \frac{[k]_i}{[k]_0}$$

$$E_{Na} = -\frac{RT}{ZF} L_n \frac{[Na]_i}{Na_0} = -61L_y \frac{[Na]_i}{[Na]_0}$$

پتانسیل استراحت مقدمه ای است برای پتانسیل عمل (که باعث تحریک پذیری میشه). به طور مثال در سلول های عصبی و عضلانی هر عاملی که باعث بشه پتانسیل استراحت از حالت steady (شرایطی که ثابت است و پتانسیل می تواند برای همیشه وجود داشته باشد) خارج شود می تواند باعث ایجاد پتانسیل عمل در غشا شود.

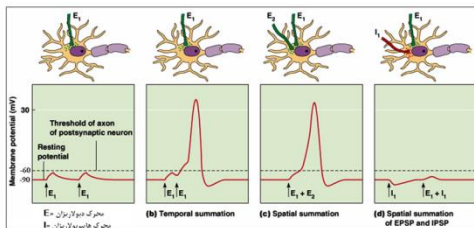
در سلول های عصبی اگر عامل بتواند به حد آستانه برسد و بتواند پتانسیل را ایجاد کند، پتانسیل عمل تولید می شود ولی اگر نتواند به حد آستانه برسد، باعث ایجاد پتانسیل موضعی (local) میکند.

\*در سلول های عصبی فقط آکسون پتانسیل عمل ایجاد می کند و حجم سلولی و دندریت توانایی تولید پتانسیل عمل را ندارند و در انتقال پیام عصبی که به دندریت می رسد، در دندریت و جسم سلولی پتانسیل موضعی ایجاد می شود و وقتی به آکسون میرسد، پتانسیل عمل ایجاد می شود.

سلول های تحریک پذیر یعنی سلول هایی که توانایی ایجاد پتانسیل عمل را دارند. مثل سلول های عصبی و عضلانی و نهایتاً همین پتانسیل عمل مزدوج می شود با عمل اختصاصی سلول عصبی یا عضله اسکلتی. به طور مثال اگر AP همان پتانسیل عمل مخفف (action potential) را در سلول های عضله نداشته باشیم، انقباض آنها هم صورت نمی گیرد.

هرگونه تغییر در پتانسیل استراحت در سلول های تحریک پذیر باعث ایجاد دو نوع پتانسیل می شود.

• Mechanisms of Local potentials



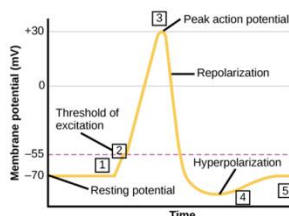
۱- اگر تغییر ولتاژ به اندازه ای مثبت نباشد که از حد آستانه ی

تحریک بگذرد، می گوئیم: پتانسیل موضعی (local)

یعنی به آن حد آستانه که بتوانند همه کانال های سدیمی وابسته به ولتاژ را باز کنند نمی رسند.

Action potential

- Excitation
- Conduction



۲- AP پتانسیل عمل: باز شدن انفجاری کانال های سدیمی وابسته به

ولتاژ است. یعنی ولتاژ درون سلول یک دفعه ممکن است از -90 mV

به +35 mV برسد، به دلیل ورود یون سدیم به درون سلول). تغییر نفوذ پذیری غشا در مرحله اول نسبت به یکسری از یون

