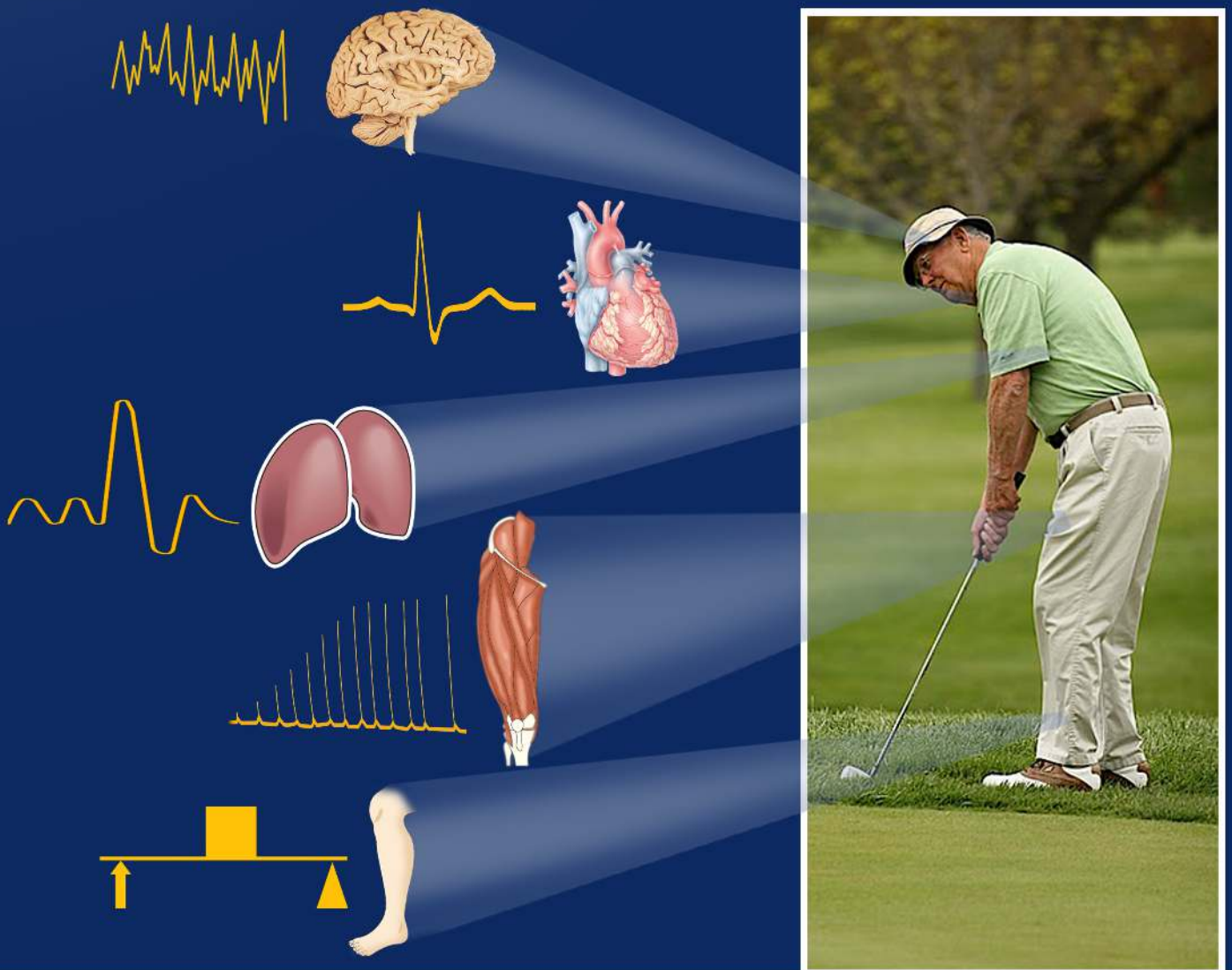
التشريح الوظيفي
وعلم وظائف الأعضاء



الدكتور شتيوي العبد الله

مع تحيات د. سلام الهلالي

التشريح الوظيفي

وعلم وظائف الأعضاء

الدكتور شتيوي العبد اللّه



تم نشر هذا الكتاب بدعم من عمادة البحث العلمي في الجامعة الأردنية

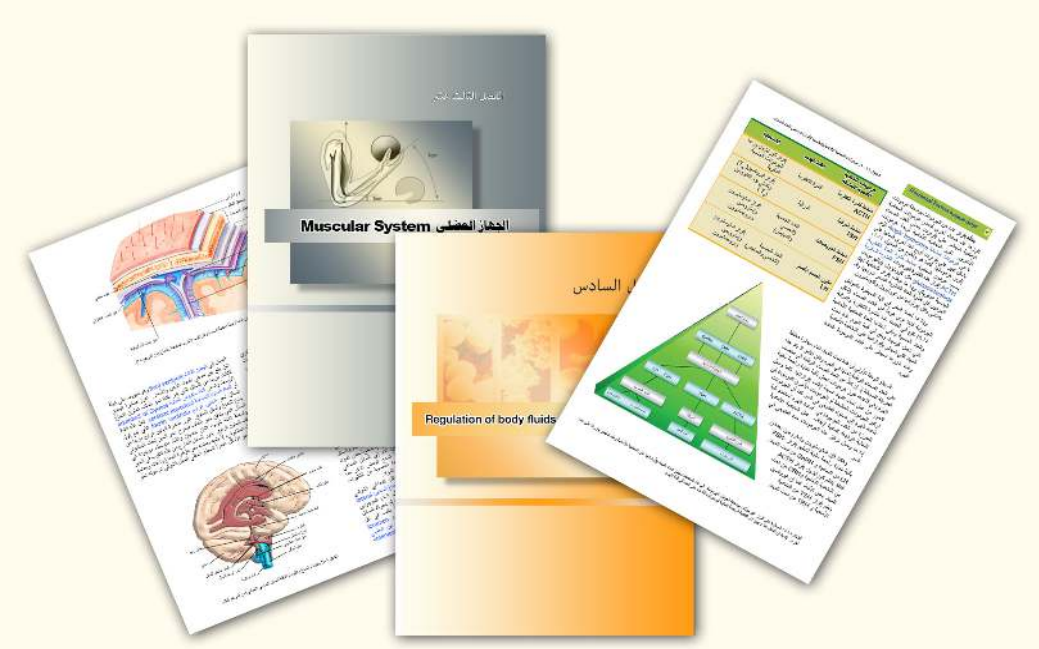
التصميم والاخراج الفني : غالب فوزي

دار المسيرة
للنشر والتوزيع والطباعة
عمّان – الأردن

مع تحيات د. سلام الهلالي

مقدمة

الحمد لله الذي أعانني على إنجاز هذا الكتاب.



ما الذي دعاني لتأليف هذا الكتاب؟

لقد عملت في تدريس مادة علم وظائف الأعضاء والعلوم المرتبطة بها كعلم وظائف الأعضاء المقارن وعلم وظائف الأعضاء الجزيئي وعلم وظائف الخلية وبيولوجيا الخلية وعلم الدم وعلم الغدد الصماء والتشريح لأكثر من عشرين عاما. وقد استشعرت خلال هذه المدة كافة أنواع صعوبات التعلم التي كان يعاني منها الطلبة على اختلاف مستوياتهم الدراسية وعلى اختلاف تخصصاتهم. بعض هذه الصعوبات كانت تعود لعدم قدرة الطالب على استحضار المعلومات الأساسية (سواء أكانت في الكيمياء أم الفيزياء أم في فروع علوم الحياة الأخرى) اللازمة لفهم المبدأ الوظيفي قيد الدراسة في لحظة تقديم ذلك المبدأ أثناء المحاضرة. يؤدي هذا الأمر إلى إحباط مؤقت للمتعلم يأمل بأن يتخلص منه لاحقا بقراءة الكتاب المقرر. لكن جُلَ الكتب الحديثة في علم وظائف الأعضاء مكتوبة باللغات الأجنبية التي يعاني طلابنا في البلدان العربية عموما صعوبات بالغة في فهم مضامينها البعيدة أو تعقيداتها مهما بلغت درجة إتقانهم لهذه اللغات، مما يضيف إحباطا إلى إحباط. ثمة سبب ثالث يزيد الأمر تعقيدا ويتمثل في أن كثيرا من أساتذة علم وظائف الأعضاء، وتحت إلحاح عامل ضيق الوقت، لا يجدون متسعا من وقت المحاضرة لتوظيف أو لربط المبادئ الوظيفية بصحة وحياة الطالب أو حياة أسرته ومجتمعه، فهم يأملون بأن يُنجز الطالب الراغب في الاستفادة من هذا التوظيف للمعلومات العلمية لتصبح قابلة للتطبيق في وقت آخر خارج وقت المحاضرة أو المختبر واعتمادا على درجة اهتمام الطالب. من جانب آخر، المكتبة العربية فقيرة جداً بالمؤلفات الحديثة في هذا التخصص. لقد بادر مجموعة من الزملاء الأساتذة بطرح نتاج أفكارهم المكتوبة باللغة العربية لإفادة الجسم الطلابي العربي في هذا التخصص، لكن قدرة مؤسساتنا الناشرة على متابعة التطوير والتحديث المستمرين للمعلومات العلمية لدى المؤلفين ولتقنيات صياغة الأشكال وتقنيات الإخراج لم تكن مواكبة لمثيلاتها في الدول المتقدمة- ونحن ندرك أسباب ذلك بالتأكيد- لكن النتيجة المحتومة كانت تراجعا ملحوظا في تزويد طلبتنا بكتب شيقة الإخراج وتقدم معلومات حديثة وقابلة للحياة.

بماذا يختلف هذا الكتاب عن غيره من المؤلفات باللغة العربية في مجال تخصصه؟

لا أدعي كمالاً، فعند مقارنة هذا الكتاب بالكتب المشابهة المكتوبة باللغات الأجنبية أجد أنه لا يزال بحاجة إلى مزيد من الجهد والعناية والتحسين في نواح التحديث والتوظيف الحياتي للمعلومات ولتقنيات الأشكال والإخراج، فحسبنا أن ننظر إلى مقدمة بعض الكتب المعاصرة لنرى عدد الخبراء في التحرير والمراجعة العلمية والطباعة وتطوير الأشكال وفي الإخراج. ومع ذلك فقد جهدت في هذا الكتاب أن:

أ) أقدم مادة علمية دقيقة ومتكاملة بحيث لا يضطر الطالب العودة إلى الكثير من المراجع لفهم هذه المادة، معتمداً في ذلك على التسلسل المنطقي للمادة حسب ما وجدت ذلك مناسبا بناء على خبراتي الطويلة في التدريس. ومع ذلك، فقد أدرجت في نهاية الكتاب قائمة بالمراجع العلمية التي اطلعت عليها أثناء تأليف هذا الكتاب والمراجع التي يمكن للطالب الرجوع إليها إذا ما أراد الحصول على معلومات موسعة وتفصيلية في أي موضوع من مواضيع الكتاب.

ب) أقدم إطارا عاما أولاً ليساعد الطالب في معرفة الحدود التي ينبغي أن يصل إليها كحد أدنى من الفهم في مرحلة دراسته الحالية والحدود التي ينبغي له

أن يتجاوزها عندما يثار لديه حب الاستطلاع. ويتمثل الإطار العام في كل فصل على الأقل بثلاثة عناصر ينبغي للطالب التساؤل حول ما إذا كانت المعلومة المقدمة تحققها أم لا. هذه العناصر هي:

1 – الاستتباب.

2 – العلاقات المتبادلة بين أجهزة الجسم المختلفة.

3 – التكامل التركيبي والوظيفي.

ج) كما عملت مطولا مع مصمم الأشكال لتقديم رسومات واضحة ولكنها مشوقة في الآن نفسه.

د) من ناحية أخرى، فقد جرى الاهتمام في هذا الكتاب بتوظيف المبادئ والمفاهيم الوظيفية، وجعلها قابلة للتطبيق بحيث تؤدي حالة الفهم الأمثل لهذه المعلومة إلى التساؤل عن عواقب الاختلال الوظيفي وما يمكن أن يسببه ذلك من أمراض واعتلالات. هذا الأمر يمكن الطالب من الاهتمام بصحته وصحة ذويه بصورة أفضل. كما أوليت عناية خاصة لدور التمرين الرياضي وأثره على الظواهر الوظيفية المختلفة والأخطار التي يمكن يواجهها الرياضيون إذا ما أساءوا استغلال إحدى الظواهر الوظيفية خروجا عن حدود طاقات الجسم وإمكاناته.

ميزات أخرى للكتاب

إن الحقيقة التي يدركها جُل الأكاديميون والمربون هي أن تقديم الحقائق العلمية مجردةً لوحدها لا يكفي لتعليم ناجح. لا بد والحالة هذه إذاً من إثارة اهتمام الطالب وفضوله والأخذ بيده ليصبح على قناعة بأنه قادر ولوحده على التعلم – كما تتجه كل أساليب التعليم الحديثة في الوقت الراهن– إذا ما وجد الوسائل اللازمة لهذا التعلم. لهذا، ولتحقيق هذا الهدف فقد:

أ) جرى تمييز كل فصل من فصول الكتاب بلون مميز له ينتظم اسم الفصل ورقمه وكافة العناوين الرئيسية والفرعية لذلك الفصل كما تم الإشارة إلى درجة تفرع المعلومة العلمية بشكل منتظم من فصل لآخر بنفس حجم الخط ونوعه مما ييسر على الدارس الإلمام بالتفرعات الكثيرة لمادة بالغة التفاصيل.

ب) تم الإشارة إلى جميع المصطلحات العلمية بما يقابلها في اللغة اللاتينية أو الإنجليزية لكي يتمكن الطالب الراغب في الاستزادة من قراءة المراجع الأجنبية دون صعوبة حيث اجتهدنا ما وسعنا الجهد في إيجاد مصطلح بالعربية قريب الفهم إلى الطالب. هذه الميزة في تقديرنا تمكن الطالب من الفهم العميق للمادة إضافة إلى أنها لا تحرمه من متابعة دراساته العليا حيث لا يمر به مصطلح ما إلا ويعرفه بالأجنبية إضافة إلى معرفة معناه العميق بالعربية. وبهذا الخصوص، فإنني أرجو من جميع زملائي الناطقين بالعربية أن لا يبخلوا علينا بملاحظاتهم واقتراحاتهم التصحيحية حول دقة ترجمة المصطلحات العلمية.

ج) كذلك، فقد كان هناك نوع من الثبات ينتظم صياغة أشكال الكتاب. فقد أشرنا مثلاً باللون الأزرق للتثبيط وباللون الأحمر للتنبيه والاستثارة، وأشرنا بلون ثابت هو الأحمر للجزيئات الحاملة للطاقة مع كتابة اسمها وهكذا، محاولة منا لبناء نمط فكري يُسهِل على الطالب تتبع أي شكل دون كبير عناء.

د) حاولنا في جميع أشكال الكتاب ما أمكن أن تكون الأشكال مجسمة إذا كان الواقع كذلك لكي نقرب إلى القارئ طريقة سهلة لفهم التركيب في واقعه وما يبنى على ذلك من فهم وظيفي. كما راعينا ضرورة إدخال بعض المعلومات المتقدمة لكي تكون عونا لطلبة الدراسات العليا في إيجاد مداخل لما يبحثون عنه أثناء إنجاز أبحاثهم، حيث جرى تلوين الفقرات ذات المعلومات المتقدمة بألوان خاصة وثابتة من فصل لآخر.

هـ) زوّد الكتاب بكشاف شامل مرتب حسب الأحرف الهجائية العربية لمساعدة القارئ في البحث عن المعلومة المطلوبة بمجرد الرجوع إلى ترتيب الكلمة المفتاحية هجائياً.

و) جرى تقسيم الصفحة الواحدة إلى عمودين لراحة عين القارئ، فلا يحتاج للتركيز على السطر الواحد لأكثر من مسافة قصيرة.

أخيرا وليس آخرا، فإن حجم المعلومات المتوافر في حقل علم وظائف الأعضاء – كما هو في كل حقل– يتزايد سريعا وهو أكبر من أن يلم به عالم أو متعلم أو أن يصغه في كتاب واحد، ولهذا فإن هذا الكتاب لم يقصد به أن يكون موسوعة علمية في الحقل بل محاولة لتقديم أكبر ما نستطيع من المعلومات الضرورية لطلبة الكليات في أصغر حجم ممكن. وحيث أن الكمال لله وحده تعالى، فإن مؤلف هذا الكتاب يود أن يعتذر سلفا عن أي سهو أو خطأ ويأمل من كل قارئ أن يوافيه بما يراه مناسبا من الاقتراحات والتعديلات سواء أكان بالحذف أم الإضافة أم الإطناب أم التصحيح.

الدكتور شتيوي العبدالله
الجامعة الأردنية
Shtaywy@ju.edu.jo

مؤلف الكتاب



حصل **الدكتور شتيوي العبدالله** على شهادة البكالوريوس في علوم الحياة من كلية التربية في جامعة بغداد عام 1972، ثم عمل بعدها في حقل التعليم الثانوي لفترة وجيزة إذ التحق بعد ذلك بالجامعة الأردنية بعمان ليحصل على درجة الماجستير في علم وظائف الأعضاء عام 1979، حيث درس أثر النباتات الطبية على بعض المؤشرات الوظيفية. أوفد بعد ذلك للحصول على درجة الدكتوراة في علم وظائف الأعضاء حيث حصل عليها من جامعة وسكنسن- ماديسون بالولايات المتحدة الأمريكية عام 1984. وكان موضوع بحثه في الدكتوراة يتركز حول أثر نقص الأكسجين على الشرايين الرئوية الضيقة القطر، وهو موضوع لا يزال يحظى باهتمام واسع لدى الباحثين في علم وظائف الأعضاء، وقد ساهم في إرساء نظرية حول دور جذور الأكسجين الحرة في إحداث الانقباض الناتج عن نقص الأكسجين. لدى عودته للعمل في قسم العلوم الحياتية بكلية العلوم في الجامعة الأردنية، قام الدكتور العبدالله بتدريس طلبة الدراسات الدنيا والعليا مواضيع متعددة في حقل علوم الحياة كعلم وظائف الأعضاء والغدد الصماء وعلم وظائف الأعضاء المقارن وعلم الدم وبنك الدم وعلم الخلية وعلم وظائف الخلية وعلم وظائف الأعضاء الجزيئي وعلم تشريح وفسيولوجيا الإنسان وطرائق البحث ومنهجيته. كما انصب اهتمامه البحثي على دراسة التأثيرات البيولوجية لمستخلصات النباتات الطبية وللمركبات المعزولة منها، حيث شملت أبحاثه التركيز على فسيولوجية العضلات الملساء في الأوعية الدموية وفي الأمعاء والقصبات الهوائية والرحم والحالب والمثانة؛ كما شملت أثر المركبات الفعالة على ديناميكيات الدم وعلى الالتهاب وعلى تخفيف الألم. في خضم الانفجار المعرفي والتطور الهائل في تقنيات البحوث يقوم الدكتور العبدالله حالياً باستخدام تقنيات حديثة كتقنية ربط الفولتية وتقنية ربط البقعة ومزجهما بتقنيات البيولوجيا الجزيئية، وكلتا التقنيتان أصبح ضرورة لا مفر منها للباحثين في علم وظائف الأعضاء من أجل الوصول إلى الأثر الجزيئي للعقاقير المدروسة. وقد توج دراساته ودراسات طلابه في مرحلتي الماجستير والدكتوراه بأكثر من خمسة وثلاثين بحثا منشورا في مجلات عالمية وإقليمية ومحلية كما نشر عدداً من المقالات ذات الطبيعة العامة تتمحور حول شؤون التعليم العالي.

للدكتور العبدالله اهتمام شديد بالتدريس بكافة مراحله وأشكاله، فهو مؤمن بأن الجهد المبذول في التعلم لدى المراحل المبكرة من التعليم هو الأساس لغرس حب التعلم في الطلبة وفي إطلاق إبداعاتهم، وأخيرا، لخلق مجتمعات تهتم بالبحث العلمي وتدعمه وتقدم فيه إسهامات جادة. ومن هذا المنطلق فقد ساهم في تأليف عدة كتب لمراحل التعلم المبكرة والثانوية ولجامعات التعلم المفتوح وللجامعات الانتظامية. تقلد الدكتور العبدالله عدة مناصب أكاديمية في الجامعة الأردنية كان آخرها نائب الرئيس للشؤون الأكاديمية.

الفهرست

الفصل الأول: الإطار العام لعلم وظائف الأعضاء

تعريف علم وظائف الأعضاء 2
الخطة المتبعة في هذا الكتاب 2
النظريات التي تفسر العمليات الحيوية 2
وجهة النظر الحيوية 2
وجهة النظر الآلية 2
ترابط الأحداث الفيزيوكيميائية مع بعضها لإعطاء الظواهر الحيوية 3

الفصل الثاني: الاستتباب (الثبات الداخلي) 4

نظرة تاريخية قصيرة 5
مفهوم الاستتباب أو الثبات الداخلي 5
آليات التحكم بالاستتباب 5
وقت ظهور آليات التحكم بالاستتباب 6
أنواع آليات التحكم بالاستتباب 6
الأشكال التي تتخذها أنظمة التحكم بالاستتباب 7

الفصل الثالث: تركيب وفسيولوجيا الخلية 9

تمايز الخلايا 10
تركيب الخلية 10
الغشاء الخلوي 10
تركيب الغشاء البلازمي 11
نموذج الدهون ثنائي الطبقة 11
نموذج الدهون والبروتينات 11
نموذج الفسيفساء السائل 12
حركة جزيئات الدهون المفسفرة 13
دور غشاء الخلية في عمليات النقل 15
تركيب وعمل مضخة صوديوم-بوتاسيوم 17
نمو الخلية وانقسامها 28
السيطرة على انقسام الخلية 30

الفصل الرابع: أيض الخلايا 31

تدفق الطاقة في النظام الحيوي الأرضي 32
العوامل المحددة لمعدل التفاعلات الكيميائية 33
تفاعلات التأكسد والاختزال في الخلية 34
أيض الكربوهيدرات 35
نظرية الكيميائية الأسموزية 39
أيض الدهون 40
أيض الفيتامينات 42

الفصل الخامس : التفاهم بين الخلايا وتحويل الرسائل إلى استجابات 44

طرق الاتصال بين الخلايا 45
المستقبلات 46
كثافة المستقبلات في الخلية 48
تنظيم عدد المستقبلات 48
أنواع المستقبلات بحسب مكان تواجدها في الخلية 48
تنظيم نشاط المستقبلات 49
آليات تحويل الرسائل إلى استجابات 50
الآليات المعتمدة على بروتينات ج 51
بروتينات ج 51
البروتينات المتأثرة 52
الأنزيمات كبروتينات متأثرة 52
القنوات الأيونية كبروتينات متأثرة 54
أيونات كالسيوم كرسول 55
إيقاف تشغيل آليات تحويل الرسائل إلى استجابات 55

الفصل السادس: تنظيم سوائل الجسم 56
محتوى الجسم من الماء 57
توزيع الماء على حجرات الجسم 57
قياس الحجم الإجمالي لماء الجسم 57
قياس حجم السائل خارج الخلايا 58
قياس حجم البلازما وحجم الدم الإجمالي 58
تركيب سوائل الجسم 58
التعبير عن تركيز المحاليل البيولوجية 59
طرق حركة الماء والمواد المذابة بين حجرات الجسم 60
حركة السوائل بين حجرات الجسم 62
توازن الماء 62
تنظيم توازن الماء 62
آلية العطش 62
إفراز الهرمون مانع إدرار البول 63
تنظيم توازن الأيونات الرئيسية في الجسم 64
تنظيم توازن صوديوم 64
تنظيم توازن بوتاسيوم 65
تنظيم توازن كالسيوم 66
تنظيم توازن مغنيسيوم 67
تنظيم توازن فوسفات 67
بعض اضطرابات توازن الماء 67
أسباب زيادة تدفق السوائل من الدم 67
أسباب إعاقة عودة السوائل إلى تيار الدم 67

الفصل السابع: النسيج العصبي 68

أنسجة الجهاز العصبي 69
خلايا الدبق العصبي 69
الخلايا العصبية 71
النمو العصبي والتجديد 73
تصنيف الخلايا العصبية 74
فيزيولوجيا العصبونات 75
الكمون الغشائي أو فرق جهد الراحة 75

الأساس الأيوني لفرق جهد الراحة 76
الفرق في تركيز الأيونات بين داخل الخلية وخارجها 76
فرق جهد التوازن للأيونات 77
الفرق في نفاذية غشاء الخلية للأيونات المختلفة 78
دور النقل النشط 79
التهيجية 79
الجهد المتدرج 79
جهد الفعل 80
الأساس الأيوني لسلوك الخلية أثناء جهد الفعل 81
قنوات الأيونات 82
التغذية الراجعة الإيجابية أثناء جهد الفعل 84
نقل جهد الفعل عبر العصبون الواحد في الألياف اللاميلينية 84
سرعة التوصيل 85
غشاء العصبون كدائرة كهربائية 86
استجابة الأعصاب الكاملة للمنبهات 86
تقنيات في علم الأعصاب 87
تقنية ربط الفولتية (ربط فرق الجهد) 87
تقنية ربط البقعة 88

الفصل الثامن: بث السيال العصبي 89

أنواع التشابكات العصبية 90
التشابك الكهربائي 90
التشابك الكيميائي 92
نظره تاريخيه قصيره 92
أشكال التشابك الكيميائي 92
تركيب التشابك الكيميائي 93
الآليات قبل التشابكيه للبث الكيميائي 94
بناء الناقل العصبي وخزنه 94
العلاقه بين إزالة الإستقطاب و تحرر الناقل (ازدواج إزالة الإستقطاب-التحرر) 96
مستقبلات أسيتل كولين 96
تعطيل الناقل العصبي عن العمل و تدوير مكوناته 97
خصائص البث الكيميائي 97
التجميع الزماني 98
التجميع المكاني 98
التكامل 99
الديناميكيه 99
الحساسية للمؤثرات العقاقيرية والوظيفية والمرضية 100
التحوير بواسطة تشابك آخر 100
التحوير بواسطة العقاقير 100
التحوير بواسطة المرض 101
النواقل العصبية والمحورات العصبية 101
أستيل كولين 101
الأمينات الحيوية 102
كاتيكولامينات 102
دوبامين 103
نورإبينفرين وإبينفرين 103
نورأدرنالين وأدرنالين 103
سيروتونين 103
الأحماض الأمينية 103

الغازات 104
الببتيدات الفعالة عصبياً 104
الأفيونات المنتجة داخلياً 105
المحورات العصبية 105
تشفير المعلومات في الجهاز المركزي 106
الدوائر الكهربائية العصبية 106
المنعكس 107
دوائر التفرع 107
دوائر التجمع 107
دوائر الترشيح الحسية 108
دوائر توليد النمط 108
دوائر (التنشيط) الراجعة 108
دوائر منع التثبيط 109
دوائر التثبيط المتبادل 109

الفصل التاسع: الجهاز العصبي : التركيب والتنظيم

تطور الأجهزة العصبية 111
الجهاز العصبي في الفقريات 112
الأصل الجنيني 112
الجهاز العصبي في الإنسان 112
الجهاز العصبي المركزي 112
الأغشية المحيطة 112
السائل الدماغي الشوكي 113
الدماغ 114
التركيب العام 114
جذع الدماغ 114
النخاع المستطيل 114
القنطرة 115
الدماغ الأوسط 115
الدماغ البيني 116
المهاد 116
تحت المهاد 116
الوظائف الذاتية لتحت المهاد 117
العلاقة بين تحت المهاد والغدد الصماء 117
دور تحت المهاد كساعة بيولوجية 117
وظائف أخرى لتحت المهاد 117
المخ 117
فصوص المخ ومساحاته الوظيفية 118
المنطقة الحسية الأساسية (منطقة الإدراك البدني الأساسية) 118
المنطقة الحركية الأساسية 119
المادة البيضاء للمخ 119
العقد القاعدية أو الانوية المخية 119
الجهاز الطرفي (الحلقي) 120
السيادة المخية 120
اللغة 121
التعلم والذاكرة 122
أماكن خزن المعلومات (أماكن الذاكرة 123
دائرة منعكس رَمْش العين في الأرنب 123
الأساس المادي للذاكرة 123

الأساس العصبي للذاكرة والتعلم 124
التغيرات الفسيولوجية الخلوية المصاحبة لبعض أنماط التعلم 124
التعود 124
التحسس 124
التعلم الشرطي التقليدي 125
التخطيط الكهربائي للدماغ 125
النوم والأحلام 126
الآليات العصبية للنوم 127
الأهمية البيولوجية للنوم والأحلام 127
الأهمية التطبيقية لتخطيط الدماغ وبعض اضطرابات النوم 128
المخيخ 128
الحبل الشوكي 130
المسالك الهابطة 130
مسالك قشرية شوكيةأو مسالك هرمية 130
المسالك غير القشرية الشوكية 130
المسالك الصاعدة 131
المسالك الصاعدة النوعية 131
المسالك الصاعدة غير النوعية 131
وظائف الحبل الشوكي 131
أسماء المسالك العصبية ووظائفها 133

الفصل العاشر:الجهاز العصبي الطرفي 134

الأعصاب القحفية: أسماؤها وأنواعها ووظائفها وأماكن صدورها 136
التصنيف الوظيفي 138
القسم الصادر 138

الجهاز العصبي الجسمي 138
الجهاز العصبي الذاتي 138
التنظيم التشريحي للجهاز الذاتي 140
الجملة الودية 141
الجملة نظير الودية 141
النواقل العصبية 141
فسيولوجيا الجهاز الذاتي 142
مستقبلات أستيل كولين ونورإبينفرين وإبينفرين 142

تأثير نشاط الجملة الودية والجملة نظير الودية على الأعضاء الحشوية 143
علم عقاقير الجهاز العصبي الذاتي 146
بعض العقاقير المؤثرة في الجملة الودية ومكان تأثيرها ونوعه 146
بعض العقاقير التي تؤثر على الجملة نظير الودية 147

الفصل الحادي عشر: الأجهزة الحسية 148

تصنيف مستقبلات الحس 149
المبادئ العامة لنقل المعلومات الحسية 149
المنبهات والمستقبلات الحسية 149
تصنيف المستقبلات الحسية بناء على نوع المنبه الذي
تستجيب له بأعلى درجة من الحساسية 150
العصبون الحسي 151
التعبير عن شدة المنبه 151
تحديد موقع المنبه 152

تحديد نوع المنبه 153
تحديد مدة بقاء المنبه 154
المستقبلات الحسية البدنية (الجسمية 155
المستقبلات اللمسية 155
تحويل المنبهات الآلية اللمسية إلى جهد فعل 155
المستقبلات الحرارية 156
مستقبلات الألم 156
المستقبلات الخاصة (الذاتية) 157
قطع الحبل الشوكي ومناطق الجلد التي تغذي هذه القطع بالاحساسات 159
طرق نقل الاحساسات 159
القشرة الحسية البدنية (الجسمية) 159
الاحساسات الذوقية 159
المستقبلات الذوقية 159
تحويل المنبهات الذوقية إلى سيال عصبي 160
الممرات العصبية الذوقية 160
فسيولوجيا التذوق والتكيف ودرجة الحساسية 160
الاحساسات الشمية 161
المستقبلات الشمية 161
فسيولوجيا الشم 161
عتبة الشم والتكيف والأهمية البيولوجية للشم 162

الفصل الثاني عشر:السمع والتوازن والأبصار 164

السمع 165
المنبه المناسب: الصوت 165
تركيب الأذن 165
عضو كورتي 168
فسيولوجيا السمع 168
كيف تترجم اهتزازات الغشاء القاعدي الآلية إلى جهود فعل؟ 168
المسالك العصبية السمعية 169
تحديد موقع الصوت 169
التوازن 169
آلية عمل الدهليز 170
القنوات شبه الدائرية 170
آلية عمل القنوات شبه الدائرية 170
الرؤية 171
المنبه المناسب 171
تركيب العين 171
تنظيم الشبكية الوظيفي 173
فسيولوجيا الشبكية 174
تحويل منبه الضوء إلى إشارة عصبية 175
الكيمياء الضوئية 175
الأساس الأيوني لجهد المستقبل الضوئي 175
رؤية الألوان 177
المسالك العصبية البصرية 179
إدراك عمق الحقل البصري 180
إدراك موقع الأجسام في الحقل البصري 180
بعض اضطرابات الرؤية 180
العمى الليلي 180
جلوكوما (الزَرَق أو الماء الأسود) 180

قصر النظر 180
طول النظر 181
أستجماتزم (اللابؤرية) 181
فحص البصر 181

الفصل الثالث عشر:الجهاز العضلي

تطور العضلات 183
أنواع العضلات 183
العضلات الهيكلية (المخططة 183
. وظائف العضلات العامة 183
الخواص الوظيفية للعضلات 184
ترتيب الحزم العضلية في العضلة 184
العضلات كأزواج متضادة 185
العضلات كروافع 186
تسمية العضلات الهيكلية 187
تركيب العضلات الهيكلية 187
المكون الضام 187
المكون العضلي 188
التنظيم المجهري لليفات العضلية 190
التركيب الدقيق والكيميائي لليفات 190
التركيب الدقيق للخيط السميك 190
التركيب الدقيق للخيط الرفيع 192
الشبكة الساركوبلازمية والأنيبيبات المستعرضة 193
العلاقة التركيبية والوظيفية بين الأنيبيب المستعرض والأكياس النهائية 193
انقباض الليف العضلي 194
آلية الانقباض 194
فرضية الخيوط المنزلقة 194
ازدواج التهيج والانقباض 197
تنظيم انقباض العضلة 198
تغيير تكرار التنبيه 199
استنفار أعداد متباينة من الوحدات الحركية 199
ميكانيكا العضلات 200
منحنى الثقل والسرعة للعضلات 201
منحنى الطول والتوتر في العضلة 202
أيض العضلات 203
حاجة العضلات إلى الطاقة 203
مصادر الطاقة 203
دين الأكسجين 205
تعب العضلات 205
إنتاج الحرارة أثناء النشاط العضلي 206
ظاهرة الدرج 206
أنواع الألياف العضلية 206
خصائص انواع الأليف العضلية 207
العضلات الملساء 208
التنظيم والموقع 208
التركيب 208
التغذية العصبية 209
انقباض العضلات الملساء 210
مصادر كالسيوم 210

تشيط الجسور العرضية 210
حدوث الانبساط 210
أنواع العضلات الملساء 211
العضلات القلبية 211
أثر التمرين على العضلات 211
الانكماش العضلي الناتج من عدم الاستعمال 213
الإصابات نتيجة التمرين 213
بعض اضطرابات الجهاز العضلي 214

الفصل الرابع عشر: جهاز الغدد الصماء 215

التنظيم الهرموني 216
أنواع الإفرازات الهرمونية 217
كيمياء الهرمونات 217
بناء الهرمونات 218
الهرمونات المشتقة من الأحماض الأمينية 218
الهرمونات الستيرويدية 219
الهرمونات الببتيدية والبروتينية 220
نقل الهرمونات في الدم 221
تقانات مستخدمة في علم الغدد الصماء 221
إزالة الغدة الصماء جراحياً وإعادة زراعتها 221
التقنيات الكيميائية المناعية الخلوية 222
المعايرة البيولوجية 222
المعايرة المناعية الإشعاعية 222
المعايرة المناعية الادمصاصية المرتبطة بالأنزيمات 222
التقنيات العقاقيرية 223
تقنيات النضح (التروية) 223
عمل الهرمونات 223
تركيز الهرمونات وكثافة مستقبلاتها 223
تضخيم الإشارة الهرمونية 223
كثافة مستقبلات الهرمونات 223
تنظيم المستقبلات 223
آلية عمل الهرمونات 224
آلية استخدام بروتينات G والرسول الثاني 224
آلية التعبير عن الجينات 224
المجرى الزمني لعمل الهرمونات 225
إيقاف عمل الهرمونات وتحطيمها 225
السيطرة على إفراز الهرمونات 226
عوامل أيضية 226
عوامل هرمونية 226
عوامل عصبية 227
الغدد الصماء الرئيسية 230
العلاقة التشريحية بين النخامية وتحت المهاد 230
هرمونات النخامية الأمامية 231
تأثيرات هرمون النمو 232
اضطرابات إفراز هرمون النمو 233
الغدة الدرقية 233
الموقع والتركيب 233
أثر هرمونات الدرقية 235

آلية عمل هرمونات الدرقية 235
السيطرة على إفرازات الدرقية 235
أمراض الدرقية 235
الغدد جارات الدرقية 235
عمل جارادرقي 236
الغدتان الكظريتان 236
قشرة الكظرية 237
هرمونات قشرة الكظرية 237
هرمونات قشرية سكرية 237
تأثيرات كورتيزول 237
هرمونات قشرية معدنية 238
هرمونات قشرية تناسلية 238
اضطرابات قشرة الكظرية 239
الستيرويدات المخلقة 239
نخاع الكظرية 239
هرمونات نخاع الكظرية 239
اضطرابات نخاع الكظرية 240
البنكرياس 240
جزيرات لانجرهانز 240
هرمونات البنكرياس 241
العوامل المؤثرة على إفراز إنسولين 241
تأثيرات إنسولين 242
النسبة بين إنسولين وجلوكاجون في الدم 244
علامات وأعراض السكري ومضاعفاته 245

الفصل الخامس عشر: الدم: تركيبه ووظائفه 246

حجم الدم 247
خواص الدم الفيزيائية 249
تركيب الدم 249
البلازما 250
بروتينات البلازما: أنواعها ووظائفها 250
العناصر المتشكلة 251
تكوين خلايا الدم 251
خلايا الدم الحمراء 252
مراحل تكوين خلايا الدم الحمراء 252
متطلبات بناء الخلايا الدموية الحمراء 253
أيض الحديد 254
تنظيم إنتاج الخلايا الدموية الحمراء 255
معدل ترسب الخلايا الدموية الحمراء 255
فقر الدم 256
خلايا الدم البيضاء 256
وظائف الخلايا الدموية البيضاء 256
أنواع خلايا الدم البيضاء وأعدادها 256
الصفائح الدموية 257
ثبات الدم 258
أنواع خلايا الدم ووظائفها 259
تضيق الوعاء الدموي المجروح 259
تكوين سدادة الصفائح الدموية 259

تخثر الدم 260
تراجع الجلطة وتحللها 261
موانع التخثر الطبيعية 262
موانع التخثر العلاجية 262
بعض أمراض نزف الدم 262
مجموعات الدم 263
وظائف الدم 264

الفصل السادس عشر: القلب 265

نشأة القلب 266
موقع 266
تركيب جدار القلب 267
حجرات القلب 268
صمامات القلب وأصواته 270
تغذية القلب بالدم 270
خصائص العضلة القلبية 271
خصائص الليف العضلي القلبي 272
جهاز التوصيل في القلب 273
أهمية جهاز التوصيل 274
.جهد الفعل في خلايا القلب 274
تخطيط الكهربائي للقلب..... 275
الأهمية التشخيصية لتخطيط القلب 278
الدورة القلبية 279
الناتج القلبي 281
تنظيم معدل نبض القلب 281
دور الأعصاب الذاتية 281
دور الهرمونات 282
دور الأيونات 282
دور درجة الحرارة 282
عوامل أخرى وتشمل العمر والجنس والوزن والتمرين 283
تنظيم حجم الضربة 283
العائد الوريدي 285
قياس الناتج القلبي 286..... 286

الفصل السابع عشر: الأوعية الدموية وديناميكات الدم 287

تركيب جدران الأوعية الدموية 288
تركيب جدران الشعيرات الدموية 289
ديناميكات الدم 290
علاقة ضغط الدم بالمقاومة 290
العوامل المحددة للمقاومة 290
قانون بوازوي 291
العلاقة بين تدفق الدم وضغطه 292
العوامل المؤثرة على تدفق الدم (تنظيم تدفق الدم) 292
وصل الشعيرات الدموية على التوازي وأهميته 294
قياس تدفق الدم 295
طبيعة تدفق الدم في الأوعية الدموية 295
سرعة التدفق 296

تدفق الدم عبر الشعيرات 296
العوامل التي تؤثر على حركة السوائل عبر الشعيرات 297
تفاعل القوى مع بعضها البعض 297
ضغط الدم 297
الضغط في أجزاء الدورة الدموية 298
تنظيم ضغط الدم 298
التنظيم قصير الأمد 298
التنظيم طويل الأمد 301
آلية إفراز رنين 304
قياس ضغط الدم 304
أثر الجاذبية على ضغط الدم 304
أثر التمرين الرياضي على الدورة الدموية 305
اضطرابات الجهاز الدوري 306
نشأة الأوعية الدموية 308

الفصل الثامن عشر: الجهاز التنفسي 309
التطور الجنيني 310
التركيب الوظيفي للجهاز التنفسي 310
البلعوم 311
الحنجرة 311
إصدار الصوت 312
القصبة الهوائية (الرغامي) 312
الشجرة القصبية 313
المنطقة التنفسية 315
الغشاء التنفسي 315
الرئتان 316
أغشية الجنب (الأغشية البلورية) 317
آلية (ميكانيكات) التهوية 317
الضغط داخل تجويف الصدر (الضغط داخل التجويف الجنبي) 318
أثر الضغط داخل تجويف الصدر على الضغط داخل الرئتين 318
الشهيق 318
الزفير 319
التوتر السطحي والمواد الفعالة سطحياً 321
الشغل المبذول في عملية التنفس 321
الحجوم التنفسية واختبارات وظيفة الرئة 322
التهوية الحويصلية 323
التبادل الغازي في الجسم 324
قوانين الغازات وأثرها في التبادل الغازي 324
قانون الضغط الجزئي للغازات 324
قانون هنري 325
التبادل الغازي في الحويصلات (التنفس الخارجي) 325
التبادل الغازي في أنسجة الجسم (التنفس الداخلي) 326
الموائمة بين التهوية والتروية الدموية 326
نقل الأكسجين بالدم 327
اتحاد هيموجلوبين وأكسجين وانفصالهما 328
التشبع 328
منحنى تحلل أكسجين ـ هيموجلوبين 328
أثر PO2 على درجة تشبع هيموجلوبين 328
أثر درجة الحرارة، PCO2، تركيز H+، تركيز DPG على تشبع هيموجلوبين 329
نقل ثاني أكسيد الكربون في الدم 329

تنظيم عملية التنفس 331
المراكز التنفسية في النخاع المستطيل 331
المراكز التنفسية في القنطرة 331
تنظيم نشاط المراكز التنفسية 331
التأقلم للارتفاعات الشاهقة 334
الوظائف غير التنفسية للرئتين 335
بعض اضطرابات الجهاز التنفسي 335
سرطان الرئة 336
الربو (الأزمة) 336
أنماط تنفسية غير طبيعية 337
أنماط تنفسية مألوفة 337

الفصل التاسع عشر: الجهاز الهضمي والتغذية 338

تطور الجهاز الهضمي 339
تركيب و وظائف أجزاء القناه الهضميه 340
الفم 340
اللسان 341
الغده اللعابيه 341
الأسنان 342
البلعوم 343
المريء 344
المعده 345
الأمعاء الدقيقه 347
الأمعاء الغليظه 349
التراكيب الملحقه بالقناه الهضميه 350
الكبد 350
البنكرياس 353
السيطره على إفرازات القناه الهضميه 353
السيطره على إفرازات الغدد اللعابيه 354
إفرازات المعده 354
إفرازات البنكرياس 355
إفراز عصارة الصفراء 355
إفراز عصارة الأمعاء الدقيقه 355
السيطره على حركات القناه الهضميه 355
حركات المريء 355
حركات المعده 356
حركات الأمعاء الدقيقه 357
حركات الأمعاء الغليظه 357
حركات الإخراج 358
الهضم 358
هضم الكربوهيدرات 358
هضم البروتينات 359
هضم الدهون 359
الإمتصاص 360
إمتصاص نواتج هضم الكربوهيدرات 360
إمتصاص نواتج هضم الدهون 361
إمتصاص نواتج هضم البروتينات 361
إمتصاص الماء و الأملاح المعدنيه 362
الإخراج 363

بعض إضطرابات الجهاز الهضمي 363
التجشؤ 363
الإمساك 363
الإسهال 363
التقيؤ 363
تليف الكبد 364
سرطان القولون 364

الفصل العشرين: الجهاز البولـي 356

تطور الجهاز البولي 366
التشريح الوظيفي للجهاز البولي 366
الكلية 366
التركيب الداخلي 367
التغذية الدموية والعصبية للكلية 367
الوحدات الكلوية (الكليونات) 368
التغذية الدموية للكليون 371
الجهاز قرب الكبيبي 372
تكوين البول 372
الترشيح الكبيبي 372
ضغط الترشيح الصافي 373
تنظيم معدل الترشيح الكبيبي 373
قياس معدل الترشيح الكبيبي 374
التخليص 375
إعادة الامتصاص 376
آليات إعادة الامتصاص 376
إعادة امتصاص جلوكوز 378
إعادة امتصاص الأحماض الأمينية 378
إعادة امتصاص البروتينات 378
إعادة امتصاص حامض بوليك 379
إعادة امتصاص بولينا 379
الإفراز الأنبوبي 380
تنظيم حركة الأيونات في أجزاء الكليون 381
تنظيم حركة الماء في الكليون 383
تركيز البول ونظرية التيارات المتعاكسة 384
التيار المتعاكس المضاعف 384
تركيز البول 385
التيار المتعاكس المبادل 385
مكونات البول وخواصه 386
السيطرة الهرمونية على عمل الكلية 387
الحالبان 388
المثانة البولية 388
المجرى البولي 389
التبول 389
التغيرات المصاحبة لتقدم العمر في الجهاز البولي 389
اضطرابات الجهاز البولي 389
احتباس البول 390
الفشل الكلوي 390
عدوى المجاري البولية 390
تحليل البول 390

مدرات البول 390
حصى الكلية 391
الكلوة الاصطناعية (الديلزة الدموية) 391

الفصل الحادي والعشرين: الجهاز اللمفي و جهاز المناعه 393

تطور الجهاز اللمفي 394
تطور خلايا الجهاز المناعي 394
تركيب الجهاز الليمفي 394
الأوعيه الليمفيه 394
الأنسجه و الأعضاء الليمفيه 395
نخاع العظم 395
الغده الزعتريه 397
بقع بيير 397
الأنسجه اللمفيه الثانويه 398
العقد الليمفيه 398
الطحال 398
اللوزات 398
جهاز المناعه 398
مقاومة الجسم لمسببات المرض 400
خط الدفاع الأول 400
خط الدفاع الثاني 400
تفاعل الإلتهاب 403
الحمى 404
المقاومه النوعيه 405
أنواع المناعه 406
مناعه سائله 406
مناعه خلويه 406
مناعه نشطه 406
مناعه سالبه 406
مولدات الضد 406
مولدات ضد كامله 407
مولدات ضد غير كامله 407
مقررات مولدات الضد 407
الأجسام المضاده 407
تركيب الجسم المضاد الأساسي 407
أصناف الأجسام المضاده 408
تنوع الأجسام المضاده 409
الأجسام المضاده وحيدة السلاله 410
تفاعل الجسم المضاد مع مولد الضد 410
خلايا جهاز المناعه 411
الخلايا الملتهمه الكبيره 411
الخلايا الليمفيه 412
مراحل تكون المناعه السائله 412
المناعه الخلويه 414
إضطرابات جهاز المناعه 419
العوامل التي تؤثر على مقاومه الجسم للعدوى 419
تفاعلات الحسيه (فرط الحساسيه) 420
تفاعلات الحساسيه الآنيه 420
تفاعلات فرط حساسيه الخلايا القاتله 421

تفاعلات فرط حساسيه المعقدات المناعيه 421
تفاعلات فرط الحساسيه المتأخره 421
أمراض المناعه ضد الذات 421
تاذر نقص المناعه المكتسبه 423

الفصل الثاني والعشرين: الجهاز التناسلي والتكاثر 425

تطور الجهاز التناسلي 426
تقرير الجنس 426
تمايز الغدد التناسلية 426
تمايز القنوات التناسلية 426
تمايز الأعضاء الجنسية الخارجية 428
تركيب جهاز التكاثر الذكري 428
تركيب ووظيفة الانيبيب المنوي 430
تكوين الحيوانات المنويه 431
تركيب وفسيولوجيا الحيوان المنوي 432
تحليل المني 433
رحلة الحيوان المنوي ودور القنوات الناقلة 433
دور الغدد التناسلية المساعدة 433
تركيب وفسيولوجيا القضيب 434
التنظيم الهرموني لنشاط الجهاز التناسلي الذكري 435
جهاز التكاثر الأنثوي 436
المبيضان 436
تكوين البويضات 438
القنوات التناسلية الأنثوية 439
التغذية الدموية للرحم 440
الأعضاء الجنسية الخارجية الانثوية 441
الاستجابة الجنسية عند الأنثى 442
التغيرات الدورية في نشاط الجهاز التناسلي الأنثى 442
الدورة المبيضية 442
الطور الحويصلي ومراحل نمو الحويصلات 443
طور تكوين الجسم الأصفر 443
السيطرة الهرمونية على دورة المبيض 443
الدورة الرحمية (دورة الطمث) 445
هرمونات الجنس الأنثوية 445
سن اليأس 446
الغدتان اللبنيتان (الثديان) 446

الفصل الثالث والعشرين: الحمل والتطور الجنيني 448

البيضة بعد الإباضة 449
نقل الحيوانات المنوية في القنوات التناسلية الأنثوية 449
تحفيز الحيوانات المنوية على تلقيح البويضة 451
الإخصاب 451
الزمن المناسب للإخصاب 451
اختراق الحيوان المنوي للبويضة 451
الإخصاب الحقيقي 452
تطور الزيجوت قبل الوصول إلى مرحلة العلقة 452
طور التفلج 452
طور كيس البلاستيولا 453

الإنزراع 453
تكون الأغشية العلقية 455
طور تكوّن المعدية 456
مرحلة تكون الأعضاء 457
الدورة الدموية للجنين 459
المشيمة 460
مرحلة التطور الجنيني 461
الولادة 461
تكيفات ما بعد الولادة مباشرة 463
إدرار الحليب 463
تكيفات الأم للحمل 464
السيطرة على الحمل 465

الفصل الرابع والعشرين: الجلد(الجهاز الغطائي) 466

التطور الجنيني للجلد 467
تركيب الجلد 467
البشرة 468
الأدمة 469
تركيب وفسيولوجيا الشعر 469
تركيب جراب الشعرة 470
تركيب الشعرة 471
الغدد العرقية 471
الغدد الدهنية 471
لون الجلد 472
وظائف الجلد 473
بعض اضطرابات الجلد 473

الفصل الخامس والعشرين: تنظيم حرارة الجسم 475

آليات اكتساب الجسم للحرارة 476
آليات توليد الحرارة في الجسم 476
العوامل المؤثرة على معدل الأيض 478
آليات فقد الحرارة من الجسم 479
نقل الحرارة بين أجزاء الجسم 480
درجة حرارة الجسم الطبيعية 480
العوامل المؤثرة على درجة حرارة الجسم 482
تنظيم درجة حرارة الجسم 482
مستقبلات الحرارة 482
مركز تكامل المعلومات المتعلقة بالحرارة 482
الإستجابات المانعة لارتفاع الحرارة 483
الإستجابات المانعة لانخفاض الحرارة 483
الاقلمة للحرارة المرتفعة 484
الأقلمة للحرارة المنخفضة 484
بعض الاضطرابات في تنظيم درجة الحرارة 485

الفصل السادس والعشرين: تنظيم التوازن الحامضي القاعدي 486

الحوامض pH 487
القواعد 487
ثابت التفكك ومعادلة هندرسن ـ هسلبالك 488

قياس درجة 488
المحاليل الدارئة (المنظمة) 489
نظام دارئ بيكربونات 490
نظام دارئ فوسفات 490
البروتينات كدارئ 491
دور الجهاز التنفسي في التوازن الحامضي القاعدي 491
دور الكليتين في تنظيم التوازن الحامضي القاعدي 492
اضطرابات التوازن الحامضي القاعدي 492
الحامضية التنفسية 493
القاعدية التنفسية 493
الحامضية الأيضية 493
القاعدية الأيضية 493
الآثار الضارة للحامضية والقاعدية 493

مع تحيات د. سلام حسين عويد الهلالي

https://scholar.google.com/citations?user=t1aAacgAAAAJ&hl=en

salamalhelali@yahoo.com

فيس بك... كروب... رسائل وأطاريح في علوم الحياة

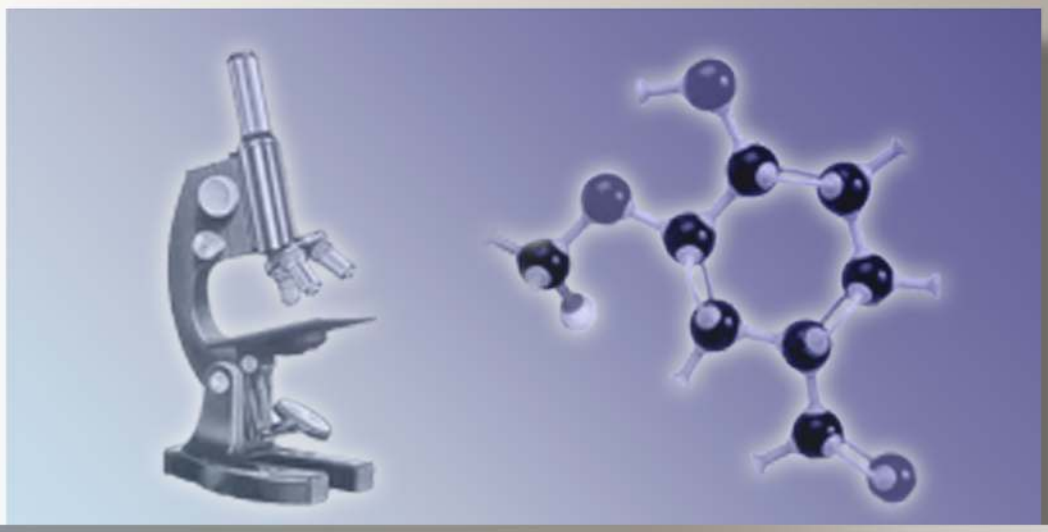
https://www.facebook.com/salam.alhelali

https://www.researchgate.net/profile/Salam_Ewaid

07807137614



الفصل الاول



1

الإطار العام لعلم وظائف الأعضاء

- تعريف علم وظائف الأعضاء 2
- الخطة المتبعة في هذا الكتاب.....2
- النظريات التي تفسر العمليات الحيوية.....2
- وجهة النظر الحيوية.....2
- وجهة النظر الآلية.....2
- ترابط الأحداث الفيزيوكيميائية مع بعضها لإعطاء الظواهر الحيوية 3

1 الإطار العام لعلم وظائف الأعضاء

لكي يحلل القارئ النشاطات المختلفة لأعضاء وأجهزة جسم الإنسان بشكل مقنع ومفهوم، لابد له من إطار عام يحدد ما هو علم وظائف الأعضاء، وما هي النظريات التي تفسر النشاطات الحيوية المختلفة في الكائن الحي وما هو الهدف النهائي للعمليات الوظيفية التي تتم في جسم الكائن الحي. إن إطاراً كهذا سيساعدنا في فهم أن العمليات الوظيفية تخدم في النهاية غرضا واحدا هو بقاء الكائن الحي وإن بدا للوهلة الأولى أن اتجاهاتها متباينة وشديدة التشعب. فأهمية هذا الإطار تكمن إذاً في أنه يوجه تفكير القارئ بالاتجاه الصحيح لفهم ما يجري من نشاطات في الجسم.

من جانب آخر، فإن دراسة وفهم وظائف الأعضاء لا يمكن أن يتم بمعزل عن دراسة التركيب التشريحي الدقيق للأعضاء والأنسجة والخلايا المكونة لها، لا بل للعضيات وحتى الجزيئات الدقيقة التي تكوّن هذه التراكيب. لذلك فإننا سنلاحظ في فصول الكتاب جميعها أن الفهم الدقيق للعمليات الوظيفية المختلفة سيكون معتمدا بشكل كبير على التقدم في دراسة تركيب الجزيئات المكونة للعضيات وكيفية قيام هذه الجزيئات بوظائفها، وهذا ما يمكن أن يطلق عليه التشريح الوظيفي functional anatomy.

تعريف علم وظائف الأعضاء

يعرف علم وظائف الأعضاء Physiology تعريفاً عاماً بأنه العلم الذي يدرس وظائف الجسم، كما يعرف بأنه العلم الذي يدرس الآليات التي تتم بها وظائف الجسم. تتدرج المستويات التي يتم عندها دراسة علم وظائف الأعضاء فهي قد تُدرس عند مستوى الخلية حيث تسمى الدراسة علم وظائف الخلية Cellular Physiology وقد تدرس عند مستوى الكائن الحي المتكامل حيث تسمى علم وظائف الكائن الفرد Organismal Physiology وقد تدرس وظائف الكائنات الحية في مجموعة حيوانية بكاملها كاللافقريات أو الحشرات أو الثدييات Invertebrates, Insects, or Mammals Physiology. وقد تدرس عند مستوى التفاعل بين الكائن الفرد والبيئة التي يعيش فيها حيث تسمى علم وظائف الأعضاء البيئي Ecological Physiology وقد تكون دراسة مقارنة لوظيفة معينة، أو مجموعة وظائف، وفي مراتب المملكة الحيوانية كلها أو بعضها حيث تدعى الدراسة آنذاك علم وظائف الأعضاء المقارن Comparative Physiology. في جميع الأحوال فإن الدراسة تنتقل من الاهتمام بسلوك الجزيئات وتفاعلاتها والنشاطات التي تنشأ عن هذه التفاعلات، وهو ما يمكن أن يسمى علم وظائف الأعضاء الجزيئي Molecular Physiology، مروراً بسلوك الخلايا ونشاطاتها وحتى نشاطات الأعضاء والأجهزة المكونة لجسم الكائن الفرد.

الخطة المتبعة في هذا الكتاب

تنصب خطة الدراسة التي سنتبعها في هذا الكتاب على دراسة علم وظائف الكائن الفرد حيث سيجري التركيز على مجموعة الثدييات بشكل عام ويمثلها الإنسان على وجه الخصوص. ولكي يتم تفسير الظواهر البيولوجية بشكل مقنع فإننا سنلجأ إلى تركيز الانتباه على سلوك الخلايا ونشاطاتها. وإذا أردنا فهما أعمق لما يجري داخل الخلايا من نشاطات فإننا سنعطي اهتماماً أكبر لسلوك الجزيئات البيولوجية وتفاعلاتها، سواء أكانت هذه الجزيئات أنزيمات تنشط تفاعلات معينة كأنزيم ميوسين محلل أدينوسين ثلاثي الفوسفات(myosin ATPase) في العضلات مثلاً أم كانت بروتينات تشكل قنوات أيونية في مختلف الخلايا أم مستقبلات للنواقل العصبية أم خلاف ذلك من الجزيئات. كما سنعطي اهتماماً خاصاً للقدرات التي يمنحها عضو أو جهاز معين للكائن الفرد على الاستجابة للمتغيرات البيئية والتكيف مع تلك المتغيرات ودور ذلك العضو في تمكين الكائن الفرد من البقاء، حيث سنشير ما استطعنا إلى الاضطرابات الصحية والأمراض التي يمكن أن تنشأ من اختلال عمل الأعضاء والأجهزة وعدم قدرتها على التكيف مع المتغيرات البيئية الداخلية والخارجية. هكذا يمكن تلخيص خطة الدراسة المتبعة في هذا الكتاب بأنها مزيج من علم وظائف الأعضاء على المستوى الجزيئي والخلوي، وعلى مستوى الفرد المتكامل لمجموعة حيوانية معينة هي الثدييات التي يمثلها الإنسان، وأخيراً على المستوى البيئي.

النظريات التي تفسر العمليات الحيوية

يسود بين الباحثين والمؤلفين وجهتا نظر تحاولان تفسير العمليات الحيوية التي تتم في خلية معينة أو في جسم الكائن الحي المتكامل

أ – وجهة النظر الحيوية Vitalistic View

التي تنادي بضرورة وجود قوة حيوية (كالروح مثلا) تكمن وراء القوانين الفيزيائية والكيميائية من أجل تفسير الظواهر الحية إذ أنه بدون هذه القوة الحيوية لا يمكن للعمليات الحيوية أن تتم (يمكن أن تسمى أيضا قوى ما وراء الطبيعة metaphysical forces). تعود جذور هذه النظرية إلى ما قبل الميلاد وتعتمد على فكرة مؤادها أن المادة العضوية لجسم الكائن الحي لا يمكن أن تعود لطبيعتها إذا ما تعرضت للتلف (بالحرق مثلا). وقد ساهم اكتشاف المجهر في القرن السادس عشر والنظرية الجرثومية للمرض والتقدم في علم التشريح وفي الكيمياء الحيوية وكذلك القدرة على خلق مركبات عضوية بسيطة مثل بولينا وحامض الخليك من مركبات غير عضوية على دحض هذه النظرية والتقليل من شأنها. كما انتُقد المنادون بها بأنهم لا يحيطون إحاطة تامة وكاملة بالمعلومات الدقيقة المطلوبة لتفسير حدوث العمليات الحيوية.

ب – وجهة النظر الآلية Mechanistic View

وتنادي بأن الظواهر الحيوية، مهما بلغت درجة تعقيدها، يمكن تفسيرها باستخدام القوانين الفيزيائية والكيميائية. يتبنى وجهة النظر هذه علماء البيولوجيا الذين يرون بأن الكائن الفرد آلة بالغة التعقيد وأنه إذا ما أتيح لنا الإلمام بالمعلومات التفصيلية الدقيقة فإننا نستطيع استخدام هذه المعلومات لتطبيق القوانين المعروفة في الفيزياء والكيمياء لتفسير النشاطات الحيوية التي نشاهدها في الكائن الحي.

لإعطاء مثال بسيط يدعم وجهة النظر هذه، فإن طلاب علوم الحياة، عندما يدرسون الغشاء الخلوي في مساق تمهيدي للعلوم الحياتية، يتعلمون بأن الغشاء الخلوي انتقائي النفاذية للأيونات selectively-permeable ويسيء كثير من الطلاب فهم هذه المعلومة، فهم يعتقدون أن الغشاء له صفة الوعي التي

تمكنه من انتقاء أيون معين والسماح له بالمرور إلى داخل الخلية بينما لا يحبذ دخول أيون آخر. إذ لو جمعنا مزيداً من المعلومات عن الخواص الكيميائية والفيزيائية للأيونات المختلفة التي تحيط بالغشاء الخلوي في بيئته الطبيعية وعالجنا هذه المعلومات بشكل صحيح لاتضح لنا أن الانتقائية ليست خاصية من خصائص الغشاء بقدر ما هي خاصية متعلقة بكيمياء وفيزياء الأيونات نفسها (أنظر التفاصيل في الفصل السابع). فتوزيع شحنة الأيون على وزنه الذري الذي هو أكبر من الوزن الذري لأيون آخر له كمية الشحنة نفسها يعطي كثافة شحنة أقل؛ مما يعني جذب أغلفة مائية إليه ذات عدد أقل وبالتالي سيكون له نصف قطر مائي (تميؤ) hydrated radius أصغر، الأمر الذي يمكن هذا الأيون من العبور عبر الغشاء بيسر أكبر. هكذا إذاً، فالغشاء الخلوي لم يساهم كثيراً في صفة الانتقائية. ينطبق الأمر نفسه على نفاذية الغشاء للمواد الأخرى، فهناك مجموعة من العوامل كالشحنة والحجم الجزيئي والذائبية بالدهون تتحكم بمجموعها في إنفاذ الغشاء لمادة دون أخرى. يبنى على إنفاذ الغشاء لمواد معينة دون أخرى ظواهر حيوية عديدة، ففرق جهد الغشاء للعصبون مثلا، مبني على النفاذية التفاضلية لأيوني بوتاسيوم وصوديوم عبر الغشاء، كما أن جهد الفعل المصاحب للسيال العصبي مبني على إنفاذ الغشاء لأيونات صوديوم بدرجة كبيرة وهكذا.

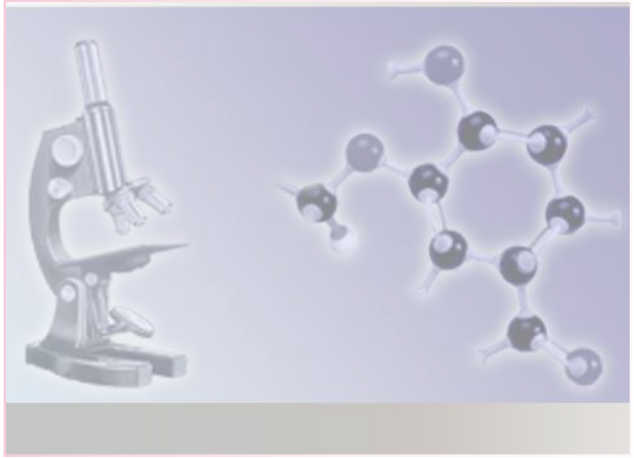
خلاصة القول فإن إلمامنا بالمزيد من المعلومات حول سلوك الجزيئات في الخلية سوف يمكننا تدريجيا من فهم جميع الظواهر الحياتية التي سوف نجد أنها منطقية جدا وتخضع للقوانين المعروفة في العلوم الطبيعية. لكن ينبغي لنا أن نضيف، أن هناك ضرورة لحدوث التكامل integration بين العديد من الظواهر الكيميائية والفيزيائية من أجل تفسير نهائي للآليات التي تتم بها العمليات الحيوية. فبدون فهم لهذا التكامل، يبدو الترابط بين الظواهر الفيزيائية والكيميائية البسيطة وبين درجة التعقيد العالية التي تبدو بها النشاطات الحيوية ضعيفا جداً أو معدوماً وهذا ما يشجع البعض على اللجوء إلى تفسيرات أخرى للنشاطات الحيوية كوجهة النظر الحيوية المشار لها أعلاه. وإذا ما فهمنا كيف يتم التكامل بين الظواهر الكيميائية والفيزيائية المختلفة فإننا نصل إلى قناعة بأن «الكل يستطيع أن ينجز أكثر من مجموع ما تستطيع الأجزاء المتفرقة أن تنجزه». يصدق هذا القول على الكائن الحي المتكامل كما يصدق على كثير من الأنظمة غير الحية كالإنسان الآلي robotأو الحاسوب، فالحاسوب مثلاً يتألف من مكونات لا يستطيع كل منها منفرداً إلا إنجاز مهمات معينة متواضعة ولكن بوضع الأجزاء معاً ووجود إمكانية تمرير المعلومات ذهاباً وإياباً بين أجزائه المختلفة يستطيع أن ينجز مهمات بالغة التعقيد.

ترابط الأحداث الفيزيوكيميائية مع بعضها لإعطاء الظواهر الحيوية

ترتبط الأحداث الفيزيوكيميائية التي تتم في الجسم مع بعضها البعض بطريقة السبب والنتيجة cause-effect. لنأخذ التمرين الرياضي كمثال لتوضيح هذه الفكرة، فالانقباض العضلي(سبب) يسبب استهلاك الطاقة بشكل ATP (نتيجة)، واستهلاك ATP (سبب) يرفع درجة حرارة العضلة والسائل خارج الخلايا والدم (نتيجة)، وارتفاع درجة حرارة الدم (سبب) ينبه خلايا مركز تنظيم درجة الحرارة في تحت المهاد فتزيد عدد سيالاتها العصبية (نتيجة)، ونشاط العصبونات هذا (سبب) يسبب إفراز العرق من الغدد العرقية (نتيجة)، وتبخر العرق من على سطح الجلد (سبب) يخفض درجة حرارة الجسم (نتيجة).

يبين المثال السابق أن الأحداث الفيزيائية والكيميائية التي تعطي الظواهر الحيوية، كظاهرة تنظيم درجة الحرارة إثر التمرين الرياضي، تترابط مع بعضها البعض ليس على هيئة سبب واحد ونتيجة واحدة بل على هيئة سلاسل سببية causal chains قد تطول أو تقصر حسب درجة تعقيد الظاهرة الحيوية قيد الدراسة وحسب رغبتنا في الإطناب بالتفصيل حيث يمكن تفكيك كل خطوة سببية إلى خطوات أصغر. وسنرى كثيراً من هذه السلاسل السببية في هذا الكتاب على هيئة مخططات بسيطة أحيانا ومعقدة أحيانا أخرى بسبب تداخل السلسلة الواحدة مع سلاسل أخرى جانبية. ويجب أن نكون شديدي الحذر عند قراءة المثال السابق، فنحن لم نقصد القول بأن التمرين الرياضي يؤدي إلى خفض درجة حرارة الجسم بل أردنا القول أن النشاط الحيوي نفسه الذي يمكن أن يؤدي إلى رفع درجة حرارة الجسم، وهو التمرين الرياضي في هذا المثال، يسبب استثارة نشاط حيوي آخر يؤدي إلى خفض درجة الحرارة لاغيا بذلك التأثير الضار الذين يمكن أن يحدث نتيجة ارتفاع حرارة الجسم بفعل التمرين الرياضي وهذا يعني ثبات تقريبي لدرجة حرارة الجسم، وهذا هو التكامل بعينه.

ما الذي يمكن استنتاجه أيضاً من هذا التوضيح؟ لقد أردنا القول بأن الهدف النهائي للعمليات الحيوية المترابطة على هيئة سلاسل سببية هو الحفاظ على حالة من الاستتباب أو الثبات الداخلي homeostasis الذي يؤدي إلى بقاء الكائن الحي. عندما ينخفض معدل جلوكوز في الدم مثلاً تستثار سلسلة من الآليات التي تؤدي إلى رفع تركيز جلوكوز الدم ليبقى ثابتاً تقريباً عند مستوى معين يسمح للخلايا بأن تستمد الطاقة وتواصل القيام بنشاطاتها من أجل إبقاء الكائن الحي على قيد الحياة. وقد يتساءل المرء أحيانا: هل تؤدي جميع العمليات الحيوية في الجسم دوما غرضا مفيدا للكائن الحي لإبقائه على قيد الحياة؟ ألم تتطور عبر مراحل تطور الكائنات الحية عمليات حيوية ضارة بمصلحة الكائن الحي؟ إن الجواب على السؤال الأخير هو بالإيجاب ولكن الانتخاب الطبيعي natural selection يُبقي دوماً الجزيئات، وبالتالي العمليات الحيوية، التي لها قيمة في البقاء ويستأصل تلك الضارة، وإذا استمرت عملية الانتخاب الطبيعي فعالة، وليس هناك من سبب لتوقفها، فإننا لن نلاحظ، في الغالب، في الكائن الحي إلا العمليات الحيوية التي تخدم غرضاً مفيداً للبقاء.



الفصل الثاني



2

الاستتباب (الثبات الداخلي) Homeostasis

- نظرة تاريخية قصيرة 5
- مفهوم الاستتباب أو الثبات الداخلي 5
- آليات التحكم بالاستتباب 5
- وقت ظهور آليات التحكم بالاستتباب 6
- أنواع آليات التحكم بالاستتباب 6
- الأشكال التي تتخذها أنظمة التحكم بالاستتباب 7

2 الفصل الثاني
الاستتباب (الثبات الداخلي) Homeostasis

في الفصل السابق، أشرنا إلى أن العمليات الحيوية المترابطة على هيئة سلاسل سببية تهدف إلى بقاء الكائن الحي وأن هذا البقاء يتحقق من خلال الحفاظ على حالة من الثبات في البيئة الداخلية. في هذا الفصل سوف نرى كيف تعمل أجهزة الجسم لتحقيق ثبات البيئة الداخلية وسندرس الآليات التي تستخدمها هذه الأجهزة للتحكم بثبات البيئة الداخلية من حيث أنواعها والأشكال التي تتخذها وزمن تطورها في الفرد.

نظرة تاريخية قصيرة

لقد كان عالم وظائف الأعضاء الفرنسي Claude Bernard هو أول من أشار إلى مفهوم الاستتباب أو الثبات الداخلي وذلك عام 1857 حيث أسماه بالفرنسية *Le milliu interieur*. وقد بلور العالم الأمريكي كانُن Cannon عام 1932 هذا المفهوم مستخدماً مصطلح الاستتباب أو الثبات الداخلي أو الثبات الذاتي للإشارة إليه.



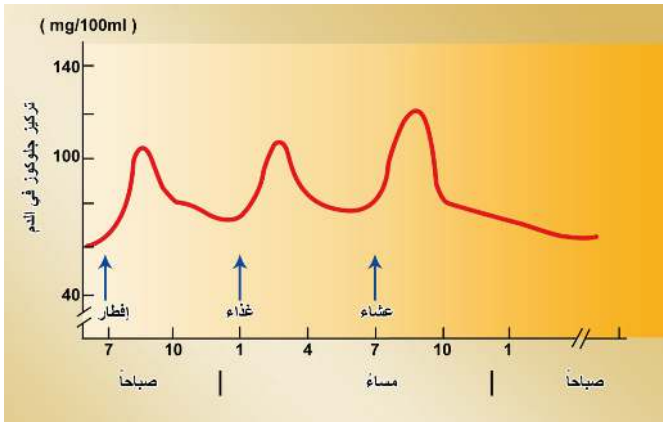
كلود بيرنارد (1813 -

مفهوم الاستتباب أو الثبات الداخلي

يعرف الاستتباب بأنه الحفاظ على مكونات البيئة الداخلية لجسم الكائن الحي ثابتة بشكل تقريبي . لكي نفهم ما يجري في الجسم بشكل كامل علينا الإشارة إلى ثلاثة عناصر مهمة وردت في هذا التعريف :

1. إن المقصود بالبيئة الداخلية للجسم هو السائل خارج الخلايا. ذلك السائل الذي يغمر جميع خلايا الجسم ومنه تستمد حاجتها من الماء والأكسجين والمواد المغذية والأملاح الضرورية وعن طريقه تصلها الهرمونات والمواد المنظمة لعملياتها الحيوية وإلى هذا السائل تقذف مخلفاتها الضارة من أمونيا وثاني أكسيد الكربون ومواد أيضية أخرى.
2. إن ثبات مكونات البيئة الداخلية هو ثبات نسبي وليس ثباتاً مطلقاً. فكل مكون من مكونات البيئة الداخلية يمكن أن يتغير ولكن مقدار هذا التغير يكون عادةً صغيراً ويقع ضمن مدى ضيق يدعى المدى الفيزيولوجي physiological range الذي يعرَّف بأنه المدى الذي يمكن أن يتغير ضمنه أحد مكونات البيئة الداخلية وتبقى حياة الكائن مع ذلك مستمرة، وإذا تغير ذلك المكون بشكل كبير يتجاوز هذا المدى الفيزيولوجي فإن الحياة تصبح مستحيلة.

ولتوضيح ذلك، خذ مثلا التذبذبات الطبيعية في مستوى السكر في الدم خلال ساعات النهار في شخص طبيعي، المبينة في الشكل 2-1. لاحظ مثلا إن مستوى جلوكوز قبل الإفطار هو حوالي 60 ملغم /100ملليتر من الدم ويرتفع بعد الإفطار مباشرةً إلى حوالي 100 ملغم /100 ملليتر. لكن آليات السيطرة على الاستتباب، المتمثلة هنا بالهرمونات، لا تعيد هذا المستوى إلى 60 ملغم /100 ملليتر الذي كان قبل الإفطار بل إلى قيمة جديدة تقع بين القيمتين



الشكل 2-1: التذبذبات الطبيعية في مستوى سكر جلوكوز في الدم بعد الوجبات.

السابقتين . هكذا، فإن حدوث تغير في أحد مكونات البيئة الداخلية هو أمر متوقع ومسموح به، لكن آليات السيطرة على الثبات الداخلي تحاول إبقاء هذا التغير ضمن أضيق مدى ممكن ومتوافق مع البقاء على قيد الحياة.

3 . إن الحفاظ على ثبات نسبي لمكونات البيئة الداخلية للجسم يتم عن طريق عمل مجموعة من العمليات الفيزيولوجية المتكاملة بشكل معقد لكنه مثالي. لأجل إنجاز هذا التكامل في العمليات الفيزيولوجية، يلجأ الجسم إلى تفعيل آليات السيطرة على الثبات الداخلي التي تشمل آليات التغذية الراجعة السلبية negative feedback mechanisms وآليات التغذية الراجعة الإيجابية positive feedback وكلاً سنوضح بالأمثلة لاحقاً في هذا الفصل.

آليات التحكم بالاستتباب

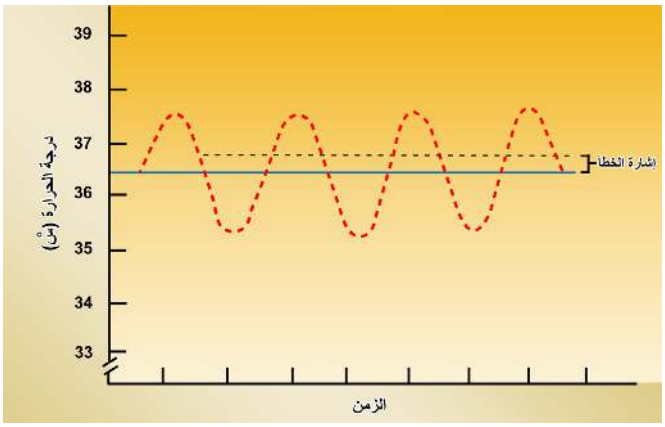
تهدف هذه الآليات إلى إبقاء أي متغير من متغيرات البيئة الداخلية، كمستوى جلوكوز الدم أو أكسجين أو الماء أو درجة الحرارة، في حالة ثبات. تتصف هذه الآليات بأنها :

أ. تحقق التوازن بين الداخل إلى الجسم input والخارج output منه في كل متغير بحيث يتساوى الخارج من الجسم دوما مع الداخل إليه . فإذا تولد في الجسم كمية كبيرة من الحرارة بسبب التمرين الرياضي مثلا فإن ما يفقده الجسم من الحرارة يجب أن يكون كبيراً أيضاً وذلك لإبقاء حالة الثبات الداخلي في درجة الحرارة. ولا يهم في هذا المجال القيم المطلقة للداخل أو الخارج بقدر ما يهم التوازن بينهما.

ب. لا تحافظ على ثبات كامل في المتغير بل تحاول إنقاص مقدار التغير إلى أقل حد ممكن، فالحفاظ على ثبات كامل قد لا يكون ممكنا خاصة عند استمرار حدوث التغير . إن عدم عودة المتغير إلى قيمته الأصلية قبل حدوث التغير يقدم فائدة بيولوجية للجسم، ذلك لأنه يشكل إشارة، تدعى إشارة الخطأ error signal، تحث آليات التحكم بالاستتباب على استمرار العمل ليبقى المتغير ثابتا نسبيا وبشكل غير متذبذب. لتوضيح هذه الميزة تصور ماذا سيحدث لو أن آليات التحكم أعادت المتغير تماماً إلى قيمته الأصلية . سوف تتوقف بعد ذلك عن العمل، وإذا استمر المنبه الذي أحدث التغير، فإن تغيراً جديداً سيطرأ. ولأن آليات التحكم لا تعمل في هذه اللحظة سوف يكون التغير في الغالب حاداً. فإذا جرى تفعيل آليات السيطرة لاحقاً فإنها ستعيد المتغير إلى قيمة الأصلية ثم تتوقف ثانية لتعاد

نفس السلسلة من الإجراءات، وهكذا فإذا نظرنا إلى سلوك المتغير سنجده عبارة عن سلسلة من التذبذبات، التي قد تكون ضارة بالجسم.

تصور مثلاً الضرر الناتج لو أن درجة حرارة الجسم تذبذبت بشكل مستمر بين 35.5°س و37.5°س بدلاً من ثباتها على درجة 36.5°س (شكل 2-2).



الشكل 2-2: أهمية إشارة الخطأ في الحفاظ على درجة حرارة الجسم ثابتة. يمثل الخط المنقط المتعرج التذبذب الحاصل في درجة الحرارة بغياب إشارة الخطأ عند حدوث ارتفاع في درجة حرارة الوسط المحيط.

ج. تعمل على إبقاء المتغير ضمن المدى الفيزيولوجي الذي أشرنا إليه أعلاه، لا عند قيمة واحدة ثابتة وهكذا نستطيع القول مثلا بأن المدى الفيزيولوجي لمعدل السكر في دم الإنسان الطبيعي يتراوح بين 90-100 مليجرام/100 مللتر بدلاً من استخدام قيمة مطلقة واحدة.

د. لا يمكنها تثبيت المتغيرات جميعها في الوقت نفسه وبالدرجة نفسها بل إن بعض المتغيرات يُثبَت وذلك على حساب متغيرات أخرى أقل أهمية. إن هذه الآليات لديها نظام من الترتيب لأهمية المتغيرات المختلفة ويجري تثبيت الأكثر أهمية منها لبقاء الكائن على حساب تلك الأقل الأهمية. فإذا كان التخلص من الماء ضرورياً لإخراج الفضلات الضارة على هيئة بول وكان الجسم في حالة من الجفاف لا تسمح له بإخراج المزيد من الماء فإن التبول يتوقف مؤقتاً حتى ولو تراكمت الفضلات الضارة لفترة من الزمن، فتثبيت كمية الماء في الجسم أكثر أهمية من تثبيت كمية الفضلات الضارة.

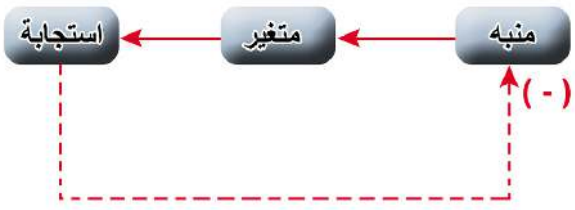
وقت ظهور آليات التحكم بالاستتباب

لاشك أن بعض آليات التحكم تبدأ بالعمل مبكرة في حياة الجنين. فالغدة النخامية، مثلاً، تبدأ بالتطور في الأسابيع الأربعة الأولى من عمر الجنين ويكتمل نضجها في حوالي 20 أسبوعاً، ومن المنطقي الافتراض بأنها تبدأ في إفراز هرموناتها التي تعتبر أدوات للتحكم بالثبات الداخلي في مراحل مبكرة. وعلى الرغم من أنه لا يزال ينقصنا الكثير من المعلومات عن زمن ظهور آليات التحكم بالثبات الداخلي في جنين الإنسان، والثدييات عموماً، إلا أن المعلومات المتوافرة تبين أن آليات التحكم تتطور بشكل تدريجي وبمعدلات تختلف من إحدى هذه الآليات إلى الأخرى. فهناك الكثير من الإنزيمات مثلاً تكون مفقودة أو غير عاملة أثناء الولادة ثم تبدأ العمل بعد ذلك. تبدأ آليات التحكم بعمل الجهازين الدوري والتنفسي، مثلاً، بالسيطرة في غضون أسبوعين بعد الولادة، ولذلك فإن الخطر على حياة الجنين يكمن في الفترة السابقة لذلك، أما آليات السيطرة في الكلية فلا تكتمل سيطرتها إلا في غضون عامين. عموماً يمكن القول بأن الانتقال من الحياة الجنينية إلى حياة بعد الولادة يتطلب تطور آليات تحكم جديدة تتناسب والظروف الجديدة ، إذ إن كثيراً من عمليات الأيض في مرحلة الجنين تمثل تكيفاً مفيداً للجنين في البيئة الجنينية. فالبيئة الجنينية، مثلاً، هي بيئة لاهوائية تقريباً لأن الجنين يستمد أكسجين من الدم الوريدي للأم حيث P_{O_2} = 40 وليس من الدم الشرياني حيث P_{O_2}=100 ولهذا فإن المسالك الأيضية اللاهوائية هي التي تسود في الجنين، كما أن هيموجلوبين الجنين لديه ألفة affinity لأكسجين أعلى من تلك الخاصة بهيموجلوبين البالغ لكي يتمكن من الإمساك بكمية كبيرة من أكسجين في هذه الظروف "اللاهوائية". هذا الوضع يساعد الجنين على تحمل نقص أكسجين بدرجة أكبر من البالغ حيث يتوقع أن يعاني الجنين مثل هذا النقص أثناء مروره في قناة الولادة الضيقة أثناء ولادته.

أنواع آليات التحكم بالاستتباب

يوجد نوعان من آليات التحكم بالاستتباب:

أ-آليات التغذية الراجعة السلبية: تعد هذه الآليات الأكثر شيوعاً في الجسم وسوف نضرب العديد من الأمثلة عليها عند دراستنا وظائف أجهزة الجسم المختلفة. في هذا النوع من الآليات، تؤدي الزيادة أو النقص في المتغير قيد الدراسة إلى استجابة تسير بالمتغير في الاتجاه المعاكس (الاتجاه السالب) لاتجاه التغير الأصلي. فانخفاض درجة حرارة الجسم مثلاً، يؤدي إلى استجابة في الجسم (انقباض العضلات أو الارتجاف) تؤدي إلى رفع درجة حرارة الجسم لاغيةً أو معادلة بذلك المنبه الأصيل ألا وهو الانخفاض في درجة الحرارة. كما أن ارتفاع معدل P_{CO_2} في الدم يؤدي إلى تعديل معدل وعمق التنفس بحيث يخرج الزائد منه مع هواء الزفير لينخفض معدل P_{CO_2} ثانية. يمكن تلخيص عمل آليات التغذية الراجعة السلبية بالشكل 2-3 أدناه حيث يبين الخط المنقط أن الاستجابة تكون بالاتجاه المعاكس للمنبه الأمر الذي يلغي

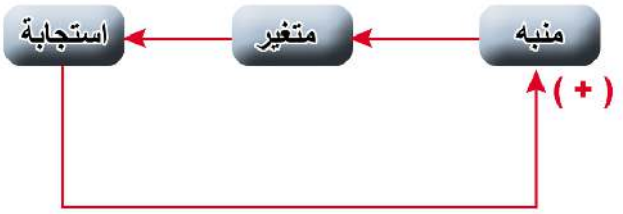


هذا المنبه أو يعادله.

الشكل 2-3: توضيح لآليات التغذية الراجعة السلبية

يجدر بالذكر أن أبسط أنواع آليات التغذية الراجعة السلبية يشبه إلى حد كبير أنظمة التشغيل والإيقاف on-off الهندسية، لكن الآليات التي تتم في الجسم عادةً ما تكون أكثر تعقيداً وذلك لتقليل التذبذب في قيمة المتغير إلى أقصى درجة ممكنة. مثل هذه الأنواع المعقدة تدعى أنظمة التغذية الراجعة السلبية النسبية proportional حيث تكون الاستجابة متناسبة مع مقدار المنبه إذ أن كل تغير صغير في قيمة المتغير المحددة سلفاً set-point يسبب حدوث استجابة متناسبة معها بحيث لا تتذبذب قيمة المتغير المحددة بشكل كبير. ومع ذلك فإن آليات التغذية السلبية هي أكثر تعقيداً حتى من هذا النوع النسبي، إذ أنها تستدعي أحياناً حدوث تعديل في قيمة المتغير المحددة زيادة أو نقصاً استجابة للدورات الليلية النهارية والدورات الفصلية والتغيرات الأيضية والمرضية وخلافه.

ب- آليات التغذية الراجعة الإيجابية: في هذه الأنظمة تؤدي الزيادة أو النقص في متغير ما إلى استجابة تكون في نفس الاتجاه الذي حدث به التغير الأصلي. فالزيادة في المتغير تؤدي إلى مزيد من الزيادة، والنقص إلى مزيد من النقص، وهكذا يبدو لنا أن هذه الآليات تنحى بالمتغير بعيداً عن حالة الثبات. ومع ذلك فإن هذه الآليات مهمة في أنها تخدم الغرض النهائي من آليات التحكم ألا وهو بقاء الكائن الحي. يلخص الشكل 2-4 أدناه ما يحدث في آليات التغذية الراجعة الإيجابية. لاحظ أن الإشارة (+) تعني أن الاستجابة تؤدي إلى المزيد من التنبيه ومزيد من التغير والاستجابة.

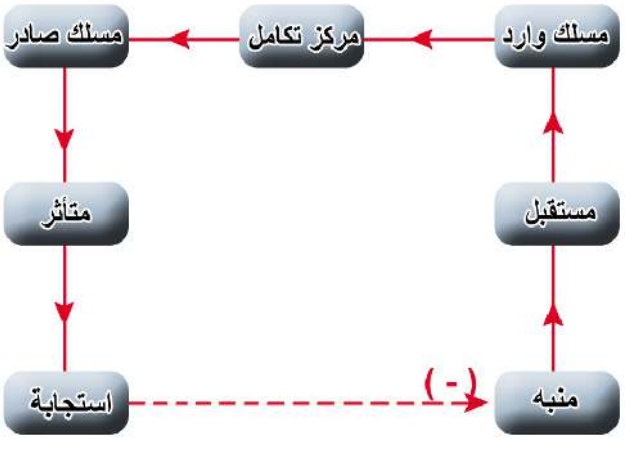


الشكل 2 - 4 : توضيح لآليات التغذية الراجعة الإيجابية

هناك أمثلة قليلة في الجسم على أنظمة التغذية الراجعة الإيجابية فهي تعمل مثلاً أثناء تنظيم ثبات الدم (تجمع الصفائح الدموية وتخثر الدم)، وأثناء حدوث جهد الفعل، وبعض الاستجابات المناعية، وتتحكم بإفراز هرمون أوكسيتوسين أثناء الطلق والولادة (أنظر الفصل الرابع عشر)، كما تعمل أثناء بعض أشكال سلوك التكاثر في الثدييات. هذه الأمثلة سوف نوسعها تفصيلاً أثناء دراستها في فصول الكتاب المختلفة، وسنبين أن إبطال عمل المنبه الأصيل الذي أحدث التغيير يعتمد على الزمن، وعلى عوامل أخرى، بدلا من اعتماده على الاستجابة.

الأشكال التي تتخذها أنظمة التحكم بالاستتباب

يتضح من المناقشة السابقة أن آليات التحكم بالثبات الداخلي تتخذ شكلاً أساسياً واحداً هو شكل المُنْعَكَس reflex (الفعل المنعكس أو القوس المنعكس reflex arc) شكل 2-5 الذي يضم عناصر متعددة تبدأ بالمنبـــــه - stim lus وتنتهي بالاستجابة response ويمتاز بأنه غير إرادي بل هو فطري إذ لا يحتاج الكائن لتعلمه تعلماً في معظم الأحوال وإن كانت بعض المنعكسات المعقدة



الشكل 2 - 5 : مخطط لمكونات المنعكس

تحتاج إلى بعض التعلم وإلى التركيز الواعي لكي تتطور بشكل مناسب.

يطلق تعبير المنبه stimulus على كل تغير محسوس في البيئة الداخلية أو الخارجية للجسم كالتغير في كمية الماء في الجسم أو في ضغط الدم وهو في العادة شكل من أشكال الطاقة. أما المستقبل receptor فيطلق على تركيب مادي في الجسم له القدرة على التحري عن المنبه وتحويل طاقته إلى شكل آخر من أشكال الطاقة تمهيدا لبثه عبر المسالك الواردة. يمكن أن تكون المستقبلات مستقبلات حسية مثل مستقبلات الضؤ في العين والخلايا الشعرية في الأذن ومستقبلات الحرارة أو الضغط في الجلد ومستقبلات الشم والتذوق في الأنف والفم، وهذه المستقبلات هي المقصودة في هذا الفصل. كما يمكن أن تكون مستقبلات كيميائية نوعية خاصة بأنواع الرسل الكيميائية التي تُنتج من قبل خلايا الجسم. تشكل المسالك الواردة afferent pathways، التي غالباً ما تكون أليافاً عصبية، الوصلات التي تنتقل عبرها الإشارة من المستقبل إلى مركز السيطرة والتكامل. أما مركز السيطرة والتكامل integration center فيستلم الرسائل الواردة لا من مستقبل واحد بل، وفي الغالب، من مستقبلات عديدة، ويقوم بتنسيق هذه الرسائل وبإعطاء إشارة تمثل محصلة لمجموع الرسائل الواصلة عبر المسالك الواردة. لهذا فإن استجابة مركز التكامل تمثل تكاملاً لعديد من المعلومات المتناثرة. تنتقل الإشارة التي يصدرها مركز التكامل إما في ألياف عصبية (على هيئة جهد فعل) أو في الدم (على هيئة هرمون أو رسول كيميائي) عبر المسالك الصادرة efferent pathways إلى المتأثر effector الذي يمكن أن يكون أي خلية في الجسم وإن كانت أفضل الأمثلة للمتأثرات هي العضلات والغدد. تشكل المتأثرات التراكيب التي تعطي الاستجابة response سواء أكانت هذه الاستجابة انقباضاً أو انبساطاً في إحدى العضلات أو إفرازاً من إحدى الغدد أو غير ذلك من الاستجابات التي سنتطرق إليها لاحقاً.

ونظراً لكون الاستجابة في معظم المنعكسات تكون باتجاه معاكس لاتجاه المنبه، لذا فإن المنعكسات تعد شكلاً من أشكال التغذية الراجعة السلبية التي تؤدي فيها الاستجابة إلى إلغاء المنبه الأصلي ومنعه من إحداث مزيد من التغير.

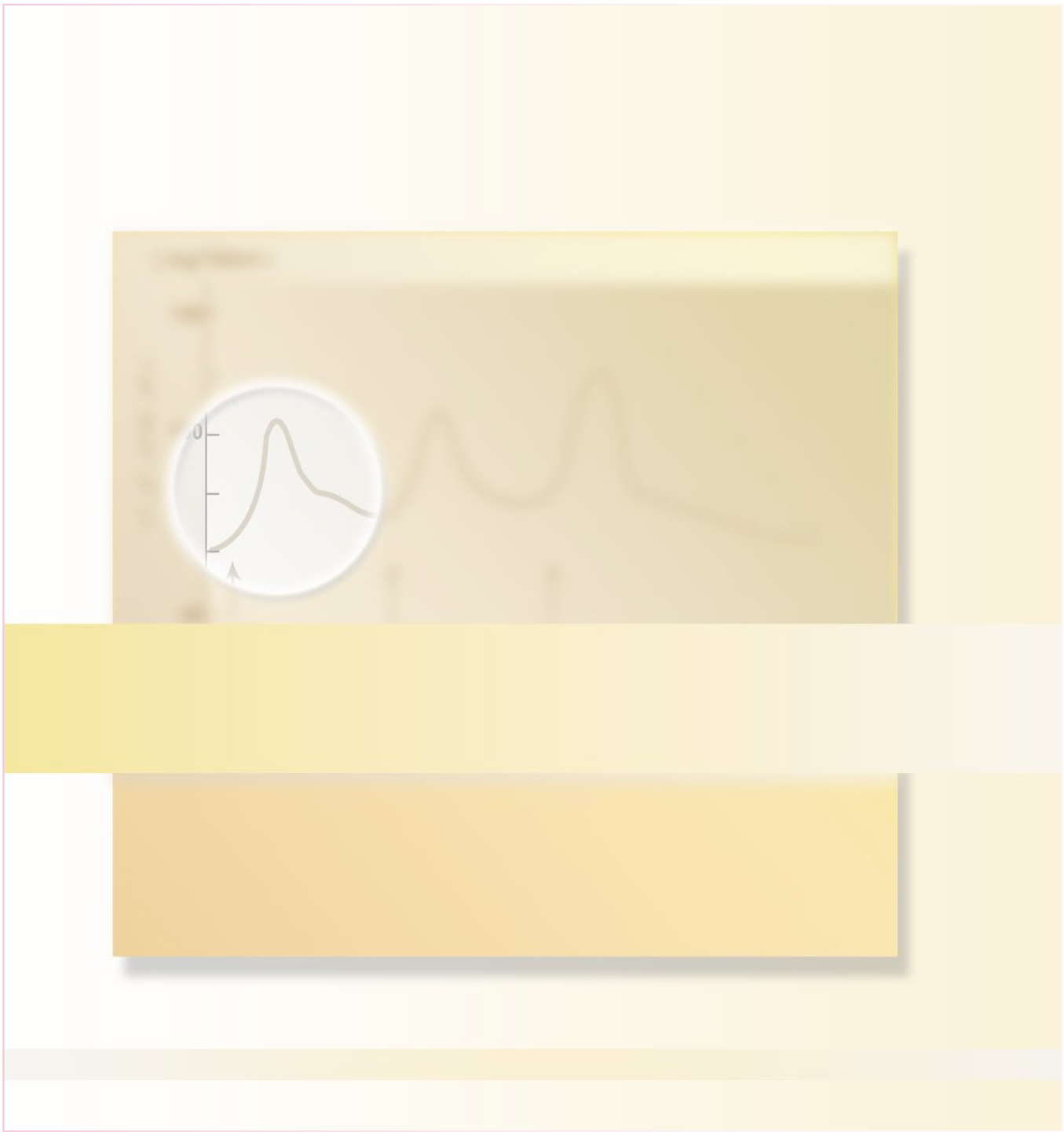
تكون المنعكسات إما منعكسات طويلة long أو محلية قصيرة local. فتنظيم درجة حرارة الجسم مثلاً يعد منعكساً طويلاً نظراً للمسافة الطويلة نسبياً التي تقطعها الإشارة بين مكان تأثير المنبه ومكان حدوث الاستجابة.

فانخفاض درجة حرارة الجو المحيط يمكن أن يؤثر على نهايات كراوس Krause endings في الجلد فينبهها لتعطي إشارة على هيئة جهد فعل خاص ينتقل عبر الأعصاب إلى مركز تحكم بدرجة الحرارة موجود في تحت المهاد يصدر جهد فعل ينتقل عبر الأعصاب الحركية الذاهبة إلى العضلات الهيكلية فتبدأ بالارتجاف (نوع من الانقباض يمثل استجابة). يؤدي الارتجاف إلى تبديد بعض الطاقة الحرارية في العضلات مما يؤدي إلى رفع درجة حرارة الدم ويلغي تأثير المنبه الأصلي. وتسلك الإشارة الناتجة عن مركز التحكم في هذا المثال مسالك صادرة أخرى بالذهاب عبر أعصاب ذاتية إلى العضلات الملساء للأوعية الدموية في الجلد فتؤدي إلى انقباضها مما يقلل من تبديد الحرارة، أو بالذهاب عبر أعصاب ذاتية إلى الغدد العرقية فتتوقف عن إفراز العرق فيقل تبديد حرارة الجسم.

أما المنعكسات المحلية فتبدأ وتنتهي في نفس الخلية أو النسيج أو العضو. فزيادة تركيز ثاني أكسيد الكربون في الدم في إحدى العضلات عند التمرين الرياضي يؤدي مثلاً إلى ارتخاء العضلات الملساء للأوعية الدموية في تلك العضلة مما يسبب تدفق المزيد من الدم لنقل أكسجين إلى العضلة ولنقل ثاني

أكسيد الكربون بعيدا عن تلك العضلة مما يقلل من تراكمه. هكذا نجد أن المنعكس بدأ في الوعاء الدموي في العضلة قيد التمرين وانتهى بذلك الوعاء الدموي. وسوف نضرب المزيد من الأمثلة على المنعكسات المحلية في فصول الكتاب اللاحقة.

قبل أن نختتم هذا الفصل نود الإشارة إلى أن مكونات الفعل المنعكس قد لا تكون بالضرورة مكونات عصبية كما جرى التعارف عليه. لنأخذ مثالاً لتوضيح ذلك. تؤدي ملامسة الدهون أو بعض الأحماض الأمينية لبطانة الإثني عشر إلى حث الخلايا الغدية المخاطية على إفراز هرمون كوليسستوكاينين CCK الذي ينتقل في الدم ليصل إلى كيس الصفراء فيقوم بإفراغ محتوياته من أملاح الصفراء التي تساعد في هضم الدهون. فمركز التكامل في هذا المثال هو الخلايا الغدية في مخاطية الأمعاء الدقيقة والإشارة هنا ليست عصبية (جهد فعل مثلاً) بل هي هرمون مفرز والمسالك الصادرة ليست أليافا عصبية بل هي الدم أما المسالك الواردة في هذا المثال فليست معروفة على وجه التحديد إذ لا يعرف بدقة كيف تنتقل الإشارة من الخلايا الطلائية التي تلامسها الدهون إلى الخلايا الغدية المجاورة لها والمفرزة للهرمون.



الفصل الثالث



3

تركيب وفسيولوجيا الخلية

Cell Structure and Physiology

- تمايز الخلايا.....10
- تركيب الخلية.....10
- الغشاء الخلوي.....10
- تركيب الغشاء البلازمي.....11
- نموذج الدهون ثنائي الطبقة.....11
- نموذج الدهون والبروتينات.....11
- نموذج الفسيفساء السائل.....12
- حركة جزيئات الدهون المفسفرة.....13
- دور غشاء الخلية في عمليات النقل 15
- تركيب وعمل مضخة صوديوم-بوتاسيوم 17
- نمو الخلية وانقسامها 28
- السيطرة على انقسام الخلية 30

تتركب أجسام الكائنات جميعها من خلايا، لذا فإن الخلية تعد وحدة البناء للكائن الحي. أول من شاهد الخلايا العالم الإنجليزي روبرت هوك Hooke عام 1650، لكن تطور دراسة الخلايا كان بطيئًا مع ذلك. فبعد حوالي قرنين من الزمن، أي عام 1850، جاء العالمان الألمانيان شلايدن وشفان Schleiden & Schwann بنظرية الخلية cell doctrine التي تقول بأن أجسام الكائنات الحية جميعها مؤلفة من خلايا ومن مكونات هذه الخلايا، ثم جاء لاحقا العالم الألماني أدولف فيرشو Virchow وأضاف بأن الخلية لا تنتج إلا من خلية موجودة سابقا، مخالفا بذلك نظرية الخلق التلقائي spontaneous generation التي كانت سائدة حتى ذلك الوقت. وبسبب تطور صناعة المجاهر بشكل خاص، وتطور تقنيات دراسة الخلايا بشكلٍ عام، أصبح بالامكان دراسة التراكيب الدقيقة للخلايا وفهم وظائفها وطرق تكاثرها، كما أصبح ممكنا ربط نشاطات الخلايا بنشاطات الكائن الحي المتكامل بحيث أصبحنا نعرف الحقائق العامة الآتية عن الخلية:

أ. أن الخلية هي الوحدة البنائية لأجسام الكائنات الحية.

ب. أن نشاط الكائن الحي ينتج من النشاطات المفردة والمجتمعة للخلايا أي أن الخلية هي وحدة الوظيفة للكائن الحي.

ج. أن النشاطات البيوكيميائية للخلية تنتج من مجموع نشاطات التراكيب المكونة للخلية (عضيات الخلية).

د. أن الخلايا تنتج من خلايا سابقة لها بعملية الانقسام.

في الإنسان، نجد أن الجسم يتكون من عدد من الخلايا يتراوح بين 50-60 تريليون* خلية، وهذه الخلايا العديدة تنشأ من خلية واحدة هي البيضة المخصبة التي تنقسم انقسامات عديدة لتعطي خلايا تكون في البداية غير متمايزة، ثم تتمايز لاحقا ليصبح بعضها خلايا عصبية وأخرى عضلية وثالثة غدية وهكذا. وحيث أن خلايا الجسم جميعها تنشأ من خلية واحدة بالانقسام المتساوي فإنها تحمل حتما العدد من الكروموسومات نفسه، كما تحمل حتما المورثات نفسها، فما الذي يجعل بعض الخلايا يتخصص للقيام بوظيفة دون غيرها؟ بعبارة أخرى، ما الذي يجعل خلية الكبد تقوم بوظائف معينة لا تقوم بها الخلية العصبية مثلا، وهذه الأخيرة تقوم بوظائف لا تقوم بها الخلايا العضلية؟

تمايز الخلايا Cell Differentiation

تتعرض الخلايا في مناطق الجنين المختلفة إلى مواد كيميائية متباينة، إذ لا تتعرض الخلايا جميعها للتركيز نفسه من أكسجين وثاني أكسيد الكربون والمواد الغذائية والإشارات الهرمونية. تعتبر هذه العوامل إشارات كيميائية أولية لإحداث بعض التمايز في الخلايا، لكن ما إن يستمر التطور الجنيني فإن بعض الخلايا تفرز اشارات كيميائية إلى الخلايا المجاورة لها مثبطةً (أو مشجعةً) جينات معينة في هذه الخلايا، وهكذا فإن بعض الجينات تنشط في خلايا معينة ولاتنشط في خلايا أخرى لم تصلها تلك المواد الكيميائية. ففي خلايا بيتا(β) البنكرياسية وحدها ينشط الجين الذي يسبب بناء إنسولين وهذا يجعل هذه الخلايا البنكرياسية تقوم بهذه الوظيفة دون غيرها، وفي الخلايا العضلية وحدها تنشط الجينات التي تبني ميوسين وآكتين بكميات كبيرة مما يملأ سيتوبلازم هذه الخلايا بالخيوط المنقبضة التي تعطي الخلية شكلا معينا وتتيح بها وظيفة الانقباض دون غيرها. هكذا فإن التمايز في نشاط الجينات يؤدي إلى تمايز تركيبي أولاً يعقبه تمايز وظيفي، فخلايا العضلات مملؤة بالخيوط السميكة والرفيعة والخلايا الغدية ذات محتوى عال من جهاز جولجي والخلايا الأكولة غنية بالأجسام المحللة.

تركيب الخلية Cell Structure

يوجد نوعان رئيسيان من الخلايا في أشكال الحياة على الأرض: 1) خلايا بدائية النُوى prokaryotic cells كخلايا البكتيريا، وهذه تمتاز بأن المادة الوراثية لها تكون حرة أو سائبة في السيتوبلازم فلا تحاط بغلاف نووي. يكون سيتوبلازم هذه الخلايا فقيراً بالعضيات، وحجم الخلايا صغير إذ يتراوح بين 1-10 ميكرومتر، 2) خلايا حقيقية النُوى eukaryotic cells وتضم خلايا بقية الكائنات الحية الأخرى بما فيها الإنسان. تمتاز هذه الخلايا بأن المادة الوراثية لها محتواة داخل نواة محاطة بغلاف نووي كما أن السيتوبلازم غني بالعضيات التي يحاط معظمها بأغشية ذات تركيب مشابه لغشاء الخلية البلازمي. يتفاوت حجم الخلايا حقيقية النوى تفاوتاً كبيراً، ففي الإنسان يتراوح بين 2 ميكرومتر إلى المتر كما هو الحال في الخلايا العصبية ذات المحاور الطويلة.

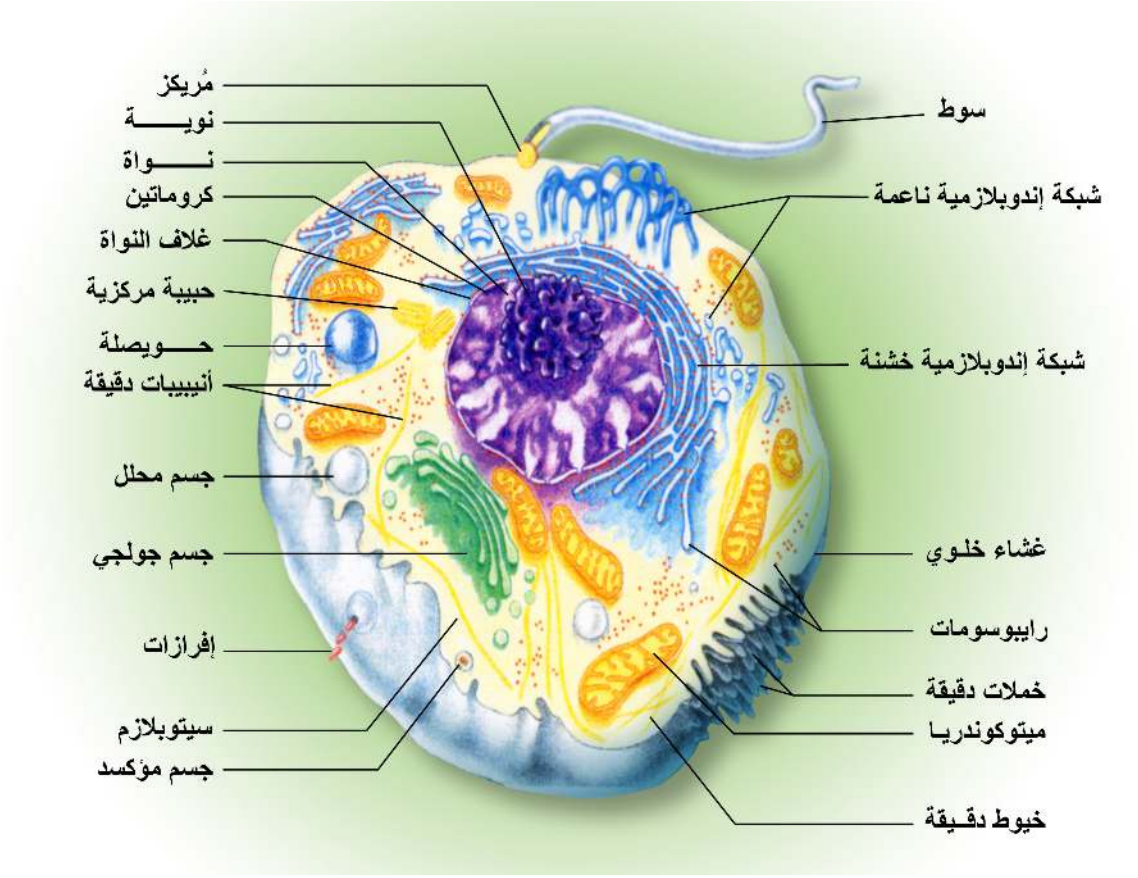
تتركب الخلية حقيقية النوى من ثلاثة أجزاء (شكل 3-1):

1) غشاء الخلية cell membrane الذي يشكل حاجزاً ينظم تدفق المواد من وإلى الخلية، 2) السيتوبلازم cytoplasm ويشكل المصنع الذي تنجز فيه نشاطات الخلية، ويحتوي على الكثير من العضيات التي تؤدي كل منها وظيفة محددة للخلية ويعتبر نشاط الخلية مجموعا للنشاطات الكيميائية الحيوية التي تقوم بها هذه العضيات. ومن العضيات: ميتوكوندريا، الشبكة الإندوبلازمية، جهاز جولجي، الأجسام المحللة، رايبوسومات، الأجسام المؤكسدة، مكونات الهيكل الخلوي (الأنيبيبات الدقيقة والخيوط الدقيقة)، الجسيمات المركزية والأسواط والأهداب، 3) النواة nucleus وتشكل بنك المعلومات الذي تحفظ فيه المادة الوراثية التي تستخرج منها نسخ بشكل متكرر لاستخدامها كقوالب لبناء بروتينات الخلية.

الغشاء الخلوي Cell membrane

يشكل الغشاء الخلوي الحاجز الذي يجب أن يمر عبره الماء والمواد المختلفة من وإلى الخلية وهو لهذا يحمي الخلية من التغيرات التي تطرأ في البيئة الداخلية للجسم (أي في السائل خارج الخلايا). كما أنه يحدد نوع محتويات الخلية ويحافظ على التركيز الأمثل لهذه المحتويات ضمن الحدود الفيزيولوجية المقبولة. من جانب آخر، فإن غشاء الخلية يحافظ على حجم ثابت للخلية عن طريق تحديد كمية الماء التي تدخل أو تخرج من الخلية. كذلك ينظم الغشاء البلازمي تدفق المواد المستخدمة في أيض الخلية مثل O_2، CO_2، جلوكوز، الأحماض الأمينية، الهرمونات ...الخ. من جانب آخر سوف نرى أن كثيرا من العمليات الحيوية يرتبط انجازها بصورة أو بأخرى بالغشاء البلازمي وبالأغشية البلازمية

* تريليون = 10^{12}



الشكل3-1: نموذج الخلية الحيوانية.

الأخرى في الخلية ابتداء من عمليات استقبال الرسل الكيميائية ومرورا بالتعامل مع الخلايا السرطانية وبالتفاعلات المناعية وانقسام الخلية، وانتهاء باستخراج الطاقة من المواد الغذائية والحركة الخلوية وتحديد شكل الخلية.

تركيب الغشاء البلازمي:

حيث أن غشاء الخلية يتراوح سمكه بين 4 - 7 نانومترات، لذا فإن المجاهر في مطلع القرن العشرين لم يكن لديها قوة فصل كافية لرؤية غشاء الخلية وإتاحة المجال لمعرفة تركيبه. بقي الأمر كذلك لفترة طويلة إذ لم يكن ممكنا رؤية الغشاء البلازمي بدرجة تسمح بوضع نظرية حول تركيبه. بعد أن تطورت صناعة المجاهر الإلكترونية بشكل كاف، تمكن روبرتسون Robertson عام 1964 من وضع مفهوم الوحدة الغشائية unit membrane إذ شاهد الغشاء البلازمي مكونا من ثلاث طبقات: إثنتان داكنتان وثالثة بينهما فاتحة اللون. وبسبب هذه العقبات أمام رؤية غشاء الخلية بواسطة المجاهر، فإن النماذج التي حاولت تفسير تركيب الغشاء، والتي ظهرت في مطلع القرن العشرين، اعتمدت على تحليل نتائج الدراسات الكيميائية لمكونات الغشاء. سوف نستعرض فيما يلي أهم النماذج التي وضعت بناء على تلك الدراسات الكيميائية:

أ – نموذج الدهون ثنائي الطبقة Bilipid layer model

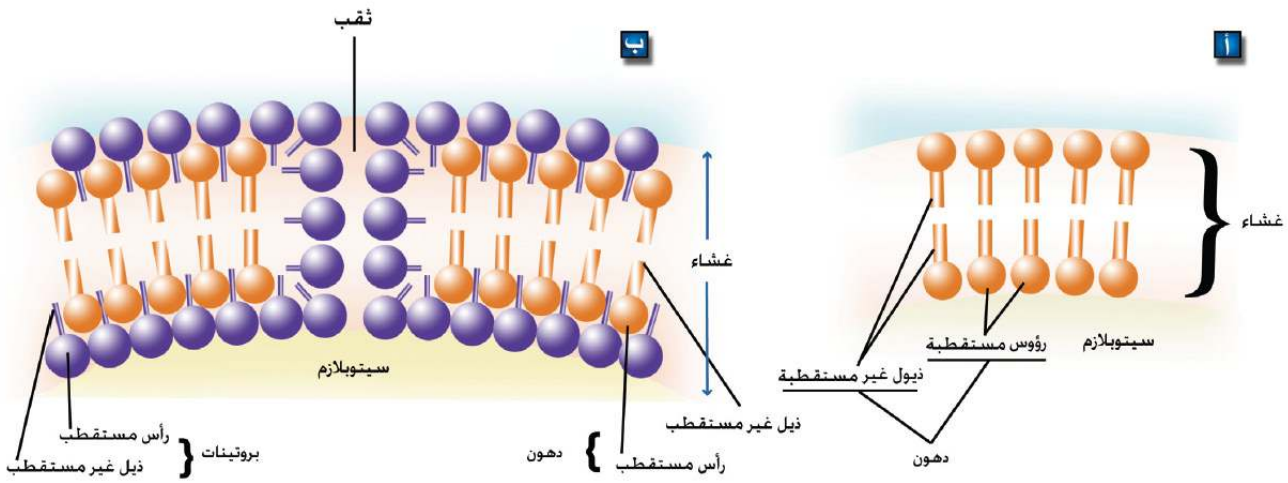
بني هذا النموذج في الأصل اعتمادا على الإستنتاجات التي حصل عليها أوفرتون Overton عام 1901 والتي أفادت بأن الغشاء مكون في معظمه من الدهون، فقد درس أوفرتون قدرة حوالي 500 مادة مختلفة على العبور خلال غشاء الخلية، فوجد بشكل عام، أن المواد الذائبة بالدهون تمر بسرعة أكبر عبر الغشاء من تلك الذائبة بالماء، مما يشير الى طبيعة الغشاء الدهنية.

وضع النموذج الدهني ثنائي الطبقة جورتر وجرندل Gorter & Grendel عام 1925 بناء على دراسات على أغشية خلايا الدم الحمراء، فقد استخلصا بطريقة كيميائية الدهون في هذا الغشاء وأعادا ترتيبها على هيئة طبقة واحدة من الجزيئات الدهنية المتراصة وحسبا مساحة هذه الطبقة وقارناها مع مساحة سطح الخلايا الدموية الحمراء التي استخرجت منها هذه الدهون، فوجدا أن مساحة الطبقة الدهنية تكفي لتغطية الخلايا مرتين تقريباً، مما يشير الى أن الغشاء الخلوي لكل خلية مكون من طبقتين من الدهون (شكل 3-2أ). ومع الإقرار بوجود الكثير من الأخطاء في تجارب هذين العالمين فسوف نرى أن الإستنتاج الذي توصلا إليه بقي صحيحاً وثابتاً لدرجة كبيرة حتى الآن، اذ أن بعض الأخطاء ألغى بعضها الآخر.

على الرغم من أن النموذج الدهني ثنائي الطبقة يفسر كثيرا من خواص النفاذية للغشاء بشكل مرضٍ، إلا أنه لم يفسر سبب انخفاض قوة التوتر السطحي للأغشية عموماً، فالطبقات الدهنية كقطرات الزيت مثلاً توترها السطحي عالٍ ويتراوح بين 1 - 10 داين/سم (الداين هو القوة اللازمة لتسريع كتلة مقدارها غرام واحد بمقدار سم واحد/ث)، بينما قياسات التوتر السطحي لأغشية الخلايا الحمراء التي أجراها كول Cole عام 1932، ولأغشية خلايا أخرى، أشارت الى قوة توتر سطحي أقل بكثير (0.03-10 داين/سم). كما أن النموذج الدهني لا يفسر كيفية عبور المواد المشحونة ولا يفسر طبيعة القوى التي تعطي هذا الغشاء ثباتا كافيا. لكل هذه الأسباب، فقد وضع العالمان ديفسون ودانيالي Davson & Danielli عام 1935 نموذج الدهون والبروتينات.

ب – نموذج الدهون والبروتينات Lipid– protein model

يقترح هذا النموذج أن الغشاء يتكون من طبقتين من الدهون محصورتين



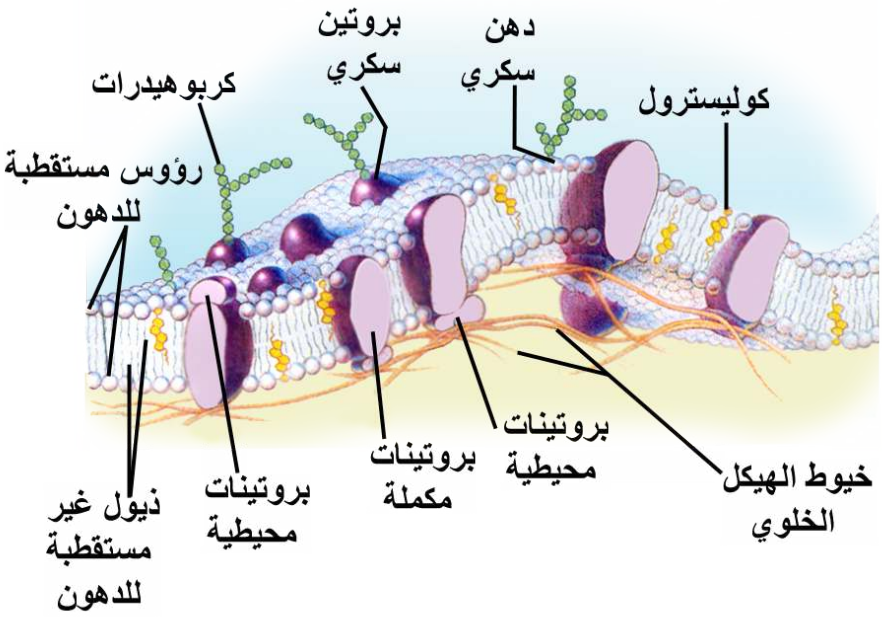
الشكل 3-2: نماذج غشاء الخلية: أ) نموذج الدهون ثنائي الطبقة؛ ب) نموذج الدهون والبروتينات.

بين طبقتين من البروتينات الملتصقة التصاقاً على طبقتي الدهون (شكل 3-2ب). تترتب كل طبقة دهنية بحيث تكون المجموعات المحبة للماء مواجهة للوسط المائي سواء أكان السائل خارج الخلية أم السائل داخل الخلية. كما يقترح النموذج وجود ثقوب مبطنة بالبروتينات المحبة للماء لكي تسمح بمرور المواد المحبة للماء والجزيئات المشحونة.

على الرغم من أن هذا النموذج يفسر بعض خواص النفاذية للغشاء وخواص التوتر السطحي إلا أنه يتطلب ثباتاً في النسبة التركيبية للدهون والبروتينات وهذا يتناقض مع القناعة النظرية بأن الوظائف المختلفة للأغشية تتطلب تركيبا مختلفا بعض الشيء لكل غشاء، كما ويتناقض فعلاً مع الدراسات التجريبية التي أشارت إلى أن نسبة البروتينات إلى الدهون في الأغشية المختلفة ليست ثابتة بل تتغير بشكل كبير، فبينما هي في غمد ميلين (غشاء دهني بروتيني يحيط بمحور العصبون ويعطيه خصائص العازلية الكهربائية) 0.43 (بروتين/دهون)، نجدها في أغشية الخلايا الحمراء 2.5، وفي أغشية بعض البكتيريا العصوية هي 5.4. كذلك فإن النموذج الدهني البروتيني لايعتبر ثابتاً من ناحية ثرموديناميكية.

ج – نموذج الفسيفساء السائل Fluid –Mosaic model

لقد دفعت العيوب المشار لها في الفقرة السابقة إلى اقتراح نموذج بديل لنموذج الدهون والبروتينات وضعه العالمان سنجر ونيكلسون Singer & Nicolson عام 1972. يقترح النموذج الجديد (شكل 3-3)، الأكثر قبولاً حتى الآن والذي تدعمه الأدلة التجريبية، بأن الغشاء هو تركيب سائل ديناميكي مؤلف من طبقتين من الدهون تتجه المجموعات القطبية لجزيئاتها نحو الخارج وتتقابل "الذيول" الكارهة للماء لها عند وسط الغشاء مشكلة منطقة كارهة للماء. تخترق البروتينات الكروية هاتين الطبقتين الدهنيتين إما اختراقاً كاملاً لتبرز أجزاؤها المحبة للماء في الوسطين المائيين الخارجي والداخلي، وإما اختراقاً جزئياً في الوريقة الخارجية أو في الوريقة الداخلية للغشاء. كما تلتصق بعض البروتينات التصاقا إلى السطح الداخلي للغشاء. وبسبب بروز الأجزاء المحبة للماء من البروتينات على السطح الخارجي للغشاء فإنها تبدو للناظر إلى سطح الغشاء كأنها جبال جليدية في المحيط حيث تعطي الغشاء منظراً فسيفسائياً مبقعاً mosaic. يضم الغشاء كذلك كربوهيدرات



الشكل3-3: نموذج الفسيفساء السائل لغشاء الخلية.

على شكل بروتينات سكرية ودهون سكرية تبرز على السطح الخارجي للغشاء وتعطي الغشاء نوعيته المميزة له. وسنناقش في البنود الآتية خصائص وأنواع كل من المكونات الثلاث لغشاء الخلية حسب نموذج الفسيفساء السائل.

1- دهون الغشاء Membrane lipids: تشكل الدهون بشكل مثالي حوالي 50 %من كتلة غشاء الخلية. هذه النسبة تتغير من غشاء لآخر إذ تتراوح بين 82 % في حالة غمد الميلين إلى حوالي 34 % في أغشية الميتوكوندريا. تناط بالدهون وظيفة منع نفاذ المواد الذائبة بالماء من وإلى الخلية، وإمرار المواد الذائبة بالدهون، كما تشكل بعض الدهون مستقبلات للرسل الكيميائية مثل gangliosides وهي دهون سكرية تعد مواقع ارتباط، وربما تحطيم، لبعض السموم البكتيرية القوية مثل تيتانوس وكوليرا والبتيولية botulinum كما يشكل بعضها الآخر مواد مولدة للضد. تضم دهون الغشاء ثلاثة أنواع هي الدهون المفسفرة وكوليسترول والدهون السكرية حيث النوع الأخير أقلها تواجداً، إذ لا يشكل سوى 10 % من جزيئات الدهون في الوريقة الخارجية للغشاء ولا يوجد في الوريقة الداخلية اطلاقاً.

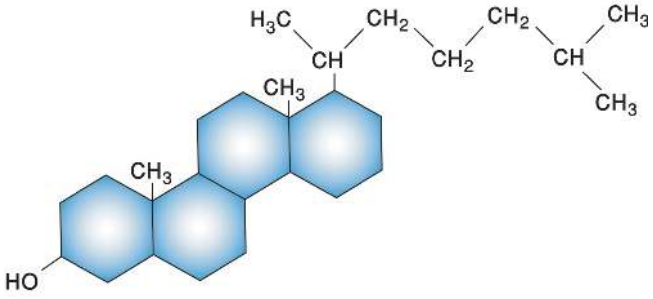
فالدهون المفسفرة phospholipids تضم مركبات مثل phosphatidylcholine، phosphatidylethanolamine، phosphatidylserine، phosphatidylinositol، sphingomyelin وجميع هذه المركبات، باستثناء الأخير، تبنى على هيكل من الجليسرول وتضم مجموعات فوسفات تحمل شحنة سالبة ويرتبط بها قواعد أو أحماض أمينية أو مشتقاتها مثل choline، serine تحمل شحنة موجبة أو سالبة أو كلتيهما. تشكل مجموعة فوسفات وما يرتبط بها الجزء العاشق للماء hydrophilic (المستقطب) للدهون المفسفرة بينما تشكل الأحماض الدهنية المرتبطة بجليسرول، والتي تضم 14- 24 ذرة كربون، الجزء الكاره للماء hydrophobic. إن تركيب الدهون المفسفرة يجعلها مزدوجة الاتجاه ويجعلها تترتب عند وضعها في محلول مائي بحيث تتجمع الأجزاء الكارهة للماء (السلاسل الهيدروكربونية للأحماض الدهنية) مع بعضها البعض لتختفي عن الوسط المائي. وعادة ما يتخذ هذا الترتيب صورة قطرات كروية micelles أو صورة طبقات ثنائية bilayers تتقابل فيها الأجزاء الكارهة للماء من الطبقتين. وعندما تكون كمية الدهون المفسفرة الموجودة في الوسط المائي كبيرة فإن الشكل المفضل الذي تتخذه عادة هو الطبقات الثنائية (أي كما في الأغشية الخلوية) إذ أن شكل القطرات الكروية يكون صغير الحجم ولا يتيح المجال إلا لعدد محدود من الجزيئات بأن تشكل كرة بينما يمكن أن تمتد الطبقة الثنائية وتتسع طالما كانت هناك دهون متوافرة، كما يمكن أن يطبق أحد طرفيها في النهاية على الآخر ليحمي بشكل كامل الأجزاء الكارهة للماء من أن يصلها الماء. إن خاصية إطباق أحد طرفي الطبقة الثنائية على الآخر مهمة للغشاء المتكون كما هي مهمة لسلامة الخلية التي يحيط بها هذا الغشاء لأنها تحد من دخول المواد إلى الخلية ولأنها، وهذا أكثر أهمية، تتيح مجالاً لتجديد الغشاء وإعادة التحامه إذا ما تمزق لسبب أو لآخر.

حركة جزيئات الدهون المفسفرة

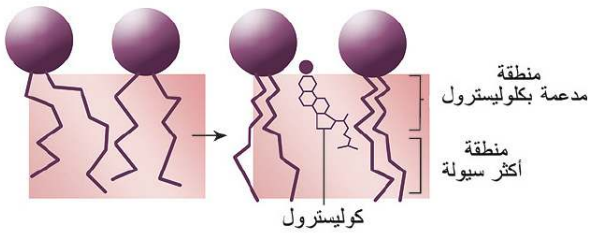
إن ترتيب جزيئات الدهون المفسفرة الذي أشرنا له في الفقرة السابقة يحدث بشكل تلقائي عندما توضع الدهون المفسفرة في وسط مائي وهو لا يحتاج إلى إنشاء روابط كيميائية قوية بين جزيئات الدهون المتجاورة. لهذا السبب فإن جزيء الدهن المفسفر الواحد لديه بعض الحرية ليتحرك أولاً حول محوره وليقوم بالانثناء خاصة في السلاسل الهيدروكربونية ذات الروابط المزدوجة، وثانيا، ليتبادل الأماكن مع الجزيئات المجاورة. هذه الحركة الأخيرة، تدعى الحركة الجانبية lateral movement، تتم بمعدل عال، 2×10^6 مرة في الثانية، ومعنى ذلك أن الجزيء يستطيع أن ينتقل في ثانية واحدة من الغشاء في أحد قطبي خلية بكتيرية طولها 2 ميكرون إلى الغشاء في القطب الآخر!. هناك نوع ثالث من حركة جزيئات الدهون المفسفرة يدعى الحركة الإنقلابية flip-flop، إذ أن بعض الجزيئات الموجودة في الطبقة الخارجية للغشاء مثلاً قد تنتقل إلى الطبقة الداخلية أو بالعكس. ونظراً لأن هذه الحركة الإنقلابية مُكْلفة من ناحية ثرموديناميكية (إذ على الرأس العاشق للماء أن يعبر خلال الطبقات الكارهة للماء)، لذا فإن معدل هذه الحركة هو أبطأ بكثير من نوعي الحركة السابقين. يؤكد هذا الأمر، وجود نوع من عدم التناظر asymmetry في أنواع الدهون الموجودة في بعض الأغشية، ففي غشاء خلية الدم الحمراء يتركز sphingomyelin ، phosphatidylcholine في الوريقة الخارجية للغشاء بشكل كبير، بينما يتركز phosphatidylserine، phosphatidylethanolamine بشكل كبير في الوريقة الداخلية.

تكمن أهمية حركة الدهون المفسفرة في أنها تعطي الغشاء قواما يشبه قوام السائل اللزج (كقوام قطرة الزيت) بدلاً من أن يكون ذا تركيب صلب متبلور. إن هذه السيولة في القوام مهمة لأداء بروتينات الغشاء لوظائفها المتعلقة بنقل المواد من وإلى الخلية.

أما كوليسترول cholesterol فيوجد بنسبة كبيرة في دهون الغشاء تصل إلى حوالي 50 % أي أنه بين كل جزيئين من الدهون المفسفرة قد يتواجد جزيء من كوليسترول. يترتب كوليسترول في الغشاء بطريقة تشبه ترتيب الدهون المفسفرة إذ أنه هو الآخر مزدوج الاتجاه، فهناك مجموعة OH موجودة على ذرة الكربون رقم 3 لكوليسترول تشكل الطرف المستقطب للجزيء بينما يشكل الهيكل الحلقي المتداخل والسلسلة الهيدروكربونية الجانبية (شكل 3-4) الطرف الكاره للماء. يعد كوليسترول مهما في تركيب الغشاء الخلوي لسببين: 1) فالتركيب الحلقي الصلب له يعطي دعامة للسلاسل الهيدروكربونية المجاورة الخاصة بالأحماض الدهنية للدهون المفسفرة ولهذا فإنه يساهم في تثبيت الطبقة الدهنية خاصة في ذلك الجزء من الطبقة الذي يقع فيه الهيكل الحلقي، 2) كما يساهم كوليسترول في الحفاظ على سيولة الطبقة الدهنية إذ أن مجموعته الجانبية تتداخل بين ذيول الأحماض الدهنية وتمنع التصاقها ببعضها البعض بسبب قوى جذب فاندرفال فتبقى حرة قابلة للانثناء (شكل 3-5).



الشكل 3-4: التركيب الكيميائي لكوليسترول.



الشكل 3-5 : دور كوليسترول في تقرير خصائص غشاء الخلية.

2) بروتينات الغشاء Membrane proteins: تعزى لبروتينات الغشاء معظم خصائص الأغشية الخلوية وتناط بها الوظائف الآتية:

أ) تشكل البروتينات الجزيئات الناقلة التي تمكن المواد المستقطبة والمواد غير الذائبة بالدهون من عبور الغشاء. مثل هذه الجزيئات الناقلة قد تشكل قنوات أيونية تقوم بنقل أيونات صوديوم وبوتاسيوم وكالسيوم وأيونات أخرى، وقد تشكل نواقل أخرى مسؤولة عن الانتشار الميسر أو عن النقل النشط كما في مضخة صوديوم- بوتاسيوم.

ب) تحدد البروتينات شكل وتركيب الغشاء الخلوي بل والخلية نفسها، وذلك من خلال اتصالها بما يقع داخل الغشاء من أنيبيبات دقيقة وخيوط دقيقة. إن شكل الخلية له علاقة كبيرة بقدرتها على القيام بوظائفها، فمثلا يصعب تصور قيام خلية الدم الحمراء بوظائفها بشكل مثالي لو اتخذت شكلاً غير شكل قرص مقعر الوجهين، وهذا الشكل ينتج من ارتباط شبكة من البروتينات الليفية والكروية ببروتين غشائي يدعى سبكترين spectrin يبرز من السطح الداخلي للغشاء.

ج) تشكل البروتينات، وخاصة البروتينات السكرية، مستقبلات الرسل الكيميائية سواء أكانت هذه الرسل نواقل عصبية أم هرمونات، مما يشكل الخطوة الأولى في عملية تحويل الإشارات إلى استجابات.

د) تشكل البروتينات، خاصة البروتينات السكرية، العوامل المحددة لنوعية specificity الخلية المسؤولة عن قدرة الخلايا المناعية على تمييز الذات عن غير الذات، أي تمييز خلايا الجسم السليمة عن الخلايا الغريبة والسرطانية.

هـ) تقوم البروتينات الغشائية بوظائف أنزيمية، ففي مضخة صوديوم بوتاسيوم يقوم البروتين بتحليل ATP كجزء من نشاطه ليعطي الطاقة اللازمة لعمل المضخة، وفي طلائية الأمعاء تتعلق الأنزيمات المحللة للسكريات الثنائية والببتيدات القصيرة بالغشاء المحاذي لتجويف الأمعاء وتقوم بهضم موادها الحليلة كخطوة أولى لامتصاصها، وفي الخلايا الحويصلية للغدة الدرقية يتعلق أنزيم thyroid peroxidase بالغشاء الخلوي ويقوم هناك باضافة اليود للبروتين الدرقي الكروي الذي يعطي لاحقا هرمونات الدرقية.

يوجد نوعان من البروتينات الغشائية:

1) بروتينات داخلية Intrinsic proteins

وتدعى أيضاً بروتينات مكملة integral وهي تشكل حوالي 70 % من مجموع بروتينات الغشاء وغالباً ما تعبر الطبقتين الدهنيتين بشكل كامل وربما عدة مرات لتبرز بعض أجزائها (الأجزاء العاشقة للماء) على السطحين الداخلي والخارجي للغشاء المحاطين بالوسط المائي بينما تتراكم أجزاء البروتين الكارهة للماء في منتصف الطبقتين الدهنيتين. تتخذ البروتينات الداخلية غالبا شكل حلزون ألفا (α)، ففي داخل الحلزون الواقع ضمن طبقتي الدهون تختبيء المجموعات الجانبية الأيونية والمستقطبة للأحماض الأمينية بعيداً عن الدهون وعلى السطح الخارجي له تنتشر المجموعات الجانبية غير المستقطبة والمحبة للدهون. أما جزء الحلزون الواقع في الوسط المائي على السطح الخارجي أو الداخلي للغشاء فتتخذ المجموعات الجانبية مواقع عكس تلك التي احتلتها في جزء الحلزون الواقع ضمن طبقتي الدهون (أي المجموعات العاشقة للماء والمستقطبة على السطح والمجموعات الكارهة للماء والمحبة للدهون في الداخل). يجدر بالذكر أن بعض البروتينات الداخلية لا تعبر الغشاء تماماً أي من جانب إلى آخر بل تكتفي بعبور الوريقة الخارجية أو الداخلية للغشاء وهذه البروتينات غالبا ما تشكل مستقبلات للرسل الكيميائية، ولذا فيتوقع أن تكون من البروتينات السكرية.

تبدي البروتينات الداخلية درجة واسعة من الحركة تماماً كما هو حال دهون الغشاء، فالبروتينات الداخلية تدور حول محورها العمودي على مستوى الغشاء كما تبدي درجة من الانثناء والتلوي وهذا يساعدها في اتمام وظائف النقل واستقبال الرسل الكيميائية ويساعدها في ذلك سيولة طبقتي الدهون. كذلك، تتحرك البروتينات الداخلية حركة جانبية قد يصل معدلها معدلاً مماثلاً لحركة الدهون، وقد أثبت وجود هذه الحركة بتعليم جزيئات البروتينات وملاحظة انتشارها عند اندماج خلية معلمة بروتيناتها مع أخرى ذات بروتينات غير معلمة. أما الحركة الانقلابية للبروتينات فيبدو أنها معدومة تماماً أو نادرة وذلك بسبب كبر حجم البروتينات ووجود السكريات على سطح معظمها ولأسباب ثيرموديناميكية واضحة.

2) بروتينات محيطية Peripheral proteins (خارجية external)

هذه البروتينات لا تخترق طبقتي الدهون بأي درجة، وهي محبة للماء عادة ولذا فإنها غالبا ما تقع محاذية للسطح الداخلي للغشاء، وبدرجة أقل، للسطح الخارجي. ترتبط البروتينات المحيطية بالبروتينات الداخلية أو برؤوس الدهون المفسفرة بواسطة قوى ضعيفة مثل القوى الكهربائية الساكنة والروابط الهيدروجينية وبسبب ضعف هذا الارتباط فإنه يسهل استخلاصها من غشاء الخلية بدرجة أكبر من استخلاص البروتينات الداخلية، فبينما يمكن استخلاص البروتينات الخارجية بالمنظفات مثل EDTA فإن البروتينات الداخلية تحتاج الى معاملة جذرية لاستخلاصها كاستخدام مذيبات الدهون أو مزيلات الطبيعة. تقوم البروتينات المحيطية بوظائف أنزيمية وبوظائف ميكانيكية إذ تحافظ على شكل الخلية وتساهم في الانقسام الخلوي وفي انقباض الخلايا العضلية.

تبدي البروتينات بشكل عام، نوعا من عدم التناظر شبيها بذلك الذي شاهدناه للدهون فغالبا ما تتجه البروتينات من النوع نفسه كلها بالاتجاه نفسه، ومغزى هذه الملاحظة يمكن فهمه بسهولة، فعندما يقوم بروتين معين بنقل مادة معينة من داخل الخلية إلى الخارج نتوقع أن تتجه مستقبلات تلك المادة كلها إلى الداخل، وعندما يعمل بروتين معين كمستقبل لرسول كيميائي يأتي من الخارج، فإننا نتوقع أن تتجه مستقبلات ذلك الرسول كلها نحو الخارج وهكذا. وفي الحالة الأخيرة، فإن البروتين الذي قد يعبر طبقتي الدهون ينثني عندما يرتبط بالرسول ويتغير شكله وقد يؤدي إلى تكوين قناة أيونية تقوم بنقل أيون ما من أحد جانبي الغشاء إلى الجانب الآخر.

3) كربوهيدرات الغشاء Membrane carbohydrates :

لا تشكل كربوهيدرات الغشاء أكثر من 2-10 % من كتلة الغشاء ولكن هذه المشاركة الصغيرة لاتعكس أهميتها بأي حال. ترتبط الكربوهيدرات، المكونة من جزيئات السكر المترابطة على هيئة سلاسل متفرعة، إما بالبروتينات وهو الأغلب معطية البروتينات السكرية glycoproteins ، أو بالدهون معطية الدهون السكرية glycolipids . ويستخدم عادةً مصطلح الكأس السكري glycocalyx لوصف التركيب الأشعث اللزج الموجود على سطح الخلية (تذكر أن المحاليل الحلوة عادة ما تكون لزجة) الناتج عن وجود كربوهيدرات الغشاء. وتساهم لزوجة الكأس السكري وتشعب أفرعه في التصاق الخلايا مع بعضها البعض وهذه أول وظائف كربوهيدرات الغشاء.

توجد كربوهيدرات الغشاء بشكل غير متناظر على جانبي غشاء الخلية

إذ أنها موجودة فقط على السطح الخارجي للغشاء مرتبطة تقريبا بالبروتينات جميعها، وبحوالي 10 % فقط من الدهون. تزداد كمية السكر المرتبطة بالبروتين كلما زاد حجم البروتين نفسه، فبروتين الحامل للكربوهيدرات glycophorin الموجود في أغشية الخلايا الدموية الحمراء يضم 131 حامضاً أمينياً وحوالي 100 جزيء سكر أحادي تشكل حوالي 60 %من كتلة البروتين. وبسبب الأنماط المختلفة لتشعب وتنوع السكريات المرتبطة بالبروتينات فإنها تشكل، من جانب، مصدراً ممتازاً كعلامات markers فائقة النوعية تميز بها الخلايا بعضها البعض، ومن جانب آخر، فإنها تشكل عدداً لامتناهٍ من احتمالات تكوين مستقبلات ترتبط بها الأنواع المختلفة للرسل الكيميائية. ففيما يتعلق بقدرة الخلايا على تمييز بعضها البعض بواسطة هذه العلامات الكربوهيدراتية اللزجة تتعرف خلايا الكبد الأكولة على خلايا الدم الحمراء الهرمة لأنها تحتوي عدداً أقل من هذه العلامات، ويتعرف الحيوان المنوي على البويضة من تلك العلامات الموجودة على سطحها لا على سطح غيرها من الخلايا، وتتعرف الخلايا المناعية على الفيروسات والبكتيريا أيضاً بواسطة هذه العلامات، وتبقى الخلايا السرطانية متقدمة على الخلايا المناعية لقدرتها على تغيير العلامات الكربوهيدراتية لها بشكل مستمر مما يجعل الخلايا المناعية غير قادرة على السيطرة عليها.

دور غشاء الخلية في عمليات النقل

إن عبور المواد المختلفة عبر الخلية يتم بنوعين أساسيين من العمليات:

أ-عمليات سالبة Passive processes وهي العمليات التي لا يلعب غشاء الخلية دوراً في انجازها بل تتم دون تدخله، أي يمكن أن تتم في أنظمة فيزيائية ميتة، ويعتمد اتمامها على الطبيعة الفيزيائية لترتيب جزيئات الغشاء، وهذه تشمل العمليات الاتية:

1- الانتشار البسيط simple diffusion: يعبر بواسطته مواد مثل CO_2، O_2، الأحماض الدهنية ، البولينا، الكحول وتعبر هذه المواد من أحد جانبي الغشاء نحو الآخر اعتماداً على فرق التركيز إذ تنتقل من الجانب الذي يكون تركيزها فيه أعلى إلى الجانب الذي تركيزها فيه أقل. مثل هذه المواد إما أن تكون غير مستقطبة أو أنها ذائبة بالدهون وهي لهذا قادرة على الحركة بسهولة بين جزيئات الدهون في الطبقتين الدهنيتين ويساعدها في ذلك أن جزيئاتها عادةً صغيرة نسبياً.

كما تعبر بعض المواد المستقطبة وذات الشحنة وغير الذائبة بالدهون بطريقة الانتشار البسيط، وهذه المواد الاخيرة يجب أن تكون صغيرة بما فيه الكفاية لكي تستطيع العبور ويجب أن يتوفر لها ثقوب، تخترق الغشاء البلازمي، ومملؤة بالماء لكي تستطيع العبور. مثل هذه الثقوب أو القنوات موجودة ولا يتجاوز قطرها 0.8 نانومتراً وتتشكل ضمن بروتينات الغشاء. تكون بعض هذه الثقوب مفتوحة باستمرار مثل قنوات K التسربية المسؤولة عن فرق جهد الغشاء أثناء الراحة، غير أن البعض الآخر يمكن أن يفتح ويغلق بناء على مؤثرات كيميائية وكهربائية مختلفة ويكون النقل في هذه القنوات سريعاً بمعدل قد يصل إلى 10^8 أيون للثانية الواحدة، وفي هذه الحالة الأخيرة يقال عن القناة بأنها ذات بوابة gated channels.

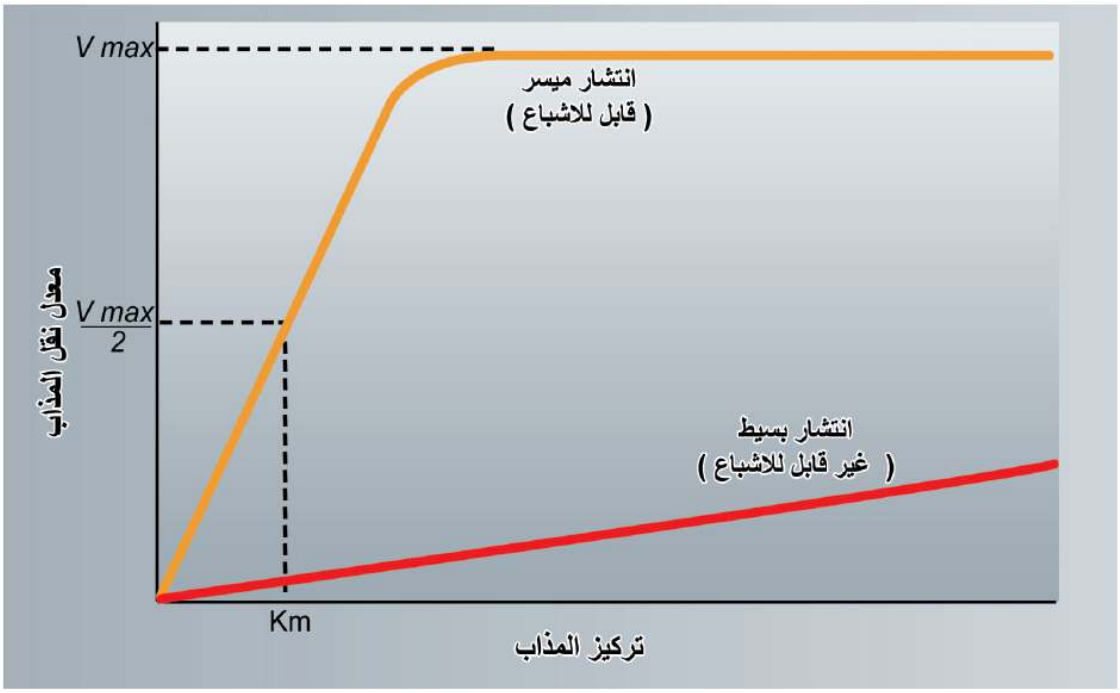
هذا النوع الأخير من عمليات النقل الذي تلعب بروتينات الغشاء دوراً فيه يصعب تسميته سالباً ولكنه أدرج هنا لأن حركة الأيونات المنقولة تخضع لمفهوم فرق التركيز وبذا يمكن اعتبار نقلها شكلاً من أشكال الانتشار البسيط، على الرغم من أن بعض الباحثين يعتقد باستحالة نقل الأيونات بهذه الطريقة اعتماداً على فرق التركيز الكيميائي والكهربائي فقط بل يعتقدون بأن الأيون المنقول يتفاعل مع بعض المجموعات المشحونة التي تبطن داخل القناة مما يسبب تحريك الأيون عبر القناة. ويعزز هؤلاء الباحثون وجهة نظرهم بالاعتماد على النوعية الفائقة لهذه القنوات إذ أن أياً منها لا ينقل أكثر من أيون واحد في الغالب وهذا برأيهم يُفسَر بأنه نتيجة تفاعل المجموعات المشحونة مع ذلك الأيون دون غيره. لكننا يجب أن نذكر بأن بعض القنوات كتلك التي يفتحها الناقل العصبي أسيتيل كولين في الألياف العضلية ليست نوعية بدرجة كبيرة إذ أنها تسمح بمرور كثير من الأيونات الأحادية الشحنة الموجبة مثل Na^+،K^+ في الوقت نفسه.

2- التناضح (الاسموزية) Osmosis: يقصد بالتناضح حركة جزيئات السائل المذيب الذي هو الماء في الأنظمة البيولوجية. تكون حركة الماء عادةً من الجانب ذي التركيز المرتفع للماء إلى الجانب ذي التركيز المنخفض للماء (أنظر الفصل السادس). وبسبب صغر حجم جزيئات الماء فانها عادةً تعبر ثقوب أو قنوات الغشاء البلازمي كلها ولكنها لا تعبر بالتسلل بين جزيئات الدهون بسبب كون الماء مادة مستقطبة جزئياً. هناك الكثير من الأمور التطبيقية التي تبنى على مفهوم التناضح، فتحلل الخلايا الدموية الحمراء hemolysis أو انكماشها crenation ينتج بسبب حركة الماء بالخاصية الأسموزية إلى أو من هذه الخلايا عند وضعها في محاليل غير متساوية التوتر non isotonic مع الخلية (أنظر الشكل 6-3)، كما أن علاج بعض الاشخاص المصابين بالإستسقاء edema باعطائهم محاليل مائية زائدة التوتر يعتمد على هذا المفهوم. حاول أن تفسر كيف تعمل هذه المحاليل، فإن لم تستطع إرجع إلى فصل تنظيم سوائل الجسم (الفصل السادس).

ب-عمليات نشطة Active processes هي العمليات التي يلعب غشاء الخلية دوراً أساسياً في إنجازها ويعتمد إتمامها على الطبيعة الكيميائية لجزيئات الغشاء إذ لا يمكن إتمام هذه العمليات عند موت الغشاء. تشمل هذه العمليات :الانتشار الميسر والنقل النشط بنوعيه الابتدائي والثانوي والنقل الحجمي بأنواعه: الإخراج الخلوي، الإدخال الخلوي والإدخال الخلوي المعتمد على المستقبل. وسنناقش هذه الأنواع من النقل ببعض التفصيل في البنود الآتية:

1- الانتشار الميسر facilitated diffusion: قد يبدو ادراج الانتشار الميسر في قائمة العمليات النشطة في هذا الكتاب أمراً مثيراً للجدل، إذ يدرجه كثير من المؤلفين في قائمة العمليات السالبة، لكننا لو نظرنا بعمق لوجدنا ان الانتشار الميسر والنقل النشط يشتركان في أنهما يعتمدان على وجود جزيئات بروتينية ناقلة transport proteins ولأن هذه الجزيئات يعتمد عملها على حيوية الغشاء ، لذا فإن الانتشار الميسر والنقل النشط لا تعد عمليات تلقائية. وحيث أن سلامة الغشاء وحيويته تعتمد على العمليات المنتجة للطاقة، لذا فإن الانتشار الميسر والنقل النشط يعدان معتمدين على الطاقة ويتدخل الغشاء في إنجازهما لذا فهما من العمليات النشطة. وندرج فيما يأتي خصائص عمليات النقل المعتمدة على النواقل البروتينية:

أ- يبدي معدل النقل إشباعا saturation إذ يزداد معدل النقل كلما ازداد تركيز الجزيء المنقول حتى حد معين حيث لا يزداد بعد ذلك حتى لو زاد تركيز المادة المنقولة، ففي هذه الحالة يصبح التركيز كافيا لاشباع الجزيئات الناقلة



الشكل 3-6: الانتشار البسيط والانتشار الميسر.

فلا يزداد معدل النقل، ويوصف سلوك الناقل والجزيء المنقول هذا بأنه يتبع طاقيات الاشباع saturation kinetics.

ب- لها نوعية كيميائية chemical specificity بمعنى أنها تنقل فقط جزيئات ذات تركيب كيميائي معين وليس جميع أنواع الجزيئات المتوافرة على مقربة منها. هذه النوعية الكيميائية ليست مطلقة على أي حال، إذ أن الجزيئات التي لديها درجة كبيرة من التشابه الكيميائي تنقل جميعها ولهذا فالنوعية الكيميائية في عمليات النقل هي أوسع من تلك الخاصة بالأنزيم ومادته الحليلة ولكن مفهوم القفل والمفتاح الذي يفسر عمل الأنزيم ومادته الحليلة لا يزال مطبقا هنا.

لإعطاء مثال على هذه النوعية فإن سكريات جلوكوز وجلاكتوز وأرابينوز و3 – مثيل جلوكوز تستخدم الناقل البروتيني نفسه على الرغم من أن تراكيبها الكيميائية متغايرة بعض الشيء. ولإتمام الصورة، فإن المركب L-glucose وهو نظير جلوكوز العادي لكن الخلايا ذات النوى الحقيقية لا تستخدمه لإنتاج الطاقة، لا يُنقل بالناقل نفسه. كما لا ينقل الناقل نفسه سكريات أخرى مثل فركتوز ومانيتول وسوربوز. ويعتقد بأن هرمون إنسولين يعمل على بناء واستخدام المزيد من النواقل التي تسمح بإدخال جلوكوز إلى الخلايا؛ وهكذا يبدو واضحا أن نقل جلوكوز يعتمد اعتمادا كبيرا على وجود النواقل الفعالة وليست تلك المشغولة بنقل سكريات اخرى.

ج- تتنافس المواد المتقاربة في التركيب الكيميائي فيما بينها لاستخدام الناقل نفسه ويعتمد التنافس هنا على تركيز كل من المواد المنقولة، فالمادة ذات التركيز الأعلى تثبط نقل المواد الأقل تركيزا ولهذا فإن التثبيط يدعى تثبيطا تنافسيا competitive inhibition وهو شبيه بالتثبيط بين الأنزيم والمادة الحليلة وبين المستقبل والمادة الفاعلة agonist أو المادة المضادة antagonist.

د- يمكن أن يثبط النقل بواسطة مركبات ذات تركيب كيميائي مختلف وذلك بأن ترتبط هذه المركبات بموقع آخر من البروتين مما يؤدي إلى تقليل الألفة بين الناقل والمادة المنقولة ومثال ذلك فإن مركب فلوريزين phlorhizin يثبط نقل جلوكوز كما يرتبط مركب وابين ouabain بالبروتين الناقل لصوديوم وبوتاسيوم أو إلى مضخة صوديوم-بوتاسيوم فيثبطها.

هـ - إن المواد المنقولة بواسطة النواقل تنتقل بشكل أسرع مما لو نقلت نقلا سالبا (شكل 3-6) وذلك بسبب تدخل الغشاء في عمليات النقل.

يتصف الانتشار الميسر بكل الخصائص السابقة إضافة إلى ما يلي:

1) إن عمل البروتين الناقل ليس مرتبطا أو معتمدا بشكل مباشر، على الطاقة الناتجة من عمليات الأيض المتمثلة بـATP ولهذا فإنه لا يثبط بواسطة السموم التنفسية التي تمنع انتاج الطاقة، كما هو الحال في النقل النشط مثلا.

2) بسبب عدم اعتماده على الطاقة، فإن الانتشار الميسر لا يستطيع نقل المواد ضد فرق التركيز إذ أنه ينقلها فقط مع فرق التركيز وهو بالتالي يهدف إلى مساواة تركيز مادة معينة على جانبي الغشاء. لكننا لو نظرنا إلى هذا الامر نظرة أبعد بأخذ جلوكوز كمثال لوجدنا أن مثل هذه المساواة في التركيز لا تتم فعلا إذ يبقى تركيز جلوكوز في الدم والسائل خارج الخلايا دائما أعلى منه داخل الخلايا بسبب الاستهلاك المستمر له داخل الخلايا.

من المواد التي تنقل بالانتشار الميسر D-glucose والأحماض الأمينية وبعض المواد الأيضية الأخرى. إن نقل هذه المواد التي تحتاجها الخلية بشكل مستمر بالانتشار الميسر الذي لا يحتاج إلى طاقة مباشرة يوفر الكثير من الطاقة على الخلايا وإلا لكانت الطاقة المستهلكة هائلة حقاً. ويعتقد بأن الآلية التي يتم بها الانتشار الميسر هي كتلك المبينة في شكل 3 - 8 . فالمواد غير الذائبة بالدهون ترتبط أولا بالناقل الذي يغلفها ليحميها من التعرض للأجزاء الكارهة للماء من الغشاء ثم يقوم بعد ذلك بتحريرها نحو الوسط المائي للسيتوبلازم (أو العكس حسب اتجاه النقل) وذلك بأن يحدث تغير في شكل البروتين الناقل إذ أن موقع ارتباط المادة بهذا البروتين ينتقل من أحد وجهي الغشاء إلى الوجه الآخر له. يتم بعد ذلك تحرر المادة المنقولة حال تعرضها للوسط المائي للسيتوبلازم أو للسائل خارج الخلايا وهذا بدوره يسمح

للجزيء الناقل بأن ينقلب ثانيةً إلى شكله الاصلي بعد أن أصبح موقع الارتباط خالياً ومستعداً للإرتباط بجزيء آخر.

2- النقل النشط Active transport: يتصف النقل النشط بالخصائص التي تميز النقل المعتمد على النواقل وهو يختلف عن الانتشارالميسر في أنه يعتمد على الطاقة الناتجة من عمليات الأيض ولهذا يمكن تثبيطه بواسطة السموم التنفسية مثل سيانيد وأزايد التي تتدخل في إنتاج ATP. وبسبب اعتماده على الطاقة ، فإن النقل النشط يستطيع نقل مواد ضد فرق التركيز أي من الجانب ذي التركيز الإقل إلى الجانب ذي التركيز الأعلى. يمكن تمييز نوعين من النقل النشط اعتماداً على مصدر الطاقة:أ) النقل النشط الأولي primary active transport ويستمد الطاقة مباشرة من تحلل ATP، ب) النقل النشط الثانوي secondary active transport ويعتمد على الطاقة الناتجة من فرق تركيز الأيونات الذي ينتج أصلا عن عمل آليات النقل النشط الأولي وسنعطي أمثلة لكلا النوعين من النقل لاحقاً.

يقوم النقل النشط بنقل كثير من الأيونات مثل H^+، Ca^{2+}، K^+، Na^+ كما يقوم بنقل بعض الأحماض الأمينية. يحدث أحياناً أن يقوم الناقل نفسه بنقل مادتين معاً بالاتجاه نفسه حيث يدعى النقل موحد الاتجاه(cotransport) symport ومثال ذلك نقل الأحماض الأمينية وصوديوم معاً من تجويف الأمعاء إلى سيتوبلازم الخلايا الطلائية ونقل جلوكوز وصوديوم معاً. مثل هذا النقل الموضح في الأمثلة الأخيرة يدعى أيضاً النقل المعتمد على فرق تركيز صوديوم وهو مثال جيد أيضاً للنقل الثانوي. ففي هذه الحالة يكون تركيز Na^+ في السائل خارج الخلايا مرتفعاً بينما تركيزه داخل الخلايا أقل بحوالي 10 - 15 مرة مما يدفع صوديوم للنفاذ عبر الأغشية مستخدماً طاقة الوضع الكيميائية الناشئة عن فرق التركيز هذا. تؤدي هذه الطاقة إلى إحداث تغيير في شكل الناقل الذي ارتبط به صوديوم كما ارتبط به الحامض الأميني أو جلوكوز مما يؤدي لنقل كل من صوديوم والمادة الأخرى إلى داخل السيتوبلازم. كما يحدث أن يقوم الناقل بنقل مادتين معا ولكن باتجاهين متضادين ويطلق على هذا النقل، النقل متخالف الاتجاه(counter transport) Antiport. ومثال ذلك نقل K^+، Na^+ باتجاهين متعاكسين، فبينما يضخ صوديوم الذي تسرب إلى الخلية بفعل فرق التركيز إلى الخارج يضخ بوتاسيوم إلى الداخل.

أ)النقل النشط الابتدائي primary active transport:

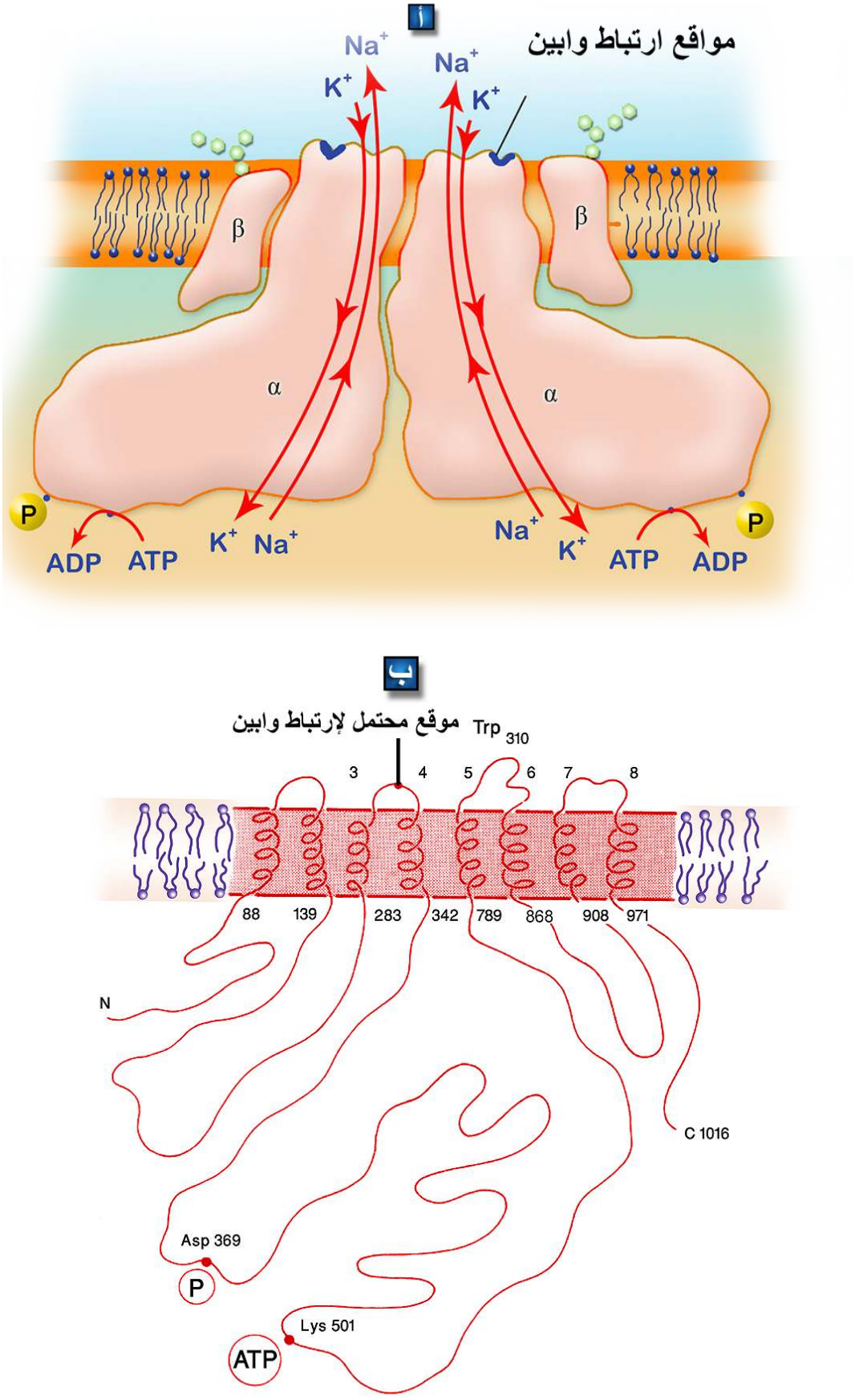
وهو النقل الذي يستمد الطاقة اللازمة لاتمامه من تحلل جزيئاتATP ومن أمثلته نقل صوديوم وبوتاسيوم باتجاهين متعاكسين بواسطة الأنزيم ATPase (مضخة صوديوم – بوتاسيوم) ونقل كالسيوم بواسطة Ca-ATPase الموجود في الشبكة الساركوبلازمية للعضلات وفي خلايا الدم الحمراء، ومضخة K^+ في البكتيريا. تعمل النواقل الخاصة بالنقل النشط عادة بطريقة تشبه عمل الأنزيمات بل إن بعضها ذات نشاط أنزيمي. فمضخة صوديوم- بوتاسيوم المشار لها في الفقرة السابقة هي أنزيم ATPase الذي يحللATP فيستمد منه الطاقة، وتؤدي فسفرة هذا البروتين إلى إحداث تغيير في شكله مما يسمح له بالقيام بضخNa^+ نحو الخارج وK^+ نحو الداخل.

تركيب وعمل مضخة صوديوم – بوتاسيوم

توجد مضخة Na^+-K^+ في كافة الخلايا الحيوانية ويمكن عزلها من خلايا كلية الثدييات ومن الأعضاء الكهربائية لسمك الحنكليس eel والراي ray، حيث توجد بكثافة كبيرة. تتركب المضخة من وحدتين متماثلتين تماما (شكل 3-7). تتكون كل وحدة بدورها من تحت وحدتين: إحداهما كبيرة، تدعى α، ووزنها الجزيئي 100KDa وتضم 1016 حامضاً أمينياً في كلية الخروف و1022 في السمك، والأخرى صغيرة، تدعى β، ووزنها الجزيئي 55Kda وهي عبارة عن بروتين سكري إذ تشكل الكربوهيدرات منه حوالي 20% وزناً. لم يعرف بعد دور الوحدة الصغيرة الوظيفي وإن كان لا بد من وجودها إذا ما أردنا للوحدة الكبيرة أن تعمل كانزيم محلل ATP .

تترتب الوحدة الكبيرة بحيث تعبر الغشاء ثماني مرات ويبرز منها جزء مركزي كبير في السيتوسول به موقع لارتباطATP ولتحليله، وموقع لارتباط فوسفات Piالناتج من تحلل ATP. أما موقع ارتباط السكريات القلبية مثل ديجيتالس ووابين فموجود على الجانب الخارجي البارز في السائل خارج الخلايا ويعتقد بأنه يقع بين الحلزون الثالث والرابع ويعتقد بأن الثقب الذي تعبر منه الأيونات يقع بين الحلزون الرابع والخامس (شكل 3-7ب). وقد وجد تطابق مقداره 85% بين الوحدة الكبيرة في الخروف والسمك مما يشير إلى أن هذه الوحدة محافظة وأن الكائنين لهما أصل مشترك يرجع إلى ما يقرب من 400 مليون سنة.

يرتبط Mg-ATPإلى تحت الوحدة المساعدة في التفاعل catalytic على الحامض الأميني Lys501 التي تسبب إزالة مجموعة فوسفات من ATP لترتبط على الحامض Asp369 المجاور. تؤدي الطاقة المتحررة إلى إحداث تغير كبير في الشكل يشمل حوالي 80 حامضاً أمينياً يعتقد بأنها تتحول من شكل حلزون α إلى شكل رقائق β. يؤدي هذا التغير إلى طرد ثلاثة أيونات صوديوم من الخلية ويؤدي التغير الجديد الناتج من هذه الخطوة الأخيرة إلى اتاحة المجال لارتباط أيوني بوتاسيوم إلى الجانب خارج الخلوي من تحت الوحدة α وهذا بدوره يحدث تغيراً معاكساً في الشكل يؤدي إلى تحرر كل من مجموعة الفوسفات منAsp369 وإلى نقل أيوني K^+ إلى داخل الخلية. وهكذا فإنه في دورة واحدة يتحلل ATP إلى ADP وتضخ ثلاث أيونات Na^+ إلى الخارج وأيونيK^+إلى الداخل ويكون البروتين قد عاد إلى شكله الأصلي القديم لتعاد الدورة مرة أخرى وهكذا. بالاضافة إلى أن مضخة صوديوم- بوتاسيوم تعمل على تنظيم تركيز Na^+ مما يؤثر على عمل الخلايا كالأعصاب والعضلات فإنها أيضاً تحدد حجم الخلية، فضخNa^+ إلى الخارج يتبعه حركة الماء نحو الخارج مما يبقي حجم الخلية ثابتاً، وقد وجد أن تعطيل مضخةNa^+-K^+بالمثبطات يؤدي إلى انتفاخ الخلايا الحيوانية وربما انفجارها. وفي الخلايا الدموية الحمراء في الدم المخزون لفترة طويلة تؤدي قلة ATP إلى وقف عمل المضخة وتراكم صوديوم في الداخل وزيادة هشاشة الخلايا الأسموزية، وانتفاخها وتحطمها. تجدر الاشارة إلى أن تحت الوحدة المساعدة في التفاعل في مضخة صوديوم- بوتاسيوم تشبه إلى حد كبير مثيلتها في مضخة كالسيوم الموجودة في الشبكة الساركوبلازمية ومضخة بوتاسيوم في البكتيريا.



الشكل 3-7: (أ) التركيب العام لمضخة صوديوم-بوتاسيوم؛ (ب) تحت الوحدة الكبيرة ألفا.

ب– النقل النشط الثانوي Secondary active transport :

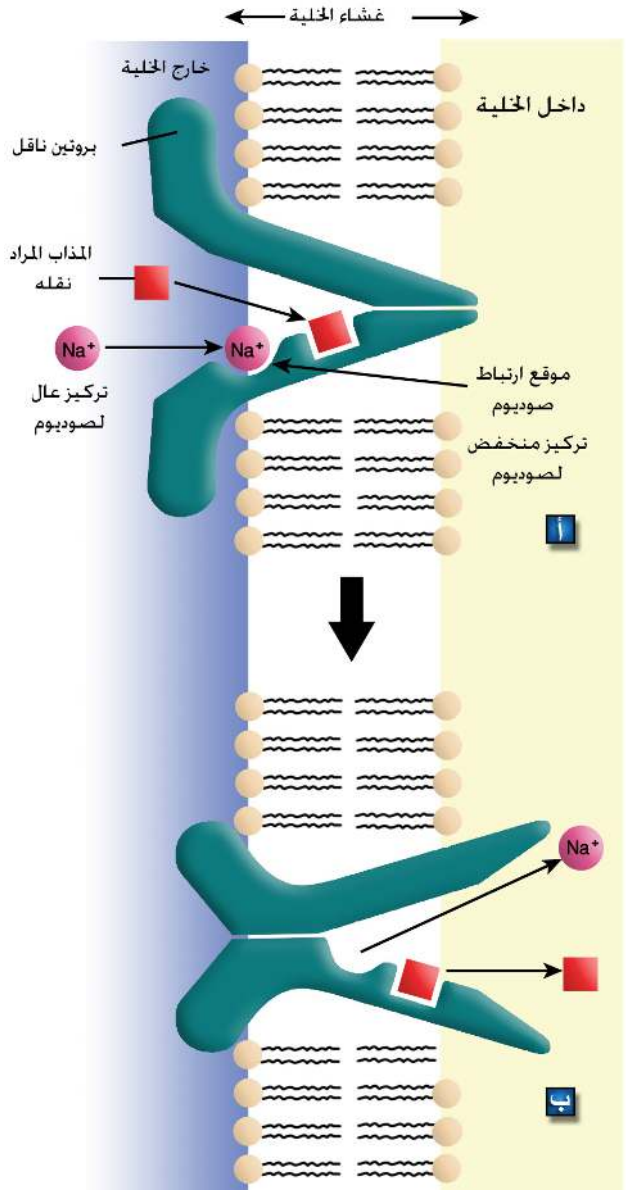
عندما يكون نقل بعض المواد المذابة ضد فرق التركيز غير مرتبط ارتباطاً مباشراً بالتفاعلات المنتجة للطاقة ولكنه مع ذلك يحتاج إلى الطاقة لتسييره، فإن النقل يدعى نقلاً نشطاً ثانوياً. يكون مثل هذا النقل عادةً معتمداً على الطاقة الناتجة من فرق تركيز بعض الأيونات كالصوديوم مثلاً. فتركيز صوديوم في السائل خارج الخلايا أعلى بمقدار 10 - 15 مرة منه داخل الخلايا. مثل هذا الفرق نتج أصلاً عن عمل مضخة صوديوم بوتاسيوم . يميل صوديوم في الخارج إلى التسرب إلى داخل الخلية بفعل الطاقة الكيميائية الكامنة المتمثلة في تركيزه المرتفع خارج الخلايا، ويكون التسرب متزامنا مع نقل مواد مذابة أخرى نقلا نشطا ثانويا بواسطة النواقل (شكل 3-8). يرتبط صوديوم بطرف الناقل الموجود خارج غشاء الخلية بشكل انتقائي لا يستطيع أي أيون آخر كبوتاسيوم أو ليثيوم أن يقوم به. يشجع ارتباط صوديوم على ارتباط المادة المذابة المراد نقلها نقلا ثانويا على الرغم من انخفاض تركيزها في الخارج. يعقب ذلك تغير في شكل البروتين الناقل فينقل كلا من صوديوم والمادة المذابة إلى داخل الخلية. وبما أن تركيز صوديوم داخل الخلية منخفض فإنه سرعان ما يتحرر حيث يؤدي تحرره هذا إلى خفض ألفة الناقل للمادة المذابة فتتحرر هي الأخرى، ويحدث تغير آخر في شكل البروتين الناقل إذ يعود إلى وضعه الأصلي ليعيد النقل من جديد.

من المواد المنقولة نقلاً نشطاً ثانوياً معتمداً على صوديوم في الأمعاء الأحماض الأمينية وبعض السكريات. أما في الكلية فإن فرق تركيز صوديوم ينقل أيونات H^+ نقلا ثانوياً ولكن بالاتجاه المعاكس (من داخل الخلايا نحو الراشح) مما ينظم pH للدم، كما ينقل فوسفات ضد فرق التركيز الكيميائي والكهربائي من الراشح إلى داخل الخلايا وإلى الدم بالاعتماد على فرق تركيز صوديوم.

3 – النقل الحجمي Bulk transport : تنقل الجزيئات الكبيرة جداً والدقائق الكبيرة عبر غشاء الخلية نحو الداخل أو الخارج بواسطة النقل الحجمي الذي يعتمد بدوره على الطاقة الناتجة من تحلل ATP. يضم النقل الحجمي كلاً من الإخراج الخلوي والإدخال الخلوي بأنواعه.

أ- الإخراج الخلوي Exocytosis: يمثل الإخراج الخلوي الآلية التي تخرج بها المواد كبيرة الحجم من السيتوبلازم إلى السائل خارج الخلايا. من المواد التي تخرج بهذه الطريقة: الهرمونات، النواقل العصبية، البروتينات المعدة للافراز، المخاط، وأحياناً المواد المسرفة والضارة. وفي جميع الحالات، فإن المادة المعدة لكي تطرد خارج الخلية تغلف بجزء من الأغشية الخلوية لتأخذ شكل الحوصلة التي تهاجر نحو غشاء الخلية. تتعرف بعض بروتينات غشاء الحوصلة على بعض بروتينات غشاء الخلية فترتبط معها ويلتحم غشاء الحوصلة مع الغشاء الخلوي مما يؤدي إلى انفجار الحوصلة وانسكاب محتوياتها خارج الخلية. تسبب هذه العملية بالتاكيد زيادة مساحة غشاء الخلية ولكن العمليات المتمثلة بالإدخال الخلوي ستؤدي إلى انقاص مساحة الغشاء مما يجعلها تبقى ثابتة في النهاية (شكل 3 - 9).

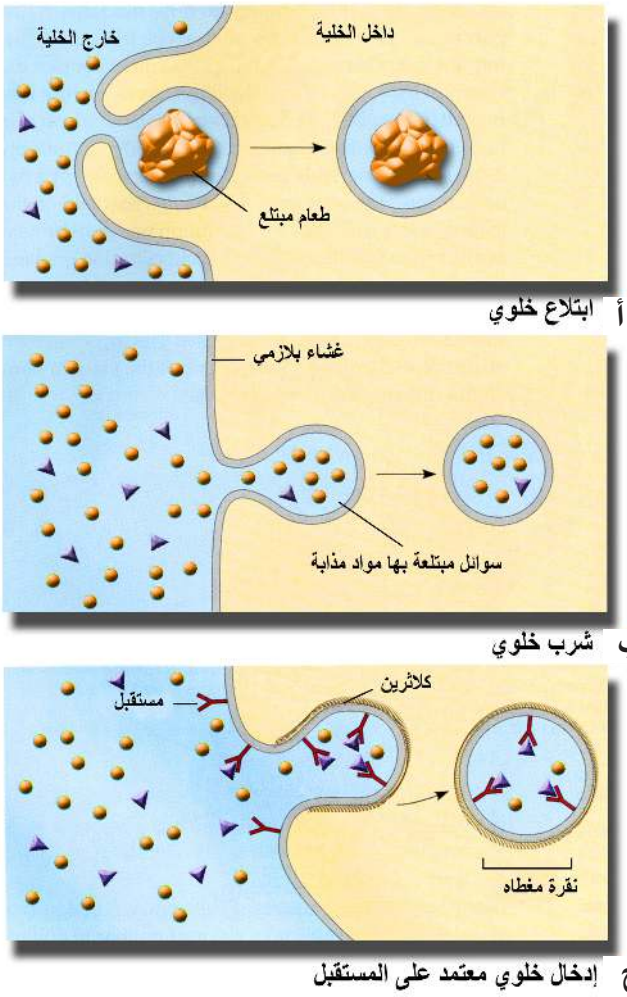
ب-الإدخال الخلوي Endocytosis: يشمل الإدخال الخلوي كلا من الابتلاع والشرب الخلوي والإدخال الخلوي المعتمد على المستقبلات (شكل 3 - 9):



الشكل 3-8: النقل النشط الثانوي المعتمد على صوديوم: أ) يرتبط كل من المذاب وصوديوم إلى الناقل من السائل خارج الخلية ليقوم الناقل بحمايتهما للمرور عبر الدهون المفسفرة للغشاء، ب) يتحرر كل من المذاب وصوديوم باتجاه السيتوبلازم.

1 – الإبتلاع Phagocytosis: تقوم الخلايا الملتهمة الكبيرة macrophage بعملية الابتلاع. إذ تمد الخلية أجزاء من غشائها الخلوي ومن السيتوبلازم على هيئة أقدام كاذبة نحو الدقائق الصلبة المتمثلة بتجمعات البكتيريا والخلايا السرطانية وحطام الخلايا، ثم تحيط بها إحاطة كاملة لتشكل ما يشبه الحوصلة التي تنفصل داخل السيتوبلازم حيث تدعى الجسم الآكل (المبتلع) phagosome. يتحد الجسم الآكل لاحقا مع الأجسام المحللة فيشكلا معا الجسم الآكل المحلل phagolysosome حيث تقوم الأنزيمات بهضم محتويات الجسم الآكل وامتصاص ما يمكن امتصاصه ثم قذف ما قد يتخلف إلى خارج الخلية بعملية الإخراج الخلوي.

2 – الشرب الخلوي Pinocytosis : تقوم معظم خلايا الجسم بالشرب الخلوي. لا يختلف الشرب الخلوي عن الابتلاع إلا في كون المادة المبتلعة هنا هي قطرات من السائل الخارجي المحتوي على بعض المواد المذابة كالمواد الغذائية



أ ابتلاع خلوي

ب شرب خلوي

ج إدخال خلوي معتمد على المستقبل

الشكل 3-9: أشكال الإدخال الخلوي.

المحاذية لتجويف الامعاء. وتدعى الحوصلة المنفصلة في هذه الحالة حوصلة تشربية pinocytotic vesicle .

3 - الإدخال الخلوي المعتمد على المستقبل Receptor-mediated endocytosis : تختلف هذه العملية عن عمليات الإدخال الخلوي السابقة في أنها بالغة الانتقائية أو النوعية. فالمواد المراد إدخالها كالهرمونات أو كوليسترول أو الحديد ترتبط بمستقبلات لها على السطح الخارجي لغشاء الخلية، وبعد ارتباطها ينبعج الغشاء الخلوي نحو الداخل مشكلا حويصلة تحوي بداخلها المستقبلات والمواد التي ارتبطت بها. مثل هذه الحويصلات تدعى عادة النقر المغطاة coated pits حيث أنها تكون مغطاة من الخارج ببروتين يدعى كلاثرين (الشبكي) clathrin. بعد الإدخال، تلتحم الحوصلة مع الأجسام المحللة وتتحرر المواد المنقولة أو تتحطم، ويعاد تدوير المستقبلات وأجزاء الغشاء الخلوي المكونة للحويصلة إلى الغشاء الخلوي. وفي الحالات التي تفقد فيها المستقبلات المشار لها في هذا النوع من النقل الحجمي ينشأ عن هذا الفقد بعض الأمراض. من هذه الأمراض، زيادة كوليسترول الدم العائلي familial hypercholesterolemia الذي ينتج وراثياً بسبب غياب مستقبلات كوليسترول مما يعيق إدخاله إلى الخلايا فيزداد تركيزه في الدم ويترسب داخل الأوعية الدموية مسببا التصلب الدهني atherosclerosis وأمراض الشرايين التاجية.

السيتوبلازم Cytoplasm

يحتل السيتوبلازم الحيز الواقع بين غشاء الخلية ونواتها (شكل 3 - 1). يمكن تمييز ثلاث مكونات رئيسية للسيتوبلازم؛ فالسيتوسول cytosol هو المادة السائلة اللزجة شبه الشفافة من السيتوبلازم التي تنتشر بها المكونات الأخرى للسيتوبلازم. يتكون السيتوسول بشكل رئيسي من الماء والبروتينات والأملاح والسكريات والمواد الأخرى المذابة ويكون للسيتوسول قوام وسط بين قوام المحلول الغروي وقوام المحلول الحقيقي. أما العضيات organelles فهي التراكيب الموجودة في السيتوسول والتي تناط بها مهام محددة كبناء البروتين أوإنتاج الطاقة أو الافراز أو الهضم. هذه التراكيب معظمها محدد بأغشية بلازمية كالميتوكوندريا والأجسام المحللة وأجسام جولجي والشبكة الاندوبلازمية، وقليل منها غير محدد بأغشية كالرايبوسومات والخيوط الدقيقة والأنيبيبات الدقيقة التي تشكل الهيكل الخلوي، وسوف نولي هذه العضيات بعض التفصيل في الأجزاء التالية من هذا الفصل. المكون الثالث للسيتوبلازم هو المحتويات inclusions وهي تراكيب ميتة بطبيعتها إذ أنها عبارة عن مواد كيميائية توجد في بعض الخلايا وتخلو منها بعض الخلايا الأخرى، وتشمل المواد الغذائية المخزونة كحبيبات جليكوجين في خلايا الكبد والعضلات، وقطيرات الدهون في الخلايا الدهنية، وصبغة ميلانين في خلايا الجلد والشعر، والمواد الافرازية في الخلايا الغدية.

عضيات الخلية Cellular organelles

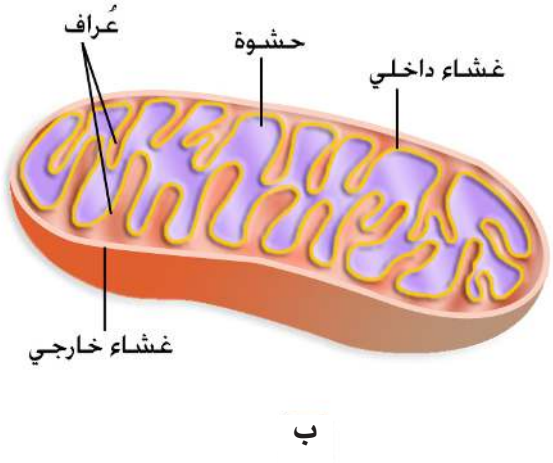
الميتوكوندريا mitochondria : تبدو الميتوكوندريا كتراكيب خيطية أو قضيبية صغيرة في التحضيرات المستديمة، طولها يتراوح بين 0.5 - 1 ميكرومتر، ولكنها تغير شكلها في الخلايا الحية إذ تطول أو تقصر بشكل مستمر (شكل 3-10). تمثل الميتوكوندريا مصانع الطاقة في الخلية، إذ أنها تستخلص الطاقة على هيئة ATP من نواتج تحطم جلوكوز. يتباين عدد الميتوكوندريا في الخلية، فالخلايا المستهلكة للطاقة بشكل كبير كخلايا العضلات والكبد تحتوي عدة مئات منها (1700 في خلايا الكبد) لكي تنتج لها طاقة كافية لأداء وظائفها، بينما الخلايا الأقل نشاطاً كالخلايا الليمفية مثلا تحتوي عدداً صغيراً منها. وعندما يزداد الطلب على الطاقة في خلية ما فإن الميتوكوندريون الواحد ينقسم* عرضياً، بعملية تدعى الإنشطار fission، إلى اثنتين ثم تكبر كل واحدة لتاخذ الحجم النهائي لها وتزود الخلية بالطاقة.

يحاط الميتوكوندريون بغشائين لهما تركيب عام مشابه لتركيب الغشاء البلازمي، فالخارجي يكون عادةً أملساً وليس به نتؤات أو تراكيب مميزة، أما الداخلي فإنه ينثني نحو الداخل عدة انثناءات مشكلاً تراكيب تشبه الرفوف تدعى عُراف cristae. يوجد داخل الغشاء الداخلي وحول العُراف مادة شبه هلامية تدعى حشوة matrix الميتوكوندريون التي تحتوي على بعض الأنزيمات المذابة التي تساهم في تحطيم نواتج هضم جلوكوز الأولية واستخلاص الطاقة منها. كما تحتوي الحشوة على بعض الحبيبات الكروية الناتجة من تجمع فوسفات كالسيوم ولذا فإن الميتوكوندريا تخزن كالسيوم بداخلها بحيث يبقى تركيزه الحر داخل سيتوسول الخلية منخفضاً ومسيطراً عليه. كما تحتوي الحشوة على 5 - 10 جزيئات د ن أ مزدوجة الحلزون حلقية وبعض الرايبوسومات مما يمكن الميتوكوندريا من بناء حوالي 13 من

* بسبب هذه القدرة على الانقسام أو التكاثر وبسبب التشابه بين الميتوكوندريا والبكتيريا الأرجوانية يسود الأعتقاد بأن الميتوكوندريا تطورت من البكتيريا وبقيت ككائنات مستقلة ثم قامت بغزو خلايا أخرى منذ زمن طويل وعاشت بداخلها وتخلت عن استقلالها، لتصبح عضيات داخل الخلايا.



أ



ب

الشكل 3-10: الميتوكوندريا (أ) صورة بالمجهر الإلكتروني(من المرجع 36)؛ (ب) رسم تخطيطي يبين مقطعا طوليا.

البروتينات أو الانزيمات التي تستخدمها لآداء وظائفها أما البقية الباقية من الأنزيمات وعددها 50 - 100 فإن النواة تسيطر على بنائها.

تشكل البروتينات الجزء الأكبر من الميتوكوندريا. ففي خلايا الكبد مثلاً نجد أن 67 %من البروتينات موجود في الحشوة وذلك يشكل الأنزيمات المذابة التي أشرنا لها في الفقرة السابقة، بينما 21 % من البروتينات موجود في الغشاء الداخلي ويشكل بقية الأنزيمات المسؤولة عن إتمام دورة كربس Krebs cycle. يجدر بالذكر أن هذه الدورة هي المسلك الأيضي المشترك التي تمر به الكربوهيدرات والبروتينات والدهون عندما تستهلك لتنتج منها الطاقة. تدعى عملية انتاج الطاقة من هذه المواد الغذائية التنفس الهوائي aerobic respiration ويتم الجزء الأكبر منها في الميتوكوندريا حيث يستهلك الأكسجين ويتحول جلوكوز إلى ثاني أكسيد الكربون وماء كما ينتج 36 جزيء ATP مقابل كل جزيء جلوكوز يتم تحطيمه.

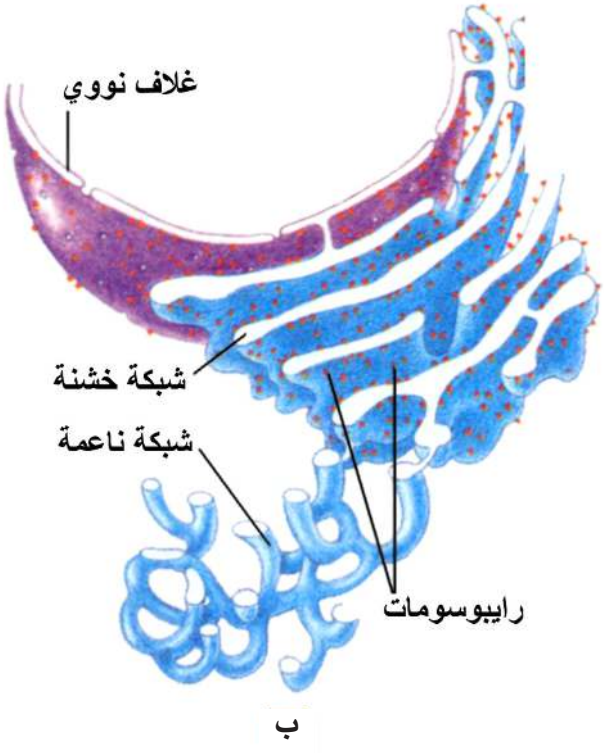
الرايبوسومات والشبكة الإندوبلازمية Ribosomes and Endoplasmic reticulum

الرايبوسومات هي تراكيب صغيرة تأخذ لون حبيبات داكنة يصل قطرها إلى حوالي 20 نانومتراً، وتتكون من البروتين ومن نوع من الأحماض النووية الرايبوزية يسمى الرايبوسومي ribosomal RNA ويشار له اختصاراً بالرمز rRNA .

يتكون الرايبوسوم الواحد في الخلايا حقيقية النوى من تحت وحدتين إحداهما صغيرة والأخرى كبيرة ويجب أن تلتقي تحت الوحدتين معاً أثناء قيام الرايبوسومات بوظيفتها الأساسية أي أثناء بناء البروتينات. توجد بعض الرايبوسومات حرة في السيتوبلازم وهذه عادة تقوم ببناء البروتينات الذائبة التي تؤدي وظائفها في السيتوسول نفسه. كما توجد بعض الرايبوسومات مرتبطة بأجزاء من الشبكة الإندوبلازمية معطية إياها اسم الشبكة الإندوبلازمية الخشنة rough ER (RER)، وهذه الرايبوسومات عادةً ما تكون مسؤولة عن بناء البروتينات المخصصة للتصدير أو للإفراز خارج



أ



ب

الشكل 3-11: أ) الشبكة الإندوبلازمية كما تبدو من خلال صورة بالمجهر الإلكتروني؛ ب) رسم توضيحي يبين الشبكة الإندوبلازمية الخشنة والناعمة.

الخلايا. يمكن للرايبوسومات الحرة في السيتوبلازم أن تتعلق بالشبكة الاندوبلازمية كما يمكن لتلك المتعلقة بالشبكة أن تتحرر نحو السيتوبلازم.

أما الشبكة الاندوبلازمية (شكل 3-11) فهي نظام من الأغشية المتوازية التي تتثنى داخل السيتوسول لتشكل أنابيب وأكياس مملؤة بالسائل. يرتبط أحد أطراف هذا النظام الغشائي بالغشاء البلازمي بينما يرتبط الطرف الآخر بغلاف النواة. يمكن تمييز نوعين من الشبكة الاندوبلازمية : الشبكة الخشنة RER وهي التي تتعلق بها الرايبوسومات مواجهة للسيتوسول وليس لتجويف الشبكة نفسها، والشبكة الناعمة smooth ER (SER) وهي التي لا تتعلق بها رايبوسومات وتبدو أنظمتها الغشائية عادةً متفرعة. يمكن أن يوجد النوعان من الشبكة في الخلية الواحدة غير أن أحدهما يسود في بعض أنواع الخلايا دون الأخرى، فالشبكة الخشنة تكون أكثر اتساعاً ومساحة في الخلايا الإفرازية كخلايا الكبد التي تفرز معظم بروتينات الدم، وفي الخلايا البلازمية المنتجة للأجسام المضادة، أما الشبكة الناعمة فتكون أكثر اتساعاً في خلايا الخصية المفرزة لهرمون تستوستيرون ذي الطبيعة الدهنية، وفي خلايا الامعاء المسؤولة عن امتصاص ونقل الدهون، وفي خلايا العضلات الهيكلية والقلبية حيث تكون مسؤولة عن خزن كالسيوم وتحرره أثناء انقباض الخلية.

أ- الشبكة الخشنة RER: يغطى سطح أغشيتها المواجه للسيتوسول بالرايبوسومات ويتصل تجويفها بتجويف غلاف النواة المزدوج. الوظيفة الرئيسية المناطة بها هي بناء البروتينات، وبشكل خاص تلك المعدة للتصدير خارج الخلية. إذ تقوم الرايبوسومات بترجمة RNA الرسول المنسوخ عن الجينات في النواة إلى عديد ببتيد يدخل إلى تجويف الشبكة الخشنة (حيث تضاف له السكريات - إن لزم الامر) حسب فرضية الاشارة signal hypothesis.

يدعى الجزء الأول من عديد الببتيد الذي يكون قيد الصناعة تتابع الاشارة signal sequence. يرتبط تتابع الاشارة بمستقبل خاص موجود على غشاء الشبكة الإندوبلازمية بمساعدة جسيم يدعى جسيم التعرف على الإشارة signal-recognition particle، ويؤدي ارتباط تتابع الإشارة بالمستقبل إلى جر كل من RNA الرسول والرايبوسومات إلى محاذاة الشبكة الاندوبلازمية.

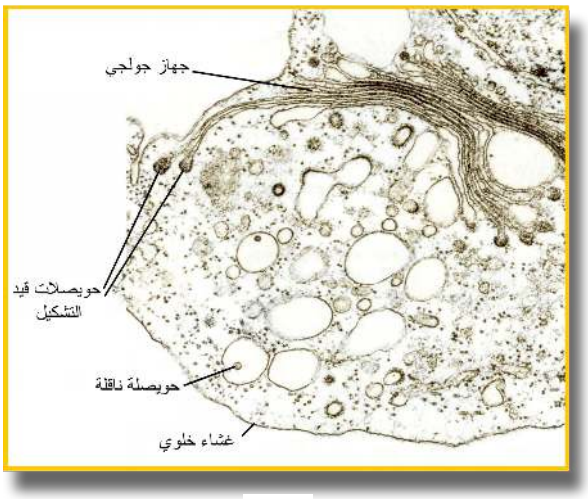
ونظراً لأن تتابع الإشارة ذائب في الدهون فإنه يخترق غشاء الشبكة نحو تجويفها ساحباً معه نحو التجويف عديد الببتيد الذي هو قيد البناء. حالما يظهر عديد الببتيد داخل التجويف يقطع تتابع الإشارة بواسطة أنزيم، وتضيف أنزيمات أخرى سكريات، محورة بذلك تركيب عديد الببتيد ليصبح بروتيناً سكرياً. أخيراً، يتثنى البروتين الناتج ليأخذ شكله ثلاثي الأبعاد وينعزل في نهاية أحد أنابيب الشبكة ليتخصر ذلك الجزء، وينفصل على هيئة حوصلة تأخذ طريقها نحو جهاز جولجي حيث يجري مزيد من التعديل على البروتين الذي يأخذ طريقه لاحقا في حوصلة افرازية نحو غشاء الخلية البلازمي.

ب- الشبكة الناعمة SER: هي نظام متفرع من الأنابيب والأكياس يشكل امتدادا للشبكة الخشنة. يمكن تلخيص وظائف الشبكة الناعمة كما يأتي:

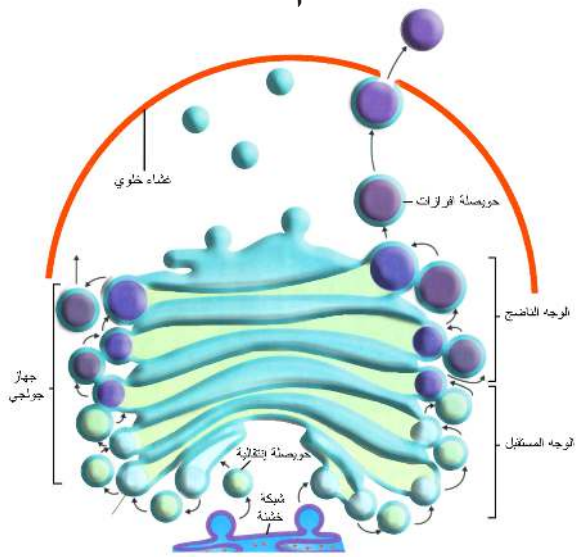
1. بناء وأيض كوليسترول وثلاثيات الجلسرول والدهون المفسفرة. هذه الدهون جميعها تشكل مكونات البروتينات الدهنية عندما تتحد مع البروتينات في خلايا الكبد، كما تستخدم هذه المكونات على انفراد لبناء أغشية الخلايا.
2. بناء الهرمونات الستيرويدية مثل هرمونات الجنس.
3. امتصاص وبناء ونقل الدهون في خلايا الامعاء.
4. تحطيم الأدوية والسموم في خلايا الكبد والكلية.
5. خزن كالسيوم في خلايا العضلات القلبية والهيكلية.

جهاز جولجي والحوصلات الإفرازية Golgi apparatus and secretory vesicles

يتكون جهاز جولجي (شكل 3-12) من مجموعة من الأكياس الغشائية المسطحة التي تترتب كترتيب مجموعة من أطباق (صحون) المائدة فوق بعضها البعض، ويحيط بحواف هذه الأكياس مجموعة من الحوصلات الغشائية الصغيرة. وعلى الرغم من هذه الصورة المميزة الثابتة لشكل جهاز جولجي، فإن حجمه قد يتغير من خلية لأخرى، فهو قد يكون صغيراً في بعض الخلايا كما قد يكون واسعاً في خلايا أخرى كخلايا البنكرياس النشطة إفرازياً. يتغير كذلك موقع جهاز جولجي من خلية لأخرى، ففي الخلايا العصبية نجده يحيط بالنواة بينما في الخلايا المتخصصة بالإفراز نجده يحتل موقعاً وسطاً بين النواة وطرف الخلية. كما تتغير أعداد الأكياس الغشائية المكونة لجهاز جولجي من خلية لأخرى وإن كانت في الغالب ستة أكياس.



أ



ب

الشكل 3-12: جهاز جولجي كما يبدو في صورة مكبرة (27,000 مرة) مأخوذة بالمجهر الإلكتروني (أ) أو كما يبدو في رسم تخطيطي (ب) (من المرجع 28).

يمكن تمييز وجهين لجهاز جولجي:

الوجه المستقبل receiving (forming, cis) face الذي يستقبل الحوصلات المحملة بالمواد المراد إفرازها؛ والوجه الناضج mature (trans) face المواجه لغشاء الخلية والذي تنطلق منه الحوصلات الإفرازية بعد أن أخذت محتوياتها الشكل النهائي الذي ستفرز عليه. تناط بجهاز جولجي وظيفة تعديل تركيب المواد الإفرازية التي صنعت في الشبكة الاندوبلازمية، ووظيفة تغليفها بالأغشية البلازمية المناسبة لتأخذ شكل حوصلات إفرازية أو حبيبات إفرازية ذات علامات خاصة تمكنها من الوصول إلى المكان المحدد لها دون خطأ. ففيما يتعلق بتعديل تركيب المواد الإفرازية قد يقطع جهاز جولجي، بما لديه من أنزيمات، بعضاً من السكريات التي أضيفت داخل الشبكة الإندوبلازمية، كما قد يضيف سكريات أخرى، وقد تضاف فوسفات لبعض المنتجات، كما قد تضاف علامات لبعض البروتينات لكي يسهل التعرف عليها من قبل أغشية الخلية الأخرى. تأخذ المنتجات الافرازية التي جرى تعديلها ثلاثة أشكال: فالشكل الأول هو البروتينات المخصصة للتصدير خارج الخلية، وهذه تنفصل من الوجه الناضج لجهاز جولجي على شكل حوصلات أو حبيبات إفرازية تهاجر نحو غشاء الخلية وتلتحم معه فتقذف محتوياتها إلى الخارج بعملية إخراج خلوي كما يحدث مثلاً في الأنزيمات الهاضمة المفرزة من البنكرياس. الشكل الثاني يتكون من حوصلات غشاؤها مؤلف من الدهون والبروتينات المخصصة لتصبح جزءاً من غشاء الخلية نفسه أو أغشية عضياتها وهذه تحل محل الأجزاء المتآكلة والهرمة من الأغشية. أما الشكل الثالث فهو الأنزيمات المحللة التي تغلف بأكياس غشائية تدعى الأجسام المحللة وهذه تبقى داخل الخلية.

الأجسام المحللة lysosomes

هي أكياس غشائية كروية قطرها حوالي 0.5 ميكرومترا (شكل 3 - 13) وتوجد داخل معظم الخلايا بأعداد كبيرة، فخلايا الكبد مثلا قد تحتوي 300-400 جسما محللا. تحتوي الأجسام المحللة على أنزيمات هاضمة قد يصل عددها 50 أنزيما مختلفا، ولهذا فإن لها القدرة على هضم كافة أشكال الجسيمات البيولوجية المتمثلة بالمواد الغذائية ومكونات الأغشية والعضيات الخلوية والجسيمات الغريبة عن الخلية. وحيث أن معظم هذه الأنزيمات تعمل بشكل مثالي في وسط حامضي (pH=5) فإنه يطلق عليها أحيانا المحللات المائية الحامضية acid hydrolases. تناط بالأجسام المحللة الوظائف التحطيمية والهضمية الآتية:

1) هضم المواد المبتلعة بالإدخال الخلوي والشرب الخلوي وبشكل خاص المواد الغريبة كالفيروسات والبكتيريا وسمومهما.
2) هضم العضيات والخلايا المتآكلة والهرمة كخلايا الدم الحمراء والصفائح الدموية في خلايا الكبد الأكولة.
3) هضم المواد الغذائية تمهيدا لاستخلاص الطاقة منها كهضم جليكوجين.
4) هضم بعض البروتينات لاستخلاص الهرمونات الفعالة منها مثل هضم البروتين الكروي الدرقي thyroglobulin لاستخلاص T3,T4 أو هضم preopiomelanocortin لاستخلاص ACTH وهرمونات أخرى.
5) هضم الأجزاء والأنسجة التي ليس لها وظيفة كهضم الذنب في يرقات الضفادع أو هضم بطانة الرحم قرب نهاية دورة الطمث.
6) تحطيم العظام لاستخلاص كالسيوم منها ورفع مستواه في الدم.

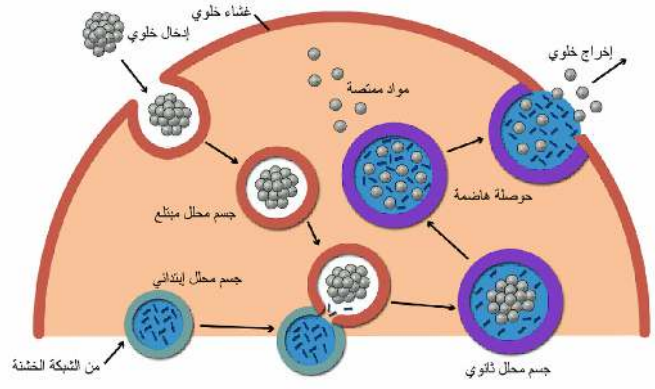
وبسبب وجود عدد كبير من الأنزيمات الهاضمة الفعالة داخل الجسم المحلل فإن غشاءه له مميزات ووظائف خاصة تجعله شديد الثبات وغير قابل للتأثر إلا عندما تصاب الخلية أو تحرم من الأكسجين أو تتعرض لتراكيز مرتفعة من بعض الفيتامينات مثل فيتامين أ. ففي مثل هذه الحالات، ينفجر غشاء الجسم المحلل فتتحرر محتوياته مسببة هضما ذاتيا autolysis. يمكن على أساس هذا الفهم تفسير بعض أمراض المناعة ضد الذات autoimmune diseases.

تجدر الإشارة إلى أن غشاء الجسم المحلل يحتوي مضخة لأيونات هيدروجين حيث تجمعها من السيتوسول لتبقي محتويات الجسم المحلل حامضيا بشكل مستمر مما يشكل بيئة مناسبة لعمل أنزيماته.

يمكن تمييز نوعين من الأجسام المحللة: أجسام محللة أولية primary lysosomes أو عذراء، لم تشارك أنزيماتها بعد في عمليات الهضم والتحليل المائي، وأجسام محللة ثانوية secondary lysosomes، اختلطت أنزيماتها بالمواد الحليلة المراد هضمها سواء كانت مواد غذائية أو مواد غريبة كالبكتيريا والفيروسات والخلايا السرطانية. عندما تنقص بعض أنزيمات الأجسام المحللة، كما يحدث في بعض الأمراض الوراثية كمرض Tay-Sachs، فإن بعض المواد المسرفة التي كان من المفترض هضمها وتحليلها تتراكم داخل الجسم المحلل (دهون سكرية في حالة هذا المرض) للعصبونات، فتنتفخ الخلايا مما يؤثر على عمل الجهاز العصبي حيث تظهر أعراض المرض على هيئة ضعف حركي يتطور إلى إعاقة عقلية وتقلصات وعمى ثم موت في غضون عام إلى عامين من الولادة.



أ



ب

الشكل 3-13: الأجسام المحللة كما تبدو في المجهر الالكتروني (أ) وفي (ب) توضيح لتكونها ودورة حياتها (من المرجع 36).

هي أكياس غشائية صغيرة يماثل حجمها حجم الحوصلات الافرازية والأجسام المحللة وتحتوي على أنزيمات مؤكسدة قوية تستخدم أكسجين لتحطيم عدد من المركبات السامة مثل الكحول وفورمالدهايد. ليس هناك اتفاق على الطريقة التي تنشأ بها الأجسام المؤكسدة في الخلية، فالبعض يعتقد بأنها تنشأ بالتبرعم من أجسام مؤكسدة أخرى، بينما يرى البعض الآخر بأنها تنشأ بالتبرعم من الشبكة الاندوبلازمية الناعمة. تتواجد الأجسام المؤكسدة بكثرة في خلايا الكبد والكلية حيث يجري تحطيم معظم المواد السامة الواصلة إلى الجسم.

تقوم الأجسام المؤكسدة بالتخلص من المجموعات الجذرية الحرة free radicals التي تتكون داخل الخلية. ومن المعروف أن المجموعات الجذرية الحرة هي مواد شديدة التفاعل لأنها ذات إلكترونات غير مزدوجة unpaired، وبفضل إلكتروناتها هذه فإنها قادرة على التفاعل مع الدهون والبروتينات والأحماض النووية وتحويلها إلى مركبات هي أيضا ذات إلكترونات غير مزدوجة وشديدة التفاعل، الأمر الذي يؤدي إلى سلسلة من التفاعلات تكون نهايتها إلحاق الضرر بالخلية. تعمل أنزيمات الأجسام المؤكسدة على التفاعل مع المجموعات الجذرية الحرة لأكسجين، مثل أيون فوق الأكسيد السالب (superoxide anion O_2^-) وأيون هيدروكسيل (OH^-)، محولة إياها بواسطة أنزيم superoxide dismutase إلى فوق أكسيد الهيدروجين H_2O_2، والذي يكون ضارا هو الآخر لولا أن الأجسام المؤكسدة تحتوي كذلك على أنزيم catalase الذي يحوله حسب التفاعل الآتي إلى ماء وأكسجين:

$$2H_2O_2 \xrightarrow{\text{catalase}} 2H_2O + O_2$$

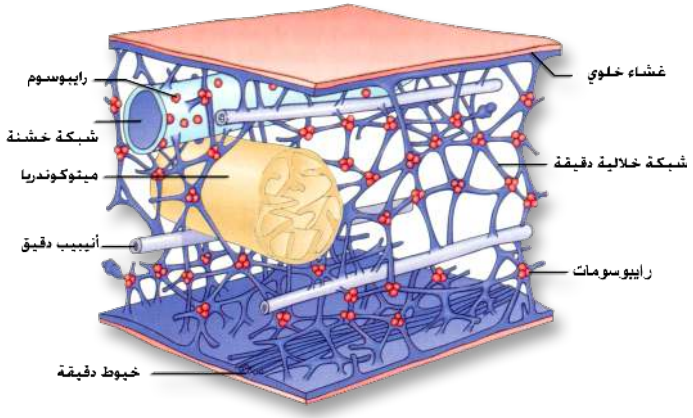
الهيكل الخلوي cytoskeleton والأجسام المركزية centrosomes والأسواط والأهداب cilia and flagella

لقد أثرت معالجة هذه العضيات معا لوجود علاقة تركيبية واضحة بينها جميعاً. فالهيكل الخلوي الذي هو شبكة من التراكيب القضيبية الشكل تجري باتجاهات مختلفة داخل السيتوسول (شكل 3-14) يضم أربعة تراكيب رئيسية هي الأنيبيبات الدقيقة والخيوط الدقيقة والخيوط المتوسطة والخيوط السميكة، وسنرى أن هذه التراكيب منفردة أو مجتمعة لا تتوقف عند تشكيل الهيكل الخلوي فقط بل تتعداه إلى تشكيل الأجسام المركزية والأسواط والأهداب.

يناط بالهيكل الخلوي الوظائف الاتية:

1. المحافظة على شكل ثابت للخلية.
2. إحداث تغييرات في شكل الخلية تتمثل بحركة الخلية كحركة الخلايا الأكولة (الحركة الأميبية) أو انقباض العضلات.
3. توزيع عضيات الخلية داخل السيتوسول بحيث تتمكن من أداء وظائفها على أكمل وجه ممكن.
4. تحريك عضيات الخلية من مكان لآخر داخلها مثل نقل الحوصلات الافرازية من الشبكة الاندوبلازمية إلى جهاز جولجي ثم إلى غشاء الخلية، ونقل الحوصلات الناتجة عن الإدخال الخلوي والتحامها بالأجسام المحللة.

تتكون الأنيبيبات الدقيقة microtubules من تحت وحدات بروتينية، تدعى تيوبيولين tubulin، تترتب بشكل حلزوني لتعطي الأنيبيب المجوف الذي يبلغ قطره 24 نانومتراً (شكل 3-14). تنشأ الأنيبيبات الدقيقة في مكان



الشكل 3-14: رسم توضيحي ثلاثي الأبعاد يبين الهيكل الخلوي.

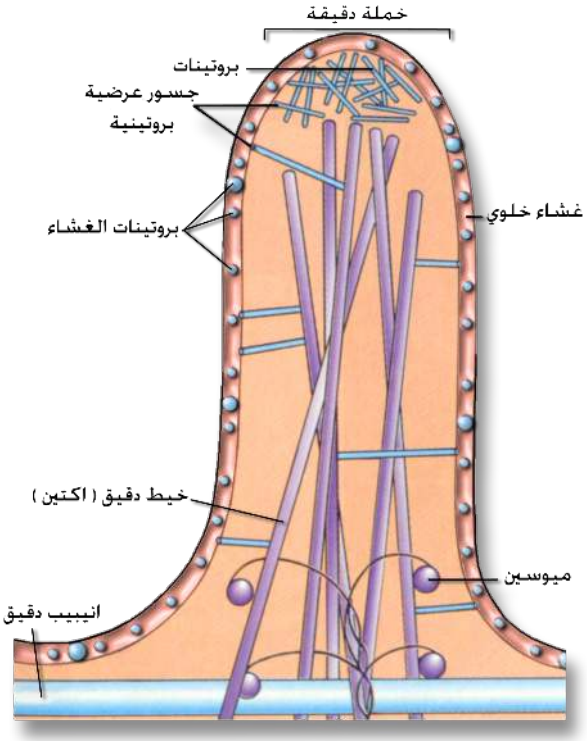
قرب النواة يدعى الجسم المركزي centrosome ويدعى أيضاً مركز تنظيم الأنيبيبات الدقيقة microtubule-organizing centre. الأنيبيب الدقيق الواحد تركيب ديناميكي بمعنى أنه يزداد طولاً كلما أضفنا له مزيداً من تحت وحدات تيوبيولين ويقصر كلما انفصلت منه بعض تحت الوحدات. لهذا فإن طول الأنيبيب يزداد أو يقل، ويتبع ذلك إحداث تغير في شكل التراكيب التي يدعمها هذا التركيب القضيبي. ثمة وظيفة أخرى للأنيبيبات، غير المحافظة على شكل الخلية أو إحداث تغيير في ذلك الشكل، هي أنها تشكل هيكلاً تترتب على طوله الميتوكوندريا والأجسام المحللة والحوصلات الإفرازية بل ويمكن أن تنزلق عليه هذه العضيات لتتحرك من جزء من السيتوبلازم إلى آخر، وذلك بفعل البروتينات المحركة للأنيبيبات مثل داينين dynein وكاينيسين kinesin.

الخيوط الدقيقة Microfilaments هي خيوط قطرها حوالي 6 نانومترات مصنوعة من تحت وحدات كروية بروتينية تدعى أكتين actin (شكل 3-14). وعلى الرغم من أننا نعرف جيدا عن وجود هذه الخيوط في خلايا العضلات إلا أنها موجودة أيضا في معظم أنواع الخلايا الحيوانية لكن ترتيبها يختلف من خلية لأخرى. تتواجد الخيوط الدقيقة في الخلايا غير العضلية غالبا على هيئة مجموعات تمتد تحت غشاء الخلية فتعطي قوة لسطح الخلية ، وفي الخملات الدقيقة لخلايا طلائية الأمعاء تمتد موازية لمحور الخلية الطولي (شكل 3-15)، وفي خلايا أخرى تشكل شبكة كثيفة مترابطة مع بعضها البعض بواسطة روابط عرضية مما يحافظ على شكل الخلية. تلعب الخيوط الدقيقة كذلك دورا في حركة الخلية وفي تغيير شكلها، ويتم ذلك بتفاعل هذه الخيوط مع بروتين ميوسين الذي تتواجد جزيئاتة أيضاً في معظم الخلايا الحيوانية. عندما تتفاعل الخيوط الدقيقة مع الخيوط السميكة (ميوسين) بوجود كالسيوم فإن ذلك يولد قوة انقباض داخل الخلية. تسخر الخلية قوة الانقباض هذه إما لنقل العضيات (كالحبيبات الإفرازية) من مكان لآخر في الخلية أو لتغيير شكل الخلية أو لإحداث تخصر فيها أثناء الانقسام الخلوي. كذلك، تتفاعل الخيوط الدقيقة المحاذية لغشاء الخلية من الداخل مع بعض بروتينات الغشاء المعروفة باسم جزيئات الالتصاق (CAMs) cell-adhesion molecules التي تبرز على سطح الخلية مما يمكن الخلية من الزحف بالحركة الأميبية والالتصاق حيث ينبغي لها أن تلتصق، كما يمكن ذلك الخلية من إتمام عمليات الإدخال والإخراج الخلوي. تجدر الإشارة كذلك إلى أن الخيوط الدقيقة مثلها مثل الأنيبيبات الدقيقة هي تراكيب ديناميكية تتكون ثم تتحطم ثم تتكون ثانية مما يعطي الخلية ديناميكية كبيرة تمكنها من إتمام وظائفها.

تختلف الخيوط المتوسطة intermediate filaments عن التراكيب

السابقة الذكر في أنها تراكيب ثابتة مؤلفة من بروتينات ليفية غير ذائبة وغير قابلة للتفكك. يبلغ قطر الخيوط المتوسطة حوالي 10 نانومترات وتترتب أليافها بشكل حلزوني كما تترتب ألياف الحبال، ويعطيها هذا الترتيب قوة شد كبيرة ولهذا فإنها تقاوم قوى الشد التي يمكن أن تسلط على الخلية. تدخل الخيوط المتوسطة في تركيب الدسموسومات desmosome. كما تأخذ هذه الخيوط مسميات مختلفة في الخلايا المختلفة، ففي العصبونات تسمى الخيوط العصبية neurofilaments وفي الخلايا الطلائية تسمى خيوط التوتر tonofilaments (keratin) filaments .

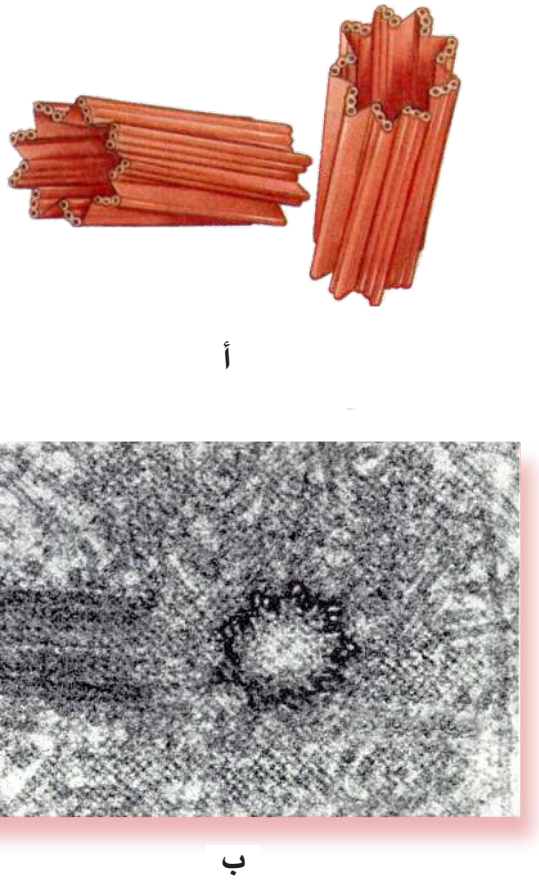
يضيف بعض الباحثين نوعا آخر من المكونات ليدخل في تركيب الهيكل الخلوي هو الشبكة الخلالية الدقيقة microtrabecular lattice. ويعتقد



الشكل 3-15: رسم توضيحي يبين الخيوط الدقيقة في الخلايا الطلائية للأمعاء.

هؤلاء الباحثون بأن هذه الشبكة الخلالية تتكون من خيوط دقيقة تربط مكونات الهيكل الخلوي ببعضها كما وتتعلق بها الرايبوسومات (شكل 3-14) وبعض الأنزيمات الذائبة التي تشجع تفاعلات متعددة الخطوات، بحيث يؤدي ترتيب الأنزيمات خلف بعضها إلى إنجاز خطوات التفاعل بتسلسلها الصحيح.

يقع الجسم المركزي centrosome قرب النواة ويشكل مكانا لتنظيم بناء الأنيبيبات الدقيقة (شكل 3-16). يتكون الجسم المركزي من عضيتين تدعى كل منهما مريكز centriole وشكل كل منهما برميلي مجوف وتترتب إحداهما عمودية على الأخرى. يتكون المريكز من 9 ثلاثيات triplets من الأنيبيبات الدقيقة الثابتة التكوين التي تترتب فيما بينها لتصنع تركيباً قصيراً مجوفاً. يلعب المريكزان دوراً مهماً أثناء انقسام الخلية إذ يتضاعفان لتكوين أربعة مريكزات ثم يتحرك كل إثنان منها نحو قطب من قطبي الخلية ويقومان بتنظيم خيوط مغزل الانقسام بينهما. كذلك تشكل المريكزات الزوائد الخلوية المسؤولة عن حركة الخلية، أي الأسواط والأهداب. فعند قاعدة كل هدب أو سوط يقع مريكز (كان يطلق عليه سابقا حبيبة قاعدية basal granule)

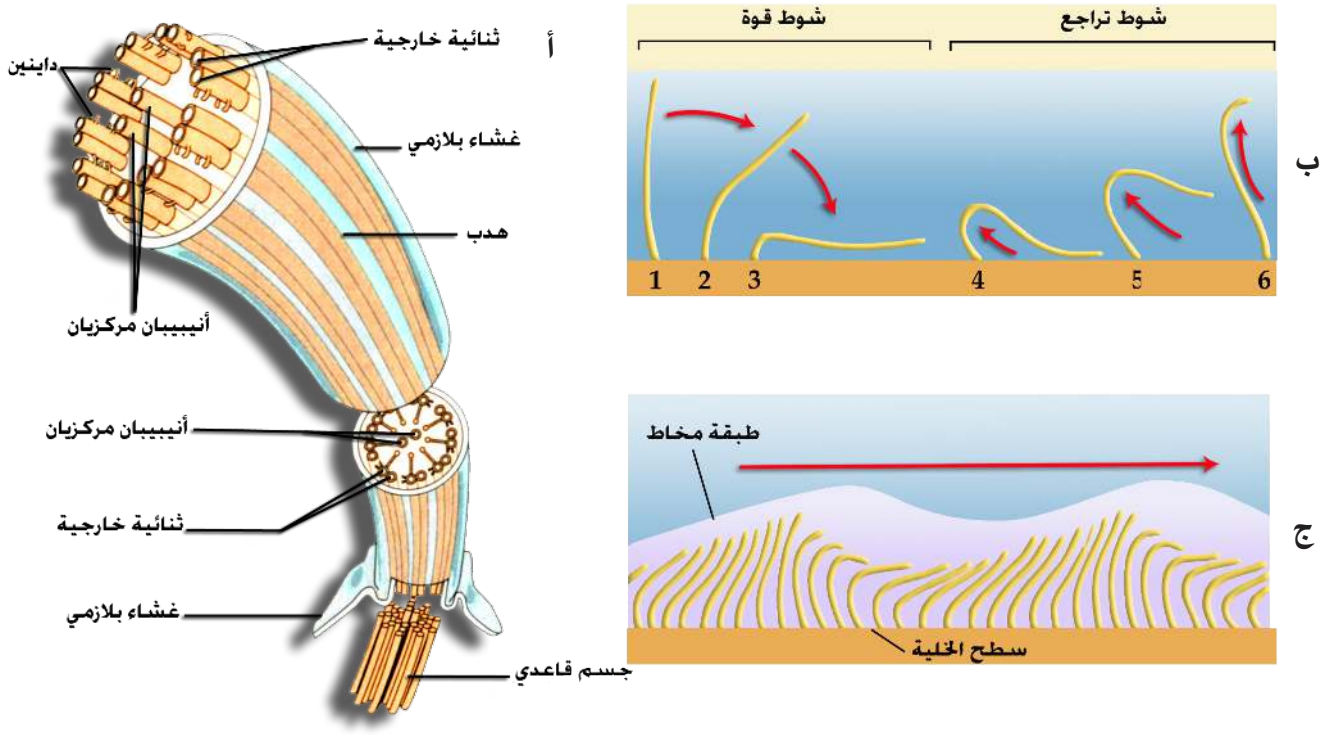


الشكل 3-16: أ) رسم توضيحي يبين تركيب الجسم المركزي من مريكزين متعامدين؛ ب) صورة بالمجهر الإلكتروني لمقطعين عرضي وطولي في مريكزين.

تبدأ منه الأنيبيبات بالتبلمر والانبثاق عبر غشاء الخلية.

لا تختلف الأسواط أو الأهداب cilia and flagella عن بعضها في التركيب إلا في كون الأنيبيبات الدقيقة المكونة للأسواط أطول من تلك المكونة للأهداب. فكل من الأهداب والأسواط يتكون من 9 ثنائيات doublets من الأنيبيبات الدقيقة تشكل المحيط ومن أنيبيبين منفردين مركزيين (ومن هنا جاء مصطلح النمط pattern 9+2) ويتعلق بأنيبيبات الثنائيات بشكل عرضي بروتين داينين المحرك (شكل 3-17).

تحدث حركة الهدب أو السوط عندما تتعلق أذرع داينين العرضية لأحد الأنيبيبات بالأنيبيب المجاور مما يسمح بانزلاق الأول على الثاني وانثناء الهدب أو السوط بالكامل. يؤدي انثناء الهدب أو السوط إلى إحداث حركة يمكن تمييزها إلى شوطين : شوط القوة أو الضربة power or stroke وهو الذي يتخذ فيه الهدب وضعاً عمودياً على سطح الخلية ثم يتحرك باتجاه قوسي، وشوط التراجع recovery الذي ينثني فيه الهدب ليعود لوضعه الأصلي (شكل 3-17). تتحرك الأهداب أو الأسواط عادة بشكل منسق إذ أن مجموعة كاملة منها في منطقة معينة من الخلية تتحرك بحيث أن انثناء الأول يتبعه مباشرة انثناء الثاني المجاور له ثم الذي يليه وهكذا وبشكل متناسق. يؤدي هذا التناسق إلى إحداث موجة من الحركة تحرك السائل المحيط بالخلية كما تفعل مثلا الأهداب الموجودة في الخلايا الطلائية العمادية المبطنة للقصبة الهوائية حيث تدفع المادة المخاطية وما علق بها من غبار وبكتيريا وخلايا ميتة على طول القصبة الهوائية إلى الأعلى. وبينما تحرك الأهداب السائل المحيط بالخلية، فإن الأسواط تحرك الخلية نفسها في الوسط المحيط، فالسوط يدفع الحيوان المنوي قدما في السائل المنوي، وهذا هو المثال الوحيد في الواقع لوجود الأسواط في خلايا الانسان.



الشكل 3-17: أ) رسم مجسم لأحد الأهداب أو الأسواط؛ ب) تخطيط يبين حركة الأسواط في السائل؛ ج) تخطيط يبين حركة الأهداب في وسط مخاطي كما في القصبة الهوائية.

النواة The nucleus

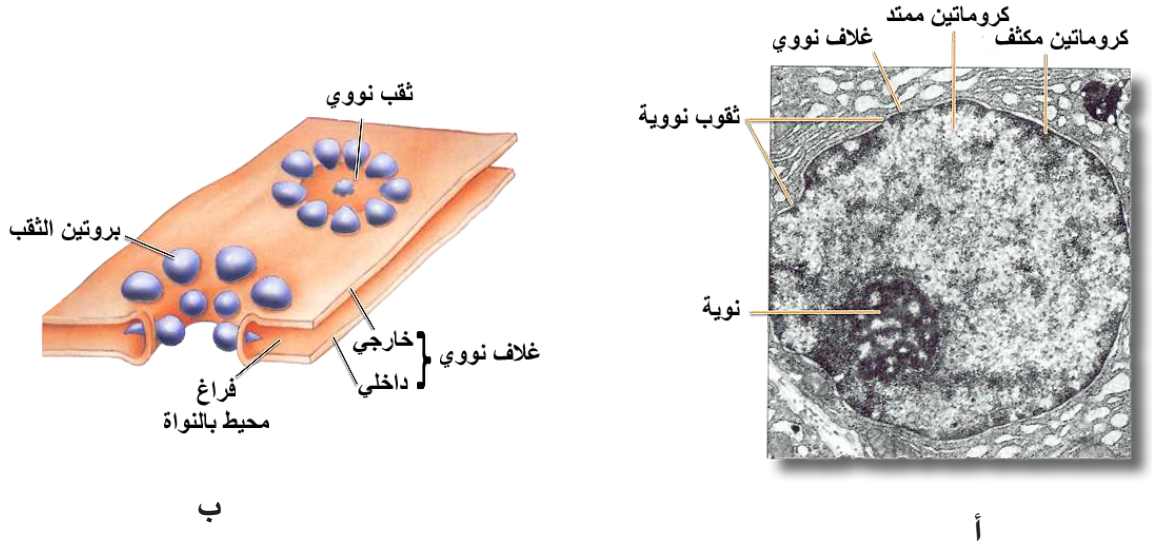
تحتوي معظم الخلايا الحيوانية على نواة واحدة وإن كانت هناك بعض الاستثناءات. فخلايا الدم الحمراء الناضجة لا تحتوي نواة على الإطلاق بينما تحتوي خلايا العضلات المخططة أنوية عديدة. تشكل نواة الخلية المكتبة التي تحتوي المعلومات الضرورية لعمل الخلية. هذه المعلومات تكون مخزونة في جزيئات الحامضين النوويين ر.ن.أ، د.ن.أ التي تسيطر على بناء الأنزيمات والبروتينات المسؤولة عن شكل ووظائف الخلية. بالإضافة إلى جزيئات ر.ن.أ، د.ن.أ ، فإن النواة تحتوي كثيراً من البروتينات التي بنيت على أساس المعلومات الوراثية المخزونة في الأحماض النووية حيث تبلغ نسبة البروتينات في نواة خلايا الكبد حوالي 80 % بالوزن بينما يبلغ وزن د.ن.أ 15 % ووزن ر.ن.أ 5 %.

تحاط نواة الخلية (شكل 3-18) بغلاف نووي nuclear envelope وتحتوي بداخلها سائلاً نووياً nucleoplasm تتحرك فيه النيوكليوتايدات التي تستخدم في بناء أحماض نووية جديدة، كما تتحرك فيه الوحدات البنائية الضرورية لصناعة الهستونات وبروتينات الرايبوسومات. يخترق السائل النووي شبكة من مادة كروماتين chromatin التي تشكل المادة الوراثية للخلية، كما يوجد في السائل النووي نوية nucleolus واحدة عادةً أو اثنتان أحياناً.

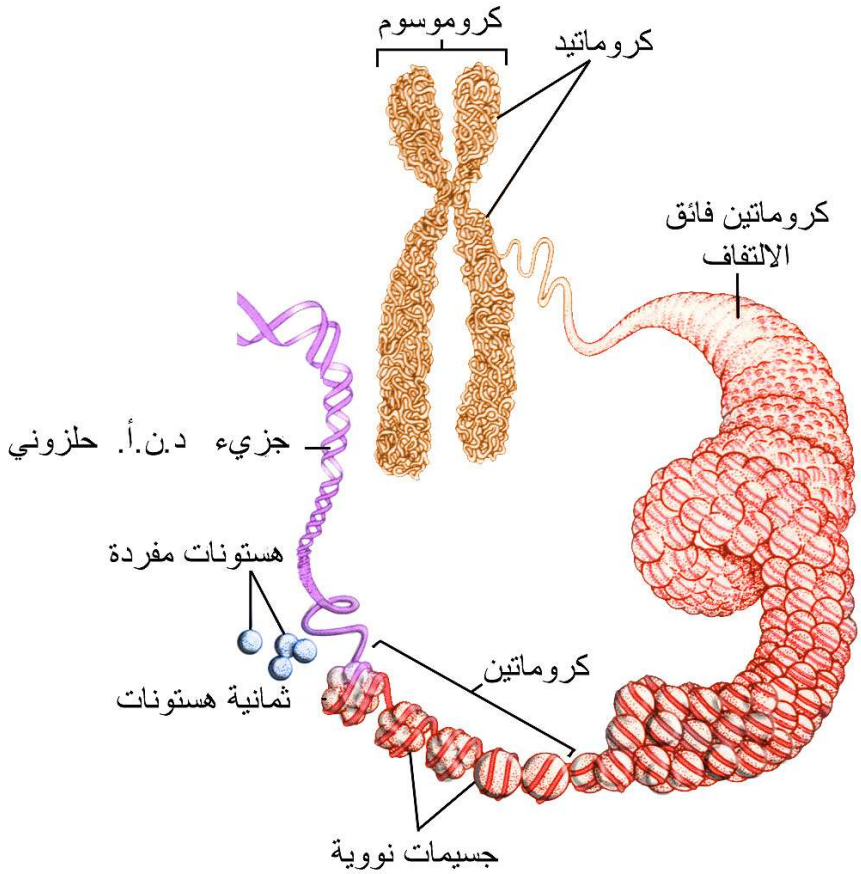
الغلاف النووي مكون من غشائين يشبه كل منهما الغشاء البلازمي في تركيبه. يحصر الغشاءان بينهما حيزاً عرضه 10-50 نانومتراً يدعى الحيز أو الكيس المحيط بالنواة perinuclear space or cisterna، ويكون الغشاء الخارجي للنواة مغطى ببعض الرايبوسومات، كما يكون متصلاً مع أغشية الشبكة الاندوبلازمية. يلتحم الغشاء الخارجي مع الغشاء الداخلي للنواة في نقاط متعددة ليشكلا في نقاط الالتحام ثقوباً نووية nuclear pores يتراوح عددها في النواة الواحدة للثدييات بين 3000-4000 ثقباً (شكل 3-18). يبلغ قطر الثقب الواحد حوالي 9 نانومترات وهو لهذا يسمح بمرور كثير من الجزيئات الخيطية الكبيرة الحجم مثل الأحماض النووية (ر.ن.أ الرسول مثلاً). كذلك تسمح الثقوب بمرور تحت الوحدات المكونة للرايبوسومات والتي تصنع عادة في النوية. بالمقابل فإن كثيراً من الأنزيمات التي تبنى على الرايبوسومات في السيتوبلازم تعمل داخل النواة، ولهذا لا بد لها من عبور ثقوب النواة ، ويتم ذلك بأن تحمل هذه البروتينات زوائد تدعى إشارة الاستيراد للنواة nuclear import signal تمكنها من فتح ثقوب النواة بشكل كاف للسماح بمرور هذه الجزيئات الكبيرة. ويمثل شكل 3-18ب تحت الوحدات البروتينية المتجمعة مع بعضها لتشكل الثقوب النووية.

أما النوية فهي عضية واضحة جدا خاصة في أنوية الخلايا التي تصنع الكثير من البروتينات، وهي غير محاطة بغشاء. ترتبط النوية عادةً بجزء من كروماتين مسؤول عن بناء RNA الرايبوسومي، ويدعى هذا الجزء منطقة تنظيم النوية nucleolar-organizing region. تحتوي النوية على بروتينات وهذه يرتبط جزء منها مع ر.ن.أ الرايبوسومي لتشكل تحت الوحدات الأساسية المكونة للرايبوسومات. لهذا فإن النويات تعد المكان الذي يبدأ فيه صنع الرايبوسومات ولكن الرايبوسومات لا تأخذ شكلها النهائي الفعال إلا بعد تجمع تحت الوحدات الصغيرة والكبيرة مع بعضها البعض وهذا يتم عادةً في السيتوبلازم. تجدر الإشارة إلى أن بعض البروتينات الضرورية لبناء الرايبوسومات تصنع أصلاً على الرايبوسومات في السيتوبلازم ثم تنقل بعد ذلك إلى داخل النواة حيث تصل إلى النوية وتتحد مع ر.ن.أ الرايبوسومي لتكون تحت وحدات الرايبوسومات.

يتشكل كروماتين من الحامض النووي الرايبوزي منقوص الأكسجين



الشكل 3-18: أ) النواة كما تبدو في صورة بالمجهر الإلكتروني؛ ب) رسم يوضح الغلاف النووي وبه ثقوب النواة.



الشكل 3-19: رسم توضيحي يبين التفاف المادة الوراثية د.ن.أ. حول ثُمانيات الهستون والتفاف خيوط كروماتين لتكوين الكروماتيد والكروموسوم.

د.ن.أ ومن بروتينات أشهرها الهستونات histones. الهستونات هي بروتينات غنية بالأحماض الأمينية القاعدية مثل لايسين وآرجنين التي تحمل شحنة موجبة تمكنها من الارتباط بمجموعات فوسفات السالبة الشحنة الداخلة في تركيب د.ن.أ . ويشكل هذا الارتباط الكهربائي الساكن electrostatic وسيلة لارتباط DNA بالهستونات والالتفاف حولها ليصنعا معاً كروماتين على النحو الذي سنوضحه أدناه.

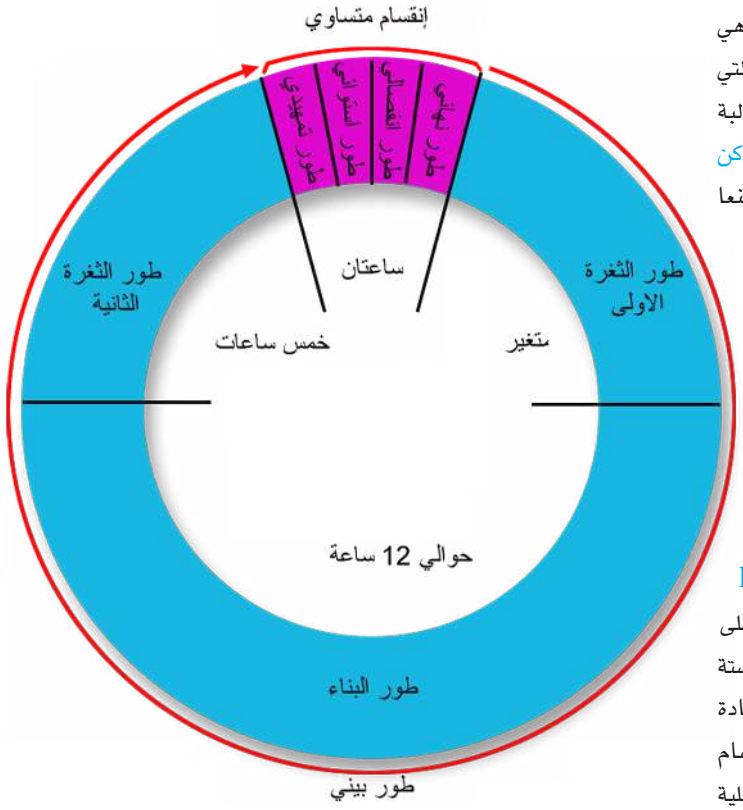
تحتوي نواة الخلية الجسمية في الإنسان على 46 جزيئاً من د.ن.أ يرتبط كل جزيء منها ببعض البروتينات ليشكل كروموسوماً أو جسماً صبغياً chromosome. الجزيء الواحد من د.ن.أ هو شريط مزدوج يلتف آخذا شكل حلزون ألفا (α)، ولا يكون هذا الجزيء حراً بل أنه يلتف حول مجموعات ثُمانيّة من الهستونات حيث تدعى كل ثُمانية وما يحيط بها الجسيم النووي nucleosome (شكل 3-19). يمتد حلزون ألفا بعد أن يلتف حول ثُمانية الهستونات ليشكل قطعة حرة تربط هذه الثمانية بالثمانية التي تليها ولذا تدعى هذه القطعة الحرة د ن أ الوصلة linker DNA. يتواجد كروماتين في الخلية، عندما تكون خارج طور الانقسام، على الصورة الممتدة extended التي وصفناها هنا بحيث تتقاطع الجزيئات الستة وأربعين مشكلة ما يشبه الشبكة network، ولكن هذا الوضع الممتد للمادة الوراثية (كروماتين) يعرضها للخطر أثناء انقسام الخلية، إذ أنه أثناء انقسام الخلية تتحرك المادة الوراثية وتنفصل إلى كميتين متساويتين في جانبي الخلية وهذا يعرضها للتكسر والفقد. لهذا فإن الشكل الممتد لكروماتين لا يستمر أثناء الانقسام بل يأخذ كروماتين شكلا آخر أكثر تكاثفا وقصرا بحيث يصبح طوله أقل من السابق بحوالي 500 مرة.

تتكثف مادة كروماتين وتقصر أثناء التحضير للانقسام بأن تتثنى الثُمانيات ووصلات د.ن.أ الرابطة بينها لتأخذ شكل عروات loops يدعمها هيكل من البروتينات ليصبح قطر التركيب حوالي 10 نانومترات، ثم تدخل هذه العروات في عملية التفاف فائقة supercoiling مشكلة لفات كبيرة متراصة يصل قطرها 200 نانومترا ثم تتراص هذه اللفات الفائقة وتتثنى مكونة كروماتيد chromatid الذي قد يصل قطره 700 نانومتراً (شكل 3-19). يرتبط كل كروماتيدين ببعضهما عن طريق الحبيبة المركزية centromere. يتضح من هذا التركيب دور البروتينات المرتبطة بالمادة الوراثية، فهي تشكل هيكلا أساسياً يمكن لجزيئات د.ن.أ أن تتكاثف حوله مما يمنع تكسر وفقد المادة الوراثية الأمر الذي يشكل خطراً كبيراً على حياة الخلية والكائن. بالاضافة لذلك فإن للبروتينات دوراً آخر إذ تلعب دوراً مهماً في تنظيم التعبير عن الجينات.

نمو الخلية وانقسامها

بعد أن تصل بعض الخلايا إلى حجمها النهائي فإنها تبقى على ذلك الحجم حيث تؤدي وظائفها المتخصصة ولا تنقسم لتعطي خلايا جديدة، كما في خلايا الدم الحمراء أو العصبونات في الإنسان. لكن خلايا أخرى في الجسم تنقسم بعد أن تصل إلى حجمها النهائي معطية خلايا جديدة أصغر حجماً، فخلايا الكبد مثلاً تعتبر مثالاً جيداً للخلايا القابلة للإنقسام إذ أن إزالة جزء من الكبد (قد يصل إلى حد 8/9 الكبد) يتبعه انقسام الخلايا بشكل سريع إلى أن تصل الكبد حجمها النهائي ثانيةً.

تسمى الدورة التي تمر بها الخلايا أثناء انقسامها دورة الخلية cell cycle



الشكل3-20: مخطط يوضح دورة حياة الخلية.

(شكل 3-20)، وهي تشمل مجموعة من التغيرات الدورية التي تتكرر كل فترة زمنية. يختلف طول الفترة الزمنية التي تتم بها دورة الخلية من خلية لأخرى وهي تتراوح عادةً بين ثماني ساعات إلى 100 يوم وقد تكون سنوات في أحيانٍ قليلة. يمكن تقسيم دورة الخلية إلى طورين أساسيين: الطور البيني interphase وطور الانقسام cell division.

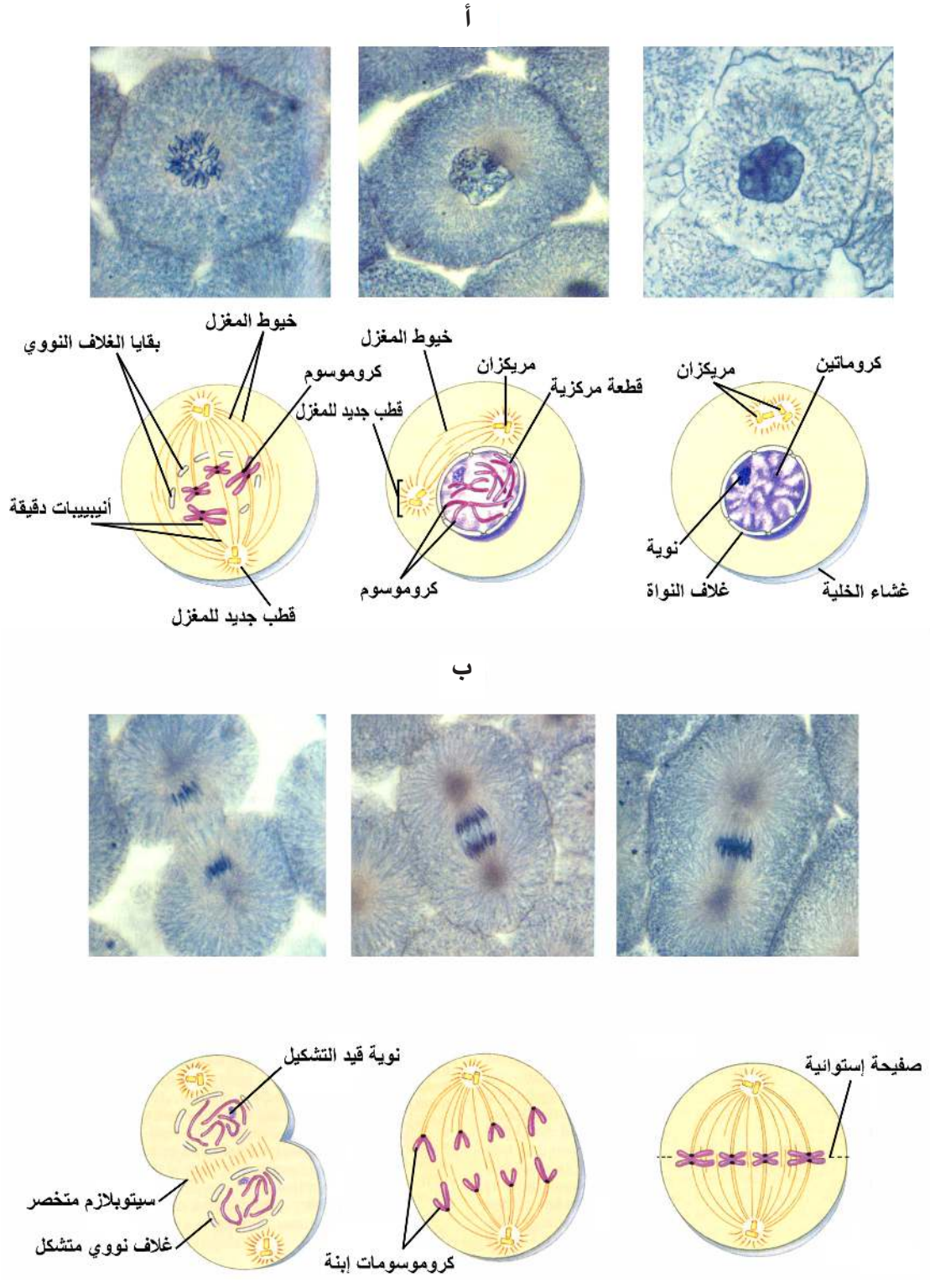
فالطور البيني هو كامل الفترة الزمنية التي تقضيها الخلية منذ تكوينها وحتى بدء مراحل انقسامها. وقد كان ينظر لهذا الطور على أنه فترة خمول للخلية تقضيها بين الانقسامين وذلك لأن الباحثين آنذاك لم يلاحظوا نشاطاً واضحاً للكروموسومات خلاله. وقد تبين لاحقاً بسلسلة من الدراسات أن هذا الطور هو طور نشاط كبير للخلية، إذ أن بناء البروتينات الضرورية لنمو الخلية والأنزيمات اللازمة لتضاعف المادة الوراثية وتضاعف المادة الوراثية نفسه تتم جميعها في هذا الطور، بل أن بناء العوامل المحفزة على انقسام الخلية يتم أيضاً في هذا الطور. يقسم الطور البيني إلى ثلاثة أطوار هي على التعاقب:

1) طور الثغرة الأولى gap 1 phase (G1) وهو يعقب خروج الخلية من الانقسام مباشرة (شكل 3-20) ويعتبر طور نشاط أيضي، إذ تخلق الخلية البروتينات بسرعة وتنمو في الحجم بشكل واضح. يعتبر بعض الباحثين النمو الواضح في الحجم خلال هذا الطور حافزاً ومؤشراً للخلية للإستمرار في الاستعداد للانقسام التالي إذ أن الزيادة الكبيرة في الحجم تقلل من نسبة مساحة سطح الخلية /حجم الخلية، وهذا يقلل كمية المواد الغذائية الداخلة إلى الخلية عبر هذا الحجم مما لا يتيح مجالاً لزيادة أخرى في الحجم ولهذا فلا بد للخلية من أن تجد طريقاً آخر للاستمرار في النمو وهذا الطريق يتمثل بالانقسام. يختلف طور G1 عن باقي أطوار دورة الخلية في أن الزمن الذي يتم به هذا الطور متباين جداً من خلية لأخرى فهو قد يكون دقائق أو أياماً أو حتى سنوات بينما يكاد أن يكون مجموع الزمن الذي تحتله باقي الأطوار ثابتاً

في معظم الخلايا حيث يصل إلى حوالي 20 ساعة تقريباً (شكل 3-20). يجدر بالذكر أن عضيات الخلية في هذا الطور تقوم بكامل نشاطاتها البنائية أو الهدمية المخصصة لها كما يبدأ تضاعف المريكز في نهاية هذا الطور.

2) يعقب طور G1 طور البناء synthesis (s) phase وفيه تتضاعف المادة الوراثية د.ن.أ بالطرق المعروفة، وذلك لكي تتمكن كل خلية من الخلايا التي ستنتج عن الانقسام من الحصول على نسخة كاملة من المعلومات الوراثية للكائن. يعقب تضاعف DNA بناء الهستونات وارتباطها مع د.ن.أ لتكوين كروماتين جديد.

3) يعقب طور البناء طور الثغرة الثانية gap 2 (G2)phase، وفيه تبنى البروتينات والأنزيمات الضرورية لانقسام الخلية وتنقل إلى مواضعها النهائية كما يكتمل تضاعف المريكز وتصبح الخلية مستعدة للدخول في طور الانقسام. من البروتينات التي يعتقد أنها تبنى في طور G2 مجموعة بروتينات



الشكل 3-21: مراحل الانقسام المتساوي. أ) ثلاث أطوار تبين مراحل الدور التمهيدي من اليمين إلى اليسار، ب) الأدوار الاستوائي والإنفصالي والنهائي من اليمين إلى اليسار. في كل من أ، ب الشكل العلوي يبين صورة مأخوذة بواسطة المجهر (مكبرة 600 مرة) بينما يبين الشكل السفلي رسما تخطيطيا يوضح المرحلة الواقعة أعلاه (من المرجع 36).

نشطة تدعى سايكلينات cyclins أعطيت أحرفاً لتمييزها عن بعضها البعض، فمنها A،B،C،D،E . يعتقد بأن أحد هذه البروتينات، وهو سيكلين B، يرتبط ببروتين آخر يدعى cell division cycle protein واختصاراً (cdc2) وموجود دائماً بكمية ثابتة في الخلية، فينشطه ليتكون منهما معاً بروتيناً يدعى العامل المسبب للنضج maturation promoting factor (MPF) الذي يؤدي تنشيطه إلى دخول الخلية طور الانقسام.

أما أطوار انقسام الخلية فهي تقليدية ومعروفة ويمثلها جيدا (شكل3-21). تمر الخلية أولاً خلال طور تمهيدي prophase تتكاثف فيه مادة كروماتين لتأخذ هيئة كروموسومات واضحة ويختفي فيه غشاء النواة. يلي ذلك طور إستوائي metaphase تترتب فيه الكروموسومات عند خط استواء الخلية وتكون الكروموسومات عادةً مزدوجة إذ يتألف كل منها من كروماتيدين، وترتبط الكروموسومات إلى خيوط المغزل. يعقب ذلك طور انفصالي anaphase ينفصل فيه كروماتيدا كل كروموسوم ليتجها نحو قطبين متقابلين من الخلية، ثم يلي ذلك طور نهائي telophase تتجمع فيه الكروماتيدات الجديدة في كل قطب من قطبي الخلية ويظهر الغلاف النووي ثم تبدأ حركة السيتوبلازم على هيئة تخصر في منتصف الخلية cytokinesis مما يؤدي إلى انقسامها إلى خليتين جديدتين تحتوي كل منهما على العدد نفسه من الكروموسومات وعلى نوع المادة الوراثية نفسه تماماً.

السيطرة على انقسام الخلية

لايزال موضوع انقسام الخلية في الحالة الطبيعية بعيدا عن الفهم ولكن إحدى الفرضيات التي تحاول تفسير ذلك تعتمد على العلاقة بين سطح الخلية وحجمها، فالخلية الصغيرة الحجم الناتجة للتو من الانقسام تكون ذات مساحة سطحية كبيرة وحجم صغير وهذا يؤمن دخول المواد الغذائية والأكسجين إليها وتسرب الفضلات منها بيسر كاف مما يتيح لها النمو بشكل مناسب. لكن ما إن يزداد حجم الخلية (وهو يزداد عادة بمعدل مكعب نصف قطرها) فإن مساحتها السطحية لا تزداد بالمعدل نفسه (تزداد المساحة بمعدل مربع نصف القطر)، وهذا يعني أن الخلية ستعاني نقصاً في كمية المواد الداخلة عبرهذه المساحة السطحية غير الكافية كما يتأثر طرد المخلفات الضارة منها ولهذا فإن النمو لا يتم بشكل مناسب. ويعتقد بعض الباحثين بأن الخلية تجد الحل المناسب لهذه المشكلة بالانقسام.

يعتقد باحثون آخرون بأن الخلية تنقسم لا بناءً على دوافع ذاتية، بل باستقبال إشارات كيميائية في الغالب من الخلية المجاورة لكي تملأ الحيز الموجود بينهما الذي يكون قد نتج عن موت خلية سابقة أو هرمها وما إن يملأ هذا الحيز بعد عدة انقسامات، حتى يصبح تماس الخلايا مثبطاً لحدوث مزيد من الانقسامات. وقد دعي هذا المفهوم التثبيط بالتماس contact inhibition. ثمة فريق آخر يعتقد بأن الخلية تنتج، أثناء مراحل نموها، مركبات كيميائية تسبب النضج والانقسام. وقد أشرنا لأحد هذه المركبات في بند سابق أي إلى العامل المسبب للنضج MPF وهو زوج من البروتينات أحدهما موجود بشكل ثابت في الخلية ولكنه غير نشط وينشط بوجود البروتين سايكلين B . وما إن ينشط MPF في طور الثغرة الثانية حتى تدخل الخلية أطوار الانقسام، ولكن ونظراً لأن سايكلين B يتحطم بسرعة عند نهاية الانقسام فإن الانقسام يتوقف لتمر الخلية بمراحل الطور البيني وهكذا. يجدر بالذكر أن بعض سايكلينات مثل C،D،E،F تسبب انتقال الخلية من طور الثغرة الثانية إلى طور البناء بينما يسيطر سايكلين A على تضاعف د.ن.أ أثناء طور البناء.

يقودنا الحديث عن السيطرة على انقسام الخلية لا محالة إلى الحديث عن السرطان cancer الذي يعد انقساماً غير مسيطر عليه للخلايا. فما الذي يجعل الخلايا تنقسم بشكل سريع وغير مسيطر عليه في حالة السرطان؟ لا أحد يعرف الجواب على وجه الدقة لكن مجموعة من الحقائق أصبحت معروفة وربما تزيل هذه الحقائق بعض الغموض عن هذا المرض الذي يعد في قائمة الأمراض الثلاثة الأولى في إحداث الوفيات عالمياً، ومن هذه الحقائق:

1) إن الخلية العادية، قبل أن تصبح سرطانية، لا بد لها من أن تعاني تحولاً ما في عمليات الأيض بها حيث تدعى الخلية عندها خلية متحولة transformed cell.

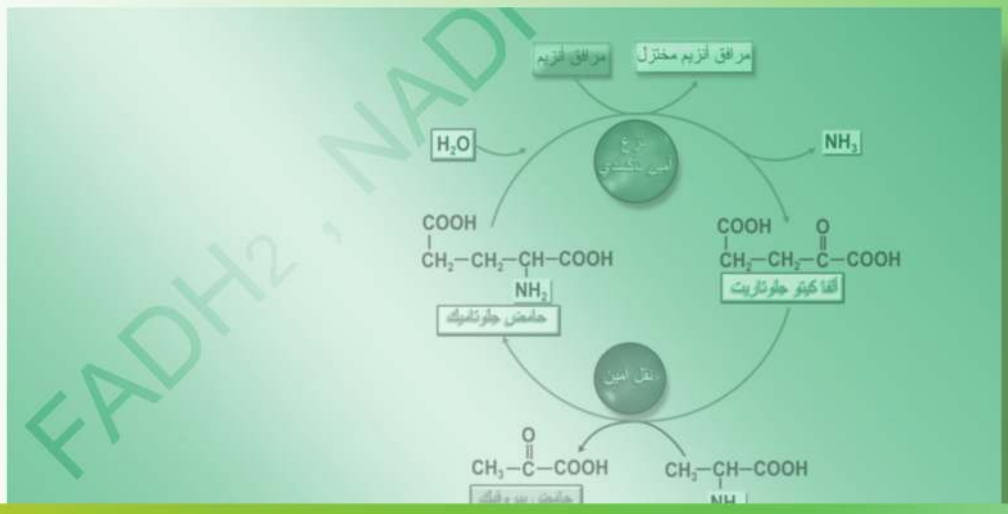
2) إن هناك كثيراً من المواد والعوامل التي أصبحت معروفة بأنها مواد أو عوامل مسرطنة أو مولدة للسرطان carcinogenes ومن هذه العوامل: الاشعاعات، الاصابات الجسدية، بعض أنواع العدوى الفيروسية، بعض الكيماويات مثل قطران السجائر وسكرين وبعض المواد الكيميائية للأغذية الطبيعية وكثير من المواد المصنعة والملوثات ، وإن كثيراً من هذه المواد والعوامل المسرطنة تتعامل معها الأجسام المحللة والأجسام المؤكسدة فتخلصنا منها.

3) إن معظم المواد المسرطنة تحدث طفرات mutations (تغييرات) في المادة الوراثية، وإن طفرة واحدة في الخلية قد لا تكفي لتحويلها إلى خلية سرطانية بل لا بد من تجمع عدد من هذه الطفرات.

4) لقد تم اكتشاف مجموعة من الجينات في خلايا الانسان تدعى الجينات المسببة للسرطان oncogenes (وأخرى تنتج بروتينات ضرورية لنمو الخلايا وانقسامها ومرتبطة بالأورام الحميدة تدعى proto-oncogenes يمكن أن تتحطم فتتحول إلى جينات مسببة للسرطان). هذه الجينات يؤدي تنشيطها إلى تحول الخلايا إلى خلايا سرطانية وإلى خلل في أنزيماتها بحيث تصبح الخلايا قادرة على الهجرة وغزو أنسجة أخرى، وهي عملية تدعى انتشار الخلايا السرطانية metastasis. وقد أمكن الكشف عن وجود الجينات المسببة للسرطان في حوالي 15-20 % من أنواع السرطان في الإنسان حتى الآن.

5) كذلك، تم اكتشاف مجموعة من الجينات في الخلايا تدعى الجينات المثبطة للأورام tumor suppressor genes وظيفتها تثبيط المواد المسببة للسرطان والمساعدة في إصلاح د.ن.أ الذي أصابته الطفرة وتحسين قدرة الخلايا المناعية على تدمير الخلايا المتحولة. من أمثلة الجينات المثبطة للأورام الجينين p16، p53 وهما جينان مسؤلان عن إنتاج بروتينين تشير الأرقام إلى وزنهما الجزيئي بوحدة KDa. فالبروتين p53 مثلاً يثبط الأورام بابطاء نمو الخلية وانقسامها وباجبارها على تحطيم نفسها وبمنع د.ن.أ المعطوب من التضاعف. ومما يجدر ذكره أنه وجد أكثر من 3 ملايين فرد في العالم من المصابين بالسرطان لديهم طفرات في الجين p53 مما يعيق وظيفة تثبيط الأورام.

الفصل الرابع



4

أيض الخلايا Cellular Metabolism

- تدفق الطاقة في النظام الحيوي الأرضي 32
- العوامل المحددة لمعدل التفاعلات الكيميائية 33
- تفاعلات التأكسد والاختزال في الخلية 34
- أيض الكربوهيدرات 35
- نظرية الكيميائية الأسموزية 39
- أيض الدهون 40
- أيض الفيتامينات 42

يستخدم مصطلح الأيض metabolism للدلالة على مجموعة التفاعلات الكيميائية التي تتم في الخلية، ويصاحبها تحولات في الطاقة وتمكن الخلية من أداء وظائفها مما يضمن بقاء الكائن الحي.

يضم الأيض نوعين من التفاعلات: تفاعلات الهدم catabolism وبها تحطم المواد الغذائية كلياً أو جزئياً لكي تستخرج منها الطاقة اللازمة لأداء الخلية لوظائفها. فتحطيم جليكوجين لإنتاج جلوكوز يعتبر تفاعلا هدميا وتحطيم جلوكوز إلى ماء وثاني أكسيد الكربون واستخراج الطاقة منه على هيئة ATP يعتبر تفاعلاً هدمياً. ويقال الشيء نفسه عن تحطيم الدهون أو البروتينات أثناء الصوم أو أثناء الإضراب عن تناول الطعام. بالإضافة إلى أن تفاعلات الهدم تؤدي إلى حصاد الطاقة المخزونة في المواد الغذائية، فإنها كذلك تزودنا بالوحدات البنائية الصغيرة التي تبنى منها الجزيئات الكبيرة كالبروتينات والأحماض النووية. هكذا فإن تفاعلات الهدم تصبح مرتبطة بالنوع الثاني من التفاعلات الأيضية أي بتفاعلات البناء anabolism (biosynthesis). في هذا النوع الأخير من التفاعلات، يستخدم جزء من الطاقة التي حُصدت في تفاعلات الهدم لربط الوحدات البنائية الصغيرة مع بعضها من أجل بناء الجزئيات الكبيرة. فبناء بروتين جديد يضاف إلى العضلات أثناء التمارين الرياضية المناسبة أو إعادة ملء مخازن جليكوجين في العضلات (كما يفعل بعض الرياضيين قبل بدء بعض أنواع المباريات) أو حتى زيادة الوزن نتيجة لتراكم الدهون تحت الجلد عندما يزداد ما نتناوله من الطعام عما نصرف من طاقة، كل هذه تعتبر أمثلة واضحة لعمليات البناء.

تقوم الخلية الواحدة بعمليات الهدم والبناء معا ويمكن أن تستغل المواد الداخلة في التفاعلات إما لعمليات الهدم أو لعمليات البناء وذلك حسب حاجة الخلية، حيث أن نوعي العمليات الأيضية مترابطان ومتداخلان بشكل كبير. يخضع تركيز أي مادة داخلة في تفاعلات البناء والهدم لمفهوم الاستتباب homeostasis الذي أشرنا له من قبل، وتسيطر الخلية على ذلك أولاً بواسطة مجموعة كبيرة من الأنزيمات التي تشجع أكثر من 1000 تفاعل كيميائي يتم داخلها، وينظم عمل هذه الأنزيمات بواسطة رسل كيميائية مختلفة كالهرمونات والنواقل العصبية (وسنشير لذلك في الفصل الخامس). تجدر الإشارة إلى أن كثيراً من تفاعلات البناء تتم بأن تسلك التفاعلات الاتجاه المعاكس للاتجاه الذي تسلكه تفاعلات الهدم وأن كثيرا من الأنزيمات التي تشجع تفاعلات البناء هي نفسها التي تشجع تفاعلات الهدم.

تدفق الطاقة في النظام الحيوي الأرضي
Energy flow in the Biosphere

تعد الشمس المصدر الأساسي للطاقة التي تسيّر الحياة على الأرض. إذ تستغل النباتات جزءا ضئيلا (1-2%) من الطاقة الشمسية الساقطة على الأرض لتقوم بالبناء الضوئي الذي يعد نوعا من تفاعلات البناء. بالاستفادة من طاقة الضوء، تبنى النباتات مركبات عضوية (سكريات) فتخزن طاقة الضوء في الروابط الكيميائية لهذه المركبات وتعد الطاقة المخزونة في هذه المركبات طاقة كيميائية كامنة. تأخذ الحيوانات الطاقة الضرورية لأجسامها من المركبات التي بنتها النباتات إما بشكل مباشر (كما تفعل آكلات الأعشاب) أو بشكل غير مباشر (كما تفعل آكلات اللحوم) أو المستهلكات بكافة مستوياتها الأولية والثانوية ... الخ). تستخرج الحيوانات الطاقة المخزونة في المركبات العضوية التي بنتها النباتات بعملية التنفس التي تعد نوعا من تفاعلات الهدم. تؤدي عملية التنفس سواءً منها اللاهوائي أم الهوائي إلى تحرير الطاقة المخزونة في المواد العضوية حيث تأخذ الطاقة المتحررة شكلين: حرارة heat تشكل الجزء الأكبر من الطاقة، وطاقة كيميائية كامنة مخزونة ATP. فتحرير كل الطاقة المخزونة في مول* واحد من سكر الجلوكوز بعملية التنفس الهوائي يعطي 686 كيلو كالوري (كيلو سعر)، يتبدد حوالي 60 % من هذه الطاقة على هيئة حرارة بينما تخزن الطاقة المفيدة في 38 مول من ATP يحوي كل منها 7 كيلو سعر (38×7=266 سعراً كبيراً) أي حوالي 39% (38.7%). تستخدم الطاقة المفيدة (وتدعى الطاقة الحرة free energy ويرمز لها بالرمز G)في انقباض العضلات وفي إتمام عمليات النقل النشط والبناء الحيوي biosynthesis ولهذا السبب فقد أشرنا لها بالطاقة المفيدة.

أما الطاقة التي تبددت على هيئة حرارة فإن تحررها ينسجم مع القانون الثاني لديناميكات الحرارة (أو التغيرات الحرارية) second law of thermodynamics الذي يقول بأن مقدار الفوضى في الكون يتزايد بشكل مستمر. فبينما استطاعت النباتات مثلا بما لديها من أصباغ اقتناص كمية من الطاقة الضوئية واختزانها في روابط المركبات العضوية، جاءت الخلايا الحيوانية وبددت جزءاً كبيراً من هذه الطاقة على هيئة حرارة ولم تستفد إلا من جزء يسير منها ، وهذا منتهى الفوضى. بقي أن نشير إلى أن الحيوانات تستفيد ربما بشكل غير مقصود من الطاقة المتبددة على هيئة حرارة في رفع درجة حرارة أجسامها كما يحدث في الثدييات والطيور. يتم اختزان الطاقة أو تحريرها عادة بواسطة التفاعلات الكيميائية chemical reactions التي تنجز الخلية الواحدة منها ألفا أو يزيد. هذه التفاعلات تخضع دوما لمفهوم مقدار التغير في الطاقة الحرة أو المفيدة change in free energy الذي يحدد الاتجاه الذي يمكن أن تسير فيه التفاعلات. فالمركب الكيميائي الواحد يختزن الطاقة (طاقة كامنة) في روابطه ونستطيع أن نقدر مقدار الطاقة الحرة (المفيدة) المخزونة في روابط ذلك المركب بتفاعله مع مركب أو مركبات أخرى وملاحظة مقدار التغير في الطاقة الحرة (يرمز له △G ، وتقرأ دلتا G) لذلك التفاعل. فلو كان لدينا تفاعلا كيميائيا على النحو التالي:

$$A + B \longrightarrow C + D$$

$$90kcal \longrightarrow 100kcal$$

وكانت الطاقة الحرة الإجمالية للمواد الموجودة على اليسار (A، B) هي 90 كيلو سعر بينما الطاقة الحرة الإجمالية للمواد الموجودة على اليمين (C،D) هي 100 كيلو سعر فإن مقدار التغير في الطاقة الحرة يساوي+ 10 كيلو سعر أي يفترض أن تكون قد زادت الطاقة الحرة وهذا غير معقول ويتنافى مع القانون الثاني للديناميكا الحرارية إذ يفترض بأن تقل الطاقة الحرة وتزداد الطاقة المتبددة. لهذا فإننا نستطيع الحكم على أن هذا التفاعل لا يمكن أن يتم بالاتجاه الذي يشير إليه السهم. مثل هذا التفاعل الذي يكون فيه مقدار

* يعرف المول لمادة ما بأنه كمية المادة التي كتلتها بالغرامات تساوي وزنها الجزيئي، وهي تحتوي عادة على عدد أفوجادرو من الجزيئات إن كانت مركباً أو الذرات إن كانت عنصراً.

الطاقة الحرة للمواد الناتجة من التفاعل أعلى من مقدار الطاقة الحرة للمواد المتفاعلة أو الذي يكون فيه مقدار $\triangle G$ موجبا لا يتم إلا بتزويدنا لهذا التفاعل بطاقة من مصدر خارجي ولهذا فإن التفاعل يدعى تفاعلا ممتصا للطاقة endergonic reaction وسوف نترك هذا التفاعل على حاله قبل أن نرى كيف يتزود بالطاقة لنفحص نمطاً آخر من التفاعلات تدعى التفاعلات المنتجة للطاقة exergonic reactions . خذ مثلا التفاعل الآتي:

$$E + F \longrightarrow G + H$$
$$100kcal \longrightarrow 70kcal$$

إن مقدار التغير في الطاقة الحرة ($\triangle G$) في هذا التفاعل هو 30 كيلو سعر إذ نقصت الطاقة الحرة من 100 كيلو سعر إلى 70 كيلو سعر. مثل هذا التفاعل ينسجم مع قوانين الديناميكا الحرارية إذ قلت الطاقة الحرة وهذا يعني أن التفاعل يمكن أن يتم بصورة تلقائية بالاتجاه الذي يشير إليه السهم.

تحتال الخلية لنفسها لكي تتم التفاعلات الممتصة للطاقة التي تتم عادة بصورة تلقائية بطريقتين:

الطريقة الاولى : تتم بأن تربط الخلية التفاعل الممتص للطاقة مع تفاعل منتج للطاقة إذ تستفيد من الطاقة الحرة الزائدة للتفاعل الثاني لكي تسير بها التفاعل الأول. ولتوضيح ذلك دعنا نأخذ الخطوة الأولى في هدم جلوكوز في الخلية التي تتم عادة بإضافة فوسفات (Pi) إلى جلوكوز لفسفرته حسب التفاعل:

$$Glucose + Pi \longrightarrow Glucose - 6 - Pi$$

فهذا التفاعل لا يتم بصورة تلقائية لأن $\triangle G$ للتفاعل هي +3kcal أي أنه يحتاج لطاقة لاتمامه. ولكي يتم فإن الخلية تربطه مع التفاعل التالي الممثل لتحلل ATP :

$$ATP \longrightarrow ADP + Pi$$

والذي تكون فيه $\triangle G$ -7kcal ويتم بصورة تلقائية. ويمكن كتابة هذين التفاعلين معاً بالصورة الآتية:

$$Glucose \longrightarrow Glucose\ 6 - Pi$$
$$ATP \longrightarrow ADP$$

كما يمكن كتابتهما على هيئة تفاعل واحد بالصورة الآتية:

$$Glucose + ATP \longrightarrow Glucose -6 - Pi + ADP$$

ويكون مقدار $\triangle G$ هو المجموع الجبري لـ $\triangle G$ لكل من التفاعلين ، أي :

$$-4\,kcal = (-7) + (+3)$$

وبما أن مقدار $\triangle G$ هنا هو سالب فإن التفاعلين معاً يمكن أن يتما داخل الخلية.

الطريقة الثانية : تتم بأن تقوم الخلية باستهلاك إحدى المواد الناتجة من التفاعل مما يقلل من الطاقة الحرة الإجمالية الناتجة لتصبح أقل من الطاقة الحرة الإجمالية للمواد المتفاعلة ويصبح مقدار $\triangle G$ سالبا (بصورة مماثلة، يمكن أن تزيد الخلية كمية إحدى المواد الداخلة في التفاعل).

يدعى أثر تركيز المواد المتفاعلة أو المواد الناتجة، الذي أشرنا إليه هنا، على اتجاه سير التفاعلات قانون فعل الكتلة law of mass action .

ويجب أن نحذر هنا بأن استهلاك إحدى المواد الناتجة من التفاعل لوحده سوف لن يجعل التفاعل المتص للطاقة ممكن الحدوث هكذا دون أن يحصل على مصدر خارجي للطاقة، لكن الخلية تلجأ إلى هذه الطريقة عندما يصل تفاعل معين إلى حالة الاتزان وتصبح كمية المواد المتفاعلة المتحدة مع بعضها لتعطي النواتج مساوية لكمية المواد الناتجة التي تتحلل أو تتفاعل لتعطي المواد الداخلة أصلاً في التفاعل. ففي حالة الاتزان هذه الممثلة بالمعادلة الآتية :

$$A + B \rightleftharpoons C + D$$

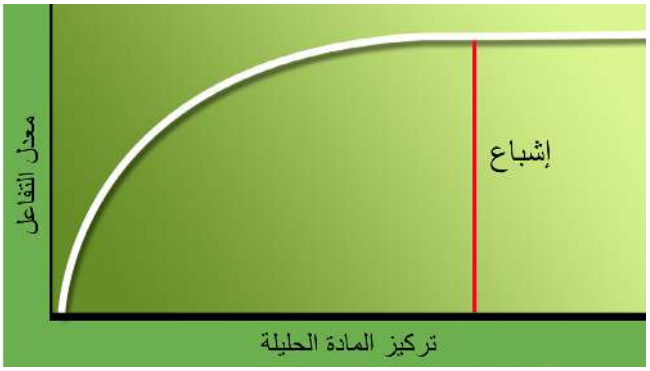
تكون $\triangle G$ صفراً.

العوامل المحددة لمعدل التفاعلات الكيميائية
Factors effecting rate of chemical reactions

بالإضافة إلى مقدار التغير في الطاقة الحرة ($\triangle G$) والتي تقرر إن كان التفاعل سيسير بصورة تلقائية أم لا، فقد رأينا في الفقرة السابقة أثراً لتركيز المواد المتفاعلة والناتجة على اتجاه سير التفاعل. كذلك فإن معدل التفاعل يتحكم به مجموعة من العوامل هي :

أ. تركيز المادة الحليلة Substrate concentration

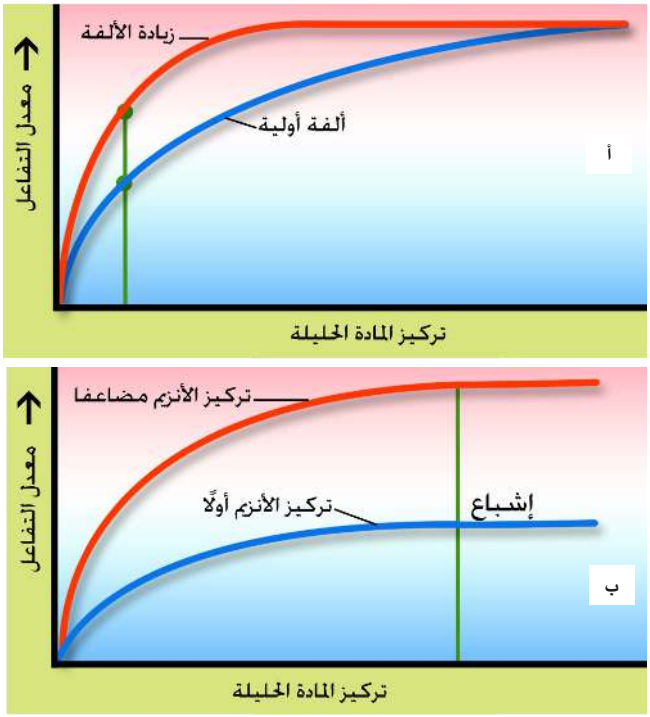
يبين شكل (1.4) أنه كلما ازداد تركيز المادة الحليلة ازداد معدل التفاعلات التي تشجعها الأنزيمات إلى أن يصل معدل التفاعل إلى حده الأقصى (Vmax) فيصبح ثابتاً بعد ذلك مهما زاد تركيز المادة الحليلة، وذلك لأن جزيئات الأنزيم المشجع للتفاعل كلها أصبحت مشبعة. في الخلية الحية يتأثر تركيز المادة الحليلة بعوامل عديدة مثل معدل نقلها من السائل خارج الخلايا إلى مكان التفاعل أو مقدار التروية الدموية الناقلة لهذه المادة إلى تلك الخلية أو معدل امتصاص المادة من القناة الهضمية أو حتى معدل توفرها في الغذاء الذي يتناوله الفرد .



الشكل 4-1: العلاقة بين تركيز المادة الحليلة ومعدل التفاعلات التي تنشطها الأنزيمات.

ب. تركيز الأنزيم Enzyme concentration

يبين شكل 2.4أ أن زيادة تركيز الأنزيم تؤدي إلى زيادة معدل التفاعل عند أي مستوى من مستويات تركيز المادة الحليلة بما في ذلك عند مستوى الإشباع مما يؤدي إلى زيادة في الحد الأقصى للتفاعل (Vmax). تتحكم الخلية بتركيز الأنزيم إما بزيادة أو إنقاص معدل بنائه أو بزيادة أو إنقاص معدل تحطمه، وحيث أن بناء الأنزيمات (وهي بروتينات عادةً) يتم حسب نشاط الجينات لذا فإن الرسل الكيميائية كالهرمونات أو نواتج التفاعلات أحياناً، تؤدي إلى حث بناء الأنزيمات وتغيير تركيزها وبالتالي تغيير معدلات التفاعلات في الخلية .



الشكل 4-2: العلاقة بين تركيز المادة الحليلة ومعدل التفاعل عند: (أ) زيادة ألفة الأنزيم للمادة الحليلة؛ (ب) مضاعفة تركيز الأنزيم.

جـ - نشاط الأنزيم Enzyme activity والألفة بين الأنزيم والمادة الحليلة Affinity for substrate

يبين شكل 4. 2ب أن معدل التفاعل يمكن أن يتغير بتغير درجة نشاط الأنزيم ولكن ذلك لا يؤدي إلى زيادة في الحد الأقصى لمعدل التفاعل ، فإذا زادت الألفة affinity بين الأنزيم والمادة الحليلة مثلاً يزداد معدل التفاعل. تزداد الألفة أو تنقص بتغير خواص الموقع النشط للأنزيم إما بواسطة التحوير التساهمي covalent modulation أو بواسطة التحوير في الموقع المغاير allosteric modulation كما تلعب المواد المثبطة inhibitors ونواتج التفاعل النهائية end products دوراً واضحاً في تغيير نشاط الأنزيم.

تفاعلات التأكسد والاختزال في الخلية

تتضمن معظم التفاعلات الأيضية في الخلية تأكسداً واختزالاً. تفاعلات التأكسد oxidation reactions هي التفاعلات التي تتضمن فقداً للإلكترونات بينما تفاعلات الاختزال reduction reactions تتضمن كسباً للإلكترونات، وحيث أن فقد الإلكترونات من مادة معينة يكون مصحوباً بكسبها من قبل مادة أخرى، لذا فإن تفاعلات التأكسد والاختزال تتم بشكل مقترن coupled حيث يطلق على نوعي التفاعلات معاً redox reactions ونظراً لأن فقد إلكترون من مادة معينة في حالة التأكسد لا يتم بسهوله لذا فإن فقده يتم عادة على هيئة انتقال لذرة هيدروجين كاملة (تتكون من بروتون وإلكترون) ولهذا فإن التأكسد يتم على هيئة نزع لذرة هيدروجين dehydrogenation كما أن الاختزال يتم على هيئة إضافة ذرة هيدروجين أو هدرجة hydrogenation. ولو أردنا تمثيل زوج من تفاعلات التأكسد والاختزال بناءً على هذا المفهوم فإن ذلك سيكون بالشكل الآتي:

$$AH + B \longrightarrow A + BH$$

حيث AH: مادة معطية للإلكترونات (الإلكترونات مرتبطة بالهيدروجين)، B : مادة مستقبلة للإلكترونات، A : مادة جرى أكسدتها (فقدت إلكترونات على هيئة هيدروجين)، BH : مادة جرى اختزالها (اكتسبت إلكترونات على هيئة هيدروجين).

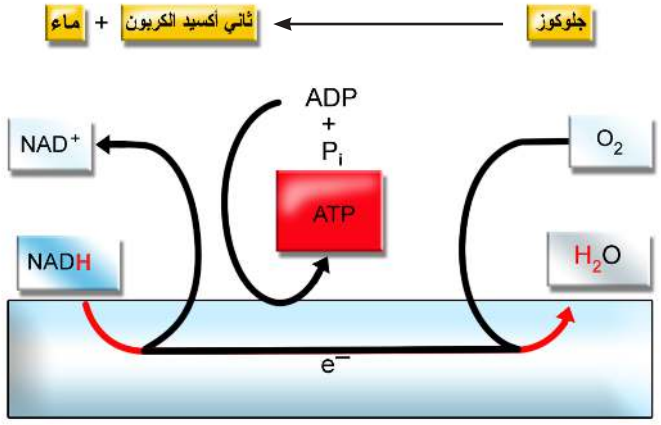
وحيث أن المركبات العضوية المختزلة بشكل كبير (أي المحتوية على عدد كبير من ذرات الهيدروجين) تكون ذات طاقة عالية والمركبات المؤكسدة عادة تكون ذات طاقة أقل، فإن الخلية تحصد بعض الطاقة بتحويل المركبات العضوية المختزلة إلى مركبات مؤكسدة . ففي التنفس الخلوي cellular respiration يجرى تحطيم المركبات العضوية (جلوكوز مثلا $C_6H_{12}0_6$) بعملية أكسدة فتنتقل الإلكترونات (على شكل هيدروجين) إلى الأكسجين (مستقبل للإلكترونات والهيدروجين) مما ينتج مركبات قليلة الطاقة: CO_2 والماء، وتتحرر الطاقة كما في المعادلة الآتية :

$$C_6H_{12}O_6 + O_2 \longrightarrow CO_2 + H_2O + \text{طاقة}$$

حيث أن $C_6H_{12}0_6$: مركب عضوي معطي للإلكترونات ذي طاقة عالية، O_2 مادة مستقبلة للإلكترونات، CO_2 : مادة جرى أكسدتها، H_2O : مادة جرى اختزالها لا يتم انتقال الإلكترونات (والهيدروجين) في هذا التفاعل مباشرة من جلوكوز إلى أكسجين بل إن ذلك يتم بانتقالها أولاً إلى مركبات مستقبلة للإلكترونات تدعى مرافقات الأنزيمات coenzymes أشهرها NAD ، FAD*

لدى انتقال الإلكترونات (والهيدروجين) إلى هذه المرافقات الأنزيمية فإن الأخيرة تختزل (تصبح $NADH+H^+$ ، $FADH_2$) لتصبح محملة بالطاقة. يجري استخراج الطاقة من هذه المركبات لاحقاً بأن تنتقل الإلكترونات عبر مجموعة من المركبات موجودة في الغشاء الداخلي لميتوكوندريا تدعى سلسلة نقل الإلكترون electron transport chain إلى أن تسلم الإلكترونات في النهاية إلى الأكسجين الذي يختزل إلى الماء وتتحرر الطاقة لتخزن في جزيئات ATP. وهذا المحصول من الطاقة هو الذي تستثمره الخلية في النهاية لتقوم بنشاطاتها المختلفة ، كالنقل النشط، والبناء الحيوي، والانقباض (شكل 3.4).

يطلق على المركبات الخازنة للطاقة مثل ATP المركبات الفوسفاتية ذات الطاقة العالية high energy phosphate compounds وهناك مركبات أخرى عديدة في الخلية من هذا النوع (أنظر مثلاً المركبات في شكل

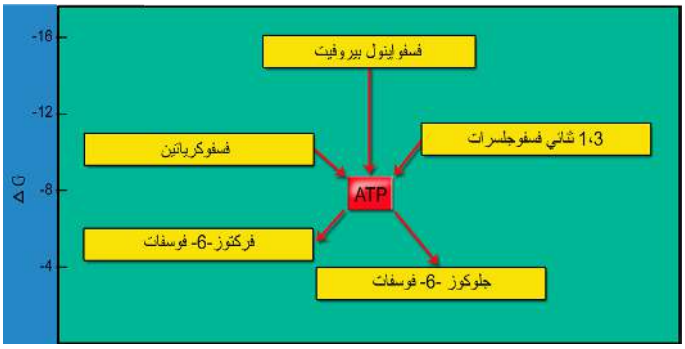


الشكل 4-3: عندما يتحول جلوكوز إلى ثاني أكسيد الكربون وماء أثناء عملية التنفس، تنتقل الإلكترونات (على هيئة ذرات هيدروجين) من مركبات مختزلة جدا مثل NADH إلى مركبات مؤكسدة مثل أكسجين وتتحرر الطاقة على هيئة ATP .

* NAD = nicotinamide adenine dinucleotide; FAD = flavin adenine dinucleotide

4 . 4) وكلها قادرة على تحرير الطاقة حيث يصاحب تحطمها نقل مجموعة فوسفات غير عضوية (Pi) إلى مركبات أخرى. فمركب ATP مثلاً يتحطم حسب المعادلة الآتية :

$$ATP \longrightarrow ADP + Pi \longrightarrow G^{o} = -7\ kcal/mol$$



الشكل 4-4: الطاقة الحرة المعيارية لبعض مركبات الفوسفات العضوية المهمة في الأيض حيث تشير الأسهم إلى أن مجموعة فوسفات يمكن أن تنتقل من مركبات ذات طاقة مرتفعة إلى مستقبلات ذات طاقة منخفضة.

أما المركبات الأخرى المبينة في الشكل 4 . 4 فإن $\triangle G$ المعيارية ($\triangle G^{o}$) لها تتراوح بين 2 kcal/mol- إلى 13 kcal/mol-.

يمتاز مركب ATP بأنه يحتل مكاناً وسطاً بين هذه المركبات أي أن هناك مجموعة من المركبات، مثل PEP وفوسفات كرياتين، تكون قيمة $\triangle G^{o}$ لها أكثر سلبية من تلك لـ ATP وهذه المركبات لديها ألفة أقل لمجموعة فوسفات ولهذا فإنها تعطيها من أجل تكوين ATP كما في المعادلة التالية:

$$\text{creatine-p} + ADP \longrightarrow \text{creatine} + ATP\ (\Delta G^{o} = -3Kcal/mol)$$

كذلك فإن ATP نفسه لديه ألفة لمجموعة فوسفات أقل من جلوكوز - 6 - فوسفات ولهذا فإنه يمكن إنتاج المركب الأخير باستخراج الطاقة من ATP كما في التفاعل الآتي:

$$\text{glucose} + ATP \longrightarrow \text{glucose} - 6 - \text{phosphate} + ADP$$

$$(\triangle G^{o} = -7) \longrightarrow (\triangle G^{o} = -3) + (\triangle G^{o} = -4)\ kcal$$

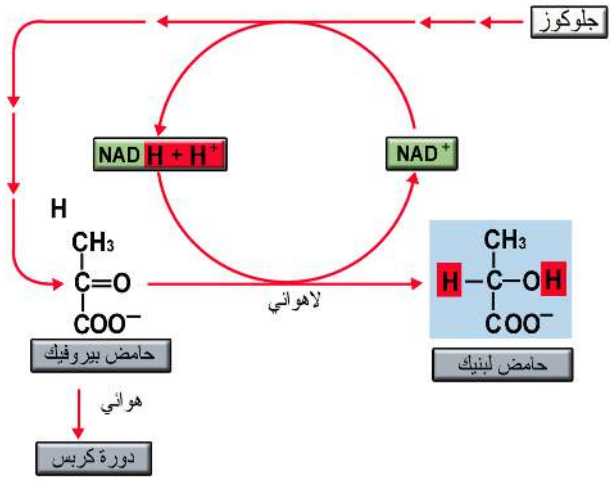
يسمى التفاعل الكيميائي الذي يتم بموجبه نقل مجموعة فوسفات لتكوين مركب فوسفاتي ذي طاقة عاليه بالفسفرة على مستوى المادة الحليلة substrate-level phosphorylation أما تكوين مركب فوسفاتي عالي الطاقة باستخدام سلسلة نقل الإلكترون فيدعى فسفرة تأكسدية oxidative phosphorylation . وسوف نرى أن عملية التنفس الخلوي تشمل كلاً من نوعي الفسفرة هذين.

أيض الكربوهيدرات Carbohydrate Metabolism

أ ـ هدم جلوكوز Glucose Oxidation

يشمل هدم جلوكوز الخطوات الآتية :

1 ـ التحلل الجلايكولي Glycolysis (شكل 4 ـ 5): وفيه يتحطم جزيء جلوكوز ذي ذرات الكربون الست إلى جزيئين من حامض بيروفيك pyruvic acid (بيروفيت) كل منهما له ثلاث ذرات كربون، وتنطلق أثناء ذلك طاقة حرة تسبب إنتاج جزيئين من ATP كما يجري كذلك اختزال جزيئين من NAD^{+} إلى $NADH + H^{+}$ يعطيان مزيداً من الطاقة لاحقاً عبر سلسلة نقل الإلكترون. يجدر بنا أن نلاحظ أن مقدار الطاقة الناتجة من التحلل الجلايكولي هي صغيرة نسبياً إذ أنها تساوي حوالي 5 % من مجموع ATP الناتج من هدم جلوكوز ولذا فإن كمية الطاقة هذه وحدها لا تكفي لأيض الخلايا كما أن معظم الخلايا لا تحوي تراكيز كافية من أنزيمات التحلل الجلايكولي لكي تعتمد على هذا التحلل لاستخراج الطاقة الضرورية لنشاطاتها الحيوية. يستثنى من ذلك خلايا الدم الحمراء التي تعتمد بشكل أساسي على التحلل الجلايكولي نظرا لعدم وجود ميتوكوندريا بها ، وخلايا العضلات الهيكلية التي لديها كميات كافية من هذه الأنزيمات لكي تحصد محصولاً مناسباً من الطاقة بهذه الطريقة عندما تقل كمية أكسجين الواصلة إليها. ففي العضلات المخططة، ونظراً لأن التحلل الجلايكولي لا يحتاج إلى أكسجين، أي يتم تحت ظروف لاهوائية، فإن الخلايا تستفيد من التحلل الجلايكولي لإنتاج الطاقة التي تمكنها من الاستمرار في الانقباض أثناء ظروف نقص أكسجين. وتذهب الخلايا العضلية خطوة أبعد من ذلك بتحويلها حامض بيروفيك وهو الناتج النهائي للتحلل الجلايكولي إلى حامض لبنيك lactic acid الذي يتراكم في العضلات ويرتبط تراكمه فيها بالتعب fatigue لكن الخلية في هذه الخطوة الأخيرة تحول بعضاً من $NADH + H^{+}$ الذي نتج أثناء التفاعلات السابقة إلى الشكل المؤكسد NAD^{+} والذي لا يستمر التحلل الجلايكولي بدون تواجده (شكل 6.4).



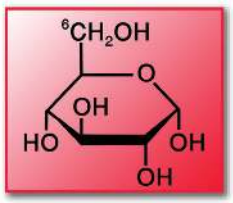
الشكل 4-6: عند تحول حامض بيروفيك إلى حامض لبنيك في ظروف لاهوائية، يعاد إنتاج مرافق الأنزيم لكي يستخدم ثانية في خطوة التفاعل رقم 6 من تفاعلات تحلل جلوكوز.

في مرحلة لاحقة، أي بعد انتهاء التمرين الرياضي، يتحول حامض لبنيك ثانية إلى حامض بيروفيك في الكبد وهذا يسلك بعد ذلك أكثر من طريق فقد يكتمل تحطيمه إلى ثاني أكسيد الكربون والماء بدورة كربس، أو يتحول ثانية إلى جلوكوز بعملية تدعى بناء جلوكوز جديد gluconeogenesis بسبب كون معظم تفاعلات التحلل الجلايكولي (باستثناء التفاعلين 10،3 في شكل 4 . 5) قابلة للانعكاس، أي تتم باتجاهين، كما سنوضح في فقرات لاحقة.

2 ـ تكوين أستيل مرافق الأنزيم أ Formation of acetyl coenzyme A

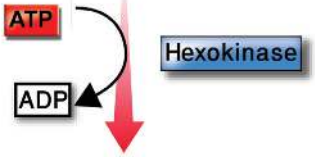
يدخل حامض بيروفيك (والذي يكون عادة على هيئة أيون بيروفيت pyruvate السالب) إلى حشوة ميتوكوندريا من مكان تكونه في السيتوبلازم. هناك ترتبط مجموعة أستيل CH_3CO^{-} منه بمرافق الأنزيم أ فيكونان معاً أستيل مرافق الأنزيم أ الذي يدخل إلى دورة كربس كما سنبين لاحقا.

يخرج أثناء هذه الخطوة جزيء CO_2 على هيئة غاز يطرد إلى الدم فالرئتين ويتكون جزيء واحد من $NADH + H^{+}$ مقابل كل جزيء بيروفيت يمر بهذه الخطوة (تذكر أن جزيء جلوكوز واحد يعطي جزيئين من بيروفيت (شكل 7.4).

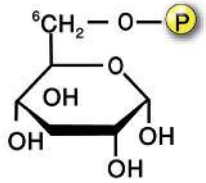


جلوكوز

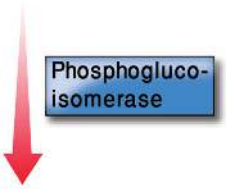
مجموعة فوسفات = (P)



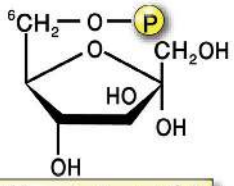
1 فسفرة



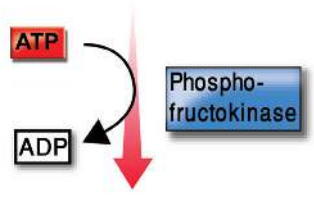
جلوكوز - 6 - فوسفات



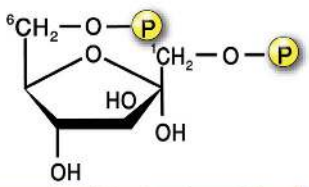
2 إعادة ترتيب



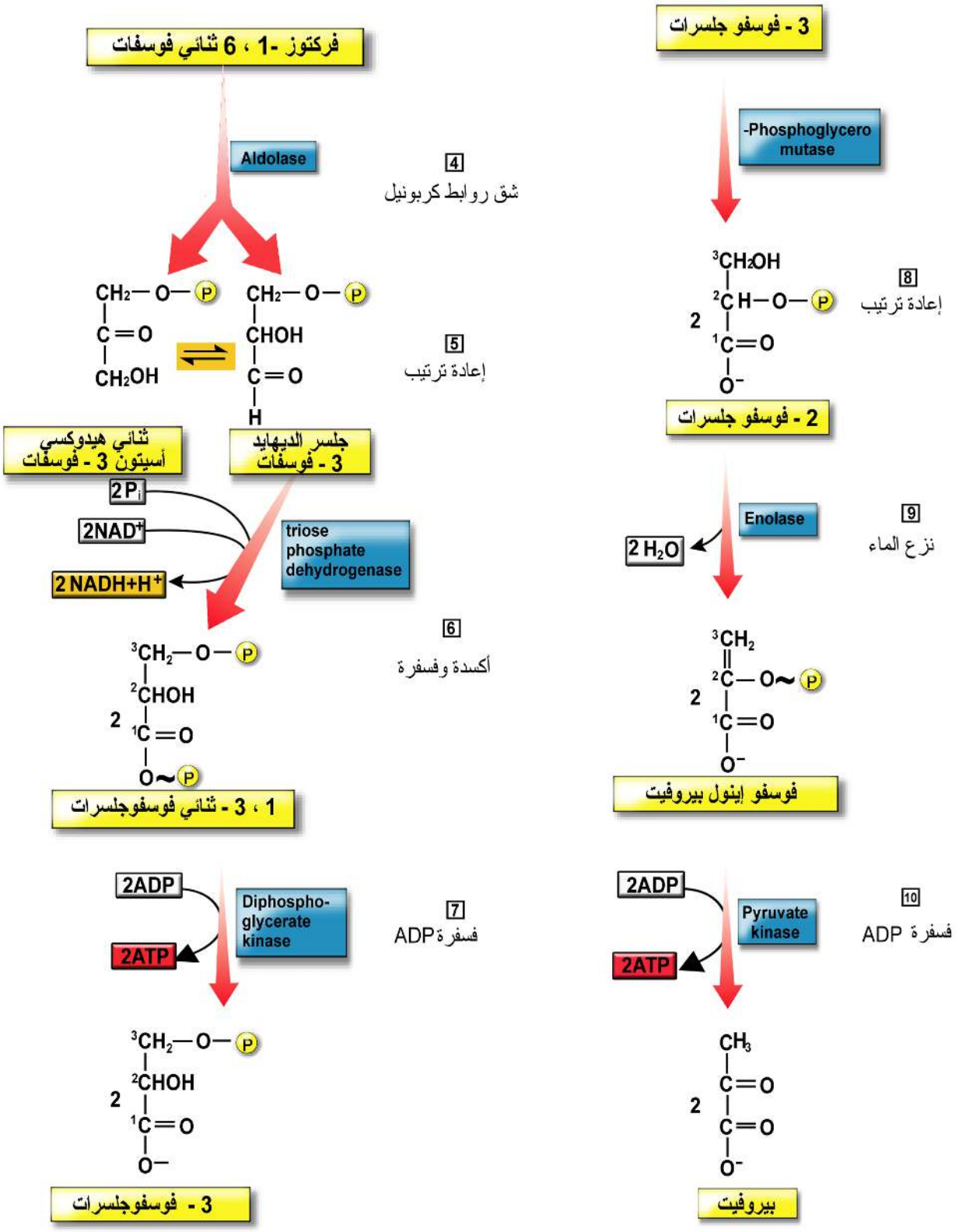
فركتوز - 6 - فوسفات



3 فسفرة

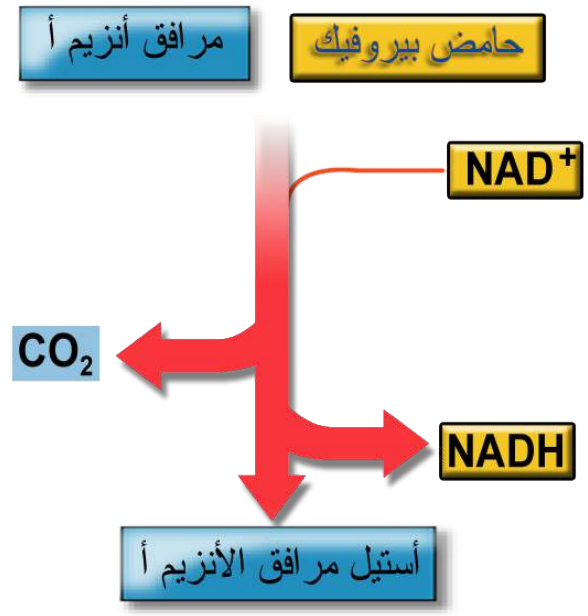


فركتوز -1 , 6 - ثنائي فوسفات



الشكل 4-5: الخطوات العشر لتحلل جلوكوز لاحظ أن جزيء جلوكوز ينشق بنهاية هذه التفاعلات إلى جزيئي حامض بيروفيك ويُنتج جزيئان من ATP بصورة نهائية وجزيئان من NADH

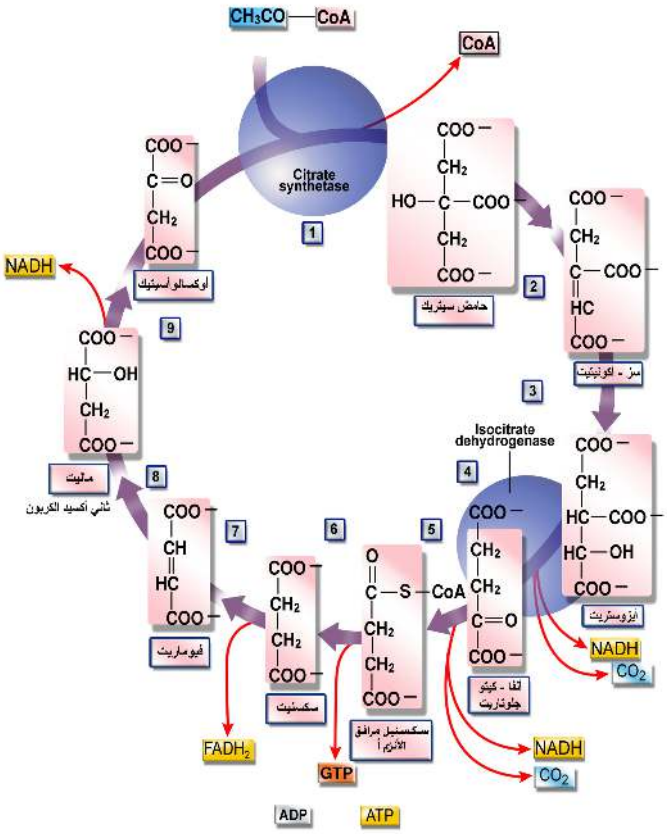
تتم هذه الدورة في حشوة ميتوكوندريا حيث يتحد أستيل مرافق الأنزيم أ (ثنائي الكربون) مع مركب رباعي الكربون هو حامض أوكسالو أستيك ليكونان معاً مركباً سداسي الكربون هو حامض الليمون citric acid حيث يتحرر مرافق الأنزيم أ ليعيد الكرة مرة أخرى إذ يرتبط ثانية بأستيل وهكذا.



الشكل 4-7: تكوين أستيل مرافق الأنزيم أ من حامض بيروفيك ومرافق الأنزيم أ.

أما حامض الليمون فإنه يمر خلال سلسلة من التفاعلات الأنزيمية منتجا أثناء ذلك مركبات ذات ثلاث مجموعات كربوكسيل. يتحرر بعد ذلك CO_2 بالتدريج مما ينتج مركبات خماسية الكربون ثم رباعية الكربون ويكون آخر هذه المركبات حامض أوكسالو أستيك الذي بدأت به الدورة والذي يعود ثانية للاتحاد مع أستيل مرافق الأنزيم أ جديد (شكل 8.4).

خلال هذه السلسلة من التفاعلات الأنزيمية ينتج جزي واحد من ATP (على هيئة GTP أولا) من كل دورة وذلك بطريقة الفسفرة على مستوى المادة الحليلة كما يتكون ثلاث جزئيات من $NADH + H^+$ وجزيء واحد من $FADH_2$ (وهذه مركبات مختزلة حاملة للإلكترونات وقادرة على إطلاق الطاقة عند مرورها بسلسلة نقل الإلكترون). وحيث أن دورة كربس تتم مرتين لكل جزيء جلوكوز، فإن النواتج النهائية للدورة لجلوكوز واحد هي 6NADH ، 2ATP ، $2FADH_2$ إضافة إلى أربع جزئيات من CO_2. تجدر الإشارة إلى أن تفاعلات دورة كربس نفسها لا تحتاج إلى الأكسجين لإتمامها ولكن أكسدة المرافقات الأنزيمية مثل $NADH + H^+$ ، $FADH_2$ التي تتم أثناء سلسلة نقل الإلكترون، وتحديداً على الغشاء الداخلي لميتوكوندريا، تحتاج إلى الأكسجين كمستقبل نهائي للإلكترونات أثناء عملية الأكسدة. فإذا لم تجر هذه الأكسدة فإن محتوى الخلية وميتوكوندريا من الصورة المؤكسدة لهذه المركبات، NAD ، FAD ينضب وبالتالي لا يمكن إتمام تفاعلات دورة كربس نفسها.



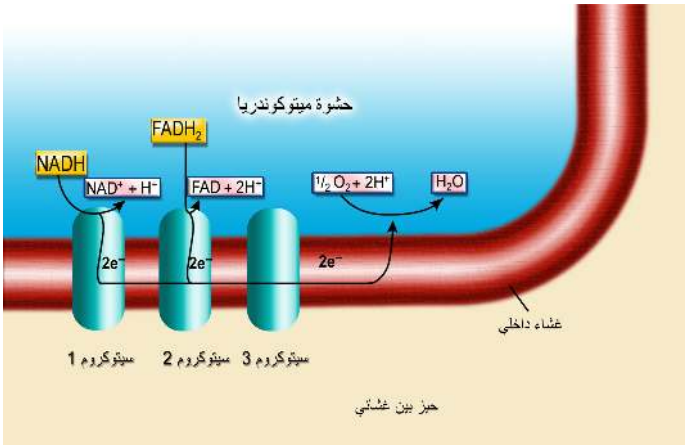
الشكل 4-8: الخطوات التسع لتفاعلات دورة كربس.

4. سلسلة نقل الإلكترون والفسفرة التأكسدية
Electron transport chain & oxidative Phosphorylation.

بالإضافة إلى الطاقة التي نتجت من الفسفرة على مستوى المادة الحليلة أثناء التحلل الجلايكولي ودورة كربس فإن بعض الطاقة لايزال كامناً في المركبات المختزلة $NADH + H^+$ ، $FADH_2$ ، التي نتجت في الخطوات الثلاث السابقة. تعد هذه المركبات، بشكل عام، ذات طاقة اختزال وتأكسد كامنة سالبة وهذا يجعلها أقل ألفة للإلكترونات، لهذا فإنها يمكن أن تتأكسد بأن تعطي الإلكترونات لسلسلة من المركبات البروتينية من نوع سيتوكروم cytochrome تدعى سلسلة نقل الإلكترون والتي تترتب بروتيناتها في ثلاث مجموعات (شكل 9.4) بحيث أن أولاها لديها ألفة أقل للإلكترونات من الثانية وهذه لديها ألفة أقل من الثالثة أو الأخيرة. هذا الترتيب يجعل الإلكترونات تنتقل أولاً من $NADH + H^+$ مثلاً إلى المركب البروتيني الأول وهذا يعطيها بدوره للمركب الثاني الذي يعطيها للمركب الثالث. وحيث أن أكسجين ذو ألفة أعلى للإلكترونات من هذه المركبات جميعا، فإن المركب الثالث يعطي الإلكترونات إلى أكسجين الذي يشكل المستقبل النهائي للإلكترونات. يمكن تلخيص سلسلة تفاعلات التأكسد والاختزال التي وصفناها للتو على النحو التالي:

$$NADH + H^+ + {}^1/_2\,O2 \longrightarrow NAD^+ + H_2O$$

وحيث أن $\triangle G^\circ$ لهذا التفاعل هي 53 kcal/mol- (أي أنه تفاعل منتج للطاقة) لذا فإن الطاقة الناتجة يمكن أن تستخدم في بناء ATP بواقع

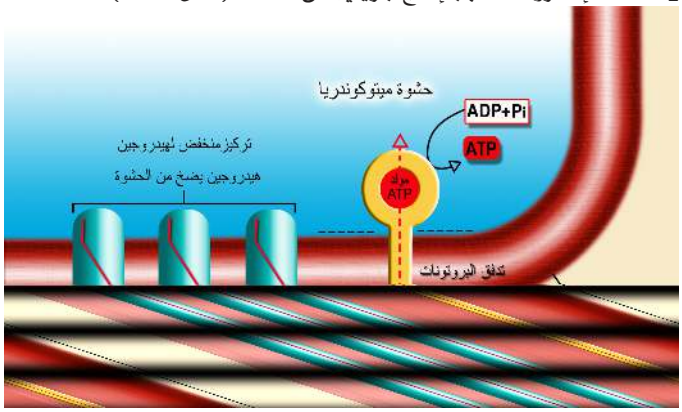


الشكل 4-9: تنتقل الإلكترونات عبر سلسلة سيتوكروم الموجودة في الغشاء الداخلي لميتوكوندريا. ويتزامن نقل الإلكترونات باتجاه الأكسجين مع أكسدة المركبات الناقلة الوسيطة مثل NAD، FAD.

7kcal لكل مول من ATP أي أنه نظريا يمكن بناء حوالي 7 جزيئات من ATP ولكن ذلك غير ممكن عمليا بسبب تبدد جزء من الطاقة على هيئة حرارة.

نظرية الكيميائية الأسموزية Chemiosmosis

ما الذي تستفيده الخلية من عمليات التأكسد والاختزال التي وصفناها في الفقرة السابقة ؟ عندما تنتقل الإلكترونات من ناقل إلى آخر فإن الطاقة المتحررة تستخدم لنقل أيونات هيدروجين H^+ من حشوة ميتوكوندريا إلى الحيز بين غشائي ميتوكوندريا منتجة طاقة كيميائية كامنة على هيئة فرق جهد كيميائي لأيونات هيدروجين عبر غشاء ميتوكوندريا الداخلي وبسبب الربط بين فرق التركيز الكيميائي للهيدروجين وعمليات النقل المسببة له فقد أطلق على هذه العملية الكيميائية الأسموزية chemiosmosis يمكن للطاقة المتحررة من الإلكترونات المنطلقة من أن NADH تضخ أيونات هيدروجين أكثر مما تضخه تلك المنطلقة من $FADH_2$ الذي لا يعطي إلكترونات إلا في مرحلة متأخرة نسبياً من سلسلة نقل الإلكترون. ماذا تصنع أيونات هيدروجين المتواجدة بين غشائي ميتوكوندريا؟ هناك ثلاث مواقع على طول سلسلة نقل الإلكترون يتواجد فيها مركبات بروتينية تشكل قنوات يمكن لأيونات هيدروجين أن تعبر خلالها عائدة نحو حشوه ميتوكوندريا وفي كل موقع من هذه المواقع يمكن أن تنتقل الطاقة الكامنة لتسبب إنتاج ATP من ADP + Pi بمساعدة الأنزيم مولد ATP (ATP synthase) وهكذا فإن NADH يمكن أن يحرر إلكترونات تسبب إنتاج ثلاث جزيئات ATP بينما يحرر $FADH_2$ إلكترونات تسبب إنتاج جزيئين من ATP (شكل 4-10).



الشكل 4-10: تخليق ATP حسب الكيميائية الأسموزية. يضخ هيدروجين من حشوة ميتوكوندريا نحو الحيز بين الغشاءين حيث يتسرب ثانية حسب فرق التركيز الكهروكيميائي فيقوم مولد ATP بالاستفادة من طاقة التدفق هذه مولداً ATP.

الجدول 4-1: المحصول الإجمالي للطاقة الناتجة من تحطيم مول واحد من جلوكوز

المسار الأيضي	ATP لكل جلوكوز	٪ من مجموع ATP
تحلل جلايكولي (فسفرة على مستوى المادة الحليلة)	2	5
دورة كربس (فسفره على مستوى المادة الحليلة)	2	5 (من GTP أصلا)
فسفرة تأكسدية ناتجة من:	32 أو 34	90
التحلل الجلايكولي	4 أو 6	
تحويل بيروفيت إلى أستيل مرافق الأنزيم أ ($2NADH+2H^+$)	6	
دورة كربس ($NADH+6H^+$)	18	
دورة كربس $FADH_2$	4	
المجموع	36 أو 38	100%

ب - بناء جلوكوز Glucose synthesis

تحصل الخلية على جلوكوز بتحطيم جليكوجين، لكن بناء جزيئات جديدة من جلوكوز من مصدر غير جليكوجين، وهي عملية تدعى توليد جلوكوز جديد gluconeogenesis يتم أيضا في الخلية بالاستفادة من بيروفيت أو جلسرول أو من مشتقات الأحماض الأمينية.

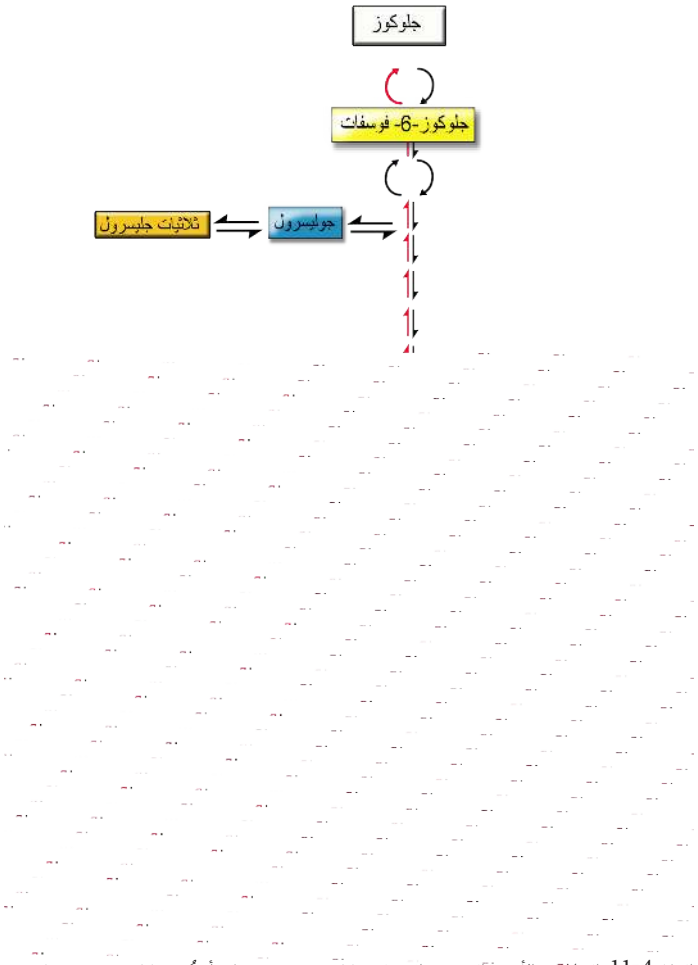
ففي الكبد والكلية تستطيع الخلايا أن تحول بيروفيت إلى فسفوإينول بيروفيت phosphoenolpyruvate(PEP) (أي عكس الخطوة العاشرة في التحلل الجلايكولي) بواسطة سلسلة من التفاعلات داخل ميتوكوندريا يضاف فيها CO_2 إلى بيروفيت ليتكون مركب رباعي الكربون هو حامض أوكسالوأستيك الذي يمكن أن يدخل دورة كربس أو أن يمر بخطوات أيضية ليخرج من ميتوكوندريا إلى السيتوسول ويتحول إلى PEP. وحيث أن معظم تفاعلات التحلل الجلايكولي المتبقية هي تفاعلات منعكسة* فإن PEP يتحول إلى جلوكوز (شكل 11.4).

وبعكس التحلل الجلايكولي الذي ينتج طاقة على شكل ATP، فإن تحويل بيروفيت إلى جلوكوز يستهلك 6 مول من ATP مقابل كل مول من جلوكوز ينتج.

وحيث أن معظم الأنزيمات التي تشجع التحلل الجلايكولي هي نفسها تشجع بناء جلوكوز جديد لذا فإن حاجة الخلية هي التي تقرر بأي اتجاه تسير التفاعلات، فإذا كانت الخلية مثلا بحاجة إلى الطاقة فإن التفاعلات تسير باتجاه التحلل الجلايكولي.

يمكن للخلية كذلك أن تولد جلوكوز جديد من جلسرول الناتج من تحلل ثلاثيات جلسرول ولكنها لا تستطيع بناءه من الأحماض الدهنية. كما يمكن للخلية أن تولد جلوكوز جديد من الأحماض الأمينية بعد نزع مجموعة الأمين منها وتحويلها إلى أحماض كيتو ketoacids حيث يمكن أن يتحول بعضها إلى بيروفيت، وهذا يسلك مسار التحلل الجلايكولي باتجاه عكسي لبناء جلوكوز جديد (الشكل 4 - 11).

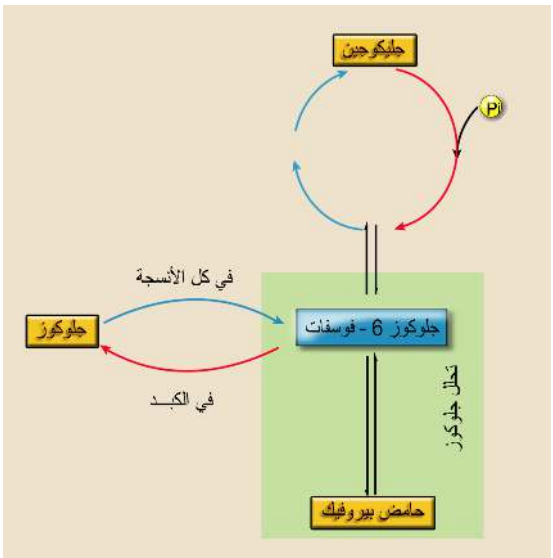
* الاستثناء الوحيد لذلك هو الخطوة الثالثة في التحلل الجلايكولي (تحويل fructose 1.6- bisphosphate إلى fructose - 6 phosphate وهي تستخدم أنزيماً مختلفاً عن ذلك المستخدم في التحلل الجلايكولي.



الشكل 4-11: التفاعلات الأيضية التي تؤدي إلى توليد جلوكوز جديد حيث يمكن أن يُبنى جلوكوز جديد من جليسرول ومن بيروفيت ومن حامض لبنيك ومن وسائط الأحماض الأمينية.

جـ- بناء جليكوجين Glycogen synthesis

لا يخزن الجسم سوى كميات قليلة من جلوكوز تكفي لإمداده بالطاقة في الأوقات التي لا يكون فيها هناك امتصاص له من القناة الهضمية. أما باقي جلوكوز الذي يصل إلى الجسم فإنه يخزن على هيئة جليكوجين في العضلات (حوالي 600 غرام) وفي الكبد (حوالي 110غم).



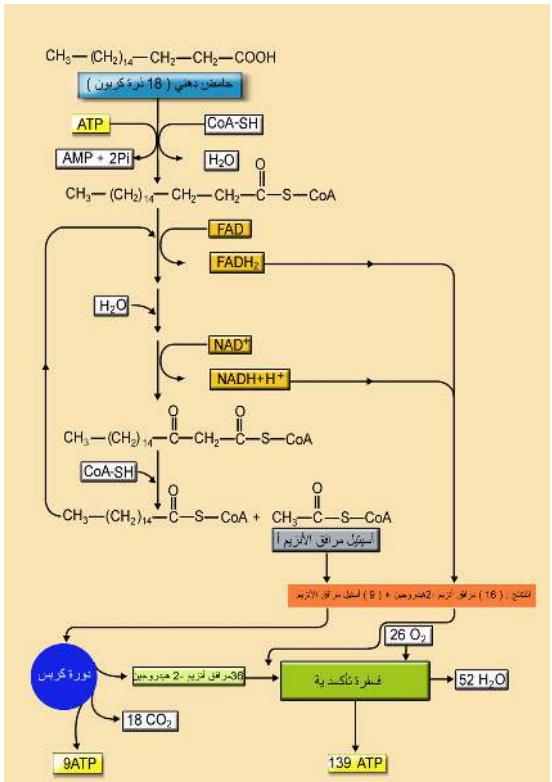
الشكل 4-12: آليات بناء جليكوجين من جلوكوز في الأنسجة المختلفة ومن حامض بيروفيك الناتج من عملية تحلل جلوكوز.

يمثل شكل 4 . 12 المسار الأيضي لبناء جليكوجين. فخلايا الجسم جميعها تحول جلوكوز إلى جلوكوز ـ 6 ـ فوسفات باستهلاك ATP وهذا المركب يتحول، إذا تواجد بكمية أكبر من حاجة الخلية، إلى جليكوجين. يتم هذا التحول عادة بتنظيم من هرمون إنسولين insulin ويمكن إعادة تحطيم جليكوجين (كما تشير الأسهم في الشكل) لإعطاء جلوكوز ـ 6 ـ فوسفات بتنظيم من هرمونات جلوكاجون وإبينفرين وغيرها. ويمكن لمركب جلوكوز ـ 6 ـ فوسفات الناتج من تحطم جليكوجين أن يتحول ثانية إلى جلوكوز في خلايا الكبد حيث يمر إلى الدم ثم يصبح متاحاً للخلايا كوقود، أو أن يدخل في تفاعلات التحلل الجلايكولي منتجاً بيروفيت كما يحدث في خلايا العضلات وخلايا الجسم الأخرى.

أيض الدهون Fat Metabolism

تخزن الدهون في الجسم في خلايا دهنية adipocytes تتجمع على هيئة نسيج دهني adipose tissue يتواجد تحت الجلد وحول الأعضاء المختلفة في الجسم. يختزن الجسم حوالي 78 % من محتواه من الطاقة على هيئة دهون بينما تشكل البروتينات 21 % والكربوهيدرات 1 % . وفي ظروف الراحة، تستمد العضلات والكبد والكلى أكثر من نصف حاجتها من الطاقة من أيض الدهون.

يتم بناء ثلاثيات جلسرول في الخلايا الدهنية بمساعدة الأنزيمات عندما يتوافر فائض من الأحماض الدهنية وجلسرول، كما يتم تحطيم ثلاثيات جلسرول إلى نفس المكونات وترسل إلى الدم لتصبح في متناول الخلايا عندما لا يكون هناك غذاء ممتص في القناة الهضمية. وبينما يذهب جلسرول في مسار خاص به كما وصفنا في بناء جلوكوز جديد، تتحطم الأحماض الدهنية تدريجيا بعملية تدعى أكسدة بيتا β - oxidation تتم في حشوة ميتوكوندريا بمساعدة مرافق الأنزيم أ وبالاستفادة من طاقة ATP (شكل 4 .13).



الشكل 4-13: خطوات أكسدة بيتا لحامض دهني مكون من 18 ذرة كربون.لاحظ أن المحصول النهائي لهذه العملية التي تتم في ميتوكوندريا هو 146 جزيء من ATP .

أ ـ أكسدة بيتا Beta Oxidation

يرتبط مرافق الأنزيم أ بمجموعة كربوكسيل للحامض الدهني حيث يقتطع في نهاية هذه الخطوة مجموعة أستيل (CH_3CO -) من الحامض الدهني ليتكون أستيل مرافق الأنزيم أ acetyl coenzyme A. يرافق هذه الخطوة تحول جزيء ATP إلى AMP* كما يرافقها نقل زوجين من ذرات الهيدروجين (بروتونات وإلكترونات) أحدهما يذهب إلى المركب FAD ليتكون $FADH_2$ والآخر إلى المركب NAD ليتكون $NADH + H^+$ ولعلنا نذكر جيدا أن هذه المركبات الحاملة للإلكترونات عندما تدخل إلى سلسلة نقل الإلكترون فإن الأول سيعطي 2ATP بينما سيعطي الثاني 3ATP (المجموع 5ATP) لكن تحطيم الحامض الدهني لا ينتهي عند هذا الحد إذ تتكرر العمليات السابقة باستخدام مرافق أنزيم أ جديد ليقتطع مجموعة أستيل أخرى من الحامض الدهني (أي ذرتي كربون إضافيتين) وهكذا تتكرر العملية مرة بعد أخرى إلى أن يحطم الحامض الدهني تماماً. وحيث أن عدد ذرات الكربون للأحماض الدهنية يتراوح بين 22.14 (وأغلبها 16 أو 18 ذرة كربون)، لذا فإن الحامض الدهني ذي الثمانية عشر ذرة كربون سيعطي أثناء تحطيمه 9 جزئيات من أستيل مرافق الأنزيم أ بالإضافة إلى 5ATP في كل خطوة أكسدة تقريبا. ماذا سيكون مصير جزئيات أستيل مرافق الأنزيم أ الناتجة من تحطم الحامض الدهني؟ سوف يدخل كل منها إلى دورة كربس وسينتج كل واحد منها ما يعادل 12 جزئياً من ATP وتتحرر المرافقات الأنزيمية ليعاد استخدامها من جديد. وهكذا يكون المحصول النهائي للطاقة الناتجة من تحطم حامض دهني واحد عدد ذراته الكربونية 18 ذرة كما في جدول 4-2:

الجدول 4-2 : المحصول النهائي للطاقة الناتجة من تحطم مول واحد من حامض دهني عدد ذرات الكربون فيه 18 ذرة.

8 جزئيات من مرافق الأنزيم $FADH_2$ (2ATP لكل جزيء)	16=2X8
8 جزئيات من مرافق الأنزيم ($NADH+H^+$) (3ATP لكل جزيء)	24=3X8
9 جزيئات من أستيل مرافق الأنزيم (كل جزيء سيعطي 12ATP)	108=12X9
المجموع الأولي = 148 المجموع النهائي = 146	ATP مستهلك في الخطوة الأولى= 2-

هكذا فإن المحصول الكلي هو 146 جزيء من ATP. ولو قارنا ذلك بمحصول الطاقة من جلوكوز وهو 36ATP فإن ذلك سيعادل أربعة أضعاف محصول الطاقة من جلوكوز. ولو حسبنا محصول الطاقة على أساس الوزن الجزيئي لكل منها لوجدنا أن غراماً واحداً من الدهون يعطي من الطاقة حوالي 2.2 ضعفاً لما تعطيه الكربوهيدرات (قارن 9.1 سعر/ غرام مع 4.1 سعر/غرام (أنظر الفصل الرابع والعشرين: تنظيم درجة حرارة الجسم). لماذا يعد خزن الطاقة في الحيوانات على هيئة دهون خطوة تطورية في الاتجاه الصحيح علما بأن معظم النباتات تخزن الطاقة الفائضة عن حاجتها على هيئة كربوهيدرات؟

ب ـ بناء الدهون Fat Synthesis

يتم بناء الأحماض الدهنية في سيتوسول الخلية بتفاعلات معاكسة تماماً للتفاعلات المصاحبة لتحطمها. وما تحتاج إليه الخلية لبناء الأحماض الدهنية هو أستيل مرافق الأنزيم أ (عدة جزيئات) و ATP، ومرافقات الأنزيم المختزلة من نوع ($NADPH + H^+$) وهو الشكل المفسفر من NADH ويمكن الحصول عليه من تحويلة بنتوز pentose shunt. يرتبط أستيل مرافق الأنزيم أ بآخر مكوناً سلسلة رباعية الكربون ثم يرتبط بثالث ليزداد طول السلسلة فيصبح ست ذرات كربون. يتكرر هذا الأمر بزيادة ذرتي كربون كل مرة إلى أن يصل عدد ذرات الكربون إلى العدد النهائي المميز للحامض الدهني المعين حيث نلاحظ هنا أن عدد ذرات الكربون سيكون دائما زوجيا وهي الحالة المميزة للأحماض الدهنية في جسم الإنسان . يلخص التفاعل التالي كيفية بناء حامض دهني مؤلف من 16 ذرة كربونية:

$$8\ CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}-S-CoA + 7ATP + 14\ NADPH + 14\ H^+ \longrightarrow$$
$$CH_3(CH_2)_{14}COOH + 7ADP + 7P_i + 14NADP^+ + 6\ H_2O + 8\ CoA\text{-}SH$$

تتحد الأحماض الدهنية المتكونة مع جلسرول داخل الخلايا مكونة ثلاثيات جلسرول بمساعدة سلسلة من الأنزيمات المرتبطة بأغشية الشبكة الإندوبلازمية الناعمة. تحصل الخلايا على جلسرول من نواتج تحطم جلوكوز وبصورة ألفا جلسرول الفوسفات α – glycerolphosphate، وحيث أن أستيل مرافق الأنزيم أ الضروري لبناء الأحماض الدهنية وجزئيات ATP كلها نواتج لتحطم جلوكوز، لذا فإن معظم الكربوهيدرات التي يتناولها الجسم يمكن أن تحول إلى دهون حيث يخزنها الجسم وتظهر على هيئة زيادة في الوزن، حيث يتم ذلك بسرعة فائقة حال امتصاص الكربوهيدرات من القناة الهضمية . ولا يمنع تحول الكربوهيدرات إلى دهون إلا حاجة الخلايا الماسة إلى الطاقة حيث تفضل آنذاك إدخال أستيل مرافق الأنزيم أ إلى دورة كربس لانتاج الطاقة بدلا من بناء الدهون.

أيض البروتينات Protein Metabolism

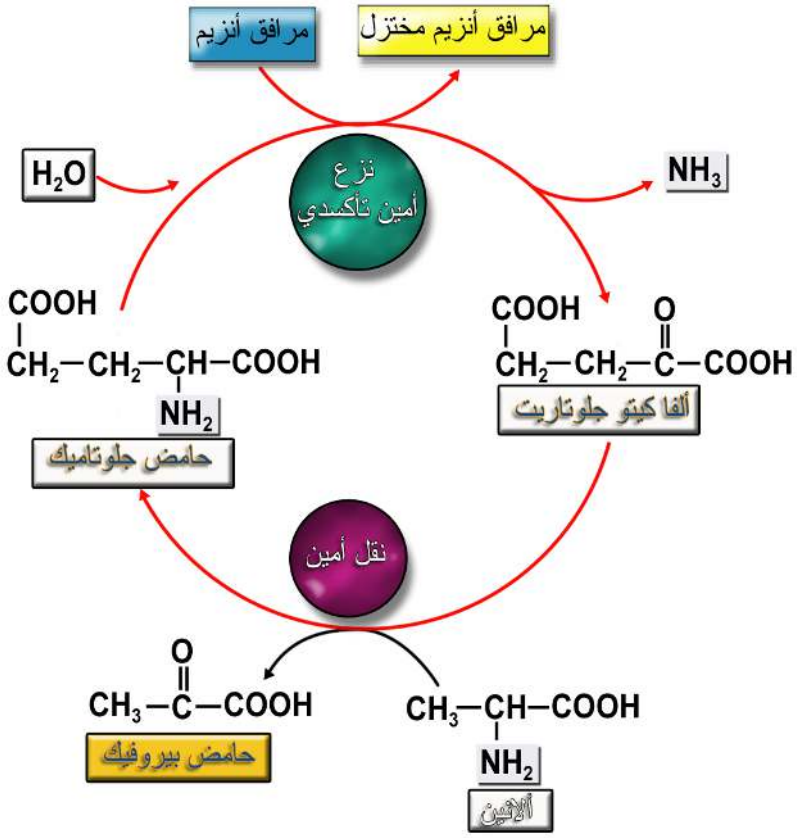
أ ـ هدم البروتينات protein catabolism :

يبدأ هدم البروتينات بتحطيم الروابط الببتيدية الموجودة بين الأحماض الأمينية وذلك أثناء عملية الهضم بواسطة مجموعة من الأنزيمات الهاضمة للبروتين proteases. ولدى امتصاص الأحماض الأمينية فإن الدم ينقلها إلى السائل خارج الخلايا حيث تدخل الخلايا ويجرى تحطيم أو أكسدة هذه الأحماض لكي تعطي الطاقة المخزونة على شكل ATP. لكن وقبل الدخول في عملية الأكسدة هذه فإنه لا بد أولاً من إزالة مجموعة الأمين deamination منها ليبقى من الحامض الأميني جزء يطلق عليه حامض كيتو ketoacid تحل فيه ذرة أكسجين محل مجموعة NH_2 ليتكون من أكسجين ومن ذرة الكربون مجموعة كيتو keto group. قبل أن نشير إلى مصير حامض كيتو، فانه لا بد من الإشارة إلى مصير مجموعة الأمين التي تتحول إلى أمونيا NH_3 سامة تخترق أغشية الخلايا وتمر إلى الدم حيث تصل إلى الكبد وتتحول بوجود ثاني أكسيد الكربون إلى بولينا urea تهاجر إلى الكلية ثم تخرج مع البول.

تتكون أحماض كيتو بواحدة من طريقتين : الأولى عملية نزع الأمين deamination التي تنتج أمونيا وحامض كيتو بعملية تسمى نزع الأمين التأكسدي oxidative deamination والثانية بنقل الأمين transamination من حامض أميني مثل ألانين في شكل 4-14 إلى حامض كيتو (مثل α – ketoglutarate) لينتج حامض أميني مثل جلوتاميك وحامض كيتو (مثل بيروفيك). ولعلنا نذكر أن حامض بيروفيك هو أحد نواتج

* يعادل هذا التحول تحلل جزيئين من ATP لأن مجموعة فوسفات النهائية في كل من ATP و ADP الذي ينتج عنه قبل إعطاء AMP كلاهما مرتبط برابطة عالية الطاقة .

عملية التحـلل الجـلايكولي ويمكن أن يدخـل دورة كربس لإنتاج الطاقة أو أن يسير بتفاعلات التحلل الجلايكولي بطريقة عكسية معطياً جلوكوز جديد وهذا يعني أن هدم الأحماض الأمينية ينتج مركبات تستخدم إما لإنتاج الطاقة أو لبناء جلوكوز جديد. كذلك يمـكن لحامـض بيروفـيك أن يتـحول إلى أستيل مرافق الأنزيم أ وهذا يمكن أن يستخدم في بناء الدهون. من جانب آخر فإن حامض كيتو مثل α – ketoglutarate هو أحد الوسائط في دورة كربس ولهذا فهو يمكن أن يدخل هذه الدورة لإنتاج الطاقة كما يمكن أن يولد حامض أوكسالو أستيك الذي يعتبر نقطة انطلاق أخرى لبناء جلوكوز جديد. وتعتبر المركبات الأربعة السابقة الذكر (بيروفيك، أستيل مرافق الأنزيم أ، أوكسالو أستيك، α – KG) أهم المركبات الناتجة من تحطم الأحماض الأمينية.



الشكل 4-14: هدم البروتينات. تؤدي عمليتا نزع الأمين التأكسدي ونقل الأمين لحامضي جلوتاميك وألانين على التوالي إلى إنتاج أحماض كيتو تدخل في عمليات أيض الكربوهيدرات.

ب - بناء البروتينات Protein Anabolism

يبني الجسم كميات قليلة من البروتين يومياً (225 . 450 كغم طيلة العمر). يتم هـذا البـناء فـي السيتوبلازم بوجود الرايبوسومات وبوجود mRNA المنسوخ عن الجينات و rRNA، tRNA. يستهلك هذا البناء بعض الطاقة على هيئة ATP لربط الحامض الأميني بالنواقل (tRNA) وعلى هيئة GTP لتحريك الرايبوسوم كودوناً إضافياً على mRNA . يسيطر على عملية بناء البروتينات مجموعة من الهرمونات أهمها هرمون النمو وثيروكسين وهرمونات الجنس وإنسولين.

لكي تبنى البروتينات لا بد أن يتوفر في الخلية المواد الأساسية للبناء وهي الأحماض الأمينية. بعض هذه الأحماض لا تستطيع الخلية بناءه وتدعى هذه أحماض أمينية أساسية essential amino acids. وهذه يجب أن تأتي إلى الجسم مع الغذاء حيث تصل بعد ذلك إلى الخلية، وعدد هذه الأحماض 9 من أصل عشرين حامضا أمينيا. أما بقية الأحماض الأمينية فإن الخلية قادرة على بنائها باستخدام مسارات أيضية بسيطة بعض الشيء.

تبنى الأحماض الأمينية غير الأساسية باستخدام بعض المواد المشتقة من نواتج أيض جلوكوز مثل بيروفـيك، α- KG إذ يجري نقل الأمين لهذه الأحماض لتنتج أحماضاً مثل ألانين وجلوتاميك. تستخدم الأحماض الأخيرة ومثيلاتها في بناء السلاسل عديدة الببتيد. تستخدم بعض الأحماض الأمينية في بناء مركبات مهمة في الجسم مثل بيورينـات purines وبيـريمدينـات pyrimidines المستخدمة في بناء RNA، DNA كما يستخدم بعضها في بناء نواقل عصبية مثل هستامين histamine المستمد من الحامض الأميني histidine وفي بناء بعض الهرمونات مثل إبينفرين وثيروكسين وميلاتونين (أنظر الفصل الرابع عشر).

أيض الفيتامينات Vitamins Metabolism

لا تشكل الفيتامينات مجموعة كيميائية متجانسة ولكنها عادة تصنف إلى فيتامينات ذائبة بالماء water - soluble (مجموعة B وتشمل ثمانية فيتامينات وفيتامين C) وفيتامينات ذائبة بالدهون lipid – soluble vitamins مثل (K،E،D،A). تشكل الفيتامينات الذائبة بالماء أجزاء من المرافقات الأنزيمية مثل FAD، NAD ومرافق الأنزيم أ ولهذا يحتاجها الجسم بكميات قليلة إذ أن زيادتها لا تؤدي إلى زيادة النشاط الأنزيمي. ونظرا لذائبيتها في الماء فإن زيادتها لا تشكل خطراً كبيراً على الجسم إذ أنها تخرج مع البول بكميات كبيرة. أما الفيتامينات الذائبة بالدهون فتقوم بوظائف مختلفة (A يشكل الصبغة البصرية الممتصة للضوء، D لامتصاص كالسيوم، E مضاد للتأكسد، K ضروري لتخثر الدم ؛ (جدول 4-3). ونظراً لذائبيتها في الدهون فإن الزائد منها يمكن أن يخزن في الدهون، الأمر الذي يمكن أن يشكل خطراً إذا ما تراكمت في الجسم. لا تستخدم الفيتامينات لإنتاج الطاقة كما أن الجسم لا يقوم ببنائها إذ تبنى الفيتامينات من قبل النباتات والبكتيريا ويستطيع الإنسان الحصول عليها من تناول النباتات كطعام أو من تناول لحوم الحيوانات المتغذية على النباتات.

الجدول 4-3: الفيتامينات ومصادرها الغذائية وأهميتها وبعض أعراض نقصها أو زيادتها المفرطة.

الفيتامين	المصدر الغذائي الرئيسي	بعض الوظائف الرئيسية	أعراض النقص	أعراض الزيادة الشديدة
الفيتامينات الذائبة بالماء				
ب1 (ثيامين)	البقوليات، فستق العبيد، الحبوب الكاملة	مرافق أنزيمي لإزالة CO_2 من المركبات العضوية	بري بري (اضطراب الأعصاب وفقر دم وجفاف)	
ب2 (رايبوفلافين)	منتجات الألبان، اللحوم، الخضار	مكون لمرافقات الأنزيم FAD.FMN	تشقق الجلد وزوايا الفم	
نياسين	المكسرات، اللحوم، الحبوب	مكون لمرافقات الأنزيم NAD^+، $NADP^+$	تقرح الجلد والقناة الهضمية، اضطراب عصبي	تورد الوجه واليدين، تلف الكبد
ب6 (بيريدوكسين)	اللحوم، الخضار، الحبوب الكاملة	مرافق أنزيمي يستخدم في أيض الأحماض الأمينية	توتر، ومض عضلي، تشنجات، فقر دم	خدر القدمين، اضطراب السير، عدم التوازن
حامض بانتوثنيك	معظم الأطعمة، اللحوم، الألبان، الحبوب	مكون لمرافق الأنزيم أ	تعب، خدر، نمنمة الأيدي والأقدام	
حامض فوليك	خضار ورقية، برتقال، مكسرات، بقول، حبوب	مرافق أنزيمي لأيض الأحماض النووية والأمينية	فقر دم، اضطراب القناة الهضمية	يخفي أثر نقص فيتامين ب12
ب12	اللحوم، البيض، منتجات الألبان *	مرافق أنزيمي لأيض الأحماض النووية، نضج خلايا الدم الحمراء	فقر الدم، اضطراب الجهاز العصبي	
بيوتين	البقول، الخضار، اللحوم	مرافق أنزيمي لبناء الدهون وجليكوجين والأحماض الأمينية	التهاب الجلد الحرشفي، اضطرابات عضلية عصبية	
ج (حامض أسكوربيك)	الفواكه والخضار، خصوصا الحمضيات والقرنبيط والملفوف والبندورة والفلفل الأخضر	لبناء كولاجين الضروري لبناء العظام والغضروف، مضاد للأكسدة، لامتصاص الحديد	أسقربوط، تعب، بطء التئام الجروح، نقص المناعة	اضطراب القناة الهضمية
الفيتامينات الذائبة بالدهون				
أ (رتنول)	الخضار، الفواكه الداكنة اللون والبرتقالية، منتجات الألبان	مكون للصبغة البصرية، لإدامة النسيج الطلائي، مضاد للأكسدة	اضطراب الرؤية (عشا ليلي)، جفاف الجلد	وجع الرأس، توتر، تقيوء، اضطراب الرؤية، تلف الكبد والعظام
د	منتجات الألبان، صفار البيض ●	لامتصاص واستخدام كالسيوم وفوسفور، لنمو العظام	الكساح في الأطفال، هشاشة العظام في الكبار	تهتك الدماغ والجهاز الدوري والكلية
هـ	زيت الخضار، المكسرات، البذور	مضاد للأكسدة خاصة دهون أغشية الخلايا	غير معروف في الإنسان وربما يسبب فقر الدم	
ك	زيت الخضار، الشاي *	لتجلط الدم	عدم تخثر الدم	تلف الكبد وفقر الدم

* تصنعه كذلك بكتيريا الأمعاء

● يصنع كذلك في جلد الإنسان

الفصل الخامس



5

التفاهم بين الخلايا وتحويل الرسائل إلى استجابات

Intercellular Communication & Signal Transduction

طرق الاتصال بين الخلايا 45
المستقبلات 46
كثافة المستقبلات في الخلية 48
تنظيم عدد المستقبلات 48
أنواع المستقبلات بحسب مكان تواجدها في الخلية 48
تنظيم نشاط المستقبلات 49
آليات تحويل الرسائل إلى استجابات 50
الآليات المعتمدة على بروتينات ج 51
بروتينات ج 51
البروتينات المتأثرة 52
الأنزيمات كبروتينات متأثرة 52
القنوات الأيونية كبروتينات متأثرة 54
أيونات كالسيوم كرسول 55
إيقاف تشغيل آليات تحويل الرسائل إلى استجابات 55

الفصل الخامس 5

التفاهم بين الخلايا وتحويل الرسائل إلى استجابات
Intercellular Communication & Signal Transduction

في الفصلين الثالث والرابع درسنا تركيب الخلية ووظائفها والمسالك الأيضية التي تتبعها للحصول على الطاقة أو لبناء الجزيئات المهمة لأداء هذه الوظائف. لكن الخلية لا تعيش مستقلة عن الخلايا الأخرى بل تندمج معها في مستويات تنظيمية levels of organization أكثر تعقيداً تتمثل في تشكيل الأنسجة فالأعضاء فالأجهزة فالجسم الكامل. وقد أشرنا في الفصل الأول إلى أهمية التكامل بين المستويات التنظيمية في الكائن الحي من أجل البقاء. ولكي يحدث التكامل بين هذه المستويات التنظيمية فإن على الخلية الواحدة أن تتفاهم مع الخلايا الأخرى التي تشترك معها في النسيج نفسه أو تلك الواقعة في أنسجة أخرى بل وفي أجهزة أخرى. يتمثل هذا التفاهم بأن تتصل الخلية مع الخلايا الأخرى وتستقبل الإشارات القادمة وتستجيب لهذه الإشارات بشكل يخدم مصلحة الكائن الحي. في هذا الفصل سوف ندرس مختلف أشكال الاتصال بين الخلايا وكيفية استقبال الخلايا للإشارات وآليات تحويل هذه الإشارات إلى استجابات.

طرق الاتصال بين الخلايا

يتم الاتصال بين الخلايا بإحدى الطرق التالية:

أ) الاتصال الفيزيائي المباشر والدائم بين الخلايا بواسطة المفاصل junctions :

ويتمثل بوجود أي من التراكيب الآتية بين الخلايا:

1 – المفاصل المحكمة Tight junctions

كتلك الموجودة بين الخلايا العضلية في القلب أو الخلايا الكبدية أو الخلايا الطلائية للقناة الهضمية أو خلايا الأنيبيبة القريبة في الكلية. في هذه المفاصل يتلاشى الحيز بين الخلايا تماماً، إذ تلتحم الوريقتان الخارجيتان للأغشية البلازمية للخلايا المتجاورة مما يعيق مرور المواد، فيما عدا الماء وبعض الأيونات الصغيرة، تماماً عبر المفصل. بالإضافة إلى إعاقة مرور المواد، فإن هذه المفاصل تشكل نقاط اتصال ميكانيكية قوية بين الخلايا التي تتعرض للشد كالقلب، لكن وظائف جديدة تكتشف لها كل حين، ففي طلائية الرئة مثلاً تحول هذه المفاصل دون اتصال عامل نمو بمستقبله الموجود على السطح الجانبي القاعدي طالما أن الخلايا متراصة فإذا تمزقت الخلايا تمكّن عامل النمو من الاتصال بمستقبله مسبباً تنبيه انقسام الخلايا والتئام الجرح.

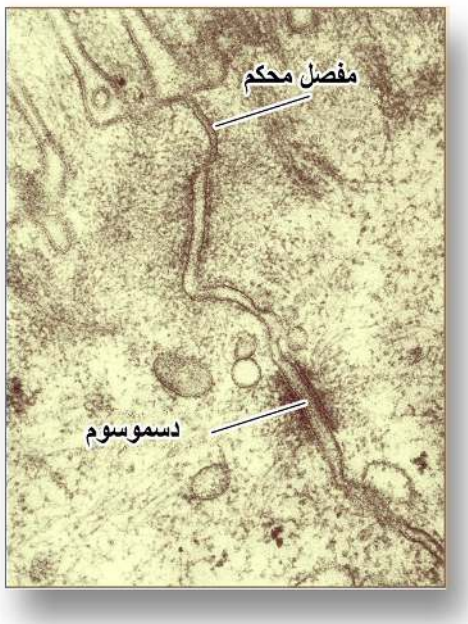
2 – الدسموسومات Desmosomes

وتتواجد في خلايا الجلد التي تتعرض للكثير من الشد. في هذا النوع من المفاصل، يفصل بين الخلايا فجوة مقدارها حوالي 20 نانومتراً لكن البروتينات تتجمع بكثافة عند الجوانب السيتوبلازمية للأغشية بل وفي الفجوة بين الأغشية، كما تمتد ألياف عبر السيتوبلازم لتتصل بالدسموسومات الأخرى الموجودة في الجوانب المقابلة من الخلية ويبدو أن هذا الترتيب يزيد من ارتباط الخلايا ببعضها البعض (شكل 1.5). تكون الدسموسومات عادةً قرصية الشكل disk–like مقارنةً بالمفاصل المحكمة ذات الشكل الشريطي band – like.

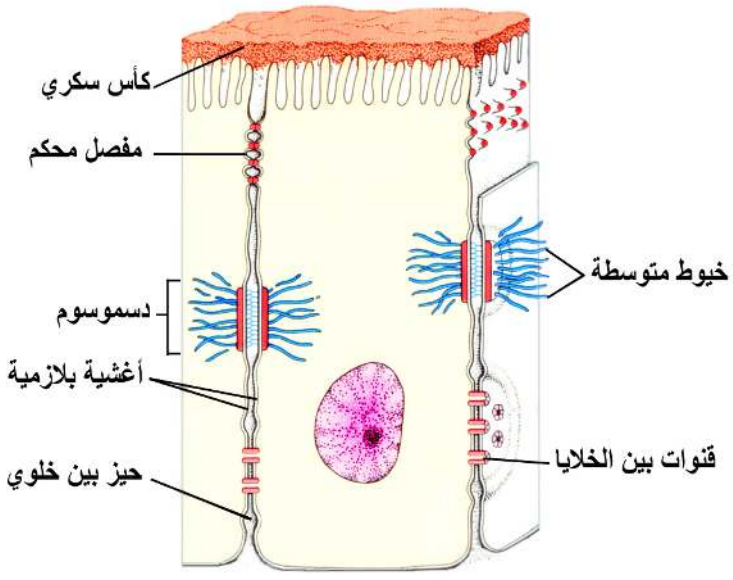
3 – المفاصل الفجوية Gap junctions

تتواجد بين الخلايا العضلية القلبية والملساء. في هذا النوع من المفاصل، يقترب الغشاءان البلازميان للخليتين المتجاورتين لمسافة 2 . 4 نانومتراً بحيث تتلامس بروتينات الغشائيين المتجاورين مما يشكل قنوات بين الخليتين يصل قطر الواحدة منها حوالي 1.5 نانومتراً. هذه القنوات تسمح بمرور الأيونات والجزيئات الصغيرة بين الخليتين كما تسمح بتبادل بعض البروتينات. لهذه المفاصل دور مهم في بث النشاط الكهربائي بين الخلايا المتجاورة كما أنها

أ



ب



الشكل 5-1: بعض أشكال الإتصال الفيزيائي بين الخلايا: أ) صورة مأخوذة بالمجهر الإلكتروني، ب) رسم تخطيطي للتوضيح. (الصورة أ مأخوذة من المرجع: Farquhar. M. and Palade. GE. J. (Cell Biol.. 17:375-412. 1963

تنسق نشاطات الخلايا المتجاورة بالسماح للرسل الكيميائية بالانتقال من خلية لأخرى (أنظر البث الكهربائي، الشكل 8 . 1 ج، لمزيد من التفاصيل).

ب) الاتصال بواسطة العلامات Markers

يسود هذا النظام من الاتصال بين خلايا الجهاز المناعي. فلكي تجذب خلية مصابة خلية مناعية لتساندها في القضاء على جسم غريب (مولد ضد مثلاً، كالفيروس) فإنها تشهر جزيئاً ما يدعى جزيء التصاق adhesion molecule أو علامة marker، على السطح الخارجي لغشائها البلازمي فتتعرف الخلايا المساندة (المناعية) على هذا الجزيء بواسطة مستقبلات خاصة موجودة أيضاً على سطح غشائها البلازمي، حيث يحدث ارتباط بين جزيء الالتصاق والمستقبل ويتم التفاعل المناعي. فالخلايا الطلائية الداخلية للشعيرات الدموية في مناطق الإصابة مثلاً تُشهر جزيئات التصاق لتتعرف عليها الخلايا المتعادلة بواسطة مستقبلاتها التي هي أيضاً جزيئات التصاق، ثم لترتبط بها وتفرز أقدامها الكاذبة بين الخلايا وتنتقل نحو منطقة الإصابة (أنظر الفصل الحادي والعشرين).

ج) الإتصال بواسطة الرسل الكيميائية Chemical Messengers

يعد هذا النوع الأكثر شيوعاً بين الخلايا، وتحديداً بين مكونات المنعكسات في الجسم، حيث يمكن تصنيف الرسل الكيميائية إلى الأصناف الآتية:

1) الناقل العصبي Neurotransmitter

الذي تفرزه الخلايا العصبية لتؤثر به على خلايا عصبية أخرى مجاورة أو على خلايا عضلية أو غدية (شكل 5 . 2). وسنلقي المزيد من الضوء على النواقل العصبية في باب البث الكيميائي (الفصل الثامن).

2) الهرمون التقليدي Classic hormone

الذي تفرزه الغدد الصماء التقليدية لينتقل بواسطة الدم حيث يؤثر على أنسجة هدف target tissues تكون بعيدة عادةً عن مكان إفراز الهرمون، ومثاله إنسولين الذي يؤثر على الكبد والعضلات.

3) الهرمون العصبي Neurohormone

وتفرزه العصبونات وينتقل بالدم ليؤثر على الأنسجة الهدف، فالهرمون مانع إدرار البول يُبنى في الخلايا العصبية لتحت المهاد وينقل ويخزن في النخامية الخلفية ويفرز ليؤثر على الكلية مانعاً إدرار البول.

4) الإفراز الهرموني الجواري Paracrine secretion

وتفرزه خلايا غدية لكنه لا ينتقل بالدم بل ينتشر إلى السائل خارج الخلايا ويؤثر على الخلايا المجاورة القريبة حيث لا يتعدى تأثيره هذه الخلايا المجاورة فهرمون المثبت الجسمي somatostatin تفرزه خلايا δ في البنكرياس ويؤثر على خلايا α وβ* المجاورة حيث ينظم (يثبط) إفراز هذه الخلايا لهرموني جلوكاجون وإنسولين.

5) الإفراز الهرموني الذاتي Autocrine secretion

وتفرزه خلايا عديدة في الجسم ويؤثر على الخلايا المفرزة نفسها كما في بروستاغلاندينات prostaglandins.

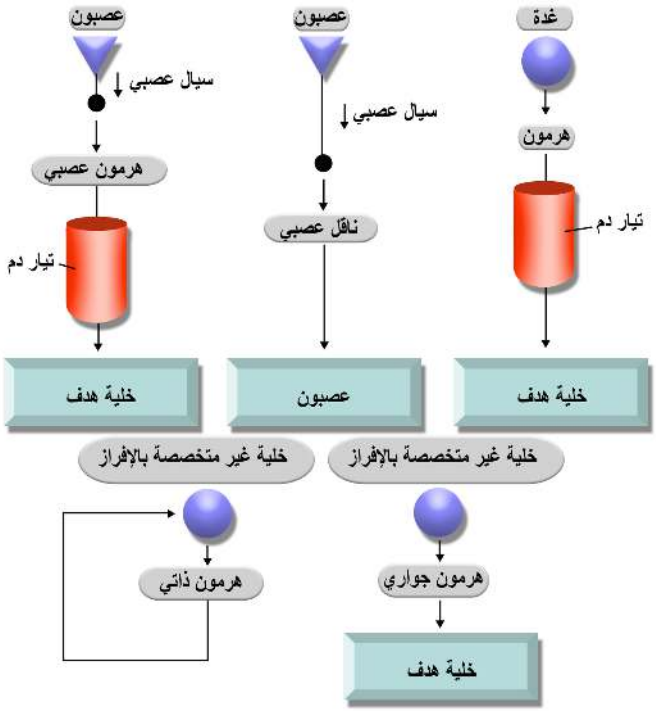
تشكل المجموعتان الرابعة والخامسة وسائل للاتصال بين مكونات المنعكسات المحلية أكثر منها بين مكونات المنعكسات الطويلة (لمزيد من التفاصيل حول المجموعات الأربع الأخيرة، أنظر الفصل الرابع عشر).

المستقبلات Receptors

أشرنا في القسم السابق إلى أن الرسل الكيميائية تمثل وسائل الاتصال الأكثر شيوعاً بين مكونات المنعكس الذي يعد الشكل الشائع من أشكال آليات الاستتباب الداخلي. هذه الرسل الكيميائية تفرزها دائماً الخلية السابقة في مسار المنعكس وتتأثر بها الخلية اللاحقة في المنعكس (أنظر الشكل5-2). يجدر بنا إذاً أن نتوقف قليلاً لنرى كيف تتأثر الخلية اللاحقة بالرسل الكيميائية التي تفرزها الخلية السابقة. إن ذلك يتم بواسطة امتلاك الخلية المتأثرة (اللاحقة) لمستقبلات نوعية specific receptors خاصة بالرسول الكيميائي الذي تفرزه الخلية السابقة. فما هي هذه المستقبلات؟ وكيف تعمل؟.

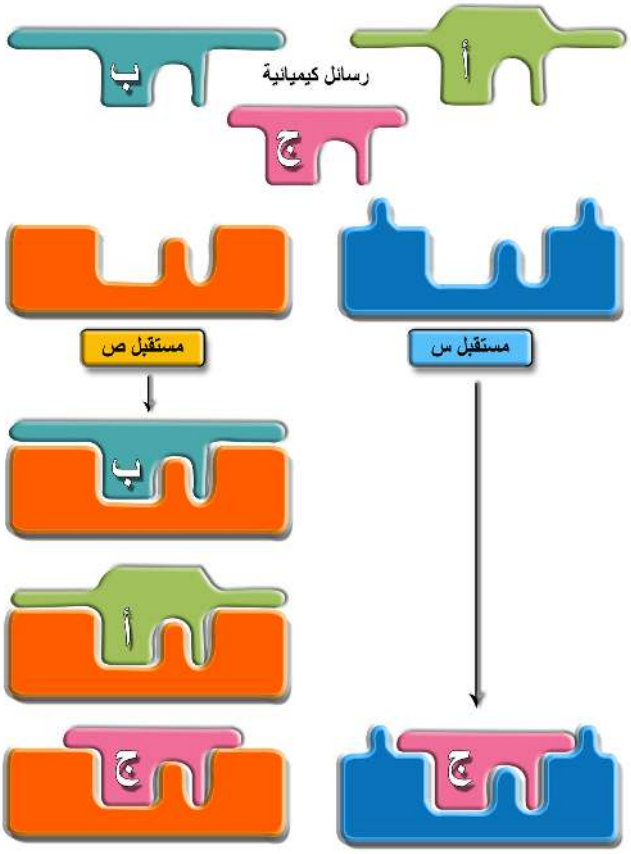
يمثل المستقبل موضع ارتباط للرسول الكيميائي ligand. يتكون المستقبل عادةً من بروتين أو بروتين كربوهيدراتي وهو يقع إما في غشاء الخلية البلازمي، كمستقبلات النواقل العصبية ومستقبلات الهرمونات المشتقة من الأحماض الأمينية والهرمونات الببتيدية والبروتينية، أو داخل سيتوبلازم الخلية كمستقبلات الهرمونات الستيرويدية وهرمونات الدرقية وبعض الإفرازات الهرمونية الذاتية.

إذا كان المستقبل موجوداً في غشاء الخلية، وهذا هو النوع الأكثر شيوعاً، فإن



الشكل 5-2 : شكل تخطيطي يبين مكان إفراز وتأثير أنواع الرسل الكيميائية.

* δ = Delta. α = alpha. β = beta



الشكل 5-3: رسم توضيحي يبين ارتباط الرسول بالمستقبلات، كما يوضح مفهوم النوعية. المستقبل س مثلا أكثر نوعية من المستقبل ص لإنه لا يستقبل إلا نوعا واحدا من الرسل بسبب شكله الخاص بينما المستقبل س يستقبل الرسل الكيميائية الثلاث (من المرجع 49) .

سلسلته الببتيدية تعبر طبقتي الغشاء جيئةً وذهاباً عدة مرات وتبرز أجزاء منها (تلك الأحماض الأمينية العاشقة للماء) نحو السائل خارج الخلايا حيث تشكل مكان ارتباط binding site للرسول الكيميائي القادم مع هذا السائل، كما تبرز أجزاء منها نحو السائل داخل الخلايا. وسواءً أكان المستقبل في غشاء الخلية أم في السيتوبلازم فإنه يجب أن يرتبط بالرسول الكيميائي لكي يتمكن من نقل الإشارة القادمة إليه بواسطة السائل خارج الخلايا إلى الخلية التي هو جزء منها.

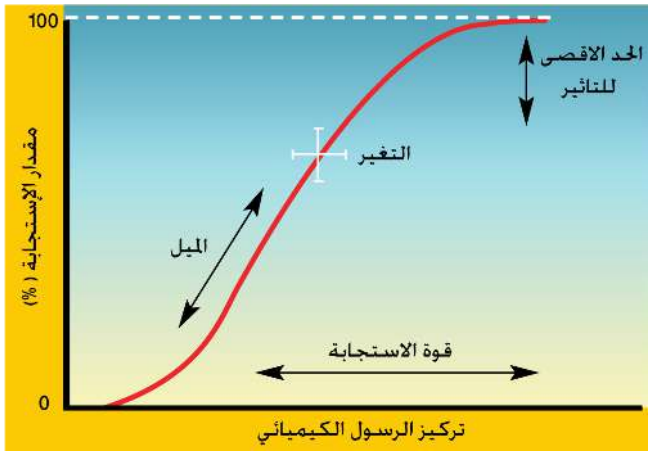
يسمى التركيب الناتج من ارتباط المستقبل بالرسول الكيميائي معقد الرسول المستقبل messenger – receptor complex، ولا بد من تكوين هذا المعقد كخطوة أولية لتنشيط المستقبل receptor activation .

يستقبل المستقبل الواحد عادةً نوعاً واحداً من الرسل الكيميائية بشكل دقيق ونوعي specific ولكن إذا كانت هناك مجموعة من الرسل الكيميائية المتقاربة كثيراً في تركيبها الكيميائي فإن المستقبل يرتبط بأي منها إذا وجد. وكلما اختلفت الأشكال ثلاثية الأبعاد للمركبات أو الرسل عن الشكل الفراغي للمستقبل تعذر على المستقبل الارتباط بها، وهذا يعطي عملية نقل الإشارة من خلية لأخرى نوعية specificity كبيرة. يمكن للمستقبل الواحد كذلك أن يرتبط بمواد كيميائية شبيهةٌ تركيبها لحد ما بتركيب الرسول الكيميائي النوعي حتى وإن كانت هذه المواد مواد مصنعة خارج الجسم حيث قد تقوم بعض هذه المواد بعمل الرسول الكيميائي كلياً أو جزئياً، أو أحياناً بعمل مضاد لعمل الرسول الكيميائي وهذه المواد الأخيرة تدعى المضادات antagonists or blockers (بينما تدعى المواد التي تعمل عمل الرسول مواد رائدة agonists أو مواد رائدة جزئية partial agonists). يمكن تفسير عمل المضادات بأنها تحتل الموقع الذي كان يفترض بالرسول الكيميائي الارتباط به ولذا فهو لن يتمكن من الارتباط بالمستقبل ولا يجري تنشيط للمستقبل بالتالي. على الرغم من أن المستقبل الواحد هو خاص بنوع واحد من الرسل الكيميائية إلا أن الرسول الكيميائي الواحد يمكن أن يوجد له أكثر من نوع من المستقبلات (أنظر الفصل الثامن)، وربما على الخلية الواحدة نفسها، كما قد يعطي كل نوع من المستقبلات الخاصة بالرسول الكيميائي أثراً مختلفاً أو حتى مضاداً للآخر. فإذا كان الأمر كذلك فأي أثر هو الذي يسود إذاً؟ إن ذلك يعتمد على كثافة المستقبلات من كل نوع وعلى الألفة (قوة الارتباط) affinity بين الرسول وبين كل نوع من أنواع المستقبلات، إذ قد لا يكون الارتباط بالقوة نفسها لكلا المستقبلين مثلاً.

تعرف الألفة بأنها خاصية من خصائص المستقبل تقرر مدى احتمال أن تغادر المادة المرتبطة (الرسول أو المضاد) ذلك المستقبل لتصبح حرة ثانيةً. فالمستقبلات ذات الألفة القوية هي مستقبلات ذات قوة ارتباط عالية high-affinity بينما تكون بعض المستقبلات ذات ألفة (قوة ارتباط) متدنية low – affinity. ويقرر عاملان درجة الألفة بين المستقبل والمادة الكيميائية. الأول هو شكل المادة الكيميائية، فإذا كان شكل المادة الكيميائية ثلاثي الأبعاد متمماً لشكل المستقبل كانت قوة الارتباط عالية وتكون أقوى كلما اقتربت أسطح المادة الكيميائية والمستقبل من بعضها البعض حيث تصبح قوى جذب فاندرفال Vander Waal forces والقوى الكهربائية أقوى. أما العامل الآخر فهو قوة التجاذب بين المادة الكيميائية والمستقبل. فإذا كانا يحملان شحنتين مختلفتين ستكون قوة الارتباط بينهما أعلى مما لو كان أحدهما مشحوناً والآخر غير مشحون مثلاً وتتراوح قوة الارتباط لكثير من الهرمونات بين 10^{-10} 10 إلى 10^{-8} مول /لتر (شكل 3. 5).

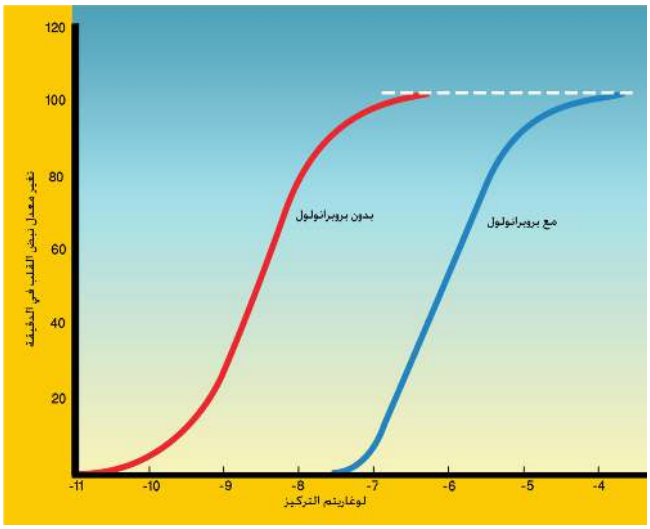
يخضع تفاعل الرسول الكيميائي مع المستقبل لظاهرتي التشبع saturation والتنافس competition.

ظاهرة التشبع : لوحظ أن الزيادة في تركيز الرسول الكيميائي تؤدي إلى زيادة في استجابة الخلية وذلك بشكل لوغاريتمي ويفسَر هذا السلوك بأنه كلما ازداد تركيز الرسول ازداد عدد المستقبلات المملؤة (المحتلة) بهذا الرسول وازدادت الاستجابة إلى أن تصل إلى وضع تتوقف فيه هذه الإستجابة عن الزيادة وذلك عندما تصبح المستقبلات جميعها مملؤة أو محتلة من قبل جزيئات الرسول (شكل 4.5).



الشكل 5 – 4 : منحنى التركيز والاستجابة حيث يمثل الإحداثي السيني لوغاريتم تركيز الرسول ويمثل الإحداثي الصادي الاستجابة وحيث الحد الأقصى للتأثير والتغير والميل وقوة الاستجابة هي العناصر الأربعة المميزة لهذا المنحنى.

أما ظاهرة التنافس فإنها تنتج عن قدرة أكثر من نوع من الرسل الكيميائية (المتشابهة لحد ما في التركيب الكيميائي) على الارتباط بالمستقبل نفسه. كذلك يحدث الأمر نفسه عندما يتواجد كل من الرسول ومضاده معاً في السائل خارج الخلايا فيتنافسان على احتلال المستقبل. فإذا احتل المضاد 40 % من المستقبلات فإننا لا نتوقع أن تبلغ الاستجابة أكثر من 60 % من حدها الأقصى حتى وإن توافرت جزيئات الرسول بدرجة تكفي لإحداث التشبع قبل وجود المضاد، ولكن، ونظراً لأن ارتباط الرسول أو مضاده بالمستقبل، في معظم الأحيان، يكون ارتباطاً هشاً يتم بواسطة تفاعلات كره الماء hydrophobic interaction أو الروابط الأيونية والهيدروجينية (وهي روابط ضعيفة في الغالب) لذا فإن من المتوقع أن تؤدي زيادة تركيز الرسول فوق الحد الذي كان يُحدث الاستجابة القصوى maximum response أصلاً إلى إزاحة بعض جزئيات المضاد والإحلال محلها وبذلك يرتفع مقدار الاستجابة. وهذا الأمر يستمر كلما ازداد تركيز الرسول إلى أن نحصل على الاستجابة القصوى كاملة ولكن بعد أن ازداد تركيز الرسول عدة مرات فوق الحد الذي كان يعطي الاستجابة القصوى قبل وجود المضاد (شكل 5.5) ولهذا يبدو الأمر كله وكأنه تنافس بين مركبين (الرسول والمضاد) لاحتلال المستقبل ويشار له في الشكل 5.5 بإزاحة منحنى التركيز والاستجابة بوجود المضاد نحو اليمين.



الشكل 5-5: تأثير آيسوبروتيرينول على معدل نبض القلب بغياب أو بوجود المضاد بروبرانولول. لاحظ حدوث إزاحة للمنحنى نحو اليمين دون نقص في الحد الأقصى للاستجابة عند إضافة بروبرانولول (من المرجع: Blinks, JR. *Ann. N.Y. Acad.* Sci.. 139,549,1967).

كثافة المستقبلات في الخلية :

يختلف عدد المستقبلات من النوع الواحد من خلية لأخرى وباختلاف أنواع الخلايا. فمستقبلات أستيل كولين مثلاً تتواجد بكثافة عالية في خلايا العضلات بينما تقل أو تنعدم في النسيج الدهني. ويمكن الحصول على معلومات مفيدة حول كثافة المستقبلات باستخدام طرق التعليم labeling، إذ يجري تعليم الرسول، إشعاعيا radiolabelled ثم يضاف إلى الخلية فيرتبط بمستقبلاتها ثم يُزال الزائد، غير المرتبط، من الرسول وبعد ذلك يجرى قياس كمية الإشعاع المرتبط الذي يكون مؤشراً لعدد المستقبلات. لقد جرى، على سبيل المثال، قياس كثافة مستقبلات مادة أستيل كولين في الصفيحة النهائية motor end-plate للخلايا العضلية الهيكلية باستخدام سم Bungarotoxin - α المستخرج من بعض الأفاعي والذي له ألفة كبيرة للارتباط بهذا المستقبل، وأمكن تقدير عدد المستقبلات بأنه حوالي 3×10^7 أي حوالي 30 مليون مستقبلاً للصفيحة النهائية الواحدة غير أن أعداد المستقبلات الهرمونية عادةً ما تكون أقل وتتراوح بين 4000 - 100.000 مستقبل للخلية الواحدة.

تنظيم عدد المستقبلات
Regulation of Receptors number

لم نقصد القول، في الجزء السابق، أن عدد المستقبلات في خلية واحدة لنوع واحد من الرسل ثابت تماماً إذ أن هذا العدد خاضع للتنظيم بالزيادة أو النقص. فقد وجد مثلاً أن وجود رسول ما أو هرمون ما بتركيز عالٍ لمدة طويلة من الزمن في السائل المحيط بخلية ما يمكن أن يؤدي إلى إنقاص عدد مستقبلات ذلك الرسول وبالتالي إلى إضعاف استجابة تلك الخلية لذلك الرسول أي أن الخلية فقدت حساسيتها desensitized تجاه الرسول (للأمثلة التوضيحية والتطبيقات، أنظر الفصل الرابع عشر) وتدعى هذه الظاهرة التنظيم بالإنقاص down-regulation، كما يمكن أن تؤدي قلة تركيز الهرمون أو الرسول إلى زيادة عدد مستقبلات ذلك الهرمون أو الرسول وبالتالي إلى فرط (زيادة) الاستجابة hypersensitivity لذلك الرسول ويدعى هذا التنظيم بالزيادة up-regulation. من أمثلة التنظيم بالزيادة زيادة حساسية العضلات لأستيل كولين عند قطع الأعصاب الواصلة لها المفرزة لأستيل كولين.

يمكن أن ينظر لظاهرة تنظيم عدد المستقبلات بالزيادة أو الإنقاص على أنها نوع من الاستتباب، إذ أن الخلية قادرة على إعطاء الاستجابة الصحيحة لرسول ما عندما يتغير تركيز ذلك الرسول دون الاعتماد على التركيز المطلق لذلك الهرمون. كيف تنظم الخلية عدد مستقبلاتها؟ لا تزال الإجابة على هذا التساؤل غير واضحة تماما لكن العوامل الآتية تساهم في عملية التنظيم :

1. إيقاف عمل بعض المستقبلات.
2. تغيير معدل بناء المستقبلات الجديدة.
3. تغيير معدل هدم المستقبلات القائمة، ويصدق هذا القول أكثر ما يصدق على المستقبلات الموجودة في الغشاء البلازمي التي يؤدي ارتباط الرسول بها إلى إدخالها internalization إلى الخلية بعملية الابتلاع ثم تحطيمها بواسطة الأجسام المحللة.

أنواع المستقبلات بحسب مكان تواجدها في الخلية :

يمكن تصنيف المستقبلات بحسب أماكن تواجدها في الخلية إلى ثلاثة أصناف:

أ. مستقبلات في الغشاء البلازمي Plasma membrane receptors: تشكل هذه مستقبلات الرسل الكيميائية عديدة الببتيد وكاتيكولأمينات، وهي تعمل أكثر من كونها مواقع ارتباط لهذه الرسل إذ أنها تحول الإشارة القادمة من خارج الخلية على هيئة رسول كيميائي إلى استجابة في داخل الخلية.

ب . مستقبلات في السيتوبلازم Cytoplasmic receptors تضم هذه مستقبلات الهرمونات الستيرويدية مثل كورتيزول وألدوستيرون والهرمونات الجنسية وفيتامين D. تشكل هذه المستقبلات مواقع ارتباط للهرمونات في السيتوبلازم، وعند تكوين معقد الرسول - المستقبل فإن المعقد يدخل إلى نواة الخلية ويرتبط بموقع آخر، يدعى القابل acceptor، موجود على جزيئات الحامض النووي الرايبوزي اللأكسجيني (د.ن.أ. DNA). يتبع ذلك عادةً

تنظيم (تشغيل أو إيقاف) استنساخ جينات معينة، وصناعة (أو تحطيم) ر.ن.أ. الرسول mRNA الذي يخرج إلى السيتوبلازم ليُعبَر عنه على هيئة بروتينات جديدة.

ج ـ مستقبلات في النواة Nuclear receptors تشكل هذه مستقبلات لهرمونات الدرقية (T3,T4). هذه الهرمونات تكون كارهة للماء وقابلة لعبور غشاء الخلية بسهولة ولذا فإنها تعبر السيتوبلازم وترتبط بمستقبلاتها الموجودة في نواة الخلية وتتصرف بعد ذلك بطريقة مماثلة للمستقبلات السيتوبلازمية.

تنظيم نشاط المستقبلات
Regulation of Receptors activity

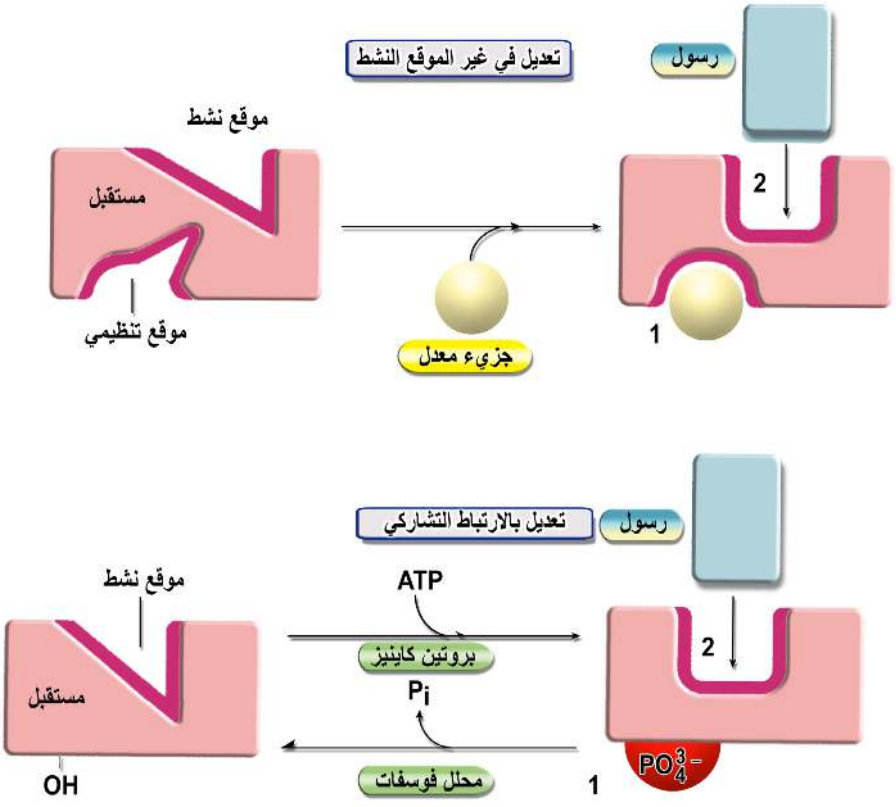
يتم تنظيم نشاط المستقبلات عادةً بإحداث تغيير في شكلها ثلاثي الأبعاد. وحيث أن شكل البروتين (المستقبل مثلاً) يعتمد عادةً على قوة التجاذب أو التنافر الكهربائي بين المجموعات المشحونة لذلك البروتين، لذا فإن التلاعب بالشحنات الكهربائية غالباً ما ينتج تغيراً في شكل هذا المستقبل. يمكن إحداث التغيير في شكل المستقبل، وبالتالي تنظيم نشاطه بإحدى الطرق الآتية :

أ ـ التعديل في موقع غير الموقع النشط allosteric modulation:
يوجد في بعض المستقبلات موقعا ارتباط، أحدهما هو الموقع الذي يؤدي ارتباط الرسول به إلى تنشيط المستقبل وإلى إنجاز الخلية لوظيفتها، وهذا يدعى موقع نشط أو وظيفي active or functional site والآخر يؤدي ارتباط مادة به إلى تنظيم عمل الموقع النشط ويدعى موقع تنظيمي regulatory site أو موقع مُغاير allosteric site، وتدعى المادة المرتبطة بهذا الموقع الأخير مادة مُعدِلة modulator molecule.

إن ارتباط المادة المعدِلة بالموقع التنظيمي يؤدي أحياناً إلى تعديل في الموقع النشط ليصبح قادراً على الارتباط بالمادة الرسول ولتعطي الخلية استجابة معينة، وأحياناً إلى تعديل في الموقع النشط ليصبح غير قادر على الارتباط بالمادة الرسول، وفي أحيان أخرى إلى زيادة أو إنقاص ألفة الموقع النشط للرسول. في هذه الحالات جميعها، نجد أن تعديل نشاط المستقبل يتم عن طريق التحكم بالموقع المغاير أو التنظيمي. كتطبيق على هذا المفهوم، نورد مثال ارتباط أكسجين بهيموجلوبين، حيث أن الأخير مؤلف من أربع سلاسل عديدة الببتيد ويؤدي ارتباط أوكسجين بموقعه على إحدى السلاسل إلى تحسين قوة ارتباط أكسجين بالسلسلة الثانية ثم بالثالثة وهكذا. وقد وصفت هذه الظاهرة بالتعاونية cooperativity (شكل 5-6).

ب ـ التعديل بالارتباط التشاركي Covalent modulation : ماذا يحدث لبروتين المستقبل لو ارتبطت مجموعة فوسفات برابطة تشاركية إلى أحد أحماضه الأمينية؟ سوف تحمل هذه المجموعة شحنة سالبة، وهكذا فإن ذلك الجزء من البروتين يتغير فيه توزيع الشحنات الكهربائية كما يتغير شكله تبعا لذلك، فإذا أدى هذا التغيير في الشكل إلى تغيير في شكل الموقع النشط فإن وظائف المستقبل ستتغير. إن ارتباط الفوسفات العضوية بالانزيمات المحطمة لأستيل كولين وتعطيلها عن أداء وظائفها، وما ينتج عن ذلك من سمية شديدة (كسمية غاز الأعصاب وسمية كثير من المبيدات الحشرية التي تعمل بهذه الطريقة) تعتبر أمثلة مهمة لهذا النوع من التعديل .

لا يقتصر أمر التعديل بالارتباط التشاركي على تعديل نشاط المستقبلات بل نجده يحدث في كثير من الأنزيمات التي تقوم بفسفرة البروتينات. مثل هذه الأنزيمات تدعى كاينيز البروتين وهي تتوسط معظم الاستجابات الكيميائيةالحيوية والفسيولوجية للخلية (وسنورد تفاصيل ذلك



الشكل 5-6: رسم توضيحي يبين كيف يتم تنظيم نشاط المستقبل بواسطة التعديل في الموقع المغاير وبالارتباط التشاركي حيث تمثل الأرقام 1، 2 تسلسل خطوات الارتباط (من المرجع 49).

في بند لاحق). هذه الأنزيمات يمكن عكس عملها في الخلية عادة بواسطة الأنزيمات المحللة لفوسفات phosphatases وكلاهما يؤدي مهاما جسيمة للخلية .

ج ـ التعديل بالحرارة : إذ أن كمية الطاقة الحركية الضرورية لكسر قوى التجاذب بين أجزاء البروتين تسبب مثل هذا التعديل.

د ـ التعديل بتغيير درجة الأس الهيدروجيني: إن تعديل درجة pH يمكن أن تغير درجة تأين المجموعات الوظيفية للأحماض الأمينية. ولكن يجب أن نشير إلى أن العاملين الأخيرين ليسا مهمين في الجسم إذ أن درجة الحرارة ودرجة pH تكونا ثابتتين إلا في الحالات المرضية.

تحويل الرسائل الكيميائية إلى استجابات
Signal transduction

لقد أشرنا من قبل إلى أن ارتباط الرسول الكيميائي بالمستقبل يؤدي إلى تكوين معقد الرسول ـ المستقبل وإلى تنشيط activation هذا المستقبل، فما الخطوات التي تعقب تنشيط المستقبل والتي تحول الرسائل الكيميائية إلى استجابات في الخلية؟

قبل أن نتحدث عن أنماط تحويل الرسائل الكيميائية إلى استجابات، دعنا أولاً ندرج الأشكال الشائعة لاستجابات الخلايا في الجسم. تنحصر أشكال استجابات الخلايا في ما يأتي :

أ. تغيير في نفاذية أغشية الخلايا للأيونات وفي النقل النشط لهذه الأيونات: يؤدي هذا التغيير إلى ظواهر كهربائية مثل جهد الفعل والسيال العصبي ويبنى على هذه الظواهر ظواهر أخرى كالانقباض في العضلات والإفراز في الغدد.

ب. تغيير في أيض الخلايا كتنشيط تحطيم جلايكوجين أو تنشيط بنائه في خلايا الكبد والعضلات.

ت. تغيير في إفراز الخلايا، كما يحدث في خلايا الغدد الصماء.

ث. تغيير في انقباضية الخلايا، كما يحدث في خلايا العضلات المختلفة.

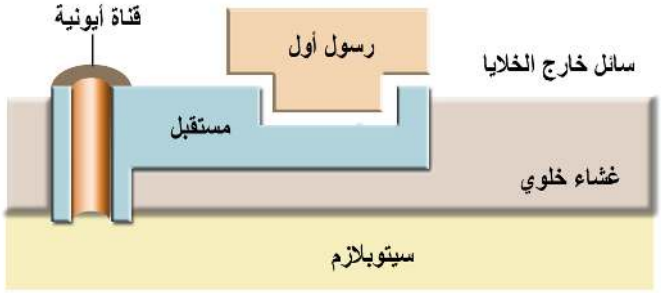
ج. تغيير تضاعف الخلايا وتمايزها.

آليات تحويل الرسائل إلى استجابات
Mechanisms of signal transduction

تتباين آليات تحويل الرسائل الكيميائية إلى استجابات من آليات بسيطة نسبياً ومباشرة إلى آليات أكثر تعقيداً يتوسط عملها بروتينات أخرى مثل بروتينات ج G-proteins والرسول الثاني second messenger. سنشير في هذه المناقشة إلى الأنواع المعروفة حتى الآن من آليات التحويل ولكن يجب أن نبقي أعيننا مفتوحة على المزيد من الآليات حيث يتوقع، بتحسن تقنيات البحوث، أن يُكتشف المزيد من هذه الآليات. كما تجدر الإشارة إلى أن المناقشة التالية مقصورة على آليات تحويل الرسائل التي تشكل مستقبلاتها جزءاً من غشاء الخلية.

أ ـ المستقبل يشكل قناة أيونية
Ion channel as part of the receptor

في هذه الآلية يشكل جزء من المستقبل قناة أيونية، فتنشيط المستقبل يؤدي إلى تعديل في شكله ثلاثي الأبعاد وإلى فتح القناة الأيونية. يؤدي فتح القناة الأيونية إلى تدفق الأيونات عبرها إما إلى داخل الخلية أو إلى خارجها مما يحدث تغيراً في فرق جهد غشاء الخلية ويعطي الظواهر الكهربائية للأغشية مثل جهد الفعل والسيال العصبي وهذا يشكل استجابة الخلية (شكل 5 . 7). ويعد المستقبل النيكوتيني لمادة أستيل كولين أفضل مثال لهذه الآلية (أنظر الشكل 8 . 9). تجدر الإشارة إلى أن تحفيز بعض الرسل الكيميائية التي



الشكل 5-7: رسم توضيحي يبين كيف يعمل جزء من المستقبل كقناة لنقل الأيونات.

تعمل بهذه الآلية يؤدي إلى إغلاق قناة أيونية بدلا من فتحها كما هو الحال في مستقبل سيروتونين الذي يؤدي إلى غلق قنوات بوتاسيوم.

ب ـ المستقبل يشكل أنزيما مفسفراً للبروتينات عند موقع الحامض الأميني تيروسين
Receptor as a tyrosine kinase

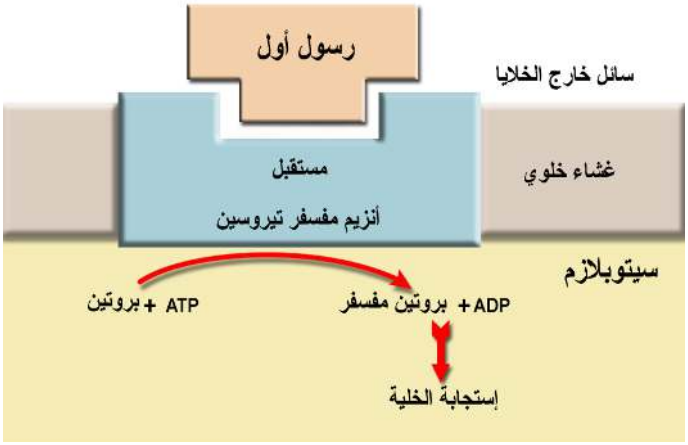
هذه الآلية تستخدمها الرسل الكيميائية ذات العلاقة بالنمو والتطور والتمايز. يمثل شكل 5 . 8 هذه الآلية حيث يشكل جزء من بروتين المستقبل أنزيماً مفسفراً للبروتينات protein kinase. والأنزيم المفسفر للبروتينات هو أنزيم ينقل مجموعة فوسفات من ATP ويضيفها إلى تلك البروتينات كما في التفاعل التالي:

$$\text{Protein} + \text{ATP} \xrightarrow{\text{protein kinase}} \text{Protein} - \text{PO4} + \text{ADP}$$

وقد أشرنا في بند تنظيم نشاط المستقبلات إلى أن إضافة مجموعة فوسفات للبروتين يعطيه شحنة سالبة مما يؤدي إلى إعادة تشكيل البروتين (إذ قد تجذب أو تتجذب هذه الشحنة السالبة نحو جزء آخر من البروتين ذي شحنة موجبة مما يغير من شكله ثلاثي الأبعاد). إن تغيير شكل البروتين يمكن أن يغير من خصائصه الوظيفية إذ أنه يمكن أن ينشط بعد أن كان خاملاً.

تجدر الإشارة هنا إلى أن البروتينات التي تجري فسفرتها في هذه الآلية هي التي تتم فسفرتها عند الحامض الأميني تيروسين أي التي تضاف فيها مجموعة فوسفات إلى الحامض الأميني تيروسين ولهذا فقد أُطلق على الأنزيمات التي تقوم بهذه المهمة (والتي تشكل جزءاً من المستقبل) مفسفر تيروسين tyrosine kinase ، لتمييزها عن مفسفرات البروتينات الأخرى التي سيرد ذكرها لاحقاً.

لتلخيص مسلسل الأحداث في هذه الآلية، نجد أن الرسول الكيميائي يرتبط



الشكل 5-8: يشكل جزء من المستقبل أنزيماً مفسفراً للحامض الأميني تيروسين يقوم بفسفرة بعض البروتينات في السيتوبلازم (عند مواقع الحامض الأميني تيروسين فيها) مما يعطي استجابة الخلية.

بالمستقبل مشكلاً معقداً مما ينشط المستقبل وهذا يؤدي إلى تنشيط مفسفر تيروسين الواقع على الجانب السيتوبلازمي لغشاء الخلية مما يسبب فسفرة ذاتية لأجزاء الأنزيم (المستقبل) عند مواقع الأحماض الأمينية تيروسين فيه. تشكل الأجزاء التي جرت فسفرتها للتو مناطق لارتباط بروتينات أخرى وفسفرتها وتنشيطها وهذه تكرر الشيء ذاته لبروتينات أخرى غيرها وهكذا مما يعطي استجابة الخلية.

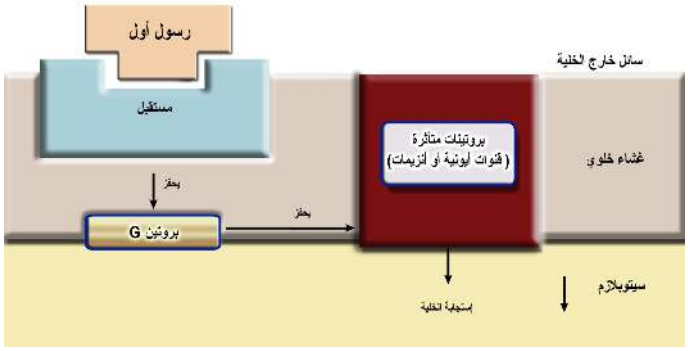
إن الأنزيمات المفسفرة التي تعمل بهذه الطريقة يمكن أن تكون عديدة جداً وتتخذ مسميّات عدة مثل RAF، MEK، MAPKK لكنها تؤدي جميعها إلى الأمر ذاته: تنشيط أو بناء بروتينات تسبب استجابة الخلية.

تعمل بطريقة مغايرة قليلاً أنزيمات مفسفرة لتيروسين تدعى JAK kinases. يكمن الاختلاف في هذه الحالة في أن البروتينات التي تمتلك النشاط الأنزيمي لا تشكل جزءاً مكملاً من المستقبل بل هي بروتينات منفصلة تقترب من الحافة الداخلية السيتوبلازمية للمستقبل وتأتلف معه حيث تفسفر بروتينات أخرى عند تيروسين وتُتم بقية التفاعلات كما أشرنا أعلاه. من أمثلة هذه الحالة الأخيرة عمل مستقبلات محركات الخلايا cytokines التي تشكل بروتينات مهمة محورة للمناعة.

يندرج تحت هذا البند نوع آخر من المستقبلات، التي تعمل كأنزيمات، يدعى محلق جوانيل ويتواجد إما في السيتوبلازم وإما في غشاء الخلية حيث يختلف عمله عندما يكون في صورة عنه في الأخرى. فعندما يكون في السيتوبلازم يرتبط الأنزيم الذي يعمل كمستقبل أيضا بأكسيد نتريك (الرسول الأول) فينشط الأنزيم وينتج الرسول الثاني(جوانوسين أحادي الفوسفات الحلقي أوcGMP)الذي يسبب استجابة الخلايا (ارتخاء العضلات الملساء في الأوعية الدموية ومنع تجمع الصفائح الدموية). وعندما يكون في غشاء الخلية (حيث تنشطه الهرمونات الببتيدية مثل العوامل الببتيدية المدرة لصوديوم)، وكما هو في أقراص المستقبلات الضوئية في الشبكية، فإنه ينتج الرسول الثاني (cGMP) الذي يسبب إغلاق قنوات صوديوم وكالسيوم (تيار الظلام). يعمل cGMP بواحدة من ثلاث طرق: فإما أن يحول كاينيز بروتين المعتمد على جوانوسين أحادي الفوسفات الحلقي-cGMP dependent protein kinase G (يدعى كاينيز بروتين G) إلى صورته النشطة فيقوم هذا الكاينيز بفسفرة بروتينات خلوية عديدة وإما أن ينشط محلل ثنائي إستر الفوسفاتي الخاص الذي يحطم cGMP أو أن ينشط فتح أو غلق قنوات أيونية.

جـ ـ الآليات المعتمدة على بروتينات ج
G–proteins–dependent mechanisms

تعد هذه أوسع آليات تحويل الرسائل الكيميائية انتشاراً، إذ يستخدم هذه الآليات حوالي 100 نوع من المستقبلات. في هذه الآليات، يؤدي تنشيط المستقبل إلى تفاعل هذا المستقبل مع واحد أو أكثر من بروتينات ج وإلى تنشيطها حيث تتولى هذه البروتينات بعد ذلك مهمة نقل الرسالة، وذلك بأن تؤثر على بروتينات متأثرة effector proteins مثل القنوات الأيونية أو الأنزيمات المنتجة للرسول الثاني. تتولى البروتينات المتأثرة في النهاية مهمة إعطاء استجابة الخلية (شكل 5 ـ 9). وسنعالج توضيح كيفية قيام هذه الآليات بعملها بتوجيه عنايتنا أولاً إلى بروتينات ج وخصائصها ثم إلى البروتينات المتأثرة، وإلى أنواع الرسل الثانية.



الشكل 5-9: رسم توضيحي يبين كيف يعمل المستقبل على تحفيز بروتينات ج التي تؤثر بدورها على البروتينات المتأثرة لتعطي استجابة الخلية.

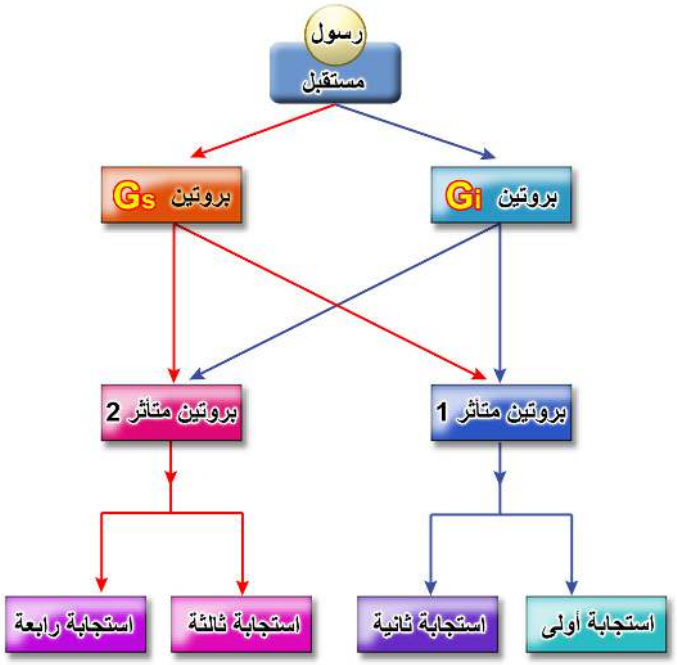
بروتينات ج G – proteins

سميت هذه البروتينات هكذا لأنها ترتبط بقوة كبيرة إلى نيوكليوتايدات جوانين guanine nucleotides مثل GDP، GTP . هناك العديد من أنواع بروتينات ج بعضها فقط مرتبط أو موجود في الغشاء البلازمي وبعضها في السيتوبلازم، وما يهمنا في هذه المناقشة هو تلك المرتبطة بالغشاء البلازمي والتي تقوم بوظيفة نقل الرسائل من المستقبل في الغشاء البلازمي إلى الآلية الكيميائية الحيوية داخل الخلية.

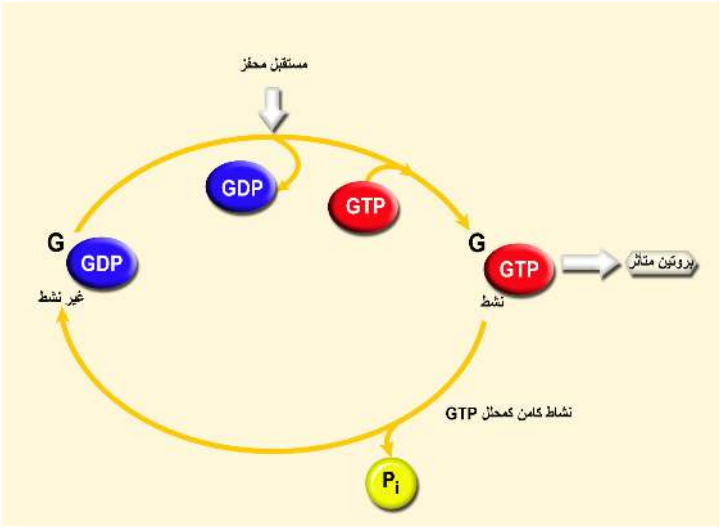
ففي غشاء الخلية يوجد حوالي 16 نوعاً متميزاً من بروتينات ج، والمستقبل الواحد يمكن أن يرتبط بأكثر من نوع من هذه الأنواع. فبعض هذه الأنواع منبه stimulatory ويشار له بالرمز protein Gs إذ أنه ينبه أنزيماً معيناً أو يشجع تفاعلاً معيناً، وبعض الأنواع مثبط inhibitory ويرمز له protein Gi إذ يثبط أنزيماً أو تفاعلاً معيناً. وكما أن المستقبل الواحد يمكن أن يرتبط بأكثر من نوع من أنواع بروتينات ج فإن النوع الواحد من بروتينات ج يمكن أن يرتبط بأكثر من نوع من أنواع البروتينات المتأثرة. يؤدي هذا السلوك حتما إلى تنوع احتمالات الاستجابة (شكل 10.5).

يتكون بروتين ج من ثلاث تحت وحدات هي ألفا وبيتا وجاما. يؤدي ارتباط الرسول الأول بالمستقبل إلى ارتباط تحت الوحدة ألفا بجوانوسين ثلاثي الفوسفات GTP مما يؤدي إلى انفصال ألفا عن بقية بروتين ج وارتباطها ببروتين متأثر. هذا الارتباط يُفعل النشاط الأنزيمي الكامن لأنزيم GTPase الذي يُحول GTP إلى GDP و Pi وهكذا فإنه عندما ترتبط بروتينات ج إلى GDP تكون غير نشطة inactive ولكنها عندما تحرره

وترتبط، بدلاً من ذلك، إلى GTP تصبح نشطة active وتصبح قادرة على الإتصال بأحد البروتينات المتأثرة، وعلى تعديل نشاط ذلك البروتين المتأثر. هل تبقى بروتينات ج نشطة بعد ذلك إلى زمن غير محدد؟ إن الجواب على ذلك هو بالنفي. فهذه البروتينات لها نشاط أنزيمي كامن يتمثل في قدرتها على تحليل GTP فتنتج بذلك مجموعة فوسفات غير عضوية Pi وجوانوسين ثنائي الفوسفات GDP الذي يحيلها إلى بروتينات غير نشطة ثانيةً بحيث تصبح مستعدة لتتأثر بالمستقبل مرة ثانية (شكل 11.5). إن بقاء بروتين ج نشطا باستمرار له آثار وخيمة جداً فقد وجد أن مثل هذا النشاط المستمر مسؤول عن بعض الأمراض كمرض تضخم النهايات acromegaly مثلاً (أنظر الفصل الرابع عشر).



الشكل 5.10: تنوع احتمالات الاستجابة (أربعة احتمالات) لرسول واحد يرتبط بمستقبل واحد بافتراض ارتباط المستقبل بنوعين فقط من بروتين ج وارتباط كل واحد من هذين البروتينين بنوعين فقط من المتأثرات.



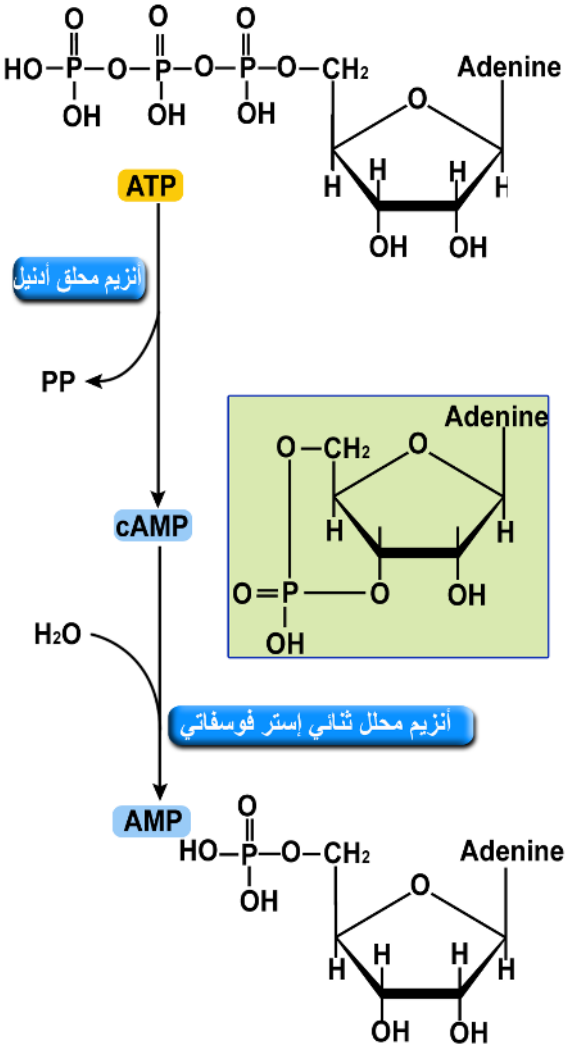
الشكل 5-11: رسم توضيحي يبين كيفية عمل بروتينات ج وأثرها على البر وتينات المتأثرة.

البروتينات المتأثرة Effector Proteins

سميت هذه بالبروتينات المتأثرة لأنها تتأثر بنشاط بروتينات ج بشكل مباشر إذ تشكل بروتينات ج وسيطاً بينها وبين المستقبل وما يرتبط به من رسل كيميائية. هذه البروتينات، يمكن أن تكون أنزيمات مثل أنزيم محلق أدنيل adenyl cyclase، وهو أوسعها انتشاراً، وأنزيم محلل الدهون المفسفرة phospholipase C، كما قد تكون قنوات أيونية تتأثر مباشرة بعمل بروتينات ج.

الأنزيمات كبروتينات متأثرة

تعمل الأنزيمات المتأثرة، عند تفعيلها بواسطة بروتينات ج منبهة Gs، على إتمام تفاعلات معينة في السيتوبلازم لتنتج مواد تدعى واحدتها رسول ثان second messenger وذلك لتمييزها عن الرسول الأول first messenger الذي ارتبط أصلا بالمستقبل وأدى إلى تنشيطه وإلى تفعيل بروتينات ج ثم البروتينات المتأثرة. من أمثلة الرسول الثاني: أدينوسين أحادي فوسفات الحلقي cAMP، جلسرول ثنائي الأحماض diacylglycerol، إينوسيتول ثلاثي الفوسفات inositol trisphosphate وسنناقش فيما يلي أمثلة للبروتينات المتأثرة المنتجة لهذه الرسل الثانية:



الشكل 5-12: كيفية إنتاج الرسول الثاني cAMP في الخلية.

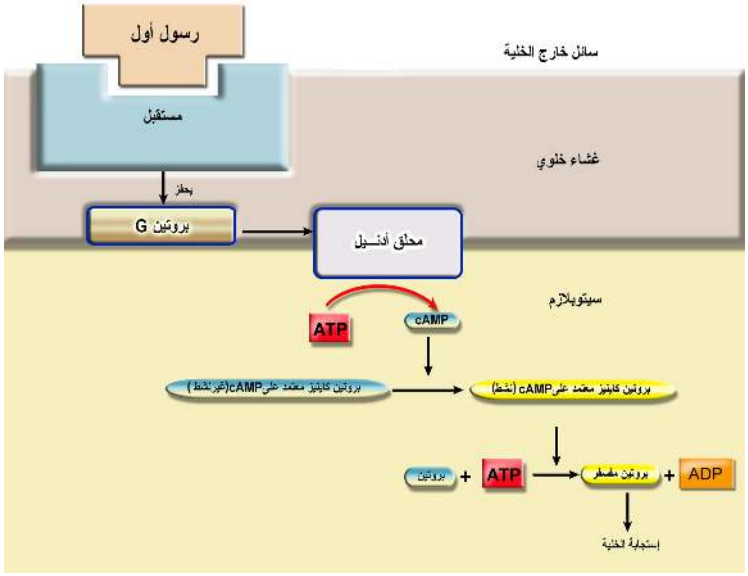
1 ـ نظام الأنزيم محلق أدنيل Adenylyl cyclase

يعد هذا النظام أوسع أنواع البروتينات المتأثرة انتشارا، كما أن الرسول الثاني الذي ينتجه وهوأدينوسين أحادي فوسفات الحلقي (cAMP) أكثر الرسل فهماً وقد نال الباحث الأمريكي Earl Sutherland عام 1971 جائزة نوبل في الفيزيولوجيا والطب لكشفه كيفية عمل هذا الرسول.

