

به نام خدا

جلسه ۹

*تعدادی از عضلات صاف که در دستگاه گوارش هستند دارای **gap junction** هستند.

***slow wave potential** ها پتانسیل عمل نیستند بلکه پایه پتانسیل عمل هستند. اگر پتانسیل غشا و تغییرات آن‌ها را مورد بررسی قرار دهیم متوجه می‌شویم تغییراتی به صورت خودبه‌خود در پتانسیل غشا اتفاق می‌افتد که حالت سینوسی دارد و دارای یک ریتم مشخص است که در ارتفاع مشخص و تعداد مشخص در حال انجام است، اگر تحریکی اتفاق بیفتد یا کشش در بافت صورت بگیرد پتانسیل استراحت غشا **RMP** یک مقدار مثبت‌تر می‌شود به‌طور مثال از منفی ۶۰ به منفی ۵۰ می‌رسد. به دنبال این تغییر **slow wave potential** هم از همین ارتفاع شروع می‌شود و اگر قله آن در حد آستانه برسد پتانسیل عمل ایجاد می‌شود.

در عضلات صاف دو نوع پدیده الکتریکی داریم و پتانسیل عمل به دو نوع اتفاق می‌افتد:

۱: پتانسیل عمل نیزه
۲: پتانسیل عمل همراه با کفه

در عضلات صاف عمدتاً پتانسیل عمل به شکل نیزه است و پتانسیل عمل همراه با کفه خیلی کم تشکیل می‌شود. مکانیسم هر دو پتانسیل عمل یکسان است و تقریباً حالت **slow action potential** دارد و پتانسیل عمل آهسته است.

*وقتی که قله **slow wave potential** به **-40 mV** می‌رسد پتانسیل عمل تولید می‌شود.

عامل دپلاریزاسیون این پتانسیل عمل فعال شدن کانال‌های آهسته کلسیمی است که با ورود کلسیم فاز دپلاریزاسیون ایجاد می‌شود و فاز ریپلاریزاسیون وقتی ایجاد می‌شود که کانال‌های پتاسیمی وابسته به ولتاژ فعال می‌شوند.

فعالیت مکانیکی عضله صاف

عضله صاف هم دارای انقباضاتی هست که اختلاف‌هایی نسبت با عضله مخطط و قلبی دارد علت اختلاف هم عدم وجود تروپونین در عضله صاف است. پس شروع انقباض نمی‌تواند با اتصال کلسیم به تروپونین باشد. در واقع به

دنبال پتانسیل عمل که کلسیم وارد سلول می‌شود یا عاملی وارد می‌شود که کلسیم داخل سلولی را افزایش می‌دهد، کلسیم با کالمودولین اتصال برقرار می‌کند، کالمودولین ساختاری شبیه تروپونین دارد و با اتصال کلسیم به آن کمپلکس *calcium-calmodulin* ایجاد می‌شود که با تشکیل شدن این کمپلکس آنزیمی در عضله صاف فعال می‌شود به نام *myosin light chain kinase* که مربوط به زنجیره سبک میوزین است. با فعال شدن این آنزیم زنجیره سبک سر میوزین فسفریله می‌شود و به دنبال آن خاصیت *ATPase* سر میوزین فعال می‌شود. (در عضله مخطط اسکلتی و قلبی سر میوزین خاصیت *ATPase* را دارد و از قبل فسفات به آن وصل شده و فسفریله شده بود)، با اتصال *ATP* به سر میوزین *ATP* تجزیه شده و انرژی تولید می‌کند در این مرحله سلول با تولید انرژی وارد انقباض می‌شود که وقتی سر های اکتین میوزین به هم متصل می‌شوند حتی بعد از دفسفریلاسیون به هم متصل می‌مانند در نتیجه انقباض طولانی‌تر می‌شود البته با صرف انرژی کمتر.

انقباضات عضله صاف می‌تواند به دنبال پتانسیل عمل باشد اما همیشه به این شکل نیست و در عضله صاف انقباض بدون پتانسیل عمل هم داریم (در عضلات مخطط اسکلتی و قلبی همیشه نیاز به پتانسیل عمل قبل از انقباض است اما در عضله صاف ضروری نیست).

