

جلسه اول

سازمان دهی دستگاه عصبی ، عملکرد های بنیادین و میانجی های عصبی



جزوه ویرایش شده بهمن ۱۴۰۲
گردآورندگان: فاطمه امانی - تارا منوچهری فر - نیما محمودی



دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه

سیستم عصبی مرکزی (CNS) شامل مغز و نخاع است و وظیفه برنامه ریزی و تعیین استراتژی‌های رفتاری بدن را بر عهده دارد. مغز و نخاع با وجود اینکه مصرف انرژی بالایی دارند و متابولیسم آنها زیاد است، به لحاظ تکاملی «گران و پرهزینه» محسوب می‌شوند، اما در انسان، همین ساختارها عامل اصلی تفاوت با سایر موجودات هستند، زیرا استراتژی‌های رفتاری و موثر و پیچیده را ممکن می‌کنند. به عنوان نمونه، در ابتدای قرن بیستم میانگین امید به زندگی در کانادا حدود ۵۰ سال بود، در حالی که در پایان همان قرن به حدود ۸۰ سال رسید. این افزایش عمدتاً به دلیل نقش سیستم عصبی مرکزی و استراتژی‌های رفتاری انسان در کنترل محیط و ایجاد رفتارهای سازگار و ثمربخش است.

در سیستم عصبی مداری وجود دارد که شامل سیستم حسی و حرکتی است. این مدار شامل:

1. Sense Organ (حسگر یا رسپتور): اطلاعات حسی را شناسایی می‌کند.
2. Afferent Neuron: نورون آوران
3. مرکز (Synapse): اطلاعات حسی به آن منتقل می‌شود.
4. Efferent Neuron: پیام حرکتی را متعاقب تحریک حسی دریافت می‌کند.
5. Effector (عمل کننده): بافت هدف که دستور حرکتی را دریافت می‌کند. (عضله صاف، مخطط و...) و غدد

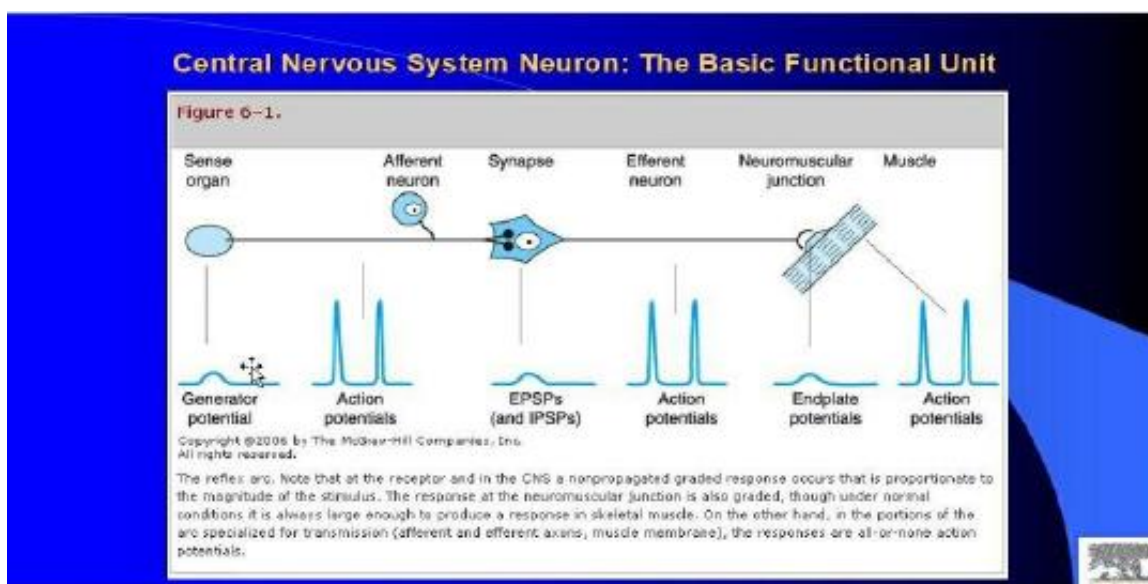
* رفتار: یک تحریک حسی به پاسخ حرکتی تبدیل می‌شود که به آن رفتار می‌گویند.

تاریخچه تکاملی پیدایش نورون‌ها و دستگاه عصبی: حدود ۵۰۰ میلیون سال پیش، در مسیر تکامل موجودات چند سلولی منبع تازه ای از غذا یعنی «شکار موجودات زنده دیگر» پدیدار شد. این شیوه تغذیه نیاز به تحرک جهت دار داشت، موجود باید می‌توانست به سمت طعمه حرکت کند. برای ایجاد حرکت سازمان یافته، نخست بافت عضلانی شکل گرفت. اما حرکت تنها با عضله کافی نبود، لازم بود محرک‌های محیطی را تشخیص داده و فرمان مناسب به عضله داده شود. در نتیجه، نورون‌ها به عنوان سلول‌های تخصص یافته هدایت پیام عصبی پدید آمدند تا این هماهنگی را انجام دهند پس از آن، برای بقا، موجودات نه تنها باید به سوی غذا حرکت می‌کردند بلکه در برابر خطر نیز فرار جهت دار می‌کردند. این نیاز هم به همان سیستم عصبی متکی بود.

نورون‌ها ساختاری پیچیده و از نظر انرژی «گران قیمت» هستند، متابولیسم بالایی دارند، انتقال پیام آنها (پتانسیل عمل) انرژی بر است و طول آکسون‌ها می‌تواند به چندین سانتی متر برسد. با این حال مزیت بقا به اندازه ای مهم بود که این هزینه زیاد توجیه پیدا کرد. این سامانه عصبی از همان دوران اولیه به تکامل ادامه داد تا به شکل پیچیده امروزی در انسان برسد.

الکتریسیته در این مدار نقش مهمی ایفا می‌کند. در مسیرهای آوران و وابران، تغییرات غشایی از نوع Spike Potential (پتانسیل عمل) هستند که از قانون «همه یا هیچ» پیروی می‌کنند. در مقابل در سه ایستگاه دیگر، به صورت Slow Potential (پتانسیل آهسته یا مدرج) دیده می‌شوند. این نوع پتانسیل‌ها متناسب با شدت محرک تغییر می‌کنند و از قانون همه یا هیچ تبعیت نمی‌کنند.

نمونه ای از Slow Potential در محل اتصال عصب-عضله (Neuromuscular Junction) ایجاد می‌شود. در این ناحیه، آزاد شدن استیل کولین روی صفحه انتهایی عضله (Motor End Plate) باعث دپولاریزاسیون موضعی می‌شود که به آن End Plate Potential (EPP) می‌گویند. اگر مقدار استیل کولین کافی نباشد، این دپولاریزاسیون به آستانه نمی‌رسد و در نتیجه انقباض عضله رخ نمی‌دهد.



اگر مباحث مربوط به انواع نورون و ساختمان آن را فراموش کرده اید، حتماً دوباره مطالعه کنید!

(مثل بنای، شترابی و...)

در مدار سیستم عصبی، ورودی های حسی بسیار زیادند و حس های متعددی در سطح خود آگاه و به مقدار خیلی بیشتری در سطح ناخود آگاه به مرکز پردازش وارد می شوند. از طرفی تعداد وایران ها نیز بسیار زیاد است.

* مقایسه انواع نورون ها با توجه به فراوانی به ترتیب زیر است:

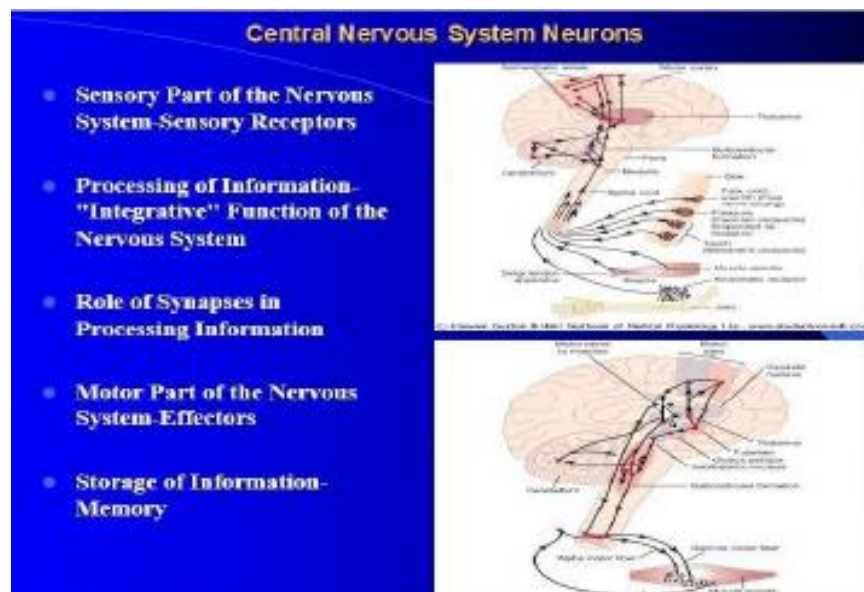
1. نورون های پردازش کننده مرکز (نورون های مرکزی)
2. آوران ها (نورون های حسگر)
3. وایران ها (نورون های عمل کننده)

سوال : اطلاعات حسی زیادی در این شبکه به فرامین حرکتی مناسب تبدیل می شود. چه چیزی تعیین

می کند که چه پیام حسی به چه پیام حرکتی تبدیل شود؟ پردازشگر

همانطور که الکتریسیته ورودی به ساختمان توسط جعبه تقسیم به سمت قسمت های مناسب هدایت می شود، در سیستم عصبی مرکزی نیز اطلاعات حسی طی فرایند پردازش مرکزی به اطلاعات حرکتی مناسب تبدیل می شوند. پردازش اطلاعات از وظایف سیناپس است و این سیناپس است که باعث می شود پردازش اطلاعات به خوبی صورت بگیرد

بنابراین پردازش عبارت است از : اطلاعات حسی در مدارها و مسیر های سیناپسی گردش می کند و نهایتاً به یک PULSE حرکتی مناسب تبدیل می شود که عوامل مختلفی در این بین نقش دارد؛ اما در واقع این قابلیت در سیستم عصبی مرکزی و مغز وجود دارد که می تواند پردازش ها را انجام دهد و سیناپس در این بین نقش کلیدی دارد و به عمل کننده های مناسب، پیام را منتقل می کند.