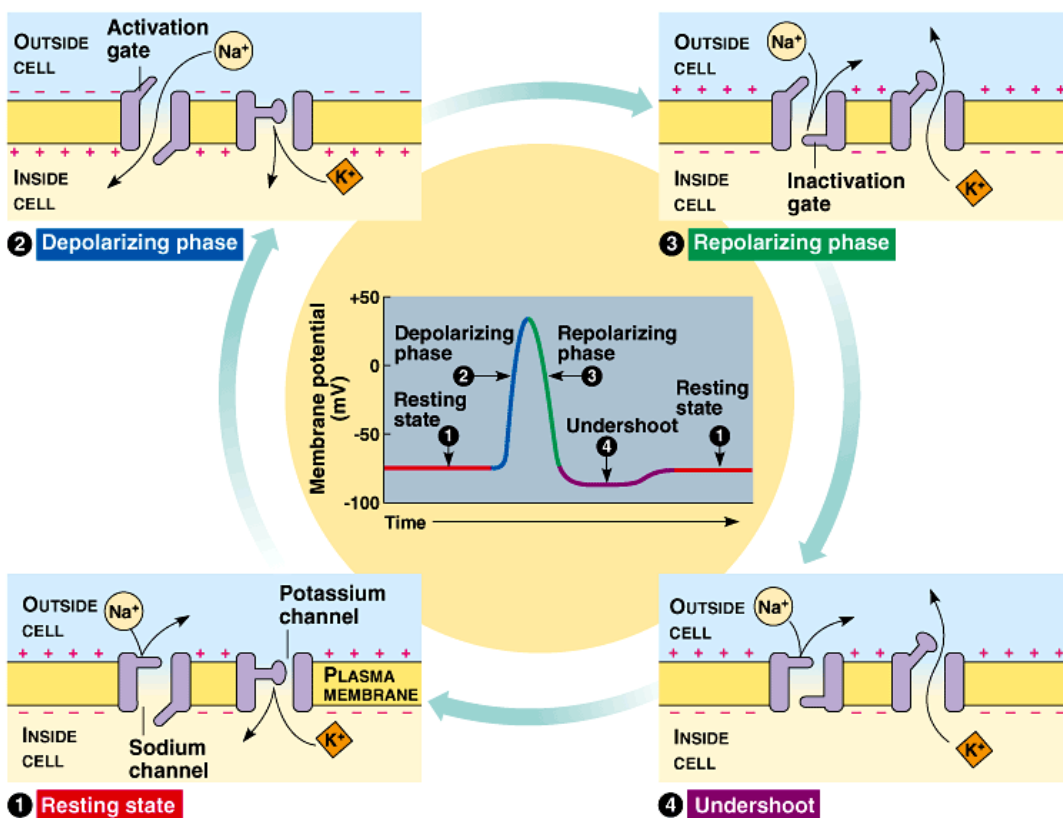
ها توسط یکسری تغییرات که می تواند شیمیایی، الکتریکی و یا مکانیکی باشد، در نهایت باعث باز شدن کانال های

سدیمی و ورود یون های مثبت می شود.

مثلاً: در سلول عصبی ممکن است ولتاژ درون سلول از  $-90\text{ mV}$  به  $-70\text{ mV}$  برسد که  $20\text{ mV}$  مثبت تر شده که همان حد آستانه است که همین مثبت تر شدن باعث می شود یکسری کانال های سدیمی وابسته به ولتاژ باز شوند و با مکانیسم فیدبک مثبت) که در سلول های تحریک پذیر این مکانیسم را داریم (تعداد کانال های سدیمی دیگری باز شود و دوباره با همین مکانیسم فیدبک مثبت، همان اتفاق بیافتد و بیشتر به داخل سلول بیاید) یعنی ورود اولیه باعث پاسخ بیشتر و افزایش ورود به داخل سلول می شود (و به طور متناوب در طول آکسون نورون منتقل می شود اما هدایت پتانسیل عمل در دندریت به صورت الکتروتونیک) نقطه به نقطه (در طول دندریت اتفاق می افتد).

پتانسیل عمل: نمودار (غشا وقتی در حالت استراحت است یعنی غشا حالت پولاریزه است) یعنی بین دو سمت غشا (اختلاف ولتاژ وجود دارد). داخل منفی تر و بیرون مثبت تر

مراحل پتانسیل عمل:



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

۱- مرحله استراحت: (Resting state) اول غشا در حالت آرامش است... سلول عصبی بزرگ  $-90\text{ mV}$  و سلول عصبی