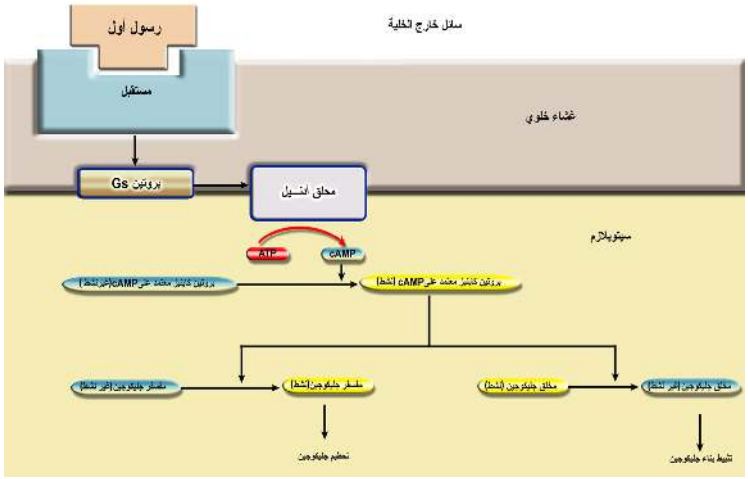
يبين شكل 5 . 12 كيفية إنتاج cAMP في سيتوبلازم الخلية وكيفية تحطمه. ويمكن تلخيص سلسلة الأحداث المؤدية إلى إنتاج cAMP كرسول ثانٍ على النحو الآتي: يرتبط الرسول الأول بالمستقبل فيؤدي إلى تنشيطه مما ينشط بروتين ج منبه Gs يقوم بدوره بتنشيط أنزيم محلق أدنيل (شكل 5 . 13) الذي يُتم التفاعل المبين في شكل 5 . 12 منتجاً cAMP الذي يتولى إنجاز بقية الخطوات التي تتم في السيتوبلازم والتي تؤدي إلى استجابة الخلية.

كيف يقوم cAMP بعمله كرسول ثان؟ ينشط cAMP أنزيماً مفسفراً للبروتينات يدعى كاينيز البروتين المعتمد على أدينوسين أحادي فوسفات الحلقي cAMP –dependent protein kinase (ويدعى أيضاً protein kinase A). يقوم كاينيز البروتين A بفسفرة بروتينات أخرى في الخلية وذلك بنقل مجموعة فوسفات لها من ATP. تؤدي الفسفرة إلى تنشيط هذه البروتينات وإلى أدائها لوظائف محددة في الخلية لم تكن قادرة على أدائها قبل الفسفرة. يجب أن نؤكد هنا أن بعضاً من هذه البروتينات الأخيرة قد تشكل أنزيمات تشجع تفاعلات معينة تدخل نواتجها في تفاعلات إضافية مما يعطي سلسلة من التفاعلات تشكل استجابة الخلية النهائية. لتوضيح هذه الفكرة، دعنا ننظر كيف يعمل هرمون إبينفرين على رفع مستوى سكر الدم (شكل 5 . 14). يرتبط إبينفرين بمستقبله فيُنشط المستقبل وينشط بروتين ج منبه (Gs)، مما ينشط أنزيم محلق أدنيل الذي ينتج الرسول الثاني cAMP كما أشرنا من قبل. يُحول cAMP كاينيز البروتين A المعتمد على cAMP من صورة خاملة إلى صورة نشطة تعمل على تحويل الأنزيم مفسفر جليكوجين glycogen phosphorylase من صورة خاملة إلى صورة نشطة. هذه الصورة النشطة تؤدي إلى فسفرة جليكوجين، وهي خطوه أساسية لكي يُحطَم جليكوجين إلى جلوكوز. كذلك، ومن جانب آخر، يُحول كاينيز البروتين A المعتمد على cAMP أنزيماً يدعى مُخلق (باني) جليكوجين glycogen synthase من صورة نشطة إلى صورة خاملة فيتوقف بناء جليكوجين من سكر جلوكوز، وهكذا نرى أن كلا العملين: تنشيط مفسفر جليكوجين وتثبيط مخلق جليكوجين يؤديان في النهاية عملاً تصب نتيجته في الاتجاه نفسه ألا وهو زيادة معدل جلوكوز الدم.

لو أمعنا النظر في المثال السابق سنجد أن الخطوات التي بدأت بهرمون إبينفرين وانتهت بزيادة جلوكوز في الدم تضم بينها تنشيط ثلاثة أنزيمات بشكل متتالٍ (محلق أدنيل، كاينيز البروتين A المعتمد على cAMP ومفسفر جليكوجين). وحيث أن الأنزيم ينشط التفاعل الذي يسيطر عليه ولا يستهلك أثناء التفاعل إذ يعاد استخدامه المرة تلو المرة بحيث أن محلق أدنيل مثلا يمكن أن يسبب إنتاج 100 جزيئاً من cAMP، فإن نواتج هذا التفاعل لا تُنشط جزيئاً واحداً من الأنزيم الثاني (كاينيز البروتين A في المثال) بل تنشط 100 جزيئا وحيث أن الأنزيم الجديد يمكن أن ينشط التفاعل الخاص به مرات عديدة (100 مرة مثلاً) لذا فإن النتيجة النهائية ستكون تضخيماً لعمل الرسول الأول. فجزئ إبينفرين واحد يؤدي إلى إنتاج 100 جزئ cAMP وهذه تؤدي إلى إنتاج 10.000 جزئ (100X100) من أنزيم مفسفر



الشكل 5-13: تسلسل الأحداث بين ارتباط الرسول الأول واستجابة الخلية مبينا دور الرسول الثاني cAMP.



الشكل 5-14: مخطط يبين كيفية عمل الرسول الأول إبينفرين في الخلية.

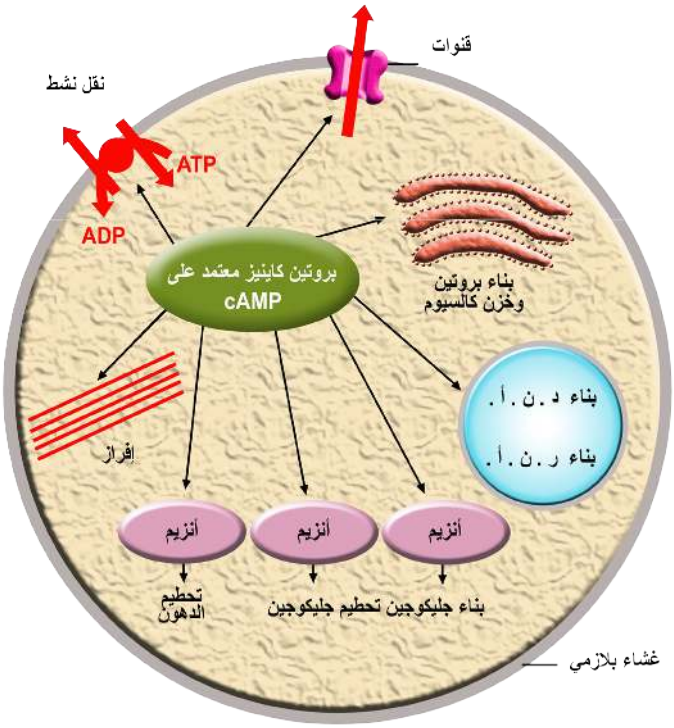
جليكوجين النشط، وهذه تنتج 1.000.000 (100X10.000) من النواتج النهائية.

خلاصة القول أن استخدام الرسول الثاني وما ينتج عنه من تبعات تؤدي إلى تضخيم الاستجابة amplification of response وفي الوقت نفسه الاقتصاد في مواد الجسم المسؤولة عن التحكم بالاستتباب كالهرمونات والرسل الكيميائية.

يجدر بنا هنا أن نكرر توضيح أمر مهم أشرنا له سابقاً. إذ لا يجوز لنا الاعتقاد بأن تنشيط المستقبل يعني دوماً تنشيط الأنزيم محلق أدنيل إذ قد يؤدي تنشيط المستقبل إلى تثبيط محلق أدنيل فيقل إنتاج cAMP ويرتفع معدل تحطيمه فيقل مستواه في الخلية وتُثبط كثير من التفاعلات المعتمدة عليه. يحدث تثبيط محلق أدنيل عادة إذا كان بروتين ج الذي يتوسط بين المستقبل والأنزيم، من النوع المثبط Gi، وهذا يؤكد ما أشرنا له من قبل بأن استجابات الخلية يمكن أن تتنوع بتنوع بروتينات ج، التي أشرنا إلى وجود 16 نوعا معروفا منها حتى الآن.

قبل الانتقال إلى نظام رسول آخر، ونظراً لأن نظام cAMP هو أوسع الأنظمة انتشاراً كونه يتدخل في استجابات معظم الخلايا نود أن نلقي نظرة خاطفة على

بعض الاستجابات التي يتوسطها cAMP وكاينيز البروتين A المعتمد عليه. تفحص الشكل 5 - 15 تجد أن كاينيز البروتين A يفسفر عدة بروتينات وكل واحد من هذه البروتينات يؤدي وظيفة كبرى في الخلية. فأحد هذه البروتينات عند فسفرته يتحكم بآليات النقل النشط وثانٍ يتحكم بالأنيبيبات الدقيقة التي تتحكم بالإفراز وبانقسام الخلية، وثالث يتحكم بتحطيم الدهون ورابع وخامس يتحكمان بأيض جليكوجين، وسادس يتحكم بنشاطات تتم داخل النواة مثل بناء DNA وتمايزه واستنساخ RNA وسابع يتحكم بعمل الشبكة الإندوبلازمية كخزن أو تحرر كالسيوم وبناء البروتينات وثامن يتحكم بعمل بعض القنوات الأيونية التي تتحكم بحركة الأيونات من وإلى داخل الخلية .

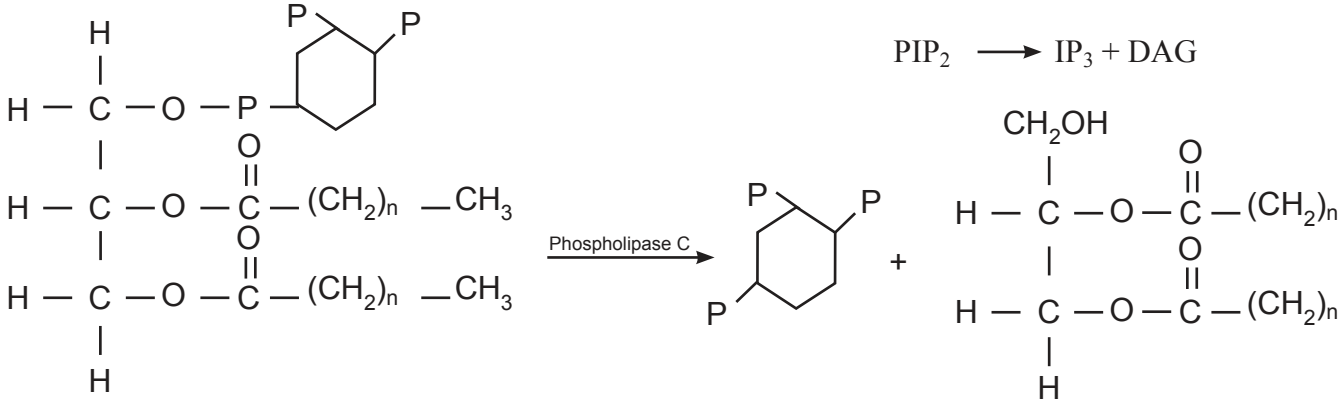


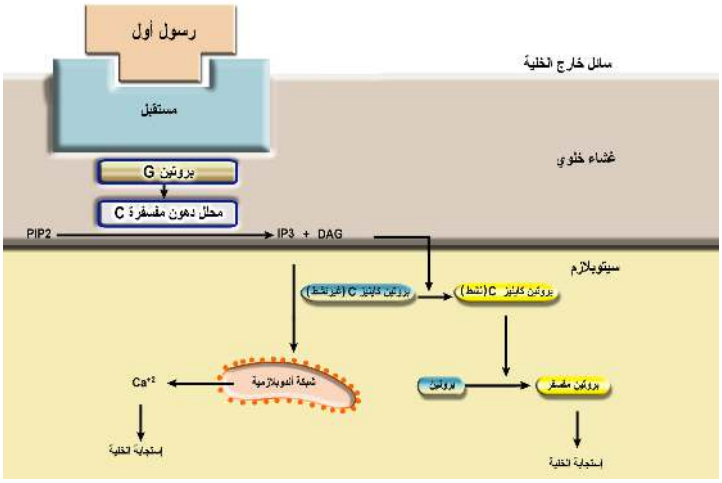
الشكل 5-15: بعض الاستجابات التي يتوسطها cAMP وبروتين كاينيز المعتمد عليه(من المرجع 49).

2 ـ نظام الأنزيم محلل الدهون المفسفرة Phospholipase C

يعمل أنزيم محلل الدهون على الدهون المفسفرة في غشاء الخلية، وتحديداً على دهن ثنائي الفوسفات يدعى phosphatidylinositol bisphosphate ويرمز له اختصاراً PIP_2. يحلل الأنزيم دهن PIP_2 إلى مادتين تعمل كل منهما كرسول ثانٍ هما جلسرول ثنائي الأحماض diacyl glycerol (DAG) وإينوسيتول ثلاثي الفوسفات(IP_3) inositol trisphosphate على النحو الآتي:

$$PIP_2 \longrightarrow IP_3 + DAG$$





الشكل 5 - 16: رسم توضيحي يبين كيفية عمل نظام الأنزيم محلل الدهون المفسفرة.

أما DAG فإنه ينشط كاينيز البروتين، protein kinase C الذي يسبب فسفرة مجموعة من البروتينات تؤدي وظائف مهمة في الخلية كتلك التي تتعلق بتنظيم عمل البروتينات المرتبطة بالغشاء البلازمي (شكل 16.5) وأما IP_3 فإنه لا ينشط كاينيز بروتين معين بل يعمل على أغشية الشبكة الساركوبلازمية في العضلات ويسبب تدفق أيونات كالسيوم المخزون هناك نحو السيتوبلازم (حيث يكون تركيزه أعلى داخل الشبكة الساركوبلازمية قبل أن يحرره IP_3). تعمل أيونات كالسيوم على إنجاز بعض الوظائف الخلوية كالانقباض والإفراز ويمكن وصف كالسيوم في هذه الحالة بأنه يعمل كرسول ثالث لإحداث استجابة الخلية.

القنوات الأيونية كبروتينات متأثرة
Ions channels as effector proteins

أشرنا من قبل إلى أن بعض البروتينات المتأثرة بالبروتين ج يمكن أن تعمل كقنوات أيونية (شكل 9.5). فارتباط الهرمون بالمستقبل يؤدي لتنشيط بروتين ج الذي يتحكم في هذه القنوات. ففي الخلايا العصبية والعضلية يؤدي فتح هذه القنوات إلى تدفق صغير ومؤقت للأيونات مما يعطي الأحداث الكهربائية المعروفة في هذه الخلايا والمتمثله بجهد الفعل، وفي أنواع أخرى من الخلايا، يكون تدفق الأيونات كبيراً مما يؤثر على تركيز الأيونات داخل الخلية وخارجها وهذه التغيرات في التركيز هي التي تسبب استجابات الخلية.

ونظرا لأهمية أيون كالسيوم فإن قنوات كالسيوم ترتبط عادة بالعديد من

المستقبلات. وحينما يتدفق كالسيوم إلى داخل الخلية فإنه يعمل بداخلها كرسول ثان أو ثالث.

3 – أيونات كالسيوم كرسول Calcium ions as a messenger

لقد تعمدنا في هذا العنوان عدم التحديد فيما إذا كان كالسيوم يعمل كرسول ثان أو ثالث حيث أن تعبير رسول ثالث third messenger غير وارد إطلاقاً في أدب علم وظائف الأعضاء، والأغلب هو الإشارة له كرسول ثانٍ ولكن ونظراً لأننا سنجد أن كالسيوم يتحرر ثم يؤدي وظائف حيوية استجابة لرسول ثانٍ (IP_3 مثلاً) لذا فإن الأصح هو استخدام تعبير الرسول الثالث معه. تبقى القناعة بعد ذلك للقارئ فيما إذا شاء استخدام هذا التعبير أم لا.

يكون تركيز كالسيوم الحر داخل الخلية في حالة عدم النشاط (أي عند ارتخاء العضلة مثلاً) منخفضاً ($<10^{-7}$ مول /لتر)، لكن تركيزه في السائل خارج الخلايا هو أعلى بكثير (حوالي 2.5×3-10مول /لتر) كما أن تركيزه داخل الشبكة الإندوبلازمية يكون مرتفعاً كذلك. يعود السبب في فرق التركيز هذا إلى وجود آليات نقل نشط في غشاء الخلية تضخ كالسيوم نحو الخارج وأخرى في غشاء الشبكة الإندوبلازمية تخزنه داخل هذه الشبكة، كما تقوم عضيات أخرى في الخلية مثل ميتوكوندريا بخزنه داخلها في بعض الحالات المرضية. كذلك تعمل بعض الأنظمة الناقلة مثل مبادل صوديوم وكالسيوم Na^+-Ca^2 exchanger في التحكم بتركيز كالسيوم داخل الخلية. يمثل التركيز المنخفض لكالسيوم داخل الخلية نوعاً من الاستتباب ولكن تنبيه الخلية يؤدي إلى إحداث اضطراب في هذا الاستتباب. أما الآليات التي تؤدي إلى حدوث هذا الاضطراب فهي:

أ - يُنشط المستقبل أحد أنواع بروتين ج مباشرة فتفتح قنوات كالسيوم موجودة في غشاء الخلية فيتدفق كالسيوم إلى الداخل.

ب - يُنشط المستقبل أحد أنواع بروتين ج وهذا ينشط نظاماً ينتج رسولا ثانيا يؤثر بدوره على قنوات كالسيوم ويعمل كرسول ثالث (تنشيط غير مباشر بواسطة بروتين ج).

ج - ينشط المستقبل بروتين ج وهذا ينشط نظام أنزيم محلل الدهون C الذي ينتج IP_3 الذي يفتح قنوات كالسيوم في أغشية الشبكة الإندوبلازمية (بدلاً من تلك الموجودة في الخلية المشار لها في البند ب أعلاه)، حيث يتدفق كالسيوم ويعمل هنا كرسول ثالث.

د - ينشط المستقبل بروتين ج الذي ينشط نظام أنزيم محلق أدنيل مما ينتج الرسول الثاني cAMP الذي يثبط آليات النقل النشط (Ca^{2+}-ATPase) لكالسيوم الموجودة في غشاء الخلية.

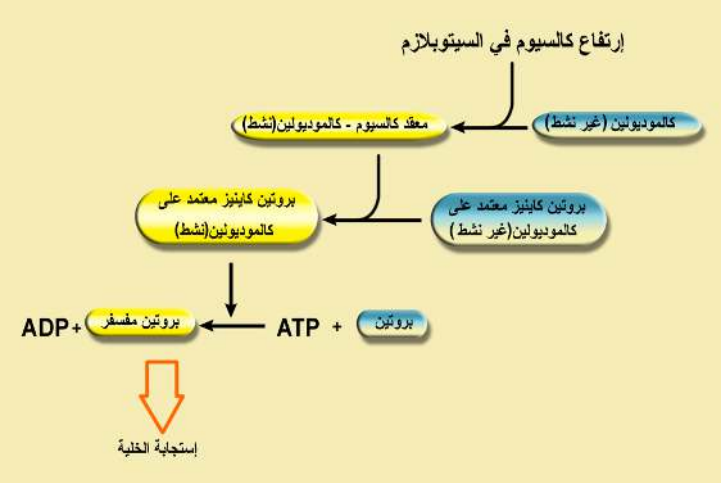
هـ – يؤدي تغير فرق جهد الغشاء عند التنبيه إلى فتح قنوات كالسيوم المعتمدة على تغير فرق الجهد voltage – sensitive Ca channels، وإلى تدفق كالسيوم.

كيف يسبب كالسيوم استجابة الخلية؟

يرتبط كالسيوم المتحرر في السيتوبلازم إلى بروتينات خلوية تتباين أنواعها من خلية إلى أخرى وإن كان أشهرها بروتين كالموديولين calmodulin الموجود في كافة الخلايا (شكل 5 - 17)، وبروتين تروبونين troponin C الموجود في الخلايا العضلية الهيكلية والقلبية. إن المعقد المتكون من كالسيوم وكالموديولين ينشط أنزيماً هو كاينيز بروتين المعتمد على كالموديولين calmodulin – dependent protein kinase وهذا الأنزيم النشط يسبب فسفرة كثير من البروتينات بصورة تشبه النظام المعتمد على cAMP الذي أشرنا له سابقاً. إن فسفرة هذه البروتينات هي التي تتوسط في النهاية استجابة الخلية، إذ يكفي أن نشير مثلاً إلى أن انقباض الخلايا العضلية الملساء يكون مسبوقاً بشكل إجباري بفسفرة أحد البروتينات المنقبضة ألا وهو ميوسين.

إيقاف تشغيل آليات تحويل الرسائل إلى استجابات
Signal transduction shut off

لا تعمل آليات تحويل الرسائل الكيميائية بشكل مستمر بل إنها تتوقف عن العمل عندما تنجز ذلك العمل. تتوقف هذه الآليات عادةً في حالتين: الأولى عندما يقل تركيز الرسول الأول بسبب توقف إفرازه، فيقل عدد جزيئاته المرتبطة بالمستقبلات، والثانية عندما يحدث إدخال internalization لكثير من معقدات الرسول والمستقبل إلى داخل الخلية حيث يجرى تحطيم للرسول أو للمستقبل أو للإثنين معاً. في مثل هاتين الحالتين، نجد أن تركيز الرسول الثاني يتوقف عن الزيادة، وحيث أن معدل تحطمه داخل الخلية ثابت، لذا فإن تركيزه يتناقص تدريجياً الأمر الذي يعطل حدوث استجابة الخلية. وفي الحالات التي يؤدي فيها تنشيط المستقبل إلى فتح قنوات أيونية بشكل مباشر أو غير مباشر فإن نقص تركيز الرسول الأول يوقف تنشيط المستقبل ويوقف عملية تحويل الرسائل إلى استجابات.



الشكل 5-17: آليات استجابة الخلية لارتفاع تركيز كالسيوم داخل الخلية.

الفصل السادس



6

تنظيم سوائل الجسم Regulation of body fluids

- محتوى الجسم من الماء 57
- توزيع الماء على حجرات الجسم 57
- قياس الحجم الإجمالي لماء الجسم 57
- قياس حجم السائل خارج الخلايا 58
- قياس حجم البلازما وحجم الدم الإجمالي 58
- تركيب سوائل الجسم 58
- التعبير عن تركيز المحاليل البيولوجية 59
- طرق حركة الماء والمواد المذابة بين حجرات الجسم 60
- حركة السوائل بين حجرات الجسم 62
- توازن الماء 62
- تنظيم توازن الماء 62
- آلية العطش 62
- إفراز الهرمون مانع إدرار البول 63
- تنظيم توازن الأيونات الرئيسية في الجسم 64
- تنظيم توازن صوديوم 64
- تنظيم توازن بوتاسيوم 65
- تنظيم توازن كالسيوم 66
- تنظيم توازن مغنيسيوم 67
- تنظيم توازن فوسفات 67
- بعض اضطرابات توازن الماء 67
- أسباب زيادة تدفق السوائل من الدم 67
- أسباب إعاقة عودة السوائل إلى تيار الدم 67

تنظيم سوائل الجسم Regulation of body fluids

يخضع توازن سوائل الجسم لمفهوم الاستتباب الذي أشرنا له في الفصل الثاني. سوف نناقش في هذا الفصل ما المقصود بسوائل الجسم وما هو تركيب هذه السوائل وما الآليات التي تعمل على ثبات هذا التركيب وعلى توازنه، ثم سنبحث في الاضطرابات التي تنجم من اختلال التوازن في سوائل الجسم. ويجدر بنا في البداية أن نشير إلى أن المقصود بسوائل الجسم body fluids هو ماء الجسم وما به من مواد مذابة بغض النظر عن الحجرة التي يتواجد بها، أي داخل الخلايا أو خارجها.

محتوى الجسم من الماء Body water content

تعتمد كمية ما يحتويه الجسم من الماء على وزن الجسم ولهذا فإن كمية الماء تحسب عادةً بعد معرفة وزن الجسم، وبشكلٍ عام، فإنه كلما ازداد الوزن كانت كمية ماء الجسم أكبر. وإذا ما ثبّتنا وزن الجسم وذلك بأخذ الوزن المثالي وهو 70 كيلوغراما، فإن كمية ماء الجسم بعد ذلك تختلف باختلاف العمر والجنس وباختلاف كمية الدهون في الشخص. فالأطفال الصغار لديهم كمية ماء أكبر نسبياً من الكبار وذلك بسبب صغر كتلة العظام لديهم حيث من المعروف أن العظام تحتوي ماءً أقل، وبسبب صغر كمية الدهون لديهم حيث أن الدهون تحتوي أيضاً نسبة أقل من الماء (10.20 % من وزنها). كذلك، فإن الذكور لديهم كمية ماء أكثر من الإناث، إذ أن الذكور لديهم كتلة أكبر من العضلات وهذه ذات نسبة ماء كبيرة كما أن لديهم نسبة أقل من الدهون مما لدى الإناث. وبشكلٍ عام، فإن نسبة ماء الجسم في الذكور تصل 61 % من الوزن بينما في الإناث هي 51 % من الوزن. ويمكن إجمالاً القول بأن نسبة الماء في الإنسان تتراوح بين 45 . 75 % من وزن الجسم ومعدلها حوالي 60 %من الوزن (جدول 6 - 1).

ولو استخدمنا هذه النسبة الأخيرة لحساب كمية الماء في الجسم المثالي الوزن

جدول 6 - 1: النسبة المئوية للماء في جسم الإنسان في فئات العمر المختلفة (وزن/وزن).

العمر	الذكور	الاناث
18-10	59	57
40-18	61	51
60-40	55	47
60 فما فوق	52	46

فإن كمية الماء تساوي 70كغم × 60 ÷ 100 = 42 كغم وهذه تعادل حوالي 42 لترا. وقد جرى التحقق من صحة هذه الحسابات بقياس الحجم الإجمالي لماء الجسم total body water (TBW) الذي سنشير له في بند قادم.

توزيع الماء على حجرات الجسم Distribution of body fluids among body compartments

تتوزع كمية الماء المشار إليها أعلاه على حجرتين رئيسيتين هما: الحجرة خارج الخلايا extracellular fluid compartment والحجرة داخل الخلايا intracellular fluid compartment. فالسائل في الحجرة خارج الخلايا يشكل حوالي ثلث كمية ماء الجسم أي ما يعادل 17 لتراً من الماء وهذه تتوزع على هيئة: 1) بلازما plasma تشكل حوالي ¼ حجم السائل خارج الخلايا (أي حوالي 3.5 لتر وهي تعادل 5 % من وزن الجسم تقريباً)، 2) سائل نسيجي Interstitial fluid يشكل حوالي ¾ السائل خارج الخلايا أو ما مقداره 13.5 لتراً. والسائل النسيجي هو السائل الذي يحيط بخلايا الجسم ويشكل ما وصفه كلود برنارد بأنه البيئة الداخلية للجسم.

أما السائل في الحجرة داخل الخلايا فيشكل ثلثي كمية ماء الجسم أو ما يقارب 25 لتراً وهذه موزعة على بلايين الخلايا في الجسم. يمكن وصف توزيع الماء في الجسم بالمعادلتين الآتيتين:

حجم الماء الكلي = حجم السائل خارج الخلايا + حجم السائل داخل الخلايا

حجم السائل خارج الخلايا = حجم البلازما + حجم السائل النسيجي

يجب أن نشير كذلك إلى أن السائل خارج الخلايا يضم كذلك كميات أخرى صغيرة من السوائل مثل السائل المخي الشوكي cerebrospinal fluid الموجود في تجاويف الجهاز العصبي والسائل المائي aqueous humor الموجود في الحجرة الأمامية للعين وسائل الليمف الداخلي endolymph للأذن، ويتراوح حجمها جميعا بين 1 - 3 % من وزن الجسم. يطلق على هذه السوائل ذات الأهمية البالغة، سوائل عبر الخلايا transcellular fluids. يجدر بالذكر أن هذه السوائل مفصولة عن البلازما بواسطة خلايا طلائية تحدد تركيبها دوماً لتجعله مختلفاً عن تركيب البلازما، ومناسباً لأداء هذه السوائل لوظائفها.

قياس الحجم الإجمالي لماء الجسم Measurement of total body water

يقاس الحجم الإجمالي لماء الجسم بأن يُحقن في الجسم كمية معلومة من مادة قادرة على التوزع بانتظام بين خلايا الجسم وداخلها. بعد أن تتوزع المادة بانتظام تؤخذ عينة من سوائل الجسم (من الدم عادةً) ويجري قياس تركيز هذه المادة بعد التوزع. تُقسّم بعد ذلك حسابياً الكمية المعلومة من المادة التي حقنت على تركيزها في الدم فتكون النتيجة دالة على الحجم الذي توزعت به هذه المادة. تتصف المادة المحقونة بمواصفات خاصة كأن تكون غير ضارة بالجسم وأن حجمها الجزيئي يسمح لها بالدخول إلى داخل الخلايا لكي تتوزع داخل الخلايا وخارجها بانتظام، كما أنها يجب أن لا تؤثر على توزيع الماء أينما حلت أي أن لا تكون ذات نشاط أسموزي كما أنه لا يجري أيضها أو تحطيمها إلى مركبات أخرى بالإضافة إلى أن قياس تركيزها في سوائل الجسم يجب أن يكون سهلاً أي أن تكون معلمة إشعاعياً radiolabelled. وقد خلُص الباحثون إلى أن خواص المادة التي تتصف بكل هذه المواصفات يجب أن تكون شبيهة بخواص الماء ولهذا فقد اهتدوا إلى استخدام نظيري الماء:

$^{2}_{1}H_2O$ deuterium oxide (D_2O) أو أوكسيد ديوتيريوم، $^{3}_{1}H_2O$ أو أوكسيد تريتيوم tritium oxide(HTO)، كما استعملت مواد أخرى كاليوريا ومادة antipyrene.

فإذا كانت الكمية المحقونة من أحد هذين النظيرين مثلا هي 420 ملغم، وبعد التوزع كان تركيز النظير في العينة المسحوبة من الدم هو 0.01mg/ml، فإن حجم التوزيع = 420 ملغم ÷ 0.01 ملغم /مل = 42.000 مللترا أو 42 لتراً.

قياس حجم السائل خارج الخلايا Measurement of Extracellular Fluid

لقياس حجم السائل خارج الخلايا يستخدم المبدأ نفسه الذي استخدم لقياس الحجم الإجمالي لماء الجسم فيما عدا أن المادة المحقونة يجب أن تتوزع في الحجرة خارج الخلايا فقط أي أن حجمها أو شحنتها لا تسمح لها بدخول الخلايا. على الرغم من أن المادة المثالية لمثل هذا القياس غير متوفرة إلا أن الباحثين استخدموا مادة إنيولين inulin المعلمة إشعاعياً. وإنيولين مادة كربوهيدراتية تستخرج من درنات بعض النباتات ووزنها الجزيئي حوالي 5200 ويمكن تعليمها إشعاعياً باستبدال إحدى ذرات الكربون بالكربون المشع ^{14}C أو باستبدال الهيدروجين بالهيدروجين المشع ^{3}H. وبعد تعليمها إشعاعياً يصبح من السهل قياس تركيزها في عينة السائل المأخوذة من البلازما مثلاً وذلك باستخدام جهاز مناسب لقياس الإشعاع في العينة. على الرغم من أن إنيولين يعتبر أفضل المواد المستخدمة لهذا الغرض، فقد استخدم الباحثون مواد أخرى بديلة مثل سكروز ومانيتول كما استخدم آخرون نظائر أيون كلور ^{38}Cl، ^{36}Cl وبروم ^{82}Br وجميع هذه المواد تدخل الخلايا بدرجات متفاوتة كما أن بعضها يجري أيضه ولو لدرجة محدودة ولذا فلا تعتبر مثالية لغرض قياس حجم السائل خارج الخلايا. ولتوضيح مبدأ القياس نضرب المثال الآتي: فلو أن الكمية المحقونة من سكروز مثلاً في شخص وزنه 65 كغم كانت 140ملغم ووجد أن 5 ملغم من هذه الكمية قد خرجت مع البول خلال فترة التوزع ثم جرى قياس تركيز سكروز فوجد بأنه 0.01 ملغم/مللتر، فإن الحجم الذي توزع به سكروز هو:

140ملغم - 5 ملغم =135 ملغم.

135ملغم÷0.01= 13.500 مللتر = 13.5 لترا

وحيث أننا لسنا متأكدين تماماً من أن الحجم الذي توزع به سكروز (أو إنيولين إذا كنا قد استخدمناه) هو حجم السائل خارج الخلايا نفسه ، فقد أطلق على الحجم الناتج من عملية القياس السابقة مصطلح حجم سكروز (أو حجم إنيولين) sucrose (inulin)space وهو يكفي من ناحية عملية لاعتباره مساوياً لحجم السائل خارج الخلايا.

أما حجم السائل داخل الخلايا فيمكن تقديره حسابياً وذلك بطرح حجم الماء خارج الخلايا من حجم الماء الإجمالي للجسم.

قياس حجم البلازما وحجم الدم الإجمالي

تستخدم لقياس حجم البلازما أصباغ ترتبط ببروتينات البلازما مثل صبغة إيفانز الزرقاء Evans blue كما يمكن استخدام ألبومين المصل المعلم باليود المشع. والمواد المستخدمة في هذا القياس عادةً لا تغادر الدورة الدموية ولذا تعتبر مؤشراً لحجم البلازما ويمكن قياس تركيز المادة المعلمة باستخدام عداد إضاءة scintillation counter . وقد أشرنا أعلاه إلى أن حجم البلازما يساوي حوالي 3500 مللتراً.

أما حجم الدم الإجمالي فيمكن حسابه على النحو الآتي:

حجم الدم الإجمالي = حجم البلازما ×100/ (100 - قيمة مقراط الدم)

فإذا كانت قيمة مقراط الدم hematocrit (وهي قيمة يمكن إيجادها تجريبياً بسهوله، أنظر الفصل الخامس عشر) هي 38% فإن:

حجم الدم الإجمالي = 3500 مللتر × 100 /(100 . 38) = 5645مللتراً،

وهذه القيمة تساوي 8.1 % من وزن الجسم وهي قريبة من المدى الفيزيولوجي لنسبة الدم في الإنسان (6 - 8 %) وتقع حول القيم 7 - 10 % من وزن الجسم المقبولة لحساب حجم الدم في الفقريات عموماً.

تركيب سوائل الجسم Composition of Body fluids

إن المذيب solvent العام في الجسم هو الماء. أما المواد المذابة solutes فهي مواد إلكتروليتية electrolytes وأخرى لاإلكتروليتية non electrolytes. المواد اللاإلكتروليتية هي مواد عضوية تشمل جلوكوز ودهون (دهون مفسفرة ومتعادلة وكوليسترول) وكرياتنين وبولينا وهذه ترتبط ذراتها مع بعضها البعض بروابط تشاركية covalent مما يمنعها من التفكك أو الانحلال dissociation ولهذا فإنها لا تحمل شحنات كثيرة. وبسبب عدم انحلال هذه المركبات، فإن نشاطها الأسموزي محدود نسبياً أي أن قدرتها على اجتذاب الماء منخفضة مقارنة بالمواد الإلكتروليتية كما سنرى.

أما المواد الإلكتروليتية فتشمل الأملاح (أيونات HCO_3^-، Na^+، K^+، Ca^{2+}، Mg^{2+}، Cl^-، فوسفات HPO_4^{2-}، كبريتات SO_4^{2-}) كما تشمل بروتينات وأحماض وقواعد عضوية. تمتاز هذه المواد جميعا بأنها تنحل في الماء إلى أيونات مشحونة بشحنات موجبة أو سالبة. وبسبب تأينها (انحلالها إلى أيونات) فإن لها نشاطا أسموزياً أعلى من النشاط الأسموزي للمواد اللاإلكتروليتية محسوبة على أساس متساوٍ من عدد الجزيئات. لتوضيح ذلك، لو أن لدينا جزئياً من جلوكوز (غير متأين، لاإلكتروليتي) وجزيئاً من كلوريد مغنيسيوم $MgCl_2$ فإن النشاط الأسموزي (أي القدرة على اجتذاب الماء) لكلوريد مغنسيوم ستكون ثلاثة أضعاف قدرة جلوكوز وذلك لأن كلوريد مغنسيوم سينحل إلى $Mg^{2+} + Cl^- + Cl^-$ وكل واحد من هذه الأيونات الثلاثة يجتذب الماء بنفس القوة التي يجتذب بها جزئ جلوكوز الماء. وسنبين لاحقاً كيفية حساب التركيز الأسموزي لمحلول خليط من مواد إلكتروليتية وأخرى لاإلكتروليتية.

يبين الشكل 6 - 1 والجدول 6 - 2 أدناه مقادير المواد الإلكتروليتية في سوائل الجسم المختلفة محسوبة بالمليمكافئ /لتر من الماء ($meq/L\ H_2O$)

الجدول (6 - 2): كميات المواد الإلكتروليتية في سوائل الجسم محسوبة بالمليمكافئ /لتر ماء.

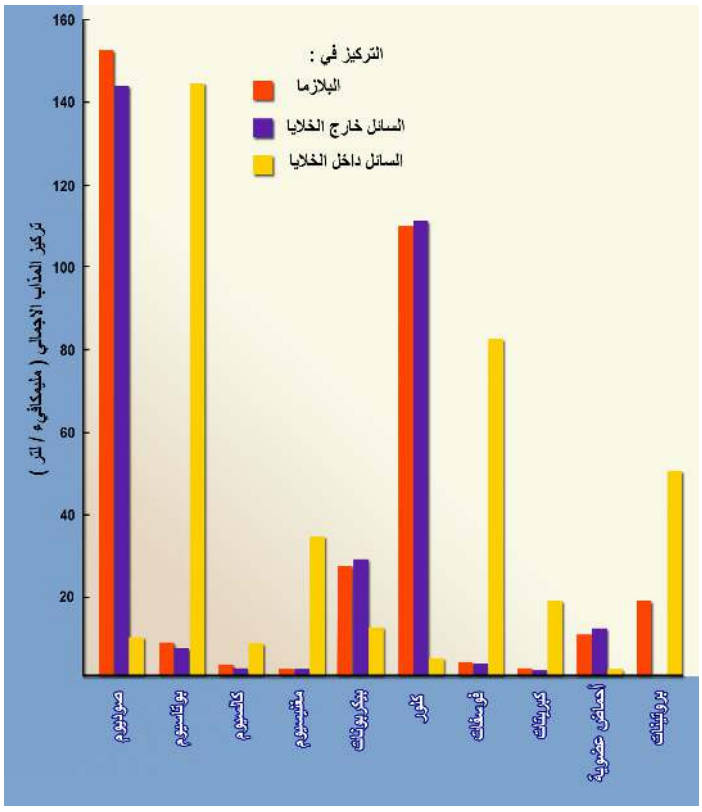
المادة الإلكتروليتية	السائل داخل الخلايا	السائل خارج الخلايا	
		السائل النسيجي	البلازما
أيونات موجبة			
Na^+	10	145	153
K^+	159	4	4.3
Ca^{2+}	1	3	5.4
Mg^{2+}	40	2	2.2
المجموع	210	154	165
أيونات سالبة			
Cl^-	3	117	111
HCO_3^-	7	28	27
بروتينات$^{(-)}$	45	-	18
مواد أخرى	155	9	9
المجموع	210	154	165

نستطيع أن نلاحظ من هذا الجدول ما يأتي:

1- أن تركيب السائل النسيجي والبلازما متقارب إلى حد كبير فيما عدا أن البلازما أغنى بالبروتينات من السائل النسيجي الذي لا يحتوي إلا آثاراً بسيطة منها ولا ريب في ذلك إذ أن أحدهما (السائل النسيجي) هو امتداد للآخر إذ يعتبر راشحاً فائقاً للبلازما وهما معاً ينتميان إلى حجرة السائل خارج الخلايا، وسنبين في الفصل الخاص بالدم أهمية بروتينات البلازما هذه.

2 - أن الأيون الموجب الرئيسي للسائل خارج الخلايا هو Na^+ بينما الأيون السالب الرئيسي هو كلور Cl^- وتحتوي البلازما على كمية من كلور أقل بقليل مما في السائل النسيجي، وذلك لأن البلازما تحتوي على بروتينات ذات شحنة سالبة غير قابلة للنفاذ إلى السائل النسيجي وهذا يؤثر على توزيع الأيونات إذ تحتفظ بشحنات موجبة أكثر (K^+، Ca^{2+}، Mg^{2+} ؛ قارن بين تركيز هذه الأيونات في السائلين) وبشحنات سالبة أقل (Cl^-، HCO_3^-؛ قارن كلور مثلاً بين الحجرتين: 117 مقابل 111)، وهذا هو مفهوم تأثير دونان Donnan effect .

3 - أن الأيونات الرئيسية للسائل خارج الخلايا هي صوديوم وكلور بينما الأيونات الرئيسية للسائل داخل الخلايا هي بوتاسيوم وفوسفات (أنظر شكل 6 - 1 حيث يشكل فوسفات حوالي 83 ملليمكافئ/لتر ويندرج في الجدول تحت



الشكل 6-1: مخطط يبين تركيز المواد المذابة في بعض سوائل الجسم.

بند «مواد أخرى»).

4 - أن الأيونات ذات التركيز المرتفع في السائل داخل الخلايا يكون تركيزها منخفضاً في السائل خارج الخلايا، والعكس صحيح. فالأيونات ذات التركيز المرتفع خارج الخلايا (Na^+، Cl^-، HCO_3^-) تركيزها منخفض داخل الخلايا. وبشكل خاص نود أن نلفت الإنتباه إلى أن تركيز صوديوم داخل الخلايا هو أقل منه خارج الخلايا بحوالي15 مرة، كما أن تركيز بوتاسيوم داخل الخلايا هو أعلى منه خارجها بحوالي 30 مرة تقريباً، ويعزى هذا التفاضل في التوزيع إلى عمل مضخة صوديوم - بوتاسيوم وسنرى أهمية التفاضل في توزيع هاتين المادتين لعمل الجهاز العصبي.

5 - أنه على الرغم من التباين في توزيع بعض الأيونات داخل الخلايا وخارجها فإن مجموع الأيونات (الشحنات) الموجبة في حجرة ما يساوي مجموع الأيونات (الشحنات) السالبة في تلك الحجرة (قارن المجموع في كل حجرة).

تجدر ملاحظة أن الباحثين يميلون إلى التعبير عن تركيز المواد الإلكتروليتية، كما في الجدول السابق، بوحدة ملليمكافيء /لتر (meq/L) الذي يعد مؤشراً لعدد الشحنات الكهربائية في لتر من المحلول. وحيث أن العدد الإجمالي للشحنات السالبة في المحلول في أي حجرة يساوي عدد الشحنات الموجبة فإن استخدام وحدة ملليمكافيء/لتر يمكننا من حساب تركيز الأيونات أو «المواد الأخرى» في الجدول بسهولة.

التعبير عن تركيز المحاليل البيولوجية

يعبر عن تركيز المحاليل البيولوجية وما يطرأ عليها من تغيرات بسبب نشاط المركبات الفعالة فسيولوجياً بثلاث طرق هي:

أ. الجزيئي (مول Mole واختصاراً mol)

هو مؤشر لعدد جزيئات المذاب في وحدة من حجم المذيب. فالجزيئي (مول) هو الوزن الجزيئي الغرامي للمادة (أي الوزن الجزيئي للمادة مقاسا بالغرام). هذا الوزن من أي مادة يحتوي على عدد ثابت من جزيئات تلك المادة هو $6.02x10^{23}$ جزيئاً (ويعرف هذا بعدد أفوجادرو Avogadro number) فجزيئي واحد (مول واحد) من كلوريد الصوديوم مثلاً هو 23+ 35.5 = 58.5 غراماً ويمكن استخدام أجزاء المول مثل ملليمول mmol حيث 1 ملليمول يساوي1/ 1000 من المول، أو ميكرومول µmol حيث يساوي 1/ 1.000.000 من المول.

والمحلول الجزيئي (M) هو ذلك المحلول الذي يحتوي اللتر الواحد منه على جزيئي (مول) واحد أي على الوزن الجزيئي الغرامي للمادة المذابة. يحسب الوزن الجزيئي الغرامي لأي مادة بجمع الوزن الذري لذرات تلك المادة مقاسة بالغرام، فالمحلول الجزيئي molar solution لكلوريد الصوديوم يحوي 58.5 غراماً مذابة في لتر واحد من المذيب.

تجدر الإشارة إلى أن الوزن الذري لمادة ما هو كتلة ذرة واحد من المادة منسوبة إلى كتلة ذرة واحدة من الكربون 12. وحيث أنه نسبة بين كتلتين فإنه ليس لـه وحـدة خاصة به. وتستخدم وحدة دالتون(Da) Dalton ومضاعفها كيلودالتون (Kda; K) للتعبير عن كتلة جزيئات البروتين حيث دالتون واحد يساوي 12/1 من كتلة ذرة الكربون العادي (^{12}C).

ب. المكافئ (Eq) Equivalent

هو مؤشر لعدد الشحنات الكهربائية للمذاب في وحدة من حجم المذيب، فالمكافئ (Eq) لأيون ما هو الوزن الذري للأيون مقسوماً على تكافؤ ذلك الأيون. فالمكافئ لصوديوم هو 1/23 = 23 غرام، ولكالسـيوم هو 2/40 =20 غـرام، ولـكلور هـو 35.5 /1 =35.5 غرام وتستخدم أجزاء المكافـئ مثل ملـيمكافئ mEq (=1/1000مكافئ)

وتُمثل العلاقة بين ملليمكافئ ومليمول على النحو الآتي:

ملليمكافئ = مليمول /التكافؤ.

وحيث أن البروتينات تكون عـادةً متعددة الشـحنة(التكافؤ) polyvalent فإن المليمول الواحد منها يساوي عدة ملليمكافئات.

ج. الأسمول Osmole (Osm)

هو مؤشر لعدد دقائق المادة النشطة أسموزياً في وحدة من حجم المذيب. فالأسمول هو الوزن الجزيئي للمادة المذابة بالغرام مقسوماً على عدد دقائق المادة الحرة الحركة المتحررة من جزيء واحد من هذه المادة. فالأسمول الواحد لكلوريد صوديوم = 29.25 = 2/(35.5 + 23) حيث أن جزيء كلوريد صوديوم ينحل في الماء إلى دقيقتين هما Na^+ ، Cl^- ، وأسمول واحد من كلوريد كالسيوم = 25.17 =3/(35.5+40) حيث ينحل كلوريد كالسيوم $CaCl_2$ إلى ثلاث دقائق هي $Ca^{2+}+Cl^-+Cl^-$. تستخدم وحدة ملي أسمول (mOsm) التي تساوي1/ 1000 من الأسمول عادة للإشارة إلى تركيز سوائل الجسم فهي للبلازما على سبيل المثال حوالي 300 ملي أسمول/لتر ماء وهي للبول حوالي 1200 ملي أسمول/لتر ماء.

يمكن قياس التركيز الأسمولالي osmolal concentration لمادة مذابة في سائل بقياس الدرجة التي تخفض فيها تلك المادة درجة التجمد للمذيب، فمثلاً يُخفض المذاب المثالي الذي تركيزه 1مول/لتر درجة التجمد للمحلول بمقدار 1.86°س. ولهذا فإن عدد أسمولات مادة معينة في لتر من المذيب = قيمة الانخفاض في درجة التجمد مقسومة على1.86 . يدعى عدد أسمولات مادة معينة في لتر من المحلول أسمولارية osmolarity وهذه تختلف عن الأسمولالية osmolality التي تمثل عدد أسمولات المادة المذابة في كغم من الماء أي في لتر من الماء بدلاً من لتر من المحلول.

والأسمولارية تكون عادةً أقل من الأسمولالية فالأولى تقيس التركيز في لتر من المحلول، (البلازما مثلاً) والثانية تقيسه في كغم من الماء (لتر من الماء) وحيث أن لتر البلازما يحتوي على 93 % فقط من وزنه ماء لذا فإن كغم واحد من الماء موجود في 1.075 لتراً من البلازما وهذا الحجم من البلازما (1.075) يحتوي على عدد أسمولات أكثر بالتأكيد من تلك المحتواة في لتر واحد. لهذا فإن الأسمولارية = الأسمولالية مضروبة في0.93 .

مثال: احسب التركيب الأسمولالي للتر من محلول كربس مكون على النحو الآتي:

$NaC1$ 118; $KC1$ 4.7; $CaCl_2$ 2.5 ;$MgCl_2$ 0.5; NaH_2PO_4 1; $NaHCO_3$ 25. glucose 11.1

مجموع ملي أسمولات المحلول =

(2x1) + (3x0.5) + (3x2.5) + (2x4.7) + (2x118) + (2x25) + (1x11.1) = 317.5 ملي أسمول /لتر من المحلول. أما التركيز الأسمولالي فهو يساوي 317.5 ÷ 0.93 = 341.4 ملي أسمول/لتر ماء.

ولو جرى قياس التركيز الأسمولالي على أساس قياس درجة الانخفاض الناتج في درجة التجمد فإنه سيكون أقل من هذه القيمة فعلاً والسبب في ذلك أن السائل لا يتصرف كسائل مثالي إذ أن دقائق المادة المذابة لا تتصرف بحرية تامة وباستقلال عن بعضها البعض إلا في سوائل شديدة التخفيف، وفي هذا المحلول (كربس) المماثل لسوائل الجسم من حيث تركيزه المرتفع نسبياً فإن هناك تداخلات interactions بين الأيونات. فوجود أيون معين سيؤثر على الأيونات الأخرى، ولهذا السبب فإن التركيز الأسمولالي للبلازما مثلاً هو حوالي 300 ملي أسمول/لتر ماء (كغم) وهو في الواقع يجب أن يكون حسابياً أعلى من ذلك (حوالي 330) .

طرق حركة الماء والمواد المذابة بين حجرات الجسم

1 – الانتشار (النفاذية) Diffusion

لقد لاحظ عالم النبات الإنجليزي روبرت براون عام 1827 أن حبوب اللقاح الموضوعة في الماء تبدي حركة اهتزازية غير منتظمة إذا ما شوهدت تحت المجهر. سميت هذه الحركة لاحقا بالحركة البراونية Brownian movement وفسرت بأنها نتيجة لاصطدام دقائق المذيب (الماء) بما فيها من طاقة حركية بدقائق المذاب (أو حبوب اللقاح). وحيث أن حركة الدقائق الكبيرة (المذاب أو حبوب اللقاح) غير منتظمة وتتم باتجاهات مختلفة، حيث تغير الدقيقة اتجاهها عدة ملايين من المرات في الثانية الواحدة، لذا فقد كان صعبا تحديد سرعتها. ومع ذلك فقد أمكن إيجاد العلاقة بين معدل المسافة التي تقطعها الدقيقة ووزنها الجزيئي ووجد أن التناسب بينهما عكسياً أي انه كلما زاد الوزن الجزيئي قلت المسافة.

وبسبب الحركة المستمرة لجزيئات المذيب والمذاب، فإنه إذا وجد أحدهما (المذاب مثلاً) في حجرة ما بتركيز يختلف عن تركيزه في حجرة مجاورة وكان بينهما حاجز منفذٌ للمذاب فإنه بمرور الوقت ستكون هناك حركة مطلقة لجزيئات المذاب من الجانب ذي التركيز الأعلى نحو الجانب ذي التركيز الأقل. هذه الحركة المطلقة لجزيئات المذاب نشأت بسبب تواجد عدد أكبر من جزئيات المذاب في الجانب ذي التركيز المرتفع. وينطبق الحال كذلك على جزيئات المذيب التي ستنتقل من الجانب الذي فيه تركيز المذيب أعلى إلى الجانب الذي فيه تركيز المذيب أقل.

تدعى الحركة المطلقة لجزيئات المذاب (أو المذيب) من الجانب الأعلى تركيزاً إلى الجانب الأقل تركيزاً انتشاراً diffusion. وقد وَجد العالم الألماني فِكْ Fick بأن معدل الإنتشار rate of diffusion في وحدة الزمن، ويدعى أيضاً التدفق (flux(J ، يتناسب طردياً مع فرق التركيز، الذي يعتبر القوة الدافعة لحركة المواد عبر الأغشية ومع مساحة المقطع الذي يتم عبره الانتشار وعكسياً مع سمك الغشاء. وقد لخص هذه العلاقة والعوامل المؤثرة الأخرى بقانون Fick للانتشار الآتي:

$$ds/dt = -D\ A\ dc/dx$$

حيث ds/dt معدل انتشار المادة (مقدار المادة المنتشرة بالمول، التي تعبر في وحدة الزمن)، D : معامل انتشار المادة diffusion coefficient الذي يتناسب عكسياً مع الوزن الجزيئي للمادة ويقاس بوحدة cm^2/sec، ويكون معامل انتشار المادة عادة أعلى بحوالي عشرة آلاف مرة في الهواء عنه في الماء فهو لثاني أكسيد الكربون 0.16 في الهواء بينما هو $1.6x10^{-5}$ في الماء وهو لأوكسجين في الماء $2x10^{-5}$ ولجزيء ATP في السيتوبلازم $0.15x10^{-5}$ والإشارة السالبة في المعادلة السابقة تشير إلى أن التدفق هو باتجاه الجانب الأقل تركيزاً، A: مساحة المقطع الذي تنتشر عبره المادة، dc/dx فرق التركيز أو مقدار التغير في التركيز مع المسافة.

القانون السابق ينطبق في حالة أنظمة فيزيائية بسيطة، أما إذا كنا نتحدث عن انتشار مادة موجودة بتركيزين مختلفين على جانبي غشاء فإنه سيكون هناك تدفق لها بكلا الاتجاهين وسيكون التدفق المطلق ممثلاً بالمعادلة الآتية:

$$ds/dt = P\ (c_1 - c_2)$$

حيث ds/dt هي كمية المادة التي تعبر وحدة المسافة في وحدة الزمن، c_1

تركيز المادة عند أحد جانبي الغشاء، c_2 التركيز عند الجانب الآخر، P تمثل ثابت النفاذية للغشاء ويضم معامل الانتشار للأنظمة البسيطة وخصائص أخرى مختلفة للغشاء الذي يتم عبره الانتشار ويقاس بوحدة سم/ثانية ويساوي:

$$P = DK/x$$

حيث D: معامل انتشار المادة عبر الغشاء، K: معامل التوزع partition coefficient للمادة، x: سمك الغشاء. وبالتالي فإن:

$$ds/dt = DK (c_1 - c_2)/x$$

تجدر الإشارة إلى أن هذه المعادلة تنطبق على الجزيئات التي لا تعتمد في انتشارها على النقل النشط أو يتأثر انتشارها بقوى كالقوى الكهربائية ولهذا فهي لا تطبق في حالة المواد الإلكتروليتية، إذ لا يعتمد انتشارها على فرق التركيز الكيميائي فقط بل على فرق التركيز (الجهد) الكهربائي electrical gradient.

2 – جر المذيب Solvent drag

إذا ما كان هناك حركة مطلقة للماء أو للمذيب باتجاه معين فإن هذه الحركة تسبب حمل بعض جزئيات المذاب معها أي تعمل حركة المذيب كتيار يحمل معه بعض جزئيات المذاب وعادةً ما يكون أثر هذه القوة ضعيفاً في الأنظمة البيولوجية.

3 – الأسموزية (التناضح Osmosis)

عندما تذاب مادة ما في الماء فإن تركيز جزيئات الماء في المحلول يكون أقل منه لو كان الماء نقياً تماماً (تركيز الماء النقي هو 55.5 مول/لتر). فإضافة المادة المذابة إلى الماء ستعطي محلولاً حجمه أكبر قليلاً من الماء لوحده. ولو فصلنا هذا المحلول عن كمية من الماء النقي بغشاء منفذ للماء فقط (وليس منفذاً للمذيب) فإن جزيئات الماء تنتشر من الجانب الذي فيه تركيز الماء أعلى (الماء النقي) إلى الجانب الذي تركيز الماء فيه أقل (المحلول). تدعى حركة المذيب (وهو الماء في الأنظمة البيولوجية) نحو الجانب الذي فيه تركيز المذاب أعلى أسموزيةً (تناضحاً).

تعتبر قوة الأسموزية قوة مهمة في الأنظمة البيولوجية لأنها تحدد حجم الخلايا والأنسجة والأعضاء اعتماداً على نوع وكمية المواد المذابة التي تصل إليها. ويمكن قياس قوة الأسموزية بتسليط ضغط معاكس لكي يمنع الماء من الدخول إلى خلية معينة أو نسيج معين ومعرفة مقدار هذا الضغط، فقد وجد مثلاً بأن خلية حية موضوعة في ماء نقي يكون مقدار الضغط المسبب لدخول الماء إليها حوالي 6.7 ضغط جوي. يدعى الضغط المسبب لدخول الماء إلى الخلية (أو إلى نظام فيزيائي مماثل للخلية) بسبب وجود المواد المذابة بها ضغط أسموزي osmotic pressure وقد أمكن حسابه بواسطة معادلة فانت هوف Van't Hoff equation على النحو الآتي:

$$\pi = CRT$$

حيث π الضغط الأسموزي للمحلول مقاساً بالضغط الجوي (atm)، C التركيز الأسمولاري للمذاب ويمكن أن يعبر عنه بعدد دقائق المذاب مقسومة على الحجم (أو n/V)، n عدد مولات المذاب (ويجب تحويل هذا الرقم إلى أسمولات)، V الحجم وهو لتر واحد من المحلول، R ثابت الغاز، T درجة الحرارة المطلقة، وحاصل ضرب RT عند درجة حرارة 37 ° س = 22.4 لتر. ضغط جوي /أسمول.

بتعويض مقدار C وهو n/V في معادلة فانت هوف فإن:

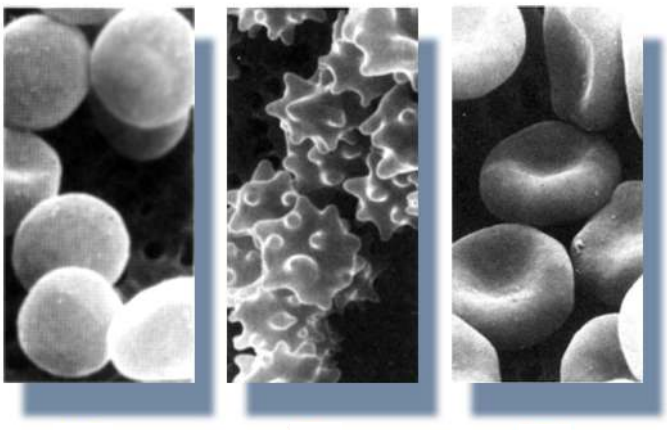
$$\pi = n/V (RT)$$

فإذا كان تركيز الجزيئات الفعالة أسموزيا داخل الخلية هو 300 ملي أسمول /لتر (0.3 أسمول /لتر) فإن الضغط الأسموزي الذي يجذب الماء إلى تلك الخلية لو وضعت في ماء نقي هو 0.3 أسمول/لتر × 22.4 لتر. ضغط جوي/أسمول = 6.7 ضغط جوي وهذه تعادل 6.7 × 760 ملم زئبق = 5092 ملم زئبق وهو ما يكفي لرفع عمود من الماء 69 متراً.

السبب في استخدام ثابت الغاز (R) في المعادلة السابقة أن المحاليل المثالية تتصرف بطريقة مشابهة للغازات حيث يرتبط الضغط π بكل من درجة الحرارة وبالحجم. لكن يجب أن نشير إلى أن المحاليل البيولوجية ليست محاليل مثالية فعلى الرغم من التفكك (التأين) الكامل للمواد الإلكتروليتية لكن عدد الدقائق الفعالة أسموزيا هو دائماً أقل مما يمكن حسابه وذلك بسبب التداخلات interactions بين هذه الأيونات ولهذا فقد استخدم مفهوم التركيز الفعال effective concentration أو نشاط activity المواد المذابة بدلاً من استخدام التركيز فقط لتقرير التأثير الأسموزي لهذه المواد. ولقد استخدم مفهوم التوترية tonicity كمقياس لقدرة محلول معين على إحداث تغير في شكل وحجم أو درجة توتر خلية معينة بسبب أثره على تدفق الماء منها أو إليها. والمحاليل البيولوجية، في هذا الصدد، تقاس بالنسبة للبلازما فإذا كان لمحلول ما التركيز الأسمولاري نفسه الذي للبلازما فيقال بأنه متساوي التوتر isotonic وإذا كان التركيز أقل مما للبلازما يقال بأنه ناقص التوتر hypotonic وإذا كان التركيز أعلى مما للبلازما فيقال بأنه زائد التوتر hypertonic ويمكن كذلك اعتبار الخلية كنقطة مرجعية والإشارة إلى تركيز المحاليل بالنسبة لها، ويبين شكل 6 - 2 تطبيقاً لمفهوم تغيير التوترية على خلية الدم الحمراء.

4 – الترشيح Filtration

يتم الترشيح في الجسم في الشعيرات الدموية في الأنسجة المختلفة وهو أوضح ما يكون في شعيرات الكبة glomerulus في الكلية. في الترشيح، يُجبَر السائل على الخروج من الشعيرات الدموية بفعل ضغط الدم (ضغط هيدروستاتيكي) الذي يكون عادةً أعلى من ضغط السائل النسيجي. تعتمد كمية الراشح على فرق الضغط بين الحجرتين، وعلى المساحة السطحية للغشاء الذي يتم عبره الترشيح وعلى نفاذية الغشاء أو سعة ثقوبه. وسوف نولي هذا



ج ب أ

الشكل 6-2: خلية دم حمراء موضوعة في أ) محلول متساوي التوتر، ب) محلول زائد التوتر، ج) محلول منخفض التوتر.

الموضوع اهتماماً خاصاً في فصل الدورة الدموية وفصل الكلية.

5 – النقل عبر النواقل
Carrier – mediated transport

تنتقل الأيونات والجزيئات غير المتأينة الكبيرة الحجم عبر الأغشية بواسطة جزيئات ناقلة. فإذا كان النقل من منطقة ذات تركيز أعلى بالمادة المنقولة إلى منطقة ذات تركيز أقل فإن النقل يدعى انتشاراً ميسراً facilitated diffusion وإذا كان النقل من منطقة ذات تركيز أقل بالمادة المنقولة إلى منطقة أعلى تركيزاً (ولا يوجد فرق جهد كهربائي بين المنطقتين يحبذ النقل بهذا الاتجاه) فإن النقل عندها يدعى نقلا نشطا active transport وهذا يعتمد عادةً على استهلاك طاقة تتمثل بجزيئات ATP التي تحصل عليها الخلايا من حرق المواد الغذائية. تدعى الجزيئات الناقلة في حالة النقل النشط للأيونات مضخات ومثالها الأشهر هو مضخة صوديوم - بوتاسيوم ولكنها معروفة لكالسيوم Ca^{2+} pump أيضاً ويتوقع وجودها لأيونات أخرى كالكلور.

حركة السوائل بين حجرات الجسم Fluid movement among body compartments

إن القوى الفاعلة التي تؤثر على حركة السوائل بين حجرات الجسم هي الضغط الهيدروستاتيكي لسوائل الجسم والضغط الأسموزي لها. فانتقال السوائل بين البلازما والسائل النسيجي يخضع لمحصلة ثلاث قوى هي الضغط الهيدروستاتيكي للدم الذي يدفع السائل خارج الشعيرات الدموية وهو حوالي 35 ملم عند الجانب الشرياني للشعيرة، والضغط الأسموزي osmotic pressure (oncotic) للدم الذي يجذب السائل الذي رشح إلى الأنسجة ويعيده للدم وهو حوالي 25 ملم زئبق، والضغط الهيدروستاتيكي لسائل الأنسجة وقيمته صغيرة جداً (حوالي صفر ملم زئبق) وذلك بسبب قلة السائل النسيجي حيث أن ما رشح من سائل عادةً يعود إلى الشعيرات ثم إلى الدورة الدموية بواسطة الضغط الأسموزي للدم أو بواسطة الأوعية الليمفية (أنظر الفصل السابع عشر).

أما انتقال السوائل بين السائل النسيجي والسائل داخل الخلايا فهو أكثر تعقيداً وبشكل عام فهو يعتمد على فرق الضغط الأسموزي للسائلين. والضغط الأسموزي لكل من السائلين يعتمد على نفاذية الأغشية للمواد المختلفة سواءً كانت حركة هذه المواد تعتمد على النقل النشط أو على الانتشار أو الانتشار الميسر أو حتى على جر المذيب والنقل الحجمي. فلو زاد تركيز المواد المذابة في السائل النسيجي فإنه يتوقع أن تتحرك السوائل من داخل الخلايا إلى السائل النسيجي، ولو نقص تركيز المواد المذابة في السائل النسيجي فإنه يتوقع أن تتحرك السوائل إلى داخل الخلايا وتزيد حجم هذه الخلايا.

توازن الماء Water balance

يحافظ المرء الطبيعي عادة على توازن مستقر stable balance للماء في جسمه بحيث أن كمية الماء الداخلة إلى الجسم input تساوي كمية الماء الخارجة من الجسم output. يبين الجدول 6 - 3 كمية الماء التي يتناولها أو يخرجها الفرد يومياً إذا ما كان توازن الماء مستقراً.

يجدر بالذكر أن كمية الماء الإجمالية التي يخرجها الفرد تتغير تبعاً لدرجة حرارة الجو وتبعاً للنشاط الذي يقوم به الشخص، ففي جو حار يمكن أن تزداد كمية الماء الخارجة بمقدار 1.5 مرة لتصبح حوالي 3750 ملتراً كما تزداد أثناء النشاط العضلي العنيف لتتراوح بين 4 - 7 لتر من الماء يومياً. ولكي يبقى توازن الماء مستقراً فإن كمية الماء الداخلة إلى الجسم يجب أن تزداد (بالشرب مثلاً) وإلا فإن توازن الماء يصبح سالباً negative balance حيث كمية الماء الداخلة أقل من كمية الماء الخارجة. أما إذا زادت كمية الماء الداخلة إلى الجسم عن كمية الماء الخارجة منه فإن التوازن يصبح موجباً positive balance وسنرى أن كلاً من الوضعين الأخيرين يشكل اضطراباً في ماء

الجدول 6 – 3 : كميات الماء التي يتناولها أو يخرجها الجسم في اليوم في الظروف الطبيعية

الكمية الداخلة (مللتر/يوم)		الكمية الخارجة (مللتر/يوم)	
سوائل مبتلعة	1600	بول (الجهاز البولي)	1500
ماء في الأطعمة	700	بخار ماء (الرئتين)	350
ماء الايض	200	بخار ماء (الجلد، غير محسوس)	350
		عرق (الغدد العرقية)	200
		براز (الجهاز الهضمي)	100
المجموع	2500	المجموع	2500

الجسم له عواقب خطيرة.

تنظيم توازن الماء
Regulation (Control) water balance

يتم التحكم بتوازن الماء عن طريق التحكم بكمية الماء الداخلة والتحكم بكمية الماء الخارجة من الجسم. يتم التحكم بكمية الماء الداخلة إلى الجسم عن طريق آلية العطش thirst mechanism التي تدفع الجسم إلى التزود بالماء وأما كمية الماء الخارجة من الجسم فيتم التحكم بها عن طريق إفراز هرمون مانع أدار البول.

آلية العطش Thirst mechanism

تُحفَز آلية العطش عندما ينقص حجم البلازما بمقدار 10 % كما يحدث أثناء النزيف مثلاً أو عندما يزداد التركيز الأسمولاري للبلازما بمقدار 1 - 2 % ويفضل بعض المؤلفين الإشارة إلى مسببات العطش باستخدام مصطلحات أخرى هي الجفاف الخلوي cellular dehydration والجفاف خارج الخلوي extracellular dehydration .

فنقص حجم البلازما بمقدار 10 %، يدعى الجفاف خارج الخلوي أو نقص حجم الدم hypovolemia ، يسبب العطش، وبشكل أكثر تحديداً فإن نقص الحجم الفعال للدم الشرياني هو الأكثر أهمية في إحداث العطش إذ لوحظ أن مرضى فشل القلب الإحتقاني congestive heart failure الذي يكون حجم الدم لديهم طبيعياً بل وأكبر من الطبيعي يعانون كذلك من العطش بسبب انخفاض الحجم الفعال للدم الشرياني. إن فقدان حجم معين من سوائل الجسم متساوية الأسموزية، كما يحدث مثلاً في حالة النزيف أو الإسهال أو التقيؤ يسبب العطش ولهذا فإن مرضى النزيف يعانون من العطش بشكل مزعج تقريباً. ماذا يحدث في حالة الجفاف خارج الخلوي؟ ينبه نقص حجم الدم مستقبلات الضغط الموجودة في الجيب السباتي والجيب الأبهري والأذينان والأوردة الكبيرة في الصدر كما ينبه ذلك أيضاً الكلية لتفرز رنين ويُفعَّل المحور الهرموني أنجيوتنسين – ألدوستيرون. تصل الإشارات المنبعثة من هذه المستقبلات إلى مركز العطش thirst center في تحت المهاد الذي يدفع إلى شرب الماء مما يؤدي في النهاية إلى زيادة حجم الدم وإيقاف سيل

الإشارات المتدفقة من مستقبلات الضغط.

أما الجفاف الخلوي فينتج عن نقص حجم الماء في الخلايا نتيجة زيادة تركيز الضغط الأسموزي للبلازما. تؤدي زيادة الضغط الأسموزي للبلازما في تحت المهاد إلى سحب الماء من مستقبلات الأسموزية osmoreceptors التي تعد جزءاً من مركز العطش. إن فقدان هذه المستقبلات للماء يجعلها قابلة للتهيج ويسبب إزالة استقطابها، حيث تعطي إشارات إلى قشرة الدماغ تفسر بأنها عطش. وقد وجد بأن مواد مثل كلوريد الصوديوم أكثر فعالية في إحداث العطش من مواد أخرى مثل يوريا أو الكحول حيث أن المادتين الأخيرتين تدخلان إلى الخلايا بينما لا يدخل كلوريد الصوديوم وهذا يجعل الماء يندفع من الخلايا نحو البلازما المرتفعة التركيز.

إن زيادة الضغط الأسموزي للبلازما يجعل كمية أقل من السائل تغادر تيار الدم، وحيث أن الغدد اللعابية تحصل على سوائلها (اللعاب) من الدم لذا فإنه عند زيادة تركيز الدم لا تفرز الغدد اللعابية إلا القليل من اللعاب مما يدفع إلى جفاف بطانة الفم والحلق وإلى شعورنا بالعطش. فماذا يحدث عند تناولنا للماء؟

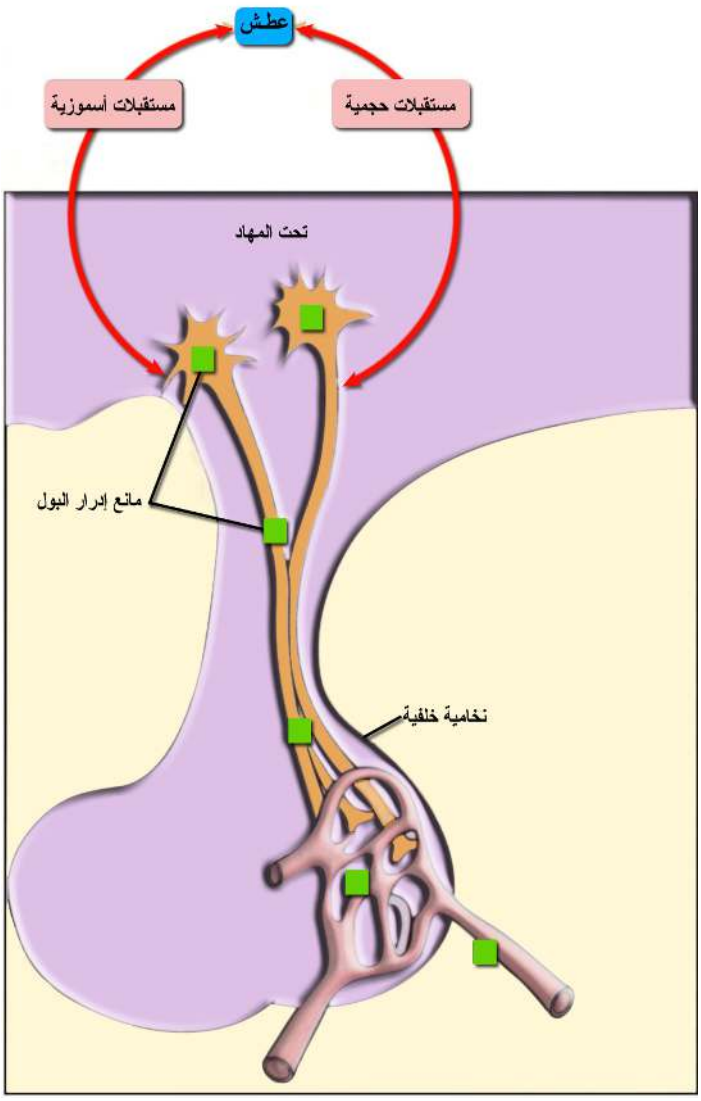
يؤدي ترطيب الفم والحلق بالماء أثناء الشرب إلى إطفاء العطش إطفاءً مؤقتاً، ولكنه يصبح دائما عندما تنبه مستقبلات الشد في المعدة وربما الأمعاء نتيجة لامتلائهما جزئياً أو كلياً بالماء ويتوقف العطش تماماً عندما يعود تركيز البلازما إلى قيمته الطبيعية (حوالي 300 ملي أسمول/لتر) بعد تخفيفها بالماء الممتص عن طريق القناة الهضمية. يشكل إطفاء العطش المؤقت الذي يبدأ حال الشرب مركز إنذار مبكر يمنع الشخص من تناول كميات من الماء أكبر مما يحتاج إليه فعلاً حيث أن إطفاء العطش بصورة نهائية لا يتم إلا بعد فترة من الزمن كافية لكي تحدث فيها التغيرات الأسموزية المناسبة.

إفراز الهرمون مانع إدرار البول
Secretion of Antidiuretic hormone (ADH)

لابد للكليتين من إخراج بعض ماء الجسم على هيئة بول لكي تذيب به بعض المواد المسرفة الضارة بالجسم ولهذا فإنه حتى لو لم يتناول الإنسان أي ماء خلال فترة من الزمن كما يحدث عند الصوم في رمضان، فإن الكليتين وبعض الأعضاء الأخرى ستخرجان كمية من الماء أقلها 500 مللتر في اليوم. وحيث أن هذه كمية لا يستهان بها من الماء فإن كمية الماء الخارجة من الجسم عن طريق الكليتين يتم التحكم بها بواسطة مانع إدرار البول (ADH) الذي يفرز من تحت المهاد والنخامية الخلفية.

يكون مستوى ADH في البلازما حوالي 2.5 بايكوغرام/مللتر وهذا المستوى يعطي تركيزاً للبول مقداره حوالي 600 مللي أسمول/لتر ماء، فإذا تناول الفرد كأساً من الماء وانخفض تركيز البلازما فإن مستوى ADH في البلازما ينخفض لأن إفرازه قد ثبط أما إذا زاد تركيز البلازما فإن مستوى ADH يزداد نتيجة لإفراز المزيد منه.

يفرز ADH بتأثير العاملين المسببين للعطش: الجفاف الخلوي والجفاف خارج الخلوي، والعامل الأول (الجفاف الخلوي) أقوى تأثيراً من الثاني، فعندما يزداد تركيز البلازما تنبه مستقبلات أسموزية في تحت المهاد الأمامي، غير تلك المسؤولة عن العطش، فتعطي إشارات عصبية إلى الخلايا المجاورة المفرزة لمانع إدرار البول فتفرز هذه الخلايا الأخيرة من نهاياتها العصبية الموجودة في النخامية الخلفية الهرمون إلى الدم. أما الجفاف خارج الخلوي، أو نقص حجم الدم، فيجب أن يكون كبيراً (10 %على الأقل) قبل أن يسبب إفراز ADH، وعندما يكون النقص كبيراً(15 - 20 %) فإن ذلك يؤدي إلى إفراز كميات كبيرة من الهرمون (عادةً ما تكون هذه الكميات الكبيرة ذات أثر ثانوي على الأوعية الدموية إذ تسبب انقباضها مما يؤدي إلى رفع ضغط الدم كما يحدث عادة في حالات النزيف الشديد). إن المستقبلات المسؤولة عن تحري الجفاف خارج الخلية هي نفسها التي أشرنا لها في آلية العطش، فقد وجد مثلاً أن زيادة حجم الدم في الأوعية الدموية في الصدر يثبط إفراز



الشكل 6-3: مخطط يوضح كيف تتم آلية العطش.

ADH (شكل 6 - 3).

كيف يعمل ADH؟ يعمل ADH على الأجزاء القشرية للقنوات الجامعة فيسبب زيادة نفاذيتها للماء فيعاد بعض الماء من الراشح إلى الدم مسبباً بذلك نقصاً في حجم البول وزيادة في تركيزه وزيادة في حجم البلازما. يؤدي نقص إفراز ADH إلى تكرار التبول (أنظر الفصل الرابع عشر لمزيد من التفاصيل) ويكون البول قليل التركيز حيث تدعى هذه الحالة السكري غير ذي الطعم diabetes insipidus .

تجدر الإشارة إلى أن قدرة الكلية على تنظيم كمية الماء الخارج من الجسم لا تعتمد فقط على كمية الماء بل هي مرتبطة كذلك بصوديوم ولذا فإن تنظيم حجم الماء وكمية الصوديوم يسيران جنباً إلى جنب وهذا يستدعي تدخل أنظمة أخرى مثل المحور الهرموني رنين - أنجيوتنسين - ألدوستيرون والببتيدات الأذينية المدرة لصوديوم atrial natriuretic peptides.

إن هذه الأنظمة تقوم بالتحكم بكمية صوديوم الخارجة مع البول وتبعاً لذلك بكمية الماء الخارجة. ولهذا فإنه لا يمكن إغفال ذكر هذه الأنظمة عند الحديث عن تنظيم كمية الماء الخارجة من الجسم. (لمزيد من التفاصيل حول هذين النظامين أنظر الفصل العشرين).

تنظيم توازن الأيونات الرئيسية في الجسم
Regulation of balance of ions

تنظيم توازن صوديوم

يتناول الفرد العادي كمية من الملح يومياً تتراوح بين 6 - 18 غراماً (تعادل 100 - 300 ملي مكافيء /لتر في اليوم). يخرج الجهاز البولي حوالي 95 % من إجمالي ما يخرج من الجسم في اليوم بينما تخرج الكميات الباقية عن طريق العرق والجهاز الهضمي. وقد تخرج كميات أخرى عند التعرض لأوضاع غير طبيعية كالحروق والنزيف والإسهال والتقيوء. لكي نحافظ على توازن مستقر لصوديوم فإن الجهاز البولي يقع عليه العبء الأكبر في تنظيم كمية صوديوم الخارجة مع البول. في دراسة تجريبية، وجد أنه إذا زادت كمية صوديوم التي يتناولها الفرد في اليوم لعدة أيام فإن الجهاز البولي سيقوم بإخراج كميات أكبر من صوديوم إلى أن يصل التوازن إلى وضع مستقر لكن عمل الجهاز البولي يتأخر عدة أيام يزداد خلالها حجم السائل خارج الخلايا وتزداد كمية صوديوم في الجسم وليس تركيزه، كما يزداد وزن الجسم. كذلك فإنه عند إنقاص كمية صوديوم التي يتناولها الفرد لعدة أيام سيقوم الجهاز البولي بإخراج كميات أقل من صوديوم إلى أن يصل إلى وضع التوازن المستقر مع ملاحظة حصول بعض التأخير في الاستجابة حيث ينخفض حجم السائل خارج الخلايا وينقص وزن الجسم.

تفيد التجربة السابقة في الاسترشاد بأن المنبه الذي يحفز الكلية على إخراج صوديوم هو زيادة أو نقص حجم السائل خارج الخلايا وتحديداً، فقد وجد من ملاحظة مرضى فشل القلب الاحتقاني ومرضى الكبد وبعض مرضى الكلى ومرضى النزيف والمصابين بسوء التغذية، والمصابين بالإسهال (وهم يشتركون جميعاً بوجود الاستسقاء) بأن الحجم الفعال للدم الشرياني هو الأكثر أهمية وليس حجم السائل خارج الخلايا بشكل عام، حيث يكون الحجم الفعال للدم الشرياني في جميع الحالات السابقة منخفضاً ومقدار صوديوم الخارج من الجسم منخفضاً.

يختلف الباحثون في تحديد المستقبلات الخاصة بزيادة أو نقص الحجم الذي يشكل منبهاً للكلية لإخراج صوديوم (أي مستقبلات صوديوم) فبينما يرى البعض أنها مستقبلات الضغط في الجهاز الدوري التي سبقت الإشارة إليها، يرى آخرون أن الكلية نفسها تشكل مستقبلاً للتغير في الحجم وذلك من خلال إما: 1) أن تغير حجم الدم الفعال سيؤدي إلى تغير في معدل الترشيح الكبيبي، أو 2) أن تغير الحجم وبالتالي الضغط سيؤثر على مستقبلات ضغط موجودة في الشُريِّن الوارد، أو 3) أن التغير في حجم وضغط الدم في الشعيرات حول الأنيبيبة يؤثر على قوى ستارلنغ Starling forces التي تحدد مقدار الراشح من الشعيرات.

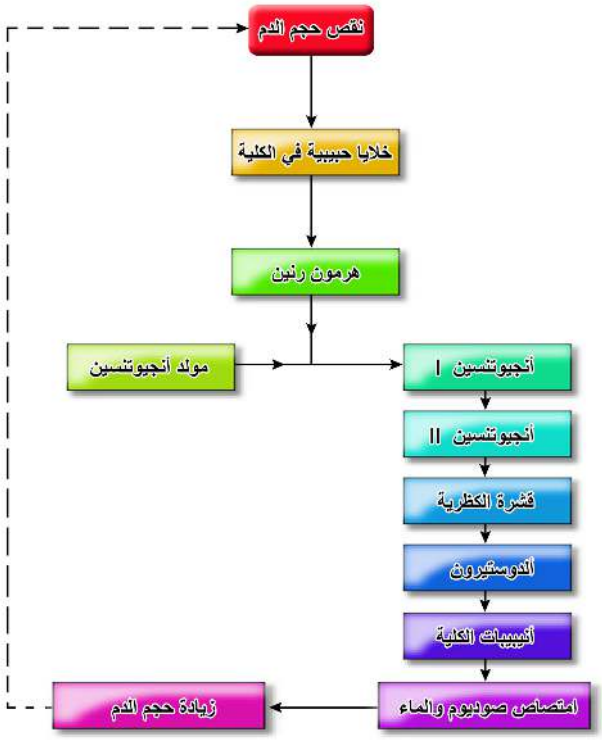
ومهما يكن نوع أو مكان "مستقبلات صوديوم" فإن تنظيم إخراج صوديوم يخضع لمجموعة كبيرة من العوامل المتداخلة نوجز فيما يلي أثر كل منها:

1) معدل الترشيح الكبيبي (GFR) : يؤدي النزيف الحاد (نقص حجم الدم) إلى انخفاض في ضغط الدم وإلى تضيق الأوعية الدموية في الكلية وإلى انخفاض معدل الترشيح الكبيبي. عندما ينخفض معدل الترشيح الكبيبي فإن أنابيب الكلية ستستقبل كميات أقل من صوديوم أولاً (لأن كمية الراشح أقل) ثم تقوم بإعادة امتصاصه بشكل كامل ثانياً فتقل كمية الخارج منه في البول. ومن الطبيعي أن تقوم الكلية بهذا الأمر لأن الاحتفاظ بصوديوم سيساعد في استعادة حجم السائل خارج الخلايا المنخفض أصلاً. كذلك فان زيادة حجم السائل خارج الخلايا، ولو بسائل متساوي التوتر، سيؤدي إلى زيادة طفيفة في معدل صوديوم الخارج مع البول. إن زيادة حجم السائل خارج الخلايا ستزيد معدل الترشيح الكبيبي الذي يعني خروج كميات أكبر من صوديوم مع الراشح ولكن نظراً لأن الأنيبيبة القريبة والتواء هنلي ستحاولان زيادة معدل إعادة امتصاص صوديوم فإن الزيادة النهائية في كمية صوديوم الخارجة مع البول لا تكون كبيرة وتدعى ظاهرة التعويض هذه توازن كبيبي أنيبيبي glomerulotubular balance .

2) المحور الهرموني رنين - أنجيوتنسين - ألدوستيرون:

يعمل هرمون ألدوستيرون على إعادة امتصاص صوديوم (وإفراز بوتاسيوم) في القنوات الجامعة وبدرجة أقل في الأنيبيبات البعيدة للكلية بالإضافة إلى عمله على أنسجة طلائية أخرى كالغدد العرقية واللعابية والأمعاء. يتحكم ألدوستيرون بقسم ضئيل من صوديوم الراشح لا يتجاوز 2 %من الكمية الراشحة إذ أن البقية الباقية سبقت إعادة امتصاصها في الأنيبيبة القريبة والتواء هنلي لكن هذه الكمية الضئيلة تعتبر مهمة إذ لو خرجت مع البول فإنها ستعادل 400 ملي مول /لتر وهذه الكمية لو استمرت في الخروج عدة أيام متتالية لأدى ذلك إلى نقص خطير في كمية صوديوم في الجسم.

المحفز الرئيسي لإفراز ألدوستيرون هو تغير حجم السائل خارج الخلايا إذ أن نقص الحجم سيؤدي إلى إفراز أنزيم رنين renin من الخلايا الحبيبية



الشكل 6-4: مخطط يوضح العوامل المؤثرة على إعادة امتصاص صوديوم في الكلية.

* يعتقد بأن إفراز رنين يتم بإحدى ثلاث آليات: 1. نقص ضغط الدم في الشريّن الوارد؛ 2. زيادة نشاط الأعصاب الودية الواصلة إلى الخلايا الحبيبية؛ 3. نقص كمية صوديوم الواردة إلى البقعة الكثيفة macula densa

للجهاز جار الكبيبي*. يعمل رنين على بروتين البلازما المسمى مولد أنجيوتنسين angiotensinogen فيحوله إلى أنجيوتنسين I، الذي يتحول إلى عديد ببتيد هو أنجيوتنسين II بفعل الأنزيم المحول لأنجيوتنسين angiotensin converting enzyme(ACE) عند مرور الدم في الرئتين. يسبب أنجيوتنسين II ثلاث تأثيرات: 1) انقباض الأوعية الدموية (الشريّنات) مما يسبب ارتفاعاً في ضغط الدم، 2) إفراز ألدوستيرون من قشرة الغدة الكظرية مما يسبب إعادة امتصاص صوديوم والماء وزيادة حجم الدم ثم ضغطه، 3) تحفيز إفراز ADH من النخامية الخلفية مما يسبب إعادة امتصاص الماء وزيادة حجم الدم ثم ضغطه (شكل6 - 4).

3) نشاط الأعصاب الودية في الكلية: يؤدي تنبيه هذه الأعصاب إلى انخفاض إخراج صوديوم وذلك لسببين: الأول أن تنبيه الأعصاب يؤدي إلى انخفاض معدل الترشيح الكبيبي وانخفاض كمية صوديوم الراشح والثاني إلى أثر يعتقد بأنه مباشر على خلايا الأنيبيبة (إذ لوحظ مرور الأعصاب الودية على مقربة منها) حيث تحث هذه الخلايا على إعادة امتصاص صوديوم، أما زيادة حجم السائل خارج الخلايا فتسبب تثبيط هذه الأعصاب وهذا يؤدي إلى زيادة إخراج صوديوم مع البول.

4) تغير قوى ستارلنغ المؤثرة على الشعيرات حول الأنيبيبة: إن زيادة الضغط الهيدروستاتيكي للدم في الشعيرات حول الأنيبيبة أو نقص الضغط الاسموزي لهذا الدم سيعيق إعادة امتصاص السوائل (وما بها من صوديوم) إلى هذه الشعيرات.

(5) الببتيد الأذيني المدر لصوديوم atrial natriuretic peptide (ANP): تؤدي زيادة حجم الدم إلى زيادة الشد الآلي على جدران الأذينين مما يسبب إفراز هذا الببتيد. يسبب الببتيد إخراج صوديوم والماء في الكلية وذلك بتثبيطه إعادة امتصاص صوديوم في الأنيبيبة البعيدة والقنوات الجامعة وبأثره المانع لإفراز ADH ورنين وألدوستيرون (لمزيد من التفاصيل أنظر الفصل العشرين).

6) هرمون مانع إدرار البول: تؤدي زيادة تركيز صوديوم (بسبب نقص حجم الدم مثلاً أو بسبب عدم تناول الماء مباشرة) إلى زيادة إفراز هذا الهرمون وذلك بتنبيه مستقبلات الأسموزية في تحت المهاد. وهذا الأثر يختلف عن أثر رنين - أنجيوتنسين الناتج عن نقص الحجم على إفراز الهرمون الذي أشرنا له في البند (2).

7) هرمونات الجنس الأنثوية: تعمل إستروجينات بسبب شبهها الكبير بألدوستيرون عمل ألدوستيرون إذ تسبب إعادة امتصاص صوديوم والماء ولهذا فإن كثيراً من النساء أثناء الدورة الشهرية وأثناء الحمل تبدو عليهن سيماء الانتفاخ والاستسقاء الخفيف بسبب ارتفاع مستوى إستروجين لديهن في هذه المراحل. أما هرمون بروجستيرون فإنه يسد أثر ألدوستيرون على أنيبيبات الكلية فيقلل بذلك إعادة امتصاص صوديوم والماء ولهذا فإن له آثاراً تشبه آثار مدرات البول.

8) الهرمونات القشرية السكرية glucocorticoids: يسبب كورتيزول إعادة امتصاص صوديوم ولكنه يسبب كذلك زيادة معدل الترشيح الكبيبي مما يغفل الأثر الأول لكورتيزول ولكن عندما يكون تركيزه عالٍ فإن الأثر الذي يسود هو أثر مشابه لأثر ألدوستيرون مما يسبب الاستسقاء.

9) بعض العقاقير مثل مدرات البول: تعمل كثير من مدرات البول بتثبيطها إعادة امتصاص صوديوم في الأنيبيبات ولهذا فإن الماء سيتبع صوديوم هذا مما يزيد من حجم البول الخارج الذي يصاحبه إخراج صوديوم. كذلك فإن مدرات البول الأسموزية مثل مانيتول وجلوكوز وبولينا تسبب إخراج صوديوم والماء.

ومهما يكن من أمر حول تنظيم توازن صوديوم في الجسم فإن من المناسب الإشارة إلى أن الاضطراب في توازن صوديوم قد يكون مصحوباً بارتفاع في ضغط الدم، إذ أن تناول الملح بكميات كبيرة أو قصور الكلية عن إخراج صوديوم سيزيد حجم السائل خارج الخلايا وهذا يترجم إلى ارتفاع في ضغط الدم. كما أن تقليل كمية الملح في الطعام واستخدام مدرات البول هما من الوسائل المعتمدة للسيطرة على ارتفاع ضغط الدم.

تنظيم توازن بوتاسيوم

يتناول الفرد ما مقداره 100 ملميكافيء من بوتاسيوم في اليوم عن طريق الطعام والشراب ويعتبر الموز والزبيب من الأغذية الغنية به. تخرج الكليتان حوالي 90 %من بوتاسيوم بينما يخرج الجهاز الهضمي البقية. وبينما يتواجد معظم بوتاسيوم في الجسم داخل الخلايا نجد أن حوالي 2 %منه فقط توجد في السائل خارج الخلايا وهذه تتوزع في حجم مقداره 17 لتراً بتركيز يتراوح بين 5.3-5.5 ملميكافيء /لتر، وبمعدل حوالي 5.4 ملميكافيء/لتر.

ما أهمية بوتاسيوم للجسم ؟ يؤدي بوتاسيوم أربع وظائف رئيسية:

1) يحدد حجم الخلايا إذ أنه هو المادة الرئيسية النشطة أسموزياً، وهو بهذا يشبه صوديوم الذي يقرر حجم السائل خارج الخلايا.

2) ضروري لتهيج الخلايا العصبية والعضلية والإفرازية ويعتمد تهيج هذه الخلايا وقيامها بوظائفها على النسبة بين تركيز بوتاسيوم في الداخل والخارج.

3) له دور في توازن الحوامض والقواعد في الجسم، فانخفاض pH للدم (زيادة تركيز H^+) يسبب دخول H^+ إلى الخلايا وذلك بالتبادل مع بوتاسيوم الذي ينحاز إلى الدم.

4) يؤثر على أيض الخلايا، إذ يحتاج النمو وإصلاح الأنسجة التالفة وبناء البروتين إلى بوتاسيوم بينما تعطي الأنسجة المحطمة والبروتينات المهدمة بوتاسيوم إلى الدم.

يسبب انخفاض تركيز بوتاسيوم في الدم hypokalemia عن 3.5 ملميكافيء ضعفاً في العضلات الإرادية وربما شللاً بينما تسبب زيادة تركيزه في الدم hyperkalemia فوق 7 ملميكافيء اضطراباً في نبض القلب وربما يسبب توقف القلب والوفاة إذا ارتفع تركيزه إلى 10 - 12 ملميكافيء.

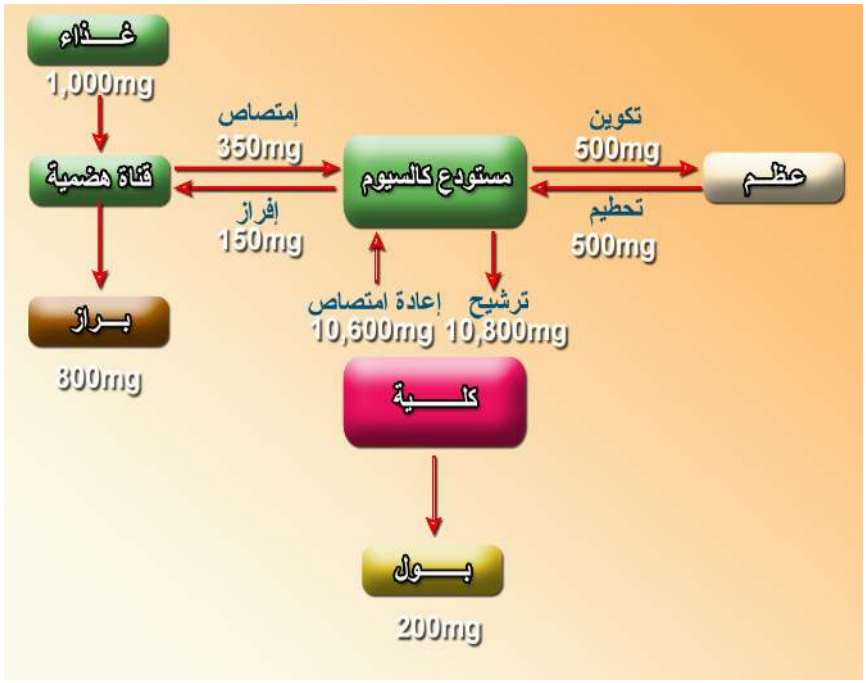
وكما هو الحال في تنظيم توازن صوديوم فإن العبء الأكبر لتنظيم بوتاسيوم يقع كذلك على عاتق الكلية. كيف تعمل الكلية على تنظيم توازن بوتاسيوم؟ إن ذلك يتم من خلال عمليات الترشيح وإعادة الامتصاص والإفراز، فالترشيح يعتمد على معدل الترشيح الكبيبي ولكن كمية من بوتاسيوم الراشح تجري إعادة امتصاصها. أما إعادة الامتصاص فإنها تكون محدودة وتحدث عندما تكون كمية بوتاسيوم في السائل خارج الخلايا منخفضة، وتقوم بهذه المهمة خلايا مُقحَمة intercalated cells موزعة على طول الأنيبيبة الكلوية إذ تمتص K^+ من الراشح وترسل به إلى السائل خارج الخلايا. وأما الإفراز فيحدث عندما يكون تركيز K^+ مرتفعاً في السائل خارج الخلايا. إن هذا يسبب دخول K^+ الى الخلايا الرئيسية principal cells الموجودة في القنوات الجامعة مما يرفع تركيزه بها ويسبب إفرازه باتجاه الراشح ليخرج مع البول. تقل أهمية هذا الإفراز عندما يكون K^+ في الدم منخفضاً، وعادةً ما يكون K^+ المفرز أكبر من K^+ الراشح.

أما العامل الثاني والمهم في تنظيم توازن بوتاسيوم فهو هرمون ألدوستيرون. كيف يعمل ألدوستيرون؟ يسبب ألدوستيرون إفراز بوتاسيوم من الخلايا الرئيسية إلى الراشح في نفس الوقت الذي يعيد فيه امتصاص صوديوم من الراشح إلى الدم. يتم هذا الأمر بأن يسبب ألدوستيرون: 1) زيادة في نفاذية الخلايا الرئيسية في الجانب

التجويفي للخلايا لأيون صوديوم أولاً حيث يدخل إلى الخلايا، 2) يزيد من نشاط مضخة صوديوم- بوتاسيوم في الغشاء القاعدي الجانبي للخلايا لتضخ صوديوم وتستبدل به بوتاسيوم الذي يدخل إلى داخل الخلايا، 3) يزيد من نفاذية الغشاء التجويفي لأيون بوتاسيوم تالياً ليفرز نحو الراشح.

ما الذي يسبب إفراز ألدوستيرون؟ لقد أشرنا سابقاً إلى أن العامل الرئيسي المسبب لإفراز ألدوستيرون هو رنين - أنجيوتنسين II. أما العامل الثاني فهو تركيز بوتاسيوم نفسه الذي يؤثر بشكل مباشر على قشرة الكظرية مسببا إفراز ألدوستيرون.

أما العوامل المسببة لارتفاع تركيز بوتاسيوم في السائل خارج الخلايا فهي: 1) العوامل (الأدوية) المثبطة لمضخة صوديوم - بوتاسيوم أو المثبطة لأيض الخلية (مثل السكريات القلبية cardiac glycosides والسموم التنفسية) إذ أن تثبيط عمل المضخة يؤدي إلى تراكم صوديوم داخل الخلايا وتراكم بوتاسيوم في السائل خارج الخلايا، 2) الاضطراب في التوازن القاعدي الحامضي، فارتفاع حموضة الدم يسبب دخول H^+ إلى الخلايا وخروج K^+ إلى السائل خارج الخلايا، 3) إنسولين: يسبب إنسولين دخول بوتاسيوم إلى داخل الخلايا في العضلات والكبد، ونقص إنسولين، كما في السكري، يسبب زيادة تركيز بوتاسيوم في السائل خارج الخلايا، 4) التمرين الرياضي العنيف والعدوى والإصابات ونقص أكسجين الدم كلها تكون مصحوبة بارتفاع بوتاسيوم في السائل خارج الخلايا حيث أن تمزق الخلايا يسبب تحرر بوتاسيوم منها.



الشكل 6-5: استتباب كالسيوم في الجسم. لاحظ أن 80 % من كالسيوم الداخل عن طريق الغذاء يوميا يخرج دون أن يستفيد الجسم منه.

تنظيم توازن كالسيوم
Regulation of Calcium balance

يمثل الشكل 6 .5 حالة الاستتباب لكالسيوم. يتناول الفرد اليافع يومياً حوالي 1000 ملغم من كالسيوم بمعدل 12 - 15 ملغم/كغم، ويحتاج الصغار إلى أكثر من ذلك بسبب تطور الهيكل العظمي، كما يحتاج كبار السن (>50 سنة) إلى كميات أكبر بسبب عدم فاعلية امتصاص كالسيوم عبر طلائية القناة الهضمية. يختلف كالسيوم عن صوديوم وبوتاسيوم في أنه لا يمتص في القناة الهضمية إلا بنسبة 30 - 50 % (وربما أقل) من الكمية التي يتناولها الإنسان ولهذا فإن جزءا كبيراً من كالسيوم المتناول يخرج مع البراز. أما البقية الباقية (حوالي 200 ملغم يومياً) فإنها تخرج مع البول.

يمتص كالسيوم في القناة الهضمية بواسطة النقل النشط المعتمد على وجود النواقل. وينبه فيتامين D_3 هذا النقل النشط بحيث أن مقدار ما يمتص يومياً يمكن أن يزداد من 200 ملغم إلى 600 ملغم عندما يكون تركيز فيتامين D_3 عالياً. يخزن كالسيوم عادةً في العظام على هيئة ملح فوسفات الكالسيوم الذي يدعى hydroxyapetite وصيغته التركيبية هي $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ وتخزن العظام حوالي 99 % من إجمالي كالسيوم في الجسم (تتراوح بين 900 - 1400 غرام) بينما يحوي السائل خارج الخلايا على 1 - 2 غرام والسائل داخل الخلايا على 10 - 15 غرام.

ترشح الكلية يومياً حوالي 10 - 11 غرام من كالسيوم ويعاد امتصاص معظم هذه الكمية (98 %) غالباً في الأنيبيبة القريبة أما الكمية الباقية فتمتص في التواء هنلي والأنيبيبة البعيدة والقنوات الجامعة حيث يخرج مع البول حوالي 2 % (تعادل 200 مليغرام). ينظم توازن كالسيوم بواسطة ثلاث هرمونات :

1) هرمون الجاردرقي parathyroid hormone (PTH):

وهو ببتيد تفرزه الخلايا الرئيسية في جارات الدرقية استجابة لانخفاض كالسيوم في الدم hypocalcemia فيسبب زيادة في تركيز كالسيوم في الدم عن طريق تأثيره على:

ا) العظام : إذ يحـــفز الخلايا محطمة العظم osteoclasts، وهي خلايا عديدة النوى تفرز أيونات H^+ فتحطم بلورات العظم (هيدروكسي أباتيت) كما تفرز أنزيمات هاضمة تهضم مـــادة osteoid وهي المادة الخلالية الكولاجينية التي تحيط بخلايا العظم والتي تترسب بها بلورات فوسفات الكالسيوم. تؤدي إعادة مص العظم bone resorption إلى تحرر أيونات كالسيوم وفوسفات في الدم وارتفاع تركيزها.

ب) الكلية: يشجع جاردرقي الأنيبيبة البعيدة على إعادة امتصاص كالسيوم ولكنه يقلل إعادة امتصاص فوسفات ولهذا فإن إخراج فوسفات واعادة امتصاص كالسيوم يسيران جنباً إلى جنب بحيث أن حاصل ضرب تركيز فوسفات وكالسيوم في السائل خارج الخلايا هو دائماً مقدار ثابت لا يزداد، إذ أن زيادته تؤدي إلى ترسب بلورات فوسفات كالسيوم ليس في العظام فحسب بل وفي الأنسجة الرخوة.

ج) الأمعاء الدقيقة : يشـجع جـاردرقي الأمعاء الدقيقة على امتصاص كالسيوم الغذاء، وهذا الأثر يكون عادةً غير مباشراً إذ أن الجاردرقي يحفز الكلية على تحويل فيتامين D_3 غير النشط (أحادي هيدروكسيل $25(OH)D_3$) إلى فيتامين D_3 الفعال (ثنائي هيدروكسيل) $1,25(OH)_2D_3$. يتم هذا التحويل تحديداً في ميتوكوندريا أنابيب الكلية ويكون مركب ثنائي هيدروكسيل أكثر فعالية بحوالي 100 مرة من أحادي هيدروكسيل في العمل كعامل مرافق يسبب امتصاص كالسيوم في الأمعاء. يؤدي ارتفاع كالسيوم في السائل خارج الخلايا إلى تثبيط إفراز جاردرقي مما يثبط إعادة مص العظم، واخراج كميات أكبر من كالسيوم في البول والاحتفاظ بكميات كبيرة من فوسفات.

2) فيتامين D3:

يحصـل الجسم على بعـض فيتامين D من الغذاء كما يُصنع معظمه في الجلد بفعل الأشعة فوق البنفسجية ولكن المركبات الناتجة تكون عادةً ليست ذات فاعلية بيولوجية ويجري تفعيلها تدريجياً أولاً بإضافة

(OH) لها في الكبد لينتج المركب 25-hydroxycholecalciferol وثانيةً بإضافة مجموعة (OH) أخرى في أنابيب الكلية لينتج 1،25- hydroxycholecalciferol. يعمل فيتامين D_3 الفعال على زيادة مستويات كالسيوم وفوسفات في البلازما مما يهيئ الظرف المناسب لتغذية العظم بالمعادن. يتم هذا الأمر عن طريق زيادة امتصاص كالسيوم وفوسفات في الأمعاء وتكون آلية العمل شبيهة إلى حد كبير بآلية عمل الهرمونات الستيرويدية (أنظر الفصل الرابع عشر).

3) **هرمون كالسيتونين**: هو ببتيد تنتجه الخلايا جار الحويصلية في الدرقية استجابة لارتفاع مستوى كالسيوم في الدم. يثبط كالسيتونين الخلايا المحطمة للعظم وبذا يمنع إعادة مص العظم ويزداد بذلك معدل ترسب أملاح كالسيوم في العظام ولهذا فهو يعد مضادا فسيولوجيا للهرمون جار الدرقي.

تنظيم توازن مغنيسيوم
Regulation of Mg^{2+} balance

يشكل مغنيسيوم ثاني الأيونات الموجبة في داخل الخلايا بعد بوتاسيوم. يعمل مغنيسيوم كمرافق أنزيمي لأيض الكربوهيدرات والبروتينات كما يلعب دوراً في الأنسجة المتهيجة في البث الكيميائي بين العصبونات وفي عمل عضلة القلب والنشاط العضلي العصبي عموماً.

يمتص من الأمعاء فقط 3/1 كمية مغنيسيوم التي يتناولها الفرد يومياً بينما يخرج الثلثان مع البراز، والكمية الممتصة هي التي تسيطر الكلية على إخراجها. يوجد حوالي نصف محتوى الجسم من مغنيسيوم في العظام والبقية الباقية توجد داخل الخلايا كما أشرنا. يرشح حوالي 70 % من مغنيسيوم في الدم في الكبيبات أما البقية فتكون عادةً مرتبطة ببروتينات الدم. يعاد امتصاص مغنيسيوم الراشح في الأنيبيبة البعيدة (20 - 30 %) وفي التواء هنلي (50 - 60 %) ويخرج مع البول كميات قليلة منه (3 - 5 %) ولا يعرف على وجه التحديد العوامل المؤثرة في تنظيم توازن مغنيسيوم.

تنظيم توازن فوسفات
Regulation of Phosphate balance

يتواجد معظم فوسفات الجسم على هيئة هيدروكسي أباتيت في العظام كما أشرنا. وبتأثير هرمون الجار درقي فإنه يحرر من العظام حيث يرتفع تركيزه في الدم ويرشح في الكلية على صور PO_4^{-3}، HPO_4^{2-}، $H_2PO_4^-$. يعاد امتصاص حوالي 75 % من الكمية الراشحة في الأنيبيبة القريبة بآلية نقل نشط لها حد أعلى للنقل transport maximum (Tm) وهذا الحد الأعلى للنقل هو الذي ينظم إعادة امتصاص فوسفات في الكلية بغياب جار درقي. وحيث أن من السهل تجاوز الحد الأعلى للنقل، فإن قسماً من فوسفات يخرج مع البول. كذلك يؤثر جار درقي على النقل النشط لفوسفات فيثبطه وبذلك تخرج كميات أكبر منه مع البول ليبقى حاصل ضرب تركيز فوسفات وكالسيوم ثابتاً كما أشرنا.

تنظيم توازن الأيونات السالبة
Regulation of Anion balance

يحافظ كلور على الضغط الأسموزي للدم ثابتاً بشكل مشابه لعمل صوديوم، ولكن توازنه يعتمد على درجة الأس الهيدروجيني للدم. ففي حالة القلوية الخفيفة، يعاد امتصاص حوالي 99% من كلور الراشح في الكلية بالنقل السالب passive المعتمد على صوديوم. لكن في حالة الحموضة، تنخفض إعادة امتصاص كلور لكي تنقل أيونات HCO_3^- مع صوديوم لإعادة pH الدم إلى وضعها السابق، ولهذا فإن قسماً أكبر من كلور يخرج مع الراشح. أما الأيونات الأخرى كنترات وكبريتات فإن لها حداً أعلى للنقل يسبب إعادة امتصاصها في أنابيب الكلية وإذا زادت الكميات الراشحة منها عن حد النقل الأعلى فإن الزائد يخرج مع البول.

بعض اضطرابات توازن الماء

أ) **الجفاف** Dehydration: ينتج الجفاف بسبب النزيف والحروق الشديدة والتقيؤ الشديد المتكرر والإسهال والتعرق الزائد والصوم عن الماء وإساءة استخدام مدرات البول، كما يحدث في مرضى السكري (السكري العادي والسكري غير ذي الطعم). يسبب الجفاف لفترة طويلة نقصاً في الوزن وحمى وتشوش في التفكير.

يؤدي نقص حجم السائل خارج الخلايا إلى سحب الماء من الخلايا لمساواة التركيز الأسمولاري للسائل خارج الخلايا والسائل داخل الخلايا وتكون النتيجة نقصاً في الحجم الإجمالي للماء يصاحبه عادةً فقد للمواد الإلكترولاتية في الجسم.

ب) **التميؤ ناقص التوتر** Hypotonic hydration

(**التسمم بالماء** water intoxication): ينتج التسمم بالماء بسبب شرب كميات كبيرة جدا من الماء بسرعة، أو بسبب فشل الكلى وتكون النتيجة في الحالتين تخفيف السائل خارج الخلايا. وحيث أن صوديوم هو أهم الأيونات في السائل خارج الخلايا لذا فإن التسمم بالماء يكون مصحوباً بنقص صوديوم في الدم hyponatremia ويسبب هذا حركة الماء إلى داخل الخلايا وانتفاخها. يسبب تخفيف المواد الإلكترولايتية في الدم اضطرابات أيضية شديدة ينتج عنها غثيان وتقيؤ وتقلصات عضلية واستسقاء دماغي وتأثير ضار على العصبونات، وإذا لم تعالج هذه الأعراض فإن أثرها على الدماغ يسبب تشوشاً وتقلصات وغيبوبة وموتاً. يعالج التميؤ عادةً بإعطاء محلول زائد التركيز hypertonic لعكس اتجاه تدفق الماء حيث يتوقع أن يخرج الماء الزائد عن طريق الكلية أو باستخدام مدرات البول.

ج) **الاستسقاء** Edema: هو تجمع السوائل في الحيز بين الخلايا مما يسبب انتفاخ الأنسجة، وينتج عادةً إما بسبب زيادة تدفق السوائل من الدم نحو الأنسجة أو بسبب إعاقة عودة السوائل إلى تيار الدم.

أسباب زيادة تدفق السوائل من الدم :

1) ارتفاع ضغط الدم بسبب عدم فعالية الصمامات الوريدية أو إغلاق بعض الأوعية الدموية بالخثرة مثلاً أو بسبب فشل القلب الإحتقاني أو زيادة حجم الدم كما في الحوامل أو بسبب احتباس صوديوم.

2) زيادة نفاذية الشعيرات الدموية بسبب المواد الالتهابية.

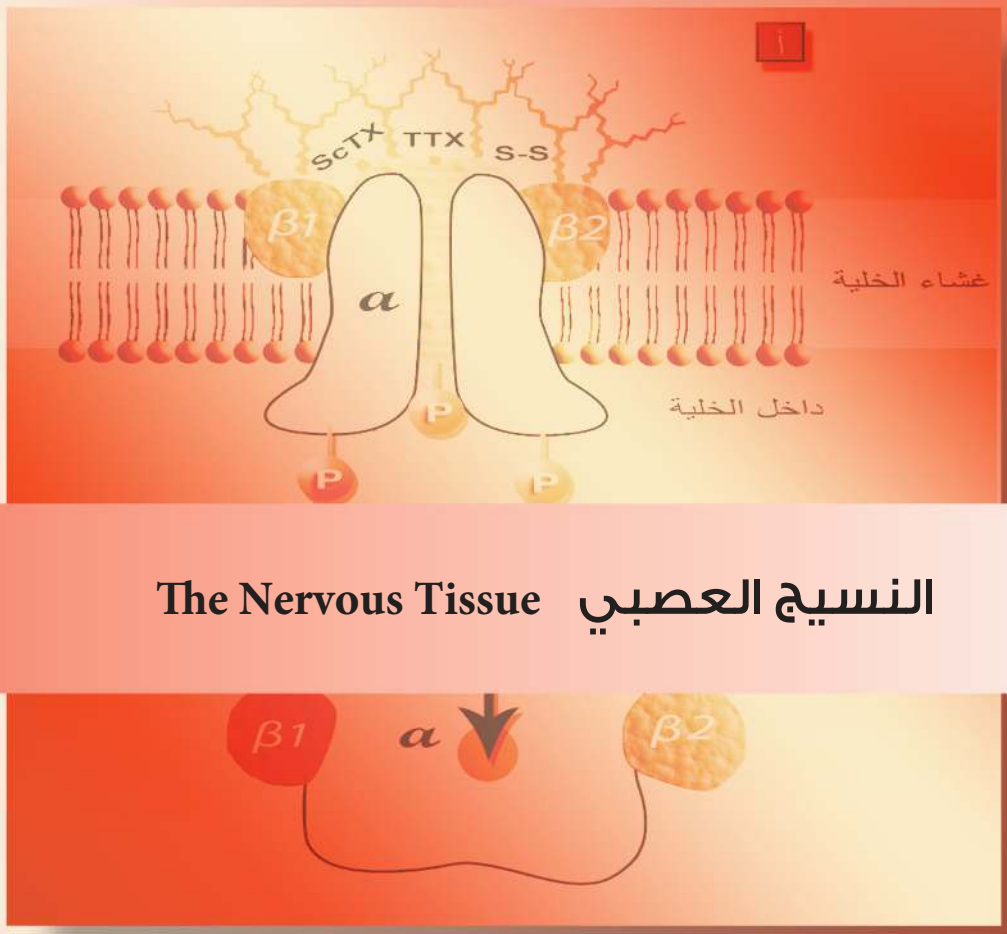
أسباب إعاقة عودة السوائل إلى تيار الدم:

1) قلة الضغط الأسموزي الغروي في الشعيرات بسبب نقص البروتينات في الدم* hypoproteinemia .

2) انسداد بعض الأوعية الليمفية (كما في الإصابات بالديدان الطفيلية) أو إزالتها جراحياً. وفي جميع الحالات، فإن البروتينات القليلة التي ترشح في الجانب الشرياني للشعيرات لا تتمكن من العودة إليها بل وتسبب تراكم الماء حولها بسبب تأثيرها الأسموزي مما يجذب مزيداً من الماء من الدورة الدموية. تكون النتيجة النهائية انخفاض حجم الدم ثم انخفاض ضغطه حيث تتأثر فعالية الجهاز الدوري. يضاف لهذا الأثر أن زيادة حجم السائل النسيجي تزيد المسافة التي يفترض بأكسجين والمواد الغذائية عبورها بالانتشار.

* تكون البلازما المحتوية على قليل من البروتينات ذات ضغط منخفض وهذا يمنع عودة السائل النسيجي إلى تيار الدم. وحيث أن الضغط الهيدروستاتيكي للدم يستمر في ترشيح كميات من السائل بشكل مستمر فان الكميات الراشحة تتجمع في الأنسجة ولا تعود إلى الدورة الدموية. ينتج نقص بروتين الدم إما بسبب سوء التغذية أو بسبب أمراض الكبد التي تصنع البروتينات أو بسبب التهاب الكلية الكبيبي glomerulonephritis حيث ترشح بعض البروتينات وتخرج مع البول.

الفصل السابع



7

النسيج العصبي The Nervous Tissue

- أنسجة الجهاز العصبي 69
- خلايا الدبق العصبي 69
- الخلايا العصبية 71
- النمو العصبي والتجديد 73
- تصنيف الخلايا العصبية 74
- فيزيولوجيا العصبونات 75
- الكمون الغشائي أو فرق جهد الراحة 75
- الأساس الأيوني لفرق جهد الراحة 76
- الفرق في تركيز الأيونات بين داخل الخلية وخارجها 76
- فرق جهد التوازن للأيونات 77
- الفرق في نفاذية غشاء الخلية للأيونات المختلفة 78
- دور النقل النشط 79
- التهيجية 79
- الجهد المتدرج 79
- جهد الفعل 80
- الأساس الأيوني لسلوك الخلية أثناء جهد الفعل 81
- قنوات الأيونات 82
- التغذية الراجعة الإيجابية أثناء جهد الفعل 84
- نقل جهد الفعل عبر العصبون الواحد في الألياف اللاميلينية 84
- سرعة التوصيل 85
- غشاء العصبون كدائرة كهربائية 86
- استجابة الأعصاب الكاملة للمنبهات 86
- تقنيات في علم الأعصاب 87
- تقنية ربط الفولتية (ربط فرق الجهد) 87
- تقنية ربط البقعة 88

يعد الجهاز العصبي أحد جهازين مسؤولين عن السيطرة على نشاطات الجسم وتنسيقها، أما الجهاز الآخر فهو جهاز الغدد الصماء. فالجهاز العصبي يجمع المعلومات عن التغيرات التي تحدث في بيئة الجسم الداخلية أو الخارجية، ثم ينسقها ويفسرها، ثم يتكيف مع هذه التغيرات بحسب ما تمليه مصلحة الجسم التي تخضع عادة لمفهوم الإستتباب homeostasis. تدعى وظيفة جمع المعلومات إحساس sensation ووظيفة التنسيق والتفسير تكامل integration، ووظيفة التكيف للمتغيرات إستجابة response. ولا يخرج أي فعل في الجسم سواء أكان إفرازاً أم حركة أم هضماً أم تنفساً أم إخراجاً عن الخضوع لهذا التسلسل في وظائف الجهاز العصبي الثلاث.

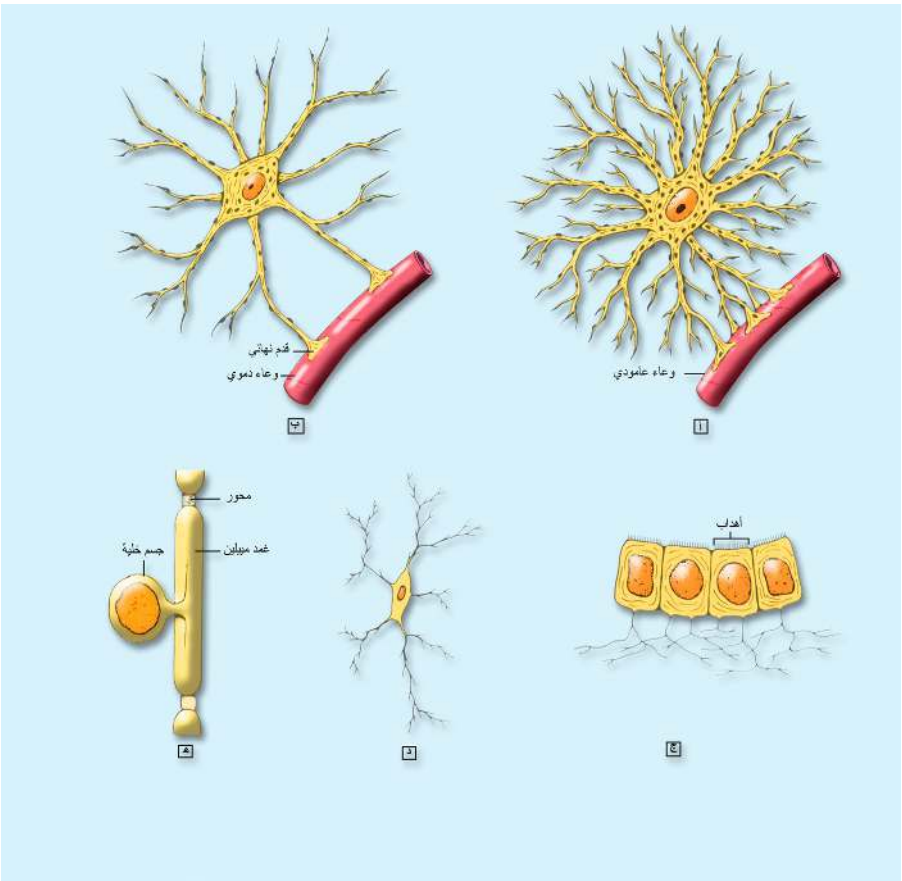
يتكون الجهاز العصبي في الإنسان وفي الفقريات عموماً (وفي اللافقاريات الراقية) من جهاز عصبي مركزي central nervous system (CNS) مؤلف من دماغ brains وحبل شوكي spinal cord بهما ملايين الخلايا العصبية ومن جهاز عصبي طرفي peripheral nervous system (PNS) مؤلف من أعصاب nerves تحوي ألياف الخلايا العصبية. تصنف الأعصاب بحسب الوظيفة التي تؤديها إلى أعصاب واردة afferent nerves إذا كانت تنقل الاحساسات من أعضاء الإحساس sense organs أو المستقبلات receptors (تدعى كذلك أعصاب حسية sensory) وإلى أعصاب صادرة efferent nerves إذا كانت تنقل الأوامر بالاستجابة إلى أعضاء الاستجابة أو المتأثرات effectors، (تدعى أيضا أعصاب حركية أو محركة motor). كما يمكن تصنيف الأعصاب المؤلفة للجهاز العصبي الطرفي إلى أعصاب جسمية somatic nerves إذا ربطت بين الجهاز العصبي المركزي والعضلات الهيكلية، وإلى أعصاب ذاتية autonomic إذا ربطت بين الجهاز المركزي والعضلات الملساء والقلبية والغدد. وتصنف الأعصاب الذاتية، التي يطلق عليها الجهاز العصبي الذاتي autonomic nervous system (ANS)، إلى جملة ودية sympathetic يعاكس في الغالب تأثيرها على عضو معين تأثير جملة أخرى تدعى جملة نظير ودية parasympathetic، وسنعرض تفاصيل أجزاء الجهاز العصبي ووظائفها في الفصلين التاسع والعاشر (أنظر الشكل 10 - 2).

أنسجة الجهاز العصبي

على الرغم مما يتصف به تنظيم الجهاز العصبي من تعقيد فإن هناك نوعان من الخلايا فيه هما: خلايا الدبق العصبي neuroglia والخلايا العصبية أو العصبونات neurons .

خلايا الدبق العصبي Neuroglia

يفوق عدد خلايا الدبق العصبي العصبونات بعشرات المرات (5 - 50 مرة) حيث تؤدي هذه الخلايا وظائف الدعم والحماية للنسيج العصبي والمحافظة على ثبات البيئة المحيطة بالعصبونات مما يساعدها على نقل السيالات العصبية بسرعة. يمكن تمييز الأنواع الآتية من خلايا الدبق العصبي (الشكل 7-1):



الشكل 7-1: أنواع خلايا الدبق العصبي: أ) خلية نجمية ليفية، ب) خلية نجمية بروتوبلازمية، ج) خلايا اللباس الخارجي، د) خلية دبق صغيرة، هـ) خلية دبق قليلة الزوائد (من المرجع 45)

الخلايا النجمية Astrocytes

خلايا نجمية الشكل وذات زوائد متعددة، يحوي بعضها في زوائده العديد من خيوط متوسطة intermediate filaments حيث يدعى هذا النوع خلايا نجمية ليفية fibrous astrocyte بينما يحوي نوع آخر قليلاً من هذه الخيوط ويدعى خلايا نجمية بروتوبلازمية protoplasmic astrocyte. تتواجد الخلايا النجمية بشكل واضح قرب أجسام العصبونات وقرب التشابكات العصبية والزوائد الشجرية، كما تشكل زوائدها أقداماً نهائية end-feet تصل بين الخلايا النجمية والأوعية الدموية وقد ساد الاعتقاد سابقاً بأن هذه الأقدام تشكل حاجزا دمويا دماغيا blood-brain barrier ولكن تبين حديثاً أن وجود مفاصل محكمة tight junction بين خلايا الطلائية الداخلية endothelium هي المركب الأساسي لهذا الحاجز، مما يفسح المجال للتكهن بأن العلاقة التشريحية بين الخلايا النجمية والأوعية الدموية تؤدي وظيفة الربط بين التراكيب الموجودة داخل نسيج الدماغ اللين مما يثبت العصبونات في مواقعها أثناء تعرض الدماغ للهزات المفاجئة. يؤكد ذلك أن بعض الأقدام النهائية تلتف على العصبونات في الوقت نفسه الذي تلتف أقدام أخرى للخلية نفسها على الأوعية الدموية. هناك نوع ثالث من الخلايا النجمية، يظهر أثناء حدوث إصابة للدماغ، يدعى خلايا نجمية منفعلة reactive astrocytes إذ تقوم هذه الخلايا بإزالة حطام العصبونات المحطمة، ثم تتكاثر بعد ذلك وتشكل مع الخلايا مولدة الألياف ما يدعى ندبة دبقية glial scar تشاهد عادة عقب إصابة الدماغ.

بالإضافة لوظيفة الربط السابقة الذكر فإن الخلايا النجمية تقوم بامتصاص أيونات K^+ من السائل خارج الخلايا وتعيد توزيعه إلى خلايا نجمية أخرى عبر مفاصل فاغرة (فجوية) gap junctions ولذا فإنها تناط بها مهمة ثبات تركيز بوتاسيوم في السائل خارج الخلايا وهو أمر بالغ الأهمية لحدوث السيالات العصبية في العصبونات كما سنرى. كذلك تنظم الخلايا النجمية تركيز النواقل العصبية neurotransmitters مثل جلوتاميت و GABA في الشق التشابكي لكي يتم إنهاء البث التشابكي ويتوقف تدفق النواقل العصبية بين العصبونات. من الوظائف التنظيمية التي تقوم بها الخلايا النجمية قدرتها على تزويد العصبونات بجلوكوز وعلى إزالة أمونيا، والحفاظ على درجة حموضة ثابتة للسائل النسيجي، إذ وجد أن أنزيم مجفف حامض كربونيك* - ca bonic anhydrase يوجد في الجهاز العصبي المركزي بشكل رئيسي في الخلايا النجمية والخلايا قليلة الزوائد oligodendroglia والمعروف أن هذا الأنزيم يلعب دوراً مهماً في التوازن الحامضي - القاعدي.

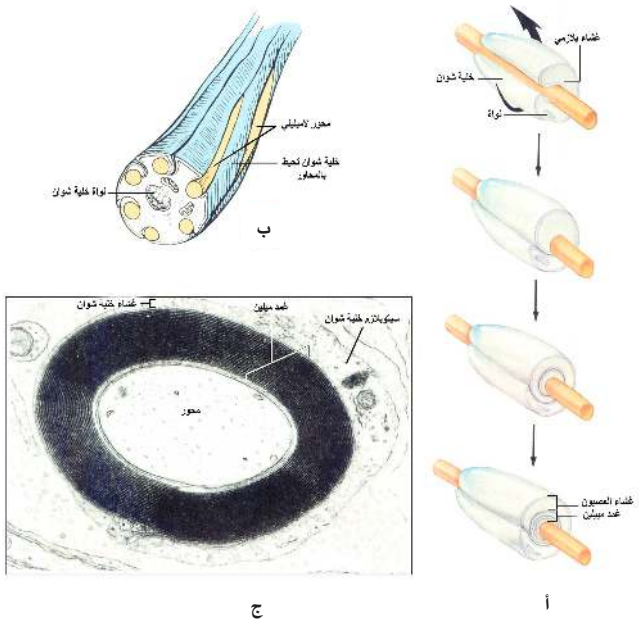
في الجنين، تقوم الخلايا النجمية بإفراز عوامل نمو growth factors تساعد العصبونات على النمو وتكوين محاورها وزوائدها الشجرية وبذلك ترشد العصبونات إلى طريقها الذي ستصل إليه أثناء التطور الجنيني. كما وجد بأن للخلايا النجمية الكثير من صفات العصبونات فلها مستقبلات للنواقل العصبية وقنوات أيونية ولها القدرة على توليد إشارات عصبية، مما يؤيد الإقتراح بأن لها دور في نقل المعلومات في الجسم.

خلايا الدبق الصغيرة Microglia

كما يشير اسمها، هي خلايا صغيرة ذات زوائد قليلة، يعتقد بأنها مشتقة من نخاع العظم وبالتحديد من الخلايا الوحيدة monocyte. تكون هذه الخلايا ثابتة الموقع في حالة الصحة غير إنها تصبح متجولة عند الإصابة إذ تهاجر إلى موقع الإصابة وتقوم بالتهام حطام الخلايا ولهذا فإنها تسمى الخلايا الملتهمة الكبيرة للدماغ brain macrophage .

خلايا الدبق قليلة الزوائد Oligodendroglia

توجد في الجهاز المركزي وتشبه لحد كبير الخلايا النجمية غير أن زوائدها أقصر وأقل عدداً، إذ تمتد هذه الزوائد نحو محاور العصبونات وتلتف حولها مكونة غمد ميلين myelin، المكون من طبقات من أغشية دهنية مفسفرة، ويعزل المحور ليمنع مرور الأيونات خلال غشائه. إن عزل المحور بواسطة زوائد هذه الخلايا لايكون تاماً إذ تترك الزوائد بينها مسافات صغيرة (0.5 - 2 ميكرومتر) معراة تعرف بعقد رانفييه nodes of Ranvier تحوي أعداداً كبيرة من قنوات صوديوم Na^+ channels ، مما يسمح بنقل الإشارة العصبية من عقدة لأخرى على طول المحور كما سنرى. تلتف الخلية قليلة الزوائد حول المحور صانعة عدة طبقات من الغشاء البلازمي كما في شكل 7 - 2. كما أنها قد تضيف إلى حافتها الداخلية الملامسة للمحور، فتضيف طبقات جديدة تحت الطبقات المتكونة أولاً، وترسل الخلية الواحدة في الجهاز المركزي زوائد إلى أكثر من 40 محوراً مما يشكل صفوفاً من نسيج رابط بين العصبونات، ويتراوح عدد الطبقات من غمد ميلين التي تصنعها هذه الخلايا بين 50 . 300 طبقة.



الشكل 7-2: أ) كيفية التفاف خلية شوان حول محور عصبون لتصنع غمد ميلين؛ ب) مجموعة محاور لامييلينية تنغمس في خلية شوان ولكنها لا تلتف بها؛ ج) صورة بالمجهر الإلكتروني مكبرة 20200 مرة لمقطع عرضي في محور ميليني (من المرجع 28).

يقابل الخلايا قليلة الزوائد في الجهاز العصبي الطرفي خلايا شوان Schwann cells التي تلعب دوراً مماثلاً في صنع غمد ميلين، ويختلف النوعان من الخلايا في أن الأخيرة لا تلتف إلا حول محور واحد. ويعتقد بأن هذا الاختلاف له مغزى مهم في عملية تجديد المحاور المقطوعة إذ أن خلايا شوان ذات غشاء قاعدي متكامل يشكل ما يدعى أنبوب التجديد regeneration tube حيث ينمو جزء المحور القريب عبر هذا الأنبوب حتى يصل الخلية الهدف، مما يبرر قدرة المحاور في الجهاز الطرفي على التجديد وعدم قدرتها على ذلك في الجهاز المركزي (أنظر النمو العصبي والتجديد في

* هذا الأنزيم موجود في خلايا الدم الحمراء وخلايا أخرى وهو يسرع تفاعل إذابة ثاني أكسيد الكربون في الماء لتكوين حامض كربونيك وبكلا الاتجاهين وذلك حسب تركيز بايكربونات أو الضغط الجزئي لثاني أكسيد الكربون وقد استخدمنا هنا اتجاه التجفيف.

هذا الفصل). تدعى العصبونات المحاطة بخلايا الدبق الصغيرة أو بخلايا شوان عصبونات مغمدة أما العصبونات غير المحاطة فتدعى عصبونات غير مغمدة. العصبونات غير المغمدة (لاميلينية) في الجهاز الطرفي تنغمس في خلية شوان ولكنها لا تلتف بميلين(الشكل 7 - 2). وتدعى مجموعة المحاور اللاميلينية وخلايا شوان المرافقة لها بحزمة ريماك bundle of Remak أما في الجهاز المركزي فتكون المحاور اللاميلينية عارية من أي غمد.

خلايا اللباس الخارجي(Ependyma(upper garment

هي خلايا طلائية تترتب في طبقة واحدة ويتراوح شكلها بين حرشفية وعمودية وعادة ما تكون مهدبة (شكل 7 - 1). تَفصل هذه الخلايا الجهاز المركزي عن بطينات الدماغ والقناة المركزية المحتوية على سائل نخاعي شوكي cerebrospinal fluid (CSF) تفرزه خلايا اللباس الخارجي المتخصصة الموجودة في الضفائر المشيمية choroid plexuses حيث تساعد أهداب هذه الخلايا في دوران هذا السائل. لا تشكل خلايا اللباس الخارجي عائقاً أمام انتقال المواد بين السائل خارج الخلايا في الدماغ وبين السائل النخاعي الشوكي إذ أن كثيراً من المواد تنفذ بيسر بين هذين السائلين.

ومما تجدر الإشارة له أن الأوعية الدموية تنتشر بغزارة في النسيج العصبي فتزوده بالمواد المغذية وتزيل منه المواد الضارة غير أن نفاذ كثير من المواد بين الدم والجهاز العصبي المركزي محدود بواسطة المفاصل المحكمة للخلايا الطلائية المشكلة للحاجز الدموي الدماغي.

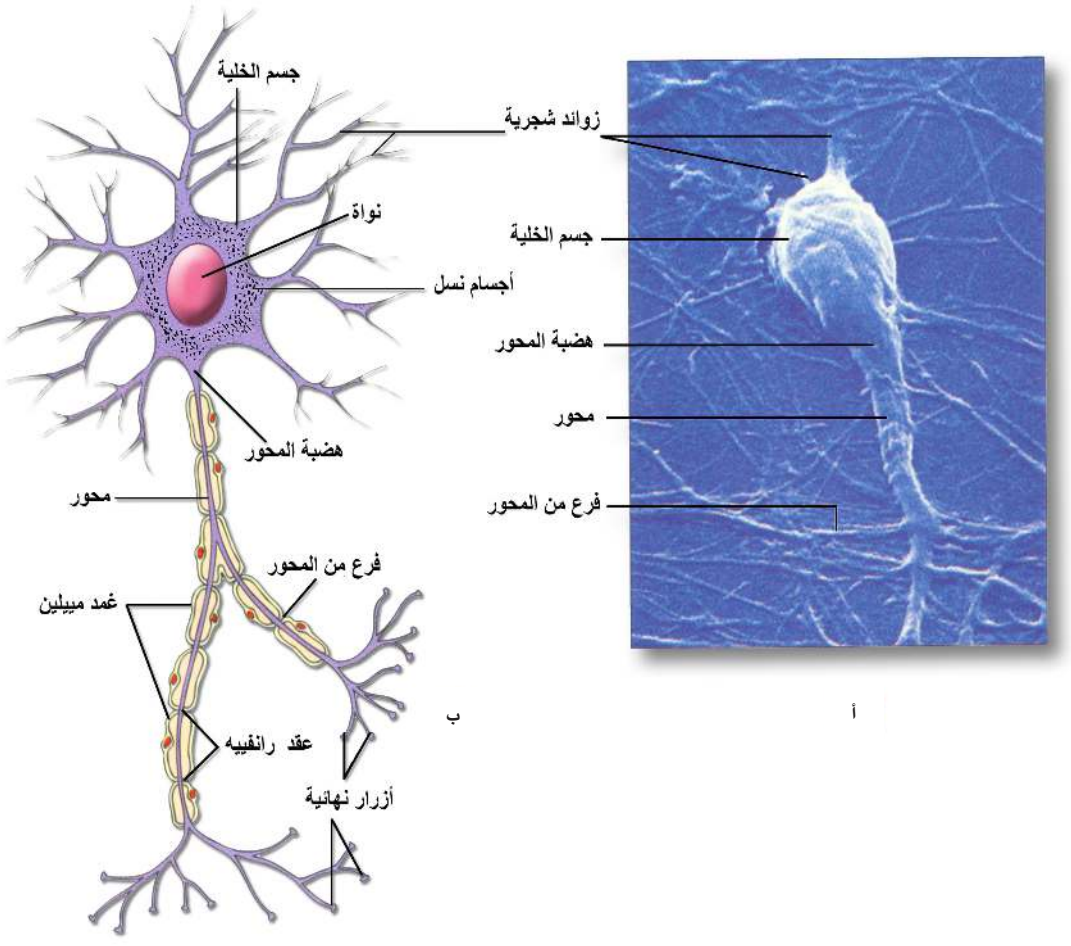
الخلايا العصبية Neurons

يبلغ عدد الخلايا العصبية في الجهاز المركزي بين 10^{12} إلى 10^{18} وتناط بها وظيفة إنشاء السيالات العصبية ونقلها من جزء لآخر في الجسم وتعتبر الوحدات الأساسية لمعالجة المعلومات في الجهاز العصبي.

التركيب :

تتركب الخلية وظيفياً من أربعة أجزاء: جسم الخلية soma، زوائد شجرية dendrites، محور axon ونهايات المحور axon terminals (شكل 7 - 3). جسم الخلية كبير نسبياً مقارنةً بخلايا الجسم الأخرى وهو متطاول لحد ما ويحتوي نواة واضحة كبيرة يوجد بها الكروماتين مبعثراً dispersed chromatin إشارةً إلى المستوى العالي من النشاط الاستنساخي لهذه الأنوية، فقد بينت دراسات التهجين أن حوالي 3/1 المجموع الجيني genome يجرى استنساخه بشكل نشط وهذا أكثر مما يتم في أي عضو آخر في الجسم. تحتوي النواة نويةً أو اثنتين يرتبط بهما أجسام داكنة أحدها هو جسم بار Barr body الذي يمثل الكروماتين الخاص بكروموسم x في الأنثى.

ووجد في جسم الخلية رايبوسومات حرة ورايبوسومات متجمعة - polyribsomes كما توجد شبكة إندوبلازمية خشنة RER ذات ترتيب منظم، مما دعا إلى تسميتها في البداية أجسام نسل Nissl bodies. تقوم هذه التراكيب جميعا بصناعة البروتينات إما للاستخدام داخل الخلية أو للتصدير خارجها.



الشكل 7-3: تركيب الخلية العصبية: أ) صورة بالمجهر الإلكتروني مكبرة ؛ ب) رسم توضيحي.

جدير بالذكر أن هذه البروتينات يمكن أن تستخدم لتشكيل وصلات جديدة بين الخلايا (براعم تشابكية) لتجديد المحاور المقطوعة. كما يمكن أن تكون ذات دور في عملية الذاكرة memory.

كما توجد شبكة إندوبلازمية ناعمة تقوم بخزن أيونات كالسيوم لجعل تركيزه الحر في السيتوبلازم أقل من 0.1 ميكرومول حيث وجد أن ارتفاع تركيزه لفترة طويلة يؤدي إلى موت الخلايا. كما يوجد جهاز جولجي يقوم بوظيفته المعروفة في باقي الخلايا إذ يخزن المواد المفرزة (كما يضيف لها السكريات) في حويصلات، حيث تتحرر بعد ذلك إلى السيتوبلازم ثم تنقل بالتدفق المحوري axonal transport بسرعة بطيئة قد لا تزيد عن 1 ملم/يوم.

للخلية العصبية هيكل خلوي cytoskeleton مؤلف من 1) خيوط دقيقة microfilaments قوامها بروتين أكتين actin مماثلة لتلك الموجودة في العضلات وتمتد حتى في الزوائد الشجرية، 2) ليفات أو خيوط عصبية neurofibrils (neurofilaments) قطرها حوالي 10 نانومترات، مما يجعلها شبيهة بالخيوط المتوسطة الموجودة في خلايا أخرى غير أنها تختلف عنها في أنها مكونة من بروتينين آخرين أوزانهما الجزيئية 140kd. 220kd (بالإضافة للبروتين الأساسي المكون لمحور الخيط المتوسط الذي وزنه 70kd) يعتقد بأنهما يشكلان أذرعاً جانبية تسهل التفاعل مع الأنيبيبات الدقيقة. تعطي الخيوط العصبية الخلية بعض الصلابة ولذا فإن تراكيب الخلية التي تمتاز بالمرونة والديناميكية كالقمم النامية للمحاور والزوائد الشجرية تخلو منها، 3) أنيبيبات دقيقة يصل قطرها 23 نانومتراً وهي مؤلفة من تيوبيولين يرتبط به بروتينات مساعدة أخرى يختلف تركيبها بين الأنيبيبات الموجودة في المحور وتلك الموجودة في الزوائد ويعتقد بأن لها دورا في تقرير فيما إذا كانت المادة المنقولة نقلاً سريعاً بواسطة الأنيبيبات ستذهب إلى الزوائد أم إلى المحور ونهاياته.

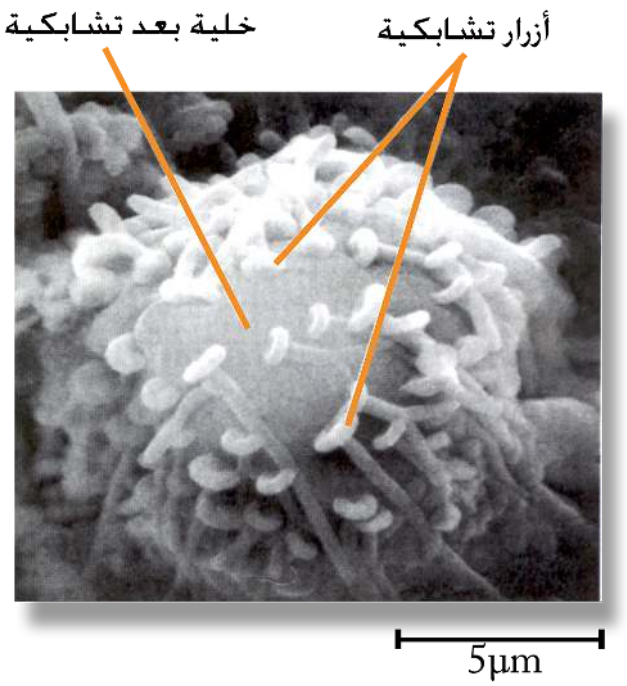
تحوي الخلية العصبية ميتوكوندريا mitochondria تتركز بشكل رئيسي في النهايات الطرفية غير أنها توجد في جسم الخلية وزوائدها وتقوم بالوظيفة المعروفة لميتوكوندريا من تزويد للخلية بالطاقة (ATP) التي تمكنها من القيام بعملياتها المختلفة. ويستهلك ATP هنا في عمليات بناء النواقل العصبية وفي تعبئتها داخل الحويصلات وفي تحطيمها. كما تزود ميتوكوندريا الخلية بالمواد الحليلة substrates لبناء بعض النواقل العصبية كما هو الحال في حامض جلوتاميك، وتقوم بعض أنزيمات الغشاء الخارجي لميتوكوندريا بعمليات تحطيم بعض النواقل العصبية.

أما الزوائد الشجرية dendrites فهي مجموعات من نموات بالغة التفرع تخرج من جسم الخلية، تبدأ سميكة عند خروجها من جسم الخلية وتستدق عند النهاية وتحاط جميعها بغشاء الخلية البلازمي. يبلغ متوسط عدد الزوائد الشجرية في العصبون حوالي(10.000) ولذا فهي تشكل ما يقارب 90 % من مساحة سطح معظم العصبونات وهكذا فإن الزوائد تزيد مساحة سطح الخلية بشكل كبير لكي تجعل منها نقاط اتصال متخصصة فعالة في استقبال الإشارات من العصبونات الأخرى.

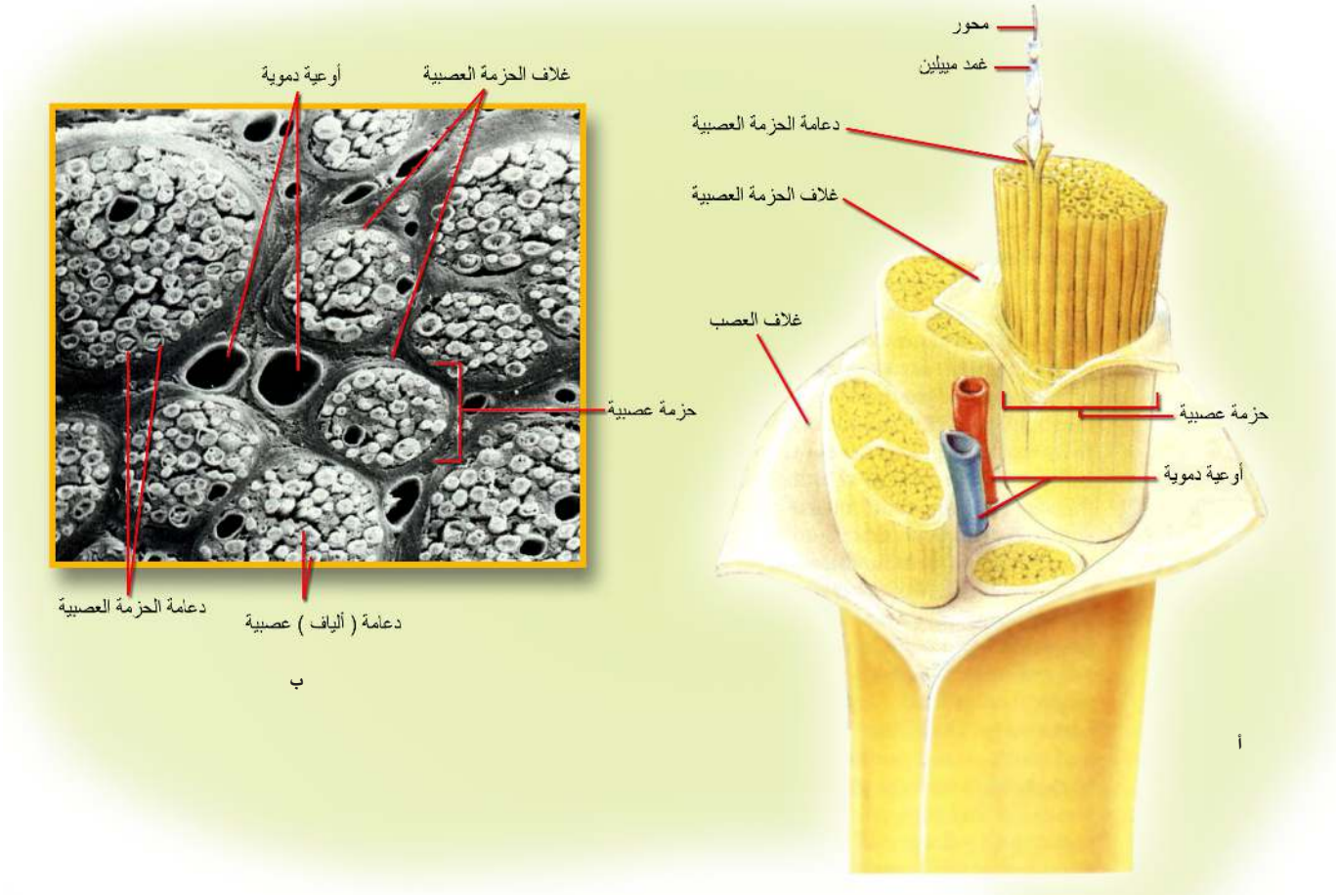
كما يخرج من جسم الخلية زائدة أخرى هي المحور axon الذي قد يكون قصيراً في الدماغ (حوالي 1ملم) وقد يكون أكثر من متر طولاً عندما يصل بين الحبل الشوكي وأخمص القدم. تكون نقطة اتصال المحور بجسم الخلية عادة مخروطية وتدعى قطعة أولية initial segment أو هضبة المحور axon hillock التي تعتبر مهمة وظيفياً إذ أنها المكان الذي تتولد فيه السيالات العصبية وتنتشر منه عبر المحور إلى خلايا أخرى. ولعل السبب في ذلك يعود إلى أن الغشاء البلازمي لهذه القطعة هو الاوطأ عتبةً threshold بين نقاط الغشاء الأخرى (أنظر لاحقاً).

يحاط المحور بغشاء بلازمي يوجد بداخله سيتوبلازم يدعى axoplasm تنقل عبره المواد بالاتجاهين بهدي من الأنيبيبات والخيوط العصبية. يتفرع المحور كثيرا معطيا أفرعاً مطابقةً وظيفيا collaterals وينتقل السيال العصبي المتولد في القطعة الأولية عبر هذه الأفرع جميعاً وله فيها الخصائص نفسها. يطلق على المحور أو فروعه أحياناً لفظ ليف عصبي nerve fiber ولا يصح تسميته عصباً nerve حيث أن العصب هو عدة حزم من الألياف العصبية. وقد يحاط المحور في الجهاز العصبي المركزي أو الطرفي بغمد ميلين myelin sheath الذي يعطي التراكيب العصبية لونها الأبيض، حيث تعرف الألياف العصبية في هذه الحالة بأنها ميلينة myelinated (أو مغمدة - medulla ed) وقد لا تحاط بميلين وتعرف بأنها لاميلينة unmyelinated (أو غير مغمدة unmedullated) وقد سبقت الإشارة إلى الاختلاف في نوع الخلايا المكونة لغمد ميلين في كل من الجهاز المركزي والطرفي كما سبقت الإشارة إلى دور ميلين في إرشاد عملية تجديد الألياف المقطوعة وفي عزل المحور ومنع فقد التيارات الكهربائية، ونود أن نضيف هنا وظيفة أخرى لهذا الميلين إذ أنه يساعد في نقل السيال العصبي بسرعة أكبر بكثير مما لو نقل في أعصاب لاميلينية لها القطر نفسه.

ينتهي المحور وفروعه بعديد من خيوط دقيقة ينتهي كل منها بتركيب قرصي أو منتفخ قليلاً يدعى زر نهائي terminal button، (شكل 7-4) وتشكل هذه الأزرار نقاط اتصال أو تشابك بين عصبون وآخر أو بين عصبون وعضلة أو عصبون وغدة. يصل عدد الأزرار النهائية التي تلتقي عند عصبون واحد في الدماغ حوالي 1000 زر نهائي. يحاط الزر النهائي بغشاء بلازمي هو استمرار للغشاء البلازمي للخلية ويحوي بداخله سيتوبلازم به العديد من حويصلات تشابكية synaptic vesicles تخزن بداخلها النواقل العصبية التي تنقل الاستجابة من خلية لأخرى.



الشكل 7-4: صورة بالمجهر الإلكتروني الماسح مكبرة 400 مرة للأزرار النهائية لخلايا قبل تشابكية تصنع تشابكات مع خلية بعد تشابكية (من المرجع 28).



الشكل 7-5: تركيب العصب كما يبدو في أ) رسم تخطيطي ؛ ب) صورة بالمجهر الإلكتروني (400 مرة) (من المرجع 28).

تركيب العصب :

تترتب المحاور (الألياف العصبية) للعصبونات في حزم عديدة تدعى أعصاب nerves إذا ما وجدت خارج الجهاز المركزي، وفي مجار عصبية tracts إذا ما وجدت داخل الجهاز المركزي. يتركب العصب (شكل 7 - 5) من عديد من الألياف العصبية (المحاور) الميلينية واللاميلينية، يلتف كل منها بنسيج ضام يدعى دعامة الحزمة العصبية endoneurium وتترتب الألياف في حزم bundles يحاط كل منها بنسيج ضام يدعى غلاف الحزمة العصبية - per neurium وتحاط جميع الحزم بغلاف يدعى غلاف العصب epineurium وقد يحوي العصب أوعية دموية تقع بين الحزم، كما يحوي خلايا دهنية.

آليات النقل عبر العصبون

يحتاج العصبون لنقل كثير من المواد، فمن جانب تنتقل كثير من البروتينات التركيبية مثل أكتين والخيوط العصبية والأنيبيبات الدقيقة والعضيات والحويصلات والبروتينات السكرية لتساهم في بناء أغشية جديدة وأزرار نهائية جديدة، ولتجدد بعض المحاور التالفة مما يعطي الخلية العصبية قدرة على الاتصال بالعصبونات والتراكيب الأخرى. يعرف هذا النقل الذي تنقل به المواد بعيداً عن جسم الخلية ويتجه نحو الزوائد الشجرية أو عبر المحور نحو النهايات الطرفية نقل بالاتجاه الأمامي anterograde transport. من جانب آخر، فإن بعض المواد تنتقل ابتداء من النهايات الطرفية وتتجه نحو جسم الخلية ويدعى ذلك نقل بالاتجاه الخلفي (الرجعي) retrograde transport ومثاله نقل عوامل النمو العصبية neuronal growth factors (NGF) التي تضمن استمرار بقاء الوصلات التشابكية لخلية معينة قائمة حيث وجد أنها تنشط بناء البروتينات في جسم الخلية، ونقل كثير من السموم مثل سموم تيتانوس وفيروس هربس herpes virus وفيروس شلل الأطفال. يساهم في النقل الأمامي بروتين مرتبط بالأنيبيبات يدعى kinesin بينما يساهم في النقل الرجعي بروتين آخر مرتبط بالأنيبيبات يدعى tubulin.

أما معدل النقل في المحور فإنه يمكن أن يكون بطيئاً ويدعى نقل محوري بطيء slow axonal transport إذ تنتقل المواد عبر المحور بمعدل 1 - 2 ملم/يوم كما في نقل البروتينات التركيبية والخيوط العصبية والأنيبيبات الدقيقة، كما يمكن أن يتم بسرعة ويدعى نقل محوري سريع - fast axonal tran port إذ يتم بمعدل 300 - 400 ملم/يوم وتنتقل بهذه الطريقة العضيات الخلوية والحويصلات وبروتينات الأغشية السكرية، ويتميز هذا النوع الأخير بحاجته إلى عمليات الأكسدة الأيضية أي إلى جلوكوز و ATP، وإلى كالسيوم. جدير بالذكر أن النقل في الزوائد الشجرية يختلف عنه في المحور في أنه أمامي في الغالب وبطئ (0.4 ملم/يوم)، وهو يحتاج إلى ATP وتنقل بواسطته الرايبوسومات و RNA مما يشير إلى دور الزوائد في بناء البروتين.

النمو العصبي والتجديد

إن ما يدهش الباحث في الجهاز العصبي هو تماثل الشبكات العصبية بزوائدها المختلفة في الجهاز العصبي في بني البشر جميعا، إذ تعتمد هذه الشبكات على نمو محاور من عصبونات محددة باتجاه أهداف محددة. أثناء

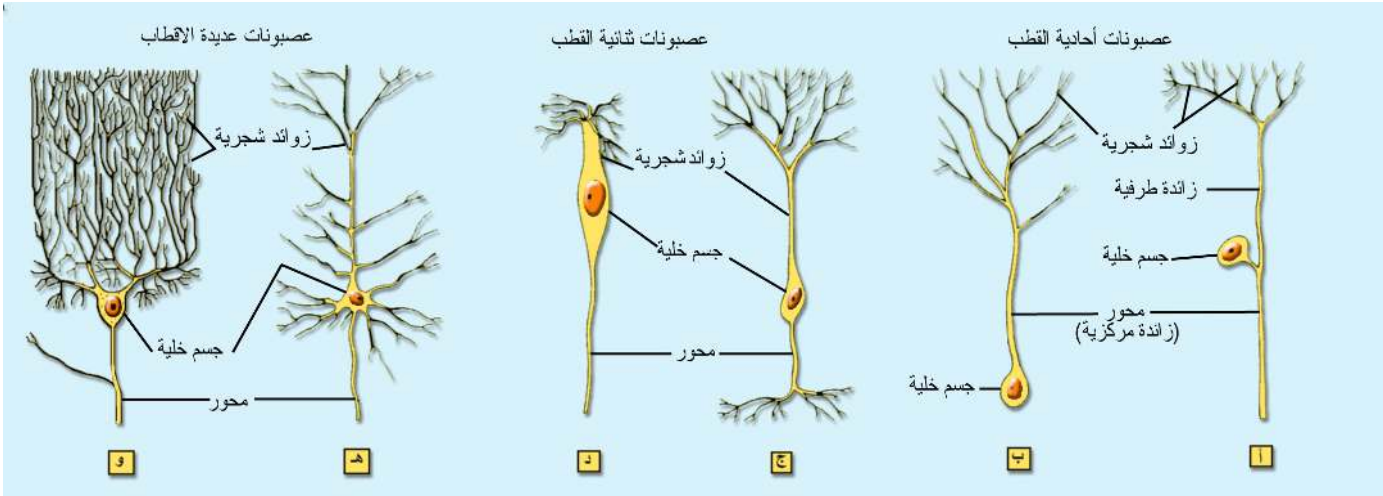
التطور الجنيني تنقسم خلايا تدعى مولدة العصبونات neuroblasts انقسامات عديدة لتصبح كل واحدة عصبونا يهاجر باتجاه موقعه النهائي ويبدأ بتطوير توجيه مكاني خاص به. تتم الخطوة الأخيرة بأن تتضخم مناطق طرفية منه، تدعى مخروط النمو growth cone، وتمتد على هيئة قمم نامية يفترض فيها أن تجد الطريق الصحيح الذي ستسلكه باتجاه هدفها النهائي. يتم توجيه مخاريط النمو باتجاه أهدافها وذلك بأن تستعين بسطوح الخلايا الأخرى، وبشكل خاص خلايا الدبق، وبهدي من بروتينات سكرية مفرزة تدعى جزيئات التصاق الخلايا cell adhesion molecules (CAM's) التي تشكل علامات على أغشية العصبونات والخلايا الجنينية الأخرى، كما يساعد عامل النمو العصبي NGF الذي تفرزه خلايا الدبق في السائل خارج الخلايا المحيط بمخروط النمو على توجيه نمو هذا المخروط. يتم نمو المخروط أو تراجعه إذا اتخذ الطريق الخاطئ بمعدل 6 - 10 ميكرومتر/ دقيقة. ما أن يصل المخروط إلى هدفه النهائي حتى يتشكل التشابك العصبي synapse، الذي يجب أن يقوم ببعض النشاط قبل أن يصل إلى النضج النهائي. تؤثر العقاقير، كالكحول، والإشعاعات والفيروسات على النمو العصبي خلال هذه الفترة مما قد يسبب ضرراً دائماً للجهاز العصبي للجنين. وعلى الرغم من أن الشكل النهائي للعصبون في الجهاز العصبي الناضج لا يتغير بشكل كبير فإن تكوين تشابكات عصبية جديدة وإزالتها، وهي عملية بدأت مبكرة أثناء النمو الجنيني، تستمر خلال الحياة كجزء من النمو الطبيعي والتعلم والتقدم في العمر.

يكتمل انقسام الخلايا مولدة العصبونات قبل الولادة حيث لا تتكون خلايا جديدة بعد ذلك لتحل محل الخلايا التي تموت. لكن مع ذلك، فإن العصبونات التي تتحطم لسبب أو لآخر يمكن أن تصلح نفسها وتستعيد وظيفتها شريطة أن تكون الإصابة خارج الجهاز المركزي (أي في الجهاز الطرفي) وأن لا تؤثر الإصابة على جسم الخلية. يتم تجديد الخلايا المصابة بأن يتحلل جزء المحور الواقع بعد نقطة الإصابة أو القطع ويقوم الجزء المتبقي (المتصل بجسم الخلية) بتكوين مخروط نمو يمتد داخل أنبوب تجديد regeneration tube يتكون من خلايا شوان، ليصل في النهاية إلى العضو المتأثر وبمعدل يصل إلى 1 ملم/ يوم. أما الإصابة داخل الجهاز المركزي فإنها تكون مصحوبة بمحاولات نمو ولكن لم يثبت بعد أن تجديداً ذا بال يحدث، كما لم يثبت أن الأجزاء المتجددة تقوم بوظائفها. وقد أثبتت الدراسات الحديثة أن عصبونات الجهاز المركزي ربما تكون تحت تأثير عامل مثبط للنمو تفرزه خلايا الدبق قليلة التفرعات، إذ أنه عند عزل العصبونات لوحدها في مزرعة نسيجية وجد أنها قادرة على النمو وتكوين الزوائد الشجرية. من جانب آخر، فإن تجديد عصبونات الجهاز المركزي قد يُعاق لعدم وجود أنبوب تجديد حيث أن غمد ميلين مؤلف هنا من خلايا دبق عديدة الزوائد وهذه لا تشكل مجرى واحد باتجاه العضو المتأثر، كما تشكل الندبة الدبقية التي تكونها الخلايا النجمية إثر انقطاع أحد المحاور عائقاً إضافياً يمنع عملية التجديد في الجهاز المركزي.

تصنيف الخلايا العصبية

تصنف العصبونات في الجسم حسب تركيبها ووظيفتها. يعتمد التصنيف حسب التركيب على عدد الزوائد الخارجة من جسم الخلية، فالخلايا عديدة الأقطاب multipolar neurons لها محور واحد وعديد من الزوائد الشجرية القصيرة (شكل 7 - 6) وهذه تشكل معظم العصبونات في الدماغ والحبل الشوكي. والخلايا ثنائية الأقطاب bipolar لها محور واحد وزائدة شجرية واحدة وهي توجد في شبكية العين وفي الأذن الداخلية وفي الطلائية الشمية. أما الخلايا أحادية القطب unipolar فلها زائدة واحدة تخرج من جسم الخلية وتنقسم إلى فرع مركزي يعمل كمحور وفرع طرفي يعمل كزوائد شجرية. عند تكونها في الجنين تكون هذه الخلايا في بداية الأمر خلايا ثنائية القطب غير أن المحور والزائدة الشجرية يلتحمان معا لاحقا ليشكلا زائدة واحدة. توجد هذه الخلايا في العقد العصبية الموجودة على الجذر الظهري للأعصاب الشوكية وفي عقد الأعصاب القحفية وهي تقوم بوظيفة حسية.

أما التصنيف حسب الوظيفة فيعتمد على الإتجاه الذي تنقل به السيالات العصبية. فالعصبونات الحسية أو الواردة sensory (afferent) تنقل السيالات من المستقبلات في الجلد وأعضاء الإحساس والعضلات والمفاصل والأحشاء إلى الحبل الشوكي والدماغ، ومن الأجزاء الدنيا للجهاز المركزي إلى الأجزاء العليا، وهذه الخلايا تكون عادة أحادية القطب. والعصبونات المحركة أو الصادرة motor (efferent) تنقل السيالات من الدماغ والحبل الشوكي إلى الأعضاء المتأثرة كالعضلات والغدد، ومن الأجزاء العليا في الجهاز المركزي إلى الأجزاء الدنيا. أما العصبونات البينية أو الرابطة interneurons (connecting, association) فتنقل السيالات من العصبونات الحسية إلى العصبونات الحركية، وهذه توجد في الحبل الشوكي والدماغ ومثالها الخلايا الهرمية pyramidal في قشرة المخ وخلايا بيركنجي



الشكل 7-6: تصنيف العصبونات حسب أشكالها: أ) خلية في عقدة الجذر الظهري، ب) عصبون في اللافقريات، ج) خلية في الشبكية، د) خلية شمية، هـ) خلية هرمية في المخ، و) خلية بيركنجي في المخيخ.

Purkinje في قشرة المخيخ، وتشكل هذه العصبونات البينية 90 % - 99 % من مجموع العصبونات في الجسم.

فيزيولوجيا العصبونات

كما تقوم خلايا الغدد بالإفراز، تقوم العصبونات بإنشاء السيالات العصبية nerve impulses استجابة للمؤثرات المختلفة القادمة من البيئة الخارجية أو البيئة الداخلية للجسم، وبنقل هذه السيالات إلى عصبونات أخرى أو إلى العضلات والغدد. كيف تقوم العصبونات بإنشاء السيالات العصبية؟ وكيف تقوم بنقلها إلى تراكيب أخرى؟ للإجابة على هذه الأسئلة لا بد لنا من فهم الحالة الكهربائية للخلية، وبالتحديد لغشاء الخلية، أثناء الراحة resting، أي عندما لا تقوم بنقل سيالات عصبية.

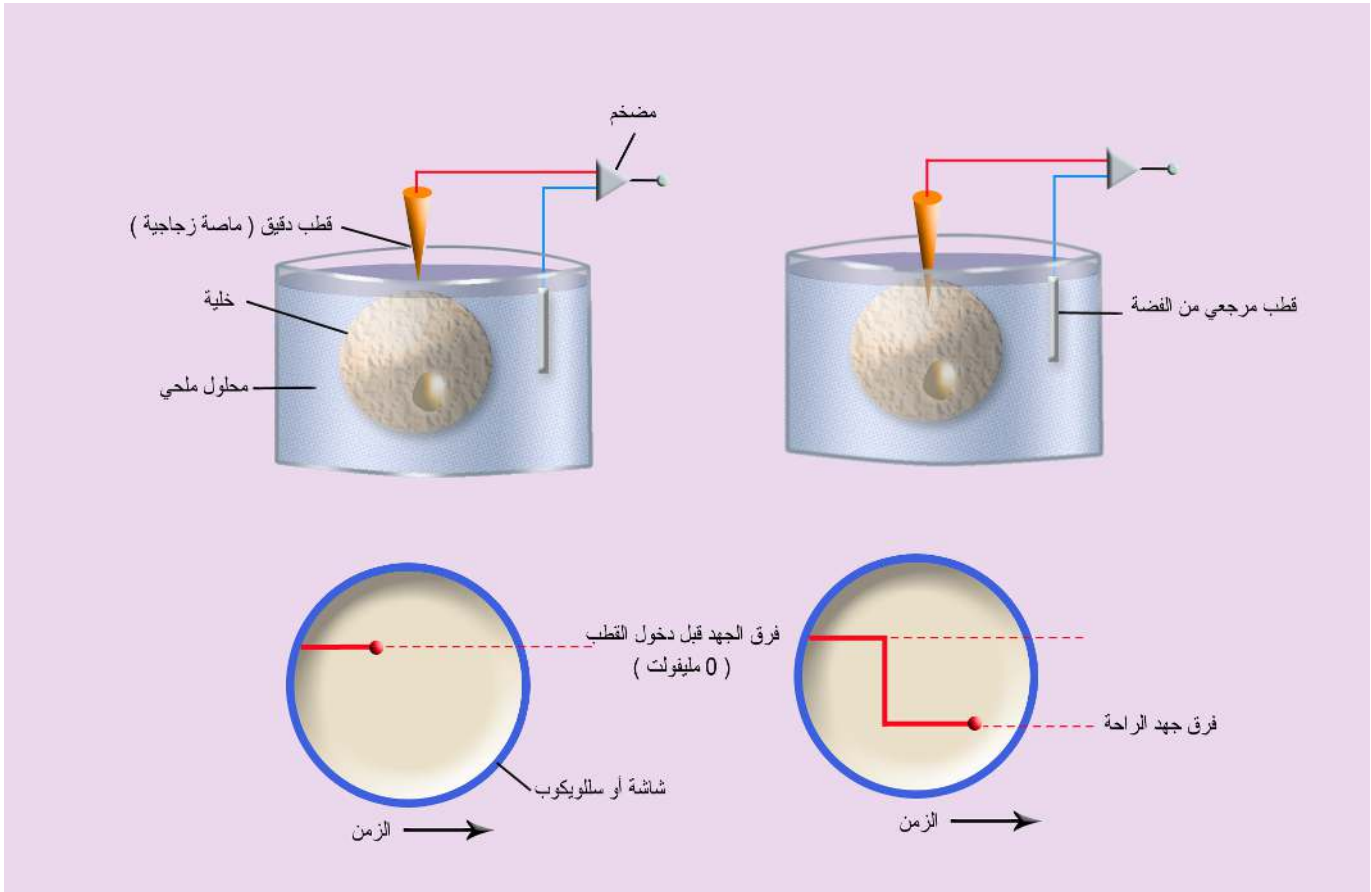
الكمون الغشائي أو فرق جهد الراحة
Membrane potential (Resting potential)

لقد بين نموذج الفسيفساء السائل أن غشاء الخلية يتكون في هيكله الأساسي من طبقتين من الدهون المفسفرة التي تملك القليل من المجموعات الوظيفية المشحونة charged كما أن هذه الدهون لا تسمح بمرور الشحنات الكهربائية خلالها ولذا فإنها تشكل مقاومة resistance (R) لمرور الأيونات أو التيار الكهربائي. كما بين النموذج أن هناك بروتينات عديدة يخترق بعضها طبقتي الدهون وأن بعض هذه البروتينيات يمكن أن يشكل قنوات لمرور الأيونات أو لمرور التيار current (I) . هكذا يبدو لنا أن غشاء العصبون يشكل عازلاً ومقاومة لمرور التيار ويفصل بين سائلين هما السائل داخل الخلايا المحتوى على كثير من أيونات بوتاسيوم وأيونات الجزيئات العضوية كالبروتينات، والسائل خارج الخلايا المحتوى على عديد من أيونات صوديوم وكلور. فإذا كانت الشحنات الموجودة على جانبي الغشاء غير متماثلة فإنه يصبح لها القدرة potential على إنجاز شغل إذا سمح لها بالتدفق نحو بعضها البعض. تدعى هذه القدرة بالجهد الكهربائي electrical potential كما يمكن أن تدعى فرق الجهد potential difference نظراً لاعتمادها على الفرق في تركيز الشحنات بين الجانبين، وغالباً ما يستخدم علماء الفيزيولوجيا تعبير جُهد potential (V; E) لوحده للإشارة لفرق الجهد بين جانبي الغشاء وتستخدم وحدة فولت (Volt) *للإشارة إليه ولكن نظراً لأن فرق الجهد في معظم الأنظمة البيولوجية صغير جدا فإن الدارج استخدام وحدة ميليفولت (mV) millivolt .

يحكم قانون أوم العلاقة بين التيار (I) وفرق الجهد (E) والمقاومة (R) في الأنظمة البيولوجية كما هو الحال في الدوائر الكهربائية حيث

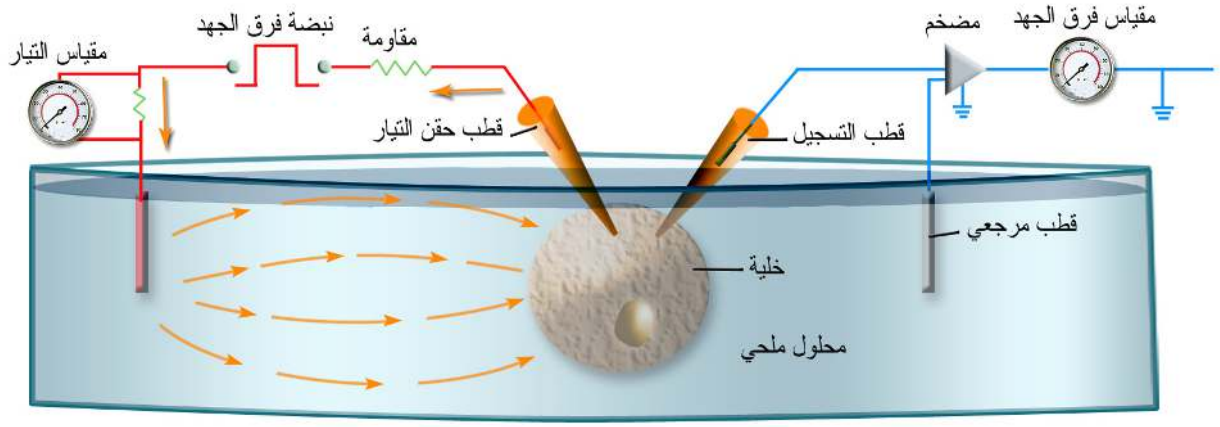
$$I = E/R$$

لقد وجد الباحثون أن جميع الخلايا الحية لها فرق جهد أثناء الراحة يدعى فرق جهد الراحة (E_r) resting potential أو الكمون الغشائي (E_m) membrane potential . وقد جرى قياس فرق جهد الغشاء هذا باستخدام مقياس فرق جهد حساس voltmeter. يتم القياس بوضع قطب موصل في السائل خارج الخلايا وآخر في السائل داخل الخلية (أي يخترق غشاء الخلية)، ويُضَخم فرق الجهد بينهما بواسطة مضخم حيث يعرض على شاشة جهاز أوسللوسكوب (شكل 7 - 7). من الرواد في قياس الكمون الغشائي



الشكل 7-7: كيفية قياس الكمون الغشائي لخلية موضوعة في محلول ملحي: قبل دخول الماصة الزجاجية داخل الخلية (إلى اليسار)، وبعد دخولها (إلى اليمين). الرسم السفلي يبين قيمة فرق الجهد في الحالتين.

* 1 فولت = 1000 ميليفولت.



الشكل 7-8: رسم يبين كيفية تدفق التيار نحو الداخل عند جعل الماصة سالبة .

الباحثان C.Ling و R. Gerard حيث استخدما عام 1949 ماصة زجاجية صغيرة ذات قمة مدببة يمكن أن تدخل داخل الخلية دون إحداث ضرر كبير لها، وتعبأ الماصة بسائل موصل (3M KC1) ويوضع فيها من جهتها الواسعة سلك من الفضة يوصل بسلك آخر إلى قطب المضخم. أما القطب الآخر فقد كان سلكاً آخر من الفضة موضوع في السائل خارج الخلية وموصول إلى القطب الآخر للمضخم.

عندما تُغمر الخلية بمحلول ملحي فيزيولوجي ويوضع القطبان في هذا المحلول فإن مقياس فرق الجهد (أوسللوسكوب) سيشير إلى الصفر حيث أن السائل الموصل بين القطبين هو المحلول الملحي الذي تتوزع فيه الشحنات بالتساوي ولذا لا يوجد فرق في الجهد بين نقاطه المختلفة (شكل 7 - 7). عندما تدخل قمة الماصة الزجاجية داخل الخلية فإن انحرافا نحو الأسفل في شعاع الإلكترونات الخاص بالأوسللوسكوب يظهر على الشاشة معلناً أن الماصة الزجاجية قد اخترقت الغشاء وأن فرق الجهد عبر الغشاء هو بمقدار الإنحراف الظاهر على شاشة الجهاز حيث يمكن تقديره بشكل دقيق إذ تجرى معايرة الجهاز سلفا لمعرفة قيمة الانحراف.

يعتمد مقدار جهد الراحة (E_m ، E_r) على نوع الخلية التي يجري فحصها وهوعادةً يتراوح في الخلايا الحية بين – 50 وحتى - 100 مليفولت فهو في خلايا الدم الحمراء - 9 وفي العصبونات بين - 40 وحتى - 75 وفي العضلات الملساء. - 55 وفي العضلات المخططة - 80 وفي العضلات القلبية - 90 مليفولت وقد جرى اعتماد فرق جهد العصبون بأنه - 70 ملليفولتاً. أما الإشارة السالبة التي تسبق هذه الأرقام فتشير إلى زيادة الشحنات السالبة داخل الخلية مقارنة بخارجها.

يمكن دراسة الخصائص الكهربائية لغشاء الخلية وفهم التغيرات التي تحدث عبر هذا الغشاء بإضافة ماصة زجاجية دقيقة إلى الجهاز السابق (شكل 7-8) حيث تدخل الماصة داخل الخلية ويُحقن بواسطتها نبضة من تيار كهربائي لكي يُحدث اضطراباً في فرق جهد الغشاء حيث يلاحظ الباحث سلوك الخلية إزاء هذا التنبيه أو الاضطراب. إذ يمكن جعل التيار يتدفق نحو الداخل أي نحو السيتوبلازم أو جعله يتدفق نحو الخارج أي خارجاً من السيتوبلازم اعتماداً على اتجاه التيار الكهربائي المحقون بواسطة الماصة. من المتعارف عليه أن تدفق التيار الأيوني يتم من منطقة موجبة نسبياً إلى منطقة سالبة نسبياً وأن ذلك يكون مصحوبا بهجرة الشحنات (الأيونات) الموجبة بنفس هذا الاتجاه. بناءً عليه فإنه عند جعل الماصة موجبة فإنها سترسل تياراً مباشراً نحو السيتوبلازم وهذا يسبب تدفق التيار نحو الخارج outward current عبر غشاء الخلية، كما أنه عند جعل الماصة سالبة فإن شحنات موجبة ستسحب من الخلية مما يسمح بدخول تيار من السائل المحيط إلى السيتوبلازم ويسبب تدفق تيار نحو الداخل inward current .

الأساس الأيوني لفرق جهد الراحة
Ionic basis of membrane potential

عند قولنا أن فرق جهد الراحة للعصبون هو – 70 مليفولت فإن هذا يعني وجود زيادة في الشحنات السالبة داخل الخلية وزيادة في الشحنات الموجبة خارج الخلية. تكون الشحنات المختلفة هذه منجذبة نحو بعضها البعض على جانبي الغشاء المؤلف من الدهون العازلة كهربائيا وبذا فإن الغشاء يعمل كمكثف (Ca capacitor). في الغالب تتراكم الشحنات الموجبة والسالبة على جانبي الغشاء بينما يبقى معظم السائل داخل الخلية ومعظم السائل خارج الخلية متعادلاً كهربائياً. ويمكن معرفة الأساس الأيوني لفرق جهد الراحة اعتماداً على عاملين هما الفرق في تركيز الأيونات بين داخل الخلية وخارجها والفرق في نفاذية غشاء الخلية للأيونات المختلفة.

الفرق في تركيز الأيونات بين داخل الخلية وخارجها

يمثل الجدول (7 - 1) توزيع الأيونات الرئيسية عبر غشاء خلية عصبية

الجدول (7 – 1) توزيع الأيونات الرئيسية عبر غشاء خلية عصبية حركية نخاعية في الثدييات

الأيون	التركيز (مليمول / لتر ماء)		جهد التوازن (مليفولت)
	داخل الخلية	خارج الخلية	
Na^+	15	150	60+
K^+	150	5.5	90-
Cl^-	9	125	70-

حركية نخاعية في الثدييات.

إن الجدول (7 - 1) لا يعني أن هذه هي الأيونات الوحيدة في العصبون إذ أنها تحتوي على Ca^{2+}، Mg^{+2}، H^+، HCO_3^-، HPO_4^{2-}، SO_4^{2-} وأحماض أمينية وبروتينات ولكن تركيز هذه الأيونات يقل بكثير عن تركيز الأيونات الثلاث الرئيسية المبينة في الجدول بحيث يصبح تأثيرها على فرق جهد الغشاء قليلا.

إن المتتبع للجدول يلاحظ أن تركيز Na^+ خارج الخلية أعلى بحوالي 10 مرات منه داخلها وهذا يعني أنه حسب قوانين الانتشار يجب أن يتوزع صوديوم هذا بالتساوي خارج وداخل الغشاء إذا ما كان الغشاء منفذاً له. بعبارة أخرى، إن وجود فرق تركيز كيميائي chemical gradient لصوديوم يدفع

بأيونات صوديوم الموجبة لتعبر الغشاء (أي يتدفق تيار صوديوم I_{Na}) وهذا يجعل داخل الغشاء أقل سالبية مما كان عليه. بصورة مماثلة، فإنه يوجد فرق تركيز كيميائي لبوتاسيوم يؤدي إلى حدوث تيار بوتاسيوم I_k يتدفق نحو الخارج مما يجعل داخل الخلية أكثر سالبية. وحيث أن فرق التركيز لبوتاسيوم أكبر منه لصوديوم (حوالي 30 مرة مقابل 10 مرات) لذا فإن من المتوقع أن يؤدي الفرق في التركيز الكيميائي هذا إلى دفع عدد أكبر من أيونات بوتاسيوم نحو الخارج مقابل عدد أقل من أيونات صوديوم نحو الداخل. ماذا سيكون أثر ذلك على فرق جهد غشاء الخلية؟ إن أخذ هذا العامل لوحده* بعين الاعتبار يؤدي إلى جعل داخل الخلية سالباً، وهكذا فلو بدأنا بعصبون وكان فرق جهده بشكل افتراضي صفراً فإنه بمرور الوقت نتوقع أن يصبح داخله سالباً بسبب خروج عدد أكبر من أيونات بوتاسيوم الموجبة نحو الخارج مقارناً بعدد أيونات صوديوم الداخلة. يعرف نفاذ أيونات بوتاسيوم وصوديوم بسبب فرق التركيز بأنه نفاذ عبر قنوات بوتاسيوم وصوديوم السلبية passive Na^+ and K^+ channels كما يعرف التيار الناتج عن مرورهما بأنه تيار تسربي leak current .

فرق جهد التوازن للأيونات Ions Equilibrium Potential

دعنا نتتبع ماذا يحدث لو استمرت K^+ بالنفاذ عبر قنواتها السلبية نحو الخارج. إن أول أثر مباشر سيكون جعل داخل الخلية سالباً، وحيث أن الشحنات المختلفة تتجاذب لذا فإن داخل الخلية السالب سيبدأ بجذب أيونات موجبة من الخارج وأقرب الأيونات الموجبة هي أيونات بوتاسيوم التي هي في طريقها للخروج من الخلية ولذا فإنها ستسحب إلى الداخل بفعل القوة الكهربائية المتولدة عن خروج أيونات سابقة، وهكذا فكلما عبرت أيونات بوتاسيوم نحو الخارج كلما أصبح الداخل سالباً أكثر وأصبحت القوة الكهربائية التي تحاول إعادة بوتاسيوم للداخل أكبر. وهنا يبدو أيون بوتاسيوم تحت تأثير قوتين: الأولى تعتمد على الفرق في تركيزه chemical gradient بين الداخل والخارج وتحاول دفع بوتاسيوم للخارج والثانية تعتمد على الفرق الكهربائي بين داخل الخلية وخارجها electrical gradient وتحاول سحبه إلى الداخل. ولو استمر هذا الوضع فإن معدل خروج الأيونات سيصبح مساويا لمعدل دخولها ويقال في هذه الحالة إننا وصلنا إلى فرق جهد التوازن لأيون بوتاسيوم K^+ equilibrium potential (E_k)، وهو فرق الجهد على جانبي غشاء الخلية الذي تتساوى فيه القوتان الكيميائية والكهربائية المؤثرتان على أيون معين مثل بوتاسيوم. جهد التوازن هذا هو خاصية من خصائص الأيون المعين فهو لبوتاسيوم 90mV - ولصوديوم 60 + ولكلور 70mV - ولكالسيوم 120mV+ وتشير الإشارة السالبة إلى أن القوتين المؤثرتين على الأيون المعين في بداية الأمر تعملان باتجاهين متعاكسين كما تشير الإشارة الموجبة إلى أنهما تعملان بنفس الإتجاه. يمكن حساب جهد التوازن لأيون معين بمعادلة نيرنست Nernst equation كما يأتي:

$$E_{(ion)} = RT/ZF \times Log_{10}([ion]_o / [ion]_i)$$

حيث R هي ثابت الغاز ومقداره 8.312 جول/مول ؛ T هي درجة الحرارة المطلقة (أي 273 + درجة الحرارة التي تُجرى عليها التجربة)؛ Z هي تكافؤ العنصر مع الأخذ بعين الاعتبار إشارته إن كان سالباً أم موجباً؛ F هي ثابت فارادي ومقدارها 96.500 كولوم/مول شحنة؛ $[ion]_o/[ion]_i$ هي نسبة تركيز الأيون في الخارج إلى تركيزه في داخل الخلية. وحيث أن معظم حدود معادلة نيرنست ثابتة عند درجة حرارة معينة فإنه يمكن تبسيط المعادلة لتصبح عند درجة حرارة 18^oC لأيون موجب الشحنة أحادي التكافؤ مثل بوتاسيوم كالآتي :

$$E_k = 58 \times \log_{10}([K^+]_o / [K^+]_i)$$

وحيث أن نسبة تركيز بوتاسيوم في الخارج إلى تركيزه في الداخل هي 5/150 = 0.033 فإن E_k = -86mV . بتطبيق هذه الصورة المبسطة للمعادلة على أيونات أخرى فإن ECl = -60mV ، E_{Na} = +58 mV

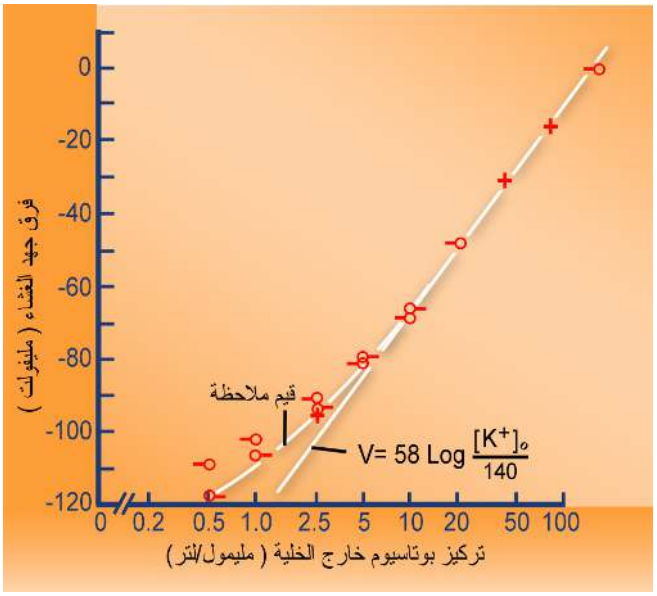
بمقارنة القيم الثلاث السابقة بفرق جهد غشاء الخلية أثناء الراحة E_m الذي يساوي حوالي 70mV- نجد أنه اقرب إلى E_K و E_{Cl}. أي أن هناك احتمال أكبر لأن يؤثر بوتاسيوم أو كلور ليعطي فرق جهد الراحة وأن تأثير صوديوم هو قليل جداً. ويمكن بسهولة استثناء كلور من أن يكون له أثر في تقرير E_m ليبقى الدور الأكبر لبوتاسيوم. فكلور موجود بتركيز عالٍ خارج الخلية بسبب مناوئة القوة الكهربائية السالبة داخل الخلية له كونه أيون سالب، ودخوله إلى الداخل يمكن أن يجعل داخل الخلية سالباً وبذا يبدو للوهلة الأولى أن له مشاركة في فرق جهد الراحة . لكن ونظراً لعدم وجود نقل نشط لكلور من الداخل إلى الخارج كما هو الحال لبوتاسيوم فإن هذا يَستبعد أن يكون له مثل هذه المشاركة، والواقع أن كلور يتوزع بشكل سلبي طبقاً للتغير في فرق جهد الغشاء بحيث أن $E_m = E_{Cl}$ تقريباً.

لتأكيد ذلك فقد وجد أن الخلايا التي تحتوي أنظمة نقل نشط لكلور لا يتطابق فيها فرق جهد الراحة مع جهد توازن كلور مما يُحدث نفاذية مطلقة لأيونات كلور إلى داخل الخلية فتكتسب شحنة سالبة ويزداد مقدار فرق جهد الراحة. لماذا نحتاج إلى نقل نشط لنقل الأيون الذي له مشاركة كبيرة في تقرير فرق جهد الراحة؟

للدلالة على الدور الكبير الذي يلعبه K^+ في تقرير فرق جهد الراحة وجد تجريبياً أن إحداث تغيير في تركيز بوتاسيوم خارج الخلية له أثر كبير على تغيير فرق جهد الراحة، ففي الشكل (7 - 9) يمثل الخط المستقيم E_m المتوقع حسابياً من تطبيق معادلة نيرنست، ومنه نلاحظ أن زيادة تركيز K^+ في الخارج يؤدي إلى خفض قيمة E_m أي إلى إزالة استقطاب. في الشكل نفسه تمثل الدوائر E_m المقاس فعلا لخلية عضلية في الضفدع عند تراكيز K^+ المشار لها ونلاحظ من الشكل تطابق القيم المتوقعة مع القيم المقاسة فعلاً بين فرق جهد 0 وحتى 80mV - تقريباً وهي قيمة قريبة جداً من قيم E_m لهذه الخلايا. أما بعد ذلك فإن قيم E_m المقاسة تنحرف قليلا باتجاه سلبية أقل عما هو متوقع مما يشير إلى أنه عند تراكز بوتاسيوم قليلة (أقل من 5 مليمول وهي قيمة تركيز بوتاسيوم في السائل خارج الخلايا) لا يعود بوتاسيوم صاحب الدور الوحيد في تقرير E_m بل تدخل أيونات أخرى مثل صوديوم الموجب. وقد وجد فعلا أنه في الجزء الأسفل من المنحنى تكاد تتطابق قيم E_m المقاسة مع تلك المحسوبة من تطبيق معادلة جولدمان Goldman equation التي سيأتي ذكرها والتي تأخذ بالحسبان دور أيونات صوديوم في تقرير E_m.

خلاصة القول أن أيون بوتاسيوم موزع توزيعاً غير متساو على جانبي غشاء الخلية

* يعد اثر هذا العامل لوحده على فرق جهد الغشاء صغيرا.



الشكل 7-9: القيم المتوقعة حسابيا والقيم الملاحظة للعلاقة بين تركيز بوتاسيوم خارج الخلايا وفرق جهد الغشاء.

وأن هذا التوزيع بالإضافة إلى عوامل أخرى يعطيه دوراً كبيراً في تقرير E_m.

الفرق في نفاذية غشاء الخلية للأيونات المختلفة
Permeability of different ions

تعد أغشية الخلايا غير منفذة عمليا للبروتينات وللجزيئات العضوية الداخلية التي تشكل معظم الأيونات السالبة anions داخل الخلية والتي يشار لها في معظم المراجع بالرمز (A^-). عند الحديث عن نفاذية المواد يجب عادة التفريق بين نفاذيتها عبر طبقة مزدوجة من الدهون lipid bilayer، وهو نموذج شاع استعماله لدى الباحثين فترة من الوقت لدراسات النفاذية، وبين أغشية الخلايا الحقيقية. تعتمد نفاذية طبقة مزدوجة من الدهون للمواد المختلفة على حجم هذه المواد وذائبيتها بالدهون وشحنتها. ويعطي الجدول

الجدول 7-2: الوزن الذري أو الجزيئي لبعض المواد المهمة بيولوجيا ونصف القطر لكل منها

المادة	الوزن الذري أو الجزيئي	نصف القطر (نانو متر)
Cl^+	35.5	0.12
K^+	39	0.12
الماء	18	0.12
Na^+	23	0.18
بولينا	60	0.23
إنيولين	5000	0.75
ألبيومين	69,000	7.5

(7 - 2) فكرة عن أحجام بعض المواد ذات الأهمية البيولوجية.

فعلى الرغم من أن الماء وأيونا كلور وبوتاسيوم لهم جميعاً نصف القطر نفسه فإن كلا من هذه المواد له معامل نفاذية* permeability coefficient مختلف عبر طبقة الدهون المزدوجة (الجدول 7 - 3). هكذا فإن طبقة الدهون المزدوجة بالغة النفاذية للماء ولجزيئات صغيرة غير قطبية كبولينا ولكن كلما كبر حجم الجزيء بعد ذلك قلت النفاذية حتى تكاد تكون معدومة لإنيولين

الجدول 3.7: معامل نفاذية بعض المواد عبر طبقة مزدوجة من الدهون

المادة	معامل النفاذية (Cm/s)
الماء	$>10^{-2}$
بولينا	10^{-6}
جلوكوز	10^{-7}
Cl^-	10^{-10}
K^+	10^{-12}
Na^+	10^{-12}

وألبيومين. كذلك، تقل النفاذية بشكل كبير جدا عندما نصل إلى دقائق مشحونة كأيونات بوتاسيوم وصوديوم. لكن الملفت للنظر في هذا الجدول أنه على الرغم من أن الوزن الذري لكلور هو أكبر منه لصوديوم فإن نفاذية الغشاء لكلور أعلى بحوالي 100 مرة منها لصوديوم. يفسر ذلك بأنه في المواد المشحونة لا يهم الوزن الذري للأيون بقدر ما يهم نصف قطر الأيون المائي hydrated radius، (نصف قطر التميؤ) الذي تحدده كثافة الشحنة، فكلما كانت الكثافة عالية استطاع الأيون جذب أغلفة مائية water shells أكثر حوله وازداد نصف القطر المائي. ففي الجدول 7 - 4، نجد أن ليثيوم وهو أصغر في وزنه الذري بحوالي خمس مرات من كلور أو بوتاسيوم له نصف قطر تميؤ ضعف ذلك الذي لكلور حيث أن الشحنة الموجبة التي يحملها تتوزع على ذرة صغيرة وبذا تكون كثافة الشحنة عالية مما يسبب جذب الماء حوله. يتضح من الجدول 7 - 4 كذلك أن أيون بوتاسيوم المائي أصغر حجماً منه لصوديوم مما يجعل احتمالية نفاذ بوتاسيوم عبر الأغشية الخلوية أعلى منها لصوديوم. ويتحقق هذا بالنظر إلى الجدول 7 - 5. يتضح من هذا الجدول أن نفاذية بوتاسيوم هي أعلى بحوالي 100 مرة من نفاذية صوديوم عبر أغشية الخلايا. يفسر هذا جزئياً لماذا يكون لأيون بوتاسيوم دور أكبر بكثير من صوديوم في تقرير E_m إذ لو كان لصوديوم نفاذية أعلى لتوقعنا أن يكون فرق جهد الراحة E_m موجباً أو أقل سالبية مما هو عليه فعلا. من جانب آخر، فبمقارنة الجدولين 7 - 3 و 7 - 5 نجد أن نفاذية بعض الأيونات كصوديوم مثلا قد ازدادت بمقدار 20,000 مرة في الأغشية الخلوية عنها في طبقة الدهون المزدوجة، وحيث أن الفرق بين هذين النوعين من الأغشية هو وجود البروتينات والبروتينات الكربوهيدراتية، لذا فإن من المنطقي الاستنتاج بأن نفاذية صوديوم وغيره من الأيونات تتم بشكل كبير بالاستعانة بهذه البروتينات التي يمكن أن

الجدول(7 - 4): نصف قطر التميؤ لبعض الأيونات وعلاقته بالوزن الذري

الايون	الوزن الذري	نصف القطر (نانو متر)
Li	7	0.24
Na	23	0.18
Cl	35.5	0.12
K	39	0.12

الجدول(7 - 5) نفاذية بعض المواد عبر الأغشية الخلوية

الايون	معامل النفاذية (Cm/s)
الماء	$>10^{-2}$
Cl^-	4×10^{-6}
K^+	2×10^{-6}
Na^+	2×10^{-8}

* يعد اثر هذا العامل لوحده على فرق جهد الغشاء صغيرا.

تشكل قنوات channels ناقلة عبر الأغشية. نستنتج مما سبق أن نفاذية أيون معين عبر غشاء العصبون له الأثر الأكبر في تحديد ما إذا كان لهذا الأيون دور في تقرير قيمة E_m. أما الدور التالي فيكون للتوزيع غير المتساوي للأيون عبر الغشاء. وقد عبر ديفيد جولدمان عام 1943 عن أهمية النفاذية وعن أهمية التوزيع غير المتساوي للأيونات عبر الغشاء بمعادلة مرتبطة بمعادلة نيرنست سميت معادلة

$$E_m = RT/F \times \ln \{ \frac{P_{K^+}[K_o^+] + P_{Na^+}[Na_o^+] + P_{Cl^-}[Cl_i^-]}{P_{K^+}[K_i^+] + P_{Na^+}[Na_i^+] + P_{Cl^-}[Cl_o^-]} \}$$

جولدمان Goldman equation على النحو الآتي :

حيث P_{K^+} ، P_{Na^+} ، P_{Cl^-} هي نفاذية الغشاء لأيونات بوتاسيوم وصوديوم وكلور على التوالي، والحدود بين الأقواس المربعة تمثل تركيز الأيونات داخل الخلية (i) أو خارجها(o)، ln هي اللوغارتيم الطبيعي ويساوي $2.3x \log_{10}$، في حين أن R،T،F تمثل نفس ما تمثله في معادلة نيرنست. وحيث أن نفاذية صوديوم هي حوالي 0.01 من نفاذية بوتاسيوم أي أن ($P_{Na^+} = 0.01\ P_{K^+}$) وأن أيون كلور

$$E_m = 58 \text{ Log } \{ \frac{P_{K^+}[K_o^+] + 0.01[Na^+_o]}{P_{K^+}[K_i^+] + 0.01[Na_i^+]} \}$$

لا يؤثر على E_m لذا فإنه يمكن تبسيط معادلة جولدمان لتصبح على النحو الآتي : ومما تجدر الإشارة إليه، واسترشاداً بهذه المعادلة، أنه أثناء جهد الفعل تتغير نفاذية غشاء الخلية لكل من صوديوم وبوتاسيوم بشكل كبير. لذا فإن E_m سيتغير بشكل جذري تغيراً مؤقتاً أثناء جهد الفعل.

دور النقل النشط Role of Active Transport

إن نفاذية الغشاء لأيونات بوتاسيوم والأيونات الأخرى التي تساهم في تقرير E_m هي نفاذية سلبية passive diffusion ولذا فإن فرق جهد الراحة يدعى أحياناً جهد النفاذية diffusion potential. غير أن المسؤول عن حدوث هذه النفاذية بشكل غير مباشر هو النقل النشط المتمثل بمضخة صوديوم-وبوتاسيوم Na-K pump أو المعروفة، بشكل أدق، بأنزيم Na - K ATPase. كيف تكون مضخة صوديوم-بوتاسيوم مسؤولة عن النفاذية السلبية؟

إن أغشية الخلايا عادة منفذة بدرجات متباينة للأيونات، فلو أخذنا Na^+ مثلا، نجد أن تركيزه في الخارج أعلى بمقدار 10 - 15 مرة منه في الداخل. إن فرق التركيز العالي هذا يدفع بعض أيونات صوديوم لتتسرب إلى داخل الخلية حتى وإن كانت نفاذية الغشاء لصوديوم أثناء الراحة قليلة جداً. فإذا استمر هذا الوضع فإن Na^+ يتراكم داخل الخلية حتى يتساوى التركيزان، أي حتى تصل الخلية إلى E_{Na} أي إلى فرق جهد مقداره حوالي 60mV+ . يمكن أن يحدث الشيء نفسه بالنسبة لبوتاسيوم الذي سيتسرب نحو الخارج، ولكن هذا ليس هو الوضع الذي تكون عليه الخلية، إذ عرفنا أن تركيز Na^+ خارج الخلية أعلى بكثير منه داخلها وتركيز K^+ أعلى بكثير داخل الخلية منه خارجها. يتم المحافظة على هذا الوضع بواسطة مضخة صوديوم-بوتاسيوم التي تنقل نحو الخارج ثلاثة أيونات صوديوم وإلى الداخل أيوني بوتاسيوم مقابل كل مول من ATP يستهلك. إن نقل صوديوم للخارج يحافظ على تركيزه العالي في الخارج، كما أن نقل K^+ إلى الداخل يحافظ على تركيزه العالي في الداخل ومعروف أن التركيز العالي لبوتاسيوم في الداخل يشكل القوة الكيميائية المؤثرة على K^+ والتي تدفع به للخروج حاملاً معه شحنة موجبة مما يبقى داخل الخلية سالبا ويساهم في إعطاء جهد النفاذية .

لتأكيد أثر مضخة صوديوم. بوتاسيوم غير المباشر على جهد النفاذية وعلى جهد الراحة، وجد أن مثبطات عملية الأيض التأكسدي مثل سيانيد وأزايد التي توقف إنتاج ATP الضروري للنقل النشط، أو المثبطات النوعية الخاصة بمضخة صوديوم. بوتاسيوم مثل مركب وابين ouabain، تؤدي إلى دخول صوديوم وإلى خروج بوتاسيوم بشكل تدريجي، وإلى تدهور فرق جهد الراحة أي انحداره باتجاه إزالة الاستقطاب. لهذا فإنه وعلى المدى الطويل، يعتبر النقل النشط مسؤولا عن بقاء تراكيز Na^+ ، K^+ متباينة على جانبي غشاء الخلية وبالتالي بشكل غير مباشر عن حدوث فرق جهد الراحة.

إضافة إلى ذلك، يلعب النقل النشط دوراً مباشراً في تقرير مقدار فرق جهد الراحة. يحدث ذلك بسبب كون مضخة صوديوم. بوتاسيوم تنقل ثلاثة أيونات صوديوم إلى الخارج (أي ثلاث شحنات موجبة) مقابل كل أيوني بوتاسيوم إلى الداخل (أي شحنتين موجبتين) مما يعني خسران الخلية لشحنات موجبة أي أن يصبح داخلها سالباً. والواقع أن هذه المشاركة المباشرة لمضخة صوديوم. بوتاسيوم في تقرير E_m ليست كبيرة في مقدارها إذ أنها نادراً ما تزيد على 5 - 10 مليفولت لأن الشحنات الموجبة لبوتاسيوم لديها الميل للعودة إلى الداخل إذا استمرت المضخة بالعمل واصبح E_m أكثر سلبية من E_k. تدعى مشاركة مضخة صوديوم. بوتاسيوم في فرق جهد الراحة فرق جهد مولد الكهربائية electrogenic potential وهكذا نستنتج أن جهد الراحة E_m = جهد النفاذية + جهد مولد الكهربائية.

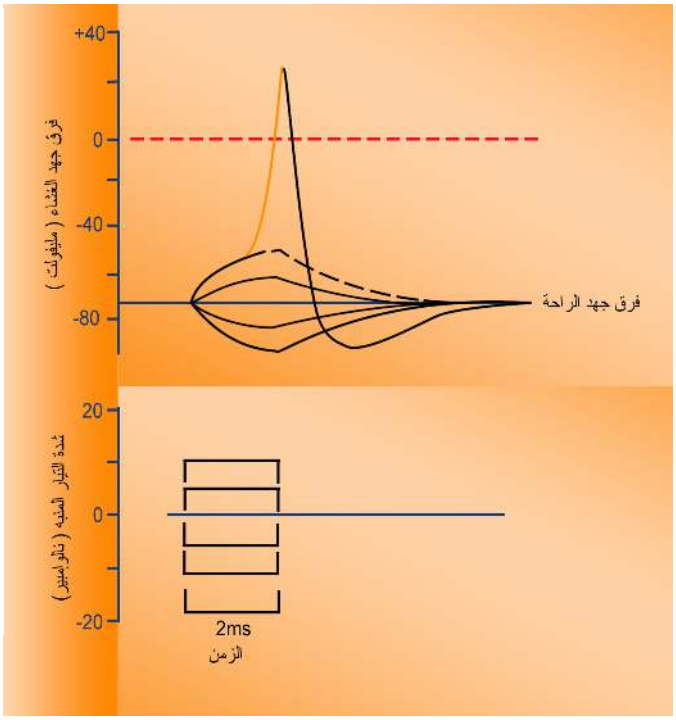
التهيجية Excitability

تدعى قابلية العصبون للإستجابة للمنبهات بحدوث تغير في فرق جهد الراحة التهيجية. من الخلايا القابلة للتهيج بالإضافة للعصبونات خلايا العضلات بأنواعها الثلاث وخلايا الغدد الصماء. المنبهات التي تؤثر على الخلايا القابلة للتهيج قد تكون كيميائية كالنواقل العصبية، أو آلية كمنبهات اللمس والضغط وأمواج الصوت، أو حرارية كالتغير في درجة حرارة الوسط المحيط بالخلية، أو ضوئية كالأمواج الضوئية الساقطة على مستقبلات الضوء في شبكية العين، أو كهربائية كتلك المستخدمة لتنبيه بعض العضلات أثناء تخطيطها أو المستخدمة في التجارب المخبرية.

تستجيب العصبونات للمنبهات عادة بحدوث تغير في فرق جهد الراحة، ويعتبر هذا التغير هو الطريقة التي تنقل المعلومات بواسطتها من جزء لآخر في الجهاز العصبي. يتخذ التغير الآني في جهد الراحة استجابة للمنبهات أحد شكلين هما: فرق الجهد المتدرج graded potential وفرق جهد الفعل أو جهد الفعل action potential . والجهد المتدرج مهم في نقل الإشارات أو المعلومات عبر مسافات قصيرة بينما جهد الفعل مهم في نقل الإشارة عبر مسافات طويلة في الأعصاب والعضلات.

الجهد المتدرج Graded potential

يكون العصبون أثناء الراحة في حالة استقطاب polarization أي يمكن أن يشكل داخل الخلية ذي الشحنة السالبة قطباً سالباً بينما يشكل خارجها قطباً موجباً. فإذا جرى حقن العصبون بتيار يؤدي إلى دخول شحنات موجبة فإن جهد الراحة لا يبقى ثابتاً بل يتغير باتجاه إزالة الإستقطاب depolarization يليها إعادة استقطاب repolarization ويكون التغير موضعياً ومقصوراً على منطقة صغيرة من غشاء الخلية. يتلاشى هذا التغير على بعد 1 - 2 ملم من موقع حقن التيار، ويكون الارتفاع في جهد الغشاء عند بداية التغير حاداً

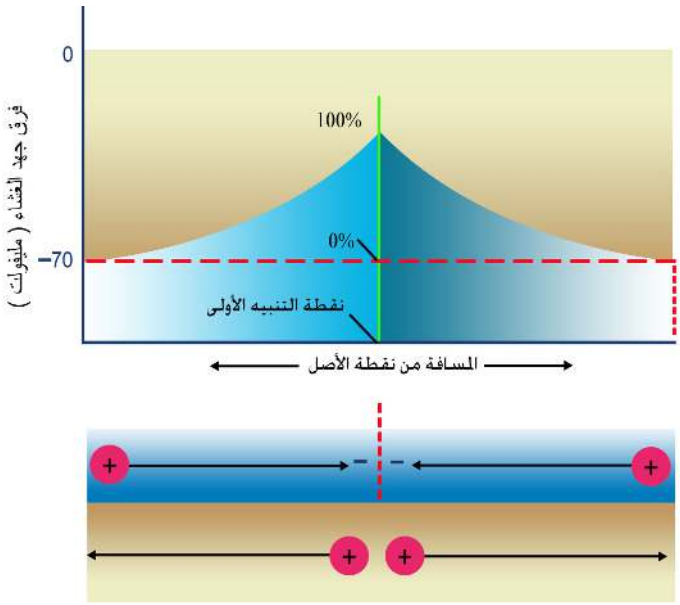


الشكل 7-10: التغير الذي يطرأ على جهد الغشاء عند تنبيه الخلية بتيار لمدة 2 مليثانية. لاحظ التدرج في مقدار فرق جهد الغشاء حسب شدة تيار التنبيه.

وسريعاً كما تكون العودة بطيئة نسبياً ولوغارتيمية (الشكل 7 - 10).

كذلك إذا جرى حقن العصبون بتيار يؤدي إلى دخول شحنات سالبة فإن جهد الراحة يتغير باتجاه زيادة الاستقطاب hyperpolarization. إن هذه التغيرات في جهد الغشاء هي تغيرات سلبية passive سببها إضافة شحنات إلى الخلية أو إزالتها منها. وعندما تكون شدة التيار المستخدم في التنبيه صغيرة بحيث تحدث إزالة استقطاب أو زيادة استقطاب مقدارها أقل من 7 ملليفولت، فإن حجم الاستجابة (التغيير) يكون متناسباً مع حجم المنبه، لكنه عند زيادة شدة المنبه فإن استجابة زيادة الاستقطاب تبقى دائما متناسبة مع حجم المنبه، أما استجابة إزالة الاستقطاب فتزداد تدريجياً بشكل غير متناسب مع حجم المنبه حتى إذا وصلت إزالة الاستقطاب إلى حوالي 15 ملليفولت (أي إلى فرق جهد - 55 ميليفولت) فإن جهد الغشاء ينخفض بشكل حاد ويعطي جهد فعل action potential. تدعى هذه التغيرات في جهد الغشاء، سواء كانت باتجاه إزالة الاستقطاب أو زيادته والتي تحدث في منطقة صغيره من الغشاء استجابة للمنبهات الصغيرة بأنها جهود متدرجة. فهي متدرجة لأنها تزداد بزيادة حجم المنبه، وهي ليست كجهد الفعل مثلا الذي يبقى ثابتاً في مقداره للخلية الواحدة تحت نفس الظروف مهما ازدادت شدة المنبه ولهذا فلا يعتبر جهداً متدرجاً. من أمثلة الجهود المتدرجة جهد المستقبل receptor potential والجهود بعد التشابكية postsynaptic potentials وجهد الصفحة النهائية end plate potential.

عند حدوث جهد متدرج فإن تياراً يتدفق بين نقطة التنبيه (نقطة الأصل) والمناطق المجاورة من الغشاء التي كانت في حالة راحة أو استقطاب. في داخل الخلية تنتقل الشحنات الموجبة(كما في الشكل 7 - 11) لتعادل الشحنات السالبة في المناطق المجاورة، وفي خارج الخلية تتحرك الشحنات الموجبة من المناطق المجاورة باتجاه نقطة الأصل، ويؤدي هذا إلى إنقاص القطبية في المناطق المجاورة (أي إلى إزالة استقطاب). إن هذه التيارات المحلية، والتي



الشكل 7-11: منحنى تضاؤل فرق الجهد مع ازدياد المسافة من نقطة التنبيه، ويبين الجزء السفلي من الشكل كيفية حركة الشحنات الموجبة داخل الخلية وخارجها عند نقطة التنبيه.

تكون محمولة بواسطة أيونات K^+، Na^+، Cl^-، $HCO3^-$ ، تتدفق كما يتدفق الماء خلال أنبوب مطاطي مثقب. فالغشاء منفذ للأيونات بدرجة كافية تسمح بتبدد التيار وكلما ازدادت المسافة من نقطة الأصل كلما ازداد تبدد التيار. ولهذا نقال أن التيارات المحلية الناشئة عن الجهود المتدرجة بأنها تتضاءل decrement بزيادة المسافة. ولكن وعلى الرغم من أنها متضائلة وأنها غالباً ليست ذات قيمة في نقل الإشارة إلى مسافات طويلة، فإنها ذات قيمة كبيرة كوسيلة اتصال وتكامل بين العصبونات كما سنرى لاحقاً.

جهد الفعل Action Potential

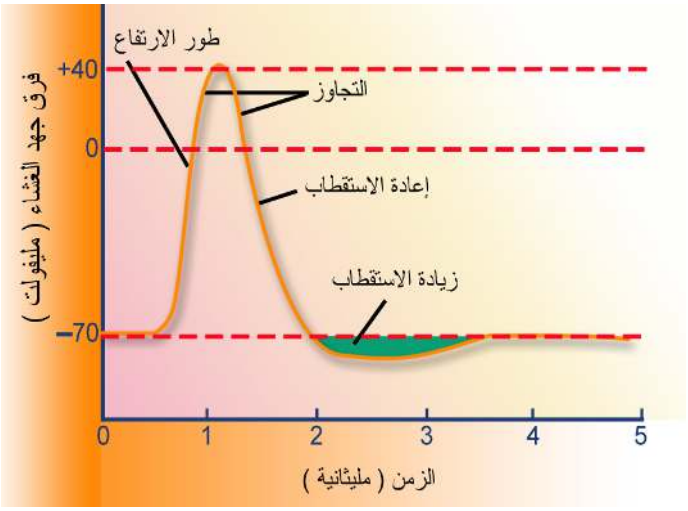
يحدث جهد الفعل عند تنبيه العصبون بمنبه قوي نسبياً. فإذا نبهت الخلية بمنبه يؤدي إلى دخول شحنات موجبة (أو خروج شحنات سالبة) بحيث تصل إزالة الاستقطاب depolarization إلى حوالي 15 ملليفولت أو أكثر (أي يصل جهد الغشاء إلى - 55 ملليفولت) فإن التغير في جهد الغشاء لا يكون متناسباً مع شدة المنبه بل يحدث انخفاض كبير (أي اتجاه نحو سالبية أقل ثم نحو صفر) في جهد الغشاء إلى أن يصل صفراً ثم تنعكس قطبية غشاء الخلية بحيث يصبح الداخل موجباً حتى +25 إلى + 35 ملليفولت. يدعى التغير الحاد هذا في جهد الغشاء جهد الفعل action potential ويدعى جهد الغشاء الذي ينبغي الوصول إليه حتى يحدث جهد الفعل جهد العتبة threshold potential وقيمته في العصبونات حوالي - 55 ملليفولت. واضح هنا أن المنبهات التي تحدث إزالة للاستقطاب بحيث لا يصل جهد الغشاء - 55 ملليفولت تسبب جهوداً متدرجة والمنبهات التي تحدث إزالة للاستقطاب بحيث يصل جهد الغشاء - 55 ملليفولت أو يتجاوزها تسبب جهد فعل. لا يهم هنا مقدار شدة المنبه بعد أن يكون كافياً للوصول إلى جهد العتبة أو تجاوزها ، إذ أن جهد الفعل يوصف بأنه استجابة كل أو عدم all– or – none response . إن المقصود بذلك هو أنه إذا لم تصل الخلية إلى جهد العتبة فإنها لا تعطي جهد فعل إطلاقاً (عدم) أما إذا وصلت جهد العتبة أو تجاوزته فإنها ستعطي جهد فعل كامل له دائما نفس السعة أو المقدار وهو أقصى ما تستطيع أن تعطيه تلك الخلية تحت نفس الظروف (كل). لتأكيد أهمية ثبات ظروف الخلية، وجد مثلا بأن جهد الفعل الناتج عن العصبون إذا ما كان تركيز صوديوم في المحلول الخارجي قليلا هو

أصغر مما لو كان تركيز صوديوم مثالياً. كما يعتمد مقدار جهد الفعل على ظروف الغشاء نفسه ومقدار مقاومته وعلى طول فتره التنبيه.

يمكن استخدام جهد العتبة لتصنيف المنبهات، فالمنبه الذي يحدث إزالة للاستقطاب مقدارها 15 ملليفولت، أي إلى -55 ملليفولت، يدعى منبها عتبويا threshold stimulus والمنبه الذي يحدث إزالة استقطاب أقل يدعى منبهاً تحت عتبوي subthreshold stimulus وهذا لا يحدث جهد فعل وإنما يحدث جهودا متدرجة، أما المنبه الذي يكون أكبر من المنبه العتبوي فإنه يدعى منبهاً فوق عتبوي suprathreshold stimulus وهذا مثله مثل المنبه العتبوي يحدث جهود فعل ولكن جهود الفعل هنا، وكما أشرنا سابقا، لا تكون متدرجة في سعتها بحسب شدة المنبه بل يكون مقدارها مستقلا عن شدة المنبه حيث أن جهد الفعل هو استجابة كل أو عدم. تخلق استجابة الكل أو العدم مشكلة في نقل المعلومات في الجسم فطالما أن مقدار جهد الفعل ثابت دائماً فإن الخلية الحسية مثلاً لا تستطيع أن تعطي الجهاز المركزي معلومات عن شدة المنبه بتغييرها سعة جهد الفعل فيما إذا كان المنبه عتبويا أو فوق عتبوي، فمثلا لا نستطيع أن نفرق بقياسنا لمقدار جهد الفعل بين صوت عالٍ وهمس. لكن هذه المشكلة حلت وكما سنرى لاحقاً، بأن تستجيب الخلايا للمنبهات الشديدة بإعطاء عدد أكبر من جهود الفعل في وحدة الزمن، أي بتغيير تكرار جهد الفعل وليس بتغيير سعته أو مقداره.

تعطي العصبونات والعضلات وبعض الخلايا المستقبلة والخلايا الإفرازية والبروتوزوا جهد فعل إذا نبهت. يصل مقدار جهد الفعل حوالي 100 ملليفولت أو أكثر محسوبة من جهد الراحة (مقداره - 70 ملليفولت) وحتى قمة جهد الفعل (مقداره حوالي +30 ملليفولت). ينقل جهد الفعل المعلومات بسرعة عبر مسافات طويلة في الأعصاب والعضلات، كما ينظم استجابات الأعضاء المتأثرة فيسبب الانقباض في العضلات والإفراز في الغدد.

توجد عادة فتره زمنية قصيرة بين إعطاء المنبه فوق العتبوي وبين حدوث جهد الفعل تدعى فترة الإنتظار (التلكؤ) latent period يليها طور الارتفاع rising phase من جهد الفعل حيث يكون الارتفاع حاداً، ويعقبه طور إعادة الاستقطاب repolarization phase حيث يعود جهد الغشاء إلى قيمه الأصلية عند الراحة ويتبع ذلك عادة طور من زيادة الاستقطاب يدعى طور زيادة الاستقطاب التالية afterhyperpolarization، التي تستمر زمناً قصيراً وتنتهي بالعودة إلى حالة الاستقطاب الأصلية أي إلى فرق جهد الراحة، كما يدعى جزء جهد الفعل في الجانب الموجب فوق فرق جهد صفر التجاوز overshoot أو الشوكة spike. وسنرى لاحقاً أن كل طور من أطوار جهد الفعل هذا ينتج عن تغير في نفاذية غشاء الخلية لأيون معين أو أكثر (الشكل 7-12).

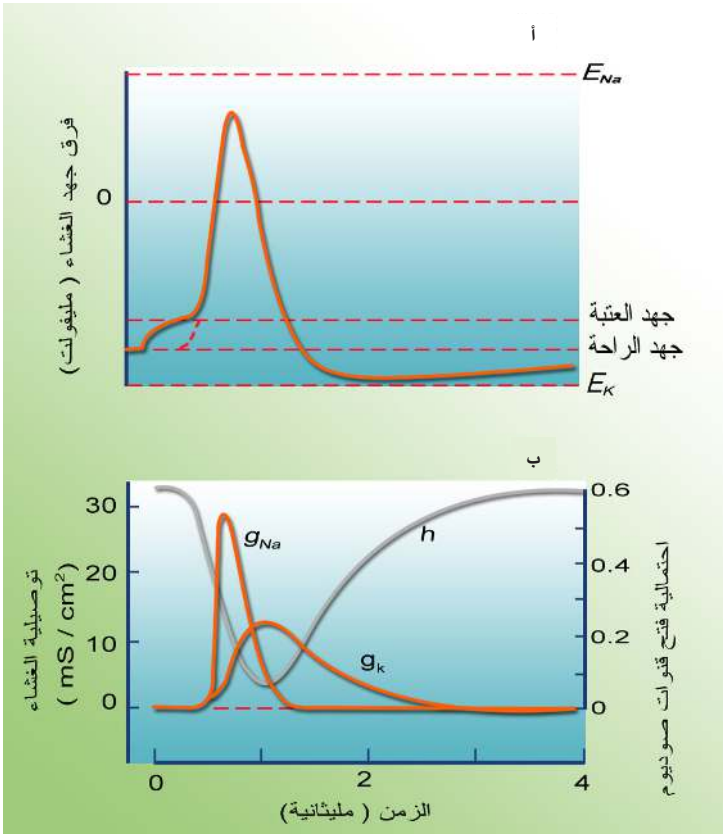


الشكل 7-12: أطوار جهد الفعل.

أما من حيث المجرى الزمني time course لحدوث هذه التغيرات فإن فترة التلكؤ تقل عن ½ ملليثانية، وأن طور الارتفاع يكتمل بانقضاء ملليثانية واحدة ابتداء من إعطاء المنبه ويكتمل طور إعادة الاستقطاب في أقل من ملليثانية أخرى ويستغرق طور زيادة الاستقطاب التالية 1 - 2 ملليثانية ، وبذا فإن كامل أطوار جهد الفعل تكتمل في العصبونات في فترة لا تزيد على خمس ملليثواني بينما يكتمل طورا الارتفاع وإعادة الإستقطاب، وهما الطوران اللذان تحدث بهما التغيرات الكبرى في النفاذية في 1 - 2 ملثانية، وللمقارنه فإن جهد الفعل في خلايا العضلات القلبية يستغرق حوالي 300 مليثانية. وقد وجد أنه خلال الفترة الزمنية التي يحدث بها طور الارتفاع وينقضي بها ثلث طور إعادة الإستقطاب لا تكون الخلية قادرة على إعطاء جهد فعل جديد إذا ما نبهت مهما كانت شدة المنبه المستخدم ويقال عن الخلية في هذه الحالة بأنها في فترة عناد أو جموح مطلق absolute refractory period. وفي فترة الـ 5 . 10 ملليثانية اللاحقة لذلك تكون الخلية في فترة عناد أو جموح نسبي relative refractory period إذ أنها لا تستجيب لمنبهات لها نفس شدة المنبه الأصلي ولكنها قد تستجيب لمنبهات أكبر شدة بإعطاء جهد فعل له مقدار أصغر قليلاً من جهد الفعل الذي استجابت له الخلية أول مرة. وسنرى لاحقاً الأساس المادي الذي يبنى عليه سلوك الخلية هذا في فترتي الجموح. تحدد فترة الجموح الحد الأعلى من جهود الفعل الذي تستطيع الخلية أن تنتجها وتنقلها في وحدة الزمن، فإذا كان مقدار فترة الجموح المطلق 2 ملليثانية مثلاً فإن الحد الأعلى المنقول من السيالات في الثانية الواحدة سيكون 2/1000 =500 جهد فعل ، وإذا علمنا أن فترة الجموح المطلق في العضلات القلبية طويلة (مقدارها 250 مليثانية) فهذا يعني أن العضلات القلبية لا تستطيع أن تنتج أكثر من 250/1000 = 4 جهود فعل في الثانية الواحدة وأن انقباض القلب لا يمكن أن يتكرر أكثر من 4 مرات في الثانية الواحدة وهو أمر سنرى أهميته لكي يمتلىء القلب بالدم، في الفصل السادس عشر.

الأساس الأيوني لسلوك الخلية أثناء جهد الفعل
Ionic Basis of Action Potential

يعتمد الأساس الأيوني لسلوك الخلية أثناء جهد الفعل نفس المبادئ التي اعتمدت لتفسير الأساس الأيوني لجهد الراحة أي الفرق في تركيز الأيونات والفرق في نفاذية غشاء الخلية لهذه الأيونات. والواقع، أن جهد الفعل يعزى إلى تغير كبير في نفاذية غشاء الخلية للأيونات وبدرجة أقل لاختلاف تركيز الأيونات على جانبي الغشاء. يكون غشاء الخلية أثناء الراحة منفذا بشكل رئيسي لأيونات بوتاسيوم وكلور وغير منفذ إطلاقاً لصوديوم. لكن أثناء حدوث جهد الفعل تزداد نفاذية الغشاء لصوديوم عدة مئات من الأضعاف. يسبب هذا دخول صوديوم إلى داخل الخلية حاملاً معه شحنة موجبة مسبباً إزالة للاستقطاب حتى يصل فرق جهد الغشاء صفراً وقد يستمر دخول صوديوم بعد ذلك لينعكس الاستقطاب فيصبح داخل الخلية موجباً وخارجها سالباً ويصبح جهد الغشاء حوالي+35 ملليفولت وبذا فإنه يقترب من، ولكنه لا يصل إلى جهد التوازن لصوديوم (E_{Na}) ومقداره +60 ملليفولت. تستمر حركة أيونات صوديوم هذه طيلة طور الإرتفاع ولكنها تتضاءل بعد ذلك حتى تتوقف بعد 3/1 طور إعادة الإستقطاب. ولهذا فإن طور الارتفاع يفسر بأنه ناتج عن زيادة



الشكل 7-13: أ) المجرى الزمني لجهد الفعل، ب) التغيرات في نفاذية غشاء العصبون لأيونات صوديوم وبوتاسيوم متزامنة مع أطوار جهد الفعل واحتمالية فتح قنوات صوديوم (h).

كبيرة في نفاذية غشاء الخلية لصوديوم (P_{Na}) (الشكل 7 - 13).

لا يقتصر التغير في النفاذية أثناء جهد الفعل على الزيادة الكبيرة في نفاذية أيونات صوديوم بل تحدث زيادة في نفاذية الغشاء لأيونات بوتاسيوم (P_k) وذلك عقب حدوث الزيادة في نفاذية صوديوم بفترة قصيرة (أي أن الزيادة في نفاذية الغشاء لبوتاسيوم تكون متأخرة delayed قليلاً عنها لصوديوم). تؤدي هذه الزيادة في P_k إلى خروج أيونات بوتاسيوم، مدفوعة بفرق التركيز، إلى خارج الخلية في محاولة لإعادة الاستقطاب. وفي الواقع، فإن إعادة الاستقطاب تعزى إلى عاملين أولهما توقف أيونات صوديوم عن الدخول إلى الخلية بسبب إغلاق قنوات صوديوم (أنظر لاحقاً) وثانيهما خروج أيونات بوتاسيوم حاملة معها شحنة موجبة مما يجعل داخل الخلية سالباً، وقد وجد أن استمرار العامل الثاني بالعمل يؤدي مؤقتا ليس إلى إعادة الإستقطاب والوصول إلى جهد الراحة فحسب بل يتعداه أحياناً حيث يعطي طور زيادة الإستقطاب التالية after hyperpolarization .

قنوات الأيونات Ion Channels

كيف تحدث الزيادة الكبيرة في نفاذية الغشاء للأيونات؟ أشرنا سابقا إلى أن الأيونات، كونها مشحونة، لا تستطيع العبور بسهولة خلال طبقات الدهون المفسفرة وإنما خلال بروتينات الغشاء التي تشكل قنوات أيونية. وقد أشرنا عند مناقشة الأساس الأيوني لجهد الراحة إلى أن نفاذ أيونات بوتاسيوم وصوديوم بسبب فرق التركيز يحدث عبر قنوات سلبية passive channel أو تسربية leak channels، لكن نفاذية الغشاء لأيونات صوديوم وبوتاسيوم أثناء جهد الفعل لا يحدث خلال هذه القنوات بل يحدث خلال قنوات أخرى تكون في وضع راحة resting state أثناء جهد الراحة وتصبح في وضع نشط active state

تحقيق

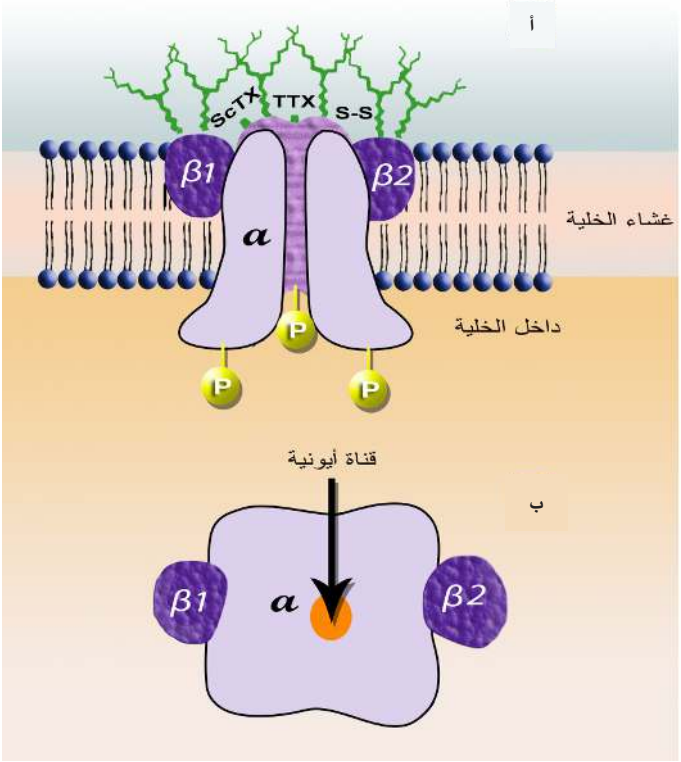
أثناء جهد الفعل وتدعى هذه القنوات قنوات سريعة fast channels.

فقنوات صوديوم السريعة توجد في ألياف العصب الحائر اللاميلينية للأرنب بكثافة 100 قناة/ ميكرومتر مربع من الغشاء بينما توجد في عقد رانفيية للأعصاب الميلينية بكثافة 3000 قناة/ ميكرومتر مربع، وقد وجد حسابيا بأنها تقوم بنقل حوالي 10،000 أيون صوديوم في مليثانية واحدة إذا ما أصبحت في وضع نشط، وحيث أن القناة تبقى في وضع نشط فترة معدلها 0.7 مليثانية فإنه إذا كانت هناك 100 قناة عاملة في الوقت نفسه فإنها تؤدي إلى نقل عدد من الأيونات يبدو كبيراً (700،000 أيوناً) وهو عدد كاف لإزالة الاستقطاب بل وعكسه وإن كان في الواقع لا يشكل سوى 3 %من مجموع أيونات صوديوم في الداخل.

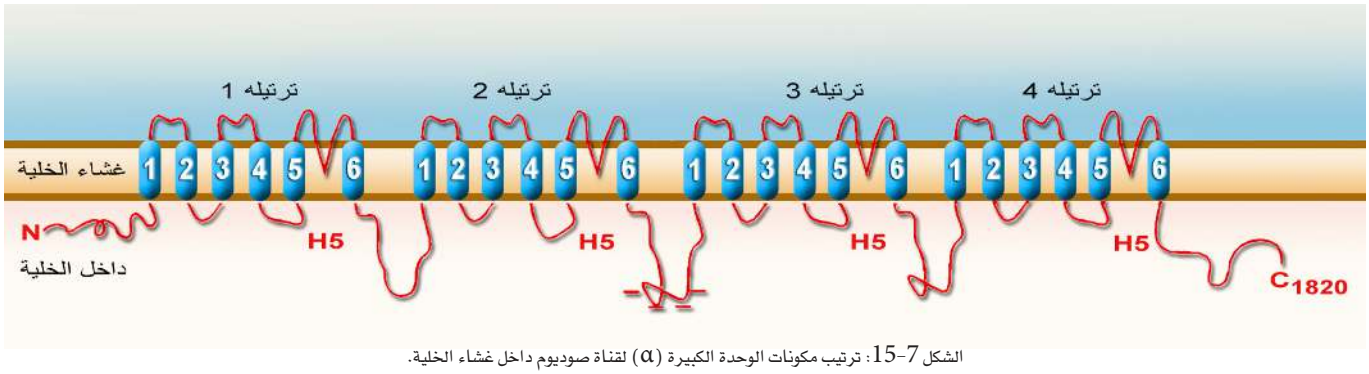
تتكون قناة صوديوم (الشكل 7 - 14)من بروتين سكري وزنه 260Kda في عضلات الحنكليس الكهربائية، ومن بروتينين إضافيين (وزن كل منهما 33k) في دماغ الثدييات.

يشكل الجزء الكبير من البروتين تحت وحدة α بينما يشكل الجزءآن الأصغران تحت وحدات β2، β1 ويعتقد بأن تحت الوحدتين هاتين تقومان بتعديل خواص الوحدة الكبيرة (α). وقد جرى تصور للقناة بحيث تشكل تحت الوحدة α في منتصفها قناة قطرها حوالي 0.31 نانومتراً بينما قطر تحت الوحدة كاملا حوالي 10 نانومترا.

وقد بينت أبحاث Numa الياباني وفريقه أن تحت الوحدة α تتكون من 1820 حامضاً أمينياً تؤلف أربع حقول (مناطق) متماثلة كل منها يضم حوالي 300 حامضا، كما بينت أن كل حقل مؤلف من 6 حلزونات تعبر الغشاء جيئة وذهابا أطلق عليها S1 – S6، ويحتوي الحلزون S4 على أحماض ذات شحنات موجبة (آرجنين ولايسين) وأخرى كارهة للماء



(الشكل 7-14: قناة صوديوم السريعة كما تبدو في منظر جانبي (أ) وفي منظر علوي (ب).

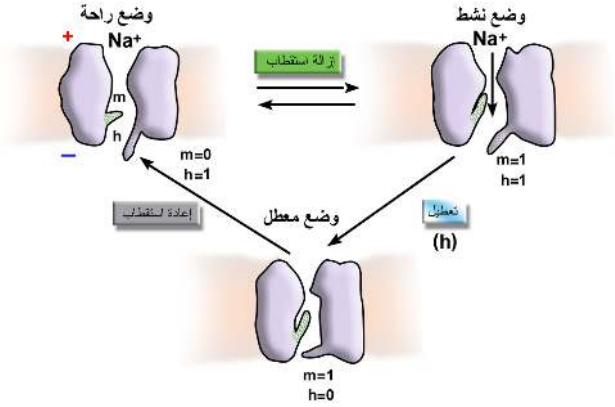


الشكل 7-15: ترتيب مكونات الوحدة الكبيرة (α) لقناة صوديوم داخل غشاء الخلية.

ويعتقد بأنه يشكل مجس الفولتية أو فرق الجهد voltage sensor الذي يتحسس التغير في فرق جهد الغشاء ويؤدي إلى فتح القناة. كما بين نُوما أن الجزء الواقع بين الحلزونين S6-S5 يندغم في الغشاء على هيئة بُكلة يعتقد بأنها تبطن القناة وتحدد انتقائيتها لأيون صوديوم، كما أن الجزء الواقع في الداخل بين الحلقين الثالث والرابع مسؤول عن تعطيل عمل القناة channel inactivation (الشكل 7-15).

كذلك، بينت الدراسات أن قنوات صوديوم تفتح لحوالي ميلثانية واحدة سامحة بذلك لتيار مقداره 2pA بالمرور وإذا فتحت قناتان معاً فيمر ضعف التيار وما أن تفتح قناة وتسمح بمرور تيار حتى يجرى تعطيلها بسرعة ولا تفتح ثانية بينما الغشاء في وضع أزالة استقطاب.

بهذا فان قناة صوديوم تكون في ثلاثة أوضاع هي وضع الراحة resting phase والوضع النشط active والوضع المعطل inactive (الشكل 7 - 16) وتنتقل القناة من وضع لآخر بشكل دوري. يعتمد هذا الانتقال بشكل رئيسي على التغير في فرق الجهد، كما يعتمد جزئياً على الزمن، ففي وضع الراحة تكون القناة مغلقة إذ أن بوابة التنشيط تكون مغلقة وبوابة التعطيل مفتوحة ولا تنقل القناة أيونات صوديوم. وإذا جرت إزالة للإستقطاب مقدارها 10 مليفولت مثلا فإن مجس فرق الجهد يرصد ذلك ويفتح بوابة التنشيط (لقد بينت حسابات Hodgkin-Huxely بأن ارتباط ثلاثة شحنات موجبة في الوقت نفسه إلى جزء من بروتين القناة يؤدي إلى فتح بوابة التنشيط) مما يسمح بتدفق أيونات صوديوم حسب فرق الجهد الكيميائي والكهربائي. يعقب ذلك بعد أقل من 1 ميلثانية إغلاق بوابة التعطيل وهذا الإغلاق هو ظاهرة معتمدة على الزمن ومستقلة عن فتح قناة التنشيط. ولكي تصبح القناة فعالة ثانية فإنها يجب أن تعود إلى وضع الراحة ويتم ذلك بعودة الغشاء إلى جهد الراحة إذ يؤدي ذلك إلى إعادة فتح قناة التعطيل بينما تبقى قناة التنشيط مغلقة، لكن ذلك يتم ببطء نسبياً إذ يستغرق حوالي 1.5 ميلثانية. ويؤدي إلمامنا بأوضاع قناة صوديوم إلى تفسير سبب فترتي العناد. ففي فترة العناد المطلق تكون بوابات التنشيط جميعها مغلقة وتبقى كذلك طول فترة العناد المطلق وهي حوالي 1 ميلثانية ولهذا فإنه ومهما كانت شدة المنبه المستخدمة عالية فإن القناة لا تفتح ولا يمر أيون صوديوم فلا يحدث جهد فعل جديد، أما في فترة العناد النسبي فإن كثيراً من قنوات صوديوم، وليس جميعها، قد عادت لوضع الراحة ولهذا فإننا بحاجة إلى منبه أقوى لإنشاء جهد فعل ثان وحتى في هذه الحالة فإن مقدار جهد الفعل قد يكون أصغر من الأول نظراً لعدم دخول عدد كاف من أيونات صوديوم بسبب قلة عدد القنوات المشاركة في إنتاجه، ويعتمد مقدار



الشكل 7-16: أطوار قناة صوديوم.

جهد الفعل هنا على عدد القنوات المشاركة في إنتاجه.

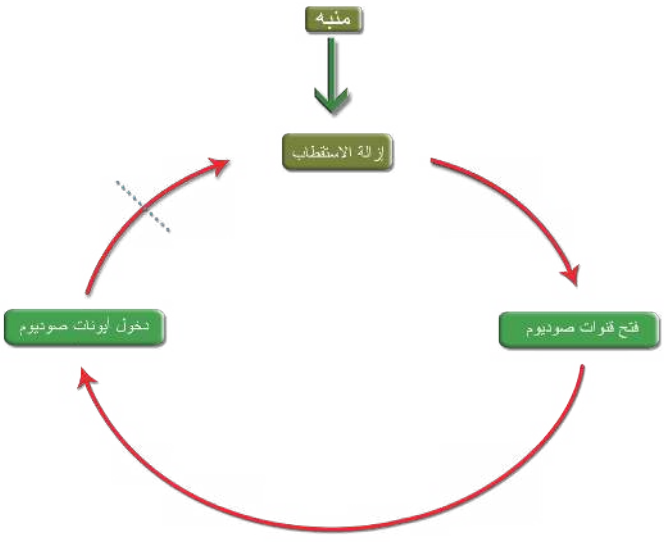
هناك عدة أنواع من القنوات الناقلة لبوتاسيوم. فهناك قناة بوتاسيوم السريعة (KA) fast K^+ channel التي تشبه قناة صوديوم السريعة وتنقل بوتاسيوم من الداخل إلى الخارج عندما يكون المنبه تحت عتبوي مما يسبب حدوث الجهود المتدرجة ويبقي الخلية مستعدة لإعطاء جهد فعل فقط عندما يكون المنبه عتبوياً أو فوق ذلك، كما تعمل هذه القنوات في حالة زيادة الإستقطاب فتسبب زيادة الإستقطاب التالية وتطيلها أطول فترة ممكنة . كذلك هناك قناة بوتاسيوم المتأخرة وتدعى أحياناً المقومة delayed (rectifying) K^+ channel (Kv). وهي مسؤولة عن حالة إعادة الإستقطاب إذ أنها تفتح متأخرة بعد حدوث إزالة الإستقطاب بحوالي 2 ميكروثانية (ولهذا فقد عرفت بالمتأخرة). هذا النوع من القنوات على الرغم من أنها حساسة للتغير في فرق الجهد voltage-operated غير أنها ليست سريعة في الاستجابة للتغير في جهد الغشاء كقنوات صوديوم وبوتاسيوم السريعة، كما أنها تبقى مفتوحة فترة أطول أثناء إعادة الإستقطاب وتستمر في ذلك حتى عودة الغشاء إلى قطبيته الأصلية، وتستخدم مادة كلوريد رباعي إيثيل أمونيوم TEACl لإغلاق هذه القناة بشكل خاص. هناك قنوات K^+ أخرى معظمها يمكن تنظيم عملها بواسطة رسول ثانٍ فهناك قناة بوتاسيوم المعتمدة على سيروتونين K_S أو $K_{5\text{-}HT}$ وتساعد في تسريع إعادة الإستقطاب للعصبونات بعد جهد الفعل وتتأثر بسيروتونين و cAMP، وهناك قناة بوتاسيوم المعتمدة على كالسيوم K_{ca}^+ التي تفتح عند زيادة تركيز Ca^{2+} في السيتوسول وهي تتفاعل مع قنوات أخرى لتعطي نشاط صانع الخطو في القلب كما أنها قد تكون مسؤولة عن تكيف المستقبلات الحسية الذي سنشرحه لاحقا، وهناك قناة بوتاسيوم الحساسة لـ ATP (K_{ATP})

والتي تغلق بوجود تركيز مرتفع من ATP ولذا فهي مهمة في الأيض الخلوي* وأخيراً هناك قناة بوتاسيوم المسكارينية المرتبطة ببروتينات C(K_{Ach}) وهي مسؤولة عن إبطاء نبض القلب الناتج عن إفراز أستيل كولين.

كذلك فهناك قنوات لأيون كلور (phosphalemman Cln.Clc) وأخرى لكالسيوم وسنشير لأهمية هذا القنوات في المكان المناسب.

التغذية الراجعة الإيجابية أثناء جهد الفعل

لقد أشرنا إلى أن دخول أيونات صوديوم مسؤول عن طور الارتفاع من جهد الفعل ولكن دخول صوديوم هذا يتم خلال هذا الطور بآلية التغذية الراجعة الإيجابية positive feedback والتي يؤدي فيها دخول بعض أيونات صوديوم إلى دخول مزيد منه. فعند استخدام منبه تحت عتبوي تفتح بعض قنوات صوديوم ويدخل بعض صوديوم ولكن تفتح أيضاً قنوات بوتاسيوم السريعة دون إبطاء فتخرج بوتاسيوم مما يسبب إعادة الاستقطاب وحدوث استجابة موضعية غير مستديمة. لكن عندما يكون المنبه عتبوياً أو أكبر من ذلك، فإن مقدار إزالة الاستقطاب الحاصل (حوالي 15 مليفولت) يدخل كمية كبيرة من الشحنة الموجبة فتسبب فتح عدد كبير من قنوات صوديوم مما يؤدي إلى دخول كمية كبيرة من أيونات صوديوم ويؤدي هذا إلى إزالة استقطاب إيجابيةج مزيد من قنوات صوديوم ثم دخول مزيد من صوديوم وهكذا يشكل تغذية راجعة إيجابية (الشكل 7 - 17). تعرف هذه الدورة أيضاً بالدورة المتجددة regenerative cycle وهي تبقى مستمرة إلى أن تدخل معظم قنوات صوديوم في الطور المعطل وهو طور يعتمد على عامل الزمن، وتفتح قنوات بوتاسيوم بأعداد كبيرة لتعيد الغشاء إلى وضع الاستقطاب ثانية. يمكن إعادة رسم هذه الدورة باستخدام مصطلحات الدائرة الكهربائية حيث يشير E_m إلى نقص فرق الجهد أو إزالة الاستقطاب و تشير زيادة g_{Na} إلى انخفاض المقاومة R أو زيادة التوصيلية conductance * (أي النفاذية لأيون صوديوم) و تشير I_{Na} إلى زيادة التيار المحمول بواسطة أيونات الصوديوم.



الشكل 7-17: الدورة المتجددة لفتح قنوات صوديوم ويبين الخط المنقط مكانا محتملا لإيقاف الدورة.

نقل جهد الفعل عبر العصبون الواحد

1 – في الألياف اللاميلينية
Propagation of action Potential

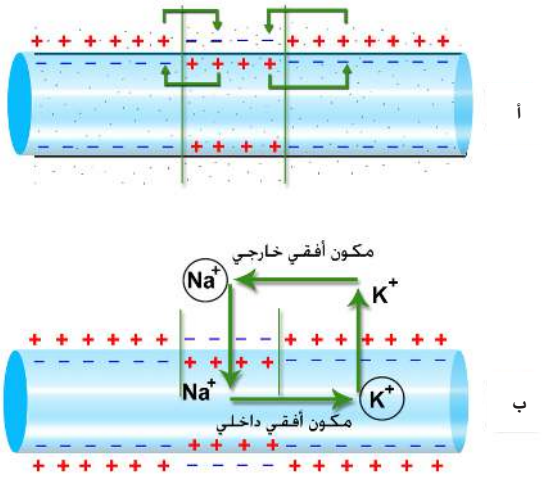
ينشأ جهد الفعل في نقطة واحدة أولاً، فهو عادة ما ينشأ عند نقطة في هضبة المحور (القطعة الأولية) التي ذكرنا أن لها أقل جهد عتبة في الخلية. لكن جهد الفعل هذا لا يبقى حبيساً عند تلك النقطة بل ينتقل على طول المحور ابتداء من القطعة الأولية وانتهاء بالنهايات الطرفية. كيف يتم هذا الانتقال؟ أنظر الشكل 7-18أ وتذكر أن المحور عبارة عن اسطوانة ممتلئة بالسيتوبلازم axoplasm وأن داخل غشاء الاسطوانة سالب الشحنة وأن السائل المحيط بها موجب الشحنة إلا عند النقطة التي حدث فيها جهد الفعل حيث أصبح الداخل موجباً والخارج سالباً لفترة وجيزة. وحيث أن المناطق المجاورة للنقطة التي نشأ بها جهد الفعل هي مشحونة بشحنة سالبة وحيث أن السيتوبلازم موصل للتيار الكهربائي، لذا فإن الشحنات الموجبة (Na^+) في نقطة جهد الفعل تنتقل نحو المناطق المجاورة ذات الشحنة السالبة (أي تماما كما يسري تيار بين نقطتين مختلفتين في فرق الجهد). تسبب حركة أيونات صوديوم هذه تنشيط آلية التغذية الإيجابية في المناطق المجاورة أي تسبب فتح قنوات صوديوم ودخول شحنات موجبة مما يحدث جهد فعل في المنطقة المجاورة. هذا في داخل المحور، أما في السائل خارج الخلايا فإن الشحنات الموجبة تتحرك من المنطقة المجاورة لمنطقة نشوء جهد الفعل أول مرة باتجاهها، مما يحدث حالة إعادة استقطاب في منطقة نشوء جهد الفعل ويجعلها مستعدة لنقل جهد فعل جديد. تتكرر هذه الظاهرة مراراً عديدة بشكل متلاحق، فجهد الفعل الجديد الثاني الذي نشأ يدخل أيونات صوديوم موجبة وهذه تنتشر داخل المحور نحو منطقة تقع أمام تلك التي نشأ فيها جهد الفعل الثاني مما يسبب إزالة استقطاب وتنشيط آلية التغذية الإيجابية في هذه المنطقة الجديدة وحدوث جهد فعل ثالث.

بشكل عام، فإن آلية نقل جهد الفعل على طول محور العصبون أو على طول الليفة العضلية توصف بأنها تتم بآلية الدائرة الكهربائية الموضعية local circuit. الدائرة هذه، لها أربع مكونات (شكل 7 - 18 ب): مكونان أفقيان ويمثلهما انتقال الشحنات الموجبة المحمولة بأيون صوديوم، في الداخل من نقطة جهد الفعل نحو المنطقة الجديدة، وفي الخارج من المنطقة الجديدة نحو منطقة جهد الفعل لأجل إعادة الاستقطاب، ومكونان عموديان عبر الغشاء أحدهما نحو الداخل inward ويمثله دخول شحنات صوديوم أثناء حدوث جهد الفعل والآخر نحو الخارج outward ويمثله خروج أيونات بوتاسيوم في المنطقة الجديدة بسبب استبدالها بأيونات صوديوم القادمة بالمكون الأفقي. من المصطلحات التي استخدمت لوصف انتقال جهد الفعل على طول المحور بالصورة السابقة تعبير الانتشار الكهربائي بالتوتر electrotonic spread وتعبير النقل بالكوابل cable spread أو الإنتشار السلبي.

ومن الجدير بالذكر أن جهد الفعل الذي ينشأ في كل نقطة على طول المحور له نفس مقدار وخواص جهد الفعل الذي نشأ أول مرة لأنه في كل نقطة جديدة يجرى فتح قنوات صوديوم جديدة وتعمل آلية التغذية الإيجابية. لهذا فإن جهد الفعل ينتقل على شكل موجة ابتداء من نقطة التنبيه وحتى النهايات الطرفية وتسمى موجة جهد الفعل هذه أثناء انتشارها على طول المحور سيال عصبي nerve impulse.

* تستخدم بعض المواد المغلقة لهذا النوع من القنوات كعلاجات لمرض السكري كونها تسبب تحرر إنسولين من خلايا البنكرياس.

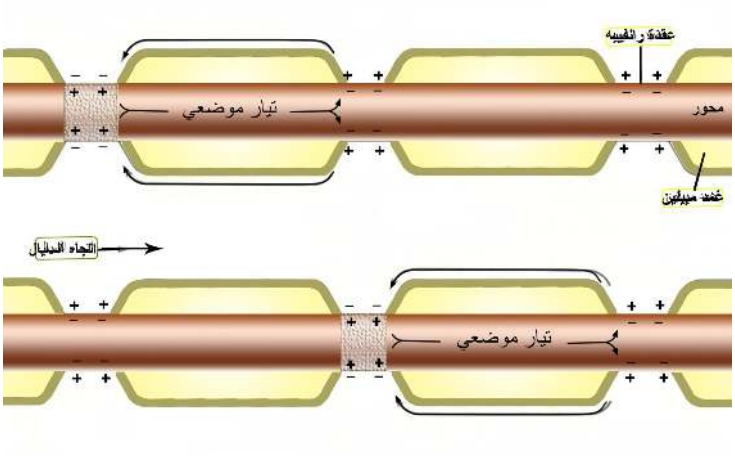
* التوصيلية هي مقلوب المقاومة ويرمز لها بالحرف g.



الشكل 7-18: النقل بطريقة الدائرة الكهربائية الموضعية في الألياف اللاميلينية(أ) والدائرة الكهربائية الموضعية (ب).

2 – في الألياف الميلينية

يتم في الألياف الميلينية نقل للسيال العصبي بنفس آلية الدائرة الموضعية التي وصفت في الألياف اللاميلينية غير أن الاختلاف يكمن في أن انتقال التيار في المكونين الأفقيين يتم عبر مسافة أطول. إذ يكون طول المكون الأفقي بطول المسافة بين عقدتي رانفييه والتي تقدر بحوالي 1 . 2 ملم. السبب في ذلك أن غمد ميلين لا يحتوي على قنوات صوديوم بكثافة مناسبة (أقل من 25/ ميكرومتر مربع) لحدوث جهد فعل وأنه يشكل عازلاً مقاوماً لمرور المكونين العموديين للدائرة الموضعية ولذا فإن الدائرة الموضعية لا تكتمل إلا بين عقدتي رانفييه. هكذا فإن جهد الفعل عند إحدى عقد رانفييه يسبب جهد فعل عند عقدة مجاورة وهذا بدوره يسبب إزالة استقطاب وجهد فعل عند عقدة مجاورة لها أي أن هناك سلسلة من جهود الفعل غير المتصلة التي تحدث بالتعاقب عند عقد رانفييه المتعاقبة. يدعى هذا النمط من النقل بالنقل الوثبي saltatory conduction (saltare =jump) وهو موجود في الفقريات فقط حيث توجد الألياف الميلينية (شكل 7-19).



الشكل 7-19: النقل الوثبي في الألياف الميلينية.

سرعة التوصيل Velocity of conduction

لقد تكهن العالم Johannes Muller عام (1930) بعدم إمكانية قياس سرعة انتشار جهد الفعل نظراً لاعتقاده بأن طبيعته الكهربائية تفترض أنه يجب أن يسير بسرعة الضوء($3x10^{10}$ سم/ثانية) غير أن تلميذه Hermann Helmholtz تمكن في أقل من خمسة عشر عاما من قياس سرعة جهد الفعل ليجده بحدود $3x10^{3}$ سم/ثانية وهي سرعة أقل بكثير مما كان متوقعا مما يشير إلى أن جهد الفعل أكثر تعقيداً من مجرد تدفق طولي بسيط للتيار ضمن الليف العصبي إذ أنه يعتمد بدرجة كبيرة على معدل إزالة الاستقطاب والوصول إلى العتبة بواسطة تيار الدائرة الموضعية في المنطقة الواقعة أمام المنطقة النشطة (أي المنتجة لفرق الجهد) وقد أمكن لاحقاً قياس سرعة التوصيل في مختلف أنواع الألياف العصبية. كما جرى كذلك تصنيف هذه الألياف اعتماداً على قطرها وعلى سرعة التوصيل بها (جدول 7 - 6).

الجدول 7 – 6 أنواع الألياف العصبية في الثدييات واقطارها وسرعة التوصيل فيها.

نوع الليف	قطرة (ميكرومتر)	سرعة التوصيل فيه (م/ث)
Aα	20 - 12	120 - 70
β	12 - 5	70 - 30
γ	6 - 3	30 - 15
δ	5 - 2	30 - 12
B	3>	15 - 3
C الجذر الظهري	1.2 - 0.4	2 - 0.5
ألياف ودية	1.3 - 0.3	2.3 - 0.7

نلاحظ من هذا الجدول أنه كلما قل قطر الليف العصبي قلت سرعة التوصيل فيه والسبب في ذلك أنه كلما قل قطر الليف العصبي ازدادت المقاومة الطولية الداخلية لتدفق التيار فتقل بذلك سرعته. وقد حلت كثير من الرخويات والمفصليات والحلقيات والأسماك العظمية مشكلة زيادة حجم الجسم بنقل السيالات العصبية داخله عبر محاور عملاقة giant axons ذات قطر قد يصل إلى نصف ملمتر حيث تصل سرعة التوصيل بها إلى 25 م/ث.

وقد طورت الفقريات آلية أخرى، غير زيادة القطر، لحل مشكلة بطء نقل السيالات العصبية عبر مسافات كبيرة في جسمها ذي الحجم الكبير، وهذه الآليه هي ظهور غمد ميلين. لقد عرفنا أن التوصيل في الألياف الميلينية لا يتم عبر كل نقطة على طول المحور بل ينتقل من عقدة رانفييه إلى أخرى وهذا يجعل التيار ينتقل بسرعة أكبر مما لو كانت الألياف لاميلينية. تصل سرعة التوصيل بالألياف الميلينية إلى حوالي 120 م/ث بحيث أن الإشارة العصبية قد تنتقل من رأس إنسان متوسط الطول إلى أخمص قدمه في 0.02 ثانية، بينما كانت ستستغرق أربع ثوانٍ لو كانت الألياف لاميلينية، وبشكل عام فإن الألياف الميلينية أسرع بمائه مرة في النقل من الألياف اللاميلينية التي لها القطر نفسه.

يمكن تفسير أثر نصف قطر الليف ووجود غمد ميلين على سرعة التوصيل باستخدام مفهوم ثابت الطول length constant لليف. يعرف ثابت الطول (λ) بأنه المسافة التي يتضاءل فيها جهد الفعل بمقدار 63% من مقداره الأصلي. وواضح أنه كلما كان ثابت الطول أعلى قيمة وصل التيار الناتج عن جهد الفعل إلى نقطة جديدة أثناء سيره وهو بقوة أكبر فيسبب إزالة استقطاب أسرع وإنشاء جهد فعل، إذ عرفنا سابقا بأن نشؤ جهد الفعل وسرعة انتشاره يعتمد على معدل إزالة الاستقطاب. وقد وجد حسابيا بأن:

$$\lambda = \sqrt{r_m / (r_i + r_o)}$$

حيث r_m هي مقاومة طول معين من الغشاء، r_i هي المقاومه الداخلية لتدفق التيار، r_o هي مقاومة السائل خارج الخلايا (المقاومة الخارجية). ما تشير إليه هذه المعادلة هو أن سرعة انتشار التيار الكهربائي داخل المحور تزداد كلما كانت مقاومة الغشاء عالية (كما هو في حالة وجود غمد ميلين مثلا) وكلما انخفضت المقاومة الطولية الداخلية والخارجية. تنخفض المقاومة الخارجية بوجود السائل خارج الخلوي بكمية مناسبة إذ لو علق الليف في الهواء أو غمر بالزيت لارتفعت المقاومة الخارجية. أما المقاومة الداخلية فإنها تتناسب عكسياً مع مربع نصف القطر أي أنها تنخفض كلما ازداد نصف القطر.

غشاء العصبون كدائرة كهربائية

يميل الباحثون في علم فيزيولوجيا الأعصاب Neurophysiology أو الفيزيولوجيا الكهربائية Electrophysiology إلى تمثيل غشاء الأنسجة القابلة للتهيج بدائرة كهربائية (شكل7-20أ). في هذا النموذج تمثل طبقتا الدهون المفسفرة عازلا غير منفذ للأيونات يفصل بين السائل خارج الخلية المشحون بشحنة موجبة (قطب موجب) وبين السائل داخل الخلية المشحون بشحنة سالبة (قطب سالب). ويمثل هذا الترتيب (العازل والسائلين الموصلين المشحونين) مكثفا capacitor مع مقاومة هي مقاومة الغشاء (Rm) المتمثلة بقنوات الأيونات. فإذا كانت هذه القنوات مغلقة فإن المقاومة تكون عالية وإذا كانت مفتوحة تكون المقاومة منخفضة أي تزداد توصيلية (g) الغشاء وهنا تكون العلاقة بين المقاومة والتوصيلية كالآتي:

$$g = 1/R$$

الوحدة التقليدية للتوصيلية هي mho وهي أحرف وحدة المقاومة ohm معكوسة غير أنه لاحقا استخدمت وحدة Siemens وتختصر بـ (S) للدلالة عليها. بالتعويض في قانون أوم وإعادة ترتيب الحدود فإن: $g = I/V$.

وحيث أن التوصيلية تنتج من مرور أيون معين وهي تعبر عن نفاذية الغشاء لهذا الأيون لذا فإن ما ينطبق على الخلية بكاملها ينطبق على أيون معين (x) وهكذا فإن: $g_x = I_x/V_x$

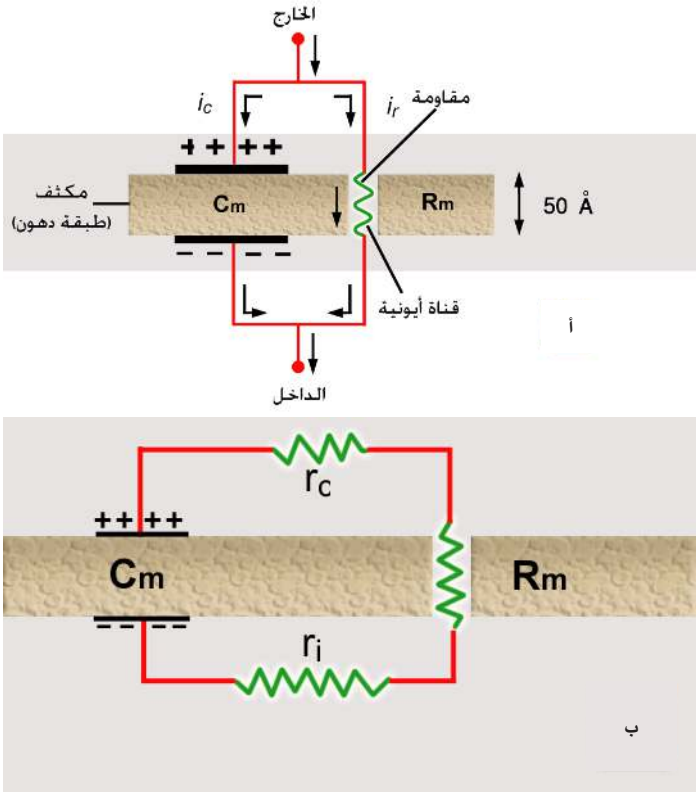
تمثل V_x هنا القوة الدافعة الكهربائية للأيون المعين وهي تساوي:

$$V_x = V_m - V_{equil.} = E_m - E_x$$

وحيث أن V_x يمكن حسابها وأن I_x يمكن قياسها، لذا فإن من الممكن حساب g_x أي التوصيلية لأيون معين وقد وجد بهذه الطريقة مثلاً أن توصيلية صوديوم (g_{Na}) أثناء جهد الفعل هي حوالي 600 مرة زيادة عما كانت عليه أثناء جهد الراحة.

للمغالاة في مفهوم العصبون كدائرة كهربائية يمكن إضافة مقاومة السائل خارج الخلايا (r_o) ومقاومة السيتوبلازم r_i كما في الشكل 20-7ب.

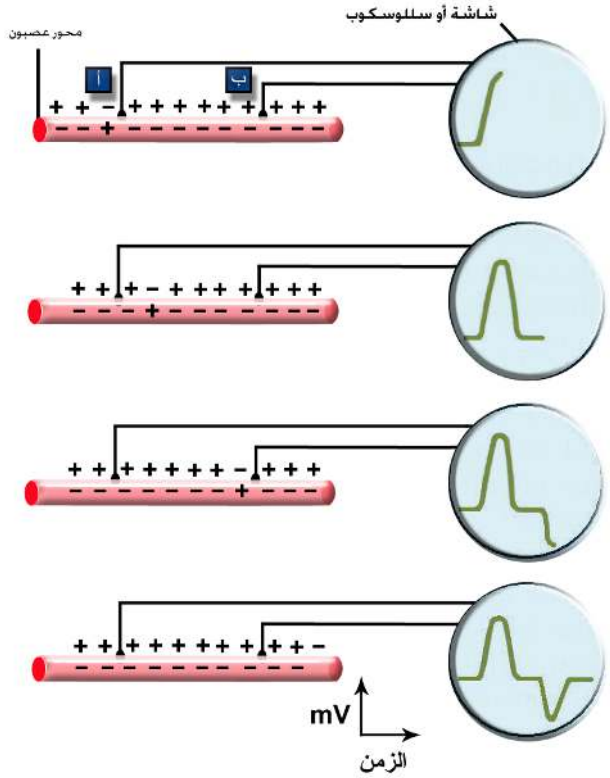
ويجدر ملاحظة أن المكثف الذي يخزن الشحنات يمكن أن يمثل القوة الدافعة الكهربائية (أو فرق الجهد) التي تسبب سريان التيار في الدائرة. وتزداد قدرة المكثف بانخفاض سمكه وبزيادة ثابت عزله dielectric constant وقد وجد عملياً أن سعة capacitance غشاء الخلية هي حوالي 10^{-6} فاراد/سم مربع أي حوالي 1 ميكروفاراد. كما وجد بالقياس أن r_o تكون عادة صغيرة وتكاد تكون مهملة وهي أقل بكثير من r_i التي تبلغ في الأغشية الحية حوالي 200 أوم . سم2 وأن مقاومة غشاء الخلية هي 1000 أوم . سم2.



الشكل 7-20: تمثيل غشاء الخلية كدائرة كهربائية أ) دائرة بسيطة؛ ب) دائرة مع الأخذ بعين الاعتبار المقاومة الداخلية والخارجية.

استجابة الأعصاب الكاملة للمنبهات

إن جهد الراحة وجهد الفعل اللذين وصفا سابقاً يمكن الحصول عليهما باستخدام قطبين أحدهما داخل محور العصبون والآخر خارجه، ويسمى هذا تسجيل من داخل الخلايا intracellular recording. لكن يمكن الحصول على جهد فعل دون إدخال أحد الأقطاب في محور العصبون أي باستخدام قطبين كلاهما خارج الخلية extracellular recording، كما يمكن الحصول على جهود فعل بنفس الطريقة من عصب كامل وليس من ليف أو محور واحد. يجري استخدام مثل هذا التسجيل الأخير في التجارب المخبرية وعند تخطيط الأعصاب للتأكد من سلامة النقل فيها. كيف يتم الحصول على جهد فعل من ليف عصبي واحد؟ أنظر الشكل 7 - 21 ولاحظ أنه يمكن تتبع التغير في فرق الجهد الناتج عن مرور السيال العصبي في السائل خارج الخلايا فقط أي تتبع المكون الأفقي الخارجي للدائرة الكهربائية الموضعية. عند وصول جهد الفعل القطب أ فإنه يصبح سالبا بالنسبة للقطب ب ويعطي هذا انحرافاً في مؤشر قياس الفولتية (وقد جرى العرف على وصل الأقطاب بحيث أن المؤشر يعطي انحرافاً نحو الأعلى عندما يكون القطب أ سالباً وانحرافاً نحو الأسفل عندما يكون موجبا). بعد تجاوز جهد الفعل القطب أ يصبح موجباً مرة أخرى وبهذا لا يقيس المؤشر أي فرق جهد فيعود للأسفل أي إلى وضعه السابق. عند وصول جهد الفعل إلى القطب ب يصبح هذا الأخير سالباً والقطب أ موجباً ولذا فإن المؤشر يعطي انحرافاً نحو الأسفل وأخيراً وبعد مرور جهد الفعل عن القطب ب يزول فرق الجهد بين القطبين ويعود المؤشر إلى خط التوازن الكهربي isoelectric line. يدعى جهد الفعل المتحصل عليه بواسطة هذا التسجيل جهد الفعل ثنائي الأطوار biphasic action potential مقارنةً بجهد الفعل العادي أحادي الطور monophasic A.P.



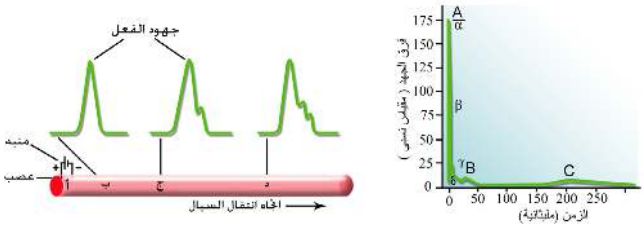
الشكل 7-21: جهد الفعل ثنائي الأطوار من محور عصبون.

أما عند التسجيل من عصب كامل فإن العصب الواحد يحتوي عادة أليافاً متفاوتة في أقطارها وبذا فهي متفاوته أيضاً في مقدار جهد الفعل فيها، حيث أن الألياف الأضخم تولد تيارات أكبر نظراً لأن تيار الغشاء يزداد بزيادة مساحة الغشاء. كما تتفاوت الألياف في سرعة التوصيل حيث أن المحاور الأضخم تنقل بسرعة أكبر. وبالنظر إلى الشكل 7 - 22 فإنه إذا جرى تنبيه العصب الكامل بمنبه فوق عتبوي عند النقطة أ وجرى التسجيل عند النقاط ب، ج، د فإن جهود الفعل المتحصل عليها ستكون كما في الشكل. ففي نقطة ب يغطي جهد الفعل الأضخم والناتج من ألياف ضخمة جهود الفعل الأصغر الناتجة من ألياف أصغر حيث أن المسافة قريبة من نقطة التنبيه ولم يحصل تفاوت بعد بين جهود الفعل في قطع المسافة. في النقطتين ج ، د تزداد المسافة ويزداد التفاوت فتظهر أولاً جهود الفعل السريعة ثم يعقبها جهود الفعل الأصغر الناتجة من ألياف أصغر وهكذا. يسمى جهد الفعل متعدد القمم هذا والمتحصل عليه بتسجيل خارجي من عصب كامل جهد الفعل المركب compound action potential .

تقنيات في علم الأعصاب
Technologies in Neurobiology

تقنية ربط الفولتية (ربط فرق الجهد)
Voltage clamp method

طور هذه التقنية العالمان هودجكن وهكسلي Hodgkin & Huxley عام 1952. وقد طبقاها في البداية على المحاور العملاقة للحبار. فكرة هذه التقنية جاءت من المشكلة التي يواجهها الباحثون عند محاولة تحليل التيارات الأيونية عبر غشاء عصبون ما، إذ أن تدفق تيار أيوني إلى الخلية أو خارجها يؤدي في الوقت نفسه إلى تغيير فرق جهد الغشاء. تهدف التقنية إلى تثبيت فرق جهد

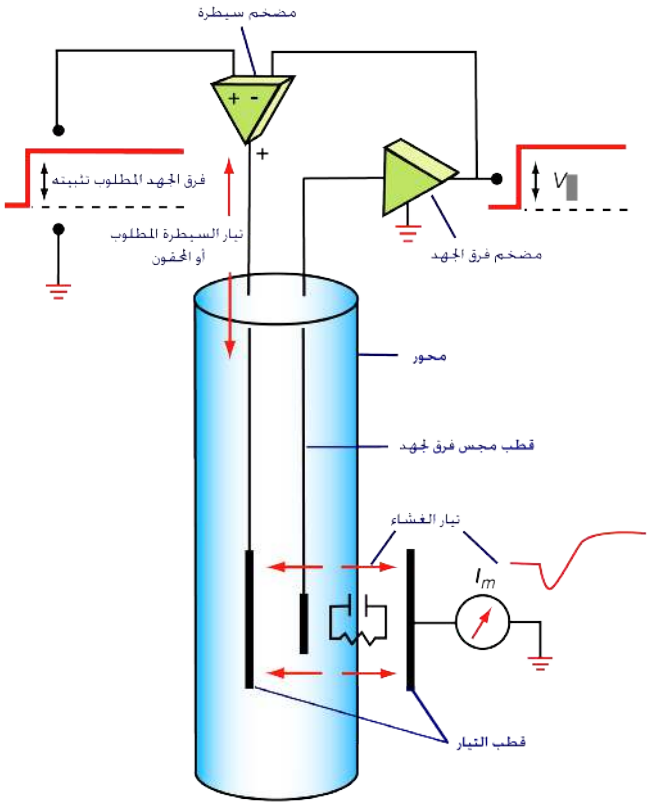


الشكل 7-22: إلى اليسار جهد الفعل المركب من عصب كامل حيث جرى التنبيه عند النقطة أ والتسجيل عند النقاط ب، ج، د. إلى اليمين، جهد الفعل المركب محللا إلى مكوناته والألياف التي تنتج كل مكون.

غشاء العصبون(أي ربطه) مما يتيح تطبيق قانون أوم الذي ينص على أنه إذا بقي فرق الجهد ثابتا فإن التغير في شدة التيار يعكس تغيراً في المقاومة أو في مقلوبها أي في التوصيلية conductance. ينتج التغير في توصيلية العصبون من فتح أو غلق القنوات الأيونية، فباستخدام محاليل محددة تحتوي على مواد تغلق قنوات معينة كقنوات بوتاسيوم مثلا يمكن دراسة نشاط أنواع القنوات الأخرى كقنوات صوديوم مثلا.

تعتمد فكرة تقنية ربط الفولتية على نظام تغذية راجع إلكتروني يستخدم لحقن تيار في العصبون يجعل فرق جهد ذلك العصبون ثابتا عند قيمة معينة يحددها الباحث سلفا ثم يجرى قياس شدة التيار عبر غشاء العصبون.

يمثل الشكل (7 - 23) هذا النظام الإلكتروني الذي يتكون من جهاز مضخم الفولتية voltage amplifier الذي يقيس فرق جهد الغشاء ويعطي هذه المعلومة لجهاز مضخم سيطرة control amplifier ليقارن فرق الجهد هذا بقيمة أخرى جرى اختيارها سلفا بواسطة الباحث. فإذا كان هناك فارق بين القيمتين (فرق جهد الغشاء وفرق الجهد الذي اختاره الباحث) فإن مضخم السيطرة يزود جهاز التحكم بالتيار control current بفرق جهد يدفع خلاله تياراً إلى العصبون بواسطة أقطاب. يؤدي هذا التيار إلى إبقاء جهد



الشكل 7-23: رسم تخطيطي يوضح كيفية عمل جهاز ربط الفولتية.

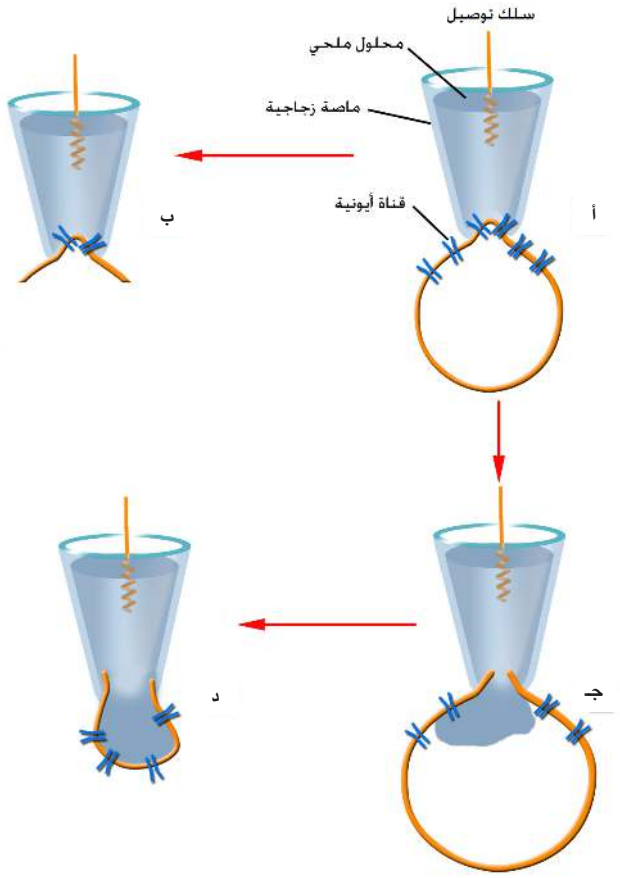
العصبون ثابتاً عند القمية التي اختارها الباحث. لكن هذا التيار (سواء أكان داخلاً إلى الخلية في حالة إزالةالاستقطاب أم خارجا منها في حالة إعادة الاستقطاب) يجري تسجيله بالنسبة للزمن ويعتبر مساويا في مقداره للتيار الأيوني الناتج من فتح أو غلق قنوات أيونية معينة، أي مساوياً للتيار الذي فقده أو كسبه العصبون.

فإذا جرى ربط فرق جهد الخلية عند –10 مليفولت، مثلاً، فإن إزالة الاستقطاب هذه تؤدي لفتح قنوات صوديوم (تفتح كذلك قنوات بوتاسيوم لاحقاً ولكن يمكن إغلاقها بوضع مادة مغلقة لهذه القنوات في المحلول المحيط بالعصبون). لدى دخول صوديوم فإن شحنته الموجبة تؤدي إلى تغيير فرق جهد الغشاء باتجاه إزالة الاستقطاب ولكن جهاز التحكم بالتيار يزيل تياراً كافياً من الخلية لابقاء فرق الجهد ثابتا عند-10 مليفولت، ويقاس هذا التيار الذي أزيل ويجرى تخطيطه بالنسبة للزمن فيعتبر مؤشراً لقيمة التيار الذي أدخلته قنوات صوديوم.

يجدر بالذكر أن عملية إزالة التيار أو إدخاله لمعادلة التغير الحادث في فرق جهد العصبون تتم في أجزاء من الميلثانية ولذا فهي لا تأخذ وقتاً كبيراً، كما أن هذه التقنية دعمت بشكل كبير النظرية التي تقول بدخول صوديوم إلى داخل العصبون عند إزالة الاستقطاب.

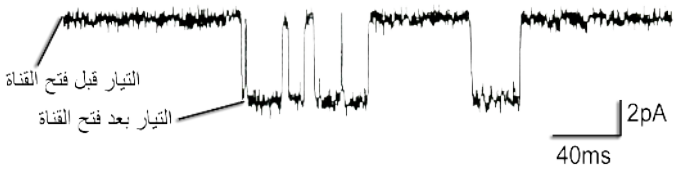
تقنية ربط البقعة Patch Clamp technique

طور هذه التقنية العالمان Erwin Neher & Bert Sakmann عام 1976 حيث حصلا على جائزة نوبل عام 1992. وقد كان الهدف منها قياس تدفق أيون معين عبر قناة معينة في بقعة صغيرة من غشاء الخلية. لإجراء مثل هذا القياس كان لابد للباحث من عزل بقعة صغيرة من غشاء الخلية عن بقية الخلية عزلاً تاماً. ولكي يتم ذلك فإن الباحث يستخدم ماصة زجاجية دقيقة القمة قطرها حوالي (0.5 ميكرومتر) فيلصقها بغشاء الخلية ويسلط قليلا من الشفط عند الطرف البعيد للماصة مما يدفع بقعة من غشاء الخلية لتلتصق بقمة الماصة بإحكام بحيث لا يستطيع المحلول الذي يغمر الخلية أن يعبر بين حواف الماصة وبقعة الغشاء (تكون المقاومة لمرور التيار عالية ومقدارها (10GΩ) . ونظراً لأن مساحة بقعة* الغشاء صغيرة جداً (حوالي (0.78 ميكرومتر مربع)، فإنها في الغالب لا تتسع لأكثر من قناة أيونية واحدة وفي أحسن الأحوال قناتين أو ثلاث. لذلك فإن التيار الذي يمر عبر الماصة يكون ناتجا عن قناة واحدة في الغالب، وعندما تغلق هذه القناة فإن التيار يتوقف. تملأ الماصة عادة بمحلول إلكتروليتي وتوصل بالأجهزه الإلكترونية التي تستطيع قياس التيار المار عبر القناة الأيونية ثم خلال المحلول الإلكتروليتي في الماصة، كما أن الماصة يمكن أن توصل بأجهزة تربط بواسطتها فولتية تلك البقعة من الغشاء الواقعة ضمن الماصة (كما في تقنية ربط الفولتية) حيث يدرس بعد ذلك سلوك القناة الأيونية. أما بقعة الغشاء فيمكن أن تترك في موقعها كجزء من الخلية cell-attached patch أو أن تؤدي زيادة الشفط إلى فصلها تماما عن الخلية والتصاقها بقمة الماصة وهذا يعطي التحضير المسمى الداخل للخارج inside-out patch. وقد يؤدي شفط كبير إلى تمزيق جزء من غشاء الخلية وبقاء بقية الخلية متصلة بالكامل بالماصة مما يعطي التحضير المسمى كل الخلية whole-cell patch كما تؤدي زيادة الشفط أكثر من ذلك إلى إزالة الغشاء من الخلية تماماً ولكنه يغلق الماصة تلقائياً معطياً التحضير المسمى الخارج للخارج outside-out patch (الشكل 7 - 24).



الشكل 7-24: تحضيرات ربط البقعة: أ) البقعة في مكانها على غشاء الخلية؛ ب) تحضير الداخل للخارج؛ ج) تحضير كل الخلية؛ د) تحضير الخارج للخارج.

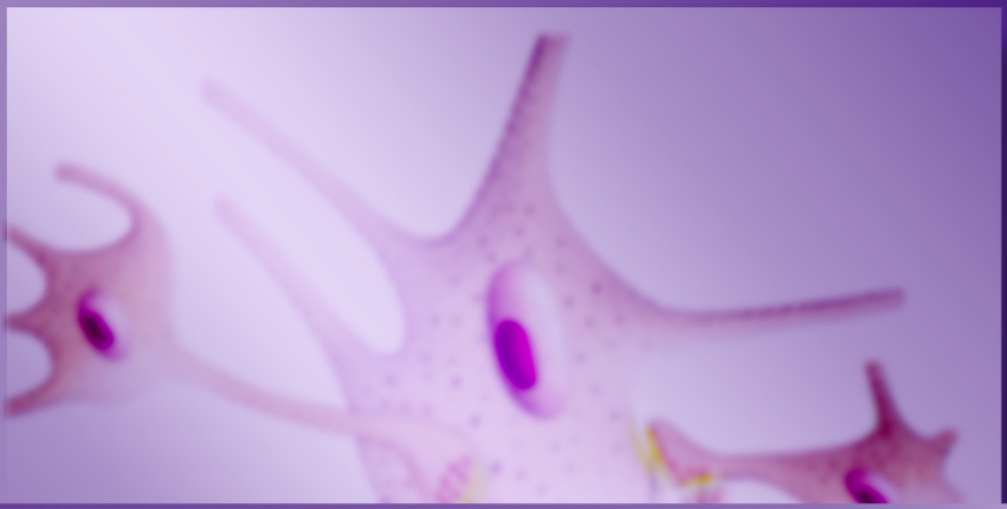
يمكن استخدام أغشية العصبونات أو العضلات أو بيوض الضفدع المحورة وراثياً أو استخدام الأجسام الدهنية أو الأغشية الصناعية ثنائية الطبقات في هذه التقنية. ويكون التيار (pA–10 عادة) صغيراً ومقدراً بأجزاء الأمبير (بايكو أمبير pA)، ويبين شكل 7 - 25 تخطيط لفتح وإغلاق قنوات مستقبل أستيل كولين النيكوتيني nAchR حيث يشير الانحراف نحو الأسفل إلى فتح قناة أو اثنتين من القنوات الأيونية بينما العودة نحو الأعلى تعني إغلاق القناة.



الشكل 7-25: تخطيط لفتح وإغلاق قنوات مستقبل أستيل كولين النيكوتيني. الإنحراف للأسفل يشير إلى فتح القناة وللأعلى إلى إغلاقها.

* $A = \pi r^2$

الفصل الثامن



8

بث السيال العصبي Transmission of Nerve Impulse

أنواع التشابكات العصبية 90
التشابك الكهربائي 90
التشابك الكيميائي 92
نظره تاريخيه قصيره 92
أشكال التشابك الكيميائي 92
تركيب التشابك الكيميائي 93
الآليات قبل التشابكيه للبث الكيميائي 94
بناء الناقل العصبي وخزنه 94
العلاقه بين إزالة الإستقطاب و تحرر الناقل (ازدواج إزالة الإستقطاب- التحرر) 96
مستقبلات أسيتل كولين 96
تعطيل الناقل العصبي عن العمل و تدوير مكوناته 97
خصائص البث الكيميائي 97
التجميع الزماني 98
التجميع المكاني 98
التكامل 99
الديناميكيه 99
الحساسية للمؤثرات العقاقيرية والوظيفية والمرضية 100
التحوير بواسطة تشابك آخر ... 100
التحوير بواسطة العقاقير 100
التحوير بواسطة المرض 101
النواقل العصبية والمحورات العصبية .. 101
أستيل كولين 101
الأمينات الحيوية 102
كاتيكولامينات 102
دوبامين 103
نورإبينفرين وإبينفرين 103
نورأدرنالين وأدرنالين 103
سيروتونين 103
الأحماض الأمينية 103
الغازات 104
الببتيدات الفعالة عصبياً 104
الأفيونات المنتجة داخلياً 105
المحورات العصبية 105
تشفير المعلومات في الجهاز المركزي . 106
الدوائر الكهربائية العصبية 106
المنعكس 107
دوائر التفرع 107
دوائر التجمع 107
دوائر الترشيح الحسية 108
دوائر توليد النمط 108
دوائر (التنشيط) الراجعة 108
دوائر منع التثبيط 109
دوائر التثبيط المتبادل 109

أشرنا في الفصل السابع إلى أن مقدار جهد الفعل قد يصل إلى حوالي 100 مليفولت وأن هذا الجهد ينتج عند تنبيه العصبون بمنبه يؤدي إلى إزالة استقطاب مقدارها حوالي 15 مليفولت (حيث أن جهد العتبة هو - 55 مليفولت، وجهد الراحة هو - 70 مليفولت)، لهذا فإن إزالة الاستقطاب الصغيرة هذه تؤدي إلى استجابة تفوقها بمقدار 5 - 7 مرات، ويدعى هذا التضخيم عامل الأمان safety factor. يمكن فهم سبب هذه التسمية عند النظر إلى كيفية انتقال السيال العصبي ضمن الخلية الواحدة أي على طول المحور، إذ أن جهد الفعل ذا المقدار الكبير (100 مليفولت) يؤدي بالضرورة إلى استشارة المنطقة المجاورة لمكان حدوثه، والتي كانت هادئة قبل حدوثه، فيحدث بها إزالة استقطاب لا تقل عن الوصول إلى جهد العتبة، وذلك لأن جهد الفعل أكبر بحوالي 5 مرات من إزالة الاستقطاب المرغوب بها لإنشاء جهد فعل جديد. وسنرى في هذا الفصل أن عامل الأمان هذا ضروري لبث السيال العصبي بكفاءة ليس فقط ضمن الخلية الواحدة بل بين خلية وأخرى في الحيوانات اللافقرية التي ظهر بها السيال العصبي أولاً.

من جهة أخرى، فإنه نظراً لكون الجهاز العصبي منظم على هيئة وحدات طولية مرتبة في الغالب على التوالي in series إلى حين الوصول إلى العضو المتأثر النهائي، لذا فإن السيال العصبي في عصبون ما لا يكون مفيدا إلا إذا انتقل إلى عصبون آخر مجاور وإلى عصبون ثالث وهكذا حتى المتأثر النهائي. تسمى عملية النقل هذه من خلية لأخرى البث التشابكي synaptic transmission وتسمى منطقة تجاور عصبونين أو عصبون وعضو متأثر التشابك = synapsis synapse (connection) وقد كان Charles Sherrington، مؤسس علم فيزيولوجيا الأعصاب، هو أول من استخدم هذا التعبير عام 1897 عندما استنتج أنه على الرغم من أن العصبون متواصل من طرف لآخر فإن هذه الاستمرارية مفقودة عندما يقابل العصبون عصبوناً آخر وأنه لا بد من "طريقة أخرى" لنقل المعلومات بين العصبونات. وقد أكد هذا الاستنتاج الباحث - C jal في مطلع القرن العشرين عندما بين باستخدامه للمجهر الضوئي وبصبغة Golgi silver إن العصبونات تصطبغ كوحدات مستقلة بعكس الاعتقاد الذي كان سائدا لدى علماء التشريح آنذاك بأن العصبونات تشكل شبكة متصلة، ولم يقم الدليل القاطع على صحة هذا الرأي إلا بعد تطوير المجهر الإلكتروني في مطلع الأربعينات من القرن العشرين.

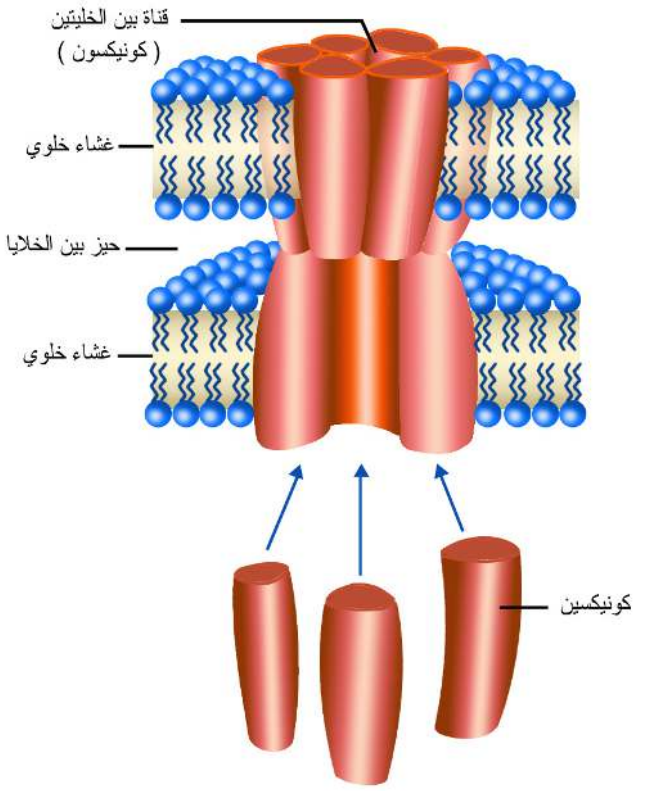
أنواع التشابكات العصبية

هناك نوعان من التشابكات ظهرا في المملكة الحيوانية:

1 - التشابك الكهربائي Electrical synapse

تطور هذا النوع أولاً في اللافقاريات، فقد أثبت Furshpan & Potter عام 1959 وجوده في الجمبري (القشريات) ثم لوحظ في كثير من اللافقاريات وفي الأسماك العظمية حيث يتوافر في الأعضاء الكهربائية، كما لوحظ في الأجهزة العصبية المركزية وفي العضلات الملساء والقلبية والمستقبلات الحسية والمحاور في البرمائيات والزواحف والطيور والثدييات.

يتكون التشابك الكهربائي من مفصل فجوي (ثغري) gap junction بين خليتين، إذ يظهر المجهر الإلكتروني أن غشائي الخليتين يكادا يكونا ملتحمين ولا تفصلهما إلا فجوة مقدارها 2 - 4 نانومتراً (أي أقل من سمك كل غشاء على حدة) كما يظهر المجهر أن الغشاءين يرتبطان معا بواسطة قناة بروتينية تسمى كونيكسون connexon تتيح اتصال السيتوبلازم في الخليتين. يتألف بروتين كونيكسون من ست تحت وحدات (تدعى كل منها كونيكسين connexin) تنتظم بشكل تركيب سداسي منتظم وتتقابل في الغشائين لتصنع قناة ناقلة. يقوم المفصل الفجوي بفضل هذه القناة بنقل الأيونات من خلية لأخرى كما أن القناة من السعة بحيث تسمح بمرور جزيئات كبيرة (وزنها الجزيئي 1200 - 6500) مثل cAMP وسكروز وحتى بعض الببتيدات الصغيرة ولهذا فإنه يمكن أن يعزى لها وظائف الربط الأيضي بين الخلايا إضافة إلى الربط الكهربائي (الشكل 8 - 1).



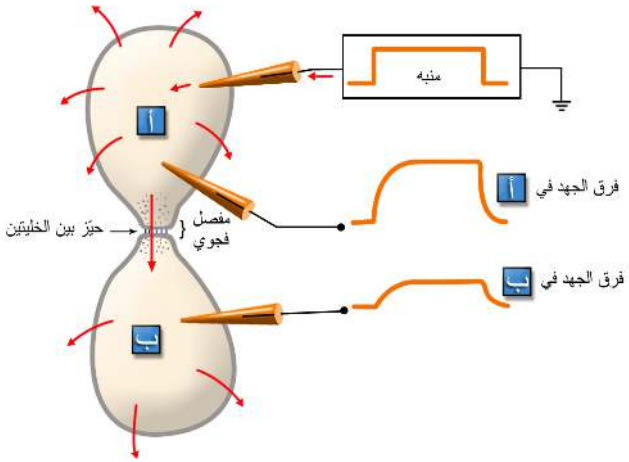
الشكل 8-1: التركيب الدقيق للمفصل الفجوي.

وكما هو الحال في التشابك الكيميائي، فإن غشاء الخلية التي تنبه أولاً وينشأ بها جهد الفعل يدعى غشاء قبل تشابكي presynaptic membrane. وغشاء الخلية التي يصدر إليها جهد الفعل يدعى غشاء بعد تشابكي postsynaptic membrane غير أنهما يختلفان عن التشابك الكيميائي في أن الغشاءين في التشابك الكهربائي يمكن أن يتبادلا الأدوار فيصبح الغشاء قبل التشابكي غشاء بعد تشابكي أي أن اتجاه نقل جهد الفعل يمكن أن ينعكس فيكون بكلا الاتجاهين bidirectional بدلا من كونه أحادي الاتجاه unidirectional في التشابك الكيميائي. يصدق هذا القول تماما عندما تكون مقاومة القناة لمرور الأيونات متشابهة في كلا الاتجاهين. على أنه وجدت حالات تكون مقاومة القناة لمرور الأيونات بأحد الاتجاهين أكبر منها

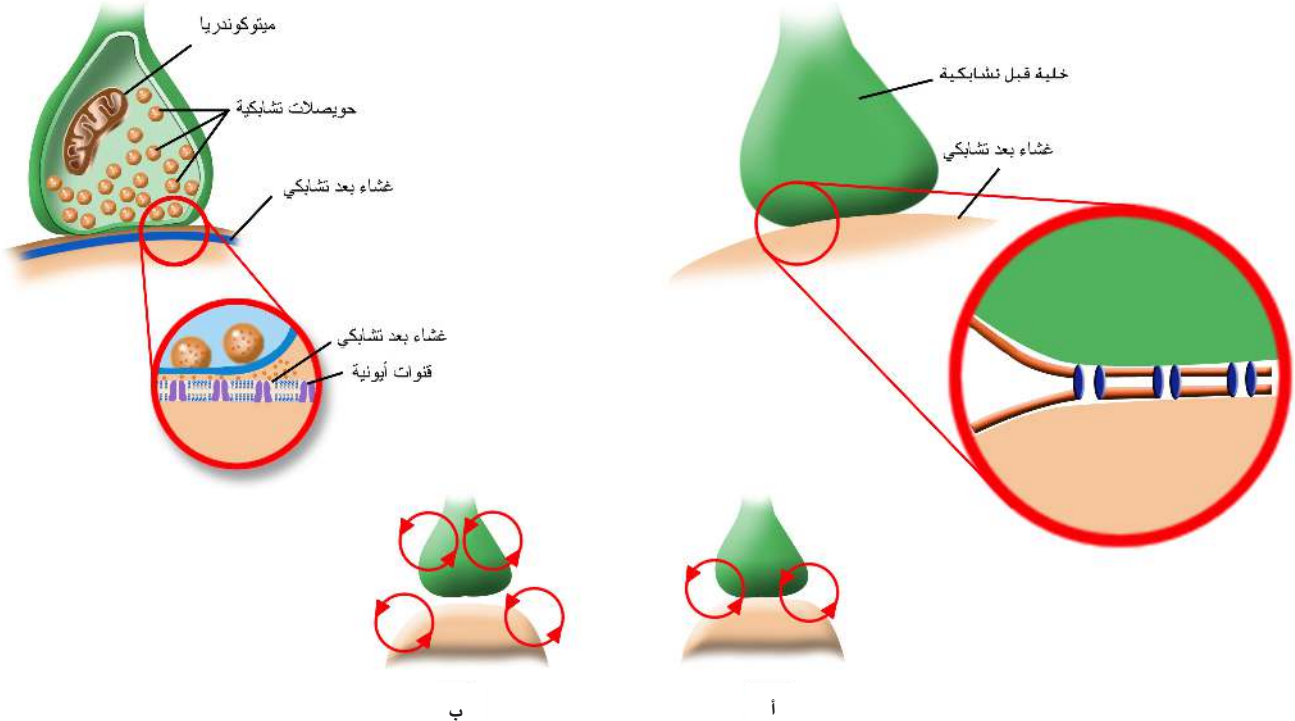
بالاتجاه الآخر مما يعني انتقال جهد الفعل باتجاه واحد فقط ونقول في مثل هذه الحالة بأن غشاء الخلية مقوم rectified.

تقوم القنوات الناقلة بنقل الأيونات الحاملة للتيارات الموضعية الناشئة عن جهد الفعل أو عن إزالة الاستقطاب بشكل مباشر إلى الخلية بعد التشابكية، وقد وجد أن إزالة الاستقطاب المسجلة في الخلية بعد التشابكية تكون أضعف قليلاً من تلك في الخلية التشابكية (شكل 8 - 2) ومن هنا فإن عامل الأمان الذي أشرنا له سابقاً ضروري لكي لا يؤدي ضعف الإشارة المنقولة من خلية لأخرى في النهاية إلى تلاشي هذه الإشارة وفقد المنبه لأهميته. وبالرغم من وجود عامل الأمان فقد وجد فعلاً أن ليفاً عصبياً صغيراً لا ينتج تياراً موضعياً كافياً لإنتاج جهد فعل في خلية كبيرة الحجم كالليف العضلي. ولعل هذا واحد من الأسباب التطورية التي أدت إلى جعل التشابك الكهربائي أقل تواجداً في الحيوانات الراقية، وربما إلى استبداله بالتشابك الكيميائي.

مع ذلك، فإن التشابك الكهربائي يمتاز عن الكيميائي بكونه ينقل الإشارة عبر التشابك بسرعة أكبر إذ لا يوجد إعاقة لنقل التيار ولهذا فهو ضروري حيثما كان نقل الإشارة عبر التشابكات لا يحتمل الإعاقة، وهو كذلك مناسب لتنسيق النشاطات الكهربائية لمجموعات من الخلايا تعمل بانتظام، كما هو الحال في العضلات الملساء التي تؤدي حركتها المنسقة إلى موجات من الحركات الدودية، وكما في القلب حيث يؤدي تنسيق النشاط إلى انقباض منتظم لأجزاء القلب. من جانب آخر، فإنه، ونظراً لأنه لا يجري تحوير كبير للإشارة الكهربائية المنقولة عبر التشابك الكهربائي ، فإنه يتواجد حيثما تقتضي الضرورة نقل إشارة ما كما هي دونما تحوير، وهنا يكمن اختلافه عن التشابك الكيميائي حيث يلتقي عند التشابك عشرات الرسائل التي قد تؤدي إلى تغيير بل وعكس للإشارة أحيانا (شكل 8-3).



الشكل 8-2: التشابك الكهربائي. لاحظ أن تنبيه الخلية أ بمنبه يؤدي إلى حدوث تغير في فرق الجهد في الخلية نفسها كما أنه يمتد إلى الخلية ب.



الشكل 8-3: مقارنة بين التشابك الكهربائي (أ) والتشابك الكيميائي (ب). لاحظ الفروق التركيبية المتمثلة في تركيب الأغشية وفي وجود الحويصلات. لاحظ كذلك الفرق في كيفية انتشار جهد الفعل (ممثلاً بالأسهم) إذ ينتشر من خلية لأخرى في أ بينما ينشأ جهد فعل جديد في ب.

2 – التشابك الكيميائي Chemical Synapse

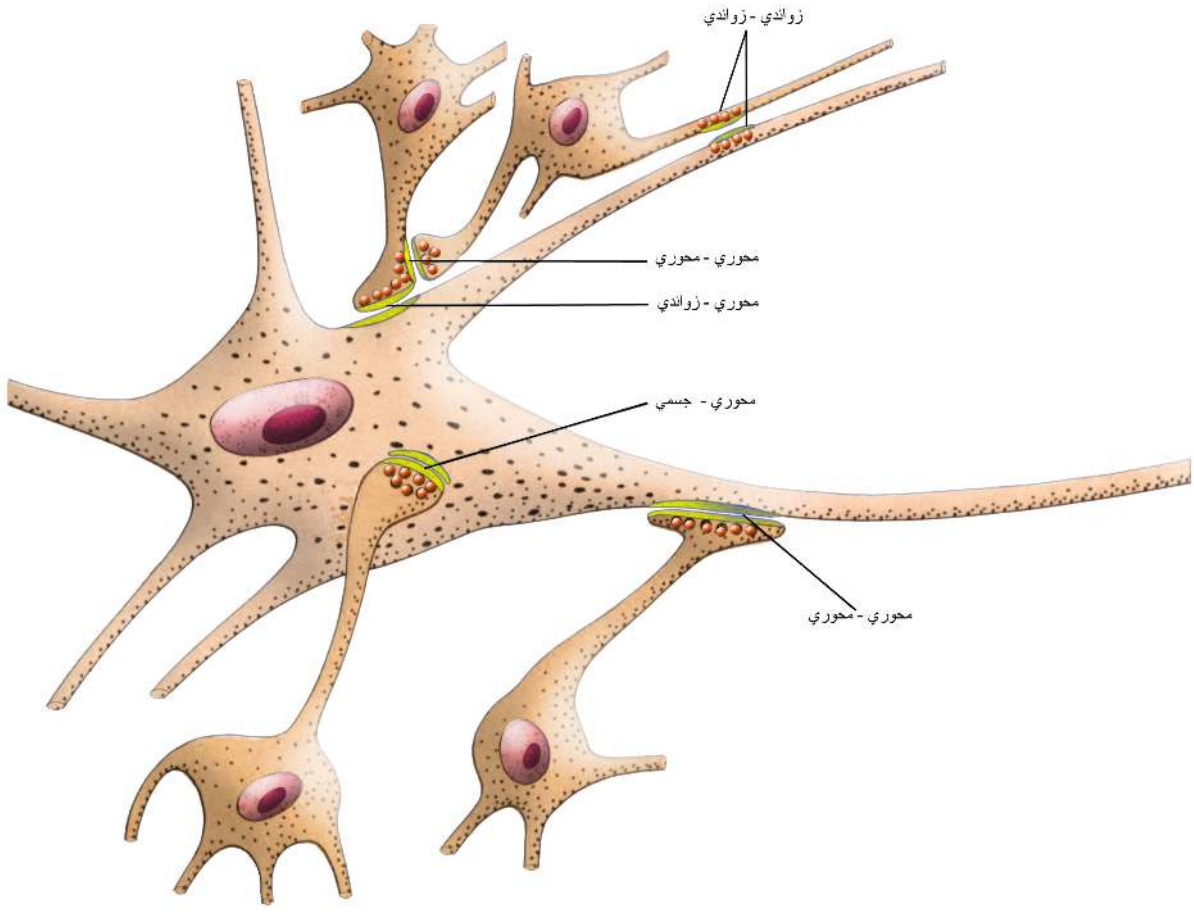
نظرة تاريخية قصيرة

كان أول من قدم دليلا على وجود هذا النوع من التشابكات الباحث النمساوي لوي Otto Loewi عام 1921 عندما وجد أن تنبيه العصب الحائر الواصل إلى قلب ضفدع يؤدي إلى تثبيط ذلك القلب وإلى تثبيط قلب ضفدع آخر إذا سمح للسائل الراشح من القلب الأول أن يروّي perfuse القلب الثاني. فلقد استنتج لوي أن تنبيه العصب الحائر يؤدي إلى إعطاء مادة كيميائية، أسماها مادة الحائر vagusstuff، يؤدي سقوطها على القلب الثاني إلى تثبيطه بشكل مماثل لما حصل للقلب الأول. وقد أعاد لوي التجربة السابقة بتنبيه الأعصاب الودية للقلب، فوجد أن تنبيهها يؤدي إلى زيادة معدل انقباضه ويؤثر على القلب الثاني بصورة مماثلة تماما. على الرغم من أن لوي لم يتمكن من عزل أي من المادتين والتعرف عليهما، إلا أن باحثين آخرين من أمثال Axelrod (1935) عرف المادة الأولى بأنها مادة أستيل كولين acetylcholine حيث وجد لاحقاً إنها تفرز كذلك من نهايات الأعصاب المحركة الواصلة إلى العضلات الهيكلية، كما عرّف Von Euler (1946) المادة الثانية بأنها نورإبينفرين. وقد جرت لاحقاً دراسات مستفيضة على هذين الناقلين العصبيين زودتنا بمعلومات حول كيفية بنائهما وخزنهما وإفرازهما وإيقاف عمل كل منهما، شارك فيها مجموعة من العلماء الرواد الذين أسسوا علم الفيزيولوجيا الحديثة واستحق كثير منهم جائزة نوبل عن هذه الجهود وسنعرض لمعظم هؤلاء في الصفحات القادمة.

أشكال التشابك الكيميائي

ينشأ التشابك الكيميائي بين خليتين الأولى تصدر السيال العصبي وتدعى خلية قبل تشابكية presynaptic والثانية تستقبله وتدعى خلية بعد تشابكية postsynaptic فقد تقترب الأزرار الطرفية لمحور عصبون قبل تشابكي من الزوائد الشجرية لعصبون بعد تشابكي حيث يسمى تشابكا محوريا زوائديا axodendritic synapse وقد تقترب من جسم عصبون بعد تشابكي فيسمى تشابكاً محوريا جسميا axosomatic وقد تقترب من محور عصبون بعد تشابكي فيسمى تشابكا محوريا محوريا axoaxonal وأخيراً قد تقترب الزوائد الشجرية لعصبون قبل تشابكي من الزوائد الشجرية لعصبون بعد تشابكي فيسمى تشابكاً زوائدياً زوائدياً dendrodendritic (شكل 8 - 4) كما أن هناك تشابكاً يدعى زوائديا جسميا dendrosomatic والأنواع الثلاثة الأخيرة أقل شيوعاً ولا تعرف وظائفها جيداً.

ليس لجميع هذه الأشكال من التشابكات الأهمية نفسها في البث الكيميائي فالتشابكات التي يصنعها محور عصبون قبل تشابكي على محور عصبون بعد تشابكي (إذا كان الالتقاء قرب هضبة المحور) تكون أكثر أهمية لأنها تقرر في الغالب درجة استجابة العصبون بعد التشابكي والتي ستكون في العادة أعلى مما لو كان التشابك بين محور عصبون وإحدى الزوائد الشجرية البعيدة عن هضبة المحور (لمزيد من التفاصيل حول التشابك الزوائدي الزوائدي، أنظر خصائص البث الكيميائي).



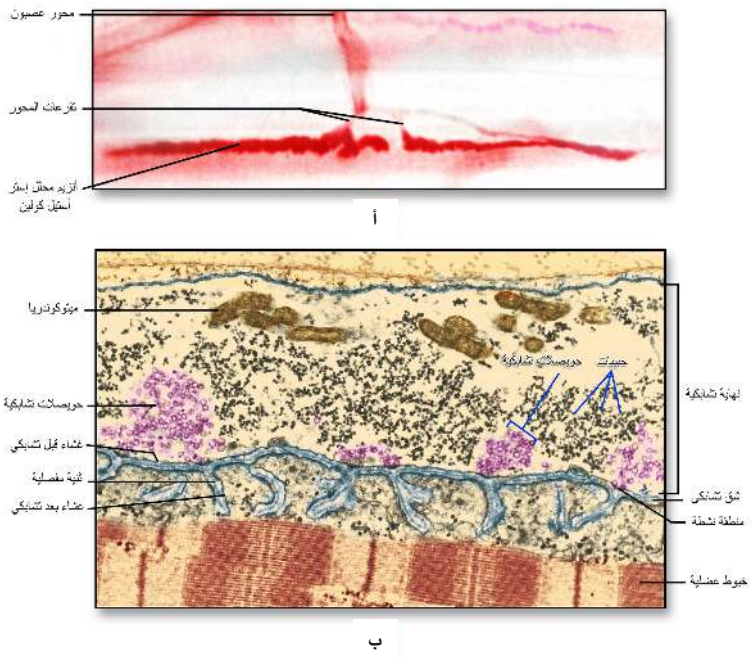
الشكل 8–4: أنواع التشابكات العصبية الكيميائية (من المرجع 44).

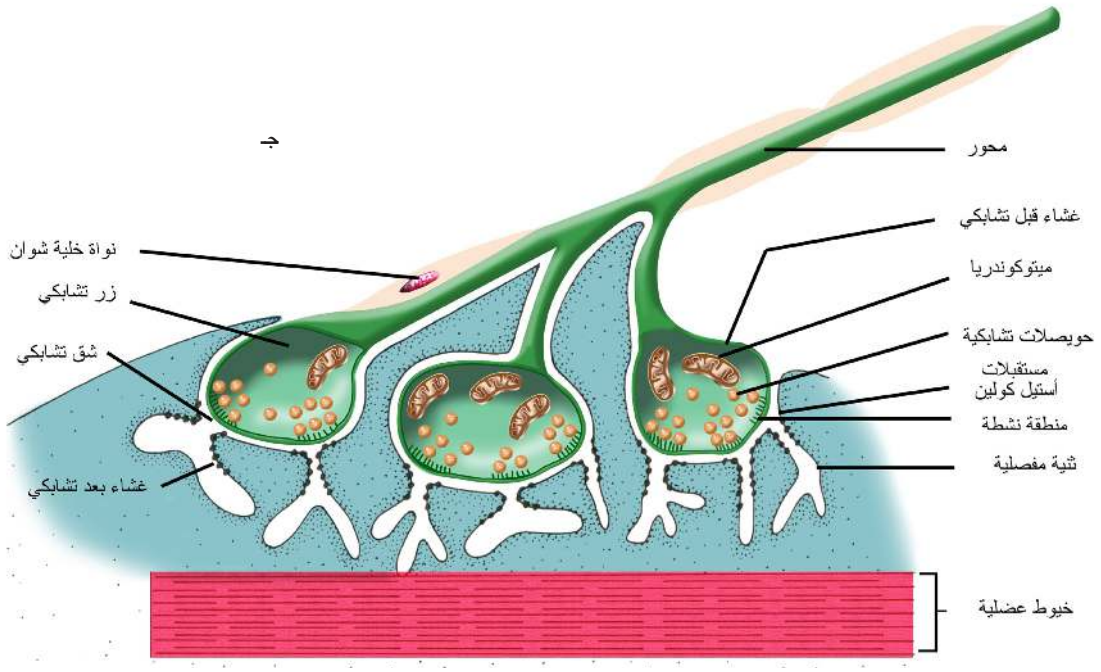
تركيب التشابك الكيميائي

يعتبر التشابك الكيميائي الأكثر شيوعاً بين التشابكات في الجهاز المركزي وفيه تقترب النهايات الطرفية لمحور العصبون من الخلية بعد التشابكية حيث يدعى الغشاء البلازمي للنهايات الطرفية الغشاء قبل التشابكي presynaptic وغشاء الخلية بعد التشابكية الغشاء بعد التشابكي postsynaptic الذي تبدو بعض مناطقه سميكة بعض الشيء إذا ما نظر إليها بالمجهر الإلكتروني. تسمى الفجوة بين الغشائين الشق التشابكي synaptic cleft الذي يبلغ عادة 20 - 50 نانومتراً ويمتلئ بمادة مخاطية عديدة التسكر mucopolysaccharides تشبك الغشائين مع بعضهما البعض. جدير بالذكر أن الشق التشابكي هو امتداد للحيز بين الخلايا لكن البعد بين الخلايا عند نقطه التشابك يكون أقل منه خارجها حيث قد تصل سعة الحيز بين الخلايا حوالي 100 نانومتراً (شكل 8 - 5).

تكون النهايات الطرفية عادةً على شكل أقراص أو أزرار يطلق عليها الأزرار التشابكية synaptic knobs (أنظر الشكل 7 - 4)، ويحتوي الواحد منها على حويصلات تشابكية synaptic vesicles قطر كل منها حوالي 50 نانومتراً وتحتوي على عدد من جزيئات الناقل العصبي يتراوح بين 10 آلاف و50 ألف جزيء. أما عدد الحويصلات في النهاية الطرفية فيصل إلى عشرات بل مئات الآلاف وهو متغير بحسب نوع التشابك، فقد وجد مثلاً أن عدد الحويصلات في النهايات الطرفية الواصلة إلى خلية عضلية واحدة في الضفدع هو حوالي 100.000 حويصلة.

لعل أفضل التشابكات الكيميائية للدراسة التشريحية والوظيفية هو التشابك العصبي بين الألياف العصبية المحركة والألياف العضلية والذي يدعى عادة التشابك العصبي العضلي neuromuscular synapse أو الصفيحة النهائية الحركية motor end plate. يشبه هذا التشابك التشابكات بين الخلايا العصبية في الجهاز المركزي من وجوه عديدة. فالليف العصبي (المحور) ينقسم إلى أفرع ويمتد كل فرع، قطره حوالي 2 ميكرومترا، في أخدود ممتد على سطح الليف العضلي (الخلية بعد التشابكية). يتثنى غشاء الليف العضلي في منطقة الأخدود إلى ثنيات تدعى الثنيات المفصلية junctional folds تبعد الواحدة منها عن الأخرى حوالي 1 - 2 ميكرومترا ويقابل كل ثنية مفصلية تثخن في غشاء الليف العصبي يدعى المنطقة النشطة active zone. وقد بينت الدراسات بالمجهر الإلكتروني أن الحويصلات التشابكية تتراكم عند المنطقة النشطة عند إفرازها بعملية الإخراج الخلوي exocytosis. أما الثنيات المفصلية المقابلة للمنطقة النشطة، فقد بينت دراسات التجميد والكسر freeze-fracture studies احتوائها، خاصة في المناطق المقابلة مباشرة للمنطقة النشطة، على تراكيب بروتينية كبيرة نسبيا هي مستقبلات receptors الناقل العصبي.





الشكل 8-5: أ) محور عصبون مصبوغا لإظهار أنزيم محلل إستر أستيل كولين، ب) صورة بالمجهر الإلكتروني تبين النهاية التشابكية عند وصولها إلى الخلية بعد التشابكية وهي هنا ليف عضلي (McMahan. UJ. Spitzer, NC. and Peper. K. Proc. Roy. Sci. (London). B. 181: 421-430. 1972)، ج) رسم تخطيطي يوضح التراكيب المبينة في ب.

أما الناقل العصبي في هذا التشابك فهو المادة الكيميائية أستيل كولين التي ثبت أنها ترتبط بمستقبلاتها الواقعة في الثنيات المفصلية لغشاء الليف العضلي. وقد أثبتت الدراسات بواسطة السم المعلم α-bungarotoxin المستخرج من بعض أنواع أفاعي الكوبرا أن عدد المستقبلات في الصفيحة النهائية الواحدة يصل إلى 3×10^7 مستقبلا. يؤدي ارتباط أستيل كولين بمستقبلاته إلى فتح قنوات لنقل صوديوم وبوتاسيوم وإلى إحداث إزالة استقطاب في غشاء الليف العضلي. يعقب هذا الارتباط بفترة قصيرة مهاجمة أنزيم يدعى محلل إسترأستيل كولين acetylcholinesterase، واختصارا AchE، للناقل العصبي وتحطيمه لإيقافه عن الاستمرار بتنشيط هذه المستقبلات. كذلك بينت الدراسات باستخدام الأصباغ الكيميائية أن أنزيم AchE مرتبط بالغشاء بعد التشابكي (الشكل 8 - 5 ب).

الآليات قبل التشابكية للبث الكيميائي

يحدد المؤلفون العمليات التي يتضمنها البث الكيميائي بأربع عمليات: بناء الناقل العصبي وخزنه، تحرر الناقل العصبي بفعل جهد الفعل، تفاعل الناقل مع مستقبلاته على الغشاء بعد التشابكي وما يصاحب ذلك من فتح قنوات أيونية وإحداث تغير في جهد غشاء الخلية بعد التشابكية ، وأخيراً إيقاف الناقل العصبي عن العمل بعد أن أدى وظيفته وإعادة تدوير مكوناته.

بناء الناقل العصبي وخزنه Synthesis and Storage

تختلف الآليات الكيميائية الحيوية الخاصة ببناء كل ناقل عنها في الآخر. بينما سنتعرض لاحقا لبناء كثير من النواقل العصبية، فإننا سنورد هنا وصفا لبناء أستيل كولين (Ach) وهو الناقل العصبي في المفصل العصبي العضلي الأكثر شيوعاً في الجسم. يبنى Ach من اتحاد أستيل مرافق الأنزيم أ acetyl CoA مع القاعدة choline بوجود أنزيم ناقل أستيل إلى كولين choline acetyltransferase . يتم الحصول على المادة الأولى من عمليات الأيض (الفصل الرابع) ويمكن للعصبونات بناء القاعدة كولين أو الحصول عليها من السائل خارج الخلايا حيث يستطيع الغشاء بعد التشابكي تركيزها بواسطة جهاز نقل خاص يؤدي إلى تراكمها ضد فرق تركيز عال في الداخل. يعبأ Ach ويخزن في حويصلات في النهايات الطرفية حيث يوضع في مناطق قريبة من المناطق النشطة لكي يمكن تحرره بسرعة.

تحرر الناقل العصبي Release

يتحرر الناقل العصبي بفعل جهد الفعل القادم من المحور الذي يغزو النهاية الطرفية. إذ تؤدي موجة إزالة الاستقطاب المصاحبة لجهد الفعل إلى تنشيط قنوات كالسيوم حساسة للتغير في فرق الجهد voltage-sensitive Ca^{2+} channels موجودة في الغشاء قبل التشابكي . يؤدي تنشيط هذه القنوات إلى دخول كالسيوم من السائل خارج الخلايا حيث يكون تركيزه حوالي 2.5 مليمول إلى داخل النهاية الطرفية حيث تركيزه حوالي 0.1 ميكرومول وبذا يكون كالسيوم مدفوعاً بفرق تركيز كيميائي بالإضافة إلى فرق جهد كهربائي حيث الداخل سالبا. يسبب دخول كالسيوم اتحاد الحويصلات التشابكية مع الغشاء قبل التشابكي وانفجارها قاذفة الناقل نحو الشق التشابكي بعملية إخراج خلوي وقد بينت الدراسات أن تحرر الناقل من حويصلة واحدة في هذا التشابك يحتاج إلى عدد أقصاه أربعة من أيونات كالسيوم وأن هذا العدد يختلف من نسيج لآخر. ولا تعرف على وجه التحديد آليات تفاعل كالسيوم والحويصلات والغشاء قبل التشابكي المسببة لتحرر الناقل، لكن الأبحاث الحثيثة في هذا الحقل أشارت إلى أن كالسيوم ينشط الإنزيم pr - tein kinase C وأن العوامل التي تنشط هذا الأنزيم تسبب الإخراج الخلوي عادة. لهذا يمكن أن يعزى أثر كالسيوم إلى تنشيطه لهذا الأنزيم المسبب لفسفرة بعض بروتينات الأغشية، كما وجد حديثا بأن بروتينا يدعى synaptotagmin يعمل كمستقبل لأيونات كالسيوم قبل عملية الافراز. وقد أشارت أبحاث أخرى إلى دور مباشر أكثر لكالسيوم إذ اقترحت أن البروتينات المسببة للانقباض مثل آكتين وميوسين والتي تحتاج كالسيوم لتحدث الانقباض ذات دور في جذب الحويصلات نحو الغشاء قبل التشابكي. من البروتينات التي يعتقد بأن لها دورا في جذب الحويصلات مجموعة تدعى اختصارا SNARE تتواجد في غشاء الحويصلة والغشاء قبل التشابكي وفي السيتوبلازم بينهما . كما اقترح باحثون آخرون بأن الأنيبيبات الدقيقة قد تكون مسؤولة عن التحام الحويصلات بالغشاء لأنه وجد أن المواد المضادة لعملية الانقسام الخلوي anti - mitotic agents المعتمدة على الأنيبيبات مثل chalasin، cholchicine تعيق عملية الإفراز. ومهما تكن هذه الآلية، فإن عملية الإفراز في بعض الخلايا لها متطلبات خاصة، ففي الخلايا الكرومافينية chromaffin cells الموجودة في نخاع الغدة الكظرية وجد أن من الضروري توفر نوع معين من الدهون هو phospholecithin كشرط لحدوث الإفراز.

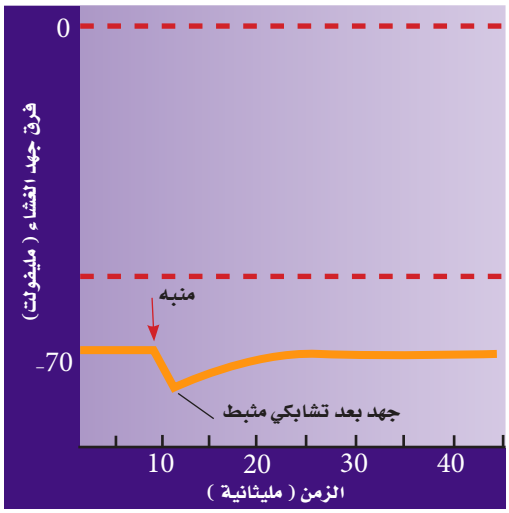
وحيث إن الحويصلة التشابكية تحوي عدداً محدداً من جزيئات الناقل العصبي، لذا فإنها عندما تلتحم بالغشاء قبل التشابكي تحرر هذا العدد المحدد كاملا، وقد أطلق على هذه الكمية من الناقل تعبير كوانتم quantum وبذا تشكل كل حويصلة كوانتم ويمكن لهذا وصف تحرر الناقل العصبي بأنه كمي quantal إذ لا تتحرر نصف حويصلة بل حويصلة كاملة أو اثنتان أو ثلاث وهكذا. وعلى الرغم من أنه وجد أن بعض الحويصلات تتحرر محتوياتها تلقائياً spontaneously دونما تنبيه فإن الحويصلات تتحرر عادة عند وصول جهد الفعل حيث وجد بأن جهد الفعل الواحد يحرر ما مقداره 100 - 300 حويصلة.

ارتباط الناقل مع مستقبلاته Neurotransmitter – Receptor Binding

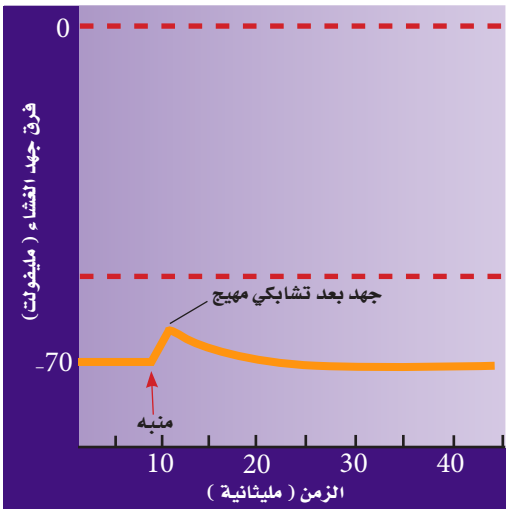
بعد تحرر الناقل العصبي، ينتشر في الشق التشابكي فيصادف المستقبلات الخاصة به على الغشاء بعد التشابكي فيرتبط بها. يؤدي ذلك إلى تنشيط المستقبل وإلى فتح القنوات الأيونية المرتبطة بذلك المستقبل بصورة مباشرة، أو بصورة غير مباشرة عن طريق رسول ثاني مثل IP_3، cGMP، cAMP. تدعى القنوات الأيونية التي تفتح عند تنشيط المستقبل بواسطة الناقل العصبي قنوات حساسة للنواقل ligand-operated channels وهذه تختلف عن تلك الحساسة لتغير فرق الجهد في أمرين أولهما أنها تبقى مفتوحة طالما بقي الناقل مرتبطاً بالمستقبل وثانيهما أنها لا تتأثر بالتغير في جهد الغشاء.

تؤدي جزيئات الناقل المتحررة من حويصلة واحدة إلى فتح عدد كبير من القنوات وحسبنا أن نعلم أن كل ميكرومترا مربعا من غشاء الصفيحة النهائية لليف عضلي يحوي 10^4 قناة . ويدعى التيار الناتج من تدفق الأيونات عبر قناة واحدة تيار قناة واحدة single channel current بينما يدعى التيار الناتج عن فتح جميع القنوات في التشابك الواحد تيارا تشابكياً synaptic current .

يؤدي مرور الأيونات في قناة واحدة أو أكثر إلى إحداث تغير في جهد غشاء الخلية بعد التشابكية. فإذا دخلت مثلا أيونات صوديوم الموجبة فإن داخل الغشاء يصبح أكثر إيجابية ويقال بأن الناقل أحدث جهدا بعد تشابكي



أ



ب

الشكل 8-6: جهد الفعل بعد التشابكي المثبط (أ) والمهيج (ب).

مهيجا excitatory postsynaptic potential (EPSP) أما إذا دخلت أيونات سالبة مثل كلور أو خرجت من الخلية أيونات موجبة مثل بوتاسيوم، فإن داخل الغشاء يصبح أكثر سالبيةً ، ويقال بأن الناقل إحداث جهداً بعد تشابكي مثبطا inhibitory postsynaptic potential (IPSP). جدير بالذكر أن ارتباط بعض النواقل بمستقبلاتها لا يؤدي إلى فتح قنوات أيونية بل إلى إغلاق بعض القنوات وإن كان ذلك أقل شيوعاً، فقد لوحظ أن الناقل سيروتونين يغلق قنوات K^+ في عصبونات أرنب البحر Aplysia، كما لوحظت هذه الظاهرة في العقد العصبية الذاتية للفقريات، ويكون هذا النشاط عادة مصحوباً بتدخل رسول ثانٍ مثل cAMP. ومهما يكن الأمر فإن هذا النشاط يؤدي إلى حدوث تغير في جهد الغشاء إما باتجاه إزالة الاستقطاب أو باتجاه زيادة الاستقطاب (شكل 8 - 6).

وفي حالة التشابك العصبي العضلي فإن الناقل أستيل كولين يرتبط بمستقبلاته الموصوفة أعلاه ويسبب فتح قناة ليست بالغة التخصص أو النوعية إذ تسمح لأيوني صوديوم وبوتاسيوم بالتدفق، الأول نحو الداخل والثاني نحو الخارج. ويبدو للوهلة الأولى أن ذلك سيحدث تأثيرين متعاكسين (EPSP، IPSP) فيلغي أحدهما الآخر ولكن وجد أن تدفق صوديوم إلى الداخل هو أكبر بكثير من تدفق بوتاسيوم نحو الخارج حيث أن القوة الدافعة لتدفق صوديوم تساوي:

$E_m - E_{Na}$ وحيث أن E_m لليف العضلي هي $-90mV$، فإن:

القوة الدافعة = $-90 - (-150) = +60mV$

بينما هي لبوتاسيوم = $E_m - E_k = -90 - (-87) = -3mV$

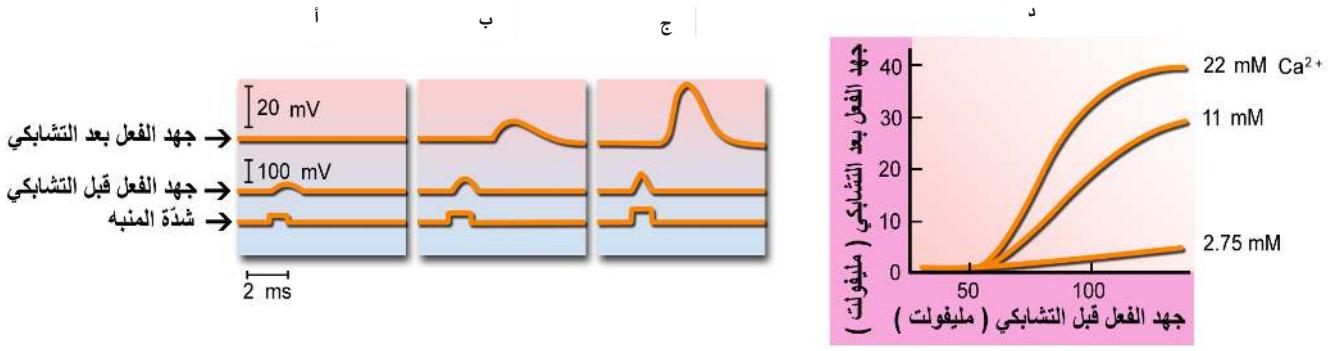
وهكذا فإن المحصلة النهائية هي تدفق كبير لصوديوم ليحدث في النهاية جهد مهيج (EPSP).

يدعى الجهد بعد التشابكي المهيج EPSP الناتج من تحرر حويصلة واحدة من Ach والمسجل في خلية ليف عضلي جهد الصفيحة النهائية المصغر miniature end plate potential (MEPP). وكان أول من أشار إلى MEPP الباحثان Paul Fatt & Bernard Katz عام 1952 حيث وجدا أن الغشاء بعد التشابكي (غشاء الليف العضلي الواقع مباشرة تحت الزر التشابكي) يبدي إزالة استقطاب صغيرة جدا مقدارها 0.5mV بشكل تلقائي (أي دون تنبيه)، فتكهنا بأن هذه الاستجابات الصغيرة تمثل «وحدات» من الناقل المتحرر، وأن تحرر عدد أكبر من هذه الوحدات في آن واحد سيعطي فرق جهد أكبر هو جهد الصفيحة النهائية end plate potential (EPP) (شكل 8 - 7) الذي يمكن اعتباره جهداً بعد تشابكي مهيج EPSP تم الحصول عليه من خلية متخصصة هي الليف العضلي. يزداد جهد الصفيحة النهائية في سعته (مقداره) بشكل يتناسب مع مضاعفات MEPP (مثلا مرتين، ثلاث، أربع ... الخ) مما أوحى بالاعتقاد بأن MEPP ينتج من تحرر الناقل العصبي الموجود في حويصلة واحدة وأن EPP ينتج من تحرر حويصلتين أو ثلاث أو أربع في وقت واحد تقريباً. لقد فسر مفهوم التحرر الكمي quantal release للناقل العصبي الذي جاء به Fatt & Katz ما بينته الصور المأخوذة بالمجهر الإلكتروني للنهايات التشابكية والتي بينت وجود حويصلات داخل هذه النهايات مما أفسح المجال للاستنتاج بأن الناقل العصبي لا يوجد سائباً (حراً) free داخل النهايات العصبية، وإنما هو معبأ في هذه الحويصلات ولم تكن هذه الحقيقة معروفة قبل ذلك الوقت.

العلاقة بين إزالة الاستقطاب وتحرر الناقل (ازدواج



الشكل 8-7: جهد الصفيحة النهائية المصغر عند تسجيله من ليف عضلي غير مُنبه. لاحظ الحجم الصغير والمتغير لهذه الاستجابة.



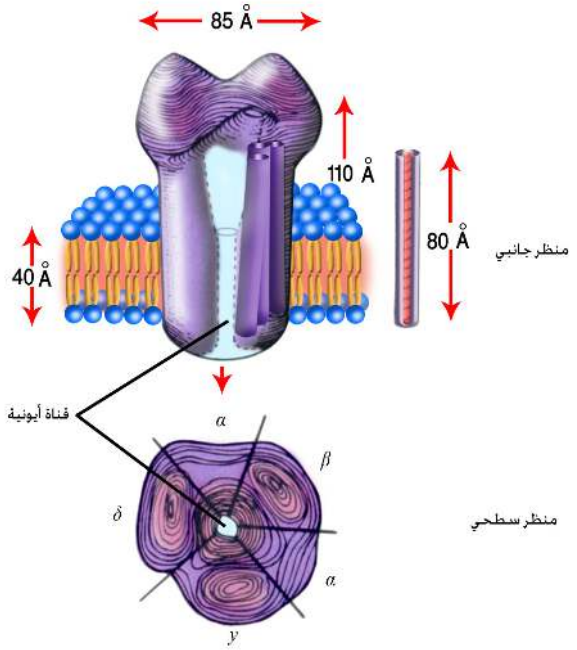
الشكل 8-8: العلاقة بين إزالة الاستقطاب في الخلية قبل التشابكية وتحرر الناقل العصبي من المحاور العملاقة. إلى اليسار يزداد مقدار جهد الفعل قبل التشابكي بزيادة شدة المنبه بالاتجاه من أ إلى ب إلى ج، وكذلك الحال يزداد جهد الفعل بعد التشابكي بصورة متناسبة مع جهد الفعل قبل التشابكي، بينما يبين الشكل د إلى اليمين اعتماد جهد الفعل قبل التشابكي وتحرر الناقل وجهد الفعل بعد التشابكي على تركيز كالسيوم في المحلول.

إزالة الاستقطاب ـ التحرر)
Depolarization – Release coupling

تمكن العالمان Katz & Mileidi باستخدام المحاور العملاقة كخلايا بعد تشابكية من إدخال أقطاب دقيقة في كل من الخلية بعد التشابكية والخلية قبل التشابكية حيث رصدا بواسطتها مقدار إزالة الاستقطاب الحاصلة نتيجة لحقن تيار في الخلية قبل التشابكية. إن حقن تيارات متزايدة القوة يؤدي إلى حدوث إزالة استقطاب متزايدة السعة في الخلية قبل التشابكية (المحقونة) ويسبب تحرر الناقل منها. ويكون مقدار الناقل المتحرر متناسباً مع سعة إزالة الاستقطاب كما أن سعة إزالة الاستقطاب تكون متناسبة مع سعة الجهد بعد التشابكي المهيج، مما يجعل من المنطقي الاستنتاج بأن سعة الجهد بعد التشابكي المهيج تتناسب ومقدار الناقل المتحرر. وقد وجد بأن جهد فعل ذا سعة مقدارها 100 مليفولت يحرر 100 - 300 حويصلة من الناقل العصبي وهذه الكمية من الناقل تحدث EPSP ذا سعة كافية لإنشاء جهد فعل في الخلية بعد التشابكية. كذلك وجدت علاقة واضحة بين دخول كالسيوم وتحرر الناقل إذ إن زيادة كالسيوم في المحلول الخارجي تؤدي إلى زيادة كمية الناقل المفرز وإلى زيادة سعة الجهد بعد التشابكي المهيج (شكل 8 - 8).

يوجد نوعان من مستقبلات Ach في الجهازين المركزي والطرفي يدعيان على وحدات α ومن الضروري ارتباط جزيئين من Ach لتنشيط القناة التي تسمح بدخول أيونات صوديوم وبوتاسيوم حيث تكون المحصلة النهائية حدوث إزالة استقطاب وحدوث EPP.

أما المستقبل المسكاريني فيوجد منه أربعة (وربما خمسة أنواع) أطلق عليها M_1, M_2, M_3, M_4, M_5 حيث صنفت هكذا بناءً على التفاضل بينها في الارتباط بمادة مضادة للقرحة تدعى pirenzepine. يتألف هذا المستقبل بوجهٍ عام من سبع حقول غشائية كل منها على شكل حلزون α وتقوم المستقبلات من نوع M_1 بعملها من خلال G-protein فهي تثبط قنوات K^+ التسربية حيث ستكون نتيجة ذلك إزالة استقطاب. أما النوع M_2 الذي يوجد بكثرة في خلايا القلب فيعمل أيضاً من خلال G-protein ولكنه يؤدي إلى تنشيط قنوات K^+ مقومة inward rectifier مما يسمح بخروج بوتاسيوم عند جهد غشاء سالب مما يطيل حالة زيادة الاستقطاب الأمر الذي يبطيء من معدل إصدار صانع الخطو لجهد الفعل ويقلل بالتالي من معدل نبض القلب.



الشكل 8-9: تركيب المستقبل النيكوتيني لأستيل كولين كما يبدو في منظر جانبي وآخر سطحي (من المرجع McCarthy . MP et al .. *Annual Review of Neuroscience* 9. 383.1986).

تحقيق

مستقبلات أستيل كولين Ach Receptors

المستقبلات النيكوتينية nicotinic والمستقبلات المسكارينية muscarinic، وقد سميا هكذا لأن الأول حساس لمادة نيكوتين بينما الثاني حساس لمسكارين. النوع الأول موجود في المفصل العصبي العضلي للعضلات المخططة وفي الجهاز المركزي وفي العقد العصبية، بينما يتواجد النوع الثاني على العضلات الملساء والقلبية وفي الدماغ حيث يفوق عدد مستقبلاته هناك عدد المستقبلات النيكوتينية بعشرة إلى مائة ضعف.

يختلف النوعان من المستقبلات عن بعضهما في أن المستقبلات النيكوتينية منشطة للقنوات الأيونية ionotropic بينما المسكارينية منشطة أيضية metabotropic.

يتكون المستقبل النيكوتيني (شكل 8-9) من خمس تحت وحدات بروتينية هي $2\alpha, \beta, \gamma, \delta$ وهذه تترتب فيما بينها لتشكل قناة. يوجد موضع ارتباط Ach

تعطيل الناقل العصبي عن العمل وتدوير مكوناته
Inactivation and Recycling of Neurotransmitters

يستمر تنشيط المستقبل طالما استمر ارتباط الناقل العصبي به ويتبع ذلك أن تستمر القنوات الأيونية بالعمل، الأمر الذي قد يكون له عواقب وخيمة على نشاط الخلية بعد التشابكية، فإذا كانت الخلية بعد التشابكية ليفاً عضلياً فإن ذلك يؤدي إلى انقباضه انقباضات متتالية مما يؤدي إلى الإجهاد fatigue وإذا كانت الخلية بعد التشابكية عصبوناً فإن استمرار ارتباط الناقل العصبي بمستقبلاته يؤدي إلى إعطائها لسيل من جهود الفعل مما يسبب نضوب الناقل العصبي من نهاياتها وبالتالي توقفها عن الاستجابة. لهذا، فإن من الحكمة بمكان أن يتوقف الناقل عن العمل بعد الارتباط بمستقبلاته وبعد تنشيطها بفترة قصيرة من الوقت. تتم عملية تعطيل معظم النواقل عن العمل بنقلها ثانيةً إلى النهاية الطرفية التي أفرزتها (أي إلى الخلية قبل التشابكية)، وتدعى عملية النقل هذه إعادة التناول reuptake. تتم إعادة التناول عادة بضخ الناقل ثانية إلى النهاية قبل التشابكية. فالناقل نورإبينفرين يعطل بعمليتين:الأولى، وتدعى uptake1، وفيها يتم ضخ الناقل ثانية إلى النهاية الطرفية للعصبون المفرز وتعطل هذه العملية بمادة كوكين cocaine حيث يتراكم نورإبينفرين معطيا أثراً واضحاً للروح المعنوية للفرد، والثانية، وتدعى uptake 2، وفيها يضخ الناقل إلى داخل الخلية بعد التشابكية فيحرم من الارتباط بمستقبلاته حيث يجري بعد ذلك تحطيمه إلى مواد غير فعالة، وتعطل هذه العملية بمادة β- estradiol التي تنتمي للهرمونات الجنسية الأنثوية.

يتم كذلك تعطيل بعض النواقل عن العمل بفعل أنزيمات محطمة للناقل توجد في الشق التشابكي أو مرتبطة بالغشاء بعد التشابكي. وبعد تحطيم الناقل إلى مركبات غير فعالة يجري نقل هذه المركبات إلى النهاية الطرفية. من النواقل التي تحطم بهذه الطريقة أستيل كولين الذي يحطمه محلل إستر أستيل كولين حسب التفاعل الآتي:

$$Ach + AchE \rightarrow AchE.Ach \rightarrow AchE. AcetylCoA + choline$$
$$AchE. AcetylCoA \rightarrow acetate + Enzyme + CoA$$

يجرى نقل أستيل مرافق الأنزيم أ بواسطة الدورة الدموية نحو الخلية قبل التشابكية، كما يجري إعادة ضخ كولين إلى النهاية الطرفية. وسوف نرى لاحقاً أن الأنزيم المحطم AchE انصبت عليه عديد من الأبحاث التطبيقية لعلاقته الوثيقة بالحرب البيولوجية.

يتم تعطيل بعض النواقل العصبية مثل GABA وحامض جلوتاميك بعد امتصاصها من قبل خلايا الدبق العصبي النجمية حيث يجري تحطيمها بداخل هذه الخلايا، كما يتم تعطيل العديد من النواقل بتدفقها من الشق التشابكي نحو الدورة الدموية حيث تصل إلى أعضاء نشطة أيضا كالرئتين ويجري تعطيلها هناك.

في جميع الأحوال، فإن الناقل العصبي الذي نقل إلى داخل النهاية العصبية بصورته الكاملة (أي دون تحطيم) يعاد ضخه داخل الحويصلات التشابكية حيث يخزن استعداداً للتحرر من جديد عند وصول جهد فعل جديد. أما النواتج الأيضية الناتجة عن تحطيم بعض النواقل العصبية فتنقل إلى النهاية الطرفية حيث تستخدم في إعادة بناء الناقل من جديد ثم ضخه داخل الحويصلات التشابكية وهذه العملية تحتاج إلى الطاقة المتمثلة في ATP حيث أن النقل هنا يتم ضد فرق التركيز. ونظراً لأن معظم الناقل يخزن داخل الحويصلات فلا يتبقى إلا كمية قليلة جدا من الناقل حرة (سائبة) في النهاية الطرفية.

خصائص البث الكيميائي
Properties of Chemical Transmission

اتجاه البث الكيميائي Direction of Transmission

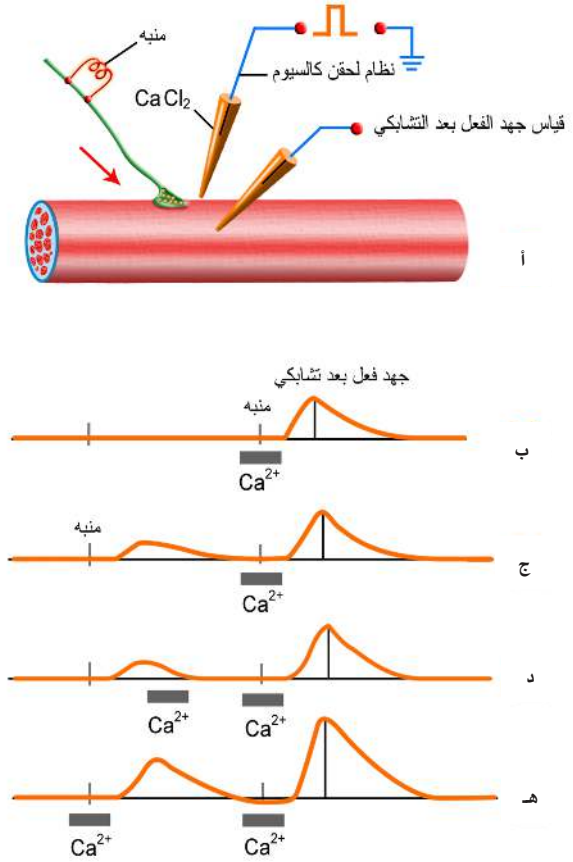
يعتمد البث الكيميائي على وجود الناقل العصبي. وحيث أن الناقل العصبي يتركز غالباً في النهايات الطرفية للمحور، لذا يمكن وصف توزيع الناقل في العصبون بأنه قطبي polar أي موجود في أحد أقطاب الخلية ألا و هو نهاية المحور البعيدة عن جسم الخلية بينما القطب الآخر المتمثل بجسم الخلية و زوائدها الشجرية لا يحتوي على ناقل عصبي قابل للإفراز أي بشكل حويصلي vesicular. تسبب هذه القطبية في توزيع الناقل أن يكون اتجاه البث الكيميائي باتجاه واحد فقط هو من النهاية الطرفية لمحور العصبون قبل التشابكي إلى زوائد أو جسم الخلية بعد التشابكية ثم إلى محورها وهكذا. إن البث بهذا الاتجاه الأحادي unidirectional هو الشائع في الجهاز العصبي في الحيوان الكامل. إذ لو نبهت خلية عصبية معزولة عند منتصف محورها فإن السيال العصبي سينتشر فعلا في اتجاهين:الأول نحوالنهاية الطرفية وهذا يسبب تحرر الناقل و إحداث استجابة في الخلية بعد التشابكية وهكذا، والثاني نحو جسم الخلية و زوائدها الشجرية وهذا يسبب إزالة استقطاب غير أنه نظرا لعدم وجود ناقل عصبي في الزوائد فإنه يتلاشى أخيراً ولا يسبب استجابة في الخلية قبل التشابكية إلا إذا كانت متصلة معها بواسطة تشابك كهربائي electrical synapse.

إن الاستثناء الوحيد لاتجاه النقل الواحد أثناء البث الكيميائي هو عندما تحتوي بعض الزوائد الشجرية لعصبون على عدد من الحويصلات التشابكية المحتوية على ناقل عصبي، فوصول سيال عصبي إلى ذلك العصبون قد يؤدي إلى تحرر الناقل ليس فقط من النهايات الطرفية بل من الزوائد الشجرية التي يمكن أن تؤثر في خلية أخرى مجاورة عبر التشابكات الزوائدية. الزوائدية dendro - dendritic synapse.

الإعاقة التشابكية Synaptic delay

تحدث إعاقة زمنية بين وصول جهد الفعل إلى النهاية الطرفية (قبل التشابكية) وبين حدوث جهد الفعل بعد التشابكي في الخلية بعد التشابكية. تتراوح هذه الإعاقة بين حد أدنى مقداره 0.2 مليثانية وحتى 1 مليثانية وتدعى الإعاقة التشابكية. تنتج هذه الإعاقة نتيجة للحاجة لبعض الوقت لدخول كالسيوم إلى النهاية الطرفية، ولكي تلتحم الحويصلات التشابكية مع الغشاء قبل التشابكي وتفرغ محتوياتها ، كما أن بعض الوقت ضروري لانتشار الناقل عبر الشق التشابكي وارتباطه بمستقبلاته وتنشيط هذه المستقبلات وما يتبع ذلك من آليات.

يمكن بمعرفة زمن الإعاقة التشابكية تقدير عدد التشابكات التي تتوسط منعكساً في الحبل الشوكي، فإذا كان هناك تشابك واحد قيل أن المنعكس أحادي التشابك monosynaptic وفي هذه الحالة يكون الزمن الفاصل بين التنبيه وبين حدوث الاستجابة قصيرا، غير أن الكثير من المنعكسات متعدد التشابكات polysynaptic وفي هذه الحالة الأخيرة يتراوح عدد التشابكات بين اثنين وعدة مئات، ويكون مجموع الإعاقات التشابكية كبيراً، غير أن هذه الإعاقات العديدة وإن بدت للوهلة الأولى في غير صالح الكائن إلا أنها من جانب أخر تتيح مجالا كبيراً لتحوير النشاط كما سنوضح.



الشكل8-10:اعتماد عملية التسهيل على وجود كالسيوم خارج الخلايا.أ) الليف العضلي والمحور في محلول خال من كالسيوم، ب) عند تنبيه المحور دون وجود كالسيوم فإنه لا يعطي استجابة ولكن عند حقن كالسيوم لفترة وجيزة وتنبيه المحور ينشأ جهد فعل بعد تشابكي، ج) عند تنبيه المحور ينشأ جهد فعل ذو مقدار معقول عندما يحقن كالسيوم فقط، د) إذا حقن كالسيوم بعد تنبيه المحور فليس لذلك قيمة كبيرة ولا يحدث التسهيل، هـ) يحدث التسهيل عند وجود كالسيوم قبل التنبيه وتزداد الاستجابة بتوافر مزيد من كالسيوم (من المرجع 10).

الاعتماد على تكرار التنبيه (التسهيل)
Dependence on Stimulation Frequency (Facilitation)

لقد وجد أن كفاءة التشابك تتغير بتغير تكرار التنبيه. فالمنبه الأول يعطي استجابة في الخلية بعد التشابكية، وإذا تبعه منبه ثانٍ له نفس الشدة بعد فترة معينه فإن الاستجابة، في الليف العضلي مثلا، تكون أكبر في مقدارها. وحيث أننا عرفنا أن سعة الاستجابة بعد التشابكية تعتمد على مقدار الناقل المتحرر، لذا فإن هذا يعني أن المنبه الثاني يحرر كمية من الناقل العصبي أكبر مما يحرره المنبه الأول على الرغم من أن المنبهين لهما نفس الشدة. وقد استطاع Katz & Mileidi عام 1968 أن يفسرا هذه الظاهرة، التي دعيت التسهيل facilitation، بأنها نتيجة لتراكم Ca^{2+} في الخلية قبل التشابكية. فالمنبه الأول يدخل كمية من كالسيوم وهذه الكمية يضخ للخارج معظمها ويتبقى منها القليل في الداخل لفترة قصيرة فإذا جاء المنبه الثاني فإنه يدخل كمية إضافية من كالسيوم فيصبح مقدار كالسيوم في النهاية الطرفية عند وصول المنبه الثاني أكبر من تلك التي كانت متاحة أثناء المنبه الأول، وهذا يحرر كمية أكبر من الناقل العصبي ويعطي استجابة بعد تشابكية أكبر مقداراً. هكذا فإن هذه الظاهرة تعتمد على تكرار المنبهات في وحدة الزمن، فكلما كان التكرار كبيراً كلما كانت الاستجابة بعد التشابكية كبيرة (شكل 8 . 10) ويمكن تسمية التغير في استجابة الخلية بعد التشابكية التغير المعتمد على الاستعمال use-dependent وهو يعتبر نمطاً من أنماط التعلم learning فكأن الخلية تتعلم أن تكرار المنبهات يعني الرغبة في الحصول على استجابة أكبر. وكما يلعب تراكم كالسيوم دوراً في هذه الظاهرة فإنه يلعب دوراً أيضاً في ظاهرة أخرى ذات علاقة بالتعلم تدعى التضخيم عقب التنبيه شديد التكرار post-tetanic potentiation وقد فسر دور كالسيوم في هذه الظاهرة الأخيرة أيضاً بأنه مرتبط بتحرر حويصلات الناقل العصبي.

التجميع Summation

إذا نبهت إحدى العصبونات الحسية في الجذر الظهري لعصب شوكي بمنبه فوق عتبوي واحد فإن جهد الفعل الناتج سيحرر عدداً يتراوح بين واحدة إلى عدة حويصلات من الناقل العصبي وحيث أن الحويصلة تحدث إزالة استقطاب في الخلية بعد التشابكية ، وهي عصبون حركي هنا، مقدارها لا يتجاوز 1mV فإن مجموع إزالة الاستقطاب الحاصلة في العصبون الحركي نتيجة لهذا المنبه تكون صغيرة ولا تكفي للوصول إلى جهد العتبة وبالتالي فإن الاستجابة الحاصلة هي جهد فعل تشابكي تهيجي EPSP . وحيث أن EPSP يتضاءل كذلك ببعد المسافة بين مكان تحرر الناقل وبين مكان نشوء جهد الفعل (المحور) لذا فإنه يتلاشى ولا يحدث جهد فعل في الخلية بعد التشابكية، ويذهب أثر المنبه سدىً. ولكي لا يحدث هذا الأمر فإن العصبونات تقوم بتجميع الإشارات الصغيرة القادمة من عدة عصبونات حسية وإضافتها لبعضها البعض بحيث تحدث هذه الإشارات في الخلية بعد التشابكية إزالة استقطاب كبيرة تكفي للوصول إلى جهد العتبة ولإحداث جهد فعل يخبرنا عن المنبهات التي أثرت على الخلايا الحسية (قبل التشابكية). يكون تجميع الإشارات إما زمانياً أو مكانياً.

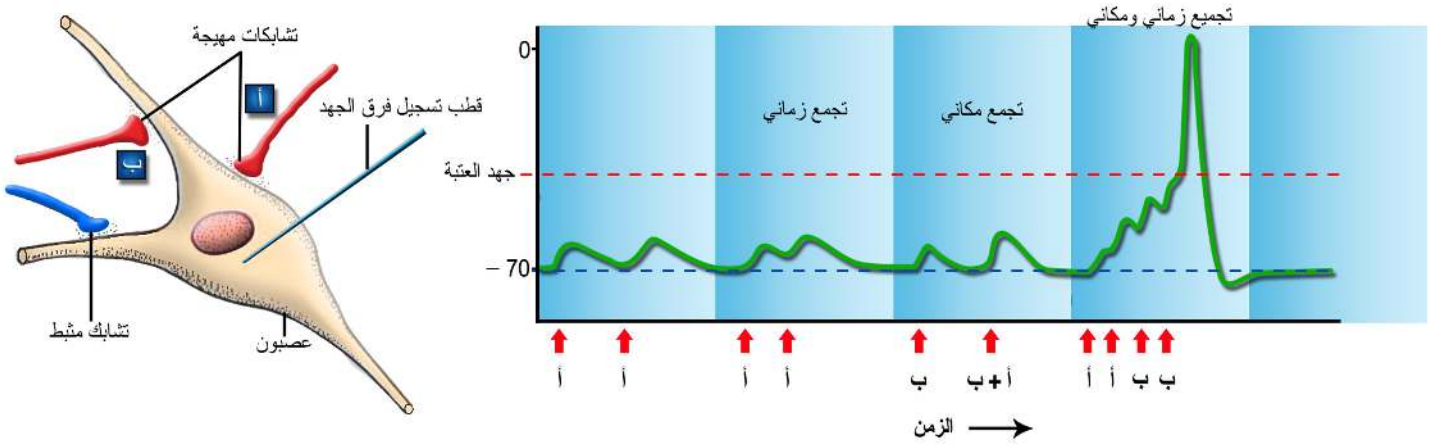
التجميع الزماني Temporal summation

يحدث التجميع الزماني عند تنبيه محور ما (أ في شكل 8 - 11) بمنبه تحت عتبوي ثم تنبيهه مرة ثانية بمنبه له الشدة نفسها قبل أن يتلاشى EPSP الناتج عن المنبه الأول. يؤدي المنبه الثاني إلى حدوث EPSP يضاف إلى EPSP الأول مما يخلق إزالة استقطاب كبيرة قد تكون كافية للوصول إلى جهد العتبة مما يعطي جهد فعل في الخلية بعد التشابكية.

التجميع المكاني Spatial summation

يحدث التجميع المكاني عند تنبيه محور ما (أ في شكل 8 - 11) بمنبه تحت عتبوي وتنبيه محور ثانٍ (ب مثلا الذي يصنع تشابكاً مع الخلية التشابكية في مكان آخر) أيضا بمنبه تحت عتبوي في الوقت نفسه. فتنبيه المحور أ مثلا يعطي EPSP وتنبيه المحور ب يعطي أيضاً EPSP، وتؤدي هاتان الاستجابتان إلى إزالة استقطاب كبيرة قد تصل جهد العتبة مما يؤدي إلى حدوث جهد فعل في الخلية بعد التشابكية الحركية.

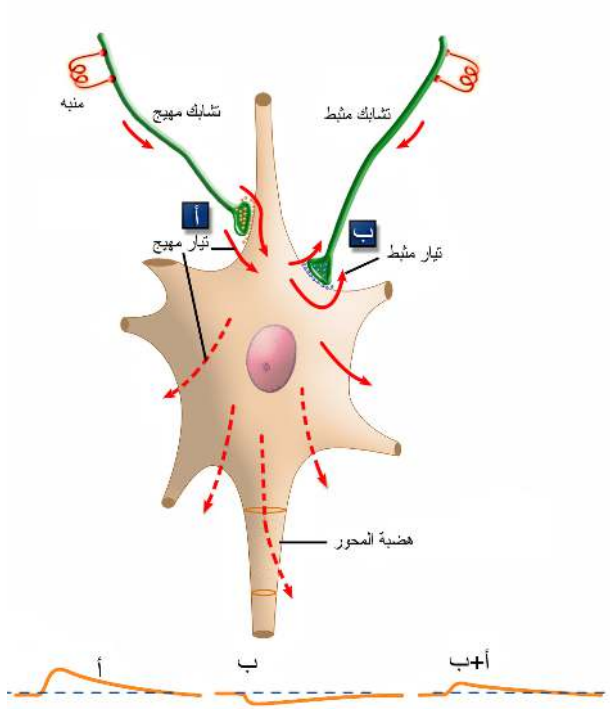
وفي واقع الحال فإن العصبونات الحركية تستجيب للإشارات الواردة إليها نتيجة لمزيج من التجميع الزماني والمكاني في الظروف المختلفة وليس لأحدهما فقط فتكرار المنبهات لنفس المكان (أ مثلا) يعطي تجميعاً زمانياً وتنبيه أماكن مختلفة (أ،ب مثلا) يعطي تجميعاً مكانياً.



الشكل 8-11: التجميع المكاني والتجميع الزماني.

التكامل Integration

إن عدد الأزرار التشابكية التي تلتقي عند عصبون بعد تشابكي واحد يصل في معدله إلى حوالي 10،000 نهاية طرفية. تحتوي جميع هذه النهايات على نواقل عصبية بعضها مهيج excitatory يحدث عند إفرازه EPSP وبعضها مثبط يحدث عند إفرازه IPSP. وحيث أن هذا العدد من النهايات كبير جداً، لذا فان هناك احتمال كبير بأن يتحرر الناقل العصبي من نهايتين طرفيتين أو أكثر في نفس اللحظة الآنية. فإذا كانت النهايتان تحتويان على ناقل مهيج فان الخلية بعد التشابكية ستظهر تجميعاً مكانياً ولكن كيف تتصرف الخلية لو حررت إحدى النهايات ناقلاً مهيجاً والأخرى ناقلاً مثبطاً؟ أن الخلية في مثل هذه الحالة ستبدي أيضاً تجميعاً مكانياً وستكون محصلة التأثير النهائية على الخلية بعد التشابكية هي المجموع الجبري لكل من EPSP الذي سببه الناقل المهيج و IPSP الذي سببه الناقل المثبط (شكل 8 - 12) فإذا كان EPSP و IPSP لهما نفس المقدار فان الخلية بعد التشابكية لا تستجيب إطلاقاً وإذا زاد IPSP عن EPSP فان النتيجة ستكون زيادة في الاستقطاب، أما إذا زاد EPSP عن IPSP فان النتيجة ستكون إزالة للاستقطاب. وينطبق على إزالة الاستقطاب هذه ما ينطبق على EPSP بوجه عام، فإذا كان أقل من جهد العتبة فانه يتلاشى وإذا زاد عن ذلك فانه سيحدث جهد فعل. في المثال المبين في الشكل 8 - 12 بسطنا الأمور تبسيطاً كبيراً إذ إنه في الواقع هناك عشرات وربما مئات الإشارات الواردة إلى الخلية بعد التشابكية وعلى الخلية أن تنسق هذه الإشارات جميعاً وتبرزها على هيئة زيادة استقطاب أو إزالة استقطاب، وفي الحالة الأخيرة فإن مقدار إزالة الاستقطاب يقرر حدوث جهد فعل أو عدمه أو يقرر معدل تكرار جهد الفعل الذي تعطيه الخلية في وحدة الزمن. هكذا يمكن إن ينظر إلى الخلية بعد التشابكية على أنها مرشح filter يقرر نوع الاستجابة التي تعطيها هذه الخلية وهذا يعطي الخلية دورا مهما في عملية التكامل التي تتم بين الإشارات الواردة جميعها .



الشكل 8-12: العصبون بعد التشابكي كمرشح.

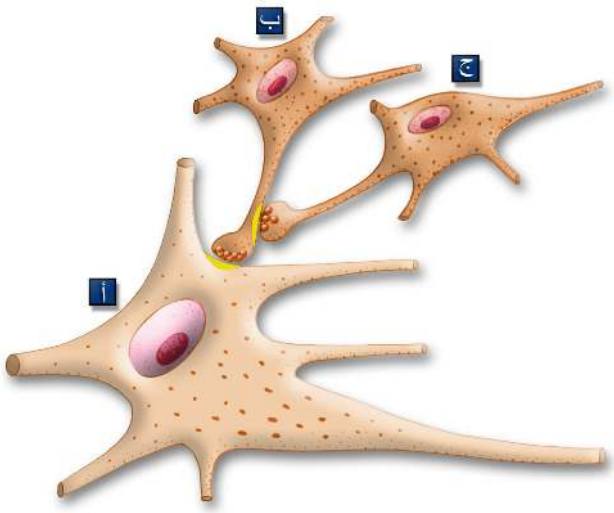
الديناميكية Dynamicity

لا تعد التشابكات العصبية تراكيب ثابتة غير قابلة للتغير. فلقد أشرنا سابقاً (النمو العصبي والتجديد) إلى أنه وعلى الرغم من أن الشكل النهائي للعصبون لا يتغير فان تكوين تشابكات عصبية جديدة بطريقة التبرعم budding وإزالة تشابكات سابقة بالانكماش هي عملية مستمرة خلال الحياة وتعتبر جزءاً من النمو الطبيعي ونمطاً من أنماط التعلم والتقدم في العمر. وبشكل مماثل، فان بعض الأزرار التشابكية الواصلة إلى بعض العصبونات تتضخم synaptic hypertrophy بسبب الاستخدام المتزايد لها المصاحب للذاكرة memory. ويتعزز هذا الأمر إذا ما عرفنا أن بناء الذاكرة يكون مصحوباً ببناء بروتينات جديدة ربما تستخدم في بناء نهايات طرفية جديدة أو زيادة حجم النهايات الطرفية القائمة. هكذا نرى أن التشابك الكيميائي يشكل تركيباً ديناميكياً قابلاً للتشكل طبقاً للظروف الفسيولوجية المختلفة التي يخضع لها هذا التشابك.

الحساسية للمؤثرات العقاقيرية والوظيفية والمرضية
Susceptibility to physiologic, pathologic and pharmacologic stimuli

التحوير بواسطة تشابك آخر
Heterosynaptic modulation

تعتبر النهاية الطرفية (قبل التشابكية) تركيباً يحتوي على العديد من مستقبلات النواقل العصبية. فإذا ما استقر على هذا التركيب نهاية طرفية لعصبون آخر فإنه يصبح مماثلاً للخلية بعد التشابكية، وهكذا يتكون لدينا تشابكان عصبيان (شكل 8 - 13) يدعى أحدهما التشابك قبل التشابكي presynaptic synapse. فإذا كان الناقل العصبي الموجود في النهاية ج هو ناقل مثبط فإنه سيحدث زيادة في استقطاب النهاية ب وتدعى مثل هذه الاستجابة تثبيط قبل تشابكي presynaptic inhibition أما إذا كان الناقل في النهاية ج هو مهيج فإنه سيحدث إزالة استقطاب في النهاية ب وتدعى هذه الاستجابة تسهيل قبل تشابكي facilitation ويدعى هذان الشكلان تحوير بواسطة تشابك آخر ويميل كثير من الباحثين إلى تسمية المواد المفرزة من عصبون ثالث عند التشابك العصبي والتي تؤثر على كمية الناقل المتحرر من النهاية قبل التشابكية زيادة أو نقصاً، المواد المحورة العصبية neuromodulators .



الشكل 8-13: تحوير استجابة العصبون بواسطة تشابك آخر: التثبيط قبل التشابكي إذا كان الناقل في النهاية ج ناقلاً مثبطاً والتسهيل قبل التشابكي إذا كان الناقل في النهاية ج مهيجاً.

التحوير بواسطة العقاقير Modulation by drugs

تعمل كثير من العقاقير الموجهة للتأثير على الجهاز العصبي، على التشابك العصبي، ويمكن أن ندرج العمليات الآتية كمحور لعمل كثير من العقاقير:

زيادة تسرب الناقل العصبي من الحويصلات : في هذه الحالة يخرج الناقل من الحويصلات إلى ستيوبلازم النهاية الطرفية ثم يتدفق بالانتشار نحو الشق التشابكي ويسبب ذلك نضوباً في كمية الناقل العصبي على المدى الطويل. فالعقار رزربين reserpine الذي كان يستخدم في علاج ارتفاع ضغط الدم يسبب تسرب الناقل نورإبينفرين من الحويصلات، ويسبب هذا في بداية الأمر ارتفاع الروح المعنوية للفرد نتيجة تراكم الناقل، إضافة إلى أثره على ضغط الدم، غير أنه على المدى الطويل يسبب نضوب الناقل من النهايات الطرفية مما يؤدي إلى انخفاض الروح المعنوية، وإلى تفكير بعض المرضى بالانتحار حيث يعتبر ذلك من الآثار غير المرغوب بها للعقار.

زيادة أو إيقاف تحرر الناقل العصبي: فإيقاف تحرر الناقل العصبي أستيل كولين من النهايات العصبية بواسطة السم الذي تنتجه البكتيريا *Clostridium botulinum*، المسببة للتسمم الغذائي المعروف بالتسمم الوشيقي (البتيولية) botulism يمنع بث الإشارات العصبية من العصب إلى العضلات الهيكلية. أما زيادة إفراز الناقل فتكمن آثارها في زيادة التهيج إذا كان الناقل مهيجاً أو زيادة التثبيط إذا كان الناقل مثبطاً، وفي النهاية نضوب الناقل من النهايات وتوقف البث الكيميائي حيث يؤدي عقار أمفيتامين amphetamine مثلا إلى زيادة إفراز الناقل دوبامين .

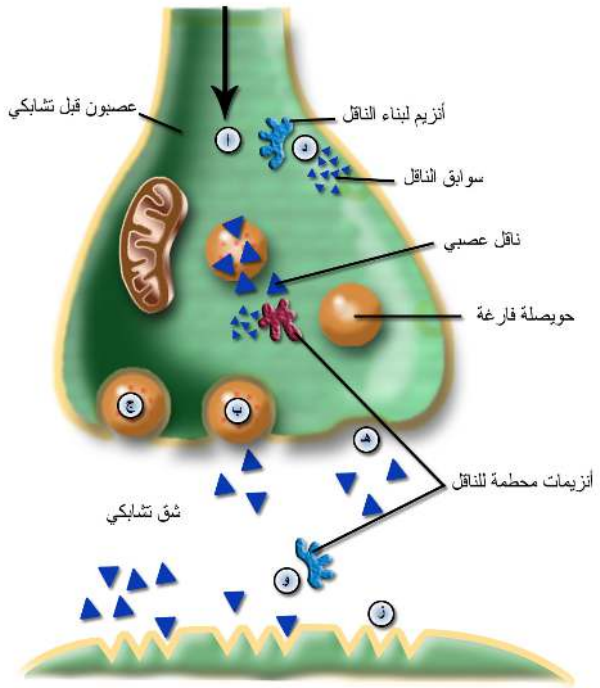
تثبيط بناء الناقل العصبي : وذلك بتأثيرها على الأنزيمات المخلقة أو بتأثيرها على المواد الداخلة في التفاعل وتكون النتيجة نضوب الناقل في النهايات العصبية وتوقف البث. فمثلاً مادة هيميكولينيم hemicholinum III تمنع إعادة امتصاص القاعدة choline من الشق التشابكي التي يعاد استخدامها في بناء Ach مما يؤدي إلى تثبيط بناء هذا الناقل المهم.

منع إعادة امتصاص الناقل : يؤدي ذلك إلى بقاء الناقل في الشق التشابكي وتراكمه والمبالغة في أثره وبهذه الطريقة تعمل مادة كوكين المستخدمة بشكل غير قانوني ضمن «المخدرات». أن هذه المادة تمنع امتصاص نورإبينفرين وتؤدي إلى تراكمه في الشق التشابكي بالتالي إلى رفع الروح المعنوية للفرد المتعاطي لها مما يفسر النشوة التي يشعر بها هؤلاء المتعاطين.

إيقاف عمل الأنزيمات التي تحطم الناقل العصبي: فالناقل نورإبينفرين يتم تحطيمه جزئياً بواسطة الأنزيم monoamine oxidase والأنزيم catechol-O-methyl transferase . تؤثر كثير من المواد المضادة للاكتئاب antidepressants على الأنزيم الأول الذي يوجد بداخل النهاية العصبية فتمنعه من تحطيم الناقل، الأمر الذي يؤدي إلى تراكم نورإبينفرين مما يعطي آثاره الإيجابية على الحالة النفسية للفرد.

الارتباط بالمستقبلات بقصد المحاكاة أو التضاد: ترتبط بعض العقاقير بمستقبلات الناقل وتقوم بعمل مماثل لما يقوم به الناقل وتدعى هذه المواد الرائدة agonistic فالمادة phenylephrine ترتبط بمستقبلات نورإبينفرين وتؤدي إلى تنشيطها وإعطاء استجابة كبيرة الشبه بالاستجابة التي يعطيها الناقل الأصيل. كما ترتبط بعض العقاقير بمستقبلات الناقل وتؤدي إلى منع الناقل من الارتباط بها مما يمنع حدوث الاستجابة وتدعى هذه المواد المضادة antagonists فالعقار propranolol يرتبط بمستقبلات إبينفرين في القلب ويمنعه من الارتباط بها مما يمنع ارتفاع معدل نبض القلب الذي كان سيحدثه إبينفرين، وفي حالة المواد المضادة فان محصلة التأثير تعتمد على تركيز كل من العقار والناقل العصبي.

تثبيط أو تسهيل عمل الرسول الثاني للناقل: تعمل كثير من النواقل بأن يؤدي ارتباطها بالمستقبل إلى إنتاج رسول ثان second messenger يكمل وظيفتها داخل الخلية. تقوم بعض العقاقير بالعمل مباشرة على خطوة إنتاج الرسول الثاني فهي إما أن تثبطها فتمنع عمل الناقل أي تعمل كمضاد فسيولوجي physiological antagonist وإما أن تنشطها فتعزز وتضخم عمل الناقل. فالمركبات الكولينية مثل كارباكول carbachol تعمل كمضاد فسيولوجي لإبينفرين على العضلات الملساء للقصبة الهوائية.



الشكل 8-14: العمليات التي تتم عند التشابك العصبي والتي تؤثر عليها العقاقير:أ) بناء الناقل، ب) زيادة تحرر الناقل، ج) تثبيط تحرر الناقل، د) خزن الناقل داخل الحويصلات، هـ) إعادة تناول الناقل، و)التحطيم الأنزيمي للناقل، ز) ارتباط الناقل بمستقبلاته، ح) تحويل الاستجابة بعد التشابك.

التحوير بواسطة المرض Modulation by disease

يؤثر المرض على العمليات التي تتم عند التشابك الكيميائي. فسموم البكتيريا العصوية المسببة لتيتانوس (الكزاز) tetanus تتدخل في عمل العصبونات المثبطة الواصلة إلى العصبونات الحركية motorneurons. إن إزالة التأثير المثبط لهذه الخلايا يؤدي إلى استمرار العصبونات الحركية في إرسال إشارات عصبية آمرة الخلايا العضلية بالانقباض مما يؤدي إلى انقباض لإرادي للعضلات الحركية. يتمثل هذا الانقباض في المراحل الأولى من المرض بانقباض عضلات الفك حيث يدعى المرض أحياناً بمرض الفك المقفل lockjaw.

النواقل العصبية Neurotransmitters

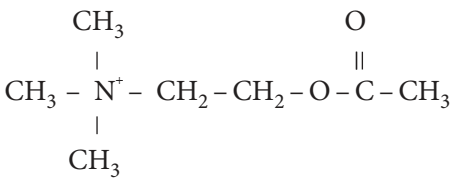
يصعب في معظم الأحيان إثبات أن مادة معينة تعمل كناقل عصبي، ولكن الباحثون اتفقوا على أن المادة المرشحة للعمل كناقل عصبي candidate neurotransmitter(putative) يجب أن تستوفي الشروط آلاتية لكي تعد ناقلاً عصبياً:

1. أن تكون المادة موجودة في العصبون قبل التشابكي، وأن يكون لدى ذلك العصبون الآليات اللازمة لبنائها.
2. أن تكون المادة قابلة للتحرر releasable إذا ما نبه العصبون قبل التشابكي تنبيها مناسباً.
3. أن تحدث إضافة المادة إلى الخلية بعد التشابكية، أثراً يحاكي أو يماثل أثر تنبيه الخلية قبل التشابكية.
4. أن الآثار الناتجة عن تلك المادة، سواء جاءت بتنبيه الخلية قبل التشابكية أو بالحقن في الشق التشابكي، يمكن تحويرها (تثبيطها مثلا) بواسطة العقاقير نفسها التي تحور تنبيه الخلية قبل التشابكية وبنفس الاتجاه دائما.

تتواجد النواقل العصبية، عادة، داخل حويصلات، وعلى الرغم أن من الكميات التي تخلّق للتو تكون سائبة free في سيتوبلازم النهاية الطرفية، لكنها في النهاية يجري نقلها وتعبئتها في الحويصلات. يمكن أن يتواجد الناقل مع نواقل أخرى وتدعى هذه النواقل نواقل مرافقة cotransmitters ، وتشكل هذه الحقيقة مخالفة لمبدأ ديل Dale's principle، وهو العالم الحائز على جائزة نوبل، والذي يقول بأن النهاية الطرفية الواحدة تحتوي على ناقل عصبي واحد one nerve terminal – one neurotransmitter كما يوجد مع النواقل مواد أخرى لم يثبت بعد أنها نواقل عصبية، فكثير من النهايات العصبية المحتوية على نورإبينفرين تحتوي على ATP بنسبة 1:4ATP (وتجدر الإشارة إلى أن العالم البريطاني Geoffrey Burnstock قدم الكثير من الأدلة على أن ATP وأدينوسين ومشتقاتهما يمكن أن يعد ناقلا عصبيا، غير أن ذلك لم يثبت بشكل قاطع إلا بعد كثير من الجدل والبحث العلمي). كما قد توجد أنزيمات معبئة مع الناقل داخل الحويصلات وتتحرر هذه الأنزيمات في الشق التشابكي عند تحرر الحويصلات، فالحويصلات المحتوية على نورإبينفرين مثلا تحتوي على الأنزيم dopamine β-hydroxylase. وقد جرى العرف على وصف العصبونات المحتوية على ناقل عصبي معين بأخذ جزء من اسم الناقل وإضافة المقطع ergic له ليكون دالاً على نوع الناقل العصبي في عصبون معين، فالعصبونات المسماة adrenergic هي تلك المحتوية على الناقل نورإبينفرين (نورأدرنالين) وقليل من إبينفرين (أدرنالين) وقد سميت العصبونات خطأ بهذه التسمية للاعتقاد بأن الناقل الذي تحتويه هو أدرنالين وليس نور أدرنالين في البداية)، وتلك المسماة dopaminergic تحتوي على الناقل دوبامين والمسماة cholinergic تحتوي على أستيل كولين وهكذا. وسننهج هنا نهجا مماثلا فنسمي العصبونات الأولى أدرنالية والثانية دوبامينية والثالثة كولينية وهكذا.

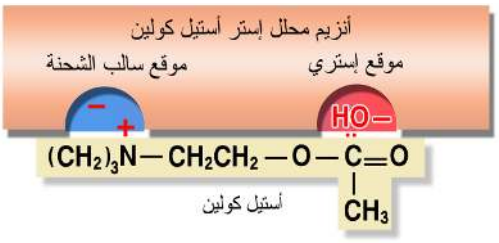
أستيل كولين Acetylcholine

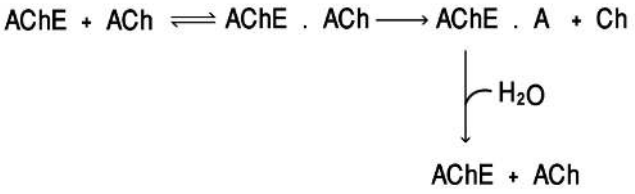
تصنع النهايات العصبية Ach كما أشرنا سابقاً من اتحاد كولين مع أستيل مرافق الأنزيم A وتخزنه في الحويصلات التشابكية.



يعتبر Ach الناقل الأكثر شيوعاً في الفقريات في الجهاز العصبي الطرفي حيث يوجد في النهايات العصبية للعصبونات الحركية أي في المفصل العصبي العضلي وفي النهايات الطرفية للخلايا قبل التشابكية في الجملتين الودية ونظيرالودية وفي الخلايا بعد التشابكية للجملة نظير الودية للجهاز العصبي الذاتي. كما يوجد في الجهاز المركزي للفقريات، وقد وجد أيضاً في بعض العصبونات المركزية للرخويات وللعصبونات الحسيه للمفصليات. يرتبط Ach لدى تحرره بمستقبلاته النيكوتينية أو المسكارينية محدثاً إما EPSP أو IPSP كما في الجدول 8 - 1 حيث تكون تأثيراته هذه إما مباشرة أو خلال رسول ثانٍ.

بعد إحداث Ach لتأثيراته يحطم بواسطة الأنزيم AchE (شكل8 - 15)، الذي يتواجد قرب سطح الغشاء بعد التشابكي، إلى مادة كولين وأستيل مرافق الأنزيم أ. وقد وجد أن لهذا الأنزيم موقعان متميزان أحدهما موقع سالب الشحنة anionic site يرتبط بالشحنة الموجبة للنيتروجين الرباعي لأستيل كولين والثاني موقع إستري esteratic site يعطي إلكترونات لمجموعه الخلات acetate العائدة لأستيل كولين شاقاً إياها عن كولين حيث يؤدي هذا إلى إيقاف عمل Ach. لقد كان الأنزيم AchE محوراً لكثير من الأبحاث التطبيقية فقد صنعت أول غازات الأعصاب كمواد مثبطة لهذا الأنزيم وقد كان المركب الأول منها diisopropylphosphofluoridate (DFP) ثم تبعته كثير من المركبات التي تثبط الأنزيم المذكور فتسبب تراكم





الشكل 8-15: ارتباط أستيل كولين بالموقعين الإستري وسالب الشحنة على الأنزيم محلل إستر أستيل كولين.

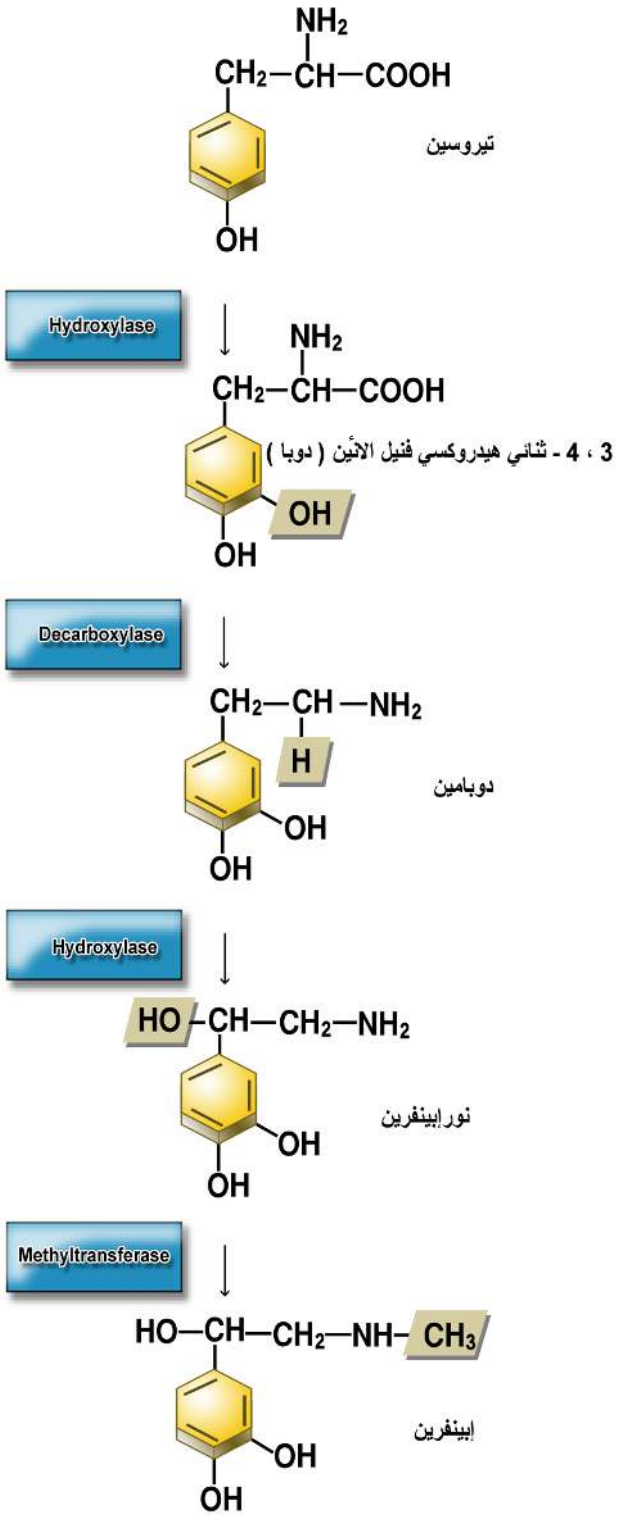
Ach في الشق التشابكي مما يمنع إعادة الاستقطاب للأغشية بعد التشابكية الأمر الذي يؤدي إلى تعطيل مستقبلات Ach وتعطيل القنوات الأيونية المرفقة بها على الرغم من وجود كميات كبيرة من الناقل. يؤدي هذا التعطيل إلى اضطراب عمل الأعصاب والمفصل العصبي العضلي كما يؤدي إلى شلل العضلات التنفسية مما يؤدي إلى الموت. وقد احتوت كثير من المركبات المثبطة لأنزيم AchE على عنصر فوسفور ودعيت بالمركبات الفوسفاتية العضوية organophosphates ويستخدم بعض من هذه المركبات كمبيدات حشرية تعمل بنفس الآلية كما أن بعضها قد يستخدم في تشخيص بعض أمراض العضلات ويستخدم البعض الآخر تجريبيا في مختبرات الأبحاث. ومن مثبطات Ach نذكر neostigmine (eserine)، physostigmine.

أما مستقبلات Ach فهي أما نيكوتينية nicotinic تتبهها مادة nicotine بكميات قليلة وبذا تعمل كمادة رائدة agonist وتعطلها مادة α - tubocurarine في التشابك العصبي العضلي ومادة hexamethonium في العقد العصبية، وأما أن تكون مسكارينية muscarinic وتوجد على العضلات الملساء والقلبية وفي الدماغ وتعمل مادة مسكارين، المستخرجة من النباتات، كمادة محاكية وتعطلها مادة atropine.

تلعب بعض الخلايا الكولينية في الدماغ دوراً هاماً في التعلم والذاكرة، ففي الأشخاص المصابين بمرض أولزهيمر Alzheimer's disease تتدثر degenerate الخلايا الكولينية وتتناقص كمية Ach في بعض مناطق الدماغ وتفقد الخلايا بعد التشابكية المستجيبة له. ترتبط هذه الظواهر بتناقص اللغة والقدرة على الإدراك، ويحدث الارتباك وتفقد الذاكرة. وعلى الرغم من أن أسباب هذا المرض غير معروفه فإنه يؤثر على قدرات الذكاء في حوالي 10 - 15 % من الأشخاص المسنين فوق عمر 65 عاما وفي حوالي 50% من الأشخاص فوق عمر 85 عاماً.

الأمينات الحيوية Biogenic amines

هي نواقل عصبية ذات وزن جزيئي صغير تخلق من الأحماض الأمينية وتمتاز جميعها باحتوائها على مجموعة أمين amine. وعلى الرغم من أن بعض الأحماض الأمينية نفسها تعمل كنواقل عصبية، إلا أن الباحثين قصروا تعبير الأمينات الحيوية على كاتيكولامينات catecholamines، وهي نواقل مشتقة من الحامض الأميني تيروسين وتحتوي مجموعة كاتيكول catechol ، وعلى سيروتونين serotonin وهستامين histamine.



الشكل 8-16: سلسلة التفاعلات التي تؤدي إلى إنتاج الأمينات الحيوية

كاتيكولأمينات Catecholamines

تضم هذه النواقل دوبامين dopamine ونورإبينفرين norepinephrine وإبينفرين epinephrine. ويجري بناء هذه المركبات حسب المخطط المبين في الشكل 8 - 16 .

يتم تحطيم كاتيكولامينات بواسطة catachol-O-methyltransferase

الموجود في السائل خارج الخلايا وفي النهايات العصبية غير أنه يجرى تحطيم أكبر لها بواسطة أنزيمات داخلية مثل MAO. توجد هذه النواقل في الجهاز المركزي للفقريات في جذع الدماغ وفي عدد قليل من الخلايا لكن محاورها تتفرع بشكل واسع في كل أرجاء الدماغ والحبل الشوكي، وبذا تحدث تأثيراً بالغاً على الجهاز المركزي لا يتناسب وعدد الخلايا القليل كما توجد العصبونات المحتوية عليها (عصبونات أدرنالية) في الخلايا بعد التشابكية في الجملة الودية للفقريات، كما وتوجد في بعض اللافقاريات. يمكن التعرف على الخلايا المحتوية على كاتيكولامينات بتثبيتها بفورمالدهايد أو بغمرها في محلول glyoxylic acid ثم تعريضها للأشعة فوق البنفسجية حيث تعطي لمعاناً مميزاً لها. أما آثارها فيبين الجدول (8 - 1) أنها تحدث تأثيراتها بواسطة بروتينات G المرتبطة بالمستقبل وبالرسول الثاني من نوع cAMP، IP_3، DAG.

دوبامين Dopamine

توجد العصبونات الدوبامينية في الدماغ الأوسط في المادة السوداء substantia nigra وفي الغطاء البطني ventral tegmentum. تنتهي بعض المحاور من هذين التركيبين في الجسم المخطط corpus striatum حيث تساهم في السيطرة على الحركات المعقدة. يؤدي اضمحلال هذه العصبونات في الجسم المخطط إلى مرض باركنسون (الرعاش) Parkinson's disease حيث يعتبر اضمحلالها سبباً أساسياً في الارتجافات العضلية والتصلب الذي يميز هذا المرض، ويؤكد هذا أن العلاج بدوبامين و L - dopa يحسن السيطرة الحركية. يوجد نوعان من مستقبلات دوبامين دعيت D_1 ، D_2 ويرتبط D_1 إلى بروتين ج منشط (G_s) بينما يرتبط D_2 إلى بروتين G_i (مثبط) ويقود الأول إلى تنشيط الأنزيم محلق أدنيل أما الثاني فيؤدي إلى تقليل نشاط ذلك الأنزيم وإلى زيادة استقطاب الخلية وزيادة نفاذية بوتاسيوم.

نورإبينفرين Norepinephrine وإبينفرين Epinephrine (نورأدرنالين Noradrenaline وأدرنالين Adrenaline)

توجد العصبونات الأدرنالية والنورأدرنالية في الجهاز المركزي وبين الأعصاب الودية والعضلات الملساء والقلبية. يعتبر وجود نورإبينفرين في الجهاز المركزي مهما في تحديد مستوى النشاط العصبي المحدد لكثير من أنماط السلوك، أما إبينفرين فإنه يعتبر هرموناً إذ يفرز بكميات كبيرة من الخلايا الكرومافينية chromaffin cells في نخاع الغدة الكظرية غير أن حوالي 15 % من إفرازات النهايات العصبية الأدرنالية يكون على هيئة إبينفرين.

هناك نوعان من مستقبلات إبينفرين ونورإبينفرين هما مستقبلات ألفا α-adrenoceptors ومستقبلات بيتا β-adrenoceptors ويمكن تصنيف كل نوع إلى نويعات ($\beta1.\beta2.\beta3.\alpha1.\alpha2$) وذلك تبعاً لنوع المركبات التي تؤثر على كل نوع. يبين الجدول 8 - 1 أماكن وجود كل نوع والتأثيرات الناتجة عن تنشيطه وطريقة إحداثه لتلك التأثيرات.

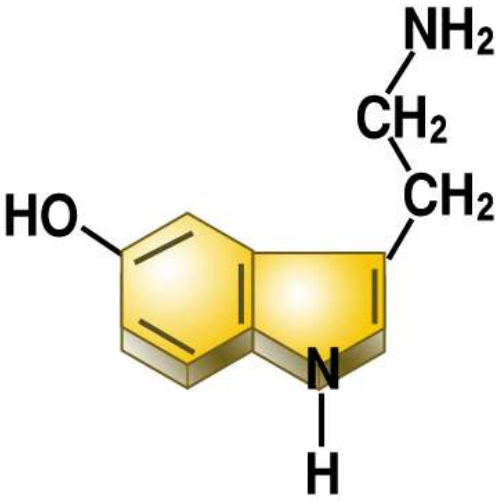
سيروتونين Serotonin

ويدعى أيضاً (5-HT) 5-hydroxytryptamine ويوجد في عصبونات الدماغ وبشكل خاص في جذع الدماغ، وهو يبني حسب المخطط الآتي:

Tryptophan hydroxylase — 5-OH Tryptophan decarboxylase

تربتوفان ← 5-هيدروكسي تربتوفان ← 5-هيدروكسي تربتأمين (سيروتونين)

نظراً لأن 5-HT (شكل 8 - 17) يحدث تأثيراته ببطء فإن بعض الباحثين يميلون إلى اعتباره مُحوِّراً عصبياً neuromodulator بدلاً من اعتباره ناقلاً عصبياً. لسيروتونين أثار مهيجة على المسارات العصبية التي تتحكم بالعضلات وآثار مثبطة على المسارات التي تتوسط الاحساسات، كما يعتبر مهماً في المسارات العصبية التي تتحكم بالمزاج mood إذ أن كثيراً من العقارات ذات التركيب الكيميائي القريب من 5-HT مثل psilocybin الموجودة في بعض أنواع فطر المشروم تعتبر مادة مهلوسة كما أن الحامض lysergic acid diethylamide (LSD) المشهور بكونه مهلوساً قوياً يثبط العصبونات السيروتونية كما تحسّن بعض مضادات الاكتئاب مثل prozac من آثار 5-HT. وأخيراً فإن بعض المسارات السيروتونية ذات دور كبير في السيطرة على كمية الطعام التي يتناولها الفرد (وبذا فهو يتحكم في الجوع والشبع) كما إن لها آثاراً في حالات الوسواس القهري Obsessive-compulsive disorders. ونود الإشارة هنا إلى أن هناك خلايا أخرى غير عصبية تنتج 5-HT نذكر منها بعض خلايا بطانة الجهاز الهضمي



الشكل 8-17: التركيب الكيميائي للناقل سيروتونين.

والخلايا الصارية والصفائح الدموية.

يوجد على الأقل 16 نوعا من أنواع مستقبلات 5-HT ويبين الجدول 8 - 1 بعضا من هذه الأنواع وخصائصها .

الأحماض الأمينية Amino acids

تعمل بعض الأحماض الأمينية كنواقل عصبية مباشرة ودونما تحوير في تركيبها، وسنعرض هنا لمثالين من النواقل العصبية المهيجة هما جلوتاميت وأسبارتيت glutamate، aspartate ومثالين لنواقل عصبية مثبطة هما جلايسين وجابا glycine،GABA .

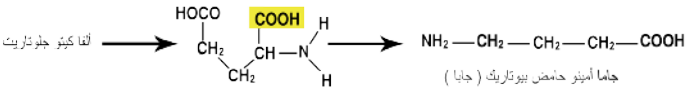
توجد النواقل المهيجة في معظم التشابكات العصبية المهيجة في الجهاز العصبي المركزي إذ تستجيب لها معظم العصبونات في هذا الجهاز. لهذه النواقل دور مهم في التعلم والذاكرة والتطور العصبي ويعتقد بأن لها دور في

بعض الأمراض كالصرع epilepsy وألزهيمر وباركنسون (الرعاش) وفي التلف العصبي الذي يعقب الضربة الدماغية stroke والوذمة الدماغية وحالات نقص الأكسجين.

يعد الناقل جلوتاميت من أهم النواقل العصبية المهيجة في الجهاز العصبي ويتم بناؤه حسب المخطط آلاتي :

glutamate decarboxylase (من دورة كربس)

ألفا كيتوجلوتاريت ← جلوتاميت ← جاما أمينو حامض بيوتاريك (جابا)

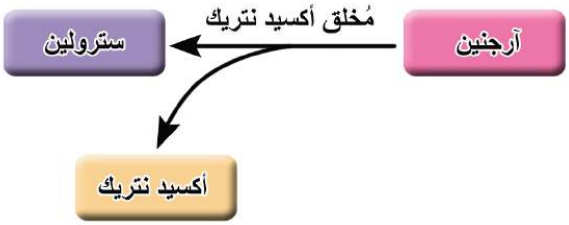


بعد إرتباطه بمستقبلاته وتنشيطها يعـاد امتصاص جلوتاميت من قبل خلايا الدبق العصبية فيتحول إلى جلوتامين بواسطة مخلق جلوتامين glutamine synthetase حيث يتحول ثانية في النهاية العصبية إلى جلوتاميت بواسطة محلل جلوتامين glutaminase. يوجد ثلاثة أنواع من مستقبلات جلوتاميت هي kainite, N-methyl-D- aspartate (NMDA),quisqualate . يؤدي تنشيط المستقبلين الأول والثاني إلى فتح قنوات Na^+ ، K^+ محدثا EPSP بينما يؤدي تنشيط المستقبل الثالث (NMDA) إلى فتح قنوات Ca^{2+} محدثا EPSP أيضا. ويعتقد بأن هذا المستقبل الأخير حساس للنواقل كما أنه حساس للتغير في فرق الجهد .ويؤدي التعاون بين نوعين من مستقبلات جلوتاميت إلى ظاهرة ذات علاقة بالتعلم تدعى التضخيم طويل الأمد .

توجد العصبونات المحتوية على النواقل المثبطة في الدماغ والحبل الشوكي، ويعتبر جلايسين وجابا أهم النواقل المثبطة في الجهاز العصبي المركزي، وبينما نرى أن جلايسين هو حامض أميني فإن GABA هو مشتق من الحامض الأميني جلوتاميت الذي يعمل كناقل مهيج. توجد مستقبلات GABA على معظم العصبونات في الجهاز المركزي إذ توجد في حوالي ثلث التشابكات العصبية في الدماغ، وتحدث هي ومستقبلات جلايسين تأثيراً مثبطاً واسعاً في الجهاز العصبي إذ أنهما يعملان مباشرة كقنوات أيونية ناقلة لكلور (مثل المستقبل $GABA_A$) أو أنهما يعملان من خلال بروتينات G لفتح قنوات بوتاسيوم (مثل المستقبل $GABA_B$) وفي كل حالة فإنهما يحدثان IPSP مما يؤدي إلى زيادة الاستقطاب أو إلى استقرار جهد الغشاء. جدير بالذكر أن المركبات من نوع benzodiazepines مثل عقار فاليوم valium تحدث تأثيرها كمضادات للتشنج العضلي وكمهدئات ومضادات للقلق النفسي بأن تسهل نفاذية أيون كلور مما يحدث IPSP والتأثير المهدئ، كما يعتقد بأن مستقبلات GABA هي الهدف الأساسي لمواد التخدير عامة التأثير إذ أنها تطيل الزمن الذي تبقى فيه قناة كلور مفتوحة.

الغازات Gases

إن فكرة كون الغاز ناقلاً عصبياً فكرة قد لا تبدو مقبولة لدى الكثيرين إذ إن الغاز لا يمكن تعبئته في حويصلات ولا يتحرر بعملية الإخراج الخلوي كما هو حال باقي النواقل العصبية وبذا قد لا يسهل تنظيم إفرازه وتوجيهه نحو الغشاء بعد التشابكي. لكن غازين هما أكسيد النتريك NO وأول أوكسيد الكربون CO اعتبراحديثاً من النواقل العصبية التي لها دور مهم في عمليات التعلم، كما أن الأول له دور في التلف العصبي الذي يحدث مثلا من توقف تدفق الدم



إلى الدماغ أو عند إصابة الرأس.

يوجد أكسيد نتريك في العصبونات الحركية المثبطة في الجهاز العصبي المعوي enteric ويفرز إلى الخلايا العضلية الملساء ، كما يوجد كناقل في الجهاز العصبي المركزي. يتكون أكسيد نتريك أثناء تحويل آرجنين إلى سترولين بفعل الأنزيم مخلق أكسيد النيتريك NO synthase كما في المخطط التالي:

وحيث أن أكسيد نتريك بالغ النفاذية خلال الأغشية فإنه ينتشر من الخلية المنتجة له إلى الخلايا المجاورة (الخلايا الهدف). يرتبط أكسيد نتريك كما هو حال أول أكسيد الكربون بمجموعة هيم heme العائدة للأنزيم محلق جوانيل guanylyl cyclase الذائب، الذي ينشط بشكل كبير فيحول GTP إلى cGMP مما يؤدي إلى زيادة تركيز cGMP في الخلايا الهدف. يؤدي هذا إلى إحداث التأثيرات الفسيولوجية الخاصة بالناقل ليس فقط في العصبونات بل وفي خلايا أخرى كالخلايا العضلية الملساء التي وجد بأن أكسيد نتريك يسبب انبساطها عن طريق إنتاج cGMP.

الببتيدات الفعالة عصبياً Neuroactive Peptides

تضم هذه المجموعة عدداً يزيد على خمسين مركبا يتألف كل منهما من اتحاد حامضين أمينين فأكثر وتتواجد في عصبونات مختلفة في الجهاز العصبي المركزي وفي الجهاز الذاتي وفي تراكيب أخرى كخلايا الأمعاء الإفرازية الصماء وخلايا تحت المهاد الإفرازية والخلايا الحسية في الجذر الظهري للأعصاب الشوكية، ولذا فإنها تدعى بناء على المكان الذي تفرز منه، نواقل عصبية أو هرمونات أو هرمونات عصبية neurohormones أو نظائر هرمونية paracrine agents. إن هذه التعددية في أماكن الإفراز تقترح أن آليات الانتخاب الطبيعي قد لجأت إلى استخدام نفس الحلول (استخدام نفس المركبات) تحت ظروف بالغة التباين.

تشترك هذه المركبات جميعا في أنها تبنى في جسم الخلية العصبية، وليس في نهاياتها، على هيئة بروتينات كبيرة غير فعالة بيولوجيا، تدعى prohormone، preprohormone، تحطم لاحقا لإعطاء الببتيد النشط الذي يعبأ في حويصلات وينقل بواسطة آليات النقل المحوري السريع إلى النهايات العصبية حيث تفرز. يتزامن إفراز هذه المواد في كثير من الأحيان مع إفراز نواقل عصبية كلاسيكية صغيرة الحجم، إذ يتزامن مثلا إفراز إنكفالين enkephalin مع إفراز أدرنالين، ويعتقد بأن تزامن الإفراز لذا يؤدي إلى أن تقوم الببتيدات بوظيفة محورات عصبية - neur modulators للنواقل العصبية التقليدية. من جانب آخر، لا تجري لهذه النواقل عملية إعادة امتصاص وإعادة استعمال بعد إفرازها ولذا فإن عملية البث التشابكي في العصبونات الببتيدية peptidergic لا يمكن استمرارها لفترة طويلة كما هو الحال في النواقل التقليدية.

يختلف الباحثون في كيفية تصنيف النواقل الببتيدية وقد صنفها Rhoades & Pflanzer إلى عوائل، بناء على التسلسل في الأحماض الأمينية وعلى الوظيفة، بينما لا يرى البعض الآخر مثل هذه الرؤية ويعالجون كل منها على

حدة. ونود هنا أن نعرض لمجموعتين من هذه النواقل ذاتي علاقة كبيرة ببث الألم في الجسم وإيقافه، وهما الأفيونات المنتجة داخلياً endogenous opiates، والمادة substance P.

المادة Substance P : تفرز هذه المادة المؤلفة من 11 حامضاً أمينياً من النهايات العصبية للعصبونات الحسية الموجودة في عقدة الجذر الظهري للأعصاب ومن عصبونات بالدماغ وعصبونات الضفائر في الجهاز الهضمي، حيث تقوم في الحالة الأخيرة، هي ونواقل أخرى، بالسيطرة على النشاط الحركي والإفرازي للجهاز الهضمي. غير أن الدور الأكبر للمادة P يتجلى في بثها للمنبهات المحدثة للألم، حيث يمكن اعتبارها ناقلا عصبيا للألم pain transmitter. بالإضافة لذلك، فإن المادة P وببتيدات أخرى تفرز من التفرعات البعيدة peripheral للخلايا الحسية نفسها لتحدث تأثيراً على العضلات الملساء المجاورة وعلى الخلايا الطلائية وعلى مكونات الجهاز المناعي، وتعتبر هذه حالة غير مسبوقة في أن تقوم النهايات الواردة إلى جسم العصبون الحسي (التي توازي الزوائد الشجرية وظيفياً) بإفراز نواقل ببتيدية من المكان نفسه الذي يتكون فيه جهد فعل المستقبل receptor potential. كذلك فإن تحرر المادة P من نهايات العصبونات الحسية في المفاصل والتغيرات الأنزيمية التي تنبهها هذه المادة ذات دور في تآكل المفاصل المصاحب لالتهاباتها arthritis .

الأفيونات المنتجة داخلياً
Endogenous Opiates (opiods)

يطلق تعبير الأفيونات على تلك المركبات المشتقة من نبات الخشخاش poppy opium مثل المورفين والكودين والهيروين. تستخدم هذه المركبات علاجياً لأنها تمتاز بأنها قاتلة للألم analgesics قوية التأثير ويتم ذلك من خلال ارتباطها بمستقبلات في الجسم تدعى مستقبلات الأوبيات opiate receptors. يطلق على المركبات المصنعة داخل الجسم والتي ترتبط بالمستقبلات المشار لها أعلاه باسم opiods تمييزاً لها عن المركبات المشتقة من نبات الخشخاش ، كما يميل الباحثون إلى تسمية مستقبلاتها opiod receptors حيث أن هذه التسمية أولى لأنها ترتبط بالمركبات المصنعة داخل الجسم.

تضم الأفيونات المنتجة داخلياً ثلاث مجموعات هي enkephalins، endorphins.dynorphins، ويعتقد بأنها جميعا تلعب دوراً في تنظيم الألم وتخفيفه، وفي سلوك الأكل والشرب، وفي التنظيم المركزي للجهاز الدوري وفي تنظيم المزاج والعواطف. تتواجد هذه المركبات في العصبونات الداخلية للقناة الهضمية وبشكل كبير في عصبونات الجهاز المركزي حيث تتواجد إندورفينات وإنكفالينات في القرن الظهري للحبل الشوكي وهو المكان الذي تصل إليه محاور العصبونات الحسية المفرزة لمادة P الناقلة للألم ومن هنا فقد اعتقد بأن تأثيرها القاتل للألم ينجم عن منعها لتحرر ناقل الألم (المادة P) من النهايات العصبية الحسية.

يمكن تحديد عدة نويعات من مستقبلات الأفيونات المنتجة داخليا فإندورفين يرتبط تفضيليا بمستقبلات (μ) mu receptor وإنكفالين يفضل الارتباط بمستقبلات(δ) delta receptor وديnorفين يرتبط بمستقبلات (κ) kappa receptors وتعمل مادة نالوكسون naloxone كمادة مضادة لهذه المستقبلات. ونظرا لأن هذه المادة تجعل تقنية الوخز بالإبر acupuncture غير فعالة فإن ذلك أدى إلى الاعتقاد بان الوخز بالإبر يسبب تحرر الأفيونات الداخلية من نهايات عصبية معينة مما يعطي شعوراً بتخفيف الألم وبالسرور. جدير بالذكر أن النشوة العارمة والانشراح التي يعيشها بشكل مؤقت مدمنو المخدرات ذات الأصل الأفيوني تنتج من تنبيه هذه المخدرات للمستقبلات السابقة الذكر وأن هذه النشوة يمكن إفسادها بواسطة عقار نالوكسون الذي استفيد منه في معالجة مدمني المخدرات.

المحورات العصبية Neuromodulators

بينما تستثير النواقل العصبية في الخلية بعد التشابكية استجابة من نوع IPSP أو EPSP، نجد أن بعض المواد الكيميائية المفرزة تستثير استجابات أكثر تعقيداً وقد أطلق على هذه الرسل الكيميائية اسم المحورات العصبية.

الجدول (8 - 1): بعض النواقل العصبية ومستقبلاتها وتأثيراتها.