ورای این عمل پردازشگرانه، بسیاری از گردش اطلاعات حسی باعث ایجاد مدارهایی می شود که به هویت پالس حسی وصل است؛ یعنی پالس های حسی را با این مدارها می شناسیم؛ در واقع هر فکری یک مدار در سیستم عصبی است؛ مثلاً وقتی که به گلوکز نگاه کنیم، مداری در ذهن تشکیل می شود و باعث می شود دفعه بعد که آن را می بینیم، تشخیص دهیم. میلیون ها از این مدارها، در ذهن شکل می گیرد و اینگونه اطلاعات در ذهن ذخیره می شود و حافظه تشکیل می شود. قسمت اعظم اطلاعات در قشر مخ و بخش کوچکی از آن در سطوح پایین تر ذخیره می شود. عبور مکرر یک سیگنال از یک سیناپس منجر به تسهیل عبور سیگنال برای دفعات بعد می شود. این خصوصیت سیناپس اساس حافظه را تشکیل می دهد.

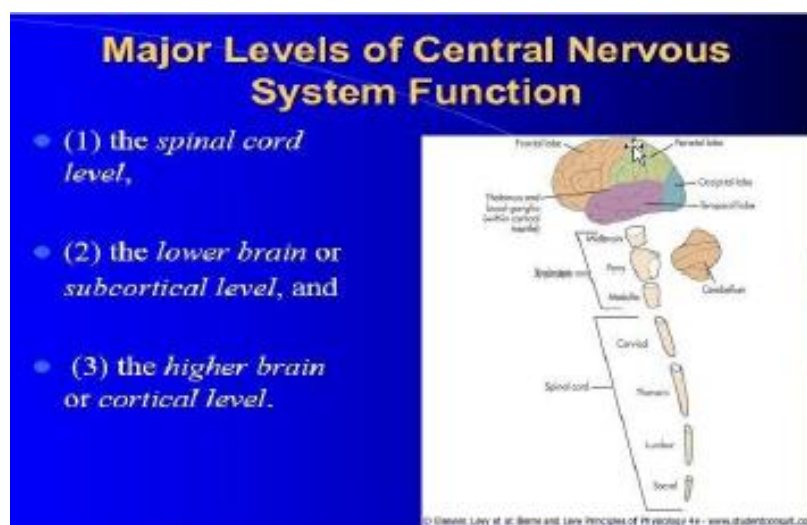
تغییر رفتار بر اساس تجربه می تواند در زمان های مختلف خود را نشان دهد؛ گاهی بلافاصله، گاهی روزها و یا حتی سال ها بعد. اطلاعات می توانند در قالب مدارهای سیناپسی در مغز ذخیره شوند و حتی ده ها سال بعد نیز واکنش ایجاد کنند. این مدارها به صورت واکنش ها حرکتی (آگونیست= انقباض، آنتاگونیست= مهار) عمل می کنند و گاه به صورت پایدار باقی میمانند و اساس یادگیری حافظه را تشکیل می دهند. هرچه اطلاعات مهم تر باشند، ماندگاری و قابلیت بازیابی آن ها نیز قوی تر خواهد بود.

* پردازش از لحاظ آناتومیک سطوح مختلفی دارد :

۱ سطح نخاعی spinal cord level : اطلاعات حسی به پیام های حرکتی مثل رفلکس ها تبدیل می شود؛ مثل برخورد سوزن به دست .

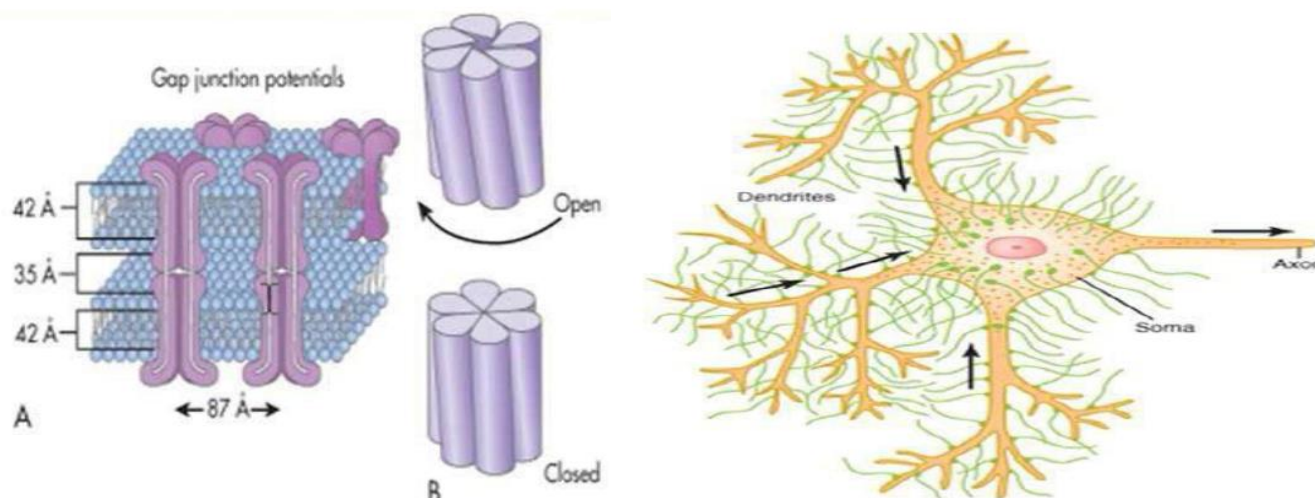
۲ Subcortical Level یا Lower Brain : از بصل النخاع تا زیر قشر که در اینجا بسیاری از پیام های حسی به حرکتی تبدیل می شود و تشنگی، گرسنگی، عواطف و هیجانات ، واکنش ها، جنگ و گریز ها اینجا در پاسخ به اطلاعات حسی شکل می گیرد. در پاسخ به کاهش قند خون فرد یا ارگان احساس گرسنگی میکند

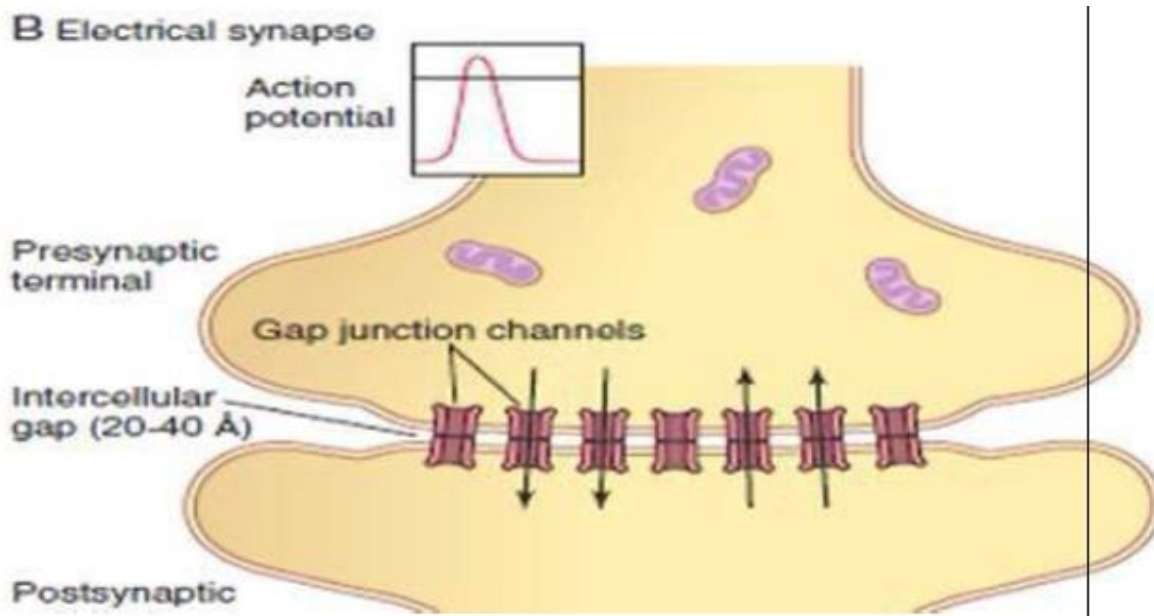
(3) **higher brain level یا Cortical Level** : تفاوت عمده انسان با سایر موجودات مربوط به این سطح است. ذخایر عظیمی از حافظه و یادگیری در این سطح اتفاق می افتد و باعث بروز رفتارهای پیچیده می شود. مثل دانشجو پزشکی که بعد از 7 سال درس خواندن و جمع آوری اطلاعات طولانی مدت پزشک میشود.