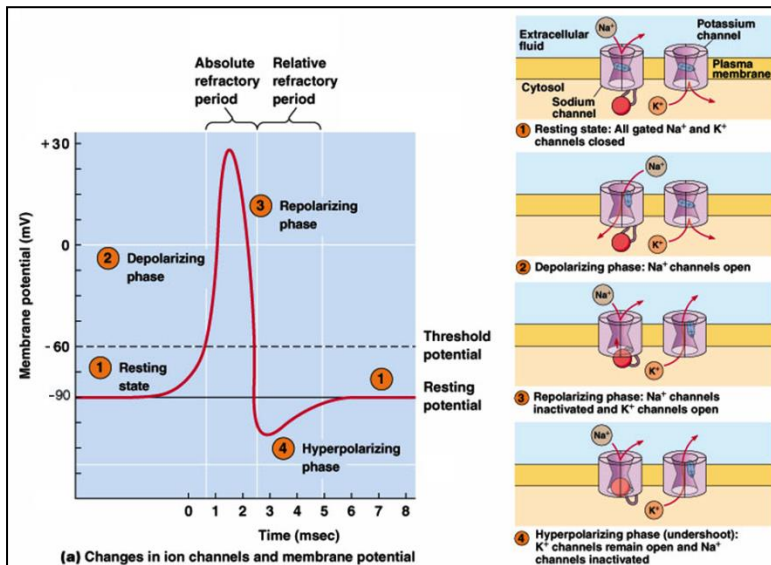
کوچک  $-70\text{ mV}$

۲- مرحله **Depolarization**: کانال های سدیمی باز می شوند و وارد می شود) در واقع از حالت پولاریزه در می آید و دپولاریزه می شود. (باعث مثبت تر شدن داخل سلول و سطح داخل غشا سلول می شود.

۳- مرحله پیک) قله پتانسیل عمل: (یعنی ارتفاع آن از یک حدی بالاتر نمی رود. پیک برای هر سلول عصبی یا عضلانی ثابت است.

۴- مرحله **Repolarization**: از حالت اول به پتانسیل اولیه می رود. بازگشت پتانسیل غشا به حالت استراحت)

۵- مرحله **Hyperpolarization**: در این مرحله از حالت اول هم منفی تر می شود و بعد دوباره به حالت اول برمی گردد.



نکته: کانال های نشتی پتاسیمی در پتانسیل آرامش نقش دارند.

نکته: کانال های دریچه دار سدیمی و پتاسیمی وابسته به ولتاژ در پتانسیل عمل نقش دارند.

نکته: کانال های دریچه دار سدیمی ۲ دریچه دارند.

نکته: کانال های دریچه دار پتاسیمی ۱ دریچه دارند.

نکته: اگر چند تحریک زیر آستانه را به سلول وارد کنیم... اگر این ها با هم جمع شوند پتانسیل موضعی را می توانند به پتانسیل عمل تبدیل کنند. وقتی که پشت سر هم چند پتانسیل موضعی ایجاد شود خیلی از یونهای سدیم فرصت خروج از سلول را پیدا نمی کنند و تجمع سدیم خود یک عاملی می شود که باز پتانسیل غشا برود به سمت مثبت تر شدن و باعث می

شود پتانسیل موضعی به پتانسیل عمل تبدیل شود. حد آستانه در حدود 20-25 mv است یعنی اگر 90- به 70- برسد پتانسیل دیگر از آن به بعد به جای موضعی، پتانسیل عمل است.

**کانال های دریچه دار سدیمی: دو دریچه دارند:**

۱- دریچه فعال سازی: دریچه رو به بیرون سلول

۲- دریچه غیر فعال سازی: دریچه رو به داخل سلول

در مرحله اول یعنی حالت استراحت دریچه فعال سازی بسته است و دریچه غیرفعال سازی باز است

وقتی از حالت استراحت اندکی ولتاژ مثبت تر می شود به حالت پتانسیل عمل می روند و باعث می شود دریچه فعال سازی شروع به باز شدن و غیرفعال سازی شروع به بسته شدن می شود (یک فاصله زمانی دارد)

سرعت دریچه فعال سازی با غیرفعال سازی در بسته شدن فرق می کند. پس سرعت دریچه فعال سازی در باز شدن از بسته شدن دریچه غیرفعال سازی بیشتر است. این فاصله زمانی برای سدیم کافی است که به داخل سلول بیاید. مرحله دپولاریزاسیون (مرحله ۲) (اتفاق می افتد.