الناقل العصبي	المستقبل	توصيلية الغشاء	جهد الغشاء	الرسول الثاني	مكان التأثير
أستيل كولين	نيكوتيني	زيادة g_{Na} ،g_k	EPSP		العضلات المخططة ، المفصل العضلي العصبي والعقد العصبية للجهاز الذاتي
	مسكاريني M_1	نقص g_k	EPSP	IP3+DAG	العضلات الملساء
	مسكاريني M_2	زيادة g_k	IPSP	cAMP	القلب
نورابينفرين	ألفا 1	زيادة gK	IPSP	cAMP	الجهاز المركزي، الجهاز الطرفي
	ألفا 2	نقص g_{ca}	IPSP	cAMP	الجهاز المركزي
	بيتا 1	زيادة g_{Na} ، زيادة g_{ca}	EPSP	cAMP	القلب
	بيتا 2	نقص g_{ca} ، زيادة g_k	IPSP	cAMP	العضلات الملساء في الأوعية الدموية
	بيتا 3		تحطم الدهون	cAMP	الخلايا الدهنية
دوبامين	D_1		EPSP	cAMP	الجهاز المركزي، العقد الودية ، الشبكية
	D_2		IPSP	نقص cAMP	
	D_3		تثبيط النشاط الحركي	cAMP	الدماغ
سيروتونين	$5HT_1A$	زيادة gk	IPSP	cAMP	الجهاز العصبي المركزي، الشبكية، القناة الهضمية

تابع الجدول (1.8)

الناقل العصبي	المستقبل	توصيلية الغشاء	جهد الغشاء	الرسول الثاني	مكان التأثير
	5HT1C	زيادة g_{Cl}	IPSP	IP3	
	5HT1D				
	5HT2	نقص g_k	EPSP	IP3	
حامض جلوتاميك	Kainate	زيادة g_k،g_{Na}	EPSP		الجهاز المركزي للفقريات
	Quisqualate (AMPA)	زيادة g_k،g_{Na}	EPSP		الجهاز المركزي والطرفي للقشريات
	NMDA	زيادة g_{Ca}	EPSP		قرن آمون (فرس البحر)
جابا	GABA-A	زيادة g_{cl}	IPSP		الجهاز العصبي المركزي، الشبكية
	GABA-B	زيادة g_k	IPSP	cAMP	
جلايسين		زيادة g_{cl}	IPSP	.	الجهاز العصبي المركزي، الشبكية
المادة P			IPSP (تحوير فقط)	cAMP	الجهاز العصبي المركزي ، النهايات العصبية الحسية المستقبلة للألم ، الشبكية، القناة الهضمية
أكسيد نتريك				cGMP	الجهاز المركزي والجهاز العصبي المعوي المؤثر على العضلات الملساء

فأحيانا تخلّق الخلية قبل التشابكية هذه المواد وتحررها مع الناقل العصبي، وفي أحيان أخرى نجد أن الهرمونات ونظائر الهرمونات والرسل المنتجة من قبل جهاز المناعة يمكن أن تعمل كمحورات عصبية .

يمكن تحديد بعض خواص المحورات العصبية على النحو الآتي:

1. تحدث تأثيراتها عادة خلال فترات زمنية أطول مما تحتاجه النواقل العصبية، فتأثيرها قد يحدث في غضون دقائق وساعات وربما أيام، ويعود ذلك لأنها تحدث تأثيراتها من خلال تعديل عمل الأنزيمات أو استنساخ RNA الرسول وبناء البروتينات وكلها عمليات تحتاج إلى بعض الوقت.

2. يرتبط عملها دائما بالعمليات والأحداث البطيئة مثل عمليات التعلم والتطور والدوافع وحتى بعض النشاطات الحسية والحركية، ويعود السبب في ذلك إلى أثارها البطيئة المشار لها.

3. تغير من قدرة الخلية قبل التشابكية على بناء وتحرير و إعادة امتصاص وحتى تحطيم الناقل العصبي.

أما في الخلية بعد التشابكية فإنها تعدل من قدرتها على الاستجابة للنواقل العصبية إما بزيادة أو بإنقاص كفاءة البث التشابكي وذلك بأن تحور مثلا جهد العتبة زيادة أو نقصا.

وبينما لا يوجد اتفاق على المواد التي تعتبر محورات عصبية فإن كثيرا من الباحثين يعد الببتيدات النشطة وسيروتونين وهستامين وكثير من نظائر الهرمونات ورسل جهاز المناعة (إنترولوكين 1، 2 وإنترفيرون) محورات عصبية.

تشفير المعلومات في الجهاز المركزي
Coding of Information in CNS

(الدوائر الكهربائية العصبية Neural circuits)

على الرغم مما يتميز به الجهاز العصبي من تعقيد فإنه يمكن فهم الكثير من آلية عمله بالنظر إلى الحقائق العامة الآتية التي عرفت عنه:

1. إن البنية التشريحية له تتألف من وصلات بين العصبونات محددة تماماً على هيئة شبكات عصبية أو دوائر عصبية، تنشأ خلال تطور الجهاز العصبي وتحور لاحقاً تحويراً بسيطاً بالاستعمال use أو بالإهمال disuse، فقد لوحظ مثلا أن تغطية عيون مواليد القطط يؤدي إلى عدم تطور وظائف نظام الرؤية خلال فترة حرجة بعد الولادة، وما أن يستقر هذا الوضع حتى تصبح الوصلات غير قابلة لكثير من التعديل. وقد تعززت هذه الفكرة بالتجارب التي أجريت على الضفادع. فتنبيه رجل الضفدع بمنبه مؤذ عادة يؤدي إلى سحب تلك الرجل بعيداً عن المنبه ولكن إذا قطع العصب الحسي القادم من تلك الرجل ووصل بالعصب الحسي القادم من الرجل المقابلة ثم نبهت الرجل الأولى فإن الضفدع لا يسحب تلك الرجل بعيداً عن المنبه المؤذي بل يسحب الرجل المقابلة، مما يشير إلى أن الوصلات الداخلية في الحبل الشوكي هي وصلات محددة غير متغيرة ولا تميز أين موقع المنبه الأصلي.

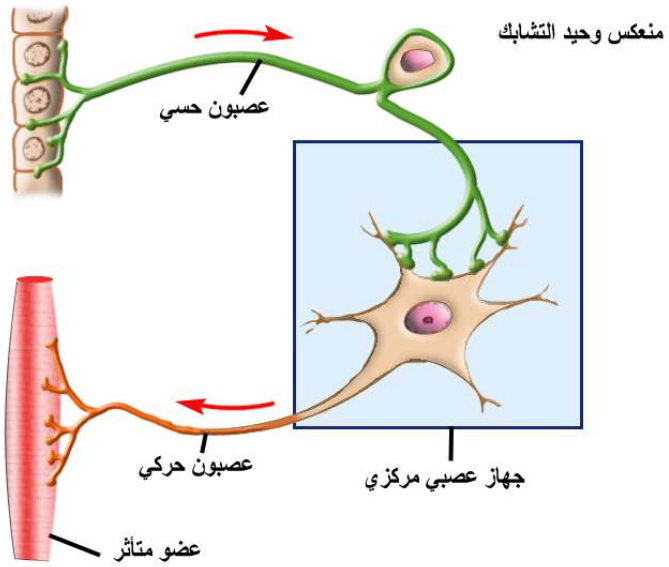
2. إن الخصائص التشابكية الأيضية والكهربائية لعصبون ما هي التي تحدد الطريقة التي يستجيب بها ذلك العصبون للإشارات التشابكية الواردة إليه.

3. إن تعقيد وتنوع وظائف الجهاز العصبي هي انعكاس لتعقيد وتنوع الدوائر العصبية فيه وليس انعكاساً لتعدد أنواع الإشارات. فالإشارات الواصلة للجهاز العصبي لا تعد وكونها نوعان EPSP صغيراً كان أم كبيراً (أي قادراً على إحداث جهد فعل منتقل) أو IPSP، لكن أنماط الدوائر العصبية عديدة

وتعقيداتها متباينة. وسنعرض فيما يأتي أمثلة لبعض الدوائر العصبية وكيفية انتقال المعلومات في الجهاز العصبي.

المنعكس Reflex arc

يعد المنعكس أبسط أنواع الدوائر العصبية. وهو يتكون في أبسط أشكاله من خلية مستقبلة receptor cell تتصل مباشرة مع خلية متأثرة (مستجيبة) effector cell . وعندما أصبحت الدوائر العصبية أكثر تعقيداً أثناء التطور أصبح المنعكس مرتبطاً بالجهاز المركزي، فالخلايا الحسية المرتبطة بالمستقبل والخلايا الحركية motor neurons أصبحت ذات زوائد طويلة لربط المستقبل بالمتأثر خارج الجهاز المركزي وظهر عندها ما يسمى المنعكس أحادي التشابك monosynaptic reflex arc (شكل 8 - 18) ومثاله



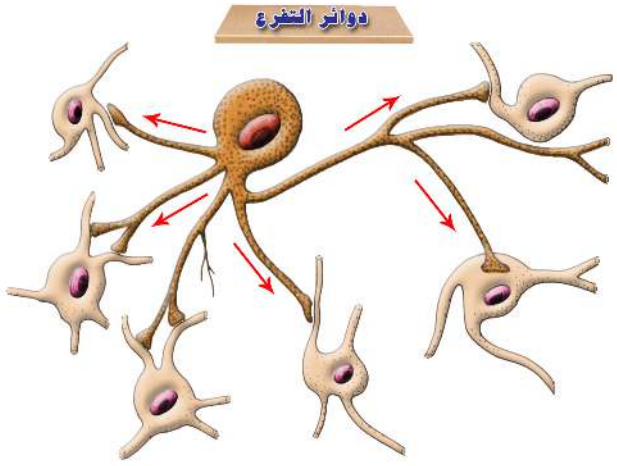
الشكل 8-18: منعكس أحادي التشابك.

منعكس الشد stretch reflex كمنعكس الركبة الذي يؤدي فيه شد العضلة إلى انقباضها تلقائياً، وهو المثال الوحيد له.

وقد تطور لاحقاً المنعكس متعدد التشابكات polysynaptic reflex arc الذي أضيف إليه عصبون بيني أو أكثر interneuron بين العصبونين الحسي والحركي وأثناء التطور إزداد عدد العصبونات البينية مما زاد بشكل كبير إمكانية تعقيد سلوك الحيوان وقدرته على التعلم من خبراته السابقة والاستجابة لعدد أكبر من المنبهات. يلاحظ بشكل عام أن المكونين الرئيسين للمنعكس الابتدائي ألا وهما المكون الحسي والمكون الحركي بقيا ثابتين ولم يطرأ عليهما أي تغير ابتداء من اللافقريات البدائية وحتى أرقى الفقريات.

دوائر التفرع Divergence

في هذا النوع من الدوائر، يتفرع محور العصبون تفرعات عديدة تصنع تشابكات مع عديد من العصبونات. فإذا ما تكرر هذا التفرع فإن تأثيرا واسعا للإشارة الواردة إلى الخلية الأولى ينتشر مما يحدث نوعا من التضخيم amplification لهذه الإشارة. ومن أمثلة دوائر التفرع ما يحدث في المخيخ حيث تتفرع خلايا Purkinje إلى فروع كثيرة لنقل الإشارات الواردة لها.



الشكل 8-19: دوائر التفرع (من المرجع 44).

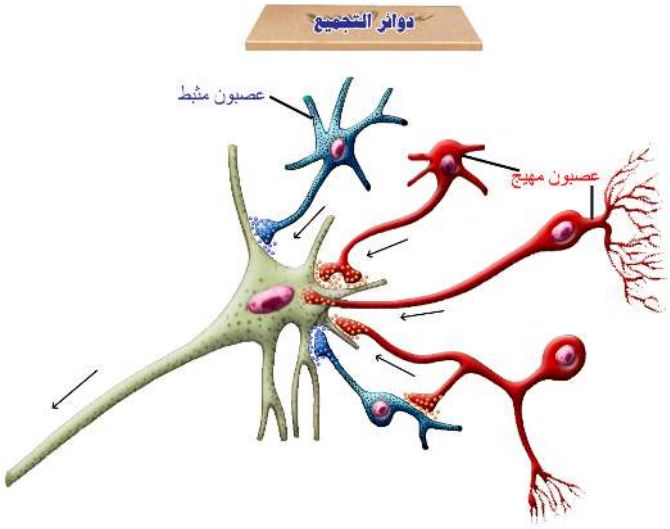
يعتقد الباحثون أن معدل تفرعات العصبون الواحد في دماغ الإنسان يصل إلى 1000 فرع، فإذا ما عرفنا أن عدد العصبونات يصل حوالي 10^{12} فإن هذا يشير إلى أن عدد المسالك المحتملة للسيال العصبي هائل جداً. يعتبر التفرع المادة الخام التي تفسر ظواهر التسهيل facilitation والانسداد occlusion والاهتزاز reverbetation وهي ظواهر ستجري الإشارة لها لاحقاً. (شكل 8 - 19).

دوائر التجمع Convergence

في هذا النوع من الدوائر، تلتقي النهايات الطرفية لعديد من العصبونات عند عصبون واحد مما يسمح لذلك العصبون بتنسيق الإشارات الواردة من هذه العصبونات جميعاً والخروج باستجابة أو إشارة واحدة. فالعصبونات الحركية عادة لا تستجيب لإشارة واحدة واردة من عصبون واحد وإنما تبدي نوعاً من التجميع الزماني والمكاني للإشارات الواردة من عدة عصبونات وتستجيب في النهاية لمحصلة هذه الإشارات فهي إذا لا تستجيب إلا لعدد من العصبونات قبل التشابكية التي تنبه في أن واحد تقريباً. هكذا فإن الأهمية البيولوجية لدوائر التجميع تكمن في أنها تنسق الإشارات الضعيفة العديدة في استجابة واحدة قوية واضحة. من أمثلة دوائر التجميع، التشابكات العصبية بين المستقبلات الضوئية والخلايا ثنائية القطب bipolar cells في شبكية العين حيث تصل نسبة التجميع إلى حوالي 105:1. تجدر الإشارة إلى أن معدل التجميع في الإنسان يصل إلى حوالي 1000 نهاية عصبية لكل عصبون ويمكن أن تعتبر دوائر التجميع الأساس المادي لعمل العصبونات الحركية ولظواهر التسهيل والانسداد والاهتزاز .

دوائر الترشيح الحسية Sensory filtering circuits

تتمثل وظيفة هذه الدوائر بالتحري عن مكون حسي واحد دون غيره من بقية المكونات الحسية الواردة التي يمكن إهمالها لحد كبير. ففي نظام الرؤية، تقوم عصبونات معينة في المركز البصري بالدماغ باستخلاص (تجريد) صفات معينة من الصورة الساقطة على الشبكية ولا تهتم ببقية مكونات الصورة، فمن أمثلة الصفات التي يجدر الاهتمام بها حواف الصورة وخطوطها وتوجيه الصورة واتجاه الحركة وخلافه. لقد لوحظ في الضفادع مثلا عند التسجيل من العصب البصري أن بعض أليافه تستجيب فقط لصورة جسم صغير، كذبابة مثلاً، متحركا،وليس ساكناً، على خلفية من الأجسام الساكنة مضيئة،



الشكل 8-20: دوائر التجميع.

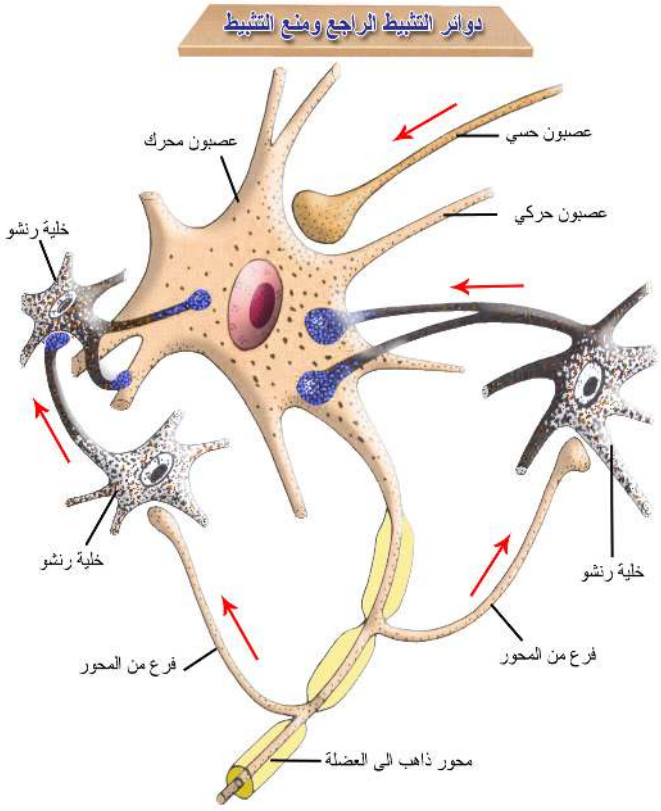
وليست معتمة. ولدى ملاحظة سلوك التغذية للضفدع وجد أنها لا تستجيب لحشرة ساكنه أو ميتة، ولا تستجيب إذا كانت الحشرة متحركة ولكن الخلفية مظلمة كما لا تستجيب إذا تحركت الخلفية بكاملها. خلاصة القول أن دوائر الترشيح الحسية تعمل كمرشح للمعلومات الحسية بحيث لا تهتم بكافة تفاصيل هذه المعلومات وإنما تهتم بالمعلومات المحددة لإطار الصورة. من أمثلة دوائر الترشيح الحسية التثبيط الجانبي lateral inhibition الموجود في شبكية العين الذي يؤدي إلى زيادة تضارب contrast الصورة.

دوائر توليد النمط Pattern generating circuits

تعتبر هذه الدوائر مسؤولة عن إنشاء الخارج الحركي motor output الذي ينظم الحركات النمطية الرتيبة مثل حركات الانتقال والحركات التنفسية. يمكن اعتبار بعض دوائر توليد النمط منعكسات إذا ما برمجت في الجهاز المركزي بحيث يتغير النمط الحركي الناتج بناءً على تغير في المعلومات الحسية. ففي الحركات التنفسية مثلا نجد نمطاً دورياً cyclic pattern من النشاط والهدوء في نشاط العصبونات الشهيقية الواقعة في النخاع المستطيل والممتدة محاورها عبر الأعصاب الواصلة للحجاب الحاجز وعضلات ما بين الأضلاع.

دوائر التثبيط الراجعة Recurrent Inhibition circuits

من أمثلتها الدوائر التي تشمل العصبونات الحركية في الحبل الشوكي للفقريات. فالعصبونات الحركية من نوع ألفا α - motorneurons التي تنبه انقباض العضلات الهيكلية ذات محور متفرع تتصل بعض أفرعه بعصبونات بينية محتوية على ناقل مثبط هو جلايسين تدعى خلايا رنشو Renshaw cells. ترسل خلايا رنشو محاورها عائدة نحو جسم العصبون الحركي α نفسه (شكل 8 - 21) فإذا نبه العصبون الحركي فإن خلية رنشو تستجيب بإعطاء قطار من السيالات العصبية محفزة إنتاج الناقل المثبط من نهاياتها ومحدثة IPSP في العصبون المحرك الذي نبه أصلاً. من الواضح أن هذا السلوك يهدف إلى جعل نشاط العصبون المحرك مسيطر عليه وإلا فإن نشاطه المستمر سيؤدي إلى انقباض متتال للعضلة يعقبه إجهادها. ونستطيع أن نستدل على أهمية هذا النوع من الدوائـــر إذا ما علمنا أن ســـم



الشكل 8-21: دوائر التثبيط الراجع ومنع التثبيط. لاحظ أنه في الجانب الأيسر من الشكل تتوسط خليتا رنشو مثبطتان بين فرع محور العصبون الحركي وبين جسمه مما يؤدي إلى منع التثبيط لا بل إلى مزيد من الاستثارة.

strychnine المستخرج من النباتات يتدخل في عمل خلية رنشو (مضاد لمستقبلات جلايسين) وهو بهذا يلغي دور خلية رنشو فيبقى العصبون المحرك مستمراً في إعطاء سيالات عصبية نحو العضلات مما يسبب تشنجات عضلية وشلل انقباضي وموت بالاختناق نتيجة انقباض عضلات التنفس. وتدعى هذه الدوائر أحياناً دوائر تثبيط رنشو Renshaw inhibitory pathway أو دوائر التغذية الراجعة التثبيطية Feedback inhibitory pathway.

يمكن تصور وجود دوائر تغذية راجعة تنشيطية أو إيجابية تعمل بطريقة مماثلة محدثة ما يدعى التسهيل الراجع recurrent facilitation. فالعصبون الحركي هنا، بالإضافة إلى تشابكه مع العضلة الهيكلية ، يرسل أفرعا تتشابك مع عصبون بيني يفرز ناقلا مهيجا ويصنع تشابكا مع العصبون الحركي. في هذه الدائرة ، كلما جرى تنبيه العصبون المحرك كلما أدى ذلك إلى تنبيه العصبون البيني الذي يعطي مزيدا من التنبيه للعصبون المحرك حيث يبقى على الأقل من ناحية نظرية، مستمراً في تنبيه العضلة إلى فترة طويلة.

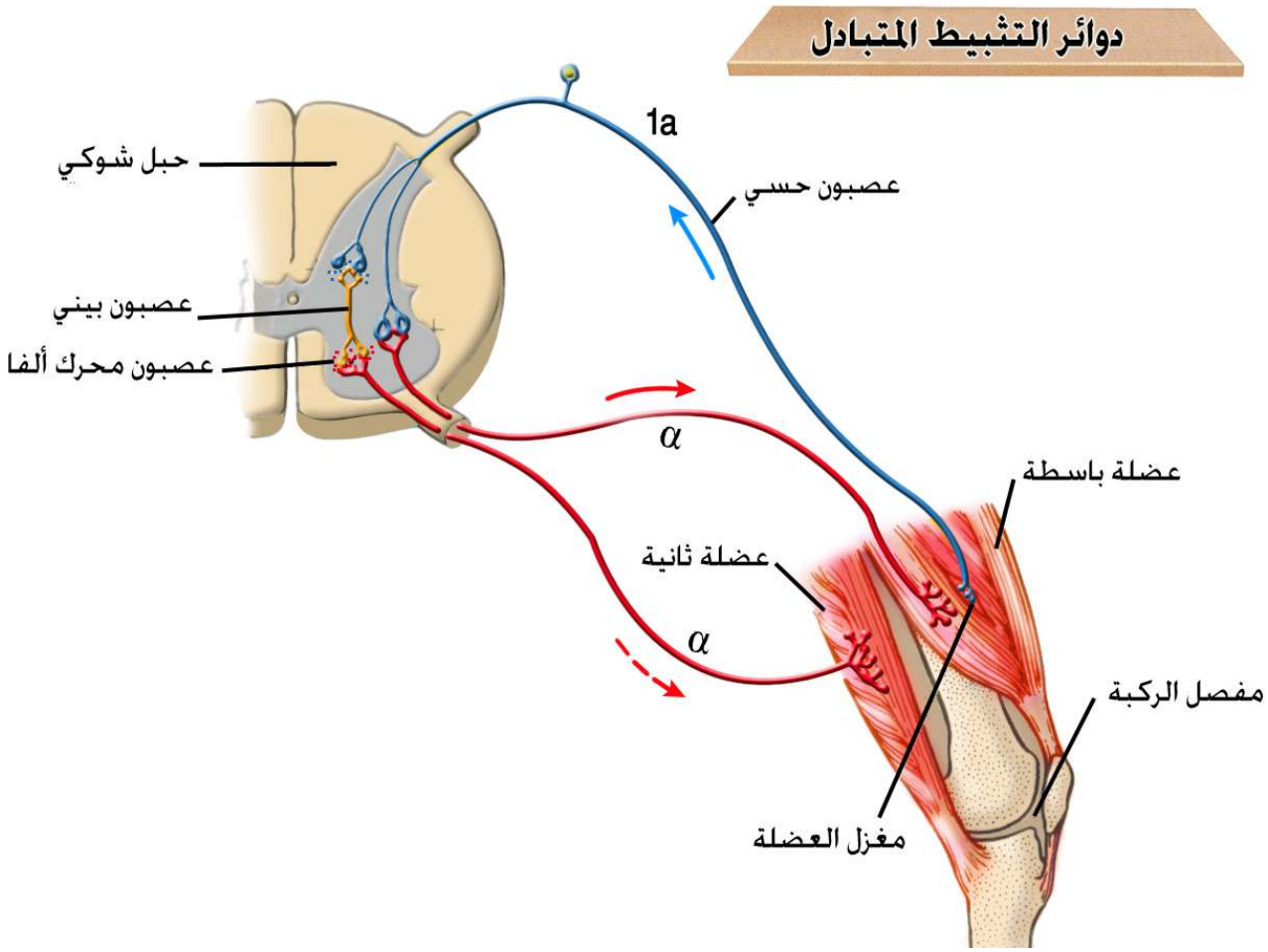
وقد جرى معرفة وجود هذه الدوائر بطرق مختلفة تشمل استعمال الأصباغ مثل صبغة porcion yellow التي إذا حقنت داخل عصبون ما فإنها تنتشر في جميع أفرع ذلك العصبون مبينة التشابكات التي يصنعها ذلك العصبون مع عصبونات أخرى، كما تشمل استعمال العقاقير المختلفة كمضادات مستقبلات النواقل العصبية في العصبونات المختلفة المكونة للدائرة، وتشمل أيضا طرق الفيزيولوجيا الكهربائية التي تعتمد على تنبيه عصبون معين وتسجيل الاستجابات التي يعطيها ذلك العصبون والعصبونات الأخرى المكونة لنفس الدائرة.

دوائر منع التثبيط Disinhibition Pathways

إذا صنعت خلية رنشو ذات الناقل المثبط تشابكا عصبيا مع عصبون بيني آخر يحتوي ناقلا مثبطا أيضا وتشابك هذا العصبون الأخير مع العصبون الحركي ألفا الذي يتشابك أحد فروع محوره مع عضلة هيكلية وفرع آخر مع خلية رنشو (شكل 8 - 21) فان النتيجة النهائية ستكون زيادة في نشاط العصبون الحركي حيث تثبط خلية رنشو التثبيط الذي يحدثه العصبون المتشابك مع العصبون الحركي ويسمى مثل هذا السلوك منع التثبيط.

دوائر التثبيط المتبادل Reciprocal inhibition

تتطلب حركة مفصل ما تنسيقاً وتعاوناً في عمل العضلات التي تحرك ذلك المفصل. عند انقباض عضلة ما يستدعي الأمر انبساط العضلة التي تقوم بالحركة المضادة antagonist muscle لكي لا يحدث تضاد في عمل العضلتين. ففي شكل 8 . 22 يؤدي شد العضلة الباسطة حول الركبة إلى إعطاء سيالات عصبية في العصبون الحسي 1a، وحيث إن هذا العصبون يتشابك مع عصبون حركي α واصل إلى العضلة الباسطة نفسها فإنه يسبب انقباضها فتشد مفصل الركبة. في الوقت نفسه يتشابك العصبون الحسي 1a مع عصبون بيني مثبط يتشابك مع عصبون حركي α صادر إلى العضلة الثانية flexor وهكذا فإن تنبيه العصبون الحسي 1a يؤدي إلى انقباض عضلة وانبساط العضلة المضادة.



الشكل 8-22: دوائر التثبيط المتبادل. لاحظ دور العصبون البيني المثبط الواصل إلى العضلة المضادة للعضلة الباسطة.

الفصل التاسع



9

الجهاز العصبي : التركيب والتنظيم

تطور الأجهزة العصبية..... 111
الجهاز العصبي في الفقريات 112
الأصل الجنيني 112
الجهاز العصبي في الإنسان 112
الجهاز العصبي المركزي 112
الأغشية المحيطة 112
السائل الدماغي الشوكي 113
الدماغ 114
التركيب العام 114
جذع الدماغ 114
النخاع المستطيل 114
القنطرة 115
الدماغ الأوسط 115
الدماغ البيني 116
المها د..... 116
تحت المهاد 116
الوظائف الذاتية لتحت المهاد 117
العلاقة بين تحت المهاد والغدد الصماء 117
دور تحت المهاد كساعة بيولوجية 117
وظائف أخرى لتحت المهاد 117
المخ 117
فصوص المخ ومساحاته الوظيفية 118
المنطقة الحسية الأساسية (منطقة الإدراك
البدني الأساسية) 118
المنطقة الحركية الأساسية 119
المادة البيضاء للمخ 119
العقد القاعدية أو الانوية المخية 119
الجهاز الطرفي (الحلقي) 120
السيادة المخية 120
اللغة 121
التعلم والذاكرة 122
أماكن خزن المعلومات (أماكن الذاكرة 123
دائرة منعكس رَمْش العين في الأرنب .. 123
الأساس المادي للذاكرة 123
الأساس العصبي للذاكرة والتعلم 124
التغيرات الفسيولوجية الخلوية المصاحبة
لبعض أنماط التعلم 124
التعود 124
التحسس 124
التعلم الشرطي التقليدي 125
التخطيط الكهربائي للدماغ 125
النوم والأحلام 126
الآليات العصبية للنوم 127
الأهمية البيولوجية للنوم والأحلام 127
الأهمية التطبيقية لتخطيط الدماغ وبعض
اضطرابات النوم 128
المخيخ 128
الحبل الشوكي 130
المسالك الهابطة 130
مسالك قشرية شوكية أو مسالك هرمية. 130
المسالك غير القشرية الشوكية 130
المسالك الصاعدة 131
المسالك الصاعدة النوعية 131
المسالك الصاعدة غير النوعية 131
وظائف الحبل الشوكي 131
أسماء المسالك العصبية ووظائفها ... 133

تطور الأجهزة العصبية

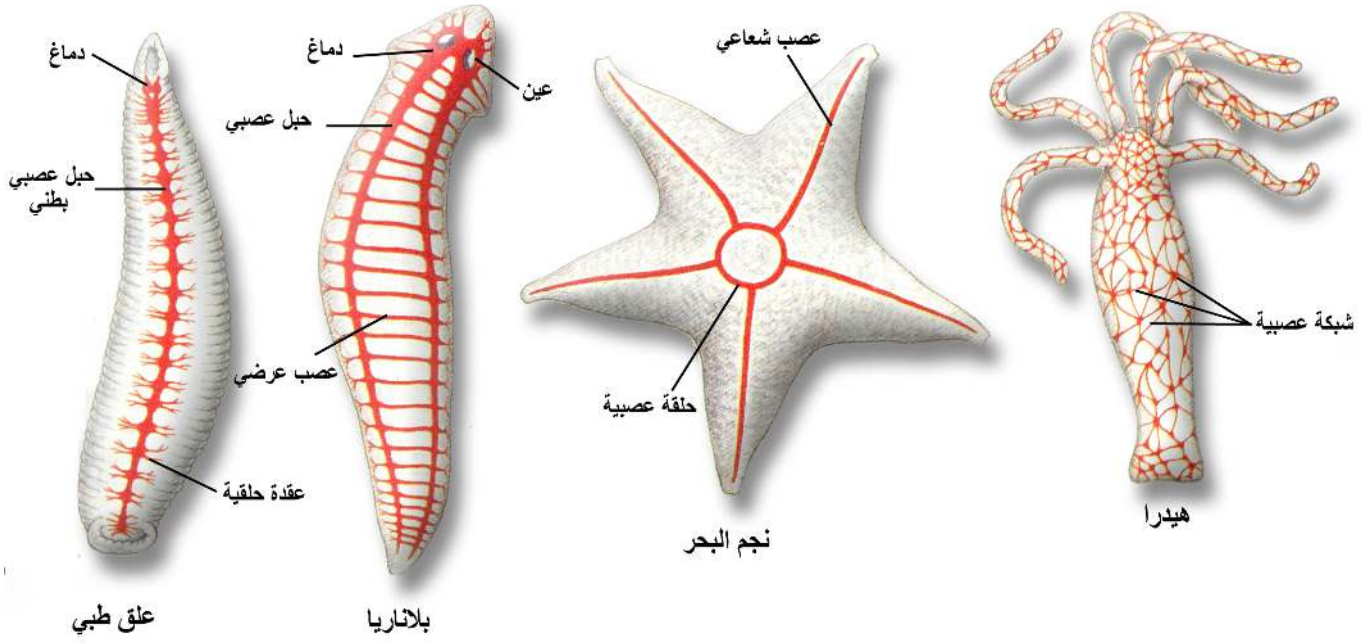
يعد الجهاز العصبي من الأجهزة التي أصابها القليل من التحوير أثناء التطور. ويصدق هذا القول بشكل خاص على المستوى الخلوي، إذ نجد تشابهاً كبيراً بين الخلايا العصبية، من حيث الصفات الكهربائية والكيميائية، في اللافقريات وفي الفقريات. بل أننا نجد أن كثيراً من المبادئ الفيزيولوجية المتعلقة بعصبونات الفقريات الراقية اشتقت من دراسات أجريت أولاً على عصبونات اللافقريات.

لعل أبسط الأجهزة العصبية تنظيماً هو ذلك الموجود في اللاسعات كالهيدرا حيث يتكون الجهاز العصبي من شبكات عصبية nerve nets تنتج من تقاطع ألياف عصبية (محاور) دقيقة جداً. عند نقاط التقاطع تصنع الألياف مع بعضها البعض تشابكات عصبية synapses كهربائية في الغالب، ولا يوجد تفضيل لاتجاه نقل الإشارات العصبية في هذه الألياف إذ أن المنبه ينتشر باتجاهات متعددة وقد يؤدي إلى تحريك الجسم بالكامل، ولا توجد سيطرة مركزية حقيقية على هذه الشبكات العصبية.

ظهر أول نمط متطور للأجهزة العصبية عندما انضمت العصبونات لبعضها البعض وشكلت عقدا عصبية ganglia حيث ظهر ذلك لأول مرة في اللاسعات الراقية كهلام البحر وأصبح شائعاً في كل المراتب التصنيفية الأرقى، فهو موجود على هيئة حلقة عصبية ترسل أعصاباً شعاعية تنتهي بشبكة عصبية في كل ذراع من أذرع نجم البحر مثلا (شكل 9 - 1)، كما أنه موجود في الحيوانات ذات التماثل الجانبي. ففي الحلقيات، كالعلق الطبي مثلاً، توجد عقدة عصبية واضحة المعالم في كل حلقة من حلقات الجسم . وتحذو المفصليات حذواً مماثلاً لدرجة كبيرة إذ توجد عقدة عصبية في معظم حلقات الجسم وترتبط جميع هذه العقد العصبية بحبل عصبي مصمت بطني الموقع. بظهور الرأس cephalization في الحيوانات ذات التماثل الجانبي، وبتركيز كثير من التراكيب الحسية وتراكيب التغذية في هذا الرأس حدث تطور آخر في الجهاز العصبي تمثل في تجميع العقد العصبية مع بعضها وفي تضخم الحبل العصبي المحتوي على عصبونات في منطقة الرأس لتشكل ما يدعى الدماغ brain. يتجلى هذا الدماغ واضحاً في الديدان المفلطحة وفي الحلقيات والمفصليات حيث يمتد منه حبل عصبي بطني يربطه بالعقد العصبية الموجودة في حلقات الجسم. بالإضافة إلى هذا الجهاز العصبي المركزي CNS نجد ظهورا للجهاز العصبي المحيطي PNS يتجلى في أعصاب صغيرة تخرج من العقد العصبية وتغذي الأجزاء المجاورة في كل حلقة كما في العلق الطبي والحشرات.

تمتلك بعض الرخويات أكثر الأجهزة العصبية تعقيداً بين اللافقريات، فالرخويات ذات الحركة البطيئة لا تخرج أجهزتها العصبية عما وصف سابقاً بينما في رأسيات القدم كالأخطبوط المفترس ذي الحركة السريعة نجد دماغا كبير الحجم يحتوي على حوالي 10^8 عصبونا كما تشكل عيونه صوراً واضحة للأجسام المرئية، وهو قادر على تعلم وتمييز أنماط بصرية مختلفة كما أنه قادر على إنجاز مهام معقدة نسبياً في التجارب المخبرية. وإذا ما اعتمدنا عدد العصبونات مقياساً للذكاء فإن الأخطبوط يعد حيواناً ذكياً بينما تعد الأجهزة العصبية في معظم اللافقريات الأخرى بسيطة نسبياً.

يظهر دماغ الفقريات أكبر درجة من التطور حيث نظمت فيه العقد العصبية لتشكل دماغاً متعدد الوظائف وإن بدت ظاهرة التقسيم الحلقي segmentation لا تزال واضحة ومتمثلة في الأعصاب القحفية والشوكية، كما تركزت كثير من العصبونات في الحبل العصبي الذي أصبح ظهري الموقع ومجوفاً، كما ازداد عدد العصبونات زيادة هائلة فهو في دماغ الإنسان يصل إلى حوالي 10^{12} ، كما تعزز ظهور الجهاز العصبي الطرفي المتمثل بالأعصاب وبقيت بعض العقد العصبية موجودة خارج الجهاز المركزي وإن لم تبد عليها ظاهرة التقسيم الحلقي.



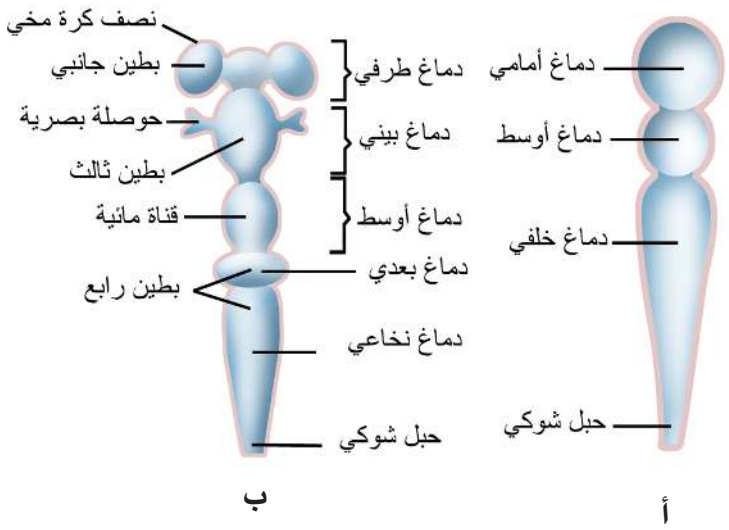
الشكل 9-1: أنماط من الأجهزة العصبية في اللافقريات لتوضيح المسار التطوري للجهاز العصبي.

الجهاز العصبي في الفقريات

الأصل الجنيني Embryonic Origin

يعتبر الجهاز العصبي ذو أصل اكتودرمي ectodermal إذ أن الدماغ والحبل الشوكي تشتق من الصفيحة العصبية neural plate المشتقة من الاكتودرم والتي تبدأ بالتطور خلال الأسابيع الثلاثة الأولى مشكلة أخدوداً عصبياً neural groove ثم أنبوباً عصبياً neural tube يتسع في مقدمته ليعطي الدماغ brain ويشكل الجزء المتبقي منه الحبل الشوكي. (أما الأعصاب الشوكية والقحفية والعقد العصبية والغدة الكظرية فإنها تستمد من الأعراف العصبية neural crests وهما كتلتان من النسيج تقعان بين الاكتودرم والأنبوب العصبي وتتطوران لاحقا لتعطيا أنسجة مختلفة تدخل في تركيب الجلد والقلب والغدد الصماء بالإضافة إلى التراكيب العصبية المشار لها أعلاه).

في الأسبوع الرابع يتخصر الانتفاخ المكون للدماغ ليشكل ثلاث حويصلات تدعى الأمامية منها الدماغ الأمامي prosencephalon (forebrain) والوسطى الدماغ الأوسط mesencephalon (midbrain) والخلفية الدماغ الخلفي rhombecephlon (hindbrain) (شكل 9 - 2). في الأسبوع الخامس يتثنى الدماغ ليشكل حويصلات ثانوية من الحويصلات الابتدائية الثلاث ويصبح عدد الحويصلات خمساً فالدماغ الأمامي ينقسم إلى جزء أمامي يدعى الدماغ الانتهائي أو الطرفي telencephalon يشكل لاحقاً نصفي كرة المخ والعقد القاعدية، وجزء خلفي يدعى الدماغ البيني أو سرير المخ diencephalon يتطور ليعطي المهاد وتحت المهاد والغدة الصنوبرية. أما الدماغ الخلفي فينقسم إلى جزء أمامي يدعى الدماغ المتأخر أو البعدي metencephalon يتطور لاحقاً إلى قنطرة ومخيخ، وجزء خلفي يدعى الدماغ النخاعي myelencephalon يتطور ليعطي النخاع المستطيل. ولا يطرأ تطور كبير على الدماغ الأوسط الذي يبقى كما هو، كما أن الجزء الواقع خلف النخاع المستطيل يشكل الحبل الشوكي. وحيث أن الأنبوب العصبي والحويصلات مجوفة و مملوءة بسائل فإن هذه



الشكل 9-2: تطور الدماغ والحبل الشوكي، أ) الحويصلات الأساسية للأنبوب العصبي، ب) الحويصلات الثانوية.

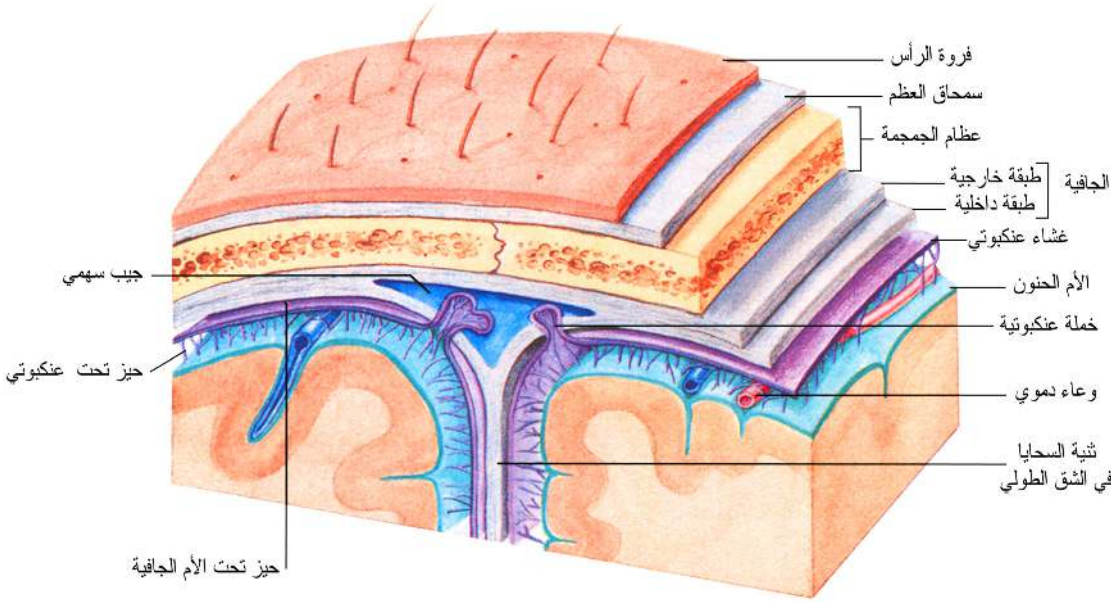
التجاويف تتحول لاحقاً إلى بطينات الدماغ ventricles الأربعة ويدعى السائل الذي بها السائل الدماغي الشوكي (CSF) cerebrospinal fluid.

الجهاز العصبي في الإنسان Human Nervous System

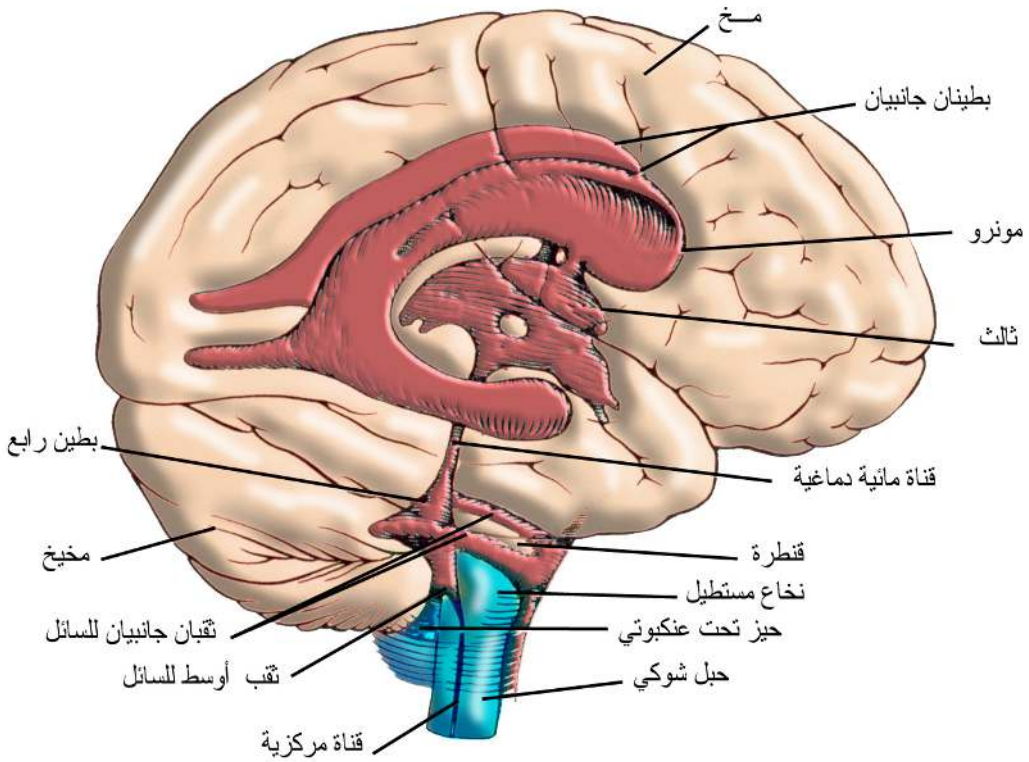
الجهاز العصبي المركزي CNS

الأغشية المحيطة Covering membranes

يحاط الجهاز العصبي المركزي بالعظام التي تشكل جداراً واقياً، فالدماغ يحاط بعظام الجمجمة بينما يحاط الحبل الشوكي بعظام العمود الفقري. بالإضافة لذلك يحاط الجهاز المركزي بأغشية السحايا meninges الثلاث التي تفصل بينه وبين العظام، إذ يحاط الدماغ بالسحايا القحفية



الشكل 9-3: مقطع ثلاثي الأبعاد لجزء من الدماغ مبينا أغشية السحايا والتراكيب الأخرى المحيطة بالدماغ (من المرجع 28).



الشكل 9-4: بطينات الدماغ والقنوات الناقلة للسائل الدماغي الشوكي (من المرجع 45).

cranial meninges بينما يحاط الحبل الشوكي بالسحايا الشوكية spinal meninges المتصلة مع السحايا القحفية ولها التركيب الأساسي نفسه والأسماء نفسها (شكل 9 - 3).

فالغشاء الخارجي يدعى الأم الجافية dura mater والأوسط الغشـــاء العنكبوتي arachnoid والداخلي الأم الحنـــون pia mater. يتألف غشاء الأم الجافية في منطقة الجمجمة من طبقتين: خارجية سميكة وهي ملتصقة تماماً بعظام الجمجمة من الداخل إذ تشكل سمحاق العظم المحيطي periosteum وداخلية رقيقة أقرب إلى تراكيب الدماغ وتحصر بينها وبين الخارجية جيباً دموياً وريدياً يدعى الجيب السهمي الأعلى superior sagittal sinus وهذه الطبقة الداخلية هي التي تمتد لتشكل الأم الجافية الشوكية. كما يوجد بين الغشاء العنكبوتي والأم الحنون حيز يدعى الحيز تحت العنكبوتي subarachnoid space يدور فيه سائل دماغي شوكي CSF. يجدر بالذكر أن أغشية السحايا تتعرض للالتهاب، وبشكل شائع يلتهب الغشاءان الأوسط والداخلي مما يسبب مرض التهاب السحايا meningitis.

السائل الدماغي الشوكي Cerebrospinal fluid (CSF)

يقوم السائل الدماغي الشوكي بوظيفة حماية الجهاز المركزي كما هو الحال في أغشية السحايا. فهو يشكل وسطاً ماصاً للصدمات يقي الدماغ والحبل الشوكي من الارتجاجات التي قد تؤدي إلى اصطدام هذه التراكيب اللينة بعظام الجمجمة أو عظام الفقرات الصلبة. بالإضافة لذلك فإن السائل يسبب «طفو» الدماغ والحبل الشوكي في التجاويف التي تحتويهما. ثمة وظيفة ثالثة لهذا السائل، فهو ينقل المواد المغذية الراشحة من الأوعية الدموية إلى الدماغ والحبل الشوكي ويخلصهما من المنتجات الضارة التي يمكن أن ينتجها الدماغ والحبل الشوكي، وتتجلى هذه الوظيفة من دراسة التركيب الكيميائي لهذا السائل الذي وجد بأنه يحتوي على بروتينات وجلوكوز وأملاح وبولينا.

يتكون السائل، الذي يتراوح حجمه بين 80 - 150 ملليتراً، بالترشيح والإفراز من شبكات من الشعيرات الدموية ومن خلايا اللباس الخارجي لبطينات الدماغ، حيث تشكل هذه الشبكات الضفيرة الرقيقة choroid plexus. توجد مثل هذه الضفائر أعلى بطينات الدماغ الأربعة وتشكل بعض مكوناتها حاجزاً بين الدم والسائل الدماغي الشوكي، إذ تسمح لبعض المواد بالمرور من الدم إلى السائل الدماغي الشوكي ولا تسمح للبعض الآخر مما يحمي الأنسجة العصبية من التأثيرات الضارة لبعض المواد.

يتكون السائل الدماغي الشوكي أولاً في بطيني الدماغ الجانبين lateral ventricles (شكل 9 - 4) الموجودين في نصفي كرة المخ، ثم يتحرك السائل المتكون فيهما ماراً بثقب في كل بطين يدعى ثقب مونرو foramen of Monroe أو الثقب بين البطيني interventricular foramen، فيصل إلى البطين الثالث third ventricle وهو تجويف على هيئة شق يقع بين نصفي المهاد الأيمن والأيسر. تفـرز ضفيرة البطين الثالث مزيداً من السائل الذي يمر بقناة نحو الخلف تخترق الدماغ الأوسط وتدعى قناة سلفيـوس المائيـة aqueduct of Sylvius أو القناة المائيـــة الدماغية cerebral aqueduct. تنقل هذه القناة السائل نحو البطين الرابع fourth ventricle الذي يقع فوق جذع الدماغ وأسفل المخيخ. تفرز ضفيرة البطين الرابع مزيداً من السائل الذي يتدفق نحو الخلف فيخرج نحو الحيز تحت العنكبوتي بواسطة ثلاثة ثقوب، اثنان جانبيان وثالث متوسط، موجودة في سقف البطين الرابع. يدور السائل الخارج من هذه الثقوب في الحيز تحت العنكبوتي، إذ يتجه بعضه نحو مؤخرة الدماغ وأعلاه وبعضه يمر نحو الأسفل

غامراً السطح الخلفي للحبل الشوكي ثم حوله نحو السطح الأمامي ثم يتجه بعد ذلك نحو الجزء الأمامي للدماغ. هناك يمتص هذا السائل تدريجياً نحو الأوردة، وبشكل خاص، في الجيب الوريدي الأعلى. أما القناة المركزية للحبل الشوكي فإن خلايا اللباس الخارجي المكونة لجدارها تكوّن كمية قليلة من السائل تندفع نحو البطين الرابع وتخرج لتدور مع بقية السائل (أنظر شكل 9 - 4 لدوران السائل الدماغي الشوكي). مما يجدر ذكره أن إغلاق الممرات التي يجري بها السائل الدماغي الشوكي بواسطة الالتهابات والأورام أو بشكل خلْقي يعيق صرف هذا السائل ويسبب تجمعه في بطينات الدماغ مما قد يرفع الضغط بداخل الدماغ ويؤدي إلى انتفاخ الرأس وتدعى هذه الحالة استسقاء الرأس hydrocephalus وهي حالة تستجيب بشكل واضح إذا ما صرف السائل من البطينات أو حُوّل مجراه نحو الدورة الدموية.

الدماغ Brain

التركيب العام

يملأ الدماغ حيز الجمجمة، ويصل وزنه حوالي 1300 غم ويحتوي دماغ الإنسان البالغ على ما معدله 10^{12} عصبوناً (ألف بليون). تتواجد هذه العصبونات بشكل عام في قشرة الدماغ cortex على هيئة مادة رمادية اللون grey matter بينما تمتد محاورها نحو الداخل في المادة البيضاء white matter التي تشكل نخاع الدماغ medulla. يتألف الدماغ (شكل 9 - 5) بشكل أساسي من أربعة أجزاء هي المخيخ cerebellum وجذع الدماغ brainstem، الذي يضم النخاع المستطيل والقنطرة والدماغ الأوسط midbrain، والدماغ البيني (dia= through) diencephalon الذي يضم المهاد وتحت المهاد، والمخ cerebrum

ونود هنا أن نشير إلى بعض المصطلحات التي تستخدم أثناء دراسة أجزاء الدماغ قبل التعرف على هذه الأجزاء ووظائفها.

يطلق تعبير نواة nucleus على مجموعة من العصبونات تتواجد داخل المادة البيضاء للدماغ أو الحبل الشوكي فالنواة الذيلية caudate nucleus والنواة العدسية lentiform مثلا توجدان في المادة البيضاء للدماغ على مقربة من المهاد والنواة الحمراء red nucleus توجد في الدماغ الأوسط

وفي النخاع المستطيل توجد أنويه بعض الأعصاب القحفية، أي تجمعات العصبونات التي تشكل محاورها الأعصاب القحفية. كما يطلق تعبير عقدة عصبية ganglion على مجموعة من العصبونات تتواجد خارج الجهاز العصبي المركزي كالعقد الموجودة على الجذر الظهري للأعصاب الشوكية والعقد الموازية للعمود الفقري paravertebral chain ganglia العائدة للجهاز العصبي الذاتي. يستخدم تعبير مسلك (مجرى) عصبي tract (pathway) للإشارة إلى مجموعة من المحاور العصبية تسير معاً داخل الجهاز العصبي المركزي مثل المسالك العصبية الهرمية وخارج الهرمية pyramidal and extra pyramidal pathways الناقلة للإشارات الحركية من الدماغ إلى العضلات. بالمقابل فإن مجموعة المحاور العصبية التي تسير معاً نحو تركيب عام كالساق أو الفخذ تشكل جزءاً من الجهاز العصبي الطرفي وتدعى عصباً nerve، كما يطلق على المحاور العصبية التي تربط نصفي الدماغ معاً مثلا، الوصلة الوسيطة أو المَقرن commissure.

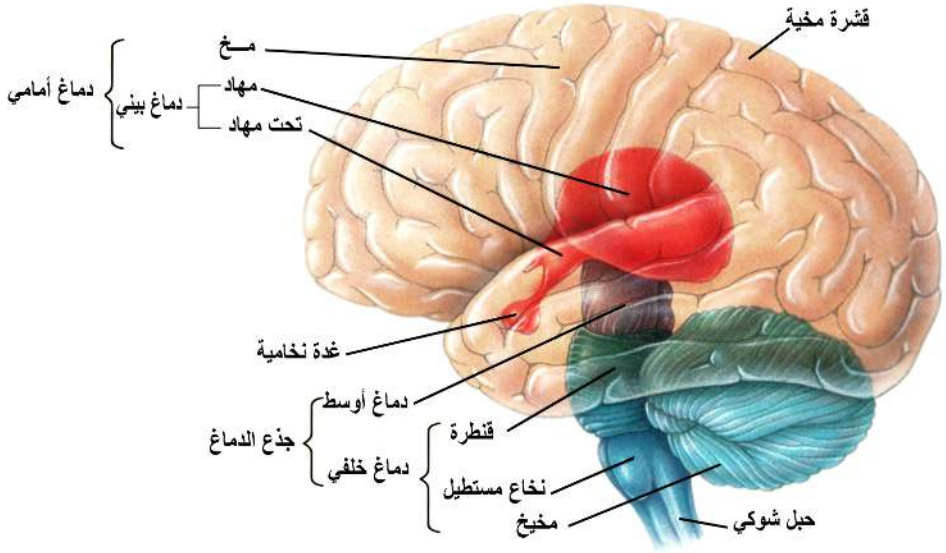
جذع الدماغ Brain stem

يدعى أيضاً ساق الدماغ ويشمل أجزاء الدماغ الواصلة بين الحبل الشوكي وبين الدماغ الأمامي، ويقع أعلاه المخيخ. يشمل جذع الدماغ الدماغ الخلفي باستثناء المخيخ (أي النخاع المستطيل والقنطرة) والدماغ الأوسط (شكل 9 - 5).

النخاع المستطيل Medulla Oblongata

تركيب طوله ثلاثة سنتمترات وهو يتصل من الخلف بالحبل الشوكي ويمتد نحو الأمام حتى القنطرة pons ويقع أعلاه المخيخ (شكل 9 - 5). يتكون النخاع المستطيل من مادة بيضاء ومادة رمادية تتكون من زوجين من الأنوية العصبية هما النواة الدقيقة (الناعمة) والنواة الإسفينية ومن أنوية خمسة أزواج من الأعصاب القحفية ومن بعض المادة الرمادية المزوجة بالألياف التي تشكل جزءاً من التكوين الشبكي reticular formation وما فيه من مراكز انعكاسية وحيوية.

أما المادة البيضاء في النخاع المستطيل فتتألف من مجارٍ عصبية صاعدة



الشكل 9-5: التراكيب المكونة لجذع الدماغ.

وهابطة تصل الحبل الشوكي بأجزاء الدماغ المختلفة. فلو نظرنا إلى السطح السفلي للنخاع المستطيل لوجدنا تركيبين هرميين يحتويان على أكبر المجاري العصبية الحركية التي تمر من القشرة المخية إلى الحبل الشوكي، وهذه تشكل مجارٍ هابطة. قبل نقطة اتصال النخاع بالحبل الشوكي نجد أن معظم هذه الألياف العصبية في المجرى الأيسر تعبر نحو الجانب الأيمن كما تعبر معظم الألياف في المجرى العصبي الأيمن نحو الجانب الأيسر وتسمى نقطة التقاطع تصالب الأهرام decussation of pyramids (شكل 9 - 6). يفسر هذا التقاطع سبب سيطرة القشرة المخية الحركية في الجانب الأيسر للدماغ على حركة الجانب الأيمن من الجسم والعكس ، غير أن الأهمية البيولوجية لمثل هذه الظاهرة لا تزال غير معروفة بعد.

تقوم النواتان الدقيقتان اليمنى واليسرى والنواتان الإسفينيتان باستقبال الألياف الحسية القادمة ضمن المجاري العصبية الصاعدة للحبل الشوكي، وهنا أيضاً تتقاطع معظم الألياف الحسية في منطقة النخاع المستطيل بشكل مشابه لما حدث للألياف الحركية لذا فإن المعلومات الحسية الواردة من الجانب الأيمن للجسم تصل في النهاية إلى الجانب الأيسر للقشرة المخية الحسية بعد مرورها عبر المهاد.

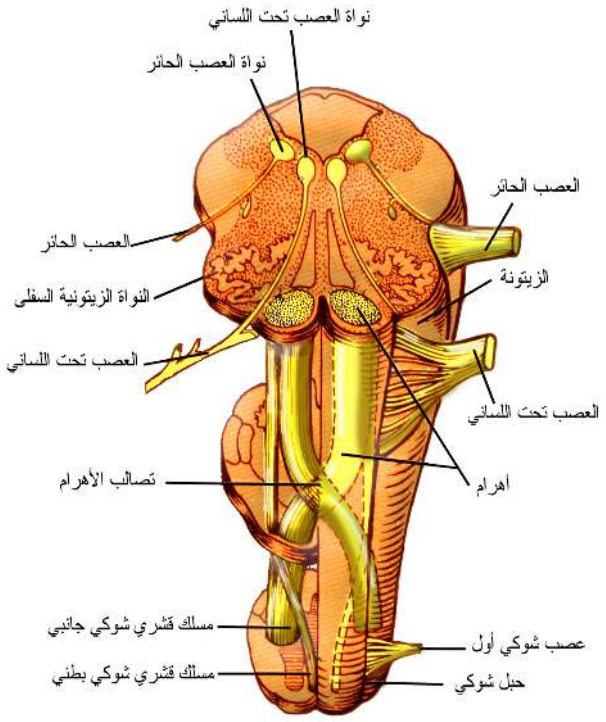
أما أنويه الأعصاب القحفية الخمس فتشمل الجزء الأكبر من نواة العصب الدهليزي القوقعي (الثامن VIII) الناقل لاحساسات السمع والتوازن، واللساني البلعومي (التاسع IX) الناقل لإشارات عصبية ذات علاقة بالبلع واللعاب والذوق، والحائر (العاشر X)، والجزء القحفي من العصب المساعد (الحادي عشر XI) وله علاقة بحركات الرأس والكتف، ونواة العصب تحت اللساني (الثاني عشر XII) وله علاقة بحركات اللسان.

بالإضافة إلى أن النخاع المستطيل يشكل طريقاً لنقل الإشارات الحركية والحسية بين أجزاء الدماغ وبين الحبل الشوكي فهو يحتوي كذلك على منطقة من المادة الرمادية المبعثرة المحتوية على الألياف البيضاء والتي تدعى بمجموعها التكوين الشبكي reticular formation. التكوين الشبكي هو تركيب يمتد في الحبل الشوكي وفي النخاع والقنطرة كما يمتد في الدماغ الأوسط حيث ينتهي بالدماغ البيني diencephalon. يعد التكوين الشبكي مسؤولا عن حالة التيقظ arousal والوعي consciousness وتوجيه الانتباه باتجاه أشياء محددة. يجدر بالذكر أن إصابات الضربة القاضية بين المصارعين تتم في معظمها بتوجيه قبضة اليد نحو الفك السفلي للمصارع وتؤدي مثل هذه الضربة إلى التواء جذع الدماغ مما يجعل التكوين الشبكي يرسل موجات زائدة من السيالات العصبية نحو الدماغ مسبباً فقد الوعي.

تتجمع بعض العصبونات في منطقة التكوين الشبكي للنخاع المستطيل مشكلة مراكز انعكاسية مثل مركز القلب cardiac centre الذي ينظم معدل نبض القلب وقوة انقباضه ومركز التنفس respiratory centre الذي ينظم الإيقاع الأساسي لمعدل وعمق التنفس ومركز انقباض الأوعية الدموية vasomotor (vasoconstrictor) centre الذي ينظم قطر الأوعية الدموية وضغط الدم بالتالي، وتدعى هذه المراكز الثلاث المراكز الحيوية vital centers. وهناك مراكز أخرى أقل أهمية مثل مركز البلع والتقيؤ والعطس والسعال والتثاؤب hiccuping.

القنطرة Pons

تقع القنطرة أمام النخاع المستطيل وأمام المخيخ، وتشبه القنطرة النخاع في



الشكل 9 - 6: مقطع عرضي في النخاع المستطيل والسطح السفلي له مبينا أنوية بعض الأعصاب القحفية وتصالب الأهرام (من المرجع 45).

طولها، إذ تبلغ حوالي 2.5سم، كما تشبهه في أنها تتكون من أنوية عصبية ومن ألياف بيضاء منتشرة خلالها. تربط القنطرة الحبل الشوكي بأجزاء الدماغ الأخرى كما تربط أجزاء الدماغ ببعضها البعض. تتمثل هذه الارتباطات بألياف عرضية ترتبط بالمخيخ خلال السويقات المخيخية الوسطى، وبألياف طولية تعود للمجاري العصبية الحركية والحسية التي تربط الحبل الشوكي والنخاع بالأجزاء العليا من جذع الدماغ.

بالإضافة إلى وظيفة توصيل المعلومات المناطة بالقنطرة والتي تتم عبر الألياف السابقة الذكر، تحتوي القنطرة أنوية أربعة أزواج من الأعصاب القحفية هي ثلاثي التوائم (الخامس V) والذي له علاقة بالمضغ وباحساسات الرأس والوجه، والمُبعد (السادس VI) المسؤول عن حركات كرة العين، والوجهي (السابع VII) الذي له علاقة بالذوق وإفراز اللعاب وتعابير الوجه، وفرع من الدهليزي القوقعي (الثامن VIII) وله علاقة بالتوازن. من الأنوية المهمة في التكوين الشبكي للقنطرة نواتان ذاتا علاقة بتنظيم التنفس هما مركز الجاذب التنفسي pneumotaxic centre ويحد من الشهيق ويمنع زيادة امتلاء الرئتين ومركز وقف التنفس apneustic centre الذي يطيل الشهيق ويحد من الزفير.

الدماغ الأوسط Midbrain

يقع الدماغ الأوسط، الذي يبلغ طوله حوالي 2.5 سم، أمام القنطرة وخلف الدماغ البيني وتمر خلاله قناة الدماغ المائية التي تصل البطين الثالث بالبطين الرابع فتكاد تقسمه هذه القناة إلى جزئين: بطني وظهري. أما الجزء البطني فيحوي زوجاً من السويقات المخية تشكل طريق الاتصال الرئيسي بين أجزاء الدماغ العليا، إذ تحوي هذه السويقات أليافاً عصبية حركية هابطة وأخرى حسية صاعدة.

أما الجزء الظهري فيدعى الغطاء tectum ويتكون من أربعة تراكيب محدبة

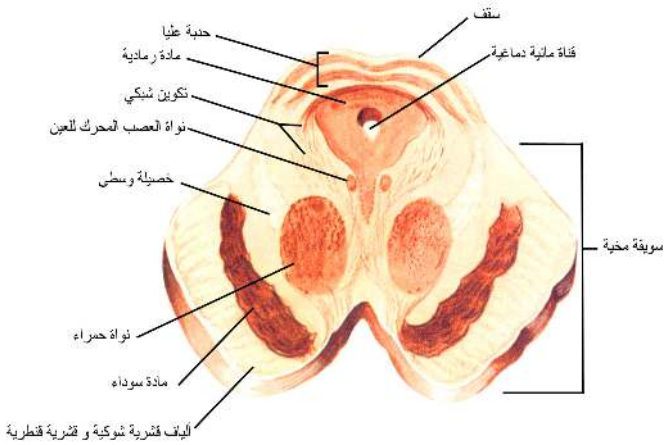
تدعى الأجسام التوأمية الأربعة corpora quadrigemina. يدعى الزوج الأمامي منها الحدبات العلوية superior colliculi (الشكل 9 - 7) وهي تشكل مراكز انعكاسية لحركات كرة العين والرأس والرقبة استجابة للمؤثرات البصرية. أما الزوج الخلفي فيدعى الحدبات السفلية inferior colliculi وهي تشكل مراكز انعكاسية لحركات الرأس والجذع استجابة للمنبهات السمعية.

بالإضافة لذلك، فإن الدماغ الأوسط الظهري يحتوي المادة السوداء substantia nigra (شكل 9 - 7) المحتوية على عصبونات دوبامينية يسبب اضمحلالها مرض باركنسون (الرعاش) ولذا فهي ذات دور كبير في تنسيق الحركات العضلية، كما يحتوي النواة الحمراء red nucleus وهي مكان تلتقي فيه عصبونات من المخ وأخرى من المخيخ وتخرج منه عصبونات تهبط نحو الحبل الشوكي في ما يسمى المجرى الشوكي الإحمراري rubrospinal tract. يحتوي الدماغ الأوسط كذلك، أنوية أزواج الأعصاب القحفية الثالث (III) والرابع (IV) فالثالث وهو المحرك العيني oculomotor يتوسط بعض حركات كرة العين والتغيرات في حجم البؤبؤ وشكل العدسة أما الرابع وهو البكَري trochlear فيتوسط بعض حركات كرة العين.

الدماغ البيني Diencephalon

المهاد Thalamus

يقع المهاد أمام الدماغ الأوسط وهو يتكون من كتلتين بيضاويتين (الشكل 9 - 8) من المادة الرمادية منظمتين على هيئة أنوية تشكل الجدران الجانبية للبطين الثالث. تتصل الكتلتان بجسر من المادة الرمادية يمر عبر البطين يدعى الكتلة المتوسطة intermediate mass، وتغوص الكتلتان من

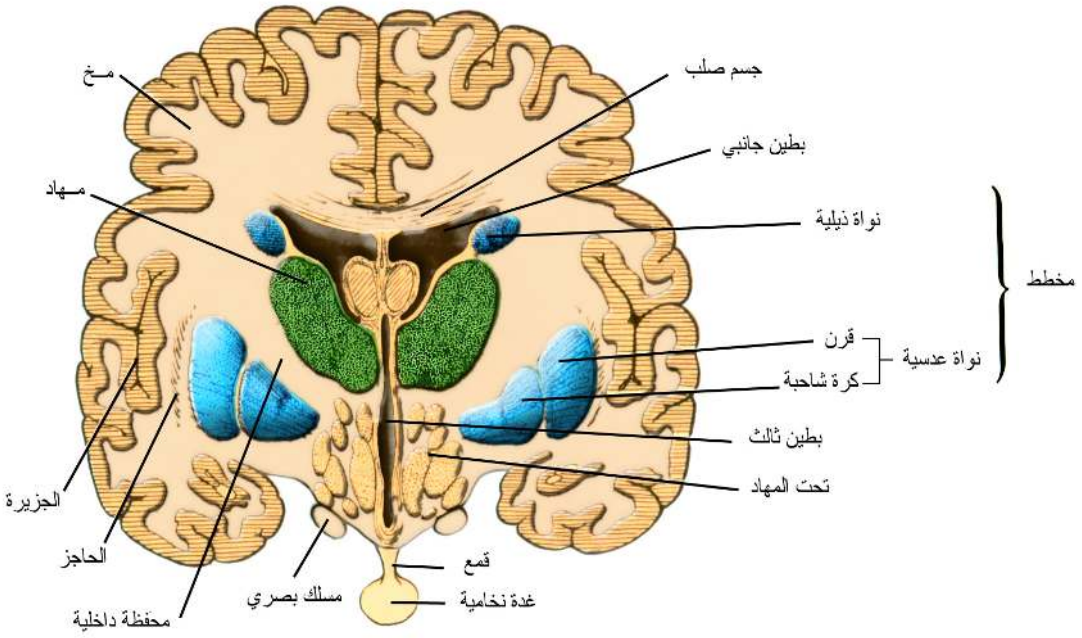


الشكل 9-7: مقطع في الدماغ الأوسط مبينا بعض الأنوية والتراكيب المهمة فيه (من المرجع 28).

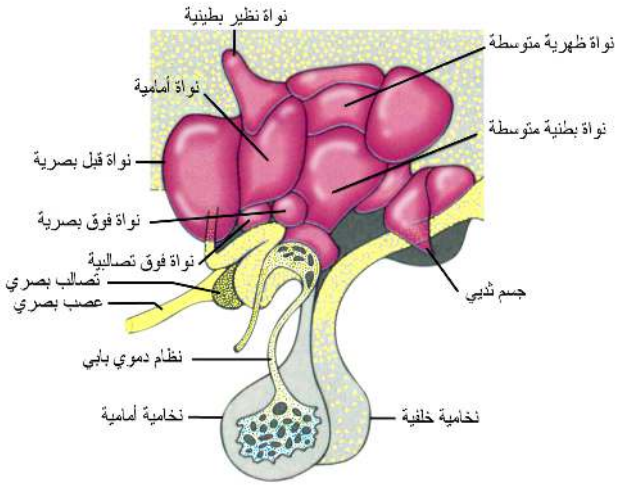
الجوانب عميقاً في نصفي كرة المخ ويحيط بهما من الجانب الخارجي المحفظة الداخلية internal capsule. يضم المهاد أليافا بيضاء تمر خلال المادة الرمادية فتقسمها إلى مجموعات من الأنوية، بعضها يعمل كمحطة للسيالات الحسية الواردة نحو القشرة المخية جميعها باستثناء الشم (الرؤية والسمع والتذوق وخلافه) وبعضها الآخر يعمل كمراكز للأنظمة الحركية الجسمية. كذلك يعمل المهاد كمركز لتفسير الرسائل الحسية كالألم والحرارة واللمس والضغط، كما تقوم بعض أنويته كالنواة الأمامية بدور في العواطف والذاكرة.

تحت المهاد Hypothalamus

يشير اسم هذا التركيب إلى أنه يقع أسفل المهاد (شكل 9-9) ويشكل أرضية البطين الثالث وجزءاً من جدرانه الجانبية. يتكون تحت المهاد من مادة



الشكل 9-8: مقطع عمودي في المهاد والتراكيب المرتبطة به (من المرجع 45).



الشكل 9-9: تحت المهاد مبينا الأنوية المتواجدة فيه والغدة النخامية المتصلة به.

رمادية تشكل مجموعة من الأنوية التي لم تحدد وظائف معظمها تحديداً دقيقاً ولكنها تختص بمجموعها في تنظيم حالة الاستتباب والدوافع وأنواع السلوك العاطفي. ويتم بعض من هذه الوظائف من خلال سيطرة تحت المهاد على نشاطات الجهاز العصبي الذاتي وعلى نشاطات الغدد الصماء مثل النخامية والكظرية ومن خلال التفاعل بين تحت المهاد وبين الأجزاء الأخرى للجهاز الطرفي (الحلقي) limbic system .

الوظائف الذاتية لتحت المهاد :

يؤدي تنبيه تحت المهاد الظهري إلى ارتفاع ضغط الدم وزيادة حركة الأمعاء وزيادة تدفق الدم إليها وقلة تدفقه إلى العضلات الهيكلية ويدعى هذا السلوك سلوك التغذية feeding behavior، بينما يؤدي تنبيه تحت المهاد البطني إلى استجابة معاكسة تماماً توصف بأنها سلوك دفاعي ويدعى استجابة الكر أو الفر fight or flight إذ إنها تهيئ الجسم للكرب الناتج عن المواقف الخطرة، فيزداد تدفق الدم إلى العضلات ويزداد نبض القلب كما تزداد قوة انقباضه ويزداد تدفق الطاقة إلى القلب والعضلات المخططة.

العلاقة بين تحت المهاد و الغدد الصماء:

تفرز تحت المهاد مجموعة من الببتيدات التي تدعى هرمونات عصبية neurohormones وترسل هذه الهرمونات عبر محاور عصبية إما لتخزن في النخامية الخلفية posterior pituitary مثل هرموني أوكسيتوسين oxytocin ومانع إدرار البول الذي سيرد ذكرهما لاحقا (الفصل الرابع عشر) أو لتفرز في نظام الدم البابي portal system الذي يغذي النخامية الأمامية. تقوم هذه المجموعة الأخيرة من الهرمونات إما بحث الخلايا الغدية للنخامية الأمامية على الإفراز أو بتثبيط الإفراز فتسيطر بالتالي على إفرازات النخامية الأمامية وهذه بدورها تسيطر على إفرازات غدد أخرى كقشرة الغدة الكظرية والدرقية والغدد التناسلية.

دور تحت المهاد في تنظيم درجة الحرارة:

تحتوي تحت المهاد مجموعة من العصبونات تسمى مستقبلات الحرارة المركزية central thermoreceptive neurons ترصد حرارة الدم الذي يمر بقربها، ومدى التغير الذي يحدث في تلك الحرارة بالمقارنة مع درجة حرارة محددة set point . يؤدي التذبذب في درجة الحرارة إلى حدوث استجابات بواسطة الجهاز الذاتي والعضلات الجسمية والغدد الصماء تعمل بمجموعها على إعادة درجة الحرارة إلى الدرجة المحددة لجسم الإنسان أو الحيوان فالشعور بالبرد مثلاً يؤدي إلى الارتجاف الذي يقود إلى إنتاج الحرارة بينما يؤدي ارتفاع درجة حرارة الجسم إلى خفض نشاط الدرقية وإلى إفراز العرق، وسيرد شرح واف لهذه الآليات في الفصل الخامس والعشرين الخاص بتنظيم درجة حرارة الجسم. بشكل عام، فإنه عندما ترتفع حرارة الجسم يقوم مركز عصبي يدعى مركز فقد الحرارة heat loss centre بتبديد الحرارة بينما يقوم مركز يدعى مركز إنتاج الحرارة والحفاظ عليها heat production and conservation centre بإنتاج الحرارة ومنع فقدها عندما تنخفض حرارة الجسم.

دور تحت المهاد كساعة بيولوجية
Hypothalamus as a Biological clock

تعمل مجموعة من العصبونات في تحت المهاد، تدعى النواة فوق التصالبية superchiasmatic nucleus كساعة بيولوجية فهي تحافظ على الإيقاع rhythm البيولوجي الذي يتكرر خلال فترة يوم وليلة. فعند ساعة معينة في المساء مثلاً نشعر بالنعاس ونخلد للنوم ونستيقظ عند ساعة معينة، ويصل ضغط الدم في الإنسان أعلى قيمة له عند ساعة معينة وتزداد الدوافع الجنسية عند ساعة معينة، أي وكأن الجسم يحتوي ساعة بيولوجية تنبهه عند حلول وقت نشاط معين. ويبدو أن المعلومات البصرية القادمة من العيون تصل إلى بعض العصبونات فتمكنها من إبقاء الساعة منظمة مع الدورة الطبيعية لطول الليل والنهار.

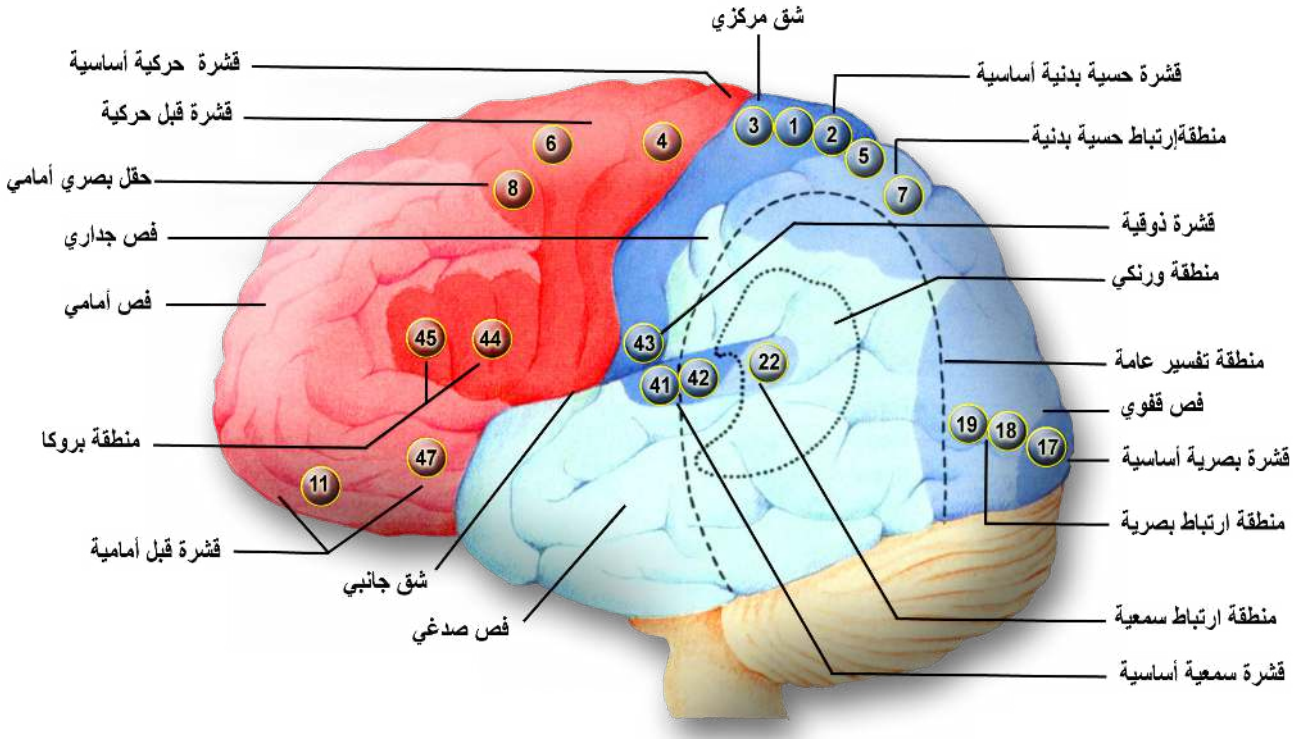
وظائف أخرى لتحت المهاد:

لتحت المهاد علاقة بالعواطف ذات الصلة الوثيقة ببقاء الفرد والنوع بالكامل، إذ أن لها علاقة بمشاعر الغضب rage والعدوانية aggression والاستجابة الجنسية sexual response واللذة pleasure. هذه المشاعر ينظمها الجهاز الطرفي الحلقي الذي يضم بالإضافة لتحت المهاد، الفص الحلقي وأنوية في الدماغ الأوسط وفرس البحر hippocampus. كذلك تضم تحت المهاد مركزا للجوع أو التغذية hunger (feeding)centre يسبب الإحساس بالجوع ومركزا للشبع satiety centre يوقف عمل مركز الجوع ويوقف تناول الطعام. كما يوجد مركز للعطش تتنبه خلاياه عندما يزداد تركيز الدم أو يقل حجمه مما ينبه آلية العطش ويحفز البحث عن الماء وتناوله ويضم تحت المهاد أجساما ثديية mammillary bodies تمثل محطات للعصبونات الشمية ذات العلاقة بالمنعكسات المرتبطة بحاسة الشم.

المـــخ Cerebrum

يمثل المخ الجزء الأكبر من الدماغ الأمامي وفي الفقريات عموما تعتبر زيادة حجم وتعقيد الدماغ الأمامي منحى تطوريا يميز هذه المجموعة من الحيوانات حيث وجد أن زيادة تعقيد السلوك في هذه الحيوانات تسير موازية لحجم المخ النسبي كما تسير متلازمة مع زيادة تلافيف المخ ومساحته السطحية.

يتألف المخ من قشرة cortex خارجية ومن نخاع medulla داخلي. يتراوح سمك القشرة بين 2 - 4 مليمترا ولكنها مع ذلك تشكل أكثر من 80 %من كتلة الدماغ وذلك بسبب تلافيفها العديدة التي تزيد من مساحتها السطحية. تحتوي القشرة على أجسام العصبونات الهرمية التي تترتب في طبقات (شكل



الشكل 9-10: منظر سطحي للدماغ يبين الشقوق التي تقسم الدماغ إلى فصوص والمساحات الحسية والحركية والارتباطية.

9 - 10) بينما تمتد محاور هذه العصبونات في المنطقة الداخلية من المخ التي تدعى النخاع. ويبدو أنه تحدث زيادة هائلة في حجم الدماغ خلال التطور الجنيني إذ تتسع المادة الرمادية المشكلة لقشرة المخ أكبر بكثير من اتساع المادة البيضاء ويؤدي هذا إلى التواء وتثني القشرة مشكلة تلافيف gyri تفصل بينها أخاديد عميقة fissures كما توجد أخاديد ضحلة تدعى شقوق sulci. أشهر الأخاديد العميقة الأخدود الطولي longitudinal fissure الذي يقسم المخ إلى نصفي كرة مخيين cerebral hemispheres يرتبطان ببعضهما بواسطة حزمة كبيرة من الألياف العرضية تدعى الجسم الصلب corpus callosum تتيح تبادل المعلومات بين نصفي كرة المخ. ويفسر هذا المنحى التطوري أهمية مساحة المخ السطحية لا حجمه. ولنضرب مثلا، فالكيسيات (الجرابيات marsupials) التي تمثل ثدييات بدائية نسبياً يحتوي مخها قليلا من التلافيف والانثناءآت بينما تمتلك القطط تلافيف أكثر منها كما تمتلك الدلافين والحيتان الأرقى تلافيف أكثر من القطط ولا يفوقها في هذا المجال إلا الإنسان الذي يمتلك مخه أكبر قدر من التلافيف ومن المساحة السطحية التي تبلغ حوالي 0.5 م^2.

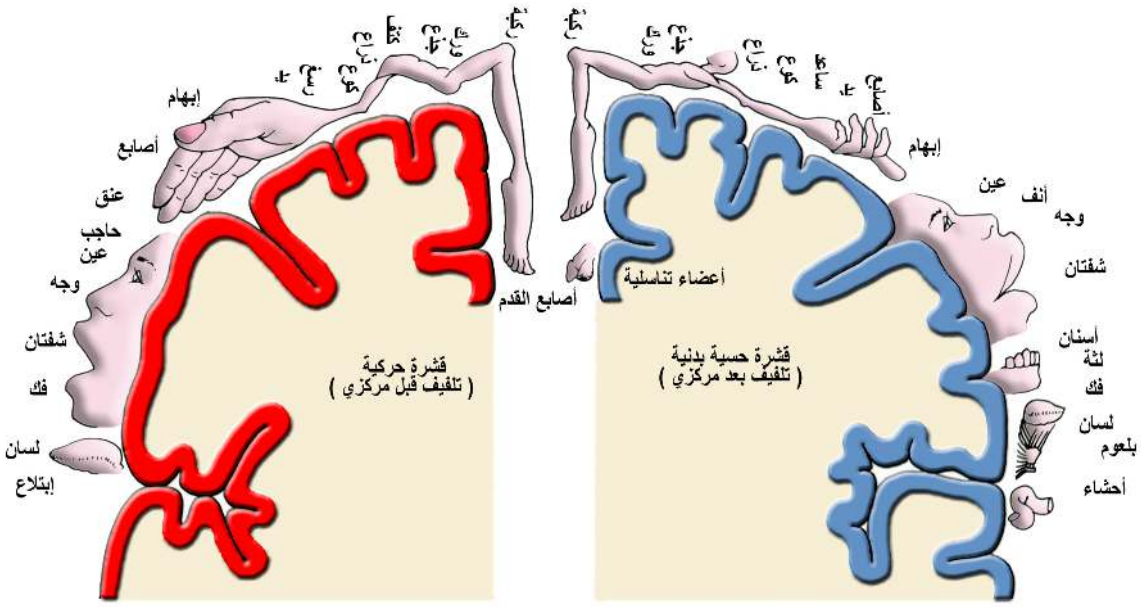
فصوص المخ ومساحاته الوظيفية
Cerebral lobes and functional areas

يبين شكل 9 - 10 أن المخ مقسم بواسطة شقوق إلى أربعة فصوص في كل نصف كرة مخي، فالشق المركزي central sulcus يفصل بين الفص الأمامي frontal والفص الجداري parietal الواقع إلى الخلف كما يفصل الشق المخي الجانبي lateral cerebral sulcus الفص الأمامي عن الفص الصدغي temporal ويفصل الشق الجداري القفوي parietooccipital sulcus الفص الجداري عن الفص القفوي occipital الذي يشكل مؤخرة المخ. كما يوجد فص خامس يقع عميقاً ضمن الشق المخي الجانبي وتحت كل من الفص الجداري والأمامي والصدغي، يدعى الجزيرة insula نظرا لانعزاله حيث لا يمكن رؤيته بالنظر إلى سطح المخ. يمكن تميز ثلاثة أنواع من المساحات الوظيفية في القشرة المخية هي المساحات الحسية sensory areas التي تفسر السيالات الحسية، والحركية motor areas التي تسيطر على الحركة العضلية، والتشاركية (الارتباطية) association areas وهي متعلقة بالعمليات العاطفية وبالذكاء وبالعمليات العقلية والتعليل وصفات الشخصية، والإرادة وإصدار الأحكام.

ونود أن نشير هنا إلى منطقتين وظيفيتين هما المنطقة الحسية الأساسية أو منطقة الإدراك البدني الأساسية primary somatosensory area والمنطقة الحركية الأساسية primary motor area ووظائفهما، أما بقية المناطق الأخرى فيبين شكل 9 - 11 تلخيصاً لأسمائها ولوظائفها .

المنطقة الحسية الأساسية (منطقة الإدراك البدني الأساسية):

تقع خلف الشق المركزي وتدعى التلفيف خلف المركزي postcentral gyrus area وتمتد في الفص الجداري من الأخدود الطولي على الجانبين حتى الشق الجانبي. تستلم هذه المساحة إحساسات من المستقبلات الجلدية والعضلية والحشوية للجسم إذ تستلم كل نقطة في هذه المنطقة الإحساسات القادمة من جزء معين من الجسم حيث يُمثل كل جزء من الجسم مكانيا في هذه المنطقة. لا يتناسب حجم الجزء في المنطقة الحسية مع حجم العضو القادمة منه الإحساسات بل مع عدد المستقبلات الحسية الموجودة في ذلك العضو، فالشفتان مثلا بمستقبلاتهما الحسية الكثيرة تُمثل في المنطقة الحسية بمساحة قد تكون أكبر مما يمثل به الصدر بالكامل (شكل 9 - 11). وفي تجارب مختلفة وجد أن تنبيه جزء معين من تلك المنطقة يعطي إحساساً مماثلاً تماماً للإحساس الناتج من تنبيه المستقبلات الحسية في العضو الممثل بالجزء الذي جرى تنبيهه، مع العلم بأن المنطقة الحسية في الجانب الأيمن من الدماغ



الشكل 9-11: القشرة الحسية البدنية في الجانب الأيمن والقشرة الحركية في الجانب الأيسر لنصفي كرة المخ.

تستقبل الإحساسات الواردة من الجانب الأيسر من الجسم والعكس صحيح.

المنطقة الحركية الأساسية:

تقع أمام الشق المركزي وتشكل التلفيفة قبل المركزية precentral gyrus وهي تحتل موقعاً مماثلا للمنطقة الحسية ولكن في الفص الأمامي. تسيطر هذه المنطقة على حركات مجموعات العضلات في الجسم بحيث يؤدي تنبيه جزء معين من تلك المنطقة إلى تحريك العضلات في عضو معين من الجسم (شكل 9 - 11) وينطبق على هذه المنطقة ما ينطبق على المنطقة الحسية من حيث التمثيل فقد يحتل إبهام اليد ذو الحركات المعقدة مساحة أكبر بكثير مما يحتله الكتف أو الجذع بكامله، كما ينطبق عليها ما ينطبق على المنطقة الحسية من حيث أن تنبيه جزء معين في الجانب الأيمن من هذه المنطقة يؤدي إلى تحريك عضلات معينة في جانب الجسم الأيسر والعكس صحيح.

المادة البيضاء للمخ White matter

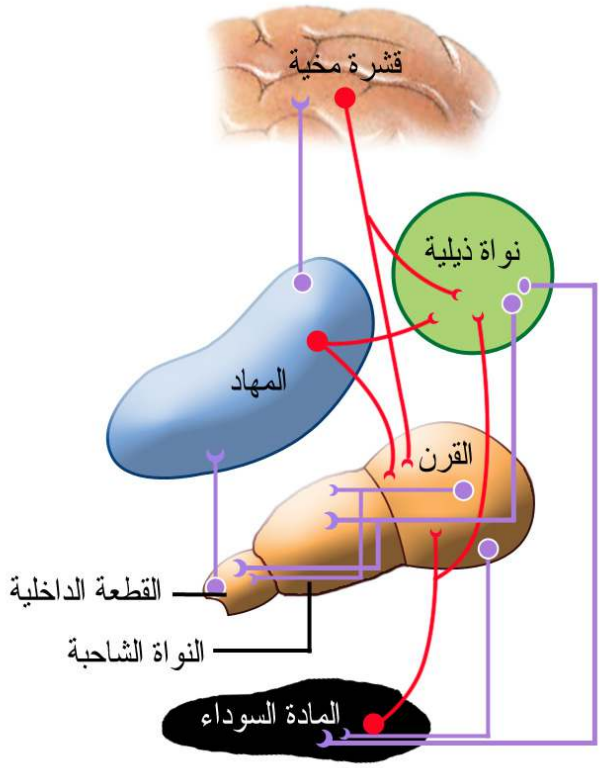
تتشكل المادة البيضاء للمخ من ألياف ميلينية تجري باتجاهات رئيسية ثلاثة:

1. ألياف ارتباطيه association fibers وهي تربط التلافيف المختلفة في نصف الكرة المخي الواحد وتنقل بينها السيالات العصبية.
2. ألياف رابطة وسيطة commissural fibers وتنقل السيالات العصبية من التلافيف في نصف كرة مخي إلى التلافيف المناظرة في النصف الآخر ومن أمثلتها الرباط الوسيط الأمامي والخلفي والجسم الصلب. يشكل الرباط الأخير (الجسم الصلب) الطريق الأساسي لربط نصفي كرة المخ ببعضهما البعض. وقد جرى فهم الكثير من وظائف المخ وكيفية تفاهم نصفي كرته عن طريق التجارب التي أجريت على هذا التركيب فقد قام أحد الباحثين بقطع هذا الرباط في بعض مرضى الصرع لتخفيف حدة التشنجات، حيث يدعى الدماغ في هذه الحالة الدماغ المشقوق split brain. يبدو المريض في هذه الحالة طبيعيا إلى حد كبير غير أنه لو أعطي وعيناه مغمضتان مفتاحاً في يده اليسرى وطلب إليه أن يتعرف عليه ويستخدمه في فتح قفل لفعل ذلك ولقام بوصف المفتاح وصفا مناسبا غير أنه لا يستطيع أن يستخدم كلمة "مفتاح" للدلالة عليه بسبب كون مركز اللغة في الجانب الأيسر من المخ والمعلومات الحسية عن المفتاح تصل من اليد اليسرى إلى الجانب الأيمن من الدماغ وحيث أن الجسم الصلب الذي يتيح التفاهم بين جانبي المخ مقطوع لذا فإن الربط بين كلمة "مفتاح" والجسم المحسوس كمفتاح لا يتم.
3. ألياف إسقاطية projection fibers وتشكل مجار عصبية صاعدة وأخرى هابطة تنقل السيالات العصبية بين المخ وأجزاء الدماغ الأخرى من جانب والحبل الشوكي من جانب آخر، ومثالها المحفظة الداخلية internal capsule.

العقد القاعدية Basal Ganglia (أو الأنوية المخية Cerebral nuclei)

تتكون العقد القاعدية من كتل مزدوجة من المادة الرمادية موجودة في نصفي كرة المخ. يدعى أكبر هذه العقد الجسم المخطط corpus striatum الذي تتكون من النواة الذيلية caudate nucleus والنواة العدسية الشكل - gl bus pallidus ذات الموقع المحوري (شكل 9 - 12) كما يمكن اعتبار كل من المادة السوداء substantia nigra والنواة الحمراء red nucleus والنواة تحت المهادية subthalamic nucleus أجزاء من العقد القاعدية.

تعتبر الانوية القاعدية ذات علاقة كبيرة بالسيطرة على النشاط الحركي كالحركات الواعية المتمثلة بتأرجح الذراعين أثناء المشي. ويمثل شكل 9 - 12 مجموعة الأنوية القاعدية وعلاقتها الوظيفية بالقشرة المخية وبالمهاد. يبدو واضحاً من الشكل أن الأنوية القاعدية تستلم إشارات من القشرة والمهاد والمادة السوداء، كما إنها ترسل إشارات إلى القشرة المخية قبل الحركية وذلك عن طريق المهاد مما يسمح لها بتعديل الأوامر الحركية الهابطة. كما إنها ترسل إشارات عصبية إلى المادة السوداء وتتفاهم كذلك مع بعضها البعض. جدير بالذكر أن الوصلات بين العقد القاعدية والمادة السوداء، والتي تفرز من نهاياتها الناقل العصبي دوبامين، تلعب دوراً مهما في أمراض الجهاز



الشكل 9-12: تستلم العقد القاعدية المتمثلة بالنواة الذيلية والقرن والنواة الشاحبة إشارات عصبية من القشرة المخية والمهاد والمادة السوداء (اللون الأحمر) وترسل استجابات داخلية وأخرى إلى التراكيب السالفة الذكر (اللون الأزرق) مما يسمح لها بتعديل الأوامر الحركية.

الحركي مثل مرض الرعاش (باركنسون) Parkinson's disease الذي يتميز بحدوث ارتجافات tremors منتظمة أثناء الراحة وبصعوبة في بدء الحركة بسبب اضمحلال العصبونات الدوبامينية، ومثل مرضى الرَقَص chorea الذي يصاحبه ارتجافات أثناء الحركة . كما يجدر بالذكر أيضا أن العصبونات القادمة من المادة السوداء إلى العقد القاعدية تحتوي دوبامين كناقل عصبي وإن تدهور هذه العصبونات يؤدي إلى حدوث مرض الرعاش.

الجهاز الطرفي (الحلقي) Limbic system

تشكل بعض مكونات نصفي كرة المخ والدماغ البيني جهازا وظيفيا يدعى الجهاز الطرفي. يتكون الجهاز الطرفي (الحلقي) (شكل 9 - 13) من مادة رمادية تحيط بشكل حلقي بالجزء العلوي من جذع الدماغ وتضم مجموعة من التلافيف والأنوية: التلفيف الثفني cingulate gyrus ونظير فرس البحر parahippocampal gyrus وفرس البحر hippocompus الذي يمتد ليشكل أرضية البطين الجانبي في كل نصف كرة مخي، والتلفيف المسنن dentate gyrus الذي يصل فرس البحر بنظيره والأجسام اللوزية amygdaloid bodies الواقعة عند نهاية النواة الذيلية والأنوية الحاجزة (المقسمة) septal nuclei والأجسام الثديية mammillary bodies العائدة لتحت المهاد والنواة الأمامية anterior nucleus للمهاد والبصلتان الشميتان olfactory bulbs بالإضافة إلى حزم من الألياف الميلينية التي تربط بين هذه التراكيب مثل الرواق أو القوس fornix والخط النهائي والخط النخاعي والمسلك الثديي المهادي.

يتولى الجهاز الطرفي القيام بوظيفة أساسية هي إنشاء العواطف مثل الألم واللذة والغضب والرعب والخوف والحزن والشعور الجنسي والألفة والانجذاب

ولهذا فإنه غالباً ما يطلق عليه الدماغ الحشوي أو العاطفي visceral brain (emotional) كما أن له دوراً في الدوافع ذات الأهمية الحيوية لبقاء الفرد والنوع. كما أن فرس البحر مع أجزاء من المخ له دور مهم في تشكيل الذاكرة memory.

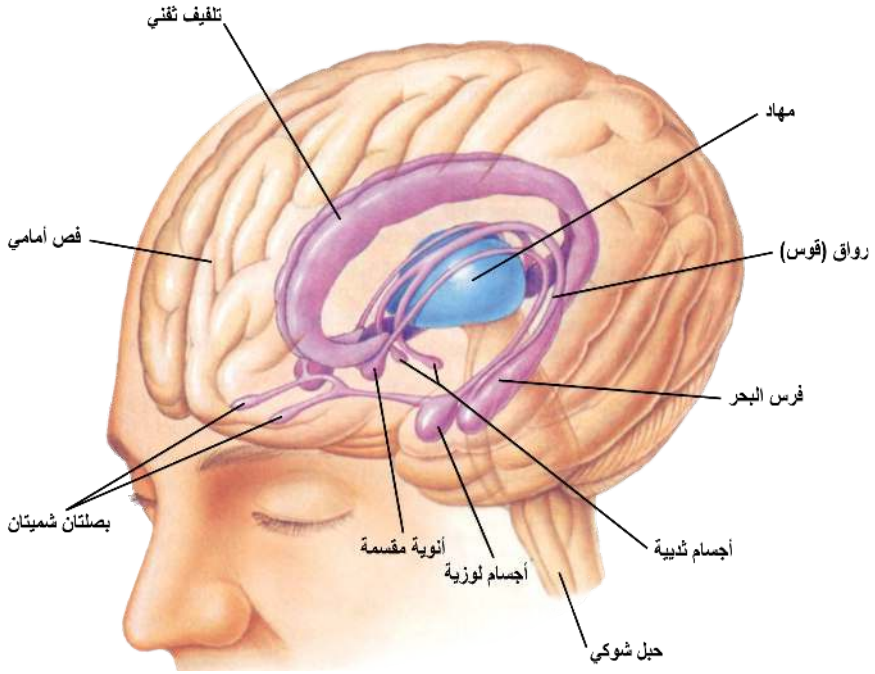
ونظراً لأن تحت المهاد (التي تدخل في تركيب الجهاز الطرفي) تشكل طريقاً لتفريغ الاستجابات العاطفية والوظائف الحشوية الذاتية، لذا فليس غريبا أن يقع بعض الأشخاص الذين يتعرضون لضغط عاطفي حاد ضحية لأمراض الأحشاء كالقرحات واضطرابات القناة الهضمية وارتفاع ضغط الدم (تدعى أمراض جسمية نفسية) بل وأكثر من ذلك أن تؤدي الصدمة العاطفية القوية كالخوف مثلا إلى الشلل أو إلى توقف القلب. كذلك، وبما أن الجهاز الطرفي يتصل بمناطق القشرة الراقية لذا فإن العلاقة تبدو واضحة بين مشاعرنا وبين أفكارنا. مثل هذه العلاقة تظهر أحياناً عندما يغلب شخص ما عواطفه على المنطق الذي تمليه عليه القشرة المخية أو عندما يحدث العكس أحيانا إذ نتخذ قراراً ضد ما تمليه علينا عواطفنا.

على الرغم من صعوبة تحديد الوصلات العصبية بين أجزاء الجهاز الحلقي فإن التجارب أشارت إلى أن حدوث إصابات في الأجسام اللوزية يؤدي إلى تغيرات في الشخصية وإلى اضطرابات عاطفية وإلى الرغبة في القتال وفي تناول الطعام وفي الغريزة الجنسية .

السيادة المخية Cerebral dominance

أن المتفحص غير المتأني لدماغ الإنسان يرى لأول وهلة أن فيه تناظرا جانبيا بين نصفي الكرة المخيين الأيمن والأيسر، غير أنه وظيفياً ليس كذلك، كما أن المدقق فيه تشريحياً يجد أن المنطقة المخية المسماة المستوى الصدغي planum temporale العائدة للفص الصدغي هي ذات حجم أكبر في النصف الأيسر منها في النصف الأيمن من المخ. من ناحية وظيفية، لو تتبعنا الوظائف التي يقوم بها كل نصف كرة مخية سنجد أن النصف الأيسر أكثر أهمية في السيطرة على اليد اليمنى واللغة المكتوبة والمتكلمة والمهارات العددية والعلمية والقابلية لاستعمال وفهم لغة الإشارة والتعليل في معظم البشر، وهذا يعني سيادة للنصف الأيسر على هذه الوظائف. من جانب آخر، نجد أن النصف الأيمن أكثر أهمية في السيطرة على اليد اليسرى وفي المعرفة الموسيقية والفنية، وإدراك الأنماط وإدراك العلاقات المكانية والرؤيا الثاقبة insight والخيال وتوليد الأنماط العقلية للبصر والذوق والصوت والشم واللمس (شكل 9 - 14).

ونظراً لسيادة كل جانب من جانبي المخ في أمور معينة على الجانب الآخر بحيث يمكن أن يمثل أحدهما نداً للآخر فقد استبدل تعبير السيادة المخية الذي ساد لفترة من الزمن بتعبير جانبية الدماغ brain lateralization بمعنى أن للدماغ جانبان يتميز كل جانب بقدرته الفائقة على القيام ببعض الوظائف دون غيرها ولا يعني هذا أن كل جانب من الدماغ مستقل عن الآخر بل أن هناك تعاوناً وثيقاً بينهما وتبادلاً للمعلومات. يتم هذا التبادل عن طريق الجسم الصلب الذي أشرنا سابقاً إلى الاختلالات التي تنشأ من قطع أليافه فإذا وصلت المعلومات الحسية عن جسم ما تلمسه اليد إلى النصف الأيمن من المخ فإن المعلومات يجب أن تصل في النهاية إلى الجانب الأيسر من المخ الذي يحتوي على مركز اللغة المكتملة لكي يتمكن هذا الشخص من تسمية الجسم المحسوس باسمه. ويتم نقل المعلومات هذا كما أشرنا عن طريق الجسم الصلب.



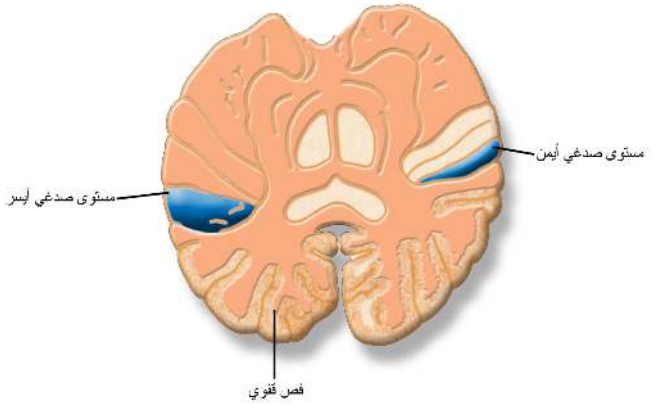
الشكل 9-13: مكونات الجهاز الطرفي (من المرجع 49).

اللغـة Language

تعتمد اللغة أو الكلام على الجانب الأيسر من الدماغ في ذوي الأيدي اليمنى وكثير من ذوي الأيدي اليسرى أما بعض ذوي الأيدي اليسرى فتعتمد اللغة لديهم على الجانب الأيمن في الدماغ. فلقد وجد أن إعطاء مادة مخدرة موضعية عبر الشريان السباتي الأيسر يؤدي إلى إيقاف الشخص عن الكلام بعد أن كان متحدثاً وتدعى هذه الحالة الخرس أو الحبسة الكلامية aphasia. كذلك، فقد أثبتت دراسة حالات الأشخاص الذين أصيبوا بعطب في الجانب الأيسر من المخ وجود أكثر من منطقة مسؤولة عن اللغة والكلام. فهناك منطقة تدعى منطقة بروكا Broca area (شكل 9 - 14) موجودة في جانب الفص الأمامي الأيسر وأخرى تدعى منطقة ورنكي Wernicke's area توجد في تلافيف الفص الصدغي الأيسر، كما أن هناك عصبونات توصل منطقة بروكا بالتلفيف قبل المركزي الحركي.

تعد منطقة ورنكي المنطقة التي تترجم فيها الأفكار إلى كلمات أو جمل أي بعبارة أخرى المكان الذي ينشأ فيه الكلام كما يجرى فيه استيعاب الكلام المسموع أو المقرؤ speech comprehension إذ وجد أن تدميرها يؤدي إلى إصدار كلمات ليست مترابطة ولا تؤدي معنى مفهوماً، ولهذا يطلق عليها سلَطَة الكلمات word salad، وإلى صعوبة في فهم الكلام المسموع أو المقرؤ. تنتقل إشارات عصبية من هذه المنطقة إلى منطقة بروكا التي تحوي برامج حركية للكلمات والتي يؤدي تدميرها إلى فقد القدرة على التكلم بيسر وعلى التعبير عن الأفكار بالكتابة. يتمثل دور منطقة بروكا في إصدار سيالات عصبية توعز للقشرة الحركية بتحريك عضلات النطق، للنطق بالكلمات أو الجمل المناسبة.

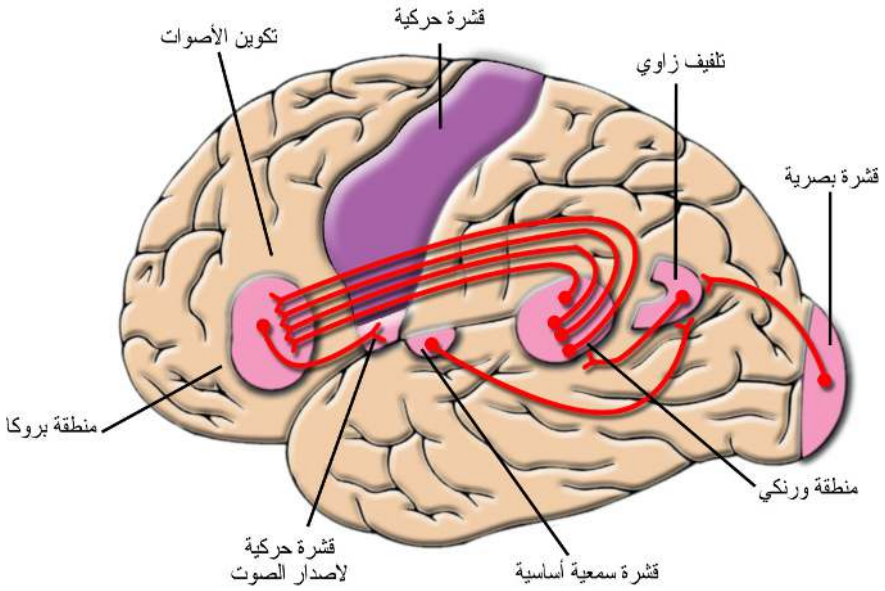
حتى الثمانيات المتأخرة من القرن العشرين كان يعتقد بأنه لفهم الكلام المسموع أو المكتوب فإن معلومات سمعية أو بصرية يجب أن تصل إلى مراكز اللغة. فشكل الحروف وترتيبها ينتقل من الشبكية إلى القشرية البصرية (شكل 9 - 15) ومن هنا ينتقل إلى التلفيف الزاوي angular gyrus الذي يشكل منطقة



الشكل 9-14: مقطع في الدماغ يبين مفهوم السيادة المخية من ناحية تشريحية وعدم تناظر نصفي كرة المخ.

ارتباط للمعلومات الحسية السمعية والبصرية واللمسية. تنتقل المعلومات بعد ذلك من التلفيف الزاوي إلى منطقة ورنكي حيث يمكن إدراكها وفهمها، ثم تنتقل بعد ذلك إلى منطقة بروكا، المسؤولة عن الجوانب الحركية للكلام، وهذه بدورها ترسل أليافاً عصبية تنقل المعلومات إلى القشرة المخية الحركية قبل المركزية precentral gyrus التي تعطي الأوامر بالحركة للفم واللسان والحبال الصوتية للنطق أو إلى اليدين للكتابة. أما الجوانب العاطفية المرتبطة بالكلام فمسؤول عنها المناطق المقابلة لمنطقتي بروكا وورنكي في نصف كرة المخ غير السائد أي الأيمن (في ذوي الأيدي اليمنى). فالمنطقة المقابلة لمنطقة ورنكي مسؤولة عن فهم لحن الصوت في الكلام كأن يكون قاسياً أو رقيقاً ويعتمد ذلك على مزاج المتحدث وعواطفه، أما المنطقة المقابلة لمنطقة بروكا فمسؤولة عن التعبير عن التلحين intonation.لكن الدراسات الحديثة باستخدام تقنية PET* دحضت أجزاء كبيرة من النموذج السابق الذي يحاول تفسير اللغة. فعلى الرغم من أن المناطق الرئيسية للغة لا يزال دورها قائماً

* PET تقنية المسح مطلق بوزيترون positron emission tomography تستخدم لإنتاج صور واضحة للمواد الكيميائية وللنشاطات الوظيفية داخل الجسم. تعتمد التقنية على الكشف عن أشعة جاما التي تطلقها المركبات الكيميائية في الأماكن التي تستهلك فيها هذه المواد، حيث تشكل هذه الأشعة لاحقا صورة واضحة تبين أين تم استهلاك المواد الكيميائية التي تكون قد حقنت لهذا الغرض مما يؤشر إلى طبيعة النشاطات الوظيفية التي تشارك بها هذه المواد.



الشكل 9-15: بعض المناطق والوصلات العصبية ذات الدور في فسيولوجيا اللغة.

لكن مناطق ومسالك جديدة وموازية أحيانا أضيفت كما جرى تحوير لوظائف المناطق المختلفة بحيث يمكن تجاوز بعضها تحت ظروف معينة، الأمر الذي يعطي المرونة لخطة الكلام. في النموذج الجديد، عندما يقرأ البالغ مادة بسيطة فإن السيالات العصبية تنتقل مباشرة من القشرة البصرية إلى القشرة الحركية المسيطرة على عضلات النطق أو إلى مناطق تحليل الكلام ومناطق تحديد معاني الكلمات الموجودة في القشرة الأمامية frontal. ولكن عندما يقرأ طفل أو يقرأ بالغ كلاما غير مألوف أو حتى يحاول تحليل الكلمات المرئية فإن منطقة ورنكي تصبح نشطة (أي أنها لا تتدخل عندما تكون المهمة روتينية). كذلك فإن منطقة بروكا والمنطقة قبل الحركية المجاورة لها والجزء الخاص بالكلام من المنطقة الحركية الأساسية تصبح كلها نشطة عندما نتكلم بل وعندما نحرك ألسنتنا أو أيدينا. كما بينت الدراسات بأن المناطق المسؤولة عن تحليل الكلام وتحديد معاني الكلمات ليست هي منطقة ورنكي كما كان يعتقد بل هي مجموعات من العصبونات في القشرة الأمامية اليسرى وجرى تحديد أكثر من ذلك إذ وجد بأن هذه القشرة مسؤولة عن فهم أو نطق الأفعال verbs بينما تقوم القشرة الصدغية اليسرى بفهم ونطق الأسماء وتقوم القشرة البصرية بتحديد مفاهيم اللون وربما تتدخل المناطق المسؤولة عن العاطفة في تحليل اللغة ذات المضامين العاطفية .

التعلم و الذاكرة Learning and Memory

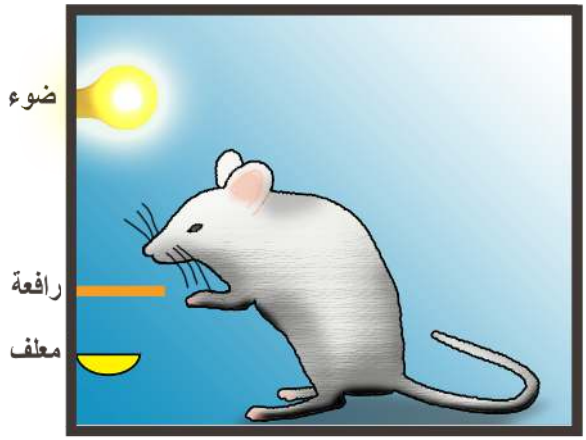
يمتاز الدماغ بقدرته على اكتساب المعرفة بصورة تراكم للخبرات ويدعى ذلك التعلم learning حيث يمكن لهذه الخبرات المتراكمة أن تؤدي إلى تحوير للسلوك. كما يمتاز الدماغ بقدرته على إضافة الخبرات التي تعلمها باستمرار إلى مخزونة من المعرفة ويدعى ذلك الذاكرة memory.

وهناك نوعان من التعلم : ارتباطي associative وغير ارتباطي non-associative . من أمثلة التعلم غير الارتباطي التعود habituation الذي نتعلم فيه أن نقلل من الاستجابة لمنبه معين فدقات عقرب الثواني لساعة الحائط يمكن سماعها بسهولة مثلاً ولكننا في الغالب لا نعيرها اهتماماً وكأننا لا نسمعها لأنها لا تعني الشيء الكثير لبقائنا. على النقيض من التعود، يوجد مثال آخر للتعلم غير الارتباطي يدعى التحسس sensitization تتم فيه زيادة الاستجابة لمنبه ما نظراً لأهمية ذلك المنبه لبقائنا، فتكرار منبه مؤلم مثلا يؤدي بالفرد إلى سرعة الاستجابة فعند لمس جسم نعتقد أنه ساخن جداً يقوم الفرد بسحب يده بسرعة حتى قبل أن يشعر بالألم أو الحرارة لأنه سبق أن تعرض لهذا المؤثر المؤلم.

يوجد نمطان من أنماط التعلم الارتباطي، الأول يدعى التعلم الشرطي التقليدي classical conditioned learning وفيه يتعلم الحيوان (الكلب مثلا) أن إضاءة مصباح في حجرته تعني وصول الطعام فيبدأ بإفراز اللعاب. ويتم هذا التعلم بعد سلسلة من العمليات يزدوج فيها المنبه الشرطي conditioned stimulus (المصباح المضاء) مع منبه غير شرطي unconditioned stimulus (إحضار قطعة لحم للكلب) عدة مرات إلى أن يتعلم الكلب أن إضاءة المصباح تعني قرب وصول اللحم. يدعى هذا التعلم أيضاً التعلم البافلوفي Pavlovian conditioning حيث كان العالم الروسي إيفان بافلوف أول من قام بهذه التجارب.

أما النمط الثاني من التعلم الارتباطي فيدعى التعلم الشرطي الفاعل (الآلي) operant (instrumental) conditioned learning وفيه يتعلم الحيوان (الفأر مثلا) إذا ما وضع في الصندوق المناسب، أنه إذا قام بالضغط على رافعة معينة، فإنه سيتلقى طعاماً (ثواب reward) كما يتعلم أنه إذا ضغط على رافعة أخرى، فإنه ربما سيتلقى صدمة كهربائية خفيفة (عقاب punishment) وبذا يتعلم تكرار الفعل الأول ويتجنب تكرار الفعل الثاني. ويدعى هذا التعلم تعلم سكِنرَ الشرطي Skinnerian conditioning نسبة للعالم B.F. Skinner ويسمى الصندوق الذي يوضع فيه الحيوان صندوق سكِنرَ Skinner box (شكل 9 - 16).

فيما يخص الذاكرة، فإن فهمها لا يزال يعتريه الكثير من الغموض ولا يزال يشكل مجالاً خصباً للأبحاث. بادئ ذي بدء يختلف الباحثون في النظر إلى الذاكرة على أنها خزن storage للمعلومات أم على أنها استرجاع retrieval لها، ويبدو أن اغلب الباحثون يحبذون نظرية خزن المعلومات وإن كان لأصحاب نظرية الاسترجاع بعض الأدلة التي تؤيد صحة ما يذهبون إليه. يميز الباحثون بين نوعين من الذاكرة: الذاكرة قصيرة الأمد short-term memory أو الذاكرة الهشة (العاملة) labile (working) والذاكرة طويلة الأمد long-term memory أو الذاكرة الثابتة stable .



الشكل 9-16: صندوق سكِنَر.

تستمر الذاكرة قصيرة الأمد لأمر ما لثوانٍ أو دقائق أو ساعات، وأفضل مثال لها هو أن تنظر في مفكرتك فتختار رقم هاتف منه وتضرب هذا الرقم. هذا الرقم قد يبقى في الذاكرة لحين الانتهاء من طلبه وقد يستمر بعد ذلك لفترة قصيرة ثم ينسى إذا لم تستعمله بشكل مستمر. تكمن الأهمية البيولوجية لمثل هذه الذاكرة في إنها تمكننا من نسيان توافه الأمور في الحياة والتي لو اضطررنا لحفظها في ذاكرتنا لأصبح من الصعب علينا أن نركز على أمور أخرى أكثر أهمية. تمتاز هذه الذاكرة بأنه من السهل تشتيتها أو إزالتها، ويتم ذلك بتعريض الدماغ إلى إصابة مادية (ضربة على الرأس) أو ارتطام أو صدمة كهربائية أو انخفاض في درجة الحرارة أو انقطاع الدم عن الدماغ أو حتى بعض الأدوية، ويدعى ذلك فقد الذاكرة الرجعي retrograde amnesia. هذا النوع من الذاكرة لا يستمر إلا مؤقتا لذا فهو يفسر أحياناً بأنه ناتج عن تغير مؤقت في مقاومة إحدى التشابكات في إحدى دوائر الدماغ، وسنعود إلى الإطناب حول هذا الأمر لاحقاً.

أما الذاكرة طويلة الأمد لأمر ما فتستمر أياماً وسنوات وعقوداً وفيها تخزن المعلومات الأكثر أهمية في حياة الكائن الحي حيث تكمن هنا أهميتها البيولوجية، وتمتاز بأنها ليس من السهل استبدال معلوماتها بمعلومات أخرى.

تبدأ الذاكرة لخبرة معينة ذات أهمية في حياتنا في البداية على هيئة ذاكرة قصيرة الأمد يتم بعد ذلك تحويلها إلى ذاكرة طويلة الأمد بعملية تدعى الاندماج consolidation حيث تتم هذه العملية الأخيرة في جزء من الدماغ يتبع الجهاز الطرفي (الحلقي) يدعى فرس البحر أو قرن آمون* hippocampus

أماكن خزن المعلومات (أماكن الذاكرة)

لقد أدت التجارب التي أجراها لاشلي Karl Lashley في الخمسينات من القرن العشرين والتي أطلق عليها قانون فعل الكتلة law of mass action وأزال فيها أجزاء من القشرة المخية للجرذان، إلى الاعتقاد بأن أماكن الذاكرة منتشرة في القشرة المخية بكاملها. غير أن التجارب اللاحقة حتى يومنا هذا أثبتت أن آثار الذاكرة تخزن بشكل أساسي في المخيخ وفرس البحر والأجسام اللوزية وقشرة المخ المرتبطة بالجهاز الطرفي. فالذاكرة الصريحة explicit للأشخاص والأماكن والأشياء تخزن في الفص الصدغي من القشرة وفي فرس البحر بينما تخزن الذاكرة الضمنية implicit للمهارات الحركية والاستراتيجيات الإجرائية (كيفية عمل الأشياء) في الأنظمة الحسية والحركية وفي المخيخ الذي يلعب دوراً حاسماً في تنظيم المهارات الحركية. كما بين الباحثون دوراً للوصلات بين تحت المهاد والأجسام اللوزية في التعلم الشرطي لاستجابات الجهاز الدوري. وقد استطاع الباحثون التعرف على كيفية ترابط الخلايا العصبية ببعضها لتشكل دوائر تدعى دوائر الذاكرة memory circuits ويجري الكثير من الأبحاث حالياً للتعرف على المزيد من هذه الدوائر.

تحقيق

دائرة منعكس رَمْش العين في الأرنب Rabbit Eye-blink reflex circuit

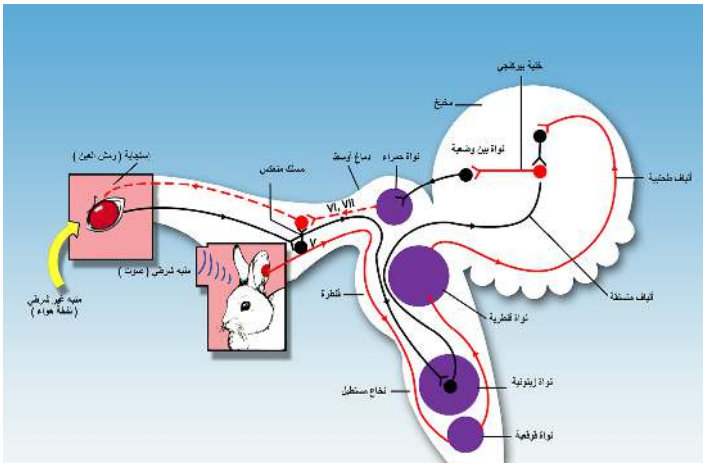
تؤدي نفخة من الهواء على قرنية عين الأرنب إلى رمش جفن العين، وإذا جرى ازدواج هذا المنبه غير الشرطي مع صوت شوكة رنانة (منبه شرطي) وتكررت العملية عدة مرات فإن صوت الشوكة لوحدة لاحقاً يؤدي إلى رمش العين. يبدو واضحاً هنا أن الطريق العصبي الحسي الذي ينقل احساسات السمع من الأذن وذلك الذي ينقل احساسات البصر من العين يلتقيان في النهاية ويسلكان طريقاً واحداً هو الطريق العصبي الحركي الذي ينقل أوامر بالحركة إلى رمش العين. يبين شكل 9 - 17 أن الإحساسات السمعية تذهب إلى النواة القوقعية في النخاع المستطيل ثم إلى نواة قنطرية ثم تصل إلى المخيخ في مجرى عصبي يسمى الألياف الطحلبية mossy fibers وأخيراً يصنع تشابكاً مع خلايا بيركنجي Pyrkinje cells في المخيخ. أما الاحساسات البصرية فإنها تصل إلى النواة الزيتونية olivary في النخاع المستطيل وتخرج إلى المخيخ مشكلة مجرى الألياف المتسلقة climbing fibers التي تصنع أخيراً تشابكاً مع خلايا بيركنجي التي تشكل هنا نقطة الوصل (النقطة المشتركة) بين الدائرتين. ترسل خلايا بيركنجي أليافها إلى النواة بين الوضعية - inte positus nucleus في المخيخ التي ترسل محاورها إلى النواة الحمراء في الدماغ المتوسط وهذه ترسل أليافها الحركية إلى العين التي تعطي الاستجابة.

تنتج خلايا بيركنجي كميات كبيره من RNA الرسول للمستقبل mGluR1 (أنظر الفصل الثامن) الذي يرتبط من خلال بروتين G إلى الرسول الثاني الناتج من نظام محلل الدهون، ويعتقد بأن كالسيوم الذي يحرره الرسول الثاني له دور في إحداث التغير طويل الأمد المصاحب للذاكرة. فقد أثبتت التجارب الوراثية على الفئران التي أزيل منها الجين المسؤول عن إنتاج mGluR1 بأن هذه الفئران تبدي عيوباً سلوكية تتمثل في نقص واضح في التناسق الحركي ونقص في رَمْش العين عند التنبيه وغياب كامل تقريباً لظاهرة الانحطاط طويل الأمد long-lasting depression في خلايا بيركنجي. وقد عزيت هذه العيوب إلى غياب mGluR1 في فرس البحر والمخيخ.

جدير بالذكر أن الحيوانات ذات المخيخ الطبيعي تُظهر فيها الألياف المتسلقة والطحلبية نشاطاً متكرراً وتلقائياً يقود إلى الانحطاط طويل الأمد في خلية بيركنجي الذي يعتبر تغيراً دائماً مرشحاً لاعتماده كأساس فيزيائي للذاكرة.

و نظراً لأن خلية بركنجي تحرر من نهاياتها الناقل العصبي المثبط GABA، لذا فإن الانحطاط طويل الأمد الذي تعانيه خلايا بيركنجي في الفئران الطبيعية يؤدي لنقص في إفراز الناقل المثبط GABA وهذا بدوره يؤدي إلى زيادة النشاط في خلايا النواة بين الوضعية المسؤولة عن رمش العين.

* يشبه شكل هذا التركيب سمكة فرس البحر.



الشكل 9-17: دائرة منعكس رَمْش العين في الأرنب.

الأساس المادي للذاكرة Physical basis of memory

يكاد الباحثون أن يجمعوا على أن منطقة التشابك العصبي synapse هي الموقع الأكثر احتمالا لحدوث التغيرات المرسخة للذاكرة. نشأ هذا الاعتقاد نتيجة علمنا أن جهد الفعل هو حدث يخضع لظاهرة الكل أو العدم، أي ليس بقابل للتعديل والتحوير بعد أن ينشأ، كما أنه لا يمكن استدعاؤه ثانيةً أو إعادته إذا ما حدث ولا يمكن تغيير مقداره سرعته. بالمقابل، نعرف أن الجهود بعد التشابكية PSP الناشئة في منطقة التشابك العصبي هي متدرجة وقابلة للتحوير كما أن موقع الأزرار التشابكية على جسم الخلية أو على محورها أو على زوائدها الشجرية له أهمية بالغة في تحوير الجهود بعد التشابكية. كذلك فإن حجم التشابك العصبي وكمية الناقل العصبي المتحرر، ونوعه، ونوع وعدد المستقبلات لهذا الناقل كلها يمكن أن تحور مقدار ومدة بقاء الجهود بعد التشابكية. كما وجد أن كثافة الأشواك spines (وهي نتوءات تنشأ من الزوائد الشجرية لخلايا قشرة المخ والمخيخ وفرس البحر وتستقبل الأزرار التشابكية للخلايا قبل التشابكية وتشكل المدخل الرئيسي للإشارات القادمة لهذه الخلايا) تزداد بشكل واضح أثناء ظاهرة التضخيم طويل الأمد long-term potentiation ذات العلاقة الوثيقة بالذاكرة كما سنرى لاحقاً.

من التغيرات المادية التي وجدت مصاحبة لحدوث الذاكرة استمرار نمو ودوام التشابكات القائمة أصلا وتطور تشابكات جديدة بين العصبونات وظهور تفرعات للزوائد الشجرية للعصبونات وزيادة بناء البروتينات الضرورية لبناء مثل هذه التشابكات والتفرعات. لقد أثبتت الدراسات وجود زيادة في نشاط مبلمر RNA المعتمد على DNA (DNA dependent RNA polymerase) وزيادة كميات RNA المخلّقة في السيتوبلازم وزيادة في اندماج الأحماض الأمينية المعلمة بالإشعاع لتشكيل بروتينات جديدة أثناء بناء الذاكرة.

الأساس العصبي للذاكرة والتعلم Neural basis of memory and learning

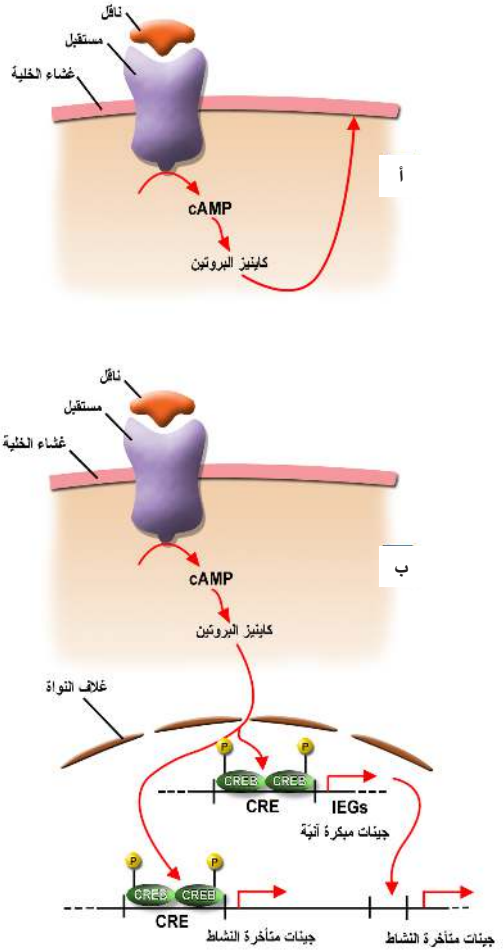
لقد علمنا أن عوامل مثل الغيبوبة والتخدير الشديد والصدمة الكهربائية وانقطاع الدم، وكلها عوامل تؤثر على النشاط الكهربائي للدماغ، تؤثر جميعها على الذاكرة قصيرة الأمد. لقد أفسح هذا الأمر المجال للاعتقاد بأن هذا النوع من الذاكرة يتواجد على هيئة جهد فعل أو جهود فعل متدرجة تدور في دائرة عصبية معينة بشكل مستمر طالما نحن بحاجة للمعلومات التي يمثلها جهد الفعل هذا حيث يتلاشى هذا النشاط الكهربائي بعد ذلك أو يتحول إلى ذاكرة طويلة الأمد. ويعتبر الناقل دوبامين أكثر النواقل أهمية في هذه الذاكرة إذ أنه يفرز في التشابكات العصبية الخاصة بالدوائر العصبية المشار لها. وفي ذبابة الفاكهة *Drosophila* يعتقد بأن قليلا من الناقل العصبي يؤدي إلى بناء cAMP مما يؤدي لتنشيط كاينيز البروتين (PKA) الذي يحدث تغيراً في نفاذية غشاء الخلية وتغيراً في مقاومتها (شكل 9 - 18).

أما فيما يتعلق بالاندماج إلى ذاكرة طويلة الأمد فقد أشرنا إلى ضرورة حصول تغيرات تركيبية جزيئيه وخلوية، وإلى أن هذه التغيرات يحدثها النشاط الكهربائي في العصبونات أثناء الذاكرة العاملة. كما وجد بأن GABA يقلل بينما جلوتاميت وأستيل كولين ونورإبينفرين يحسن الاندماج كما يؤثر كل من إبينفرين و ACTH وفاسوبرسين في الاحتفاظ بالخبرات التي جرى تعلمها. يمكن تفسير عملية الاندماج بنموذجين هما التضخيم أثناء التنبيه المتكرر post-tetanic potentiation والتضخم طويل الأمد. وقد أشرنا للأول تحت بند خصائص البث الكيميائي أما النموذج الثاني ففيه تستمر استجابة الخلية بعد التشابكية (أي إعطاء سيالات عصبية متكررة) لأيام وأسابيع بل وحتى أشهر استجابة للمنبه الذي يكون عادة أقوى من ذلك المطلوب للحصول على التضخيم أثناء التنبيه المتكرر. وحيث أن هذا النوع من الاستجابة يحدث بشكل كبير في عصبونات فرس البحر لذا يعتقد بأن هذا التركيب ذو علاقة كبيرة بالتعلم. وحيث أن استجابة الخلية بعد التشابكية تنتج بسبب استمرار تحرر الناقل العصبي من الخلية قبل التشابكية لذا فلا بد من وسيلة تعلم بها الخلية قبل التشابكية عن هذا النشاط الزائد للخلية بعد التشابكية. من المواد المرشحة للقيام بهذه الوظيفة النواقل العصبية الغازية مثل CO.NO أو مركبات قادرة على عبور أغشية الخلايا والانتشار بشكل رجعي نحو الخلية قبل التشابكية مثل حامض أراكيدونيك ولا شك أنه في مثل هذه الحالة سيكون تحرر الناقل العصبي ناتجاً عن زيادة في نفاذية الغشاء لكالسيوم.

وما أن يتحرر الناقل حتى يرتبط بمستقبلاته ويحرر cAMP الذي يعمل من خلال كاينيز البروتين (PKA) الذي ينشط فتهاجر تحت وحداته المساعدة إلى النواة وهناك تفسفر بروتينات تدعى CREB (cAMP-response element-binding) مما يؤدي إلى استنساخ جينات مبكرة آنية IEG وهذه تنشط جينات متأخرة مسؤولة عن إنتاج بروتينات الهيكل الخلوي والمنشطات العصبية neurotrophins والمستقبلات وأنزيمات بناء النواقل العصبية (شكل 9 - 18) (إحدى النظريات تقول أن Ca^{2+} ينشط أنزيم calpain وهذا يحطم الهيكل الخلوي fodrin للخلية بعد التشابكية مما يؤدي لكشف مستقبل جلوتاميت مما يحسن استجابة الغشاء لأحماض أمينية مهيجة) .

التغيرات الفسيولوجية الخلوية المصاحبة لبعض أنماط التعلم

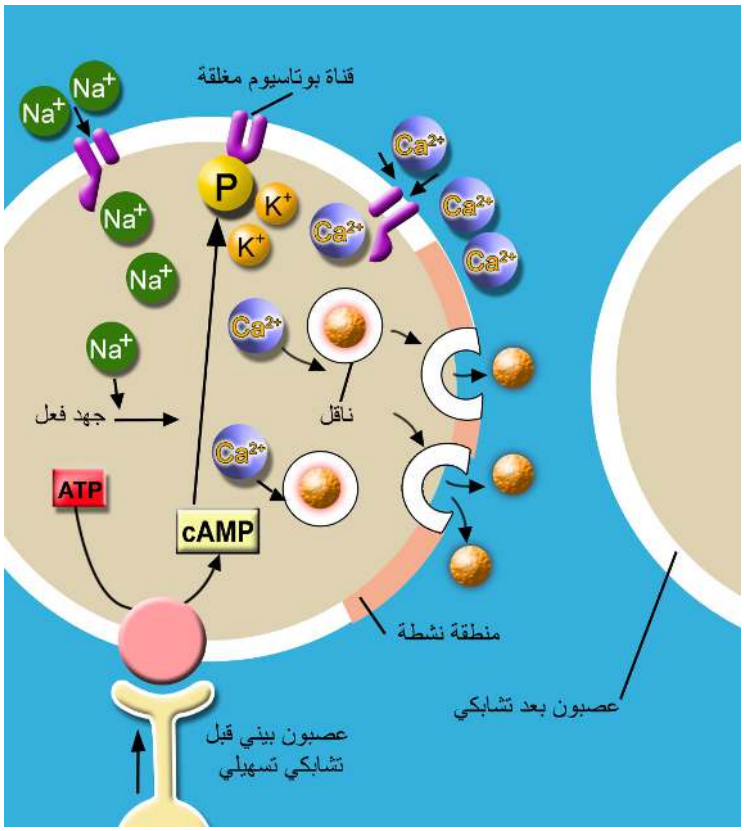
التعود Habituation: ينتج التعود من أبطال فعالية inactivation قنوات صوديوم في الخلية قبل التشابكية مما يؤدي إلى إنقاص كمية الناقل المتحرر في الشق التشابكي. كما أن عدد التشابكات العصبية المحتوية على مناطق فعالة active zones تقل كما تقل مساحة المناطق الفعالة نفسها مما يؤدي في النهاية إلى تضاؤل وظيفة التشابك.



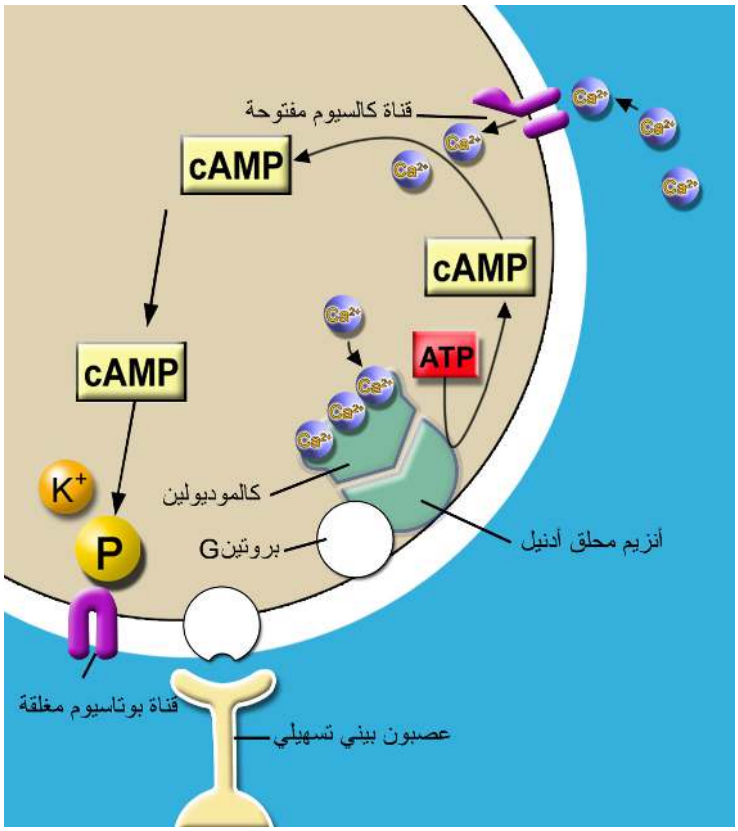
الشكل 9-18: آليات ومسالك الذاكرة . أ) في الذاكرة قصيرة الأمد، يؤدي ارتباط الناقل بالمستقبل إلى تحفيز الرسول الثاني cAMP وإلى تحفيز كاينيز البروتين الذي يعمل ثانية على غشاء الخلية نفسها ليغير من نفاذيته للأيونات وبالتالي من استجابة الخلية، ب) في الذاكرة طويلة الأمد يحدث الشيء نفسه غير أن بعض الوحدات المساعدة لكاينيز البروتين تدخل إلى النواة وتؤثر هناك على بروتينات CREB التي تؤثر بدورها على الجينات المبكرة. هذه الأخيرة تعمل بدورها كعوامل استنساخ فتؤدي إلى التأثير على جينات أخرى تسبب بناء بروتينات ومواد أخرى.

التحسس Sensitization : ينتج التحسس بسبب التسهيل قبل التشابكي presynaptic facilitation الذي وصفناه من قبل فالناقل العصبي هنا يسبب إنتاج cAMP الذي يعمل من خلال كاينيز البروتين A لإبطال عمل قنوات K^+ مما يؤدي لإطالة جهد الفعل ويسمح لقنوات كالسيوم بالبقاء مفتوحة لفترة أطول. يؤدي هذا لدخول كالسيوم الذي يسبب تحرر مزيد من الناقل العصبي، كما يكون هذا الأمر مصحوباً بزيادة عدد التشابكات ذات المناطق النشطة وزيادة مساحة المناطق النشطة نفسها حيث تؤدي هذه التغيرات مجتمعة إلى زيادة فعالية التشابك العصبي وإلى التحسس (الشكل 9 - 19).

التعلم الشرطي التقليدي: تفسر الآلية الموضحة بالشكل 9 - 20 بعض أنماط هذا التعلم، وهي آلية شبيهة إلى حد ما بآلية التحسس على الأقل في بعض جوانبها. فالمنبه الشرطي هنا يهيج الخلية بعد التشابكية كما يرفع مؤقتاً من تركيز كالسيوم في النهاية قبل التشابكية. يرتبط Ca^{2+} بالبروتين كالموديولين



الشكل 9-19: مخطط يبين كيف تعمل آليات التحسس.



الشكل 9-20: آليات التعلم الشرطي التقليدي.

calmodulin العائد للأنزيم محلق أدنيل الذي يعطي cAMP. يؤدي cAMP من خلال العمل على كاينيز البروتين A إلى إبطال عمل قنوات K^+ وما يعقب ذلك من أحداث تؤدي في النهاية إلى زيادة كمية الناقل المتحرر. إن ازدواج المنبه الشرطي مع غير الشرطي ينشط عمليات خلوية تغير من قابلية الخلية بعد التشابكية على التهيج وكنتيجة لذلك فإن المنبه الشرطي لوحده يصبح في النهاية قادراً على تنشيط هذه الخلية.

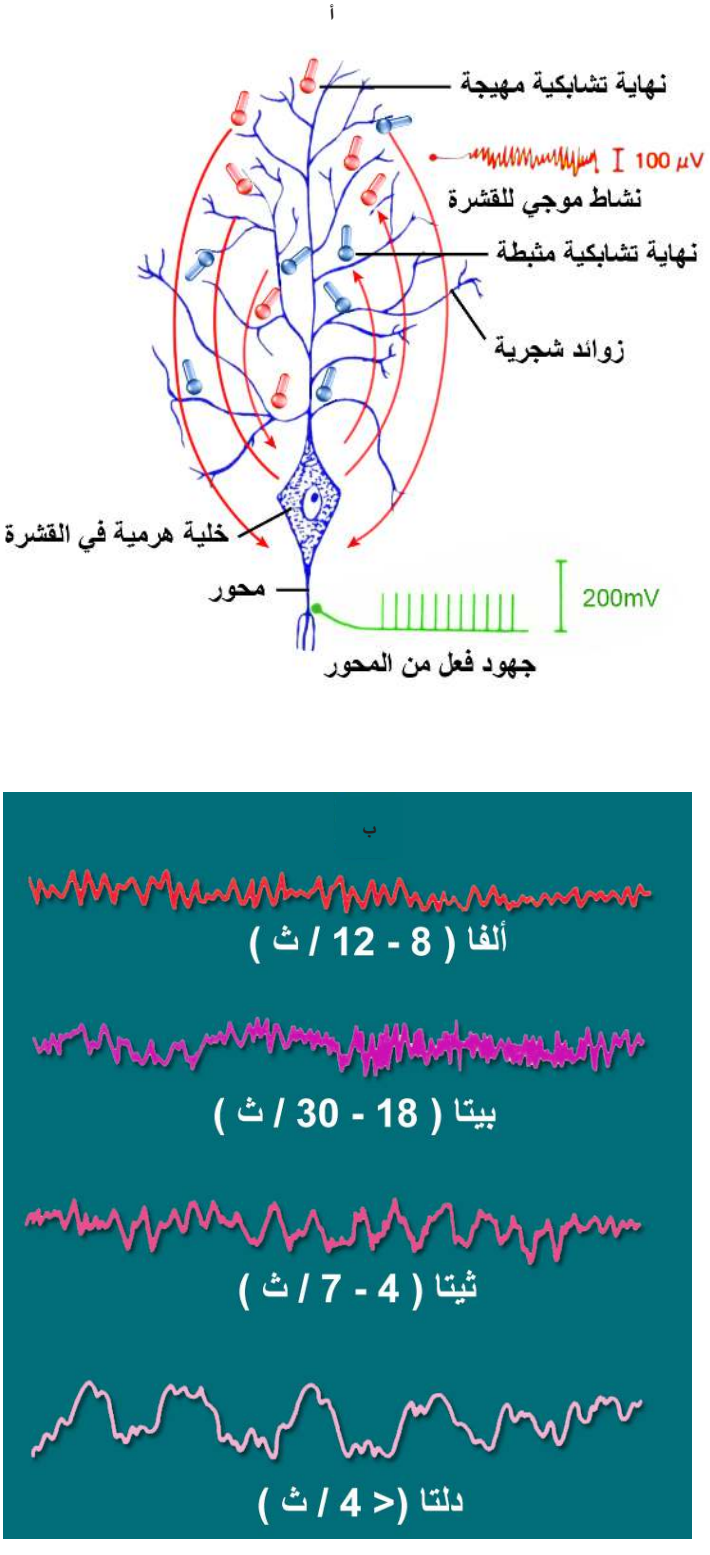
التخطيط الكهربائي للدماغ
Electroencephalogram (EEG)

يمكن إجراء تخطيط الدماغ بوضع أقطاب موصلة للتيار الكهربائي ملامسة لفروة الرأس أو ملامسة للدماغ نفسه أو مغروسة فيه ثم توصل الأقطاب إلى جهاز حساس لقياس فرق الجهد. كما يمكن وضع الأقطاب ملامسة لغشاء الأم الحنون وفي هذه الحالة يدعى تخطيط قشرة الدماغ electrocorticogram ويرمز له ECoG. يمكن أن يكون التخطيط ثنائي الأقطاب bipolar وذلك بجعل كل من القطبين يلامس الدماغ أو فروة الرأس ويكون التخطيط المسجل هو التذبذب في فرق الجهد بينهما كما يمكن أن يكون أحادي القطب unipolar بجعل قطب فوق الدماغ والآخر في أي مكان آخر في الجسم غير القشرة المخية. في كل من الحالتين، فإن التخطيط المتحصل عليه هو للتذبذب الحاصل في فرق الجهد نتيجة لنشاط مئات الآلاف من العصبونات الواقعة في قشرة المخ وليس في العصبونات الواقعة في المناطق الأخرى من الدماغ.

يكون مقدار التذبذب في فرق الجهد أثناء التخطيط عادة صغيراً إذ يقاس بالميكروفولت (μV) ولهذا فهو يعكس في الواقع جهود الفعل المتدرجة graded potentials وليس جهود الفعل action potential حيث أن الأخيرة كبيرة المقدار إذ تقارب سعتها حوالي 100 مليفولت. تعزى التغيرات في فرق الجهد المتحصل عليها في التخطيط إلى تدفق التيارات الكهربائية بين الأزرار التشابكية والزوائد الشجرية لخلايا القشرة، فعندما يكون الزر التشابكي محتوياً على ناقل مهيج يتدفق التيار إلى الزوائد الشجرية أما عندما يكون الزر التشابكي محتوياً على ناقل مثبط فيتدفق التيار من الزوائد الشجرية باتجاه الزر، وفي كل لحظة تمثل موجة التخطيط مجموع التيارات التي تكون من نوع واحد والتي تسير باتجاه واحد (شكل9 - 21). وعلى الرغم من أن تخطيط الدماغ وُصف في القرن التاسع عشر إلا أن الدراسة المنظمة له بدأت على يد العالم الألماني Hans Berger حيث استطاع الباحثون بعد ذلك تمييز أربعة أنواع من الأمواج أطلق عليها α، β، θ، δ . تختلف الأمواج الأربع في مقدارها وفي تكرارها بوحدة الزمن فأمواج ألفا (α) مقدارها حوالي 50 ميكروفولتا وتكرارها 8 - 12/ث وأمواج بيتا (β) أقل مقدارا ولكن تكرارها 18 - 30/ث أما أمواج ثيتا (θ) فهي أكبر مقداراً من ألفا وتكرارها 4 - 7/ث بينما أمواج دلتا (δ) أكبر مقداراً وأقل تكراراً (أقل من 4/ث).

يمكن تسجيل أمواج ألفا من الإنسان البالغ عندما يكون في وضع استرخاء وعيناه مغمضتان، كما يمكن تسجيل أمواج مماثلة من معظم الثدييات في وضع مماثل وإذا فتحت العينان فإن نمط ألفا يتغير بسرعة ليحل محله أمواج صغيرة المقدار كبيرة التردد هي أمواج بيتا ويدعى هذا التحول إزالة التناسق desynchronization (أو α - block) وحيث أن هذا التحول يحدث بفعل وصول معلومات حسية فإن إزالة التناسق هذا تكون ملازمة لحالة الاستيقاظ arousal أو التنبه alerting response .

النوم و الأحلام Sleep and dreams



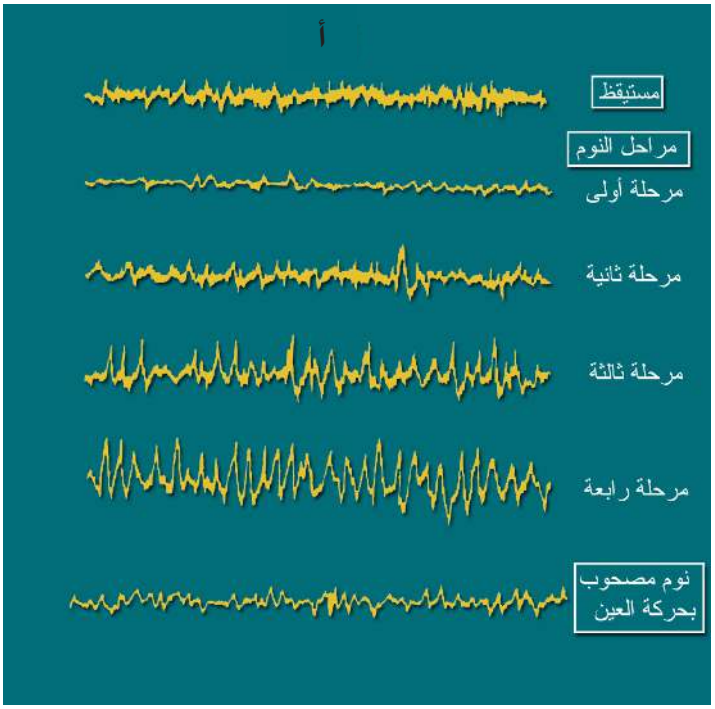
الشكل 9-21: أ) خلية هرمية في قشرة المخ والتشابكات المهيجة والمثبطة الواصلة لها والنشاط الكهربائي لتلك الخلية ومقداره بالميكروفولت، ب) الأنماط المختلفة لأمواج الدماغ كما يبينها التخطيط الكهربائي للدماغ.

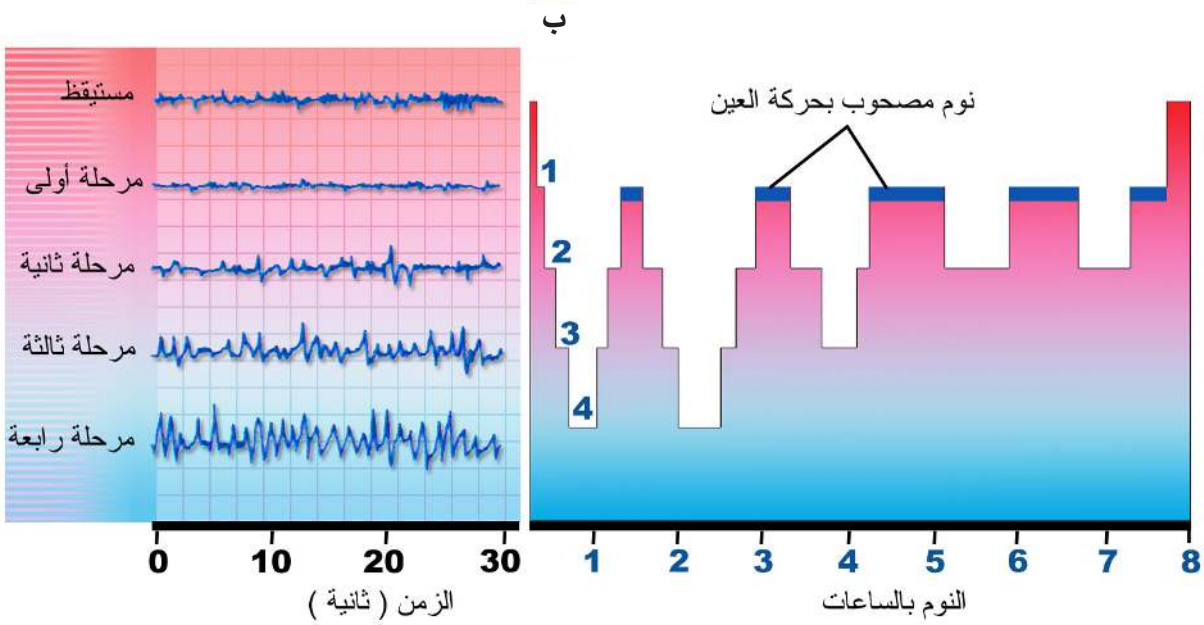
wake cycle. وبينما لا يزال سر الحاجة لهذه الدورة مجهولاً فإن مراحل النوم معروفة ويكشف عنها التخطيط الكهربائي للدماغ. فالنشاط الكهربائي لدماغ الشخص المستيقظ يمتاز بوجود أمواج قليلة المقدار عالية التكرار (شكل 9 - 22). عند الخلود للنوم تزداد سعة أمواج الدماغ ويقل ترددها. يميز الباحثون بين نوعين من النوم أحدهما هو النوم المصحوب بحركات سريعة للعين rapid eye movement (REM) sleep والآخر هو الذي لا يكون مصحوباً بهذه الحركات non rapid eye movement (NREM) sleep. يمكن تمييز أربع مراحل لهذا النوع الأخير من النوم عرفت بالمراحل 4،3،2،1 وتمتاز بأن نشاط الدماغ الكهربائي المتمثل بالتخطيط الكهربائي تزداد سعة أمواجه ويقل ترددها تدريجياً بالانتقال من المرحلة الأولى وحتى الرابعة، كما أن عمق النوم يزداد تدريجيا أيضا بنفس الاتجاه.

يبدأ النوم عادةً (شكل 9 - 22 ب) بنوم غير مصحوب بحركات للعين (NREM) إذ يدخل المرء خلال الخمسة وأربعين دقيقة الأولى من النوم في المراحل الأربع السابقة ابتداء من المرحلة 1 وانتهاء بالمرحلة 4 ثم يعود إلى المرحلة الثالثة فالثانية فالأولى (أي يصبح النوم أقل عمقاً) ثم يدخل لمدة 20 دقيقة أخرى في النوع الثاني من النوم وهو النوم المصحوب بحركات كرة العين. يمتاز النوم المصحوب بحركات كرة العين بنشاط كهربائي شبيه بحالة الاستيقاظ غير أنه من الصعب إيقاظ الفرد في هذه المرحلة ولذا فهو يدعى النوم المتناقض paradoxical sleep، وقد وجد في 80 - 90 % من الحالات التي تم فيها إيقاظ الأشخاص في هذه المرحلة بأنهم كانوا يحلمون. يعود الشخص بعد ذلك إلى المرحلة 1 ثم 2 ثم 3 ثم 4 من النوم غير المصحوب بحركات العين ثم تكرر هذه الدورة مرة كل 90 - 100 دقيقة بمقدار 6،4 مرات في الليلة الواحدة. يجدر بالذكر أن مراحل النوم العميق (4،3) تقل تدريجياً باتجاه الصباح كما أن فترات REM تزداد طولا. يقضي الفرد البالغ عادة ما مقداره 75 % من الوقت في NREM و 25 % من الوقت في نوم مصحوب بحركات سريعة لكرة العين، كما تقل فترات النوم العميق بسرعة مع تقدم العمر وقد تختفي تماما بعد 60 سنة من العمر.

لا يؤدي حرمان الشخص من النوم المصحوب بحركات لكرة العين إلى آثار سلوكية بعيدة الأثر، إذ أن للفرد القدرة على معاودة هذا النوع من النوم إذا ما أتيحت له فرصة قريبة حيث يستعيد أنماط النوم المعروفة بعد ذلك.

في مراحل النوم العميق تكون العضلات في حالة انبساط ويقل معدل نبض القلب وضغط الدم ومعدل التنفس ويزداد نشاط القناة الهضمية وينقبض بؤبؤ العين، ويفرز هرمون النمو وكورتزول بشكل متقطع كما تفرز هرمونات النخامية المنشطة للغدد التناسلية، أما في النوم المصحوب بحركات العين فيزداد ويضطرب معدل النبض وضغط الدم ومعدل التنفس ويقل نشاط القناة الهضمية، وينتصب القضيب والبظر.





الشكل 9 - 22: أ) الاستيقاظ ومراحل النوم الأربع كما يبينها التخطيط الكهربائي للدماغ. ب) النمط المتكرر لمراحل النوم مبينا حالتي الاستيقاظ والنوم المصحوب بحركة العين وإلى اليسار يظهر التخطيط الكهربائي للدماغ أثناء حالتي الاستيقاظ والنوم.

يمر الإنسان وكثير من الحيوانات في دورة من النوم والاستيقاظ sleep- تحدث الأحلام dreams في مرحلة النوم المصحوب بحركات العين REM وهي قد تكون أحلاماً بصرية للأشخاص المبصرين وسمعية لفاقدي البصر منذ الولادة أما الذين يفقدون بصرهم لاحقاً فالغالب أنهم سيفقدون القدرة على الأحلام البصرية في النهاية. أما الكوابيس فتحدث أثناء النوم العميق (NREM). يجدر بالذكر أن النوم المصحوب بحركات العين (والذي تصاحبه الأحلام عادة) موجود في جميع أنواع الثدييات والطيور.

الآليات العصبية للنوم Neural mechanisms of sleep

تعد تحت المهاد وجذع الدماغ المناطق الدماغية المسؤولة عن دورة النوم والاستيقاظ، فقد وجد أن تنبيه النواة قبل البصرية preoptic area في تحت المهاد يؤدي إلى النوم من نوع NREM، وأن تدمير هذه المنطقة في الجرذان يؤدي إلى الأرق insomnia. وحيث أن هذه النواة توجد على مقربة من النواة فوق التصالبية suprachiasmatic التي تعمل كساعة بيولوجية وتستلم معلومات عن دورة الضوء والظلام من الشبكية، لذا فإن الاعتقاد يسود بأن النواة فوق التصالبية تغذي النواة قبل البصرية بهذه المعلومات مما ينظم النوم والاستيقاظ.

أما دور جذع الدماغ فيتجلى في أن تدمير نواة الرفو raphe nucleus الموجودة هناك يؤدي إلى الأرق في حيوانات التجارب بينما تدمير أجزاء صغيرة منها يؤدي إلى غياب النوم من نوع REM تماما بينما يعود النوم NREM تدريجياً، الأمر الذي يؤدي للاعتقاد بأن هذه النواة هي المسؤولة عن توليد النوم REM.

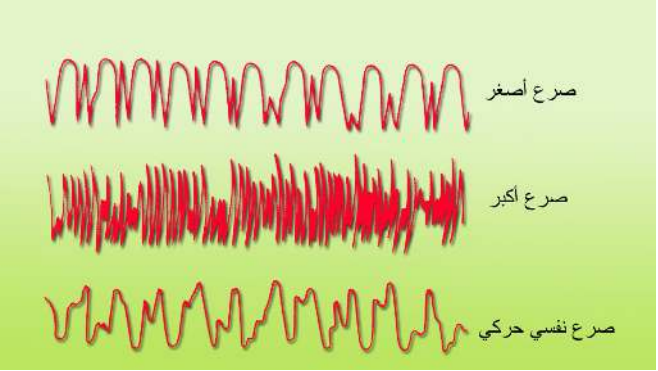
وحيث أن الألياف الهابطة من هذه النواة نحو الحبل الشوكي تثبط العصبونات الحركية وبالتالي العضلات الهيكلية، لذا فإن النشاط الحركي المبرمج المتوقع بناء على الدوائر العصبية أثناء النوم REM وأثناء الأحلام يتوقف. تتمثل الاستثناءآت القليلة لهذا التثبيط في عضلات العين مما يعطي حركات العين السريعة وعضلات التنفس التي تستمر بالعمل فلا يتوقف التنفس نتيجة لهذا التثبيط.

الناقل العصبي ذو الدور الكبير في النوم هو سيرتونين serotonin الذي يتواجد في عصبونات نواة الرفو والذي وجد أن حقنات منه تؤدي إلى النوم NREM بينما وقف افرازه من العصبونات يؤدي إلى النوم REM. في الليل يتحول سيرتونين إلى ميلاتونين الذي يشارك سيرتونين في تنظيم دورة النوم والإستيقاظ. كما وجد بأن بعض أنواع بروستاغلاندينات في النواة قبل البصرية تسبب حدوث النوم بينما نوع آخر منها في تحت المهاد الخلفي يسبب الاستيقاظ. كما أن هناك دور لكل من نورإبينفرين وأستيل كولين ولبعض البتيدات في السيطرة على النوم. كذلك يعتقد بأن أدينوسين يسبب النوم وأن كافين الذي يعطل مستقبلات أدينوسين يسبب الاستيقاظ .

الأهمية البيولوجية للنوم والأحلام

بالإضافة إلى الراحة الضرورية للعضلات لكي تستعيد نشاطها ليوم جديد حافل بالنشاط، فإن بعض النظريات ترى أن زيادة النشاط لبعض العصبونات أثناء النوم ضروري لنضج الدماغ أثناء التطور الجنيني بينما ترى نظريات أخرى أن النوم والأحلام يقويان الوصلات العصبية بين الخلايا ذات العلاقة بالذاكرة لأحداث اليوم المنصرم (إذ يعبر من خلال الأحلام في اللاشعور عن التغيرات الكيميائية والتركيبية التي يجب أن يمر بها الدماغ لجعل التعلم والذاكرة للأحداث أمراً ممكناً).

الأهمية التطبيقية لتخطيط الدماغ وبعض اضطرابات النوم



الشكل 9-23: أشكال الصرع كما يظهرها تخطيط الدماغ.

يعتبر تخطيط الدماغ مؤشراً أساسياً لموت الدماغ brain death فوجود خط متعادل كهربائيا isoelectric (بدون أمواج) دائم، بغياب الأدوية المثبطة، يشير إلى موت الدماغ.

يستخدم تخطيط الدماغ لتشخيص حالات الصرع أثناء حدوثها، ففي الصرع الأصغر petit mal هناك نوبات من فقد مؤقت لتعابير الوجه والاستجابات ويتميز تخطيط الدماغ بحدوث 3 أمواج مزدوجة في الثانية الواحدة يتألف كل منها من شوكة وموجة مستديرة (شكل 9 - 23) أما في حالة الصرع الأكبر grand mal فإن هناك نشاط كهربائي سريع (30 موجة/ث) خلال طور الانقباض أو التوتر tonic ثم هناك أمواج بطيئة يسبق كل منها شوكة أثناء مرحلة الانبساط العشوائي clonic jerk، وتستمر الأمواج البطيئة حتى بعد انتهاء النوبة. جدير بالذكر أن هذا النشاط الكهربائي يكون مصحوباً بفقدان الوعي يتبعه تشنج عام مصحوب بانقباض عضلي توتري يتبعه انبساط عشوائي كما يجدر بالذكر أن كثيرين من مرضى الصرع الأكبر يشعرون بهلوسة حسية تتمثل كرائحة أو طعم أو ومضات صوتية قبل حدوث النوبة مباشرة. هذه الهلوسة يمكن أن تكون مفيدة لهم إذ تمكنهم من الاستلقاء على الأرض بدلاً من السقوط الذي يحدث الكثير من الإصابات. يعالج مرض الصرع عادة باستخدام العلاجات المضادة للتشنجات.

يمثل الأرق insomnia، وهو عدم القدرة على النوم، شكلاً من أشكال اضطراب النوم يعزى إلى اضطراب في الإيقاع اليومي الدوري للجسم كما يحدث عند عبور خطوط الزمن time zones نتيجة السفر بالطائرات وهو ما يدعى أحياناً jet lag. ومن الاضطرابات في النوم تشنجات الخدر narcolepsy(numbness seizures) حيث ينام الشخص فجأة دون مقدمات خلال النهار أو خلال فترة النشاط ولهذا المرض مميزات النوم المصحوب بحركات العين نفسها ويستغرق الفترة الزمنية نفسها أي حوالي 20 دقيقة. يعتقد بأن هذا المرض، وهو وراثي، ينتج من عدم القدرة على تثبيط التراكيب المولدة للنوم REM وحيث أن مثبطات هذه التراكيب هي عصبونات نورإبينفرينية لذا فإن مركبات مثل أمفيتامين amphetamine يمكن أن تحسن وضع المريض.

من اضطرابات النوم كذلك توقف التنفس أثناء النوم sleep apnea حيث يجري تثبيط لعضلات التنفس مئات المرات أثناء النوم وهو يصيب الرجال أكثر من النساء. كذلك هناك مرض النوم الأفريقي African sleeping sickness الذي يحدث بسبب الطفيليات وأسبابه المباشرة تزايد تركيز بعض بروستاغلاندينات المسببة للنوم.

المخيخ Cerebellum

يعد المخيخ ثاني أكبر أجزاء الدماغ (شكل 9 - 24) وهو يحتل الجزء

الأسفل والخلفي من تجويف الجمجمة فهو يقع خلف النخاع المستطيل والقنطرة وتحت الفصوص القفوية للمخ. ينفصل المخيخ عن المخ بشق مستعرض transverse fissure وينقسم إلى نصفي كرة مخيخيين متناظرين يرتبطان ببرزخ يدعى دودة المخيخ vermis. يتكون كل نصف كرة من ثلاثة فصوص هي الأمامي والخلفي والعقدي flocculonodular، وفي المقطع يظهر المخيخ مؤلفاً من قشرة تحتوي المادة الرمادية ومن مادة بيضاء تشكل التفرعات الشجرية arbor vitae وتحتوي أنوية مخيخية.

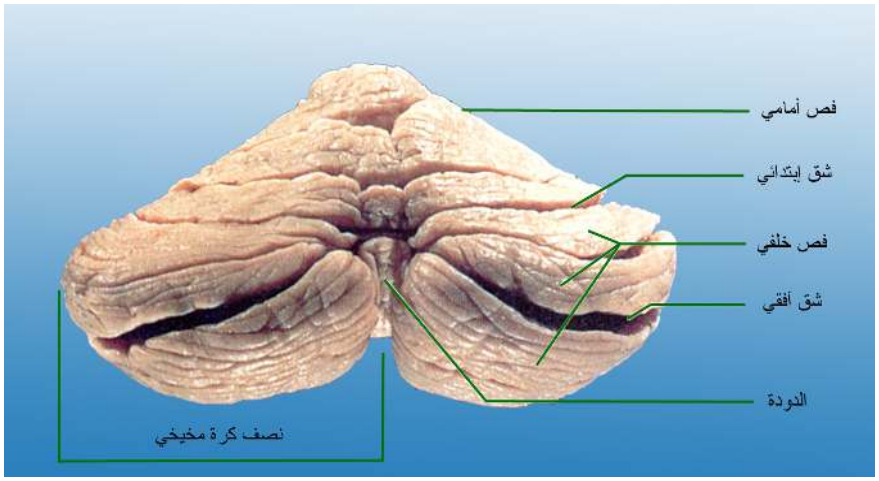
يرتبط المخيخ ببقية الجهاز العصبي بواسطة ثلاثة أزواج من السويقات المخيخية cerebellar peduncles تحتوي الألياف الحركية االحسية الناقلة للمعلومات من وإلى المخيخ فالسويقتان السفليتان - inf rior تربطان المخيخ بالنخاع وبالحبل الشوكي وتحويان أليافاً حسية وحركية. والسويقتان الوسطيان تربطه بالقنطرة وتحويان أليافاً واردة فقط أي مزودة بالمعلومات أما السويقتان العلويتان فتربطه بالدماغ الأوسط ومعظم أليافهما صادرة.

يعد المخيخ قشرة حركية للدماغ فهو ينظم حركات العضلات وينسقها بشكل دقيق، كما يحافظ على الوضع posture الذي يتخذه الجسم كما يحافظ على توازن الجسم equilibrium في كل وضع من الأوضاع. كيف يقوم المخيخ بهذه الوظائف وما الاضطرابات التي تنشأ من الإخلال بها؟

يستقبل المخيخ معلومات من القشرتين الحسية والحركية والجهاز الدهليزي والعينين والأذنين والجلد والعضلات والمفاصل والأوتار (وجميعها تراكيب لها مستقبلات ذات علاقة بالحركة). يقوم المخيخ في الحال بمقارنة هذه المعلومات حول وضع أجزاء الجسم بالمعلومات التي تصل إليه من القشرة الحركية والعقد القاعدية والمتعلقة بالوضع الجديد المنوي التحرك نحوه. فإذا وجد المخيخ أن الوضع الجديد لا يمكن تحقيقه بواسطة العضلات فإنه يرسل إشارة إلى القشرة الحركية للمخ وإلى مراكز أخرى طالبا تعديل الحركة إما بزيادة انقباض العضلات أو تثبيط انقباضها، كما أن الإشارة تتضمن أن تتم الحركات المستقبلية من هذا النوع بشكل أدق، ولذا فإن من وظائف المخيخ تعلم إتقان المهارات الحركية. هكذا فإنه ليس من وظيفة المخيخ إنشاء الحركات بل تنسيقها وضمان دقتها ودليل ذلك أن حدوث عطب في المخيخ لا يحدث شللاً، بل يؤدي إلى حدوث حركات عشوائية متذبذبة مصحوبة بارتجافات تزداد كلما اقتربت الحركة من الوصول لهدفها وتستمر بعد ذلك للحظات. من وظائف المخيخ التي ترتبط بوظيفة تنسيق الحركات العضلية، السيطرة على توقيت الحركات المعقدة وتسلسلها والتكهن بموقع أجزاء الجسم المستقبلية أثناء حركة معينة كما في أثناء المشي.

أما وظيفتا المحافظة على الوضع والتوازن فتتمان بأن ترسل المستقبلات السالفة الذكر معلومات إلى المخيخ عن وضع الجسم وأجزائه بالنسبة لبعضها وعندما يتغير وضع الجسم يرسل المخيخ معلومات تصحيحية إلى القشرة الحركية المخية التي ترسل بدورها معلومات إلى العصبونات الحركية والعضلات الهيكلية لتصحيح وضع الجسم والحفاظ على توازنه.

بالإضافة إلى الوظائف الرئيسية السابقة للمخيخ تتوافر أدلة على أن المخيخ



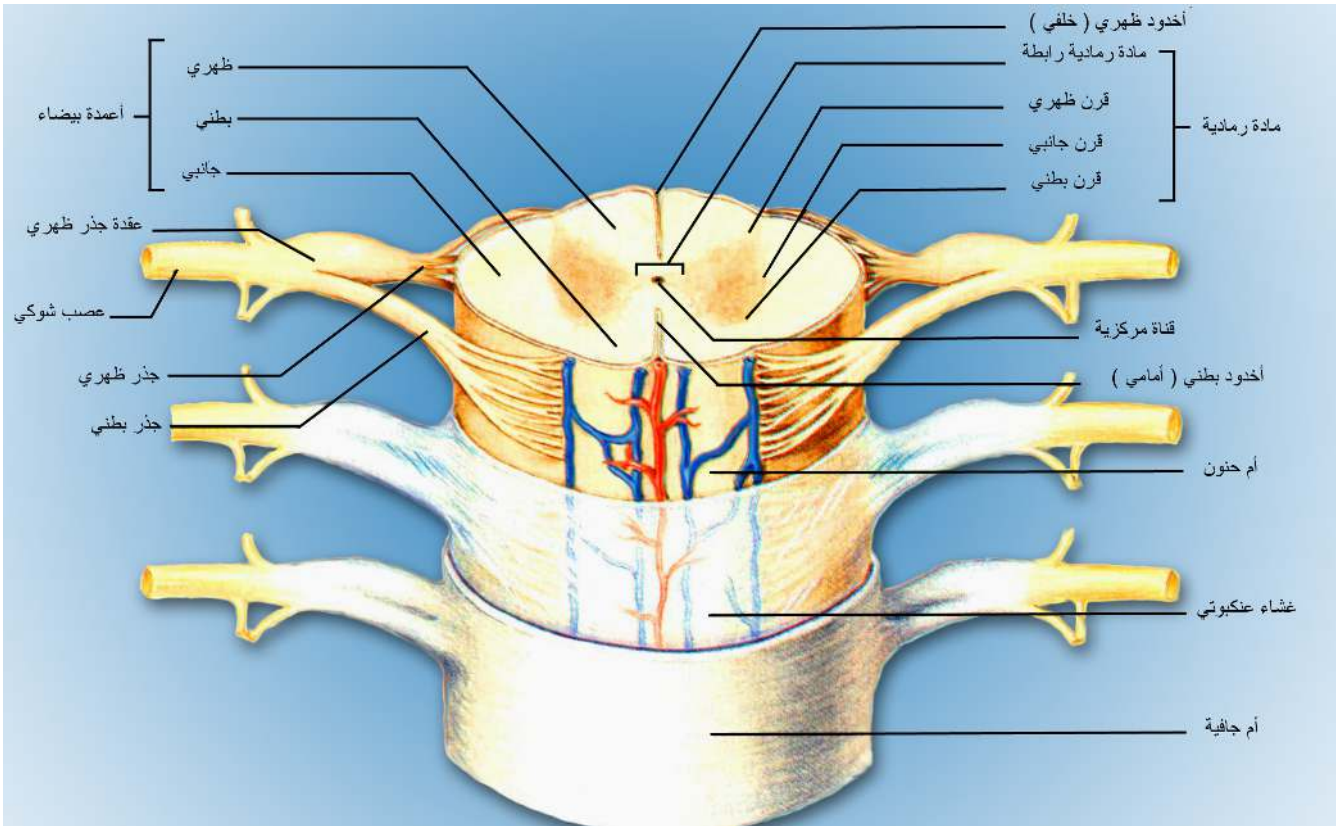
الشكل 9-24: الشكل الخارجي للمخيخ (من المرجع 45).

يلعب دوراً في تطور العواطف في الإنسان، إذ يعدل انفعالات الغضب والسرور سامحا بذلك للتعبير عن العواطف بشكل طبيعي.

الحبل الشوكي Spinal cord

يقع الحبل الشوكي داخل القناة الفقرية للعمود الفقري وهو مغطى بأغشية السحايا، ويدور حوله في فراغات النسيج تحت العنكبوتي السائل الدماغي الشوكي الذي يساعد في امتصاص الصدمات التي يتعرض لها. الحبل الشوكي تركيب شبه أسطواني مسطح من الأمام والخلف، ويتصل في مقدمته بالنخاع المستطيل ويمتد بطول 42 - 45 سم حيث ينتهي عند بداية الفقرة القطنية الثانية إذ يتحول إلى ما يدعى الخيط النهائي filum terminale. الخيط النهائي هو نسيج ليفي ، يتألف في الغالب من الأم الحنون، يتبع الحبل الشوكي ويمتد نحو الأسفل ليربط الحبل الشوكي بعظام العصعص كما يمتد محاذياً لهذا الخيط النهائي بعض الأعصاب التي تسير في القناة الفقرية، تدعى ذيل الحصان أو المخروط النخاعي cauda equina، قبل أن تخرج منها إلى أماكن اتصالها. يتناظر الحبل الشوكي جانبياً إذ يكاد يقسمه أخدود أمامي عميق يدعى الأخدود الأمامي أو البطني anterior (ventral) fissure، وأخدود خلفي ضحل يدعى الأخدود الخلفي أو الظهري posterior (dorsal) fissure إلى جانبين أيمن وأيسر. يتألف الحبل في مجمله من إحدى وثلاثين قطعة segment يدل عليها خروج زوج واحد من الأعصاب الشوكية spinal nerves من كل منها.

يبن شكل 9 - 25 مقطعاً عرضياً في إحدى قطع الحبل الشوكي حيث تتميز مادة الحبل الشوكي إلى جزء مركزي يأخذ شكل الفراشة أو شكل حرف H غير منتظم ويدعى المادة الرمادية grey matter، وجزء آخر محيطي يدعى المادة البيضاء white matter. يخترق المادة الرمادية قرب مركزها قناة مركزية central canal يمر بها السائل الدماغي الشوكي (CSF). تتشكل المادة الرمادية لتعطي قرنين ظهريين dorsal horns تدخل منهما محاور العصبونات الحسية الواردة من الأعصاب الشوكية وقرنين بطنيين تخرج من خلالهما محاور العصبونات الحركية الصادرة نحو الأعصاب الشوكية. تحتوي المادة الرمادية على أجسام العصبونات الحركية motorneurons التي تتركز قرب القرن البطني كما تحتوي أيضا أجسام العصبونات البينية interneurons الموصلة بين الأزرار التشابكية للعصبونات الحسية وبين



الشكل 9-25 : مقطع عرضي في النخاع الشوكي مبينا المادة الرمادية والمادة البيضاء وتنظيم المادة البيضاء إلى أعمدة إضافة إلى الأعصاب الشوكية والتغذية الدموية.

العصبونات الحركية سواء أكان في نفس القطعة من الحبل الشوكي أم في قطع بمستويات أعلى أو أدنى.

أما المادة البيضاء فإنها تنقسم بفعل تنظيم المادة الرمادية إلى ثلاثة أعمدة بيضاء white columns في كل جانب من الحبل الشوكي وهذه الأعمدة هي الأمامي والجانبي والخلفي. يتكون كل عمود بدوره من حزم مميزة من الألياف الميلينية التي تجرى مع طول الحبل وتدعى هذه الحزم المسالك العصبية وهي من ناحية وظيفية تنقسم إلى نوعين: مسالك صاعدة ascending tracts تتألف من محاور عصبونات حسية تنقل السيالات العصبية عبر الحبل الشوكي إلى الدماغ، ومسالك هابطة descending tracts تضم محاور العصبونات الحركية التي تنقل السيالات العصبية من الدماغ عبر الحبل الشوكي إلى العضلات والغدد.

المسالك الهابطة Descending tracts

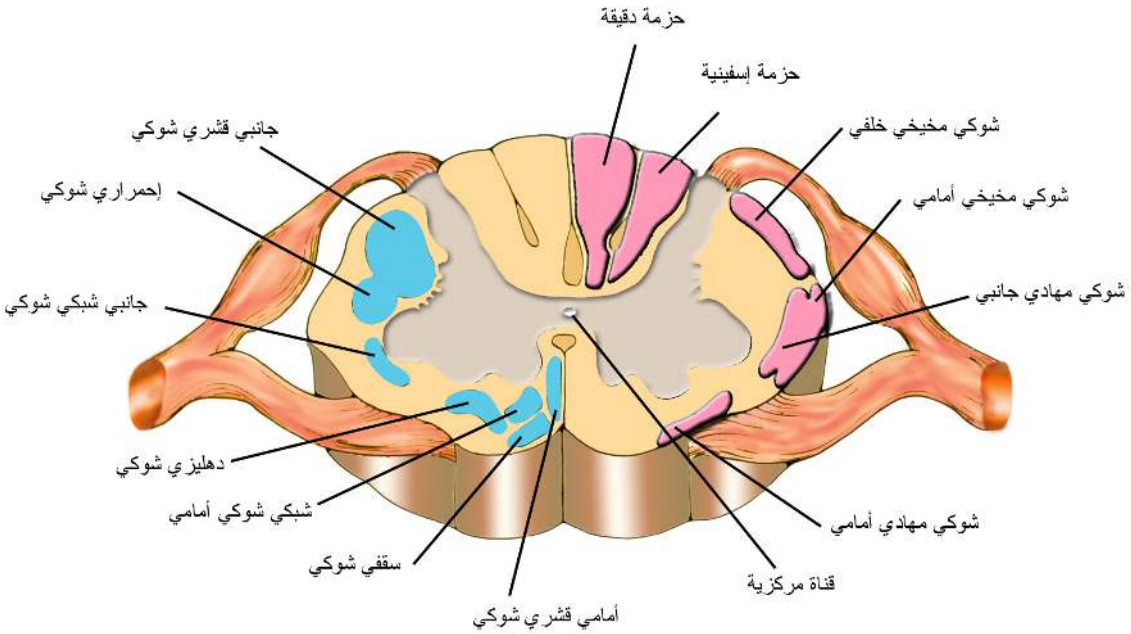
تُنقل أوامر الدماغ المتعلقة بالحركة والوضع بواسطة مسالك هابطة إلى العصبونات الحركية وإلى العصبونات البينية وهذه المسالك على نوعين:

أ- مسالك قشرية شوكية Corticospinal أو مسالك هرميـــة Pyramidal : وهي تنشأ من قشرة الدماغ. لعصبونات هذه المسالك تأثير كبير على العصبونات الحركية التي تسيطر على العضلات المختصة بالحركات الدقيقة مثل حركات الأصابع والأيدي ونذكر من هذه المسالك المسلك القشري الشوكي الجانبي lateral والقشري الشوكي الأمامي anterior (أنظر شكل 9 - 26 وجدول 9 - 1).

ب- مسالك غير قشرية شوكية Non corticospinal وتدعى أيضا خارج هرمية Extrapyramidal: وهي تنشأ من جذع الدماغ لا من القشرة ولها تأثير كبير على العصبونات الحركية التي تسيطر على مجموعات العضلات الكبيرة المستخدمة في الحفاظ على وضع الجسم وفي الانتقال وفي حركات الرأس والجسم عند الالتفات لمنبه ما، ومن أمثلتها المسالك السقفي الشوكي tectospind والدهليزي الشوكي vestibulospinal (جدول 9 - 1).

تجدر ملاحظة الأمور الآتية عند دراسة وظائف المسالك الهابطة:

1. أن أسماء جميع هذه المسالك مؤلفة من مقطعين الأول منهما يشير إلى اسم الجزء من الدماغ الذي ينشأ منه المسلك العصبي والثاني (وهو دائما الشوكي spinal) ويشير إلى اسم الجزء الذي ينتهي فيه المسلك العصبي وهو مستويات مختلفة من الحبل الشوكي.
2. لا يرغب بعض الباحثين في التمييز بين الألياف الهرمية (القشرية الشوكية) وغير الهرمية إذ أن هناك تداخلاً في وظائفهما، فبعض الألياف في المسالك الهرمية مثلاً تنتهي بعصبونات بينية مسؤولة عن المحافظة على الوضع، كما أن بعض الألياف في المسالك غير الهرمية تنتهي بعصبونات ألفا حركية مسؤولة عن تنظيم بعض الحركات الدقيقة. تكمن أهمية هذا التداخل في أن الضرر الذي يلحق بالألياف في المسالك الهرمية مثلاً يمكن أن يعوض عنه، ولو جزئياً، بواسطة الألياف في المسالك غير الهرمية.
3. أن الألياف الهابطة بنوعيها قد تصنع تشابكات في الحبل الشوكي عند نهاياتها مع عصبونات حركية من نوع γ ،α ولكن معظمها ينتهي بعصبونات بينية تؤثر على العصبونات الحركية من نوع α بشكل أما مباشر أو غير مباشر، وهذه العصبونات البينية هي المستخدمة في المنعكسات. بهذه الطريقة يضمن الدماغ تكامل الإشارات الهابطة في هذه الألياف مع المعلومات المحلية القادمة من أعضاء الحس في الحبل



الشكل 9-26: مقطع عرضي في النخاع الشوكي مبينا المسالك الهابطة والصاعدة.

الشوكي، وذلك قبل أن تستجيب العصبونات الحركية، ولهذا فإن هذه الألياف تعتبر طريقا لتحكم الدماغ بكثير من المنعكسات.

4. أن الألياف الهابطة، وهي ألياف ناقلة لأوامر الحركة في الأصل، تؤثر على الأنظمة الحسية وذلك من خلال صنع تشابكات مع الأزرار الطرفية للعصبونات الحسية الواردة إلى الحبل الشوكي أو مع العصبونات البينية في المسالك الصاعدة (الحسية). تكمن أهمية ذلك في أن هذا التأثير قد يقلل أو يزيد من أهمية بعض المعلومات الحسية الواردة مما يعدل الاستجابة سواء أكانت محلية (في الحبل الشوكي) أم مسيطراً عليها في الدماغ. ويتضح من هذه التشابكات كذلك أنه لا يوجد فصل كامل بين الأنظمة الحسية والأنظمة الحركية.

المسالك الصاعدة Ascending tracts

تنقل الألياف في هذه المسالك المعلومات الحسية نحو القشرة المخية. ترد المعلومات الحسية إلى الجهاز المركزي عادة بواسطة عصبونات حسية تدعى عصبونات من المرتبة الأولى first order neurons حيث تتشابك أزرارها الطرفية مع واحدة أو أكثر من عصبونات بينية في الحبل الشوكي والدماغ يطلق عليها عصبونات من المرتبة الثانية second order وتتشابك هذه الأخيرة مع عصبونات من المرتبة الثالثة وهكذا حتى تصل المعلومات الحسية إلى القشرة الدماغية .

يميز الباحثون بين نوعين من المسالك الصاعدة:

أ) المسالك الصاعدة النوعية

Specific ascending pathway : تنقل هذه الألياف المعلومات الحسية القادمة من نوع محدد specific من العصبونات الحسية أو الناتجة عن نوع معين من المنبهات (مثلاً العصبونات المتخصصة بنقل المعلومات الخاصة بالحرارة أو المنبهات الحرارية). وتنقل المعلومات من هذه جميعاً، باستثناء المعلومات المتعلقة بالشم، خلال جذع الدماغ إلى المهاد ثم إلى مناطق معينة من القشرة المخية. فمثلا تنقل المعلومات من المستقبلات الجسمية somatic receptors المتواجدة في الجلد والعضلات الهيكلية والأوتار والمفاصل إلى القشرة الحسية الجسمية somatosensory cortex في المخ، وتنقل المعلومات الحسية من العيون إلى القشرة البصرية visual cortex ومن الأذنين إلى القشرة السمعية auditory cortex ومن براعم التذوق إلى جزء من القشرة قريب من القشرة الحسية الجسمية (شكل 9 - 27) أما المعلومات الحسية الخاصة بالشم فلا تصل إلى القشرة المخية و إنما تصل إلى الجهاز الطرفي limbic system.

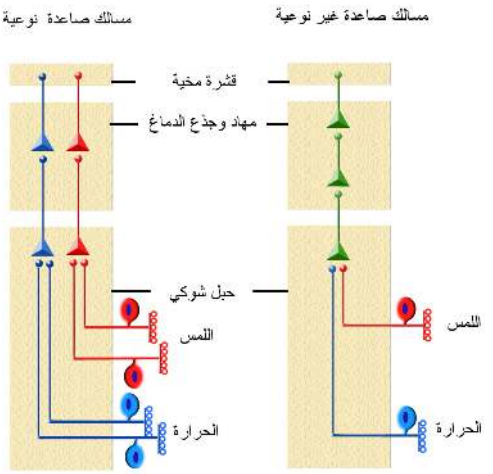
ب) المسالك الصاعدة غير النوعية Nonspecific ascending tracts:

وهي تنقل المعلومات الحسية القادمة من أكثر من نوع واحد من العصبونات الحسية أو الناتجة عن أكثر من نوع من المنبهات (شكل 9 - 27). فالمعلومات القادمة من مستقبلات اللمس والحرارة مثلا يمكن أن تلتقي عند عصبون واحد في هذه المجاري، وبذا فإنها تخبر الجهاز المركزي عن حدوث شيء ما ولكنها لا تحدد طبيعة ذلك الشيء أو مكان تأثيره. تدعى العصبونات التي تستجيب لأكثر من منبه بالصورة السابقة العصبونات متعددة الأنماط polymodal neurons. تنقل المعلومات الحسية القادمة بالمسالك غير النوعية (وأفرع من المجاري النوعية) إلى التكوين الشبكي في جذع الدماغ وإلى المهاد والقشرة المخية وهما مهمان للتيقظ والاستعداد وإن كانا ليسا بالغي النوعية والتمييز.

مما يجدر ذكره هنا أن بعض المعلومات الحسية الواردة يجري لها تحليل أعمق في مناطق خارج القشرة المخية الحسية الأساسية وبالتحديد في المساحات الارتباطية القشرية association areas حيث تقوم هذه الأخيرة بوظيفة تكاملية ذات أثر كبير في أنماط السلوك. ويبين شكل 9 - 26 وجدول 9 - 1 بعضاً من هذه المسالك الصاعدة.

وظائف الحبل الشوكي

تبين المناقشة السابقة أن الوظيفة الرئيسية للحبل الشوكي هو أنه ينقل، عبر المجاري العصبية الصاعدة والهابطة، السيالات العصبية الحسية من الجسم نحو الدماغ كما ينقل السيالات الحركية من الدماغ إلى الجسم. أما الوظيفة الثانية للحبل فهي أنه يشكل موضعاً للكثير من المنعكسات.



الشكل 9-27: مخطط يبين المسالك الصاعدة النوعية وغير النوعية.

جدول 9 - 1 : أسماء المسالك العصبية ووظائفها

أ - الصاعدة

اسم المسلك	مكان انتهائه	الوظيفة
شوكي مهادي أمامي	المهاد ثم القشرة المخية	نقل احساسات اللمس والضغط من جانب من الجسم إلى الجانب المعاكس في المهاد فالقشرة
شوكي مهادي جانبي	المهاد ثم القشرة المخية	نقل احساسات الألم والحرارة إلى الجانب المضاد من المهاد فالقشرة
الحزمة الدقيقة والحزمة الإسفينية (مسلك العمود الخلفي)	النواة الدقيقة والنواة الإسفينية في النخاع ثم القشرة المخية .	نقل معلومات خاصة باللمس، والتمييز بين نقطتين ومعرفة وضع الجسم واتجاه الحركة وتمييز الأشكال والأحجام والقوام وتمييز الوزن والاهتزازات ، نحو القشرة المخية.
شوكي مخيخي خلفي	المخيخ	نقل الاحساسات الخاصة بالعضلات والمفاصل من جانب الجسم إلى نفس الجانب من المخيخ.
شوكي مخيخي أمامي	المخيخ	نقل الاحساسات الخاصة بالعضلات والمفاصل من جانبي الجسم إلى المخيخ.

ب - الهابطة

اسم المسلك	مكان انتهائه	الوظيفة
جانبي قشري شوكي	القشرة المخية حيث يعبر في النخاع المستطيل إلى الجانب المقابل من الحبل الشوكي	نقل أوامر بتنسيق الحركات الدقيقة من جانب من القشرة إلى الجانب المعاكس في الجسم
أمامي قشري شوكي	القشرة حيث يعبر في الحبل الشوكي إلى الجانب المقابل من الحبل الشوكي	نقل أوامر بتنسيق حركات الهيكل المحوري من الجانب من القشرة إلى الجانب المعاكس من الجسم.
احمراري شوكي	الدماغ الأوسط في جانب ثم يعبر إلى الجانب المقابل من الحبل الشوكي	نقل أوامر خاصة لتنسيق الحركات الدقيقة من جانب من الدماغ الأوسط إلى عضلات الجانب المعاكس في الجسم .
سقفي شوكي	الدماغ الأوسط في جانب ثم يعبر إلى الجانب المقابل من الحبل الشوكي	نقل أوامر خاصة بتحريك الرأس استجابة لمنبهات سمعية وبصرية وجلدية من الدماغ الأوسط إلى عضلات الجانب المعاكس من الجسم.
دهليزي شوكي	النخاع المستطيل ثم إلى نفس الجانب من الحبل الشوكي	نقل أوامر خاصة بتنظيم حركات الرأس للحفاظ على الوضع والتوازن من النخاع المستطيل والى عضلات نفس الجانب من الجسم
جانبي شبكي شوكي	النخاع المستطيل ثم إلى نفس الجانب من الحبل الشوكي	نقل أوامر خاصة بتحريك الهيكل المحوري وعضلات الطرف القريبة لتثبيط الانبساط من النخاع المستطيل والى عضلات نفس الجانب (غالبا) من الجسم.
أمامي شبكي شوكي	القنطرة في جانب من الدماغ ثم إلى نفس الجانب من الحبل الشوكي.	نقل أوامر خاصة بتحريك الهيكل المحوري وعضلات الأطراف القريبة لإحداث الانبساط من القنطرة إلى عضلات نفس الجانب من الجسم.

الفصل العاشر



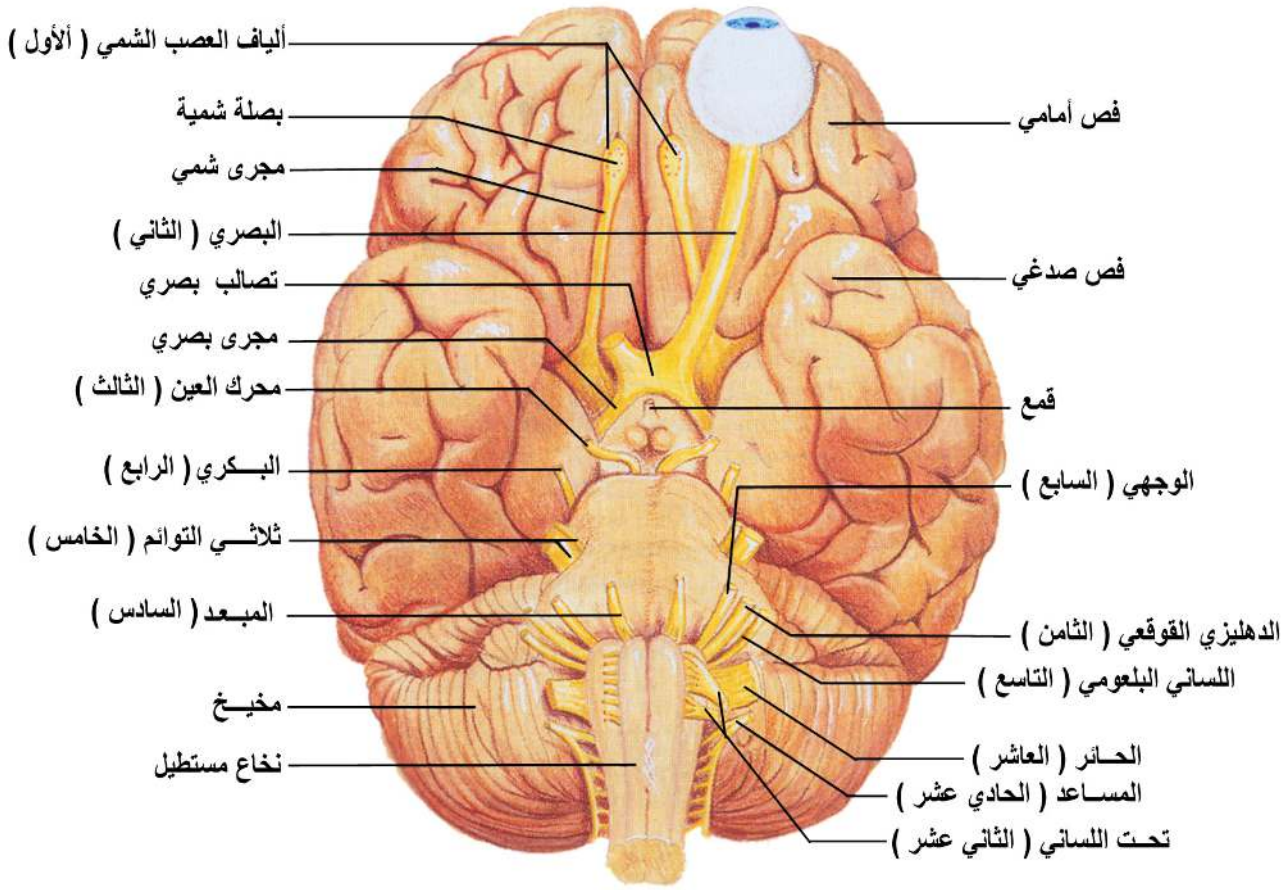
10

الجهاز العصبي الطرفي Peripheral Nervous System

الأعصاب القحفية: أسماؤها وأنواعها ووظائفها وأماكن صدورها..... 136
التصنيف الوظيفي..... 138
القسم الصادر 138
الجهاز العصبي الجسمي..... 138
الجهاز العصبي الذاتي..... 138
التنظيم التشريحي للجهاز الذاتي..... 140
الجملة الودية 141
الجملة نظير الودية 141
النواقل العصبية 141
فسيولوجيا الجهاز الذاتي 142
مستقبلات أستيل كولين ونورإبينفرين وإبينفرين 142
تأثير نشاط الجملة الودية والجملة نظير الودية على الأعضاء الحشوية 143
علم عقاقير الجهاز العصبي الذاتي 146
بعض العقاقير المؤثرة في الجملة الودية ومكان تأثيرها ونوعه 146
بعض العقاقير التي تؤثر على الجملة نظير الودية 147

الجهاز العصبي الطرفي Peripheral Nervous System

يتكون الجهاز العصبي الطرفي من مجموعة من الأعصاب التي تنقل الإشارات بين الجهاز العصبي المركزي وأجزاء الجسم الأخرى. وقد أشرنا إلى تركيب العصب في الفصل السابع (شكل 7 - 5). يبلغ عدد أعصاب الجهاز العصبي الطرفي في الإنسان 43 زوجاً: منها إثنا عشر زوجاً (شكل 10 - 1) من الأعصاب القحفية تتصل بمناطق الدماغ المختلفة وإحدى وثلاثون من الأعصاب الشوكية تتصل بمناطق الحبل الشوكي، ويبين الجدول 10 - 1 أسماء الأعصاب القحفية ومناطق صدورها من الحبل الشوكي والأجزاء التي تغذيها.



الشكل 10 - 1: منظر سفلي للدماغ مبينا الأعصاب القحفية .

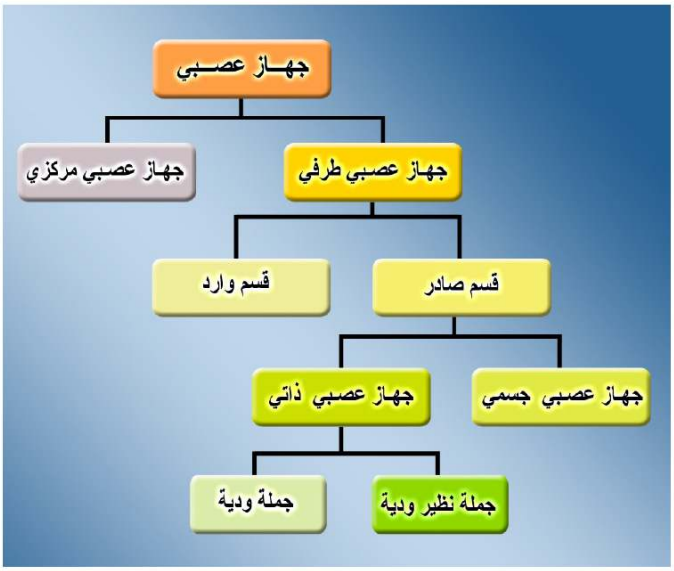
جدول 10 - 1 الأعصاب القحفية: أسماؤها وأنواعها ووظائفها وأماكن صدورها

رقم العصب	اسمه	نوعه	وظيفته	منشأه ونهايته
I	الشمي olfactory	حسي	نقل احساسات الشم، ويؤدي تعطيله إلى فقدان الشم anosmia	من المخاطية الشمية ماراً بالبصلة الشمية والمسلك الشمي إلى المناطق الشمية الأساسية للقشرة المتمثلة بفرس البحر والجهاز الحَلَقي.
II	البصري optic	حسي	نقل الإحساسات البصرية: ويؤدي تعطيله إلى فقدان البصر anopsia	من الشبكية ماراًبالتصالب البصري والمجرى البصري والمهاد إلى القشرة البصرية.
III	محرك العين oculomotor	حركي (رئيسي) حسي	تحريك الجفون وكرة العين، التكيف للرؤية القريبة وانقباض البؤبؤ الإحساس بتوتر عضلات العين	من الدماغ الأوسط إلى عضلات الجفن الرافعة وأربع عضلات من عضلات العين، والجسم الهدبي وعاصرة القز حيه. من مستقبلات حسية بعضلات العين إلى الدماغ الأوسط.
IV	البَكَري trochlear	حركي (رئيسي) حسي	تحريك كرة العين الإحساس بتوتر العضلة العلوية المائلة للعين	من الدماغ الأوسط إلى عضلة العين العلوية المائلة. من مستقبلات حسية بعضلة العين العلوية المائلة إلى الدماغ الأوسط.
V	ثلاثي التوائم trigeminal	حركي حسي	المضغ الإحساس باللمس والألم والحرارة، وتوتر العضلات في التراكيب التي ينشأ منها	من القنطرة إلى عضلات المضغ. الفرع الأول: بصري: من مستقبلات حسية في الجفن العلوي وكرة العين وغدد الدمع وتجويف الأنف وجوانبه والجبهة والجزء الأمامي من فروة الرأس إلى القنطرة . الفرع الثاني: فكي علوي : من مستقبلات حسية لمخاطية الأنف، والحلق والبلعوم والأسنان العليا والشفه العليا والجفن الأسفل إلى القنطرة . الفرع الثالث: فكي سفلي : من مستقبلات حسية باللسان والأسنان السفلى وجلد الفك العلوي (الخد وجانب الرأس أمام الأذن) وعضلات المضغ جميعها، إلى القنطرة .
VI	المُبعد abducens	حركي (رئيسي) حسي	تحريك كرة العين الإحساس بتوتر العضلات	من القنطرة نحو عضلتي العين: المستقيمة الجانبية والخارجية. من مستقبلات حسية في عضلة العين المستقيمة الجانبية إلى القنطرة.
VII	الوجهي facial	حركي حسي	إعطاء تعابير الوجه وإفراز اللعاب والدموع التذوق والإحساس بتوتر العضلات	من القنطرة إلى عضلات الوجه والرقبة وفروة الرأس وإلى الغدد الدمعية واللعابية والأنفية والحلقية. من براعم التذوق إلى النواة الرُكَبية في القنطرة فالمهاد فالقشرة وكذلك من مستقبلات الإحساس في عضلات الوجه وفروة الرأس.

VIII	الدهليزي القوقعي vestibulocochlear	حسي	الإحساس بالسمع والتوازن	من عضو كورتي والقنوات نصف الدائرية والقربة والكيس إلى النخاع المستطيل والمهاد.
IX	اللساني البلعومي glosopharyngeal	حركي حسي	إفراز اللعاب التذوق وتنظيم ضغط الدم والإحساس بتوتر العضلات	من النخاع المستطيل إلى عضلات البلعوم والغدة النكفية. من براعم التذوق ومن الجيب السباتي ومستقبلات حسية في عضلات البلع وانتهاء بالمهاد.
X	الحائر vagus	حركي حسي	حركة عضلات الأحشاء نقل الاحساسات من الأحشاء والاحساسات بتوتر العضلات	من النخاع إلى عضلات الممرات التنفسية ، الرئتين ، والمريء والقلب والمعدة والأمعاء الدقيقة والغليظة وكيس الصفراء وغدد القناة الهضمية. من مستقبلات حسية في الأعضاء السابقة إلى النخاع وإلى القنطرة.
XI	المساعد accessory	حركي (رئيسي) حسي	المضغ وتحريك الرأس الإحساس بتوتر العضلات	من النخاع إلى العضلات في البلعوم والحنجرة وسقف الحلق. كذلك من الحبل الشوكي إلى عضلات الرقبة. من مستقبلات حسية في العضلات السابقة إلى النخاع .
XII	تحت اللساني hypoglossal	حركي حسي	تحريك اللسان أثناء الكلام والبلع الإحساس بتوتر العضلات	من النخاع إلى عضلات اللسان. من المستقبلات الحسية في عضلات اللسان إلى النخاع.

التصنيف الوظيفي Functional Classification

يمكن تصنيف الجهاز الطرفي (شكل 10 - 2) حسب اتجاه نقل السيالات العصبية في أعصابه إلى قسم وارد afferent division يضم عصبونات تنقل المعلومات من أعضاء الحس والمستقبلات المنتشرة في مناطق الجسم المختلفة إلى الجهاز العصبي المركزي، وتدعى هذه العصبونات العصبونات الحسية الأساسية primary afferent neurons أو العصبونات من الرتبة الأولى first-order neurons حيث إنها الأولى التي تدخل أليافها (محاورها) الجهاز العصبي المركزي عبر القرن الظهري للمادة الرمادية. أما القسم الثاني فيدعى القسم الصادر efferent division ويضم عصبونات تنقل السيالات العصبية من الجهاز المركزي إلى العضلات أو الغدد (المتأثرات effectors) وهذا القسم يقسم بدوره إلى جزئين هما الجهاز العصبي الجسمي somatic n.s، وتغذي عصبوناته العضلات الهيكلية فقط ، والجهاز العصبي الذاتي autonomic n.s. وتغذي عصبوناته العضلات الملساء والقلبية والغدد والعصبونات المتواجدة في القناة الهضمية والتي تعود للجهاز العصبي المعوي enteric n.s.



الشكل 10-2: مخطط يبين أقسام الجهاز العصبي مع تركيز على الجهاز العصبي الطرفي.

يمكن هنا ملاحظة أمرين : 1) إن التسميات السابقة مربكة بعض الشيء حيث يبدو أن هناك عدة أجهزة عصبية ولكن يجب أن نتذكر أن الأجهزة العصبية الثلاثة الأخيرة كلها تعود للقسم الصادر من الجهاز العصبي الطرفي وتقع ضمن مكوناته، 2) أنه لا يوجد فصل حقيقي بين قسمي الجهاز العصبي الطرفي الوارد والصادر، حيث أن قليلاً من الأعصاب القحفية ما هو وارد فقط (العصب الشمي والبصري والدهليزي القوقعي) ولا يعد أي منها صادراً فقط (يعد بعض الباحثين العصب الثالث والرابع والحادي عشر والثاني عشر أعصاباً صادرة بشكل رئيسي لكنها في الواقع تحتوي بعض الأعصاب الواردة)، كما أن الأعصاب الشوكية جميعها أعصاب مختلطة mixed (أي تحوي أليافاً صادرة وأخرى واردة).

الجهاز العصبي الجسمي Somatic Nervous System

يتمثل هذا الجهاز بجميع العصبونات الحركية motorneurons التي تقع أجسامها داخل الجهاز المركزي (جذع الدماغ والحبل الشوكي) وتمتد محاورها إلى العضلات الهيكلية. هذه العصبونات جميعها ذات محاور ميلينية وقطرها كبير نسبياً وسرعة النقل فيها عالية، كما أنها تمتد من مراكز تواجدها نحو الأعضاء المتأثرة (العضلات) دون أن تصنع تشابكات عصبية، والناقل العصبي المفرز من نهاياتها هو أستيل كولين الذي يسبب افرازه انقباض العضلات الهيكلية دائماً. أما ما يحدث من تثبيط (انبساط) لبعض العضلات فيتم عادة بفعل العصبونات البينية المفرزة لناقل مثبط يسبب منع تحفيز العصبونات الحركية الواصلة لهذه العضلات فتبقى بحالة ارتخاء (أنظر مثلا دوائر التثبيط المتبادل، الفصل الثامن). يجدر بالذكر أن مستقبلات أستيل كولين الموجودة على العضلات الهيكلية هي من النوع النيكوتيني nicotinic التي يمكن تضادها بواسطة عقار كيوراري curare.

الجهاز العصبي الذاتي Autonomic Nervous System

يشبه الجهاز الذاتي (شكل 10 - 3) الجهاز الجسمي في أنه منظم على أساس المنعكسات reflexes. فالسيالات العصبية القادمة من المستقبلات الموجودة في التراكيب الحشوية (العضلات الملساء، العضلات القلبية، الغدد، عصبونات الجهاز الهضمي) تنتقل بواسطة مسالك عصبية حسية حشوية afferent autonomic pathways إلى الجهاز المركزي حيث يجري تكامل لهذه المعلومات (السيالات) وتصدر الإجابة عليها عبر مسالك حشوية صادرة efferent autonomic pathways إلى الأعضاء المتأثرة الحشوية كبؤبؤ العين والجسم الهدبي وعضلة القلب والعضلات الملساء في الأوعية الدموية وجدار القناة الهضمية والغدد الإفرازية والقنوات والمجاري البولية.

يمكن تلخيص مكونات المنعكس الذاتي (أو الحشوي) بما يلي:

أ- المستقبلات receptors: وتشكل الطرف البعيد من العصبونات الحسية ومثالها مستقبلات الأسموزية ومستقبلات الضغط والمستقبلات الكيميائية ومستقبلات الشد (وربما مستقبلات الألم من الأحشاء وهي قليلة أصلا) وجميعها مستقبلات تستجيب للتغيرات في البيئة الداخلية (ولهذا فإن الجهاز الذاتي مسؤول عن حالة الاستتباب أو الثبات الداخلي homeostasis).

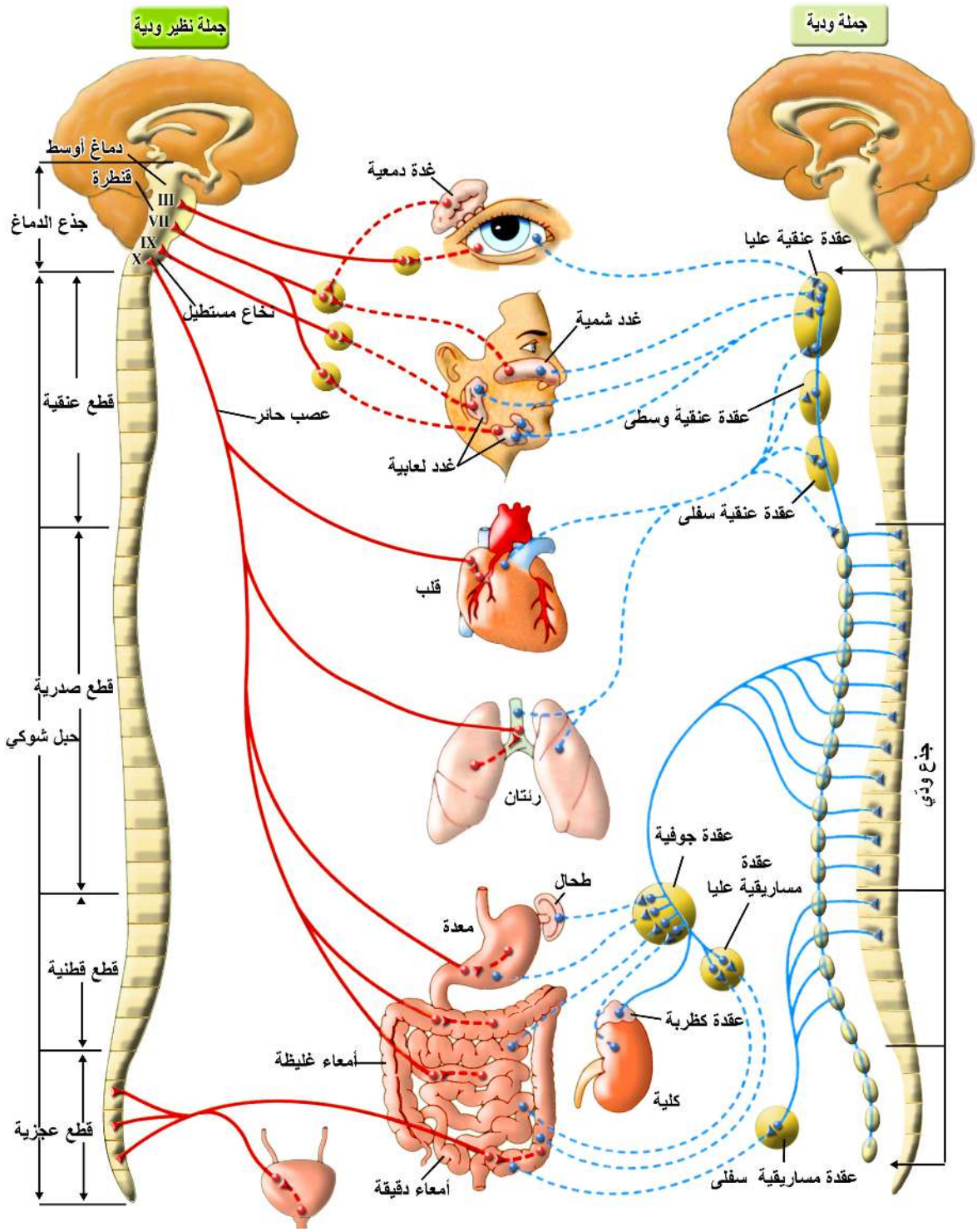
ب- عصبونات حشوية حسية afferent autonomic: وتشكل جزءاً من الجهاز العصبي الذاتي (بعكس الاعتقاد الشائع بأن عصبونات الجهاز الذاتي هي صادرة فقط)، وتوجد أجسام هذه العصبونات في العقد الظهرية للجذور الظهرية للأعصاب الشوكية الصدرية والقطنية وللتراكيب المناظرة في الأعصاب القحفية كالعصب ثلاثي التوائم (V) والوجهي (VII) واللساني البلعومي (IX) والحائر (X)، يتضح هنا ثانية عدم الدقة العلمية في فصل الجهاز العصبي الطرفي إلى قسم وارد (حسي) وآخر صادر (حركي).

جـ- عصبونات ارتباط association neurons توجد في الجهاز العصبي المركزي.

د- عصبونات حشوية صادرة قبل عقدية preganglionic efferent وتقوم بنقل السيالات الحركية الصادرة من الجهاز المركزي. توجد أجسام هذه العصبونات أما في الحبل الشوكي في

المنطقتين الصدرية والقطنية، وهذه عصبونات تشكل جملة ودية sympathetic division كما يطلق عليها الجزء الصدري القَطَني thoracolumbar، أو في جذع الدماغ والمنطقة العجزية، وهذه تشكل العصبونات الصادرة للجملة نظير الودية parasympathetic division كما يطلق عليها الجزء القحفي العجزي craniosacral. تفرز جميع العصبونات الحشوية الصادرة قبل العقدية الناقل العصبي أستيل كولين.

هـ- عصبونات حشوية صادرة بعد عقدية postganglionic efferent وتقوم بمواصلة نقل السيالات الحركية الصادرة نحو الأعضاء المتأثرة. هذه العصبونات تتشابك أجسامها مع الأزرار الطرفية للعصبونات قبل العقدية داخل عقد ذاتية autonomic ganglia، وتحوي زوائدها الشجرية وأجسامها على مستقبلات نيكوتينية في الغالب للناقل أستيل كولين بينما تفرز نهاياتها الطرفية الناقل نورإبينفرين (من عصبونات الجملة الودية) أو



الشكل 10-3: تخطيط يبين أماكن صدور عصبونات الجملتين الودية ونظير الودية والأعضاء التي تغذيها تلك العصبونات.

أستيل كولين (من عصبونات الجملة نظير الودية).

توجد ثلاثة أنواع من العقد الذاتية: نوعان يعودان للجملة الودية ويقعان على مقربة من الحبل الشوكي ولذا فإن محاور العصبونات قبل العقدية الواصلة لهذين النوعين تكون قصيرة، وهذان النوعان هما العقد الموازية للفقرات paravertebral ganglia والتي تشكل سلسلتين موازيتين للعمود الفقري والحبل الشوكي، والعقد قبل الفقرية prevertebral ganglia التي تقع أمام الحبل الشوكي (بطنيا) وتسمى بأسماء الأوعية الدموية البطنية الكبيرة التي تقع على مقربة منها مثل العقدة الجوفية celiac والمساريقية الأمامية والخلفية. أما النوع الثالث من العقد الذاتية فيعود للجملة نظير الودية ويدعى العقد النهائية terminal وهذه تقع عادة على مقربة من (أو داخل) الأعضاء الحشوية المتأثرة ولهذا فإن محاور العصبونات قبل العقدية نظير الودية تكون عادة بالغة الطول إذ أنها تصل تماماً (أو تكاد تصل) إلى الأعضاء المتأثرة (شكل 10 - 3).

و - الأعضاء الحشوية المتأثرة visceral effectors وتشمل العضلات الملساء والقلبية والغدد وعصبونات الجهاز الهضمي وهي المبينة بالجدول 10 - 2

التنظيم التشريحي للجهاز الذاتي
Anatomical Organization

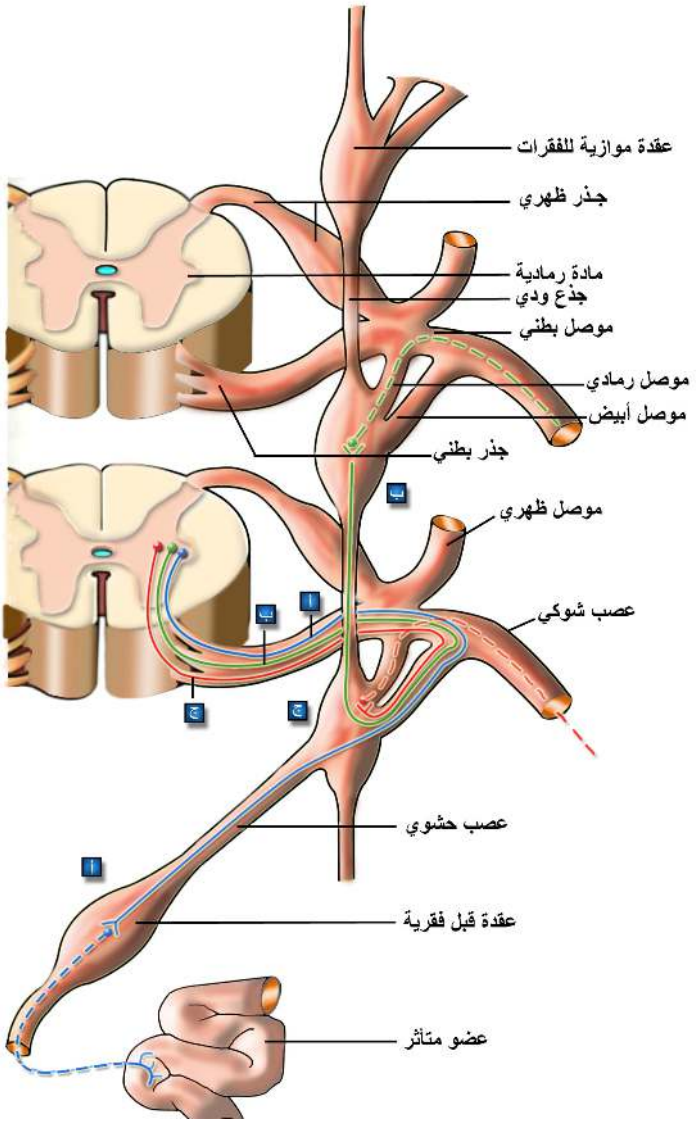
لقد أشرنا في الجزء السابق إلى أن الجزء الصادر من الجهاز الذاتي يتألف من نوعين من العصبونات قبل عقدي وبعد عقدي. توجد اختلافات بين هذين النوعين من حيث أماكن تواجد أجسامهما وأقطار محاورهما وكونها ميلينية أم غير ميلينية ومن حيث سرعة التوصيل فيهما (جدول 10 - 2). من ناحية تشريحية ينقسم الجهاز الذاتي إلى جملة ودية sympathetic وأخرى نظير ودية parasympathetic .

الجدول 10 - 2: مقارنة بين مكونات القسم الصادر من الجهاز العصبي الطرفي

المكون	الجسمي الصادر	الذاتي
المكونات الواردة	لا توجد	عصبونات حشوية حسية موجودة في العقد الظهرية للأعصاب الشوكية والقحفية .
المتأثرات	العضلات الهيكلية	العضلات القلبية، العضلات الملساء ، الغدد ، عصبونات الجهاز الهضمي .
السيطرة	إرادية	غير إرادية .
المسلك العصبي	محور واحد يمتد من العصبون المحرك في الجهاز المركزي وينتهي بالعضلة الهيكلية	عصبونين : الأول قبل عقدي يمتد من الجهاز المركزي إلى عقدة والثاني بعد عقدي يمتد من العقدة وحتى العضو المتأثر.
نوع التأثير	يحدث دائماً تهيجاً (انقباضاً)	يحدث تهيجاً أو تثبيطاً اعتماداً على ما اذا كان التأثير ناتجاً عن الجملة الودية أو نظير الودية وعلى نوع المتأثر والمستقبلات الموجودة فيه.
الناقل العصبي	أستيل كولين	أستيل كولين للعصبونات قبل العقدية جميعها وبعد العقدية في الجملة نظير الودية، ونورإبينفرين للعصبونات بعد العقدية في الجملة الودية.
نوع العصبونات	ميلينية من نوع Aa	قبل العقدية ميلينية غالبا من نوع B وبعد العقدية ميلينية غالبا من نوع C .
سرعة التوصيل	70 - 120م/ث	قبل العقدية 3-15م/ث . بعد العقدية 0.7 - 2.3م/ث .

الجملة الودية Sympathetic division

تتواجد أجسام العصبونات قبل العقدية العائدة لهذه الجملة في المادة الرمادية للحبل الشوكي (شكل 10 - 4) وتخرج محاورها مع الجذر البطني للأعصاب الشوكية الصدري الثالث وحتى القطني الرابع. تدخل بعد ذلك هذه المحاور، إلى عقد السلسلة الموازية للفقرات paravertebral chain عن طريق الفرع الموصل الأبيض white rami communicants ، حيث تتشابك الواحدة منها مع 8 - 9 عصبونات بعد عقدية موجودة في هذه السلسلة. تمر محاور العصبونات بعد العقدية بعد ذلك نحو الأحشاء على هيئة أعصاب ودية sympathetic nerves. يوجد بعض الاستثناءآت لهذا التنظيم، فبعض العصبونات بعد العقدية تدخل عن طريق الفرع الموصل الرمادي gray rami communicants إلى الأعصاب الشوكية ثانيةً وتسير معها وتغذي التراكيب التي تغذيها هذه الأعصاب. كما أن العصبونات بعد العقدية الواصلة إلى الرأس تتواجد في العقد العنقية العليا والوسطى superior and middle cervical وفي العقدة النجمية stellate وهذه العقد تشكل امتداداً أمامياً للسلسلة الموازية للفقرات. كذلك فإن بعض العصبونات قبل العقدية تمر خلال عقد السلسلة الموازية للفقرات لتصنع تشابكاتها مع عصبونات بعد عقدية موجودة في عقد تدعى العقد الفرعية أو قبل الفقرية collateral or prevertebral كالعقدة الجوفية celiac والمساريقية الأمامية والخلفية. أما الاستثناء الأخير فيتمثل في أن العصبونات بعد العقدية الواصلة للرحم والقنوات التناسلية الذكرية تكون ذات محاور قصيرة أي أنها تخرج من عقد واقعة في، أو قريبة من، الأعضاء المتأثرة بينما تكون هذه العصبونات في العادة ذات محاور طويلة لأنها تخرج من عقد بعيدة عن الأعضاء المتأثرة وتكون محاور العصبونات قبل العقدية هي القصيرة (شكل 4.10).



الشكل 10 - 4: عصبونات الجملة الودية: أماكن خروجها من الحبل الشوكي ومرورها في العقد والأفرع الموصلة نحو الأعضاء التي تنتهي بها.

الجملة نظير الودية Parasympathetic division

تتواجد أجسام العصبونات قبل العقدية العائدة لهذه الجملة أما في جذع الدماغ، وتحديداً في أنوية الأعصاب القحفية الثالث والسابع والتاسع والعاشر، أو في الجزء العجزي من الحبل الشوكي، إذ تخرج مع الأعصاب الشوكية العجزية الثاني والثالث والرابع. تغذي المجموعة الأولى التراكيب الحشوية في الرأس والصدر والبطن العلوي، بينما تغذي المجموعة الثانية التراكيب الحشوية في منطقة الحوض. تمتاز العصبونات قبل العقدية للجملة نظير الودية بأن محاورها طويلة إذ تمتد عادة لتصل قرب أو داخل الأعضاء المتأثرة حيث تتشابك مع العصبونات بعد العقدية في عقد نهائية terminal ganglia (شكل 10 - 3).

النواقل العصبية في الجهاز الذاتي

إن الناقل العصبي الرئيسي الذي تحرره العصبونات قبل العقدية للجملتين الودية ونظير الودية هو أستيل كولين ولكن يصاحب إفراز هذا الناقل أحيانا نواقل مرافقة مثل الهرمون المفرز لمكون الجسم الأصفر LHRH والببتيد المعوي المحرك للأوعية الدموية VIP التي تفرزها بعض هذه العصبونات. ويستقبل أستيل كولين في الغالب بواسطة مستقبلات نيكوتينية nicotinic receptors توجد على العصبونات بعد التشابكية الواقعة أجسامها في العقد الذاتية وإن كانت بعض المستقبلات هي مسكارنية. كذلك فإن الناقل الرئيسي الذي تحرره العصبونات بعد العقدية للجملة نظير الودية هو أستيل كولين أما مستقبلات هذا الناقل المتواجدة في أغشية الأعضاء المتأثرة فهي مستقبلات مسكارينية muscarinic receptors (جدول 10 - 3).

أما الناقل الرئيسي الذي تحرره العصبونات بعد العقدية للجملة الودية فهو نورإبينفرين norepinephrine وهو يترافق أحياناً مع نواقل مرافقة مثل ATP والببتيد العصبي neuropeptide ودوبامين وربما إبينفرين. يستقبل هذا الناقل في أغشية الأعضاء المتأثرة بواسطة مستقبلات أدرنالية من النوعين α ، β (جدول 10 - 3) ويجدر بنا ملاحظة الاستثناءات الآتية المتعلقة بالجملة الودية:

1 - العصبونات بعد العقدية التي تغذي الغدد العرقية وهي وإن كانت تتبع الجملة الودية تشريحياً لكنها تفرز الناقل أستيل كولين من نهاياتها، لذا فإنها تدعى عصبونات ودية كولينية sympathetic cholinergic .

2- العصبونات بعد العقدية التي تنتهي بالأوعية الدموية للعضلات الهيكلية والتي تسبب اتساع الأوعية vasodilation عند تنبيهها بواسطة العصبونات قبل العقدية العائدة للجملة الودية تفرز أيضاً أستيل كولين ويدعى الاتساع اتساع أوعية ودي sympathetic vasodilation وإن كان الناقل المفرز أستيل كولين.

3- العصبونات بعد العقدية في نخاع الغدد الكظرية فقدت محاورها القصيرة وتحولت إلى خلايا إفرازية تعطي إبينفرين ونورإبينفرين (أدرنالين ونورأدرنالين) وقليل من دوبامين إلى تيار الدم مباشرة وذلك عند تنبيهها بواسطة العصبونات قبل العقدية الكولينية العائدة للجملة الودية.

فسيولوجيا الجهاز الذاتي

يمثل (الجدول 10 - 4) بعض تأثيرات الجملتين الودية ونظير الودية على الأعضاء المتأثرة والمستقبلات ذات العلاقة. يمكن ملاحظة ثلاثة مبادئ عامة فيما يتعلق بفسيولوجيا الجهاز الذاتي:

1. إن معظم التراكيب الحشوية (القلب والغدد والعضلات الملساء) تغذى بأعصاب تعود للجملة الودية والجملة نظير الودية، أي أن هناك تغذية عصبية مزدوجة dual innervation وأن تنبيه أعصاب جملة ما يؤدي إلى تأثير معاكس في الغالب (وليس دائماً) لتنبيه أعصاب الجملة الأخرى. تكمن الأهمية البيولوجية لهذه التغذية العصبية المزدوجة في زيادة السيطرة على نشاطات هذه الأعضاء. ويمكن فهم هذه المقولة بافتراض وصول أعصاب من إحدى الجملتين فقط إلى أحد الأعضاء واستنتاج مدى ضعف السيطرة على نشاطات ذلك العضو.
2. تسيطر أعصاب الجملة نظير الودية عموماً على نشاطات الأعضاء اليومية الطبيعية كتلك المتعلقة بهضم الطعام وامتصاصه ولذا يمكن أن يطلق عليها تعبير الجملة ذات النشاط البنائي anabolic في حين أن أعصاب الجملة الودية تزداد في حالة تعرض الجسم لحالات الكرب stress حيث يستعد الجسم لحالات الطوارئ أو لاستجابات الكر أو الفر fight or flight. وحيث أن هذا الاستعداد يحتاج

الجدول 3.10: مستقبلات أستيل كولين ونورإبينفرين وإبينفرين.

الناقل المنشط	مكان إفراز الناقل	نوع المستقبل	أماكن تواجد المستقبل
أستيل كولين	من العصبونات قبل العقدية للجملة الودية ومن العصبونات قبل العقدية للجملة شبه الودية	نيكوتيني	العصبونات بعد العقدية
	من بعض عصبونات الجهاز المركزي (الدماغ)	نيكوتيني	بعض عصبونات الجهاز المركزي
	من العصبونات الحركية في الحبل الشوكي	نيكوتيني	المفصل العصبي العضلي للعضلات الهيكلية
	من العصبونات بعد العقدية للجملة شبه الودية	مسكاريني	العضلات الملساء العضلات القلبية الغدد قليل من عصبونات العقد (العصبونات بعد العقدية)
	من بعض عصبونات الجهاز العصبي المركزي (الدماغ).	مسكاريني	بعض عصبونات الجهاز المركزي
نورإبينفرين وإبينفرين	من العصبونات بعد العقدية للجملة الودية	أدرنالي (β_2، β_1، α)	العضلات الملساء، العضلات القلبية، الغدد
	من عصبونات الجهاز العصبي المركزي	أدرنالي	بعض عصبونات الجهاز المركزي

دائما إلى الطاقة المناسبة لذا يمكن أن توصف نشاطات الجملة الودية بأنها هدميه catabolic .

3. تكون استجابات الجهاز الذاتي عموما غير واعية، أي لا إرادية، لأنها تحدث بشكل تلقائي spontaneous في الغالب ودون إرادة الفرد (ولذا فلا يصح تماماً القول بأن الجملة الودية مثلاً تجهز الجسم للاستعداد لحالات الطوارىء لأن ذلك يعطيها صفة الوعي). ومع ذلك فيمكن في بعض الحالات السيطرة على بعض نشاطات هذا الجهاز والتحكم بها إراديا كالسيطرة على ضغط الدم أو نبض القلب أو توتر العضلات وتخفيف أوجاع الرأس migraine headaches. يدعى مثل هذا التحكم التغذية الراجعة الحيوية biofeedback.

يمكن بواسطة تمارين اليوغا Yoga (تعني حرفيا اتحاد) تحقيق أربعة أمور هي انخفاض معدل نبض القلب وزيادة شدة أمواج ألفا الدماغية ونقص حاد في كمية حامض اللبنيك في الدم وزيادة المقاومة الكهربائية في الجلد. وتعتبر هذه الأمور الأربعة مؤشراً لدى الباحثين على حالة استرخاء تام للدماغ. يتم مثل هذا الاسترخاء بالاستلقاء في وضع مريح وإغماض العينين والتركيز على صوت أو فكرة معينة، ويدعى هذا التأمل meditation، وهو يمثل نمطاً من أنماط السيطرة الإرادية على استجابات الجهاز الذاتي غير الواعية (اللاإرادية) عادة.

جدول 10 – 4: تأثير نشاط الجملة الودية والجملة نظير الودية على الأعضاء الحشوية

العضو / المتأثر	التأثير نظير الودي (المستقبلات مسكارينية)	التأثير الودي: نوع المستقبل	التأثير الودي: الاستجابة
العين			
عضلات القزحية الشعاعية	–	α_1	انقباض: توسع البؤبؤ (mydriasis)
عضلات القزحية العاصرة	انقباض (تضيق البؤبؤ miosis)	–	–
العضلات الهدبية	انقباض: تكيف للرؤية القريبة (زيادة تحدب العدسة)	β_2	ارتخاء: تكيف للرؤية البعيدة (زيادة تفلطح العدسة)
الغدد الدمعية	الإفراز	α	الإفراز (إفراز أميليز)
القلب			
العقده S-A	إنقاص معدل النبض	β_1	زيادة معدل النبض
الأذينان	إنقاص الانقباض وزيادة سرعة التوصيل (أحياناً)	β_1	زيادة الانقباض وزيادة سرعة التوصيل
العقدة A-V	إنقاص سرعة التوصيل	β_1	زيادة سرعة التوصيل
البطينان	إنقاص الانقباض (قليلاً)	β_1	زيادة الانقباض، وسرعة التوصيل
الأوعية الدموية			
الشرينات التاجية	توسع	α_1،α_2	تضيق
		β_2	توسع
في العضلات الهيكلية	توسع	α	تضيق
		β_2	توسع
الشرينات المخية	–	α	تضيق (قليل)
الشرينات الرئوية	–	α	تضيق
		β_2	توسع
الشرينات الكلوية	–	α	تضيق

	متغير*	α_1	انقباض أثناء الحمل
		β_2	ارتخاء
أعضاء الجنس المذكرة	انتصاب القضيب	α_1	قذف
الجلد			
العضلات الناصبة للشعر	-	α_1	انقباض
الغدد العرقية	إفراز عام	α_1	إفراز موضعي خفيف (في راحة اليد مثلا)
الطحال (المحفظة)	-	α	انقباض
الغدد الأنفية البلعومية	إفراز		-
النسيج الدهني	-	α	زيادة تحطم الدهون
		β	زيادة تحطم الدهون

* تختلف الإستجابة باختلاف مراحل الدورة الشهرية ومستوى هرمونات الجنس وعوامل أخرى .

تشكل العقد العصبية ونهايات العصبونات بعد العقدية والأعضاء المتأثرة العائدة للجهاز الذاتي مكاناً مثالياً لتحوير عمل الجهاز العصبي وذلك لوجود التشابكات العصبية. وقد أشرنا في باب خصائص البث الكيميائي (الفصل الثامن) إلى مدى حساسية منطقة التشابك العصبي synapse للمؤثرات العقاقيرية. يطال تأثير العقاقير كل مرحلة من مراحل البث الكيميائي عبر التشابكات ابتداء من بناء الناقل ومروراً بنقله وخزنه في حويصلات وإفراز الحويصلات للناقل وارتباط الناقل بمستقبلاته انتهاء بإعادة تناوله reuptake والأنزيمات التي تحطمه. ويمثل الجدولان 10 - 5، 10 - 6 بعض العقاقير المؤثرة في الجهاز الذاتي ومكان تأثيرها ونوعه.

جدول 10 - 5: بعض العقاقير المؤثرة في الجملة الودية ومكان تأثيرها ونوعه.

مكان التأثير	عقاقير تنشط عمل الجملة الودية	عقاقير تثبط عمل الجملة الودية
العقد الودية	نيكوتين(ينبه العصبونات بعد العقدية)	هيكساميثونيوم: يسد البث
	DFP: يثبط أنزيم محلل إستر أسيتيل كولين	ميكاميل أمين: يسد البث
	فايسوستغمين يثبط أنزيم محلل إستر أسيتيل كولين	بنتولينيوم: يسد البث
	نيوستغمين يثبط أنزيم محلل إستر أسيتيل كولين	تراكيز عالية من أسيتيل كولين والأدوية المضادة لمحلل إستر أسيتيل كولين :يسد البث
	بارائيون: يثبط أنزيم محلل إستر أسيتيل كولين	
نهايات العصبونات بعد التشابكية	تيرامين (يُحرر نورابينفرين)	ميتيروسين (يسد بناء نورابينفرين)
	إيفدرين (يُحرر نورابينفرين)	ريسيرين (يتدخل في خزن نورابينفرين)
	أمفيتامين (يُحرر نورابينفرين)	جوانيثيدين (يتدخل في خزن نورابينفرين)
		بريثيلوم (يمنع تحرر نورابينفرين)
		جوانيثيدين (يمنع تحرر نورابينفرين)
		ميثيل دوبا (يشكل ناقلا كاذبا)
مستقبلات α	ميثوكسامين (يُنبه مستقبلات α_1)	فينوكسيبنزامين (يسد مستقبلات α)
	فينيل إفرين (يُنبه مستقبلات α_1)	فينتول أمين (يسد مستقبلات α)
	كلونيدين (يُنبه مستقبلات α_2)	برازوسين (يسد مستقبلات α_1)
		يوهمبين (يسد مستقبلات α_2)
مستقبلات β	آيزوبروتيرينول (يُنبه مستقبلات β)	بروبرانولول (يسد مستقبلات β_1, β_2)
		أيتينولول (يسد مستقبلات β_1)
		بيوتوكسامين (يسد مستقبلات β_2)

الجدول10 – 6: بعض العقاقير التي تؤثر على الجملة نظير الودية.

آلية التأثير	العقار	الأثر
بناء الناقل	كولين	زيادة البناء
	هيميكولينيوم	منع إعادة تناول كولين/منع البناء
تحرر الناقل	سم أرملة العنكبوت السوداء	زيادة هائلة في تحرر الناقل
	سم بوتيولين	منع تحرر الناقل
المستقبلات	أسيتل كولين / نيكوتين/تتراميثيل أمونيوم	تنشيط المستقبلات الكولينية
	هيكساميثونيوم/ميكاميل أمين	سد مستقبلات نيكوتين في العقد
	أسيتل كولين/مسكارين/ كارباكول/ميثاكولين	تنشيط مستقبلات أسيتل كولين المسكارينية
	أتروبين/هيوسين	سد مستقبلات مسكارين
إيقاف الناقل عن العمل	هايموستغمين/نيوستغمين	يحطم أنزيم محلل استر أسيتل كولين

الفصل الحادي عشر



11

الأجهزة الحسية Sensory Systems

- تصنيف مستقبلات الحس 149
- المبادئ العامة لنقل المعلومات الحسية 149
- المنبهات والمستقبلات الحسية 149
- تصنيف المستقبلات الحسية بناء على نوع المنبه
- الذي تستجيب له بأعلى درجة من الحساسية ... 150
- العصبون الحسي 151
- التعبير عن شدة المنبه 151
- تحديد موقع المنبه 152
- تحديد نوع المنبه 153
- تحديد مدة بقاء المنبه 154
- المستقبلات الحسية البدنية (الجسمية 155
- المستقبلات اللمسية 155
- تحويل المنبهات الآلية اللمسية إلى جهد فعل 155
- المستقبلات الحرارية 156
- مستقبلات الألم 156
- المستقبلات الخاصة (الذاتية) 157
- قطع الحبل الشوكي ومناطق الجلد التي تغذي
- هذه القطع بالاحساسات 159
- طرق نقل الاحساسات 159
- القشرة الحسية البدنية (الجسمية) 159
- الاحساسات الذوقية 159
- المستقبلات الذوقية 159
- تحويل المنبهات الذوقية إلى سيال عصبي 160
- الممرات العصبية الذوقية 160
- فسيولوجيا التذوق والتكيف ودرجة الحساسية.. 160
- الاحساسات الشمية 161
- المستقبلات الشمية 161
- فسيولوجيا الشم 161
- عتبة الشم والتكيف والأهمية البيولوجية للشم .. 162

الفصل الحادي عشر
11 الأجهزة الحسية Sensory Systems

تقوم الأنظمة الحسية بتزويد الجهاز العصبي المركزي بمعلومات عن البيئة الخارجية والبيئة الداخلية للجسم. فمنذ الصباح الباكر يصل إلى الجهاز العصبي وابل من المعلومات عما يحيط بالجسم وعما بداخله. فهذه الساعة المنبهة مثلا تصدر صوتاً مزعجاً ينبه مستقبلات الصوت في الأذن التي تنقل هذه المعلومات إلى الدماغ فيدرك أن الوقت قد حان للاستيقاظ. وعندما تفتح عينيك تُنبَه مستقبلات الضوء فيهما فتنقل صورة ما يحيط بك من أشياء في غرفتك وصورة الشمس المشرقة أو السماء الملبدة بالغيوم فتدرك حالة الجو بصورة مبدئية. كما تُنقل إلى الجهاز المركزي معلومات عن حالة مفاصل الجسم وعضلاته ودرجة الراحة أو الإرهاق التي هي فيه فتقوم بشد بعضها استعداداً للنهوض. وتُنقل معلومات عن حالة الأحشاء تخبرك فيما إذا كنت بحاجة للذهاب إلى الحمام. وبعد قليل تَنقل مستقبلات للحرارة والبرودة معلومات عن درجة حرارة الماء الذي تستحم فيه، ثم تنقل مستقبلات الشم أو الذوق معلومات عن ماذا يجري في المطبخ وهكذا. بشكل عام، إذاً، فإن وسيلة معرفتنا بالبيئة المحيطة وبالبيئة الداخلية لأجسامنا يتم فقط بعد المرور بمستقبلات حسية توجد في أجهزة الحس. ولهذا فليس غريباً قول أرسطو طاليس منذ قرون عديدة «إن كل ما هو موجود في العقل يجب أن يمر بالحواس *nothing in the mind that does not pass through the senses*».

تصنيف مستقبلات الحس

تصنف مستقبلات الحس sensory receptors بطرق متعددة، فقد صنفت إلى مستقبلات خارجية exteroreceptors تنقل المعلومات عن البيئة الخارجية مثل مستقبلات الرؤية في العين والسمع في الأذن والشم في الأنف والذوق في تجاويف الفم واللسان والمستقبلات الحسية البدنية التي تشمل مستقبلات اللمس والضغط والحرارة والألم في الجلد، وإلى مستقبلات داخلية interoreceptors تنقل المعلومات عن البيئة الداخلية للجسم وتشمل المستقبلات الخاصة proprioceptors التي تنقل معلومات عن وضع الجسم وعن حركته وتوجد في العضلات والمفاصل، ومستقبلات الألم pain receptors، ومستقبلات الأسموزية osmoreceptors وتنقل معلومات عن درجة تركيز أو تخفيف الدم وتتحكم في عمل الكلية، والمستقبلات الكيميائية chemoreceptors الموجودة في الأجسام السباتية وأجسام الأبهر وفي النخاع المستطيل وتتحكم في التنفس، ومستقبلات ضغط الدم baroreceptors الموجودة في الجيب السباتي، ومستقبلات الشد stretch receptors الموجودة في جدران القناة الهضمية وجدران المثانة البولية وتتحكم في حركات القناة الهضمية وفي إخراج البراز والبول. يتضح هنا أن هذا التصنيف للمستقبلات هو شكلي فقط ويعتريه بعض التداخل.

كما صنفت المستقبلات الحسية إلى مستقبلات حسية عامة general sensory غير محددة بموقع معين في الجسم وهذه تشمل المستقبلات الحسية البدنية المنتشرة في الجلد والمستقبلات الحشوية المبعثرة داخل الجسم وتضم جميع المستقبلات الداخلية المشار لها أعلاه، وإلى مستقبلات حسية خاصة special sensory وهي ذات مواقع محددة معروفة كمستقبلات الرؤية والسمع والشم والذوق.

لعل أكثر أشكال تصنيف المستقبلات الحسية قبولاً هو الذي يصنفها بحسب نوع المنبه الذي تستجيب له بأعلى درجة من الحساسية. فهناك المستقبلات الكيميائية chemoreceptors البالغة الحساسية للمنبهات الكيميائية كمستقبلات الشم والتذوق وهناك المستقبلات الحرارية thermoreceptors البالغة الحساسية للمنبهات الحرارية، وهكذا (جدول 11-1).

المبادئ العامة لنقل المعلومات الحسية

تؤثر المنبهات المختلفة على المستقبلات الحسية فتستجيب لها بأحداث تغير في فرق جهد هذه المستقبلات يدعى فرق جهد المستقبل أو جهد المستقبل receptor potential الذي يتغير مقداره بشكل يتناسب مع شدة المنبه. يؤدي جهد المستقبل إلى إعطاء جهد فعل في العصبون الحسي (الوارد) الذي يشكل أحياناً جزءاً من المستقبل الحسي نفسه وأحياناً أخرى يكون متشابكاً مع المستقبل الحسي. ويتناسب تكرار جهد الفعل الذي يعطيه العصبون الحسي مع شده المنبه. تنقل جهود الفعل الناتجة عبر ممرات عصبية محددة تختلف باختلاف المستقبل الحسي وموقعه إلى الحبل الشوكي فجذع الدماغ فالمهاد فالقشرة المخية الحسية. سوف ندرس المحطات الرئيسية لنقل المعلومات الحسية بشيء من التفصيل في البنود الآتية:

المنبهات والمستقبلات الحسية
Stimuli and Sensory receptors

يمثل الجدول(11-1) ملخصاً لأنواع الخلايا الحسية المستقبلة الموجودة في جسم الإنسان ومعظم الفقريات. جدير بالذكر أن كل واحدة من هذه الخلايا تستجيب فقط لنوع واحد من المنبهات، ويدعى المنبه الذي يثير استجابة في مستقبل حسي معين المنبه المناسب adequate stimulus ويعرف هذا بأنه المنبه الذي يستجيب له المستقبل الحسي بأعلى درجة من الحساسية في الحالة الطبيعية. فالمستقبلات الضوئية (العصي والمخاريط) مثلا تستجيب لومضة من الضوء، وهي بالغة الحساسية له، إذ يمكن تنبيه المستقبل الضوئي بفوتون* واحد من الضوء. وبهذا الصدد فقد وجد أن كل مستقبل يمكن أن يستجيب لأشكال أخرى من المنبهات ولكن فقط إذا كانت شدة هذه المنبهات عالية جدا. فيمكن مثلا أن تنبه مستقبلات الضوء بمنبه آلي قوي الشدة كصفعة قوية أو بدفع قضيب زجاجي بقوه ليلامس العين وفي مثل هذه الحالات جميعا فإن تنبيه المستقبل الضوئي يؤدي دائما وأبدا إلى الإحساس sensation نفسه ويدعى هذا المفهوم نظرية طاقات العصب النوعية doctrine of specific nerve energies ويقصد بذلك أنه يوجد لكل نوع من الإحساس نوع خاص من المستقبلات تؤدي استثارته دائما إلى الإحساس نفسه بغض النظر عن نوع المنبه الذي أحدث الاستثارة ويكون الإحساس في الأمثلة السابقة الخاصة بالمستقبل الضوئي ومضة من نور.

* الفوتون هو وحدة للقياس الكمي للإشعاعات الكهرومغناطيسية، ويمثل أقل قدر منها يمكن أن يوجد.ويعرفه الفيزيائيون بأنه دقيقة محددة كتلتها صفر وليس لها شحنة كهربائية بينما يستخدمه علماء الأحياء كوحدة لقياس درجة إضاءة شبكية العين، فهو يساوي كمية الضوء التي تصل الشبكية خلال مليمتر مربع واحد من مساحة البؤبؤ صادرة عن سطح درجة إضاءته شمعة واحدة لكل متر مربع واحد.

جدول 11 - 1: تصنيف المستقبلات الحسية بناء على نوع المنبه الذي تستجيب له بأعلى درجة من الحساسية

نوع المستقبل	الخلايا المستقبلة	عضو الإحساس	النمط الحسي
مستقبل ضوئي	العصي والمخاريط	العين	الرؤية
مستقبل كيميائي	عصبونات شمية	الغشاء المخاطي الشمي في الأنف	الشم
	خلايا ذوقية	براعم التذوق في اللسان وتجويف الفم والبلعوم	التذوق
	نهايات عصبية حرة	الأجسام السباتية والأبهرية	مقدار ثاني أكسيد الكربون وأكسجين في الدم
مستقبل حراريص	نهايات عصبية شجرية حرة	الأنسجة المخاطية (الجلد والأغشية المخاطية) وفي الأنسجة الضامة (أربطة، أوتار، مفاصل)	الإحساس بالحرارة
مستقبل آلي	نهايات روفيني Ruffini endings	الأدمة في الجلد والمفاصل	الضغط العميق والشد
	نهايات كراوس Krause endings	الأغشية المخاطية قرب فتحات الجسم	الضغط الخفيف
	نهايات عصبية حرة	البشرة والأدمة في الجلد	الألم الناتج عن منبه حراري مؤلم
	الخلايا الشعرية	عضو كورتي في الأذن	السمع
	الخلايا الشعرية	القنوات شبه الدائرية في الأذن	التسارع الدوراني
	الخلايا الشعرية	القربة والكيس في الأذن	التسارع الأمامي الخلفي
	حويصلات ميسنر Meissner's corpuscles	الأدمة في الجلد	اللمس الخفيف (الضغط الخفيف)
	أقراص ميركل Merkle's discs	الأدمة في الجلد	اللمس
	حويصلات باسيني Pacinian corpuscles	الأدمة في الجلد	الضغط العميق
	نهايات عصبية حرة	البشرة والأدمة في الجلد	الألم الناتج عن منبه آلي مؤلم
	نهايات عصبية حرة (مستقبل الشد)	مغزل العضلة	الإحساس بزيادة طول العضلة
	نهايات عصبية حرة	عضو جولجي في الوتر	الإحساس بتغير درجة توتر العضلة
	نهايات عصبية حرة	المفاصل	الإحساس بوضع وحركة المفاصل
مستقبل كهربائي	خلايا مستقبلة طلائية	الخط الجانبي لبعض الأسماك	الإحساس بالتيارات الكهربائية من جسم الكائن نفسه أو الكائنات الأخرى

يؤدي المنبه المناسب إلى التأثير على جزيء مستقبل receptor molecule يكون جزءاً من الخلية المستقبلة. والجزيء المستقبل، وهو بروتيني الطبيعة غالباً، يقع في غشاء الخلية المستقبلة ويؤدي تأثير المنبه عليه إلى إحداث تغير في نفاذية غشاء الخلية المستقبلة لبعض الأيونات الأمر الذي يحدث تغيرا في جهد غشائها ويدعى هذا التغير جهد المستقبل receptor potential كما يدعى الجهد المولد generator potential. التغير في جهد المستقبل قد يكون باتجاه إزالة الاستقطاب كما في كثير من المستقبلات الحسية البدنية نتيجة لدخول أيونات صوديوم، وقد يكون باتجاه زيادة الاستقطاب كما في مستقبلات الضوء نتيجة لتوقف دخول أيونات صوديوم. وحيث أن المنبهات المختلفة تمثل أشكالا من الطاقة (حرارية، ضوئية، كيميائية، ميكانيكية، كهربائية)، وحيث أن المنبهات جميعها تؤدي إلى حث الخلية المستقبلة على إعطاء جهد المستقبل (وهو دائما نوع ثابت من أنواع الطاقة، كهروكيميائي) لذا فإن عملية تحويل طاقة المنبه إلى طاقة جهد الفعل تدعى التحويل transduction .

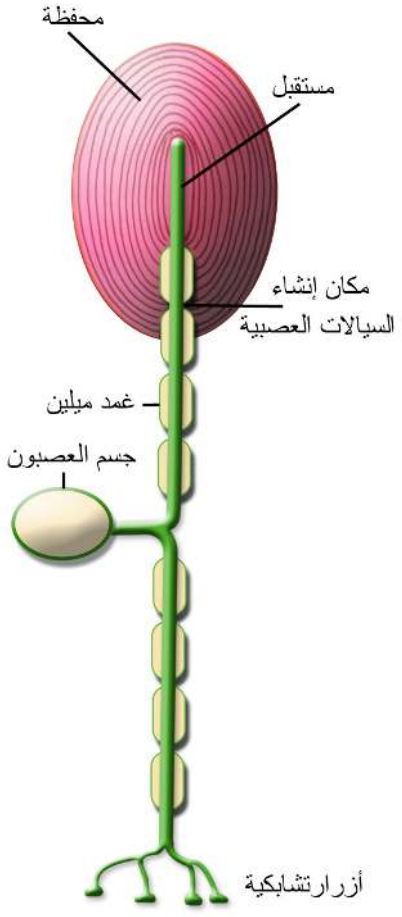
على الرغم من أن تحويل شكل من أشكال الطاقة إلى شكل آخر لا يتم عادة بكفاءة 100 %أي أن هناك تبدداً في الطاقة فإن من المدهش أن نجد أن عملية تحويل طاقة المنبه إلى طاقة جهد الفعل وما يعقب ذلك يكون مصحوباً بتضخيم طاقة المنبه amplification. لعل أفضل الأمثلة لذلك أن فوتوناً واحداً من الضوء يحوي حوالي 3×10^{-19} جولاً من الطاقة، وعند تأثيره على مستقبل ضوئي فإنه يؤدي إلى إحداث تيار في المستقبل مقداره حوالي 5×10^{-14} جولاً مما يمثل تضخيماً يتجاوز 100.000 مرة. ويفسر التضخيم في بعض أنواع المستقبلات بأنه نتيجة لوجود سلسلة من الأنزيمات enzyme cascade يؤدي كل منها إلى إنتاج 10 -1.000 جزيء فعال تساهم في إعطاء التأثير المضخم.

العصبون الحسي

تكوِّن النهايات الحرة البعيدة للعصبونات الحسية بعض أنواع المستقبلات الحسية كمستقبلات الضغط والألم والحرارة بينما تتشابك هذه النهايات مع بعض المستقبلات الحسية المستقلة الأخرى كمستقبلات الصوت. تتواجد أجسام العصبونات الحسية في عقد عصبية توجد على الجذر الظهري للأعصاب الشوكية أو القحفية وذلك خارج الجهاز العصبي المركزي. وقد رأينا أن هذه العصبونات تكون أحادية القطب إذ يخرج من جسم الخلية زائدة واحدة تنقسم إلى فرعين أحدهما (وهو تحوير للزوائد الشجرية) يتصل بالمستقبلات الحسية أو يشكلها والأخر يدخل إلى النخاع الشوكي والدماغ ويمثل محور العصبون المفرز للنواقل العصبية.

تكون محاور بعض العصبونات الحسية ذات غمد ميليني سميك كما تكون ذات أقطار كبيرة (13 - 22 ميكرومتراً) وهذه تنقل إحساسات اللمس والضغط والاهتزازات وتفرز الناقل العصبي جلوتاميت. كما تكون محاور البعض الآخر ذات غمد رقيق أو لاميلينية إطلاقاً وأقطارها صغيرة (1 - 5 ميكرومتراً) وهذه تنقل إحساسات الألم والحرارة وتفرز من نهاياتها الناقل العصبي المادة substance P .

تعتبر عقدة رانفييه الأولى في نهاية المحور البعيدة المشكلة للمستقبل الحسي المكان الذي تتولد فيه جهود الفعل. إذ أن تلك النقطة هي المكان ذو العتبة الأدنى في العصبون وبذا فهي تقابل هضبة المحور في غير نوع من العصبونات (شكل 11-1).



الشكل 11-1: عصبون حسي ذو غمد ميليني مبينا المستقبل الحسي ومكان إنشاء السيالات العصبية عند عقدة رانفييه الأولى.

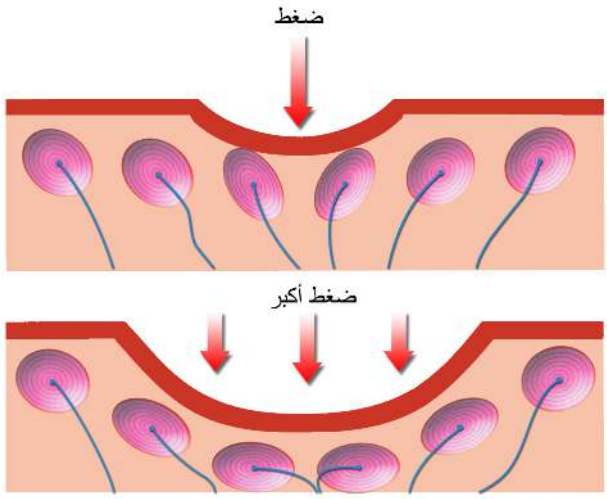
أما عندما يكون المستقبل الحسي خلية مستقلة عن العصبون الحسي، كما هو الحال في المستقبل الصوتي مثلاً، فإن المستقبل الحسي يولد جهد مستقبل يؤدي إلى دخول كالسيوم وهذا بدوره يؤدي إلى تحرر ناقل عصبي تستقبله النهايات الحرة البعيدة لمحور العصبون الحسي وتستجيب له بإعطاء جهد فعل.

التعبير عن شدة المنبه

تخضع استجابة العصبون الحسي لقانون الكل أو العدم فهو إما أن يستجيب بإعطاء جهد فعل أو لا يستجيب إطلاقاً. ولا تعتبر هذه الاستجابة مناسبة للتعبير عن المنبهات التي تكون شدتها متغيرة عادةً إذ من المعروف أن المنبهات تتدرج في شدتها من ذات الشدة المتدنية بحيث يمكن إهمالها إلى ذات الشدة العالية جداً. وقد وجد أن العصبون الحسي لا يستجيب للمنبهات الشديدة بإعطاء جهد فعل ذي مقدار أعلى بل يستجيب بإعطاء عدد أكبر من جهود الفعل في وحدة الزمن، وبإعطاء عدد أقل من جهود الفعل عندما تكون المنبهات ضعيفة الشدة وهكذا فإن العصبون الحسي يعبر عن شدة المنبه بتغيير تكرار frequency عدد جهود الفعل المعطاة في وحدة الزمن، فمستقبلات ضغط الدم في الجيب السباتي مثلاً تعطي 10 جهود فعل /ث إذا كان ضغط الدم 60 ملم زئبق ويزداد هذا التكرار تدريجياً ليصبح 20/ث عندما يكون ضغط الدم 120 ملم زئبق.

هناك طريقة أخرى يعبر فيها العصبون الحسي عن شدة المنبه ألا وهي استجابة عدد أكبر من المستقبلات الحسية والعصبونات الحسية المتصلة بها كلما ازدادت شدة المنبه وعدد أقل كلما نقصت شدة المنبه ويدعى هذا المفهوم التجميع المكاني للمستقبلات أو شيفرة المجموعات population code . فالشكل (11 - 2) يبين أنه كلما ازدادت شدة الضغط (شدة المنبه) ازداد عدد المستقبلات الحسية التي تستجيب لهذا الضغط سواء أكانت هذه المستقبلات عائدة للعصبون الحسي نفسه أم لعصبونات حسية مختلفة متجاورة وهكذا فبدلاً من عصبون واحد أو اثنين كانا ينقلان معلومات إلى الجهاز المركزي عن شدة المنبه تضاعف العدد فيدرك الدماغ أن المنبه أكثر شدة من سابقه.

لتفسير سبب زيادة تكرار جهود الفعل استجابة لمنبه قوي نعود لنذكر بعض خواص جهد المستقبل. فلقد أشرنا في مطلع هذا الفصل إلى أن جهد المستقبل هو متدرج graded بشكل يتناسب مع مقدار المنبه فهو يكون كبيراً كلما كان المنبه قوياً. لعل السبب في ذلك يعود إلى أن المنبه القوي يؤدي إلى فتح مزيد من القنوات الأيونية (قنوات صوديوم مثلا) مما يعطي تيار مستقبل receptor current أقوى وهذا



الشكل 11-2: إحدى طرق التعبير عن شدة المنبه: كلما ازداد الضغط ازداد عدد المستقبلات التي تتأثر بهذا الضغط وازداد عدد العصبونات الحسية المستجيبة (من المرجع 36).

يحدث إزالة استقطاب (وأحياناً أخرى زيادة استقطاب) أكبر، فإذا تجاوزت إزالة الاستقطاب جهد العتبة أدى ذلك إلى إعطاء جهد فعل وكلما كان تجاوز حد العتبة أكبر كلما أدى ذلك إلى إعطاء جهود فعل أكثر (أكثر تكراراً).

يعتمد مقدار جهد المستقبل بالإضافة إلى اعتماده على شدة المنبه على عوامل أخرى مثل معدل التغير في إحداث التنبيه حيث أن المنبه الذي يؤثر على المستقبل بشكل تدريجي لا يعطي جهد مستقبل كبير، كما يعتمد على التجميع الزماني لجهود المستقبل المتعاقبة وعلى كون المستقبل سريع التكيف أو بطيئُه.

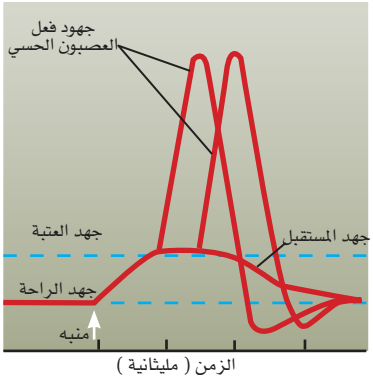
الخاصية الأخرى المميزة لجهد المستقبل أنه أطول أمداً longer-lasting من جهد الفعل (شكل 11-3). وهذا يعني أنه طالما أن جهد المستقبل لا يزال فوق جهد العتبة فإنه سيستمر في توليد جهود فعل متتالية وهذا هو السبب في أن جهد المستقبل يدعى الجهد المولد generator potential إذ أنه يولد جهد فعل في العصبون الحسي ويستمر في توليد جهود الفعل طالما أنه لا يزال فوق جهد العتبة.

يلخص شكل (11 - 4) العلاقة بين شدة المنبه ومقدار جهد المستقبل وتكرار جهد الفعل في العصبون الحسي فنرى أن مقدار جهد المستقبل يرتبط بشكل خطي linear مع لوغاريتم شدة المنبه على مدى كبير، كما نرى أن تكرار جهد الفعل يرتبط بصورة خطية أيضاً لحد كبير مع مقدار جهد المستقبل. ونتيجة لهاتين الحقيقتين فإن تكرار جهد الفعل في كثير من العصبونات الحسية يتناسب خطياً مع لوغاريتم شدة المنبه وذلك باستثناء المنبهات قليلة الشدة جداً حيث يكون المنبه في هذه الحالات تحت عتبوي ولا يكون قادراً على استثارة المستقبل، وباستثناء المنبهات ذات الشدة العالية جداً حيث يبقى هنا تكرار جهد الفعل ثابتاً وذلك بسبب الإعاقة الناتجة عن فترة الطموح.

وفي واقع الحياة اليومية، نجد أن معظم المنبهات التي يواجهها الفرد في بيئته تقع ضمن الجزء الخطي من هذا المنحنى. وكنتيجة لهذه العلاقة اللوغارتيمية فإن النسبة المئوية للتغير في شدة المنبه تحدث دوماً نفس المقدار من التغير في جهد المستقبل وجهد الفعل وذلك على مدى واسع من شدة المنبه. ومعنى ذلك أن مضاعفة شدة المنبه مثلاً عند الطرف المنخفض للمنحنى يحدث نفس الزيادة في جهد المستقبل كمضاعفة شدة المنبه عند الطرف العلوي للمنحنى ويعبر عن هذه العلاقة رياضياً بقانون وبر-فيشنر Weber-Fechner relationship التي تشير إلى أن:

$$\Delta I/I = k$$

حيث I هي شدة المنبه و k هي ثابت. من ناحية وظيفية يشير هذا القانون إلى أن التغير في شدة المنبه (كالتغير في شدة الإضاءة نتيجة حركة جسم) هو أكثر أهمية للمستقبل من القيمة المطلقة لشدة المنبه. كيف تساعد هذه المفاهيم غزال ما في تجنب الحيوانات المفترسة أثناء الظهيرة؟



الشكل 11-3: جهد المستقبل ذو الأمد الطويل وجهود الفعل التي يولدها.

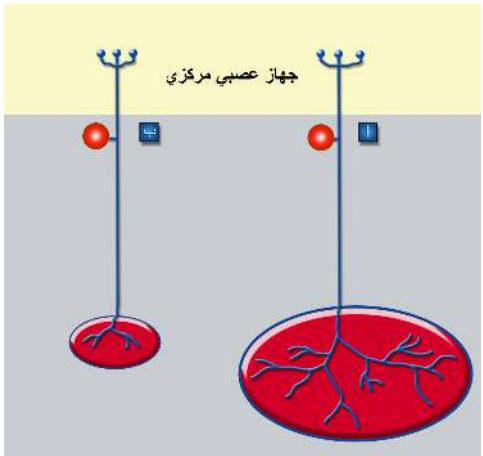


الشكل 11-4: العلاقة الاشتقاقية بين شدة المنبه وتكرار جهد الفعل في العصبون الحسي: أ) بين شدة المنبه ومقدار جهد المستقبل، ب) بين مقدار جهد المستقبل وتكرار جهد الفعل، ج) بين شدة المنبه وتكرار جهد الفعل.

تحديد موقع المنبه

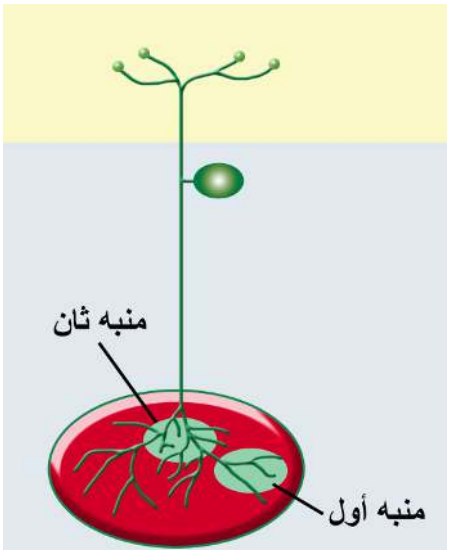
إن العامل المهم في تحديد موقع تأثير المنبه يتمثل في مكان المستقبل الذي تأثر بذلك المنبه. فالقشرة الحسية للدماغ مقسمة على هيئة مناطق «نفوذ» كل منهما خاص بجزء معين من سطح الجسم فإذا وصلت سيالات عصبية إلى منطقة الاستجابة الخاصة بإبهام اليد في الجانب الأيسر من الدماغ أدرك الدماغ أن المؤثر واقع على إبهام اليد اليمنى وهكذا. أما درجة الدقة التي يتم بها تحديد موضع المنبه فيعتمد على درجة التقاء convergence الإشارات الواردة من عصبونات حسية مختلفة عبر الممرات الحسية الصاعدة. فكلما كان هذا الالتقاء كبيراً قلت درجة الدقة. كما يعتمد كذلك على حجم حقل الاستقبال receptive field* الذي يغطيه عصبون حسي معين وعلى درجة التقاطع بين هذا الحقل وحقول الاستقبال للعصبونات المجاورة (شكل 11 - 5). ففي المناطق الأشد حساسية في الجسم كالشفاه ورؤوس الأصابع تكون حقول الاستقبال للعصبونات الحسية أصغر مساحة كما يكون تقاطع حقول الاستقبال كبيراً. بينما في المناطق الأقل حساسية كالظهر أو الأحشاء الداخلية مثلا تكون مساحة حقول الاستقبال أكبر وتكون متباعدة وتقاطعها قليلا أو معدوماً. لهذا السبب فإنه لا يمكن تحديد موضع الألم والاحساسات في الأحشاء الدقيقة بسهولة.

من الحقائق المسلم بها بهذا الخصوص أن المؤثرات التي تؤثر في مركز حقل استقبال عصبون معين تعطي استجابة أقوى من تلك المؤثرة في حواف حقل الاستقبال حيث أن عدد المستقبلات المتأثرة في وحدة المساحة سيكون أكبر، فإذا ما أثر منبه ما (شكل 11 - 6) عند مركز حقل استقبال خلية ما وأثر منبه آخر عند أحد أطراف حقل الاستقبال للعصبون نفسه فإن تكرار جهد الفعل الناتج عن المنبه الأول سيكون أعلى من ذلك الناتج عن المنبه الثاني وهكذا يدرك الدماغ أن المؤثر واقع عند مركز حقل استقبال ذلك العصبون لا عند أطرافه. ولكن



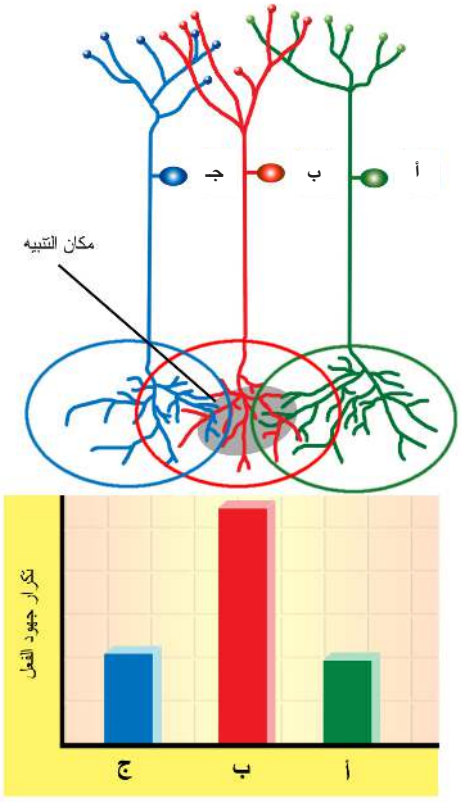
الشكل 11-5: العصبون الحسي أ ذو حقل استقبال واسع ولذلك فهو لا يساعد في تحديد دقيق لمكان تأثير المنبه بينما العصبون ب ذو حقل استقبال أصغر يحدد بدقة أكبر مكان تأثير المنبه.

* يعرف حقل الاستقبال بأنه ذلك الجزء من الجسم الذي إذا نبه فإنه يؤدي إلى نشاط في عصبون حسي معين.



الشكل 11-6: تشفير المعلومات المتعلقة بموقع المنبه: إذا أثر منبه أول عند حواف حقل استقبال عصبون وأثر منبه آخر عند مركز ذلك الحقل فإن المنبه الثاني يعطي تكرارا أكبر من جهود الفعل من المنبه الأول.

ذلك لا يمكن أن يكون أمرا محتوما تماما ذلك لأننا علمنا سابقا بأن المنبه ذو الشدة العالية يثير عددا كبيرا من جهود الفعل في العصبون الحسي مما قد يربك الدماغ قبل أن يقرر فيما إذا كان المنبه شديدا أم أن المنبه يؤثر عند مركز حقل الاستقبال. ولكن الدماغ يستنتج الاستنتاج الصحيح من الحصول على معلومات أخرى، فالشكل(11-7) يبين كذلك أن العصبون الذي يعطي جهود فعل بتكرار أكبر منه في عصبونات مجاورة ذات حقول استقبال متراكبة جزئيا استجابة لمنبه ثابت الشدة هو الذي يقع المؤثر في مركز حقل استقباله.



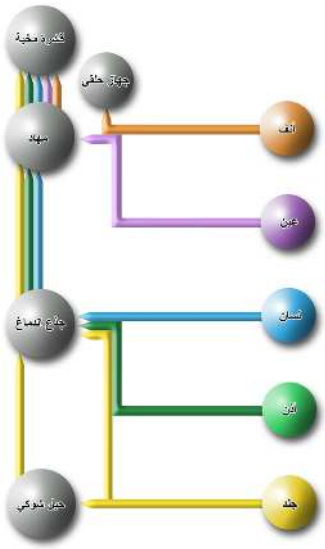
الشكل 11-7: عندما يؤثر منبه ما عند مركز حقل استقبال العصبون الحسي ب فإنه يسبب إحداث جهود فعل بتكرار أكبر في ذلك العصبون كما هو واضح في الجزء السفلي من الشكل. وعلى الرغم من أن المنبه يؤثر في حقلي استقبال العصبونين أ ، ج فإنه لا يعطي في أي منهما نفس التكرار من جهود الفعل مما يساعد الدماغ في إدراك موقع تأثير المنبه.

لتحديد درجة حساسية المناطق المختلفة من الجلد للمؤثرات الآلية مثلا يستخدم اختبار التمييز بين نقطتين two-point discrimination test .

في هذا الاختبار يستخدم رأسان مدببان (رأسا قلمين أو فرجار) حيث يباعد بين الرأسين بمسافات معينه (3 ملم ثم 4 مثلا وهكذا) ويطلب من الشخص الذي يُجرى عليه الاختبار وهو مغمض العينين أن يجيب في كل مرة عما إذا كان يشعر بوخزتين أم بوخزة واحدة عندما يوضع الرأسان معاً وفي نفس الوقت على منطقة معينة من جلده. فإذا أجاب بوجود وخزة واحدة (عندما تكون المسافة بين الرأسين صغيرة) فإن هذا يعني أن الرأسين ينبهان حقل استقبال واحد. تستمر المباعدة بين الرأسين إلى أن يشعر بوجود وخزتين حيث يعني ذلك أن الرأسين ينبهان حقلي استقبال منفصلين. وهكذا أمكن ترتيب بعض مناطق الجسم من حيث درجة الحساسية على النحو الآتي: قمة اللسان، رأس السبابة، الشفاه، حواف اللسان، راحة اليد، الجبهة، ظهر اليد، ظهر القدم، الرقبة، الظهر.

تحديد نوع المنبه Quality of stimulus

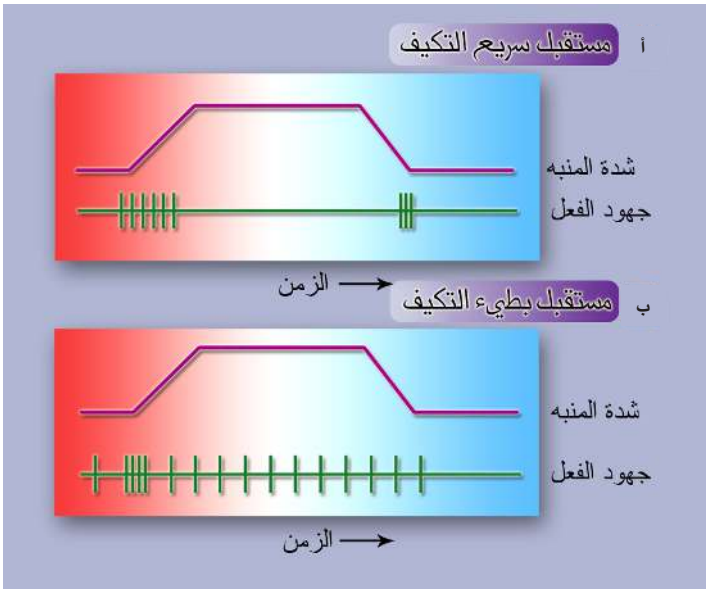
كيف يدرك الدماغ أن المؤثر الذي أثر في مكان ما من الجلد هو مؤثر حراري مثلا وليس آليا طالما أن النشاط الوحيد المعروف للعصبونات الحسية هو إنشاء جهود فعل متماثلة؟ إن المعلومات الحسية المتعلقة بمؤثر حراري والمنقولة على هيئة جهد فعل في العصبونات الحسية تمر خلال مسلك عصبي صاعد متخصص فقط في نقل هذا النوع من المعلومات لا غيره، حيث تمر المعلومات إلى جذع الدماغ والمهاد وتستقر في النهاية في القشرة الحسية البدنية (الجسمية) somatosensory cortex الموجودة في الفص الجداري للمخ. لذا فإن أي سيالات عصبية تمر عبر هذا المسلك المخصص بالمعلومات الحسية الحرارية ستفسر على أنها منبهات حرارية. وبالمقابل فإن المعلومات التي تمر في مسلك صاعد مماثل تفسر على أنها منبهات آلية وهكذا وقد كنا أسمينا هذه المسالك الصاعدة بأنها مسالك نوعية specific ascending pathway ويمثل شكل (11 - 8) الطرق التي تسلكها المعلومات الحسية الواردة من أعضاء الحس المختلفة. هكذا يجب التأكيد هنا بأن وصول جهود الفعل إلى مناطق معينة من القشرة المخية عبر ممر معين يدعى الخط المعلَّم labelled line يشير إلى نوع المنبه الذي أدى إلى حدوث جهود الفعل هذه.



الشكل 11-8: تساعد المسالك الصاعدة النوعية الدماغ في تحديد نوع المؤثر الحسي. فإذا كان المسلك مارا بقشرة الجهاز الطرفي فإنه يفسر على أنه مؤثر شمي وإذا كان المسلك يمر بجذع الدماغ فالمهاد فمنطقة أخرى محددة من القشرة المخية فإنه يفسر على أنه مؤثر ذوقي وهكذا.

تحديد مدة بقاء المنبه Stimulus duration

تختلف المستقبلات في الطريقة التي تستجيب بها للمؤثرات التي تستمر لفترة طويلة. فبعض المستقبلات تستمر في إعطاء استجابة مشابهة تماماً لتلك التي أعطتها عند بداية وقوع المؤثر أو في إعطاء استجابة قريبة منها (كأن يكون تكرار جهد الفعل ثابتاً تقريباً) طالما بقي المؤثر واقعاً. مثل هذه المستقبلات تدعى بطيئة التكيف slowly-adapting receptors أو مستديمة tonic ومثالها تلك التي تستجيب للأحداث المطولة أو ذات التغير البطيء مثل مستقبلات العضلات والمفاصل التي تساهم في الحفاظ على وضع الجسم، ومستقبلات روفيني ومستقبلات الألم. بالمقابل فإن بعض المستقبلات تستجيب عند بداية وقوع المنبه بإعطاء جهد فعل واحد أو دفعة من جهود الفعل وبعد ذلك تعطي جهود فعل أقل أو تتوقف تماماً حتى وإن استمر المنبه بالتأثير، وربما تقوم هذه المستقبلات بإعطاء استجابة لحظة زوال المنبه أيضاً. تدعى هذه المستقبلات سريعة التكيف rapidly-adapting receptors أو آنية phasic . هذا النوع من المستقبلات مهم في نقل المعلومات عن حدوث التغير في البيئة كحركة الأشياء والاهتزازات، ومن أمثلته مستقبلات الضوء في العين ومستقبلات الصوت وبعض مستقبلات اللمس ومستقبلات الشعر. تكمن الأهمية البيولوجية لسرعة تكيف بعض المستقبلات في أنها تتوقف عن إعطاء الجهاز المركزي معلومات ليست مهمة أحياناً ولعلك تستذكر كمثال لذلك أن إحساسنا بملامسة ملابسنا للجلد يتلاشى سريعاً بعد ارتدائها لأن الاستمرار في إعلام الجهاز المركزي بوجود الملابس لم يعد له قيمة كبيرة. أما المستقبلات ذات التكيف البطيء فهي مهمة لأنها في الغالب تنقل معلومات حول أمور ذات أهمية بالغة للجسم، ولعلك تتصور ما النتائج المترتبة فيما لو كانت مستقبلات الألم pain receptors سريعة التكيف مثلاً (الشكل 11 - 9).

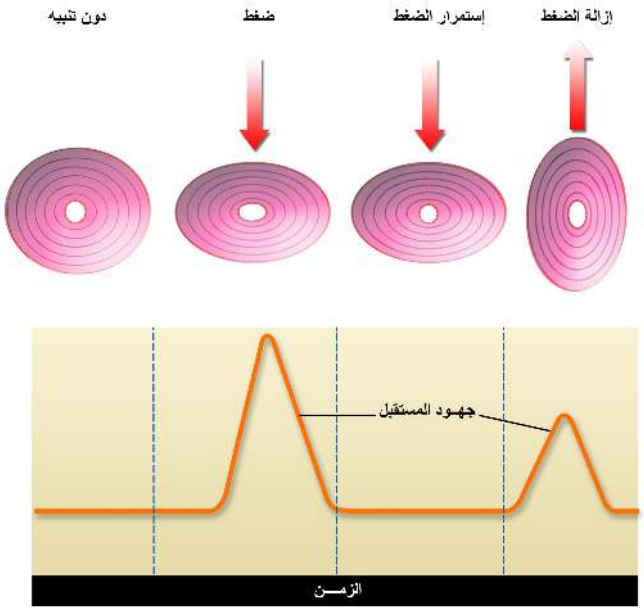


الشكل 11-9: استجابة المنبهات سريعة التكيف وبطيئة التكيف للمنبهات.

آلية التكيّف

لقد وضعت عدة احتمالات لتفسير آلية التكيف وهذه الاحتمالات تشمل كافة العمليات والتراكيب الواقعة بين المستقبل وبين الجهاز المركزي:

1 – بعض المستقبلات الحسية قادرة على الاستجابة للمنبهات الآنية فقط فإذا ما استمر المنبه في التأثير فإن المستقبل لا يستجيب وهذا شائع



الشكل 11-10: الآلية المتوقعة للتكيف في حويصلات باسيني. لاحظ التغير الذي يطرأ على شكل النهاية العصبية قبل التنبيه وأثناء وقوعه واستمراره وعند زواله. لاحظ أيضا التغير الذي يطرأ على جهد فعل المستقبل (من المرجع 36).

في المستقبلات الآلية. فحويصلات باسيني إذا ما وقع عليها ضغط (منبه) فإنه يؤدي إلى تغيير في شكل طبقات النسيج الضام (شكل 11 - 10) لتصبح مفلطحة وهذا يؤدي إلى تغيير في شكل الليف العصبي بداخلها مما يؤدي لفتح قنوات صوديوم في غشاء ذلك الليف وإعطاء جهد المستقبل. فإذا استمر المنبه في التأثير سيبقى النسيج الضام مفلطح الشكل ولكن الليف العصبي بداخلها يعود ليأخذ شكله أثناء الراحة وهنا لا يتولد فيه جهد مستقبل وجهد فعل. ويبقى الأمر كذلك إلى أن يزول المنبه حيث يؤدي زواله إلى عودة النسيج الضام إلى وضع جديد متطاول بما في ذلك الليف العصبي بالداخل الذي يصبح مضغوطاً جانبياً مما يفتح قنوات صوديوم ويؤدي إلى إعطاء جهد مستقبل ودفعة أخرى من جهود الفعل.

2 – إن بعض الجزيئات المستقبلة يمكن أن تنضب عند تعرضها للمنبه بشكل مستمر، فجزيئات صبغة رودوبسين ينضب أحد أشكالها عند تعرضها للضوء القوي لفترة طويلة (كالدخول إلى غرفة بعد المكوث لفترة في الخارج في يوم مشمس) وبذا لا تعود قادرة على الاستجابة إلا إذا جرت لها عملية تجديد أيضية. لهذا فإن تنبيه هذه المستقبلات بمنبه ضوئي يؤدي إلى تكيفها.

3 – إن بعض الأنظمة الأنزيمية التي تنشطها الجزيئات المستقبلة في بعض المستقبلات يتم تثبيطها بفعل مادة تنتج من استمرار التفاعل نتيجة لاستمرار التنبيه. فقد عُزي مثل هذا الدور لكالسيوم في تكيف المستقبل الضوئي في الفقريات.

4 – إن استمرار تنبيه بعض المستقبلات يؤدي إلى تراكم كالسيوم الذي يغير الخصائص الكهربائية للخلية المستقبلة، فكالسيوم مثلاً ينشط قنوات بوتاسيوم المعتمدة على كالسيوم وهذه تحاول إعادة جهد غشاء المستقبل إلى وضع الراحة.

5 – إن الغشاء المولد لجهد الفعل في العصبون الحسي قد يبدي درجة من التكيف نتيجة لمروره بمرحلة نقص في التهيج المعتمد على الزمن time-dependent excitability .

6 – يمكن أن يحدث بعض التكيف الحسي في الجهاز المركزي.

المستقبلات الحسية البدنية (الجسمية) Somatic Sensory Receptors

يقوم جهاز المستقبلات الحسية الجسمية بنقل المؤثرات التي تصل إلى الجلد وسطح الجسم الخارجي كما ينقل معلومات عن وضع الأطراف بالنسبة لبقية الجسم. يشمل هذا الجهاز أربعة أنواع من المستقبلات هي:

1. المستقبلات اللمسية tactile (touch) receptors التي تتأثر بالمنبهات الآلية الواقعة على سطح الجسم.
2. المستقبلات الحرارية thermal receptors التي تتأثر بالتغيرات في الحرارة التي تحدث على سطح الجسم.
3. مستقبلات الألم (pain receptors) nociceptors وتتأثر بالمنبهات الآلية والحرارية والكيميائية المؤلمة .
4. المستقبلات الذاتية الخاصة proprioceptors وتتأثر بحركة الأطراف.

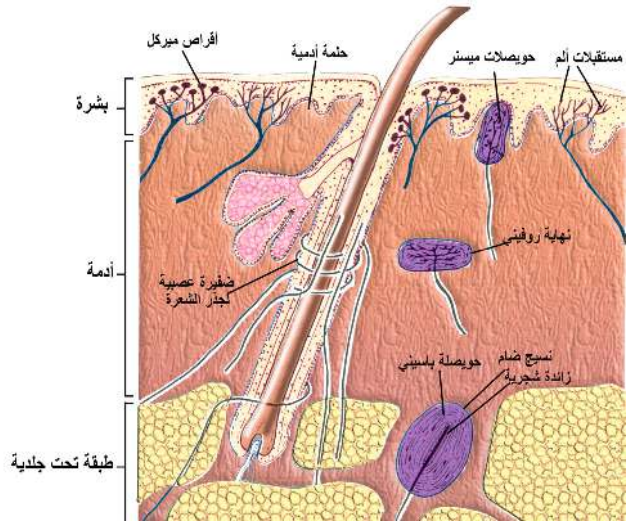
المستقبلات اللمسية Tactile Receptors

تتأثر جميعها بالمنبهات الآلية وهي تشمل:

1) مستقبلات اللمس الخفيف light touch المسماة أقراص ميركل Merkel's discs (شكل 11 - 11) وهذه خلايا بشرة محورة توجد في الطبقة القاعدية stratum basale للجلد الحاف (غير المغطى بالشعر) تلامس نهاياتها القاعدية الزوائد الشجرية لعصبونات حسية ذات ألياف ميلينية. تتوزع هذه المستقبلات توزيعاً مماثلاً لحد كبير لتوزيع مستقبلات اللمس الأخرى وهي ذات حقول استقبال ضيقة تساعد في تمييز وتحديد مكان وقوع المؤثرات، وهي بطيئة التكيف عادة.

2) مستقبلات اللمس touch المسماة حويصلات ميسنر Meissner's corpuscles وهذه مستقبلات بيضوية الشكل تتكون من كتلة من الزوائد الشجرية لعصبون حسي ميليني محاطة بنسيج ضام. توجد هذه المستقبلات في الحلمات الأدمية (تحت البشرة مباشرة) لمناطق الجلد الحاف وبشكل خاص في رؤوس الأصابع وراحة اليد وباطن القدم، كما توجد بكثرة في الجفون وقمة اللسان والشفاه وحلمات الثدي وفي البظر وقمة القضيب. تمتاز حويصلات ميسنر بأن حقول استقبالها ضيقة وهي تستجيب بشكل ممتاز لمنبهات ذات تكرار يقع بين 30 - 40 مرة/ث وهي سريعة التكيف.

3) مستقبلات الضغط والاهتزازات pressure and vibrations receptors المسماة حويصلات باسيني Pacinian corpuscles. تتألف حويصلة باسيني (شكل 11 - 11) من زائدة شجرية تعود لعصبون حسي ميليني محاطة بعدة طبقات من نسيج ضام، وهي تتواجد عميقاً في الجلد، وتحديداً في الطبقة تحت الجلدية subcutaneous وفي الأنسجة تحت المخاطية العميقة وفي الأغشية المصلية serous وحول المفاصل والأوتار



الشكل 11-11: مقطع في الجلد يبين الأنواع المختلفة للمستقبلات اللمسية.

وفي الأغشية الضامة المحيطة بالحزم العضلية وفي الغدد اللبنية والأعضاء الجنسية الخارجية لكلا الجنسين وفي الأحشاء. تمتاز هذه الحويصلات بأنها ذات حقول استقبال واسعة كما أنها سريعة التكيف، وتفسر قدرتها على التكيف السريع قابليتها للاستجابة للاهتزازات. فقد بينا سابقاً أن هذه المستقبلات تعطي جهد مستقبل وجهد فعل عند بداية وقوع المنبه وعند زواله وتتوقف عن إعطاء هذه الاستجابة فيما بين ذلك. لذلك فإنه عند حدوث الاهتزازات تعتبر كل موجة اهتزازية مؤثراً تستجيب الحويصلة عند بدايته وعند نهايته وهكذا ترصد الاهتزازات حيث تستجيب هذه الحويصلات عادة لمنبهات ذات تردد مقداره حوالي 250هيرتز.

4) مستقبلات الشعر hair receptors (شكل 11 - 11) يتألف المستقبل هنا من زائدة شجرية تعود لعصبون حسي ميليني، تلتف بشكل شبكة حول حويصلة الشعر في مناطق الجلد ذات الشعر. يؤدي انحناء ساق الشعرة بفعل مؤثر خفيف كنسمة هواء أو كلمس خفيف إلى إزاحة آلية للزائدة الشجرية، الأمر الذي يولد جهد فعل في العصبون الحسي، وتعد هذه المستقبلات سريعة التكيف.

5) نهايات روفيني Ruffini endings وهي نهايات عصبية محاطة بمحفظة قادرة على الاستجابة لشد الجلد الذي ينتج عن عملية مساج مثلاً لكون محاور عصبوناتها ميلينية وهي بطيئة التكيف.

تحويل المنبهات الآلية اللمسية إلى جهد فعل Transduction

بالإضافة إلى قدرة المستقبلات اللمسية السابقة على الاستجابة للمنبهات المحددة إزاء كل منها فإنها قادرة على تحديد ملمس وقوام texture وحدود contours المؤثر الآلي الذي يؤثر على الجلد فيسبب انثناؤه. وفي جميع الحالات فإن آلية تحويل المنبه الآلي إلى جهد مستقبل وجهد فعل تعتمد على قنوات أيونية حساسة للمؤثرات الآلية. إذ يعتقد بأن المؤثر الآلي يؤثر على عناصر من الهيكل الخلوي cytoskeleton للمستقبل وهذه بدورها تنقل التوتر إلى قنوات أيونية تفتح أو تغلق فتتغير نفاذية غشاء المستقبل للأيونات مما يحدث تغيراً في فرق جهد الغشاء تكون قيمته متناسبة مع شدة المنبه وهذا التغير هو جهد المستقبل الذي يؤدي إلى حدوث جهد الفعل. ففتح قنوات صوديوم مثلا في حويصلات باسيني نتيجة

للضغط يؤدي إلى حدوث إزالة استقطاب وإلى جهد مستقبل وإلى جهد فعل لاحقاً.

المستقبلات الحرارية Thermal Receptors

تستجيب هذه المستقبلات للتغيرات في درجة حرارة الجلد ويوجد نوعان منها:

1) مستقبلات الحرارة warmth receptors وهي تستجيب لتغيرات في درجة الحرارة تتراوح بين 30 إلى 43 °س. وهذه المستقبلات تعطي جهود فعل تلقائية عادةً ولكنها تزيد من معدل إعطائها لجهود الفعل عند تعرضها لدرجات حرارة مرتفعة ضمن المدى المشار له. تتمثل هذه المستقبلات في الجلد بنهايات عصبية حرة تعود لعصبونات حسية لاميلينية من نوع C بطيئة التكيف لكن لها قدرة على التكيف إذا ما تعرضت للمنبه على مدى فترة زمنية طويلة.

تمتاز مستقبلات الحرارة بحساسيتها البالغة في بعض الفقريات فمستقبلات الأشعة تحت الحمراء في الأفاعي ذات الأجراس تتواجد في نقر في الوجه تستجيب بزيادة معدل جهود الفعل التي تعطيها عند حدوث تغير في درجة الحرارة داخل النقرة مقداره 0.002 °س. ومن ناحية سلوكية وجد أن الأفعى تستطيع أن تميز الحرارة المنبعثة عن فأر يبعد 40سم عنها إذا كانت درجة حرارته ترتفع عن درجة حرارة الجو المحيط بعشر درجات سيليزية.

2) مستقبلات البرودة cold receptors وهذه تستجيب لتغيرات في درجة الحرارة تتراوح بين 35 وحتى 20 °س وهي تشبه مستقبلات الحرارة من حيث إعطائها لجهود فعل بصورة تلقائية لكنها تزيد من معدل إعطاء جهود الفعل عند التعرض لتغير في درجة الحرارة كما أنها بطيئة التكيف وإن كان لها قدرة على التكيف عند التعرض لدرجات الحرارة المنخفضة لفترة زمنية طويلة. تتمثل في الجلد بنهايات عصبية حرة تعود لعصبونات حسية ذات ألياف ميلينية صغيرة القطر من نوع Aδ، C وهي أكثر تكراراً من مستقبلات الحرارة بحوالي 4 - 10 مرات.

بالإضافة لهذين النوعين من المستقبلات فإن هناك عصبونات تتواجد في تحت المهاد في الفقريات قادرة على تحسس التغير في درجة حرارة الدم، بالإضافة إلى عصبونات تستلم معلومات من مستقبلات الحرارة والبرودة في الجلد حيث يتم تنظيم درجة حرارة الجسم في مركز تنظيم درجة الحرارة الموجود في تحت المهاد. ولا تزال الآلية التي تتحول فيها التغيرات في درجة الحرارة إلى تغير في جهد الفعل غير معروفة.

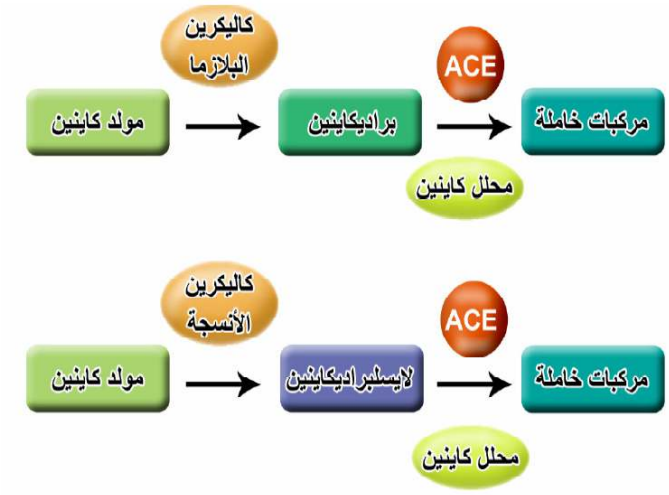
مستقبلات الألم Nociceptors (Pain Receptors)

وهذه تستجيب للمنبهات الآلية والحرارية والكيميائية المؤلمة، وتتمثل بنهايات عصبية حرة تنتشر في الأدمة وفي الطبقة القاعدية من البشرة وتعود لعصبونات حسية لاميلينية أو ذات غمد ميليني رقيق. يمكن تمييز نوعين من مستقبلات الألم: أ) مستقبلات ألم آلية A-δ mechanical nociceptors وأليافها ميلينية خفيفة وتستجيب لمنبهات آلية قوية كوخز الجلد بإبرة أو قطع بسكين أو صفعة على الوجه أو قرص للجلد. ب) مستقبلات ألم متعددة الأنماط C-polymodal nociceptors وهذه تستجيب لمنبهات حرارية وكيميائية مؤلمة كتلك الناتجة عن لمس أجسام ساخنة أو التعرض لحوامض أو قواعد، وأليافها لاميلينية.

كلا النوعين من المستقبلات ذو عتبة مرتفعة ولا يستجيب إلا لمنبهات قوية. يعتقد بأن المنبهات المؤلمة تؤدي إلى استثارة الأنسجة التي تقع عليها لتفرز مواد كيميائية مؤذية أقواها على الإطلاق هو برادیکاینین bradykinin ولكنها تشمل مواد أخرى مثل K^+، H^+ ، هستامين، وبروستاغلاندينات وهذه تؤدي إلى إحداث إزالة استقطاب في مستقبل الألم يصاحبه إنشاء جهود فعل في العصبون الحسي الذي يفرز من نهايته الناقل مادة P substance. كما يؤدي إفراز المواد الكيميائية المؤذية إلى استجابة مناعية .

يجدر بالذكر أن المنبهات المؤلمة تؤدي بالإضافة إلى الاستجابة الحسية السابق وصفها إلى حدوث استجابة في الجهاز العصبي الودي الذي يحفز الجسم لحالة تعتبر طارئة ومهددة للبقاء. كما أن المواد الكيميائية المؤذية المفرَزة في الأنسجة المدمَرة تسبب إنقاص العتبة لمستقبلات الألم بحيث تزداد استجابتها اللاحقة للمنبهات المؤذية وتدعى الزيادة في حساسية مستقبلات الألم هذه فرط الإحساس بالألم hyperalgesia.

ينتمي برادیکاینین، وهو عديد ببتيد مؤلف من تسعة أحماض أمينية، إلى مجموعة كاينينات التي تضم كذلك لايسلبراديكاينين lysylbradykinin المؤلف من عشرة أحماض أمينية. تنتج كاينينات من فعل أنزيمات تدعى كاليكرينات kallikreins موجودة في البلازما أو في الأنسجة تعمل على مركبات حليلة تدعى مولدات كاينين kininogens كما في التفاعلات الآتية :



بالإضافة إلى أن كاينينات تسبب الألم فإن لها آثاراً كثيرة أخرى تشبه في معظمها آثار هستامين إذ تسبب انقباضاً في العضلات الملساء الحشوية وارتخاء في العضلات الملساء للأوعية الدموية عن طريق إفرازها أكسيد نيتريك NO، فتخفض بذلك ضغط الدم، كما تزيد نفاذية الشعيرات الدموية وتجذب الخلايا الدموية البيضاء مبتدئة بذلك الاستجابة المناعية.

المستقبلات الخاصة (الذاتية) Proprioceptors

تنقل هذه المستقبلات معلومات عن نشاط العضلات والأوتار والمفاصل، وهي تتواجد في كل من التراكيب الثلاث المشار لها وتستجيب للمنبهات الآلية ولمنبهات الألم بشكل رئيسي:

1) مغزل العضلة Muscle spindle :

يتألف مغزل العضلة من 3 - 10 ألياف عضلية محاطة بمحفظة من نسيج ضام وتدعى الألياف داخل المغزل intrafusal. يلتف حول منتصف هذه الألياف نهايات عصبية حسية كبيرة القطر تدعى ألياف النوع الأول type Ia fibers تعود لعصبونات حسية ميلينية (شكل 11 - 12). عندما يجرى شد العضلة فإن الألياف داخل المغزل تُشد بدورها مما ينبه النهايات العصبية لتعطي جهود فعل تصل إلى الحبل الشوكي فتعلمه بزيـــادة طول العضلة. وحيث أن زيادة طول العضلة يكون مصحوبا بتغير في الزاوية التي تصنعها العظام مع بعضها عند المفصل لذا فإن مغزل العضلة يرصد باستمرار التغيرات التي تحدث في مقدار الزوايا بين المفاصل. فإذا بقيت الزاوية ثابتة (عند عدم تحريك المفصل) فإن مغزل العضلة يستمر بإعطاء جهد فعل بمعدل ثابت أما إذا زادت الزاوية أو نقصت فإنه يزيد أو ينقص من معدل جهد الفعل المعطى في وحدة الزمن. كذلك فإن مغزل العضلة يقوم بالاستجابة ليس لدرجة شد العضلة فحسب بل للمعدل rate الذي تجري به عملية الشد هذه.

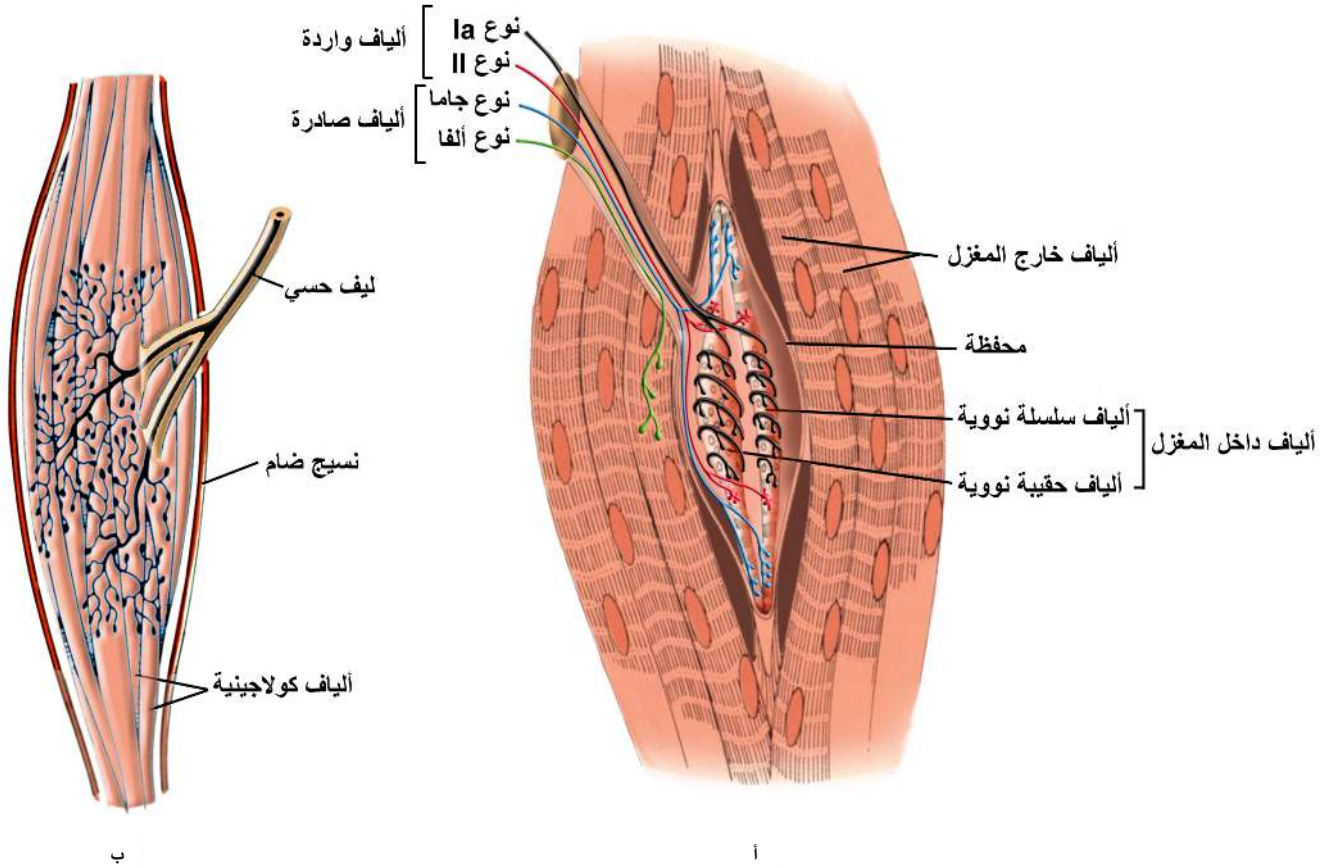
إن الأهمية البيولوجية لمغزل العضلة تكمن في أنه يعلم الجهاز المركزي عن حركة الأطراف بالنسبة لبعضها الأمر الذي يمكن الدماغ من حساب مقدار القوة التي يجب أن تنقبض بها عضلات طرف معين من أجل إتمام حركة معينة بشكل متقن. ثمة فائدة إضافية لمغزل العضلة، فهو يعلم الجهاز المركزي عن طول عضلة معينة بسبب شدها بثقل معين أو بحركة معينة، الأمر الذي يتيح للدماغ إصدار أوامر بالتخلص من الثقل أو إيقاف الحركة إذا كان ذلك سيؤدي إلى تمزق العضلة نتيجة شدها الزائد.

2) عضو جولجي في الوتر Golgi Tendon Organ:

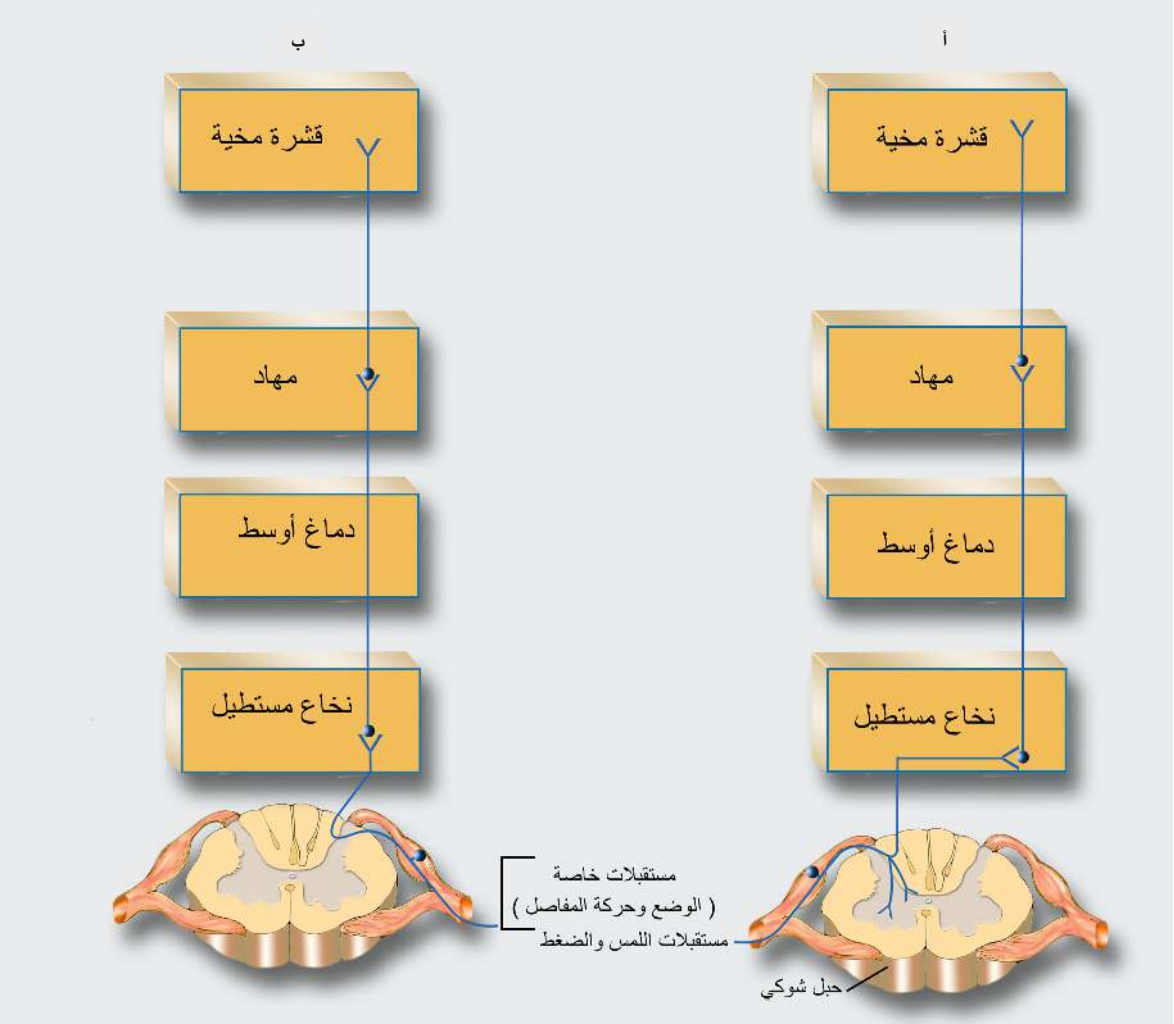
يتألف هذا التركيب من محفظة من نسيج ضام تحتوي بعض ألياف كولاجين البيضاء ويخترقها واحدة أو أكثر من النهايات العصبية الحسية التي تتفرع حول وبين ألياف كولاجين. فإذا ما جرى شد الوتر تتنبه النهايات العصبية ناقلة سيالات عصبية إلى الجهاز المركزي. تتمثل وظيفة هذا التركيب في أنه يحمي الأوتار من التلف الذي قد يصيبها نتيجة للتوتر الزائد، كما أنه يرصد قوة انقباض العضلة التي يتصل بها ذلك الوتر.

3)محفظة المفصل Joint capsule

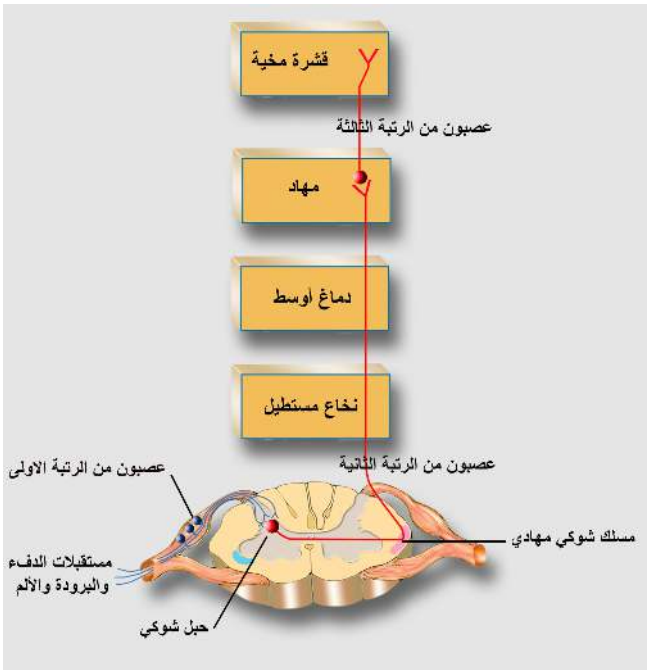
تتواجد هذه التراكيب في المحافظ المحيطة بالمفاصل ويشبه بعضها في تركيبها نهايات روفيني حيث تستجيب للضغط في المفصل المحدد بينما يشبه بعضها الآخر حويصلات باسيني وهذه تستجيب للتسارع أو التباطؤ الذي يتحرك فيه المفصل. كما توجد تراكيب شبيهة بعضو جولجي في الأربطة المحيطة بالمفصل وهذه تحدث تثبيطاً انعكاسياً في العضلات المجاورة للمفصل إذا ما كان الشد على ذلك المفصل مبالغاً فيه.



الشكل 11-12: أ) مغزل العضلة كمثال على المستقبلات الخاصة مبينا الألياف الواردة والألياف الصادرة، ب) عضو جولجي في الوتر.



الشكل 11-13: مسالك نقل الإحساسات الخاصة باللمس والضغط (أ) وبالوضع وحركة المفاصل (ب).



الشكل 11-14: مسلك نقل الإحساسات الخاصة بالدفء والبرودة والألم نحو القشرة المخية.

الجدول 11-2: قطع الحبل الشوكي ومناطق الجلد التي تغذي هذه القطع بالإحساسات

القطع	مناطق الجلد
العنقية 1 - 8 ($C_1 - C_8$)	مؤخرة الرأس، الرقبة، الأكتاف، الأجزاء الخلفية والجانبية والأمامية من الأذرع والأيدي
الصدرية 1 - 12 ($T_1 - T_{12}$)	أجزاء من الأذرع والأيدي والجذع بالكامل
القطنية 1 - 5 ($L_1 - L_5$)	الخصر، الفخذين، الأرجل من الأمام والجوانب والأجزاء العليا من الأقدام
العجزية 1 - 5 والعصعصية ($S_1 - S_5$)	الأرجل من الخلف والأرداف والشرج

تقوم التراكيب الثلاثة السابقة بنقل معلومات إلى الجهاز المركزي عن وضع الجسم ووضع أطرافه بالنسبة لبعضها البعض والحفاظ على ذلك الوضع إن اقتضى الأمر ونقل الإحساسات بالحركة عن المفاصل وهو ما يدعى الإحساس بالحركة kinesthesia. يجدر بالذكر أن تراكيب أخرى تساهم في الإحساس بالوضع وبالحركة مثل العيون والجهاز الدهليزي والمستقبلات الآلية في الجلد، ويتم التحكم بالمعلومات الواردة بواسطة المخ والحبل الشوكي والمخيخ والمهاد.

طرق نقل الإحساسات Pathways of Sensations

يقسم الحبل الشوكي إلى إحدى وثلاثين قطعة تستقبل كل واحدة منها الإحساسات القادمة من مناطق معينة من الجسم تدعى القطع (المقاطع) الجلدية dermatomes. تحتوي كل قطعة جلدية على المستقبلات الحسية البدنية التي أشرنا لها والخاصة باللمس والضغط والألم والحرارة وخلافه. ويشير فقد الإحساس في منطقة معينة من الجلد إلى موقع التلف الذي أصاب الحبل الشوكي. يبين الجدول (11 - 2) قطع الحبل الشوكي ومناطق الجلد التي تصل منها الإحساسات إلى هذه القطع.

ما أن تصل الإحساسات إلى مناطق الاستقبال الخاصة بها في الحبل الشوكي حتى نجد أنها تصعد في الحبل العصبي نحو الدماغ على النحو الآتي :

1) الإحساسات الخاصة باللمس وبالضغط تمر عبر الأعمدة الظهرية dorsal columns الواقعة في المادة البيضاء للحبل الشوكي (تسمى أيضا الحزمة الدقيقة والحزمة الإسفينية، أنظر الجدول 9-1) حتى تصل إلى النخاع المستطيل فتصنع تشابكات هناك ثم تعبر إلى الجانب المقابل من النخاع المستطيل وتصعد نحو المهاد عبر المسلك الشريطي الوَسَطي medial lemniscal pathway ومن المهاد تمد العصبونات أليافها نحو القشرة الحسية (شكل 11 - 13).
2) الإحساسات الخاصة بالألم والحرارة تدخل المادة الرمادية للحبل الشوكي وتعبر مباشرة إلى الجانب المقابل منه ثم تصعد عبر الأعمدة الأمامية الجانبية (الجانبي الشوكي المهادي) anterolateral columns نحو المهاد فالقشرة الحسية البدنية (شكل 11 - 14).
3) الإحساسات الخاصة (الذاتية) المتعلقة بوضع الجسم وحركته المنقولة بواسطة العضلات والأوتار تدخل الحبل الشوكي وتصعد عبر الأعمدة الشوكية المخيخية الخلفية والأمامية في نفس الجانب في الغالب حتى تصل إلى المخيخ (شكل 11 - 13).

القشرة الحسية البدنية (الجسمية) Somatic Sensory Cortex

تدعى المنطقة من القشرة التي تستقبل الإحساسات البدنية السابقة الذكر القشرة الحسية البدنية وهي تقع في التلفيف الواقع خلف الشق المركزي. عندما تصل الإحساسات إلى هذه المنطقة تتم عملية إدراك perception هذه المعلومات الحسية. وعملية الإدراك هذه تختلف عن الإحساس sensation فالإحساس فيه تحويل لطاقة المنبه إلى طاقة جهد الفعل أما في الإدراك فتتحول جهود الفعل الواردة إلى مفهوم معين يتمثل بالضغط أو اللمس أو البرودة أو الصوت.

تقسم القشرة الحسية إلى مناطق أعطيت أرقاماً بناءً على الدراسات التشريحية العصبية التي أجراها العالم K. Brodmann، إذ تعتبر كل منطقة من القشرة مسؤولة عن إدراك المعلومات الحسية القادمة من منطقة معينة في الجانب المقابل من الجسم ويدعى هذا التنظيم البدني (الجسمي) الفوقي somatotopic organization. تبين الخريطة (أنظر شكل 9 - 9) أن مناطق الجسم الأكثر ازدحاماً بالمستقبلات الحسية تُمثَل بنسبة أكبر من القشرة مما هي ممثلة في الجسم فعلاً.

الاحساسات الذوقية Gustatory (Taste) Sensations

المستقبلات الذوقية Taste Receptors

توجد مستقبلات الذوق على كل من اللسان وسقف الحلق والبلعوم. فلو نظرنا إلى سطح اللسان (الشكل 11-15) سنجد أنه مغطى بنتوءات مرتفعة تدعى حلمات papillae وهي التي تعطي اللسان مظهره الخشن. توجد ثلاثة أنواع من الحلمات: 1) حلمات فطرية الشكل fungiform تقع عند مقدمة اللسان وعلى جانبيه، 2) حلمات خيطية الشكل filiform تغطي الثلثين الأماميين من اللسان، 3) حلمات محوطة circumvalate تترتب على هيئة حرف V مقلوب على الجزء الخلفي من اللسان.

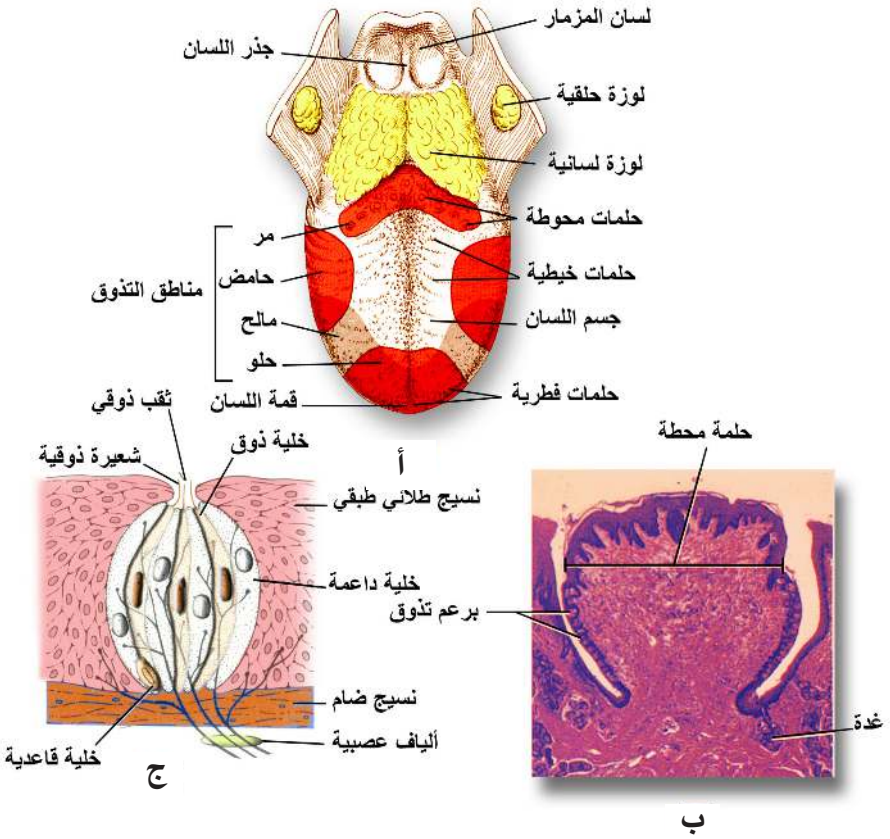
تحتوي الحلمات المحوطة كلها ومعظم الحلمات الفطرية والقليل من الحلمات الخيطية على براعم تذوق taste buds يصل عددها 10.000 برعم تذوق وهي تمثل التراكيب المحتوية على مستقبلات الذوق.

يكون برعم الذوق بيضوي الشكل ويتكون من ثلاثة أنواع من الخلايا:

أ) خلايا داعمة supporting cells وهي طلائية متخصصة تشكل محفظة تحوي بداخلها النوع الثاني من الخلايا.

ب) خلايا ذوقية gustatory cells يتراوح عددها بين 4 - 20 خلية تحتوي كل منها على زائدة شعرية، تدعى شعرة ذوقية gustatory hair. تبرز الشعرات الذوقية جميعها من خلال فتحة تفتح على سطح اللسان تدعى فتحة تذوق taste pore. تعد الخلايا الذوقية مستقبلات للتذوق إذ أن هذه المستقبلات تتشابك مع الزوائد الشجرية للعصبونات الحسية.

ج) خلايا قاعدية basal cells تتواجد عند محيط برعم الذوق وتقوم هي والخلايا الداعمة بتجديد المستقبلات الذوقية التي تتآكل عادة وتتجدد كل 10 أيام.



الشكل 11-15: أ) منظر سطحي للسان يبين مواقع الحلمات المختلفة ومناطق تمييز الأنماط الأربعة للتذوق، ب) مقطع في اللسان كما يبدو خلال المجهر الضوئي يبين الحلمات المحوطة ومواقع براعم التذوق عليها، ج) رسم تخطيطي يبين تركيب برعم التذوق (من المرجع 45).

تحويل المنبهات الذوقية إلى سيال عصبي Transduction

تحتوي الشعرات الذوقية على مستقبلات تستجيب لأربعة أنواع رئيسية من المواد الكيميائية تمثل أنماط التذوق الأربعة وهي : المواد الحلوة والمالحة والحامضة والمرة. يؤدي ارتباط المواد الحلوة بمستقبلاتها إلى ارتفاع في تركيز cAMP الذي يغلق بدوره قنوات K^+ مما يسبب إزالة استقطاب وحدوث جهد المستقبل. كما يؤدي ارتباط المواد المرة بمستقبلاتها إلى زيادة في تركيز الرسول الثاني IP_3 الذي يؤدي بدوره إلى زيادة تركيز كالسيوم داخل الخلية.

الممرات العصبية الذوقية Taste Pathways

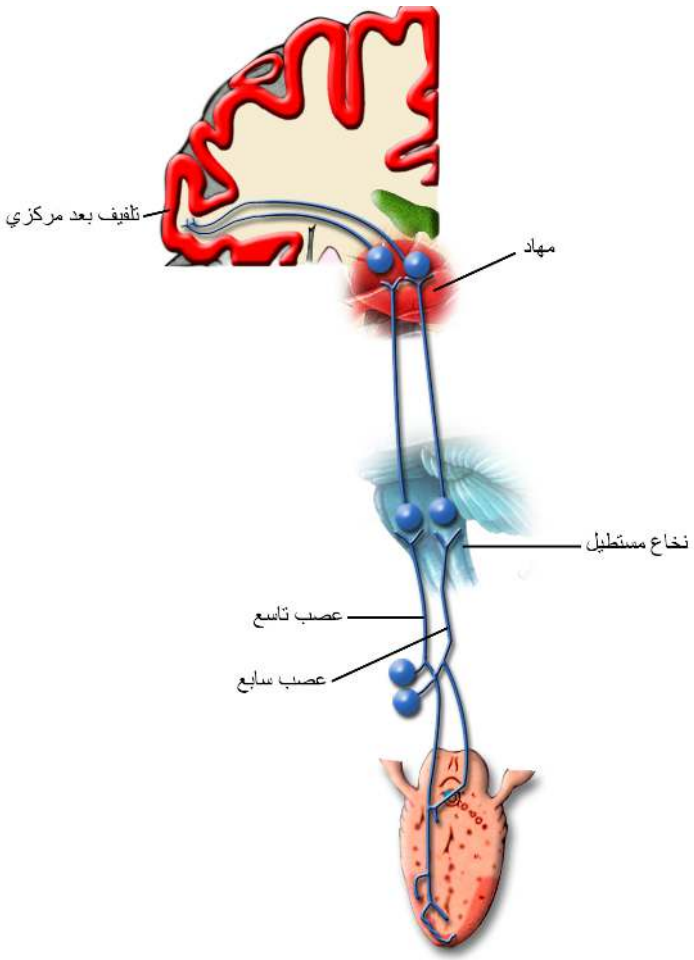
تمر ألياف العصبونات الحسية عبر الأعصاب القحفية ذوات الأرقام X،IX،VII وبينما ينقل العصب السابع الإحساسات الذوقية من براعم الذوق في مقدمة اللسان ينقل العصب التاسع الإحساسات من مؤخرة اللسان وتنقل الإحساسات من البلعوم وسقف الحلق في العصب العاشر. تنقل الإحساسات الذوقية عبر هذه الأعصاب إلى النواة الذوقية gustatory nucleus أو النواة المعزولة solitary nucleus في جذع الدماغ حيث تتشابك العصبونات في تلك الأنوية مع عصبونات ذاهبة إلى المهاد في نفس الجانب من الدماغ ومن هناك تنقل الإحساسات إلى المنطقة الحسية التذوقية في القشرة (شكل 11 - 16).

تنقل بعض الإحساسات الذوقية بالأعصاب السابقة إلى الجهاز الطرفي (الحلَقي) وإلى تحت المهاد وتساعد هذه الممرات الإضافية في تقرير الجوانب العاطفية المرتبطة بتذوق مادة معينة فتذوق طعام معين قد يسبب التقيؤ في بعض الأشخاص حتى وإن كان طعامه المفضل في وقت سابق إذا ما ارتبط ذلك الطعام بخبرة كريهة، كما تساعد هذه الممرات في تجنب بعض الأطعمة الضارة إن تعرض لها الفرد سابقاً ولو لمرة واحدة.

فسيولوجيا التذوق والتكيف ودرجة الحساسية

لتذوق مادة معينة يجب أن تكون المادة مذابة في السائل المغطي لسطح اللسان وهو اللعاب عادة، حتى تتمكن من الدخول في ثقوب التذوق والارتباط بالمستقبلات الذوقية. يجري تذوق المواد الحلوة في مقدمة اللسان والمرة في مؤخرته بينما يجري تذوق المواد الحامضة والمالحة عند جانبي اللسان(شكل 11 - 15) ونظراً لوجود أربعة أنواع أساسية من أنماط التذوق فإنه يمكن تفسير النكهات المتعددة للأطعمة بطريقتين:

1. أن طعاماً معيناً قد ينبه نوعين أو أكثر من المستقبلات مما يعطيه نكهة تختلف عن طعام آخر ينبه نوعاً واحداً أو نوعين مغايرين من المستقبلات.
2. أن نكهة الطعام تعود لتنبيه كل من حاستي الذوق والشم معاً (وربما حواس أخرى كملمس الطعام وقوامه ودرجة حرارته) لذا فإن طعاماً معيناً قد ينبه عدداً مختلفاً من مستقبلات الشم (بالإضافة إلى مستقبلات ذوق معينة) غير تلك التي ينبهها طعام آخر حتى وإن تشابه الطعامان في تنبيه مستقبلات الذوق ذاتها. يؤكد هذا الأمر، أنه عند الإصابة بالزكام أو ببعض أنواع الحساسية نجد أن الفرد يفقد قدرته



الشكل 11-16: المسلك العصبي الذي تسلكه احساسات التذوق من اللسان.

على تذوق الأطعمة. يعود ذلك إلى أن رائحة الطعام تصعد عبر البلعوم الأنفي وتنبه مستقبلات الشم التي قد تكون في حالة التهاب أثناء الزكام مما يفقدها القدرة على العمل.

يجدر بالذكر أن درجة حساسية مستقبلات الشم للمواد الكيميائية هي أعلى بآلاف المرات من تلك لمستقبلات التذوق، وأن حساسية مستقبلات الذوق للمواد المرة مثلاً هي أعلى بكثير من تلك للمواد الحامضة وهذه أعلى من تلك للمواد المالحة والحلوة الأمر الذي يشير ربما إلى أهمية هذه المستقبلات في بقاء الفرد حيث أن كثيراً من المواد السامة تكون مرة الطعم.

يتم التكيف للتذوق بشكل سريع عادةً، فعند تنبيه مستقبلات التذوق بشكل مستمر بمادة كيميائية وجد أنها تتكيف في أقل من 5 دقائق وقد فسر هذا التكيف على أنه مزيج من تكيف مستقبلات الذوق ومستقبلات الشم بالإضافة إلى تكيف نفسي مصدره الجهاز العصبي المركزي.

الاحساسات الشمية Olfactory (smell) Sensations

المستقبلات الشمية Smell Receptors

تتركز مستقبلات الشم في الطبقة الطلائية الأنفية الموجودة في الجزء العلوي من تجويف الأنف على كل من جانبي الحاجز الأنفي. تتألف الطلائية الأنفية من ثلاثة أنواع من الخلايا:

1. خلايا داعمة supporting cells وهي طلائية عمودية تسند الخلايا من النوع الثاني.
2. خلايا شمية olfactory cells وهي عصبونات ثنائية القطب تقع أجسامها بين الخلايا الداعمة ويشكل الطرف الحر منها زوائد شجرية تنتهي بانتفاخ يدعى حوصلة شمية olfactory vesicle يمتد منها 6 - 8 أهداب، تدعى شعرات شمية olfactory hairs، تنغمس في طبقة رقيقة من المخاط وتقع عليها المستقبلات الدقيقة لجزيئات المواد التي يجري استنشاقها. أما الطرف الآخر للخلايا الشمية فيمثل محوراً للعصبون يعبر الصفيحة المثقبة للعظم الغربالي ethmoid الواقع إلى الأعلى، ويتشابك داخل البصلة الشمية مع عصبونات أخرى (شكل 11 - 17). تعتبر الخلايا الشمية التي تتجدد عادة مرة كل حوالي شهرين هي مستقبلات الشم .
3. خلايا قاعدية basal cells تقع بين قواعد الخلايا الداعمة ويعتقد بأنها تقوم بتجديدها. يحتوي النسيج الضام الواقع تحت الطلائية الأنفية على غدد شمية olfactory glands تفرز المخاط الذي يحمل بواسطة قنوات إلى سطح الطلائية الأنفية والذي يخدم الوظائف الآتية:

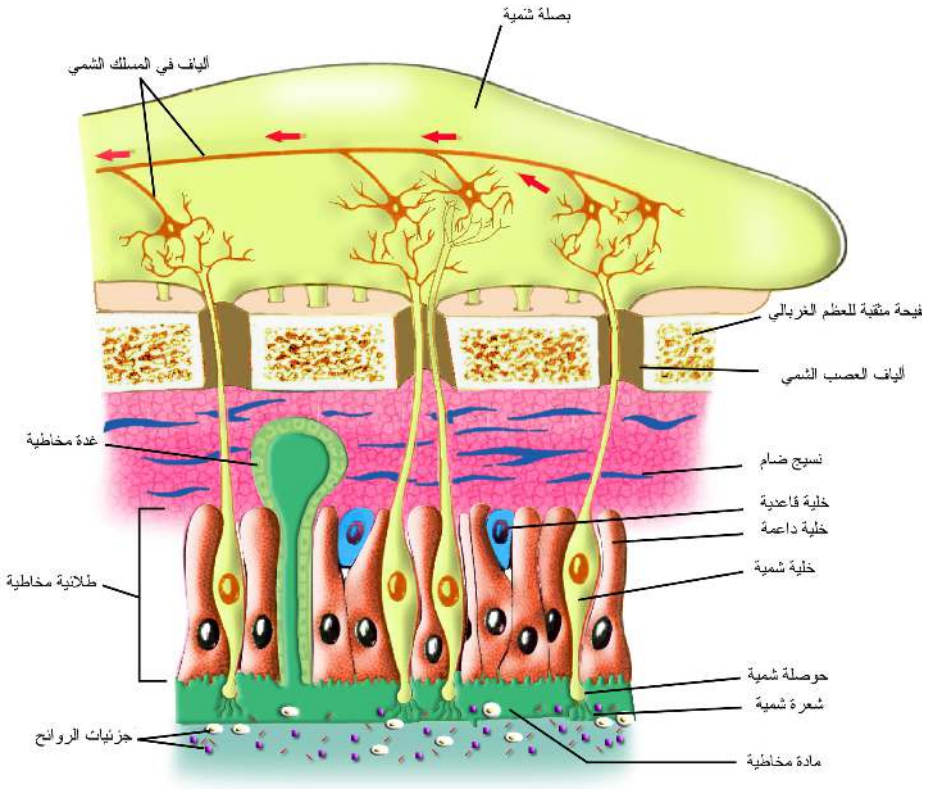
1. يشكل مذيباً للمواد التي يجري استنشاقها وهذه الخاصية هي متطلب أساسي لكي يجري استنشاق رائحة مادة ما.
2. يرطب سطح الطلائية الأنفية وبذا يحميها من الجفاف والتشقق.
3. إن تجديد هذا المخاط باستمرار يسبب إزاحة المواد التي جرى استنشاقها لكي لا تستمر في تنبيه المستقبلات نفسها بشكل مطول، الأمر الذي يسبب تكيفها.

فسيولوجيا الشم Physiology of Olfaction

لكي تُشم أي مادة كيميائية فإنها يجب أن تكون متطايرة أولاً وأن تكون لها ذائبية جزئية في الماء، لكي تذوب في طبقة المخاط التي تغطي المستقبلات، وذائبية جزئية في الدهون لكي تستطيع الوصول إلى المستقبلات الموجودة على الشعرات الشمية. وقد جرى تمييز سبع مجموعات من المواد الكيميائية التي تعطي روائح مميزة هي الكافورية camphor، المسكية musk، الزهرية floral، النعناعية peppermint، الإيثرية ethereal، اللاذعة pungent والزنخة putrid، غير أن الأبحاث الحديثة تشير إلى القدرة على تمييز أكثر من 50 نمطاً شمياً مختلفا كما تشير إلى وجود حوالي ألف جين له علاقة بالشم، كل منها مسؤول عن إنتاج بروتين مستقبل وكل مستقبل يستجيب لمجموعة صغيرة من الروائح المختلفة.

عند ارتباط المادة الكيميائية بمستقبلاتها المتواجدة على الشعرات الشمية (شكل 11 - 18) يجري تنشيط لبروتينات ج المنشطة Gs وهذه تزيد من مقدار cAMP الذي يؤدي بدوره إلى تنشيط قنوات صوديوم الذي يؤدي تدفقه إلى حدوث إزالة استقطاب تتجاوز جهد العتبة فتسبب حدوث جهد فعل في الخلايا الشمية والتي تمثل عصبونات حسية لاميلينية. يؤدي جهد الفعل إلى تحرر ناقل عصبي يؤثر على الخلايا بعد التشابكية التي تتواجد في البصلة الشمية التي تقع تحت الفص الأمامي للمخ.

تمتد محاور العصبونات بعد التشابكية الموجودة في البصلة الشمية نحو الخلف مشكلة المسلك الشمي olfactory tract لتصل



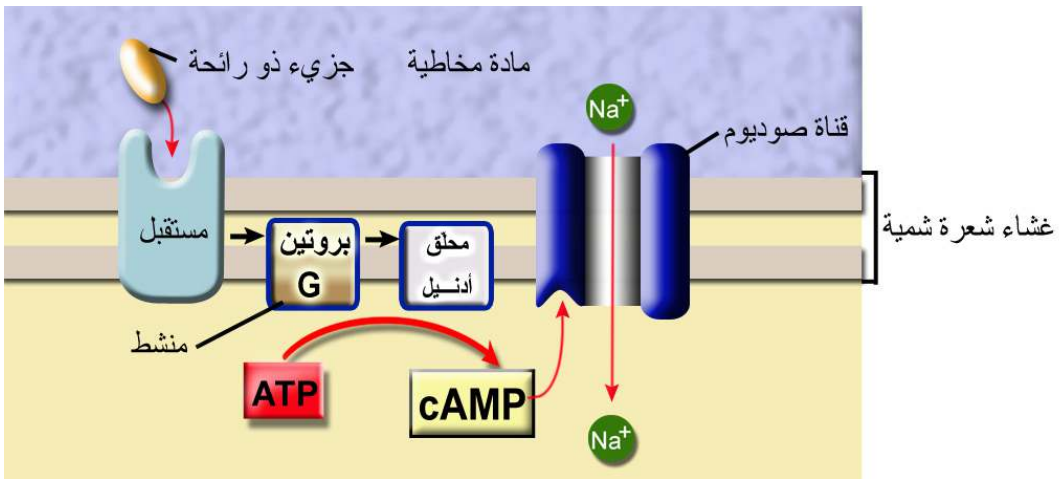
الشكل 11-17: تركيب الطلائية الشمية في تجويف الأنف. لاحظ موقع الخلايا الشمية وعبورها العظم الغربالي ودخولها إلى البصلة الشمية وتشابكها مع ألياف العصب الشمي.

مباشرة إلى الجهاز الطرفي (الشكل 11-19)، وهو قشرة مخية مسؤولة عن إدراك الجوانب العاطفية للروائح، كما يعتقد بأنها تصل بشكل غير مباشر عن طريق المهاد إلى القشرة الشمية (أو الأمامية المحجرية orbitofrontal) التي تتواجد على الجانب المحاذي لخط الوسط على الفص الصدغي، والتي تقوم بإدراك وتميز الروائح.

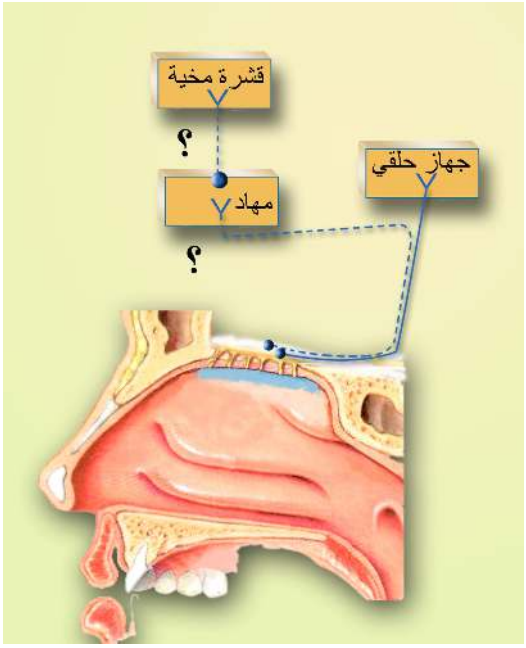
عتبة الشم والتكيف والأهمية البيولوجية للشم

تتباين عتبة الشم للمواد المختلفة غير أنها تكون منخفضة جداً لجميع المواد بشكلٍ عام إذا ما قورنت بعتبة التذوق. من الأمثلة الصارخة بهذا الصدد أن الإنسان يستطيع أن يشم مادة methylmercaptan المميزة حتى وإن تدنى تركيزها إلى 1/25.000.000.000 ملغم/ ملليتر من الهواء.

لكن عتبة الشم عند الإنسان ترتفع مع تقدم العمر فقد وجد أن أكثر من 75 % من البشر فوق عمر ثمانين سنة يفقدون القدرة على تمييز الروائح المختلفة. من جانبٍ آخر، فإن قدرة الإنسان على تمييز



الشكل 11-18: رسم تخطيطي يبين آلية تحويل المنبه الشمي إلى تغير في نفاذية غشاء الخلية الشمية.



الشكل 11-19: مخطط يبين المسلك المفترض لإحساسات الشم.

التغير في شدة الرائحة منخفض جداً إذا ما قورنت بباقي الحواس، فبينما تستطيع العين أن تلاحظ تغيراً في شدة الضوء مقداره 1 % ، فإن حاسة الشم تحتاج إلى تغير مقداره 30 % في شدة الرائحة قبل أن تدرك هذا التغير.

يمكن إدراك سبب انخفاض عتبة الشم إذا ما تذكرنا الأهمية البيولوجية لحاسة الشم التي تكمن في:

1) ينبه الشم الشهية والقابلية للأكل وينظم سلوك التغذية ونحن ندرك جميعا الأهمية الكبيرة للغذاء في بقاء الفرد.

2) ينبه الشم القابلية الجنسية عند الإنسان والحيوانات وبذا فهو منظم للتكاثر الذي يحافظ على بقاء النوع. ففي الفئران مثلا وجد أن روائح الإناث وروائح الذكور تسبب إفراز هرمونات جنسية من الجنس الآخر تدفع إلى التكاثر كما أن هذه الروائح تنشط حتى نمو الأعضاء الجنسية في الجنس الأخر. في الإنسان على الرغم من الدور الضئيل لحاسة الشم في تنظيم التكاثر مقاسا بالحواس البصرية واللمسية والسمعية، إلا أننا نعرف الأهمية التي تلعبها روائح العطور في جذب الجنسين لبعضهما البعض.كما ثبت حديثا أن الإنسان قادر على إفراز الفيرمونات pheromones التي أثبتت أهميتها في التكاثر في الحيوانات المختلفة وفي الإنسان.

3) تساعد حاسة الشم الحيوان في تجنب المفترسات وتجنب الغذاء الضار والمواد السامة مما يؤثر في بقاء الفرد. من ناحية أخرى فإن حاسة الشم تمتاز بالتكيف السريع فنحن نشم رائحة عطورنا في اللحظة التي توضع فيها حيث تتلاشى بعد ذلك تماماً في دقيقة واحدة تقريباً . ويفسر هذا التكيف بأنه نتيجة لتكيف مستقبلات الشم (كما أشرنا سابقاً) وإلى تكيف نفسي مصدره الجهاز المركزي.

الفصل الثاني عشر



12

السمع والتوازن والإبصار Hearing and Balance & Vision

- السمع 165
- المنبه المناسب: الصوت 165
- تركيب الأذن 165
- عضو كورتي 168
- فسيولوجيا السمع 168
- كيف تترجم اهتزازات الغشـــاء
- القاعدي الآلية إلى جهود فعل؟ .. 168
- المسالك العصبية السمعية 169
- تحديد موقع الصوت 169
- التوازن 169
- آلية عمل الدهليز 170
- القنوات شبه الدائرية 170
- آلية عمل القنوات شبه الدائرية .. 170
- الرؤية 171
- المنبه المناسب 171
- تركيب العين 171
- تنظيم الشبكية الوظيفي 173
- فسيولوجيا الشبكية 174
- تحويل منبه الضـــوء إلى إشارة
- عصبية 175
- الكيمياء الضوئية 175
- الأساس الأيوني لجهـــد المستقبل
- الضوئي 175
- رؤية الألوان 177
- المسالك العصبية البصرية 179
- إدراك عمق الحقل البصري 180
- إدراك موقع الأجسام في الحقـــل البصري 180
- بعض اضطرابات الرؤية 180
- العمى الليلي 180
- جلوكوما (الزَرَق أو الماء الأسود) . 180
- قصر النظر 180
- طول النظر 181
- أستجماتزم (اللابؤرية) 181
- فحص البصر 181

السمع Hearing

المنبه المناسب: الصوت Sound

يعتبر الصوت المنبه المناسب لمستقبلات السمع. ينتج الصوت من حركة الأجسام أو اهتزازها، حيث تؤدي طاقة هذا الاهتزاز إلى تضاغط وتخلخل منتظم لجزيئات الهواء المجاور للجسم المهتز (شكل 12 - 1أ).- تدعى موجات التضاغط والتخلخل لجزئيات الهواء هذه أمواج الصوت sound waves وهي تختلف من صوت لآخر في أمرين:

الشدة intensity أو ارتفاع الصوت loudness: إذ تكون بعض الأصوات منخفضة وفي هذه الحالة يكون مقدار الموجة أو ارتفاعها صغيراً بينما في الأصوات المرتفعة يكون مقدار الموجة أو اتساعها كبيرا. يقاس مقدار الموجة أو اتساعها بأنه المسافة بين قمة الموجة وقعرها (الشكل 12-1ب).

درجة حدة الصوت pitch : فالأصوات الحادة كالتي يصدرها الأطفال مثلا تمتاز بأن الزمن الذي تستغرقه الموجة الواحدة يكون قصيراً وبذا تكون الموجات متقاربة أو متضاغطة وتكون أعلى تكراراً frequency أو تردداً. يُعبر عن تكرار الموجة (f) رياضياً بالصيغة آلاتية: $f=1/T$

حيث T تمثل الزمن الذي تستغرقه موجة واحدة. فكلما كان الزمن صغيراً كان التكرار عالياً، ويقاس تكرار أمواج الصوت أو ترددها بوحدة هيرتز (Hertz Hz) الذي يساوي موجة واحدة /ثانية.

تستطيع أذن الإنسان السليمة التقاط أمواج يتراوح ترددها بين 20 - 20.000 هيرتز وإن كانت معظم الأصوات المسموعة لدينا تقع في الغالب بين 1.000 و 4.000 هيرتز، كما تستطيع حيوانات أخرى التقاط أمواج خارج المدى المسموع للإنسان ومن الأمثلة البارزة لذلك أن الكلاب تسمع أصواتاً ذات تردد أعلى من 20.000 هيرتز أي أعلى من تلك التي يسمعها الإنسان.

تقاس شدة (ارتفاع) الصوت بوحدة ديسبل decibel(dB) ويستطيع الإنسان أن يميز بين شدة أصوات إذا اختلفت عن بعضها بمقدار 0.1 ديسبل. يتبع قياس شدة الصوت تدريجاً لوغارتيمياً حيث تعتبر عتبة السمع (قدرة شخص بالغ صغير السن على تحري أقل صوت ممكن في السكون التام) بأنها تساوي صفر ديسبل، والصوت الأقوى بعد ذلك بمقدار 10 مرات قوته 10 ديسبل (أي 10 لوغاريتم 10 وهذا يساوي $10 \times 1 = 10$) والصوت الأقوى بمقدار 100مرة شدته 20 ديسبل (أي 10 لوغاريتم 100) والأقوى بمقدار 1000مرة شدته 30 ديسبل وهكذا. وللمقارنة فإن صوت المحادثة العادية مقداره حوالي 40 ديسبل بينما صوت الطائرة النفاثة عند إقلاعها هو حوالي 120 ديسبل وتعتبر الأصوات فوق 110 ديسبل مؤذية للأذن لأنها تحدث ألماً وتلفاً في مستقبلات السمع كما سنرى.

يقيس الطبيب السمع بجهاز يدعى مقياس السمع audiometer يصدر أصواتاً مختلفة الشدة والتردد ويُطلب من المريض أن يستجيب عند سماعها، ويكون السمع طبيعياً إذا كانت عتبة السمع بين صفر - 25 ديسبل أما إذا زادت عن ذلك فإن هناك درجة من ضعف السمع تختلف باختلاف شدة أقل صوت يسمعه المريض. وهناك اختباران أحدهما يدعى اختبار ويبر Weber's test والآخر اختبار ريني Rennie's test يمكنان الطبيب من تحديد فيما إذا كان الضعف في السمع نتيجة لخلل في نقل الموجات الصوتية إلى المستقبلات الحسية أم لخلل في نقلها بالأعصاب وإدراكها في الدماغ.

تركيب الأذن Ear Structure

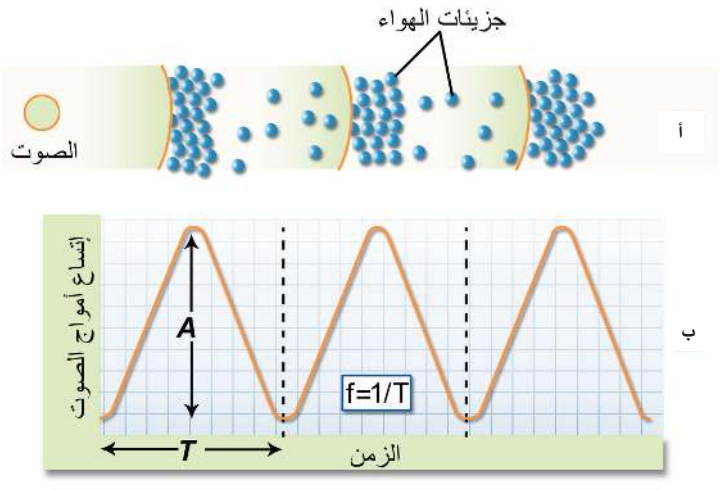
تتكون أذن الإنسان، والثدييات عموماً، من ثلاثة أجزاء (شكل 12 - 2):

1 – أذن خارجية: External ear :

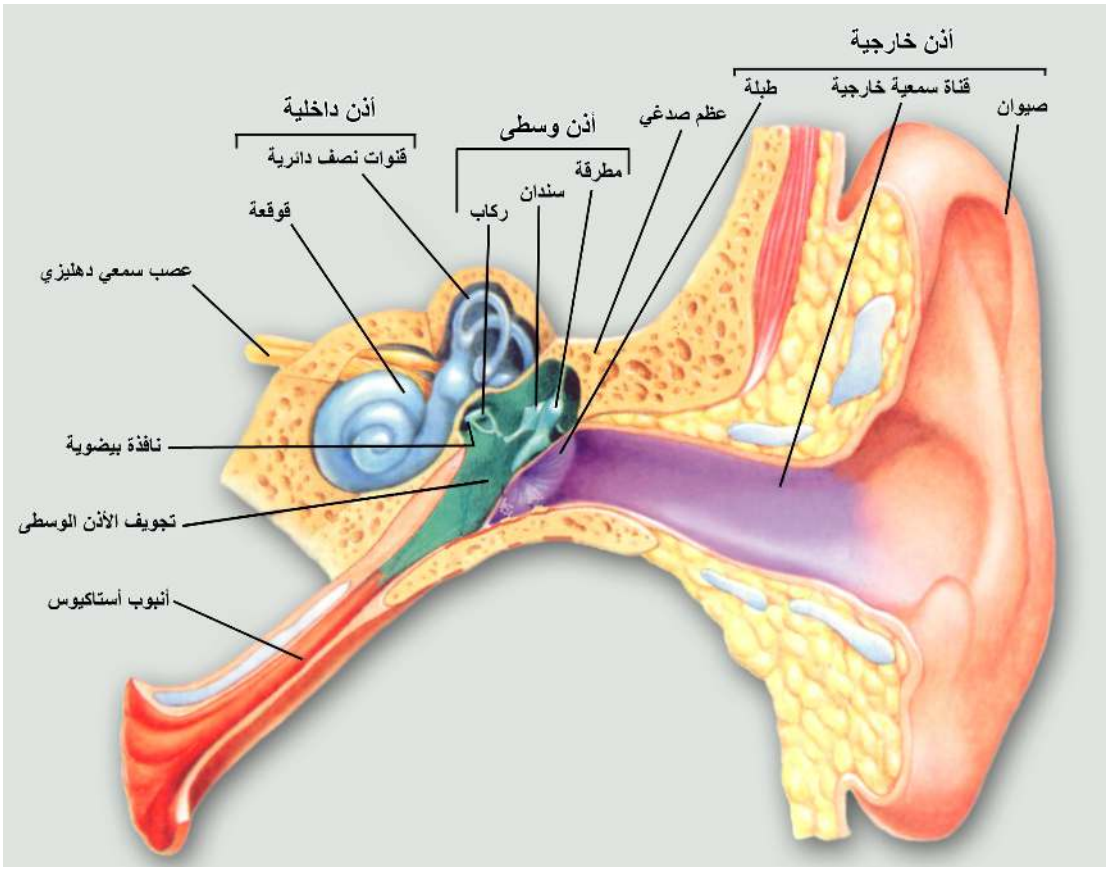
تتكون من صيوان pinna غضروفي يجمع أمواج الصوت ومن قناة سمعية خارجية external auditory canal طولها حوالي 2.5 سم. القناة السمعية الخارجية عظمية وتبطنها طبقة من الغضروف المتصل بغضروف الصيوان ويبطن الغضروف ثنية من الجلد الحساس ويوجد عند الفتحة الخارجية للقناة غدد دهنية متحورة وظيفيا تدعى الغدد الشمعية cerumonous (wax) gland تفرز مادة شمعية earwax يلتصق بها الغبار والجراثيم والأجسام الغريبة فلا تتراكم على طبلة الأذن الواقعة إلى الداخل. تنتهي القناة السمعية بالغشاء الطبلي tympanic membrane أو طبلة الأذن ear drum ،الذي يتكون من نسيج ضام ليفي شبه شفاف يغطيه من الخارج ثنيه من الجلد الرقيق الحساس ومن الداخل ثنية من نسيج طلائي، وتكون الطبلة مقعرة نحو الداخل.

2 – أذن وسطى Middle ear:

وهي تجويف صغير مملوء بالهواء ومبطن بطبقة طلائية وتتواجد فيه ثلاثة عظيمات ossicles سميت نسبة لأشكالها وهي: المطرقة malleus (hammer) ويدها تلتصق بالطبلة، والسندان incus (anvil) وهي وسطية الموقع ويتصل جسمها مع رأس المطرقة، والركاب stapes (stirrup) الذي يتصل رأسه بالسندان وقاعدته بالنافذة البيضوية oval window العائدة للأذن الداخلية. يتصل تجويف الأذن



الشكل 12-1: أ) رسم تخطيطي يبين تضاغط وتخلخل جزيئات الهواء عند تأثرها بمصدر صوت؛ ب) تردد أمواج الصوت تبعا لذلك.



الشكل 12-2: تركيب الأذن في الإنسان.

الوسطى عن طريق أنبوب أستاكيوس Eustachian tube بالبلعوم الأنفي، وهذه القناة، التي تكون مغلقة غالباً، تقوم بمساواة الضغط على الجانب الداخلي للطبلة مع الضغط على الجانب الخارجي ويتم ذلك بالابتلاع أو بالتثاؤب عند اختلال الضغط.

ترتبط العظيمات الثلاث ببعضها بواسطة مفاصل، كما ترتبط إلى جدران الأذن الوسطى بواسطة أربطة كما توجد عضلتان صغيرتان داخل الأذن الوسطى: الأولى تتصل بالمطرقة وتشدها بعيداً عن الطبلة لتخفف اهتزازها وتوترها المتزايد نتيجة الأصوات المرتفعة وبذلك يتم حماية الأذن الداخلية الأكثر حساسية، أما العضلة الثانية فترتبط بالركاب وتشده نحو الخلف وبذا تقوم بوظيفة حماية الأذن الداخلية عندما تكون الأصوات مرتفعة. تنقبض العضلتان بشكل إرادي فعند سماعنا لأصوات بالغة الشدة نقوم بتحريك هاتين العضلتين لأداء الحماية المطلوبة.

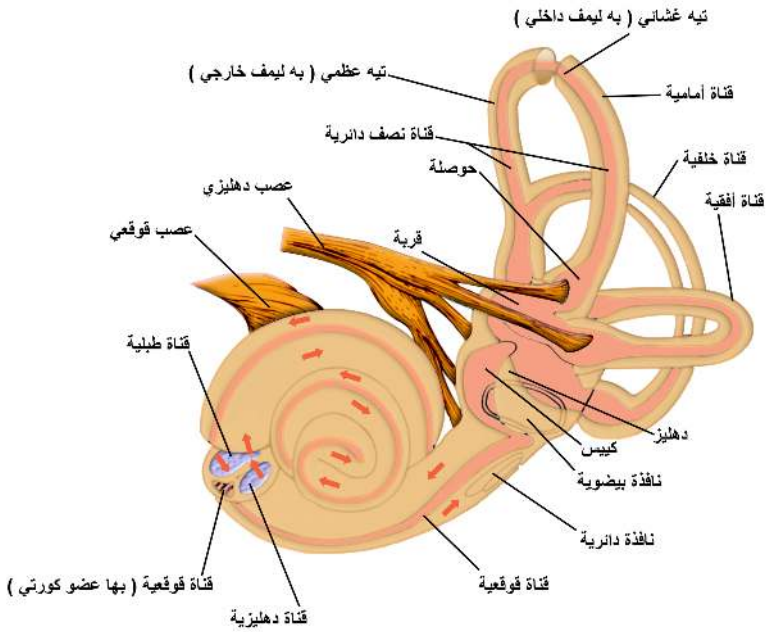
نتيجة لعمل العظيمات الثلاث الذي يشبه عمل الروافع (وهي أدوات تؤدي بواسطتها قوة صغيرة إلى إحداث شغل كبير) فإن الاهتزازات الصوتية الواصلة إلى طبلة الأذن والمنقولة عبر العظيمات يجري تضخيمها حوالي 20 مرة. يساعد في ذلك أن غشاء النافذة البيضوية الذي تنقل إليه الاهتزازات هو أصغر مساحة من غشاء الطبلة ولذلك فإن مقدار القوة المسلطة على وحدة المساحة من غشاء النافذة البيضوية هو أعلى من ذلك على غشاء الطبلة. من جانب آخر، فإنه لو أنتقل الصوت بواسطة الهواء من الطبلة إلى النافذة البيضوية بدلا من إنتقاله عبر العظيمات فإن جزءا كبيرا من طاقته سيتبدد.

3 – أذن داخلية Inner Ear :

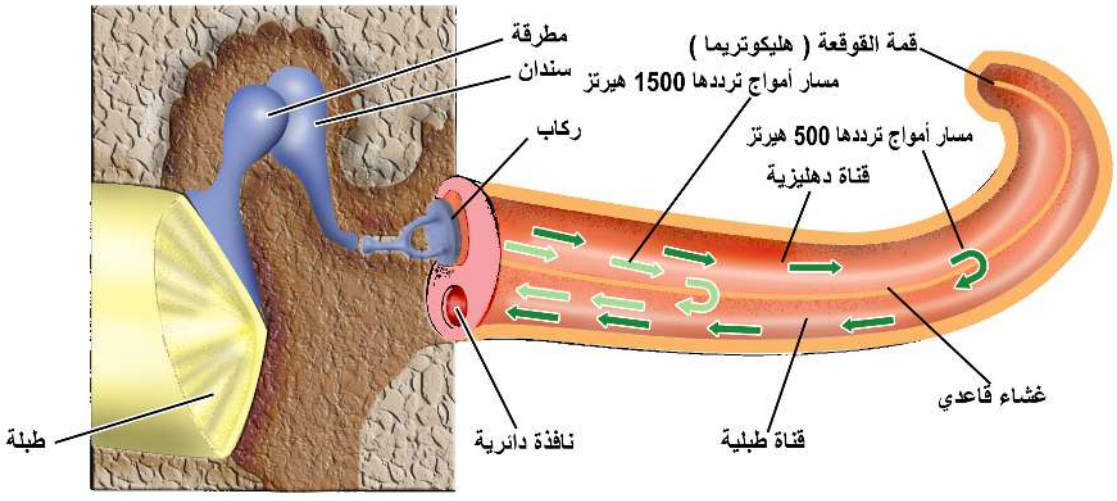
تتكون من سلسلة معقدة من القنوات تشبه المتاهات تدعى التيه labyrinth (أو المتاهة). يتشكل التيه على هيئة تيه عظمي خارجي وتيه غشائي داخلي يساير التيه العظمي في شكله والتفافه لحد كبير. يحتوي التيه العظمي على سائل، يدعى الليمف الخارجي perilymph، يشبه في تركيبه السائل الدماغي الشوكي بينما يحتوي التيه الغشائي على سائل الليمف الداخلي endolymph الذي يشبه في تركيبه السائل داخل الخلايا.

يمكن تمييز ثلاث مناطق في التيه العظمي تكوّن الأذن الداخلية (شكل 12 - 3): الدهليز vestibule والقوقعة cochlea والقنوات شبه الدائرية semicircular canals. فالدهليز بيضوي الشكل، وسطي الموقع بين القوقعة الأمامية والقنوات شبه الدائرية الخلفية العلوية. يوجد في جدار الدهليز العظمي منطقة رقيقة مغطاة بغشاء تشكل النافذة البيضوية التي يلامسها الركاب. أما التيه الغشائي الموجود داخل الدهليز فيتشكل على هيئة كيسين صغيرين أحدهما يدعى القربة utricle والأخر أمامي الموقع يدعى الكييس saccule.

أما القوقعة فهي تركيب عظمي مخروطي الشكل غير مستقيم بل يلتف حول محور عظمي على شكل حلزوني مشكلا لفتين ونصف اللفة وتكون قمة المخروط متجهة نحو الأعلى. يمر داخل هذا المخروط ثلاث قنوات تنفصل عن بعضها البعض بواسطة غشائين يشكلان مع بعضهما تركيبا يشبه الحرف (V). ولو أمكننا فك لفات القوقعة والنظر إليها (شكل 12 - 4) لوجدنا أن النافذة البيضوية تتصل مع القناة العلوية للقوقعة التي تدعى القناة الدهليزية



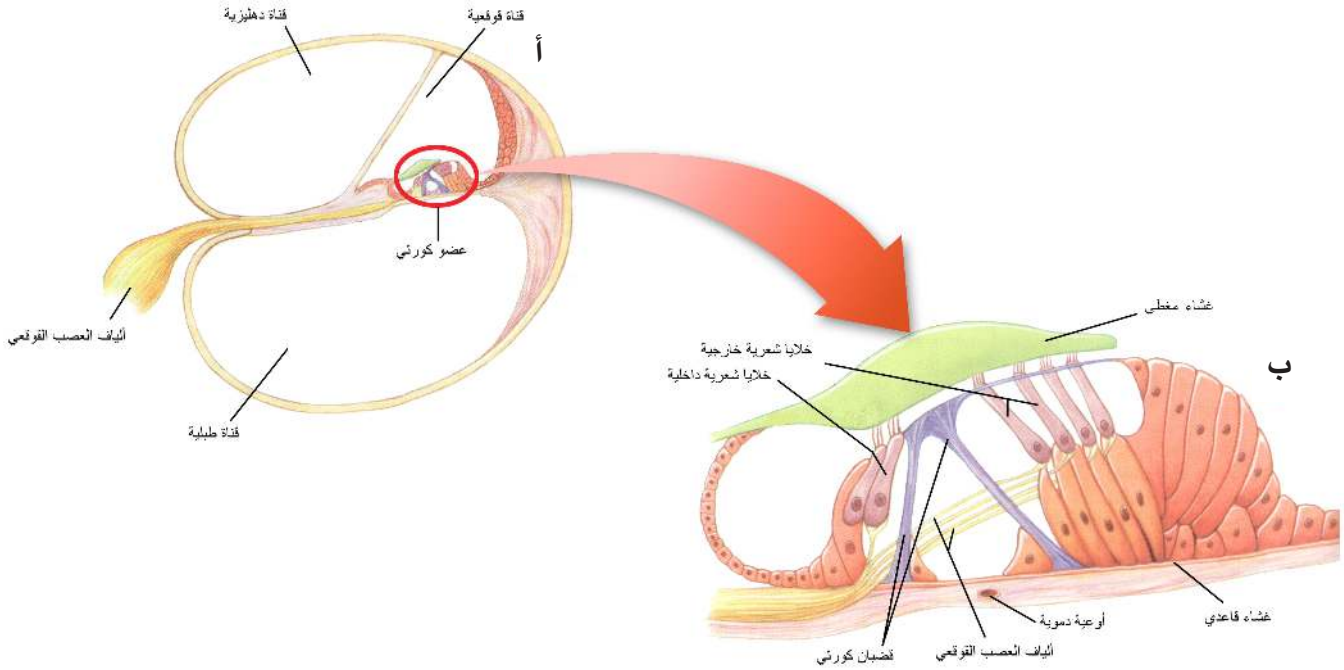
الشكل 12-3: تركيب الأذن الداخلية مبينا مقطعين أحدهما في القوقعة ليبين ترتيب القنوات الدهليزية والقوقعية والطبلية بالنسبة لبعضها والآخر في التيه العظمي لإحدى القنوات نصف الدائرية ليبين التيه الغشائي.



الشكل 12-4: رسم تخطيطي يبين تصوراً للقوقعة لو فكت لفاتها ومُدت وذلك من أجل بيان مسار الأمواج الصوتية داخل قنوات القوقعة.

vestibular canal والتي تضيق تدريجياً كلما اتجهنا نحو قمة القوقعة لتعود في الجانب الأسفل للقوقعة على هيئة قناة أخرى تدعى القناة الطبلية tympanic canal التي تتسع تدريجياً كلما اقتربنا من قاعدة القوقعة حيث تنتهي عند الجدار العظمي للقوقعة بغشاء رقيق آخر أصغر مساحة من غشاء النافذة البيضوية يدعى النافذة الدائرية round window. تدعى الفتحة التي توصل بين القناتين قمة القوقعة helicotrema . ويتضح من هذا التركيب أن السائل الذي يملأ القناتين وهو الليمف الخارجي متصل مع بعضه البعض وأن حدوث اهتزاز لغشاء النافذة البيضوية يؤدي إلى انتقال هذا الاهتزاز عبر السائل في القناة الدهليزية ثم في القناة الطبلية حيث يصل في النهاية إلى غشاء النافذة الدائرية. يشكل هذا النظام وسيلة لتبديد طاقة أمواج الصوت القادمة عبر النافذة البيضوية بعد إحداثها الأثر المطلوب على مستقبل السمع، فلو لم تتواجد النافذة الدائرية وغشائها المرن القابل للحركة بشكل معاكس لحركة غشاء النافذة البيضوية لأدت موجات الضغط الناتجة عن الصوت إلى إنفجار القوقعة المملوءة بالسائل غير القابل للانضغاط.

أما القناة الثالثة في القوقعة، وهي القناة القوقعية cochlear duct ، فهي أصغر قطراً وتقع محصورة بين القناتين السابقتين ويقع داخلها عضو السمع المسمى عضو كورتي organ of Corti وتمتلئ بالليمف الداخلي. يحيط بالقناة الطبلية من الأعلى غشاء دهليزي vestibular membrane يفصلها عن القناة الدهليزية ومن الأسفل غشاء قاعدي basilar membrane يفصلها عن القناة الطبلية، ويستقر عليه عضو كورتي.



الشكل 12-5: أ) مقطع في القوقعة يبين موقع عضو كورتي مستقرا على الغشاء القاعدي؛ ب) تركيب عضو كورتي مبينا أنواع الخلايا المكونة والأعصاب الناقلة والغشائين القاعدي والمغطي.

يستقر عضو كورتي على الغشاء القاعدي (شكل 12 - 5أ) الذي يشبه شريطاً يمتد على طول القوقعة وبطول حوالي 35 ملمترا، ويكون عرضه عند قمة القوقعة أكبر من عرضه عند قاعدتها. يؤدي هذا الاختلاف في عرض الغشاء القاعدي إلى اختلاف في اهتزازه عند التعرض لأصوات ذات ترددات مختلفة، فالجزء الرفيع الموجود عند قاعدة القوقعة يهتز استجابة لأصوات ذات تردد مرتفع بينما يستجيب الجزء العريض الموجود عند قمة القوقعة لأصوات ذات تردد عال. أما الأصوات ذات التردد المتوسط فتحرك الأجزاء الوسطى من الغشاء القاعدي بشكل يتناسب مع الحدود المبينة أعلاه.

أما عضو كورتي نفسه فيتكون من مجموعة من الخلايا الطلائية تقع على الجانب الداخلي للغشاء القاعدي المواجه لتجويف القناة الطبلية. تتميز الخلايا الطلائية هذه (شكل 12 - 5ب) إلى خلايا داعمة supporting cells وخلايا شعرية hair cells والأخيرة تمثل مستقبلات السمع. يمكن تمييز مجموعتين من الخلايا الشعرية: داخلية inner تقع أقرب إلى خط منتصف الجسم وتشكل صفاً واحداً وخارجية outer تشكل عدة صفوف. لكل خلية شعرية عند حافتها الحرة مجموعة من الأهداب أو الزوائد (الشعرات) sterocilia تنغمس في الليمف الداخلي للقناة الطبلية، كما يغطي هذه الأهداب من الأعلى غشاء رقيق مرن جيلاتيني يدعى الغشاء المغطي tectorial membrane. أما الحافة القاعدية للخلايا الشعرية فتحتوي حويصلات تشابكية بها ناقل عصبي يعتقد بأنه جلوتاميت glutamate أو GABA وتتشابك أغشيتها مع ألياف عصبية حسية تعود للفرع القوقعي من العصب الثامن VIII.

وقد وجد بتجارب على الفئران أن التعرض لأمواج صوتية مرتفعة كتلك الناتجة عن الموسيقى الصاخبة أو أزيز الطائرات يؤدي إلى تدمير الخلايا الشعرية لعضو كورتي وإلى إحداث اضطراب في تنظيمها ويكون ذلك مصحوباً بدرجة من فقد السمع الدائم ولذا فإن العاملين ببعض هذه الحقول يلبسون كمامات واقية للأذن.

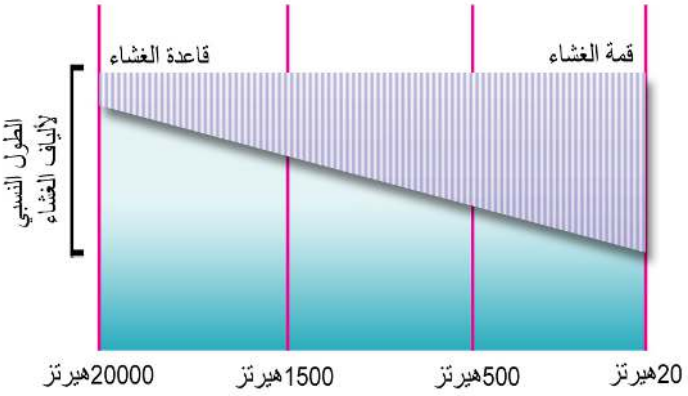
فسيولوجيا السمع Physiology of hearing

يجمع صيوان الأذن الأمواج الصوتية ويوجهها نحو القناة السمعية فيؤدي ارتطامها بالطبلة إلى اهتزازها اهتزازاً قوياً أو ضعيفاً حسب شدة الصوت (ارتفاعه)، وبتكرار مماثل تماماً لتردد الصوت (أو حدته). تنقل الاهتزازات عبر عظيمات الأذن الوسطى الثلاث التي تحافظ على الميزتين الأساسيتين للصوت ألا وهما الشدة والتردد، مع الأخذ بعين الاعتبار أن وصول الأمواج الصوتية إلى غشاء النافذة البيضوية يكون مصحوباً بتضخيم للاهتزازات يصل إلى 20 مرة كما سبق وأشرنا. تؤدي اهتزازات النافذة البيضوية إلى اهتزاز الليمف الخارجي في القناة الدهليزية حيث ينقل هذا الاهتزاز إلى منطقة محددة من الغشاء القاعدي فيحركها وبهذا ينتقل الاهتزاز إلى الليمف الخارجي في القناة الطبلية التي تحرك بدورها غشاء النافذة الدائرية التي تمثل موقعا لامتصاص طاقة أمواج الصوت إذ تنقلها إلى هواء الأذن الوسطى ثانية.

لا يؤثر صوت معين في كل مناطق الغشاء القاعدي فالأصوات ذات التردد العالي تسبب أكبر درجة من الحركة في جزء الغشاء القاعدي الموجود قرب قاعدة القوقعة أما الأصوات ذات التردد المنخفض فإن أمواجها تجري عبر القناة الدهليزية وتسبب أوسع حركة في جزء الغشاء القاعدي الموجود قرب قمة القوقعة. وهكذا فإن الوسيلة الأولى لكي تميز الأذن بين الأصوات المختلفة هي التمييز بين تردد الأصوات بحيث أن كل منطقة من مناطق الغشاء القاعدي تستجيب لصوت من تردد معين. أما الوسيلة الثانية للتمييز بين الأصوات المختلفة فهي شدتها، فعندما تكون الأصوات مرتفعة فإنها تحدث اهتزازاً واسعاً في الغشاء القاعدي في منطقة معينة أما الأصوات المنخفضة فإنها تحدث اهتزازاً صغيرا (الشكل 12-6).

كيف تترجم اهتزازات الغشاء القاعدي الآلية إلى جهود فعل؟

تؤدي حركة منطقة معينة من الغشاء القاعدي إلى حركة الخلايا الشعرية المستقرة على تلك المنطقة، ويؤدي هذا بدوره إلى تحريك الأهداب الملامسة



الشكل 12-6:رسم تخطيطي يبين الطول النسبي لألياف الغشاء القاعدي الذي يستقر عليه عضو كورتي كما يبين في أي منطقة من الغشاء تؤثر أمواج الصوت ذات الترددات المختلفة.

للغشاء المغطي وإلى ثنيها. يؤدي ثني الأهداب إلى شد الغشاء البلازمي للخلايا الشعرية وفتح قنوات أيونية تؤدي إلى حدوث إزالة استقطاب ينتج عنها جهد المستقبل. تكون إزالة الاستقطاب هذه مصحوبة بدخول أيونات كالسيوم إلى داخل الخلية الشعرية مما يسبب تحرر الناقل العصبي. يؤدي تحرر الناقل العصبي إلى ارتباطه بمستقبلات موجودة على ألياف عصبية حسية تعود لحوالي 20 عصبوناً تتشابك مع كل خلية شعرية مما يعطي في هذه العصبونات جميعها جهد فعل ينتقل عبر الفرع القوقعي للعصب الثامن. يجدر التذكير بأن اهتزاز الغشاء القاعدي في منطقة معينة يؤدي إلى جهد فعل في عصبونات معينة، واهتزازه في منطقة أخرى يؤدي إلى جهد فعل في عصبونات أخرى وهكذا، فإن المجرى الذي تسلكه السيالات العصبية يحدد المنطقة من الغشاء القاعدي التي استجابت للصوت وهذا بدوره يمكن الدماغ من إدراك مقدار تردد الصوت. ولمعرفة شدة الصوت فقد وجد أن الأصوات المرتفعة تحدث إزاحة أكبر في الغشاء القاعدي من الأصوات المنخفضة وهذا يؤدي بدوره إلى إعطاء عدد أكبر من جهود الفعل في وحدة الزمن في العصبونات الحسية ولذا فإن شدة الصوت يعبر عنها بزيادة تكرار جهود الفعل.

المسالك العصبية السمعية Auditory Pathways

ينقل العصب الثامن الإحساسات السمعية إلى النواتين القوقعيتين في النخاع المستطيل ثم إلى النواة الزيتونية العليا ومن هناك تنتقل الإحساسات إلى الحدبات السفلى inferior colliculi في الجانب المقابل للأذن الملتقطة للصوت. من هذه الأخيرة تنتقل السيالات العصبية إلى النواة الرُكَبية الوسطية medial geniculate العائدة للمهاد في كل من جانبي الدماغ ثم إلى القشرة السمعية التي توجد في الفص الصدغي.

تحديد موقع الصوت

يتم تحديد موقع الصوت بمقارنة الزمن ودرجة الشدة التي تصل بها الأمواج الصوتية الناتجة عن مصدر الصوت إلى كل من الأذنين. فالأصوات الصادرة عن جسم يقع إلى يميننا مثلاً تصل بشدة أعلى وبزمن أقل إلى الأذن اليمنى من وصولها إلى الأذن اليسرى ويدعى هذا الفارق الزمني فرق الزمن بين الأذنين interaural time difference وقد قدر هذا الزمن بأنه حوالي 42 ميكروثانية لكل 20 درجة إزاحة عن خط الوسط.

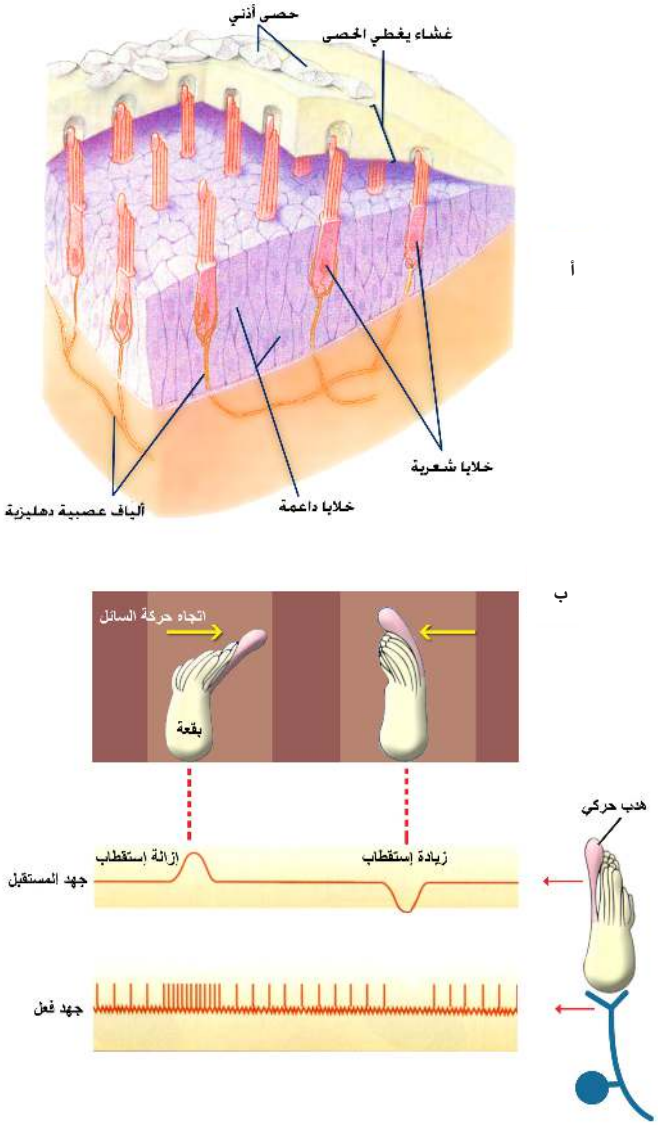
التوازن Equilibrium

يعتمد التوازن في الإنسان وفي الثدييات على الجهاز الدهليزي vestibular system الذي يضم الدهليز والقنوات شبه الدائرية الثلاث. ولعلك تذكر أن هذه التراكيب تشكل جزءاً من التيه العظمى.

الدهليـــز

لقد أشرنا سابقاً إلى أن الدهليز العظمي يضم تراكيب غشائية بداخله هي القربة والكيس، وهي تحتوي بداخلها على تراكيب حسية تزود الدماغ بمعلومات عن التسارع الخطي المستقيم linear acceleration إلى الأمام أو الخلف وعن التغيرات في موقع الرأس بالنسبة لقوى الجاذبية أو ما يدعى التوازن السكوني equilibrium(stationary)static.

يحتوي جدار كل من القربة والكيس (شكل 12 - 7) على تركيب حسي يدعى البُقعة macula . تتكون البقعة من خلايا عصبية طلائية متحورة يغذيها الفرع الدهليزي من العصب الثامن VIII. ويمكن تمييز نوعين من الخلايا ضمن البقعة: خلايا داعمة supporting وخلايا شعرية hair cells تعتبر



الشكل 12-7: أ) تركيب البقعة الموجودة في القربة والكيس، ب) استجابة أهداب الخلايا الشعرية لحركة الليمف الداخلي باتجاهين مختلفين مقرونة بالتغير في جهد غشاء الخلية الشعرية وجهود الفعل في العصبون الحسي المتصل بها.

هي المستقبلات الحسية للتوازن. تملك الخلية الشعرية عند حافتها الحرة مجموعة من الأهداب (الزغابات) الدقيقة stereocilia وتترتب الأهداب حسب طولها على حافة الخلية حيث يدعى أطول الأهداب الهدب الحركي kinocilium. يستقر فوق الأهداب مباشرة طبقة جيلاتينية من بروتينات سكرية يعتقد بأنها أفرزت من الخلايا الداعمة تدعى الغشاء الحصوي الأذني otolithic membrane. ويستقر فوق هذا الغشاء طبقة من بلورات كربونات كالسيوم ذات كثافة نوعية مقدارها 3 وتدعى هذه البلورات حصى الأذن otoliths .

آلية عمل الدهليز

حيث أن كثافة الحصى أكبر من كثافة الليمف الداخلي الذي يملأ القربة والكيس فإنه يشكل ثقلاً على أهداب البقعة. تؤدي حركة الجسم (والرأس) إلى الأمام أو الخلف إلى تحريك الغشاء الجيلاتيني ومعه حصى الأذن فوق الأهداب مما يؤدي إلى ثني هذه الأهداب، وقد وجد أن ثني الأهداب باتجاه الهدب الحركي الطويل يحدث إزالة استقطاب في الخلية الشعرية بينما ثنيها باتجاه الأهداب القصيرة يؤدي إلى زيادة الاستقطاب. تؤدي إزالة الاستقطاب إلى تحرر ناقل عصبي تستقبله النهايات الحرة للعصبونات الحسية المتشابكة مع الخلية الشعرية هذه، مما يعطي جهد فعل (شكل 12 - 7).

تنتقل جهود الفعل في العصبونات الحسية العائدة للفرع الدهليزي للعصب الثامن الذي تدخل معظم أليافه إلى جذع الدماغ وتستقر في النخاع المستطيل، بينما تذهب بعض الألياف إلى المخيخ عبر السويقة المخيخية السفلى. يؤدي عمل المخيخ في النهاية وبالتعاون مع المخ إلى إعطاء إشارات عصبية لعضلات العين عبر الأعصاب الثالث والرابع والسادس ولعضلات الرأس والعنق عبر العصب الحادي عشر مما يؤدي إلى السيطرة على حركات العيون وحركات الرأس والجذع الضرورية للتوازن.

القنوات شبه الدائرية

تحتوي القنوات شبه الدائرية بداخلها على تراكيب حسية تزود الدماغ بمعلومات عن التسارع الزاوي angular acceleration أثناء دوران الرأس في واحد أو أكثر من مستويات ثلاثة متعامدة.

تقع القنوات شبه الدائرية (شكل 12 - 8) في تجاويف بالعظم الصدغي وكل قناة في مقطعها الطولي تتكون من قناتين: خارجية عظمية تحتوي الليمف الخارجي، وداخلية غشائية تحتوي الليمف الداخلي. تترتب القنوات في ثلاث مستويات متعامدة على بعضها فإحدى القنوات أمامية والثانية خلفية وهما في مستويين عموديين والثالثة جانبية وتقع في مستوى أفقي. تنتفخ كل قناة عند نهايتها مشكلة حويصلة ampulla وتحتوي كل حويصلة على عضو يدعى العرف crista يحتوي على المستقبلات الحسية. يتألف العرف من مجموعة من الخلايا الشعرية hair cells تغطيها كتلة من المادة الجيلاتينية تدعى المزدوج cupula. تتشابك الخلايا الشعرية عند قاعدتها مع نهايات عصبية لعصبونات حسية عائدة للفرع الدهليزي من العصب الثامن.

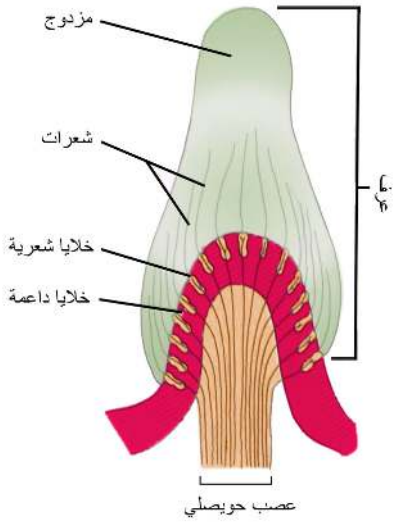
آلية عمل القنوات شبه الدائرية

عندما يتحرك الرأس بزاوية معينة فإن القنوات شبه الدائرية والأعراف كلها تتحرك بالاتجاه نفسه. أما الليمف الداخلي فإنه وبسبب القصور الذاتي يتخلف عن مواكبة هذه الحركة، ويبدو بالنتيجة، أنه يتحرك بالاتجاه المعاكس.

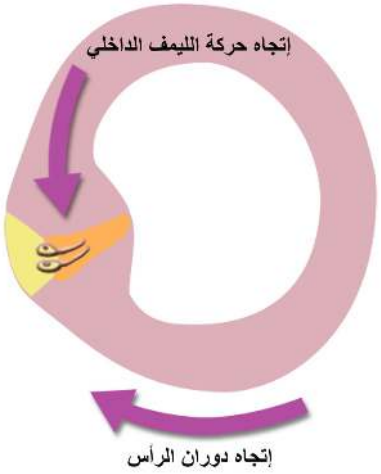
أ



ب



جـ



الشكل 12-8: أ) صورة بالمجهر الإلكتروني الماسح للعرف(مكبرة 180مرة)؛ ب) رسم تخطيطي يبين تركيب العرف؛ ج) اتجاه حركة الرأس وأثر ذلك على حركة الليمف الداخلي وعلى حركة العرف داخل الحويصلة (من المرجع 28).

تؤدي حركة الليمف الداخلي النسبية هذه إلى تحريك أهداب الخلايا الشعرية وثنيها مما يسبب تغيراً في جهد الخلايا الشعرية المستقبلة فيتحرر منها ناقل عصبي يؤثر على العصبونات الحسية.

فقد وجد، على سبيل المثال، أنه إذا ما تحرك الرأس من اليمين نحو الشمال بعكس اتجاه عقارب الساعة فإن هذا يحدث حركة نسبية لليمف الداخلي من اليسار نحو اليمين (باتجاه عقارب الساعة). تؤدي حركة السائل هذه إلى تحريك أهداب الخلايا الشعرية في الجانب الأيسر للرأس بشكل يؤدي إلى إزالة استقطاب بينما تلك التي في الجانب الأيمن للرأس بشكل يؤدي إلى زيادة استقطاب. هكذا فإن العصب الدهليزي الأيسر يزيد من تكرار جهود الفعل المنقولة فيه بينما العصب الدهليزي الأيمن يقلل من تكرار جهود الفعل المنقولة فيه. تنقل هذه المعلومات إلى الدماغ الذي يدرك حركة الرأس على أنها دوران للرأس بعكس اتجاه عقارب الساعة (شكل 12 - 8).

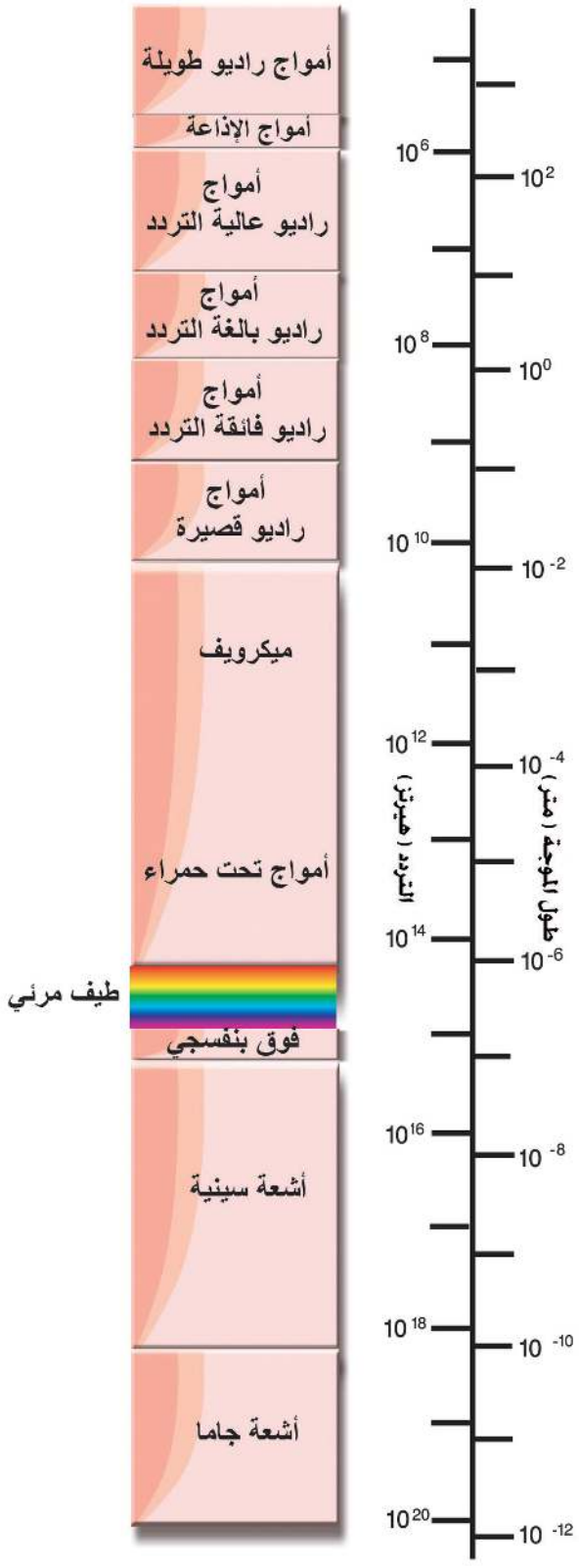
يقوم الجهاز الدهليزي كذلك بتوجيه العيون لكي تركز على نقطة ثابتة في حقل الإبصار تعتبر نقطة مرجعية أثناء التسارع. فالمعلومات الحسية الصادرة عن هذا الجهاز تصل في النهاية إلى النواة الدهليزية التي ترسل إشارات إلى العصب القحفي الثالث في نفس الجانب والرابع في الجانب المقابل للسيطرة على عضلات العيون وعلى حركتها. فحركة الرأس باتجاه دوران عقارب الساعة تسبب حركة بطيئة للعيون بعكس اتجاه دوران عقارب الساعة من أجل التركيز على نقطة ثابتة مرجعية. وعندما يستمر التسارع، تتحرك العيون الأن بسرعة بنفس اتجاه الدوران لكي تحاول الإمساك بنقطة مرجعية جديدة وتركز عليها وهكذا تتكرر هذه العملية أثناء الدوران. وتدعى الحركة البطيئة والسريعة للعيون أثناء الدوران الرأرأة nystagmus.

بالإضافة إلى توجيه العيون يقوم الجهاز الدهليزي ببعض المنعكسات التي تحافظ على وضع الجسم العمودي (القائم)، أي بدعم الرأس وتوجيهه في الفراغ ليكون أعلى الجسم. كما أن وصول معلومات الجهاز الدهليزي الحسية إلى القشرة الدماغية بشكل مستمر يزودنا بالمعرفة الواعية لوضع ولتسارع الجسم.

الرؤية Vision

المنبه المناسب

يعد الضوء المنبه المناسب لمستقبلات الرؤية. والضوء المرئي visible light بالنسبة لعين الإنسان هو جزء من الطيف الكهرومغناطيسي الذي يضم أمواجاً تختلف في طولها فبعضها طويل كأمواج الراديو الطويلة التي قد يصل طولها 410 متراً وبعضها قصير جداً كأشعة جاما التي يتراوح طولها بين 10^{-10} إلى 10^{-12} مترا. أما الضوء المرئي فهو يتراوح بين 10^{-6} و 10^{-7} مترا وتحديدا بين 400 - 700 نانومتراً (شكل 12 - 9). تختلف أمواج الطيف الكهرومغناطيسي أيضا في ترددها الذي يتناسب عكسياً مع أطوالها فالأمواج الطويلة ذات تردد منخفض وطاقة منخفضة حيث تتناسب الطاقة في كوانتم من الإشعاع له طول معين بأنها حاصل قسمة معامل بلانك Plank's constant (ويساوي 2.854 g.cal/ mol) على طول الموجه λ وهكذا فإن أمواج الضوء المرئي تمتاز بقدر معتدل من الطاقة يقل كثيراً عن ذلك الموجود في الأشعة فوق البنفسجية والأشعة السينية وأشعة جاما.

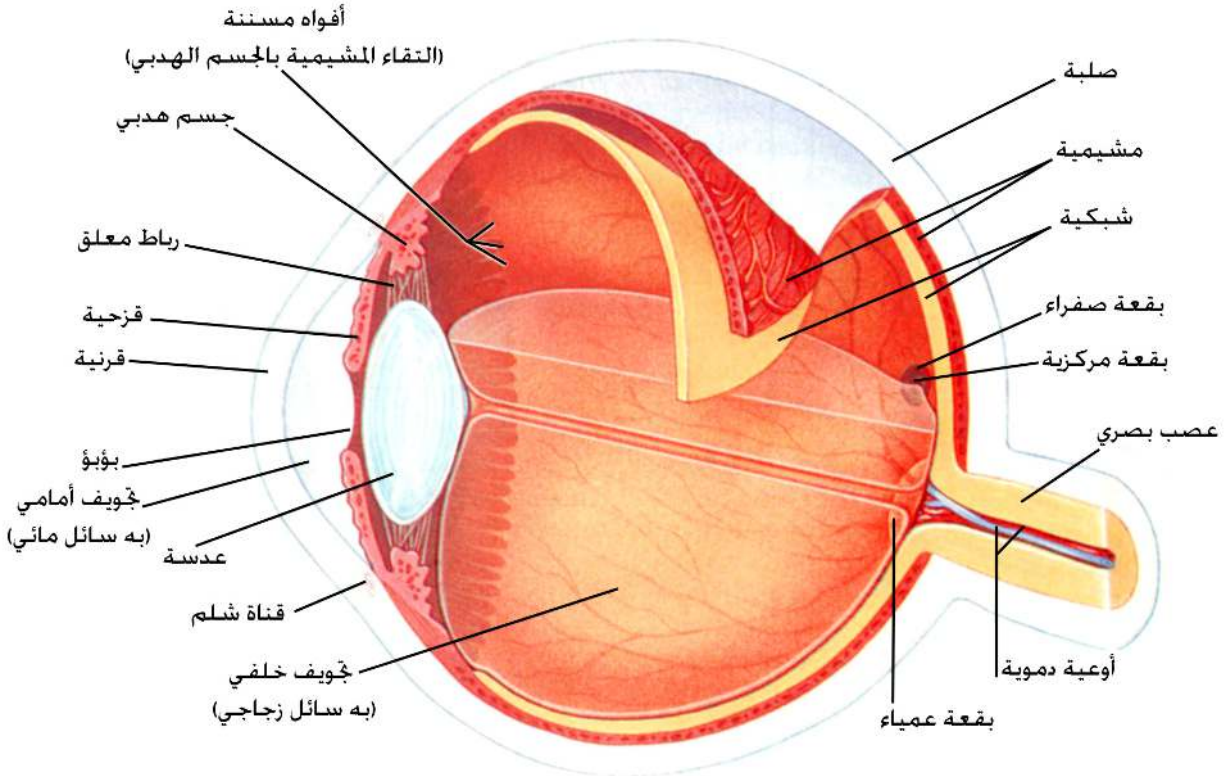


الشكل 12-9: مكونات الطيف الكهرومغناطيسي وأطوال الأمواج المكونة له.

تركيب العين Eye Structure

يتركب جدار كرة العين من ثلاث طبقات (شكل 12 - 10):

1) خارجية وهي ليفية تدعى الصلبة sclera وتشكل بياض العين الذي يغطي



الشكل 12-10: التركيب التشريحي للعين.

كل الجزء الخلفي من كرة العين المختفي داخل المحجر والجزء الأمامي من العين. عند مقدمة العين تصبح الصلبة أكثر تحدباً كما تصبح شفافة وتشكل قرنية العين cornea وهو الجزء الذي تمر منه الأشعة المنعكسة عن الأجسام التي نراها. عند نقطة التقاء بياض العين مع القرنية من الداخل تفتح قناة شلمّ canal of Schlemm التي تقوم بصرف السائل المائي الزائد نحو الدم مما يحافظ على ثبات ضغط السائل داخل العين intraocular pressure ونظراً لمتانة الصلبة (مؤلفة من نسيج ليفي كثيف) فإنها تحفظ للعين شكلاً ثابتاً (وسنرى أهمية ذلك في تكوين الصورة) كما تقوم بحماية الأنسجة الداخلية للعين.

2) وسطى وهي وعائية تدعى المشيمية choroid وهي تبطن معظم الصلبة وتتكون من غشاء بني اللون يحتوي الكثير من الأوعية الدموية وكثير من الصبغات.

تشكل المشيمية في الجزء الأمامي للعين تركيبين يعدان امتداداً لها: الأول هو الجسم الهدبي ciliary body ويتكون من عضلة هدبية ciliary muscle دائرية الشكل تمتد منها نحو المركز زوائد هدبية ciliary processes تتصل بألياف الرباط المعلق suspensory ligament أو (zonular fibers) التي تربط العدسة lens وتحيط بها إحاطة تامة. يؤدي انقباض العضلة الهدبية الذي يشبه لحد كبير انقباض العضلات العاصرة ضرورياً للتحكم في درجة تفلطح العدسة. فانقباض العضلة يؤدي إلى تقليل الشد على العدسة مما يسمح لها بالتكور، بسبب مطاطيتها وهذا يؤدي إلى إحداث تكيف accomodation لرؤية الأجسام القريبة near vision. جدير بالذكر أن انقباض هذه العضلة ينتج من تنبيه الأعصاب نظير الودية بينما يؤدي تنبيه الأعصاب الودية إلى ارتخاء العضلة الهدبية وشدها للرباط المعلق وزيادة تفلطح العدسة مما يهيىء للرؤية البعيدة far vision.

يفرز الجسم الهدبي سائلاً يملأ التجاويف الواقعة أمام العدسة يدعى السائل المائي aqueous humor. يعتبر السائل المائي حلقة الوصل الوحيدة بين العدسة والقرنية من جانب والدم من جانب آخر ولذا فهو يشكل مصدراً للتغذية ولتبادل الفضلات مع الدم. يدعى التجويف الواقع أمام العدسة التجويف الأمامي anterior cavity الذي يصنفه البعض إلى غرفة خلفية posterior chamber تقع بين العدسة والقزحية وغرفة أمامية anterior chamber بين القزحية والقرنية.

أما التركيب الثاني فهو القزحية iris التي تشكل التركيب الذي يعطي عين الفرد لونها المميز، وهي تمتد أمام العدسة ويتوسطها ثقب تمر منه الأشعة المارة خلال القرنية يدعى البؤبؤ pupil. تتكون القزحية من نوعين من العضلات الملساء: دائرية circular تقع تحت سيطرة الجملة نظير الودية ويؤدي انقباضها إلى تضيق فتحة البؤبؤ وتقليل كمية الضوء المارة خلالها، وقطرية (أو شعاعية) radial وهي تحت سيطرة الجملة الودية ويؤدي انقباضها إلى زيادة فتحة البؤبؤ لإمرار أكبر كمية ممكنة من الإضاءة كما يتطلب الوضع عند حالات الطوارئ مثلاً.

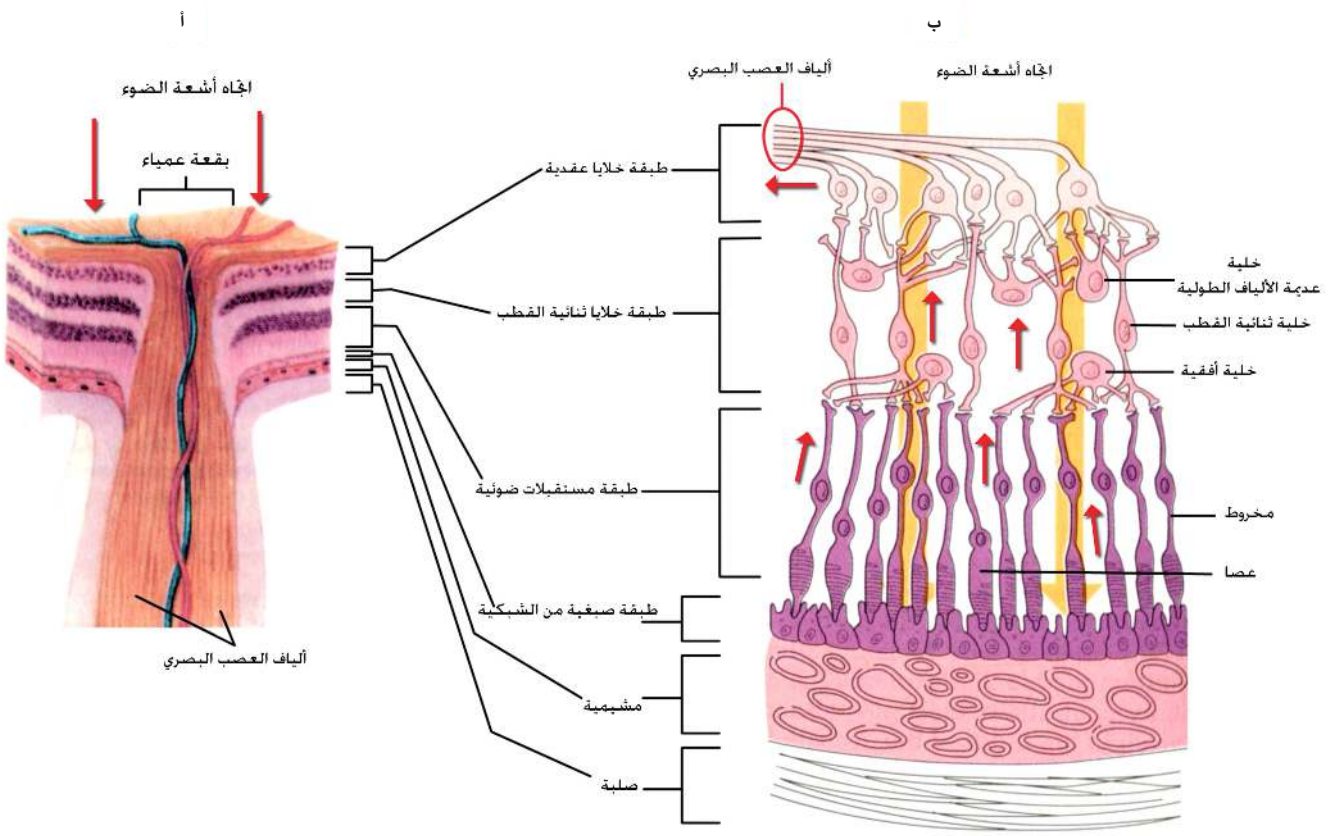
تقع العدسة lens خلف البؤبؤ وتتكون من بروتينات شفافة تدعى متبلورات crystalline تترتب على هيئة طبقات أشبه بترتيب طبقات رأس البصل. تقوم المتبلورات بوظيفة أنزيمية إذ تحول السكريات المتواجدة في السائل المائي إلى طاقة تستفيد منها خلايا العدسة نفسها وخاصة الطبقات الخارجية الحية. وعلى الرغم من أن العدسة تكون شفافة في مقتبل العمر غير أنها تتلون تدريجياً مع تقدم العمر، نظراً لتراكم الخلايا الميتة نحو الداخل، وتصبح أقل شفافية ويدعى فقد العدسة لشفافيتها مرض السد او الكدرة أو الماء الأزرق cataract الذي يمكن علاجه جراحياً بإزالة العدسة واستبدالها غير أن ذلك يكون مصحوباً بفقد لقابلية التكيف.

3) داخلية وهي عصبية تدعى الشبكية retina وتحتوي على المستقبلات الضوئية photoreceptors والخلايا ثنائية القطب bipolar cells والخلايا العقدية ganglion cells التي تتجمع محاورها من كل الشبكية عند نقطة واحدة تقع قرب الطرف المقابل للعدسة وتمر عبر طبقتي المشيمية والصلبة لتخرج خارج كرة العين مشكلة العصب البصري optic nerve الذي يشكل العصب القحفي الثاني (II). تدعى نقطة خروج العصب البصري من الشبكية النقطة العمياء blind spot نظراً لأن تلك النقطة لا تحتوي مستقبلات ضوئية ولذا فإن سقوط أشعة من جسم ما على تلك البقعة لا يؤدي إلى تكوين صورة له.