* انواع سیناپس :

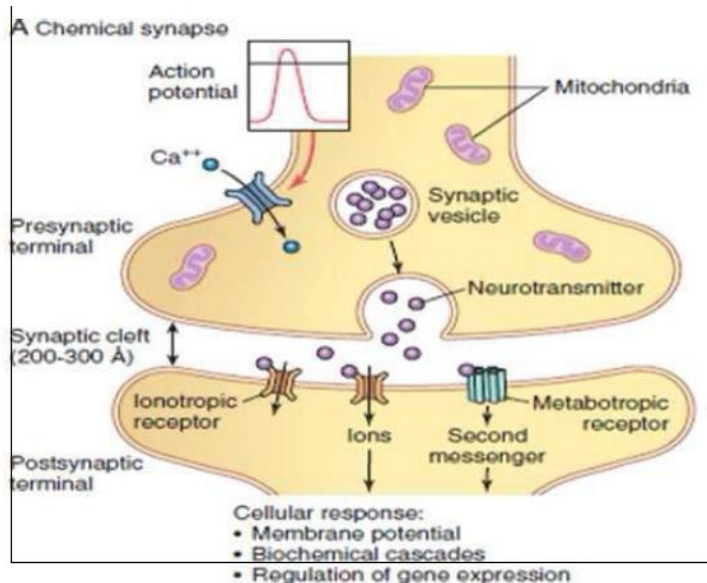
(1) **سیناپس الکتریکی** : با ایجاد اتصال منفذدار (Gap Junction) بین سلولی باعث انسجام و اتحاد الکتریکی دو سلول جدا از هم شده که در سیستم اعصاب مرکزی وجود دارد و هماهنگی تعدادی نورون را ایجاد می کند و باعث می شود همزمان کار کنند. البته این سیناپس ها، از نظر تکاملی قدیمی اند و تعدادشان کم است (در ماهیچه قلبی و صاف به فراوانی وجود دارد). توجه کنید که سیناپس های بسیار زیادی وجود دارند که نورون های پس سیناپسی و پیش سیناپسی را به هم وصل میکنند و سیناپس الکتریکی نمونه ای از آنهاست.





(2) سیناپس شیمیایی : تعداد این سیناپس ها بسیار بیشتر است و از نظر تکاملی جایگزین بیشتر سیناپس های الکتریکی شده اند. در این سیناپس ها، انتقال سیگنال به وسیله مواد شیمیایی خاص (نوروترانسمیترها) صورت می گیرد.

* سیناپس شیمیایی انواع مختلفی دارد :



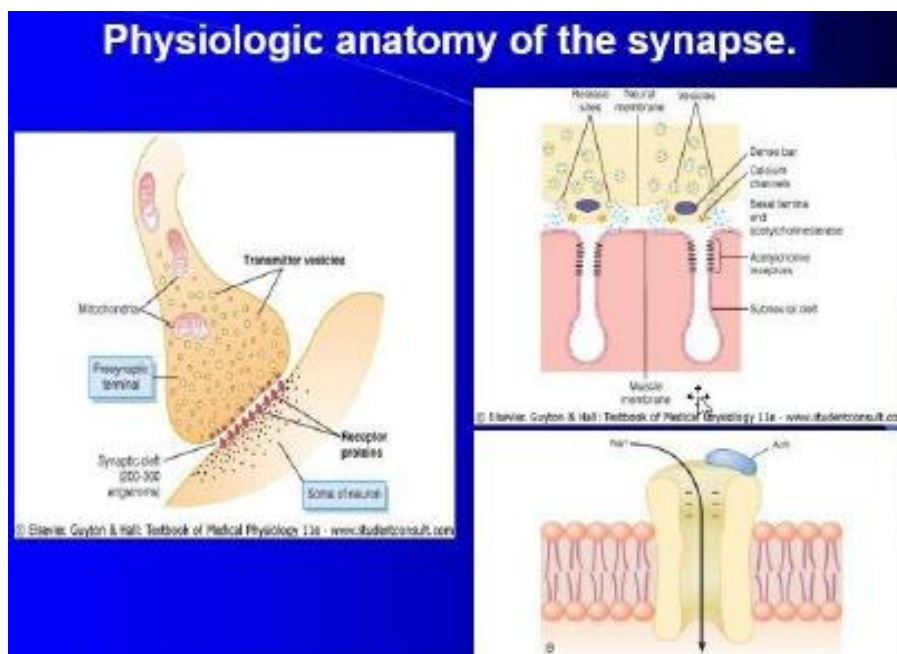
- Axodendritic
- Axosomatic
- Axoaxonal
- Dendrodendritic

بیشترین سیناپس های شیمیایی در دستگاه عصبی از نوع آکسودندریتیک هستند و حدود ۸۰ تا ۹۰ درصد را تشکیل می دهند. بقیه عمدتاً آکسوسوماتیک بوده و تنها بخش کمی آکسواکسونیک هستند

اهمیت سیناپس شیمیایی: در سیناپس الکتریکی، Gap Junction هایی که هماهنگی را بین دو نورون ایجاد می کنند، به صورت دو طرفه عمل می کنند اما سیناپس شیمیایی یک طرفه عمل می کند. برای ایجاد مدار های موافی در حد CNS جهت انتقال سیگنال باید مشخص باشد و این توسط سیناپس های شیمیایی حاصل می شود و به همین علت در طول تکامل، تعداد سیناپس های شیمیایی افزایش یافته است .

*انتقال سیگنال در پایانه پیش سیناپسی : پایانه پیش سیناپسی تعداد زیادی وزیکول حاوی نوروترانسمیتور دارد. انرژی زیادی برای ساخت و ساز و ذخیره این وزیکول ها نیاز است که توسط میتوکندری های موجود در پایانه ایجاد می شود. دپلاریزاسیون حاصل از پتانسیل عمل، وقتی که به پایانه عصبی پیش سیناپسی می رسد، باعث باز شدن کانال های کلسیمی وابسته به ولتاژ می شود. ورود کلسیم تا زمانی که موج دپلاریزاسیون باشد، ادامه می یابد و سپس متوقف می شود. کلسیم وارد شده وزیکول های حاوی ناقل عصبی را به اگزوسیتوز وادار می کند و ناقل ها وارد فضای سیناپسی می شوند. برای ناقل ها دو نوع گیرنده وجود دارد:

1) ionotropic : اتصال ناقل به آن باعث تغییر پتانسیل غشای پس سیناپسی می شود. مثال : با آزاد سازی استیل کولین از نواحی که حاوی Dense Bar ها می باشد و اتصال استیل کولین به Ionotropic Receptor های خود، یون های سدیم وارد سلول شده و در صورتی پتانسیل سلول به آستانه برسد، کانال های سدیمی دریچه دار وابسته به ولتاژ بسته می شود و انقباض عضله شکل می گیرد.



دماندگاری

(2) **Metabotropic** : باعث فعال سازی پیامبرهای ثانویه شده و تغییرات درازمدت تری در سلول پس سیناپسی راه اندازی می کند و تاثیرات درازمدت تری اعم از تغییر پتانسیل غشا، آبخارهای بیوشیمیایی و حتی تنظیم بیان ژن بگذارد. مثال : **G-Protein** ها نمونه ای از پیام رسان های ثانویه است. بعد از اتصال نوروترنسمیتر، گیرنده تغییر شکل می دهد و برای اتصال **G-Protein** آماده می شود. سپس **GTP** آن به **GDP** تبدیل شده و زیر واحد α آن جدا می شود و پاسخ های سلولی متفاوتی از مسیرهای مختلف، آماده می کند؛ از جمله :

فعال کردن کانال های یونی در غشای سلول پس سیناپسی که میتواند تحریکی یا مهارتی باشد (اثر

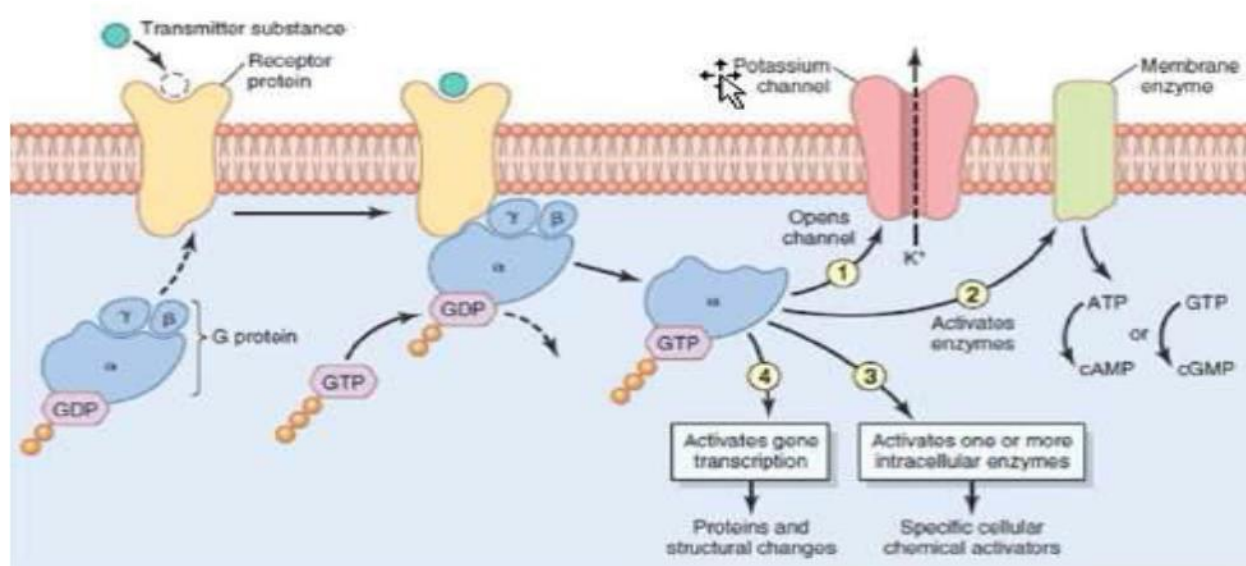
طولانی مدت تری دارد)

آنزیم غشایی را دگرگون کند و منجر به افزایش **cAMP** یا **cGMP** شود.