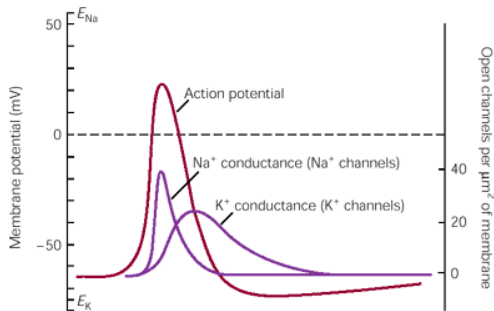
تغییر اولیه ولتاژ غشا عامل اصلی این تغییر در دریچه های کانال های سدیمی وابسته به ولتاژ است.

در مرحله دوم (Depolarization) در طی این فاز عملاً می توانیم بگوییم هر دو دریچه باز هستند اما جهت حرکت آنها فرق می کنند. همان فاصله زمانی که گفتیم و به سدیم اجازه عبور به داخل سلول را می دهند.

در مرحله سوم (قله تقریباً اغلب کانال های سدیمی باز هستند و بیشترین عبور یون سدیم را داریم. بعد دریچه های غیر فعال سازی که شروع به بسته شدن کرده بودند به طور کامل بسته می شوند.

در مرحله چهارم (Repolarization) کانال های سدیمی شروع به بسته شدن می کنند) ممکن است هنوز بعضی ها بسته نشده باشند. (کلا پتانسیل به سمت منفی برمی گردد. در این فاز سدیم به سلول وارد نمی شود و پتاسیم به خارج سلول می رود.

در این مرحله دو دریچه بسته می شوند و وقتی پتانسیل غشا به حالت اولیه نزدیک شد، دریچه های سدیمی به حالت اولیه خود می روند یعنی دریچه غیرفعال سازی باز می شود و دریچه فعال سازی بسته می ماند. کلا در این فاز پتانسیل عمل به حالت استراحت برمی گردد تا حالت اولیه کانال های سدیمی به دست آید. اگر پتانسیل به حالت اولیه برنگردد یعنی به حد منفی پتانسیل استراحت نرسد، این درجه ها به حالت اولیه ی خود (غیرفعال سازی باز و فعال سازی بسته) برنمیگردند و عملکرد اصلی خود را از دست می دهند.



کانال های پتاسیمی: یک دریچه دارند یون از سطح داخل به سمت خارج می رود

(در فاز اول و دوم بسته اند) فاز اول = استراحت و فاز دوم = دپولاریزاسیون

در فاز سوم) رپولاریزاسیون (کانال های پتاسیمی باز می شوند) همان تغییر اولیه ولتاژ باعث باز شدن این کانال ها می شود، همان تغییر ولتاژی که باعث بسته شدن غیرفعال سازی و باز شدن فعال سازی کانال سدیمی می شود. (اما سرعت باز شدن دریچه کانال های پتاسیمی از سرعت بسته شدن دریچه غیرفعال سازی هم کمتر است.

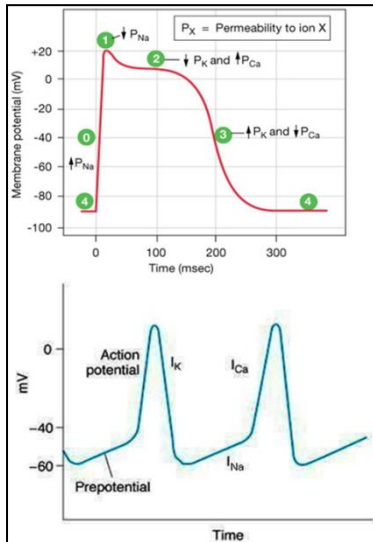
در قله پتانسیل عمل کانال پتاسیمی باز می شود. کانال های پتاسیمی کند تر باز می شوند.

