# چشم انداز فیزیولوژی: فیزیولوژی در همه جا (Physiology in perspective:Physiology is everywhere)

چندین سال پیش، به ترکیه سفر کرده و بازدیدی از خرابه‌های باستانی هیتی (Hittite) در آناتولی مرکزی داشتم. جایی که دوباره با حماسه گیلگمش (Gilgamesh)،پادشاه سومری شهر اوروک واقع در عراق امروزی، آشنا شدم. این داستان حماسی دربردارنده کهن‌ترین شعر باقیمانده جهان به قدمت ۴۰۰۰ تا ۶۰۰۰ سال پیش است. داستان گیلگمش از سومریان به بابلیان و سپس به هیتی‌ها و بعدها به یونانی‌ها رسید، جایی که الهام بخش داستان-های حماسی هومر شد. داستان گیلگمش نشان دهنده نگرانی‌های بی پایان تمامی انسان‌ها در مورد زندگی، مرگ، خرد و جاودانگی است، که بی تردید متاثر از توجه مولف آن به جایگاه ما به عنوان انسان در این جهان گسترده است. حدود ۴ هفته پیش وقتی که برای ملاقات با یک همکار در شمال نروژ بودم به یاد این داستان افتادم.خانه "تابستانی" (Summer ) او تقریبا ۳۰۰ مایل بالاتر از مدار قطب شمال است. نیازی به گفتن نیست که خانه در مکانی بسیار دورافتاده واقع است اما چشم انداز فوق العاده ای از آبدره‌ها، کوهستان، آسمان و این جهان بزرگ ارائه می‌دهد. همانطوری که به شگفتی‌های اطراف خود وبه ویژه آسمان بالای سرم می‌نگریستم، خاطرات جولای ۵۰ سال پیش ازاولین نمای ارسالی کره زمین از اولین گام نهادن انسان بر روی ماه توسط نیل آرمسترانگ (Neil Armstrongs) به ذهنم آمد. همان طوری که او در آن زمان اشاره کرد، این جهش بزرگی برای بشریت بود، و من به عنوان یک دانشجوی تازه کار جانورشناسی در شگفتی نمای کره زمین بودم.با این حال، در آن زمان، نمی‌توانستم به چیزی جز این فکر کنم که تا چه اندازه زندگی در سیاره کوچک ما حقیر است. از آن پس، توانستم دنیا را سفر کرده و گوناگونی زندگی را ببینم. **در همه جا می‌توان فیزیولوژی را دید**، در جنگل‌ها وبیابان‌ها، در کوه‌ها و دره‌ها، در دریاچه‌ها و اقیانوس‌ها، و در آسمان بالای سرمان. به مانند دوران باستان، حس کنجکاوی در چگونگی و چیستی زندگی موجب تحریک اکتشافات انسان می‌شود و من بسیار خوشحالم که بخش کوچکی از این اکتشافات باشم. همانطوری که Pearl S.Buck، نویسنده رمان "زمین خوب"(The good Earth) ، در مصاحبه ای گفت: "به مانند کنفوسیوس (Confucius،) تا اندازه‌ای در شگفتی زمین و زندگی روی آن فرو رفتم که نمی توانم به آسمان و فرشتگان بیندیشم" (۱۹۳۹). این کشف که سلول‌ها به طور انتخابی وزیکول‌های خارج سلولی **(اگزوزوم از اجسام چند حفره ای و میکرووزیکولاز غشای پلاسما)** را ترشح می‌کنند خط فاصل جدیدی در درک ما از ارتباط سلول-سلول باز کرد. وزیکول‌های خارج سلولی حاوی مولکول‌های عملکردی، از جمله مواد ژنتیکی می‌باشند، که موجب ارتباطات هدفمند بین سلول ها شده و احتمالا نقش مهمی در هومئوستازیای (Homeostasis) فیزیولوژیک در موجودات چند سلولی ایفا می‌کنند. Stahl و Raposo در بررسی خود چگونگی استفاده از مسیرهای تردد داخل سلولی به مجموعه مولکول‌های "اطلاعاتی" به سوی وزیکول‌های خارج سلولی جدید را مطالعه کردند.از طریق این فرایند، سلول‌ها متابولیت و عوامل بقا را با سایر سلول‌ها به اشتراک می گذارند که به این فرایند آمیختگی (Commingling) می‌گویند. به این ترتیب، سلول‌ها و بافت‌ها با ارسال پیام در وزیکول‌های خارج سلولی با هدف دریافت سلول‌ها با یکدیگرارتباط برقرار می‌کنند. درک جزئیات ارتباطات وزیکولی خارج سلولی برای درک کامل

سیستم‌های فیزیولوژیک طبیعی حائز اهمیت است. هم چنین **مهم است بدانیم که چگونه ارتباط وزیکولی خارج سلولی دارای اختلال می‌تواند در بیماری‌های اساسی پاتوفیزیولوژی نظیر دیابت و سرطان در میان سایر بیماری‌ها نقش ایفا کنند.** در نهایت، یکی از مهمترین و جدیدترین مسیرهای تحقیقات بررسی کاربردهای دارویی/درمانی وزیکول‌های خارج سلولی است. مفهوم "گلوله جادویی(Magic bullet)" که Paul Ehrlich بیش از یک قرن پیش ارائه داد ممکن است به کار آید تا متوجه شویم چگونه وزیکول‌های خارج سلولی می توانند بافت‌های خاصی را به عنوان بخشی از نقش فیزیولوژیکی طبیعی خود هدف قرار دهند.