فعال کردن یک یا چند آنزیم درون سلولی

تغییر بیان ژن که پروتئین ها و ویژگی های سلول را به مدت طولانی تحت تاثیر قرار می دهد. (پردازش

در **CNS** به همین روند های سلولی و مولکولی بر می گردد)



انواع نوروترنسمیترها :

1) Small Molecule یا Rapid Acting Transmitter : تاثیرات سریعی دارند، الکتریسیته غشای پس سیناپسی را با تغییر عبوردهی غشا به یون ها به شکل سریع تحت تاثیر قرار می دهند. در رابطه با استیل کولین، استیل کولین استراز، سریعا آن را می شکند و باعث می شود تاثیر استیل کولین به شکل یک موج زودگذر باشد که این از ویژگی های این نوع ناقل های عصبی می باشد

Table 46-1 Small-Molecule, Rapidly Acting Transmitters

این نوع نوروترنسمیتر 4 کلاس دارد:

Class I
Acetylcholine
Class II: The Amines
Norepinephrine
Epinephrine
Dopamine
Serotonin
Melatonin
Histamine
Class III: Amino Acids
Gamma-aminobutyric acid
Glycine
Glutamate
Aspartate
Class IV
ATP
Arachidonic acid
Nitric oxide
Carbon monoxide

استیل کولین

آمین ها (در داروخانه ها زیاد اند و در درمان ها شایع است.)

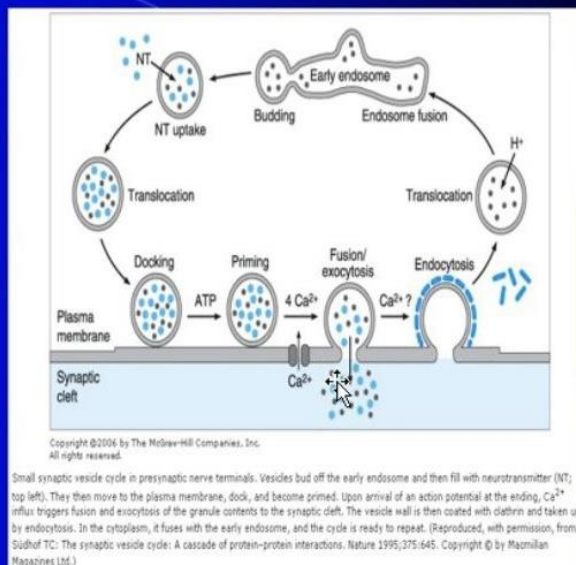
آمینواسیدها

مولکول هایی مثل ATP و NO

این نوع نوروترنسمیترها قابلیت بازیافت (Recycle) دارند؛ مثلا در رابطه با استیل کولین، کولین آن به نورون پس سیناپسی بازجذب می شود تا دوباره مورد استفاده قرار بگیرد و استات آن در فضای بین بافتی تجمع می یابد. بعد از پتانسیل عمل و ریزش کلسیم به وسیله Clathrin و اندوسیتوز غشا برگشت می کند مجددا برای آزاد سازی بعدی استفاده می شود.

Pre- & Postsynaptic Structure & Function

Upon arrival of an action potential at the ending, Ca^{2+} influx triggers fusion and exocytosis of the granule contents to the synaptic cleft. The vesicle wall is then coated with clathrin and taken up by endocytosis. In the cytoplasm, it fuses with the early endosome, and the cycle is ready to repeat.



چرخه آزاد سازی و زیگول:
پتانسیل عمل (Action Potential) = « باز شدن کانال های کلسیم (Voltage-Gated Ca^{2+} Channels Open) = ورود کلسیم (Ca^{2+} Influx) = « اگزوسیتوز و زیگول (Exocytosis) = آزاد سازی نوروترانسمیتر (Release) = اندوسیتوز و زیگول (Endocytosis) = باز یافت/ بارگیری مجدد (Recycling & Refilling)

2) Neuropeptide یا Slowly Acting Transmitters : دارای تاثیرات آهسته اما طولانی ترند و اندازه بزرگتری دارند. در جسم سلولی ساخته می شوند بعد زیگولهای محتوی آنها با جریان آکسونی به پایانه منتقل میشود مقدار آن ها کم است اما قدرت بیشتری دارند و برای سلول به شدت مهم اند.

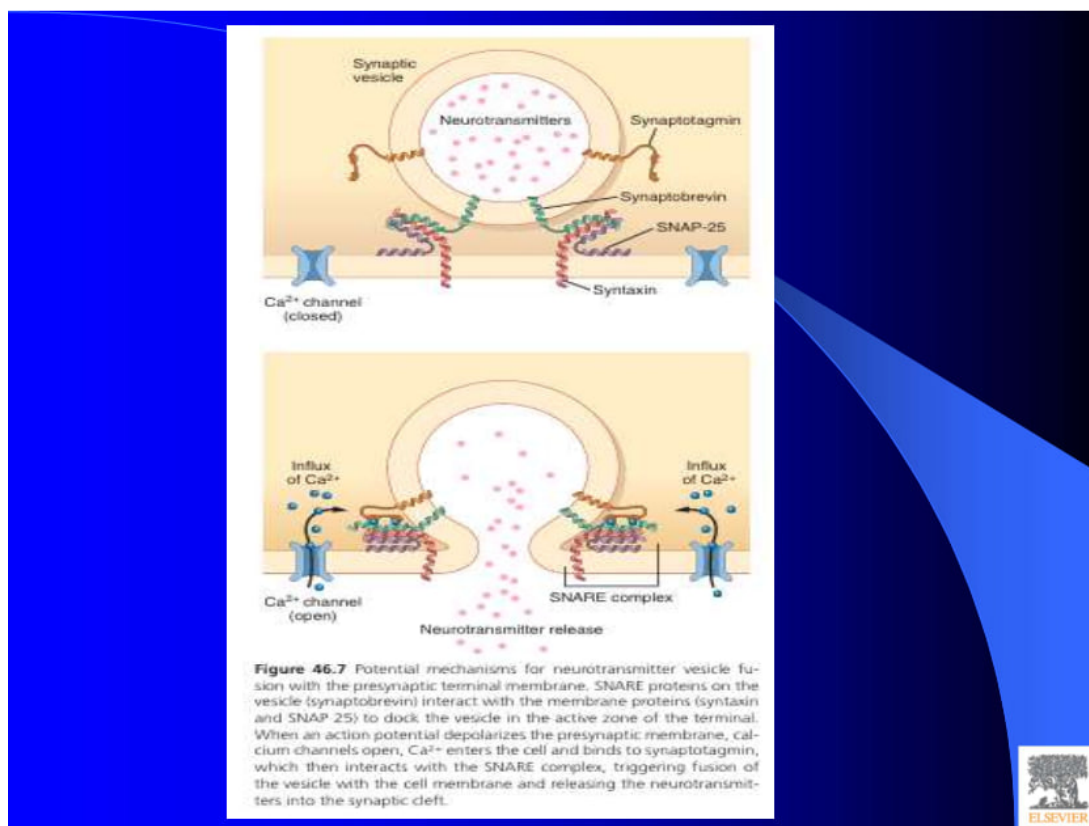
تقریباً همه پپتید های شناخته شده می توانند در این دسته قرار بگیرند، اما در اینجا کاربرد دیگری دارند و به عنوان نوروترانسمیترهای نوع دوم (Neuropeptides) عمل می کنند.

Chemical Substances That Function as Synaptic Transmitters

Table 46-2 Neuropeptides, Slowly Acting Transmitters, or Growth Factors

Hypothalamic-Releasing Hormones:
Thyrotropin-releasing hormone
Luteinizing hormone-releasing hormone
Somatostatin (growth hormone inhibitory factor)
Insulins:
Autoregulatory hormone
β -Endorphin
α -Melanocyte-stimulating hormone
Prolactin
Luteinizing hormone
Thyrotropin
Growth hormone
Vasopressin
Oxytocin
Peptides That Act on Gut and Brain:
Leucine-enkephalin
Methionine-enkephalin
Substance P
Gastrin
Cholecystokinin
Vasoactive intestinal polypeptide
Nerve growth factor
Brain-derived neurotrophic factor
Neurotensin
Insulin
Glucagon
Peptides from Other Tissues:
Angiotensin II
Bradykinin
Carotidine
Sleep peptides

© Elsevier, Guyton & Hall: Textbook of Medical Physiology 11e - www.studentconsult.com



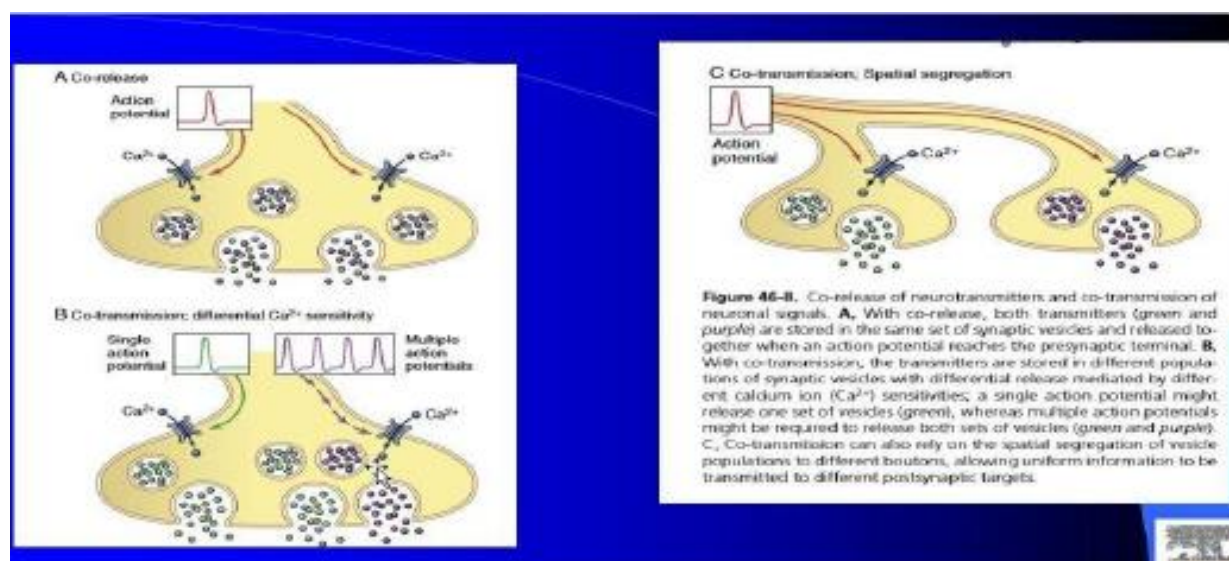
جزئیات مولکولی همجوشی وزیکولی - استاد اشاره ای به جزئیات نکرد

نوروترنسمیترهای درشت مولکول و ریزمولکول با هم همکاری می کنند. 3 نمونه از همکاری آن ها :

(1) Co-Release : هر دونوع نوروترنسمیتر با هم آزاد می شوند. (در یک وزیکول اند) و سلول پس سیناپسی از هر دو اثر می گیرد.