**Hyperpolarization** نتیجه کندی عمل کانال های پتاسیمی است که دیرتر بسته می شوند و باعث می شود پتاسیم

بیشتری خارج شود و نسبت به پتانسیل استراحت منفی تر می شود.

در مرحله بعد که فاز استراحت است دو کانال بسته اند، پمپ سدیم پتاسیم شروع به عمل می کند و سدیم را به خارج و پتاسیم را به داخل می آورد.

در واقع پمپ سدیم پتاسیم گرادیان شیمیایی این یون ها را به حالت اولیه یعنی استراحت برمی گرداند) باعث تثبیت گرادیان الکتروشیمیایی می شود).



نکته: علاوه بر این ها یکسری کانال های پتاسیمی داریم به نام رکتی فایر که پتاسیم را از خارج به سمت داخل می آورد و به پمپ سدیم پتاسیم کمک می کند تا از حالت **Hyperpolarization** به حالت اولیه برمی گردد تا به -90 میلی ولت برسد) از -100

میلی ولت مثلاً)

در بعضی از سلول ها که حالت خود تحریکی دارند، پتانسیل به حالت اول بر نمی گردد. بلکه پتانسیل های ریتمیک و پشت سر هم را دارند. نوع این کانال هایی که در این پتانسیل

نقش دارند کانال های سدیمی- کلسیمی است. چیزی که باعث می شود که در این ها پتانسیل عمل ریتمیک انجام شود این است که پتانسیل استراحت از حالت نرمال کمی پایین تر است. مثلاً در این سلول ها پتانسیل استراحت از -60 هم کمتر است.

مرحله اول نتیجه ورود تدریجی یون های مثبت است که تا حد آستانه می رود و پتانسیل عمل را ایجاد می کند

در واقع کانال های سدیمی- کلسیمی باز هستند و سدیم و کلسیم وارد سلول می گردند که باعث می شود پتانسیل استراحت به تدریج افزایش یافته و به حد آستانه برود و پتانسیل عمل ایجاد شود و این چرخه تکرار می شود.

مثال: سلول قلبی در بافت گرهی قلب. در این سلول ها علاوه بر کانال های سدیمی یکسری کانال دیگر مثل کانال سدیمی- کلسیمی داریم.

در واقع افرادی که در درون قلب خود باتری دارند برای ایجاد ولتاژی است که پتانسیل سلول های قلب به آستانه برسد و بعد بتواند پتانسیل عمل را ایجاد کند

علاوه بر این ها در قلب پتانسیل کفه را داریم که یک حالت کفه ایجاد می کند و نتیجه عملکرد یکسری کانال های آهسته سدیمی-کلسیمی است که به صورت تدریجی باز می شوند. علاوه بر این کانالهای پتاسیمی هم باز هستند در این شرایط که ورود یونهای مثبت سدیم و به ویژه کلسیم و خروج یونهای پتاسیم باعث حفظ پتانسیل غشا در همان حالت کفه میشود. اطلاعات بیشتر را در بخش قلب خواهیم خواند

تغییر یا میزان نفوذپذیری غشا نسبت به یون های سدیم و پتاسیم :اغلب نفوذپذیری نسبت به یون سدیم در فاز دپولاریزاسیون است .درحالی که میزان نفوذپذیری غشا نسبت به یون پتاسیم در فاز رپولاریزاسیون افزایش پیدا می کند .

در مورد پتانسیل عمل در سلول های عصبی و عضلانی اصطلاحی به نام مرحله تحریک ناپذیری داریم که به دو مرحله تقسیم می شود:

۱- **تحریک ناپذیری مطلق**: هر تحریکی به سلول وارد شود سلول تحریک نمی شود .از ابتدای پتانسیل عمل(دپولاریزاسیون ) تا یک سوم ابتدای رپولاریزاسیون تحریک ناپذیری مطلق است.