انقباض بدون پتانسیل عمل در واقع ناشی از این مسئله است که به‌طور مثال هورمون‌هایی مثل اپی نفرین که در سیستم گردش خون هستند وارد عضله شده و روی گیرنده‌های خود قرار می‌گیرند وقتی اتصال با گیرنده برقرار شد و گیرنده فعال شد سلسله فرآیندهایی اتفاق می‌افتد در کل منجر به افزایش کلسیم داخل سلولی گشته و این افزایش کلسیم داخل سلولی می‌تواند باعث ایجاد یک دپولاریزاسیون کوچک شود و یا حتی دپولاریزاسیونی ایجاد نکند اما انقباض به دلیل همین افزایش کلسیم داخل سلولی اتفاق می‌افتد، پس انقباض هم می‌تواند ناشی از پتانسیل عمل باشد هم ناشی از دپولاریزاسیونی که دپولاریزاسیون عمل نیست و یا حتی بدون دپولاریزاسیون و فقط به دلیل ورود کلسیم به داخل سلول و افزایش کلسیم داخل سلولی اتفاق افتاده باشد.

دو نوع انقباض در عضله صاف داریم:

۱: **انقباضات تونیک:** انقباضاتی هستند که به‌طور دائم وجود دارند یعنی یک دسته از سلول‌های عضلانی صاف منقبض می‌شوند و بعد از یک مدت کوتاه به حالت استراحت برمی‌گردند و دسته دیگر در همین بافت منقبض می‌شود یعنی دائماً انقباضات را در عضله داریم. این انقباض دائمی می‌تواند به خاطر اثر هورمون‌های گردش خون باشد که باعث می‌شود در عضله صاف یک عضو دائماً ورود کلسیم داشته باشد و دائماً در آن قسمت

انقباض انجام شود. مثلاً در روده انسان همیشه انقباض تونیک رخ می‌دهد (طول روده انسان بعد از مرگ ۷ متر و در طول زندگی به دلیل وجود انقباضات تونیک ۴ متر است).

***قبل از انقباضات تونیک هم ممکن است پتانسیل عملی رخ نداده باشد.

۲: انقباضات ریتمیک:

این انقباضات به‌طور مداوم و منظم ایجاد می‌شود و از بین می‌رود و فرکانس خاصی دارند که این فرکانس دقیقاً منطبق با *slow wave potential* است. در حالت عادی *slow wave potential* داریم به‌طور مثال با خوردن یک لقمه بزرگ *RMP* بالاتر می‌رود و *slow wave potential* بعدی از این ارتفاع شروع می‌شود که اگر قله‌اش به حد آستانه برسد پتانسیل عمل را باعث می‌شود. و انقباضی به دنبال پتانسیل عمل صورت می‌گیرد درواقع یک فعالیت مکانیکی رخ داده و باعث ایجاد پتانسیل عمل شده و به دنبال آن انقباض رخ داده. پس تعداد انقباضات (به ازای هر *active potential*) با تعداد *slow wave potential* ها منطبق می‌شود.

***اگر شدت کشش بیشتر شود *slow wave potential* قوی‌تر شده و به دنبالش انقباض قوی‌تری داریم.

«فصل ششم پیام‌رسانی»

هدف از اطلاع‌رسانی رساندن پیام یک مولکول خارج سلولی به داخل سلول است که اصطلاحاً به آن گفتگوی سلولی می‌گویند که بتواند یک پاسخ را در سلول موردنظر ایجاد کند.

به‌طور مثال در حین ورزش قدرت انقباض قلب و تعداد ضربات قلب تحت تأثیر تحریک سمپاتیک بالا می‌رود.

***پیام‌رسانی مجموعه واکنش‌های بیوشیمیایی است که عمدتاً در عرض غشا اتفاق می‌افتد و منجر به ایجاد پاسخ می‌شود.

عوامل دخیل در پیام‌رسانی:

۱: سلول *signaling cell* که پیام‌رسان است.

۲: سلول *target cell*

۳: یک **ligand** که ارتباط بین این دو سلول را برقرار می‌کند و پیام را از **signaling cell** به **target cell** منتقل می‌کند.

*****ligand** که از **signaling cell** آزاد می‌شود ممکن است هورمون یا نورو ترانسمیتر یا حتی دارو باشد. همچنین می‌تواند اسید آمینه یا اسید چرب یا **NO** یا **CO₂** باشد.

آزاد شدن این مواد (لیگاند ها) از **signaling cell** می‌تواند به چند طریق باشد:

۱: می‌تواند در غشا حل شود مثل **NO** (**simple diffusion**)

۲: ممکن است به صورت اگزوسیتوز آزاد شود.

وقتی لیگاند آزاد شد:

۱: ممکن است در غشای **target cell** حل شود وارد سلول شود و بعد وارد هسته شود و در آنجا تغییرات ژنی، بیان ژنی، مهار یا تحریک بکند و ...