(2) Co-Transmission; Different Ca^{2+} Sensivity : در این حالت ، حساسیت کلسیمی متفاوت است. اگر پتانسیل عمل تکی ایجاد شود، یک نوع از کانال های کلسیمی وابسته به ولتاژ باز شده و یک نوع از ترنسمیترها (معمولا Rapid) آزاد می شوند اما با آمدن موج پتانسیل عمل با فرکانس بالا نوع دیگری از کانال های کلسیمی باز شده نه تنها نوروترنسمیتر های اولیه آزاد میشوند بلکه نوع دیگری از نوروترنسمیترها که در وزیکول های جداگانه ای بسته بندی شده اند هم شروع به آزاد سازی میکنند و به نوع Co-Transmission را رقم میزنند که تاثیرات پس از سلولی دراز مدتی دارد.

(3) Co-Transmission; Spatial Segregation : در این نوع، اتصال وزیکول های مختلف با ولتاژ یکسان اما در نقاط مختلف انجام می شود.



تمام این وقایع، در سیناپس مرکزی رخ می دهد. (به تصویر صفحه اول جزوه مراجعه کنید در سطح سوم مرکزیت که اطلاعات حسی به آن منتقل شده)

مدارهای مغزی عامل تفاوت در رفتار، شخصیت و حتی میزان دانایی افراد هستند. این تفاوت ها در نهایت به نحوه عملکرد سیناپس ها بر می گردد. مغز میلیارد ها نورون دارد که بیشتر آن ها وظیفه واسطه گری میان نورون های آوران و وایران و همچنین پردازش اطلاعات را بر عهده دارند

بررسی عوامل ایجاد پتانسیل غشایی: پمپ سدیم پتاسیم ($\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATPase}$) یون های سدیم را از سلول خارج و یون های پتاسیم را به درون سلول وارد می کند. نتیجه این کار ایجاد تفاوت غلظت یون ها است: سدیم در خارج سلول زیاد و پتاسیم در داخل سلول فراوان می شود. این اختلاف غلظت سبب می شود یون ها به طور طبیعی تمایل به نشت (انتشار) پیدا کنند. نشت یون ها ادامه دارد تا جایی که نیروی ناشی از اختلاف غلظت با نیروی الکتریکی حاصل از حرکت بارها متعادل شود. الکتریسیته ای که در اثر این انتشار به وجود می آید «پتانسیل نفوذ یا پتانسیل تعادلی (Diffusion Potential)» نام دارد. برای هر یون معادله نرنست (Nernst Equation) مشخص می کند این پتانسیل تعادلی دقیقاً چند میلی ولت باید باشد تا تمایل آن یون به انتشار مهار شود. اما در غشای سلول زنده، چندین یون (سدیم، پتاسیم، کلر و غیره) همزمان نقش دارند. برای محاسبه پتانسیل استراحت غشا در سلول زنده که ترکیب همه این یون ها را در نظر می گیرد، از معادله گولدمن-هودکین-کاتز (Goldman Equation) استفاده می شود.

بررسی الکتریسیته غشا در یک نورون :

جهت یادگیری بهتر الکتریسیته غشا در نورون ابتدا لازم است به الکتریسیته غشا در سلول (که فصل سلول کتاب گایتون مفصل راجع به آن بحث شده) به صورت خلاصه اشاره کنیم تا بتوانیم نورون را با دیگر سلول ها از نظر الکتریسیته غشا مقایسه کنیم

* پتانسیل استراحت در سلول تحت تاثیر سه عامل میباشد:

1) بار های منفی تثبیت شده درون سلول که با اخراج یون های مثبت نمی توانست بیرون رود.

2) پمپ سدیم پتاسیم به دو روش مستقیم و غیر مستقیم تاثیر می گذاشت :

مستقیم : الکتروژن بود و مستقیماً داخل سلول را منفی میکرد.

غیر مستقیم : با افزایش غلظت یون در یک طرف باعث ایجاد اختلاف غلظت و یا گرادیان غلظتی شده که این

گرادیان باعث عبور یون ها از غشا شده و این جابه جایی یون ها باعث ایجاد پتانسیل انتشاری میشد و این

پتانسیل انتشاری انقدر گسترش پیدا میکرد تا به پتانسیل تعادلی مربوط به آن یون برسیم.

* پتانسیل تعادلی توسط معادل نرنست محاسبه میشود.

* پتانسیل مجموع این یون ها توسط معادله گلدمن محاسبه میشود.

3) نفوذ پذیری بیشتر غشا به یون پتاسیم برای همین الکتریسیته نهایی غشا به پتانسیل تعادلی یون پتاسیم

نزدیک تر بود.

اما تا حالا هرچقدر که از الکتریسیته غشا گفتیم درباره سلول های معمولی بود میخواستیم بدانیم الکتریسیته غشا

در نورون ها چه تفاوت هایی دارد؟

اولین تفاوت : پتانسیل استراحت در نورون ها مثبت تر است؛ پتانسیل استراحت غشا در نورون منفی 65 میلی

ولت است. اما همانطور که گفتیم در سلول های عصبی محیطی بزرگ و سلول های عضله اسکلتی این مقدار

برابر منفی 90 میلی ولت میباشد. پس یعنی : پتانسیل استراحت در نورون ها مثبت تر است (شدت منفی شدن

آن کم تر است) که باعث میشود :

الف) به آستانه تحریک نزدیک تر بوده و زود تر تحریک شود.

ب) میتوانیم آن را منفی تر کنیم تا سلول دیر تر تحریک شود.

در نتیجه این ویژگی هم به تحریک زودتر هم دیرتر نورون کمک میکند.

دومین تفاوت : وجود یک پمپ در غشا نورون ها که کلر را از داخل جسم سلولی به خارج غشا نورون میبرد ؛
غلظت یون ها در سلول های عادی :

a) یون Na^+ : پتانسیل نرنست سدیم مثبت 61 میلی ولت است لذا پمپ سدیم یون های سدیمی که به داخل نشت می کنند را بلافاصله به خارج می فرستد.

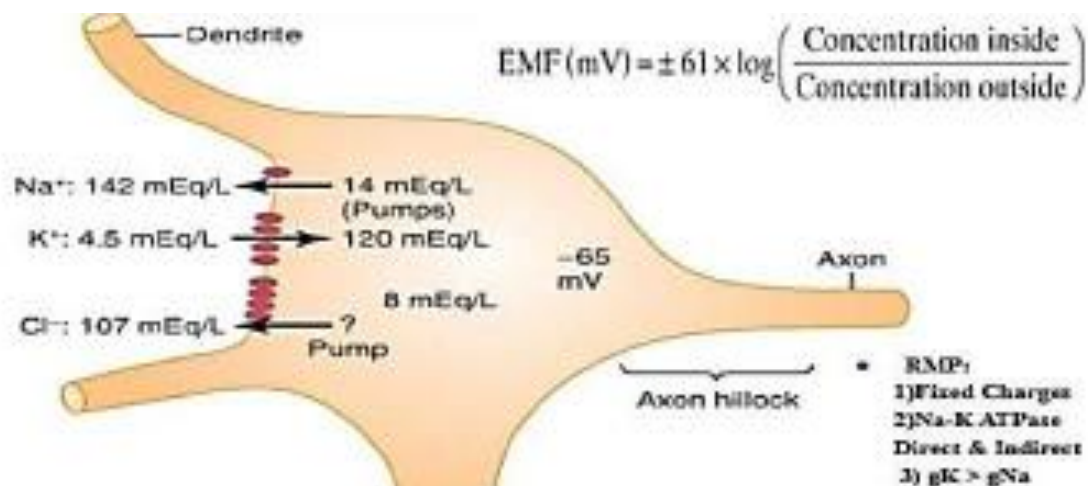
b) یون K^+ : پتانسیل نرنست پتاسیم داخل نورون منفی 86 میلی ولت است لذا این یون مایل است به خارج نورون منتشر شود که پمپ پتاسیم پیوسته با این فرایند مقابله می کند.

c) یون Cl^- : پتانسیل نرنست کلر برابر است با منفی 70 لذا در سلول های عادی که بار منفی داخل سلول بیشتر بوده و پتانسیل استراحت برابر با منفی 90 میلی ولت میباشد غشا سلول نفوذ پذیری نسبت به یون کلر نخواهد داشت یعنی در حالت عادی کلر به طور خالص نه وارد میشود و نه خارج. پس کلر در سلول های عادی غیر فعال است.