يدعى تجويف العين الذي يقع خلف العدسة ويمتد حتى الشبكية التجويف الخلفي posterior cavity وهو يمتلأ بمادة شبه جيلاتينية شفافة تدعى الجسم الزجاجي vitreous humor. تختلف هذه المادة عن السائل المائي في أنها لا تتجدد إذ تتكون أثناء مراحل التطور الجنيني وتبقى ثابتة بعد ذلك. ونظراً لكون هذه المادة شفافة فإنها تسمح بمرور الأشعة نحو الشبكية، كما أنها تساهم في الحفاظ على ضغط ثابت داخل العين كما تحفظ شكلاً ثابتاً للعين وتمنع الشبكية من الانفصال والابتعادعن الطبقتين الوسطى والداخلية الأمر الذي يقود إلى العمى.

تنظيم الشبكية الوظيفي Functional Organization of Retina

يمثل (شكل 12 - 11) أنواع الخلايا العصبية المكونة للشبكية وترتيبها واتصالها مع بعض البعض. تتكون الطبقة الخارجية القريبة من المشيمية من المستقبلات الضوئية المتمثلة بالعصي rods والمخاريط cones. تلي طبقة المستقبلات الضوئية طبقة وسطى من الخلايا ثنائية القطب تتشابك مع المستقبلات الضوئية بدرجة من الالتقاء convergence وتتخلل هذه الطبقة خلايا أفقية horizontal cells تربط المستقبلات الضوئية لبعضها البعض وتعتبر ذات فائدة في زيادة تضارب الصورة المتكونة. كذلك تتخلل طبقة العصبونات ثنائية القطب عصبونات عديمة الألياف الطويلة amacrine تربط الخلايا العقدية ببعضها كما قد تربط الخلايا ثنائية القطب مع الخلايا العقدية. أما الطبقة الداخلية من الشبكية فتكون ملاصقة للسائل الزجاجي وتتكون من عصبونات عقدية ganglion cells تمتد محاورها (حوالي 1.2 مليون لكل عين) لتكون العصب البصري (II). يبلغ عدد المستقبلات الضوئية من نوع العصي حوالي 120 - 125 مليونا بينما عدد المخاريط 3 - 6 مليون للعين الواحدة. ويقع على الشبكية على امتداد المحورالمار بمركز القرنية والعدسة بقعة ذات لون مصفر تدعى البقعة الصفراء yellow spot يقع بمركزها بقعة مركزية fovea centralis تخلو من العصي وتحتوي على مخاريط فقط. تكون طبقة الخلايا العقدية الواقعة أمام البقعة المركزية متباعدة بعض الشيء لتسمح للضوء المار عبر السائل الزجاجي بالوصول إلى المخاريط وتنبيهها، ويكون تركيز العصي أعلى ما يمكن عند نقاط تميل بزاوية 20° على جانبي البقعة المركزية. وحيث أن المخاريط مسؤولة عن حدة الإبصار لذا تكون الصورة المتكونة أوضح ما يمكن عند سقوط الأشعة على البقعة المركزية. هكذا فإن الإنسان عندما يركز نظره على جسم ما فهو يحرك عينيه لكي تقع الصورة على البقعة المركزية. يقع خارج طبقة المستقبلات الضوئية طبقة طلائية تدعى الطلائية الصبغية pigment epithelium تعد مخزناً



الشكل 12-11: أ) تركيب ثلاثي الأبعاد لجدار العين عند منطقة خروج العصب البصري ويقابله (ب) توضيح لتركيب الشبكية وطبقات جدار العين الأخرى، وتبين الأسهم اتجاه سقوط الأشعة.

لفيتامين A الضروري للأبصار، كما تقوم خلاياها بالتهام الأقراص العائدة للقطعة الخارجية المحتوية على الصبغة المتآكلة والهرمة وتعويضها بصبغة جديدة مما تحتويه من فيتامين A. لهذا السبب فإن انفصال الشبكية عن هذه الطبقة يؤدي إلى عدم تعويض صبغة الأقراص وإلى العمى بالتالي.

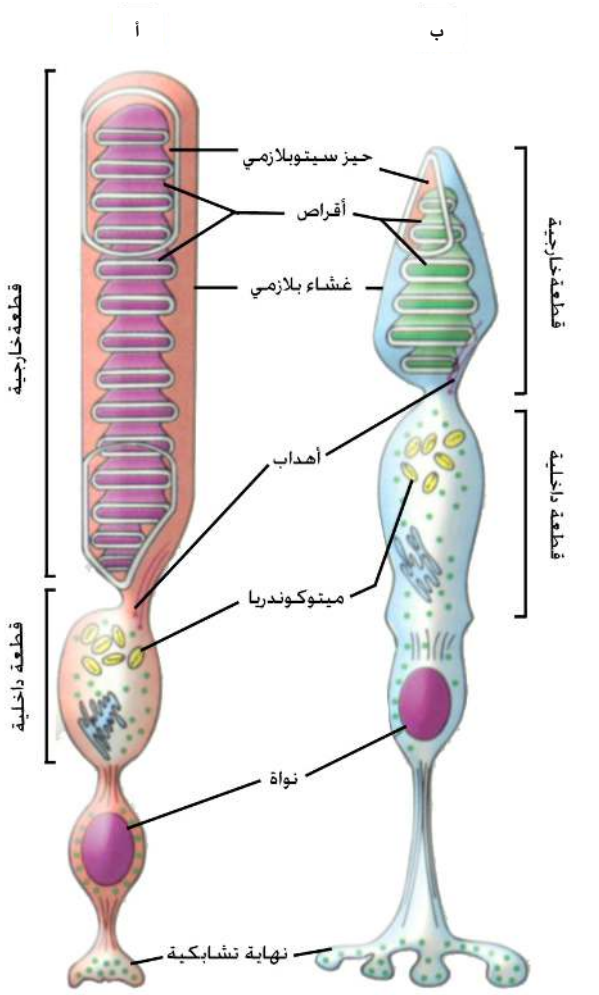
فسيولوجيا الشبكية

المستقبلات الضوئية هي عصبونات متحوره للقيام بوظيفة امتصاص الضوء وقد سميت بالعصي والمخاريط نسبة لشكل الجزء الحساس منها للضوء ألا وهو القمة، فالعصي اسطوانية الشكل بينما المخاريط مخروطية القمة. يتكون العصا أو المخروط من قطعة خارجية outer segment تحتوي أقراصاً disks غشائية تحتوي على الصبغة المستقبلة للضوء ومن قطعة داخلية inner segment تحتوي النواة ومن نهايات تشابكية synaptic terminals تحتوي على الناقل العصبي (شكل 12 - 12). الناقل العصبي الذي تفرزه المستقبلات الضوئية هو على وجه اليقين الحامض الأميني جلوتاميت ولكن مستقبلات جلوتاميت على الخلايا ثنائية القطب مختلفة مما يعطي أثرين مختلفين هما إزالة استقطاب وزيادة استقطاب وذلك ربما لاختلاف آلية تحويل المنبه إلى استجابة في الخلايا ثنائية القطب.

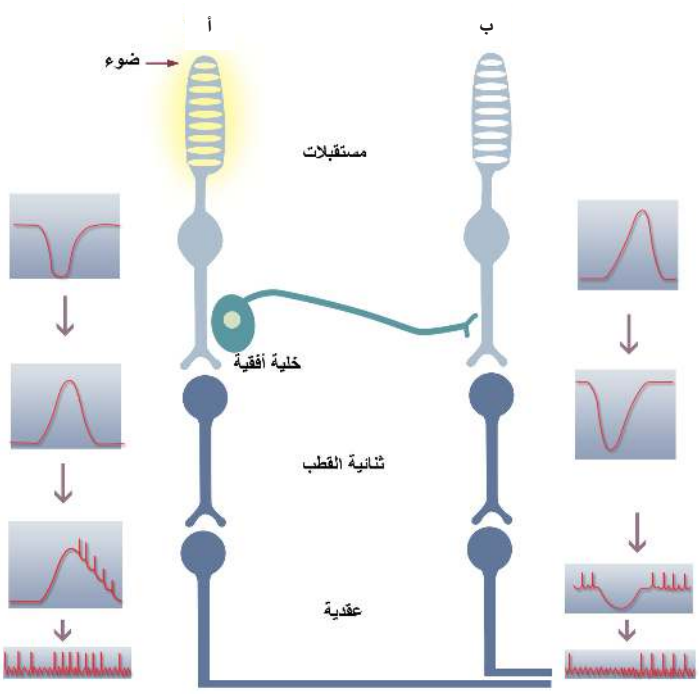
تتشابك المستقبلات الضوئية مع العصبونات ثنائية القطب bipolar cells التي تشكل الطبقة الثانية من الشبكية. عند التشابك، يكون هناك درجة كبيرة من التقاء العصبي والمخاريط على العصبونات ثنائية القطب إذ تكون نسبة التقاء العصبي مع الخلايا ثنائية القطب كنسبة 1:105 بينما نسبة التقاء المخاريط مع ثنائية القطب هي أقل وذلك للحفاظ على حدة الرؤية. ولظاهرة الالتقاء أو التجميع هذه أهمية فسيولوجية كبيرة. إذ أن استجابة إحدى العصي للضوء لوحدها ليست كافية لإحداث استجابة في الخلية ثنائية القطب وما يليها من خلايا عقدية ولذا فإن هذا التجميع ضروري لكي يؤدي منبه ضوئي خفيف إلى تنبيه ثنائية القطب والخلايا العقدية التي لم تكن لتنبه لو كان الاتصال بنسبة خلية عصا واحدة لخلية ثنائية القطب واحدة. يجدر بالذكر أن هذه الفائدة جاءت على حساب نقص في حدة الإبصار وحذف لبعض التفاصيل، فعديد من العصي، مثلاً، التي استقبلت الضوء من نقاط معينة من الجسم المرئي لم تعد قادرة على إيصال الرسالة التي تحملها إلى عصبونات عقدية خاصة بها بل عليها أن تنضم مع غيرها من العصي لتشاركها في تنبيه عصبون عقدي واحد.

تتشابك المستقبلات الضوئية كذلك مع خلايا أفقية horizontal cells حيث تتشابك الخلية الأفقية الواحدة مع أكثر من مستقبل ضوئي ويؤدي تنبيه مستقبل ضوئي معين بواسطة الضوء إلى تثبيط الخلية الأفقية المتصلة معه مما يدفعها لتقليل إفراز ناقل عصبي، ونظراً لأن محورها يتشابك مع مستقبل ضوئي مجاور للذي جرى تنبيهه فإن تقليل إفراز الناقل يؤدي إلى إزالة استقطاب في المستقبل الضوئي المجاور لذلك الذي جرى تنبيهه (حيث يحتمل أن يكون الناقل فيها مثبطا). هذا بدوره يثبط الخلية ثنائية القطب المتصلة به التي تثبط الخلية العقدية المتصلة بها فتعطي عدداً أقل من السيالات العصبية. أما الخلايا ثنائية القطب والعقدية المتصلة بالمستقبل الضوئي الذي جرى تنبيهه فإنه يحدث لها إزالة استقطاب وتعطي عددا أكبر من السيالات العصبية (شكل 12-13).

يمكن إجمال الصورة الناتجة عن تنبيه مستقبل ضوئي بالضوء المنعكس



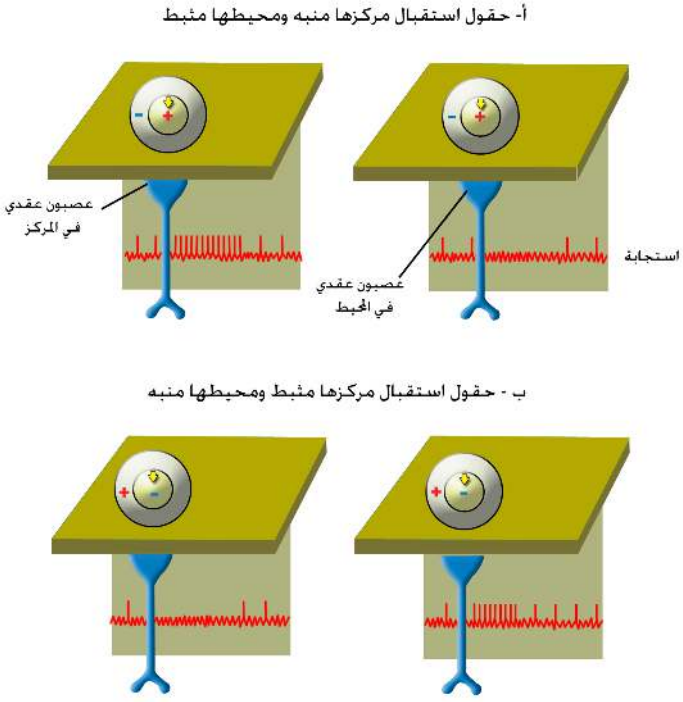
الشكل 12-12: تركيب المستقبلات الضوئية: أ) المخروط؛ ب) العصا.



الشكل 12-13: استجابة كل من خلية العصا والخلية ثنائية القطب والخلية العقدية للضوء (أ) وللظلام (ب) وأثر الخلية الأفقية في عكس استجابة المستقبلات الواقعة بجانب المستقبل المتأثر بالضوء مباشرة.

عن جسم ما بالقول أن العصبونات العقدية المتصلة بذلك المستقبل عبر خلايا ثنائية القطب ستنبه وستعطي عدداً أكبر من السيالات العصبية بينما العصبونات العقدية المتصلة بالمستقبلات الضوئية المحيطة بالمستقبل الضوئي الذي جرى تنبيهه سوف تثبط وسوف تعطي عدداً أقل من السيالات العصبية. وبذا يمكن وصف حقل الاستقبال للعصبونات العقدية بأنه يشبه الحلقة annulus التي يكون مركزها منبها on-center ومحيطها مثبطاً off-surround. تدعى هذه الظاهرة الناتجة عن اختلاف مستقبلات جلوتاميت على الخلايا ثنائية القطب وبسبب تشابكات الخلايا الأفقية مع المستقبلات الضوئية التثبيط الجانبي lateral inhibition وهي تهدف إلى تحسين التضارب contrast enhancement بين الصورة ومحيطها.

بالإضافة إلى هذا النوع من العصبونات العقدية توجد عصبونات عقدية مركزها مثبط off-center ومحيطها منبه on – surrounds ولا تزال وظيفة هذه الخلايا غير واضحة تماماً (شكل 12-14).



الشكل 12-14: استجابة العصبونات العقدية المتصلة بحقول استقبال مختلفة: أ) حقول استقبال مركزها منبه ومحيطها مثبط؛ ب) حقول استقبال مركزها مثبط ومحيطها منبه.

عندما ينظر الفرد إلى جسم ما فإن الخلايا العقدية التي تنبه ستكون مجموعة من الخلايا المتجاورة والتي تتخذ شكلاً مصغراً يماثل شكل الجسم المرئي الذي سقطت صورته على الشبكية ولكن يجدر الأخذ بالحسبان الاختلافات الآتية: 1) أن الصورة المتكونة بعين واحدة تكون ثنائية الأبعاد (طول وعرض) أما إدراك العمق فإنه يتم بتآزر العينين معاً، 2) أن الصورة ستكون مقلوبة رأساً على عقب أي الأسفل للأعلى والأعلى للأسفل، 3) أن الصورة ستكون مقلوبة جانبيا أي أن الجانب الأيمن يصبح أيسر والعكس صحيح.

تحويل منبه الضوء إلى إشارة عصبية Phototransduction

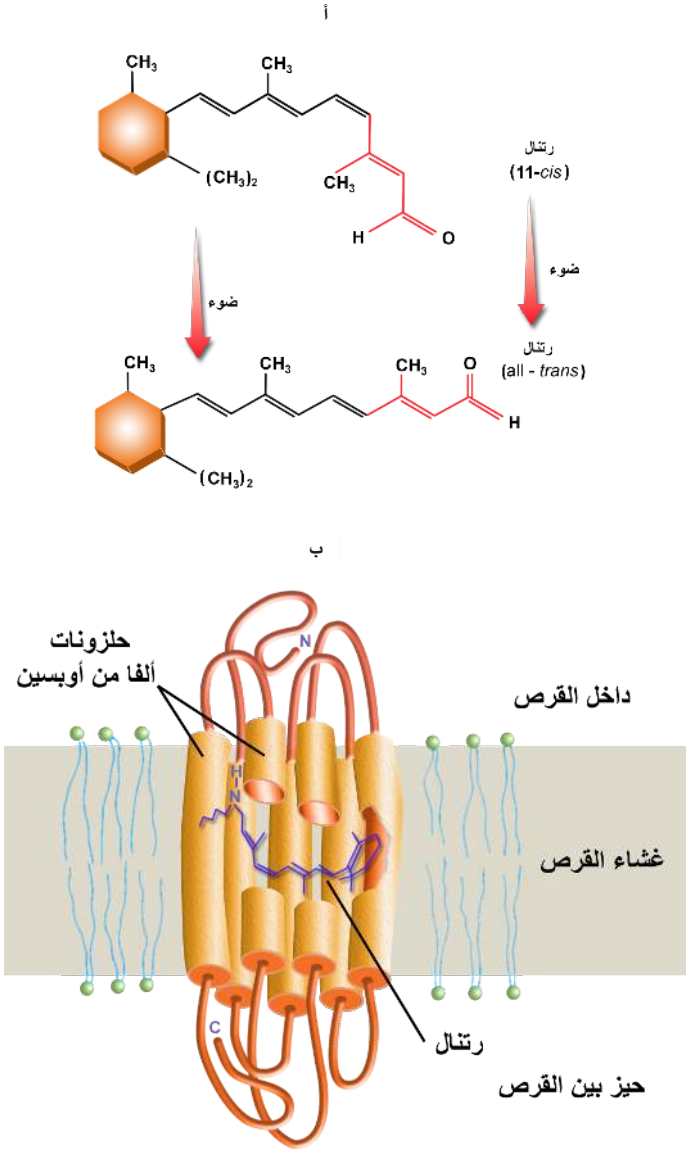
الكيمياء الضوئية Photochemistry

تحتوي القطعة الخارجية من العصي على أقراص disks متراصة فوق بعضها تحتوي الصبغة القادرة على امتصاص الضوء. يوجد حوالي 2000 من الأقراص في القطعة الخارجية الواحدة ويتركب القرص من غشائين بلازميين متصلين يتخللهما تجويف (أشبه بطبقتي رغيف الخبز). يحتوي الغشاء البلازمي للأقراص على صبغة رودوبسين rhodopsin القادرة على امتصاص طاقة الفوتونات (تشكل حوالي 90% من بروتينات الأغشية) وعلى الرغم من أن الصبغة قادرة على امتصاص أمواج ذات أطوال مختلفة (400-600nm) إلا أن قمة الامتصاص لها تكون لأمواج طولها 505 نانومتراً.

تتركب صبغة رودوبسين من بروتين دهني يدعى أوبسين opsin ومن رتينين retinine 1 (يدعى أيضاً ريتينال retinal للدلالة على أنه شكل ألديهايدي لهذه المادة بينما فيتامين A نفسه هو شكل كحولي لها يدعى ريتينول retinol). يتكون أوبسين في الفقريات عموماً من سبع لفات من الأحماض الأمينية التي تترتب على شكل اسطوانة ضمن غشاء القرص وتقع صبغة ريتنال عميقاً في مركز هذه الاسطوانة (شكل 12 - 15).

يتواجد ريتنال عند عدم التعرض للضوء على صورة 11-cis retinal وعند امتصاصه للضوء يتحول إلى شكل ذي طاقة أقل يدعى all- trans retinal. يؤدي تحول ريتنال إلى الشكل all-trans إلى كسر الرابطة (Schiff-base link) التي تربط ريتنال إلى الأحماض الأمينية لأوبسين مما يحدث تغيراً في شكل أوبسين (يعتقد أن ارتباط 11-cis بأوبسين يشكل شداً عليه يتحرر منه أوبسين عند تحول ريتنال إلى all-trans وانكسار الرابطة). يؤدي تغير شكل أوبسين بفعل الضوء إلى نتائج كيميائية حيوية وفسيولوجية بعيدة الأثر، إذ تحتوي أغشية الأقراص على بروتين G يدعى ترانسدوسين transducin يقع قريباً من سيتوبلازم القطعة الخارجية للعصا (أي بعيداً عن تجويف القرص). إن تغير شكل أوبسين عند تعرضه للضوء يحفز بروتين G (ترانسدوسين) وهذا بدوره يحفز الأنزيم محلل ثنائي الإستر الفوسفاتي cGMP phosphodiesterase الذي يحطم cGMP الحلقي إلى 5' - GMP. إن غياب cGMP يغلق قنوات صوديوم الموجودة في الغشاء البلازمي للقطعة الخارجية للعصي (شكل 12 - 15).

الأساس الأيوني لجهد المستقبل الضوئي: أثناء تعرض العصي للظلام يكون تركيز الرسول الثاني cGMP عالياً وهذا يؤدي إلى فتح قنوات Na^+ الذي يندفع إلى الداخل مسبباً إزالة استقطاب ويدعى التيار الناتج عن دخول Na^+ أثناء الظلام تيار الظلام dark current (يعتقد أيضاً أن Ca^{2+} يدخل أثناء الظلام فيساهم في إزالة الاستقطاب). تؤدي إزالة الاستقطاب إلى تحرر ناقل عصبي (غالباً هو جلوتاميت) من المستقبلات الضوئية يؤثر على العصبونات ثنائية القطب فيسبب إزالة استقطاب بعضها إذا كان المستقبل لجلوتاميت هو المنشط الأيضي mGluR6 حيث تعرف هذه الخلايا بأنها on- center وزيادة استقطاب للبعض الآخر إذا كان المستقبل له هو المنشط الأيوني iGluR (AMPA-kainate glutamate channel) حيث تعرف الخلايا بأنها off-center. أما استجابة العصبونات العقدية فإنها معقدة هي الأخرى ولكن يمكن تلخيصها بالقول أن هناك عصبونات on-center تستجيب للضوء النقطي بإعطاء عدد أكبر من السيالات العصبية عما هو في حالة الظلام وأخرى off-center تستجيب بزيادة استقطاب عند إضاءة المحيط وثالثة تستجيب كما المجموعة الأولى ولكن ليس بنفس كثافة السيالات العصبية وذلك عندما تنبه بضوء غير نقطي، الأمر الذي يعطي مؤشرا على أن الضوء المركز (النقطي) أكثر إثارة للعصبونات العقدية (شكل 12 - 14). عند سقوط الضوء على العصي يقل تركيز cGMP كما أشرنا فتغلق قنوات Na^+ ويتوقف تيار الظلام فتحدث



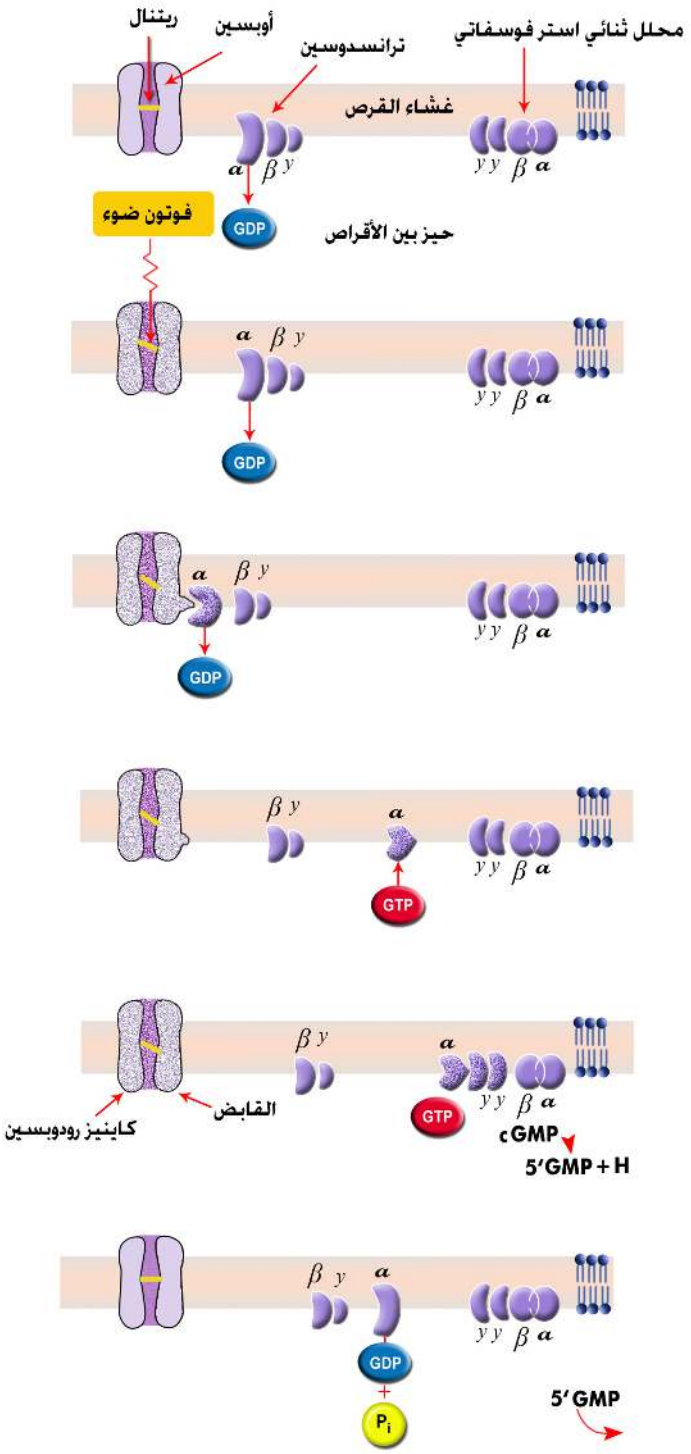
الشكل 12-15: أ) تركيب الصبغة الممتصة للضوء رودوبسين؛ ب) تخطيط يبين موقع رودوبسين في غشاء الأقراص في المستقبلات الضوئية.

زيادة استقطاب (الشكل 12-16). تؤدي زيادة الاستقطاب هذه في المستقبلات إلى تحرر كمية أقل من الناقل العصبي المؤثر على العصبونات ثنائية القطب فيؤدي ذلك إلى استجابتها كما وصفنا أعلاه (الشكل 12-13) وإلى استجابة العصبونات العقدية فتعطي عدداً أكبر أو أقل من السيالات العصبية التي تنتقل عبر العصب البصري.

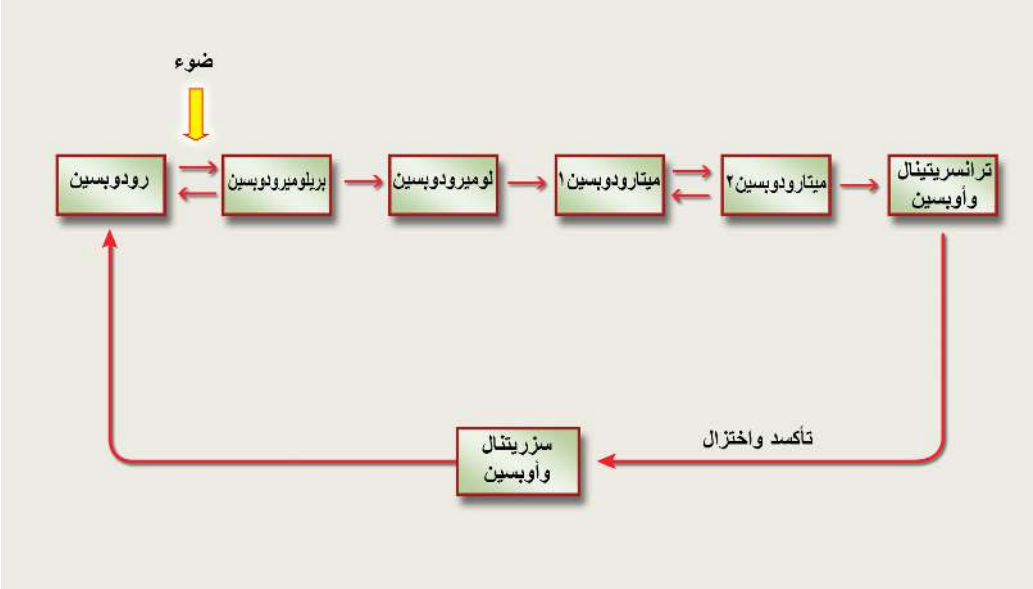
يجدر ملاحظة ما يأتي بخصوص عملية تحويل المنبه الضوئي إلى إشارة عصبية:

1) أن هناك عملية تضخيم لطاقة المنبه بحيث أن كل جزيء رودوبسين يجري تنشيطه يسبب تنشيط حوالي 500 جزيء ترانسدوسين وكل جزيء أنزيم cGMP PDE نشط يسبب تحطيم عدة آلاف من جزيئات cGMP.

2) إذا جرى تعريض المستقبل الضوئي لمستويات مرتفعة من الإضاءة كالوقوف في ضوء الشمس الساطع لعدة دقائق، فإن هذا يقلل من قدرة المستقبل على الاستجابة لتغيرات صغيرة في الإضاءة . ينتج ذلك بسبب انخفاض حساسية المستقبل للضوء حيث تدعى هذه العملية التكيف للضوء light adaptation وسببها الجزيئي أن الضوء يسبب تثبيط أوبسين من خلال تأثيره على بروتين يدعى كاينيز رودوبسين rhodopsin kinase يفسفر النهاية الكربوكسيلية



الشكل 12-16: تحويل الإشارة الضوئية إلى استجابة. يتكون الأنزيم محلل ثنائي الإستر الفوسفاتي من أربع تحت وحدات هي ألفا، بيتا، 2 جاما وهو في المستقبلات الضوئية من النوع type 6. أما بروتين ج فيتكون من ثلاث تحت وحدات هي ألفا التي ترتبط ب GDP، وبيتا، وجاما وتسمى معا جميعا ترانسدوسين. أن تعرض رودوبسين للضوء يُحدث تغييرا في شكل ترانسدوسين يؤدي إلى استبدال GDP ب GTP وإلى انفصال تحت الوحدة ألفا لتؤثر على الأنزيم مسببة انفصال تحت وحدتي جاما منه ومطلقة نشاطه الأنزيمي الذي يحلل أكثر من أربعة آلاف جزيء من cGMP إلى 5' - GMP . يؤدي ذلك إلى إغلاق قنوات صوديوم وإيقاف تيار الظلام وإلى حالة زيادة استقطاب. أما تحت الوحدتين جاما اللتان أنفصلتا فانهما سرعان ما تعملا كانزيم محلل ل GTP مما يؤدي لانفصال تحت الوحدة ألفا العائدة لترانسدوسين وهكذا يفقد الأنزيم فعاليته ويعود cGMP للعمل على فتح قنوات صوديوم مجددا.



الشكل 12-17: دورة التحولات الأيضية لصبغة رودوبسين أثناء التعرض للضوء والظلام.

لأوبسين، وعلى بروتين آخر يدعى القابض arrestin يرتبط بأوبسين بعد فسفرته ويوقف تغير شكله وهذا بدوره يحيل الأنزيم cGMP PDE إلى صورة خاملة.

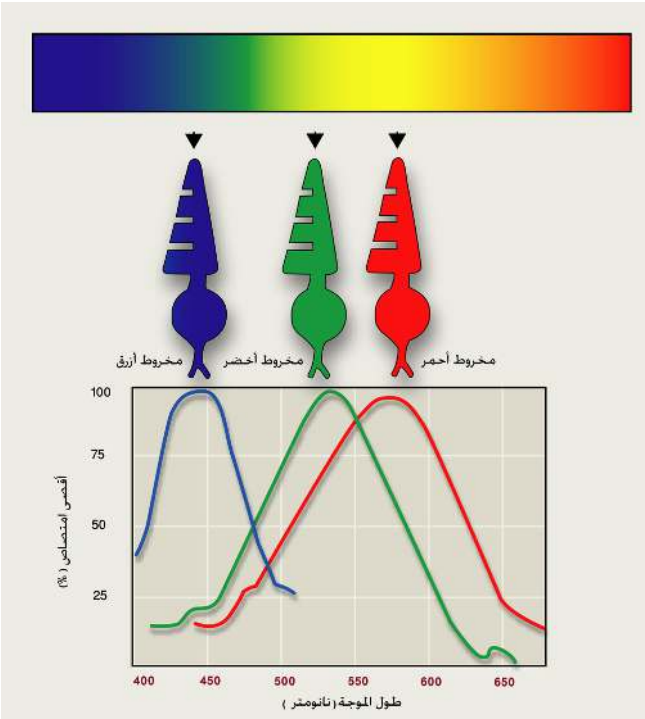
3) أن تحول 11-cis retinal إلى all – trans هو التفاعل الوحيد الذي لا يتم تلقائياً بل يحتاج إلى الضوء لاتمامه ولكن بعد ذلك نجد أن الصبغة تتحول من شكل لآخر مروراً بـ metarhodopsin I،II حيث يتحول II إلى ريتنال وأوبسين كما في شكل 12 - 17 . ويحتاج بناء كمية مناسبة من الصبغة على هيئة 11-cis retinal لاكتساب القدرة على الاستجابة للضوء إلى قضاء العين بعض الوقت في الظلام (يقدر في الإنسان بحوالي 20 دقيقة). في هذا الزمن تصبح الشبكية أكثر حساسية للضوء وتنخفض عتبة الإبصار ويدعى ذلك تكيف الظلام dark adaptation . تكتسب هذه الفترة أهمية تطبيقية في حياة الطيارين وأطباء الأشعة الذين يتعرضون أحيانا لظروف الإضاءة المنخفضة ويمكن لهؤلاء تجاوز هذه الفترة بارتداء نظارات حمراء أثناء التعرض للإضاءة المرتفعة حيث أن الأشعة الحمراء تنبه العصي بدرجة قليلة.

4) حساسية المستقبلات الضوئية للضوء:

تعد العصي أكثر حساسية للضوء من المخاريط أي أنها ذات عتبة منخفضة للضوء إذ يمكن بواسطتها تحري الضوء المنعكس عن سطح أبيض في ليلة غير مقمرة. لهذا فإن العصي هي التي تساعدنا على الرؤية في الضوء الخافت وفي الليل ويعزى ذلك إلى أن العصي تبدي كذلك درجة كبيرة من الالتقاء في تشابكاتها العصبية ولهذا فهي تسبب تجميع كثير من المنبهات الضوئية الضعيفة لتعطي إشارة عصبية قوية، إضافة إلى حساسيتها الفائقة للضوء. أما المخاريط فإن حساسيتها للضوء تقل ألف مرة عن حساسية العصي وهي تستجيب للضوء الأكثر شدة (كما في غرفة مضاءة أو خلال النهار) ولذا فإنها تمكننا من رؤية الألوان وتمييزها، كما أنها مسؤولة عن وضوح الرؤية.

رؤية الألوان Color Vision

يظهر جسم ما ملوناً بلون أحمر مثلاً إذا كان يمتص جميع ألوان الطيف ما عدا الأحمر الذي يعكسه. كذلك فالجسم الأزرق يعكس اللون الأزرق أما الجسم الأسود فإنه يمتص جميع الألوان. تعتمد رؤية الألوان على وجود ثلاثة أنواع من المخاريط في الشبكية يحتوي كل منها صبغة قادرة على امتصاص أمواج الضوء من طول معين. فالمخاريط الزرقاء blue cones تمتص أقصى ما يمكن فوتونات ذات طول موجي مقداره 443 نانومتراً بينما تمتص المخاريط الخضراء green cones أقصى ما يمكن فوتونات ذات طول موجي مقداره 535 نانومتراً والمخاريط الحمراء red cones فوتونات ذات طول موجي مقداره 570 نانومتراً (شكل 12 - 18). ونلاحظ من الشكل أن كل نوع من المخاريط يمتص بعض الأمواج التي يستطيع امتصاصها نوع آخر من المخاريط أي أن هناك تداخلاً في أطوال الأمواج التي تمتصها أنواع المخاريط الثلاثة لدرجة يمكن معها القول أنه ما من لون من ألوان الطيف إلا ويجري له بعض



الشكل 12-18: أنواع المخاريط الثلاثة وأطياف اللون التي تمتصها.

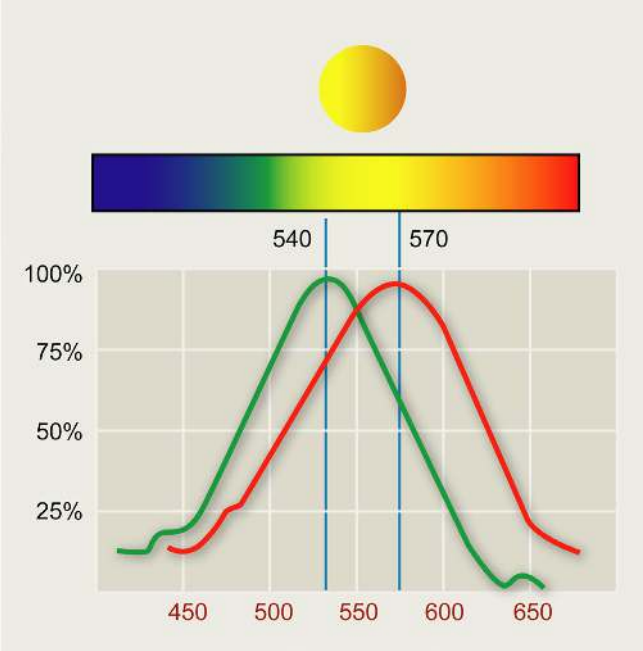
الامتصاص وإن كانت درجة امتصاص الألوان متفاوتة.

تدعى النظرية التي تفسر رؤية الألوان نظرية ثلاثية الألوان trichromatic theory و هي تعتمد كما أشرنا على وجود ثلاثة أنواع من المخاريط كل منها قادر بشكل رئيسي على امتصاص واحد من ثلاثة ألوان هي الأزرق والأحمر والأخضر.عند فقد أحد أنواع المخاريط فإن الشخص لا يعود قادراً على رؤية اللون الذي تمتصه الصبغة الموجودة في ذلك المخروط المفقود فنقول بأن الشخص لديه عمى ألوان color blindness . وعمى الألوان مرض وراثي مرتبط بالجنس sex-linked وهو يظهر بشكل أكبر في الذكور (لأنه محمول على الكروموسوم الجنسي X) إذ تبلغ نسبة المتأثرين بين الذكور حوالي 2 % ؛ منهم حوالي النصف غابت لديهم المخاريط الخضراء والنصف الآخر المخاريط الحمراء.

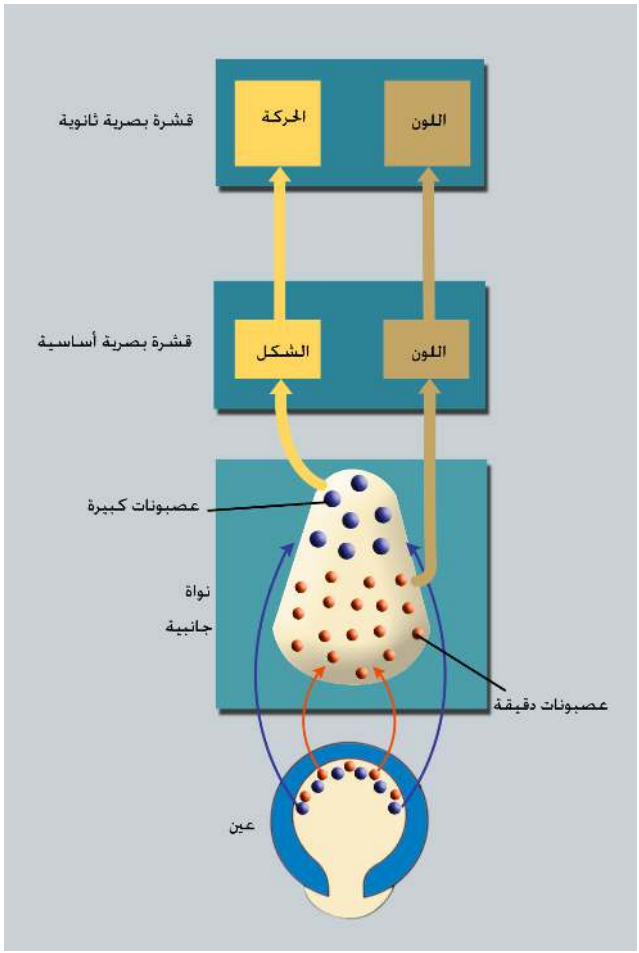
تحاول النظرية كذلك تفسير رؤيتنا لأكثر من ثلاثة ألوان (الأزرق والأخضر والأحمر) بالقول بأن امتصاص مخروط معين كالأخضر مثلا لفوتون طول موجته 500 نانومتراً لا يؤدي إلى الدرجة نفسها من زيادة الاستقطاب كما لو كان الفوتون طول موجته 540 نانومتراً، إذ يؤدي في الحالة الأخيرة إلى زيادة استقطاب أكبر. إن مثل هذا التباين في الاستجابة لأطوال أمواج مختلفة يؤدي إلى تفسير محدود لرؤية الألوان. ثمة عامل آخر يجدر أن يؤخذ بالحسبان عند تفسير رؤية الألوان يظهر عند دراسة المثال الآتي: إذا كان لدينا مزيج من لونين أطوالهما 540 و 570 نانومتراً فكيف يستجيب لهما المخروطان من النوع الأخضر والأحمر. المخروط الأخضر سيستجيب لكلا اللونين ولكن للأول باحتمال كبير مقداره حوالي 100 % وللثاني باحتمال أقل حوالي 50 % (شكل 12 - 19). أما المخروط الأحمر فيستجيب للون الأول باحتمال 75 % بينما للثاني باحتمال أعلى حوالي 100 % ولهذا فإنه بالإضافة إلى أن المخروط الواحد يفرق بين اللونين (على هيئة درجات متباينة من زيادة الاستقطاب) فإن وجود أكثر من نوع من المخاريط يساعد كذلك في التمييز بين الألوان.

هناك عامل ثالث يلعب دوراً في تمييز الألوان ولا علاقة له بالمخاريط بل يعتمد على أنواع العصبونات العقدية وأنواع العصبونات التي تتصل بها في النواة الرُكَبية الجانبية lateral geniculate nucleus. فهناك خلايا عقدية صغيرة في الشبكية قادرة على تمييز المعلومات الخاصة بالألوان المختلفة، وهذه الخلايا تتصل بخلايا في النواة الرُكَبية الجانبية تدعى العصبونات الدقيقة parvocellular neurons (كما تدعى أحيانا خلايا X) وتنقل لها المعلومات الخاصة باللون. هذه الخلايا الأخيرة تتصل بعصبونات القشرة البصرية التي تستجيب فقط للمعلومات المتعلقة باللون. وللمقارنة فإن هناك خلايا عقدية كبيرة الحجم في الشبكية تتصل بالمخاريط ولا تنقل منها المعلومات الخاصة باللون بل تلك الخاصة بالشكل form وهذه تنقل معلوماتها إلى خلايا النواة الرُكَبية الجانبية التي تدعى العصبونات الكبيرة magnocellular neurons (كما تدعى أحيانا خلايا Y) التي تنقل بدورها معلوماتها المتعلقة بالشكل إلى القشرة البصرية الأولية والثانوية وهذه تحلل المعلومات وتستخرج منها ما يتعلق بحركة الجسم المرئي (الشكل 12 - 20).

تصنف العصبونات القشرية التي تنقل معلومات خاصة باللون إلى ثلاثة مجموعات من حيث استجابتها لمزيج من الألوان: 1) خلايا واسعة الطيف broad band cells وهذه ذات حقل استقبال حلقي تنبه فيه الخلية بلون معين في المركز وتثبط بنفس اللون في المحيط، 2) خلايا الألوان المتضادة المفردة single-opponent cells وهي ذات حقل استقبال حلقي أيضاً



الشكل 12-19: يستطيع الشخص الذي لديه أكثر من نوع من المخاريط (حمراء وخضراء) أن يميز الألوان المختلفة للكرة الملونة في الأعلى وذلك لارتفاع احتمال امتصاص المخاريط الخضراء للأمواج ذات الطول 540.



الشكل 12-20: تستجيب الخلايا العقدية الصغيرة للون الجسم المرئي وترسل بمعلومات إلى الخلايا الدقيقة في النواة الركبية بينما تستجيب الخلايا العقدية الكبيرة لشكل الجسم وحركته وترسل معلوماتها إلى الخلايا الكبيرة في النواة نفسها.

تنبه فيه الخلية بلون معين في المركز بينما تثبط إذا وجد لون آخر في المحيط إذ ينظر إلى الألوان هنا على أنها أزواج، والأزواج التي يجري التعامل معها هي الأحمر والأخضر، الأزرق والأصفر، الأسود والأبيض، 3) خلايا الألوان المتضادة المزدوجة double-opponent وهذه تنبه بلون معين في المركز بينما لون آخر من ألوان الزوج في المركز يسبب تثبيطها وفي المحيط يسبب اللون الذي سبب التنبيه في المركز تثبيطا بينما اللون الآخر من الزوج يسبب تنبيها. ولهذا فإن هذه الخلايا تنقل معلومات تتعلق بتضارب الألوان.

وبينما نجد أن بعض عصبونات القشرة البصرية من النوع الأخير ذات حقل استقبال حلقي نجد أن بعضها الآخر ذات حقل مستطيل وينتج هذا من تراكب وتجميع عدة حقول حلقية لعصبونات ملتقية مع هذه العصبونات، وهكذا فإن هذه العصبونات تستجيب للأجسام الملونة القضيبية الشكل مهما كان توجيهها في الفراغ. ويجدر بالذكر أن العصبونات الحساسة للون تتجمع في القشرة البصرية في أعمدة موازية للأعمدة الخاصة بالشكل مما يشير إلى أن تحليل اللون وتحليل الشكل والحركة أمران مستقلان. وهكذا يكون بعض مرضى السكتة الدماغية stroke غير قادر مثلا على تمييز اللون بينما يكون قادراً على تمييز الشكل.

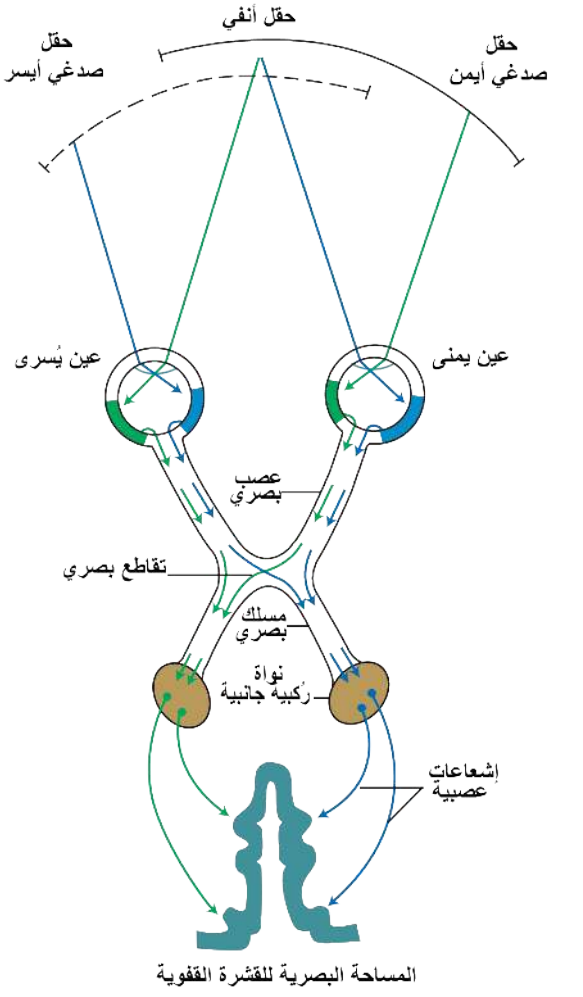
المسالك العصبية البصرية Visual Neural Pathways

يمثل (الشكل 12 - 21) المسالك العصبية البصرية. يمكن تمييز منطقتين في شبكية العين تقع عليهما الصور: الأولى تقع بعد خط المنتصف للعين باتجاه الأنف وتدعى الشبكية الأنفية nasal retina والثانية تقع بعد خط المنتصف باتجاه المنطقة الصدغية وتدعى الشبكية الصدغية temporal retina. تمتد محاور العصبونات العقدية من كل من المنطقتين في كل عين نحو الخلف والوسط مشكلة العصب البصري الأيمن للعين اليمنى والأيسر للعين اليسرى. يلتقي العصبان في منطقة التصالب البصري optic chiasma حيث تنفصل ألياف العصبونات القادمة من الشبكية الأنفية في كل عين عن تلك القادمة من الشبكية الصدغية. وتعبر بعد ذلك إلى الجانب المقابل من الدماغ لتجتمع مع ألياف الشبكية الصدغية التي بقيت سائرة في الجانب نفسه من الدماغ مشكلة مسلكا بصريا optic tract يسير ليصل إلى النواة الرُكَبية الجانبية العائدة للمهاد.

يؤدي التنظيم السابق لمسير الألياف العصبية إلى أن الصور في الجانب الأيمن من الحقل البصري تنتقل إلى الجانب الأيسر من الدماغ بينما تلك في الجانب الأيسر للحقل البصري تنتقل إلى الجانب الأيمن من الدماغ.

عند النظر إلى حقل استقبال بصري فإن كل عين يكون لها حقل استقبال شبه دائري ويتقاطع الحقلان بحيث أن المنطقة الوسطى تراها كل من العينين بينما المناطق المحيطية في الجانب الأيمن تراها فقط العين اليمنى والمناطق المحيطية في الجانب الأيسر تراها فقط العين اليسرى.

تحتوي النواة الرُكَبية الجانبية على ست طبقات من الخلايا تستجيب الأولى والرابعة والسادسة للإضاءة الساقطة على العين الواقعة في الجانب المعاكس أي للإضاءة الساقطة على الشبكية الأنفية، بينما تستجيب الطبقات الثانية والثالثة والخامسة للإضاءة الساقطة على العين الواقعة في نفس الجانب من الدماغ أي على الشبكية الصدغية. تمتد محاور العصبونات من هذه النواة في النهاية إلى القشرة البصرية الأساسية التي تدعى مساحة برودمان 17 Brodmann Area 17. تترتب العصبونات في المساحة 17 على هيئة خريطة تتطابق تماماً مع الحقل البصري، فمركز الحقل البصري يقع على

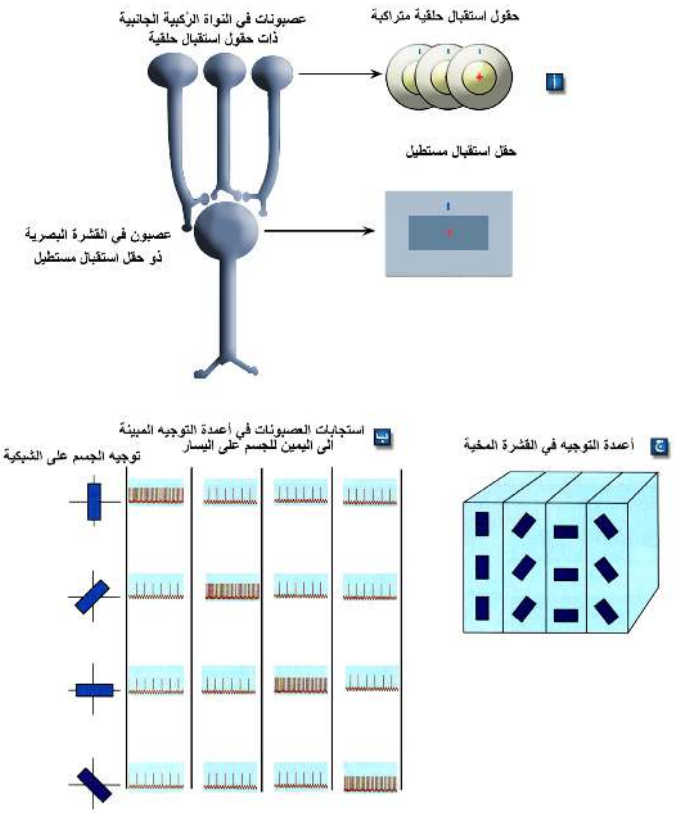


الشكل 12-21: تعبر ألياف العصبونات العقدية في الشبكية الصدغية في أحد جانبي الجسم التصالب البصري وتسير جنبا إلى جنب مع نظيراتها من الشبكية الأنفية في الجانب الآخر لتصنعا تشابكات في النواة الرُكبية الجانبية.

البقعة المركزية للشبكية وهذه تتمثل بأكبر مساحة ممكنة من القشرة البصرية لأنها المكان الذي يتم فيه إدراك معظم الصور. وبنفس الطريقة فإن الأجزاء المجاورة لمركز الحقل البصري تقع على مناطق مجاورة للبقعة المركزية للشبكية وهذه تُمثل بمساحات مناسبة ومتطابقة معها في القشرة البصرية ولذا ينظر إلى القشرة البصرية على أنها خريطة فوقية للشبكية.

تترتب العصبونات في القشرة البصرية الأساسية (المساحة 17) أيضاً على هيئة أعمدة تدعى أعمدة التوجيه orientation columns. فالعصبونات في هذه القشرة ذات حقل استقبال مستطيل وليس حلقياً كما هو الحال في النواة الجانبية. لكن كل عصبون في هذه القشرة لا يمكن تنبيهه بمجرد تنبيه عصبون واحد في النواة الجانبية بل بتنبيه عدة عصبونات تتراكب حقول استقبالها الحلقية لتشكل حقل استقبال مستطيل (شكل 12 - 22). وقد وجد أن بعض أعمدة التوجيه تستجيب لحقول استقبال مستطيلة مرتبة بشكل عمودي وأخرى لحقول استقبال مستطيلة مرتبة بشكل أفقي وثالثة لحقل استقبال مستطيل مرتب بشكل مائل بزاوية معينة وهكذا. بهذا الترتيب نجد أن بعض عصبونات القشرة البصرية تستجيب للضوء المنعكس مثلاً من على حرف (أ) (العمودي) وأخرى للضوء المنعكس عن الأجزاء الأفقية من حرف (ب) وهكذا ...

أما عصبونات القشرة البصرية الثانوية المثلة بمساحات برودمان 18و19



الشكل 12-22: أ) تنقل عصبونات النواة الرُكبية معلوماتها إلى القشرة البصرية الأساسية. فحقول الإستقبال الدائرية لها متراكبة فوق بعضها تترجمها القشرة البصرية على أنها حقول مستطيلة؛ ب)استجابة عصبونات القشرة البصرية لقضبان بتوجيهات مختلفة؛ ج) ترتيب العصبونات المميزة للتوجيه في أعمدة في القشرة البصرية.

فهي تستجيب لحقول استقبال أكثر تعقيداً وتنتج عن توليفة من حقول الاستقبال المستطيلة البسيطة. فبعض العصبونات مثلاً تستجيب لحقل استقبال معقد كذلك الناتج عن حرف (د) أو (ر) وهكذا. وقد بينت التجارب على الحيوانات أن الحيوانات الصغيرة التي تنشأ في بيئة غنية بالأجسام العمودية وفقيرة بالأجسام الأفقية لا تستطيع إدراك الأجسام الأفقية في حياتها لاحقاً الأمر الذي يبين أهمية ثراء البيئة في تطور الإدراك البصري. لهذا فإن كثيراًمن علماء نفس الطفولة يؤكدون بشكل كبير أهمية الألعاب للأطفال لأنها تمثل وسيلة لتطور الإدراك البصري.

إدراك عمق الحقل البصري
Stereopsis (depth perception)

يعتمد إدراك تعاقب الأجسام خلف بعضها البعض في الحقل البصري على الفروقات الطفيفة في الصور المتكونة في كل من العينين. إذ أن صورة جسم ما تقع على شبكية العين اليمنى عند نقطة لا تتطابق تماما مع النقطة المناظرة في شبكية العين اليسرى. يؤدي هذا إلى أن حقول الاستقبال للعصبونات في القشرة البصرية في كل من جانبي الدماغ لا تتطابق تماماً وهذا يزود الدماغ بإشارة تستخدم لتقدير الفروقات في بعد الأجسام المرئية عن العين.

إدراك موقع الأجسام في الحقل البصري

يعتمد إدراك موقع الأجسام التي نراها على الحدبات العلوية superior colliculi العائدة للدماغ الأوسط. إذ أن العصبونات العقدية في الشبكية تتشابك مع عصبونات في الطبقات العليا للحدبات العلوية، كما أن هذه الأخيرة تستقبل عصبونات من القشرة المخية. تُنشط بعض العصبونات العقدية العصبونات القشرية في الحدبات العلوية. ولقد بينت التجارب على الحيوانات أن الحدبات العلوية ذات دور في تحديد موقع الأجسام بينما تقوم القشرة بتحديد ماهية هذه الأجسام .

بعض اضطرابات الرؤية Vision Disorders

العمى الليلي Night blindness: ينتج بسبب نقص فيتامين A في الجسم. والمعروف أن فيتامين A تستمده الطلائية الصبغية من الدم ونظراً لاتصال الطلائية الصبغية بالمستقبلات الضوئية فإنها تعوض ما يتحلل من رودوبسين، فإذا نقص محتواها من فيتامين A فإن تعويض رودوبسين المتحلل لا يتم وتنقص الصبغة في العصي التي تعد ضرورية للرؤية في الضوء الخافت.

جلوكوما (الزَرَق أو الماء الأسود) Glaucoma يكون ضغط السائل المائي داخل الحجرة الأمامية للعين الطبيعية حوالي 16ملم زئبق. وهذا السائل يتجدد باستمرار نتيجة لإفرازه من الجسم الهدبي ويبقى ضغط السائل ثابت تقريباً بسبب صرف السائل باستمرار عبر قناة شلمّ التي تنقله إلى الدم. فإذا اختل التوازن بين الإفراز والصرف كأن يزداد الإفراز أحياناً أو يحدث انسداد جزئي لقناة شلم فإن ضغط السائل يرتفع داخل العين مسبباً جلوكوما تؤدي إلى نتائج وخيمة تتمثل في تلف أعصاب العين وفقدان البصر.

قصر النظر Myopia (Near sightedness): يحدد شكل العدسة وشكل القرنية (درجة التحدب) وطول كرة العين النقطة التي تلتقي

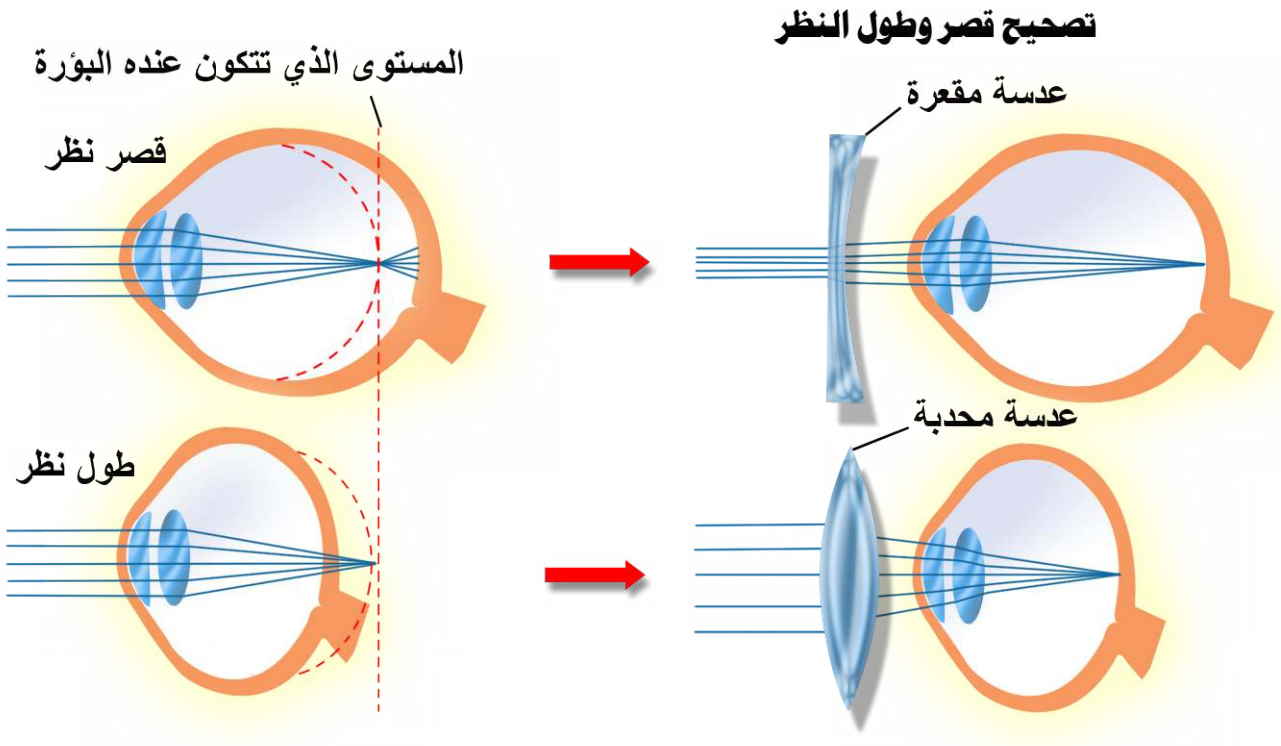
عندها الأشعة المنعكسة عن الأجسام وبالتالي فهي تحدد النقطة التي تتكون عندها الصورة. فإذا كان طول كرة العين كبيرا (شكل 12 - 23) أو كانت العدسة والقرنية أكثر تكوراً فإن صور الأجسام البعيدة تتكون عند نقطة تقع أمام الشبكية وليس عليها تماماً أي أن الأشعة المكونة للصورة أقصر من أن تصل إلى الشبكية ويدعى هذا قصر النظر. يصحح قصر النظر بارتداء عدسة مقعرة الوجهين تقوم بتفريق الأشعة بعض الشيء مما يؤدي إلى تجمعها ثانية عند مكان أبعد قليلا مما كان متوقعا بدون العدسة فتسقط على الشبكية.

طول النظر Hyperopia (Far–sightedness) إذا كانت كرة العين قصيرة أو كانت العدسة والقرنية أكثر تفلطحاً (أقل تكوراً) فإن الأشعة المنعكسة عن الأجسام القريبة تتجمع في نقطة تقع خلف الشبكية وبذا فإن الفرد لا يرى الأجسام بوضوح ويدعى هذا طول النظر (شكل 12 - 23). يصحح طول النظر باستخدام عدسات محدبة الوجهين تزيد من كسر الأشعة لكي تتكون الصورة أمام موقعها المتوقع بدون العدسة، أي على الشبكية تماماً. يظهر طول النظر، عادةً كجزء من عملية الهرم الطبيعي بعد سن 45 عاماً، جزئياً بسبب فقد العدسة المطاطية لمطاطيتها مما يفقدها القدرة على التكور الضروري للتكيف لرؤية الأجسام القريبة.

أستجماتزم (اللابؤرية) Astigmatism يتوقع عادةً أن يكون سطح القرنية وسطح العدسة منتظماً أو متماثل التكور. فإذا حدث وكان هذا السطح غير منتظم فإن الأشعة لا تنكسر بنفس الدرجة أثناء مرورها بكل أجزاء القرنية أو العدسة. يؤدي هذا إلى صورة غير واضحة وتعالج هذه الحالة باستخدام عدسات أسطوانية (شكل 12 - 23).

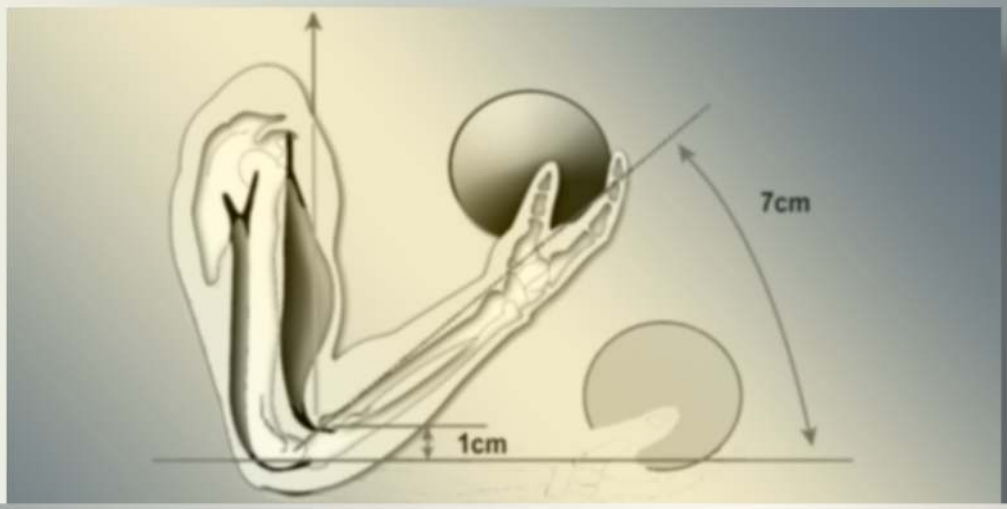
فحص البصر :

يتم فحص البصر باستخدام مخطط سنلّن Snellen chart الذي يحتوي على أحرف أو أشكال ذات فتحات باتجاهات مختلفة مرتبة على هيئة أسطر بعضها ذات حروف أو أشكال صغيرة وبعضها الآخر ذات حروف أو أشكال كبيرة. يوضع المخطط على بعد 6 أمتار أو 20 قدماً من الشخص الذي يجري فحص البصر له. وقد جرى اختيار هذا البعد لأن الشخص ذو الرؤية الطبيعية يستطيع قراءة السطر ذي الحروف الأصغر وهو واقف على بعد 6 أمتار (20 قدماً) وفي هذه الحالة يقال بأن الرؤية لذلك الشخص هي 6/6 أو 20/20 حيث الرقم العلوي يشير إلى بعد الفرد عن اللوحة والرقم السفلي يشير إلى المسافة التي تقرأ بها العين الطبيعية السطر الأصغر حروفاً. فإذا كانت الرؤية 12/6 مثلاً فإن هذا يعني أن العين قرأت من على بعد 6 أمتار السطر الذي تستطيع العين الطبيعية أن تقرأه وهي تقف على بعد 12 مترا. وهذا مؤشر لقصر النظر في تلك العين، وهكذا.



الشكل 12-23: قصر النظر وطول النظر وعلاجهما.

الفصل الثالث عشر



13

الجهاز العضلي Muscular System

- تطور العضلات 183
- أنواع العضلات 183
- العضلات الهيكلية (المخططة 183
- وظائف العضلات العامة..... 183
- الخواص الوظيفية للعضلات..... 184
- ترتيب الحزم العضلية في العضلة 184
- العضلات كأزواج متضادة 185
- العضلات كروافع 186
- تسمية العضلات الهيكلية 187
- تركيب العضلات الهيكلية 187
- المكون الضام 187
- المكون العضلي 188
- التنظيم المجهري للييفات العضلية .. 190
- التركيب الدقيق والكيميائي لليفات. 190
- التركيب الدقيق للخيط السميك 190
- التركيب الدقيق للخيط الرفيع 192
- الشبكة الساركوبلازمية والأنيبيبات
- المستعرضة 193
- العلاقة التركيبية والوظيفية بين الأنيبيب المستعرض والأكياس النهائية..... 193
- انقباض الليف العضلي 194
- آلية الانقباض 194
- فرضية الخيوط المنزلقة 194
- ازدواج التهيج والانقباض 197
- تنظيم انقباض العضلة 198
- تغيير تكرار التنبيه 199
- استنفار أعداد متباينة من الوحدات
- الحركية 199
- ميكانيكا العضلات 200
- منحنى الثقل والسرعة للعضلات 201
- منحنى الطول والتوتر في العضلة 202
- أيض العضلات 203
- حاجة العضلات إلى الطاقة 203
- مصادر الطاقة 203
- دين الأكسجين 205
- تعب العضلات 205
- إنتاج الحرارة أثناء النشاط العضلي. 206
- ظاهرة الدرج 206
- أنواع الألياف العضلية 206
- خصائص انواع الألياف العضلية 207
- العضلات الملساء 208
- التنظيم والموقع 208
- التركيب 208
- التغذية العصبية 209
- انقباض العضلات الملساء 210
- مصادر كالسيوم 210
- تنشيط الجسور العرضية 210
- حدوث الانبساط 210
- أنواع العضلات الملساء 211
- العضلات القلبية 211
- أثر التمرين على العضلات 211
- الانكماش العضلي الناتج من عـــدم
- الاستعمال 213
- الإصابات نتيجة التمرين 213
- بعض اضطرابات الجهاز العضلي ... 214

الجهاز العضلي Muscular System

تطور العضلات Muscle Development

تشتق جميع أنواع العضلات من الميزودرم. إذ تترتب أجزاء من الميزودرم المتطور حديثاً على هيئة أعمدة على جانبي الجهاز العصبي، ثم يجري تقسيم هذه الأعمدة إلى سلسلة من القطع العضلية somites يصل عددها إلى أربعة وأربعين زوجاً يظهر الزوج الأول منها في اليوم العشرين والزوج الأخير في اليوم الثلاثين من التطور الجنيني.

تتطور معظم العضلات الهيكلية من هذه القطع العضلية باستثناء عضلات الرأس التي تتطور من الميزودرم العام المحيط بمنطقة الرأس، وعضلات الأطراف التي تنشأ من الميزودرم العام المتواجد حول العظام في براعم الأطراف. أثناء التطور، يحصل الكثير من عمليات انشقاق القطع العضلية أو اندماجها مع بعضها البعض أو هجرتها أو إعادة توجيه أليافها لتأخذ الصورة الراهنة الموجودة في البالغ.

من جانب آخر، تنشأ الألياف العضلية الهيكلية متعددة الأنوية من اندماج عدد من الخلايا المولدة للعضلات myoblast الوحيدة النواة. عند الاندماج، تزول الأغشية العرضية لتشكل خلية واحدة متعددة الأنوية يتطور بها خيوط أكتين وميوسين، وتصبح الخلايا قادرة على الانقباض منذ الأسبوع السابع من الحياة الجنينية. كذلك تنشأ مستقبلات أستيل كولين بشكل متوزع على كامل سطح الخلية العضلية المتطورة ولكن ما أن تغزو الأعصاب الشوكية كتل العضلات حتى تفرز عاملا منشطا يدعى agrin يسبب تجمع مستقبلات أستيل كولين في منطقة الصفيحة النهائية حيث تتصل الأعصاب. وعندما تصبح العضلات تحت السيطرة العصبية تتحدد الأعداد النسبية للألياف سريعة الانقباض والألياف بطيئة الانقباض.

أما الخلايا العضلية الملساء والقلبية فإنها تتطور من خلايا ميزودرمية تهاجر وتتجمع حول بطانة الأعضاء الحشوية والقلب. لكن الخلايا المولدة للعضلات لا تندمج كما في حالة العضلات الهيكلية، ولهذا فإن الخلايا العضلية تبقى وحيدة النواة ولكنها تطور مفاصل ثغرية gap junctions ضرورية لنقل السيالات الكهربائية بين خلية وأخرى. وعادة ما تقوم العضلات القلبية بالانقباض وضخ الدم في غضون الأسبوع الثالث من الحياة الجنينية.

تفقد الخلايا العضلية المتخصصة قدرتها على الانقسام ولكنها تحتفظ بقابليتها على زيادة الحجم hypertrophy في الشخص البالغ وهذه الزيادة تفسر زيادة قوه العضلات في البالغ التي تتحسن بالتمرين. يكتمل التخصص عادة عند الولادة، وعند حدوث إصابة في الخلايا العضلية بعد هذا الوقت فإن إصلاحها يتم بواسطة تكوين نسيج ندبي. يصاحب الخلايا العضلية الهيكلية والملساء عادة خلايا تشبه الخلايا مولدة العضلات تدعى خلايا نجمية satellite cells تعطيها قدرة محدودة على تجديد الخلايا الميتة، إذ تتخصص هذه الخلايا غير المتخصصة لتشكل خلايا عضلية جديدة. وتكون قدرة العضلات الملساء على التجديد بفضل الخلايا النجمية أفضل منها للعضلات الهيكلية أما العضلات القلبية فإن قدرتها على التجديد معدومة تقريباً.

أنواع العضلات

تشكل العضلات حوالي نصف كتلة الجسم تقريباً، ويمكن تمييز ثلاثة أنواع منها هـي:

أ- العضلات الهيكلية (المخططة) Striated (skeletal) muscles

وتشكل الجزء الأكبر من العضلات في الجسم وسميت بالهيكلية نظراً لارتباط معظمها بعظام الهيكل، وهي لهذا السبب قادرة، بالتآزر مع عظام الهيكل ومع الجهاز العصبي، على إحداث الحركة الموضعية والانتقالية، كما أنها تدعى عضلات إرادية voluntary muscles لأن الجهاز العصبي المركزي عموماً، والدماغ تحديداً، يعبر عن إرادته أو عما يفكر فيه عن طريق التحكم بها والإيعاز لها بالانقباض.

ب- العضلات الملساء (غير المخططة) Smooth muscles

وتوجد عادةً على هيئة طبقات تحيط بالأعضاء والأنابيب المجوفة كالقناة الهضمية والممرات التنفسية والأجهزة البولية والتناسلية والأوعية الدموية، وهي قادرة بسبب وجودها في جدران هذه التراكيب على التحكم بتدفق المواد المارة فيها.

جـ- العضلات القلبية Cardiac muscles : توجد في القلب حيث يؤدي انقباضها إلى ضخ الدم في الدورة الدموية وهي تشترك مع العضلات الملساء في أنه يمكن التحكم بها عن طريق الجهاز العصبي الذاتي. وبشكل عام فإن العضلات بأنواعها الثلاثة هي التراكيب الأساسية في الجسم القادرة على تحويل الطاقة الكيميائية المخزونة في الخلايا بشكل ATP إلى طاقة ميكانيكية. يعبر الجسم عن الطاقة الميكانيكية التي تولدها العضلات بشكل قوة force وهذه تسبب الحركة movement التي تعتبر الوظيفة الأساسية لهذه التراكيب.

العضلات الهيكلية (المخططة) Skeletal (Striated) muscles

تشكل العضلات المخططة حوالي 40 % من وزن الجسم في الذكور غير الرياضيين وحوالي 23 % من وزن الجسم في الإناث، أما في الأشخاص الرياضيين فإن نسبة وزن العضلات تزيد عن هذه القيم بدرجة تتفاوت مع نوع الرياضة التي يمارسونها. قبل الدخول في تفاصيل تركيب العضلات المخططة وآلية انقباضها سوف نتطرق أولاً إلى وظائفها العامة والخصائص التي تمكنها من القيام بهذه الوظائف:

أ- وظائف العضلات العامة General functions of muscle

1- إحداث الحركة Movement: يسبب انقباض العضلات المختلفة نوعين من الحركة : حركة موضعية local كحركة كرة العين في محجرها مما يمكنها من التوجه نحو الأشياء التي نريد رؤيتها دون الحاجة إلى تحريك الرأس أو كحركات العنق التي توجه الرأس بالاتجاهات المختلفة، وحركة انتقالية locomotive تساعدنا على الانتقال من مكان لآخر أو على تغيير وضع الجسم للحفاظ على التوازن.

2- الحفاظ على وضع الجسم Posture maintenance: تعمل كثير من

عضلات الجسم بشكل مستمر للحفاظ على وضع الجسم ثابتاً مستقراً، فهناك مجموعة من عضلات العنق تبقى في حالة انقباض جزئي للإبقاء على وضع الرأس عمودياً أعلى الجسم، وحتى أثناء الجلوس فإن توازننا على المقعد الذي نجلس عليه يتم من خلال انقباض جزئي لمجموعات من العضلات في الظهر والأوراك والأرجل. تدعى حالة الانقباض الجزئي لعضلة وإن بدت للوهلة الأولى بأنها في حالة انبساط توتر (مقوية) العضلة tone(tonus) وهي تنتج من تنشيط مستقبلات شد تسبب منعكسات تحدث في النخاع الشوكي. بالإضافة لوظيفة الحفاظ على الوضع، فإن توتر العضلات يجعل العضلات متماسكة وصحية ومستعدة للانقباض حال تنبيهها.

3. تثبيت المفاصل Joint stabilization : تفتقر بعض المفاصل إلى وجود سطوح تمفصلية متكاملة، وإلى وجود أنسجة داعمة للمفصل. لهذا فإن هكذا مفاصل تفتقر إلى الثبات الضروري لعملها الأمر الذي يجعلها عرضة للتمزق والإصابة عندما تؤثر عليها قوة ما، فمفصل الركبة مثلا قادر على تحمل الكثير من الضغط العمودي ولكنه حساس جداً للصدمات الأفقية أو الجانبية أو الحركات الالتوائية. تقوم العضلات أثناء شدها للعظام المحيطة بالمفصل بتثبيت المفصل وإعطائه دعماً ولعل أوضح الأمثلة لذلك مفصلا الكتف والركبة.

4. توليد الحرارة والحفاظ على درجة حرارة الجسم Heat generation: تستهلك العضلات عند انقباضها طاقة كيميائية على هيئة ATP، وحيث أن العضلات لا تستغل هذه الطاقة بكفاءة 100 % فإن قسماً من طاقة ATP يتبدد على هيئة حرارة تنتشر في الأنسجة المحيطة بالعضلات فترفع درجة حرارة الدم. وعلى الرغم من أن هذا يسبب لنا شعوراً بالضيق في يوم حار لكنه مرحب به بل وضروري عند التعرض لجو بارد. إذ أن هذه الحرارة تسبب ارتفاع درجة حرارة الجسم لتعوض الحرارة المفقودة عن طريق سطح الجسم إلى الوسط الخارجي. ويعتبر الارتجاف shivering الذي يصيبنا عندما يكون الجو بارداً آلية فسيولوجية تنقبض خلاله بعض عضلات الجسم المخططة مما يسبب تبدداً في طاقة ATP وبثها في الجسم على هيئة حرارة تعيد درجة حرارة الجسم إلى قيمتها الطبيعية أو تمنع حدوث مزيد من الانخفاض فيها.

ب ـ الخواص الوظيفية للعضلات Functional properties

1. قابلية التهيج Excitability: يقصد بذلك استقبال المنبهات stimuli والاستجابة لها. تكون المنبهات في الجسم عادة كيميائية كالنواقل العصبية والهرمونات والتغيرات في درجة pH، أما الاستجابة فتتمثل بإعطاء جهد فعل أو أكثر يعقبه انقباض عضلي.

2. الانقباضية Contractility: إذ أن الخلايا العضلية لديها القدرة على القصر (إنقاص طولها) وبقوة إذا ما نبهت بالمنبه المناسب.

3. قابلية التمدد Extensibility: إذ أنه يمكن شد الخلايا العضلية لتأخذ طولاً أكبر من طولها الطبيعي أثناء الراحة.

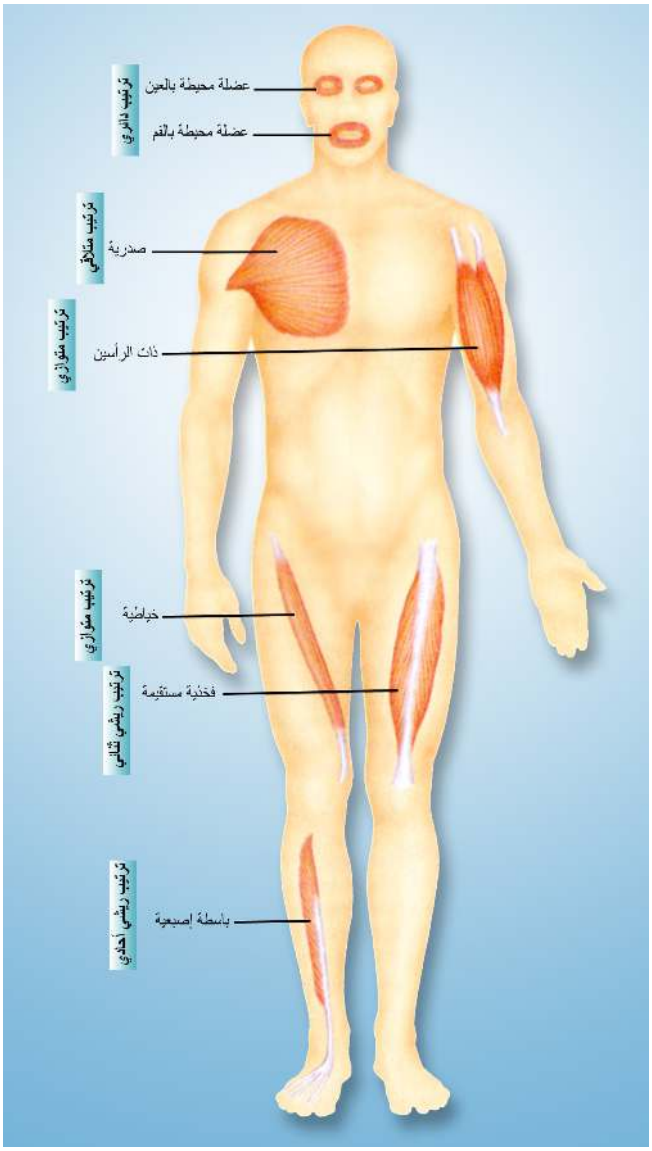
4. المطاطية Elasticity: يقصد بها عودة الليف العضلي إلى طوله الطبيعي أثناء الراحة بعد أن تزول القوة التي أدت إلى زيادة طوله.

جـ ـ ترتيب الحزم العضلية في العضلة Fascicles arrangement

تضم العضلة الواحدة مجموعة من حزم الألياف العضلية fascicles (تشبه في هذا الأمر حزم الألياف العصبية المكونة للعصب) (أنظر تركيب العضلات الهيكلية). لكن العضلات المختلفة لا تتشابه في ترتيب الحزم العضلية ضمن العضلة الواحدة. وهناك أربعة أنماط شائعة لترتيب الحزم العضلية في العضلة الواحدة (شكل 13 - 1):

1. الترتيب المتوازي Parallel : وفيه تترتب الحزم بشكل مواز للمحور الطولي للعضلة. وهنا يكون الشكل النهائي للعضلة أما مغزلياً fusiform كالعضلة ذات الرأسين الذراعية أو شريطياً strap-like كالعضلة الخياطية sartorius في الفخذ (شكل 13 - 1).

2. الترتيب الريشي Pinnate: تكون الحزم هنا قصيرة بوجه عام ولكنها ترتبط بشكل مائل إلى وتر مركزي فتبدو العضلة أشبه ما تكون بريشة الطائر. وقد تمتد الحزم القصيرة باتجاه الوتر من جانب واحد فقط فتكون العضلة ريشية أحادية unipinnate كما في الباسطة الإصبعية



الشكل 13-1: ترتيب الحزم العضلية داخل العضلة الواحدة (من المرجع 28).

extensor digitorum وقد تمتد من جانبين متقابلين باتجاه الوتر فتكون العضلة ريشية مزدوجة bippinnate كما في العضلة المستقيمة الفخذية rectus femoris ، وقد تتجمع عدة تراكيب ريشية مزدوجة بجانب بعضها البعض وتلتقي نهاياتها في وتر مركزي كبير وعندها تدعى ريشية متعددة multipinnate كما في العضلة المثلثة المشكلة لرأس الكتف deltoid.

3- الترتيب المتلاقي Convergent: تكون العضلة في هذا الترتيب ذات شكل يشبه المروحة أو تكون مثلثة الشكل. فالحزم العضلية المنتشرة من جانب تلتقي جميعها باتجاه وتر واحد. ومن أمثلة ذلك العضلة الصدرية الكبيرة pectoralis major أو الظهرية latissimus .

4- الترتيب الدائري Circular: تترتب الحزم العضلية هنا في حلقات متحدة المركز، وغالباً ما تحيط العضلات التي تتميز بهذا الترتيب بفتحات الجسم الخارجية حيث تدعى عضلات عاصرة sphincters ومثالها العضلة المحيطة بالفم orbicularis oris والمحيطة بالعين orbicularis oculi والعاصرة الشرجية الخارجية والعاصرة الخارجية الموجودة عند عنق المثانة.

بشكل عام ، تعتمد القوة التي تنتج من انقباض العضلات ومدى حركة هذه العضلات على:

1) ترتيب الحزم: فالترتيب الريشي يعطي قوة كبيرة ولكن التقلص يكون صغيراً أما الترتيب المتوازي فيعطي قصراً كبيراً في طول العضلة ولكن القوة المتولدة تكون صغيرة.

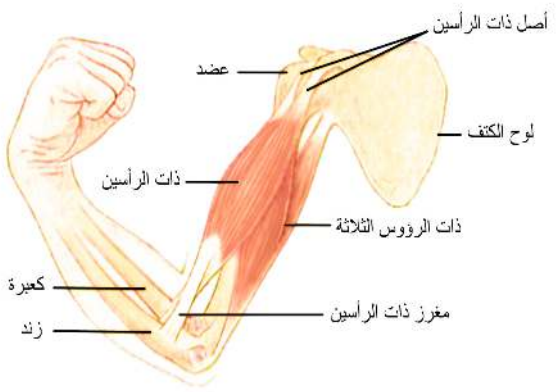
2) عدد الخلايا العضلية في العضلة: فكلما زاد عدد الخلايا العضلية في العضلة زادت القوة الناتجة عن الانقباض.

د - العضلات كأزواج متضادة
Muscles as antagonistic pairs

ترتبط معظم العضلات المخططة بعظام الهيكل بواسطة أوتار tendons، وترتبط العضلة الواحدة إلى عظمتين إحداهما أقل قابلية للحركة حيث يدعى ارتباط العضلة بها أصل العضلة origin، والأخرى أكثر قابلية للحركة ويدعى ارتباط العضلة بها مغرز insertion وفي عظام الأطراف تشكل العظمة الأقرب proximal للهيكل المحوري نقطة لاتصال أصل العضلة كما تشكل العظمة الأبعد distal نقطة لاتصال مغرز العضلة.

عندما تنقبض العضلة فإنها عادة تسبب حركة العظمة الأكثر قابلية للحركة حول المفصل الذي تصنعه تلك العظمة مع العظمة الأقل قابلية للحركة. فلو أخذنا مثلاً الطرف الأمامي نجد أن العضلة ذات الرأسين biceps brachii يتصل أصلها بعظمة العضد humerus بينما يتصل مغرزها بالكعبرة radius، وعندما تنقبض فإنها تسبب تحريك الكعبرة (والزند) أي تحريك الساعد forearm ، حول مفصل الكوع لكي يقترب الساعد من العضد. تسمى العضلة ذات الرأسين في هذه الحالة عضلة رائدة agonist، كما تسمى أيضاً محركة رئيسية prime mover.

وحيث أن العضلة ذات الرأسين (وكل عضلات الجسم) قادرة على الانقباض، أي على السحب فقط، وليست قادرة على الدفع، لهذا فإننا إذا أردنا للساعد أن يعود لوضعه الطبيعي الممدود فإن علينا أن نقوم بأمرين: الأول أن نوقف



الشكل 13-2: تعمل العضلتان الذراعيتان ذات الرأسين وذات الرؤوس الثلاثة كزوج متضاد وظيفيا.

انقباض ذات الرأسين أي نسمح لها بالارتخاء والثاني أن نقوم بسحب الساعد ومده وهذا الأمر الأخير يتحقق بانقباض عضلة أخرى هي ذات الرؤوس الثلاثة triceps brachii الموجودة في موضع يناظر موضع ذات الرأسين ولكن خلف عظمة العضد. أن انقباض ذات الرؤوس الثلاثة يؤدي إلى سحب الساعد ومده وبذا فإن الحركة التي أحدثتها ذات الرؤوس الثلاثة تعاكس في تأثيرها الحركة التي أحدثتها ذات الرأسين، وهكذا فإننا نسمي ذات الرؤوس الثلاثة عضلة مضادة antagonist (الشكل 13 - 2).

هكذا يبدو لنا أن العضلات المؤثرة في حركة ثني مفصل الكوع ومده تعمل على هيئة زوج متضاد antagonistic pair، إذ تعمل ذات الرؤوس الثلاثة على إلغاء تأثير ذات الرأسين إذا ما صدرت لها الأوامر من الدماغ بذلك. وفي الواقع، فإن معظم عضلات الجسم تعمل على هيئة أزواج متضادة، وقد يكون العمل عضلة بعضلة أو قد يكون مجموعة بمجموعة بحيث أن مجموعة كاملة من العضلات تقوم بعمل ما وتضادها مجموعة أخرى مثل العضلات المقربة adductors والعضلات المبعدة abductors للفخذ مثلاً. وقد أشرنا في الفصل الثامن تحت باب دوائر التثبيط المتبادل إلى السيطرة العصبية على عمل الأزواج المتضادة من العضلات.

تجدر الإشارة كذلك إلى أن بعض العضلات، بالإضافة إلى دخولها في عمل الأزواج المتضادة، تعمل كعضلات مساعدة synergistic، وقد تعمل فقط كعضلات مساعدة إذ أنها قد تسبب الحركة نفسها التي تسببها العضلة المحركة الرئيسية وبذا فهي تساعدها كما أنها تقلل من الحركات غير المرغوب بها أو غير الضرورية التي تحدثها المحركة الرئيسية، إذ تعمل بذلك كمثبتات للمفاصل joint stabilizers، ومن أمثلة ذلك العضلات الثانية للأصابع finger flexor فهذه العضلات تمر فوق عدة مفاصل في الرسغ والسلاميات، ولو أتحنا لهذه العضلات أن تعمل بشكل مطلق لقامت بثني الأصابع وكذلك بثني الرسغ، ولكننا نعرف إننا نستطيع ثني الأصابع دون الرسغ أن شئنا وذلك بسبب وجود عضلات مثبتة لمفصل الرسغ.

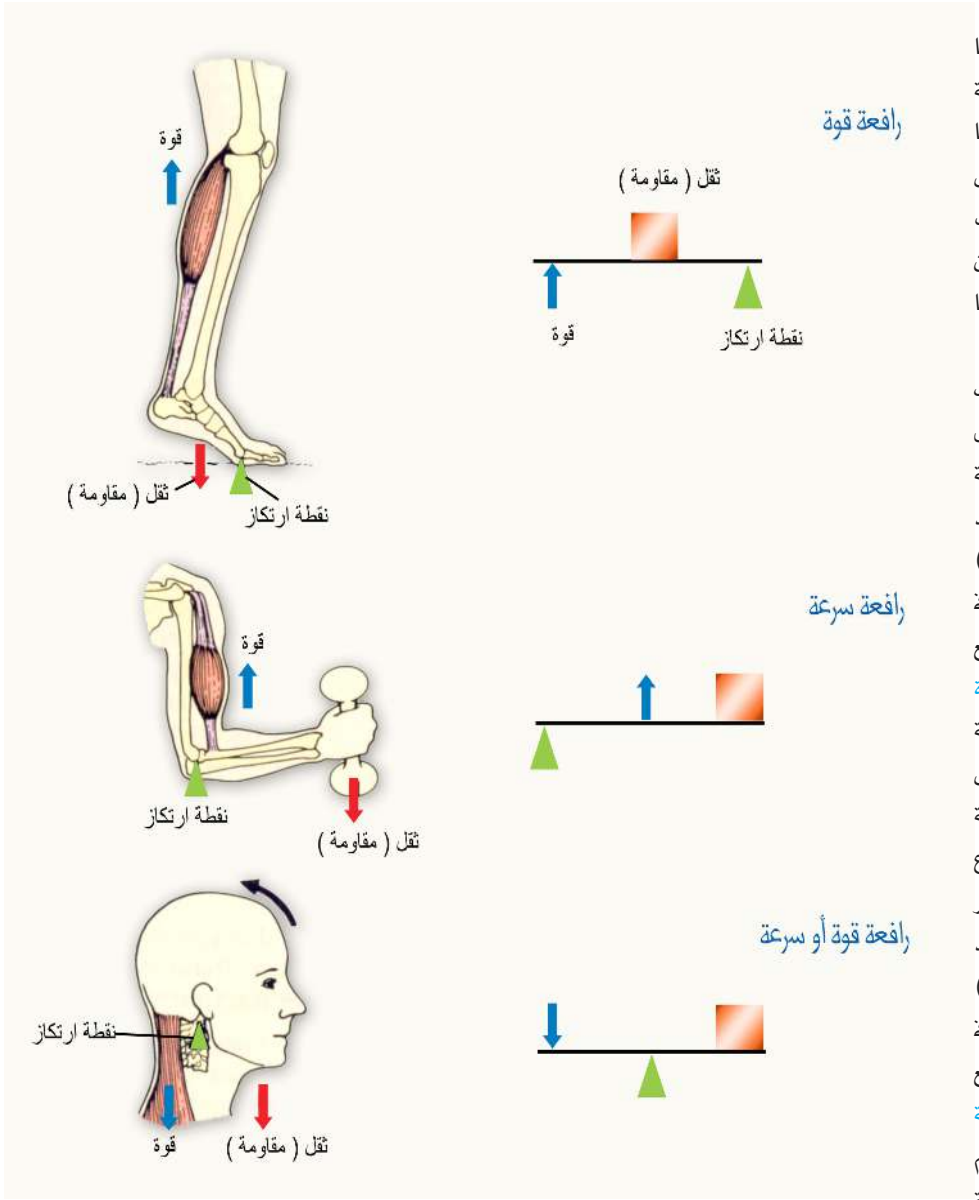
تدعى العضلات المساعدة التي تقوم بوظيفة استقرار المفاصل عضلات مثبتة fixators فهناك عضلات مثبتة لعظمة لوح الكتف scapula التي ترتبط بالهيكل المحوري فقط بواسطة العضلات. أن مثل هذه العضلات المثبتة ضرورية لكي تتمكن العضلات المحركة للذراع والتي يرتبط أصلها بلوح الكتف من أداء وظائفها على أفضل وجه، إذ أنها لن تؤدي وظائفها بكفاءة تامة فيما لو كان لوح الكتف غير ثابت.

هـ - العضلات كروافع Muscles as levers

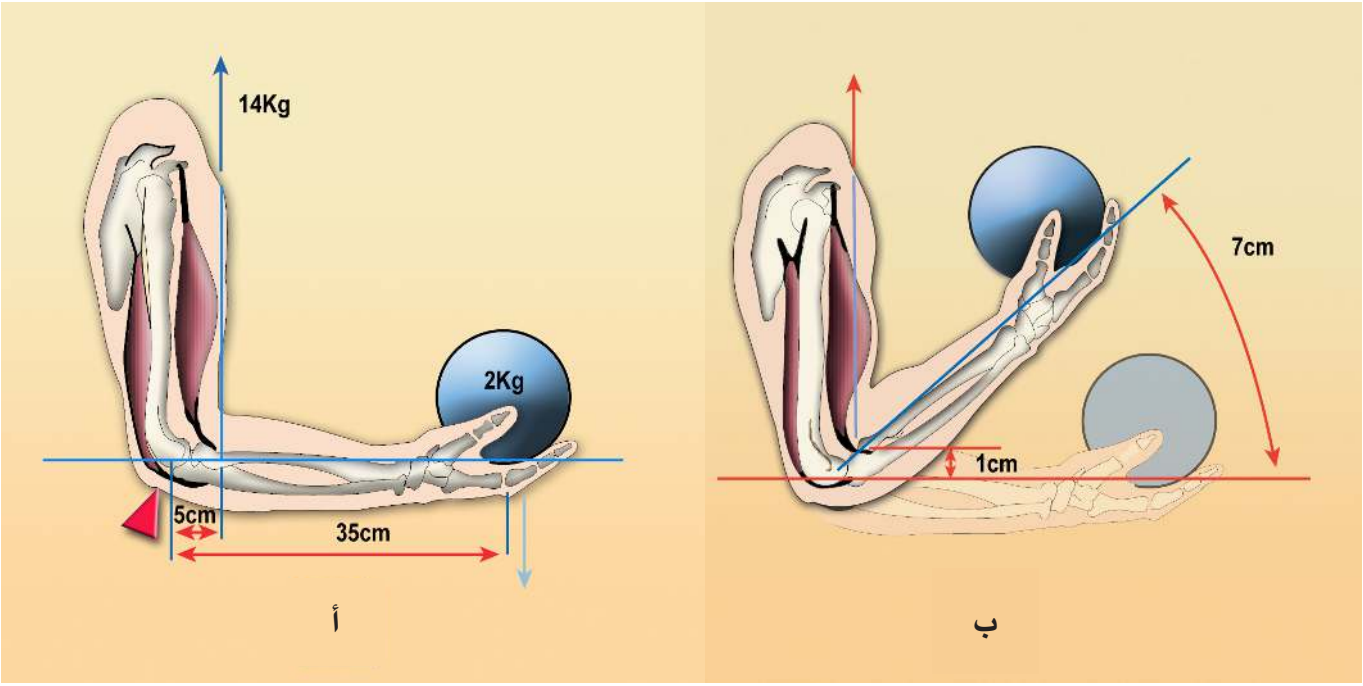
تعمل العضلات والعظام والمفاصل القريبة منها معاً كنظام روافع lever systems، والرافعة (القضيب) في هذا النظام هي العظام، أما المفاصل فتشكل نقطة الارتكاز fulcrum وتشكل العضلة القوة (effort) force الضرورية لتحريك الرافعة، أما المقاومة أو الثقل load فتتمثل بوزن عظمة الرافعة نفسها وبالأنسجة المحيطة بها وبالثقل الذي يطلب من العضلة رفعه أو تحريكه.

ما الفائدة التي تتحقق من عمل العضلات كجزء من نظام الرافعة؟ يمكن تحقيق إحدى فائدتين، وذلك اعتمادا على نوع الرافعة المتكونة، فإذا وقعت نقطة الارتكاز عند أحد أطراف قضيب الرافعة وأثرت القوة (العضلة) عند الطرف الآخر وكانت المقاومة (الثقل) في الوسط (شكل 13 - 3) فإن الفائدة هي رفع الثقل بواسطة قوة أقل وهذه تسمى رافعة قوة power lever ومثالها عمل العضلة السمانية gastrocnemius والسبب في أن القوة أقل يعود إلى أن ذراع القوة (المسافة بين نقطة الارتكاز ونقطة تأثير القوة) هو أكبر من ذراع المقاومة (المسافة بين نقطة الارتكاز ونقطة تأثير الثقل). أما إذا وقعت نقطة الارتكاز عند أحد طرفي قضيب الرافعة وأثرت المقاومة (الثقل) عند الطرف الآخر وأثرت القوة (العضلة) في أي مكان بينهما فإن الفائدة المتحققة هي رفع الثقل بسرعة أكبر وهذه تسمى رافعة سرعة speed lever. تجدر الإشارة إلى أن معظم عضلات الجسم الهيكلية تعمل بهذه الطريقة الأخيرة، فالعضلة ذات الرأسين المشار لها سابقاً تبذل قوة كبيرة (لأن ذراع القوة صغيرة) لكي ترفع ثقلاً صغيراً ولكنها تتم هذا العمل بسرعة ولا تحتاج إلى أن يقصر طولها كثيراً. هل هذا النوع من الروافع مفيد (أو كفوء) من ناحية ميكانيكية إذا ما حاولنا نسيان فائدة السرعة؟ كذلك، فإذا وقعت نقطة الارتكاز في وسط قضيب الرافعة وأثرت كل من القوة (العضلة) والمقاومة (الثقل) عند طرفي الرافعة فإن الفائدة المتحققة تتراوح بين القوة والسرعة اعتماداً على طول كل من ذراع القوة وذراع المقاومة، فإذا كان ذراع القوة طويلاً فإن الرافعة رافعة قوة وإذا كان قصيراً فإنها رافعة سرعة. من أمثلة هذا النوع من الروافع عضلات الرقبة الخلفية التي تشد الجمجمة إلى الخلف لتعاكس ثقل عظام الوجه التي تحاول سحب الرأس إلى الأمام والأسفل حيث أن نقطة ارتكاز الجمجمة على عظام العمود الفقري (الأطلس والفقهة) تجعل الرأس يميل إلى الأمام. كما أن العضلة ذات الرؤوس الثلاثة تعتبر مثالاً آخر لهذا النوع من الروافع، حيث تعمل كرافعة سرعة.

يبين الشكل 13 - 4 أن نقطة ارتكاز رافعة الذراع الأمامي (الكوع) تبعد حوالي 35 سنتمتراً عن مركز راحة اليد (مكان تأثير الثقل) وتبعد فقط حوالي 5 سنتمترات عن مغرز العضلة ذات الرأسين (مكان تأثير القوة) ولهذا فإن النسبة بين ذراع القوة إلى ذراع المقاومة هي كنسبة 35:5 أي 7:1 وهذا يعني إننا إذا وضعنا في راحة اليد ثقلاً وزنه 2 كغم فإن على العضلة ذات الرأسين أن تولد توتراً (قوة) مقداره سبعة أضعاف هذا الثقل أي 7×2=14 كغم. لهذا يبدو واضحاً للوهلة الأولى أن هذا النوع من الروافع لا يقدم فائدة ميكانيكية لأن العضلة يجب أن تنقبض بقوة أكبر من القوة الناتجة عن وزن الثقل المراد رفعه. لكن السرعة التي يتحرك بها الثقل إلى الأعلى في هذه الحالة هي 7 أضعاف سرعة تقلص العضلة. فلو قصرت العضلة بمقدار سنتمتر واحد/ث فإن راحة اليد والثقل سيتحركان للأعلى بمقدار 7 سنتمترات/ث، وهكذا فإن هذه الرافعة التي لا تقدم فائدة ميكانيكية تضخم سرعة التقلص العضلي، بمعنى أن حركات عضلية بطيئة نسبيا تسبب إزاحة لليد وللوزن الموضوع عليها بسرعة كبيرة نسبياً. ونجد أن لهذا الأمر فوائد تطبيقية كبيرة فلاعب كرة الطائرة أو كرة القدم يضرب الكرة لتندفع بسرعة كبيره جداً مقارنةً بسرعة تقلص العضلات، والعامل الذي يحمل معولاً يقذف به الرمل بعيداً يقذفه بسرعة أكبر بكثير من سرعة تقلص عضلات جسمه.



الشكل 13-3: أنواع الروافع الميكانيكية وأمثلة لها من عضلات الجسم.



الشكل 13 - 4 : كيفية عمل العضلة ذات الرأسين كرافعة سرعة: أ) مقدار القوة التي يجب أن تولدها العضلة لرفع ثقل مقداره 2 كغم، ب) مقدار السرعة التي يتحرك بها الثقل مقارنا بسرعة انقباض العضلة.

و ـ تسمية العضلات الهيكلية: Naming of muscles

لقد أخذ بعين الاعتبار العوامل الآتية عند تسمية العضلات، ويجدر بالذكر أن بعض العضلات سميت باعتبار اثنين أو أكثر من هذه العوامل معاً:

1. موقع العضلة Location فالعضلات الصدرية pectoralis سميت هكذا لموقعها في الصدر والعضلات الضلعية costal لوقوعها بين الأضلاع والبطنية abdominis لوقوعها في جدار البطن والصدغية temporalis لوقوعها فوق العظمة الصدغية للجمجمة، وقد تسمى العضلة أمامية anterior أو خلفية posterior أو جانبية lateralis أو داخلية medialis حسب موقعها التشريحي.
2. شكل العضلة Shape، فالعضلة المثلثة deltoid في رأس الكتف مثلثة الشكل تقريباً والعضلة الرباعية trapezius في أعلى الظهر والرقبة ذات شكل رباعي غير منتظم، والعضلة المعينية rhomboid في الظهر ذات شكل معيني.
3. حجم العضلة النسبي وطولها أو قصرها Relative size and length. فهناك العضلات الكبيرة (major) maximus والوسطى medius والصغرى (minor) minimus، وهناك العضلات الطويلة longus والقصيرة brevis. تجدر الإشارة إلى أن تسمية العضلات حسب الحجم أو الطول النسبي غالبا ما تكون تابعة لاسم آخر للعضلة فمثلاً العضلة الصدرية الكبرى pectoralis major.
4. اتجاه ألياف العضلة Direction of muscle fibers: فهناك مثلاً العضلة المستقيمة rectus حيث تجرى الألياف بشكل مواز للخط المنصف للجسم وهناك المستعرضة transverse والمائلة oblique حيث يميل المحور الطولي للألياف بزاوية على الخط المنصف للجسم.
5. عدد رؤوس العضلة Number of orgins فهناك العضلة ذات الرأسين biceps وذات الثلاث رؤوس triceps في الذراع وهناك ذات الأربع رؤوس quadriceps في الفخذ.
6. موقع أصل العضلة ومغرزها Origin and insertion of muscle : تسمى كثير من العضلات حسب نقاط اتصالها بالعظام: خذ مثلاً العضلة القصية الترقوية الصدغية sternocleidomastoid فهي عضلة ذات أصل يرتبط بكل من القص (sterno) و الترقوة (cleido) ومغرز يتصل بزائدة العظم الصدغي mastoid. لاحظ أن الأصل يذكر أولاً ثم يذكر المغرز لاحقاً.
7. طبيعة عمل العضلة Action of muscle: تسمى معظم العضلات بالإشارة إلى العمل العام الذي تؤديه فهناك عضلات قابضة (ثانية) flexors وأخرى باسطة extensor وهذه تعمل كأزواج متضادة عندما تقع في نفس الطرف، وهناك عضلات مقربة adductors وأخرى مبعدة abductorsوهذه تعمل كأزواج متضادة أيضاً عندما تقع في نفس الطرف، وهناك عضلات رافعة levators وأخرى خافضة depressors.

تركيب العضلات الهيكلية
Structure of Skeletal muscles

أ ـ المكون الضام Connective tissue component

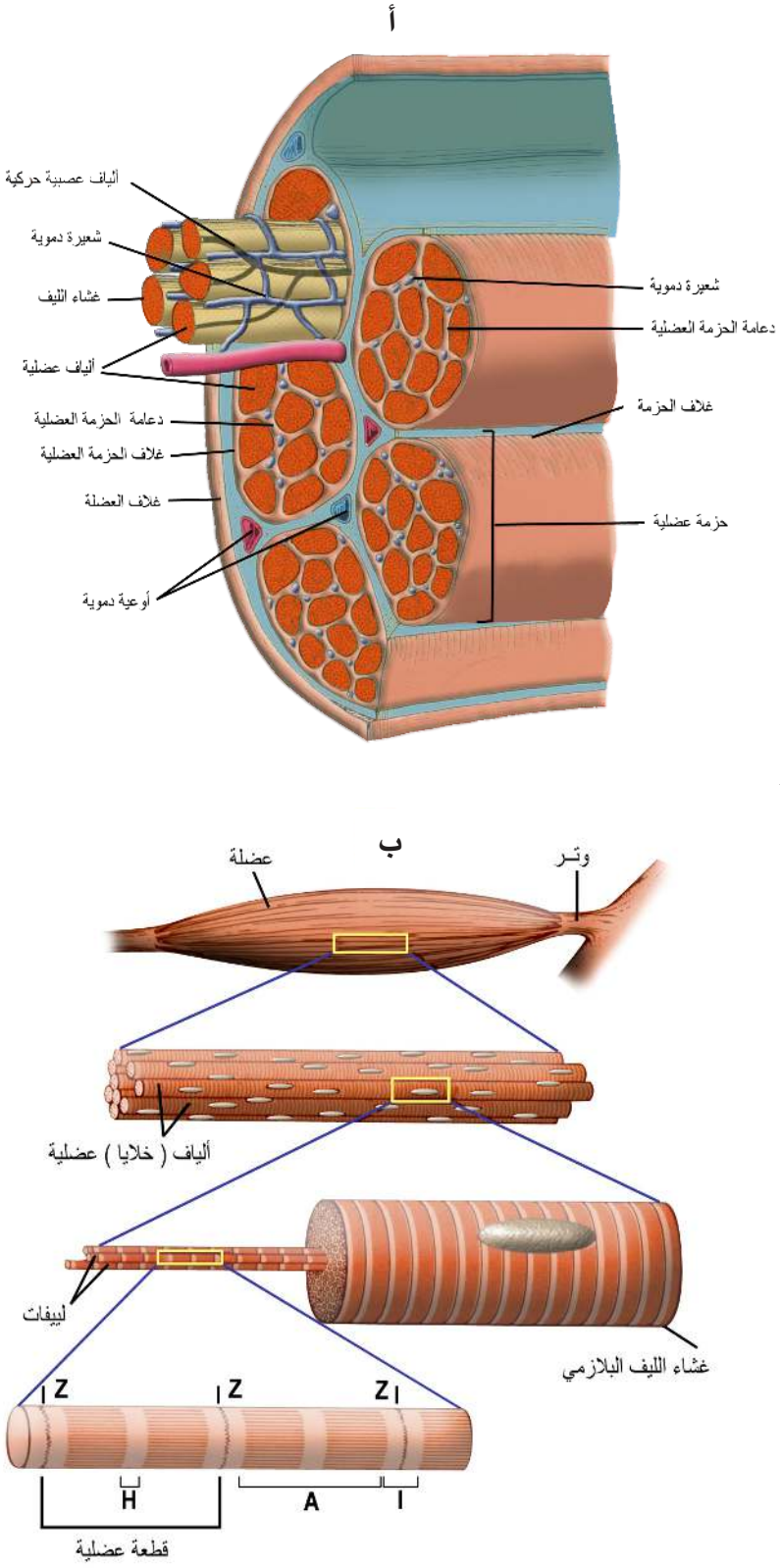
تتركب العضلة الهيكلية من عدد من ألياف عضلية muscle fibers يتراوح بين عدة مئات إلى عدة آلاف. الليف العضلي الواحد هو خلية واحدة نشأت من اندماج عدة خلايا مولدة للعضلات أثناء التطور الجنيني ويحتوي على عدد كبير من الأنوية، وتعمل وظيفياً كمدمج خلوي functional syncytium. يلتف الليف العضلي الواحد بغشاء بلازمي sarcolemma يحاط بغلاف من نسيج رابط ليفي يدعى دعامةالحزمة العضلية endomysium ويشكل ممراً للأوعية الدموية والألياف العصبية الواصلة إلى الليف العضلي، كما يعطي متانة لليف العضلي الهش ويمنح النسيج العضلي مطاطيته الطبيعية.

تتجمع الألياف العضلية بشكلٍ متوازٍ على هيئة حزم fascicles وتحاط الحزمة الواحدة بنسيج ضام ليفي يدعى غلاف الحزمة العضلية perimysium وهذا الغلاف يشكل ممراً للاوعية الدموية الكبيرة وللأعصاب بين الحزم العضلية. تلتف مجموعة الحزم المكونة للعضلة بدورها بغلاف من نسيج ضام ليفي يدعى غلاف العضلة epimysium (شكل 13 - 5). من جانبٍ آخر، فإن غلاف العضلة الخارجي يحاط هو بدوره بنسيج ضام ليفي أكثر خشونة يدعى الضمادة (اللفافة) العميقة deep fasciae (سميت بالعميقة لوجود لفافة أخرى سطحية تقع تحت الجلد). تقوم الضمادة العميقة بربط العضلات بعضها لبعض وتفصلها إلى مجموعات وظيفية تعمل معاً، ويمكن اعتبار الضمادة العميقة المصدر الذي تنشأ منه أغلفة العضلة الثلاث السابقة الذكر.

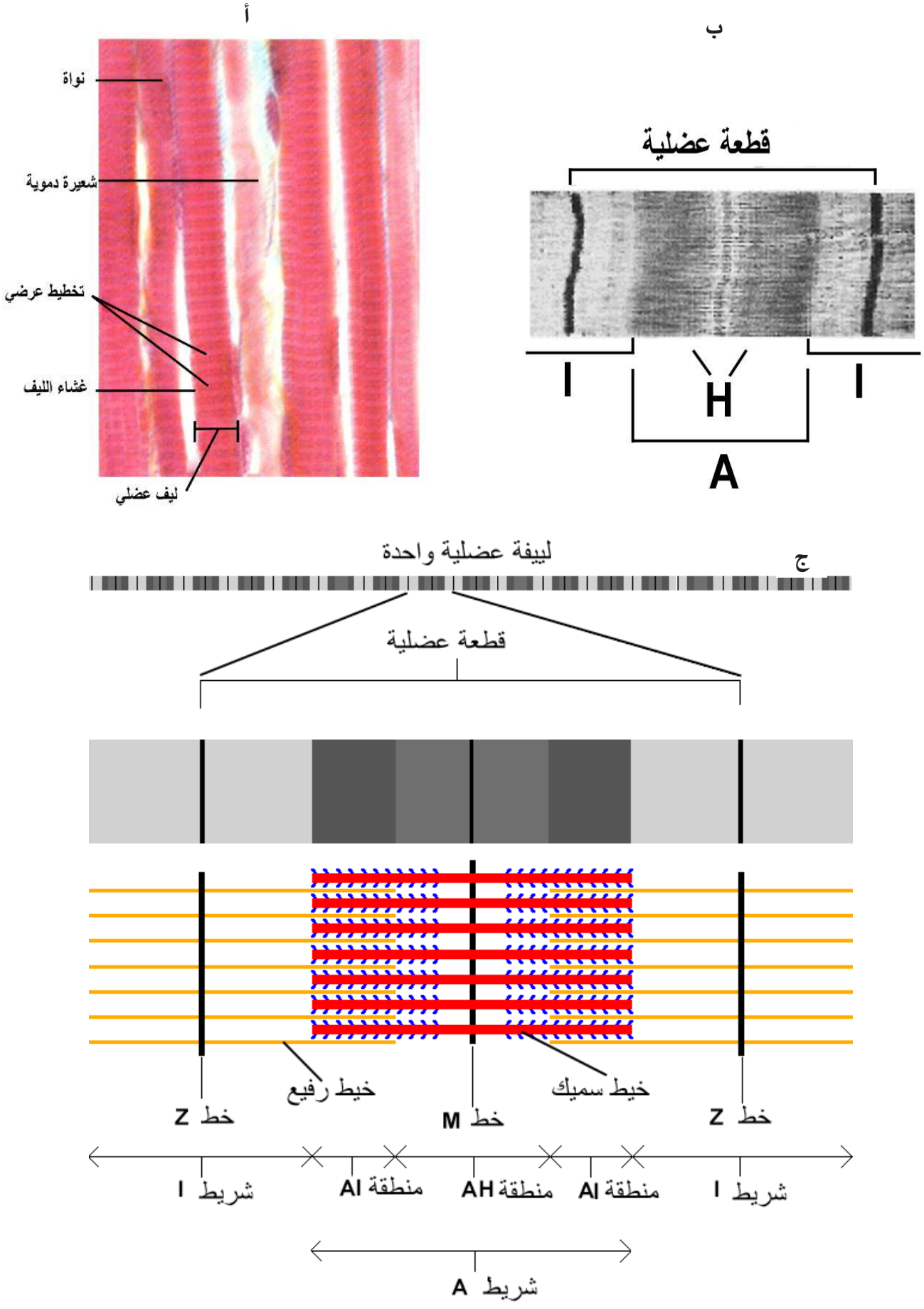
يمتد غلاف العضلة الخارجي أحياناً ليتصل بشكل مباشر مع سمحاق العظم periosteum (طبقة من نسيج ضام ليفي متين يحيط بالعظم) مما يشكل منطقة اتصال العضلة بالعظم (وبالغضروف بنفس الشكل). وفي أحيانٍ أخرى، وهو الأغلب، تمتد الألياف الكولاجينية البيضاء من أغلفة العضلة الثلاث إلى ما بعد نهاية الألياف العضلية وتشكل تركيباً مسطحاً يشبه الحبل يدعى وتر tendon، الذي يرتبط من جانبه الآخر بسمحاق العظم أو بالغضروف، كما قد يتصل باللفافة العميقة لعضلات أخرى أو بالجلد. وتعتبر الحالة الأخيرة اتصالاً غير مباشر للعضلة بتراكيب مجاورة. تمكن الأوتار مجموعات العضلات من أن ترتبط بالعظام الواقعة بعد المفصل إذ أن الأوتار أكثر متانةً وقادرة على تحمل التلف الذي قد يصيبها من جراء مرورها فوق نتؤات العظام الخشنة كما أن حجم الأوتار الصغير نسبياً يمكن من مرور عدة أوتار في مكان واحد ضيق. من جانب آخر، توجد بين الأوتار والعظام أو بين العضلات والعظام (وحتى بين الأربطة والعظام وبين العظام والجلد) تراكيب كيسية bursae، يتكون جدارها من نسيج ضام وتمتلأ بسائل شبيه بالسائل المفصلي، تقلل من الاحتكاك الذي سينشأ عن حركة العضلات والأوتار فوق العظام، ويدعى الالتهاب الذي يصيب هذه الأكياس أحيانا التهاب الأكياس bursitis.

ب ـ المكون العضلي Muscular Component

يعد الليف العضلي خلية عضلية متعددة الأنوية تحتوي معظم عضيات الخلية الحيوانية وإن كانت بعض العضيات، كالشبكة الإندوبلازمية والليفات العضلية، ممثلة في هذه الخلية بشكل مبالغ فيه. يبلغ قطر الليف العضلي بين 10 - 100 ميكرومترا ولكن طوله يصل أحياناً عدة سنتمترات. يحاط الليف بغشاء بلازمي يمتاز عن غيره من أغشية الخلايا بوجود انغمادات فيه نحو الداخل تمتد بشكل عرضي أو محيطي على المحور الطولي لليف وتدعى لذلك أنيبيبات مستعرضة transverse tubules (أو اختصارا T-tubules) ويعتبر مكان وقوع هذه الأنيبيبات بالنسبة للتراكيب الداخلية وسيلة للتفريق بين العضلات الهيكلية والقلبية (أنظر العضلات القلبية). كذلك يمتاز الليف العضلي عن باقي خلايا الجسم باحتواء السركوبلازم sarcoplasm الخاص به على صبغة بروتينية



الشكل 13-5: أ) شكل مجسم يبين تركيب العضلة والأغلفة التي تحيط بها وبالحزم العضلية (من المرجع 45)، ب) اتصال العضلة بالأوتار وبالعظام والتركيب التشريحي للمكون العضلي لها.



الشكل 13-6: التركيب الدقيق لليف العضلي؛ أ) ليف عضلي كما يبدو تحت المجهر الضوئي (من المرجع 45)، ب) قطعة عضلية كما تبدو تحت المجهر الإلكتروني، ج) رسم تخطيطي يبين ترتيب الخيوط السميكة والرفيعة في قطعة عضلية.

حمراء اللون مشابهة لهيموجلوبين الخلايا الحمراء تدعى ميوجلوبين myoglobin، وهذه تشبه هيموجلوبين من حيث قدرتها على الارتباط بالأكسجين الضروري جداً لعمل العضلات وعلى خزنه لاطلاقه وقت الحاجة ولكنها تختلف عن هيموجلوبين في أنها مؤلفة من سلسلة ببتيدية واحدة يرتبط بها الحديد بدلاً من أربع سلاسل ببتيدية في هيموجلوبين.

أما الميزة الثالثة لليف العضلي فتتمثل في أن حوالي 80 % من حجم الخلية مملؤ بلييفات عضلية myofibrils يتراوح قطر الواحدة منهـــا بين 1 - 2 ميكرومترا. تشبه اللييفات العضلية مجموعة من العصي الرفيعة المرتبة بشكل حزم متوازية متراصة تمتد بطول الخلية العضلية. وبسبب تراص هذه اللييفات فإنها تحصر بينها وبشكل مضغوط تقريباً الميتوكوندريا الضرورية لاطلاق الطاقة اللازمة للانقباض والانبساط.

يجدر بالذكر أن ميتوكوندريا تحصل على المواد الحليلة اللازمة لعمل أنزيماتها بشكل جزئي من تحطم جليكوجين الذي يكون مخزوناً بشكل وفير في ساركوبلازم الألياف العضلية.

التنظيم المجهري للييفات العضلية
Microscopic Organization of Myofibrils

لو نظرنا إلى الليفة العضلية الواحدة بواسطة مجهر ضوئي، سنجد أنها تتألف من نمط متكرر من أشرطة داكنة اللون تتبادل مع أخرى فاتحة اللون، وتترتب الأشرطة بشكل عرضي على المحور الطولي لليفة (شكـــل 13 - 6). تدعى الأشرطة الداكنة أشرطة A (A-Band) اشتقاقاً من كلمة anisotropic وذلك لأنها تبدو داكنة تحت الضوء المستقطب المستخدم في بعض المجاهر وذلك بسبب الترتيب المتوازي المنتظم لخيوطها البروتينية (أي هو مستقطب للضوء المرئي). أما الأشرطة الفاتحة اللون فسميت أشرطة I (I-Band) اشتقاقاً من كلمة isotropic حيث تبدو فاتحة اللون تحت ضوء المجهر المستقطب مما يشير لوجود مكون واحد (غير مستقطب ، تمرر الضوء بكافة الاتجاهات) .

وحيث أن اللييفات العضلية تترتب بجانب بعضها البعض بشكل متوازٍ وبصورة منتظمة بحيث يصطف الشريط الداكن في ليفة تماماً بجانب الشريط الداكن لليفة المجاورة لذا فإن الليف العضلي بكامله يأخذ الشكل المخطط عرضياً. وقد نتج عن هذا الترتيب تسمية العضلات بالعضلات المخططة striated.

ولو أمعنا النظر في تفاصيل الصور المأخوذة بالمجهر الإلكتروني للألياف العضلية ولليفات لوجدنا أن المنطقة الوسطى تماماً لكل شريط داكن (A) تبدو فاتحة اللون نسبياً ولذا فقط أطلق عليها مصطلح منطقة H (مأخوذة من كلمة Helle وتعني فاتح). كذلك فإن منتصف منطقة H يبدو داكناً مقارنةً ببقية منطقة H وقد أطلـــق علـى هـــذا الخـــط الداكـــن اسم خط M (M-line) وهو يمثل بروتيناً يربط الخيوط البروتينية السميكة المتجاورة المكونة لشريط A عند المنتصف إلى بعضها البعض، كما أنه موقع لأنزيمات مهمة في أيض الطاقة مثل creatine kinase.

أما الشريط الفاتح اللون (I) فإنه يبدو مقسوماً عند منتصفة تقريباً بخط متعرج يدعى قرص Z حيث يمثل هذا القرص طبقة من البروتين تربط الخيوط البروتينية الرفيعة المكونة لشريط I في الليفة كما أنه يربط الليفة عند هذه النقطة إلى اللييفات المحيطة بها الأمر الذي يثبت ترتيب الأشرطة الفاتحة والداكنة على طول الليف العضلي مما يعطيه المظهر المخطط الذي أشرنا له.

التركيب الدقيق والكيميائي للييفات: Ultrastructure and Chemical Composition of Myofibrils

تدعى المنطقة المحصورة بين قرصي Z في الليفة الواحدة قطعة عضلية sarcomere وهذه يبلغ طولها أثناء انبساط الليف حوالي 2.6 ميكرومتراً. وتتراص القطع العضلية بجانب بعضها طولياً لتكون الليف. وتعتبر القطعة العضلية الوحدة الوظيفية للخلية العضلية وللعضلة بالكامل.

تحتوي القطعة العضلية نوعين من الخيوط العضلية myofilament هما الخيوط السميكة thick filements وتحتل شريط A والخيوط الرفيعة thin filaments وتحتل شريط I وأطراف شريط A. يبلغ قطر الخيوط السميكة حوالي 16 نانومتراً وتتألف بشكل أساسي من بلمرة جزيئات عديدة من بروتين يدعى ميوسين myosin.

جزيء ميوسين (شكل 13 - 7) ذو تركيب مزدوج متميز، إذ أن له ذنب tail خيطي الشكل يتكون من التواء خيطين على بعضهما البعض وله رأس head كروي مزدوج. وفي كل من رأسي جزيء ميوسين يوجد موقع لارتباط ATP-binding site(ATP) يمكنه من الارتباط بـ ATP ومن ثم تحليله فهو يعمل إذا كأنزيم يحلل ATPase (ATP) (وسيشار لهذه الوظيفة لاحقاً بنشاط ميوسين محلل ATP myosin ATPase activity) كما أن به موقع للارتباط بالخيط الرفيع actin-binding site. تشكل رؤوس ميوسين الكروية جسوراً عرضية cross-bridges ترتبط بالخيوط الرفيعة على هيئة وصلات عرضية تسبب انزلاق نوعي الخيوط على بعضهما البعض. ولا يتشكل الخيط السميك من جزيء ميوسين واحد بل من حوالي 300 - 400 جزيء ميوسين تتجمع فيها أذناب الجزيئات كحزمة متوازية من العصي أما الرؤوس فإنها تبرز نحو الخارج عند طرفي الخيط السميك. تكون المنطقة الوسطى للخيط عادة خالية من الجسور العرضية (الرؤوس) ولذا فإنها تسمى منطقة عارية bare zone وتكون عادة في منتصف الخيط إذ تشكل منطقة H التي أشرنا لها سابقاً.

وقد أشرنا سابقاً إلى أن الخيوط السميكة المتجاورة ترتبط إلى بعضها عرضياً عند منتصف منطقة H بخط M الذي يثبت الخيوط السميكة كما يمثل خطاً مرجعياً يتم انزلاق الخيوط نحوه من كل من جانبي القطعة العضلية. كذلك ولتثبيت الخيوط السميكة بشكل أفضل وجعل مكونات القطعة العضلية تتصرف كوحدة وظيفية واحدة فإن الأطراف البعيدة للخيوط السميكة تشد إلى قرص Z في كل جانب من جانبي القطعة العضلية بواسطة بروتين كبير الحجم يدعى رابـــط (موصـــل) titin (connectin).

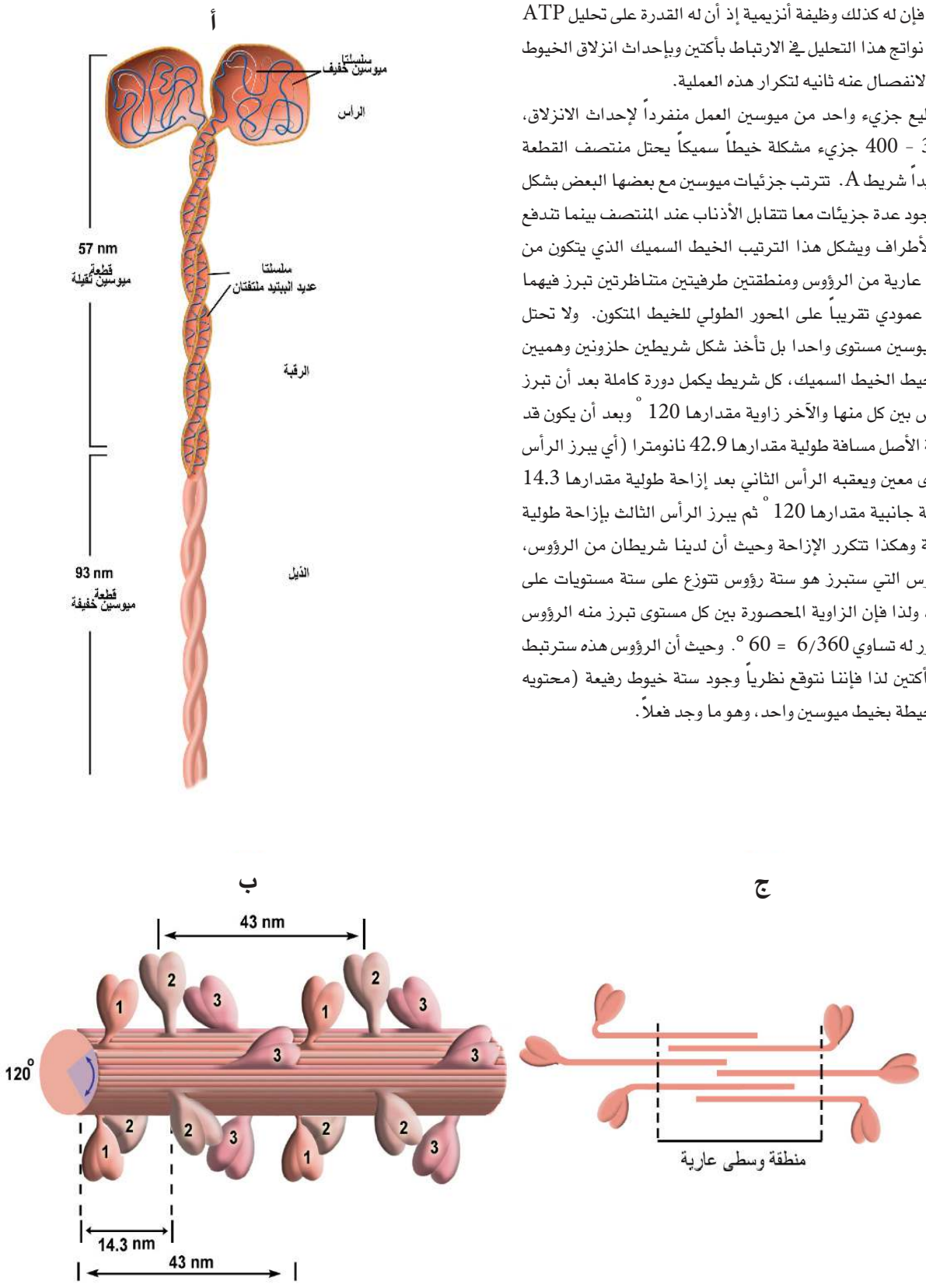
التركيب الدقيق للخيط السميك

يبلـــــغ وزن جزيء ميوســـــين حوالـــي (460.000) وهو يتكون من ستة سلاسل من عديدات الببتيد، اثنتان منها سلاسل ثقيلـــة heavy chain (الوزن الجزئي لكل منهما 220.000) تشكل كل واحدة الرأس والذنب وهما ملتفان حول بعضهما البعض، وأربع سلاسل خفيفة light chains تحيط برأس جزيء ميوسين (الوزن الجزيئي لكل منها 20.000). يحتوي الرأس على موقع لارتباط ATP وآخر لارتباط أكتين يرتبط بموقع مناظر موجود على أكتين يدعى موقع ارتباط ميوسين.

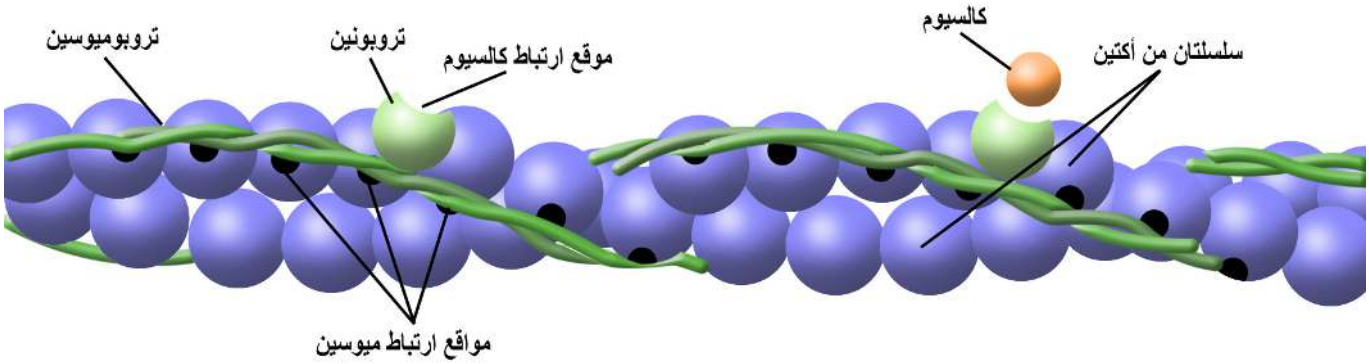
يشكل الرأس والسلاسل الخفيفة المحيطة به الجسور العرضية التي تحدث انزلاق الخيوط على بعضها البعض. وبالإضافة إلى أن لرأس ميوسين

وظيفة تركيبية فإن له كذلك وظيفة أنزيمية إذ أن له القدرة على تحليل ATP والاستفادة من نواتج هذا التحليل في الارتباط بأكتين وبإحداث انزلاق الخيوط على بعضها وبالانفصال عنه ثانيه لتكرار هذه العملية.

لا يستطيع جزيء واحد من ميوسين العمل منفرداً لإحداث الانزلاق، إذ تتبلمر 300 - 400 جزيء مشكلة خيطاً سميكاً يحتل منتصف القطعة العضلية وتحديداً شريط A. تترتب جزئيات ميوسين مع بعضها البعض بشكل متميز، فعند وجود عدة جزيئات معا تتقابل الأذناب عند المنتصف بينما تندفع الرؤوس نحو الأطراف ويشكل هذا الترتيب الخيط السميك الذي يتكون من منطقة وسطى عارية من الرؤوس ومنطقتين طرفيتين متناظرتين تبرز فيهما الرؤوس بشكل عمودي تقريباً على المحور الطولي للخيط المتكون. ولا تحتل جميع رؤوس ميوسين مستوى واحدا بل تأخذ شكل شريطين حلزونين وهميين يلتفان حول محيط الخيط السميك، كل شريط يكمل دورة كاملة بعد أن تبرز منه ثلاثة رؤوس بين كل منها والآخر زاوية مقدارها 120 ° وبعد أن يكون قد ابتعد عن نقطة الأصل مسافة طولية مقدارها 42.9 نانومترا (أي يبرز الرأس الأول في مستوى معين ويعقبه الرأس الثاني بعد إزاحة طولية مقدارها 14.3 نانومتراً وإزاحة جانبية مقدارها 120 ° ثم يبرز الرأس الثالث بإزاحة طولية وجانبية مماثلة وهكذا تتكرر الإزاحة وحيث أن لدينا شريطان من الرؤوس، فإن عدد الرؤوس التي ستبرز هو ستة رؤوس تتوزع على ستة مستويات على محيط الخيط، ولذا فإن الزاوية المحصورة بين كل مستوى تبرز منه الرؤوس والمستوى المجاور له تساوي 6/360 = 60 °. وحيث أن الرؤوس هذه سترتبط لاحقاً بخيوط أكتين لذا فإننا نتوقع نظرياً وجود ستة خيوط رفيعة (محتويه على أكتين) محيطة بخيط ميوسين واحد، وهو ما وجد فعلاً.



الشكل 13-7: التركيب الدقيق لبروتين ميوسين (أ) ولخيط سميك تبرز منه رؤوس ميوسين (ب)، والمنطقة العارية في منصف الخيط السميك (ج).



الشكل 13-8: التركيب الدقيق للخيط الرفيع.

التركيب الدقيق للخيط الرفيع

يبلغ قطر الخيط الرفيع 6 نانومترات ويتألف من البروتينات الآتية (شكل 13 - 8) :

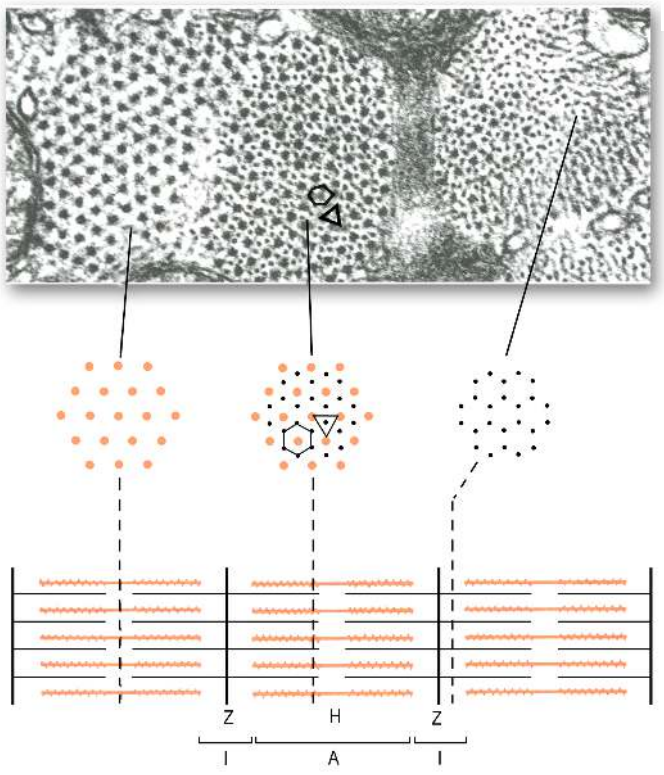
أ ـ أكتين Actin : يكون جزيء أكتين كروي الشكل وقطره حوالي 5.5 نانومتراً ويطلق عليه لهذا G-actin ويوجد على الجزيء الواحد مواقع نشطة لارتباط رؤوس ميوسين myosin- binding sites وتتبلمر جزيئات G-actin لتشكل تركيباً ليفيا يدعى F-actin ويلتف كل خيطين من أكتين الليفي F-actin حول بعضهما ليشكلا تركيباً حلزونياً خيطياً يشبه التفاف خيطي المسبحة حول بعضهما البعض.

ب ـ تروبومايوسين Tropomyosin : يكون جزيء تروبومايوسن قضيبي الشكل وهو يتبلمر مع جزيئات أخرى من النوع نفسه ليشكل خيوطاً متطاولة يلتف كل اثنان منها حول خيط أكتين المزدوج السابق الذكر ليعطيانه دعماً وصلابةً. عندما تكون العضلة في حالة انبساط، تغطي خيوط تروبومايوسين مواقع ارتباط ميوسين الموجودة على جزيئات أكتين فلا يتمكن ميوسين من الارتباط بالخيوط الرفيعة ولهذا فإن وظيفة تروبومايوسين هي وظيفة تنظيمية regulatory.

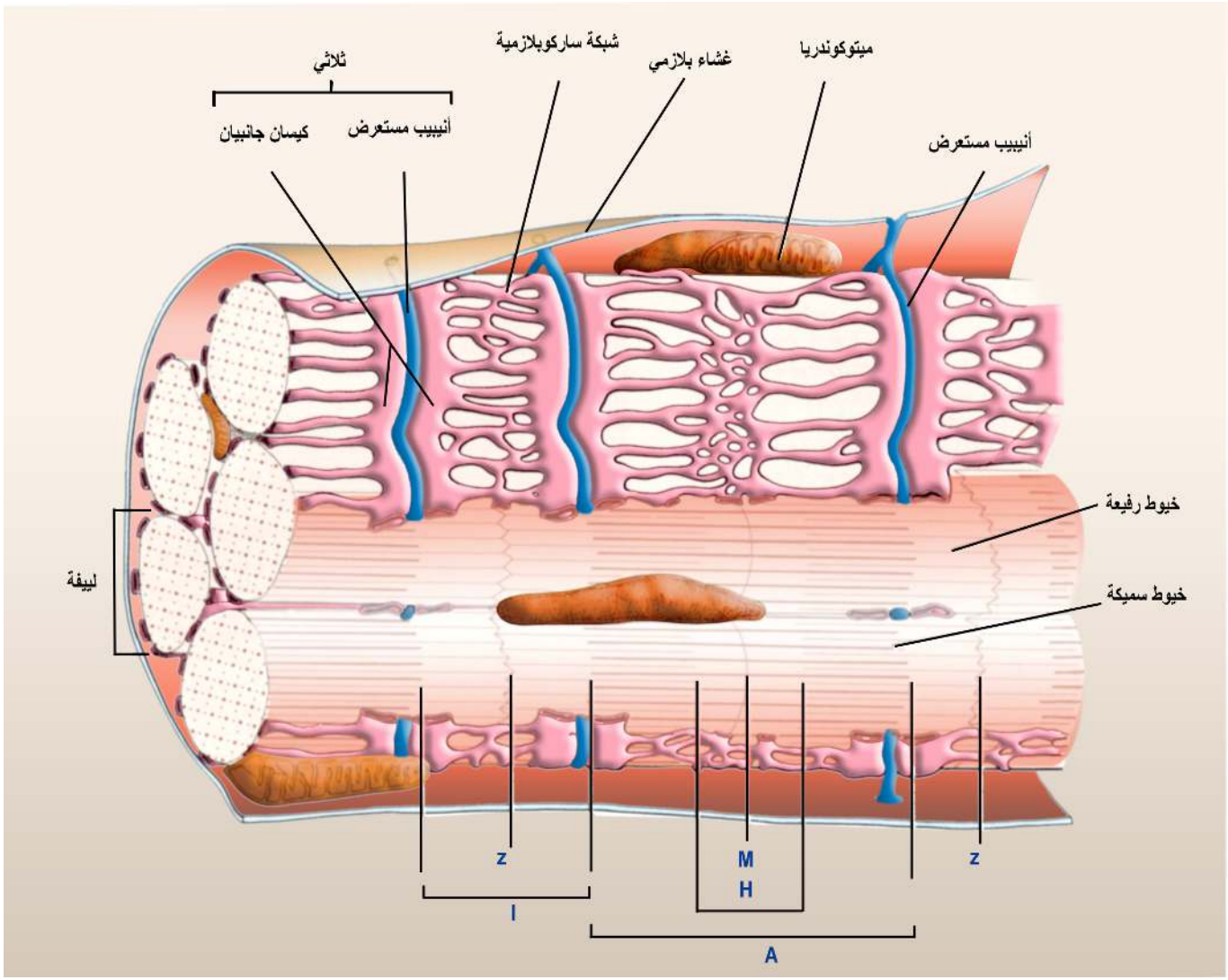
جـ ـ تروبونين Troponin(Tn) : يتكون بروتين تروبونين من ثلاث تحت وحدات كل واحدة منها هي عبارة عن عديد ببتيد وتشكل الثلاث معا معقداً واحداً له وظيفة تنظيمية لعملية الانقباض.

تدعى تحت الوحدة الأولى (TnI) وهي مثبطة inhibitory إذ أنها ترتبط بجزيئات أكتين وتساعد في استقرار المعقد واستقرار تروبومايوسين على مواقع ارتباط ميوسين وبهذا تثبط الانقباض. أما تحت الوحدة الثانية فتدعى (TnT) وهي ترتبط بتروبومايوسين وتساعد في تثبيته بموقعه على أكتين، وتدعى تحت الوحدة الثالثة (TnC) وهي قادرة على الارتباط بأيوني كالسيوم (Ca^{2+}) مما ينشطها ويجعلها قادرة على الارتباط بأيوني كالسيوم آخرين ليصبح مجموع أيونات كالسيوم المرتبطة بجزي TnC أربع أيونات. أن هذا الارتباط بكالسيوم يحدث تغيراً في شكل conformational change تروبونين مما يزيح تروبومايوسين جانباً عن موقع ارتباط ميوسين الموجود على أكتين، الأمر الذي يسمح لرأس ميوسين بالارتباط بأكتين وبالتالي لعملية انزلاق الخيوط على بعضها ومن ثم الانقباض.

وبشكل عام فإن الخيط الرفيع يضم 300 - 400 جزيء أكتين و 40 - 60 جزيء تروبومايوسين أما تروبونين فإنه يتواجد عند كل جزيء سابع من أكتين الكروي. ولو تفحصنا بشكل عابر رسماً للقطعة العضلية وحاولنا تحليل مكوناتها لاستنتجنا للوهلة الأولى أن كل طرف من أطراف الخيط السميك يحاط فقط باثنين من الخيوط الرفيعة، وفي هذا الاستنتاج خطأ كبير وذلك لأننا ننظر إلى مستوى واحد (2- dimensions) one plane ولكن لو تخيلنا التركيب ثلاثي الأبعاد لوجدنا أن كل خيط سميك يحاط بستة من الخيوط الرفيعة التي تصنع مع بعضها البعض رؤوس شكل سداسي منتظم يقع الخيط السميك في مركزه. كذلك فإن الخيط الرفيع الواحد يحاط بثلاثة خيوط سميكة تصنع مع بعضها البعض مثلثاً متساوي الأضلاع يقع الخيط الرفيع في مركزه (شكل 13 - 9).



الشكل 13-9: مقطع عرضي لليف عضلي (أ) كما يبدو في المجهر الإلكتروني (من المرجع 10) ورسم تخطيطي يبين ترتيب الخيوط السميكة والرفيعة بالنسبة لبعضها البعض (ب) وتحديد الموقع في القطعة العضلية الذي أخذ فيه المقطع (ج).



الشكل 13-10: رسم يبين تركيب الشبكة الساركوبلازمية في ليف عضلي.

الشبكة الساركوبلازمية والأنيبيبات المستعرضة Sarcoplasmic Reticulum and Transverse Tubules

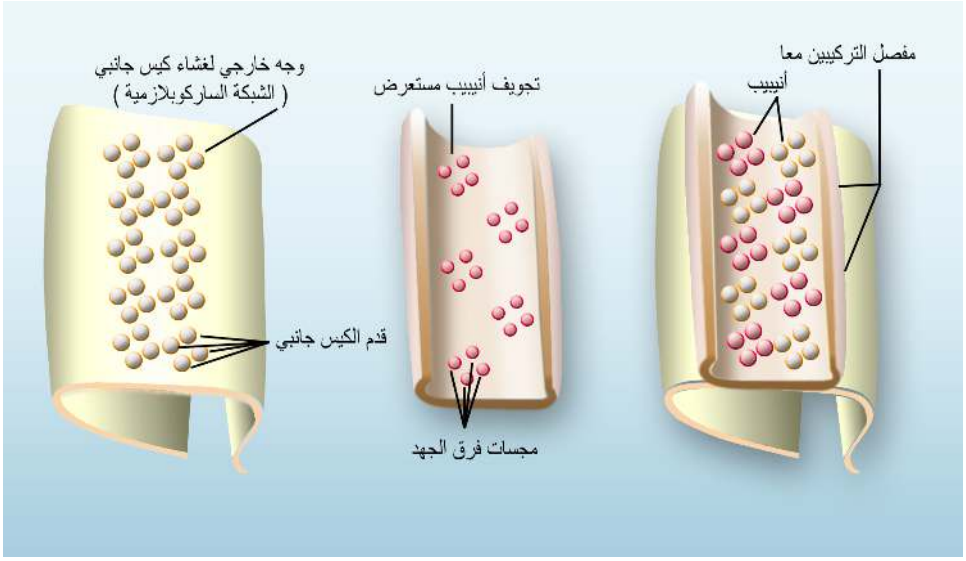
أشرنا سابقاً إلى أن الليف العضلي يحاط بغشاء بلازمي وأن هذا الغشاء به فتحات تؤدي إلى الداخل وتصنع أخاديد عرضية عميقة تدعى أنيبيبات مستعرضة T-tubules تمتد بين الليفيات. يكون موقع الأنيبيب المستعرض في العضلات الهيكلية مقابلاً عرضياً أو حلقياً لخط اتصال شريط A بشريط I (شكل 13 - 10). وهكذا فإن القطعة العضلية الواحدة يحاذيها أنيبيبان مستعرضان، وحيث أن الأنيبيب المستعرض متصل بخارج الخلية لذا فإنه مملؤ بالسائل خارج الخلايا، وسنرى لاحقا أن تركيب هذا السائل يساعد التهيج الكهربائي الذي يحدث في منطقة ما من غشاء الخلية عند تنبيهها على الانتشار بين الليفيات ثم تحفيزها على الانقباض.

من جانب آخر، فإن الشبكة الإندوبلازمية في الليف العضلي ليست خشنة (مغطاة بالرايبوسومات) بل هي شبكة ناعمة تحورت للمساهمة مع الأنيبيبات المستعرضة في تنظيم عملية الانقباض. تتكون الشبكة الإندوبلازمية، وهي هنا تدعى الشبكة الساركوبلازمية sarcoplasmic، وتعني اللحمية البلازمية، من نظام من الأنيبيبات المترابطة فيما بينها وهي تحيط بكل ليفة عضلية بشكل شبه كامل تقريباً. ولدى دراسة تنظيم هذه الأنيبيبات وجد أن معظمها يسير بشكل طولي موازٍ تقريباً للمحور الطولي لليفة غير أنها عندما تقترب من خط اتصال شريط A بشريط I في كل جانب من جانبي القطعة تتجمع مشكلة كيساً يسير محيطياً وعمودياً على طول الليفة، حيث تدعى هذه التراكيب أكياس نهائية terminal cisternae (أو جانبية lateral) وهكذا فإن كل قطعة عضلية يحاذيها محيطياً كيسان نهائيان يسيران بشكل محاذ للأنيبيبات المستعرضة وعند النظر إلى قطعتين عضليتين متجاورتين نجد أن الأنيبيب المستعرض الواحد يحاط بكيسين نهائيين، واحد على كل جانب الأمر الذي أعطى التركيب النهائي المتكون من الأنيبيب المستعرض والكيسين الجانبين اسم ثلاثي triad.

لا تتصل الأكياس الجانبية مع السائل خارج الخلايا كالأنيبيبات المستعرضة بل إنها تقوم بخزن كميات كبيرة من كالسيوم وتحرره عند الطلب أي عندما ينبه الليف العضلي ويحث على الانقباض.

العلاقة التركيبية والوظيفية بين الأنيبيب المستعرض والأكياس النهائية Structural and Functional Relationships

لو نظرنا إلى الغشاء المكون لأحد الأكياس الجانبية لوجدنا أنه يضم تراكيب بروتينية كل منها مكون من أربع بروتينات مكملة (داخلية) integral



الشكل 13-11: التركيب الدقيق لالتقاء الأنيبيب المستعرض مع الكيس الجانبي (من المرجع 28).

protein تعبر الواحدة منها وريقتي الغشاء وتسمى كل مجموعة قدم الكيس الجانبي lateral sac foot. هذه الأقدام تترتب في صفين على طول الكيس الجانبي. أما غشاء الأنيبيب المستعرض المواجه لغشاء الكيس الجانبي فإنه هو الآخر يضم مجموعات بروتينية مكملة كل منها مكون من أربع بروتينات تترتب في صفين ولكن كثافة هذه المجموعات البروتينية أقل من تلك الموجودة على غشاء الكيس الجانبي (شكل 13 - 11).

من ناحية وظيفية، أثبتت الدراسات أن أقدام الكيس الجانبي البروتينية هي عبارة عن قنوات لمرور أيون كالسيوم ويطلق عليها مستقبلات رايانودين ryanodine receptors أما تلك الموجودة على الأنيبيب المستعرض فيعتقد بأنها مجسات حساسة للتغيرات في فرق الجهد voltage sensors ويطلق عليها مستقبلات ثنائي هيدروبيريدين dihydropyridine receptors وهكذا فإن التراكيب البروتينية بنوعيها تقوم بنقل التغير في فرق جهد غشاء الليف العضلي الناجم عن تنبيهه إلى الشبكة الساركوبلازمية التي تخزن كالسيوم مما يسبب تحرره حيث لا يتم انقباض بدونه .

انقباض الليف العضلي
Contraction of Muscle Fiber

ينقبض الليف العضلي المخطط إذا ما جرى تنبيهه بواسطة المحور العصبي الواصل إليه أو إذا ما نبه كهربائياً أو كيميائياً أو آلياً بمنبه مناسب. في جميع هذه الحالات يحدث تغير في فرق الجهد عبر غشاء الليف العضلي، إذ يكون الليف عند الراحة في حالة استقطاب ويكون جهد الراحة حوالي - 90 مليفولت. عند التنبيه تتم أزالة للاستقطاب ثم عكس له ليصبح داخل الليف حوالي+ 35 مليفولت. تنتشر إزالة الاستقطاب هذه عبر فتحات الأنيبيبات المستعرضة ثم تؤثر على مجسات فرق الجهد الموجودة في غشاء هذه الأنيبيبات وهذه بدورها تؤثر على الأقدام الموجودة في الأكياس الجانبية للشبكة الساركوبلازمية والتي تعمل كقنوات لكالسيوم فتسبب مرور كالسيوم المخزون في الأكياس الجانبية للشبكة الساركوبلازمية لينتشر بين خيوط الليفات العضلية مسبباً انقباضها وقصر القطع العضلية والتي تؤدي بمجموع وظائفها إلى قصر الليف العضلي بالكامل.

آلية الانقباض Mechanism of Contraction

فرضية الخيوط المنزلقة Sliding filaments hypothesis

لقد لاحظ العالمان A.F. Huxley & R. Niedergenke عام 1954 باستخدام المجهر الضوئي التداخلي interference light microscope أن عرض شريط A يبقى ثابتاً أثناء الانقباض بينما يضيق كل من شريط I ومنطقة H. كذلك فإنه عند شد العضلة يبقى عرض شريط A ثابتاً أما عرض كل من I، H فيزداد. وقد أكد هذه الملاحظات كل من العالمين H.E. Huxley & J.Hanson في نفس العام باستخدام المجهر الإلكتروني. كما أكدا أن درجة التداخل overlap بين A، I هي التي تتغير مع تغير طول العضلة. وقد خرج H.E. Huxley و A.F. Huxley عام 1954 كل على حدة بفرضية الخيوط المنزلقة التي تنص على أن قصر القطعة العضلية والليف العضلي بالتالي أثناء الانقباض يحدث بسبب انزلاق الخيوط الرفيعة المكونة لشريط I بين الخيوط السميكة المكونة لشريط A باتجاه مركز القطعة العضلية. وأنه أثناء الانبساط أو أثناء شد العضلة تقل درجة التداخل بين الخيوط السميكة والرفيعة أو يحدث انزلاق للخيوط الرفيعة بعيداً عن مركز القطعة العضلية. وحيث أن هذه الفرضية أشارت بوضوح إلى أنه لا الخيوط السميكة ولا الخيوط الرفيعة تقصر أثناء الانقباض لذا فإنها تناقض الكثير من النظريات السابقة والتي كانت تؤكد على أن قصر العضلة يتم بسبب قصر الخيوط السميكة أو الرفيعة (شكل 13 - 12).

ما الذي يسبب انزلاق الخيوط ؟

عندما يكون الليف العضلي في حالة استرخاء يكون تركيز كالسيوم بداخله منخفضاً (حوالي 10^{-7} مول/لتر) وفي هذه الحالة يكون البروتين التنظيمي تروبومايوسين مستقراً بين أكتين ورأس ميوسين (الجسر العرضي) فيمنع بذلك ارتباط ميوسين بموقع ارتباطه على أكتين وهكذا لا يمكن أن يحدث انزلاق للخيوط على بعضها البعض. عندما يحدث تنبيه لليف العضلي، بواسطة الأعصاب مثلا، يتحرر كالسيوم من مخازنه في الأكياس الجانبية فيرتفع تركيزه داخل الليف إلى حوالي 10^{-5} مول/لتر. يرتبط كالسيوم المتحرر إلى البروتين التنظيمي تروبونين وتحديدا إلى TnC، إذ يرتبط أولاً أيونا

كالسيوم إلى TnC لتنشيطه ويرتبط TnC المنشط هذا إلى أيوني كالسيوم آخرين على موقع في TnC مختلف عن الذي ارتبط به الأيونان السابقان. يؤدي ارتباط أربعة أيونات كالسيوم إلى TnC إلى إحداث تغير في شكله الفراغي ويؤدي هذا التغير في الشكل إلى ابتعاد تروبونين عن الاتصال بأكتين، كما يؤدي إلى سحب تروبومايوسين جانبا ليستقر في النهاية في الأخدود المتكون بين خيطي أكتين (شكل 13 - 13). تؤدي هذه الإزاحة الجانبية إلى تعرية موقع ارتباط ميوسين الموجود على أكتين مما يمكن رأس ميوسين (الجسر العرضي) من الارتباط بأكتين.

أن ارتباط ميوسين (الخيط السميك) بأكتين (الخيط الرفيع) فقط لا يكفي لأحداث انزلاق الخيوط، ما الذي يحدث انزلاق الخيوط إذاً؟ أن انزلاق الخيوط السميكة والرفيعة على بعضها يعتمد على نشاط ميوسين محلل ATP والذي أشرنا له سابقاً وهو يتم على أربع مراحل، تدعى مجتمعة تدوير الجسور العرضية cross-bridge cycling على النحو الآتي (شكل 13 - 14) :

1 ـ ارتباط الجسر العرضي لميوسين بأكتين: يكون الجسر العرضي لميوسين قد ارتبط في المرحلة السابقة (المرحلة الرابعة لدورة سابقة) بجزيء ATP في موقع الارتباط الخاص بذلك كما أن نشاط ميوسين الأنزيمي يكون قد حلل ATP إلى ADP + Pi (اللذين يبقيا مرتبطين) وإلى طاقة تسبب تحفيزا للجسر العرضي لميوسين إذ يصبح مزوداً بالطاقة (تماماً كما يحدث لزنبرك إذا ما ضغط) ويطلق عليه ميوسين المحفز ويرمز له بالحرف M^*. يؤدي تحفيز ميوسين إلى ارتباطه بأكتين(A) في موقع ارتباطهما معاً بعد أن يكون تروبومايوسين قد أزيح من مكانه بفعل كالسيوم.

يمكن وصف هذه المرحلة بالمعادلة الآتية :

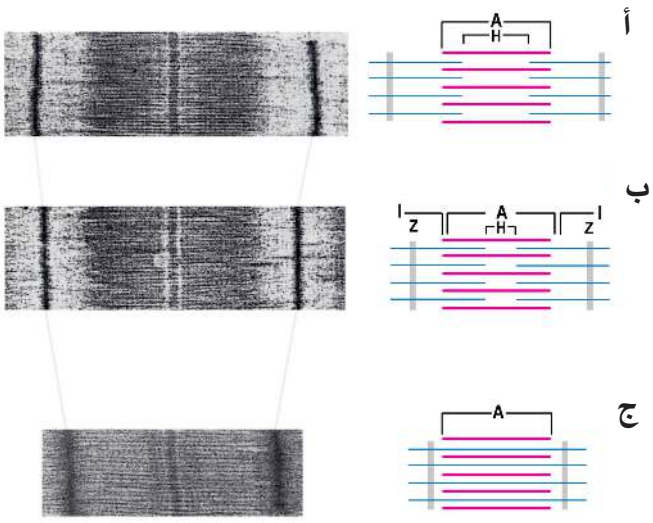
$$M^*.ADP.Pi + A \rightarrow A.M^*.ADP.Pi$$

وهكذا فإن النتيجة هي تكوين معقد يمثل ارتباط ميوسين بأكتين وبقاء كل من ADP. Pi مرتبط بميوسين، ويجدر أن نلاحظ هنا أن الجسر العرضي المرتبط بأكتين في هذه الخطوة يشكل زاوية قائمة تقريباً مع الخيط الرفيع أكتين.

2 ـ انزلاق خيط أكتين نحو مركز القطعة العضلية (شوط القوة power stroke): تؤدي الخطوة السابقة (ارتباط ميوسين بأكتين) إلى تحرر الطاقة المخزونة فيه والتي اكتسبها من تحطم ATP، ويتمثل تحرر الطاقة هذا بانثناء رأس ميوسين (الجسر العرضي) ليصنع زاوية مع بقية الخيط السميك مقدارها 45°، وحيث أن الجسر العرضي مرتبط بأكتين في هذه الخطوة فإن انثناء رأس ميوسين يسحب أكتين معه مما يشكل انزلاقاً للخيط الرفيع وبالتالي لقرص Z باتجاه مركز القطعة العضلية. يمكن النظر إلى انثناء رأس ميوسين على أنه تغير في شكل ميوسين من وضع ذي طاقة عالية إلى وضع ذي طاقة منخفضة. كذلك، فإنه في هذه المرحلة يحدث تحرر لنواتج تحلل ATP إذ يطرح كل من Pi، ADP تمهيداً لإحلال جزئ ATP جديد محلهما. يمكن تمثيل هذه الخطوة بالمعادلة الآتية:

$$A.M^*.ADP.Pi \rightarrow A.M + ADP + Pi$$

يمكن في نهاية هذه الخطوة ملاحظة أن أكتين وميوسين مرتبطان وأن ميوسين لم يعد محفزاً. تؤدي عملية الانزلاق السابقة إلى تقريب كل من قرصي Z باتجاه مركز القطعة العضلية بمقدار 10 نانومتراً أي أن القطعة العضلية تقصر بمقدار 10x 2 نانومتراً =20 نانومتراً، لأن القصر يتم من الجانبين. لكن هذا القصر لا يعد كافياً لتفسير قصر العضلة الذي يتراوح بشكل روتيني بين 30 - 35 % من



الشكل 13-12: فرضية الخيوط المنزلقة:إلى اليسار قطع عضلية على درجات متباينة من الانقباض وإلى اليمين رسم تخطيطي لها: أ) قطعة عضلية في حالة انبساط، ب) قطعة عضلية على درجة متوسطة من الإنقباض، ج) قطعة عضلية كاملة الانقباض (من المرجع 28).

طول العضلة، ولهذا فإنه لا بد من تكرار عملية الانزلاق مرات عديدة لكي يعطي مجموع الانزلاقات قصراً كافياً للعضلة. ولكي تتكرر عملية الانزلاق فإنه لا بد من إعادة استخدام الجسور العرضية ثانية في انزلاقات جديدة.

3 ـ فصل الجسور العرضية detachment of cross bridges : يكون ارتباط ميوسين بأكتين في الخطوة السابقة محكماً وقد وجد أنه لا يمكن فك هذا الارتباط إلا بعد ارتباط جزيء ATP جديد على موقع ارتباطه المعهود في رأس ميوسين. أن فك ارتباط الجسر العرضي لإعادة استخدامه أو لتدويره recycling بواسطة ارتباط ATP إلى موقع مختلف عن موقع ارتباط أكتين وميوسين يعد نوعاً من التنظيم بالارتباط على موقع مغاير allosteric regulation إذ أن هذا الارتباط يقلل من قابلية ارتباط الجسر العرضي بأكتين ثم فصلهما عن بعضهما. المعادلة التي تمثل هذه الخطوة هي على النحو الآتي:

$$A.M + ATP \rightarrow A + M.ATP$$

يجدر بالذكر أن فك ارتباط جسر عرضي واحد بأكتين لا يعني السماح للخيط الرفيع بالانزلاق بالاتجاه العكسي والعودة إلى وضعه السابق وذلك لأن هناك جسوراً عرضية أخرى تتكون في نفس تلك اللحظة وتؤدي إلى مزيد من الانزلاق باتجاه منتصف القطعة العضلية. وقد وجد فعلاً أنه في أي لحظة أثناء الانقباض يكون حوالي 50 %من الجسور العرضية مرتبطاً مع أكتين بينما يكون الباقي في حالة انفصال عن أكتين. وللتحديد بالأرقام، فإذا كان الخيط السميك يتكون من حوالي 400 جزيء ميوسين فإن حوالي 200 منها تتجه باتجاه أحد أقراص Z بينما تتجه المائتان الباقية بالاتجاه الآخر ولهذا فإنه في نصف كل قطعة عضلية يوجد حوالي 100 جسر عرضي في حالة ارتباط وتسبب انزلاقاً لأكتين بين خيوط ميوسين بينما تكون المائة الباقية في مرحلة انفكاك ومرتبطة بجزيئات ATP وتستعد لتأخذ مكانها في الارتباط بأكتين بدلاً من "زميلاتها" التي ستأخذ وضع الانفكاك.

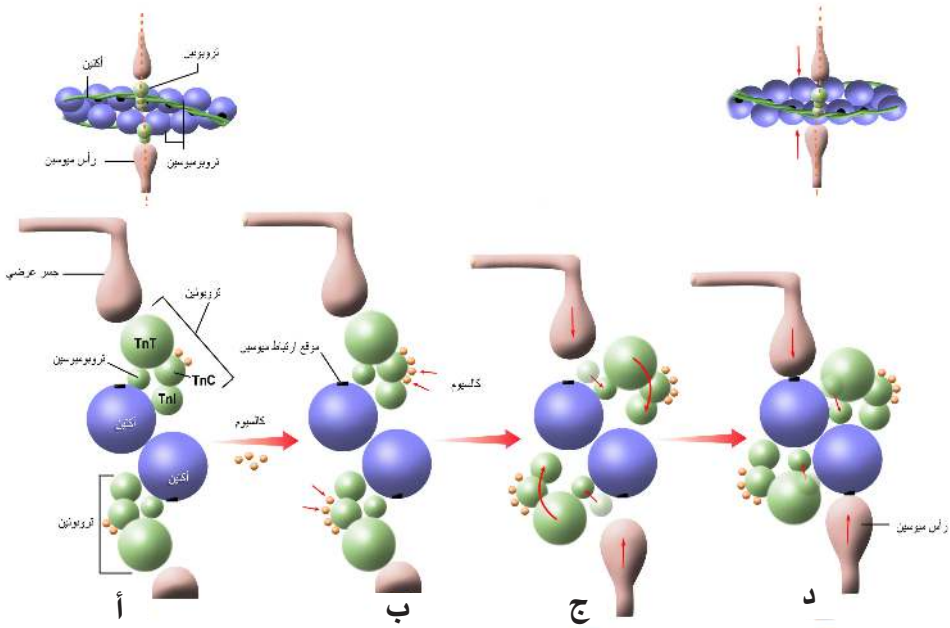
4 ـ مرحلة تحلل ATP وتحفيز الجسور العرضية:

يتحلل في هذه الخطوة ATP بفعل النشاط الأنزيمي لرأس ميوسين

فتحرر الطاقة الكيميائية منه مسببة تحفيز ميوسين، بينما تبقى نواتج التحلل مرتبطة بميوسين، وتمثل المعادلة الآتية هذه المرحلة:

$$A + M.ATP \rightarrow A + M^{*}.ADP.Pi$$

ويبدو واضحاً من هذه المعادلة أن أكتين وميوسين لا يرتبطان ببعضهما في هذه المرحلة والتي تعد الأخيرة في دورة واحدة من دورات الجسور العرضية، ولكنهما سيرتبطان ببعضهما في المرحلة الأولى من الدورة الثانية. إذ سيرتبط ميوسين المحفز M^{*} بما به من طاقة إلى جزيء أكتين غير ذلك الذي كان مرتبطاً به في الدورة السابقة. أن جزيء أكتين الجديد يقع عادةً في مكان أقرب إلى خط Z في كل من نصفي القطعة العضلية وإذا ما تمت الخطوات اللاحقة فإن الانزلاق الذي سيحدث سيقرب جزيء أكتين الجديد أكثر فأكثر باتجاه منتصف القطعة العضلية وبالتالي ستقترب خطوط Z من بعضها تدريجياً.



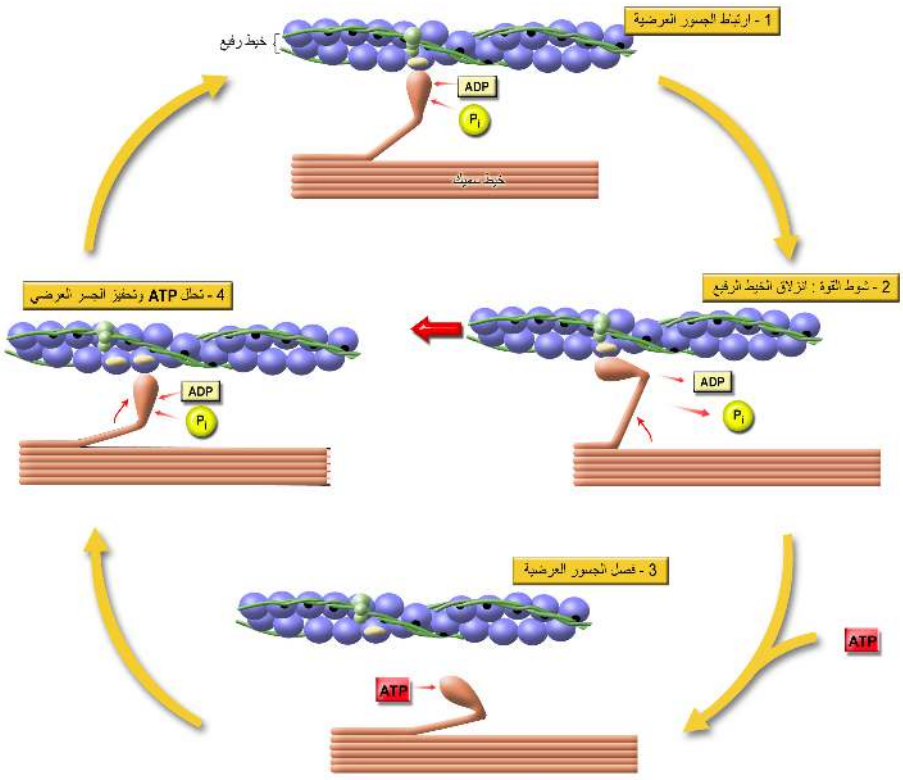
الشكل 13-13: آلية ارتباط الجسر العرضي بأكتين: أ) ارتباط الجسر العرضي بموقعه على أكتين غير متاح بسبب وجود تروبومايوسين ونلاحظ كذلك ارتباط أيوني كالسيوم بتروبونين، ب) ارتباط أربعة أيونات كالسيوم بتروبونين تمهيدا لتغيير شكله، ج) تغيير شكل تروبونين وإزاحة تروبومايوسين وتعرية موقع ارتباط الجسر العرضي، د) ارتباط الجسر العرضي بأكتين تمهيدا لإحداث الانزلاق.

تجدر الإشارة إلى الأمور الآتية عند النظر في آلية انزلاق الخيوط:

أ. أن الخطوات الأربع السابقة تحدث فقط إذا ما وصل منبه ما (عصبي مثلاً) إلى الليف العضلي مسبباً إزالة استقطاب يتبعه تحرر كالسيوم من الأكياس الجانبية وارتباطه بتروبونين ثم إزاحة للبروتين التنظيمي تروبومايوسين ليكشف مكان ارتباط ميوسين بأكتين.

ب. عند توقف السيالات العصبية الآمرة للعضلة بالانقباض تحدث عودة للاستقطاب وينخفض تركيز كالسيوم إلى حوالي 10^{-7} مول/لتر، نتيجة لإعادة ضخه بواسطة مضخة كالسيوم Ca^{2+} pump إلى داخل الأكياس الجانبية وتتوقف إعادة تدوير الجسور العرضية ويحدث انبساط للعضلة.

جـ - أن انبساط العضلة يحتاج في الواقع إلى تحقيق شرطين: أولهما إعادة ضخ كالسيوم ليصبح تركيزه حوالي أو أقل من 10^{-7} مول/لتر، إلى داخل الأكياس الجانبية وهذا الأمر يحتاج إلى طاقة ATP لتمويل مضخة كالسيوم، وثانيهما فك ارتباط الجسور العرضية بأكتين وهذا يحتاج لارتباط جزيئات ATP بمواقع ارتباطها على الجسور العرضية مما يؤدي لفصلها (الخطوة 3 من دورة الجسور العرضية). وعلى الرغم من أن هذه المرحلة نفسها لا يبدو أنها تحتاج



الشكل 13-14: تدوير الجسور العرضية.

إلى طاقة ATP الناتجة عن التحلل فإن الطاقة الناتجة عن تحلل ATP ضرورية لإتمام الخطوة الثانية من دورة الجسور العرضية والتي ينجم عنها انزلاق الخيط الرفيع.

أن فهمنا لدور ATP يساعدنا في تفسير تيبس الموت rigor mortis، إذ أن عضلات الشخص المتوفى تبدأ بالتيبس في غضون 3 - 4 ساعات بعد الموت ويصل التيبس أقصاه في غضون 12 ساعة

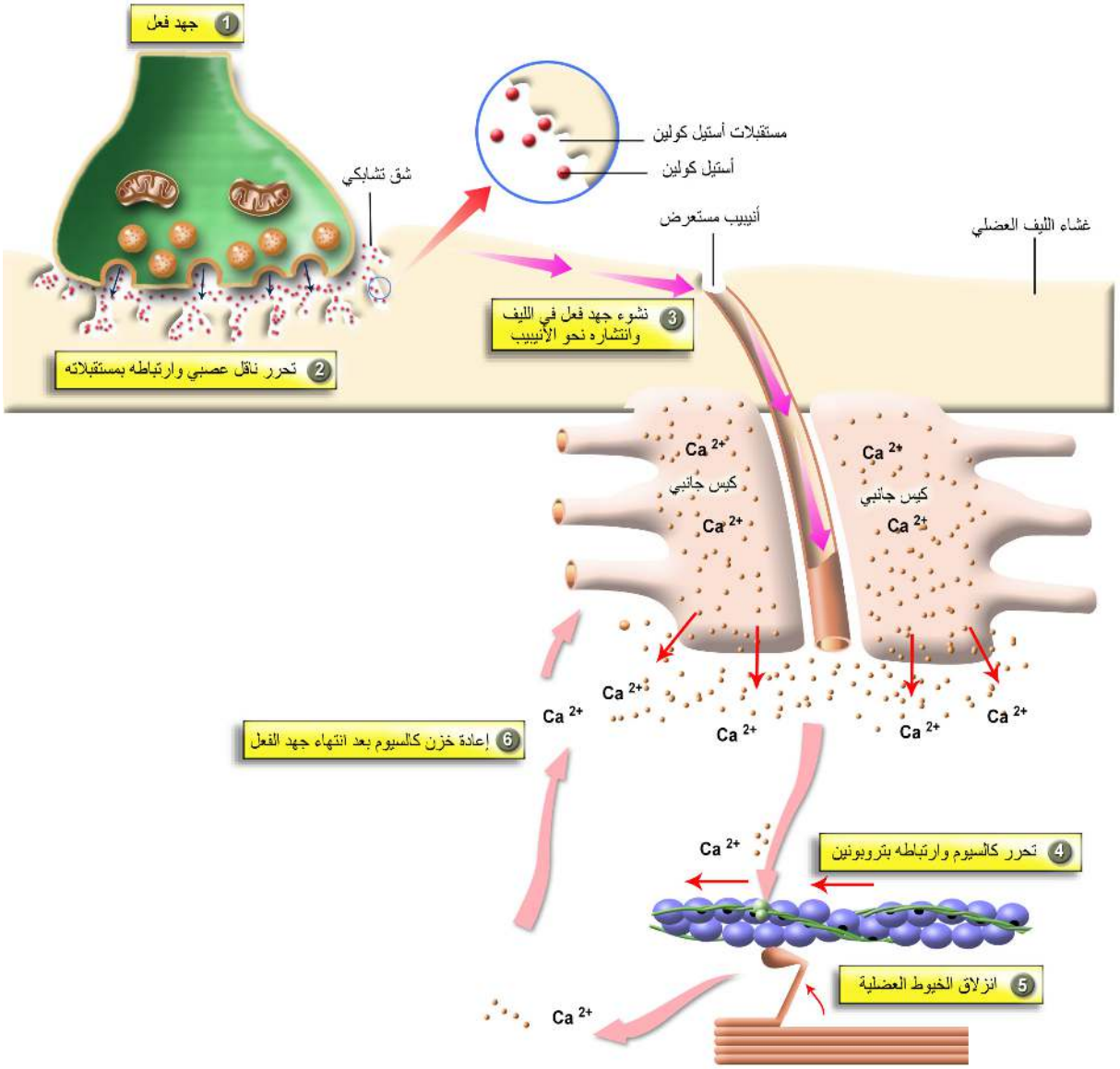
تقريباً ثم يتلاشى التيبس في غضون 48 - 60 ساعة. ماذا يحدث للعضلات أثناء الوفاة؟

بعد توقف التنفس بفترة وجيزة يتوقف إنتاج ATP في الخلايا ويستهلك كل ما بها من كميات قليلة من ATP وحيث أن ATP مطلوب أولاً لإعادة ضخ كالسيوم إلى خارج الألياف العضلية أو إلى داخل الأكياس الجانبية لذا فإن تركيز كالسيوم يرتفع في بيئة القطع العضلية وهذا يعد محفزاً للانقباض فيحدث ارتباط للجسور العرضية بأكتين. ولأن ATP مطلوب ثانياً لفك الجسور العرضية فإن غيابه بعد الوفاة يمنع الجسور العرضية من أن تنفصل عن أكتين، الأمر الذي يجعل ارتباطها ارتباطاً غير عكسي ويبقى الانقباض قائماً. يزداد هذا الانقباض شدة كلما انخفض مستوى ATP وزاد مستوى كالسيوم حتى يصل أقصاه في غضون 12 ساعة تقريباً. في مراحل لاحقة من الوفاة تبدأ الجزيئات البيولوجية مثل أكتين وميوسين وخلافهما بالتحلل تدريجياً مما يسبب انفصالها عن بعضها البعض حيث يتلاشى تيبس الوفاة.

د. أن معدل تدوير الجسور العرضيه يتم بمعدل 100 مرة/ث فإذا كانت كل عملية تدوير للجسور تؤدي إلى قصر القطعة بمعدل 10 نانومتراً فإن انقباض القطعة العضلية لمدة ثانية كاملة سيؤدي إلى قصر أحد جانبي القطعة بما مقداره 10 نانومتراً × 100 مرة/ث أي 1000 نانومتر/ث (أي 1 ميكرومتر) وهذا يعني قصراً مقداره 2 ميكرومتر إذا ما أخذنا جانبي القطعة العضلية بعين الاعتبار. فإذا كان طول القطعة العضلية 2.6 ميكرومتراً فإن هذا يعني أن استمرار الانقباض لثانية واحدة يمكن أن يؤدي إلى قصر القطعة العضلية بشكل كبير 2.6/2 x 100 أي حوالي 80 %. لكن هذا لا يحدث عادةً لأن القطعة العضلية في الانقباضات المتقطعة لا تنقبض لثانية كاملة بل لأقل من ذلك.

ازدواج التهيج والانقباض
Excitation – Contraction Coupling

يصل إلى الألياف العضلية محاور عصبية تعود لعصبونات حركية motorneurons. توجد أجسام هذه العصبونات إما في جذع الدماغ أو في القرن البطني للحبل الشوكي وتكون المحاور عادة ميلينية وتعد ذات أكبر



الشكل 13-15: المراحل المتسلسلة لازدواج التهيج والانقباض كما تبينها الأرقام 1 - 6.

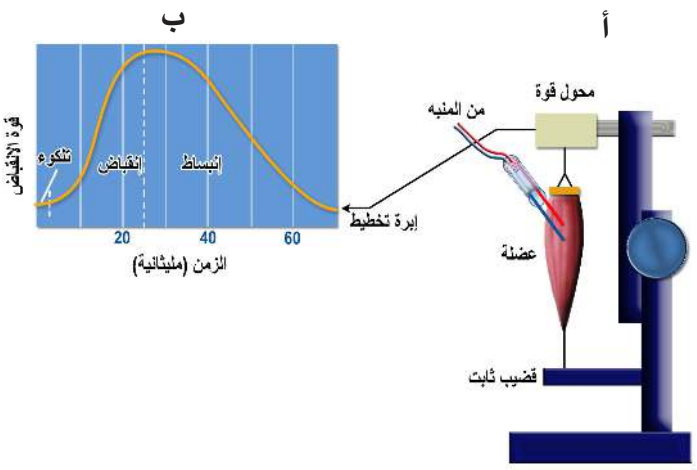
قطر بين عصبونات الجسم. يصل إلى منتصف كل ليف عضلي تقريباً فرع واحد من فروع محور العصبون الحركي ليشكل المفصل العصبي العضلي NM junction (الذي جرت الإشارة له في الفصل الثامن)، بينما تصل فروع أخرى من المحور نفسه إلى ألياف عضلية أخرى. أما الناقل العصبي الذي تحرره فروع المحور فهو أستيل كولين الذي يرتبط بمستقبلات نيكوتينية (الفصل الثامن) موجودة على الصفيحة النهائية الحركية motor endplate التي تشكل جزءاً متخصصاً من غشاء الليف العضلي قابل للتهيج الكيميائي بواسطة أستيل كولين وغير قابل للتهيج الكهربائي كبقية غشاء الليف. وإذا ما جرى تنبيه الصفيحة النهائية بسبب تحرر أستيل كولين من نهايات المحور فإنها تعطي جهد فعل الصفيحة النهائية endplate potential (EPP) الذي يمكن أن يغزو بقية غشاء الليف العضلي مشكلا جهد فعل يدفع الليف العضلي إلى الانقباض ولكن بعد فترة إعاقة latent period . يمكن تلخيص الخطوات التي تحدث ابتداء من وصول السيال العصبي إلى نهايات محور العصبون الحركي وحتى الانقباض على النحو الآتي(شكل 13 - 15):

1. يؤدي جهد الفعل في محور العصبون إلى فتح قنوات كالسيوم معتمدة على فرق الجهد موجودة في نهايات المحور مما يسبب دخول كالسيوم.
2. يؤدي كالسيوم إلى تحرر الناقل العصبي أستيل كولين من حويصلاته التي تلتحم بغشاء العصبون وتحرر الناقل في الشق التشابكي .
3. يرتبط أستيل كولين بمستقبلاته على غشاء الصفيحة النهائية فيؤدي إلى فتح قنوات غير نوعية تسمح بدخول الأيونات الصغيرة مما يعطي جهد فعل الصفيحة النهائية EPP الذي يكون متدرجاً ويعتمد على كمية الناقل المتحررة ولكنه يكون في الغالب من الكبر بحيث يمتد إلى غشاء الليف العضلي الواقع خارج الصفيحة النهائية ويسبب هناك إنشاء جهد فعل في ذلك الغشاء.
4. ينتشر جهد الفعل على كامل غشاء الليف العضلي ويغزو الأنيبيبات المستعرضة ويؤثر على البروتينات الموجودة في الأنيبيب المستعرض وهذه تؤثر بدورها على بروتينات أقدام الأكياس الجانبية التي يعدها البعض بأنها قنوات كالسيوم مما يسبب تحرر كالسيوم المخزون في الأكياس الجانبية فيرتفع تركيزه في بيئة القطع العضلية (بين 10^{-7} - 10^{-5} مول/لتر).
5. يرتبط كالسيوم بالبروتين التنظيمي تروبونين فيتغير شكله وتنظيمه الفراغي فيسحب معه تروبومايوسين معرياً بذلك مواقع ارتباط ميوسين بأكتين.
6. يرتبط ميوسين بأكتين ويصاحب ذلك ارتباط ATP وتحلله منتجاً طاقة تسبب انزلاق الخيوط الرفيعة بين الخيوط السميكة مما يؤدي إلى قصر القطعة العضلية وبالتالي الليف العضلي والعضلة بالكامل. تدعى الخطوات الثلاث الأخيرة التي تمثل انتشار جهد الفعل على غشاء الليف والأحداث اللاحقة له حتى الانقباض، ازدواج التهيج والانقباض E-C coupling.
7. إذا توقف سيل السيالات العصبية القادمة من محور العصبون فإن كالسيوم المتحرر يعاد خزنه داخل الشبكة الساركوبلازمية، ربما بواسطة البروتين مخزن كالسيوم calsequestrin الموجود في أكياس الشبكة، وعندما يقل مستوى كالسيوم عن 10^{-7} مول/لتر فإن العضلة تنبسط تماماً.

تنظيم انقباض العضلة
Regulation of Muscle Contraction

إذا نبهنا عضلة كاملة بمنبه واحد فوق عتبوي ثم سجلنا استجابة العضلة بواسطة جهاز كالمبين في شكل 13 - 16 آخذين بعين الاعتبار المجرى الزمني لهذه الاستجابة، فإننا نلاحظ المراحل الثلاث الآتية للاستجابة التي يطلق عليها معاً ومضة عضلية muscle twitch .

أ- مرحلة الإعاقة (التلكؤ) Latent period وتستغرق حوالي 5 ملي ثانية تقريباً وهي تعقب التنبيه مباشرة وتستغلها العضلة في إحداث ازدواج التهيج والانقباض.



الشكل 13-16: أ) الجهاز المستخدم لتسجيل انقباض العضلات مخبريا وهو يتكون بشكل أساسي من حامل رأسي ثابت ومحول قوة، لتحويل الانقباض الميكانيكي للعضلة إلى إشارة كهربائية، يتصل بإبرة تخطيط، وقضيب في الأسفل لشد العضلة وتثبيتها وقطبان لتنبيه العضلة كهربائيا، ب) مخطط لومضة عضلية.

ب- مرحلة الانقباض Contraction period وهذه تتراوح بين 10 - 100 ميلثانية وذلك اعتماداً على ما إذا كانت الألياف العضلية المكونة للعضلة سريعة أم بطيئة. هذه المرحلة تمثل تحرير كالسيوم وانزلاق الخيوط العضلية وقصر العضلة إذا ما استطاعت التغلب على المقاومة المتمثلة بالوزن المعلق بها (في حالة الجسم الكامل وزن العضلة نفسها ووزن العظام والأنسجة المرتبطة بها وأي أوزان أخرى مرتبطة بها، أما في حالة الجهاز المبين في الشكل فوزن العضلة والرافعة والزنبرك والخيط). وفي هذه المرحلة يزداد توتر العضلة أو قوة انقباضها بشكل حاد.

جـ - مرحلة الانبساط Relaxation period تكون هذه المرحلة أطول قليلاً من مرحلة الانقباض وفي الإجمال تكون أطول قليلا من 100 ميلثانية. يحدث في هذه المرحلة إعادة ضخ كالسيوم إلى الشبكة الساركوبلازمية وانفصال الجسور العرضية وعودة العضلة إلى طولها الطبيعي. عندما تنفصل الجسور العرضية لميوسين عن الخيوط الرفيعة فإن المكون المطاطي series-elastic element ، المتمثل بالغشاء البلازمي للألياف والأنسجة المطاطية، يعيد العضلة إلى طولها الطبيعي. وفي هذه المرحلة يقل توتر العضلة وتقل قوة انقباضها لتصل إلى ما كانت عليه قبل حدوث الانقباض.

ويجب أن نلاحظ هنا أن الومضة العضلية تكون بشكل عام سريعة جدا وقصيرة وإن كانت تختلف من عضلة لأخرى فهي شديدة السرعة وقصيرة مثلاً في العضلات المحركة للعين وهي طويلة وبطيئة نسبياً في عضلات الساق السفلى كالسمانية والكعبية soleus وذلك اعتماداً على الخصائص الأيضية للعضلات وعلى الاختلافات الأنزيمية.

وحيث أن الومضة العضلية الواحدة لا تعطي قوة كافية لإنجاز الشغل المطلوب في الجسم لذا فإن الومضات العضلية المتفرقة لا تعد مثالية لعمل الجهاز العضلي بل إنها أحياناً إذا ما حدثت فإنها قد تعتبر مؤشراً لحدوث بعض الاضطرابات العصبية العضلية. إذاً فما هي الطريقة الفعلية لعمل العضلات؟ إن الانقباضات العضلية داخل الجسم تكون عادةً أطول في المدى الزمني الذي تستغرقه، وأكثر تناسقاً، كما تكون القوة الناتجة عنها متغيرة في مقدارها حسب ما هو مطلوب من الجسم إنجازه من شغل. كيف يتم تنسيق الحركات العضلية لإنجاز مهام الجسم المتباينة؟ يتم ذلك باستخدام آليتين:

أ ـ تغيير تكرار التنبيه
Changing of Stimulation Frequency

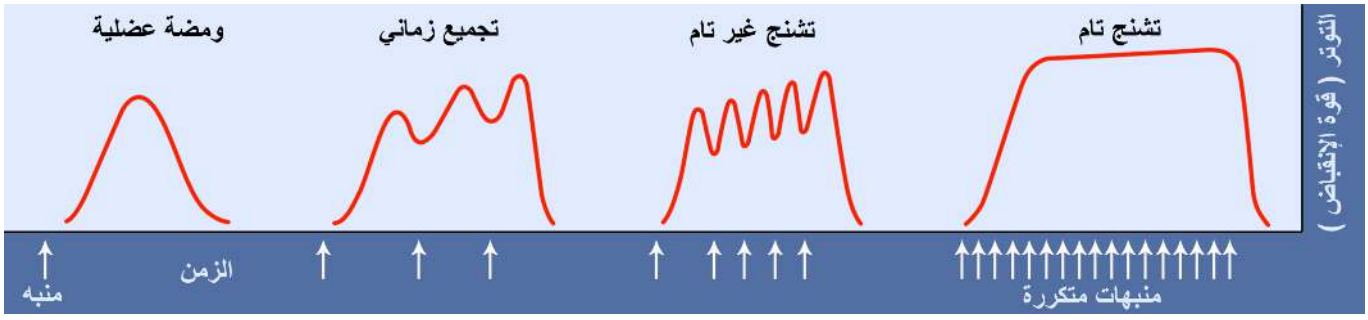
يؤدي تكرار جهد الفعل الواحد القادم من محور العصبون الذي جرى تنبيهه إلى إحداث جهد فعل في غشاء الليف العضلي وإلى انقباضه بأقصى قوة (ولهذا فإن انقباض الليف الواحد يوصف بأنه استجابـــة كل أو عـــدم (all or-none). لكن جهود الفعل القادمة من محور العصبون تصل إلى الليف العضلي عادة على هيئة سيل أو قطار من جهود الفعل trains of A.P. لا على هيئة جهد فعل منفرد واحد. على الرغم من أن جهد الفعل في محور العصبون سيؤدي إلى جهد فعل أو اكثر في الليف العضلي، فإن جهد الفعل في الليف العضلي يستغرق زمناً أقصر بكثير مما يستغرقه الانقباض العضلي لذلك الليف. لهذا السبب فإنه عند تتابع المنبهات وبالتالي جهود الفعل في العصبون، ينشأ جهد الفعل التالي في الليف العضلي قبل أن يكتمل انبساط الليف العضلي العائد للانقباض السابق، وهكذا يحدث انقباض جديد بأقصى قوه ولكن، ونظراً لأن الانقباض الجديد يضاف فوق بقية الانقباض السابق، فإن الانقباض يصبح أقوى من سابقه. إذا تكرر هذا الأمر بتكرار التنبيه فإن كل انقباض لاحق يضاف إلى ما سبقه من انقباضات لينتج لدينا انقباضات متلاحقة ، متجمعة، تحدث بمجموعها انقباضاً أطول أمداً من الومضة العضلية كما أن المقدار الكلي للانقباض سيكون أكبر من ذلك في الومضة العضلية وبشكل يتناسب مع مقدار الشغل المطلوب إنجازه.

لقد جرى استخدام عدة اصطلاحات لوصف الظواهر السابقة. فإضافة انقباض إلى آخر يدعى تجميع زمني temporal summation لأنه جرى بالاستفادة من عامل الزمن أي بدأ الانقباض التالي قبل أن يكتمل الانبساط السابق. وكلما زاد تكرار المنبهات في وحدة الزمن كلما أعطي الليف العضلي والعضلة زمناً أقصر للانبساط فتزداد قوة الانقباض الذي يوصف في هذه الحالة بأنه حالة تشنج غير تامة incomplete tetanus (شكل 13 - 17). إذا زاد تكرار المنبهات لدرجة عدم السماح للعضلة بالارتخاء إطلاقاً (20 - 60 منبه/ث) فإننا نحصل على تشنج تام complete tetanus. من شأن هذا التشنج التام أن يعطي قوة كبيرة قادرة على إنجاز مهمة معينة لا يسمح معها بحدوث أي انبساط، إذ أن حدوث الانبساط في هذه الحالة يمكن أن يؤدي لحدوث كارثة. خذ مثلاً عندما تدوس بكل قوتك على كابح سيارة عندما تفاجأ بشخص يقفز أمامها !!. أن مثل هذا التشنج التام لا يمكن أن يستمر لفترة طويلة لأنه سيؤدي إلى وضع تصبح معه العضلة غير قادرة على الاستمرار في الانقباض لو طال، إذ أن العضلة ستصاب بالإعياء fatigue حتما وسنبين في البند التالي كيف تتحايل العضلة على هذا الإعياء وفي بنود أخرى لاحقة أسباب هذا الأعياء.

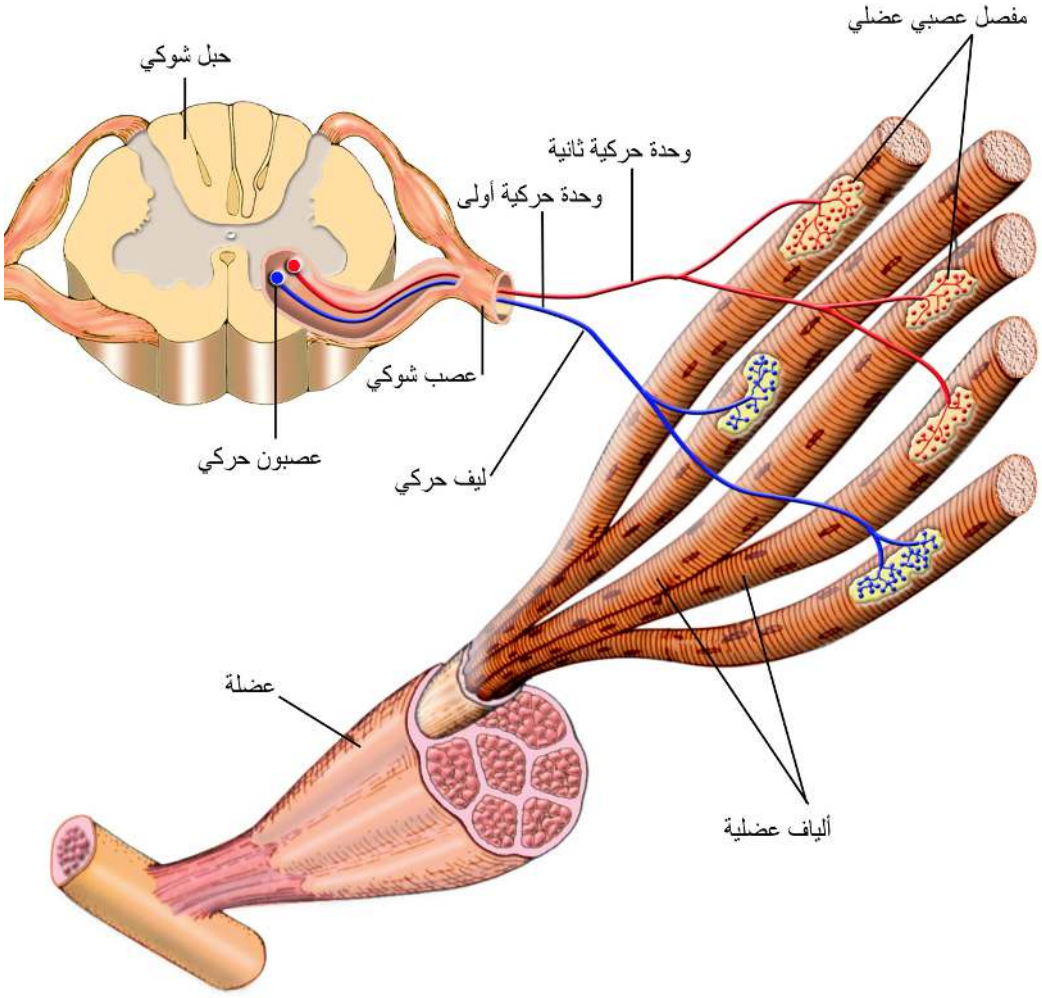
ب ـ استنفار أعداد متباينة من الوحدات الحركية
Recruitment

لا يتصرف كل ليف عضلي بمفرده في العادة بل أن كل مجموعة من الألياف العضلية يصل إليها محور عصبون حركي واحد وذلك بعد أن يتفرع هذا المحور إلى أفرع مساوية لعدد هذه الألياف. تدعى مجموعة الألياف العضلية في العضلة المتصلة بمحور عصبون واحد وذلك المحور نفسه وحدة حركية motor unit (شكل 13 - 18). يتباين عدد الألياف العضلية المكونة للوحدة الحركية من عضلة لأخرى، ففي العضلات التي تنجز حركات دقيقة جداً كعضلات الأصابع والعضلات المحركة للعين يكون عدد الألياف العضلية منخفضاً جداً (حوالي 4 ألياف/ وحدة حركية) بينما يكون العدد كبيراً (عدة مئات من الألياف) في العضلات التي تنجز حركات واسعة جداً كعضلات الأرداف والأرجل). وبشكل عام فإن معدل الألياف العضلية في الوحدة الحركية لعضلات الجسم يصل إلى 150 ليفاً.

ويبدو السبب واضحاً في هذا التباين في عدد الألياف في الوحدة الواحدة، فلا تحتاج ريشة الفنان مثلاً إلى كثير من الجهد لتحريكها لترسم خطاً بل إذا أردنا لهذا الخط أن يكون سلساً فلا بد من تحريك الريشة بأقل درجة من القوة وهذا الأمر لا يحتاج إلا إلى انقباض عدد قليل من الألياف فلماذا نحتاج إلى عدد كبير من الألياف في الوحدة الحركية الواحدة؟ نحن فعلاً لا نحتاج إلى عدد كبير من الألياف في الوحدة الحركية الواحدة بل أكثر من ذلك أن مثل هذا العمل (الرسم) لا يحتاج إلى تحريك وحدات حركية



الشكل 13-17: مخططات تبين استجابة عضلة عند تنبيهها بمنبهات كهربائية متزايدة التكرار.



الشكل 13-18: مكونات الوحدة الحركية.

كثيرة إذ أن تفعيل واحدة أو اثنتين منها يكفي لإنجاز المهمة. إذاً لدينا هنا طريقة أخرى، غير زيادة تكرار التنبيه، للسيطرة على قوة الانقباض ألا وهي استنفار أعداد متباينة من الوحدات الحركية وذلك اعتماداً على مقدار الشغل المراد إنجازه. فرفع كتاب من على الطاولة يستنفر عدداً من الوحدات الحركية أكثر مما لو أردنا رفع قلم مثلاً ورفع مجموعة كتب أو جهاز حاسوب يستنفر عدداً من الوحدات الحركية أكبر مما لو أردنا رفع كتاب واحد وربما نحتاج في هذه الحالة إلى استنفار عضلات الذراع الآخر. تشبه عملية استنفار الوحدات الحركية بعملية استدعاء الاحتياطي في الجيش فكلما كان تهديد الأمن خطيراً كلما اُستدعي احتياطي أكبر.

تستفيد العضلات من قابلية استنفار أعداد متباينة من الوحدات الحركية ليس فقط في زيادة مقدار الانقباض الذي يتطلبه الشغل المراد إنجازه بل في استبدال الوحدات الحركية التي أصبحت على وشك الإعياء (لأنها بدأت الانقباض قبل غيرها) بوحدات حركية أخرى وهذا يمكن العضلة من استمرار الانقباض لفترة طويلة جداً دون الإصابة بالإعياء. خذ مثلاً ما يحدث في عضلات الرقبة الخلفية (المعينية trapezium). إن مركز ثقل الرأس يميل نحو الأمام ولهذا فالرأس يميل إلى السقوط نحو الأمام لو لم تقم عضلات الرقبة الخلفية بشده إلى الخلف بشكل مستمر. أن هذه العضلات سوف تصاب بالأعياء في أقل من ساعة لو لم يتم استبدال الوحدات الحركية بعضها ببعض، الأمر الذي يبقى العضلة منقبضة بدرجة كافيه لرفع الرأس ولفترة طويلة جداً (عدة ساعات).

ميكانيكا العضلات Muscle Mechanics

لقد أشرنا في بند سابق إلى إمكانية تطبيق بعض مبادئ علم الميكانيكا على العضلات من خلال الإشارة إلى العضلات كروافع. ما نريد إضافته في هذا البند هو تطبيقات أخرى لمبادئ علم الميكانيكا على العضلات، فالقوة التي تسلطها عضلة منقبضة على جسم ما (كحقيبة تحملها سيدة في يدها مثلاً)، أو قوة انقباض العضلة، تدعى توتر العضلة muscle tension بينما تدعى القوة التي يسلطها الجسم المرفوع (الحقيبة) على العضلة، أو وزن الجسم، الثقل load (شكل 13 - 19) ونستطيع أن ندرك بسهولة أن هاتين القوتين متعاكستان في الاتجاه، وأن زيادة توتر العضلة عن الثقل سيؤدي إلى قصر ألياف العضلة وإلى رفع الثقل كما أن زيادة الثقل عن توتر العضلة سوف لا يسبب قصر العضلة ولا يسبب رفع الثقل، وذلك بالرغم من أن العضلة تبذل جهداً. يدعى انقباض العضلة في الحالة الأخيرة انقباضا متساوي الطول isometric وذلك لأن طول العضلة لم يتغير على الرغم من استهلاكها للطاقة وبذلها للجهد. أما انقباض العضلة الذي يكون مصحوباً بقصر ألياف العضلة فيدعى انقباضاً متساوي التوتر isotonic contraction حيث أن مقدار الثقل المسلط على العضلة يبقى ثابتا بينما لا يبقى طول العضلة ثابتاً.



الشكل 13-19: القوتان المتعاكستان اللتان تحكمان استجابة العضلة: قوة التوتر والثقل المراد رفعه، وأثر ذلك في تحديد أنواع الانقباض.

يتضح من المثال السابق أن انقباض العضلة يمكن أن يتدرج من انقباض متساوي التوتر كامل تقريباً إذا كان الثقل خفيفاً جداً إلى انقباض متساوي التوتر جزئي إذا زاد الثقل، وإذا زاد الثقل أكثر فأكثر ليصبح مساوياً لتوتر العضلة فإن التغير في طول العضلة (قصرها) يصبح غير ممكن تقريباً أي أن الانقباض يصبح انقباضاً متساوي الطول. أما إذا كان الثقل كبيراً جداً (أي أكبر من توتر العضلة) فإنه يمكن أن يؤدي إلى انقباض الاستطالة lengthing contraction. يحدث هذا النوع الأخير من الانقباض عندما يكون الثقل أكبر من التوتر الذي تولده الجسور العرضية ومثاله في الطبيعة عندما تجر نفسك بقوه محاولاً تسلق جبل مرتفع أو عندما تنزل درجاً، ويمكن إعتبار انقباض الاستطالة انقباضاً متساوي التوتر.

ولو نظرنا إلى ما يحدث أثناء شوط القوة (المرحلة الثانية من مراحل تدوير الجسور العرضية) في كل واحد من أنواع الانقباضات الثلاث لوجدنا أنه أثناء الانقباض متساوي التوتر تتحرك الجسور العرضية صانعة زاوية مقدارها 45° مع خيوط أكتين مما يسبب قصر العضلة، أما أثناء الانقباض متساوي الطول فإن الجسور العرضية ترتبط بالخيوط الرفيعة وتبذل قوة في انزلاقها ولكنها تعجز عن ذلك لأن الثقل المعلق مساوٍ أو أكبر من مقدار التوتر. (يمكن تمثيل هذه الحالة بما يحدث في سيارة غرزت عجلاتها في الرمل ولا تستطيع الحركة إلى الأمام على الرغم من أن المحرك يبذل أقصى ما في وسعه). أما في حالة انقباض الاستطالة فإن الجسور العرضية ترتبط بالخيوط الرفيعة ولكنها بدلاً من سحب هذه الخيوط باتجاه مركز القطعة العضلية، فإنها تُسحب هي والخيوط الرفيعة باتجاه قرص Z فتستطيل العضلة بدلاً من أن تقصر. تجدر الإشارة إلى أن هذه الاستطالة ليست عملية إيجابية من قبل العضلة وإنما نتجت عن قوى خارجية مسلطة عليها وأنه بغياب هذه القوة الخارجية فإن العضلات لا تقوم إلا بالانقباض.

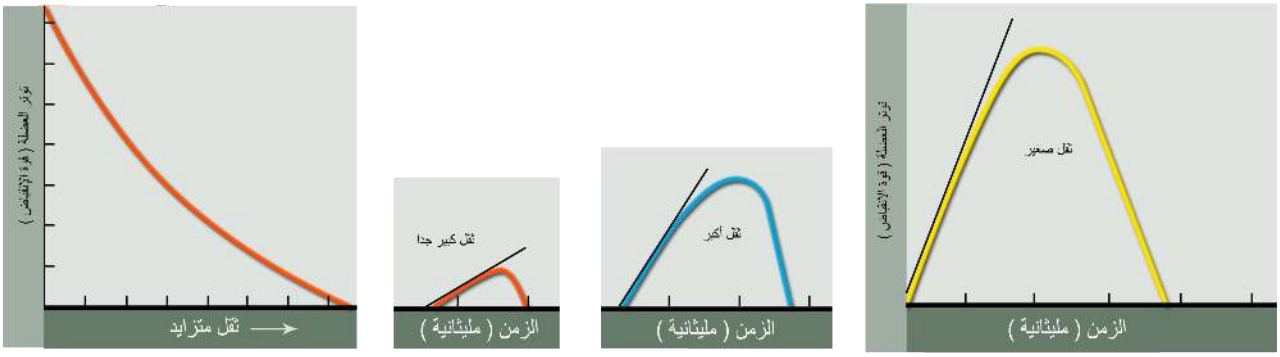
تؤدي القوى الخارجية المسببة لإنقباض الإستطالة أحياناً إلى إحداث تمزقات ميكروسكوبية في العضلات، وتزداد هذه التمزقات بزيادة القوى الخارجية، وهذا يفسر الألم الشديد الذي نعانيه بعد تسلقنا لجبل مرتفع بيوم أو يومين، كما وتجدر الإشارة إلى أن انقباض العضلات في الحركات اليومية هو خليط من أنواع الانقباضات الثلاث.

منحنى الثقل والسرعة للعضلات
Muscle Load–Velocity Curve

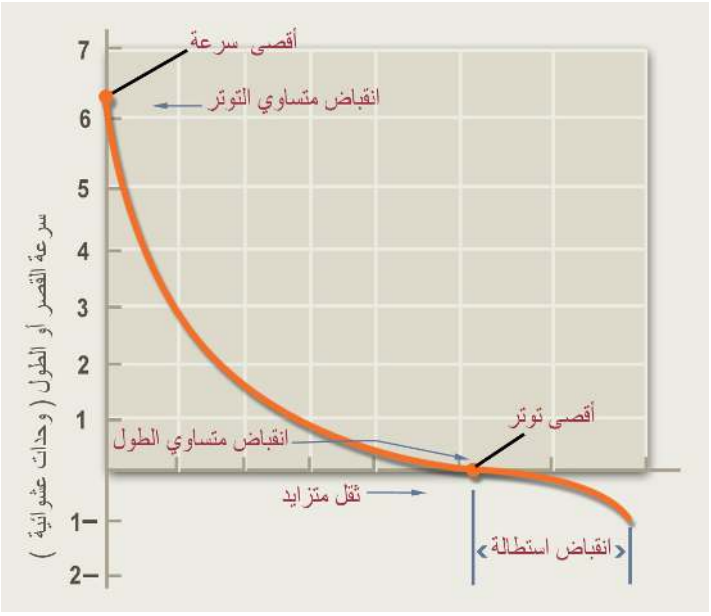
إذا درسنا مخططاً لانقباض العضلة myogram، مأخوذاً من جهاز لقياس الانقباضات متساوية التوتر كالمبين في شكل 13 - 20، فإننا نلاحظ أنه كلما كان الثقل صغيراً جداً كانت سرعة انقباض العضلة أعلى (الرسم أ في الشكل) حيث يمكن حساب السرعة من حساب مقدار ميل الخط المماسي لطور الانقباض في ومضة عضلية.

وكلما ازداد الثقل قلت سرعة انقباض العضلة (المخططان ب،ج في الشكل)، حتى تصبح السرعة صفراً عندما يكون الثقل كبيراً بحيث لا تقوى العضلة على رفعه، بينما تكون سرعة الانقباض أعلى ما يمكن Vmax عندما لا يعلق بالعضلة أي وزن إطلاقاً. وإذا كان الثقل مبالغاً فيه فإن انقباض استطالة بدلاً من قصر يمكن أن يحدث وهذا يزداد بازدياد الثقل. تدعى العلاقة بين سرعة الانقباض والثقل المعلق بالعضلة منحنى الثقل والسرعة ويمثله الشكل 13-21 .

يطلق البعض على هذا المنحنى منحنى القوة والسرعة لسببٍ واضح هو أن



الشكل 13-20: مخطط انقباض عضلة علق بها أثقال متزايدة المقدار (أ، ب، ج) ويمثل المنحنى د ملخصا لسلوك العضلة. لاحظ أن سرعة انقباض العضلة (كما يمثلها ميل الخط المماسي) تتناقص تدريجيا بزيادة الثقل.



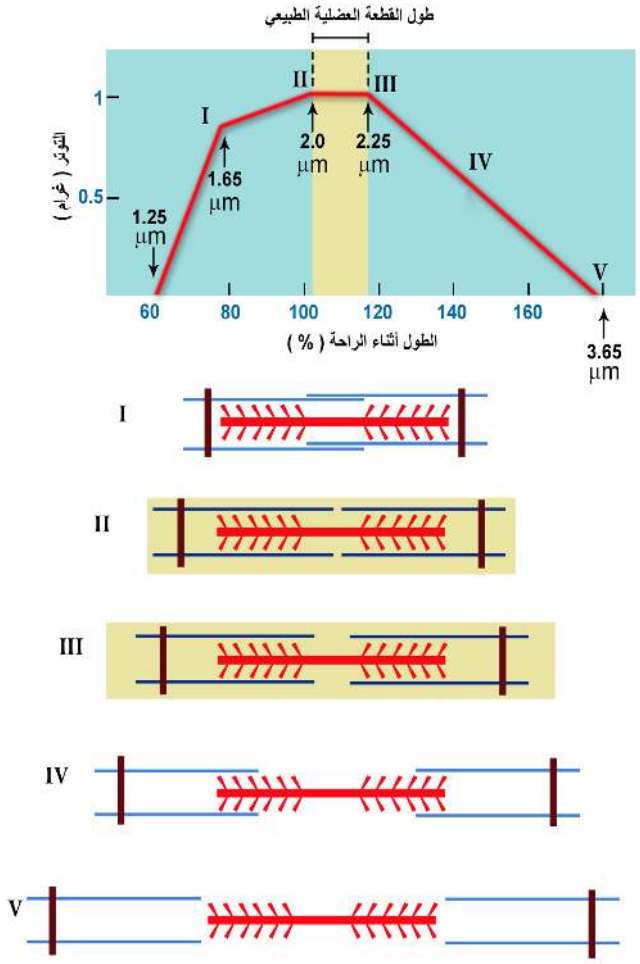
الشكل 13-21: منحنى يبين العلاقة بين سرعة الانقباض ومقدار الثقل المعلق بالعضلة وأثره في إعطاء أنواع الانقباض الثلاثة.

هناك علاقة بين الثقل المسلط على العضلة ومقدار توتر العضلة أو قوة الانقباض. ماذا يستفاد من منحنى القوة والسرعة؟ أن معرفة السرعة القصوى للانقباض Vmax تشير إلى المعدل الأقصى لعمل الآليات المحولة للطاقة في العضلات، وهذا بدوره يساعد في مقارنة أنواع العضلات بعضها ببعض.

منحنى الطول والتوتر في العضلة
Muscle Length–Tension Curve

هل يؤثر طول العضلة أو قصرها عند بداية الانقباض على مقدار التوتر أو القوة التي تولدها أثناء الانقباض؟ لقد وجد تجريبياً أن الجواب على هذا السؤال هو بالإيجاب. تدعى العلاقة بين طول العضلة وتوترها منحنى الطول والتوتر وهي تتلخص في أن زيادة طول العضلة (بشدها مثلاً) يؤدي إلى زيادة مقدار قوة انقباضها، ويبقى هذا الأمر صحيحاً إلى أن نصل إلى طول معين للعضلة تصل معه قوة الانقباض حدها الأقصى ثم تبدأ بعد ذلك قوة الانقباض بالتناقص تدريجياً إزاء كل زيادة إضافية في طول العضلة (شكل 13 - 22).

يدعى طول العضلة الذي تصل معه قوة الانقباض حدها الأقصى الطول الأمثل optimal length (Lo) وهو غالبا مماثل تجريبياً لطول العضلة في وضعها الطبيعي في الجسم، وهكذا فإن طول العضلات في أماكنها الطبيعية في الجسم يهيؤها لإعطاء أقوى انقباض أو توتر ممكن. وبينما يعد هذا الكلام صحيحاً فإن منحنى الطول والتوتر ليس مهماً جداً لعمل العضلات في وضعها الطبيعي والسبب في ذلك أن طول العضلات وهي في أماكنها في الجسم لا يتغير كثيراً إذ لا يمكن شد العضلات أو تقصيرها بشكل كبير بعيداً عن طولها الطبيعي وذلك بسبب وجود الأوتار والأنسجة الرابطة، ولهذا فإن العضلات تعمل طبيعياً عند نقطة واحدة تقريباً من منحنى الطول والتوتر. تستثنى العضلات الملساء والقلبية من هذا التعميم، إذ يحدد تغير الطول في عضلة القلب مثلاً بكمية الدم العائد إليها وليس بالأوتار والأربطة، وكذلك الحال بالنسبة للعضلات الملساء في الجهاز الهضمي مثلاً حيث تحدد درجة الامتلاء بالطعام طول هذه العضلات.



الشكل 13-22: منحنى العلاقة بين طول الليف العضلي الواحد ودرجة التوتر التي يعطيها وكيفية تفسير ذلك حسب فرضية الخيوط المنزلقة.

كيف يمكن تفسير سلوك العضلات أثناء منحنى الطول والتوتر ؟

لقد أجابت الدراسات بالمجهر الإلكتروني لليف العضلي على هذا السؤال. فلقد وجد أن طول الخيوط العضلية السميكة والرفيعة لا يتغير بشد العضلة أو تقصيرها (ضغطها طولياً) كما أن عرض شريط A لا يتغير بينما يزداد عرض شريط I عند شد العضلة ويقل عرضه عند تقصيرها. بمعنى آخر أن ما يتغير هو درجة تراكب overlap الخيوط الرفيعة مع السميكة وتحديداً درجة تراكب الخيوط الرفيعة مع ذلك الجزء من الخيوط السميكة التي تبرز منه الجسور العرضية. فعندما يشد ليف عضلي إلى طوله الأمثل (Lo) فإن جميع الجسور العرضية تتراكب مع أكتين حيث تنتج أكبر قوة للانقباض (المرحلة III). وعند شد الليف زيادة عن طوله الأمثل (المرحلة IV) يكون التراكب بين الخيوط الرفيعة والسميكة غير تام ولا تتاح الفرصة لجميع الجسور العرضية كي تتصل بأكتين ولهذا فلا تنتج قوة انقباض كبيرة (أي يقل مقدار الانقباض). عند شد الليف كثيرا جداً يقل تدريجياً عدد الجسور العرضية المتراكبة مع أكتين وتقل معها قوه الانقباض، حتى إذا وصلنا لدرجة من الشد لا يوجد فيها أي تراكب بين خيوط أكتين والجسور العرضية فإن قوه الانقباض تصبح صفراً (المرحلة V).

بالعودة ثانيةً إلى الطول الأمثل فإن تقصير الليف العضلي إلى أقل من ذلك الطول بقليل لن يزيد من قوة الانقباض وذلك لوجود منطقة عارية في منتصف الخيوط السميكة إذ لا يوجد في هذه المنطقة جسور عرضية إضافية ولذا فلا تتطور قوة انقباض أكبر، كما أن هذا الأمر لن يؤدي إلى نقص في الانقباض لأن تراكب أكتين مع كامل الجسور العرضية يبقى قائماً. ونتوقع بناءً على هذا الاستنتاج الأخير أن لا تؤثر زيادة تقصير الليف العضلي على الانقباض ولكن الملاحظ تجريبياً أننا إذا قصرنا الليف العضلي أكثر فأكثر فإن الانقباض يتضاءل تدريجياً حتى يصبح صفراً مرةً أخرى (المرحلة I)، وذلك على الرغم من أن تراكب أكتين مع كامل الجسور العرضية لا يزال قائماً. يفسر سلوك الليف العضلي الأخير هذا بأخذ الأمور الآتية بعين الاعتبار:

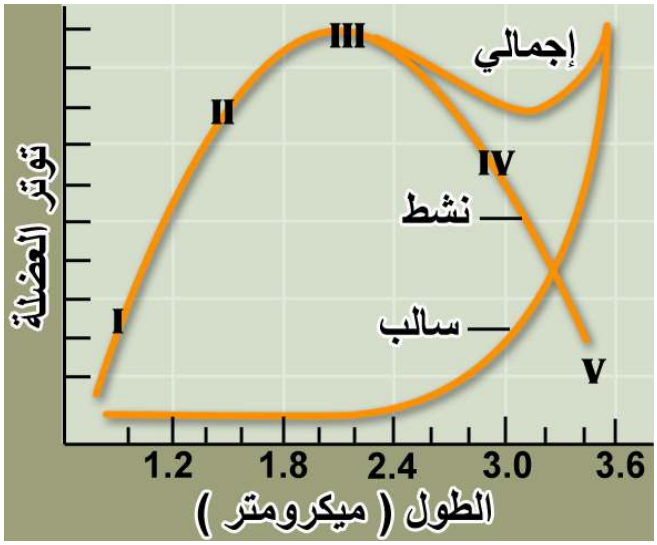
1 - أن تراكب الخيوط الرفيعة الممتدة من جانبي القطعة العضلية مع بعضها البعض وربما مع الخيوط السميكة يمكن أن يتدخل في الانقباض كأن ترتبط جسور عرضية من الجانب الأيسر للقطعة العضلية مع الخيوط الرفيعة للجانب الأيمن فتقوم بشدها نحو منتصف القطعة العضلية أي بعكس خط سيرها المقرر سلفاً.

2 - أن ارتطام الخيوط السميكة بقرصي Z يعيق أي إمكانية لقصر العضلة أو لتوليد انقباض.

3 - أن العمليات التي تؤدي لتنشيط الخيوط العضلية لا تعمل عندما يكون طول العضلة قصيراً جداً. فقد وجد مثلاً أن كمية كالسيوم المتحررة تكون أقل، كما أن ألفة تروبونين لكالسيوم تكون أقل، ولا تزال أسباب ذلك غير معروفة.

تجدر الإشارة إلى أن منحنى الطول والتوتر الذي ينطبق على الليف العضلي الواحد لا ينطبق تماماً على العضلة الكاملة بل يختلف قليلاً (شكل 13 - 23) وذلك لأن العضلة تحتوي ملايين القطع العضلية وهذه عادة ما تكون على مواقع مختلفة (أطوال مختلفة) من المنحنى المذكور ولهذا فإن محصلة انقباضاتها عند أي طول للعضلة تعطي منحنى أكثر سلاسة وتوازناً من منحنى الليف العضلي الواحد.

كذلك، تجدر الإشارة إلى أن شد العضلة زيادة عن طولها الأمثل سيؤدي إلى زيادة القوة التي تعطيها العضلة حتى قبل تنبيهها وتدعى هذه القوة سالبة أو قوة الراحة passive(resting) force وهي تعزى عادةً إلى القوة الكامنة في الأنسجة الضامة للعضلة والتي تتصرف كشريط مطاط مشدود. غير أن القوه النشطة active force الناتجة عن انقباض العضلة بعد تنبيهها تتضاءل تدريجيا كما أشرنا أعلاه ولكن مجموع القوة السالبة والقوة النشطة يكون مرتفعاً دائماً ويستمر الحال كذلك إلى أن تؤدي زيادة شد العضلة إلى تمزيقها فتتلاشى القوة السالبة والقوة النشطة .



الشكل 13-23: منحنى العلاقة بين طول العضلة الكاملة ودرجة توترها.

أيض العضلات Muscle Metabolism

حاجة العضلات إلى الطاقة ATP

لقد أشرنا في بند آلية الانقباض إلى أن العضلة تحتاج إلى طاقة على شكل ATP للأسباب الآتية:

1 - تفعيل مضخة كالسيوم التي تعيد خزن كالسيوم في أنابيب الشبكة الساركوبلازمية المتطاولة حيث ينتقل منها بعد ذلك إلى الأكياس الجانبية.

2 - فصل الجسور العرضية (رؤوس ميوسين) عن أماكن ارتباطها بأكتين كخطوة لإعادة تدوير recycling الجسور العرضية وقد رأينا أن مجرد ارتباط ATP بموقع ارتباطه على الجسر العرضي يكفي لفك ارتباط الجسر العرضي بأكتين.

3 - تمويل شوط القوة بالطاقة اللازمة لإتمامه، إذ أن تحرر الطاقة المخزونة في ATP عند تحطيمه بواسطة نشاط ميوسين محلل ATP، يُحدث انثناءً في رأس الجسر العرضي المرتبط بأكتين فيحدث بذلك الانزلاق.

مصادر الطاقة Energy Sources

1 - ATP المخزون: تخزن العضلات كميات قليلة من ATP (2 - 4 مليمول/لتر) تكفيها للانقباض لمدة تتراوح بين 4 - 6 ثوانٍ، وحيث أن معظم نشاطات الجسم العضلية تتطلب العمل لفترات أطول من ذلك، لذا فإن كمية الطاقة المخزونة في العضلة على هيئة ATP جاهز لا تفي فعلاً باحتياجات الجسم وإنما تكفيه فقط لكي يبدأ النشاط العضلي، وعلى العضلات من الآن فصاعداً أن تفتش عن مصادر أخرى للطاقة.

2 - فوسفات كرياتين المخزون Stored creatine phosphate: جزيء فوسفات كرياتين هو جزيء ذو رابطة فوسفاتية عالية الطاقة يوجد في عضلات الفقريات وبعض اللافقريات (اللافقريات الأخرى تحتوي على مركب آخر مناظر هوفوسفات أرجنين). يزود فوسفات كرياتين العضلة بالطاقة اللازمة لمدة 10 - 15 ثانية إضافية ويكون ذلك عادةً عن طريق إعادة شحن جزئيات ADP بالطاقة لتصبح ATP، ويتم التفاعل على النحو الآتي:

$$ATP + C \xrightarrow[\text{kinase}]{\text{creatine}} CP + ADP$$

وهكذا فإن ATP المخزون وفوسفات كرياتين معاً يستطيعان تمويل العضلة لتنقبض بطاقتها القصوى لمدة 15 - 20 ثانية وهذا يكفي لإتمام النشاطات الرياضية التي تحتاج إلى كمية كبيرة من القوة ولكنها لا تستمر لفترة طويلة مثل رفع الأثقال والغوص والربع والركض لمسافات قصيرة (100 متر مثلاً).

تجدر الإشارة إلى أن استهلاك العضلة لمخزونها من فوسفات كرياتين يعد ديناً عليها إذ عليها أن تسدده لاحقاً وذلك ببناء مخزونها من فوسفات كرياتين ويتم ذلك بعكس التفاعل السابق ولكن بعد أن تنتج العضلة كميات كافية من ATP. متى تنتج هذه الكميات من ATP؟ الجواب هو عندما تكون في حالة راحة ولديها إمداد جيد من الدم المزود بالغذاء والأكسجين.

3 ـ التنفس الهوائي Aerobic respiration : يبدأ التنفس الهوائي بالعمل لانتاج ATP منذ بدء النشاط العضلي (بينما تقوم العضلة باستخدام ATP المخزون وفوسفات كرياتين). ولكن نظراً لأن تفاعلات التنفس الهوائي تتضمن خطوات عدة لذا فإنها تعتبر بطيئة نسبياً، ولهذا فهي لا تفيد في نشاطات عضلية قصيرة الأمد بل تفيد في نشاطات عضلية خفيفة ولكنها مستمرة لفترة زمنية لا بأس بها مثل المشي والهرولة وركض الماراثون والسباحة الاستجمامية.

في هذه النشاطات تعتمد العضلة أولاً على الأحماض الدهنية كوقود للتنفس الهوائي (عملية أكسدة الاحماض الدهنية تنتج أستيل مرافق الأنزيم أ الذي يدخل دورة كربس) (شكل 4 - 9). لكن ولأن هذه الأكسدة بطيئة نسبياً أيضاً فإنه عندما يزداد نشاط العضلة تلجأ إلى أكسدة جلوكوز الذي يأتي إما من الدم مباشرة أو من تحلل جليكوجين المخزون في العضلة (شكل 4 - 2). وفي جميع الأحوال (سواء حرقت الدهون أم حرق جلوكوز من مصدريه)، فإن المركبات الناتجة تدخل دورة كربس Kreb's cycle (شكل 4 - 10) ويصاحب ذلك إنتاج مركبات حاملة للهيدروجين تدخل في سلسلة نقل الإلكترون electron transport chain مما يؤدي إلى إنتاج ATP بعملية الفسفرة التأكسدية. وتلخص المعادلة الآتية تفاعل جلوكوز وأكسجين لاعطاء ATP.

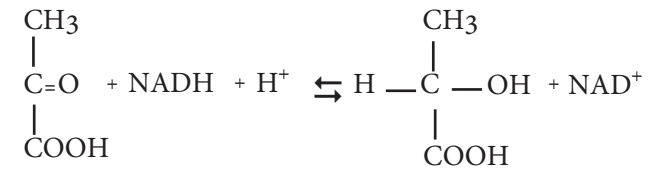
$$Glucose + O_2 \rightarrow CO_2 + H_2O + ATP$$

في التفاعل السابق ينتج 36 مولاً من ATP عند احتراق مول واحد من جلوكوز كما تنتج نواتج ثانوية هي CO_2 والماء التي يخرجها الجسم عن طريق الدم ثم جهاز التنفس. يلاحظ من هذه المعادلة أن استمرار إنتاج ATP الضروري لاستمرار النشاط العضلي المستديم sustained يحتاج إلى استمرار تزويد العضلة بجلوكوز (وهذا أمر ممكن لحد ما) واستمرار تزويدها بالأكسجين بكميات كافية وهو أمر غير ممكن تماماً لسببين:

أ ـ أن انقباض العضلات وانتفاخ بطنها يسبب ضغطاً على الأوعية الدموية مما يعيق تدفق الدم خلالها بكمية تكفي لتزويدها بالأكسجين (وبجلوكوز جزئياً لولا الاعتماد على جليكوجين المخزون).

ب ـ أن النشاطات العضلية القصوى تحتاج إلى كميات من الأكسجين أكبر من قدرة جهاز التنفس على التزويد فنشاط عضلي يحتاج إلى 12 ثانية من الانقباضات القصوى يحتاج إلى 6 لترات من الأكسجين للحصول على الطاقة بواسطة التنفس الهوائي لكن الجهاز التنفسي لا يقدم خلال هذه الفترة الزمنية سوى 1.2 لتر من الأكسجين، وهكذا فإن 80 % من الاحتياجات من الأكسجين لا تكون قد تحققت. ماذا تصنع العضلة لاتمام هذا النشاط؟

4 ـ تحلل جلوكوز لا هوائياً وتكوين حامض اللبنيك: Anaerobic glycolysis and lactic acid formation عندما لا تكفي كمية الأكسجين لحرق الوقود الوارد إلى العضلة، تلجأ العضلة إلى وسيلة أخرى لتمويل النشاطات العضلية المستديمة مثل لعب كرة القدم والتنس والسباحة التنافسية. تتمثل هذه الوسيلة بتحليل جلوكوز إلى حامض بيروفيك (دون إتباع ذلك بدورة كربس والفسفرة التأكسدية) (شكل 4 - 9). وحيث أن هذه الخطوات تنتج كمية من الطاقة (2ATP لكل جلوكوز) دونما حاجة إلى الأكسجين، لذا فإنها يمكن أن تزود انقباضات العضلة القصوى بالطاقة ولفترة معقولة نسبياً (30 - 40ثانية). لكن وبما أن تحلل جلوكوز لاهوائيا لا يستمر إلا إذا زودنا الخلايا بمركبات حاملة للهيدروجين (NAD مثلاً)، وبما أن هذه المركبات يمكن أن تنضب إذا استمر تحلل جلوكوز فإن العضلة تلجأ إلى وسيلة لتوفير هذه المركبات وهذه الوسيلة هي إنتاج حامض لبنيك من بيروفيك كما في



حامض بيروفيك — حامض لبنيك

التفاعل الآتي:

وهكذا يمكن أن نلاحظ ما يلي :

1. أن تحلل جلوكوز دون وجود الهواء يستهلك كمية كبيرة من جلوكوز وينتج كمية قليلة من الطاقة مقدارها حوالي 5 % من الطاقة المخزونة في الجلوكوز (2ATP/36ATP).
2. أن الفائدة الأساسية من تحلل جلوكوز لا هوائياً تكمن في أنه يعطي محصولاً من الطاقة في فترة قصيرة جداً إذ أنه أسرع من التنفس الهوائي بحوالي مرتين ونصف.
3. أن غياب الأكسجين وتحلل جلوكوز لا هوائياً يؤدي إلى إنتاج حامض لبنيك ينتشر في العضلة ويسبب تعبها fatigue كما تؤدي الحموضة

الناتجة عنه (H^+) إلى زيادة معدل التنفس وعمقه. لكننا سنجد أن كل هذا الحامض سيزال من العضلة في خلال 30 دقيقة بعد انتهاء التمرين حيث يصل إلى الكبد وهناك يعاد تحويله إلى حامض بيروفيك وبالتالي إلى جلوكوز.

4. أن الطاقة الناتجة عن تحلل جلوكوز دون وجود الهواء وATP وفوسفات كرياتين المخزون جميعها تكفي العضلة للانقباض بشكل قوي لمدة دقيقة واحدة تقريباً.
5. أن ترتيب استهلاك مصادر ATP في العضلات هي على النحو الآتي : ATP المخزون، فوسفات كرياتين المخزون، ثم التنفس الهوائي. فإذا كان التمرين الرياضي عنيفاً (70 % من الحد الأقصى) أو طويل الأمد فإن التنفس الهوائي لا يفي بالغرض وعندها تلجأ العضلة إلى آليات تحلل جلوكوز لاهوائياً وإنتاج حامض لبنيك. ويشار إلى طول الزمن الذي تستطيع أن تستمد فيه العضلة الطاقة من التنفس الهوائي بأنه تحمل هوائي aerobic endurance أما الدرجة التي تلجأ عندها العضلة إلى التنفس اللاهوائي (تحلل جلوكوز) فإنها تدعى عتبة لاهوائية anaerobic threshold . وطالما أن العضلة تقوم بتمرين معتدل (خفيف - متوسط) أي تحت العتبة اللاهوائية فإنها يمكن أن تستمر في العمل عدة ساعات في الأشخاص المدربين ولكن هذه المدة تقصر إلى 1 - 2 دقيقة عندما تعمل بعنف فوق العتبة اللاهوائية.

دين الأكسجين Oxygen Debt

تحتاج العضلة، بعد انتهاء فترة التمرين، إلى أن تبني ما فقدته من فوسفات كرياتين ومن جليكوجين. ولأن بناء كل من هذين المركبين يحتاج إلى الطاقة، لذا فإنه لا بد للعضلة من الحصول على ATP لإعادة بنائهما. من أين تأتي الطاقة المتمثلة بـ ATP؟ يمكن أن تأتي هذه الطاقة، بعد انتهاء فترة النشاط العضلي، من عملية التنفس الهوائي وما يصاحبها من فسفرة تأكسدية، ولكن ونظراً لأن التنفس الهوائي يحتاج إلى أكسجين، لذا فإن الجسم يستمر في التنفس بعمق أكبر وبمعدل أعلى حتى بعد توقف التمرين، من أجل إتمام عملية التنفس الهوائي التي ستنتج كمية من ATP كافية لإعادة بناء فوسفات كرياتين وجليكوجين بكميات تعوض ما فقد من العضلة أثناء التمرين. لذلك فإن المؤلفين يرون أن استمرار الجسم بالتنفس بعمق وبمعدل أعلى حتى بعد توقف التمرين يمثل نوعاً من تسديد الدين الذي ارتكبته العضلة أثناء التمرين، وهم يسمونه دين الأكسجين. فعندما كان النشاط العضلي عالياً لم يكن لدى العضلة أكسجين كاف لذا فقد بدأت بحرق جلوكوز القادم من الدم ومن جليكوجين العضلات مستخلصة منه أقل قدر من الطاقة، ولكن عندما توقف التمرين فإنها تستخدم الكثير من الأكسجين لإنتاج الطاقة لإعادة بناء جلوكوز وجليكوجين اللذين هدرا بثمن رخيص. يجدر بالذكر أنه كلما كان التمرين العضلي عنيفاً (وبالتالي كان استهلاك جليكوجين كبيراً)، كانت فترة التنفس القوي الذي يتبع التمرين أطول.

كيف يتم بناء المركبات التي هدرت؟ لقد رأينا في شكل 4 - 13 أن معظم التفاعلات الأيضية، ابتداءً من حامض لبنيك وحتى بناء جلوكوز وجليكوجين هي تفاعلات منعكسة (باستثناء الخطوات 3،10) ولهذا فإن الأنزيمات المساعدة لسير التفاعلات باتجاه بناء حامض لبنيك (أي إلى اليمين) تقوم بإعادة تحويل حامض لبنيك إلى جلوكوز ويتم جزء كبير من هذه التفاعلات في الكبد إذ أن تحويل glucose 6-phosphate إلى جلوكوز يتم في الكبد وأن جلوكوز المتكون في الكبد يمكن أن يمر إلى الدم وإلى العضلات حيث يعاد خزنه ثانيةً، إذا ما كان تركيزه مرتفعاً، على هيئة جليكوجين بتأثير الهرمونات المناسبة.

تعب العضلات Muscle Fatigue

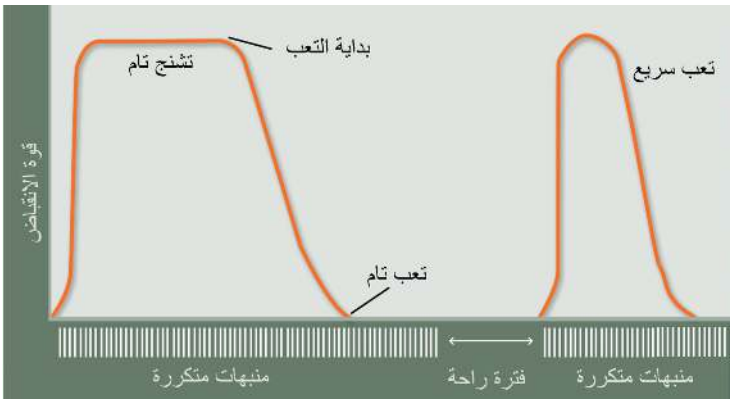
يبين الشكل 13 - 24 أن القوة (التوتر) التي تولدها العضلات يمكن أن تتناقص بمضي الوقت حتى وإن استمر تنبيه العضلة. يدعى تناقص توتر العضلة بسبب نشاطها السابق تعب العضلة fatigue ويتباين زمن بدء حدوث التعب ومعدل تطوره بتباين أنواع العضلات وبتباين شدة وزمن استمرار المنبه.

لا تزال الأسباب الكاملة لتعب العضلات غير مفهومة، فقد اعتقد في بادئ الأمر أنها تعود إلى نقص ATP ولكن وجد بقياس كمية ATP أن مقدار ATP في العضلات المتعبة لا ينخفض إلا قليلاً عنه في العضلات التي في حالة راحة. ومع ذلك، فإن بعض الباحثين يرون بأن التعب يحدث عندما يزداد معدل تحطيم ATP بواسطة الجسور العرضية عن معدل إنتاجه وأنه إذا أردنا للعضلات أن لا تتعب فإن كميات ATP يجب أن تكون من الكبر بحيث تستطيع الجسور العرضية الارتباط به بيسر وإلا فإنها تدخل في حالة تشبه تيبس الوفاة الذي أشرنا إليه. لهذا فهم يرون أن التعب يعتبر آلية بيولوجية وظيفتها وقاية العضلة من الدخول في مرحلة تشبه التيبس الذي يعتبر ضاراً بالعضلة. يعتمد الباحثون الذين يؤكدون دور ATP في التعب في تعزيز وجه نظرهم على ملاحظات مفادها أنه كلما كان مخزون العضلة من جليكوجين كبيراً كانت مدة نشاطها طويلة قبل حدوث التعب وخاصة عندما يكون النشاط العضلي معتدلاً ولكنه طويل الأمد.

ويرى باحثون آخرون بأن العضلات المعرضة لتنبيه عالي التكرار، وهي عضلات تتعب عادةً بسرعة، تتعب نتيجة لارتفاع سريع في تركيز أيون H^+ الناتج من تكون حامض لبنيك ومن ارتفاع مستوى فوسفات غير العضوي (Pi) الناتج من التحطم العالي لـ ATP ، وهم يعتقدون بأن H^+ ، Pi يثبطان دورة الجسور العرضية مما يقلل التوتر الناتج بمقدار حوالي 50 % ويفسرون البقية الباقية من نقص قوة العضلة إلى نقص في تحرر كالسيوم من مخازنه في الشبكة الساركوبلازمية استجابة للمنبهات.

كيف تؤثر المنبهات المتكررة على نقص تحرر كالسيوم؟ يعتقد الباحثون أن كل جهد فعل يؤدي إلى إخراج بعض K^+ وإدخال بعض Na^+. وبينما تقوم مضخة $Na^+ - K^+$ عادةً بإعادة التوازن في الظروف العادية، إلا أنها لاتقوى على ذلك في ظروف التنبيه الشديد الأمر الذي يؤدي إلى تراكم K^+ ونقص Na^+ في الأنيبيب المستعرض ذي الحجم الصغير. وحيث أن الأنيبيب المستعرض هو صلة الوصل بين جهد الفعل في غشاء الليف وبين الأكياس الجانبية ويجب أن يحدث به جهد فعل من أجل فتح قنوات كالسيوم، لذا فإن التغيرات الأيونية المشار لها أعلاه تؤثر على الأنيبيب المستعرض وتمنعه من إنتاج جهد فعل. يتبع ذلك طبعاً عدم فتح قنوات كالسيوم في الشبكة الساركوبلازمية وعدم تحرر كالسيوم وما يتبع ذلك من نقص قوة العضلة. وحيث أن إعادة التوازن الأيوني في سائل الأنيبيب المستعرض يمكن أن يتم سريعاً لذا فإن من المتوقع أن تستعيد هذه العضلات نشاطها بسرعة وهو ما يحدث فعلاً، الأمر الذي يعطي هذه الفرضية بعض الدعم.

ثمة مجموعة مختلفة من الأسباب يفسر بها الباحثون تعب العضلات الأطول أمداً والأكثر تأخراً في الظهور، فهم يعتقدون ان ذلك يعود إلى:



الشكل 13-24: تعب العضلات: لاحظ أن درجة انقباض العضلة تبدأ بالتناقص حتى تصبح صفرا على الرغم من استمرار التنبيه.

أ- انخفاض خزن وتحرر كالسيوم في الشبكة الساركوبلازمية.

ب- انخفاض حساسية البروتينات التنظيمية لكالسيوم.

ج- انخفاض قدرة كل من الجسور العرضية على إنتاج القوة.

وهكذا فهم يعزون أسباب التعب في هذه الحالة إلى قنوات كالسيوم ومضخة كالسيوم وإلى تروبونين وتروبومايوسين وإلى أكتين وميوسين جميعها.

ويتفق كثير من الباحثين على أن بعض أنواع التعب هو نفسي psychological fatigue مرده فشل القشرة الحركية في الدماغ في إرسال سيالات عصبية إلى العضلات لتحريكها علماً بأن العضلات تكون غير متعبة في هذه الحالة. وهي يعتقدون أن ما يميز رياضي عن آخر هو في إرادة الأول في الفوز مثلاً بينما يحاول الثاني فقط الدخول في المنافسة إذ لا توجد لدية الرغبة والإرادة معاً في إصدار إشارات عصبية للعضلات بالانقباض أثناء فترة المنافسة المشحونة بالاحساسات المؤلمة.

إنتاج الحرارة أثناء النشاط Heat Production

لاتختلف عضلات الإنسان عن باقي آلاته التي يصنعها من حيث الكفاءة efficiency . يمكن تعريف الكفاءة بأنها نسبة تحويل الطاقة من شكل ما إلى شكل آخر يقدم شغلاً مفيداً. تتراوح كفاءة العضلات في الإنسان بين 20 - 25 % وهذا يعني أن حوالي 75 % من طاقة ATP الذي تستهلكه العضلات تتبدد على هيئة حرارة. تؤدي هذه الحرارة إلى تسخين الدم العائد من العضلة وإلى ارتفاع درجة حرارة الجسم بشكل عام. وبينما يكون هذا الارتفاع في الحرارة مقبولاً أثناء الجو البارد إلا أنه يسبب ضيقاً في غير ذلك من الأوقات، الأمر الذي ينشط آليات تنظيم الحرارة المشار لها في الفصل الخامس والعشرين.

يعد الانقباض العضلي عموماً المصدر الأساسي لمقاومة الانخفاض في درجة حرارة الجسم التي يمكن أن تنخفض بالتعرض للجو البارد إلى درجة تشابه درجة حرارة الجو المحيط.

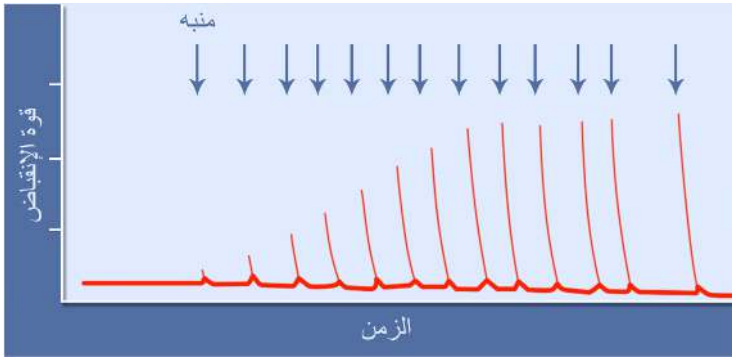
ظاهرة الدرج Staircase Phenomenon

تنقبض العضلة عند بدء النشاط العضلي بقوة أقل بكثير من انقباضها الأقصى حتى لو كانت شدة المنبه الذي نبهت به هي أقصى ما يمكن maximal . ولو أعيد تنبيه العضلة بذلك المنبه مرة أخرى لكان انقباضها أقوى من سابقه، وهكذا فقد وجد أنه بتكرار المنبه ذو الشدة الثابتة تستجيب العضلة بشكل أفضل في كل مرة إلى أن يصل انقباضها إلى حده الأقصى بعد عدة انقباضات ثم يتوقف بعد ذلك عن الزيادة. عند رسم استجابات العضلة لهذا التنبيه فإن انقباضاتها المتزايدة تبدو على هيئة درج وقد أطلق على هذه الاستجابة ظاهرة الـــدرج treppe (staircase) (شكل 13 - 25). يفسر الباحثون ظاهرة الدرج بأنها تعود إلى:

أ- زيادة في توفر كالسيوم داخل بيئة القطع العضلية. إذ أن المنبه الأول يؤدي لتحرر بعض كالسيوم الذي يعاد ضخ معظمه (وليس كله) في زمن قصير فإذا ما وصل المنبه الثاني فإنه يحرر كمية من كالسيوم تضاف إلى كالسيوم الذي تخلف من الانقباض الأول وهذا يعطي انقباضاً أكبر، وهكذا.

ب- أن انقباض العضلة الأول يبدد كمية من الحرارة في العضلة مما يرفع درجة حرارتها وحيث أن بروتينات العضلات عندما تنقبض العضلة تقوم بتفاعلات كيميائية حيوية (تذكر مثلا أن ميوسين يعمل كأنزيم محطم لـ ATP)لذا فإن الحرارة تؤدي إلى زيادة معدل هذه التفاعلات، الأمر الذي يجعل كل انقباض أقوى من سابقه إلى أن نصل إلى الانقباض الأقصى.

هناك تطبيق مهم لفهمنا لهذه الظاهرة. فالمدرب الرياضي يطلب إلى رياضييه أن يقوموا بعملية إحماء warm up، وهذا يعني أنهم يجعلون عضلاتهم تصل إلى أقصى انقباض لها قبل دخولهم في المنافسة الحقيقية.



الشكل 13-25: ظاهرة الدرج: لاحظ أنه على الرغم من ثبات شدة المنبه في كل مرة إلا أن الاستجابة تتزايد تدريجيا قبل أن تصل إلى مقدار ثابت تقريباً.

أنواع الألياف العضلية Types of Muscle Fibers

تختلف الألياف (الخلايا) العضلية في حجمها وفي سرعة انقباضها ودرجة تحملها ويمكن تمييز نوعين إلى ثلاثة أنواع من الألياف العضلية بحسب المؤلفين المختلفين، فهناك ألياف حمراء بطيئة الانقباض وأخرى حمراء سريعة الانقباض (ويدمجهما بعض المؤلفين في مجموعة واحدة)، بالإضافة إلى ألياف بيضاء سريعة الانقباض. قبل أن نعرض لكل نوع من هذه الأنواع نود التذكير بأن العضلة الواحدة يمكن أن تحتوي مزيجاً من أنواع الألياف الثلاثة وأن بعض العضلات يغلب فيها وجود نوع من الألياف دون الأنواع الأخرى كما أن خاصية اختلاف نسب أنواع الألياف في العضلة الواحد تحدد وراثياً ولا يستطيع المرء أن يفعل إزائها شيئاً، كما يجدر التذكير بأن الألياف العائدة لوحدة حركية واحدة تكون دائماً من نفس النوع.

أ- الألياف الحمراء بطيئة الانقباض Red، slow-twitch fibers: بالإضافة إلى لونها الأحمر العائد لاحتوائها كميات كبيرة من

البروتين الأحمر اللون (ميوجلوبين) الخازن للأكسجين، فإن تسميتها تعود إلى أن النشاط الأنزيمي لميوسين محلل ATP فيها هو منخفض الفاعلية slow-acting ATPase ولهذا فإن جسوره العرضية لا تحول طاقة ATP بشكل سريع مما يجعل انقباضها بطيئاً. تعتمد هذه الألياف في وقودها على الدهون وتستخدم آليات التنفس الهوائي للحصول على الطاقة ولهذا فهي معتمدة على الأكسجين ومن هنا فإنها توصف أحياناً بأنها ألياف تأكسدية oxidative fibers، كذلك فإن اعتمادها على التنفس الهوائي يجعلها مقاومة للتعب fatigue - resistant. وتعد هذه الألياف مهمة لتحقيق أعمال لا تتطلب سرعة وإنما تستغرق وقتاً طويلاً، كالحراسة لوقت طويل أو المحافظة على وضع معين لفترة طويلة.

ب – الألياف الحمراء سريعة الانقباض Red، fast- twitch fibers :
لون هذه الألياف أحمر إلى وردي لكن حجمها أكبر قليلاً من سابقتها وأصغر من النوع الثالث الذي سيرد ذكره لاحقاً ولذا فإن البعض يفضل تسميتها الألياف المتوسطة intermediate fibers. نشاط ميوسين محلل ATP فيها عالي الفعالية fast-acting myosin ATPase ولهذا فإنها سريعة الانقباض، كما يعتقد البعض أن جزءاً من سرعة انقباضها وانبساطها يعزى لوجود فعالية عالية لمضخات كالسيوم في الشبكة الساركوبلازمية فيها. تعتمد هذه الألياف على الأكسجين وعلى آليات التنفس الهوائي للحصول على الطاقة وهي مقاومة للتعب ولكن بدرجة أقل من الألياف الحمراء بطيئة الانقباض. تعتبر هذه الألياف مهمة جداً للرياضيين الراكضين لمسافات طويلة إذ أن سرعة الانقباض ومقاومة التعب مهمتان لتحقيق الإنجاز.

ج - الألياف البيضاء سريعة الانقباض :White، fast-twitch fibers
تحتوي هذه الألياف الكبيرة الحجم كمية قليلة من ميوجلوبين ولهذا فإنها تبدو باهتة اللون أو بيضاء. تمتلك الألياف نشاطاً عالياً لأنزيم ATPase ولهذا فإن انقباضها سريع وكذلك انبساطها، مما يشير إلى نشاط عال لمضخة كالسيوم. وكما أن انقباضها يكون سريعاً فإن مقدار القوة المتولدة عنه تكون كبيرة وتتطور بسرعة ولذا فإن هذه الألياف تفيد في الأعمال التي تحتاج لقوة كبيرة ولكن لزمن قصير كرفع الأثقال أو الوثب أو تحريك الأجسام في غرفة النوم مثلا. يعود قصر الزمن هنا إلى أن هذه العضلات سريعة التعب fatigable وحيث أن إنتاج قوة كبيرة في زمن قصير يحتاج إلى محصول من الطاقة أكبر من قدرة التنفس الهوائي على إنتاجه ضمن الزمن القصير لذا فإن هذه الألياف تعتمد آليات لاهوائية في إنتاج الطاقة وهي لهذا تدعى الألياف الجليكولية glycolytic fibers نظراً لاعتمادها على تحلل جلوكوز كمصدر للطاقة. يبين الجدول 13 - 1 خصائص كل نوع من أنواع الألياف الثلاث:

الجدول 13 .1: خصائص انواع الأليف العضلية.

الخاصية	حمراء بطيئة الانقباض	حمراء سريعة الانقباض	بيضاء سريعة الانقباض
خواص تركيبية			
حجم الخلية	صغير	متوسط	كبير
اللون	أحمر	أحمر___وردي	أبيض
الميتوكوندريا	كثيرة	كثيرة	قليلة
الشعيرات الدموية	كثيرة(غزيرة)	كثيرة	قليلة
حجم العصبون الحركي	صغير	متوسط	كبير
حجم الوحدة الحركية	صغير	متوسط	كبير
خواص كيميائية حيوية			
كمية ميوجلوبين	عالية	عالية	منخفضة
جليكوجين مخزون	قليل	متوسط	كثير
نشاط ATP	منخفض	عالٍ	عالٍ
مصدر ATP	هوائي (فسفرة)	هوائي (فسفرة)	لا هوائي
خواص وظيفية			
سرعة الانقباض	بطيء	سريع	سريع
معدل التعب	منخفض (بطيء)	معتدل - سريع	مرتفع(سريع)
قدرة إنتاج القوة	منخفض	متوسط	عالٍ
إعادة ضخ الكالسيوم	معتدل	سريع	سريع

العضلات الملساء Smooth Muscle

التنظيم والموقع Organization and Location

تترتب العضلات الملساء عادة على هيئة طبقات sheets من الخلايا تحيط بتراكيب محددة في الجسم. فهي تترتب في طبقتين طولية ودائرية في جدران جميع الأوعية الدموية والليمفية فيما عدا الشعيرات كما تترتب بشكل عام في طبقتين أيضاً في جدار القناة الهضمية وتترتب بشكل حلقي في جدران الممرات (المسالك) التنفسية كما تتخذ ترتيبات مختلفة في جدران القنوات البولية والتناسلية.

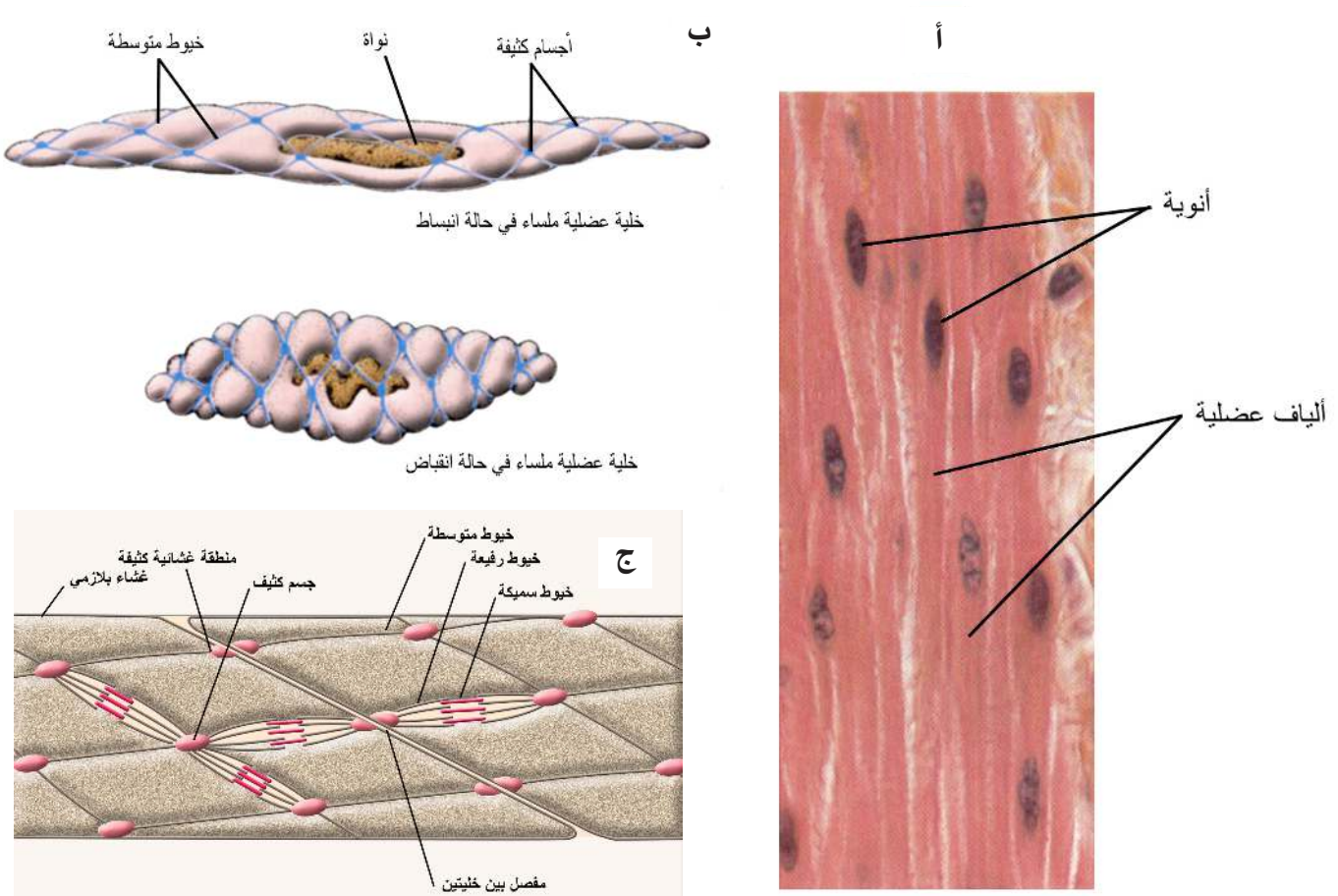
يؤدي وجود العضلات الملساء في جدران هذه التراكيب المجوفة إلى قدرتها على التحكم بمحتويات هذه الأعضاء فضغط وتدفق الدم أو الليمف وتدفق الغذاء من جزء لآخر في القناة الهضمية وطحنه ومزجه بالعصارات الهاضمة، والتخلص من الفضلات كالبراز والبول، وقذف الحيوانات المنوية وولادة الجنين كلها عمليات فسيولوجية لا تتم بالشكل المنظم الذي نعرفها به لولا وجود العضلات الملساء.

التركيب Structure

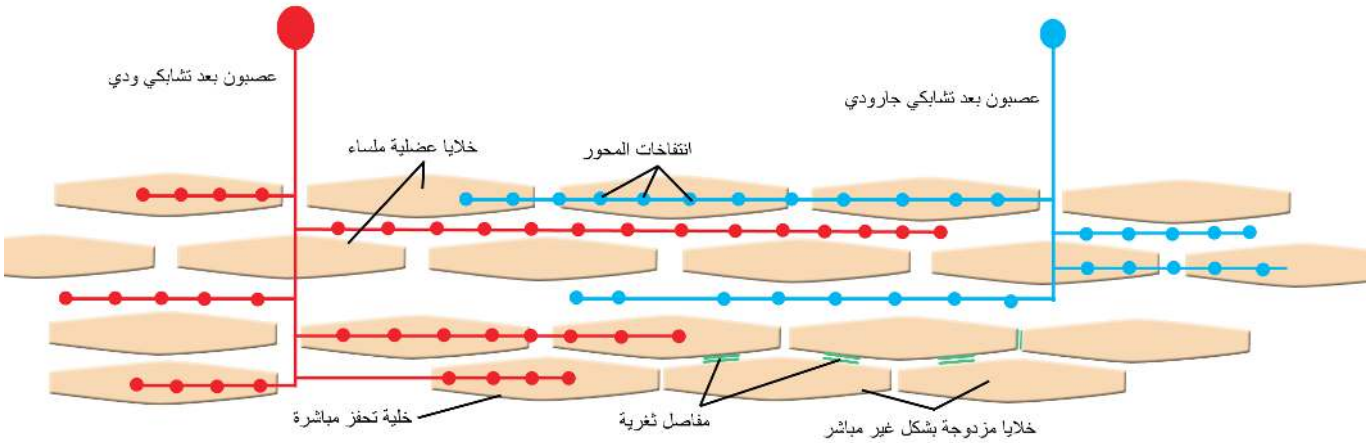
تكون الخلايا العضلية الملساء مغزلية الشكل ذات وسط منتفخ، يحتوي النواة، وأطراف مدببة. يتراوح قطر الخلايا الملساء في الغالب بين 2 - 10 ميكرومترا (أي حوالي 10 - 20 مرة أصغر من الخلايا الهيكلية) كما أن طولها يتراوح بين 200 - 500 ميكرومتراً (حوالي عدة آلاف مرة أقصر من الخلايا الهيكلية). تحتوي الخلايا الملساء على نواة واحدة يحيط بها قليل من السيتوبلازم، كما أن معظم الخلايا الملساء قادرة على الانقسام (بعكس الخلايا الهيكلية) وتدعى هذه الظاهرة زيادة العدد hyperplasia ومن أمثلتها ما يحدث في الرحم إذ يزداد عدد الخلايا الملساء في جدار الرحم استجابة لهرمون إستروجين عندما تبدأ الأنثى بإفرازه أثناء البلوغ كما تزداد مرة أخرى عند الحمل لاستقبال الجنين.

يحيط بالخلية الملساء غشاء بلازمي ترتبط به الخيوط العضلية المتقبضة الرفيعة وأحياناً الخيوط المتوسطة intermediate filaments غير القادرة على الانقباض (شكل 13 - 26). كما يرتبط بالغشاء البلازمي الأجسام الكثيفة dense bodies وهي تراكيب تشبه أقراص Z في العضلات الهيكلية من حيث ارتباط الخيوط الرفيعة بها. تحتوي الخلايا الملساء كذلك على خيوط سميكة ولكن الخيوط الرفيعة والسميكة لا تنتظم في أشرطة شبيهة بتلك التي شاهدناها في الخلايا الهيكلية كما لا تتشكل ليفات عضلية أو قطع عضلية، ولا تجري الخيوط الرفيعة والسميكة موازية للمحور الطولي للخلية بل بشكل قطري أو بالأحرى حلزوني حول المحور الطولي.

وبينما تبلغ نسبة الخيوط السميكة إلى الرفيعة في العضلات الهيكلية 2:1 نجد أنها تبلغ في العضلات الملساء حوالي 16:1. تمتاز العضلات الملساء بنشاط منخفض لميوسين محلل ATP (10-100 مرة أقل) فهي تشبه بذلك الألياف الحمراء بطيئة الانقباض، وهي تشبهها فعلاً من حيث قوة الانقباض الكبيرة التي تولدها بأقل قدر ممكن من الطاقة المستهلكة، كما



الشكل 13-26: العضلات الملساء: أ) كما تبدو تحت المجهر الضوئي (من المرجع 45)، ب) رسم تخطيطي يبين مكوناتها في حالتي الانقباض والانبساط، ج) رسم تخطيطي يبين كيفية ارتباط الخيوط السميكة والرفيعة وترتيبها ودور الأجسام الكثيفة والخيوط المتوسطة.



الشكل 13-27: التغذية العصبية للعضلات الملساء مفردة الوحدة والوحدات الحركية.

تشبهها من حيث بطء الانقباض واستدامته.

تحتوي الخلايا الملساء على بروتين تروبومايوسين الذي يكون مرتبطاً بالخيوط الرفيعة، ولكن بروتين تروبونين غير موجود ويستعاض عنه لاستقبال كالسيوم بالبروتين كالموديولين calmodulin الذي ينشط بارتباطه بكالسيوم فينشط أنزيماً يدعى كاينيز السلسلة الخفيفة لميوسين myosin light chain kinase (MLCK)، الذي يعتبر جزءاً مكملاً لخيط ميوسين السميك، والذي يقوم بتحليل ATP منتجاً الطاقة الضرورية لتدوير الجسور العرضية.

التغذية العصبية Nerve Supply

لا تصل أعصاب حركية جسيمة somatic motor nerves (أو إرادية) إلى العضلات الملساء كما هو الحال في العضلات الهيكلية بل تغذى العضلات الملساء بأعصاب تعود للجهاز العصبي الذاتي تنشئ نشاطها العضلي وتعدله. كذلك تستجيب العضلات الملساء للهرمونات وللمواد الأيضية.

يصل المحور العصبي الواحد إلى الطبقة العضلية فيمر بقرب الخلايا الملساء صانعاً انتفاخاً varicosity واحداً أو أكثر عند كل خلية، تاركاً شقاً تشابكياً واسعاً نسبياً. ويمكن للمحور الواحد أن يغذي خلايا عديدة بطريقة المرور en passant هذه ولذا فإنه يمكن أن يطلق تعبير الوحدة الحركية هنا أيضاً على المحور العصبي وكافة الخلايا الملساء التي يغذيها. يمكن لبعض الخلايا الملساء التي لا تمر بالقرب منها انتفاخات المحور العصبي أن ترتبط بواسطة مفاصل ثغرية gap junctions إلى خلايا ملساء أخرى يغذيها العصب فتصبح بذلك قابلة للتهيج بوصول السيال العصبي إليها عن طريق الخلايا المتصلة بالعصب مباشرة (الشكل 13 - 27).

تفرز انتفاخات المحاور العصبية العائدة للجملة الودية الناقل العصبي نورإبينفرين بينما تفرز الانتفاخات العائدة للجملة نظير الودية الناقل أستيل كولين ويمكن للخلية الواحدة أن تغذى من قبل أعصاب ودية وأخرى نظير ودية وهذه هي الحالة الأكثر شيوعاً.

تختلف استجابة العضلة الملساء باختلاف المحور العصبي الذي جرى تنبيهه، وفي الغالب تؤدي استشارة الأعصاب الودية إلى نشاطات عضلية ملساء لا تتعارض مع حالة الاستعداد للطوارئ (زيادة ضغط الدم في الأوعية الدموية مثلاً)، كما تؤدي استثارة الأعصاب نظير الودية إلى نشاطات عضلية ملساء لا تتعارض مع حالة الراحة (كحركات القناة الهضمية مثلاً). من جانب آخر تختلف استجابة العضلة الملساء للناقل العصبي الواحد باختلاف نوع المستقبلات الموجودة على تلك الخلية، فالناقل العصبي نورإبينفرين مثلاً يسبب ارتخاء في عضلات الممرات التنفسية بينما يسبب انقباضا في عضلات معظم الأوعية الدموية. تسبب النواقل العصبية المفرزة إما إزالة* استقطاب (تصل أو لا تصل إلى جهد العتبة، وبذا تعطي جهد فعل أو لا تعطي) أو زيادة استقطاب الخلايا الملساء التي يقدر جهد الراحة فيها بحوالي - 55 مليفولت. يختلف التغير في فرق الجهد في العضلات الملساء أثناء مرحلة إزالة الاستقطاب عن مثيله في العضلات الهيكلية في أنه يعتمد على Ca^{2+} بدلاً من Na^{+} في نقل الشحنة الموجبة إلى داخل الخلية وتؤدي كافة هذه التغيرات في فرق الجهد إلى زيادة أو انخفاض في كالسيوم الحر في السيتوبلازم وهذا يؤدي بدوره إلى حدوث انقباض أو انبساط في العضلات الملساء حيث وجد، وكما هو الحال في العضلات الهيكلية، ينتج الانقباض عن زيادة في تركيز كالسيوم بينما يحدث الانبساط بسبب نقص تركيزه في العضلات الملساء. كذلك تؤثر عوامل عديدة أخرى على نوع استجابة العضلة، فالهرمونات الواصلة إلى العضلة الملساء عن طريق الدم أو عن طريق الخلايا المفرزة الجوارية paracrine effect، ودرجة الحموضة وكمية الأكسجين وثاني أكسيد الكربون وتركيز الأيونات في السائل المحيط كلها عوامل تؤدي إلى تباين كبير في استجابات العضلات الملساء للمنبهات. كما يؤدي شد العضلات الملساء (كشد العضلات المخططة بنوعيها) إلى إحداث انقباض فيها يستمر لدقائق قليلة ثم يعود التوتر إلى قيمته السابقة تقريباً ويسمى هذا النوع من الاستجابة استجابة الشد والارتخاء stress relaxation response- وهو مفيد في أنه يسمح للعضو الذي توجد هذه العضلات في جداره أن يتمدد تدريجياً لا دفعة واحدة من أجل احتواء كمية أكبر من المواد دون حدوث انقباضات قوية دافعة للمادة المحتواة. يفسر هذا السلوك للعضلات الملساء الارتخاء الاستقبالي receptive relaxation للمعدة الذي يمكنها من الاتساع لاستقبال كميات أكبر من الغذاء، دون دفعها إلى الخلف.

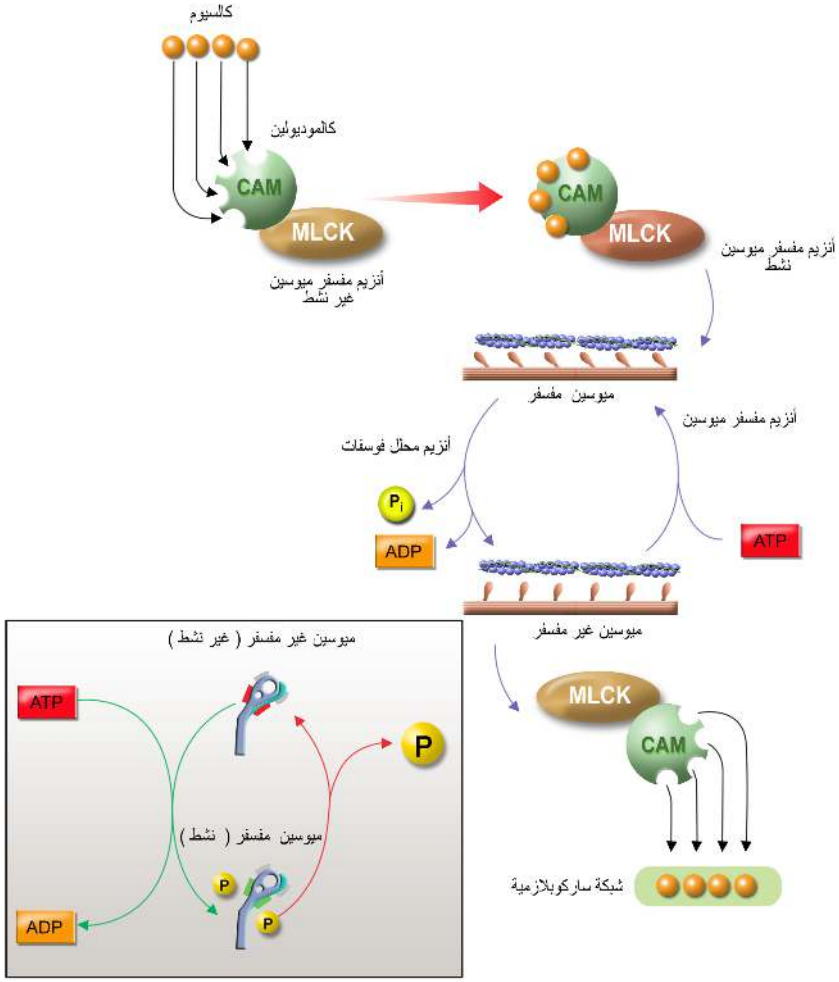
* تجدر الإشارة إلى أن بعض أنواع الخلايا الملساء تظهر تغيراً في فرق الجهد يصل إلى حد إعطاء جهود فعل متكررة بشكل تلقائي دونما تنبيه من الأعصاب أو الهرمونات. تؤدي هذه النشاطات إلى حدوث مستوى منخفض من نشاط الجسور العرضية يعطي الخلايا الملساء بعض التوتر tone. مثل هذه الخلايا الملساء موجود في جدار القناة الهضمية، وتدعى الخلايا صانعة الخطو pacemaker cells وتدعى جهود الفعل pacemaker potentials وهي معتمدة أيضاً على Ca^{2+}.

انقباض العضلات الملساء
Contraction of smooth Muscels

مصادر كالسيوم Ca^{2+} Sources

لا تحتوي العضلات الملساء على شبكة ساركوبلازمية كبيرة الحجم كما لا توجد بها أكياس جانبيـــــــة lateral cisternae وإنما يخزن بعض كالسيوم في حويصلات الشبكة الإندوبلازمية التي تقع قريبة من الغشاء البلازمي. من جانب آخر، لا تحتوي الخلايا الملساء على أنيبيبات مستعرضة ولهذا فإن حويصلات الشبكة الإندوبلازمية تحرر كالسيوم المخزون بها عند حدوث إزالة استقطاب في الغشاء مباشرة وذلك بسبب قربها منه.

كذلك، فإن بعض كالسيوم يدخل إلى الخلية الملساء من السائل خارج الخلايا مباشرة أثناء حدوث إزالة الاستقطاب، ولعل هذا ذو أهمية كبرى إذا ما علمنا أن الغشاء البلازمي هنا يعتبر ذا مساحة سطحية كبيرة بالنسبة لحجم الخلية. يدخل كالسيوم في هذه الحالة عن طريق قنوات كالسيوم معتمدة على فرق الجهد، كما أنه يدخل من السائل خارج الخلايا عبر الغشاء البلازمي عن طريق قنوات كالسيوم معتمدة على الهرمونات إذا ما استخدمت الهرمونات لاستشارة الخلايا الملساء.



الشكل 13-28: الآليات الدقيقة لانقباض العضلات الملساء وانبساطها ويبين الشكل المحصور داخل المستطيل كيفية فسفرة ميوسين.

تنشيط الجسور العرضية
Cross– Bridge Activation

سيؤدي ارتفاع كالسيوم في السيتوبلازم إلى الخطوات الآتية (شكل 13 - 28):

أ. يرتبط كالسيوم بالبروتين كالموديولوين بواقع 4 أيونات كالسيوم لكل كالموديولين فينشطه.

ح. يرتبط معقد Ca^{2+} - Calmodulin إلى كاينيز سلسلة ميوسين الخفيفة MLCK فينشطه.

خ. يحطم MLCK جزيء ATP ويستخدم مجموعات فوسفات غير عضوية لفسفرة الجسر العرضي لميوسين.

د. تؤدي هذه الفسفرة لإحداث تغير في شكل وتنظيم الجسر العرضي مما يسبب تغيير زاوية ارتباطه بالخيط الرفيع وإلى انزلاق الخيط الرفيع.

تجدر الإشارة إلى ثلاثة أمور فيما يتعلق بتنشيط الجسور العرضية في العضلات الملساء:

1. أن كالسيوم يحدث تغييرات في شكل وتنظيم الخيوط السميكة (ميوسين) وليس في الخيوط الرفيعة كما في العضلات المخططة.
2. أن المعدل المنخفض لنشاط MLCK محلل ATP في العضلات الملساء يقرر معدل تدوير الجسور العرضية، ومعدل تطور القوة في هذه العضلات وهو تطور بطيء جداً مقارناً بما يحدث في العضلات المخططة، كما يشير إلى قدرة هذه العضلات على الانقباض لفترات طويلة دون حدوث التعب (أي أنها مقاومة للتعب).
3. لقد لوحظ أنه عند ثبات مستوى كالسيوم في الخلية تتطور القوة حتى تصل مقداراً أقصى لذلك المستوى من كالسيوم ثم ينخفض بعد ذلك معدل تحليل ATP وفسفرة الجسور العرضية دونما انخفاض في مقدار القوة شكل 13 - 29 الأمر الذي شجع على الاعتقاد بأن الجسور العرضية تدخل في مرحلة أشبه بالتيبس rigor. ويشبه الأمر بأنه يماثل استخدام الجسور العرضية للواقط تمنع إعادة انزلاقها وارتخائها latch-state. وينظر إلى هذا السلوك بأنه وسيلة اقتصادية تمكن العضلة من المحافظة على التوتر باستهلاك أقل كمية ممكنة من ATP.

حدوث الانبساط Relaxation

لا بد لكي يحدث الانبساط في العضلات الملساء من عكس الخطوة الثالثة من خطوات تنشيط الجسور العرضية. أي إزالة فسفرة dephosphorylation الجسور العرضية. لكي تتم إزالة الفسفرة فإن الخلية العضلية الملساء تستفيد من أنزيم محلل فوسفات phosphatase الذي يكون موجوداً فيها بحالة نشطة دوماً. فكيف يتفق وجود هذا الأنزيم النشط دائماً والذي يعيق فسفرة الجسور العرضية مع تنشيط الجسور العرضية الذي تصاحبه فسفرة. أن الجواب على ذلك يكمن في أن دخول كالسيوم أثناء مرحلة التنشيط يقلب التوازن لصالح حدوث الفسفرة ، إذ تزداد عملية الفسفرة وتدوير الجسور العرضية بوجود كالسيوم عن عملية إزالة الفسفرة فتتطور القوة. أما عندما ينخفض كالسيوم بسبب إعادة ضخه



الشكل 13-29: مخطط يبين التغير في تركيز كالسيوم وفي فسفرة ميوسين وفي انقباض العضلات الملساء أثناء فترة التنبيه. لاحظ أنه بينما يستمر التنبيه وانقباض العضلة إلا أن فسفرة ميوسين لا تستمر بالمقدار نفسه.

إلى الشبكة الساركوبلازمية وإلى خارج الخلية بواسطة مضخة كالسيوم Ca^{2+}ATPase فإن معدل إزالة الفسفرة يزداد عن معدل الفسفرة وبذا يحدث ارتخاء في العضلات الملساء.

أنواع العضلات الملساء
Types of Smooth Muscle

تختلف أنواع العضلات الملساء باختلاف تغذيتها العصبية، واستجابتها للمنبهات المختلفة، وترتيب أليافها وتنظيمها. تصنف العضلات الملساء عموما في مجموعتين رئيسيتين بناء على خاصية انتشار السيالات العصبية فيها وبالتالي انقباضها:

أ - مفردة الوحدة Single-unit SM تدعى أيضاً العضلات الملساء الحشوية visceral ويمثلها العضلات في جدار القناة الهضمية والحالبين والمثانة والقنوات التناسلية والرحم وبعض الأوردة، وهي النوع الأكثر شيوعاً. تمتاز هذه العضلات بأن كل خلية منها ترتبط بالخلايا المجاورة بواسطة مفاصل ثغرية تسمح للسيال العصبي المتمثل بجهد الفعل في أن ينتشر إليها ولهذا فإن كل خلية مرتبطة كهربائياً electrically – coupled ببقية الخلايا. فإذا ما وصلت إزالة الاستقطاب في إحدى الطبقات العضلية إلى حد جهد الفعل سواء بنشاط تلقائي، وهو الأغلب، أو بتنبيه من الأعصاب أو الهرمونات، فإن جهد الفعل ينتشر إلى كافة الخلايا وتنقبض جميعها كوحدة واحدة ومن هنا جاءت تسميتها مفردة الوحدة (شكل 13-27).

ب - عديدة الوحدة Multi –unit SM توجد هذه الخلايا في الممرات الهوائية الكبيرة وفي الشرايين وبعض الأوردة وفي العضلات الناصبة للشعرة وفي القزحية. لا توجد في هذه العضلات مفاصل ثغرية بأعداد تذكر، كما أن النشاط الكهربائي التلقائي والانقباض الإيقاعي فيها غير شائع. تغذى خلاياها عادةً بالأعصاب على هيئة وحدات حركية وتستجيب للمنبهات العصبية بشكل متدرج مستجيبة بذلك لظاهرة الاستنفار.

العضلات القلبية Cardiac Muscle

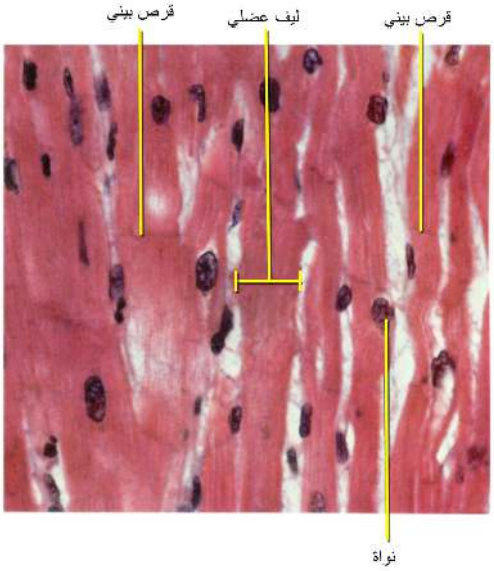
تشبه العضلات القلبية العضلات الهيكلية في كثير من مواصفاتها إذ أن خلاياها تحتوي خيوطاً رفيعة وسميكة شبيهة التركيب بتلك التي توجد في العضلات الهيكلية كما أنها تترتب في قطع عضلية وتشكل أشرطة داكنة وأخرى فاتحة مما يعطيها مظهراً مخططاً. لكن هناك فروقاً جوهرية أيضاً بين نوعي العضلات هذين، فالخلايا القلبية (شكل 13 - 30) أقصر طولاً إذ يتراوح طولها من 20 - 30 ميكرومترا بينما قطرها 5 - 15 ميكرومترا وتلتقي الخلايا القصيرة عند نهاياتها وأحياناً عند جوانبها، وتكون الخلايا أحياناً متفرعة بحيث تلتقي الخلية الواحدة أحياناً مع خليتين. يتحور الغشاء البلازمي عند نقطة التقاء الخليتين ليشكل تركيباً يدعى قرص مُقحَم (بيني) intercalated disc يضم مفاصل محكمة tight junction (أو دسموسومات) ومفاصل ثغرية وتساعد الأولى في تقوية الروابط الآلية بين الخلايا بينما تسبب الثانية انتشار جهد الفعل من خلية لأخرى لتتصرف عضلة القلب كأنما هي مدمج خلوي syncytium وظيفياً.

ينغمد الغشاء البلازمي للخلايا القلبية نحو الداخل مشكلاً أنيبيباً مستعرضاً أوسع حجماً من نظيره في العضلة الهيكلية (الشكل 13-31) كما أن مكان الانغماد يواجه تماماً قرص Z. ويقترب الأنيبيب المستعرض الواحد من جزء واحد، لا إثنين، من الأجزاء الطولية الصغيرة الحجم، للشبكة الساركوبلازمية وبهذا فيستحق التركيب الناتج من التقائهما معا اسم ثنائي dyad بدلاً من ثلاثي triad.

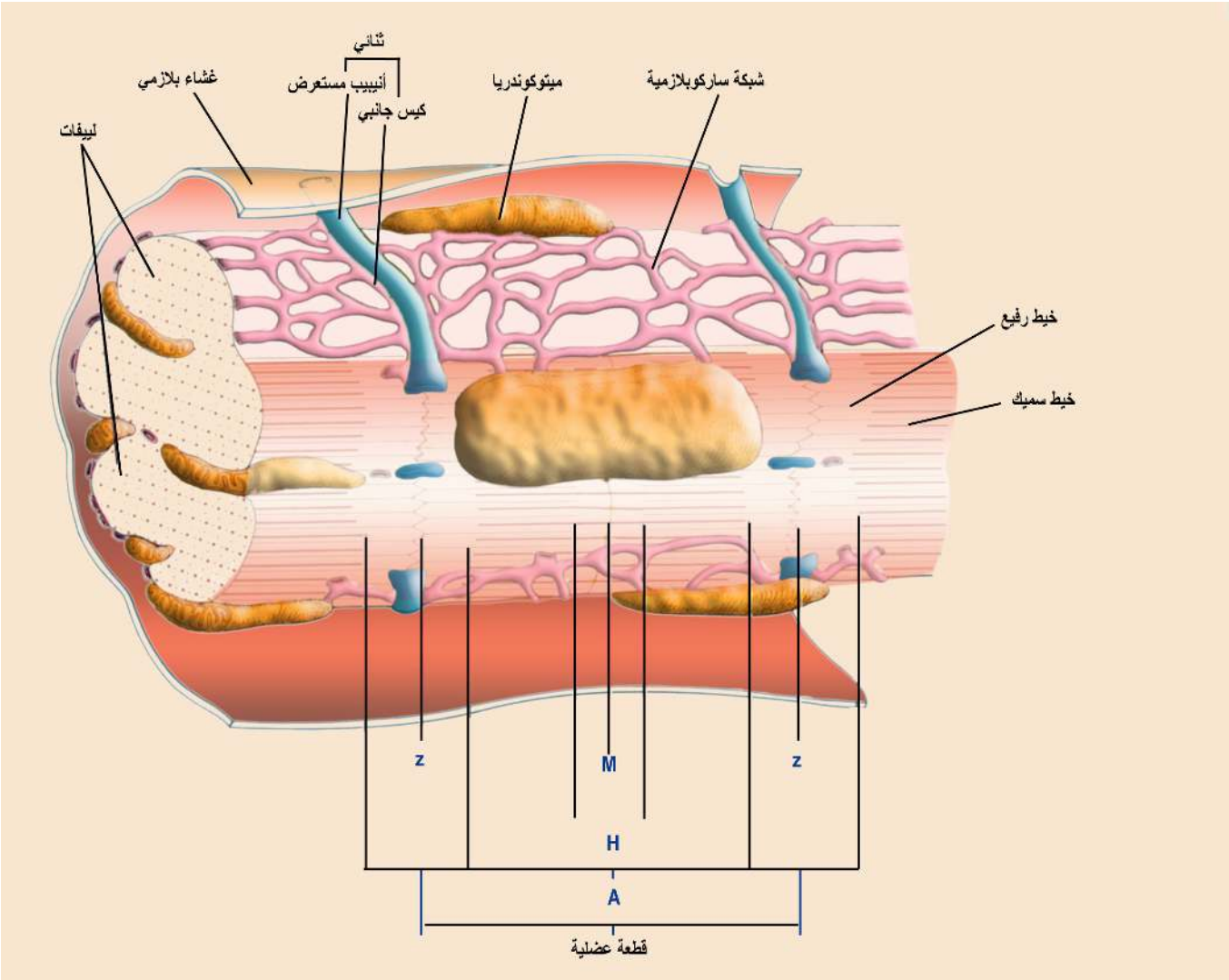
تعتمد العضلات القلبية على التنفس الهوائي في حصولها على الطاقة ولهذا فهي حساسة جداً لانقطاع الأكسجين عنها. أما مصدر كالسيوم اللازم للانقباض فهو من الشبكة الساركوبلازمية ومن السائل خارج الخلايا وهي بهذا تشبه العضلات الملساء أكثر من شبهها بالعضلات الهيكلية .

أثر التمرين على العضلات Adaptation to Exercise

يختلف أثر التمرين على العضلات باختلاف نوع التمرين. ويمكن الإشارة في هذا المجال إلى نوعين من التمرين: تمارين تحمل أو تمارين هوائية



الشكل 13-30: العضلات القلبية كما تبدو في المجهر الضوئي (من المرجع 45).



الشكل 13-31: تركيب الليف العضلي القلبي الواحد مبيناً الثنائي المكون من الأنيبيب المستعرض والكيس الجانبي.

endurance or aerobic exercises مثل السباحة والركض والمشي السريع واستخدام الدراجة الهوائية، وتمارين مقاومة أو تمارين لاهوائية resistance or anaerobic مثل تمارين رفع الأثقال.

لا يؤدي النوع الأول من التمارين إلى زيادة واضحة في حجم العضلات، بل تزداد هنا الشعيرات الدموية المزودة للعضلات بالدم عدداً، كما تزداد الميتوكوندريا المنتجة للطاقة هوائياً، ويزداد بناء ميوجلوبين الخازن للأكسجين. تؤدي هذه التغيرات إلى زيادة فاعلية الأيض في العضلة وإلى زيادة تحملها وزيادة قوتها كما تزداد مقاومتها للتعب. يفيد هذا النوع من التمارين أجهزة أخرى في الجسم غير العضلات. فالجهاز القلبي الوعائي يستفيد بشكل واضح إذ يزداد حجم القلب وتزداد كمية الدم التي يضخها وتنظف الأوعية الدموية من الترسبات الدهنية، وتفتح الشعيرات الدموية الاحتياطية في العضلات والأنسجة المختلفة. كذلك يستفيد الجهاز التنفسي ويصبح أكثر فاعلية في التبادل الغازي. ويستفيد الجهاز العصبي، فالتمرين يجعل التنسيق مع الجهاز العضلي أمراً أكثر يسراً وفاعلية، وأخيراً تتحسن قوة الهيكل العظمي وأربطة المفاصل.

يؤدي النوع الثاني من التمرين إلى زيادة واضحة في حجم العضلات. تنتج هذه الزيادة من تضخم حجم الخلايا hypertrophy العضلية، وقد تكون الزيادة في أحوال قليلة بسبب انشقاق الخلايا العضلية طولياً ونمو كل خلية على حدة ولكن ذلك ليس نمطاً شائعاً. تحتوي الخلايا العضلية الخاضعة لهذا النوع من التمارين على ميتوكوندريا أكثر، وتبني خيوطاً عضلية بروتينية وليفات أكثر، كما تخزن الكثير من جليكوجين وتزداد كمية النسيج الرابط الذي يشكل وسيلة لنقل القوة من العضلة إلى الهيكل. تؤدي هذه التغيرات إلى زيادة حجم العضلات وإلى زيادة قوتها.

تعمل العضلات الخاضعة لهذا النوع من التمرين بانقباضات متساوية الطول في الغالب، إذ تخضع لرفع مقاومة كبيرة مما يؤدي لزيادة حجمها. يفيد هذا النوع من التمارين في مباريات كمال الأجسام وفي رفع الأثقال كما أشرنا. وحيث أن العضلات يجب أن تعمل كأزواج متضادة لذا فإن تمرين إحدى العضلات وزيادة حجمها يجب أن يصاحبه تمرين وزيادة حجم العضلة المضادة حتى تتمكنا من العمل سوية وبنفس القوة، فإذا لم يتم هذا الأمر فإن الشخص المتمرن يفقد المرونة في الحركة ويصبح كأنما هو مقيد ببعض عضلاته الضخمة فلا يتمكن من استخدام هذه العضلات بشكل كامل.

يتضح مما سبق أن التمارين من النوع الثاني تفيد العضلات التي جرى تمرينها فقط ولا تفيد أجهزه أخرى لذا فإن من المناسب أن يكون التمرين جامعاً لنوعي التمرين cross-training السابقين أي أن يبادل الشخص التمارين والنشاطات الهوائية بالتمارين اللاهوائية من أجل صحة أفضل.

الانكماش العضلي الناتج من عدم الاستعمال Disuse Atrophy

كما أن التمرين يؤدي أحياناً إلى زيادة حجم العضلات فإن عدم التمرين يؤدي دائماً إلى نقص حجم العضلات. يقدر الباحثون أن عدم تحريك عضلة معينة تماما، كما يحدث عند وضع الرجل أو اليد في الجبس أو الجبائر ليوم كامل يؤدي إلى نقص قوتها بمقدار 5 % في اليوم، كما يصغر حجمها ويمكن بعد فترة من الزمن أن ينقص حجمها إلى الربع وتزداد نسبة الأنسجة الليفية الضامة فيها. ويحدث هذا أحياناً عند عدم الحركة المصاحب لتقدم العمر، أو عند الإصابة بالشلل نتيجة لنقص التنبيه العصبي للعضلة، وفي الحالات التي يعتقد بأن نمو الأعصاب إلى العضلة سيتجدد لاحقاً يمكن الحفاظ على حجم العضلة بالتنبيه الكهربائي المباشر بشكل دوري.

الإصابات نتيجة التمرين Injuries During Exercise

هنالك عدة أسباب تحول بين المواطن في البلدان العربية وبين التمرين: 1) عدم إدراك كثير من الموطنين لأهمية التمرين على الحالة الصحية العامة، 2) عدم وجود الوقت الكافي للتمرين لدى المدركين لأهمية التمرين إذ أن لديهم دائماً ما هو أهم من التمرين، 3) الخجل الاجتماعي من القيام بالتمرين وسط بيئة لا يقوم معظم أفرادها بالتمرين، 4) الألم المصاحب للتمرين والإصابات التي تنتج في الغالب بسبب عدم إجراء التمرين بشكل صحيح أو إجرائه بشكلٍ مبالغ فيه. وسنورد بعض الملاحظات حول هذا الأمر الأخير.

يشكل التمرين ضغطاً على العضلات فالألياف العضلية يمكن أن تتمزق والتمزق هذا يمكن أن يكون صغيراً ومجهرياً ويمكن أن يكون كبيراً، وهو أكبر في بعض أنواع التمرين منه في أنواع أخرى، إذ أنه أكثر في التمارين التي تتطلب انقباضات متساوية الطول isometric مثل رفع الأثقال، منه في تلك التي تتطلب انقباضات متساوية التوتر. غير أن انقباضات الاستطالةlengthening وهي انقباضات متساوية التوتر تشذ عن هذه القاعدة إذ أن مقدار التمزق المصاحب لها يكون كبيراً جداً. فرافع الأثقال مثلاً قد لا يستطيع إنزال نفس الوزن الذي رفعه باستخدام خطوات معاكسة تماما لخطوات الرفع، كما أنه إذا تمكن من القيام بذلك فإنه مقدار ألالم الذي سيعانيه سيكون كبيراً.

بالإضافة إلى تمزق الألياف العضلية فإن الأوتار تشد بدرجة كبيرة أثناء التمرين، ويمكن أن يصاحب هذا الشد تهتك وتقطع في أنسجة الأوتار أو في الأربطة المثبتة للمفصل مما ينتج عنه ألم في المفاصل. يزداد هذا الأثر للتمرين على الأوتار والأربطة والمفاصل إذا ما كان التمرين مبالغاً فيه أي إما باستخدام قوة كبيرة أو بزيادة فترة التمرين أكثر مما ينبغي. أن هذا النوع من الإصابة يدعى إصابة المبالغة في الاستعمال overuse injury ولهذا فإن على المتدرب أن يبدأ بشكل منطقي وبوزن معتدل أو بفترة تمرين معتدلة (معقولة) ثم يتبع ذلك بفترة راحة مناسبة (يوم مثلاً) ثم يعاود التمرين. ثم يتم بعد ذلك زيادة الوزن المرفوع أو زيادة مدة التمرين تدريجياً، وباتباع نفس النمط الزمني (فترة الراحة) إلى أن يصل المتمرن إلى الوضع الأمثل. أن فترة الراحة التي أشرنا إلى ضرورتها بين فترات التمرين مهمة كذلك لإزالة الأثر الثالث الضار المصاحب للتمرين إلا وهو تراكم حامض لبنيك الذي أشرنا إلى ارتباطه بتعب المتمرن.

وبشكلٍ عام فإن خطر حدوث إصابات أثناء التمرين يمكن أن يقلل بدرجة كبيرة باستخدام كمادات الثلج أو الماء البارد أو باستخدام العلاجات غير الستيرويدية المضادة للالتهاب (مثل أسبرين وبروفين) وذلك لتقليل الألم المصاحب للتمرين .

بعض اضطرابات الجهاز العضلي

أ ـ الانكماش بسبب قلة الاستعمال Disuse Atrophy وقد أشرنا له في بند سابق.

ب– الاضمحلال بسبب قطع الأعصاب Denervation Atrophy :

إذا قطعت المحاور العصبية الواصلة إلى الألياف العضلية أو دمرت الخلايا الحركية المسؤولة عن انقباض هذه الألياف، فإن قطر الألياف العضلية يتضاءل تدريجياً وتقل كمية البروتينات المتقبضة فيها مما يسبب انكماشاً لهذه الألياف، وينطبق هذا الوضع على كامل العضلة إذا ما قطعت الأعصاب الواصلة إليها. تذكر كذلك أن قطع الأعصاب يسبب زيادة في حساسية العضلة للناقل أستيل كولين بسبب نمو المستقبلات وتزايدها وهي الظاهرة التي سميّت فرط الحساسية بسبب قطع الأعصاب denervation hypersensitivity.

جـ ضعف العضلات الشديد Myasthenia Gravis :

يتميز هذا المرض بترهل (انسدال) الجفن العلوي للعين وبصعوبة البلع والكلام وبضعف عضلي عام يتطلب من المريض جهداً كبيراً في إنجاز الحركات اليومية العادية، وفي الحالات الشديدة يصبح التنفس صعباً. يصيب المرض النساء صغيرات السن والرجال متوسطي العمر.

سبب المرض هو نقص تدريجي في مستقبلات أستيل كولين الموجودة على العضلات، إذ تكون المستقبلات موجودة في بادئ الأمر بأعداد طبيعية (حوالي 30 مليون مستقبل/ صفيحة نهائية) ولكنها تتناقص تدريجياً فيما بعد. سبب هذا التناقص يعود إلى احتواء الدم على أجسام مضادة لهذه المستقبلات، ولهذا فالمرض هو نوع من أمراض المناعة الذاتية (المناعة ضد الذات autoimmunity). إن ارتباط الأجسام المضادة بهذه المستقبلات يحول بينها وبين الارتباط بالناقل أستيل كولين مما يمنع انتاج جهد الصفيحة النهائية EPP وبالتالي جهد فعل الليف العضلي ويمنع العضلة من الانقباض في النهاية.

لتشخيص هذا المرض تستخدم العقارات المثبطة لأنزيم محلل أستيل كولين acetylcholinesterase المحطم للناقل Ach مثل فايسوستجمين physostigmine(eserine). إن هذا العقار يثبط الأنزيم مما يمنع تحطم Ach فيزداد تركيزه حيث تتاح له فرصة أكبر للتنافس مع البروتينات المناعية Ig (الأجسام المضادة) على الارتباط بمستقبلات Ach. ينتج هذا الوضع تحسنا مؤقتاً في عمل العضلات، ولكن بما أن عمل هذه العقارات قصير الأمد فإن التحسن في عمل العضلات لا يلبث ان يزول ويتكرر ثانيةً بإعطاء جرعة ثانية من العلاج وهكذا .

من جانب آخر، وجد أن إزالة الغدة الزعترية في المراحل المبكرة للمرض يسبب تحسناً ذا بال في حالة المريض، وذلك لما للغدة الزعترية من دور في المناعة كما تؤدي العلاجات الموجهة للجهاز المناعي إلى تحسين حالة المريض واختفاء الأعراض بدرجات متباينة، ومن هذه العلاجات: الأدوية المثبطة لجهاز المناعة والأدوية السيترويدية والجلوبيولينات المناعية. كما تؤدي تقنية تهجير البلازما plasmaphoresis التي تزال بواسطتها الأجسام المضادة وبروتينات أخرى من الدم إلى تحسن مؤقت في حالة المريض، ويكمن عيب هذه الطريقة في أنها مكلفة مادياً ومستهلكه للوقت وهناك حاجة لتكرارها باستمرار.

د ـ الحثل العضلي Muscular Dystrophy :

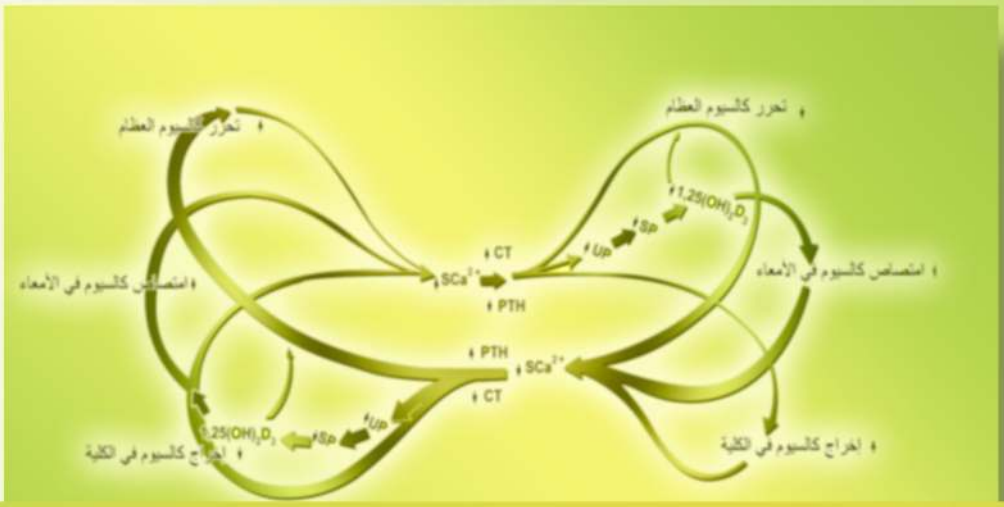
يعد الحثل العضلي من أكثر الأمراض الوراثية شيوعاً وهو يصيب الأطفال الذكور بدرجة أكبر بكثير من الإناث نظراً لارتباطه بكروموسوم الجنس x الذي يمتلك الأطفال الذكور منه واحداً فقط. تبدأ أعراض المرض في سن 2 - 6 سنوات ثم تزداد وضوحاً وغالباً ما تؤدي إلى الوفاة قبل وصول الطفل سن العشرين. في هذا المرض يحدث انحلال متزايد للألياف العضلية الهيكلية والقلبية مما يؤدي إلى ضعف عضلي عام يقود إلى الوفاة أما لفشل تنفسي أو لفشل القلب.

يؤدي التعبير عن الجين المسؤول عن هذا المرض إلى بناء بروتين يدعى dystrophin. يتواجد ديستروفين على السطح الداخلي للغشاء البلازمي في الألياف العضلية الطبيعية وهو يماثل بروتينات الهيكل الخلوي في أنه يحافظ على سلامة تركيب الغشاء البلازمي أو مكوناته كالقنوات الأيونية. فإذا ورث شخص ما الجين المسؤول عن المرض فإن ديستروفين قد يغيب تماماً أو قد يكون غير فعال. أن هذا الأمر يؤدي إلى خلل في سلامة بروتينات غشاء الخلية وبما أن الخلية العضلية تخضع لتغيرات في الشكل والحجم والتركيب أثناء الانقباض فإن ذلك يؤدي إلى انحلالها التدريجي مما يعطي الأعراض المشار لها. ويجري في الوقت الحاضر محاولات لزراعة الجين الطبيعي في الخلايا العضلية المصابة كنوع من العلاج لهذا المرض.

هـ – التقلصات العضلية (التشنج) Muscle Cramp

عندما يزداد عدد السيالات الكهربائية في العضلة عن الحد الطبيعي (حيث وجد بأن 20 - 60 سيالاً تحدث تشنجا كاملا طبيعيا قابلا للانعكاس بينما يصل عدد السيالات المسببة لهذا النوع من التشنج إلى 300/ث) فإن هذا يسبب انقباضات عضلية تشنجية غير إرادية. لا يعرف على وجه الدقة سبب هذا النشاط الكهربائي العالي ولكن يعتقد بأن الاضطراب الأيوني في السائل خارج الخلايا المحيط بكل من العضلة والعصب ونقص الأسموزية ربما يكونان مسؤولين عن حدوثه. تحدث الانقباضات العضلية التشنجية غير الإرادية في العضلات الهيكلية أحياناً لسبب أخر هو نقص تركيز كالسيوم في السائل خارج الخلايا إلى حوالي 40 % من قيمته الطبيعية. أن هذا النقص يسبب فتح قنوات صوديوم (حيث أن كالسيوم يعتبر مثبتاً للغشاء) مما يجعل الأغشية قابلة للتهيج فتعطي جهود فعل متكررة تلقائية مما يؤدي إلى تشنجات تسمى تشنجات نقص كالسيوم hypocalcemic tetany.

الفصل الرابع عشر



14

جهاز الغدد الصماء The Endocrine System

يدعى العلم الذي يهتم بدراسة الغدد والأعضاء المفرزة للهرمونات وتأثيراتها البيولوجية علم الغدد الصماء Endocrinology. بدأ ظهور هذا العلم منذ القرن التاسع عشر، تحديداً عام 1838، عندما قام العالم Barthold بإزالة الخصي من ذكور الدجاج وراقب التأثيرات التي نتجت عن إزالة هذه التراكيب ثم قام لاحقاً بإعادة زراعة هذه التراكيب ولاحظ اختفاء التأثيرات التي نتجت عن إزالة الخصي. وعلى الرغم من أن بارثولد آنذاك لم يحدد اسم المركب الكيميائي المسؤول عن إحداث هذه التغيرات ولم يعطه إسماً، فإن دراساته كانت حافزاً لكثير من العلماء الذين جاءوا بعده وأرسوا دعائم علم الغدد الصماء.

أول من استخدم تعبير هرمون hormone العالمان William Bayliss and Ernest Starling حيث أطلقاه عام 1905 على هرمون سيكرتين secretion الذي يفرزه الإثنا عشر والذي سنعرض لتأثيراته في فصل الجهاز الهضمي. أما من دعي بأبي علم الغدد الصماء father of Endocrinology فهو العالم Charles Sequardالذي حقن نفسه عام 1889 بخلاصة خصي الكلاب والخنازير الغينية لاستعادة نشاطه الجسدي والذهني لاعتقاده بأهمية هرمون تستوستيرون في هذا المجال.

التنظيم الهرموني Hormonal Regulation

عندما ظهرت الكائنات عديدة الخلايا كان لا بد لظهورها من حدوث تطورين متلازمين لكي تتمكن من التكيف في بيئاتها: الأول ظهور نظام توزيع العمل بين الخلايا division of labor مع ما يعنيه ذلك من تخصص كل مجموعة من الخلايا للقيام بوظائف محددة لا تستطيع الخلايا الأخرى القيام بها، فالخلايا العضلية للانقباض، والعصبية للتأثر والاستجابة للبيئة وخلايا الاكتودرم للوقاية وهكذا. أما التطور الثاني فكان ظهور وسيلة للاتصال والتفاهم communication بين الخلايا. إن هذا الاتصال والتفاهم ضروري لكي تتم النشاطات والوظائف المختلفة للأعضاء والأنسجة بتنسيق تام يحقق أهداف الكائن الحي في البقاء والتكاثر.

نود أن نشير إلى طريقتين للاتصال بين الخلايا في الفقريات: الأولى تتم بواسطة التنظيم العصبي neural regulation المعتمد على الأجهزة العصبية والثانية بواسطة التنظيم الهرموني hormonal regulation. إن وسيلتي التنظيم السابقتين ليستا مستقلتين عن بعضهما، إذ سنرى أن هناك تفاعلاً بينهما وأن هذا التفاعل بالغ التعقيد أحياناً وقد أفرد له العلماء حقلاً خاصاً به أسموه علم الغدد الصماء العصبي neuroendocrinology وسنشير لبعض مفاهيم هذا الحقل لاحقاً.

على الرغم من أن التنظيم الهرموني والتنظيم العصبي يؤديان وظيفة جوهرية واحدة هي حث أعضاء الجسم وأنسجته المختلفة على القيام بنشاطاتها ووظائفها بشكل منسق يحقق هدف البقاء إلا أن هناك ثلاثة فروق أساسية بينهما في كيفية أداء هذه الوظيفة الجوهرية. هذه الفروق هي:

1) أن التنظيم الهرموني أكثر بطءاً في الاستجابة للمؤثرات. فالسيالات العصبية تسير في الأعصاب عندما يجري تنبيهها بسرعة كبيرة، كما أن إفراز الناقل العصبي التشابكي عند كل تشابك لا يأخذ وقتاً طويلاً في نقل السيال العصبي إلى الخلية المجاورة، وفي المحصلة فإن الرسالة تصل إلى عضو الاستجابة (المتأثر) بسرعة بالغة. أما في حالة التنظيم الهرموني فإن الهرمون المفرز استجابة لمنبه ما غالباً ما يصل إلى الدم ومن هناك ينتقل إلى عضو الاستجابة بسرعة الدورة الدموية، وهي سرعة بطيئة نسبياً إذا ما قورنت بسرعة السيالات العصبية. ثمة سبب آخر لبطء عمل التنظيم الهرموني هو أن كثيراً من الهرمونات لا تعطي تأثيراتها بأحداث تغيرات في نفاذية أغشية الخلايا (وهي تغيرات تحدثها النواقل العصبية وتكون عادةً سريعة) بل أنها تعطي تأثيراتها ببناء بروتينات جديدة، مثل القنوات الناقلة للأيونات ، ثم تهاجر هذه البروتينات من أماكن صنعها إلى المكان الذي تمارس فيه وظائفها. أن بناء وهجرة هذه البروتينات إلى أماكن عملها ومن ثم الاستجابة للهرمون تأخذ وقتاً طويلاً قد يستمر ساعات وأحياناً أياماً.

2) أن التنظيم الهرموني عادةً ما يكون أطول أمداً وأكثر استدامة من التأثير العصبي، إذ نجد أن السيال العصبي يسبب إفراز ناقل عصبي يؤدي مباشرة أو غير مباشرة إلى الاستجابة في العضو المتأثر ثم سرعان ما يحطم وتتوقف الاستجابة وإذا ما أردنا استمرار حدوث الاستجابة فلا بد إذاً من إعادة تكرار التنبيه. أما في حالة التنظيم الهرموني فإن الهرمون المفرز ينتقل في الغالب بواسطة الدم حيث يصل بعد ذلك إلى الخلايا المتأثرة، حيث يرتبط بمستقبلات نوعية خاصة به موجودة إما على أو بداخل الخلية الهدف. وفي حالة الارتباط بالمستقبلات الموجودة على غشاء الخلية الهدف فإنه غالباً ما يجري إدخال internalization للهرمون ومستقبله إلى داخل الخلية حيث يجري بعد فترة طويلة نسبياً تحطيم لهذا الهرمون و/أو لمستقبلاته. في أثناء ذلك يكون الهرمون المرتبط بمستقبلاته قد نقل الرسالة التنظيمية إلى رسول ثان second messenger يتكون داخل الخلية وهو إحدى جزيئاتها الطبيعية التي لا يمكن لها الاستغناء عنها. يؤدي بناء الرسول الثاني عادة إلى تضخيم لرسالة الهرمون إلى مئات بل وآلاف المرات. أن كل هذه الوسائل التي يتبعها الهرمون لكي يعطي تأثيراته الفسيولوجية تجعل التنظيم الهرموني أكثر استدامةً من التأثير العصبي.

نستنتج من ملاحظة البندين 1، 2 أعلاه أن التنظيم العصبي يبدأ أثره التنظيمي على أنسجة الجسم في خلال فترة زمنية قصيرة من بدء التنبيه ولكنه لا يستمر طويلاً إذ يبدأ في التلاشي، في الغالب، حالما ما يبدأ التنظيم الهرموني عمله. هذا الاستنتاج يشير إلى التفاعل الوثيق والتداخل بين التنظيمين العصبي والهرموني.

3) أن التنظيم الهرموني أوسع أثراً من التنظيم العصبي. فالأعصاب تفرز نواقل عصبية تؤثر على خلية بعد تشابكية محددة الموضع وهذه الخلية قد تكون عصبية أو عضلية أو غدية، فتحدث الاستجابة في الخلية أو على الأكثر في العضو الذي تصل إليه هذه الأعصاب. أما الهرمون فإنه حالما يُفرز يصل إلى الدم حيث يُحمل إلى كافة أنسجة الجسم بلا استثناء إذ لا يعود للغدة الصماء سيطرة على الهرمون بعد إفرازه. يؤثر الهرمون المنقول بالدم، نظرياً، على كافة أنسجة الجسم وبذا يصبح أثره شمولياً generalized. من ناحية عملية لا يؤثر الهرمون المفرز على خلايا الجسم كلها بل على الخلايا التي تحمل مستقبلات receptors له بتركيز كاف. تدعى الخلايا أو الأعضاء التي يؤثر عليها الهرمون ويحدث

بها استجابة بسبب وجود مستقبلاته بها الخلايا أو الأعضاء الهدف target. فبينما ينتشر هرمون إنسولين مثلا من مكان إفرازه في البنكرياس إلى كافة أنسجة الجسم نجد أن الأنسجة الهدف له هي العضلات والكبد والأنسجة الدهنية بشكل رئيسي.

إن وجود مستقبلات للهرمون على خلية معينة يعطي الهرمونات نوعية specificity في عملها. المقصود بذلك أنه على الرغم من شمولية عمل الهرمونات فإنها تؤثر فقط على الخلايا المحتوية لمستقبلات لها وهذا يجعل أثر الهرمون نوعياً ومحدداً.

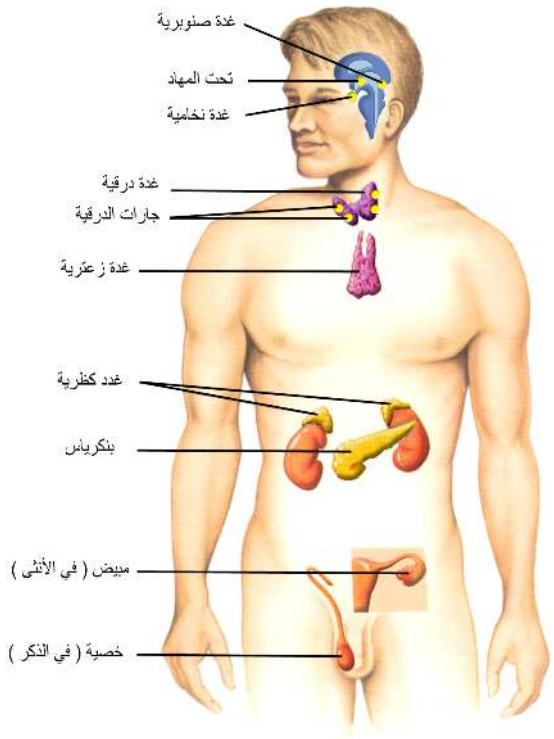
أنواع الإفرازات الهرمونية
Types of Hormonal Secretions

إن كلمة هرمون مأخوذة من الكلمة اليونانية hormaein والتي تعني "يهيج أو يثير"، لكن بعض الإفرازات الهرمونية لا تحدث إثارة أو تهيجاً بل تحدث تثبيطاً. لهذا يختلف الباحثون في وضع تعريف شامل للهرمون، إذ أن أي تعريف لا يمكن أن تنطبق جميع عناصره على الأعداد المتزايدة من الإفرازات الهرمونية التي تكتشف بشكل مستمر. لذلك جرى تصنيف الإفرازات الهرمونية ووضع تعريف خاص بكل نوع لكي يسهل التعامل مع هذه الإفرازات من قبل الدارسين وذلك على النحو الآتي:

1 ـ الهرمون التقليدي Classic Hormone: يطلق هذا التعبير على كل: (1) مادة كيميائية تفرزها خلايا أو غدد متخصصة، (2) بكميات صغيرة جداً، (3) نحو الدم، (4) وتنتقل إلى أجزاء أخرى من الجسم (غالباً بعيدة عن موقع الإفراز) تدعى الأنسجة الهدف (5) وتحدث تأثيراً بيولوجياً محدداً في تلك الأنسجة. يقع تحت قائمة الهرمونات التقليدية مجموعة كبيرة من الهرمونات ندرسها في البنود اللاحقة، ولعل أشهرها إنسولين. وتدعى الغدد التي تفرز الهرمونات غدد صماء endocrine glands (شكل 14 - 1) أو غدد لاقنوية ductless glands. وبالرجوع إلى الأصل اليوناني لكلمة endocrine نجد أنها مأخوذة من المقطعين endo = within وتعني داخل أو ضمن و crinin = to separate وتعني يفصل، يفرق، وبذا يصبح المعنى الكامل: المكان المفرز في داخله مادة تنتقل بعيداً لتؤثر على مكان آخر من الجسم.

2 ـ الهرمون العصبي Neurohormone: مادة كيميائية تنتجها وتفرزها عصبونات محاورها تصنع تشابكاً عصبياً مع الشعيرات الدموية. لهذا فالهرمونات العصبية تصنع في أجسام العصبونات ثم تنتقل عبر محاورها لتخزن في حويصلات في نهاياتها التشابكية وإذا ما نبهت الخلية العصبية فإنها تفرز هذه المواد إلى الدم مباشرة حيث تنتقل بعد ذلك إلى أجزاء أخرى من الجسم وتؤثر عليها تماما كما تفعل الهرمونات التقليدية. من أمثلة الهرمونات العصبية أوكسيتوسين oxytocin ومانع إدرار البول ADH وهما يصنعان في تحت المهاد.

3 ـ الإفرازات الهرمونية الجوارية (نظير الغدية) Paracrine Secretions: تفرز هذه الهرمونات من خلايا متخصصة بدرجات متباينة، لكنها لا تنطلق إلى الدم بل تصل إلى السائل النسيجي المحيط بالخلايا التي أفرزتها بواسطة الانتشار. ولا يؤثر الهرمون في هذه الحالة على خلايا بعيدة عن مكان إفرازه بل على الخلايا المجاورة للخلايا المفرزة. من أمثلة ذلك سوماتوستاتين (المثبت الجسمي) somatostatin الذي يفرز من خلايا δ في جزر لانجرهانز في البنكرياس ويؤثر على خلايا β ، α في نفس الجزر مسيطراً



الشكل 14-1: مواقع الغدد الصماء في جسم الإنسان.

بذلك على إفراز تلك الخلايا لهرموني جلوكاجون وإنسولين على الترتيب.

4 ـ الإفرازات الهرمونية الذاتية Autocrine Secretions:

تفرز هذه المركبات من خلايا غير متخصصة ويمكن أن تنطلق الإفرازات إلى السائل النسيجي بواسطة الانتشار ولكنها لا تؤثر إلا على الخلية المفرزة ذاتها (كما يمكن أن تؤثر على الخلية مباشرة دون الوصول إلى السائل النسيجي). من أمثلة هذه المركبات بروستاغلاندينات prostaglandins وليكوترايينات leukotrienes.

يطلق أحيانا على المجموعتين الثالثة والرابعة من الإفرازات الهرمونية معاً تعبير هرمونات موضعية local hormones إذ أن أثر هذه الإفرازات يكون غالباً موضعياً لأن فترة نصف العمر لها قصيرة إذ سرعان ما يجرى تحطيمها بواسطة الأنزيمات فلا تصل لمسافات بعيدة.

كيمياء الهرمونات Chemistry of Hormones

تنتمي الهرمونات إلى إحدى المجموعات الكيميائية الآتية:

أ ـ هرمونات مشتقة من الأحماض الأمينية Amino acid - derived hormones وهي أصغر الهرمونات من حيث الوزن الجزيئي. من أمثلتها إبينفرين ونورإبينفرين ودوبامين وثيروكسين وثلاثي يود الثايرونين وجميعها مشتقة من الحامض الأميني تيروسين tyrosine، وميلاتونين melatonin الذي تفرزه الغدة الصنوبرية وهو مشتق من الحامض الأميني تربتوفان tryptophan.

ب ـ هرمونات ستيرويدية Steroidal hormones وهي أكبر وزناً جزيئياً من سابقتها ومثالها هرمونات الجنس الذكرية والأنثوية وهرمون ألدوستيرون وكورتيزول ومشتقاته كما يضاف لها فيتامين D وجميعها مشتقة من كوليسترول cholesterol.

ج- هرمونات ببتيدية Peptide hormones : وهي في الغالب أكبر وزناً من النوعين السابقين وكما يشير اسمها فإنها تتكون من سلسلة من مخلفات الأحماض الأمينية التي تتراوح بين 3 أحماض أمينية (مثل مفرز منشط الدرقية TRH وهو هرمون تحت مهادي يؤثر على النخامية الأمامية لتفرز هرموناً منشطاً للدرقية) و198 حامضاً أمينياً (مثل بروﻻكتين). تضم هذه المجموعة أغلب الهرمونات المعروفة.

د- هرمونات بروتينية كربوهيدراتية Glycoprotein hormones وهذه أكبر الهرمونات حجماً وتتكون من سلاسل من مخلفات الأحماض الأمينية يرتبط بها سكريات. هناك أمثلة قليلة على هذه الهرمونات: منشط الحويصلات FSH، مكون الجسم الأصفر LH ومنشط الدرقية TSH وجميعها تفرز من النخامية الأمامية وهرمون أريثروبويتين من الكلية، ومنشط الغدد الجنسية الكوريوني الإنساني hCG من المشيمة.

يمكن أن نضيف نوعاً آخر من المجموعات الكيميائية التي تنتمي لها الهرمونات إذا ما أخذنا بعين الاعتبار الهرمونات الموضعية. فمعظم الهرمونات الموضعية تنتمي إلى مجموعة eicosanoids وهذه المجموعة الكيميائية تضم مركبات ذات 20 ذرة كربونية وهي مشتقة أصلاً من حامض أراكيدونيك المشتق من الأحماض الدهنية، وينتمي لهذه المجموعة بروستاغلاندينات وليوكوترابينات ولكن الأخيرة تحتوي أحماضاً أمينية في تركيبها.

بناء الهرمونات Hormone Synthesis

أ) الهرمونات المشتقة من الأحماض الأمينية

1 ـ كاتيكولأمينات Catecholamines:

سميت هكذا لاحتوائها على مجموعة catechol الكيميائية وهي تضم إبينفرين epinephrine ونورإبينفرين norepinephrine ودوبامين dopamine وتفرز جميعها بكميات متفاوتة من نخاع الغدة الكظرية كما أن دوبامين يفرز من تحت المهاد ومن النخامية الخلفية. تشتق كاتيكولأمينات من الحامض الأميني تيروسين حسب السلسلة التفاعلية الآتية (أنظر أيضا الشكل 8 - 16):

تيروسين ← ل-دوبا ← دوبامين ← نورإبينفرين ← إبينفرين

tyrosine → L-Dopa → dopamine → norepinephrine → epinephrine

نلاحظ أن التفاعل الأول يتم بوجود Tyrosine hydroxylase وهو الأنزيم المحدد لمعدل التفاعل rate-limiting وأن التفاعل الثاني يحتاج إلى L-DOPA decarboxylase وينتج دوبامين الذي يفرز بكميات قليلة جداً في نخاع الكظرية ويشك في أن يقوم هنا بوظيفة هرمونية. أما التفاعل الثالث فيحتاج إلى dopamine hydroxylase وينتج نورإبينفرين ولكن ونظراً لأن الخلايا الكرومافينية (المحبة لصبغة حامض كروميك) chromaffin cells المكونة لنخاع الكظرية تحتوي أنزيم N-methyltransferase الناقل للميثيل فإن معظم (85 %) نورإبينفرين في الكظرية يتحول إلى إبينفرين ويفرز على هذه الصورة ولا يبقى سوى 15 % منه تفرز على هيئة نورإبينفرين.

2 ـ هرمونات الدرقية Thyroid Hormones

تفرز الدرقية هرمونين يحتويان على اليود هما ثيروكسين thyroxine(T4) وثلاثي يود الثايرونين (T3) triiodothyronine، كما تفرز هرموناً ثالثاً ببتيدياً يدعى كالسيتونين calcitonin، والمناقشة التالية تتعلق بالهرمونين المحتويين على اليود.

يحصل الجسم على حاجته من اليود من الأطعمة البحرية ومن الخبز المملح ومن الملح المحتوي على اليود iodized salt . يمتص اليود بآلية النقل المترافق مع الصوديوم عبر القناة الهضمية وعندما يصل إلى الدم يكون بشكل متأين (I^-). يغادرهذا الشكل المتأين بآلية النقل المترافق مع الصوديوم أيضاً إلى خلايا الدرقية حيث يعاد تحويله إلى يود I_2. يضاف اليود إلى الحلقة العطرية للحامض تيروسين حيث تضاف ذرة واحدة أو ذرتان إلى كل حلقة (شكل 14 - 2). تتم الإضافة بتنشيط اليود I_2 بفعل أنزيم بيروكسديز peroxidase ليتحول إلى مجموعة جذرية حرة (I^o) شديدة التفاعل. تدعى إضافة اليود إلى الحلقة العطرية لتروسين عضونة organification. يكون الحامض تيروسين مرتبطاً ضمن بروتين كبير الحجم يدعى درقي كروي thyroglobulin الذي يكون مخزوناً داخل حويصلات الدرقية، حيث يحتوي جزيء درقي كروي على حوالي 110 من مخلفات تيروسين. يجري بعد ذلك عملية تفاعل بين جزيئات تيروسين متجاورة في السلسلة الببتيدية نفسها أو في سلاسل متجاورة مما يؤدي إلى تكوين جزيئات T_3 أو T_4 ولكنها لا تزال مرتبطة بجزيء درقي كروي الكبير.

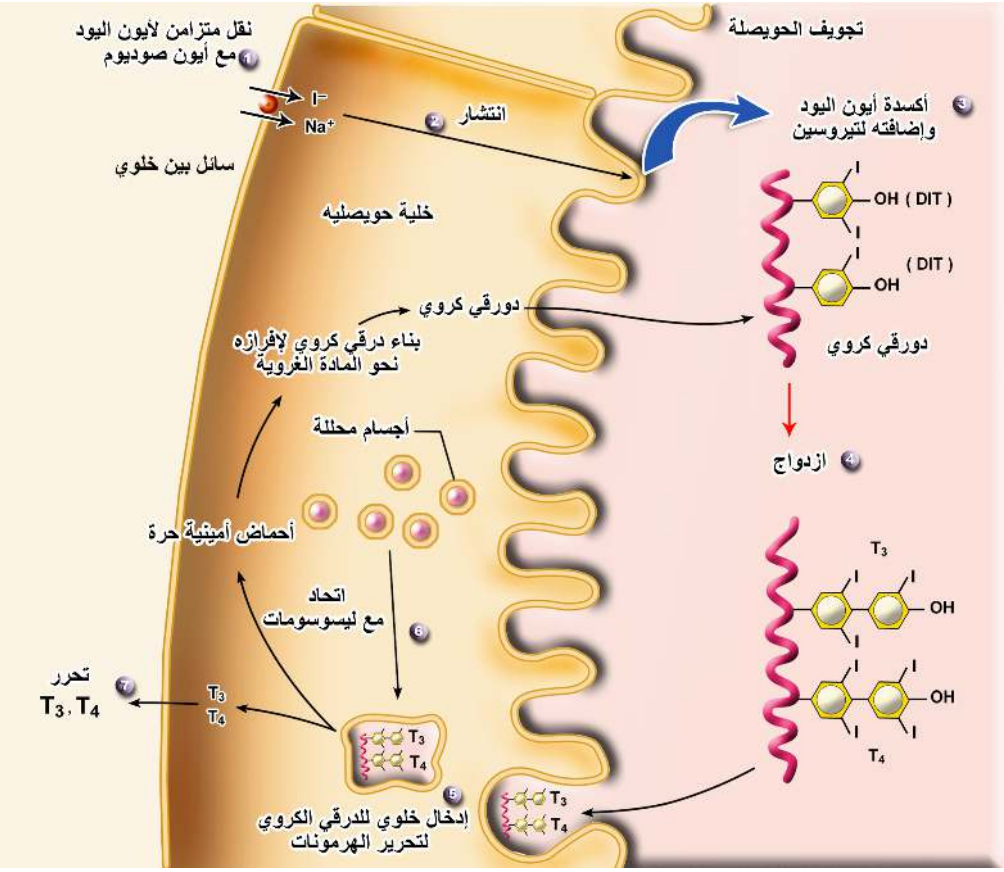
يفصل بعد ذلك T_3 و T_4 أنزيميا ثم يخزنا في حويصلات داخل خلايا الدرقية وعندما تنبه خلايا الدرقية على الإفراز بواسطة TSH فإن محتوى الحويصلات يتحرر نحو الدم.

تفرز الدرقية كمية أكبر من T_4 وأقل من T_3 ولكن الكبد والكلية، وأنسجة أخرى، تحولان T_4 إلى T_3 بإزاحة ذرة واحدة من اليود عن T_4. وفي حالات نقص اليود في الجسم تبني الدرقية كميات أكبر من T_3. جدير بالذكر أن T_3 أكثر فاعلية من T_4 ولهذا فإنه عند نقص اليود في الجسم تصبح الغدة أكثر فاعلية بتخليقها للمركب الأكثر فاعلية والذي يتطلب يوداً أقل في الوقت نفسه.

3 ـ هرمونات الغدة الصنوبرية Pineal Gland Hormones

تتدلى الصنوبرية من سقف البطين الثالث ضمن الدماغ البيني، وتترتب خلاياها الإفرازية pinealocytes على هيئة أعمدة وتجمعات كثيفة. تفرز الصنوبرية العديد من الأمينات الحيوية biogenic amines مثل سيروتونين، إبينفرين، هستامين، وميلاتونين، غير أن الهرمون المفرز بكمية معقولة هو ميلاتونين الذي يبنى من الحامض الأميني تربتوفان كآلاتي :

يفرز ميلاتونين حسب دورة يومية diurnal cycle حيث يصل أعلى مستوى له أثناء الليل وأقل مستوى له عند الظهر. في الأطفال يعطي ميلاتونين تأثيراً مضاداً لنشاط الغدد التناسلية antigonadotropic وبذا فإنه يمنع النضج الجنسي المبكر أما في الحيوانات فإنه ينظم سلوك التكاثر ويؤثر على حجم الغدد التناسلية، وحيث أن هذين العاملين يتأثران بشدة الضوء وبطول الفترة الضوئية فإنه عندما يزداد طول الفترة الضوئية وشدة الإضاءة في الربيع ينخفض تركيز ميلاتونين فيزول تأثيره المثبط على الغدد الجنسية. لذلك، فإن لميلاتونين علاقة بالساعة البيولوجية في الجسم. فقد وجد أن النواة فوق التصالبية superchiasmatic nucleus في تحت المهاد، وهي بمثابة الساعة البيولوجية للجسم، تحتوي على مستقبلات ميلاتونين بكثافة عالية، ولهذا فإن التذبذب في مستوى ميلاتونين يمكن أن ينتج التغيرات الإيقاعية المعروفة في الجسم مثل درجة الحرارة والنوم والشهية.



الشكل 14-2: بناء وإفراز هرموني الدرقية في الخلايا الحويصلية (من المرجع 49).

ب) الهرمونات الستيرويدية Steroid Hormones

تضم هذه المجموعة هرمونات الجنس sex hormones التي تفرزها الغدد التناسلية (الخصي والمبايض) وقشرة الكظرية والمشيمة أثناء الحمل، كما تضم هرمونات قشرة الكظرية مثل كورتيزول وألدوستيرون ومشتقاتهما، ويضم إلى هذه المجموعة 1، 25 ثنائي هيدروكسيل فيتامين D_3 وهو الشكل النشط لفيتامين D_3.

تشتق هذه الهرمونات جميعاًمن كوليسترول، وعلى الرغم من أن الغدد المفرزة لهذه الهرمونات قادرة على تخليق بعض كوليسترول بنفسها، فإن المصدر الرئيسي لكوليسترول هو البروتينات الدهنية lipoproteins في البلازما والمصنعة أساساً في الكبد. تمثل السلسلة التفاعلية الموضحة في شكل 14 - 3 الخطوات التي تؤدي إلى إنتاج معظم الهرمونات الستيرويدية.

تجدر ملاحظة الأمور الآتية حول بناء وإفراز وعمل الهرمونات الستيرويدية :

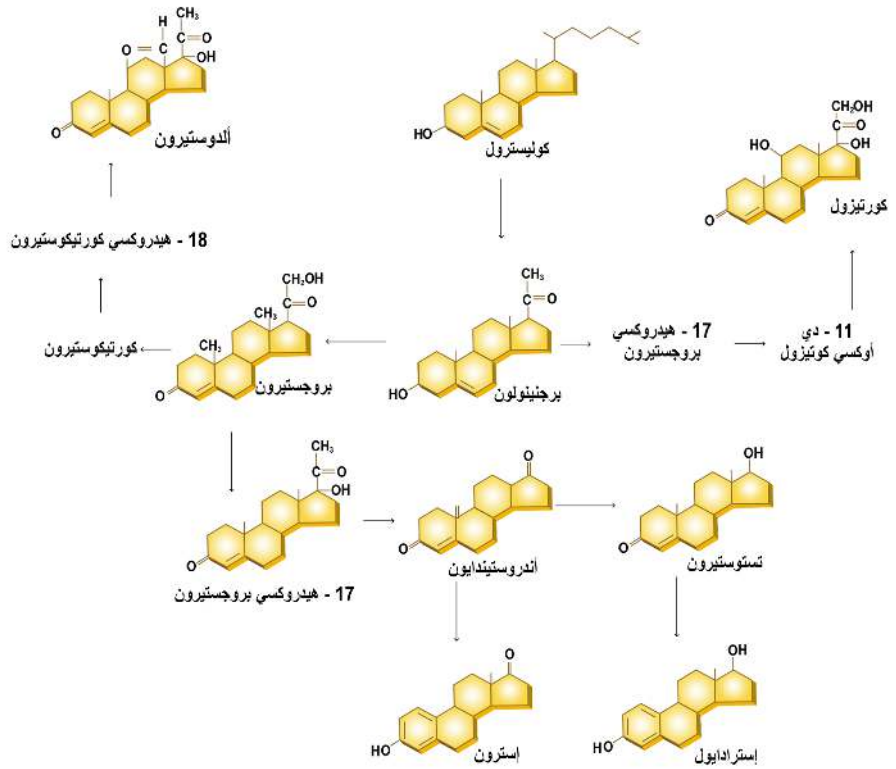
أ - أن التفاعلات المنتجة للهرمونات المختلفة تتم بفعل أنزيمات محددة.

ب - أن نوع الهرمون الذي تنتجه خلية معينة يعتمد على نوع وتركيز الأنزيم الذي تمتلكه تلك الخلية. فالخلايا الموجودة في الطبقة الخارجية الكُبيبية لقشرة الكظرية zona glomerulosa تنتج معظم الكمية الموجودة في الجسم من ألدوستيرون لأنها تحتوي كميات عالية من الأنزيمات التي تحول برجنينولون pregnenolone إلى بروجستيرون وكورتيكوستيرون ثم ألدوستيرون. هذه الخلايا لا تنتج مثلاً كورتيزول أو تستوستيرون أو استراديول كخلايا الطبقتين الداخليتين من القشرة وذلك لأنها لا تمتلك الأنزيمات التي تحول برجنينولون أو بروجسترون إلى هذه الهرمونات. كذلك فإن خلايا الخصية تنتج تستوستيرون لأنها تمتلك الأنزيمات المناسبة لبنائه ولكنها لا تمتلك الأنزيمات التي تنتج كورتيزول أو ألدوستيرون أو استراديول. بالمقابل فإن خلايا المبيض تمتلك أنزيمات مماثلة لتلك التي في الخصية فتنتج تستوستيرون كما أن لديها كميات عالية من الأنزيمات التي تحوله إلى استراديول وهو الهرمون الجنسي الأنثوي الرئيسي.

ج - أن الاختلافات التركيبية بين هرمون وآخر هي اختلافات صغيرة في الغالب وتتضمن تعديلاً بسيطاً في التركيب، وأن هذه الاختلافات الصغيرة في التركيب يمكن أن تؤدي إلى اختلافات هائلة في الوظيفته. خذ مثلا الفرق في التركيب بين تستوستيرون واستراديول، فهو يكمن في الإضافة الموجودة على ذرة الكربون رقم 3 وفي درجة تشبع الحلقة الأولى لكوليسترول. أن هذا الاختلاف البسيط يعطي اختلافا كبيراً في الوظائف أقلها أن تستوسيترون مسؤول عن إظهار الصفات الجنسية الثانوية الذكرية بينما استراديول مسؤول عن إظهار الصفات الجنسية الثانوية الأنثوية.

د – أن الهرمونات الستيرويدية، كونها ذائبة بالدهون، لا يمكن خزنها بحويصلات كبقية الهرمونات ولهذا فإنها تتسرب من الخلايا المنتجة لها إلى السائل خارج الخلايا وإلى الدم لاحقا بنفس معدل تكوينها.

يعتمد معدل بناء الهرمونات الستيرويدية على التغيرات في نشاط الأنزيم المحدد لسرعة التفاعل أي الأنزيم الذي ينشط أبطأ خطوة في التفاعل، وهو في هذه الحالة الأنزيم الذي يحول كوليسترول إلى برجنينولون. لقد وجد أن العوامل التي تزيد من معدل بناء الهرمونات الستيرويدية تزيد نشاط هذا الأنزيم. من جانبٍ آخر، يعتمد معدل بناء الستيرويدات على معدل أخذ



الشكل 14 - 3 : سلسلة التفاعلات التي تؤدي لإنتاج الهرمونات الستيرويدية من كوليسترول.

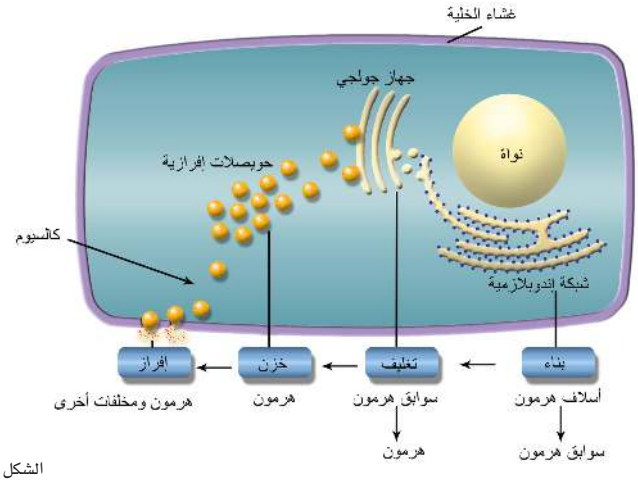
الخلايا الصماء لكوليسترول من الدم وفي الوقت نفسه على مقدار تحرر كوليسترول الحر من مخازنه داخل الخلايا.

ج) الهرمونات الببتيدية والبروتينية
Peptide and Protein Hormones

تبنى الهرمونات من هذا النوع على الرايبوسومات الخاصة بالخلايا الطلائية الداخلية للغدد الصماء وذلك على هيئة تدعى أسلاف الهرمونات preprohormones (شكل 14 - 4). عند إدخال أسلاف الهرمونات إلى الشبكة الاندوبلازمية الخشنة يقطع جزء منها أنزيمياً لتتحول إلى سوابق الهرمونات prohormones. تخرج سوابق الهرمونات إلى جهاز جولجي حيث تغلف هناك في حويصلات إفرازية ويجري أثناء هذه العملية قطع الأجزاء الزائدة وغير الفاعلة منها ليبقى الهرمون الفاعل فقط كما تضاف السكريات لبعضها لتصبح بروتينات كربوهيدراتية .

تفرز هذه الهرمونات بواسطة الإخراج الخلوي exocytosis حيث تقذف الحويصلة الواحدة كل محتوياتها التي يمكن أن تشمل هرموناً فاعلاً واحداً أو أكثر وقطعاً ببتيدية أخرى ليست ذات فاعلية بيولوجية وربما أنزيمات وأي مخلفات أيضية أخرى. ويكون الإفراز عادة نحو السائل خارج الخلايا فالدم، حيث تكون الشعيرات الدموية في الغدد الصماء أكثر نفاذية للبروتينات.

يعد ارتفاع تركيز كالسيوم في الخلية المفرزة المحفز الأساسي لعملية الإفراز. يأتي كالسيوم من السائل خارج الخلايا أو من الشبكة الاندوبلازمية الناعمة، وعادة ما يحدث ارتفاع تركيزه نتيجة لإزالة استقطاب، وربما جهد فعل، في الخلية المفرزة، حيث تؤدي إزالة الاستقطاب، إلى فتح قنوات كالسيوم حساسة للتغير في فرق الجهد.



الشكل 14 - 4: بناء وإفراز الهرمونات الببتيدية والبروتينية.

نقل الهرمونات في الدم
Transport of Hormones in Blood

تفرز معظم الهرمونات إلى الدم مباشرة ولهذا فإنها تواجه ثلاث مشاكل عليها ايجاد حلول لها قبل أن يستفيد الجسم من أثارها التنظيمية:

1 - أن كثيراً من الهرمونات غير ذائبة في الماء (أي في البلازما) فالهرمونات الستيرويدية ذات طبيعة دهنية وغير ذائبة بالماء وكذلك فإن هرمونات الدرقية غير ذائبة بالماء، ولهذا فلا بد من آلية لزيادة ذائبية هذه الهرمونات في الدم وهذه الوسيلة هي ارتباطها ببروتينات ناقلة. أما الهرمونات الذائبة بالماء مثل الببتيدات الكبيرة والبروتينات فإنها لا تحتاج كثيراً إلى الارتباط بالبروتينات الناقلة.

2 - أن كثيراً من الهرمونات صغيرة الحجم ويمكن أن تفقد من الجسم عن طريق الكلية أثناء ترشيح الدم في الكبيبات وهذا يشكل خسارة كبيرة في مصادر الجسم ومواده ولهذا فإن هذه الهرمونات عادة ما ترتبط ببروتينات ناقلة. أما الهرمونات كبيرة الحجم مثل الببتيدات الكبيرة والبروتينات فإنها لا تعاني من هذه المشكلة.

3 - تحتاج الهرمونات أن تحافظ على تركيز ثابت من الهرمون الحر في الدم، ولكي يتسنى لها ذلك فإنه لا بد لها من مستودع يمدها بالهرمون الحر كلما نقصت كميته في الدم. لحل هذه المشكلة فإن الهرمونات ترتبط بنواقل بروتينية تشكل مستودعا يتحرر منه جزء من الهرمون كلما نقصت كمية الهرمون الحر في الدم.

تؤكد الأسباب الثلاثة أعلاه حاجة معظم الهرمونات إلى الارتباط بنواقل بروتينية تنقلها في الدم من مكان إفرازها وحتى مكان تأثيرها. هناك نوعان من النواقل البروتينية:

أ - نواقل بروتينية نوعية Specific Binding Proteins وهذه ترتبط بالهرمون بدرجة عالية من النوعية والألفة، ومثالها جلوبيولين الرابط لكورتيزول cortisol-binding globulin(CBG) وجلوبيولين الرابط لثيروكسين thyroxine-binding globulin(TBG) وجلوبيولين الرابط لهرمونات الجنس sex hormones –binding globulin (SHBG) وكل من هذه البروتينات الكروية يرتبط بشكل أساسي بالهرمون المرتبط باسمه وبقليل من الهرمونات الأخرى.

ب - نواقل بروتينية غير نوعية Non Specific-Binding Proteins وهذه تشمل ألبيومين الدم وترانسثايرتين transthyretin فالأول يربط ثيروكسين وعديد من الستيرويدات أما الثاني فيربط وينقل ثيروكسين وبعض الستيرويدات.

يكون ارتباط الهرمونات بالنواقل البروتينية غير النوعية بدرجة ألفة منخفضة ودونما تحديد ولكن نظراً لأن ألبيومين وترانسثايرتين موجودان بوفرة في الدم فإنهما يرتبطان بكميات كبيرة من الهرمونات لدرجة أن ألبيومين مثلاً يربط حوالي 50 % من ألدوستيرون و 10 % من كورتيزول.

أن ارتباط الهرمونات بالنواقل البروتينية يخضع لاتزان كيميائي بسيط. فالهرمون إما أن يكون موجوداً في الدم بصورة حرة free (غير مرتبطة unbound) وإما أن يكون مرتبطاً bound بالناقل البروتيني ويشكل حاصل مجموع الهرمون الحر والهرمون المرتبط التركيز الكلي للهرمون في البلازما على النحو الآتي :

التركيز الكلي للهرمون = هرمون مرتبط + هرمون حر

فلو أخذنا ثيروكسين مثلا فإن حوالي 1 % (أو أقل) منه يوجد على هيئة حرة في أي لحظة ولذا فإن الهرمون المرتبط يشكل حوالي 99 %.

وحيث أن كمية الهرمون الحر هي الأكثر أهمية من ناحية فسيولوجية إذ يجب على الهرمون أن يتحرر من ناقله لكي يتمكن من عبور ثقوب الشعيرات الدموية والوصول إلى الخلايا الهدف، لذا فإن تركيز الهرمون المرتبط بالناقل يتناقص كلما احتجنا إلى مزيد من الهرمون الحر حيث يتحرر كذلك البروتين الناقل ويمكن تمثيل ذلك بالمعادلة البسيطة الآتية:

بروتين ناقل + هرمون حر ⇌ هرمون مرتبط بالبروتين الناقل

والغالب أن يسير هذا الاتزان باتجاه اليسار إذ أن الهرمون الحر يستهلك في الخلايا (كما سنرى لاحقاً) الأمر الذي يؤدي إلى تحرر مزيد من الهرمون المرتبط. وقد يؤدي هذا الأمر كذلك إلى ضرورة بناء هرمون جديد، وفي هذه الحالة فإن معظم الكمية الجديدة ترتبط بالبروتين الناقل الأمر الذي لا يؤدي إلى زيادة تركيز الهرمون الحر. يعد هذا الأمر مهما للاستتباب، إذ أنه يحافظ على تركيز ثابت للهرمون مع ما ينتج عن ذلك من ثبات في الوظائف التي ينظمها ذلك الهرمون.

تقانات مستخدمة في علم الغدد الصماء
Techniques Used in Endocrinology

سنعرض في هذا البند بعضاً من التقنيات التي تستخدم لمعرفة ما إذا كان تركيب ما يعمل كغدة صماء أو إذا كان مركب ما يعمل كهرمون أو إذا ما أراد باحث قياس فعالية أو تركيز هذا الهرمون في الدم.

أ – إزالة الغدة الصماء جراحياً وإعادة زراعتها
Surgical Removal of Gland and Retransplantation

لقد كانت هذه التقنية أول التقنيات المستخدمة لدراسة أثر إفرازات غدة صماء على الجسم وتعتبر الآن طريقة كلاسيكية لدى طلبة الكليات. إذ يقوم الباحث في الغالب بإزالة الغدة الصماء أو أي تركيب يعتقد أن له وظيفة غدة صماء بالجراحة ثم يدرس الآثار الوظيفية التي تظهر في الجسم نتيجة هذه الإزالة الجراحية. بهذه الطريقة مثلاً تمكن Barthold من معرفة أثر الإفرازات الهرمونية للخصية عندما أجرى تجاربه على الديوك، وبهذه الطريقة جرت معرفة أثر البنكرياس في السيطرة على مستوى السكر في الدم عندما أزيل جراحياً من الكلاب.

لتأكيد الاستنتاجات المتحصل عليها من الإزالة الجراحية يمكن إعادة زرع الغدة المزالة جراحياً وذلك بأن تنقل الغدة من حيوان آخر سليم إلى الحيوان الذي أجريت له عملية الإزالة، حيث يمكن الآن مراقبة هذا الحيوان ودراسة ما إذا كانت إعادة الزراعة تزيل الأعراض التي ظهرت سابقاً. كذلك يمكن حقن خلاصة الغدة أو حقن هرمونات مصنعة لمراقبة ما إذ كان ذلك سيصحح الاضطرابات التي حصلت نتيجة إزالة الغدة جراحياً.

لقد ساهمت هذه الطريقة التقليدية بالكثير من المعلومات حول الغدد الصماء التقليدية المعروفة غير أنه من الواضح أنه لا يمكن استخدامها مع كل عضو نشك في أن له دوراً كغدة صماء. فالقلب يعمل كغدة صماء، ولا يمكن التحقق من ذلك بإزالة القلب لما في ذلك من أثار على الدورة الدموية إلا إذا استخدمت تقنيات معقدة وبالغة التكاليف.

ب – التقنيات الكيميائية المناعية الخلوية
Immunocytochemical Techniques

تضم هذه عدداً كبيراً من التقنيات تعتمد كلها على التفاعل الكيميائي بين الأجسام المضادة النوعية المصنعة للهرمونات التي تعمل كمولدات ضد (ولهذا فالتفاعل كيميائي مناعي). فعندما نرغب بمعرفة أو بتحديد نوع الخلايا المفرزة لهرمون معين في غدة ما كالنخامية أو البنكرياس فإننا ننتج أجساماً مضادة نوعية لذلك الهرمون الذي تنتجه هذه الغدة ثم نعلّم هذه الأجسام المضادة أما إشعاعياً radio-labelled أو بمادة مضيئة fluorescence-labelled ونرسل هذه الأجسام المضادة بعد ذلك عن طريق الدم أو مباشرة إلى الغدة المقصودة. وحيث أن الأجسام المضادة شديدة النوعية لذلك الهرمون فإنها لا ترتبط بشكل كبير إلا بجزيئات الهرمون نفسه وبالتالي فهي ترتبط بالخلايا المنتجة لذلك الهرمون وليس بغيرها من الخلايا. يمكن لاحقاً إجراء دراسة نسيجية على المقاطع المأخوذة من هذه الغدة ورؤية الأماكن التي تجمع بها الإشعاع أو الإضاءة. أن هذه الأماكن هي الخلايا التي يفرز منها الهرمون قيد الدراسة. وقد أمكن بهذه الطريقة معرفة أنواع الخلايا في النخامية الأمامية المنتجة لكل هرمون من هرمونات النخامية الستة، كما أمكن تحديد حجم هذه الخلايا ونسبة انتشارها في النخامية وحجم وشكل الحويصلات الخازنة للهرمون في كل من هذه الخلايا. كما أمكن بهذه الطريقة معرفة أن عدد الخلايا أو نسبتها في الغدة الصماء قد لا يكون ثابتاً أثناء الظروف المختلفة فالخلايا المنتجة لهرمون بروﻻكتين مثلاً في النخامية الأمامية تزداد بشكل كبير أثناء الحمل بحيث تفسر هذه الزيادة زيادة حجم النخامية أثناء الحمل من 400 ملغم إلى حوالي 900 ملغم.

جـ – المعايرة البيولوجية Bioassay

استخدمت هذه الطريقة أصلا للكشف عن الأثر البيولوجي لإفراز معين. إذ يمكن أخذ خلاصة غدة معينة وإضافتها إلى تحضيرة preparation بيولوجية ودراسة الأثر الذي تسببه تلك الخلاصة على تلك التحضيرة. لتبسيط الأمر نورد المثال الآتي: إذا أُخذت عصارة غدة معينة وأضيفت إلى قطعة من أمعاء الجرذ مهيئة في وسط مناسب فإن تلك العصارة يمكن أن تسبب إنقباضاً في أمعاء الجرذ، وبهذه الطريقة يمكن وصف الأثر النوعي qualitative effect للخلاصة. في مراحل لاحقة، جرى تطوير هذه الطريقة البسيطة لتقدير الأثر الكمي quantitative effect للخلاصة أي تقدير تركيز المادة الفعالة (أو الهرمون) في الخلاصة. يتم الأمر بالطريقة السابقة نفسها بعد وضع تعريف معين لوحدة الهرمون unit of hormone كان نقول أن الوحدة الهرمونية مثلا هي التي تحدث انقباضاً في أمعاء الجرذ ذا مقدار محدود. وقد كانت طريقة المعايرة البيولوجية الطريقة الوحيدة لمعرفة تركيز الهرمونات في خلاصات الغدد الصماء، فقد استخدمت مثلاً عند اكتشاف ليكوترايينات leukotrienes حيث كان يشار لها بالمواد المتفاعلة البطيئة(SRS) slow-reacting substances إلى أن جرى تعريفها كيميائياً لاحقاً. ونظراً لأن هذه الطريقة تنقصها الحساسية والنوعية فقد جرى البحث لاستبدالها بطرق وتقنيات أحدث كما سنرى في البنود اللاحقة.

د – المعايرة المناعية الإشعاعية
RadioImmunoAssay (RIA)

طور هذه الطريقة في نهاية الخمسينات من القرن العشرين العالمان S.Berson، R.Yalow واعترافا بجهودهما فقد منحا عام 1977 جائزة نوبل في الفسيولوجيا والطب. تقيس هذه التقنية تركيز الهرمون في عينة من سوائل الجسم بدقة كبيرة وهي تعتمد على مبدأ التنافس بين هرمون معلم إشعاعيا radiolabelled وآخر من نفس النوع غير معلم (بارد) "cold" موجود في عينة الدم أو البول التي ننوي قياس تركيز الهرمون بها، إذ يتنافس الهرمونان على الارتباط بجسم مضاد نوعي specific لذلك الهرمون.

يربط الجسم المضاد النوعي إلى مادة خاملة على هيئة حبيبات راتنج beads of inert resin وتعبأ المادة الخام والجسم المضاد النوعي في عمود زجاجي له صمام في أسفله. يضاف في خطوة تالية الهرمون المعلم على هيئة محلول إلى العمود الزجاجي فيرتبط الهرمون المعلم بالجسم المضاد. تضاف لاحقاً عينة الدم التي ننوي قياس تركيز الهرمون بها والتي يفترض أن تحتوي هرموناً لكنه غير معلم. عند إضافة العينة إلى العمود يتنافس الهرمون المعلم والهرمون غير المعلم على الارتباط بالجسم المضاد النوعي، ويحل الهرمون غير المعلم محل الهرمون المعلم بمقدار يتناسب مع تركيز الهرمون غير المعلم في العينة ، فكلما كان تركيز الهرمون غير المعلم في العينة كبيراً كلما أزاح كمية أكبر من الهرمون المعلم الذي يهبط مع السائل نحو أسفل العمود حيث يجمع بفتح الصمام السفلي. تقاس بعد ذلك كمية الهرمون المعلم بأجهزة قياس الإشعاع وتجري مقارنتها بأرقام قياسية حيث يمكن معرفة تركيز الهرمون في عينة الدم بدقة كبيرة.

تستخدم طريقة المعايرة المناعية الإشعاعية لقياسات أخرى غير قياس الهرمونات، إذ تقاس بها كميات الأدوية أو الفيتامينات في الجسم، ولكنها تعتبر طريقة بالغة الحساسية لقياس تركيز الهرمونات الذي يكون صغيراً جداً عادةً.

هـ – المعايرة المناعية الادمصاصية المرتبطة بالأنزيمات
Enzyme–linked Immuno Sorbent Assay (Elisa)

طورت هذه الطريقة حديثا لقياس تركيز الهرمونات (ولأغراض أخرى) بدرجة عالية من الدقة توازي RIA ولكنها تمتاز عنها بأن إنجاز العمل يتم في فترة أقصر بكثير كما أن كلفة إجراء القياس لأغراض علاجية أو بحثية أقل بكثير. كما تمتاز عن RIA بأنها لا تتعامل بالمواد المشعة، وهي مواد يصعب عادة التخلص من مخلفاتها وتسبب تلوثاً بيئياً كبيراً مما سبب ارتفاع أسعارها.

تقوم هذه التقنية على مبدأ بسيط هو ربط أنزيم ما إلى جسم مضاد نوعي خاص بالهرمون (مولد الضد) الذي ننوي قياس تركيزه. يضاف لاحقاً إلى الأنزيم المادة الحليلة له substrate فيتفاعلان معا لإنتاج مادة ملونة يمكن قياس تركيزها بوسائل بصرية (مقياس طيف الضوء spectrophotometer) وتكون درجة تركيز اللون متناسبة مع تركيز الأنزيم المرتبط بالجسم المضاد وهذا تركيزه متناسب مع تركيز الهرمون الذي نريد قياسه.

تستخدم في هذه التقنية صفائح بلاستيكية (polystyrene) بها آبار صغيرة (96 بئراً) وتكون الحواف الداخلية للآبار مشحونة بشحنه موجبة. عندما تضاف لها عينة الدم المحتوية على الهرمون فإن البروتينات والهرمونات

المشحونة بشحنه سالبة تلتصق بهذه الآبار (ادمصاص) ولو جرى بعد دقائق سكب السائل من هذه الآبار أو غسلها بمحلول منظم لبقيت الهرمونات والمواد ذات الشحنة السالبة مرتبطة بجدران هذه الآبار. يضاف بعد ذلك الجسم المضاد النوعي المرتبط به الأنزيم، فيرتبط الجسم المضاد النوعي بالهرمون الخاص بـه فقط (وتهمل بقية البروتينات). يكون ارتباط الجسم المضاد والأنزيم المرافق متناسباً مع كمية الهرمون إذ أن الكمية الزائدة من الجسم المضاد والأنزيم المرافق ستبقى عالقة في المحلول وعند سكب (أو سحب) السائل من الآبار ستزال كمية الجسم المضاد الزائدة. يضاف في مرحلة لاحقة مادة حليلة خاصة بالأنزيم فيتفاعل معها معطيا مادة ملونة أو لاصقة fluorescent ويكون تركيز المادة الملونة متناسباً مع كمية الأنزيم وبالتالي مع كمية الجسم المضاد الملتصق، وهذا بدوره متناسب مع كمية الهرمون الملتصقة والتي كانت موجودة بالعينة أصلاً.

لمعرفة التركيز المطلق للهرمون تقارن النتائج مع عينات من الهرمون معروفة التركيز عوملت بالصورة نفسها والوقت نفسه حيث يمكن بناء منحنى قياسي standard curve يكون فيه تركيز الهرمون على الإحداثي السيني ومقدار اللون المقاس بمقياس طيف الضوء على الإحداثي الصادي. تجدر الإشارة إلى أن هذه الطريقة تحل في كثير من الأحيان محل RIA كما أنها تمتاز عنها بأنه يمكن إجراء خطواتها باستخدام الإنسان الآلي robot.

و – التقنيات العقاقيرية Pharmacological Techniques

يمكن بهذه الطريقة استخدام مواد ذات نوعية عالية لتؤثر على خلايا غدة معينة و إيقاف إفرازاتها. فاليود المعلم I^{131} يرتبط بشكل خاص بخلايا الدرقية وإذا زادت كميته فإنه يقتل هذه الخلايا ويمنعها من إنتاج ثيروكسين حيث يمكن دراسة أثر نقص ثيروكسين. وبالمثل فإن مركب thiouracil يمنع بناء المزيد من ثيروكسين كما يدمر مركب alloxan خلايا بيتا في البنكرياس محدثا السكري التجريبي experimental diabetes ويمكن بحقن مركبات ستيرويدية مصنعة مثل dexamethasone تثبيط إفراز ACTH من النخامية.

كتحوير لهذه التقنيات يمكن إنتاج أجسام مضادة لبعض الهرمونات وحقنها لتتفاعل مع الهرمون وتعادله وتمنعه من أداء عمله. بهذه الطريقة أمكن دراسة آثار بعض الهرمونات مثل المانع لإدرار البول وأثره في التعلم والذاكرة .

ز – تقنيات النضح (التروية) Perfusion Techniques

يمكن إمرار محلول ملحي على غدة صماء وتحليل العائد من المحلول ومعرفة ما تنتجه الغدة من مواد أيضية أو هرمونية ويمكن أن يحتوي المحلول المستخدم أسلاف الهرمونات حيث يُحَّلل المحلول العائد وتجري معرفة العوامل المسيطرة على إفراز هرمونات تلك الغدة.

عمل الهرمونات Hormones Actions

تركيز الهرمونات

توجد الهرمونات في الدم بكميات قليلة جداً تتراوح بين 10^{-12} مول/لتر – 10^{-9} مول/لتر أي ما يعادل 10^{-10} – 10^{-7} غم/لتر. لكي نأخذ فكرة عما تعنيه هذه الأرقام فإن 10^{-9} مول/لتر تعادل تقريباً جزيء واحد من الهرمون في كل 50 بليون جزيء ماء (أو بلازما الدم). إن هذا التركيز المنخفض يتطلب ولا شك وسائل قياس دقيقة مثل RIA، Elisa.

تضخيم الإشارة الهرمونية Amplification

لكي نفهم كيف تقوم الهرمونات الموجودة في الدم بهذا التركيز المنخفض بعملها فإننا يجب أن نعلم بأن عمل الهرمون يتضمن تضخيما للاشارة الهرمونية، ماذا نعني بذلك؟ إن ارتباط جزيء واحد من الهرمون مثلاً إلى المستقبل الخاص به يؤدي إلى تغير هائل في وظائف الخلية. هذا التغير الكبير ينتج عن تشجيع أنزيم معين يشجع تحويل مئات الجزيئات المتفاعلة إلى مواد ناتجة تشجع كل منها بدورها تفاعلاً آخر يؤدي إلى إنتاج مئات أخرى من مواد ناتجة جديدة وهكذا. فهرمون جلوكاجون مثلاً يرتبط بمستقبلاته وينشط الأنزيم محلق أدنيل adenylate cyclase الذي ينتج مئات الجزيئات من cAMP اللازم لتنشيط الأنزيم كاينيز البروتين protein kinase الذي يفسفر بدوره مئات الجزيئات من أنزيم مفسفر كاينيز phosphorylase kinase الذي يشجع بدوره تفاعلات أخرى تؤدي في النهاية إلى قيام الخلية بالاستجابة. نلاحظ هنا أن كل خطوة من خطوات تحويل الإشارة الهرمونية transduction تضخم مائة مرة أو أكثر فتكون النتيجة النهائية تضخيم الإشارة الهرمونية عبر كل الخطوات آلاف بل ملايين المرات.

كثافة مستقبلات الهرمونات Receptor Density

أن تركيز المستقبلات الهرمونية شديد التباين ويعتمد على عوامل عديدة. وبشكلٍ عام يتراوح تركيز المستقبلات الهرمونية بين 5,000 مستقبل/خلية إلى 10^5 مستقبل/للخلية الواحدة. ويعتمد التأثير النهائي للهرمون على العوامل الآتية:

1 - تركيز الهرمون في الدم.

2 - تركيز المستقبلات الخاصة بذلك الهرمون على أو في الخلية الهدف.

3 - درجة الألفة التي يرتبط بها الهرمون بمستقبله. وبشكلٍ عام فإنه كلما كان تركيز الهرمون في الدم مرتفعاً وكان تركيز مستقبلاته على الخلايا الهدف عالياً ودرجة الألفة مرتفعة كلما كان الأثر الهرموني واضحاً والعكس صحيح. غير أن تركيز المستقبلات الهرمونية على الخلايا أو بداخلها لهرمون معين لا يبقى ثابتاً دائماً ، كما أن درجة الألفة لا تبقى ثابتة، ومما لا شك فيه كذلك أن تركيز الهرمون في الدم يخضع لتغيرات كثيرة.

تنظيم المستقبلات Receptor regulation

وجد أن تراكيز عالية (أو قليلة جداً أحياناً) من هرمون معين يمكن أن تؤدي إلى زيادة عدد المستقبلات الهرمونية الخاصة بذلك الهرمون وتدعى هذه الظاهرة التنظيم للأعلى up-regulation كما وجد أن تعرض الخلية لتراكيز عالية ولفترات طويلة من هرمون معين يمكن أن يؤدي إلى إنقاص عدد المستقبلات الهرمونية الخاصة به ويدعى ذلك التنظيم للأسفل down-regulation.

من جانبٍ آخر فإن تركيز الهرمون يمكن أن يؤثر على تركيز مستقبلات هرمون آخر فبروجستيرون المرتفع يؤدي إلى إنقاص عدد مستقبلات هرمون إستروجين في الرحم وهذا تنظيم نحو الأسفل بينما يؤدي إستروجين بالمقابل إلى زيادة إنتاج مستقبلات بروجستيرون على نفس الخلايا جاعلاً إياها أكثر استجابةً لبروجستيرون.

لا يقتصر مفهوم تنظيم المستقبلات على التغير في كثافتها زيادةً أو نقصاً بل يشمل أيضاً التغير في كفائتها الوظيفية أو ألفتها للهرمونات، فزيادة الألفة تجعل النسيج الهدف أكثر استجابة وهو تنظيم للأعلى وقلة الألفة تجعل

النسيج الهدف أقل استجابةً وهو تنظيم للأسفل. يفسر بعض الباحثين قلة استجابة العضلات والنسيج الدهني في بعض الأشخاص زائدي الوزن لإنسولين بأنه نوع من التنظيم للأسفل سببه نقص في الكفاءة الوظيفية لمستقبلات إنسولين في هؤلاء الأشخاص مما يسبب لهم مرض السكري من النوع الثاني type II diabetes (السكري غير المعتمد على إنسولين) حيث أن تركيز الهرمون في الدم يكون قريباً من الطبيعي.

آلية عمل الهرمونات
Mechanisms of Hormone Action

يمكن إجمال الأفعال التي تؤديها الهرمونات في خلايا الجسم المختلفة بآلاتي:

1 - إحداث تغيرات في نفاذية أغشية الخلايا وذلك بفتح أو إغلاق القنوات الأيونية المختلفة مع ما قد يصاحب ذلك من تغيرات في فرق جهد أغشية الخلايا أو انقباض في الخلايا العضلية.
2 - بناء جزئيات بروتينية أو جزيئات تنظيمية أخرى داخل الخلايا.
3 - تنشيط أو تثبيط الأنزيمات في الخلايا.
4 - حث بعض الخلايا على الإفراز.
5 - تنبيه الانقسام غير المباشر للخلايا.

لإنجاز هذه الأفعال تستخدم الهرمونات واحدة من آليتين معروفتين:

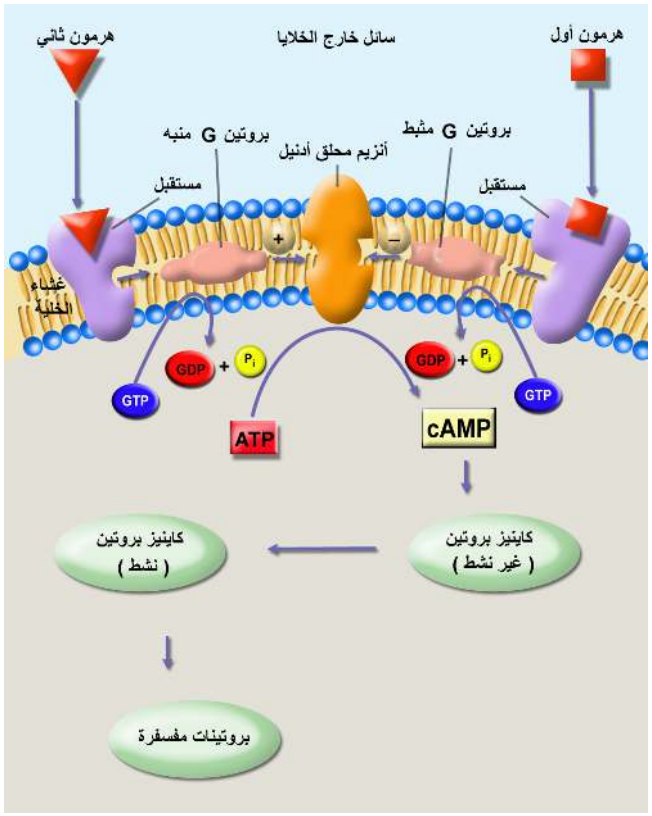
أ - آلية استخدام بروتينات G والرسول الثاني
Mechinsms using G proteins and 2nd messengers

تستخدِم هذه الآلية الهرمونات الذائبة في الماء مثل الهرمونات المشتقة من الأحماض الأمينية والببتيدات والبروتينات. لا تتمكن هذه الهرمونات بسبب عدم ذائبيتها بالدهون من عبور غشاء الخلية، لهذا فإن مستقبلاتها توجد عادةً على الغشاء البلازمي وتكون ذات طبيعة بروتينية كربوهيدراتية وتبدي قدراً صغيراً من الحركة الجانبية.

يؤدي ارتباط الهرمون بمستقبله إلى إحداث تعديل بسيط في شكل المستقبل (حسب فرضية التلاؤم المستحدث induced-fit) وهذا بدوره يؤدي إلى تنشيط بروتين G الذي ينشط أنزيماً يشجع تفاعلاً تكون نتيجته إعطاء مادة تدعى الرسول الثاني second messenger (بينما يشكل الهرمون الرسول الأول). وحيث أن الرسول الثاني ينتج داخل الخلية لذا فإنه يتولى القيام بالأعمال التي تمكن الخلية من الاستجابة للرسول الأول (شكل 14 - 5).

لقد أشرنا في الفصل الخامس إلى بعض الجزيئات التي تعمل كرسول ثان وإلى آليات إنتاج هذه الجزيئات. فأدينوسين أحادي الفوسفات الحلقي cAMP يعمل كرسول ثان لكل من كاتيكولأمينات، ACTH، FSH، LH، TSH، جلوكاجون، والجاردرقي، وكالسيتونين، أما إينوسيتول ثلاثي الفوسفات IP_3 فيعمل كرسول ثان لبعض كاتيكولامينات، ADH، TRH، LHRH، وأكسيتوسين.

أما كيف يقوم الرسول الثاني بإحداث الاستجابة الوظيفية في الخلية فذلك لا يختلف عما وصفنا في الفصل الخامس، إذ أن cAMP ينشط كاينيز بروتين موجود في الخلية وهذا يؤدي إلى فسفرة بروتينات داخل الخلية. بعض هذه البروتينات أنزيمات تنشَط بالفسفرة والبعض الآخر مسؤول عن الإفراز ونوع ثالث مسؤول عن



الشكل 14 - 5: آلية عمل الهرمونات التي تستخدم cAMP كرسول ثان.

إحداث تغيرات في النفاذية ورابع مسؤول عن تنشيط بعض الجينات وهكذا.

أما DAG، IP_3 فتنشط كاينيز بروتين يدعى protein kinase C يفسفر عدداً من بروتينات الخلية مما يؤدي إلى تحرر كالسيوم من مخازنه في الشبكة الإندوبلازمية وهذا بدوره قد يعمل كرسول ثالث؟ third messenger مسببا الاستجابة الوظيفية للخلية (شكل 14 - 6أ).

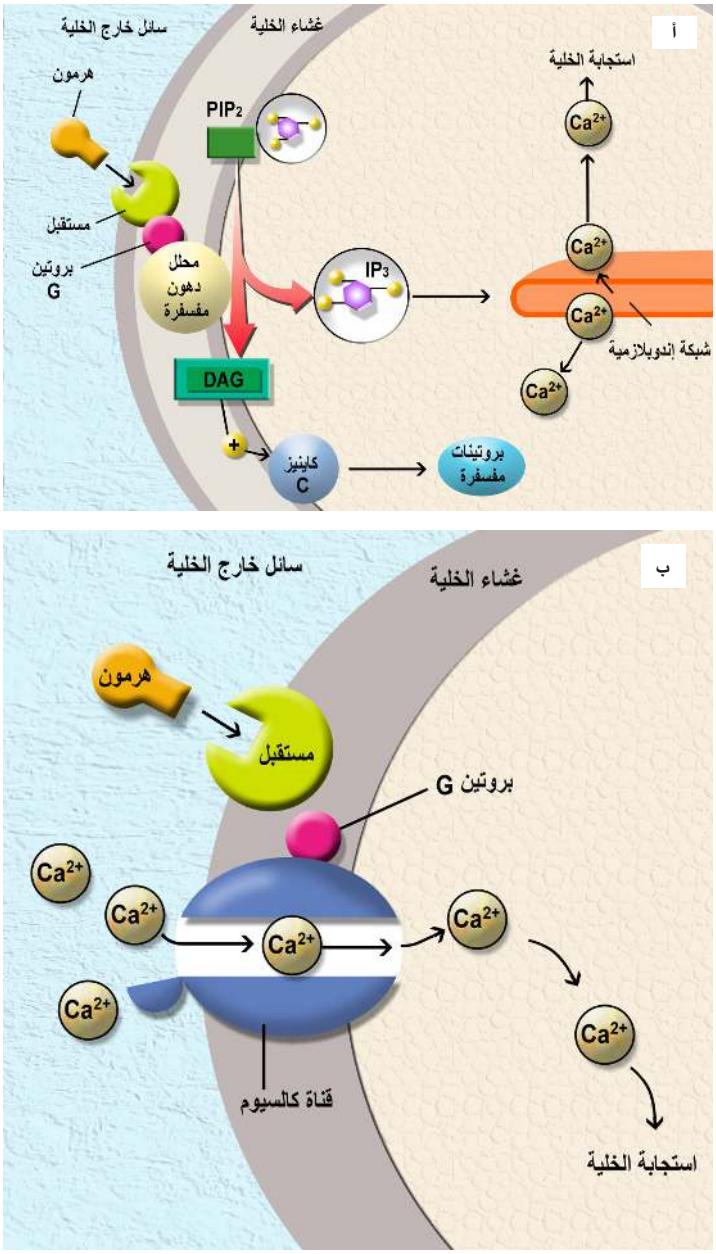
يُدخل بعض الباحثين ضمن الهرمونات التي تستخدم آلية الرسول الثاني، الهرمونات التي تنشط بروتينات G المنشطة للقنوات الأيونية المعتمدة على المستقبل receptor operated ion channels. إن فتح هذه القنوات الأيونية يدخل إلى الخلية أيونات معينة مثل كالسيوم الذي يعمل كرسول ثان يسمح للخلية بالقيام بوظائف الإفراز أو الانقباض أو الانقسام. هكذا نرى هنا أن كالسيوم قد يعمل كرسول ثان (شكل 14 - 6ب) في حالة تنشيط القنوات الأيونية مباشرةً ببروتينات G ويمكن أن يعمل كرسول ثالث في حالة استخدام IP_3 كرسول ثان.

ب - آلية التعبير عن الجينات
Mechanism of Gene Expression

تستخدِم هذه الآلية الهرمونات الذائبة بالدهون والكارهة للماء مثل ستيرويدات وهرمونات الدرقية. ترتبط هذه الهرمونات بمستقبلاتها، التي تكون موجودة في سيتوبلازم الخلية*، مكونة معقداً من الهرمون ومستقبله.

ينتقل معقد الهرمون ومستقبله إلى داخل النواة فيرتبط إلى كروماتين وتحديداً إلى بروتين مستقبل مرتبط بدنا DNA-associated receptor protein. يؤدي هذا الارتباط بالمادة الوراثية إلى تنشيط جين معين ليستنسخ منه رنا رسول mRNA ينتقل خارجاً من النواة إلى الرايبوسومات حيث يبنى

* تشير الأبحاث الحديثة بأن مستقبلات هذه الهرمونات موجودة أما على غشاء النواة أو بداخلها، وفي هذه الحالة يدعى البروتين المستقبل المرتبط بدنا المشار له لاحقاً الموقع المستقبل acceptor site.

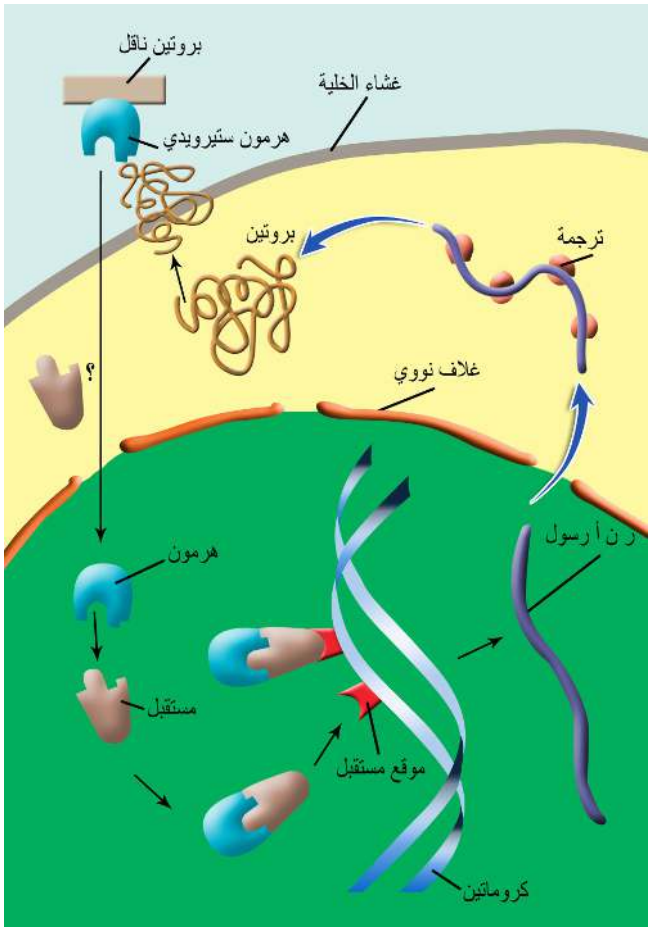


الشكل 14 – 6: آلية عمل الهرمونات المعتمدة على بروتين G : أ) يؤدي تنشيط بروتين G إلى تنشيط محلل الدهون المفسفرة وإلى إنتاج الرسول الثاني IP_3 الذي يحرر كالسيوم من مخازنه فيعمل كرسول ثالث، ب) يؤدي تنشيط بروتين G إلى فتح قنوات أيونية بصورة مباشرة فيتدفق كالسيوم ويعمل كرسول ثانٍ.

عليه البروتين المناسب. تشمل البروتينات المصنوعة بهذه الطريقة أنزيمات تنظم التفاعلات الأيضية للخلايا كما تشمل بروتينات تركيبية وأخرى إفرازية (شكل 14 – 7). لإعطاء مثال لعمل هذه الهرمونات، وجد أن إستروجين يزيد إنتاج الخلايا من زلال البيض في الطيور، كما أن ألدوستيرون يؤدي إلى بناء بروتين يعمل كقناة ناقلة للصوديوم تنغرس في خلايا أنابيب الكلية فتسهل إعادة امتصاص صوديوم من الراشح .

المجرى الزمني لعمل الهرمونات
Time Course for Hormone Action

تستغرق الهرمونات الذائبة بالماء والتي تستخدم رسولاً ثانياً وقتاً أقل لإحداث تأثيراتها، إذ أن أثرها يمكن أن يلاحظ خلال ثوانٍ أو دقائق على الأكثر. في الوقت نفسه لا يبقى أثرها طويلاً بعد أن يعود تركيز الهرمون إلى مستواه القاعدي basal level أو مستواه أثناء الراحة resting level.



الشكل 14 – 7: آلية عمل الهرمونات المؤثرة على الجينات.

أما الهرمونات الكارهة للماء والتي تستخدم آلية التعبير عن الجينات فتستغرق وقتاً أطول: دقائق وساعات وأحيانا أياماً. كما أن أثر هذه الهرمونات يستمر فترة طويلة حتى بعد عودة تركيز الهرمون إلى مستواه القاعدي. ويبدو السبب في ذلك واضحاً، إذ أن الهرمونات الأخيرة تحدث تأثيرها من خلال بناء بروتينات جديدة وعند زوال المؤثر فإن كثيراً من الجينات تكون قد استنسخت على هيئة دنا رسول وهذا سيستخدم لبناء بروتينات حتى بعد زوال المؤثر الهرموني. وهكذا، فالهرمونات بنوعيها قادرة على تنظيم عمليات الجسم على المدى القصير والطويل.

إيقاف عمل الهرمونات وتحطيمها
Inactivation and Degradation of Hormones

تفرز معظم الهرمونات بصورة نشطة قادرة على إعطاء تأثيرها الفسيولوجي مباشرة. لكن بعض الهرمونات تفرز بصورة خاملة أو أقل نشاطاً ثم يجرى تنشيطها خارج الخلايا المفرزة لها. أشهر الأمثلة لذلك ثيروكسين وتستوستيرون وأنجيوتنسين وفيتامين D3. فثيروكسين يحول إلى T_3 الأكثر قوة وتستوستيرون إلى 17 – ثنائي هيدروجين تستوستيرون ويُحوَل هذان المركبان عادةً في الأنسجة الخارجية، ويحول أنجيوتنسين I إلى أنجيوتنسين II في أنسجة متعددة أشهرها الرئة. أما فيتامين D_3 فيحول إلى 1،25 ثنائي هيدروكسي فيتامين D3 في الجلد وفي أنابيب الكلية.

عندما يفرز الهرمون إلى الدم ليعطي التأثير الفسيولوجي المطلوب فإنه يمكث فيه فترة قد تطول أو تقصر، ويستخدم تعبير فترة نصف العمر half-life

للإشارة إلى الوقت الذي يجرى فيه إزالة نصف كمية الهرمون من الدم، وهذه الفترة تتراوح لمعظم الهرمونات من جزء من الدقيقة وحتى نصف الساعة.

كيف تجرى إزالة الهرمونات من الدم؟ يتم ذلك لمعظم الهرمونات بواسطة تحطمها بأنظمة أنزيمية موجودة في الكبد والكلية. تقوم الكلية بإخراج نواتج التحطيم مع البول وفي أحيان قليلة يتم إخراجها مع البراز. كذلك، فإن بعض الهرمونات يتم تحطيمها بواسطة أنزيمات داخل الخلايا الهدف التي تعمل عليها.

تحطم الهرمونات الستيرويدية بشكل أساسي في الكبد الذي يربط هذه الهرمونات بمجموعة قطبية polar كالكبريتات أو مجموعة جلوكورونايد glucoronide، تدعى العملية الإقتران conjugation، حيث يصبح الهرمون الستيرويدي أكثر ذائبية في الماء ويصبح قابلاً للخروج مع البول عن طريقه الكلية وإن كان القليل منها يمكن أن يخرج مع الصفراء.

أما كاتيكولأمينات فيتوقف عملها بفعل أنزيمات محطمة موجودة في الدم مثل COMT،MAO حيث تخرج نواتج التحطيم مع البول. وقد أمكن الاستفادة من قياس مستوى نواتج التحطيم في البول للهرمونات الستيرويدية وكاتيكولامينات كمؤشر لمعدل إفرازها وكأداة تشخيصية مهمة.

يتم إدخال الهرمونات الببتيدية والبروتينات مثل إنسولين وبرولاكتين إلى الخلية هي ومستقبلاتها بعملية إدخال خلوي معتمد على المستقبل receptor-mediated endocytosis، فبعد ارتباط الهرمون بمستقبله يدخل المعقد المكون منهما معاً إلى الخلية ويحطم الهرمون بواسطة أنزيمات محللة للبروتينات ثم يعاد تدوير المستقبل لاستخدامه ثانية. لكن تجدر الإشارة إلى أن بعض الهرمونات الببتيدية يجري تحطيمها في الكلية.

السيطرة على إفراز الهرمونات
Control of Hormone Release

سوف نحاول في هذا البند الإجابة على السؤالين الآتيين : 1) ما الذي يسبب إفراز هرمون معين؟، 2) كيف يتم إيقاف إفراز هرمون معين؟ إن الإجابة العامة على هذين السؤالين معاً تكمن في أن السيطرة على إفراز الهرمونات تتم بواسطة آلية التغذية الراجعة السلبية. ففي هذا النظام من أنظمة السيطرة يؤدي ارتفاع تركيز هرمون ما إلى التأثير سلبياً على الغدة المفرزة له فتتوقف عن الإفراز وبذلك يمكننا هذا النظام من فهم آلية إيقاف إفراز الهرمون. لكن كيف تساهم هذه الآلية في السيطرة على البدء بإفراز الهرمون؟ تعمل هذه الآلية كبوابة تمنع دخول مزيد من الأفراد إلى مبنى إذا وصل عدد الأشخاص داخله عدداً كبيراً، فإذا انخفض العدد ثانية فإنها تفتح لإدخال المزيد. وكتطبيق على ما يحصل في الغدد الصماء فإن آلية التغذية الراجعة السلبية تمنع إفراز مزيد من الهرمون وذلك لأنها تعادل أو تلغي أثر العوامل المسببة لإفراز الهرمونات.

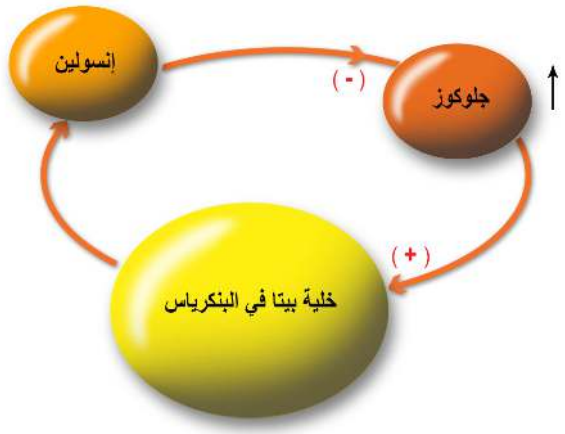
يمكن إجمال العوامل المسببة لإفراز الهرمونات بما يأتي :

أ – عوامل أيضية Hormonal Factors

لقد وجد أن تركيز بعض المواد في الدم يشجع إفراز هرمونات معينة، فانخفاض تركيز Ca^{2+} في الدم عن حد معين يحفز جارات الدرقية على إفراز جاردرقي (PTH) الذي يعمل على العظام والكلى والقناة الهضمية مسبباً زيادة في تركيز كالسيوم في الدم. وبالمقابل فإن زيادة تركيز كالسيوم في الدم عن الحد الطبيعي (زيادة 20 %) تسبب إفراز كالسيتونين من الغدة الدرقية الذي يحاول إعادة تركيز كالسيوم إلى مستواه الطبيعي، وذلك بمنع تحطيم العظام وبزيادة إخراج كالسيوم مع البول.

كذلك فإن زيادة تركيز جلوكوز في الدم يعتبر المحفز الرئيسي لإفراز إنسولين من البنكرياس (شكل 14 - 8) حيث يؤدي إنسولين إلى خزن جلوكوز في الخلايا وبالتالي إنقاص مستواه في الدم إلى الحد الطبيعي. كما ينظم إفراز جلوكاجون بواسطة العوامل الأيضية، فنقص مستوى جلوكوز في الدم وزيادة الأحماض الأمينية تسبب إفراز هذا الهرمون.

تبدو إلية التغذية الراجعة السلبية واضحة في جميع هذه الحالات، فعندما



الشكل 14 – 8 : دور العوامل الأيضية في السيطرة على إفراز الهرمونات. في هذا المخطط تحث زيادة تركيز جلوكوز في الدم خلايا بيتا في البنكرياس على إفراز إنسولين الذي يؤدي بدوره إلى إنقاص تركيز جلوكوز في الدم.

يرتفع تركيز Ca^{2+} في الدم تعمل هذه الآلية لإيقاف إفراز جاردرقي (PTH)، وعندما ينخفض تركيز Ca^{2+} عن الحد الطبيعي تعمل على إيقاف إفراز كالسيتونين، وهكذا الأمر بالنسبة لكل من إنسولين وجلوكاجون. وفي حالة هذه الهرمونات الأربع يمكن القول أن الغدد المفرزة لها تعمل منفردة وتستخدم آلية التغذية الراجعة السلبية دونما تدخل من غدة صماء أخرى كما سنرى في البند التالي.

ب – عوامل هرمونية Hormonal Factors

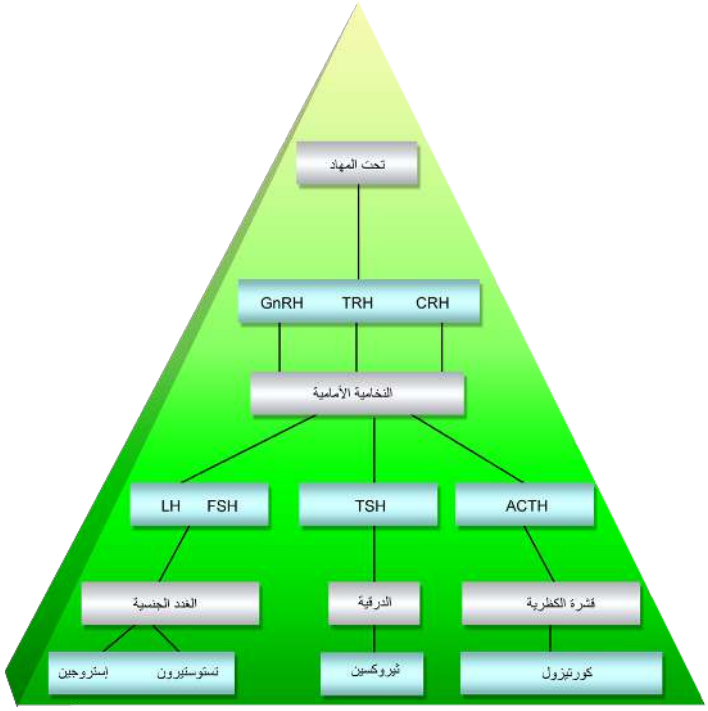
ينظَم إفراز عديد من الهرمونات بواسطة هرمونات تفرزها غدد صماء أخرى فبعض هرمونات النخامية الأمامية تسيطر على إفرازات بعض الغدد الصماء الأخرى. تفرز النخامية الأمامية أربعة هرمونات تدعى هرمونات منشطة tropic hormones، تؤثر بشكل كبير على إفرازات أربع غدد أخرى فتحثها على إفراز هرموناتها. فكما هو واضح من الجدول 14 - 1، يسبب هرمون النخامية منشط قشرة الغدة الكظرية ACTH إفراز هذه القشرة للهرمونات القشرية السكرية glucocorticoids مثل كورتيزول (وللهرمونات الجنسية الذكرية)، وإذا ما توقف إفراز النخامية لهذا الهرمون فإن قشرة الغدة الكظرية تضمر تدريجيا وقد تتلاشى وتقل إفرازاتها من كورتيزول وألدوستيرون.

وإذا ما أعدنا النظر في آلية السيطرة بالعوامل الهرمونية فإننا نرى هرماً من الغدد الصماء (شكل 14 - 9) تقبع في قاعدته غدد كقشرة الكظرية والدرقية والغدد الجنسية ويأتي أعلاها الغدة النخامية الأمامية التي تعمل كوسيط ويقع في قمة الهرم غدة تحت المهاد التي تسيطر بإفرازاتها على النخامية الأمامية وهذه بدورها تسيطر على الغدد الموجودة بقاعدة الهرم.

قد يبدو للوهلة الأولى أن غدة تحت المهاد ذات سيطرة مطلقة على الغدد

الجدول 14 . 1: هرمونات النخامية الأمامية وتنظيمها لإفرازات بعض الغدد الصماء.

هرمونات النخامية الأمامية المنشطة	الغدة الهدف	الاستجابة
منشط قشرة الكظرية ACTH	قشرة الكظرية	إفراز كورتيزول وربما الهرمونات الجنسية الذكرية
منشط الدرقية TSH	الدرقية	إفراز ثيروكسين(T4) وثلاثي يود الثايرونين (T3)
منشط الحويصلات FSH	الغدد الجنسية (الخصي والمبايض)	إفراز تستوستيرون وإستروجين وبروجستيرون
مكون الجسم الأصفر LH	الغدد الجنسية (الخصي والمبايض)	إفراز تستوستيرون وإستروجين وبروجستيرون.



الشكل 14 – 9: السيطرة على إفراز الهرمونات بواسطة العوامل الهرمونية. في هذا المخطط تسيطر تحت المهاد بإفرازاتها على النخامية الأمامية وهذه تسيطر بدورها على غدد أخرى. لاحظ أن الشكل هنا لا يبين أثر التغذية الراجعة السلبية لهرمونات القاعدة على الغدد في قمة الهرم.

الصماء الواقعة تحتها في الهرم ولكن الأمر لا يتم بهذه الطريقة البسيطة إذ أن كلاً من الغدد الصماء الواقعة في منتصف الهرم وفي قاعدته تفرز هرمونات تعمل بآلية تغذية راجعة سلبية لتحور من عمل تحت المهاد مسببة إيقاف إفرازاتها كلما وصل تركيز الهرمونات المنشطة أو الهرمونات الأخرى الموجودة في قاعدة الهرم إلى مستواه الطبيعي في الدم. كما أن الهرمونات المفرزة من الغدد الموجودة في قاعدة الهرم تستخدم آلية التغذية الراجعة السلبية لإيقاف عمل النخامية الأمامية إذا ما وصل تركيز هذه الهرمونات حده الطبيعي في الدم.

وهكذا فإن تستوستيرون وإستروجين يعملان بآلية تغذية راجعة سلبية لتنظيم إفراز FSH، LH من النخامية و GnRH من تحت المهاد. كذلك ينظم كورتيزول إفراز ACTH من النخامية الأمامية و CRH من تحت المهاد بنفس الآلية، كما أن ثيروكسين ينظم إفراز TSH من النخامية الأمامية و TRH من تحت المهاد.

جـ – عوامل عصبية Neural Factors

يمكن إجمال أثر التراكيب العصبية على إفراز الهرمونات بالأنماط الأربعة الآتية:

1 ـ السيطرة المباشرة للألياف العصبية على الغدة الصماء Direct Control by Nerve fibers:

تغذى معظم الغدد الصماء بألياف عصبية كثيرة تعود في معظمها للجملة الودية، كما تغذى بعض الغدد بألياف تعود للجملة نظير الودية بالإضافة للودية. وعلى الرغم من أن دور الأعصاب في السيطرة على إفرازات بعض الغدد كالدرقية مثلاً لا يزال مدار بحث وغير مفهوم بصورة وافية لكن دور الأعصاب المباشرة معروف في عدة حالات:

أ - ففي نخاع الكظرية، تُعد الخلايا الكرومافينية خلايا بعد عقدية ودية مفرزة لإبينفرين. يتشابك مع هذه الخلايا بعد العقدية ألياف عصبية قبل عقدية ودية مفرزة لأستيل كولين sympathetic cholinergic. لقد وجد أن تنبيه هذه الألياف يسبب إفراز إبينفرين من نخاع الكظرية كما أن قطعها يقلل إفرازه. يجدر بالذكر أن إفراز إبينفرين يتأثر كذلك بمستوى جلوكوز في الدم ولذا فإن السيطرة على إفرازه هي عصبية بالدرجة الأولى وأيضية بالدرجة الثانية.

ب - إن تنبيه الأعصاب الودية الواصلة إلى الكلية يسبب إفراز هرمون إريثروبويتين المشجع لبناء خلايا الدم الحمراء.

ج - إن تنبيه الأعصاب الودية الواصلة إلى الكلية يشجع على إفراز أنزيم رنين وبالتالي المحور الهرموني أنجيوتنسين ـ ألدوستيرون.

د - يتأثر إفراز كل من إنسولين وجلوكاجون بتنبيه الأعصاب الودية ونظير الودية الواصلة إلى البنكرياس. فتنبيه الأعصاب الودية يقلل إفراز إنسولين بينما تنبيه الأعصاب نظير الودية يزيد من إفرازه ، كذلك فإن تنبيه كلاً من الأعصاب الودية ونظير الودية يزيد من إفراز جلوكاجون.

2 ـ السيطرة على الغدة الصماء بواسطة تحت المهاد Control by Hypothalamus:

تُعد تحت المهاد غدة صماء ولكنها من ناحية تركيبة تعود للدماغ الأمامي، وتحديداً فهي تتبع الدماغ البيني diencephalon. تشكل تحت المهاد أقل من 5 % من وزن الدماغ ولكنها ذات وظائف بالغة الحيوية، فهي تشكل جزءاً من الجهاز الطرفي (الحلقي) limbic system الذي يعد من ناحية تطورية من أقدم الأجزاء التي تنسق الاستجابات الفسيولوجية والسلوكية، وهي تقوم بهذا الدور لأنها تستلم الكثير من المعلومات من أجزاء عليا من الدماغ وتتأثر أيضاً بالهرمونات ومن جانبٍ آخر لأنها تسيطر على إفرازات الغدد الصماء وعلى نشاطات الجهاز العصبي الذاتي.

تسيطر تحت المهاد على الغدد الصماء من خلال إفرازها للهرمونات المفرزة releasing hormones وللهرمونات المثبطة للإفراز

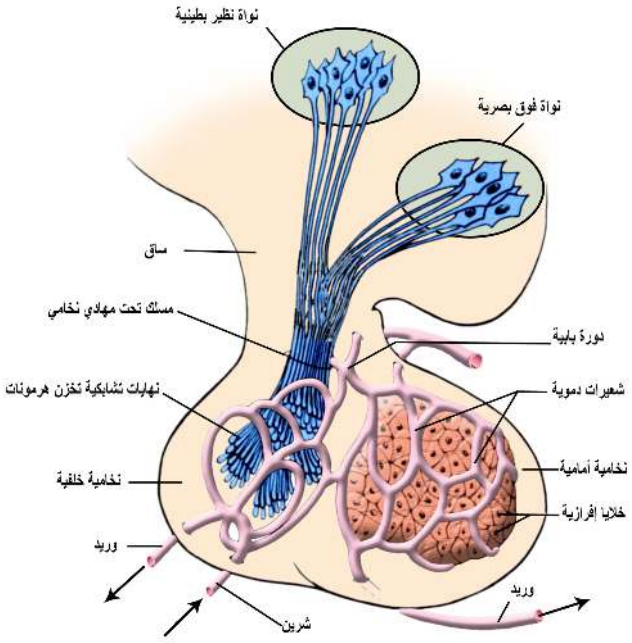
الجدول 14 – 2: سيطرة تحت المهاد على النخامية الأمامية.

هرمونات تحت المهاد	الخلايا الهدف في النخامية	هرمونات النخامية الأمامية المتأثرة
هرمونات مسببة للإفراز		
TRH	thyrotropes lactotropes	TSH بروﻻكتين
CRH (CRF)	corticotropes	ACTH
GHRH	somatotropes	هرمون النمو
GNRH	gonadotropes	FSH، LH
هرمونات مثبطة للإفراز		
دوبامين	lactotropes	بروﻻكتين
سوماتوستاتين (المثبت الجسمي)	somatotropes thyrotropes	هرمون النمو TSH

release-inhibiting hormones التي تجد أهدافها في الخلايا المفرزة للنخامية الأمامية. يبين الجدول 14 - 2 الهرمونات العصبية التي تفرزها تحت المهاد والخلايا الهدف التي تعمل عليها وأثرها على الخلايا الهدف.

3 ـ السيطرة المتمثلة بإفرازات النخامية الخلفية

Control of Posterior Pituitary: تعد النخامية الخلفية امتداداً عصبياً لتحت المهاد، فمن النواة فوق البصرية supraoptic nucleus والنواة نظير البطينية paraventricular nucleus الموجودتين في تحت المهاد يمتد مسلكان عصبيان tracts يضم كل واحد منهما حوالي 100.000 ليف عصبي، وتستقر نهاياتهما التشابكية في النخامية الخلفية (شكل 14 - 10) حيث تصنع تشابكات مع الشعيرات الدموية المنتشرة هناك. تصنع العصبونات المكونة لهذه الألياف العصبية والموجودة أجسامها في تحت المهاد، هرمونات عصبية وترسل بها في حويصلات عبر



الشكل 14 - 10: سيطرة تحت المهاد على إفرازات النخامية الخلفية.

محاورها لتخزن في النهايات التشابكية في النخامية الخلفية. عندما تنبه العصبونات في تحت المهاد فإن الهرمونات العصبية المخزونة في النخامية الخلفية تفرز إلى الدم حيث تصل إلى اهدافها.

وقد أمكن تمييز الهرمونات التالية كهرمونات للنخامية الخلفية:

أ –أوكسيتوسين Oxytocin:

وهو مؤلف من ثمانية أحماض أمينية ويصنع بشكل رئيسي في النواة نظير البطينية ويفرز وهو محمول على عديد ببتيد كبير الحجم يدعى neurophysin نحو الدم حيث ينفصل هناك عن الببتيد الناقل.

يؤثر أوكسيتوسين على خلاياه الهدف الموجودة في ثدي الأنثى، حيث ينشط انقباض الخلايا العضلية الملساء المتخصصة في قنوات الحليب. يؤدي هذا الانقباض إلى دفع (إدرار أو إفراز) الحليب من أماكن صنعه في الثدي، وتدعى حويصلات alveoli، إلى قنوات الثدي الواسعة حيث يصبح بمتناول الطفل أثناء الرضاعة.

كما يؤثر أوكسيتوسين على العضلات الملساء الموجودة في الرحم فيسبب انقباضها، وإذا ما تم هذا الأمر قرب موعد الولادة كما هو العادة فإن هذا الانقباض يعرب عن نفسه على هيئة تقلصات عضلية مؤلمة تدعى الطلق labor الذي يؤدي إلى دفع الجنين من الخلف باتجاه قناة الولادة حيث يسبب الولادة. ويعطى أوكسيتوسين المصنع على هيئة حقن لإحداث الطلق الاصطناعي عند تعسر الولادة أو عند عدم كفاية الهرمون الطبيعي لإحداث طلق قوي.

ينظم إفراز أوكسيتوسين بواسطة تنبيه مستقبلات حسية موجودة في ثدي الأم، فعندما يمص الطفل حلمة الثدي تُنبه هذه المستقبلات فتنتقل إشارات عصبية إلى الدماغ حيث تؤثر في النهاية على الخلايا المنتجة لأوكسيتوسين في تحت المهاد فتسبب إفرازه. كما تؤثر عوامل نفسية لدى الأم على إفراز الهرمون، فسماع صوت الطفل يبكي يسبب إفرازه بينما يسبب خوف الأم أو انشغالها تثبيط إفرازه. يحدث إفراز أوكسيتوسين أثناء الولادة نتيجة لتنبيه مستقبلات شد في جدار الرحم وقناة الولادة. فخروج الجنين يؤدي إلى شد هذه المستقبلات حيث تنقل إشارات عصبية إلى الدماغ مسببة إفراز أوكسيتوسين وكلما عبر الجنين في قناة الولادة الضيقة وازدادت انقباضات الرحم بسبب أوكسيتوسين كلما أدى تنبيه مستقبلات الشد إلى إفراز مزيد من أوكسيتوسين وهكذا فإن إفراز هذا الهرمون ينظم هنا، خلافاً للعديد من الهرمونات، بآلية تغذية راجعة إيجابية.

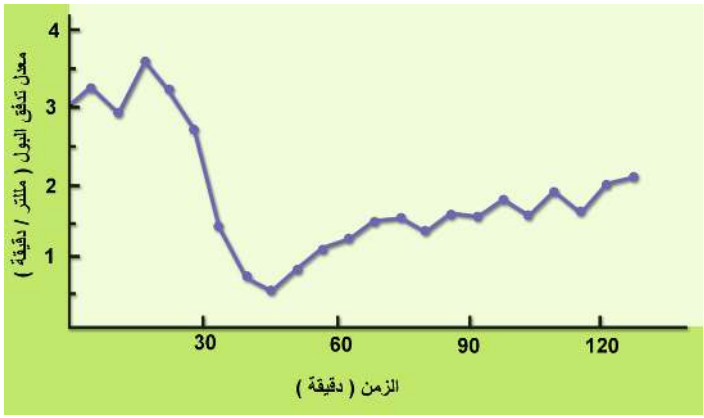
ب ـ مانع إدرار البول Antidiuretic Hormone (ADH):

وهو مؤلف من تسعة أحماض أمينية ويشبه إلى حد كبير أوكسيتوسين في تركيبه لكنه يفرز بشكل رئيسي من عصبونات في النواة فوق البصرية وينقل عبر المحاور مرتبطاً بنوع آخر من الببتيد neurophysin .

يفرز مانع إدرار البول استجابة للمنبهات الآتية : 1) زيادة أسموزية الدم أو السائل خارج الخلايا، فقد وجد أن حقن سائل زائد الملوحة hypertonic saline (1.5 %ملح الطعام) يؤدي إلى إنقاص حجم البول المتكون (شكل 14 - 11) كما وجد لاحقاً ارتباط إيجابي بين نقص حجم البول وبين إفراز الهرمون، 2) نقص حجم الدم كما في حالة النزيف الشديد. يؤدي هذان المنبهان إلى تنبيه خلايا عصبية في تحت المهاد وتدعى مستقبلات الأسموزية osmoreceptors وهذه بدورها تنبه العصبونات المفرزة للهرمون. وبينما يؤدي تغير طفيف جداً في أسموزية الدم إلى تنبيه مستقبلات الأسموزية وإلى إفراز الهرمون، فإن نقصاً كبيراً في حجم الدم (10 % أو أكثر) يجب أن يحدث لكي يتم إفرازه بينما يزيد نيكوتين السجائر والمنومات من نوع barbiturates وبعض مواد التخدير من إفرازه .

يعمل مانع إدرار البول على الأجزاء القشرية من القنوات الجامعة في الكلية فيسهل بذلك فتح قنوات محبة للماء ولهذا فهو يسهل مرور الماء عبر القنوات نحو الدم فيقلل بذلك من إخراج البول ويرفع حجم الدم. لهذا فإن العوامل المثبطة لإفرازه كالكحول مثلاً تتميز بإحداثها للتبول المتكرر ويتبع ذلك العطش والشرب المتكرر للماء. يؤدي نقص إفراز مانع إدرار البول بسبب خلل في الخلايا المفرزة وفي النخامية الخلفية أو لأسباب وراثية إلى جعل الكلية غير قادرة على الاقتصاد في الماء مما يدفع للتبول المتكرر لكن البول يكون قليل التركيز حيث تدعى هذه الحالة السكري غير ذي الطعم diabetes insipidus.

يكون غشاء الخلايا المحاذي لتجويف القنوات الجامعة القشرية غير منفذ للماء بغياب مانع إدرار البول ويكون الراشح في القنوات ناقص الأسموزية عادةً إلى أن يتم إفراز الهرمون فيرتبط بمستقبلات على الغشاء القاعدي الجانبي basolateral لتلك الخلايا. يؤدي هذا الارتباط إلى تنشيط بروتين G



الشكل 14-11: أثر حقن محلول زائد الملوحة على معدل تدفق البول حيث يبين الإحداثي السيني الزمن بعد حقن المحلول.