**فشار خون** بالا مهم ترین عامل خطر بیماریهای قلبی عروقی و مرگ و میر ناشی از آن است. **زنان نسبت به مردان، بیشتر جان خود را به دلیل بیماری‌های قلبی عروقی از دست می‌دهند** و بیش از ۷۰ درصد زنان بالای ۷۰ سال دچار فشار خون بالای معمولا کنترل نشده می‌باشند. بنابراین، ضروری است که علل فشار خون بالادر زنان بررسی شود، به طوری که گزینه‌های درمانی دقیق را بتوان برای محافظت از زنانو کاهش بیماری و مرگ و میر بکار برد. با این حال، بیشتر تحقیقات تا به امروز روی مردان متمرکز بوده است. در مدل‌های حیوانی نر، مطالعات متعدد نشان داده اند مداخلاتی که سبب کاهش یا افزایش **استرس اکسیداتیو** می‌شوند، فشار خون را نیز کاهش یا افزایش می‌دهند.با این حال، مداخلات مشابه در زنان تاثیری برفشار خون ندارند. بر این اساس، تحقیقاتی برای کشف زمینه اساسی تفاوت جنسی در پاسخ به استرس اکسیداتیو نیاز است. چه نوع اکسیدان‌های واکنشی (ReactiveOxidants)" تولید می‌شود (اکسیژن واکنشی،گونه‌های نیتروژن، یا پراکسید)، چه واسطه‌های پایین دستی تحت تاثیر قرار می‌گیرند (وازودیلاتورها یا انقباض کننده‌های عروق)، و نقش آنتی اکسیدان‌های اندوژن در تعیین چگونگی کنترل فشار خون توسط استرس اکسیداتیو چیست؟با این وجود، نقش استرس اکسیداتیو در واسطه گری فشارخون در زنان تقریبا ناشناخته است. Reckelhoff و همکاران، در بررسی خود به کمبود پژوهش کافی در تاثیر استرس اکسیداتیو در فشار خون بالادر زنان به مانند مردان تاکید داشتند. **اگر مکانیزم‌های فشار خون بالا را بتوان به طور خاص برای زنان شناخت و در صورتی که گزینه‌های درمانی در دسترس قرار گیرند،** خطر بیماری قلبی عروقی باید کاهش یابد وهمراه با کاهش بیماری و مرگ و میر، کیفیت زندگی زنان با بالا رفتن سن بهبود می‌یابد.

**کلیه‌ها** نقش کلیدی در هومئوستاز مایع و الکترولیتی،تعادل پایه اسیدی، و دفع ترکیبات درونی و خارجی ایفا می‌کنند. نفرون واحدهای عملکردی کلیه هستند و تمام این توابع کلیه با کمبود نفرون مختل می‌شود. **تعداد نفرون می‌تواند به دلیل تعداد کم نفرو ن در هنگام تولد،اهدا کلیه، یا آسیب کلیه کاهش یابد.** به طور خاص،آسیب شدید کلیه و بیماری مزمن کلیه با بیماری و مرگ و میر بالا همراه است. دربررسی خود،Fattah و همکاران داده‌های به دست آمده از مطالعات حیوانی و انسانی پیشین را برای ارائه بینش در مورد نحوه پاسخدهی کلیه‌ها و سازگاری با کاهش نفرون ادغام می‌کنند. این سازگاری شامل پرکاری اجباری نفرون‌های باقی مانده، با افزایش میزان فیلتراسیون گلومرولی تک نفرون و هیپرتروفی لوله ای می‌باشد. **این تغییرات می‌تواند به حفظ عملکرد کلیه کمک کند، اما ممکن است در برخی شرایط موجب سهولت کاهش بیشتر نفرون شود.** درک بهتر سازگاری با فقدان نورون وارتباط پاتوفیزیولوژیک می‌تواند راه‌های درمانی جدیدی را ارائه کند".