غلظت یون ها در نورون ها : غلظت یون سدیم و پتاسیم در نورون ها برابر با سلول عادی میباشد و اختلافی مشاهده نمیکنیم. (یعنی برابر با مورد a و b که در پاراگراف بالا برای سلول ذکر شد)

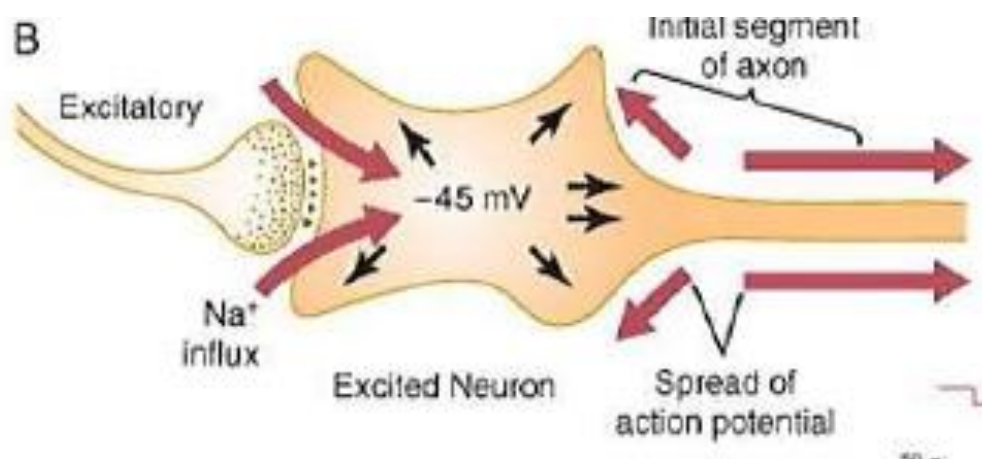
یون Cl^- : پتانسیل استراحت نورون منفی 65 است و پتانسیل نرنست کلر منفی 70 پس یون های کلر تمایل دارند وارد نورون شوند و پتانسیل نورون را از منفی 65 به منفی 70 میرسانند اکنون لازم است این مقدار کلر اضافه از سلول خارج شود پس این کار را یک پمپ در غشا نورون ها انجام میدهد. پمپ کلر اضافه را خارج می کند و باعث می شوند که کلر در داخل نورون مثل قبل غیر فعال نباشد و تابع پتانسیل نورون جابه جا شود پس در نورون کلر نقش فعال دارد.

در نورون الکتریسیته منفی داخلی عامل خروج کلر نبوده چون پتانسیل آن منفی 65 میباشد و پتانسیل کلر منفی 70 لذا خروج یون کلر از نورون توسط یک پمپ انجام میشود.



یا Excitatory postSynaptic potential (EPSP)

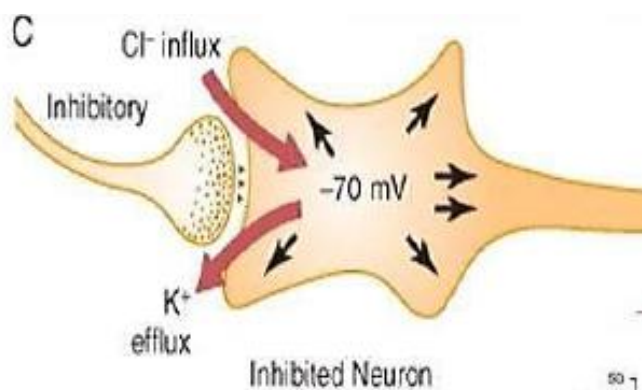
پتانسیل پس سیناپسی تحریکی (EPSP): اگر نوروترنسمیتری آزاد شود که نفوذ پذیری به یون سدیم را افزایش دهد ، سدیم ها وارد نورون پس سیناپسی می شوند و هجوم سدیم الکتریسته داخلی را به سمت دپلاریزاسیون میبرد (البته به صورت یک موج گذرا اتفاق میفتد و یک دپلاریزاسیون موضعی ایجاد میشود). این موج گذرا باعث تحریک نورون میشود (دقت کنید زمانی که از تحریک صحبت میکنیم منظورمان الزاما پتانسیل عمل نیست اما به هر حال دپلاریزاسیون ایجاد میشود که میتواند به آستانه برسد یا نرسد).



EPSP یکی از انواع slow-potential میباشد که در صفحه اول همین جزوه راجع به آن ها صحبت شد. EPSP در نهایت باعث میشود داخل سلول ها 20 میلی ولت مثبت تر شده و به منفی 45 میلی ولت برسیم.

یا Inhibitory postsynaptic potential

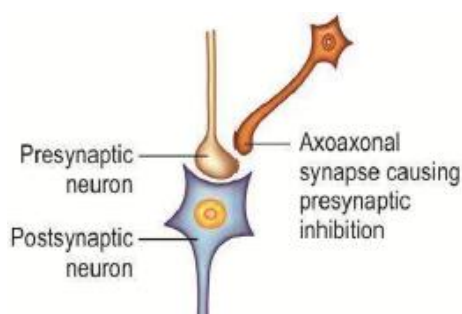
پتانسیل پس سیناپسی مهار (IPSP): برعکس EPSP میباشد. نوروترنسمیتری آزاد میشود که نفوذ پذیری به یون کلر را افزایش دهد (افزایش ورود کلر به سلول) یا نفوذ پذیری به پتاسیم را افزایش دهد (افزایش خروج پتاسیم ها از سلول)، هر دو حالت باعث منفی تر شدن درون سلول میشود در نتیجه سلول های پیرپلاریزه میشوند. که این حالت را به صورت یک موج گذرا در تصویر مشاهده میکنیم.



IPSP در نهایت باعث میشود داخل سلول ها 5 میلی ولت منفی تر شده و به منفی 70 برسد.

به افزایش بار منفی فراتر از پتانسیل استراحت طبیعی غشاء (65-) پتانسیل پس سیناپسی مهار می گویند.

presynaptic inhibition (مهار پیش سیناپسی): با توجه به تصویر میبینیم که اکسون یک نورون تحریکی



در صدد آزاد کردن نوروترنسمیتر تحریکی و ایجاد سیناپس

تحریکی (EPSP) میباشد. در همین زمان اکسون یک نورون

مهار دیگر که نوروترنسمیتر مهار آزاد کرده و سیناپس مهار

(IPSP) ایجاد میکند با نورون تحریکی ما سیناپس اکسواکسنال

برقرار کرده و از شدت تحریک میکاهد. بدین صورت که EPSP

باعث افزایش نفوذ پذیری به یون سدیم شده و الکتریسیته سلول میخواهد سمت دپلاریزاسیون و پتانسیل عمل

برود ولی از آن طرف حضور اثر IPSP باعث افزایش نفوذ پذیری به یون کلر شده و این یون کلر از اثر

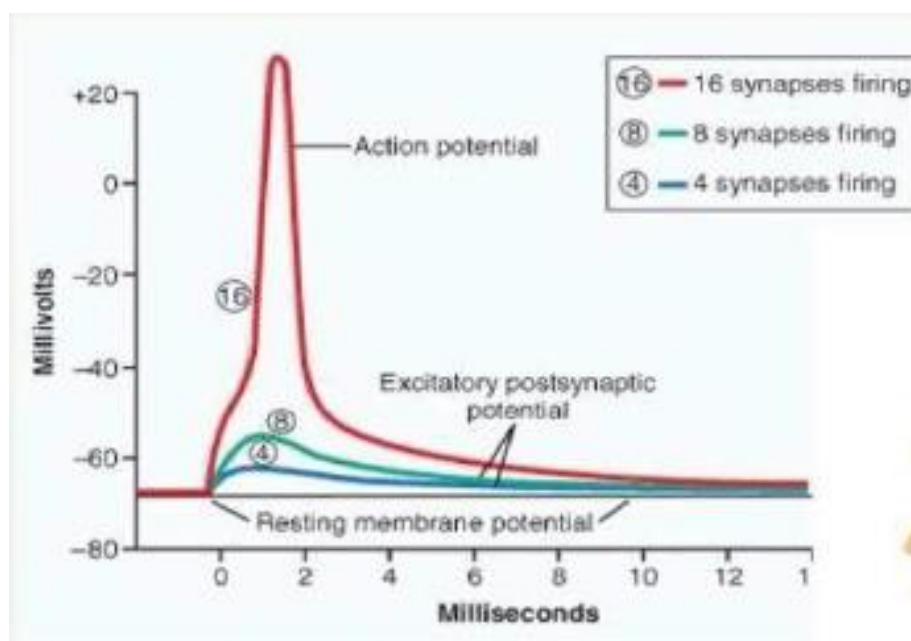
دپلاریزاسیون میکاهد. در نتیجه کانال های کلسیمی کم تری باز میشود و نوروترنسمیتر کمتری رها شده در

نتیجه مقدار EPSP کم تر خواهد شد. برای مثال اگر نورون تحریکی میخواست 10 میلی ولت EPSP ایجاد کند

الان با اثر نورون مهار دپلاریزاسیون کم تر شده و EPSP کوچک تری داریم (مثلا شده 5 میلی ولت درسته

هنوز اثر تحریکی داره ولی شدتش کم و ضعیف شده نوعی مهار غیر مستقیم است).

خب بحث بعدی که می‌خواهیم بررسی کنیم دوباره مربوط میشود به همین EPSP , IPSP می‌خواهیم بدانیم تحریک ایجاد شده توسط سیناپس با جسم سلولی و یا اکسون یک نورون چگونه در نهایت تبدیل به پتانسیل عمل میشود؛ میلیون ها نورون در بدن ما وجود دارد و هر نورون هزاران سیناپس ایجاد میکند واضح است که ما بین هزاران سیناپس یک یا دو تا EPSP , IPSP نمیتواند تاثیری بر عملکرد نورون داشته باشد، پس باید چیکار کنند؟ برای اینکه تاثیر گذار باشند و تغییری ایجاد کنند باید چندین نورون باهم کار کنند تا EPSP, IPSP های بزرگتر بسازند. ما معمولاً این تغییرات را در قسمت آغازین آکسون نورون ها (initial segment of axon) میبینیم چرا که تراکم کانال های سدیمی در یقه دار حساس به ولتاژ در این قسمت زیاد است و با تغییر الکتریسیته جسم سلولی نورون ، اینجا اولین جایی است که به آستانه و پتانسیل عمل میرسد. به نمودار زیر دقت کنید.