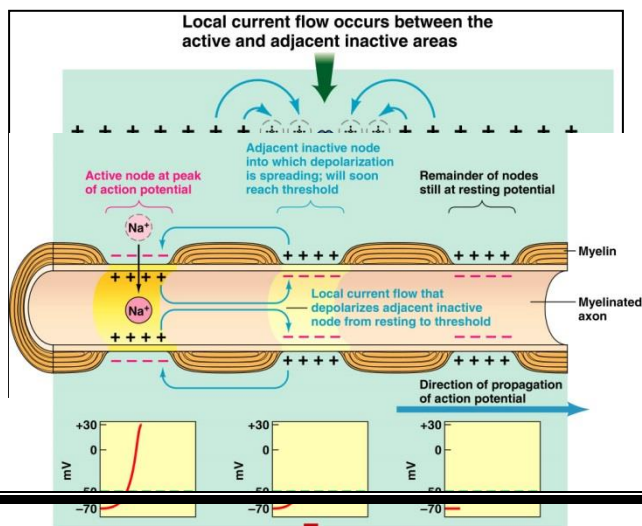
۲- **تحریک ناپذیری نسبی**: از یک سوم فاز رپولاریزاسیون به بعد است .با تحریک فوق العاده زیاد می توانیم سلول عصبی را تحریک کنیم .باعث می شود هدایت پیام به یک سمت باشد .چون کانال های قبلی در فاز Refractory تحریک ناپذیری اند هدایت پتانسیل عمل در طول سلول های عصبی یا آکسون های آن ها:

۲ نوع هدایت پیام عصبی:

۱- **هدایت نقطه به نقطه**: در آکسون های بدون میلین، باید کانال

های سدیمی و پتاسیمی فعالیت انجام بدهند.

۲- **هدایت جهشی**: در آکسون های میلین دار



سلول های شوان جزو سلول های گلیا هستند و دور آکسون سلول های عصبی محیطی را می گیرند و میلین می سازند. کلا عملکردهای گلیا خیلی مهم هستند) بعضی مواقع بدون فعالیت این سلول ها، سلول عصبی نمی تواند زنده بماند). یعنی این گلیاها فقط سلول های بافت پیوندی نیستند. (الیگودندروسیت ها در سلول های عصبی مرکزی میلین را می سازند.

میلین لایه چربی است که دور آکسون می پیچد. نتیجه وجودش افزایش شدید سرعت هدایت پیام در این آکسون ها است) هدایت پیام جهشی).

در قسمت های میلین دار کانال یونی نداریم. تجمع زیاد کانال های یونی در گره رانویه که باعث افزایش سرعت هدایت پیام می شود.

غشا در واقع مثل خازن است. دو صفحه رسانا و وسط غیررسانا) در مطالعات بیوفیزیکی)

هر چه ظرفیت خازن بیشتر باشد، تخلیه به کندی صورت می گیرد و ظرفیت در آکسون های بدون میلین بیشتر است چون قطر آن کمتر است میلین دارها ظرفیت خازنشان کمتر است و سرعت تخلیه یون ها بیشتر است.