**بروز دیابت نـوع ۲** بـه صـورت اپیـدمی در سراسـر جهـان درامـده اسـت. علیـرغم معرفـی چنـدین داروی جدیـد ضـد دیابـت، حسـاس کننـده‌هـای انسـولین ایمـن(Safe Insulin sensitizers)" و موثردچـار کمبـود بـوده و مقاومـت بـه انسولین هـم چنـان یـک نیـاز عمـده پزشـکی برطـرف نشـده اسـت. درک پـاتوفیزیولوژی مقاومـت بـه انسـولین بـرای شناسـایی اهداف درمانی جدید کلیدی است کـه مـا را قـادر بـه توسـعه درمـان‌هـای جدیـد ضـد دیابـت مـی‌کنـد. Najjar و Perdomo در بررسـی خـود پـژوهش فعلـی را مـورد بحـث قـرار دادنـد کـه نشـان دهنـده امیـدواری قابـل توجـه ای بـه شناسـایی رویکردهای جدید جهـت توسـعه حساس‌کننـده‌هـای انسـولین کارآمـدتر اسـت. بـرای درک چگـونگی ایجـاد مقاومـت انسـولین، محققـان تـلاش کـرده انـدتا مـدل هـای حیـوانی را ایجـاد نماینـد کـه جنبـه‌هـای مختلـف بیمـاری را خلاصـه مـی‌کنـد. بـدون چنین مدل‌هایی، حـل ارتباطـات علـت و معلـول در انسـان دشـوار بـاقی مـی‌مانـد. بیشـتر مطالعـات بـالینی نشـان داده انـد کـه به عنوان یک مکانیسم جبرانی در برابـر مقاومـت بـه انسـولین، ترشـح انسـولین بـا افـزایش ترشـح انسـولین دچـار اخـتلال مـی-شود. با این حـال، در مـدل‌هـای حیـوانی کـه در آن‌هـا بیـان مولکـول چسـبندگی سـلول مـرتبط بـا آنتـی ژنکارسـینوامبریونیک (CEACAM1) (Carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 1)" تغییـر یافتـه اسـت،اختلال ناشـی از ترشـح انسـولین کبـدی سـبب ایجادمقاومـت بـه انسـولین ثانویـه مـی‌شـود کـه صـرفا نتیجـه ترشـح انسـولین نیسـت. بنـابراین، تحقیـق بررسـی کننـده نقـش CEACAM1 ممکـن اسـت بیـنش جدیـدی نسـبت بـه علـت مقاومت به انسولین ارائه دهد.

**فلـج مغـزی اسپاسـتیک**(Spastic cerebral palsy)" شـایع تـرین نـاتوانی حرکتـی اسـت کـه در دوران کودکی رخ می‌دهد، با ایـن حـال، درک کامـل علـل اصـلی فلـج مغـزی دشـوار بـاقی مانـده اسـت. تشـخیص بـالینی فلـج مغـزی اصـولا مبتنـی بـر علائـم حرکتـی اسـت کـه در دوران کـودکی ظـاهر مـی‌شـود.علیرغم نـام آن، فلـج مغـزی بصـورت مـداوم بـا وجود ضایعات مغزی خاص قابـل شناسـایی یـا پیشـگیری نیسـت.در عـوض، تحقیقـات بـالینی بـر شناسـایی عوامـل خطـر بـرای فلج مغزی مانند زایمـان زودرس یـا هیپوکسـی جنینـی تمرکـز داشـته اسـت. بـا پیگیـری ایـن یافتـه‌هـای بـالینی، اکثـر مـدل-های فعلی حیوانی بر تقلید عوامل خطـر فلـج مغـزی تمرکـز مـی‌کننـد. بـا ایـن حـال، تعـداد کمـی از مـدل‌هـای حیـوانی علائـم فلج مغزی را تولید می‌کنند، کـه بـرای تشـخیص ایـن اخـتلال لازم اسـت (بـه ایـن معنـی کـه حیوانـات در واقـع فلـج مغـزی را نشـان نمـی‌دهنـد). ، Brandenburg و همکـاران در بررسـی خـود تکامـل درک مـا را از فلـج مغـزی اسپاسـتیک از توصـیف اولیـه علائـم توسـط William John Little در سـال ۱۸۶۲ تـا تعـاریف بـالینی رایـج جدیـدتر از فلـج مغـزی متمرکـز بـر عوامل خطر مورد گفتگو قـرار مـی‌دهنـد، امـا بـر نقـش نـورون‌هـای نخـاعی و حرکتـی در علائـم فلـج مغـزی تاکیـد نمـی‌کننـد. بنـابراین، بـرای پیشـبرد درک خـود از مکـانیزم‌هـایی کـه موجـب اخـتلال حرکتـی و اسپاسـتیکیت در بررسـی خـود در فلـج مغـزی مـی‌شـوند،مدل‌هـای حیـوانی بایـد فراتـر از مدلسـازی عوامـل خطـر بـرای فلـج مغـزی رفتـه و در عـوض علائـم را مدلسازی کند. بـرای ایـن کـار، نـورون‌هـای نخـاعی و حرکتـی بایـد مسـیر مشـترک نهـایی بـرای اسپاسـتیکیت وکنتـرل موتـور متغییر را در فلج مغـزی در نظـر بگیرنـد. بـرای تشـریح مکانیسـم‌هـای احتمـالی نخـاعی بـرای اسپاسـتیکیت و اخـتلال عملکـرد حرکتی مشاهده شده در فلج مغزی،مدل‌های حیوانی بایدشروع و پیشرفت علائم بالینی را نمایش دهند.

منبع: Gary C. Sieck, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, 2019

مترجم: امین راجی زاده،دانشجوی دکترای فیزیولوژی کرمان