مما يشجع الأنزيم محلق أدنيل فيسبب إنتاج الرسول الثاني cAMP الذي يسبب في النهاية فسفرة بروتينات ربما تكون مرتبطة بغشاء الخلية فتسبب فتح ثقوب لعبور الماء يبلغ نصف قطرها حوالي 0.2 نانومترا.

ج - دوبامين Dopamine

الذي يسبب تثبيطاً لإفراز برولاكتين من النخامية الأمامية.

د - العامل المفرز لبرولاكتين Prolactin– releasing factor (PRF) :

لم تتم معرفة التركيب الكيميائي لهذا العامل بعد لكنه يسبب إفراز برولاكتين من النخامية الأمامية.

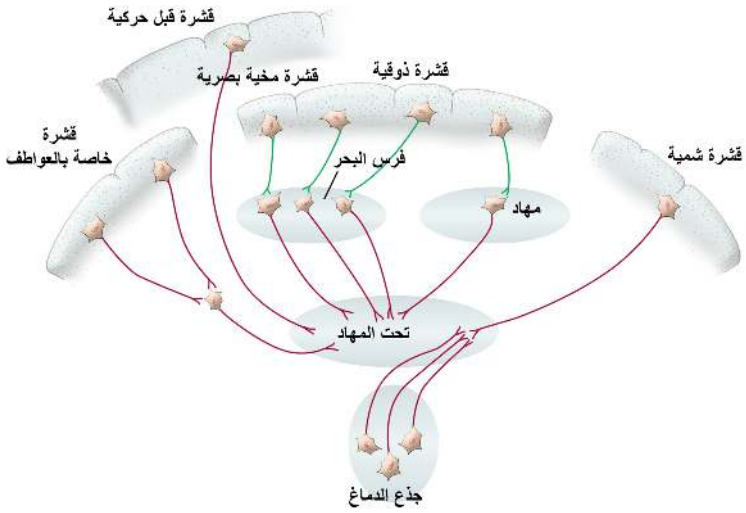
يمر المركبان الأخيران (دوبامين، PRF) من النخامية الخلفية عبر الأوعية الدموية القصيرة short blood vessels إلى النخامية الأمامية ويؤثران على الخلايا المفرزة لبرولاكتين lactotrophs .

4 - السيطرة على تحت المهاد بواسطة مراكز متقدمة في الدماغ Control of Hypothalamus by Higher centres:

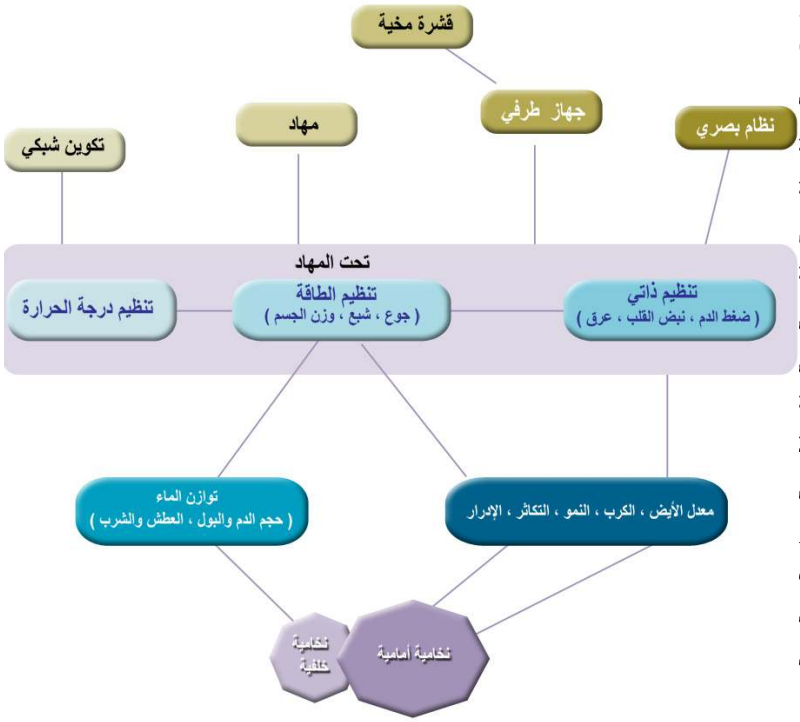
تعمل تحت المهاد كمركز تكامل للتعامل مع المنبهات القادمة من البيئة الخارجية كالضوء أو المنبهات الكيميائية لحاسة الشم. عندما تصبح فترة الإضاءة أطول في الربيع وبداية الصيف ينبه الضوء تحت المهاد لتفرز الهرمون العصبي مفرز الهرمون المنشط للغدد التناسلية (GnRH) الذي يؤثر على النخامية الأمامية لتفرز FSH، LH التي تسبب بدورها إفراز هرمونات الجنس من الغدد الجنسية. تسبب هرمونات الجنس نضج المبايض والخصي لتعطي البيوض والحيوانات المنوية، كما تسبب ظهور الصفات الجنسية الثانوية. تؤدي هذه التطورات جميعها إلى حدوث سلوك التكاثر في الحيوانات، وفي الإنسان تشتد الغريزة الجنسية. في هذا الوقت يكون تأثير الضوء في هذا المثال قادم من القشرة الحسية البصرية ولكنه يمر عبر عصبونات خلال فرس البحر (قرن آمون) قبل أن يؤثر على تحت المهاد (شكل 14 - 12). تتأثر تحت المهاد بشكل مماثل بإحساسات التذوق القادمة من القشرة الحسية الخاصة بالتذوق وبالإحساسات الخاصة proprioception المارة أيضاً عبر فرس البحر.

أما احساسات الشم فتأتي من القشرة الشمية مباشرة إلى تحت المهاد. وبينما لا تكون احساسات الشم من القشرة* العليا ذات أهمية كبيرة في الإنسان لكنها مهمة في سلوك التكاثر لكثير من الحيوانات. ففي الفأر المنزلي يقوم الذكر بحماية الأنثى لكي لا تقترب منها ذكور أخرى بعد التزاوج والحمل، لأن امتطائها من قبل ذكر آخر يؤدي إلى الإجهاض بل أن مجرد شم رائحة ذكر آخر أو حتى رؤيته يؤدي أحياناً إلى الإجهاض وهذا يفسر الاجهاضات المتكررة التي تحدث عند وضع الحيوانات في أقفاص مزدحمة. لتفسير هذه الظاهرة، يعتقد بأن الاحساسات القادمة من أنظمة حسية بصرية وشمية تمنع إفراز GnRH مما يمنع في النهاية إفراز هرمونات الجنس المسؤولة عن استمرار الحمل الناجح.

يبين (شكل 14 - 13) العلاقات العديدة المتداخلة بين المراكز الحسية



الشكل 14-12: دور المراكز العليا في الدماغ في السيطرة على إفراز الهرمونات.



الشكل 14-13: أثر المراكز الحسية المتقدمة على تحت المهاد وعلى النخامية الأمامية ويبدو واضحا أثر العوامل ذات الدورة اليومية.

* لا توجد قشرة متميزة تختص بالشم ولكن جزءاً من قشرة الدماغ يدعى الفص الشمي أو القشرة الشمية olfactory cortex or olfactory lobe وفي الحيوانات يدعى القشرة الكمثرية piriform cortex (pyriform).

المتقدمة في الدماغ وبين تحت المهاد وأثر ذلك على إفرازات النخامية الأمامية. ويمكن من هذا الشكل ملاحظة أن عوامل ذات دورة يومية كالنوم والاستيقاظ وعوامل الألم والضغط النفسي وتغيرات الحرارة كلها تؤثر على إفرازات النخامية الأمامية عن طريق أثرها على تحت المهاد.

الغدد الصماء الرئيسية Major Endocrine Glands

على الرغم من وجود العديد من الغدد الصماء في الجسم (شكل 14 - 1)، فإن المناقشة الآتية ستقتصر على الغدد الصماء الرئيسية (النخامية الأمامية، الدرقية وجارات الدرقية، قشرة ونخاع الكظرية والبنكرياس) وذلك لأن الغدد الأخرى وإفرازاتها سيشار لها ضمن الفصول المتعلقة بعمل هذه الغدد.

النخامية Pituitary Gland (Hypophysis)

الموقع والتركيب والأصل الجنيني

تقع الغدة النخامية (شكل 14-14) في تجويف بالعظم الإسفيني يدعى السرج التركي sella taurcica ويصل حجمها في الحالة الطبيعية حجم حبة البازيلاء ويقدر وزنها بحوالي 400 ملغم ولكن وزنها يمكن أن يزداد إلى أكثر من الضعف في النساء الحوامل كما يزداد عند حدوث الأورام بها. تتعلق الغدة النخامية بواسطة ساق infundibulum يشبه القمع يربطها إلى تحت المهاد الذي يقع أعلاها. تتكون النخامية في الإنسان من فصين: فص خلفي posterior lobe وهو ذو منشأ جنيني عصبي (إذ هو نمو للأسفل من تحت المهاد) ويضم ألياف عصبية وخلايا دبق عصبي وهو خازن للهرمونات العصبية فقط وقد أشرنا لهذه الهرمونات في بند سابق، وفص أمامي anterior lobe مفرز للهرمونات يدعى النخامية الإفرازية adenohypophysis، ويشكل حوالي 3/2 الغدة النخامية. ينشأ الفص الأمامي من تركيب جنيني يدعى كيس راثكي Rathke's pouch وهو انبعاج نحو الاعلى من طلائية الفم يمتد حتى يلامس الفص الخلفي القادم من الأعلى حيث يفقد أنذاك صلته بمخاطية الفم ويلتصق مع الفص الخلفي مشكلين معاً الغدة النخامية.

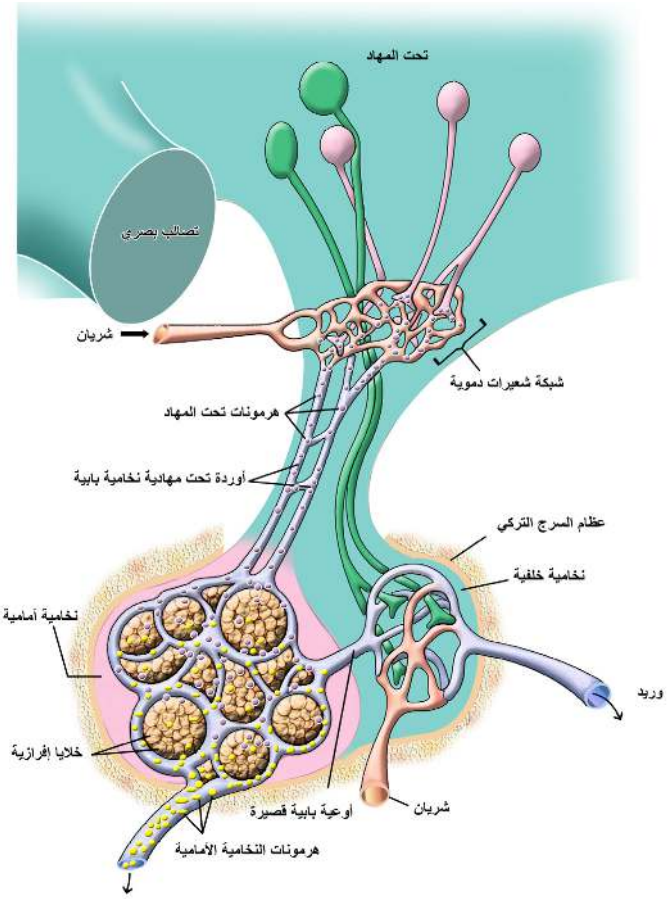
العلاقة التشريحية بين النخامية وتحت المهاد

Anatomical Relationship of Pituitary to Hypothalamus

تخرج من النواة فوق البصرية والنواة نظير البطينية العائدتين لتحت المهاد حزمتان من المحاور العصبية تلتئمان عندما تعبران قمع النخامية لتشكلا مسلكا عصبيا واحدا يدعى مسلك تحت مهادي نخامي hypothalamic- hypophyseal tract.

يصل هذا المجرى عند نهايته إلى النخامية الخلفية وتتشابك نهايات المحاور العصبية مع الشعيرات الدموية في الفص الخلفي لتعطي هرموناتها العصبية إلى الدم مباشرة.

كذلك تخرج من الأنوية البطينية ventral nuclei لتحت المهاد عصبونات تمتد محاورها باتجاه النخامية لكنها قبل أن تصلها تصنع تشابكات مع الشعيرات الدموية الموجودة في النتؤ المتوسط median eminence وتفرز هرموناتها العصبية (وهي الهرمونات المفرزة والهرمونات المثبطة للإفراز التي جرت الإشارة لها) في



الشكل 14-14: الغدة النخامية والتروية الدموية لها.

هذه الشعيرات. تنتمي الشعيرات الدموية أعلاه للدورة الدموية البابية تحت المهادية ـ النخامية hypotholamo-hypophyseal portal vessels*

يصل الدم إلى النخامية عن طريق فرع شرياني مشتق من الشريان السباتي، حيث يتفرع هذا الشريان ليشكل سريراً من الشعيرات في النتؤ المتوسط. هذا السرير الشعيري هو الذي يستقبل الهرمونات المفرزة أو المثبطة للإفراز القادمة من عصبونات تحت المهاد، حيث ينقلها عبر أوردة بابية طويلة long portal veins إلى الفص الأمامي للنخامية. تتفرع الأوردة البابية ثانية لتصنع سريراً آخر من الشعيرات الدموية في ذلك الفص، ومن هذا السرير الشعيري الأخير تنتشر الهرمونات المفرزة والمثبطة للإفراز لتغمر الخلايا الإفرازية للفص الأمامي فتحثها على الإفراز أو تثبط إفرازها. أما الصرف الوريدي للدم فإنه يتم بواسطة فرع وريدي إلى خارج النخامية وآخر يشكل الأوردة البابية القصيرة short portal veins التي تنقل الدم نحو الفص الخلفي وبذلك تتيح مجالاً للتفاعل بين الغدتين إذ أن بعض الهرمونات المخزونة في الفص الخلفي يمكن أن تصل إلى الفص الأمامي وتنظم إفراز بعض الهرمونات فيه.

هكذا، يتضح أن العلاقة التشريحية بين تحت المهاد والنخامية ذات أثر كبير في تحديد وظائف النخامية. فالنخامية الخلفية يسيطر عليها تحت المهاد سيطرة عصبية كاملة وذلك عن طريق المسلك العصبي تحت

* يستخدم التعبير "بابي" "portal" عندما تؤدي الشعيرات الدموية في عضو ما إلى وريد يتفرع ثانية إلى شعيرات دموية أخرى قبل أن يصرف الدم بصورة نهائية من ذلك الجزء بواسطة الأوردة إلى الأنظمة الوريدية الرئيسية تحت المهادية ـ النخامية

المهادي النخامي. أما النخامية الأمامية فالسيطرة عليها ليست عصبية مباشرة بل تتم من خلال وصول الهرمونات المفرزة والمثبطة للافراز المنقولة عبر الدورة البابية تحت المهادية النخامية إلى الخلايا الإفرازية.

هرمونات النخامية الأمامية
Hormones of Anterior Pituitary

جدول 14 . 3: خلايا النخامية الأمامية وهرموناتها.

نوع الخلايا	نسبتها في النخامية	الهرمونات التي تفرزها
منشطات جسمية somatotropes	50%	هرمون النمو
منشطات قشرية corticotropes	20%	منشط قشرة الكظرية
منشطات درقية thyrotropes	5%	منشط الدرقية
منشطات حليبية lactotropes	*20%	برولاكتين
منشطات تناسلية gonadotropes	**5%	منشط الحويصلات ومكون الجسم الأصفر

*

**

متغيرة فهي أعلى في الحوامل كما أن حجم الخلايا أكبر.

متغيرة إذ أن حجم الخلايا متغير في الأناث حسب مراحل الدورة الشهرية

1. منشط قشرة الكظرية
AdrenoCorticoTropicHormone (ACTH)

يفرز هذا الهرمون استجابة للهرمون المفرز لمنشط القشرة CRH القادم من تحت المهاد ويبنى أساساً في الخلايا منشطات القشرة على هيئة سابق هرموني prohormone يدعى proopiomelanocortin (POMC) مما يشير إلى أنه ينتج بالإضافة إلى ACTH كلاً من الأفيونات الداخلية (وهي إنكيفالين وبيتا إندروفين) ومنشط الخلايا الصبغية melanocyte-stimulating hormone(MSH) الذي يحفز الخلايا الصبغية على بناء صبغة ميلانين وهو ذو تركيز منخفض في الإنسان ويعتقد أن ليس له دورا فسيولوجيا كهرمون لكنه ربما يعمل كناقل عصبي في الجهاز المركزي.

يفرز ACTH بشكلٍ عام حسب إيقاع يومي ثنائي حيث يصل أعلى مستوى له قبل الاستيقاظ في الصباح (شكل 14 - 15). لمنشط قشرة الكظرية، وكما يشير اسمه، تأثيرات منشطة على قشرة الكظرية فهو يشجع نمو ووظائف المناطق الثلاث المعروفة في قشرة الكظرية، وبغيابه تصغر خلايا قشرة الكظرية حجما ويقل بشكلٍ حاد إفرازها من الهرمونات الستيرويدية. وبشكلٍ خاص فإن لمنشط قشرة الكظرية تأثير على إفراز خلايا المنطقة الحزمية zona fasciculata لهرمون كورتيزول والهرمونات القشرية السكرية الأخرى. ويمكن تلخيص العلاقة بين قشرة الكظرية والنخامية الأمامية وتحت المهاد والتي تدعى المحور المهادي النخامي الكظري بالشكل 14 - 16 حيث يبين الخط الأحمر آلية التغذية الراجعة السلبية الناتجة عن زيادة إفراز كورتيزول على كل من النخامية الأمامية وعلى تحت المهاد.

2. منشط الدرقية
Thyroid Stimulating Hormone (TSH)

يفرز هذا الهرمون استجابةً للهرمون المفرز لمنشط الدرقية (TRH) القادم من تحت المهاد. يؤثر TSH على الخلايا الهدف وهي الخلايا المكونة لجدران الحويصلات الدرقية. ترتبط مستقبلات TSH في الخلايا الحويصلية بأنزيم محلق أدنيل الذي ينشط عند ارتباط TSH بهذه المستقبلات مكونا cAMP الذي يعمل كرسولٍ ثانٍ للهرمونات.

يسبب TSH نمو خلايا الحويصلات في الدرقية كما يسبب تكوين وإفراز هرمونات الدرقية من خلال تشجيعه للتفاعلات والنشاطات الآتية في خلايا الدرقية:

1. النقل النشط لأيون اليود I^- من البلازما إلى الخلايا الحويصلية.
2. بناء الدرقي الكروي thyroglobulin
3. تفاعلات أكسدة وعضونة اليود organification
4. تكوين الزغابات الصغيرة وابتلاع الخلايا الحويصلية للمادة الغروية المحتوية على الدرقي الكروي.
5. تحريك الأجسام المحللة من الجانب القاعدي نحو الجانب القمي للخلايا من أجل الإندماج مع الدرقي الكروي المبتلع .
6. تحريك الأجسام الآكلة المحللة phagolysosomes من الجانب القمي للخلايا إلى الجانب القاعدي تمهيداً لإفراز الهرمونات.
7. تنشيط الأنزيمات المحررة لليود deiodinases من أحادي وثنائي يود الثايرونين غير المستخدم في بناء هرمون.

يخضع إفراز TSH كما هو الحال في ACTH إلى آلية تغذية راجعة سلبية ولكن بواسطة T3،T4 (أنظر الشكل 14 - 9) فزيادة تركيز هذين الهرمونين في البلازما تؤدي إلى تثبيط إفراز هرمون TRH من تحت المهاد بل وإفرازها المثبت الجسمي somatostatin الذي يثبط إفراز TSH.

يؤدي الحث الزائد للغدة الدرقية بواسطة TSH، والذي يحدث عادة عندما لا تتمكن الغدة من الاستجابة ومن إفراز T_4،T_3 نظراً لعدم كفاية اليود أو لعدم تمكنها من استخدامه على الرغم من توافره، إلى زيادة حجم الغدة وبروزها بشكل واضح في الرقبة معطية حالة مرضية تدعى جويتر Goiter.

3. منشطات الغدد التناسلية Gonadotropins

يدخل تحت هذا المسمى هرمونان هما منشط الحويصلات follicle stimulating hormone (FSH) ومكون الجسم الأصفر luteinizing hormone (LH). يفرز هذان الهرمونان استجابة للهرمون المفرز لمنشطات الغدد التناسلية (GnRH) القادم من تحت المهاد، وهما يعملان معا فينظما نشاط الغدد الجنسية الذكرية (الخصي) والأنثوية (المبايض). يمكن تلخيص عمل الهرمونين على النحو الآتي:

1- تكوين ونضج الجاميتات (الحيوانات المنوية في الخصي والبويضات في المبايض). ففي النساء يعمل FSH مع LH على نضج الحويصلات المبيضية المحتوية على بويضات ثم يعمل LH منفرداً لإحداث الإباضة ovulation أي إخراج البويضة الناضجة من الحويصلة، حيث تخلف وراءها تركيباً يدعى الجسم الأصفر corpus luteum الذي يعمل كغدة صماء إذ يفرز هرمونات إستروجين وبروجستيرون التي تسبق البويضة إلى الرحم وتعمل على إعداده لاستقبال حمل محتمل قادم.

أما في الذكور فإن LH يعمل على الخلايا البينية الموجودة بين الأنابيب المنوية فيحفزها على إفراز تستوستيرون ولهذا فهو يسمى أيضاً الهرمون المنشط

للخلايا البينية (ICSH) interstitial cell stimulating hormone.

لا تتواجد منشطات الغدد التناسلية في الصبيان والبنات غير البالغين (ربما بسبب إفراز ميلاتونين المثبط لنشاط الغدد الجنسية) ولكن ما أن يصلوا سن البلوغ حتى يبدأ تركيز هذه الهرمونات في الدم بالارتفاع استجابةً لهرمون GnRH كما أشرنا. يخضع تركيز LH، FSH إلى آلية تغذية راجعة سلبية بفعل إستروجين وتستوستيرون (أنظر الشكل 14 - 9).

2 - تحفيز إنتاج الهرمونات الجنسية الذكرية (تستوستيرون) والأنثوية (إستراديول).

4 . بروﻻكتين Prolactin

ينظم إفراز هذا الهرمون بواسطة هرمونين عصبيين من تحت المهاد هما مفرز بروﻻكتين PRH وهو غير معروف كيميائياً ويعتقد بأنه TSH أو VIP ومثبط إفراز بروﻻكتين PIH وهو دوبامين.

يعمل بروﻻكتين على الخلايا الحويصلية المنتجة للحليب في الثدي فيسبب إنتاج الحليب فيها، لكن أثره هذا يكاد يكون مقتصراً على مرحلة الحمل وفي فترات قصيرة تسبق فترة الحيض حيث يرتفع تركيز هذا الهرمون.

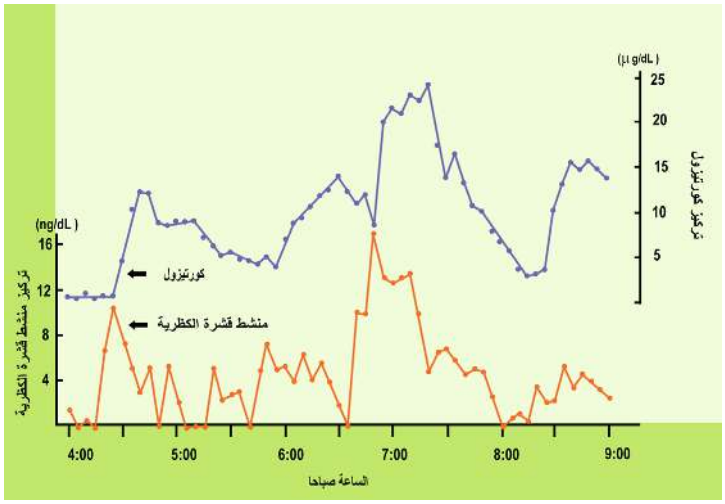
ليس لبروﻻكتين أثر يذكر على الذكور ويعتقد أن ذلك يعود لانخفاض تركيزه نتيجة لسيطرة مثبط إفراز بروﻻكتين PIH. في الإناث يتغير تركيز بروﻻكتين بتغير تركيز إستروجين في الدم، فعندما يقل إستروجين يرتفع تركيز مثبط إفراز بروﻻكتين وبذا يقل بروﻻكتين بينما يؤدي ارتفاع تركيز إستروجين إلى زيادة تركيز مفرز بروﻻكتين PRH وبالتالي بروﻻكتين. لا يشكل نقص إفراز بروﻻكتين مشكلة إلا في حالة النساء اللائي يرغبن بالإرضاع، لكن زيادة إفراز بروﻻكتين hyperprolactinaemia كما يحدث أثناء أورام النخامية يمكن أن يسبب عدم الخصوبة في الإناث حيث تنقطع الدورة الشهرية ويزداد إدرار الحليب ويحدث عجز جنسي، كما تحدث زيادته عجزاً جنسياً عند الذكور.

5 . هرمون النمو Growth Hormone (GH)

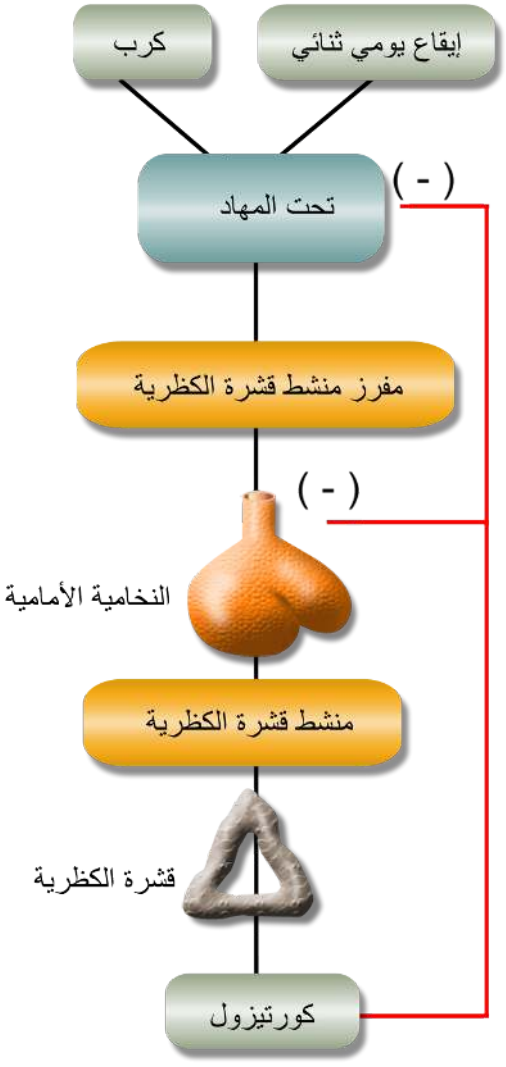
ينظم إفراز هرمون النمو بواسطة هرمونين عصبيين تفرزهما تحت المهاد هما مفرز هرمون النمو GHRH ومثبط إفراز هرمون النمو GHIH المسمى أيضاً سوماتوستاتين (المثبت الجسمي) somatostatin. بالإضافة لذلك فإن إفراز هرمون النمو يتأثر بعوامل أخرى، فقد وجد أن إفرازه يكون متذبذباً إذ يرتفع تركيزه في الدم بعد بدء النوم بساعة تقريباً ولكن النوم المصحوب بحركات سريعة للعين يؤدي إلى تثبيط إفرازه. كما يزداد إفرازه بوجود عوامل الكرب كالإصابات الجسدية والعدوى والعوامل العاطفية. يزداد إفراز هرمون النمو أيضاً بفعل عوامل تغذوية فيزداد بعد الوجبات وخاصة بوجود بعض الأحماض الأمينية مثل أرجنين كما يزداد عندما ينخفض معدل السكر في الدم وقد استخدمت هذه الحقيقة في تصميم اختبار يتم بواسطته معرفة ما إذا كان إفراز هرمون النمو طبيعياً أم لا. إذ يحقن إنسولين لخفض معدل السكر في الدم، حيث يجب أن تؤدي هذه الحقنة في الإنسان الطبيعي إلى إحداث زيادة واضحة في مستوى هرمون النمو في الدم.

تأثيرات هرمون النمو

يسبب هرمون النمو زيادة حجم معظم خلايا الجسم وانقسامها ولكن الأعضاء الهدف له هي العظام والعضلات الهيكلية إذ يسبب زيادة في النمو الطولي لعظام الهيكل كما يسبب زيادة في كتلة العضلات ولهذا، ونظراً لأن هرمون النمو يُنتج الآن مخلقاً بواسطة تقنيات الهندسة الوراثية فإن كثيراً من



الشكل 14-15: الإيقاع اليومي وأثره على إفراز كل من منشط قشرة الكظرية وكورتيزول.



الشكل 14-16: المحور تحت المهادي النخامي الكظري.

الرياضيين يسيئون استخدامه لبناء أجسامهم تماماً كما يسيئون استخدام الهرمونات الستيرويدية.

لا يزال الرسول الثاني لهرمون النمو مدار بحث ونقاش لكن التأثيرات الأيضية البنائية لهرمون النمو تتم من خلال مركبات تدعى متوسطات النمو الجسمي somatomedins. متوسطات النمو هذه عديدات ببتيد تنتجها الكبد وأعضاء أخرى كالكلية ولها تأثيرات تشبه إلى حد بعيد تأثيرات إنسولين ولهذا فقد دعيت أيضاً عوامل النمو شبيهة إنسولين (insulin-like growth factors (IGF. وعلى الرغم من وجود ثلاثة من هذه المركبات هي IGF-I. II. III فإن أشهرها هو IGF-I.

يزداد تركيز IGF-I بشكل واضح في الأشخاص ذوي التركيز المرتفع من هرمون النمو، ويقل بشكل واضح في أشخاص ذوي تركيز منخفض منه. يؤدي IGF-I إلى زيادة النمو الطولي للهيكل العظمي لأنه يسبب زيادة في تكوين الصفائح السمحاقية epiphyseal plates المتكونة قرب نهايات العظام. وعلى الرغم من أن غضروفاً وليس عظماً يترسب في هذه الصفائح في البداية فإن هذا الغضروف يتعظم في النهاية ويؤدي إلى زيادة الطول. كيف يؤدي IGF-I إلى زيادة تكوين الصفائح السمحاقية الغضروفية؟ يتم ذلك بشكلين:

1- يشجع إدخال الكبريت sulfur الضروري لتكوين chondroitin sulfate الداخل في تكوين المادة الخلالية للغضروف.
2- يشجع نمو الخلايا الغضروفية chondrocytes وانقسامها وذلك بزيادة بناء البروتينات وكولاجين في هذه الخلايا.

أما IGF-II فيشجع بناء RNA الرسول وبناء البروتينات في خلايا الأنسجة الرخوة الأخرى مسبباً نمو هذه الأنسجة وإصلاح التالف منها.

لكي يتمكن هرمون النمو GH من إنجاز مهامه فإن له تأثيرات أيضية هدمية مساندة للتأثيرات البنائية يطلق عليها تأثيرات موفرة للبروتينات protein-sparing effects . ففي النسيج الدهني يشجع تحطيم الدهون رافعاً بذلك تركيز الأحماض الدهنية في الدم تمهيداً لاستخدامها كمصادر للطاقة، كما يقلل إدخال جلوكوز إلى الخلايا الدهنية. وفي العضلات يقلل من إدخال جلوكوز إلى العضلات رافعاً بذلك تركيزه في الدم. وفي الكبد يسبب تحطيم جليكوجين إلى جلوكوز يتحرر نحو الدم. وحيث أن الأثرين الأخيرين يزيدا تركيز جلوكوز الدم بحيث يصبح الوضع مشابها لحالة السكري، لذا فإن تأثيرات هرمون النمو هذه تدعى تأثيرات مولدة للسكري diabetogenic effect .

اضطرابات إفراز هرمون النمو

لا يؤدي نقص إفراز هرمون النمو في البالغين الذين وصلت عظامهم حد الطول الأقصى إلى تأثيرات ملحوظة في الغالب، أما في الصغار فإن نقص هرمون النمو يسبب القزمية dwarfism بحيث لا يتجاوز طول الفرد 120 سنتمتراً. وعلى الرغم من أن أجزاء الجسم تكون متناسبة في طولها، لكن هذا النقص في الطول غالباً ما يكون مصحوباً بأعراض نقص هرمونات أخرى للنخامية الأمامية مثل TSH. LH. FSH. قد تكون القزمية أحياناً نتيجة ليس لنقص GH بل لنقص وراثي في IGF كما قد يكون النقص خللاً في الأعضاء التي يعمل عليها IGF.

تؤدي زيادة إفراز هرمون النمو في الصغار إلى العملقة gigantism التي تتميز بحدوث زيادة ملحوظة في طول الجسم بحيث قد يصل الطول إلى 240 سنتمتراً ولا يكون هناك تناسق تام في أطوال أجزاء الجسم فالأيدي والأرجل تكون طويلة بينما لا يطول الجذع بنفس الدرجة . أما زيادة الإفراز عند البالغين الذين تعظمت لديهم الصفائح السمحاقية في الأذرع والأرجل فتؤدي إلى تضخم النهايات acromegaly. يحدث تضخم النهايات نظراً لأن بعض العظام كالأيدي والأقدام والرأس والوجه والفك السفلي تكون غير متعظمة تماماً مما يسمح بزيادة حجمها عادةً بشكل كبير، يصاحب ذلك نمو متزايد للأنسجة الرخوة كالأنف واللسان، مما يعطي شكلاً غير متناسق للوجه.

تحدث زيادة إفراز هرمون النمو عادة بسبب أورام الغدة النخامية التي تسبب إعطاء كميات كبيرة من الهرمون. وقد أمكن تشخيص بعض أسباب هذه الأورام في بعض الحالات، فالخلايا المنتجة لهرمون النمو تصبح هدفاً للرسول الثاني cAMP الناتج بسبب تنشيط أنزيم محلق أدنيل بواسطة بروتينات G. وقد أمكن تشخيص طفرة وراثية نُقَطية point mutation تؤدي إلى تغيير واحد فقط من الأحماض الأمينية في بروتين G بحيث تجعل هذا البروتين نشطاً باستمرار. يؤدي هذا النشاط المستمر لبروتين G إلى تنشيط محلق أدنيل وإلى إنتاج كميات كبيرة من cAMP تؤدي إلى حث الخلايا المنتجة لهرمون النمو على العمل والإفراز بشكل مستمر كما في المخطط الآتي:

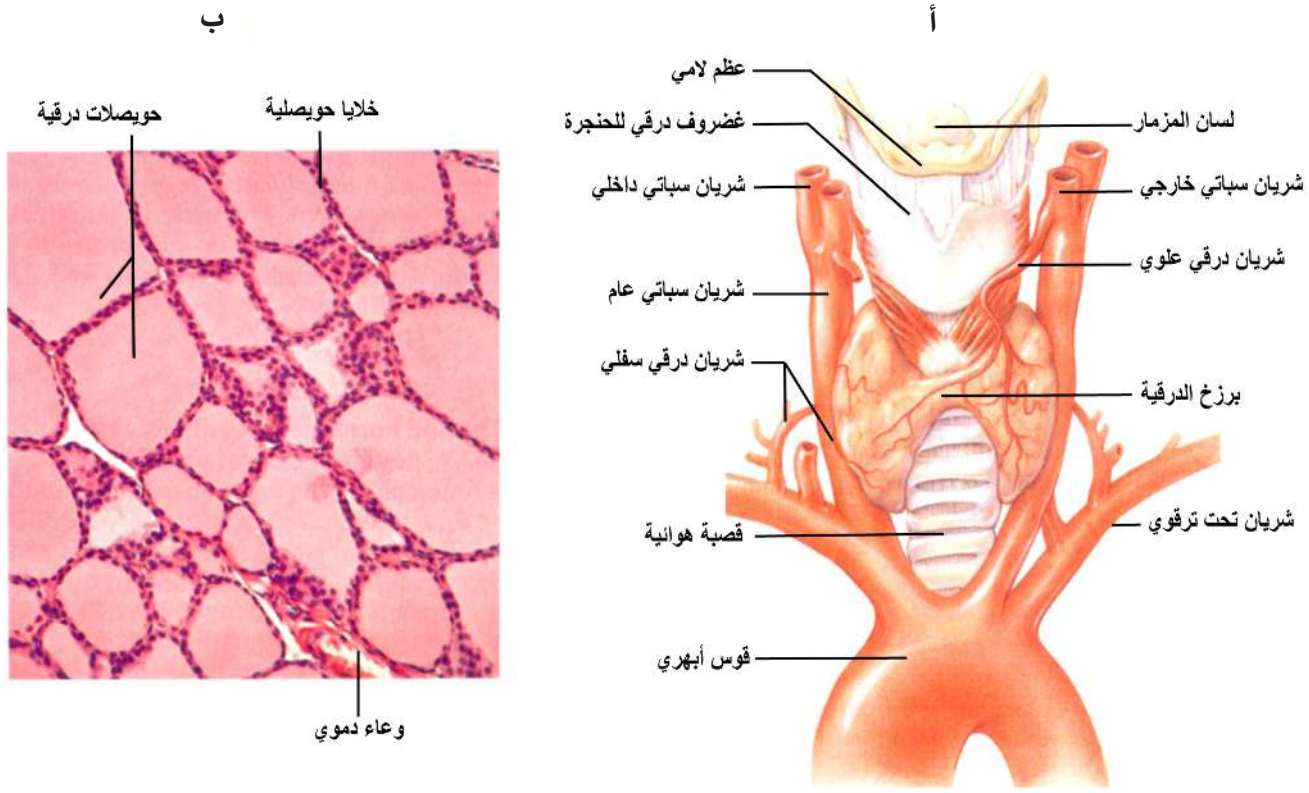
(نشط باستمرار) (نشط)
طفرة نقطية ← بروتين G محور ← محلق أدنيل ← زيادة cAMP ←
(نشطة)
خلايا منشطات جسمية ← زيادة إفراز هرمون النمو ← تضخم النهايات

الغدة الدرقية Thyroid Gland

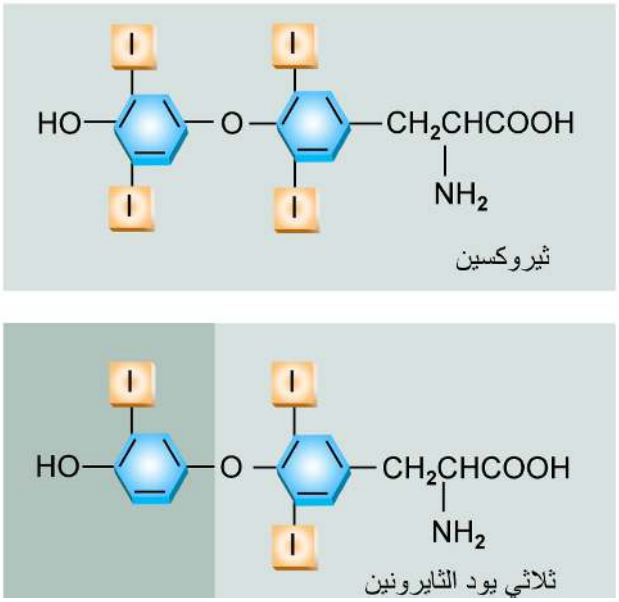
الموقع والتركيب Location and Structure

تقع الدرقية في الجانب الأمامي للعنق إذ تقع تحديداً أمام القصبة الهوائية وأسفل الحنجرة قليلاً (شكل 14 - 17). يبلغ وزن الدرقية حوالي 20 غراماً وتعد أكبر غدة تقليدية متخصصة. تتكون الدرقية من فصين يشبه كل منهما جناح فراشة ويصل بين الفصين برزخ isthmus من النسيج الغدي الذي يبرز منه نحو الأعلى أحياناً فص ثالث. تغذى الدرقية بغزارة بالدم (80 - 120مل/ دقيقة) الذي يصلها من الشريانين الدرقي العلوي والدرقي السفلي. من ناحية نسيجية، تتألف فصوص الدرقية من عدد هائل (حوالي ثلاثة ملايين في البالغ) من حوصلات follicles مجوفة كروية الشكل. يتكون جدار الحوصلة من خلايا طلائية مكعبة أو حرشفية تدعى خلايا الحوصلة follicle cells ويمتلأ تجويف الحوصلة بمادة غروية colloid لزجة تتألف أساساً من بروتين درقي كروي thyroglobulin الذي ترتبط به ذرات اليود والذي يشكل المصدر الوحيد لهرموني الدرقية: ثايروكسن(T4)thyroxin وثلاثي يـــود الثايـــرونين (T3)tri-iodothyronine. أما النسيج الواقع بين الحوصلات فيضم أنسجة ضامة وأوعية دموية وتبرز نحوه الخلايا نظير الحويصلية (C-Cells) parafollicular cells التي تقع أصلاً في جدار الحوصلة لكنها وبسبب كبر حجمها تبرز نحو الأنسجة المجاورة. تفرز هذه الخلايا الأخيرة الهرمون الثالث للدرقية وهو كالسيتونين calcitonin.

يطلق تعبير هرمونات الدرقية (شكل 14-18) على تلك الهرمونات المشتقة من الحامض الأميني تيروسين والتي تضم ثلاثة ذرات (T3) أو أربع ذرات من اليود (T4) والتي تنظم معدل عمليات الأيض في الجسم. لكن الدرقية تفرز بالإضافة إلى ذلك كما أشرنا أعلاه هرموناً ببتيدياً (يتكون من 32 حامض أميني) هو كالسيتونين. يفرز كالسيتونين استجابة لارتفاع تركيز كالسيوم في الدم فوق معدله الطبيعي (ارتفاع 20 %أو أكثر)، حيث يعمل على الهيكل العظمي إذ هو فعال بشكل خاص أثناء الطفولة حيث نمو العظام سريع



الشكل 14-17: أ) موقع الغدة الدرقية وتغذيتها الدموية، ب) مقطع في الدرقية (مكبراً 150 مرة) يبين حوصلات الدرقية المملؤة بالمادة الغروية كما تبدو تحت المجهر الضوئي (من المرجع28).



الشكل 14-18:هرمونا الغدة الدرقية

والتغيرات في شكلها وكتلتها وحجمها تكون كبيرة جداً. وتعد آلية تنظيم تركيز كالسيوم بواسطة كالسيتونين فعالة جداً وسريعة في الصغار فهي لا تستمر في العمل إلا لفترة قصيرة إذ سرعان ما يتوقف إفراز كالسيتونين عند عودة كالسيوم إلى مستواه الطبيعي في الدم.

يعمل كالسيتونين على خلايا محطمة العظم osteoclast فهو يثبط عملها وبذا يتوقف تحرر كالسيوم من العظام نحو الدم، كما أنه ينبه خلايا بانية العظم osteoblast لأخذ كالسيوم من الدم وأضافته إلى المادة الخلالية للعظام. من جانب آخر، فإن لكالسيتونين أثر على الكلية إذ يشجع، ولو لفترة قصيرة، زيادة إخراج كالسيوم مع البول.

أثر هرمونات الدرقية

تفرز الدرقية كميات من T_4 أكبر من تلك المفرزة من T_3 لكن T_4 المفرز كله يتحول أنزيمياً في الأنسجة الهدف إلى T_3 قبل أن يقوم بوظائفه، وقد أشرنا سابقاً إلى أن T3 أكثر فاعلية من T_4. تعتبر خلايا الجسم كلها هدف لهرمونات الدرقية ما عدا أنسجة الدماغ والطحال والخصية والرحم والدرقية نفسها.

كيف تقوم هرمونات الدرقية بوظائفها؟ 1) تنبه الأنزيمات ذات العلاقة بأكسدة جلوكوز ولهذا فهي تنشط معدل عمليات الأيض القاعدي مع ما يصاحب ذلك من توليد للحرارة calorigenesis، 2) تسبب زيادة في عدد المستقبلات الأدرنالية في الأوعية الدموية بحيث تلعب دوراً في تنظيم ضغط الدم والمحافظة عليه ثابتاً، 3) لهرمونات الدرقية دور في نمو الأنسجة وتطورها وبشكل خاص الأنسجة الهيكلية والعصبية، فنقص هرمونات الدرقية أثناء المرحلة الجنينة وأثناء الطفولة المبكرة يعيق من قدرة المحاور العصبية على التفرع والخلايا العصبية على تكوين الزوائد الشجرية كما تعاق عملية إضافة غمد ميلين إلى المحاور العصبية . هذه التغيرات كلها تنتج إعاقة عقلية شديدة في الصغار يصاحبها عادةً قصر القامة نتيجة لتأثر الأنسجة الهيكلية وتدعى هذه الأعراض مجتمعة القدامة cretinism وهي حالة يجب عدم خلطها بقصر القامة الذي يصاحب نقص هرمون النمو أثناء مرحلة الطفولة. وفي البالغين يؤدي نقص هرمونات الدرقية فيما يخص النمو العصبي، إلى تأثر اليقظة العقلية والاستعداد للاستجابة للمنبهات الخارجية كما تتأثر سلباً سرعة التوصيل في الأعصاب الخارجية.

لتفصيل أثر هرمونات الدرقية على الأيض وإنتاج الحرارة يمكن سرد التأثيرات الآتية :

أ. زيادة الناتج القلبي: وذلك بزيادة معدل نبض القلب وزيادة قوة انقباضه.

ب. زيادة تحميل الدم بالأكسجين: وذلك بزيادة معدل التنفس وبزيادة خلايا الدم الحمراء في الدم.

ج. التأثير على أيض الكربوهيدرات: تعتمد معظم هذه التأثيرات كذلك على وجود هرمونات أخرى غير هرمونات الدرقية، وتتمثل هذه التأثيرات بما يأتي: (1) تكوين جليكوجين في الكبد ويعتمد ذلك على وجود إنسولين، 2) إدخال جلوكوز إلى خلايا النسيج الدهني والعضلات وهي بذلك تعزز أثر إنسولين .

د. التأثير على أيض الدهون: وذلك بزيادة بناء الدهون وزيادة تحريكها

هـ. من مخازنها وزيادة أكسدتها ولكن أثر زيادة هذه الهرمونات على أكسدة الدهون أكبر من أثرها على بنائها ولهذا فالنتيجه نقص في حجم مخازن الدهون في الجسم.

التأثير على أيض البروتينات: وذلك بزيادة بناء البروتينات أو زيادة تحطيمها.

هذا الأثر ثنائي الطور biphasic يعتمد على مستوى هرمونات الدرقية فزيادتها تؤدي إلى زيادة تحطيم البروتينات لصالح إنتاج الطاقة.

آلية عمل هرمونات الدرقية:

أشرنا سابقاً إلى أن هرمونات الدرقية بشكل عام ترتبط بمستقبلات داخل النواة وتؤثر على التعبير عن الجينات، ولهذا فإن أثر هذه الهرمونات لا يظهر عادةً سريعاً بل يستغرق ساعات وأياماً. لكن الأبحاث الحديثة تشير إلى أن بعض الخلايا الهدف تمتلك مستقبلات سطحية غشائية لهرمونات الدرقية، وأن الهرمونات في هذه الحالة تستخدم cAMP كرسول ثان لأداء وظائفها.

السيطرة على إفرازات الدرقية

تفرز تحت المهاد الهرمون المفرز لمنشط الدرقية (TRH) الذي يحث النخامية الأمامية على إفراز منشط الدرقية (TSH) فتفرز الدرقية T3،T4 استجابة لهذا الحث، وعندما يرتفع معدل هرمونات الدرقية في الدم فإنها تؤثر بآلية تغذية راجعة سلبية على كل من النخامية الأمامية وتحت المهاد فتثبط إفرازاتهما مما يوقف إفراز T3،T4. كذلك لا بد من الإشارة إلى أن مراكز تنظيم الحرارة في الجسم التي تتأثر بعوامل البيئة الخارجية تحث تحت المهاد على إفراز TRH غير أن هذه المراكز نفسها تتأثر سلباً بزيادة الحرارة الناتجة عن عمل T4،T3 مما يوقف إفراز TRH.

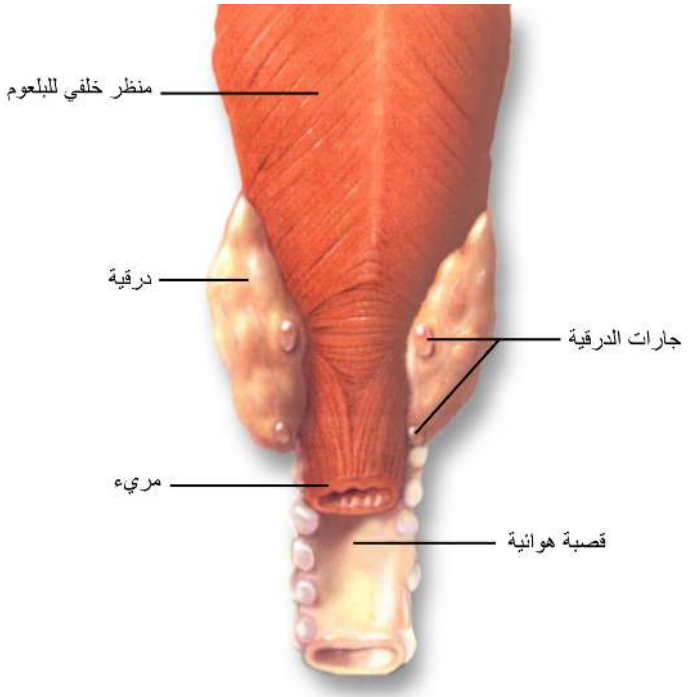
أمراض الدرقية Thyroid Disorders

يؤدي نقص إفراز TRH أو TSH لأي سبب من الأسباب، أو الخلل في الدرقية أو نقص اليود إلى نقص إفرازات الدرقية. في الصغار، أشرنا إلى أن هذا النقص ينتج القدامة أما في البالغين فإنه يسبب الاستسقاء المخاطي myxoedema حيث ينخفض معدل الأيض ويشعر الفرد بالبرد، ويحدث استسقاء وبطء في الحركة وبطء في التفكير والعمليات العقلية، وعندما يكون السبب نتيجة لنقص اليود يحدث جويتر goiter (وهو تضخم الغده بشكل واضح بحيث يمكن ملاحظة ذلك بالنظر إلى مقدم العنق) نتيجة للحث المستمر للغدة بواسطة TSH .

أما زيادة إفراز الدرقية فيحدث نتيجة لمرض جريف Grave's disease، أو ما يدعى جويتر الجحوظي exophthalmic goiter . ففي مرض جريف يحتوي الدم على أجسام مضادة شبيهة بهرمون TSH ترتبط بمستقبلات TSH على الدرقية فتسبب حثاً مستمراً لها فتتضخم الغدة وتزداد إفرازاتها، ولهذا فإن مرض جريف يمكن أن ينظر إليه على أنه أحد أمراض المناعة ضد الذات. يشكو مرضى جريف من ارتفاع درجة حرارة الجسم وتعرق زائد، ونبض قلب سريع وغير منتظم أحياناً، وعصبية وديناميكية زائدة ومن نقص في الوزن على الرغم من تناولهم لكميات كافية من الطعام، ومن جحوظ العينين عندما تنتفخ الأنسجة خلف العينين. ويعالج المرض جراحياً بإزالة جزء من الغدة أو بابتلاع اليود المعلم (^{131}I) الذي يدمر بشكل انتقائي خلايا الدرقية النشطة.

الغدد جارات الدرقية Parathyroid Glands

تقع جارات الدرقية على الجانب الخلفي للدرقية (شكل 14 - 19) وهي أربع غدد (وقد تكون أكثر من ذلك إذ قد تصل إلى ثماني غدد) ذات لون بني مصفر. اكتشفت هذه الغدد بالصدفة عندما لوحظ أن بعض الذين أجريت



الشكل 14-19: الموقع التشريحي لجارات الدرقية (من المرجع 28).

لهم جراحة لإزالة الدرقية أو أجزاء منها يعانون من تقلصات عضلية شديدة وآلاماً مبرحة تؤدي إلى الموت، وذلك بسبب الإزالة الجراحية غير المقصودة لجارات الدرقية.

تتكون الغدة الواحدة من نسيج غدي مرتب على هيئة أعمدة سميكة متفرعة تحتوي خلايا كبيرة الحجم تدعى الخلايا الصبوغة بالحامض oxyphil cells غير معروفة الوظيفة، وخلايا أخرى أصغر حجماً تدعى الخلايا الرئيسية chief cells تفرز الهرمون الوحيد المعروف لجارات الدرقية الذي يدعى جاردرقي parathyroid hormone (PTH) أو باراثورمون parathormone.

عمل جاردرقي :

جاردرقي هو عديد ببتيد مؤلف من 29 حامضاً أمينياً يفرز استجابة لانخفاض مستوى كالسيوم في الدم hypocalcemia ويثبط افرازه عندما يرتفع كالسيوم في الدم (شكل 14 - 20). تقع الخلايا الهدف للجاردرقي في: 1) العظام حيث يشجع خلايا محطمة العظم التي تحطم المادة الخلالية للعظام وتسبب تحرر كالسيوم (وفوسفات أيضا) منها إلى الدم، 2) الكلية حيث تسرع إعادة امتصاص كالسيوم (وليس فوسفات) في أنابيب الكلية.

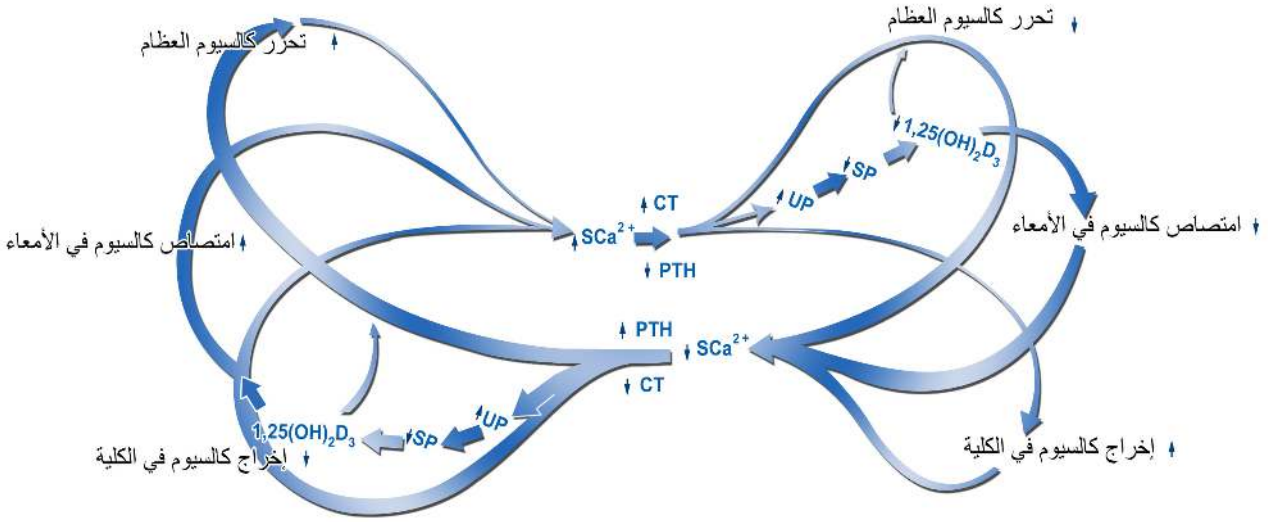
بالإضافة لهذين الأثرين فإن جاردرقي يعمل بطريقة غير مباشرة على زيادة امتصاص طلائية الأمعاء لأيونات كالسيوم القادمة مع الغذاء، ويتم هذا الأثر عادةً عن طريق فيتامين D_3 النشط.

يدخل فيتامين D_3 الجسم مع الغذاء على هيئة ستيرولات وتجري إضافة مجموعة هيدروكسيل واحده لها في الجلد بوجود الأشعة فوق البنفسجية، لكن شكلي فيتامين D_3 الموجودين في الجسم حتى الآن ليسا فعالين بدرجة كافية، إذ لابد من إضافة مجموعة هيدروكسيل أخرى لتكوين مركب ثنائي هيدروكسي كولي كالسيفرول 1.25 cholecalciferol dihydroxy أو $1,25\ (OH)_2\ D_3$ أو فيتامين D_3 النشط، وهذه العملية الأخيرة تتم في أنابيب الكلية ويشجعها جاردرقي.

ينتج نقص إفراز جارات الدرقية hypoparathyroidism بسبب الإزالة الجراحية للدرقية دون اكتراث أحياناً ويسبب هذا النقص نقصاً في مستوى كالسيوم الدم مع ما يصاحب ذلك من زيادة تهيج العصبونات، وأعراض التشنج كفقدان الإحساس والتقلصات العضلية التي قد تؤدي إلى تشنجات في الحنجرة وعضلات التنفس وإلى الموت إذا لم تعالج. أما زيادة الإفراز فهي نادرة وقد تحدث بسبب أورام جارات الدرقية ويصاحبها زيادة في تحطيم العظام فتبدو وكأنها قد أكلها العث ويكون مستوى كالسيوم الدم مرتفعاً حيث يثبط ذلك الجهاز العصبي والعضلي ويتكون حصى الكلية بسبب ترسب كالسيوم في أنابيبها.

الغدتان الكظريتان The Adrenal Glands

يوجد في جسم الإنسان غدتان كظريتان تقع كل واحدة منهما على القطب العلوي لإحدى الكلى (شكل 14 - 21) ومن هنا فقد سميتا أيضاً الغدتان فوق الكليتان suprarenal كما أن كلمة adrenal المستخدمة في الإنجليزية تعني قرب الكلية (Ad=near; renal=kidney). الغدة الكظرية الواحدة ذات شكل هرمي ثلاثي تقريباً وفي مقطعها السهمي تبدو مثلثة الشكل لحد ما. تزن الكظرية الواحدة حوالي 3 - 4غم وتتميز إلى منطقتين تشكل كل

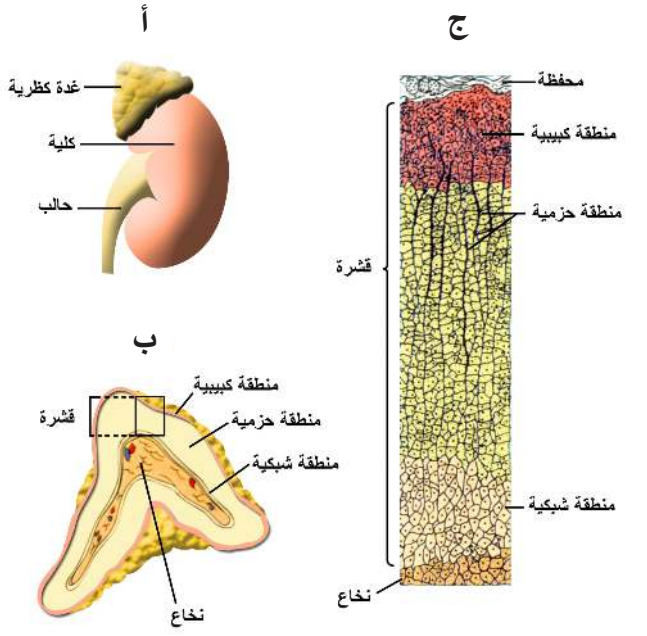


الشكل 14-20: تنظيم مستوى كالسيوم في الدم وأثر كل من جاردرقي وكالسيتونين عليه.

مهما غدة صماء مستقلة بذاتها لحد كبير هما قشرة cortex وتشكل 80 - 90 %من كامل وزن الغدة ونخاع medulla ويشكل 10 - 20 %من الوزن. تغذى الكظرية بغزارة بالدم عن طريق الشرايين فوق الكلوية العليا والوسطى والسفلى ويكون اتجاه تدفق الدم من القشرة نحو النخاع. وهذا الاتجاه مهم وظيفياً إذ أنه ينقل الدم المحمل بهرمونات القشرة (كورتيزول مثلاً) نحو النخاع حيث تقوم هذه الهرمونات بتنظيم إفراز هرمونات النخاع .

قشرة الكظرية Adrenal Cortex

تتكون القشرة من ثلاث مناطق متميزة نسيجياً ووظيفياً (شكل 14 - 21) فالطبقة الخارجية تدعى منطقة كبيبية zona glomerulosa وتتكون من خلايا مرتبة في حلقات أو على هيئة كبيبات وتفرز هرمونات قشرية معدنية mineralocorticoids وذلك لأنها الطبقة الوحيدة التي تمتلك الأنزيمات المتخصصة بتحويل كورتيكوستيرون إلى ألدوستيرون أما الطبقة الوسطى وهي أوسع الطبقات، وتدعى منطقة حزمية zona fasciculata لأن خلاياها مرتبة في حزم أو أعمدة تحجز بينها جيوبا وريدية، فهي تفرز هرمونات قشرية سكرية glucocorticoids مثل كورتيزول وذلك لأنها تحتوي الأنزيمات القادرة على تحويل برجنينولون إلى 17 – هيدروكسي برجنينولون وبالتالي إلى كورتيزول. الطبقة الداخلية والمحاذية لنخاع الكظرية تدعى منطقة شبكية zona reticularis لأن خلاياها تترتب على هيئة شبكة



الشكل 14-21: أ) موقع الغدة الكظرية على القطب العلوي للكلية، ب) مقطع سهمي في الكظرية مبينا القشرة والنخاع، ج) رسم تخطيطي للتركيب النسيجي للكظرية كما تبدو تحت المجهر.

وتفرز بشكل أساسي هرمونات جنسية ذكرية androgens لاحتوائها تراكيز عالية من الأنزيمات التي تسبب إنتاج dehydroepiandrosterone من 17 - هيدروكسي برجنينولون.

هرمونات قشرة الكظرية

1ـ هرمونات قشرية سكرية Glucocorticoids :

تضم هذه المجموعة كورتيزون cortisone وكورتيكوستيرون corticosterone وكورتيزول cortisol والأخير هو الوحيد الذي يفرز بكمية ذات بال في الإنسان ولذا فهو يعد ممثلاً لهذه المجموعة وغالباً ما يشار له وحده دون غيره. يخضع إفراز كوتيزول لسيطرة منشط قشرة الكظرية (ACTH) القادم من النخامية الأمامية والذي يُنظم إفرازه بواسطة مفرز منشط القشرة (CRH) المفرز من تحت المهاد.

يؤدي ارتفاع تركيز كورتيزول في الدم إلى تغذية راجعة سلبية تثبط عمل كل من تحت المهاد والنخامية الأمامية. كذلك ونظراً لأن ACTH يتبع في إفرازه إيقاعاً يومياً منتظماً، فإن إفراز كورتيزول يتذبذب تبعاً لذلك ويتبع إيقاعاً يومياً circadian rhythm وهذا الإيقاع اليومي يتبع دورة النوم والاستيقاظ للشخص أكثر من اتباعه لدورة الضوء والظلام المتمثلة بالليل والنهار (إذ قد يكون النوم في النهار مثلاً). وبشكل عام فإن إفراز كورتيزول يصل قمته يومياً قبل الاستيقاظ بقليل ويكون أقل ما يمكن عند منتصف الليل أو بعد بدء النوم بقليل.

بالإضافة إلى ما سبق، فإن تعرض الفرد لظروف الشدة أو الكرب stress يشكل أكبر عامل مؤثر على إفراز كورتيزول، فالضغوط الفيزيائية المتمثلة بالجراحة والإصابات والكسور والعدوى والتعرض للبرد وللحروق، والضغوط الكيميائية كنقص سكر الدم، والضغوط العاطفية والنفسية كالامتحانات أو الانتقال إلى بيئة جديدة والقلق الحاد المصاحب لهذه الضغوط تعتبر أقوى المنبهات المسببة لإفراز كورتيزول. ويبدو أن أثر الكرب ينتج عن أن الجهاز العصبي الودي يلغي آلية التغذية الراجعة السلبية عن طريقة تأثيره على تحت المهاد حيث يستمر إفراز CRH ثم ACTH مما يؤدي إلى زيادة إفراز كورتيزول.

تأثيرات كورتيزول

إن الأثر الأشهر وضوحاً لكورتيزول هو بناء جلوكوز جديد gluconeogenesis من مصادر غير كربوهيدراتية، فكورتيزول يزيد نشاط الأنزيمات التي تسبب بناء جلوكوز من الأحماض الأمينية في الكبد، ونشاط الأنزيمات المسؤولة عن أيض الأحماض الأمينية لكي تستخدم كمواد متفاعلة من أجل بناء جلوكوز، ونشاط الأنزيمات التي تشجع دورة بولينا urea cycle في الكبد مما يخلص الكبد من الأمونيا الناتجة من أيض الأحماض الأمينية. وحيث أن كورتيزول يسبب بناء جلوكوز جديد فهو إذاً يرفع مستوى السكر في الدم وكنتيجة لذلك فإن الكبد تقوم ببناء جليكوجين من هذا السكر الزائد.

في العضلات الهيكلية يعطي كوتيزول أثراً هادماً catabolic للبروتينات فهو يثبط بناء بروتينات جديدة أولاً وبذا يقلل من إدخال الأحماض الأمينية إلى الخلايا فيرتفع تركيزها في الدم، ومن ناحية ثانية فإنه يسبب تحطم البروتينات إلى أحماض أمينية حرة تدخل إلى الدم، ويرفع تركيزها فيه، ويدعى هذا الأثر تبديد العضلات muscle wasting ولهذا فإن زيادة كورتيزول في الدم تسبب ضعف العضلات في الأيدي والأرجل. أما الأحماض الأمينية الناتجة فإنها تستخدم في بناء جلوكوز. يجدر بالذكر أن هذا الأثر مقصور على العضلات الهيكلية ولا ينطبق على عضلة القلب، كما أن آثار كورتيزول الهدمية للبروتينات تتضاد مع الآثار البنائية للستيرويدات الأخرى مثل تستوستيرون.

في النسيج الدهني يمنع كورتيزول إدخال جلوكوز إلى الخلايا (مضاداً بذلك عمل إنسولين) كما يسبب تحرير الدهون وتحريكها على هيئة أحماض

دهنية لتصل إلى الدم حيث يرتفع تركيزها فيه. هذا الأثر لا ينطبق على كل مخازن الدهون بل يقتصر على تلك في الأذرع والأرجل. فالدهون المتحركة يمكن أن يعاد توزيعها على منطقة الجذع والرقبة والكتف والوجه حيث يبدو وجه المصابين بتناذر كوشنج Cushing syndrome مستديراً كالقمر (moon face) كما يبدو الجذع ممتلئاً (معطياً شكلاً أشبه بسنام الجاموس buffalo hump) بينما تبدو الأرجل والأذرع رفيعة. إن بعض الأحماض الدهنية المتحررة تستخدم كمصادر للطاقة موفرة بذلك جلوكوز لكي يستخدم في أيض الدماغ أثناء حالات الكرب.

بالإضافة لهذه الآثار السابقة الذكر فإن زيادة كورتيزول تسبب ما يأتي:

1. تثبيط بناء الغضروف والعظم كما يتأثر سلبيا بناء النسيج الضام وهذا يسبب بطءاً في التئام الجروح وضعف في جدران الأوعية الدموية وتزداد قابلية الفرد للتكدم bruising .
2. يثبط كافة مراحل آلية الالتهاب، فهو يمنع اتساع الأوعية الدموية وهجرة الخلايا البيضاء ويثبط أنزيمات الأجسام المحللة في هذه الخلايا، ومن هنا فقد استخدم كورتيزول ومشتقاته في آلام المفاصل الرماتيزمية وتفاعلات الحساسية، لكن زيادة استخدام هذه المركبات له آثاره الضارة إذ أن استخدامها بتركيز عال ولفترة طويلة يثبط إنتاج ACTH مما يؤدي إلى ضمور قشرة الكظرية إذا ما استخدمت هذه المركبات لفترات طويلة.
3. يثبط جهاز المناعة بشكل عام.
4. يحدث تغيرات في الجهاز الدوري وذلك من خلال أثره المشجع لنورإبينفرين على الأوعية الدموية، فهو يسبب ارتفاعاً في ضغط الدم حتى أن ارتفاع ضغط الدم عرض عام في مرضى تناذر كوشنج.

تجدر الإشارة إلى أن كورتيزول، وعلى الرغم من كونه يؤثر بشكل أساسي على أيض الكربوهيدرات، يرتبط بدرجة أقل بمستقبلات ألدوستيرون (وهو مسؤول عن أيض المعادن) ومستقبلات الهرمونات الذكرية، ويعطي آثاراً مماثلة لهذه الهرمونات ولكن أثره الرئيسي الأوضح هو على أيض السكر.

2ـ هرمونات قشرية معدنية Mineralocorticoids

يشكل ألدوستيرون حوالي 95 % من إفرازات القشرة من الهرمونات القشرية المعدنية. وكما يشير اسمها فإن هذه الهرمونات مسؤولة عن أيض الأملاح المعدنية. أشهر الأيونات التي ينظم ألدوستيرون أيضها صوديوم وبوتاسيوم ولكنه بالإضافة إلى ذلك ينظم أيض بيكربونات وكلور وأيونات الهيدروجين كما ينظم أيض الماء.

يعمل ألدوستيرون كباقي الستيرويدات على المادة الوراثية فيسبب إنتاج بروتينات خاصة تعمل كقنوات ناقلة للصوديوم، إذ تنغرس هذه البروتينات في الغشاء البلازمي لخلايا أنابيب الكلية وتقوم بإعادة امتصاص صوديوم من الراشح (البول قيد التكوين) نحو الدم. كذلك، ونظراً لأن الماء يتبع صوديوم في حركته لذا فإن ألدوستيرون يسبب إعادة امتصاص الماء من الراشح إلى الدم مما يزيد بالتالي من حجم الدم ويحافظ على الضغط ثابتاً في الدورة الدموية، وهذا أمر مهم عندما ينقص حجم الدم مثلاً أثناء النزيف أو الإسهال الشديد أو التقيؤ.

كذلك، فإن ألدوستيرون ينظم مستوى بوتاسيوم الدم فهو يسبب إخراجه مع البول ليحافظ على مستوى ثابت له في الدم. ينظم ألدوستيرون درجة حموضة الدم pH، إذ يسبب إخراج H^+ مع الراشح رافعاً بذلك درجة pH للدم لتبقى حوالي 7.4.

يجدر بالذكر أن تأثيرات ألدوستيرون هذه تتم خلال فتره وجيزة من إفرازه (حوالي 20 دقيقة إلى ساعة) مما يشير إلى أن عملية ضبط تركيز الأيونات في الدم عملية مسيطر عليها بدقه ولا تحتمل الكثير من التأجيل.

يتأثر إفراز ألدوستيرون بالعوامل الآتية:

أ – نظام رنين ـ أنجيوتنسين Renin–Angiotensin: يعد هذا النظام العامل الرئيسي المنظم لإفراز ألدوستيرون. عندما ينخفض ضغط الدم أو حجمه، تفرز خلايا الجهاز قرب الكبيبي juxtaglomerular apparatus الأنزيم المحلل للبروتين رنين renin الذي يعمل على بروتين في البلازما يدعى مولد أنجيوتنسين angiotensinogen فيحطمه منتجاً منه أنجيوتنسين I الذي يتحول بفعل أنزيم محول أنجيوتنسين angiotensin converting enzyme (ACE) إلى أنجيوتنسين II. ينجز أنجيوتنسين II الأعمال الآتية:

1. يحفز قشرة الكظرية على إفراز ألدوستيرون.
2. يسبب انقباضاً شديداً في العضلات الملساء للأوعية الدموية وبذا يسبب تضيقها فيساهم في ارتفاع ضغط الدم.
3. يحفز مركز العطش في تحت المهاد فيسبب العطش
4. dipsogenic effect ثم شرب الماء.
5. يسبب إفراز مانع إدرار البول ADH من تحت المهاد.

ب ـ تركيز بوتاسيوم وصوديوم في الدم: إن زيادة تركيز بوتاسيوم في البلازما أو انخفاض تركيز صوديوم يحفز إفراز ألدوستيرون .

جـ ـ منشط قشره الكظرية (ACTH): يبدو أثر هذا الهرمون واضحاً فقط أثناء تعرض الفرد لظروف الكرب إذ يؤدي الكرب إلى زيادة إفراز مفرز منشط القشرة CRH من تحت المهاد مما يسبب إفراز كميات كبيرة من ACTH التي تؤثر على المنطقة الكبيبية للقشرة فتفرز ألدوستيرون، أما في الظروف الطبيعية فلا يؤثر ACTH كثيرا على إفراز ألدوستيرون.

د ـ العامل الأذيني المدر لصوديوم Atrial Natriuretic Factor (ANF)

يؤثر هذا الببتيد على محور رنين ـ أنجيوتنسين مباشرة، إذ أنه يثبط إفراز هذا النظام مما يثبط إفراز ألدوستيرون. كذلك فإنه يؤثر على القنوات الجامعة في الكلية فيثبط إعادة امتصاصها لصوديوم مما يؤدي لإخراج كميات أكبر منه مع البول.

تؤدي زيادة إفراز ألدوستيرون aldosteronism إلى: 1) ارتفاع ضغط الدم والاستسقاء وذلك بسبب احتفاظ الدم بكميات كبيرة من صوديوم والماء، 2) نقص بوتاسيوم الدم hypokalemia مما يثبط عمل العصبونات ويقلل قوة انقباض العضلات وقد يؤدي إلى الشلل. أما نقص إفراز ألدوستيرون فيكون مصاحباً لمرض أديسون الذي سنعرض له في البند التالي.

3ـ هرمونات قشرية تناسلية Gonadocorticoids

أبرز هذه الهرمونات هو هرمونات الجنس الذكرية androgens والتي يمثلها أندروستينداين androstenedione و dihydroepiandrosterone (DHEA). إن هذين الهرمونين ليسا

ذا فاعلية كبيرة بهذه الصورة ولكنهما يتحولان في الأنسجة الخارجية إلى تستوستيرون وثنائي هيدروجين تستوستيرون اللذين لهما فاعلية بيولوجية كبيرة.

لا يعرف الدور الفسيولوجي للهرمونات القشرية التناسلية ولكن ونظراً لنشاط القشرة في إفراز هذه الهرمونات في فترة العمر بين 7 - 13 سنة في الصبيان والبنات فإنه يعتقد أن هذه الهرمونات تحفز الأفراد لبدء مرحلة البلوغ إذ تبدأ بعض العلامات كظهور شعر الإبط والعانة بالظهور، وفي الوقت الذي لا تعد فيه الهرمونات القشرية التناسلية أمراً ذا بال في الذكور البالغين لأن كمية الإفراز من هذه الهرمونات قليلة مقارنة بما تفرزه الخصية، فإنها مهمة جداً في الإناث حيث لا يفرز المبيض إلا القليل من الهرمونات الذكرية. ففي الإناث تؤدي زيادة إفراز هذه الهرمونات في بعض الحالات المرضية إلى ظهور صفات الذكورة masculinization (virilization) فيظهر الشعر في منطقة الذقن ويتوزع الشعر بشكل عام توزيعاً أشبه بنمط التوزيع في الذكور كما يكون القوام قريباً من قوام الذكور وتتأثر كثير من الصفات الجنسية الثانوية، وإذا حدثت الزيادة أثناء التطور الجنيني فقد تؤدي إلى ظهور أعضاء تناسلية ذكرية.

لا يعرف الكثير من آليات السيطرة على إفراز هذه الهرمونات لكن يبدو أن إفرازها يحفز بواسطة أثر ACTH على القشرة، غير أن زيادة تركيز الهرمونات الجنسية الذكرية لا يحدث تغذية راجعة سلبية على ACTH.

اضطرابات قشرة الكظرية Adrenal Cortex

أ- مرض أديسون Addison's disease :

يحدث هذا المرض عندما تنقص إفرازات القشرة (كورتيزول وألدوستيرون) بسبب عدم كفاية القشرة cortex insufficiency أو بسبب نقص إفراز ACTH. يكون وزن المصابين بهذا المرض منخفضاً، كما ينخفض معدل السكر في الدم بسبب نقص كورتيزول، وينخفض كذلك مستوى صوديوم في الدم مما يسبب انخفاض ضغط الدم والجفاف، وبسبب نقص المواد الإلكتروليتية فإن المريض يشعر بضعف العضلات وتعبها السريع.

ب- تناذر كوشنج Cushing's syndrome :

يحدث بسبب أورام في خلايا النخامية المفرزة لمنشط قشرة الكظرية ACTH مما يسبب زيادة الإفراز، أو بسبب أورام في قشرة الكظرية نفسها، كما يحدث أحياناً بسبب إعطاء جرعات عالية من الأدوية المماثلة لكورتيزول.

يعاني المريض من ارتفاع مستمر في سكر الدم، يدعى سكري الستيرويدات steroids' diabetes، وتضعف العضلات خاصة في الأطراف ويعاد توزيع الدهن ليتركز في الوجه وفي منطقة الجذع معطياً سناماً كما تميل الجروح إلى الشفاء بفترة أطول، وقد تستشري العدوى دون أن تظهر أعراضها على الجسم وذلك بسبب أثر كورتيزول المضاد للالتهاب. كذلك تكون العظام أكثر ضعفاً ويسهل تكسرها، ويمكن علاج المرضى جراحياً أو بإيقاف إعطاء الأدوية المسببة للحالة.

الستيرويدات المخلقة Synthetic Steroids

تعد الستيرويدات المفرزة من قشره الكظرية مهمة للحياة. لكن هذه الستيرويدات ليست ذات نوعية كبيرة، فقد أشرنا إلى أن كورتيزول ومجموعته ترتبط بالإضافة إلى مستقبلاتها بمستقبلات ألدوستيرون وبمستقبلات الهرمونات الذكرية وكذلك الحال بالنسبة لألدوستيرون الذي يرتبط بمستقبلات كورتيزول ويحدث أثاراً ضعيفة.

وقد أمكن صناعة ستيرويدات ذات نوعية عالية high specificity فالمركب ديكساميثاسون dexamethasone يشبه كورتيزول في أثره بل هو أقوى منه بكثير كما أنه لا يرتبط بمستقبلات ألدوستيرون، وبذا لا يؤثر على أيض المعادن. أما مركب بردنيسون prednisone فإن له أثراً على مستقبلات كورتيزول وبدرجة أقل على مستقبلات ألدوستيرون ولهذا يمكن وصفه في حالات إزالة الغدة تماما أو حالات فشلها التام. كذلك فإن بعض الستيرويدات المصنعة ذات أثر بنائي وليس هدميا ككورتيزول، وهذه توصف في بعض الحالات الطبية لكنها تستغل حالياً من قبل الرياضيين إذ تساعدهم في بناء كتل كبيرة من العضلات تمكنهم من التنافس في المباريات.

نخاع الكظرية Adrenal Medulla

يعد نخاع الكظرية جزءاً مكملاً للجهاز العصبي الذاتي وتحديداً للجملة الودية، إذ يعتقد بأن خلاياها الكروية الكبيرة، تدعى خلايا عاشقة الكروم chromaffin cells، هي خلايا بعد تشابكية (بعد عقدية) فقدت محاورها وزوائدها الشجرية وتخصصت في الإفراز. أن هذه الخلايا تفرز هرموناتها استجابة لتنبيه ألياف عصبية قبل تشابكية تصل إليها وتفرز الناقل أستيل كولين ليحثها على الإفراز، ولهذا فإن هذه الخلايا تعتبر أيضاً عصبونات ودية كولينية.

يستجيب نخاع الكظرية، كقشرتها، عند تعرض الفرد لظروف الكرب، لكن عمل هذه الغدة يكون مؤقتاً ولا يستمر لفترة طويلة كالقشرة، إذ تتوقف عن الإفراز عند زوال المؤثر الطارئ. يؤثر الكرب عادةً على تحت المهاد التي تؤثر عصبوناتها على الجملة الودية والتي تؤثر بدورها على نخاع الكظرية مسببة إفراز هرموناتها.

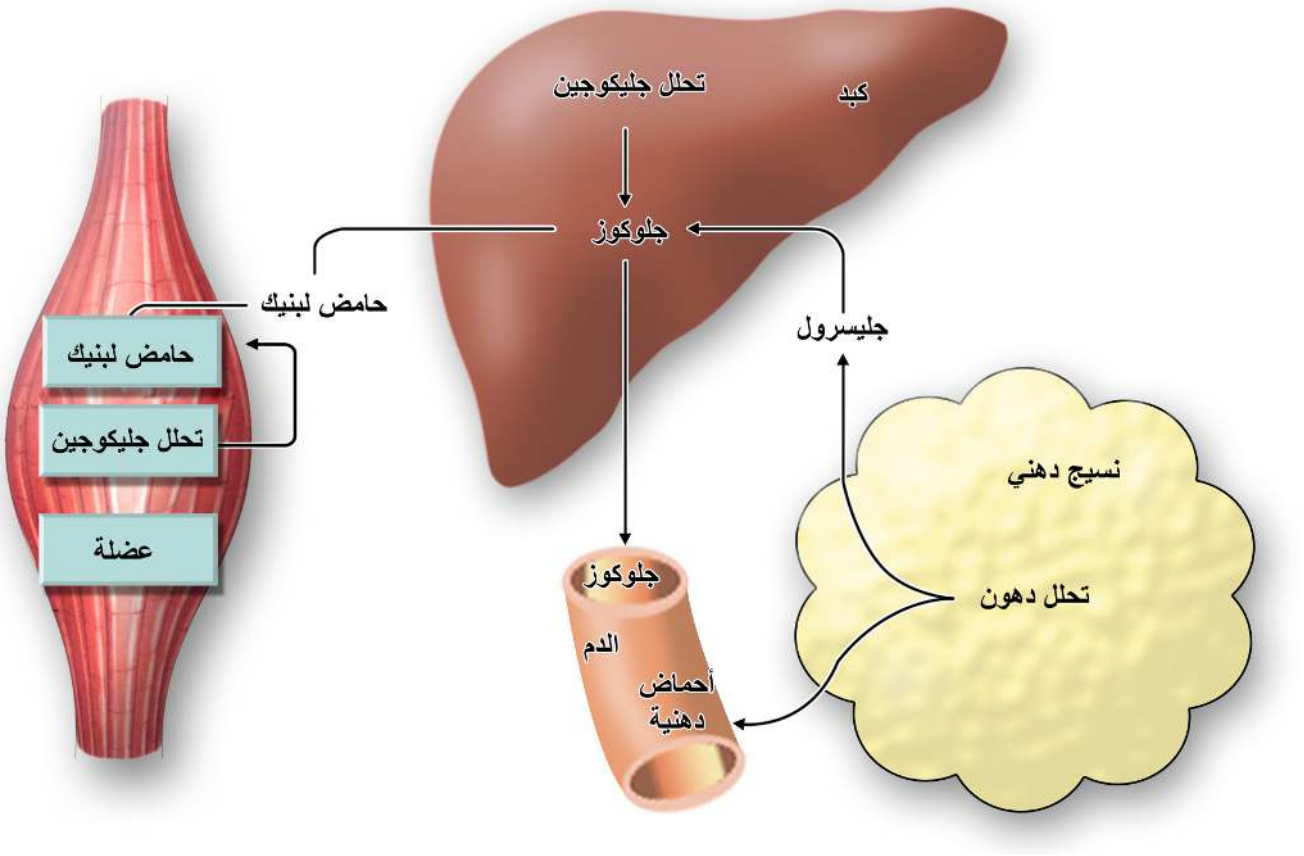
هرمونات نخاع الكظرية

يفرز نخاع الكظرية بشكل أساسي هرمون إبينفرين (أدرنالين) epinephrine (adrenalin) ولكنه يفرز كمية أقل (10 %) من هرمون نورإبينفرين norepinephrine. وعلى الرغم من الشبه الكبير بين الهرمونين في التركيب الكيميائي وفي كثير من التأثيرات إلا أن الأول يرتبط بألفة أكبر بمستقبلات بيتا الأدرنالية ولهذا فهو أكثر تأثيراً على التراكيب التي تحتوي على كثافة عالية من مستقبلات بيتا كالقلب والممرات التنفسية. لهذا فهو يستخدم كمنبه للقلب عند توقفه، كما يستخدم كموسع للممرات التنفسية في حالات الربو asthma. أما نورإبينفرين فإنه يرتبط بألفة كبيره بمستقبلات ألفا الادرنالية، ولهذا فهو أكثر تأثيراً على الأوعية الدموية إذ يسبب تضيقها وارتفاع ضغط الدم.

تعد هرمونات نخاع الكظرية الجسم لحالات الطوارئ أو حالات الكر أو الفر fight or flight ويكون أثرها النهائي زيادة قابلية الجسم على إنتاج نشاط عضلي عالٍ. لهذا الغرض فإن هذه الهرمونات تحول الدم من الجلد ومن الأحشاء الداخلية نحو الأعضاء الأكثر حيوية كالقلب والدماغ والعضلات الهيكلية حيث يزداد تدفق الدم وما به من مواد غذائية وأكسجين إلى هذه الأعضاء.

تشبه آثار هرمونات نخاع الكظرية آثار تنبيه الجملة الودية للجهاز العصبي التي وصفت في الفصل العاشر، غير أن أثر هرمونات نخاع الكظرية أطول أمداً ولذا فهي تديم استجابة الكر أو الفر لفترة أطول. ويمكن إجمال تأثيرات إبينفرين ونورإبينفرين على النحو الآتي:

1 - على القلب: زيادة معدل نبض القلب وقوة انقباضه وبالتالي زيادة الناتج القلبي.



الشكل 14-22: أثر هرمونات نخاع الكظرية على الأيض في أنسجة مختلفة (من المرجع 36).

2 - على الأوعية الدموية: تضيّق أوعية الجلد والأحشاء الداخلية وتوسع أوعية العضلات الملساء والقلب والدماغ.

3 - على العضلات الملساء في أعضاء أخرى: ارتخاء في الممرات التنفسية والمثانة والجهاز الهضمي وانقباض في العضلات العاصرة.

4 - على الأيض: زيادة تحلل الدهون في النسيج الدهني وزيادة تحطم جليكوجين في الكبد والعضلات (شكل 14 - 22).

5 - على الهرمونات: تثبيط إفراز إنسولين وزيادة إفراز جلوكاجون.

اضطرابات نخاع الكظرية

لا يؤدي نقص إفراز نخاع الكظرية إلى تأثيرات مهمة وذلك لأن إفرازات الجملة الودية من نورإبينفرين وإبينفرين تفي بالحاجات الفسيولوجية للجسم. لكن زيادة إفراز نخاع الكظرية التي تنجم أحياناً عن نوع من الأورام في الخلايا المفرزة يدعى ورم عاشقات الكروم البنية phaeochromocytoma تسبب نشاطاً عارماً للجملة الودية يكون مصحوباً بارتفاع سكر الدم وارتفاع معدل الأيض ومعدل نبض القلب وضغط الدم والعصبية الزائدة والتعرق.

البنكرياس Pancreas

تقع البنكرياس في تجويف البطن الأعلى، إذ يستقر رأس البنكرياس في عروة الإثني عشر ويختفي معظم جسمها وذيلها خلف المعدة. تقوم البنكرياس بوظائف ذات علاقة بهضم الطعام وإدخاله إلى الخلايا أو استخدامه كوقود لهذه الخلايا. فالجزء خارجي الإفراز exocrine pancreas من البنكرياس يفرز أنزيمات هاضمة وعصارات مساعدة على الهضم تمر عبر قناة مباشرة إلى تجويف الأمعاء الدقيقة، أما الجزء داخلي الإفراز endocrine pancreas فيفرز هرمونات إلى الدم تساعد في إدخال المواد الغذائية إلى الخلايا كما تساعد في توفير الوقود لهذه الخلايا. وسنركز في هذا الفصل على البنكرياس داخلية الإفراز.

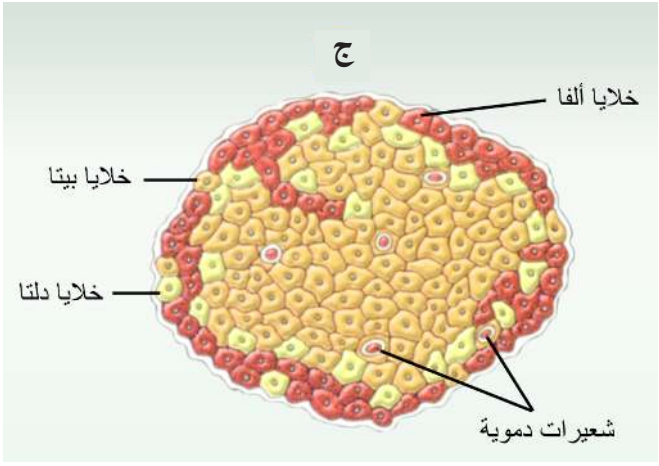
جزيرات لانجرهانز Islets of Langerhans

يتمثل الجزء داخلي الإفراز في البنكرياس بجزيّرات لانجرهانز المنتشرة بشكل غير منظم بين حويصلات acini خارجية الإفراز. يبلغ عدد جزيّرات لانجرهانز مليون جزيّرة ولكنها لا تشكل مع ذلك أكثر من 1 - 2 % من كتلة البنكرياس الكلية (شكل 14-23).

تضم الجزيّرة الواحدة أربعة أنواع من الخلايا التي تتواجد في الجزيّرة بنسب مختلفة (جدول 14 - 4).

الجدول 14 - 4: أنواع الخلايا في جزيّرات لانجرهانز ونسبها وهرموناتها

نوع الخلية	نسبتها في الجزيرة	الهرمون المفرز
خلايا ألفا (α)	%25	جلوكاجون
خلايا بيتا (β)	%60	إنسولين
خلايا دلتا (δ)	%10	سوماتوستاتين (المثبت الجسمي)
خلايا F	%1	عديد الببتيد البنكرياسي Pancreatic Polypeptide
نسيج ضام	%4	-

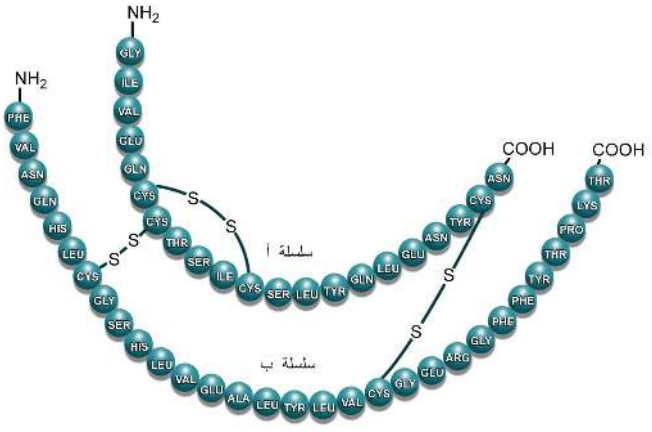


(الشكل14-23: أ) الشكل العام للبنكرياس، ب) التركيب النسيجي للبنكرياس كما يبدو تحت المجهر الضوئي، ج) رسم مكبر لإحدى جُزيّرات لانجرهانز مبينا أنواع الخلايا المفرزة (من المرجع 36).

هرمونات البنكرياس

1 ـ إنسولين Insulin :

يفرز إنسولين من خلايا بيتا الواسعة الانتشار في الجزيّرات. يخلق إنسولين في الأساس على هيئة سابق إنسولين proinsulin وهو سلسلة واحدة من عديد ببتيد تتألف من 86 حامضاً أمينياً. يتحول سابق إنسولين في الحويصلات الإفرازية داخل خلايا بيتا إلى إنسولين مؤلف من سلسلتين هما B،A الأولى تضم 21 حامضاً أمينياً والثانية تضم 30 حامضاً أمينياً وترتبط السلستان معا بواسطة رابطتين ثنائيتي كبريتيد كما توجد رابطة واحدة ثنائية كبريتيد ضمن السلسلة A (شكل 14-24). يتم تحويل سابق إنسولين إلى إنسولين فعال بواسطة أنزيمات محللة للبروتين وذلك بقطع سلسلة من الببتيد، تدعى ببتيد رابط connecting peptide (C-peptide)، التي تتخلف كناتج ثانوي داخل الحويصلات الإفرازية ولا تعرف لها وظيفة بيولوجية غير أن قياس تركيزها في الدم يمكن أن يكون مؤشراً لمستوى إنسولين في الدم.

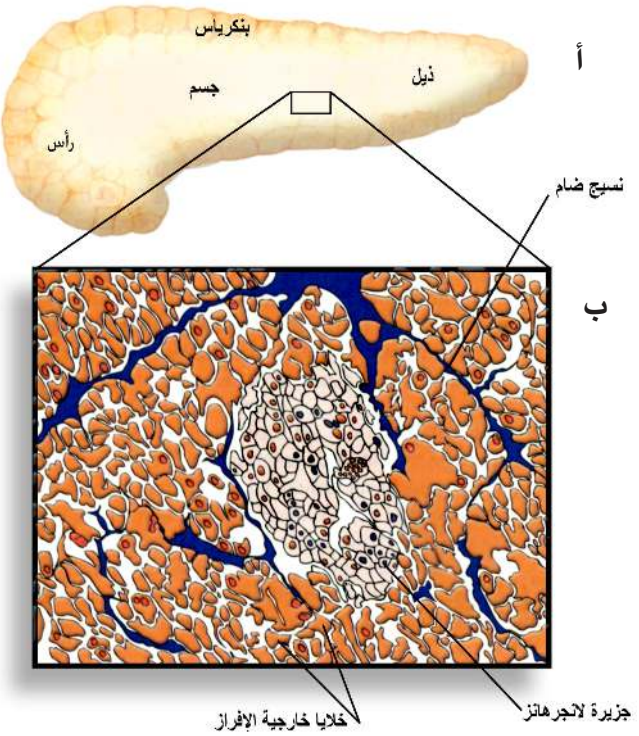


الشكل 14-24: تركيب هرمون إنسولين.

العوامل المؤثرة على إفراز إنسولين

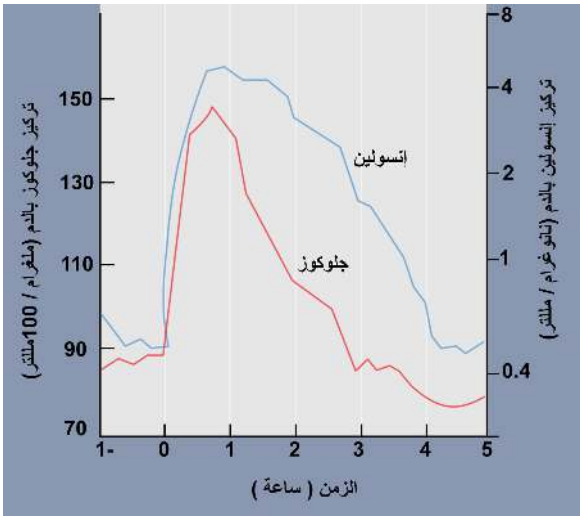
أ ـ ارتفاع مستوى جلوكوز الدم

يعتبر ارتفاع جلوكوز الدم أهم عامل مسبب لإفراز إنسولين ويتضح هذا جلياً بالنظر إلى الشكل 14 - 25. فقد وجد أن إعطاء فرد جرعة مقدارها 75غم من جلوكوز ترفع مستوى جلوكوز في الدم إلى حوالي 150ملغم/100مللتر بلازما كما وجد أن مستوى إنسولين في الدم يرتفع في



نفس الوقت تقريباً من 0.5 إلى 5 نانوغرام/ مللتر أي ارتفاع مقداره حوالي عشرة أضعاف. يدعى إفراز إنسولين في الدم قبل زيادة سكر الدم الإفراز القاعدي لإنسولين basal release of insulin أما الإفراز بعد إعطاء جلوكوز فيدعى إفراز بالحث induced release . كذلك وجد أنه كلما ازدادت كمية جلوكوز المعطى ازداد مقدار إنسولين المفرز بالحث، وأن جلوكوز المعطى بالفم (عن طريق القناة الهضمية) له تأثير أكبر من ذلك المعطى بالوريد الأمر الذي يشير إلى دور لمخاطية الأمعاء في إحداث الإفراز.

وحيث أن وظيفة إنسولين هي خفض مستوى جلوكوز بالدم، لذا فإنه ما أن يرتفع تركيز إنسولين بعد زيادة جلوكوز الدم حتى يبدأ مستوى جلوكوز في الدم بالتناقص ليعود إلى مستواه السابق في غضون ساعة أو اثنتين. عندما ينخفض مستوى جلوكوز الدم لا يبقى هناك مبرر لإفراز مزيد من إنسولين



الشكل 14-25: التغير في مستوى جلوكوز الدم إثر إعطاء حقنة من الجلوكوز والتغير المصاحب لذلك في مستوى هرمون إنسولين.

لذا يبدأ مستواه بالتناقص (وإن كان ذلك يستغرق وقتاً أطول من ذلك الذي يتطلبه سكر الدم للانخفاض) إلى أن يعود إلى مستواه الطبيعي. يشكل هذا الانخفاض لمستوى إنسولين تحقيقاً لآلية التغذية الراجعة السلبية التي سبق أن أشرنا لها في بند السيطرة على إفراز الهرمونات .

تتضمن آلية أثر جلوكوز على إفراز إنسولين تجنيد كل من العناصر الآتية: 1) ناقل جلوكوز نوعي لإدخاله إلى خلايا بيتا، 2) أنزيم كاينيز جلوكوز لضبط معدل استخدام جلوكوز، 3) نواتج أيض جلوكوز مثل ATP، NADH، NADPH 4) إغلاق قنوات بوتاسيوم المعتمدة على ATP ، 5) فتح قنوات كالسيوم المعتمدة على فرق الجهد ودخول كالسيوم والإخراج الخلوي لإنسولين، 6) بروتينات ج ومحلق أدنيل ومحلل الدهون المفسفرة والرسل الثانية.

ب ـ عوامل غذائية أخرى Other Nutrients

يؤدي ارتفاع مستوى الأحماض الأمينية وخصوصاً أرجنين، بالدم إلى زيادة إفراز إنسولين ولهذا فإن وجبة غنية بالبروتين تشكل عاملاً حاثاً على إفرازه. كذلك فإن ارتفاع مستوى الأحماض الدهنية بالدم يؤدي إلى تنبيه إفراز إنسولين.

جـ ـ هرمونات القناة الهضمية GI Hormones

يسبب كل من جاسترين وسيكرتين (وهما من هرمونات القناة الهضمية) زيادة في إفراز إنسولين من البنكرياس. وحيث أن جاسترين وسيكرتين تفرز عادةً عند وجود الطعام في الأمعاء الدقيقة، لذا فإن حقنهما للبنكرياس على إفراز إنسولين يعد بمثابة إشارة مسبقة للبنكرياس لتستعد للتعامل مع مستوى السكر في الدم الذي يرتفع عادةً بعد الوجبات.

د ـ الجهاز العصبي الذاتي Autonomic Nervous System

يؤدي تنبيه الأعصاب نظير الودية الموصلة إلى الجزيرات إلى إفراز إنسولين ومعروف أن هذه الأعصاب تنبه عند التغذية ولذا فإنها ترسل إشارات إلى البنكرياس لتستعد لإفراز إنسولين عند تناول الوجبات. أما الأعصاب الودية وإفرازاتها من نورإبينفرين وإبينفرين (وكذلك إفرازات نخاع الكظرية) فإنها تثبط إفراز إنسولين حيث أن استجابة الكر أو الفر التي يستثيرها تنبيه الأعصاب الودية تتطلب ارتفاع مستوى السكر في الدم وبذا فليس من المناسب أن تسبب ارتفاعاً في مستوى إنسولين الذي يعاكس تحقيق هذه الغاية.

هـ- هرمونات البنكرياس:

يؤدي جلوكاجون إلى زيادة أثر جلوكوز على إفراز إنسولين بينما يؤدي سوماتوستاتين إلى تثبيط إفرازه.

و ـ الأدوية:

تسبب أدوية سلفونيل يوريا sulfonylurea إلى زيادة إفراز إنسولين وبذا فهي تفيد في معالجة النوع الثاني من أنواع السكري.

تأثيرات إنسولين Insulin Actions

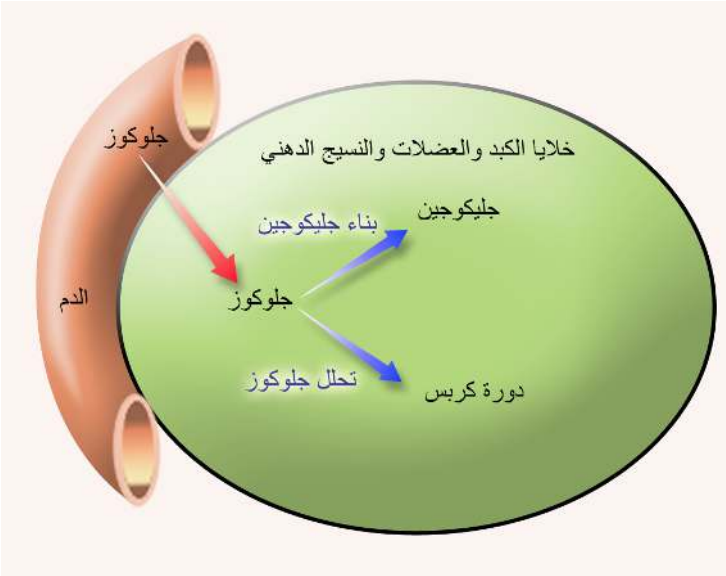
توجد مستقبلات إنسولين على كافة خلايا الجسم لكن تأثيراته أكثر وضوحاً في الكبد والعضلات والنسيج الدهني. وحيث أن مستقبلات إنسولين تضم كجزء منها كاينيز تيروسين فإن تأثيرات إنسولين تكون مصحوبة عادة بفسفرة بروتينات مما يشير إلى أن آلية عمل إنسولين تنسجم مع آلية عمل الهرمونات البتيدية بشكل عام.

أن العمل الأساسي لإنسولين يتلخص في أنه يسهل إدخال جلوكوز من الدم إلى الخلايا وبذا يسبب انخفاض السكر في الدم hypoglycemia وهذا التأثير يشمل تقريباً كافة خلايا الجسم باستثناء الكبد والدماغ والكلية حيث أن دخول السكر إلى خلايا هذه الأعضاء لا يحتاج إلى إنسولين. أما كيف يقوم بهذه المهمة فلا يعرف على وجه التحديد ولكن يعتقد بأن نشاط فسفرة البروتينات الذي يحدث عند تنشيط مستقبل إنسولين يؤدي إلى غرز مزيد من جزيئات ناقل جلوكوز (البروتين glut4) في غشاء الخلية فيصبح دخول جلوكوز بواسطة الانتشار الميسر أمراً أسرع.

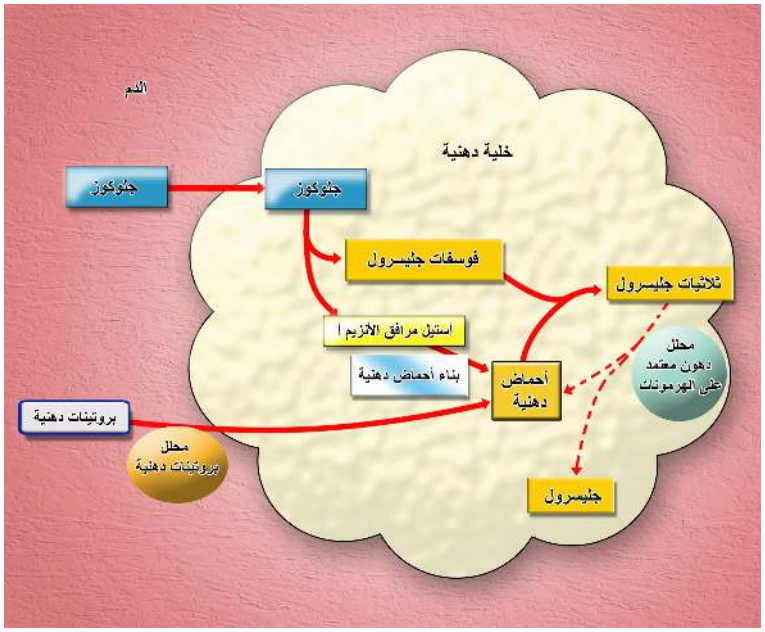
لكي نأخذ فكرة أكثر تفصيلاً عن العمليات الكيميائية الحيوية التي يشجعها إنسولين وتؤدي إلى خفض مستوى السكر في الدم فإننا يجب أن ندرس أثره على كل من أيض الكربوهيدرات والدهون والبروتينات:

أ. أثر إنسولين على أيض كربوهيدات:

يسبب إنسولين إدخال جلوكوز إلى الخلايا ثم يشجع تحلل جلوكوز داخل الخلايا لإنتاج الطاقة (شكل 14 - 26) وإذا كان جلوكوز فائضاً عن حاجة الخلية الآنية فإنه يشجع تحويل جلوكوز إلى جليكوجين (يشجع بناء جليكوجين) ويكون هذا الأثر واضحاً في الكبد والعضلات. كذلك فإذا زادت كمية جلوكوز فإنه يتحول إلى دهون (إلى أحماض دهنية عن طريق بلمرة أستيل مرافق الأنزيم أ، وإلى ثلاثيات جلسرول عن طريق بلمرة الأحماض الدهنية مع فوسفات جلسرول) ويكون هذا الأثر واضحاً في النسيج الدهني. لتعزيز هذه النشاطات البنائية ، فإن إنسولين يثبط عملية بناء جلوكوز جديد في الكبد ويشجع الاستفادة من الأحماض الأمينية في الأنسجة الخارجية لكي لا تستخدم في بناء جلوكوز جديد، كما يثبط تحطيم جليكوجين في الكبد. ويمكن تفسير أثر إنسولين على أيض الكربوهيدات من خلال تأثيره على الأنزيمات المسرعة لكل هذه العمليات.



الشكل 14-26: أثر إنسولين على أيض كربوهيدرات



الشكل 14-27: أثر إنسولين على أيض الدهون. لاحظ أن إنسولين يثبط أنزيم محلل الدهون المعتمد على الهرمونات وبذا يثبط تحطيم ثلاثيات جليسرول، كما تشير لذلك الأسهم المنقطعة (من المرجع 36).

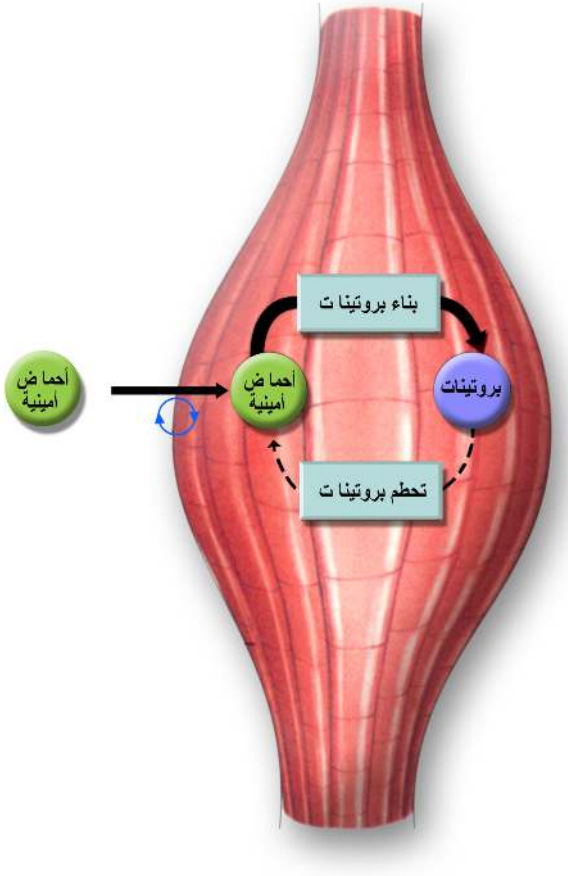
ب. أثر إنسولين على أيض الدهون
Effect on lipid metabolism :

لإنسولين أيضاً أثر بنائي على الدهون (شكل 14 - 27)، ففي كل من الكبد والنسيج الدهني، يحول إنسولين جلوكوز الداخل إلى الخلايا إلى أحماض دهنية أو إلى فوسفات جلسرول واتحاد هذه المركبات معاً يؤدي إلى بناء ثلاثيات جلسرول، ويكون هذا الأثر أكثر وضوحاً في النسيج الدهني منه في الكبد، ففي النسيج الدهني ينشط إنسولين الأنزيم محلل البروتينات الدهنية lipoprotein lipase الذي يساعد في إدخال البروتينات الدهنية من الدم إلى الخلايا الدهنية كما يساعد في تحليلها . لتعزيز الأثر البنائي لإنسولين على أيض الدهون فإنه يثبط تحلل الدهون (معاكساً بذلك أثر إبينفرين) وذلك من خلال تثبيطه لنشاط أنزيم محلل الدهون المعتمد على الهرمونات hormone-sensitive lipase في كل من الكبد والنسيج الدهني.

جـ أثر إنسولين على أيض البروتينات
Effect on protein metabolism :

لإنسولين آثار بنائية أيضاً على أيض البروتينات في كل من العضلات المخططة والكبد، وهذا الأثر البنائي مهم جداً بسبب الكتلة الكبيرة التي تشكلها العضلات المخططة في الجسم إذ أن حوالي 40 % من بناء البروتينات في الجسم يتم في العضلات المخططة وتحت سيطرة إنسولين.

يسرع إنسولين النقل النشط للأحماض الأمينية من الدم إلى الخلايا (شكل 14 - 28) كما ويشجع بناء البروتينات من هذه الأحماض. يعود جزء من تأثير إنسولين على بناء البروتينات إلى زيادته لعدد الرايبوسومات وإلى زيادة نشاط كل رايبوسوم. ولتعزيز الأثر البنائي لإنسولين على البروتينات فإنه يثبط بقوة تحطيم البروتينات (معاكساً بذلك أثر كورتيزول الزائد) كما يثبط تحويل الأحماض الأمينية إلى جلوكوز جديد في الكبد. وهكذا فإن المحصلة النهائية لإنسولين على أيض النيتروجين هي توازن موجب للنتروجين وعندما يكون مستوى إنسولين منخفضاً (أي في حالة السكري) فإنه يحدث توازناً سالباً للنتروجين .



الشكل 14-28: أثر إنسولين على أيض بروتينات.

2 ـ جلوكاجون Glycogen

جلوكاجـــون هو عديد ببتيد مؤلف من 29 حامضاً أمينياً ويفرز من خلايا ألفا في الجزيّرات، وهو كإنسولين يبنى على هيئة سابق جلوكاجون proglucagon كبير الحجم. يفرز جلوكاجون تحت تأثير العوامل الآتية :

أ - نقص جلوكوز الدم: يؤدي نقص مستوى جلوكوز في الدم إلى إفراز جلوكاجون ولذا فإن أعلى تركيز لجلوكاجون يكون عادة خلال فترات الصوم حيث يتدنى مستوى جلوكوز في الدم إلى أقل معدل له. كما يصل تركيز جلوكاجون إلى أقل مستوى له عندما يرتفع سكر الدم بعد الوجبات مباشرة. إن الأثر الإيجابي لنقص سكر الدم على إفراز جلوكاجون يمكن أن يدلنا على تأثيراته على الأيض والتي تعاكس تماماً تأثيرات إنسولين.

ب - عوامل غذائية أخرى: تؤدي زيادة بعض الأحماض الأمينية، تحديداً أرجنين، إلى زيادة إفراز جلوكاجون، وهو بهذا يتشابه مع إنسولين وهكذا فإن وجود الكثير من الأحماض الأمينية في الدم، كما يحدث عقب وجبة غنية بالبروتينات، يسبب إفراز كل من إنسولين وجلوكاجون. وحيث أن أثر هذين الهرمونين على الأيض متضاد تماماً لذا فإنه يتوقع أن يلغي كل منهما تأثير الأخر. ما الفائدة البيولوجية من ذلك إذاً؟ إن إنسولين يخفض مستوى السكر في الدم، وفي حالة وجبة فقيرة بالكربوهيدرات يمكن أن ينخفض مستوى السكر في الدم إلى درجة ضارة بالجسم خاصة إذا تذكرنا أن خلايا الدماغ تعتمد مباشرة على جلوكوز في إنتاج الطاقة، ولهذا فإن إفراز جلوكاجون في الوقت نفسه يرفع مستوى جلوكوز الدم ليحافظ على مستوى سكر ثابت في الدم.

أما الأحماض الدهنية في الدم فإن لها تأثيراً مثبطاً لإفراز جلوكاجون وبذا يعاكس أثرها هنا أثرها على إفراز إنسولين، كما يؤدي نقصها في الدم إلى زيادة إفراز جلوكاجون.

جـ- الجهاز العصبي الذاتي: يؤدي تنبيه الأعصاب الودية ونظير الودية إلى زيادة إفراز جلوكاجون.

د- هرمونات البنكرياس نفسها: ينظم إنسولين إفراز جلوكاجون، وهذا الأثر مرتبط بمستوى جلوكوز الدم فإذا كان السكر مرتفعاً وإنسولين مفقوداً فإن خلايا ألفا المفرزة لجلوكاجون لا تستطيع تحري الارتفاع الكبير في سكر الدم وبذا تستمر في إفراز جلوكاجون. ففي المصابين بالسكري المعتمد على إنسولين لا ينخفض فقط تركيز إنسولين بل يرتفع تركيز جلوكاجون بشكل غير مبرر. من جانب آخر فإن سوماتوستاتين الذي تفرزه خلايا دلتا يثبط إفراز جلوكاجون أيضاً.

تأثيرات جلوكاجون
Effect of Glucagon

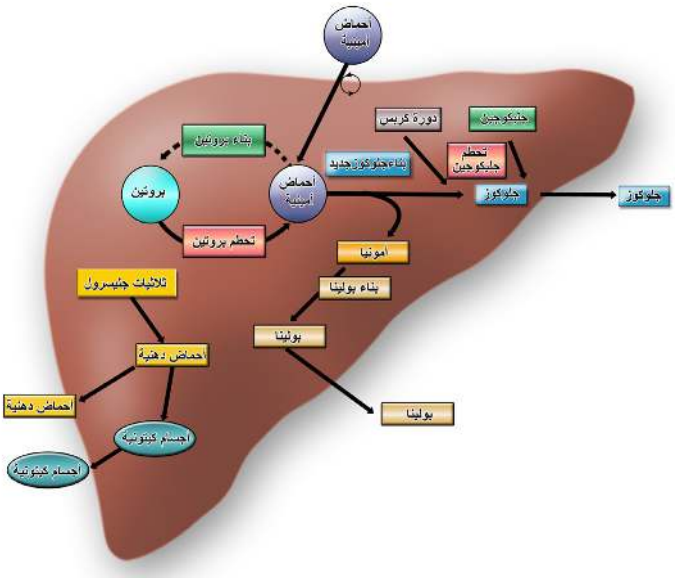
تعاكس تأثيرات جلوكاجون فسيولوجياً تأثيرات إنسولين فبينما يمكن وصف تأثيرات إنسولين بأنها بنائية يمكن وصف تأثيرات جلوكاجون بأنها هدمية. وبينما يقلل إنسولين من مستوى جلوكوز عقب الوجبات فإن جلوكاجون يرفع من مستوى جلوكوز في الدم بين الوجبات.

يؤدي ارتباط الهرمون الببتيدي جلوكاجون بمستقبله على غشاء الخلية إلى تنشيط أنزيم محلق أدنيل ويصاحب ذلك زيادة في تركيز الرسول الثاني cAMP. ينشط cAMP كاينيز بروتين الذي يسبب سلسلة من عمليات الفسفرة لكثير من البروتينات والأنزيمات التنظيمية. بعد تنشيط مستقبل جلوكاجون يتم إدخال الهرمون ومستقبله إلى داخل الخلايا حيث يهضم الهرمون ليتوقف عمله ويعاد تدوير المستقبل مرة أخرى. أما الخلايا الهدف الرئيسية لجلوكاجون فهي خلايا الكبد ولكن يعتقد بأنه يؤثر،عندما يكون تركيزه مرتفعاً، كذلك على الخلايا الدهنية. ويمكن تفصيل تأثيرات جلوكاجون على الأيض (شكل 14 - 29) على النحو الآتي:

أ- أثـــره على أيض كربوهيدرات: يرفع جلوكاجون مستوى جلوكوز الدم، ويتم ذلك بتنشيط تحلل جليكوجين وتثبيط بنائه في الكبد. كما يرفع جلوكاجون مستوى جلوكوز الدم بتنشيط بناء جلوكوز جديد من مواد حليلة غير كربوهيدراتية. ويحافظ جلوكاجون على مستوى مرتفع للسكر في الدم أيضاً بتعجيله أيض الدهون لتستخدم كمصادر طاقة بديلة للجلوكوز.

ب- أثره على أيض الدهون: ينشط جلوكاجون أنزيم لايبيز المعتمد على الهرمونات الذي يسبب تحطيم الدهون (وهو بهذا يشابه في نتيجة التأثير إبينفرين ويعاكس إنسولين). إن الأحماض الدهنية الناتجة من هذا التحطيم يمكن أن تستخدم كوقود لإنتاج الطاقة مباشرة في العضلات كما يمكن أن تحول في الكبد إلى أجسام كيتونية ketone bodies، وتدعى العملية توليد الأجسام الكيتونية ketogenesis حيث يستفيد القلب والعضلات من هذه الأجسام الكيتونية كمصادر للطاقة.

جـ- أثره على أيض بروتينات: يشجع جلوكاجون تحطيم البروتينات في الكبد إلى أحماض أمينية وهذه الأخيرة ستستخدم في بناء جلوكوز جديد. كما



الشكل 14-29: تأثيرات جلوكاجون الأيضية التي تتم في الكبد (من المرجع 36).

يشجع جلوكاجون إدخال الأحماض الأمينة من الدم إلى الكبد للغرض نفسه وحيث أن تحويل الأحماض الأمينية إلى سكر جديد يتطلب نزع مجموعة أمين منها أولاً لذا فإن جلوكاجون، وكناتج ثانوي لأثره، ينبه بناء بولينا التي تخرج مع البول.

النسبة بين إنسولين وجلوكاجون في الدم
I/G ratio in blood

لقد عرفنا للتو أن تأثيرات جلوكاجون تعاكس تماماً تأثيرات إنسولين، ولذا فإن من المتوقع أن يكون تركيز إنسولين فقط مرتفعاً بعد الوجبات مباشرة وتركيز جلوكاجون فقط مرتفعا بين الوجبات. لكن ونظراً لأن بعض العوامل، كالأحماض الأمينية، تزيد من إفراز كل من إنسولين وجلوكاجون، لذا فإننا نجد أنفسنا أحياناً أمام حالات يكون فيها تركيز كل من الهرمونين مرتفعاً في الوقت نفسه. لهذا السبب فإن بعض الباحثين يفضل النظر إلى نسبة إنسولين/جلوكاجون بدلاً من النظر إلى التركيز المطلق لكل منهما.

فعقب وجبة غنية بالكربوهيدرات تكون نسبة I/G حوالي 30 وبعد صيام ليلة واحدة تكون النسبة حوالي 2 وبعد صيام يومين تنخفض النسبة إلى حوالي 0.5 وفي حالة بعض أنواع السكري التي ينخفض فيها تركيز إنسولين بشكل كبير يرتفع تركيز جلوكاجون مما يؤدي إلى انخفاض النسبة بينهما بشكل كبير. في مثل هذه الحالات وجد أن المعالجة التجريبية باستخدام سوماتوستاتين (الذي يثبط إفراز جلوكاجون بشكل انتقائي لأن إفراز إنسولين معدوم تقريباً أصلاً) تخفف من حدة التأثيرات الهدمية لجلوكاجون.

3 ـ سوماتوستاتين Somatostatin

يفرز سوماتوستاتين (بالإضافة إلى إفرازه من تحت المهاد) من خلايا دلتا في الجزيّرات على هيئة سابق سوماتوستاتين prosomatostatin. ويحكم إفرازه تقريباً ذات العوامل المؤثرة على إفراز هرمونات البنكرياس الأخرى فزيادة جلوكوز الدم ووجود بعض الأحماض الأمينية كلاهما يسبب إفرازه، كما أنه يفرز عندما يرتفع مستوى جلوكاجون في الدم.

تقع خلايا دلتا في الجزيّرات عادةً بين خلايا ألفا المحيطية وخلايا بيتا المركزية الموقع، ويفسر هذا الموقع التشريحي الوظيفة التي يقوم بها سوماتوستاتين المفرز من خلايا دلتا. يقوم سوماتوستاتين بدور نظير غدي أو بدور هرمون جواري وهذا يعني أنه يفرز من خلايا دلتا ليؤثر على كل من خلايا ألفا وبيتا المجاورة، حيث يثبط إفراز كل من جلوكاجون وإنسولين.

اضطرابات البنكرياس Pancreas Disorders

1. السكري Diabetes mellitus

يوجد نوعان من السكري: النوع الأول ينتج من قصور خلايا بيتا في إفراز كمية كافية من إنسولين وقد لا تفرزه إطلاقاً ويدعى سكري معتمد على إنسولين(IDDM) insulin-dependent diabetes mellitus أو النوع الأول Type I وذلك لأن المريض بهذا النوع يحتاج إلى إعطائه إنسولين بشكل مستمر، ويشكل هؤلاء المرضى حوالي 10 % من جميع مرضى السكري وغالباً ما يحدث المرض أثناء مرحلة المراهقة (قبل سن 15) وإن كان يحدث أحياناً متأخراً. يعتقد أن قصور خلايا بيتا عن إفراز إنسولين يحدث بسبب نوع من أمراض المناعة ضد الذات إذ تهاجم بعض الأجسام المضادة خلايا بيتا وتتلفها. وقد وجد أن عوامل وراثية وعوامل بيئية تلعب دوراً في إحداث هذا النوع من المرض.

أما النوع الثاني من السكري فهو الأكثر شيوعاً (حوالي 90 %من مرضى السكري) ويحدث غالباً بعد سن 40 وهو ينتج لا من نقص إنسولين إذ يكون تركيزه أحياناً أعلى من الطبيعي، بل من ضعف استجابة الخلايا الهدف له، وبذا يبدو وكأن هناك مقاومة لإنسولين insulin resistance لدى هذه الخلايا. يدعى هذا النوع من السكري سكري غير معتمد على إنسولين non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM) أو النوع الثاني Type II. يكون المرضى من هذا النوع غالباً مفرطي السمنة وقد أمكن حديثاً معرفة كنه العلاقة بين السمنة وبين هذا المرض (أنظر لاحقاً) وينصح هؤلاء المرضى عادةً باتباع حمية غذائية مناسبة وبتقليل أوزانهم كما يعطون أحياناً أدوية منشطة للبنكرياس مثل سلفونيل يوريا تسبب حث خلايا بيتا على إفراز المزيد من إنسولين كما أنها تسبب زيادة استجابة الخلايا لإنسولين. لا يعرف على وجه التحديد سبب فشل الخلايا الهدف في الاستجابة لإنسولين لكنه وجد أنه إذا اصيب أحد أفراد التوائم المتماثلة بهذا النوع من السكري فإن الآخر سيصاب حتماً مما يشير إلى وجود عنصر وراثي وعائلي يحكم حدوث هذا المرض.

علامات وأعراض السكري ومضاعفاته

يتميز مرض السكري بارتفاع مستوى جلوكوز في الدم مما يؤدي إلى ترشيحه في الكبيبات الكلوية. ومع أن عملية إعادة الامتصاص تعيد الكثير من جلوكوز للدم غير أن ارتفاع مستواه في الدم فوق عتبة جلوكوز glucose threshold (وهي 180 - 200 ملغم/100مل) يسبب خروجه مع البول glycosurea وحيث أن جلوكوز نفسه يعمل كمدر أسموزي للبول لذا فإن عدد مرات التبول يزداد polyuria. وعندما تزداد كمية البول الخارج، فإن حجم الدم ينقص باستمرار مما يسبب العطش بشكل متكرر polydipsia ويدفع لشرب الماء بشكل مستمر. كذلك، ونظراً لأن الخلايا لا يصلها جلوكوز بشكل كافٍ لذا فهي بحاجة إلى الطاقة الأمر الذي يدفع إلى استخدام الدهون والبروتينات المخزونة وهذا يدفع إلى طلب المزيد من الغذاء ويدفع المريض لتناوله بشكل مستمر polyphagia. وتعتبر هذه العلامات الثلاثة السابقة (تكرار التبول، وتكرار العطش وشرب الماء، وتكرار التغذية) علامات مهمة دالة على السكري.

فيما يتعلق بأيض الدهون، يسبب عدم الاستفادة من جلوكوز تحرير الدهون من مخازنها وزيادتها في الدم lipidemia وقد ترتفع النواتج الأيضية للأحماض الدهنية في الدم مثل حامض أسيتو أستيك وأسيتون والتي تدعى معاً أجسام كيتونية ketone bodies. في الحالات الشديدة تسبب هذه الأحماض انخفاضاً في درجة pH للدم وتدعى الحالة حموضة كيتونية ketoacidosis، وعندما تخرج الأحماض مع البول تدعى الحالة بول كيتوني ketonuria، وقد ترتبط الأجسام الكيتونية بأيونات صوديوم وبوتاسيوم وتخرجها معها في البول مما يسبب اضطرابات في التوازن الإلكتروليتي.

يسبب السكري غير المعالج العديد المضاعفات التي تتطور مع الزمن، وتقلل من توقعات البقاء للمريض. يمكن وصف المضاعفات بأنها دورية دموية وعصبية. إن الكثير من الأحماض الدهنية وكولسترول يمكن أن يسبب التصلب الدهني وتضيق الأوعية الدموية ، ففي الدماغ تحدث السكتات strokes وفي القلب تحدث الأزمات القلبية heart attacks وفي الكلية يحدث فشل كلوي renal shutdown وفي الأطراف السفلي تحدث غرغرينا gangrene وفي العين تتأثر الأوعية الدموية المغذية للشبكية مما قد يسبب العمى. وفي الجهاز العصبي تتمثل الأعراض بفقد الإحساس وفقد عمل المثانة البولية والعجز الجنسي بسبب تأثر الجهاز العصبي الودي بشكل خاص.

يعزو بعض الباحثين أسباب السكري من النوع الأول إلى أن بعض المواد البيئية والغذائية تماثل في شكلها بعض البروتينات التي تنتجها خلايا بيتا. لهذا فإن جهاز المناعة يهاجم هذه المواد البيئية والغذائية باعتبارها مواد غريبة، كما يقوم بمهاجمة مثيلاتها من المواد التي تنتجها خلايا بيتا. من هذه المواد تتجه أصابع الاتهام إلى مادتين: الأولى هي جزء من ألبيومن حليب البقر تدخل الجسم خلال الأشهر الأولى من العمر في الأشخاص ذوي القابلية الوراثية وهذه المادة تماثل البروتين P69 الذي تنتجه خلايا بيتا على سطحها عندما تتعرض لبعض الفيروسات. إن الأجسام المضادة التي يكونها الجسم لهذه المادة البيئية يمكن أن تهاجم خلايا بيتا وتتلفها. أما المادة الأخرى فهي أنزيم glutamate decarboxylase (GAD) الذي يوجد في خلايا بيتا. يعامل جهاز المناعة (خلايا T) هذا الأنزيم على أنه مادة غريبة حيث أن معظم الكميات الموجودة منه في الجسم توجد في الدماغ (لتحول الناقل جلوتاميت إلى الناقل GABA) وبذا فهي بمنأى عن جهاز المناعة بسبب الحاجز الدموي الدماغي BBB ولهذا فإن الكميات القليلة منه والموجودة في جزيّرات لانجرهانز لا تعامل على أنها مادة عائدة للذات فتهاجمها خلايا T . كذلك فإن جزءاً من هذا الأنزيم يشبه كثيراً فيروساً ذا ارتباط يُحدث السكري. هكذا فإنه يمكن وصف السبب المؤدي إلى حدوث النوع الأول من السكري بأنه محاكاة جزيئية molecular mimicry .

أما النوع الثاني من السكري فيعتقد أنه يحدث في الأشخاص زائدي الوزن لأن الخلايا الدهنية في هؤلاء الأشخاص تنتج مادة شبه هرمونية تدعى عامل تنقر الأورام ـ ألفا tumor necrosis factor-alpha تثبط

إنتاج البروتين Glut4. وحيث أن Glut4 يمكّن جلوكوز من عبور أغشية الخلايا بوجود إنسولين، لذا فإن غيابه يمنع الخلايا من إدخال جلوكوز لها.

2 ـ فرط أنسولين Hyperinsulinism

يحدث فرط إنسولين في أحيان قليلة بسبب أورام في جزيّرات لانجرهانز، لكنه يحدث غالباً بسبب زيادة كمية إنسولين المحقونة حقناً. يسبب فرط إنسولين انخفاض مستوى السكر في الدم وهذا يشجع إفراز هرمونات أخرى مثل إبينفرين وكورتيزول وجلوكاجون. ويصاحب ذلك أعراض القلق والعصبية والارتجافات العضلية الصغيرة والضعف. كما يؤدي نقص السكر في الدم إلى تشوش التفكير والتشنجات العصبية وفقدان الوعي أو الغيبوبة والموت.

الجدول 14-5: قائمة بأهم الهرمونات في الجسم مبينا طبيعتها الكيميائية وتركيزها في الدم وتأثيراتها الرئيسية والاضطرابات الناتجة عن نقصها أو زيادتها.

الغدة المفرزة	الهرمون	الطبيعة الكيميائية	التركيب	المستوى في الدم	التأثيرات الرئيسية	الاضطرابات الناتجة عن
النخامية الأمامية	ACTH	عديد ببتيد	39 حامضا أمينيا	متذبذب (أنظر شكل 14-15)	نمو قشرة الكظرية وإفرازكورتيزول	النقص يسبب بطريقة غير مباشرة مرض أديسون
	TSH	بروتين كربوهيدراتي	تحت وحدة ألفا 89 ، بيتا 112 حامضا أمينيا	1-10 uU / ملتر	السيطرة على إفرازات الدرقية	الزيادة تسبب بطريقة غير مباشرة مرض جريف .
	LH	بروتين كربوهيدراتي	تحت وحدة ألفا 89، بيتا 112 حامضا أمينيا	كلاهما متغير في النساء بحسب الدورة الشهرية وفي الذكور 2-15 mIU / مللتر.	حث الغدد التناسلية على إنتاج الهرمونات الجنسية وعلى إنتاج الجاميتات الذكرية والأنثوية	
	برولاكتين	عديد الببتيد	198 حامض أميني	متذبذب؛ معدله في الرجال 5 وفي النساء 9 ng/ مللتروالحد الأعلى بين 15-25.	إفراز الحليب في الغدد الثديية	الزيادة تسبب عدم الخصوبة في الإناث والعجز الجنسي عند الذكور والإناث .
	هرمون النمو	عديد الببتيد	191 حامض أميني	20 - 30 نانو غرام/مل أثناء الذروة وفي الصباح قد ينخفض إلى 2-5.	نمو خلايا الجسم، بناء البروتينات وزيادة معدل السكر في الدم	النقص في الصغار يسبب القزمية والزيادة في الصغار تسبب العملقة وفي البالغين تسبب الزيادة مرض تضخم النهايات.
	أوكسيتوسين	ببتيد	9 أحماض أمينية		1 - يسبب انقباض العضلات الملساء في الرحم . 2 - انقباض الخلايا المسؤولة عن إدرار الحليب في الثدي	
النخامية الخلفية	مانع إدرار البول	ببتيد	9 أحماض أمينية	1- 2.5 بايكوغرام/مل	يسبب إعادة امتصاص الماء من أنابيب الكلية فيقلل بذلك حجم البول	النقص يسبب السكري غير ذي الطعم (الكاذب) diabetes insipidus

الجدول 14-5: تابع

الغدة المفرزة	الهرمون	الطبيعة الكيميائية	التركيب	المستوى في الدم	التأثيرات الرئيسية	الاضطرابات الناتجة عن
الدرقية	T_4 T_3	مشتق من تيروسين مشتق من تيروسين	3،5،3،5' - رباعي يود الثايرونين 3،5،3' - ثلاثي يود الثايرونين	5-11 ميكروغرام/100مل 80-180 نانوغرام/100مل	1. ينظم معدل الأيض 2 . ضروري للنمو والتطور الهيكلي والعصبي	النقص يسبب الفدامة في الصغار والاستسقاء المخاطي في الكبار مقرونا بالجويتر. أما الزيادة فتسبب مرض جريف أو الجويتر الجحوظي
	كالسيتونين	عديد ببتيد	32 حامض اميني	10-100 بايكوغرام/مل	يخفض مستوى كالسيوم في الدم	
جارات الدرقية	جارردرقي	عديد ببتيد	29 حامض أميني	30 بايكوغرام/مل	يرفع مستوى كالسيوم في الدم	النقص يسبب نقص كالسيوم في الدم وتهيجات الأعصاب والتشنجات وربما الموت. الزيادة تسبب تحطيم العظام.
قشره الكظرية	كورتيزول	ستيرويد	ستيرويد (أنظر شكل 14-3)	متذبذب، ويتراوح مقداره بين 5-20ميكروغرام /100 مل.	يسبب بناء سكر جديد وتحطيم البروتينات ويحرر الدهون.	النقص يسبب مرض أديسون بينما تسبب زيادته تناذر كوشنج.
	ألدوستيرون	ستيرويد	ستيرويد	5-15 نانوغرام/100 مل	مسؤول عن إعادة امتصاص صوديوم من البول إلى الدم كما يعيد امتصاص الماء وينظم أيض معادن أخرى كالبوتاسيوم	النقص يسبب بعض أعراض مرض أديسون بينما تؤدي الزيادة إلى ارتفاع ضغط الدم والاستسقاء وزيادة k^+ في الدم واضطراب pH للدم
نخاع الكظرية	إبينفرين نور إبينفرين	كلاهمامشتق من حامض تيروسين	(أنظر شكل 8 - 16)	25-50 بايكوغرام/مل. 100-350 بايكوغرام/مل	يسبب الاستعداد لحالة الكر أو الفر	النقص لا يحدث آثاراً خطرة أما الزيادة فتكون مصحوبة بارتفاع سكر الدم ومعدل الأيض ونبض القلب وارتفاع ضغط الدم.
البنكرياس	إنسولين	عديد ببتيد	51 حامض أميني	10 uU/مل وتعادل (10^{-11} x7 M)	انخفاض مستوى السكر في الدم ارتفاع مستوى السكر في الدم	النقص يسبب السكري
	جلوكاجون	عديد ببتيد	29 حامض أميني	100 بايكوغرام/مل		النقص لا يحدث أثاراً خطيراً أما الزيادة فتكون مصحوبة بحموضة كيتونية.

الفصل الخامس عشر



15

الدم: تركيبه ووظائفه

Blood : Composition and Functions

- حجم الدم 247
- خواص الدم الفيزيائية 249
- تركيب الدم 249
- البلازما 250
- بروتينات البلازما: أنواعها ووظائفها ... 250
- العناصر المتشكلة 251
- تكوين خلايا الدم 251
- خلايا الدم الحمراء 252
- مراحل تكوين خلايا الدم الحمراء 252
- متطلبات بناء الخلايا الدموية الحمراء
- 253
- أيض الحديد 254
- تنظيم إنتاج الخلايا الدموية الحمراء
- 255
- معدل ترسب الخلايا الدموية الحمراء .. 255
- فقر الدم 256
- خلايا الدم البيضاء 256
- وظائف الخلايا الدموية البيضاء 256
- أنواع خلايا الدم البيضاء وأعدادها 256
- الصفائح الدموية 257
- ثبات الدم 258
- أنواع خلايا الدم ووظائفها 259
- تضيق الوعاء الدموي المجروح 259
- تكوين سدادة الصفائح الدموية 259
- تخثر الدم 260
- تراجع الجلطة وتحللها 261
- موانع التخثر الطبيعية 262
- موانع التخثر العلاجية 262
- بعض أمراض نزف الدم 262
- مجموعات الدم 263
- وظائف الدم 264

الدم: تركيبه ووظائفه
Blood : Composition and Functions

حجم الدم Blood Volume

يعد الدم نسيجاً ضاماً يتكون من عناصر متشكلة formed elements هي الخلايا الدموية الحمراء والبيضاء والصفائح الدموية ومن مادة بينية intercellular matrix سائلة هي البلازما. يشكل الدم في الإنسان اليافع 6 - 8 % من وزن الجسم، وفي الفقريات عموماً تتراوح نسبته من 7 - 10 %من وزن جسم الحيوان. يتراوح حجم الدم في الإنسان بين 4.5 - 5.5 لتراً للإناث وبين5 - 6 لتراً للذكور، ويتحكم في حجم الدم عوامل متعددة مثل التغير في توازن ماء الجسم والحمل والنزيف وعوامل أخرى. يدعى نقص حجم الدم انخفاض حجم الدم hypovolemia وهذا يعتبر عاملاً منظماً لإفراز هرمونات كألدوستيرون الذي يحاول إستعادة حجم الدم الطبيعي normovolemia.

إذا أخذت 100 مللتراً من الدم المضاف له مانع للتخثر وتركته يترسب تلقائياً أو وضعته في نابذة مركزية فإن خلايا الدم الحمراء ستترسب في الأسفل وتحتل حجماً مقداره حوالي 47 مللترا للذكور و 42 مللتراً للإناث بينما تحتل البلازما الحجم المتبقي. تدعى نسبة حجم الخلايا الحمراء إلى حجم الدم الكامل مقراط الدم hematocrit و يعبر عنها بالنسبة المئوية وهي للذكور 47 ± 5 %وللإناث 42 ± 5 % . بالإضافة إلى أن قيمة مقراط الدم تختلف باختلاف الجنس فهي أيضاً تتغير بتغير الارتفاع عن مستوى سطح البحر الذي يعيش عليه الفرد إذ هي أعلى عادة عند سكان المناطق المرتفعة، كما أنها تتغير بتغير الحالة الصحية فالأشخاص المصابين بفقر الدم anemia تكون قيمة مقراط الدم لديهم منخفضة بينما ترتفع لدى الرياضيين وعند الجفاف الشديد.

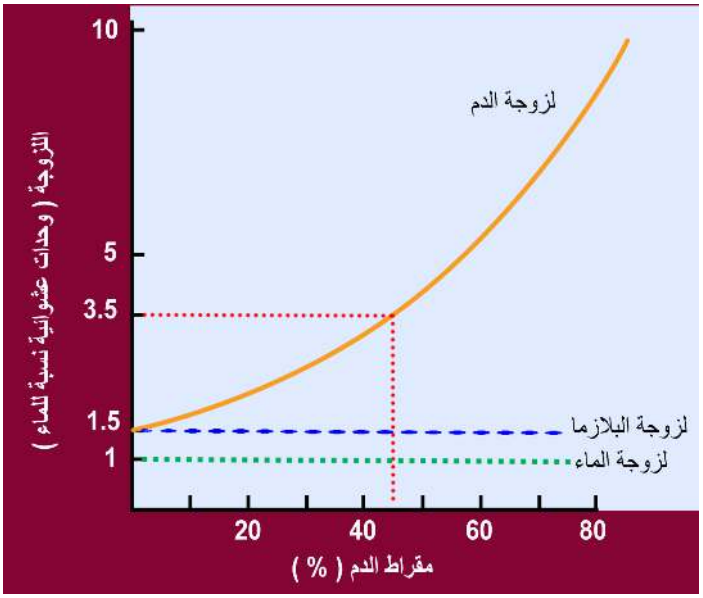
إن قياس مقراط الدم يعتبر أمراً سهلاً أجراؤه في المختبر لذا فإنه يمكن استخدامه لتشخيص بعض الأمراض مثل فقر الدم وتعدد خلايا الدم polycythaemia . كذلك فإن قيمة مقراط الدم تستخدم رياضياً لحساب حجم خلية الدم الحمراء الواحدة MCV mean cell volume، الذي يُستخدم للتمييز بين بعض أنواع فقر الدم، كما تستخدم لحساب تركيز معدل هيموجلوبين خلية الدم الحمراء الواحدة mean cell hemoglobin concentration MCHC الذي يساعد بدوره في تشخيص بعض أنواع فقر الدم، ولقياس حجم الدم الإجمالي.

خواص الدم الفيزيائية
Physical Properties of Blood

يعد الدم سائلاً لزجاً وتعزى بعض لزوجته إلى وجود البروتينات فيه غير أن معظم اللزوجة يعزى إلى وجود خلايا الدم الحمراء فكلما ارتفع عدد الخلايا ارتفعت قيمة مقراط الدم وارتفعت لزوجته فإذا اعتبرنا لزوجة الماء هي 1 فإن لزوجة البلازما تتراوح بين 1.9 - 2.6 (معدل 2.2) ولزوجة الدم في الإنسان العادي عند مقراط دم 42 % تتراوح بين 3.5 - 5.5 (معدل 4.5) وكلما ارتفعت قيمة مقراط الدم فوق ذلك ارتفعت اللزوجة تبعاً لذلك، ويمثل (الشكل 15 - 1) العلاقة بين مقراط الدم واللزوجة ويمكن هنا ملاحظة الارتفاع الحاد في اللزوجة عندما يتجاوز مقراط الدم 55 %.

وحيث أن لزوجة الدم تعيق انسيابه داخل الأوعية الدموية، لذا فإن ارتفاع نسبة مقراط الدم يمكن أن تشكل عبئاً كبيراً على القلب. من التطبيقات المهمة لهذه المفاهيم أن يقوم بعض الرياضيين بسحب بعض الدم من أجسامهم وخزنها قبل الأحداث الرياضية المهمة بفترة من الزمن فيحث هذا الأمر الجسم على إنتاج خلايا دم حمراء جديدة. فإذا حقن الدم الذي خزن سابقاً مباشرة قبل الحدث الرياضي فإن نسبة مقراط الدم ترتفع بشكل كبير. وعلى الرغم من أن هذا يمكن أن يكون مفيداً لأنه يساعد بعض الرياضيين في إعطاء أداء أفضل في رياضات التحمل بسبب زيادة قدرة الدم على حمل الأكسجين الضروري لأداء العضلات، غير أنه أحياناً يمكن أن يكون ضاراً بسبب ارتفاع لزوجة الدم وما يصاحبه من زيادة ضغط الدم وقلة التروية وما يشكله ذلك من عبء كبير على القلب مما قد يسبب الوفاة. بالإضافة لذلك، فقد أعتبرت اللجنة الأولمبية العالمية هذا الأمر منافياً لمباديء النزاهة.

تبلغ درجة حرارة الدم حوالي 38 °س (100.4 ف°) وتتراوح درجة تركيز الأس الهيدروجيني بين 7.35 - 7.45 ولهذا فهو قاعدي خفيف، ويبلغ تركيزه الملحي (كلوريد الصوديوم)0.9%، كما أن كثافته النوعية أعلى قليلاً منها للماء فهي تتراوح في الإنسان اليافع بين 1.050 - 1.060 وهذه القيمة تعتمد على عدد خلايا الدم وعلى تركيز الأملاح المذابة وتتأثر زيادة ونقصاً بالأمراض التي تؤثر على هذين العاملين.



الشكل 15-1: العلاقة بين مقراط الدم ولزوجة الدم.لاحظ الارتفاع الحاد في لزوجة الدم عند زيادة مقراط الدم فوق القيم الطبيعية.

تركيب الدم Blood Composition

يتركب الدم من مكونين: العناصر المتشكلة، وتضم الخلايا الحمراء والبيضاء، وأشباه خلايا هي الصفائح الدموية وهذه جميعها تشكل حوالي 45 % من حجم الدم. أما المكون الثاني فهو البلازما وتشكل حوالي 55 % من حجم الدم.

البلازما Plasma

البلازما سائل معقد تجري فيه العناصر المتشكلة، ويمكن الحصول عليه بإخضاع الدم المضاف له مانع للتخثر للطرد المركزي لعدة دقائق فتترسب خلايا الدم ويبقى سائل رائق هو البلازما. كما يمكن الحصول من الدم على مصل الدم serum الذي يشبه البلازما في تركيبه فيما عدا أنه لا يحتوي على عوامل التخثر، ويتم الحصول على مصل الدم بترك الدم المسحوب يتخثر بشكل طبيعي خلال دقائق حيث يتكون تركيب هلامي يحتوي خلايا الدم بينما يتخلف سائل صاف هو المصل.

البلازما سائل ضارب للصفرة الخفيفة ويتكون وزنياً من 93 %ماء، 7 % بروتينات ومواد مذابة أخرى مثل Na^+، K^+، Cl^-، HCO_3^-، Ca^{2+}، جلوكوز، جلسرول وأحماض دهنية. كما تحتوي البلازما غازات مذابة (O_2،N_2،CO_2) وهرمونات وفيتامينات وأنزيمات وأصباغ ومخلفات خلوية مسرفة، كالبولينا وحامض البوليك، ومواد غذائية كالأحماض الأمينية. يوجد مدى واسع لتركيز كثير من المواد المكونة للبلازما بين شخص طبيعي وآخر. فلا يقتصر الاختلاف في تركيز المواد على اختلاف الأشخاص بل يتعداه إلى الاختلاف لدى الشخص الواحد في الأوقات المختلفة. ويفسر التغير في تركيز مكونات البلازما ضمن الفرد الواحد إلى التبادل المستمر بين البلازما وسوائل الجسم الأخرى. فالبلازما تعتبر امتداداً للسائل خارج الخلايا إذ أنها تشكل حوالي 20 %منه (حوالي 3.5 لتر) بينما يشكل السائل البيني (النسيجي) interstitial fluid حوالي 80 %(حوالي 13.5 لتر) ولا يفصل هذين السائلين عن بعضهما إلا جدران الأوعية الدموية المنفذة لكثير من المواد، فالجزيئات الصغيرة الإلكترولايتية والماء يتم تبادل حوالي 70 % منها بين السائلين في حوالي دقيقة واحدة أما بروتينات البلازما فإنها وبسبب كبر حجمها لا تمر بسهولة خلال جدران الشعيرات الدموية نحو سائل الأنسجة وإذا مرت كمية قليلة من بروتينات البلازما الصغيرة الحجم فإنها تعاد في الغالب بواسطة الجهاز الليمفي إلى البلازما أو تقوم الخلايا بالتهامها وتحطيمها. وهكذا فإن هناك فرقاً كبيراً في تركيز البروتينات بين البلازما وسائل الأنسجة وهذا الفرق يعد مصدراً لفرق في التركيز الأسموزي ينظم توزيع الماء بين الدم وسائل الأنسجة.

بروتينات البلازما: أنواعها ووظائفها
Plasma Proteins: Types and Functions

توجد ثلاثة أنواع من بروتينات البلازما: ألبيومين ويشكل حوالي 60 % من كامل بروتينات البلازما والبروتينات الكروية globulins بأنواعها ألفا وبيتا وجاما، وتشكل بمجموعها حوالي 40 % بينما يشكل مولد فايبرين أقل من 1 %.

يبلغ الوزن الجزيئي لألبيومين 69.000 وبسبب صغر وزنه الجزيئي مقارناً ببقية بروتينات الدم فهو مسؤول عن حوالي 80 %من الضغط الأسموزي الذي تسببه بروتينات البلازما، كما أن نقص كميته الذي يحدث عادةً أثناء بعض أمراض سوء التغذية، مثل مرض كواشيوركر Kwashiorker، وأمراض الكبد والكلية يسبب فقدان السوائل من البلازما وتجمعها في الأنسجة مما يسبب نوعا من الاستسقاء المحيطي peripheral edema. بالإضافة لذلك، فألبيومين يقوم بربط ونقل كثير من المواد مثل هرمون ثيروكسين، أملاح الصفراء، الأحماض الدهنية، أصباغ الصفراء (بيليروبين ويوروبيلين) وكثير من الأدوية مثل بنسيلين وبعض مواد التخدير مثل barbiturates .

تضم البروتينات الكروية بروتينات جاما gamma التي تشكل الأجسام المضادة ولذا فهي تدعى البروتينات الكروية المناعية immunoglobulins (Ig) وهي خمسة أنواع IgA، IgD، IgE، IgG، IgM (وسيشار لها في الفصل الحادي والعشرين). أما بروتينات ألفا فتضم نوعي ألفا 1 وألفا 2 وتشكل الأولى البروتينات الكربوهيداتية وبعض البروتينات الدهنية مثل البروتينات الدهنية ذات الكثافة العالية high density lipoproteins (HDL) . كما تضم هذه المجموعة البروتينات الرابطة لهرموني ثيروكسين وكورتيزول ولفيتامين B_{12}. تضم بروتينات ألفا 2 هابتوجلوبين haptoglobin الرابط لهيموجلوبين الحر الذي يمنع الكلية من إخراجه وسيريولوبلازمين ceruloplasmin الرابط للأنزيمات المحتوية على النحاس، وبروتين تجلط الدم بروثرمبين prothrombin وهرمون إريثروبويتين المسؤول عن إنتاج خلايا الدم الحمراء ومولد أنجيوتنسين angiotensinogen المنتج لهرمون أنجيوتنسين المنظم لضغط الدم وتوازن الأملاح والسوائل. أما البروتينات الكروية من نوع بيتا فتشمل بروتين ناقل الحديد والنحاس transferrin وأنزيمات النظام المتمم complement والبروتينات الدهنية ذات الكثافة المتدنية low density lipoproteins(LDL) الناقلة لكوليسترول والتي ترسبه في جدران الشرايين مما يعطيها دوراً في إحداث أمراض الأوعية الدموية، والبروتين سابق محلل فايبرين profibrinolysin المنتج لمحلل فايبرين، والبروتينات الناقلة للدهون المفسفرة وللفيتامينات الذائبة بالدهون.

يمكن إجمال الوظائف التي تقوم بها بروتينات البلازما على النحو الآتي:

1 – تسبب ضغطاً يدعى الضغط الأسموزي الغروي colloid osmotic pressure (oncotic) ينظم توزيع الماء بين حجرات الجسم (الأوعية الدموية والحيز بين الخلايا والحيز داخل الخلايا).

يبلغ الضغط الأسموزي للبلازما في الشخص العادي 7.3 ضغط جوي (760X7.3 ملم زئبق = 5550 ملم زئبق). ولا تعتبر البروتينات مسؤولة عن كامل هذا الضغط إذ أن مساهمتها الحقيقية لا تزيد عن 0.5 % (أي حوالي 28 ملم زئبق). أما البقية الباقية (99.5%) فمسؤول عنها الجزيئات الصغيرة ذات النشاط الأسموزي العالي كالمواد الإلكترولايتية وبولينا وجلوكوز القادرة على العبور من الدم إلى سائل الأنسجة. وتكمن هنا أهمية البروتينات إذ أنها جزيئات كبيرة نسبياً ولا تستطيع في الغالب العبور نحو سائل الأنسجة، لذا فإنها تجعل البلازما ذات ضغط أسموزي أعلى (بمقدار 28 ملم زئبق) وفارق الضغط هذا يسبب عودة سائل الأنسجة نحو الدورة الدموية مما يمنع تجمعه ويمنع حدوث الاستسقاء.

من التطبيقات الطبية لهذا المفهوم أن يراعى دوماً أن لا يؤثر السائل المعطى للمريض بالوريد على الضغط الأسموزي للبلازما فإعطاء سائل ذي ضغط أسموزي أقل كالماء المقطر يخفف ضغط البلازما الأسموزي مما يسبب تدفق الماء إلى خلايا الدم وانتفاخها وانفجارها lysis كما أن إعطاء سائل ذي ضغط أعلى يرفع الضغط الأسموزي للبلازما وهذا يسبب سحب الماء من خلايا الدم وانكماشها crenation.

2 – تقوم بروتينات الدم بوظيفة ناقلة: إن كثيراً من المواد ذات الوزن الجزيئي الصغير ترتبط بالبروتينات التي تنقلها من أماكن الامتصاص

كالأمعاء إلى أماكن الخزن كالكبد أو أماكن الاستخدام كنخاع العظام. فالحديد والنحاس وكثير من الهرمونات والفيتامينات والأصباغ وأملاح الصفراء والأدوية كلها تنقل بواسطة البروتينات. ونود الإشارة هنا إلى أن بعض المواد كالدهون وهي مواد غير ذائبة بالماء تتعذر إمكانية نقلها عند دخولها إلى الدورة الدموية أو الليمف لولا وجود البروتينات التي تسبب إذابتها ونقلها إلى أماكن الخزن.

3 – تعمل بروتينات الدم كمحاليل منظمة buffers: إذ أن البروتينات وهي مواد أمفوتيريه amphoteric (مواد تتصرف كقواعد خفيفة (تقبل H^+) أو كحوامض خفيفة (تقبل OH^-) اعتماداً على درجة الأس الهيدروجيني) تعمل في الغالب كقواعد خفيفة وبذا فهي ترتبط بأيونات H^+ الزائدة وتجعل الدم قاعدياً خفيفاً.

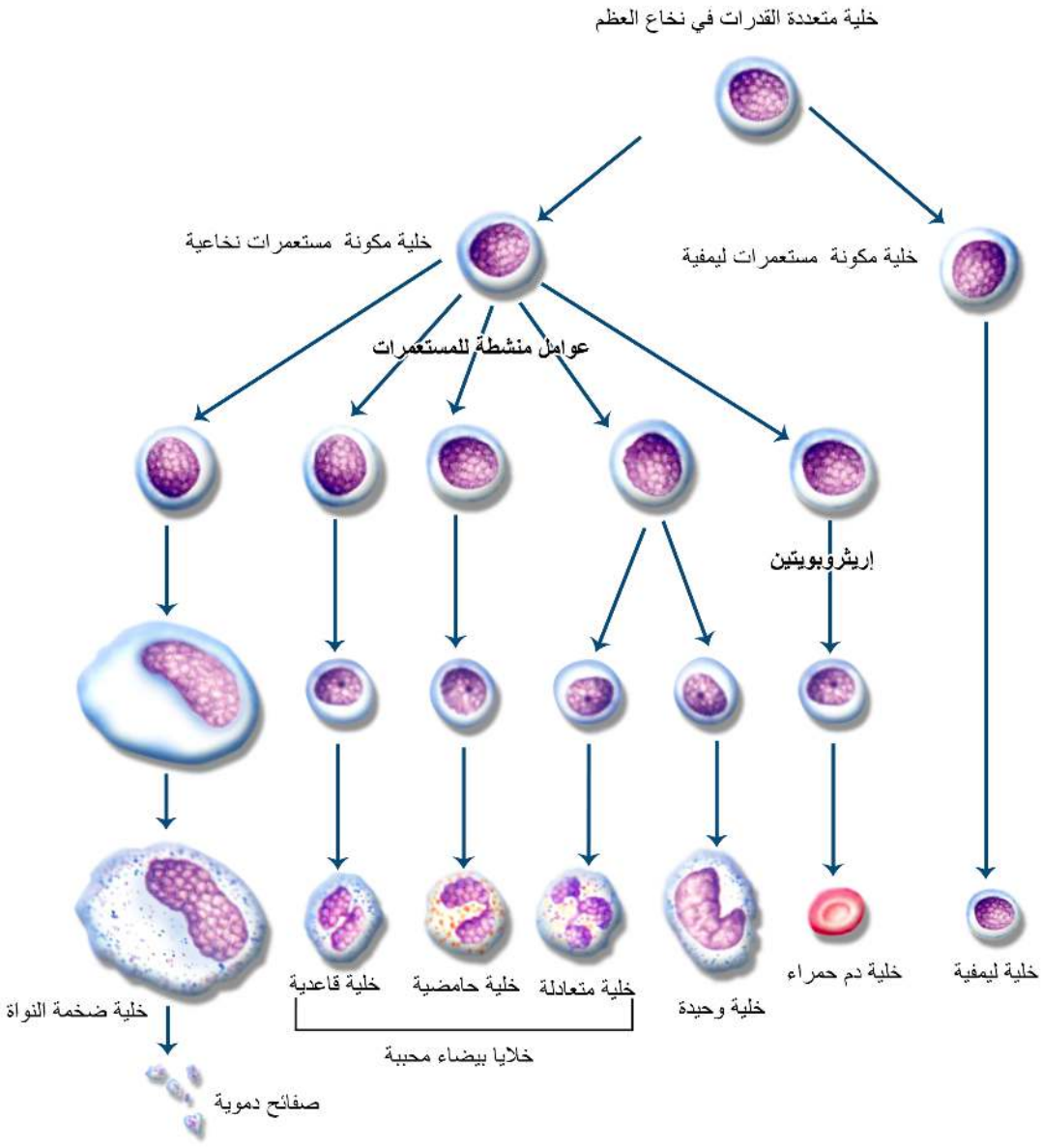
4 – تعمل بروتينات الدم كمصدر للأحماض الأمينية لتغذية الخلايا: فعند الضرورة تقوم الخلايا الأكولة في الكبد والقناة الهضمية والطحال والرئتين والنسيج الليمفي بابتلاع بروتينات الدم وتحطيمها إلى مكوناتها من الأحماض الأمينية حيث تستخدم في بناء بروتينات جديدة أو تستهلك لانتاج الطاقة.

5 – تعمل بعض بروتينات الدم على إحداث التخثر: فكثير منها يتواجد كأنزيمات غير نشطة يجري تنشيطها عند حدوث جرح في الوعاء الدموي. ولعل دور مولد فايبرين وبروثرومبين وعوامل التخثر الأخرى التي سنعرض لها لاحقاً غني عن التعريف.

العناصر المتشكلة Formed Elements

تكوين خلايا الدم Hematopoiesis

يبدأ تكوين خلايا الدم في المراحل المبكرة من حياة الجنين ويكون مسؤولاً عن تكوينها في هذه المراحل كل من كيس المح والكبد والطحال وربما أعضاء أخرى.



الشكل 15-2: مخطط انتاج خلايا الدم في نخاع العظام.

في الشهر الثالث من حياة الجنين يشارك نخاع العظام والغدة الزعترية والعقد الليمفية في إنتاج خلايا الدم ويتضاءل تدريجياً دور الكبد وكيس المح إلى أن تتلاشى عند الولادة تقريباً. في الإنسان اليافع يتم إنتاج خلايا الدم في النخاع الأحمر للعظام red bone marrow المتواجد في كراديس (رؤوس) العظام الطويلة كالعضد والفخذ وفي العظام المسطحة للجمجمة والقص والأضلاع والفقرات والحوض، كما يتم إنتاجها في الأنسجة الليمفية المتمثلة بالطحال واللوزات والغدة الزعترية والعقد الليمفية.

تنشأ العناصر المتشكلة جميعها من خلايا بدائية موجودة بشكل رئيسي في نخاع العظم تدعى الخلايا متعددة القدرات pluripotent cells (شكل 15-2) بسبب قدرتها على التطور إلى أي نوع من أنواع خلايا الدم المتعددة. تعد الخلايا متعددة القدرات خلايا غير متمايزة تتمايز لاحقاً بفعل عوامل نمو hematopoietic growth factors لتعطي خلايا، تدعى خلايا مكونة للمستعمرات colony forming units cells (CFU)، قادرة على توليد مستعمرات لأنواع خلايا الدم المحددة. يمكن تمييز نوعين من الخلايا مكونة المستعمرات CFU: ليمفية lymphoid التي ستعطي لاحقاً الخلايا الليمفية، ونخاعية myeloid التي ستعطي لاحقاً كافة العناصر المتشكلة الباقية. يتم تنشيط المستعمرات بواسطة أنواع من عوامل النمو تدعى عوامل منشطة المستعمرات colony-stimulating factors، إذ تقوم هذه العوامل بتنبيه سلالات الخلايا لتنقسم معطية الخلايا البيضاء المحببة والخلايا الوحيدة، بينما يقوم عامل النمو المسمى إريثروبويتين erythropoietin بإنتاج الخلايا الحمراء. بالإضافة لوظيفة تكوين سلالات الخلايا المتخصصة فإن عوامل النمو تساعد في الاتصال والتفاهم بين أنواع الخلايا البيضاء ويدخل ضمن هذه القائمة مركبات إنترلوكين interleukin . من التطبيقات العملية لاكتشاف عوامل النمو حقن هرمون إريثروبويتين في أشخاص ينقصهم الهرمون بسبب أمراض الكلية مما ينشط تكوين الخلايا الحمراء، وإساءة استعمال الهرمون نفسه من قبل الرياضيين لتشجيع تكوين خلايا دم حمراء مما يحسن أداء الرياضيين دون التفات إلى الأخطار التي تنجم عن ذلك على الدورة الدموية، وحقن عوامل تنشيط المستعمرات لتنبيه تكوين الخلايا المحببة في أشخاص دُمر لديهم نخاع العظم.

خلايا الدم الحمراء Erythrocytes: Red blood Cells

مراحل تكوين خلايا الدم الحمراء

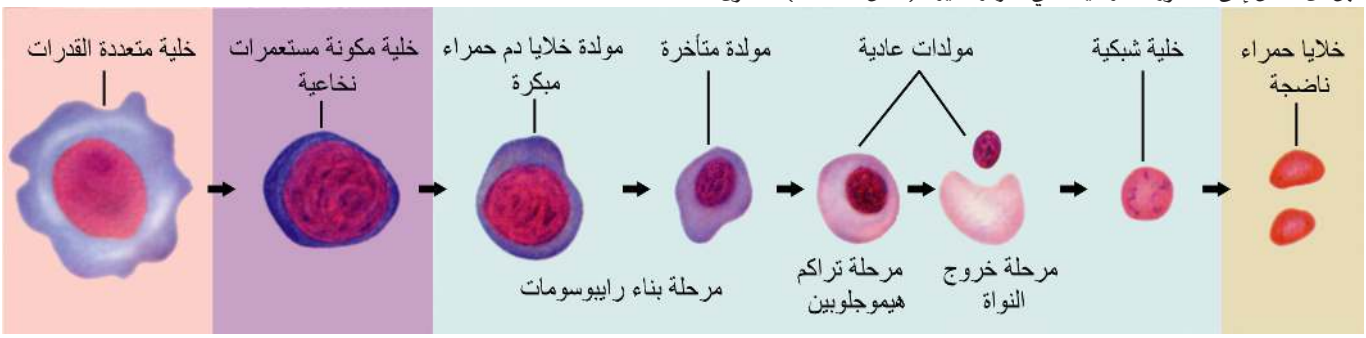
تتكون خلايا الدم الحمراء في الشخص اليافع في نخاع العظام الأحمر من خلايا مكونة مستعمرات نخاعية myeloid CFU تتمايز، بفعل هرمون إريثروبويتين وبتعاون عشرة عوامل نمو أخرى، لتمر بخمس مراحل على الأقل قبل أن تصل إلى الصورة النهائية التي نعرفها فيها (شكل 15 - 3). تكون الخلايا في المراحل جميعها ذات أنوية باستثناء المرحلة الأخيرة التي تتحلل فيها النواة وتقذف إلى الخارج بعد أن يتراكم هيموجلوبين بالخلية التي تدعى الآن خلية شبكية reticulocyte نظراً لأنها لا زالت تحتوي رايبوسومات متجمعة وشبكة إندوبلازمية خشنة. تقذف الخلايا الشبكية المتكونة حديثاً من نخاع العظم إلى شعيرات دموية واسعة تدعى الجيوب حيث تبدأ هذه الخلايا بالدوران وممارسة وظائفها ثم تصبح خلايا دم حمراء ناضجة خلال يومين من إطلاقها بعد أن تفقد كافة عضيات الخلية. ويعتبر عدد الخلايا الشبكية في الدم مؤشراً مهما على معدل تكون خلايا الدم الحمراء.

شكل خلية الدم الحمراء

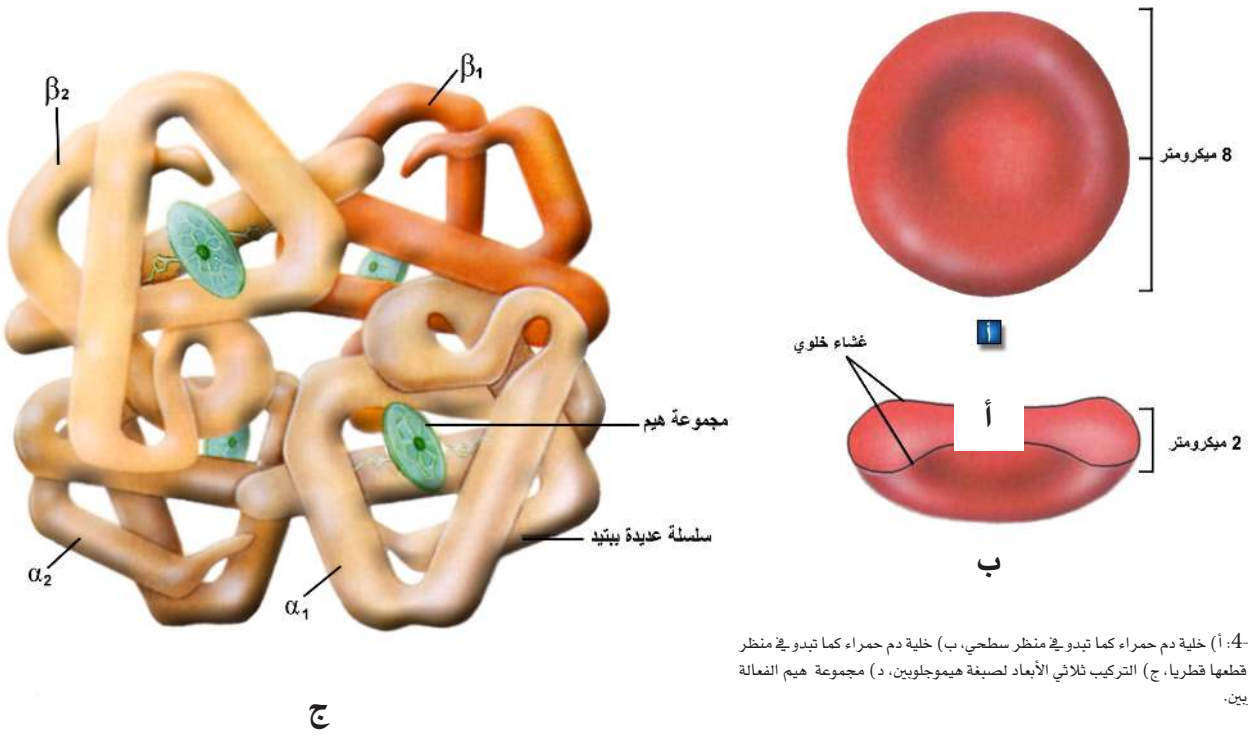
الخلية الدموية الحمراء هي قرص مقعر الوجهين يصل سمكه عند الحواف 2 ميكرومتراً وقطره حوالي 8 ميكرومتراً ولا تحتوي نواةً أو أي عضيات أخرى بل تمتلئ بهيموجلوبين (شكل 15 - 4). يعطي الشكل المقعر الوجهين للخلية مساحة سطحية كبيرة وهذه المساحة السطحية الكبيرة تساعد في انتشار أكسجين أو ثاني أكسيد الكربون من وإلى الخلية بشكل فعال. تحافظ الخلية الحمراء على شكلها القرصي المقعر الوجهين بواسطة هيكل خلوي مؤلف من شبكة متباعدة من البروتينات الليفية والكروية المرتبطة بالسطح الداخلي لغشاء الخلية. إن هذا الهيكل الخلوي لا يحد من مرونة الخلية ولا يقلل من قدرتها على الانثناء والالتواء أثناء مرورها بشعيرات دموية ذات قطر ضيق يقل عن قطر الخلية نفسها بكثير، ومع ذلك فإن هذا الهيكل نفسه يعيدها رأساً إلى شكلها القرصي حال خروجها من تلك الأوعية. وقد وجد أن بعض الأمراض الوراثية تؤثر على بناء هيكل الخلية مما يمنع تكوين الشكل القرصي ويعطي الخلية شكلاً كروياً spherocytosis أو بيضوياً elliptocytosis وخلايا ذات أشكال كهذه عادةً ما تتحلل بسرعة أعلى من المعتاد مسببة فقر الدم. ويبين الجدول 15 - 1 بعض المعلومات المتعلقة بخلايا الدم الحمراء وخلايا الدم الأخرى.

صبغة هيموجلوبين (خُضاب الدم)

تحتوي خلايا الدم الحمراء على هيموجلوبين وهو صبغة حمراء تعطي الخلية لونها الأحمر الفاتح، وتحتوي الخلية الواحدة على حوالي 300 مليون جزيء من هيموجلوبين. يرتبط هيموجلوبين بأكسجين عند وجود الأخير بتركيز أو بضغط جزئي عالٍ ثم يقوم بتحريره في الأنسجة ذات الضغط الجزئي المنخفض لأكسجين، كما يرتبط هيموجلوبين في الأنسجة بثاني أكسيد الكربون ويحرره في الرئتين. لهيموجلوبين كذلك قدرة على الارتباط بأيونات H^+ وبذلك يشكل مادة منظمة لدرجة الأس الهيدروجيني.



الشكل15-3: مراحل تكون خلايا الدم الحمراء في نخاع العظام

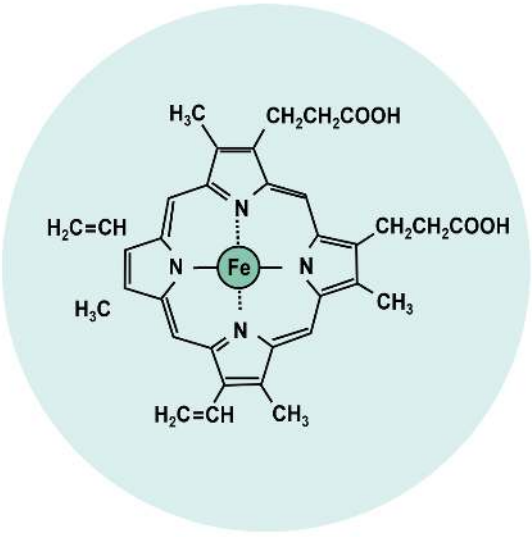


الشكل 15-4: أ) خلية دم حمراء كما تبدو في منظر سطحي، ب) خلية دم حمراء كما تبدو في منظر جانبي عند قطعها قطريا، ج) التركيب ثلاثي الأبعاد لصبغة هيموجلوبين، د) مجموعة هيم الفعالة في هيموجلوبين.

يتكون جزيء هيموجلوبين من بروتين يدعى جلوبين globin ومن أربع مجموعات هيم heme مرتبطة به. يتألف جلوبين من أربع سلاسل عديدة الببتيد، اثنتان منها من نوع ألفا (α) واثنتان من نوع بيتا (β) ويرتبط بكل سلسلة مجموعة هيم شبه حلقية (الشكل 15 - 4 د) يقع في مركزها ذرة حديد قادرة على الارتباط بجزيء أكسجين (O_2). وهكذا فإن جزيء هيموجلوبين الواحد قادر على الارتباط كحد أعلى بأربع جزيئات أكسجين. كم جزيئاً من أكسجين يمكن لخلية دم حمراء واحدة أن تحمل حداً أعلى عند الإشباع؟

يرتبط الأكسجين بهيموجلوبين عند مرور خلايا الدم الحمراء في الرئتين ويكون الارتباط هشا إذ يشكلان معا مركب أوكسي هيموجلوبين oxyhemoglobin ذي اللون الأحمر الفاقع. عند وصول الدم إلى أنسجة ذات ضغط جزئي منخفض لأكسجين كالعضلات أثناء التمرين، يتحلل هذا المركب ويتحرر أكسجين تاركاً هيموجلوبيناً مختزلاً reduced hemoglobin ذا لون أحمر داكنا.

يبلغ تركيز هيموجلوبين في دم الرجل 16 ± 2 غرام/100 ملليتراً وفي دم الأنثى 14±2 غرام/100 ملليتراً وحيث أن كل غرام هيموجلوبين قادر على الارتباط بحوالي 1.34 ملليتراً من الأكسجين لذا فإن قدرة الدم على حمل الأكسجين oxygen-carrying capacity يمكن حسابها بضرب تركيز هيموجلوبين (بالغرام/ 100 ملليتراً من الدم) في قدرة الغرام الواحد على الارتباط بأكسجين وهذا يعطي حوالي 20 - 21 ملليتراً من الأكسجين في كل 100 ملليتر من الدم (يعبر عنها عادةً بالنسبة المئوية أي 21 %).



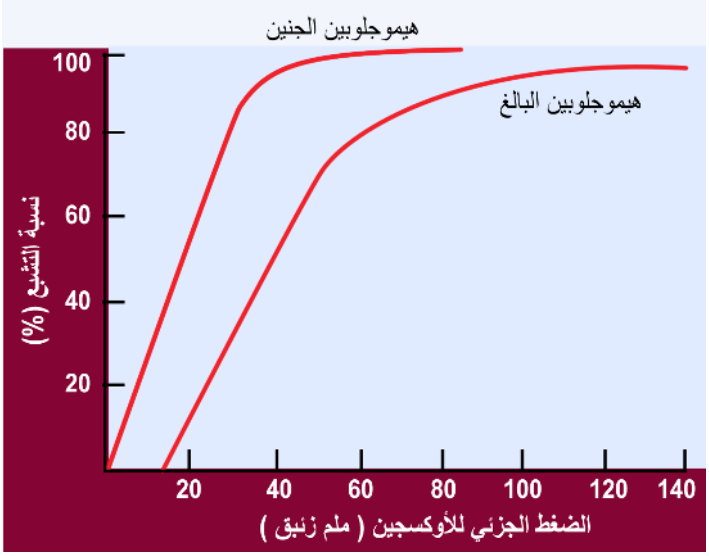
د

أنواع هيموجلوبين

يوجد عدة أنواع من هيموجلوبين، فالنوع الأول الذي ينتجه الجنين يدعى HbF بينما ينتج اليافع أشكالاً مثل HbA_1 (نسبة 96 %)، HbA_2 (نسبة 2 %) وينتج المصابون بفقر الدم المنجلي sickle cell anemia هيموجلوبين S (HbS). تتباين أنواع هيموجلوبين تركيبياً في الجزء البروتيني جلوبين بينما تتباين وظيفياً في قدرتها على الارتباط بأكسجين. فهيموجلوبين F له قدرة عالية على الارتباط بأكسجين لكي يمكن الجنين الذي يعيش في ظروف من نقص الأكسجين من اقتناص كمية كافية من أكسجين أثناء مرور الدم القصير في المشيمة. ويمثل شكل (15 - 5) منحنى ارتباط هيموجلوبين بأكسجين لهيموجلوبين A وهيموجلوبين F.

متطلبات بناء الخلايا الدموية الحمراء
Requirements of RBC Synthesis

يحتاج بناء هيموجلوبين إلى الحديد (Fe) والأحماض الأمينية ويحتاج بناء DNA الذي يسبق انقسام الخلايا إلى حامض فوليك folic acid وإلى فيتامين B_{12} المحتوي على كوبالت (يدعى أيضاً cobalamin) والضروري



الشكل 15-5: منحنى ارتباط هيموجلوبين بأكسجين لكل من هيموجلوبين اليافع وهيموجلوبين الجنين.

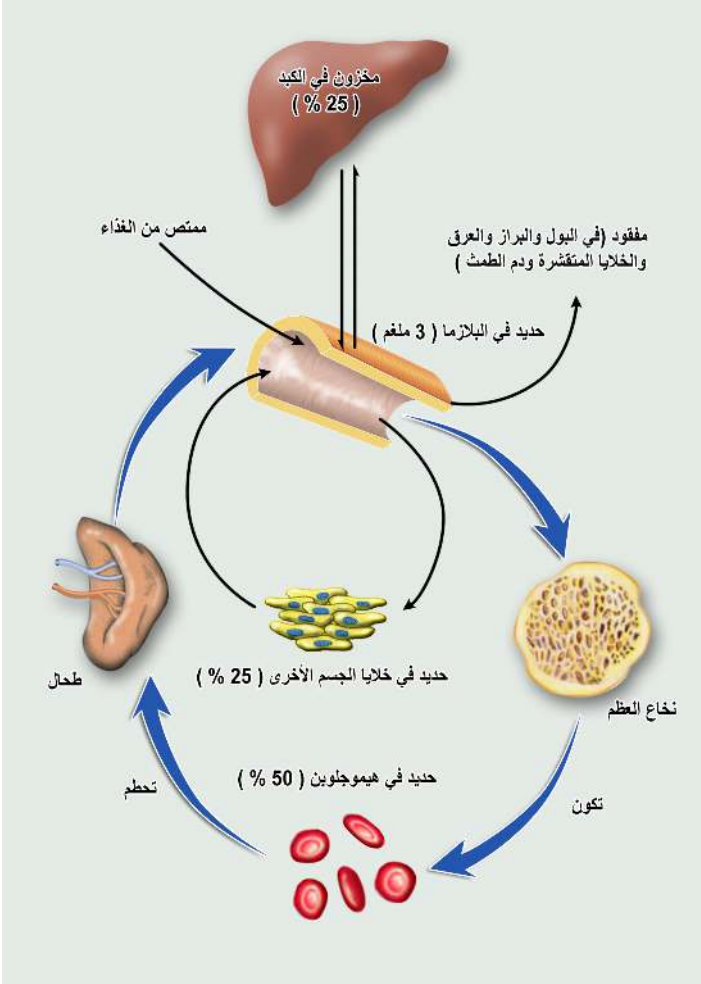
لعمل حامض فوليك، كما يحتاج بناء أغشية الخلايا إلى دهون وكربوهيدرات وأحماض أمينية.

أيض الحديد Iron metabolism

يأخذ الجسم حاجته من الحديد عن طريق امتصاص الحديد القادم من الطعام بواسطة خلايا طلائية الأمعاء. يمتص الجسم كمية من الحديد تتراوح بين 1 - 2 ملغم يوميا بواسطة النقل النشط، وتتذبذب هذه الكمية تبعا لكمية الحديد الموجودة في الجسم والتي تنعكس على هيئة زيادة أو نقص في كمية الحديد في خلايا طلائية الأمعاء، فإذا كان الجسم يحتوي كمية كبيرة من الحديد، احتوت خلايا الطلائية على كمية كبيرة منه وانخفضت كمية الحديد الممتص بفعل آلية تغذية راجعة سلبية. من الأطعمة المحتوية للحديد اللحوم الحمراء والكبد وغلال البحر ومح البيض والبقوليات والمكسرات والحبوب.

يخزن الحديد الممتص بشكل كبير في الكبد حيث يتواجد هناك مرتبطاً ببروتين يدعى فيريتين ferritin، ويقدر مخزون الكبد من الحديد بحوالي 25 %من كميته في الجسم (شكل 15 - 6) بينما يحتوي هيموجلوبين خلايا الدم على 50 % وتحتوي خلايا الجسم الأخرى في بروتيناتها المحتوية على الحديد (مثل سيتوكرومات) على الـ 25 %المتبقية من مخزون الجسم. يفقد الجسم كمية من الحديد يومياً تتراوح بين 1 - 2 ملغم وذلك عن طريق البول والبراز والعرق والخلايا المتقشرة من الجلد وبطانة الأمعاء وعن طريق الدم النازف خاصة دم الدورة الشهرية عند النساء. تؤدي زيادة فقد الجسم للحديد عن مقدار دخوله إلى الجسم عن طريق الامتصاص إلى توازن سالب للحديد مما يسبب نقص الحديد الذي يصاحبه نقص بناء هيموجلوبين ثم فقر الدم anaemia بينما تؤدي زيادة الداخل إلى الجسم عن ما يفقده الجسم إلى تراكم الحديد وترسبه في أعضاء معينة كالقلب والطحال والكبد مما يعطي آثاراً سامة خطيرة كما يحدث عند تكرار نقل الدم في الأشخاص المصابين بثلاسيميا thalassemia.

تظهر آثار نقص الحديد في غضون ستة اشهر من اختلال التوازن إذ أن الجسم يستمد بعض حاجته من الحديد باستخدام مخزونه في الكبد حيث يتحرر الحديد من فيريتين نحو الدم ويرتبط ببروتين هو ناقل الحديد

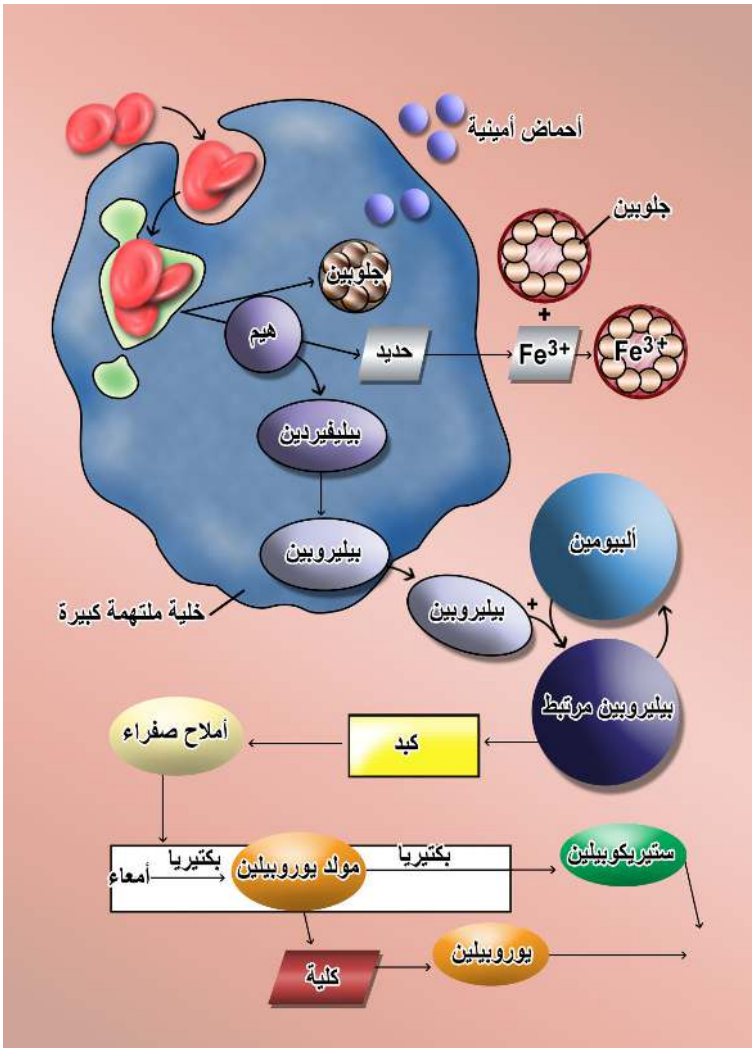


الشكل 15-6: حركة مخزون الجسم من الحديد بين الأنسجة المختلفة.

transferrin الذي يوصله إلى نخاع العظام حيث يستخدم في صنع هيموجلوبين يعبأ في خلايا دم حمراء تعمر 100 - 120 يوماً ثم تتحطم في الطحال والكبد ويتحرر منها الحديد الذي يخزن ثانية في الكبد. ينتج من تحطم هيموجلوبين، بالإضافة إلى الحديد، صبغة الصفراء المسماة بليروبين bilirubin التي تعطي البلازما لونها المميز والتي تستخرجها الكبد وترسلها مع عصارة الصفراء حيث تصل الأمعاء وتحطم هناك بفعل بعض بكتيريا الأمعاء لتتحول إلى مكونات ذات لون بني يعطي البراز لونه المميز. أما الأحماض الأمينية الناتجة من تحطم هيموجلوبين فيعاد استعمالها. ويبين (شكل 15 - 7) خطوات تحطم خلايا الدم الحمراء ومنتجات أيضها.

دور حامض فوليك وفيتامين B_{12}
Role of Folic acid and Vitamin B_{12}

يوجد حامض فوليك بكميات كبيرة في الخضراوات الورقية والخميرة والكبد. يعمل حامض فوليك كعامل مساعد في بناء القاعدة النتروجينية ثايمين thymine وبذا فهو ضروري لبناء DNA الذي يصاحب انقسام الخلايا في نخاع العظم المؤدي إلى تكوين خلايا دم حمراء. عند حدوث نقص في حامض فوليك فإن الخلايا سريعة الانقسام مثل أسلاف الخلايا الدموية الحمراء لا تتكون بالمعدل الطبيعي نفسه. يجدر بالذكر أن الخلايا الحمراء تتكون بمعدل 2 - 3 مليون في الثانية الواحدة وهو معدل يوازي معدل تحطمها.

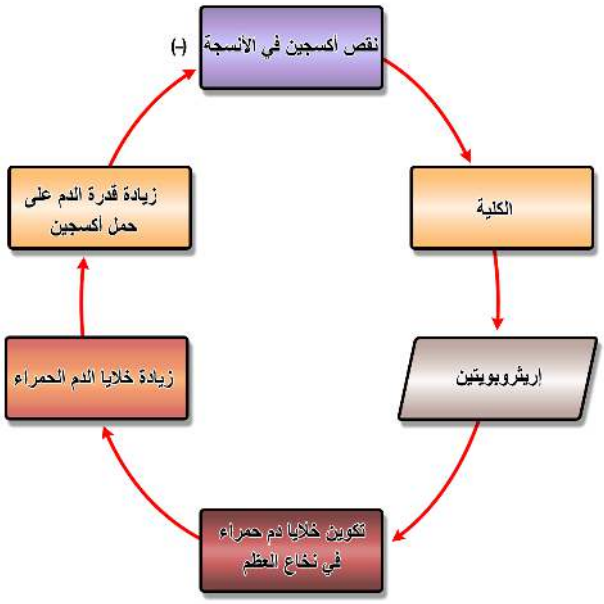


الشكل 15-7: خطوات تحطم خلايا الدم الحمراء في الطحال والكبد ومنتجات أيضها في الأعضاء الأخرى.

أما فيتامين B_{12} فيتواجد في الأغذية ذات المصدر الحيواني ولذا فإن ذوي التغذية النباتية البحتة معرضون لخطر نقصه دائماً. يعد فيتامين B_{12} ضرورياً لعمل حامض فوليك وحيث أن جزئياته كبيرة الحجم فهو لا يمتص بسهولة في الأمعاء ولذا فهو يرتبط إلى بروتين تفرزه المعدة يدعى العامل الداخلي(IF) intrinsic factor الذي يقوم بنقله نحو الدم في اللفائفي. ويعاني بعض الأشخاص الذين تزال لديهم المعدة جراحياً أو الذين تتوقف معدتهم عن إفراز العامل الداخلي أو حتى الذين يزال لديهم جزء اللفائفي الخاص بامتصاص العامل الداخلي إلى نقص فيتامين B_{12} وإلى فقر دم يدعى فقر الدم الخبيث pernicious anaemia. وحيث أن فيتامين B_{12} ضروري أيضاً لتكوين ميلين myelin فإن هؤلاء الأشخاص يبدون بعض الأعراض العصبية التي تصاحب فقر الدم.

تنظيم إنتاج الخلايا الدموية الحمراء
Regulation of RBC Production

ينظم هرمون إريثروبويتين إنتاج الخلايا الحمراء (شكل 15-8)، إذ يعمل على نخاع العظم لينبه انقسام أسلاف الخلايا الحمراء كما ينبه تمايزها إلى خلايا حمراء وينبه بناء هيموجلوبين. تفرز الخلايا الطلائية الداخلية للشعيرات الدموية في الكلية هرمون إريثروبويتين في العادة بكميات صغيرة



الشكل 15-8: يؤثر نقص أكسجين في الدم بآلية تغذية راجعة سلبية على الكلية فتفرز هرمون إريثروبويتين الذي ينظم إنتاج خلايا الدم الحمراء.

غير أن معدل الإفراز يزداد بشكل كبير عندما ينقص أكسجين المحمول بالدم إلى الكلية. ويعتبر نقص أكسجين هذا المحفز الأساسي لإفراز الهرمون الذي يسبب زيادة كبيرة في إنتاج خلايا الدم الحمراء وفي قدرتها على نقل أكسجين.

معدل ترسب الخلايا الدموية الحمراء
Erythrocyte Sedimentation Rate(ESR)

إذا خلطت كمية من الدم بمانع للتخثر وتركت في أسطوانة مدرجة أو أنبوب اختبار فإن الخلايا الحمراء تترسب بعد فترة من الزمن لتحتل قعر الإناء بينما تترسب الخلايا البيضاء الأخف مشكلة طبقة ضيقة فوقها تدعى buffy coat وتبقى البلازما في الطبقة العليا.

يبدأ ترسب الخلايا الحمراء وذلك بتجمعها على هيئة تشبه عمود من قطع النقود المعدنية تدعى اللفات rouleaux ويتبع ذلك ترسب سريع للخلايا الحمراء ثم تضاغط لها بحيث تخرج البلازما من بينها. يكون معدل الترسب في الحالة الطبيعية لدى الذكور 2 - 8 ملم/ ساعة بينما يكون للإناث 2 - 10ملم/ساعة.

يتغير معدل الترسب بفعل مجموعة من العوامل، فهو يزداد بزيادة تركيز بروتينات البلازما التي تصاحب بعض عمليات الالتهاب، ولذا فإن معدل الترسب يعتبر مؤشراً مهماً على حدوث الالتهابات، كما يزداد أثناء حدوث العدوى الحادة والمزمنة كالتهابات المفاصل، والتدرن الرئوي وحمى الروماتزم وتسمم الدم. يقل معدل الترسب في حالات زيادة عدد خلايا الدم والحساسية وزيادة سكر الدم وفي حالة فقر الدم المنجلي حيث أن الأشكال غير الطبيعية للخلايا تعيق حدوث الترسب.

يفسر الترسب بأنه نتيجة لمعادلة شحنات zeta charges (ζ) التي تكون موجودة على الخلايا الحمراء وتسبب تنافرها مع بعضها البعض في الحالة الطبيعية. وتحدث المعادلة عند وجود مواد أخرى في الدم تحمل شحنات مغايرة لتلك الموجودة على الخلايا الحمراء.

يعرف فقر الدم بأنه نقص عدد خلايا الدم الحمراء مع احتواء كل منها على الكمية الطبيعية من هيموجلوبين أو بأنه نقص تركيز هيموجلوبين في الخلية الواحدة أو الأمرين معاً. ويعد مقراط دم أقل من 37 % أو قيمة هيموجلوبين أقل من 12 غرام/100مل دم مؤشراً على وجود فقر الدم. وبسبب تدني قدرة الدم على حمل أكسجين عند حدوث فقر الدم فإن الشخص ذا فقر الدم يعاني ضعفاً جسدياً وقصر نفس وتعب سريع وعدم قدرة على إنجاز أي عمل يتطلب نشاطاً ذهنياً، ومن العلامات الدالة على فقر الدم الشحوب وعدم القدرة على التركيز وفقد الشهية والاكتئاب.

يوجد عدة أنواع من فقر الدم تشترك جميعها في الخصائص السابقة الذكر. ففي فقر الدم الناتج عن نقص الحديد iron-deficiency anemia يؤدي نقص الحديد وما يتبعه من نقص في بناء هيموجلوبين إلى تكوين خلايا دم حمراء صغيره الحجم microcytes باهتة اللون hypochromic. وفي فقر الدم الخبيث الناتج عن نقص فيتامين B_{12} يتكون في نخاع العظم خلايا مولدة كبيرة تعطي خلايا دم حمراء كبيره الحجم macrocytes زائدة اللون hyperchromic. وفي فقر الدم غير المولد aplastic anemia تؤدي عوامل معينة كالإشعاعات وبعض الأدوية السامة إلى نقص في إنتاج جميع أنواع خلايا الدم في نخاع العظم بما في ذلك خلايا الدم الحمراء. وفي فقر الدم التحللي hemolytic anemia يكون معدل تحطم خلايا الدم الحمراء أعلى من معدل إنتاجها ويصاحب ذلك يرقان وارتفاع مستوى بيليروبين في الدم. يشمل هذا النوع الأخير أمراضاً وراثية مثل فقر الدم الناتج عن تكور الخلايا الحمراء spherocytosis وفقر الدم المنجلي sickle-cell anemia الذي ينتج من استبدال خاطئ لأحد الأحماض الأمينية في جلوبين حيث يغير هذا الاستبدال من خصائص هيموجلوبين فيصبح غير ذائب تماماً عندما ينحل منه أكسجين فيتبلور هيموجلوبين داخل الخلايا مما يعطيها الشكل المنجلي وأشكالاً أخرى غريبة وهذه الأشكال تسبب انسداد بعض الأوعية الدموية وحدوث انتفاخ موضعي وألم كما يؤدي في النهاية إلى تحطم خلايا الدم وإلى فقر دم. ويعالج المصابون بفقر الدم المنجلي حديثاً باستخدام مادة هيدروكسي يوريا hydroxyurea التي تسبب تنشيط الجين المنتج لهيموجلوبين F الذي يكون طبيعياً.

من أنواع فقر الدم أيضاً تلك المصاحبة لمرض ثلاسيميا thalassemia الواسع الانتشار في منطقة حوض البحر المتوسط. ينتج ثلاسيميا من غياب كامل أو جزئي لسلسلة ألفا (α) أو سلسلة (β) الخاصة بهيموجلوبين مما يعطي خلايا حمراء صغيرة الحجم باهتة اللون. يعالج مرضى ثلاسيميا غالباً بنقل الدم المتكرر غير أن هذا يؤدي إلى تراكم الحديد في بعض الأنسجة الهامة. وهناك نوع آخر من فقر الدم يدعى فقر الدم النزيفي hemorrhagic anemia ينتج من حدوث النزيف المستمر المصاحب للقرحات أو البواسير أو الدورة الشهرية وتكون فيه الخلايا الدموية طبيعية الحجم واللون.

خلايا الدم البيضاء
White Blood Cells (WBC) (Leukocytes)

تمتاز خلايا الدم البيضاء بأنها الوحيدة من بين العناصر المتشكلة التي تحتوي أنوية وعضيات خلوية أخرى. تمثل هذه الخلايا أقل من 1 %من حجم الدم ويتراوح عددها بين 4.000 - 11.000 خلية في ميكرولتر واحد.

تتكون خلايا الدم البيضاء (الشكل 15-2) في نخاع العظم والغدة الزعترية والأنسجة الليمفية، فالخلايا الليمفية lymphocytes تشتق من خلايا مكونة مستعمرات ليمفية lymphoid CFU أما بقية الأنواع الأخرى من الخلايا البيضاء فتشتق من خلايا مكونة مستعمرات نخاعية myeloid CFU (وهي الأصل الذي تشتق منه كذلك الخلايا الحمراء والصفائح الدموية) وذلك بتأثير عوامل منبهة للمستعمرات colony stimulating factors (CSF) التي تفرزها الخلايا الأكولة وخلايا T الليمفية أو بتأثير مواد مثل إنترولوكين 3، 5، 7. يجدر بالذكر أن العوامل منبهة المستعمرات تستخدم علاجياً لتنبيه نخاع العظم في مرضى السرطان الذين يعالجون بالمواد الكيميائية أو لمن ينقل لهم نخاع العظم كما تستخدم بشكل وقائي في مرضى تناذر نقص المناعة المكتسبة (AIDS).

تدعى زيادة عدد خلايا الدم البيضاء في الدم عن المعدل الطبيعي تكاثر خلايا الدم البيضاء leukocytosis ويعتبر هذا التكاثر فيزيولوجياً عندما يتراوح العدد بين 10.000 إلى 20.000 كما في الولادات الجديدة وحالات الحمل والاضطرابات العاطفية والدورة الشهرية ولكنه يصبح مرضياً عندما يزداد العدد إلى حوالي 10 أضعاف فما فوق (أي 50.000/ميكرولتر) ويحدث ذلك بفعل العدوى البكتيرية والفيروسية والاضطرابات الأيضية والهرمونية والحساسية والسرطانات. يؤدي تضاعف خلايا الدم البيضاء بشكل زائد ومرضي إلى سرطان الدم الأبيض أو لوكيميا leukemia.

من جانب آخر فإن نقص خلايا الدم البيضاء بسبب تأثير الأدوية السامة أو الإشعاعات يدعى ليكوبينيا leukopenia.

وظائف الخلايا الدموية البيضاء WBCs Functions

تقوم الخلايا البيضاء بوظيفة دفاعية بوجه عام، فهذه الخلايا تصل تيار الدم بعد تكوينها غير أنها لا تمكث فيه كثيراً بل سرعان ما تتسرب عبر جدران الأوعية الدموية بعملية تدعى القفز (=leaping across) diapedesis نحو الأنسجة الضامة الواسعة والليمفية حيث تقوم بوظائف دفاعية تتمثل في تحطيم البكتيريا والفيروسات والطفيليات والخلايا السرطانية والسموم وفي إنتاج الأجسام المضادة وإفراز كثير من الرسل الكيميائية والأنزيمات. وعلى الرغم من أن كل نوع من الخلايا البيضاء له وظيفة نوعية محددة (الجدول 15 - 1) فإن كل وظيفة تعد ضرورية لأداء وظيفة الدفاع المتكامل في الجسم. تتسرب الخلايا البيضاء من الدم بفعل عوامل جذب كيميائية chemotactic factors تفرزها الميكروبات أو الأنسجة المتضررة بفعل الميكروبات. إذ ذاك تقوم الخلايا البيضاء في الغالب بابتلاع المواد الغريبة بالبلعمة phagocytosis وبتحطيمها بما تفرزه عليها حبيباتها من أنزيمات محللة hydrolytic enzymes مشكلة مجموعات أكسجين الجذرية الحرة free radicals O_2 وفوق أكسيد الهيدروجين H_2O_2.

أنواع خلايا الدم البيضاء و اعدادها

تضم خلايا الدم البيضاء (شكل 2-15) مجموعتين: حبيبية granulocytes وتشمل الخلايا المتعادلة neutrophils والحامضية (acidophils) eosinophils والقاعدية basophils ، وغير حبيبية agranulocytes وتشمل الخلايا الليمفية lymphocytes والوحيدة monocytes.

الخلايا المتعادلة Neutrophils:

تدعى أيضا الخلايا ذات النواة متعددة الأشكال polymorphonuclear leukocytes وتشكل نسبتها حوالي 65 % من خلايا الدم البيضاء ويحتوي السيتوبلازم على حبيبات دقيقة جداً تصبغ بالأصباغ القاعدية والحامضية مما يعطيها لونا وسطاً بين الأزرق والأحمر (ليلكي). تعتبر الحبيبات أجساماً محللة تحتوي على أنزيمات محللة مثل محلل فوق الأكسيد peroxidase، كما تحتوي مواد أشبه ما تكون بالمضادات الحيوية تدعى المدافعات defensins تترتب على هيئة ببيتدات طويلة تشكل رؤوس أسهم تصنع ثقوبا في أغشية الخلية المتطفلة وتسبب تمزقها. أما الأنزيمات المحللة فإنها تسبب قتل البكتيريا والفطريات بعملية تدعى الانفجار التنفسي respiratory burst إذ أن أيض الأكسجين يسبب إنتاج المجموعات الحرة للأكسجين وفوق أكسيد الهيدروجين (H_2O_2، O_2^-) وكلها مواد شديدة الفعالية وقاتلة للبكتريا.

الخلايا الحامضية Eosinophils

تشكل نسبتها 4.1 %من الخلايا البيضاء ونواتها ذات فصين. تصطبغ هذه الخلايا بصبغة إيوسين الحامضية معطية لوناً أحمر قرمزياً يميز حبيباتها الكبيرة الخشنة والمحتوية على الأنزيمات المحللة (مثل oxidase و peroxidase و phosphatase) والتي ليس لديها القدرة على قتل البكتيريا ولكنها تحطم السموم والمواد الغريبة، كما أنها تنشط في حالات الإصابة بالديدان الطفيلية مثل الديدان المفلطحة والإسطوانية. إن كون هذه الديدان كبيرة الحجم يجعل أمر ابتلاعها بواسطة الخلايا الأكولة أمراً صعباً ولكن هذه الخلايا تصب إفرازاتها على سطح الديدان مما يسبب هضم طبقاتها الواقية. ومن الأنزيمات المهمة في هذا الهضم بروتيناً يدعى البروتين القاعدي الرئيسي major basic protein (MBP). كذلك فإن لهذه الخلايا دوراً في تقليل حدة تفاعلات الحساسية إذ تقوم بابتلاع معقدات الأجسام المضادة ومولدات الضد المتكونة أثناء الحساسية وفي إبطال عمل بعض المواد المسببة للالتهاب المفرزة أثناء تفاعل الحساسية.

الخلايا القاعدية Basophils

تبلغ نسبتها في الدم 0.5 % من خلايا الدم البيضاء وتأخذ نواتها الأرجوانية اللون شكل حرف U أو S بسبب احتوائها على تخصرين أو ثلاث تخصرات ظاهرة. يصطبغ سيتوبلازم هذه الخلايا بالأصباغ القاعدية مما يعطي حبيباتها الخشنة اللون الأرجواني الأسود. تحتوي حبيباتها على هستامين الذي يتحرر عند ارتباط البروتين المناعي IgE بهذه الخلايا أو بالخلايا الصارية mast cell الشبيهة بها والمتواجدة في الأنسجة الضامة. يجدر بالذكر أن هستامين هو مادة باسطة للأوعية الدموية ويجعلها أكثر نفاذية مما يشكل موقعاً التهابياً كما أنها جاذبة للخلايا البيضاء الأخرى إلى موقع الالتهاب. تفرز هذه الخلايا كذلك مادة مضادة لتجلط الدم هي هيبارين heparin .

الخلايا الليمفية Lymphocytes

تبلغ نسبتها في الدم 20 - 40 % من خلايا الدم البيضاء وتمتاز بوجود نواة كروية في الغالب ذات لون أرجواني داكن وذات حجم كبير يملأ معظم الخلية فيما عدا قليل من السيتوبلازم المحيطي الذي يصطبغ باللون الأزرق الباهت. يوجد عدة أحجام من الخلايا الليمفية ويفضل الباحثون تصنيفها إلى خلايا ليمفية كبيرة وأخرى صغيرة والأخيرة هي التي تتواجد بكثرة في تيار الدم أما الكبيرة فتتواجد بشكل كبير في الأنسجة الليمفية. تصنف الخلايا الليمفية وظيفياً إلى نوعين: خلايا ليمفية من نوع B وهذه تتحول إلى خلايا بلازمية plasma cells تفرز الأجسام المضادة كما سنوضح في فصل المناعة، وخلايا
ليمفية من نوع T ذات دور في مهاجمة خلايا الجسم المصابة بالفيروسات أو الخلايا السرطانية بشكل مباشر.

الخلايا الوحيدة Monocytes

تبلغ نسبتها 1 - 6 % من خلايا الدم البيضاء. تمتاز هذه الخلايا بأنها الأكبر حجماً بين الخلايا البيضاء وهي تمتلك نواة كلوية الشكل على شكل حرف U. أما السيتوبلازم فيملأ جزءاً كبيراً من الخلية وهو خال من الحبيبات وذو لون رمادي إلى أزرق. عند مغادرة الخلايا الوحيدة الدورة الدموية إلى الأنسجة تتحول إلى خلايا ملتهمة كبيرة macrophage وهذه تتزايد في أعدادها في حالات العدوى المزمنة مثل عدوى السل الرئوي، كما أنها ذات دور مهم في دفاع الجسم ضد الفيروسات والبكتيريا المتواجدة داخل الخلايا، ولها دور في تنشيط الخلايا الليمفية لإحداث الاستجابة المناعية.

الصفائح الدموية (Platelets (Thrombocytes

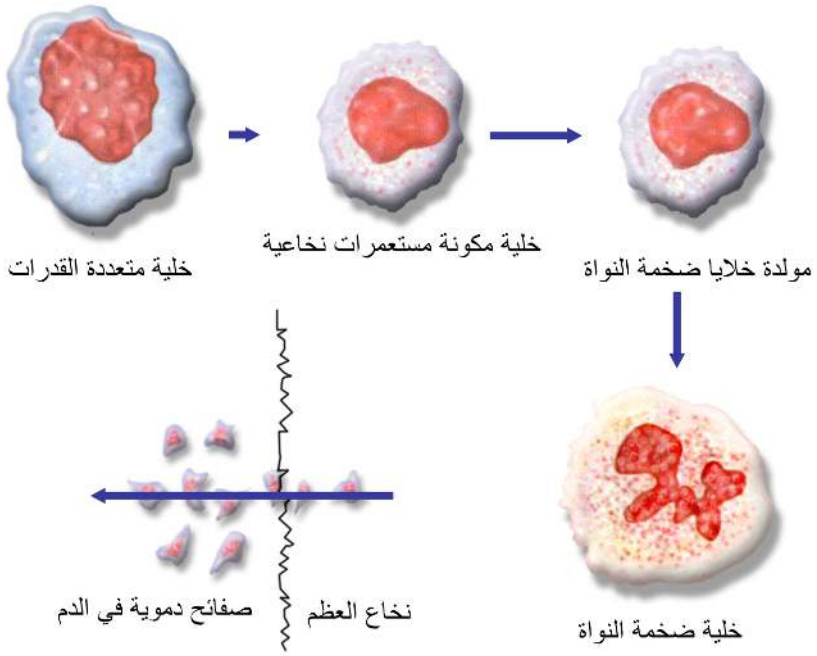
لا تعد الصفائح الدموية خلايا بالمعنى الحقيقي وإن كانت التراكيب المناظرة لها وظيفيا في الحيوانات الفقرية تشكل خلايا حقيقية ويطلق عليها خلايا التخثر thrombocytes. السبب في ذلك أن الصفائح الدموية هي أجزاء من خلايا ولا تمتلك نواة أو عضيات أخرى بل إن ما تملكه هو حبيبات مركزية الموضع تحتوي مواد ذات دور في تخثر الدم وتضم سيروتونين وكالسيوم و ADP وأنزيمات وعامل نمو مشتق من الصفائح platelet-derived growth factor (PDGF) يحفز نمو وإصلاح الأوعية الدموية المجروحة.

تتكون الصفائح الدموية (شكل15 - 9) في نخاع العظم من خلايا مكونة مستعمرات منتجة للخلايا كبيرة النواة (CFU-megakaryocyte) تتمايز بتأثير مركبات إنترلوكين 3، 6، 11 وهرمون ثرومبوبويتين thrombopoietin. تؤدي هذه المركبات إلى تكوين سلالات من الخلايا كبيرة النواة تمتاز بحجم كبير (حوالي 50 ميكرومترا) وبانقسام النواة إلى فصوص عديدة دون أن يصاحب ذلك انقسام السيتوبلازم. وفي مراحل النضج الأخيرة تظهر شبكة من الأغشية تقسم سيتوبلازم الخلية كبيرة النواة إلى آلاف الأجزاء ثم تتحطم الخلية ليشكل كل جزء من هذه الأجزاء صفيحة دموية.

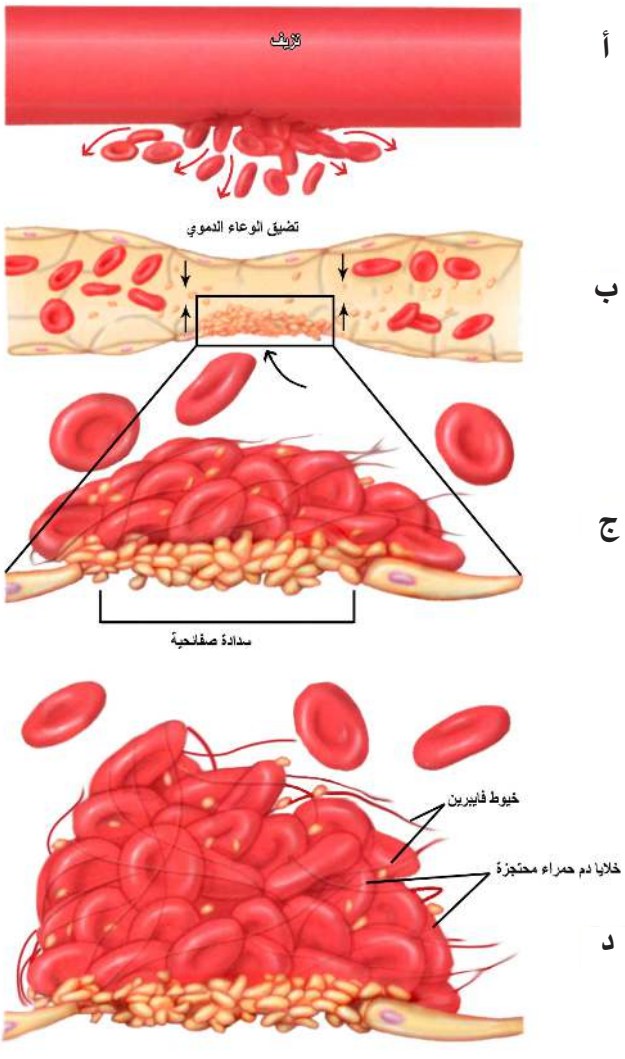
يتراوح قطر الصفيحة الدموية بين 2 - 4 ميكرومترا وهي قرصية الشكل، ويحتوي الدم طبيعيا بين 150.000 - 350.000 صفيحة دموية / ميكرولترا. يؤدي نقص الصفائح الدموية إلى النزيف مما يشير إلى أن لها دورا أساسيا في عملية تخثر الدم، فعند جرح وعاء دموي تلتصق الصفائح الدموية في جدار الوعاء المتهتك وتشكل سدادة صفائحية تسبب إغلاق الجرح مؤقتا، ثم تفرز بعد ذلك مجموعة من المركبات تسبب تفاعلات التجلط التي تعزز السدادة وتقويها، كما سيرد شرح ذلك مفصلا في البند الآتي .

ثبات الدم Hemostasis

يطلق تعبير ثبات الدم على عملية إيقاف النزيف والتي تسمى أيضا التخثر أو (التجلط) (coagulation) clotting. السبب في استخدام تعبير ثبات الدم هو أن عملية إيقاف النزيف هي أكثر عمومية من التخثر الذي يعتبر عنصرا واحدا من عناصر إيقاف النزيف. فعند جرح وعاء دموي وتدفق الدم منه تحدث الاستجابات الآتية (شكل 15 - 10) على التعاقب من أجل وقف هذا النزيف والإبقاء على حجم الدم ومكوناته ثابتة: 1) حدوث تضيق في الوعاء الدموي المجروح مما يقلل تدفق الدم فيه، 2) تكوين سدادة من الصفائح الدموية platelets plug في مكان الجرح توقف تدفق الدم مؤقتا، 3) حدوث عملية تجلـــــط الدم coagulation (clotting) التي تعزز السدادة الصفائحية وتوقف النزيف لفترة أطول ريثما تنمو الأنسجة الرابطة التي تغلق الجرح بشكل نهائي، 4) تراجع الجلطة وتحللها لكي لا تؤدي إلى إغلاق الوعاء الدموي وإلى منع تدفق الدم فيه بشكل دائم.



الشكل 15-9: مراحل تكون الصفائح الدموية في نخاع العظام.



الشكل 15-10: مراحل ثبات حجم الدم: أ) حدوث النزيف، ب) تضيّق الوعاء الدموي، ج) تكوين سدادة صفائحية وتكوين بعض خيوط فايبرين، د) تكوين مزيد من خيوط فايبرين لتعزيز السدادة الصفائحية.

جدول 1.15 ملخص أنواع خلايا الدم ووظائفها

نوع خلية الدم	قطرها (um)	عددها / ميكرولتر من الدم	فترة العمر	فترة التطور	الوظيفة
الخلايا الحمراء	8 - 7	6 - 4 مليون	120 - 100 يوم	7 - 5 أيام	نقل أكسجين وثاني أكسيد الكربون، تنظيم pH
الخلايا البيضاء		11.000 - 4.000			
الخلايا المحببة					
المتعادلة	14 - 10	7.000 - 3.000	6 ساعات - أيام قليلة	9 - 6 أيام	التهام البكتيريا والفطريات
الحامضية	14 - 10	400 - 100	12 - 8 يوم	9 - 6 أيام	قتل الديدان الطفيلية، إبطال عمل المواد الالتهابية أثناء تفاعل الحساسية.
القاعدية	12 - 10	50 - 20	ساعات - أيام قليلة	7 - 3 أيام	تحرر هستامين المسبب للالتهاب تفرز هيبارين كمانع للتخثر
الخلايا غير المحببة					
الليمفية	17 - 5	3.000 - 1.500	ساعات - سنوات	أيام - أسابيع	تعطي الأجسام المضادة، تبدأ استجابة مناعية ضد الجراثيم داخل الخلايا
الوحيدة	24 - 14	700 - 100	أشهر	3 - 2 أيام	ابتلاع مسببات المرض
الصفائح الدموية	4 - 2	350.000 - 150.000	10 - 5 أيام	5 - 4 أيام	تخثر الدم وإغلاق الجروح الصغيرة في الأوعية الدموية

تضيق الوعاء الدموي المجروح Vasoconstriction

يحدث هذا التضّيق في الأوعية الدموية الكبيرة القطر كاستجابة عصبية ذاتية autonomic إذ أن تنبيه مستقبلات الألم يؤدي لتحفيز الأعصاب الذاتية الواردة لجدار الوعاء الدموي مما يسبب انقباضاً في العضلات الملساء لجدران الوعاء وتضيقاً. أما في الأوعية الدموية ضيقة القطر فإن التضيق يحدث أما بسبب تنبيه مباشر للعضلات الملساء أو بسبب تحرر مواد كيميائية من حبيبات الصفائح الدموية أو من الخلايا الطلائية الداخلية للوعاء. من المواد الكيميائية المسببة لتضيق الأوعية الدموية سيروتونين وثرمبوكسين thromboxane A_2 اللذين يتحرران من الصفائح الدموية عند حدوث الإصابة. تجدر الإشارة إلى أن تضيق الأوعية الدموية يساهم خلال نصف الساعة الذي يعقب الإصابة في تقليل كمية الدم المتدفق خلال الوعاء بشكل ملحوظ.

تكوين سدادة الصفائح الدموية Platelet plug Formation

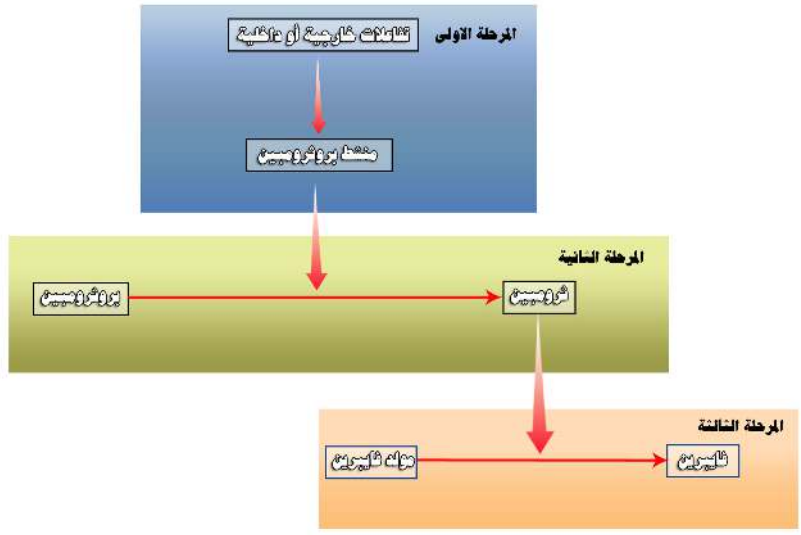
يؤدي جرح وعاء دموي إلى تعرية ألياف كولاجين الموجودة في جداره. عند ملامسة الصفائح الدموية لهذه الألياف تطرأ عليها تغيرات شكلية ووظيفية، إذ تنتفخ هذه الصفائح وتظهر لها أقدام كاذبة تعطيها مظهراً شوكياً spiky، كما تصبح لزجة وقابلة للالتصاق بألياف كولاجين. عند التصاق بعض الصفائح تتحرر محتويات حبيباتها من المواد الكيميائية مثل سيروتونين، ADP وثرومبوكسين A_2 وجميعها مواد جاذبة لمزيد من الصفائح الدموية حيث تسبب تجمعها والتصاقها بمكان الإصابة كما تتحرر منها المواد السابقة نفسها مما يشكل آلية تغذية راجعة إيجابية تكون نتيجتها تجمع عدد كبير من الصفائح الدموية تشكل سدادة مؤقتة للجرح.

تتكون السدادة الدموية بسرعة كبيرة (في حوالي دقيقة واحدة) ولا تكون دائمة بل يمكن أن يجرفها تيار الدم ما لم يجري تدعيمها بتكوين خيوط فايبرين في غضون الدقائق التالية كما سنرى لاحقاً. تجدر الإشارة إلى أن تجمع الصفائح الدموية في حالة عدم وجود الإصابة لا يتم، بسبب إفراز الخلايا الطلائية الداخلية للوعاء الدموي لمادة بروستاسايكلين prostacyclin وهي نوع من بروستاغلاندينات (PGI_2) يشكل مانعاً قوياً لتجمع الصفائح.

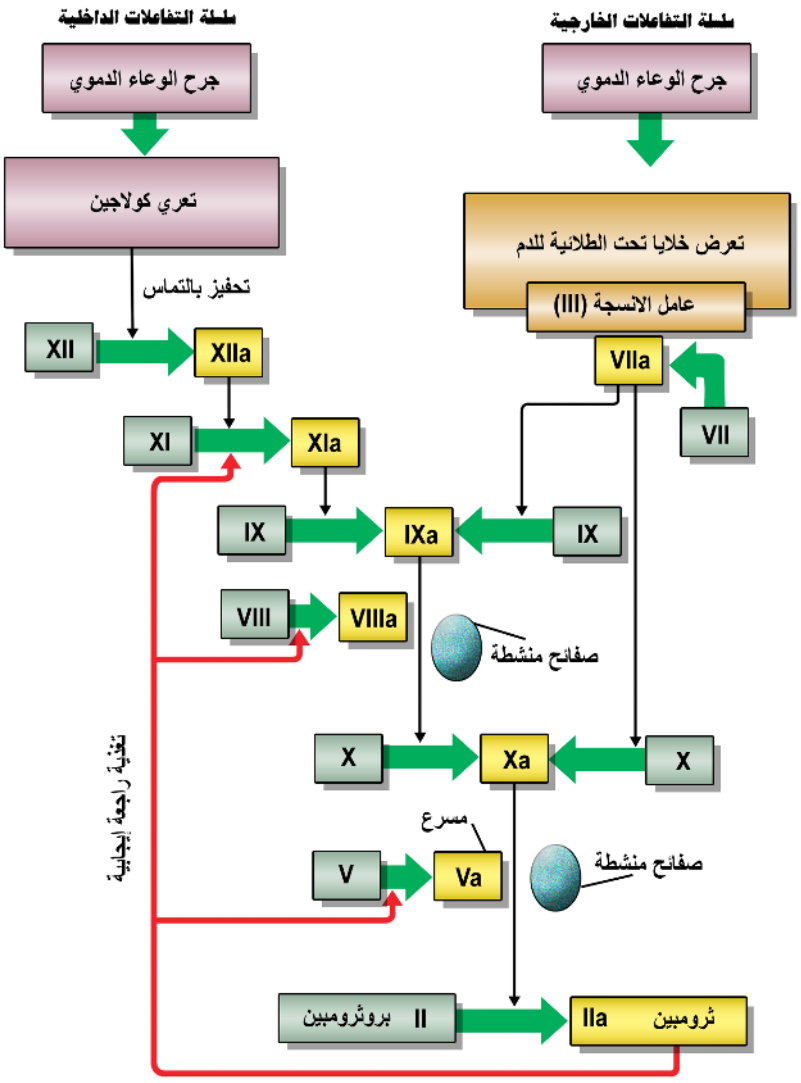
تخثر الدم Coagulation

يتحول الدم، عند التخثر، من حالة سائلة إلى حالة هلامية شبه صلبة (gel) في غضون دقيقتين إلى ثلاث دقائق في الشخص الطبيعي. يشمل تخثر الدم ثلاث مراحل (شكل 15 - 11) يشترك في إتمامها أكثر من ثلاثين مادة. تؤدي المرحلة الأولى إلى تكوين مادة تدعى منشط بروثرومبين prothrombin activator الذي يدخل في تفاعلات المرحلة الثانية التي تنتهي بتكوين الأنزيم النشط ثرومبين thrombin. في المرحلة الثالثة يحفز ثرومبين تكوين مادة فايبرين الخيطية التي تحاك فوق سدادة الصفائح الدموية على هيئة شبكة لتثبتها ولتعطي البلازما صفة هلامية مما يمنع تدفق العناصر المتشكلة والبلازما خارج الوعاء الدموي.

وعلى الرغم من وجود عدد كبير من المواد التي تدخل في تخثر الدم فإن العوامل التي لها علاقة مباشرة أعطيت أرقاما رومانية من I إلى XIII (شكل 15 - 12). وقد سميت هذه المواد سوابق التخثر procoagulants بينما سميت المواد التي تثبط التخثر موانع التخثر anticoagulants.



الشكل 15-11: المراحل الرئيسية لتخثر الدم.



الشكل 15-12: مخطط التفاعلات الداخلية والخارجية التي تؤدي إلى تخثر الدم.
الحرف a في الشكل يشير إلى أن العامل تحول الى الصورة النشطة.

المرحلة الاولى : تكوين منشط بروثرومبين

يتكون منشط بروثرومبين بواسطة سلسلة التفاعلات الخارجية extrinsic pathway التي تعتمد على تحرر مادة بروتينية دهنية من أغشية خلايا الأنسجة المصابة (غير خلايا الدم والخلايا الطلائية الداخلية) تدعى ثرومبوبلاستين الأنسجة tissue thromboplastin (أو عامل الأنسجة tissue factor) (العامل III) كما يمكن أن يتكون بواسطة سلسلة التفاعلات الداخلية intrinsic pathway والتي لا تعتمد على مواد خارج الدم حيث أن جميع المواد التي تحتاجها هذه التفاعلات توجد في الدم.

يعتمد كل من نوعي التفاعلات على مادة تدعى عامل الصفائح 3 (PF_3) platelet factor 3 وهو دهن مفسفر مرتبط بالسطح الخارجي للصفائح المتجمعة ويسبب تنشيط كثير من سوابق التخثر. كذلك يحتاج كل من نوعي التفاعلات إلى كالسيوم الذي ينشط بدوره بعض سوابق التخثر. تؤدي كل من سلسلتي التفاعلات إلى تنشيط العامل العاشر (Xa) الذي يصنع معقداً مع PF_3 والعامل V وكالسيوم (العامل IV) مشكلاً منشط بروثرومبين. وتعتبر هذه الخطوة الأبطأ في عملية تخثر

الدم أما بقية الخطوات فإنها لا تستغرق سوى 10 - 15 ثانية.

تكون التفاعلات الداخلية أكثر بطأً وتحدث والدم داخل الأوعية الدموية أو مسحوباً خارجها كما في أنبوب اختبار. تتم هذه التفاعلات بتأثير مجموعة من العوامل المنشطة مثل كولاجين أو فايبرين وأغشية الصفائح الدموية ومجموعة من عوامل الكرب مثل القلق والخوف. تقوم العوامل المنشطة بتنشيط العامل XII الذي يبدأ سلسلة من التفاعلات تؤدي في النهاية إلى تكوين منشط بروثرومبين كما أشرنا. ويدعى تنشيط العامل XII في سلسلة التفاعلات الداخلية تنشيط بالملامسة contact activation وهو يحدث أيضاً عند ملامسة الدم لزجاج أنبوب الاختبار عند وضع الدم فيه ويقل هذا التنشيط إذا ما غطي سطح الزجاج بطبقة من السليكون.

المرحلة الثانية: تكوين ثرومبين

يصنع الكبد بروتيناً كروياً يصل إلى البلازما يدعى بروثرومبين، ويحتاج الكبد إلى فيتامينK لصناعة هذا البروتين ولصناعة عوامل تخثر أخرى هي VII، IX، X. لذلك فإن توافر هذا الفيتامين الذائب بالدهون ضروري لتخثر الدم كما أن أملاح الصفراء التي تنتجها الكبد ضرورية لامتصاص هذا الفيتامين من الأمعاء ولهذا فإن المواد الكيميائية التي ترتبط بهذا الفيتامين وتمنعه من العمل تعد مواد مانعة للتخثر. يكون بروثرومبين في البلازما غير نشط ولكنه ينشط بتأثير منشط بروثرومبين، الناتج من المرحلة الأولى من التفاعلات، إلى جزء خامل و آخر نشط هو ثرومبين. يُنتج ثرومبين في البداية بكميات قليلة ولكن ثرومبين المتكون ينشط عامل التخثر V (يدعى أيضاً المسرع accelerin أو سابق المسرع proaccelerin) الذي يسرع إنتاج مزيد من ثرومبين وبذا فإن إنتاج ثرومبين يتحكم به آلية تغذية راجعة إيجابية كما سنرى في الفقرة التالية.

آلية التغذية الراجعة الإيجابية لثرومبين: يعد ثرومبين المادة الأكثر أهمية في تخثر الدم وذلك لأنها ما أن تتكون بكميات قليلة حتى يتم تكوين الجلطة بسرعة كبيرة ويعود السبب في ذلك إلى أن لثرومبين أثر إيجابي راجع على كثير من خطوات التفاعلات الداخلية والمشتركة وذلك على النحو الآتي: 1) ينشط العامل XI و بذا يمكن الاستغناء عن العامل XII الذي وجد فعلاً أن نقصه وراثياً عند بعض الأشخاص لا يسبب لهم مشاكل في تخثر الدم، 2) ينشط العامل VIII الذي يعمل كعامل مرافق cofactor وليس كأنزيم ومع ذلك فإن غيابه وراثياً يسبب نزف الدم الوراثي hemophilia، 3) ينشط العامل V الذي يؤدي ارتباطه بالعامل Xa على سطح الصفائح أمرا مهما لتشكيل منشط بروثرومبين، 4) يُنشط بوجود كالسيوم العامل XIII الذي يسبب ارتباط خيوط فايبرين ببعضها بشكل وثيق مما يعطي الجلطة ثباتاً، 5) ينشط الصفائح الدموية حاثاً إياها لإظهار PF_3 ولإظهار مستقبلات خاصة على غشائها البلازمي ترتبط بها عوامل التخثر. وجدير بالذكر أن هذه الخطوة تتم مبكرة في عملية التجلط.

المرحلة الثالثة: تكوين فايبرين

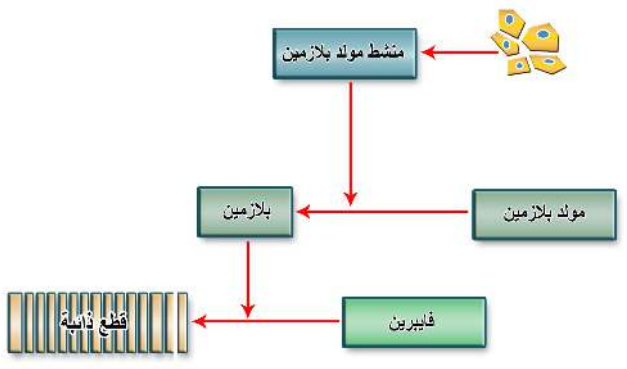
تنتج الكبد أيضاً بروتيناً ذائباً في البلازما يدعى مولد فايبرين fibrinogen يتحول بفعل ثرومبين إلى البروتين غير الذائب فايبرين وذلك بقطع زوجين من الببتيدات الصغيرة من مولد فايبرين. بعد انتهاء التفاعل يتبلمر فايبرين على هيئة خيوط تعطي البلازما في منطقة الإصابة قواماً هلامياً كما تتقاطع الخيوط مع بعضها مشكلة شبكة تثبت السدادة الصفائحية وتحجز بين خيوطها خلايا الدم وتمنع نزفها إلى الخارج. كما يؤدي العامل XIII الذي ينشطه ثرومبين بوجود كالسيوم إلى تكوين روابط تساهمية covalent bonds قوية بين خيوط فايبرين المتجاورة مما يعطي الشبكة قوة إضافية ويثبتها لتصبح شبه دائمة.

تراجع الجلطة وتحللها
Clot Retraction and Fibrinolysis

يحدث تراجع وانكماش للجلطة المتكونة عند الجرح في غضون ساعات من تكوينها. يعتمد هذا التراجع على وجود بروتين متقلص يدعى ثرومبوشتينين thrombosthenin (كما يسميه البعض actomyosin) وهو يعمل بنفس طريقة عمل البروتينات المتقلصة في الخلايا العضلية. يؤدي تقلص ثرومبوشتينين إلى عصر الجلطة المتكونة وخروج المصل منها وإلى صغر حجمها وإلى تقريب حافتي الوعاء المقطوع من بعضهما مما يتيح لعملية إصلاح الأنسجة أن تتم. يتم إصلاح الأنسجة بفعل عامل نمو مشتق من الصفائح (PDGF) يحث خلايا العضلات الملساء ومولدة الألياف على الانقسام وإعادة بناء المكان المصاب، كما تنقسم كذلك الخلايا الطلائية الداخلية لتشكل بطانة للوعاء.

أما تحلل الجلطة (شكل 15 - 13) فإنه يتم خلال عدة أيام من تكوينها بفعل بروتين يدعى بلازمين plasmin ينتج من بروتين آخر في البلازما غير نشط يدعى مولد بلازمين plasminogen. تحتجز الجلطة عادة كميات كبيرة من مولد بلازمين غير النشط الذي ينشطه منشط مولد بلازمين المفرز من الأنسجة tissue plasminogen activator الذي تفرزه الخلايا الطلائية الداخلية للوعاء الدموي الذي تتواجد فيه أو قربه الجلطة. يقطع بلازمين النشط خيوط فايبرين إلى قطع ذائبة في البلازما مما يؤدي إلى امتصاص الجلطة تدريجياً.

يجدر بالذكر أن مولد بلازمين ينشط بفعل عوامل عديدة نذكر منها ثرومبين والعامل XII وبعض أنزيمات البكتيريا مثل streptokinase، staphylokinase وأنزيمات الأنسجة cytofibrokinase والأنزيمات الموجودة في البول والدموع واللعاب urokinase. كما يجدر بالذكر أن هناك توازناً بين تكوين فايبرين وتحليله مما يبقي الجلطة مقصورة على مكان حدوث الإصابة في الوعاء الدموي إذ أن وجود هذه الأنزيمات ضروري لتحطيم عوامل التخثر النشطة إذا ما تسربت مع الدم بعيداً عن مكان حدوث الجلطة. لهذا فإن تحلل الجلطة يعتبر أمراً حيوياً لأنه يؤدي إلى تنظيف الدم من العديد من



الشكل 15-13: مخطط يبين كيفية تحلل الجلطة الدموية.

الجلطات الصغيرة التي تحدث بشكلٍ دائم في الأوعية الدموية وإلا لأدى ذلك إلى انسداد الأوعية.

موانع التخثر الطبيعية Natural Anticoagulant

يحتوي الدم بشكل طبيعي على بعض المواد التي تمنع تخثره إلا عند حدوث إصابة في الوعاء الدموي. وحتى عند حدوث الإصابة وتكوّن الجلطة الدموية فإن من الضروري قَصْر حدوث الجلطة على المنطقة المصابة ومنع امتدادها إلى مناطق أخرى من الوعاء الدموي. فمادة فايبرين مثلاً ترتبط تقريباً بكل ثرومبين الزائد الذي يتكون في المرحلة الثانية من التخثر، ويعد هذا أمراً مهماً لأن انتشار ثرومبين ينشئ جلطات في أمكنة أخرى من الدورة الدموية، كما أن ثرومبين، بفعل آلية التغذية الراجعة الإيجابية، يسبب تزايد حجم الجلطة وانتشارها. لهذا فإن فايبرين يعمل كمانع طبيعي للتخثر كما يحد من انتشار ثرومبين إلى خارج مكان حدوث الجلطة. أما ثرومبين الزائد والذي لا يمتصه فايبرين فإنه يجري إبطال عمله بواسطة مضاد ثرومبين antithrombin III. مضاد ثرومبين هذا هو بروتين كروي من نوع α موجود في البلازما ويقوم بالإضافة إلى إبطاله عمل ثرومبين الزائد بتثبيط نشاط بعض سوابق التخثر التي تدخل في سلسلة التفاعلات الداخلية. من ناحية أخرى فإن ثرومبين نفسه ينشط بروتيناً في البلازما يدعى بروتين protein C C الذي يقوم بدوره بتثبيط عوامل التخثر V، VIII. وهكذا نلاحظ أن ثرومبين على الرغم من أنه ينشط بعض عوامل التخثر مباشرة نجد أنه يثبط بعض هذه العوامل بشكل غير مباشر عن طريق بروتين C. من مضادات التخثر الطبيعية كذلك هيبارين وهو بروتين سكري مخاطي تفرزه الخلايا القاعدية والخلايا الصارية التي يعدها البعض مشتقة من الخلايا البيضاء القاعدية. يرتبط هيبارين بسطح الخلايا الطلائية الداخلية حيث يرتبط به مضاد ثرومبين الذي يبطل عمل ثرومبين ويمنع تحول مولد فايبرين إلى فايبرين.

إضافةً لما سبق من مواد كيميائية فإن للخلايا الطلائية الداخلية دور طبيعي في منع حدوث التخثر. هذه الخلايا ملساء السطح وتتراكب مع بعضها البعض بحيث أن حوافها لا تشكل بروزات في مجرى الدم بل تتراكب مع بعضها بحيث تغطي حافة الخلية التي يمر عليها الدم أولاً حافة الخلية المجاورة التي يمر عليها الدم تالياً وهذا يمنع تعلق وتجمع الصفائح الدموية عليها. كما أن البروتينات البارزة على أسطح هذه الخلايا تحمل شحنات سالبة تسبب تنافر عوامل التجلط المشحونة بشحنة سالبة هي الأخرى ويمنع ترسبها مما لا يعطي فرصة كبيرة للتخثر في الحالة الطبيعية. من جانب آخر فإن هذه الخلايا تفرز مادة بروستاسيكلين PGI_2 وأكسيد النتريك NO وهما مادتان مانعتان قويتان للتخثر.

موانع التخثر العلاجية Therapeutic Anticoagulants

تعمل بعض المواد الكيمائية كموانع تخثر علاجية. فنظراً لدور كالسيوم في عملية التخثر فإن المواد التي تربط أيونات كالسيوم جاعلة إياها غير متاحة لعملية التخثر تعتبر موانع تخثر مهمة.

ولكن نظراً لأن لكالسيوم أدوار أخرى في عمل العضلات والقلب والأعصاب، لذا فإن المواد التي ترتبط بكالسيوم تعمل بشكل مناسب لمنع التخثر فقط في الدم المسحوب خارج الجسم. ومن هذه المواد سترات الصوديوم Na citrate وأكسالات الصوديوم Na oxalate. كذلك، ونظراً لأهمية فيتامين K في صنع بعض سوابق التخثر في الكبد فإن المواد التي تربط هذا الفيتامين استخدمت علاجياً لمنع التخثر. ومن هذه المواد الأخيرة كيومارينات coumarins التي عزلت أصلاً من الخشخاش الحلو sweet clover ومادة وارفرين warfarin وكلاهما تمنع التخثر بالتدخل في استخدام الكبد لفيتامين K. كذلك استخدم هيبارين علاجياً لمنع التخثر لدوره الذي سبق ذكره.

بعض أمراض نزف الدم

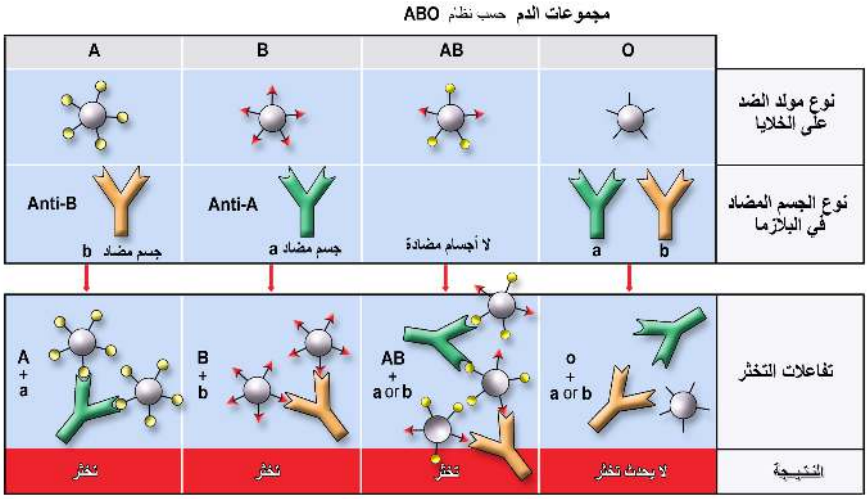
يدعى نقص الصفائح الدموية في الدم thrombocytopenia ويعتبر النقص مرضياً إذا قل عدد الصفائح عن 50،000/ ميكرولتر، إذ يزداد احتمال النزيف الداخلي عند حدوث أي أصابه. وعندما ينقص العدد إلى 20،000/ميكرولتر فإن الجلد والأنسجة تصبح عرضة للكدمات وللنزيف petechiae وإذا قل العدد عن 10،000/ميكرولتر فإن الأمر يغدو خطيراً ويمكن أن يتسبب في حدوث نزيف قد يكون قاتلاً.

ينقص عدد الصفائح الدموية بسبب قلة إنتاجها من نخاع العظم عند تعرضه للإشعاعات أو المواد السامة أو العدوى أو الأورام. كما قد تنقص بسبب احتجازها في طحال متضخم splenomegaly أو بسبب أمراض المناعة الذاتية التي لا تعرف أسبابها idiopathic .

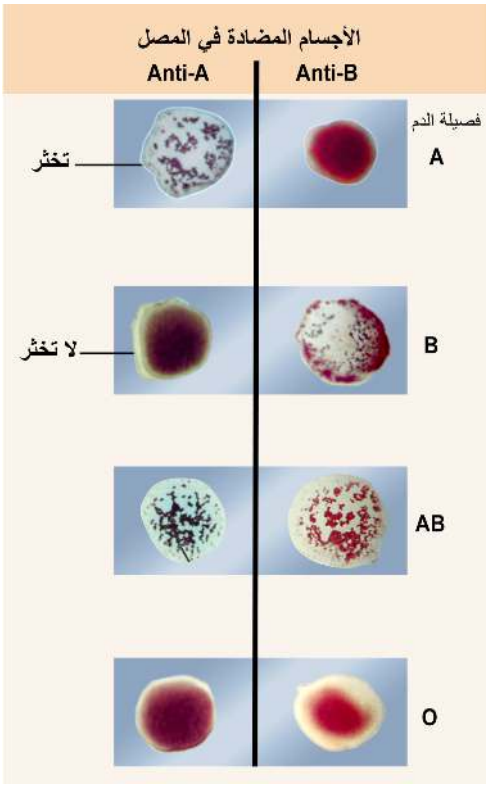
من جانب آخر، يؤدي غياب بعض عوامل التخثر إلى أمراض النزيف، فغياب العامل VIII يسبب نزف الدم الوراثي أ hemophilia A وغياب العامل IX يسبب نزف الدم الوراثي ب hemophilia B (أو مرض كرسماس Christmas disease) وكلاهما مرض مرتبط بالجنس يصيب الرجال أكثر من النساء، وغياب العامل XI يسبب نزف الدم الوراثي ج hemophilia C وهو مرض غير مرتبط بالجنس. أكثر أنواع نزف الدم الوراثي شيوعاً هو نزف الدم الوراثي أ الذي يشكل مرضاه حوالي 83 %من مرضى نزف الدم. يؤدي كذلك نقص عوامل أخرى مثل مولد فايبرين وبروثرومبين لأسباب تتعلق بأمراض الكبد أو بنقص فيتامين K إلى حدوث مشاكل في تخثر الدم. ففي المواليد بشكل خاص تسبب قلة المخزون من فيتامين K أحياناً نزيفاً قاتلاً إلا إذا عولج بحقن كمية مناسبة من الفيتامين. وتعالج أمراض النزيف عامة إما بحقن مركز الصفائح الدموية أو مركزات من عوامل التجلط الناقصة.

مجموعات الدم Blood Groups

يوجد في دم الإنسان العديد من مجموعات الدم، لكن المجموعات الرئيسية منها هي A، B،AB،O. يعتمد نظام التصنيف هذا، الذي يدعى نظام ABO system ABO، على وجود بروتينات سكرية تدعى مولدات الضد antigens على السطح الخارجي للغشاء البلازمي لخلايا الدم الحمراء فوجود مولد الضد A على الخلايا يجعل الدم من فصيلة A ووجود مولد الضد B يجعل الدم من فصيلة B ووجود مولدي الضد A، B معا يجعل الدم من فصيلة AB وغياب مولدي الضد A، B يجعل الدم من فصيلة O. يصاحب وجود مولدات الضد وجود أجسام مضادة antibodies في البلازما من نوعين هما: anti-A وهي أجسام مضادة لمولد الضد A وقادرة على الارتباط به، anti-B وهي أجسام مضادة لمولد الضد B. لا يحتوي



الشكل 15-14: أنواع مولدات الضد والأجسام المضادة في فصائل الدم حسب نظام ABO وتوضيح لكيفية حصول التخثر عند نقل الدم بطريقة خاطئة.



الشكل 15-15: توضيح لكيفية حدوث التخثر عند نقل الدم بصورة خاطئة.

دم الجنين حين الولادة أجساماً مضادة لكنها تظهر في غضون شهرين من الولادة وتتزايد لتصل أوجها في عمر 8 - 10 سنوات ربما بعد التعرض لمولدات الضد لدى البكتيريا التي يتعرض لها الطفل طبيعيا. ويبين شكل 15 - 14 أن الدم من فصيلة A لا يحتوي الأجسام المضادة من نوع anti-A والحكمة في ذلك واضحة إذ أن وجود الجسم المضاد anti-A ومولد الضد A معاً يسبب ارتباطهما، وحيث أن الجسم المضاد الواحد قادر على الارتباط بأكثر من مولد ضد من النوع نفسه، وبالتالي بأكثر من خلية دم حمراء لذا فهو يسبب تجمع الخلايا الحمراء على هيئة كتل صغيرة أو كبيرة ويتم ذلك في تفاعل يدعى التخثر أو الترسب agglutination وهو يختلف عن تفاعل التخثر السابق شرحه والمعتمد على تكوين فايبرين، وحيث أن هذه الكتل من الخلايا يمكن أن تدخل في أوعية دموية ضيقة القطر فإنها قد تسدها وتسبب فشل الأعضاء التي يحدث فيها مثل هذا الانسداد وبالنهاية يكون الترسب قاتلاً.

يشكل مبدأ تفاعل الجسم المضاد مع مولد الضد الأساس الذي يحكم عملية نقل الدم blood transfusion من شخص لآخر. فعند نقل الدم بين معط من فصيلة B ومستقبل من فصيلة A فإن تفاعلين يحدثان في دم المستقبل: الأول بين الأجسام المضادة anti-B الموجودة في بلازما المستقبل ومولدات الضد B على خلايا الدم المنقول (دم المعطي) وهو تفاعل تخثر رئيسي major agglutination، والثاني بين الأجسام المضادة anti-A الموجودة في بلازما الدم المنقول (دم المعطي) ومولدات الضد A على خلايا دم المستقبل وهذا يشكل تفاعل تخثر قليل الأهمية minor agglutination نظراً لأن بلازما المعطي تخفف بسرعة كبيرة في دم المستقبل الأكبر حجماً ولذا فإن هذا التفاعل لا يعار اهتماماً كبيراً بل يجري التركيز على التفاعل بين الأجسام المضادة للمستقبل ومولدات الضد للمعطي.

من ناحية تطبيقية، فإن تفاعل التخثر الرئيسي يُجرى تجريبياً عند عمليات نقل الدم بين شخصين لتحديد درجة الموائمة بين الدمين. في البداية، يتم تحديد نوع دم المعطي (شكل 15 - 15) وذلك بأن تضاف قطرتان منه إلى شريحة زجاجية عليها قطرتان من الأجسام المضادة anti-B ، anti-A، فإذا حدث تفاعل ترسب مع القطرة الأولى المحتوية على anti-A فقط فإن الدم ينتمي لفصيلة A وإذا حدث تفاعل مع القطرة الثانية فقط فإن الدم ينتمي لفصيلة B، أما إذا حدث تفاعل مع القطرتين فإن الدم ينتمي لفصيلة AB وإذا لم يحدث تفاعل إطلاقاً فإن الدم ينتمي لفصيلة O الذي يعد معط عام universal donor بينما يعد دم AB مستقبل عام universal recipient. في خطوة لاحقة يجري فحص الموائمة التقاطعي cross-matching إذ تؤخذ قطرة من مصل المستقبل وتمزج على شريحة زجاجية مع خلايا دم المعطي ويراقب المزيج لحدوث تخثر أو حدوث تحلل دموي hemolysis، كما تمزج خلايا المستقبل مع مصل المعطي ويراقب حدوث التخثر أو التحلل. يعتبر فحص الموائمة التقاطعي ضرورياً ولا يمكن تجاوزه إلا في الحالات الطارئة جداً، لأن هناك عدد كبير من مولدات الضد قد توجد على خلايا الدم الحمراء إضافة إلى تلك المكونة لنظام ABO.

تحمل خلايا الدم الحمراء كذلك مولدات ضد ذات أهمية طبية تدعى العامل الريزيسي Rhesus factor الذي يطلق عليه أيضاً مولد الضد D. فالأشخاص الذين تحمل خلاياهم الحمراء هذا البروتين يسمون موجبي العامل الريزيسي(Rh^+) Rh positive وهم يشكلون نسبة كبيرة من بني البشر (85 %) بينما الذين لا يملكون مولد الضد D يسمون سالبي العامل الريزيسي(Rh^-) Rh negative.

يشكل نظام وراثة العامل الريزيسي مشكلة طبية أحياناً، فعندما يتزوج رجل موجب العامل الريزيسي من امرأة سالبة العامل الريزيسي يكون الأطفال موجبي العامل الريزيسي لكون الجين المسؤول عن إنتاج هذا العامل سائدا. تسبب خلايا الدم الحمراء للوليد الأول إذا ما تسرب بعضها إلى دم الأم أثناء الولادة حث نظام المناعة للأم على تكوين أجسام مضادة لمولد الضد D وذلك لأن جهاز المناعة للأم يعتبرها مولدات ضد غريبة عن جسمها إذ أنها لا تحوي مولد الضد هذا أصلاً. وبينما ينجو الوليد الأول بنفسه إلا أن هذه الأجسام المضادة تتكاثر وتغزو دم الوليد الثاني ومن يليه من ولادات، فتسبب تحللاً

دموياً وفقر دم قد يكون قاتلاً للجنين وهو في الرحم ويدعى المرض الناتج في هذه الحالة التحلل الدموي للمواليد الجدد hemolytic disease of the newborn . يمكن معالجة هذه الحالة بإعطاء الأم مصلاً مضاداً لخلايا الدم الحمراء الموجبة العامل الريزيسي خلال اثنين وسبعين ساعة من ولادتها لطفل موجب العامل الريزيسي، مما يمنع حث دمها على إنتاج أجسام مضادة.

وظائف الدم

يعد الدم جهازاً للنقل والاتصال بين خلايا الجسم كما أنه يحافظ على ثبات البيئة الداخلية أو على الاستتباب. فيما يأتي تفصيل للوظائف الرئيسة للدم:

أ- النقل Transport

تتمثل وظيفة النقل فيما يأتي :

1- نقل المواد الغذائية كجلوكوز والأحماض الأمينية والأحماض الدهنية والمواد الإلكترولايتية والماء والفيتامينات من أماكن الامتصاص في القناة الهضمية إلى أماكن الخزن أو الاستهلاك.

2- نقل الغازات مثل أكسجين من الرئتين إلى الأنسجة وثاني أكسيد الكربون من الأنسجة إلى الرئتين.

3- نقل المواد المسرفة مثل بولينا وحامض بوليك والفضلات النتروجينية الأخرى والماء الزائد عن حاجة الجسم من الأنسجة إلى الكليتين حيث يتم طردها على هيئة بول.

4- نقل الهرمونات والرسل الكيميائية من أماكن إفرازها كالغدد الصماء إلى الأماكن التي تعمل عليها.

5- نقل الأحماض والقواعد إلى الكليتين مما يؤدي إلى ثبات درجة الأس الهيدروجيني.

6- نقل الحرارة الزائدة والتخلص منها مما يثبت درجة حرارة الجسم عند التمرين أو أثناء الجو الحار وذلك بطرح العرق الذي يتبخر من على سطح الجسم ناقلا الحرارة إلى الوسط المحيط. كذلك فإن الدم يقوم بتوزيع الحرارة على أجزاء الجسم بحيث ينقل الحرارة من مركز الجسم الدافئ في الشتاء نحو الأطراف كالأصابع والمجاري التنفسية العليا والأذنين وخلافه.

ب- الدفاع Defense

يكون الدفاع ضد الجراثيم المرضية كالبكتيريا والفيروسات والفطريات والطفيليات الأخرى أو ضد السموم التي تدخل الدم أو ضد الأجسام الغريبة عموماً أو ضد الخلايا السرطانية. تتمثل وظيفة الدفاع فيما يأتي :

1- الابتلاع بواسطة خلايا الدم البيضاء .

2- إنتاج الأجسام المضادة من قبل الخلايا الليمفية أو المواد الكيميائية المفرزة من قبل أنواع مختلفة من خلايا الدم مثل إنترفيرون.

3- تثبيت حجم الدم وذلك بمنع نزفه عن طريق آلية ثبات حجم الدم.

جـ التوازن الداخلي (الاستتباب) Homeostasis

يتمثل الاستتباب فيما يأتي :

1- تنظيم درجة الأس الهيدروجيني pH وذلك لأن الدم يحتوي مواد قادرة على تحويل الأحماض والقواعد القوية إلى ضعيفة (امتصاص الزائد من أيونات H^+ ، OH^- وبذلك تبقى درجة pH للدم ثابتة تقريباً. من المواد المنظمة لدرجة الأس الهيدروجيني بيكربونات وفوسفات وأمونيا وهيموجلوبين وبروتينات الدم الأخرى. وبالإضافة إلى معادلة الأحماض والقواعد فإن الدم يقوم بنقل الأحماض والقواعد إلى الكليتين حيث تخرج مع البول مما يثبت درجة pH.

2- تنظيم الضغط الأسموزي للدم Osmolarity وتنظيم حجم الدم: إن معظم بروتينات الدم لا تمر خلال ثقوب الشعيرات الدموية ولذا فإنها تسلط ضغطا أسموزيا يجذب الماء من سائل الأنسجة نحو الدم مما يبقى حجم الدم ثابتا كما يبقى حجم سائل الأنسجة ثابتاً تقريباً ولولا هذه البروتينات لتجمع الماء بين الأنسجة وأدى ذلك إلى الاستسقاء edema. وقد أشرنا في بند بروتينات البلازما إلى دور نقص البروتينات في مرض كواشيوركر Kwashiorker. كذلك فإن آلية التخثر تساهم في الاستتباب إذ أنها تُبقي حجم الدم ثابتاً وذلك بمنع النزيف.

الفصل السادس عشر



16

القلـــب Heart

نشأة القلب 266
موقع 266
تركيب جدار القلب 267
حجرات القلب 268
صمامات القلب وأصواته 270
تغذية القلب بالدم 270
خصائص العضلة القلبية 271
خصائص الليف العضلي القلبي 272
جهاز التوصيل في القلب 273
أهمية جهاز التوصيل 274
جهد الفعل في خلايا القلب 274
تخطيط القلب الكهربائي 275
الأهمية التشخيصية لتخطيط القلب 278
الدورة القلبية 279
الناتج القلبي 281
تنظيم معدل نبض القلب 281
دور الأعصاب الذاتية 281
دور الهرمونات 282
دور الأيونات 282
دور درجة الحرارة 282
عوامل أخرى وتشمل العمر والجنس والـــــوزن والتمرين 283
تنظيم حجم الضربة 283
العائد الوريدي 285
قياس الناتج القلبي 286

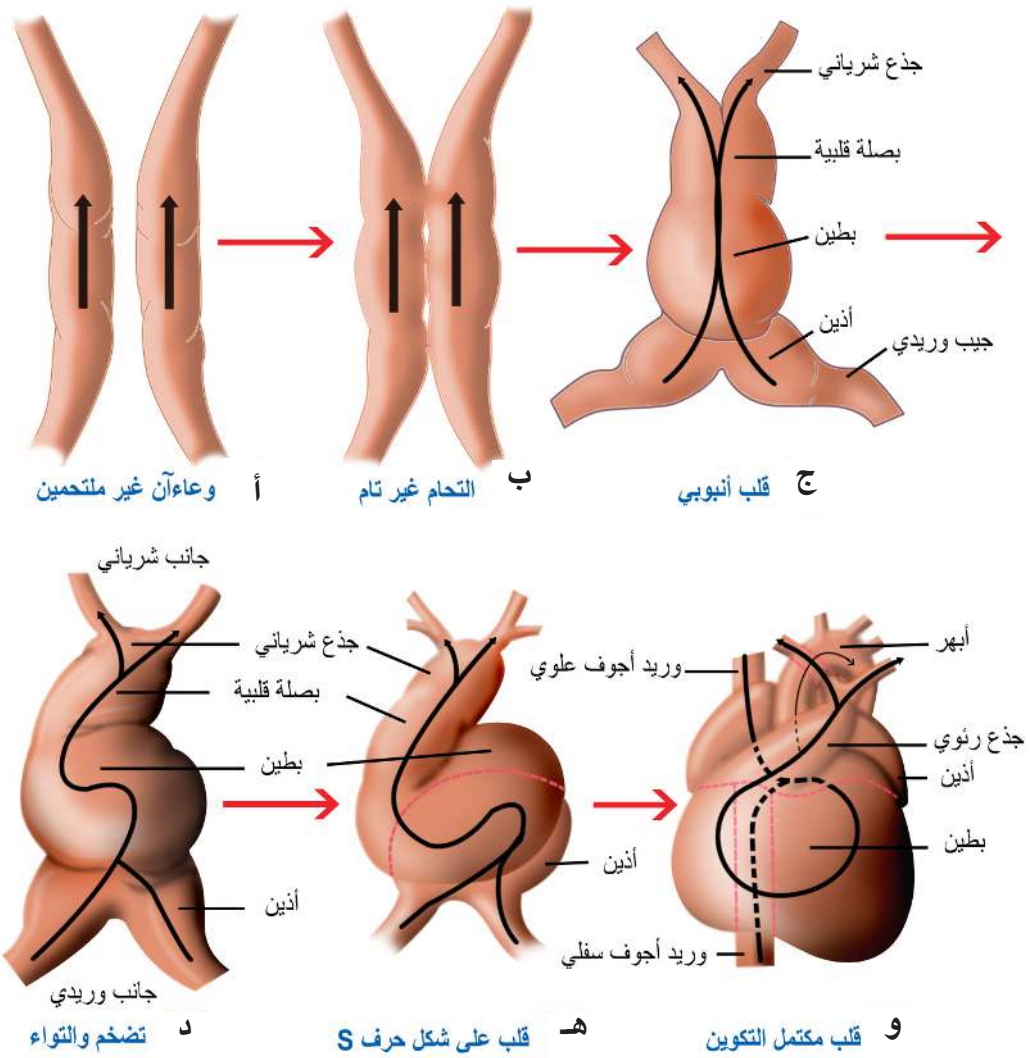
القلـــب Heart

نشأة القلب

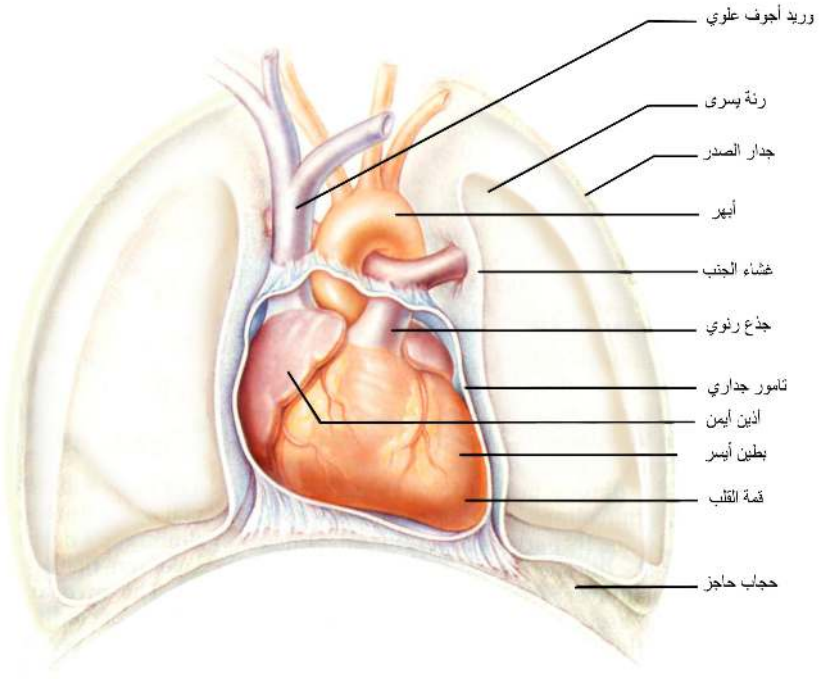
ينشأ القلب من الميزودورم في الجانب البطني للجنين أسفل القناة الهضمية البدائية في الأسبوع الثالث من الحمل، إذ تتجمع خلايا ميزودرمية لتشكل أنبوبين متجاورين يتحدان معاً لاحقاً ليعطيا الأنبوب القلبي البدائي primitive heart tube . يتميز الأنبوب القلبي البدائي (شكل 16 - 1) إلى خمس مناطق هي بصلة قلبية bulbus cardis وبطين وأذين وجذع شرياني وجيب وريدي. ونظراً لأن كلاً من البطين والبصلة القلبية ينموان بشكل أسرع من بقيه التراكيب، لذا فإن القلب يأخذ شكلاً ملتوياً (حرف U) أولاً ثم حرف S لاحقاً. تحدث بعد ذلك تحولات أخرى في الشكل يصاحبها ارتفاع الجيب الوريدي والأذين ليصبحا فوق التراكيب الأخرى. في الأسبوع السابع ينقسم الأذين بحاجز إلى أذينين فيما عدا فتحة بيضوية تغلق عند الولادة، كما يظهر حاجز يقسم البطين إلى بطينين وتتحول البصلة القلبية والجذع الشرياني إلى تركيب ينقسم إلى أبهر وإلى شريان رئوي، كما تتطور الأوردة الجوفاء من النهاية الوريدية لأنبوب القلب الابتدائي.

الموقع Location

يتراوح وزن القلب بين 250 - 350 غراماً ويبلغ عرضه عند القاعدة حوالي 9سم بينما يصل طوله حتى القمة apex حوالي 14 سنتمتراً، وهو يشبه ويماثل حجم قبضة اليد. يقع القلب في وسط تجويف الصدر (شكل 16 - 2)، فعلى محور أمامي خلفي، يقع القلب خلف عظم القص وأمام العمود الفقري أما على المحور الجانبي فيقع بين الرئتين اللتين تكادان تخفيانه بينهما وعلى المحور العلوي السفلي يمتد القلب بين الضلع الثاني وحتى الخامس الذي قد يتعداه قليلاً أثناء الوقوف حيث تستقر قمته من الأسفل على الحجاب الحاجز. يميل القلب قليلاً نحو اليسار إذ يقع حوالي ثلثي كتلته إلى يسار الخط المنصف للقص وتتجه قاعدته العريضة العلوية نحو الكتف الأيمن بينما تتجه قمته الضيقة السفلية نحو الفخذ الأيسر.



الشكل 16-1: النشأة الجنينية للقلب (من المرجع 45).



الشكل 16-2: موقع القلب داخل تجويف الصدر (من المرجع 28).

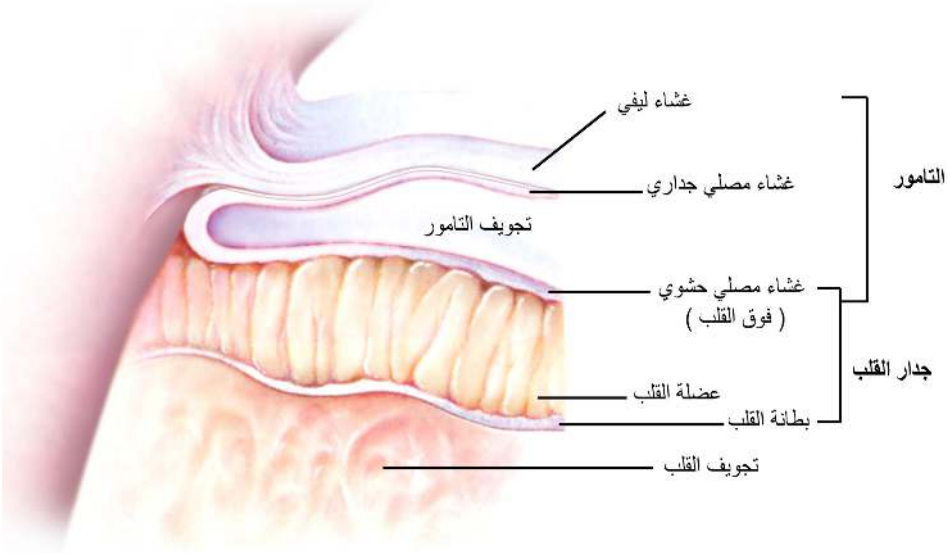
ويحيط بالقلب غشاء ليفي دهني يدعى تامور pericardium (شكل 16 - 3) يتألف من غشاء ليفي fibrous خارجي سميك يبطنه غشاء مصلي serous داخلي رقيق مؤلف من طبقتين الأولى جداريه parietal تبطن الغشاء الليفي وتصله بقواعد الأوعية الدموية والأخرى حشويه visceral تحيط بالقلب وتشكل جزءاً من جداره يدعى فوق القلب epicardium. يقوم التامور بوظائف حماية القلب وتعليقه بالتراكيب المحيطة به كالحجاب الحاجز والأوعية الدموية الكبيرة، كما يمنع امتلاء القلب بالدم أكثر من الحد اللازم مما يمكنه من ضخ الدم بشكل طبيعي. تنتج وظيفة الحماية جزيئاً من وجود كمية قليلة من سائل رقيق في تجويف التامور pericardial cavity إذ تسبب هذه الكمية انزلاق القلب أثناء الانقباض داخل التامور بأقل درجة ممكنة من الاحتكاك وكذلك الحال إذا ما تعرض الصدر لضربة ميكانيكية. يؤدي التهاب التامور (الذي قد يمتد إليه من الرئتين نتيجة الإصابة بذات الرئة) إلى زيادة خشونة التامور مما يجعل الاحتكاك كبيراً بين الطبقة الجدارية والحشوية له الأمر الذي يحدث ألما ويعيق انقباض القلب بشكل صحيح.

التركيب

تركيب جدار القلب Heart Wall Histology

يتركب جدار القلب من ثلاث طبقات (شكل 16 - 3): خارجية تدعى فوق القلب epicardium وتشكل التامور الحشوي الذي سبقت الإشارة إليه، ووسطى تدعى عضلة القلب myocardium وهي أسمك الطبقات وداخلية تدعى بطانة القلب endocardium وهي طبقة طلائية حرشفية داخلية تستقر على نسيج ضام وتبطن حجرات القلب وتغطي هيكله الليفي عند الصمامات وتمتد داخل الأوعية الدموية لتشكل الطبقة الطلائية الداخلية لهذه الأوعية.

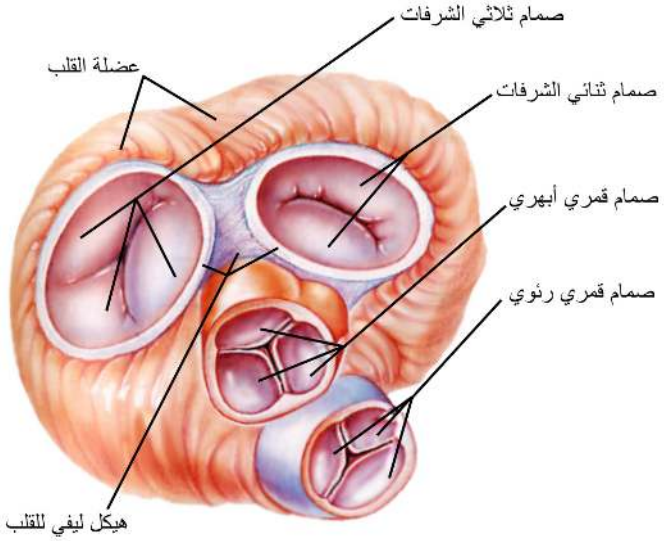
أما عضلة القلب myocardium فهي الطبقة المسؤولة عن انقباض القلب وتتكون من حزم عضلية قلبية دائرية أو حلزونية متفرعة وبفضل هذا التفرع فإنها تربط أجزاء القلب كلها ببعضها البعض. يدخل في تركيب الطبقة الوسطى من القلب أنسجة ضامة ليفية تشكل شبكة تدعى هيكل القلب الليفي fibrous skeleton of the heart. تكون ألياف هذا الهيكل المصنوعة من



الشكل 16-3: تركيب جدار القلب وغشاء التامور (من المرجع 28).

كولاجين وإلاستين أسمك في بعض أجزاء القلب منها في أجزاء أخرى، فهي أسمك مثلاً عند نقاط خروج الأوعية الدموية من القلب إذ تشكل هناك تراكيب حلقية كما تشكل تراكيب حلقية حول فتحات الصمامين ثنائي وثلاثي الشرفات وحول فتحات الصمامات نصف القمرية، وهكذا يبدو لنا هيكل القلب الليفي مؤلفا من صفائح حلقية تحيط بالصمامات الأربع وبقواعد الأوعية الدموية (شكل 16 - 4). يؤدي هيكل القلب الوظائف الآتية: 1) يدعم فتحات الأوعية الدموية بحيث يبقيها مفتوحة أثناء انقباض عضلة القلب حولها كما يمنع زيادة اتساع هذه الأوعية بسبب تدفق الدم المستمر فيها وضغطه عليها، 2) يشكل نقاطاً قوية تتعلق بها الصمامات، 3) يشكل نقطة ارتكاز تنقبض باتجاهها (أو ضدها) عضلة القلب ليكون الانقباض ذا فائدة في ضخ الدم، 4) لكون النسيج الضام غير قابل للتهيج كهربائياً (يمكن اعتباره عازلا كهربائيا) لذا فإن الهيكل لا يسمح بمرور جهود الفعل الصادرة من صانع الخطو إلا من خلال مسارات محددة هي جهاز التوصيل الذي سيرد ذكره.

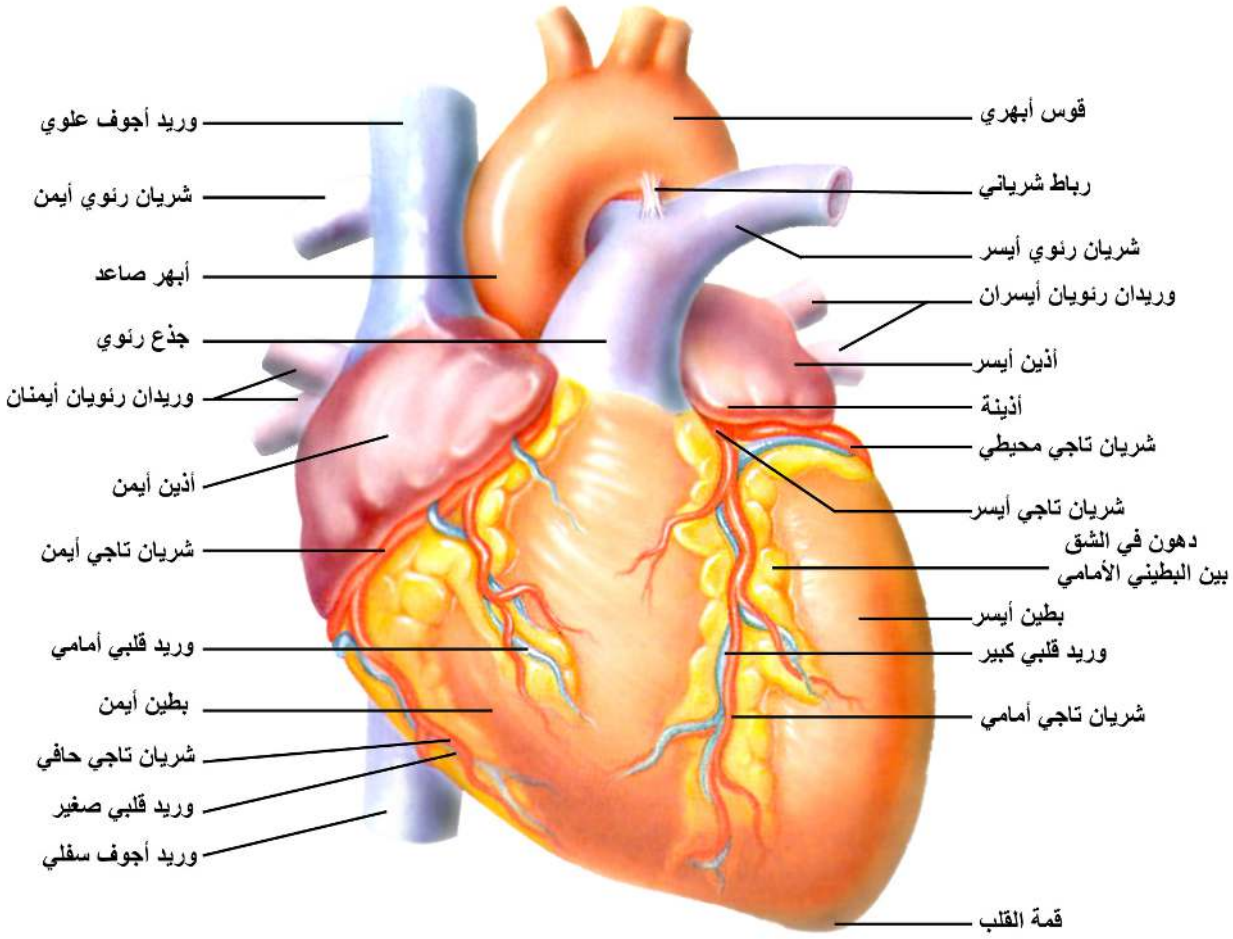
في الأذينين تتكون الطبقة الوسطى من طبقتين عضليتين رقيقتين تشكل كل منهما زاوية قائمة مع الأخرى مما يتيح للأذين استقبال وضخ الدم نحو البطين. أما عضلات البطينين الحلزونية والدائرية فإنها بترتيبها المعقد تسبب انقباضا التوائيا يوجه التيار الرئيسي للدم نحو فتحات الشرايين الخارجة من القلب. وسنعود للحديث عن عضلة القلب مرة أخرى في بند خصائص الليف العضلي القلبي.



الشكل 16-4: هيكل القلب الليفي محيطا بالصمامات (من المرجع 28).

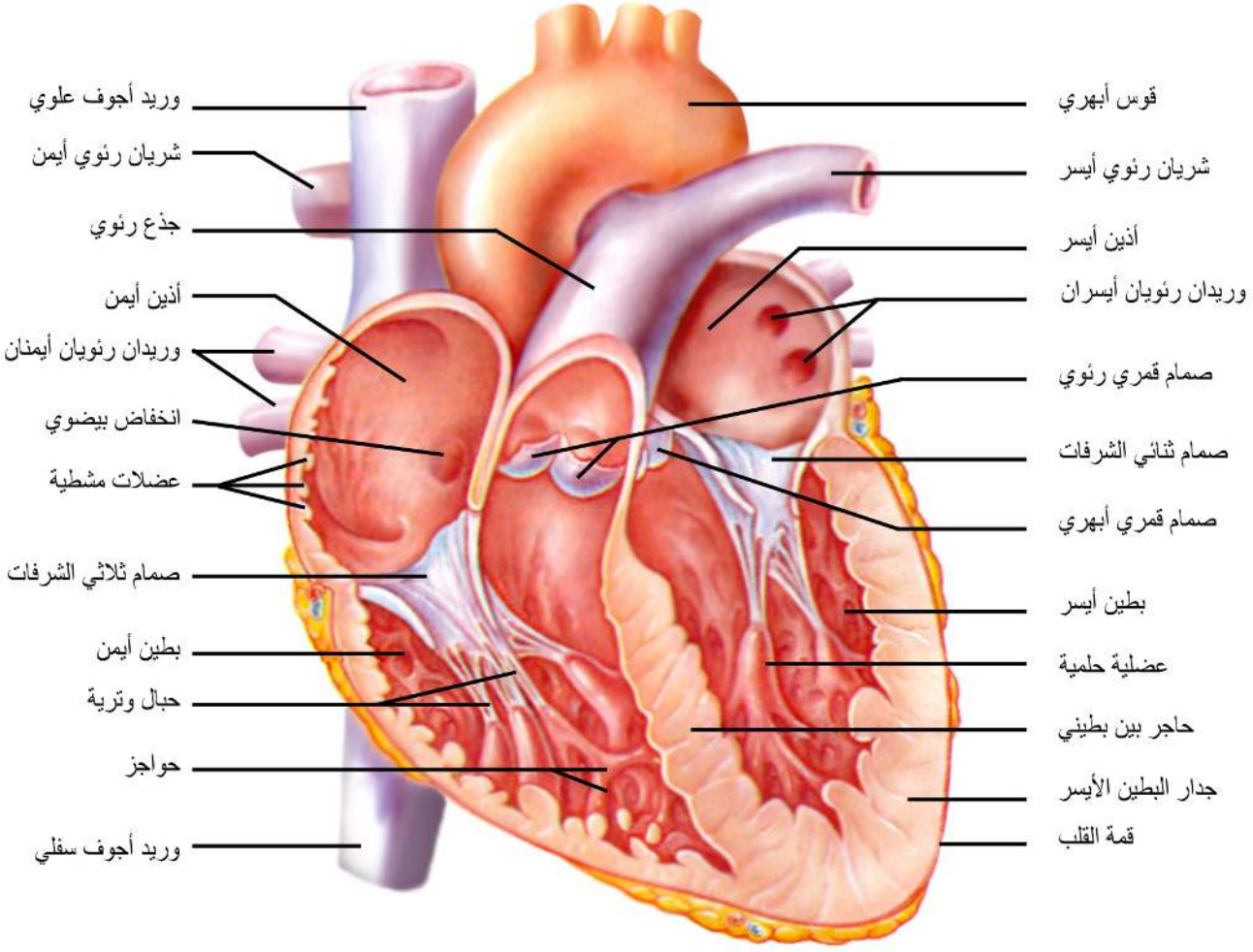
حجرات القلب Heart Chambers

يتكون قلب الإنسان (شكل 16 - 5) والثدييات عموما من أربع حجرات: حجرتان علويتان تدعى كل منهما قاعة atrium (أو الأذين*) بينهما حاجز



الشكل 16-5: المظهر الخارجي للقلب مبينا الأوردة والشرايين وحجرات القلب التي تبدو من منظر أمامي للقلب.

* المقابل الإنجليزي لكلمه atrium اللاتينية هي court or hall وتعني قاعة وقد شاع استعمال أذين بدلا من قاعة علماً بأن الأذين auricle لفظ يطلق على جزء صغير مجعد من القاعة، يتصل بها ويزيد مساحتها السطحية، وسنستخدم هنا تعبير أذين بمعناه الشائع لا بمعناه الحقيقي.



الشكل 16-6: التركيب الداخلي للقلب كما يبدو عند النظر إليه من الأمام (من المرجع 28).

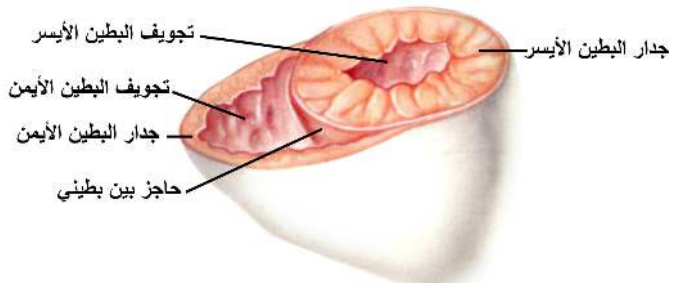
بين أذيني interatrial septum، وحجرتان سفليتان تدعى كل منهما بطين ventricle بينهما حاجز بين بطيني interventricular septum .

عند النظر إلى القلب من الناحية الأمامية نجد أن البطين الأيمن يشكل معظم ما هو ظاهر من القلب بينما يشكل البطين الأيسر السطح السفلي والخلفي للقلب كما يشكل قمة القلب apex. يمكن ملاحظة أخدودين على سطح القلب وهما يشيران بشكل تقريبي إلى حدود حجرات القلب الأربع، فالأخدود الأذيني البطيني atrioventricular groove (ويدعى أيضاً الأخدود التاجي، نظراً لاستقرار الشريان التاجي به) يفصل الأذينين عن البطينين بينما يفصل الشَقان الأمامي والخلفي بين البطينيان anterior and posterior interventricular sulci البطين الأيمن عن الأيسر. يستقر في هذين الشقين ويدل عليهما أوعية تاجية هي الشريانان بين البطينيان الأمامي والخلفي، والوريدان القلبي الكبير والقلبي الأوسط.

يتميز الحاجز بين الأذيني بوجود انخفاض في منتصفه مواجه لفتحة الوريد الأجوف السفلي يدعى انخفاض بيضوي fossa ovalis وهو يشير إلى مكان وجود الثقب البيضوي foramen ovale الذي يتواجد في القلب أثناء الحياة الجنينية ويغلق عادة قبل الولادة وإن كان يستمر في بعض الأطفال بعد الولادة مما يستدعي تدخلاً جراحياً.

يستقبل الأذين الأيمن الدم غير المحمل بالأكسجين من ثلاث أوردة هي أجوف علوي superior vena cava الذي يجمع الدم من أجزاء الجسم الواقعة أعلى الحجاب الحاجز وأجوف سفلي inferior vena cava الذي يجمع الدم من أجزاء الجسم الواقعة أسفل الحجاب الحاجز وجيب تاجي coronary sinus، والأخير يشكل وريداً واسعاً يجمع الدم من معظم أجزاء عضلة القلب. أما الأذين الأيسر فيستقبل الدم من أربعة أوردة رئوية pulmonary veins تنقل الدم المحمل بالأكسجين من الرئتين، وتظهر هذه الأوردة الأربع بشكل مناسب إذا ما نظرنا للقلب من الجانب الخلفي (شكل16 - 6).

نظراً لأن الأذينين يوصلان الدم إلى البطينين المجاورين لهما في الموقع لذا فإن جدارهما لا يحتاج لأن يكون عضلياً سميكاً اذ أن بعض الدم يتدفق بسيلان طبيعي من الأذين إلى البطين المجاور غير أن الانقباض العضلي لجدار الأذينين يساعد في زيادة كمية الدم الواردة إلى البطينين.



الشكل 16-7: مقطع عرضي في قمة القلب يبين تجويف كل من البطينين.

إذا قطعنا القلب عرضياً في منطقة البطينين (شكل 16 - 7) يبدو لنا جدار البطين الأيسر أكثر سمكاً ويشكل تركيباً حلقياً أو دائرياً يمتاز بوجود الكثير من الثنيات trabeculae التي تمتد نحو التجويف. أما جدار البطين الأيمن فيكون أقل سمكاً ويشكل تركيباً هلالياً يكاد يحيط بالحاجز بين البطيني. يتناسب سمك جدار بطيني القلب مع مقدار ضغط الدم في كل منهما فالجدار الأسمك للبطين الأيسر مسؤول عن توليد ومقاومة ضغط دم عال معدله حوالي 100ملم زئبق، بينما الجدار الأرق للبطين الأيمن مسؤول عن توليد ومقاومة ضغط دم منخفض في الدورة الرئوية مقداره 20ملم زئبق.

يمثل البطينان المضختين الحقيقتين للقلب، فعندما ينقبضان معاً، عقب انقباض الأذينين، يضخ البطين الأيسر الدم عبر الشريان الأبهر (الأورطى) aorta إلى الدورة الجهازية (الكبرى) systemic (greater) circulation بينما يضخ البطين الأيمن الدم عبر الشريان الرئوي pulmonary artery إلى الدورة الرئوية (الصغرى) pulmonary (lesser) circulation.

صمامات القلب وأصواته
Heart Valves and Heart Sounds

يتدفق الدم بشكل طبيعي من الأذين إلى البطين في الجانب نفسه ويكون مرور الدم بين كل أذين والبطين الذي يليه عبر فتحة يحرسها صمام أذيني بطيني atrioventricular (AV) valve (شكل 16 - 4 و 16-6)، فالفتحة بين الأذين الأيسر والبطين الأيسر يحرسها صمام ثنائي الشرفات bicuspid AV valve (يدعى أيضاً صمام مترالي mitral valve) بينما يحرس الفتحة بين الأذين الأيمن والبطين الأيمن صمام ثلاثي الشرفات tricuspid AV valve. شرفات الصمامات الأذينية البطينية هي ثنيات من النسيج الضام الليفي تغطى بطبقة من الطلائية الداخلية ويرتبط بالحافة الحرة لكل شرفة من شرفات الصمام حبال من كولاجين تدعى حبال وترية cordae tendinae (شكل16 - 6) ويرتبط الطرف الآخر للحبال الوترية بعضلات حلمية papillary muscles تنشأ من جدران البطينين ومن الحاجز بين البطيني. أما الحافة غير الحرة للشرفات فترتبط إلى النسيج الضام الحلقي المكون لهيكل القلب حول الصمامات.

تفتح الصمامات الأذينية البطينية عندما يزداد ضغط الدم في الأذين عنه في البطين فتسمح بذلك للدم بالمرور نحو البطين. وعندما يمتلئ البطينان ويبدآن بالانقباض يزداد الضغط داخل تجويفها عنه في الأذينين فيغلق الصمامان ويصدر عن إغلاقهما صوت يمكن سماعة بواسطة سماعة الطبيب* أو بواسطة أجهزة إلكترونية وهو صوت القلب الأول first heart sound الذي يشبه لفظ الكلمة الإنجليزية lub. تمنع الحبال الوترية والعضلات الحلمية شرفات الصمام من أن تنقلب عائدة داخل الأذين عندما يزداد الضغط داخل البطين فانقباض العضلات الحلمية يشد الحبال الوترية ويسمح للشرفات أن تغلق الفتحة فقط ولا تتجاوز ذلك. لهذا فإن الدم الموجود في البطين لا يجد مساراً مفتوحاً أمامه سوى فتحة الأبهر في الجانب الأيسر وفتحة الشريان الرئوي في الجانب الأيمن. يحرس فتحة الأبهر والشريان الرئوي صمامان يدعى كل منهما نصف القمري semilunar valve ويفتح كل من هذين الصمامين إذا ما ازداد ضغط الدم داخل حجرة البطين التي هو على اتصال معها عنه في الوعاء الدموي الذي يوجد فيه الصمام. لكل صمام نصف قمري ثلاث شرفات مرتبة بشكل حلقي على هيئة جيوب تلتقي معا فتغلق فتحة الشريان عندما يزداد الضغط داخله عن الضغط داخل البطين الموالي له. يؤدي إغلاق الصمامات نصف القمرية إلى إصدار صوت هو صوت القلب الثاني second heart sound الذي يشبه لفظ كلمة dup.

يشير الصوت الأول (أنظر الشكل 16 - 19) من أصوات القلب إلى بداية انقباض البطينين systole بينما يشير الصوت الثاني إلى بداية انبساط البطينين diastole ويكون الصوت الأول أعلى وأطول وأكثر رنيناً من الصوت الثاني الذي يكون أقصر وأكثر حدة من الصوت الأول. يكون تعاقب الأصوات في القلب الطبيعي على النحو الآتي: lub ← dup توقف lub ← dup توقف وهكذا. ويمكن بواسطة سماعة الطبيب تمييز التعاقب المشار له وتمييز الأصوات غير الطبيعية التي يطلق عليها دمدمة heart murmurs والتي تعكس تدفقاً غير طبيعي للدم عبر الصمامات. فإذا كان أحد الصمامات متضيقاً stenosis مثلاً فإن مرور الدم عبره بخط سير طبيعي يكون معاقا مما يعطي صوتاً مرتفع الحدة قبل إغلاق الصمام، أما إذا كان أحد الصمامات متهتكاً أو مسرباً للدم incompetent (insufficient) فإن الدم يتدفق عبره بخط سير عكسي مما يعطي خريراً بسيطاً أثناء المدة التي يفترض أن يكون الصمام فيها مغلقاً. أما كيف يميز الطبيب أي من الصمامات يعاني من تلف أو تضيق عندما يكون الصوت غير طبيعي فذلك يتم عندما نعرف أن الصمام ثنائي الشرفات يغلق قليلاً قبل ثلاثي الشرفات وأن الصمام نصف القمري الأبهري يغلق مباشرةً قبل نظيره الرئوي. إن هذا الفارق الزمني القصير، بالإضافة إلى وجود أربع مناطق في الصدر تقع فوق زوايا القلب الأربع يمكن في كل منها سماع صوت صمام معين أوضح من غيره من الصمامات، يمكن الطبيب من تشخيص بعض مشاكل الصمامات وتحديدها بدقة.

لا توجد صمامات تحرس فتحات الأوردة الجوفاء أو الأوردة الرئوية عند نقطة وصولها إلى الأذين الأيمن والأيسر.

تغذية القلب بالدم Blood Supply of the Heart

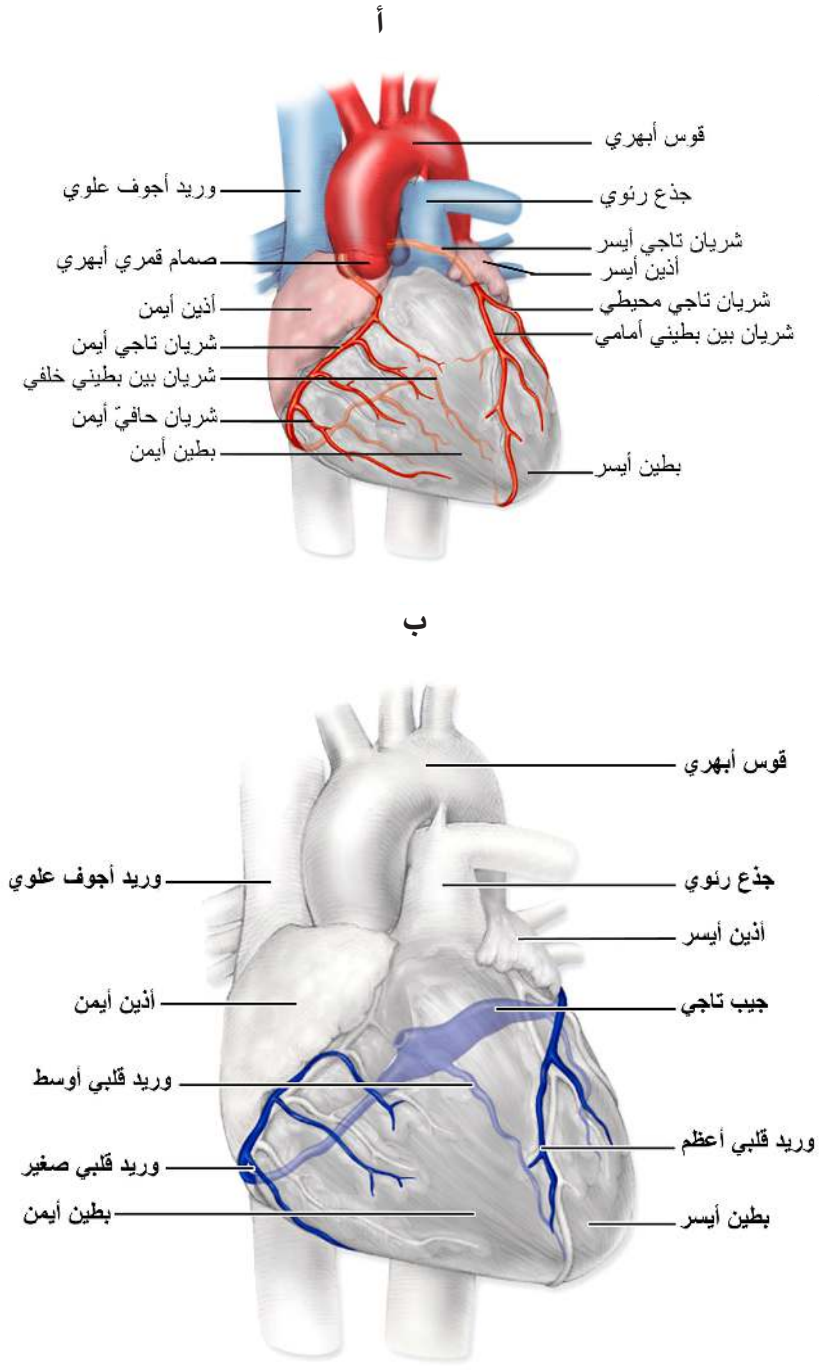
يغذي القلب بالدم بواسطة دورة تاجية (إكليلية) coronary circulation (شكل 16 - 8) والتي سميت هكذا لأن بعض مكوناتها تحيط بالجزء العلوي من القلب كما يحيط التاج أو الإكليل بالرأس. يخرج شريان تاجي أيمن right coronary artery وآخر أيسر left coronary artery من قاعدة الشريان الأبهر مباشرة بعد موقع الصمام نصف القمري الأبهري حتى أن شرفات الصمام عند انفتاحها تكاد تغلق فتحتي الشريانين التاجيين وتمنع مرور الدم بهما. يسير الشريان التاجي الأيمن في أخدود بين الأذين والبطين ليعطي فرعاً يغذي الجانب الأيمن من القلب يدعى شريان جانبي أو حافي marginal artery بينما يلتف بقية الشريان نحو الجانب الخلفي للقلب ويعطي فرعاً آخر يهبط نحو قمة القلب، يدعى شريان بين بطيني خلفي posterior interventricular artery ، ليغذي جدران البطين الخلفية. يعطي الشريان التاجي الأيسر حال خروجه فرعاً هابطاً يدعى شريان بين بطيني أمامي anterior interventricular artery يغذي الحاجز بين البطيني وجدران البطينين المجاورة، ويمتد حتى قمة القلب حيث يلتقي مع

* يمكن تسجيل أصوات القلب بواسطة أجهزة إلكترونية ويدعى هذا التخطيط الصوتي للقلب phonocardiogram ويستخدم في هذا التخطيط ميكروفون صغير يوضع على الصدر فوق القلب ويوصل بجهاز مضخم للتيار ثم بجهاز تخطيط ويمكن بواسطة هذا التخطيط سماع صوتين إضافيين للقلب هما الصوتان الثالث والرابع third and fourth sounds اللذان يتعلقان بمراحل امتلاء القلب بالدم أثناء الانبساط، ويسبب هذا عودة قليل من الدم إلى الأوردة عند انقباض الأذينين. لكن كمية الدم العائدة لا تكون كبيرة لأن انقباض الأذين نفسه يضغط على فتحات الأوردة فيغلقها جزئياً.

مثيله الخلفي. أما امتداد الشريان التاجي الأيسر فيسير محيطاً بالقلب ماراً عبر الأخدود بين الأذين والبطين، يدعى شريان محيطي circumflex artery ، ليغذي الأذين الأيسر والجدار الخلفي للبطين الأيسر.

تقع الشرايين التاجية في طبقة فوق القلب وهي ترسل أفرعاً صغيرة تخترق عضلة القلب لتزودها بالأكسجين وبالمواد الغذائية. يعود الدم بعد تفريغ حمولته من المواد الغذائية والأكسجين بواسطة أوردة قلبية cardiac veins تسير في الغالب محاذية للشرايين التاجية، وتتجمع الأوردة في النهاية مشكلة جيباً تاجياً coronary sinus يبدو واضحاً في الأخدود الأذيني البطيني في الجانب الخلفي للقلب حيث يصب في النهاية في الأذين الأيمن. يتشكل الجيب التاجي من اجتماع وريد قلبي كبير great cardiac vein يجمع الدم من الحاجز بين البطيني ومن جدران البطينين الأمامية، ووريد قلبي أوسط middle cardiac vein يسير في الأخدود بين البطيني الخلفي، ووريد قلبي صغير يسير محاذياً لحافة القلب اليمنى السفلية. كذلك فإن هناك أوردة قلبية أمامية anterior cardiac veins تفرغ الدم الوريدي مباشرة في الأذين الأيمن.

توجد اختلافات تشريحية صغيرة في عدد الشرايين التاجية ومواقعها بين بني البشر، وتكاد تصل نسبة هذه الاختلافات عن الصورة الموصوفة أعلاه حوالي 20 %. لكن الثابت أن الشرايين التاجية تزود القلب بما مقداره 4 % من مجموع ما يضخه البطين الأيسر من الدم وأن القلب خلافاً لبقية أنسجة الجسم يستخرج ما مقـــداره 65 % من محتوى هذا الدم من أكسجين*. يكون تدفق الدم في الشرايين التاجية متقطعاً بشكل يتناسب مع ضربات القلب فهي تأخذ دماً من الشريان الأبهر أثناء انبساط القلب وليس أثناء انقباضه والسبب في ذلك أن هذه الشرايين تقع تحت ضغط عضلة القلب الذي يكاد يغلقها أثناء انقباض القلب، وأن فتحات الشرايين تغلق جزئياً بشرفات الصمام نصف القمري أثناء انفتاح هذا الصمام الذي يكون متلازماً مع مرحلة الانقباض. تنشأ معظم مشاكل القلب من أخطاء في الدورة التاجية، فعندما ينقص أكسجين الواصل لعضلة القلب نتيجة نقص كمية الدم المتدفق عبر الشرايين التاجية coronary blood flow تضعف الخلايا القلبية ويحدث ما يدعى احتباسة ischemia يصاحبها ألم يدعى ذبحة صدرية angina pectoris وغالباً ما يحدث مثل هذا النقص والألم المصاحب له أثناء الإجهاد وبعد الوجبات الثقيلة وفي حالات تصلب الشرايين وتضيقها، وعند ارتفاع ضغط الدم أو عند تضيق الشرايين التاجية. وعندما ينقطع تدفق الدم التاجي عن جزء من عضلة القلب بسبب وجود جلطة thrombus في أحد الأفرع الصغيرة أو انسداد embolus فإن النسيج يموت مسبباً احتشاء عضلة القلب myocardial infarction الذي يؤدي إلى سكتة قلبية heart attack. وحيث أن النسيج الميت في القلب يستبدل عادة بندبة من نسيج غير قابل للانقباض لذا فإنه يضعف قوة انقباض عضلة القلب كما قد يسد



الشكل 16-8: الدورة الدموية التاجية كما تبدو في منظر أمامي للقلب: أ) الشرايين التاجية وتفرعاتها، ب) الأوردة التاجية والجيب التاجي الذي تشكله في الجانب الخلفي للقلب وينقل الدم إلى الأذين الأيمن.

الطريق أمام نقل جهود الفعل عبر عضلة القلب مما يسبب اضطراباً في نشاط القلب وقد يؤدي إلى الموت.

خصائص العضلة القلبية
Characteristics of Cardiac Muscle

تمتلك العضلة القلبية بعض الخصائص التشريحية التي يمكن اعتبارها وسطاً بين خصائص العضلة المخططة والعضلة الملساء: ومن ناحية وظيفية تتميز العضلة القلبية بالميزات الآتية:

* تستخرج بقية الانسجة حوالي 25 % من محتوى الدم من أكسجين .

1- الانقباض الإيقاعي (الإيقاعية)
Rhythmic Contractility (Rhythmicity)

عند أخذ خلايا عضلية من قلب الجنين وزراعتها في مزرعة نسيجية، وجد أنها تبدأ تلقائياً بالانقباض بشكل إيقاعي. يعد هذا الانقباض ذا منشأ عضلي myogenic وليس كمثيله في العضلات المخططة الذي هو ذو منشأ عصبي neurogenic. وقد وجد أن الخلايا في المزرعة النسيجية تتمايز إلى خلايا قائدة leaders و أخرى تابعة followers لأنها تنقبض بنفس المعدل الذي تحدده الخلايا القائدة، كما وجد أن الخلايا القائدة تشتق من المنطقة التي كانت ستعطي صانع الخطو في القلب الجنيني. إن هذه الإيقاعية في الانقباض مهمة جداً إذ أنها مسؤولة عن انقباض القلب في الحيوان اليافع حتى وإن قطعت الأعصاب الواصلة للقلب.

2- الانصياع لقانون الكل أو العدم All–or–none

إذا جرى تنبيه العضلة القلبية فإنها تنقبض بأقصى ما تستطيع، ولا تزداد قوة هذا الانقباض إذا ما زدنا شدة المنبه مما يشير إلى انصياعها لقانون الكل أو العدم. هذه الميزة تجعلها تختلف عن العضلات المخططة التي تخضع لظاهرة الاستنفار recruitment إذ أن انقباضها يزداد تدريجياً بازدياد شدة المنبه نتيجة لاستنفار عدد أكبر من الوحدات الحركية (أنظر الفصل الثالث عشر). هذه الظاهرة تتيح للقلب أن يضخ الدم بأقصى قوة انقباض لديه في أي وضع. السبب في امتياز عضلة القلب بهذه الميزة يكمن في أن الخلايا العضلية القلبية تتصل مع بعضها بأقراص مُقحَمة (بينية) intercalated disks ذات مقاومة منخفضة لمرور السيالات الكهربائية. فإذا أصدر صانع الخطو جهد فعل فإنه ينتشر عبر هذه الأقراص المقحمة بسرعة، نتيجة لانخفاض المقاومة، ويصل إلى كل خلايا القلب مما يحفزها جميعها على الانقباض وفي آنٍ واحد، الأمر الذي يجعل القلب ينقبض بأقصى قوة. يجب أن نتذكر هنا أن أقصى انقباض للقلب ليس ثابتاً دائماً وإنما هو متغير بتغير الظروف الفسيولوجية، فهو أكبر مثلاً عندما يكون القلب أكثر امتلاءً بالدم، كما يتغير تبعاً للتمرين أو لوجود هرمونات معينة أو لزيادة شدة التركيز الأيوني أو بتغير درجة الحرارة كما سنشير لاحقاً.

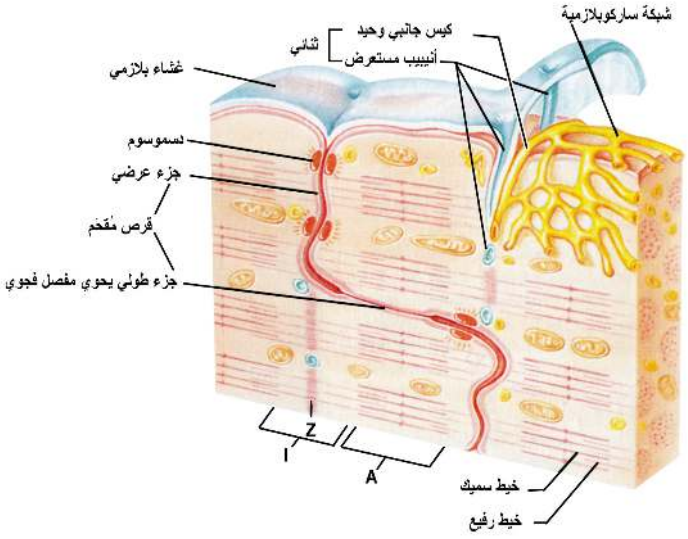
3 - فترة الجموح Refractory period الطويلة:

تصل فترة الجموح المطلق لعضلة القلب إلى حوالي 250 مليثانية بينما فترة الجموح النسبي هي حوالي 50 مليثانية وبذا يكون طول فترة الجموح الكلي حوالي 300 مليثانية. ولو قارنا طول هذه الفترة بفترتي الجموح للعصب أو للعضلة المخططة والتي تبلغ 2 - 10 ملليثانية لوجدنا فرقاً هائلاً في طول فترة الجموح. ما أهمية ذلك؟. إن فترة الجموح هي الفترة التي لا تستجيب فيها عضلة القلب بالانقباض إذا ما نبهت بمنبه فوق عتبوي أو تستجيب فيها بشكل أضعف عندما تنبه بمنبه أقوى بكثير من المنبه فوق العتبوي. إن عدم استجابة عضلة القلب للتنبيه لفترة طويلة نسبياً يعطيها فترة انبساط كافية لملء القلب بالدم. يعتبر ملء القلب بالدم وضخه هو كُنه عمل القلب الحقيقي إذ لا فائدة لانقباض القلب إذا لم يؤد هذا الانقباض إلى ضخ كمية مناسبة من الدم. ويمكن فهم أهمية طول فترة الجموح لعمل عضلة القلب لو افترضنا فترة جموح قصيرة كما في العضلات المخططة، إذاً لأدى تنبيه القلب المتكرر بفعل عمل صانع الخطو إلى انقباض القلب بشكل متكرر وتشنجي ولما أتيح للقلب أن يمتلئ بالدم حيث سيضخ أقل كمية ممكنة من الدم.

خصائص الليف العضلي القلبي
Properties of Cardiac Muscle Fibers

على الرغم من أن الألياف العضلية القلبية مخططة تخطيطاً عرضياً (شكل 16 - 9) كالألياف الهيكلية إلا أنها تختلف عن الألياف العضلية في إنها أقصر منها وأسمك، ومتشعبة ومترابطة بعضها مع بعض، ويحتوي الواحد منها نواة أو اثنتين على الأكثر، كما تحتل ميتوكوندريا حوالي 25 % من حجمها مما يعد مؤشراً لحجم الطاقة الهائل الذي تحتاجه الخلية. تحتوي الخلية القلبية على شبكة إندروبلازمية صغيرة مقارنة بالخلايا الهيكلية إذ أن الأكياس الجانبية مختزلة (واحد بدلاً من اثنين) والأنيبيبات المستعرضة أقل عدداً وأعرض حجماً مما يلغي وجود التركيب الثلاثي triad ويستبدله بالثنائي dyad. ينعكس هذا الاختلاف في تركيب الشبكة الاندوبلازمية على وظيفة الألياف العضلية إذ أن معظم كالسيوم الضروري للانقباض مصدره من السائل خارج الخلايا مقارناً بما يحدث في الخلايا الهيكلية. تمتلئ الخلية القلبية بالليفات العضلية المتشعبة التي تمتلئ بدورها بخيوط ميوسين وأكتين التي تنتظم بين أقراص Z وتتخذ هيئة أشرطة A وأشرطة I بصورة تقليدية كما في العضلة الهيكلية غير أن الأنيبيبات المستعرضة، وهي انغمادات للغشاء البلازمي، تدخل بين الليفات مقابل قرص Z تماما بدلا من نقطة اتصال أشرطة A، I كما هو الحال في العضلة الهيكلية.

وعلى الرغم من أن الألياف القلبية تظهر كخلايا مستقلة عن بعضها البعض إلا أن الخلايا المتجاورة ترتبط ببعضها بواسطة أقراص مُقحَمة (بينية) intercalated disks. تحتوي الأقراص المقحمة على دسموسومات desmosomes تثبت الخلايا المتجاورة لبعضها البعض وتمنعها من أن تنفصل عن بعضها أثناء الانقباض، كما تحتوي الأقراص على مفاصل ثغرية gap junctions تسمح بمرور الأيونات الصغيرة من خلية لأخرى حاملة التيارات المزيلة للاستقطاب لتنتقل من خلية لأخرى في القلب كله. وبسبب وجود هذه المفاصل الثغرية فإن جهد الفعل الذي ينشأ في صانع الخطو يغزو كامل عضلة القلب التي تنقبض معا وتتصرف كأنما هي وحدة واحدة أو كأنما هي مدمج خلوي وظيفي functional syncytium .



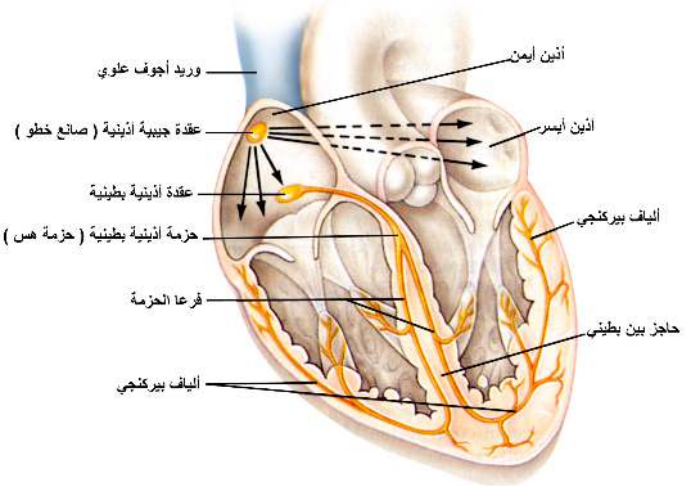
لشكل 16-9: اتصال الخلايا القلبية ببعضها. لاحظ وجود دسموسومات لتثبيت الخلايا التي تتعرض للشد ببعضها والمفاصل الفجوية لنقل جهد الفعل من خلية لأخرى مباشرة (من المرجع 28).

جهاز التوصيل في القلب
Conducting System of the Heart

يقوم جهاز التوصيل في القلب بنقل جهود الفعل التي تنشأ في صانع الخطو إلى أجزاء القلب جميعها لكي تتحفز هذه الأجزاء للانقباض، فهو يقوم بنقلها أولاً إلى جدران الأذينين ثم إلى جدران البطينين تالياً وهكذا بشكل متكرر. يتكون جهاز التوصيل (شكل 16 - 10) من خلايا عضلية قلبية فقدت أثناء التطور قدرتها على الانقباض بدليل احتوائها على عدد قليل من ميتوكوندريا ومن الليفات، كما تحورت وظيفياً لتوليد أو لنقل جهود الفعل إلى بقية أجزاء القلب. ويمكن تمييز الأجزاء الآتية من جهاز التوصيل:

1 ـ العقدة الجيبية الأذينية Sino Atrial (SA)node : تتكون من كتلة صغيرة من الخلايا تقع مباشرةً تحت نقطة اتصال الوريد الأجوف العلوي بالأذين الأيمن وهي تأخذ شكلاً هلالياً. تنشئ خلايا هذه العقدة جهود فعل بمعدل 100 - 120 جهد فعل/ دقيقة ولكنها في القلب الطبيعي الواقع تحت سيطرة الأعصاب والهرمونات تنتج جهود الفعل بمعدل حوالي 75/ دقيقة. ونظراً لأن هذه العقدة هي أسرع أجزاء جهاز التوصيل في إنشاء السيالات، لذا فإنها تصدرها لبقية أجزاء القلب وبذا تشكل صانع الخطو pacemaker.

ينتشر جهد الفعل الذي ينتجه صانع الخطو عبر المفاصل الثغرية للأقراص البينية إلى خلايا الأذينين جميعها ويتم هذا الانتقال بسرعة تتراوح بين 1 - 1.2م/ث. يسبب جهد الفعل المنتشر إزالة استقطاب في كل خلية من خلايا الأذينين تقريباً مما يحفزهما على الانقباض معاً. وعلى الرغم من عدم وجود ممرات تشريحية معروفة لنقل السيالات العصبية من صانع الخطو نحو البطينين فان بعض الباحثين يعتقد بأن النقل يتم بسرعة أكبر عبر ثلاثة ممرات وظيفية (لا تركيبية حيث لم يثبت وجودها نسيجياً) تصل صانع الخطو بالتركيب التالي من جهاز التوصيل أي بالعقدة الأذينية البطينية. تدعى هذه الممرات المسالك بين العقدية internodal pathways وقد أطلق على أحدها اسم حزمة باخمان Bachmann's bundle التي تمتد على السطح الأمامي للأذين الأيمن وتمر عبر الحاجز بين الأذينين، كما أن هناك ممراً



الشكل 16-10: جهاز التوصيل في القلب (من المرجع 28).

خلفياً وآخر أوسط يلتقي مع الأمامي في الحاجز بين الأذينين. يجدر التذكير بأنه وعلى الرغم من أن الأذينين يجاوران البطينين، فإن السيالات لا تنتشر من الأذينين نحو البطينين مباشرة وذلك بسبب وجود هيكل القلب الليفي الذي أشرنا إليه، الأمر الذي يعزز أهمية وجود العقدة الأذينية البطينية.

2 ـ العقدة الأذينية البطينية Atrioventricular(AV) Node : تقع هذه العقدة في الجزء الأسفل من الحاجز بين الأذينين وإلى الأعلى قليلاً من الصمام ثلاثي الشرفات. تتألف العقدة من ألياف عضلية صغيرة القطر وهي لذلك تشكل عائقاً لمرور السيالات بسبب صغر قطرها، ولهذا فإن جهد الفعل الواصل لها من صانع الخطو يتلكأ فيها بعض الوقت وسنرى أن هذا التلكؤ ضروري لأنه يعطي للبطينين وقتاً أكبر للامتلاء بالدم قبل الانقباض. تبلغ سرعة السيالات في هذه العقدة بين 0.2 و 0.5م/ث. جدير بالذكر أن العقدة الأذينية البطينية قادرة أيضاً على إنشاء جهود الفعل ولكن بمعدل أقل مما تصنعه العقدة الجيبية الأذينية، التي تعتبر الأسرع بين مكونات جهاز التوصيل، وسنرى أن مفهوم تعدد صانعات الخطو ينطبق أيضاً على تراكيب أخرى في جهاز التوصيل ولكنها تعمل جميعها طبقاً للمبدأ نفسه، أي عندما يتوقف صانع الخطو الأسرع منها عن العمل.

3 ـ الحزمة الأذينية البطينية أو حزمة هس Atrioventricular (AV) Bundle (Bundle of His) :

تنشأ هذه الحزمة من الجزء السفلي للعقدة الأذينية البطينية وتخترق أليافها هيكل القلب العازل لتمر نحو الحاجز بين البطيني حيث تتفرع فيه إلى فرعين: الأول ويشكل امتداداً للحزمة نفسها ويسير تحت بطانة القلب للحاجز موالياً للبطين الأيمن والثاني وهو الأسمك ويخترق الحاجز بين البطيني ويسيرتحت بطانة القلب في الحاجز موالياً للبطين الأيسر. يصل فرعا الحزمة قرب قمة القلب حيث يتفرعان مجدداً مشكلين ألياف بيركنجي. تنقل حزمة هس السيالات الواردة إليها من العقدة الأذينية البطينية بسرعة 1.2 - 2م/ث.

4 ـ ألياف بيركنجي Purkinje (Pyrkyne) fibers : ألياف بيركنجي هي خلايا برميلية كبيرة الحجم متخصصة تشكل ضفيرة تمتد تحت بطانة القلب وتنشأ في الأصل من تفرع حزمة هس عند وصولها قمة القلب. تنتشر ألياف بيركنجي في جدار البطينين ولكن دائما بالقرب من بطانة القلب، وحيث أن جدار البطين الأيسر أكثر سمكاً لذا فإن تفرع ألياف بيركنجي فيه يكون أكثر غزارةً. تعد ألياف بيركنجي الأسرع توصيلاً بين أجزاء جهاز التوصيل إذ تبلغ سرعة التوصيل فيها 2 - 4 م/ث.

توصل ألياف بيركنجي السيالات إلى خلايا البطينين ventricular cardiocytes التي عليها أن تنقل هذه السيالات عبر الأقراص البينية إلى الخلايا المجاورة لهاحتى تُحفز خلايا البطينين جميعها على الانقباض، ويتم النقل عبر الخلايا القلبية للبطينين بسرعة 0.3 - 0.5م/ث. وعلى الرغم من أن هذه السرعة متدنية نسبياً إلا أنها تعتبر كافية لأحداث الأثر المطلوب ألا وهو إزالة استقطاب الخلايا القلبية وذلك لأن المسافات المتبقية قصيرة. ويجدر بالذكر هنا ما يأتي:

أ- إن ألياف بيركنجي تسبب إزالة استقطاب للعضلات الحلمية قبل غيرها من خلايا جدار البطينين حتى تبدأ هذه الخلايا بالانقباض وتشد الحبال الوترية ثم شرفات الصمامات المتصلة بها قبل أن يسبب انقباض القلب بكامل قوته اندفاع الدم نحو شرفات الصمامات وقلبها بالاتجاه المعاكس نحو الأذين.

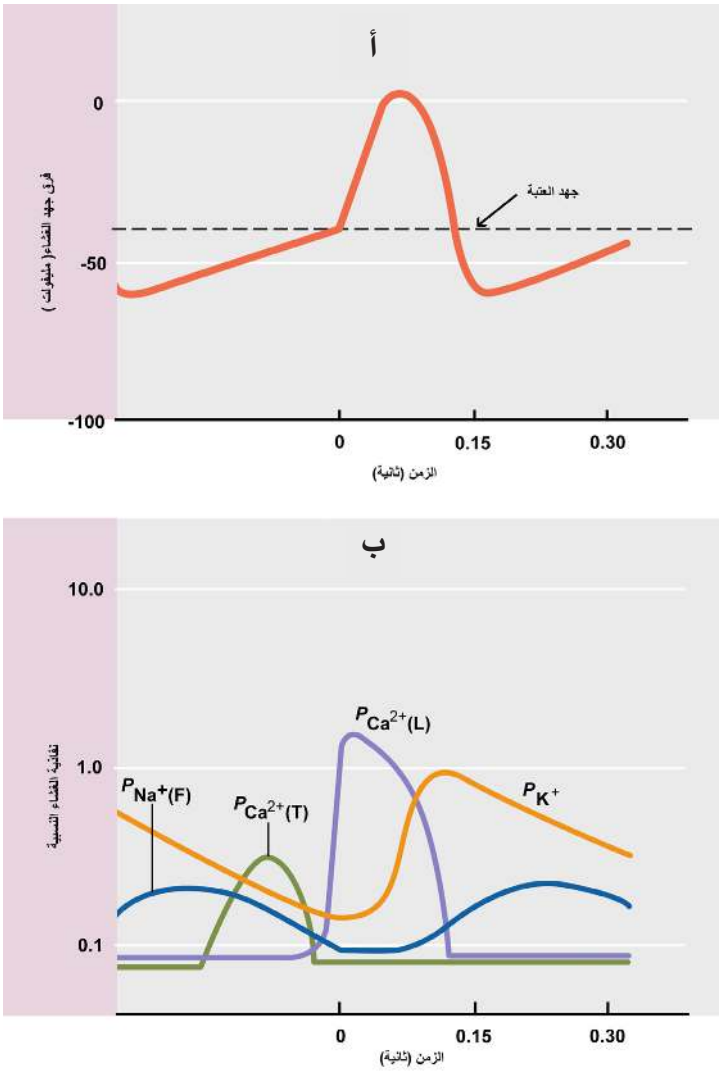
ب - إن إزالة الاستقطاب التي تسببها ألياف بيركنجي تبدأ من قمة القلب أولاً وتنتشر بعد ذلك في جدار البطينين باتجاه الأذينين. إن هذا يعني أن قمة القلب ستبدأ بالانقباض أولاً وبذا تضخ الدم ابتداء من أسفل البطين واتجاها نحو الأعلى أي نحو الشرايين.

أهمية جهاز التوصيل Significance

1 - يسبب إحداث موجة من إزالة الاستقطاب تغمر القلب ابتداء من القاعدة نحو القمة عبر الحاجز بين البطيني ثم من القمة نحو التقاء الأذينين بالبطينين عبر الجدران، وابتداء من بطانة القلب نحو فوق القلب. وبدون حدوث إزالة الاستقطاب التي تستغرق 0.22 ثانيةً فإن انقباض القلب لا يتم.

2 - يحدد معدل نبض القلب، فلقد أشرنا إلى أن صانع الخطو المتمثل بالعقدة الجيبية الأذينية يعطي حوالي 75 جهد فعل/ الدقيقة في الإنسان وهذا هو معدل نبض القلب الطبيعي المسيطر عليه بواسطة الأعصاب والهرمونات. في الضفدع مثلاً يصدر صانع الخطو حوالي 60 جهد فعل/ الدقيقة معطياً 60 نبضة للقلب في الدقيقة وإذا ربط الجيب الوريدي sinus venosus الذي يقع فيه صانع الخطو في الضفدع بحيث أن السيالات لم تعد تصل إلى بقية القلب، فإن القلب ينبض بمعدل يحدده الأذينان ومقداره حوالي 40 نبضة/ الدقيقة، وإذا تم الربط بين الأذينين والبطين بحيث لم تعد السيالات تصل إلى البطين يبدأ البطين بالنبض بمعدل خاص به وهو 10 - 20 نبضة/ الدقيقة.

في الإنسان، يؤدي عدم عمل صانع الخطو إلى أن تقوم العقدة الأذينية البطينية بعمل صانع الخطو فينبض القلب بمعدل 50 ضربة/الدقيقة وهو معدل كاف لضخ الدم إلى أجزاء الجسم لبعض الوقت، كما أنه إذا تعطلت العقدة الأذينية البطينية عن العمل فإن حزمة هس وألياف بيركنجي تعمل كصانع خطو وتقود القلب بمعدل 30 ضربة/الدقيقة وهو معدل غير كافٍ لتزويد أعضاء حيوية كالدماغ بالدم. يسبب الخطأ في عمل جهاز التوصيل عدم انتظام إيقاع القلب (لاإيقاعية arrhythmias) فانخفاض معدل نبض القلب أثناء الراحة إلى ما دون 60 ضربة/الدقيقة يدعى إبطاء القلب bradycardia وارتفاع معدل النبض أثناء الراحة فوق 100 ضربة/الدقيقة يدعى إسراع القلب tachycardia وفشل العقدة الأذينية البطينية في إيصال السيالات يدعى إغلاق (انسداد توصيل) القلب heart block الذي يمكن أن يكون كاملاً total حيث يتطلب الأمر زراعة صانع خطو إلكتروني ثابت السرعة fixed rate artificial pacemaker ويمكن أن يكون جزئياً partial حيث يتطلب الأمر صانع خطو حسب الحاجة demand – type pacemaker يقوم بإعطاء نبضات عندما لا يصل إلى القلب حاجته من السيالات. كما يسبب تعطل صانع الخطو عن العمل ظهور صانعات خطو أخرى غير طبيعية إذ تظهر بؤر من الخلايا تقوم بإنتاج جهد فعل بشكل متكرر وتدعى هذه البؤر غير الطبيعية ectopic foci فإذا ما ظهرت أكثر من بؤرة واحدة فإن كل منها تسبب انقباض جزء من القلب بشكل غير متناسق مع الأجزاء الأخرى وربما بصورة أسرع من المعدل الطبيعي للنبض وتدعى حالة القلب هذه الليفية fibrillation . ولا يكون البطينان في حالة الليفية ذوي فائدة كمضختين ولهذا فإن الوفاة تتبع ذلك مباشرة عادةً. يجدر بالذكر أن بعض المواد مثل كافين القهوة ونيكوتين السجائر يمكن أن تسبب ظهور بؤر غير طبيعية حتى وإن كان جهاز التوصيل يعمل بشكل مناسب ويمكن أن تؤدي هذه البؤر إلى إعطاء جهد فعل بشكل أسرع من صانع الخطو



الشكل 16-11: أ) جهد الفعل في إحدى خلايا صانع الخطو، ب) تغيرات نفاذية غشاء الخلية للأيونات متزامنة مع التغير في جهد الغشاء. لاحظ أن نفاذية صوديوم خلال الغشاء تتم من خلال نوع خاص من قنوات صوديوم تدعى funny(F) Na^{+} channels.

وهذا يؤدي أحياناً إلى انقباض قبل الأوان premature contraction أو انقباض إضافي extrasystole غير أن هذا الانقباض الإضافي قد لا يكون ضاراً بل ويحدث بشكل طبيعي أحياناً.

جهد الفعل في خلايا القلب
Action potential of Heart cells

1 - خلايا صانع الخطو Pacemaker cells

يمثل شكل 16 - 11 جهد الفعل في إحدى خلايا صانع الخطو بل وفي خلايا جهاز التوصيل كلها والبالغة حوالي 1% من مجموع خلايا القلب، فجهد الغشاء أثناء الراحة لا يكون منخفضاً جداً كما هو في بقية خلايا القلب إذ يبلغ حوالي- 60 مليفولت. من جانب آخر، فإن جهد الغشاء لهذه الخلايا لا يكون مستقراً أو ثابتاً عند تلك القيمة بل يبدي انحرافاً تدريجياً باتجاه إزالة الاستقطاب، فإذا وصلت درجة إزالة الاستقطاب إلى جهد فعل العتبة الذي يبلغ حوالي - 40 مليفولت في هذه الخلايا فإن جهد فعل ينشأ مسبباً اكتمال طور إزالة الاستقطاب بل وقد يتجاوز ذلك بقليل (+ 5 إلى + 10 مليفولت). يعقب ذلك طور إعادة استقطاب حتى- 60 مليفولت ثم تحدث إزالة الاستقطاب

التدريجية ثانيةً من أجل إعطاء جهد فعل آخر وهكذا بشكل منتظم. يكتمل جهد الفعل الواحد الذي يدعى جهد فعل صانع الخطو pacemaker potential في غضون 0.5 - 1 ثانية.

تفسر إزالة الاستقطاب التدريجية بأنها نتيجة لتناقص نفاذية الغشاء لأيونات K^+ (أو نقص توصيلية الغشاء g_k) كما أن نفاذية الغشاء لأيونات Na^+ وكالسيوم Ca^{2+} تزداد قليلاً. يؤدي هذا الوضع إلى قلب التوازن الذي كان قائما بين خروج K^+ ودخول Na^+ و Ca^{2+} والذي كان يعطي جهد غشاء مستقر. بذلك يصبح الداخل أقل سلبيةً أو أكثر إيجابية وتحدث إزالة استقطاب تدريجية.

يحدث طور الارتفاع rising phase من جهد فعل صانع الخطو عندما تصل إزالة الاستقطاب إلى جهد فعل العتبة، إذ تفتح قنوات كالسيوم السريعة fast Ca^{2+} channels مسببة دخولاً سريعاً لأيونات Ca^{2+} إلى داخل الخلية. أما طور إعادة الاستقطاب فيحدث، كما في بقية الخلايا المتهيجة، نتيجة لزيادة نفاذية الغشاء لأيونات بوتاسيوم ثانيةً حيث تخرج من الخلية جاعلة الداخل أكثر سلبية ويستمر هذا الأمر إلى أن يتم إبطال عمل قنوات بوتاسيوم ويكون ذلك بالوصول إلى فرق جهد - 60 مليفولت.

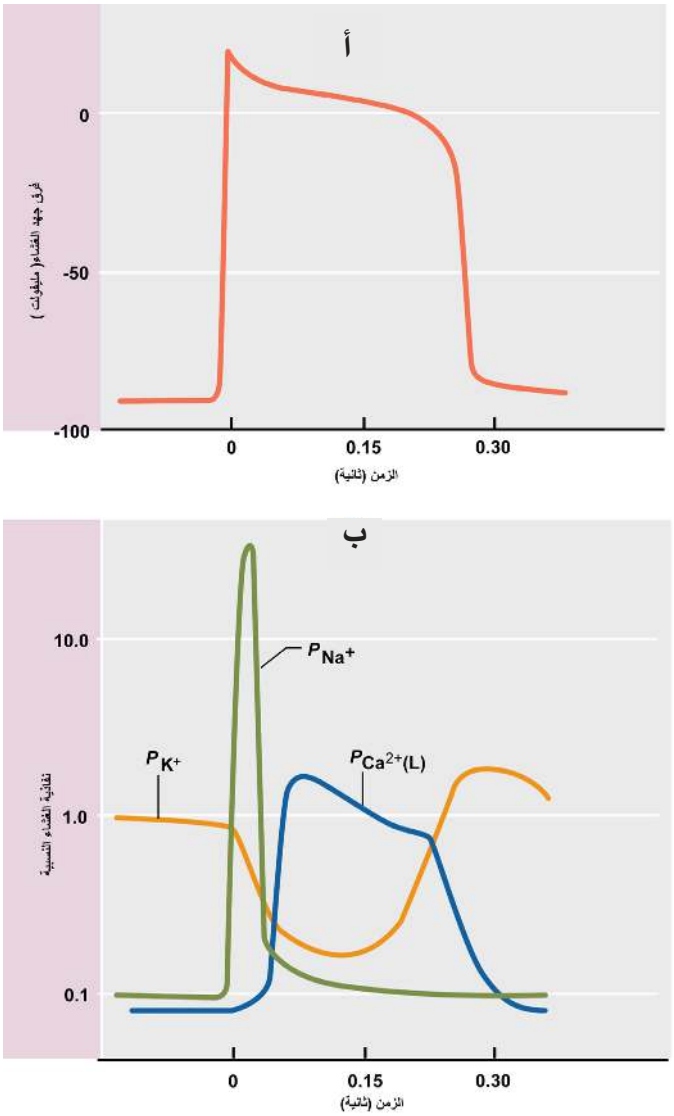
2 ـ الخلايا الانقباضية للقلب Cardiac Contractile cells

يمثل الشكل 16 - 12 جهد فعل في إحدى الخلايا الانقباضية للقلب كخلايا الأذين أو البطين، كما يمثل التغيرات في نفاذية غشاء تلك الخلية للأيونات المختلفة. نلاحظ من الشكل أن الخلايا الانقباضية أثناء الراحة تكون ذات جهد غشاء مستقر يبلغ حوالي - 90 مليفولت. كما يلاحظ أن هناك طور ارتفاع تبلغ قيمته أكثر من 100 مليفولت (من - 90 إلى+ 30 مليفولت) يعقبه طور هضبة plateau طويل يستغرق 200 مليثانية ثم طور إعادة استقطاب تدريجي.

يفسر جهد الراحة أيونياً بشكل مماثل لما يحدث في العصبونات قبل تنبيهها، أما طور الارتفاع فيفسر بأنه نتيجة لفتح قنوات صوديوم السريعة المعتمدة على فرق الجهد voltage-operated fast Na^+ channels. إذ يؤدي فتح هذه القنوات إلى تدفق سريع لصوديوم مستفيداً من آلية التغذية الراجعة الإيجابية مما يجعل داخل الخلية موجباً، ويكتمل طور الارتفاع في وقت قصير جداً لأن قنوات صوديوم يبطل عملها سريعاً. يفسر طور الهضبة بأنه نتيجة لفتح قنوات كالسيوم من نوع L-type Ca^{2+} channels التي تتأثر بالتغير في فرق الجهد فتفتح متأخرة قليلا، سامحة لأيونات كالسيوم بالدخول. يقابل دخول أيونات كالسيوم التي تجعل داخل الخلية موجبا نقص في نفاذية الغشاء لأيونات بوتاسيوم مما يبقي الداخل موجباً أيضاً، ولهذا فإن الغشاء يبقى موجباً لبعض الوقت معطياً الهضبة. ينتج طور إعادة الاستقطاب من إغلاق قنوات كالسيوم ومن زيادة نفاذية الغشاء لأيونات البوتاسيوم مجددا مما يعيد فرق جهد الغشاء إلى وضعه الطبيعي. يجدر بالذكر أنه خلال طور إعادة الاستقطاب يجري نقل نشط لأيونات كالسيوم التي دخلت لتخزن في الشبكة الإندوبلازمية أو تطرد خارج الخلية .

2 ـ التخطيط الكهربائي للقلب Electrocardiogram (ECG)

لتقريب مفهوم تخطيط القلب الكهربائي دعنا نتذكر أن جهد فعل الخلايا



الشكل 16-12: أ) جهد الفعل في إحدى خلايا عضلة القلب، ب) تغيرات نفاذية غشاء الخلية للأيونات متزامنة مع التغير في جهد الغشاء.

الذي وصفناه في الفقرات السابقة يمكن الحصول عليه بإدخال قطب كهربائي داخل الخلية الواحدة بوجود قطب آخر خارجها أي هو تسجيل من داخل الخلايا intracellular recording . أما تخطيط القلب الكهربائي فهو تسجيل من خارج الخلايا extracellular recording ينطبق عليه تماماً ما وصفناه تحت بند جهد الفعل ثنائي الأطوار biphasic A.P. (الفصل السابع). وللتذكير، فإننا لو أخذنا حزمة عضلية قلبية ووضعنا قطبين خارجها وقريباً من طرفيها وأحدثنا فيها حالة إزالة استقطاب كما يحدث عندما يغزو جهد الفعل الذي ينتجه صانع الخطو هذه الحزمة فإننا سنحصل على جهد فعل ثنائي الأطوار كما في الشكل 16 – 13أ.

عندما تغمر حالة إزالة الاستقطاب أو إعادة الاستقطاب عضلة القلب فإن بعض أجزاء القلب تصبح موجبة بينما تصبح أجزاء أخرى سالبة لأن إزالة الاستقطاب أو إعادته لا تغمر كل القلب في اللحظة الزمنية ذاتها. إن وجود فرق جهد بين جزء من القلب وآخر يسبب تدفق تيار كهربائي صغير في السائل خارج الخلايا الواصل بين هذين الجزأين بل وفي السائل المحيط بالقلب كله. يكون هذا التيار أكبر ما يمكن بالقرب من القلب ولكنه يضعف تدريجياً كلما ابتعدنا عن القلب، بحيث أنه يبلغ حوالي 1 مليفولت عندما يصل سطح الجسم

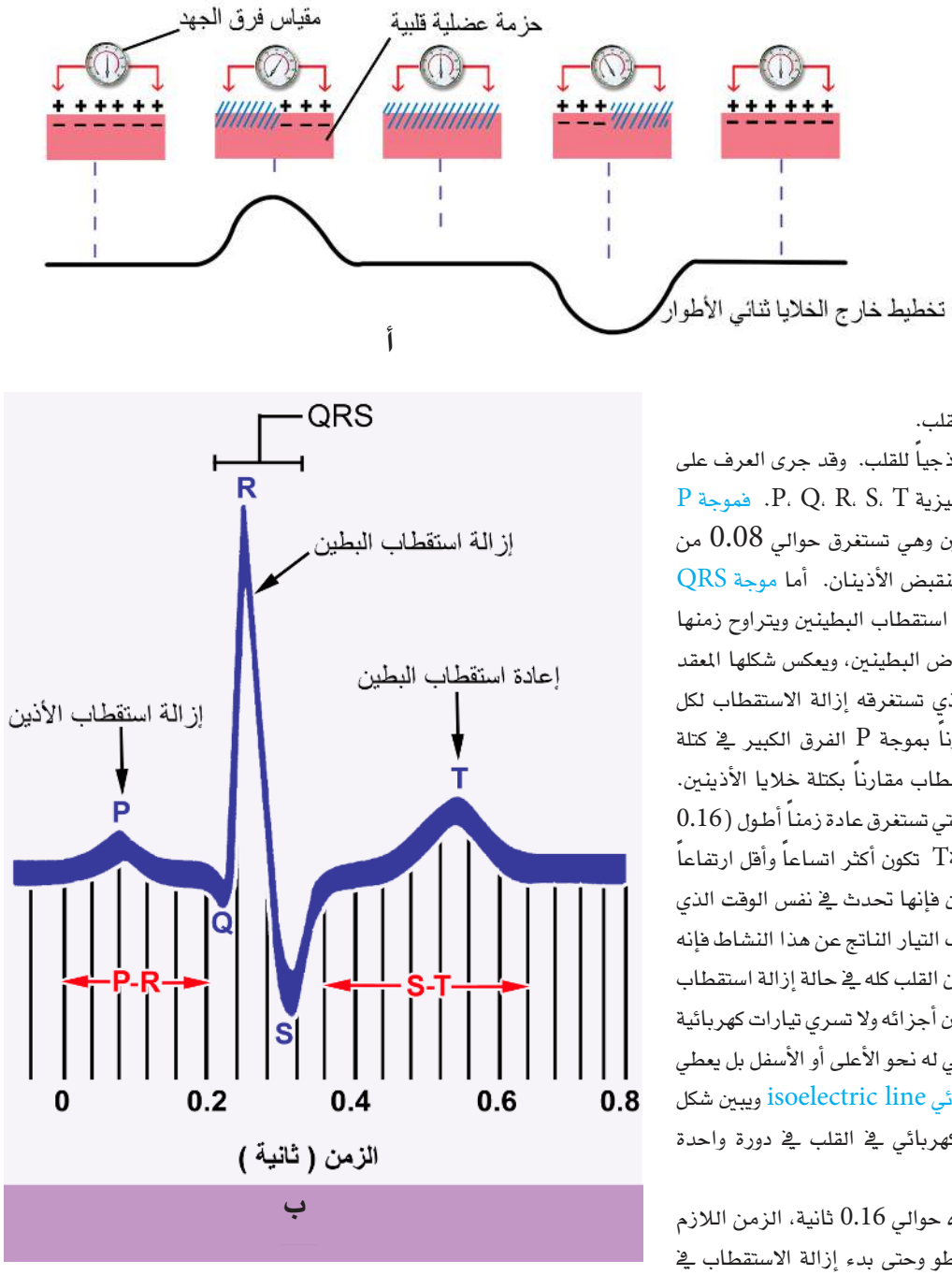
الخارجي (بمعدل تناقص يصل إلى 99%). لكن هذا التيار الضعيف كاف لكي يلتقط بواسطة أقطاب معدنية موصلة مرتبطة بأسلاك توصيل تدعى مسارات leads. توصل المسارات التيار الضعيف الملتقط إلى مضخم للتيار تابع لجهاز التخطيط الكهربائي electrocardiograph فيقوم بتضخيمه وبإيصاله إلى إبرة كتابة تتحرك على ورق أو يحرك شعاعاً من الإلكترونات على أنبوبة أشعة مهبطية مما يعطي التخطيط الكهربائي المألوف للقلب.

يمثل شكل(16 - 13ب) تخطيطاً نموذجياً للقلب. وقد جرى العرف على تسمية موجات التخطيط بالأحرف الإنجليزية P. Q. R. S. T. فموجة P سببها حدوث إزالة استقطاب في الأذينين وهي تستغرق حوالي 0.08 من الثانية وبعد اكتمالها بحوالي 0.1 ثانية ينقبض الأذينان. أما موجة QRS المركبة QRS complex فسببها إزالة استقطاب البطينين ويتراوح زمنها بين 0.06-0.09 ثانيــة ويعقبها انقباض البطينين، ويعكس شكلها المعقد حجم البطينين المختلف وطول الوقت الذي تستغرقه إزالة الاستقطاب لكل منهما. كما يعكس ارتفاعها الكبير مقارناً بموجة P الفرق الكبير في كتلة خلايا البطينين التي تغزوها إزالة الاستقطاب مقارناً بكتلة خلايا الأذينين. تمثل موجة T إعادة استقطاب البطينين التي تستغرق عادة زمناً أطول (0.16 ثانية) وبسبب طول هذا الزمن فإن موجة T تكون أكثر اتساعاً وأقل ارتفاعاً من QRS. أما إعادة استقطاب الأذينين فإنها تحدث في نفس الوقت الذي تحدث فيه موجة QRS ولكن نظراً لضعف التيار الناتج عن هذا النشاط فإنه يختفي ولا يؤثر على QRS. وعندما يكون القلب كله في حالة إزالة استقطاب أو في حالة راحة فإنه لا توجد فروق جهد بين أجزائه ولا تسري تيارات كهربائية ولا يحدث انحراف في التخطيط الكهربائي له نحو الأعلى أو الأسفل بل يعطي خطاً مستقيماً يدعى خط التوازن الكهربائي isoelectric line ويبين شكل (16 - 14) مراحل انتشار التحفيزالكهربائي في القلب في دورة واحدة وعلاقتها بأمواج التخطيط الكهربائي له.

تمثل فترة P-R التي تحتل زمنا مقداره حوالي 0.16 ثانية، الزمن اللازم لانتشار إزالة الاستقطاب من صانع الخطو وحتى بدء إزالة الاستقطاب في البطينين وبذا فهي تشمل إزالة استقطاب الأذينين (وانقباضهما) ومرور السيال في كامل جهاز التوصيل، كما تمثل الفترة التي تسبق انقباض البطينين وهي الفترة نفسها التي يتم فيها ملء البطينين بالدم. أما الفترة Q-T فتستغرق حوالي 0.36 ثانية وتمثل فتره إزالة استقطاب البطينين (تمهيدا لانقباضهما) وإعادة استقطابهما ويعتبر مقلوبها مؤشراً لمعدل نبض القلب أي أن طولها يتناسب عكسياً مع معدل نبض القلب.

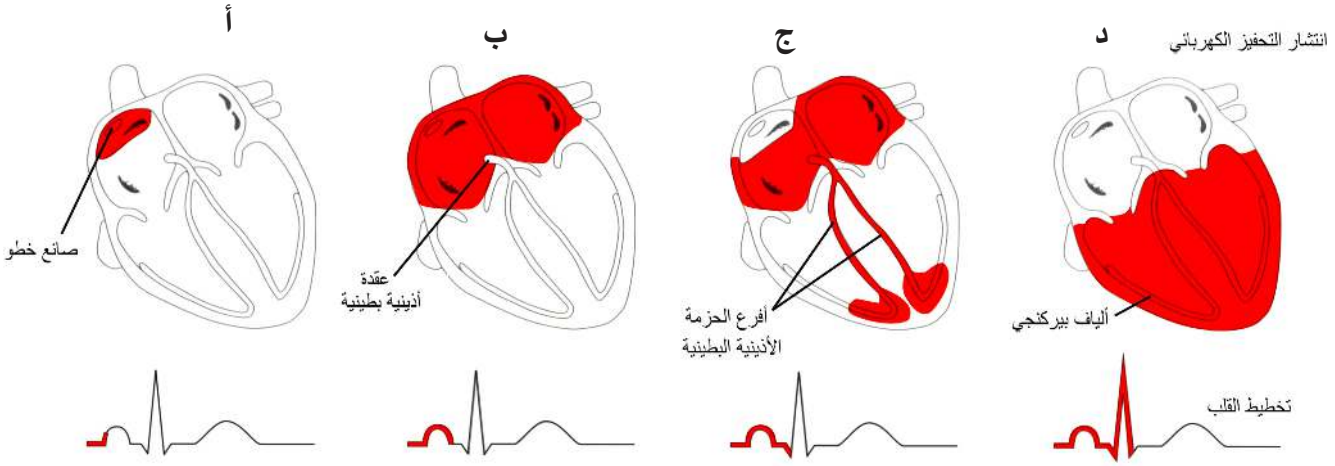
يتم استخدام 12 مساراً leads لتخطيط القلب في المستشفيات وتدعى ثلاث منها المسارات ثنائية القطب bipolar ويرمز لها بالمسارات I. II. III وهي التي عرفت أولاً بينما تدعى التسع الأخرى أحادية القطب unipolar leads ويرمز لها بالمسارات aVF. aVL. aVR. V1-V6.

تسمى المسارات ثنائية القطب هكذا لأن كلاً منها يستخدم قطبين نشطين يوضع كل منهما على واحد من ثلاثة أطراف من أطراف الجسم هي الذراع



الشكل 16-13: أ) جهد الفعل ثنائي الأطوار مسجلاً من حزمة من الخلايا العضلية القلبية، ب) تخطيط كهربائي نموذجي للقلب.

الأيمن والأيسر والرجل اليسرى. فالمسار I يسجل فروق الجهد بين الذراع الأيمن والذراع الأيسر بحيث يسجل جهاز التخطيط انحرافاً نحو الأعلى عندما يصبح الذراع الأيسر موجباً بالنسبة للذراع الأيمن وهذا يحدث إذا ما كان اتجاه إزالة الاستقطاب يسير نحو الذراع الأيسر وبعيداً عن الذراع الأيمن. والمسار II يسجل فرق الجهد بين الذراع الأيمن والرجل اليسرى بحيث تشكل الرجل اليسرى قطباً موجباً. المسار III يقيس فرق الجهد بين الذراع الأيسر والرجل اليسرى بحيث تكون الرجل اليسرى قطباً موجباً بالنسبة للذراع الأيسر. وهكذا فإن المسارين الأخيرين أكثر حساسية للتيارات التي تسير من قاعدة القلب نحو قمته بينما المسار I أكثر حساسية للتيارات التي تسير جانبياً عرض القلب. وبشكلٍ عام، فإن معرفة اتجاه الأمواج الكهربائية للتخطيط

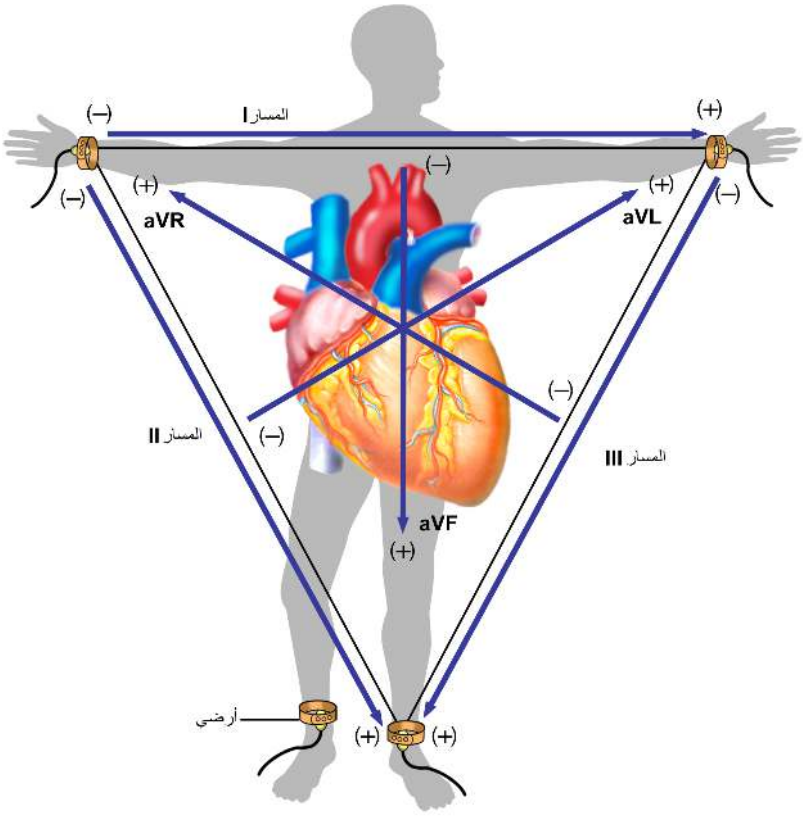


الشكل 16-14: مراحل انتشار التخفيز الكهربائي في القلب في دورة واحدة وعلاقتها بأمواج تخطيط القلب.

معقد نسبياً ويعتمد على موقع القلب واتجاه حركته وعلى موقع الأقطاب المستخدمة.

كان آينتهوفن Einthoven الألماني هو أول من أشار لأمواج تخطيط القلب بالحروف الدالة عليها وقد تمكن بفضل اختراعه للجلفانومتر الخيطي من تسجيل تخطيط القلب بواسطة المسارات ثنائية القطب التقليدية الثلاث، إذ افترض أن النقاط الثلاث التي يجري التسجيل منها (الذراع الأيمن والأيسر والرجل اليسرى) تشكل رؤوس مثلث متساوي الأضلاع يقع القلب في مركزه. يسمى هذا المثلث بمثلث آينتهوفن (شكل 16 - 15) ويفترض نظرياً أن يكون مجموع جهود الفعل عند رؤوس المثلث المتساوي الأضلاع هذا والذي يقع القلب في مركزه يساوي صفراً في جميع الأوقات.

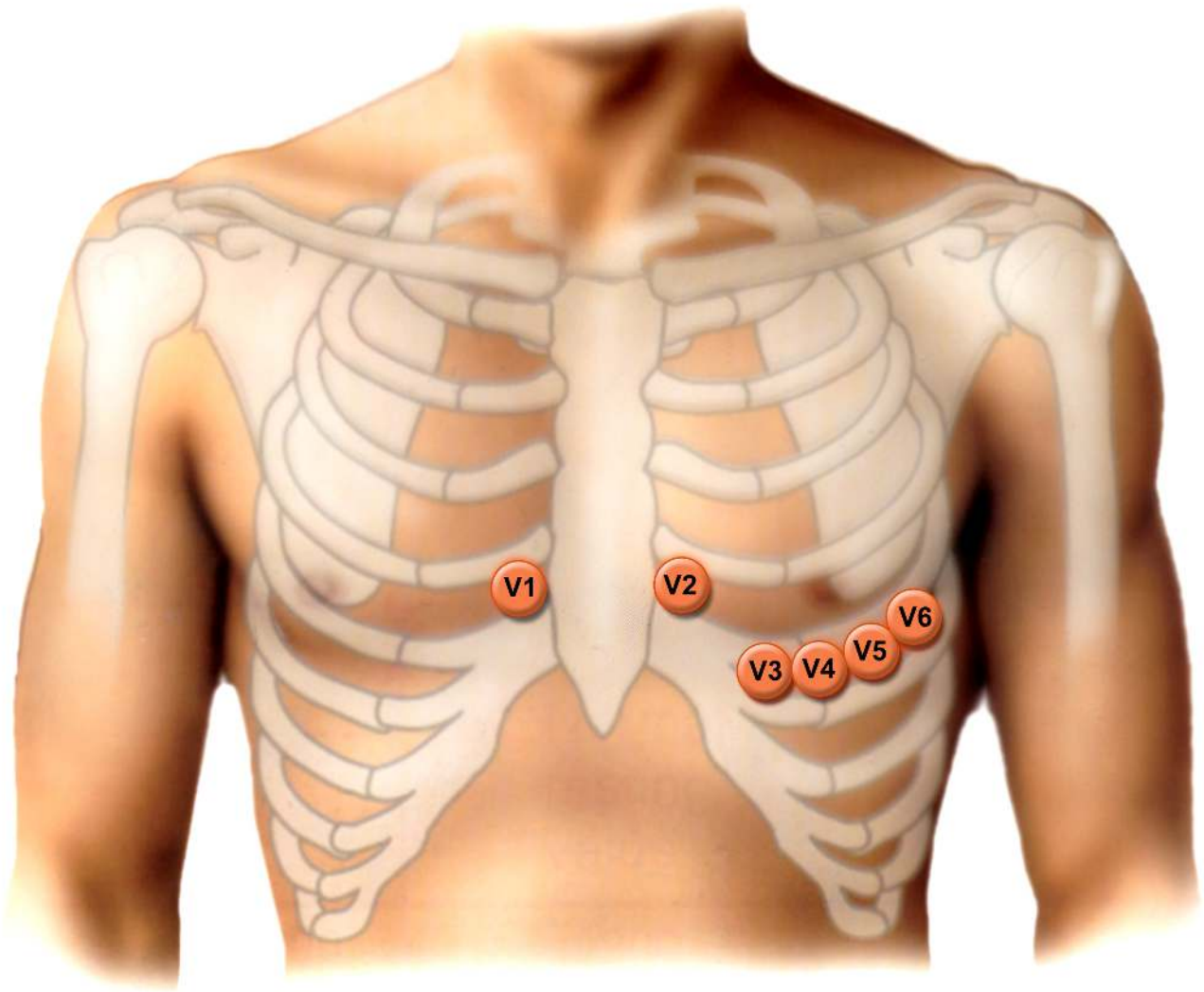
أما المسارات V1-V6 وتدعى أيضا مسارات الصدر chest leads (C1-C6) فهي أحادية القطب إذ يجرى استخدام قطب واحد نشط active وقطب آخر غير نشط indifferent. يوضع القطب النشط في المواضع المبينة V1-V6 في الشكل 16 - 16 حيث يمكن تتبع نشاط القلب الكهربائي ابتداءً من الأذينين ومروراً بحزمة هس وحتى البطينين. المسارات aVR، aVL، aVF والتي تدعى مسارات الأطراف المضخمة augmented limb leads هي أيضاً أحادية القطب وفي أحدها (aVR) يربط الطرف الأمامي الأيمن بالقطب الموجب للجهاز والطرفان الآخران بالقطب السالب وبالتالي فإنه نظراً لكون إزالة الاستقطاب تسير بعيداً عن هذا الطرف فإن كلاً من أمواج P، R، T تكون مقلوبة نحو الأسفل. في المسار الثاني (aVL) يكون الطرف الأمامي الأيسر قطباً موجباً مقارناً بالطرفين الآخرين ويشبه التخطيط المسار I لحد كبير أما في المسار الثالث (aVF) فيكون القدم الأيسر قطباً موجباً. تستخدم هذه المسارات لأن حجم فروق الجهد يكون عادةً أكبر بحوالي 50 % منه في التخطيطات الأخرى دون اضطراب في شكل الأمواج.



الشكل 16-15: مثلث آينتهوفن (من المرجع 49).

يجب كذلك أن لا يغيب عن البال أن هناك تخطيطات أخرى لتحري نشاط القلب الكهربائي فهناك تخطيط لحزمة هس His bundle electrogram يستخدم فيه قطبان يدخلان إلى القلب، واحد إلى كل جانب من جانبي حزمة هس، ويتميز بوجود الأمواج A، V، H حيث تقابل A موجه P وتقابل V موجة QRS بينما يعتقد بأن H تقابل نشاط حزمه هس (الشكل 16 - 17). كذلك فإن نشاط الأذين الكهربائي يمكن تسجيله بواسطة قثطر* catheter يدخل في المريء إلى بعد معين.

*القثطر او القثطار هو أنبوب دقيق من بولي إيثيلين يمكن أن يحتوي برأسه على قطب معدني لنقل النشاط الكهربائي أو بالونا ينفخ في المكان المتضيق من الأوعية الدموية أو إبرة لسحب عينات من سوائل الجسم.



الشكل 16-16: تخطيط يبين موقع القطب النشط حول القلب في مسارات الصدر (V1-V6)

الأهمية التشخيصية لتخطيط القلب

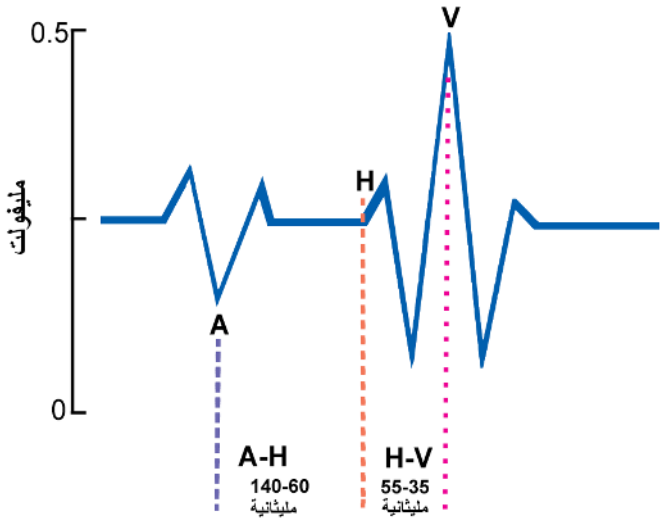
لعل من نافلة القول الإشارة إلى أن تخطيط القلب يساعد في تشخيص العديد من أمراض القلب. لكن يجب التذكير بأن التخطيط الكهربائي للقلب، وكما يدل اسمه، يرصد الأحداث الكهربائية وليس النشاط الانقباضي للقلب وأن النشاط الانقباضي يمكن فقط استنتاجه استنتاجاً من هذا التخطيط. يمكن أن نسرد بعض الأمثلة فقط على الأهمية التشخيصية لتخطيط القلب.

1 - عندما يكون عدد موجات P ضعف عدد موجات QRS (شكل 16 - 18أ) فهذا يعني أن نصف السيالات الأذينية يصل إلى البطينين وأن هناك إنسداد توصيل جزئي partial block (2:1) مثلاً.

2 - عندما لا يكون هناك تناسق إطلاقاً بين نشاط الأذينين والبطينين وتكون موجات P أكثر عدداً من QRS وتظهر بشكل منتظم فإن هذا يعني أن البطينين ينبضان باستقلال تام عن الأذينين ويسمى ذلك انسداد توصيل كامل complete block.

3 - إن زيادة طول فترة P-R يكون مصاحباً لاضطراب في التوصيل في العقدة الأذينية البطينية وحزمة هس وسبب ذلك قد يكون التهابياً أو وعائياً أو عصبياً أو بسبب الأدوية.

4 - إن زيادة طول زمن موجة QRS يشير إلى درجة من انسداد التوصيل خلال



الشكل 16-17: تخطيط كهربائي نموذجي لحزمة هس.

البطينين كانسداد فرع الحزمة الأيمن أو الأيسر. والواقع أن الانسداد قد يؤدي إلى أن البطين الذي أغلقت حزمتـــه (ربما بسبب الإحتشاء myocardial infarction) سيجرى تنبيهه بطريقة ملتوية ألا وهي عن طريق خلايا البطين الآخر، وهذا يجعل كل بطين يحفز في وقت مستقل ومنفصل عن الآخر مما يعطي QRS مشقوقة كما في شكل 16 - 18ب.

5 - تكون فترة S-T مشوهة ومرتفعة للأعلى (أو منخفضة إلى الأسفل) بعيداً عن خط التعادل الكهربائي في حالة نقص تدفق الدم لعضلة القلب وبالتالي نقص الأكسجين (الاحتباسة) ischemia (شكل 16-18ج).

6 - إن انحراف QRS. T بنفس الاتجاه من خط التعادل الكهربائي يشير إلى أن مسار إعادة استقطاب البطينين لا يتبع نفس مسار إزالة الاستقطاب والعادة إنه في حالة إزالة الاستقطاب تسير التيارات الكهربائية من داخل القلب إلى خارجه بينما تسير إعادة الاستقطاب في الاتجاه المعاكس.

7 - عندما تنقلب موجة P أو تفقد تماما فهذا يعني أن العقدة الأذينية البطينية أصبحت هي صانع الخطو.

8 - عندما تكون انحرافات التخطيط فوضوية وغير منتظمة بشكل كبير فإن ذلك يشير إلى ليبفية البطينين ventricular fibrillation (شكل 16 - 18د).

الدورة القلبية Cardiac Cycle

ينبض القلب الطبيعي حوالي 75 نبضة في الدقيقة تدعى كل منها دورة cycle. تستغرق الدورة الواحدة حوالي 0.8 ثانية حيث يحتاج انقباض الأذينين atrial systole منها 0.1 ثانية وانقباض البطينين ventricular systole 0.3 ثانية وما تبقى من زمن (0.4 ثانية) يكون فيه الأذينان والبطينان في حالة انبساط diastole. سنصف في هذا البند التغيرات الآتية: التغيرات الكهربائية المتمثلة بالتخطيط الكهربائي، الانقباض والانبساط لعضلات القلب، حركة الصمامات وأصوات القلب، تغيرات ضغط الدم في حجرات القلب وفي الأبهر، تدفق الدم من القلب واليه، وسنستعين بالشكل (16 - 19) لفهم هذه التغيرات.

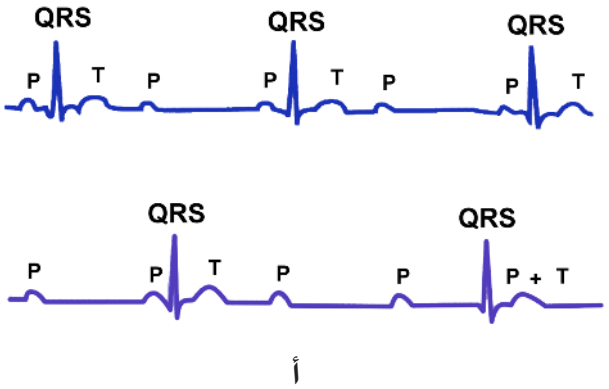
يمكن تقسيم الدورة القلبية بمرحلتيها الانقباضية والانبساطية إلى الأطوار الآتية:

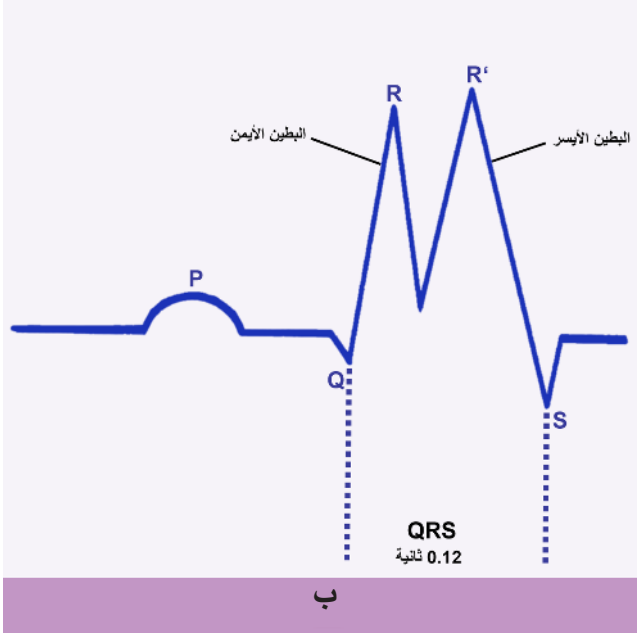
أ - طور الامتلاء البطيني ventricular filling:

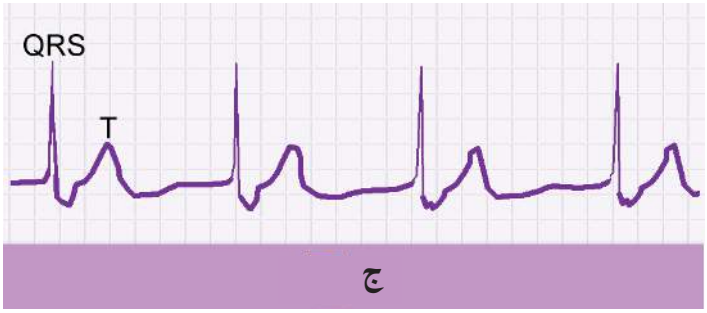
يمتلئ البطين بسرعة بالدم أثناء مرحلة الانبساط فهو يحصل على حوالي 70 - 80 % من الدم اللازم لملئه بتدفق الدم القادم من الأوردة إلى الأذين ثم إلى البطين عندما تكون الصمامات الأذينية البطينية مفتوحة دونما تدخل من الأذين ويكون ضغط الدم في البطين الأيسر مثلاً منخفضاً جداً في هذا الطور بينما يكون حجمه كبيراً (حوالي 100 مللتر). أما البقية الباقية من الدم اللازم لملء البطينين (وهي 20 - 30%) فيحصل عليها نتيجة انقباض الأذينين وهذا الانقباض يسبب تدفق كمية من الدم ترفع حجم الدم في البطين الواحد إلى حوالي 120 مللتراً وهو حجم يدعى حجم نهاية الانبساط end diastolic volume (EDV) أي الحجم في نهاية فترة الانبساط. كما يسبب تدفق الدم من الأذين نتيجة انقباضه ارتفاعاً طفيفاً في ضغط الدم في البطينين.

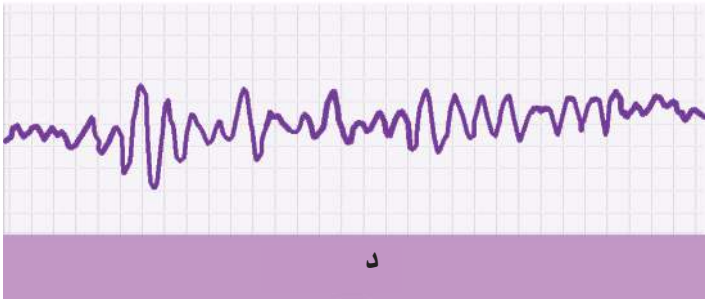
ب - طور الانقباض الأذيني atrial systole :

لو تتبعنا ما يحدث للأذين في هذا الطور لوجدنا موجة P في التخطيط الكهربائي، مما يشير إلى حدوث إزالة استقطاب الأذين، كما نجد أن الضغط يرتفع ليصبح في الأذين الأيمن 4 - 6 ملم زئبق بينما هو في الأيسر 7 - 8 ملم زئبق ويسمى هذا الارتفاع في ضغط الدم بالأذين الموجة a وقرب نهاية هذه المرحلة يظهر التخطيط الكهربائي للقلب مركب QRS الذي يشير إلى وصول إزالة الاستقطاب إلى البطين.

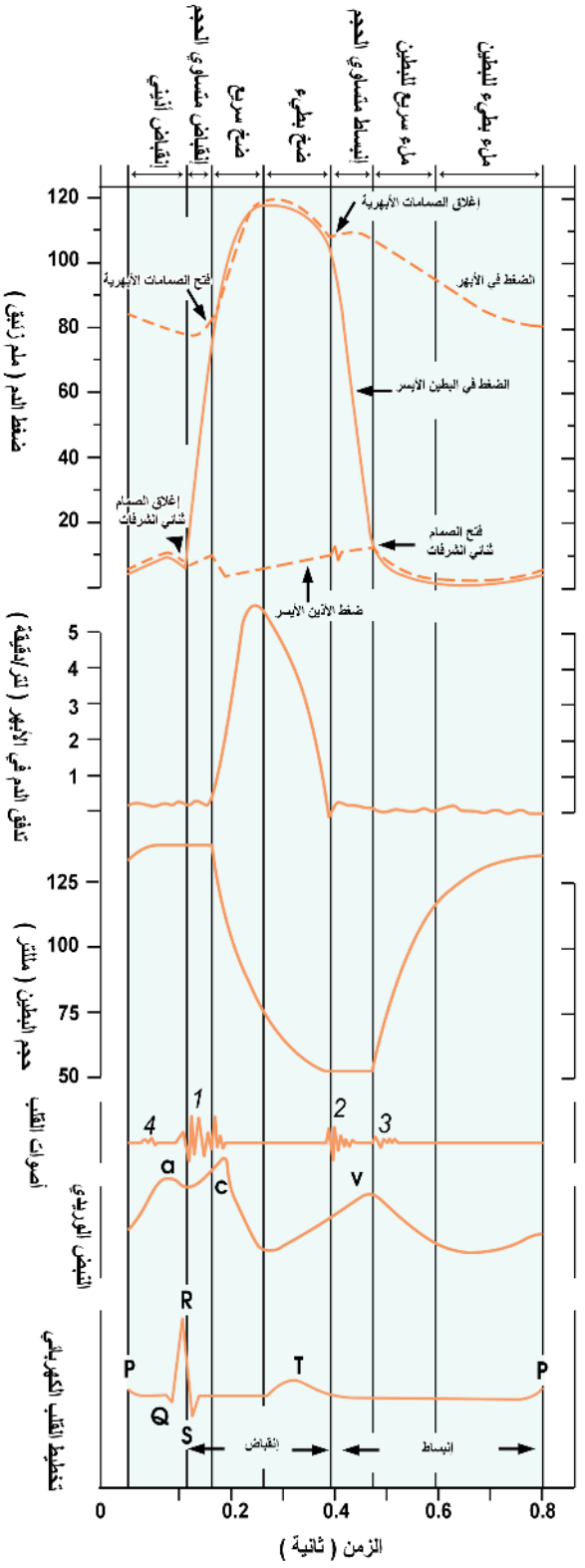








الشكل 16-18: تخطيط قلب كهربائي لمرضى لديهم: أ) انسداد توصيل جزئي أو كلي، ب) انسداد توصيل في أحد فرعي حزمة هس حيث يعطي موجة QRS مشقوقة، ج) احتباسة، د) ليبفية البطين.



الشكل 16-19: ملخص التغيرات التي تطرأ أثناء الدورة القلبية الواحدة على النشاط الكهربائي وحجم الدم وضغطه في القلب.

isovolumetric ventricular contraction :

تؤدي إزالة استقطاب البطين المتمثلة بمركب QRS إلى بدء انقباض البطين. ففي هذا الطور يكون البطين قد امتلأ بالدم واغلقت الصمامات الأذينية البطينية معطية الصوت الأول من أصوات القلب، كما تكون الصمامات نصف القمرية مغلقة ولذا فإن البطين يمثل حجرة مغلقة تحتوي على حوالي 120 مللتراً من الدم. حينما يبدأ الانقباض، ونظراً لأن الدم ، كبقية السوائل غير قابل للانضغاط بوجه عام لذا فإن عضلة البطين تولد توتراً لكنه لا يكون مصحوباً بقصر للعضلة أي أن الانقباض يكون انقباضاً متساوي الطول isometric contraction . ونظراً لإغلاق الصمامات فإن حجم البطين لا يتغير كثيراً خلال هذا الطور ولذا فهو يدعى طور الانقباض متساوي الحجم isovolumetric contraction. لا يحدث في هذا الطور تدفق للدم غير أن ضغط الدم في البطين يرتفع بشكل حاد فهو في البطين الأيسر يتجاوز 80 ملم زئبق وفي الأيمن يصل إلى خُمس هذه القيمة تقريباً. أما في الأبهر فإنه لا يطرأ تغير يذكر على ضغط الدم في هذه المرحلة (لأن الصمام المؤدي إليه لا يزال مغلقا) فهو يبقى ثابتاً تقريباً عند 80 ملم زئبق (أو أعلى قليلاً) وهي قيمة الضغط الانبساطي diastolic pressure .

د ـ طور ضخ الدم من البطين ventricular ejection :

يحتاج الطور السابق إلى حوالي 0.05 ثانية وهو يؤدي إلى زيادة الضغط داخل البطين عنه في الأبهر أو الشريان الرئوي مما يؤدي إلى فتح الصمامات نصف القمرية وتدفق الدم عبرها. في طور ضخ الدم يستمر انقباض عضلة البطين مما يرفع ضغط الدم أكثر فأكثر حتى يصل في البطين الأيسر إلى حوالي 120ملم زئبق ولخُمس هذه القيمة في البطين الأيمن. يؤدي الضغط فوق 80 ملم زئبق إلى فتح الصمامات نصف القمرية وتدفق الدم عبرها نحو الشرايين فينخفض حجم البطين في هذا الطور إلى حوالي 50 مللتراً مما يعني تدفق حوالي 70 مللتراً وتدعى هذه القيمة حجم الضربة stroke volume (SV) وتحسب بطرح حجم الدم المتبقي في نهاية الانقباض end systolic volume (ESV) من حجم نهاية الانبساط EDV.

$$SV = EDV - ESV$$

وحجم الضربة متساوٍ لكل من البطينين في الحالات الطبيعية.

يؤدي انقباض عضلة البطين إلى تغير في ضغط الدم في الأذين وفي الأبهر. ففي الأذين يؤدي الضغط المنقول عبر جدار الأذين بسبب الانقباض إلى ارتفاع الضغط داخل الأذين معطياً موجة c في مخطط ضغط الأذين. أما في الأبهر فإن ارتفاع ضغط الدم في البطين يسبب ارتفاعاً في ضغط الدم في الأبهر إذ أن فتح الصمامات يجعل البطين والأبهر حجرة واحدة تقريباً ويكون للضغط فيهما القيمة نفسها تقريباً وهي 120 ملم زئبق وتدعى الضغط الانقباضي systolic pressure وهي قيمة الضغط في الشرايين الكبيرة لحظة انقباض البطين. في نهاية هذا الطور تظهر موجة T في التخطيط الكهربائي مؤذنةً ببدء ارتخاء البطين.

هـ ـ الانبساط البطيني متساوي الحجم isovolumetric ventricular relaxation :

بعد تدفق الدم في الأبهر تبدأ عضلة البطين بالارتخاء فيبدأ الضغط فيه بالانخفاض ليصل حداً يكون فيه الضغط داخل الأبهر أعلى منه داخل البطين. عند هذا الحد يحاول الدم العودة إلى البطين مما يغلق الصمام نصف القمري ويعطي الصوت الثاني من أصوات القلب. تسبب عودة الدم المؤقتة نحو البطين انخفاض ضغط الدم في الأبهر مما يعطي شكلاً أشبه بالندبة في مخطط

الضغط في الأبهر يدعى ندبة ازدواج النبض dicrotic notch إذ يعقب الانخفاض ارتفاع ينتج من ارتطام الدم بالصمام وعودته ثانيةً ليجري في الأبهر. في هذا الطور لا تزال الصمامات الأذينية البطينية مغلقة ولذا فإن البطين أصبح حجرة مغلقة ثانيةً وأن الانبساط الذي بدأته عضلة القلب لن يؤدي إلى كثير من زيادة حجم القلب وهو لهذا يدعى انبساطاً متساوي الحجم isovolumetric. لكن هذا الانبساط يسبب انخفاض الضغط داخل البطين بحيث يعود إلى ما كان عليه تقريبا في الطور الأول (طور امتلاء البطين). ويجدر بالذكر أنه نظراً لكون الصمامات الأذينية البطينية مغلقة في هذا الطور فإن الأذين الذي كان في وضع ارتخاء طيلة المراحل ج، د، هـ يمتلأ تدريجياً بالدم ويرتفع الضغط بداخله بشكل تدريجي أيضاً معطياً موجة V التي تمثل أعلى ضغط للدم في الأذين تقريباً حيث تتراوح قيمة الضغط بين 10 - 15 ملم زئبق. يؤدي ارتفاع الضغط في الأذين إلى فتح الصمامات الأذينية البطينية ثانيةً ليبدأ طور امتلاء سريع للبطين بالدم وإلى زيادة حجمه وهكذا تكون قد بدأت دورة قلبية جديدة.

الناتج القلبي Cardiac Output

يعرف الناتج القلبي بأنه حجم الدم الذي يضخه القلب في دقيقة واحدة. يحسب الناتج القلبي على أساس المعادلة الآتية:

الناتج القلبي = معدل نبض القلب في الدقيقة X حجم الضربة الواحدة

ففي قلب معدل نبضه 75/ الدقيقة وحجم ضربة مقداره 70 ملليتراً يكون الناتج القلبي مساوياً 75x70= 5,250 مل/الدقيقة أو 5.25 لتراً /الدقيقة. يزيد الناتج القلبي للذكور عنه للإناث بحوالي 10% فهو في الإناث اليافعات في حالة الراحة حوالي 5 لتر/ دقيقة وفي الذكور حوالي 5.5 لتراً/الدقيقة. تتغير قيمة الناتج القلبي تغيراً كبيراً حسب حاجات الجسم فهي تزداد أثناء النشاط العضلي حوالي 5 مرات تقريباً لتصل إلى حوالي 25 لتراً/ الدقيقة، وفي الرياضيين قد يصل الناتج القلبي إلى حوالي 35 لترا/ الدقيقة ويدعى الفرق في الناتج القلبي بين قيمته أثناء الراحة وبين القيمة القصوى أثناء التمرين الاحتياطي القلبي cardiac reserve.

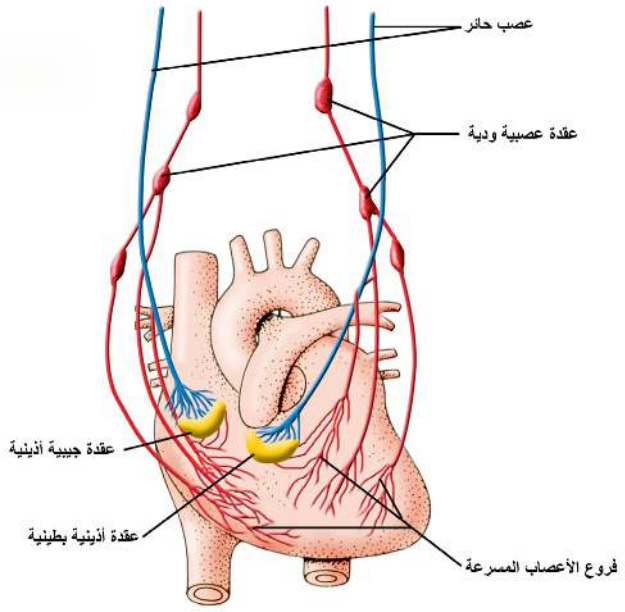
يتضح من المعادلة السابقة أن الناتج القلبي يعتمد على كل من معدل نبض القلب وعلى حجم الضربة الواحدة . وسندرس فيما يلي كيفية تنظيم كل من هذين العاملين:

تنظيم معدل نبض القلب Regulation of Heart Beat

يعتمد معدل نبض القلب أساساً على عدد جهود الفعل التي ينتجها صانع الخطو أو العقدة الجيبية الأذينية وتدعى هذه القيمة الإيقاع الأساسي basic chronotropism ، وقد عرفنا سابقاً أن هذه القيمة تتراوح بين 100 - 120 جهد فعل/ دقيقة، فلماذا إذاً لا ينبض القلب سوى حوالي 75 ضربة في الدقيقة. لقد وجد أنه عند قطع الأعصاب الذاتية الواصلة للقلب بنوعيها فإن قلب الإنسان ينبض بمعدل 100 ضربة/ الدقيقة وهي قيمه تناظر معدل جهود الفعل التي ينتجها صانع الخطو بشكل طبيعي. تشير هذه الملاحظة إلى أن القلب تحت ظروف الراحة يكون مسيطر عليه من قبل الأعصاب شبه الودية parasympathetic nerves التي تقلل من معدل نبضه.

دور الأعصاب الذاتية: Role of Autonomic Nerves

يبين الشكل (16 - 20) أن هناك زوجين من الأعصاب الذاتية الواردة للقلب: زوج من الأعصاب الودية sympathetic تغذي كلاً من صانع الخطو والعقدة الأذينية البطينية والأذينين والبطينين، حيث تكون أفرعهما في البطين غزيرة ومتشعبة. يؤدي تنبيه هذه الأعصاب إلى تحرر الناقل العصبي نورإبينفرين الذي له تأثير إيجابي على قوة انقباض القلب positive inotropism ويسرع نبض القلب positive chronotropism ويقصر فترة الجموح للقلب وزمن التوصيل خلاله. أما الزوج الثاني فهو الأعصاب نظير الودية parasympathetic وهي تغذي نفس التراكيب التي تغذيها

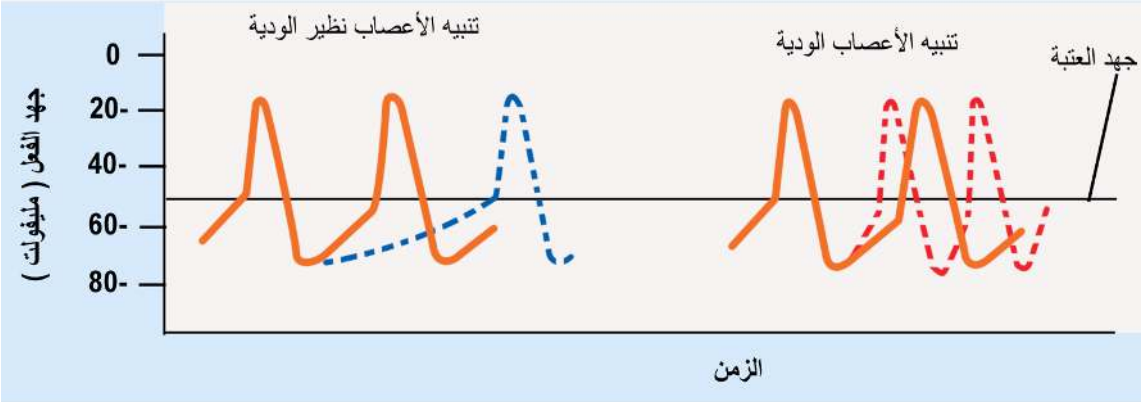


الشكل 16-20: تتمثل التغذية العصبية للقلب في زوج من الأعصاب الحائرة وزوج من الأعصاب المسرعة.

الأعصاب الودية فيما عدا أن تفرعهما في البطينين أقل تشعباً. يؤدي تنبيه هذه الأعصاب إلى تحرر الناقل العصبي أستيل كولين الذي له تأثير سلبي على قوة انقباض عضلة القلب negative inotropism إذ ينقص الانقباضية وتأثير سلبي على نبض القلب negative chronotropism، كما أنه يطيل فتره جموح القلب ويبطيء سرعة التوصيل فيه.

يجري تنبيه الأعصاب الودية طبيعياً عند تعرض الشخص لظروف الكرب كالخوف والغضب والحزن والإحباط، أو أثناء التمرين الرياضي. يرتبط نورإبينفرين المفرز من هذه الأعصاب بمستقبلات β الأدرنالية فيسبب زيادة درجة ميل إزالة الاستقطاب التدريجية لخلايا صانع الخطو، إذ يصبح الميل أكثر حدة (شكل 16 - 21) فتصل إزالة الاستقطاب بسرعة إلى جهد العتبة مما يعطي جهود فعل بمعدل أعلى مما كان في حالة عدم تنبيه الأعصاب الودية. أما كيف تتم زيادة درجة الميل فيكون ذلك بفتح قنوات صوديوم وكالسيوم مما يزيد قيمة تيار صوديوم وكالسيوم. I_{Na^+} ، $I_{Ca^{2+}}$ (أنظر الشكل 16 - 11).

أما الأعصاب نظير الودية فإنها تعمل في ظروف الراحة كما أشرنا وعندما



الشكل 16-21: أثر تنبيه الأعصاب الودية ونظير الودية على جهد فعل صانع الخطو.

لا تكون الأعصاب الودية في حالة تنبيه. يرتبط أستيل كولين الذي تفرزه هذه الأعصاب بمستقبلات مسكارينية فيسبب زيادة استقطاب وقلة درجة ميل إزالة الاستقطاب التدريجية وذلك من خلال فتح قنوات بوتاسيوم وزيادة تيار بوتاسيوم I_K، كما يعتقد البعض بأن هذا الناقل يؤدي إلى إنقاص تياري صوديوم وكالسيوم $I_{Ca^{2+}}$ ، I_{Na^+}.

تجدر الإشارة إلى أن نوع الأعصاب المسيطر على معدل نبض القلب يختلف من نوع حيواني لآخر فبينما تسيطر الأعصاب نظير الودية في الكلاب نجد أن التحكم في معدل نبض القلب في البابون يتم بسهولة أكثر بواسطة الأعصاب الودية. وفي الإنسان مثلا هناك تفاعل وتنسيق بين نوعي الأعصاب، فعند تنبيه الأعصاب نظير الودية (الحائر) وجد أن الأعصاب الودية تفرز كمية أقل من الناقل نورإبينفرين لإفساح المجال للأعصاب نظير الودية لإنجاز عملها.

دور الهرمونات Role of Hormones

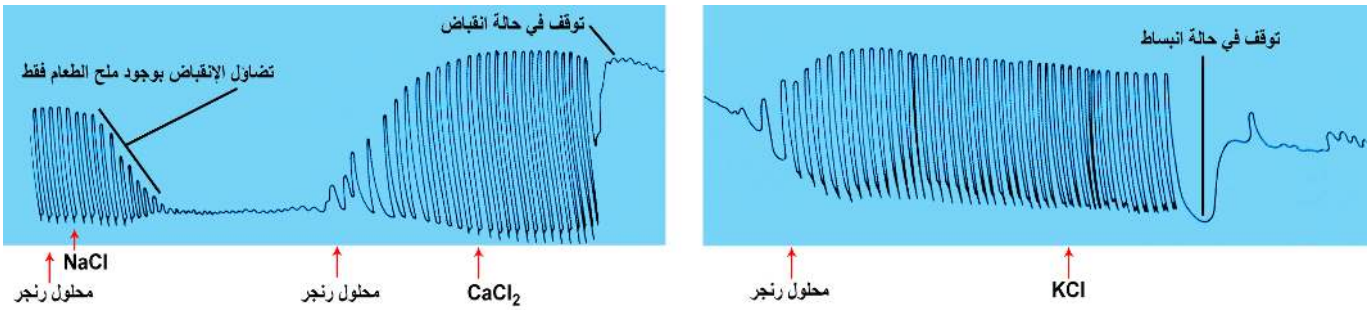
يعمل هرمون أدرنالين (إبينفرين) الذي تفرزه الغدة الكظرية على مستقبلات β الأدرنالية التي يعمل عليها أيضاً نورإبينفرين المفرز من الأعصاب الودية ويؤدي بالآلية نفسها إلى زيادة معدل نبض القلب. كذلك يعمل ثيروكسين المفرز من الدرقية على زيادة معدل نبض القلب وإن كان أثره أقل من أثر أدرنالين ومدة تأثيره أطول. كما أن ثيروكسين يعمل على تحسين أثر إبينفرين ونورإبينفرين على القلب ولهذا فإن الشخص ذا الغدة الدرقية المفرطة الإفراز قد يصاب بضعف في القلب نتيجة هذا التأثير. ولا يقتصر الأمر على هذين الهرمونين، فكورتيزول ومانع إدرار البول وهرمونات أخرى كلها ذات تأثير مباشر أو غير مباشر على عمل القلب.

دور الأيونات Role of Ions

إن التوازن بين أيونات السائل داخل الخلايا والسائل خارج الخلايا مهم لعمل القلب، ويؤدي الاضطراب في هذا التوازن إلى إخلال كبير في معدل نبض القلب، فقد وجد العالم رنجر Ringer عام 1887 أن إضافة محلول ملح الطعام فقط إلى قلب الضفدع يجعله يستمر في الانقباض لكن قوة الانقباض تتضاءل تدريجياً. كما وجد أن إضافة أملاح كالسيوم يجعل الانقباض يستعيد قوته ثانية وإذا زادت كمية كالسيوم فإن القلب يتوقف عن الانقباض في حالة تيبس rigor. هذا التيبس يمكن التخلص منه بإضافة أملاح بوتاسيوم التي تعيد إلى القلب نشاطه الانقباضي. لكن زيادة بوتاسيوم أيضا تسبب توقف القلب ثانية ولكن هذه المرة في حالة انبساط (شكل 16 - 22).

دور درجة الحرارة Effect of Temperature:

إن ارتفاع درجة الحرارة يسرع التفاعلات الأنزيمية مما يؤدي إلى زيادة معدل أيض خلايا القلب ويزيد سرعة التوصيل وسرعة الانقباض وبالتالي



الشكل 16-22: أثر الأيونات على النشاط الإنقباضي للقلب (من المرجع 44).

يزيد معدل نبض القلب. وقد وجد أن ارتفاع درجة الحرارة درجة مئوية واحدة يسبب زيادة في نبض القلب مقدارها 10 ضربات /الدقيقة الواحدة. من ناحية تطبيقية يكون الشخص المصاب بالحمى ذا نبض أعلى، كما أن الشخص الذي يمارس تمرين رياضي يرفع درجة حرارة الجسم ذو معدل نبض أعلى، وأن البرودة تؤدي إلى انخفاض معدل نبض القلب وقد استفاد الجراحون من هذه الملاحظة أثناء عمليات جراحة القلب المفتوح فهم يبردون القلب بسائل ملحي بارد ليس فقط ليقل معدل نبضه فيتحكمون في إجراء الجراحة عليه بل لخفض معدل أيضه ومعدل استنزافه للأكسجين حيث يؤدي نقص الأكسجين إلى تلف عضلة القلب.

عوامل أخرى وتشمل العمر والجنس والوزن والتمرين

فقلب الجنين ينبض 140 - 160 نبضة/الدقيقة أما الأنثى اليافعة فينبض قلبها 72 - 80/الدقيقة والذكر اليافع 64 - 72/الدقيقة. كما أن الرياضي المدرَب ينبض قلبه 40 - 60 نبضة/ الدقيقة لأن التمرين يسبب تضخم عضلة القلب فتضخ دماً أكثر في كل ضربة ويعوض عن ذلك بإنقاص معدل النبض. في الحيوانات عموماً يتناسب عدد ضربات القلب عكسياً مع زيادة حجم الحيوان ووزنه فبينما هو حوالي 600 / الدقيقة للفأر نجده حوالي 35/ دقيقة للفيل مثلاً، ويحتل الإنسان مكاناً يتناسب مع وزنه بين هذين المثالين.

تنظيم حجم الضربة Regulation of Stroke Volume

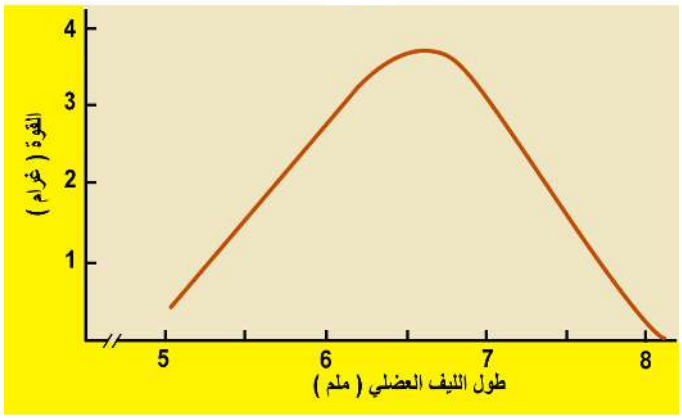
يفرغ القلب في كل ضربة حوالي 60 %من محتواه من الدم، وقد أشرنا لهذه الكمية سابقاً بأنها حوالي 70مل/ضربة كما حسبناها بأنها الفرق بين نهاية حجم الانبساط EDV (حوالي 120 ملتراً) ونهاية حجم الانقباض ESV (حوالي 50 ملتراً). يؤثر على حجم الضربة ثلاثة عوامل هي:

1 ـ الحِمْل القَبلي Preload

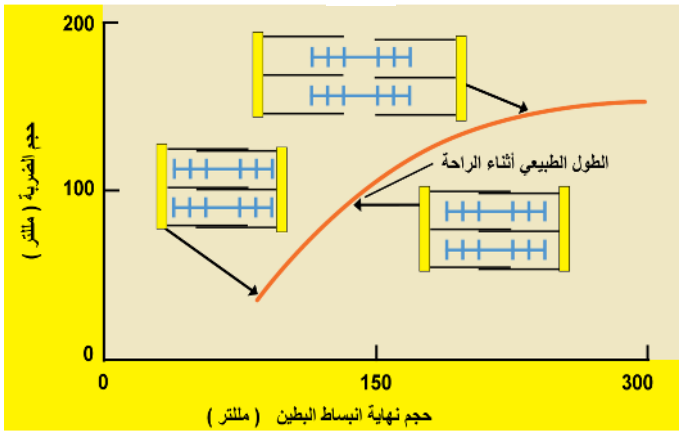
أي درجة شد عضلة القلب قبل الانقباض مباشرة، لقد أجرى العالم فرانك Frank عام 1895 تجربة طورها بعده العالم Starling عام 1914 تهدف لمعرفة العلاقة بين درجة شد عضلة القلب وقوة انقباضها. لقد وجدا أن الألياف العضلية القلبية المعزولة من العضلات الحلمية إذا أخضعت لأوزان متزايدة تدريجياً (أي شدت بدرجات متزايدة) ثم نبهت لكي تنقبض فإنها تنقبض بدرجات متباينة بحيث يكون الانقباض أعلى كلما ازداد الوزن (وازدادت درجة الشد). يستمر هذا الأمر إلى أن يصبح الشد مبالغاً فيه، عندها يتناقص الانقباض تدريجياً حتى يصبح صغيراً جداً(شكل 16 - 23أ). سميت هذه العلاقة علاقة فرانك - ستارلنغ بين الطول والتوتر Frank-Starling length-tension relationship أو قانون ستارلنغ للقلب Starling law of the heart.

يفسر الشكل 16 - 23 ب سلوك الألياف القلبية عند شدها، فعندما يكون الشد (وبالتالي طول الألياف) قليلاً تتراكب الخيوط الرفيعة من جانبي القطعة العضلية ولا يستطيع بعضها الارتباط بخيوط ميوسين السميكة وبذا لا يحدث انقباض كبير وعندما يكون الشد مثالياً والطول مثالياً optimal length تكون جميع الجسور العرضية لميوسين معرضة لخيوط رفيعة غير متراكبة فيتطور انقباض كبير. أما عندما يكون الشد كبيراً فإن ذلك يؤدي إلى سحب الخيوط الرفيعة بعيداً بحيث لا تعود قادرة على ملامسة الجسور

أ



ب

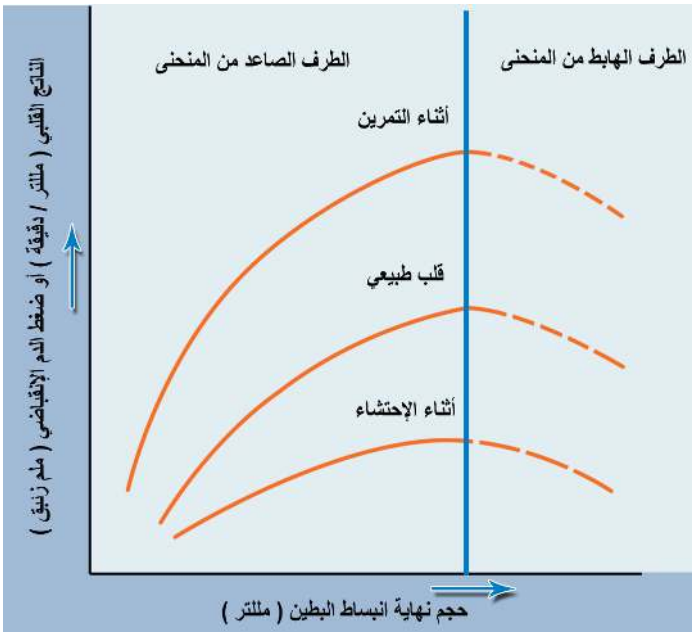


الشكل 16-23: أ) أثر زيادة طول الليف للعضلات الحلمية للقلب على تطور قوة الانقباض، ب) سلوك الخيوط السميكة والرفيعة أثناء زيادة الطول المتمثلة بزيادة حجم نهاية الانبساط.

العرضية للخيوط السميكة الواقعة بمنتصف القطعة العضلية وبذا لا ينشأ انقباض إطلاقاً.

ما علاقة قانون ستارلنغ بحجم الضربة؟ إن تدفق 120 ملتراً من الدم (حجم نهاية الانبساط) إلى البطين يماثل وزناً يحاول شد ألياف عضلة البطين. ومن الواضح أنه كلما ازداد حجم نهاية الانبساط زاد شد ألياف عضلة البطين وأدى ذلك، حسب قانون ستارلنغ، إلى زيادة قوة انقباض البطين وزيادة حجم الضربة. يبقى هذا الأمر صحيحاً طالما أن حجم نهاية الانبساط لم يتجاوز الحد الذي يصبح معه عبئاً على القلب، فزيادة حجم نهاية الانبساط فوق 350 ملتراً (شكل 16 - 24) يؤدي إلى إنقاص حجم الضربة تدريجياً إلى أن يصبح صغيراً جداً حيث يمكن أن يصبح الوضع مشابها لفشل القلب. وحيث أن حجم الضربة يؤثر على الناتج القلبي لذا فإن العلاقة بين حجم نهاية الانبساط والناتج القلبي (أو الضغط الانقباضي) يمكن تمثيلها بالمخطط المبين في الشكل 16 - 24. لاحظ أن هذه العلاقة تبقى صحيحة إذا كان القلب طبيعياً أو مريضاً (أثناء الاحتشاء) أو في حالة تمرين رياضي وأن الإختلاف الوحيد هو في مقدار الحد الأقصى من استجابة القلب، فهو أعلى في حالة التمرين الرياضي وأقل في حالة القلب المصاب منه في القلب الطبيعي.

وحيث أن عملية ملء الدم بالقلب تتم أثناء فترة الانبساط وقبل الانقباض مباشرة فقد أطلق عليها الحمْل القَبلي preload. يمثل الحمل القبلي آلية داخلية يُنظَم بواسطتها حجم الضربة والناتج القلبي بالتالي. وحيث أنها



الشكل 16-24: قانون ستارلنغ للقلب المتمثل بالعلاقة بين حجم نهاية الانبساط وبين الناتج القلبي أو ضغط الدم الانقباضي للقلب الطبيعي وأثناء الاحتشاء وأثناء التمرين.

داخلية intrinsic وتعتمد على عضلات كل بطين لذا فإنها تنظم عمل كل من البطينين إذ يضخ كل بطين حوالي 70 ملتراً في كل ضربة.

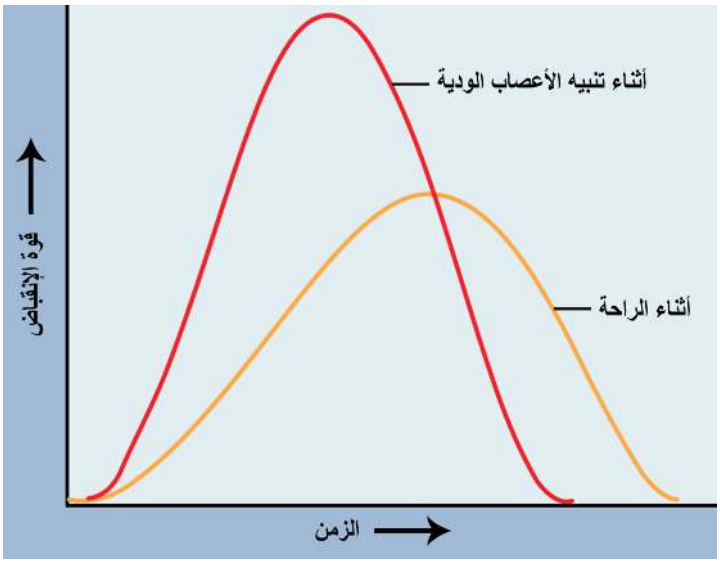
فالبطين الأيمن يضخها في الشريان الرئوي نحو الدورة الرئوية التي ترسل بها نحو الجانب الأيسر من القلب وهي بالتالي تصل إلى البطين الأيسر. تمثل آلية الحمل القبلي وسيلة لتنسيق عمل البطينين فإذا وصل، مثلاً، إلى البطين الأيمن عن طريق الأوردة كمية أكبر من الدم في إحدى الدورات القلبية، فإن زيادة الشد (الطول أو الحمل القبلي) تؤدي إلى انقباض أقوى، مما يرفع حجم الضربة ويرسل دماً أكثر نحو الدورة الرئوية وبالتالي نحو البطين الأيسر. وبسبب وجود الآلية نفسها لدى البطين الأيسر فإنه يُشَد بشكل أكبر فينقبض بقوة أكبر ويعطي حجم ضربة أكبر. لهذا فإن كمية الدم التي دفعها البطين الأيمن يتم استيعابها كلها من قبل البطين الأيسر ولن يتخلف منها شيء في الدورة الرئوية.

ماذا ستكون النتيجة لو لم يكن هناك تنسيق بين عمل البطينين؟ إذاً، لتخلفت كمية صغيرة من الدم في الدورة الرئوية مع كل ضربة قلبية (أو في الدورة الجهازية لو كان البطين الأيسر يضخ دماً أكثر من البطين الأيمن). بتراكم هذه الكميات الصغيرة تحتقن الدورة الرئوية بالدم، ويرتفع ضغط الدم بها مما يؤدي إلى أمرين: الأول أن يرشح بعض البلازما من الشعيرات الدموية في الرئة ويجتمع هذا السائل في المجاري التنفسية مما يعيق عملية التهوية وهذا يدعى استسقاء رئوي pulmonary edema. الأمر الثاني أن يضخ البطين الأيمن دماً ضد مقاومة كبيرة ولذا فهو يضطر تدريجياً إلى زيادة سمك عضلته وهذا يدعى تضخم القلب hypertrophy، إذ تصبح عضلة القلب كالعضلات الهيكلية التي تخضع للتمرين فهي تواجه ضغط دم مرتفعا في الدورة الرئوية وهذا يؤدي لزيادة البروتينات المتقبضة وإلى زيادة البروتينات المتقبضة وإلى زيادة حجم عضلة القلب.

لقد عرفنا في هذا البند أن آليه الحمل القبلي تعتمد على حجم نهاية الانبساط، فعلى ماذا يعتمد حجم نهاية الانبساط؟ يعتمد حجم نهاية الانبساط على كمية الدم العائد إلى القلب بواسطة الأوردة والذي يدعى عائد وريدي venous return. فكلما كانت كمية العائد الوريدي كبيرة امتلأ القلب بالدم أكثر، أي أصبح حجم نهاية الانبساط أكبر، وكلما أدى ذلك إلى شد عضلة القلب بشكل أكبر وازداد حجم الضربة. وسنبين لاحقاً في هذا الفصل العوامل المؤثرة على العائد الوريدي.

2 ـ العوامل المؤثرة على الانقباضية
Factors Affecting Contractility

تُعرف الانقباضية بأنها التغير في قوة انقباض عضلة البطين بسبب تغير في معدل دخول وتواجد أيون كالسيوم، وهي لا تعتمد على درجة شد عضلة القلب أو على حجم نهاية الانبساط. من العوامل التي تؤثر على الانقباضية تنبيه الأعصاب الودية الذي يؤدي إلى تحرر الناقل العصبي نورإبينفرين. يرتبط نورإبينفرين بمستقبلات β المتواجدة في عضلة البطين مما ينشط بروتين كاينيز الذي يسبب تحرر كالسيوم من الشبكة الساركوبلازمية وإلى دخول كالسيوم من الخارج. كما يسبب كاينيز فسفرة ميوسين محدثاً زيادة في معدل تحرك الجسور العرضية وفي سرعة الانقباض وزيادة في معدل تطور التوتر العضلي (شكل 16 - 25). لاحظ من الشكل 16 - 25 أن تنبيه الأعصاب الودية يؤدي إلى: 1) زيادة الانقباضية، 2) قصر الزمن اللازم للانقباض. إن قصر الزمن اللازم للانقباض يحدث لأن كلاً من معدل الانقباض ومعدل الانبساط محسوباً على أساس وحدة الزمن قد أصبح صغيراً. إن النتيجة الطبيعية لذلك هي أن انقباض البطين systole أصبح يستغرق زمناً أقصر كما أنه أصبح أكبر قوة. يؤدي هذا إلى أمرين كلاهما يؤدي لزيادة حجم الضربة. فقصر زمن الانقباض، عند معدل نبض ثابت، يؤدي إلى زيادة طول فتره الانبساط diastole وهذا يسبب زيادة ملء القلب بالدم وبالتالي زيادة حجم الضربة. اما زيادة قوة الانقباض فإنها تؤدي إلى اكتمال تفريغ القلب فينقص حجم نهاية الانقباض ESV وهذا يزيد حجم الضربة. يؤدي تنبيه الأعصاب نظير الودية إلى عكس التأثير السابق على الانقباضية لكن أثر هذه الأعصاب لا يكون بالعمل على كالسيوم بل إن تنبيه الأعصاب نظير الودية يقلل من تحرر نورإبينفرين من الأعصاب الودية نتيجة التنسيق بين نوعي الأعصاب المذكورين. لهذا فإنه في القلب المعزول أو الذي قطعت الأعصاب الودية الواردة إليه، لا يؤدي تنبيه الأعصاب نظير الودية إلى أثر ملحوظ على الانقباضية. بالإضافة إلى أثر الأعصاب على الانقباضية فإن عدداً



الشكل 16-25: أثر تنبيه الأعصاب الودية على سرعة وقوة انقباض عضلة القلب.

من الهرمونات والأيونات والأدوية تؤثر على الانقباضية فكل من الهرمونات إبينفرين، وثيروكسين، وجلوكاجون، وأيونات كالسيوم وعقار ديجوكسين تؤثر على الانقباضية معطية تأثيراً عضلياً إيجابياً positive inotropic effect (عضلة، ليفة = ino) بينما تعطي الحموضة acidosis وارتفاع تركيز بوتاسيوم والأدوية المغلقة لقنوات كالسيوم مثل فيراباميل verapamil تأثيراً عضلياً سلبياً negative inotropic effect

3 ـ الحِمْل البَعْدي Afterload

يضخ البطين في كل ضربة الدم باتجاه وعاء دموي يحتوي كمية من الدم ذات ضغط معين، فالضغط في الأبهر في الإنسان الطبيعي هو 80 ملم زئبق وفي الشريان الرئوي هو 20 ملم زئبق. وحيث أن البطين يضخ الدم باتجاه هذه المقاومة المتمثلة بضغط الدم في الأبهر أو في الشريان الرئوي فإن مقدار الضغط في الأبهر أو في الشريان الرئوي يشكل عاملاً يؤثر على حجم الضربة يدعى حمْل بَعْدي afterload وذلك لأنه يأتي بعد الانقباض. لا يشكل الحمل البعدي عاملاً كبير الأثر على حجم الضربة في الشخص ذي الضغط الطبيعي لكنه يعتبر عاملاً مهماً في أشخاص ذوي ضغط دم مرتفع. إن الضغط المرتفع يعيق البطين من أن يفرغ حمولته من الدم وبذا يصغر حجم الضربة ويزداد حجم نهاية الانقباض. وقد يتكيف القلب إذا ما تعرض لضغط مرتفع بشكل مستمر لفترة طويلة وذلك بأن يطور جداراً عضلياً سميكاً الأمر الذي يسبب تضخم القلب hypertrophy.

4 ـ معدل النبض Heart Rate

إذا زاد معدل النبض فإن من المتوقع أن يقل الوقت المعطى للقلب للامتلاء بالدم وأن يقل حجم الضربة والناتج القلبي، غير أنه وجد عملياً أن نبض القلب يمكن أن يزداد حتى 170 - 180 ضربة/الدقيقة أثناء التمرين دون أن يتأثر الناتج القلبي بشكل كبير. السبب في ذلك هو أن نقص حجم نهاية الانبساط الحاصل بسبب زيادة نبض القلب يوازنه الزيادة المصاحبة في انقباضية القلب التي تزيد حجم الضربة والناتج القلبي. أما إذا زاد معدل النبض عن 200 ضربة/ الدقيقة كأن يصل إلى 240/الدقيقة وهي من القيم القصوى لمعدل النبض في الإنسان فإن حجم الضربة ينخفض.