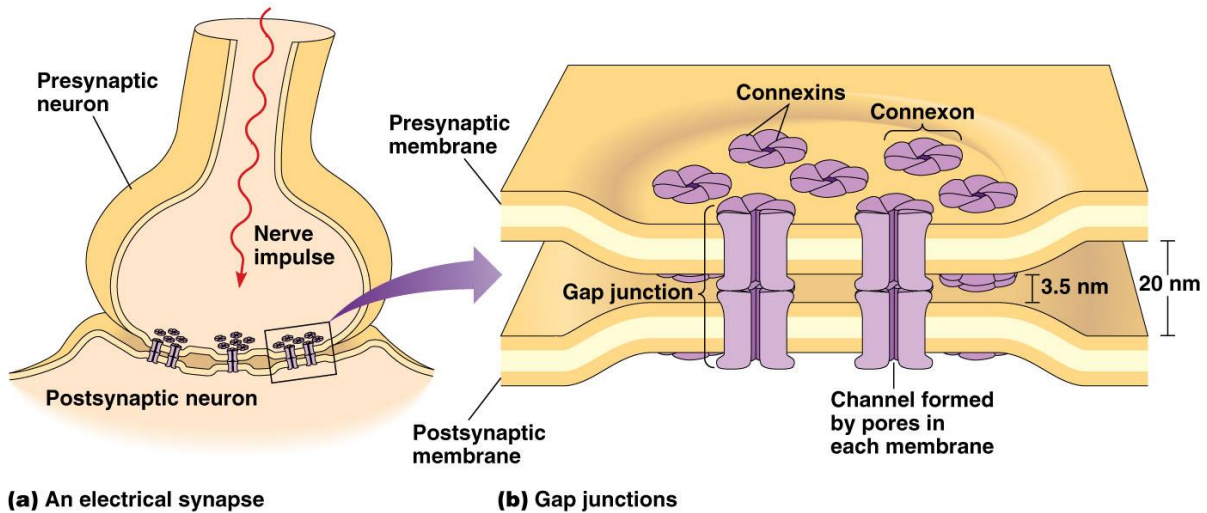
بنابراین وجود میلین در اطراف غشا با کاهش ظرفیت خازنی غشا باعث تخلیه ی سریعتر یونها و بنابراین افزایش سرعت ایجاد و هدایت پتانسیل عمل میشود.

صرف انرژی در سلول های میلین دار کم می شود، چون تمام طول غشا پتانسیل عمل رخ نمی دهد و پمپ سدیم -پتاسیم در همه جای غشا کار نمی کند و صرف انرژی را کمتر می کند نسبت به سلول های بدون میلین.

**انتقال:** از نورون پیش سیناپسی به پس سیناپسی. محل اتصال دو نورون را سیناپس می گوئیم که بر دو نوع است- 1 :

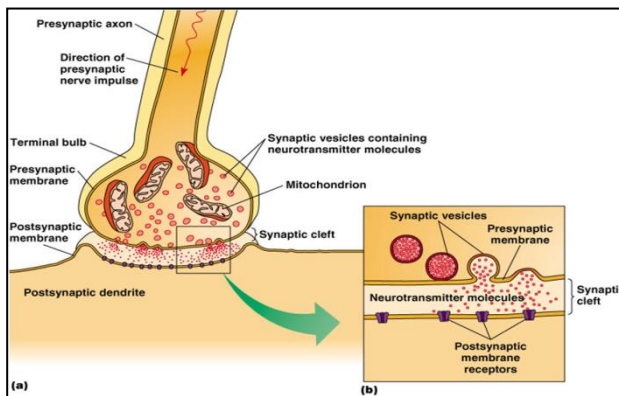
الکتریکی- 2 شیمیایی

1- **سیناپس الکتریکی:** غشا دو سلول به هم پیوسته اند و تغییرات در نورون پیش سیناپسی بلافاصله به نورون پس سیناپسی منتقل می شود. به واسطه یکسری کانال هایی به هم مرتبط هستند. اتلاف وقت را نداریم و سریع پیام منتقل می شود از طریق کانال های کانکسین. این سیناپس ها در بی مهره ها زیادند. در بعضی نواحی هیپوتالاموس هم این سیناپس های الکتریکی را داریم). جایی وجود دارند که سرعت برای ما مهم است.



© 2012 Pearson Education, Inc.