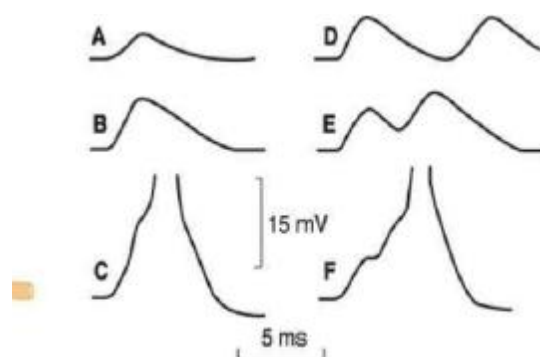


همانطور که مشاهده میکنید : اگر 4 عدد ترمینال پیش سیناپسی با هم فعال شوند تغییرات الکتریکی پس سیناپسی ایجاد شده برابر میشود با نمودار آبی (کوتاه ترین نمودار) پس هنوز از آستانه دور است. اگر 8 عدد فعال شود نمودار سبز (نمودار وسط) تشکیل میشود. اگر 16 عدد فعال شود نمودار قرمز (بلند ترین نمودار) تشکیل شده که به آستانه رسیده و میتوانیم شاهد پتانسیل عمل پس سیناپسی باشیم.

به این پدیده **جمع فضایی (spatial summation)** میگویند. همان طور که مشاهده میشود تعداد کم ترمینال های پیش سیناپسی تغییر قابل توجهی ایجاد نمیکرد اما با فعال شدن تعداد بیشتری در نهایت مجموع پتانسیل های پس سیناپسی ترمینال ها با یکدیگر منجر به ایجاد نمودار قرمز و پتانسیل عمل شدند.

به نمودار آبی قبل نگاه کنید. همان طور که مشاهده میکنید در این نمودار 4 ترمینال فعال شده همچنین میبینید که پس از ایجاد پتانسیل پس سیناپسی در هر نمودار حدود 10-15 هزارم ثانیه زمان لازم است تا دوباره به پتانسیل استراحت برگردیم. هرچند که نوروترنسمیتر های آزاد شده کانال غشایی را تنها 1 هزارم ثانیه بار نگه میدارند اما میبینیم که پتانسیل پس سیناپسی ایجاد شده 10-15 هزارم ثانیه پس از بسته شدن این کانال های غشایی ادامه پیدا کرده است. بنابراین اگر همین 4 ترمینال در این زمان 15 هزارم ثانیه ای (یعنی قبل از بازگشت به پتانسیل استراحت و فروکش نمودار) یعنی با فرکانس و سرعت بالا چندین بار دیگر پالس داده و نوروترنسمیتر آزاد کنند، سلول دوباره میتواند به آستانه برسد و میبینیم که امکان جمع EPSP ها به صورت زمانی وجود دارد. به این پدیده **جمع زمانی (temporal summation)** میگویند .

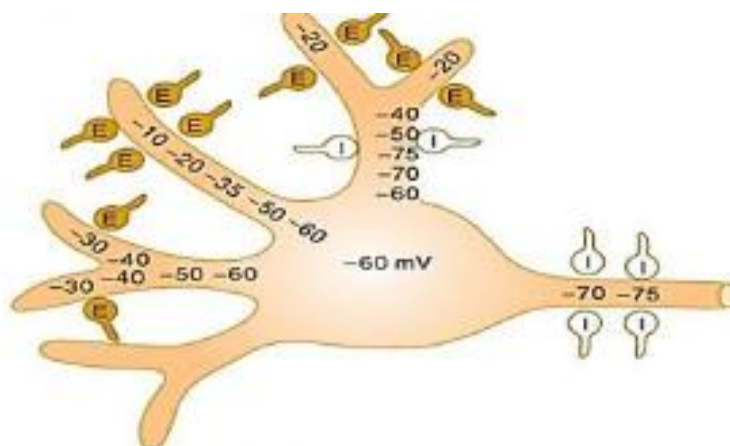
در شکل زیر جمع زمانی و جمع فضایی را در کنار هم میبینیم. (سمت چپ تصویر جمع فضایی و راست تصویر جمع زمانی)



تا الان هرچه درباره سیناپس گفتیم عمدتاً شامل حال سیناپس های آکسون به آکسون و یا آکسون با جسم سلولی میشد و بررسی کردیم و اینکه چجوری بعد از سیناپس اکسون با جسم سلولی در نهایت میتوانیم به پتانسیل عمل برسیم. از الان به بعد میخواهیم در مورد سیناپس هایی که بین اکسون یک نورون و دندریتش اتفاق میفتد صحبت کنیم.

شاید پرسید فرق اینا چیه مگه همشون یه قسمت از نورون نیستن؟

لازمه بگم که تعداد کانال های دریچه دار سدیمی وابسته یه ولتاژ در اکسون و جسم سلولی یک نورون بیشتر از دندریت ها هستش و همین باعث میشه تحریکات و سیناپس هایی که در اکسون و جسم سلولی صورت میگیره زودتر به آستانه و پتانسیل عمل برسد.



بحث بعدی در رابطه با چگونگی ایجاد پتانسیل عمل توسط سیناپس با دندریت نورون و انتقال پتانسیل عمل از دندریت ها به جسم سلولی نورون میباشد ؛ چند تا نکته :

80-90 درصد سیناپس ها در دندریت های نورون اتفاق می افتد. تنها 10-20 درصد سیناپس ها در جسم سلولی اتفاق می افتد پس این یعنی سیگنال هایی که توسط دندریت ها منتقل شده سهم عمده ای در تحریک نورون ها دارند. یکی از ویژگی های دندریت ها هدایت الکتروتونیک میباشد. (یعنی یون ها با پای خودشان راه میفتن از دندریت میرن سمت جسم سلولی) منظور از انتقال جریان الکتروتونیک انتشار مستقیم جریان الکتریکی از طریق هدایت یون ها در مایع داخل بدن دندریت ها اما بدون ایجاد پتانسیل عمل کنند.

چرا گفتیم بدون ایجاد پتانسیل عمل؟ چون بسیاری از دندریت ها بخاطر کمبود تعداد کانال های سدیمی نمیتوانند پتانسیل عمل ایجاد کنند و آستانه تحریکشان خیلی بالا است پس جریان الکتریکی را از طریق یون ها میبرند سمت دندریت تا آنجا که تعداد کانال ها زیاد تر است پتانسیل عمل ایجاد شود.

دندریت ها به دلیل کمبود کانال های سدیمی دریچه دار وابسته به ولتاژ خیلی مستعد ایجاد پتانسیل عمل نیستند ؛ همان طور که گفتیم مستعد ترین نقطه به جهت ایجاد پتانسیل عمل Segment of initial axon میباشد. (به دلیل وجود زیاد کانال های سدیمی دریچه دار حساس به ولتاژ).

واضح است که پتانسیل عمل ایجاد شده توسط سیناپس ها در دندریت نورون باید به جسم سلولی منتقل شود؛ چگونه این اتفاق می افتد؟!

برای پاسخ به این سوال لازم است فرایندی به نام هدایت پلکانی یا کاهشی را توضیح دهیم

* (decremental conduction) هدایت پلکانی یا هدایت کاهشی :

درصد قابل توجهی از این پتانسیل های پس سیناپسی (هم تحریکی و هم مهار) پیش از رسیدن به جسم سلولی از بین می روند . علت آن است که دندریت ها بلند و غشاء آن ها دست کم تا حدی به یون های پتاسیم و کلر تراوا هستند که موجب نشت جریان الکتریکی می شود. به این کاهش پتانسیل غشا حین انتشار جریان الکتروتونیک در طول دندریت ها به سمت جسم سلولی هدایت پلکانی یا هدایت کاهشی می گویند . هرچه سیناپس تحریکی جسم سلولی نوروں دورتر باشد میزان کاهش بیشتر خواهد بود و پیام تحریکی به میزان کمتری به جسم سلولی خواهد رسید. سیناپس هایی که نزدیک به جسم سلولی قرار دارند در قیاس با سیناپس های دورتر ، در تحریک یا مهار نوروں نقش بیشتری ایفا می کنند و در نهایت مجموع و برآیند این پتانسیل های پس سیناپسی منجر به ایجاد پتانسیل عمل و رسیدن به آستانه خواهد شد.

* جمع تحریک و مهار (EPSP,IPSP) در دندریت ها : گاهی دندریتها هم توسط سیناپس تحریکی هم مهار تحریک میشوند. در نوک دندریت یک پتانسیل پس سیناپسی تحریکی قوی وجود دارد در حالی که نزدیک جسم سلولی دو سیناپس مهار روی همان دندریت اثر کرده اند. این سیناپس های مهار یک ولتاژ هایپر پلاریزه ایجاد میکنند که اثر تحریکی را کاملاً خنثی میکند و در واقع باعث میشود که مقدار اندکی از مهار توسط رسانایی الکتریکی به جسم سلولی منتقل شود. بنابراین دندریت ها میتوانند پتانسیل های پس سیناپسی تحریکی و مهار را در یک زمان با هم جمع کنند همان طور که این اتفاق در جسم سلولی نیز رخ میدهد. همچنین بیشترین تعداد کانال های سدیمی وابسته به ولتاژ در بخش ابتدایی آکسون قرار دارند ، در شکل پایین چندین سیناپس مهار وجود دارند که مستقیم بر روی بخش ابتدایی آکسون قرار دارند این طرز قرار گیری اثر مهارکننده قوی دارد، زیرا آستانه تحریک را در نقطه ایجاد پتانسیل عمل مستقیماً افزایش می دهد.