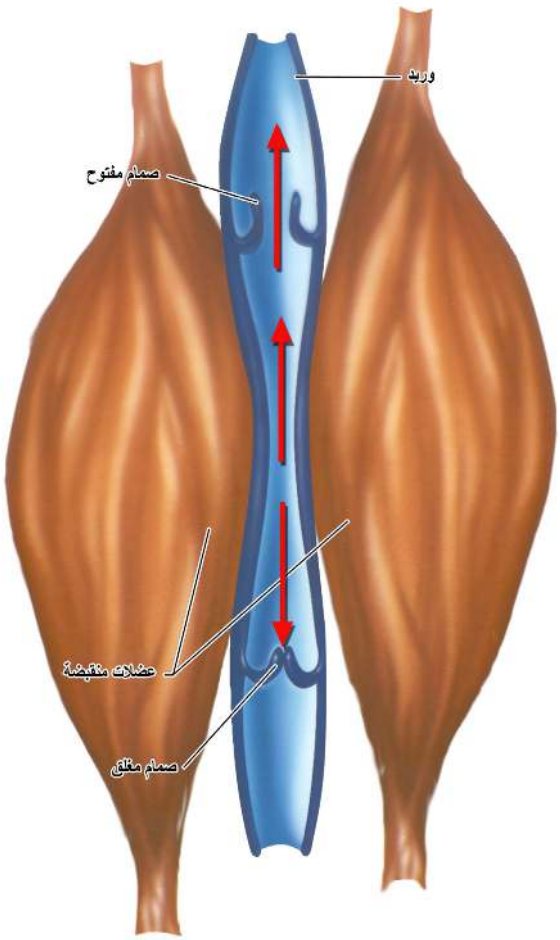
العائد الوريدي Venous Return

لقد عرفنا العائد الوريدي بأنه حجم الدم الذي يعود إلى الأذين الأيمن بواسطة الأوردة الذي يساوي من ناحية عملية كمية الناتج القلبي حيث أن ما يضخه القلب من الدم عبر الشرايين يجب أن يعود إليه عبر الأوردة إلا في حالات قليلة. هذه الحالات لو تكررت بشكل كبير، كما يحدث عندما يقل العائد الوريدي بسبب الوقوف الطويل في وضع واحد أو بسبب السمنة المفرطة أو أثناء الحمْل، لأدى ذلك إلى تجمع الدم في الأطراف السفلى مما يضعف الصمامات الوريدية ويضعف جدران الأوردة وخاصة الأوردة السطحية مسبباً الحالة المعروفة بتوسع الأوردة أو ما يدعى الدوالي varicose veins . تؤثر العوامل الآتية على العائد الوريدي:

1 ـ التجويف الواسع للأوردة: إن ضغط الدم في الأذين الأيمن هو حوالي صفر ملم زئبق بينما هو في الأوردة الصغيرة حوالي 10 ملم زئبق وبهذا فإن فرق الضغط الذي يسبب تدفق الدم في الأوردة (العائد الوريدي) هو 10 - صفر = 10 ملم زئبق مما يشير إلى أن المقاومة لتدفق الدم في الأوردة هي مقاومة منخفضة. تعزى هذه المقاومة المنخفضة إلى القطر الكبير للأوردة حيث سنرى في الفصل السابع عشر أن المقاومة لتدفق الدم تتناسب عكسياً مع القوة الرابعة لنصف قطر الوعاء الذي يمر به الدم. ولو كانت الأوردة أضيق قطراً لزادت المقاومة وانخفض العائد الوريدي.

2 ـ الأعصاب الودية الموجودة بجدران الأوردة: تحتوي الأوردة في أي لحظة على حوالي 60 % من كمية الدم في الجسم. ونظراً لوجود أعصاب ودية في جدران الأوردة فإن إفراز هذه الأعصاب لنورإبينفرين يؤدي إلى إحداث توتر بسيط في هذه الأوعية. إن هذا التوتر على الرغم من صغره يؤدي إلى حلب (أو عصر) الأوردة قليلاً فيزيد العائد الوريدي. يحدث مثل هذا التوتر أثناء الطوارئ كالنزيف حيث ينقل إلى القلب كميات كبيرة من الدم، كما يحدث عند التمرين الرياضي حيث يُحوَل الدم من الأحشاء إلى العضلات النشطة فيما يدعى التحول الحشوي splanchnic shift .

3 ـ المضخة العضلية Muscle pump : يؤدي انقباض العضلات الهيكلية في الأرجل أو الذراعين إلى الضغط على الأوردة التي تمر عبرها أو قربها منها مما يؤدي إلى دفع الدم عبر هذه الأوردة نحو القلب. ولا شك أن وجود الصمامات في الأوردة يساعد على دفع الدم باتجاه واحد وهو اتجاه القلب (شكل 16 - 26). فعلى سبيل المثال، يمكن لانقباض العضلات الهيكلية أثناء التمارين الرياضية أن يرفع الضغط المسبب لعودة الدم عبر الأوردة بمقدار 3 ملمترات زئبق.



الشكل 16-26: تؤثر العضلات الهيكلية أثناء انقباضها على الأوردة المارة عبرها أو قربها فتسبب عصر الدم باتجاه القلب ويساعد في ذلك وجود الصمامات في الأوردة.

4 ـ المضخة التنفسية Respiratory pump:

يؤدي انخفاض عضلة الحجاب الحاجز أثناء الشهيق إلى الضغط على الأحشاء الواقعة في البطن. ينتقل هذا الضغط إلى الوريد الأجوف السفلي الذي يمر في البطن فيسبب عصر الدم عبر هذا الوريد نحو الأعلى. من جانب آخر، فإن انخفاض الحجاب الحاجز وحركة القفص الصدري المصاحبة للشهيق تؤدي إلى انخفاض الضغط في التجويف البلوري حول القلب ليصبح حوالي- 8 ملم زئبق. إن تخلخل الضغط في التجويف الصدري وتحديداً حول الوريد الأجوف السفلي قرب دخوله إلى القلب (وربما حول الأذين الأيمن نفسه) يسبب زيادة تدفق الدم (الذي جرى ضغطه في البطن بفعل الأحشاء) نحو القلب.

إضافةً إلى العوامل السابقة، يرى بعض الباحثين أن انقباض البطين يشكل مضخة إضافية تسبب زيادة العائد الوريدي، إذ يرون أن انقباض البطين يؤدي إلى سحب جدار الأذين بالاتجاه المعاكس لسير العائد الوريدي مما يسبب زيادة شفط هذا الدم، كما يرون أيضاً أن ارتخاء البطين يؤدي إلى أمر مماثل. وبينما يبقى دور انقباض البطين أمراً خاضعاً للنقاش فإن معظم الباحثين يرى دوراً مهماً للصمامات الوريدية في استمرار تدفق العائد الوريدي ويدللون على ذلك بالقول أن فشل هذه الصمامات لأسباب أشرنا لها سابقاً يؤدي إلى تجمع الدم في الأوردة السطحية وبروزها والتوائهـــا في المـــرض المعـــروف بالدوالي varicosites (varicose veins).

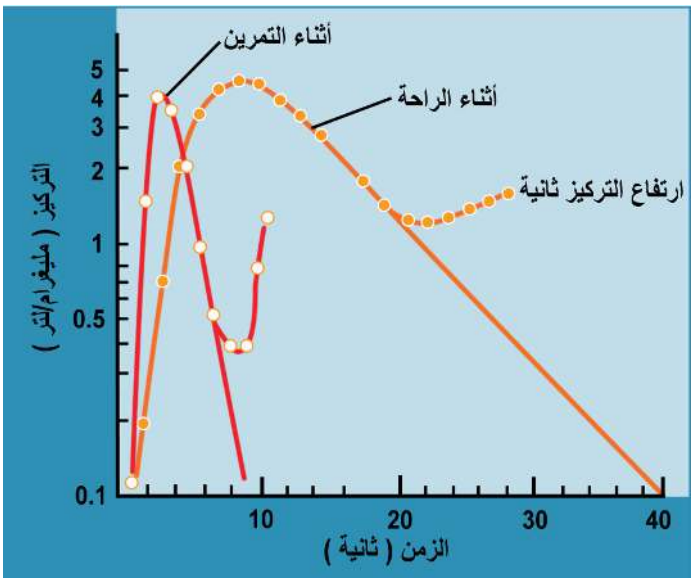
قياس الناتج القلبي Cardiac Output Measurement

إن كمية الناتج القلبي من أهم المؤشرات على مدى صحة القلب ولذا فقد جهد الباحثون في قياس الناتج القلبي بشكل عملي. وقد طور أدولف فك A. Fick الطريقة الأولى لقياس الناتج القلبي في حيوانات التجارب وفي الإنسان. تعتمد هذه الطريقة على مبدأ فك Fick principle الذي يعتبر تطبيقاً لقانون حفظ الطاقة. فقد اعتبر فك أن كمية المادة التي يمكن أن يأخذها عضو معين أو الجسم بكامله في وحدة الزمن يساوي الفرق بين تركيز تلك المادة في الدم الشرياني والدم الوريدي (يدعى فرق شرياني وريدي arterial venous difference) مضروباً في مقدار تدفق الدم الذي يمثل الناتج القلبي. فإذا عرفنا مثلاً أن كمية الأكسجين التي يستهلكها الجسم في زمن ما، ولنفرض أنها 240 مللتراً/الدقيقة، وأمكننا أخذ عينة من الدم الوريدي بإدخال قثطر عبر وريد إلى الأذين الأيمن فالبطين الأيمن فالشريان الرئوي وحسبنا كمية الأكسجين فيها، ولنفرض أنها كانت 150 مللتراً/لتر، كما أمكننا قياس كمية الأكسجين في عينة من الدم الشرياني بإدخال قثطر في شريان محيطي قريب، في الساعد مثلاً، ولنفرض أنها كانت 200 مللتراً/لتر، فإن الناتج القلبي للبطين الأيسر سيكون :

240 مل/دقيقة ÷(200 مل/ل - 150مل/ل) = 240 مل/دقيقة ÷ 50مل/ل = 4.8 لتر/دقيقة

في تقنية تخفيف الكاشف indicator dilution technique يجري حقن كمية معلومة من كاشف غير سام مثل صبغة indocyanine green أو نظير معلم إشعاعياً. يكون الحقن عادةً في الجانب الأيمن من القلب أو في الأوردة المؤدية إليه، ثم يجري أخذ عينات متسلسلة serial من الدم الشرياني ويجري قياس تركيز المادة المحقونة فيها. يمكن حساب الناتج القلبي بهذه الطريقة على أساس أن الناتج القلبي يساوي كمية المادة المحقونة مقسوماً على معدل تركيز المادة في الدم الشرياني بعد مرورها مرة واحدة بالقلب. من ناحية عملية، فإن رسماً لوغارتيمياً لتركيز المادة المحقونة في العينات المتسلسلة بالنسبة للزمن أثناء ارتفاع التركيز ثم انخفاضه ثم ارتفاعه ثانية يمكننا من حساب الناتج القلبي. فالشكل (16 - 27) يبين أنه يمكن مد الخط الممثل لمرحلة انخفاض التركيز إلى نقطة تقاطعه مع محور الزمن وهذا يشير إلى أن الزمن الذي استغرق ليتم عبور واحد للمادة عبر القلب هو حوالي 40 ثانية.

فإذا كانت الكمية المحقونة هي 5 ملغم وكان معدل التركيز هو 1.6



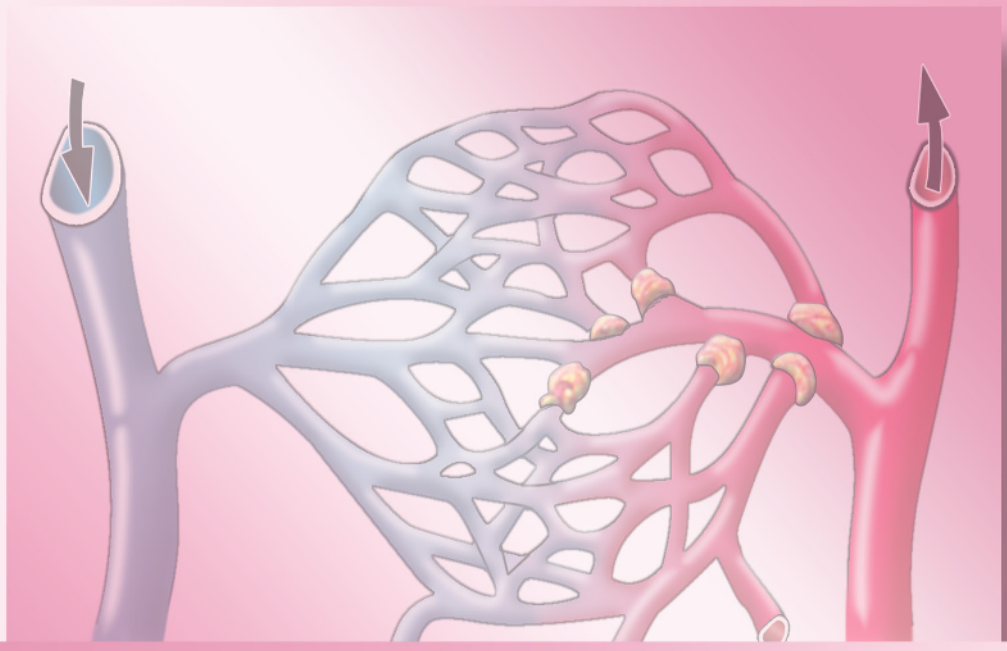
الشكل 16-27: قياس الناتج القلبي بتقنية تخفيف الكاشف. (Asmussen. E. and Nielsen. M. The cardiac output in rest and work determined by acetylene and the dye injection method. *Acta Physiolo. Scandenavia*. 27: 217. 1952)

ملغم/لتر فإن تدفق الدم (Q) خلال 40 ثانية = 5 ملغم÷ 1.6ملغم/لتر = 3.1 لتراً.

أما في دقيقة واحدة فإنـــه سيكون 1.5x3.1 = 4.65 لتراً/دقيقة. وفي حالة التمرين الرياضي يكون الزمن حوالي 9 ثوان والتركيز 1.51 ملغم/ لتراً ويكون تدفق الدم (Q) أو الناتج القلبي حوالي 22 لترا/دقيقة.

وحيث أن حقن بعض المواد يمكن أن يؤثر على ديناميكات الدم أو يسبب ضرراً للقلب فقد جرى تطوير طريقة مماثلة من حيث المبدأ تدعى التخفيف الحراري thermodilution يجري فيها حقن جرعة من محلول ملحي بارد ذي درجة حرارة معروفة في الأذين الأيمن بواسطة قثطر ويجري قياس تبدد حرارة (أو برودة) هذا المحلول في الشريان الرئوي بواسطة مجس حراري thermister ويكون التغير في حرارة المحلول متناسبا عكسياً مع كمية الدم المتدفق خلال الشريان الرئوي (أو مع الناتج البطيني الأيمن). تسمح هذه الطريقة بإعادة القياس مرات عديدة للحصول على قياس أكثر دقة، وذلك لكون المحلول الملحي ليس ضاراً. بشكل عام فإن قياس الناتج القلبي بشكل عملي لا يعد أمراً سهلاً أمام طلبة علم وظائف الأعضاء بسبب متطلباته من الكيماويات والأجهزة ويمكن الحصول على معلومات مهمة عن عمل القلب باستخدام تقنيات أخرى أسهل وأكثر توافراً.

الفصل السابع عشر



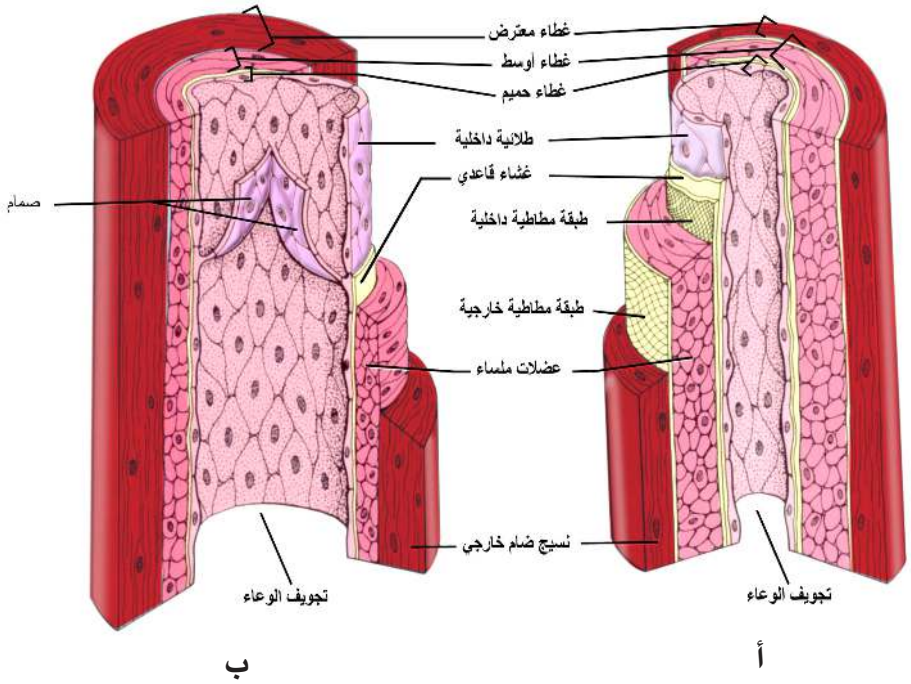
17

الأوعية الدموية وديناميكات الدم

Blood Vessels & Haemodynamics

- تركيب جدران الأوعية الدموية 288
- تركيب جدران الشعيرات الدموية 289
- ديناميكات الدم 290
- علاقة ضغط الدم بالمقاومة 290
- العوامل المحددة للمقاومة 290
- قانون بوازوي 291
- العلاقة بين تدفق الدم وضغطه 292
- العوامل المؤثرة على تدفق الدم (تنظيم تدفق الدم) 292
- وصل الشعيرات الدموية على التوازي وأهميته 294
- قياس تدفق الدم 295
- طبيعة تدفق الدم في الأوعية الدموية 295
- سرعة التدفق 296
- تدفق الدم عبر الشعيرات 296
- العوامل التي تؤثر على حركة السوائل عبر الشعيرات 297
- تفاعل القوى مع بعضها البعض 297
- ضغط الدم 297
- الضغط في أجزاء الدورة الدموية 298
- تنظيم ضغط الدم 298
- التنظيم قصير الأمد 298
- التنظيم طويل الأمد 301
- آلية إفراز رنين 304
- قياس ضغط الدم 304
- أثر الجاذبية على ضغط الدم 304
- أثر التمرين الرياضي على الدورة الدموية 305
- اضطرابات الجهاز الدوري 306
- نشأة الأوعية الدموية 308

الأوعية الدموية وديناميكات الدم
Blood Vessels & Haemodynamics



الشكل 17-1: مقطع طولي وعرضي مجسم يبين تركيب جدران الشرايين(أ) والأوردة (ب). لاحظ أن تجويف الوريد أوسع وجداره أرق بشكل عام منه للشريان (من المرجع 45).

أول من أشار إلى أن الدم يدور بداخل الجسم هو الطبيب اليوناني جالينوس في القرن الثاني الميلادي حيث كان يعتقد بأن الدم يتحرك خلال الجسم بحركة تشبه المد والجزر إذ يخرج من القلب أولاً ثم يعود إليه بنفس الأوعية. ثم تلاه العالم العربي ابن النفيس في القرن الثاني عشر (السابع الهجري) الذي وصف الدورة الرئوية وتلاه بعد ذلك بأكثر من أربعة قرون (حوالي 1620) الطبيب الإنجليزي وليم هارفي W. Harvey.

يعد الجهاز الدوري في الفقريات عموماً وفي بعض اللافقريات جهازاً دورياً مغلقاً closed circulatory system بينما هو في معظم المفصليات التي تشكل أكثر من 95% من الحيوانات جهاز دوري مفتوح open. في هذا النمط الأخير نجد أن القلب يضخ الدم في وعاء دموي يماثل الأبهر يتفرع بعد ذلك فيتدفق الدم إلى تجاويف أو جيوب ليغمر أنسجة الجسم كلها مؤدياً وظائفه المعروفة. أما في الجهاز الدوري المغلق فإن القلب يضخ الدم في شرايين كبيرة مطاطية large elastic arteries يتجاوز قطرها قطر الإصبع الصغير تتفرع إلى شرايين عضلية أصغر small muscular arteries يزيد قطرها عن 0.3 ملم ثم إلى شريّنات arterioles يتراوح قطرها بين 0.3 ملم و 10 ميكرومتر ثم إلى شعيرات دموية capillaries يقل قطرها عن 10 ميكرومتر. تلتقي الشعيرات لتعطي وريّدات venules يتراوح قطرها بين 8 ميكرومتر وحتى 100 ميكرومتر وهذه تلتقي بدورها لتعطي أوردة veins تعيد الدم إلى القلب. ولا يتاح للدم الخروج من هذه الأوعية المغلقة التي يتجاوز طولها في الإنسان البالغ 100.000 كم إطلاقاً، لكن تبادل المواد (الغازات، المواد الغذائية، المواد المسرفة) يتم عبر جدران الشعيرات.

تركيب جدران الأوعية الدموية

تتركب جدر الأوعية الدموية جميعها ما عدا الشعيرات من ثلاثة أغطية tunics (شكل 17 - 1) تحيط بتجويف الوعاء lumen:

أ - الغطاء الحميم Tunica Intima: وهو الطبقة الداخلية التي تلاصق الدم وتبطن الوعاء الدموي وتتكون من طبقة واحدة من خلايا طلائية حرشفية تدعى طلائية داخلية endothelium وهي تشكل امتداداً لبطانة القلب. تتراكب خلايا هذه الطبقة بحيث لا تبرز حواف الخلايا في مجرى الدم وذلك من أجل تقليل الاحتكاك ومنع تكسر صفائح الدم. وفي الأوعية الدموية التي يتجاوز قطرها 1ملم نجد طبقة تحت طلائية subendothelium تتكون من نسيج ضام واسع يحتوي بعض ألياف إلاستين elastin المطاطية ويقوم بدعم الطلائية.

ب - الغطاء الأوسط Tunica Media: يتكون من عدة طبقات من العضلات الملساء المرتبة بشكل حلقي وتتخللها طبقات من ألياف الاستين التي تقل أو تكثر تبعاً لحجم الوعاء الدموي فهي كثيرة جداً في الأبهر مثلاً مما يعطي جدار الأبهر مطاطية فائقة. إن هذه الطبقات المطاطية تقاوم تذبذبات ضغط الدم الناتجة عن انقباض القلب وانبساطه، إذ أنها تمتص القوه الناتجة عن انقباض القلب أثناء الانقباض أما أثناء انبساطه فإنها تعاود الضغط على الدم بداخلها مما يبقى هذا الدم تحت الضغط الأمر الذي يسبب تدفقه. بهذه الطريقة تحول الألياف المطاطية ضخ القلب للدم الذي يكون أصلاً بشكل نبضي متقطع pulsatile إلى تدفق سلس أقل تقطعاً. لتقدير أهمية الألياف المطاطية في هذه الطبقة حسبنا أن نعرف أنه في حالة مرض تصلب الشرايين arteriosclerosis تفقد الشرايين مطاطيتها وتصبح جدرانها صلبة ويصبح ضغط الدم فيها متقطعاً ومرتفعاً بوجه عام مما يؤدي إلى ضعف جدران هذه الشرايين وحدوث انتفاخات بها وربما انفجارها.

يعد الغطاء الأوسط أكثر الطبقات سمكا في الشرايين بينما لا يكون كذلك في الأوردة، وهو في كلتي الحالتين مزود بأعصاب ودية تدعى ألياف عصبية محركة للأوعية الدموية vasomotor nerve fibers. يؤدي تنبيه هذه الأعصاب إلى إفراز نورإبينفرين الذي يسبب انقباض العضلات الملساء وتضيّق الوعاء الدموي vasoconstriction، وعندما يتوقف إفراز الناقل تنبسط العضلات الملساء ويحدث توسع للوعاء الدموي vasodilation. يعتبر تضيق أو توسع الوعاء الدموي وسيلة مهمة جداً للتحكم

بضغط الدم، وسوف نرى لاحقاً في هذا الفصل أن زيادة بسيطة في قطر الوعاء الدموي تصاحب توسعه تسبب انخفاضاً كبيراً جداً في ضغط الدم.

تتواجد الألياف العصبية المحركة للأوعية عادةً بين الغطاء الأوسط والغطاء المعترض الذي يليه من الخارج، وقد تتغلغل قليلاً بين الخلايا العضلية الملساء لكن إزالة الاستقطاب التي يحدثها الناقل تنتشر إلى الخلايا الملساء كافة لأن الخلايا تكون مرتبطة بعضها ببعض كهربائياً بواسطة مفاصل ثغرية (أنظر الفصل الرابع عشر).

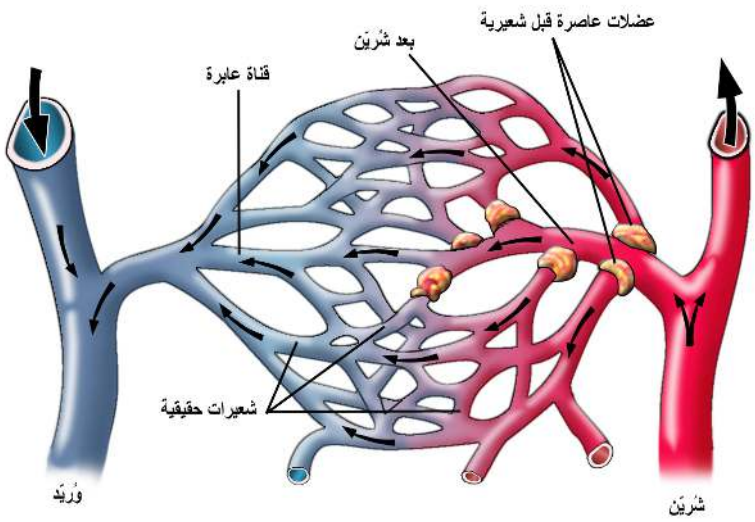
ج - الغطاء المعترض (المتدخل) Tunica Adventitia: يشكل الطبقة الخارجية لجدران الأوعية الدموية وسمي هكذا لأن مكوناته، التي هي في الغالب ألياف كولاجينية بيضاء متباعدة، تلتئم حول طبقة العضلات الملساء بأن تهاجر إليها من الأنسجة الخارجية المحيطة بالوعاء فتحمي جدار الوعاء وتربطه بالتراكيب المحيطة به. يخترق الغطاء المعترض الألياف العصبية المشار لها أعلاه وأوعية ليمفية وفي حالة الأوعية الدموية الكبيرة يتخللها أوعية دموية أصغر تغذي الطبقات الخارجية لجدار الوعاء الدموي تدعى أوعية الأوعية vasa vasorum. أما الطبقات الداخلية للوعاء فتستمد غذاؤها من الدم مباشرة. في الأوردة يكون الغطاء المعترض أسمك الطبقات الثلاث، كما تكون في حالة الأوردة الجوفاء مدعمة بأشرطة طولية من العضلات الملساء.

تركيب جدران الشعيرات الدموية

تقوم الشرايين الكبيرة بوظيفة نقل الدم conducting وتقوم الشرايين العضلية الصغيرة بتوزيع الدم وتشكل مصدراً لضغط الدم بينما تعد الشريّنات أوعية مقاومة resistance vessels إذ هي المصدر الأكبر لضغط الدم. وتعد الشعيرات الدموية أوعية توزيع وانتشار distribution and diffusion للمواد من وإلى الدم أما الوُريّدات والأوردة فإنها مستودعات للدم capacitance vessels.

ونظراً لأهمية الشعيرات الدموية في انتشار المواد من وإلى الدم فإننا سنشير إلى تركيب جدرانها وإلى كيفية ارتباطها بالشرينات من جانب وبالوريدات من جانب آخر.

يبين شكل 17 - 2 ما يدعى سرير شُعيري capillary bed وفيه نرى أن الشريّن يتصل بالوُريّد إما بقناة عابرة thoroughfare channel تتصل مباشرة بما يدعى بعد الشريّن metarteriole الذي يتفرع مباشرة من الشريّن، وإما أن يتصل به عن طريق شُعيرات حقيقية true capillaries تتفرع من بعد الشريّن ويتحكم بها عند نقاط اتصالها بالشريّن ألياف عضلية ملساء تشكل عاصرات قبل شُعيرية precapillary sphincters. فإذا استدعت الحاجة أن يذهب الدم إلى عضو آخر أكثر أهمية من العضو الذي تتواجد فيه هذه الشعيرات فإن العضلات العاصرة تغلق الشعيرات الحقيقية إغلاقا شبه تام ليمر الدم في القناة العابرة مباشرة متجاوزاً بذلك العضو أو النسيج الذي نحن بصدده. أما إذا



الشكل 17-2: سرير شعيري. لاحظ وجود عضلات عاصرة قبل شعيرية تيسر مرور الدم في القناة العابرة.

انبسطت العاصرات قبل الشعيرية فإن الدم يتدفق في الشعيرات ويغذي النسيج بشكل مناسب.

يتألف جدار الشعيرة الدموية (شكل 17 - 3أ،ب) من طبقة واحدة من خلايا طلائية داخلية تستقر على طبقة قاعدية basal lamina إذ يتألف محيط الشعيرة من خلية أو اثنتين تتصلان ببعضهما بواسطة مفاصل محكمة tight junction. لكن المفاصل المحكمة في بعض الأنسجة كالجلد والعضلات لا تكون كاملة تماما على طول نقطة الالتقاء بين الخليتين إذ أنها تترك فراغاً ضيقاً، يدعى شق بين خلوي intercellular cleft، يعد معبراً لمرور بعض المواد من الدم وإليه. في الشعيرات الدموية في الدماغ تكون المفاصل المحكمة كاملة وبذا تشكل أساس الحاجز الدموي الدماغي blood brain barrier.

في بعض الشعيرات الدموية كتلك الموجودة في الأمعاء والغدد الصماء والكلية (شكل 17 - 3ج) يخترق الخلية الطلائية ثقوب pores or fenestrations تغطى بغشاء رقيق غير خلوي وبالتالي فإن الشعيرات ذات الثقوب تكون ذات نفاذية عالية للسوائل وبعض المواد المذابة، ولعل دورها في ترشيح الدم في الكلية أفضل مثال للدلالة على قدرتها على الترشيح.

في بعض الأعضاء كالكبد ونخاع العظم والأنسجة الليمفية تتحور الشعيرات لتصبح ذات تجويف واسع غير منتظم فتدعى جيوب دموية sinusoids، وتكون مفاصلها المحكمة قليلة وشقوقها بين الخلوية واسعة كما أن بها العديد من الثقوب الأمر الذي يمكن هذه الشعيرات من السماح للبروتينات وحتى لخلايا الدم بالعبور خلالها (شكل 3-17د).

وفي جميع هذه الأعضاء، يتم انتشار المواد من وإلى الدم بوسيلتين إضافيتين هما: النقل الحجمي bulk transport عبر الحويصلات والانتشار البسيط عبر جدران الخلايا الحرشفية الرقيقة ويتم انتقال المواد من وإلى الدم بالطرق الأربع المشار لها أعلاه عندما يسير الدم ببطء عبر الشعيرات الدموية بسبب انخفاض ضغط الدم المصاحب لزيادة الاحتكاك كما سنبين ذلك لاحقاً.

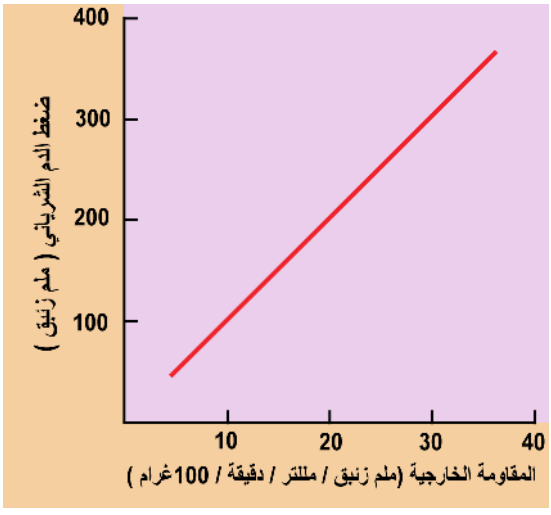
ديناميكات الدم Haemodynamics

يُقصد بدراسة ديناميكات الدم معرفة المبادئ العامة التي تحكم تدفق الدم في الأوعية الدموية. فالدم، وهو سائل غير نيوتني* non newtonian fluid بسبب عدم تجانسه كالمحاليل الإلكتروليتية، يتدفق في أي وعاء دموي أو في الدورة الدموية كاملة بمعدل تدفق flow معين (يرمز له Q ويقاس بوحدة مل/دقيقة) ويسلط ضغطا pressure (يرمز له P ويقاس بالملم زئبق) معيناً على جدار الوعاء الدموي الذي يحويه، ويواجه مقاومة resistance (يرمز لها R وتقاس بالملم زئبق/ مل/دقيقة أو وحدة مقاومة خارجية) معينة تتمثل بالاحتكاك الذي يواجهه أثناء مروره في الوعاء الدموي. إن العلاقة التي تربط التدفق والضغط والمقاومة في الدورة الدموية يمثلها قانون بوازوي Poiseuille's law الذي سنعرض له في البند التالي، ولكن دعنا أولاً نرى العلاقة بين ضغط الدم والمقاومة.

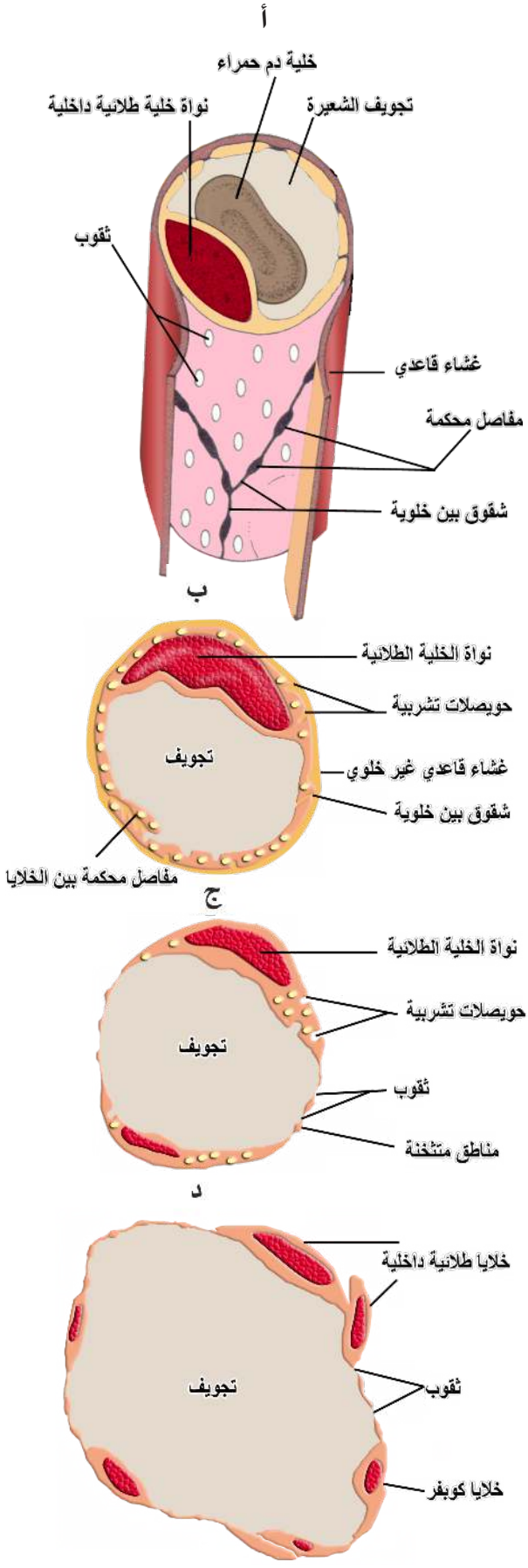
علاقة ضغط الدم بالمقاومة
Pressure – Resistance Relationship

إن معظم المقاومة التي يواجهها الدم أثناء تدفقه في الدورة الدموية تتمثل في الشريّنات، فلقد ذكرنا أن هذه الأوعية ذات جدار عضلي وهي تخلو تقريباً من الأنسجة المطاطية ويؤدي تنبيه الأعصاب الودية الواصلة إليها إلى تضيق كبير في قطرها مما يشكل مقاومة كبيرة لتدفق الدم. ونظراً لوجود هذه الأوعية في الأجزاء المحيطية في الجسم وليس في مركزه ولأنها تشكل معظم المقاومة لتدفق الدم لذا فإننا نستخدم تعبير مقاومة خارجية peripheral resistance للدلالة على موقع التراكيب المسؤولة عن إحداثها.

يمثل شكل (17 - 4) العلاقة بين ضغط الدم والمقاومة الخارجية. ويبدو واضحاً من الشكل أنه كلما ازدادت المقاومة الخارجية ازداد ارتفاع ضغط الدم، وهكذا يبدو أن المقاومة الخارجية هي المسؤولة عن دوام ضغط الدم. ونظراً لأهمية الشريّنات في إنتاج المقاومة الخارجية لذا فإننا نستطيع أن نتبين دورها في دوام ضغط الدم وفي تنظيمه.



الشكل 17-4: العلاقة بين ضغط الدم والمقاومة الخارجية.



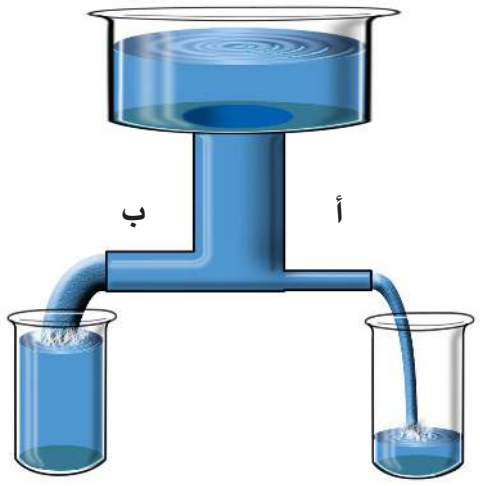
الشكل 17-3: أ) مجسم يبين تركيب الشعيرة الدموية، ب) مقطع عرضي في شعيرة في الجلد، ج) مقطع عرضي في شعيرة في الكلية، د) مقطع عرضي في شعيرة في الكبد.

* هو سائل لزوجته غير محددة تماما بل تتغير بتغير القوة المسلطة عليه.

العوامل المحددة للمقاومة
Determinant Factors of Resistance

1 ـ طول الوعاء الدموي الكلي Blood vessel length: تتناسب المقاومة طردياً مع طول الوعاء الدموي ($R \alpha L$) إذ كلما ازداد طول الوعاء ازدادت المقاومة بسبب الاحتكاك الذي يتم على طول هذا الوعاء. ويمكن أن نقيم أثر هذا العامل في زيادة المقاومة إذا عرفنا أن طول الأوعية الدموية في الجسم يقدر بحوالي 100.000 كيلومتر، علماً بأنه كلما ازداد حجم الجسم اقتضى ذلك زيادة في طول الأوعية الدموية التي تنقل الدم إلى أنسجته المختلفة.

2 ـ قطر الوعاء الدموي Blood vessel diameter: تتناسب المقاومة تناسباً عكسياً مع القوة الرابعة لنصف قطر الوعاء الدموي ($R \alpha 1/r^4$). والسبب في ذلك واضح، إذ أن الاحتكاك يزداد كلما انخفض نصف قطر الوعاء الدموي، فالدم المحاذي لجدار الوعاء الدموي يُبطيء في سيره نتيجة لهذا الاحتكاك بينما يسير الدم في مركز الوعاء بسرعة وبيسر أكثر. لتقييم أثر نصف القطر على المقاومة علينا أن نعرف أنه إذا زاد نصف قطر الوعاء الدموي إلى الضعف (أي أصبح 2 ملم مثلاً بدلاً من 1 ملم فإن المقاومة تقل بمقدار 16 مرة ($2\times2\times2\times2=16$) كما أنه إذا انخفض نصف قطر الوعاء الدموي إلى النصف فإن المقاومة تزداد بمقدار 16 مرة. ينعكس هذا الأثر على تدفق الدم، ففي حالة



الشكل 17-5: توضيح لأثر زيادة قطر الوعاء على تدفق الدم. لاحظ أن زيادة قطر الفتحة ب (إلى الضعف مثلا بالمقارنة مع الفتحة أ) تزيد التدفق بمقدار 16 ضعفا عنه في الجانب أ.

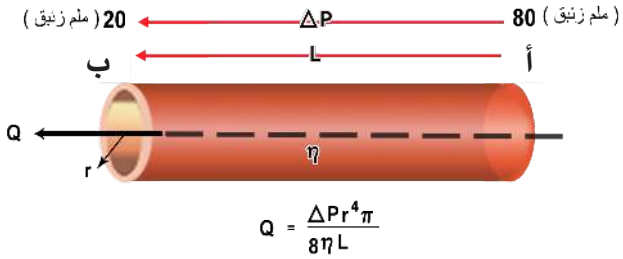
زيادة نصف قطر الوعاء إلى الضعف يزداد تدفق الدم بمقدار 16 مرة بينما يقل بمقدار 16 مرة إذا انخفض نصف قطر الوعاء الدموي إلى النصف (شكل 17 - 5).

وبسبب هذا التأثير الكبير لنصف قطر الوعاء على المقاومة فإن التحكم بالعضلات الملساء المكونة لجدار الأوعية الدموية، والشريّنات تحديداً، له أكبر الأثر في التحكم بالمقاومة وبالتالي في ضغط الدم (حيث تؤدي زيادة المقاومة إلى زيادة ضغط الدم) وفي تدفقه حيث تؤدي زيادة المقاومة إلى إنقاص تدفق الدم. يتحكم في نصف قطر الوعاء الدموي مجموعة من العوامل العصبية والأيضية سيشار لها ببعض التفصيل في بند تنظيم تدفق الدم.

3 ـ لزوجة الدم Blood viscosity: تمثل اللزوجة المقاومة الداخلية لتدفق الدم وهي صفة مرتبطة بخصائص سائل الدم. من الواضح أنه كلما قلت لزوجة الدم أصبح من اليسير تحريكه ومن ثم تدفقه في الأوعية الدموية، أي أن المقاومة لتدفق الدم تتناسب طردياً مع لزوجة الدم التي يشار لها بالحرف الإغريقي (η = Eta). والواقع أن الدم أكثر لزوجةً من الماء، وأن البلازما بما فيها من بروتينات تعد أكثر لزوجة من الماء وحده، فإذا أضفنا لهذه البلازما الخلايا الحمراء والبيضاء إزدادت اللزوجة بشكل أكبر، وهكذا فقد وجد أن اللزوجة تزداد بازدياد مقراط الدم Hct. يبين شكل 15 - 1 (الفصل الخامس عشر) العلاقة بين اللزوجة ومقراط الدم، فعند Hct مقدارها 45 % نجد أن اللزوجة تتراوح بين 3.5 - 5.5 $\{= 2.7 \times 10^{-3}$ poise $(N.s/m^{-2})\}$ غير أن اللزوجة تزداد بعد ذلك بشكل حاد لتصبح حوالي 10 أضعاف لزوجة الماء عندما تصبح Hct حوالي 70 - 80 %. وواضح أن هذه اللزوجة المرتفعة تشكل مقاومة كبيرة لتدفق الدم وتعد عبئاً على القلب إذ أنها تصبح جزءاً من الحمْل البَعدي المرتفع. يجدر بالذكر أن وجود قيم Hct فوق 55 % ليست أمراً غير متوقعاً عند سكان المناطق المرتفعة فوق سطح البحر أو عند بعض الرياضيين.

قانون بوازوي Poiseuille's law

إذا تصورنا وعاءً دموياً كالمبين في شكل 17 - 6 طوله L ونصف قطره r يتدفق فيه سائل كالدم لزوجته η، وكان ضغط الدم (P_1) عند النقطة أ في أحد طرفيه هو 80 ملم زئبق وعند النقطة ب (P_2) في طرفه الآخر هو 20 ملم زئبق فإن القوة الدافعة التي تسبب تدفق الدم في هذا الوعاء هي الفرق في الضغط بين النقطتين أي $P_1 - P_2$ (ΔP) وهو يساوي 60 ملم زئبقاً. فإذا تساوى الضغط عند النقطتين أ و ب أي أن $P_1 = P_2$ بحيث يصبح ΔP صفراً فإن تدفق الدم (Q) سيصبح صفراً. من هنا فإن تدفق الدم يتناسب طردياً



الشكل 17-6: يعتمد تدفق الدم بين نقطتين في وعاء دموي على فرق الضغط بينهما.

مع ΔP، كما أنه يتناسب عكسياً مع المقاومة التي يبديها الوعاء الدموي والدم للتدفق كما أشرنا لذلك أعلاه.

وقد وصف الطبيب الفرنسي بوازوي عام 1864 العلاقة التي تربط تدفق الدم (Q) بالضغط (ΔP) وبالمقاومة (R) بأنها تمثل بالمعادلة الآتية:

$$Q = \Delta P / R \ldots\ldots\ldots\ldots (1)$$

وهي تشبه إلى حد كبير العلاقة التي وضعها أوم لوصف العلاقة بين التيار والقوة الدافعة الكهربائية والمقاومة. وحيث أن Q تتناسب طردياً مع القوة الرابعة لنصف قطر الوعاء (r^4) وعكسياً مع كل من طول الوعاء (L) ولزوجة الدم (η) لذا فإن قانون بوازوي يمكن تحويره ليأخذ الصيغة الآتية:

$$Q = \Delta P\, r^4 \pi / 8L\eta \ldots\ldots\ldots\ldots (2)$$

ويمكن باستخدام هذه المعادلة استنتاج أن المقاومة R تساوي $8L\eta / r^4\pi$.

بالعودة إلى المعادلة الأصلية (1) وتحويرها (2)، وبأخذ وحدات القياس بعين الاعتبار، فإنه يمكن استنتاج وحدات المقاومة على النحو الآتي:

$$Q \text{ (مللتر/دقيقة)} = \Delta P \text{ (ملم زئبق)} / R$$

وبإعادة الترتيب،

$$R = \Delta P \text{(ملم زئبق)} / Q \text{(مللتر/دقيقة)}$$

وهكذا فإن وحدات المقاومة هي ملم زئبق/ مللتر/دقيقة، وقد جرى الاتفاق على التعبير عن كل ملم زئبق/مللتر/ دقيقة بأنه يساوي وحدة مقاومة خارجية peripheral resistance unit (PRU). يمكن تطبيق المعادلة الأخيرة لحساب المقاومة الخارجية الكلية للدورة الدموية كاملة. فالتدفق Q يساوي الناتج القلبي ومقداره 5000مل/ دقيقة والفرق بين ضغط الدم في الأبهر وهو مكان بدء اندفاع الدم في الدورة (مقداره 100ملم زئبق) وبين ضغط الدم في الأذين الأيمن وهو مكان انتهاء دورة الدم الواحدة (مقداره صفر ملم زئبق) يساوي 100ملم زئبق - صفر ملم زئبق = 100 ملم زئبق. وعليه فإن:

R تساوي 100 ملم زئبق÷ 5000 مل/دقيقة أي 0.02 ملم زئبق/مل/دقيقة أو 0.02 وحدة مقاومة خارجية.

العلاقة بين تدفق الدم وضغطه
Flow – Pressure Relationship

رأينا من قانون بوازوي أن هناك تناسباً طردياً بين تدفق الدم وضغطه، وفي الواقع فإنه لو كانت الأوعية الدموية أنابيب صلبة الجدران لكانت العلاقة بين ضغط الدم وتدفقه خطية كما في شكل (17 - 7أ). لكن الأوعية الدموية في الإنسان والحيوان ليست كذلك كما أن العلاقة ليست كذلك بل يمثلها شكل (17 - 7ب). يبين هذا الشكل أن تدفق الدم يمكن أن يتوقف في وعاء دموي معين دون أن يصل ضغط الدم صفراً. وهذا منطقي لأن دفع خلايا الدم الحمراء في أوعية دموية أضيق منها قطراً أحياناً يحتاج إلى بعض القوة كما أن الأوعية الدموية محاطة بأنسجة مختلفة تحاول أن تسلط عليها بعض الضغط ولذا فإن الضغط داخل تجويف الوعاء الدموي intraluminal pressure يجب أن يصل إلى حدٍ معين قبل أن تفتح بعض الشعيرات الدموية. يدعى هذا الضغط ضغط الإغلاق الحرج critical closing pressure وهو يقارب 20ملم زئبق. كذلك يبين شكل (17 - 7ج) أنه عند حدوث تضيق عام في الدورة الدموية vasoconstriction، كما يحدث عند تنبيه الأعصاب الودية للأوعية الدموية، فإن العلاقة بين ضغط الدم وتدفقه تبقى صادقة كما في الشخص الطبيعي غير أن المنحنى الممثل لهذه العلاقة يزاح نحو اليمين وأن ضغط الإغلاق الحرج يرتفع إلى حوالي 60 ملم زئبق. من جانب آخر يزاح المنحنى نحو اليسار عند حدوث انبساط عام كما يحدث عند توقف التنبيه الودي أو عند استخدام بعض العقاقير المسببة لانبساط العضلات الملساء وفي الحالة الأخيرة ينخفض ضغط الإغلاق الحرج إلى حوالي 10 ملم زئبق.

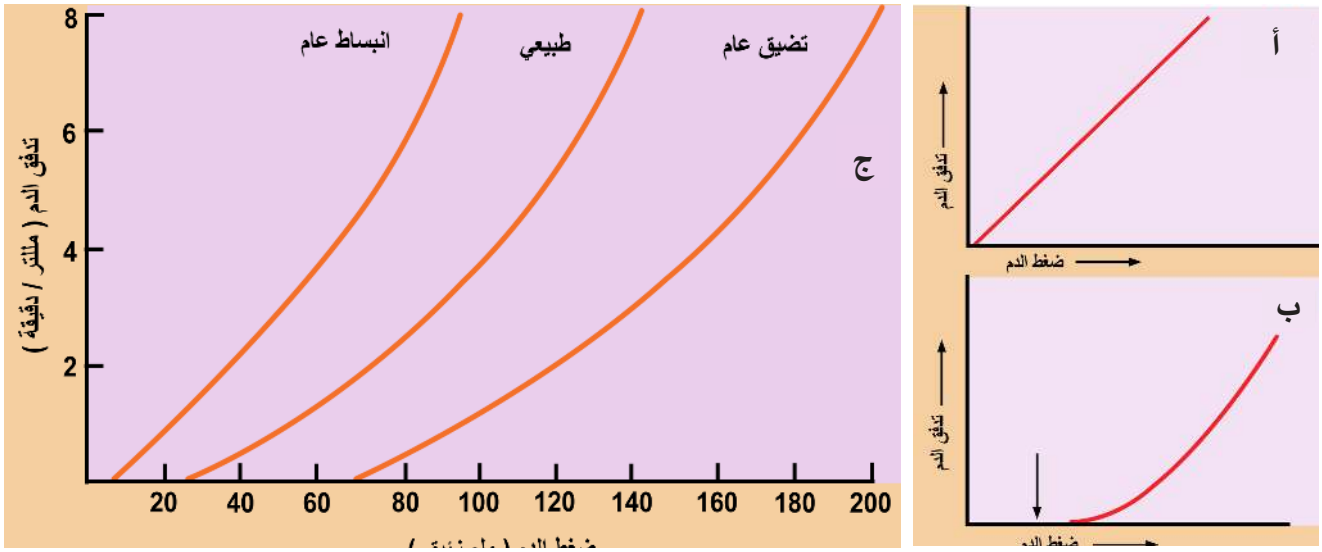
ثمة مبدأ مهم يجب تذكره عند الحديث عن ضغط الإغلاق الحرج، فالشعيرات الدموية ذات الجدار الرقيق لا تنفجر بسهولة عند تعرضها لضغط الدم لأنها تستفيد من الميزة التي يمنحها إياها قانون لابلاس law of Laplace الذي يقول بأن الضغط (P) الذي يسبب انتفاخ تركيب مجوف كالحويصلات الهوائية في الرئة أو الشعيرات الدموية يساوي عند الاتزان توتر جدار ذلك التركيب (T) مقسوماً على حاصل ضرب نصفي قطر رئيسيين (r_1، r_2) لتحدب ذلك التركيب وعند تطبيق هذا القانون على الشعيرة الدموية الأسطوانية الشكل مع الأخذ بعين الاعتبار أن أحد نصفي القطر هو لانهائي infinite فإن الشكل الاسطواني للشعيرة الدموية يخضع للقانون:

$$P = T / r$$

ولهذا فإنه كلما أصبح نصف القطر صغيراً كان توتر الجدار الضروري لمقاومة الضغط عبر الجدار transmural pressure(P) صغيراً ولكنه يكبر بزيادة نصف القطر الناتجة عن زيادة الضغط. للتمثيل على ذلك فإن التوتر في الشعيرات الدموية عند ضغط دم طبيعي هو حوالي 16 داين/سم بينما هو للوريد الأجوف 21.000 وللأبهر 60.000 داين/سم.

العوامل المؤثرة على تدفق الدم (تنظيم تدفق الدم)
Regulation of Blood flow

يشير قانون بوازوي إلى أن تدفق الدم إلى أي عضو يعتمد على ضغط الدم في الوعاء الدموي الناقل للدم لهذا العضو عند نقطة دخوله كما يعتمد على طول الأوعية الدموية الممتدة بين القلب وذلك العضو وعلى لزوجة الدم وعلى



الشكل 17-7: العلاقة بين ضغط الدم وتدفقه: أ) في أنابيب صلبة الجدران، ب) في أوعية الدم الطبيعية، ج) عند حدوث تضيّق عام أو انبساط عام في الدورة الدموية. لاحظ قيم ضغط الإغلاق الحرج.

نصف قطر الوعاء الدموي الناقل. وحيث أن العوامل الثلاث الأولى (الضغط وطول الأوعية ولزوجة الدم) تكاد تكون ثابتة في الشخص الطبيعي للعضو الواحد فإن العامل الرابع يتغير تغيراً كبيراً حسب حاجات ذلك العضو وباختلاف الظروف الفيزيولوجية. من هنا فإن تنظيم تدفق الدم يعتمد اعتماداً كبيراً على تنظيم قطر الأوعية الدموية الواصلة إلى أي عضو حيث رأينا من قانون بوازوي أن تدفق الدم يتناسب طردياً مع القوة الرابعة لنصف قطر الوعاء الدموي. وحيث أن التحكم بالقطر يتم عن طريق التحكم بالعضلات الملساء المكونة لجدار الوعاء الدموي لذا فإن العوامل المؤثرة على انقباض أو انبساط هذه العضلات تعتبر بالغة الأهمية في تنظيم تدفق الدم.

1) دور الأعصاب Neural Factors

توجد الأعصاب الودية بالقرب من العضلات الملساء المكونة لجدران الأوعية الدموية. تنشأ الألياف الودية بعد التشابكية في المنطقة الصدرية القطنية من الحبل الشوكي ثم تتوزع إلى كل الأوعية الدموية لكن كثافة التغذية العصبية الودية للأوعية الدموية تختلف من نسيج لآخر. فالشرايين الرئيسية والصغيرة والشريّنات في كافة الأنسجة تصلها أعصاب ودية بينما في العضلات المخططة نجد الأعصاب الودية تصل كذلك إلى بعد الشريّنات كما تصل الأعصاب الودية إلى الأوردة الكبيرة.

تفرز الأعصاب الودية نورإبينفرين الذي يرتبط بمستقبلات ألفا (α) وبقليل من مستقبلات β الأدرنالية في الأوعية الدموية في الجلد والأحشاء والعضلات المخططة والكلية مسبباً بذلك تضيقاً في هذه الأوعية الدموية. أما في القلب والدماغ فإن الأوعية الدموية تحتوي بشكل أساسي مستقبلات β الأدرنالية (وربما قليل من مستقبلات ألفا في أوعية الدماغ). هذه المستقبلات ينشطها إبينفرين الذي يفرز من نخاع الغدة الكظرية عند تنبيه الأعصاب الودية الواصلة لها، حيث يؤدي تنشيطها إلى توسع الأوعية الدموية وإلى تدفق الدم فيها. يضمن هذا الوضع أن لا تؤدي ظروف الكرب إلى إحداث تضيق في الأوعية الدموية لهذه الأعضاء وبالتالي إلى حرمانها من التزويد المناسب بالدم.

أما الأوعية الدموية للعضلات الهيكلية فيصلها أعصاب ودية كولينية تفرز من خلاياها بعد العقدية أستيل كولين الذي يسبب ارتخاء الأوعية الدموية وتدفق الدم فيها. فعند التمرين العنيف الذي يكون مصحوباً بتنبيه للأعصاب الودية لا يؤثر نورإبينفرين كثيراً على الأوعية الدموية للعضلات المخططة بل إنها تتأثر بأستيل كولين لأن الأول يفرز بكميات قليلة إذا ما أفرز.

أما الأعصاب نظير الودية فإنها غير غزيرة بل هي نادرة التفرع في معظم الأوعية الدموية، والأعضاء القليلة التي تشهد كثافة ذات بال للأعصاب نظير الودية هي: الأنسجة المسؤولة عن الانتصاب في الأعضاء التناسلية (القضيب في الذكور والبظر في الإناث)، بعض الغدد مثل الغدة اللعابية تحت الفكية وفي هذه الحالة الأخيرة فإن أستيل كولين يؤدي إلى تحرر مادة باسطة للأوعية الدموية هي براديكاينين.

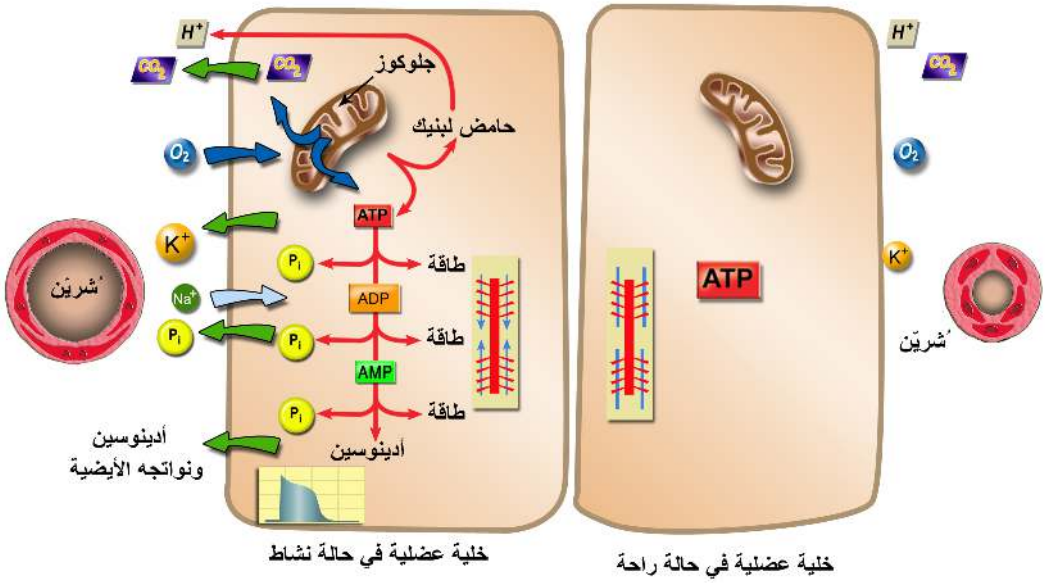
تجدر الإشارة إلى أن كثيراً من الأوعية الدموية يحدث فيها ارتخاء ثم زيادة في تدفق الدم نتيجة تثبيط الأعصاب الودية المسببة للتضيق. ففي العضلات الهيكلية النشطة يؤدي إنتاج بعض المواد الأيضية مثل H^+، K^+، أدينوسين إلى منع تحرر نورإبينفرين من الأعصاب الودية مما يؤدي إلى زيادة تدفق الدم إليها.

2) دور المواد المحمولة بالدم Humoral Factors

-كاتيكولامينات: وتشمل نورإبينفرين وإبينفرين ودوبامين، وهذه جميعاً تعمل على العضلات الملساء للأوعية الدموية وتؤثر عليها كمسببات للتوسع أو للتضيق، وذلك اعتماداً على تركيز المادة ذات العلاقة ودرجة توتر العضلات الملساء للوعاء الدموي عند وصول المادة، ونوع المستقبلات الموجودة على تلك العضلات وكثافتها.

- أمينات أخرى: ومثالها سيروتونين الذي تفرزه الصفائح الدموية ويعمل كمضيق للأوعية كما يحرر نورإبينفرين من النهايات العصبية، وهستامين الذي تنتجه الخلايا القاعدية والخلايا الصارية في الأنسجة المحطمة أو قد تفرزه النهايات العصبية الهستامينية. يؤدي هستامين إلى توسع الأوعية الدموية وزيادة نفاذية الشعيرات الدموية مسبباً وذمة صغيرة في الغالب.

- ببتيدات: وتشمل فاسوبرسين (مانع إدرار البول) وأكسيتوسين المفرزة من النخامية الخلفية وأنجيوتنسين من الكلية وجميعها مواد مضيقة للأوعية الدموية، كما تشمل العديد من ببتيدات القناة الهضمية مثل جلوكاجون وكوليسستوكاينين والببتيد المعوي المحرك للأوعية الدموية VIP حيث وجد أن كثيراً من هذه المواد تنتج في معظم الأنسجة بما في ذلك الدماغ. كما تشمل الببتيدات المسماة كاينينات، ومثالها براديكاينين، التي تعتبر باسطة للأوعية



الشكل 17-8: مقطع في شُريّن أثناء الراحة وأثناء النشاط يبين أثر المواد الأيضية المنتجة محلياً على خلية عضلية ملساء عاملة وأخرى غير عاملة.

الدموية وتسبب زيادة في نفاذيتها. ويجدر بالذكر أن براديكاينين يسبب تحرر بروستاغلاندينات التي تسبب تضيقاً وتوسعاً للأوعية الدموية.

3) دور المواد الأيضية المنتجة محلياً
Locally-Produced Metabolic Substances

تقوم الأنسجة النشطة أيضاً، كالعضلات أثناء الانقباض، بإنتاج عدد كبير من المواد الأيضية التي تحدث تغيراً في تركيب السائل خارج الخلايا. ويبين شكل (17 - 8) مثالاً لعضلة غير عاملة يظهر فيها تركيز قليل لثاني أوكسيد الكربون كما تبدو الشريّنات فيها متضيقة. أما في العضلة العاملة (مبينة نحو اليسار) فإن إزالة الاستقطاب تؤدي إلى زيادة تركيز K^+ في الخارج، كما يؤدي أيض جلوكوز إلى إنتاج كميات كبيرة من CO_2 وحامض لبنيك، الأمر الذي يزيد من تركيز H^+ في الخارج، وتركيز أدينوسين ونيوكليوتيدات الأدنين وفوسفات في الداخل. أن المواد السابقة الذكر جميعها بالإضافة إلى نقص تركيز أكسجين PO_2 وزيادة تركيز السائل بين الخلايا وارتفاع الحرارة المصاحب لنشاط العضلة تسبب توسعاً في الأوعية الدموية مما يزيد تدفق الدم إلى العضلة. هذه الزيادة سميت زيادة تدفق الدم النشطة* active hyperemia.

4) دور السيطرة عضلية الأصل في تدفق الدم
Myogenic Control

يؤدي شد العضلات الملساء للوعاء الدموي نتيجة ارتفاع ضغط الدم بداخله إلى انقباضها وإلى تضيق الوعاء الدموي مما يقلل من تدفق الدم به. كما يؤدي انخفاض ضغط الدم في الوعاء الدموي إلى انبساط عضلاته الملساء مما يسبب توسعاً وزيادة في تدفق الدم. تدعى هذه الاستجابة التي تشاهد في كثير من الأنسجة وإن كانت أكثر وضوحاً في أوعية القلب والكلية والدماغ الاستجابة عضلية الأصل، كما يطلق عليها أيضاً تنظيم ذاتي لتدفق الدم autoregulation of blood flow ويمثلها شكل 17 - 9. يفضل بعض الباحثين إطلاق تعبير التنظيم الذاتي على السيطرة عضلية الأصل مضافاً إليها أثر العوامل العصبية والمواد المحمولة بالدم والمواد الأيضية معاً. إذ أن زيادة ضغط الدم تؤدي بالإضافة إلى تأثيرها القابض للعضلات الملساء، إلى إزالة المواد الموسعة للأوعية الدموية وإلى زيادة أكسجين وتقليل ثاني أكسيد الكربون وإلى إعادة ترتيب السائل خارج الخلايا إلى وضعه الطبيعي مما يحدث تضيقاً في الأوعية الدموية يتبعه انخفاض في تدفق الدم.

تفسر ظاهرة السيطرة عضلية الأصل بالافتراض أن شد العضلات الملساء يسبب فتح قنوات كالسيوم عبر جدرانها، حيث يؤدي دخول كالسيوم إلى تحرر مزيد من كالسيوم المخزون في الشبكة الساركوبلازمية مما يسبب انقباض العضلات الملساء.

وصل الشعيرات الدموية على التوازي وأهميته

تترتب معظم الأوعية الدموية الضيقة المشكلة للمقاومة في أعضاء الجسم بصورة متوازية لا بصورة متوالية كما في الشكل 17-10. تكمن الأهمية البيولوجية لذلك في أن تطبيق قانون بوازوي على الأوعية الدموية الموصولة على التوازي يبين حاجتنا لضغط أقل لفتح هذه الأوعية الدموية. لماذا؟ يكمن السبب في أن المقاومة هي العامل الأساسي للتحكم بتدفق الدم في الشعيرات، وهي في حالة الوصل على التوازي أقل منها في حالة الوصل على التوالي.

إن مقلوب المقاومة الإجمالية (R_t) في حالة الوصل على التوازي يساوي حسب قانون أوم مجموع مقلوب المقاومات المفردة للأوعية المختلفة (R_1، R_2، R_3، R_4) أي أن:

$$1/R_t = 1/R_1 + 1/R_2 + 1/R_3 + 1/R_4$$

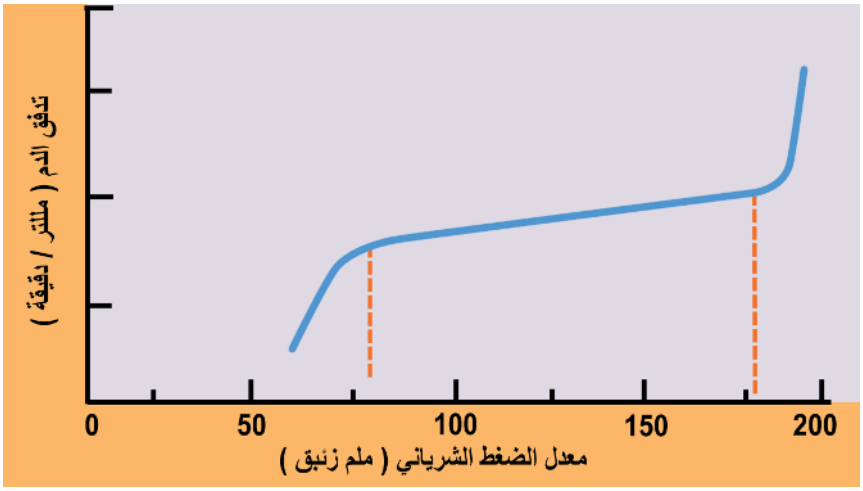
فإذا كانت $R_4 = R_3 = R_2 = R_1$ ويرمز لها جميعا ب R (لأن الشعيرات غالباً متساوية الطول والقطر ويجري بها السائل نفسه وهي العوامل الثلاثة المؤثرة على المقاومة) فإن:

$$1/R_t = 4/R$$
$$R_t = R/4$$

أما في حالة المقاومات الموصولة على التوالي فإن: $R_t = R_1 + R_2 + R_3 + R_4$ فإذا افترضنا أن R1 = R3 = R2 = R4 للسبب نفسه فإن:

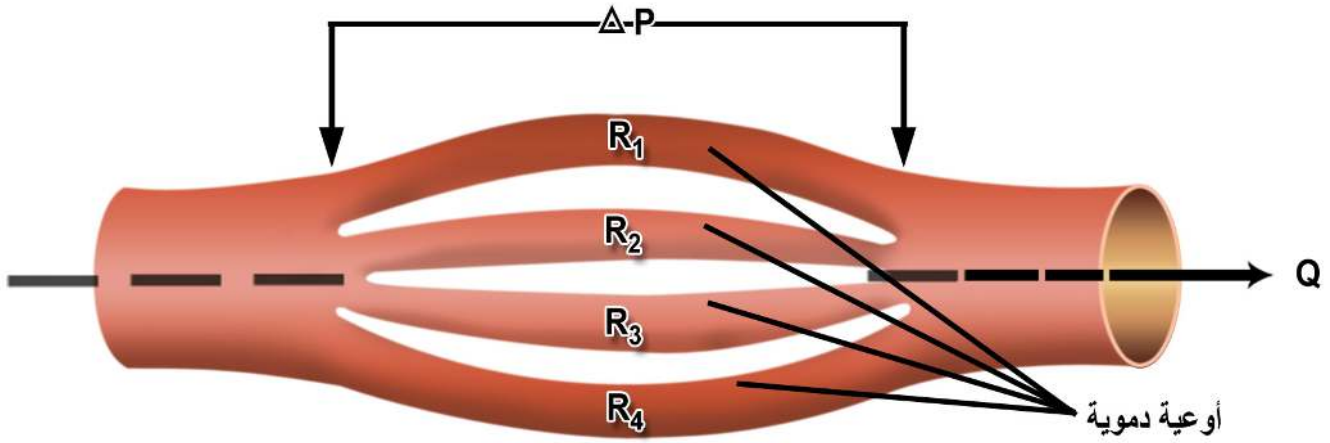
$$R_t = 4R$$

ولهذا فإنه في حالة وصل الأوعية الدموية على التوالي ستكون المقاومة الإجمالية دائماً أعلى من المقاومة الإجمالية في حالة الوصل على التوازي، وحيث أن فرق الضغط الكلي (ΔP) في الدورة الدموية ومقدار التدفق (Q) ثابتان، فإن الأهمية الكبرى هي للمقاومة. وواضح أنه كلما زاد عدد الشعيرات الدموية (المقاومات) في حالة الوصل على التوازي انخفضت المقاومة أكثر فأكثر وزاد تدفق الدم بينما كلما زاد عدد الشعيرات في حالة الوصل على التوالي ازدادت المقاومة ونقص تدفق الدم. وحيث أن المقاومة هي العامل الأساسي المتحكم بتدفق الدم في الشعيرات، فإن هذا الوصل على التوازي يتيح التحكم بتدفق الدم إلى أي عضو أو نسيج إذ يمكن إغلاق بعض الشعيرات وتحويل الدم إلى شعيرات أخرى بينما لا يمكن ذلك لو كانت الأوعية الدموية موصولة على التوالي.



الشكل 17-9: العلاقة بين معدل الضغط الشرياني وتدفق الدم مبينا التنظيم الذاتي للتدفق في شريّنات الكلية.

* هناك أيضاً زيادة تدفق الدم التفاعلية reactive hyperemia التي تحدث في نسيج أو عضو غير نشط وذلك عقب إغلاق التغذية الدموية الواردة إليه ثم فتحها ثانية.



الشكل 17-10: تتوزع الأوعية الدموية في الجسم بصورة أقرب ما تكون إلى الوصل على التوازي.ويبين الشكل كيف تُمثل الأوعية بمقاومات موصولة على التوازي ومتساوية القيمة تقريبا.

قياس تدفق الدم Measurement of Blood Flow

يبين الجدول(17 - 1) كميات الدم المتدفقة إلى مجموعة من الأعضاء المهمة في الجسم ونسبة هذه الكميات من الناتج القلبي الإجمالي أثناء الراحة:

الجدول 17-1: كمية الدم الواردة إلى أعضاء الجسم المختلفة ونسبتها إلى الناتج القلبي.

العضو	الكمية (مل)	نسبتها من الناتج القلبي
القلب	250	% 4
الجلد	500	% 9
الدماغ	750	% 13
الكليتان	1100	% 20
العضلات المخططة	1200	% 20
الأعضاء البطنية	1400	% 24
بقية الأعضاء	600	% 10

كيف جرى قياس هذه الكميات؟ يمكن نظرياً قياس كمية الدم المتدفق عبر وعاء دموي معين بوضع قُنيّة cannula فيه أو قثطر وحساب كمية الدم المتدفق في فترة زمنية معينة لكن هذه الطريقة لها عيوبها.

يستخدم حالياً جهاز يدعى مقياس التدفق الكهرومغناطيسي electromagnetic flowmeter وهو مجس يشبه حرف C يتناسب قطره مع قطر الوعاء الذي يجري قياس التدفق فيه ويرتبط بأسلاك توصيل إلى جهاز إلكتروني يسجل الإشارات القادمة من المجس. يعتمد مبدأ هذه الطريقة على أن المجس يعطي مجالاً مغناطيسياً حول الوعاء وأن مرور الدم، الذي يشكل محلولاً موصلاً، في هذا المجال المغناطيسي يولد فرق جهد يتناسب مع سرعة مرور الدم وبالتالي مع حجم التدفق. يقوم قطب كهربائي يوجد في المجس بقياس فرق الجهد المتولد وينقله إلى الجهاز الإلكتروني الذي يسجل التغيرات في فرق الجهد المتناسبة مع تدفق الدم النبضي.

كما يستخدم جهاز آخر يدعى مقياس تدفق دوبلر Doppler flowmeter يستخدم مبدأ الأمواج فوق الصوتية إذ تقوم بلورة معينة بإرسال الأمواج قطرياً في الوعاء الدموي وتقوم بلورة أخرى واقعة على طول خط التيار في الوعاء الدموي بالتقاط الأمواج المنعكسة عن خلايا الدم المارة في الوعاء بعد أن يكون تردد هذه الأمواج قد ازداد بشكل يتناسب مع معدل التدفق باتجاه البلورة الثانية بسبب تأثير دوبلر* Doppler effect.

يقاس تدفق الدم في الأطراف كالأيدي أو الأرجل باستخدام مقياس الاكتظاظ (الامتلاء الدموي) plethysmograph وهو عبارة عن حجرة منيعة ضد تسرب الماء يُدخل فيها الذراع مثلاً بإحكام وتُملأ بالماء. ونظراً لأن السوائل غير قابلة للانضغاط فإن التغيرات في حجم الذراع والتي تعكس تغيرات في تدفق الدم وفي السائل النسيجي تسبب إزاحة للماء يجري قياسها باستخدام محول حجم volume transducer . فعندما تغلق الأوردة العائدة من الذراع فإن معدل الزيادة في حجم الذراع يعتبر دالاً على تدفق الدم الشرياني إليه.

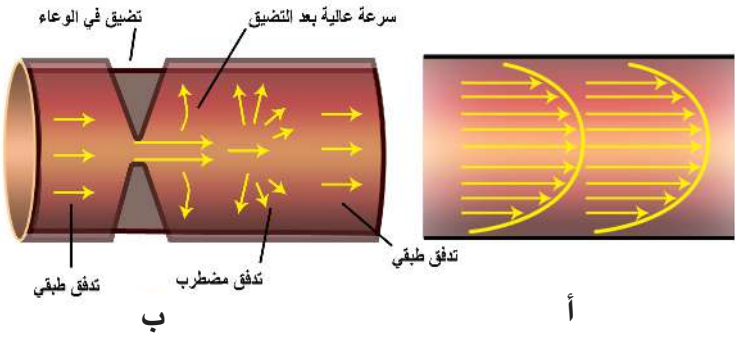
بالإضافة إلى هذه الطرق فإنه يمكن تحوير كل من طريقتي فكْ Fick وتخفيف الكاشف التي جرت الإشارة لهما عند قياس الناتج القلبي لكي يقاس تدفق الدم إلى بعض الأعضاء المهمة.

طبيعة تدفق الدم في الأوعية الدموية Nature of Blood flow

يكون تدفق الدم في الأوعية الدموية في الغالب تدفقاً طبقياً laminar flow مشابهاً في ذلك تدفق السوائل في الأنابيب الضيقة ذات الجدران الصلبة. فهناك طبقة متناهية الرقة تلامس جدار الوعاء الدموي لا تتحرك إطلاقا تليها طبقة باتجاه المركز تتحرك ببطء ثم طبقة ثالثة قرب المركز تتحرك بسرعة أكبر وهكذا، حيث تتحرك الطبقة الواقعة في مركز الوعاء الدموي تماماً عادةً بأكبر سرعة (شكل 17 - 11). يبقى تدفق الدم طبقياً طالما أن سرعة التدفق لم تزدد عن قيمة حرجة فإذا زادت فإن تدفق الدم يصبح مضطرباً turbulent. وقد وجد أن احتمال حدوث التدفق المضطرب يزداد بزيادة رقم رينولد Reynold's number الذي تمثله المعادلة الآتية:

$$R = \rho DV/\eta$$

* الزيادة في تردد الامواج فوق الصوتية عند حركتها باتجاه جسم ما والنقص في ترددها عند ابتعادها عن ذلك الجسم.



الشكل 17-11: أ) تدفق طبقي للدم في وعاء دموي، ب) التغير في تدفق الدم قبل وبعد منطقة حدث فيها تضيق في وعاء دموي.

حيث R هي رقم رينولد، ρ (تلفظ رو rho) هي كثافة السائل، D نصف قطر الوعاء، V سرعة التدفق، η هي لزوجة السائل. تمثل هذه المعادلة النسبة بين قوى القصور الذاتي وبين قوى اللزوجة.

ويبدو واضحاً أن ارتفاع رقم رينولد يحدث عندما تزداد كل من كثافة الدم وقطر الوعاء وسرعة التدفق ويقل بانخفاض لزوجة الدم التي تتأثر كثيراً بقيمة مقراط الدم. فإذا حصل تضيق في أحد الأوعية الدموية (شكل 17 - 11) فإن سرعة التدفق V فيه تزداد وعندما يتدفق الدم بهذه السرعة في المنطقة الواقعة بعد التضيق ترتفع قيمة R ويصبح تدفق الدم مضطرباً.

يكون تدفق الدم الطبقي هادئاً لا يحدث صوتاً أثناء مروره بالأوعية الدموية أما تدفق الدم المضطرب فإنه يحدث أصواتاً. من أمثلة الأصوات التي تصاحب اضطراب تدفق الدم ما يسمع عند مرور الدم في أوعية دموية تضيقت بسبب ترسب مواد دهنية في جدار الوعاء atherosclerosis، أو بسبب الضغط على هذه الأوعية أثناء قياس ضغط الدم (حيث تدعى الأصوات أصوات كروتكوف Korotkoff sound) كما تحدث أصوات عندما تنخفض اللزوجة بسبب فقر الدم.

سرعة التدفق Flow Velocity

تمثل سرعة التدفق مقدار إزاحة الدم في وعاء دموي في وحدة الزمن وتقاس بوحدات الطول/الزمن (أي سم/ث) وهذه القيمة تختلف عن معدل التدفق الذي يمثل الحجم المتدفق في الوعاء الدموي في وحدة الزمن ويقاس بالملليتر/ث. تحسب سرعة التدفق (V) بقسمة معدل التدفق (Q) على المساحة (A) التي يمر بها الدم حيث:

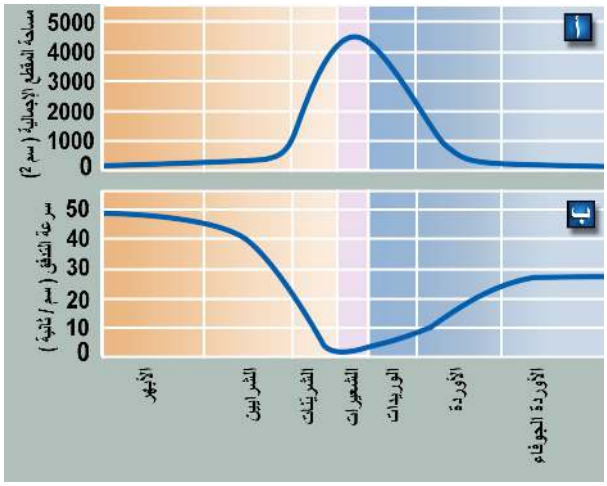
$$V = Q/A$$

ولهذا فإن سرعة التدفق تتناسب عكسياً مع مساحة المقطع العرضي للوعاء الدموي. وإذا أردنا حساب سرعة التدفق عند أي نقطه في نظام من الأنابيب كأوعية الدم فإننا سنجد أنها تتناسب عكسياً مع كامل مساحة المقطع العرضي عند تلك النقطة. ويمثل الشكل (17 - 12) العلاقة بين سرعة التدفق ومساحة المقطع العرضي الإجمالية. فالدم يتدفق في الأبهر بسرعة كبيرة (حوالي 40 - 50 سم/ث) وتتناقص هذه السرعة كلما اتجهنا نحو الشعيرات الدموية حيث تنخفض هناك إلى أقل من 1سم/ث لأن مساحة المقطع العرضي الإجمالية للشعيرات تزيد بحوالي (1000) مرة (حوالي 2500سم2) عن مساحة مقطع الأبهر، كما أن السرعة تزداد ثانية عند دخول الدم إلى الوريدات ويسير بسرعة كبيرة نسبياً في الأوردة الجوفاء وإن لم تصل سرعته هناك مثل سرعته في الأبهر. تنعكس سرعة تدفق الدم على زمن الدورة الدموية circulation time الذي يتراوح بين 15 - 20 ثانية وهو المدة الزمنية التي تحتاجها خلية دم حمراء مثلاً لكي تعبر الدورة الدموية عند نقطة معينة وتدور فيها دورة كاملة حتى تعود إلى تلك النقطة. وقد قيس هذا الزمن بحقن مادة من أملاح الصفراء ذات الطعم المر في أحد أوردة الذراع ورصد الزمن اللازم لشعور اللسان بالطعم المر ابتداء من لحظة الحقن. فالمادة في هذه الحالة تذهب في الأوردة ثم القلب الأيمن ثم الدورة الرئوية ثم القلب الأيسر ثم الشرايين السباتية فاللسان، وهذه الرحلة تستغرق حوالي 15 ثانية.

تدفق الدم عبر الشعيرات

يتدفق الدم في الشعيرات بسرعة منخفضة جداً (0.03 سم/ث - 0.07 سم/ث)، كما أن كمية الدم المتواجدة في الشعيرات الدموية في أي لحظة لا تزيد عن 5 % من الدم، لكن هذه الكمية تعتبر نسبياً أهم كمية من الدم في الجسم في أي لحظة زمنية لأنها هي التي تزود كافة الأنسجة بالأكسجين والمواد الغذائية وتستقبل من الأنسجة ثاني أكسيد الكربون والمواد المسرفة.

ونظراً لأهمية الشعيرات في تبادل المواد، فإن نمو الأنسجة الجديدة يتطلب دوماً تطور شعيرات جديدة إليها وهي عملية تدعى تكون الأوعية angiogenesis ويساعد في حدوثها عديد من عوامل النمو مثل عوامل نمو الخلايا المولدة للألياف الحامضية والقاعدية وعوامل النمو المحولة، وأنجيوجين وعامل موت الأورام. تعتبر عملية نمو الشعيرات ذات أهمية بالغة في فهم حدوث الأورام، إذ تركز كثير من الأبحاث على محاولة تثبيط هذه العملية مما يؤدي إلى حرمان الورم من التغذية وبالتالي موته، ومن المواد المثبطة لهذه العملية مادة بروتامين protamine بينما يعتبر هيبارين منشطاً لها.



الشكل 17-12: أ) تخطيط يبين مساحة المقطع الإجمالية للأوعية الدموية المختلفة، ب) سرعة تدفق الدم في الأوعية الدموية المبينة في أ.

لقد عرفنا أن جدران الشعيرات تعتبر منفذة لكثير من المواد، فالجزيئات الصغيرة الذائبة بالماء مثل جلوكوز والأحماض الأمينية والماء تمر من الشعيرات إلى سائل الأنسجة إلى الخلايا عبر الشقوق بين الخلوية وأحياناً عبر الثقوب fenestrae بينما تمر الغازات التنفسية الذائبة بالدهون عبر أغشية الخلايا الطلائية الداخلية. أما المواد كبيرة الحجم مثل بعض البروتينات الصغيرة فإنها تنتقل انتقالاً حجمياً عبر الحويصلات السيتوبلازمية ويكون النقل مصحوباً بنقل بعض الماء. يمكن وصف عمليات الانتقال السابقة عموماً بأنها تخضع لعملية الانتشار التي تعتمد على وجود فرق في التركيز بين الدم وسائل الأنسجة.

يصاحب انتشار المواد السابقة حركة واسعة للسوائل من الدم نحو الأنسجة في الجانب الشرياني للشعيرة الدموية ومن الأنسجة إلى الدم في الجانب الوريدي لها، وعلى الرغم من أن بعض الباحثين يرى عدم أهمية هذه الحركة الواسعة في عملية الانتشار إلا أنها مهمة لأنها تساعد المواد المنتشرة في الانتقال والتغلغل مسافات بين الأنسجة مما يساعد في وصولها إلى هذه الأنسجة بسرعة حيث تعد عملية الانتشار غير فعالة في توزيع المواد على الأنسجة عندما تكون المسافات كبيرة نظراً للبطء الذي تتم به.

العوامل التي تؤثر على حركة السوائل عبر الشعيرات

1) الضغط الهيدروستاتيكي(P_c) Hydrostatic pressure :

هو الضغط الذي يسلطه سائل الدم على جدران الشعيرات الدموية. يساعد هذا الضغط في دفع السائل والجزيئات الصغيرة المذابة به عبر جدران الشعيرات وهو أعلى في الجانب الشرياني (35 ملم زئبق) عنه في الجانب الوريدي (15 ملم زئبق) للشعيرة (شكل 17-13).

2) الضغط الأسموزي (الغروي) للدم
Osmotic (colloid) pressure(π_c):

هو الضغط الناتج عن وجود جزئيات كبيرة غير قابلة للنفاذ، كبروتينات البلازما، داخل الشعيرات الدموية. هذا الضغط متساو في جانبي الشعيرة الشرياني والوريدي وهو يساوي 25ملم زئبق ويسبب عودة السائل النسيجي وما به من مواد مذابة نحو الشعيرات الدموية.

3) ضغط السائل النسيجي
Interstitial fluid hydrostatic pressure (P_{IF}):

يعتبر ضغطا هيدروستاتيكي لكنه ليس للدم بل لسائل الأنسجة وهو ينتج عن تجمع السائل بين الأنسجة ويحاول دفع السائل الراشح ليعود نحو الشعيرات الدموية. ونظراً لأن كمية هذا السائل قليلة بسبب سحب السائل إلى الأوعية الليمفية باستمرار لذا فإن مقدار هذا الضغط صغير (صفر تقريباً) وهو متساوٍ على طول الشعيرة الدموية.

4) الضغط الأسموزي للسائل النسيجي
Interstitial fluid osmotic pressure (π_{IF}):

ينتج عن وجود كمية قليلة من البروتينات في سائل الأنسجة وهو متساوٍ على طول الشعيرة الدموية وقد جرى تقديره بحوالي 3 ملم زئبق.

تفاعل القوى مع بعضها البعض

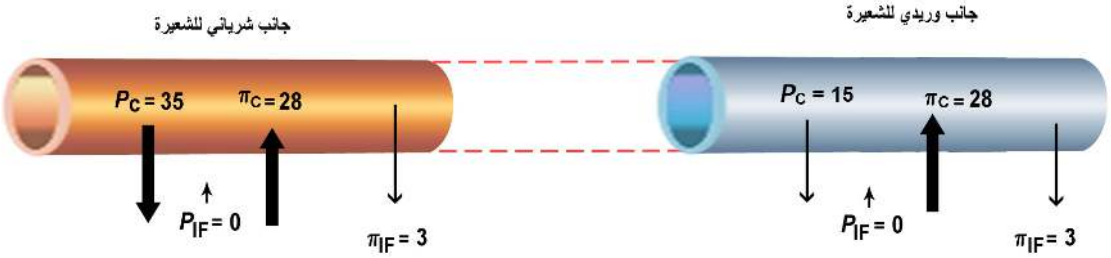
يؤثر الضغط الهيدروستاتيكي ومقداره 35 ملم زئبق والضغط الأسموزي لسائل الأنسجة ومقداره 3 ملم زئبق باتجاه دفع السائل خارج الشعيرات الدموية في الجانب الشرياني، بينما يؤثر الضغط الأسموزي للدم ومقداره 28 ملم زئبق باتجاه إعادة السائل إلى الشعيرة وبذا يكون ضغط الترشيح الصافي Net filtration pressure في هذا الجانب مساوياً (35+3) - 28 = 10 ملم زئبق أما في الجانب الوريدي فإن الضغط الهيدروستاتيكي، ومقداره 15 ملم زئبق، والضغط الأسموزي للسائل النسيجي الذي يعمل باتجاه إعادة امتصاص السائل، ومقداره 3ملم زئبق، يعاكسان الضغط الأسموزي للدم ومقداره 28 ملم زئبق وتكون النتيجة أن ضغط الامتصاص الصافي net absorption pressure في هذا الجانب يساوي 15 + 3 - 28 = - 10 ملم زئبق. يتبين لنا أنه في الجانب الشرياني للشعيرة يحدث ترشيح للمواد بضغط مقداره حوالي 10ملم زئبق وفي الجانب الوريدي يحدث إعادة امتصاص للمواد بضغط مقداره حوالي 10ملم زئبق. على الرغم من تساوي هذين الضغطين نظريا فإن هناك سائلاً يتدفق خارج الدورة الدموية أكثر مما يعاد إليها والفرق في هاتين الكميتين يساوي حوالي 1.5 مل/دقيقة. إن هذه الكمية، وإن بدت صغيرة للوهلة الأولى، لكنها ذات أثر كبير لو استمر تراكمها دقيقة بعد أخرى، غير أنها لحسن الحظ لا تتجمع لأن الأوعية الليمفية تقوم بالتقاطها وإعادتها إلى الدورة الدموية مما يبقي كمية سائل الأنسجة والبروتينات المذابة به قليلة باستمرار.

ضغط الدم Blood Pressure

هو الضغط الذي تسلطه كمية من سائل الدم على جدران الأوعية الدموية التي تحتويها. ضغط الدم يولده الناتج القلبي الذي يعتمد على كل من معدل نبض القلب وقوة انقباضه وعلى المقاومة لتدفق الدم، إذ أن الزيادة في معدل نبض القلب أو قوة انقباضه والزيادة في المقاومة تؤدي جميعها إلى زيادة ضغط الدم وتمثل المعادلة التالية هذه العلاقة:

ضغط الدم = الناتج القلبي X المقاومة الخارجية

فعندما ينقبض البطين الأيسر يدفع بكمية من الدم في الأبهر مما يؤدي لزيادة حجم الدم فيه وإلى ارتفاع الضغط فيه بالتالي ويساعد في ذلك أن جدران الأبهر مطاطية قابلة للتوسع وعندما ينبسط البطين الأيسر فإن جدران الأبهر المطاطية والتي تمددت قليلاً أثناء الانقباض تعود إلى وضعها السابق فتضغط على كمية الدم المتناقصة تدريجياً بسبب تدفقها في الأوعية الدموية المتفرعة عن الأبهر، الأمر الذي يحافظ على بعض الضغط في الأبهر والذي كان سينخفض أكثر فأكثر بسبب تناقص حجم الدم نتيجة لتدفقه. لكن الضغط لا ينخفض كثيراً في الأبهر لأن البطين الأيسر ينقبض ثانية دافعاً حجماً جديداً من الدم فيه وهكذا.



الشكل 17-13: القوى المؤثرة على حركة السوائل عبر الشعيرات الدموية.

يـــرى بعـض الباحثين أن ضغط الدم يقرره عوامل فيزيائية وأخرى فيزيولوجية. أما العوامل الفيزيائية فتشمل حجم الدم الذي تؤدي زيادته إلى زيادة ضغط الدم كما تشمل التوافقـــية compliance الـــذي تمثله درجة مطاطية جدران الأوعية الدموية حيث كلما ازدادت التوافقية انخفض ضغط الدم. أما العوامل الفيزيولوجية فتشمل معدل نبض القلب وقوة انقباضـــــه (الناتج القلبي) كما تشمل المقاومة الخارجية، كما يرون وهم على صواب بأن العوامل الفيزيولوجية تعمل من خلال أحد أو كلا العاملين الفيزيائيين.

إذا قسنا ضغط الدم في الأبهر أثناء قمة انقباض البطين الأيسر فإنه سيكون حوالي 120 ملم زئبق أو 155سم مـــاء (120 x 13.6 ÷ 1.054 x 10)

ويدعـــى هذا ضغط انقباضي systolic pressure أما إذا قسناه أثناء انبساط البطين الأيسر فإنه سيكون حوالي 80 ملم زئبق وهذا يدعى ضغط انبساطي diastolic pressure. يعبر عن ضغط الدم عادةً على هيئة كسر بسطه الضغط الانقباضي ومقامه الضغط الانبساطي، فمثلاً يكون الضغط في الإنسان الطبيعي 80/120. ويشار إلى الفرق بين الضغط الانقباضي والانبساطي بأنه ضغط النبض pulse pressure الذي يساوي في هذه الحالة 120 - 80 = 40 ملم زئبق وهو يمثل قوة النبض الذي يتحسسه الطبيب أثناء الفحص. وعندما يكون ضغط النبض أو النبض ضعيفاً فإن ذلك قد يكون أول مؤشر لحدوث صدمة وعائية circulatory shock .

وحيث أن ضغط الدم يتذبذب بين ضغط انقباضي وآخر انبساطي، لذا فإن المناسب اعتماد قيمة مستقرة لضغط الدم، لهذا اتفق الباحثون على حساب معدل ضغط الدم الشرياني mean arterial blood pressure الذي يمثل الضغط الذي يدفع الدم في الشرايين خلال الدورة القلبية. ونظراً لأن الضغط الانبساطي يدوم فترة أطول من الضغط الانقباضي لذا فإن معدل الضغط الشرياني لا يحسب كما يحسب المعدل الحسابي أي (120 + 80)/ 2 بل اُعتبر أن:

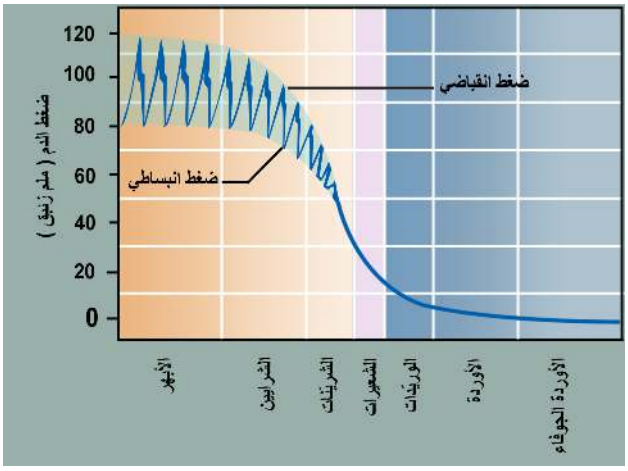
معدل الضغط الشرياني = الضغط الانبساطي + 3/1 (الضغط الانقباضي - الانبساطي)

أي 80+3/1 (120 - 80) =93.3 ملم زئبق

الضغط في أجزاء الدورة الدموية

يكون معدل ضغط الدم في الدورة الجهازية systemic circulation أعلى ما يمكن في الأبهر (95ملم زئبق) ويتناقص كلما قطع مسافة أكبر في الشرايين الكبيرة ليصبح (90 - 80 ملم زئبق) ويحدث أكبر انخفاض له في الشُريّنات (80 - 30ملم زئبق) ثم يحدث انخفاض إضافي عند مروره بالشعيرات الدموية ليتراوح الضغط بين 35 وحتى15 ملم زئبق وفي الوريدات يكون 20 ملم زئبق أو أقل وفي الأوردة < 10 ملم زئبق ويكاد يصبح صفراً عندما يصل إلى الأذين الأيمن (شكل 17 - 14). أما في الدورة الرئوية pulmonary circulation فإن الشرايين والشُريّنات ذات جدران رقيقة وتجاويف واسعة وهي أكثر شبها بالأوردة كما أن طول هذه الأوعية قصير نسبياً مقارناً بالدورة الجهازية ولذا فإن المقاومة التي يواجهها الدم تكون صغيرة ويكون ضغط الدم فيها صغيراً (حوالي 25 /10 ملم زئبق)

إن بقاء ضغط الدم ثابت تقريباً يضمن للجسم تدفقاً منتظماً من الدم ليزود الأنسجة بما تحتاج إليه من أكسجين وغذاء وليخلصها من ثاني أكسيد



الشكل 17-14: ضغط الدم في أجزاء الدورة الدموية المختلفة.

الكربون والفضلات. هناك شكلان من أشكال تنظيم ضغط الدم: تنظيم قصير الأمد short-term regulation يعدل التغيرات في ضغط الدم التي تحدث خلال دقائق أو ساعات بسبب التمرين أو بسبب تغيير الوضع من الجلوس إلى الوقوف أو العكس أو بسبب النزيف الحاد مثلاً، وتنظيم طويل الأمد long-term regulation يتضمن تعديلاً في توازن السوائل وفي إفراز ألدوستيرون ورنين - أنجيوتنسين ويعمل على مواجهة تغيرات الضغط التي تحدث على مدى فترة زمنية طويلة.

تنظيم ضغط الدم Regulation of Blood Pressure

التنظيم قصير الأمد

يتم هذا التنظيم بواسطة مركز قلبي وعائي cardiovascular center موجود في جذع الدماغ ويشمل المركز المحرك للأوعية والمركز القلبي، وبواسطة بعض المراكز العليا في الجهاز العصبي مثل تحت المهاد والقشرة المخية.

1) المركز المحرك للأوعية الدموية Vasomotor Center:

يتكون هذا المركز من مجموعة متباعدة من العصبونات تتواجد في الثلث السفلي للقنطرة والجزء العلوي للنخاع المستطيل. تخرج الأعصاب الصادرة من هذا المركز من خلال القطع الصدرية الأولى وحتى القطنية الثانية ($L_2 - T_1$) للحبل الشوكي وهي بذلك تعد أعصاباً ودية تصل إلى العضلات الملساء للأوعية الدموية وبشكل خاص للشريّنات والأوردة. يؤدي تنبيه عصبونات المركز المحرك للأوعية الدموية إلى إفراز نورإبينفرين الذي يسبب تضيق الأوعية الدموية وارتفاع ضغط الدم، بينما يؤدي تثبيط عصبونات المركز إلى توقف إفراز نورإبينفرين وإلى توسع الأوعية الدموية وانخفاض ضغط الدم.

2) المركز القلبي Cardiac center: يتكون هذا المركز من عصبونات من النخاع المستطيل ترسل محاورها إما بواسطة العصب الحائر (العاشر) وهذه تشكل مركز المثبط القلبي cardiac inhibitory centre، أو بواسطة الأعصاب الودية المسرعة، وهذه تشكل مركز المســـرع القلبـــي cardiac accelerator.

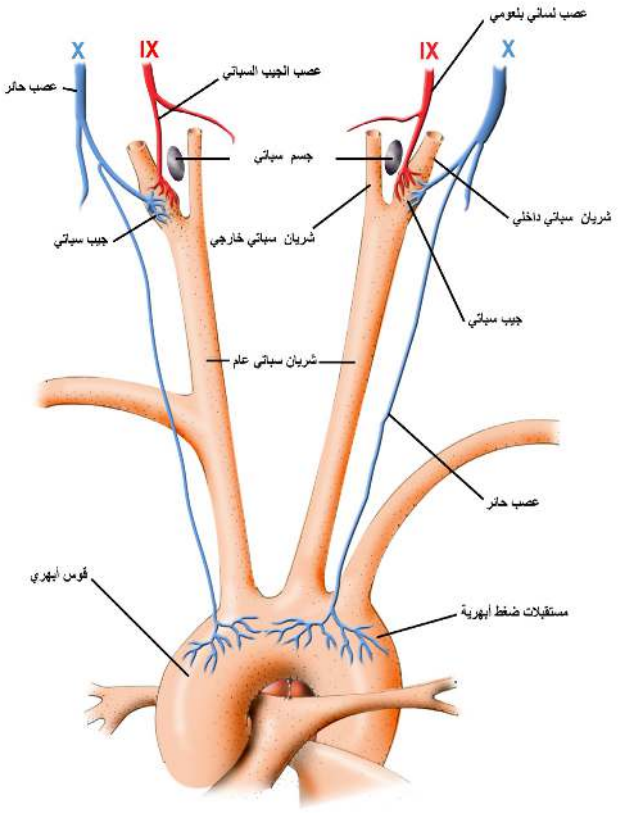
يؤدي تنبيه مركز المسرع القلبي إلى زيادة معدل نبض القلب وزيادة قوة الانقباض مما يزيد الناتج القلبي ويرفع بالتالي ضغط الدم، كما يؤدي تنبيه المركز المثبط القلبي إلى انقاص معدل نبض القلب وانخفاض قوة الانقباض مما يقلل الناتج القلبي ويخفض ضغط الدم.

يجدر بالذكر أن هناك تفاعلاً بين المركزين القلبيين المسرع والمثبط، فتنبيه مركز المثبط القلبي يؤدي إلى تثبيط مركز المسرع القلبي مما يحدث انخفاضاً في قوة انقباض القلب (أنظر الفصل السادس عشر) كما أن تنبيه مركز المسرع القلبي يؤدي إلى تثبيط المثبط القلبي. بالإضافة للتفاعل بين هذين المركزين فإن كلاً من المركز المحرك للأوعية الدموية والمركز القلبي بشقيه يستلمان إشارات عصبية منظمة من مراكز دماغية عليا في تحت المهاد وفي القشرة المخية. يظهر هذا التنظيم الأخير واضحاً أثناء التمارين الرياضية إذ تقوم المراكز العليا بتحويل الدم بعيداً عن الأعضاء الأقل حاجةً له لتوجيهه إلى العضلات المناسبة.

ولكي يعمل المركز القلبي الوعائي بشكل صحيح فلا بد أن يستلم سيلاً من المعلومات من كل من مستقبلات الضغط الشريانية arterial baroreceptors والمستقبلات الكيميائية المحيطية peripheral chemoreceptors ومن مراكز دماغية عليا تقع فوق القنطرة suprapontine centres وسنبين فيما يأتي دور كل من هذه التراكيب.

أ ـ مستقبلات الضغط الشريانية Arterial Baroreceptors: تقع هذه المستقبلات في كل من الجيب السباتي carotid sinus الواقع عند تفرع الشريان السباتي العام، والقوس الأبهري، والشرايين الرئوية الرئيسية بل وربما في معظم الشرايين الكبيرة (المطاطية) في الصدر والعنق. لقد وصف هرنغ Hering عام 1923 ومن بعده هيمانز Heymans عام 1933 مستقبلات الضغط في الجيب السباتي والأعصاب الواصلة لها (شكل 17 - 15). إذ تنتشر نهايات عصبية حسية في جدار الشريان السباتي الداخلي وتعمل كمستقبلات شد، فإذا ارتفع ضغط الدم فإن جدار الشريان سيشد بقوة أكبر مما يحفز هذه المستقبلات لإعطاء عدد أكبر من السيالات العصبية (شكل 17 - 16). فهي تعطي مثلاً حوالي 5 سيالات عصبية في الثانية عند ضغط دم أقل من 80 ملم زئبق ويزداد هذا المعدل إلى 20 عند ضغط دم 120ملم زئبق وإلى 40 عند ضغط دم يتجاوز 200 ملم زئبق، وهكذا فإن هذه المستقبلات ترصد بدقة التغيرات الآنيّة التي تحدث في ضغط الدم.

تقوم مستقبلات الضغط في القوس الأبهري aortic arch baroreceptors بعمل مماثل غير أنها ذات عتبة أعلى بمعنى أنها لا تستجيب للتغيرات الصغيرة في ضغط الدم. أما مستقبلات الضغط الرئوية pulmonary baroreceptor فإنها مستقبلات ضغط منخفض ويبدو أن المعلومات التي تقدمها تعدل الاستجابات التي تنشأ بفعل مستقبلات الضغط العالي في السباتي والأبهر. تنتقل السيالات العصبية من الجيب السباتي بواسطة عصب هرنغ Hering nerve العائد للعصب القحفي التاسع ومن القوس الأبهري والشرايين الرئوية بواسطة العصب العاشر إلى المركز القلبي الوعائي بشكل أساسي وإلى المراكز الدماغية العليا فوق القنطرية كالتكوين الشبكي والجهاز الحلقي والقشرة البصرية الأمامية. تكون الاستجابة للمعلومات القادمة من مستقبلات الضغط على هيئة منعكس يدعى منعكس مستقبلات الضغط baroreceptor reflex فعندما يزداد تكرار السيالات العصبية الواردة بسبب ارتفاع ضغط الدم يثبط المركز المحرك للأوعية الدموية فتنبسط العضلات الملساء للأوعية الدموية وتتوسع الأوعية الدموية وينخفض ضغط الدم، كما ينبه كذلك مركز المثبط القلبي الذي يقلل معدل نبض القلب ويخفض قوة الانقباض فيقل الناتج القلبي وينخفض ضغط الدم.

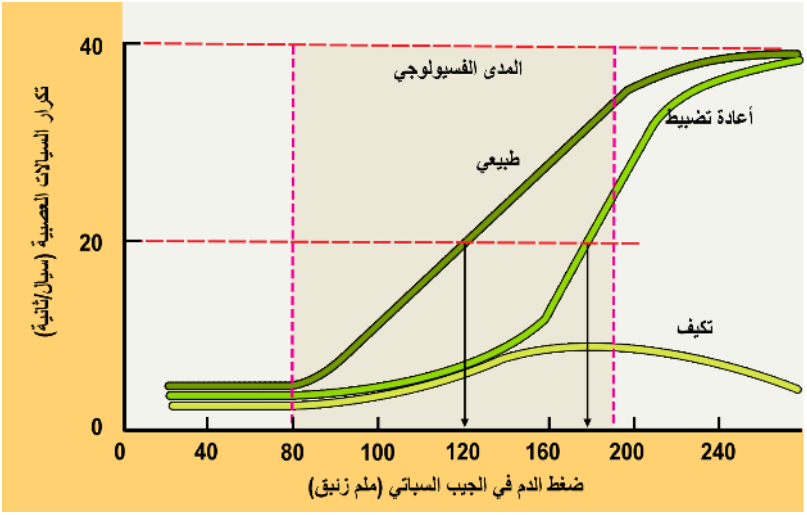


الشكل 17-15: مستقبلات الضغط في الجيب السباتي والقوس الأبهري.

عند انخفاض ضغط الدم بسبب عمل مركز المحرك للأوعية الدموية ومركز المثبط القلبي يقل عدد السيالات العصبية التي تعطيها المستقبلات في وحدة الزمن ويتوقف المنعكس. يؤدي ذلك إلى نشاط المركز المحرك للأوعية ثانية فيسبب تضيقا في الأوعية وارتفاعا في ضغط الدم، كما يزول التثبيط عن القلب فيزداد الناتج القلبي ويرتفع الضغط.

تتجلى أهمية مستقبلات الضغط الشريانية في تنظيم ضغط الدم أثناء التغيرات الوضعية للجسم في الحيوانات القائمة أو التي يقع فيها الرأس فوق مستوى القلب بكثير كالإنسان والزرافة والجمل. ففي الإنسان، تسبب الجاذبية تجمع الدم في الأجزاء السفلي من الجسم عند الوقوف وهذا يقلل من كمية الدم الواصلة للدماغ مما يشعر بحالة خفيفة من الدوخة أو الإغماء خاصة عندما يكون الإنتقال من الجلوس إلى الوقوف مفاجئاً، ففي هذه الحالة تعمل مستقبلات الضغط في الشرايين لزيادة ضغط الدم ليصل الدم إلى الأجزاء العليا من الجسم. أما في حالة التمرين الرياضي فإن المنحنى الممثل لتكرار السيالات العصبية استجابة لتغير الضغط (شكل 16.17) يزاح نحو اليمين مما يعطي مجالاً كافياً لابقاء ضغط دم مرتفع يضمن تدفق دم غزير إلى الأنسجة النشطة وتحصل إزاحة مماثلة نحو اليمين أثناء الاستجابة للخطر أو عند حدوث الكر أو الفر وذلك من خلال تعديل في عمل المستقبلات بسبب مراكز في تحت المهاد كما سنرى.

وفي حالة ارتفاع ضغط الدم المزمن chronic hypertension فإن حساسيةالمستقبلات تقل بشكل كبير ويبقى معدل إنتاجها من السيالات العصبية ثابت تقريبا بغض النظر عن مدى ارتفاع ضغط الدم وذلك بسبب تكيف هذه المستقبلات (شكل 17 - 16).



الشكل 17-16: منحنى يبين العلاقة بين ضغط الدم في الجيب السباتي وتكرار السيالات العصبية في الشخص الطبيعي وأثناء إعادة الضبط وفي شخص ذي ضغط دم مرتفع بصورة مزمنة.

ب) المستقبلات الكيميائية المحيطية Peripheral Chemoreceptors

تتمثل هذه المستقبلات بالأجسام السباتية والأبهرية carotid and aortic bodies وهي تراكيب حساسة للتغيرات الكيميائية في الدم تقع على مقربة من الجيب السباتي وفي الأبهر على التوالي. إن نقص أكسجين أو ارتفاع ثاني أكسيد الكربون أو حدوث نقص في حموضة الدم يحفز هذه المستقبلات لإرسال سيالات عصبية إلى المركز المحرك للأوعية الدموية فيسبب تضيقاً في الأوعية الدموية وارتفاعا في ضغط الدم. يؤدي ارتفاع ضغط الدم هذا إلى سرعة إعادة الدم إلى القلب ثم إلى الرئتين حيث يجري تخليصه من ثاني أكسيد الكربون ويحمل بأكسجين. ويبدو واضحاً أن هذه المستقبلات ذات أهمية أكبر في تنظيم عملية التنفس منها في تنظيم ضغط الدم.

ج) المراكز فوق القنطرية Suprapontine Cardiovascular Centres :

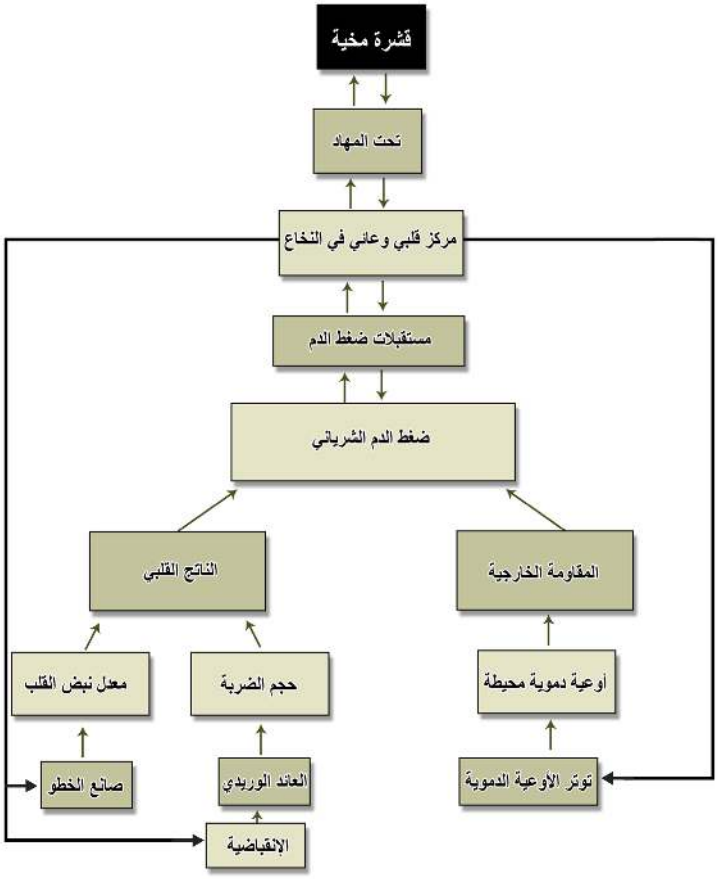
تتواجد هذه المراكز في تحت المهاد والأجسام اللوزية (الجهاز الطرفي) كما تتواجد في القشرة المخية البصرية. ففي تحت المهاد، تقوم التراكيب المسؤولة عن استجابة الجهاز الودي للتغيرات العاطفية نفسها بإحداث استجابات في الجهاز الدوري تدعى رد الفعل التحذيري alarm reaction. فقد وجد أن تنبيه هذه المراكز في الحيوانات الواعية (غير المخدرة) يؤدي إلى ردود فعل دفاعية كتلك التي تحدث عندما يتعرض للخطر، تتمثل في حدوث توسع ودي كوليني في الأوعية الدموية للعضلات المخططة مما يسمح بزيادة الدم القادم لتلك العضلات، وفي حدوث تضيق ودي في الأوعية الدموية في التراكيب الأخرى مما يرفع ضغط الدم، كما يرتفع معدل نبض القلب وتزداد قوة انقباضه وتحدث زيادة في إفراز هرمونات نخاع الكظرية ويزداد معدل وعمق التنفس. تشكل الاستجابات السابقة جميعها أمثلة للتنظيم قصير الأمد لضغط الدم.

من الطريف أن نذكر أن تنبيه منطقة أخرى من تحت المهاد يستثير استجابة معاكسة تماماً لما سبق وصفه، إذ يبطيء نبض القلب كما ينخفض ضغط الدم. وقد قورنت هذه الحالة المخبرية بما يشاهد في الطبيعة أحيانا، إذ أن بعض الحيوانات عند تعرضها للخطر تلعب دور «الميت» وتكون في حالة أشبه بالغيبوبة ويعتقد بأن الحيوانات تستخدم هذه الآلية كوسيلة حماية كبيرة إذ يحدث تثبيط قوي جداً للمراكز الوعائية القلبية الودية.

أما المراكز القشرية فهي تؤثر على المراكز في تحت المهاد ويعتقد بأن دورها يتمثل في إعادة ضبط resetting مستقبلات الضغط الشريانية عندما تستدعي الحاجة مثل هذا الضبط أي عند التمرين الرياضي أو عند التعرض للخطر حيث يتطلب الأمر ضغط دم مرتفع بشكل كاف يسمح بتدفق غزير للدم إلى العضلات (شكل 17 - 17).

ولا يزال دور المراكز القشرية غير واضح تماماً ولكن يعتقد أن الضغوط العاطفية القوية تؤثر على المراكز القشرية التي تؤثر بدورها على المراكز القلبية الوعائية في تحت المهاد مما يسبب أحياناً تنبيهاً قوياً لمركز المثبط القلبي وتثبيطاً للمركز المحرك للأوعية الدموية، الأمر الذي يحدث انخفاضاً حاداً في ضغط الدم ينتج عنه الغيبوبة أو الإغماء fainting .

بالإضافة إلى دور المراكز العصبية المنظمة لضغط الدم على المدى القصير (المركز المحرك للأوعية والمراكز القلبية) وأثر كل من مستقبلات الضغط والمستقبلات الكيميائية والمراكز فوق القنطرية عليها فإن كثيراً من المواد سواء منها المنتجة في الجسم أو التي يتناولها الإنسان تؤثر تأثيراً مباشراً على كل من المراكز العصبية وعلى العضلات الملساء، فتؤثر في النهاية على ضغط الدم. وفيما يأتي قائمة ببعض المواد وتأثيراتها على ضغط الدم. تجدر الإشارة إلى أن هذه القائمة تعتبر استكمالاً لقائمتي المواد المحموله بالدم والمواد المنتجة محلياً اللتين سبقت الإشارة إليهما عند الحديث عن العوامل المؤثر في تدفق الدم.



الشكل 17-17: دور المراكز العليا في التنظيم قصير الأمد لضغط الدم.

جدول 17 - 2:بعض المواد المؤثرة على ضغط الدم.

المادة المؤثرة	التأثير
هرمونات	
إبينفرين	تضيق الأوعية الدموية وارتفاع في ضغط الدم يعقبه انخفاض كرد فعل
(ANP) الببتيد الأذيني المدر لصوديوم	إنقاص حجم الدم وانخفاض ضغط الدم
مانع إدرار البول	تضيق الأوعية الدموية وارتفاع ضغط الدم
أنجيوتنسين	تضيق الأوعية الدموية وزيادة حجم الدم عن طريق إفراز ألدوستيرون وارتفاع حاد في ضغط الدم
مواد مشتقة من الطلائية	
إندوثيلين	تضيق الأوعية الدموية وارتفاع ضغط الدم
(NO.EDRF) أكسيد نتريك	توسع الأوعية الدموية وتوقف إفرازه يحدث ارتفاعاً حاداً جداً في ضغط الدم
مواد التهابية	
هستامين	يزيد نفاذية الشعيرات الدموية وينقص حجم الدم ويحدث انخفاضاً في ضغط الدم
كاينين	يزيد نفاذية الشعيرات الدموية وينقص حجم الدم ويحدث انخفاضاً في ضغط الدم
مواد يتناولها الإنسان	
نيكوتين	يحاكي تأثير نورإبينفرين، وينبه العصبونات الودية بعد العقدية ويسبب إفراز نورإبينفرين، كما يسبب تضيق الأوعية الدموية وارتفاع ضغط الدم
الكحول	يثبط إفراز مانع إدرار البول ويثبط المركز المحرك للأوعية، كما يسبب توسع الأوعية الدموية وانخفاض ضغط الدم.

التنظيم طويل الأمد Long Term Regulation

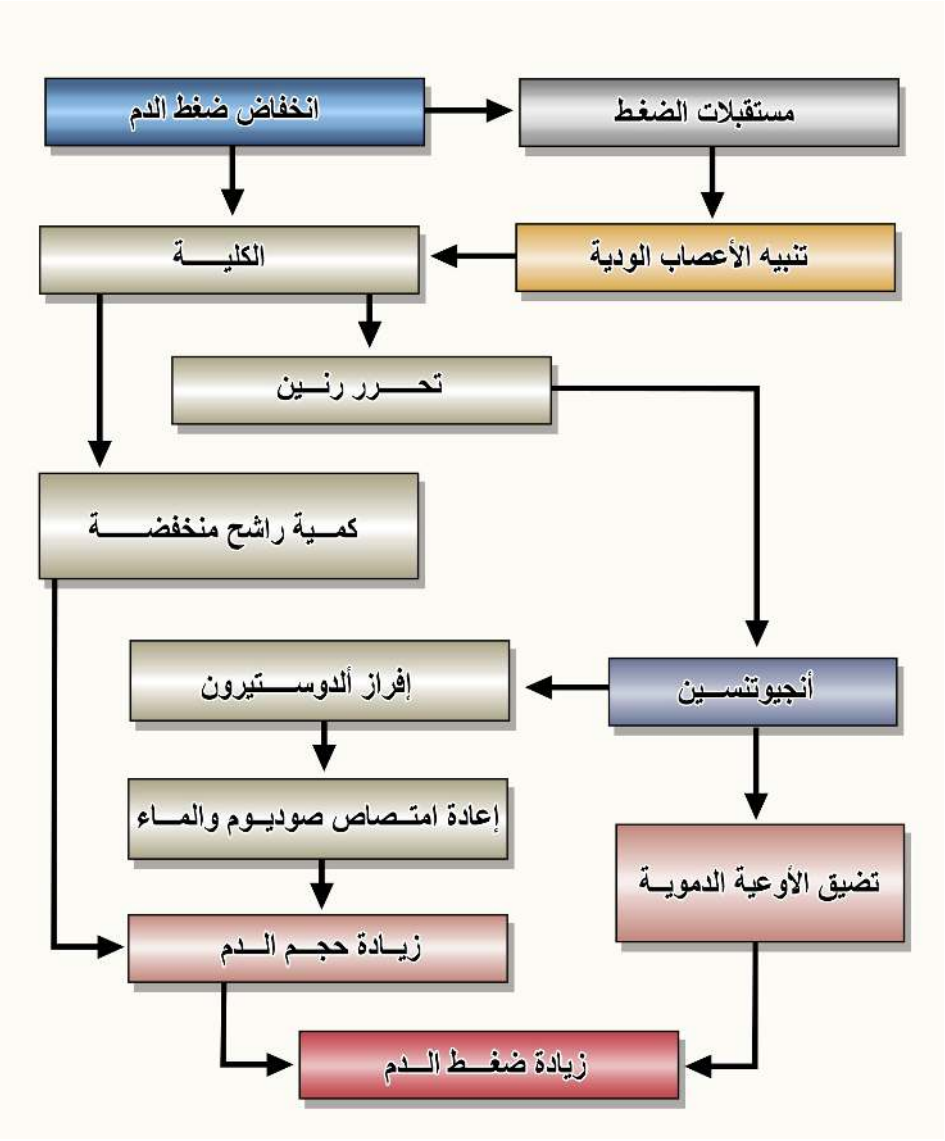
يعتبر كثير من الباحثين أن تنظيم ضغط الدم على الأمد الطويل يعتمد على عمل الكلية. إن الوظيفة الأساسية للكلية هي الحفاظ على توازن السوائل في الجسم، وحيث أن توازن السوائل يؤثر على حجم الدم الذي يؤثر على ضغط الدم لذا فإن للكلية الدور الأكبر في تنظيم ضغط الدم على المدى الطويل.

تحافظ الكلية دوماً على معدل ثابت لتدفق الدم خلالها. لذلك، فإنه عندما ينخفض ضغط الدم مثلاً ويقل تدفق الدم إلى الكلية بسبب ذلك تقوم الكلية بزيادة حجم الماء والمواد الإلكترولايتية المتصة من الراشح فيزداد حجم الدم ويزداد حجم العائد الوريدي والناتج القلبي تبعاً لذلك مما يؤدي إلى رفع ضغط الدم وزيادة تدفق الدم إلى الكلية ثانية كما في المخطط 17-1 أدناه. من جانبٍ آخر، وعندما يرتفع ضغط الدم فإن تدفق الدم خلال الكلية يزداد فيزداد معدل الترشيح وحجم الماء والمواد الإلكترولايتية التي ستخرج على هيئة بول وينقص حجم الدم، كما ينقص تبعاً لذلك العائد الوريدي والناتج القلبي مما يؤدي إلى انخفاض ضغط الدم وتدفقه.

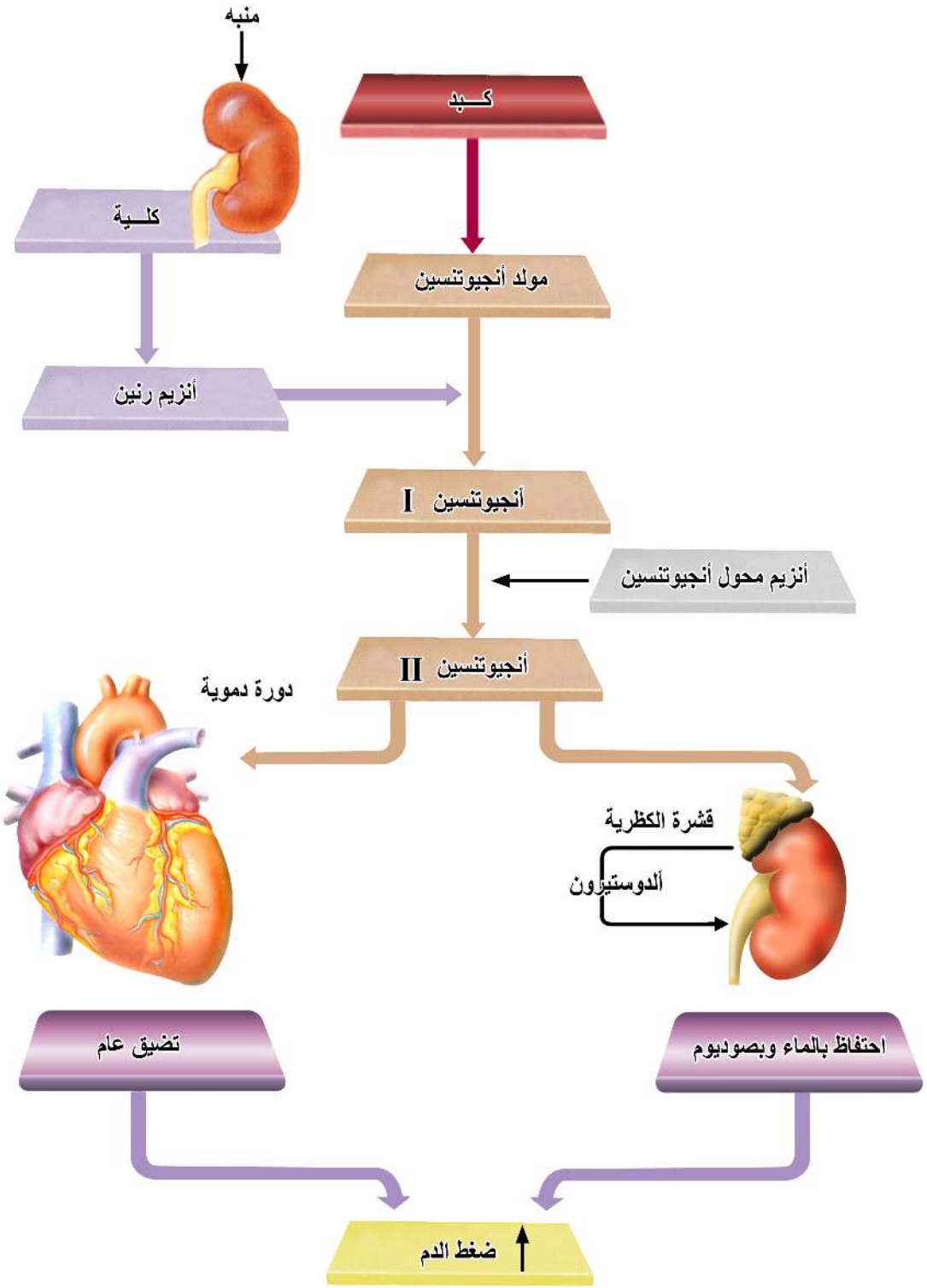
يلاحظ مما سبق أن العامل الأساسي الذي تتحكم به الكلية فيؤدي إلى تنظيم ضغط الدم هو حجم الدم. كيف تتحكم الكلية بحجم الدم؟

يتم ذلك بطريقة مباشرة في الكلية، إذ أن ارتفاع ضغط الدم أو زيادة حجمه يسبب ترشيح كمية كبيرة من السائل تفوق قدرة أنابيب الكلية على معالجتها وإعادة امتصاصها، لهذا فإن كمية كبيرة من السائل تخرج على هيئة راشح فيقل حجم الدم ويقل ضغطه. أما عندما يكون ضغط الدم منخفضاً أو حجمه صغيراً فإن كمية الراشح تكون صغيرة وتتمكن أنابيب الكلية من إعادة امتصاص معظم هذه الكمية مما يزيد حجم الدم ويرفع ضغطه.

كما يتم التحكم بحجم الدم بصورة غير مباشرة بواسطة التحكم بإفراز المحور الهرموني رنين - أنجيوتنسين - ألدوستيرون renin-angiotensin-aldosterone hormonal axis. يؤدي انخفاض ضغط الدم إلى إفراز أنزيم رنين (بالآلية التي سنبينها) الذي يسبب إفراز أنجيوتنسين وهو هرمون مضيق للأوعية الدموية بشكل قوي، كما أنه يحث قشرة الغدة الكظرية على إفراز ألدوستيرون الذي يعمل على الكلية فيسبب إعادة امتصاص صوديوم والماء من الراشح. ويسبب كلا الأثرين لأنجيوتنسين ارتفاع ضغط الدم. عند ارتفاع ضغط الدم فإن إفراز رنين يقل كما يقل إفراز أنجيوتنسين وألدوستيرون مما يؤدي في النهاية إلى توسع الأوعية الدموية وامتصاص قليل من صوديوم والماء وانخفاض حجم الدم وضغطه كذلك (شكل 17-18).



المخطط 17-1: دور الكلية في تنظيم ضغط الدم.



الشكل 17-18: آليات إفراز أنجيوتنسين ودور المحور الهرموني رنين-أنجيوتنسين-ألدوستيرون في تنظيم ضغط الدم.

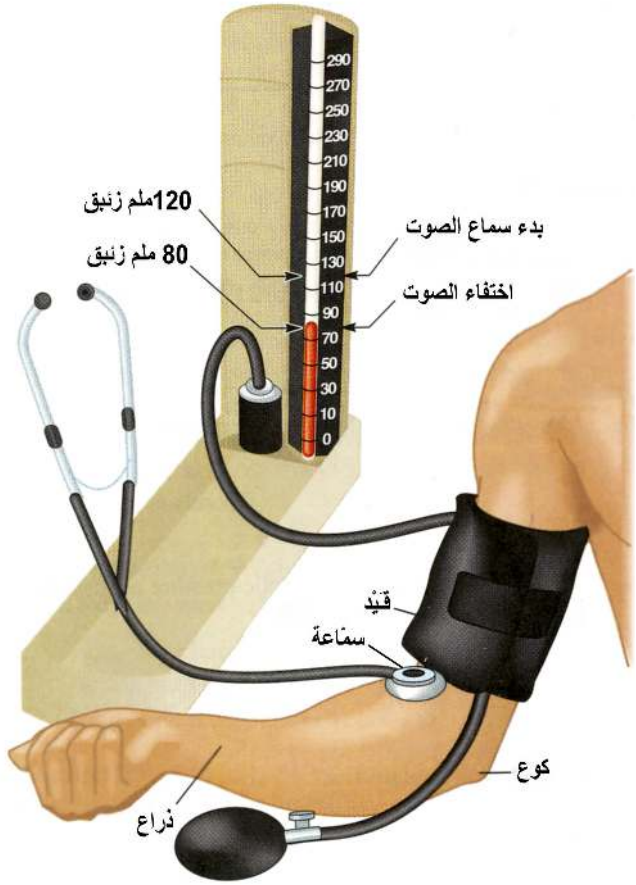
آلية إفراز رنين Mechanism of Renin Release

يفرز رنين من الخلايا المقابلة للكبة juxtaglomerular cells وهي مجموعة من الخلايا المكونة لجدار الشريّن الوارد تخصصت لإفراز رنين وللعمل كمستقبلات شد قادرة على تحسس ضغط الدم في الشريّن الوارد. لقد وجد أن انخفاض ضغط الدم في الشريّن الوارد يسبب نقصاً في شد الخلايا المقابلة للكبة التي تعمل كمستقبلات شد فتستجيب لهذا النقص في الشد بإفراز رنين الذي يسبب إفراز أنجيوتنسين وارتفاع ضغط الدم الذي يلغي بدوره إفراز مزيد من رنين. وهكذا فإن هذه الآلية هي آلية تغذية راجعة سلبية تقليدية. كذلك يعتقد البعض بأن أنجيوتنسين نفسه يسبب نقصاً في إفراز رنين بآلية تغذية راجعة سلبية.

قياس ضغط الدم Measurement of Blood Pressure

يمكن قياس ضغط الدم في الحيوانات (وفي الإنسان تجريبياً) بإدخال قثطر برأسه قُنيّة في أحد الشرايين ووصلها بجهاز إلكتروني معايَر (أو بمانومتر زئبقي) ثم تسجيل ضغط الدم بواسطة جهاز تخطيط كهربائي. يدعى الضغط المتحصل عليه بهذه الطريقة ضغط نهائي end pressure لأن القُنية تغلق الشريان وتشكل نهاية له. ويمكن قياس الضغط الجانبي side pressure بطريقة مماثلة ولكن بإدخال أنبوب على شكل حرف T في الشريان وقياس الضغط في الفرع الجانبي للأنبوب حيث سيكون الضغط أقل بقليل من الضغط النهائي.

في الإنسان يقاس ضغط الدم لأغراض عيادية بطريقة استماعية auscultatory باستخدام مانومتر نبضي sphygmomanometer (sphygmo = pulse). يتكون الجهاز كما في شكل 17 - 19 من قيد cuff من القماش يحتوي بداخله كيس محكم للهواء ويتصل الكيس بواسطة أنبوب بكرة مطاطية،تستخدم لنفخ الكيس، يتحكم بها صمام كما يتصل بالكيس أيضا مانومتر زئبقي أو هوائي. يربط القيد على الذراع فوق الشريان الذراعي brachial artery وتدخل سماعة طبيب تحت طرف القيد فوق الشريان. ينفخ الكيس بواسطة الكرة المطاطية إلى درجة يسبب فيها الضغط داخل الكيس إغلاقاً كاملا للشريان (ينفخ الكيس لكي يؤشر الزئبق في المانومتر فوق 160 ملم زئبق). عند إغلاق الشريان تماماً لا تسمع أصوات خلال السماعة لأن تدفق الدم خلال الشريان يكون متوقفاً. يفتح بعد ذلك الصمام لتخفيف الضغط في الكيس تدريجياً بمعدل 2-3ملم/ث وعند انخفاض الضغط في الكيس إلى درجة أقل بقليل من ضغط الدم الانقباضي systolic فإن دفعات من الدم متوافقة مع ضربات القلب تبدأ بالتدفق خلال الشريان المتضيق ومع كل دفعة من الدم تسمع أصوات، تدعى أصوات كوروتكوف (Korotkow) Korotkoff sounds، تشبه النقر خلال السماعة. يشير أول سماع للصوت إلى قيمة الضغط الانقباضي الذي يمكن قراءته مباشرة من المانومتر. عند تخفيف الضغط أكثر فأكثر يتوسع الشريان ويتدفق دم أكثر لكن الدم يسير باضطراب مما يعطي أصواتاً يزداد ارتفاعها كلما توسع الشريان نتيجة انخفاض الضغط عليه، وعندما يقترب الشريان من اتساعه الكامل تخفت الأصوات تدريجياً لأن الدم يصبح أقل اضطراباً إلى أن تختفي الأصوات تمامًا. لدى مقارنة قياسات الدم المباشرة (بواسطة القُنَية) مع هذه الطريقة وجد أن الضغط الانبساطي diastolic في الأشخاص أثناء الراحة يساوي الضغط الذي يشير إليه المانومتر لحظة اختفاء الأصوات تماماً، ولكن في الأشخاص أثناء التمرين وفي الأطفال وفي



الشكل 17-19: المانومتر النبضي المستخدم لقياس ضغط الدم.

بعض الأمراض وجد أن الضغط الانبساطي يساوي الضغط الذي يشير إليه المانومتر عندما تخفت الأصوات وليس عند اختفائها تماماً.

يراعى عند قياس ضغط الدم أن يكون مكان القيد على مستوى القلب لكي لا يتأثر الضغط بالجاذبية كما يراعى عدم إبقاء القيد منفوخا لفترة طويلة لأنه يحدث ضيقاً نفسياً للمريض يؤدي إلى تضيق عام في الأوعية الدموية يصاحبه ارتفاع في ضغط الدم. يتأثر ضغط الدم في كثير من الحالات الفسيولوجية كما أشرنا فهو قد يكون أعلى بحوالي 20 ملم زئبق عندما ينوي الشخص حضور جلسة عمل كما أنه يرتفع بمقدار 10 ملم زئبق أثناء المشي وينخفض حوالي 10 ملم زئبق أثناء النوم كما يتأثر كثيراً بالحالات النفسية والمزاج.

أثر الجاذبية على ضغط الدم
Effect of Gravity on Blood Pressure

عندما يكون الشخص في حالة استلقاء recumbent يكون الضغط في جميع أجزاء الدورة الدموية متساوٍ تقريباً، ولكنه عندما يقف يتأثر الضغط بالتسارع الناتج عن الجاذبية. إذ يزداد الضغط في أي وعاء دموي يقع تحت مستوى القلب وينقص الضغط في أي وعاء دموي يقع فوق مستوى القلب وتكون الزيادة أو النقص بمقدار أثر الجاذبية التي تحاول إبقاء الدم في الأوعية السفلى من الجسم. يمكن حساب أثر الجاذبية بأنه حاصل ضرب كثافة الدم في التسارع (980سم/ث) مضروباً في طول الوعاء الدموي تحت أو فوق مستوى القلب. وبغض النظر عن طول الوعاء فإن حاصل ضرب كثافة الدم الطبيعي في التسارع يساوي 0.77 ملم زئبق/سم فإذا كان الوعاء شرياناً في القدم على بعد 105سم من القلب فإن الضغط فيه يزداد بمقدار 0.77 x 105 = 80 ملم زئبق. يضاف لهذه القيمة 100ملم زئبق وهي قيمة معدل الضغط الشرياني في القلب

فيصبح الضغط في شريان القدم 180 ملم زئبق أما في شرايين الرأس فإن أثر الجاذبية الذي يحسب بنفس الطريقة يطرح من 100 ملم زئبق .

في الأوردة يكون الضغط عند مستوى القلب صفراً ويدعى ذلك ضغط وريدي مركزي central venous pressure وعليه فإن الضغط في أوردة القدم أثناء الوقوف سيكون 80 ملم زئبق + صفر = 80 ملم زئبق، أما في أوردة الرأس فإنه سيكون سالباً (شكل 17 - 20).

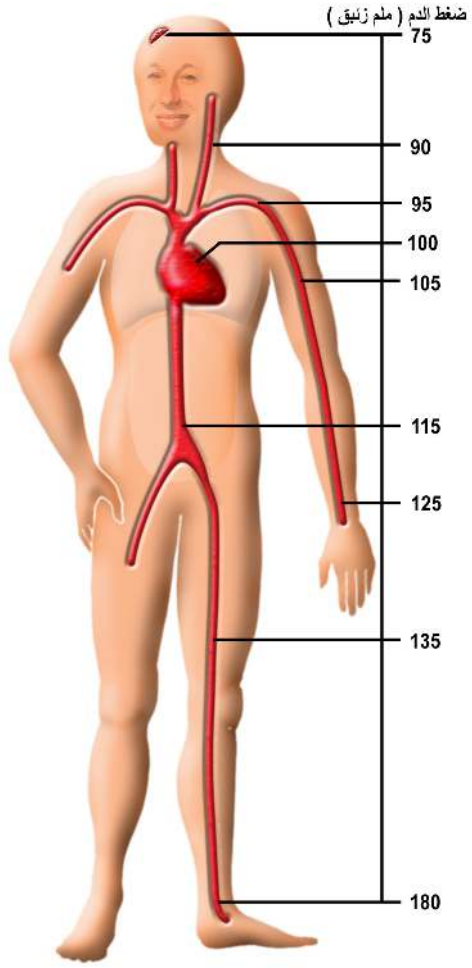
عندما يزول تأثير الجاذبية، كما يحصل لرواد الفضاء عند الخروج من نطاق الجاذبية، فإن الشخص يصبح كأنما هو مستلقٍ حتى وإن كان واقفاً إذ لا يتراكم الدم في الأجزاء السفلى من الجسم بل يتوزع بشكل متناسب ولذا فإن أوردة الوجه والعنق تمتليء بالدم ويصبح الشخص ذو وجه منتفخ puffy face وهذا ما عبر عنه رائد الفضاء John Glenn عام 1998 عندما عاد للفضاء مرة أخرى بعد انقطاع دام 36 عاماً إذ قال" كل شيء يبدو رائعاً من هنا ما عدا وجهي المنتفخ".

أما عندما يتعرض الرواد لجاذبية مرتفعة (2 - 6 أضعاف الجاذبية g) أثناء التسارع فإن الدم يتجمع في أوردة الجسم السفلى بشكل كبير مما يقلل كمية الدم العائد إلى الأذين الأيمن ويقلل الناتج القلبي وكمية الدم الواصلة للدماغ فيحدث عدم وضوح في الرؤية يتبعه فقد للوعي ويعالج هذا الأمر باستخدام بذلات فضائية مضادة للجاذبية تسلط ضغطاً تدريجياً على الأرجل والبطن لإعادة الدم إلى القلب. تقوم مستقبلات شد توجد في جدار الأذين الأيمن والأوردة الجوفاء، تدعى مستقبلات الحجم volume receptors، بالتحري عن نقص الحجم بفعل الجاذبية، فتتوقف عن إعطاء سيالات عصبية عندما يقل العائد الوريدي مما يحفز افراز مانع إدرار البول الذي يسبب عبر سلسلة من الإجراءات زيادة حجم الدم.

أثر التمرين الرياضي على الدورة الدموية
Effect of Exercise on Cardiovascular system

يصعب حصر استجابات الجهاز الدوري للتمرين حصراً تاماً، ذلك لأن الاستجابات تحدث في أعضاء وأنسجة عديدة من الجسم أولاً، ولأن الاستجابات تختلف باختلاف درجة التمرين معتدلاً كان أم عنيفاً وباختلاف نوع التمرين فيما إذا كان تمرين تحمل أم خلافه. وبشكل عام يمكن القول بأن التمرين الرياضي المعتدل والشديد يكون مصحوباً بارتفاع في معدل ضغط الدم (15 % - 25 %) وبارتفاع في الناتج القلبي (120 - 200 %) وبانخفاض في المقاومة الخارجية الكلية (50 - 60 %). ينتج الانخفاض في المقاومة الخارجية بسبب توسع الشُريّنات في العضلات المخططة وفي القلب وفي الجلد بدرجة أكبر من تضيق الشُرينات في الكلى والجهاز الهضمي. تسبب هذه التغيرات التفاضلية في المقاومة الخارجية تبايناً في توزيع حصة كل عضو من الناتج القلبي ويبين شكل 17 – 21 إعادة توزيع الناتج القلبي أثناء التمرين الشديد.

إن المحفز الأساسي لحدوث جميع التغيرات السابقة هو زيادة طلب العضلات الهيكلية على الأكسجين، إذ يقدر استهلاك العضلات للأكسجين أثناء التمرين في شخص مدرب جيداً بأنه 50 - 60 ضعفاً من استهلاكه أثناء الراحة وهذه الكمية من الأكسجين لا يمكن توفيرها إلا بزيادة تدفق الدم إلى العضلات ليصبح حوالي 15 - 20 لترا/دقيقة بدلا من 1 - 1.5 لتر/للدقيقة أثناء الراحة (زيادة مقدارها حوالي عشرة أضعاف فأكثر).



الشكل 17-20: تفاوت قيمة ضغط الدم في أجزاء الجسم المختلفة بفعل الجاذبية.



الشكل 17-21: أعضاء الجسم وحصة كل منها من الناتج القلبي أثناء الراحة وأثناء التمرين.

كيف تحدث استجابات الجهاز الدوري للتمرين

يعتقد بعض الباحثين بوجود مركز سيطرة مركزي في الدماغ preprogrammed central command يعطي نمطاً من النشاط مبرمج سلفاً. طبقاً لهذا الرأي فإن مجرد الاستعداد لبدء التمرين الرياضي يحفز حدوث بعض الاستجابات مثل زيادة نشاط الأعصاب الودية ونقص نشاط الأعصاب نظير الودية. ما أن يبدأ التمرين الرياضي حتى تسبب التغيرات الكيميائية التي تتم في العضلات (مثل نقص P_{O2} وزيادة P_{CO2} وأدينوسين وK^+) والتي أشرنا لها في بند تنظيم تدفق الدم، إلى تنبيه مستقبلات كيميائية في العضلات مما يؤدي إلى تحفيز المركز القلبي الوعائي المتواجد في النخاع المستطيل والذي يسبب بدوره تحفيزاً إضافياً للأعصاب الودية وتثبيطاً للأعصاب نظير الودية.

يؤدي تحفيز الأعصاب الودية إلى زيادة معدل نبض القلب (100 %) وزيادة قوة انقباضه مما يزيد حجم الضربة (20 %) وإلى تأثيرات على الشرينات تختلف باختلاف العضو الموجودة به كما أشرنا أعلاه، وإلى زيادة توتر الأوردة مما يسبب زيادة في العائد الوريدي. تؤدي هذه الاستجابات الثلاث الأخيرة إلى زيادة الناتج القلبي. تكون الزيادة في معدل نبض القلب أثناء التمرين أكبر من الزيادة في حجم الضربة في الأشخاص غير المدربين الذين يقومون بالتمرين أما في الأشخاص المدربين فإن القلب يكون أكبر حجماً نتيجة زيادة البروتينات الانقباضية وهيموجلوبين وأنزيمات استخلاص الطاقة وكل هذا يجعل القوه الانقباضية للقلب أكبر فيزداد حجم الضربة دونما زيادة تذكر في معدل نبض القلب الذي قد ينخفض فعلاً إذ يتراوح بين 45 - 50/ دقيقة بينما يكون حجم الضربة 110مللتراً بدلاً من 70 مللتراً.

تجدر الإشارة إلى أن التجارب على الكلاب المدربة بينت أن زيادة حجم الضربة لا تعتمد على التنبيه العصبي لعضلة القلب إذ أن الزيادة استمرت حتى لو قطعت الأعصاب الواصلة للقلب مما يشير إلى أنها ذات أصل عضلي myogenic أما العوامل الأخرى غير النشاط الودي للأعصاب، التي تؤدي لزيادة العائد الوريدي أثناء التمرين فتتمثل بزيادة نشاط المضخة الناتجة عن عمل العضلات الهيكلية وزيادة عمل المضخة التنفسية (زيادة عمق ومعدل التنفس).

اضطرابات الجهاز الدوري
Disorders of Circulation

1 ـ الصدمة الدورانية Circulatory Shock

تسمى الحالة التي تكون فيها الأوعية الدموية غير مملؤة بالدم ويتعرقل فيها دوران الدم بشكل طبيعي صدمة دورانية. يصاحب هذه الحالة عدم تدفق دم كاف إلى الأنسجة مما قد يؤدي إلى موت الخلايا واضطراب في وظائف الأعضاء، ففي الدماغ يسبب تدفق الدم بشكل غير كاف إلى الدماغ نقص أيض خلايا الدماغ مما يحدث تشوشاً في التفكير وعدم تركيز يعقبه في الحالات الشديدة دوخان وغيبوبة. توجد عدة أنواع من الصدمة:

أ- الصدمة نتيجة نقص حجم الدم Hypovolemic shock: سببها نقص حاد في حجم الدم بسبب النزيف الحاد أو التقيؤ الشديد أو الاسهال أو الحروق. يؤدي نقص حجم الدم بسرعة إلى زيادة معدل نبض القلب كنوع من التعويض وإذا ما قيس النبض فإنه يكون سريعاً وضعيفاً لأن القلب لا يضخ دماً بكمية كبيرة وتعتبر هذه أولى علامات الصدمة وإذا استمر الأمر فإن تضيقاً عاماً يحدث في الأوعية الدموية لإعادة توزيع الدم نحو مركز الجسم إذ يرتفع العائد الوريدي مؤقتاً مما يبقى ضغط الدم مستقراً في بداية الأمر، لكن استمرار الوضع يؤدي إلى هبوط حاد في الضغط وهي إشارة أكثر خطورة لحدوث الصدمة.

يتضح من فهمنا لكيفية حدوث الصدمة أن أهم إجراءات معالجة هذا النوع من الصدمة تكون بزيادة حجم الدم وذلك عن طريق نقل السوائل الوريدية أو نقل الدم.

ب - الصدمة الوعائية Vascular shock : سببها توسع عام في الأوعية الدموية مما يجعل الدورة الدموية غير فعالة على الرغم من أن حجم الدم لم يتغير. يحدث التوسع العام في الأوعية الدموية أحياناً بسبب السموم البكتيرية المسببة لتسمم الدم septicemia مثل السموم الداخلية endotoxins (حيث تسمى الصدمة أحياناً صدمة السموم الداخلية endotoxic shock) أو قد تحدث أحياناً وإن كانت بشكل خفيف ومؤقت بسبب التعرض لحرارة الشمس فترة طويلة مما يحدث توسعاً في أوعية الجلد وهي آليه لتبديد الحرارة. عند الوقوف المفاجئ يتجمع الدم بفعل الجاذبية في الأوعية المتسعة للأطراف مما يقلل كمية الدم العائد للقلب وينخفض ضغط الدم ولا يصل دم كاف إلى الدماغ مما يشعر بنوع من الدوخة أو الإغماء ويمكن أن يطلق على الحالة الأخيرة صدمة الوضع المستقيم orthostatic shock أو الصدمة بسبب ركود الدم الناتج عن الوضع المستقيم وهي تشبه ما يحصل أيضاً عندما يقف الشخص لفترة طويلة دون حراك في الشمس.

ج - الصدمة ذات المنشأ القلبي Cardiogenic shock : تنشأ بسبب الإخفاق الناجم عن عطب في عضلة القلب عقب انسدادات متكررة للشرايين التاجية. إن فشل القلب يصاحبه نقص في حجم الضربة وفي الناتج القلبي وبالتالي فإن تدفق الدم إلى الأعضاء لا يكون ملائماً.

2 ـ إخفاق القلب Heart Failure :

يحدث إخفاق القلب إما بسبب زيادة الحمل البعدي بسبب ارتفاع ضغط الدم أو بسبب التغيرات التركيبية التي تصيب القلب بسبب نقص تدفق الدم في الأوعية التاجية. وفي كلتا الحالتين فإن القلب المخفق يتصرف طبقاً لمنحنى ستارلنغ المزاح نحو اليمين وكنوع من التعويض فإن زيادة النشاط العصبي الودي تؤدي إلى زيادة الانقباضية وزيادة معدل نبض القلب مما يؤدي إلى زيادة الناتج القلبي. يحدث كذلك نوع آخر من التعويض يتمثل في زيادة حجم نهاية الانبساط، فانخفاض الناتج القلبي بسبب إخفاق القلب يقلل ضغط الدم مما يحث مستقبلات الضغط في الشرايين الرئيسية في الصدر فتوعز للكلية بتقليل الخارج من ماء وصوديوم مما يؤدي إلى زيادة حجم الدم. تؤدي زيادة حجم الدم هذه إلى زيادة الضغط الوريدي وزيادة العائد الوريدي وزيادة حجم نهاية الانبساط كمحاولة لزيادة حجم الضربة وحجم الناتج القلبي. هكذا،

* لا تكون زيادة العائد الوريدي مصحوبة بزيادة في حجم نهاية الانبساط أثناء التمرين الخفيف لأنه يكون مصحوباً بنقص في زمن الانقباض وفي زمن الامتلاء ولا نشاهد زيادة في حجم نهاية الانبساط إلا عند التمرين الشديد حيث يصل زمن الامتلاء الانبساطي أقصر وقت ممكن له ثم يستقر عند تلك القيمة.

يتضح أن القلب المخفق يعاني من مشكلة زيادة حجم الدم وهذه المشكلة لها أثرين خطيرين: الأول يكمن في أن زيادة توسع القلب بسبب زيادة حجم الدم تؤدي إلى نقص قوة الانقباضية لأن القلب في هذه الحالة يتصرف طبقاً لما يبينه الطرف الهابط من منحنى ستارلنغ. أما الأثر الثاني فيكمن في أن زيادة الضغط الوريدي تؤدي لزيادة الضغط في الشعيرات الواقعة قبل الأوردة وهذا يسبب زيادة الترشيح في هذه الشعيرات وحصول استسقاء يظهر بشكل جلي في الأقدام والأرجل. يؤدي فشل البطين الأيسر إلى استسقاء رئوي لأن البطن الأيمن يضخ دماً في الدورة الرئوية أكثر مما يسحبه منها البطين الأيسر، لذا يتراكم الدم في الدورة الرئوية ويزداد ضغط الدم في الشعيرات ويحصل ترشيح عالٍ للسائل نحو الحويصلات الهوائية مما يعيق التبادل الغازي. وتزداد خطورة هذا الاستسقاء في الليل، أو عند الاستلقاء، عنه في النهار بسبب تأثير الجاذبية على الدم أثناء النهار أو أثناء الوقوف.

وبفهمنا لآلية إخفاق القلب يمكن الإدراك بأن معالجة هذا الوضع تعتمد على: 1) معالجة السبب الأصلي الذي أحدث إخفاق القلب كمعالجة ارتفاع ضغط الدم أو فتح الشرايين التاجية المغلقة، 2) استخدام عقارات مثل ديجيتالس digitalis تؤدي لزيادة قوة انقباض القلب بسبب زيادة تركيز كالسيوم داخل الخلية، 3) استخدام مدرات البول لإنقاص حجم الدم وتخفيف العبء على القلب، 4) استخدام العقارات الموسعة للأوعية الدموية لتقليل المقاومة الخارجية وإنقاص الحمل البعدي الذي يضخ القلب ضده.

3 ـ ارتفاع ضغط الدم Hypertension

يعرف ارتفاع ضغط الدم بأنه زيادة دائمة في ضغط الدم في الدورة الجهازية فوق القيم الطبيعية أي فوق 80/120. هذه القيمة تتأثر بالعمر ففي المواليد تعتبر القيمة الطبيعية لضغط الدم 55/90 بينما في كبار السن تعتبر قيم مثل 90/150 قيما طبيعية لديهم بينما هي مرضية لصغار السن ولصغار البالغين. وبشكل عام فإنه يمكن اعتبار الذين تتراوح قيم الضغط لديهم بين 90/140، 95/160 مهددون بخطر أمراض الجهاز الدوري أي أن القيمة 90/140 يمكن أن تشكل حداً فاصلاً بين القيم الطبيعية والقيم المرضية. ويمثل الجدول 3-17 ملخصا لقيم ضغط الدم الطبيعية والمرضية.

الجدول 17-3: قيم ضغط الدم الطبيعية والمرضية لعمر 18 عاما فما فوق.

ضغط دم	انقباضي	انبساطي

ينتج ارتفاع ضغط الدم إما بسبب زيادة الناتج القلبي أو بسبب ارتفاع المقاومة الخارجية أو كليهما لكنه ينتج عملياً بسبب ارتفاع المقاومة الناتج عن تضيق الأوعية الدموية وذلك لأسباب معظمها غير معروف (حوالي 90%-95 % من الحالات). يسمى ارتفاع ضغط الدم لأسباب غير معروفه ارتفاع ضغط ابتدائي primary hypertension (سابقاً سمي ارتفاع ضغط أساسي essential).

في بقية الحالات يحدث ارتفاع ضغط الدم بسبب أمراض الكلية التي تسبب زيادة إفراز رنين وتوليد أنجيوتنسين حيث يدعى ذلك ارتفاع ضغط كلوي renal hypertension.

يسبب ارتفاع ضغط الدم مشاكل عدة فهو يؤثر على القلب الذي عليه أن يضخ ضد حمل بعدي كبير مما يسبب تضخم القلب وبينما يكون هذا مقبولاً في بداية الأمر لكنه إذا بقي دون علاج فإنه يؤدي إلى تغييرات تركيبية في القلب تسبب نقصاً في وظيفة البروتينات المنقبضة ثم فشلاً في القلب. كذلك يمهد ارتفاع ضغط الدم الطريق لحصول تصلب دهني في الشرايين atherosclerosis حيث تظهر عضلات ملساء غير عادية في جدار الشريان مما يؤدي إلى تضيقه، كما يسبب ضربة قلبية heart attack وفشل الكلى وتمزق الأوعية الدموية المخية وحدوث نزيف في المخ مما يتلف خلايا الدماغ، الأمر الذي يدعى ضربة stroke.

تعتبر العوامل الآتية عوامل خطر ذات ارتباط وثيق بحصول ارتفاع ضغط الدم:

1. ارتفاع صوديوم في الغذاء إذ وجد أن الوجبات قليلة الصوديوم أو استخدام مدرات البول المخرجة لصوديوم تساعد في انخفاض ضغط الدم.
2. ارتفاع كالسيوم في الغذاء حيث وجد أن الأدوية المغلقة لقنوات كالسيوم تعالج ارتفاع ضغط الدم.
3. السمنة المفرطة إذ وجد أن تخفيف الوزن والتمارين الرياضية تسبب انخفاض ضغط الدم في الأشخاص زائدي الوزن.
4. التدخين لما له من أثر في إحداث التصلب الدهني في الشرايين.

يعالج ضغط الدم المرتفع باستخدام:

1) بعض مدرات البول.
2) الأدوية المغلقة لقنوات كالسيوم مثل فيراباميل verapamil.
3) الأدوية المانعة لتكون أنجيوتنسين مثل كابتوبريل captopril الذي يوقف عمل الأنزيم المحول لأنجيوتنسين.
4) الأدوية المضادة لعمل الأعصاب الودية كمضادات ألفا مثل كلونيدين clonidine.
5) الأدوية المضادة لمستقبلات بيتا الأدرنالية وهذه يعتقد بأن تأثيرها يكون من خلال منعها لإفراز محور رنين ـ أنجوتنسين.

4 ـ الذبحة الصدرية (الإحتشاء القلبي) أو أمراض الشرايين التاجية Coronary Artery Disease

تزود الشرايين التاجية عضلة القلب بالدم فإذا جرى انسداد جزئي أو كلي لأحد هذه الشرايين فإن كمية الدم المتدفق لعضلة القلب تنقص مما يسبب عطباً في عضلة القلب التي يغذيها ذلك الشريان وهذا يسبب الإحتشاء القلبي myocardial infarction. يسمى الألم المصاحب للاحتشاء

والذي يمتد عادة نحو الذراع الأيسر ذبحة صدرية angina pectoris ويصاحب هذا الألم غثيان وتقيؤ وعرق وضيق نفس وضعف شديد.

يزداد حدوث الذبحات الصدرية عند التعرض لعدة نوبات من نقص تدفق الدم التاجي وذلك أثناء التعرض للإجهاد أو للتوتر النفسي والعاطفي. تشخص الذبحات الصدرية بالتخطيط الكهربائي للقلب وبقياس بعض الأنزيمات التي تتسرب من عضلة القلب إلى البلازما مثل كاينيز مفسفر كرياتين creatine phosphokinase ومزيل هيدروجين حامض لبنيك lactate dehydrogenase. وتعتبر العوامل الآتية عوامل خطر في حدوث أمراض القلب :

1) ارتفاع مستوى كوليسترول في الدم.
2) ارتفاع ضغط الدم.
3) التدخين بسبب أثر نيكوتين المفرز لألدوستيرون ولأدرنالين وهو قابض قوي للأوعية الدموية.
4) السمنة المفرطة.
5) نقص التمارين الرياضية.
6) السكري بسبب أيض الدهون بدلا من أيض السكر.

5 ـ التصلب الدهني في الشرايين Atherosclerosis

إن أهم أسباب مرض الشرايين التاجية هو حدوث تصلب دهني في الشرايين. يبدأ التصلب الدهني بحدوث عطب في بطانة الأوعية الدموية يعقبه تضاعف العضلات الملساء الواقعة تحت هذا العطب مما يجعل جدار الوعاء عضلياً. يؤدي هذا الأمر إلى تضيق في تجويف الوعاء الدموي يزداد حدةً بترسب الدهون والألياف في المكان نفسه. ويمكن أن يكتمل انسداد الوعاء الدموي بحدوث جلطة دموية thrombosis في الشريان المتضيق الأمر الذي يعطي الإنذار بحدوث السكتة القلبية والتي تظهر أعراضها التي أشرنا لها سابقاً في 80 % من المصابين بينما لا تظهر أعراضها في البقية الباقية مما لا يعطي مجالاً كبيراً لإسعافهم.

ينتج العطب في الطلائية الداخلية للأوعية بسبب ارتفاع ضغط الدم أو بسبب وجود أول أكسيد الكربون في دخان السجائر، أو بسبب السكري أو الفيروسات ويساعد في ذلك ارتفاع مستوى كوليسترول بالدم. بعد حدوث العطب، تتغلغل الخلايا الوحيدة عبر الطلائية الداخلية وتتحول إلى خلايا ملتهمة كبيرة تقوم بابتلاع وخزن كميات كبيرة من كوليسترول المتواجد في البروتينات الدهنية منخفضة الكثافة LDL وذلك بعد أن تجري أكسدة كوليسترول هذا. كما تقوم العضلات الملساء من الطبقة الوسطى هي أيضاً بخزن كوليسترول وبالتضاعف استجابة لعوامل النمو التي تفرزها الخلايا الملتهمة الكبيرة. يطلق اسم خلايا رغوية foam cells على الخلايا المخزنة لكوليسترول في هذه البقعة التي يطلق عليها الآن بقعة تصلب دهني atherosclerotic plaque.

تؤدي بقع التصلب الدهني إلى منع خلايا الطلائية من إفراز عامل النمو المشتق من الطلائية (EDGF) أو أكسيد نتريك (NO) المسبب لتوسع الأوعية الدموية كما تؤدي إلى منع إفراز المواد المانعة لتجمع الصفائح الدموية مما يسبب تجمعها، ويساعد في ذلك خشونة السطح الناتجة بسبب ترسب ألياف كولاجين وإلاستين. تفرز الصفائح المتجمعة عامل النمو المشتق من الصفائح PDGF الذي يسبب تكاثر خلايا العضلات الملساء مما يزيد تفاقم الأمر. تجدر الإشارة كذلك إلى دور البروتين الدهني أ lipoprotein a الذي يعمل كذلك كعامل نمو ويشجع تكاثر الخلايا الملساء كما أنه بسبب شبهه الظاهري وليس الوظيفي بمادة بلازمينوجين plasminogen فإنه يعيق بلازمينوجين من تحليل الجلطة إذا ما تكونت وهي غالباً ما تتكون في الأوعية المتضيقة.

وكلما توسعت بقع التصلب الدهني كلما أصبح انتشار المواد الغذائية من الدم إلى أنسجة الوعاء الدموي أصعب وماتت الخلايا العضلية الملساء وتدهورت مطاطية الألياف المطاطية وترسبت أملاح كالسيوم. تؤدي هذه التغيرات جميعاً إلى جعل الوعاء الدموي أكثر صلابة كما يكون متقرحاً مما يشجع التصاق الصفائح الدموية وحدوث الخثرات الدموية. وعندما يصل جدار الوعاء إلى حد الصلابة، حيث يسمى ذلك تصلب الشرايين arteriosclerosis يحدث ارتفاع في ضغط الدم ويزداد احتمال حدوث إصابات القلب والإصابات الدماغية.

نشأة الأوعية الدموية
Development of Blood Vessels

تنشأ الطلائية الداخلية للأوعية الدموية من أصل ميزودرمي، إذ تتجمع الخلايا الميزودرمية في كتل صغيرة تدعى جزرالدم blood islands. تمتد الخلايا بعد ذلك لتشكل ما يشبه قنوات تصل بين هذه الجزر وبين القلب الحديث التكوين مشكلةً الأوعية الدموية الأساسية ثم تتجمع حول هذه القنوات لاحقاً خلايا ميزنكيمية لتشكل الطبقة العضلية والمعترضة للأوعية الدموية. يبدأ القلب ضخ الدم في هذه الأوعية تقريباً منذ الأسبوع الرابع في التطور، ومنذ هذه الفترة لا يطرأ تغير كبير على الأوعية الدموية المتكونة سوى: 1) اختفاء القناة الشريانية ductus arteriosus الواصلة بين الأبهر والشريان الرئوي، 2) اختفاء القناة الوريدية ductus venosus التي كان يتجاوز فيها الدم المرور على الكبد، 3) اختفاء الوريد والشريان السري الذي يتم بقطع الحبل السري أثناء الولادة.

الفصل الثامن عشر



18

الجهاز التنفسي

Respiratory System and Respiration

- التطور الجنيني 310
- التركيب الوظيفي للجهاز التنفسي 310
- البلعوم 311
- الحنجرة 311
- إصدار الصوت 312
- القصبة الهوائية (الرغامي) 312
- الشجرة القصبية 313
- المنطقة التنفسية 315
- الغشاء التنفسي 315
- الرئتان 316
- أغشية الجنب (الأغشية البلورية) 317
- آلية (ميكانيكات) التهوية 317
- الضغط داخل تجويف الصدر (الضغط داخل التجويف الجنبي) 318
- أثر الضغط داخل تجويف الصدر على الضغط داخل الرئتين 318
- الشهيق 318
- الزفير 319
- التوتر السطحي والمواد الفعالة سطحياً 321
- الشغل المبذول في عملية التنفس 321
- الحجوم التنفسية واختبارات وظيفة الرئة 322
- التهوية الحويصلية 323
- التبادل الغازي في الجسم 324
- قوانين الغازات وأثرها في التبادل الغازي 324
- قانون الضغط الجزئي للغازات 324
- قانون هنري 325
- التبادل الغازي في الحويصلات (التنفس الخارجي) 325
- التبادل الغازي في أنسجة الجسم (التنفس الداخلي) 326
- الموائمة بين التهوية والتروية الدموية 326
- نقل الأكسجين بالدم 327
- اتحاد هيموجلوبين وأكسجين وانفصالهما 328
- التشبع 328
- منحنى تحلل أكسجين ـ هيموجلوبين 328
- أثر PO2 على درجة تشبع هيموجلوبين 328
- أثر درجة الحرارة، PCO2، تركيز H+، تركيز DPG على تشبع هيموجلوبين 329
- نقل ثاني أكسيد الكربون في الدم 329
- تنظيم عملية التنفس 331
- المراكز التنفسية في النخاع المستطيل 331
- المراكز التنفسية في القنطرة 331
- تنظيم نشاط المراكز التنفسية 331
- التأقلم للارتفاعات الشاهقة 334
- الوظائف غير التنفسية للرئتين 335
- بعض اضطرابات الجهاز التنفسي 335
- سرطان الرئة 336
- الربو (الأزمة) 336
- أنماط تنفسية غير طبيعية 337
- أنماط تنفسية مألوفة 337

الجهاز التنفسي
Respiratory System and Respiration

يشمل مفهوم التنفس عدة عمليات أولها التهوية ventilation أو الحركات التنفسية التي تسبب إدخال الهواء إلى الرئتين بعملية شهيق inspiration وإخراجه منهما بعملية زفير expiration. أما الأمر الثاني فهو التبادل الغازي gas exchange بين الهواء الخارجي والدم إذ يحمل الدم بأكسجين ويخلص من ثاني أكسيد الكربون، والأمر الثالث هو نقل الغازات gas transport في الدم إلى الأنسجة أما الأمر الرابع والأخير فهو استخدام أكسجين ضمن سلسلة من التفاعلات الأيضية المعقدة لتحطيم جزئيات الغذاء الموجودة في الخلايا، مثل جلوكوز، وإطلاق الطاقة منها وتحرير ثاني أكسيد الكربون وتدعى هذه العملية الأخيرة التنفس الخلوي cellular respiration. وسندرس في هذا الفصل كل ما سبق باستثناء التنفس الخلوي الذي أشرنا له في الفصل الرابع.

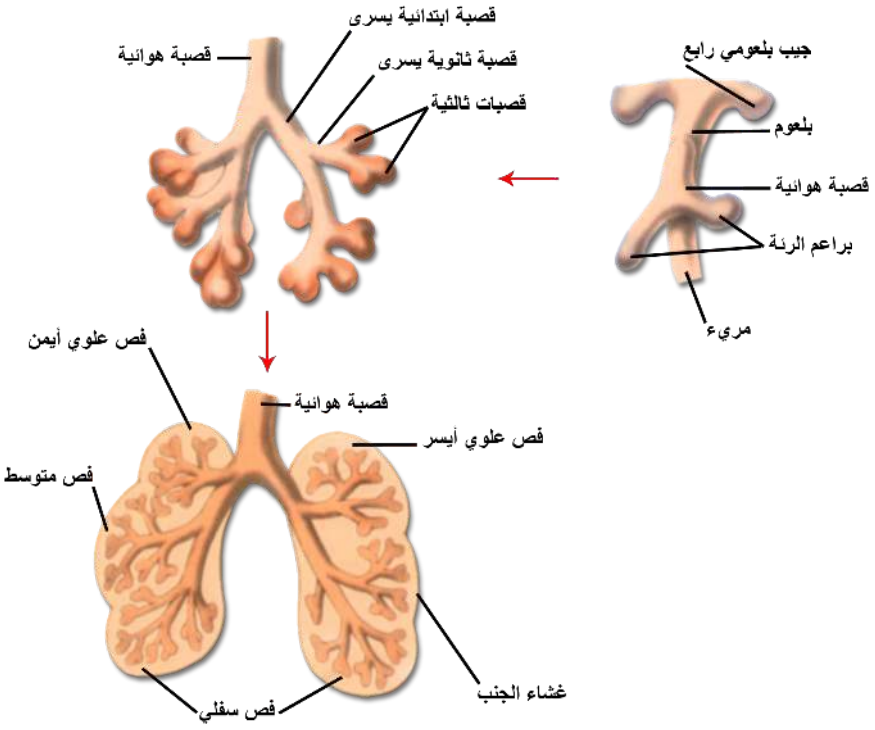
التطور الجنيني Embryonic development

تتطور أجزاء الجهاز التنفسي كلها من الإندودرم باستثناء الأنف والفم والبلعوم التي هي من أصل إكتودرمي. يبدأ الجهاز التنفسي بالتطور حوالي الأسبوع الرابع من الحمل وذلك على هيئة نمو ينبعج نحو الخارج من المعي الأمامي أسفل الجزء الذي يكون البلعوم(شكل 18 - 1). يسمى هذا النمو الذي يبرز نحو الجانب الأمامي (البطني) للجنين برعم حنجري قصبي laryngotracheal bud . ينمو هذا البرعم ويتطاول تدريجياً ليعطي جزؤه الأمامي الحنجرة larynx التي تحتفظ بفتحه أشبه بالشق تفتح في البلعوم وتشكل فتحة المزمار glottis، ويعطي الجزء الأوسط من البرعم القصبة الهوائية trachea أما نهاية البرعم العمياء البعيدة فتنشق إلى برعمين يشكلان برعمي الرئتين lung buds وسيعطيان الشعبتين القصبيتين والرئتين. يتفرع في البداية كل واحد من البرعمين بشكل متكرر ليعطي الأنابيب القصبية وفي حوالي الشهر السادس تتنفخ الأجزاء النهائية المغلقة من هذه الأنابيب لتعطي الحويصلات alveoli. وتنشأ العضلات الملساء والغضروف والأنسجة الضامة المشكلة للأنابيب، والأغشية البلورية من خلايا ميزودرمية الأصل، أما التراكيب ذات الأصل الاكتودرمي فتبدأ بالظهور على هيئة صفائح متثخنة في إكتودرم الرأس تتبعج نحو الداخل مشكلة التجاويف الأنفية التي تمتد إلى الخلف فترتبط مع المعي الأمامي.

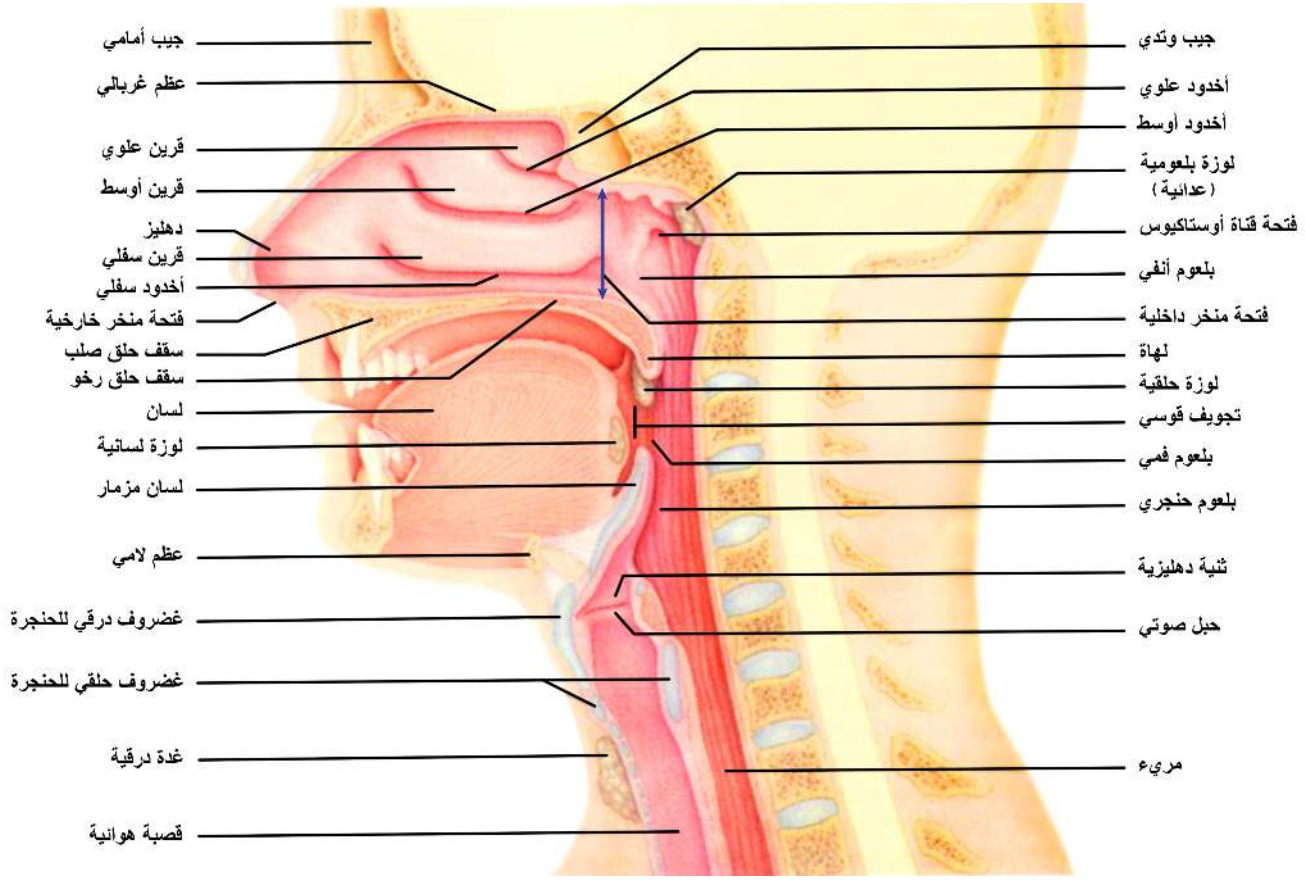
التركيب الوظيفي للجهاز التنفسي
Functional Anatomy of The Respiratory System

الأنف Nose

يتكون الأنف(شكل 18 - 2) من جزء خارجي، يفتح للخارج بفتحتي منخر خارجيتين external nares، ومن جزء داخلي يفتح في الحلق بفتحتي منخر داخليتين internal nares. يكون تجويف الأنف الداخلي كبيراً فهو يمتد أعلى الفم، ويفتح في هذا التجويف بواسطة فتحات ضيقة جيوب جار أنفية paranasal sinuses (تسمى بالعامية الجيوب) أربعة تتواجد في العظام الأمامية والإسفينية والفكية العلوية والغربالية. كما تفتح في هذا التجويف قناة أنفية دمعية تصرف الدمع من زاوية العين الداخلية نحو الأنف. يدعى التجويف المشترك للأنف الخارجي والداخلي التجويف الأنفي nasal cavity وتزداد



الشكل 18-1: مراحل التطور الجنيني للجهاز التنفسي (من المرجع 45).



الشكل 18-2: مقطع سهمي في الرأس مبينا تركيب الأنف الداخلي.

المساحة السطحية لهذا التجويف بوجود ثلاث قرينات conchae تحجز بينها ثلاث قنوات meatuses. يبطّن التجويف الأنفي من الداخل بغشاء مخاطي يتميز الجزء العلوي منه الواقع فوق القرينات إلى منطقة شمية نظراً لاحتوائها على مستقبلات الشم، بينما يحتوي الجزء المتبقي على طلائية طبقية كاذبة مهدبة تحتوي الكثير من خلايا مخاطية goblet cells مفرزة للمخاط، كما ويحتوي على الكثير من الشعيرات الدموية.

يقوم الأنف بالوظائف الآتية:

1) تعمل الشعيرات الغليظة الموجودة في مقدمة الأنف الخارجي على ترشيح الهواء الداخل إذ يعلق بها الكثير من الأتربة والغبار والجراثيم.
2) تعمل طبقة المخاط الرقيقة على الإمساك بكثير من الحبيبات العالقة بالهواء (كالغبار والجراثيم) وتؤدي حركة أهداب الخلايا الطلائية إلى دفع هذه الأجسام نحو الخلف تمهيداً لابتلاعها في البلعوم ثم قتلها بواسطة أحماض المعدة، ويجدر بالذكر أن هذه الأهداب تتأثر بالهواء البارد فتنخفض حركتها في الأيام الباردة. يساعد في التصاق الجراثيم بالمخاط أن الهواء في تجويف الأنف لا يمر بشكل طبقي بل بشكل تيار دوراني مضطرب يدفع كثيراً من الجراثيم إلى الالتصاق بالمخاط.
3) تعمل طبقة المخاط الرقيقة على ترطيب الهواء الجاف ويساهم في هذا الترطيب جزئياً ما تجود به القناة الدمعية الأنفية من دموع وما تفرزه الجيوب من إفرازات.
4) تعمل الشعيرات الدموية في الأنف على تدفئة الهواء البارد لتصبح حرارته المنخفضة غير مؤذية لنسيج الرئتين.

هناك أيضاً وظائف غير تنفسية للأنف، فهو ذو علاقة بالشم كما أشرنا كما أن حجراته المجوفة تشكل مكاناً لتردد رنين الصوت ونلاحظ تغير رنين الصوت بشكل واضح أثناء محاولتنا الكلام عند إغلاق الأنف.

البلعوم Pharynx

يشكل البلعوم (شكل 18 - 2) قناة طولها حوالي 13 سنتمتراً وهو يتكون من ثلاثة أجزاء: 1) جزء علوي يدعى بلعوم أنفي nasopharynx تفتح فيه من الأعلى فتحتا الأنف الداخليتان ومن الجانب فتحتا قناتي أستاكيوس المتصلة بالأذن الوسطى ويمتد حتى مستوى سقف الحلق الرخو الذي يرتد إلى الأعلى والخلف قليلا فيغلق البلعوم الأنفي من الأسفل ليمنع عودة الطعام المبتلع نحو تجاويف الأنف كما يوجد بجداره الخلفي العلوي لوزة بلعومية تدعى العدائية adenoid وهكذا تبدو وظيفة البلعوم الأنفي أنها تنفسية فقط، 2) جزء أوسط، يدعى بلعوم فمي oropharynx ويقع خلف التجويف الفمي ويمتد من مستوى سقف الحلق الرخو وحتى العظم اللامي hyoid، ويفتح به فتحة واحدة هي فتحة التجويف الفمي الخلفية، ولذا فإن وظيفته هضمية وتنفسية، كما يقع بجداره زوجان من اللوزات tonsils: زوج حلقي وزوج لساني يقع عند نهاية اللسان، 3) جزء سفلي يدعى بلعوم حنجري laryngopharynx، يمتد من مستوى العظم اللامي وحتى بداية المريء في الخلف والحنجرة في الأمام وهو أيضاً ذو وظيفة هضمية وتنفسية.

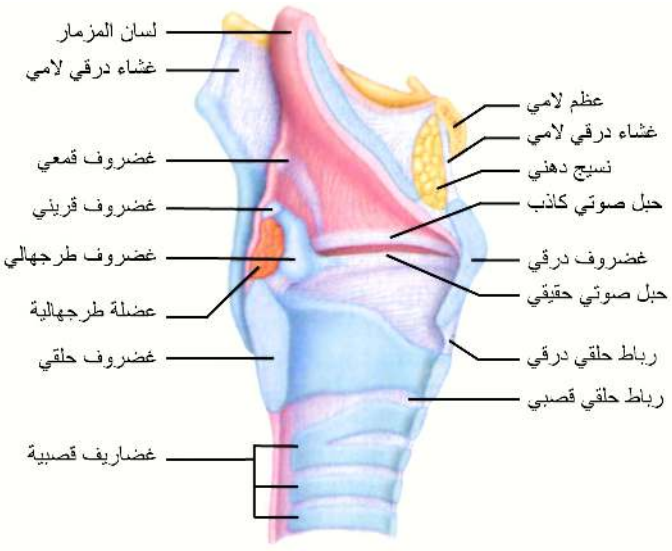
الحنجرة Larynx

تشكل الحنجرة ممراً قصيراً يصل بين البلعوم في الأعلى والقصبة الهوائية (الرغامي) في الأسفل. تقع الحنجرة (شكل18-2، 18-3) تقريباً

في منتصف الرقبة ويتكون جدارها من تسع قطع غضروفية أبرزها الغضروف الدرقي الذي يشكل الجدار الأمامي للحنجرة ويشكل ما يدعى تفاحة آدم Adam's apple، كما يبرز غضروف آخر في الجدار الخلفي للحنجرة يمتد أعلاها كورقة النبات التي ترتبط بسويق صغير. يدعى هذا الغضروف لسان المزمار epiglottis وهو مرتبط في الأسفل بالحنجرة بينما هو سائب في الأعلى. عند بلع الطعام ترتفع الحنجرة إلى أعلى فيغلق لسان المزمار فتحة الحنجرة (تدعى أيضاً فتحة المزمار glottis) وبذلك يمنع لسان المزمار الطعام من الدخول إلى الحنجرة إذ أن دخول أي شيء عدا الهواء إليها يؤدي إلى حدوث منعكس القحة cough reflex الذي يشكل محاولة لاخراج ذلك الشيء خارج مجرى التنفس.

من الغضاريف الحنجرية المهمة أيضاً غضروفان طرجهاليان arytenoid cartilage يشكلان جزءاً من الجدار الخلفي للحنجرة ويرتبط بهما حبال الصوت وعضلات البلعوم الداخلية التي يؤدي انقباضها إلى شد حبال الصوت كما سنرى.

يبطن غضاريف الحنجرة غشاء مخاطي يتكون الجزء العلوي منه من غشاء طلائي طبقي حرشفي يشكل ثنيات أربع هي الحبال الصوتية، بينما يتكون الجزء السفلي منه من غشاء طلائي عمادي طبقي كاذب مهدب تتحرك أهدابه محدثة تياراً صاعداً يحمل معه ما يعلق به من حبيبات غبار وجراثيم لتصل إلى البلعوم حيث تبتلع.



الشكل 18-3: مقطع يبين تركيب الحنجرة.

إصدار الصوت Voice Production

ينتج الصوت عن اصطدام هواء الزفير الخارج بالحبال الصوتية واهتزازها. وقد أشرنا أعلاه إلى أن الحبال الصوتية هي ثنيات من الغشاء الطلائي الطبقي الحرشفي تمتد بشكل أمامي خلفي، فهناك ثنيتان علويتان تشكلان حبلي صوت كاذبين false vocal cords، ويقع تحت هاتين الثنيتين ثنيتان سفليتان تشكلان حبلي صوت حقيقين true vocal cord، ويدعم هذين الأخيرين أشرطة من أربطة مطاطية تمتد بين غضاريف الحنجرة الصلبة فتبدو كأوتار العود المشدودة. ترتبط عضلات الحنجرة المخططة إلى غضاريف الحنجرة وإلى الحبال الصوتية ويؤدي انقباضها إلى شد الأربطة المطاطية مما يؤدي إلى بروز الحبال الصوتية نحو تجويف الحنجرة فتصبح فتحة المزمار المتطاولة أصلاً أضيق. عندما يمر هواء الزفير الخارج على الحبال الصوتية فإنها تهتز وتحدث أمواجاً صوتية في عمود الهواء في البلعوم والفم والأنف.

تكون الحبال الصوتية أسمك وأطول في الرجال منها في النساء والصبيان بحيث يؤدي مرور الهواء عليها إلى تردد منخفض له بينما يكون التردد عالياً في حالة النساء والصبيان وهذا يجعل صوت الرجال بشكل عام أقل حدة low pitch من أصوات النساء والصبيان التي تكون عادة أكثر حدة. يجدر بالذكر ملاحظة أنه كلما زاد ضغط الهواء المتدفق على الحبال الصوتية كان اهتزاز الحبال الصوتية أكبر مقداراً مما يجعل الصوت أعلى high volume، وأنه يمكن التحكم بدرجة حدة الصوت بزيادة شد العضلات وزيادة شد الأوتار.

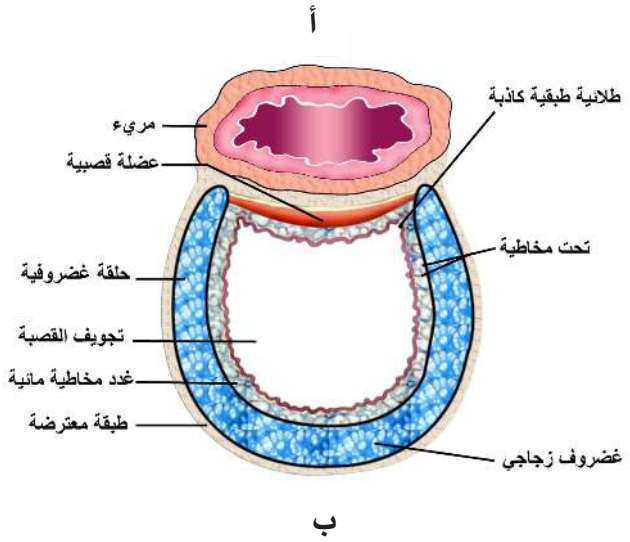
إن حدوث أمواج صوت في عمود الهواء لا يعني حدوث كلام إذ لابد من وجود تراكيب أخرى تشكل الأصوات وهذه التراكيب هي البلعوم والفم والأنف والجيوب الأنفية واللسان والشفاه وعضلات الوجه.

أما الحبال الصوتية الكاذبة فليس لها دور في إصدار الأصوات لكن تقريبها من بعضها البعض يسبب إغلاق الحنجرة وكتم النفس مؤقتاً وهذا يساعد في دعم الصدر والبطن عندما ينوي الشخص القيام برفع ثقل ما مثلاً.

القصبة الهوائية (الرغامي) Trachea

تقع القصبة الهوائية أسفل الحنجرة وأمام المريء ويبلغ طولها 12 سنتمتراً وهي تمتد حتى مستوى الفقرة الصدرية الخامسة تقريبا قبل أن تتفرع إلى قصبتين أوليتين primary bronchi. يتركب جدار القصبة الهوائية من طبقة مخاطية وأخرى تحت مخاطية ذات غدد دهنية مخاطية، ومن طبقة غضروفية تغطيها من الخارج غلالة معترضة adventitia من نسيج رابط (شكل 18 - 4).

تتكون الطبقة المخاطية من نسيج طلائي عمادي طبقي كاذب مهدب، وتؤدي حركة الأهداب إلى إحداث تيار صاعد للإفرازات المخاطية للغدد الموجودة في الطبقة تحت المخاطية يدفع معه ما يعلق بالمخاط من غبار وجراثيم وأجسام غريبة نحو الحنجرة فالبلعوم حيث تبتلع أو تخرج على هيئة بصاق. يجدر بالذكر أن إحدى مضار التدخين تكمن في أنه يسبب شللاً لأهداب الطبقة المخاطية مما يجعل المخاط يتحرك نحو الأسفل بفعل الجاذبية حيث يتراكم في الرئتين. يحدث هذا التراكم تهيجاً في القصبات مما يعطي منعكس القحة المميزة للمدخنين (قحة المدخنين). تتكون الطبقة الغضروفية من مجموعة من الغضاريف يتراوح عددها بين 16 - 20 حلقة كل منها شبيه بحرف C الإنجليزي حيث تتجه الفتحة نحو الخلف أي باتجاه المريء لتسمح له بالتمدد قليلاً باتجاه القصبة الهوائية أثناء ابتلاع الطعام. تغلق فتحة الغضاريف بواسطة عضلات ملساء عرضية، تشكل معاً عضلة رغامية trachealis muscle، التي يخالجها بعض الألياف المرنة. يؤدي تقلص العضلة الرغامية إلى ضيق قطر الرغامي مما يسرع هواء الزفير الخارج من خلاله، ويساعد هذا على إخراج المخاط من الرغامي بسرعة تزيد عن 160كم/ساعة كما يحدث عند العطس أو السعال. تتمثل وظيفة الحلقات الغضروفية في دعم الرغامي ليبقى مفتوحاً بشكل مستمر فلا ينخسف نحو الداخل، لكن هذه الحلقات الغضروفية لا تقوى أحياناً على مقاومة الضغط الشديد عليها (كما لا تقوى على ذلك غضاريف الحنجرة) أثناء محاولات الخنق بالقبض على الرقبة أو أثناء سقوط أجسام ثقيلة على الصدر والرقبة.



الشكل 18-4: أ) مقطع عرضي في القصبة الهوائية مبينا تركيبها، ب) صورة بالمجهر الإلكتروني الماسح مكبرة 221.000 مرة تبين الغشاء المخاطي للقصبة وما به من أهداب (صفراء اللون)، كما تظهر كذلك خلايا مفرزة للمخاط ذات زغابات دقيقة (من المرجع 28).

الشجرة القصبية Bronchial Tree

المنطقة الناقلة للهواء Conducting zone

يتفرع الرغامي إلى قصبتين أوليتين وعند نقطة التفرع يبرز نحو الخلف نتؤ داخلي من الحلقة الغضروفية الأخيرة، يدعى تويج karina (keel)، يبطنه غشاء مخاطي أكثر حساسية من بقية أغشية الجهاز التنفسي، فعندما يلامس جسم غريب غشاء التويج يحدث سعالاً قوياً كمحاولة لطرد هذا الجسم نحو الأعلى.

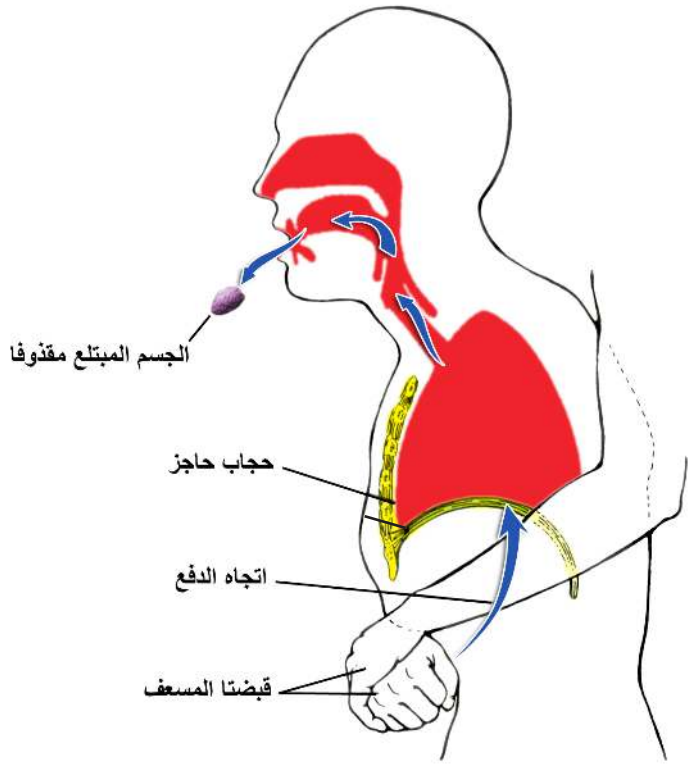
يؤدي انسداد الرغامي أو إحدى فرعيها إلى تهديد الحياة، إذ يؤدي مثلاً دخول قليل من الطعام أو قطعة نقود أو أي جسم غريب آخر إلى الاختناق والموت وقد أبتدع الأمريكي هنري هملك H.Heimlich مناورة سميت مناورة هيملك Heimlich maneuver لإخراج الأجسام المسببة للاختناق من الرغامي. تتلخص المناورة بأن يطوق المسعف بذراعيه بطن المصاب فوق السرة وأسفل الأضلاع مباشرة فتمسك إحدى يديه برسغ الأخرى ثم يضغط بقوة على بطن المصاب كأنما هو يحاول رفعه. إن هذه المناورة تؤدي إلى ضغط الهواء الموجود في الرئتين فيندفع خلال الرغامي بقوه ويطرد الجسم الغريب (شكل 18 - 5).

تدخل كل قصبة أولية إلى الرئة الموالية لها عند السرة hilus (شكل 18 - 6) وتكون القصبة الأولية اليمنى أقصر وأوسع وأشد ميلاً من مثيلتها اليسرى، ولذا فإن احتمال دخول الأجسام الغريبة إلى الرئة اليمنى يكون أعلى عند ابتلاع هذه الأشياء دون قصد. تتفرع كل قصبة أولية إلى قصبات ثانوية secondary bronchi أو فصية lobar لأن كل منها يدخل إلى أحد فصوص الرئة وهي ثلاثة للرئة اليمنى واثنان لليسرى. تتفرع القصبات الثانوية إلى قصبات ثالثة tertiary أو قطَعية segmental إذ تدخل كل واحدة إلى قطعة من قطع الرئة المفصولة الواحدة منها فصلاً شبه تام من حيث التغذية الدموية عن القطع الأخرى بنسيج ضام يبدو مُسْوَد اللون في حالة الأشخاص المدخنين وسكان المدن الأكثر عرضة للتلوث.

تتفرع القصبات الثالثة مرة ثم أخرى لتصنع ثلاثة وعشرين جيلاً من الممرات الهوائية. تدعى الممرات الهوائية التي يقل قطرها عن 1 مليمتر قصيبات bronchioles وتدعى أصغر القصيبات والتي يقل قطرها عن 0.5 ملم قصيبات نهائية terminal bronchioles. يعطى نمط تفرع القصبات الذي أشرنا له أعلاه شكلاً شبيهاً بالشجرة المقلوبة ذات الجذع الواحد الذي يمثله الرغامي ولذا فإنه يدعى شجرة قصبية bronchial tree. تحدث ثلاثة تغيرات تركيبية في جدار الممرات الهوائية كلما تقدمنا نحو قمة الشجرة القصبية هي:

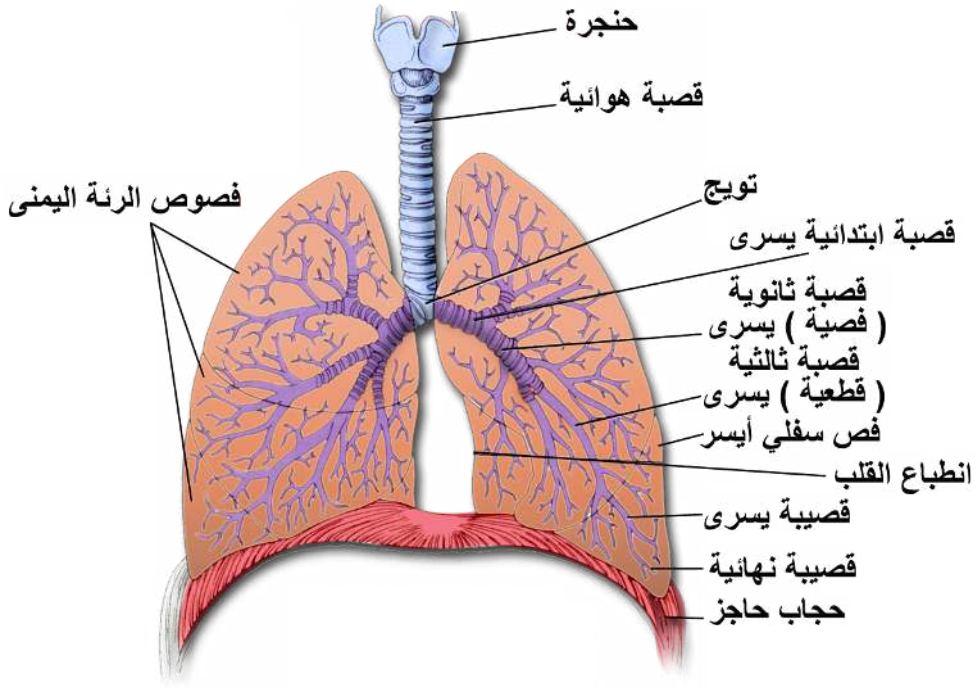
أ) تتحول الحلقات الغضروفية تدريجياً إلى صفائح غضروفية غير منتظمة وهذه تختفي تماماً عندما نصل إلى القصيبات، لكن الألياف المطاطية تستمر في التواجد في جدران كافة ممرات الشجرة القصبية.

ب) تزداد كمية العضلات الملساء كلما اقتربنا نحو قمة الشجرة القصبية

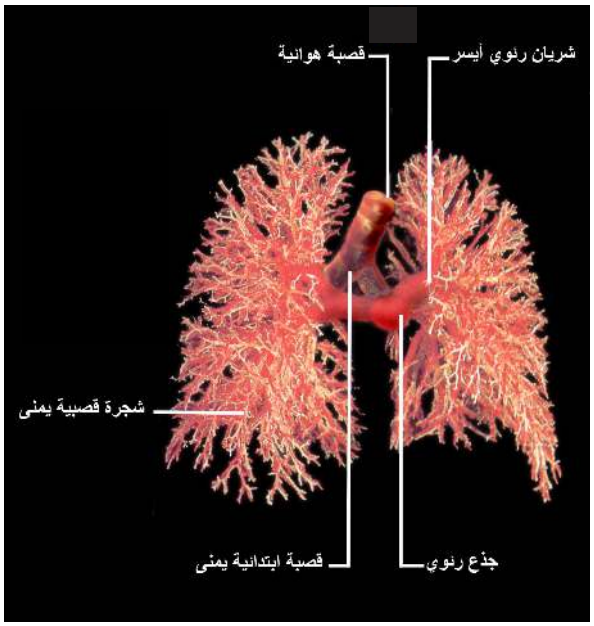


الشكل 18-5: مناورة هيملك.

أ



ب



ج

المنطقة	المسمى	عدد الأنابيب في الفرع
منطقة ناقلة	قصبة	1
	قصبات ابتدائية	2
	قصبات ثانوية	4
	قصبات ثالثية	8
	قصيبات	16
	قصيبات نهائية	32 ↓ 60,000
منطقة تنفسية	قصيبات تنفسية	↓ 0,5 مليون
	قنوات حويصلية	↓
	أكياس حويصلية	8 مليون

الشكل 18-6: أ) منظر عام للجهاز التنفسي مبينا تفرع الرغامي إلى قصبات ثم إلى قصيبات، ب) شجرة قصبية، ج) جدول يبين تفرع الرغامي إلى أجيال من القصبات والقصيبات وعدد الممرات الهوائية من كل نوع.

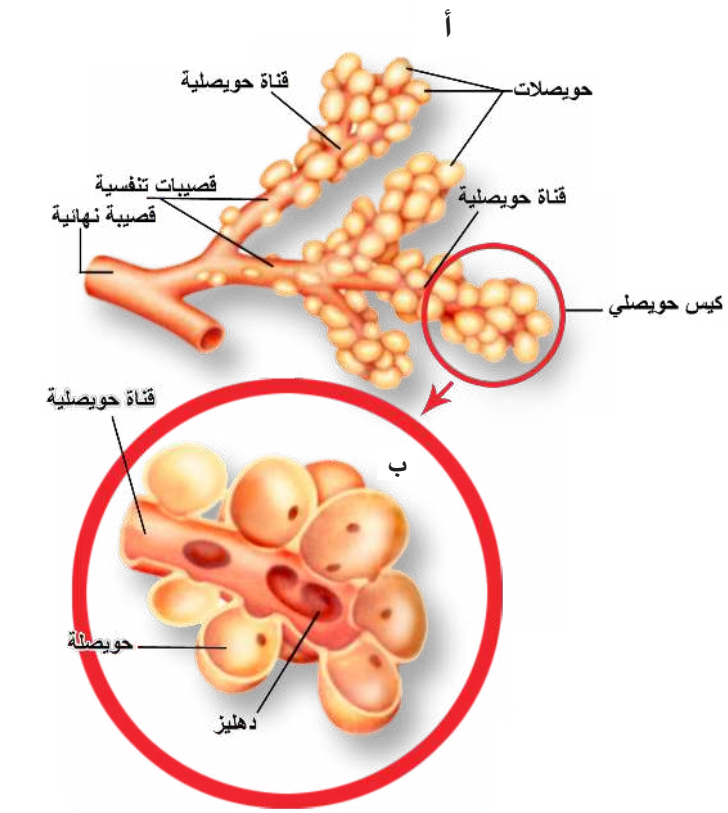
حيث تشكل العضلات الملساء في القصيبات طبقة دائرية تماماً مما يجعل القصيبات تشكل منطقة مقاومة لمرور الهواء أثناء حالات معينة، تماماً كما تشكل الشُريّنات أوعية مقاومة في الدورة الدموية.

ج) تتحول الطبقة المخاطية من طبقة عمودية كاذبة إلى عمودية ثم إلى مكعبة في القصيبات، وتختفي الأهداب تماماً في القصيبات كما تختفي الخلايا المفرزة للمخاط، ولهذا فإن وظيفة التخلص من الأجسام الغريبة التي تصل إلى ما بعد مستوى القصيبات تناط بالخلايا الملتهمة الأكولة التي تتواجد في الحويصلات.

المنطقة التنفسية Respiratory Zone

تبدأ المنطقة التنفسية بالقصيبات النهائية التي تؤدي الى قصيبات تنفسية respiratory bronchiole (شكل 18 - 7). تتفرع القصيبات التنفسية إلى قنوات حويصلية alveolar ducts مستقيمة يغطى جدارها كلياً حويصلات alveoli يؤدي تجمعها مع بعضها البعض قرب نهاية القناة الحويصلية إلى تكوين أكياس حويصلية (أسناخ) alveolar sacs. ويمثل شكل 18 - 8 تفرعات المنطقتين الناقلة والتنفسية والمصطلحات التي تستخدم للإشارة لها كما تبدو تحت المجهر الضوئي.

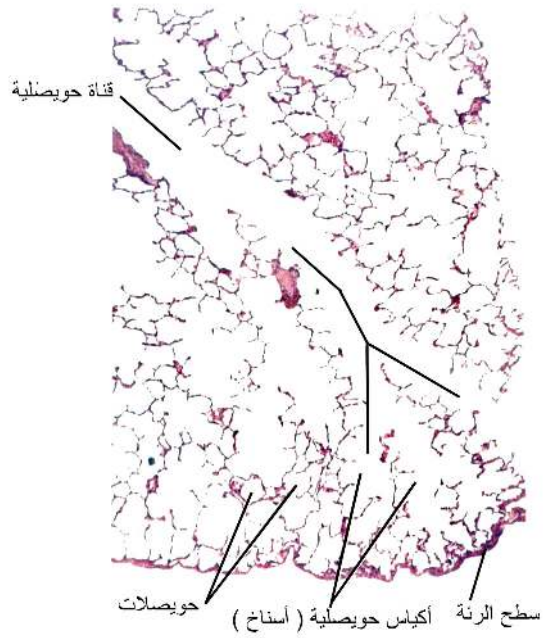
الحويصلات بالغة العدد إذ تحتوي رئة الإنسان الواحدة بين 300 مليون - 500 مليون حويصلة، وهي رقيقة الجدران إذ يتألف جدار الحويصلة من طبقة واحدة من نسيج طلائي حرشفي رقيق وهذا يجعلها ملائمة للتبادل الغازي بواسطة الانتشار إذ أنها المكان الحقيقي الوحيد تقريبا لتبادل الغازات بين الدم والهواء في الرئة. تشكل المساحة السطحية لمجموع الحويصلات حوالي 75 م^2 وهذه تزيد عن مساحة سطح الجسم بحوالي 40 مرة تقريبا.



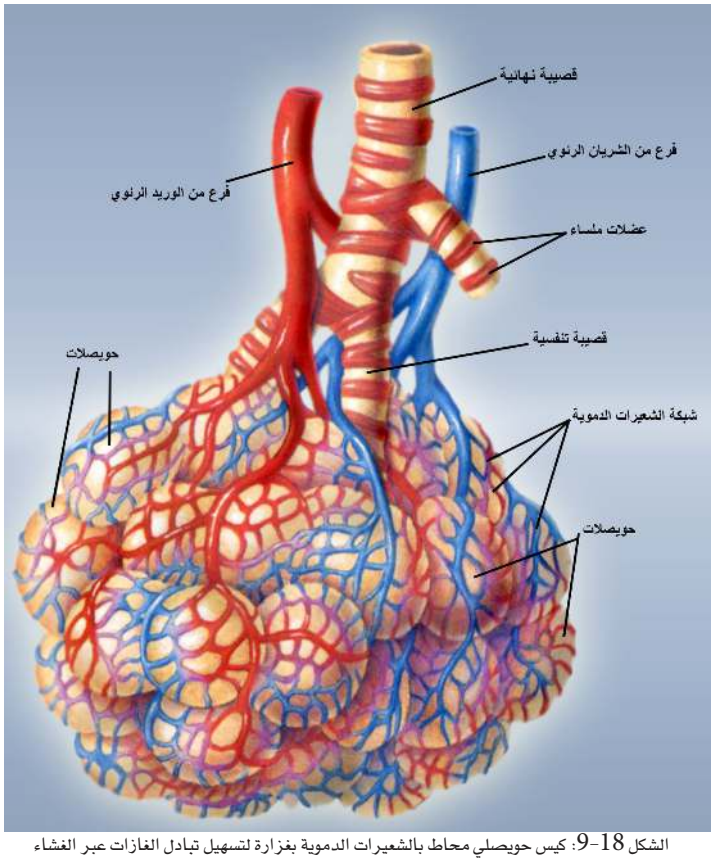
الشكل 18-7: أ)رسم مجسم يوضح اتصال المنطقة الناقلة بالمنطقة التنفسية في الرئة كما يوضح تجمع الحويصلات الهوائية لتشكل الأكياس الهوائية، ب) مقطع مجسم يبين القناة الحويصلية والحويصلات.

الغشاء التنفسي Respiratory Membrane

تدعى الخلايا الحرشفية المكونة لجدار الحويصلات خلايا حويصلية من النوع الأول type I alveolar cells وهذه تستقر على طبقة قاعدية قد تتحد أحيانا مع الطبقة القاعدية التى تستقر عليها الخلايا الطلائية الداخلية

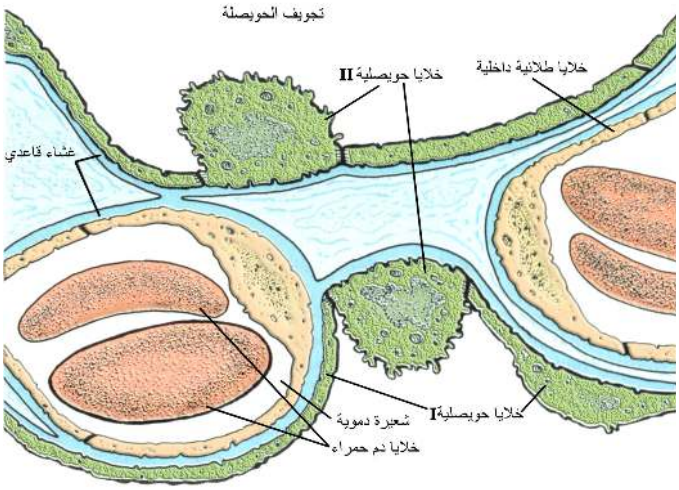


الشكل 18-8: مقطع في الرئة يبين القناة الحويصلية والأكياس الحويصلية والحويصلات كما يبدو مكبرا 55 مرة تحت المجهر الضوئي (من المرجع 45).



الشكل 18-9: كيس حويصلي محاط بالشعيرات الدموية بغزارة لتسهيل تبادل الغازات عبر الغشاء التنفسي.

المكونة لجدران الشعيرات الدموية المحيطة بالحويصلات. تحاط كل حويصلة بشبكة واسعة وغزيرة من الشعيرات الدموية (شكل 18 - 9) ويدعى الغشاء المتكون من خلايا النوع الأول والطبقتين القاعديتين والطلائية الداخلية للشعيرات غشاء تنفسي respiratory membrane لأنه الغشاء الذي تتم عبره عملية التبادل الغازي إذ ينتشر عبره أكسجين من هواء الحويصلات نحو الدم وينتشر ثاني أكسيد الكربون من الدم نحو هواء الحويصلات (شكل 18 - 10).



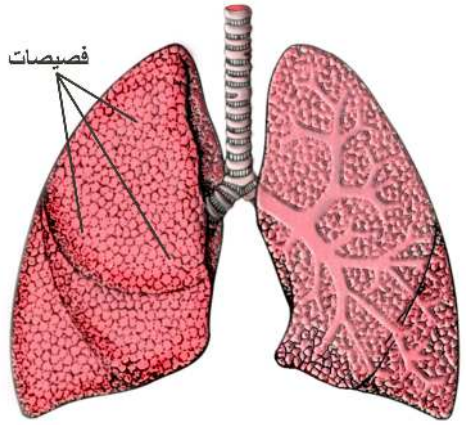
الشكل 18-10: الطبقات المكونة لجدار الغشاء التنفسي.

تنتشر بين الخلايا الحرشفية المكونة لجدار الحويصلات خلايا مكعبة تدعى خلايا حويصلية من النوع الثاني type II cells وهي ذات وظيفة إفرازية، إذ تفرز مواد فعالة سطحيا surfactants تقلل التوتر السطحي للسوائل في الحويصلات مما يبقي الأخيرة مفتوحة باستمرار. كما تتجول بحرية كافية على السطح الداخلي للحويصلات خلايا ملتهمة كبيرة macrophage تدعى أحيانا خلايا الغبار dust cells لأن وظيفتها التهام الأجسام الغريبة والجراثيم التي تصل إلى الحويصلات مما يجعل باطن الحويصلات معقماً دائماً. عند موت هذه الخلايا الملتهمة الكبيرة بعد نهاية رحلتها فإنها تشطف بفعل نشاط أهداب الممرات التنفسية العليا إلى خارج الجسم.

تجدر الإشارة كذلك إلى ميزتين تشريحيتين ووظيفيتين أخريين للغشاء التنفسي والحويصلات، الأولى هي أن الحويصلات تتصل ببعضها البعض بواسطة ثقوب alveolar pores، تدعى أحيانا ثقوب كان pores of Kuhn، مما يتيح المجال لتساوي الضغط في جميع الحويصلات إذا ما أغلقت إحدى القنوات الحويصلية، والثانية هي وجود ألياف مطاطية حول الحويصلات مما يجعل نسيج الرئة مطاطيا وهذه الصفة في الرئة الطبيعية ضرورية لتقليل الشغل المبذول أثناء التنفس.

الرئتان Lungs

تزن الرئتان معاً حوالي كيلو غراماً واحداً، وتكون الرئة (شكل 18 - 11) مخروطية الشكل تقريباً إذ أن لها قمة تصل حتى عظم الترقوة في الأعلى وقاعدة واسعة مقعرة قليلاً تستقر فوق الحجاب الحاجز. تكون الرئة اليسرى أصغر حجماً من اليمنى ربما بسبب ميل القلب نحو الجانب الأيسر كما يظهر على جانبها القريب من الخط المنصف للجسم تقعر خفيف يدعى انطباع القلب cardiac impression. تقسم الرئة اليمنى إلى ثلاث فصوص بينما تقسم اليسرى إلى فصين بواسطة أخاديد fissures وتقسم الفصوص إلى قطع segments تنفصل عن بعضها بنسيج ضام وتستقل كل قطعة



الشكل 18-11: المظهر الخارجي للرئتين. لاحظ تقسيم الرئة إلى فصوص وإلى فصيصات ذات شكل سداسي تقريباً.

بتغذيتها الدموية (شريان ووريد) وبفرع قصبي بحيث أن إزالة إحدى القطع جراحياً، إذا ما أصيبت، لا يؤثر على التغذية الدموية للقطع الأخرى. تحتوي كل رئة على عشر من هذه القطع التي تترتب في الرئتين بشكل متماثل تقريباً، وتقسم كل قطعة بدورها إلى فصيصات lobules تبدو معالمها السداسية الشكل واضحة للعيان بالنظر إلى الرئة من الخارج، حيث تبلغ الواحدة منها حجم قطعة النقود الصغيرة، وتستقل كل واحدة من هذه الفصيصات بقصيبة واسعة واحدة وكامل فروعها.

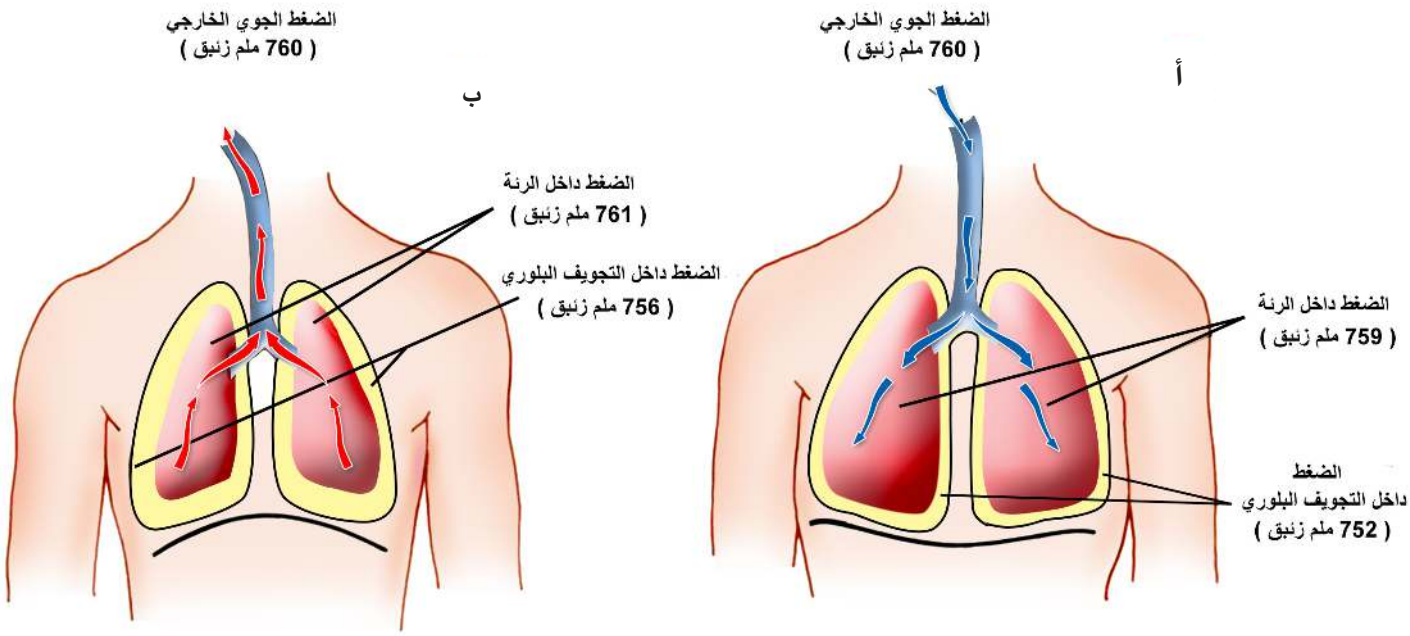
يدخل إلى كل رئة عن طريق السرة فرع من الشريان الرئوي pulmonary artery (شكل 18 - 9) ينقل دماً غير محمل بأكسجين. يسير الشريان محاذياً للقصبة الابتدائية ويتفرع إلى أفرع عديدة تجري محاذية لتفرعات القصبات والقصيبات إلى أن تشكل الأفرع الدقيقة في النهاية شبكة من الشعيرات الدموية الرئوية التي تحيط بالحويصلات. بعد حدوث التبادل الغازي يغادر الدم منطقة الحويصلات ليشكل وريدات فأوردة رئوية pulmonary veins تمر في الحواجز بين القطع وتتجمع معاً لتخرج من منطقة السرة معطية أربعة أوردة رئوية تنقل دماً محملاً بأكسجين إلى الأذين الأيسر.

يغذى نسيج الرئة بالدم عن طريق شرايين قصبية bronchial arteries تتفرع من الأبهر مباشرة وتدخل الرئة عند السرة فتسير محاذية للقصبات وتفرعاتها، أما الدم الوريدي فيخرج في أوردة قصبية bronchial veins تلتئم مع النظام الفردي azygos system الذي يصب في الوريد الأجوف العلوي، لكن معظم الدم الوريدي من الرئة يصب في الأوردة الرئوية.

تجدر الإشارة هنا إلى ميزتين للدورة الدموية الرئوية: الأولى أن الأوعية الرئوية لا تشكل مقاومة كبيرة لمرور الدم بسبب قصرها وسعة أوعيتها ولذا فإن نقل الدم لا يتطلب ضغطاً كبيراً لعبور هذه الدورة، والثانية أن الدم الرئوي قليل الأكسجين يسبب تضيقاً في الأوعية الدموية الرئوية يدعى تضيق رئوي بسبب نقص الأكسجين hypoxic pulmonary vasoconstriction، وذلك بعكس الدم قليل الأكسجين الذي يسبب توسعاً في أوعية الدورة الجهازية.

يصل كذلك إلى الرئة أعصاب ودية وأخرى نظير ودية حسية وحركية تدخل عن طريق السرة على هيئة ضفيرة رئوية تتفرع إلى أفرع تغذي الشجرة القصبية والأوعية الدموية. تسبب الأعصاب الودية توسعاً في فروع الشجرة القصبية بينما تسبب الأعصاب نظير الودية انقباضاً وتضيقاً.

بالإضافة إلى الأوعية الدموية والأعصاب وفروع الشجرة القصبية والحويصلات فإن الرئة تضم كذلك أليافاً مرنة تقلل من الشغل المبذول للتنفس وتشكل هذه الألياف ما يدعى سدى الرئة stroma.



الشكل 18-12: علاقة الضغط والحجم للرئة وللتجويف الجنبي أثناء أ) الشهيق، ب) الزفير.

أغشية الجنب (الأغشية البلورية) Pleura

غشاء الجَنْب هو طبقة رقيقة مصلية، فغشاء الجنب الجداري parietal pleura يبطن جدار الصدر من الداخل والحجاب الحاجز من الأعلى ويحيط بالمنصف mediastinum الذي يضم القلب والغدة الزعترية والمريء والرغامي والقصبتين الابتدائيتين حتى منطقة السرة. أما غشاء الجنب الحشوي visceral pleura فيمتد من منطقة السرة ليحيط بكل رئة إحاطة كاملة كما ينغمس في أخاديدها (شكل 18 - 12). نلاحظ هنا أن تجويف الصدر منقسم بفعل غشاء الجنب إلى ثلاثة تجاويف: الأوسط ويدعى المنصف ويضم القلب والتراكيب الأخرى المشار لها أعلاه، والتجويفان الجانبيان ويضم كل منهما رئة.

يدعى الحيز القليل الواقع بين غشاء الجنب الحشوي والجداري تجويف جنبي pleural cavity وهو يضم كمية قليلة من سائل مصلي يدعى سائل الجنب pleural fluid تفرزه أغشية الجنب وهو يسبب انزلاق الرئة المتحركة على ما يحيط بها من جدران أثناء التنفس بأقل احتكاك ممكن. فإذا حدث أن نقص إفراز هذا السائل فإن أغشية الجنب تصبح جافة وخشنة وتحدث احتكاكاً يسبب ألماً شديداً مع كل عملية تنفس، كما يحدث ألم أقل حدة عند زيادة إفراز سائل الجنب بسبب زيادة ضغطه.

ثمة وظيفة أخرى لأغشية الجنب، عدا إفراز سائل الجنب، هي أنها تمنع احتكاك القلب المتحرك دوما بالرئتين المتحركتين فلا تتدخل حركة أحدهما بالآخر، كما يمنع انتشار العدوى من أحدهما إلى الأخر. أما الوظيفة الثالثة لغشاء الجنب فهي أن الغشائين الجداري والحشوي يلتصقان ببعضهما بسبب التوتر السطحي لسائل الجنب فتبقى الرئة ملتصقة بجدار الصدر تماماً كما تلتصق شريحتان زجاجيتان بينهما ماء ببعضهما. فحينما يتسع تجويف الصدر ويذهب جداره بعيداً عن الرئة تسبب قوة التوتر السطحي الناشئة عن سائل الجنب سحب الرئة المطاطية باتجاه الخارج مما يسهل ملؤها بالهواء ويقلل الشغل المبذول في عملية التنفس.

آلية (ميكانيكات) التهوية Mechanics of Ventilation

تشمل التهوية مرحلتي الشهيق Inspiration والزفير Expiration حيث الشهيق هو إدخال الهواء إلى الرئتين بينما الزفير هو إخراج الهواء منهما. عملية الشهيق في الإنسان عملية نشطة تحتاج إلى جهد وانقباض عضلات لاتمامها بينما عملية الزفير سالبة إذ تنتج من ارتخاء العضلات السابقة. يسبب انقباض وارتخاء العضلات أثناء الشهيق والزفير تغيرات متعاكسة في حجم الرئتين تنتج من تغيرات متعاكسة في الضغط داخل الرئتين، وهذه التغيرات الأخيرة تنتج من تغيرات في الضغط داخل تجويف الصدر تنتج بدورها من تغيرات في حجم تجويف الصدر. ويمكن تلخيص العلاقات السابقة على النحو الآتي:

نشاط العضلات ← Δ حجم تجويف الصدر ← Δ الضغط بداخل تجويف الصدر← Δ الضغط داخل الرئتين ← تدفق هواء ← Δ حجم الرئة.

يجدر بالذكر أن العلاقة التي تسبب حدوث تغير في حجم الرئة بسبب حدوث تغير في الضغط داخلها هي العلاقة التي يحققها قانون الغاز المثالي أو قانون بويل Boyle's law الذي ينص على أنه تحت درجة حرارة ثابتة، يتغير ضغط الغاز تغيراً عكسياً مع حجمه ويمكن وصف هذه العلاقة رياضيا كما يلي:

$$P_1 V_1 = P_2 V_2$$

حيث تشير P إلى الضغط و V إلى الحجم والأرقام 1، 2 إلى الحالة الابتدائية (الشهيق مثلاً) والحالة النهائية (الزفير مثلاً) على التوالي. فعندما يكون حجم الغاز كبيراً مثلاً فإن ضغطه يكون صغيراً وجزيئاته متباعدة وعندما يصغر حجمه نجد أن ضغطه يزداد وتتقارب جزيئاته.

وحيث أن التغيرات في حجم الرئتين وضغطهما تنتج من تغيرات في حجم تجويف الصدر وضغطه، فإننا سنناقش أولاً الضغط داخل تجويف الصدر وأثره على الضغط داخل الرئتين.

الضغط داخل تجويف الصدر (الضغط داخل التجويف الجنبي) Intrapleural Pressure

لقد جرى قياس الضغط داخل التجويف الجنبي أثناء الزفير فوجد بأنه أقل بمقدار 4 مليمترات زئبق من الضغط الجوي الخارجي (شكل 18 - 12) فإذا كان الضغط الجوي عند سطح البحر يساوي 760 مليمتر زئبق (= ضغط جوي واحد) فهذا يعني أنه عند سطح البحر يكون الضغط داخل التجويف الجنبي أثناء الزفير 760 - 4= 756 ملم زئبق. وقد جرى الاصطلاح على الإشارة لهذا الضغط بأنه ضغط سالب، لأنه أقل من ضغط جوي كامل، وأنه يساوي - 4 ملم زئبق. أما عند الشهيق فإنه يكون حوالي - 8 ملم زئبق أي 760 - 8 =752 زئبق*.

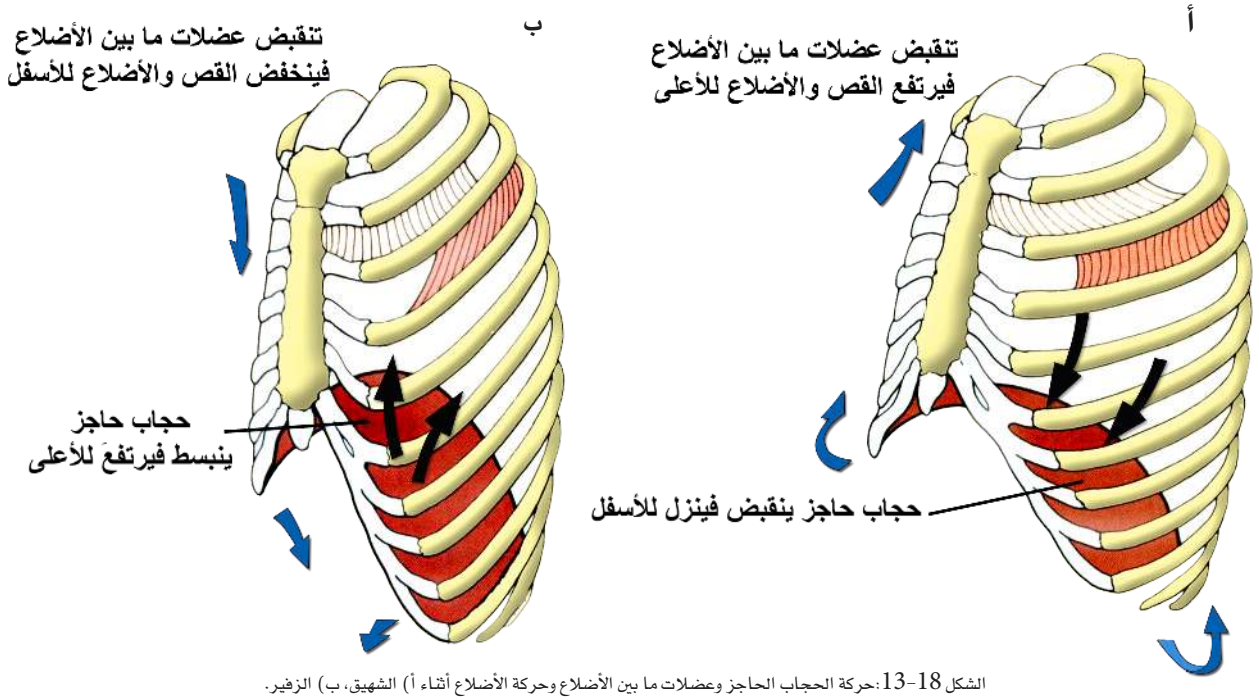
أثر الضغط داخل تجويف الصدر على الضغط داخل الرئتين

ينخفض الضغط داخل تجويف الصدر (التجويف الجنبي) أثناء الشهيق من - 4 ملم زئبق إلى - 8 ملم زئبق. يؤدي هذا الانخفاض إلى انخفاض الضغط داخل حويصلات الرئة (يدعى الضغط داخل الرئة intrapulmonary pressure) بمقدار 1 ملم زئبق أقل من الضغط الجوي الخارجي (أي 760 - 1 = 759 ملم زئبق عند مستوى سطح البحر). يسبب هذا الفرق الصغير في الضغط اندفاع الهواء الخارجي عبر الأنف والممرات التنفسية الأخرى ويستمر هذا التدفق إلى أن يتساوى الضغط الجوي الخارجي مع الضغط داخل الرئة. أثناء الزفير يرتفع الضغط داخل تجويف الجنب من - 8 إلى - 4 ملم زئبق ويجعل هذا الضغط داخل الرئة موجباً بمقدار 1 ملم زئبق زيادة عن الضغط الخارجي (أي 761 ملم زئبق عند مستوى سطح البحر) ويسبب هذا تدفق الهواء من الرئة نحو الخارج بعملية الزفير ويستمر ذلك إلى أن يتساوى الضغط داخل الرئة مع الضغط الجوي الخارجي.

الشهيق Inspiration (Inhalation)

يدعى اندفاع الهواء إلى الرئتين شهيقاً، وفي الإنسان اليافع الطبيعي يدخل الرئتين في كل شهيق حوالي 500 مللتر من الهواء. ينتج الشهيق من تآزر عمل مجموعتين من العضلات (شكل 18 - 13):

1) الحجاب الحاجز Diaphragm وهو عضلة مخططة يصلها زوج من الأعصاب تدعى أعصاب حجابية phrenic nerves تنشأ من الأعصاب العنقية الثالث والرابع والخامس. يغلق الحجاب الحاجز تجويف الصدر من الأسفل ويكون أثناء الزفير مقوساً باتجاه الأعلى لكنه ينقبض أثناء الشهيق مما يؤدي إلى تفلطحه وحركته نحو الأسفل فيزداد حجم تجويف الصدر بالاتجاه العلوي السفلي. تؤدي زيادة



الشكل 18-13: حركة الحجاب الحاجز وعضلات ما بين الأضلاع وحركة الأضلاع أثناء أ) الشهيق، ب) الزفير.

* ينتج الضغط السالب داخل التجويف الجنبي من تفاعل ثلاث عوامل: اثنان منها يعملان لإبعاد الرئتين عن جدار الصدر مما يخلق ضغطا سالباً والثالث يعمل لجذب الرئتين نحو جدار الصدر. القوتان اللتان تعملان لإبعاد الرئتين عن الصدر هما: 1) الميل الطبيعي لنسيج الرئتين للارتخاء أو للانفشاش وينتج هذا الميل عن وجود الألياف المطاطية في نسيج الرئة التي تحاول دوماً الارتخاء لتصل إلى أقصر طول ممكن لها وهذا يعني أن الرئة تحاول الوصول إلى أصغر حجم ممكن لها، 2) التوتر السطحي للسائل الموجود في الحويصلات. لو كانت الطبقة الرقيقة من السائل المبطنة للحويصلات ماء نقيا لكان توترها السطحي عالٍ وهذا يدفع كل حويصلة لتتكمش متخذة أصغر حجم ممكن فيصبح حجم الرئة إذاً أصغر ما يمكن، الأمر الذي سيؤدي إلى خلق ضغط سالب حول الرئة لكن السائل المبطن للحويصلات ليس ماءً نقياً وسنرى أن ذلك يخفف من توتره السطحي الأمر الذي يبقى الحويصلات مفتوحة باستمرار ولا تتخذ أصغر حجم ممكن لها ومع ذلك فان التوتر السطحي لهذا السائل يؤدي إلى خلق ضغط سالب لكنه أصغر مما لو كان السائل ماء نقيا. اما القوة التي تحاول جذب الرئتين نحو جدار الصدر والتي تعاكس القوتين السابقتين فهي التوتر السطحي للسائل الجنبي الذي يسبب التصاق غشائي الجنب الحشوي والجداري ببعضهما البعض. إن قوة التوتر السطحي لهذا السائل تجعل فصل الغشائين عن بعضهما يتطلب جهداً كبيراً.

إن التوازن الديناميكي بين مجموعتي القوى السابقتين يعطي ضغطاً سالباً في التجويف الجنبي، وأن أية حالة تؤدي إلى جعل الضغط داخل التجويف الجنبي مساوياً للضغط داخل الرئة وبالتالي للضغط الجوي الخارجي ستسبب انفشاش الرئة atelectasis. يحدث انفشاش الرئة مثلاً عند ثقب جدار الصدر بجرح حيث يدخل الهواء مع هذا الجرح فيتساوى الضغط على جانبي غشاء الجنب الحشوي (يدعى الضغط عبر غشاء الجنب transpleural pressure كما قد يحدث نتيجة تمزق غشاء الجنب الحشوي حيث يدخل الهواء في هذه الحالة عن طريق الرئة إلى تجويف الجنب. تدعى حالة دخول الهواء إلى تجويف الجنب الصدر الرئوي pneumothorax حيث يصبح تجويف الصدر كله متصلاً مع تجويف الرئة.

حجم تجويف الصدر إلى انخفاض ضغطه.

2) عضلات ما بين الأضلاع Intercostal muscles: توجد مجموعتان من العضلات بين الضلعية: مجموعة خارجية external وهي ذات علاقة بالشهيق ومجموعة داخلية internal تعاكسها في العمل وهي ذات علاقة بالزفير وتُغذى العضلات بين الضلعية بنوعيها بأعصاب تنشأ من الأعصاب الصدرية وتتصل بالسلسلة الودية.

يؤدي انقباض العضلات بين الضلعية الخارجية إلى تقريب الأضلاع من بعضها مما يرفع القفص الصدري نحو الأعلى ويدفعه نحو الأمام فتزداد سعة تجويف الصدر وينخفض الضغط داخله. ولا تساهم العضلات بين الضلعية الخارجية مساهمة كبيرة في إحداث الشهيق أثناء التنفس الهادىء إذ إن الدور الأكبر هو لعضلة الحجاب الحاجز ولكنها ذات دور كبير في الشهيق أثناء التمرين الرياضي العنيف.

تتجه الأضلاع في الحالة الطبيعية أثناء الزفير نحو الأسفل ولهذا فإن انقباض عضلات ما بين الأضلاع الخارجية يؤدي إلى تقريب الأضلاع من بعضها مما يؤدي إلى رفعها إلى الأعلى. ويسبب رفع الأضلاع نحو الأعلى أمرين: الأول زيادة سعة تجويف الصدر بالاتجاه الجانبي تماماً كما يحصل عندما ترفع مقبض دلو ملقى على جانبه والثاني دفع القص نحو الأمام مما يزيد سعة تجويف الصدر بالاتجاه الأمامي الخلفي.

إن زيادة حجم تجويف الصدر الناتجة عند انقباض الحجاب الحاجز والعضلات بين الضلعية تؤدي إلى انخفاض الضغط بداخله (أي بداخل التجويف الجنبي) ليتراوح بين - 6 إلى - 8 ملم زئبق وهذا الانخفاض له أثره الذي أشرنا إليه على الضغط داخل الرئة مما يسبب تدفق الهواء إليها. وفي الشهيق العميق أو القسري deep or forced الذي يحدث أثناء التمرين وأثناء بعض أمراض الرئة يصبح دور العضلات بين الضلعية أكبر كما تشارك عضلات أخرى عديدة مثل بعض عضلات الرقبة والعضلة الصدرية الصغيرة والعضلات الناصبة للعمود الفقري، وكلها عضلات تعمل لرفع الأضلاع نحو الأعلى مما يزيد سعة تجويف الصدر.

الزفير Expiration (Exhalation)

يدعى خروج الهواء من الرئتين زفيراً، ويكون حجم الهواء الخارج أثناء التنفس الهادئ مساوياً لحجم الهواء الداخل بعملية الشهيق (أي 500 مللتر). تكون عملية الزفير الهادئ في الغالب سالبة إذ يسببها ميل أنسجة الرئة المطاطية للعودة إلى وضعها قبل الشهيق وذلك عندما يزول السبب الذي أدى إلى شدها، أي عندما ينبسط الحجاب الحاجز والعضلات بين الضلعية الخارجية. فانبساط الحجاب الحاجز يعيده إلى الوضع المقوس نحو الأعلى مما يقلل حجم تجويف الصدر ويرفع الضغط بداخله ليصبح حوالي - 4 ملم زئبق. كذلك فإن انبساط العضلات بين الضلعية الخارجية يعيد الأضلاع نحو الأسفل ويعيد القص نحو الخلف فيقل حجم تجويف الصدر ويزداد ضغطه.

تؤدي زيادة الضغط في تجويف الصدر (الجنب) الى الضغط على الحويصلات وجعل ضغطها موجبا بمقدار 1 ملم زئبق زيادة على الضغط الجوي الخارجي مما يسبب اندفاع الهواء نحو الخارج. وفي حالة الزفير القسري forced الذي يحدث مثلاً عندما ينفخ الإنسان أنفه يصبح الزفير عملية نشطة إذ يكون مصحوباً بانقباض عضلات مساعدة مثل عضلات جدار البطن، كالعضله المائلة والعرضية، التي تضغط على الأحشاء فتضغط هذه بدورها على الحجاب الحاجز نحو الأعلى مما يقلل حجم تجويف الصدر، كما تنقبض العضلات بين الضلعية الداخلية والعضلة الظهرية الواسعة وعضلات أخرى فتسبب إنزال الأضلاع نحو الأسفل واعادة القص نحو الخلف قليلاً. تجدر الإشارة إلى أن التحكم بالعضلات المساعدة في الزفير القسري مهم جداً للمؤذنين وقرآء القرآن ومغني الأوبرا إذ يعتمد الترنيم في هذه الحالات على التحكم بكمية الهواء الخارج أثناء الزفير، كما أنها مهمة لمتسابقي المسافات الطويلة كالماراثون، وللتحكم بالقحة (السعال).

العوامل المؤثرة على التهوية

1 - مقاومة Resistance الممرات التنفسية

تتمثل المقاومة الرئيسية لتدفق الهواء في الممرات التنفسية بالاحتكاك. وكما هو الحال في الجهاز الدوري، فإن العلاقة التي تربط التدفق بالمقاومة هي:

تدفق الغاز (F) = فرق الضغط (ΔP) / المقاومة (R)

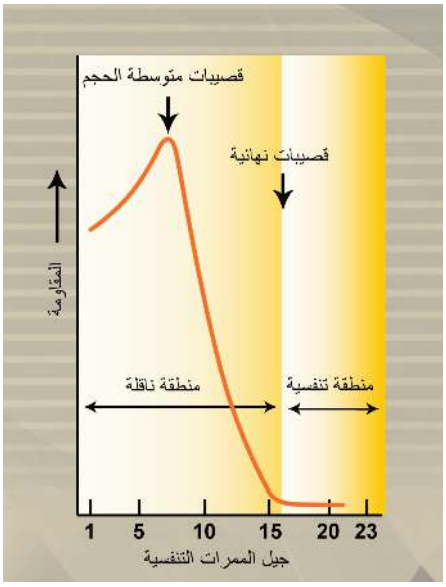
وفرق الضغط هنا هو الفرق بين ضغط الهواء في الحويصلات وضغط الهواء الجوي وهو عادةً لا يكون كبيراً بل يكفي 1 - 2 ملم زئبق لإحداث تدفق للهواء عبر الممرات التنفسية. يتناسب التدفق تناسباً عكسياً مع المقاومة. هناك نوعان من التدفق:

أ) تدفق مضطرب Turbulent flow ويحدث في الممرات التنفسية الواسعة كالرغامي والقصبات بسبب سرعة مرور الهواء فيها، ويشكل هذا الاضطراب الشكل الرئيسي من أشكال المقاومة في هذه الممرات الواسعة.

ب) تدفق طبقي Laminar flow لا يعطي صوتاً ويحدث في الممرات التنفسية الأصغر حتى القصيبات النهائية (حيث ينتقل الغاز بعد ذلك بواسطة الانتشار، ربما تجنباً للمشاكل الناشئة من انسداد هذه الممرات الضيقة القطر (أقل من 0.5). وعندما يكون التدفق طبقياً فإنه يتناسب عكسياً مع القوة الرابعة لنصف قطر الممر التنفسي إذ تؤدي زيادة قطر الممر التنفسي إلى الضعف إلى زيادة التدفق بمقدار 16 مرة.

تكون المقاومة لتدفق الهواء أعلى ما يمكن في القصبات الهوائية متوسطة الحجم (الأجيال 5 - 10) (شكل 18 - 14) وذلك بسبب التحكم الكبير الذي تبديه العضلات الملساء الموجودة في جدران هذه القصبات. يشبه هذا الوضع لحد كبير المقاومة التي تبديها الشُريّنات في الدورة الدموية. وبينما يحدث انسداد الأوعية الدموية في أحيان كثيرة بسبب التصلب الدهني أو بسبب وجود جلطة دموية في الوعاء الدموي فإن انسداد الممرات التنفسية ينتج من تراكم المخاط، أو بسبب العدوى التي تسببها الجراثيم أو بسبب الأورام السرطانية أو الأجسام المبتلعة إلى الرئتين عن غير قصد، إذ تؤدي هذه العوامل كلها إلى زيادة مقاومة الممرات التنفسية.

يشار هنا إلى دقة السيطرة العصبية والكيميائية على العضلات



الشكل 18-14: مخطط يبين تغير المقاومة لتدفق الهواء في الأجيال المختلفة للممرات التنفسية.

الملساء للقصيبات، فوجود مواد مهيجة في الهواء المستنشق أو وجود بعض المواد الكيميائية كهستامين يؤدي إلى استثارة الأعصاب نظير الودية الواصلة للعضلات الملساء مما يؤدي إلى انقباضها وإلى إنقاص تدفق الهواء بشكل كبير. بينما يؤدي تنبيه الأعصاب الودية أو استنشاق رذاذ محتو على إبينفرين والمواد المماثلة له وظيفياً إلى ارتخاء العضلات الملساء وإلى زيادة تدفق الهواء. وقد أستفيد من هذا الأمر تطبيقياً في علاج الربو(الأزما) asthma، ففي الربو يحدث انقباض شديد للقصيبات يؤدي إلى إيقاف التهوية بشكل شبه تام غير أن استخدام البخاخات المحتوية على المواد الموسعة للقصيبات مثل إبينفرين تؤدي إلى إعادة تدفق الهواء.

2 – التوافقية Compliance

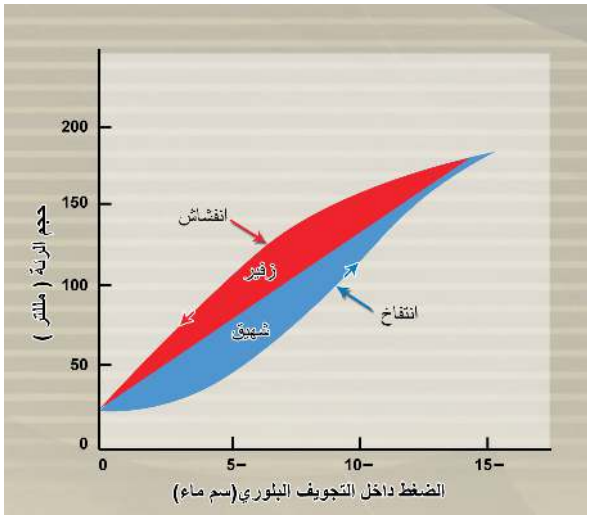
من المعروف أن الرئة الطبيعية مطاطية جداً وذلك بسبب ما تحويه من ألياف مطاطية. يمكن تحديد درجة مطاطية الرئة بقياس التغير الذي يحدث في حجمها استجابة للتغير في الضغط داخلها. يطلق على درجة مطاطية الرئة التوافقية حيث:

توافقية الرئة = مقدار التغير في حجم الرئة (Δ الحجم) / مقدار التغير في الضغط بداخلها (Δ الضغط)

أو:

$$C = \Delta V / \Delta P$$

ولتقدير توافقية الرئة عملياً يجري إنشاء منحنى الضغط والحجم pressure –volume curve الذي يمكن أيضاً تسميته منحنى التوافقية (شكل 18 - 15)، وذلك بقياس التغير في حجم الرئة بواسطة جهاز مقياس التنفس spirometer وقياس التغير في الضغط في التجويف الجنبي بواسطة مقياس ضغط (مانومتر). في الإنسان وجد أن توافقية الرئة أثناء الشهيق (الانتفاخ) هي حوالي 200 مللتر هواء لكل تغير في الضغط مقداره 1سم ماء(1.3ملم زئبق) لكن بالأخذ بعين الاعتبار التوافقية التي يبديها



الشكل 18-15: منحنى توافقية الرئة الذي يبين علاقة الضغط داخل التجويف البلوري بحجم الرئة. لاحظ أن التوافقية أثناء انتفاخ الرئة تختلف عنها أثناء الانفشاش.

جدار الصدر أيضاً (فهو أيضاً قابل للشد بدرجة معينة) فإن توافقية الرئة تنخفض إلى حوالي 130 مللتر لكل 1سم ماء هذا يعني أنه لإدخال حوالي 500مللتر هواء إلى الرئتين يجب أن يحدث تغير في الضغط مقداره:

(130/500 مل) × 1 سم ماء = 3.8 سم ماء

وهذا يعادل 4 - 5 ملم زئبق.

نلاحظ من هذا الشكل أيضاً أن توافقية الرئة أثناء نفخها تختلف عن توافقيتها أثناء تفريغها إذ لا تفرغ الرئة عند ضغط ما بالمقدار نفسه الذي تملأ به عند ذلك الضغط ويعود ذلك إلى الميل المطاطي لنسيج الرئة ويدعى هذا الاختلاف فشل التواقت أوهستيريا hysteresis ويتضح من الشكل 18 - 15 أنه كلما كانت توافقية الرئة أعلى كلما كان من الأسهل نفخها عند ضغط محدد، أما إذا كانت التوافقية منخفضة فإنه يجب أن يولد فرق ضغط أعلى من الطبيعي من أجل نفخها وهذا يتطلب جهداً أكبر في التنفس. غير أن الحدود الطبيعية لرئة الإنسان هي التي أشرنا لها في الشكل إذ أن منحنى توافقية أعلى من الطبيعي ليس مرغوباً به هو الآخر لأن المشكلة هنا لا تكمن في السهولة التي تُملأ بها الرئة بل في الصعوبة في تفريغها أثناء الزفير. ففي حالة إمفيزيما emphysema، الناتجة عن التدخين بشكل كبير، تكون الرئة ذات توافقية عالية ويسهل نفخها ولكن مطاطية الرئة المتسببة في انفشاشها تكون منخفضة جداً مما يعني ضرورة بذل جهد كبير لاخراج الهواء منها بعملية الزفير*. كذلك، فإن التوافقية المنخفضة جداً للرئة ليست أمراً مرغوباً فيه، ففي حالة التليف الرئوي fibrosis تكون الرئة متليفة وتفقد مطاطيتها ويصبح من الصعب ملؤها أثناء الشهيق.

تؤدي عوامل أخرى غير التليف إلى انخفاض التوافقية منها: 1) انسداد الممرات التنفسية وخاصةً الضيقة منها بالمخاط أو الإفرازات المصاحبة للعدوى، 2) انخفاض درجة مرونة القفص الصدري التي تحدث أحياناً بسبب تعظم الغضاريف الضلعية مع تقدم العمر أو بسبب شلل عضلات التنفس كما يحدث عند الإصابة بشلل الأطفال أو عند الجَنَف scoliosis (حدوث انحراف في العمود الفقري)، 3) قلة إفراز المواد الفعالة سطحياً surfactants مما يزيد التوتر السطحي داخل حويصلات الرئة ويسبب إغلاقها.

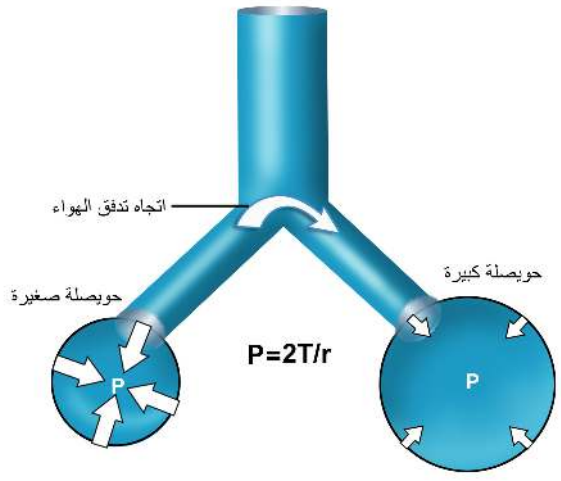
* يحتاج ذلك إلى طاقة مقدارها 15 - 20 % من كامل طاقة الجسم بينما يحتاج الشخص الطبيعي إلى أقل من 5 %فقط من طاقة الجسم لتفريغ الرئة.

التوتر السطحي والمواد الفعالة سطحياً
Surface Tension and Surfactants

يتضح من المناقشة السابقة أن توافقية الرئة تعتمد على عاملين: الأول يتمثل في قابلية نسيج الرئة وتجويف الصدر بشكل عام للشد stretchability وهذا يعتمد على درجة مرونة ومطاطية هذه التراكيب، وهكذا فإن أي خلل في هذه المطاطية كالتليف أو مشاكل تجويف الصدر تقلل التوافقية. والثاني هو التوتر السطحي لطبقة السائل المبطنة للحويصلات.

لقد عرفنا أن الحويصلات تبطن بطبقة رقيقة من سائل تفرزه الخلايا الحويصلة من النوع الثاني. هذا السائل يدعى المواد الرئوية الفعالة سطحياً pulmonary surfactant. يتكون هذا السائل من قليل من الماء ممزوج به دهن بروتيني يحتوي أساساً على الدهن المفسفر فوسفاتيديل كولين المحتوي على حامض النخليك dipalmytoyl Phosphatidylcholine. يشكل هذا السائل طبقة وحيدة الجزيئات على السطح الداخلي للحويصلات فيقلل بذلك من التوتر السطحي للسائل لو كان ماءً نقياً، تماما كما يعمل الصابون والمنظفات على تسهيل انزلاق شريحتين زجاجيتين عن بعضهما.

إن من شأن التوتر السطحي العالي للماء النقي أن يشد جدران الحويصلة الواحدة لبعضها البعض (أي نحو الداخل) في محاولة لإنقاص حجمها ثم أطباقها تماماً. يساعد في ذلك أن الحويصلات تخضع لقانون لابلاس Laplace's law الذي عرضنا له في الدورة الدموية والذي يشير إلى أن الضغط داخل التراكيب الكروية كالحويصلات مثلاً يتناسب طردياً مع التوتر السطحي وعكسياً مع نصف القطر $P = 2T/r$ وهذا يعني أنه في حجوم رئة صغيرة نجد أن الضغط بداخل الحويصلات الصغيرة (شكل 18 - 16) ذات القطر الضيق أعلى من الضغط بداخل حويصلات أخرى متصلة بها وذات قطر أكبر حتى وإن تساوي التوتر السطحي. إن زيادة الضغط داخل الحويصلات الصغيرة تعني ضرورة تدفق الهواء منها نحو الحويصلات الأكبر لكي يتساوى الضغط في الاثنتين وعندما يتدفق منها الهواء يصغر قطرها مرة أخرى فيزداد ضغطها ويتدفق الهواء منها مرة أخرى لصالح الحويصلات الأكبر ويستمر هذا المسلسل إلى أن تُفرغ الحويصلات الصغيرة في الحويصلات الكبيرة تماماً وهذا يعني أن يستثنى عدد كبير من الحويصلات من عملية التبادل الغازي. ولكن هذا الأمر لا يحدث عادةً عندما تكون الرئة طبيعية وتفرز المواد الفعالة سطحياً، إذ أن هذه المواد تقلل التوتر السطحي للحويصلات فيقل الضغط بداخلها ولا يحدث تدفق للهواء الأمر الذي يثبت حجم الحويصلات الصغيرة مما يسهل نفخها.



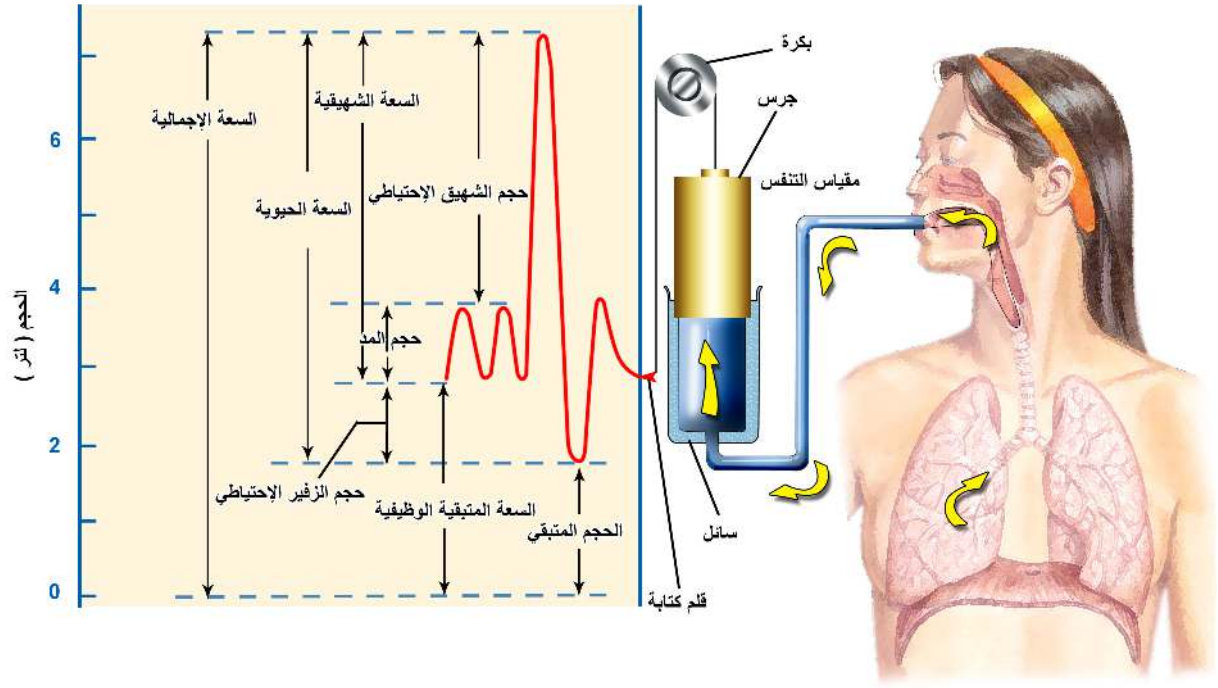
الشكل 18-16: خضوع الحويصلات الهوائية لقانون لابلاس: لاحظ أن حجم الأسهم يشير إلى مقدار الضغط داخل الحويصلة وهو يؤدي في الحويصلات الصغيرة إلى إغلاقها لولا وجود المواد الفعالة سطحياً.

تفرز المواد الفعالة سطحياً بكميات أقل عندما يكون التنفس ثابتاً وقصيراً ويزداد إفرازها عند التنفس العميق الذي نمارسه بين حين وآخر أثناء نشاطنا الطبيعي. من هذا المنطلق ينصح المرضى الذين أجروا عمليات جراحية في البطن أو الصدر والذين يميلون عادةً للتنفس الضعيف الهادئ تجنباً للألم بأن يأخذوا نفساً عميقاً بين حين وآخر. لكن أفضل الأمثلة لفهم دور المواد الفعالة سطحياً هي حالة تاذر الإحباط التنفسي عند الأطفال infant respiratory distress syndrome (IRDS) الذي يمثل السبب الثاني لوفيات أطفال الخداج. ففي هؤلاء الأطفال يبدو أن الخلايا الحويصلية من النوع الثاني لا تكون ناضجة بما فيه الكفاية لإفراز المواد الفعالة مما يقلل توافقية الرئة ويجعل الشهيق صعباً جداً بل ومضنياً للمولود الذي يعجز في النهاية عن إنجازه فتنفش الرئة ويموت المولود. يمكن حالياً تنشيط هذه الخلايا ببعض الهرمونات مثل كورتيزول وذلك بحقن الأم المتوقع أن تنجب طفلاً خداجاً قبل الولادة، كما يمكن إعطاء مادة فعالة سطحياً للمولود عن طريق القصبة الهوائية ويمكن دعم المولود باستخدام أجهزة التنفس الاصطناعية respirators.

وليس تاذر الإحباط التنفسي عند الكبار adult respiratory distress syndrome (ARDS) ببعيد عن ذلك الذي في الأطفال فهنا أيضاً يحدث انخفاض للتوافقية نتيجة لتحطم المواد الفعالة سطحيا بسبب إصابة الرئة.

الشغل المبذول في عملية التنفس

نحتاج إلى بذل شغل لإحداث تمدد في جدار الصدر ونفخ الرئتين، وحيث أن الشغل يقاس بحاصل ضرب القوة والمسافة، فإن الشغل المبذول في إحداث التنفس ينتج من حاصل ضرب المسافة (وهي المتمثلة بالإزاحة الناشئة عن تغير حجم الرئتين) في القوة (المتمثلة بالتغير في الضغط عبر غشاء الجنب). تحتاج العضلات إلى طاقة لإحداث القوة أو إحداث التغير في الضغط، وهذه الطاقة تصل إلى حوالي 1 % من كامل الطاقة التي يصرفها الجسم في الحالة الطبيعية لكنها تزداد أثناء التمرين الشديد إلى حوالي 3 % كما تزداد في حالة بعض الأمراض، فكلما اضطر الإنسان إلى إحداث فرق ضغط أكبر لإدخال الحجم نفسه من الهواء احتاج إلى صرف طاقة أكبر، وقد رأينا أنه في مرض إمفيزيما يزداد مقدار الطاقة ليصل 15 - 20 % من كامل طاقة الجسم. يتأثر مقدار الطاقة المطلوبة للتنفس بتوافقية الرئة والعوامل المؤثرة عليها مثل التوتر السطحي والمطاطية، وبالمقاومة لمرور الهواء. هل يحتاج الشخص الذي يتنفس بواسطة قصبة تمتد فوق سطح الماء بينما ينغمر جسمه تحت الماء إلى طاقة أكثر أم أقل؟



الشكل 18-17: مقياس التنفس ومخطط التنفس.

الحجوم التنفسية واختبارات وظيفة الرئة
Respiratory Volumes and Pulmonary Function Tests

يقاس حجم الهواء الداخل والخارج من الرئتين بجهاز مقياس التنفس spirometer (شكل 18 - 17). يتكون مقياس التنفس من اسطوانة مزدوجة الجدار ينقلب بين جداريها جرس مغمور في سائل لإحكام إقفاله ضد دخول الهواء. يرتبط بالجرس من الأعلى حبل يلتف حول بكرة ويرتبط بالطرف الآخر للحبل قلم كتابة يلامس اسطوانة تدور بسرعة معروفة وهي مغطاة بورق تخطيط خاص. يوضع في فم الشخص الذي تجرى له القياسات أنبوب لكي يتنفس فيه ويصل الطرف الآخر للأنبوب إلى الحيز الواقع تحت الجرس. عند خروج هواء الزفير يندفع الجرس إلى الأعلى وينخفض القلم راسماً خطاً نحو الأسفل ويحدث العكس تماماً عند الشهيق إذ يرسم القلم خطاً نحو الأعلى. يسمى المخطط الناتج من تنفس الشخص عدة مرات مخطط التنفس spirogram ويمكن بواسطته قياس حجم الهواء الخارج والداخل إلى الرئتين ومعدل تدفق الهواء.

يدعى حجم الهواء الذي يدخل أثناء الشهيق أو يخرج أثناء الزفير حجم المد والجزر tidal volume ويرمز له (V_t) وهذا الحجم يساوي أثناء التنفس الهادئ حوالي 500 مللتر (الشكل 18 - 17). ويدعى حجم الهواء المتبقي في الرئتين بعد انتهاء الزفير سعة متبقية* وظيفية functional residual capacity (FRC) وتساوي حوالي 2400 مللتر.

يمكن تجزئه هذه السعة إلى حجمين: الأول هو حجم زفير احتياطي expiratory reserve volume (ERV) ويمثل حجم الهواء الذي يمكن إخراجه بعد حدوث الزفير العادي بسبب حدوث انقباض أقصى للعضلات المساعدة على الزفير وهذا الحجم يساوي حوالي 1200 مللتر والثاني هو حجم متبقي residual volume ومقداره أيضاً حوالي 1200 مل ويمثل حجم الهواء الذي يبقى في الرئتين حتى بعد حصول أقوى زفير ممكن، وهذا الحجم مهم لأنه يبقى الرئتين منتفختين جزئياً فلا يحدث لهما انفشاش تام، الأمر الذي يجعل إعادة نفخهما أسهل مما لو حدث لهما انفشاش تام. يمكن تمثيل هذا الوضع الأخير بتذكر أن أصعب مراحل نفخ بالون مثلاً تكون في بداية نفخه عندما يكون مفرغاً من الهواء، أما عندما توضع فيه كمية من الهواء فإن نفخه إلى حجم أكبر يصبح أكثر سهولة. وكما أن هناك حجم زفير احتياطي فإن هناك حجم شهيق احتياطي inspiratory reserve volume (IRV) لكن الأخير أكبر حجماً إذ يبلغ حوالي 3000 مللتر وهو يمثل حجم الهواء الذي يمكن إدخاله إلى الرئتين بشهيق عميق زيادة على حجم المد أو حجم الشهيق العادي. ويدعى حجم الشهيق الاحتياطي وحجم المد معاً سعة شهيقية inspiratory capacity . يستخدم كذلك تعبير سعة حيوية vital capacity (VC) للدلالة على مجموع حجوم الشهيق الاحتياطي والمد والزفير الاحتياطي وهو يساوي تقريباً حوالي 4800 مللتر.

وقد يُطلب إلى الشخص الذي تجرى عليه القياسات أن يأخذ شهيقاً بأقصى ما يستطيع ثم أن يحدث زفيراً أقصى وبأسرع ما يمكن وبهذه الحالة تسمى القيمة المتحصل عليها سعة حيوية قسرية forced vital capacity (FVC) وهي تختلف قليلاً عن السعة الحيوية. كما يمكن الطلب إليه أن يحدث زفيراً قسرياً ثم يقاس حجم الهواء الذي يخرجه خلال ثانية واحدة مثلاً حيث يدعى الحجم الذي يخرجه في مثل هذه الحالة حجم زفير قسري forced expiratory volume (FEV) خلال ثانية واحدة ويرمز له FEV_1. هذه القياسات لها دلالة صحية، إذ أن الشخص الطبيعي يستطيع أن يخرج من الهواء أثناء الزفير القسري في ثانية واحدة (FEV_1) ما يعادل حوالي 80 % من السعة الحيوية القسريه (FVC) أي أن:

$$0.8 = FVC / FEV1$$

وتستخدم هذه القيمة كأداة تشخيصية لبعض أمراض الرئة فإذا كانت

* يطلق تعبير السعة في الجهاز التنفسي على الحجم الذي يمكن تجزئته إلى حجوم أخرى.

القيمة أقل من 0.8 فإن هذا يشير إلى احتمال وجود بعض أمراض الرئة الانسدادية obstructive lung disease أي إلى حدوث زيادة في مقاومة الممرات الهوائية أما إذا كانت القيمة طبيعية بينما انخفضت السعة الحيوية فإن هذا يشير إلى احتمال حدوث أمراض الرئة المقيدة restrictive lung disease مثل تلك المتعلقة بالحركات التنفسية كعطب في نسيج الرئة (التليف مثلا) أو غشاء الجنب أو جدار الصدر أو الأمراض العضلية العصبية.

وأخيراً فإن مجموع حجوم الرئة (الحجم المتبقي + السعة الحيوية بمكوناتها) يطلق عليها سعة الرئة الإجمالية total lung capacity (TLC) وهذه تساوي حوالي 6000 ملتر للذكور بينما هي أقل في الإناث (جدول 18-1).

جدول 18 - 1 الحجوم التنفسية في الذكور والاناث

الحجم	الرمز	الذكور (ملتر)	الإناث (ملتر)
مد وجزر	V_t	500	380
زفير احتياطي	ERV	1200	730
حجم متبقي	RV	1200	1100
شهيق احتياطي	IRV	3100	2050
سعة متبقية وظيفية	FRC	2300	1820
سعة شهيقية	IC	3600	2420
سعة حيوية	VC	4800	3600
سعة الرئة الإجمالية	TLC	6000	4800

التهوية الحويصلية Alveolar Ventilation

يتم التنفس الهادئ في الإنسان الطبيعي بمعدل 12 - 18 مرة في الدقيقة ولو افترضنا أن حجم المد (V_t) هو 500 ملتر فإن حجم الهواء الذي يتنفسه الشخص الطبيعي يقارب 12 تنفس /الدقيقة × 500 مل/ تنفس = 6.000 ملتر أو ستة لترات ويدعى هذا الحجم تهوية الدقيقة minute ventilation وهو يزيد أو يقل تبعاً لتكرار التنفس في الدقيقة وعمق التنفس (أو حجم المد) في المرة الواحدة. غير أن هذا الحجم من الهواء لا يشارك جميعه في الوصول الى الدم وفي التبادل الغازي معه لأن جزءاً منه يبقى محجوزاً في مناطق يصعب الانتشار منها كالرغامي وعدة أجيال من القصبات والقصيبات (أي الممرات الناقلة) ويدعى الحيز الذي يحجز فيه هذا الهواء حيز ميت تشريحي anatomic dead space (وذلك لتمييزه عن حيز آخر لا يحدث فيه تبادل غازي أيضاً).

يبلغ حجم الحيز الميت التشريحي حوالي 150 ملتراً فإذا كان حجم المد هو 500 ملتراً فإن 350 ملتراً منها فقط (500مل - 150مل) تصل إلى الحويصلات وتشارك في التبادل الغازي كل مرة تنفس. فإذا كان معدل التنفس هو 12 مرة في الدقيقة فإن حجم الهواء الذي يصل إلى الحويصلات ويشارك في التبادل الغازي مع الدم في الدقيقة الواحدة سيساوي 12مرة/ دقيقة 350 مل /مرة = 4200 ملتر/ دقيقة. تدعى هذه الكمية التي تشير إلى حجم الهواء الذي يصل إلى الحويصلات في الدقيقة الواحدة تهوية حويصلية alveolar ventilation ويمكن حسابها على النحو الآتي:

التهوية الحويصلية = (حجم المد والجزر - الحيز الميت) X معدل التنفس

لو فحصنا بعمق مفهوم التهوية الحويصلية لوجدنا أنه أثناء كل مرة نأخذ فيها شهيقاً مقداره 500 ملتراً يصل منها 350 ملترا فقط إلى الحويصلات والبقية الباقية تمكث في الحيز الميت لثوانٍ (2 - 3 ثوان) حيث لا تشارك في التبادل الغازي، وعند حدوث الزفير فإنها تخرج إلى الخارج مختلطة مع هواء الزفير ومشكلة جزءاً منه. تعد قيمة التهوية الحويصلية مهمة جداً لعمل الجسم إذ أنه كلما ازدادت نسبتها إلى مقدار تهوية الدقيقة كان التبادل الغازي أفضل. لتوضيح ذلك، خذ مثلاً الأشخاص المشار لهم في الجدول 18 - 2.

نلاحظ من الجدول أن الشخص الأول يستفيد من الهواء الذي بذل جهداً لإدخاله إلى جهازه التنفسي بمقدار 70%، أما الشخص الثالث مثلاً فإنه لا يستفيد من تنفسه إلا بمقدار 40 %على الرغم من أن مقدار تهوية الدقيقة في الحالتين متماثل تماماً وبالنظر إلى الشخص الثاني نجد أنه أكثر استفادةً من كلا الاثنين، إذ أن التهوية الحويصلية تبلغ 78.6 %من تهوية الدقيقة وهذا يشير إلى أنه إذا ما أردنا للتهوية الحويصلية أن تكون أكثر فعاليةً علينا أن نقلل من معدل التنفس ونزيد من عمقه. ماذا نتوقع لو أن عمق التنفس لشخص رابع كان 150مل؟ إن معدل التنفس للحصول على نفس تهوية الدقيقة سيكون حوالي 47 مرة في الدقيقة، لكن التهوية الحويصلية ستكون صفراً. مثل هذا الشخص سوف يختنق خلال فترة قصيرة على الرغم من أنه يكرر التنفس 47 مرة في الدقيقة. ولحسن الحظ فإن معظم أوضاعنا الحياتية التي تتطلب منا زيادة في التنفس كالتمرين الرياضي مثلاً تؤدي إلى زيادة عمق التنفس لا إلى زيادة معدله.

بالإضافة إلى الحيز الميت التشريحي هناك حيز ميت حويصلي alveolar dead space يتمثل في الحويصلات التي يدخلها الهواء ولا

الجدول 18-2: مقارنة نسبة التهوية الحويصلية إلى تهوية الدقيقة لثلاثة أنماط من التنفس متساوية في مقدار تهوية الدقيقة.

التنفس	حجم المد (مل/ مرة)	معدل التنفس (مرة/ دقيقة) 0	تهوية الدقيقة (مل)	تهوية الحيز الميت (مل)	التهوية الحويصلية (مل)	التهوية الحويصلية/ تهوية الدقيقة
عادي	500	14	7.000	2.100=140x150	4.900	%70
بطيء وعميق	700	10	7.000	1.500=10x150	5.500	%78.6
ضحل وسريع	250	28	7.000	4.200=28x150	2.800	%40

يصل إليها الدم لسبب أو لآخر. يكون الحيز الميت الحويصلي عادةً صغيراً في الأفراد الطبيعيين ولكنه يزداد عند الإصابة ببعض أمراض الرئة. وسنرى أن هناك آليات تحول الدم عن الحويصلات التي لا يصلها الهواء النقي. وقد اصطلح على تسمية مجموع الحيز الميت التشريحي والحيز الميت الحويصلي معاً حيز ميت وظيفي physiologic dead space.

التبادل الغازي في الجسم
Gas Exchange in the Body

يتم التبادل الغازي في الجسم في موقعين: الأول في الرئتين بين الحويصلات والدم القادم بواسطة الشريان الرئوي ويفضل بعض الباحثين تسميته تنفس خارجي نظراً لاتصال الحويصلات بالهواء الخارجي، والثاني بين الدم وباقي أنسجة الجسم الأخرى كالعضلات والدماغ والكلى والجلد وخلافه ويسمى أحياناً تنفس داخلي نظراً لأنه يتم بين تراكيب داخلية. في التنفس الخارجي ينتقل أكسجين من هواء الحويصلات إلى الدم وينتقل ثاني أكسيد الكربون من الدم إلى هواء الحويصلات، أما في التنفس الداخلي فينتقل أكسجين الذي حُمل بالدم عند الحويصلات إلى خلايا الجسم، كما ينتقل ثاني أكسيد الكربون الذي تنتجه خلايا الجسم إلى الدم ليصل في النهاية إلى الحويصلات ثم يطرد للخارج. يوجد ارتباط عادةً بين التنفس الخارجي والداخلي، فكمية أكسجين التي تدخل من الحويصلات إلى الدم (أي بواسطة التنفس الخارجي) في أي مدة محددة تساوي دوماً كمية أكسجين الموجودة في الدم في تلك المدة مضافاً إليها كمية أكسجين التي تستهلكها خلايا الجسم في تلك المدة والتي نقلت إليها بواسطة التنفس الداخلي. كذلك، فإن كمية ثاني أكسيد الكربون التي تنتجها خلايا الجسم أثناء أيضها والتي تصل إلى الدم بعملية التنفس الداخلي تساوي كميته المحمولة بالدم مضافاً إليها كميته التي تخرج مع هواء الزفير بواسطة التنفس الخارجي في مدة معلومة.

في الظروف الطبيعية للإنسان في حالة الراحة يستهلك الجسم حوالي 250 مللتراً من أكسجين في الدقيقة وينتج كمية مماثلة تقريباً من ثاني أكسيد الكربون وذلك اعتماداً على نوع الغذاء الذي يحرقه ذلك الشخص. فإذا كان الغذاء كربوهيدرات فإنه ينتج من ثاني أكسيد الكربون 250 مل/ الدقيقة أما إذا كان الغذاء من الدهون أو البروتينات فإنه ينتج أقل من ذلك (حوالي 200مل/دقيقة). تدعى النسبة بين ثاني أكسيد الكربون المنتج والأكسجين المستهلك في وحدة الزمن معامل التنفس respiratory quotient وهو يساوي في حالة الكربوهيدرات:

$$\text{(250 مل/دقيقة)} / \text{(250 مل/دقيقة)} = 1$$

أما في حالة البروتينات فهو حوالي 0.8 وفي حالة الدهون 0.7 . كذلك، من البديهي القول أن مقدار ما يستهلك الفرد من أكسجين أو ما ينتج من ثاني أكسيد الكربون يتأثر بعوامل عديدة كالنشاط والعمر والجنس والحجم ودرجة الحرارة والمستوى الهرموني وخلافه.

قوانين الغازات وأثرها في التبادل الغازي

قانون الضغط الجزئي للغازات
Law of Partial Pressure of Gases

لا يشار عند دراسة التبادل الغازي عادةً إلى تركيز الغازات كقوة دافعة للانتشار بل يشار إلى الضغط الجزئي لها والذي يمكن فهمه بسهوله من مراجعة قانون دالتون للغازات Dalton's law of gases الذي ينص على أن الضغط الكلي لمزيج من الغازات (كالهواء الذي نتنفسه) يساوي مجموع الضغوط التي يسلطها كل غاز على حدة، وأن الضغط الذي يسلطه كل غاز، ويدعى الضغط الجزئي partial pressure ويرمز له بحرف P مضافاً له اسم الغاز فهو لأكسجين مثلاً P_{O_2}، يتناسب طردياً مع نسبة ذلك الغاز في المزيج.

فإذا أردنا حساب الضغط الجزئي لغاز أكسجين في الهواء حيث نسبته فيه 20.9 %عند مستوى سطح البحر حيث الضغط الجوي يساوي 760 ملم زئبق فإن:

$$PO_2 = 760 \times (100/20.9) = 158.8 \text{ ملم زئبق تقريبا} \approx 159$$

وهكذا يمكن حساب الضغط الجزئي لكل الغازات المكونة للهواء الجوي عند مستوى سطح البحر كما في جدول 18 - 3.

جدول 18 - 3: الغازات المكونة للهواء الجوي وهواء الحويصلات ونسبها وضغطها الجزئي

	في الهواء الجوي			في هواء الحويصلات	
الغاز	نسبته	ضغطه الجزئي	ذائبيته في الماء (غم/لتر)	نسبته	ضغطه الجزئي
N_2	78.6	597	0.019	74.9	569
O_2	20.9	159	0.043	13.7	104
CO_2	0.04	0.7	1.688	5.2	40
H_2O	0.46	3.7	-	6.2	47
المجموع	%100	760	-	%100	760

لاحظ من الجدول أن مجموع الضغوط الجزئية للغازات يساوي دوماً 760 ملم زئبق مما يحقق قانون دالتون.

تجدر الإشارة هنا إلى أن نسبة الغازات في الهواء الجوي لا تتغير كثيراً من منطقة جغرافية لأخرى ولكن الضغط الجوي الكلي للغاز (= 760 ملم عند سطح البحر) يتغير مؤدياً إلى تغير في الضغط الجزئي للغازات المكونة فالضغط الكلي يقل عند الارتفاعات (قمم الجبال العالية) ويزداد عند الانخفاضات (البحر الميت مثلاً ووادي الأردن حيث الانخفاض حوالي 394 متراً (= 1313 قدماً تحت مستوى سطح البحر) فعند ارتفاع 10.000 قدم يصبح الضغط الكلي 563 ملم زئبق وهذا يعني أن الضغط الجزئي لأكسجين يساوي:

$$(100/20.9) \times 563 = 118 \text{ ملم زئبق}$$

بينما هو في غور الأردن حوالي (100/20.9) x 783ملم زئبق = 164 ملم زئبق

كما تجدر الإشارة أيضاً إلى أن الغطس في الماء يرفع الضغط الجوي الكلي إذ يزداد بمعدل ضغط جوي واحد أي 760 ملم زئبق لكل 10 أمتار (33

قدم) تحت الماء، فعند عمق 10 أمتار في الماء يصبح الضغط الجوي 1520 ملم زئبق وهذا يعني أن الضغط الجزئي لأكسجين يتضاعف أي يصبح 159 x 2 = 318 ملم زئبق.

قانون هنري Henry's law

يحدد الضغط الجزئي للغاز كذلك مقدار ذوبانه في السائل، وحيث أن الغازات التنفسية كأكسجين وثاني أكسيد الكربون تمر من الحويصلات إلى الدم أو من الخلايا إلى الدم عبر طبقة من السائل لذا فإن معرفة سلوكها مهم جداً لفهمنا للعوامل المحددة لكمية ما يتم تبادله. ينص قانون هنري على أنه عندما يلامس مزيج من الغازات سائلاً فإن كل غاز سيذوب في السائل بنسبة ضغطه الجزئي. وهذا يعني أنه كلما زاد تركيز الغاز (وضغطه الجزئي) كلما كان ذوبانه أسرع وزادت كمية الذائب منه في السائل. وبشكل عام فإن الغاز إذا ترك لفترة طويلة معرضاً لسائل فإن الضغط الجزئي لهذا الغاز سيصبح متساوياً في الحالة السائلة والحالة الغازية، وإذا أصبح الضغط الجزئي للغاز في الحالة السائلة لسبب ما أعلى منه في الحالة الغازية فإن الإنتشار سيحدث من الحالة السائلة نحو الحالة الغازية. هكذا إذاً فإن الضغط الجزئي للغازات في الحالة الغازية يحدد الضغط الجزئي لها في الطور السائل وهذا بدوره يحدد انتشارها (من الدم مثلاً إلى السائل بين الخلايا ثم إلى الخلايا أو العكس).

غير أنه ثمة عاملان آخران خلاف الضغط الجزئي، يؤثران على حجم الغاز الذي يمكن أن يذوب في السائل هما ذائبية الغاز في السائل ودرجة الحرارة. فالغازات ليس لها جميعاً نفس الذائبية في السوائل، فثاني أكسيد الكربون أكثر غازات الهواء ذائبية في الماء (جدول 18 - 3) بينما ذائبية أكسجين هي 20/1 من ذائبية CO_2 وذائبية نيتروجين هي 40/1 من ذائبية CO_2 وهذا يعني أن نتروجين لا يذوب عملياً في الدم على الرغم من ارتفاع ضغطه الجزئي. أما درجة الحرارة فإن انخفاضها يزيد من ذائبية الغاز في الماء غير أن هذا الأمر لا يشكل فروقاً كبيرة في جسم الإنسان الذي تخضع فيه جميع الغازات لنفس درجة الحرارة.

التبادل الغازي في الحويصلات (التنفس الخارجي)

إن نظرة ثانية إلى جدول 18 - 3 تبين أن هواء الحويصلات يختلف في تكوينه عن الهواء الجوي وذلك للأسباب الآتية :

1) حدوث تبادل غازي بين هواء الحويصلات والدم، فلو فرضنا أن حجم المد هو 500مل وكانت نسبة أكسجين في الهواء هي 20.9 % فإن حجم أكسجين الداخل إلى الحويصلات في كل تنفس يساوي:

500 x (100/20.9) = 105 مللتر تقريباً وهذه الكمية يدخل منها إلى الدم حوالي 21 مللتراً تقريباً وسيبقى منها في الحويصلات حوالي 84 مللتراً.

2) اختلاط هواء الحويصلات مع الهواء النقي في كل تنفس، فكمية أكسجين التي بقيت في الحويصلات وأشرنا لها في المثال السابق (84 مللتراً) كانت ستخرج مع هواء الزفير لكن قسماً منها يختلط بهواء نقي، وبتكرار هذا الأمر يصبح هواء الحويصلات مختلف في تكوينه عن الهواء الجوي.

3) ازدياد رطوبة هواء الحويصلات بسبب ملامسته للأنسجة الرطبة. كذلك فإن جدول 18 - 3 يبين أن الضغط الجزئي للغازات المكونة للهواء الحويصلي يختلف تبعاً لذلك، فبينما نجد أن الضغط الجزئي لأكسجين في الهواء الجوي هو 159 فهو في هواء الحويصلات 104ملم زئبق وكذلك الحال لثاني أكسيد الكربون فهو 0.3، 40 ملم زئبق على التوالي.

دعنا ننظر إلى النتائج المترتبة على وجود هواء بحويصلات الرئتين

الضغط الجزئي لأكسجين فيه 104 ملم ولثاني أكسيد الكربون 40 ملم زئبق (شكل 18 - 18). إن الضغط الجزئي لأكسجين في الدم المحيط بالحويصلات أثناء وروده للتو من الشريان الرئوي هو 40 ملم زئبق ولذلك فإن الغشاء التنفسي سيشكل حاجزاً يكون الضغط الجزئي لأكسجين على جانبيه مختلفاً، وحيث أن أكسجين سينتشر من الجانب الذي يكون فيه الضغط مرتفعاً (104ملم أي من الحويصلات) إلى الجانب الذي يكون فيه الضغط منخفضاً (40 ملم زئبق أي في الدم) لذلك فإن الدم سيحمل بأكسجين. إن فرق الضغط الكبير هذا يسبب انتشار أكسجين بسرعة كبيرة قدرت بأنها 0.25 ثانية وهو ثلث الزمن الذي تحتاجه خلية الدم الحمراء لعبور الشعيرة الواحدة تماماً (حوالي 0.75 ثانية). معنى ذلك أن الشخص الطبيعي الرئة لا يحتاج إلى وقت طويل لتحميل الخلايا الدموية بأكسجين. لكن بعض الأشخاص يكون الغشاء التنفسي لديهم أسمك قليلاً (السمك الطبيعي يتراوح بين 0.2 - 0.5 ميكرومتراً) كما أن وجود طبقة من السائل في الحويصلات في الأشخاص ذوي الرئة المصابة بالاستسقاء (ذات الرئة) يعيق انتشار أكسجين وقد لا يكفي كامل زمن العبور (0.75 ثانية) لتحميل الدم بالأكسجين.

يحدث الشيء نفسه عند انتشار ثاني أكسيد الكربون ففرق الضغط الجزئي لثاني أكسيد الكربون على جانبي الغشاء التنفسي (45 ملم زئبق في الدم و 0.3 ملم زئبق في هواء الحويصلات) يسبب انتشار هذا الغاز من الدم إلى حويصلات الرئة.

أما الطريق الذي يسلكه أكسجين أثناء الانتشار فيمر عبر طبقة المواد الفعالة سطحياً ثم الخلايا الحرشفية لجدار الحويصلات (النوع الأول) ثم الطبقة القاعدية فالخلايا الطلائية الداخلية للشعيرات فالبلازما فغشاء الخلايا الدموية الحمراء ثم الارتباط بهيموجلوبين، كما يسلك ثاني أكسيد الكربون طريقاً مماثلاً تقريباً ولكن بالاتجاه المعاكس. تؤثر العوامل الآتية على التبادل الغازي في كامل الرئة :

1) الضغط الجزئي للغاز على جانبي الغشاء التنفسي.
2) ذائبية الغاز في السوائل البيولوجية.
3) سمك الغشاء التنفسي.
4) المساحة السطحية التي يتم عبرها التبادل الغازي وهي تساوي حوالي 75م^2 في الإنسان في الحالة الطبيعية غير أنها يمكن أن تنقص بشكل حاد في بعض أمراض الرئة كإمفيزيما حيث تتحطم كثير من الحويصلات وتقل المساحة السطحية بشكل كبير.
5) عوامل فيزيولوجية مثل الموائمة بين التهوية الحويصلية والتروية الدموية الرئوية، إذ لا يكفي وجود غاز بضغط جزئي عالٍ دون توفر دم في الجانب المقابل من الغشاء التنفسي ولا يكفي وجود دم والحويصلات منفشة مثلاً.

وتعتبر العوامل الثلاثة الأولى عوامل محددة للتبادل الغازي عند وحدة المساحة الواحدة من الغشاء التنفسي.

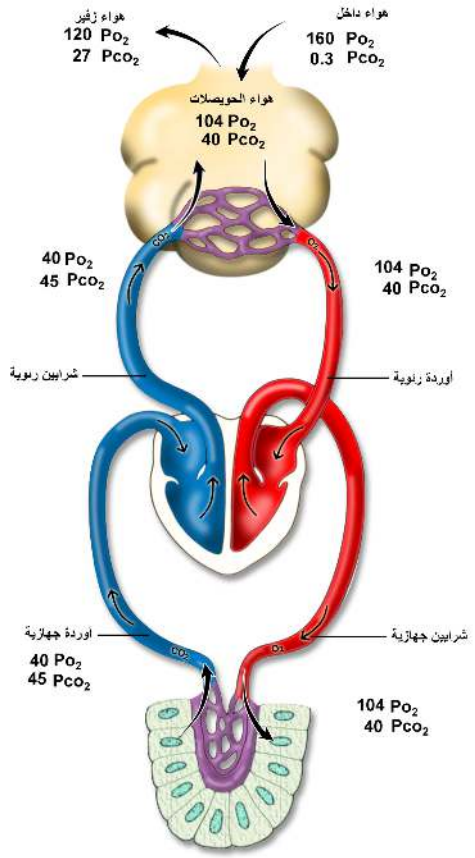
التبادل الغازي في أنسجة الجسم (التنفس الداخلي)
Gas Exchange in Body Tissues

تنتج الخلايا المختلفة للجسم أثناء أيضها ثاني أكسيد الكربون الذي ينتشر عبر أغشية الخلايا إلى السائل النسيجي ومن هذا السائل ينتشر CO_2 إلى الدم ماراً عبر جُدر الشعيرات الدموية الرقيقة ليصل إلى الدم. بالمقابل ينتشر أكسجين من خلايا الدم الحمراء إلى البلازما ثم يمر عبر جدار الشعيرات الدموية ليصل إلى السائل بين الخلايا ثم يعبر أغشية الخلايا حيث يصل أخيراً إلى ميتوكوندريا ليتم استهلاكه هناك.

لدى قياس الضغط الجزئي لثاني أكسيد الكربون P_{CO2} في الأنسجة وجد أنه أعلى قليلاً من 45 ملم زئبق بينما ضغطه الجزئي في الدم هو 40 ملم زئبق (شكل 18 - 18). يدفع الفرق في الضغط الجزئي هذا ثاني أكسيد الكربون للانتشار من الأنسجة نحو الدم. بالمقابل فإن الضغط الجزئي لأكسجين في الأنسجة النشطة أيضاً هو حوالي 40 ملم زئبق بينما هو في الدم الشرياني الوارد للأنسجة حوالي 104 ملم زئبق. يشكل فرق الضغط الجزئي هذا قوة دافعة لأكسجين للانتشار من الدم إلى الأنسجة. وعلى الرغم من أن انتقال الغازات بين الرئتين والأنسجة يتم عادةً بآلية التيارات currents أو ما يمكن أن يطلق عليه النقل الحجمي bulk transport إلا أن انتقال هذه الغازات بين الرئتين والدم أو بين الدم والأنسجة يتم بآلية الانتشار فقط.

الموائمة بين التهوية والتروية الدموية
Matching of Ventilation and Perfusion

يضخ القلب في الدقيقة الواحدة حوالي 5 لترات من الدم إلى الرئتين بينما تجلب الرئتان إلى الحويصلات ما مقداره حوالي 5 لترات من الهواء في كل دقيقة ويفترض أن يتم التبادل الغازي بين حجمين متساويين تقريباً من الدم والهواء بمعدل 1 مللتر هواء لكل 1 مللتر دم في مساحة مقدارها 150سم^2. غير أن هذه النسبة لا تتحقق دوماً لأسباب عديدة أحدها أن الجاذبية تؤدي إلى تجمع الدم في الأجزاء السفلى من الرئة (قاعدة الرئة). يؤدي هذا التجمع إلى استخراج كمية أكبر من أكسجين الموجود في الحويصلات في الأجزاء السفلى من الرئة وإلى احتواء الحويصلات في الأجزاء العليا على أكسجين أكثر. لهذا يكون الدم الخارج من الأجزاء العليا ذا محتوى أكسجين عالٍ بينما نجد الدم الخارج من الأجزاء السفلى للرئة ذا محتوى أكسجين قليل hypoxemic. يطلق على هذا الوضع عدم موائمة بين التهوية والتروية الدموية (شكل 18-19). من الأسباب الأخرى انسداد بعض الممرات بالمخاط وإفرازات العدوى وحدوث الأورام وبعض الحالات



الشكل 18-18: قيم الضغط الجزئي لأكسجين ولثاني أكسيد الكربون في هواء الشهيق والزفير وفي مناطق مختلفة من الدورة الدموية وفي الأنسجة.

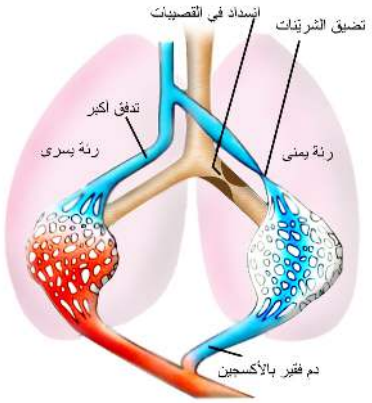
المرضية التي تؤدي بمجموعها إلى حدوث عدم الموائمة. ولعل هذا يحدث بدرجة قليلة حتى في رئة الشخص الطبيعي، الأمر الذي يفسر لنا لماذا لا يكون P_{O2} في دم الأوردة الرئوية (حوالي 100 ملم زئبق) مساوياً تماماً للضغط الجزئي لهواء الحويصلات (حوالي 104 ملم زئبق). ويجري تصحيح عدم الموائمة بين التهوية والتروية الدموية بإحدى الطرق الآتية:

1 - تضيق الأوعية الرئوية بسبب نقص الأكسجين

وهي آلية فطرية في الأوعية الدموية للرئة، إذ أن هذه الأوعية تتضيق عندما يمر بها دم ناقص الأكسجين، الأمر الذي يقلل تدفق الدم في تلك الأوعية مما يحول الدم باتجاه حويصلات أخرى بها أكسجين أكثر كتلك الموجودة في الأجزاء العليا من الرئة*

* إذا حدث أن تعرض كامل الرئة لظروف نقص الأكسجين، كما يحصل عندما نصعد إلى المناطق الشديدة الارتفاع فوق سطح البحر، فإن آلية تضيق الأوعية الدموية الرئوية المحلية تحدث في كامل الرئة، الأمر الذي يؤدي إلى ارتفاع ضغط الدم في الدورة الرئوية pulmonary hypertension. وبينما يكون ارتفاع ضغط الدم هذا مفيدا لفترة قصيرة لأنه يؤدي إلى فتح شعيرات دموية جديدة خاصة في الأجزاء العليا للرئة مما يجعل الرئة أكثر كفاءة في التبادل الغازي، لكنه إذا استمر لفترة طويلة فإنه يسبب أضراراً كثيرة فهو يؤدي لتهتك بعض الشعيرات الدموية وإلى زيادة الراشح من الدم مما يحدث استسقاء رئويا pulmonary edema. كما يؤدي ارتفاع ضغط الدم هذا إلى فشل البطين الأيمن. ويمثل الجدول أدناه بعض قيم ضغط الدم في الدورة الرئوية تحت ظروف مختلفة.

الظرف	ضغط الدم الانقباضي / ضغط الدم الانبساطي (ملم زئبق)	المعدل (ملم زئبق)
الراحة	10/25	15
تمرين خفيف	15/30	20
تمرين عنيف	25/50	33
عند ارتفاع عال جداً	25/50	33
عند ارتفاع عال جدا مع تمرين عنيف	45/75	55
عند حدوث ضغط دم رئوي مرتفع	100/175	125



الشكل 18-19: الموائمة بين التهوية والتروية. لاحظ أن انسداد إحدى القصيبات جزئيا يؤدي إلى تضيق الشُريّنات وتحويل للدم نحو القصيبات الأكثر اتساعاً.

2 - توسع القصيبات بسبب نقص الأكسجين:

كذلك وجد أيضا أن انخفاض P_{O2} وارتفاع P_{CO2} في هواء الحويصلات يؤدي إلى توسع القصيبات الموصلة لتلك الحويصلات وإلى تدفق هواء أكثر لتلك الحويصلات الأمر الذي سينتج عنه ارتفاع الضغط الجزئي للأكسجين في الدم تدريجيا، كما أن ارتفاع P_{O2} وانخفاض P_{CO2} في هواء الحويصلات يؤدي إلى نتائج عكسية مما يحول الهواء عن هذه الحويصلات نحو حويصلات أخرى أقل تهوية.

نقل الأكسجين بالدم Oxygen Transport in Blood

عندما قيست كمية أكسجين المحمولة بالدم من الرئتين إلى الأنسجة وجد بأنها تساوي حوالي 200 مللتر/لتر من الدم (حوالي 20مل/100مل دم أو 20 %حجم/حجم). هذه الكمية من أكسجين تنقل في الدم على شكلين:

1- غاز مذاب في البلازما وفي ماء الخلايا الحمراء مقداره 3مل/لتر دم (أي 0.3 مللتر/ 100 مل أو 0.3%).

2 - غاز مرتبط بهيموجلوبين ومحمول في الخلايا الحمراء ومقداره 197 مللتر/لتر دم أي 19.7%).

وهكذا يتضح أن أكسجين المذاب في سائل البلازما لا يشكل إلا كمية قليلة نسبتها 1.5 % من مجموع الأكسجين المحمول بالدم مقارناً ب 98.5 % مرتبط بهيموجلوبين، كما يتضح أنه لو اعتمد الإنسان في احتياجه من الأكسجين على كمية الغاز المذاب بالبلازما لاحتاج إلى ناتج قلبي مقداره حوالي 75 لتر/دقيقة أو 15 ضعفا للناتج القلبي الفعلي أثناء الراحة (75 لتر/ دقيقة × 3 مل/لتر =225مللتر/ دقيقة وهي حاجة الإنسان من الأكسجين).

اتحاد هيموجلوبين وأكسجين وانفصالهما Association and Dissociation of O_2 and Hb

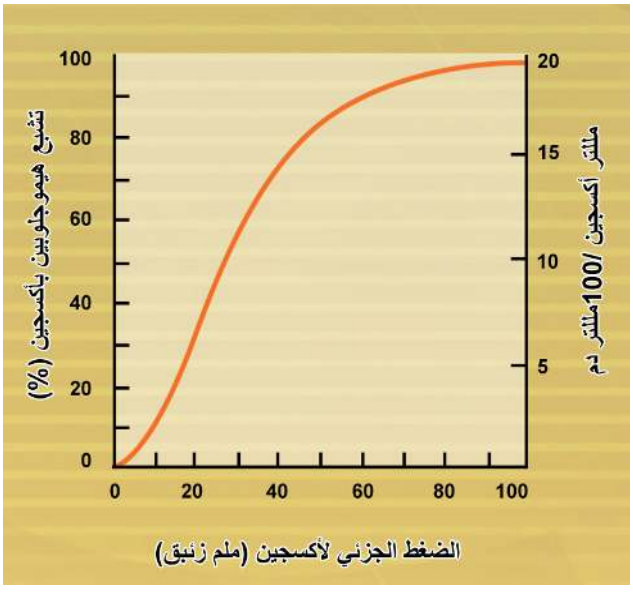
طور الخالق سبحانه وتعالى جزيء هيموجلوبين ليقوم بحمل أكسجين بكمية كبيرة دونما حاجة لزيادة الناتج القلبي إلى الحد غير المعقول الذي وصفناه في الفترة السابقة. هيموجلوبين هو جزيء من البروتين يتألف من أربع سلاسل من عديد الببتيد ويرتبط بكل سلسلة مجموعة هيم محتوية على ذرة من الحديد وبذا يحتوي جزيء هيموجلوبين أربع مجموعات هيم بها أربع ذرات حديد. وحيث أن كل ذرة حديد تستطيع الارتباط بجزيء من أكسجين لذا فإن جزيء هيموجلوبين واحد قادر على الارتباط بأربع جزيئات من أكسجين عند الإشباع. ولنا أن نتصور مقدار الأكسجين المرتبط بهيموجلوبين داخل خلية دم حمراء واحدة إذا عرفنا أن هذه الخلية تحتوي في الشخص الطبيعي أكثر من 300 مليون جزيء هيموجلوبين (300مليون × 4 جزئيات = 1200 مليون جزيء أوكسجين).

يدعى هيموجلوبين غير المرتبط بأكسجين هيموجلوبين منزوع الأكسجين deoxyhemoglobin (أو هيموجلوبين مختزل reduced Hb ويرمز له HHb). عند اتحاد أكسجين بهيموجلوبين المختزل يتكون مركب يدعى أوكسي هيموجلوبين oxyhemoglobin (ويرمز له HbO_2). يمثل الاتحاد بين هيموجلوبين وأكسجين (أو الانحلال) على النحو الآتي:

$$HHb + O_2 \underset{\text{في الأنسجة}}{\overset{\text{في الرئة}}{\rightleftharpoons}} HbO_2 + H^+$$

يتضح من المعادلة أعلاه أن هذا التفاعل منعكس إذ أن ارتباط O_2 بهيموجلوبين هو ارتباط هش، فالمركب الناتج من الاتحاد سرعان ما يتحلل في الأنسجة (كالعضلات) إلى أكسجين تستهلكه الأنسجة وهيموجلوبين مختزل وسنبين لاحقاً الظروف التي تسهل مثل هذا الانحلال.

يؤدي ارتباط جزيء أكسجين واحد بإحدى سلاسل هيموجلوبين إلى تغير في شكل هيموجلوبين الأمر الذي يجعل هيموجلوبين أكثر استعداداً للارتباط بجزيئين إضافيين من أكسجين وهذا بدوره يجعل ارتباط جزيء أكسجين الرابع أكثر سهولة. ينطبق الأمر نفسه على فصل أكسجين عن هيموجلوبين، ففصل جزيء أكسجين واحد يشجع على تحلل جزيئات أكسجين الأخرى، ولهذا فإن درجة ألفة أكسجين بهيموجلوبين تعتمد على درجة تشبع هيموجلوبين بأكسجين وهكذا فإننا نجد أن تحميل أكسجين وتفريغه من هيموجلوبين يتم بفعالية كبيرة جداً. يطلق على سلوك سلاسل الببتيد المكونة لهيموجلوبين هذا التعاون cooperation، وبسبب هذا التعاون فإن منحنى اتحاد أكسجين وهيموجلوبين أو تحلل أوكسي هيموجلوبين يتخذ شكل حرف S (شكل 18 - 20).



الشكل 18-20: منحنى اتحاد أكسجين وهيموجلوبين أو تحلل أوكسي هيموجلوبين.

التشبع Saturation

عندما ترتبط أربع جزئيات أكسجين بهيموجلوبين واحد يقال أن هيموجلوبين كامل التشبع fully-saturated أو مشبع 100%، وعندما يرتبط جزيء أو اثنين أو ثلاثة من أكسجين فإن هيموجلوبين يكون مشبع جزئياً partially-saturated. تحدّد درجة تشبع هيموجلوبين بأكسجين بمقدار ما يحتويه الدم من أكسجين أو ما يسمى المحتوى الأكسجيني للدم oxygen content of blood فتحت الظروف الطبيعية وعندما يكون التشبع حوالي 98%، نجد أن 100 مللتر من الدم تحتوي 20 مللتراً من أوكسجين، ولهذا يقال أن المحتوى الأكسجيني للدم هو 20 حجم %. وعندما يصل التشبع إلى 75 % يكون المحتوى الأكسجين للدم 15 حجم%. يمكن حساب نسبة تشبع الدم بأكسجين بقسمة محتواه من أكسجين على الكمية القصوى من أكسجين الممكن للدم حملها والتي تدعى قدرة (سعة) حمل أكسجين oxygen-carrying capacity وذلك على النحو الآتي:

نسبة التشبع = (المحتوى الأكسجيني للدم/ قدرة حمل أكسجين) × 100

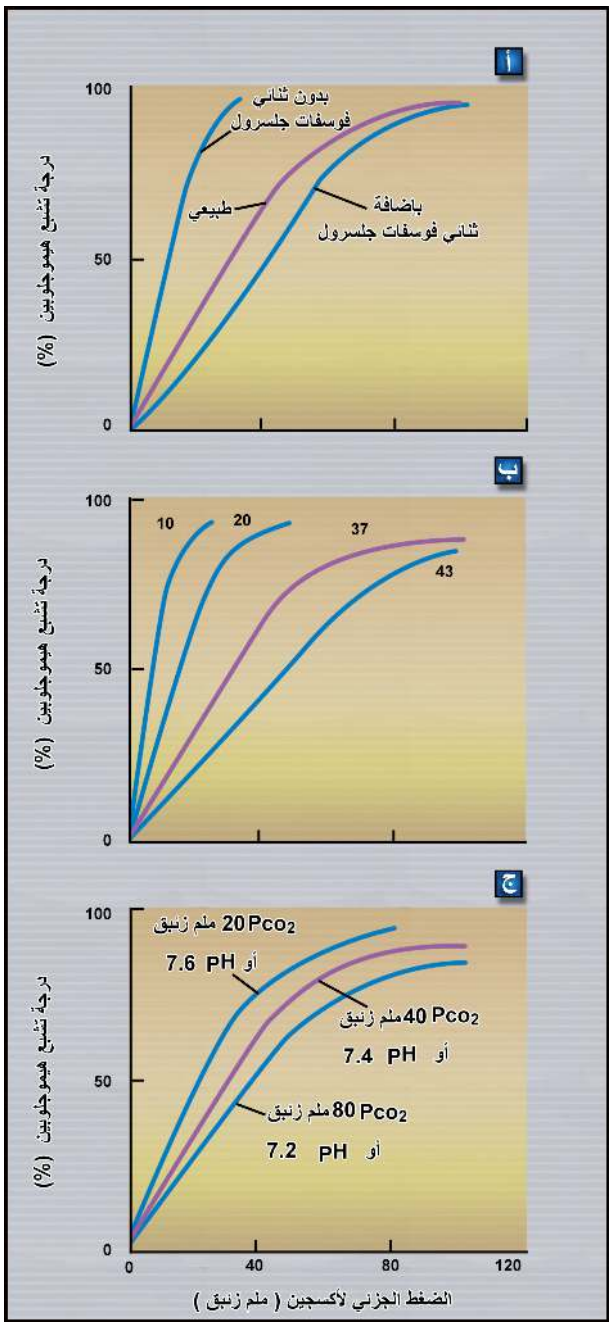
يعتمد المحتوى الأكسجيني للدم على كمية هيموجلوبين بالدم (تتراوح بين 14 إلى 18غم/100مل دم في الشخص الطبيعي)، إذ ليس من المعقول أن نتوقع من دم يحتوى على نصف كمية هيموجلوبين الطبيعي أن يحوي نفس كمية أكسجين التي يحويها دم شخص طبيعي. وهكذا، فالأشخاص ذوي فقر الدم لا يكون المحتوى الأكسجيني لديهم مرتفعاً حتى وإن كان هيموجلوبين مشبعاً 100 %وذلك بسبب انخفاض كمية هيموجلوبين لديهم وهذا يجعل هؤلاء الأشخاص يتأثرون بسرعة عند التعرض لأي إجهاد أو لأي ظرف يستدعي استهلاك كمية كبيرة من أكسجين.

منحنى تحلل أكسجين ـ هيموجلوبين
O_2–Hb dissociation curve

أشرنا إلى أن سلوك سلاسل ببتيد هيموجلوبين عند ارتباطها بأكسجين أو عند تحللها منه هو سلوك تعاوني. يؤدي هذا السلوك إلى جعل العلاقة بين الضغط الجزئي لأكسجين (P_{O2}) وبين درجة تشبع هيموجلوبين، وهي العلاقة التي يطلق عليها منحنى تحلل أكسجين ـ هيموجلوبين، علاقة غير خطية، بل تأخذ شكل حرف S (شكل 18 - 20). يتأثر معدل ارتباط أو تحرر أكسجين بعدة عوامل هي الضغط الجزئي لأكسجين ودرجة الحرارة والضغط الجزئي لثاني أكسيد الكربون (P_{CO2}) أو درجة تركيز أيون هيدروجين ودرجة تركيز المركب العضوي ثنائي فوسفات جليسرول-2،3 diphosphoglycerate (DPG)، بالإضافه إلى وجود بعض الهرمونات.

أثر P_{O2} على درجة تشبع هيموجلوبين

يبين الشكل 18 - 20 أنه كلما زاد الضغط الجزئي لأكسجين زاد تشبع هيموجلوبين بأكسجين ليس بصورة خطية. بل إن فحص المنحنى (يسمى منحنى اتحاد اكسجين وهيموجلوبين) يبين أن الجزء الحاد من المنحنى يقع بين ضغطي 10، 60 ملم زئبق، حيث يبلغ التشبع عند ضغط 60 ملم زئبق فوق 90 %(والواقع أنه يكاد يكون التشبع كاملاً عند ضغط 70 ملم زئبق).



الشكل 18-21: منحنى تحلل أكسجين- هيموجلوبين وأثر كل من أ) ثنائي فوسفات جلسرول، ب) درجة الحرارة، ج) درجة الحموضة.

أما بين ضغطي 70، 100ملم زئبق فإن المنحنى يكون مسطحاً إذ لا تحدث زيادة كبيرة في التشبع كلما زاد الضغط الجزئي لأكسجين*.

تكمن القيمة التطورية أو الأهمية البيولوجية المتمثلة بهذا المنحنى بالنظر إلى أمرين: الأول أنه في بعض الأوضاع، كالارتفاعات الشاهقة وبعض أمراض القلب والرئة يحدث انخفاض في الضغط الجزئي لأكسجين في الحويصلات وبالتالي في الدم الشرياني كأن ينخفض الضغط الجزئي لأكسجين من 100 إلى 60 ملم زئبق. وفي هذه الأوضاع يبقى هيموجلوبين قادراً على الارتباط بأكسجين لدرجة التشبع الكامل تقريباً (فوق 90 % تشبع) مما يشكل عامل أمان في التزويد بأكسجين لهؤلاء الأشخاص. أما الأمر الثاني فإنه يمكن فهمه إذا علمنا أن تفريغ أكسجين من هيموجلوبين لا يكون ذا شأن إلا إذا

* ينطبق هذا الكلام على الأشخاص الطبيعيين الذي يعيشون على مستوى سطح البحر أما المصابين ببعض أمراض الرئة أو الذين يعيشون على ارتفاعات شاهقة فان زيادة P_{O2} فوق 70ملم زئبق تؤدي إلى تحسن نسبة التشبع لأن هؤلاء الأشخاص لديهم الكثير من هيموجلوبين منزوع الأكسجين عادةً عند هذا الضغط.

انخفض الضغط الجزئي لأكسجين في الأنسجة إلى أقل من 60 ملم زئبق أي إلا بالوصول إلى الجزء الحاد من المنحنى. هذا يعني أنه يمكن أن يفرغ ما مقداره 20 - 25 %من أكسجين فقط عندما ينخفض الضغط الجزئي لأكسجين في الأنسجة إلى حوالي 40 ملم زئبق (وهي القيمة الطبيعية للضغط الجزئي لأكسجين في الأنسجة). فأين تذهب الكمية الباقية من أكسجين والتي تقدر ب 75 - 80 %. إنها تبقى في الدم الوريدي (يطلق عليها احتياطي وريدي venous reserve) وهي تبقى تدور في الدم حتى إذا ما تعرض الشخص لظروف تمرين عنيف، وبالتالي إلى انخفاض P_{O_2} للأنسجة، فإنه سيستخرج كمية إضافية من أكسجين من هذا الاحتياطي الوريدي ودونما حاجة لزيادة معدل التنفس أو زيادة الناتج القلبي.

أثر درجة الحرارة، P_{CO_2}، تركيز H^+، تركيز DPG على تشبع هيموجلوبين

يؤدي نشاط الأنسجة كالعضلات إلى حرق جلوكوز وإنتاج ثاني أكسيد الكربون الذي يزداد ضغطه الجزئي كما تزداد حموضة الأنسجة (أي يزداد تركيز H^+) وتزداد درجة حرارتها. تؤدي زيادة درجة الحرارة إلى زيادة أيض الخلايا الحمراء فتحطم جلوكوز بعملية تحلل جلوكوز لاهوائية وتنتج ثنائي فوسفات جلسرول. هكذا نلاحظ أن الظروف التي تزيد من احتياج الأنسجة لأكسجين (كالنشاط) تؤدي إلى إزاحة منحنى تحلل أكسجين وهيموجلوبين نحو اليمين أي أن زيادة هذه العوامل جميعها تؤدي إلى ارتفاع نسبة أكسجين المنفصل عن هيموجلوبين (شكل 18 - 21) أو إلى انخفاض الألفة بين أكسجين وهيموجلوبين. بالمقابل فإن انخفاض P_{CO_2} أو تركيز H^+ أو تركيز ثنائي فوسفات جلسرول أو انخفاض الحرارة يؤدي إلى إزاحة المنحنى نحو اليسار، وهذا ما يحدث في الرئة عادةً، مما يعني زيادة ألفة أكسجين وهيموجلوبين الأمر الذي يسهل ارتباطهما.

يدعى ضعف ارتباط أكسجين بهيموجلوبين نتيجة لزيادة P_{CO_2} أو نتيجة لزيادة تركيز H^+ تأثير بور Bohr effect. ويصاحب هذا التأثير كما أشرنا زيادة في تفريغ أكسجين من هيموجلوبين وهو ما يحدث في الأنسجة نتيجة زيادة نشاطها وزيادة حموضتها.

يجدر بالذكر كذلك أن العديد من الهرمونات مثل ثيروكسين وتيستوستيرون وهرمون النمو وكاتيكولأمينات تسبب زيادة في تفريغ أكسجين من الأنسجة وذلك بسبب زيادتها لمعدل أيض الخلايا الحمراء ولتكوينها ثنائي فوسفات جلسرول.

نقل ثاني أكسيد الكربون في الدم

تنتج خلايا الجسم في الحالة الطبيعية حوالي 200 مللتر من ثاني أكسيد الكربون في الدقيقة (مقابل استهلاكها 250 مللتر أوكسجين). وتفرغ هذه الكمية من الغاز إلى الدم الذي ينقلها لتخرج عن طريق الرئتين. هناك ثلاثة أشكال ينقل بها CO_2 في الدم:

أ- نقل CO_2 على هيئة غاز ذائب في ماء البلازما وماء الخلايا: ينقل بهذه الطريقة حوالي 7 - 10 %من مجموع CO_2 المنتج في الخلايا. والمعروف أن غاز CO_2 أكثر ذوباناً من أكسجين في الماء، وما يذوب من غاز CO_2 في الدم يشكل مصدراً لما يدخل منه إلى الخلايا حيث ينقل بالشكلين الآخرين.

ب- نقل CO_2 على هيئة غاز مرتبط بهيموجلوبين: ينقل بهذه الطريقة حوالي 20 - 30 %من مجموع CO_2 حيث يرتبط CO_2 هنا بمجموعات(NH_2 -) العائدة للأحماض الأمينية لسلاسل هيموجلوبين. يطلق على المركب الناتج من اتحاد CO_2 مع Hb كاربأمينوهيموجلوبين carbaminohemoglobin (ويرمز له $HbCO_2$) وذلك كما في المعادلة الآتية:

$$Hb + CO_2 \rightleftharpoons Hb\,CO_2$$

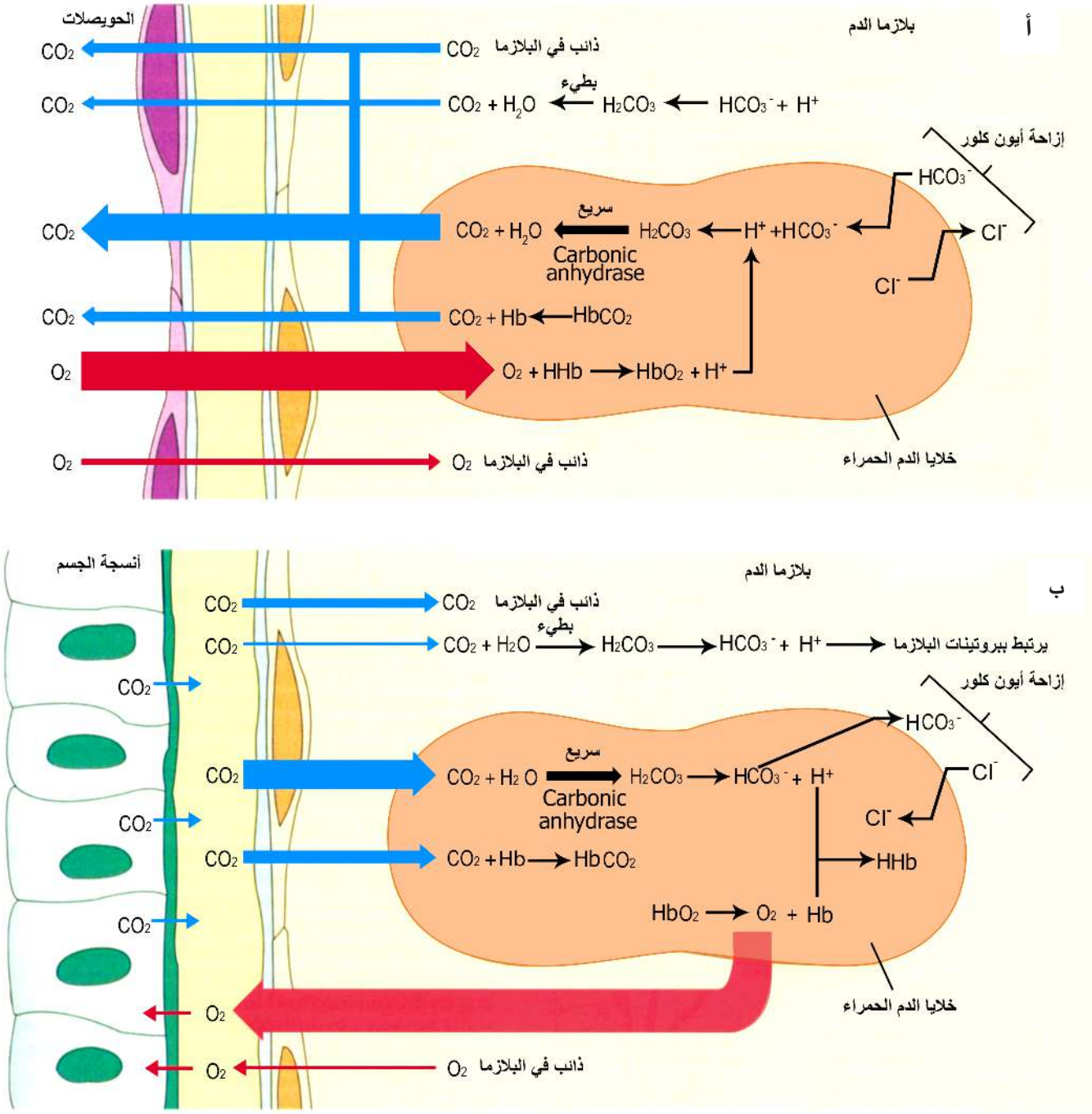
يجب أن نلاحظ هنا أنه على الرغم من أن هيموجلوبين يقوم بنقل أكسجين وبنقل ثاني أكسيد الكربون إلا أنه لا يوجد تنافس بين الغازين على هيموجلوبين لأنهما لا يرتبطان بهيموجلوبين بنفس الموقع فأكسجين يرتبط بذرات الحديد وبمجموعات هيم) وثاني أكسيد الكربون يرتبط بمجموعات أمين. ومع أنه لا يوجد تنافس بين الغازين على هيموجلوبين لكننا سنرى أن درجة تشبع هيموجلوبين بأكسجين تؤثر بشكل مباشر على ارتباط CO_2 بهيموجلوبين، إذ كلما انخفض P_{O_2} وانخفض تشبع هيموجلوبين بأكسجين (كما يحدث عادةً عند الأنسجة النشطة وليس في الرئتين) أصبح هيموجلوبين (المختزل) أكثر قدرة على الارتباط بثاني أكسيد الكربون وهذا يعني أن الظرف نفسه الذي يشجع على تحرر أكسجين من هيموجلوبين وانطلاقه نحو الأنسجة يشجع كذلك على ارتباط CO_2 بهيموجلوبين. تدعى هذه الظاهرة تأثير هالدين Haldane effect وهي تعكس القدرة العالية لهيموجلوبين المختزل على الارتباط بثاني أكسيد الكربون لتشكيل كاربأمينوهيموجلوبين.

يجدر بالذكر أيضاً أن هيموجلوبين غير المحمل بأكسجين قادر كذلك على الارتباط بأيونات هيدروجين (H^+) الناتجة من تحلل حامض كربونيك (الشكل 18 - 22)، إذ أن مجموعات أمين (NH_2 -)وربما مجموعات كربوكسيل COO- العائدة للأحماض الأمينيه لسلاسل ببتيد هيموجلوبين تمتص أيونات H^+ الزائدة في الدم وبذا تعمل كمحلول منظم (داريء) buffer منتجة هيموجلوبيناً مختزلاً على النحو الآتي:

$$Hb + H^+ \rightleftharpoons H\,Hb$$

وهكذا فإنه تحت ظروف الراحة لا تزداد درجة حموضة الدم كثيراً بسبب قدرة هيموجلوبين على امتصاص أيونات H^+ إذ أن pH للدم تنخفض فقط من 7.40 إلى 7.34 عند مرور هذا الدم بالأنسجة ليصبح دماً وريدياً.

بالإضافة إلى تأثير P_{O_2} ودرجة تشبع هيموجلوبين بأكسجين على ارتباط CO_2 بهيموجلوبين، كذلك فإن هذا الارتباط يتأثر بعامل آخر هو P_{CO_2}، فمن الواضح أنه كلما زاد P_{CO_2} في الدم زاد ارتباط CO_2 بهيموجلوبين.



الشكل 18-22: تبادل ثاني أكسيد الكربون وأكسجين في أ) حويصلات الرئة، ب) الأنسجة.

ج- نقل CO_2 على هيئة أيون بايكربونات: ينقل الجزء الأكبر من CO_2 (60-70%) بهذه الطريقة، اذ أن CO_2 يتحد مع الماء مكوناً حامض كربونيك H_2CO_3 غير المستقر الذي سرعان ما يتحلل إلى أيونات هيدروجين وبيكربونات على النحو الآتي:

مجفف كربونيك

$$CO_2 + H_2O \rightleftharpoons H_2CO_3 \rightleftharpoons H^+ + HCO_3^-$$

يتم هذا التفاعل عادةً في البلازما بمعدل بطيء جداً لكنه يُسرَع آلاف المرات داخل خلايا الدم الحمراء بفعل أنزيم لا يوجد في البلازما بل تحتويه خلايا الدم الحمراء ويدعى أنزيم مجفف كربونيك carbonic anhydrase. يشجع هذا الأنزيم التفاعل في كلا الاتجاهين، ففي الأنسجة حيث يزداد تركيز CO_2 يشجع التفاعل ليسير نحو اليمين منتجاً حامض كربونيك ثم بايكربونات HCO_3^- أما في الرئتين حيث ينخفض تركيز CO_2 فإنه يجعل التفاعل يسير نحو اليسار مسبباً اتحاد بيكربونات مع H^+ لإنتاج حامض كربونيك الذي يتحلل بدوره ليعطي CO_2 ينتشر إلى هواء الحويصلات ويخرج مع الزفير.

بقي أن نشير إلى أن بايكربونات المتكونة نتيجة التفاعل المشار له أعلاه والتي تتكون في الغالب داخل خلايا الدم الحمراء عند مرور الدم بالأنسجة لا تبقى داخل هذه الخلايا وإنما تخرج إلى البلازما ويدخل بدلاً منها أيون Cl^- للمحافظة على شحنة خلية الدم الحمراء ويدعى هذا التبادل إزاحة أيون كلور chloride shift (وتدعى أيضاً إزاحة همبرجر Hamburger shift).

تنقل بايكربونات في البلازما حتى يصل الدم إلى الرئتين فتدخل ثانية خلايا الدم الحمراء (ويخرج Cl^-) ثم تتحد مع H^+ المتحرر من هيموجلوبين المختزل نتيجة ارتباط O_2 مما يؤدي لتكوين حامض كربونيك الذي يتحلل معطيا CO_2 يخرج مع هواء الزفير.

تنظيم عملية التنفس Regulation of Respiration

يتم الشهيق والزفير في الإنسان بشكل دوري منظم بمعدل 14 - 18 مرة في الدقيقة دونما وعي أثناء الاستيقاظ وأثناء النوم وحتى أثناء التخدير. وعلى الرغم من أننا سنرى أن الإنسان قادر على تحوير معدل التنفس الدوري هذا أو على إيقافه أحياناً بإرادته، فإن النمط الأساسي الدوري له يعود إلى العمل والتأثير بعد فترة وجيزة من التوقف. ينتُج النمط الدوري للتنفس من انقباض عضلات التنفس (الحجاب الحاجز وعضلات ما بين الأضلاع) ثم انبساطها بشكل دوري وذلك بعد أن تصلها سيالات عصبية من العصبونات المحركة الواصلة لها عبر عصب الحجاب الحاجز phrenic nerve وعبر الأعصاب بين الضلعية على التوالي. ما التراكيب التي تتحكم بإرسال هذه السيالات العصبية؟

المراكز التنفسية في النخاع المستطيل Medullary Respiratory Centres

يحتوي النخاع المستطيل على مجموعتين من العصبونات ذات العلاقة بعملية التنفس: الأولى عصبونات تنفسية ظهرية dorsal respiratory group (DRG) تقع في الجانب الظهري للنخاع قرب جذر العصب القحفي التاسع، والثانية عصبونات تنفسية بطنية ventral respiratory group (VRG) وهي شبكة من العصبونات تمتد في التكوين الشبكي للنخاع ابتداء من نقطة اتصاله بالحبل الشوكي في الأسفل وحتى نقطة اتصاله بالقنطرة في الأعلى.

يطلق على العصبونات الظهرية مركز شهيقي inspiratory centre لأنها تطلق ومضات من السيالات العصبية تنتقل بواسطة عصب الحجاب الحاجز والأعصاب بين الضلعية إلى عضلات التنفس فتسبب انقباضها مما يحدث الشهيق. ويبدو أن النشاط العصبي لهذه المجموعة يستمر لمدة ثانية واحدة يعقبه فترة هدؤ تستمر لثلاث ثوانٍ ثم يتجدد ثانيةً وهكذا. تبدو العصبونات الظهرية إذاً وكأنها تعمل كصانع خطو معطية نمطاً من التنفس في الظروف الطبيعية يطلق عليه تنفس حقيقي eupnea، فإذا جرى تثبيطها كما يحدث عند استخدام جرعات زائدة من المنومات أو الكحول أو المورفين أو مواد التخدير، فأنها تتوقف عن إعطاء سيالاتها العصبية ويتوقف التنفس تماماً.

لم يعرف بعد سبب النشاط الدوري للعصبونات الظهرية، وهناك ثلاث نظريات تحاول تفسير سبب إعطائها للسيالات العصبية بشكل دوري: 1) يعتقد بأن هذه العصبونات تعمل كصانع خطو يولد جهد فعل بشكل منتظم، وقد سبق أن أشرنا لهذه العصبونات بأنها توجد في دوائر توليد النمط pattern generating circuits (الفصل الثامن) وقد ثبت حقاً أن بعض العصبونات البطنية في المواليد تعمل كصانع خطو إلا أنه لم يثبت أن للعصبونات الظهرية في اليافع مثل هذا النشاط، 2) إن النشاط القادم إليها من مستقبلات الشد الموجودة في العضلات الملساء للقصيبات وفي غشاء الجنب الحشوي (والتي تشكل جزءاً من منعكس هرنغ بروَر Hering-Breuer reflex) يؤدي إلى تثبيط العصبونات الظهرية عندما تمتلئ الرئة أثناء الشهيق. يقلل من أهمية هذه النظرية أن منعكس هرنغ برور لا يعمل إلا عندما يزداد امتلاء الرئة بالغاز أي كما يحدث مثلاً أثناء التمرين الرياضي، وليس أثناء النشاط التنفسي العادي، 3) أما النظرية الأكثر قبولاً فهي أن النشاط الدوري لهذه العصبونات ينتج عن تثبيط متبادل بين شبكات عصبونية مترابطة توجد داخل النخاع.

أما العصبونات البطنية فإننا لا نعرف إلا القليل عن عملها ويعتقد بأنها خليط من عصبونات تتحكم في كل من الشهيق والزفير، كما يعتقد بأنها تدعى إلى العمل أثناء التنفس القسري الذي يحدث أثناء التمرين العنيف وربما تكون مسؤولة بشكل أكثر تحديداً عن حدوث الزفير القسري.

المراكز التنفسية في القنطرة Pontine Respiratory Centres

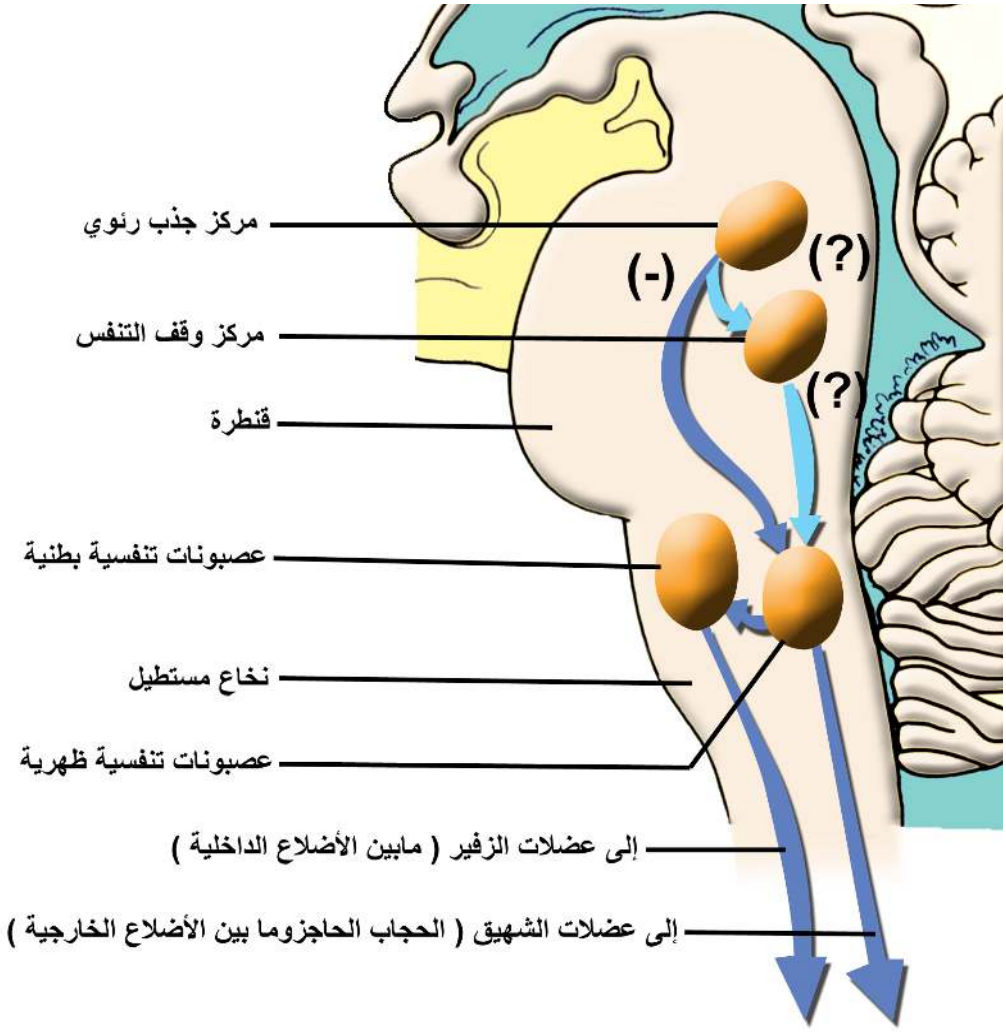
تقوم بعض العصبونات في القنطرة بتحوير نشاط المراكز التنفسية في النخاع المستطيل (شكل 18 - 23). ويميز الباحثون بين مركزين عصبيين وظيفيين على الأقل موجودين في القنطرة ويسهلان الانتقال من مرحلة الشهيق إلى مرحلة الزفير. الأول مركز الجذب الرئوي pneumotaxic centre يقع في الجزء الأعلى من القنطرة ويعتقد بأنه يحدث تأثيراً مثبطاً على المركز الشهيقي مما يجعل نشاطه منتظماً وسلساً، فقد وجد أن إتلاف مركز الجذب الرئوي يؤدي إلى إطالة أمد مرحلة الشهيق بشكل مبالغ فيه. أما المركز الثاني فيقع في الجزء الأسفل من القنطرة ويدعى مركز وقف التنفس apneustic centre ويعتقد بأن نشاطه يؤثر على العصبونات الظهرية في النخاع ويسبب إطالة الشهيق مما يعيق الزفير، وإذا تم هذا الأمر فإن مركز الجذب الرئوي يكون في هذه الحالة متوقفاً عن النشاط.

تنظيم نشاط المراكز التنفسية Factors Affecting Activity of Respiratory Centres

يتحكم نشاط المراكز التنفسية التي أشرنا لها في النخاع المستطيل والقنطرة في معدل وعمق عملية التنفس. فالسرعة التي تتوقف بها العصبونات الظهرية عن إعطاء سيالاتها تحدد معدل تكرار التنفس أما معدل السيالات العصبية التي تعطيها هذه العصبونات فتؤثر على عمق التنفس، اذ كلما زاد تكرار السيالات العصبية في وحدة الزمن كلما أدى ذلك إلى استفار مزيد من الوحدات الحركية في عضلات التنفس الأمر الذي يؤدي إلى انقباض أقوى وإلى تنفس أكثر عمقاً. فما الذي يؤثر على نشاط العصبونات في المراكز التنفسية.

1) السيطرة القادمة من القشرة المخية Cortical Control :

يرغب أحدنا أحياناً بوقف تنفسه مؤقتاً كما يرغب بعض السباحون قبل الغوص مباشرة بزيادة معدل تنفسهم. يتم السيطرة على هذه الأمور بواسطة عصبونات تقع في القشرة المخية الحركية ترسل سيالاتها العصبية مباشرة إلى العصبونات الحركية الواصلة لعضلات التنفس متجاوزة بذلك عصبونات النخاع المستطيل. غير أن هذا النوع من السيطرة محدود الأثر لأن وقف التنفس لفترة من الوقت مثلاً يؤدي إلى زيادة تركيز CO_2 في الدم الأمر الذي يطلق التنفس ثانيةً كما سنرى(شكل 18 - 24).



الشكل 18-23 : تنظيم عملية التنفس مبينا المراكز التنفسية في النخاع المستطيل وفي القنطرة.

2) السيطرة القادمة من تحت المهاد Hypothalamic Control

تؤثر العواطف القوية والألم الشديد على معدل وعمق التنفس فالضحك والغضب والحزن مثلاً كلها تؤدي إلى تغيرات في معدل وعمق التنفس. يتم ذلك بأن تؤثر العواطف القوية القادمة عن طريق الجهاز الحلقي على المراكز الودية في تحت المهاد التي تؤثر بدورها على المراكز التنفسية في النخاع المستطيل.

3) السيطرة بواسطة منعكس هرنغ برُوَر Hering – Breur Reflex :

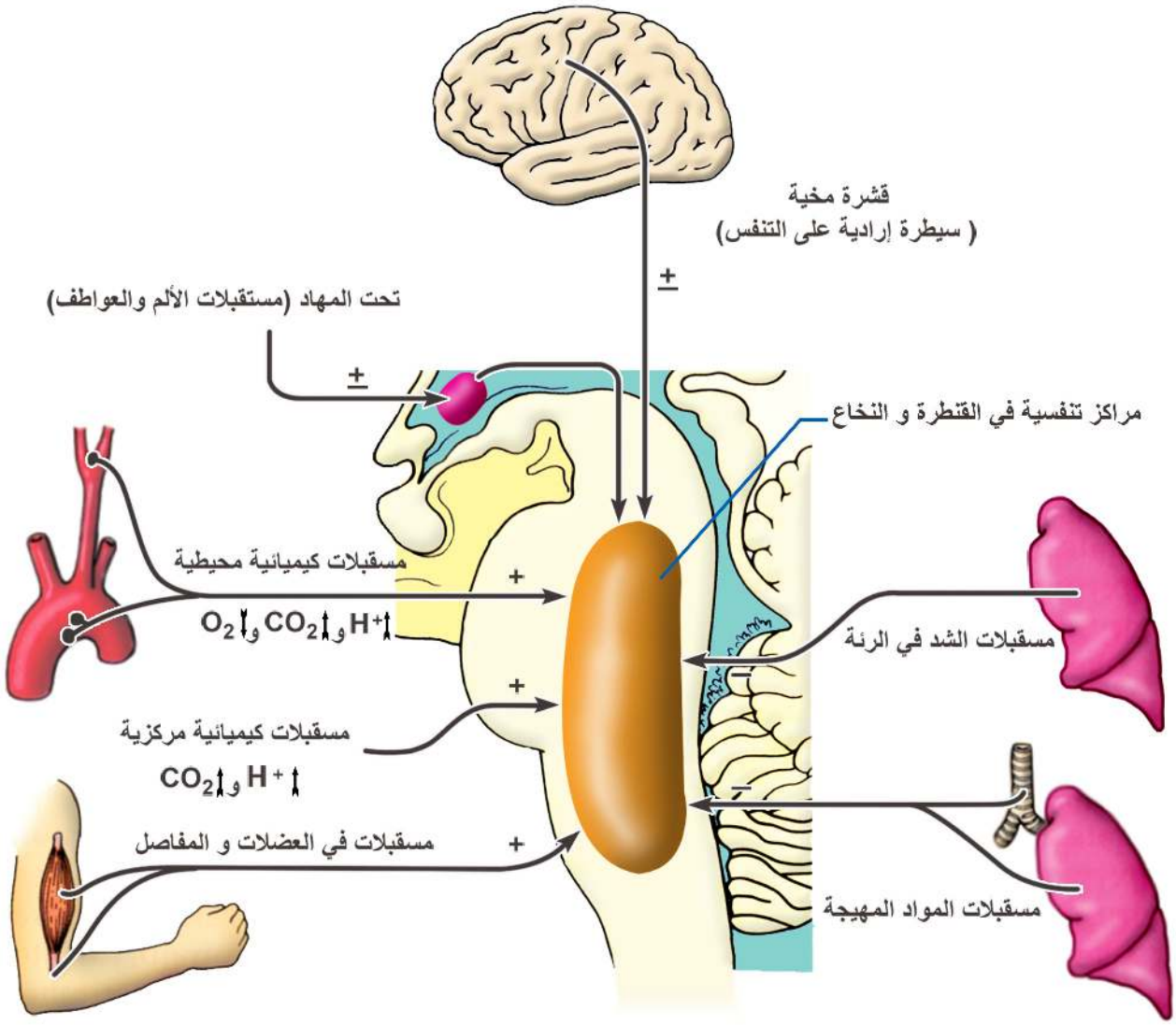
لقد أشرنا سابقاً إلى هذا المنعكس وقلنا أنه ينتج عن زيادة حجم المد والجزر أكثر من الحد الطبيعي. إن زيادة حجم المد والجزر يمكن أن يؤدي إلى تمزق حويصلات الرئة وغشاء الجنب الحشوي ويمكن أن يؤثر على تدفق الدم إلى الرئة ولهذا فإن منعكس هرنغ برور يعمل على حماية الرئة ويشكل إشارة قطع cut – off signal تثبط عملية التنفس. وقد كنا أشرنا إلى أن هذه الآلية لا تعمل في البالغين إلا عندما يكون حجم المد والجزر كبيراً كما يحدث عند التمرين العنيف غير أنه في المواليد يلعب هذا المنعكس دوراً بالغ الأهمية في تنظيم التنفس وفي منع زيادة انتفاخ الرئة. يطلق أحياناً على هذا المنعكس مصطلح مستقبلات الشد الرئوية pulmonary stretch receptor إذا أضيف إليه المستقبلات الخاصة proprioceptors الموجودة في العضلات الهيكلية التنفسية وفي المفاصل.

4) السيطرة بمنعكسات المواد المهيجة Irritant Reflexes Control

تحتوي الممرات التنفسية والرئتان مستقبلات تستجيب لأنواع عديدة من المواد المهيجة مثل المخاط المتراكم والغبار والألياف، ودخان السجائر وأنواع الأبخرة المختلفة. عند تنبيه هذه المستقبلات فإنها تحفز المراكز التنفسية عبر ألياف العصب الحائر (المبهم) الحسية، فتغير من معدل وعمق التنفس وأنماطه. فتنبيه المستقبلات الموجودة في القصيبات مثلاً يؤدي إلى تضيقها وإلى نقص في عمق التنفس، وتنبيه المستقبلات في الرغامي والقصبات الأولية يؤدي إلى منعكس القحة cough، أما تنبيه المستقبلات في التجاويف الأنفية فيؤدي إلى منعكس السعال (العطس) sneeze.

5) السيطرة الكيميائية Chemical Control

تعتبر السيطرة الكيميائية أهم عامل يؤثر على المراكز التنفسية، فالتغيرات في مستوى كل من ثاني أكسيد الكربون وأكسجين وأيون هيدروجين (درجة pH) للدم تؤثر عبر مستقبلات كيميائية chemoreceptors تؤثر



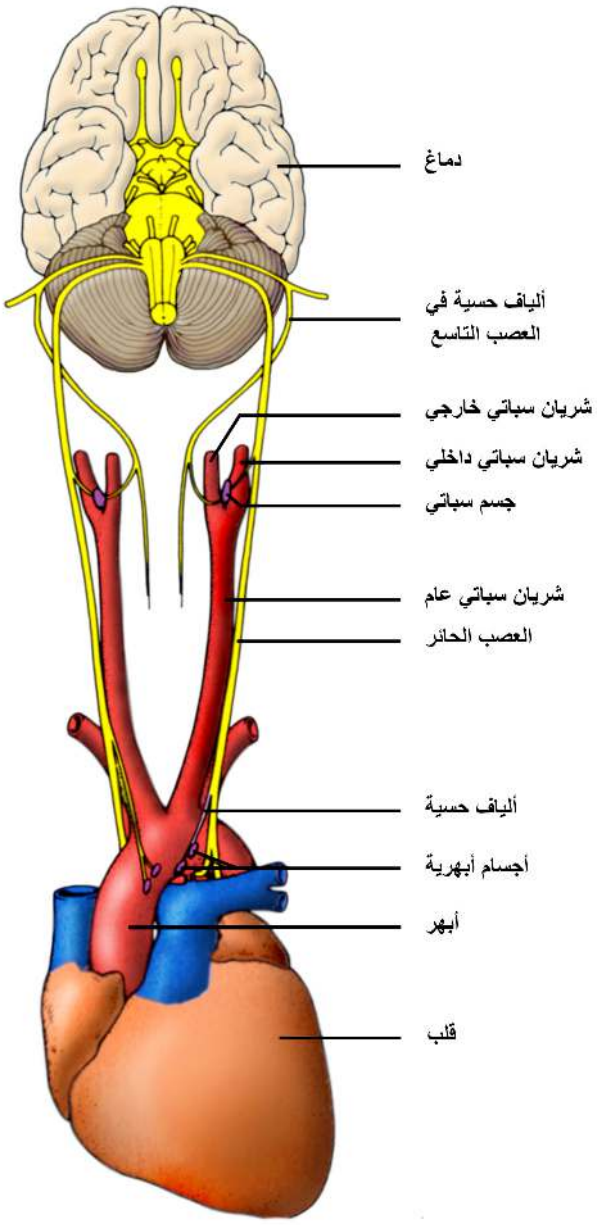
الشكل 18-24: ملخص العوامل التي تؤثر وتتحكم في عملية التنفس.

بدورها على المراكز التنفسية محورة بذلك معدل وعمق التنفس. يوجد نوعان من المستقبلات الكيميائية الأول مركزي central يوجد في النخاع المستطيل على مقربة من المراكز التنفسية النخاعية والآخر طرفي peripheral يوجد في الأوعية الدموية الكبيرة في العنق كالشرايين السباتية والأبهر (شكل 18 - 25).

أ. اثر الضغط الجزئي لثاني أكسيد الكربون P_{CO2}

يعتبر P_{CO2} أهم عامل يؤثر على المستقبلات الكيميائية المركزية. يكون مقدار P_{CO2} في الدم الشرياني حوالي 40 ± 3 ملم زئبق ويحافظ الجسم على هذا التركيز بشكل دقيق. كيف يتم ذلك؟

ينتشر CO_2 من الدم إلى السائل الدماغي الشوكي (CSF) المحيط بالمستقبلات المركزية، ثم يتحد بالماء معطياً حامض كربونيك (شكل 18 - 24) الذي ينحل إلى H^+ وبيكربونات. وحيث أن السائل الدماغي الشوكي لا يحتوي أي بروتينات لتقوم بامتصاص H^+ (كما يحدث في الدم مثلاً) فإن زيادة تركيز CO_2 فيه ستؤدي حتماً إلى زيادة تركيز أيونات هيدروجين (وإلى خفض pH)، الأمر الذي يثير المستقبلات الكيميائية المركزية فترسل بإشارات عصبية إلى المراكز التنفسية النخاعية لتزيد من عمق التنفس (وربما من معدله أيضاً). تدعى استجابة الجهاز التنفسي هذه زيادة تنفس hyperventilation. تؤدي زيادة التنفس إلى إزالة كميات كبيرة من CO_2 من الدم أي أن التفاعل السابق يسير نحو اليسار لإنتاج CO_2 ومن ثم إزالته من الدم حيث تكون المحصلة النهائية انخفاض مستوى H^+ وارتفاع درجة pH. وقد وجد مثلاً أن الاستجابة التنفسية السابقة تكون سريعة إذ أن مجرد ارتفاع P_{CO2} بمقدار 5 ملم زئبق عن معدله الطبيعي يؤدي إلى مضاعفة التنفس، كما وجد أن هذه الاستجابة تكون أسرع أيضاً إذا كان pH، P_{O2} أقل من معدلهما الطبيعي (أي أن انخفاض P_{O2} يؤدي إلى زيادة أثر P_{CO2}). تستمر الاستجابة التنفسية طالما كان مستوى P_{CO2} مرتفعاً فإذا عاد لوضعه الطبيعي توقفت الاستجابة تلقائياً (تغذية راجعة سلبية تقليدية). أما إذا انخفض P_{CO2} تحت الحد الطبيعي فإن التنفس يصبح بطيئاً وضحلاً، وهو ما يدعى نقص تنفس hypoventilation، وقد تحدث فترات من توقف التنفس apnea ويستمر الوضع كذلك إلى أن يرتفع P_{CO2} في الدم إلى تركيزه الطبيعي فينبه التنفس ثانيةً. لهذا السبب يُنصح الغطاسون بأن لا يقوموا بزيادة تنفسهم كما يفعل بعضهم عادةً لكي يتمكنوا من كتم تنفسهم لأطول فتره ممكنة. إن زيادة التنفس هذه تخفض مستوى P_{CO2} لدرجة كبيرة بحيث يمكن أن تمضي بضع



الشكل 18-25: المستقبلات الكيميائية الطرفية الموجودة في الجسم السباتي وفي الأجسام الأبهرية والأعصاب المتصلة بها ومواقع اتصالها بالجهاز العصبي المركزي.

دقائق قبل أن يرتفع P_{CO2} ثانيةً إلى مستوى ينبه المراكز التنفسية. وفي هذه الدقائق يمكن أن يستهلك الكثير من أكسجين الدم لدرجة أن مستواه ينخفض إلى أقل من 50 ملم زئبق الأمر الذي يسبب نقصاً في أكسجين الدماغ مما يسبب الغيبوبة (الإغماء) وربما الغرق.

ب- أثر الضغط الجزئي لأوكسجين P_{O2}

توجد التراكيب الحساسة لمستوى P_{O2} في الدم بشكل رئيسي في المستقبلات الكيميائية الطرفية المتواجدة في الأجسام السباتية carotid bodies وفي الأجسام الأبهرية aortic bodies، وتكون الأولى عادةً أكثر حساسية للتغير في مستوى P_{O2} من الثانية. يكون أثر التغير في P_{O2} أقل من أثر تغير P_{CO2}، إذ يمكن أن ينخفض P_{O2} للدم الشرياني من 104 ملم زئبق إلى 60 ملم زئبق قبل أن تحدث استجابة في التنفس (قارن ذلك بالتغير في P_{CO2}).

والسبب في ذلك أن الدم الشرياني يحتوي على مخزون كبير من أكسجين إذ أن درجة تشبع هيموجلوبين بأكسجين تكون مرتفعة ولا يحدث نقص ذو بال في التشبع إلا بعد أن ينخفض P_{O2} إلى حوالي 60 ملم زئبق. ماذا يحدث لو نقص P_{O2}؟ سيحدث نقص P_{O2} أثرين: الأول أن المستقبلات المركزية ستعاني من نقص أكسجين مما يسبب تثبيطاً في نشاطها والثاني أن تُحفز المستقبلات الطرفية فتحفز المراكز التنفسية وتسبب زيادة التنفس حتى لو كان معدل P_{CO2} طبيعياً. جدير بالذكر أن هذه الآلية تعمل في الأشخاص المصابين ببعض أمراض الرئة مثل أمفيزيما والتهاب القصبات المزمن. في هؤلاء الأشخاص يكون مستوى P_{CO2} مرتفعاً بشكل مزمن وبذا تصبح المستقبلات المركزية غير حساسة له، فكيف يحفز التنفس إذاً في هؤلاء المرضى؟ يؤدي انخفاض P_{O2} إلى تحفيز المستقبلات الطرفية الحساسة لأكسجين وإلى زيادة التنفس ويدعى هذا الحافز حافز نقص أكسجين hypoxic drive. ومن الواضح أنه في هذه الحالة يكون من الخطأ إعطاء هؤلاء المرضى أكسجيناً نقياً لتحسين مستوى P_{O2} في الدم بل يفضل إعطائهم مزيج من الغاز يحتوي على معدل منخفض من أكسجين، لكي لا يؤدي أكسجين النقي إلى تثبيط حافز نقص أكسجين وإيقاف التنفس.

جـ- أثر تركيز H^+ في الدم

تؤدي زيادة تركيز H^+ (انخفاض pH) إلى زيادة معدل وعمق التنفس وحيث أن H^+ غير قابل للنفاذ من الدم الشرياني إلى السائل الدماغي الشوكي لذا فإن تأثيره يقع على المستقبلات الطرفية إذ أن أثره على المستقبلات المركزية لا يكون ذا بال إذا ما قيس بأثر P_{CO2}. يجدر بالذكر أن أثر H^+ هنا مختلف عن أثر P_{CO2}، فانخفاض pH (زيادة حموضة الدم) قد ينتج من زيادة P_{CO2} كما قد ينتج من أسباب أيضية كارتفاع مستوى حامض لبنيك أثناء التمرين أو ارتفاع مستوى الأحماض الدهنية في بعض المصابين بالسكري. عندما تنخفض pH للدم الشرياني فإن الجهاز التنفسي يستجيب بإزاحة ثاني أكسيد الكربون وبالتالي حامض كربونيك الأمر الذي يرفع pH للدم ثانية.

ويتضح من دراسة أثر P_{CO2}، P_{O2}، pH أن هذه العوامل الكيميائية الثلاث تتداخل فيما بينها ليعمل كل منها على إحداث استجابة تنفسية تؤدي في النهاية إلى تغيير كل من العاملين الآخرين بشكل مفيد للجسم.

التأقلم للارتفاعات الشاهقة
Acclimatization to High Altitudes

نقصد بها الارتفاعات التي تتجاوز 2.800م كجبال الأنديز Andes (5.700 م) أو ارتفاعات هيملايا حيث ارتفاع قمة إفرست Mount Everest يصل حوالي 9.000 م. لقد عرفنا أن الضغط الجوي عند سطح البحر هو 760 ملم زئبق وكلما ارتفعنا فوق سطح البحر كلما انخفض الضغط فهو يصل عند قمة إفرست 253 ملم زئبق فقط. في هذه الحالة فإن الضغط الجزئي لأكسجين يساوي (20.9 x 253)/100 = 53 ملم زئبق وعليه فإن P_{O2} في كل من الحويصلات والدم لشخص يقطن على هذا الارتفاع سيكون منخفضاً.

يؤدي نقص أكسجين hypoxia الناتج عن الصعود إلى ارتفاعات شاهقة بشكل سريع إلى مجموعة أعراض تدعى مرض الجبال mountain sickness الذي وصفه الصينيين حوالي عام 30 قبل الميلاد وأسموه وجع

الرأس الشديد المرتبط بالجبال great mountain headache . تشمل أعراض مرض الجبال قصر النَفَس وتحسس القلب palpitation ووجع الرأس وغثيان وتقيؤ وأرق وتعب جسمي وتعطل العمليات العقلية وحتى تلعثم الكلام، وأخطر ما يمكن أن يحدث هو استسقاء رئوي إذ عند حدوثه يبصق الشخص بصاقاً يشبه الرغوة وبه بعض الدم.

تحدث الأعراض المتعلقة بالدماغ ربما لأن نقص أكسجين يسبب نقصاً في الطاقة الناتجة عن حرق الغذاء مما يوقف عمليات النقل النشط للأملاح الأمر الذي يؤدي إلى تسرب السوائل وضغطها على أنسجة الدماغ. غير أن بعض الباحثين يعتقد بأن نقص أكسجين يسبب انبساط الأوعية الدموية في الدماغ وزيادة تدفق الدم بها مما يؤدي لشد الخلايا الطلائية الداخلية وابتعادها عن بعضها وتسرب السوائل منها مما يحدث ضغطاً على نسيج الدماغ فيحدث وجع رأس وغثيان وحتى تقلصات عضلية.

أما الأعراض المتعلقة بالرئة فتحدث لأن نقص أكسجين يسبب تقلص الأوعية الرئوية بما في ذلك الأوردة الرئوية مما يسبب ترشيحاً فائقاً في الشعيرات الرئوية فيحدث الاستسقاء الذي يمكن أن يحصل عند ارتفاع 3.000م ثم يستمر بعد ذلك. وقد يكون الاستسقاء خطيراً بحيث يؤدي إلى الوفاة بسبب إخفاق القلب وزيادة الحاجة لضخ دم في رئة مملؤة بالسوائل.

تختفي أعراض مرض الجبال في خلال بضعة أيام بسبب حدوث عملية تأقلم تتمثل في الآتي:

1. تُنبه المستقبلات الطرفية عملية التنفس.
2. ينبه هرمون أريثروبويتن، الذي يفرز في الكلية بسبب نقص أكسجين، مما يؤدي إلى زيادة عدد خلايا الدم الحمراء وزيادة تركيز هيموجلوبين وذلك لنقل مزيد من الأكسجين.
3. يزداد تركيز ثنائي فوسفات جلسرول مما يزيح منحنى تحلل هيموجلوبين وأكسجين نحو اليمين من أجل تسهيل تفريغ حمولة هيموجلوبين من أكسجين. يخلق هذا الوضع مشكلة إذ أنه يجعل تحميل هيموجلوبين بأكسجين في الرئتين أكثر صعوبةً ولهذا فإنه في بعض حيوانات الجبال العالية كاللاما Llama يزاح المنحنى نحو اليسار وليس نحو اليمين.
4. تزداد كثافة الشعيرات الدموية وتزداد ميتوكوندريا وميوجلوبين في العضلات مما يسهل نقل الأكسجين.
5. تؤدي المستقبلات الطرفية إلى زيادة خسارة صوديوم والماء مع البول مما يقلل حجم الدم ويزيد تركيزه .
6. تحدث تغيرات بيوكيميائية، فالدماغ يصبح استهلاكه لجلوكوز ولأكسجين أقل، كما أن القلب يتحول نحو استهلاك جلوكوز فقط بدلاً من جلوكوز والدهون التي تصبح غير كفؤة عند ظروف نقص أكسجين، كما وجد أن المتأقلمين ينتجون كميات أقل من حامض لبنيك مما يشير إلى انخفاض التنفس اللاهوائي وهذا يعني أن ميتوكوندريا قد تكيفت لإبقاء التنفس الهوائي قائماً تحت ظروف نقص أكسجين الطويلة.

ولتجنب مرض الجبال ينصح بما يأتي عند صعود المرتفعات الشاهقة:

1. أن يكون الصعود إلى الجبال تدريجياً وعلى مراحل للسماح للأجهزة المختلفة (القلب، الجهاز التنفسي، الكلية) بالتكيف تدريجياً.
2. تُنصح الحوامل من سكان الجبال العالية بشكل دائم بالهبوط إلى مناطق منخفضة في المراحل المتأخرة من الحمل ليتجنب المواليد مثل هذه الأعراض.

الوظائف غير التنفسية للرئتين

1 - تنظيم تركيز أيون H^+ وسيرد تفصيل ذلك في الفصل الخامس والعشرين.

2 - تعمل الرئتان كفربال يحتجز كثيرا من الجلطات الدموية الصغيرة التي تتكون في الدورة الدموية فلا تتمكن من الوصول الى أعضاء مهمة كالدماغ والقلب.

3 - تعتبر الرئتان مصدرا لانتاج كثير من المواد ذات الأثر العميق على الدورة الدموية، فالاستجابات الالتهابية التي قد تحدث في الرئة نتيجة دخول مواد غريبة محفزة تسبب إنتاج هستامين بكميات كبيرة ليصل إلى الدورة الدموية، كما أن الرئتين تحتويان الأنزيم المحول لأنجيوتنسين angiotensin converting enzyme الذي يحول AgI إلى AgII، وهذا الأخير له دور كبير في تنظيم ضغط الدم.

4 - تقوم الرئتان بإزالة كثير من المواد الأيضية التي تنتج في الجسم وتصل إليهما بواسطة الدم. فالرئتان تقومان بتحطيم كثير من النواقل العصبية والمواد نظير الهرمونية. وتمنعها من الوصول إلى بقية أجزاء الجسم عبر الشرايين.

بعض اضطرابات الجهاز التنفسي
Disorders of the Respiratory Systems

الأمراض الرئوية الانسدادية المزمنة
Chronic Obstructive Pulmonary Disease

تشمل هذه الأمراض كلاً من إمفيزيما والتهاب القصبات المزمن chronic bronchitis. في كل من هاتين الحالتين يكون هناك انسداد لتدفق الهواء على الرغم من أن حجم الرئتين عادةً يكون كبيراً أي أن المرضى قادرون على الشهيق وملء الرئة. لكن القدرة على إخراج هواء الزفير تكون متدنية جداً، فلسببٍ ما تنطبق القصيبات وتمنع مرور الهواء أثناء الزفير. يمكن التأكد من ذلك بواسطة اختبارات وظائف الرئة التي تبين قيما منخفضة لكل من السعة الحيوية الإجبارية (FVC) وحجم الزفير القسري في ثانية واحدة (FEV_1) ونسبة FVC/FEV_1. يشترك المرضان في أعراضهما التي تشمل القحة والصفير أثناء التنفس وقصر النَفَس، وإنتاج كميات كبيرة من المخاط والبلغم، غير أن المرضين يختلفان في الآليات المسببة وما يصاحبها من تغيرات تركيبية. ففي إمفيزيما تتحطم الحويصلات الهوائية بفعل تحرر أنزيمات حالّة للبروتينات ولدى اتحاد الحويصلات بسبب ذوبان جدرها تنتج حويصلات كبيرة مما يجعل المساحة السطحية الإجمالية للرئة أقل، أما في حالة التهاب القصبات المزمن فتسد الممرات التنفسية الصغيرة بفعل المخاط الذي تنتجه بطانة هذه الممرات عند تهيجها بفعل دخان السجائر الذي يعتبر العامل الأوحد والأقوى المشترك بين المرضين لدرجة أن هذين المرضين نادرا الحدوث في غير المدخنين وإن كانت المهيجات الأخرى والأبخرة تزيد من سوء الحال.

يصاحب هذين المرضين في مراحلهما النهائية نقص في أكسجين الدم

وارتفاع في CO_2 ويؤدي نقص أكسجين بشكل خاص إلى ارتفاع ضغط الدورة الدموية الرئوية وإلى استسقاء رئوي ثم إلى فشل القلب الأيمن. يمكن التفريق بين المرضى من النوعين بشكل ظاهري في أن مرضى إمفيزيما يكون لون الجلد ورديا pink puffers إذ أن أكسجين الدم يبقى في مستوى مقبول حتى المراحل النهائية من المرض أما مرضى التهاب القصبات المزمن فيكون لون الجلد مزرقاً blue bloaters ذلك لأن أكسجين يكون متدنياً مما يعطي لوناً أزرق كما أن الاستسقاء الرئوي يعطيهم بعض الانتفاخ في الوجه.

تحقيق

عرفت الاختلالات الجزيئية التي تسبب إمفيزيما بطريق غير مباشر. لقد عرفنا أن إمفيزيما مرض خاص بالمدخنين غير أن الباحثين اكتشفوا حديثاً نوعا نادرا من إمفيزيما يكثر في بعض العائلات دون ارتباط بالتدخين. وقد وجد أن هؤلاء المرضى، الذين هم صغار السن (20 - 30سنه) عادةً، ينقصهم نوع من البروتينات الكروية المناعية يدعى ألفا - 1 1-alpha، وهذا البروتين لا يعمل كجسم مضاد فقط بل يحمل بروتينا يدعى ألفا - 1 مضاد تربسين alpha-1-antitrypsin . يثبط هذا البروتين الأخير عمل الأنزيمات الحالّة للبروتينات وبشكل خاص محلل الإستين elastase، الذي له علاقة بتحطيم البروتينات المكونة لجدران الحويصلات الهوائية. ففي الأشخاص الذين ينقصهم الفا - 1 تستطيع الأنزيمات الحالة للبروتينات أن تعمل على تحطيم جدران الحويصلات دونما منازع.

وكما هو الحال في هذا النوع من إمفيزيما الوراثية، فإن إمفيزيما الناتجة عن التدخين تحدث بنفس الطريقة، إذ وجد أن دخان السجائر يسبب زيادة في خلايا الدم البيضاء وهذه تعتبر المصدر الرئيسي لأنزيم محلل الإستين. هذا يعني أن دخان السجائر يقلب التوازن بين الأنزيمات الحالة للبروتينات وألفا - 1 مضاد تربسين لصالح الأنزيمات الحالة للبروتينات. كذلك فقد وجد أن دخان السجائر أيضاً يثبط ألفا - 1 مضاد تربسين نفسه وهكذا فإن النتيجة النهائية هي زيادة عمل الأنزيمات الحالة للبروتينات. يعمل الباحثون، بعد توصلهم لهذه النتائج، على محاولة إنتاج ألفا - 1 مضاد تربسين بواسطة تقنية DNA المعاد التوليف وعلى إنتاج مضادات مخلقة للأنزيمات الحالة للبروتينات، بالإضافة إلى نشر التوعية بأهمية عدم التدخين.

سرطان الرئة Lung Cancer

يسبب سرطان الرئة حوالي ثلث وفيات مرضى السرطان في العالم ويرتبط بشكل وثيق (90 %من مرضى سرطان الرئة) بالتدخين. سرطان الرئة مرض يصعب الشفاء منه، إذ بلغت نسبة الذين بقوا على قيد الحياة أكثر من خمس سنوات من مرضى السرطان حوالي 7 % فقط، فهو مرض عدواني وقابل للانتشار بسرعة وبشكل واسع الأمر الذي يجعل تشخيصه يأتي متأخراً حتى المراحل المتقدمة من المرض.

يسبب التدخين تثبيطاً لأهداب الخلايا الطلائية المبطنة للمجاري التنفسية فيشل عملها، كما يسبب التهيج الذي يحدثه الدخان إفراز الكثير من المخاط. وحيث أن الأهداب مشلولة فإن هذا المخاط يتراكم تدريجياً نحو حويصلات الرئة والمجاري التنفسية الضيقة. كذلك يعطل التدخين وظائف الخلايا الأكولة (الحويصلية من النوع الثاني). لهذا كله، فإن المخاط يصبح مرتعاً خصباً للجراثيم التي تتكاثر فتسبب كثيراً من الالتهابات الرئوية مثل ذات الرئة والأمراض الانسدادية المزمنة. من جانب آخر فإن التدخين بما يحمله من مجموعات جذرية حرة free radicals ومن مواد مسرطنة يدفع خلايا الطبقة المخاطية إلى التضاعف بشكل غير مسيطر عليه معطية الأورام السرطانية المعروفة بسرطان الرئة.

هناك ثلاثة أنواع من سرطان الرئة:

1 - سرطان الخلايا الحرشفية
(20 - 40 % من الحالات) ويظهر في طلائية القصبات أو فروعها الواسعة ويميل إلى تكوين كتل بها تجاويف ويحدث بها نزيف.

2 - سرطان الأنسجة الناعمة Adenocarcinoma (25.35 %)
وينشأ في مناطق الرئة المحيطية كعقد صغيرة معزولة مكونة من غدد قصبية وخلايا حويصلية. Squamous cell carcinoma

3 - سرطان الخلايا الصغيرة Small cell carcinoma (10.20 %)
ويتكون من خلايا صغيرة كالخلايا الليمفية وينشأ في القصبات الابتدائية ويتكاثر على هيئة عناقيد تغلق القصبة الهوائية والمنصف.

يتمثل علاج سرطان الرئة بالإزالة الجراحية لكامل الرئة المصابة إن أمكن، وبالعلاج بالأشعة وبالمواد الكيميائية، غير أن هذه الحلول لا تبدو شافية تماماً ولكنها قد تطيل مدة بقاء المريض. وقد توصل الباحثون إلى أن معظم السرطانات من النوعين الأول والثاني تنتج من طفرة في الجين المثبط للأورام p53 tumor suppressor gene أو من اختفائه تماماً، ولذا فقد تحققت نسبة شفاء جيدة (80%) في الفئران التي حقنت بهذا الجين أو بمثبطات الجين المسرطن k-ras باستخدام الفيروسات العكسية retroviruses، ولا تزال الدراسات جارية على الإنسان.

الربو (الأزمة) Asthma

يعتقد بأن الربو يصيب حوالي 1 % من سكان العالم. تتمثل أعراض الربو في إجهاد في التنفس وقصره وضيق في الصدر يعطي شعوراً بالاختناق مما يجعل المصاب يقف إذا كان جالساً في محاولة للتنفس ويعقب هذه النوبة التي قد تستمر دقائق وحتى ساعات قحة خفيفة جافة تصبح كبيرة ويصاحبها البلغم في مراحل لاحقة. يُعرف نوعان من الربو: 1) ربو ناتج عن تفاعلات الحساسية (الربو التحسسي) وينتج عن أجسام غريبة بروتينية كشعر الحيوانات والفطريات والجراثيم المتحوصلة والريش وبعض أنواع الأطعمة كالحليب والمكسرات والشكولاته والأطعمة البحرية، وبعض الأدوية كأسبرين وبنسلين. ويعتقد أن هذا النوع يحدث في أشخاص لديهم الاستعداد الوراثي للتحسس لمثل هذه المواد، 2) ربو غير معروف الأسباب idiopathic وهو في الغالب يحدث في البالغين (فوق سن 30 سنة)، ويمكن أن يحدث بعد التمرين الرياضي أو التعرض للهواء البارد أو العدوى أو الانفعالات العاطفية.

وفي كلا النوعين تتفاعل المسببات مع الأجسام المضادة وتؤدي إلى تحرر مواد كيميائية وسيطة ذات تأثير على الأوعية الدموية مثل

هستامين وبروستاغلاندينات وليكوترايينات. تسبب المواد الوسيطة انقباض العضلات الملساء للقصبات فتضيقها كما تسبب إفراز المخاط الذي يغلق الممرات التنفسية النهائية. يتركز علاج الربو في إعطاء أدوية تسبب انبساط العضلات الملساء للممرات التنفسية (مثل مضادات هستامين وإبينفرين وآيزوبروترينول).

أنماط تنفسية غير طبيعية

1 - تنفس Cheyne – Stokes : وجد أن حجم المد والجزر في بعض الأشخاص يزداد وينقص بشكل دوري إلى حد توقف التنفس أحياناً أي أن حجم المد والجزر لا يبقى ثابتاً عند قيمة طبيعية، كما وجد أن هذه الحالة ترتبط مع حدوث إخفاق القلب الاحتقاني. ففي هذه الحالة، يكون الناتج القلبي منخفضاً وبذا فإن الوقت الذي يأخذه الدم في الانتقال من الدورة الرئوية حتى المستقبلات المركزية النخاعية يطول، وهكذا فإن بطء وصول المعلومات إلى المراكز النخاعية يسبب تذبذباً في عمل هذه المراكز وبالتالي في عمق التنفس. يحدث هذا التذبذب عادةً وبشكل خطير أثناء النوم، ونظراً لظهوره أيضاً في الأطفال فإن البعض يعتقد أنه يسبب تناذر وفيات الأطفال المفاجئ.

2 - توقف التنفس أثناء النوم Sleep apnea: يتوقف التنفس تماماً لثوانٍ أثناء النوم في بعض الأشخاص إما بسبب تثبيط المراكز التنفسية النخاعية أو بسبب انسداد المجاري التنفسية. الحالة الأخيرة تنتج أحياناً لأن العضلات الهيكلية كعضلة اللسان وسقف الحلق الرخو (اللهاة) ترتخي أثناء النوم وقد ترتد نحو الجانب الظهري إذا نام الشخص على ظهره فتغلق البلعوم الأنفي ويحدث ضغط سالب في البلعوم الأنفي الأمر الذي يؤدي إلى الشخير snoring الذي يعكس انسداداً جزئياً للبلعوم الأنفي.

3 - منعكس الغوص Diving reflex: يستطيع بعض المواليد أن يبقوا تحت الماء، وربما الماء البارد، فترة قد تصل 20 - 30 دقيقة ويعود السبب في ذلك إلى تطور منعكس الغوص لديهم بشكل أكثر من البالغين. لقد وجد أن غمر الوجه بالماء يؤدي إلى توقف التنفس ونقص نبض القلب وتحويل الدم من الأنسجة الطرفية نحو أعضاء أكثر أهمية كالدماغ والقلب. تؤدي هذه الاستجابة، بالإضافة إلى انخفاض درجة حرارة الجسم نتيجة غمر الجسم بالماء البارد وقلة الأيض الناتجة عن ذلك إلى أن يوفّر أكسجين لاستهلاك الدماغ والقلب مما يبقى الفرد على قيد الحياة.

أنماط تنفسية مألوفة
Non Respiratory Air Movements

1 - القحة Cough: يتم فيها أخذ نفس عميق ثم تغلق فتحة المزمار ويندفع الهواء من الرئتين مما يفتح فتحه المزمار بقوه نتيجة اندفاع الهواء خلالها مما يؤدي إلى إزالة الأجسام الغريبة أو المخاط ودفعها للأعلى. سببها تنشيط المستقبلات بفعل المواد المهيجة.

2 - العطس (السعال) Sneeze : تحدث بشكل مماثل للقحة غير أن الهواء يوجّه باتجاه الممرات الأنفية، إذ تغلق اللهاة التجويف الفمي ليتحول باتجاه الممرات الأنفية.

3 - البكاء Crying: يكون الشهيق متبوعاً بتدفق هواء الزفير على هيئة دفعات مع إطلاق أصوات ويرتبط البكاء بالعواطف.

4 - الضحك Laughing : يشبه البكاء في حركات هواء الزفير وهو مرتبط بالعواطف.

5 - التثاؤب Yawn: شهيق عميق جداً يؤخذ والفم مفتوحاً ويؤدي إلى تهوية جميع الحويصلات، وقد كان يعتقد بأنه يتم من أجل زيادة أكسجين الدم غير أنه يُعتقد الآن بأنه يحدث لتوزيع المواد الفعالة سطحياً على حويصلات الرئة.

6 - الحازوقة Hiccup: شهيق مفاجئ متكرر يحدث بسبب انقباضات الحجاب الحاجز ويؤدي الهواء المار إلى إحداث الصوت المرافق للعملية. يعتقد أن سببه تهيج الحجاب الحاجز أو عصب الحجاب الحاجز.

الفصل التاسع عشر



19

الجهاز الهضمي والتغذية
The Digestive System and Nutrition

- تطور الجهاز الهضمي 339
- تركيب و وظائف أجزاء القناه الهضميه 340
- الفم 340
- اللسان 341
- الغده اللعابيه 341
- الأسنان 342
- البلعوم 343
- المريء 344
- المعده 345
- الأمعاء الدقيقه 347
- الأمعاء الغليظه 349
- التراكيب الملحقه بالقناه الهضميه 350
- الكبد 350
- البنكرياس 353
- السيطره على إفرازات القناه الهضميه 353
- السيطره على إفرازات الغدد اللعابيه 354
- إفرازات المعده 354
- إفرازات البنكرياس 355
- إفراز عصارة الصفراء 355
- إفراز عصارة الأمعاء الدقيقه 355
- السيطره على حركات القناه الهضميه 355
- حركات المريء 355
- حركات المعده 356
- حركات الأمعاء الدقيقه 357
- حركات الأمعاء الغليظه 357
- حركات الإخراج 358
- الهضم 358
- هضم الكربوهيدرات 358
- هضم البروتينات 359
- هضم الدهون 359
- الإمتصاص 360
- إمتصاص نواتج هضم الكربوهيدرات 360
- إمتصاص نواتج هضم الدهون 361
- إمتصاص نواتج هضم البروتينات 361
- إمتصاص الماء و الأملاح المعدنيه 362
- الإخراج 363
- بعض إضطرابات الجهاز الهضمي 363
- التجشؤ 363
- الإمساك 363
- الإسهال 363

الجهاز الهضمي والتغذية
The Digestive System and Nutrition

يشمل مفهوم التغذية في الإنسان وفي الحيوانات عموماً العمليات الآتية :

أ. البحث عن الغذاء والحصول عليه وهذه عملية ليست يسيرة في الحيوانات وتتطلب تعاون أعضاء الإبصار والشم والتذوق والأسنان، كما تشمل الأجهزة العضلية والعصبية والهيكلية أما في الإنسان فإن المعايير الاجتماعية والحضارية سهلت أمر الحصول على الغذاء لحد كبير.

ب. ابتلاع الطعام Ingestion ويشمل تقطيعه إلى قطع كبيرة أو صغيرة (مضغ) ثم دفعه بواسطة اللسان نحو مؤخرة الفم فالبلعوم حيث يجري ابتلاعه.

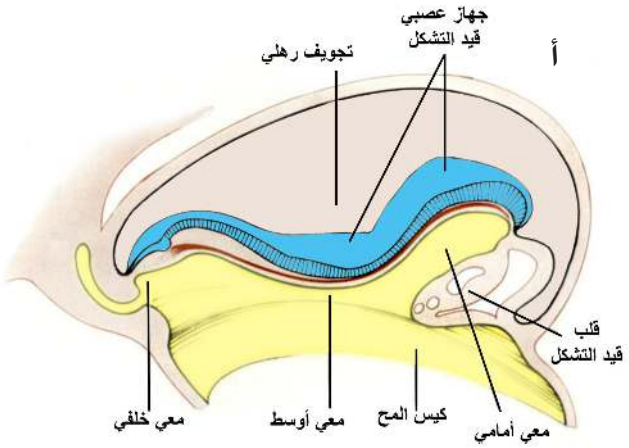
ج. هضم الطعام Digestion ويشمل هذا هضم ميكانيكي بواسطة عضلات المعدة والأمعاء وهضم كيميائي حيث تتحول جزئيات الطعام الكبيرة polymers إلى جزيئات صغيرة monomers يسهل عبورها لبطانة القناة الهضمية باتجاه الدم.

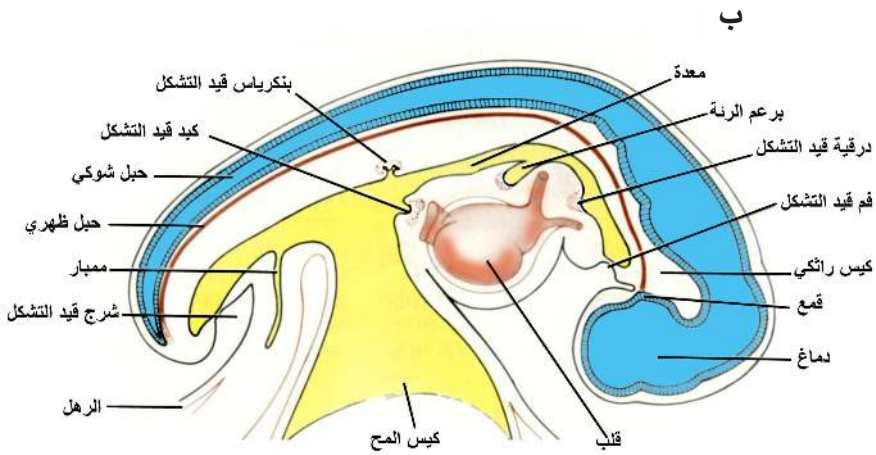
د. الامتصاص Absorption ويتم فيه عبور جزيئات الطعام الصغيرة كالأحماض الأمينية والسكريات البسيطة والحموض الدهنية ونيوكليوتايدات لجدار القناة الهضمية ووصولها إلى الدم .

هـ. الإخراج Elimination (defecation) حيث يتم إخراج المواد التي لم يتم هضمها أو امتصاصها خارج الجسم.

تطور الجهاز الهضمي
Development of Digestive System

في مرحلة لاحقة لإخصاب البويضة يتميز الجنين إلى ثلاث طبقات جرثومية هي من الأعلى إلى الأسفل: إكتودرم وميزودرم وإندودرم . يتطور الجهاز الهضمي (شكل 19 - 1) من إندودرم وميزودرم، ففي نهاية الأسبوع الثاني بعد الإخصاب تشكل خلايا إندودرم تجويفا يدعى معي بدائي primitive gut يكون متصلاً بكيس المح yolk sac. وعندما ينشق ميزودرم إلى طبقة حشوية وأخرى جدارية تلتئم الطبقة الحشوية منه مع إندودرم ويصبح المعي البدائي ذا جدار مزدوج: طبقة إندودرمية تشكل الطبقة الطلائية وغدد القناة الهضمية، وطبقة ميزودرمية تشكل العضلات الملساء والأنسجة الرابطة المحيطة بالقناة. في الأسبوع الثالث يتميز المعي البدائي إلى معي أمامي foregut يعطي لاحقاً البلعوم والمريء والمعدة وجزء من الإثني عشر، وإلى معي أوسط midgut يتصل بكيس المح ويعطي بقية الإثني عشر واللفائفي وبقية الأمعاء الدقيقة والأعور والزائدة والقولون الصاعد وجزء من القولون المستعرض، وإلى معي خلفي hind gut يعطي بقية القولون المستعرض، والقولون النازل والمستقيم. لكن أجزاء المعي البدائي لا تكون مفتوحة مع البيئة الخارجية بعد. في هذه الأثناء يتضيق كيس المح وينفصل عن المعي المتوسط، ويعقب ذلك في الأسبوع الرابع أن يحدث انخفاض في إكتودرم عند بداية المعي الأمامي، ويشكل هذا الانخفاض الفم المنتظر stomodeum كما يحدث انخفاض مماثل عند نهاية المعي الخلفي يشكل الشرج المنتظر proctodeum. وعندما تتمزق الأغشيةالرقيقة التي تفصل الفم المنتظر عن المعي الأمامي والشرج المنتظر عن المعي الخلفي تصبح القناة الهضمية على هيئة أنبوب مفتوح الطرفين ومتصل مع البيئة الخارجية المؤلفة من السائل الأمنيوتي. في مراحل لاحقة ينشق إندودرم في مناطق مختلفة على طول المعي الأمامي ليعطي براعم مجوفة تتطور إلى ميزودرم وهذا يتطور لاحقاً ليعطي الغدد اللعابية والكبد وكيس الصفراء والبنكرياس.





الشكل 19- 1 : تطور الجهاز الهضمي: أ) المراحل المبكرة، ب) المراحل المتأخرة حيث يبدأ تشكل الفم والشرج المنتظرين كما تبدأ الغدد في الظهور ويميل كيس المح إلى الانفصال.

مراجعة شاملة لتركيب ووظائف أجزاء القناة الهضمية Overview of Structures and Functions of Digestive system

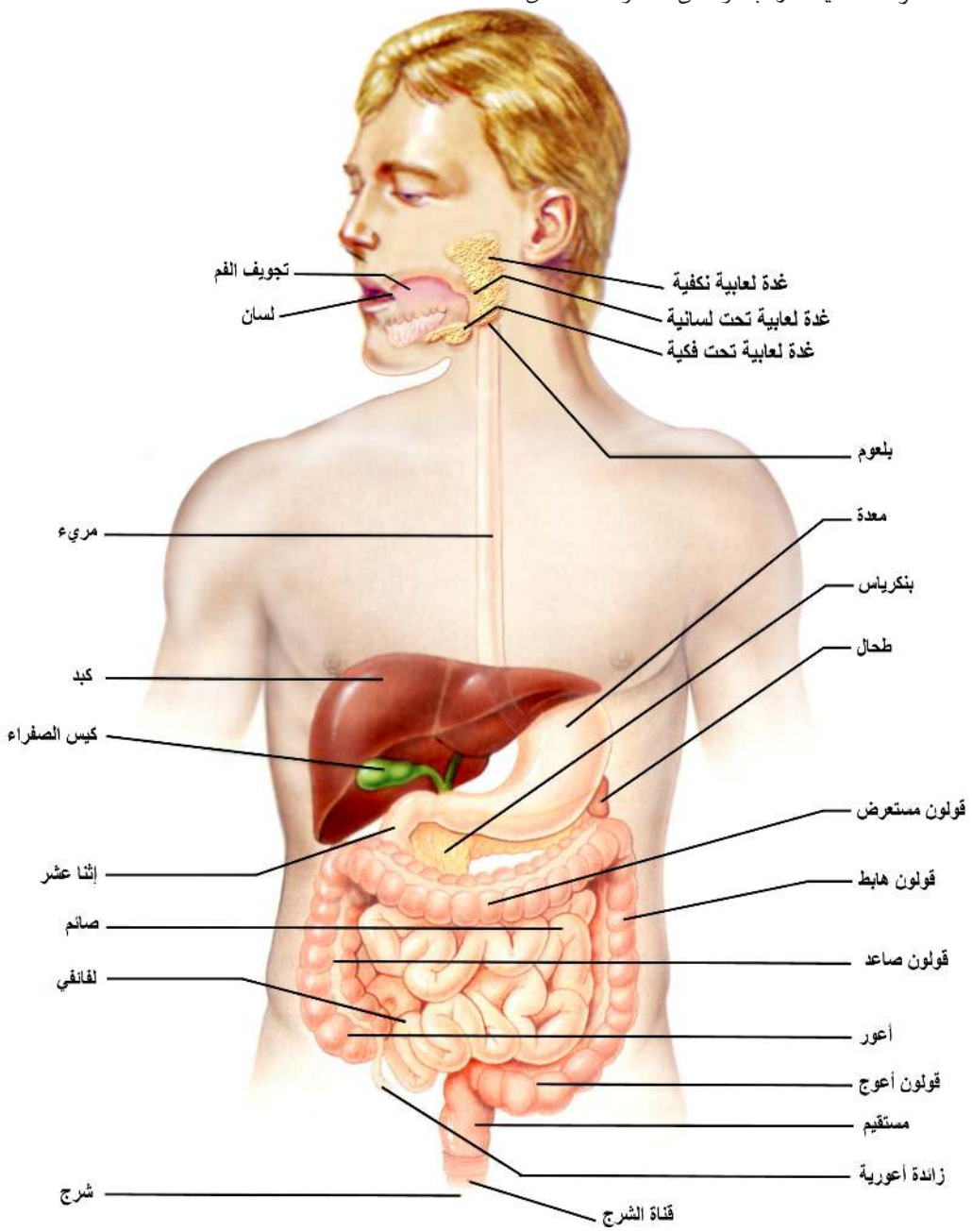
تتركب القناة الهضمية من الأجزاء الآتية (شكل 19 - 2):

الفم The Mouth

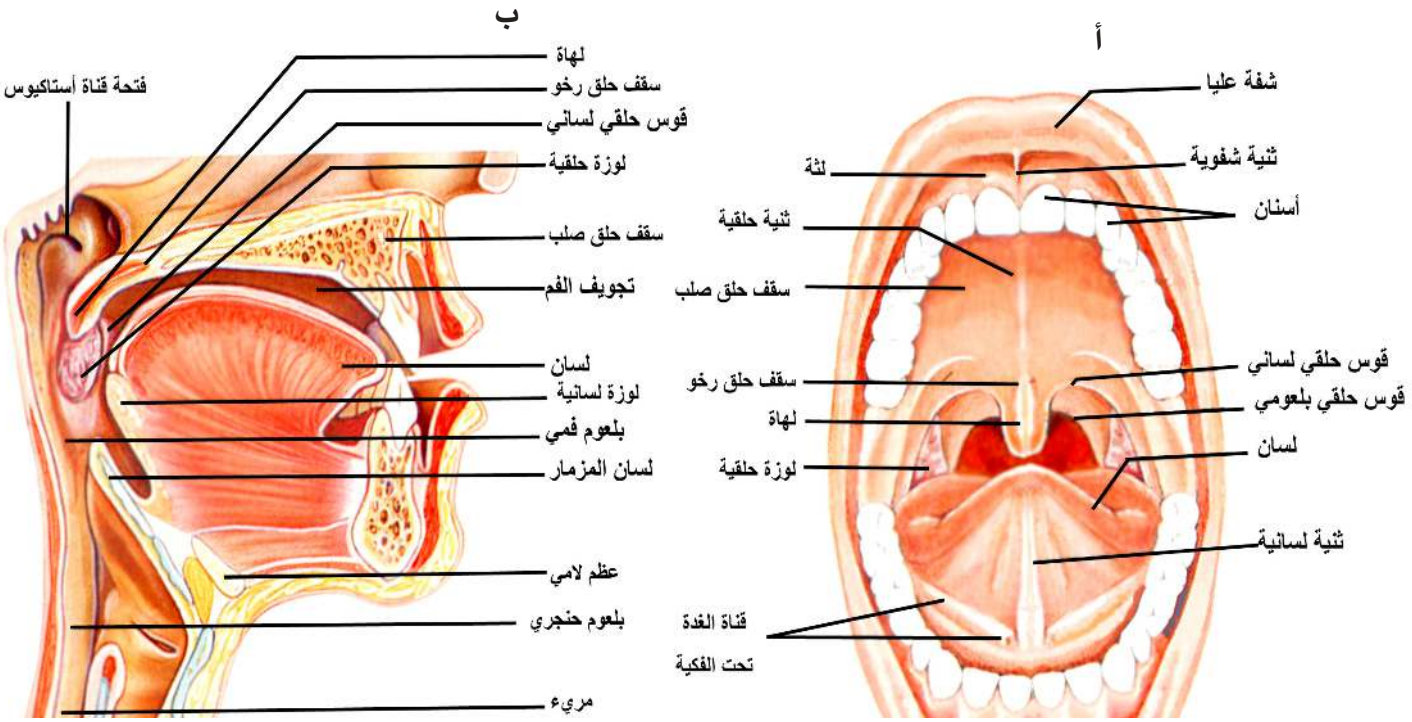
يعد تناول الطعام الوظيفة الأولى للفم، غير أن هناك وظائف أخرى تقوم بها التراكيب الأخرى المساندة الموجودة في الفم كاللسان والأسنان والغدد اللعابية وبراعم التذوق.

يبطن الفم نسيج طلائي طبقي حرشفي وذلك لكي يتمكن من مقاومة التآكل الناتج عن احتكاك المواد الغذائية المارة به، وتغطى اللثة وسقف الحلق الصلب واللسان بنسيج طبقي حرشفي متقرن بعض الشيء لكي يحمي هذه التراكيب من التعرية أثناء تناول الطعام.

يحيط بالفم من الأمام شفتان (شكل 19 - 3) لهما دور صغير في تناول الطعام ودورهما أكبر في الحفاظ عليه داخل الفم أثناء المضغ ومن الجانبين يحيط بالفم باطنا الخد العضليان ومن الأسفل يوجد اللسان العضلي أما الجانب العلوي من الفم فيتشكل من سقف حلق صلب hard palate أمامي وسقف حلق رخو soft palate خلفي تتدلى منه زائدة إصبعية عضلية هي اللهاة uvula تندفع بفعل منعكَس نحو الخلف والأعلى أثناء ابتلاع الطعام لتغلق البلعوم الأنفي مما يمنع عودة بعض الطعام نحو التجاويف الأنفية.



الشكل 19 - 2: مكونات الجهاز الهضمي في الإنسان.



الشكل 19-3: أ) الفم مفتوحا ليبين التراكيب المساعدة في تناول وهضم الطعام، ب) مقطع سهمي في الرأس مبيناً اللسان والأسنان وتجويف الفم والبلعوم وجزء من المريء.

يحتوي تجويف الفم (شكل 19 - 3) على التراكيب الآتية:

أ ـ اللسان The Tongue :

يتركب جسم اللسان من عضلات هيكلية داخلية تتقاطع بالمستويات الثلاث. تمكن هذه العضلات اللسان من أن يطول أو يقصر ويرق أو يسمك. أما العضلات الهيكلية الخارجية فتتصل باللسان من جانب المغرز insertion وبعظام الجمجمة والفك السفلي والعظم اللامي من جانب الأصل origin، وأهم هذه العضلات ثلاث: ذقنية لسانية genioglossus وهي تسبب مد اللسان أو خفضه، وبالتآزر مع العضلات الأخرى إرجاعه إلى الخلف، ولامية ذقنية hyoglossus وتسبب خفض اللسان وسحب جوانبه للأسفل، وسهمية لسانية styloglossus وتسبب إرجاع اللسان ورفعه للأعلى. تؤدي حركات اللسان جميعها إلى تجميع الطعام وإعادة وضعه بين الأسنان ليتم طحنه جيداً كما وتمزجه مع اللعاب وتشكل منه كتلة هي البُلعة bolus التي تضعها في نهاية الفم تمهيداً لبلعها.

يغطى سطح اللسان العلوي بنتوآت تبرز من سطحه تدعى حلمات papillae، ويمكن تمييز ثلاثة أشكال منها (أنظر شكل 11 - 13):

1 - حلمات خيطية filiform وهي أكثر الحلمات تواجداً وتترتب بأسطر متوازية وتعطي سطح اللسان خشونة تساعد في لحس الأغذية نصف الصلبة وفي معالجة الأغذية في الفم، ولا يرتبط بهـــا إلا القليل من براعـــم التذوق،

2 - حلمات فطرية fungiform وهي تشبه فطر المشروم وذات لون محمر ويرتبط بها بعض براعم التذوق، 3 - حلمات محوطة circumvallate: عددها 10 - 12 حليمة تترتب بشكل حرف V عند بداية الثلث الخلفي من اللسان وهي تحتوي براعم التذوق.

يكون الثلث الخلفي من اللسان ذا ملمس نتوئي بسبب وجود العديد من اللوزات اللسانية lingual tonsils التي تستقر تحت الطبقة المخاطية مباشرة (شكل 11 - 13).

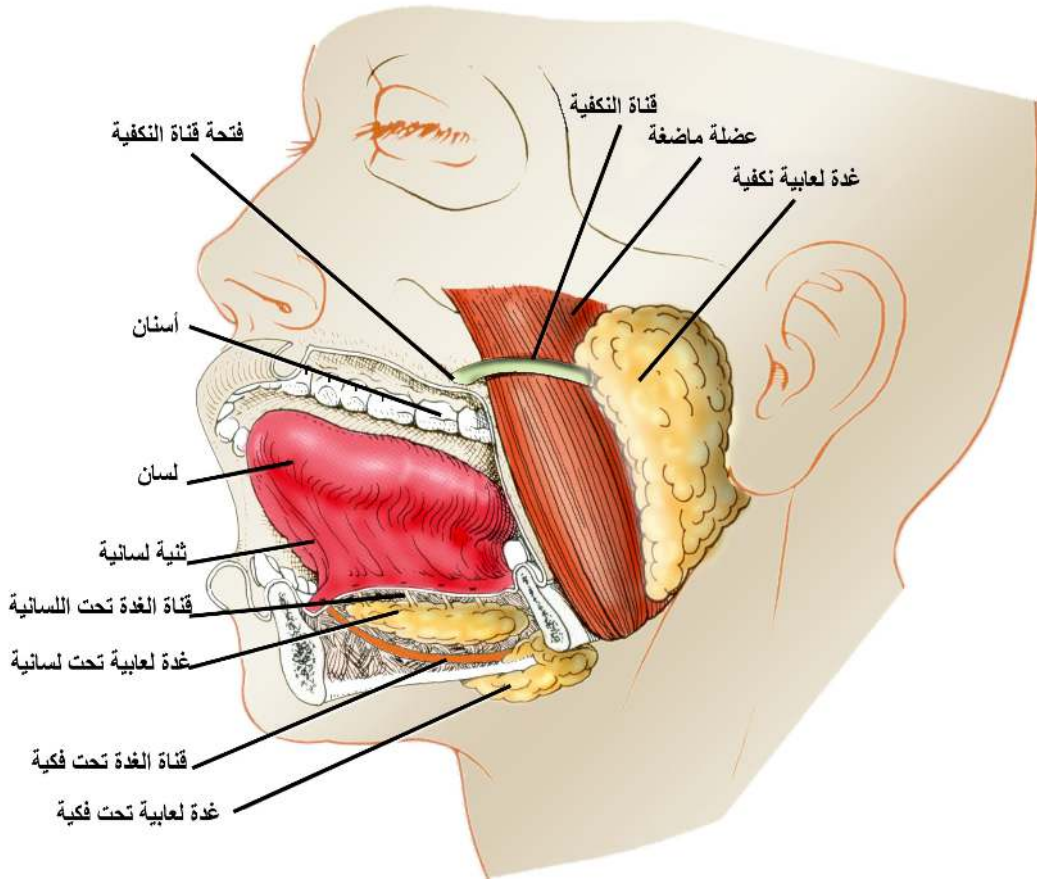
ب ـ الغدد اللعابية Salivary glands

توجد ثلاثة أزواج من الغدد اللعابية الخارجية (واقعة خارج تجويف الفم) والعديد من الغدد اللعابية الداخلية الصغيرة (شكل 19 - 4). أما الغدد الخارجية فهي: 1 - غدتان نكفيتان parotid glands وتقع كل منهما أمام الأذن وتمر قناتها لتفتح في باطن الخد بجانب الطاحونة العليا الثانية ويغذيها فرع من العصب القحفي السابع. تؤدي إصابة هذه الغدة بفيروس إلى مرض النكاف mumps الذي يحدث آلاماً عند فتح الفم أو المضغ أو البلع. 2 - غدتان تحت فكيتان سفليتان submandibular وتقع كل منهما في الجانب الأوسط للفك السفلي وتفتح قناتاهما في أرضية تجويف الفم. 3 - غدتان تحت لسانيتان sublingual وهما صغيرتان وتقعان أمام الغدتين تحت الفكيتين وتفتح قناتاهما في أرضية الفم.

تحتوي الغدد اللعابية على خلايا مائية serous cells وأخرى مخاطية mucous cells وبينما تفرز الأولى عصارة مائية محتوية على الأنزيمات والأيونات تفرز الثانية مادة مخاطية لزجة. هناك تدرج في إفراز الغدد فالنكفية تفرز في الغالب عصارة مائية فقط وتحت الفكية تفرز عصارة مائية ومخاطية بينما تفرز تحت اللسانية عصارة مخاطية في الغالب.

تفرز الغدد اللعابية يومياً حوالي 1500 مللتر من اللعاب الذي يتكون من ماء (97 - 99.5 %) ومواد إلكتروليتية مثل صوديوم وبوتاسيوم وكلور وفوسفات وبيكربونات وأنزيم أميليز ولايسوزايم ومخاط والجسم المضاد IgA وبعض المواد المسرفة كبولينا وحامض بوليك وتتراوح درجة حموضته بين 6.75 - 7، كما وجد أن لعاب الإنسان، كلعاب كثير من الحيوانات، يحتوي على عوامل نمو تساعد في شفاء الجروح.

يمكن إدراج الوظائف الآتية للعاب:



الشكل 19-4: رسم مجسم يبين مواقع الغدد اللعابية وأين تفتح قنواتها في تجويف الفم.

1 - تعقيم الفم بفعل أنزيم لايسوزايم القاتل لبكتيريا الفم والمانع لتحلل الأغذيه بها، وبفعل الجسم المضاد IgA.

2 - ترطيب الطعام وتسهيل انزلاقه وذلك بفعل المخاط.

3 - إذابة المواد الكيميائية الصلبة بالطعام من أجل تسهيل تذوق الطعام وذلك بفعل الماء.

4 - هضم بعض الطعام وذلك بفعل أنزيم أميليز الهاضم للكربوهيدرات.

5 - المساعدة في النطق.

وسنناقش لاحقاً كيفية السيطرة على إفراز اللعاب.

جـ - الأسنان Teeth

تظهر الأسنان الأولى بعد حوالي ستة أشهر من العمر ويستمر ظهورها بمعدل سنين كل شهر أو شهرين إضافيين، وما أن يبلغ الطفل عامين من العمر حتى يكون قد اكتمل له ظهور 20 سناً هي أسنان الحليب milk teeth أو الأسنان الأولية primary أو المتساقطة deciduous. تبدأ الأسنان الدائمة permanent teeth بالظهور تحت الأسنان الأولية مما يسبب تآكل جذورها وتساقطها واحداً تلو الآخر بين عمر 6 و 12 عاماً.

يصل عدد الأسنان الدائمة إلى 32 سناً وهي تبدأ بالظهور كما أشرنا في السادسة من العمر وتكتمل في سن 18 عاماً ماعدا الزوج الأخير من الطواحين المعروف بأسنان العقل wisdom teeth فهي تظهر بين 18 و 25 عاماً وقد لا تظهر أحياناً إذ تبقى مغروسة تحت اللثة حيث تسبب الكثير من الضغط على الأنسجة، والألم، الأمر الذي يستدعي إزالتها جراحياً.

تصنف الأسنان الدائمة إلى قواطع incisors حادة تقوم بوظيفة القطع، وأنياب canines مدببة للتمزيق والثقب، وقبل طواحن premolars تمتلك تاجاً عريضاً وقمماً مستديرة بعض الشيء وتقوم بوظيفة الهرس والطحن، وطواحن molars يمتلك تاجها أربع أو خمس شرفات وقمم وهي متكيفة تماماً لوظيفة الطحن. يؤدي انقباض وانبساط العضلات الإرادية الخاصة بالمضغ والتي تشمل العضلة الماضغة masseter (=chewer) والصدغية temporalis، والجناحيتان (الجانبية والداخلية) medial and lateral pterygoid والفمية buccinator إلى رفع وخفض الفك السفلي المتحرك لكي يتم طحن الطعام جيداً بين الأسنان. يُمثل عدد الأسنان من كل صنف وترتيب مواقعها في الفم بمعادلة سنية dental formula تكتب على هيئة كسر بسطه يمثل الأسنان في نصف الفك العلوي ومقامه الأسنان في نصف الفك السفلي وبذا يكون عدد الأسنان هو ضعف مجموع البسط والمقام وذلك على النحو الآتي:

$$\frac{3 - 2 - 1 - 2}{3 - 2 - 1 - 2}$$

يتركب السن من جزء ظاهر فوق اللثة يدعى تاج crown (شكل 19 - 5) وآخر منغرس في تجويف بعظم الفك يدعى جذر root وبينهما منطقة صغيرة متخصرة تدعى عنق neck. أما التاج فيتكون من طبقة من المينا enamel وهي شديدة الصلابة ومحتوية على كثير من أملاح كالسيوم. وحيث لا يمكن تجديد هذه الطبقة لأن الخلايا التي كونتها ماتت عند ظهور السن فوق اللثة لذا فإن تراكم البكتيريا عليها ومخلفات الطعام يسبب إنتاج أحماض أشهرها حامض لبنيك مما يؤدي إلى تأكلها تدريجياً ثم ثقبها ولا يفيد في هذه الحالة سوى ملؤها بحشوه من مادة اصطناعية.

يقع تحت طبقه المينا طبقة صلبة من العاج dentin تشكل معظم جسم السن وتترتب بشكل أنيبيبات تمتد بصورة شعاعية، وتدخل في الأنيبيبات الزوائد المتطاولة للخلايا المولدة للسن أما الخلايا نفسها فتقبع في لب السن الواقع نحو الداخل. ونظراً لوجود خلايا مولدة للسن فإن العاج يتكون بشكل مستمر طيلة الحياة، كما يضاف بشكل سريع لحدٍ ما للتعويض عن ما يفقد أثناء تلف السن.

يوجد إلى الداخل من العاج تجويف لب السن pulp cavity الذي يضم أنسجة رخوة مثل النسيج الرابط والأوعية الدموية والأعصاب التي تنقل إحساسات السن من حرارة وبرودة وألم. يمتد لب السن داخل منطقة الجذر ليشكل قناة الجذر root canal وإذا ما التهبت الأنسجة الرخوة داخل اللب وداخل قناة الجذر فإنه يصبح من الضروري إزالتها وتعقيم التجويف وحشوه بمادة خاملة وتدعى هذه العملية معالجة قناة الجذر root canal therapy ويختصرها الكثير من أطباء الأسنان باستخدام تعبير قناة الجذر فقط.

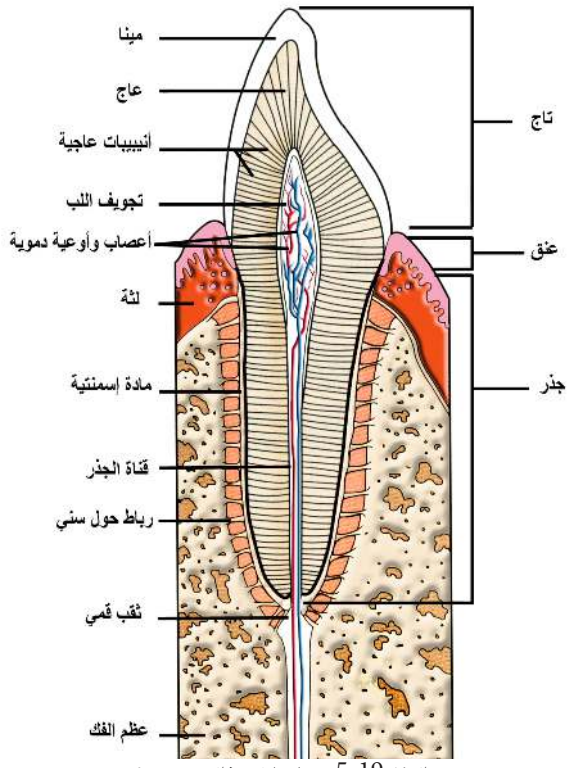
وفي منطقة الجذر يحيط بالعاج نسيج رابط متكلس يدعى إسمنت (ملاط) cementum وهذا النسيج يربط جذر السن برباط حول سني periodontal ligament يربط السن إلى تجويف بعظم الفك. يحيط بالسن بعد ذلك لثة gingiva or gum وتكون إحاطة اللثة بتاج السن في الصغار محكمة ولكن مع تقدم العمر تبدأ اللثة بالتراجع تدريجياً ويصبح اتصال اللثة مع الإسمنت فيبرز جزء أكبر من السن فوق اللثة مما يعطي الانطباع بأن أسنان المتقدمين في العمر أطول منها لصغار السن.

يؤدي عدم تنظيف الأسنان جيداً إلى تخلف بقايا الطعام عليها وإلى تراكم البكتيريا وتغذيتها على هذه المخلفات منتجة أحماضاً عضوية تؤدي إلى إذابة المواد المعدنية المكونة للمينا وللعاج مشكلة ثقوباً cavities، كما تقوم أنزيمات البكتيريا بعد ذلك بهضم الألياف العضوية في مادة السن حتى تصل إلى اللب. عند نقطه التقاء اللثة بالسن يمكن أن تتكلس البقع الناتجة عن تراكم البكتيريا ومخلفات الطعام مشكلة ترتار tartar الذي يؤدي إلى التهاب اللثة gingivitis والذي إن لم يعالج فسيؤدي إلى مرض ما حول الأسنان periodontal disease. للحد من مرض الأسنان ينصح بالإقلال من تناول السكريات وتنظيف الأسنان بالمعجون والفرشاة بشكل مستمر ومتكرر وباستخدام معاجين الأسنان المحتوية على فلور القاتل للبكتيريا وإضافة فلور إلى مياه الشرب.

البلعوم Pharynx

لقد أشرنا في الفصل الثامن عشر إلى تقسيم البلعوم إلى ثلاثة أقسام، ويعد اثنان منها وهما البلعوم الفمي والحنجري ذوي علاقة بعملية التغذية بينما وظيفة البلعوم الأنفي هي تنفسية فقط. يبطن تجويف البلعوم طلائية حرشفية طبقية ويقع تحتها عضلات هيكلية طولية يليها عضلات هيكلية مضيقة (دائرية). تؤدي العضلات الهيكلية وظيفة البلع التي تتم بالخطوات الآتية:

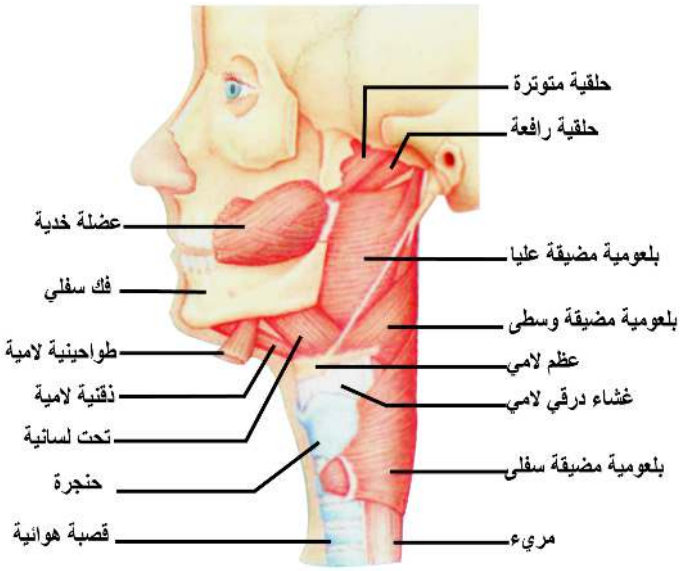
1 - يدفع اللسان والعضلات الفمية buccinator الطعام الممضوغ نحو (بداية البلعوم ويشكل هذا المرحلة الإرادية من البلع voluntary swallowing (deglutition. أما الخطوات اللاحقة فتشكل معاً مرحلة البلع غير الإرادي involuntary وتتم بتحفيز مركز البلع



الشكل 19-5: مقطع طولي في السن يبين تركيبه.