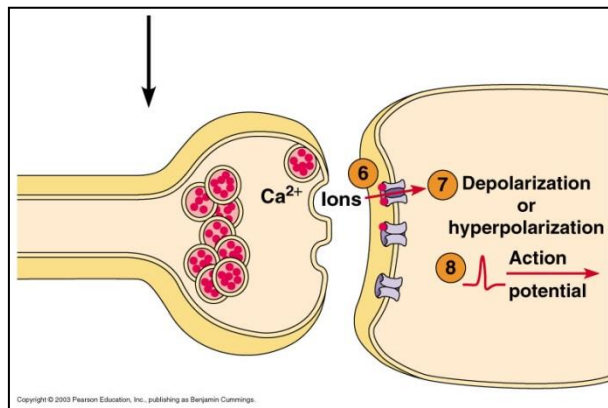
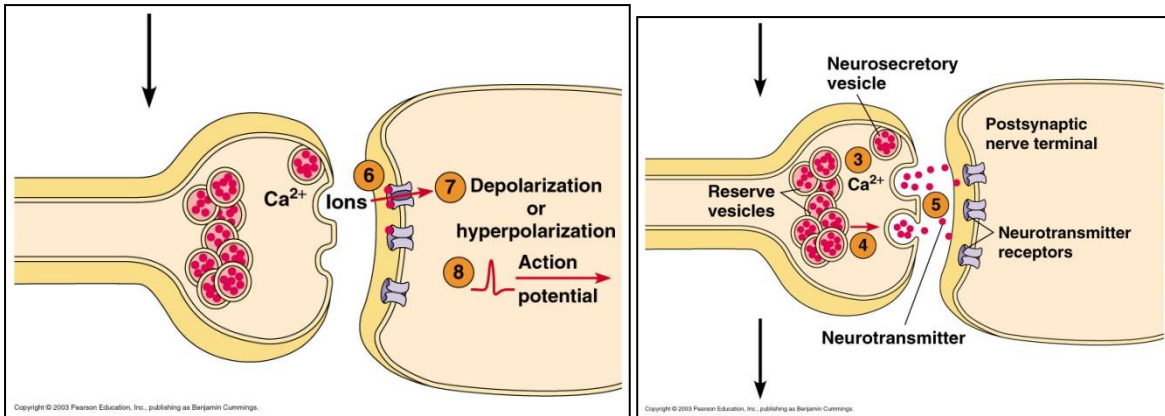
الکتریکی ها فقط از نوع نورون های تحریکی اند)مهارى نیستند. (اما در سیناپس های شیمیایی هم سیناپس تحریکی و هم مهارى را داریم.



2- سیناپس شیمیایی :وابسته به حضور یک ماده شیمیایی هستند. اغلب سیناپس ها در سیستم عصبی ما از نوع شیمیایی هستند. نوروترنسمیترها باعث انتقال پیام از نورون پیش سیناپسی به نورون پس سیناپسی می شوند. عملکرد این نوع سیناپس از طریق کانال های دریچه دار وابسته به لیگاند است.

تغییر پتانسیل یا همان AP وارد پایانه آکسون نورون پیش سیناپسی می شود و روی کانال های وابسته به ولتاژ کلسیمی اثر گذاشته و باعث می شود کلسیم وارد سلول شود و فرایند اگزوسیتوز را راه می اندازد و وزیکول به غشا می چسبد و نوروترنسمیترها را به فضای سیناپسی آزاد می کند و در غشای نورون پس سیناپسی یکسری کانال های وابسته به لیگاند دارند و نوروترنسمیترها روی آن ها تاثیر می گذارند که سدیم در نورون های تحریکی وارد می شود.

Download from: [www.aghalibrary.com](http://www.aghalibrary.com)



نوروترنسمیتر استیل کولین بر نورون های تحریکی اثر می گذارد

اما در سیناپس های مهاری، کلر و پتاسیم کار می کنند چون پتاسیم خارج می شود و داخل سلول را منفی تر می کند و باعث می شود پتانسیل عمل به نورون پس سیناپسی نرود.

در مورد کانال های کلری، اگر باز شود کلر وارد نورون پس سیناپسی می شود و باعث منفی تر شدن درون سلول می شود و باعث مهار نورون پس سیناپسی می شود.

در بیماری هانتینگتون در واقع این نورون هایی که گابا ترشح می کنند می میرند. اکثر اوقات گابا با کانال های کلری عمل می کند که باعث افزایش بار منفی در سلول پس سیناپسی می شود و باعث مهار می شود.

نوروترنسمیتر اصلی در مغز که در مهار نقش دارد، گابا نام دارد.

Download from: [www.aghalibrary.com](http://www.aghalibrary.com)

پایان مبحث فیزیولوژی سلول