مثلاً هورمون‌های استروئیدی همه‌شان پس از حل شدن وارد سلول شده و پروتئین‌هایی مثل کانال‌های سدیم، پمپ سدیم پتاسیم **ATPase** و ... را تحریک می‌کند.

۲: در این مسیر لیگاند داخل سلول نمی‌رود یعنی حل نمی‌شود بلکه روی غشا **target cell** گیرنده دارد. گیرنده‌ها انواع و اقسام دارند ممکن است **ligand gated ion channel** باشند (کانال‌های یونی وابسته به **ligand** مثل **N**-استیل کولین رسپتور، تحت این شرایط استیل کولین به گیرنده متصل می‌شود (گیرنده و کانال یکی است)).

این کانال‌ها خودشان رسپتور هستند، **ligand** به رسپتور متصل می‌شود و کانال‌های یونی باز می‌شوند (کلر بیاد داخل **IPSP** و سدیم بیاد داخل **EPSP**).

۳: گیرنده خود یک آنزیم است پس وقتی لیگاند به آنزیم متصل می‌شود آنزیم فعال می‌شود و فرایند را شروع می‌کند در این مدل آنزیم‌ها معمولاً تیروزین کینازها هستند. مثال: گیرنده مربوط به هورمون‌های رشد.

لیگاند به آنزیم وصل می‌شوند این آنزیم که همان گیرنده است خودش را خودبه‌خود فسفریله می‌کند و فرایند **SIGNAL TRANSDUCTION** را می‌سازد.

۴: این مدل نسبت به بقیه بیشتر دیده می‌شود.

در این مدل گیرنده وجود دارد لیگاند به گیرنده متصل می‌شود و پروتئین واسطی را فعال می‌کند، **G PROTEIN** این پروتئین واسطه حالا یک آنزیم را فعال می‌کند. پس آنزیم در این سیستم مستقیم فعال نمی‌گردد بلکه با یک پروتئین واسطه فعال می‌گردد.

گیرنده به لیگاند متصل **G PROTEIN** فعال **G PROTEIN** آنزیم را فعال می‌کند.

SIGNAL TRANSDUCTION را می‌توان به چند دسته تقسیم کرد (با هر کدام از رسپتور ها).

***پیام‌رسانی ممکنه تحت عنوان **SYNAPTIC SIGNALLING** باشد در این سیستم نورون پیش سیناپسی = **SIGNALING CELL** و نورون پس سیناپسی = **TARGET CELL** و نوروترانسمیتر = **LIGAND** است.

گیرنده در سطح نورون دوم است حالا هر کدام از گیرنده‌های نام‌برده شده می‌توانند باشند و پاسخ ممکن است **EPSP** یا **IPSP** باشد.

*****endocrine signaling**: سلول **endocrine** هورمون ترشح می‌کند هورمون وارد جریان خون می‌شود.

سلولی که هورمون ترشح می‌کند: **signaling cell**

عضوی که هورمون روی آن اثر می‌کند: **target cell** هورمون: لیگاند

فرق دو فرآیند **endocrine signaling** و **synaptic signaling** چیست؟

در سیستم **synaptic signaling** پیام سریع‌تر منتقل می‌شود. مسلماً در این سیستم نوروترانسمیتر باید خیلی زیاد باشد چون فضا کوچک است در واقع تمایل نوروترانسمیتر به گیرنده پایین است به همین دلیل در فضای کوچکی آزاد می‌شود. در سیستم **endocrine signaling** آن‌قدر رقیق است که با تمام رقیق بودن پاسخ خوبی تولید می‌کند پس مشخص است در سیستم **synaptic** تمایل ماده به رسپتور کم است و چون فضا کوچک است (فضای سیناپسی) پس باید خیلی غلیظ باشد تا بتواند پاسخ دهد. از نگاه دیگر در **synaptic** میدان الکتریکی حرکت می‌کند ولی در **endocrine** ماده حرکت می‌کند.

Paracrine signaling: در واقع در این مدل **signal cell** و **target cell** هر دو در یک عضو قرار می‌گیرند. مثلاً سلول ترشح‌کننده اسید در معده با سلول ترشح‌کننده گاسترین هر دو در یک ناحیه است. فرض کنیم **signal cell** گاسترین آزاد کند بلافاصله گاسترین روی سلول‌های ترشح‌کننده اسید معده در معده اثر می‌کند.