الموجود في النخاع المستطيل.

2 - يتسع البلعوم لاستقبال الطعام ولإغلاق فتحة المزمار لكي لا يدخل الطعام الممرات التنفسية (أي يتوقف التنفس مؤقتاً). تتم هذه الخطوة بفضل العضلات الواقعة فوق العظم اللامي suprahyoid muscles التي تضم العضلة ثنائية البطن digastric ، والسهمية اللامية stylohyoid والطواحينية اللامية mylohyoid والذقنية اللامية geniohyoid . يؤدي عمل هذه العضلات (شكل 19 - 6) إلى سحب العظم اللامي للأعلى والأمام كما يؤدي لسحب الحنجرة للأعلى والأمام بسبب ارتباطها بالعظم اللامي برباط، وتؤدي الخطوة الأخيرة إلى إغلاق فتحة الحنجرة وإلى اتساع البلعوم ليستقبل الطعام.



الشكل 19 - 6: العضلات ذات العلاقة بعملية البلع.

3 - تغلق فتحات الأنف الداخلية بواسطة اللهاة لمنع عودة الطعام إلى التجاويف الأنفية.

4 - يدفع الطعام خلال البلعوم نحو المريء بفعل العضلات البلعومية المضيقة pharyngeal constrictors .

5 - يعود العظم اللامي والحنجرة لوضعهما السابق بفعل العضلات الواقعة أسفل العظم اللامي infrahyoid muscles التي تشمل القصّية اللامية sternohyoid والقصّية الدرقية sternothyroid والكتفية اللامية omohyoid والدرقية اللامية thyrohyoid .

المريء The Esophagus

يبلغ طول المريء 25 سنتمتراً وهو يستقر خلف القصبة الهوائية محاذياً للجزء المستوى منها غير المدعم بالغضروف. يتركب جدار المريء (شكل 19 - 7) كما يتركب جدار القناة الهضمية بشكل عام * من الطبقات التالية من الداخل نحو الخارج:

أ - مخاطية Mucosa : تبطن تجويف القناة الهضمية وتتألف من طبقة طلائية عمادية في الغالب وبها خلايا كأسية goblet cells مفرزة للمخاط مما يسهل انزلاق الطعام داخل التجويف، يليها طبقة خصوصية lamina propria (one's own) مؤلفة من نسيج رابط واسع وبها أوعية دموية لامتصاص الغذاء المهضوم، كما تحتوي أوعية ليمفية (ذات دور في الامتصاص) وتقوم بالوظائف الطبيعية المناطة بها عادةً، كما يقع خارج الطبقة الخصوصية عضلية مخاطية muscularis mucosa وهي طبقه رقيقة من العضلات الملساء تساهم في إحداث الحركات المحلية للأمعاء كما تسبب إحداث ثنيات صغيرة في مخاطية الأمعاء مما يزيد مساحتها السطحية.

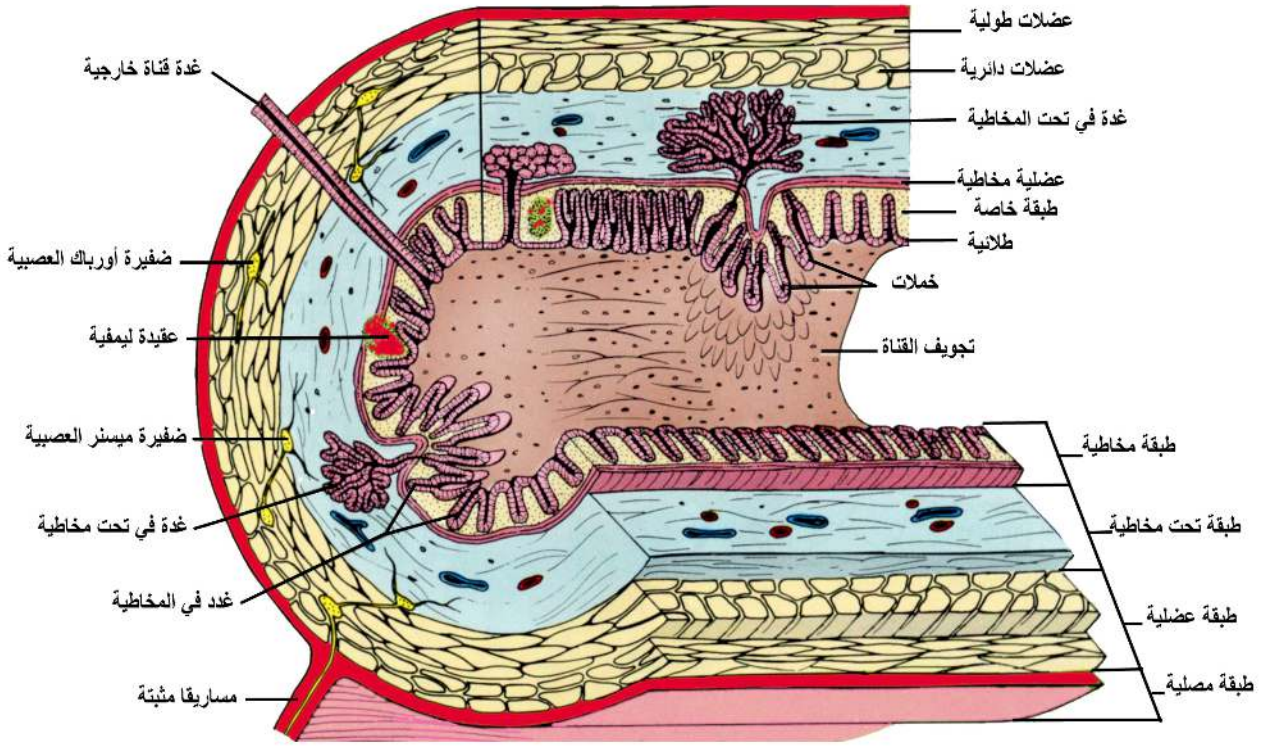
ب - تحت المخاطية Submucosa : تتكون من نسيج رابط يحتوي أوعية دموية ولمفية، وعقد ليمفية وأعصاب بالإضافة إلى العديد من الألياف المطاطية.

ج - عضلية خارجية Muscularis externa : تتكون من طبقة دائرية circular من العضلات الملساء تليها نحو الخارج طبقة من العضلات الطولية longitudinal. تقوم العضلية الخارجية بإحداث حركات القناة الهضمية كالتجزئة segmentation والحركة الديدانية peristalsis ذات العلاقة بتحريك الطعام وبمزجه بالعصارات الهاضمة. تتضخم العضلات الدائرية في أماكن متعددة من القناة الهضمية لتعمل كعضلات عاصرة sphincters تتحكم بتدفق الغذاء بين أجزاء القناة الهضمية وذلك كما في نهاية المريء ونهاية المعدة.

د - مصلية Serosa تتكون من نسيج ضام واسع مغطى بطبقة واحدة من خلايا طلائية حرشفية ميزوثيلية، وتمثل الطبقة المصلية امتداداً للبريتون الحشوي الذي يحيط بأجزاء القناة الهضمية الواقعة داخل تجويف البطن أما الأجزاء الواقعة في تجويف الصدر كالمريء فتُستبدل المصلية بطبقة معترضة adventitia تتكون من نسيج ضام ليفي يربط المريء بالتراكيب المجاورة.

تجدر ملاحظة الاختلافات التركيبية والوظيفية الآتية في جدار المريء عن الصورة العامة لتركيب القناة الهضمية:

أ - المخاطية في المريء مكونة من طلائية طبقية حرشفية، غير متقرنة مقاومةً لاحتكاك الغذاء بها، وتتحول هذه عند التقاء المريء بالمعدة إلى طلائية عمودية بسيطة.



الشكل 19-7: مجسم في أحد أجزاء القناة الهضمية يبين تركيب جدارها بشكل عام (من المرجع 45).

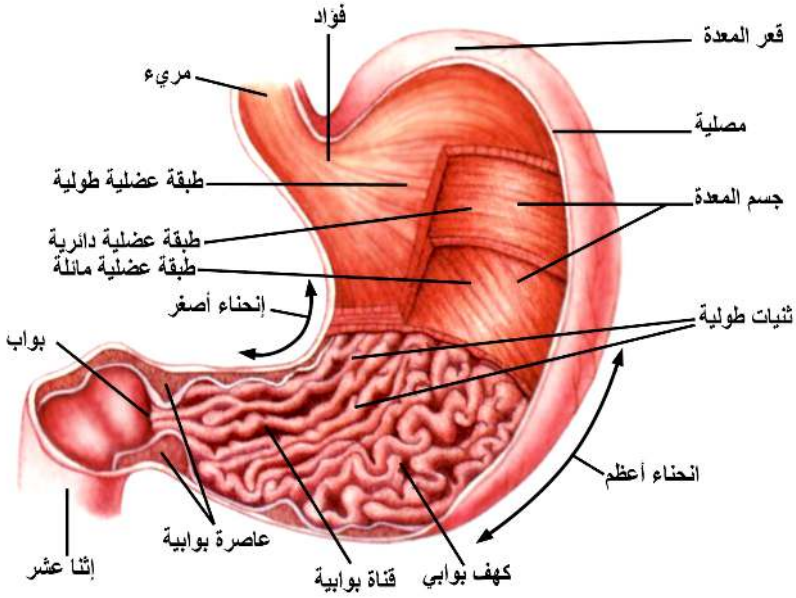
* من أجل بعض الإستثناءآت التركيبية، أنظر الأجزاء المختلفة للقناة الهضمية.

ب - تحتوي تحت المخاطية غدداً مريئية مفرزة للمخاط، وعندما يمر الغذاء خلال المريء فإنه يعصر هذه الغدد ليستخرج منها المخاط الذي يسهل انزلاق الغذاء.

جـ - تنثني المخاطية وتحت المخاطية بثنيات طولية عندما يكون المريء خالياً من الغذاء وتختفي الثنيات أثناء مرور الغذاء.

د - تتكون العضلية الخارجية في الثلث الأول للمريء من عضلات هيكلية إرادية وفي الثلث الثاني تكون مختلطة من عضلات هيكلية وملساء وفي الثلث الأخير تتكون من عضلات ملساء فقط.

يمر المريء في منصف الصدر ويخترق الحجاب الحاجز ليدخل تجويف البطن وتحاط نقطة اتصاله بالمعدة بطبقة عضلية ملساء دائرية أكثر سمكاً منها في بقية أجزاء المريء مما يعطيها وظيفياً صفة عضلة عاصرة تسمى عاصرة فؤادية cardiac sphincter وهي تعمل بالتعاون مع عضلة الحجاب الحاجز الواقعة حولها في إغلاق المريء لمنع عودة محتويات المعدة الحامضية إلى الأعلى عندما لا يكون هناك ابتلاع للطعام. إن



الشكل 19-8: رسم مجسم يبين أجزاء المعدة وتجويفها الداخلي والعضلات المكونة لجدارها.

عودة الطعام الحامضي من المعدة إلى المريء تعطي ألماً حارقاً يشعر به المرء تحت منطقه القص وله أعراض تشبه أعراض النوبة القلبية، ويطلق على هذا الألم بالعامية حرقة heartburn أو حموضة ومن أسبابه زيادة كمية الطعام والشراب المتناولة، كما يبدو أكثر حدوثاً في الشخص السمين وفي الحامل حيث تسبب محتويات البطن دفع الطعام للأعلى، كما تحدث عندما يبرز فم المعدة أعلى عضلة الحجاب الحاجز. وفي جميع الأحوال، فإن عودة محتويات المعدة الحامضية إلى المريء يمكن أن تسبب التهاباً في المريء أو حتى قرحة مريئية، ويمكن تجنب حدوث ذلك بتقليل كمية الطعام وبشكل خاص أثناء الليل، وباستخدام عقاقير مضادة للحموضة anti-acid preparations.

المعدة The stomach

تتصل المعدة بأسفل المريء وتتكون من أربعة أجزاء (شكل 19 - 8) هي الفؤاد cardia الذي سمي هكذا بسبب قربه من القلب، يليه القعر fundus الذي يقع جانب وأعلى الفؤاد ثم يليه الجسم body الوسطي الموقع، ثم البواب pylorus القمعي الذي يبدأ على هيئة كهف ثم يضيق ليأخذ شكل قناة تتصل بالاثني عشر. يحيط بنهاية قناة البواب عضلة عاصرة بوابية pyloric sphincter تتحكم في تفريغ محتويات المعدة. يبلغ حجم المعدة فارغة 50 ملليتراً بينما تستوعب 3 - 4 لترات من الغذاء حتى أنها يمكن أن تمتد لتصل إلى الحوض عندما تكون مملؤة فتشكل كرشاً belly .

تأخذ المعدة في موقعها وضعاً بين الأفقي والمائل ويدعى الجانب المحدب منها إنحناء أعظم greater curvature والجانب المقعر انحناء أصغر lesser curvature. يلف المعدة طبقة مصلية تمثل البريتون الحشوي الذي يمتد جزء منه من جهة الانحناء الأصغر ليربط المعدة بالكبد حيث يدعى مساريق أصغر lesser omentum (oment=fatty skin)، كما يخرج جزء منه من ناحية الانحناء الأعظم ليغمر ثنيات الأمعاء الدقيقة وجزء من الأمعاء الغليظة ويثبت هذه التراكيب إلى جدار البطن الخلفي ويدعى هذا مساريق أعظم greater omentum. يكون المساريق الأصغر والأعظم مبقعان بقطع من الدهون تعطيهما مظهراً مخرماً، كما يحتوي المساريق عقداً ليمفية ذات وظائف دفاعية تحمي تجويف البريتون. من ناحية تركيبية نسيجية، ينطبق التركيب العام لجدار القناة الهضمية على تركيب جدار المعدة (شكل 19 - 9) فيما عدا أن:

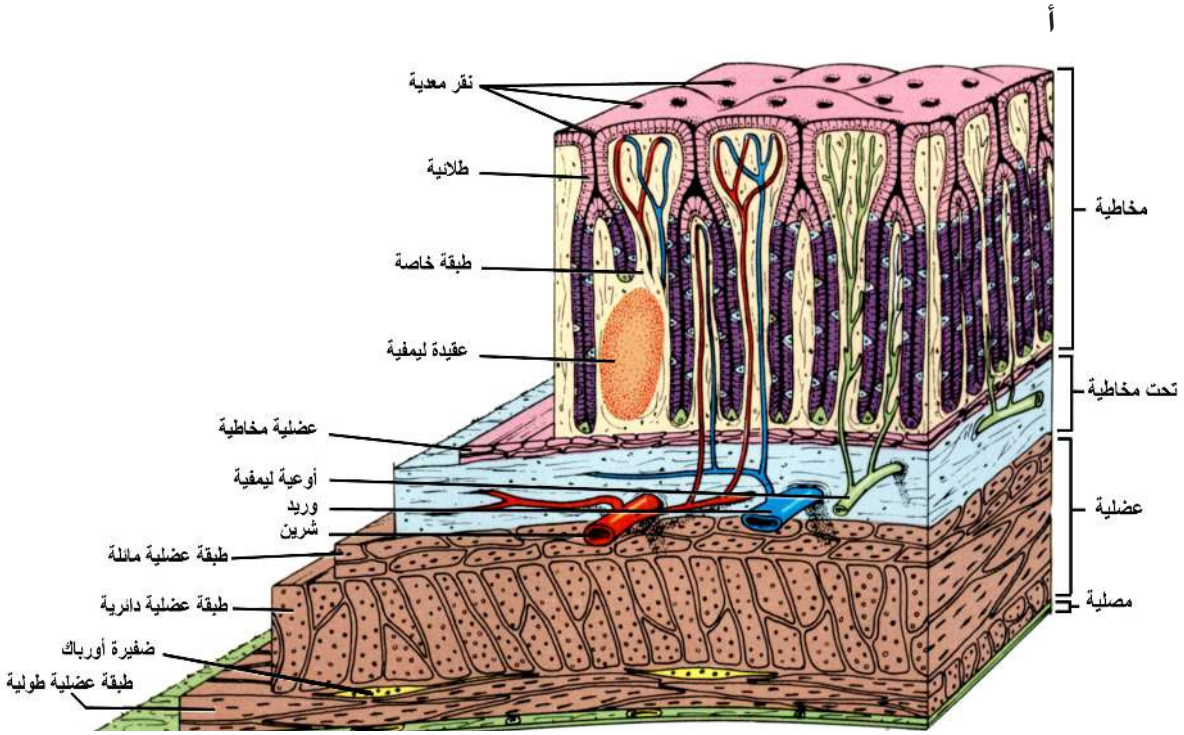
أ - العضلية الخارجية تضم طبقة إضافية من العضلات الملساء المائلة oblique تقع تحت العضلات الدائرية. إن وجود هذه الطبقة يمكن المعدة من الانقباض بكافة الاتجاهات لكي تقوم بطحن الطعام ميكانيكياً، لذلك يعزى للطبقة العضلية الخارجية بكاملها وظيفة الهضم الميكانيكي للغذاء.

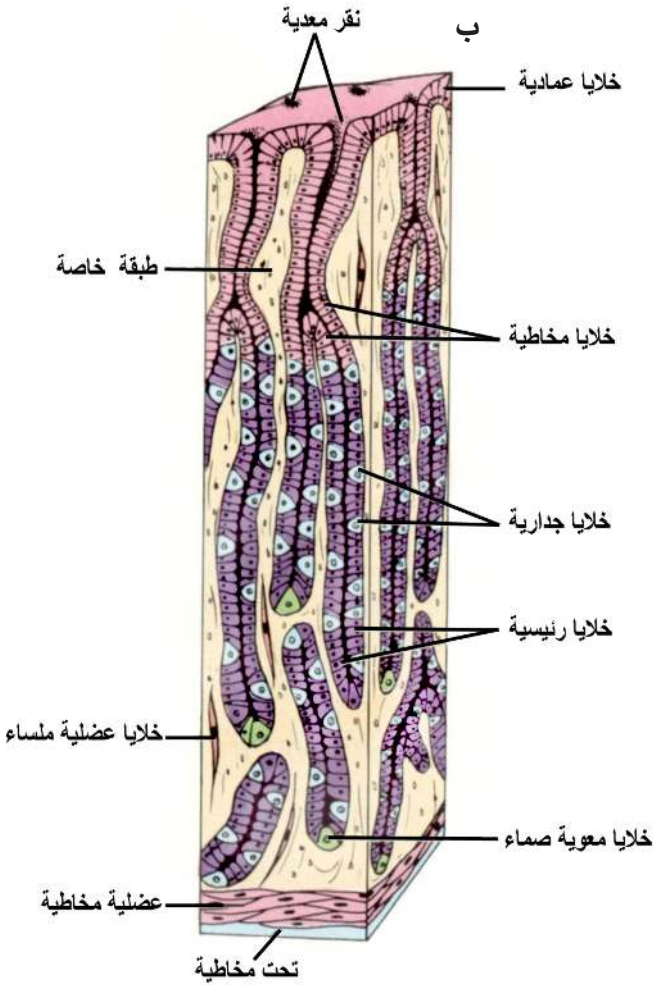
ب - تتثنى المخاطية نحو الداخل عندما تكون المعدة خالية من الطعام معطية ثنيات طولية rugae، ولو تفحصنا بدقة البطانة الطلائية المشكلة للمخاطية لوجدناها مؤلفة من خلايا عمادية بسيطة هي في الواقع خلايا كأسية goblet cells مفرزة للمخاط، كما يتخلل البطانة الملساء نقر معدية gastric pits تؤدي إلى غدد معدية gastric glands عميقة مفرزة للعصير المعدي gastric juice.

الإفرازات المعدية Gastric Secretions : تفرز المعدة يومياً حوالي لترين من الإفرازات وتختلف مناطق المعدة الأربع في أنواع الإفرازات التي تعطيها فبينما تفرز الغدد المعدية في الفؤاد إفرازات غنية بالمخاط، تفرز تلك الموجودة في جسم المعدة إفرازات غنية بالأنزيمات والأحماض. أما تلك الموجودة في البواب فإفرازاتها غنية بهرمون جاسترين. ولو فحصنا إحدى الغدد المعدية في جسم المعدة مثلا لوجدنا أنها تحتوي الأنواع الأربعة الآتية من الخلايا:

أ - **خلايا مخاطية Mucus cells** : توجد هذه في عنق الغدد المعدية كما تشكل الجزء الأكبر من خلايا جدار النقرة الواقعة أعلى الغدد. وظيفة هذه الخلايا هي إفراز المخاط القاعدي الذي يؤدي الوظائف الآتية:

1 - يرطب الطعام ويسهل انزلاقه أثناء عملية الهضم الميكانيكي.





الشكل 19-9: مقطع مجسم في المعدة يبين: أ) ترتيب طبقات المعدة، ب) الغدد المعدية والخلايا المكونة لها (من المرجع 45).

2 - إن كون المخاط قاعدياً يجعله مهماً في تشكيل الحاجز المخاطي mucosal barrier الذي يعتقد بأنه يساهم في حماية جدار المعدة من التأثر بالأحماض والأنزيمات المعدية.

ب - خلايا رئيسية Chief cells (zymogenic) : وتشكل أغلب الخلايا في الغدد المعدية وتفرز أنزيم ببسينوجين pepsinogen غير النشط الذي تنشط الجزيئات الأولى منه وتتحول إلى ببسين pepsin بفعل حامض المعدة (حامض هيدروكلوريك HCl) بينما تنشط البقية الباقية منه بفعل ببسين الذي نُشِط للتو وذلك بعملية تغذية راجعة إيجابية positive feedback.

ج - خلايا جدارية Parietal cells : خلايا كبيرة تنتشر في الغدد المعدية وتفرز حامض هيدروكلوريك HCl وعاملاً داخلياً intrinsic factor (IF) مؤلفاً من بروتين سكري له دور في امتصاص فيتامين B_{12} في الأمعاء الدقيقة. أما حامض HCl فإنه يعقم الطعام إذ يقتل معظم أنواع البكتيريا القادمة مع الطعام، كما يبدأ سلسلة التفاعل المؤدية لتنشيط ببسينوجين.

د - خلايا معوية صماء Enteroendocrine cells: توجد في قعر الغدد المعدية لتعطي إفرازاتها إلى الأوعية الدموية في الطبقة تحت المخاطية. تفرز بشكل رئيسي هرمون جاسترين gastrin الذي ينظم إفرازات المعدة وحركتها، كما تفرز إفرازات هرمونية أخرى منها هستامين، إندورفين، سيروتونين، محرك كيس الصفراء CCK، وسوماتوستاتين وجميعها تؤثر على نشاطات الجهاز الهضمي. بالإضافة إلى ما سبق، تفرز معدة الأطفال أنزيم رنين rennin المتخصص في هضم بروتينات الحليب والذي لا يُفرز في معدة البالغين، كما تفرز المعدة أنزيما محللا للدهون lipase ولكنه ليس ذا بال في الهضم في البالغين لأن درجة الحموضة المثلى لعمله تتراوح بين 5 - 6 وهي درجة غير متوفرة في المعدة إذ أن الحموضة هناك تتراوح بين 1.5 - 3.5 ويعتقد بأن له دور في الهضم في الأطفال.

تجدر الإشارة في هذا المقام إلى أن جدار المعدة يتعرض للهضم بواسطة مكونات العصير المعدي. فمن جانب، يصل تركيز H^+ المفرز داخل المعدة حوالي 100.000 مرة قدر تركيزه في الدم المحيط، كما تفرز المعدة من جانب آخر أنزيم ببسين المنشّط الهاضم للبروتينات. يمكن نظرياً تصور قدرة هذا الوسط الحامضي والمحتوي على مواد هاضمة للبروتين على هضم جدار المعدة وهذا ما يحدث أحياناً مسبباً التهاباً ثم قرحة في المعدة gastric ulcer. غير أن أثر الحامض وببسين على المعدة يحده الحاجز المخاطي mucosal barrier المؤلف من:

1 - طبقة سميكة من المخاط القاعدي يفرزها جدار المعدة.

2 - التصاق خلايا طلائية المعدة ببعضها بواسطة مفاصل محكمة tight junctions لا تسمح بتسرب العصير المعدي إلى الطبقات الداخلية.

3 - أما الطبقة المخاطية نفسها فإنها سريعة التجدد فإذا ما تلفت بعض الخلايا بفعل العصير المعدي فإنه يجري تجديدها بسرعة كبيرة ويعتقد أن تجديد كامل بطانة المعدة يمكن أن يتم في غضون أسبوع أو أقل.

4 - احتواء الحاجز المعدي على مواد معينة كبروستاغلاندينات المقاومة لهذا التآكل.

تسبب قرحة المعدة ألماً ونزيفاً إذا استمر فإنه يؤدي إلى فقر دم وإذا لم تعالج القرحة فإنها يمكن أن تثقب جدار المعدة مسببة وصول محتوياتها إلى تجويف البريتون وإلى التهاب البريتون الذي قد يكون قاتلاً. تجدر الإشارة إلى أن الأبحاث الحديثة أشارت بإصبع اتهام وبقوة إلى البكتيريا من نوع *Helicobacter pylori* بأنها وراء حدوث قرحة المعدة فقد وجد ارتباط يتراوح بين 70 - 90 %بين حالات الإصابة بالقرحة وبين وجود البكتيريا في المعدة ولهذا فإن المعالجة الحديثة تتضمن إدخال المضادات الحيوية للسيطرة على البكتيريا بالإضافة إلى علاجات أخرى لوقف التقرح وإتاحة الفرصة للالتئام، كما تستخدم مضادات هستامين لمنع إفراز HCl. ولا ينصح بالممارسة التي كانت شائعة سابقاً وهي تناول الحليب (حموضته حوالي 6) لمعادلة حموضة المعدة إذ أن أثره يزول سريعاً بل إن البروتين وكالسيوم المتواجدين فيه ينشطان إفراز HCl ثانيةً.

التغذية الدموية والعصبية: Blood and Nerve Supply

يخرج الجذع الشرياني الجوفي celiac trunk من الأبهر فيعطي فرعاً طحالياً splenic وآخر كبدي عام common hepatic يتفرع إلى الكبد والمعدة. تزود معظم فروع الجذع الجوفي المعدة بالدم، بينما تجمع الأوردة المناظرة الدم في الوريد البابي الكبدي الذي يدخل إلى الوريد الأجوف السفلي. أما التغذية العصبية فتتمثل في ألياف ودية تخرج من الأعصاب الصدرية الحشوية وهذه تستقر وتتشابك في الضفيرة الجوفية ، وفي ألياف نظير ودية تتبع العصب العاشر.

الأمعاء الدقيقة The Small Intestine

تمتد الأمعاء الدقيقة من نهاية المعدة (تحديداً من العاصرة البوابية) وحتى نقطة اتصالها بالأمعاء الغليظة حيث يوجد صمام لفائفي أعوري ileocecal valve. يبلغ قطر الأمعاء الدقيقة 2.5سم وهي تضم ثلاثة أجزاء هي: إثنا عشر duodenum وصائم jejunum ولفائفي ileum. الإثنا عشر قصير ويشكل قوساً تقريباً حول رأس البنكرياس وتفتح فيه قناة مشتركة كبدية بنكرياسية hepatopancreatic duct تنقل إليه إفرازات هذين العضوين. أما الصائم فهو أكثر طولاً من الإثني عشر ويتم فيه الكثير من الهضم والامتصاص. وأما اللفائفي فهو أطول الأجزاء ويتثنى، كما هو حال الصائم، ثنيات عديدة داخل تجويف البطن ويحيط به وبالصائم المساريق الذي يعلقهما بجدار البطن الخلفي.

تكيفات الأمعاء الدقيقة للهضم والامتصاص Adaptation for Digestion and Absorption

إن معظم التكيفات التركيبية في الأمعاء الدقيقة (شكل 19-10) تهدف لإتاحة أكبر مساحة سطحية ممكنة لإتمام الهضم والامتصاص. فطلائية الأمعاء الدقيقة تشكل ثنيات دائرية circular folds يبلغ ارتفاعها حوالي سنتمتراً واحداً وذلك لكي لا تسمح للغذاء المهضوم بالمرور بسرعة خلال الأمعاء مما يبقي الغذاء فترة أطول لكي يكتمل هضمه ولكي يتم امتصاصه. كذلك فإن المخاطية تشكل نتؤآت إصبعية صغيرة ارتفاعها حوالي مليمتر واحد تدعى خملات villi، (شكل 19-11) وهي تعطي الأمعاء ملمساً مخملياً وتكون هذه الخملات كبيرة في الاثني عشر وتصغر ويقل عددها باتجاه نهاية اللفائفي. كما أن كل واحدة من هذه الخملات تحتوي على ذؤابة من العضلات الملساء تسبب تحريك الخملة، الأمر الذي يجعلها تقصر وتطول مما يتيح لها أكبر قدر من الاتصال بالغذاء المهضوم مما يجعل الامتصاص أكثر فعالية. ثمة وظيفة أخرى لهذه العضلات الملساء اذ إنها تسبب عصر الأوعية الليمفية الصغيرة الموجودة في الطبقة الخصوصية.

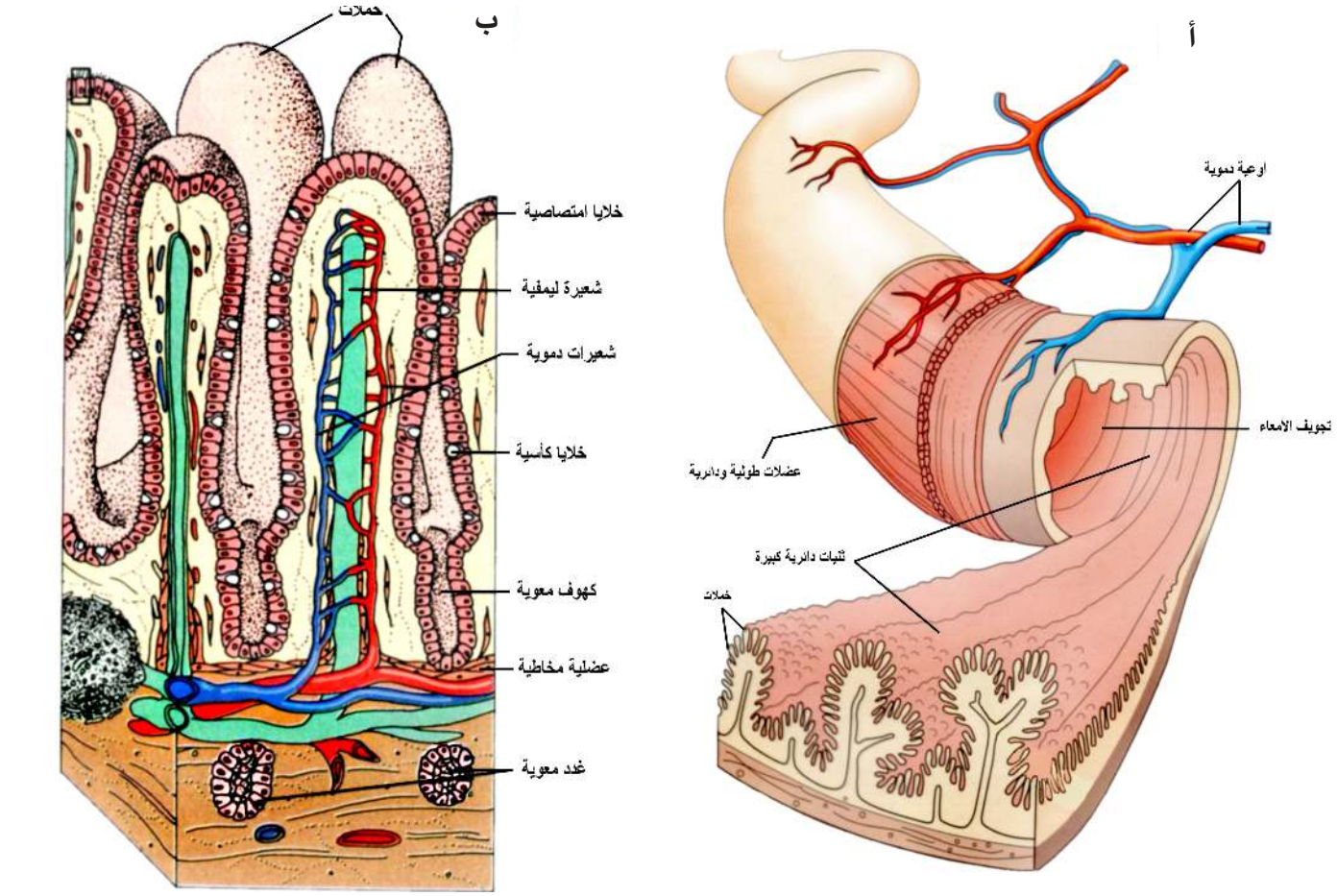
أما التكيف الثالث فيتمثل في أن الخلايا الطلائية العمادية للخملات هي ذات حافة فرشاة brush border إذ أن غشائها البلازمي يتثنى بشكل كبير مشكلاً خملات دقيقة microvilli، يقدر عددها بحوالي 1.5 بليون / سم^2 من سطح الأمعاء وهذه لا تزيد من مساحة سطح الأمعاء الذي يتم عبره الامتصاص فحسب بل إنها تشكل مكاناً لتعلق الأنزيمات الهاضمة مثل أنزيمات سكريز ومالتيز ولاكتيز والأنزيمات المحللة لببتيدات.

وتسبب التكيفات الثلاث السابقة زيادة في مساحة سطح الأمعاء الدقيقة مقدارها 600 مرة قدر المساحة فيما لو كانت الأمعاء ملساء بحيث تصل المساحة النهائية فعلياً إلى حوالي 200م^2.

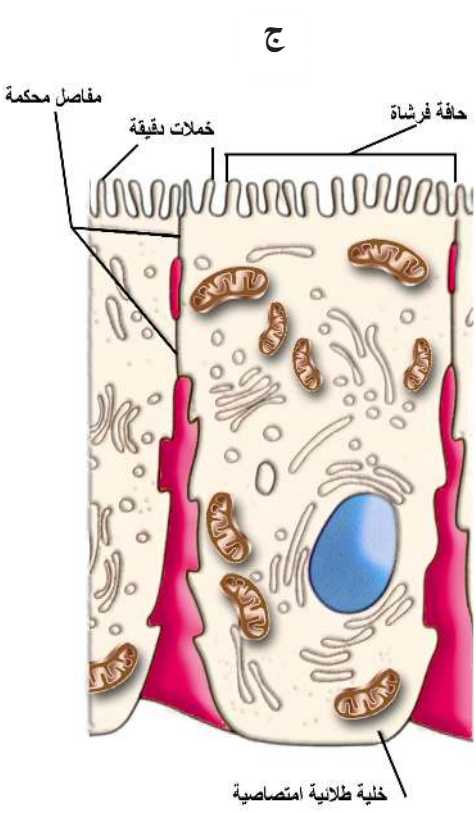
أما التراكيب النسيجية التي تتميز بها الأمعاء الدقيقة عن بقية أجزاء القناة الهضمية فتتمثل بما يأتي:

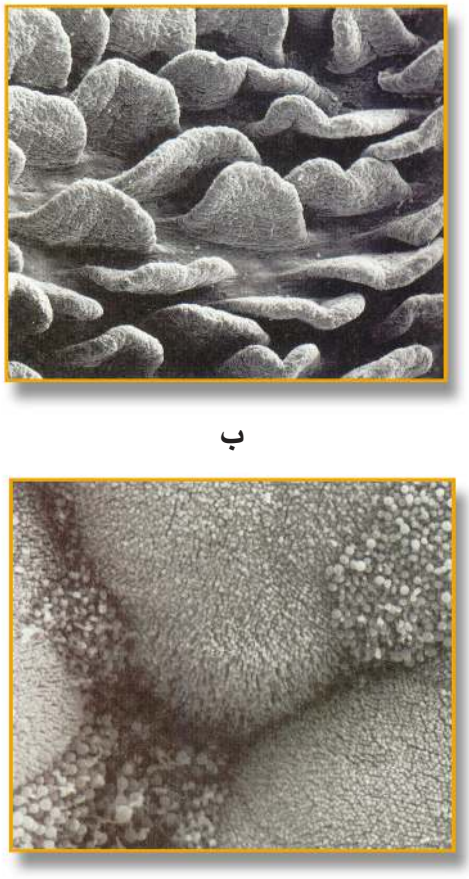
1 - إن المخاطية تشكل نقراً تؤدي إلى غدد معوية تدعى كهوف ليبركان crypts of Lieberkuhn وهذه تفرز عصيراً معوياً يضم الماء والمخاط وأنزيمات محللة lysozyme القاتلة للبكتيريا، ويقل عدد النقر بالاتجاه نحو نهاية الأمعاء الدقيقة.

2 - إن الطلائية العمادية للأمعاء الدقيقة تشكل خلايا امتصاصية absorptive cells ترتبط مع بعضها بمفاصل محكمة، وبها الكثير من الخلايا الكأسية المفرزة للمخاط والتي يزداد عددها مع طول الأمعاء كما أن بينها خلايا معوية صماء تفرز هرمونات معوية معدية enterogastrones.



الشكل 19-10: أ) مقطع مجسم في الأمعاء الدقيقة يبين تركيب الجدار وبعض التكيفات التشريحية، ب) مقطع يبين الخملات والنقر المعوية بالإضافة للتغذية الدموية والليمفية.





الشكل 19-11: أ) صورة بالمجهر الإلكتروني الماسح تبين الخملات مكبرةً 90 مرة، ب) صورة بالمجهر الإلكتروني الماسح تبين الخملات الدقيقة، أما التراكيب الكروية في الزاويتين اليمنى العليا واليسرى السفلى فهي حبيبات مخاط مفرزة ، ج) رسم يبين اتصال الخلايا الطلائية الامتصاصية ببعضها والخملات الدقيقة بها (من المرجع 28).

3 - إن الخلايا الطلائية كما هو الحال في المعدة قابلة للتجدد في غضون 3 - 6 أيام وهذا الأمر يفسر أثر معالجة السرطانات بالأشعة أو بالمواد الكيماوية على القناة الهضمية إذ أن الخلايا السريعة التجدد، كخلايا الطلائية، تموت بسرعة مما يسبب التقيؤ والإسهال المصاحبين لعلاج السرطانات، لكن تجددها السريع يعيد الوضع إلى ما كان عليه في فترة قصيرة.

4 - تحتوي تحت المخاطية تجمعات من العقيدات الليمفية تدعى بقع بيير Peyer's patches. تقوم هذه العقد بالتخلص من البكتيريا التي تتمكن من التسرب من تجويف الأمعاء إلى الطبقات الداخلية.

5 - تحتوي تحت المخاطية في الاثني عشر فقط على مجموعة من الغدد المفرزة للمخاط تدعى غدد برونر Brunner's glands أو غدد إثني عشرية duodenal glands، وحيث أن المخاط الذي تفرزه قاعدي الطبيعة نظراً لاحتوائه على بيكربونات لذا فإنه يشكل واقياً يعادل حموضة العصير الحامضي القادم من المعدة. إن قلة إفراز هذا الحاجز المخاطي ربما يفسر حصول قرحة الاثني عشر duodenal ulcer.

التغذية الدموية: تغذي أفرع من الشريان الجوفي المعدة والإثني عشر والبنكرياس كما تغذي فروع من الشريان المساريقي العلوي البنكرياس والاثني عشر والصائم واللفائفي.

الأمعاء الغليظة The Large Intestine

تمتد الأمعاء الغليظة من الصمام اللفائفي الأعوري وتنتهي بالشرج (شكل 19 - 12). أول جزء منها هو الأعور cecum الذي يشكل كيساً قصيرا يمتد معظمه أسفل الصمام اللفائفي الأعوري، وحيث أنه في الجانب السفلي مغلق، لذا فقد أطلق عليه اسم الأعور. يتصل بالأعور من الأسفل تركيب إصبعي دودي ذو نهاية مغلقة هو الزائدة الدودية appendix.

تلعب الزائدة الدودية دوراً في المناعة نظراً لما يحتويه جدارها من نسيج ليمفي، غير أن تجويفها يشكل مكاناً ملائماً للبكتيريا المعوية التي تحلل ما يصل إليه من مواد غذائية. تكون سعة التجويف أكبر ما يمكن في البالغين، ويمكن آنذاك أن تلتهب وتتعفن محدثة التهاب الزائدة appendicitis التي إذا ما انفجرت فإن محتوياتها يمكن أن تسبب التهاب البريتون peritonitis. يمكن تشخيص الألم المصاحب لإلتهاب الزائدة الدودية ومعالجتها جراحياً. يتصل الأعور من الأعلى بالقولون colon الذي يضم القولون الصاعد ascending والمستعرض transverse الذي يمر أسفل المعدة وأمام الطحال ثم القولون الهابط descending فالقولون الأعوج sigmoid (الذي يشبه حرف S). تجدر الإشارة إلى أن الأمعاء الغليظة السابقة الذكر تبدو مقسمة من الخارج ومن الداخل إلى تراكيب كيسية، تدعى ثنيات haustra، تحصر مخلفات الطعام بها وعندما يمتلئ أحدها تنقبض عضلات جداره لتدفع المخلفات باتجاه الكيس الذي يليه. كذلك يلاحظ الكثير من الترسبات الدهنية على السطح الخارجي للأكياس مما يشكل تراكيب تشبه الزوائد، كما تلاحظ أشرطة عضلية طولية تمتد على طول الأعور والقولون وتدعى أشرطة قولونية taeniae coli.

يلي القولون المستقيم rectum الذي يدخل في تجويف الحوض ويمتاز بوجود ثلاث ثنيات عرضية داخلية تدعى صمامات المستقيم rectal valves التي تسمح بمرور الغازات flatus (gas) المتكونة بفعل البكتيريا دون السماح للبراز بالخروج. يخترق المستقيم العضلة الرافعة للشرج ويتحول بعدها إلى قناة الشرج anal canal التي يبلغ طولها ثلاث سنتمترات وتقع كلياً خارج تجويف الحوض وتفتح بفتحة على خارج الجسم هي الشرج anus. يتحكم بعمل الشرج عضلتان عاصرتان: داخلية internal sphincters وعضلاتها ملساء وخارجية external sphincter وعضلاتها هيكلية مخططة، ولا تكون العضلة الأخيرة تحت السيطرة الإرادية بعد في الأطفال ولذا فإن التحكم بالإخراج غير ممكن لدى الأطفال كما أنها لا تكون تحت السيطرة عند حدوث إصابات في العمود الفقري في البالغين.

يتركب جدار الأمعاء الغليظة من الطبقات نفسها التي يتركب منها جدار القناة الهضمية بشكلٍ عام غير أنه يمكن ملاحظة الاختلافات الآتية :

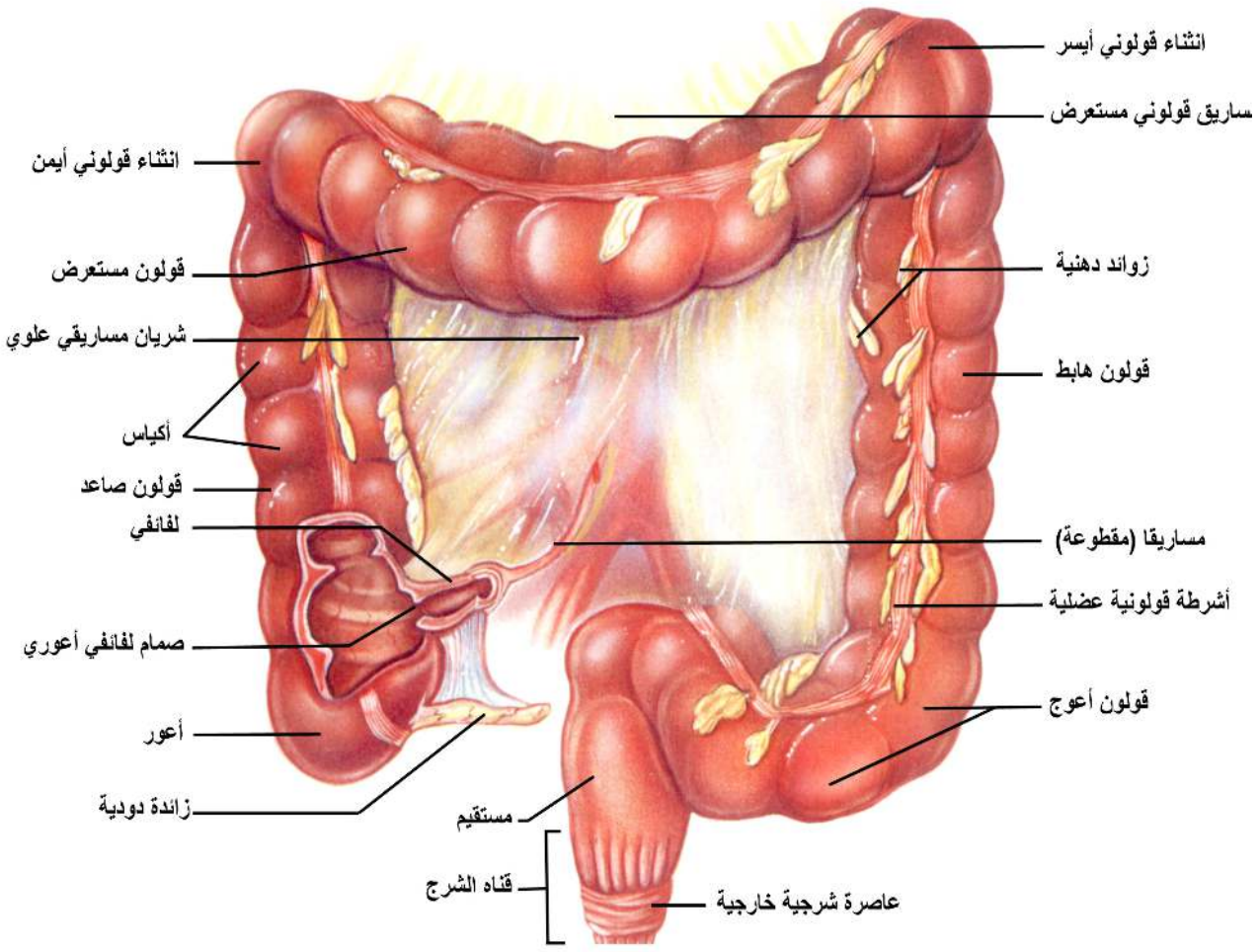
أ - الطلائية العمادية في الأعور والقولون والمستقيم تتحول إلى طلائية طبقية حرشفية في قناة الشرج وذلك لتلائم التعرية الكبيرة التي تحدث هناك بسبب مرور الفضلات الصلبة بعض الشيء.

ب - المخاطية، بشكلٍ عام، تخلو من الخملات لأن معظم الامتصاص قد تم في الأمعاء الدقيقة غير أن بها نقراً أو كهوفاً أعمق وهذه تحتوي العديد من الخلايا الكأسية المفرزة للمخاط الذي يقوم بوظيفة تزييت جدار الأمعاء ليجعل مرور البراز أكثر يسراً.

ج - تتثنى مخاطية قناة الشرج ثنيات طولية تدعى أعمدة الشرج anal columns تحصر بينها تجاويف الشرج anal sinuses، كما توجد في جدار الشرج أوردة سطحية إن التهبت وتوسعت فإنها تشكل البواسير hemorrhoids .

د - الطبقة العضلية تتضمن عضلات دائرية أما العضلات الطولية فإنها تتضخم لتشكل ثلاث أشرطة طولية هي الأشرطة القولونية taeniae coli . أما المستقيم فتكون طبقته العضلية كاملة.

ليس للأمعاء الغليظة دور في هضم الغذاء كما أن دورها في الامتصاص يقتصر على امتصاص الأملاح المعدنية والماء من الغذاء غير القابل للهضم بحيث يخرج البراز في حالة شبه صلبة. وبالنظر لوجود الكثير من البكتيريا في الأمعاء الغليظة فإنها تحلل كربوهيدرات غير القابلة للهضم كالسليلوز منتجة أحماضا وغازات مهيجة مثل H_2، N_2، CO_2 ، الميثان، H_2S. كذلك فإن هذه البكتيريا تخلق بعض الفيتامينات مثل مجموعة B ، K التي تمتص عبر جدار الأمعاء الغليظة. ويتم معظم الامتصاص في الأمعاء الغليظة في الأعور والقولون الصاعد.



الشكل 19-12: الأمعاء الغليظة كما تبدو في موقعها في الجسم

التغذية الدموية

تغذي فروع من الشريان المساريقي العلوي superior mesenteric أجزاء القولون الصاعد والمستعرض كما تغذي فروع من الشريان المساريقي السفلي inferior mesenteric القولون المستعرض والهابط والأعوج والمستقيم.

أطوال أجزاء القناة الهضمية

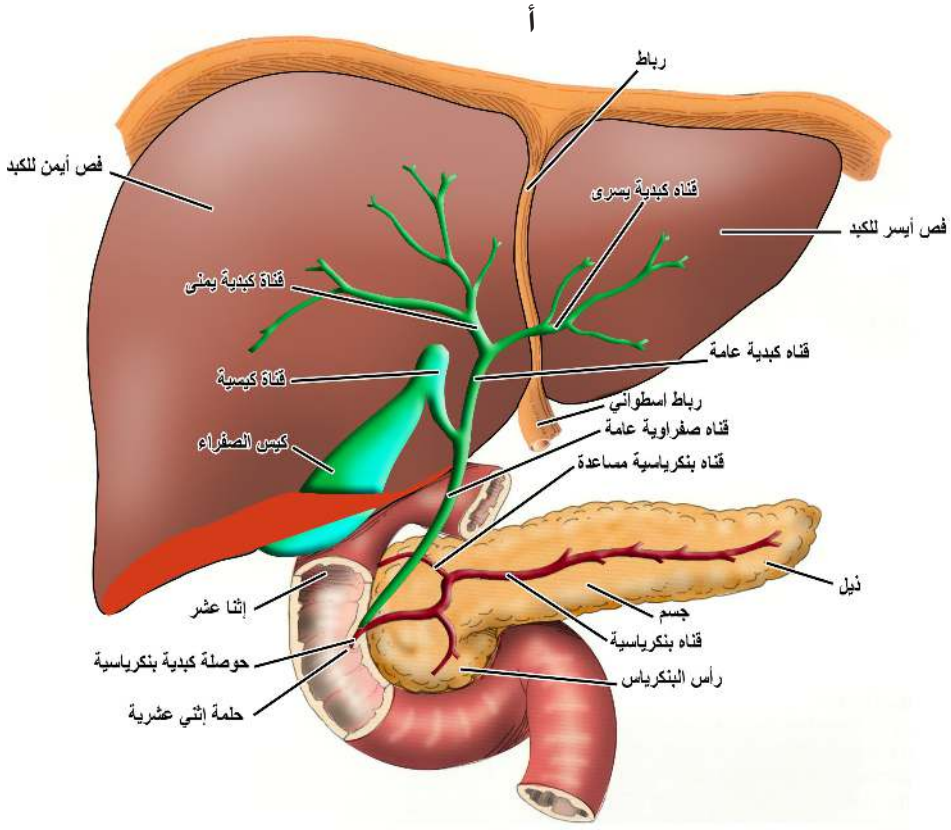
يصل طول كل من المريء والمعدة 25 سم أما الأمعاء الدقيقة فيصل طولها 6 - 7 أمتار كما يلي: الاثني عشر 25سم، الصائم 250سم، اللفائفي 360سم، ويصل طول الأمعاءالغليظة إلى150 سم على النحو الآتي: الأعور 6 سم، القولون 120سم، المستقيم 20سم، أما قناة الشرج فطولها حوالي 3 سم. ويصل قطر الأمعاء الدقيقة 2.5سم أما قطر الأمعاء الغليظة فيصل 6.5سم. ويجب الإشارة إلى أن بعض هذه الأطوال هي أقل من ذلك بكثير أثناء الحياة فالأمعاء الدقيقة مثلاً طولها أثناء الحياة هو فقط مترين وتصل طولها المشار له أعلاه فقط في الجثث المشرحة.

التراكيب الملحقة بالقناة الهضمية

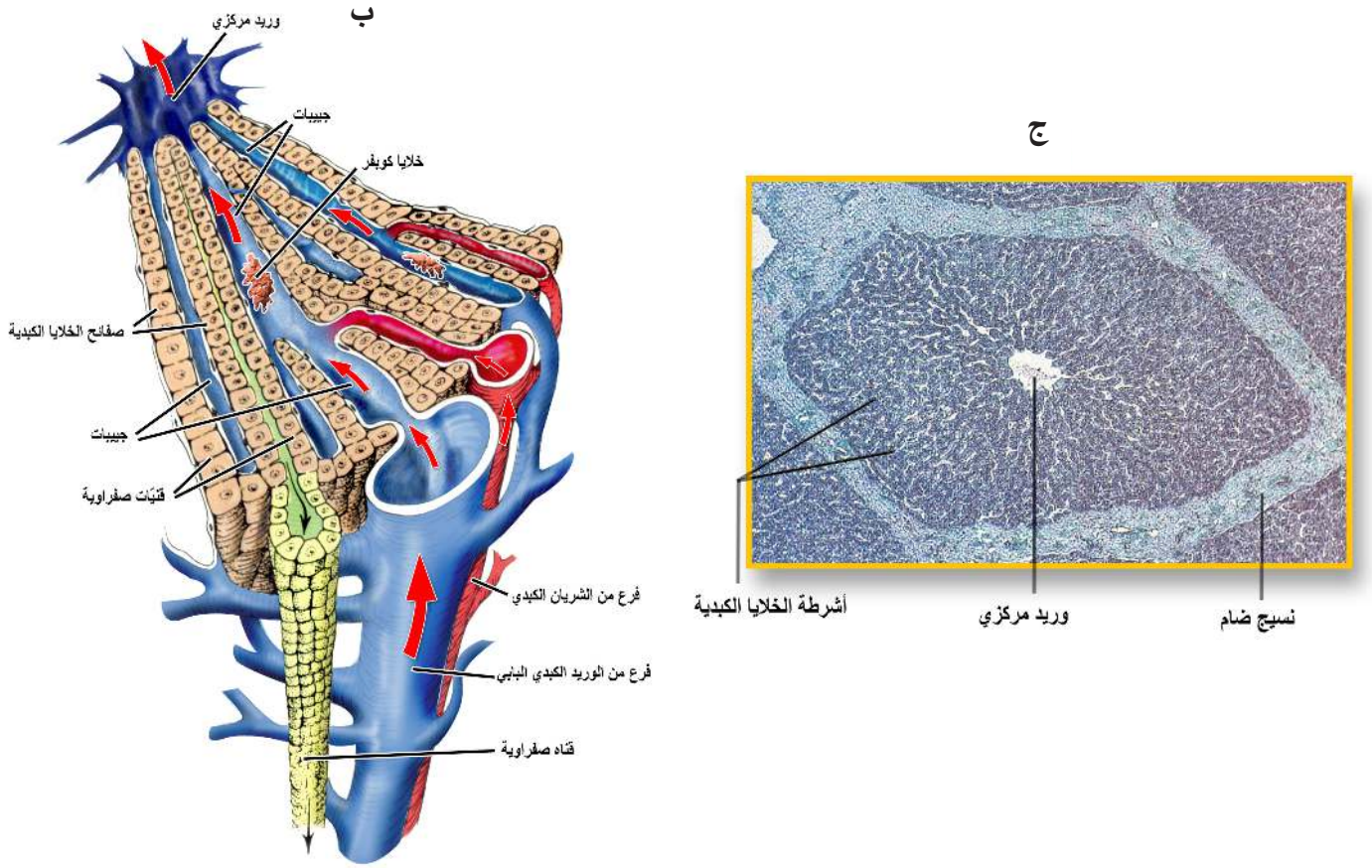
بالإضافة إلى الغدد اللعابية كغدد ملحقة بالقناة الهضمية، لا بد كذلك من الإشارة إلى الكبد والبنكرياس من حيث التركيب والوظيفة.

الكبد The Liver

يحتل الكبد المنطقة العليا اليمنى من تجويف البطن إذ تقع أسفل الحجاب الحاجز مباشرة (شكل 19 - 13) وتغطي المعدة جزئياً. يتكون الكبد من فصين رئيسين: أيمن وأيسر ويقسم كل فص إلى فصيصات lobules ميكروسكوبية الحجم (شكل 19-14). يتكون الفصيص الواحد من أشرطة أو صفائح متفرعة من خلايا كبدية hepatocytes وهي خلايا طلائية في الأصل. تحتجز أشرطة الخلايا الكبدية بينها جيبيات sinusoids يمر بها الدم نحو وريد مركزي central vein تترتب حوله الصفائح في الفصيص الواحد. كذلك ينتشر في الجيبيات خلايا مبتلعة نجمية تشكل جزءاً من خلايا شبكية طلائية داخلية (إندوثيلية) reticuloendothelial cells أو خلايا كوبفر Kupffer's cells وتقوم بوظيفة تحطيم خلايا الدم الهرمة والبكتيريا والسموم.



الشكل 19 – 13 : الكبد: موقعها التشريحي والقنوات الناقلة لعصارتها، ويبدو في الشكل أيضا كيس الصفراء والبنكرياس.



الشكل 19 – 14 : أ) صورة بالمجهر الضوئي لأحد فصيصات الكبد مكبرا 50 مرة (من المرجع 28)، ب) رسم مكبر لمجموعة من أشرطة الخلايا الكبدية مبينا الجيبيات وعلاقتها بالأوعية الدموية الكبدية (من المرجع 45).

يمر بين أشرطة الصفائح الكبدية قنيات صفراوية bile canaliculi تنقل ما تنتجه الكبد من صفراء. تتجمع القنيات الصفراوية في قناتين كبديتين hepatic ducts يمنى ويسرى تتحدان معاً وتغادران الكبد كقناة كبدية مشتركة common hepatic duct، وهذه تلتئم مع قناة كيس الصفراء cystic duct لتشكلان معاً قناة الصفراء المشتركة common bile duct التي تلتئم مع القناة البنكرياسية لتشكلان قناة كبدية بنكرياسية hepatopancreatic duct تفتح في الاثني عشر ويتحكم بها عضلة عاصرة.

يصل الدم إلى الكبد بواسطة شريان كبدي hepatic artery ليزودها بالأكسجين، وبواسطة وريد بوابي كبدي hepatic portal vein ينقل إليها المواد الغذائية المتصة للتو من الأمعاء الدقيقة. يعطي هذان الوعاءان أفرعاً تنقل الدم إلى الجيبيات وأثناء مرور الدم بين صفائح الخلايا الكبدية تجري عليه العمليات الآتية:

1 - تخزن منه المواد الغذائية المتصة، فجلوكوز يتحول إلى جليكوجين والأحماض الأمينية إلى بروتينات والأحماض الدهنية إلى دهون.
2 - تُحطم الخلايا الدموية الحمراء ويستخلص من مخلفاتها الحديد وجلوبين ليجري إعادة استخدامهما.
3 - يُستخلص بيليروبين الناتج من تحطم الخلايا الحمراء وتقوم الخلايا بإفرازه على هيئة عصارة صفراء تنقل بواسطة القنيات الصفراوية.
4 - يجري التخلص من البكتيريا والسموم والأجسام الغريبة بواسطة خلايا كوبفر.

الصفراء Bile

الصفراء عصارة لونها بني مائل للأصفر، حجمها 500 - 1000 مللتر/ يوم، ودرجة حموضتها تتراوح بين 7.6 - 8.6 (جدول 19 - 1). تضم الصفراء الماء وأملاح الصفراء (حامض كوليك cholic acid ومشتقه chenodeoxycholic acid) وكوليسترول ودهون مفسفرة أهمها ليسيثين وأصباغ الصفراء (أهمها بيليروبين) وبعض الأيونات. تقوم أملاح الصفراء والدهون المفسفرة باستحلاب الدهون emulsification أي تحويلها إلى محلول مستحلب ذي قطرات صغيرة (قطرها1 ملم) حيث يتم هضمها بعد ذلك بواسطة الأنزيمات المحللة للدهون في الأمعاء الدقيقة. أما صبغة الصفراء (بيليروبين) فإنها تنتج من تحطم مجموعة هيم العائدة لهيموجلوبين وعند خروجها إلى الأمعاء يتم تحطيمها بواسطة البكتيريا التي تحولها إلى مادة يوروبيلينوجين الذي يعطي البراز لونه البني المميز.

عندما تنتج كميات كبيرة من بيليروبين، كما يحدث في حالة فقر دم تحللي hemolytic anaemia فإن قدرة الكبد على استخراج بيليروبين من الدم وقذفها نحو الأمعاء تصبح أقل من معدل تكوينها ولذا فإنها تترسب في بياض العين (الصلبة) وفي الجلد والأغشية المخاطية مما يعطي هذه التراكيب اللون المصفر المميز لليرقان jaundice، كما يحدث الأمر نفسه لدى المواليد الجدد حيث تكون الكبد غير عاملة بشكل كاف للتخلص من بيليروبين وفي الحالة الأخيرة يعرض المولود للإضاءة الزرقاء التي تحول

جدول 19 - 1 : مكونات عصارة الصفراء حال خروجها من الكبد أو عند خزنها في كيس الصفراء.

المكون	في الكبد (%)	في كيس الصفراء (%)
ماء	97.48	83.98
أصباغ صفراء	0.53	4.44
أملاح صفراء	0.93	8.70
أحماض دهنية	0.12	0.85
كوليسترول	0.06	0.87
ليسيثين	0.02	0.14
أملاح غير عضوية	0.83	1.02

بيليروبين إلى مواد يمكن للكبد إخراجها. يحدث اليرقان كذلك عند حدوث عطب في فصيصات الكبد بسبب تليف الكبد cirrhosis أو بسبب التهاب الكبد hepatitis كذلك يحدث أحيانا انسداد القنوات الناقلة لعصارة الصفراء* بسبب وجود حصى الصفراء gallstones أو في حالة سرطانات الأمعاء مما يسبب يرقاناً انسدادي obstructive jaundice.

تخزن الصفراء في كيس الصفراء (المرارة) gall bladder وهي كيس طوله 7 - 10سم يقع على السطح السفلي للكبد. للكيس طبقة مخاطية تمتص الماء من عصارة الصفراء فتسبب زيادة في تركيزها (أنظر الجدول 19 - 1) كما أن جداره يحتوي عضلات ملساء تتقلص بتأثير هرموني سيكرتين ومحرك كيس الصفراء CCK فتسبب دفع محتويات المرارة نحوالاثني عشر. تتدفق الصفراء من الكبد إلىالاثني عشر أثناء وجود الطعام ولكن عندما تكون الأمعاء خالية من الطعام فإن صماماً يوجد عند نقطة اتصال القناة الكبدية البنكرياسية بالاثني عشر يُغلق فيتجمع سائل الصفراء نتيجة لذلك في القناة إلى أن يصل إلى قناة كيس الصفراء cystic duct فيمر بها ليخزن في كيس الصفراء. بعد أداء الصفراء لدورها في هضم الدهون تمتص في اللفائفي وتنقل بواسطة الوريد البابي لتصل إلى الكبد ثانية حيث تفرز مرة أخرى وهكذا، وتدعى دورة الدم التي تعيد أملاح الصفراء بهذه الصورة الدورة المعوية الكبدية enterohepatic circulation.

وظائف الكبد Liver Function

تقوم الكبد بوظائف عديدة يمكن إدراجها على النحو الآتي:

أ - إفراز وإخراج الصفراء وقد عرفنا دور أملاح الصفراء والدهون المفسفرة في هضم الدهون، كما عرفنا أن عدم إخراج أصباغ الصفراء يمكن أن يسبب اليرقان.
ب - تحطيم الأدوية والسموم والهرمونات وذلك بفعل خلايا كوبفر، فمن الأدوية البنسلين ومشتقاته وكثير من المضادات الحيوية والأدوية القاتلة للبكتيريا، ومن الهرمونات التي يجري تحويرها الهرمونات الستيرويدية وهرمونات الدرقية.
ج - ابتلاع البكتيريا والأجسام الغريبة وتحطيم خلايا الدم الحمراء والبيضاء بواسطة خلايا كوبفر.

* تذيب أملاح الصفراء مادة كوليسترول في الصفراء فإذا كانت كمية أملاح الصفراء غير كافية لأذابة كوليسترول أو كان تركيز كوليسترول مرتفعاً فإنه يتبلور مشكلاً حصى الصفراء التي يمكن أن تسد القنوات الناقلة للصفراء، وتعالج حصى الصفراء بإزالتها جراحياً أو بتفتيتها بالأمواج فوق الصوتية أو بتبخيرها بأشعة ليزر.

د- أيض الكربوهيدرات، تحول الكبد جلوكوز إلى جليكوجين glycogenesis بعد الوجبات كما تحول جليكوجين إلى جلوكوز glycogenolysis عندما ينخفض معدل السكر في الدم بين الوجبات. كذلك تحول الكبد الأحماض الأمينية إلى جلوكوز gluconeogenesis بتأثير كورتيزول كما تحول جلوكوز إلى دهون وتحول السكريات الأخرى مثل فركتوز وجلاكتوز إلى جلوكوز.

هـ- أيض الدهون: تقوم الكبد بأكسدة بيتا للدهون إذ تحطم الأحماض الدهنية إلى أستيل مرافق أنزيم أ وتحول الزائد من هذا الأخير إلى أجسام كيتونية كما تبني البروتينات الدهنية، وتخلق كوليسترول والدهون المفسفرة وتقوم بخزن الدهون.

و- أيض البروتين: يشمل ذلك نزع مجموعة أمين من الأحماض الأمينية وتكوين بولينا منها، وتخليق بروتينات البلازما (بروتينات كروية، ألبيومين، مولد فايبرين، سابق ثرومبين)، كما وتنقل مجموعة الأمين من حامض أميني لآخر.

ز- الخزن: ويشمل ذلك خزن جليكوجين وفيتامينات A، B_{12}، D، E، K وخزن الحديد مرتبطاً ببروتين ferritin كما تخزن النحاس.

ح- تقوم الكبد بالإضافة إلى الكلية بتنشيط فيتامين D.

لكل هذه الأسباب فإن مراقبة حالة الكبد ونشاطها يعتبر مهماً في كثير من الحالات المرضية وقد طورت مجموعة من الفحوص تدعى اختبارات وظائف الكبد liver function tests للوقوف على نشاطها وهذه تشمل مراقبة أنزيمات مثل SGPT، AP، SGOT، LDH ومراقبة بيلروبين وألفا فيتوبروتين (AFT) Alpha fetoprotein.

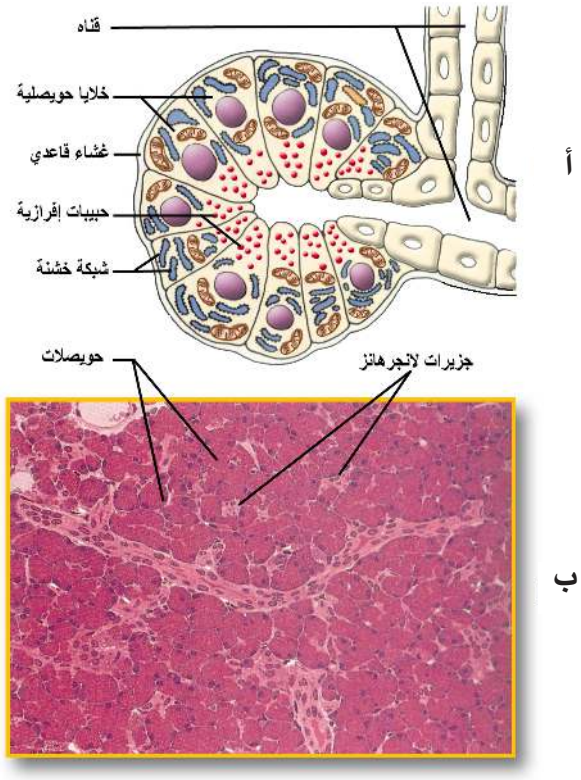
البنكرياس Pancreas

تركيب متطاول ورقي الشكل طوله حوالي 12 سنتمتراً وسمكه 2 - 3سم ويقع خلف الإنحناء الأعظم للمعدة ويتصل بالجانب المقعر للاثنى عشر. يمكن تميز ثلاثة أجزاء في البنكرياس هي الرأس القريب من الاثنى عشر، والجسم ثم الذيل. يتكون البنكرياس مجهرياً من تجمعات من الخلايا الطلائية الغدية تدعى حويصلات acini وهذه تفرز الأنزيمات الهاضمة التي تمر منها إلى قنوات صغيرة تتجمع لتشكل في النهاية قناتين رئيسيتين : الكبرى وهي القناة البنكرياسية تتحد مع القناة القادمة من الكبد وكيس الصفراء وتفتح في الإثنى عشر، أما الثانية وهي المساندة فهي أصغر وتفتح مباشرة في الاثني عشر.

تشكل الحويصلات ما نسبته 99 %من حجم البنكرياس (شكل 19 - 15) أما البقية الباقية (1 %) من البنكرياس فهي جُزيرات لانجرهانز islets of Langerhans التي تضم خلايا مفرزة للهرمونات والتي نوقشت في الفصل الرابع عشر.

تفرز الخلايا الطلائية الغدية المكونة للحويصلات أنزيمات هاضمة، وتفرز معظم هذه الأنزيمات بصورة خاملة ولكنها تنشط حال وصولها إلى الاثني عشر. تشمل الأنزيمات البنكرياسية ترسينوجين trypsinogen وكيموترسينوجين chymotrypsinogen* وبروكاربوكسي بيتيديز procarboxypeptidase وجميعها أنزيمات هاضمة للبروتين ولكنها غير نشطة بصورتها الراهنة كما تفرز الخلايا الغدية أيضا أميليز amylase هاضم للكربوهيدرات وأنزيم محلل للدهون lipase وأنزيمات هاضمة للأحماض النووية nucleases (تضم DNAase، RNAase)، والمجموعة الأخيرة من الأنزيمات تفرز بصورتها النشطة ولكنها لا تعمل بصورة مثلى إلا إذا اختلطت بعصارة الصفراء أو إذا توافرت لها بعض الأيونات. هذا الوضع يضمن أن لا تقوم الأنزيمات البنكرياسية بهضم البنكرياس نفسه.

تفرز الخلايا الطلائية المبطنة للقنوات البنكرياسية إفرازا مائياً غنياً بالأيونات وتحديداً بايكربونات صوديوم $NaHCO_3$ القاعدي الذي يعادل حموضة العصير المعدي ليصبح الوسط ملائماً لعمل الأنزيمات البنكرياسية الهاضمة (pH 7.1 – 8.2). ويصل حجم كامل ما تفرزه البنكرياس من إفرازات هاضمة أو مساعدة في الهضم بين 1200 - 1500 مللتر يومياً.



الشكل 19-15: أ) رسم مكبر لإحدى الحويصلات الإفرازية في البنكرياس، ب) صورة بالمجهر الضوئي لمقطع في البنكرياس مبينا الحويصلات وجُزيرات لانجرهانز (من المرجع 28).

السيطرة على إفرازات القناة الهضمية Control of GI Tract Secretions

يسيطر على إفرازات القناة الهضمية عصبياً بواسطة منعكسات محلية قصيرة أو منعكسات طويلة، كما يسيطر عليها هرمونياً. ويمكن أن نلاحظ تدرجاً في السيطرة فمن سيطرة عصبية كاملة على إفرازات الغدد اللعابية إلى سيطرة عصبية وهرمونية مشتركة على إفرازات المعدة إلى سيطرة هرمونية شبه كاملة على إفرازات البنكرياس والصفراء.

* وينشط أولها، وهو ترسينوجين بواسطة أنزيم المنشط المعوي enterokinase (أو هاضم الببتيدات المعوي enteropeptidase) الذي تفرزه مخاطية الاثنى عشر والصائم عند وصول العصير المعدي الحامضي إليها، ويتحول بفعل الأنزيم إلى ترسين trypsin وهذا بدوره ينشط مزيداً من ترسينوجين كما يحول كلاً من كيموترسينوجين إلى كيموترسين chymotrypsin وبروكاربوكسي ببتيديز إلى كاربوكسي ببتيديز carboxybeptidase.

أ ـ إفرازات الغدد اللعابية:

تفرز الغدد اللعابية لتراً إلى اثنين من اللعاب يومياً بمعدل يتراوح بين 0.5 مل/ دقيقة إلى 4 مل/ دقيقة عندما تنبه بمنبهات حامضية. ويسيطر على إفراز اللعاب عصبياً بواسطة منعكسات عصبية طويلة تشمل تدخل الجهاز العصبي المركزي، فوجود الطعام في الفم ينبه المستقبلات الذوقية والشمية في الفم والأنف، كما تنبه المستقبلات الآلية في الفم بوجود الطعام، بل إن رؤية الطعام وحتى مجرد التفكير فيه (عوامل عاطفية) تنقل إشارات حسية إلى الجهاز العصبي المركزي. تنتقل الإشارات العصبية من التراكيب المشار لها إلى مركز اللعاب salivation centre الموجود في النخاع المستطيل، فيعطي أوامر إلى كل من قسمي الجهاز العصبي الذاتي. فالإشارات الواردة إلى الجملة نظير الودية تصل إلى الغدد اللعابية فتحثها على إفراز كميات كبيرة من عصارة مائية غنية ببوتاسيوم وفقيرة بالأنزيمات، ويبدو أن هذه الإشارات تلعب دوراً عندما يكون الفم جافاً. أما الإشارات الواردة إلى الجملة الودية فتصل الغدد اللعابية وتحثها على إفراز عصارة غنية بأنزيم أميليز الهاضم لعديدات التسكر.

ب ـ إفرازات المعدة

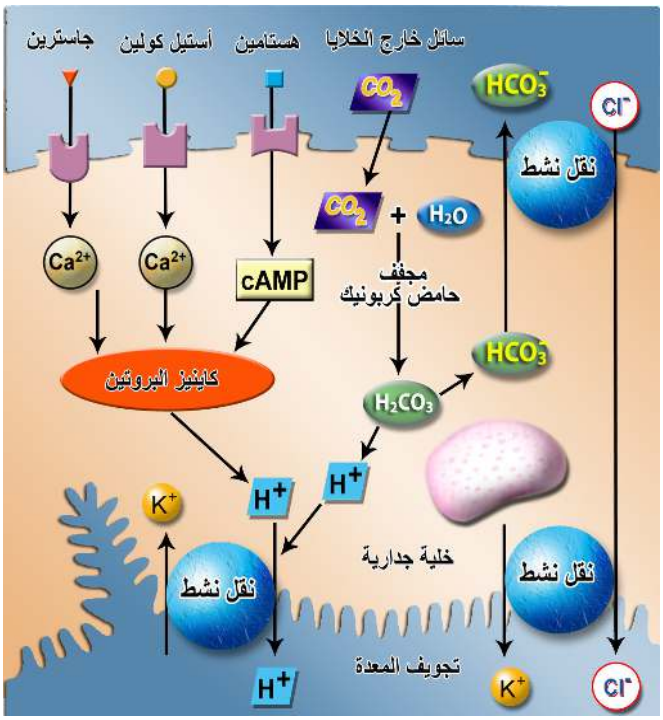
يسيطر على إفرازات المعدة عصبياً وهرمونيا. ويتم إفرازالمعدة عادةً على ثلاثة أطوار:

أ ـ الطور الرأسي Cephalic phase: يتم الإفراز المعدي في هذا الطور قبل أن يصل الطعام إلى المعدة فعلاً فالتفكير في الطعام أو رؤيته أو رائحته في الأنف أو طعمه في الفم تحفز مركز التغذية feeding center في تحت المهاد الذي ينبه بدوره نواة العصب الحائر في النخاع المستطيل فتصدُر أوامر عبر ذلك العصب إلى الغدد المعدية لتعطي العصير المعدي. وبينما يشكل تنبيه مستقبلات الأنف والفم منعكساً عصبياً طويلاً فإن رؤية الطعام أو التفكير فيه تشكل منعكساً شرطياً conditional يتلاشى إذا لم نكن بحاجة إلى الطعام.

ب ـ الطور المعدي Gastric phase: يتم عند وصول الطعام إلى المعدة، فامتلاء المعدة بالطعام أو وجود بعض الببتيدات أو زيادة الحموضة تنبه منعكسات محلية وطويلة تحفز نواة العصب الحائر فيرسل بإشارات إلى الغدد المعدية لإفراز العصير المعدي، وتشكل هذه المنعكسات السيطرة العصبية على الطور المعدي من الإفراز. أما السيطرة الهرمونية من الإفراز فيحفزها الحموضة العالية لمحتويات المعدة ووجود البروتينات المهضومة جزئياً ومادة كافين الموجودة في القهوة والشاي. تنبه هذه المواد الخلايا المعوية الصماء لتفرز هرمون جاسترين gastrin المعدي الذي يحفز إفراز الأنزيمات وحامض هيدروكلوريك، كما ينظم بعض حركات القناة الهضمية (يسبب انقباض العاصرة السفلى للمريء لمنع عودة الطعام إلى المريء وينشط حركة المعدة ويسبب ارتخاء العاصرة البوابية لتفريغ الطعام نحو الاثني عشر). يستمر إفراز جاسترين إلى أن تصبح حموضة محتويات المعدة حوالي pH 2، عندها تثبط الحموضة العالية إفراز جاسترين. وحيث أن البروتينات في المعدة تمتص أيونات H^+ لذا فإن درجة pH ترتفع ثانيةً مما يشجع إفراز جاسترين ثانية وهكذا تعمل آلية التغذية الراجعة السلبية على تنظيم إفراز جاسترين وبالتالي على تنظيم إفراز العصير المعدي. تجدر الإشارة هنا إلى أن العوامل المنشطة لاستجابة الكر أو الفر تثبط إفراز جاسترين والعصير المعدي.

يفرزحامض هيدروكلوريك كما هو موضح بالشكل (19 - 16)، فالناقل أستيل كولين المفرز من نهايات العصب الحائر وهرمون جاسترين يرتبطان بمستقبلاتهما على غشاء الخلايا الجدارية ويعملان بتحريرهما كالسيوم على تنشيط مضخة $H^+.K^+$-ATPase التي تنقل H^+ نقلاً نشطاً إلى تجويف المعدة. في الوقت نفسه ينقل كذلك أيون Cl^- إلى التجويف من أجل الحفاظ على التعادل الكهربائي. ينتج H^+ من تحلل حامض كربونيك حسب المعادلة ($H_2CO_3 \rightarrow H^+ + HCO_3^-$)حيث تضاف HCO_3^- المتخلفة في ستيوبلازم الخلايا الجدارية إلى السائل خارج الخلايا وإلى الدم ولذا فإن الدم الذي يغادر المعدة يكون ذا درجة pH مرتفعة نسبياً نتيجة لإضافة HCO_3^- القاعدية إليه.

من جانب آخر فإن هستامين الذي تفرزه أيضاً مخاطية المعدة يعمل، باستخدام cAMP كرسول ثان، على تنشيط المضخة السابقة ($H^+.K^+$-ATPase) مما يسبب كذلك إفراز H^+. تجدر الإشارة هنا إلى أنه نظراً لكون هستامين يسبب إفراز الحامض المعدي فإن بعض مضادات هستامين، خصوصاً مضادات مستقبلات هستامين H_2، تستخدم لعلاج قرحة المعدة الناتجة عن زيادة الحموضة كذلك وحيث أن كافين يسبب إفراز جاسترين ثم إفراز حامض هيدروكلوريك لذا فإنه ينصح بعدم الإكثار من القهوة والشاي والمرطبات المحتوية على كافين لكي لا تتفاقم القرحات.



الشكل 19-16: أثر الهرمونات وأستيل كولين وثاني أكسيد الكربون على إنتاج وإفراز أيون هيدروجين (حامض هيدروكلوريك) في المعدة.

ج ـ الطور المعوي Intestinal phase: يتم الإفراز هنا بعد وصول الغذاء إلى الأمعاء الدقيقة، ولهذا الطور مكونان: الأول تنشيطي excitatory إذ أن وصول البروتينات المهضومة جزئياً إلى الاثني عشر يسبب إفراز المزيد من جاسترين المعوي من مخاطية الاثني عشر وهذا يسبب إفراز كميات قليلة نسبياً من العصير المعدي. أما المكون الثاني فهو تثبيطي inhibitory وينتج عن زيادة تركيز H^+ ووجود الدهون والبروتينات المهضومة جزئياً، إذ يسبب إنشاء منعكس معوي enterogostric reflex يشمل تثبيط نواة العصب الحائر وتثبيط المنعكسات المحلية وتنشيط الأعصاب الودية الواصلة للعاصرة البوابية. تؤدي هذه الأمور إلى تثبيط إفراز العصير المعدي وإلى تقليل كمية الطعام المتدفق إلى الاثني عشر وهذا يؤدي بالتالي إلى حماية الأمعاء الدقيقة من الحموضة الزائدة.

يسبب المكون التثبيطي كذلك إفراز هرمونات معوية معدية enterogastrones التي تضم سيكرتين، CCK، VIP، GIP، التي تؤدي مجتمعة إلى تثبيط إفراز العصير المعدي عندما تكون المعدة نشيطة وإلى نشاطات أخرى سنشير لها لاحقاً.

جـ ـ إفرازات البنكرياس

يسيطَرعلى إفرازات البنكرياس عصبياً وهرمونياً، لكن السيطرة العصبية أقل أهمية إذ أنها تتم أثناء الطورين الرأسي والمعدي من أطوار الإفراز المعدي ويكون ذلك بتنبيه الأعصاب نظير الودية، الحائر تحديداً، الذي يصل إلى البنكرياس فيسبب إفراز عصاراتها.

أما السيطرة الهرمونية فتتم بفعل هرمونين هما سيكرتين secretin وكوليسستوكاينين (محرك كيس الصفراء)cholecystokinin(CCK). يفرز سيكرتين من مخاطية الإثني عشر استجابة لوصول الطعام الحامضي إلى الأمعاء وهو يعمل على خلايا القنوات البنكرياسية فيسبب إفرازها لعصارة غنية ببيكربونات التي تعادل حموضة الطعام القادم من المعدة وتتيح المجال لعمل الأنزيمات البنكرياسية التي تعمل في وسط قاعدي خفيف. أما هرمون CCK فإنه يفرز أيضاً من مخاطية الاثني عشر استجابة لوصول الطعام المحمل بالدهون والبروتينات المهضومة وهو يعمل على حويصلات البنكرياس فيسبب إفرازها لعصارة غنية بالأنزيمات الهاضمة.

يتم إفراز بيكربونات من خلايا قنوات البنكرياس بالنقل النشط. إن مصدر بيكربونات هو دوماً حامض كربونيك الناتج من اتحاد الماء بثاني أكسيد الكربون المنتج محلياً. يتحلل حامض كربونيك معطياً بيكربونات HCO_3^- و H^+ وبينما تنقل بيكربونات نقلاً نشطاً إلى تجويف القنوات ينقل H^+ نقلاً نشطاً إلى الدم. وبالإضافة إلى دور HCO_3^- في توفير الوسط القلوي المناسب لعمل أنزيمات البنكرياس فإنها تعادل حموضة العصير القادم من المعدة مما يسبب حماية بطانة الأمعاء من التهيج والتآكل.

تجدر الإشارة إلى أن حث البنكرياس بواسطة سيكرتين استخدم كأساس لاختبار نشاط غدة البنكرياس إذ أن حقنة مناسبة من سيكرتين يجب أن تؤدي إلى إفراز حد أدنى معلوم من العصير البنكرياسي وإلا فإن البنكرياس تعد غير فعالة.

د ـ إفراز عصارة الصفراء

تصنع الكبد الصفراء بشكلٍ مستمر وترسل بها عبر القنوات الكبدية، فإذا كان الطعام موجوداً في الاثني عشر فإن الصفراء تصل مباشرة إلى هناك أما إذا لم يكن هناك طعام فإن الصفراء تخزن في كيس الصفراء بسبب إغلاق العاصرة الواقعة عند مدخل القناة الكبدية البنكرياسية إلى الإثني عشر.

عند وصول الطعام إلى الإثني عشر، يحث الطعام الحامضي والمحمل بالدهون مخاطية الأمعاء الدقيقة على إفراز هرمون CCK الذي يرخي العاصرة الكبدية البنكرياسية ليسمح بمرور الصفراء والعصارة البنكرياسية كما يسبب انقباض كيس الصفراء ليخرج محتوياته من الصفراء باتجاه الإثني عشر، بالإضافة إلى أنه يسبب إفراز عصارة بنكرياسية غنية بالأنزيمات كما أشرنا أعلاه. يتضح مما سبق أن السيطرة على إفراز عصارة الصفراء هي سيطرة هرمونية كاملة تقريباً.

هـ ـ إفراز عصارة الأمعاء الدقيقة

يسيطر على إفراز عصارة الأمعاء الدقيقة عصبياً، إذ أن تمدد الأمعاء بفعل الطعام أو تهيج مخاطيتها بسبب حموضة الطعام الوارد إليها يسبب إفراز 1 - 2 لتر من عصارة معوية تتألف في الأساس من الماء وكمية لا بأس بها من المخاط. أما أنزيمات الأمعاء الدقيقة فإنها لا تخضع لهذه السيطرة، فهي أنزيمات تتعلق بالحافة الفرشاة للخلايا الطلائية العمادية للأمعاء.

السيطرة على حركات القناة الهضمية
Control of GI Motility

تتم معظم حركات القناة الهضمية بواسطة العضلات الملساء الموجودة في جدارها، والاستثناءات المعروفة لهذه القاعدة تتمثل في حركات البلع التي تتم في الفم والبلعوم والثلث الأول من المريء بواسطة العضلات الإرادية، وحركات الإخراج التي تسيطر عليها العاصرة الخارجية الإرادية. يمكن تمييز نمطين أساسين من أنماط حركة القناة الهضمية: الأول هو حركة المزج mixing movement ويتم بواسطتها مزج الطعام بالعصارات الهاضمة وهي تتيح كذلك هضما ميكانيكيا للطعام كما تتيح تعريض الطعام المهضوم لخملات الأمعاء لكي يتم امتصاصه، أما الثاني فهو حركة الدفع propulsive movement وتسبب عبور الطعام من جزء لآخر في القناة الهضمية.

أ ـ حركات المريء

تحفز المستقبلات الآلية في البلعوم مركز البلع swallowing centre في النخاع المستطيل الذي يرسل إشارات صادرة إلى أعصاب جسمية تصل للعضلات الهيكلية وإلى أعصاب ذاتية تتحكم بالعضلات الملساء في المريء. تمر الإشارات المنقولة بالأعصاب الجسمية عبر العصب الحائر فتزود العاصرة المريئية العليا (وهي هيكلية) وتزود الثلث الأعلى من المريء وهو هيكلي أيضاً. أما الإشارات الصادرة إلى العضلات الملساء فتمر أيضاً بالعصب الحائر لكنها تزود العضلات الملساء لبقية المريء وتزود العاصرة المريئية السفلى، وحيث أن هذه الأعصاب الأخيرة هي نظير ودية لذا فإنها تفرز أستيل كولين الذي يسبب موجة من الانقباض (شكل19 - 17أ) تبدأ من أعلى المريء وتنتهي بالعاصرة المريئية السفلى التي تنقبض لتمنع عودة الطعام من المعدة. تدعى هذه الموجة من الانقباض حركة دودية peristalsis وهي تنتمي لحركات الدفع التي

أشرنا لها أعلاه. تسري موجة الحركة الدودية بمعدل 2 - 4سم/ث وتحتاج حوالي 9 ثوان لعبور المريء وهذا يمثل الوقت التقريبي لعبور الطعام للمريء إذا كان نصف صلب أما إذا كان الطعام سائلاً فإنه لا يحتاج لأكثر من ثانية واحدة ويساعده في ذلك أثر الجاذبية.

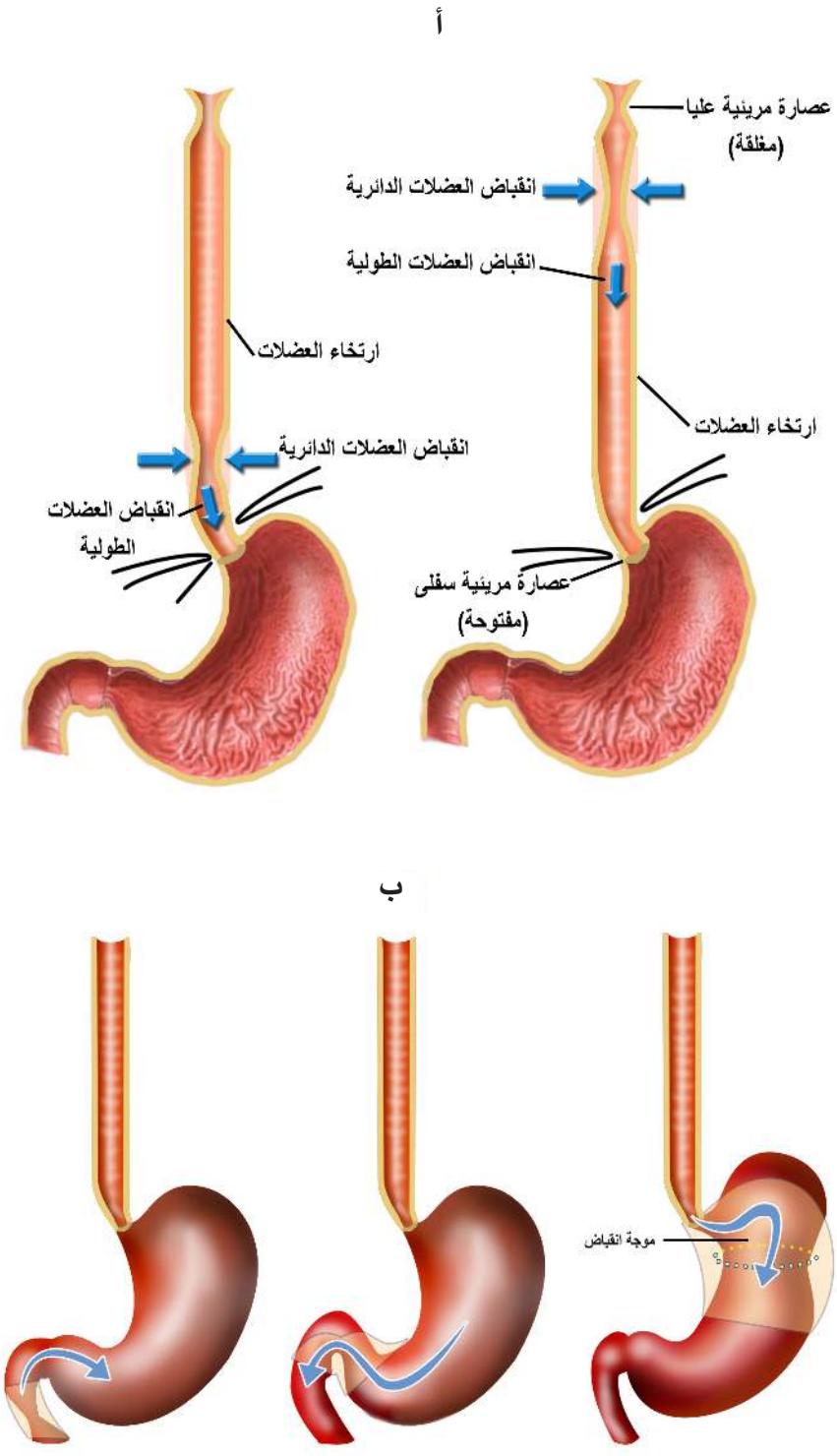
وحيث أن جزءاً من حركات البلع تعتمد على عضلات إرادية لذا فإن بعض أمراض الأعصـــاب و العضـــلات الإرادية مثل شلل الأطفال ومرض ضعف العضلات myasthenia gravis تحدث صعوبة في البلع dysphagia.

ب - حركات المعدة

تؤدي حركات المعدة كثيراً من الوظائف المناطة بالمعدة، فهي تمكن المعدة من خزن كميات كبيرة من الطعام دونما زيادة ملحوظة في الضغط بداخلها، وتسبب مزج الطعام بالعصارات الهاضمة كما وتسبب هضم الطعام ميكانيكياً إلى قطع صغيرة جداً أو إلى صورة شبه سائلة، وأخيراً فهي تسبب دفع الطعام إلى الاثني عشر أو إلى تفريغ المعدة من الطعام.

حركات المعدة هي نوع من الحركة الدودية التي تتم بمعدل ثلاث حركات في الدقيقة الواحدة، ويسببها صانع خطو موجود في العضلات الطولية الموجودة في الانحناء الأعظم لجدار المعدة. إذ يقوم صانع الخطو بإحداث إزالة استقطاب وإعادة استقطاب متكررين وإذا وصلت إزالة الاستقطاب إلى جهد العتبة فإن جهود فعل تنطلق وتؤدي إلى حركة العضلات الملساء (شكل 19 - 17ب)، ولا تحدث جهود الفعل عادةً إلا إذا وُجدت منبهات مهيجة. من المنبهات المهيجة إفراز أستيل كولين من الأعصاب نظير الودية العائدة للعصب الحائر وإفراز جاسترين المعدي. أما إفراز أستيل كولين فسببه الرئيسي تنبيه المستقبلات الآلية بجدار المعدة بفعل الشد الناتج عن امتلاء المعدة وأما جاسترين فإنه يفرز استجابة للعوامل نفسها التي أشرنا إليها عند مناقشتنا السيطرة على إفرازات المعدة.

تحدث موجة الحركة الدودية ابتداءً من منطقة الفؤاد ومروراً بالقعر والجسم ثم البواب وذلك على شكل حلقة تحيط بالمعدة بالكامل وتسبب تحريك كمية من الطعام باتجاه البواب وحيث أن جدار البواب عضلي سميك لذا فإن الحركة فيه تكون أقوى ما يمكن، كذلك فإن معظم الغذاء الذي يدفع نحو مؤخرة البواب سيكون الغذاء السائل الموجود في البواب نفسه. تؤدي هذه الحركة إلى دفع كميات صغيرة (حوالي 3 مللتر)من الغذاء مع كل موجة وإلى تفريغها في الاثني عشر، وحينما تصل الموجة إلى العاصرة البوابية فإنها تسبب انقباضها وبالتالي إغلاقها فلا يتدفق مزيد من الغذاء إلى الاثني عشر. أما الغذاء الذي دفع نحو البواب فإنه يرتد إلى الخلف نحو جسم المعدة بعملية تسمى دفع خلفي retropulsion وهذه تؤدي إلى إحداث مزيد من المزج للطعام بالعصارات المعدية وإلى تقطيعه إلى دقائق أصغر فأصغر. تتكرر عملية تفريغ المعدة ثلاث مرات في الدقيقة ولكن بكميات صغيرة في كل مرة. تجدر الإشارة هنا إلى أن الطعام السائل لا يمكث في المعدة طويلاً، وبشكلٍ عام



الشكل 19-17: أ) الحركة الدودية في المريء عندما تبدأ (إلى اليمين) وعند وصولها نهاية المريء (إلى اليسار)، ب) الحركة الدودية في المعدة في ثلاث مراحل ابتداءً من اليمين، ويبين السهم في الشكل أقصى اليسار حركة الدفع الخلفي للطعام المهضوم.

يتم تفريغ المعدة تماماً من الأكل في غضون أربع ساعات بعد تناول الوجبة، ويكون التفريغ أسرع إذا كانت كمية الطعام كبيرة، إذ أن ذلك يؤدي إلى شد المعدة بشكل أكبر وهذا ينشط الحركة الدودية كما ينشط عملية التفريغ. كذلك فإن الوجبة المحتوية على كثير من الكربوهيدرات تفرغ بسرعة أكبر من المعدة أما الوجبة المحتوية على الكثير من الدهون فتفرغ ببطء أكثر إذ يصل معدل تفريغ المعدة إلى حوالي 6 ساعات أو أكثر وذلك لأن الدهون تشكل طبقة طافية على سطح الغذاء بعيداً عن البواب كما أن هضمها في الأمعاء يتم

بشكل أبطأ. هناك تناغم بين حركات المعدة وعمل الأمعاء الدقيقة، فتفريغ المعدة يثبّط بشكل كبير بإشارات مرسلة من الاثني عشر ويحدث التثبيط في الظروف الاتية :

1) عندما يكون الغذاء في الأمعاء الدقيقة غنياً بالدهون.
2) عندما يكون الغذاء الوارد حامضياً pH ≤ 3.5.
3) عندما يكون الغذاء مرتفع الأسموزية.
4) عندما يكون حجم الغذاء الواصل للاثني عشر كبيراً.

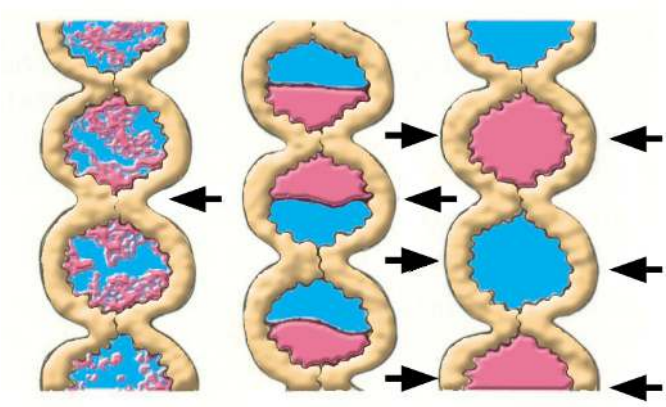
تؤدي هذه العوامل مجتمعة إلى تنشيط المنعكس المعوي المعدي الذي يوقف تدفق مزيد من الغذاء من المعدة كما يؤدي إلى إفراز هرمونات إنتيروجاسترون (المعوية المعدية) enterogastrones التي تثبط حركات المعدة وتفريغها. بالإضافة إلى هذه العوامل المعدية المعوية، فإن هناك العديد من المؤثرات التي تعيق تفريغ المعدة، فتنشيط مستقبلات الألم وزيادة نشاط الجملة الودية أو نقص نشاط الجملة نظير الودية وكثير من الحالات العاطفية كلها تعيق تفريغ المعدة.

جـ - حركات الأمعاء الدقيقة

تؤدي حركات الأمعاء الدقيقة إلى مزج الغذاء بالعصارات الهاضمة القادمة من الكبد (الصفراء) والبنكرياس وبعصارة الأمعاء نفسها، كما أنها تؤدي إلى دفع الغذاء المهضوم عبر الأمعاء الدقيقة لكي ينقل إلى الأمعاء الغليظة. يمكن ملاحظة نوعين رئيسين من حركات الأمعاء يتمان بالتناوب، حركة التجزئة segmentation وهي نوع من حركات المزج تتم أثناء امتلاء الأمعاء الدقيقة بالغذاء القادم من المعدة أي بعد الوجبة مباشرة، والحركة الدودية peristalsis وهي نوع من حركات الدفع تتم عند اكتمال هضم وامتصاص الغذاء وتهدف لدفع مخلفات الغذاء غير المهضوم إلى الأمعاء الغليظة.

تتم حركة التجزئة (شكل 19-18) بمعدل يتناقص تدريجياً باتجاه الأمعاء الغليظة، فهي تتم بمعدل 11 - 12 حركة في الدقيقة في الاثني عشر وبمعدل 8 - 9 حركات في نهاية اللفائفي. تؤدي هذه الحركة إلى دفع الغذاء إلى الأمام وإلى الخلف ليسهل مزجه بالعصارات الهاضمة، وفي كل مرة يتقدم الغذاء نحو الأمعاء الغليظة مسافة قصيرة جداً. تبدأ الحركة بفعل صانع خطو موجود في أكثر من مكان واحد في العضلات الطولية لجدار الأمعاء ويؤدي نشاط صانعات الخطو إلى إزالة استقطاب وإلى جهود فعل يصاحبها انقباض ثم ارتخاء في حلقات العضلات الملساء. يسبب هذا حصر الغذاء في جيوب صغيرة حيث يمتزج بالعصارات الهاضمة ويجري امتصاص بعضاً منه ثم ينقسم الجيب الواحد إلى قسمين أحدهما يشكل جيباً جديداً مع الجزء الواقع خلفه مباشرة والآخر مع الجزء الواقع أمامه مباشرة وهكذا تتكرر العملية. وحيث أن معدل حركات التجزئة هو أعلى في الاثني عشر منه في نهاية اللفائفي لذا فإن المحصلة النهائية هي دفع الغذاء باتجاه الخلف . ويمكن تحوير قوة انقباضات حركات التجزئة (وليس معدلها) بواسطة الجهاز العصبي المعوي فالأعصاب نظير الودية تزيدها والأعصاب الودية تقللها، كما أنها تتأثر ببعض الهرمونات.

أما الحركة الدودية فتحدث بعد امتصاص معظم الغذاء حيث تتلاشى حركات التجزئة. تبدأ الحركة الدودية ابتداء من نهاية المعدة ومروراً بالاثني عشر فبقية الأمعاء الدقيقة، وتكون عادةً على شكل موجات تسير الواحدة منها بين 10 - 60 سم ثم تتلاشى حيث تبدأ موجة جديدة خلف مكان تلاشي الموجة الأولى، وهكذا تتكرر العملية إلى أن تغمر كامل الأمعاء الدقيقة في غضون ساعتين ثم تبدأ موجة جديدة من بداية الاثني عشر. يدعى هذا النمط من



الشكل 19-18: حركات التجزئة.

الحركة مركب الحركة المهاجر migrating mobility complex وهو يسبب تنظيف الأمعاء الدقيقة من بقايا الغذاء غير المهضوم ومن الخلايا الطلائية المتقشرة لبطانة الأمعاء ومن البكتيريا القادمة من الأمعاء الغليظة والتي إن تكاثرت ستسبب الكثير من المشاكل. ولا تتوقف هذه الحركة إلا عندما يدخل طعام جديد إلى المعدة حيث تبدأ حركات التجزئة من جديد نتيجة لمنعكس معدي لفائفي gastrointestinal reflex. يسيطر على الحركة الدودية قسما الجهاز العصبي الذاتي بشكل مماثل لما أشرنا له في حركة التجزئة، كما أن هرموناً يدعى المحرك motilin يعتقد بأنه يبدأ مركب الحركة المهاجر.

يجدر بنا هنا أن نشير إلى نشاط العاصرة اللفائفية الأعورية التي تكون مغلقة معظم الوقت ولكنها تنبسط عندما يزداد النشاط الحركي للفائفي فتسمح بذلك لبقايا الغذاء بالمرور إلى الأمعاء الغليظة. ويبدو أن هذه العاصرة تنبسط كجزء من المنعكس المعدي اللفائفي، كما أنها تنبسط استجابة لإفراز جاسترين المعدي الذي يسبب هو الآخر زيادة في النشاط الحركي للفائفي. وفي الأحوال جميعها يسبب مرور بقايا الغذاء إلى الأعور إغلاق العاصرة مجدداً فلا تستطيع المخلفات العودة إلى اللفائفي ثانية.

د - حركات الأمعاء الغليظة

يعتبر جدار الأمعاء الغليظة هادئا بشكل عام مقارناً بما يحدث في المعدة أو الأمعاء الدقيقة ولكننا يمكن أن نلاحظ نوعين من الحركات فيه: الأول حركات تجزئة وهي بطيئة وتسبب مزج بقايا الغذاء لكي يتم امتصاص الماء منها والثاني حركة دودية واسعة mass peristalsis أكثر بطئاً وتسبب دفع بقايا الغذاء نحو المستقيم.

حركات التجزئة هي انقباضات في التراكيب الكيسية haustral contraction المكونة لجسم القولون وهي تحدث مرة كل 30 دقيقة، ويؤدي الانقباض الواحد إلى دفع محتويات الكيس إلى الكيس الذي يليه. يتم في هذه الانقباضات مزج المحتويات مما يساعد في امتصاص الماء منها. تنشأ حركات التجزئة هذه وتنظم بواسطة منعكس محلي، إذ أن امتلاء أحد الأكياس ببقايا الغذاء وتمدده يؤدي إلى تنشيط عضلات جدار الكيس لينقبض حيث تدفع المحتويات للكيس الذي يليه.

أما الحركة الدودية الواسعة فتشكل انقباضاً طولياً قوياً بطيئاً يعبر القولون ثلاث أو أربع مرات يومياً وهي غالباً ما تتم بعد الوجبات مباشرة وتشعر الإنسان بالرغبة في الإخراج defecation. ونظراً لأن هذه الحركات

تتم عادةً عندما يتواجد الغذاء في المعدة، فإنه يعتقد أنها تنظم بواسطة منعكس معدي قولوني gastrocolic reflex. وقد وجد أن زيادة الألياف في الغذاء تزيد من قوة انقباضات القولون هذه ويؤدي إلى جعل البراز طرياً مما يسهل دفعه باتجاه المستقيم.

هـ - حركات الإخراج Defecation

يكون المستقيم عادةً فارغاً، ولكن عندما يدفع البراز إليه بفعل حركات الأمعاء الغليظة الواسعة فإن جدرانه تتمدد فينشأ منعكس الإخراج defecation reflex الذي يجعل جدران كل من القولون الأعوج والمستقيم تنقبض ويجعل العاصرة الشرجية الداخلية تنبسط.

يشمل منعكس الإخراج، الذي يُنقل بواسطة الأعصاب نظير الودية إلى الحبل الشوكي، ذهاب الإشارة إلى الدماغ الذي سيقرر فيما إذا كانت العاصرة الشرجية الإرادية (الخارجية) ستبقى مغلقة أم ستفتح (الشكل 19 - 19). فإذا كانت الظروف ملائمة للإخراج فإنه يتم أما إذا كانت الظروف غير ملائمة، فإن المنعكس سيتوقف خلال ثوان. يتكرر منعكس الإخراج ثانية مع الحركة الدودية التالية وهكذا إلى أن يقرر الشخص أن يتم الإخراج.

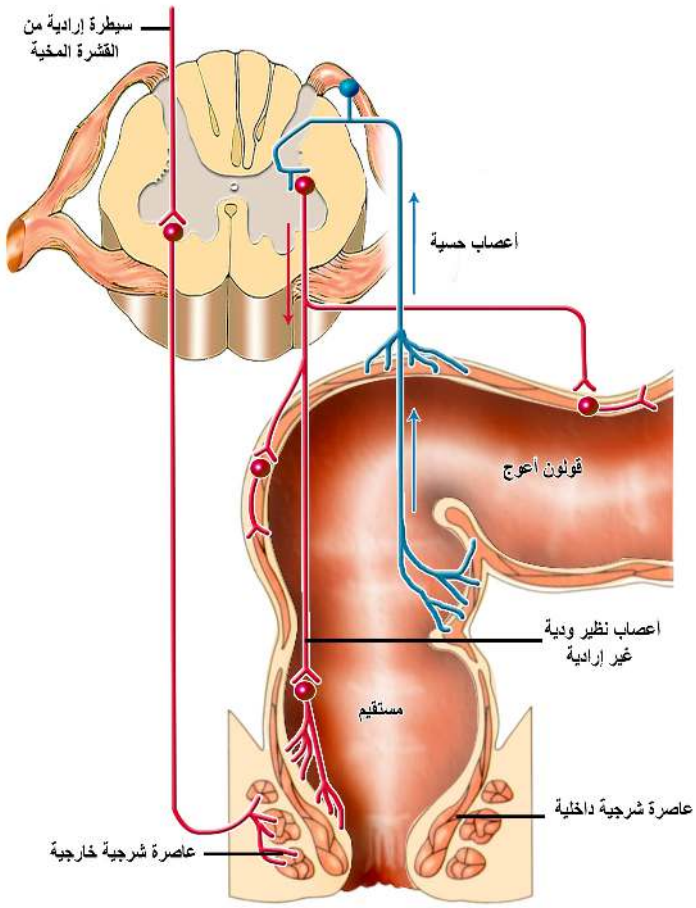
الهضم Digestion

يعرف الهضم بأنه العملية التي تتشق فيها جزيئات الغذاء المبتلعة الكبيرة إلى جزيئات أصغر بمساعدة الأنزيمات أو العصارات في تجويف القناة الهضمية أو في الحافة المحاذية لهذا التجويف.

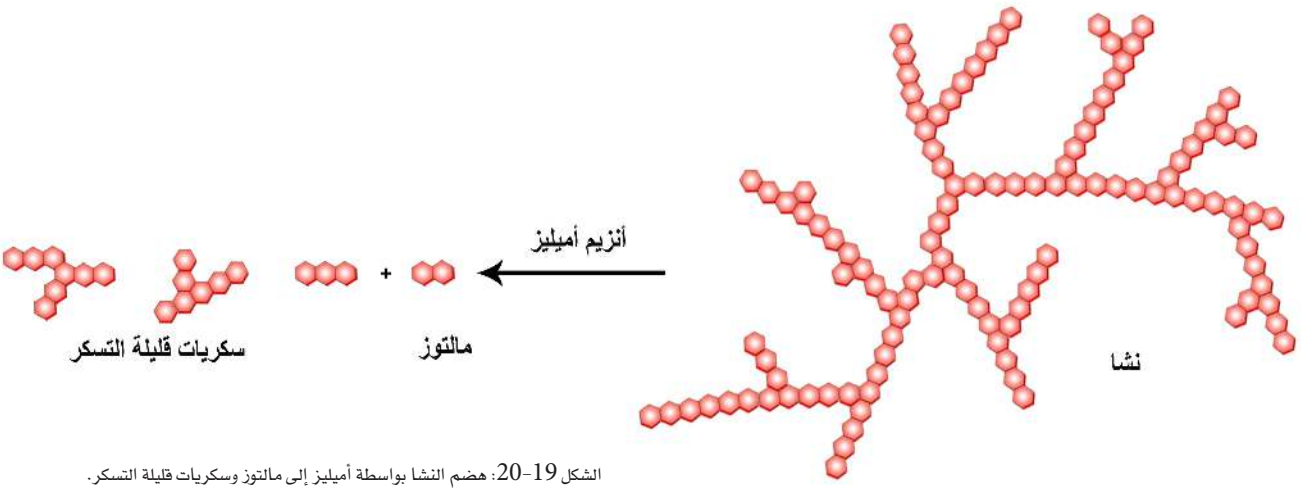
أ - هضم الكربوهيدرات

تشكل كربوهيدرات لمعظم البشر المصدر الرئيسي للسعرات الحرارية، وأكثر أشكال الكربوهيدرات شيوعاً في الغذاء الإنساني هو النشا النباتي (أميلوبكتين) وجليكوجين (النشا الحيواني) وسليلوز الذي لا يوجد في الجسم أنزيمات هاضمة له ولذا فإنه يشكل الألياف الغذائية. بالإضافة لهذه الأشكال المعقدة من كربوهيدرات فان السكريات الثنائية سكروز ولاكتوز والسكريات الأحادية جلوكوز وفركتوز هي أكثر السكريات شيوعا في الغذاء.

يبدأ هضم النشويات في الفم بواسطة أنزيم أميليز اللعابي salivary amylase الذي يحطم النشا إلى سكر مالتوز maltose ثنائي وإلى سكريات قليلة التسكر oligosaccharides تضم 3 - 9 جزيئات جلوكوز ويكون بعض هذه الجزيئات متفرعاً (شكل 19 - 20). وعلى الرغم من أن الطعام لا يبقى في الفم فتره طويلة من الزمن لكن عمل أميليز اللعابي قد يؤدي إلى هضم نصف كمية النشا الموجودة فيه وذلك لأن أميليز، والذي يحتاج لدرجة pH مثلى حوالي 7 وتثبطه حموضة المعدة، يستمر بالعمل لبعض الوقت على الغذاء حتى داخل المعدة لأن مكونات كل لقمة تبقى على هيئة كتلة واحدة داخل المعدة دون أن تصل إليها حموضة المعدة وذلك لبعض الوقت.



الشكل 19-19: منعكس الإخراج. لاحظ التحكم الإرادي بالإخراج عن طريق الأعصاب الصادرة إلى العاصرة الشرجية الخارجية.



الشكل 19-20: هضم النشا بواسطة أميليز إلى مالتوز وسكريات قليلة التسكر.

يكتمل هضم الكربوهيدرات داخل الأمعاء الدقيقة بفعل أميليز البنكرياس pancreatic amylase الذي يعمل بشكل مماثل لأميليز اللعابي ويكون عمله سريعاً، ففي خلال 10 دقائق تقريباً من دخول الطعام إلى الاثني عشر يحول النشا تماماً إلى مالتوز وسكريات قليلة التسكر. يكتمل هضم هذه السكريات بفعل الأنزيمات المتعلقة بالحافة الفرشاة للأمعاء والتي أهمها مالتيز maltase الذي يحطم مالتوز إلى جزيئين من جلوكوز ، ولاكتيز lactase الذي يحطم لاكتوز إلى جلوكوز وجلاكتوز، وسكريز sucrase الذي يحطم سكروز إلى جلوكوز وفركتوز،ونظير مالتيز (= isomaltase α dextrinase) الذي يحطم تفرعات الجزيئات المتفرعة فيقطع الرابطة السكرية α.1.6 glycosidic bond الواصلة بين السكريات عند نقاط التفرع.

تجدر الإشارة هنا إلى أن السكريات الثنائية الداخلة مع الغذاء لا يجري لها أي هضم إلى حين وصولها الأمعاء الدقيقة حيث تعمل عليها أنزيمات الحافة الفرشاة والتي تتواجد بأكثر تركيز لها في الصائم وتقل تدريجياً بعد ذلك. كما تجدر الإشارة إلى أن البالغين من الآسيويين والأفارقة ينعدم لديهم أنزيم لاكتيز الهاضم لسكر الحليب ولذا فإن السكر يمر إلى الأمعاء الغليظة دون هضم حيث تقوم البكتيريا بتحطيمه وانتاج غازات ومركبات تسبب حركة الأمعاء الغليظة مما يدعو إلى الإسهال diarrhea. تدعى هذه الحالة عدم تحمل لاكتوز lactose intolerance، وهي حالة وراثية لدى هؤلاء الأشخاص.

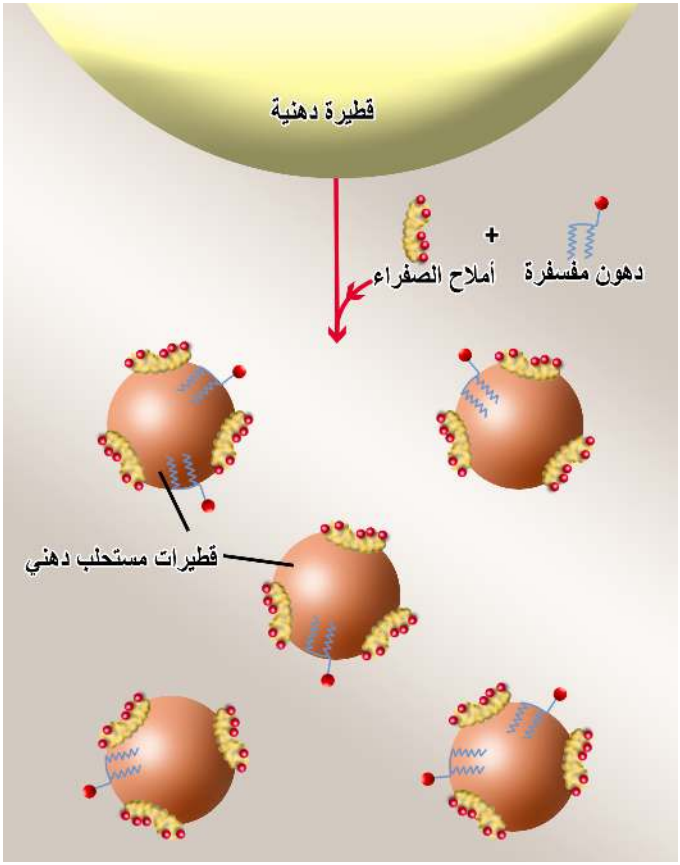
ب ـ هضم البروتينات Protein Digestion

يَهضم بيسين المنشَط البروتينات في المعدة ويحولها إلى ببيتدات وأحماض أمينية غير أن مقدار الهضم لا يكون كبيراً إذ لا يتجاوز 15 % من بروتينات الغذاء ولذا فإن إزالة المعدة جراحياً لا تؤثر كثيراً على هضم البروتينات.

يتكفل الاثني عشر وبقية الأمعاء الدقيقة بالجزء الأكبر من هضم البروتينات، إذ أن مشاركة الاثني عشر لوحده في الهضم تصل إلى حوالي 50 % من بروتينات الغذاء. يتم الجزء الأكبر من هضم البروتينات في الأمعاء الدقيقة بواسطة الأنزيمات البنكرياسية الهاضمة للبروتين وهذه تشمل تربسين وكيموتربسين وكاربوكسيببتيديز، وجميعها أنزيمات تُفرز بصورة غير نشطة من البنكرياس كما أشرنا ويجري تنشيطها داخل تجويف الاثني عشر. تحول الأنزيمات البنكرياسية البروتينات إلى ببتيدات قصيرة وإلى أحماض أمينية. بعد ذلك تعمل على الببتيدات أنزيمات الأمعاء الدقيقة المتعلقة بالحافة الفرشاة وهذه أنزيمات محللة للببتيدات peptidases تشكل بروتينات مكملة (داخلية) integral لأغشية خلايا الحافة الفرشاة ويكون الموقع النشط لها متجها نحو تجويف الأمعاء مما يمكنها من تحليل الببتيدات القصيرة (ثنائيات وثلاثيات ورباعيات الببتيد) التي يكون تركيزها عادةً أعلى من تركيز الأحماض الأمينية في ذلك الموقع من الأمعاء الدقيقة. في خطوة لاحقة، يتم نقل الببيتيدات القصيرة إلى سيتوبلازم خلايا الحافة الفرشاة حيث يجري هضمها إلى أحماض أمينية مفردة بواسطة أنزيمات محللة ببتيد سيتوبلازمية cytosolic peptidases تكون أنشط ما يمكن تجاه ثنائيات وثلاثيات الببتيد، أما رباعيات الببتيد والببتيدات الأكثر طولاً فإنها تهضم بواسطة أنزيمات الحافة الفرشاة.

جـ ـ هضم الدهون Lipid Digestion

لا يجري هضم ذو بال للدهون حتى خروجها من المعدة على الرغم من



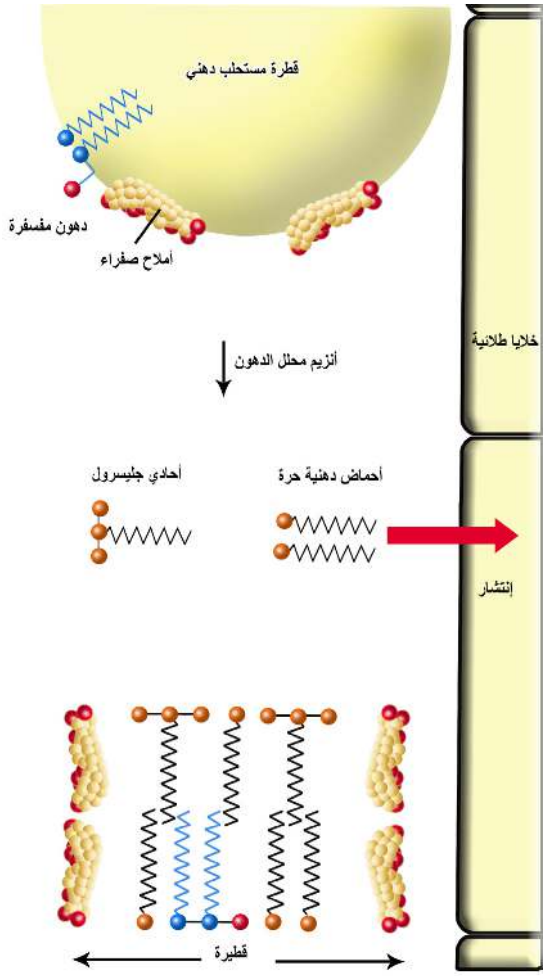
الشكل 19-21: تحويل الدهون إلى مستحلب دهني بواسطة أملاح الصفراء.

وجود لايبيز لساني تفرزه غدد مائية serous في اللسان وآخر معدي تفرزه الخلايا الرئيسية في المعدة. في المعدة، ذكرنا أن الدهون تشكل طبقة زيتية فوق سطح الغذاء ولذا فإنها آخر ما ينقل من المعدة وهذا يضمن أنها لا تنقل من المعدة بمعدل أسرع من قدرة الأمعاء الدقيقة على هضمها.

تتأثر الدهون الواصلة إلى الاثني عشر بعصارة الصفراء، إذ أن أملاح الصفراء وليسيثين تحولان الدهون إلى مستحلب دهني (شكل 19 - 21) قطراته ذات قطر مقداره 1μm تقريباً وهذا يزيد مساحة السطح الذي ستعمل عليه أنزيمات البنكرياس بعدة الآف من المرات. تجدر الإشارة هنا إلى ضرورة وجود ليسيثين الذي يمكن أملاح الصفراء من تحويل الدهون إلى مستحلب دهني إذ أن أملاح الصفراء نفسها ليست مواد استحلابية فعالة.

تتعرض قطرات المستحلب الدهني بعد ذلك لأنزيم لايبيز بنكرياسي pancreatic lipase يعمل على ثلاثيات جلسرول فيحرر حامضين دهنيين حرين ويبقى وحيد جلسرول يرتبط فيه الحامض الدهني بذرة الكربون الثانية من جلسرول، ويحتاج عمل أنزيم لايبيز هذا إلى مرافق لايبيز colipase تفرزه البنكرياس أيضاً ويمكن لايبيز من الارتباط بسطح قطرات المستحلب الدهني. من جانب آخر، فإن أنزيم محلل الدهون المفسفرة phosphalipase A_2 يحرر حامضاً دهنياً حراً من ذرة الكربون رقم 2، أما إسترات كوليسترول cholesterol esters فإن الروابط الإسترية بها تقطَع بواسطة محلل إستر كوليسترول cholesterol esterase مما يحرر حامضاً دهنياً ويبقى كوليسترول.

تشكل منتجات هضم الدهون هذه مع أملاح الصفراء تجمعات جزيئية صغيرة يطلق عليها قطيرات micelles (شكل 19 - 22). تتشكل القطيرة من تجمع 20 - 30 جزيء تشكل معاً تركيباً قطره حوالي 5 نانومترات يُغطى



الشكل 19-22: تشكل نواتج هضم الدهون مع أملاح الصفراء قطيرات دهنية قابلة للامتصاص.

معظم السطح الخارجي له بأملاح الصفراء ويتجه السطح غير المستقطب له نحو داخل القطيرة والسطح المستقطب نحو الخارج. وتتوزع الجزيئات الناتجة عن الهضم كالأحماض الدهنية الحرة وأحاديات جلسيرول والدهون المفسفرة وكوليسترول والفيتامينات الذائبة بالدهون داخل هذه القطيرات، وسنرى تحت بند الامتصاص كيف سيجري التعامل مع هذه القطيرات.

الامتصاص Absorption

يقصد بالامتصاص العمليات التي يتم بها نقل جزيئات الغذاء الصغيرة monomers عبر الخلايا الطلائية للقناة الهضمية إلى الأوعية الدموية أو الليمفية المارة بذلك الجزء من القناة الهضمية.

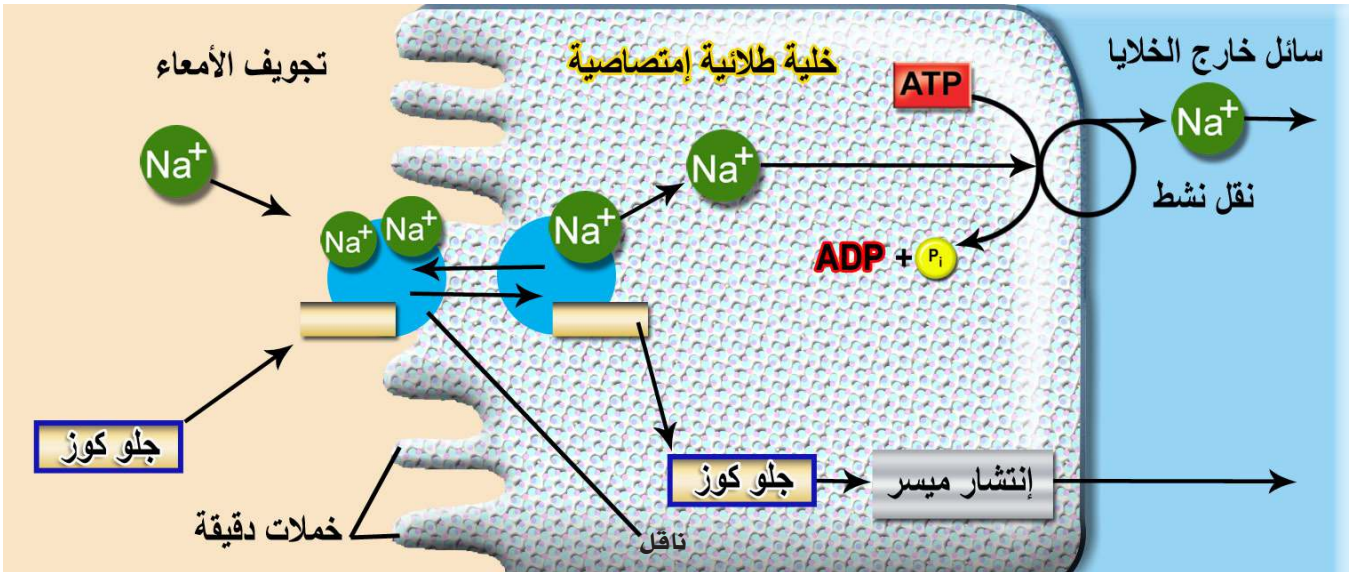
أ ـ امتصاص نواتج هضم الكربوهيدرات

يكون امتصاص نواتج هضم كربوهيدرات أعلى ما يمكن في الاثني عشر والصائم العلوي ويتناقص تدريجياً ابتداءً من نهاية الصائم. السكريات الأكثر امتصاصاً هي جلوكوز وجلاكتوز وفركتوز أما السكريات الأخرى فهي أقل امتصاصاً.

ينقل جلوكوز وجلاكتوز نقلاً نشطاً معتمداً على صوديوم (نقل نشط ثانوي) عبر الحافة الفرشاة، حيث يتنافس كل من جلوكوز وجلاكتوز على الناقل المشترك الذي يمتلك موقعي ارتباط لصوديوم وموقع واحد للسكر (الشكل 19 - 23).وحيث أن تركيز Na^+ داخل الخلايا الطلائية (خلايا الحافة الفرشاة) أقل من تركيزه في تجويف الأمعاء المجاور لذا فإن صوديوم ينتقل مع فرق التركيز وتستغل طاقة انتقاله مع فرق التركيز لتمويل نقل جلوكوز أو جلاكتوز ضد فرق تركيزهما. وعندما يصلا إلى داخل الخلية فإنهما

الجدول 19 - 2: ملخص عمل الأنزيمات والعصارات الهاضمة

الأنزيم أو العصارة	المصدر	المادة الحليلة	النواتج
أميليز لعابي	الغدد اللعابية	النشا	مالتوز وسكريات قليلة التسكر
HCl	المعدة	ببسينوجين	ببسين نشط
ببسين(بعد التنشيط)	المعدة	البروتينات	أحماض أمينية وببتيدات
الصفراء	الكبد وكيس الصفراء	الدهون	مستحلب دهني
أميليز بنكرياسي	البنكرياس	النشا	مالتوز وسكريات قليلة التسكر
تربسين(بعد التنشيط)	البنكرياس	البروتينات	أحماض أمينية وببتيدات قصيرة
كيموتربسن (بعد التنشيط)	البنكرياس	البروتينات	أحماض أمينية وببتيدات قصيرة
لايبيز بنكرياسي	البنكرياس	ثلاثيات جليسرول	أحماض دهنية حرة وأحادي جليسرول
مالتيز	الأمعاء الدقيقة	مالتوز	جلوكوز
سكريز	الأمعاء الدقيقة	سكروز	جلوكوز وفركتوز
لاكتيز	الأمعاء الدقيقة	لاكتوز	جلوكوز وجلاكتوز
محللات الببتيد	الأمعاء الدقيقة	الببتيدات القصيرة	أحماض أمينية
محللات الأحماض النووية (DNAase، RNAase)	البنكرياس	أحماض نووية (DNA،RNA)	نيوكليوتايدات
محللات نيكليوساييد ومحللات الفوسفات	الأمعاء الدقيقة	نيوكليوتايدات	قواعد نتروجينية، رايبوز ودي أوكسي رايبوز وفوسفات



الشكل 19-23: امتصاص جلوكوز المعتمد على صوديوم في مخاطية الأمعاء.

ينتقلان عبر الأغشية الجانبية والقاعدية بواسطة الانتشار الميسر باستخدام ناقل ثم يعبران إلى السائل خارج الخلايا فالأوعية الدموية. أما فركتوز فإنه لا يتنافس مع جلوكوز وجلاكتوز على الناقل نفسه بل ينتقل تقريباً بالسرعة نفسها إلى داخل الخلية وذلك باستخدام ناقل خاص به بعملية الانتشار الميسر، لكنه يخرج بعد ذلك من الخلية باستخدام الناقل نفسه الخاص بجلوكوز ولذا فإنه يتنافس مع جلوكوز وجلاكتوز في الخروج من الخلية إلى السائل خارج الخلايا.

ب ـ امتصاص نواتج هضم البروتين

يتم امتصاص حوالي 50 % من نواتج هضم البروتينات في الاثني عشر ويساهم الصائم بامتصاص جزء كبير مما تبقى. تمتص الأحماض الأمينية المفردة عبر الحافة الفرشاة بواسطة أنظمة ناقلة شبه نوعية لمجموعات الأحماض الأمينية، فالأحماض الأمينية المتعادلة لها ناقل والقاعدية لها ناقل وهكذا، ويكون النقل عادةً نقلاً نشطاً ثانوياً معتمداً على صوديوم. تنقل الأحماض الأمينية بعد ذلك من داخل الخلايا عبر الأغشية الجانبية القاعدية باستخدام نواقل جديدة مختلفة عن تلك الموجودة في الحافة الفرشاة ويكون النقل معتمداً على صوديوم أحياناً، كما لا يكون معتمداً عليه في أحيانٍ أخرى.

كذلك تمتص بعض ثنائيات وثلاثيات الببتيد عبر الحافة الفرشاة ويكون النقل هنا أيضاً نقلاً نشطاً ثانوياً ولكنه معتمد على نقل H^+، ويكون معدل نقل بعض هذه الببتيدات القصيرة أسرع من نقل الأحماض الأمينية المفردة فقد وجد مثلاً أن نقل ثلاثي ببتيد جلايسين يكون أسرع من نقل جلايسين المفرد. تكون النواقل للببتيدات القصيرة غير نوعية إذ أن نظاماً ناقلاً واحداً يقوم بنقل مختلف تشكيلات الببتيدات القصيرة. حال دخول الببتيدات القصيرة إلى سيتوبلازم الخلايا الطلائية تهضم إلى أحماض أمينية مفردة بواسطة أنزيمات محللة الببتيدات السيتوبلازمية حيث تنقل بعد ذلك كأحماض أمينية مفردة إلى الدم.

أما البروتينات والببتيدات الطويلة فإنها لا تمتص عادةً في الإنسان بكميات مهمة ولكن يمكن أن يمتص بعضها أحياناً دون هضم الأمر الذي يثير تفاعلات مناعية في الجسم إذ يعدها الجسم أجساماً غريبة مولدة للضد antigens، ولكن في بعض المجترات والقوارض يمكن أن تمتص بعض البروتينات المناعية بكاملها مع حليب اللبا الأمر الذي يعطي هذه الحيوانات مناعة مكتسبة من الأم.

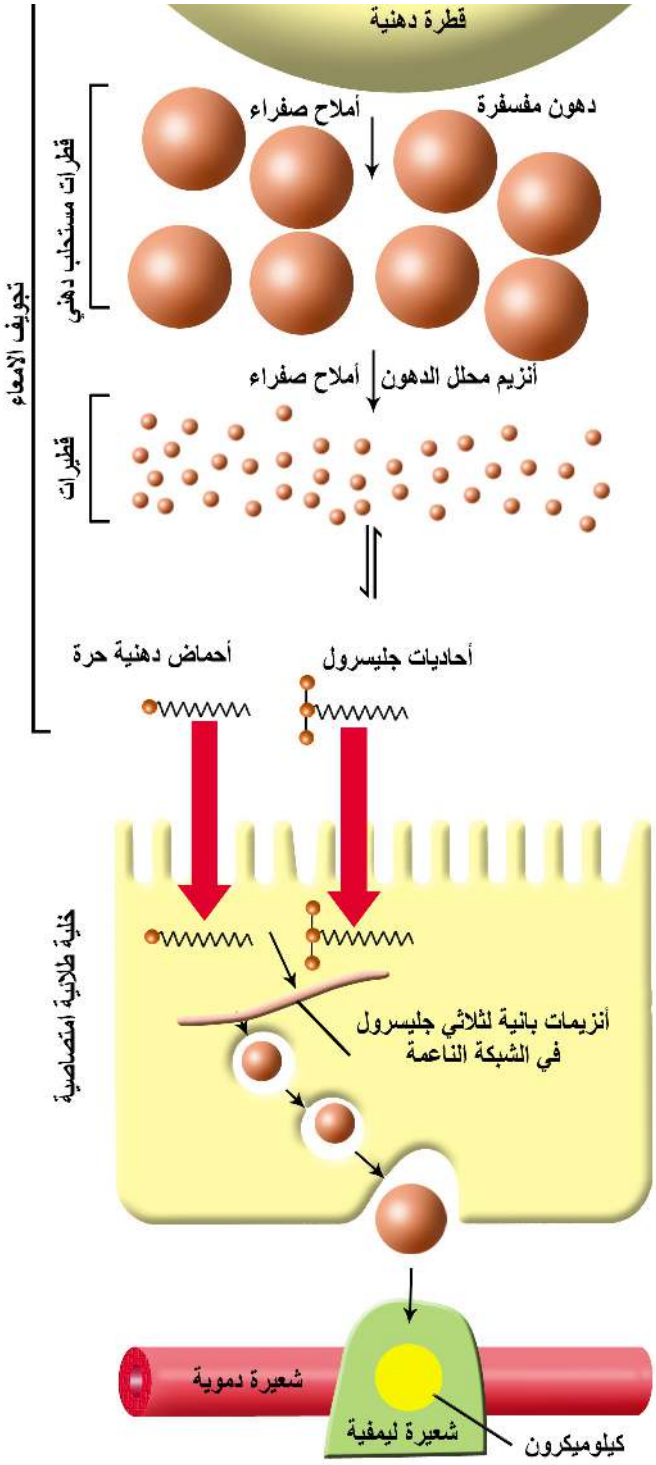
جـ ـ امتصاص نواتج هضم الدهون

تمتص معظم الدهون في الاثني عشر والصائم، فما أن يصل الغذاء منتصف الصائم حتى يكون قد أمتص منه معظم الدهون ولكن دهوناً أخرى تتشكل لاحقاً في القولون بفعل عمل البكتيريا على الخلايا الطلائية المتقشرة.

لقد تركنا نواتج هضم الدهون في خطوة سابقة وقد شكلت قطيرات صغيرة تضم أملاح الصفراء والفيتامينات الذائبة بالماء بالإضافة إلى نواتج هضم الدهون وهي الأحماض الدهنية الحرة وأحاديات جلسرول ودهون مفسفرة وكوليسترول. تنتشر القطيرات بين الخملات الدقيقة المكونة للحافة الفرشاة وتدخل طبقة السائل المائي غير المضطربة المحاذية لهذه الحافة. وما أن تصل هناك حتى تبدأ منتجات الهضم (وكلها ذائبة بأغشية الخلايا بدرجة أو بأخرى) بالتحرر تدريجياً وبعبور غشاء الحافة الفرشاة. وتساعد الحافة الفرشاة عبور هذه المواد إلى داخل الخلايا إذ تحتوي على نواقل لها، فهناك ناقل للأحماض الدهنية معتمد على صوديوم يقوم بنقل الأحماض الدهنية طويلة السلسلة وآخر يسهل عبور كوليسترول (الشكل 19 - 24).

لدى دخول نواتج الهضم إلى الخلايا تتجمع في الشبكة الإندوبلازمية الملساء، إذ يوجد في غشائها بروتينات رابطة أحدها خاص بربط الأحماض الدهنية والآخر بربط كوليسترول. ويؤكد امتلاء الشبكة الإندوبلازمية الملساء للخلايا الطلائية بالدهون عقب الوجبة مباشرة حقيقة تجمع الدهون في ذلك الجزء من الخلايا. وفي الجزء ذاته من الخلية تجرى إعادة ترتيب للدهون إذ تتجمع أحاديات جلسرول مع أحماض دهنية لتشكيل ثلاثيات جلسرول ثانيةً كما تتشكل دهون مفسفرة وتجري أسترة كوليسترول أيضاً. يتكون من هذه التراكيب الجديدة قطيرات جديدة قطرها حوالي 10 نانومترات تدعى كايلوميكرون chylomicrons. تشكل الدهون المفسفرة في هذه القطيرات السطح الخارجي الذي يحاط جزئياً أيضاً بطبقة من البروتينات الدهنية - β lipoprotein تنتجها طلائية الأمعاء.

تُقذف كايلوميكرونات من الخلية الطلائية بعملية إخراج خلوي exocytosis باتجاه الدم، وحيث أنها كبيرة الحجم لتخترق الغشاء القاعدي



الشكل 19-24: مخطط يبين مراحل هضم وامتصاص الدهون في الأمعاء الدقيقة.

للشعيرات الدموية لذا فإنها تدخل الشعيرات الليمفية lacteals الموجودة في الخملات وتذهب في الليمف مع القناة الصدرية.

تجدر الإشارة كذلك إلى أن الفيتامينات الذائبة بالدهون (أ،د،هـ، ك) تمتص بطريقة مماثلة لنواتج هضم الدهون، إذ أنها تدخل في تركيب القطيرات، كما أنها تنتشر منها عبر أغشية الحافة الفرشاة وتدخل في تركيب كايلوميكرونات وتنقل مع الليمف. ولهذا فإن وجود الدهون في الغذاء ووجود أملاح الصفراء ذو أثر كبير في تحسين امتصاص الفيتامينات الذائبة بالدهون. أما إذا لم تتوفر الدهون في الغذاء وأملاح الصفراء فإن كمية قليلة من الفيتامينات تمتص وتدخل إلى الدم. كما تجدر الإشارة إلى أن امتصاص أملاح الصفراء لا يتم مبكراً في الأمعاء إذ يتم الجزء الأكبر منه في اللفائفي ويكون النقل عادةً أما بواسطة نقل نشط ثانوي معتمد على Na^+ أو بواسطة الانتشار البسيط. وعندما تدخل الدورة البابية فإنها تعاد إلى الكبد حيث تستخلص هذه الأملاح ثانية ويضاف لها أملاح مفرَزة جديدة وقد أشرنا لهذه الدورة بأنها دورة معوية كبدية enterohepatic circulation.

امتصاص الماء والأملاح المعدنية

تمتص القناة الهضمية حوالي 99 % من الماء والأيونات التي تصل إليها مع الغذاء، والقاعدة العامة التي تحكم نقل هذه المواد هي وجود فرق تركيز لهذه المواد بين داخل تجويف الأمعاء والدم. فإذا كان تركيز هذه المواد داخل التجويف أعلى منه في الدم فإن الامتصاص يحدث باتجاه الدم، أما إذا كان تركيزها في الدم أعلى منه في تجويف الأمعاء فإنه سيتم إفرازها باتجاه التجويف. في الغالب يتم الامتصاص في الأجزاء العليا من الأمعاء أما الإفراز فإنه، إن حدث، يتم في الأجزاء الخلفية من القناة الهضمية.

يتم امتصاص حوالي 8 - 9 لترات من الماء في اليوم (2 لتر على هيئة ماء وشراب يتناوله المرء و7 لتر على هيئة إفرازات العصارات المختلفة) ولا يخرج من هذه الكمية مع البراز إلا حوالي 200 مللتر/يوم. يمتص معظم الماء في الصائم وبدرجة أقل في اللفائفي. ويساهم القولون في امتصاص كمية من الماء تصل إلى حوالي 400 مللتر/يوم. وعلى الرغم من أن الاثني عشر شديد النفاذية للماء إلا أن الغذاء القادم من المعدة يكون شديد التركيز hypertonic فيفرز الماء من الدم باتجاه تجويف الاثني عشر لكي يخفف تركيز الغذاء.

ويمكن أن نلاحظ أن وجود مادة ذات تأثير أسموزي في الأمعاء يمنع امتصاص كمية مناسبة من الماء وهذا يحدث تأثيراً مسهلاً diarrhetic effect وهذا هو أساس عمل الملينات الأسموزية مثل كبريتات المغنيسيوم.

يجرى امتصاص صوديوم على طول الأمعاء ويكون أعلى معدل امتصاص في الصائم وقد أشرنا إلى أن الامتصاص يكون متزامناً مع نقل السكريات والأحماض الأمينية المتعادلة حيث يسرع وجودها انتقال صوديوم. لهذا السبب يضاف جلوكوز إلى بعض المحاليل متساوية التركيز مع الدم التي تُعطى للمرضى الذين يعانون من إسهال شديد كمرض الكوليرا ليجعل إعادة توازن سوائل الجسم وأملاحه ممكنا. بالإضافة إلى امتصاصه في الصائم فإن امتصاصاً أقل لصوديوم يحدث في كل من اللفائفي وفي القولون. يجري كذلك امتصاص كبير لكلور وبيكربونات في الصائم أما في اللفائفي والقولون فإنه يحدث امتصاص لكلور وافراز لبيكربونات. ويجرى في الصائم أيضاً امتصاص لبوتاسيوم كما يتم امتصاص مماثل لبوتاسيوم في اللفائفي ويكون فرق تركيز بوتاسيوم في الصائم واللفائفي باتجاه الانتقال إلى الدم حيث أن معظم الماء يكون قد امتص، أما في القولون فإنه يتم إفراز لبوتاسيوم.

يمتص كالسيوم في معظم أجزاء الأمعاء ويكون الامتصاص أعلى ما يمكن في الاثني عشر والصائم حيث يمكن نقل كالسيوم ضد فرق تركيز كبير، وينظم امتصاص كالسيوم بواسطة فيتامين د الذي يحفز الامتصاص، وبدرجة أقل، بواسطة هرمون الجاردرقي. يرتبط كالسيوم ببروتين موجود في الحافة الفرشاة لخلايا الأمعاء يدعى بروتين الرابط لكالسيوم في أغشية الأمعاء intestinal membrane calcium-binding protein(IMCal

كما يحوي سيتوبلازم الخلايا بروتيناً رابطاً لكالسيوم يدعى رابط كالسيوم calbindin (CaBP)، وهذا الأخير يساعد كالسيوم على عبور سيتوبلازم الخلايا. بالإضافة لذلك فإن كالسيوم يعبر سيتوبلازم الخلايا بواسطة حويصلات يكون رابط كالسيوم جزءاً منها. ويخرج كالسيوم من الخلايا إلى الدم إما بواسطة مضخة كالسيوم Ca^{+2}-ATP ase أو بواسطة مُبادل صوديوم/كالسيوم Na^{+}/Ca^{2+} exchanger.

يزيد امتصاص الحديد في حالات نقص الحديد المزمن أو عقب النزيف حيث تزداد قدرة كل من الاثني عشر والصائم على امتصاصه، إذ تفرز الخلايا الطلائية بروتين ناقل الحديد transferrin إلى تجويف الأمعاء فيرتبط الجزيء الواحد منه بذرتين من الحديد ويعبر ثانية بالابتلاع الخلوي حيث يُحرر الحديد داخل السيتوبلازم بالهضم ثم يعبر بعد ذلك إلى الدم ويرتبط بناقل الحديد الخاص بالبلازما. وإذا زادت كمية الحديد في الغذاء فإن هناك إلية تمنع امتصاص كميات كبيرة منه ، إذ يوجد في طلائية الأمعاء بروتين رابط للحديد هو فيرتين ferritin* ويكون الارتباط به هناك غير عكسي ولا يكون الحديد المربوط بهذه الصورة متوفراً لعمليات الجسم والغالب أن يخرج مع البراز أثناء تقشر خلايا الطلائية حيث يفقد هو وفيرتين ويجري لاحقاً بناء فيرتين جديد بتحفيز من وجود كمية كبيرة من الحديد. كذلك يميل الحديد إلى تكوين أملاح غير ذائبة مع هيدروكسيد وفوسفات وبيكربونات وهذه تعيق امتصاص الحديد، كما يرتبط الحديد مشكلا معقدات غير ذاتية مع مواد أخرى في الغذاء مثل فايتات phytate وتانينات tannins وحيث أن هذه المركبات توجد في الشاي المغلي كثيراً لذا فإن تناول كميات كبيرة من الشاي بعد الوجبات يعيق امتصاص الحديد.

أما بقية الأملاح مثل ماغنيسوم وفوسفات فتمتص على طول الأمعاء الدقيقة تقريباً ويستثنى من ذلك النحاس الذي يمتص معظمه في الصائم. وتمتص الفيتامينات الذائبة بالماء (مجموعة ب، ج) بواسطة الانتشار البسيط والميسر أو بالنقل النشط أحيانا. يمتص فيتامين ج في اللفائفي بينما يمتص معظم مجموعة ب في الصائم أما فيتامين B_{12} فيمتص في الجزء البعيد من اللفائفي.

وبشكل عام، وباستثناء ما تمت الإشارة إليه تحديداً في طرق نقل بعض الأيونات، فإن عبور الأيونات والماء يتم عبر المفاصل المحكمة الواقعة بين خلايا طلائية الأمعاء. إن هذه المفاصل المحكمة ليست محكمة تماماً فيما يتعلق بنقل الماء والأيونات وهي مسربة leaky لهذه المواد بشكل كبير في الاثني عشر وبدرجة أقل في الصائم وهي أحكم ما تكون في اللفائفي. يدعى نقل المواد عبر المفاصل المحكمة النقل الموازي للخلايا paracellular transport، أما النقل عبر الخلايا transcellular transport فإنه يكون عادةً أقل شأناً حتى في اللفائفي حيث المفاصل المحكمة شديدة الإحكام.

الإخراج Defecation

عند دخول مخلفات الغذاء غير المتصة إلى المستقيم فإنها تسبب تمدد جدرانه مما ينشئ منعكس الإخراج الذي سبقت الإشارة إليه. عندما يقرر المرء الإخراج فإن العضلة العاصرة الخارجية ترتخي كما تنقبض عضلات المستقيم محاولة دفع البراز feces باتجاه الخارج. يتم تسريع هذه العملية بواسطة مناورة فالسالفا Valsalva's maneuver والتي بها يجري إغلاق فتحة المزمار ثم محاولة الزفير مما يزيد الضغط داخل الصدر والضغط على محتويات البطن حيث تنقبض كذلك عضلات البطن ويؤدي ذلك كله إلى دفع العضلات نحو الخارج. كذلك تسهل عملية الإخراج بقبض العضلة الرافعة للشرج إذ يجري سحب قناة الشرج إلى الأعلى مما يدفع البراز خارج الشرج.

بعض اضطرابات الجهاز الهضمي

التجشؤ Belching

يبتلع الإنسان يومياً حوالي 500 مل من الهواء أثناء تناول الطعام، ومعظم هذه الكمية من الهواء تخرج ثانية عن طريق الفم على هيئة تجشؤ أثناء وصول الطعام إلى المريء أو ربما إلى مقدمة المعدة. كما أن الكميات التي تبقى في الغذاء بعد ذلك أو بعض الغازات المتكونة بفعل البكتيريا تمر مع الغذاء في الأمعاء الدقيقة حيث تحدث حركتها أصواتاً هي أصوات الأمعاء التي تسمع أحياناً.

الإمساك Constipation

عندما تبقى مخلفات الغذاء في القولون لفترة طويلة فإن القولون يستمر بامتصاص الماء منها مما يجعل البراز صلباً ويصعب عندئذ إخراجه، وتدعى هذه الحالة الإمساك. من الأسباب المؤدية للامساك: قلة الألياف في الغذاء، وقله حجم الطعام المتناول وعدم تنظيم مواعيد الإخراج والإضطرابات العاطفية والنفسية وقلة التمرين الرياضي أو إساءة استعمال المليّنات.

الإسهال Diarrhea

عندما لا تعطى الأمعاء الغليظة الوقت الكافي لامتصاص الماء من مخلفات الغذاء فإن هذه المخلفات تمر عبر الأمعاء الغليظة بسرعة حيث يخرج البراز مائي القوام، وتدعى هذه الحالة الإسهال. بالإضافة إلى أن الإسهال يؤدي إلى فقد كمية كبيرة من الماء (أكثر من 500 مللتر) فإنه يؤدي كذلك لخروج كثير من الأيونات الأمر الذي يؤدي إلى اختلال توازن هذه الأيونات، ففقد بيكربونات مثلاً قد يؤدي إلى حدوث حموضة الدم ذات المنشأ الأيضي metabolic acidosis ومن أهم الأسباب المؤدية إلى الإسهال تعرض الأمعاء للعدوى البكتيرية أو الفيروسية.

التقيؤ (Emesis) Vomiting

التقيؤ هو خروج محتويات المعدة عن طريق الفم. أما الأسباب المؤدية لذلك فتشمل الشد الزائد للمعدة أو الأمعاء بسبب زيادة كمية الطعام بشكل مفرط أو وجود الكحول بشكل مفرط أو وجود مواد مهيجة

* يبدو أن هذه الآلية تهدف إلى حماية الجسم من الآثار الضارة لتراكم كميات كبيرة من الحديد فيه، فتراكم كميات كبيرة من الحديد في بعض الأنسجة الرخوة كالقلب والطحال والكبد (كما يحدث عند نقل الدم المتكرر اثناء بعض الأمراض كثلاسيميا) يسبب سمية شديدة لهذه الأعضاء.

كسموم البكتيريا والأغذية الحارة كما تشمل الحركة الدورانية للرأس أو ملامسة الإصبع أو بعض الأجسام لمخاطية الحلق أو استنشاق بعض الروائح الكريهة. تقوم المستقبلات الحسية (مستقبلات كيميائية وآلية) في هذه التراكيب بإرسال إشارات إلى مركز تقيؤ vomiting centre في النخاع المستطيل يصدر عدداً من الاستجابات الحركية. فتنقبض أولاً عضلات البطن والحجاب الحاجز في محاولة للضغط على محتويات المعدة وإخراجها، وفي الوقت نفسه ترتخي كل من العاصرة الفؤادية والعاصرة المريئية العليا للسماح للمحتويات بالخروج. كذلك تغلق فتحة المزمار لغلق مجرى التنفس بعد أخذ شهيق عميق ويرتد سقف الحلق الرخو إلى أعلى لغلق فتحات الأنف الداخلية حتى تخرج المادة المتقيأة عن طريق الفم.

يسبق التقيؤ علامات دالة على قرب حدوثه، فشحوب الوجه والغثيان وسيلان اللعاب والنتق الخفيف retching الذي يدفع محتويات المعدة باتجاه المريء الذي لا يزال مغلقاً حتى هذه اللحظة كلها تشير إلى توقع حدوث التقيؤ.

يؤدي التقيؤ، نتيجة لفقدان محتويات المعدة، إلى اضطراب في توازن السوائل والأيونات في الجسم، ففقد كمية كبيرة من حامض المعدة مثلاً (HCl) يؤدي إلى حدوث قلوية الدم الأيضية metabolic alkalosis

تليف الكبد Liver cirrhosis

يؤدي تعريض خلايا الكبد لبعض الكيماويات الضارة ولتناول الكحول بشكل مستمر وللعدوى ببعض الطفيليات إلى موت هذه الخلايا وعلى الرغم من أن خلايا الكبد البرانشيمية ذات قدرة كبيرة على التجديد إلا أن قتلها بشكل متواصل نتيجة استمرار التعرض لهذه الكيماويات يؤدي إلى استبدالها بنسيج ضام ليفي أو دهني بعملية تدعى إصلاح السدى stromal repair. تشمل أعراض تليف الكبد اليرقان والاستسقاء في الأرجل والنزيف وزيادة الحساسية للعلاجات.

سرطان القولون Colon Cancer

يعد من أكثر أنواع السرطان انتشاراً في بعض بلدان العالم وينشأ عادةً من أورام حميدة في مخاطية الأمعاء على هيئة بوليب polyp يتطور بعد ذلك إلى ورم خبيث. ويزداد احتمال حدوث سرطان القولون مع تقدم العمر، حيث يكون ظهوره تدريجياً بسبب حدوث طفرات في عدة جينات تنظيمية. فقد أشارت الدراسات الحديثة إلى أن حدوث عطب أو تثبيط في نشاط الجين p53، وهو جين مثبط لحدوث الأورام، يؤدي إلى تراكم الأخطاء في DNA حيث لا يتم إصلاح هذه الأخطاء، ومن ثم يحدث الورم. وقد ارتبط حدوث سرطان القولون بقلة الألياف في الغذاء وبقلة كالسيوم وسيلينيوم، كما ارتبط بزيادة تناول البروتينات والدهون ذات الأصل الحيواني. تشمل أعراض سرطان القولون تغيراً في عادات الإخراج ومغص وآلام في البطن ونزيف في المستقيم، ويمكن تشخيصه بفحص المستقيم بالإصبع أو بتنظير القولون colonoscopy وعند التشخيص المبكر يمكن إزالة الورم جراحياً.

الفصل العشرون



20

الجهاز البولي The Urinary System

- تطور الجهاز البولي 366
- التشريح الوظيفي للجهاز البولي 366
- الكلية 366
- التركيب الداخلي 367
- التغذية الدموية والعصبية للكلية 367
- الوحدات الكلوية (الكليونات) 368
- التغذية الدموية للكليون 371
- الجهاز قرب الكبيبي 372
- تكوين البول 372
- الترشيح الكبيبي 372
- ضغط الترشيح الصافي 373
- تنظيم معدل الترشيح الكبيبي 373
- قياس معدل الترشيح الكبيبي 374
- التخليص 375
- إعادة الامتصاص 376
- آليات إعادة الامتصاص 376
- إعادة امتصاص جلوكوز 378
- إعادة امتصاص الأحماض الأمينية 378
- إعادة امتصاص البروتينات 378
- إعادة امتصاص حامض بوليك 379
- إعادة امتصاص بولينا 379
- الإفراز الأنبوبي 380
- تنظيم حركة الأيونات في أجزاء الكليون 381
- تنظيم حركة الماء في الكليون 383
- تركيز البول ونظرية التيارات المتعاكسة 384
- التيار المتعاكس المضاعف 384
- تركيز البول 385
- التيار المتعاكس المبادل 385
- مكونات البول وخواصه 386
- السيطرة الهرمونية على عمل الكلية 387
- الحالبان 388
- المثانة البولية 388
- المجرى البولي 389
- التبول 389
- التغيرات المصاحبة لتقدم العمر في الجهاز البولي 389
- اضطرابات الجهاز البولي 389
- احتباس البول 390
- الفشل الكلوي 390
- عدوى المجاري البولية 390
- تحليل البول 390
- مدرات البول 390
- حصى الكلية 391
- الكلوة الاصطناعية (الديلزة الدموية) 391

تطور الجهاز البولي
Development of the Urinary System

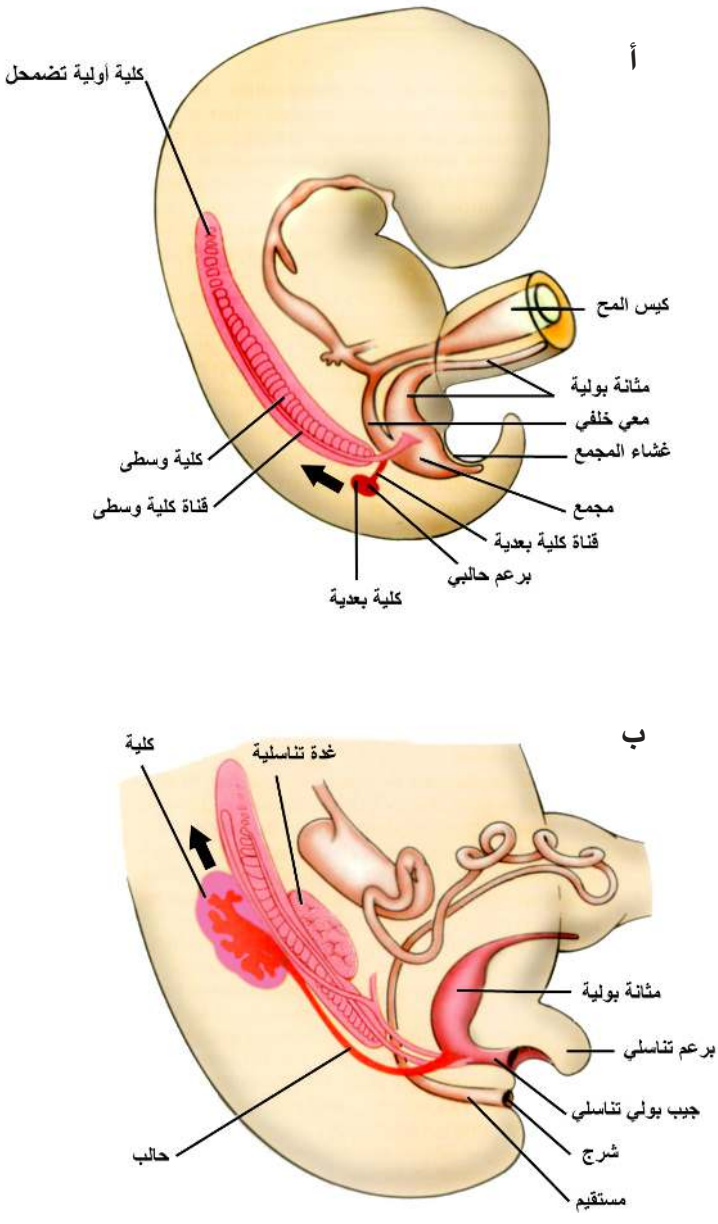
يبدأ ظهور الجهاز البولي مبكراً في الحياة الجنينية، ففي الأسبوع الرابع تتكون ثنيات بولية تناسلية urogenital ridges (التي تعطي الجهازين البولي والتناسلي) من الميزودرم الوسيط intermediate mesoderm وذلك في الجانب الظهري للنصف الخلفي للجنين. يتطور من هذه الثنيات ثلاثة أزواج من الكلى هي الكلى الأولية pronephros والوسطى mesonephros والبعدية metanephros، وفي حين تضمحل الكلى الأولية والوسطى سريعاً (في الأسبوع السادس وحتى الثامن) فإن الكلى البعدية تتطور وتبقى حتى نهاية الحياة.

تتطور الثنيات البولية التناسلية أولاً لتعطي الكلى الأولية، ويرافق تطورها ظهور أنبوب تفتح نهايته البعيدة في مَجْمَع cloaca ويدعى قناة الكلية الأولية pronephric duct. ويرافق اضمحلال الكلى الأولية ظهور الكلى الوسطى في موقع خلفي حيث يتصل بهذه الأخيرة قناة الكلية الأولية التي لم تضمحل بعد والتي أصبحت تدعى الآن قناة الكلية الوسطى mesonephric duct. وكسابقتها، تضمحل الكلية الوسطى لإفساح المجال لظهور الكلية البعدية التي كان ظهورها قد بدأ منذ الأسبوع الخامس على هيئة برعم حالبي ureteric bud يتطور من الجانب البعيد (القريب من المجمع) لقناه الكلية الوسطى. ينمو البرعم الحالبي باتجاه مقدمة الجنين ثم تتوسع نهايته العمياء لتشكل حويض pelvis الكلية البعدية ثم الكؤوس calyces وحتى القنوات الجامعة collecting ducts أما جزؤه الخلفي المتصل بالمجمع فيشكل قناة الكلية البعدية metonephric duct ثم الحالب ureter لاحقاً. أما الوحدات الكلوية (الكُلَيّونات) nephrons فإنها تنشأ من كتلة من الميزودرم الوسيط تتجمع حول قمة البرعم الحالبي(شكل 20 - 1).

وبينما الكلية البعدية قيد التطور، ينشق كيس المجمع مشكلاً جيباً بولياً تناسلياً urogenital sinus ومستقيماً rectum. يتطور من الجيب البولي التناسلي كل من المثانة البولية والمجرى البولي. وفي الأنثى، يتطور المجرى البولي من استطالة القناة القصيرة الممتدة بين المثانة والجيب التناسلي، كما يتكون الدهليز، الذي تفتح فيه الفتحتان البولية والتناسلية، من الجيب البولي التناسلي. أما في الذكور فإن المجرى البولي أطول وهو مشتق من الجيب البولي التناسلي أيضاً.

التشريح الوظيفي للجهاز البولي
Functional Anatomy of Urinary System

يتكون الجهاز البولي من كليتين وحالبين ومثانة بولية واحدة يخرج منها مجرى بولي يفتح بفتحة بولية مستقلة عن الفتحة التناسلية في الأنثى (داخل الدهليز) ومشتركة معها في الذكر، وسنتناول كل واحد من هذه التراكيب على حدة فيما يأتي:



الشكل 20 - 1: التطور الجنيني للجهاز البولي: أ) المراحل المبكرة، ب) المراحل المتأخرة (من المرجع 45).

الكلية Kidney

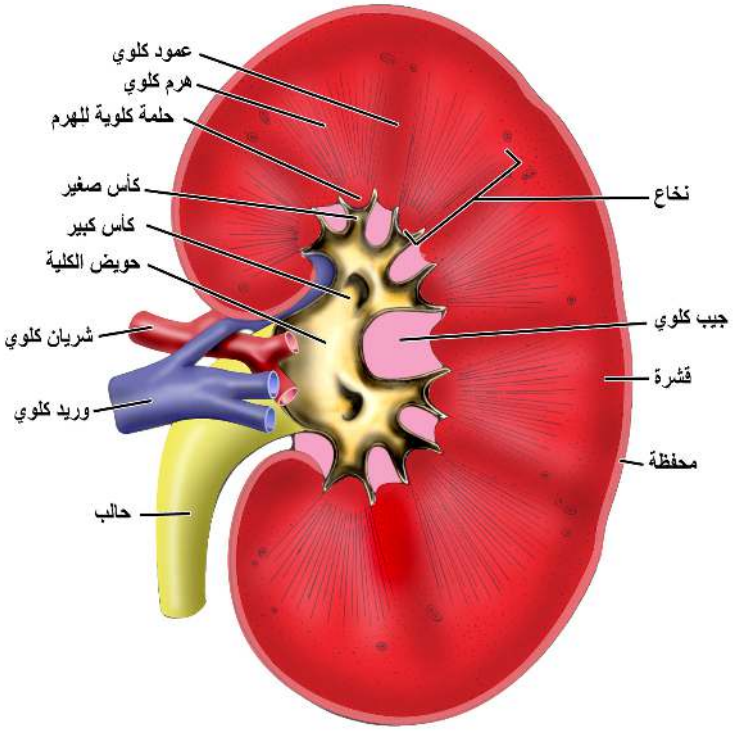
الكلية تركيب محمر اللون يشبه حبة الفاصوليا غير أنه أكبر حجماً إذ يبلغ وزنه في البالغ حوالي 150 غراماً. تستقر الكليتان على جانبي العمود الفقري في أعلى المنطقة القطنية وهما محميتان جزئياً بواسطة الضلوع الكاذبة (الحادي عشر والثاني عشر). تقع الكليتان خارج التجويف البريتوني إذ أنهما تقعان بين البريتون الجداري وجدار الجسم الخارجي (أي خارج البريتون الجداري، وكذلك الحال بالنسبة للحالبين المتصلين معهما، وللغدد الكظرية). وكما يبين شكل 20 - 2 فإن جانب الكلية المتجه نحو الخارج محدب بينما ذلك المتجه نحو الخط المنصف للجسم مقعر وبه انبعاج، يدعى سُرّة الكلية hilus، يؤدي إلى حيز يدعى جيب الكلية sinus. يحتل كل من الحالب والشريان والوريد الكلوي هذا الحيز قبل أن يتشعب كل من الأخيرين بشكل كبير. يحيط

بالكلية ثلاث طبقات من أنسجة دعامية: الداخلي منها، يدعى محفظة الكلية renal capsule، شفاف ويمنع انتشار العدوى للكلية من الأنسجة المجاورة، والأوسط منها، يدعى محفظة دهنية adipose capsule، يعلق الكلية في مكانها ضد عضلات الجذع ويعمل كوسادة واقية للضربات، أما الخارجي، يدعى لفافة الكلية renal fascia، فهو ليفي وكثيف ويحيط بها وبالغدد الكظرية ويعلق جميع هذه الأعضاء إلى التراكيب المحيطة بها.

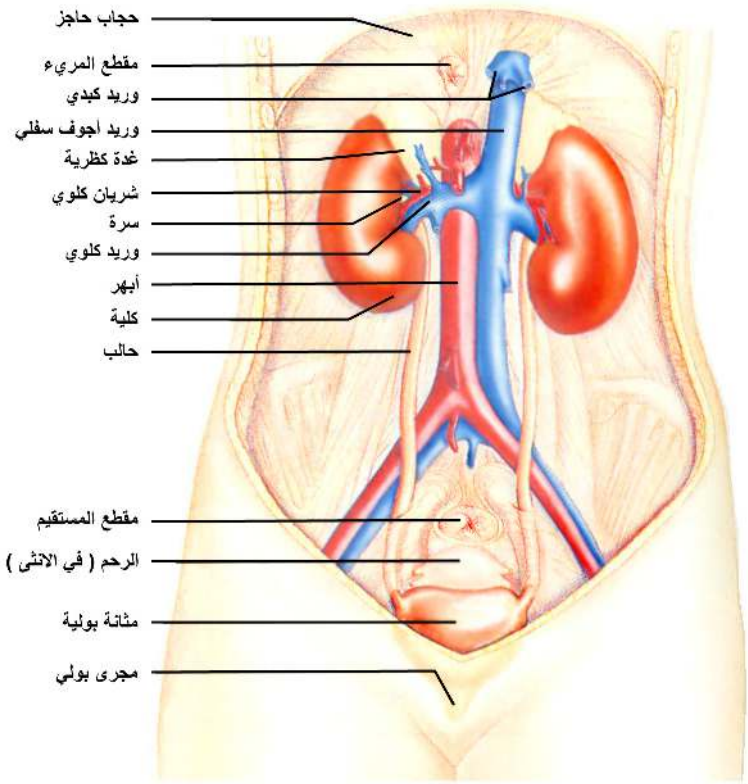
التركيب الداخلي Internal Organization

لو درسنا مقطعا أماميا* للكلية، كذلك المبين في شكل 20 - 3 لأمكننا أن نلاحظ وجود ثلاث مناطق متميزة في الكلية ابتداءً من الخارج ونحو الداخل هي قشرة cortex ذات لون أحمر فاتح وذات مظهر حبيبي، يعقبها نحو الداخل نخاع medulla ذو لون أحمر بني وذو مظهر مخطط ويتشكل على هيئة تراكيب مخروطية الشكل تدعى أهرامات كلوية renal pyramids. تتجه قاعدة كل هرم نحو القشرة بينما تتجه قمته التي تدعى حلمة papilla الكلية نحو الحويض. ويفسر التخطيط الطولي للأهرامات وللنخاع بأنه نتيجة لتكون الأهرامات من كتل من القنوات الجامعة للبول تسير بشكل متواز تقريباً. يفصل الأهرامات عن بعضها من جهة القاعدة أعمدة كلوية renal columns تتكون من امتداد للقشرة نحو الداخل لتشكل ما يشبه القبعة التي تحيط بالهرم. يشكل الهرم الواحد وما يحيط به من نسيج قشري معاً فص الكلية lobe ويبلغ عدد هذه الفصوص حوالي ثمانية في الكلية الواحدة. وأخيراً تمتلىء القشرة والنخاع في الكلية الواحدة بأكثر من مليون وحدة كلويه (كُلَيّون) nephron، وتشكل هذه بمجموعها الوحدات المكونة للبول، وسنفصل تركيبها ووظائفها لاحقاً.

أما المنطقة الثالثة المكونة للكلية، تدعى حويض الكلية pelvis، فهي قمعية الشكل وتتصل مع الحالب الذي يخرج مع سرة الكلية، وفي جانبه الأقرب



الشكل 20 - 3: مقطع أمامي في كلية يبين تركيبها.



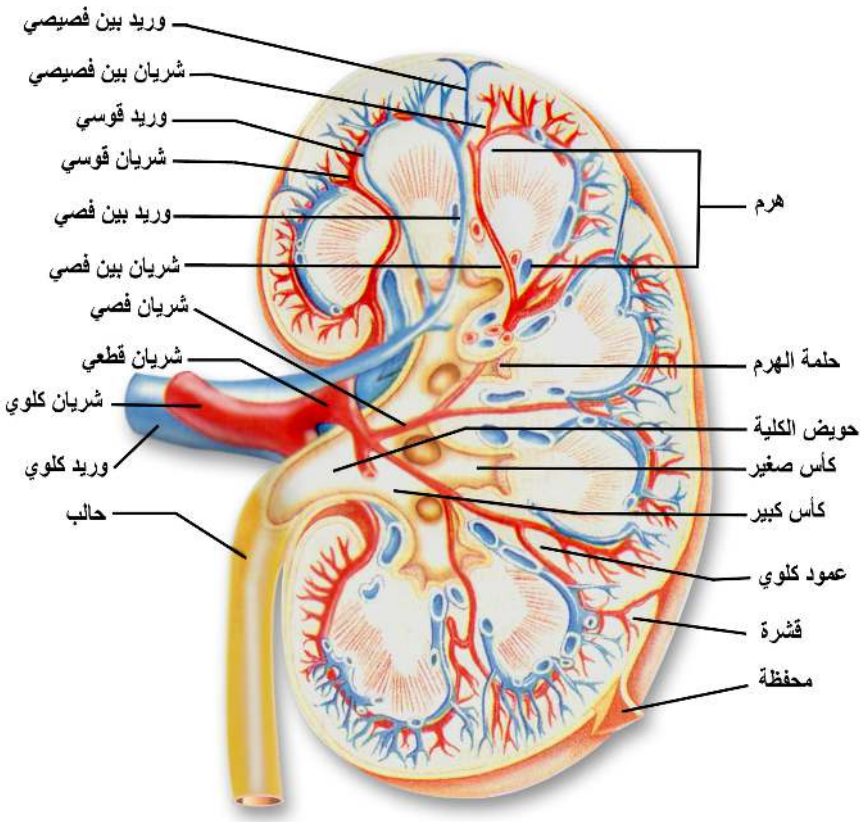
الشكل 20 - 2: موقع وأجزاء الجهاز البولي في الجسم.

للنخاع يتفرع الحويض ليشكل 2 - 3 كؤوس كبيرة major calyces ينقسم كل واحد منها إلى عدد من كؤوس صغيرة minor calyces بحيث يكون مجموع الكؤوس الصغيرة في الكلية الواحدة 8 - 18 كأسا. تحتضن الكؤوس الصغيرة حلمات الأهرامات وبذا فان البول الذي يصل إلى القنوات الجامعة للبول يُفرغ عند الحلمات مباشرة في الكؤوس الصغيرة ثم يذهب إلى الكؤوس الكبيرة فالحوض فالحالب. وتحتوي كل من الكؤوس الصغيرة والكبيرة والحوض والحالب على عضلات ملساء تتقلص بشكل دوري منتظم لتدفع بالبول نحو المثانة البولية بحركة تشبه الحركة الدودية للأمعاء.-

التغذية الدموية والعصبية للكلية Blood and Nerve Supply

يصل إلى الكليتين في كل دقيقة حوالي ربع الناتج القلبي من الدم (حوالي 1200مللتر/دقيقة). يزود شريان كلوي renal artery الكلية بالدم مباشرة من الأبهر. ينقسم الشريان الكلوي قبل دخوله الكلية إلى خمسة شرايين قطعية segmental (شكل 20 - 4) وينقسم كل شريان قطعي عند دخوله جيب الكلية إلى عدة شرايين فصية lobar ينقسم كل منها بدوره إلى عدة شرايين بين فصية interlobar تمر بين الأهرامات متجهة نحو القشرة. عند التقاء النخاع بالقشرة تعطي الشرايين بين الفصية أفرعا تدعى شرايين قوسية arcuate arteries لأنها تأخذ شكل قوس يسير محاذياً لقاعدة الأهرامات التي تكون مقوسة أيضاً. يتفرع من الشرايين القوسية أفرعاً يشكل كل منها زاوية قائمة تقريباً مع الشريان القوسي الذي أعطاها، وتدعى هذه الأفرع شرايين بين فصيصية interlobular (وتدعى أيضاً شعاعية قشرية cortical radial).

* المقطع الأمامي هو الذي يقسم العضو إلى جزء أمامي يواجه مقدمة الجسم وجزء خلفي يواجه مؤخرة الجسم.



الشكل 20 - 4: التغذية الدموية للكلية.

ويتفرع كل من هذه الأخيرة إلى العديد من شرينات واردة afferent arterioles يورد كل واحد منها الدم إلى إحدى الوحدات الكلوية (الكليونات) ويخرج منها على هيئة شُريّن صادر efferent arteriole ولذا فإننا نتوقع أن يصل عدد الشريّنات الواردة أو الصادرة إلى أكثر من مليون شُريّن.

أما الأوردة في الكلية فإنها تأخذ المجرى نفسه الذي تأخذه الشرايين كما تأخذ المسميات نفسها تقريباً، فالأوردة بين الفصيصية(الأوردة الشعاعية القشرية cortical radial veins) تشكل الأوردة القوسية وهذه تشكل الأوردة بين الفصية التي تتجمع معاً لتشكل وريداً كلوياً renal vein مباشرةً إذ لا توجد أوردة فصية أو قطعية، ويصب الوريد الكلوي في الوريد الأجوف السفلي.

تأتي الأعصاب الواصلة للكلية وللحالب من ظفيرة كلوية renal plexus تضم عقداً وأليافاً عصبية تتبع في معظمها الجملة الودية إذ أنها تخرج من الأعصاب الحشوية القطنية والصدرية ثم تمر محاذية للشريان الكلوي لتصل إلى الكلية. الوظيفة الرئيسية لهذه الأعصاب أنها تتحكم بتدفق الدم إلى الوحدات الكلوية مما يؤثر بالتالي على عمل الكلية في تكوين البول، ويتم هذا التأثير عادة عن طريق التحكم بقطر الأوعية الدموية في الكلية.

الوحدات الكلوية (الكليونات) Nephrons

يوجد في الكلية الواحدة حوالي 1.3 مليون وحدة كلوية تدعى كل واحدة منها كُليّون ونستطيع أن نميز بين نوعين من الكليونات من حيث الموقع والتركيب والوظيفة: الأول، كليون قشري cortical nephron ويشكل حوالي 85 %من الكليونات وتقع معظم أجزاء الكليونات القشرية في القشرة فيما عدا جزء صغير من التواء هنلي الذي يغوص في الطبقات العليا من النخاع، والثاني ويوجد في طبقات القشرة الداخلية المحاذية للنخاع ولهذا فهو يدعى كليون قرب نخاعي juxlamedullary nephrons وتقع معظم أجزائه في النخاع بل وتغوص التواءآت هنلي الخاصة به عميقاً داخل النخاع، وتشكل الكليونات قرب النخاعية حوالي 15 %من الكليونات وسنرى أنها تختلف في تركيبها عن الكليونات القشرية، كما تختلف وظيفتها تبعاً لذلك فهي تلعب دوراً يمكن الكلية من تركيز البول.

يتكون الكليون القشري (شكل 20 - 5) مما يأتي: 1) حبيبة كلوية renal corpuscle تتكون من: أ - كُبيبة glomerulus (شكل 20 - 6 أ،ب) وهي خصلة من الشعيرات الدموية عددها يتراوح بين 20 - 50 شعيرة، ب - محفظة بومان Bowman's capsule وهي تركيب قمعي الشكل مزدوج الجدار يحيط بالكبيبة ويلتصق جدارها الداخلي بالشعيرات الدموية العائدة للكبيبة. أما جدارها الخارجي فيتكون من طلائية حرشفية ولا يلعب دوراً في عملية الترشيح.

يتكون جدار الشعيرات الدموية المكونة للكبيبة من خلايا طلائية داخلية بينها ثقوب fenestrate (قطرها 70 نانومتراً) تسمح بترشيح كميات كبيرة من بلازما الدم وما بها من مواد مذابة. ويدعى السائل المشتق من البلازما المار عبر الثقوب راشح filtrate. تستقر الخلايا الطلائية الداخلية على غشاء قاعدي غير خلوي يتكون من ليفات مغمورة في هلام بروتيني كربوهيدراتي ولا يحتوي على ثقوب ولذا فإنه يعيق مرور البروتينات كبيرة الحجم. أما الطبقة الداخلية لمحفظة بومان فتتكون من خلايا طلائية متحورة ذات شكل مميز إذ تحتوي الخلية على زوائد عديدة تشبه الأقدام الصغيرة pedicels ولذا فإن الخلايا تدعى خلايا قدمية podocytes (شكل 20 - 7 أ). تغلف الخلايا القدمية الشعيرات الدموية للكبيبة وما يحيط بها من غشاء قاعدي وتترتب الأقدام الصغيرة عادةً بشكلٍ موازٍ لمحيط الشعيرة الدموية ولذا فإنها تترك

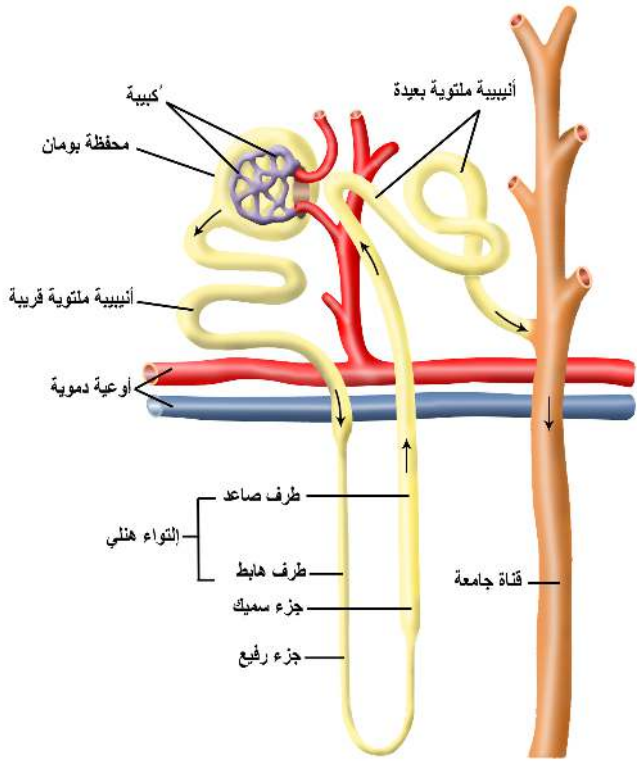
بينها مسافات متطاولة غير مغلفة تماماً. وقد أطلق على هذه المسافات ثقوب شقية slit pores لتمييزها عن الثقوب شبه الدائرية الموجودة في جدار الشعيرات الدموية نفسها، ويبلغ قطر هذه الثقوب حوالي 20 نانومتراً. تعيق الخلايا القدمية مرور المواد ذات الحجم المتوسط والكبير بطريقتين:

أ - تحتوي الأقدام الصغيرة على خيوط انقباضية رفيعة ويؤدي تقلص هذه الخيوط إلى التحكم بمرور المواد.

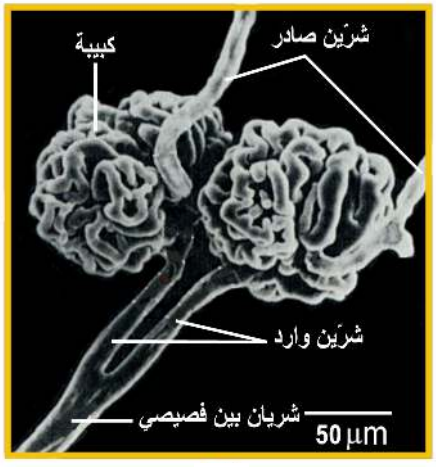
ب - يوجد غشاء رقيق، يدعى غشاء الشق slit membrane يمتد بين الشقوق ويعيق مرور البروتينات متوسطة الحجم.

2) أنيبيبة كلوية renal tubule يصل طولها حوالي 3 سم وهي تتلوى بشكل كبير (شكل 20 - 5) ويمكن تمييز الأجزاء الثلاثة الآتية منها:

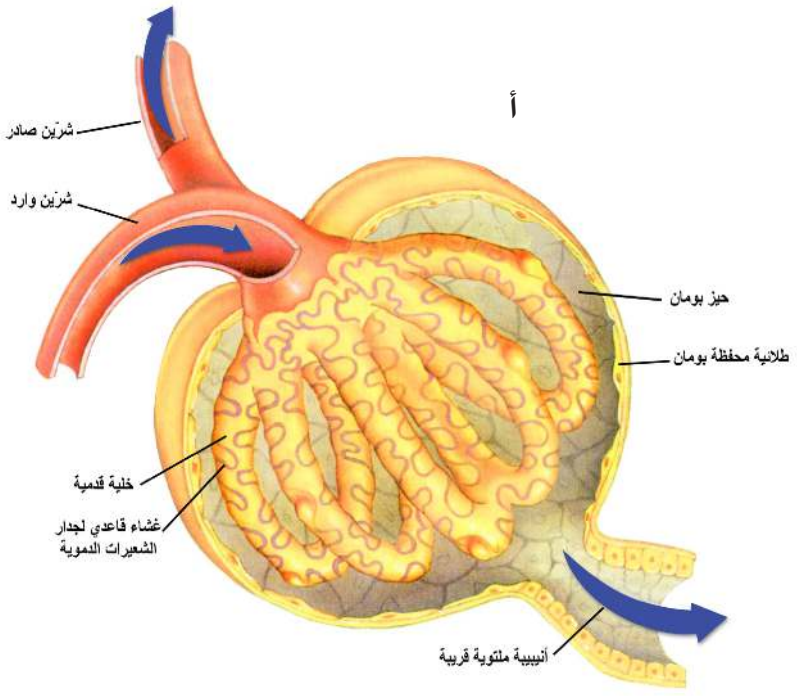
أ. أنيبيبة ملتوية قريبة (دانية) Proximal convoluting tubule وقد سميت القريبة نظرا لأنها الجزء الأقرب الذي يمر به الراشح بعد تكونه في الحبيبة الكلوية. يتكون جدار الأنيبيبة القريبة من طبقة واحدة من خلايا طلائية مكعبة ذات ميتوكوندريا كبيرة وتحتوي حافتها المواجهة لتجويف الأنيبيبة خملات دقيقة كثيرة تزيد من مساحة السطح الداخلي المعرض للراشح. يساعد تركيب هذه الخلايا على قيامها بإعادة امتصاص كثير من المواد التي رشحت وعلى إفراز مواد أخرى من الدم إلى الراشح.



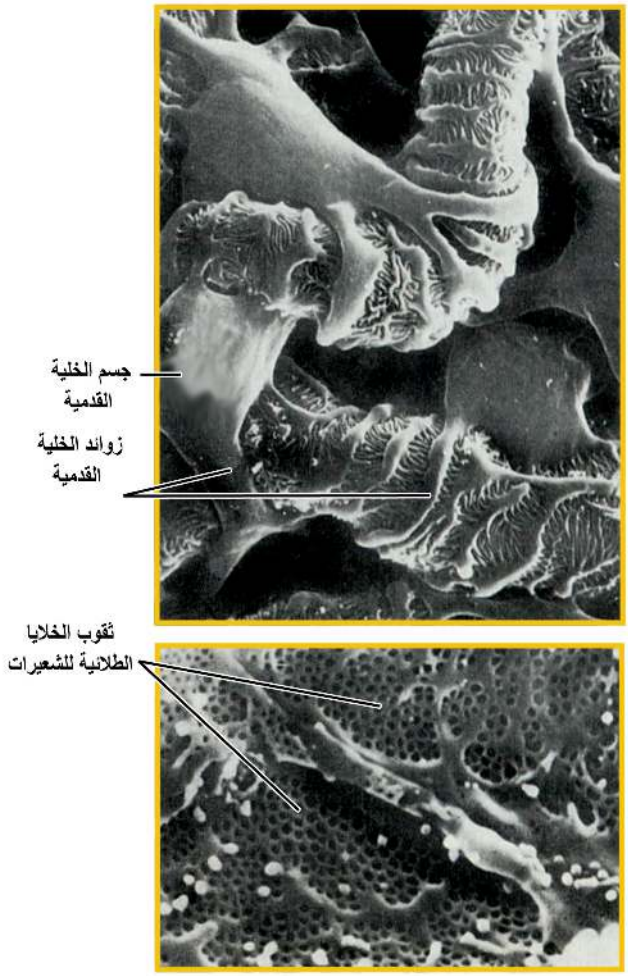
الشكل 20 - 5: تركيب الكليون القشري.



ب

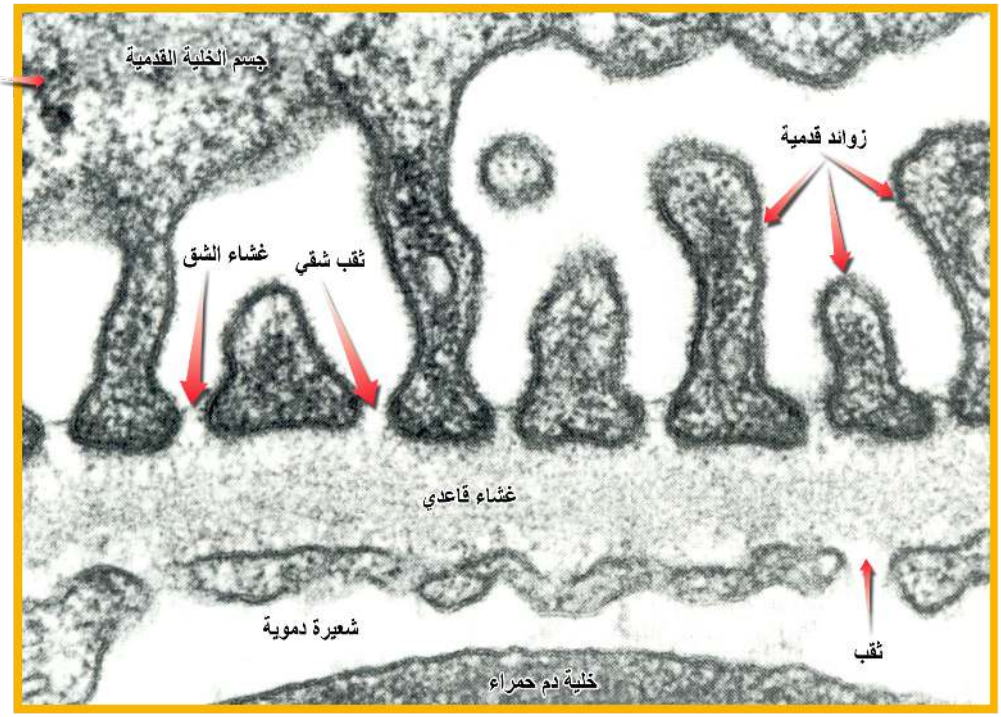


الشكل 20 - 6: أ) رسم مجسم لمحفظة بومان (مقطوعة جزئيا) يبين تفرع الشُرّين الوارد إلى شعيرات تشكل الكبيبة، ب) صورة بالمجهر الإلكتروني الماسح تبين كبيبتان والأوعية الدموية الواردة إليهما والصادرة منهما (Kimura, K. et al., *Journal of Physiology*, 259: F936, 1990).



أ

ب



ج

الشكل 20 – 7: أ) الخلايا القدمية كما تبدو في المجهر الإلكتروني الماسح وتبدو زوائدها واضحة (تكبير 3400 مرة)، ب) صورة لثقوب الخلايا الطلائية للشعيرات (مكبرة 16000 مرة وبقطر مقداره 70 نانومترا) كما تبدو عند استخدام تقنية التجميد والكسر (Kriz. W.. Kaissling. B. Structural organization of mammalian kidney. In Seldin. DW. Giebisch. G. eds. The kidney: Physiology and Pathophysiology. 2nd ed. Raven Press . 1992. New York)، ج) صورة بالمجهـــــر الإلكتروني النفاذ للخلايا القدمية وزوائدها محيطة بإحدى الشعيرات الدموية (من المرجع 36).

ب - إلتواء هنلي Henle's loop هو امتداد للأنيبيبة القريبة، وله طرف هابط يغوص في النخاع وطرف صاعد يعود نحو القشرة. تكون خلايا الطرف الهابط مماثلة لخلايا الأنيبيبة القريبة فيما عدا الجزء الرفيع منها والذي تكون خلاياه طلائية حرشفية. يجدر بالذكر أن بعض التواءآت هنلي لا تحتوي على جزء رفيع. أما خلايا الطرف الصاعد فتصبح مكعبة ثانيةً وقد تصبح عمودية أيضاً مشكلة بذلك قطعة سميكة thick segment تتصل بالأجزاء التالية من الأنيبيبة. تؤدي الاختلافات التركيبية لطرفي الالتواء بالإضافة إلى اختلاف خصائص النفاذية، إلى جعل كل طرف يقوم بوظائف تختلف عن التي يقوم بها الطرف الآخر، فبينما الطرف الهابط منفذ للماء فقط نجد أن الطرف الصاعد غير منفذ للماء بل منفذ لكلوريد الصوديوم.

ج - أنيبيبة ملتوية بعيده (قاصية) Distal convoluted tubule توجد هذه الأنيبيبة بمجموعها في القشرة وهي تمر عادة بالقرب من فم محفظة بومان المتصلة بها (أنظر لاحقا). يتكون جدار الأنيبيبة البعيدة من خلايا طلائية مكعبة لكنها أقل سمكاً من تلك الموجودة في الأنيبيبة القريبة كما أنها تخلو تماماً من الخملات الدقيقة الأمر الذي يشير إلى أن وظائف هذه الأنيبيبة تتركز في الإفراز وليس في إعادة الامتصاص، كما سنبين لاحقاً.

تفرغ الأنيبيبة البعيدة حمولتها من الراشح في قناة جامعة collecting duct سميت هكذا لأنها تجمع الراشح من عدد كبير من الكليونات. يتكون جدار القناة الجامعة من نوعين من الخلايا هما خلايا بينية intercalated cells وخلايا رئيسية principal cells. بالإضافة لوظيفة جمع الراشح تساعد القنوات الجامعة في إعادة امتصاص بعض الماء وبولينا.

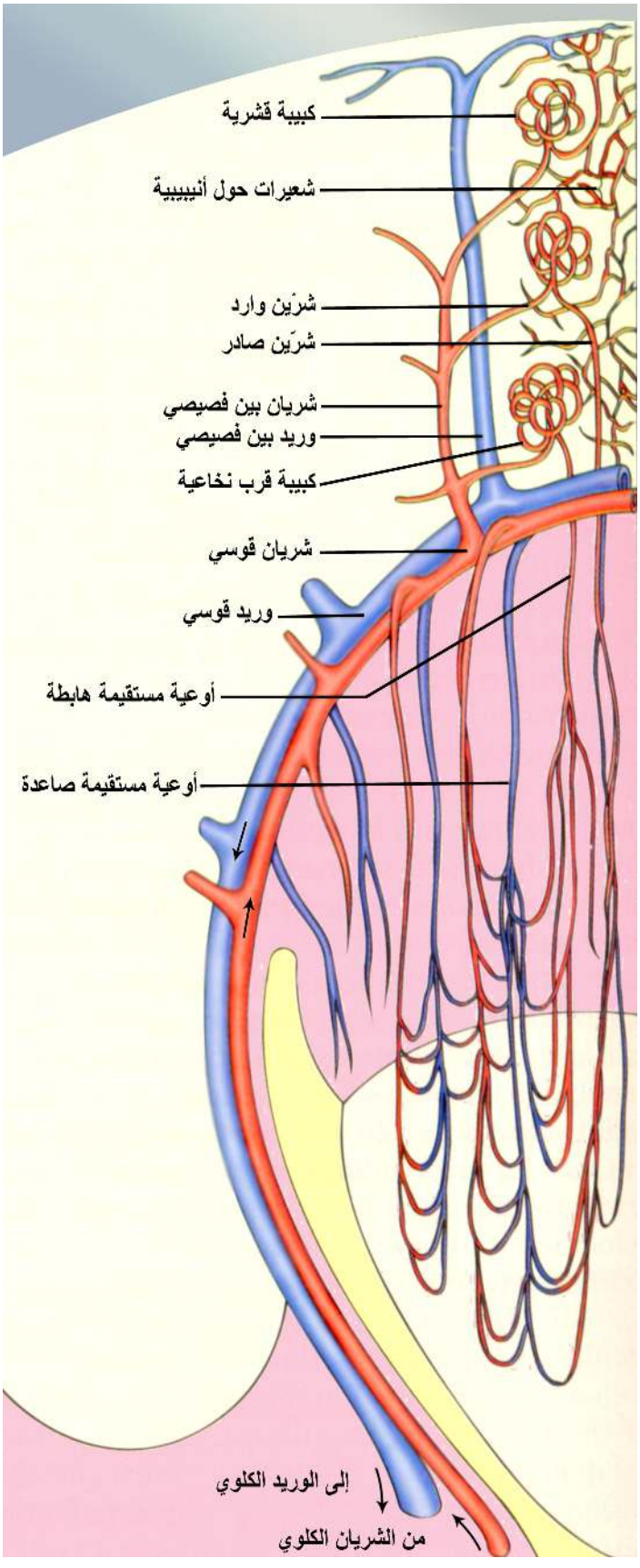
يفرغ البول الوارد للقنوات الجامعة في قنوات حلمية papillary ducts تفتح على حلمات الأهرامات وهذه تصب ما فيها من بول في الكؤوس الصغيرة وتحتوي الحلمة الواحدة عادة على حوالي 30 من القنوات الحلمية. أما البول المتجمع في الكؤوس الصغيرة فإنه يخرج إلى الكؤوس الكبيرة فحويض الكلية فالحالب ثم يتجمع أخيراً في المثانة.

التغذية الدموية للكليون Blood Supply of Nephrons

يصل الدم إلى الكليون بواسطة شُريّن وارد afferent arteriole يتفرع معطياً الكبيبة. تتجمع شعيرات الكبيبة لتشكل شُريّن صادر efferent arteriole يكون أصغر قطراً من الشرين الوارد. إن هذا السبب بالإضافة إلى أن الشرينات عموماً هي أوعية مقاومة يرفع ضغط الدم في الكبيبة بحيث يصل حوالي 70 مليمتراً زئبقاً مما يساعد على حدوث الترشيح بشكل كبير (شكل 20 - 8).

يتفرع الشرين الصادر إلى شعيرات حول أنيبيبية peritubular capillaries تتوزع حول الأنيبيبة الكلوية فتسبب إعادة امتصاص الجزء الأكبر من الراشح. تتكيف الشعيرات حول الأنيبيبية لهذا الأمر، إذ أنها أوعية ذات ضغط منخفض (إذ يحدث انخفاض حاد لضغط الدم حال خروجه من الشرين الصادر) كما أنها شعيرات ذات ثقوب تساعد في إعادة الامتصاص.

تشكل فروع الشرين الصادر في الكليونات قرب النخاعية أوعية تغوص عميقاً في النخاع وتسير موازية لالتواءآت هنلي تدعى أوعية مستقيمة vasa recta ويصرف الدم الذي يصل إلى هذه الأوعية المستقيمة من نهاياتها الصاعدة مباشرة نحو الأوردة بين الفصيصية التي سبقت الإشارة لها. وسنرى لاحقاً أن للأوعية المستقيمة دور مهم في الحفاظ على تدرج في تركيز



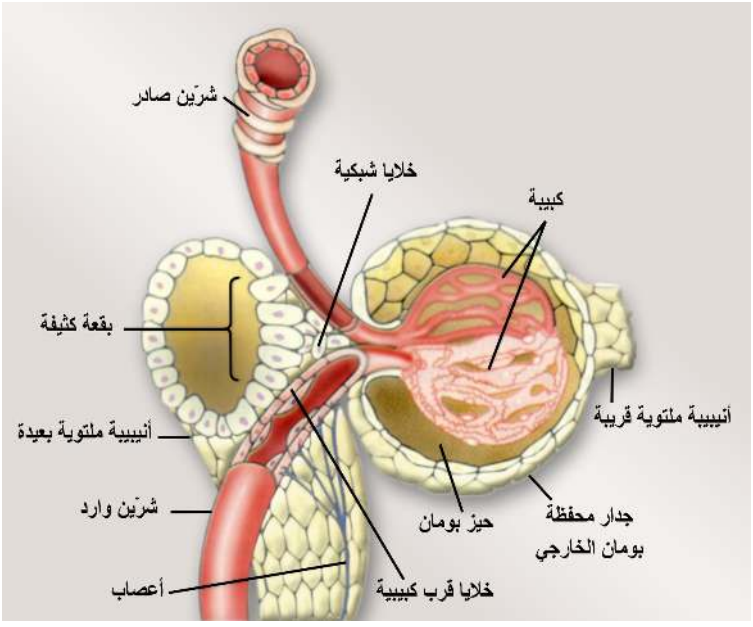
الشكل 20-8: التغذية الدموية للكليّونات.

السائل بين الخلايا وبالتالي في تركيز البول* .

الجهاز قرب الكبيبي Juxtaglomerular Apparatus

يمر جزء الأنيبيبة البعيدة القريب من الطرف الصاعد لالتواء هنلي بالقرب من فم محفظة بومان وتحديداً عند نقطه التقاء الشرين الوارد والصادر العائدين لنفس الكليون. تتحور بعض الخلايا المكونة لجدار الأنيبيبة وخاصة تلك المواجهة للشرين الوارد لتصبح متطاولة ومتراصة، وتدعى هذه الخلايا بقعة كثيفة macula densa (dense spot) وهي تعمل إما كمستقبلات كيميائية أو كمستقبلات أسموزية إذ أنها تتحرى التغيرات الكيميائية والأسموزية للسائل الراشح المار في الأنيبيبة البعيدة. من جانب آخر، تتحور كذلك بعض الخلايا العضلية الملساء المكونة لجدار الشرين الوارد إذ تتضخم وتصبح حبيبية. تدعى هذه الخلايا خلايا قرب كبيبية juxtaglomerular cells وهي تعمل كمستقبلات آلية، إذ أن التغيرات في ضغط الدم في الشرين الوارد تؤدي إلى تغيرات في درجة شد أغشية هذه الخلايا وهذا بدوره يؤدي إلى تغيرات في إفراز أنزيم رنين renin الذي تحتويه حبيباتها. لقد وجد مثلاً أن انخفاض ضغط الدم في الشرين الوارد يؤدي إلى إفراز رنين وهذا بدوره يحفز إنتاج هرمون أنجيوتنسين - angiotensin II الذي يؤدي في النهاية إلى زيادة ضغط الدم.

كذلك توجد بين خلايا البقعة الكثيفة والخلايا قرب الكبيبية (شكل 20 - 9) مجموعة من الخلايا تدعى خلايا شبكية lacis cells ويعتقد بأن هذه الخلايا تنقل المعلومات من البقعة الكثيفة إلى الخلايا قرب الكبيبية. تدعى خلايا البقعة الكثيفة والخلايا قرب الكبيبية والخلايا الشبكية معاً الجهاز قرب الكبيبي. يعتقد بأن مكونات هذا الجهاز تعمل بتآزر مع بعضها البعض بطريقة التغذية الراجعة السلبية. فإذا ما زادت كمية الراشح المار أو زادت كمية صوديوم المارة في الأنيبيبة البعيدة فإن البقعة الكثيفة ترسل بإشارة ربما عبر الخلايا الشبكية إلى الخلايا قرب الكبيبية التي تعمل من خلال إفرازها رنين على إحداث تضيق في الشرين الوارد مما يقلل معدل تدفق الدم وبالتالي معدل



الشكل 20 - 9 : موقع ومكونات الجهاز قرب الكبيبي.

الترشيح. كذلك، وحيث أن إفراز رنين يؤدي لإفراز أنجيوتنسين وهذا بدوره إلى إفراز ألدوسيترون، فإن الأخير يسبب إعادة امتصاص صوديوم والماء ويدعى هذا التنظيم تغذية راجعة أنيبيبية كبيبية tubuloglomerular feedback.

تكوين البول Urine Formation

لقد أشرنا سابقاً إلى أن الكليتين تستلمان ما مقداره 1200 مللتر من الدم/دقيقة. ترشح الكليتان في الإنسان الذكر حوالي 10/1 هذه الكمية أي حوالي 120 - 125 مللتر/دقيقة أما في الأنثى فإن ما يفصل بالترشيح هو حوالي 110 مللتر/دقيقة، وتدعى هذه القيمة معدل الترشيح الكبيبي glomerular filtration rate (GFR) وهي تعادل ما مجموعه 180 لتراً في اليوم. فإذا علمنا أن كمية البلازما في الجسم هي حوالي 3.5 لتراً، فإن هذا يعني أنه يمكن ترشيحها بالكامل في غضون 28 دقيقة وأنه في خلال يوم كامل ترشح بلازما الدم حوالي 52 مرة. غير أن الكميات التي رشحت لا يخرج منها إلى الخارج على هيئة بول إلا 1.5 لتر يومياً وهذا يساوي 1 % فقط من الكمية التي رشحت. فما الذي يحدث عند تكوين البول وكيف نصل إلى هذه النتيجة. يتم تكوين البول بثلاث عمليات هي الترشيح الكبيبي وإعادة الامتصاص والإفراز الأنبوبي.

الترشيح الكبيبي Glomerular Filtration

يتم الترشيح بشكل مطلق في الكبيبات وتعد عملية الترشيح عملية سلبية غير انتقائية إذ أن جميع المواد الذائبة في البلازما وذات الأقطار الصغيرة ترشح من الدم نحو محفظة بومان سواء كانت ضارة بالجسم أم نافعة له. وقد جرت معرفة المواد التي ترشح في الكبيبات بواسطة تجارب العالم ريتشارد (عام 1924) التي استخدم فيها سحاحة زجاجية دقيقة أدخلها إلى تجويف محفظة بومان في كلية الضفدع وتمكن بواسطتها من جمع عينة من المحلول الراشح حيث جرى تحليله. لقد وجد أن الراشح يتكون من الماء بشكل أساسي ولكنه يحتوي مواد مذابة صغيرة الحجم مثل صوديوم وكلور وبوتاسيوم وفوسفات وجلوكوز وأحماض أمينية وبولينا وحامض بوليك وكرياتنين، كما وجد أن تركيز هذه المواد في الراشح يشبه تركيزها في البلازما الأمر الذي يؤكد أن عملية الترشيح هي عملية سلبية غير انتقائية.

وبالنظر لكمية الراشح المتكون في الكلية فإنه ينظر إلى الكبيبات بأنها مرشحات أفضل من بقية الشعيرات الدموية في أعضاء الجسم الأخرى. السبب في ذلك يعود إلى أن الحاجز الذي يتم عبره الترشيح أكثر نفاذية بآلاف المرات من مثيله في الشعيرات الأخرى، كما أن ضغط الدم في الكبيبات أعلى (60 - 70 ملم زئبق) من ضغط الدم في الشعيرات الأخرى (35 ملم زئبق فأقل). وبسبب هذين العاملين فإن الراشح في الكليتين يصل حجمه 180 لتراً في اليوم بينما لا يتجاوز 4 لترات في بقية أعضاء الجسم الأخرى مجتمعة.

تجدر الإشارة هنا إلى خصائص الغشاء الذي يتم عبره الترشيح وإلى بعض العوامل المؤثرة الأخرى التي تسبب نفاذ المواد المذابة إلى الراشح. فبينما يتراوح قطر الثقوب بين الخلايا الطلائية الداخلية لشعيرات الكبيبة

* يلاحظ هنا أن الدورة الدموية في الكلية غير عادية نسبياً لأن هناك شبكتان من الشعيرات الدموية موصولتان على التوالي: الأولى تتمثل بالكبيبات وهي متخصصه بالترشيح والثانية وهي الشعيرات حول الأنيبيبية وهي متخصصة في إعادة الامتصاص.

بين 50 - 100 نانومتر كما أشرنا، نجد أن سعة الثقوب الشقية هي حوالي 20 نانومترا. ومع ذلك فإن المواد التي ترشح لا يتجاوز قطرها في الغالب 5 - 7 نانومترات، الأمر الذي دعا للاعتقاد بأن الغشاء القاعدي الهلامي يلعب دوراً كبيراً في التحكم بالمواد العابرة خلاله، إذ يعتقد بأنه يحوي ثقوباً أسطوانية قطرها 7.5 - 10 نانومترات وذلك على الرغم من أن أحداً لم يتمكن بعد من رؤية هذه الثقوب الأخيرة. الأمر الثاني المؤثر في الترشيح يدعى إعاقة تجسيمية steric hindrance، فحتى لو كان حجم جزيء ما أصغر من قطر الثقوب فإن هناك احتمال بأن يصطدم الجزيء بجدار الثقب فيرتد إلى داخل تيار الدم. الأمر الثالث يتمثل في تناظر الجزيء قيد البحث فالجزيئات المتطاولة الضيقة قد تتمكن من العبور إذا ما ارتطمت قمتها المدببة بفتحه الثقب. أما الأمر الرابع فيتضح إذا عرفنا أن الخلايا الطلائية الداخلية والغشاء القاعدي الهلامي والخلايا القدمية تمتلك بروتينات كربوهيدراتية ذات شحنة سالبة تعيق مرور جزيئات البروتين الموجودة في البلازما (كألبومين) والتي تكون هي الأخرى مشحونة بالشحنة السالبة، لهذا فإن نفاذية ألبيومين البلازما مثلاً تقل عن 1 % من نفاذية الغشاء للماء.

بأخذ العوامل المشار لها أعلاه جميعها بعين الاعتبار يمكن القول بأن المواد ذات قطر أصغر من 3 نانومترات تستطيع العبور بدرجة من اليسر، وهذه تشمل الماء والمواد الإلكتروليتية وجلوكوز والأحماض الأمينية والمواد النتروجينية ، أما المواد ذات القطر الأكبر من 3 نانومترات فتمر بصعوبة كبيرة وأما تلك التي تتجاوز 7 نانومترات فإنها لا تستطيع المرور.

ضغط الترشيح الصافي Net Filtration Pressure

تتكون الكبيبة الواحدة من حوالي 30 - 50 شعيرة دموية، والشعيرات في الكليتين ذات مساحة سطحية عالية تقارب مساحة سطح جسم الإنسان (حوالي 2م^2) الأمر الذي يجعل منها سطحاً ذا مساحة كبيرة وذا فعالية ترشيحية عالية. وبالإضافة إلى مساحة السطح الذي يتم عبره الترشيح فإن نفاذية هذا السطح وضغط الترشيح الصافي كلها عوامل تتدخل في عملية الترشيح وتتحكم في معدلها.

تؤثر ثلاث قوى فتسبب ضغط الترشيح الصافي:

1) الضغط الكبيبي الهيدروستاتيكي Glomerular hydrostatic pressure: يسبب هذا الضغط اندفاع الراشح نحو محفظة بومان وتتراوح قيمة هذا الضغط بين 60 إلى 70 ملم زئبق.
2) الضغط المحفظي الهيدروستاتيكي Capsular hydrostatic pressure: لدى تجمع الراشح في محفظة بومان فإنه يسلط ضغطاً معاكساً يحاول منع ترشيح مزيد من السائل، وتبلغ قيمة هذا الضغط حوالي 15 ملم زئبق وهو مسؤول عن اندفاع الراشح من محفظة بومان نحو الأنيبيبة الملتوية القريبة.
3) الضغط الأسموزي الغروي Osmotic colloid pressure: هو الضغط الناتج عن بقاء البروتينات في الدم داخل شعيرات الكبيبة لعدم تمكنها من النفاذ نحو محفظة بومان. يحاول هذا الضغط استعادة الماء الذي رشح للتو ووصل محفظة بومان، ويبلغ مقداره حوالي 28ملم زئبق.

وحيث أن القوتين الثانية والثالثة تؤثران بنفس الاتجاه أي باتجاه إعادة الراشح إلى الدم لذا فإن:

ضغط الترشيح الصافي = الضغط الكبيبي الهيدرستاتيكي - (الضغط المحفظي الهيدروستاتيكي + الضغط الأسموزي الغروي)

= 60 - (15 + 28)

= 60 - 43 = 17 ملم زئبق

تنظيم معدل الترشيح الكبيبي Regulation of Glomerular Filtration Rate (GFR)

أشرنا إلى أن معدل الترشيح الكبيبي في الكليتين للإناث والذكور هو 110 - 125مللتر/دقيقة. كما أشرنا أيضاً إلى أن معدل الترشيح الكبيبي يتأثر بمساحة السطح الذي يتم عبره الترشيح وبنفاذيته وبمقدار ضغط الترشيح الصافي. وحيث أن مساحة السطح الذي يتم عبره الترشيح ونفاذيته لا تتغيران كثيراً في الإنسان الطبيعي لذا فإن ضغط الترشيح الصافي يبقى العامل الرئيسي المؤثر في معدل الترشيح الكبيبي في الشخص الطبيعي. فقد وجد مثلاً أن حدوث انخفاض في الضغط الكبيبي الهيدروستاتيكي مقداره 25 % (أي من 60 ملم زئبق إلى 45 ملم زئبق) يمكن أن يوقف الترشيح تماماً.

يجب أن نؤكد، مع ذلك، أن معدل الترشيح الكبيبي يبقى ثابتاً تقريباً بوجه عام ولا ينخفض إلا عند حدوث جفاف شديد، كما في حالات الإسهال الشديد أو الحروق، حيث يزداد الضغط الأسموزي الغروي بشكل كبير. من جانب آخر، فإنه إذا زادت كمية الماء في الجسم فلا تطرأ زيادة كبيرة على معدل الترشيح الكبيبي. وحتى لو حدثت زيادة في معدل الترشيح الكبيبي (إلى حد 30 %) فإن التوازن بين الترشيح وإعادة الامتصاص لا يختل، إذ تبقى إعادة الامتصاص قادرة على معالجة الكميات الزائدة من الراشح. غير أن هذا التوازن يختل وتخرج كميات كبيرة من البول، ومعها بعض الأملاح والمواد المفيدة، إلى الخارج فيما لو زادت كمية ماء الجسم زيادة كبيرة بحيث يتجاوز معدل الترشيح الكبيبي 30 % من قيمته الطبيعية.

يتأثر معدل الترشيح الكبيبي بالعوامل الآتية:

1 ـ الأعصاب الودية Sympathetic nerves:

تتحكم الأعصاب الودية الواصلة للكلية بالعضلات الملساء المكونة لجدران الأوعية الدموية كالشرايين الشعاعية القشرية والشرينات الواردة. كذلك فإن بعض هذه الأعصاب يصل إلى الخلايا قرب الكبيبية JG cells حيث يؤدي تنبيهها إلى تنبيه إفراز أنزيم رنين من هذه الخلايا. يعد تنبيه الأعصاب الودية وإفرازها لإبينفرين الذي يتحد مع مستقبلات بيتا على الخلايا قرب الكبيبية العامل المباشر الأكثر أهمية في التحكم بإفراز رنين. يؤدي إفراز رنين إلى إفراز هرمون أنجيوتنسين 2 الذي يسبب تضيق الأوعية الدموية وتقليل الزيادة المتوقعة في تدفق الدم.

2 ـ محور رنين ـ أنجيوتنسين ـ ألدوستيرون Renin- Angiotensin-Aldosterone Axis :

تصنع الكبد بروتيناً كروياً يدعى مولد أنجيوتنسين angiotensinogen وترسل به في البلازما، وعند مروره بالكلية يحوله أنزيم رنين إلى أنجيوتنسين 1 الذي يدور في البلازما ليتحول بفعل أنزيم يتعلق بطلائية الشعيرات

الدموية في أعضاء كثيرة أهمها الرئتان يدعى محول أنجيوتنسين angiotensin- converting enzyme، إلى أنجيوتنسين 2. يعد أنجيوتنسين 2، بالإضافة لدورة كمضيق للأوعية الدموية، المحفز الأساسي لقشرة الغدة الكظرية لكي تفرز هرمون ألدوستيرون. من المعروف أن ألدوستيرون يعمل على الأنيبيبات البعيدة للكليون لكي تعيد امتصاص صوديوم الذي يتبعه إعادة امتصاص الماء بصورة أسموزية. يؤدي هذا الأمر الأخير إلى زيادة حجم الدم وإلى زيادة ضغطه. وهكذا يكون لهذا المحور الأنزيمي الهرموني أثرين: الأول هو تضيق الأوعية الدموية مباشرة بواسطة أنجيوتنسين 2 مما يقلل تدفق الدم وبالتالي يقل معدل الترشيح الكبيبي والثاني ويتم بصورة غير مباشرة بواسطة ألدوستيرون الذي يؤدي إلى زيادة ضغط الدم وإلى أثر مماثل على معدل الترشيح.

أما العوامل التي تسبب إفراز المحور الأنزيمي الهرموني فهي:

أ - انخفاض ضغط الدم (خاصة إلى أقل من 80 ملم زئبق intrarenal baroreceptors) يؤدي لنقص في شد الخلايا قرب الكبيبية ويسبب إفراز رنين.

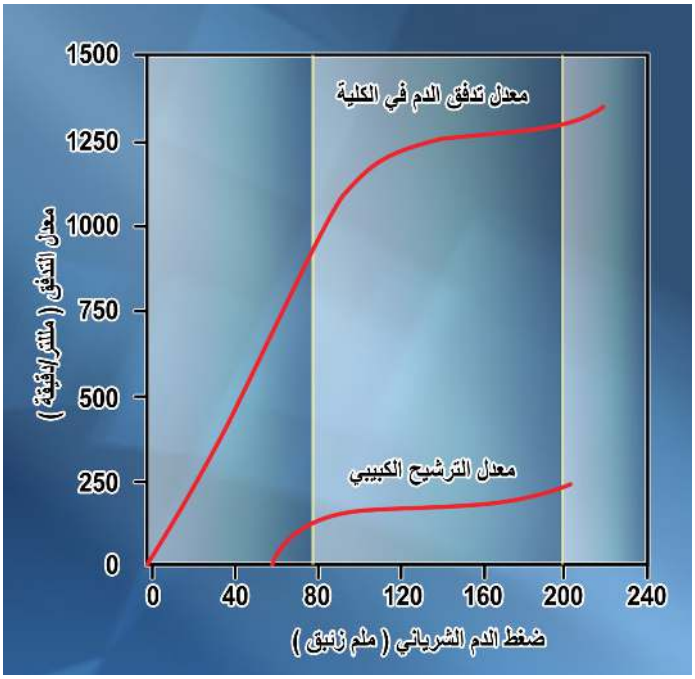
ب - تنبيه خلايا البقعة الكثيفة: عندما ينقص تركيز NaCl في الراشح يزداد إفراز رنين وعندما يكون الراشح ذا كمية كبيرة أو ذا تركيز أسموزي عال فإن إفراز رنين يثبَط مما يقلل معدل الترشيح الكبيبي ويعطي وقتا كافيا لإعادة امتصاص كمية كبيرة من الراشح.

ج - التنبيه المباشر للخلايا قرب الكبيبية بواسطة الأعصاب الودية: ينبه انخفاض حجم وضغط الدم مستقبلات خارج الكلية فتنبه الأعصاب الودية التي تسبب إفراز رنين.

3 ـ التنظيم الذاتي Autoregulation: تعد هذه الآلية الأهم بين الآليات المنظمة لمعدل الترشيح الكبيبي وذلك لأنها تعمل في معظم الظروف الاعتيادية. لقد وجد أن الكلية تستطيع أن تبقي معدل تدفق الدم وبالتالي معدل الترشيح الكبيي ثابتاً تقريباً على الرغم من حدوث تذبذبات واسعة في ضغط الدم، إذ وجد أن حدوث تغير في ضغط الدم بين 80 وحتى 180 ملم زئبق لا يحدث إلا تغيراً بسيطاً في معدل تدفق الدم (شكل 20 - 10).

على الرغم من أن الآلية التي يتم بها هذا التحكم غير معروفة تماماً إلا أنه يعتقد بأنها ذات أصل عضلي، ولذا فقد سميت آلية ذات منشأ عضلي myogenic mechanism. إذ يعتقد بأن حدوث زيادة في ضغط الدم يؤدي إلى حدوث شد في أغشية الخلايا العضلية الملساء المكونة لجدران الأوعية الدموية الكلوية. كما يعتقد بأن هذا الشد يسبب فتح قنوات كالسيوم الذي يدخل إلى الخلايا مسبباً انقباضها. يؤدي انقباض الخلايا إلى نقص قطر الأوعية الدموية الكلوية، ونقص تدفق الدم بها، وبالتالي لا تحدث زيادة في معدل الترشيح كما هو متوقع أن يحدث لو لم تتم هذه العملية، أي أن معدل الترشيح الكبيبي يبقى ثابتاً تقريباً. ويحدث العكس تماماً عند انخفاض ضغط الدم، إذ تنبسط الخلايا الملساء وتتوسع الأوعية الدموية وتحدث زيادة في معدل تدفق الدم وفي معدل الترشيح.

يرى باحثون آخرون أن التنظيم الذاتي يمكن أن يتم بآلية التغذية



الشكل 20 - 10 : آلية التنظيم الذاتي في الكلية. لاحظ الثبات التقريبي لمعدل تدفق الدم ولمعدل الترشيح الكبيبي بين ضغط دم 80 و200 ملم زئبق.

الراجعة الأنيبيبية الكبيبية المعتمدة على خلايا البقعة الكثيفة كما سبقت الإشارة إليها. ومهما تكن الآلية فإن حدوث تغير في قطر الشرينات الواردة معاكس لاتجاه التغير في ضغط الدم يجعل الكلية قادرة على تنظيم معدل الترشيح الكبيبي فيها. ويبين شكل 20 - 11 ملخصا لآليات تنظيم معدل الترشيح الكبيبي.

4 ـ التنظيم بعوامل كيميائية أخرى Other Chemical Regulation : يتم تنظيم تدفق الدم في الكلية بواسطة عدد من المركبات الكيميائية غير ما سبقت الإشارة له على النحو الآتي:

أ - عوامل مضيقة للأوعية الدموية وتشمل إندوثيلين endothelin الذي يُشك في أن خلايا البقعة الكثيفة تقوم بإفرازه، وثروميوكسين، وأدينوسين الذي يقبض الأوعية الدموية الكلوية بعكس أثره على بقية الأوعية الدموية.

ب - عوامل موسعة للأوعية الدموية وتشمل أستيل كولين وكاينينات مثل براديكاينين، حيث تفرز الكلية أنزيم كاليكرين المنتج له، وأكسيد نيتريك وبروستاغلاندنيات I_2، E_2 وبعض منتجات البكتيريا من مسببات الحمى pyrogens ودوبامين الذي تنتجه الأنيبيبة القريبة ويسبب زيادة تدفق الدم ويثبط إفراز رنين.

قياس معدل الترشيح الكبيبي Measurement of GFR

يعد قياس معدل الترشيح الكبيبي مهماً لاختبار مدى سلامة وظائف الكلية، فمعدل الترشيح هو الوسيلة التي يضبط بها حجم وتكوين الدم وسوائل الجسم الأخرى وأي انخفاض في معدل الترشيح دون الحد الطبيعي يعيق قدرة الشخص على إخراج المواد الضارة والماء والأملاح الزائدة. يعد معدل الترشيح في الأشخاص المرضى بفشل الكلية مؤشراً مهماً على مدى حدة وخطورة هذا الفشل. بالإضافة لذلك فإن قياس معدل الترشيح مهم إذا ما أردنا معرفة حجم كل من عمليتي إعادة الامتصاص والإفراز اللتين سيرد ذكرهما في البنود القادمة، إذ يجب أولاً معرفة مقدار ما يرشح من المادة قيد الدراسة قبل

حساب مقدار إعادة امتصاصها أو إفرازها.

ولكي نعرف كيف يتم قياس معدل الترشيح علينا أن نقدم له بإدخال مفهوم التخليص clearance.

التخليص Clearance

يقصد به حجم البلازما التي يمكن تخليصها (تنقيتها) تماماً من مادة معينة في وحدة الزمن. يلاحظ هنا إننا نشير إلى معدل التخليص لأننا نتحدث عن حجم البلازما التي نُقيت في وحدة الزمن وهذا يتناسب مع ما سنصل إليه في الفقرة القادمة وهو أن التخليص يقاس بوحدة مللتر بلازما/دقيقة.

يعرف التخليص لمادة ما بأنه حاصل قسمة معدل خروج المادة مع البول على تركيز تلك المادة في البلازما، وحيث أن معدل خروج المادة في البول يساوي معدل تدفق البول مضروباً في تركيز المادة في هذا البول، لذا فإن معادلة التخليص تكتب على النحو الآتي:

التخليص = معدل خروج المادة في البول/ تركيز المادة في البلازما

وبالتعويض فإن :

التخليص (Cx) = {تركيز المادة في البول (Ux) × معدل تدفق البول(V)} / تركيز المادة في البلازما (Px)

حيث x تشير إلى المادة قيد الدراسة، فإذا كان كل من تركيز المادة في البول وفي البلازما مقاساً بوحدة ملغم/مللتر ومعدل تدفق البول بوحدة مللتر/دقيقة فإن التخليص سيكون مقاساً بوحدة مللتر بلازما /دقيقة على النحو الآتي:

ملغم/ مللتر بول x مللتر بول/ دقيقة ÷ ملغم/ مللتر بلازما = مللتر بلازما/ دقيقة

ما العلاقة بين التخليص ومعدل الترشيح الكبيبي؟ إن قيمة التخليص لمادة معينة تساوي رقمياً قيمة معدل الترشيح الكبيبي لها، لكن هذا ينطبق فقط على المادة التي تتصف بالمواصفات الآتية:

1- أن تُخلص (تُنقى) البلازما من هذه المادة فقط بطريقة الترشيح الكبيبي أي أن لا تفرز كذلك إفرازاً.

2- أن لا يعاد امتصاصها من الراشح.

3- أن لا تكون قابلة للأيض في الكلية أي أن لا تبنى ولا تحطم ولا تخزن.

4- أن يكون حجمها مناسباً أي أن تكون قابلة للمرور عبر ثقوب الترشيح .

5- أن لا تكون قابلة للارتباط بالبروتينات.

6- أن لا تكون سامة.

7- أنه يمكن قياس تركيزها في البلازما وفي البول بطرق تحليلية بسيطة.

وحيث لا توجد مادة تنطبق عليها هذه الشروط تمامًا، فقد وجد أن أقرب مادة لذلك هي عديد التسكر المسمى إنيولين inulin والتي تستخدم أيضاً لقياس حجم السائل بين الخلايا وهي مبلمر لفركتوز وزنه الجزيئي حوالي 5000.

كيف وصلنا إلى الاستنتاج بأن التخليص يساوي رقمياً معدل الترشيح الكبيبي. لو أمعنا النظر بالشكل(20 - 11) لوجدنا أن الكمية التي ترشح من إنيولين في وحدة الزمن تساوي الكمية التي تظهر في البول حيث أن المادة لا يعاد امتصاصها ولا يتم إفرازها. هذا يعني أن:

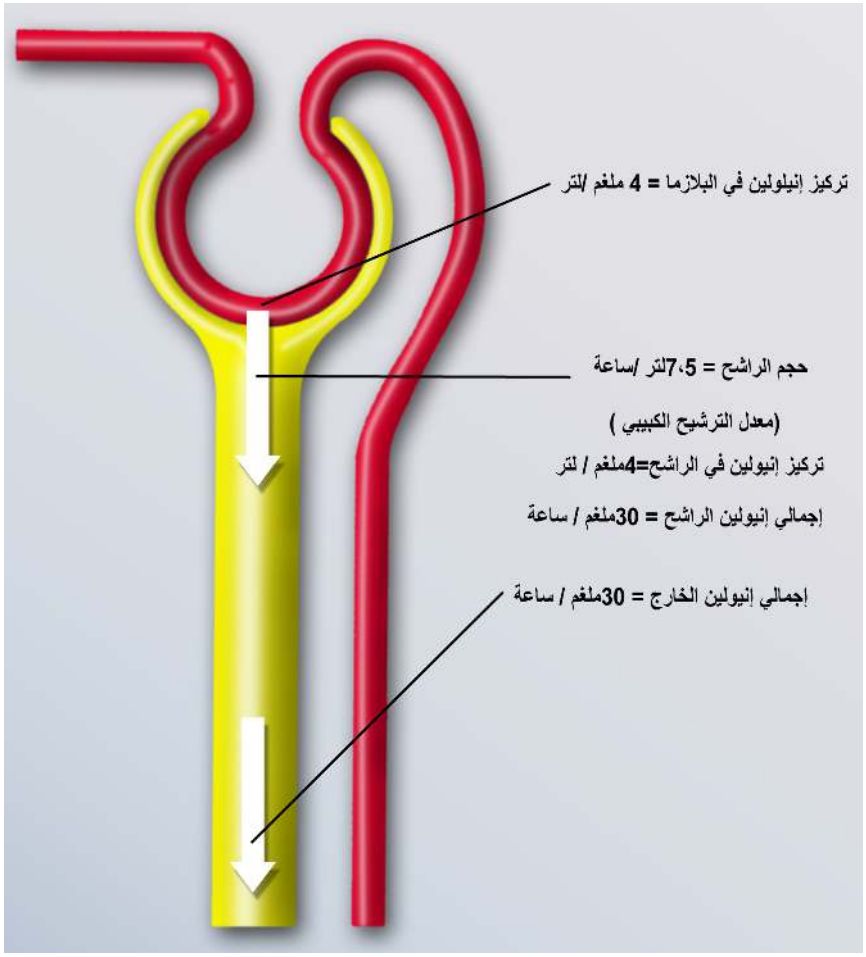
تركيز إنيولين في البول × حجم البول = تركيز إنيولين في البلازما × معدل الترشيح الكبيبي

وبإعادة الترتيب ، فإن:

معدل الترشيح الكبيبي = تركيز إنيولين في البول × حجم البول/ تركيز إنيولين في البلازما

وهذه القيمة نفسها تساوي معدل تخليص البلازما من إنيولين (C_{in}).

وبينما تبدو مادة إنيولين من ناحية نظرية مثالية لقياس معدل الترشيح الكبيبي فإنها من ناحية سريرية لا تستخدم كثيراً بل يجري قياس تخليص مادة كرياتين creatinine التي يقوم الجسم بتخليقها ومعدل تركيزها في البلازما ثابت تقريباً. مادة كرياتين هي الأخرى ليست مثالية إذ يتم إفرازهـــا إفرازاً



الشكل 20-11: توضيح لحساب معدل الترشيح الكبيبي.

بالإضافة إلى ترشيحها، لكن معدل الإفراز صغير ولهذا فإن الخطأ في حساب معدل الترشيح الكبيبي (GFR) لا يكون كبيراً.

يمكن بالنظر إلى تركيز كرياتنين في البلازما أخذ فكرة عن معدل الترشيح الكبيبي فإذا ارتفع تركيز كرياتنين في البلازما فوق الحد الطبيعي فإن هذا مؤشر على انخفاض معدل الترشيح الكبيبي، وذلك لأن كرياتنين تعتمد على الترشيح الكبيبي في تخليصها. ينطبق الأمر نفسه على نتروجين بولينا في الدم blood urea nitrogen المعروف سريرياً بالأحرف BUN، فارتفاع تركيزه في البلازما فوق الحد الطبيعي (أنظر جدول 20-1 أدناه) يشير إلى انخفاض معدل الترشيح الكبيبي ولكن في حاله BUN علينا أخذ الأمر ببعض الحيطة لأن قيمة BUN تعتمد على عوامل أخرى كمعدل تحطم البروتينات في الجسم وعلى معدل تدفق البول.

ما أهمية معرفة قيمة التخليص لمادة ما ؟ إذا علمنا أن قيمة التخليص لبولينا هي 70مل/ دقيقة أي أقل منها لإنيولين (125مل/ الدقيقة) أو من معدل الترشيح الكبيبي، فإن هذا يعني أن 70 مللتراً من البلازما من أصل 125 مللتراً قد خُلصت تماماً من بولينا أما الـ 55 مللتراً الباقية فإنها لم تخلص بعد، ويعكس هذا أن بولينا قد أعيد امتصاصها. ولهذا فإنه إذا كانت قيمة التخليص لأي مادة أقل منها لإنيولين فإن هذا يؤشر إلى أن هذه المادة يعاد امتصاصها وكلما كانت قيمة التخليص متدنية فإن إعادة الامتصاص تكون كبيرة، فقيمة تخليص جلوكوز مثلاً هي صفر مما يشير إلى أن إعادة امتصاصه كاملة (100 %) وهي أقل من 2 لصوديوم وكالسيوم وكلور وبيكربونات أما إذا كانت قيمة التخليص لمادة هي أعلى من 125 مللتراً/دقيقة فهذا يشير إلى أن المادة يجري إفرازها فهي لكرياتنين 140 مللتر/دقيقة وهي كذلك أيضاً لمعظم المخلفات الأيضية للأدوية.

إعادة الامتصاص Reabsorption

إن كمية الراشح التي تصل إلى محافظ بومان في الكليتين هي كبيرة جداً (180 لتر/يوم) لدرجة يمكن معها القول أن كمية الدم الموجودة في الجسم كلها يمكن أن ترشح خلال حوالي 40 دقيقة. ولو سمح للكمية التي رشحت بأن تخرج للخارج كلها على هيئة بول فإن الحياة ستصبح مستحيلة. لكن الجزء الأكبر من الراشح يعاد امتصاصه ثانيةً إلى الدم، ويبين الجدول 20 - 1 الكميات التي ترشح من بعض المواد في اليوم الواحد ومقدار ما يعاد امتصاصه منها.

ويمكن ملاحظة ثلاثة أمور من الجدول السابق:

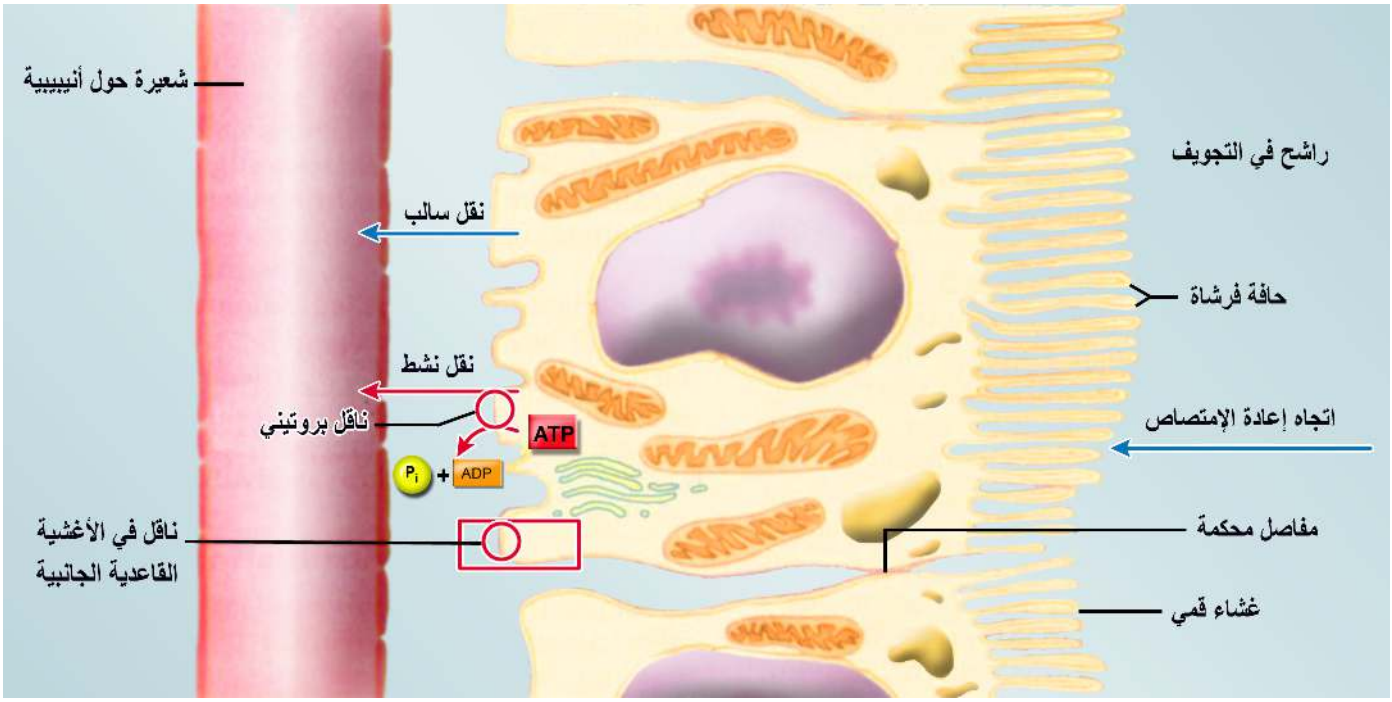
1. إن الحجوم الراشحة للمواد المختلفة هي غالباً كبيرة جداً وهي أكبر من كمية تلك المواد في الجسم، فبينما ماء الجسم الإجمالي هو حوالي 40 لتراً فقط، نجد أن ما يمكن ترشيحه في اليوم يصل إلى 180 لتراً والسبب أن كمية الماء نفسها يعاد ترشيحها مرة بعد أخرى، وهكذا بالنسبة للمواد الأخرى.
2. إن المواد المفيدة للجسم كالبروتينات والأملاح المعدنية وجلوكوز تكاد تكون إعادة امتصاصها كاملة تقريباً، إذ أن نسبة المعاد امتصاصه إلى الراشح هو حوالي 99 % في معظم هذه المواد.
3. إن المواد الضارة بالجسم كبولينا وحامض بوليك وكرياتنين لا يعاد امتصاصها بالكفاءة نفسها فهي حوالي 50 % لبولينا ولا يعاد امتصاص كرياتنين إطلاقاً.

آليات إعادة الامتصاص Mechanisms of Reabsorption

تتم إعادة الامتصاص عادةً بانتقال المادة المعنية من تجويف الأنيبيبة الكلوية عبر الغشاء الخلوي للخلايا الطلائية المكونة لجدارها إلى سيتوبلازم تلك الخلايا. يجب أن نتذكر أن الغشاء الخلوي المواجه لتجويف الأنيبيبة ذو زغابات صغيرة كثيرة تزيد مساحته السطحية ولهذا فهو يدعى حافة فرشاة brush border (شكل 20 - 12) كما يدعى السطح المواجه للتجويف سطح تجويفي luminal surface. لكي يعاد امتصاصها، يجب على

جدول 20 - 1: كميات المواد التي ترشح يومياً من البلازما والتي يعاد امتصاصها (جميع القيم بالغرام باستثناء الماء)

المادة	كميتها في البلازما	كميتها في الراشح	الكمية المعاد امتصاصها	نسبة الراشح المتص	كميتها في البول
الماء	180 لتر	180 لتر	178.5 لتر	% 99.2	1.5 لتر
بروتين	9.000 - 7.000	20 - 10	20 - 10	% 100	صفر (120 - 250 ملغم)
Na^+	540	540	537	% 99.4	3
Cl^-	630	630	625	% 99.2	5
$HCO3^-$	300	300	299.7	% 99.9	0.3
جلوكوز	180	180	180	% 100	صفر
بولينا	53	53	28	% 52.8	25
K^+	28	28	24	% 85.7	4
حامض بوليك	8.5	8.5	7.7	% 90.6	0.8
كرياتنين	1.5	1.5	صفر	صفر	1.5



الشكل 20 - 12 : إعادة امتصاص المواد من الراشح عبر الحافة الفرشاة.

المواد أن تعبر عبر الحافة الفرشاة لا بين الخلايا لأن الخلايا تتصل ببعضها بواسطة مفاصل محكمة. بعد وصول المواد إلى السيتوبلازم تنتقل عبر الأغشية البلازمية الأخرى للخلايا، والتي تدعى أغشية قاعدية جانبية basolateral membranes، إلى السائل بين الخلايا حيث تعبر من هناك بعد ذلك إلى الشعيرات حول الأنيبيبية التي يكون الضغط الأسموزي للدم فيها مرتفعاً لأن قليلاً من بروتيناته قد رشح، كما أن الضغط الهيدروستاتيكي لها منخفض جداً.

يكون انتقال المواد المعاد امتصاصها إما نشطاً active reabsorption كانتقال صوديوم وجلوكوز وفوسفات والأحماض الأمينية والفيتامينات وحامض لبنيك وإما سلبياً passive كانتقال الماء وكلور وبولينا.

إعادة الامتصاص النشطة: تعتمد هذه الآلية على الطاقة المتمثلة بجزيئات ATP، ويجدر بالذكر هنا أن حوالي 20 % - 25 % من أكسجين المستهلك في الجسم أثناء الراحة تستهلكه الكلية لإنتاج ATP وأن 80 % من طاقة ATP الناتجة تستخدم في إعادة الامتصاص النشطة لصوديوم. لهذا السبب فإننا سندرس إعادة امتصاص صوديوم والعمليات المرتبطة بها كمثال على إعادة الامتصاص النشطة.

يكون تركيز صوديوم داخل الخلايا المشكلة لجدار الأنيبيبة قليلاً إذا ما قورن بتركيزه في الراشح (حوالي 15 مليمول مقابل 150 مليمول/لتر)، لهذا فإن انتقال صوديوم عبر الحافة الفرشاة يكون مع فرق التركيز الكيميائي ويكون سلبياً. كذلك، فإن داخل الخلية يكون مشحوناً بشحنة سالبة مقارناً بشحنة السائل في تجويف الأنيبيبة (حوالي - 70 مليفولت)، لذا فإن انتقال صوديوم عبر الحافة الفرشاة يكون أيضاً مع فرق الجهد الكهربائي، خاصة وأن صوديوم أيون موجب الشحنة. عند تراكم Na^+ داخل الخلية تقوم مضخة صوديوم - بوتاسيوم الموجودة في الأغشية القاعدية الجانبية بنقل Na^+ من سيتوبلازم الخلية نحو السائل بين الخلوي، وهذه الخطوة هي التي تحتاج إلى طاقة وتشكل إعادة الامتصاص النشطة.

يرافق إعادة امتصاص Na^+ النشطة هذه إعادة امتصاص مواد أخرى كجلوكوز والأحماض الأمينية ويدعى نقل هذه المواد نقل نشط ثانوي secondary active transport، فإندفاع Na^+ من الراشح في التجويف عبر الحافة الفرشاة مع فرق تركيزه الكيميائي والكهربائي يخلق طاقة تسبب نقل جلوكوز، مثلاً، من الراشح إلى سيتوبلازم خلايا الجدار أي من تركيز منخفض إلى تركيز مرتفع داخل الخلية. لكن جلوكوز هذا لا يبقى بداخل الخلية بل ينتقل ثانيةً عبر الأغشية القاعدية الجانبية نحو السائل بين الخلوي ثم إلى الشعيرات الدموية وذلك مع فرق التركيز حيث أن تركيز جلوكوز داخل الخلايا أصبح أعلى منه في السائل بين الخلوي. هذا الانتقال الأخير غير معتمد على نقل صوديوم ويتم بواسطة ناقل ما موجود في الأغشية القاعدية الجانبية.

إعادة الامتصاص السالبة: تتم بواسطة الانتشار البسيط والميسر والأسموزية، وفي جميع هذه الحالات يكون الانتقال مع فرق التركيز الكيميائي والكهربائي، كما نجد أن إعادة الامتصاص للمواد المنقولة بهذه الطريقة تعتمد أو تتبع حركة صوديوم بشكل أو بآخر. فانتقال صوديوم الموجب الشحنة من داخل الخلية إلى الشعيرات حول الأنيبيبية يسبب حركة أيونات كلور السالبة نحو الشعيرات لإعادة التوازن الكهربائي في البلازما (وفي الراشح أيضاً). كما أن انتقال صوديوم إلى الشعيرات يسبب ضغطاً أسموزياً يسحب الماء، بالأسموزية، من الراشح إلى الدم، وتدعى إعادة امتصاص الماء هذه إجبارية obligatory لأن الماء مجبر على الحركة باتجاه حركة صوديوم. من جانب آخر، فإن إعادة امتصاص الماء تخلف ورائها راشحاً مرتفع التركيز بالأيونات ولهذا فإن هذه الأيونات تتحرك الآن حسب فرق تركيزها أي من الراشح نحو الدم وهكذا يعاد امتصاصها وتدعى حركة الأيونات هذه المعتمدة على حركة الماء جَر المذيب solvent drag. تفسر ظاهرة الجر بواسطة المذيب إعادة امتصاص كثير من المواد كبولينا والأحماض الدهنية كما تفسر أيضاً إعادة امتصاص بعض المواد السامة التي ترشح أولاً والتي يعد صعباً إخراجها والتخلص منها. وعلى الرغم من وجود ظاهرة جر المذيب فإن المواد الكبيرة الحجم كبعض البروتينات إذا رشحت فإنه لا يعاد امتصاصها بواسطة هذه الظاهرة لأن الحجم والشحنة والذائبية في الدهون تبقى عوامل متحكمة في إعادة الامتصاص. مثل هذه المواد يعاد امتصاصها بطرق أخرى.

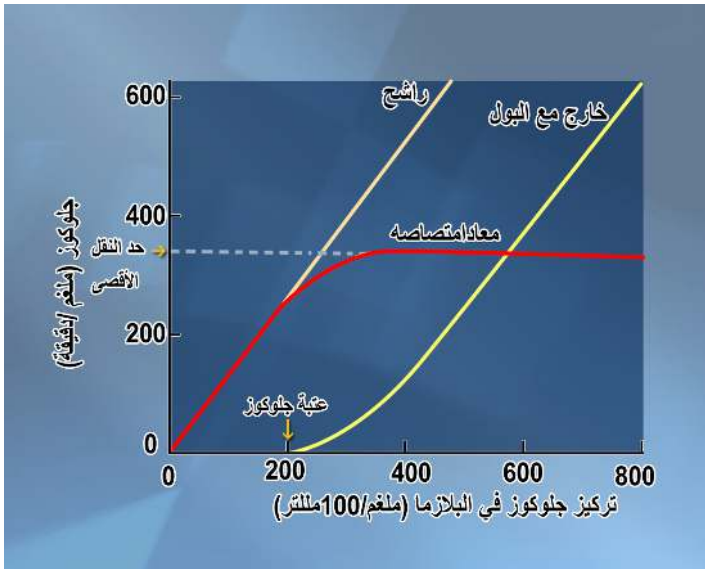
تجدر ملاحظة ثلاثة أمور تتعلق بإعادة الامتصاص :

1. إن المحصلة النهائية تشير إلى أن الراشح أثناء مروره بالأنيبيبة الملتوية القريبة، وهي الجزء الذي يجري به الجانب الأكبر من إعادة الامتصاص، يكون ضغطه الأسموزي مساوٍ للضغط الأسموزي للدم في الشعيرات حول الأنيبيبة (حوالي 300 ملي أسمول/لتر).
2. إن المواد الموجودة في الراشح والتي لا يوجد لها نواقل عبر جدار الأنيبيبة أو التي ليست ذائبة في الدهون أو ذات الحجم الكبير الذي لا يسمح لها بعبور ثقوب خلايا الجدار لا يعاد امتصاصها بشكل كامل أو لا يعاد امتصاصها إطلاقاً. من هذه المواد الفضلات النتروجينية: فبولينا يعاد امتصاص حوالي 50 % منها فقط أما كرياتين غير الذائب بالدهون فلا يعاد امتصاصه إطلاقاً.
3. إن إعادة امتصاص معظم المواد المنقولة نقلاً نشطاً (باستثناء صوديوم) تعتمد على وجود حد أعلى للنقل يدعى حد النقل الأقصى transport maximum (T_m). يعتمد حد النقل الأقصى على عدد جزيئات الناقل carrier الذي يقوم بالنقل عبر جدار الأنيبيبة، فإذا ارتبطت المادة المراد إعادة امتصاصها بكامل جزيئات الناقل فإن أي كمية إضافية منها ستخرج مع البول إذ لا يعاد امتصاصها. لعل أفضل مثال يشارله هنا لبيان أهمية حد النقل الأقصى هو إعادة امتصاص جلوكوز في الأشخاص المصابين بالسكري، فعندما يزداد تركيز جلوكوز بالدم عن حد معين تشبع جزيئات الناقل وتخرج الكمية الإضافية من جلوكوز الموجود في الراشح مع البول (انظر إعادة امتصاص جلوكوز أدناه). تجدر الإشارة هنا إلى أن بعض النواقل تنقل أكثر من مادة واحدة وهذا يؤدي إلى التنافس بين المواد المنقولة لكي يعاد امتصاصها. فالسكريات فركتوز وجلوكوز وزايلوز وجلاكتوز تتنافس على ناقل واحد مثلاً وهو الناقل نفسه الذي ينقل صوديوم (لكن الارتباط يكون في موقع مختلف عن ارتباط صوديوم)، هكذا فإن وجود الكثير من فركتوز وجلاكتوز سيؤدي بلا شك الى عدم إعادة امتصاص جلوكوز بشكل كامل. ومع ذلك، فإننا يمكن أن نصف عملية النقل بواسطة النواقل بأنها عملية نوعية specific.

ونوجز فيما يأتي إعادة امتصاص بعض المواد :

إعادة امتصاص جلوكوز Glucose Reabsorption

يعاد امتصاص جلوكوز وصوديوم باستخدام الناقل نفسه غير أن كلاً منهما يرتبط بموضع مختلف على الناقل، وتؤدي الطاقة الناتجة عن اندفاع صوديوم باتجاه فرق التركيز إلى نقل جلوكوز كذلك. بعد دخول جلوكوز إلى خلايا الأنيبيبة ينتقل نحو الدم عبر الجدران القاعدية الجانبية بواسطة ناقل آخر. وتستطيع النواقل أن تعيد امتصاص كامل جلوكوز الموجود في الراشح إذا كان معدل جلوكوز في البلازما طبيعياً (أي حوالي 100ملغم/100مل)، غير أنه إذا زادت كميته في الراشح إلى 180 - 200 ملغم /100مل فإن جلوكوز يبدأ بالظهور في البول وتدعى هذه القيمة عتبة جلوكوز glucose threshold وهي تمثل تركيز جلوكوز في البلازما الذي يبدأ عنده بالظهور في البول نتيجة لتشبع جزيئات الناقل. وقد أشرنا سابقاً إلى وجود حد أقصى لنقل جلوكوز (T_m) وقيمته هي 365 ملغم/ دقيقة في الذكور و 310 ملغم/دقيقة للإناث فإذا حمل الدم الوارد للكلية في دقيقة



الشكل 20 - 13: العمليات التي تتم على جلوكوز في الكلية.

واحدة أكثر من هذا الحد فإن جلوكوز يظهر في البول ويدعى ذلك بول سكري glucosuria ويحدث هذا في حالة المصابين بالسكري الذين لا يراعون الحمية الغذائية أو لا يتناولون الأدوية المناسبة (شكل 13-20).

إعادة امتصاص الأحماض الأمينية Amino Acid Reabsorption

ترشح الأحماض الأمينية في الكبيبة ويعاد امتصاصها في الأنيبيبة القريبة باستخدام نواقل يقوم بالتنافس على كل منها الأحماض الأمينية ذات التركيب المتشابه. تعتمد إعادة امتصاص الأحماض الأمينية على إعادة امتصاص صوديوم ولهذا فهي تنقل نقلاً نشطاً ثانوياً، كما أن لها حد أقصى للنقل، وتكاد تكون إعادة امتصاصها كاملة إذ لا يظهر منها في الراشح إلا آثار بسيطة.

إعادة امتصاص البروتينات Protein Reabsorption

نقصد بالبروتينات غالباً ألبيومين البلازما، الذي لا يرشح إلا بكمية ضئيلة تساوي حوالي 1 ملغم/100ملتر بسبب كبر حجمه. لكن هذه الكمية الضئيلة إذا حسبت خلال يوم كامل فإنها تساوي 1 مليغرام/100 ملتر ×180 لتر/يوم = 1.8 غم/يوم، وهي كمية كبيرة نسبياً إذا أخذنا بعين الاعتبار تركيز ألبيومين البلازما الذي يساوي 5.4 غم/100 ملتر.

تجري إعادة امتصاص البروتينات في الأنيبيبة القريبة بطريقة شرب خلوي pinocytosis وهي عملية تحتاج إلى طاقه ATP. ما أن تدخل البروتينات إلى داخل خلايا الجدار حتى يتم هضمها إلى مكوناتها من الأحماض الأمينية التي تنتشر بعد ذلك إلى الدم في الشعيرات حول الأنيبيبة. ومع ذلك، فإن كمية ما يخرج مع البول من هذه المادة هو حوالي 150ملغم/ يوم (يتراوح بين 120 - 250ملغم) وإذا زادت الكمية الخارجة عن هذا المعدل بشكل ملحوظ، حيث تدعى الحالة زلال البول proteinuria، فإن هذا يعد مؤشراً لوجود خلل في الغشاء الذي يتم عبره الترشيح فإذا كانت الكمية الخارجة كبيرة جداً (4 غم/يوم) فإن هذا مؤشر لمرض الكبيبات الذي قد يكون نتيجة إما لفقدان الشحنة السالبة على السطح الذي يتم عبره الترشيح أو لزيادة حجم ثقوب هذا السطح.

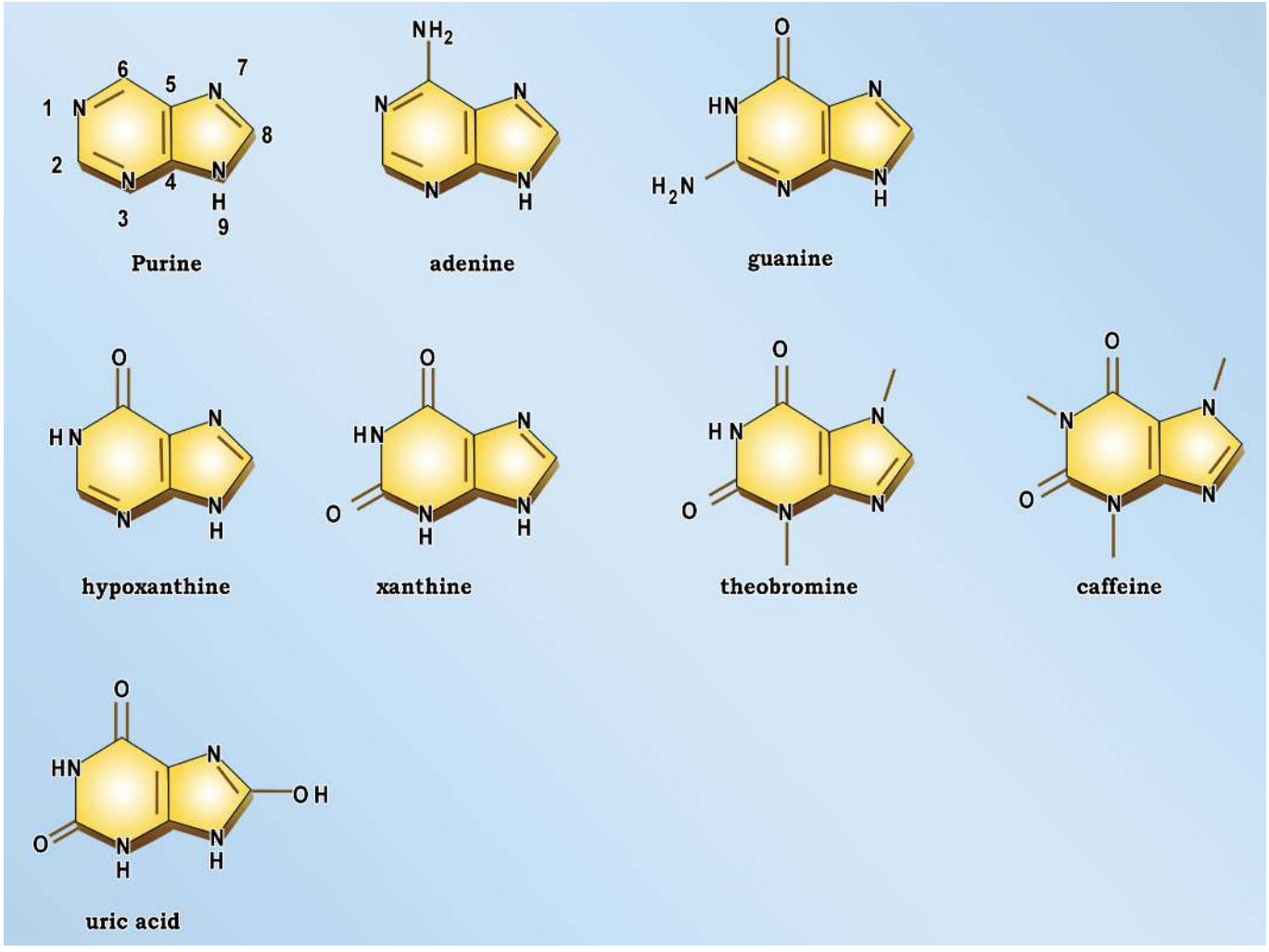
إعادة امتصاص حامض بوليك Uric Acid Reabsorption

ينتج حامض بوليك من أيض القواعد البيورينية الداخلة مع الغذاء بواسطة أنزيمات عدة من ضمنها أكسديز زانثين xanthine oxidase (شكل 20 - 14). يُرشح حامض بوليك في الكبيبات ويعاد امتصاص معظمه في الأنيبيبة القريبة ولا يخرج مع البول إلا حوالي 10 % من الكمية الراشحة وهذه الكمية يأتي قسم منها أيضاً بواسطة الإفراز من الدم إلى الراشح. تعتمد إعادة الامتصاص على وجود ناقل، فإذا ثبط هذا الناقل فإن حامض بوليك يظهر في البول. إذا ظهر حامض بوليك بشكل كبير في البول فإنه وبسبب قلة ذائبيته في البول الحامضي سيتبلور مما يشكل خطراً يمكن التغلب عليه بشرب كميات كبيرة من الماء لزيادة معدل التبول وبتناول مواد قاعدية مثل بيكربونات صوديوم لتعديل الحموضة.

يجب الإشارة إلى أنه عندما يزداد مستوى حامض بوليك في الدم فإنه يترسب في المفاصل مسبباً التهاباً وورماً مصحوباً بألم، وتدعى هذه الأعراض نقرس gout، الذي يعالج بإعطاء أدوية مثل بروبنأسد probenecid وسلفنبايرازول sulfinpyrazole وأسبرين، التي تثبط إعادة الامتصاص مما يؤدي لخروجه مع البول وإنقاص تركيزه في الدم، أو باستخدام أدوية تثبط أنزيم أكسديز زانثين مثل ألوبيورينول allopurinol.

إعادة امتصاص بولينا Urea Reabsorption

تنتج بولينا من اتحاد أمونيا الناتجة من تحطم الأحماض الأمينية مع ثاني أكسيد الكربون في الكبد، ويعتمد معدل إنتاجها عموماً على معدل تناول البروتينات في الغذاء غير أنها تتأثر بعوامل أخرى عديدة. ترشح بولينا في الكبيبات ويعاد امتصاص حوالي 50 %منها في الأنيبيبة القريبة بواسطة ظاهرة جر المذيب. غير أنه يجري إفراز بولينا من الدم والسائل النسيجي لتدخل في الطرف الرفيع الصاعد من التواء هنلي * فتضاف هذه الكمية المفرزة إلى الراشح الذي يكون عند وصوله الأنيبيبة البعيدة محتوياً تقريباً على كامل الكمية التي رشحت أصلاً ولا يجري تغير يذكر على تركيز بولينا فيما بعد حتى تصل إلى قرب نهاية القناة الجامعة إذ أن الجزء العلوي من القناة الجامعة والأنيبيبة البعيدة وحتى الجزء الصاعد السميك من التواء هنلي غير منفذة لبولينا. قرب نهاية القناة الجامعة يعاد امتصاص حوالي 50 % من بولينا إلى السائل النسيجي ثم إلى التواء هنلي يعاد امتصاص 30 % أيضاً إلى الأوعية الدموية المستقيمة ويبقى حوالي 20 % تخرج مع البول وهذه تساوي 25 - 35 غم/يوم (شكل 20 - 15).



الشكل 20 - 14 : بعض المركبات البيورينية المنتجة لحامض بوليك.

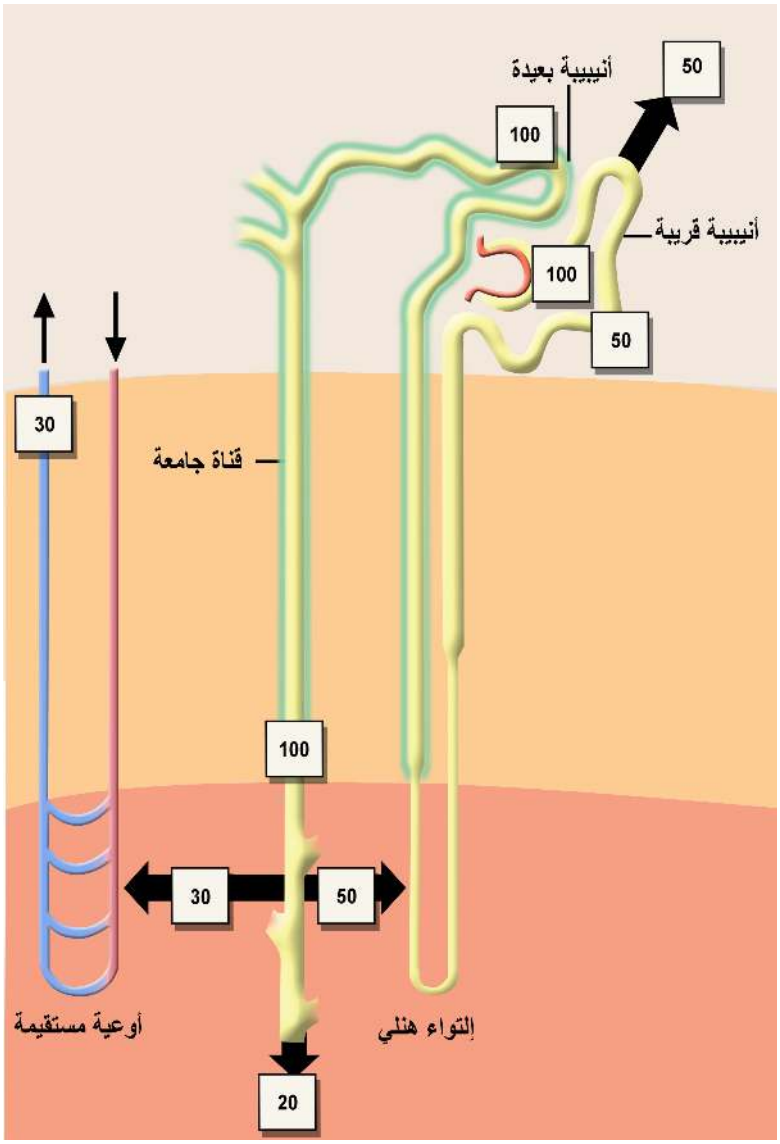
* تساهم ال - 50 %من بولينا التي أعيد امتصاصها من الجزء النخاعي للقناة الجامعة في زيادة تركيز السائل بين النسيجي وهذه الزيادة في التركيز مهمة لإنتاج بول مركز (انظر آلية تركيز البول). كذلك فإن هذه الكمية من بولينا تدخل لاحقاً التواء هنلي وتصل في النهاية إلى القناة الجامعة فتجعل البول مركزاً ببولينا مما يسبب إعادة سحب كمية مماثلة منها إلى السائل بين النسيجي تدخل التواء هنلي وتعيد الدورة ثانية.

الإفراز الأنبوبي Tubular Secretion

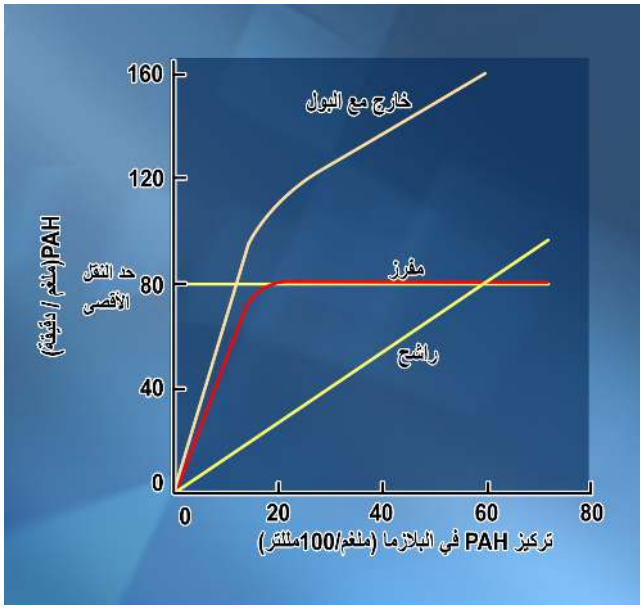
يقصد بالإفراز الأنبوبي انتقال المواد من الدم في الشعيرات حول الأنيبيبة عبر السائل النسيجي إلى الخلايا في جدار الأنيبيبة ثم إلى الراشح. من المواد التي يتم إفرازها أنبوبيا H^+،K^+،NH_4^+ وكرياتين وكثير من المواد العضوية التي تصنف إلى أحماض عضوية، مثل الأحماض الكربوكسيلية والسلفونية والتي تحمل شحنه سالبة عند درجة pH الطبيعية، وإلى قواعد عضوية تحمل شحنة موجبة مثل أمونيا وكولين وجوانيدين وهستامين وثيامين ومركبات الأمونيوم (TEA). ويبين الجدول 20 - 2 بعض المواد التي تفرزها الكلية. يكون الإفراز الأنبوبي عادةً نشطاً غير أنه يمكن أن يكون سلبياً كما في حالة إفراز القواعد الضعيفة كالأمونيا ولكن في هذه الحالة يجب أن يبذل بعض الطاقة للمحافظة على فرق تركيز عالٍ لهذه المواد. يتم الإفراز الأنبوبي في الأنيبيبة القريبة غير أن الأجزاء الأخيرة من الأنيبيبة البعيدة والأجزاء القشرية من القناة الجامعة لها دور مهم في الإفراز. وحيث أن الكمية المفرزة من أي مادة تضاف إلى الكمية الراشحة التي لم يجر لها إعادة امتصاص فإن كمية المادة الخارجة مع البول تساوي مجموع ما رشح وما أفرز (شكل20 - 16). ويعتبر الإفراز الأنبوبي مهماً لأنه يخلص الجسم من المواد التي لا يتم ترشيحها كبنسلين ومواد التخدير ومن المواد التي يعاد امتصاصها وهي ضارة كبولينا وحامض بوليك، ومن أملاح بوتاسيوم الزائدة، بالإضافة إلى أنه ينظم درجة الحموضة pH.

جدول 20 - 2 : بعض المواد العضوية التي تفرزها الكلية

مواد عضويه سالبة الشحنة	مواد عضوية موجبة الشحنة
فينول الأحمر (كاشف)	هستامين (ناقل عصبي)
بارا - أمينو حامض هبيوريك PAH (لقياس وظائف الكلية)	نور إبينفرين (ناقل عصبي)
بنسلين (مضاد للالتهابات)	كينين (لعلاج الملاريا)
بروبنأسيد (مثبط لنقل حامض بوليك)	كينيدين (لأمراض القلب)
كلوثيازايد (مدر للبول)	رابع إيثيل أمونيوم(مادة مضادة للعقد العصبية)
أسيتأزولاميد (مدر للبول)	كرياتين (تنتج من تحطم كرياتين)
كرياتين (مخلف نيتروجيني)	



الشكل 20 - 15 : ترشيح وإعادة امتصاص بولينا وإخراجها في الكلية.



الشكل 20 - 16 : سلوك المواد المفرَزة كما تمثلها مادة بارا-أمينو حامض هبيوريك.

تنظيم حركة الأيونات في أجزاء الكليون

صوديوم Na^+

أشرنا إلى أن صوديوم يعاد امتصاصه بشكلٍ نشط في الأنيبيبة القريبة، ويتم وذلك بأن يعبر أولاً من تجويف الأنيبيبة بصورة سالبة باستخدام ناقل ينقل بنفس الاتجاه كذلك جلوكوز والأحماض الأمينية أو باستخدام ناقل ينقل باتجاه معاكس أيونات H^+ نحو الراشح (Na^+/H^+ exchanger). يُنقل صوديوم بعد دخوله الخلايا إلى الدم في الشعيرات حول الأنيبيبة باستخدام مضخة صوديوم بوتاسيوم عبر الأغشية القاعدية الجانبية حيث يعاد امتصاص حوالي 70 % من صوديوم بهذه الطريقة في هذه الأنيبيبة (كما يعاد امتصاص حوالي 70 % من الماء في هذه المرحلة).

في الجزء الصاعد من التواء هنلي يعاد امتصاص حوالي 20 %إضافية من صوديوم (وحوالي 10 %من الماء) وذلك باستخدام ناقل يدعى $Na^+/K^+/2Cl^-$ cotransporter موجود في الجانب المواجه للتجويف. وتستخدم مضخة صوديوم – بوتاسيوم أيضاً للنقل عبر الأغشية القاعدية الجانبية لإيصال هذا الصوديوم إلى الدم.

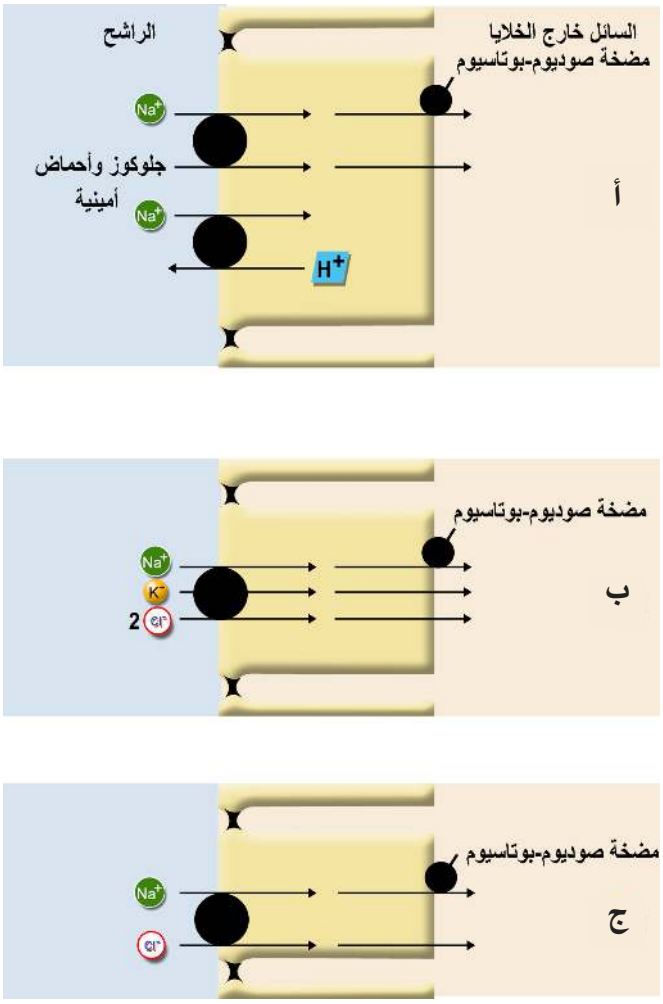
أما في الأنيبيبة البعيدة والأجزاء القشرية من القناة الجامعة فيعاد امتصاص 9 %إضافية من صوديوم (ليصبح مجموع ما أعيد امتصاصه 99 %). ففي الأنيبيبة البعيدة يستخدم ناقل Na^+/Cl^-cotransporter أما في القناة الجامعة فإن صوديوم ينتقل عبر قنوات صوديوم خاصة بالانتشار البسيط باستخدام فرق التركيز الكيميائي وربما باستخدام فرق الجهد الكهربائي حيث أن فرق الجهد داخل الخلية هو – 70 مليفولت بينما في تجويف الأنبوب هو – 50 مليفولت. يخرج صوديوم في النهاية من الخلية باستخدام مضخة صوديوم – بوتاسيوم، فيكون ذلك مصحوباً بتجمع K^+ داخل الخلية ومن ثم إفرازه نحو الراشح، كما أن هذه العملية تتم بتنظيم من هرمون ألدوستيرون.

هكذا نلاحظ أن إعادة امتصاص Na^+ يصاحبها ويعتمد عليها إعادة امتصاص جلوكوز والأحماض الأمينية و Cl^- ، K^+ كما يصاحبها إفراز H^+ ، K^+ (شكل 20 - 17).

بوتاسيوم K^+

يعاد امتصاص معظم بوتاسيوم الراشح في الأنيبيبة القريبة والتواء هنلي، وقد يعاد امتصاصه من القناة الجامعة إذا ما عانى الجسم نقصاً في بوتاسيوم. غير أنه في الظروف العادية وفي ظروف زيادة بوتاسيوم تقوم الأجزاء القشرية من القناة الجامعة بإفراز بوتاسيوم من الدم إلى الراشح وتقوم بهذه المهمة الخلايا الرئيسية principal cells ، والواقع أن التغيرات في كمية بوتاسيوم في الدم تعكس تغيرات في عملية الإفراز هذه.

كيف يتم الإفراز؟ يؤدي عمل مضخة صوديوم بوتاسيوم الموجودة في الأغشية القاعدية الجانبية إلى زيادة تركيز K^+ داخل الخلية حيث يفرز بعد ذلك اعتماداً على فرق التركيز نحو الراشح. كذلك فإن داخل الخلية الذي يكون سالباً (– 70 مليفولت) لا يحبذ عودة K^+ الموجب نحو الدم حيث فرق الجهد صفراً، بل يحبذ حركته نحو الراشح الذي يكون نحو – 50 مليفولت. من جانب آخر، فإن هرمون ألدوستيرون يجعل الغشاء التجويفي للخلايا أكثر نفاذية لأيونات K^+ (وحتى لأيونات Na^+ أيضاً) الأمر الذي يسبب إفراز K^+ إلى الراشح (وبنفس الوقت إعادة امتصاص Na^+). يضاف إلى هذه العوامل عامل



الشكل 20 – 17 : إعادة امتصاص صوديوم في: أ) الأنيبيبة الملتوية القريبة، ب) الطرف الصاعد لالتواء هنلي، ج) الأنيبيبة الملتوية البعيدة.

تدفق الراشح عبر الأنيبيبة الذي يشكل تياراً يسحب معه بوتاسيوم المتراكم في الأنيبيبة الأمر الذي يجعل تركيز بوتاسيوم داخل الراشح دائماً منخفضاً ويسبب إفراز المزيد منه، وبسبب هذا العامل الأخير نجد أن معظم الأدوية المدرة للبول (والتي تزيد تدفق الراشح) تسبب، كأثر جانبي، زيادة في إفراز بوتاسيوم وربما نقصاً في تركيزه في الدم. ومن المهم أن نشير هنا إلى أن تركيز K^+ في السائل خارج الخلايا يؤثر على ألدوستيرون ويتأثر به، كيف؟ إن زيادة تركيز K^+ في السائل خارج الخلايا هي محفز أساسي لإفراز ألدوستيرون من قشرة الكظرية وعندما يفرز ألدوستيرون فإنه يسبب إنتاج جزيئات مضخة صوديوم– بوتاسيوم ويسبب إدخالها في الأغشية القاعدية الجانبية لخلايا الأنيبيبة. وعندما تعمل هذه المضخة فإنها تسبب في النهاية إفراز K^+ الزائد إلى الراشح.

كذلك تجدر الإشارة إلى أن الكلية هي العضو الأساسي المنظم لتركيز بوتاسيوم في السائل خارج الخلايا، فالعرق والبراز يخرجان كميات قليلة من بوتاسيوم بينما يمكن أن تخرج كميات كبيرة منه عن طريق التقيؤ. بفعل عمل الكلية يبقى تركيز بوتاسيوم في الدم (وهو 4.7 مليمول) ثابتاً تقريباً، وحيث أن النسبة بين تركيز بوتاسيوم داخل الخلايا وخارج الخلايا مهمة جداً لعمل الأنسجة القابلة للتهيج، فإن أي زيادة ملحوظة في تركيز بوتاسيوم في السائل خارج الخلايا تؤدي إلى إزالة استقطاب الأغشية الخلوية لهذه الأنسجة مما يجعلها فائقة التهيج في البداية ثم غير قابلة للتهيج فيما بعد. وهكذا فالزيادة تؤدي

إلى عدم انتظام في إيقاع القلب arrhythmias أما النقص فيؤدي إلى انخفاض إنتاج جهود الفعل وإلى ضعف العضلات الهيكلية واضطراب في إيقاع وتوصيلية عضلة القلب.

كالسيوم Ca^{2+}

يخرج 90 % من كالسيوم المتناول في الغذاء مع البراز بينما تسيطر الكلية على إخراج 10 % فقط، وحيث أن 40 % من كالسيوم في الدم يكون مرتبطاً بالبروتينات لذا فإن 60% فقط هي التي ترشح في الكبيبات. هذه الكمية الأخيرة تجري عليها إعادة امتصاص تكاد تكون كاملة فيما عدا 1 - 2 % تخرج مع البول. يتم 50 - 60 % من إعادة الامتصاص في الأنيبيبة القريبة ومعظم الباقي يعاد امتصاصه في الطرف الصاعد لالتواء هنلي والأنيبيبة البعيدة والقنوات الجامعة. أما الجزء الذي يجري التحكم بإعادة الامتصاص فيه فهو الأنيبيبة البعيدة التي تقع تحت تأثير الهرمون جاردرقي.

مغنيسيوم Mg^{2+}

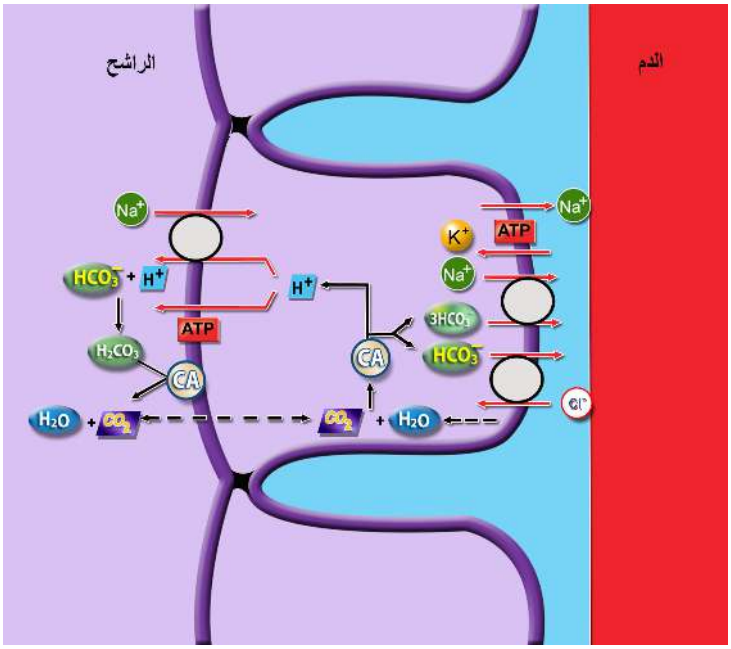
تسيطر الكلية على إخراج حوالي 3/1 مغنيسيوم بينما يخرج الثلثان مع البراز. وكما هو الحال في كالسيوم فإن حوالي 30 %من مغنيسيوم في الدم مرتبط بالبروتينات ولذا فإن 70 % منه يرشح في الكبيبات. تتم إعادة امتصاص كبيرة لمغنيسيوم في الأنيبيبة القريبة (20 - 30 %) وفي التواء هنلي (50 - 60 %) ولا يخرج إلا حوالي 3 - 5 % منه مع البول.

فوسفات Inorganic Phosphates

تسيطر الكلية على إخراج معظم فوسفات. تُرشَح فوسفات ويعاد امتصاص معظمها بآلية النقل النشط الثانوي المعتمد على صوديوم وذلك في الأنيبيبة القريبة، ولعملية إعادة الامتصاص هذه حد نقل أقصى يسهل تجاوزه ولذا فإن الزائد منها يخرج مع الراشح. يمكن تغيير حد النقل الأقصى T_m لفوسفات بواسطة الهرمون جاردرقي الذي يثبط إعادة الامتصاص ويزيد كمية الخارج منها مع البول.

هيدروجين وبايكربونات H^+ and HCO_3^-

سوف تُدرس آلية تحكم الكلية بأيوني هيدروجين وبايكربونات في الفصل الخاص بالتوازن الحامضي القاعدي، لكننا سنشير هنا إلى أن الكلية تخرج يومياً حوالي 70 مليمكافيء من هيدروجين، الأمر الذي يجعل البول حامضياً. ونود أن نركز هنا على حقيقتين: الأولى أن H^+ ينقل بشكل معاكس لصوديوم وباستخدام الناقل نفسه Na^+/ H^+ countertransporter في الأنيبيبة القريبة ولذا يعد هذا الأمر إفرازا لهيدروجين. غير أن الجزء الأعظم من H^+ هنا يتحد مع بايكربونات HCO_3^- الموجودة في الراشح لاعادتها إلى الدم مما يجعل الدم قاعدياً خفيفاً (شكل 20 - 18). أما الحقيقة الثانية فهي أن إفراز H^+ يؤثر على إفراز K^+ في الأنيبيبة البعيدة والقناة الجامعة، فارتفاع الحموضة acidosis (ازدياد تركيز H^+) يؤدي إلى إنقاص إفراز K^+ وذلك لأنه يثبط مضخة صوديوم - بوتاسيوم فتنخفض القوة الدافعة لحركة بوتاسيوم نحو الراشح، ولأنه يقلل نفاذية الأغشية التجويفية لبوتاسيوم ولأن هيدروجين وبوتاسيوم يتنافسان على الناقل نفسه. أما انخفاض الحموضة alkalosis فله تأثير معاكس تماماً



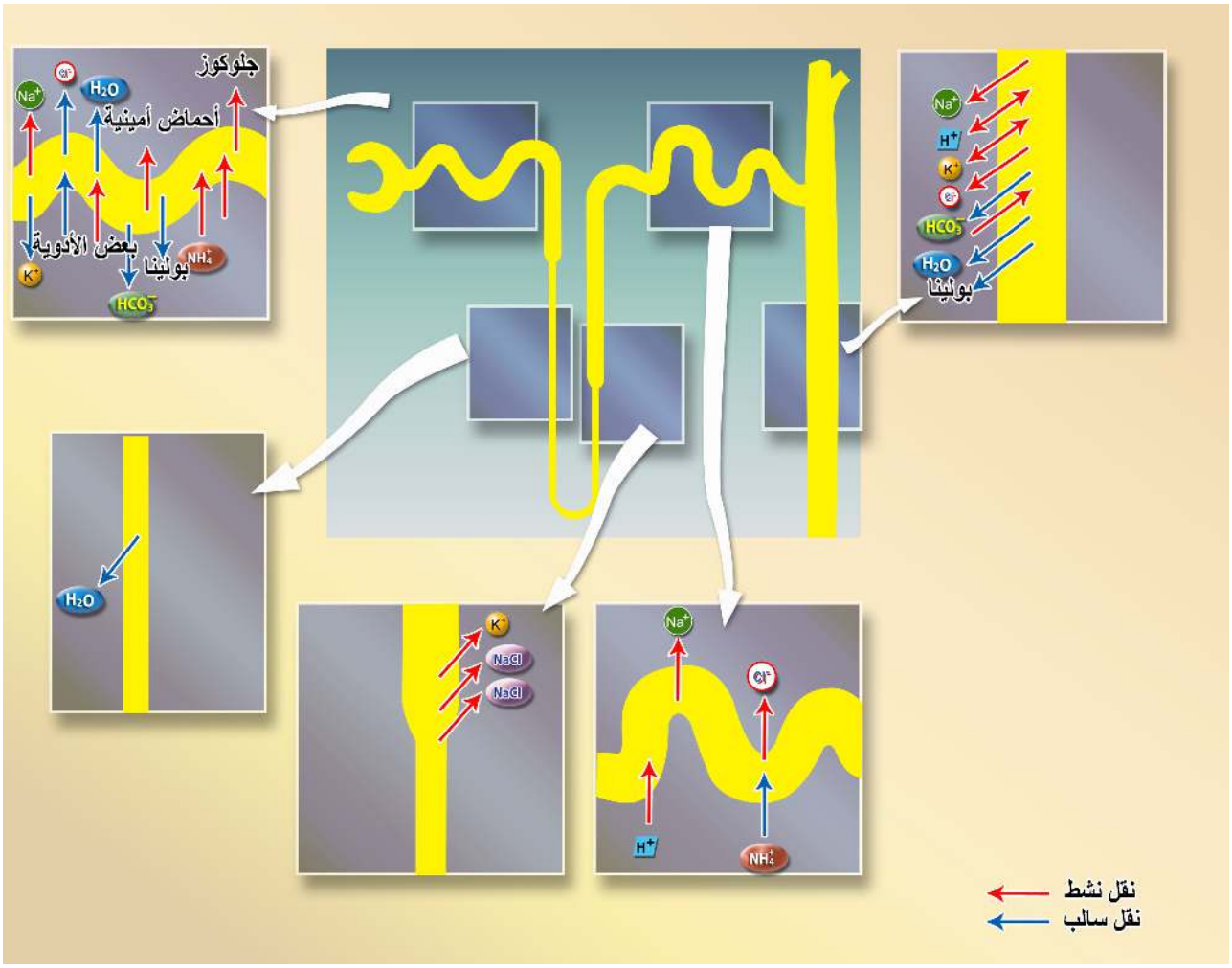
الشكل 20-18: آليات تحكم الكلية بإخراج أيوني هيدروجين وبايكربونات.

(يزيد إفراز K^+). بقي أن نشير إلى أن ارتفاع الحموضة المزمن (عدة أيام) يؤدي إلى زيادة لا إلى إنقاص إفراز K^+ كما هو متوقع والسبب في ذلك يعود إلى أن تثبيط مضخة صوديوم - بوتاسيوم بشكل طويل يؤدي الى صرف الماء والملح (NaCl) وإلى نقص حجم السائل خارج الخلايا مما ينبه إفراز ألدوستيرون الذي يعطي تأثيرات معاكسة. ويلخص الجدول 20 - 3 وشكل 20 - 19 وظائف أجزاء الكليون والقناة الجامعة بالنسبة لمختلف المواد.

جدول 20 - 3: العمليات التي تقوم بها أجزاء الكليون والقناة الجامعة بالنسبة لمختلف المواد المكونة للراشح.

المادة	الأنيبيبة القريبة	الجزء الهابط من التواء هنلي	الجزء الصاعد من التواء هنلي	الأنيبيبة البعيدة	القناة الجامعة القشرية النخاعية
Na^+	++	-	++	++	++ -
جلوكوز	++	-	-	-	- -
أحماض أمينية	++	-	-	-	- -
K^+	- -	-	- -	+	/+ - -
كلور	- -	-	++	- -	- - - -
الماء	- -	- -	-	- -	- - - -
بولينا	- -	-	- -	-	- -
كرياتنين	-	-	-	+	+ -
حامض بوليك	- -	-	-	-	+ -
NH_3	- - -	-	-	+	+ -
الأدوية	- -	-	-	+	+ -
H^+	+	-	-	+	+ -

(+) إفراز نشط ، (-) غير نفاذ للمادة، (++) إعادة امتصاص نشطة، (- -) إعادة امتصاص سلبية، (- - -) إفراز سلبي



الشكل 20-19: العمليات التي تتم في أجزاء الكليون والقناة الجامعة على مختلف المواد الموجودة في الراشح.

تنظيم حركة الماء في الكليون

يُرشح الماء في الكبيبات ويعاد امتصاص معظمه (99%) في الأنيبيبة القريبة (70%) وفي الطرف النازل لالتواء هنلي (10%) وفي الأنيبيبة البعيدة والقناة الجامعة (19%)(شكل 20 - 20). يعتمد معدل تكون البول الذي يتألف معظمه من ماء على معدل ترشيح الكبيبات للماء وعلى إعادة امتصاصه. يتراوح معدل تكون البول عادةً بين حد أدنى مقداره 0.3 مللتر/دقيقة تحت ظروف الجفاف إلى حد أقصى مقداره 20 مللتر/دقيقة تحت ظروف زيادة الماء، لكن المعدل الطبيعي هو 1مللتر/دقيقة (1.5 لتر/يوم). يتراوح تركيز هذا البول بين 600 - 800 مللي أسمول/لتر غير أنه عندما يكون مركزاً جداً فإن تركيزه يتراوح بين 1200 - 1400 مللي أسمول/ لتر وهذه القيمة تساوي 4 - 5 أضعاف تركيز الدم (300 مللي أسمول/لتر).

تبدأ إعادة امتصاص الماء في الأنيبيبة القريبة وتكون معتمدة على النقل النشط لصوديوم وقد اتضح ذلك من فحص الراشح في كامل الأنيبيبة القريبة فوجد بأنه يبقى دائماً محتفظاً بتركيز مساوٍ للتركيز الذي تكوّن به أصلاً في محفظة بومان وهو تركيز الدم الأسموزي (أي 300 مللي أسمول/لتر) وذلك على الرغم من إعادة امتصاص الأملاح وجلوكوز والأحماض الأمينية، الأمر الذي يؤكد أن إعادة امتصاص الماء هي عملية سلبية وتتبع حركة صوديوم. وتسبب حركة الماء هذه ظاهرة جر المذيب التي تسبب إعادة امتصاص كثير من الأيونات والمواد في الراشح.

عند وصول الراشح لبداية الطرف النازل لالتواء هنلي يكون تركيزه الأسموزي 300 مللي أسمول/لتر وحيث أن هذا الطرف منفذ للماء فقط فإن مرور الراشح به يؤدي إلى زيادة تركيزه فما أن يصل قمة التواء هنلي حتى يكون قد أصبح تركيزه حوالي 1200 - 1400 مللي أسمول/لتر أي أكثر من أربعة أضعاف تركيزه عندما دخل الطرف الهابط. في الطرف الصاعد لالتواء هنلي لا يحدث امتصاص يذكر للماء إذ أن هذا الطرف غير منفذ للماء (لكننا سنرى أنه منفذ للأملاح وبشكلٍ خاص لصوديوم الأمر الذي يعيد تخفيف الراشح لا بإضافة الماء إليه بل بسحب الأملاح منه حيث يصل الراشح إلى الأنيبيبة البعيدة وقد أصبح تركيزه حوالي 100 مللي أسمول/لتر). في الأنيبيبة البعيدة لا يطرأ تغير كبير على تركيز الراشح سوى أن إعادة امتصاص بعض صوديوم وكلور يصاحبها إعادة امتصاص بعض الماء بالخاصية الأسموزية، وتعتمد هذه النفاذية على تركيز الهرمون مانع إدرار البول كما أنها تقتصر على الأجزاء النهائية من الأنيبيبة البعيدة.

يصل الراشح إلى الأجزاء القشرية من القناة الجامعة وتركيزه الأسموزي حوالي 100مللي أسمول/لتر، وحيث أن هذه القناة تقع تحت تأثير مانع إدرار البول فإن الهرمون يسبب فتح قنوات منفذة للماء فيها مما يؤدي إلى إعادة كمية لا بأس بها من الماء. وبينما الراشح يسير في هذه القناة نحو الحلمات ليتجمع في الكؤوس فإن تركيزه يزداد تدريجياً بسبب إعادة امتصاص الماء حتى يصل ثانية إلى حوالي 1200 - 1400 مللي أسمول/لتر، ويصبح عندها بولاً.



الشكل 20-20: حركة إعادة امتصاص الماء في أجزاء الكليون المختلفة واعتمادها على إعادة امتصاص صوديوم.

تركيز البول ونظرية التيارات المتعاكسة
Urine Concentration and Countercurrent Hypothesis

تعد نظرية التيارات المتعاكسة واسعة القبول لتفسير الآلية التي يجري بها إخراج البول مركزاً حوالي 4 أضعاف تركيز الدم. لقد سميت النظرية بنظرية التيارات المتعاكسة نظراً لأن السائل الراشح يسير أثناء تكوينه في اتجاهات متعاكسة: نزولاً في الطرف الهابط لالتواء هنلي وصعوداً في الطرف الصاعد ونزولاً ثانيةً في القناة الجامعة. هناك آليتا تيارات متعاكسة الأولى تدعى تيار متعاكس مضاعف countercurrent multiplier وتتعلق بحركة الراشح التي أشرنا لها للتو والثانية تدعى تيار متعاكس مُبادل counter current exchanger وتتعلق بحركة الدم في الأوعية الدموية المستقيمة vasa recta

التيار المتعاكس المضاعف Countercurrent Multiplier

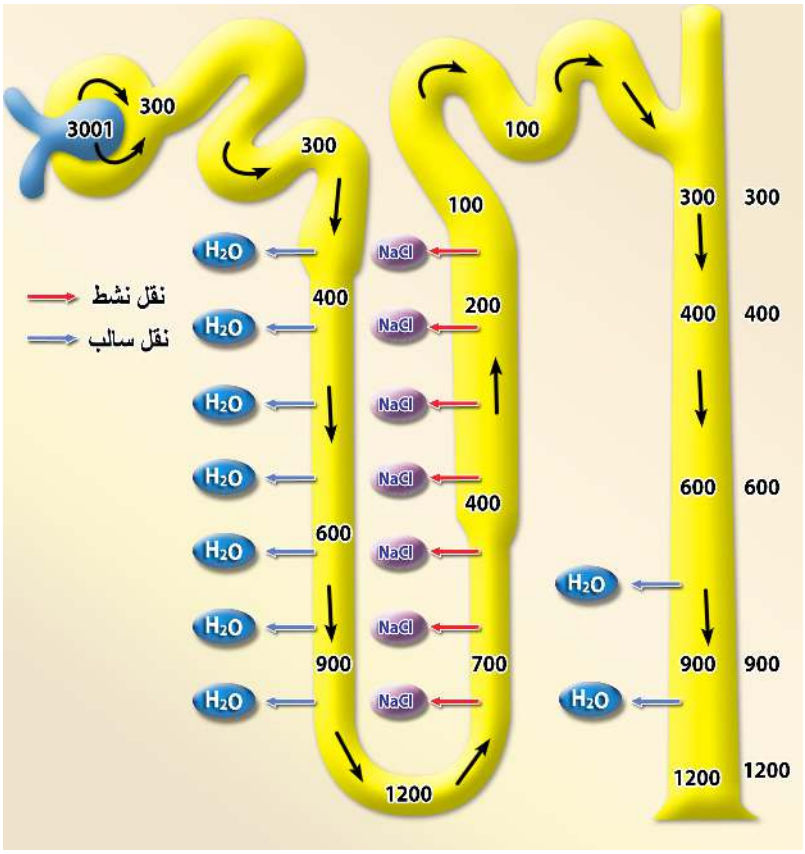
يقصد بكلمة مضاعف هنا أن تركيز البول يزداد بنهاية هذه العملية عدة أضعاف وذلك أثناء سيره باتجاهات متعاكسة في أطراف التواء هنلي والقناة الجامعة وذلك بسبب خصائص النفاذية المختلفة لهذه التراكيب. تعتمد آلية التيار المتعاكس المضاعف على مضخة صوديوم - بوتاسيوم الفعالة جداً والموجودة في الجزء السميك من الطرف الصاعد من التواء هنلي.

لدى دخول الراشح الطرف النازل لالتواء هنلي (شكل 20-21) يعاد امتصاص الماء منه الأمر الذي يرفع تركيزه الأسموزي تدريجيا من 300 إلى 1200 ملي أسمول/ لتر عندما يصل قمة التواء هنلي الموجودة عميقاً في النخاع. حال صعود الراشح في الطرف الصاعد تقوم مضخة صوديوم - بوتاسيوم في هذا الجزء بسحب صوديوم منه (ويتبعه كلور) الأمر الذي يؤدي إلى نتيجتين: الأولى أن الراشح يصبح أقل تركيزاً (من 1200 إلى100 ملي أسمول/لتر) وهذا التخفيف لم ينجم عن إضافة الماء إلى الراشح بل بسحب الأملاح منه (يجب أن نتذكر هنا أن الطرف الصاعد غير منفذ للماء إطلاقاً) والثانية أن السائل النسيجي حول الأنيبيبات يصبح أكثر تركيزاً نتيجة لإضافة الملح له. وحيث أننا نتوقع أن يزداد نقل صوديوم في الأجزاء السفلى من التواء هنلي (إذ كلما ارتفع الراشح إلى الأعلى قل تركيز الملح فيه) فإن السائل النسيجي يصبح متدرجاً في تركيزه إذ يكون الجزء المحاذي لقمة التواء هنلي بالغ التركيز (حوالي 1200 ملي أسمول/لتر) والجزء القشري مخفف التركيز (حوالي 300 ملي أسمول/لتر). قبل استكمال الحديث حول ما سيجري للراشح في الأنيبيبة البعيدة والقناة الجامعة، نود أن نشير هنا إلى أمرين يظهر فيهما تعاون جليّ بين الطرف الهابط والطرف الصاعد لالتواء هنلي: الأول أن الطرف الهابط بإعادة امتصاصه للماء ينتج راشحاً «مالحاً» وهذا يمكن الطرف الصاعد من استخدام هذا الملح لخلق تدرج في ملوحة السائل النسيجي المحيط، والثاني أن تدرج الملوحة الذي خلقه الطرف الصاعد يسبب سحب مزيد من الماء من الطرف النازل مما يخلق راشحا مالحا جديدا، وهكذا يمكن أن نلحظ وجود آلية تغذية راجعة إيجابية بين هذين التركيبين.

لا يطرأ الكثير من التغير على أسموزية الراشح المخفف (100 ملي أسمول / لتر) في الأنيبيبة البعيدة لأن امتصاص الأملاح يصاحبه امتصاص للماء بالأسموزية، لكنه عندما يصل إلى القناة الجامعة فإن مانع إدرار البول يسبب إعادة امتصاص مزيد من الماء منه بالخاصية الأسموزية فيزداد تركيزه الأسموزي تدريجيا كلما هبط في القناة الجامعة، وما أن يصل إلى نهايتها حتى يكون قد استعاد تركيزه الذي كان عليه عندما وصل قمة التواء هنلي (أي 1200 ملي أسمول/لتر).

لتلخيص مجريات هذه الأحداث نجد أن الراشح رُكز في الطرف الهابط لالتواء هنلي ثم خُفف أثناء صعوده بالاتجاه المعاكس في الطرف الصاعد ثم رُكز ثانيةً أثناء هبوطه في القناة الجامعة، أي لقد سار الراشح في اتجاهات ثلاثة متعاكسة وكانت المحصلة النهائية لهذه الحركة أن تركيزه تضاعف عدة مرات. ألا يستحق هذا السلوك أن يوصف بالتيار المتعاكس المضاعف؟!

لكن لماذا خفف الراشح ثانيةً أثناء صعوده في الطرف الصاعد؟ يمكن استنتاج ثلاثة أسباب لذلك: الأول أن الراشح لا يزال يحتوي على حوالي 30 % من صوديوم الذي لم يتم امتصاصه بعد، وهي كمية مهمة يجب الاحتفاظ بها في الجسم، والثاني أنه بعد تخفيف الراشح أصبح بالإمكان كذلك الاستفادة من بعض الماء الذي لا يزال فيه، إذ لا يزال يحتوي على حوالي 20 % من الماء وهذه الكمية مهمة لحياة الكائنات التي تعيش على اليابسة في ظروف نقص الماء ويعتبر التحكم بهذه الكمية مقياساً لقدرة الكائن على التكيف للحياة على اليابسة. أما السبب الثالث فهو أن إعادة امتصاص ملح الطعام من الراشح مهمة جداً لبناء تدرج في تركيز السائل بين النسيجي المحيط بالأنيبيبة الكلوية والقنوات الجامعة. إن تدرج تركيز السائل هذا (المبين في الشكل 20-21) مهم جداً في عملية تركيز البول كما سنرى.



الشكل 20-21: حركة الماء والأملاح المسببة لآلية التيار المتعاكس المضاعف.

تركيز البول Urine Concentration

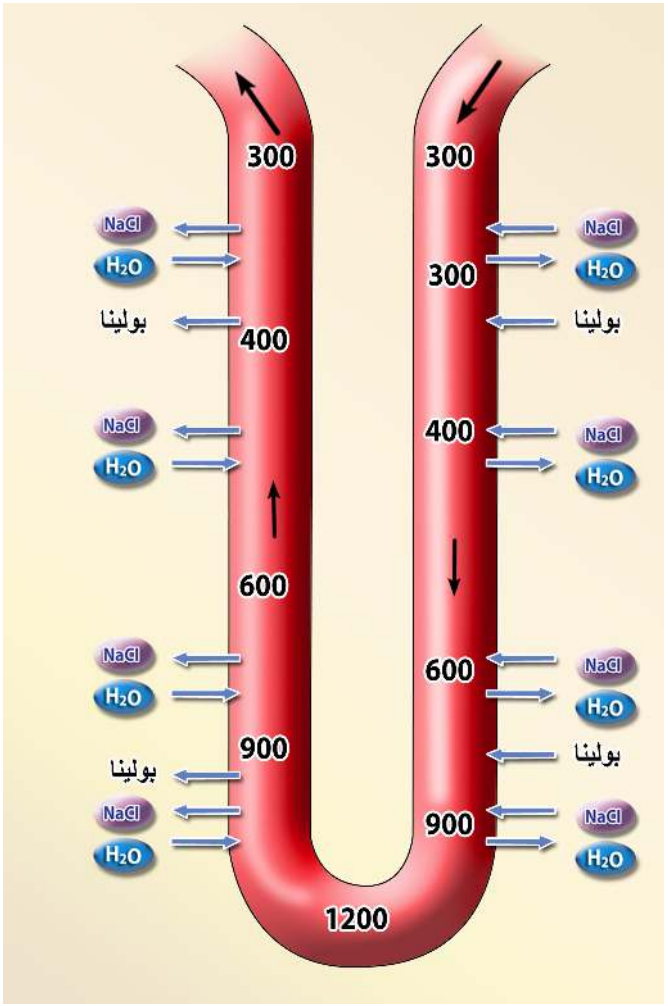
نعرف أن التركيز الأسموزي للبول يساوي 3 - 5 أضعاف التركيز الأسموزي للدم أو للراشح حال تكونه في محفظة بومان. يساهم في عملية التركيز هذه كل من ملح الطعام وبولينا وينظمها مانع إدرار البول. فصوديوم الذي تضخه مضخة صوديوم - بوتاسيوم الموجودة في الطرف الصاعد لالتواء هنلي يصل إلى السائل بين النسيجي ويحدث زيادة في تركيزه. كذلك تساهم الأنيبيبة البعيدة والقنوات الجامعة في إعادة امتصاص بعض صوديوم الذي يضاف إلى السائل بين النسيجي. ولدى قياس التركيز الأسموزي للسائل بين النسيجي وجد أنه حوالي 300 ملي أسمول/لتر بالقرب من التقاء القشرة والنخاع ومعظم هذا التركيز الأسموزي يعود إلى وجود أيوني صوديوم وكلور. كما وجد أنه كلما توجهنا عميقاً في النخاع كلما ازداد التركيز الأسموزي للسائل بين النسيجي حتى أنه يصل عند الحلمات إلى 1200 ملي أسمول/لتر وتساهم أيونات صوديوم وكلور بنصف هذا التركيز الأسموزي بينما تساهم بولينا بالنصف الأخر.

لا بد إذاً من الإشارة هنا إلى دور بولينا في تركيز البول. إن الأجزاء القشرية من القناة الجامعة غير منفذة لبولينا أما الأجزاء النخاعية فهي منفذة لها وتزداد نفاذية هذه الأجزاء بوجود مانع إدرار البول. بعد معرفتنا لهذه الحقائق، يمكننا تصور ماذا يحدث للراشح المخفف (100 ملي أسمول/لتر) الذي وصل للجزء القشري من القناة الجامعة. فبوجود مانع إدرار البول يخرج الماء من هذا الراشح ويضاف للسائل بين النسيجي فيزداد تركيز بولينا في الراشح، لكن هذه الأخيرة لا تستطيع النفاذ إلى السائل بين النسيجي في الجزء القشري ولذا فإنها تبقى حبيسة في الراشح إلى حين وصوله إلى الجزء النخاعي حيث تخرج منه بسبب نفاذية القناة أصلاً وبسبب تأثير مانع إدرار البول، وتكون النفاذية هنا معتمدة على اختلاف فرق التركيز. إن خروج بولينا من الراشح إلى السائل بين النسيجي يرفع التركيز الأسموزي لهذا الأخير إذ أنها تزيد تركيزه في الأجزاء النخاعية بمقدار 600 ملي أسمول/لتر مما يجعل تركيزه النهائي حوالي 1200 ملي أسمول/لتر. ما دور تدرج تركيز السائل النسيجي في تركيز البول؟

إذا كان التركيز الأسموزي للسائل بين النسيجي هو 1200 ملي أسمول/ لتر عند نهاية القناة الجامعة وكانت القناة الجامعة منفذه للماء فمن المنطقي تماماً أن لا يخرج البول بتركيز أقل من 1200 ملي أسمول/لتر أيضاً وذلك لأن قوانين الانتشار تحتم على الماء أن ينتقل من الراشح إلى السائل بين النسيجي إذا كان الراشح مخففاً بدرجة أكبر من السائل بين النسيجي. لكن هل يمكن للبول أن يخرج بتركيز أعلى من 1200 ملي أسمول/لتر إذا كان تركيز السائل بين النسيجي هو 1200 ملي أسمول/لتر؟ الجواب كلا لأن عملية تركيز البول تعتمد على تركيز السائل بين النسيجي فإذا انخفض هذا التركيز نتوقع أن لا يجري تركيز للبول أكثر مما يمليه انخفاض هذا التركيز. ومن الشواهد التي تؤيد ذلك أن الأشخاص الذين يتغذون على وجبات فقيرة بالبروتين يخرجون بولا مخفف التركيز، لماذا ؟ لأن البروتين القليل ينتج القليل من بولينا وهكذا يكون تركيز السائل بين النسيجي قليلاً وبالتالي لا يمكن تركيز البول إلى الحدود الطبيعية. لهذا كله فإن هناك آليات في الكلية تحافظ على تركيز السائل بين النسيجي وتمنع تبديده. إن إحدى هذه الآليات وأهمها هي آلية التيار المتعاكس المبادل.

التيار المتعاكس المبادل Countercurrent Exchanger

تعتمد هذه الآلية على وجود أوعية دموية مستقيمة vasa recta تمتد بشكل مواز لالتواءات هنلي في الكليونات قرب النخاعية (شكل 20 - 22). إن هذه الأوعية منفذة للأملاح والماء وبعض الشيء لبولينا. لقد وجد أن التركيز



الشكل 20-22: حركة الماء والأملاح في الأوعية الدموية المستقيمة المسببة لآلية التيار المتعاكس المبادل.

الأسموزي للدم في الطرف الصاعد من هذه الأوعية هو أعلى بقليل (حوالي 25 ملّي أسمول/لتر) من مثيله للدم في الطرف الهابط، وهذا يعني أن هذه الأوعية لا تصرف معها إلا القليل من الأملاح الموجودة في السائل بين النسيجي. لكن قياس التركيز الأسموزي للدم عند قمة الالتواء بيّن أن تركيزه هو حوالي 1200 ملّي أسمول/لتر، مما يشير إلى أن الطرف الهابط (كونه منفذ للأملاح) قد جرف معه أملاحا من السائل بين النسيجي وبذا يبدو للوهلة الأولى أنه قد بدد التركيز الأسموزي للسائل بين النسيجي. لكن هذا الأمر لم يتم فعلاً، وذلك لأن الأملاح التي دخلت إلى الدم في الطرف الهابط لهذه الأوعية عادت وخرجت منه في الطرف الصاعد. وهكذا يبقى تركيز الأملاح في السائل بين النسيجي ثابتاً تقريباً كما حددته آلية التيار المضاعف وآليات نفاذ بولينا. وحيث أن تيار الدم يسير باتجاهين متعاكسين في الأوعية المستقيمة وأن ما أخذ من أملاح وبولينا في الطرف الهابط استبدل بأملاح وبولينا تسربت من الطرف الصاعد، لذا فقد أطلق على هذه الآلية التيار المتعاكس المبادل. إن المحصلة النهائية لعمل هذه الأوعية هو ليس خلق تدرج في تركيز السائل النسيجي بل في المحافظة على هذا التدرج، فلماذا إذاً تمر هذه الأوعية المستقيمة في الأصل خلال نخاع الكلية؟ يبدو أن هناك سببين: الأول أنها تزود التراكيب النخاعية بحاجتها من الغذاء وأكسجين وهي الوظيفة العامة للأوعية الدموية، والثاني أنه لا بد للماء الذي يدخل بين الأنسجة النخاعية من الطرف الهابط لالتواءات هنلي ومن القنوات الجامعة من طريقه يصرف بها وهذا الطريق هو الأوعية المستقيمة. أما القوة الدافعة لإدخال هذا الماء إلى الأوعية المستقيمة فتتمثل في الضغط الأسموزي الغروي للبلازما وفي التركيز المرتفع الناتج عن المواد المذابة الصغيرة الحجم. تجدر الإشارة هنا إلى أن آلية التيار المتعاكس المبادل تعتمد بشكل كبير على مقدار تدفق الدم في الأوعية المستقيمة، ففي الحالة الطبيعية يكون تدفق الدم قليلاً وبطيئاً الأمر الذي يسمح بالحفاظ على التركيز غير أنه إذا كان التدفق كبيراً، كما يحدث عند شرب كميات كبيرة من الماء، فإن مقدار التدفق سيكون كبيراً وهذا سيؤدي إلى تبديد التركيز في السائل بين النسيجي الأمر الذي يقلل من قدرة الكلية على إنتاج بول مركز، إذ يخرج بول مخفف كبير الكمية ويدعى هذا تبول مائي water diuresis.

مكونات البول وخواصه Composition and Properties of Urine

يخرج الإنسان يومياً حوالي 1.5 لتر من البول، ويكون لون البول صافياً ويتراوح بين الصفرة الخفيفة والغامقة حال إخراجه وتزداد درجة الاصفرار كلما ازداد تركيز البول بمادة يوروكروم urochrome التي تنتج من تحطم بيليروبين الناتج من تحطم هيموجلوبين. وقد يظهر البول بألوان أخرى كالوردي والبني والتي تنتج من بعض الأغذية والأدوية التي يتناولها المرء، وعندما يكون البول عكراً فان ذلك يعكس وجود التهاب في المجاري البولية.

يكون البول الطبيعي ذا رائحة خفيفة، لكن هذه الرائحة يمكن أن تتغير بتناول بعض الأغذية وبعض الأدوية وفي حالة بعض الأمراض، ففي حالة السكري مثلاً يكون للبول رائحة الفواكه التي تعكس وجود المواد الأسيتونيه فيه. كما تتغير رائحة البول بتركه فترة في إناء حيث تقوم البكتيريا بتحطيم بولينا فيه وتحولها إلى أمونيا التي تكسبه رائحتها المميزة.

البول الطبيعي حامضي خفيف إذ تتراوح pH له بين 5 - 7 (معدلها 6)، لكن هذه القيمة تتغير بتغير نوع الغذاء وبالحالات المرضية وبالصوم والتمرين والارتفاع عن سطح البحر لتتراوح بين 4.5 إلى 8، فالتغذية بالمواد النباتية والتقيؤ لفترة طويلة والعدوى البكتيرية تعطي بولاً قاعدياً بينما التغذية بمواد عالية البروتين أو على الخبز الكامل ينتج بولاً حامضياً.

يتألف معظم البول من الماء (95% من الحجم) وتشكل المواد المذابة 5 % ولهذا السبب فإن الوزن النوعي للبول أعلى قليلاً منه للماء فهو للماء 1.0 وللبول يتراوح بين 1.001 - 1.035 ويزداد الوزن النوعي كلما ازدادت كمية المواد المذابة فيه، فإذا زادت بشكل كبير فإنها يمكن أن تترسب. يبين (الجدول 20 - 4) المكونات الموجودة طبيعيا في البول ومقاديرها ويلاحظ أن أكثر هذه المواد تواجداً هو بولينا (30غم/يوم) المشتقة من تحطم البروتينات يليها الأملاح (25غم/يوم) ثم كرياتين الذي ينتج من تحطم فوسفات كرياتين الموجود كناقل للطاقة في العضلات، ثم حامض بوليك الذي ينتج من أيض الأحماض النووية. كما يبين جدول 20 - 5 بعض المواد التي يمكن التحري عنها في البول ودلالاتها المرضية.

السيطرة الهرمونية على عمل الكلية
Hormonal Control of Kidney Function

تسيطر ثلاثة أنظمة هرمونية على عمل الكلية:

1 ـ محور رنين ـ أنجيوتنسين ـ ألدوستيرون
Renin–Angiotensin – Aldosterone

لقد أشرنا لهذا النظام الهرموني عند مناقشة تنظيم معدل الترشيح الكبيبي، فلقد ذكرنا حينها العوامل الثلاثة الرئيسية التي تسبب إفراز أنزيم رنين الذي يقود إلى إفراز أنجيوتنسين II وهذا إلى إفراز ألدوستيرون من قشرة الغدة الكظرية. أما ألدوستيرون نفسه فإن زيادة تركيز K^+ في السائل خارج الخلايا هو المحفز الأساسي لإفرازه بعد تحفيز محور رنين أنجيوتنسين.

كيف يعمل ألدوستيرون؟ يحفز ألدوستيرون بناء بروتينات جديدة في الخلايا الهدف (الخلايا القشرية للقناة الجامعة وبدرجة أقل الأنيبيبة البعيدة والجزء الصاعد من التواء هنلي). تشمل البروتينات الجديدة قنوات لنقل صوديوم تتزرع في أغشية الخلايا التجويفية، وجزيئات مضخة صوديوم ـ بوتاسيوم في الأغشية القاعدية الجانبية. وفي كل من الحالتين فإن النتيجة هي إعادة امتصاص صوديوم من الراشح نحو الدم (ويعاد في الوقت نفسه بوتاسيوم من الدم إلى الراشح بآلية الإفراز).

تؤدي إعادة امتصاص صوديوم إلى إعادة امتصاص الماء وإلى زيادة حجم الدم والسائل خارج الخلايا وإلى ارتفاع ضغط الدم وإلى زوال الحافز لإفراز رنين – أنجيوتنسين – ألدوستيرون بآلية تغذية راجعة سلبية. وعندما يحدث نقص في إفراز ألدوستيرون بسبب أمراض الغدة الكظرية فإن زيادة ملحوظة تطرأ على تركيز صوديوم الخارج مع البول.

جدول 20 – 4: مكونات البول الطبيعي وكمياتها في اليوم الواحد.

المادة	الكمية (غم/24 ساعة)
مواد عضوية	
بولينا	25 – 35
كرياتين	1.5
حامض بوليك	0.4 – 1
حامض هيبوريك	0.7
أجسام كيتونية	0.04
مواد أخرى (تشمل كربوهيدرات وصبغات وأحماض دهنيه ومخاط وأنزيمات وهرمونات وأندولات بوتاسيوم)	2.9
مواد غير عضوية	
NaCl	15
K^+	3.3
SO_4^{2-}	2.5
PO_4^{3-}	2.5
NH_4^+	0.7
Mg^{2+}	0.1
Ca^{2+}	0.3

جدول 20 – 5: بعض المواد التي يمكن التحري عنها في البول ودلالاتها المرضية.

المادة	أثر النقص أو الزيادة في البول	المصطلح المستخدم لوصف الزيادة في البول
بولينا	نقصها يشير إلى خلل في عمل الكلية وتزداد بزيادة تناول البروتين	
بروتين	يزداد في حال التهاب الكلية والحمى وفقر الدم الشديد وارتفاع ضغط الدم وفشل القلب والحمل	proteinuria
حامض بوليك	ينقص في حال خلل عمل الكلية ويزداد في حاله النقرس وسرطان الدم وأمراض الكبد	
جلوكوز	يزداد في حالة السكري	glucosuria
أمونيا	تزداد في حالة السكري وتنقص في حالة أمراض الكبد	
أجسام كيتونية	تزداد في حالة السكري والحمى وفقد الشهية والمجاعة والصوم	ketonuria
هيموجلوبين	تزداد في حالة الأنيميا التحللية والحروق ونقل الدم وأمراض الكلى	hemoglobinuria
أصباغ الصفراء (بيليروبين)	تزداد في حالة أمراض الكبد وانسداد قناة الصفراء	bilirubinuria
خلايا الدم الحمراء	تزداد في حالة النزيف في مجاري البول وحصى الكلى	hematuria
خلايا الدم البيضاء	تزداد في حالة التهاب مجاري البول والكلى	pyuria
كرياتين	تزداد في حالة العدوى وتنقص في حالة ضعف العضلات وفقر الدم وأمراض الكلى	

2ـ مانع إدرار البول Antidiuretic Hormone (ADH)

يبنى ADH في عصبونات في تحت المهاد ويخزن في النهايات العصبية لهذه العصبونات الممتدة حتى النخامية الخلفية. يحفز إفراز ADH بزيادة التركيز الأسموزي للدم المار في تحت المهاد، إذ تنبه مستقبلات أسموزية osmoreceptors هناك مما يسبب إفراز ADH من النهايات العصبية إلى الدم الذي يحمله إلى الكلية. يعمل ADH على القنوات الجامعة، فالخلايا الطلائية المكونة لجدران هذه القنوات تكون غير منفذة للماء أصلاً، لكن تركيزاً مرتفعاً من ADH يسبب فتح قنوات منفذة للماء في الأجزاء القشرية من القناة الجامعة. وحيث أن الراشح يدخل هذه القنوات وهو مخفف التركيز (100 ملي أسمول/لتر)، فإن الماء سينتشر بالنفاذية البسيطة من الراشح إلى الدم مما يجعل تركيزها متساوٍ (300 ملي أسمول/لتر).

كذلك فإن الأجزاء النخاعية للقنوات الجامعة تقع أيضاً تحت تأثير ADH، إذ أنه يجعلها منفذة للماء. هنا ينتشر الماء أيضاً انتشاراً بسيطاً ويساعده في ذلك التدرج في التركيز في السائل بين النسيجي الذي أحدثته الأجزاء الصاعدة من التواء هنلي، وهذا الماء الذي يعاد امتصاصه هنا يذهب إلى الأوعية المستقيمة ويغادر الكلية عن طريق الأوردة الكلوية. بقي أن نشير إلى أن ADH لا يسبب إعادة امتصاص للماء فقط بل إنه يسبب إعادة امتصاص صوديوم في القناة الجامعة، كما سبق أن عرفنا أنه يسبب إعادة امتصاص بعض بولينا ولذا فإننا لا نجد نوعية كبيرة في عمل ADH. وعلى الرغم من ذلك فإن الملاحظ أنه عند غياب ADH، كما يحدث عند حدوث أمراض في تحت المهاد والنخامية الخلفية، فإن كمية كبيرة من الماء تخرج مع البول الذي يكون مخففاً مما يعطي سكري غير ذي مذاق diabetes insipidus (tasteless).

3 ـ الببتيد الأذيني المدر لصوديوم Atrial Natriuretic Peptide (ANP)

عندما يزداد حجم السائل خارج الخلايا فإن مستقبلات شد في الخلايا العضلية للأذينين تتحفز وتفرز ببتيداً مؤلفاً من 28 حامضاً أمينياً اسمه ببتيد أذيني مدر لصوديوم ANP، وهو يعاكس في عمله عمل المحور الهرموني رنين – أنجيوتنسين – ألدوستيرون. يؤدي ANP الأعمال الآتية:

أ. يسبب ارتخاء في الشرينات الصادرة والواردة مما يزيد معدل الترشيح الكبيبي فيزيد مقدار الحمولة الراشحة من صوديوم.

ب. يمنع القناة الجامعة من إعادة امتصاص Na^+ مباشرة ، كما يمنع من إعادة امتصاصه بشكل غير مباشر من خلال تثبيطه لمحور رنين – أنجيوتنسين – ألدوستيرون.

ج. يثبط بشكل مباشر إفراز ألدوستيرون وبذا يمنع إعادة امتصاص Na^+.

د. يثبط إفراز ADH كما يمنع تأثير المفرَز منه على القناة الجامعة وبذا يسبب إخراج الماء.

الحالبان Ureters

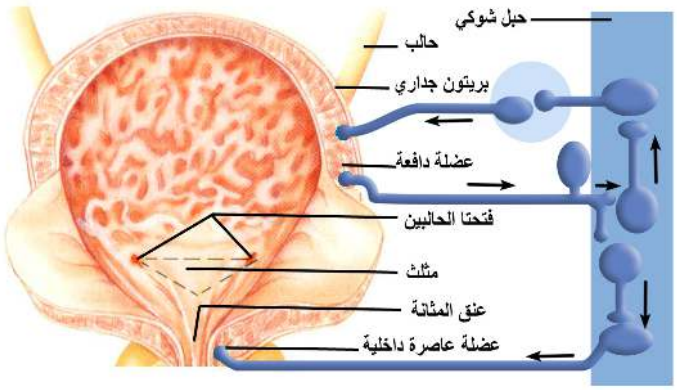
الحالبان هما أنبوبان رفيعان، طول كل منهما 25 – 30سم، ينقلان البول من حويض الكلية إلى المثانة البولية وهما كالكليتين والمثانة البولية يقعان خلف المساريق الجداري. يتسع الحالب كلما ابتعد عن الكلية واقترب من المثانة ويصل في أقصى قطر له حوالي 1.7سم ويفتح في المثانة البولية في الزاوية الجانبية العليا من قاعدتها. لا يوجد صمام يمنع عودة البول في الحالب عندما تمتلئ المثانة البولية لكن وحيث أن الحالب يمر خلال جدار المثانة العضلي بشكل مائل لذا فإن زيادة ضغط البول في المثانة تسبب إغلاقه وتمنع عودة البول منه. من ناحية تشريحية، يتكون جدار الحالب من ثلاث طبقات: داخلية طلائية انتقالية تعتبر امتداداً لطلائية الحويض ثم وسطى عضلية ملساء تتكون من طبقة عضلية طولية داخلية وأخرى دائرية خارجية، ثم طبقة معترضة ليفية. يؤدي تجمع البول في الحالب إلى توسعه وشد عضلاته الملساء مما ينبه آلية انقباض هذه العضلات فتعصر البول ناقلة إياه نحو المثانة حيث يتحكم معدل البول المتكون في تكرار وفي قوة انقباضات عضلات الحالب. يغذى جدار الحالب بأعصاب ودية ونظير ودية غير أنها ليست ذات أهمية في التحكم بتدفق البول إذ أن تنظيم تدفق البول يتم بآلية الشد المحلية التي وصفناها.

المثانة البولية Urinary bladder

تقع المثانة البولية خلف الارتفاق العاني وهي تقع في الذكور أمام المستقيم أما في الإناث فتقع أمام المهبل وأمام وأسفل الرحم. يتغير شكل المثانة البولية اعتماداً على كمية ما تحتويه من بول فهي هرمية مقلوبة عندما تحتوي كمية قليلة من البول، وهي كمثرية متطاولة عندما تمتلئ بالبول. يؤدي الجزء السفلي الضيق من المثانة إلى مجرى بولي urethra في الذكور والإناث، وفي الذكور خاصة يحيط بالمجرى البولي من الأسفل وحال خروجه من المثانة غدة بروستاتا prostate gland التي تتبع الجهاز التناسلي. تدعى المنطقة المثلثة المحصورة بين فتحتي الحالبين في المثانة وفتحة المجرى البولي مثلث trigone (= triangle) (شكل 20 – 23) وهي منطقة ملساء وتعد موطناً للبكتيريا التي تسبب العدوى والالتهابات.

يتركب جدار المثانة من ثلاث طبقات: داخلية مخاطية انتقالية ووسطى عضلية ملساء تترتب بشكل ألياف طولية داخلية وخارجية وألياف دائرية في الوسط وتكتسب تسمية خاصة إذ تدعى عضلة دافعة detrusor muscle (=to thrust out)، أما الطبقة الخارجية فهي المعترضة وهي ليفية.

يكون جدار المثانة سميكاً وذا ثنيات عندما تكون فارغة من البول



الشكل 20-23: المثانة البولية وتغذيتها العصبية.

وعندما تمتلئ بالبول يصبح جدارها رقيقا وتختفي منه الثنيات ويتيح هذا للمثانة أن تحتوي كمية أكبر من السائل دون أن يرتفع ضغط السائل بداخلها بشكل كبير. تستطيع المثانة أن تحتوي ما مقداره 500 - 600 مللتر من البول كحد أقصى حيث يشعر الإنسان بحاجة ملحة عندها إلى تفريغها، لكنها تحت ظروف خاصة يمكنها أن تحتوي لتراً كاملاً من البول (أي ضعف الكمية) قبل أن يصبح من غير الممكن ضبط التبول. يجدر بالذكر أن الرغبة الأولى بالتبول تحدث عندما يتجمع 200 - 300 مللتر من البول ويمكن أن تختفي هذه الرغبة إذا لم يتبول الشخص خلال عدة دقائق لتعود ثانيةً عند تجمع ضعف الكمية.

المجرى البولي Urethra

هو أنبوب عضلي رقيق الجدار ينقل البول من المثانة إلى خارج الجسم. يبطن المجرى البولي طلائية تتدرج من عمادية كاذبة إلى انتقالية إلى حرشفية طبقية، ويختلف طول المجرى البولي بين الذكور والإناث فهو قصير في الإناث (3 - 4 سم) بينما هو طويل في الذكور (حوالي 20سم). في الإناث يكون المجرى البولي ملتصق بالجدار الأمامي للمهبل ويفتح بفتحة بولية مستقلة تقع أمام وأعلى فتحة المهبل (الفتحة التناسلية) وخلف وأسفل البظر. أما في الذكور فيمكن تمييز ثلاثة أجزاء من المجرى البولي: الأول هو مجرى بولي بروستاتي prostatic urethra لمروره خلال غدة بروستاتا والثاني هو غشائي membranous ويمتد بين بروستاتا والنهاية القريبة من القضيب والثالث هو إسفنجي أو قضيبي spongy or penile وهو أطولها ويمتد عبر القضيب ويفتح على النهاية البعيدة للقضيب ويشكل فتحة مشتركة بين الجهازين البولي والتناسلي.

يحيط بالمجرى البول عند نقطة اتصاله بالمثانة عضلتان عاصرتان sphincters : الأولى داخلية لا إرادية تغذيها أعصاب حركية نظير ودية وهذه العضلة تنقبض بين أوقات التبول وتمنع تسرب البول خلال هذه الفترات أما العضلة الثانية فهي خارجية إرادية وتغذيها أعصاب حركية جسمية وهي تحيط بالمجرى البولي عند مروره خلال أرضية الحوض، وحيث أن هذه العضلة مخططة إرادية فإنها تتحكم في التبول بشكل إرادي. بالإضافة لهذه العضلة توجد عضلة شرجية رافعة levator ani في أرضية الحوض وهي تعمل كقابضة للمجرى البولي.

تجدر الإشارة إلى أن السيطرة على التبول تتطور منذ الصغر مع تطور الجهاز العصبي، إذ لا يستطيع الطفل الاحتفاظ بالبول بمثانته الصغيرة الحجم لأكثر من ساعتين قبل سن عام ونصف ويكون التحكم خلال النهار أفضل منه خلال الليل. ويمكن اعتبار هذا السن الحد الأدنى الذي يبدأ معه تدريب الطفل على استخدام الحمام، غير أن التحكم التام بالتبول عن طريق التحكم بالعضلة العاصرة الخارجية ربما لن يتم قبل مضي أربعة أعوام على ولادة الطفل. أما إذا استمر الطفل في عدم التحكم بالتبول بعد هذا السن فإن ذلك ربما يعود إلى عوامل نفسية أو إلى تهيج المثانة البولية . يدعى عدم التحكم هذا سلس البول incontinence وهو يمكن أن يحدث لدى البالغين فقد يحدث في الحوامل بسبب الضغط الفيزيائي للرحم على قاعدة الحوض الذي يدعم العضلة العاصرة الخارجية وقد يحدث عند بعض البالغين بسبب إصابات الحبل الشوكي أو الجهاز العصبي بشكل عام كالضربة stroke، وقد يحدث أيضاً بسبب الكرب كالضحك الشديد أو العطس.

التبول Micturition (= Urination = voiding)

يُغذى جدار المثانة بأعصاب حسية تصل إلى القطعة العجزية الثانية (S_2) من الحبل الشوكي، كما يصل إلى العضلة الدافعة المشكلة لجدار المثانة ألياف عصبية حركية تخرج من القطعة العجزية الثالثة (S_3) وهي أعصاب نظير ودية تدعى أعصاب حوضية حشوية pelvic splanchnic nerves. تعمل الألياف الحسية كمستقبلات شد تتحرى درجة امتلاء المثانة ومقدار الضغط بها (ويبدو أنها لا تنقل قدراً كافياً من السيالات قبل تجمع 200 - 300 مللتر من البول بالمثانة بسبب عدم وجود شد كاف في جدار المثانة بسبب وجود الثنيات بها). تؤدي السيالات المنقولة بالأعصاب الحسية إلى تنبيه منعكس حشوي ينبه الأعصاب الحوضية الحشوية مما يسبب انقباضاً في العضلة الدافعة وانبساطاً في العضلة العاصرة الداخلية وهي عضلة لا إرادية كما أشرنا. في الوقت نفسه تصل السيالات المنقولة بالأعصاب الحسية إلى الدماغ منبهة الفرد إلى الرغبة في التبول. إن انقباض العضلة الدافعة وانبساط العضلة العاصرة الداخلية يمكن أن يسبب التبول لولا أن هناك عضلة عاصرة خارجية إرادية تخضع لأوامر الدماغ ويسيطر عليها أعصاب حركية جسمية تخرج من القطعة العجزية الرابعة (S_4). فإذا قرر الفرد التبول فإن الأوامر تصدر للعضلة الأخيرة (العاصرة الخارجية) بالارتخاء مما يسب التبول، وإذا كان الوضع لا يسمح بالتبول كالانشغال بالعمل مثلاً فإن الأوامر للعاصرة الخارجية تكون بالاستمرار بالانقباض وبعدم التبول. وكما أشرنا سابقاً فإن المنعكس الحشوي الذي يسبب انقباضات العضلة الدافعة لا يستمر لفترة طويلة إذا كانت كمية البول قليلة (200 - 300مل) بل يختفي ويظهر ثانيةً عند تجمع حوالي ضعف الكمية من البول. وهكذا يستمر هذا المسلسل حتى تجمُع حوالي لتر من البول، عندها تصبح الرغبة في التبول كبيرة جداً ويصعب مقاومتها، وحتى لو قاومها الشخص فإن التبول سيتم رغم إرادته.

التغيرات المصاحبة لتقدم العمر في الجهاز البولي

تتضائل وظيفة الكلية بتقدم العمر، إذ تضمر الكلية تدريجياً وتتناقص الكليونات في العدد وفي الحجم حتى يمكن القول أن حوالي 3 % فقط من الأشخاص المعمرين لهم كلى مشابهة من ناحية نسيجية لكلاهم أثناء فتره البلوغ. كما يتناقص معدل الترشيح الكبيبي ليصبح نصف معدله للبالغ عندما يصبح العمر 70 عاماً ولعل ذلك يعود إلى عدم كفاءة الدورة الدموية في الكلية التي تتأثر عند تقدم العمر بالتصلب الدهني. وبينما تبقى الكلية عاملة بشكل مناسب في الأشخاص الطبيعيين فإنها تصاب بالفشل عندما يكون الشخص مصاباً بالسكري خاصةً إذا كان مزمناً (20 عاماً أو أكثر) وذلك بسبب مشاكل الأوعية الدموية المصاحبة للسكري.

يتناقص كذلك حجم المثانة لتصبح في المعمرين نصف حجمها في البالغين أو أقل (250 مللتر مقابل 600 مللتر) كما يتضاءل توتر المثانة مما يسبب تكراراً في التبول ويبدو هذا التكرار أكثر إزعاجاً في الليل إذ يضطر المتقدم في العمر إلى النهوض من أجل التبول في الليل ويدعى ذلك تبول ليلي متكرر nocturia. تتأثر كذلك العضلات العاصرة بتقدم العمر فيصبح كثير من الأشخاص أقل قدرة على ضبط انسياب البول بشكل نقاط، (يدعى سلس البول incontinence) الأمر الذي يسبب اضطراباً نفسياً كبيراً لهم.

بعض اضطرابات الجهاز البولي

سلس البول Incontinence : يقصد به عدم القدرة على التحكم بالتبول وقد أشرنا إلى أن سلس البول يحدث في الأطفال دون سن الثانية من العمر بشكل طبيعي بسبب عدم تطور العصبونات الواصلة إلى العضلة العاصرة الخارجية. يحدث سلس البول نتيجة امتلاء المثانة بالبول مما يحدث منعكساً يسبب تفريغها، ويمكن بالتدريب أن يتعود الطفل تدريجياً على التحكم بالتبول ولكن ذلك لا يتوقع إنجازه قبل سن الرابعة. أما في البالغين فإن سلس البول يحدث نتيجة لفقد الوعي أو لإصابة في الأعصاب الشوكية المسيطرة على المثانة أو لتهيج المثانة بسبب وجود مواد غريبة في البول أو بسبب مرض في المثانة نفسها أو بسبب إصابة في العضلة العاصرة الخارجية أو بسبب عدم قدرة العضلة الدافعة على الارتخاء الناتج عن أسباب نفسية.

احتباس البول Retention: هو عدم القدرة على إخراج البول بشكل كامل وبطريقة طبيعية، ومن أسباب ذلك انسداد المجرى البولي وانسداد عنق المثانة بسبب الحصى أو الالتهابات أو خلافه وانقباضات المجرى البولي ذات المنشأ العصبي، أو عدم الإحساس بالرغبة في التبول. وينبغي التفريق بين احتباس البول وبين كبت البول الذي تكون معه الكلى غير قادرة على إفراز البول أصلاً إما لمرض كلوي أو لمرض قلبي وعائي أو بسبب الكرب، وفي هذه الحالة تكون المثانة غالباً قادرة على إخراج البول بشكل طبيعي لو تكوّن.

الفشل الكلوي Renal Failure: هو نقص الترشيح الكبيبي أو التوقف التام له وبالتالي عدم القدرة على إفراز البول. يمكن تمييز شكلين من الفشل الكلوي: حاد acute. وفيه تتناقص وظيفة الكلية بشكل مفاجئ وغالباً ما يكون ذلك عقب صدمة حجمية كما يحدث بعد نزيف حاد، وفي هذه الحالة قد ينتج الشخص المصاب كميات قليلة من البول oliguria لا تتجاوز 250 مللتر في اليوم أو قد لا ينتج أكثر من 50 مللتراً في اليوم وتدعى هذه الحالة عدم انتاج البول anuria، وأحياناً ينتج الفشل الكلوي الحاد من انسداد الحالبين أو استجابة للأدوية السامة للكلية كالمضادات الحيوية. أما الفشل المزمن chronic فيكون النقص في الترشيح الكبيبي تدريجياً ومتزايداً مع الزمن وغالباً ما يكون غير عكسي. من أسباب الفشل المزمن الالتهاب الكليوني الكبيبي ومرض الكلية متعددة الأكياس polycystic kidney disease والتهاب الكلى البكتيري، وإصابات الكلية الناتجة عن الحوادث التي تؤدي إلى تهتك أنسجتها.

يحدث الفشل الكلوي المزمن بثلاث مراحل: الأولى تدعى نقص الاحتياطي الكلوي diminished renal reserve وفيها يتحطم أقل من 75 % من الكليونات وفي هذه المرحلة المبكرة لا تظهر أعراض تذكر لأن الكليونات المتبقية تتضخم على حساب تلك المتآكلة وتعوض عنها وظيفياً ولكن يحدث عدم اتزان بين الترشيح وإعادة الامتصاص ولهذا فإن أي تغيير في نظام الغذاء والسوائل المتناولة يمكن أن يحدث أعراضاً. أما في المرحلة الثانية، تدعى عدم كفاية الكلية renal insufficiency، فيصل عدد الكليونات المتحطمة 75 % وينخفض معدل الترشيح الكبيبي ويزداد مستوى المواد النتروجينية الضارة وكرياتين الدم، وتفقد الكلية القدرة على تركيز البول أو تخفيفه. في المرحلة الثالثة، وتدعى يوريميا أو البول الدموي uremia، يصل عدد الكليونات المتحطمة 90 %، وينخفض معدل الترشيح إلى 10 % محدثاً انخفاض كمية البول الناتجة oliguria، فيزداد مستوى بولينا وكرياتين في الدم بشكل واضح، وينصح المريض في هذه المرحلة باستخدام الكلوة الاصطناعية.

من التأثيرات المصاحبة للفشل الكلوي :

1. الاستسقاء الذي ينتج من الاحتفاظ بالأملاح والماء.
2. ارتفاع حموضة الدم بسبب عدم القدرة على إخراج المواد الحامضية.
3. ارتفاع مستويات بولينا وكرياتين في الدم بسبب عدم قدرة الكلية على إخراجها.
4. ارتفاع مستوى بوتاسيوم في الدم الأمر الذي قد يسبب توقف القلب cardiac arrest.
5. فقر الدم بسبب عدم قدرة الكلية على إنتاج هرمون إريثروبويتين.
6. ضعف العظام osteomalacia بسبب عدم قدرة الكلية على تحويل فيتامين D إلى شكله النشط والمعروف أن هذا الفيتامين ضروري لامتصاص كالسيوم من الأمعاء الدقيقة.

عدوى المجاري البولية Urinary Tract Infection (UTI):

سببها تواجد أعداد كبيرة من البكتيريا في جزء أو أكثر من المجاري البولية، وأغلب أنواع البكتيريا المسببة للعدوى هي *Escherichia coli* المتواجدة في البراز. يكون الأشخاص المذكورين أدناه أكثر عرضة للإصابة بالعدوى: النساء الحوامل والمصابين بأمراض الكلى وذوي ضغط الدم المرتفع ومرضى السكري، كما تكون النساء بشكل عام أكثر عرضة للإصابة من الذكور بسبب قرب فتحة الشرج من فتحات المجاري البولية والتناسلية. من أعراض عدوى المجاري البولية: حرقة أو ألم أثناء التبول، تكرار الحاجة للتبول، ألم في العانة وفي الظهر، بول عكر أو مشاب بلون الدم، قشعريرة وحمى وغثيان، حدوث إخراج من فتحه المجرى البولي.

تحليل البول Urinalysis

يوعز الطبيب أحياناً إلى المريض بإجراء تحليل للبول عندما يشكو المريض من مشاكل في الجهاز البولي كحرقة البول أو تكراره أو حدوث مغص في البطن. كما يوعز للمريض بإجراء تحليل روتيني للبول في حالة عديد من الأمراض كالسكري واليرقان وحصى الكلية والتهابات المجاري البولية وخلافه.

يشمل تحليل البول فحصاً بصرياً للبول من حيث اللون ودرجة الصفاء أو التعكر وقياس الوزن النوعي، ودرجة الأس الهيدروجيني وفحص مجهري لوجود خلايا الدم الحمراء والبيضاء، ووجود البكتيريا والبلورات والخلايا الطلائية وأي مواد غريبة، كما يشمل الفحص تحليلا كيميائيا لجميع مكونات البول التي أشرنا لها سابقا بالإضافة إلى فحص لأنزيم أميليز الذي تشير زيادته إلى التهاب البنكرياس، وإلى التحري عن الأجسام الكيتونية التي تشير زيادتها إلى السكري، وإلى بعض الهرمونات الستيرويدية، وإلى يوروبيلينوجين urobilinogen الذي يزداد في حالات فقر الدم والتهاب الكبد الفيروسي من نوع A، كما يمكن أن يشمل الفحص حجم البول ورائحته التي تشبه رائحة أسيتون في حالة مرض السكري.

مدرات البول Diuretics

هي مركبات تسبب زيادة في إنتاج البول. تعمل معظم مدرات البول على منع إعادة امتصاص صوديوم (وبالتالي منع إعادة امتصاص كلور أو بيكربونات السالبي الشحنة) من الراشح. يصاحب ذلك منع إعادة الامتصاص الإجبارية للماء، الأمر الذي يؤدي لخروج صوديوم وأيونات سالبة والماء بكميات كبيرة على هيئة بول. إن أي مادة تمنع إعادة امتصاص صوديوم أو أي أيون آخر (وحتى منع إعادة امتصاص مواد أخرى كجلوكوز) ترفع الضغط الأسموزي للراشح مما يسبب منع إعادة امتصاص الماء ولذا فهي تعمل كمدر أسموزي للبول osmotic diuretic. هكذا فإن كل من بولينا وجلوكوز ومانيتول تعمل كمدرات أسموزية للبول. كذلك فإن مدرات البول وبسبب منعها لإعادة امتصاص صوديوم ثم الماء لاحقاً، تعتبر مضاداً فيزيولوجياً لعمل مانع إدرار البول.

تستخدم مدرات البول عادةً لمعالجة الأمراض التي تتميز بحدوث احتباس في إخراج صوديوم والماء، فاحتباس إخراج صوديوم والماء يؤدي إلى زيادة حجم السائل خارج الخلايا ويسبب الاستسقاء ويرفع ضغط الدم وربما يؤدي إلى فشل القلب الاحتقاني. لهذا فإن مدرات البول تستخدم في علاج فشل القلب الاحتقاني الذي يؤدي انخفاض الناتج القلبي المصاحب له وانخفاض ضغط الدم إلى تنشيط آليات منع إخراج صوديوم والماء. كما تستخدم مدرات البول لعلاج ارتفاع ضغط الدم، ولا يزال غير معروف على وجه الدقة السبب الذي يؤدي فيه استخدام مدرات البول وما يصاحب ذلك من إخراج لصوديوم إلى حدوث انبساط الأوعية الدموية ومن ثم انخفاض ضغط الدم، ولكننا أشرنا في الفصل السابع عشر إلى دور محتمل لصوديوم في إحداث ارتفاع في ضغط الدم.

توجد عدة أصناف من مدرات البول :

1 - ثيازايدات Thiazides : تعمل على الأنيبيبة البعيدة فتثبط الناقل Na^+/Cl^- الموجود في الغشاء التجويفي ولذا فهي تمنع إعادة امتصاص صوديوم وكلور ومثالها كلوروثيازايد Diuril ®.

2- مثبطات أنزيم مميء حامض كربونيك Carbonic anhydrase inhibitor : تعمل على الأنيبيبة القريبة فتثبط إفراز H^+ إلى الراشح مما يقلل من إعادة امتصاص صوديوم وبيكربونات ومثالها أسيتازولأمايد واسمه التجاري Diamox ® وغالبا ما يستخدم لمعالجة مرض جلوكوما.

3- مدرات البول العاملة على التواء هنلي : Loop diuretics تعمل على الجزء الصاعد من التواء هنلي فتثبط الناقل $Na^+/K^+/2Cl^-$ في الغشاء التجويفي ومثالها فيروزأمايد واسمه التجاري Lasix ®. والأنواع الثلاثة السابقة من مدرات البول تمنع كذلك إعادة امتصاص بوتاسيوم، ولهذا فإن نقصاً في بوتاسيوم الدم يحدث كنتيجة ثانوية لعمل مدرات البول هذه.

4- مدرات البول الحافظة لبوتاسيوم K^+–sparing diuretics : هذه المركبات إما أن تغلق قنوات صوديوم في الأغشية التجويفية للقناة الجامعة القشرية فتمنع إعادة امتصاص صوديوم، أو أنها تثبط عمل ألدوستيرون على القناة الجامعة القشرية فتمنع إعادة امتصاص صوديوم هناك وتسبب إدرار البول، ومثالها أميلورايد واسمه التجاري Midamor ®، وسبايرونولاكتون واسمه التجاري Aldactone.

5- مدرات البول الأسموزية Osmotic diuretics : وتعمل لسحب الماء نحو الأنيبيبات دون فقد صوديوم وتستخدم عند ارتفاع الضغط داخل الجمجمة وعند الفشل الكلوي الحاد نتيجة الصدمة ومثالها آيسوسوربيد واسمه التجاري Ismotic ®.

تجدر الإشارة إلى أن كافين الموجود في القهوة والشاي وبعض المرطبات يعد مدراً للبول لأنه يسبب توسعاً في الأوعية الدموية الكلوية وبذا فهو يزيد معدل الترشيح الكبيبي، كما أن الكحول يدر البول نظراً لأنه يثبط تحرر مانع إدرار البول.

حصى الكلية Renal Calculus

تحت ظروف معينة، يمكن أن تتبلور أملاح كالسيوم ومغنيسوم وحامض بوليك لتأخذ شكلاً غير ذائب يترسب في حويض الكلية فيشكل حصى الكلية. يتكون حصى الكلية كيميائياً من بلورات أو أكسالات كالسيوم ومغنسيوم، وحامض بوليك وفوسفات كالسيوم، وأكثرالأشكال شيوعاً هو أكسالات كالسيوم. وقد أمكن عزل بروتين كربوهيدراتي من البول يدعى مثبط نمو البلورات glycoprotein crystal-growth inhibitor يمنع تكون الحصى، فإذا كان الشخص غير قادر على تكوين هذا العامل فإن بلورات من أكسالات كالسيوم يمكن أن تتكون.

تشجع الظروف الآتية تكوِن حصى الكلية: زيادة تناول الأملاح المعدنية في الطعام، نقص كمية الماء، عدوى المجاري البولية المتكررة، البول الفائق القلوية أو الحموضة، احتباس البول، كما تتكون بزيادة نشاط الغدد جارات الدرقية.

يتكون حصى الكلية في الحويض عادة وقد يؤدي لانسداد فتحة الحالب مما يحبس البول في الكلية الأمر الذي يسبب ألماً شديداً، وقد يصاحب الألم وجود دم في البول وخلايا دم بيضاء. وحيث أن معظم حصى الكلية صغير لا يتجاوز قطره 5 ملم فإنه يمكن أن يمر في الحالب غير أن مروره هذا يصاحبه ألم شديد أيضاً نتيجة لشد عضلات الحالب على الحصى المدبب الحواف أثناء مروره. وبينما يمكن أزالة حصى الكلية جراحيا فإن الطرق الأكثر حداثة والتي طبقت سريرياً منذ 1980 تتضمن استخدام الأمواج فوق الصوتية بتقنية تدعى حك الحجارة lithotripsy، لتفتيت الحصى إلى أجزاء صغيرة يمكنها أن تعبر المجاري البولية بيسر حيث تخرج مع البول.

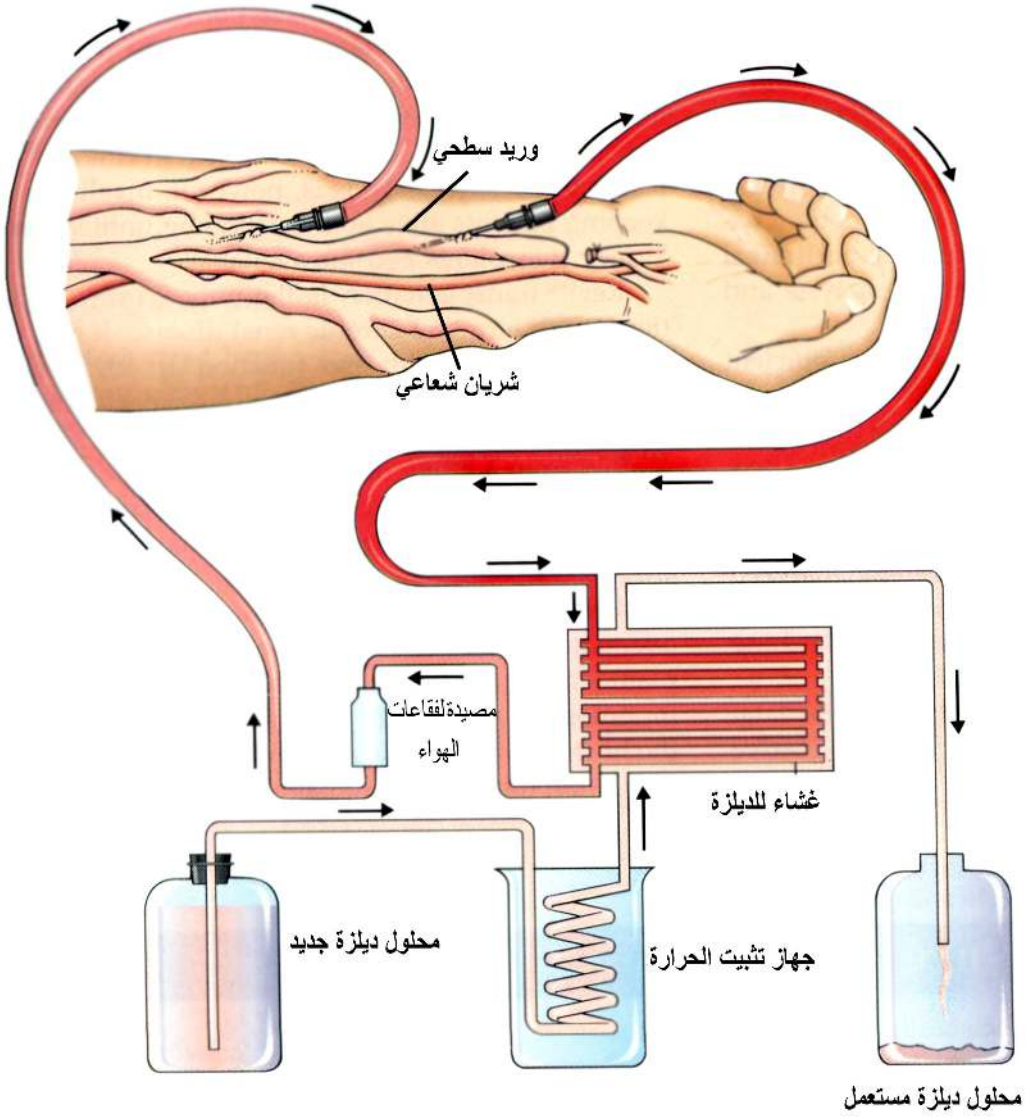
الكلوة الاصطناعية (الديلزة الدموية) Artificial Kidney (Hemodialysis)

تستخدم الكلوة الاصطناعية أو تقنية الديلزة الدموية للمرضى المصابين بفشل كلوي مزمن وذلك للتخلص من المخلفات الضارة في الدم كبولينا والأملاح الزائدة .

يمثل الشكل(20 - 24) جهاز الكلوة الاصطناعية وفيه يؤخذ دم المريض من الشريان الكعبري radial artery. ويضخ خلال أنبوب مكون من غشاء يشبه السيلوفان مغمور في سائل ملحي متوازن. يمكن لبولينا وأملاح بوتاسيوم الزائدة أن تعبر من الدم نحو السائل الملحي وليس العكس، كما يمكن أن يضاف للدم بعض المواد المعدلة للحموضة عبر غشاء السيلوفان، كما يسحب

الماء الزائد من الدم باستخدام فرق الضغط عبر الغشاء. تحفظ درجة حرارة الدم ثابتة باستخدام منظم للحرارة كما تضاف بعض موانع التخثر إلى الدم لمنع تخثره أثناء الديلزة، وبعد تنقية الدم يعاد إلى أحد الأوردة السطحية في الذراع. وحيث أن انتشار المواد يتم عبر الغشاء ببطء لذا فإن الديلزة تستغرق من 8.4 ساعات كما أنها تُجرى حوالي ثلاث مرات أسبوعيا. وعلى الرغم من أن الديلزة عملية فعالة وهي الحل الأمثل بغياب حل زراعة الكلية، غير أنها باهظة التكاليف كما أن بها مخاطر صحية تتمثل بالعدوى والتخثر والنزيف وضعف السيطرة على ارتفاع ضغط الدم وقد يصاحبها فقر دم كما أنها لا تتيح النمو والتطور الطبيعي في الأطفال.

يمكن إجراء الديلزة بشكل أقل كفاءةً بطريقة الديلزة البريتونية peritoneal dialysis حيث يحقن المحلول الملحي المتوازن خلال جدار البطن إلى التجويف المساريقي ويتاح له عدة ساعات يحدث خلالها انتشار المواد الضارة والأملاح الزائدة من الأوعية إلى المحلول ثم يسحب المحلول ثانيةً ويستبدل بكمية أخرى جديدة من المحلول وتكرر العملية عدة مرات في اليوم.



الشكل 20-24: جهاز الكلوة الاصطناعية.

الفصل الحادي و العشرون



21

الجهاز الليمفي وجهاز المناعة
Lymphatic and Immune Systems

- تطور الجهاز اللمفي 394
- تطور خلايا الجهاز المناعي 394
- تركيب الجهاز الليمفي 394
- الأوعيه الليمفيه 394
- الأنسجه و الأعضاء الليمفيه 395
- نخاع العظم 395
- الغده الزعتريه 397
- بقع بيير 397
- الأنسجه اللمفيه الثانويه 398
- العقد الليمفيه 398
- الطحال 398
- اللوزات 398
- جهاز المناعه 398
- مقاومة الجسم لمسببات المرض 400
- خط الدفاع الأول 400
- خط الدفاع الثاني 400
- تفاعل الإلتهاب 403
- الحمى 404
- المقاومه النوعيه 405
- أنواع المناعه 406
- مناعه سائله 406
- مناعه خلويه 406
- مناعه نشطه 406
- مناعه سالبه 406
- مولدات الضد 406
- مولدات ضد كامله 407
- مولدات ضد غير كامله 407
- مقررات مولدات الضد 407
- الأجسام المضاده 407
- تركيب الجسم المضاد الأساسي 407
- أصناف الأجسام المضاده 408
- تنوع الأجسام المضاده 409
- الأجسام المضاده وحيدة السلاله 410
- تفاعل الجسم المضاد مع مولد الضد 410
- خلايا جهاز المناعه 411
- الخلايا الملتهمه الكبيره 411
- الخلايا الليمفيه 412
- مراحل تكون المناعه السائله 412
- المناعه الخلويه 414
- إضطرابات جهاز المناعه 419
- العوامل التي تؤثر على مقاومه الجسم
- للعدوى 419
- تفاعلات الحسيه (فرط الحساسيه) 420
- تفاعلات الحساسيه الآنيه 420
- تفاعلات فرط حساسيه الخلايا
- القاتله 421
- تفاعلات فرط حساسيه المعقدات
- المناعيه 421
- تفاعلات فرط الحساسيه المتأخره ... 421
- أمراض المناعه ضد الذات 421
- تناذر نقص المناعه المكتسبه 423

الجهاز الليمفي وجهاز المناعة
Lymphatic and Immune Systems

الجهاز الليمفي وجهاز المناعة
Lymphatic and Immune Systems

يبدو الارتباط وثيقاً بين الجهاز الليمفي وجهاز المناعة والجهاز الدوري، فالأوعية الليمفيةlymphatic vessels وهي المكون الأول للجهاز الليمفي، تتغلغل في أنسجة الجسم المختلفة وبين شعيرات الدم لتعيد إلى الدورة الدموية سائل الليمف الذي تسرب من هذه الشعيرات. كما أن الأنسجة الليمفية lymphoid tissue، وهي المكون الآخر للجهاز الليمفي تنتشر في أنسجة الجسم المختلفة وتؤوي الخلايا الأكولة والخلايا الليمفية التي تلعب دوراً كبيراً في مقاومة الجسم للأمراض.

تطور الجهاز الليمفي
Development of Lymphatic System

ينشأ الجهاز الليمفي من أصل ميزودرمي إذ يبدأ تطوره بنهاية الأسبوع الخامس من الحياة الجنينية وذلك بظهور الأوعية الليمفية الكبيرة (القنوات الليمفية) التي تنشأ على هيئة كيسين أو انبعاجين هما كيسا الليمف الوداجيين jugular lymph sacs اللذان ينشآن عند نقطه اتصال الوريد الوداجي الداخلي بالوريد تحت الترقوي في كل جانب (شكل 21 - 1). من هذين الكيسين، تتطور لاحقاً شبكة من الشعيرات الليمفية تمتد في الصدر والأطراف العليا والرقبة والرأس، وتتوسع بعض أجزاء هذه الشبكة لتشكل الأوعية الليمفية التي تحافظ على اتصالها بالكيس الذي يحافظ على اتصاله بالوريد الوداجي مشكلاً قناة صدرية thoracic duct في الجانب الأيسر وقناة ليمفية يمنى right lymphatic duct في الجانب الأيمن.

يظهر بعد ذلك أكياس ليمفية هي على الترتيب: كيس ليمفي خلف بريتوني retroperitoneal lymph sac عند قاعدة مساريقا الأمعاء ويُشتق من الأجوف السفلى وأوردة الكلية الوسطى، وتنتشر منه شعيرات ليمفية إلى الأحشاء والحجاب الحاجز، وكيس ليمفي يتطور تحت الحجاب الحاجز cisterna chyli ويعطي الجزء السفلي من القناة الصدرية، وكيسان ليمفيان خلفيان posterior lymph sacs يتطوران من الوريدين الحرقفيين ويشكلان شبكة شعيرات وقنوات ليمفية في جدار البطن وفي الحوض والأطراف السفلى، ويتصلان لاحقاً بالقناة الصدرية. تغزو بعد ذلك الخلايا الميزنكيمية معظم هذه الأكياس وتتحول فيها إلى عقد ليمفية. أما الأعضاء الليمفية كالطحال والغدة الزعترية واللوزات فإنها تتطور عادةً بعد الولادة باستثناء الطحال وهذه الأعضاء كلها ذات أصل ميزودرمي باستثناء الغدة الزعترية فهي ذات أصل إندودرمي وتتطور على هيئة انبعاج من بطانة البلعوم ينفصل لاحقاً ويذهب نحو الخلف باتجاه الصدر حيث تغزوه بعد ذلك الخلايا الليمفية غير الناضجة المتكونة من الأنسجة المولدة لها. أما بقية الأعضاء فإنها تنشأ من هجرة الخلايا الميزنكيمية الميزودرمية الأصل إلى المواقع المحددة لهذه التراكيب حيث تتطور إلى نسيج شبكي وقبل الولادة بقليل تغزوها الخلايا الليمفية حيث تتطور فيها بشكل يتناسب مع تطور الجهاز المناعي.



الشكل 21 - 1: تطور الجهاز الليمفي.

تطور خلايا الجهاز المناعي
Development of Immune System Cells

يبدأ ظهور خلايا الجهاز المناعي في الحياة الجنينية المبكرة خلال الأسبوع التاسع وذلك في الكبد والطحال أما في المراحل الجنينية المتأخرة والمراحل اليافعة فإنها تتطور من نخاع العظم. تُطور خلايا الجهاز المناعي قدراتها المناعية في المراحل الجنينية المتأخرة في الأعضاء التي يكتمل فيها نضجها. فالخلايا الليمفية من نوع T تتطور وتنضج في الغدة الزعترية أما الخلايا الليمفية من نوع B فإنها تتطور في نخاع العظم.

تركيب الجهاز الليمفي

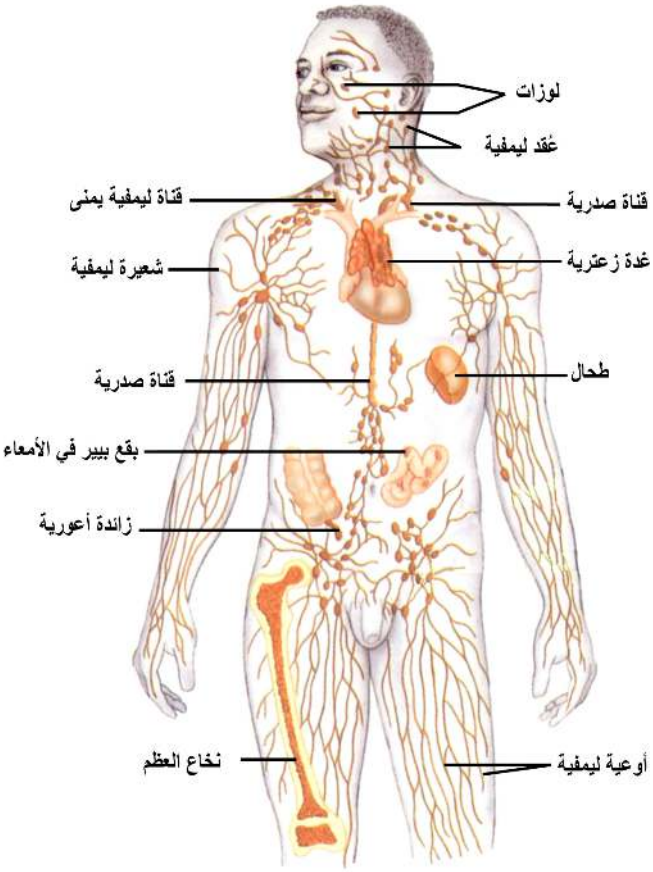
لقد أشرنا في مقدمة هذا الفصل أن للجهاز الليمفي مكونان (شكل 21 - 2): الأول هو أوعية ليمفية lymphatic vessels وهذه تشمل أوعية متباينة القطر تنقل الليمف الذي يتسرب من الدورة الدموية وتعيده إليها فتحافظ على حجم الدم ثابتاً، والثاني هو أنسجة ليمفية lymphoid tissue وهي ذات وظائف دفاعية وتضم الأنسجة الليمفية المبعثرة والعقيدات الليمفية كاللوزات والأعضاء الليمفية كالعقد الليمفية والطحال والغدة الزعترية.

الأوعية الليمفية Lymphatic Vessels

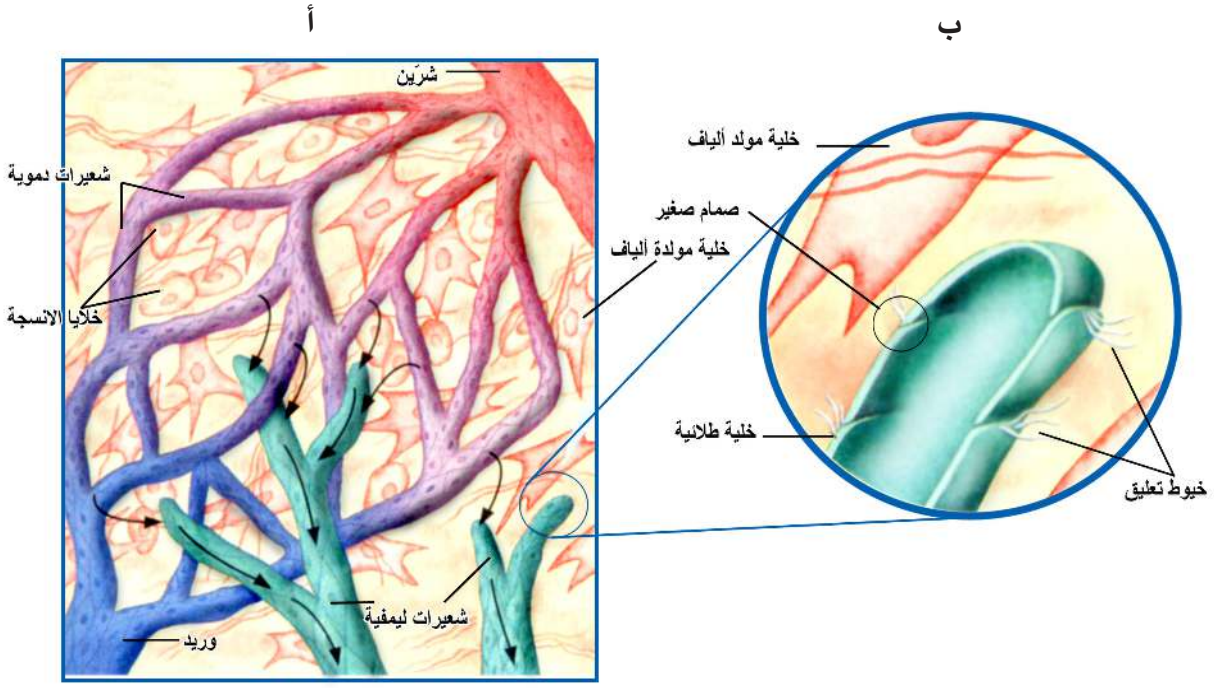
تبدأ الأوعية الليمفية على هيئة شعيرات ليمفية (شكل 21 - 3) lymph capillaries تتغلغل بين الشعيرات الدموية في الأنسجة الضامة الواسعة وحيثما وجدت الشعيرات الدموية باستثناء العظام ونخاع العظم والأسنان والدماغ. لكن الشعيرات الليمفية تختلف عن الشعيرات الدموية في أنها ذات نهاية عمياء أي أنها مغلقة في أحد أطرافها (شكل 21 - 3)،

كما أنها أوسع تجويفاً من الشعيرات الدموية لكن جدارها يتركب كما في الشعيرات الدموية من طبقة واحدة من الخلايا الطلائية الداخلية غير أن الثقوب المتواجدة عند التقاء الخلايا أكبر من مثيلاتها في شعيرات الدم ولذا فإنها تتيح لجزيئات البروتين، التي كانت قد غادرت شعيرات الدم ولم تستطع العودة إليها، العبور إلى الشعيرات الليمفية. وحيث أن إحدى نهايات الشعيرات الليمفية مغلقة، فإن الليمف سيتدفق بها باتجاه واحد ويساعد في هذا الأمر أن نقاط تراكب الخلايا الطلائية الداخلية تشكل ما يشبه ثنيات نحو الداخل وهذه تعمل كصمامات صغيره داخلية minivalves تنفتح فتسمح بدخول الليمف إلى داخل الشعيرة عندما يزداد ضغط السائل النسيجي في الخارج وتغلق عندما يصبح ضغط الليمف داخل الشعيرة أعلى منه خارجها، كما أن هناك خيوط تعليق anchoring filaments تعلق الخلايا الطلائية إلى ما يحيط بها من أنسجة ولهذا فإن زيادة ضغط السائل النسيجي ستباعد بين ثنيات الخلايا فيزداد حجم الثقب بدل أن يغلق تماماً. وقد وجد أنه أثناء حدوث الالتهابات والاستسقاء يكون ضغط السائل النسيجي كبيراً بحيث يؤدي إلى سحب خيوط التعليق مما يجعل الثقوب أكبر حجماً.

يدعى السائل الذي تنقله الشعيرات الليمفية والأوعية الليمفية الليمف lymph ويبلغ حجمه يومياً حوالي 3 لترات تعاد للدورة الدموية وهو يضم ماء وأيونات وبعض البروتينات (جدول 21 - 1) التي غادرت الدورة الدموية ولا تستطيع العودة إليها، كما يضم حطام الخلايا والبكتيريا والجراثيم المرضية وحتى الخلايا السرطانية، وجميعها تستطيع العبور عبر الثقوب بين الخلايا الطلائية الداخلية المكونة لجدار الشعيرات. كما تنقل الشعيرات الليمفية في خملات الأمعاء سائلاً محملاً بالمواد الغذائية، تحديدا الدهون، ولذا فإن السائل يكون حليبي القوام. ولا يسمى السائل ليمفا إلا بعد دخوله الشعيرات الليمفية فهو قبل ذلك يسمى سائل نسيجي interstitial fluid وهو يرشح من الدورة الدموية بسبب زيادة الضغط الهيدروستاتيكي للدم أو بسبب زيادة الضغط الأسموزي للسائل النسيجي وقلة الضغط الأسموزي للدم.



الشكل 21 - 2: مكونات الجهاز الليمفي.



الشكل 21 - 3 : أ) موقع وتركيب الشعيرات الليمفية، ب) مقطع مكبر يبين تركيب شعيرة ليمفية. لاحظ وجود الصمامات وخيوط التعليق.

يتجمع الليمف من الشعيرات الليمفية الدقيقة في أوعية أكبر وأسمك جدراً تسمى أوعية ليمفية جامعة lymph collecting vessels وهذه تنقله إلى جذوع ليمفية lymph trunks تقع عليها وعلى القنوات الجامعة عقد ليمفية lymph nodes.

تشبه الأوعية الليمفية الجامعة الأوردة في تركيب جُدُرها غير أنها أرق جدراً ولديها صمامات داخلية أكثر وهي أكثر تفرعاً وهي تجري عادةً محاذية للأوردة في الجلد ومحاذية للشرايين في الأحشاء ولها أوعية دموية صغيرة تغذي جدرها بالدم. أما الجذوع الليمفية فينقل واحدها الليمف من مساحة واسعة من الجسم وأشهرها جذعان قطنيان لنقل الليمف من الأطراف السفلى وجذعان ودجيان لنقل الليمف من العنق والرأس وجذعان تحت ترقويان من الأطراف العليا وجذعان قصبيان منصفان bronchomediastinal trunks وجذع معوي من الأمعاء. يتجمع الليمف من الجذوع الليمفية المختلفة في قناتين ليمفتين: قناة ليمفيه يمنى right lymphatic duct تجمع الليمف من الطرف العلوي الأيمن وجانب الرأس والصدر الأيمن وقناة صدرية thoracic duct تجمع الليمف من بقية أجزاء الجسم الأخرى. تصب القناتان الليمف في موقعين متناظرين من الجسم هما نقطة التقاء الوريد الودجي الداخلي مع الوريد تحت الترقوي في الجانب الأيمن والأيسر على التوالي.

وحيث أنه لا توجد مضخة تدفع الليمف لذا فإن العوامل نفسها التي تتحكم بالعائد الوريدي تتحكم في حركة الليمف، فحركة العضلات ووجود المضخة التنفسية ووجود الصمامات كلها تساعد في عودة حوالي 3 لترات من الليمف يومياً إلى الدورة الدموية. ونشير هنا إلى أهمية عامل آخر يتمثل في العضلات الملساء الموجودة في جدران القناتين الليمفيتين إذ أن هذه العضلات تنقبض بشكل دوري إيقاعي فتسبب عصراً أو حلباً للليمف نحو الدورة الدموية ولذا فإنها تشبه وظيفياً قلوب الليمف lymph hearts الموجودة في بعض الحيوانات الأقل رقياً كالضفدع.

تؤدي الحركة الزائدة للعضلات الهيكلية لعضو ما إلى زيادة عودة الليمف منه ولهذا فإنه لا ينصح بهذه الحركة إذا ما كان العضو مصاباً بعدوى إذ أن ذلك سيتسبب بنقل العدوى إلى الدورة الدموية. من جانب آخر فإن انسداد أحد الأوعية الليمفية بسبب الأورام أو بسبب بعض الديدان الطفيلية، أو قطع بعض الأوعية الليمفية أثناء الجراحة، كجراحة الثدي مثلاً، يعيق تدفق الليمف من العضو المتأثر الأمر الذي يسبب استسقاء موضعياً في ذلك العضو، غير أن ما يدعو للتفاؤل أحياناً أن قطع الأوعية الليمفية جراحياً يؤدي إلى عودة نموها وتغلغلها إلى الأنسجة ثانية.

جدول 1.21: مكونات الليمف

المكون	تركيزه
ماء	96 %
كالسيوم	4.2 ملليمكافئ/لتر
كلور	98 ملليمكافئ/لتر
صوديوم	141 ملليمكافئ/لتر
بوتاسيوم	4.7 ملليمكافئ/لتر
فوسفور	2.5 ملليمكافئ/لتر
بروتين	4 غم/100ملتر
دهون	7غم/100 ملتر

الأنسجة والأعضاء الليمفية
Lymphoid Tissues and Organs

يمكن تمييز خمسة أنواع من الأنسجة الليمفية في الجسم: 1) أنسجة ليمفية مبعثرة Diffuse غير مغطاة بمحفظة وهذه توجد مباشرةً تحت طلائية الأعضاء المختلفة، 2) عقيدات ليمفية Lymph nodules يكون فيها النسيج الليمفي متكاثفاً ومتميزاً وغير مغطى بمحفظة وغالباً ما تتواجد هذه العقيدات في الأنسجة الضامة الواسعة الواقعة تحت طلائية الممرات التنفسية والقناة الهضمية والقنوات البولية والتناسلية وهي تراكيب تكون عادةً أكثر عرضة لمسببات المرض، 3) عقد ليمفية Lymph nodes تتكون من عقيدات ليمفية محاطة بمحفظة وتقع دائما على مجرى الأوعية والجذوع الليمفية حيث يدخل إليها الليمف وما يحمل من مسببات مرض أو حطام خلايا أو خلايا سرطانية، 4) تجمعات كبيرة للأنسجة الليمفية تحاط بمحافظ مشكلة فصيصات الغدة الزعترية Thymus gland lobules، 5) عقيدات ليمفية تشكل اللب الأبيض للطحال Spleen white pulp.

تتكون الأنسجة الليمفية بشكل عام من نوعين رئيسين من الخلايا: الأول خلايا ثابتة متشابكة تشكل شبكة داخل النسيج الليمفي تدعى سدى stroma وهي تضم خلايا شبكية reticular cells وألياف شبكية، أما الثاني فهو خلايا حرة تتجول في فراغات السدى وتضم الخلايا الليمفية بنوعيها T، B والخلايا الأكولة وخلايا بيضاء أخرى كالخلايا الحامضية.

يمكن كذلك تصنيف الأنسجة والأعضاء الليمفية إلى صنفين: أولية primary وهي التراكيب التي تتطور وتتضح فيها الخلايا الليمفية وتضم نخاع العظم والغدة الزعترية وبقع بيير Peyer's patches في الأمعاء في البالغ، وكيس المح والكبد في الجنين، وثانوية secondary وهي التي تعيش فيها الخلايا الليمفية الناضجة وتواجه فيها مولدات الضد الغريبة وتضم العقد الليمفية والطحال واللوزات. وفيما يلي نبذة مختصرة عن تركيب ووظيفة كل من هذه التراكيب.

نخاع العظم Bone Marrow

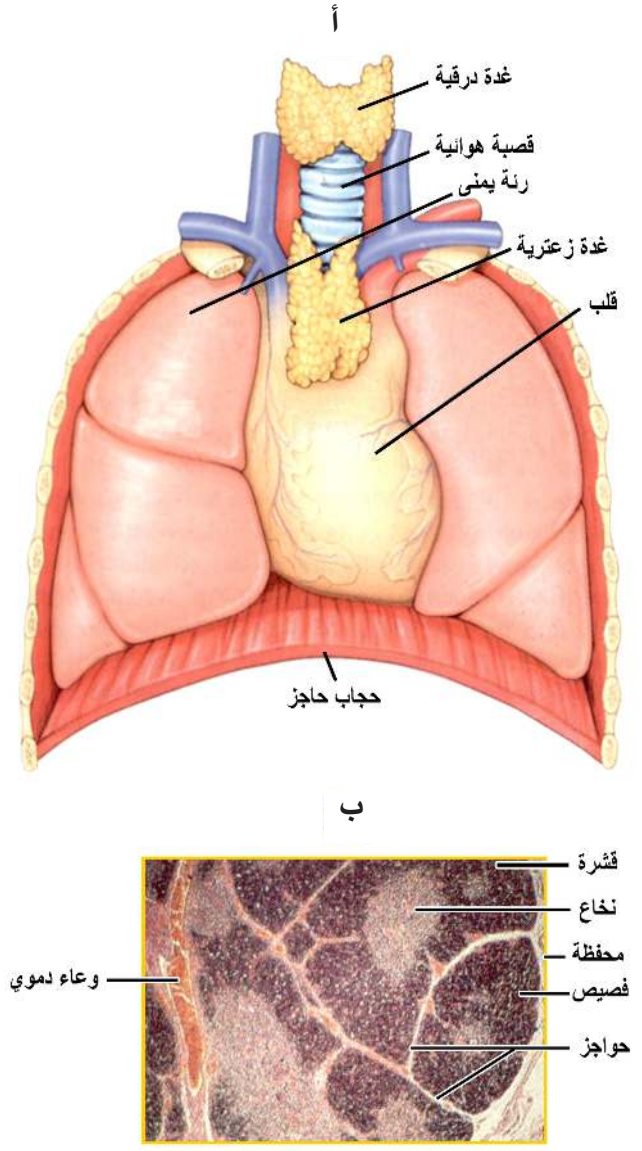
يكوّن نخاع العظم الأحمر جميع أنواع خلايا الدم البيضاء فهو ينتج أكثر من بليون خلية يومياً لاستبدال الخلايا الهرمة والميتة. يرسل النخاع بواسطة الدم بقسم كبير من الخلايا الليمفية إلى أنسجة وأعضاء ليمفية أخرى لكي يكتمل تطورها وتمايزها هناك حيث تصبح قادرة على مقاومة مسببات المرض، لكن قسماً آخر من الخلايا الليمفية يتطور ويتمايز ويصبح قادراً على مقاومة مسببات المرض داخل نخاع العظم نفسه، إذ هو يعد مكاناً مهماً لإنتاج الأجسام المضادة التي تنتجها خلايا B. بالإضافة لذلك فإن نخاع العظم يحتوي على كثير من الخلايا الأكولة المقيمة التي تستطيع التعامل مع كثير من المواد الغريبة القادمة إلى النخاع بواسطة الدم.

الغدة الزعترية Thymus Gland

تقع الزعترية في المنصف أعلى قاعدة القلب، وهي تركيب لين ذو فصين، يتغير حجمه تدريجياً مع تقدم العمر. فهي تكون واضحة كبيرة في المواليد وتستمر في الزيادة في الحجم خلال مرحلة الطفولة وتكون نشطة وظيفياً. خلال مرحلة المراهقة تتوقف زيادة حجمها بل وتبدأ بالضمور تدريجياً بعد ذلك ويحل محلها نسيج دهني وليفي وتصبح صغيرة في البالغين وتكاد تختفي تماماً أو يصعب تمييزها عما يجاورها من أنسجة في الكهول لكن أنسجتها المبعثرة، مع ذلك، تستمر بأداء بعض وظائفها.

تتركب الزعترية من فصيصات lobules متباينة الأشكال والأحجام يفصلها عن بعضها البعض حواجز septae تمتد من المحفظة capsule الخارجية، ويتميز الفصيص الواحد إلى قشرة cortex خارجية ونخاع medulla مركزي يتكون من خلايا طلائية متراصة وخلايا ليمفية وخلايا محببة (شكل 21 - 4). أما القشرة فتحتوي خلايا وألياف شبكية تنتشر بينها خلايا ليمفية في أطوار الانقسام تدعى خلايا زعترية thymocytes.

تتطور الخلايا الزعترية من خلايا ليمفية غير ناضجة أنتجها نخاع العظم ونقلها الدم. تجذب هذه الخلايا غير الناضجة، والتي تسمى في هذه المرحلة أسلاف خلايا T pre-T cell ،بواسطة جاذب زعتري thymotaxin تفرزه الخلايا الشبكية في القشرة. أثناء التطور يجري فحص القدرة المناعية لهذه الخلايا ضد الخلايا الشجرية dendritic cells والشبكية والأكولة، فالخلايا التي تثبت قدرتها على الدفاع تصبح خلايا ليمفية من نوع T ناضجة أما التي تفشل فيجري تدميرها وإزالتها بواسطة الخلايا الأكولة.

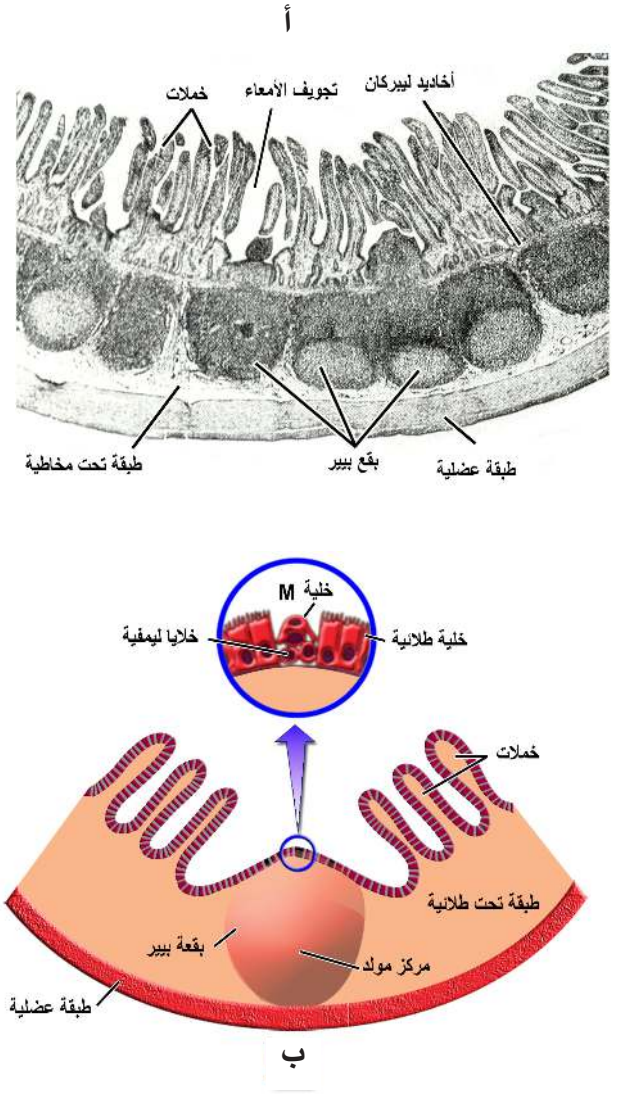


الشكل 21 - 4 : أ) مقطع في تجويف الصدر يبين موقع الغدة الزعترية، ب) مقطع في الغدة الزعترية يبين تركيبها كما يبدو تحت المجهر الضوئي (من المرجع 36).

بقع بيير Peyer's Patches

ينتشر في مخاطية الأمعاء عدة تشكيلات من الخلايا الدفاعية، إذ تتواجد بعض الخلايا الليمفية المبعثرة على طول الأمعاء، كما تتبعثر كذلك عقيدات ليمفية متفرقة على طول الأمعاء، لكن بعض العقيدات الليمفية تتجمع في مخاطية اللفائفي وبشكل أقل في الصائم مشكلة بقعاً تدعى بقع بيير Peyer's patches (شكل21 - 5).

تتكون البقعة الواحدة من مركز مولد للخلايا الليمفية من نوع B (التي



الشكل21 - 5: أ) مقطع في الأمعاء كما يبدو في المجهر الضوئي يبين بقع بيير، ب) تخطيط يبين بقع بيير واتصالها بتجويف الأمعاء (من المرجع 36).

ستصبح خلايا بلازمية لاحقاً) ومن خلايا أكولة وأخرى شجرية، كما تضم أنواعاً مختلفة من خلايا T. تقع بين الخلايا الطلائية المغطية لبقع بيير خلايا متخصصة في الارتباط بمولدات الضد الغريبة، تدعى خلايا (M)، تبرز على سطحها مستقبلات لمولدات الضد، فإذا ما ارتبطت بهذه المستقبلات مولدات ضد فإنه يجري إدخالها إلى سيتوبلازم خلايا M ثم نقلها عبره لتقذف نحو النسيج الليمفي للبقع حيث يجري التعامل معها مناعياً بالطريقة التي سنوضحها لاحقاً.

الأنسجة الليمفية الثانوية

العقد الليمفية Lymph Nodes

تشبه العقدة الليمفية حبة فاصوليا حيث يصل طولها 1 - 2 سـم (شكل 21 - 6 أ). تتواجد العقد الليمفية في الغالب على هيئة سلاسل تقع على مجرى الأوعية الليمفية ويكون موقع بعض العقد الليمفية قريبا من سطح الجسم ويمكن تحسسها في مناطق الإبط أو العانة أو الرقبة، غير أن البعض الآخر يكون عميقاً.

تحاط العقدة الليمفية بمحفظة من نسيج ليفي تمتد نحو الداخل على هيئة حواجز trabeculae تشكل مكاناً لتعلُّق الخلايا والألياف الشبكية، كما تحجز العقيدات الليمفية عن بعضها البعض. ويمتد تحت المحفظة تجويف يمر به الليمف ويقع إلى الداخل من هذا التجويف قشرة يليها نخاع مركزي. تحتوي القشرة العقيدات الليمفية التي تحتوي مراكز مولدة تشكل مكاناً لتكاثر خلايا B الليمفية ولنشاط الخلايا الأكولة. أما النخاع فيتكون من جيوب ومن حبال من الخلايا الليمفية والأكولة والشبكية ويقع بين النخاع والقشرة منطقة غنية بالخلايا الليمفية من نوع T.

يصل إلى العقدة الليمفية 2 - 4 أوعية ليمفية واردة afferent lymphatic vessels تنقل إليها الليمف وتتصل بها عادةً في جانبها المحدب بينما يخرج من جانبها المقعر عدد أقل من أوعية ليمفية صادرة efferent lymphatic vessels تنقل منها الليمف بعد أن أجريت عليه بعض العمليات. وحيث أن عدد الأوعية الواردة الناقلة لليمف أكبر من عدد الأوعية الصادرة فإن تدفق الليمف داخل العقدة الواحدة يكون بطيئاً وهذا يعطي العقدة الوقت الكافي لكي تقوم بوظائفها على الليمف بشكل كامل.

تؤدي العقدة الليمفية الوظائف الآتية:

1. تنقي الليمف من البكتيريا وجراثيم المرض وحطام الخلايا السرطانية بواسطة نشاط الخلايا الأكولة.
2. تشكل مركزاً لتكاثر الخلايا الليمفية B وهي الخلايا التي ستعطي الخلايا البلازمية المنتجة للأجسام المضادة
3. تزود الليمف بما تنتجه خلايا B من الأجسام المضادة، وبذا تصل هذه الأجسام المضادة إلى الدم.
4. تضيف الخلايا الليمفية من نوع B. T إلى الليمف حيث تصل إلى الدم وإلى الأنسجة المختلفة.

الطحال Spleen

يقع الطحال تحت الحجاب الحاجز في الجزء الأيسر العلوي من تجويف البطن وخلف المعدة (شكل 21 - 2). يشكل الطحال أكبر تجمع للنسيج الليمفي في الجسم غير أنه لا يصل إليه الليمف بل يصل إليه الدم عن طريق الشريان الطحالي. يحاط الطحال (شكل 21 - 7) بمحفظة غنية بالألياف المطاطية وبالعضلات الملساء الأمر الذي ينبيء بقدرته على التمدد أثناء خزن الدم مثلاً وعلى التقلص أثناء إعطاء الدم بعد النزيف مثلاً. تمتد المحفظة نحو داخل الطحال لتقسمه بواسطة حواجز إلى أجزاء يحتوي كل منها على لب أحمر red pulp ولب أبيض white pulp.

يشكل اللب الأحمر المكون الرئيسي للطحال وهو يتكون من جيوب مملؤة بالدم ومفصولة بواسطة حبال من النسيج الليمفي الغني بالخلايا الأكولة، وعند مرور الدم في هذه الجيوب تقوم الخلايا الأكولة بتحطيم خلايا الدم الحمراء الهرمة وقد كان هذا اللب الأحمر في الحياة الجنينية مكاناً لصنع خلايا الدم.

أما اللب الأبيض فيتكون من تجمعات من خلايا ليمفية متعلقة بالخلايا والألياف الشبكية تحيط بشريان مركزي central vein. يتشكل معظم اللب الأبيض من مراكز مولدة محتوية على خلايا ليمفية B متراصة.

يؤدي الطحال الوظائف الاتية:

1. يعتبر مركزاً لتكون خلايا الدم الحمراء في الحياة الجنينية.
2. يحطم خلايا الدم الحمراء الهرمة ويخزن نواتج التحطيم ليعاد استخدامها ثانيةً (كالحديد الذي يرسل إلى الكبد عند الحاجة).
3. يخزن الصفائح الدموية ويحررها أثناء النزيف.
4. يعد مكاناً مهماً لتفاعل الأجسام المضادة مع مولدات الضد.
5. يعد مكاناً لمقاومة المرض بواسطة خلايا T الليمفية cell-mediated defense

اللوزات Tonsils

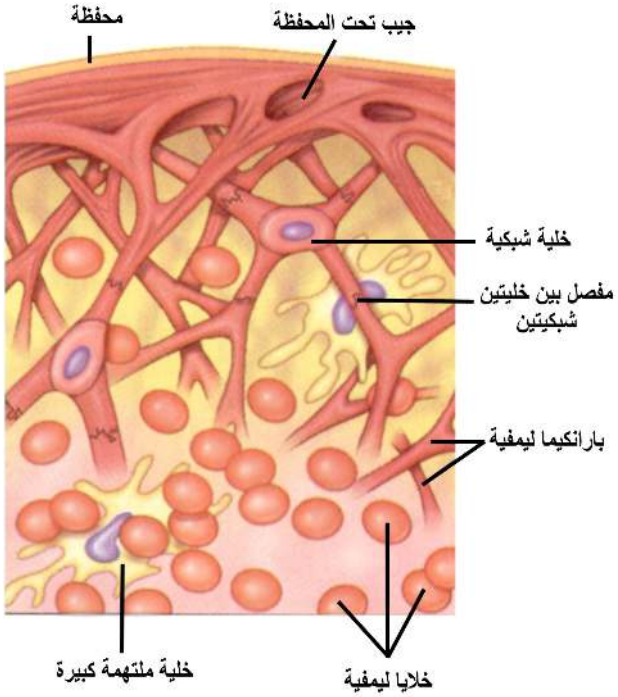
يوجد في الجسم خمس لوزات كبيرة وقد سبقت الإشارة لها في الفصل الثامن عشر (أنظر الشكل 18 - 2)، فهناك لوزتان حلقيتان palatine tonsils واحدة على كل جانب من جانبي مؤخرة تجويف الفم وهما أكبر اللوزات وأكثرها تعرضاً للعدوى ولوزتان لسانيتان lingual tonsils تقعان على قاعدة اللسان وواحدة بلعوميه pharyngeal tonsil تقع على الجدار الخلفي للبلعوم الأنفي. كذلك تحيط لوزات أنبوبية tubal tonsils صغيرة بفتحتي قناة أستاكيوس في البلعوم.

تعد اللوزات أبسط أشكال الأعضاء الليمفية وتبرز جميعها على هيئة انتفاخات للطبقة المخاطية في الأماكن التي أشرنا لها. يتكون النسيج الليمفي في اللوزات من عقيدات ذات مراكز مولدة واضحة تحيط بها الخلايا الليمفية، ولا يكون النسيج الليمفي محاطاً بمحفظة كاملة بل إن الطلائية المغطية له تنبعج نحو الداخل فتشكل انبعاجات crypts تحتجز البكتيريا والمواد الغريبة حيث تتمكن البكتيريا من أن تجد طريقها إلى داخل النسيج الليمفي الذي يقوم بتدميرها وبالاحتفاظ بخلايا ذاكرة قادرة على التعامل معها لاحقاً.

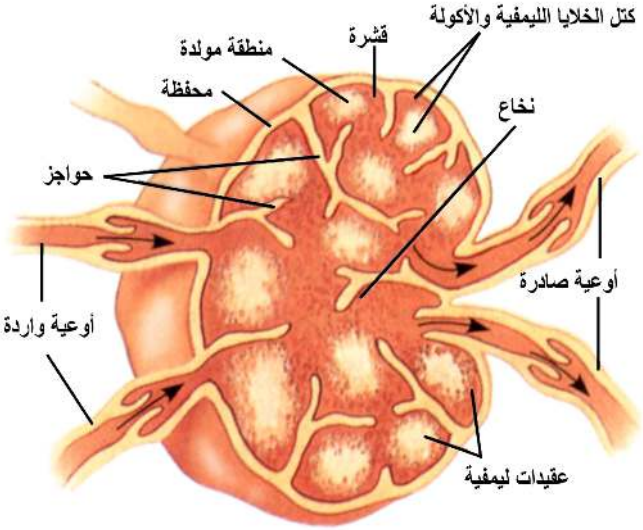
جهاز المناعة The Immune System

يعد جهاز المناعة جهازاً وظيفياً functional أكثر منه جهازاً تركيبياً structural، إذ لا توجد أعضاء محددة تُكون هذا الجهاز. يتكون هذا الجهاز من بلايين الخلايا الليمفية والأكولة التي تقطن إما في الأعضاء الليمفية كاللوزات والعقد الليمفية والطحال والغدة الزعترية ونخاع العظم أو

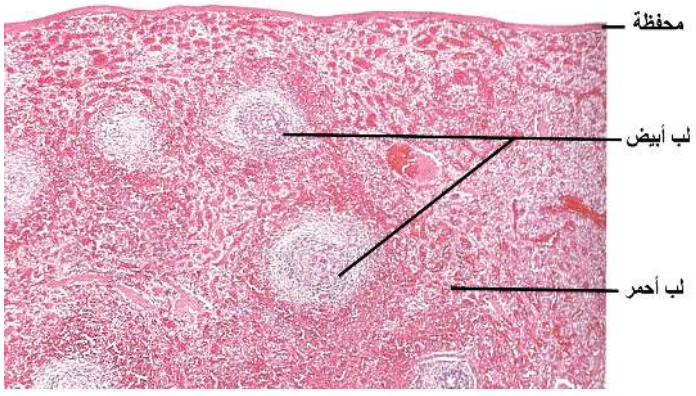
ب



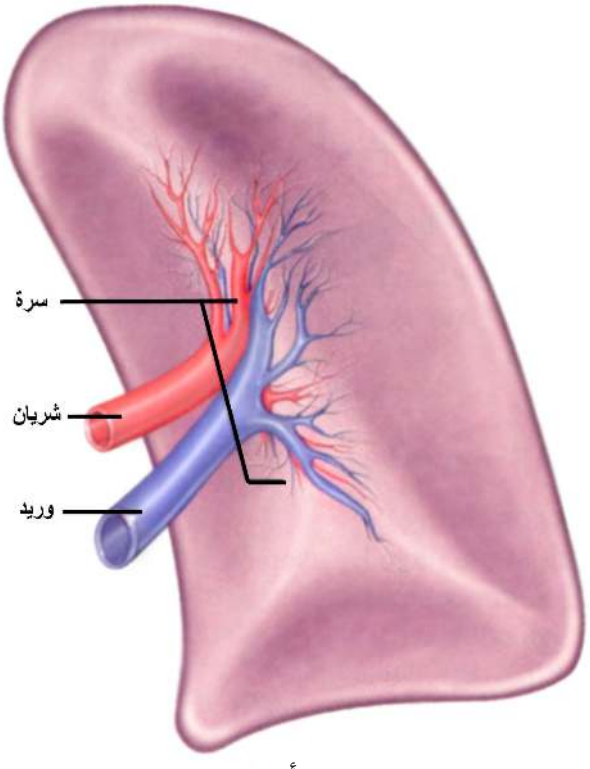
أ



الشكل 21 – 6 : أ) مقطع في عقدة ليمفية يبين تركيبها، ب) قطاع مكبر للمحفظة والقشرة في إحدى العقيدات الليمفية في عقدة.



ب



أ

الشكل 21 – 7: أ) الشكل الخارجي للطحال وتغذيته الدموية، ب) مقطع في الطحال كما يبدو في المحهر الضوئي (من المرجع 28).

في سوائل الجسم كالدم والليمف والسائل بين الخلايا أو في الأنسجة المختلفة على هيئة خلايا أكولة tissue macrophage. تقوم هذه الخلايا جميعها بوظيفة مهاجمة كل ما يعتبر غريبا عن خلايا الجسم.

مقاومة الجسم لمسببات المرض
Body Defenses Against Pathogens

يوجد لدى الجسم خطا دفاع defense lines يقاومان مسببات المرض هما:

1 - خط الدفاع الأول First line of defense ويتمثل بالجلد والأغشية المخاطية وإفرازاتهما وبعض التراكيب والإفرازات الأخرى وهو يحاول منع مسببات المرض من الدخول إلى أنسجة الجسم.

2 - خط الدفاع الثاني Second line of defense ويتمثل بالخلايا الأكولة والخلايا القاتلة الطبيعية وبعض البروتينات المضادة للجراثيم مثل إنترفيرون والنظام المتمم، وهي تحاول قتل مسببات المرض بجميع أنواعها إذا تمكنت من الدخول إلى الجسم.

و نظراً لأن خطي الدفاع السابقين يعملان ضد جميع مسببات المرض لذا فإننا نطلق عليهما معاً تعبير مقاومة غير نوعية nonspecific resistance وذلك للتمييز بينهما وبين مقاومة نوعية specific resistance تتمثل بخلايا الدم البيضاء الليمفية وبالخلايا الأكولة التي تعمل ضد كل نوع من أنواع مسببات المرض بشكل محدد ونوعي وتشكل خط الدفاع الثالث والأخير للجسم.

خط الدفاع الأول

يتكون خط الدفاع الأول من التراكيب والإفرازات الآتية:

1 - الجلد Skin: يشكل الجلد حاجزاً ميكانيكياً يمنع دخول مسببات المرض إلى الأنسجة الداخلية، حيث أن الطبقة الخارجية من الجلد وهي البشرة epidermis تتكون من خلايا طلائية حرشفية متراصة متراكبة تخلو من الفراغات البينية التي تسمح بدخول مسببات المرض. يتعزز هذا الدفاع بكون الطبقات الخارجية للبشرة شديدة التقرن، إذ أن هذه الخاصية تجعل الجلد مقاوماً للأحماض والقواعد الخفيفة ومقاوماً لأنزيمات وسموم الجراثيم ولمخلفاتها الأيضية. لهذا فإن سلامة الجلد وعدم تعريضه للخدوش أمر مهم لأداء الجلد لوظيفته الدفاعية. وكلنا يعرف أن خدش الجلد نتيجة ارتطام اليد بحافة مدببة أو أثناء الحلاقة يكون غالباً مصحوباً بالتهاب موضعي في مكان الخدش نتيجة دخول مسببات المرض عبر مكان الخدش. وعادةً ما تكون مسببات المرض البكتيريا العنقودية staphylococci التي تعيش في جيوب الشعر وفي الغدد العرقية في الجلد وتنتهز فرصة خدش الجلد لتدخل الجسم وتحدث آثارها الضارة.

2 - إفرازات الجلد: تفرز غدد دهنية sebaceous glands في الجلد مادة دهنية sebum تمنع جفاف الشعر وتسهل انزلاقه كما تشكل طبقة واقية فوق سطح الجلد. إحدى مكونات هذه المادة الدهنية أحماض دهنية غير مشبعة تمنع نمو البكتيريا والفطريات. بالإضافة إلى الأحماض الدهنية يفرز الجلد حامض لبنيك lactic acid وهذا يجعل حموضة الجلد تتراوح بين 3 - 5 وهذا وسط حامضي لا يشجع نمو البكتيريا ومسببات المرض. تجدر الإشارة هنا إلى أن بعض البكتيريا يستغل المادة الدهنية ويتغذى عليها منتجاً أحماضاً دهنية تسبب التهاباً موضعياً يتمثل في طفح حب الشباب acne. يبدو واضحاً إذاً أن تنظيف الجلد بشكل مستمر من المادة الدهنية يخفف من حدة حب الشباب.

كذلك تفرز غدد عرقية sweat glands العرق الذي يلطف حرارة الجسم وينظف سطح الجلد من الجراثيم كما يحتوي أنزيما محللاً lysozyme يحطم جدران الخلايا البكتيرية تحت ظروف معينة.

3 - الأغشية المخاطية Mucous membranes التي تبطن تجاويف الجهاز التنفسي والهضمي والبولي والتناسلي، وهذه أيضا تتألف من خلايا طلائية متراصة لا توجد بينها فراغات بينية ولهذا فإنها تشكل عائقاً فيزيائياً لدخول مسببات المرض إلى هذه الأجهزة التي تتميز باتصالها بالوسط الخارجي وبأنها رطبة ودافئة وهي شروط مناسبة جداً لدخول مسببات المرض إلى تجاويف الجسم وتكاثرها فيها.

4 - تفرز الأغشية المخاطية المبطنة لتجاويف الجسم مادة مخاط mucus ترطب الأغشية وتمنع تشققها وبذا تعيق دخول البكتيريا إليها، كما أن المخاط مادة لزجة تسبب التصاق كثير من مسببات المرض والغبار والملوثات بها.

5 - تقوم الأهداب Cilia المتصلة بالخلايا الطلائية المتواجدة في الممرات التنفسية العليا بحركة مستمرة محدثة تياراً في السائل المخاطي الملامس لها، وتكون حركة التيار عادةً باتجاه الأعلى أي نحو الفم، الأمر الذي يدفع المخاط وما يعلق به من مسببات مرض وغبار وحبوب لقاح باتجاه الفم حيث يتم التخلص منها بالبصاق أو بابتلاعها حيث تصل إلى المعدة وتهضم. وتقوم شعيرات hairs الأنف المغطاة بالمخاط بوظيفة الإمساك ببعض جراثيم المرض وبتنقية الهواء الداخل.

6 - يحتوي كل من اللعاب والدموع على أنزيم محلل lysozyme يحطم بعض أنواع البكتيريا مما يقي تجويف الفم والأسنان وملتحمة العين من الضرر الذي يمكن أن تحدثه هذه البكتيريا.

7 - تفرز مخاطية المعدة حامض هيدروكلوريك HCl الذي يجعل وسط المعدة حامضياً وهذا الوسط كفيل بقتل معظم مسببات المرض بحيث يصبح الطعام معقماً، كما أن إفرازات المعدة الهاضمة للبروتين (ببسين مثلاً) تحلل معظم مسببات المرض الداخلة إلى المعدة.

8 - يفرز المهبل في الأنثى البالغة إفرازات حامضية قادرة على قتل كثير من مسببات المرض.

9 - يمكن أن يعد تدفق البول urine flow عاملاً منظفاً للقنوات البولية ومانعاً لتراكم وعيش مسببات المرض بها، خاصة لما يحتويه البول من أنزيم محلل (لايسوزايم) ولحموضته.

خط الدفاع الثاني

يتمثل خط الدفاع الثاني بالخلايا الأكولة phagocytes والخلايا القاتلة الطبيعية natural killer cells والبروتينات المضادة للجراثيم antimicrobial proteins التي تشمل إنترفيرونات والنظام المتمم، كما سنناقش كلاً من تفاعل الالتهاب inflammation والحمى fever التي تعتبر من نشاطات خط الدفاع الثاني.

الخلايا الأكولة Phagocytes

يوجد نوعان من الخلايا الأكولة :

أ - الخلايا المتعادلة Neutrophils وهي أكثر أنواع خلايا الدم البيضاء تواجداً (50 - 70 % من خلايا الدم البيضاء) وهي خلايا شرهة في ابتلاع

معظم الدقائق بما في ذلك مسببات المرض، لكنها لا تعمر طويلاً إذ تعيش من يوم إلى خمسة أيام، وتمتاز بأنها أول من يصل إلى مكان غزو الجراثيم في الغالب.

ب - الخلايا المبتلعة الكبيرة Macrophages (شكل21 - 8 أ) وهي خلايا مشتقة من الخلايا الوحيدة monocytes التي تغادر الدم إلى الأنسجة وتصبح خلايا مبتلعة كبيرة. هذه الخلايا قد تكون حرة أي تستطيع التجول من نسيج لآخر وتبتلع مسببات المرض وتدعى متجولة wandering macrophages أو قد تكون مستقرة في أعضاء معنية وتدعى ثابتة fixed macrophages ومثالها الخلايا الحويصلية من النوع الثاني (II) في حويصلات الرئة، وخلايا كوبفر Kupffer cells في الكبد، وخلايا الدبق الصغيرة microglia في الدماغ.