پس پاسخ نوروں به تحریکات سیناپسی در جاهای مختلف نوروں متفاوت است مثلاً یک تحریک در جسم سلولی یا ابتدای آکسون نوروں میتواند به آستانه برسد ولی همان مقدار تحریک اگر در دندریت نوروں ایجاد شود پاسخی که ایجاد میکند شدید نیست و به پتانسیل عمل نمیرسد.

وضعیت تحریکی :

همانطور که گفتیم تحریکات ایجاد شده توسط EPSP, IPSP ها تا زمانی که ترمینال های پیش سیناپسی فعالیت کنند ادامه دارند و فهمیدیم مجموع و برآیند این تحریکات منجر به ایجاد پتانسیل عمل و رسیدن به آستانه خواهد شد. اما در همین لحظه که تعدادی تحریک نورون را به آستانه رساندند و پتانسیل عمل ایجاد شد تحریکات کوچک و بزرگ دیگری هم وجود دارد (چون سیناپس دائما فعال و دینامیک است و ترمینال های پیش سیناپسی همچنان در حال فعالیت و ایجاد تحریک های EPSP, IPSP هستند) پس تکلیف این تحریکات جدید چه میشود؟

ما می دانیم در دوره تحریک ناپذیری مطلق (Absolute Refractory Period) هیچ پتانسیل عملی ایجاد نمی شود. اما در دوره تحریک ناپذیری نسبی (Relative Refractory Period)، اگرچه تحریکات ضعیف بی اثر هستند، ولی محرک های قوی تر می توانند نورون را دوباره به آستانه رسانده و پتانسیل عمل جدید ایجاد کنند . طول دوره تحریک ناپذیری مطلق تعیین کننده حداکثر تعداد پتانسیل های عملی (ماکسیمم پالس) است که یک نورون می تواند در واحد زمان تولید کند . پس از بازگشت نورون به پتانسیل استراحت، تحریکات جدید (EPSP و IPSP) دوباره با هم جمع می شوند و اثر خود را اعمال می کنند. به این وضعیت، حالت تحریکی (Excitatory State) نورون گفته می شود که تا زمانی که ترمینال های سیناپسی فعال باشند ادامه دارد.

تا الان مفهوم وضعیت تحریکی رو یاد گرفتیم حالا میخوایم بدونیم اگه وضعیت تحریکی یه نورون از حالت آستانه ای بالا تر باشه چی میشه؟ یک حالت خاص در وضعیت تحریکی و برآیند EPSP, IPSP ها میباشد و آن این است که در بعضی مواقع این تحریکات آنقدر قدرتمند هستن که حتی از حد آستانه ای پتانسیل عمل عبور میکنند و این عمر منجر میشوند تا سرعت تخلیه ی نورون ها بیشتر شود (یعنی پتانسیل عمل های سریع و با فاصله کوتاه از هم اتفاق بیفته) بدین صورت که ترمینال های موجود در سیناپس ها دایما در حال فعالیت و ایجاد تحریک هستند که برآیند تحریک هایشان قوی تر از حد آستانه ای میباشد و نورون را تحت تاثیر قرار میدهند و بعد از ایجاد پتانسیل عمل و عبور از آستانه میبینیم تا زمانی که ترمینال ها در حال فعالیت هستند وضعیت تحریکی نورون در بالا تر از حد آستانه ای ماندگار است (در واقع حالت تحریکی نورون چه بالا تر از حد آستانه ای باشد چه نه یک حالت ماندگار است چون سیناپس ها هنوز فعال و دینامیک هستند) که این امر باعث میشود نورون بتواند پتانسیل عمل های بعدی و بعدی را یکی پس از دیگری انجام داده و سرعت تخلیه آن بالا برود پس :

هر چه در دوره تحریک ناپذیری نسبی تحریکات قویتر و شدیدتری داشته باشیم و هرچه وضعیت تحریکی بالاتر رود زودتر میتوانیم به پتانسیل عمل برسیم و پتانسیل عمل های بعدی را هم سریع تر انجام دهیم. پس با افزایش حالت تحریکی فرکانس خروجی سیستم بالاتر میرود و برعکس.

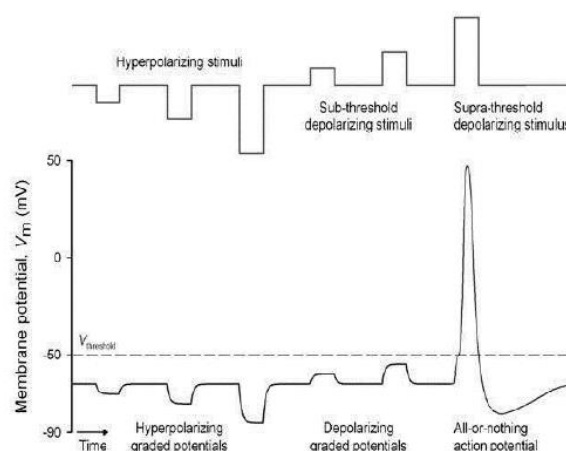
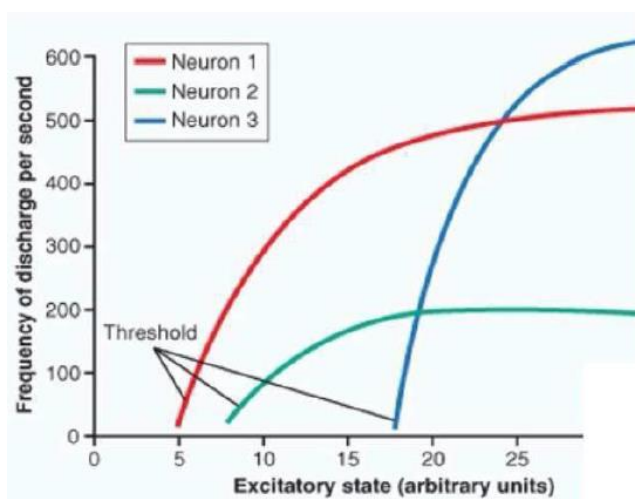
پس هرچه حالت تحریکی رشد کند فرکانس پالس خروجی نیز افزایش می یابد.

در نمودار پاسخ 3 نورون به درجات مختلف وضعیت تحریکی نشان داده شده :

نورون شماره 1 آستانه تحریک (threshold) پایینی دارد در حالیکه آستانه نورون 3 بسیار بالاست همچنین نورون شماره 2 پایین ترین فرکانس تخلیه را دارد ولی نورون 3 بالاترین فرکانس را دارد. برخی از نورون ها در دستگاه عصبی مرکزی به طور مداوم تخلیه می شوند زیرا حتی وضعیت تحریکی طبیعی آنها بالاتر از حد آستانه است.

معمولاً با افزایش بیشتر وضعیت تحریکی آنها، فرکانس تخلیه باز هم بیشتر می شود.

بنابراین، نورون های مختلف پاسخ های متفاوتی از خود نشان می دهند، آستانه های تحریکی مختلف دارند و حداکثر فرکانس تخلیه آنها در محدوده وسیعی با هم تفاوت دارد.



✱ شرایط خاص موثر بر سیناپس:

برخی از مواردی که انتقال سیناپس را تحت تاثیر قرار میدهد:

✱ خستگی سیناپسی

✱ PH محیط

✱ هیپوکسی

✱ دارو ها و مواد غذایی

خستگی سیناپسی :

وقتی یه نورون پیش سیناپسی دائما در حال تخلیه و آزاد سازی نوروترنسمیتر با سرعت زیاد باشد میبینیم در ابتدا سرعت تخلیه زیاد است ولی در ادامه این سرعت بسیار کاهش میابد که به دلیل از بین رفتن میتوکندری میباشد و نورون به دلیل سرعت بالای تحریکات فرصت بازسازی میتوکندری را ندارد پس ATP نداریم و نوروترنسمیتر کمتری آزاد میشود.

در کل 3 عامل در خستگی سیناپسی نقش دارند :

الف) مهم ترین عامل خستگی (در واقع این مورد تعریف خستگی سیناپسی است) : اتمام کامل یا نسبی ذخایر مواد ناقل در پایانه های پیش سیناپسی (در همون چند ثانیه اول تحریک همه نوروترنسمیتر ها مصرف شدن و به اتمام رسیدن)

ب) غیرفعال شدن تدریجی بسیاری از گیرنده های غشایی پس سیناپسی

ج) تجمع غیر طبیعی یون ها درون نورون پس سیناپسی

مکانیسم خستگی همان مکانیسم است که باعث میشود تحریک پذیری بیش از حد مغز طی یک تشنج صرعی در نهایت متوقف شود. بنابر این یک نوع مکانیسم محافظتی به حساب می آید.

PH محیط :

اثر اسیدوز : کاهش تحریک پذیری و کاهش فعالیت نورون. (مثال: اسیدوز در افراد دیابتی باعث کاهش سطح هوشیاری و حتی کما میشود/ اورمی نیز باعث اسیدوز میشود)

اثر آلکالوز : افزایش تحریک پذیری و افزایش فعالیت نورون (مثل تشنج)

هیپوکسی :

قطع اکسیژن تنها برای چند ثانیه منجر به از بین رفتن کامل تحریک پذیری برخی نورون ها می شود. برای مثال زمانی که جریان خون مغز قطع میشود فرد در عرض 3-7 ثانیه بیهوش میشود.

اثر دارو ها و مواد غذایی :

مثلا کافئین و چایی تحریک پذیری را افزایش میدهند.

به طور مشابه برخی سموم نیز می توانند بر سیناپس اثر بگذارند؛ به این صورت که بعضی موجب توقف انتقال عصبی و برخی باعث تشدید تحریک پذیری نورون ها می شوند