Auto signaling: **signal cell** و **target cell** یک سلول است. **signal cell** ماده را آزاد و روی خودش اثر و کنترل می‌کند. مثلاً سمپاتیک که نور اپی نفرین آزاد می‌کند روی **target** اثر کرده و پاسخ تولید می‌کند. نور اپی نفرین همچنین می‌تواند برگردد به همان نورون که تولیدش کرده و مهارش کند که در این صورت می‌شود **auto signaling**.

شرح عمل **G PROTEIN**:

G PROTEIN GTP BINDING PROTEIN

G PRO یعنی پروتئینی که قادر است به گوانیدین تری فسفات متصل شود. این پروتئین در واقع سه تا زیر واحد دارد که عبارت‌اند از آلفا - بتا - گاما همچنین **G PRO** انواع مختلفی دارد:

Gs stimulatory: این **G pro** معمولاً وقتی تحریک می‌شود حالت تحریکی در سلول ایجاد می‌کند.

Gi inhibitory: نقش مهارتی دارد.

Golf olfactory: در دستگاه‌های بویایی که بو را احساس می‌کنیم هست. مولکول‌های بویی می‌نشیند روی گیرنده و **action potential** تولید می‌شود و به مغز می‌رود و تحلیل می‌شود و مشخص می‌کند بو دقیقاً چه بویی است.

Gt: در بینایی کاربرد دارد. فوتون روی آن می‌نشیند و فعال می‌شود. مربوط به زمانی است که مثلاً یک‌دفعه از محیط تاریک به روشن آمدیم و چیزی نمی‌بینیم.

در این **G PRO** ها که نوع آن‌ها فرق می‌کند معمولاً واحد آلفای α آن‌ها متفاوت است.

یکی از ویژگی‌هایی که α دارد این است که خاصیت **ATPase** دارد و می‌تواند **G PRO** را هیدرولیز کند و از بین ببرد.

این **G PRO** ها در دو وضعیت در سلول وجود دارند:

۱: **OFF**: در شرایطی که به α **GDP** متصل است (غیرفعال).

۲: **ON**: موقعی که جای **GDP** رو **GTP** بگیرد. α و **GTP** از β و γ جدا می‌شوند ولی همچنان به غشا باند شده‌اند.

در حالت **ON**، **G PRO** ها آنزیمی را فعال می‌کند زمانی که **LIGAND** متصل به رسپتور شود تغییر شکل فضایی پیدا می‌کنند. تغییر شکل فضایی منجر می‌شود که **GDP** جدا و به جایش **GTP** بنشیند. بعد **GTP** و α از β و γ جدا می‌شود (همه اتفاقات در غشا اتفاق می‌افتد و هیچ کدام از غشا جدا نمی‌شوند) بعد **GTP** آنزیم را فعال می‌کند و بعد از فعال شدن آنزیم **second messenger** ها یا پیامبرهای ثانویه را تولید می‌کند.

***نمونه‌ای از پیامبرهای ثانویه **cAMP** یا ادنوزین مونو فسفات حلقوی است. که مسیر تولیدش به شرح زیر است:

عصب سمپاتیک تحریک می‌شود و از انتهای آن اپی نفرین آزاد گشته و به گیرنده در عضله قلب متصل می‌شود (گیرنده ادرنوژیک بتا یک)

به محض اینکه تغییرات اتفاق افتاد تبدیل می‌شود به β ، γ و α **GTP**.

α **GTP** به آنزیمی به نام ادنیلات سیکلاز (**adenylate cyclase**) متصل می‌شود. بعد از فعال شدن ادنیلات سیکلاز، **ATP** را به **cAMP** (پیامبر ثانویه) تبدیل می‌کند.

به محض اینکه **cAMP** در سیتوپلاسم آزاد شد آنزیم وابسته به خود را فعال می‌کند.

آنزیم وابسته به **cAMP** پروتئین **A** کیناز است: **A** کیناز کانال کلسیمی **L-TYPE** که در غشا سلول است را فسفریله می‌کند و زمان باز بودنش طولانی می‌شود و کلسیم داخل سلولی به تبع آن قدرت انقباضی آن افزایش می‌یابد.

مهار cAMP: وجود هورمونی که به رسپتور متصل شود و به رسپتور که متصل شد این باز **Gi** را فعال می‌کند یعنی **G PRO** عوض می‌شود. α **GTP** تولید می‌کند اما نه α قبلی بلکه α_i را فعال می‌کند **GTP** α_i وقتی به ادنیلات سیکلاز متصل شد آن را مهار می‌کند.

(ولی تا زمانی که α **GTP** به ادنیلات سیکلاز متصل است **cAMP** تولید می‌گردد.)

۲: α GTP خاصیت *ATPase* دارد و خودش به طور اتوماتیک *GTP* را هیدرولیز می کند و تبدیل به α GDP می شود.

α GDP با اتصال به γ ، بتا به *G-pro* غیرفعال تبدیل می شود.

۳: فسفو دی استراز ها برای مهار *cAMP* موجود در سیتوپلاسم که از قبل تولید شده اند به کار می روند (گاهی از داروهایی استفاده می کنیم که فسفو دی استراز را مهار می کند یا می شکند و *cAMP* را افزایش می دهد و گاهی از داروهایی استفاده می کنیم که با تحریک فسفو دی استراز ها *cAMP* را کاهش دهیم).

۴: به علاوه، فسفاتاز ها کانال کلسیمی را دفسفریله می کند (فسفات را از *pro* هدف جدا می کند) (می توانیم با دارو در این فرایند دخالت کرده و فسفاتاز را مهار یا تحریک کنیم).

پس خاموش کردن این فرایند بسیار پیچیده می باشد:

۱: لیگاند ۲: α GTP ۳: *cAMP*

۴: پروتئین هدف (که در هر مرحله می توان با دخالت دارو سیگنال را قوی یا ضعیف کرد).

سؤال: در حالت طبیعی وقتی سیستم بخواهد خاموش شود حتماً باید هورمون وارد عمل شود یا باید آنزیم ها عمل کند؟

G pro مهاری خودش *signal transduction* است و باید اتفاق بیفتد مثلاً *GABA* که یک نوع ترانسمیتر است آزاد می شود و می تواند هم روی *ligand gated* ها بنشیند و باعث ورود کلر و تولید *IPSP* شود و هم *cAMP* را کاهش دهد.

****G PRO** های مهارکننده باعث می شود فرایندهای آنزیمی اتفاق بیفتد؟؟؟؟؟ خیر، این دو سیگنال های کاملاً مجزا هستند.

****هم زمان باهم هستند؟؟؟** خیر، می تواند مستقل باشد.

****کدامش مؤثرتر است؟؟؟** بستگی دارد کدامیک رسپتور داشته باشند.

***سم وبا خاصیت *GTPase* را در α مهار می‌کند و *GTP* که به ادنیلات سیکلاز متصل می‌شود دیگر جدا نمی‌شود و به‌طور دائم *phosphorylation A kinase, cAMP* سدیم و تخلیه ی اب و سدیم از بدن و اسهال و سرانجام مرگ را در پی خواهد داشت.

***در مورد سیاه سرفه، روی *G_i* عمل میکند از جدا شدن *GDP* و اتصال *GTP* می‌شود و *G_i* را غیرفعال می‌کند. نتیجه *G_s* همچنان فعال است *cAMP* زیاد می‌شود پس در هردو بیماری *cAMP* بالاست.

***پس وبا از طریق *G_s* و سیاه‌سرفه از طریق *G_i* عمل می‌کند.

****G_q* نیز همانند سایر *G-pro* ها به رسپتور خاص خودش متصل می‌شود و فرایندش مشابه فرایند سایر *G PRO* ها می‌باشد *GTP* جای *GDP* را می‌گیرد و β ، γ و α *GTP* تولید می‌شود.

GTP α به آنزیمی متصل می‌شود این آنزیم فسفولیپاز *C* است.

آنزیم فسفولیپاز *C* بعد از فعال شدن فسفواينوزید *type*ها را که از فسفولیپید های غشا است را می‌شکند و تولید *PIP2* می‌کند (*PIP2* فسفواينوزید دی فسفات است). و تبدیل به دی اسیل گلیسرول (*DAG*) می‌شود. (*DAG* یک *SECOND MESSENGER* است)

IP3 ، *second messenger* دیگر ان است (*IP3* فرم سه فسفاتۀ فسفواينوزیتول است، اینوزیتول تری فسفات).

DAG به غشا متصل است و آنزیمی به نام *C kinase* را فعال می‌کند (*C kinase* با حضور کلسیم فعال می‌شود). بسته به نوع سلول *pro* هدف را فسفریله می‌کند (*pro* هدف ممکن است کانال یونی باشد یا یک آنزیم).

IP3 که تولید می‌شود به سیتوپلاسم آزاد می‌شود و روی گیرنده آن (که کانال کلسیمی غشای اندو پلاسمیک رتیкулوم است) می‌نشیند و *Ca* آزاد می‌شود.

کلسیم، *third messenger* است و *pro* هدف خود را فعال می‌کند.

گروه ۹

علیرضا یوسفی، محدثه غفوری، بتول شمس، فرزانه طاهری