تختلف الخلايا المبتلعة الكبيرة عن الخلايا المتعادلة في أنها لا تصبح مبتلعة إلا إذا جرى تنشيطها بواسطة النظام المتمم أو بمعقدات مولد الضد - الجسم المضاد أو بإنترفيرون أو بكيماويات أخرى، وحال تنشيطها فإنها تصبح ذات قدرة هائلة على الابتلاع. تعمر هذه الخلايا أكثر من الخلايا المتعادلة إذ تعمر من أسبوع إلى ثلاثة أسابيع، لكنها أبطأ في الوصول إلى مكان غزو الجراثيم.

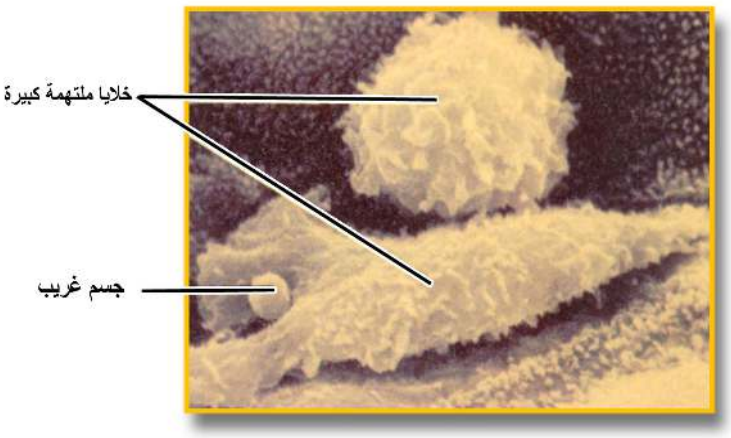
يمكن ملاحظة التنوعات الآتية في أنماط الابتلاع بواسطة الخلايا الأكولة:

أ- النمط الأكثر شيوعاً هو أن تمد الخلايا الأكولة زوائد بروتوبلازمية على هيئة أقدام كاذبة تجذب، ثم تحيط بالدقائق المراد التهامها، حيث يتشكل جسم مبتلع phagosome يتحد مع الأجسام المحللة في الخلية الأكولة فيتكون جسم مبتلع محلل phagolysosome حيث تهضم بعد ذلك الدقائق الغريبة ومسببات المرض ويقذف بالمخلفات نحو الخارج. تستغل الخلية الأكولة أحياناً بعض مكونات الجسم الغريب المهضوم إذ تُبرز على سطحها بعض مقررات مولد الضد antigenic determinants لتنشيط آليات المناعة كما سنرى لاحقاً.

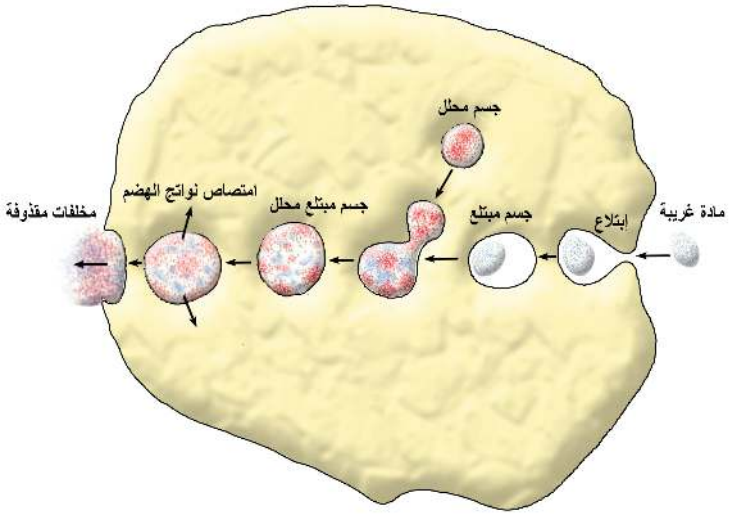
ب - قد تكون بعض الدقائق الغريبة المراد ابتلاعها مقاومة للهضم كعصيات السل الرئوي التي قد تتمكن من التكاثر داخل الخلية الأكولة وفي هذه الحالة تحفّز الخلية الأكولة بواسطة مواد كيميائية تفرزها الخلايا المناعية، الأمر الذي ينشط أنزيمات إضافية في الخلية الأكولة مما يسبب انفجاراً تنفسياً burst respiratory يتمثل في تفاعل يؤدي إلى تحرر كثير من المجموعات الجذرية الحرة free radicals، مثل أكسيد النتريك، المعروفة بشدة تفاعليتها وبقدرتها على قتل الخلايا. وفي حالات أخرى، تنتج بعض الخلايا الأكولة (الخلايا المتعادلة تحديداً) مواد شبيهة بالمضادات الحيوية تدعى مدافعات definsins تسبب قتل الميكروبات وذلك بتحرير مواد مؤكسدة قوية. وفي مثل هذا النمط من الابتلاع غالباً ما يكون مصير الخلية الملتهمة الموت أيضاً.

ج - قد لا تتمكن الخلايا الأكولة أحياناً من الالتصاق ببعض مسببات المرض بسبب تغير في سطح جدارها الخارجي، فالبكتيريا المسببة لذات الرئة pneumococcus محاطة بمحفظة مخاطية عديدة التسكر لا تسمح للخلايا الأكولة الالتصاق بها وابتلاعها. في هكذا حالات، يجري تغليف مسبب المرض بأنزيمات النظام المتمم أو بالأجسام المضادة لكي يصبح أكثر قابليةً للابتلاع وتدعى هذه العملية تشهية (فتح الشهية) opsonization (= to make tasty) إذ تُصنع بهذه العملية مستقبلات ترتبط بها مستقبلات الخلايا الأكولة.

أ



ب



الشكل 21 - 8 أ) صورة بالمجهر الإلكتروني الماسح لخلايا ملتهمة كبيرة (من المرجع 45)، ب) مخطط يلخص عملية ابتلاع وتحليل مادة غريبة من قبل خلية ملتهمة كبيرة.

تجدر الإشارة إلى أن الخلايا الحامضية eosinophils تقوم أحياناً بدور ضعيف في الابتلاع وهي تقوم بابتلاع معقدات مولد الضد - الجسم المضاد المتكونة أثناء تفاعل الحساسية، كما أن دورها الواضح في مقاومة الديدان الطفيلية يجب أن لا ينسى إذ أنها تلتصق بالديدان الطفيلية وتفرز عليها أنزيمات هاضمة كالبروتين القاعدي الرئيسي (MBP) مما يؤدي لتحليلها.

الخلايا القاتلة الطبيعية Natural Killer Cells

تنشط هذه الخلايا للقضاء على الخلايا السرطانية وخلايا الجسم المصابة بالفيروسات قبل أن يقوم جهاز المناعة بالتعامل معها. تنشأ الخلايا القاتلة من خلايا ليمفية محببة كبيرة تدعى خلايا الخمود null cells أو خلايا المجموعة الثالثة third population cells(TPC)، وتمتاز بأنها تعمل آنيا ضد الخلايا العدوّة وذلك بتمييزها للتغيرات التي تطرأ على سطح الخلايا السرطانية أو الخلايا المصابة بالفيروسات. الخلايا القاتلة عادةً خلايا غير نوعية وتقوم بعملها بمهاجمة غشاء الخلايا الهدف وإفراز مواد كيميائية محللة كالمتدخلات (إنترفيرون من نوع جاما) حيث يؤدي ذلك إلى حدوث قنوات في هذه الأغشية ثم تحلل أنويتها.

أ- المتدخلات (إنترفيرونات) Interferons

هي بروتينات صغيرة الحجم ذات تأثير مضاد للفيروسات، وقد سميت متدخلات لأنها تتدخل في تضاعف وتكاثر الفيروسات. من المعروف أن الفيروسات هي جسيمات من الأحماض النووية محاطة بغلاف من البروتين ولا تتكاثر إلا داخل الخلايا الحية، وعندما تدخل إلى خلية العائل فإنها تسيطر على آلياتها الأيضية وتحولها لكي تعمل لصالحها إذ تقوم ببناء جزيئات الفيروس لتمكنه من التضاعف. عند دخول الفيروس إحدى خلايا الجسم فإنها لا تستطيع أن تصنع شيئاً إزاءه سوى إفراز المتدخلات التي تنتشر إلى الخلايا المجاورة فتحفزها على إنتاج أنزيمات قادرة على تحليل جزيئات الفيروس قبل دخولها لهذه الخلايا المجاورة (شكل 21 - 9). ولحسن الحظ فإن الأنزيمات المنتَجة ليست نوعية non-specific ضد الفيروس الذي سبب الإصابة بل يمكن أن تكون ذات فعالية ضد عديد من الفيروسات.

تحقيق

اكتشفت المتدخلات عام 1957 ولم تؤخذ الأهمية العلاجية لها بعين الاعتبار إلا في مطلع الثمانيات حيث أمكن تصنيفها إلى نوعين: متدخلات من نوع I (وهذه تضم α، β، تاو τ وأوميغا ω وتتالف كل منها من سلسلة واحدة من البروتين)، ومتدخلات من نوع II وتضم نوعاً واحداً هو جاما γ الذي يتألف من سلسلتين ببتيديتين. فالمتدخلات من نوع α تنتجها معظم خلايا الجسم المصابة بالفيروسات والمتدخلات من نوع β تنتجها الخلايا المولدة للألياف fibroblast بينما تنتج الخلايا الليمفية من نوع T والخلايا القاتلة الطبيعية المتدخلات من نوع γ وفي الحالة الأخيرة لا يشترط أن تكون الخلايا مصابة بالفيروس لكي تنتج المتدخلات.

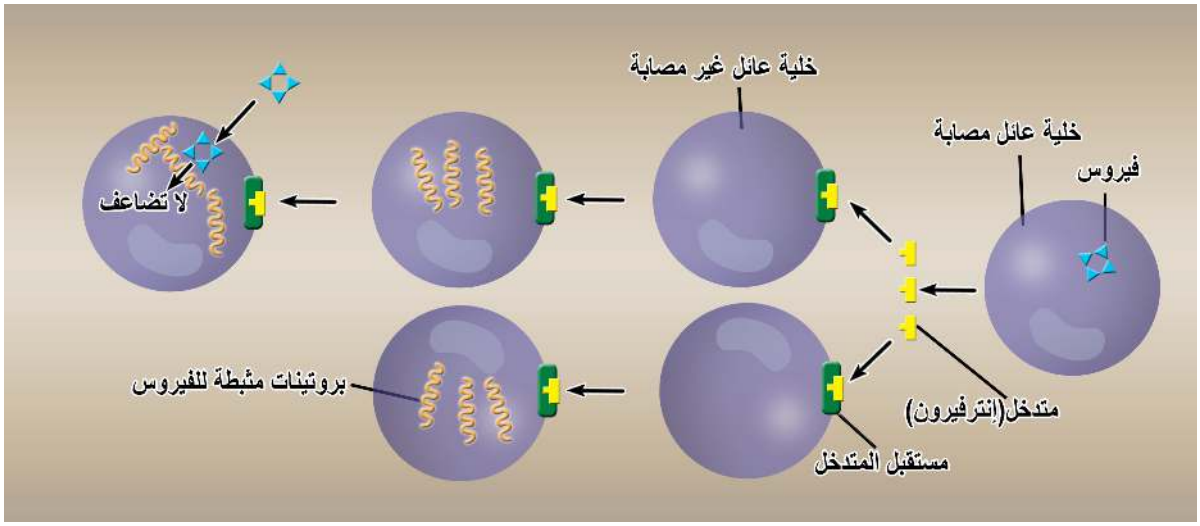
ترتبط المتدخلات من نوع I بمستقبلات لها التسمية نفسها type I receptors موجودة على أغشية الخلايا المصابة فتسبب إفراز بروتينات تثبط تكاثر الفيروس وتثبط نمو الأورام وتنسق دفاعات الجسم. فهي تحث الخلايا الأكولة على قتل الخلايا المصابة بالفيروسات أو بالبكتيريا أو بالطفيليات أو قتل الخلايا السرطانية، كما أنها تنبه بناء معقد التوافق النسيجي الرئيسي major histocompatibility complex من الصنف I أو II وتنبه عملية إشهار مولد الضد اللاحقة.

تستخدم المتدخلات من نوع α حالياً ضد ثآليل الجهاز التناسلي ومسببها فيروس من نوع herpes وضد سرطان الدم الأبيض ذي الخلايا الشعرية hairy cell leukemia، وسرطان كابوسي Kaposi الملازم لأيدز والتهاب الكبد من نوع B ومن نوع C الواسع الإنتشار. وتستخدم المتدخلات من نوع β ضد التصلب المتضاعف وهو مرض مناعي ذاتي ضد غمد ميلين (أنظر الفصل السابع) إذ أن المتدخل يثبط الاستجابة المناعية مخففاً من أعراض المرض. أما المتدخلات من نوع γ فتستخدم لعلاج الورم الحُبيبي المزمن chronic granulomatous disease والذي تفشل فيه الخلايا المتعادلة في هضم البكتيريا بعد ابتلاعها، وقد وجد بأن المتدخلات تنبه الخلايا الأكولة على تحطيم ما بداخلها من بكتيريا. كما تستخدم المتدخلات بشكل عام لإعاقة نمو الفيروسات أثناء زراعة الأعضاء ولمنع انتشار فيروس HIV أثناء الإصابة بمرض أيدز.

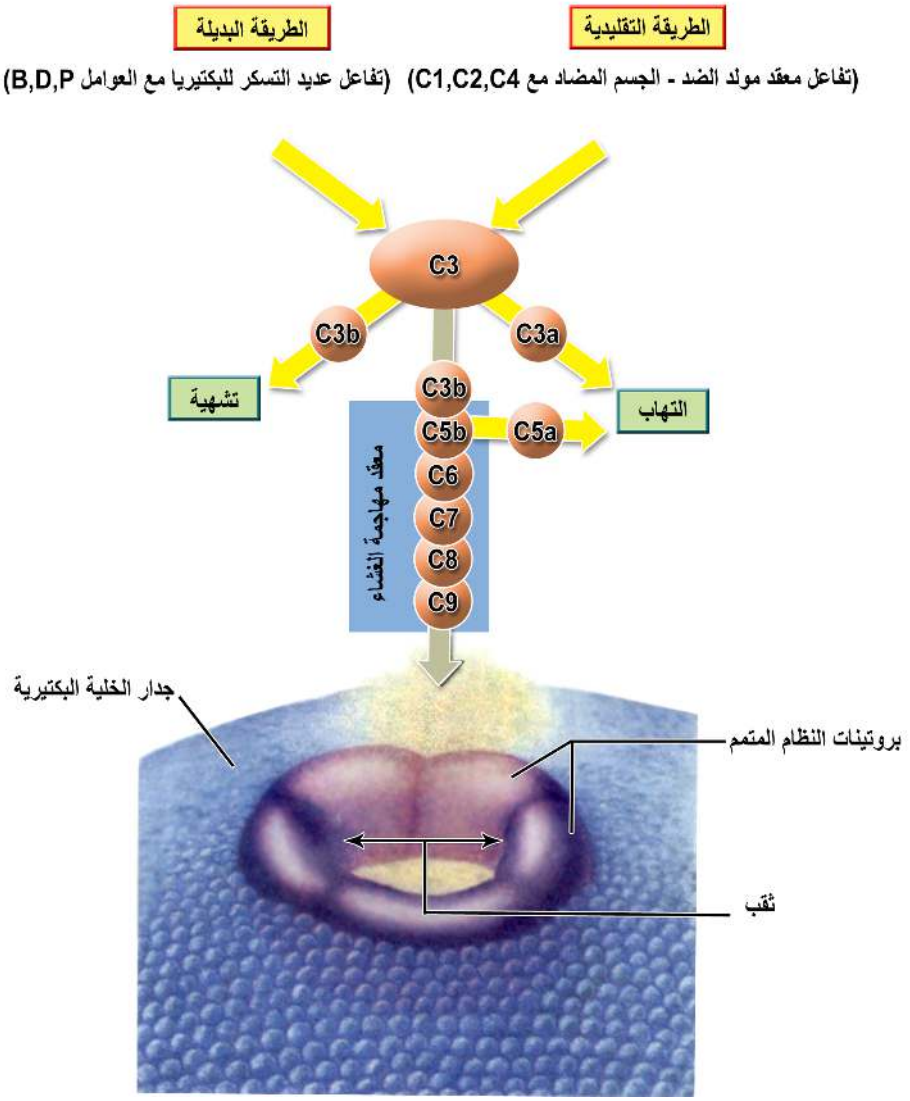
ب- النظام المتمم The Complement System

يضم النظام المتمم حوالي 20 بروتيناً توجد عادةً في بلازما الدم بصورة غير نشطة ويُتم عملها آليات الدفاع الداخلي في الجسم ولهذا عرفت بالنظام المتمم (شكل 21 - 10). تشمل بروتينات النظام المتمم أنزيمات أعطيت رموزاً (C_1 وحتى C_9) كما تضم عوامل B،D،P إضافة إلى بروتينات تنظيمية أخرى. تشبه بروتينات النظام المتمم المتدخلات في أنها ليست نوعية ولهذا فإنها تزيد من فعالية الدفاعات النوعية وغير النوعية في الجسم. يُعَد النظام المتمم آلية مهمة لتدمير الأجسام الغريبة التي تدخل إلى الجسم كما أنه عندما يجري تنشيطه فإنه يؤدي إلى تحرير مواد كيماوية تضخم الاستجابات الالتهابية التي تخلص الجسم من الجراثيم، كما ويؤدي إلى حدوث انفجار الخلايا البكتيرية الداخلة للجسم.

ينشط النظام المتمم بإحدى طريقتين: طريقة تقليدية classical pathway وتعتمد على ارتباط الأجسام المضادة بالمادة الغريبة عن الجسم ثم ارتباط البروتين C_1 العائد للنظام المتمم بمعقد الجسم المضاد - مولد الضد وتدعى هذه الخطوة تثبيت النظام المتمم complement fixation. أما الطريقة البديلة alternate pathway فتتم بتفاعل العوامل B،D،P مع عديدات التسكر الموجودة على سطح بعض



الشكل 21 - 9 : إفراز خلايا العائل المصابة بفيروس للمتدخلات وكيفية عمل الأخيرة في منع إصابة خلايا جديدة بالفيروس.



الشكل 21 - 10: طرق عمل النظام المتمم التقليدية والبديلة واشتراكهما معا لتكوين مركب مهاجمة الغشاء الذي يسبب ثقب خلية البكتيريا.

أنواع البكتيريا.

تؤدي كل من الطريقتين إلى إحداث تفاعل متسلسل تؤدي فيه كل خطوة إلى الخطوة التالية بشكل شبيه بتفاعل تجلط الدم، وتلتقي الطريقتان في خطوة مشتركة هي تنشيط الأنزيم C_3 الذي ينشق إلى C_3a و C_3b.

تؤدي جزيئات C_3b إلى تغليف بعض الميكروبات مما يشكل مستقبلات ترتبط بها مستقبلات الخلايا الأكولة وتحيط بها وتبتلعها بسرعة أكبر ويدعى ذلك تشهية opsonizations. من جانبٍ آخر، تؤدي جزيئات C_3b أثناء ارتباطها بسطح الخلية الهدف إلى إدخال مركب الهجوم على الغشاء membrane attack complex (MAC) في غشاء الخلية الهدف فيقوم هذا المركب بفتح وتثبيت ثقب في غشاء الخلية الهدف يسبب تحللها لاحقاً بتدخله في قدرتها على ضخ كالسيوم إلى الخارج.

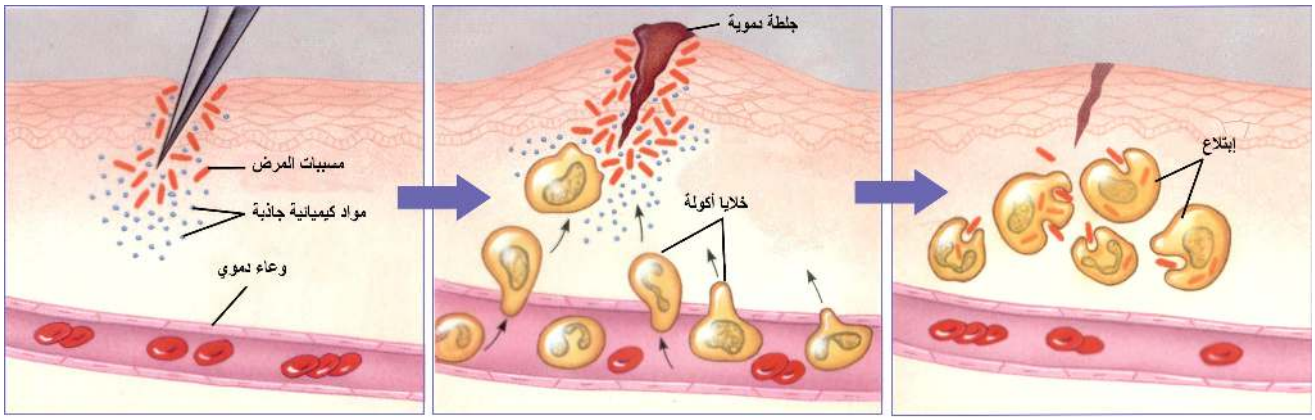
أما جزيئات C_3a والمشتقات الأخرى فإنها تضخم الاستجابة الالتهابية وذلك بتنبيهها الخلايا الصارية والقاعدية على إفراز هستامين الذي يزيد من نفاذية الأوعية الدموية كما أنها ذات وظيفة جاذبة chemotaxic إذ أنها تجذب الخلايا المتعادلة وخلايا الالتهاب الأخرى إلى مكان الالتهاب. ويمكن تلخيص أفعال النظام المتمم النشط بما يأتي:

1. تسبب ثقب جدران خلايا الميكروبات (C_3b).
2. تسبب زيادة نفاذية الأوعية الدموية بتحريرها لهستامين (C_3a).
3. تغلف سطح بعض الميكروبات وتؤذن للخلايا الأكولة بالتهامها (C_3b)
4. تجذب الخلايا البيضاء إلى موقع التفاعل (C_3a).

تفاعل الالتهاب Inflammation

يشكل الالتهاب استجابة موضعية تحدث عند تعرض نسيج ما إلى إصابة أو جرح وعند دخول جراثيم المرض إلى ذلك المكان. تهدف هذه الاستجابة إلى التخلص من مسببات المرض الداخلة وإلى منع انتشارها في الأنسجة والأعضاء المجاورة. للالتهاب أربع علامات دالة عليه هي: الاحمرار والحرارة والاستسقاء (الورم) والألم. يتم الالتهاب بالخطوات الآتية (شكل 21 - 11):

1 - تحرر المواد الكيميائية: لدى حدوث الإصابة ودخول مسببات المرض تفرز كل من خلايا النسيج المصابة والخلايا الأكولة



الشكل 21 - 11 : مراحل تفاعل الالتهاب: أ) دخول جراثيم المرض عبر الجلد وإفراز مواد جاذبة، ب) زيادة تدفق الدم وهجرة الخلايا الملتهمة نحو الإصابة وتكون الجلطة الدموية، ج) التهام وتراجع الجلطة.

والخلايا الليمفية والخلايا الصارية مركبات كيميائية تتوسط الالتهاب تدعى متوسطات الالتهاب mediators وتشمل هستامين وكاينينات، وبروستاغلاندينات وليمفوكاينات، وهذه تؤدي بمجموعها إلى زيادة تدفق الدم hyperemia نتيجة لتأثيرها الباسط للأوعية الدموية. تعطي زيادة تدفق الدم هذه علامتي الاحمرار والحرارة في المنطقة المصابة.

2 - زيادة النفاذية والاستسقاء: يؤدي هستامين وبعض متوسطات الالتهاب إلى زيادة نفاذية الشعيرات الدموية وإلى خروج الماء وبعض بروتينات الدم كعوامل التخثر والأجسام المضادة خارج الأوعية الدموية ليستقر بين الأنسجة مسبباً استسقاء edema وألماً pain وهما العَرَضان الآخران من أعراض الالتهاب. يحدث الألم لعدة أسباب منها أن تجمع السوائل بين الأنسجة يشكل ضغطا على بعض النهايات العصبية الحسية الناقلة للألم، كما ينتج من بعض سموم البكتيريا. كذلك فإن بعض المواد الكيميائية المفرزة مثل بروستاغلاندينات وكاينينات هي نفسها تسبب الألم، ومن هنا فإن استخدام مادة أسبرين aspirin المثبطة لإنتاج بروستاغلاندينات تخفف الألم الناتج عن الالتهاب.

3 - حدوث الجلطة Fibrin formation: يؤدي الاستسقاء وما ينقله من عوامل تخثر إلى تكوين خيوط فايبرين التي تتقاطع في منطقة الالتهاب مشكلة شبكة شبه صلبة تعزل المنطقة المصابة بشكل فاعل عما يحيط بها من أنسجة وبذا تمنع انتشار مسببات المرض والمواد الضارة إلى الأنسجة المجاورة. كما تشكل شبكة فايبرين أساساً مناسباً تبنى عليه عملية التئام النسيج المجروح تالياً. وبالإضافة إلى أن للاستسقاء دوراً في تكوين فايبرين فإنه كذلك يؤدي لتخفيف تركيز المواد الكيميائية الضارة كسموم البكتيريا، كما أنه يجلب إلى المنطقة المصابة الكثير من أكسجين والغذاء الضروريين لإعادة البناء وللالتئام.

4 - الجذب الكيميائي Chemotaxis: تسبب المواد الكيميائية المفرزة انجذاب الخلايا الملتهمة الكبيرة والمتعادلة نحو مكان الإصابة حيث تعبر هذه الخلايا الشعيرات الدموية بعملية تغلغل قدمي diapedesis وتبدأ بالتهام مسببات المرض. كذلك فإن مسببات المرض تقوم بتنشيط أنزيمات النظام المتمم وعناصر جهاز المناعة المتخصص التي تصل إلى مكان الإصابة لتؤدي وظائفها بالشكل الملائم، كما تفرز الخلايا المصابة في هذه المرحلة مركبات حاثة لإنتاج وتحرير خلايا دم بيضاء من نخاع العظم إلى تيار الدم وهذه تؤدي عملها في غضون ساعات من حدوث الإصابة إذ غالباً ما يرتفع عدد خلايا الدم البيضاء في الدم في هذه المرحلة إلى أربعة أو خمسة أضعافه في الحالات الطبيعية.

يبدأ انجذاب الخلايا المتعادلة بتعلقها بطلائية الشعيرات الدموية في المنطقة المصابة بتأثير من المواد الجاذبة ويدعى هذا التعلق تهميش margination ثم تحدث هجرة عبر الثقوب بين الخلايا الطلائية إذ تستفيد الخلايا من أقدامها الكاذبة. وفي غضون ساعة واحدة يكون قد تجمع في مكان الإصابة عدد كبير من الخلايا التي تلتهم مسببات المرض وإفرازاتها السامة وحطام الخلايا النسيجية الميتة. يعقب وصولَ الخلايا المتعادلة، وصولُ الخلايا الوحيدة التي تطور أجساماً محللة كبيرة في غضون ساعات من حدوث الانجذاب وتلتهم مسببات المرض بشراهة كبيرة، وبذا تحل محل الخلايا المتعادلة وتبقى هي الفاعل الأخير في مكان الإصابة، إذ تنظف مكان الإصابة من حطام الخلايا الميتة مفسحة بذلك المجال لالتئام الجرح.

5 - تكوين الصديد Pus formation: يتكون الصديد من الخلايا البيضاء الميتة والمصابة والجراثيم الميتة والحية وخلايا الأنسجة المحطمة وإفرازاتها. وعندما لا يتم تنظيف المنطقة جيداً من مسببات المرض فإن الصديد المتكون يحاط بكيس من ألياف كولاجين مشكلاً بثرة abscess تختلف في حجمها بحسب الإصابة، ويضطر الطبيب أحياناً إلى فتحها جراحياً وتنظيفها قبل أن يتم التئام الجرح.

الحمى Fever

تنظم درجة حرارة الجسم بواسطة مركز تنظيم الحرارة في تحت المهاد، بحيث تبقى درجة الحرارة ثابتة في الحالات الطبيعية عند حوالي 36.5 س°. وعندما يتعرض الجسم لغزو مسببات المرض فإن الخلايا البيضاء والخلايا الملتهمة الكبيرة التي تتعرض لمسببات المرض تفرز مواد تدعى مولدات الحمى (مولدات النار) pyrogens (pyro = fire). تؤثر مولدات الحمى على مركز تنظيم الحرارة في تحت المهاد فترفع درجة الحرارة المرجعية set point. يَعتبر مركز تنظيم الحرارة الدرجة الجديدة على أنها الدرجة التي

يجب أن تثبت عندها درجة حرارة الجسم، ولهذا فإن الحمى (ارتفاع درجة الحرارة) تعتبر استجابة عامة في الجسم نتجت من التعرض لمسببات المرض. هل لهذه الاستجابة من فائدة بيولوجية؟ الجواب: نعم إذ أنه على الرغم من أن ارتفاع درجة الحرارة له آثار ضارة تتمثل في أن الحرارة المرتفعة تسبب إزالة طبيعة denaturation الأنزيمات مما يؤدي لتعطل وظائف بعض أنواع الخلايا كالخلايا الدماغية إلا أن درجة الحرارة المرتفعة تسبب:

1- زيادة النشاط الأيضي للخلايا مما يسرع عمليات الدفاع وعمليات إصلاح الأنسجة التالفة.

2- احتجاز الكبد والطحال لبعض المواد المغذية كالحديد والزنك، مما لا يجعلها متوافرة للميكروبات التي تحتاجها لبناء الجسم وللتكاثر، ولذا فهي تسهل القضاء على هذه الجراثيم.

المقاومة النوعية Specific Resistance (المناعة Immunity)

يطلق تعبير المناعة على العمل المتكامل لكل من الخلايا الملتهمة الكبيرة والخلايا الليمفية من نوعي B، T. وحيث أن عمل هذه الخلايا يتم ضد كل نوع من أنواع مسببات المرض بشكل محدد ونوعي، فإنه يطلق على عمل هذه الخلايا المقاومة النوعية، وهي تشكل خط الدفاع الثالث والأخير للجسم ضد مسببات المرض.

إن دخول أحد مسببات المرض إلى الجسم يتبعه حدوث نشاط في جهاز المناعة النوعي. يتمثل هذا النشاط في حدوث استجابة مناعية immune response تضخم استجابة الالتهاب الوارد ذكرها سابقاً كما وتنشط النظام المتمم الأمر الذي يؤدي إلى التخلص من مسببات المرض في النهاية. تتم الاستجابة المناعية عندما تتكون أجسام مضادة نوعية قادرة على التعامل مع مسببات المرض الذي يشكل المحفز الأساسي لتكون هذه الاستجابة. يتضح لنا هنا أن حدوث الاستجابة المناعية لا يتم إلا بعد تحفيز من قبل مسبب المرض عند دخوله إلى الجسم، الأمر الذي يشكل عيباً في جهاز المناعة ولكننا نستطيع أن نتجاوز هذا العيب عندما نعلم أن الاستجابة المناعية مُكلفة للجسم أيضاً ولهذا فإنها لا تتم إلا عند الضرورة القصوى أي عند دخول مسبب المرض إلى الجسم.

يتميز جهاز المناعة بالمواصفات الآتية:

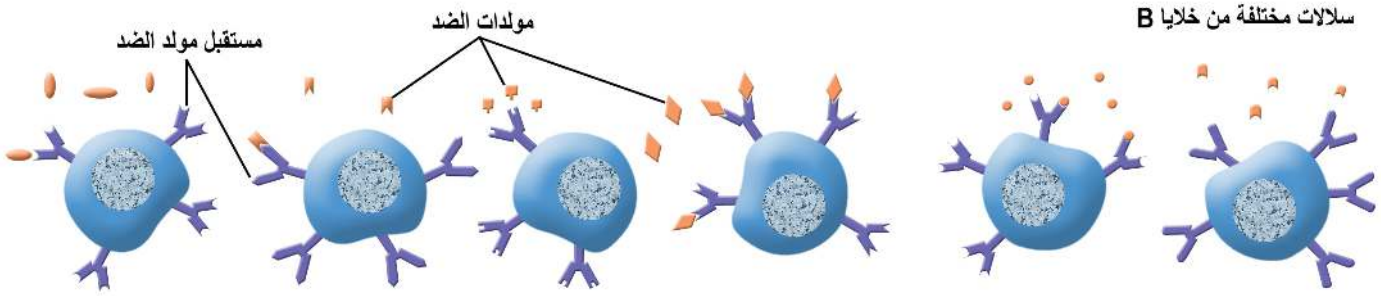
1- أنه نوعي specific، أي أن الاستجابة تكون موجهة وقادرة فقط على تمييز مولد الضد antigen أو مسبب المرض الذي أحدث التحفيز (شكل 21 - 12).

2- أنه شامل diversified، فهو قادر على التعامل مع بضعة آلاف مادة غريبة يتعرض لها الإنسان طيلة حياته، وعند التعرض لكل واحدة من هذه المواد الغريبة يقوم جهاز المناعة بتكوين استجابة مناعية نوعية خاصة بمقاومة هذه المادة الغريبة بعينها. من جانبٍ آخر، لا يقتصر عمل جهاز المناعة على الموقع الذي حدثت فيه الإصابة أو العدوى بل يعمل ضد مسبب المرض أينما وجد داخل الجسم وهذا شكل آخر من الشمولية يدعى الجهازية systemic diversity (شكل 21 - 12).

3- أن له ذاكرة memory، فبعد التعرض لمسبب المرض أو المادة الغريبة لأول مرة، يستطيع جهاز المناعة أن يحدث استجابة أقوى (أكثر من ألف مرة) وأسرع (في غضون يومين مقابل ثلاثة إلى ستة أيام) عند التعرض لها للمرة الثانية أو الثالثة. السبب في ذلك أن الاستجابة المناعية تتضمن تكوين خلايا ذاكرة memory cells قادرة على تمييز مسبب المرض إذا ما دخل مرة أخرى والتعامل معه بسرعة وبشكل أفضل.

4- تمييز الذات عن غير الذات self /nonself recognition: فالسطح الخارجي لخلايا جسم الفرد معلم بالعديد من جزيئات البروتين. بعض جزيئات البروتين هذه يكون حاملاً لمواد سكرية glycoprotein ويطلق عليه معقد التوافق النسيجي الرئيسي major histocompatibility complex (MHC)، وهو يعطي الخلايا علامة تميزها على أنها خلايا عائدة للذات self cells. هذا المعقد يتحكم في إنتاجه جينات وراثية يمكن أن تتآلف مع بعضها بتشكيلات متعددة تصل إلى الملايين ويتبع ذلك تعدد هائل في تشكيلات بروتين معقد التوافق النسيجي الرئيسي، الأمر الذي يجعل احتمال أن يكون لشخصين مختلفين معقد التوافق النسيجي الرئيسي نفسه احتمالاً ضئيلاً جداً فيما عدا التوائم المتطابقة identical twins. معنى ذلك أن أي خلية قادمة إلى الجسم من شخص آخر (عن طريق زراعة الأعضاء مثلاً) سيكون معقد التوافق النسيجي الرئيسي فيها مختلفاً nonself عن ذلك الخاص بالجسم ولهذا يميزها جهاز المناعة بأنها مولد ضد غريب non-self antigen ويبدأ بتكوين استجابة مناعية ضدها، بينما يميز معقد التوافق النسيجي الخاص بالجسم على أنه مولد ضد ذاتي self antigen ولا يكوّن استجابة مناعية ضده.

لمعقد التوافق النسيجي الرئيسي عادةً أخدود يظهر فيه ببتيد مؤلف من 8 - 13 حامضاً أمينياً يرتبط بواسطته، في الخلايا السليمة، بالمواد الغريبة وبمسببات المرض. ومن حسن الحظ أن هذا الببتيد يكون متميزاً في الخلايا



الشكل 21 - 12: سلالات مختلفة من خلايا B تحمل مستقبلات مولدات الضد القادر كل منها على التعامل مع واحد من أنواع عديدة من مولدات الضد، الأمر الذي يعطي نوعية وشمولية لجهاز المناعة.

السرطانية والخلايا المصابة بالفيروسات الأمر الذي يسهل على جهاز المناعة تمييز هذه الخلايا والتعامل معها.

أنواع المناعة

يمكن تميز نوعين من المناعة اعتماداً على نوع الخلايا الداخلة في تكوين الاستجابة المناعية:

أ ـ مناعة سائلة Humoral Immunity:

وهي المناعة التي تنتج عن تكوّن الأجسام المضادة في سوائل الجسم كالدم والليمف وسائل الأنسجة، وهذه تنتجها الخلايا الليمفية من نوع B ونسلها من الخلايا البلازمية plasma cells، ولهذا السبب يطلق عليها أحياناً المناعة بواسطة الأجسام المضادة antibody-mediated immunity. وسنرى أن الأجسام المضادة تنتشر في سوائل الجسم وترتبط بمسببات المرض أو بالمواد الغريبة (مولدات الضد) مشهرة إياها بصورة تسهل ابتلاعها بواسطة الخلايا الأكولة أو تحطمها بواسطة النظام المتمم.

ب ـ مناعة خلوية Cell-mediated Immunity: وهي

المناعة التي تنتج من تعامل الخلايا الليمفية من نوع T والخلايا الملتهمة الكبيرة مع خلايا الجسم التي تمكنت الفيروسات أو الطفيليات من الدخول إليها أو مع الخلايا السرطانية أو مع الخلايا الغريبة المنقولة إلى الجسم بالزراعة. في هذه الحالة تقوم خلايا جهاز المناعة بتحليل وقتل الخلايا الغريبة مباشرة أو بتكوين مواد كيميائية تنشط استجابة الالتهاب أو تنشط الخلايا الليمفية الأخرى والخلايا الأكولة فتؤدي إلى قتل الخلايا الغريبة بشكل غير مباشر.

ومن ناحية مساهمة الجسم في تكوين المناعة فيمكن تمييز نوعين من المناعة السائلة:

أ) مناعة نشطة Active Immunity: وتنتج عندما تقوم خلايا B بالالتقاء بمولدات الضد وبتكوين أجسام مضادة لها، إذ يكون للجسم في هذه الحالة دور نشط في تكون المناعة. هناك نوعان من المناعة النشطة:

1 ـ مناعة نشطة مكتسبة طبيعياً Naturally – acquired: تنتج بسبب تعرضنا بشكل طبيعي لمسببات المرض (فيروسات أو بكتيريا) حيث نعاني من المرض وتظهر علينا أعراضه لكن الخلايا الليمفية B تتمكن في النهاية من تكوين أجسام مضادة كافية للقضاء على مسببات المرض فتشفى منه، وكناتج ثانوي تتكون في هذه الحالة خلايا ذاكرة تتمكن من تمييز مسببات المرض إذا ما دخلت مرةً ثانية لاحقاً وتنتج أجساماً مضادة بكثرة وبسرعة فلا نصاب بالمرض ثانية.

2 ـ مناعة نشطة مكتسبة اصطناعياً Artificially–acquired: تنتج من جراء تناولنا اللقاحات vaccines. اللقاح هو سائل يحمل مسببات المرض المقتولة أو المضعفة بدرجة لا تمكنها من إحداث المرض، لكن مسببات المرض المقتولة أو المضعفة تمثل مواد غريبة (أو مولدات ضد غريبة) تميزها خلايا B وتنتج أجساماً مضادة لها. وهكذا فإن دور مسببات المرض المقتولة أو المضعفة هو تحفيز جهاز المناعة لاعطاء استجابة مناعية حتى إذا ما تعرض الفرد لاحقاً لمسببات المرض نفسها وإن كانت بحالة قوية فإن استجابة مناعية أقوى وأسرع تحدث. ويجري في الوقت الحاضر سباق حاد لمحاولة إيجاد لقاحات لكافة أشكال مسببات العدوى وذلك لأن اللقاحات تجنبنا معاناة أعراض المرض كما تجنبنا تكاليف العلاج الباهظة عادةً، وتحفز جهاز المناعة فتجعل استجابته عند التعرض لمسببات المرض الحقيقة بالغة الفعالية. ولضمان ذلك بصورة قاطعة فإن القائمين على الشؤون الصحية يقومون بإعطاء جرعات تقوية booster shots بين حين وآخر لنفس اللقاح وذلك لتعزيز الاستجابة المناعية التي يمكن أن تحدث لاحقاً. من عيوب اللقاحات أنها تسبب أحياناً المرض الذي تحاول منع حدوثه وذلك عندما لا يكون مسبب المرض ضعيفاً بما فيه الكفاية كما أن بعضها يسبب الحساسية ولا تزال البحوث قائمة للتخلص من هذين العيبين.

من ناحية تاريخية كان أول من ابتكر اللقاحات إدوارد جينر Jenner الذي لاحظ أن حالبات الأبقار المصابة بجدري البقر لا يصبن بمرض الجدري. وقد مكنته هذه الملاحظة من التكهن بأن سقوط بثرات جدري البقر الحاملة لمسبب المرض في شقوق وجروح أيدي حالبات الأبقار احدث فيهن مناعة للجدري. وقد تمكن القائمون على الشؤون الصحية من جعل بعض الأمراض كالسعال الديكي والحصبة والجدري وربما شلل الأطفال في عداد الأمراض المنقرضة.

ب) مناعة سالبة Passive Immunity: وهي سالبة لأنه ليس لخلايا B دور في تكوين الأجسام المضادة، فالأجسام المضادة لمسبب مرض معين تُجمع (على هيئة مصل عادةً) من شخص أو من حيوان تعرض لمسبب المرض، وتحقن في شخص آخر ولهذا فإن خلايا B للشخص المستقبل لم تلتقي مسببات المرض ولم تنتج أجساماً مضادة لها. ونظراً لأن الأجسام المضادة لا تعمر طويلاً (2 - 3 أسابيع) إذ يجري تحطيمها بشكل طبيعي بعد فترة معينة، لذا فإن المناعة السالبة لا تدوم طويلاً (حوالي 3 أشهر أو أقل إذ تعتمد على كمية الأجسام المضادة وتكرار إعطائها ومعدل تحطمها). فالأجسام المضادة التي يحصل عليها الطفل الوليد عن طريق مشيمة الأم لا تدوم إلا لعدة أشهر بعد الولادة، فهي إذاً تعطيه مناعة لهذه الفترة فقط وتكون المناعة المعطاة ضد الأمراض التي تعرضت لها الأم فقط ولذا كان لزاماً أن يتعرض الوليد لبرنامج منظم من اللقاحات حيث يُكوِّن الوليد بنفسه أجساماً مضادة لمسببات المرض. تعطى الأجسام المضادة الجاهزة عادةً في الحالات التي يتعرض فيها الشخص لمسببات مرض فتاك مثل التهاب الكبد والخناق (تيتانوس) وداء الكلب والبتيولية botulism أو لسموم قاتلة مثل سموم الأفاعي والعقارب، حيث لا يكون لدى الشخص الوقت الكافي لتكوين أجسام مضادة لمسببات المرض.

مولدات الضد Antigens (Ag)

يطلق تعبير مولد الضد على أي مادة تحفز الجهاز المناعي لاعطاء استجابة مناعية عند دخولها إلى الجسم. هذه المادة تكون في الغالب قادمة من خارج الجسم ويطلق عليها مولد ضد غريب non-self antigen ، غير

أن الجهاز المناعي أحياناً يعامل بعض جزيئات الجسم نفسها على أنها مولدات ضد ويعطي استجابة مناعية ضدها وفي هذه الحالة ندعوها مولدات ضد ذاتية self antigens. تكون مولدات الضد إما مواد طبيعية natural كالبكتيريا والفيروسات والفطريات وسموم الجراثيم وخلايا الكائنات الأخرى وإفرازاتها أو مواد مخلقة synthetic يقوم الإنسان بصناعتها. ويمكن تمييز الأشكال الآتية من مولدات الضد:

1) مولـدات ضد كاملـة complete antigens

وهذه تشمل مركبات كبيرة الحجم يصل وزنها الجزيئي إلى 10،000 أو أكثر وتشمل البروتينات والأحماض النووية وبعض الدهون وكثير من عديدات التسكر كبيرة الحجم، كما تشمل كذلك حبوب اللقاح والبكتيريا والفطريات والفيروسات وهذه المجموعة الأخيرة تشكل مولدات ضد كاملة لأن سطحها يكون مغطى بجزيئات كبيرة الحجم كالبروتينات والدهون وعديدات التسكر. وتعد البروتينات أقوى أنواع مولدات الضد الكاملة في تحفيز جهاز المناعة.

تتميز مولدات الضد الكاملة بخاصيتين وظيفيتين:

أ- أنها حاثة لجهاز المناعة immunogenic أي أنها قادرة على تنبيه أنواع معينة من الخلايا الليمفية فتحفز تكاثرها وإنتاجها للأجسام المضادة.

ب - أنها قادرة على التفاعل reactive مع الأجسام المضادة التي كونتها الخلايا الليمفية ضدها.

2) مولـدات ضد غير كاملـة incomplete antigens

أو قابضات haptens (haptein = grasp)وهذه تشمل مركبات أصغر حجماً من مولدات الضد الكاملة وتضم الببتيدات الصغيرة والنيوكليوتايدات والهرمونات، وبعض الأدوية كالبنسلين وقشور وشعر الحيوانات وبعض مواد التجميل وبعض مواد الغسيل وبعض سموم النباتات وكثيراً من جزيئات المنتجات الصناعية والأثاث المنزلي. ونظراً لكون هذه المواد صغيرة الحجم فإن جهاز المناعة لا يميزها بمفردها ولهذا فهي ليست حاثة لجهاز المناعةnon immunogenic بمفردها، ولكنها ترتبط أحياناً ببروتينات الجسم نفسه فتصبح كبيرة الحجم حيث يميزها جهاز المناعة آنذاك وتصبح حاثة له، كما أنها تصبح قادرة على التفاعل reactive مع الأجسام المضادة التي تكونت ضدها (ولهذا فإن صفاتها بعد ارتباطها ببروتينات الجسم تصبح كصفات الأجسام المضادة الكاملة). لا تكون الاستجابة المناعية التي تسببها القابضات وقائية للجسم بل هي ضارة عادة ولذا يطلق على هذه الاستجابة تفاعل الحساسية allergy.

3) مقررات مولد الضد Antigenic determinants or epitopes :

أجزاء صغيرة من مولد الضد الكامل أو من القابض لها القدرة، دون غيرها من الأجزاء، على حث الجهاز المناعي على إنتاج أجسام مضادة وعلى التفاعل مع هذه الأجسام المضادة (وبذا فإن وجودها هو الذي يقرر فيما إذا كان الجزيء سيعمل كمولد ضد أم لا). هكذا يبدو لنا أن حجم مولد الضد ليس هو الأكثر أهمية في تحديد الاستجابة المناعية بل إن الاستجابة المناعية يقرر حدوثها وجود مقررات مولد الضد أو عدم وجودها. فقد يكون الجزيء الغريب أحياناً كبير الحجم لكنه يخلو من وجود مقررات مولد الضد عليه ولهذا فهو لا يستثير استجابة مناعية، فبعض المواد البلاستيكية مثلاً ذات جزيئات كبيرة الحجم ولكنها مكونة من وحدات متماثلة متكررة ولهذا فإنها قد تخلو تماماً من وجود مقررات مولد الضد وهذا سبب مناسب مكن الباحثين من استغلال هذه المواد في عمليات زراعة بعض الأعضاء مثل زراعة رأس الفخذ مثلاً. بالمقابل فإن بعض جزيئات البروتين الكبيرة (وكثير من المواد الطبيعية) لديها مئات الأنواع من مقررات مولد الضد ولهذا فإن كلاً من مقررات مولد الضد هذه تستحث سلالة من الخلايا الليمفية على تكوين أجسام مضادة خاصة بها. وهكذا يتكون عدة أنواع من الأجسام المضادة القادرة على التفاعل مع جزيء البروتين ويعد هذا الجزيء مولد ضد قوي يستحث جهاز المناعة بشكل أكبر من جزيء آخر أكثر بساطة. ويتضح من هذا المثال أن درجة تعقيد تركيب مولد الضد وليس حجمه فقط هي الأكثر أهمية في إحداث الاستجابة المناعية، فكلما احتوى مولد الضد على مقررات مولد ضد كثيرة كلما تكونت أنواع أكثر من الأجسام المضادة ضده وكلما كانت الاستجابة المناعية التي يحدثها أكثر قوةً.

الأجسام المضادة Antibodies

تمثل الأجسام المضادة نوعا من أنواع بروتينات البلازما، وتحديداً فهي تشكل البروتينات الكروية globulins ونظراً لقيامها بدور مناعي فإنه يطلق عليها بروتينات كروية مناعية immunoglobulins(Ig's). والأجسام المضادة بروتينات ذائبة تنتجها خلايا B المحفزة أو الخلايا البلازمية plasma cells استجابة لمولد ضد من نوع معين. يوجد خمسة أصناف رئيسية من الأجسام المضادة مُيزت بإعطائها أحرفاً هجائية هي IgA، IgD، IgE،IgG،IgM ويوجد الكثير من السلالات ضمن كل صنف من الأصناف الخمسة الرئيسية، وسنناقش الأصناف الرئيسية الخمسة وتعدد السلالات ضمن كل صنف في بندٍ لاحق.

تركيب الجسم المضاد الأساسي Basic Antibody Structure

تشترك الأصناف الخمسة الرئيسية من الأجسام المضادة في أن لها شكلاً واحداً تقريباً يشبه شكل حرف Y(شكل 21 - 13). ينتج هذا الشكل من ارتباط أربع سلاسل من عديد الببتيد بواسطة روابط ثنائية الكبريتيد disulfide bonds. تصنف السلاسل الأربع إلى سلسلتين كبيرتي الوزن الجزيئي تدعيان سلاسل ثقيلة heavy(H)chains وهما متماثلتان وتحوي كل منهما حوالي 400 حامض أميني، وسلسلتين صغيرتي الوزن تدعيان سلاسل خفيفة light (L)chains وهما متماثلتان أيضاً وعدد الأحماض الأمينية في كل منهما حوالي 200 حامض أميني. ترتبط السلسلتان الثقيلتان ببعضهما برابطتين ثنائيتي الكبريتيد قرب المنتصف وعند تلك المنطقة تصبح السلسلة الثقيلة مرنة وتشكل ما يشبه المفصل الذي يعطي تفرع حرف Y. كذلك ترتبط كل سلسلة خفيفة بواسطة رابطة ثنائية الكبريتيد عند أحد

أطرافها إلى السلسلة الثقيلة المجاورة وذلك قرب نقطة تفرع حرف Y.

بالإضافة إلى الروابط المشار لها توجد أربع روابط ثنائية الكبريتيد ضمن كل سلسلة ثقيلة واثنتان ضمن كل سلسلة خفيفة. تصل هذه الروابط الأخيرة بين أحماض أمينية محتوية على مجموعات SH- تتباعد عن بعضها البعض بمقدار حوالي 110 أحماض أمينية، ونظراً لتباعد هذه الأحماض عن بعضها فإن السلاسل الببتيدية سواء الثقيلة منها أم الخفيفة تشكل ثنيات أو التواءآت loops باتجاه الخارج.

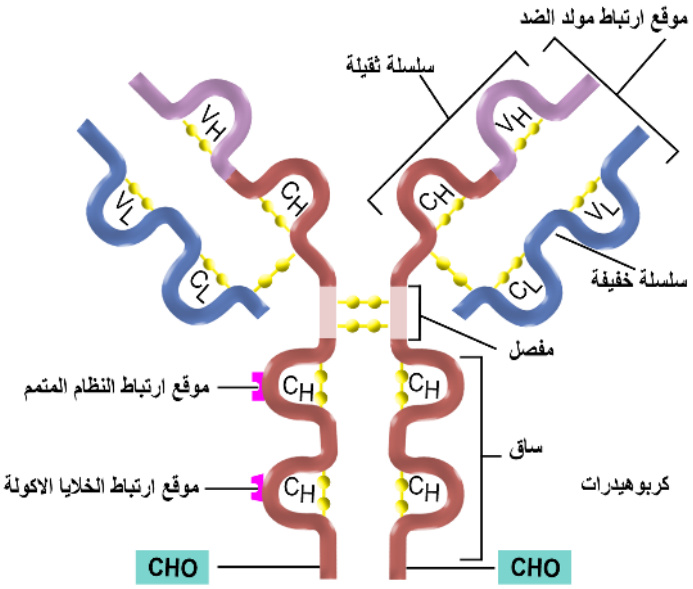
ويبين الشكل (21 - 13) أن جزءاً كبيراً من السلاسل الثقيلة وجزءاً من السلاسل الخفيفة ثابت التركيب تقريباً في الصنف نفسه من الأجسام المضادة وقد أطلق على هذا الجزء الثابت التركيب اسم منطقة ثابتة constant region (C) ويشار لها في السلاسل الثقيلة بالرمز (C_H) وفي السلاسل الخفيفة بالرمز (C_L)، أما ما يتبقى من السلاسل الثقيلة والسلاسل الخفيفة قرب نهاية أفرع حرف Y فإنه متغير التركيب إذ أن الأحماض الأمينية المكونة له تختلف من جسم مضاد لآخر في نفس الصنف، وقد أطلق على هذا الجزء المتغير اسم المنطقة المتغيرة variable region(V) ويشار له في السلاسل الثقيلة بالرمز (V_H)، وفي السلاسل الخفيفة بالرمز (V_L). تشكل المنطقة المتغيرة في نهاية كل ذراع من أذرع الجسم المضاد موقعاً لارتباط مولد الضد antigen-binding site بالجسم المضاد وحيث أن هذا الموقع يتغير تركيبه من جسم مضاد لآخر ضمن الصنف نفسه لذا فإن الأجسام المضادة المختلفة العائدة للصنف نفسه (IgA مثلا) تستطيع الارتباط بالعديد من مقررات مولدات الضد antigenic determinants إضافةً إلى أن الجسم المضاد الواحد يستطيع الارتباط بمقرري مولد الضد، واحد عند نهاية كل ذراع. أما منطقة الساق stem في حرف Y الممثل للجسم المضاد فيرتبط بها بعض الكربوهيدرات كما أن بها مكاناً لارتباط بروتينات النظام المتمم مما يمكنه من أن ينشط ويقوم بعمله عندما ترتبط به الأجسام المضادة، كما أن بها مكاناً لارتباط المستقبلات الموجودة على الخلايا الملتهمة الكبيرة والخلايا الوحيدة والمتعادلة والخلايا القاتلة الطبيعية، ولهذا فإنه يعمل بمثابة منطقة متأثرة effector من الجسم المضاد التي تحدد طريقة عمل ذلك الصنف من الأجسام المضادة. ونظراً لكون منطقة الساق ثابتة التركيب في الصنف الواحد لذا فإن تركيبها يحدد الصنف الذي ينتمي له الجسم المضاد.

أصناف الأجسام المضادة Classes of Antibody

توجد خمسة أصناف من الأجسام المضادة (شكل 21 - 14) سميت نسبة لنوع السلسلة الثقيلة في كل منها فإذا كانت السلسلة الثقيلة هي ألفا سمي الجسم المضاد IgA وإذا كانت دلتا δ سمي IgD وإذا كانت(ε)epsilon سمي IgE وإذا كانت جاما (γ)سمي IgG وإذا كانت (μ) mu سمي IgM. أما السلاسل الخفيفة فإنه لا يوجد منها إلا نوعان هما كابا Kappa، ولامدا Lambda.

أ - IgA : يوجد منفرداً monomer بكميات محدودة في البلازما، كما يوجد مزدوجاً dimer في إفرازات الجسم كاللعاب والمخاط والعرق والعصير المعدي والحليب والدموع وإفرازات الجهاز البولي والتناسلي، وهو يمنع ارتباط مسببات المرض بأسطح الخلايا الطلائية، ويشكل 15 - 20 % من مجموع الأجسام المضادة في الجسم.

ب - IgD: يوجد دوماً منفرداً ومرتبطاً على سطح خلايا B حيث يعمل كمستقبل لمولدات الضد ولذا فهو ضروري لتنشيط هذه الخلايا، فهو يحث خلايا B التي يرتبط بها مولد الضد على التمايز والتحول إلى



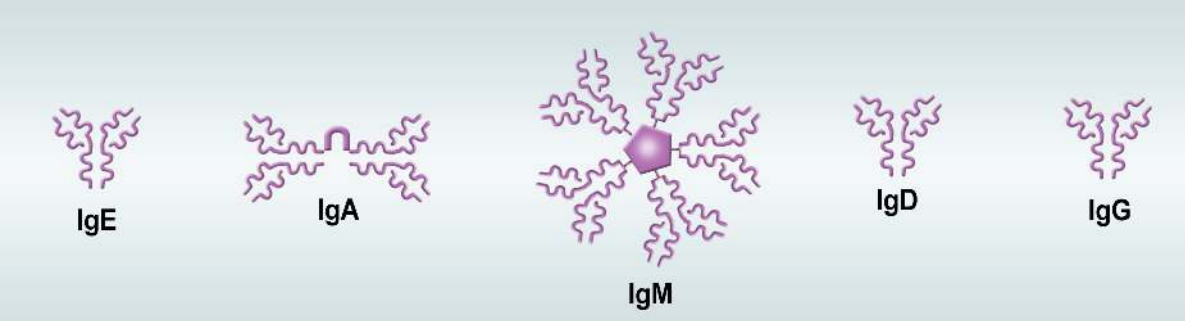
الشكل 21 - 13: التركيب الأساسي للجسم المضاد.

خلايا بلازمية مفرزة للأجسام المضادة وإلى خلايا ذاكرة وهو لا يشكل أكثر من 1 %من مجموع الأجسام المضادة في الجسم.

ج - IgE: يوجد منفرداً في البلازما وبكميات قليلة جداً لكن تركيزه يزداد أثناء تفاعلات الحساسية الشديدة وأثناء الإصابة بالديدان الطفيلية في القناة الهضمية. تفرزه عادةً الخلايا البلازمية الموجودة في الجلد وفي الأغشية المخاطية للقناة الهضمية والممرات التنفسية واللوزات، ويرتبط الساق فيه عادةً إلى سطح الخلايا الصارية أو الخلايا القاعدية في هذه التراكيب. وعندما ترتبط مستقبلاته بمولد الضد فإنه يحفز الخلايا الصارية والقاعدية على إفراز مادة هستامين ومتوسطات الحساسية الأخرى الأمر الذي يحدث استجابات الحساسية كما في الربو وحمى القش. وفي حالات الإصابة بالديدان الطفيلية فإن IgE يحفز الخلايا الصارية على إفراز عامل A الجاذب للخلايا الحامضية eosinophilic chemotactic factor A الذي يسبب جذب الخلايا الحامضية التي تحطم الديدان.

د - IgG: أكثر أنواع الأجسام المضادة تواجداً في البلازما، إذ يشكل 70 - 80 %،وهو يقاوم مختلف أنواع مسببات المرض كالبكتيريا والفيروسات والفطريات والسموم، ويتواجد في البلازما وفي الليمف وسوائل الجسم الخارجية الأخرى ويشكل الجسم المضاد الرئيسي أثناء الاستجابة المناعية الأولية والثانوية، كما أنه يسبب تثبيت وتنشيط النظام المتمم، وله قدرة على عبور المشيمة نحو الجنين مما يعطي الوليد مناعة سالبة.

هـ - IgM: يشكل حوالي 10 %من مجموع الأجسام المضادة، وهو يوجد منفرداً على سطح خلايا B فيعمل بذلك كعمل IgD، لكنه يوجد بشكل خماسي الجزيئات pentamer في البلازما. يعد IgM أول أنواع الأجسام المضادة التي تُفرز أثناء الاستجابة المناعية الأولية ولهذا فإن وجوده في البلازما يعتبر وسيلة تشخيصية إذ يشير إلى عدوى حديثة الأمد. ونظراً لتعدد مواقع ارتباط مولدات الضد به فإن له قدرة تخثيرية عالية لمولدات الضد ومن هنا فإنه يستفاد منه في فحص مجموعات الدم ABO systems. كذلك فهو مثل IgG قادر على تثبيت وتنشيط النظام المتمم.



الشكل 21 - 14: تشترك الأصناف الخمسة من أنواع الأجسام المضادة في التركيب الأساسي نفسه.

تنوع الأجسام المضادة Diversity of Antibodies

تشير التقديرات إلى أن الفرد يتعرض طوال حياته إلى عدة آلاف من أنواع مولدات الضد antigens التي تغزو الجسم على هيئة بكتيريا وفيروسات وفطريات وسموم وبروتينات غريبة. وحيث أن كل واحد من أنواع مولدات الضد هذه يختلف عن أنواع مولدات الضد الأخرى لذا فإن على جهاز المناعة أن ينتج نوعاً واحداً على الأقل من الأجسام المضادة قادر على التفاعل مع نوع واحد من مولدات الضد، وهذا يعني أن جهاز المناعة سينتج على الأقل عدة آلاف من أنواع الأجسام المضادة التي تتباين فيما بينها في المنطقة المتغيرة. لكن الواقع يشير إلى أن جهاز المناعة ينتج أكثر من بليون نوع من الأجسام المضادة وليس فقط عدة آلاف. لماذا هذه الزيادة الكبيرة؟ السبب واضح إذ لابد من وجود هامش احتياط كبير بحيث لا يدخل الجسم أي مولد ضد إلا ويجد قيد الانتظار أكثر من نوع من الأجسام المضادة قادر على التعامل معه.

وحيث أن كل جسم مضاد هو بروتين مكون من أربع سلاسل عديدة الببتيد، لذا فإن إنتاجه سيكون محكوماً بالجينات الوراثية، فإذا كان لدينا بليون نوع من الأجسام المضادة المتباينة فهل هذا يعني أن لدينا بليون جين أو أكثر مسؤولة عن إنتاج هذه الأنواع من الأجسام المضادة؟ الجواب بالنفي طبعاً، إذ أن الخلية الواحدة تحتوي على حوالي 100.000 جين لإنتاج كافة البروتينات التي تحتاجها وليس لإنتاج أنواع الأجسام المضادة فقط. إذاً كيف يتمكن عدد قليل من الجينات أن ينتج عدداً أكبر من الأجسام المضادة؟ الجواب هو بإعادة الاتحاد recombination، فالخلايا الجنينية تحتوي على عدة مئات من القطع الوراثية (الجينية) التي يجري إعادة ترتيبها ثم إعادة اتحادها بتشكيلات مختلفة وذلك أثناء مراحل تمايز خلايا B. وتدعى إعادة الاتحاد هذه إعادة اتحاد جسمي (بدني) somatic recombination لتمييزها عن إعادة الاتحاد التي تحدث أثناء تكوين الجاميتات.

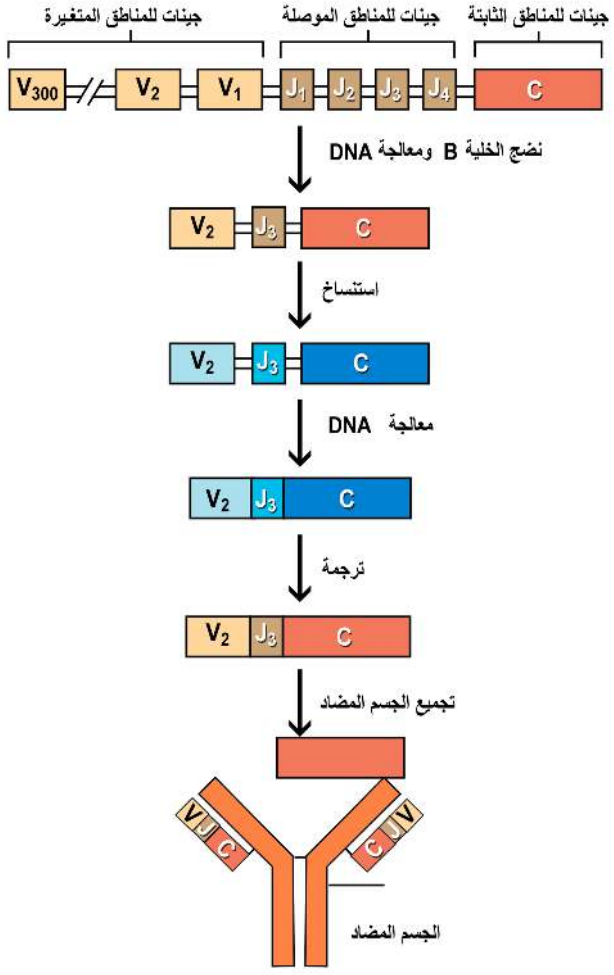
يبين الشكل 21 - 15 مراحل إعادة الاتحاد لتكوين السلسلة الخفيفة لأحد الأجسام المضادة، فالجزء المتغير variable segment يضم عدة مئات من الجينات يُستثنى معظمها ويبقى القليل منها الذي يُعبَر عنه على هيئة سلسلة عديدة الببتيد وكذلك الحال بالنسبة للقطع الصغيرة (الموصلة) junior segments . أما القطعة الثابتة constant segment فإنه يُعبَر عنها بالكامل، وأخيراً تتحد عديدات الببتيد الثلاث لتكون سلسلة خفيفة ترتبط مع السلسلة الثقيلة لتكون الجسم المضاد. ويتم الأمر نفسه عند تكوين السلسلة الثقيلة ولكن بدرجة أكبر من التعقيد مع ملاحظة الأمور الآتية:

1- أن هناك تشكيلة أوسع من القطع الجينية المسؤولة عن إنتاج المنطقة الثابتة للسلسلة الثقيلة ومعروف أن المنطقة الثابتة هي التي تحدد صنف الجسم المضاد (IgA، IgD الخ).

2- أن هناك مزجاً عشوائياً للقطع الجينية أثناء عملية إعادة الاتحاد، الأمر الذي ينتج أنواعاً عديدة من الأجسام المضادة.

3- أن هناك مناطق في القطع المتغيرة تعتبر مناطق ساخنة بمعنى أنها مكان يتم فيه العديد من الطفرات الجسيمة somatic mutations وهذا يزيد بشكل كبير تنوع الأجسام المضادة.

4- أن الخلايا البلازمية يمكنها أن تتحول من إنتاج نوع من السلاسل الثقيلة إلى إنتاج نوع آخر وهذا يعني أن تتحول من إنتاج صنف من أصناف الأجسام المضادة إلى صنف آخر، فمعروف مثلاً أنه في الاستجابة المناعية الأولية تنتج الخلايا البلازمية IgM ثم تبدأ بإنتاج IgG لاحقاً بحيث يكون جل ما تنتجه أثناء الاستجابة المناعية الثانوية هو IgG.



الشكل 21 - 15 : إعادة الاتحاد الجسمي لتكوين أنواع متباينة من الأجسام المضادة.

الأجسام المضادة وحيدة السلالة Monoclonal Antibodies

هي أجسام مضادة مشتقة من سلالة clone من الخلايا ناشئة من خلية واحدة من خلايا B (أي من أحفاد خلية B واحدة). تمتاز هذه الأجسام المضادة بأنها قادرة على الارتباط والتفاعل مع مقرر مولد ضد من نوع واحد (أو مع مولد ضد واحد) ولهذا فإنها بالغة النوعية.

كيف تنتج الأجسام المضادة وحيدة السلالة؟ إن التقنية الراهنة لإنتاج الأجسام المضادة وحيدة السلالة تتضمن اتحاد خلية B مع خلية سرطانية مما ينتج خلية سرطانية خليطة hybridoma تمتاز بميزات كل من أبويها، فهي قادرة على الانقسام السريع والتكاثر كالخلية السرطانية، وهي كذلك قادرة على إنتاج الأجسام المضادة كالخلية الليمفية B. يؤدي الانقسام المتكرر إلى إنتاج سلالة كل خلاياها قادرة على إنتاج أجسام مضادة متماثلة تماماً وقادرة على الارتباط بمولد ضد من نوع واحد أو حتى مع مقرر مولد ضد من نوع واحد.

تستخدم الأجسام المضادة وحيدة السلالة في المجالات الآتية:

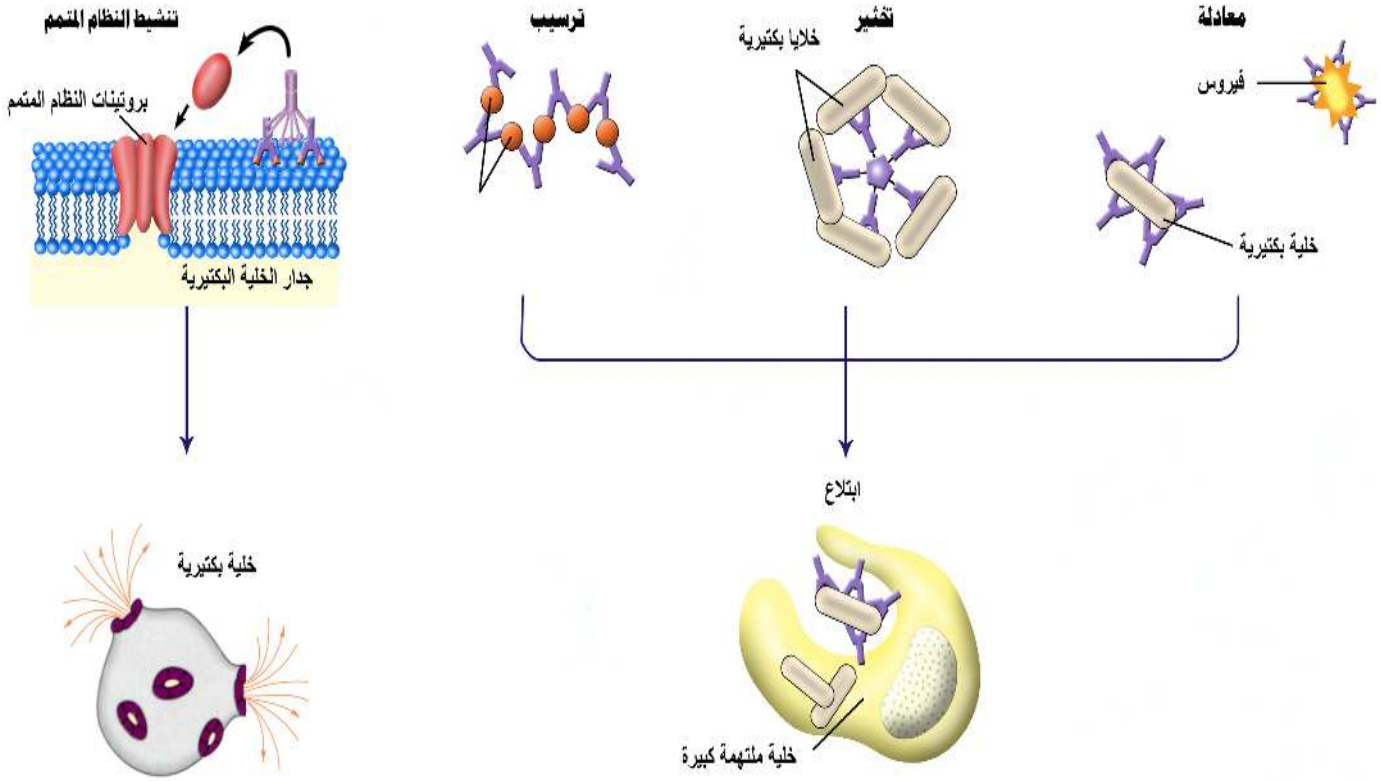
1- أغراض تشخيصية، كتشخيص الحمل والأمراض المنقولة بالجهاز التناسلي والكَلَب والتهاب الكبد وبعض السرطانات حيث أن التشخيص بواسطة الأجسام المضادة وحيدة السلالة أكثر حساسيةً ونوعية كما أنه أسرع من التشخيص بالطرق التقليدية الأخرى إذ لا يوجد تفاعلات عرضية cross reactions.

2- أغراض علاجية، كعلاج بعض السرطانات كسرطان الدم الأبيض والسرطانات الليمفية lymphoma، وهي مفيدة بشكل خاص في هذا المجال لأن إطلاق الأجسام المضادة في الدم يسهل وصولها بسرعة إلى هذه الأنواع السرطانية. يمكن كذلك ربط بعض العقاقير بالأجسام المضادة وحيدة السلالة وتوجيهها نحو سرطان معين حيث ترتبط بالخلايا السرطانية وتنقل إليها الدواء القاتل للخلايا السرطانية وبذلك تسلم خلايا الجسم الأخرى السريعة الانقسام من الآثار الجانبية الشديدة الخطورة للعلاج الكيميائي.

3- أغراض وقائية، يمكن استخدام الأجسام المضادة وحيدة السلالة التي تُجمع من الإنسان في صناعة الأمصال (تسبب مناعة سالبة). ميزة هذه الأمصال أن المصل المتحصل عليه من الإنسان لا يحتوي بروتينات غريبة وبذا لا يسبب ما يدعى مرض المصل serum sickness وهو ما يعاني منه البعض عندما يتناولون أمصالاً جمعت من الحيوانات كالحصان مثلاً.

تفاعل الجسم المضاد مع مولد الضد – Antibody Antigen Reaction

يبدأ تفاعل الجسم المضاد مع مولد الضد بارتباط الأخير في موقع الارتباط النوعي الخاص به الموجود عند نهاية كل ذراع من أذرع حرف Y الممثل للجسم المضاد، والمتكون تحديداً من الجزء المتغير variable في كل من السلسلة الثقيلة والسلسلة الخفيفة (شكل 21 - 14). يؤدي هذا الارتباط إلى تكوين معقد مولد الضد ـ الجسم المضاد Antigen- antibody complex وهو شبيه لحد كبير بمعقد الأنزيم - المادة الحليلة. وحيث أن للجسم المضاد الواحد موقعا ارتباط بمولد الضد، واحد عند نهاية كل ذراع،



الشكل 21 - 16 : الطرق المختلفة التي يساعد فيها الجسم المضاد على تحطيم مولد الضد. لاحظ أن ثلاثاً من هذه الطرق يتبعها ابتلاع من قبل خلايا ملتهمة كبيرة وواحدة يتبعها انفجار الخلية البكتيرية.

لذا فإنه غالباً ما يرتبط بمولدي ضد وليس بواحد فقط. لا يؤدي تكوين معقد مولد الضد - الجسم المضاد إلى تحطيم مولد الضد مباشرة ولكنه سيؤدي إلى تحطيمه بطريقة غير مباشرة وذلك بواحدة من الطرق الأربع الآتية (شكل 21 - 16) التي يتبع معظمها عملية ابتلاع لمولدات الضد بواسطة الخلايا الأكولة:

أ- **المعادَلة** Neutralization: وهي من أبسط الطرق وأكثرها أهمية وانتشاراً في الجسم، وفيها يؤدي ارتباط الجسم المضاد بمولد الضد إلى إغلاق بعض مواقع الارتباط على مولد الضد التي كانت سترتبط بها الفيروسات أو السموم البكتيرية الخارجية exotoxins (مولدات الضد) إلى الخلايا الهدف وتسبب لها الإصابة . وكما أشرنا أعلاه فإن ارتباط الجسم المضاد بأكثر من مولد ضد واحد يشكل تجمعات كبيرة من مولدات الضد (مسببات المرض) يسهل تمييزها من قبل الخلايا الأكولة فتقوم بابتلاعها وتخليص الجسم منها.

ب - **التخثير** Agglutination : تستخدم الأجسام المضادة هذه الطريقة في العمل عندما تكون مولدات الضد مرتبطة بالخلايا، كأن تكوّن جزءاً من خلية بكتيرية أو خلية دم حمراء غريبة عن الجسم، ففي هذه الحالة يرتبط الجسم المضاد الواحد بأكثر من خلية بكتيرية واحدة (لأن له موقعا ارتباط)، كما يؤدي ارتباط جسم مضاد آخر بإحدى هذه الخلايا البكتيرية إلى تكوين شبكة تكبر كلما ازداد عدد الأجسام المضادة ومولدات الضد المشاركة. وكما هو الحال في عملية المعادلة فإن تكوين تراكيب كبيرة يمنع مولدات الضد من الحركة immobilization ويُشهر هذه التراكيب بحيث تستطيع الخلايا الأكولة تمييزها والتهامها وتحطيمها.

ج - **الترسيب** Precipitation: تشبه هذه الطريقة التخثير فيما عدا أن مولدات الضد هنا هي جزيئات ذائبة كالسموم، وهنا يجري تكوين معقدات كبيرة من مولدات الضد - الأجسام المضادة المرتبطة بها فتنفصل المعقدات عن المحلول المذابة به وتترسب ولا تتمكن من الحركة حيث يمكن للخلايا الأكولة لاحقاً تحطيمها.

د- **تثبيت النظام المتمم وتنشيطه** complement fixation and activation: تعد هذه الطريقة أهم الطرق وأكثرها شيوعاً للتخلص من مولدات الضد الغريبة، إذ يؤدي ارتباط الجسم المضاد بالخلايا الهدف الغريبة (كالخلية البكتيرية أو خلية الدم الحمراء الغريبة) إلى تغيير شكل الجسم المضاد وتعرية موقع على ساقه خاص بارتباط النظام المتمم. يؤدي ارتباط النظام المتمم إلى تثبيت النظام المتمم على سطح الخلية الهدف الغريبة وإلى تحللها بالطريقة التي وصفت تحت بند النظام المتمم. بالإضافة لذلك فإن ما يفرز من مواد كيميائية (كهستامين) أثناء تنشيط النظام المتمم يؤدي إلى تضخيم الاستجابة الالتهابية وإلى تسريع الابتلاع بسبب التشهية، كما أن مولدات الضد المغطاة بالنظام المتمم أكثر جذباً لخلايا B مما يشكل آلية تغذية راجعة إيجابية تستدر مزيداً من الاستجابات المناعية.

خلايا جهاز المناعة

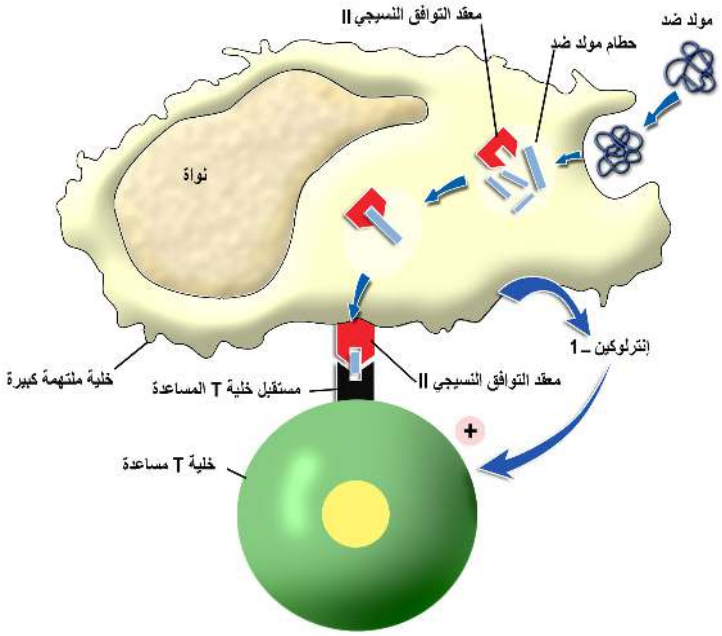
أ - الخلايا الملتهمة الكبيرة Macrophages

جرت الإشارة سابقاً لهذه الخلايا على أنها تنشأ من الخلايا الوحيدة التي تغادر الدورة الدموية وتصل إلى الأنسجة والأعضاء المختلفة فإما أن تبقى متجولة فيها كتجوالها في الأنسجة الضامة والأعضاء الليمفية وإما أن تستقر في بعضها كالكبد والرئتين والدماغ. وفي الأعضاء الليمفية غالباً ما تتجمع الخلايا الملتهمة الكبيرة في التجاويف النخاعية لها بينما تستقر الخلايا الليمفية B في المراكز المولدة والخلايا الليمفية T في المناطق المحاذية للقشرة. تقوم الخلايا الملتهمة الكبيرة بالأدوار المترابطة الآتية (شكل 21 - 17):

1- ابتلاع المواد الغريبة وحطام الخلايا والخلايا السرطانية وهضمها وتخليص الجسم منها.

2- بعد ابتلاع بعض المواد الغريبة تعرض الخلايا الملتهمة أجزاء من مولدات الضد الغريبة المبتلعة على السطح الخارجي لها وبذا فهي تعمل كخلايا مشهرة أو عارضة لمولد الضد (APC) antigen presenting cells.

تعرض الخلايا الملتهمة الكبيرة وخلايا B الناضجة وبعض خلايا T (بالإضافة للخلايا الشجرية في الأعضاء الليمفية وخلايا لانجرهانز في البشرة) على سطحها بروتينات معقد التوافق النسيجي من النوع الثاني MHCII * الذي يمكن خلايا الجهاز المناعي من تمييز بعضها البعض. يُصنع بروتين MHCII في الشبكة الإندوبلازمية ويمر منها إلى جهاز جولجي ثم يرتبط بقطع ببتيدية تضم 14 - 17 حامضاً أمينياً تنتج من بروتينات الخلية نفسها ومن مولدات ضد خارجية exogenous antigens غريبة نتجت من ابتلاع وهضم الجسم



الشكل 21 - 17 : عند ابتلاع مولد الضد وتحطيمه تعرض الخلية الملتهمة الكبيرة عينة منه بعد ربطها بمعقد التوافق النسيجي من النوع الثاني. يسبب هذا ارتباط خلايا T المساعدة بتأثير إنترلوكين، حيث يتم التعامل مع مولد الضد.

* كانت تدعى سابقاً مولد ضد الخلايا البيضاء الإنسانية Human leukocyte antigen (HLA) بسبب اكتشاف مولد الضد هذا أولاً على سطح الخلايا البيضاء ولكن وجد لاحقاً أنه موجود على سطح معظم خلايا الجسم، ولذا أعطي تسمية مختلفة حتى لا يفهم خطأ أنه موجود فقط على سطح الخلايا البيضاء.

الغريب داخل الفجوات الإبتلاعية. بعد ذلك تهاجر القطع الببتيدية في حويصلات نحو الغشاء البلازمي حيث تعرض على سطحه.

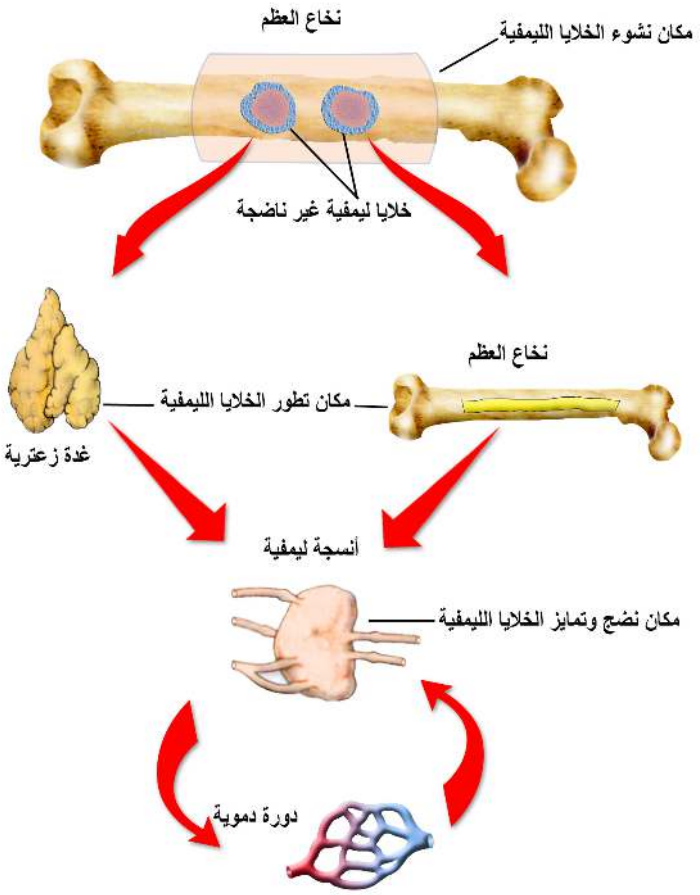
وحينما يكون الببتيد المرتبط بمعقد التوافق النسيجي بروتيناً ذاتياً فإن خلايا المناعة (خلايا T مثلاً) تمر بالخلية المشهرة لمولد الضد دون أن تتفاعل معها بإعتبار أنها خلية عائدة للجسم نفسه، أما إذا كان الببتيد المرتبط بمعقد التوافق النسيجي بروتيناً غريباً أو يعود لمولد ضد غريب فإن خلايا T المساعدة تمر به وتتعرف إليه وترتبط به مكونة معقداً جديداً من الذات وغير الذات يسبب تحفيز خلايا T واتمام الخطوات اللاحقة من المناعة الخلوية.

3 - تفرز الخلايا الملتهمة الكبيرة بروتينات سائلة تحفز خلايا T ومن هذه المواد مادة إنترولوكين 1 interleukin1(il-1) التي تحفز خلايا T المرتبطة بالخلية الملتهمة الكبيرة. يؤدي تحفيز خلايا T المساعدة، إلى إفرازها مواد كيميائية مثل إنترلوكين 2 interleukin2(il-2) التي تعود فتؤثر على الخلية الملتهمة الكبيرة نفسها لتصبح متحفزة activated macrophage وذات قدرة بالغة على الالتهام وعلى إفراز مركبات قاتلة للبكتيريا كالمجموعات الحرة free radicals .

ب ـ الخلايا الليمفية Lymphocytes

تنشأ الخلايا الليمفية من خلايا ليمفية جذعية lymphoid stem cells موجودة في نخاع العظام في البالغين. تسلك الخلايا الليمفية طريقين مختلفين من أجل النضج والتمايز بعد تكونها في نخاع العظم، فالجزء الأعظم منها (65 - 85%) يذهب إلى الغدة الزعترية حيث ينضج ويصبح قادراً مناعياً immunocompetent وهذه الخلايا تدعى خلايا T (اشتق اسمها من مكان نضجها وهو الغدة الزعترية thymus gland). أما الجزء المتبقي من الخلايا فينضج ويصبح قادراً مناعياً في مكان غير معروف تماماً في الإنسان، فهو قد يتم في نخاع العظم نفسه أو في كبد وطحال الجنين أو في الأنسجة الليمفية المرتبطة بالقناة الهضمية. وقد دعيت هذا الخلايا خلايا B وذلك لأن مكان نضجها في الطيور عرف تحديداً بأنه تركيب يدعى محفظة فابريسيس bursa of Fabricius وهي كيس ليمفي صغير مرتبط بالأمعاء.

وفي كل من الحالتين فإن خلايا B وخلايا T بعد نضجها واكتسابها القدرة المناعية تهاجر إلى الأنسجة الليمفية (شكل 21 - 18)، حيث تستقر بها لتقوم بالأدوار المحددة لها، إذ تستقر خلايا B في المناطق المولدة للعقد الليمفية بينما تستقر خلايا T في المناطق المجاورة للقشرة. أما من حيث الوظائف التي يقوم بها كل نوع فإن خلايا B تسبب استجابة مناعية سائلة humoral immune response أما خلايا T فإنها تسبب استجابة مناعية خلوية cell – mediated immune response. يجدر بالذكر أن هذين النوعين من المناعة هما نتاج عمل الأنسجة الليمفية المتمثلة بشكل أساسي بالعقد الليمفية ولكنها تشمل اللوزات والطحال والقناة الهضمية ونخاع العظم. وحيث أن العقد الليمفية واقعة بشكل استراتيجي على الأوعية الليمفية القادمة من مختلف أنحاء الجسم لذا فإنها قادرة على التفاعل مع مختلف أشكال الأجسام الغريبة القادمة من أي مكان في الجسم وذلك قبل أن تتمكن من الوصول للدورة الدموية والانتشار منها إلى أجزاء الجسم الأخرى.



الشكل 21 - 18: تنشأ الخلايا الليمفية الجذعية في نخاع العظم ثم تتطور لاحقا إلى خلايا B أو T في نخاع العظم أو في الغدة الزعترية ثم تنضج وتتمايز في العقد الليمفية.

مراحل تكون المناعة السائلة

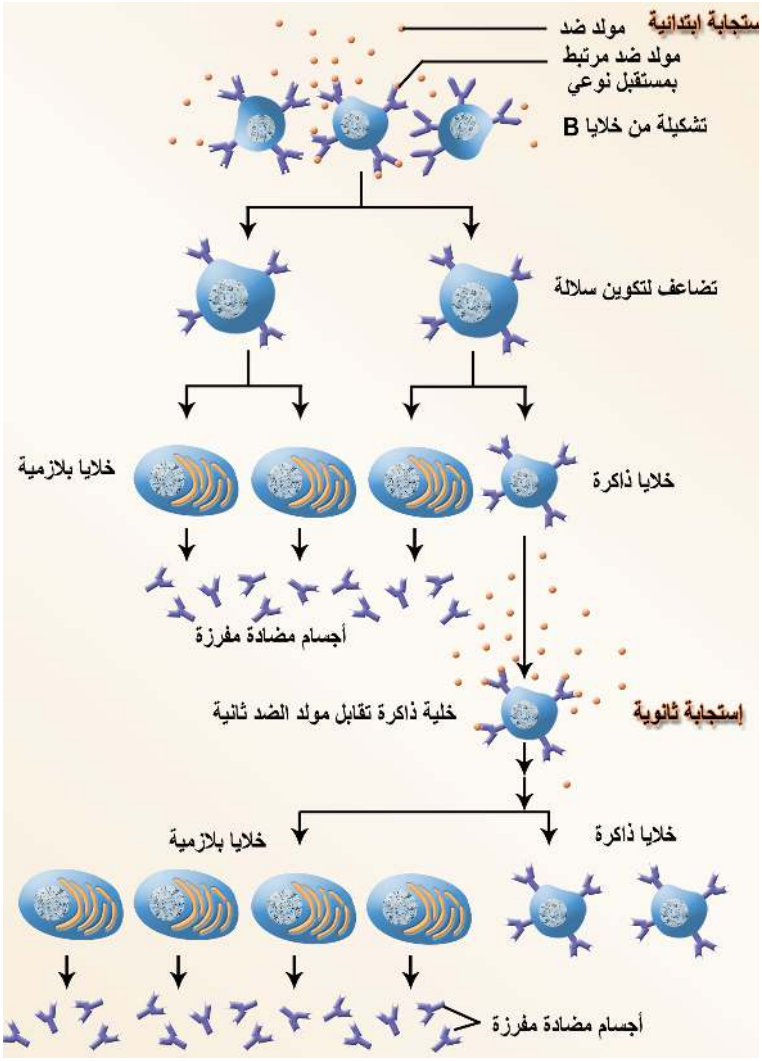
1 ـ مواجهة مولد الضد (التحدي بمولد الضد) Antigen challenge (شكل 21 – 19)

تتم المواجهة بين مولد الضد وبين الخلية الليمفية B التي تمايزت واكتسبت القدرة المناعية للمرة الأولى عادةً إما في العقد الليمفية أو في الطحال، غير أنها يمكن أن تتم في أي نسيج ليمفي آخر. ويجب أن نشير هنا إلى أن الخلية الليمفية B التي اكتسبت القدرة المناعية في نخاع العظم لا تزال غير فعالة وظيفياً بشكل كامل حتى الآن، وهي لا تصبح فعالة إلا بعد مواجهتها لمولد الضد كما سنرى.

2 ـ تحفيز خلية B B Lymphocyte activation

يرتبط مولد الضد بالمستقبلات الموجودة على سطح الخلية الليمفية B ويعتقد بأن هذا الارتباط يتم بين مولد الضد وبين الأجسام المضادة (IgD) التي تقبع على سطح خلية B وتعمل كمستقبلات لمولدات الضد. يؤدي ارتباط مولد الضد بالمستقبلات إلى ربط المستقبلات المتجاورة عرضياً cross-linking مما يشكل معقد مولد الضد ـ المستقبل، ويساهم في هذا الأمر خلايا T المساعدة* .

* تكون مساهمة خلايا T المساعدة وذلك إما بإفرازها مركبات محركة للخلايا الليمفية lymhphokines أو بارتباط معقد التوافق النسيجي لها بمولد الضد المرتبط بخلية B.



الشكل 21-19: مراحل تكوين المناعة السائلة بواسطة خلايا B الليمفية.

يعقب تشكيل مولد الضد – المستقبل عملية إدخال خلوي endocytosis لهذا المعقد إلى داخل الخلية وتحطيم جزئي له داخل الحويصلات الابتلاعية ثم ربط جزء منه مع معقد التوافق النسيجي الثاني حيث يعرض هذا الجزء بعد ذلك مرتبطاً بمعقد التوافق النسيجي الثاني لخلية B وعلى سطحها. ويساهم في هذا الأمر خلايا T المساعدة (T_{H2}) التي ترتبط بمعقد التوافق النسيجي الثاني لخلية B وذلك عن طريق ارتباط البروتين CD_{40} الذي تفرزه T إلى بروتين CD_{40} الموجود على سطح خلية B. بهذا تكون الخلية B قد حُفزت، ويبدو من الخطوتين الأولى والثانية أن تحفيز الخلية الليمفية B لا يحدث بغياب مولد الضد.

3 ـ تكوين سلالة (الانتخاب السلالي) Clonal Selection

تقوم خلية B التي حفزت للتو بالنمو وبالانقسام بسرعة لتشكل عدداً هائلاً من الخلايا الليمفية التي تشبهها تماماً في جميع مواصفاتها، وتحديداً من حيث حملها نفس مستقبلات مولد الضد الذي سبب تحفيزها. يدعى العدد الهائل من الخلايا المتشابهة الناتجة من انقسام خلية B المحفزة سلاله clone وذلك لأن الخلايا جميعها مشتقة من الأصل نفسه، وحيث أن مولد الضد في الأصل كان قد اختار الارتباط بالخلية الأم (الأصل) لوجود مستقبلاته عليها فإن عملية تكوين سلالة يمكن أن يطلق عليها انتخاب (اختيار) سلالي clonal selection.

4 ـ تكوين خلايا بلازمية Plasma cell formation

تتحور معظم خلايا السلالة بعد ذلك تركيبياً ووظيفياً لتشكل خلايا بلازمية ويتم ذلك في غضون خمسة أيام ويستغرق حوالي ثمانية أجيال من الخلايا. فمن ناحية تركيبية، تكون الخلايا البلازمية أكبر حجماً كما تكون الشبكة الاندوبلازمية بها متطورة وواسعة وذلك لما سيكون لها من دور في إفراز البروتينات المناعية (Ig) (الأجسام المضادة). من ناحية وظيفية تفرز الخلايا البلازمية أجساماً مضادة متشابهة تستطيع جميعها الارتباط بنوع مولد الضد الذي سبب تحفيز خلية B. يتم إفراز الأجسام المضادة بمعدل 2000 جسم مضاد في الثانية الواحدة من الخلية البلازمية الواحدة ويستمر هذا الإفراز لمدة 4 - 5 أيام وهي مدة حياة الخلية البلازمية، وبينما تبقى الخلية البلازمية عادة في التراكيب الليمفية أثناء حياتها فإن الأجسام المضادة تنتقل من الليمف إلى الدورة الدموية حيث تصل إلى موقع العدوى وتقوم بعملها في الارتباط بمولدات الضد هناك حيث تؤدي إلى تدميرها بالطرق التي شرحت تحت باب تفاعل الجسم المضاد مع مولد الضد. تُحفَز خلايا B لتشكل خلايا بلازمية بواسطة عوامل كيميائية، فقد وجد أن لمواد إنترلوكين 4.5.10 4.5.10 interleukins دور في هذا التحول.

5 ـ تكوين خلايا ذاكرة Memory cell formation

لا تتحول جميع خلايا السلالة إلى خلايا بلازمية بل إن بعضها يتحول إلى خلايا ذاكرة، وهذه الخلايا تشبه خلايا B الأم من حيث المستقبلات الموجودة على سطحها. تبقى الخلايا الذاكرة في الدورة الدموية لعدة سنوات بعد العدوى الأولى حيث تقوم في هذه الفترة بإفراز كميات قليلة من الأجسام المضادة التي تبقى في الدورة الدموية وتقاوم مولدات الضد حال دخولها مباشرة إذا ما دخلت لاحقاً. كذلك فإن دخول مولدات الضد مرة ثانية إلى الجسم في فترة لاحقة يحفز خلايا T الذاكرة التي تساعد خلايا B الذاكرة لتشكل سلالة جديدة من الخلايا البلازمية المفرزة للأجسام المضادة.

الاستجابات المناعية السائلة

يتضح لنا من المناقشة السابقة طبيعة عمل الخلايا الذاكرة، فبالإضافة إلى إفرازها القليل من الأجسام المضادة بشكل مستمر لتشكل حاجز مقاومة سريع، فهي تستطيع بواسطة مستقبلاتها التحري عن مولد الضد إذا دخل ثانيةً (عند حصول العدوى للمرة الثانية) ثم تنقسم لتشكل سلالة وتنتج خلايا بلازمية مفرزة للأجسام المضادة. تكون الاستجابة المناعية في الحالة الأخيرة أكثر سرعة وفعالية وأطول أمداً ويطلق على هذه الاستجابة المناعية الناتجة عن تعرض الخلايا الذاكرة لمولدات الضد استجابة مناعية ثانوية* secondary immune response. أما الاستجابة المناعية الناشئة عن التعرض لمولد الضد للمرة الأولى، وتدعى استجابة مناعية أولية (ابتدائية) primary

* يفضل بعض المؤلفين تسمية الاستجابة المناعية الثانوية الناتجة عن وجود الخلايا الذاكرة ذاكرة مناعية immunological memory.

immune response، فإنها تحدث بعد فترة إعاقة تتراوح بين 3 - 6 أيام كما أن تركيز الأجسام المضادة في الدم يكون منخفضاً مقارنةً بما يحدث أثناء الاستجابة الثانوية (شكل 21 - 20) ويصل أعلى تركيز له بعد حوالي 10 أيام من حدوث العدوى، ثم تتلاشى الاستجابة المناعية في غضون فترة قصيرة.

المناعة الخلوية Cell-mediated Immunity

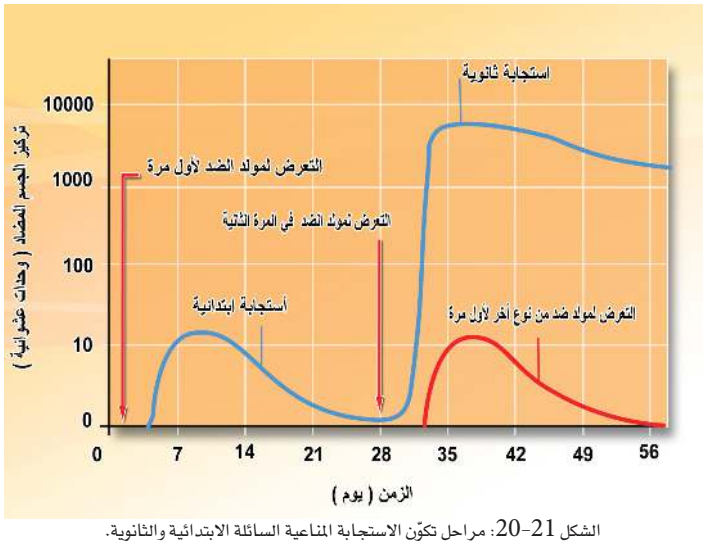
لقد أشرنا إلى أن الاستجابة المناعية الخلوية هي وظيفة تقوم بها خلايا T التي تنتج في نخاع العظم وتتمايز في الغدة الزعترية. وحيث أن فهم مراحل تكون المناعة الخلوية أمر معقد بعض الشيء لذا فإننا سنجزئه إلى مراحل على النحو الآتي:

أ- نضج خلايا T في الزعترية واختبار قدرتها المناعية

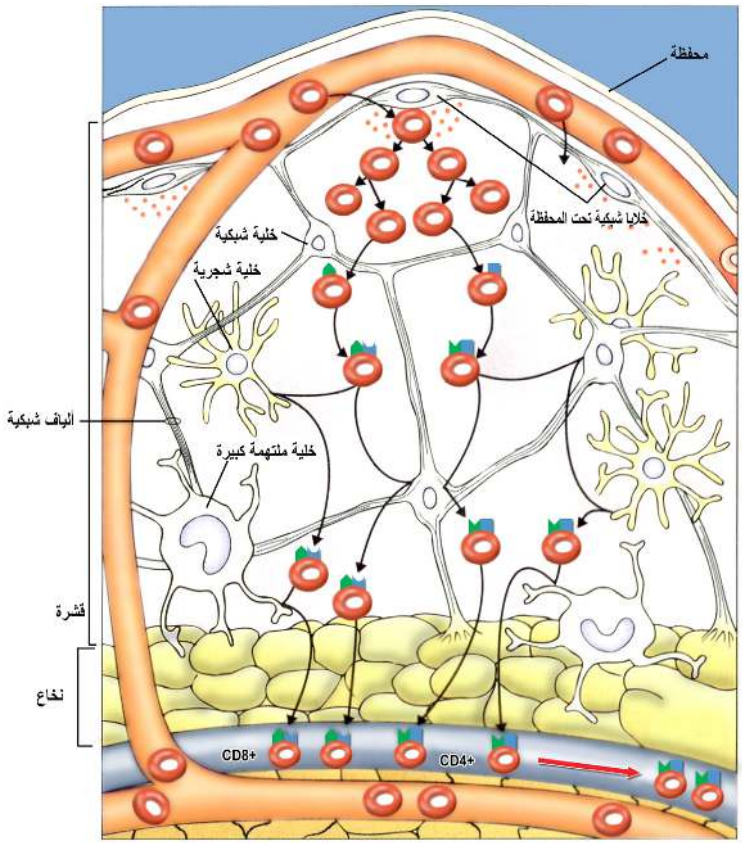
يبين شكل 21 - 21 مراحل نضج خلايا T في الزعترية واكتسابها القدرة المناعية. ويبدو واضحاً أن خلايا T غير الناضجة التي تُجذب من الدم بواسطة مواد زعترية جاذبة thymotaxins تصل إلى قشرة الزعترية ثم تمر نحو النخاع عبر شبكة من الخلايا الشبكية والشجرية والملتهمة الكبيرة حيث تنقسم خلال هذه العمليات انقسامات متعددة كما تكتسب على سطحها بروتينات مميزة لها تشكل مستقبلات لها. هذه المستقبلات لها وظيفتان: الأولى أنها تمكن الخلايا الأخرى من التعرف على خلايا T والثانية أنها تمكن خلايا T من التعرف على مولدات الضد الغريبة. فلدى وصول خلايا T إلى القشرة الخارجية تبدأ ببناء بروتينات سطحية تشكل علامات خلوية cell markers لها ومن هذه البروتينات بروتين CD_4 حيث تسمى خلايا T المكونة له خلايا CD_4 (واختصاراً T_4) وهذه ستصبح لاحقاً خلايا T مساعدة (T_H) helperT، وكذلك البروتين CD_8 حيث تدعى الخلايا المحتوية عليه خلايا CD_8 (واختصاراً T_8) وهذه ستصبح لاحقاً إما خلايا T قاتلة (T_C) cytotoxic T أو خلايا T مثبطة (T_S) suppressor T.

كما تبني خلايا T أثناء وجودها في القشرة الخارجية للزعترية بروتينات سطحية أخرى هي معقد التوافق النسيجي MHC بصنفيه الأول والثاني Class I، II. يتخصص كل نوع من خلايا T ببناء صنف من معقد التوافق النسيجي، فمثلاً، تبني خلايا T_4 أو T_H المساعدة (بالإضافة إلى خلايا B والخلايا الملتهمة الكبيرة والخلايا الشجرية للأعضاء الليمفية والخلايا المتقرنة أو خلايا لانجرهانز في الجلد) الصنف الثاني MHC-II، بينما تبني خلايا T القاتلة والمثبطة (بالإضافة إلى جميع خلايا الجسم الأخرى باستثناء خلايا الدم الحمراء وخلايا B والخلايا الملتهمة الكبيرة، كما أشير إليه أعلاه) الصنف الأول MHC-I.

عندما تصل خلايا T إلى القشرة الداخلية للزعتريه تبدأ ببناء مستقبلات سطحية أخرى تدعى مستقبلات خلايا T-cell receptors (TCR) التي تكون وظيفتها التعرف على مولدات الضد الغريبة. يتألف مستقبل خلية T من سلسلتين ببتيدتين هما ألفا وبيتا (وبهذا فمستقبلات خلايا T تختلف عن مستقبلات خلايا B التي سبقت الإشارة إليها والمؤلفة من أربع سلاسل ببتيدية). تجدر الإشارة هنا إلى أن مستقبلات خلايا T المناط

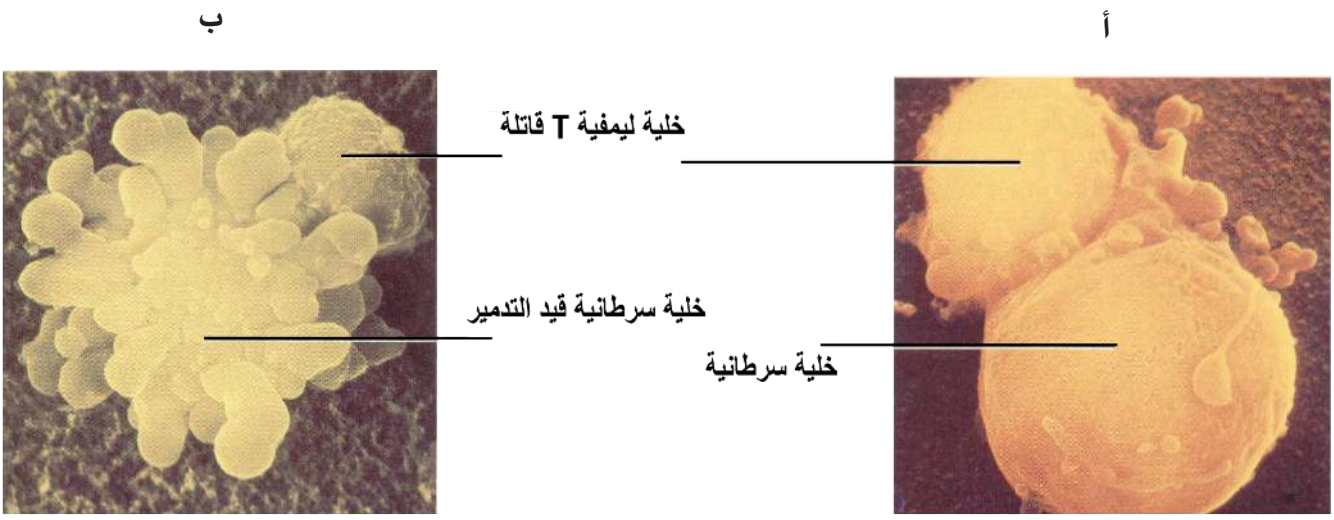


الشكل 21-20: مراحل تكوّن الاستجابة المناعية السائلة الابتدائية والثانوية.



الشكل 21-21: نضج خلايا T واختبار قدرتها المناعية في الزعترية.

بها وظيفة التعرف على مولد الضد لا تستطيع التعرف على مولد الضد الحر الموجود في الدم أو سوائل الجسم كما هو الحال في خلايا B، بل يجب أن يكون مولد الضد مرتبطاً بمعقد التوافق النسيجي ومعروضاً على سطح الخلية المشهرة أو العارضة لمولد الضد (هذا يعني أن مستقبلات خلايا T سترتبط فقط بمعقد ناشيء من اتحاد مولد الضد مع معقد التوافق النسيجي للخلية المشهرة). كما تجدر الإشارة أيضاً إلى أن مستقبلات خلايا T، وعلى الرغم من أنها مؤلفة من سلسلتين ببتيدتين، تكون شديدة التباين وذلك بسبب العدد الكبير من عمليات إعادة الترتيب التي تتم في الجينات المسؤولة عن إنتاجها. تؤدي عمليات إعادة الترتيب هذه



الشكل 21 - 22 : دور خلايا T القاتلة في: أ) التحري عن الخلايا السرطانية واكتشافها، ب) تدميرها، كما تظهر ذلك الصور المأخوذة بواسطة المجهر الإلكتروني الماسح.

إلى إنتاج تشكيلات كبيرة من خلايا T القادرة على التعامل مع العديد من مولدات الضد المختلفة. وحيث أن عمليات إعادة الترتيب يمكن أن تنتج بشكل احتمالي، سلالات من خلايا T قادرة على التفاعل مع معقد توافق نسيجي ذاتي مرتبط به بروتينات ذاتية عائدة للجسم، لذا فإن هذه السلالات من خلايا T يجري تدميرها في الزعترية بواسطة الخلايا الملتهمة الكبيرة لكي لا تقوم لاحقاً بمهاجمة خلايا الجسم نفسه. فمن المدهش أن نعلم أن حوالي 96 - 99 % من خلايا T التي هي قيد النضج يجري تحطيمها في الزعترية للسبب السابق نفسه وأن البقية الباقية (1 - 4 %) فقط هي التي تقوم بمهام المناعة الخلوية.

تُمثل عملية التدمير التي يطلق عليها apoptosis، والتي ينظر إليها على أنها انتخاب سلبي negative selection، اختباراً لقدرات خلايا T المناعية ضد خلايا الزعترية، فالخلايا القليلة التي اختيرت (1 - 4 %) هي وحدها التي اكتسبت قدرة مناعية وهذه تمر لاحقاً إلى نخاع الزعترية ثم إلى الدم حيث تذهب بعد ذلك إلى الأعضاء الليمفية لتقوم بالمهام المناطه بها.

ب - أنواع خلايا T وموجز لوظائفها

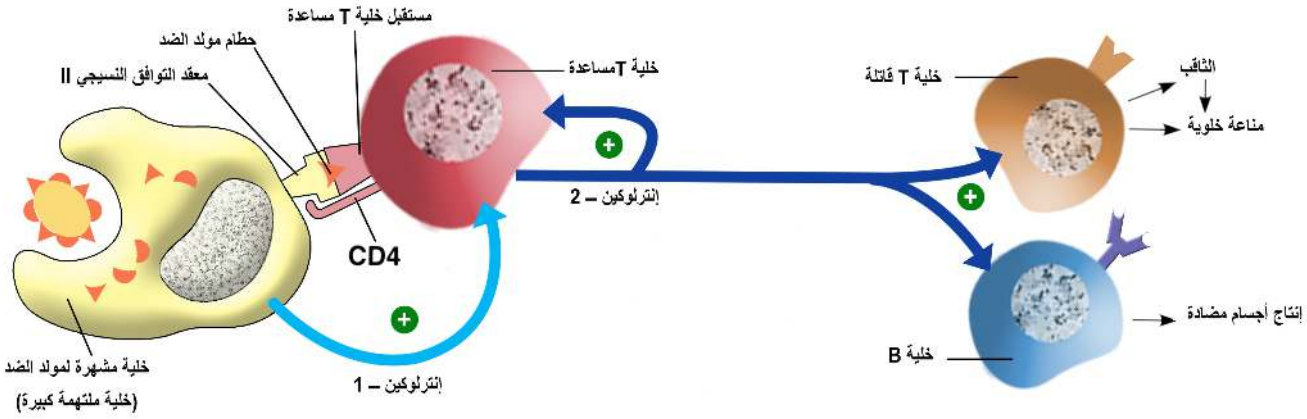
تصنف خلايا T وظيفياً إلى ثلاثة أصناف: فالصنف الأول هو خلايا T المساعدة (T_H) helper وهي ذات وظيفة تنظيمية إذ إنها تلعب دوراً مركزياً منظماً لنشاط كل من الخلايا الملتهمة الكبيرة وخلايا B وخلايا T القاتلة، والصنف الثاني هو خلايا T القاتلة cytotoxic (T_C) (شكل 21 - 22) وهذه تزحف على سطح خلايا الجسم وتتحرى عن وجود الفيروسات فيها كما تتحرى عن الخلايا السرطانية وتقتلها وذلك بإفرازها لمواد قاتلة. أما الصنف الثالث فهو خلايا T المثبطة suppresor (T_S) وهذه ذات دور تنظيمي أيضاً إذ أنها تثبط الاستجابة المناعية عندما يصبح مولد الضد الغريب مسيطراً عليه ولم يعد يشكل خطراً على الجسم. من ناحية أخرى، أشرنا في البند السابق إلى وجود نوعين من خلايا T اعتماداً على وجود البروتينات السطحية من نوع CD فهناك خلايا CD_4 أو T_4 وهناك خلايا CD_8 أو T_8، وبينما يمتلك النوع الأول معقد توافق نسيجي من الصنف الثاني MHC-II تمتلك خلايا النوع الثاني معقد من الصنف الأول MHC-I. تعكس هذه الميزة التركيبية ميزة وظيفية، إذ أن الخلايا من النوع الأول المحتوية MHC-II (خلايا T_4) قادرة فقط على الارتباط بمولد ضد مرتبط بمعقد توافق نسيجي من الصنف الثاني، وهذا يعني أنها لا ترتبط إلا بخلايا الجسم العارضة لمولد ضد مرتبط بمعقد توافق نسيجي من الصنف الثاني، وهذه الخلايا الأخيرة هي الخلايا الملتهمة الكبيرة وخلايا B والخلايا الشجرية والخلايا المتقرنة. أما خلايا T من النوع الثاني المحتوية على MHC-I (وهي خلايا T_8) فهي قادرة على الارتباط بالخلايا العارضة لمولد ضد مرتبط بمعقد توافق نسيجي من الصنف الأول، وهذه الخلايا العارضة هي جميع خلايا الجسم المصابة بالفيروسات أو الخلايا السرطانية. يبنى على هذا الفهم لارتباطات خلايا T أن خلايا T_8 سوف لن تستطيع القيام بعملها وهي في الأعضاء الليمفية فقط بل عليها أن تغزو الأنسجة المختلفة وتقوم بمسح سطوح خلايا الجسم للتفتيش عن الخلايا العارضة لمولدات الضد ولرصدها والتعامل معها وتدعى هذه الوظيفة رصد مناعي immunological surveillance، وسنوضح لاحقاً كيف يتم تعامل خلايا T_8 مع خلايا الجسم.

جـ - دور المواد المنشطة خلوياً Role of Cytokines

يتم تنشيط وتنظيم الاستجابات المناعية بواسطة مواد كيميائية وسيطة شبيهة إلى حد بعيد بالمواد الكيميائية الوسيطة التي تُفرز أثناء استجابة الالتهاب. يطلق عادة على هذه المواد الوسيطة اسم عام واحد هو منشطات خلوية cytokines ويندرج تحت هذا الاسم أكثر من عشرين من المركبات من بينها 12 إنترولوكين وثلاثة إنترفيرونات وأربع عوامل منشطة، فالمنشطات الليمفية lymphokines لتكوين المستعمرات وعاملا تنقر الأورام tumor necrosis factor كلها بروتينات كربوهيدراتية تفرزها خلايا T المنشَطة، والمنشطات الوحيدة monokines تفرزها الخلايا الوحيدة ومشتقاتها من خلايا ملتهمة كبيرة، وهكذا. ويمثل جدول 21 - 2 ملخصاً لأهم المنشطات الخلوية والمعلومات المتوفرة عنها.

جدول 21 - 2: المنشطات الخلوية ووظائفها

المركب	الخلايا المفرز له	الخلايا التي يؤثر عليها	عمله
إنترلوكين 1	الخلايا الملتهمة الكبيرة وخلايا B	خلايا T_4 المرتبطة	1) يحولها إلى خلايا T مساعدة نشطة ويحثها على إفراز إنترلوكين 2 وعلى بناء مستقبلات إنترولوكين 2 بها. 2) يسبب الحمى المهمة للتفاعلات 3) يحفز خلايا B على الانقسام
إنترلوكين 2	خلايا T المرتبطة	خلايا T_4 (المساعدة) خلايا T القاتلة (T_C) خلايا B	1) تغذيه راجعة إيجابية على خلايا T المرتبطة لتنقسم 2) ينشط خلايا T القاتلة وخلايا B للانقسام 3) ينشط الخلايا القاتلة الطبيعية
إنترلوكين 4	خلايا T	خلايا B المنشطة والخلايا البلازمية	1) يحفز تكوين خلايا B المنشطة والخلايا البلازمية. 2) يحث الخلايا البلازمية على إنتاج IgE
إنترلوكين 5	خلايا T	خلايا B والخلايا البلازمية	1) يحفز خلايا B 2)يحث الخلايا البلازمية على إنتاج IgM، IgA
إنترلوكين 6	الخلايا الملتهمة الكبيرة المنشطة	خلايا B والخلايا البلازمية وخلايا T	1) يحفز تمايز خلايا B إلى خلايا بلازمية 2) يسبب تضاعف خلايا T ونشاطها 3) يحث الكبد على إفراز بروتينات تربط سكريات محافظ البكتيريا وتربط النظام المتمم بالبكتيريا.
إنترلوكين12	خلايا T المساعدة	TH_0	يحول خلايا T المساعدة TH_0 إلى خلايا مساعدة TH_1
CD_{80}	الخلايا الملتهمة الكبيرة	الخلايا الملتهمة الكبيرة	يرتبط إلى بروتين CD_{28} في الخلايا CD_4 مما ينشط الخلايا المرتبطة من هذا النوع.
إنترفيرون γ	CD_4،TH_1	الخلايا الملتهمة الكبيرة	1) ينشطها لتدمير مولدات الضد المبتلعة 2) يجعلها تشهر ما بها من مولدات ضد بكفاءة أكبر. 3) يحفز بناء الصنف الأول والثاني من MHC. 4) ينشط الخلايا القاتلة الطبيعية. 5) ينشط خلايا B 6) يسبب تمايز خلايا T القاتلة.
بيرفورين (الثاقب)	خلايا T القاتلة	خلايا الجسم المحتوية على الفيروسات والخلايا السرطانية	يسبب انفجار الخلايا الهدف وتحرر ما بها من مولدات ضد (فيروسات) بحيث تصبح عرضة للتفاعل مع الأجسام المضادة .
ليمفوتوكسين lymphotoxin	خلايا T القاتلة	خلايا الجسم المحتوية على الفيروسات والخلايا السرطانية	يسبب تحلل DNA
عامل النمو المحول بيتا Transforming G.F. beta	خلايا T	خلايا T و B	1) يثبط نشاط وتكاثر الخلايا الهدف. 2) يثبط الاستجابة المناعية.
عامل مثبط هجرة الخلايا الملتهمة الكبيرة Macrphage migration inhibiting. F	خلايا T	الخلايا الملتهمة الكبيرة	يثبط هجرة الخلايا الهدف ويبقيها في منطقة تواجد مولد الضد.



الشكل 21-23: بعض التفاعلات المحتملة للخلايا المناعية بعد اشهار مولد الضد من قبل خلية ملتهمة كبيرة.

د) إشهار مولد الضد وتقديمه لخلايا T المساعدة (دور الخلايا المساعدة)

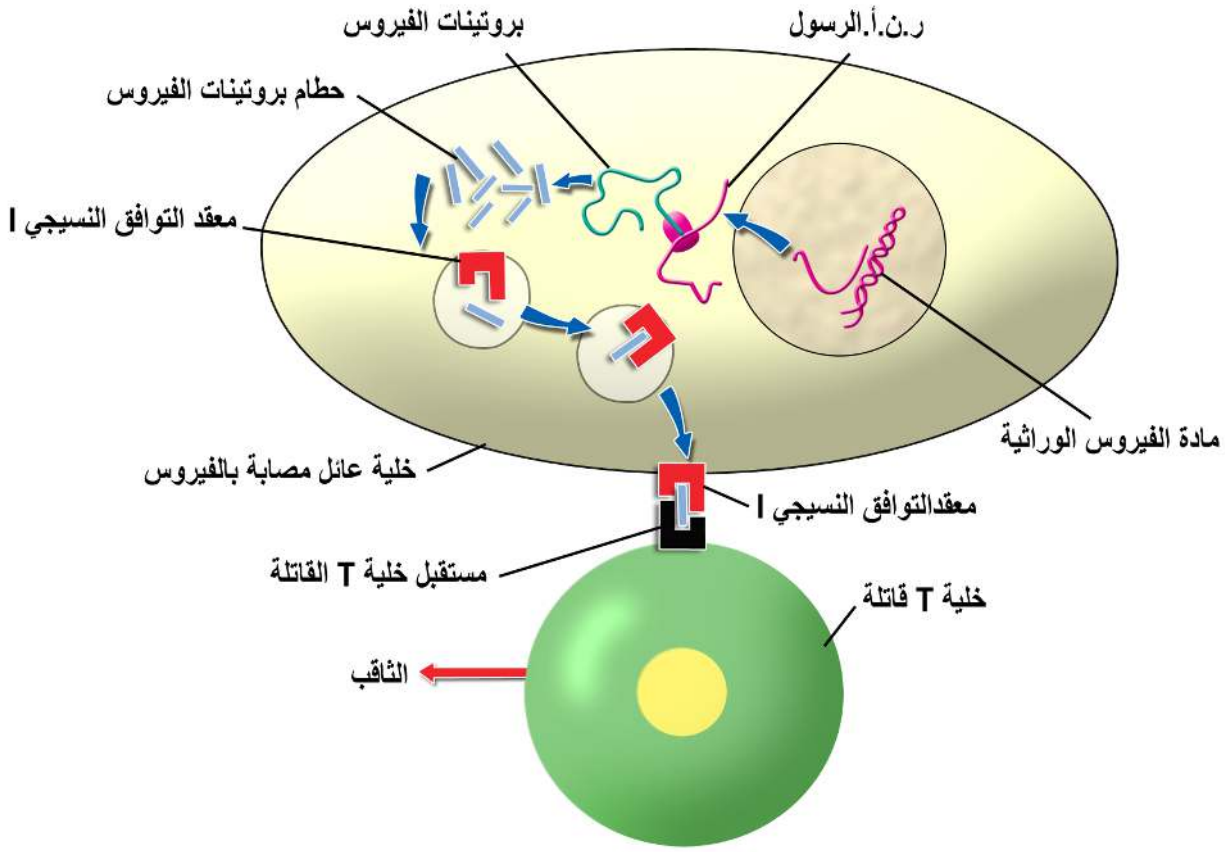
تقوم الخلايا الملتهمة الكبيرة وخلايا B وخلايا أخرى أشرنا لها سابقا بإشهار مولد الضد أو جزء منه يدعى مقرر مولد الضد antigenic determinant وتقديمه لخلية T المساعدة لكي ترتبط به وتكمل باقي وظيفتها. فالخلايا الملتهمة الكبيرة مثلاً تلتهم مولدات الضد أو مسببات الأمراض بشكل غير نوعي عادة وتحطم مولد الضد جزئياً بواسطة أنزيمات هاضمة للبروتينات إلى ببتيدات قصيرة. ترتبط بعض هذه الببتيدات القصيرة داخل الخلية الملتهمة الكبيرة إلى معقد التوافق النسيجي من النوع الثاني MHC-II، وتحديداً يرتبط الببتيد القصير المميز لمولد الضد (مقرر مولد الضد) إلى أخدود في مركز MHC. تقوم الخلية الملتهمة الكبيرة بعد ذلك بعرض المعقد الناتج (معقد مولد الضد – معقد التوافق النسيجي الثاني MHC-II والذي يمكن تسميته معقد الذات/غير الذات حيث أن MHC-II عائد للخلية الملتهمة ويمثل الذات ومولد الضد يمثل غير الذات) على سطحها الخارجي، مما يدفع خلية T المساعدة إلى التعرف عليه والارتباط به بواسطة مستقبلات خلية T. كذلك تفرز الخلية الملتهمة الكبيرة بعض المنشطات الخلوية مثل إنترلوكين1، الذي ينشط خلية T المساعدة المرتبطة للتو، إذ يحثها على التضاعف، كما يسبب الحمى بتأثيره على تحت المهاد. وجدير بالذكر أن هذه الحمى تسبب زيادة في نشاط الخلايا الدفاعية كما تسهل القضاء على الجراثيم.

تقوم خلايا B أيضاً بدور عارض لمولدات الضد، وتعد هذه وظيفة ثانوية لخلايا B إذ أن الوظيفة الأولى هي التمايز لإعطاء خلايا بلازمية منتجة للأجسام المضادة. إن ارتباط مولد الضد إلى مستقبلات خلايا B يؤدي إلى إدخال المعقد إلى داخل الخلية حيث يجري تحطيمه بشكل جزئي وربط ببتيد قصير منه مع MHC-IIبشكل مماثل لما عرضناه مع الخلايا الملتهمة الكبيرة. تقوم خلية B بعد ذلك بعرض معقد الذات/ غير الذات على سطحها فتتعرف عليه خلايا T المساعدة. وكما هو الحال في الخلايا الملتهمة الكبيرة، فإن خلايا B تفرز إنترلوكين 1 ليحث خلايا T المساعدة المرتبطة على الانقسام (كما يحث خلايا B نفسها على التضاعف).

ماذا يحدث لخلايا T المساعدة عند ارتباطها بخلية عارضة لمولد الضد؟ يبين شكل 21 – 23 أن إفراز الخلية عارضة مولد الضد، سواء كانت خلية ملتهمة كبيرة أو خلية B، لإنترلوكين1 يؤدي إلى تنشيط خلية T المساعدة المرتبطة وحثها على الانقسام كما يحثها على إفراز إنترلوكين2 وعلى بناء مستقبلات خاصة بإنترولوكين2 وعرضها على سطحها. ما فائدة هذه المستقبلات وما وظيفة انترلوكين2؟ يعمل إنترلوكين2 على هيئة هرمون ذاتي autocrine إذ أنه يؤثر على الخلية التي أفرزته نفسها (وهي خلية T المساعدة) لتبدأ سلسلة من الانقسامات غير المباشرة مشكلة سلالة من خلايا T المساعدة النشطة القادرة على إفراز إنترولوكين2 نفسه ومنشطات خلوية أخرى مثل إنترولوكين 6. يجدر بالذكر أن خلية T المساعدة المرتبطة لا تستطيع التأثر بإنترلوكين 2 إلا إذا كان لديها المستقبلات الخاصة به ولهذا فإنها تقوم ببناء هذه المستقبلات بتحفيز من إنترلوكين1، كما تجدر الإشارة إلى أن هذه المنشطات الخلوية بما فيها إنترلوكين2 هي التي تحفز خلايا B المرتبطة بمولد الضد الحر على التضاعف والتحول إلى خلايا بلازمية مفرزة للأجسام المضادة. يبقى أن نشير الآن إلى أن خلايا B التي حفزت بتأثير خلايا T المساعدة لا تتحول جميعها إلى خلايا بلازمية بل إن بعضها يشكل خلايا ذاكرة قادرة على الاستجابة بقوة وفعالية كبيرتين إذا ما دخل مولد الضد ثانيةً إلى الجسم. وهكذا يبدو أن لخلايا T المساعدة دوران تنظيميان: الأول بالتفاعل مع الخلايا العارضة لمولد الضد والثاني مع خلايا B التي ارتبطت بمولدات الضد الحرة.

هـ دور خلايا T القاتلة Role of Cytotoxic T Cells

يتمثل دور خلايا T القاتلة في تحطيم أي خلية من خلايا الجسم أصيبت بالفيروسات أو أصبحت خلية سرطانية. لقد أشرنا سابقاً إلى أن خلايا الجسم ذات الأنوية nucleated cells كلها تنتج MHC من النوع الأول كما أن خلايا T القاتلة والمثبطة تبنى MHC-I وتعرضه على سطحها الخارجي، ولهذا فإن خلايا T القاتلة مثلاً قادرة على الارتباط بخلايا الجسم المحتوية على الفيروسات أو الخلايا المتحولة إلى خلايا سرطانية. فعندما تغزو الفيروسات إحدى خلايا الجسم فإنها تسخر آليات الخلية لبناء المكونات الفيروسية لكن الخلية العائل وهي تقوم بمهمة بناء البروتينات الغريبة الخاصة بالفيروس تربط بعضاً من هذه البروتينات بمعقد التوافق النسيجي MHC-I وتعرضها على سطحها، وتدعى البروتينات الغريبة التي تقوم الخلية ببنائها مولدات ضد داخلية endogenous protein. كذلك فإن الخلية



الشكل 21 – 24 : انتاج مولدات الضد الداخلية ودور خلايا T القاتلة في تحطيم خلايا العائل المصابة بالفيروسات.

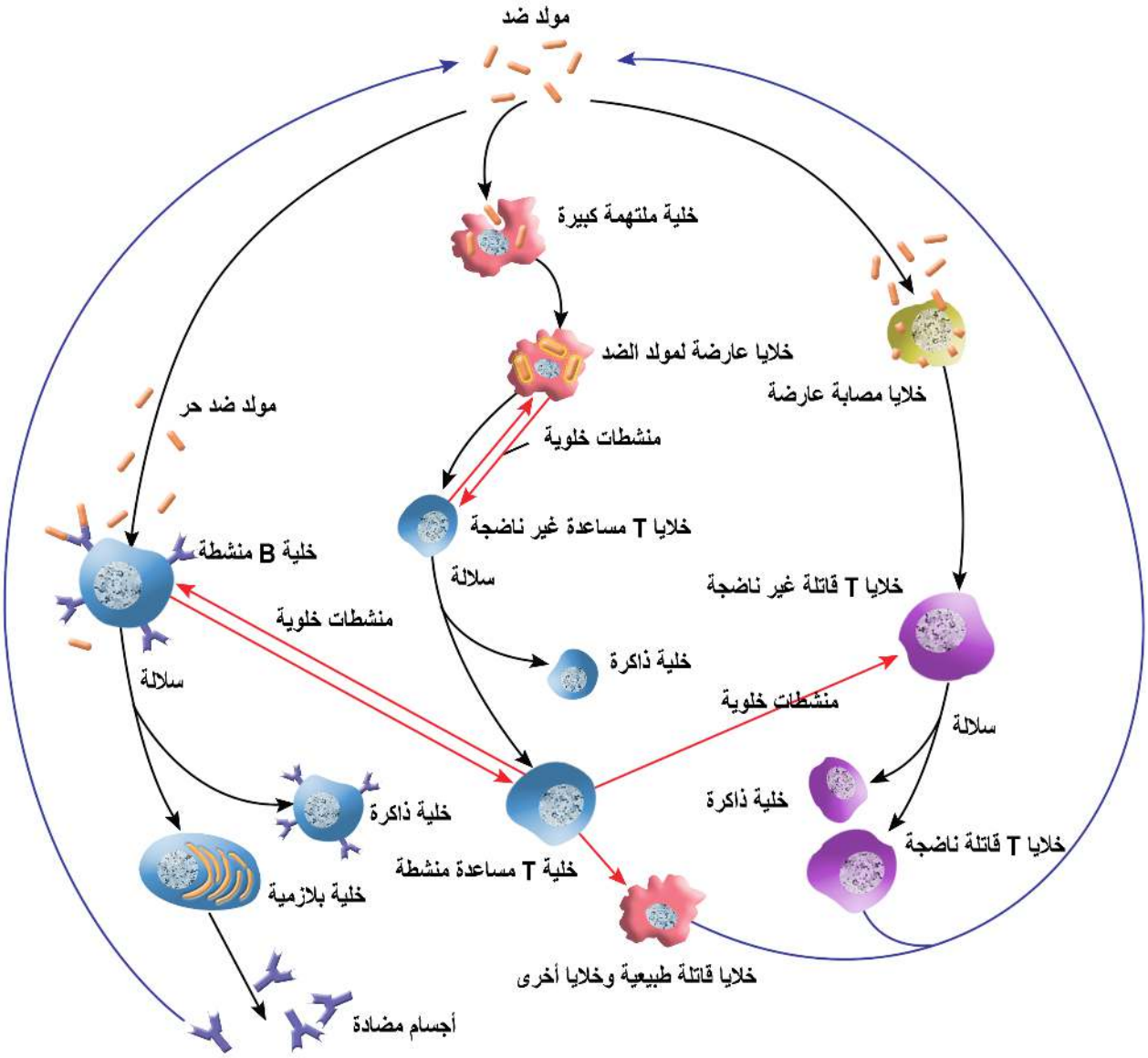
السرطانية والتي تحولت جيناتها بفعل العوامل المسرطنة إلى جينات سرطانية تنتج بروتينات مميزة لها عن باقي خلايا الجسم الصحيحة ولهذا فهي أيضاً تعمل كمولدات ضد داخلية. وفي كل من الحالتين، ترتبط مولدات الضد الداخلية بمعقد التوافق النسيج MHC-I في الشبكة الاندوبلازمية (بينما في حالة الخلايا الحاملة لمعقد التوافق النسيجي MHC-II يتم الربط داخل الحويصلات الإبتلاعية). ولدى عرض MHC-I وما يرتبط به من مولدات ضد على سطح الخلايا تتعرف عليه خلايا T القاتلة وترتبط به (شكل 21 - 24).

لا يؤدي مجرد ارتباط خلايا T القاتلة بخلايا الجسم المحتوية على مولدات الضد الداخلية إلى قتل الخلايا وما بها من فيروسات بل يجب أن يسبق ذلك تنشيط خلايا T القاتلة. يتم هذا التنشيط بفعل منشطات خلوية (إنترلوكين2 وإنترفيرون γ) تفرزها خلايا T المساعدة. وهنا يتجلى لنا الدور الثالث لخلايا T المساعدة وهو دور تنظيمي أيضاً، إذ يعتقد بأن خلايا T المساعدة، التي سبق لها أن ارتبطت بخلايا ملتهمة كبيرة التهمت فيروسات حرة أو مولدات ضد من الخلايا السرطانية، تفرز إنترلوكين2. هذا المنشط الخلوي لا يؤثر فقط بتغذية راجعة إيجابية على خلايا T المساعدة، بل إنه يعمل على خلايا T القاتلة المرتبطة بخلايا العائل الحاملة لمولدات الضد الداخلية، مما يحث هذه الخلايا القاتلة على التضاعف الذي يعد ضرورياً لمكافحة الخلايا السرطانية كلها أو خلايا العائل الحاضنة للفيروسات كلها كما أنه يفسح المجال لإبقاء بعض الخلايا الذاكرة من نوع T_C التي تستطيع مكافحة الخلايا الهدف مرة أخرى لو تكونت. كذلك فإن خلايا T المساعدة تفرز إنترفيرون من نوع جاما γ IFN الذي يقوم بوظيفتين الأولى أنه يمنع تكاثر الفيروسات والثانية أنه ينشط خلايا T القاتلة ويشجعها على القتل (شكل 21-23).

كيف يتم قتل الخلايا السرطانية أو الخلايا الحاضنة لفيروسات بواسطة خلايا T القاتلة؟. يعتقد أن ذلك يتم بعدة آليات لكن أشهرها أن الخلايا القاتلة عندما تلتصق بالخلايا الهدف تفرز بخاصيته الإخراج الخلوي بروتينا يدعى ثاقب perforin تنغرس جزئياته في غشاء الخلية الهدف مشكلة ثقباً يجعل الخلية المهاجمة مسربة للسوائل مما يؤدي إلى موتها. من التطبيقات الطبية المهمة المنبثقة عن فهمنا لعمل خلايا T القاتلة تطوير العلاجات المناعية ضد السرطان. فبأخذ عينة من الخلايا السرطانية للمريض يمكن إنتاج خلايا T قاتلة متخصصة بهذا النوع من السرطان. يجري لاحقاً معالجة هذه الخلايا بإنترلوكين2 لتتضاعف بشكل كبير ولتزداد قدرتها على القتل ثم تحقن ثانيةً في الشخص المريض مما يؤدي إلى قتل الكثير من الخلايا السرطانية وبسرعة.

و ـ دور خلايا T المثبطة Role of Suppressor T cells

تقوم خلايا T المثبطة بدور تنظيمي كالخلايا المساعدة، ولكن الدور الذي تقوم به هو تثبيطي لكل من خلايا B وخلايا T الأخرى. فهي تفرز منشطات خلوية ليمفية تثبط نشاط أنواع الخلايا السابقة وذلك لإيقاف الاستجابة المناعية المكلفة للجسم من الاستمرار. وواضح أن هذا الأمر يتم عندما يصبح مولد الضد مسيطراً عليه. كذلك فإن لخلايا T المثبطة دور في منع التفاعلات المناعية ضد الذات. ويبين الشكل21 - 25 مخططاً يلخص شبكة التفاعلات المناعية المعقدة التي وصفت سابقاً.



الشكل 21 – 25 : ملخص التفاعلات المناعية المعقدة التي يستحثها مولد الضد عند دخوله إلى الجسم.

بعض اضطرابات جهاز المناعة
Immune System Disorders

أ ـ العوامل التي تؤثر على مقاومة الجسم للعدوى

يؤثر على مقاومة الجسم للعدوى عوامل عديدة لكن العوامل العامة والمشتركة تتمثل في ما يأتي:

1 ـ سوء التغذية: يعد نقص البروتينات في الوجبات الغذائية عاملاً مهماً في إنقاص مقاومة الجسم للعدوى، ولعل السبب في ذلك يعود إلى أن البروتينات ضرورية لبناء البروتينات المناعية (Ig) ونقصها يؤدي لنقص إنتاج الأجسام المضادة، إضافةً إلى دور البروتينات في نمو الخلايا وانقسامها. كذلك فإن نقص عوامل غذائية أخرى محددة سوف يقلل من مقاومة الجسم للمرض.

2 ـ وجود مرض سابق (أو إصابة سابقة) سواءً كان المرض معدياً أم غير معدٍ، فكثير من الأمراض تؤثر على وظائف خلايا الدم البيضاء وهذا بدوره يقلل من مقاومة الجسم للمرض. ولعل أفضل مثال لذلك أن المصابين بالسكري أكثر عرضة للأمراض المعدية من غير المصابين.

3 ـ وجود نقص في آليات المناعة الأساسية، فهناك نقص وراثي مثلاً لدى بعض الأشخاص في إنتاج الأجسام المضادة مما يستدعي الحقن بالأمصال بشكل مستمر، وهناك عيب وراثي يتمثل في غياب خلايا B وT في بعض الأشخاص وهؤلاء غالباً ما يموتون أثناء السنة الأولى من العمر أو أن يضطروا إلى إجراء عمليات نقل نخاع العظم.

4 ـ عوامل بيئية وتتمثل في تثبيط نخاع العظم بواسطة الأدوية وذلك لمنع رفض الأعضاء المزروعة، إذ يؤدي ذلك إلى نقص إنتاج خلايا الدم البيضاء.

5 ـ الحالة النفسية للفرد: يتزايد الدليل يوماً بعد آخر على وجود علاقة

بين درجة الكرب التي يتعرض لها الفرد وحالته النفسية المعتمدة على الجهازالعصبي من جانب وبين مقاومته للعدوى أو للسرطان من جانبٍ آخر. وقد برز حديثاً فرع من العلوم يربط علم المناعة بالجهاز العصبي وبعلم النفس، يدعى علم المناعة العصبي النفسي Psychoneuroimmunology.

لقد وجد أن الأعضاء الليمفية تتغذى بألياف عصبية كما وجد أن الخلايا المناعية لديها مستقبلات للنواقل العصبية وعند ارتباط هذه النواقل فإن الخلايا المناعية تنمو وتتضاعف وتهاجر وتقوم بقتل الجراثيم الغازية. كما وجد بشكلٍ مماثل أن الغدة النخامية الأمامية يمكن أن تنشط أو تثبط الخلايا المناعية في مقاومتها للمرض. من جانبٍ آخر، وجد أن الحالات النفسية للفرد المتمثلة بالإحباط أو الاستثارة الجنسية تحور مقاومتنا للأمراض فالخلايا الملتهمة الكبيرة تبدو أبطأ في عملها عند الإحباط والخلايا القاتلة الطبيعية تثبطها إندورفينات التي تفرز أثناء الاستجابات العاطفية القوية، كما أن خلايا T تثبطها الهرمونات المفرزة أثناء الكرب مثل كورتيزول وإبينفرين.

كذلك فقد لوحظ بأن الأشخاص ذوي الأيدي العسراء يعانون من أمراض المناعة ضد الذات أكثر من ذوي الأيدي الطبيعية كما وجد بأن الجانب الأيمن من نصف كرة المخ (الذي يسيطر على اليد اليسار) له دور تثبيطي على جهاز المناعة، وهكذا فإنه و نظراً لكون هذا الجانب هو المسؤول عن الخيالات فإن العواطف والخيالات الفكرية الإيجابية للشخص ربما تشتت انتباه هذا الجانب فلا يقوم بتثبيط جهاز المناعة وبذا يتمكن الجهاز من مقاومة بعض الأمراض كالسرطانات.

كذلك فإن خلايا المناعة تؤثر بدورها على الجهاز العصبي، إذ لوحظ أن حدوث العدوى يزيد من نشاط الدماغ مما يشير إلى أن الدماغ يبقى متتبعاً لنشاط وحالة جهاز المناعة. ويتمثل تأثير جهاز المناعة على الجهاز العصبي في أن خلايا المناعة قادرة على إنتاج العديد من المركبات مثل إندورفين ومنشط قشرة الكظرية وهرمون النمو ومنشط الدرقية وهرمونات الجنس، ويمكن تخيل كثير من الآثار الناتجة عن عمل هذه المركبات إذا ما قام جهاز المناعة بإفرازها بكميات فاعلة وظيفياً.

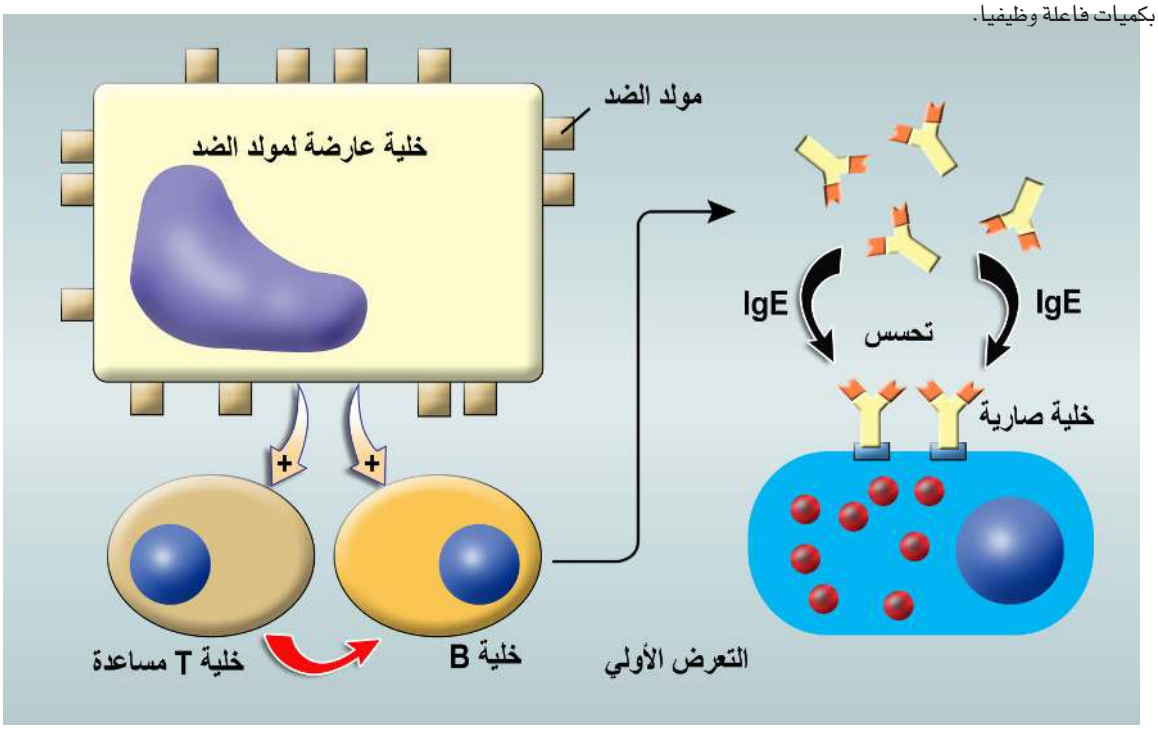
ب ـ تفاعلات الحساسية (فرط الحساسية Allergies (Hypersensitivity

تعرّف تفاعلات الحساسية بأنها استجابات مناعية تكيفية مبالغ فيها موجهة نحو مولد الضد وتسبب ضرراً لأنسجة العائل. يمكن تصنيف تفاعلات الحساسية بناء على سرعة حدوثها بعد التعرض لمولد الضد ودوامها، وعلى ما إذا كانت الأجسام المضادة أو خلايا T هي التي لها دور فيها. ويمكن تقسيمها إجمالاً إلى تفاعلات حادة acute تضم النوع الأول Type I وتحت حادة subacute تضم النوعين الثاني والثالث II،III ومتأخرة delayed تضم النوع الرابع.

1 ـ تفاعلات الحساسية الآنية Immediate Hypersensitivity (النوع الأول)

تبدأ هذه عقب التعرض لمولد الضد المحسس، يدعى مولد الحساسية allergen، بثوانٍ قليلة وتختفي في أقل من ساعة من الزمن ويمكن أن يطلق عليها تفاعلات فرط الحساسية anaphylaxis. تحدث عادةً عند التعرض لحبوب اللقاح، والغبار وفرو الحيوانات وتتمثل أعراضها في انتفاخ المنطقة المتأثرة على هيئة طفح جلدي واحتقان الممرات الأنفية والهوائية، واحمرار وارتفاع في حرارة الجلد، وحكة وسيلان الدموع والعطس.

عند التعرض لمولد الضد للمرة الأولى لا تظهر الأعراض السابقة لكن الشخص يصبح متحسساً sensitized ويصاحب هذا الأمر إفراز خلايا B للجسم المضاد IgE بكميات كبيرة ترتبط بمستقبلاتها على الخلايا القاعدية والخلايا الصارية (أثناء عملية التحسس) (شكل 21 - 26). يؤدي التعرض لمولد الضد ثانية إلى الربط بشكل عرضي بين جزيئات IgE على الخلايا القاعدية والصارية مما يشجع تفاعلاً أنزيمياً يسبب إدخال كالسيوم إلى الخلايا وتحرر حبيباتها معطية كميات من مادة هستامين (ومواد أخرى مثل بروستاغلاندينات وعوامل جاذبة كيميائية ومنشطات خلوية). وحيث



الشكل 21-26: يسبب التعرض الأولي لمولد الضد، عبر سلسلة من التفاعلات، إفراز أجسام مضادة من النوع IgE ترتبط بمستقبلاتها على الخلايا الصارية.

أن هستامين هو باسط للأوعية الدموية عموماً لذا فإن الأوعية، وبفعل المركبات الأخرى كذلك، تصبح منفذة للسوائل فيحدث الانتفاخ وتحدث بقية الأعراض.

يمكن أن تتم تفاعلات الحساسية الآنية في الأنسجة المخاطية للجلد أو تحت مخاطية الممرات التنفسية والهضمية وتكون في هذه الحالة تفاعلات موضعية local غير أنها يمكن أن تدخل إلى الدورة الدموية فتصبح عامة شاملة وجهازية systemic. فعندما تحدث في الممرات التنفسية بسبب استنشاق مولد الضد فإنها تعطي أعراض الربو (أزما asthma) وعندما تحدث في القناة الهضمية بسبب ابتلاع مولد الضد فإنها تسبب اضطرابات هضمية كالمغص والتقيؤ والإسهال وتعالج هذه الحالات الموضعية باستخدام مضادات هستامين.

اما إذا دخلت الدورة الدموية كما يحدث عند لدغ النحل أو العنكبوت أو عند حقن الأدوية كالبنسلين مثلاً فإن الأعراض تكون خطيرة أحياناً، فتقلص العضلات الملساء للقصيبات الهوائية يؤدي إلى صعوبة التنفس وربما الاختناق كما يؤدي انبساط الأوعية الدموية بسبب هستامين إلى انخفاض ضغط الدم وإلى فشل عام في الجهاز الدوري (صدمة) وقد يؤدي ذلك إلى الموت ويعالج هذا الوضع باستخدام إبينفرين لعكس آثار هستامين على الدورة الدموية وغالباً ما يطلق تعبير صدمة فرط الحساسية anaphylactic shock على هذا الوضع الأخير.

2 ـ تفاعلات فرط حساسية الخلايا القاتلة Cytotoxic Hypersensitivity (النوع الثاني)

تتم هذه التفاعلات في غضون 1 - 3 ساعات بعد التعرض لمولد الضد وقد تستمر تفاعلاتها 10 - 15 ساعة، وتحدث عادةً عند نقل الدم بشكل غير صحيح وفي حالة أمراض الدم التحللية للمواليد وأحياناً أثناء رفض الأعضاء المزروعة.

تعتمد هذه التفاعلات على وجود الأجسام المضادة من نوع IgM، IgG بدلاً من IgE، إذ أن الأجسام المضادة المرتبطة بالخلايا القاتلة ترتبط كذلك بمولدات الضد الموجودة على سطوح الخلايا الهدف مما يمكن الخلايا القاتلة من تدمير الخلايا الهدف ولكن بشكل مبالغ فيه وفي بعض الأحيان ترتبط الأجسام المضادة السائبة (غير المرتبطة) بمولدات ضد على الخلايا الهدف وتحفز عمل النظام المتمم بشكل مبالغ فيه.

3 ـ تفاعلات فرط حساسية المعقدات المناعية Immune Complex Hypersensitivity (النوع الأول)

يشبه هذا النوع من التفاعلات النوع السابق من حيث زمن حدوث الاستجابة بعد التعرض لمولد الضد ومن حيث زمن استمرارها. تحدث هذه التفاعلات عادةً في حالة الذئب الاحمراري الجهازي systemic lupus erythematosus(SLE) وفي حالة مرض رئة المزارعين farmers' lung ومرض رئة مربي المشروم mushroom growers' lung.

4 ـ تفاعلات فرط الحساسية المتأخرة Delayed Hypersensitivity

تحدث هذه التفاعلات في 1 - 3 أيام عقب التعرض لمولد الضد وهي تستمر بعد ذلك لفترة طويلة، فعند تعرض خلايا T المحسسة (T القاتلة والمساعدة) لمولد الضد للمرة الثانية تقوم بإفراز منشطات ليمفية lymphokines. تسبب هذه المنشطات التهاباً موضعياً كما أنها تجذب خلايا ملتهمة كبيرة نشطة تفرز المزيد من متوسطات الالتهاب مما يفاقم التفاعل الإلتهابي (شكل 21 - 27).

من أكثر أشكال هذه التفاعلات شيوعاً التهاب الجلد التماسي التحسسي allergic contact dermatitis الذي يحدث بسبب تعرض الجلد لبعض سموم النباتات أو المعادن الثقيلة كالرصاص أو الزئبق أو لمواد التجميل ومزيلات الروائح. هذه المركبات الصغيرة تعمل كقابضات haptens ترتبط ببروتينات الجسم ويتعرف إليها جهاز المناعة على أنها بروتينات غريبة. كذلك فإن اختبارات الجلد للتدرن الرئوي وتفاعلات رفض بعض الأعضاء المزروعة والتفاعلات التي تحدث نحو بعض أنواع العدوى الفيروسية والبكتيرية تعتبر أمثلة لهذا النوع من التفاعلات. ومن المثير للاهتمام أن هذا النوع من التفاعلات يمكن أن ينتقل بشكل سلبي من شخص حدث فيه التفاعل لآخر لم يحدث فيه التفاعل سابقاً كما هو الحالة إذا جرى نقل الدم المحتوي على خلايا T من شخص لآخر.

لهذه التفاعلات فوائد وأضرار فهي مفيدة في الوقاية من الفيروسات ومن بعض البكتيريا والخمائر الخلوية الاختيارية مثل سالمونيلا، وفي مقاومة الأورام ولكنها ضارة إذ تسبب رفض الأعضاء المزروعة.

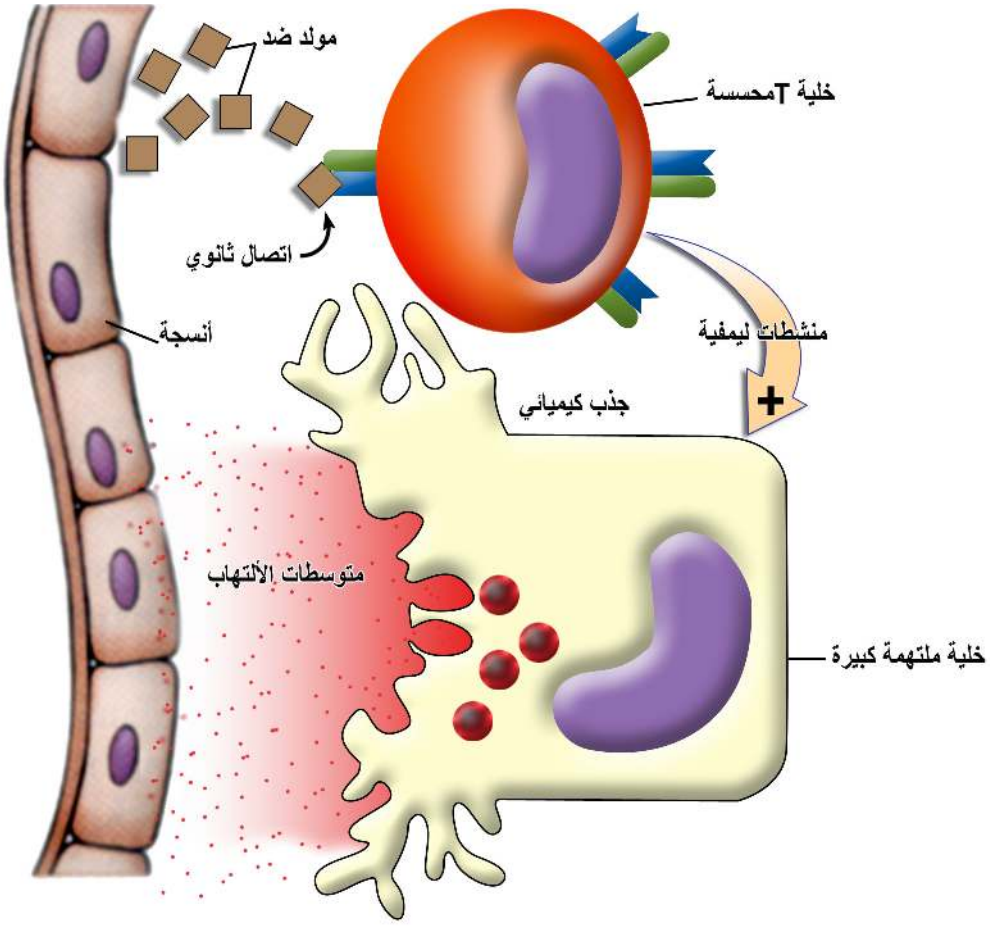
ج ـ أمراض المناعة ضد الذات Autoimmune Diseases

في هذه الأمراض تفشل خلايا الجسم المناعية في التعرف على خلايا الجسم ومركباته بأنها عائدة للذات ولهذا تقوم خلايا B بتكوين أجسام مضادة لبعض مركبات الجسم كما تقوم خلايا T القاتلة بتدمير بعض أنسجته. ولا زلنا نجهل الأسباب الحقيقية التي تدفع الخلايا المناعية لمهاجمة خلايا الذات ولكن يعتقد بأن هذه الأمراض تحدث لواحد من الأسباب الآتية:

1 ـ البرمجة غير الفعالة للخلايا الليمفية: لقد أشرنا سابقاً إلى أن الخلايا الليمفية يجري اختبار قدراتها المناعية في نخاع العظم أو في الزعترية قبل إرسالها إلى الأعضاء الليمفية كما يجري تحطيم كل خلية تفشل في التعرف على خلايا الجسم بأنها خلايا ذات. لكن بعض الخلايا تتملص من هذا الاختبار وتدخل الأعضاء الليمفية (وحتى هذه عادةً لا تهاجم خلايا الجسم إلا إذا حفزت بعامل ما نجهله). ويعتقد بأن هذه البرمجة غير الفعالة هي السبب في حدوث مرض التصلب المتضاعف الذي تهاجم فيه الخلايا المناعية غمد ميلين للعصبونات.

2 ـ ظهور بروتينات ذاتية في الدورة الدموية لم يسبق أن تعرضت لها الخلايا المناعية: يمكن أن تظهر هذه البروتينات نتيجة طفرات جينية ونتيجة لارتباط القابضات hapten بالبروتينات المعروفة سابقاً مما يؤدي إلى إحداث تغير فيها. كما تظهر بعض البروتينات لأن التراكيب المنتجة لها كانت معزولة عن الدورة الدموية بحاجز كالحاجز الدموي الخصوي testes-blood barrier، ثم حدث التهاب أدى إلى وصول هذه البروتينات إلى الدورة الدموية، ومثال ذلك بعض بروتينات الحيوان المنوي وبعض الخلايا العصبية، وعدسة العين والغدة الدرقية.

3 ـ التفاعل العرضي بين الأجسام المضادة المنتجة ضد مولد الضد الغريب وبين بروتينات الذات: يتم ذلك إذا كان هناك بعض التشابه في مقررات مولد الضد في الحالتين. من أمثلة ذلك أن الأجسام المضادة للعدوى بالبكتيريا السبحية تتفاعل عرضياً مع مولدات الضد على القلب مسببة ضرراً



الشكل 21 - 27 : تفاعلات فرط الحساسية المتأخرة (النوع الرابع).

الجدول 21 - 3 : بعض أمراض المناعة ضد الذات في الإنسان.

المرض	العضو المصاب	الخلايا والجزيئات الهدف للجسم المضاد
الوهن العضلي myasthenia gravis	العضلات الهيكلية	مستقبلات أستيل كولين
التصلب المتضاعف	المادة البيضاء للدماغ والحبل الشوكي	غمد الميلين
مرض جريف	الدرقية	مستقبلات TSH
السكري (النوع I)	البنكرياس	خلايا β
مرض أديسون	الأدرنالية	خلايا القشرة: أنزيمات 17-α hydroxylase
بعض أنواع فقر الدم التحللي	الخلايا الحمراء	مولدات ضد الخلايا الحمراء
نقص الصفائح الدموية	الصفائح الدموية	البروتينات الكروية لأغشية الصفائح
فقر الدم الخبيث	الجهاز الهضمي (المعدة)	الخلايا الجدارية والعامل الداخلي
التهاب الكبد النشط المزمن	الكبد	cytochrome P450
التهاب المفاصل الروماتيزمي	المفاصل	البروتينات الكروية المناعية
الذأب الاحمراري الجهازي	جهازي	الجسيمات النووية
حمى الروماتيزم	القلب والضفائر المشيمية	عضلة وسط القلب وصمامات القلب والضفائر المشيمية choroid plexus
التهاب الكلية الكبيبي	الكلية	الكبيبات

لعضلة القلب ولصماماته وللمفاصل والكلى يتمثل في حمى الروماتيزم rheumatoid fever. ويلخص جدول 21 - 3 بعض أمراض المناعة ضد الذات .

تجدر الإشارة إلى أن بعض حالات المناعة ضد الذات تخدم وظيفة مهمة في الجسم، فعلى سبيل المثال نجد أن الجسم المضاد IgG يرتبط في الطحال بخلايا الدم الحمراء الهرمة مما يسبب ابتلاعها من قبل الخلايا الملتهمة الكبيرة وتحطمها وإعادة تدوير منتجاتها، ويتم ذلك فقط عندما تطرأ تغيرات في البروتينات السطحية لخلية الدم عند هرمها.

د ـ تناذر نقص المناعة المكتسبة
Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS)

اكتشف أيدز في صيف عام 1981 بين الشواذ جنسياً ومدمني المخدرات، وقد تزايدت أعداد المصابين به بشكل كبير حتى وصلت عام 1995 حوالي 20 مليوناً كما وصل عددهم بنهاية القرن العشرين إلى حوالي 50 مليوناً. وقد دفع هذا التزايد المستمر في أعداد المصابين مسؤولي الصحة لوصفه بأنه طاعون القرن العشرين.

الأعراض : تبدأ الأعراض بعدوى في الجلد والأغشية المخاطية، وبحمى غير مرتفعة وتعب وإسهال وآلام عضلية وتعرق ليلي ونقص في الوزن غير مبرر وانتفاخ في الغدد الليمفية، وعندما يصبح أيدز واضح المعالم فإن الأعراض السابقة تكون مصحوبة بنوع نادر من ذات الرئة pneumocystis pneumonia يسببه فطر، وبنوع نادر من سرطان الجلد، يدعى سرطان كابوسي Kaposi's sarcoma، يصيب الأوعية الدموية ويعطي للجلد بقعا أرجوانية. وقد يصاحب ذلك أعراض عصبية مثل الخبلdementia وتعثر الكلام.

المسبب : يسبب أيدز فيروس عكسي مادته الوراثية RNA يدعى فيروس نقص المناعة الإنسانية human immuno deficiency virus (HIV) (شكل 21-28) يوجد منه سلالتان هما HIV_1، HIV_2. عند دخول الفيروس إلى الدم فإنه يصيب خلايا الدم البيضاء الليمفية المساعدة (T_H cells) ولا تظهر أعراض الإصابة عادة قبل بضعة أشهر من دخول الفيروس ولكنها قد تتأخر إلى حوالي 10 سنوات فأكثر وفي المعدل فإنها تتراوح بين 7 - 8 سنوات. ولا يعود ذلك إلى أن الفيروس يقضي فترة سكون في الجسم كما كان معتقدا بل إنه خلال هذه الفترة تستشري حرب شديدة بين الفيروس والخلايا المساعدة ويكون هناك توازن بينهما وعندما ترجح كفة الفيروس لاحقاً تبدأ الأعراض بالظهور.

آلية الإصابة: يهاجم HIV خلايا T المساعدة التي تحتوي على البروتين المستقبل CD_4، إذ يرتبط بروتين كربوهيدراتي من غلاف الفيروس، يدعى gp120، بهذا المستقبل ثم يقوم gp120 بعرض إحدى قطعه وتدعى V-3 loop لترتبط ببروتين غشائي آخر لخلية T يدعى CD_{26}. إن هذا الارتباط الأخير يعمل بمثابة مفتاح كيميائي يفتح خلية T المغلقة مما يمكن الفيروس من حقن مكوناته الوراثية داخل الخلية العائل T. هناك تَستخدم المادة الوراثية للفيروس أنزيم الناسخ العكسي reverse transcriptase لبناء DNA يربط نفسه بـ DNA للخلية العائل وينتج العديد من نسخ RNA للفيروس التي تخرج لاحقاً على هيئة فيروسات جديدة تصيب خلايا T جديدة. وحيث أن CD_4 لا يقتصر وجوده على الخلايا المساعدة فإن الإصابة بالفيروس، وإن كانت موجهة بشكل رئيسي ضد الخلايا المساعدة ، تمتد إلى الخلايا الملتهمة الكبيرة والخلايا الوحيدة والخلايا الشجرية. كذلك فإن الإصابة بالفيروس ربما تحفز استجابة مناعية ضد الذات تقوم فيها خلايا T القاتلة بقتل خلايا T المساعدة المصابة وغير المصابة، بل وربما تقوم الخلايا T بقتل نفسها بنفسها بعمليةموت مبرمج apoptosis. لكل هذه الأسباب فإن عدد خلايا T المساعدة الذي يبلغ في الفرد الطبيعي بين 600 - 1000/ميكرولتر يتناقص بشكل مستمر فهو حوالي 800 بعد العام الأول من الإصابة و 400 بعد العام السابع و 200 عندما تظهر الأعراض الكاملة للإصابة ويصل صفراً بعد العام التاسع من الإصابة.

انتقال العدوى : لا يستطيع فيروس HIV اختراق الجلد أو الأغشية المخاطية السليمة وليس هناك دليل على أن الحشرات والماء والهواء والطعام أو الملامسة العادية تسبب انتشار العدوى لكن أكثر الطرق شيوعاً لإنتشاره هي:

1) العلاقات الجنسية، سواءً كانت بين الشاذين أو بين الطبيعيين إذا كان أحدهم مصاباً، (ويعتقد أن ذلك يتم بسبب وجود ثقوب صغيرة ميكروسكوبية ونزيف دقيق غير محسوس في أغشية الأعضاء التناسلية ينتقل عن طريقها الفيروس)، 2) نقل الدم حيث لم يكن الاختبار ضد AIDS معروفاً أو حيث لا يطبق هذا الاختبار، ويشمل ذلك مجموعة نازفي الدم الوراثي الذين يحقنون بمركزات الدم، 3) استخدام الإبر الملوثة بين مدمني المخدرات، 4) ينتقل من الأم المصابة إلى جنينها.

وعلى الرغم من أن طرق انتقال العدوى أصبحت معروفة تقريباً على وجه كامل فإن مرضى أيدز يعانون من المشكلات الاجتماعية الآتية:

1) غير مرغوب بهم في المدارس إذا كان الأطفال مصابين.
2) غير مرحب بهم أثناء التقدم للوظائف.
3) لا ترغب شركات التأمين في التأمين على صحتهم وحياتهم.
4) توقف كثير من متبرعي الدم عن التبرع بالدم خوفا من الإصابة بالإيدز بسبب احتمال تلوث الأدوات.

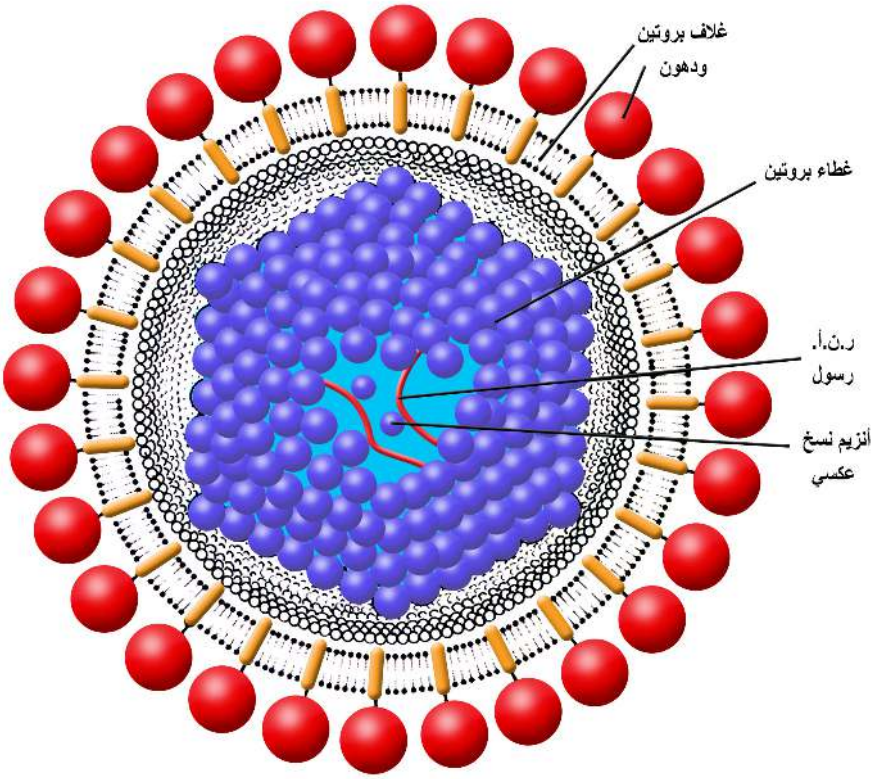
العلاج: لا يوجد علاج شاف لإيدز حتى الآن ولكن هناك العديد من العلاجات الموجهة لحل مشكلة واحدة على الأقل من مشاكل مرضى أيدز وجعل حياتهم القصيرة أفضل حالاً، ومثال ذلك:

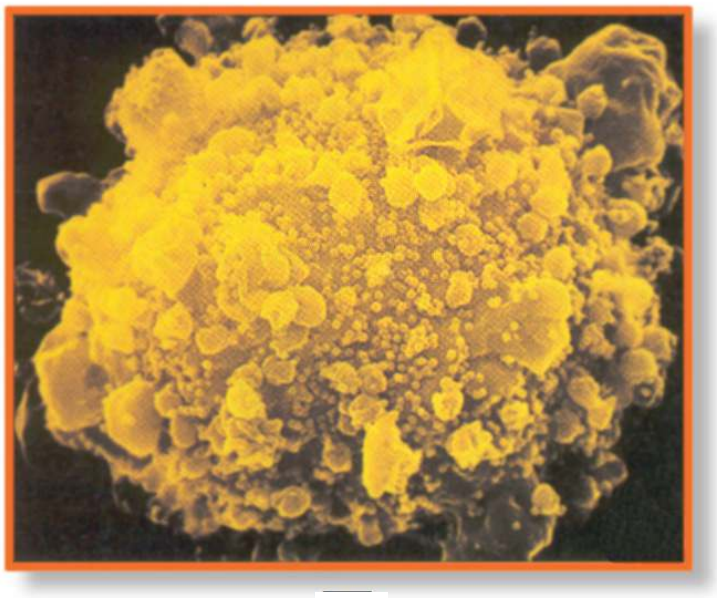
1) هناك عقارات تثبط أنزيم الناسخ العكسي لمنع HIV من استغلاله مثل Dideoxy- cytidine (ddc).Dideoxyinosine(ddi) Azidothymidine (AZT) ويوصـــى باستعمالها لمرضى تقل أعداد الخلايا المساعدة لهم عن 500/ميكرولتر.
2) مضادات حيوية مثل Pentamidine لمكافحة ذات الرئة.
3) مضادات للأورام مثل المركب Q (GLQ223) لمكافحة سرطان كابوسي.
4) مضادات الأنزيمات المحللة للبروتينات لتثبيط الأنزيمات التي يستخدمها الفيروس للتكاثر.
5) تطوير لقاحات تستخدم البروتين gp120 لكي يتمكن الجسم من إنتاج أجسام مضادة له. لكن هذا الاتجاه يواجه صعوبات، إذ أن الفيروس يحدث فيه معدل عالٍ من الطفرات بشكل يجعله متغيراً باستمرار وعلى الجسم أن يواكب التعرف عليه بشكل مستمر. ويعزى معدل الطفرات العالي لهذا الفيروس إلى أن أنزيم الناسخ العكسي المسؤول عن تكاثره ليس بالغ الدقة ويحدث الكثير من الأخطاء مما ينتج سلالات متعددة من الفيروس.

الوقايـة:

1. الامتناع عن الممارسات الجنسية مع أشخاص مصابين أو غير معروف ماضيهم الصحي.
2. استخدام الوسائل الواقية (condoms) عند ممارسة الجنس.
3. التأكد من فحص الدم قبل نقله.
4. عدم تعاطي الأدوية (أو المخدرات) بإبر غير معقمة.
5. استخدام اللقاحات إن توفرت.

أ





ب

الشكل 21-28: أ) الفيروس المسبب لتناذر نقص المناعة المكتسبة، ب) خلية ليمفية مصابة بالفيروس والنقاط الصغيرة الخضراء التي على سطحها تمثل الفيروسات (من المرجع 36).

الفصل الثاني والعشرون



22

الجهاز التناسلي والتكاثر

Genital System and Reproduction

- تطور الجهاز التناسلي 426
- تقرير الجنس 426
- تمايز الغدد التناسلية 426
- تمايز القنوات التناسلية 426
- تمايز الأعضاء الجنسية الخارجية 428
- تركيب جهاز التكاثر الذكري 428
- تركيب ووظيفة الانيبيب المنوي 430
- تكوين الحيوانات المنويه 431
- تركيب وفسيولوجيا الحيوان المنوي 432
- تحليل المني 433
- رحلة الحيوان المنوي ودور القنوات الناقلة 433
- دور الغدد التناسلية المساعدة 433
- تركيب وفسيولوجيا القضيب 434
- التنظيم الهرموني لنشاط الجهاز التناسلي الذكري 435
- جهاز التكاثر الأنثوي 436
- المبيضان 436
- تكوين البويضات 438
- القنوات التناسلية الأنثوية 439
- التغذية الدموية للرحم 440
- الأعضاء الجنسية الخارجية الانثوية 441
- الاستجابة الجنسية عند الأنثى 442
- التغيرات الدورية في نشاط الجهاز التناسلي الأنثى 442
- الدورة المبيضية 442
- الطور الحويصلي ومراحل نمو الحويصلات 443
- طور تكوين الجسم الأصفر 443
- السيطرة الهرمونية على دورة المبيض 443
- الدورة الرحمية (دورة الطمث) 445
- هرمونات الجنس الأنثوية 445
- سن اليأس 446
- الغدتان اللبنيتان (الثديان) 446

الجهاز التناسلي والتكاثر
Genital System and Reproduction

يختلف الجهاز التناسلي عن أجهزة الجسم الأخرى في أمرين: فبينما تعمل معظم أجهزة الجسم منذ فترة مبكرة في عمر الجنين نجد أن الجهاز التناسلي لا يبدأ العمل بصورة كاملة إلا عند سن البلوغ. أما الأمر الثاني فيتمثل في أن أجهزة الجسم المختلفة تعمل دوماً لإحداث الاستتباب (الثبات الداخلي) بينما لا يبدو أن الاستتباب هو الهاجس الأول للجهاز التناسلي، وهو يسعى لتحقيقه فقط بقدر ما لا يتعارض هذا الاستتباب مع قيام الجهاز بوظيفته النهائية ألا وهي الحفاظ على النوع الإنساني من الانقراض. وإذا أمعنا النظر في نتائج العمليات التي يقوم بها الجهاز التناسلي (أي الحمل مثلاً) فإننا نجد أن هذه الوظيفة تشكل في كثير من الأحيان اضطراباً في الثبات الداخلي للجسم لا استتباباً. ويمكن إعادة صياغة هذا المفهوم الأخير بالقول أن الهدف النهائي من عمل أجهزة الجسم المختلفة هو تحقيق البقاء للفرد بينما يعمل الجهاز التناسلي على تحقيق البقاء للنوع الذي يمكن أن ينظر له بتشاؤم أحياناً إذ أن بقاء المزيد من أفراد النوع الإنساني مع ثبات مصادر كوكب الأرض ذو قيمة بقائية سالبة أي أنه قد لا يفيد في البقاء على المدى البعيد.

تطور الجهاز التناسلي
Development of the Genital System

أ ـ تقرير الجنس Sex determination

تحتوي كل خلية من خلايا جسم الإنسان على 23 زوجاً من الكروسومات، منها زوج واحد، يدعى كروسومات الجنس sex chromosomes، مسؤول عن تقرير الجنس في الإنسان بينما تدعى الأزواج الباقية كروموسومات جسمية autosomes. يتألف هذا الزوج بشكل عام من كروسومين ليسا متماثلين شكلاً، أحدهما يدعى كروموسوم x والآخر يدعى كروموسوم Y. ففي الأنثى الطبيعية يكون الكروموسومان متماثلين شكلاً وكلاهما من نوع x (ويشار للأنثى بالرمز XX)، وفي الذكر الطبيعي يكون أحدهما من نوع x والآخر من نوع Y (ويشار للذكر بالرمز XY).

ب ـ تمايز الغدد التناسلية
Differentiation of Gonads

تكون الغدد التناسلية في جنين ذي عمر أقل من ستة أسابيع غير متمايزة إلى خصية أو مبيض، لكن التمايز يتم بنهاية الأسبوع السادس إذ يحتوي الكروموسوم Y على جين (مورث) يرمز له SRY ويسبب تمايز الغدة التناسلية، غير المتمايزة أصلاً، لتصبح خصية. بغياب كروسوم Y وبالتالي بغياب الجين SRY، فإن الغدة التناسلية تبقى غير متمايزة حتى الأسبوع 11 - 12 حيث تتمايز عندها إلى مبيض.

لا يعرف على وجه التحديد كيف يعمل الجين SRY على تحويل الغدة غير المتمايزة إلى خصية، لكنه وجد من ملاحظات عديدة أن وجود الخصية يرتبط دوماً بوجود مولد ضد يدعى مولد ضد التوافقية النسيجية لكروموسوم Y Y-histocompatibility antigen (واختصاراً مولد ضد H-Y)، فهل لمولد الضد هذا من دور في التمايز؟ وأين يقع الجين المسؤول عن إنتاجه؟ هل هو على كروموسوم Y كما يتبادر للذهن للوهلة الأولى؟ أم على كروموسوم جسمي آخر؟ لم تأت التجارب التي أجريت بهذا الخصوص بدليل قاطع على موقع الجين المسؤول عن إنتاج مولد الضد H-Y، فبعض التجارب أشارت إلى وجود جين ينتج بروتيناً شبيهاً بمولد الضد H-Y، على الكروموسوم الجسمي رقم 6 ويقع بالقرب من موقع جين HLA (أنظر الفصل الحادي والعشرين) لكن تجارب أخرى تؤكد وجود الجين المسؤول عن إنتاج مولد الضد H-Y على الذراع الطويل الكروموسوم Y وتؤكد تجارب ثالثة أن جزءاً من الذراع القصير لكروموسوم Y ضروري بشكل حرج لكي تتمايز الغدة التناسلية إلى خصية، كما تؤكد تجارب أخرى أجريت على الفئران والإنسان بأن الجينات المسؤولة عن إنتاج مولد الضد H-Y والجينات المسؤولة عن تمايز الغدة التناسلية إلى خصية هي جينات مرتبطة linked وتقع كلها على الكروموسوم Y ولكنها ليست هي الجينات نفسها في الحالتين.

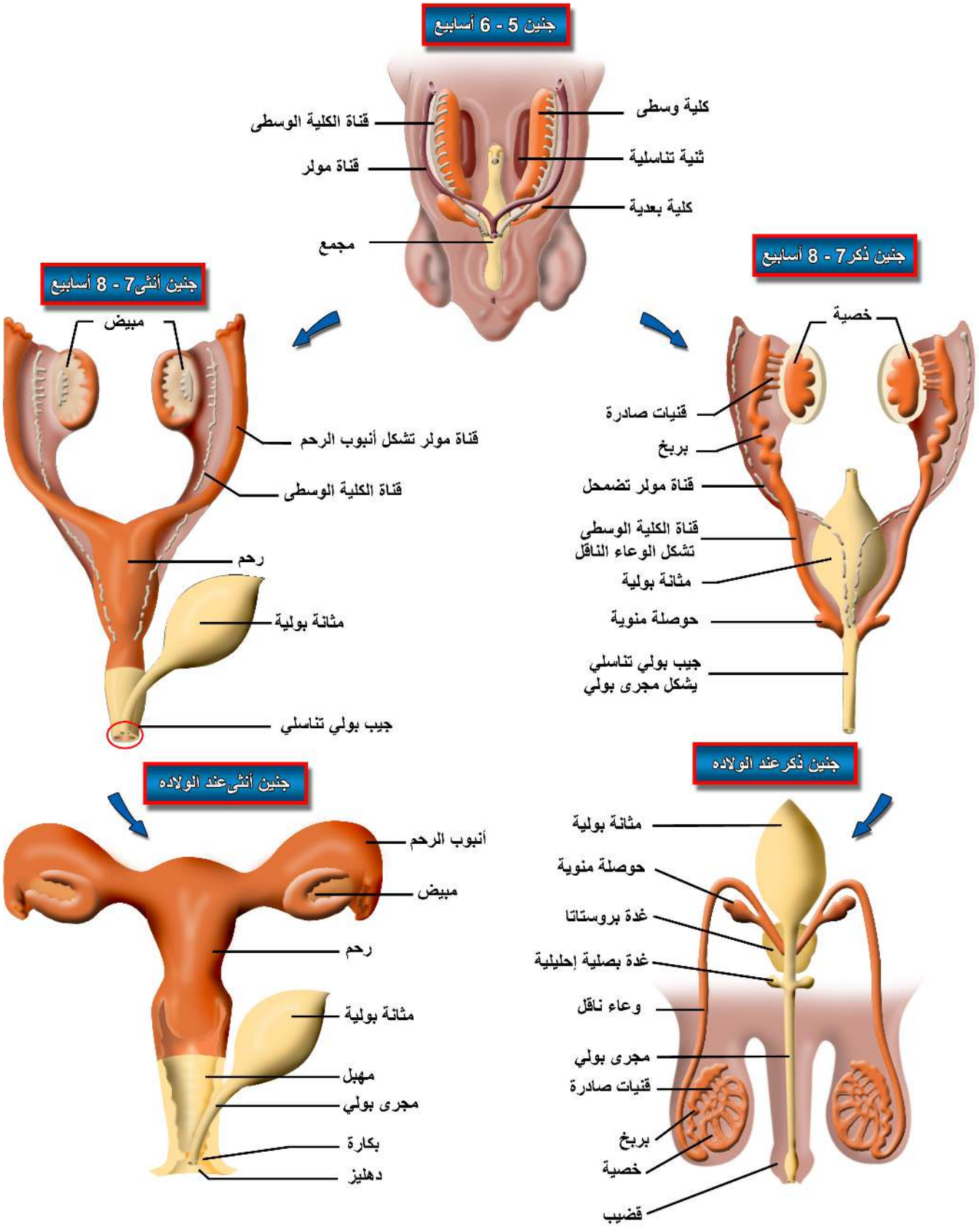
ومهما يكن الأمر فإن التجارب الأولية التي أجريت على الفئران والجرذان والأبقار والإنسان وأشارت إلى دور مولد الضد H-Y في تمايز الغدة التناسلية إلى خصية، لا تزال تشكل مثار اهتمام الباحثين لمعرفة المزيد عن دور هذا البروتين (إن كان له دور) في تحديد الجنس. هذه التجارب تتلخص في أن تعريض خلايا مزرعة نسيجية من الغدة التناسلية غير المتمايزة إلى مصل مضاد لمولد الضد H-Y يجعلها تتطور إلى تراكيب حويصلية شبيهة بحويصلات جراف في المبيض، بينما تعريضها الى مولد الضد H-Y النقي يجعلها تتطور إلى تراكيب شبيهة بتراكيب الخصية حتى وإن كانت هذه الخلايا قادمة أصلاً من كائن لا يحتوي على الكروموسوم Y.

يمكن تلخيص تمايز الغدة التناسلية إلى خصية أو إلى مبيض على النحو الآتي: لا تكون الغدة التناسلية متمايزة عند اكتمال الأسبوع السادس من الحمل gestation ويتراوح عدد الخلايا التناسلية الأولية التي ستتطور إلى خلايا أمهات بيض أو إلى خلايا أمهات مني بين 300 - 1300 خلية أولية. في حوالي الأسبوع السابع (43 - 50 يوماً من الإخصاب) يمكن أن تتمايز الغدة التناسلية إلى خصية إذا توافرت الجينات المسؤولة عن ظهور الخصية (والتي يتوقع أن تكون محمولة على الكروموسوم Y)، حيث ستظهر خلايا لايدج Leydig المفرزة لتستوستيرون في الأسبوع التاسع تقريباً مما يؤدي إلى تمايز الأعضاء الجنسية الذكرية الخارجية في الأسبوعين العاشر والحادي عشر. فإذا لم تتوافر العوامل المسؤولة عن ظهور الخصية، تبقى الغدة التناسلية غير متمايزة حتى الأسبوع الثاني عشر (77 - 84 يوماً) حيث تصبح مبيضاً إذ تبدأ الخلايا الجرثومية الأولية (أمهات البيض) الطور التمهيدي prophase من الانقسام الاختزالي الأول في خطوة لتحويل أمهات البيض إلى خلايا بيضية أولية. يتوقف الانقسام الاختزالي عند هذه المرحلة حوالي اثني عشر عاماً، أي إلى أن تصل الأنثى (التي هي الآن جنينا) سن البلوغ تقريباً، حيث يستأنف هذا الانقسام وتنتج البويضات. أما الأعضاء الجنسية الأنثوية فإنها تتمايز بوجود المبيض أو بغيابه، إذ أن المهم في الأمر أن لا توجد خصية عاملة.

جـ ـ تمايز القنوات التناسلية
Differentiation of Genital Ducts

كما أن الغدة التناسلية غير المتمايزة لها القدرة، بوجود الظروف المناسبة، على التمايز إلى خصية أو إلى مبيض، فإن القنوات التناسلية الأولية كذلك لها القدرة على التمايز إلى قنوات تناسلية ذكريه أو أنثوية (شكل 22 - 1).

ففي الأسبوع السابع من عمر الجنين تكون القنوات غير متمايـــــزة



الشكل 22-1: مراحل تمايز الغدد والقنوات التناسلية في الجنين (من المرجع 28).

وهذه القنوات هي بشكل أساسي قناة مولر Mullerian duct وقناة ولف Wolffian duct. يتأثر تمايز هذه القنوات بوجود هرمونين هما :

1) العامل المثبط لقناة مولر Mullerian duct inhibitory factor: وهو بروتين كربوهيدراتي تفرزه خلايا سرتولي في الخصية المتمايزة حديثاً ويؤدي إلى تثبيط قناتي مولر واختفائهما مما يوجه القنوات التناسلية للتمايز باتجاه الخط الذكري، إذ أن عدم إفراز هذا العامل أو إفرازه بعد الأوان المناسب سيؤدي إلى بقاء قناتي مولر وإلى التمايز باتجاه الخط الأنثوي (شكل 22 - 2) إذ تكوّن هذه القنوات قنوات فالوب والرحم وعنق الرحم والثلث الأعلى من المهبل.

2) تستوستيرون الذي تفرزه خلايا لايدج Leydig بالخصية ويحث قناتي ولف على التمايز باتجاه الخط الذكري معطية البربخ والوعاء الناقل والحويصلة المنوية والقناة القاذفة. وعندما لا يفرَز تستوستيرون فإن قناتي ولف تختفيان مما يفسح المجال لتطور الأعضاء التناسلية الأنثوية.

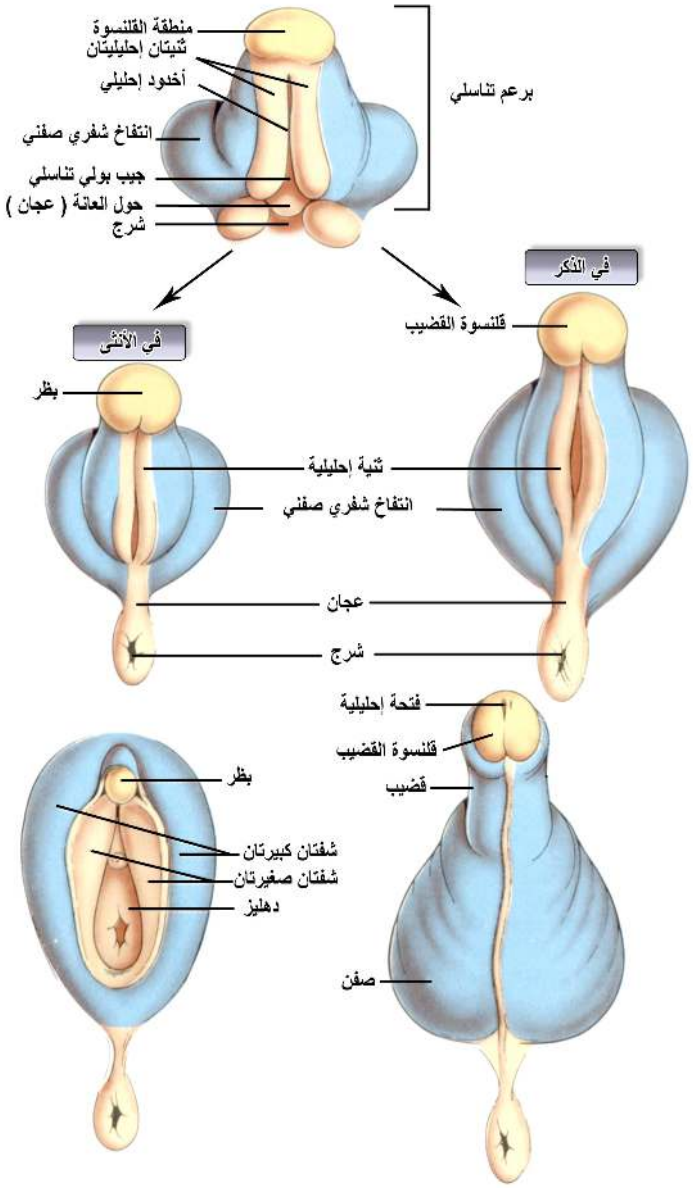
د ـ تمايز الأعضاء الجنسية الخارجية
Differentiation of External Genitalia

تكون الأعضاء الجنسية الخارجية للجنين حتى الأسبوع الثامن متماثلة للذكر والأنثى وهي تميل فطرياً للتمايز لكي تصبح أعضاء جنسية أنثوية إذا وجد المبيض أو حتى عند اختفائه ولكن دون وجود خصية. غير أنها تتمايز لتصبح أعضاء جنسية ذكريه بوجود هرمون تستوستيرون أو مشتقه الأيضي تستوستيرون ثنائي الهيدروجين dihydrotestosterone ووجود المستقبلات الخاصة بذلك الهرمون والتي يتحكم في إنتاجها جين موجود على الكروموسوم الجنسي X (للمفارقة) شريطة أن تكون هذه المستقبلات عاملة أيضاً.

5α-reductase

تستوستيرون ← تستوستيرون ثنائي الهيدروجين

يسبب تستوستيرون ثنائي الهيدروجين تنبيه نمو البرعم التناسلي (شكل 22 - 2) الذي سيعطي رأس القضيب، كما يسبب التحام ثنيات المجرى البولي ونزول الانتفاخات الشفرية الصفنية labioscrotal swellings لتشكل القضيب والصفن، كما يثبط نزول ونمو الحاجز الحوصلي المهبلي vesicovaginal septum وتمايز المهبل. تجدر الإشارة إلى أن هذه التغيرات التي تحدثها الهرمونات الذكرية يجب أن تتم قبل الأسبوع الثاني عشر من الحمل إذ أن تأخر إفراز هذه الهرمونات بعد الأسبوع الثاني عشر يسبب اختلالات في صفات الذكورة (ذكورة غير كاملة) حتى وأن أفرزت بكميات كبيرة بعد ذلك التوقيت. وبسبب الدور الكبير للهرمونات الذكرية في تطور الأعضاء الجنسية الذكرية، فإن تعريض الجنين الأنثى لكميات كبيرة منها قبل الأسبوع الثاني عشر يسبب تطور الأعضاء الجنسية في الأنثى لتصبح ذكرية.

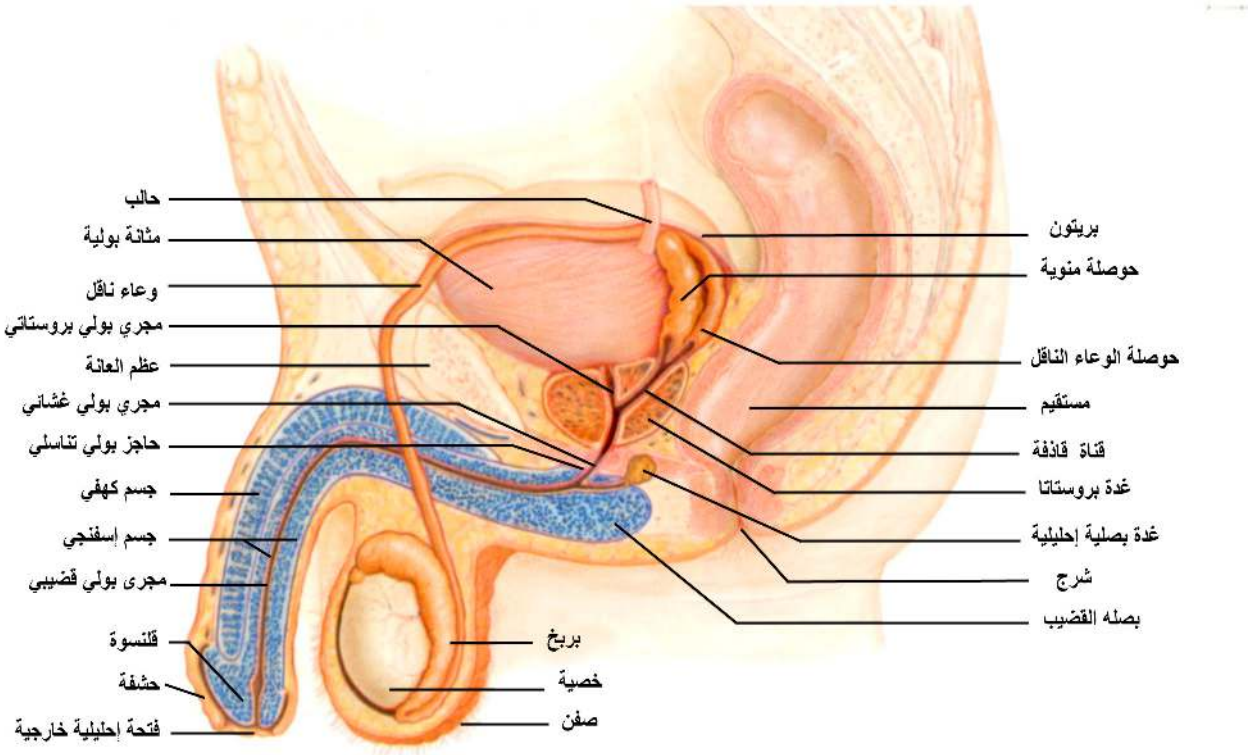


الشكل 22 - 2 :مراحل تمايز الأعضاء الجنسية الخارجية في الجنين الذكر والأنثى (من المرجع 45).

تركيب جهاز التكاثر الذكري
Male Reproductive System

يتكون الجهاز الذكري (شكل 22 - 3) من قضيب ومن صفن scrotum يضم خصيتين testes هما مكان إنتاج الحيوانات المنوية التي تنقل من الخصيتين بواسطة بربخ epididymis فوعاء ناقل vas deferens ثم عبر مجرى بولي urethra يفتح بفتحة بولية تناسلية مشتركة على رأس القضيب penis. كما يضم الجهاز الذكري غدداً جنسية إضافية تعطي إفرازات تساهم في نقل الحيوانات المنوية وتغذيتها وهي حوصلة منوية seminal vesicle وغدة بروستاتا prostate gland ثم غدد بصلية إحليلية bulbourethral glands.

الصفن مقسوم بحاجز إلى حجرتين يمنى ويسرى وهو يسمح للخصيتين بأن تتدليا بعيداً عن الجسم لتتخذا موقعاً تكون فيه درجة الحرارة حوالي 3 °س أقل من درجة حرارة الجسم (36.2 °س)، حيث أن تكوين الحيوانات المنوية يتم فقط على درجة حرارة منخفضة. وعندما يكون الجو بارداً ينكمش الصفن فيرفع الخصيتين ليقربهما من الجسم الدافئ نسبياً، وهذا يضمن ثباتاً في درجة الحرارة المناسبة لتكوين الحيوانات المنوية التي يعتمد عليها في بقاء النوع. وما كانت هذه الحركات (تقريب أو إبعاد الخصيتين عن الجسم)

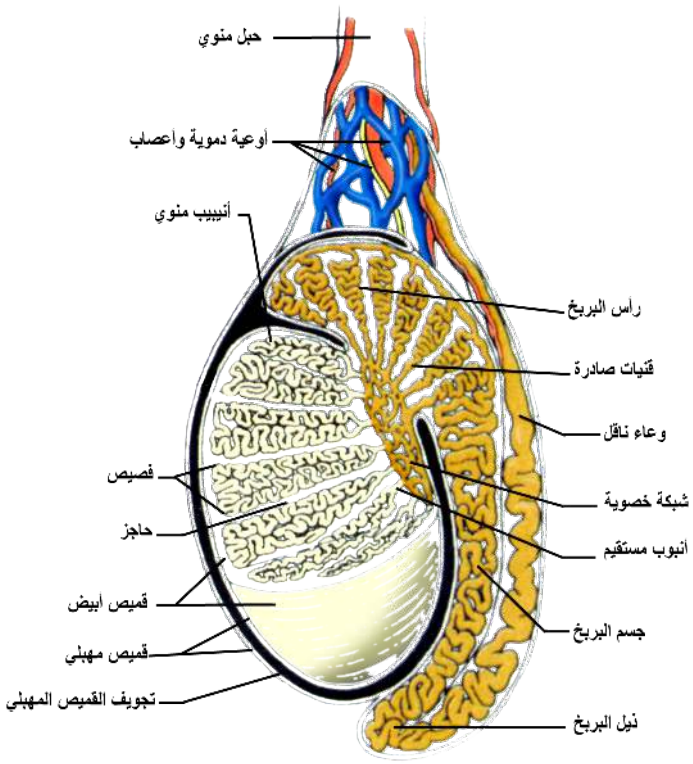


الشكل 22-3: تركيب الجهاز التناسلي في الذكر (من المرجع 28).

لتتم لولا وجود عضلات معلقة cremaster muscle تنقبض لترفع الخصيتين أو تنبسط لتبعدهما، ووجود عضلة جلدية (ملساء) dartos في جلد الصفن تنقبض لتسبب انكماش الصفن ورفع الخصيتين.

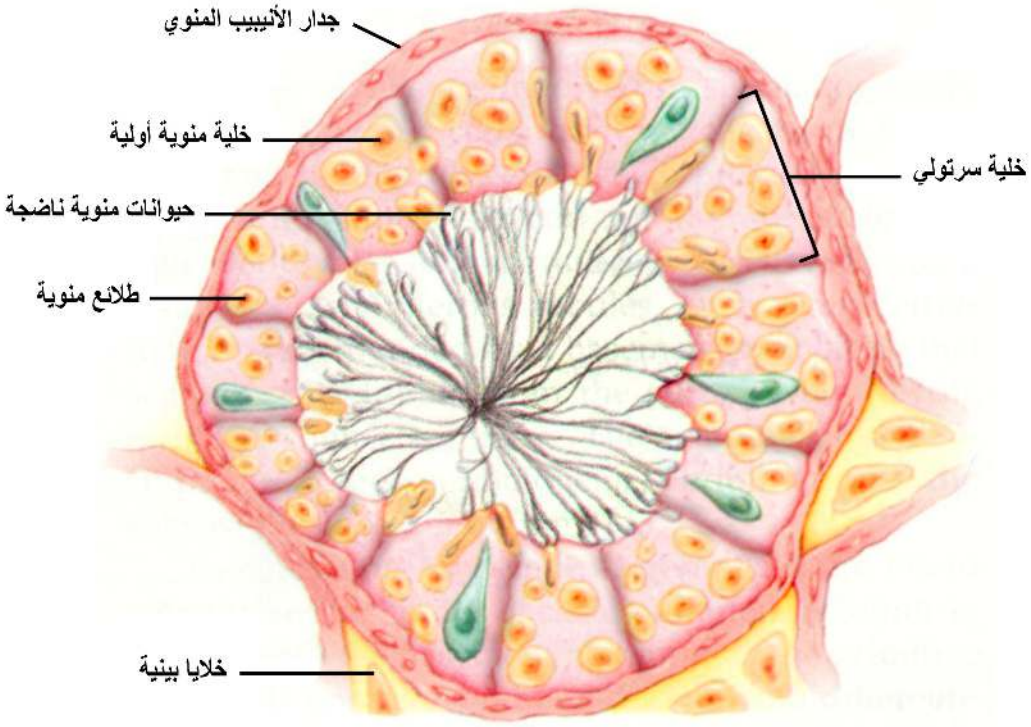
نود أن نشير كذلك إلى أن درجة حرارة الخصيتين تنظم لتبقى ثابتة عند درجة ملائمة لإنتاج الحيوانات المنوية بواسطة شبكة من الشعيرات الدموية الوريدية تدعى ضفيرة محلاقية pampiniform plexus تحيط بالشريان الخصوي المزود للخصية بالدم قبل دخوله إليها، فتمتص الحرارة من هذا الدم الشرياني وتبرده إلى درجة مناسبة.

أما الخصيتان فهما تركيبان بيضويان (4سم طولاً× 2.5 سم قطراً). تُغطى كل خصية بقميصين من نسيج ضام: خارجي يدعى قميص مهبلي tunica vaginalis وداخلي يدعى قميص أبيض tunica albuginea يمتد داخل الخصية فيقسمها إلى فصيصات lobules عددها 250 - 300 فصيص ويحتوي كل منها على 1 - 4 أنيبيبات منوية seminiferous tubules تعد مصانع الحيوانات المنوية. أما الفراغ الواقع بين الأنيبيبات المنوية فيمتلئ بخلايا بينية interstitial cells (أو خلايا لايدج Leydig cells) تنتج الهرمونات الجنسية الذكرية. تلتقي الأنيبيبات المنوية في الفصيص الواحد لتشكل أنيبيباً مستقيماً ينقل الحيوانات المنوية إلى شبكة خصوية rete testes تقع في الجانب الخلفي للخصية وتفرغ محتوياتها من حيوانات منوية في قنيات صادرة efferent ductules تدخل إلى البربخ الذي يبرز على السطح الخلفي للخلية ويؤدي إلى الوعاء الناقل الذي يشكل مع الأوعية الدموية الواردة والصادرة للخصية ومع الأعصاب والأوعية الليمفية وما يحيط بهذه التراكيب من نسيج ضام، حبلاً منوياً spermatic cord (شكل 22 - 4).

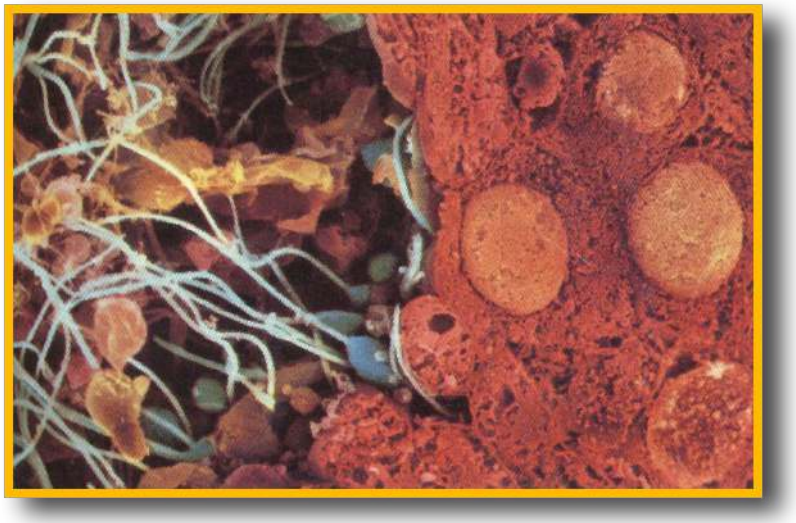


الشكل 22-4: مقطع في الخصية يبين تركيبها كما يبين مكونات الحبل المنوي.

أ



ب



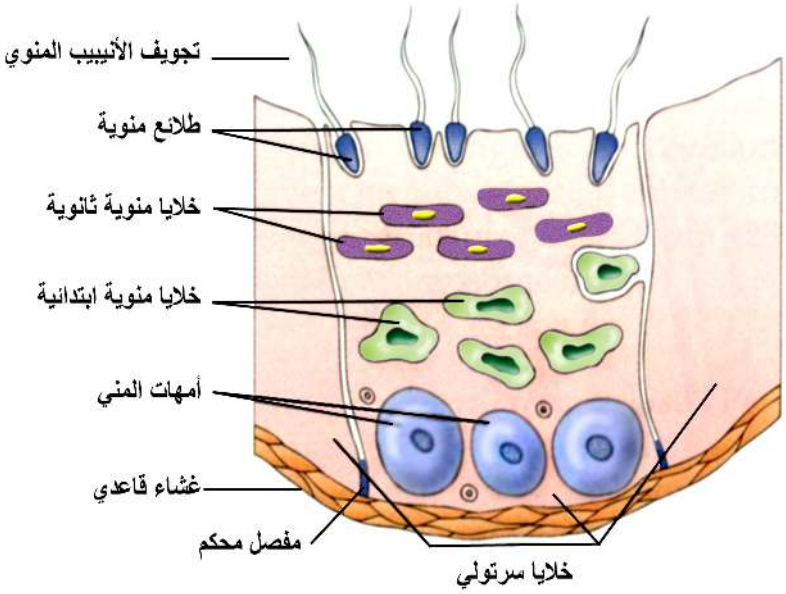
الشكل 22 - 5 : أ) مقطع في أنيبيب منوي مبينا تركيبه. لاحظ وجود الحيوانات المنوية في تجويفه، ب) صورة بالمجهر الإلكتروني الماسح لجدار أنيبيب منوي وتشاهد الحيوانات المنوية في التجويف (من المرجع 36).

تركيب ووظيفة الأنيبيب المنوي
Structure and functions of seminiferous tubules

يتكون جدار الأنيبيب من: 1) طبقة من خلايا كبيرة الحجم تدعى خلايا سرتولي Sertoli cells تستقر على غشاء قاعدي وتلتصق مع بعضها البعض بشكل حميم بواسطة مفاصل محكمة مشكلة الحاجز الدموي الخصوي blood –testes barier الذي يمنع المواد السامة من دخول الأنيبيبات وبالتالي من التأثير على الحيوانات المنوية التي هي في طور التكوين. كما يمنع الحاجز الحيوانات المنوية من الانتشار من الأنيبيبات إلى الدم والتي أن دخلته فإنها قد تعتبر مادة غريبة مناعياً وتستثير تفاعلات مناعية تكون أجساماً مضادة لهذه الحيوانات. جدير الذكر أن هذا الحاجز لا يتطور إلا عند البلوغ.

من جانب آخر فإن خلايا سرتولي تفرز معظم السائل الموجود في الأنيبيبات، وهذا السائل غني بالبروتينات والأنزيمات والمواد المغذية وبهرمون تستوستيرون وأيونات بوتاسيوم وكربونات، وجميع هذه المواد ضرورية لتغذية وتطور الحيوانات المنوية كما يشكل السائل وسيلة دفع للحيوانات المنوية باتجاه البربخ. من بين البروتينات التي تفرزها خلايا سرتولي بروتيناً يدعى رابط الهرمونات الذكرية androgen – binding protein (ABP) الذي يربط تستوستيرون وبذا يزيد من تركيزه في البيئة المحيطة بالحيوانات المنوية مما يساعد في نضجها وتمايزها. كما تفرز الخلايا بروتينا آخر يدعى مثبط inhibin الذي يدور في الدم ويؤثر على النخامية الأمامية فيسبب تثبيطا لإفرازها لمنشط الحويصلات FSH الذي له دور في تكوين ونضج الحيوانات المنوية، 2) خلايا جرثومية أولية تدعى أمهات الحيوانات المنوية (بذور الحيوانات المنوية) spermatogonia وهذه تشكل معظم الخلايا المكونة للجدران الطلائية لأنيبيبات الخصية (شكل22 - 5)، وهي المسؤولة عن تكوين الحيوانات المنوية.

من المهم أن نقف على طبيعة العلاقة التشريحية بين نوعي الخلايا في جدار الأنيبيب المنوي، فخلايا أمهات الحيوانات المنوية وما ينتج عنها من خلايا بالانقسام تبقى متصلة ببعضها بواسطة جسور أو زوائد بروتوبلازمية



الشكل 22 - 6 : مقطع في أنيبيب منوي يبين الحاجز الدموي الخصوي ودور خلايا سرتولي في نضج وتمايز الحيوانات المنوية.

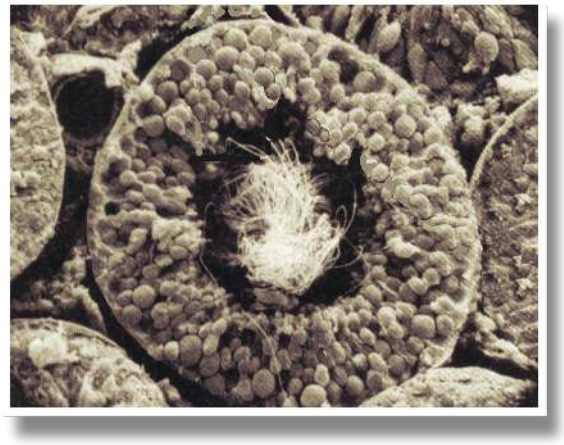
كما أنها تحاط وترتبط بخلايا سرتولي. تمتد خلايا سرتولي من الغشاء القاعدي للأنيبيب وحتى تجويفه (شكل 22 - 6) وترتبط هذه الخلايا ببعضها البعض، كما أشرنا من قبل، بواسطة مفاصل محكمة فتقسم بذلك تجويف الأنيبيب إلى حجرتين: قاعدية basal وهي خارجية وتمتد من الغشاء القاعدي وحتى المفاصل المحكمة وتحتوي خلايا أمهات الحيوانات المنوية والخلايا المنوية الأولية الناتجة عن انقسام أمهات الحيوانات المنوية، أما الحجرة الثانية فهي الحجرة المحاذية لتجويف الأنيبيب adluminal وتقع إلى الداخل من المفاصل المحكمة وتحتوي المراحل المتأخرة من الانقسامات: أي الخلايا المنوية الثانوية والطلائع المنوية والحيوانات المنوية.

تشكل المفاصل المحكمة الحاجز الدموي الخصوي الذي لا تتمكن الحيوانات المنوية من عبوره نحو الخارج باتجاه الدم، أما أمهات الحيوانات المنوية والخلايا المنوية الأولية، وجميعها واقعة خارج حاجز المفاصل المحكمة فإنها، عقب الانقسام المتساوي الذي تمر به، تمر عبر المفاصل المحكمة بعد أن تفتح لها بوابات في هذا الحاجز حيث يغلق الحاجز بعد ذلك. وعند دخولها إلى الحجرة المحاذية لتجويف الأنيبيب تستكمل انقساماتها نحو تكوين حيوانات منوية، ولكنها تبقى ضمن ثنيات أو طيات في خلايا سرتولي حيث تستمد من هذه الخلايا المواد المغذية والسوائل الدافعة للحيوانات المنوية والهرمونات كما أشرنا سابقاً.

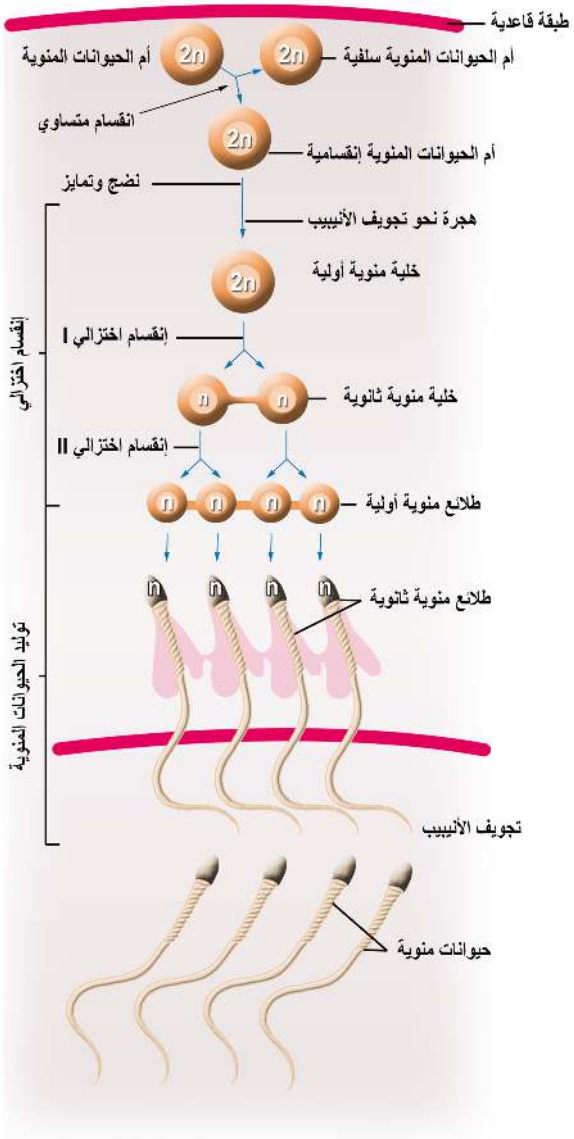
تكوين الحيوانات المنوية

تبدأ عملية تكوين الحيوانات المنوية عند البلوغ (حوالي 14 عاماً) ولا تتوقف بعد ذلك إطلاقاً في الفرد الطبيعي، وعلى الرغم من أنها تتباطأ قليلاً مع تقدم العمر فإن ما ينتج من الحيوانات المنوية يكفي دوماً لحصول الإخصاب. أما معدل ما ينتجه الفرد الواحد في عمر متوسط فيصل إلى حوالي 66 مليون حيوان منوي في كل ملليتر واحد من السائل المنوي الذي يبلغ معدله حوالي 2.75 ملليتر في كل عملية قذف مما يعني أن الفرد

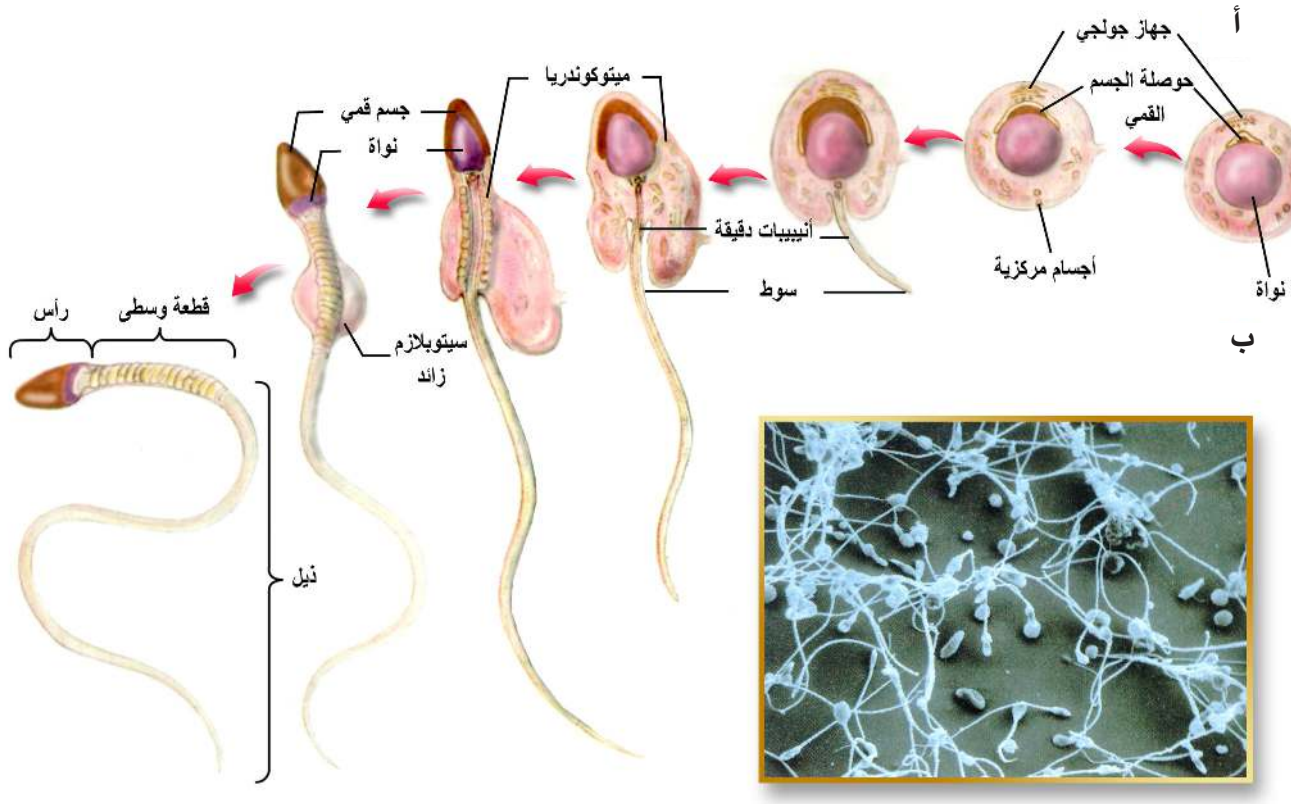
أ



ب



الشكل 22 - 7: أ) مقطع في أنيبيب منوي مكبرا 225 مرة، كما يبدو في المجهر الماسح، ب) مراحل انقسام أمهات الحيوانات المنوية ونضج وتمايز الطلائع المنوية (من المرجع 28).



الشكل22 - 8 : أ) مراحل تشكل الحيوان المنوي، ب) صورة بالمجهر الماسح للحيوانات المنوية مكبرة 430 مرة (من المرجع 28).

الواحد قد ينتج في اليوم بين 200 - 400 مليون حيوان منوي*. وقد لوحظ تراجع في الأربعين سنه الأخيرة في حجم السائل المنوي المنتج يومياً وفي عدد الحيوانات المنوية في الرجال (فحجم السائل كان عام 1960 حوالي 3.4 مللتر وعدد الحيوانات كان 113 مليون/ مللتر) ويعزى ذلك بشكل عام إلى وجود الملوثات البيئية والمضادات الحيوية والإشعاعات والمبيدات الحشرية والمخدرات والمشروبات الكحولية. وتعمر الحيوانات المنوية مدة 24 - 72 ساعة بعد القذف.

تنتج الحيوانات المنوية من انقسامات متساوية وأخرى اختزالية تبدأ بأمهات الحيوانات المنوية. فقبل البلوغ تنقسم أمهات الحيوانات spermatogonia عدة انقسامات متساوية ليزداد عددها مما يشكل مؤونة كبيرة تكفي لتكوين الحيوانات المنوية طيلة العمر، وبعد البلوغ تنقسم بعض أمهات الحيوانات المنوية انقساما متساوياً معطية خليتين الأولى تبقى قاعدية وتشكل خلية أمهات حيوانات منوية والثانية تكبر وتتمايز وتصبح خلية منوية أولية primary spermatocyte وتكون الخلايا الناتجة حتى الآن كلها محتوية على 46 كروموسوماً (أو 23 زوجا وهو ما يشار له بالعدد الزوجي من الكروموسومات 2n). تعبر الخلايا المنوية الأولية الحاجز الدموي الخصوي باتجاه الحجرة الداخلية للأنيبيب وهناك تمر بالانقسام الاختزالي الأول meiosis I حيث يختزل عدد الكروموسومات إلى 23 (1n) وتسمى الخلايا الناتجة من هذا الانقسام خلايا منوية ثانوية secondary spermatocyte (شكل 22 - 7). تمر كل واحدة منها بعد ذلك بالانقسام الاختزالي الثاني meiosis II (وهو لا يعدو كونه انقساماً متساوياً) فتنتج أربعة خلايا كل منها يحتوي العدد الكروموسومي المفرد (أي 23 كروموسوماً)

وتدعى هذه الخلايا طلائع منوية مبكرة early spermatids وهي في الغالب خلايا كروية صغيرة الحجم ذات نواة كبيرة، ويمكن مشاهدتها على مقربة من تجويف الأنيبيب. لا يكتمل انقسام السيتوبلازم cytokinesis أثناء تشكيل الطلائع المنوية المبكرة ولذا فإن الخلايا تبقى متصلة مع بعضها وهي من هذا الجانب على الأقل، ليست قادرة على إخصاب البويضات ولذلك فلا بد لها من المرور بعملية تشكل ونضج إضافية حتى تصبح قادرة على إنجاز الإخصاب. تدعى عملية التشكل والنضج اللاحقة توليد الحيوانات المنوية spermiogenesis وفيها تنفصل الطلائع المنوية عن بعضها ويتم التخلص من السيتوبلازم الزائد تدريجياً وتكتسب الطلائع المنوية ذيلاً يمكنها من السباحة حيث تكون قد تحولت إلى حيوانات منوية. تستغرق المراحل السابقة ابتداء من تكوين الخلية المنوية الابتدائية وحتى إطلاق الطلائع المنوية نحو التجويف 64 - 73 يوماً.

تركيب وفسيولوجيا الحيوان المنوي

تجري أثناء عملية توليد الحيوانات المنوية تغيرات تركيبية ووظيفية تتحول بموجبها الطلائع المنوية إلى حيوانات منوية spermatozoa (شكل 22 - 8)، فمادة كروماتين الموجودة في النواة والتي تشكل المادة الوراثية التي ينقلها الحيوان المنوي تتركز في رأس head الحيوان المنوي وتحاط بغشاء، ويتطاول الرأس تدريجياً، كما يتطاول الحيوان المنوي نفسه. ويحاط الجزء الأمامي من الرأس بجسم قمي acrosome وهو تركيب قمعي الشكل ينتج من تمايز جهاز جولجي، ويحتوي أنزيمات تساعد الحيوان المنوي في اختراق البويضة عند الإخصاب. أما القطعة الوسطى midpiece للحيوان المنوي فتتكون من ميتوكوندريا مرتبة بشكل حلزوني، ولها وظيفة إنتاج الطاقة

* يختلف هذا الرقم كثيراً من مرجع لآخر، فبعض المراجع تشير إلى إنتاج ما لا يزيد عن 30 مليون حيوان منوي في اليوم.

الكيميائية الضرورية لحركة الحيوان المنوي أثناء السباق باتجاه البويضة. ويتكون ذيل tail الحيوان المنوي من سوط يحتوي خيوطاً تنزلق على بعضها البعض لتحدث حركة سوطية تدفع بالحيوان المنوي في السائل ليصل إلى هدفه.

تحليل المني Semen Analysis

يجري تحليل المني لمعرفة ما إذا كان عدم الإنجاب ناتج عن عدم إنتاج الحيوانات المنوية بكمية كافية كما يجري تحليله أحياناً لنواح قانونية يحدد بموجبها ما إذا كان السائل المنوي الموجود على ملابس أو جسم ضحية يعود لشخص بعينه أم لا. يتضمن التحليل ما يلي:

1. حجم السائل المنوي: طبيعياً 1 - 6 مللتر، والمعدل هو 2.75: النقص عن الحجم الطبيعي قد يعني عيبا تشريحيا أو وظيفيا أو قد يعني وجود التهاب .
2. عدد الحيوانات المنوية: طبيعيا ≥ 20 مليون /مللتر ويجب أن لا يقل عن 60 مليون في القذفة كاملة وأقل من ذلك قد يعني العقم● وقد يشير انخفاض عدد الحيوانات المنوية إلى وجود دوالي الخصية varicocele والتي تنتج من عدم تصريف الدم الوريدي في الخصية مما يرفع درجة الحرارة ويؤثر على تكوين الحيوانات المنوية.
3. حركة الحيوانات المنوية: 1 - 4 ملم / دقيقة وتصنف على أساس مقياس عشوائي من 1 - 4 ويجب أن تكون في الشخص الطبيعي أكثر من 2، بحيث يشير الرقم 1 إلى حيوان متحرك دون تقدم للأمام و 4 إلى حيوان متحرك للأمام بسرعة عالية وبخط مستقيم. ويجب أن تحصل 40 - 60 % من الحيوانات في الشخص الطبيعي على معدل 2 فما فوق.
4. شكل الحيوانات المنوية: يجب أن يكون 60 % أو أكثر من الحيوانات المنوية ذات شكل طبيعي أو بيضوي في الشخص الطبيعي.
5. زمن السيولة liquidification time: يتراوح من 3 - 25 دقيقة طبيعياً. يكون المني غروياً في البداية ويتحول نحو السيولة بفعل أنزيمات محللة للبروتين تفرزها بروستاتا وعدم التحول نحو السيولة يشير إلى الالتهاب أو إلى نقص في إفرازات الغدد الجنسية الثانوية.
6. درجة pH: طبيعياً قاعدي خفيف(7.2 - 7.6) وزيادة القاعدية قد تعكس التهاب بروستاتا.
7. وجود فركتوز: موجود طبيعياً إذ تفرزه الحوصلة المنوية وغيابه قد يعني انسداداً أو حتى غياباً كاملاً لها.

رحلة الحيوان المنوي ودور القنوات الناقلة

يمر الحيوان المنوي غير القادر بعد على الحركة من الأنيبيبات المنوية نحو الأنيبيبات المستقيمة tubulus rectus ثم نحو الشبكة الخصوية rete testis فالقنيات الصادرة efferent ductules ليصل إلى البربخ epididymis . والدافع لحركة الحيوان المنوي في هذه التراكيب هو ضغط السائل الذي تفرزه خلايا سرتولي إذ أن الطريق الوحيد المفتوح أمام تدفق هذا السائل بعيداً عن مكان إفرازه هو باتجاه البربخ. والبربخ هو تركيب أنبوبي يتشكل من التقاء القنيات الصادرة وتكوينها لقناة واحدة شديدة التعرج بحيث لو فردت (مدت) لفاتها لبلغ طولها حوالي 20 متراً. يتميز البربخ إلى رأس head يقع أعلى الخصية وذيل tail يقع على السطح الخلفي لها ويتكون جداره من طلائية طبقية كاذبة ذات زغابات صغيرة غير متحركة وظيفتها امتصاص الزائد من السائل الحامل للحيوانات المنوية، وتزويد هذه الحيوانات بالمواد الغذائية. يحيط بالطبقة الطلائية للبربخ طبقة عضلية ملساء ذات انقباضات قوية أثناء التهيج والقذف مما يساعد في دفع الحيوانات المنوية باتجاه التراكيب التالية من الجهاز التناسلي. تستغرق رحلة الحيوان المنوي في البربخ حوالي عشرين يوماً يتحول خلالها من حيوان منوي غير متحرك إلى آخر قادر على الحركة وبالتالي على إخصاب البويضة ولهذا يعد البربخ مكان نضج الحيوانات المنوية. يناط بالبربخ كذلك وظيفة خزن الحيوانات المنوية إذ يمكن أن تخزن حية هنالك لمدة أشهر فإذا لم تقذف فإنه يجري تحطيمها وابتلاعها بواسطة الطبقة الطلائية.

تمر الحيوانات المنوية أثناء القذف نحو وعاء ناقل vas deferens يبلغ طوله حوالي 45 سنتمتراً، إذ يتصل من طرف بالبربخ ثم يتجه نحو الأعلى ضمن الصفن ليمر داخل الحبل المنوي أمام عظم العانةpubic bone ثم يتجه نحو الخلف ليلتف خلف الحالب الموجود في نفس الجهة ثم على السطح الخلفي للمثانة البولية حيث يتوسع بعد ذلك قليلاً مشكلاً حوصلة ampulla تلتحم مع الحويصلة المنوية seminal vesicle ليشكلا معاً قناة قصيرة واحدة هي قناة القذف ejaculatory duct التي تقع في معظمها ضمن غدة بروستاتا prostate gland. أثناء القذف تنقبض الطبقة العضلية الملساء السمكية المكونة لجدار القناة القاذفة انقباضات دودية قوية فتسبب دفع الحيوانات المنوية باتجاه المجرى البولي urethra (يعمل كذلك على نقل البول من المثانة البولية ولكن في فترات مختلفة) الذي يمر جزئياً داخل بروستاتا prostatic urethra وجزئياً ضمن الحاجز البولي التناسلي membranous urethra ثم يمر الجزء الأكبر منه ضمن القضيب penile urethra حيث يفتح بفتحة بولية خارجية external urethral orifice.

حيث أن جزءاً من الوعاء الناقل يمر ضمن الصفن لذا فقد استفاد الجراحون من هذه الميزة لمساعدة الذكور الراغبين في تنظيم النسل بإلقاء العبء على أنفسهم بدلاً من إلقائه على زوجاتهم، إذ يستطيع الجراح بعملية صغيرة شق الصفن والوصول إلى الوعائين الناقلين فيقطعهما ويربطهما فلا تتمكن الحيوانات المنوية من الانتقال إلى الأنثى وتدعى هذه العملية الجراحية قطع الوعاء الناقل vasectomy وهي لا تؤثر على القابلية الجنسية* حيث أن الهرمونات المنظمة لا تزال تفرز. أما الحيوانات المنوية المتكونة في الخصية فإنها تخزن في البربخ ثم بعد ذلك يجري تحطيمها وابتلاعها.

دور الغدد التناسلية المساعدة Role of Accessory Glands

تفرز الحوصلة المنوية، التي يبلغ طولها حوالي 5 - 7سم، حوالي 60 % من حجم السائل المنوي ويكون إفرازها عادةً مصفراً ولزجاً وذا طبيعة قاعدية وهو يحتوي على فركتوز المغذي للحيوانات المنوية وعلى فيتامين C وأنزيمات مخثرة للمني وبروستاغلاندينات. ويختلط السائل الذي تفرزه الحوصلة المنوية والحيوانات المنوية عادةً في بداية القناة القاذفة.

أما بروستاتا prostate فيعبر خلالها المجرى البولي القادم من المثانة بالإضافة إلى القناتين القاذفتين والقناة المتكونة من التحام هذه

● العقم المطلق لا يمكن تأكيده الا بالغياب الكامل للحيوانات المنوية أو غياب كامل لحركة الحيوانات المنوية.
* تشير بعض التقارير الحديثة إلى أن هذه العملية تزيد من احتمال حدوث سرطان بروستاتا.

التراكيب الثلاث والتي تشكل امتداداً لمجرى بولي بروستاتي prostatic urethra . تتكون بروستاتا من 20 - 30 غدة أنبوبية حويصلية مغمورة في سدى من العضلات الملساء والنسيج الضام. تفتح قنوات غدد بروستاتا في المجرى البولي البروستاتي حيث تصل إفرازات هذه الغدد التي تشكل حوالي 3/1 حجم السائل المنوي. يكون لون هذه الإفرازات حليبيا وتضم بالإضافة لبروستاغلاندينات (التي سميت هكذا لأنها عزلت أول مرة من إفرازات هذه الغدة) عدة أنزيمات مثل محلل فايبرين fibrinolysin، ومحلل فوسفات الحامضي acid phosphatase. أما بروستاغلاندينات فيعتقد بأنها تسبب انقباضات في جدار الرحم ويعتقد أن لهذه الانقباضات دور في نقل الحيوانات المنوية نحو قنوات فالوب حيث توجد البويضة غير المخصبة.تكون إفرازات بروستاتا عادةً حامضية خفيفة (pH=6.5)وحيث أن هذه الحموضة لا تناسب الحيوانات المنوية لذا يعتقد الباحثون بأن دور هذا السائل هو معادلة حموضة المهبل (الذي يكون أكثر حموضة عادةً، حموضته 3.5 - 4) لإيجاد بيئة مناسبة لبقاء الحيوانات المنوية.

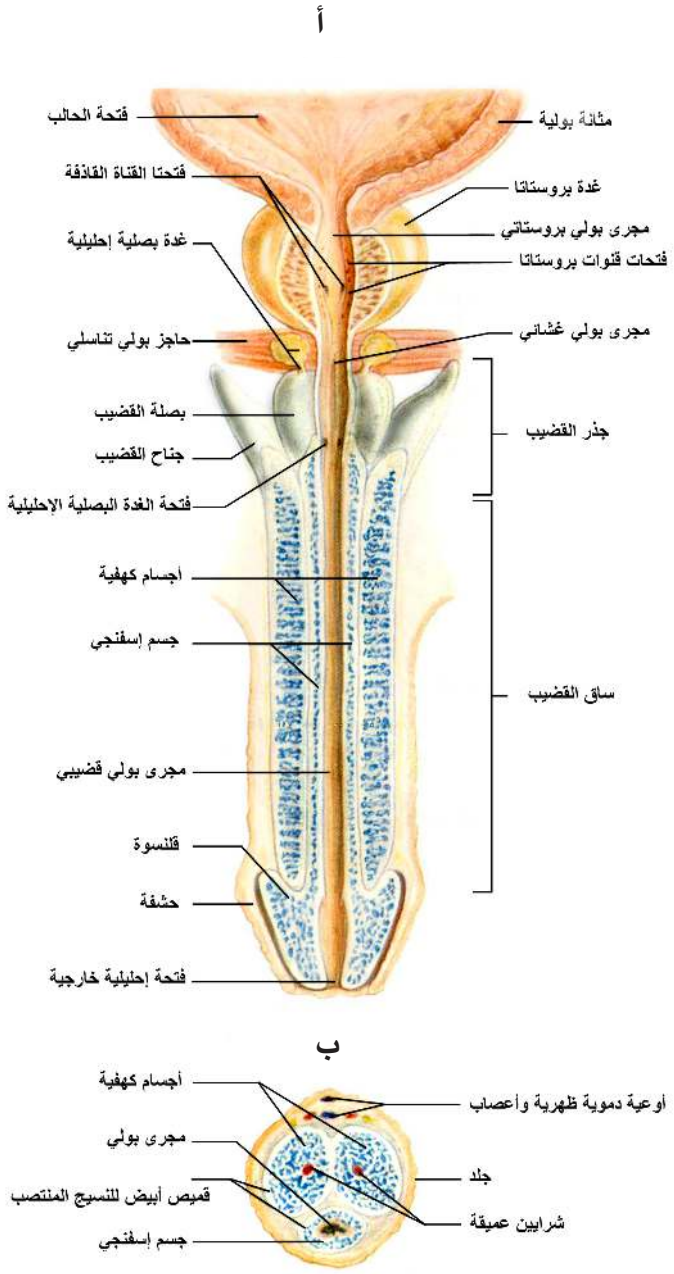
تنظم بروستاتا تدفق المني والبول بواسطة نظام من الصمامات، فهناك صمام على هيئة عضلة عاصرة يغلق الممر القادم من المثانة أثناء القذف، كما تفتح صمامات أخرى الطريق للحيوانات المنوية نحو المجرى البولي أثناء القذف. ويعاني كبار السن (فوق 60 سنه) عادةً من تضخم بروستاتا الذي يسبب إغلاق المجرى البولي مما يجعل الشخص يشعر بحاجة للتبول ولكنه غير قادر على فعل ذلك بسبب إغلاق الصمامات البروستاتية المتحكمة بتدفق البول من المثانة. يؤدي انحباس البول في المثانة إلى حدوث التهابات في المثانة وربما إلى فشل الكلية. ويمكن التعرف على بعض الأعراض الدالة على تضخم البروستاتا إذ يعاني الشخص من ألم أثناء بدء التبول كما يعاني من مشكلة عدم توقف التبول إذ يبقى البول يتقاطر على هيئة قطرات، كما ويشعر الشخص بأنه لم يفرغ مثانته تماماً ولذا فهو يرغب بالتبول بشكل مستمر.

يقع عند الحاجز البولي التناسلي وتحت بروستاتا غدتان تدعى كل منها غدة بصلية إحليلية bulbourethral gland أو غدتا كوبر Cowper's glands. حجم كل غدة هو بحجم حبة البازيلا وهما تفرزان سائلاً لزجاً شفافاً قاعدي التفاعل. يعادل هذا السائل القاعدي الحموضة القليلة المتواجدة في المجرى البولي القضيبي، كما أن لزوجته عندما تصل إلى رأس القضيب تساعد القضيب على الولوج في أعضاء التناسل الأنثوية. لا يحتوي هذا السائل على الكثير من الحيوانات المنوية وهو غالب ما يفرز قبل القذف، ولذا يدعى سائل قبل القذف pre-ejaculatory fluid.

تركيب وفسيولوجيا القضيب Penis Anatomy and Physiology

يشكل القضيب الوسيلة التي تنقل بها الحيوانات المنوية إلى داخل الجهاز التناسلي الأنثوي، ولكي يقوم بنقل الحيوانات المنوية إلى مسافة معقولة داخل الجهاز التناسلي الأنثوي فإنه يجب أن ينتصب، وهذا الانتصاب يعتمد على تركيب القضيب. فجلد القضيب عادةً واسع لكي يسمح له بالزيادة في الطول وفي القطر عندما يمتلئ بالدم أثناء الانتصاب، كما وينزلق بعض هذا الجلد نحو مقدمة القضيب مشكلاً حشفة foreskin (شكل 22 - 9) التي تقص عادةً أثناء عملية الختان circumcision. للقضيب جذر root يعلقه بالحاجز البولي التناسلي وساق shaft يمتد بعيداً عن الجسم وينتهي بقلنسوة glans.

يتكون جسم القضيب من ثلاث أجسام corpora أسطوانية متطاولة



الشكل 22 - 9 : أ) مقطع طولي في القضيب يبين تركيبه، ب) مقطع عرضي في ساق القضيب.

من النسيج القابل للانتصاب وذات تركيب متشابه. إذ يتكون الواحد منها من نسيج ضام إسفنجي وعضلات ملساء تحجز بينها فراغات دموية واسعة نسبيا، يتم الانتصاب عندما تمتلئ هذه الفراغات بالدم. أحد هذه الأجسام ذو موقع متوسط وبطني، يدعى جسم إسفنجي corpus spongiosum، وهو يحيط بالمجرى البولي القضيبي كما يشكل في الأمام القلنسوة ويشكل عند مؤخرته بصلة القضيب bulb التي تعد جزءاً من جذر القضيب. أما الجسمان الآخران، يدعيان جسمان كهفيان corpora cavernosa، فهما جانبيان ويشكلان معظم جسم القضيب.

يحدث الانتصاب بفعل مجموعة من المؤثرات الجنسية تشمل المؤثرات البصرية المثيرة، ومؤثرات الرائحة والصوت، كما تشمل تنبيه مستقبلات اللمس والضغط في القضيب، وتشمل الذاكرة كذلك. تؤدي هذه المؤثرات إلى

تنبيه الجهاز العصبي المركزي الذي يرسل بإشارات عبر الأعصاب نظير الودية العجزية (القطع الثانية وحتى الرابعة من الحبل الشوكي). تؤثر هذه الأعصاب على العضلات الملساء في الشرايين pudendal الداخلية التي تغذي القضيب مما يؤدي إلى إفراز مادة أكسيد النتريك التي تسبب ارتخاء في عضلات هذه الشرايين واتساعها وزيادة تدفق الدم منها نحو الفراغات الدموية حيث تحتقن بالدم مما يزيد من حجم القضيب. تسبب هذه الزيادة، من جانب آخر، ضغطاً على الأوردة التي تصرف الدم من القضيب وبذا يحتبس هذا الدم في القضيب مما يبقيه منتصباً. كما يساهم انقباض العضلة الإسكية الكهفية في الضغط على الأوردة وإغلاقها.

يدعى عدم القدرة على الانتصاب العنة (العجز الجنسي) impotence وتؤدي عوامل عديدة إلى حدوثه. فبعض العواطف والأفكار (الخوف، الإحباط، الغضب، الشعور بالذنب، القلق) تسبب تضيقاً في الشرايين وبالتالي عدم انتصاب وتسبب الإصابات في الحبل الشوكي والأعصاب الودية أيضاً العجز ويسبب الكحول وبعض الأدوية أحياناً عجزاً مؤقتاً . ويمكن معالجة العجز بواسطة أدوية عديدة أشهرها حتى وقت كتابة هذا الفصل فياجرا viagra، كما يمكن أحياناً زراعة وسائل وأدوات تسبب انتصاب القضيب.

وبينما يكون الانتصاب تحت سيطرة الأعصاب نظير الودية يكون القذف تحت سيطرة الأعصاب الودية، فعندما تصل الأوامر المسببة للانتصاب حداً حرجاً، فإن منعكساً هائلاً يتمثل بسيالات عصبية غزيرة تمر عبر الأعصاب الودية في القطعة الأولى والثانية القطنيتان (L_1، L_2) الذاهبتان إلى الأعضاء التناسلية ويسبب انقباضاً في القنوات والغدد التناسلية الإضافية لتفرغ محتوياتها من الحيوانات المنوية في المجرى البولي، كما يسبب انقباضاً في عاصرة المثانة البولية لتمنع عودة الحيوانات المنوية نحو المثانة وتمنع تدفق البول الحامضي مع المني وأخيراً يسبب انقباضات سريعة في العضلات المشكلة لبصلة القضيب لتدفع بالسائل المنوي خارج القضيب.

يصاحب هذه الاستجابات عادةً انقباض عضلي عام للعضلات الهيكلية وزيادة في نبض القلب والتنفس وارتفاع في ضغط الدم ويدعى مجموع هذه الأحداث الذروة (orgasm) climax، حيث يعقبها فترة ارتخاء للعضلات الهيكلية وانقباض للأوعية الدموية في القضيب مما يسبب توقف حالة الانتصاب. حيث تمر فترة من الجموح لا يكون فيها القضيب عادةً قادراً على الانتصاب وهي فترة تتراوح من دقائق إلى ساعات.

التنظيم الهرموني لنشاط الجهاز التناسلي الذكري Hormonal Regulation of Male Reproductive System Functions

تشارك ثلاث غدد صماء في تنظيم نشاط الجهاز الذكري، فتحت المهاد تفرز هرموناً هو مفترز الهرمونات المنشطة للغدد التناسلية gonadotropin – release hormone (GnRH)، والنخامية الأمامية تفرز الهرمونات المنشطة للغدد التناسلية LH، FSH، والخصيتان تفرزان تستوستيرون testosterone والمثبط inhibin. ونظراً لتداخل عمل هذه الغدد الثلاث فإنه يطلق عليها محور تحت المهاد – النخامية – الخصية hypothalamic - pituitary - testis axis. يكون محور تحت المهاد – النخامية – الخصية هادئاً قبل سن البلوغ عادة* ولكن ما أن يصل الفتى سن البلوغ حتى تنشط تحت المهاد فتفرز مفرز الهرمونات المنشطة للغدد التناسلية (GnRH) الذي ينتقل بالأوعية الدموية تحت المهادية النخامية البوابية portal system، ليؤثر على الخلايا الإفرازية للنخامية التي تفرز استجابةً لذلك هرمونين هما: 1) هرمون الجسم الأصفر lutenizing hormone الذي يدور في الدم ويصل إلى الخصية ليؤثر على خلايا لايدج Leydig لتقوم ببناء وإفراز هرمون تستوستيرون، 2) منشط الحويصلات follicle stimulating hormone - الذي ينتقل في الدم ليصل الخصية مؤدياً إلى زيادة حجمها. لكن الأثر الأوضح لهرمون FSH هو ارتباطه بمستقبلات على خلايا سرتولي مما يحثها على إفراز البروتين الرابط للهرمونات الذكرية androgen-binding protein (ABP) الذي يربط تستوستيرون فيزيد من تركيزه على أسطح خلايا سرتولي مما يساهم في نضج وتمايز الحيوانات المنوية، إذ أنه ينبه تحويل أمهات المني إلى خلايا منوية ابتدائية، وبهذا فإن الدور الأساسي له في الخصية هو تنبيه عملية تكوين الحيوانات المنوية.

أما الهرمونات التي تفرزها الخصية استجابةً لهرمونات النخامية الأمامية فهي:

1) تستوستيرون Testosterone: تفرزه خلايا لايدج Leydig من محتواها من كوليسترول الذي يوجد داخل قطراتها الدهنية ولدى وصوله للسائل خارج الخلايا فإن قسماً منه ينتشر إلى داخل الأنيبيبات المنوية بينما يُحمل قسم في الدم ليؤثر على عدة أعضاء وتراكيب في الجسم تشمل القضيب والخصية والعضلات المخططة والكلية والعظام وبروستاتا والحوصلة المنوية والجلد والحنجرة والحبال الصوتية وحتى على الدماغ إذ يحثه على التفكير تفكيراً رجولياً لا أنثوياً.

يسبب تستوستيرون آثاراً على كل نسيج في الجسم تقريباً معطياً الصفات الجنسية الذكرية الثانوية الآتية:

- أ- زيادة حجم وكتلة العضلات المخططة وإعطاء الرجل التكوين الجسماني الذكري الذي يميزه عن الأنثى.
- ب- زيادة سمك الجلد وزيادة تلوينه بصبغة ميلانين.
- ج- حث الغدد الدهنية على الإفراز، خاصة في الوجه، مما يسبب حب الشباب.
- د- زيادة نمو العظام وقوتها بسبب زيادة تركيز كالسيوم في مادتها الخلالية.
- هـ- نمو الشعر في مناطق معينة من جسم الرجل: الوجه (الذقن والشوارب)، الإبطين، الصدر، الأرجل والأيدي، والعانة.
- و- تضخم الحنجرة وحبال الصوت مما يقلل من حدة صوت الرجل المميزة له عن الأنثى.

كذلك يؤثر تستوستيرون على الدماغ ليعمق الاهتمام الجنسي ويزيده، ويعتمد الدافع نحو الجنس الآخر على تحوله إلى هرمون إستروجين الذي يزيد من حدة النشوة الجنسية. وعلى الرغم من أن تستوستيرون ليس مسؤولاً عن السلوك الجنسي في ذكور الإنسان فهو مسؤول عن هذا السلوك في كثير من ذكور الثدييات.

* في مراحل قبل الولادة تساهم الهرمونات المنشطة للغدد التناسلية وتستوستيرون في تطور الجهاز الذكري، ولعدة اشهر بعد الولادة يكون تركيز هذه الهرمونات مرتفعا وقريبا من تركيزها أثناء البلوغ لكنها تنخفض بعد ذلك وتبقى منخفضة حتى سن البلوغ.

يرتبط تستوستيرون المفرز في الدم إلى ألبيومين وإلى بروتينات بلازما أخرى تدعى بروتينات كروية رابطة لهرمونات الجنس sex hormone binding globulin (SHBG) . الهرمون المرتبط بهذه البروتينات لا يجري أيضه بسرعة وبهذا يشكل الدم مخزناً لهذا الهرمون (حيث أنه لا يُخزن أصلاً في الخلايا بسبب ذائبية العالية في الدهون) ويجري تفكك قسم منه بشكل تدريجي ليصبح حراً ويرتبط بمستقبلاته. يتراوح تركيز تستوستيرون الحر في البالغين من الذكور بين 80 - 280 pg/ml (وفي النساء 3-13 pg/ml) أما تركيز الهرمون المرتبط والحر الإجمالي فيتراوح بين 300 - 1000 mg/dl في الذكور (وفي النساء 30-70 ng/dl).

يتحول تستوستيرون في بعض الأنسجة إلى تستوستيرون ثنائي الهيدروجين الذي يسبب التأثيرات المعروفة لتستوستيرون ولذا فالتأثير في هذه الأنسجة هو ليس لتستوستيرون بل لمشتقه الأيضي، فتأثيره على بروستاتا والحوصلة المنوية مثلا هو غير مباشر بينما تأثيره على العضلات والعظام والكلية هو مباشر. كذلك فإن تستوستيرون يتحول في الدماغ إلى إستراديول وهذا يحدث آثار تستوستيرون المشار لها على الدماغ.

يؤدي نقص مستوى تستوستيرون في الدم إلى ضمور التراكيب الجنسية المساعدة، وإلى نقص حجم المني وتعداد الحيوانات المنوية كما يقل الانتصاب والقذف ولهذا يصبح الرجل عقيماً وعاجزاً جنسياً ويمكن تعديل هذا الوضع بالعلاج بالهرمون.

2) المثبط Inhibin: وهو عديد ببتيد تفرزه خلايا سرتولي داخل الأنابيب المنوية ويصل إلى الدورة الدموية حيث يؤثر على النخامية الأمامية ليثبط إفراز منشط الحويصلات بعملية تغذية راجعة سلبية، كما يؤثر على تحت المهاد بصورة مماثلة فيثبط إفراز GnRH. تفرز خلايا سرتولي المثبط عندما يزداد عدد الحيوانات المنوية الناتجة ويؤدي ذلك لتثبيط إفراز FSH مما يثبط تكوين مزيد من الحيوانات المنوية، وعندما ينخفض تعداد الحيوانات المنوية إلى أقل من 20 مليون/ مللتر فإن إفراز المثبط ينخفض بشكل حاد.

يجدر بنا هنا التذكير بأن الآلية التي تسيطر على الإفرازات الهرمونية لمحور تحت المهاد النخامية - الخصية هي آلية التغذية الراجعة السلبية، فعند زيادة تركيز تستوستيرون في الدم يوقف تحت المهاد الحساس جدا لهذا الهرمون إفراز GnRH فيتوقف تبعا لذلك إفراز كل من LH، FSH من النخامية الأمامية وهذا بدوره يوقف إنتاج المزيد من تستوستيرون من خلايا لايدج. كذلك فإن تستوستيرون له تأثير مثبط بآلية التغذية الراجعة السلبية على النخامية الأمامية مباشرة. من جانب آخر فإن انخفاض تركيز تستوستيرون يزيل أثر التغذية الراجعة السلبية على تحت المهاد فيشجع إنتاج المزيد من GnRH وهذا بدوره يشجع إنتاج المزيد من LH من النخامية مما يحث الخصية على إفراز المزيد من تستوستيرون للحفاظ على استتباب تركيز هذا الهرمون. أما تنظيم تركيز FSH من النخامية الأمامية فإنه يخضع لزيادة أو انخفاض تركيز المثبط inhibin وهذا بدوره يخضع لزيادة أو انخفاض تعداد الحيوانات المنوية بالشكل الذي أشرنا له أعلاه.

جهاز التكاثر الأنثوي Female Reproductive System

يتكون جهاز التكاثر في الأنثى (شكل 22 - 10) من مبيضين ovaries ينتجان البويضات ويفرزان هرمونات الجنس، ومن قناتي بيض، تدعيان أيضاً قناتي فالوب أو أنبوبي الرحم uterine tubes، ينقلان البويضة إلى الرحم uterus ويشكلان مكاناً لإخصاب البويضات وتعبر عن طريقهما الحيوانات المنوية القادمة من الرحم لتصل إلى البويضة وتخصبها. تتصل قناتا البيض بالرحم في أعلى جانبيه، ويشكل الرحم مكاناً لإنبات البويضات المخصبة. يستدق الرحم عند أسفله مشكلاً عنق الرحم cervix الذي يفتح في المهبل الذي يشكل جزءاً من القنوات التناسلية الأنثوية ويفتح إلى خارج الجسم بالفتحة التناسلية الأنثوية. يستقر على السطح الأمامي لجدار المهبل المجرى البولي القادم من المثانة الذي يفتح بفتحة بولية مستقلة تقع أمام وأعلى الفتحة التناسلية ولكن الفتحتين معاً تقعان ضمن الدهليز الذي يحيط به زوجان من ثنيات جلدية متطاولة: داخلية تدعى شفتان صغيرتان labia minora وخارجية تدعى شفتان كبيرتان labia majora. كما يقع في الدهليز، أمام وأعلى الفتحة البولية، البظر clitoris الذي يشكل نسيجاً صغيراً قابلاً للانتصاب تحيط به الشفتان الصغيرتان عند التقائهما في الأعلى.

يشكل المهبل vagina ممراً للجنين أثناء الولادة ولهذا يطلق عليه قناة الولادة birth canal كما يشكل ممرا لدم الحيض القادم من الرحم، ونظرا لأنه يستقبل قضيب الذكر أثناء الجماع لذا فهو يشكل كذلك ممرا للحيوانات المنوية. يفتح قريبا من فتحة المهبل وفي أسفل الدهليز فتحات الغدد الدهليزية الكبرى التي تناظر الغدد البصلية الإحليلة في الذكر. هذه الغدد تفرز مخاطاً في الدهليز ليساعد على ترطيبه وليسهل دخول القضيب أثناء الجماع.

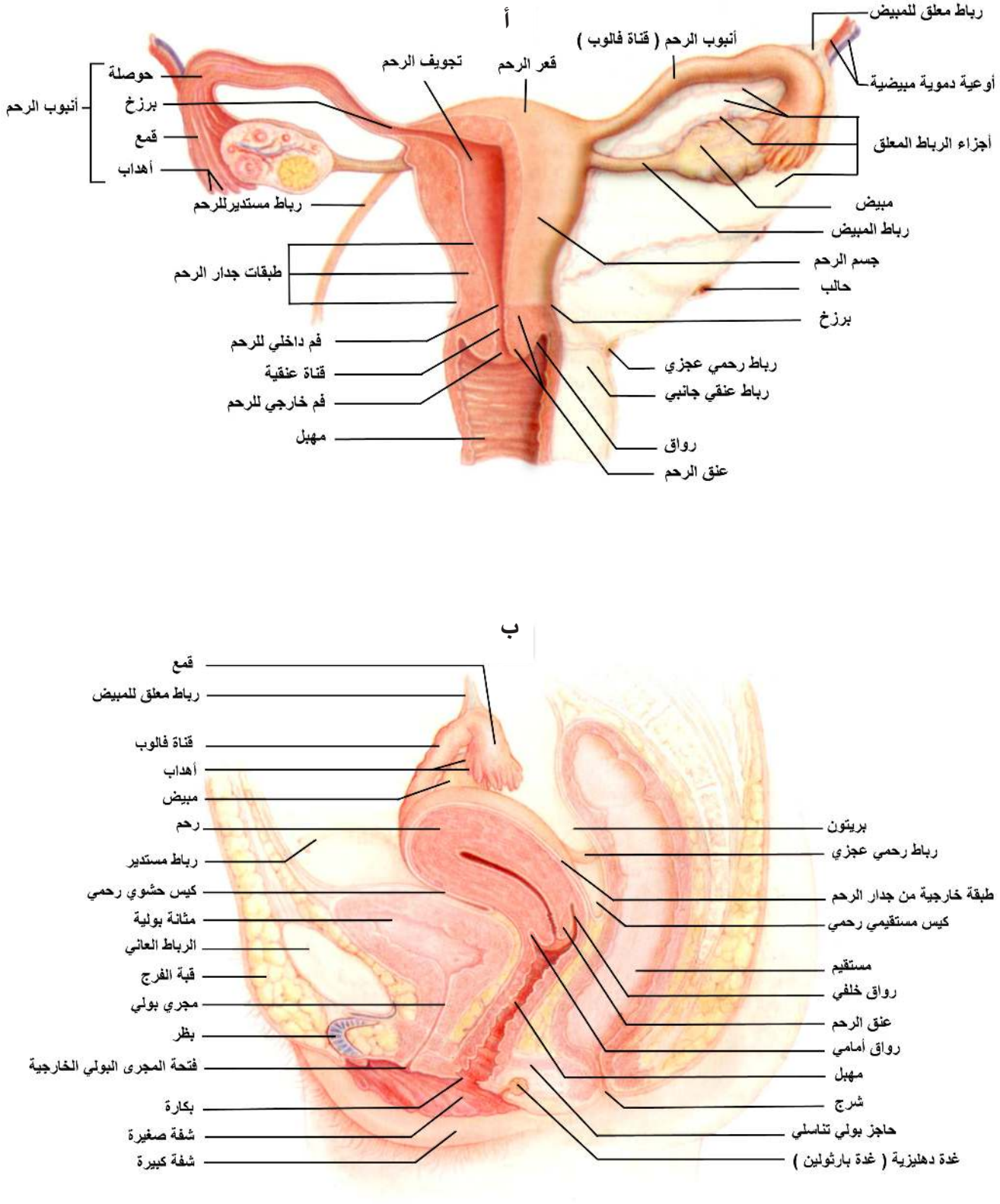
يمكن أن نضيف إلى جهاز التكاثر الأنثوي الغدتين اللبنيتين (الثديين) وهما موجودتان عادةً في الجنسين ولكنهما تعملان وظيفيا في الإناث فقط وتقتصر وظيفتهما على إنتاج الحليب الذي يغذي المولود الجديد.

وسنعرض فيما يأتي وصفاً لتركيب ووظائف هذه التراكيب :

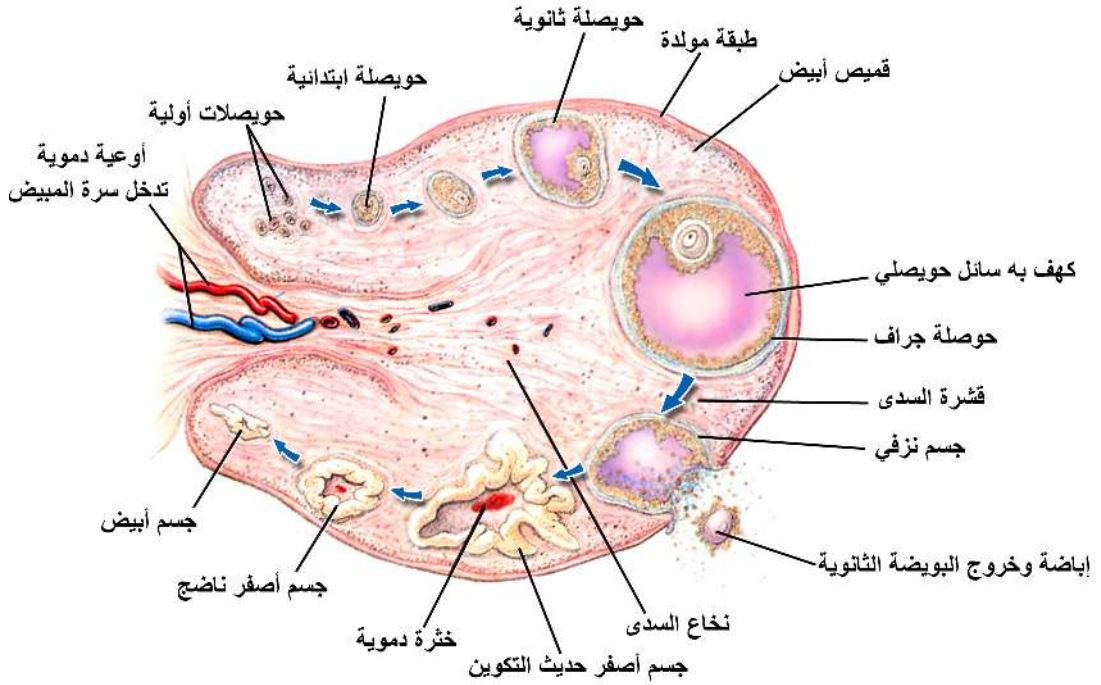
المبيضان Ovaries

يقع المبيضان على جانبي الرحم وشكل كل منهما شبيه بحبة جوز صغيرة. يُثبَت كل مبيض في موقعه بتجويف الحوض بواسطة عدة أربطة: فالرباط المبيضي ovarian ligament يثبته بالرحم في المنتصف والرباط المعلق suspensory ligament يعلقه جانبياً إلى جدار الحوض، ويغلف المبيضين وقناتي البيض والرحم طبقة مزدوجة من البريتون الجداري بحيث تقع جميع هذه الأعضاء خلف تجويف البريتون. ويمر عبر الرباط المعلق وأوسط المبيض شرايين مبيضية ovarian arteries وفرع من الشرايين الرحمية وكلها تغذي المبيض، كما تمر الأوردة والأعصاب الواردة وتلتقي جميعها عند سرة hilum المبيض.

وفي التشريح النسيجي للمبيض (شكل 22 - 11) نجد أنه يحاط من الخارج بطبقة طلائية مولدة germinal epithelium وهي حرشفية بسيطة لا يعكس اسمها أي علاقة لها بتوليد البويضات بل هي امتداد لرباط أوسط المبيض. إلى الداخل منها تقع طبقة القميص الأبيض tunica albuginea وهي محفظة ليفية ثم يقع إلى الداخل من ذلك



الشكل 22 – 10: أ) تركيب الجهاز التناسلي الأنثوي، ب) مقطع طولي في جسم أنثى يبين تركيب الجهاز التناسلي في موقعه.



الشكل 22 - 11 : مقطع في المبيض يبين تركيبه.

سدى stroma المبيض الذي يتميز إلى قشره cortex خارجية ونخاع medulla داخلي.

تحتوي القشرة على حويصلات المبيض ovarian follicles التي تكون على درجات متفاوتة من النضج أما النخاع فيضم الأوعية الدموية الرئيسية والأعصاب. تشبه حويصلات المبيض الأكياس، إذ تحتوي كل حويصلة خلية بيضة oocyte غير ناضجة يحيط بها طبقة واحدة أو أكثر من خلايا من أنواع أخرى. فإذا كانت الخلايا تشكل طبقة واحدة فإنها تدعى خلايا حويصلية follicle cells، وإذا كانت أكثر من طبقة فإنها تدعى خلايا حبيبية granulosa cells. يمكن تمييز درجة نضج الحويصلات بالنظر إلى تركيبها، إذ عندما تكون الحويصلة أولية primordial follicle فإنها تتكون من خلية بيضة غير ناضجة محاطة بطبقة واحدة من خلايا حويصلية حرشفية. وعندما تكون الحويصلة ابتدائية primary follicle فإن الخلايا المحيطة بالبيضة تكوّن طبقتين أو أكثر وتكون مكعبة أو عمادية ومحببة، وعندما تكون الحويصلة ثانوية secondary follicle فان تجاويف مملؤة بالسائل تظهر بين الخلايا المحببة وقد تلتحم هذه التجاويف مع بعضها مشكلة تجويفاً كبيراً يدعى كهف antrum. وعندما تكون خلية البيضة الناضجة معلقة إلى جانب الحوصلة بواسطة عنق من الخلايا المحببة ويمتلئ معظم التجويف بالسائل فان الحويصلة تدعى حويصلة جراف Graffian follicle وهذه الحويصلة تنفجر قرب سطح المبيض لتغادر البويضة الناضجة باتجاه فوهة قناة البيض، بعملية تدعى إباضة ovulation تتم مرة كل شهر في أحد المبيضين. يتخلف مكان البويضة الناضجة المتحررة من المبيض تركيب مختلف الشكل يدعى جسم أصفر corpus luteum يستمر في إفراز الهرمونات لبعض الوقت غير أنه يضمحل أخيراً مخلفاً ندبة مكانه وبذا فإن المبيض في المرأة المتقدمة في السن يبدو منقراً لكثرة ما أنتج من البويضات التي يبلغ عددها حوالي 400 بويضة في حياة الأنثى لكلا المبيضين.

تكوين البويضات Oogenesis

على الرغم من أن الإجراءات التي تتم بها عملية تكوين البويضات تشبه إلى حدٍ بعيد الإجراءات التي يتم بها تكوين الحيوانات المنوية (إذ تحتاج كل من العمليتين إلى انقسام متساوي يعقبه انقسام اختزالي) إلا أننا يمكن أن نلمس الفروق الآتية بين العمليتين من حيث المدى الزمني الذي تتم به كل عملية ومن حيث العدد الإجمالي للجاميتات المتكونة في كل من الذكر والأنثى ومن حيث التغيرات التركيبية التي تحدث في البويضات.

أ - ففي الذكور يبدأ تكوين الحيوانات المنوية عند سن البلوغ ويستمر مدى الحياة بشكلٍ عام أما في الإناث فإن تكوين البويضات يبدأ في الأسابيع الأولى للحياة الجنينية ويتوقف عند سن اليأس menopause (50 سنة تقريباً).

ب - بينما يكون عدد الحيوانات المنوية التي ينتجها الرجل هائلاً نجد أن عدد البويضات التي تنتجها الأنثى طيلة فترة الخصوبة محدوداً ويتراوح بين 400 - 500 بويضة بمعدل بويضة واحدة كل شهر طيلة فتره الخصوبة التي تتراوح من سن 10 سنوات تقريباً وحتى سن 50 (أي بويضة × 12 شهر × 40 سنة = 480 بويضة على وجه التقريب.)

ج - يمر الحيوان المنوي بسلسلة من التغيرات التركيبية تسبب نضجه وتمايزه بينما لا نرى مثل هذه التغيرات في البويضة.

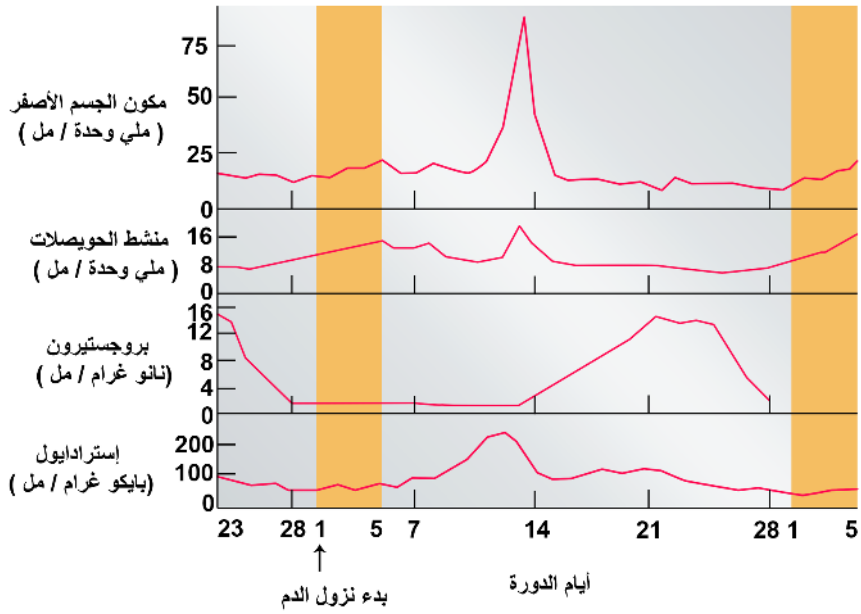
كيف يتم تكوين البويضات ؟

تنشأ البويضات في الأصل من خلايا الأندودرم في كيس المح حيث تهاجر هذه الخلايا في الأسبوع الثالث من عمر الجنين عبر المعي الخلفي وتستقر في الثنيات التناسلية التي تكوّن المبيض في الأسبوع السادس. تتكاثر هذه الخلايا بالانقسام لتصل عند منتصف الحمل إلى حوالي 7 ملايين كما تكبر في الحجم وتدعى هذه الخلايا أمهات البويضات oogonia. في هذا الوقت

نفسه تقريباً تبدأ أمهات البويضات إنقسامات متساوية سريعة وتكبر في الحجم مكونة بويضات أولية primary oocytes. تكون البويضات الأولية ذات نواة ثنائية العدد الكروموسومي وتكون محاطة بخلايا حويصلية حرشفية إذ تشكل حوصلات ابتدائية. تدخل البويضات الأولية بعد ذلك مباشرةً الانقسام الاختزالي الأول، لكن الطور التمهيدي لهذا الانقسام prophase I لا يكتمل بل يتوقف مدة تتراوح بين 10 إلى 14 سنة، فيخرج المولود الأنثى إلى النور والبويضات الأولية في الطور التمهيدي من الانقسام الاختزالي الأول. ولا يكتمل هذا الطور التمهيدي وبقية مراحل الانقسام الاختزالي الأول إلا بعد وصول الأنثى إلى سن البلوغ.

عند وصول سن البلوغ يكتمل الانقسام الاختزالي الأول meiosis I في عدد قليل ومحدود من البويضات الأولية مما ينتج من كل منها خليتين كل منهما بها نصف العدد الكروموسومي (23 كروموساً) المميز للنوع. لكن الخليتين الناتجتين ليستا متساويتين في الحجم فإحداهما صغيرة وتدعى جسما قطبيا أول first polar body لأنها تحتل موقعاً قطبياً من الخلية الأخرى* التي تكون أكبر حجماً وتدعى بويضة ثانوية secondary oocyte. ينقسم الجسم القطبي الأول إلى جسمين قطبيين صغيرين بواسطة الانقسام الاختزالي الثاني meiosis II، وهذه الأجسام القطبية تتحلل جميعها لاحقاً (شكل 22-12). أما البويضة الثانوية فإنها لا تعبر الانقسام الاختزالي الثاني وهي في المبيض إذ أن الحويصلة التي تحويها الآن (حويصلة جراف) تنفجر عند سطح المبيض وهي لا تزال غير ناضجة، ثم تمر بقناة البيض وتدعى هذه العملية إباضة ovulation وتتحكم بها الهرمونات إذ يزداد تحديداً تركيز مكون الجسم الأصفر زيادة حادة ومفاجئة قبل حدوث الإباضة بقليل (أنظر الفصل الرابع عشر).

إذا لم تصادف البويضة الثانوية الحيوانات المنوية أثناء مرورها بقناة البيض فإنها تتحلل عادةً أما إذا صادفتها واخترقها أحدها فإنها تكمل الانقسام الاختزالي أي تمر بالمرحلة الثانية منه منتجة بويضة ناضجة ovum وجسماً قطبياً ثانياً second polar body. ونظراً لأن الأجسام القطبية لا تحتوي إلا القليل من السيتوبلازم وما به من مواد مغذية فإنها عادةً ما تتحلل ولا يمكن إخصابها، أما البويضة الناضجة فإنها تحتوي الكثير من السيتوبلازم الذي يمكنها من الاستمرار في العيش طيلة حوالي سبعة أيام تعبر بها قناة البيض نحو الرحم حيث تنزرع في جداره إذا ما أخصبت أو تتحلل وتخرج مع دم الدورة الشهرية إذا لم يتم إخصابها.



الشكل 22 - 12: التغير في تركيز مكون الجسم الأصفر ومنشط الحويصلات المفرزان من النخامية الأمامية والتغير المرافق لتركيز بروجسترون وإستراديول المفرزين من المبيض أثناء مراحل الدورة الشهرية (دورة الطمث) للأنثى.

القنوات التناسلية الأنثوية Genital ducts

تضم القنوات التناسلية الأنثوية كلاً من قناتي البيض والرحم والمهبل.

فقناتا البيض oviducts أو قناتا فالوب Fallopian tubes أو أنبوبا الرحم ينقلان ما ينتجه المبيض من بويضات إلى الرحم. يبلغ طول كل قناة حوالي 10سم وهي ضيقة القطر (حوالي قطر شعرة الإنسان). تتصل القناة الواحدة من جانب بالجزء الأعلى لجانب الرحم وتمتد باتجاه أحد جانبي الجسم ثم تنثني لتقترب من السطح العلوي للمبيض في ذلك الجانب. تتنفخ القناة عند نقطة الانثناء مشكلة حوصلة ampulla تشكل المكان الذي يتم فيه عادةً إخصاب البويضة بالحيوان المنوي. وتتسع القناة عند مقدمتها مشكلة تركيباً شبيهاً بالقمع له تراكيب إصبعية مهدبة تدعى خيوط fimbriae.

لا يوجد اتصال تام بين المبيض وقناة البيض كاتصال القنوات الناقلة للحيوانات المنوية بالخصية، ولهذا فإن بعض البويضات المتحررة من سطح المبيض تسقط نحو تجويف البريتون الضيق وتُفقد هناك أو قد تخصب هناك مشكلة خطراً على صحة الأنثى، غير أن معظم البويضات تستقبل في قناة البيض وذلك لأن خيوط القمع تمسح سطح المبيض بشكل مستمر تقريباً كما أن أهدابها تحدث تياراً في السائل البريتوني القريب بحيث يعبر هذا السائل وما يحتمل أن يكون به من بويضات إلى قناة البيض.

تندفع البويضة اذا ما دخلت قناة البيض نحو الرحم بفعل عاملين: الأول الحركة الدودية لقناة البيض الناتجة عن وجود عضلات ملساء في جدار تلك القناة ، والثاني حركة أهداب الخلايا الطلائية المبطنة للقناة. أثناء عبور البويضة في القناة تبقى في بيئة مناسبة من الرطوبة والغذاء تهيؤها إفرازات بعض الخلايا غير المهدبة الموجودة في طلائية قناة البيض، كما توفر هذه الخلايا البيئة المناسبة لبقاء الحيوانات المنوية الواصلة إلى القناة طلباً لإخصاب البويضة.

* يحدث ذلك لأن المغزل يتكون عند زاوية من الخلية ويدفع إلى الخارج نتؤا من غشاء الخلية يذهب إليه نصف الكروموسومات ويحدد قطبية الخلية المتبقية.

يدعى حدوث الحمل وتطور الجنين في غير المكان المخصص لذلك حمل متنقل أو عشوائي ectopic pregnancy . مثل هذا الحمل يمكن أن يحدث في تجويف البريتون وهذا يجهض عادةً بشكل طبيعي ويصاحبة الكثير من النزيف، كما قد يحدث في قنوات البيض، وهذا هو أغلب الحالات، إذ قد تتأخر البويضة في الوصول إلى الرحم بسبب انسداد القناة أو ضيقها نتيجة ندبة أو عدوى أو جراحة أو أورام، وهذا الحمل في قناة البيض يُجهَض عادةً بشكل طبيعي إلا إنه قد يتم إجهاضه جراحياً.

أما الرحم uterus (شكل 22 - 10) فيقع في تجويف الحوض pelvic cavity، وشكله وحجمه في الإناث صغار السن شبيه بحبة الكمثرى المقلوبة. يمكن تمييز الأجزاء الآتية في الرحم: قعر fundus وهو الجزء المحدب الواقع بين وأعلى أنبوبي الرحم، وجسم body ويشكل معظم الرحم الواقع تحت أنبوبي الرحم وهو يستدق في الأسفل ليشكل عنق الرحم cervix. للرحم تجويف كما أن للعنق قناة تدعى قناة الرحم cervical canal تفتح في الجانب العلوي الأمامي للمهبل بفتحة تدعى فم خارجي external os. يفرز عنق الرحم مواد مخاطية (حوالي 20 - 60 مللتراً يومياً) تضم بروتينات سكرية ودهون وأملاح وتشكل هذه الإفرازات مصدراً يمد الحيوانات المنوية الواصلة إلى عنق الرحم بالطاقة. تختلف درجة لزوجة المخاط الذي يفرزه عنق الرحم باختلاف أطوار الدورة الشهرية فهو أقل لزوجة أثناء طور الإباضة مما يجعله أكثر سماحاً للحيوانات المنوية بالعبور خلاله إلى تجويف الرحم. ثمة فائدة أخرى تعزى لمخاط عنق الرحم إذ يشكل عائقاً أمام دخول البكتيريا نحو الرحم فيقلل من حدوث التهابات الرحم التي تشكل عائقاً أمام الحمل.

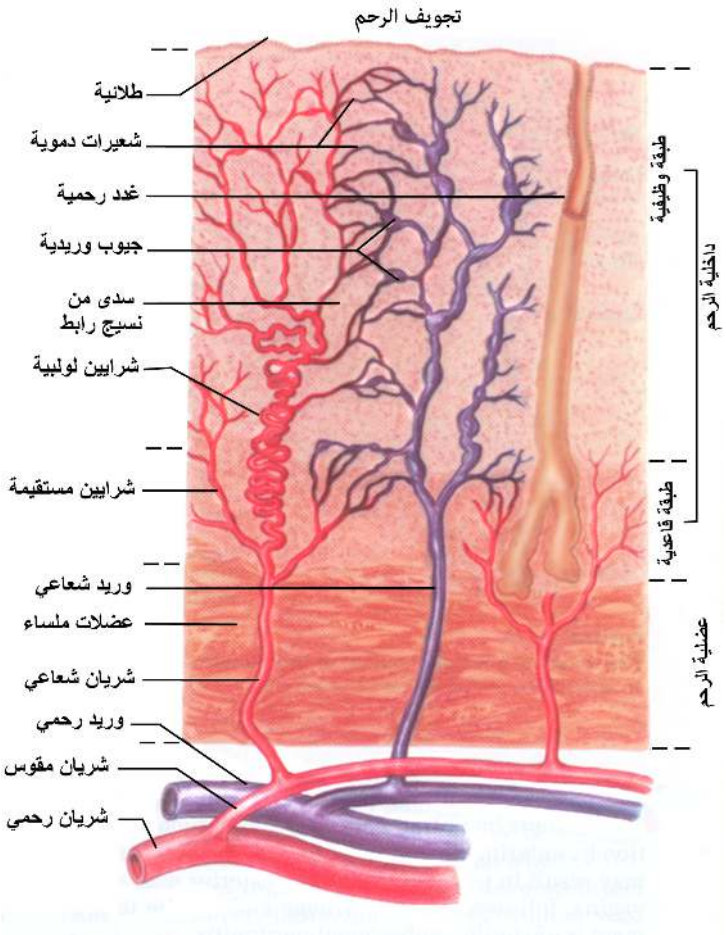
والرحم ليس عائماً في تجويف الحوض بل مثبت بعدة أربطة تبقية ثابتاً في مكانه (شكل 22 - 10) فالرباط العريض broad ligament يربطه إلى جانبي تجويف الحوض وهناك رباط رحمي عجزي uterosacral يربطه من الخلف إلى عظام العجز، ويربطه من الأمام رباط مستدير round ligament يثبته إلى النسيج تحت الجلدي الواقع تحت الشفتين (الشفرين) الكبيرتين. لكن الدعم الرئيسي للرحم يأتي من خلال ارتكازه في الأسفل على عضلات الحاجز البولي التناسلي، هذه العضلات التي قد تتمزق أحياناً أثناء عمليات الولادة مما يجعل الرحم يغرق نحو الأسفل ليبرز عنقه بشكل واضح في المهبل أو يبرز حتى من خلال فتحة المهبل الخارجية، وتدعى هذه الحالة هبوط الرحم prolapse of the uterus. وعلى الرغم من هذا الدعم المتمثل بالتراكيب المشار لها أعلاه فإن الرحم قادر على بعض "التجول" في تجويف الحوض، فهو لا يمتد على استقامة المهبل مثلاً بل ينثني في الحالة الطبيعية في منطقة العنق ليتجه نحو الأمام إذ نراه يمتد أعلى المثانة البولية التي تقع عادةً أمامه، كما أنه عند تقدم العمر يعود ليتجه في كثير من النساء نحو الخلف حيث يدعى انثناء الرحم هذا انقلابا عكسيا retroverted.

من ناحية نسيجية يتركب جدار الرحم من ثلاث طبقات: 1) خارجية هي محيطية الرحم perimetrium وهي طبقة رقيقة من البريتون الحشوي المحيط بالرحم تنثني بعد ذلك لتلتحم مع البريتون الجداري المشكل للرباط العريض، 2) وسطى وهي عضلية الرحم myometrium وتتكون من ثلاث طبقات من العضلات الملساء تكون عادةً أكثر سمكاً عند قعر الرحم وترق باتجاه العنق ووظيفتها إحداث تقلصات الرحم التي تدفع الوليد نحو الخارج أثناء الولادة، وتشكل هذه الطبقة هدفاً لهرمون أوكسيتوسين المساعد في الولادة ولكل العقارات المحدثة للطلق الاصطناعي، 3) داخلية وهي داخلية الرحم endometrium وتضم أنسجة طلائية ذات خلايا عمادية تتثنى نحو الداخل مشكلة غدداً رحمية إفرازية كما تضم أنسجة ضامة تقع إلى الخارج من الأنسجة الطلائية.

تقسم داخلية الرحم وظيفياً إلى طبقتين (شكل 22 - 13):1) الطبقة الوظيفية stratum functionalis وتضم الأنسجة الطلائية والغدد الرحمية uterine glands، وهي تخضع لتغيرات دورية تتزامن مع تغيرات الدورة الشهرية وذلك استجابة لهرمونات المبيض وتتقشر مكونات هذه الطبقة مرة مع كل دورة شهرية، 2) الطبقة القاعدية stratum basalis وتضم الأنسجة الضامة التي تولد أنسجة الطبقة الوظيفية عقب كل دورة شهرية.

التغذية الدموية للرحم Uterus Blood Supply

يغذي الرحم شرايين رحمية uterine arteries تتفرع من الشريان الحرقفي الداخلي (شكل 22 - 13). تتفرع الشرايين الرحمية على جوانب الرحم لتعطي أفرعاً محيطية تدعى شرايين مقوسة arcuate تتفرع بدورها لتعطي شرايين شعاعية radial يتفرع كل منها ليعطي شرايين مستقيمة straight تنتهي بالطبقة القاعدية لداخلية الرحم، وأخرى حلزونية spiral تعبر القاعدية لتصل إلى الطبقة الوظيفية. تمر الشرايين الحلزونية بتغيرات دورية تتمثل بالتمزق وبالتجديد مرة كل 28 يوماً تقريباً. ينتج هذا التمزق بسبب التقلصات الشديدة التي تعانيها هذه الشرايين بسبب التغيرات في تركيز هرمونات المبيض في الدم. تؤدي التقلصات إلى تمزق الأنسجة الطلائية في الطبقة الوظيفية، كما أن الدم المتدفق من الشرايين الحلزونية



الشكل 22 - 13: التركيب النسيجي لجدار الرحم.

المتمزقة يحمل معه مخلفات الأنسجة المتمزقة ويخرج عبر عنق الرحم فالمهبل على هيئة دم دورة الطمث menstrual cycle. تقوم الطبقة القاعدية بعد ذلك بإعادة تجديد الطبقة الوظيفية المتمزقة عن طريق ما يصلها من مواد منقولة بالشرايين المستقيمة. ويصرف الدم الوريدي من جدران الرحم بواسطة أوردة وريدية رقيقة الجدران تشكل أحياناً جيوباً دموية واسعة.

وقد استغل بابانيكولاوو Papanicolaou طلائية الرحم في تصميم اختبار، سمي اختصارا مسحة باب Pap smear، يهدف إلى الكشف المبكر عن سرطانات الرحم uterus cancer التي يتعاظم خطرها في النساء بين سن 30 - 50 واللائي يتعرضن لإلتهابات عنق الرحم المبكرة وللأمراض الجنسية المنقولة وثآليل الرحم والأحمال المتكررة. فعند أخذ مسحة من المخاط من عنق الرحم، وما يحويه هذا المخاط من خلايا متقشرة وفردها على شريحة زجاجية، فإنه يمكن تشخيص السرطانات بشكل جيد، وإذا ما أشار الاختبار إلى احتمال وجود الورم فيجري التأكد بواسطة التنظير colposcopy ثم بأخذ الخزعات النسيجية biopsy.

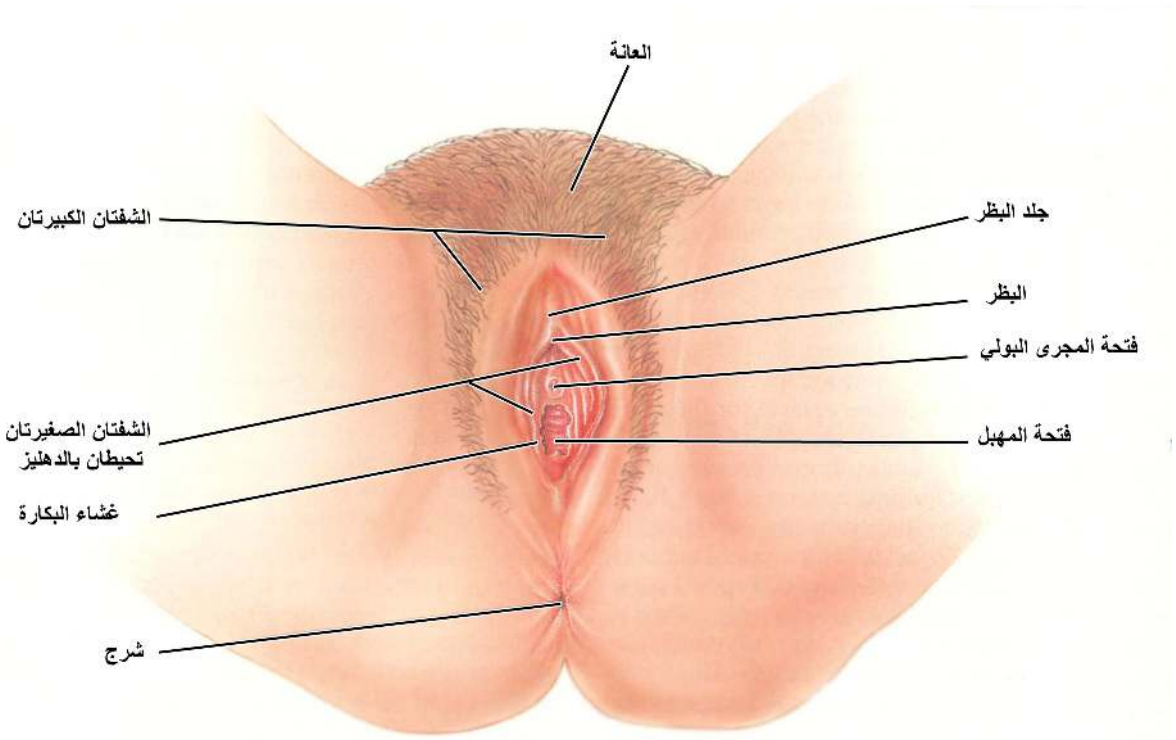
والمهبل vagina هو أول القنوات التناسلية الأنثوية من الخارج ويبلغ طوله 8 - 10 سنتمترات وهو يصل بين الرحم وبين الأعضاء الجنسية الخارجية. يتكون جدار المهبل من ثلاث طبقات: خارجية معترضة adventitia مكونة من نسيج ضام ليفي ووسطى عضلية muscularis من نسيج عضلي أملس وداخلية مخاطية mucosa من طلائية حرشفية مثناة عرضياً على هيئة طيات يعتقد بأنها تنبه القضيب أثناء عملية الجماع. تمتد المخاطية قرب فوهة المهبل لتشكل غشاء أو حاجزاً غير مكتمل يدعى بكارة hymen. يكون هذا الحاجز عادةً غير مكتمل ليسمح لدم الطمث بالخروج ونظراً لغزارة تغذية هذا الغشاء بالدم فإنه عادةً ما ينزف أثناء الجماع الأول، ولكن يجب أن يشار أيضاً إلى أن هذا الحاجز متفاوت من امرأة لأخرى في قوته، فهو قد يكون سهل التمزق في البعض إذ يتمزق أثناء فحوصات الطبيب أو أثناء التعرض للحوادث أو أثناء الألعاب الرياضية، وقد يكون متيناً فيحتاج لجراحة بسيطة لإزالته قبل الجماع.

يكون تجويف المهبل رطباً ولكن ذلك ليس بفعل غدد المخاطية، إذ لا تحتوي مخاطية المهبل على غدد، بل بفعل المخاط القادم من عنق الرحم، لكن خلايا مخاطية المهبل تخزن الكثير من جليكوجين الذي يتحلل لا هوائياً معطياً حامض لبنيك الذي يُبقي بيئة المهبل حامضية (pH4.0 – 3.5) وهي بيئة غير ملائمة للحيوانات المنوية إلا أنها غير ملائمة أيضاً لنمو البكتيريا مما يقي القنوات التناسلية من كثير من أشكال العدوى.

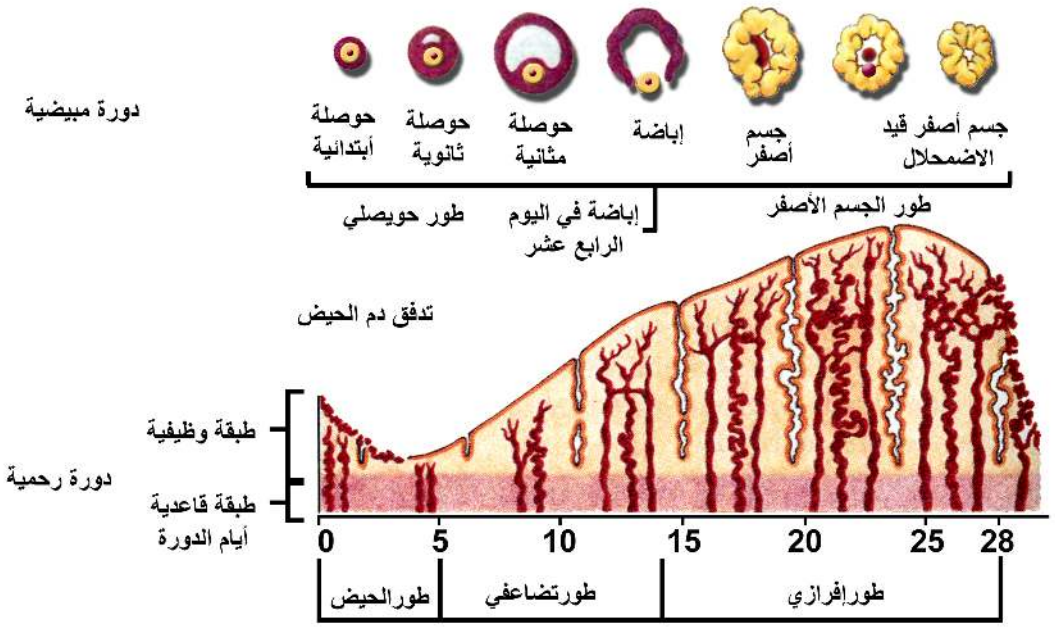
تجدر الإشارة إلى أن المهبل بتركيب طبقاته المشار له أعلاه قابل للتوسع بشكل كبير، وهذا التوسع يعتبر مهما في حالتي الجماع والولادة إذ يشكل المهبل قناة الولادة birth canal التي يمر عبرها المولود، وعندما يكون حجم رأس المولود أكبر من المعدل الطبيعي فإنه يجري أحياناً توسيع المهبل جراحياً بعملية تدعى شق فوهة الفرج episiotomy.

الأعضاء الجنسية الخارجية الانثوية
Female Genitalia

تدعى الأعضاء الجنسية الخارجية للأنثى فرجا vulva (شكل 22 - 14) وهي تضم دهليزا vestibule يمثل تجويفاً صغيراً يقع خارج فتحة المهبل ويحيط به من الجانبين شفتان (شفران) صغيرتان labia minora. يضم الدهليز فتحه المهبل vaginal orifice التي تعتبر الطريق الطبيعي لدخول القضيب، والفتحة البولية التي تقع أمام وأعلى فتحة المهبل وتعتبر طريق خروج البول. كما يفتح في جانبي الدهليز وعلى جانبي فتحة المهبل فتحتا غدتي بارثولين Bartholin's glands، وهما غدتان تقابلان الغدد البصلية الإحليلية في الذكور وتفرزان إفرازا مخاطيا يساعد في ترطيب الدهليز وفي انزلاق القضيب نحو فتحة المهبل أثناء الجماع . كما يقع في مقدمة الدهليز أو أعلاه، تركيب صغير من نسيج قابل للانتصاب



الشكل 22 - 14 : الأعضاء الجنسية الخارجية للأنثى (من المرجع 45).



الشكل 22 - 15 : التغيرات المبيضية (أعلى) والرحمية (أسفل) التي تصاحب دورة الطمث.

يدعى البظر clitoris يقابل جنينياً القضيب في الذكر، ويماثله جزئياً في التركيب التشريحي، إذ يحوي الجزء الظهري له أجساماً كهفية corpora cavernosa ذات وظيفة في الانتصاب كما في الذكر. يغطى البظر في المرأة بثنية جلدية ناتجة من التقاء الشفتين الصغيرتين، ويزود بغزارة بالأعصاب الحسية الخاصة باللمس، وعند تنبيهه يحتقن البظر بالدم وينتصب ويساهم في استثارة الأنثى جنسياً. يحيط بالشفتين الصغيرتين ثنيتان جلديتان دهنيتان أكثر سمكاً من الشفتين الصغيرتين تدعيان شفتين كبيرتين labia majora، وتقابل الشفتان الكبيرتان الصفن في الذكور إذ أن هذه التراكيب مستمدة من الأصل الجنيني نفسه. ويقع خارج وحول الشفتين الكبيرتين منطقة العانة pubis التي تكون مغطاة جزئياً أو كلياً بالشعر بعد البلوغ.

الاستجابة الجنسية عند الأنثى Female Sexual Response

تشبه الاستجابة الجنسية عند الأنثى لحد كبير الاستجابة عند الذكور، فالأعصاب نظير الودية التي تزود الأعضاء التناسلية الخارجية للأنثى، كالشفتين الكبيرتين والبظر ومنطقة العانة والثديين يجري تنبيهها باللمس أو بالمؤثرات النفسية العديدة. يؤدي تنبيه هذه الأعصاب إلى انتصاب البظر بطريقة مماثلة لما يحدث في الذكور كما يحتقن الثديان بالدم وتنتصب حلمتاهما وتحتقن بطانة المهبل بالدم ويزداد النشاط الافرازي لغدد بارثولين، إذ تفرز سائلاً مخاطياً يسبب ترطيب الدهليز ويسهل انزلاق القضيب.

في مرحلة متقدمة من الاستجابة الجنسية تصل الأنثى إلى النشوة orgasm التي تختلف عن مثيلتها في الذكور بأنها لا تكون مصحوبة بالقذف، كما أنها قابلة للتكرار مرات عديدة ضمن الممارسة الجنسية الواحدة، إذ لا تحتاج إلى فترة زمنية (فترة جموح) كتلك التي في الذكور لكي يمكن تكرارها. يصاحب النشوة في الأنثى توتر عضلي عام في كل الجسم، كما يزداد نبض القلب ويرتفع ضغط الدم. يجدر بالذكر أن حدوث النشوة ليس أمراً ضرورياً للحمل إذ قد يتم الحمل دون حصولها إطلاقاً.

التغيرات الدورية في نشاط الجهاز التناسلي الأنثى Cyclic Changes in Female Reproductive System

يعاني الجهاز التناسلي الأنثوي تغيرات دورية شهرية منتظمة في الغالب طيلة عمر الخصوبة الواقع بين سن العاشرة وسن الخمسين. فهناك تغيرات دورية في المبيض تدعى دورة مبيضية ovarian cycle وتغيرات أخرى في الرحم تعتمد على التغيرات في المبيض تدعى دورة رحمية (أو دورة الطمث) uterine (menstrual) cycle (شكل 22 - 15).

الدورة المبيضية Ovarian Cycle

تتم الدورة المبيضية في الإناث في مدة تتراوح بين 21 - 40 يوماً وإن كانت تتم بشكل مثالي في 28 يوماً. تتكون الدورة المبيضية من طورين متعاقبين (شكل 22 - 15): الأول يدعى طور حويصلي follicular phase وفيه تنمو بعض الحويصلات الأولية، ففي كل شهر تنمو حوالي 20 حويصلة ابتدائية ولكن واحدة منها، وهي أسرعها نمواً، تنضج كل شهر من أحد المبيضين (ولا يعرف حتى الآن السبب في اختيار هذه الحويصلة) وتجري إباضتها حال انتهاء هذا الطور. أما الطور الثاني فيعقب الأول ويدعى طور الجسم الأصفر luteal phase ويبدأ حال الإباضة ويستمر في الدورات المبيضية، سواءً منها الطويلة أو القصيرة، لمدة ثابتة هي أربعة عشر يوماً، وما تبقى من طول الدورة فيمثل طول الطور الحويصلي (الذي يستمر إذاً من 7 - 26 يوماً حسب طول الدورة المبيضية *). وإذا كانت الدورة المبيضية مثالية، أي طولها 28 يوماً، فإن طول كل من الطور الحويصلي وطور الجسم الأصفر أربعة عشر يوماً حيث تحدث الإباضة عادةً بين هذين الطورين أي في اليوم الرابع عشر.

* يمكن للمرأة التي طول دورتها 35 يوما مثلا أن تحدد موعد الاباضة بدرجة كبيرة من الدقة بطرح 35 - 14 = 21 أي أن الإباضة تحدث يوم 21 من الدورة حيث تحدث بعد 21 يوما ابتداء من أول يوم لظهور الدم.

يتم نمو الحويصلات عادةً بسيطرة الهرمونين منشط الحويصلات ومكون الجسم الأصفرالمفرزين من النخامية الأمامية، وتجدر الإشارة هنا إلى أن هذين الهرمونين هما تحت سيطرة مفرز منشط الغدد التناسلية (GnRH) الذي تفرزه تحت المهاد وأن هذا الهرمون الأخير يخضع لتأثير هرمون إستروجين، الذي يفرز من المبيض، بالتغذية الراجعة السلبية والإيجابية على النحو المبين في الشكل 22-16.

أما مراحل نمو الحويصلات فهي كالآتي:

1 - فالحويصلات أصلاً تكون أولية primordial ومع ابتداء الطور الحويصلي تتحول الخلايا الحرشفية المحيطة بهذه الحويصلات إلى مكعبة وتتضخم خلية البيضة غير الناضجة الموجودة داخل الحويصلة وتدعى الحويصلة الآن ابتدائية primary.

2 - تتكاثر الخلايا المحيطة بالحويصلة مشكلة طلائية طبقية تدعى الآن خلايا حبيبية granulosa cells ثم يتكاثف حولها طبقة من نسيج ضام يشكل غلاف الحويصلة theca folliculi الذي يتميز إلى غلافين داخلي وخارجي، وفي مرحلة لاحقة يبدأ هذا الغلاف (خاصة الداخلي) بإفراز هرمونات جنسية ذكرية وتقوم الخلايا الحبيبية بتحويلها إلى هرمونات أنثوية (إستروجين estrogens)، كما تفرز الخلايا الحبيبية مادة غنية بالبروتينات الكربوهيدراتية تشكل غشاء شفافا يحيط بالبيضة غير الناضجة ويدعى منطقة شفافة zona pellucida.

3 - تستمر الخلايا الحبيبية خلال هذه الفترة بالانقسام والتكاثر كما تفرز سوائل بينها تتجمع في فجوات صغيرة لا تلبث أن تتحد مكونة كهفا antrum وتصبح الحويصلة الآن ثانوية secondary .

4 - يتوسع الكهف تدريجياً حتى يملأ معظم الحويصلة الثانوية وتبقى البيضة غير الناضجة معلقة بواسطة ساق من الخلايا الحبيبية كما يحيط بها محفظة من الخلايا الحبيبية تدعى تاج شعاعي corona radiata ويصبح قطر الحويصلة حوالي 2.5 سم تقريباً وتدعى في هذه المرحلة حويصلة جراف Graafian follicle . في هذه المرحلة تكون البيضة قد أكملت الانقسام الاختزالي الأول وشكلت الجسم القطبي الأول الذي يبقى عالقاً بها.

5 - تنقطع التغذية الدموية لهذه الحويصلة عند وصولها هذه الدرجة من النضج وتبرز نحو سطح المبيض وتفرز خلاياها أنزيمات محللة للبروتينات تسبب تحلل جدار المبيض في تلك النقطة مما يسبب تحرر البيضة وما يحيط بها من تاج شعاعي نحو تجويف البريتون وتدعى هذه المرحلة إباضة ovulation. تدخل البيضة قناة البيض بفعل حركة تيار السائل البريتوني الناتجة عن فعل أهداب خيوط قمع القناة حيث تقابل الحيوان المنوي وتخصبه أو تتحلل إن لم تقابل الحيوان المنوي.

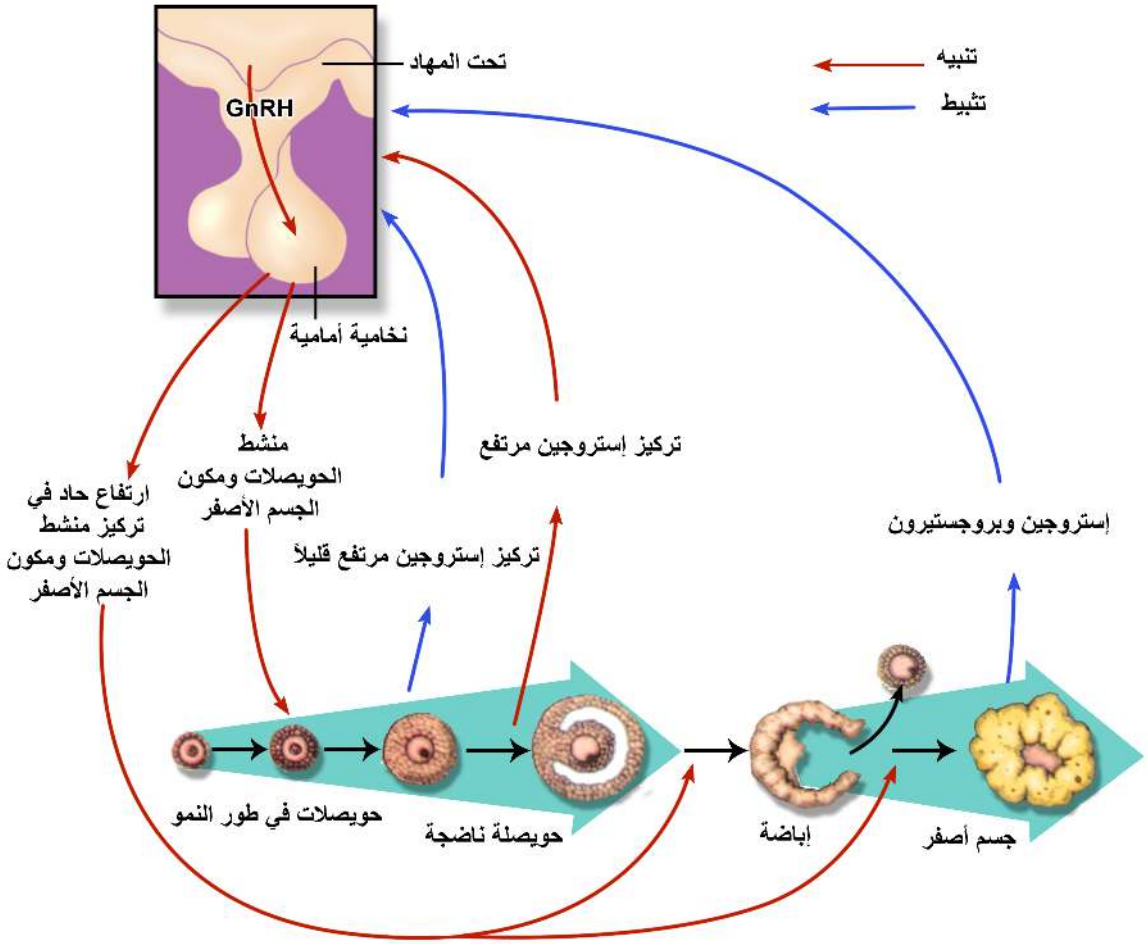
تعاني الأنثى عادةً من ألم في أسفل البطن وقت الإباضة يدعى ألم منتصف الدورة (mittleshmerz)، وقد يساعد هذا الألم بعض النساء في معرفة وقت الإباضة بوجه الدقة ومن ثم تنظيم النسل، كما يمكن أن تتعرف المرأة على وقت الإباضة بدقة كبيرة من ملاحظة خصائص المخاط الذي يفرزه عنق الرحم، فهو يكون غزيراً قبل الإباضة بيوم أو إثنين كما يكون لزجاً مطاطاً يمكن أن يمط بين الأصابع لمسافة طويلة (2 - 15سم) ويكون عادةً شفافاً قبل الإباضة (بتأثير إستروجين) وفي يوم الإباضة يصبح أقل لزوجةً ويكون معتماً ثم يبدأ بالاختفاء تدريجياً بعد الإباضة (بتأثير بروجستيرون)، وهذا المخاط يكون عادةً موجوداً في منطقة الفرج. وثمة وسيلة أخرى تساعد في تحديد وقت الإباضة بدقة كبيرة هي قياس درجة حرارة الجسم إذ أنها تكـــون عادةً أعلى بحوالـي 0.4 - 0.6 درجة فهرنهيتية يوم الإباضة (بفعل هرمون بروجستيرون) وتبدأ بالهبوط في اليوم التالي مباشرةً الذي يعتبر يوماً مناسباً للحمل إذ على الرغم من أن البويضة تعمر حوالي 5 - 7 أيام لكن حيويتها وقابليتها للإخصاب تكون أفضل خلال الأيام الثلاثة الأولى.

طور تكوين الجسم الأصفر Luteal Phase

حال الإباضة تتداعى جدران ما تبقى من الحويصلة ويمتلئ الكهف بالدم المتجلط حيث يطلق على التركيب الناتج جسم نزفي corpus hemorrhagicum. أما الدم المتجلط فإنه يمتص تدريجياً وأما الخلايا الحبيبية المتخلفة فإنها تشكل مع الغلاف الداخلي theca interna المتبقي جسماً أصفر corpus luteum وذلك بتأثير الهرمون مكون الجسم الأصفر(LH) luteinizing hormone. يفرز الجسم الأصفر كميات كبيرة من بروجستيرون وكميات صغيرة من إستروجين تؤثر على الرحم وتدفعه للاستعداد لاستقبال البويضة التي غادرت المبيض للتو، فإذا أخصبت البويضة فإن الجسم الأصفر يستمر بإفراز هذه الهرمونات لحوالي ستة أسابيع أي إلى أن تصبح المشيمة قادرة على إنتاج بروجستيرون. أما إذا لم يحدث الإخصاب فإن الجسم الأصفر يتلاشى في غضون عشرة أيام تقريباً (7 - 21 يوماً) بعد الإباضة حيث ينقطع إفرازه الهرموني ويتأثر الرحم تبعاً لانقطاع الإفراز الهرموني للجسم الأصفر، إذ تبدأ بطانته بالتقشر وأوعيته الدموية الحلزونية بالتقلص والتشقق ثم النزف كبداية لحدوث دوره الطمث ولا يبقى منه إلا ندبة تدعى الآن الجسم الأبيض corpus albicans.

السيطرة الهرمونية على دورة المبيض Hormonal Control of Ovarian Cycle

أ - يفرز المبيض في الأنثى في مرحلة الطفولة كميات صغيرة من إستروجين تؤثر بآلية التغذية الراجعة السلبية على تحت المهاد فلا تفرز هذه الأخيرة إلا كميات ضئيلة من مفرز منشط الغدد الجنسية (GnRH) وبذا لا تفرز النخامية الأمامية كميات ذات بال مـــن الهرمونين المنشطين للغـــدد الجنسية (FSH، LH)(شكل 22 - 16). يستمر هذا الوضع إلى أن تقترب الأنثى من سن البلوغ (إلى سن العاشرة تقريباً)، حيث تصبح تحت المهاد أقل استجابةً لإستروجين فتبدأ بإفراز كميات متزايدة من GnRH ويتبع ذلك إفراز كميات متزايدة من منشط الحويصلات ومكون الجسم الأصفر من النخامية الأمامية وتستمر هذه الحالة الأخيرة حوالي 4 سنوات يسبب فيها هذان الهرمونان نضج الحويصلات في المبيض ويتوج نشاطاهما بإحداثهما للدورة الشهرية الأولى التي تدعى بدء الطمث menarche وفي غضون العام أو العامين التاليين تحدث بعض الدورات دون إباضة وقد لا تكون الدورات منتظمة ولكن بعد ذلك تصبح الدورات أكثر انتظاماً وتكون مصحوبة بالإباضة دائماً.



الشكل 22 - 16: السيطرة الهرمونية على دورة المبيض.

ب - لهذا فإن المرحلة السابقة للبلوغ تكون خاضعة للتأثير المثبط لهرمون إستروجين الذي يفرزه المبيض فيؤثر على تحت المهاد وعلى النخامية الأمامية مما يبقى المبيض في مرحلة ما قبل الإباضة. أما خلال مرحلة البلوغ فإن الطور الأول (الحويصلي) من الدورة المبيضية يَنتج من زيادة إفراز GnRH من تحت المهاد، فهرمون GnRH، وهو عديد ببتيد مؤلف من 10 أحماض أمينية، يرتبط بمستقبلات على النخامية الأمامية فيحثها على إفراز كميات متزايدة من FSH، LH اللذين ينبهان نمو الحويصلات في المبيض وينبهان إفراز إستروجين منها.

يستمر هذا المسلسل في معظم الطور الحويصلي (حوالي 10 أيام)، ففي البداية تكون كميات إستروجين المفرزة صغيرة بسبب صغر الحويصلات ولكنها عندما تنمو وتكبر، تزداد كميات إستروجين التي ينتجها. يجدر أن نشير إلى أن هناك تعاوناً بين FSH، LH في حث الحويصلات على إفراز إستروجين، فالمكون للجسم الأصفر (LH) يعمل على خلايا الغلاف thecal cells دافعاً إياها لإنتاج هرمونات ذكرية بينما يحث منشط الحويصلات (FSH) الخلايا الحبيبية على تحويل هذه الهرمونات الذكرية إلى إستروجين.

ج - عند اقتراب نهاية الطور الحويصلي تُحدث الكميات المتزايدة من إستروجين تأثير إيجابياً (تغذية راجعة إيجابية) على النخامية الأمامية وعلى تحت المهاد. فعندما يبلغ تركيز إستروجين حداً حرجاً نجده يؤثر على تحت المهاد مسبباً إفراز GnRH وعلى النخامية الأمامية مسبباً زيادة حادة جداً في تركيز LH (وبشكل أقل حدة، زيادة مماثلة نوعياً في تركيز FSH)، وتحدث هذه الزيادة في تركيز LH قبل الإباضة بيوم واحد أو أقل.

يفرز إستروجين من الخلايا الحبيبية في الحويصلة وهو يعمل على الخلايا الحبيبية نفسها لحثها على تكوين مزيد من المستقبلات لكل من إستروجين و FSH. وبينما يقوم FSH بتأثيره المسبب لنمو الحويصلات وزيادة حجمها (زيادة حجم الخلايا hypertrophy وزيادة عددها hyperplasia) فإن الحويصلات النامية الآن تفرز المزيد من إستروجين الذي يحتفظ به في الحويصلات نفسها مما يزيد من إنتاج مزيد من مستقبلات FSH، وهكذا يستمر هذا المسلسل بصورة دورة تديم نفسها self-perpetuating. كذلك فإن إستروجين و FSH يعملان على زيادة مستقبلات LH في الحويصلات وهذا سوف يساعد LH لاحقاً على إحداث الإباضة وعلى تكوين الجسم الأصفر.

تدعى الزيادة الحادة في تركيز LH قبل الإباضة مباشرةً تسارع ما قبل الإباضة preovulatory surge وهي تحدث كما أشرنا بسبب التغذية الراجعة الإيجابية لإستروجين ويجرى التحضير لهذه الزيادة عادة ببطء إذ يستغرق ذلك 48 - 72 ساعة من التنبيه المستمر بإستروجين. تؤدي الزيادة الحادة في تركيز LH إلى التأثير على الحويصلات إذ تكمل خلية البيضة انقسامها الاختزالي الأول

وتدخل الأطوار الأولى (التمهيدي والاستوائي) للإنقسام الثاني ثم تتوقف عند ذلك، كما تتزايد كمية السائل في الكهف وتنحصر البيضة في جانب من الحويصلة، كما تنقطع الدورة الدموية في الجزء الخارجي من الحويصلة الذي يبرز قرب سطح المبيض، وتفرز أنزيمات محللة للبروتينات تهتك جدار المبيض الخارجي، فينعصر السائل من الكهف وتخرج خلية البيضة إلى تجويف البريتون وتدعى هذه المرحلة الإباضة وهي تعتمد اعتماداً كبيراً على LH. أما FSH فإنه لا يعرف دوره بعد في هذه المرحلة. يمكن أن يصادف خروج بيضة من أحد المبيضين خروج أخرى من المبيض الآخر، فإذا لقحت البيضتان معاً تتكون توائم أخوية fraternal twin وهذه تختلف عن التوائم المتماثلة identical twins التي تنشأ من انقسام البويضة الواحدة وانفصال كل خلية من خلاياها لتكون جنيناً مستقلاً.

د - حال الإباضة ينخفض تركيز إستروجين بشكل واضح ويعتقد بأن السبب في ذلك هو تهتك الخلايا الحبيبية المكونة للحويصلة أثناء الإباضة.

هـ - يؤدي التركيز الكبير لمكون الجسم الأصفر إلى تحويل ما تبقى من الحويصلة إلى جسم أصفر يتصرف الآن كغدة صماء، إذ يفرز بشكل أساسي بروجستيرون وبشكل أقل إستروجين حال تكونه. عندما يرتفع تركيز بروجستيرون وإستروجين ثانية في الدم فإنهما يسلطان معاً تأثيراً مثبطاً جديداً على تحت المهاد والنخامية الأمامية مما يقلل من تركيز LH، FSH، GnRH (تغذية راجعة سلبية). إن انخفاض تركيز هذه الهرمونات، وبشكل خاص FSH، مهم من ناحية بيولوجية إذ أنه يعني عدم نضج حويصلات جديدة وعدم تحرر بويضات جديدة بينما البويضة الأولى لا تزال في طريقها إلى الإخصاب. فلو أنها أخصبت لكان من غير المناسب نضج بويضات جديدة إذ يحتمل أن تخصب هذه بدورها ويضاف حمل إلى حمل.

و - يستمر الجسم الأصفر في النمو بتأثير LH لمدة 7 - 8 أيام وبسبب تناقص تركيز LH فإن الجسم الأصفر يبدأ بالتلاشي تدريجيا ويقل معدل ما يفرزه من بروجستيرون وإستروجين وينخفض معدل هذين الهرمونين في الدم بشكل حاد ليصل أقل معدل له قرب نهاية الدورة (أيام 26 - 28) وبسبب هذا الانخفاض فإن التأثير المثبط لهما على هرمونات تحت المهاد والنخامية يزول حيث يبدأ تركيز هذه الهرمونات بالتزايد تدريجياً ويبدأ نمو حويصلات جديدة كما وتبدأ دورة جديدة.

الدورة الرحمية (دورة الطمث) Uterine (Menstrual) Cycle

تمثل الدورة الرحمية سلسلة من التغيرات الدورية التي تحدث في بطانة الرحم endometrium شهراً بعد آخر طيلة فترة خصوبة الأنثى وذلك استجابة للتغيرات الدورية في مستوى الهرمونات التي يفرزها المبيض (إستروجين وبروجستيرون). تشمل الدورة الرحمية ثلاثة أطوار (شكل 22 - 15): 1) طور الدم menses 2) طور النمو proliferative phase، 3) طور الإفراز secretory phase، وهذه الأطوار تسير بتناغم تام مع أطوار الدورة المبيضية.

فالطور الأول ينزف فيه الدم وتتقشر بطانة الرحم ويتم في 5 - 7 أيام واليوم الأول منه يمثل بداية الدورة الشهرية (دورة الطمث)، أو "العادة الشهرية" بالعامية الشائعة، ويحدث بسبب انخفاض تركيز بروجستيرون وإستروجين الذي ينتج بسبب تلاشي الجسم الأصفر في نهاية الدورة المبيضية. أما الطور الثاني فيتم فيما تبقى من مدة حتى وقت الإباضة (أي أن الطور الأول والثاني يقابلان زمنياً الطور الحويصلي في المبيض الذي ينتهي بالإباضة) ولهذا فهو يشمل حوالي 7 - 9 أيام بعد انقطاع الدم (إذا كان طول الدورة مثالياً أي 28 يوماً). وفي هذا الطور تنمو بطانة الرحم مجدداً في محاولة لإصلاح التهتك الذي حدث في طور الدم، واستعداداً لاستقبال جنين محتمل. يحدث هذا الطور بتأثير إستروجين، فقد أشرنا أثناء الحديث عن السيطرة الهرمونية على دورة المبيض أن نمو الحويصلات يكون مصحوباً بتزايد إفراز إستروجين. أحد التأثيرات الخاصة بإستروجين أنه يسبب نمو وتكاثر بطانة الرحم حيث تزداد الخلايا في الحجم وتتكون خلايا جديدة وتغزو أوعية دموية جديدة البطانة النامية كما تتشكل الغدد الأنبوبية في بطانة الرحم. أما الطور الثالث فيمتد في فترة ما بعد الإباضة مباشرة وحتى قرب نزول الدم ثانيةً (أي يتزامن مع طور تكوين الجسم الأصفر). في هذا الطور تشكل الهرمونات التي يفرزها الجسم الأصفر (بروجستيرون وإستروجين) حافزاً لنمو وتضاعف الأوعية الدموية الحلزونية في بطانة الرحم، كما تبدأ الغدد الأنبوبية بإفراز مادة مخاطية غنية بجليكوجين وبالأنزيمات. وبشكل عام تزداد بطانة الرحم سمكاً من 4 - 6 ملليمترات بسبب نمو الأوعية الدموية والغدد والأنسجة الرابطة.

عندما يبدأ الجسم الأصفر بالتلاشي فإن تركيز بروجستيرون وإستروجين يتناقص وهذا يسبب تراجع بطانة الرحم وموتها تدريجياً، فالأوعية الدموية الحلزونية تنقبض وتبطيء الدورة الدموية فيها ويحتقن الدم في بطانة الرحم وتنفصل مناطق من الطبقة الوظيفية على هيئة بقع ويتبع ذلك نزف كما أن الغدد تقذف محتوياتها من مخاط وأنزيمات وتنهار، ويتدفق سائل الأنسجة، ويخرج على وجه العموم ما مقداره 20 - 200 مللتر من الدم خلال تجويف الرحم ثم عنقه ثم عن طريق المهبل للخارج، ويعتقد بأن الدم الخارج يحمل في طريق خروجه كل أنواع الجراثيم * التي يمكن أن تكون قد دخلت وتكاثرت أثناء وبعد الجماع، كما أن الخلايا الأكولة في الدم النازف تقضي على ما تبقى من جراثيم وهكذا يصبح الرحم نظيفاً ثانيةً استعداداً لبدء دورة جديدة. وتتم التغيرات الأخيرة التي أشرنا لها في هذه الفقرة أثناء الطور الأول أو طور الدم. تجدر الإشارة إلى أن طور الدم يتأثر كذلك ببروستاغلاندينات prostaglandins، فهذه المركبات تسبب انقباض العضلات الملساء لعضلية الرحم مما يسبب نزف الدم، وتسبب هذه التقلصات العضلية ألماً للأنثى قرب وأثناء الدورة، وعند زيادة إنتاج بروستاغلاندينات يحدث عسر طمث dysmenorrhea كما قد تُحدث بروستاغلاندينات عند تأثيرها على عضلات ملساء أخرى غثيان وتقيؤ ووجع الرأس أثناء الدورة الشهرية.

هرمونات الجنس الأنثوية Female Sex Hormone

تفرز الخلايا الحبيبية وخلايا الأغلفة والجسم الأصفر هرمونات الجنس التالية: إستروجينات، بروجستيرون، أندروجينات والهرمون الباسط relaxin.

أ - إستروجينات Estrogens: يطلق لفظ إستروجينات على مجموعة

* قال تعالى «يسألونك عن المحيض قل هو أذى فاجتنبوا النساء في المحيض حتى يطْهُرن» صدق الله العظيم.

من الستيرويدات تشمل إسترون estrone وإستراديول E2 (estradiol) وإستريول estriol وإستترول estetrol (أنظر شكل 14 - 2).

يتراوح عدد مستقبلات هذه الهرمونات بين 5000 إلى 20.000 في الخلية الواحدة وارتباط الهرمونات بها يعطي الآثار الآتية:

1) نمو المهبل والرحم والأنابيب الرحمية أثناء البلوغ كما ويسبب نمو الأعضاء الجنسية الخارجية.
2) نمو القنوات والسدى في الثديين، كما أن زيادة تركيزها يسبب تلون الجلد حول حلمات الثدي وفي منطقة الفرج.
3) ظهور وتطور الصفات الجنسية الثانوية الأنثوية secondary sex charecteristics المتمثلة في توزيع الدهن على مناطق معينة من الجسم كالأوراك والأرداف والثدي مما يعطي الشكل المميز للأنثى، وفي زيادة عرض حوض الأنثى وفي نمو الشعر في مناطق معينة من الجسم كالإبط والعانة.
4) الإسراع في النمو في مرحلة المراهقة (بشكل أكبر مما يحدث في الذكور) بحيث يؤدي إلى إغلاق الصفائح السمحاقية العظمية للعظام الطويلة مما يجعل نمو المرأة في الطول يتم أثناء المراهقة بسرعة أكبر مما في الذكور (تصل المرأة طولها النهائي في حدود 16 سنة تقريباً) الأمر الذي يجعل النساء بشكل عام أقصر من الرجال.
5) إنقاص معدل تحطم العظم، معاكساً بذلك أثر الجاردرقي (PTH) ولهذا فإن توقف إفراز إستروجينات عند سن اليأس يطلق العنان للجاردرقي مما يسبب ترقق العظام osteoporosis وهو أمر يعالج بشكل مناسب بإعطاء جرعات من إستروجين.
6) يؤثر على حدوث النشوة الجنسية في الإنسان، وفي الحيوانات يسبب دورة الشبق estrous cycle .
7) يزيد من تركيز رنين وأنجيوتنسين II مما قد يسبب الاحتفاظ بصوديوم والماء معطياً استسقاء وربما ارتفاعاً في ضغط الدم.

ب - بروجسترون Progesterone يسبب هذا الهرمون الآثار الآتية:

1 - نمو وتطور الغدد في الثدي والرحم ويسبب التغيرات الدورية التي تحدث في غدد بطانة الرحم ولهذا فهو مهم لاستمرار الحمل الناجح الذي يعتمد على بقاء بطانة الرحم سميكة وقادرة على تمويل الجنين بالمواد الغذائية. إن استمرار الحمل الناجح يعتمد على استمرار وجود تركيز عال من بروجسترون يصل بنهاية الطور الثالث من الحمل third trimester إلى حوالي 190 نانوغرام/مل علماً بأن معظم هذه الكمية من بروجسترون تفرزها المشيمة وليس المبيض.
2 - نظراً لأن بروجسترون يتنافس مع ألدوستيرون في أنابيب الكلية فهو يسبب نقصاً في إعادة امتصاص صوديوم ويؤدي هذا إلى زيادة في إفراز ألدوستيرون (كما يعتقد بأنه يزيد من تركيز رنين وأنجيوتنسين)، وتكون المحصلة النهائية الاحتفاظ بصوديوم والماء مما يفسر الاستسقاء الذي تعاني منه بعض النساء في الطور الأخير من الدورة المبيضية (طور تكوين الجسم الأصفر).
3 - يسبب ارتفاعاً في درجة حرارة الجسم.
4 - نظراً لتنافس بروجسترون مع أندروجينات في الارتباط بمستقبلاتها فإنه يمنع الأنسجة التي تستجيب لأندروجينات في الأنثى من الاستجابة خاصة إذا كان تركيز أندروجينات منخفضا. لهذا السبب فإن بروجسترون يستخدم بنجاح لمعالجة نمو الشعر بغزارة في الأنثى hirsutism وهي حالة يعتقد بأنها تنجم من زيادة إفراز أندروجينات من قشرة الكظرية.

جـ - أندروجينات Androgens وهذه تشمل تستوستيرون وتستوستيرون ثنائي الهيدروجين، وأندروستينديون،وفوق أندروستيرون منزوع الهيدروجين (DHEA)، ولكن تستوستيرون وتستوستيرون ثنائي الهيدروجين هما الأكثر إفرازاً من المبيض حيث تفرز الأنثى حوالي 300 ميكروغراما في اليوم الواحد. ولا يعرف الدور الوظيفي لهذه الهرمونات في الأنثى ولكن يعتقد بأنه السماح لنمو الشعر أثناء مرحلة البلوغ.

د - الهرمون الباسط Relaxin: يختلف هذا الهرمون عن بقية هرمونات المبيض في أنه عديد ببتيد وليس مركباً ستيرويداً، وعلى الرغم من إثبات أن بنائه يتم في الجسم الأصفر فقد وجد كذلك في المشيمة وفي الرحم، ويعتقد بأنه يلعب دوراً مهماً أثناء الولادة إذ يسبب ارتخاء في أربطة الحوض symphysis pubis ونعومة في عنق الرحم.

سن اليأس Menopause

تدخل المرأة سن اليأس عندما تتوقف لديها الدورة الشهرية (دورة الطمث) ويكون ذلك عادةً في سن الخمسين. يسبق هذه الفترة عادة عدة سنوات تكون فيها الدورة الشهرية أقل انتظاماً، حيث ينخفض مستوى إستروجين المفرز من المبيض تدريجياً بسبب اختفاء معظم الحويصلات منه إلى أن يتوقف إفرازه تقريباً. يجدر بالذكر أن بعض إستروجين لا يزال موجوداً في الدم وهذا ينتج من تحويل الهرمونات الذكرية التي تفرزها قشرة الكظرية إلى إستروجين. أما الحويصلات التي لا تزال موجودة في المبيض فإنها تصبح أقل استجابة لهرمونات النخامية الأمامية (FSH، LH) ولا تنضج وهذا يعني توقف الحمل.

وبسبب نقص إستروجين فإن بطانة المهبل تتضاءل وتفقد، وتصغر كتلة الثدي كما وتصغر كتلة العظام لأن إستروجين كان يمنع تحطمها ولذا تصبح المرأة أكثر عرضة للكسور، كما وتعاني في هذا السن من تغيرات حادة في المزاج وإلى شهب ساخنة hot flashes والى زيادة خطر أمراض القلب والدورة الدموية.

الغدتان اللبنيتان (الثديان) Mammary Glands (breast)

توجد الغدد اللبنية (الأثداء) في الذكور والإناث ولكنها عاملة في الإناث فقط حيث تناط بها وظيفة إنتاج وإفراز الحليب الضروري لرضاعة الوليد، وتعتبر الأثداء في الإناث عضواً جنسياً خارجياً إذ يتهيج وتنتصب حلمته أثناء الجماع ويشكل هذا التهيج جزءاً من الاستجابة الجنسية عند الأنثى.

يعتبر الثدي من ناحية تطورية غدة عرقية متحورة ولذا فهو يعود للجلد. يكسو الجلد المستدير الثدي (شكل 22 - 17)، وقرب مركز الثدي توجد بقعة من الجلد ذات لون داكن تدعى هالة areola يبرز في مركزها حلمة nipple تحتوي على فتحات الغدد اللبنية. يسيطر الجهاز الذاتي على العضلات الملساء في الهالة والحلمة، حيث يؤدي لمس جلد الحلمة والهالة أو المداعبة الجنسية أو البرد إلى انقباض هذه العضلات وانتصاب الحلمة.

يتكون الثدي من أنسجة ضامة تقسم إلى 15 - 25 فصاً lobes تفصل

عن بعضها بواسطة نسيج ضام وبأنسجة دهنية تؤدي زيادتها إلى زيادة حجم الثدي، وتشكل بعض الأنسجة الضامة رباطاً معلقاً suspensory ligament يعلق الثدي بالعضلات الصدرية الواقعة تحته من جانب وبأدمة الجلد من جانبٍ آخر. ينقسم كل فص من فصوص الثدي إلى فصيصات lobules وهذه الأخيرة تتكون من حويصلات غدية glandular alveoli تقوم بإنتاج الحليب عندما تكون المرأة مرضعاً. يُنقل الحليب الذي تنتجه الحويصلات عبر قنوات حليبية lactiferous ducts تتجه جميعها بشكل شعاعي نحو حلمة الثدي ولكنها تنتفخ مكونة جيوباً حليبية lactiferous sinus قبل أن تفتح على قمة الحلمة. ويتجمع الحليب المفرز عادةً في الجيوب الحليبية .

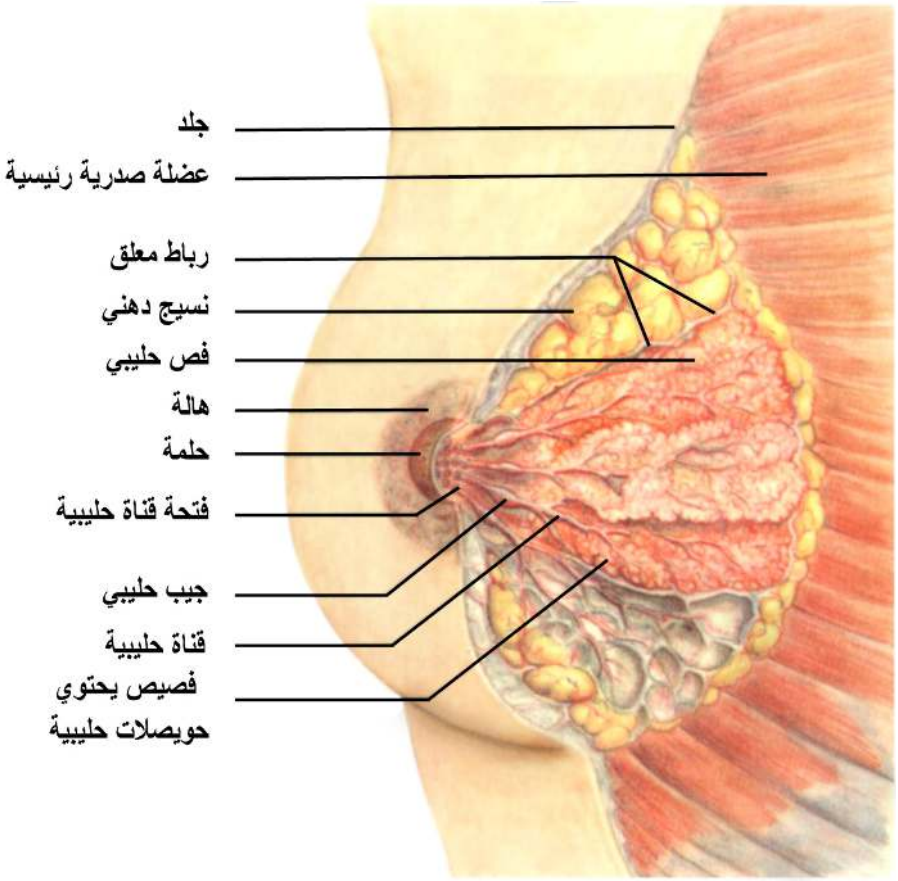
يؤدي مص الوليد حلمة الثدي إلى تنبيه نهايات عصبية حسية تكون جزءاً من منعكس يسبب إفراز هرمون أوكسيتوسين الذي يدور في الدم ليصل إلى العضلات الملساء في جدران الجيوب الحليبية مما يؤدي إلى انقباضها وإلى إدرار الحليب.

الثدي عرضة لسرطان الثدي breast cancer الذي ينشأ عادةً من الخلايا الطلائية للقنوات أو من الحويصلات، وتعتبر العوامل الآتية عوامل خطر لتطور سرطان الثدي:

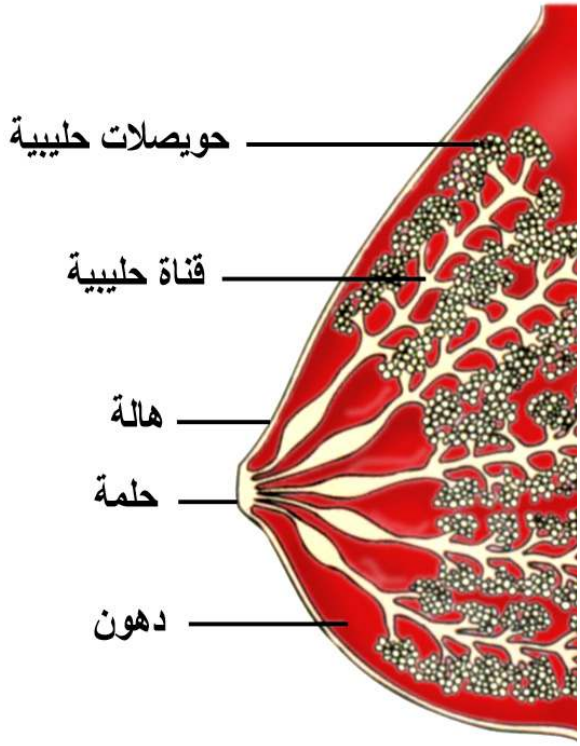
1) ظهور دورة الطمث مبكراً أو ظهور سن اليأس متأخراً.
2) الحمل المتأخر جداً أثناء تقدم العمر أو عدم الحمل إطلاقاً.
3) التعرض للإشعاعات (أشعه X مثلاً) بشكل متكرر.
4) التدخين وتناول الكحول والأغذية الغنية بالدهون.
5) عوامل سلالية (وجود أم أو أخت مصابة).

يتغير قوام جلد الثدي عند بدء الإصابة بالسرطان وتتجعد منطقة الهالة لاحقاً وتخرج سوائل من حلمة الثدي ومن ثم يمكن تمييز وجود كتل واضحة في الثدي يمكن للمرأة تشخيصها بنفسها، ويجرى التأكد من ذلك بواسطة الطبيب وباستخدام تقنية تخطيط الثدي mammography وهي تقنية تعتمد على التصوير بأشعة X التي يمكن بواسطتها تشخيص كتل سرطانية قطرها أصغر من 1سم. يعالج سرطان الثدي إما بإعطاء أدوية مضادة لإستروجين أو بالأشعة أو بالعلاج الكيميائي للسرطانات أو بالجراحة التي تدعى إزالة الكتل lumpectomy إذا اقتصرت على إزالة أجزاء الثدي الورمية أو الإزالة الكلية mastectomy إذا أزيل الثدي بكامله والغدد الليمفية في منطقة الإبط.

أ



ب



الشكل 22 – 17 : أ) مقطع عمودي في الثدي يبين تركيبه، ب) تخطيط يبين الحويصلات المفرزة للحليب وقنواتها.

الفصل الثالث والعشرون



23

الحمل والتطور الجنيني Pregnancy and Development

- البيضة بعد الإباضة 449
- نقل الحيوانات المنوية في القنوات التناسلية الأنثوية 449
- تحفيز الحيوانات المنوية على تلقيح البويضة 451
- الإخصاب 451
- الزمن المناسب للإخصاب 451
- اختراق الحيوان المنوي للبويضة 451
- الإخصاب الحقيقي 452
- تطور الزيجوت قبل الوصول إلى مرحلة العلقة 452
- طور التفلج 452
- طور كيس البلاستيولا 453
- الإنزراع 453
- تكون الأغشية العلقية 455
- طور تكوّن المعدية 456
- مرحلة تكون الأعضاء 457
- الدورة الدموية للجنين 459
- المشيمة 460
- مرحلة التطور الجنيني 461
- الولادة 461
- تكيفات ما بعد الولادة مباشرة 463
- إدرار الحليب 463
- تكيفات الأم للحمل 464
- السيطرة على الحمل 465

الحمل والتطور الجنيني
Pregnancy and Development

تجاوز عدد سكان الكرة الأرضية مع مطلع القرن الحادي والعشرين ستة بلايين من البشر، كل جاء بعملية حمل وولادة. وعلى الرغم من أن حدوث الحمل ثم الولادة يعتبر أمراً مألوفاً جداً لكنه يتم بكثير من الجهد الذي يستدعي التوقف عنده ودراسة التفاصيل المثيرة التي يتم بها. فبادئ ذي بدء، ينتج كل من الرجل والمرأة طيلة فترة الخصوبة لهما أعداداً هائلة من الجاميتات التي لو أتيح لجميعها أن تلتقي وتخصب فتكون أجنة لبلغ عدد سكان الكرة الأرضية أضعافاً مضاعفة لما هو علية الآن. فعلى سبيل المثال، تنتج المرأة طيلة فترة الخصوبة حوالي 400 بويضة معظمها قابل للإخصاب لو أتيح لها ذلك بينما عدد الأجنة التي تنتجها فعلاً هو أقل من ذلك بكثير. وأحد أسباب ذلك أن معدل نجاح عملية الإخصاب وتكوين جنين حي يتراوح بين 30 - 40 % من عدد المرات التي يتم فيها الجماع الذي يقصد فيه الإنجاب. -

ولو تيسر للإنجاب أن يتم فإن البويضة التي تنتجها المرأة تمر أولاً بمراحل عديدة من التطور، ففي البداية يجب أن يحدث لها إخصاب fertilization ويقصد به اختراق الحيوان المنوي لغشاء البويضة والتحام نواتيهما معا داخل البويضة، ثم يعقب الإخصاب مرحلة من التطور تنقسم بها البويضة عدة انقسامات وتنزرع داخل بطانة الرحم ثم تتشكل وتدعى هذه المرحلة التي تستمر عادة أسبوعين تطورا قبل جنيني preembryonic development. يستمر تشكل التركيب المتكون لمدة ستة أسابيع أخرى (أي يصبح عمره ثمانية أسابيع) ويدعى في هذه الفترة علقة embryo، وخلال ما تبقى له من فترة الحمل التي تستمر حتى الولادة فإن العلقة تصبح جنيناً fetus (وتعني الصغير داخل الرحم). وتسمى المدة التي يقضيها الجنين المتطور بكافة المراحل داخل الأم (داخل قنوات الرحم وفي بطانته) فترة الحمل gestation period وهي تمتد أربعين أسبوعاً (280 يوماً) وتبدأ عرفاً من دورة الطمث الأخيرة قبل الإباضة والإخصاب (أي حوالي أسبوعين فعلاً قبل الإخصاب) وتستمر حتى الولادة، ولهذا فإن المرأة يوم الإخصاب تعتبر حاملاً لمدة أسبوعين وعليه فإن فترة تطور الجنين داخل الأم تكون 38 أسبوعاً فقط.

يدعى الجنين بعد الولادة وليدا neonate أو طفلاً infant وتدعى فترة الأسابيع الأربعة التي تعقب الولادة فترة وليدية neonatal period كما يرغب البعض بتسمية المرحلة التي تسبق الولادة بفترة قبل الولادة prenatal period، والفترة التي تعقب الولادة فترة بعد الولادة postnatal period. تقسم فترة بعد الولادة إلى عدة أدوار هي : دور الرضاعة infancy وتمتد حتى نحو 18 شهراً بعد الولادة، دور الطفولة childhood وتمتد حتى بدء النضوج الجنسي (12 - 14 سنة للبنات و 14 - 16 سنة للبنين)، دور المراهقة (البلوغ) adolescence ويمتد حتى اكتمال النضج الجنسي أي إلى حوالي 19 - 20عاماً، ودور النضج (اليافع) adulthood ويمتد خلال مرحلة الشباب حيث تكون وظائف الجسم على أكمل وضع لها، ويحافظ الجسم على الأنسجة المكونة له متجددة باستمرار، ومع مرور السنين يصبح الجهد المبذول في الحفاظ على أنسجة الجسم صعباً تدريجياً ولذا فإن الفرد يدخل دور شيخوخة senescence ينتهي بالوفاة. وسنناقش في هذا الفصل بالتفصيل مراحل التطور الجنيني داخل الأم ومرحلة الولادة.

البيضة بعد الإباضة

تحدث الإباضة، كما أشرنا من قبل، في اليوم الرابع عشر من دورة الطمث النموذجية (28 يوماً) ولكن تقارير أشارت إلى حدوث الإباضة في نساء مختلفات في كل يوم من أيام الدورة، وبشكل عام فقد أشرنا من قبل إلى أنه ونظراً لثبات طول طور تكون الجسم الأصفر luteal phase، وهي حوالي 14 يوماً، فإنه بطرح هذه المدة من طول مدة دورة الطمث في الأنثى التي قد لا تكون 28 يوماً، يمكن أن يحصل المرء على تقدير مناسب ليوم الإباضة.

تكون البيضة بعد إباضتها غير ناضجة، إذ تكون في مرحلة بيضة ثانوية (شكل 23 - 1) وملتصق بها الجسم القطبي الأول وهذه البيضة الثانوية تكون قد دخلت الانقسام الاختزالي الثاني meiosis II وتقدمت فيه حتى الطور الاستوائي ثم توقف الانقسام هناك، وسنرى أن هذا الانقسام سيُستأنف بعد اختراق الحيوان المنوي للبويضة.

تكون البيضة الثانوية بعد الإباضة محاطة من الخارج بطبقات قليلة من الخلايا الحبيبية التي تشكل تاجا شعاعيا corona radiata يليها إلى الداخل منطقة شفافة (رائقة) zona pellucida ثم يلي المنطقة الرائقة بعض السائل خارج الخلايا الذي يليه إلى الداخل الغشاء البلازمي لخلية البيضة (شكل 23 - 2). تحتوي الطبقة القشرية الخارجية من سيتوبلازم البيضة المحاذي للغشاء البلازمي على حبيبات قشرية cortical granules تنسكب محتوياتها بعد الإخصاب فتصل إلى السائل خارج الخلايا حيث تمتص الماء وتنتفخ مبعدة بذلك كل الحيوانات المنوية العالقة بالبويضة المخصبة للتو ومانعة إياها من اختراق البويضة وتدعى هذه العملية تفاعلا قشريا cortical reaction.

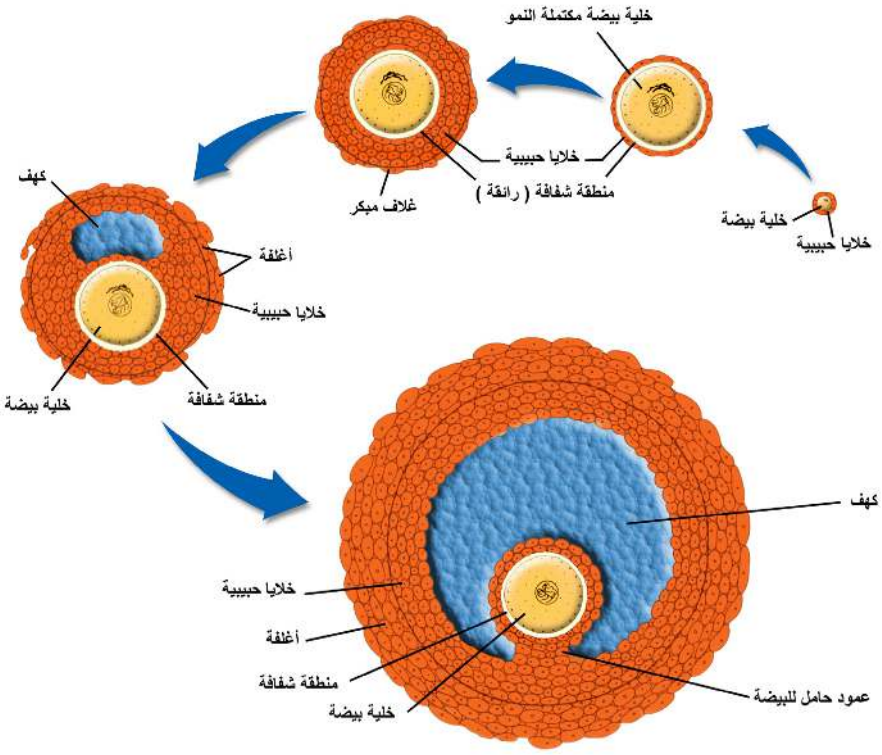
نقل الحيوانات المنوية في القنوات التناسلية الأنثوية Sperm Transport

يقذف الرجل حوالي 100 - 500 مليون حيوان منوي في المهبل أثناء عملية الجماع، وهذا العدد لا يشارك منه في عملية الإخصاب سوى بضعة مئات وعلى الأكثر بضعة آلاف (حوالي 0.1 % من عدد الحيوانات المنوية المقذوفة) ولا يخترق البيضة من هذا العدد الأخير إلا حيواناً منوياً واحداً، أما مصير بقية الأعداد الهائلة من الحيوانات المنوية فهو التحطم للأسباب الآتية: -

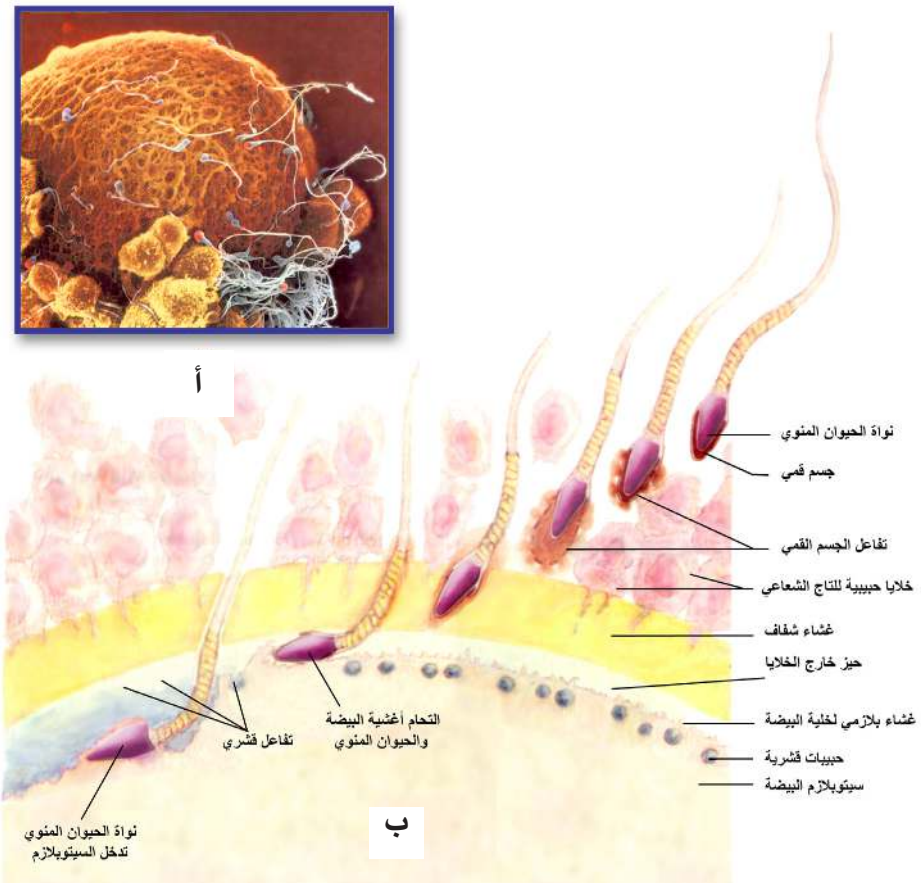
أ. يُفقد جزء كبير من الحيوانات المنوية عقب الجماع مباشرة بأن تنسكب من المهبل إلى الخارج.

ب. يموت عدد كبير آخر من الحيوانات المنوية بسبب حموضة المهبل.

ج. يموت عدد آخر من الحيوانات المنوية بينما هو يحاول اختراق المخاط الموجود في عنق الرحم، وقد أشرنا سابقاً أن خصائص هذا المخاط تتغير حسب الهرمونات المفرزة ويكون المخاط أرق ما يمكن ويسمح للحيوانات المنوية بالمرور أثناء فترة الإباضة.



الشكل 23 - 1 : مراحل نضج البيضة.



الشكل 23 - 2 : أ) صورة لجزء من بيضة وما يحيط بها من خلايا حبيبية وقد علق بها بعض الحيوانات المنوية (مكبرا 750 مرة)، ب) تكبير لجزء من سطح البيضة يبين مراحل اختراق الحيوان المنوي لها عند الإخصاب (من المرجع 28).

د. يموت عدد آخر من الحيوانات المنوية بسبب تقلصات جدار الرحم. تحدث تقلصات جدار الرحم أما بسبب بروستاغلاندينات المحتواة في السائل المنوي نفسه أو بفعل إفراز أوكسيتوسين من النخامية الخلفية، وعلى الرغم من أن هذه التقلصات تساعد في شفط الحيوانات المنوية وتقريبها باتجاه فتحتي قناتي فالوب إلا أنها توزع الحيوانات المنوية على جدار الرحم حيث تقوم كثير من الخلايا الملتهمة هناك بالقضاء عليها.

ه. قسم كبير من الحيوانات المنوية يكون عادةً ذا شكل غير طبيعي وتكون حركته ضعيفة، ولذا فلا يستطيع السباحة حتى البيضة التي تخصب عادةً في الثلث الخارجي من قناة فالوب.

و. أما الأعداد القليلة التي تتمكن من الوصول إلى البيضة فسنرى أن قسماً منها يُبعد ولا يشارك في اختراق البيضة بفعل التفاعل القشري الذي أشرنا له أعلاه.

تحفيز الحيوانات المنوية على تلقيح البويضة Sperm Capacitation

لا تكون الحيوانات المنوية المتكونة في الأنابيب المنوية قادرة في البداية على الحركة، ولكنها تكتسب هذه القدرة على الحركة أثناء نضجها في البربخ. وحتى هذه الحيوانات المنوية المتحركة ليست لديها القدرة على اختراق البيضة ولا بد لها من أن تمر بعملية تكسبها هذه القدرة، وتدعى تحفيز capacitation، وتهدف إلى جعل غشائها الخلوي سهل التحطم مما يسمح لأنزيمات الجسم القمي بأن تنسكب بسهولة وتحلل أغشية البيضة تمهيدا لدخول أحد الحيوانات المنوية إليها.

لا يعرف تحديداً كيف تتم عملية التحفيز (شكل 23 - 3)، ولكننا نعرف أنها تتم خلال 6 - 8 ساعات عقب قذف الحيوانات المنوية، كما أننا نعرف أن الغشاء البلازمي للحيوان المنوي الذي كان معززاً بكوليسترول ينخفض محتواه من كوليسترول تدريجياً بحيث يصبح سهل التحطم إذ أن كوليسترول بحلقاته المتداخلة يعطي الغشاء ثباتاً. وعندما يصبح الغشاء سهل التحطم فإن أنزيمات الجسم القمي تحدث عملية تحلل ذاتي autolysis لهذا الغشاء وتنسكب في محيط البيضة لتعمل هذه المواد نفسها (وهي تشمل أنزيم acrosin، hyaluronidase، وأنزيمات محللة للبروتين) على تفكيك خلايا التاج الشعاعي لفتح ممرات بينها للحيوانات المنوية ولهتك المنطقة الشفافة وغشاء البويضة البلازمي (يجب أن نذكر أن حامض البول الشفاف hyaluronic acid وهو المادة الحليلة لأنزيم محلل حامض البول الشفاف hyaluronidase هو مكون دائم للمادة بين الخلوية التي تربط الخلايا ببعضها في التاج الشعاعي). أما لماذا لا تنشط عملية التحفيز والحيوانات المنوية لا تزال مخزونة في البربخ فهذا ما يزال مجهولاً.

الإخصاب Fertilization

الزمن المناسب للإخصاب

تحدث الإباضة عادةً في اليوم الرابع عشر من بدء نزول دم الطمث وتكون البيضة حية وقابلة للإخصاب خلال مدة 12 - 24 ساعة بعد إباضتها. ولدواعي التأكد من احتمال حدوث الإخصاب، فإننا نفترض بأن الحيوانات المنوية تكون حية وقادرة على الوصول إلى البيضة خلال مدة أقصر مقدارها 10 - 15 ساعة فقط بعد الإباضة ولهذا فإن الحيوانات المنوية يجب أن تكون متواجدة بل وفي أفضل حيوية لها خلال هذه الفترة القصيرة من أجل إتمام الإخصاب بنجاح. ونظراً لأن الحيوانات المنوية أطول عمراً، إذ أنها تكون قادرة على الإخصاب خلال 24 - 72 ساعة (بل وربما 24 - 48 ساعة فقط) بعد قذفها، لذا فإنها يجب أن تكون متواجدة خلال فترة لا تزيد عن 72 ساعة قبل الإباضة و 24 ساعة بعد الإباضة. (لدواعي التأكد فإن هذه المدة يجب تقصيرها لتصبح 48 ساعة قبل الإباضة و 15 ساعة بعد الإباضة).

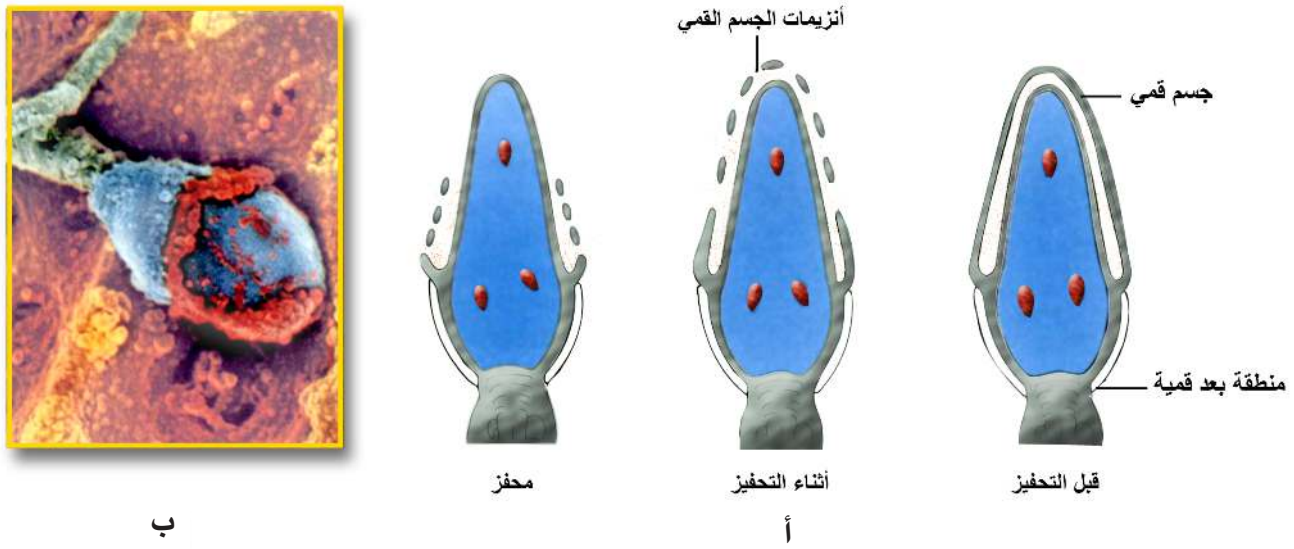
اختراق الحيوان المنوي للبويضة

يطلق البعض على مجرد اختراق الحيوان المنوي للبيضة مصطلح الإخصاب fertilization ولكن البعض الآخر يرى أن الإخصاب الحقيقي يتمثل باختراق الحيوان المنوي للبيضة واندماج نواتي الحيوان المنوي والبيضة. يتم الإخصاب عادةً في الثلث الخارجي (تحديداً في الحوصلة) لإحدى قناتي البيض بينما البيضة سائرة في طريقها نحو الرحم بفعل تقلصات العضلات الملساء للقناة وبفعل حركة السوائل المندفعة فيها. تصل الحيوانات المنوية (عدة مئات إلى عدة آلاف) إلى هناك في غضون دقائق بعد القذف. تكون الحيوانات المنوية الواصلة هناك قد جرى تحفيزها وإن لم تحفز بعد فإنها ستنتظر عدة ساعات حتى يكتمل تحفيزها، وفور وصول الحيوانات المنوية المحفزة يبدأ تفاعل الجسم القمي acrosomal reaction لعدد كبير (مئات) من الحيوانات المنوية. إذ يتحطم الجسم القمي لهذه الحيوانات (شكل 23 - 3) وتنسكب محتوياته مبددة خلايا التاج الشعاعي وثاقبة المنطقة الشفافة. يمكن وصف عمل الحيوانات المنوية في هذه المرحلة بأنه عمل جماعي إذ لا تكفي الأنزيمات الموجودة في جسم قمي واحد لإنجاز كل هذا العمل ولذا فإن بعضها يكمل عمل البعض الآخر حتى يصبح غشاء الخلية البلازمي عارياً في نقطة معينة. في مثل هذا الوضع، فإن الحيوان المنوي الذي يصل في تلك اللحظة الآنية القصيرة إلى ذلك المكان يكون هو الوحيد المرشح لاختراق البيضة وإتمام الإخصاب.

يتم اختراق البيضة بواسطة الحيوان المنوي الواصل في اللحظة المناسبة باستخدام جهاز ارتباط binding apparatus يتكون من جزئين بروتينيين: الأول beta protein يرتبط بالمستقبل المناسب على غشاء البيضة والثاني alpha protein يسبب اختراق الحيوان المنوي لغشاء البيضة ويعتمد على عمل الجزء الأول. تكون نتيجة عمل جهاز الارتباط انفتاح غشائي الخليتين (الحيوان المنوي والبيضة) ثم التحامهما معاً بتماس محكم لا يهدر قطرة واحدة من محتويات أي من الخليتين.

هل ستدخل حيوانات منوية أخرى ؟

يدعى دخول حيوانات منوية أخرى إلى البيضة حالة تعدد الحيوانات المنوية polyspermy وهي حالة ليست شائعة في الإنسان وإن كانت تحدث في بعض الحيوانات، أما إن حدثت في الإنسان فإنها تؤدي إلى موت الجنين المتكون بسبب زيادة المادة الوراثية. لماذا لا تتمكن حيوانات منوية أخرى من الدخول؟ يعود ذلك إلى سببين: سبب آني سريع يتمثل في أن دخول الحيوان المنوي يسبب فتح قنوات صوديوم في غشاء البيضة البلازمي مما يسبب تدفق صوديوم إلى الداخل وحدوث حالة إزالة استقطاب لغشاء الخلية تمنع أي حيوان منوي آخر من الدخول، وسبب آخر بطيء الحدوث يتمثل في أن إزالة الاستقطاب المشار لها تسبب فتح قنوات كالسيوم وتدفق كالسيوم إلى الداخل مما يسبب، من جانب، حدوث التفاعل القشري (انسكاب محتويات الحبيبات



الشكل 23 - 3 : أ) المراحل المتعاقبة لتفاعل الجسم القمي من اليمين إلى اليسار، ب) صورة لحيوان منوي مبينا بقايا الجسم القمي بعد التفاعل (من المرجع 36).

القشرية للبيضة في السائل خارج الخلية الواقع بين المنطقة الشفافة وغشاء البيضة البلازمي، وامتصاص هذه المحتويات للماء وانتفاخها مما يدفع بعيداً بل ويفصل كل الحيوانات المنوية التي كانت عالقة بغشاء البيضة كما يُغير ذلك من خصائص موقع ارتباط الحيوان المنوي بالبيضة)، ويحث من جانبٍ آخر، خلية البيضة على البدء بالانقسام.

الإخصاب الحقيقي True Fertilization

يحث اختراق الحيوان المنوي البويضة الثانوية على إكمال الانقسام الاختزالي الثاني منتجة بيضة ناضجة وجسماً قطبياً ثانوياً يُنبَذ نحو الجسمين القطبين الناتجين من انقسام الجسم القطبي الأول (شكل 23 - 4). وبينما تتشكل نواة البيضة الناضجة، يكون ذيل الحيوان المنوي قد انفصل وبقي رأسه فقط في الطبقة الخارجية من سيتوبلازم البيضة التي تحتوي الآن على نواتين إحداهما نواة البيضة والثانية نواة الحيوان المنوي، وتحتوي كل منهما على نصف العدد الكروموسومي (23 كروموسوماً). تنتفخ لاحقاً نواة البيضة ونواة الحيوان المنوي وتدعى كل منهما الآن سابقة النواة pronucleus. تهاجر سابقة النواة الذكرية male pronucleus باتجاه سابقة النواة الأنثوية وتتلاشى أغلفتهما وتتحرر كروموسوماتهما بالقرب من ألياف المغزل التي تكونت للتو قرب مركز البيضة. عندما تمتزج كروموسومات الحيوان المنوي مع تلك من البيضة يكون الإخصاب الحقيقي قد تم ، وفي الحال تبدأ المادة الوراثية في الكروموسومات بالتضاعف تمهيدا للدخول في الانقسام المتساوي الأول الذي يؤدي إلى تكوين الجنين. ويطلق على البيضة التي بها ضعف العدد الكروموسومي (46 كروموسوم) عقب الإخصاب الحقيقي مباشرة زيجوت zygote.

تطور الزيجوت قبل الوصول إلى مرحلة العلقة Prembryonic Development

تمر البيضة بعد الإخصاب بطور انقسام أو تفلج cleavage يعقبه طور كيس بلاستيولا blastocyst ثم انزراع implantation في جدار الرحم وتتم هذه الأطوار خلال الأيام الثمانية الأولى من مراحل التطور الجنيني التالية للإخصاب مباشرة.

طور التفلج Cleavage

تنقسم البيضة بعد الإخصاب الحقيقي (أي الزيجوت) انقسامها المتساوي الأول في غضون 30 ساعة تقريباً ويكون الحافز لهذا الانقسام داخلياً بحتاً، ربما من المادة الوراثية الموجودة في الزيجوت نفسه (شكل 23 - 5). وتكون الخليتان الناتجان من الانقسام الأول متناظرتين ولهذا فإن انفصالهما عن بعضهما تماماً في هذا الوقت يجعل كل منهما تتطور باستقلال عن الأخرى مما يعطي التوائم المتماثلة. يلي هذا الانقسام انقسام ثان ليصبح الزيجوت مكوناً من أربع خلايا ثم انقسام ثالث ليصبح ثماني خلايا وهكذا. تكون الانقسامات المتساوية سريعة عادةً إذ يصبح عدد الخلايا في غضون 72 ساعة من الإخصاب حوالي 16 خلية أو أكثر وتترتب الخلايا بشكل يشبه إلى حد بعيد ثمرة التوت الصغيرة ولذا فإن هذا الطور يدعى طور تويتة morula. وبسبب سرعة الانقسام في هذا الطور فإن الخلايا لا يتاح لها وقت للنمو ولذا فإن حجم الخلايا الناتجة والمكونة لطور التويتة وما قبله من أطوار يكون صغيراً، وسنرى أن هذا الأمر مهم إذ أن هدف هذه الأطوار هو إيجاد أو حشد عدد كبير من الخلايا بحيث يسهل توزيعها لاحقاً وإعطاء كل منهما دوراً محدداً في تكوين الجنين.

ونود أن نشير هنا إلى أمرين يجب أن لا يغيبا عن بالنا: الأول هو أن الانقسامات المتساوية تنتج خلايا جميعها متماثلة في عدد كروموسوماتها وهو العدد الثنائي المميز للنوع (46 كروموسوماً) وهذا يعني أن خلايا الجسم التي ستتكون لاحقاً جميعها (فيما عدا بعض الخلايا الجنسية) ستكون متساوية العدد الكروموسومي. أما الأمر الثاني فهو أن الانقسامات المشار لها وما يليها من انقسامات تتم بينما الزيجوت يسير الهوينى في إحدى قناتي الرحم متجهاً نحو جسم الرحم.

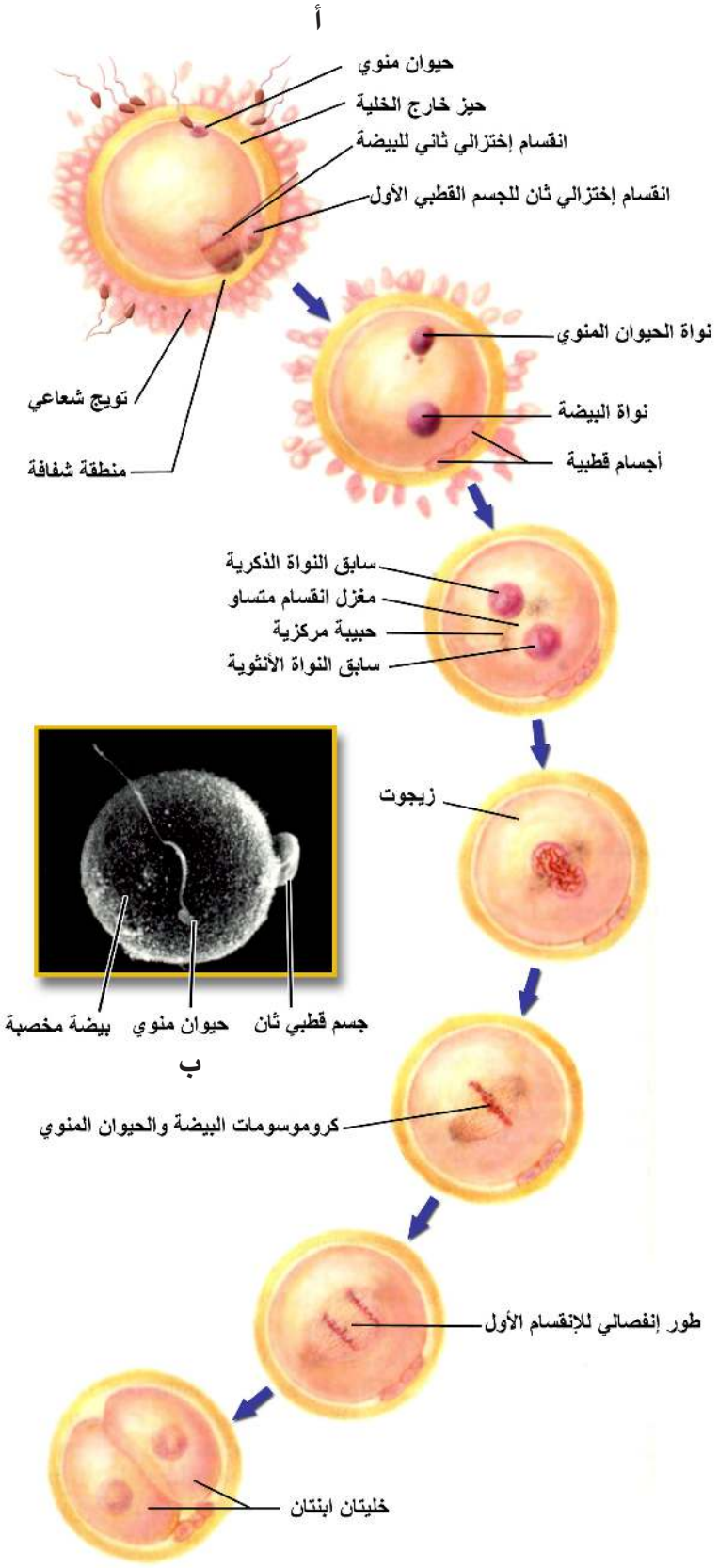
طور كيس البلاستيولا Blastocyst

يصل الزيجوت تجويف الرحم في حوالي اليوم الرابع أو الخامس بعد الإخصاب ويكون عدد خلاياه قد وصل إلى حوالي 100 خلية أو أكثر وهو لا يزال محاطاً بالمنطقة الرائقة التي كانت مرافقة للبويضة داخل الحويصلات. لكن المنطقة الرائقة تبدأ بالتشقق ويخرج منها الزيجوت الذي يتخذ الآن شكل كرة من الخلايا تدعى كيس بلاستيولا blastocyst (شكل 23 - 5). تتكون البلاستيولا من طبقة من الخلايا الخارجية المسطحة، تدعى مولد التغذية trophoblast، تحيط بتجويف مملوء بالسائل، ويلتصق بأحد جدران مولد التغذية الداخلية كتلة من الخلايا تدعى كتلة الخلايا الداخلية inner cell mass . أما مولد التغذية فإنه سيشارك لاحقاً في تشكيل المشيمة التي تزود الجنين بالتغذية، الأمر الذي يبرر تسميته مولد التغذية، وأما كتلة الخلايا الداخلية فإنها ستشكل لاحقاً قرصا جنينيا embryonic disk سيعطي أنسجة الجنين الجرثومية التي تشكل قوام الجنين.

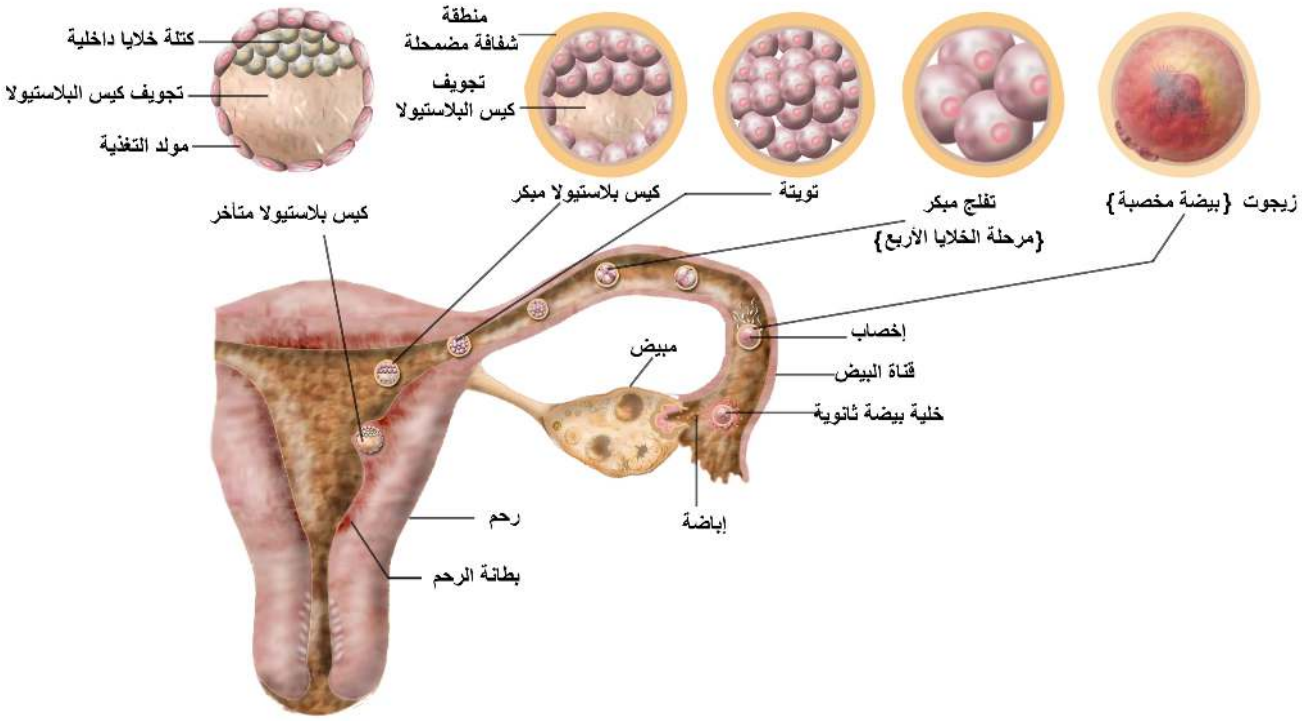
الإنزراع Implantation

يبقى كيس البلاستيولا طافياً بحرية في تجويف الرحم لمدة يومين إلى ثلاثة أيام، وهو يفتش في هذه المدة عن مكان مناسب في الرحم لينزرع فيه، ويبدو أنه يبدأ التفتيش عالياً في جدار الرحم فإذا لم يجد بطانة الرحم سميكة بما يكفي لتزويده بالغذاء فإنه ينتقل إلى مكان سفلي من الرحم. يقوم مولد التغذية بمهمة فحص مدى جاهزية الرحم لاستقبال البلاستيولا، إذ أنه يلتصق ببطانة الرحم ويفرز أنزيمات هاضمة تحفر له مقراً في تلك البطانة، وتستجيب البطانة عادةً بأن يزداد سمكها. كذلك فإن مولد التغذية تزداد خلاياه عدداً وتترتب على هيئة طبقتين (شكل 23 - 6): داخلية تدعى مولد تغذية خلوي cytotrophoblast وخارجية تفقد خلاياها أغشيتها البلازمية وتصبح على هيئة مدمج خلوي يدعى مولد تغذية المدمج syncytiotrophoblast يندفع بقوة هاضماً جزءاً من بطانة الرحم مما يسمح للتركيب المتطور (الجنين) أن يدفن نفسه في الحفرة المتكونة بفعل الهضم، حيث يحيط بالجنين الآن بعض الدم النازف من الأوعية الدموية المعراة في بطانة الرحم. وفي خلال فترة قصيرة بعد ذلك يغطى الجنين من الخارج بفعل تكاثر خلايا بطانة الرحم ويصبح معزولاً تماماً عن تجويف الرحم. وتدعى العمليات السابقة التي أدت إلى استقرار الجنين داخل بطانة الرحم الانزراع، ويتكون الجنين المنزرع من عدد من الخلايا يتراوح بين 1000 - 10.000خلية.

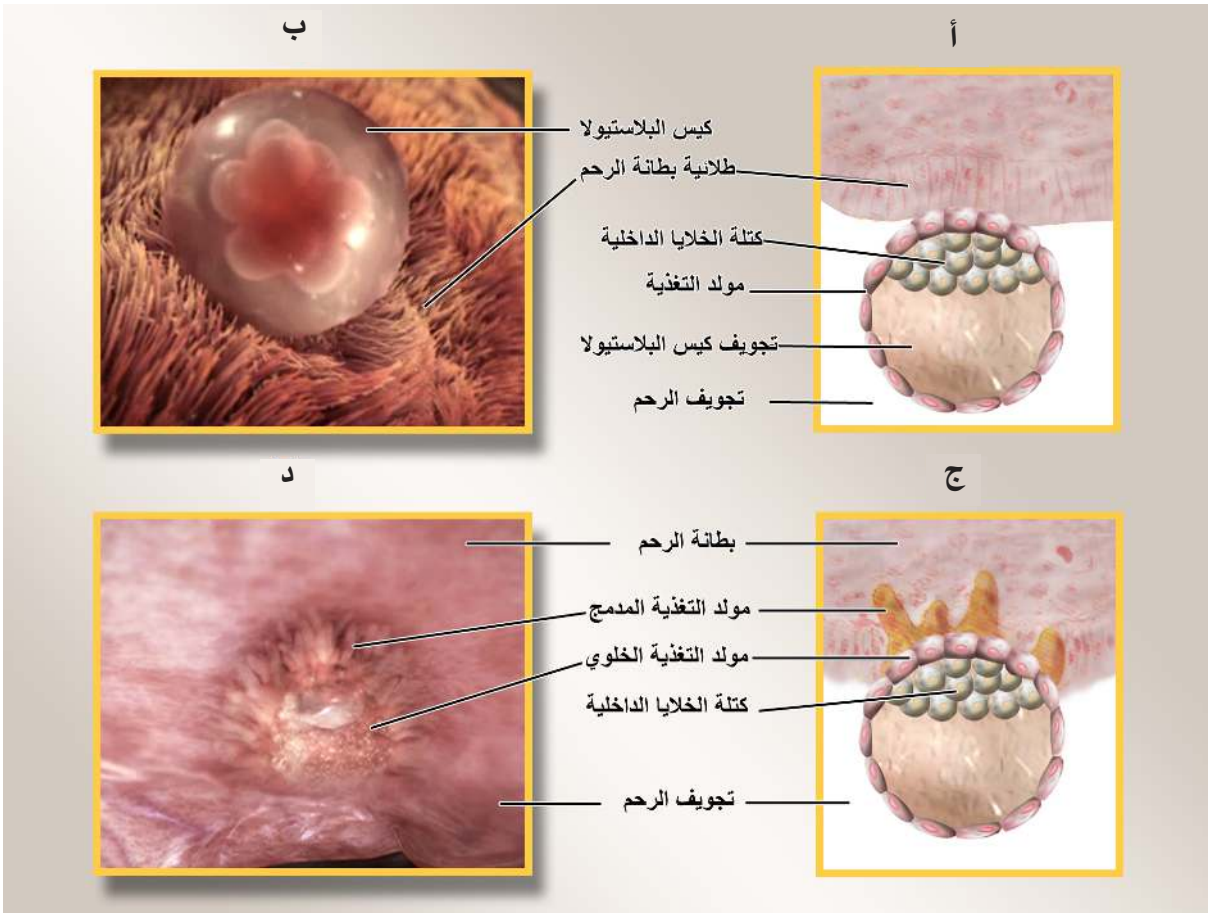
ينزرع الجنين عادةً بعد حوالي 7 - 14 يوماً بعد الإخصاب ولكن التقديرات الأكثر دقة تشير إلى حدوث الانزراع في اليوم السابع والثامن بعد الإباضة أو الإخصاب ويوافق ذلك اليوم الحادي والعشرين والثاني والعشرين من الدورة. أي أن الجنين يكون قد انزرع في جدار الرحم (إذا تم الإخصاب) والأم لا تزال تجهل أنها قد حملت إذ أن مؤشرها الأول للحمل هو تأخر دورة الطمث التي تنتظر موعدها بعد أسبوع آخر. لكن مولد التغذية يفرز خلال يوم واحد



الشكل 23 - 4: أ) مراحل انقسام البيضة بعد تحفيزها بدخول الحيوان المنوي، ب) صورة بالمجهر الماسح لبيضة مخصبة قبل بدء الانقسام (مكبرة 500 مرة). لاحظ وجود جسم قطبي ثاني (من المرجع 28).



الشكل 23 – 5 : مراحل تطور البيضة المخصبة: زيجوت، تفلج، تويتة، كيس بلاستيولا وحتى الانزراع.



الشكل23 – 6 : كيس البلاستيولا قبل الانزراع (أ، ب) وبعد الانزراع (ج، د). أ) رسم يبين تركيب كيس البلاستيولا ومولد التغذية، ب) صورة للمرحلة المبينة في أ مأخوذة بالمجهر الماسح، ج) كيس البلاستيولا بعد الانزراع مبينا طبقتي مولد التغذية، د) صورة للمرحلة المبينة في ج مأخوذة بالمجهر الضوئي.

من الانزراع هرموناً يدعى منشط الغدد الجنسية الكوريوني في الإنسان human chorionic gonadatropin (hCG)، ويمكن بوسائل متقدمة التحري عن وجود هذا الهرمون في دم الأم وإثبات وجود الحمل أو عدمه في اليوم الأول من الانزراع.

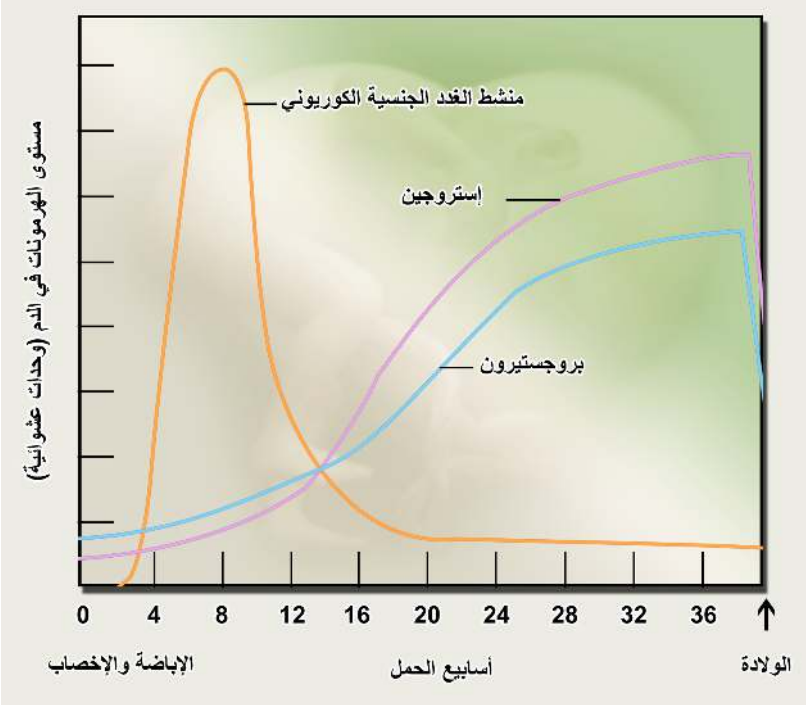
يرتبط منشط الغدد الجنسية الكوريوني hCG بمستقبلات مكون الجسم الأصفر (LH) الموجودة على الجسم الأصفر فيحثه على استمرار إفراز بروجستيرون الذي يبقي بطانة الرحم سميكة ومغذية للجنين، وبغياب hCG فإن الجسم الأصفر يتلاشى تدريجياً (ويتحول إلى الجسم الأبيض) ويتوقف إفرازه لبروجستيرون في غضون عشرة أيام. وعلى الرغم من أن التركيز العالي لبروجستيرون يسبب تثبيطاً (بالتغذية الراجعة السلبية) لإفراز الهرمونات المنشطة للغدد الجنسية مثل FSH، LH، وهذا أمر ضروري لضمان عدم نضج حويصلات جديدة وإباضة وحمل جديدين، فإن هرمون hCG وهو منشط للغدد الجنسية أيضاً لا يخضع لهذا التثبيط لأنه مفرز من غشاء كوريون chorion المشتق من مولد التغذية للجنين ولهذا فإن الجنين، الذي لا يزال يدعى كيس البلاستيولا حتى الآن، هو الذي يأخذ زمام السيطرة الهرمونية، إذ يستمر في حث الجسم الأصفر لإفراز كميات كبيرة من بروجستيرون، وقليل من إستروجين، حتى الأسبوع الثامن من الحمل (السادس بعد الإخصاب والخامس بعد الانزراع). بعد هذا الوقت يبدأ تركيز hCG بالانخفاض بشكل حاد تقريباً إلى أن يصل إلى مستوى متدنٍ جداً بعد 16 - 20 أسبوعاً من الحمل ثم يستمر عند هذا الحد المتدني طيلة بقية فترة الحمل. وعندما ينخفض مستوى hCG بشكل واضح يتلاشى الجسم الأصفر تدريجياً غير أن مستوى بروجستيرون وإستروجين لا ينخفض بتلاشي الجسم الأصفر بل يرتفع بشكل ملموس ويبقى هكذا حتى نهاية الحمل. وهذا الارتفاع في تركيز بروجستيرون وإستروجين يشير إلى انتقال مكان إفرازهما من الجسم الأصفر إلى مكان جديد هو المشيمة placenta (شكل 23 - 7).

تجدر الإشارة إلى أن hCG هو الهرمون الذي يجري قياسه أو إثبات وجوده في كل اختبارات الحمل، ويمكن قياسه بطرق دقيقة عندما يكون تركيزه منخفضاً في الأسبوع الأول بعد الانزراع، وفي فترات لاحقة يمكن التحري عنه بطرق أقل دقة تعتمد على تفاعل مولد الضد (الهرمون) مع الجسم المضاد كما في الجدول (23 - 1).

مرحلة التطور لتكوين العلقة (العلقي) Embryonic Development

تشمل هذه المرحلة التطور الذي يحدث في الفترة ما بين أسبوعين وحتى ثمانية أسابيع بعد الإخصاب (وهذه تعادل الأسابيع العشرة الأولى من الحمل). تشمل هذه المرحلة تكوّن الأغشية العلقية embryonic membranes الأربعة (الرهل وكيس المح والمبار والكوريون)، وطور تكوّن المَعديّة gastrula ومرحلة تكوّن الأعضاء organogenesis.

تكون الأغشية العلقية Embryonic Membranes



الشكل 23 - 7 : المستوى الهرموني لكل من منشط الغدد الجنسية الكوريوني وإستروجين وبروجستيرون أثناء فترة الحمل.

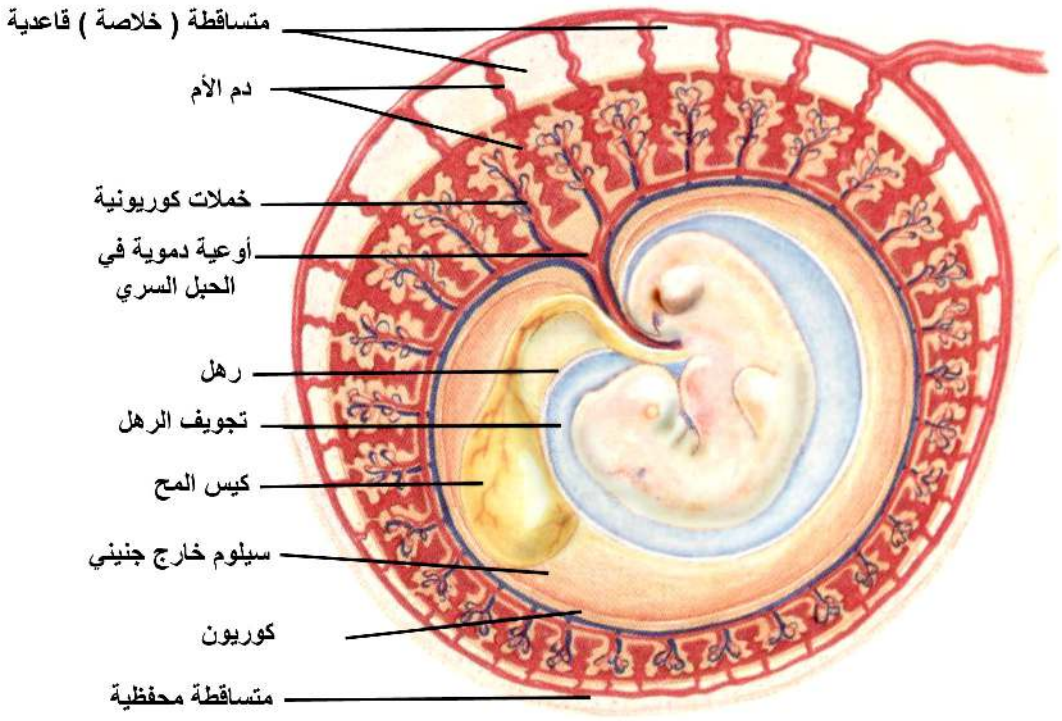
جدول 23 - 1 :إختبارات الحمل

الاختبار	درجة الحساسية mIU/ ml أو (IU/L)	الزمن المطلوب لإتمام الاختبار (ساعة)	الفترة بعد الإباضة * (يوم)
تثبيط التخثر			
(بالشريحة)	3000-1500	0.5	30-28
(بأنبوب الاختبار)	3000-200	2	30-14
RIA	50-5	136	14-8
معايرة المستقبل المعلّم	200	3-1	17-14

* هي المدة الزمنية التي لا يمكن التحري عن الهرمون (أو عن الحمل) قبل مرورها .

يدعى الغشاء الخارجي للجنين كوريون chorion (شكل 23 - 8) وهو يشتق من مولد التغذية الخلوي، إذ تنقسم خلايا مولد التغذية هذا معطية طبقة واحدة أولاً ثم طبقات أخرى من الخلايا الميزودرمية التي تحيط بكتلة الخلايا الداخلية التي تشكلت الآن لتعطي قرصاً علقياً embryonic disc، ويطلق لفظ كوريون على الطبقات الميزودرمية جميعها ومعها مولد التغذية الخلوي، ويدعى التجويف الذي يفصل بين كوريون والقرص سيلوم خارج العلقة extraembryonic coelom .

يمتد كوريون على هيئة أصابع أو خملات كوريونية chorionic villi تتفرع وتتشعب بشكل بالغ داخل بطانة الرحم، وخاصة عندما تقترب من دم الأم حيث يبدأ في هذه الخملات لاحقاً تطور الأوعية الدموية الجنينية التي ستعطي الأوعية الدموية السرية. وسنرى لاحقاً أيضاً أن كوريون سيؤدي إلى



الشكل 23-8: الأغشية المحيطة بالجنين.

تكوين المشيمة.

أما الرهل amnion ويقع إلى الداخل من كوريون ويفصله عنه سيلوم خارج العلقة، فهو يتكون من خلايا الطبقة الظهرية للقرص العلقي، إذ تعيد هذه الخلايا ترتيب نفسها على هيئة كيس غشائي هو غشاء الرهل الذي يحوي داخله سائلاً رهلياً amniotic fluid . يتسع كيس الرهل تدريجياً ليصبح في مراحل متقدمة من الحمل، محيطاً بالجنين إحاطة كاملة إلا عند نقطة خروج الحبل السري. يفيد السائل الرهلي الجنين بالعمل كواقٍ للصدمات التي يمكن أن يتعرض لها الجنين، كما يساعد في ثبوت درجة الحرارة التي يتعرض لها الجنين، ويعتقد أيضاً بأن وجود هذا السائل يساعد أعضاء الجنين التي ستنمو بسرعة من أن لا تلتحم ببعضها، كما ويسهل حرية حركة الأعضاء وخاصة الأعضاء ذات العضلات مما يساهم في تطور ونضج الجهاز العضلي الهيكلي. وفي مراحل متقدمة من التطور تقوم المشيمة بامتصاص سائل الرهل بشكل مستمر لتستبدله بسائل جديد مشتق من دم الام، ويتم هذا الاستبدال في غضون 2 - 3 ساعات ويعتقد بأن هذه العملية ضرورية لتخليص هذا السائل مما به من مواد أيضية قد تكون مؤذية للجنين إذ أنه بتطور كلى الجنين فإن بعض بول الجنين سيلقى إلى هذا السائل.

على الجانب البطني للقرص الجنيني يتطور كيس المح yolk sac، فبعض الخلايا في هذا الجانب تتكاثر وتترتب على هيئة كيس يتعلق بالسطح البطني للجنين، وهكذا فإنه في الأسبوع الثالث بعد الإخصاب يكون الجنين عبارة عن قرص من الخلايا يقع على سطحه الظهري كيس هو الرهل المملؤ بالسائل الرهلي، وعلى سطحه البطني كيس هو كيس المح الذي يحتوي كمية قليلة من المح في الإنسان وكثير من المح في أجنة الطيور والزواحف وأنواع أخرى. وفي الطيور والزواحف يشكل المح مادة غذائية للجنين، أما في الانسان فإن وظيفة التغذية منوطة في هذه المرحلة بالخملات الكوريونية، وبالمشيمة في مراحل متقدمة. ومع ذلك فإن كيس المح في الإنسان سيشكل جزءاً من المعي كما سينتج خلايا الدم الأولى كما وتهاجر منه خلايا جرثومية تتجه نحو الثنيات الجنسية وتتزرع هناك معطية الغدد التناسلية.

يتطور المبار allantois على هيئة انبعاج نحو الخارج من كيس المح في الجانب البعيد عن رأس الجنين ولهذا فإننا سنرى (شكل 23 - 8) وجود ارتباط واضح للممبار بالقناة الهضمية التي تطورت من كيس المح. يستخدم الممبار كقاعدة لبناء الحبل السري الذي يربط الجنين إلى المشيمة المتزرعة في جدار الرحم، كما يشكل جزءاً من المثانة البولية. ولو فحصنا مقطعاً في الحبل السري في مراحل متقدمة لوجدناه مكوناً من أنسجة ضامة بها شرايين سرية تنقل نحو المشيمة دماً قليل الأكسجين ووريد سري ينقل دماً محملاً بالأكسجين نحو الجنين، ويصاحب هذه التراكيب قناة موصلة إلى كيس المح هي الممبار. تجدر الإشارة إلى أن الممبار في أجنة الحيوانات ذات البيوض يشكل مكاناً تُلقى فيه المخلفات النتروجينية الضارة.

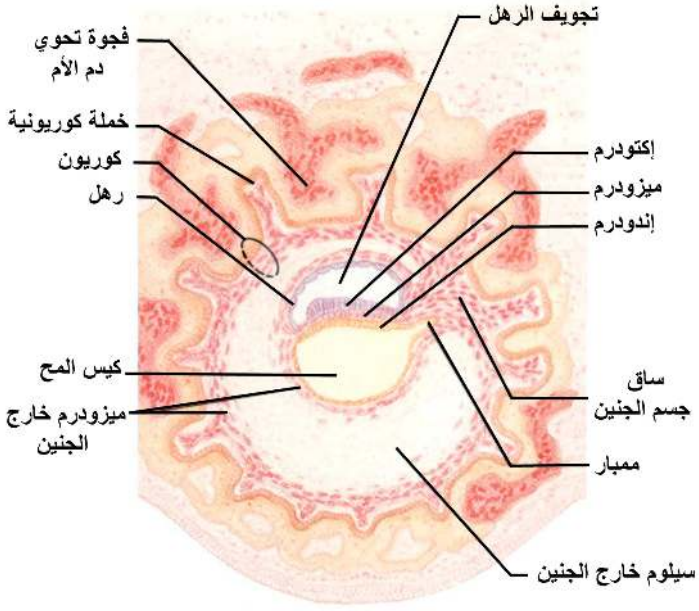
طور تكوّن المعدية Gastrulation

يطلق اصطلاح المَعديّة (جاسترولا) gastrula على تلك المرحلة من التطور الجنيني التي يتكون بها الجنين من ثلاث طبقات جرثومية هي إكتودرم وميزودرم وإندودرم (شكل 23 - 9). يبدأ طور تكون المعدية في الأسبوع الثالث بعد الإخصاب، إذ يتحول القرص العلقي المكون من طبقتين من الخلايا إلى تركيب مكون من ثلاث طبقات ويتم ذلك عادةً بهجرة الخلايا وإعادة ترتيبها.

في البداية، يتطاول القرص العلقي ذي الطبقتين ثم يزداد عرضه في الجانب الذي سيعطي لاحقاً رأس الجنين، ثم يتكون أخدود طولي على طول السطح الظهري للقرص، ويُحدد هذا الأخدود الذي يدعى خط ابتدائي primitive streak المحور الطولي للجنين (شكل 23 - 10). تبدأ الخلايا السطحية للقرص بالهجرة السريعة نحو الخط الابتدائي فتدخله ثم تندفع نحو الجانبين حيث تحتل لنفسها مكاناً بين الطبقتين العلوية والسفلية وتدعى هذه الخلايا التي «انسكبت» بين الطبقتين خلايا الطبقة الوسطى (ميزنكايم) mesenchyme (وتعني الخلايا المنسكبة). هذه الخلايا ستشكل لاحقاً

الطبقة الجرثومية الوسطى التي تدعى ميزودرم mesoderm أما الطبقة العلوية للقرص العلقي فإنها تدعى إكتودرم ectoderm بينما تدعى الطبقة السفلية والتي ستشكل جزءاً من جدار كيس المح إندودرم endoderm. تتجمع بعض الخلايا المنسكبة (ميزنكايم وميزودرم لاحقاً) الواقعة مباشرة تحت الخط الابتدائي وتشكل قضيباً من الخلايا يمتد طولياً مع محور الجنين ويدعى حبل ظهري notochord وهذا الحبل الظهري يعتبر أول تركيب هيكلي دعامي للجنين وسيتحول لاحقاً إلى العمود الفقري.

تعطي خلايا إكتودرم في مرحلة لاحقة الجهاز العصبي وبشرة الجلد والأظافر والشعر وأعضاء الإحساس، أما إندودرم فإنه يعطي البطانة الطلائية للقناة الهضمية وللجهاز التنفسي وللجهاز البولي والتناسلي والغدد الملحقة بهذه التراكيب، بينما يشكل ميزودرم بقية التراكيب: العضلات والعظام، الجهاز الدوري، أدمة الجلد، الكلى، الحالبان ،الغدد والقنوات التناسلية (جدول 23 - 2).



الشكل 23 - 9 : مقطع في المعدية مبينا الطبقات الجرثومية الثلاث والأغشية المحيطة بالعلقة.

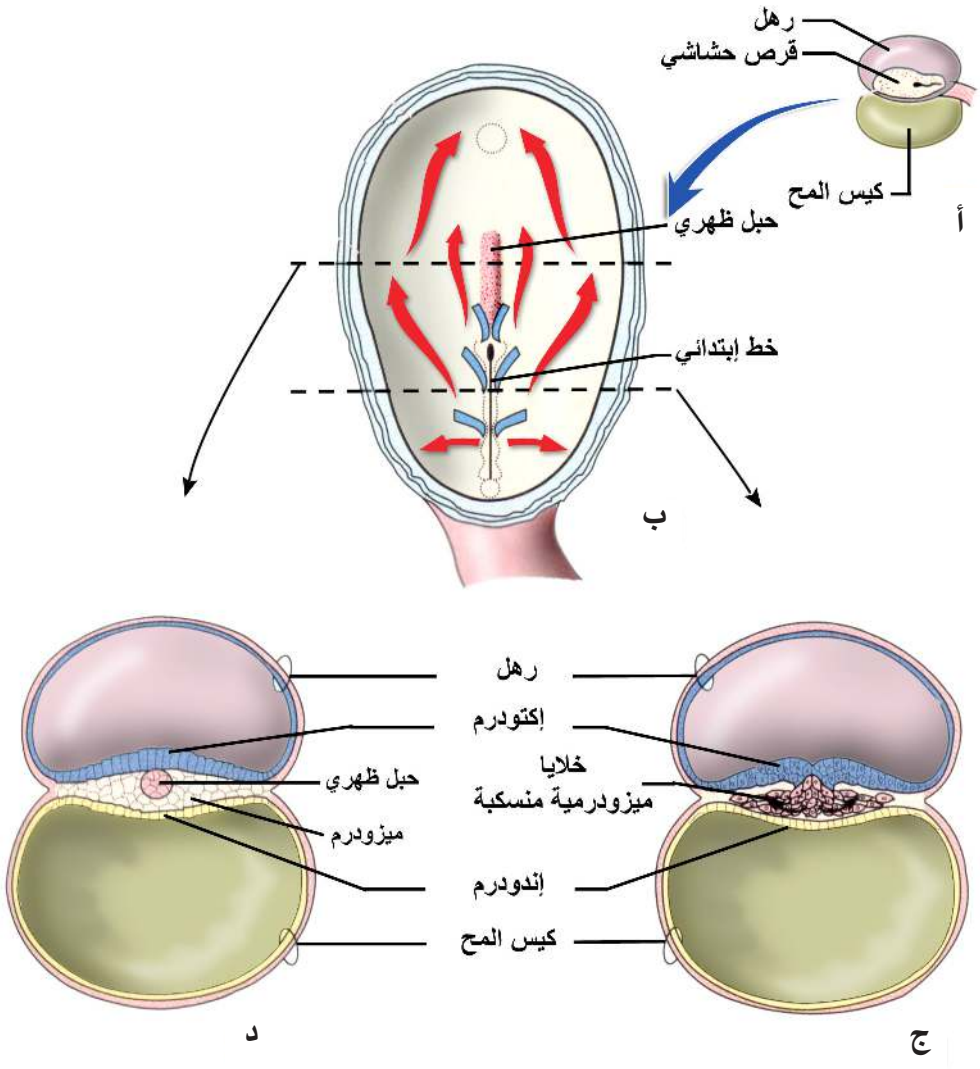
جدول 23 - 2 : الطبقات الجرثومية الجنينية والتراكيب المشتقة من كل منها

إكتودرم	ميزودرم	إندودرم
الأنسجة العصبية كاملة ، بشرة الجلد	العضلات بكافة أنواعها،العظام والغضاريف والأنسجة الضامة	طلائية القناة الهضمية، والغدد الملحقة بالقناة الهضمية (الكبد والبنكرياس).
حويصلات الشعر، العضلات الناصبة للشعر، الأظافر، الغدد الدهنية، الغدد العرقية	نخاع العظام، الدم والنسيج الليمفي، أدمة الجلد	طلائية الممرات التنفسية وقناة أستاكيوس واللوزات.
القرنية وعدسة العين	طلائية الأوعية الدموية والليمفية	الدرقية، وجارات الدرقية والزعترية والبنكرياس الصماء
طلائية تجويف الفم وتجويف الأنف، الجيوب، قناة الشرج،	الكلى والحالبان، الغدد التناسلية والقنوات التناسلية	طلائية القنوات التناسلية، والغدد التناسلية.
طلائية الجسم الصنوبري، النخامية، نخاع الكظرية	أغطية العين الليمفية والوعائية (الصلبة والمشيمة)	طلائية المجرى البولي والمثانة البولية، وكيس الصفراء
عاج السن، الأذن الداخلية والخارجية.	الأذن الوسطى	

مرحلة تكون الأعضاء Organogenesis

يتم في هذا الطور تكوين أعضاء الجنين وأجهزته المختلفة وذلك بأن تستمر خلايا الجنين بالانقسام وبإعادة الترتيب لتشكل الأعضاء المعروفة بشكلها وبمواقعها. تعتمد عملية تكوين الأعضاء بشكل عام على آليات الحث induction mechanism، حيث تقوم بعض الأنسجة والأعضاء المتكونة أولاً بإرسال رسل كيميائية حاثة الخلايا المجاورة لها على التشكل لتكوين الأنسجة أو الأعضاء التي يفترض أن تتكون في تلك المواقع المجاورة.

في هذا الطور يكوّن إكتودرم الجهاز العصبي (شكل 23 - 11)، إذ أن خلايا الحبل الظهري التي تعتبر ميزودرمية تحث كيميائياً خلايا إكتودرم الواقعة فوقها لتشكل صفيحة عصبية neural plate مستوية تنغمد نحو الداخل مشكلة أخدودا عصبيا neural groove . تبرز حافتا الأخدود العصبي نحو الأعلى لتشكل طيات عصبية neural fold تبدأ بالاقتراب من بعضها والالتحام مشكلة أنبوبا عصبيا neural tube يمتد طولياً على معظم طول المحور الطولي للجنين. ينفصل الأنبوب العصبي نحو الأسفل، بعيداً عن بقية الإكتودرم الذي يلتحم فوقه ليعطي بشرة الجلد، والتراكيب الأخرى المرافقة المشار لها في الجدول 23 - 2 . أما الأعراف العصبية neural crests التي تتكون محاذية للطيات العصبية من الداخل فإنها تهاجر لأماكن متعددة فتكون الأعصاب القحفية والشوكية والعقد العصبية الودية ونخاع الكظرية. يعطي الجزء الأمامي من الأنبوب العصبي الدماغ أما الجزء الخلفي فيعطي الحبل الشوكي ولكن هذا التخصص يتم بعد اليوم الثالث والعشرين من حياة الجنين. فالدماغ يتخصر ليعطي ثلاث حويصلات: الأمامية يتطور منها الدماغ الامامي، والوسطى تعطي الدماغ الأوسط، والخلفية تعطي الدماغ الخلفي. وفي خلال



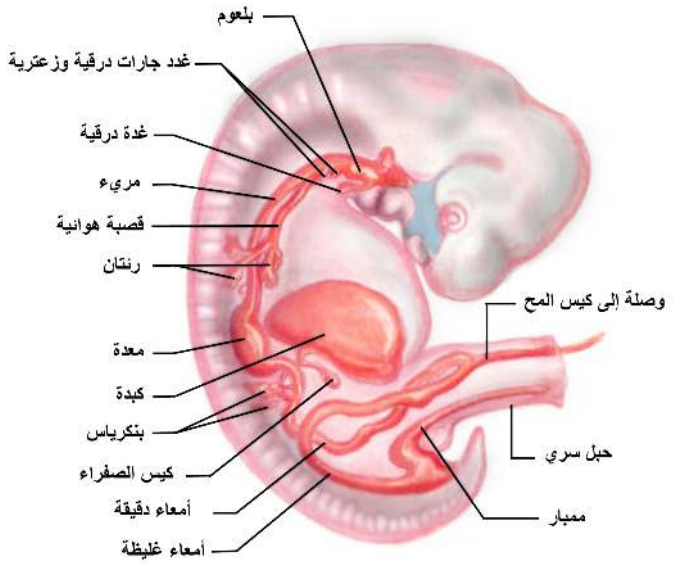
الشكل 23 – 10: مراحل التطور أثناء طور المعدية: أ) تطاول القرص العلقي، ب) تكون الخط الابتدائي، ج) انسكاب خلايا الطبقة الوسطى، د) تكون الحبل الظهري.

الشهر الثاني من حياة الجنين تتبلور بشكل واضح إنثناءات الدماغ ويرتد نصف كرة المخ إلى الخلف ليغطي جذع الدماغ وتتطور أمواج الدماغ الكهربائية.

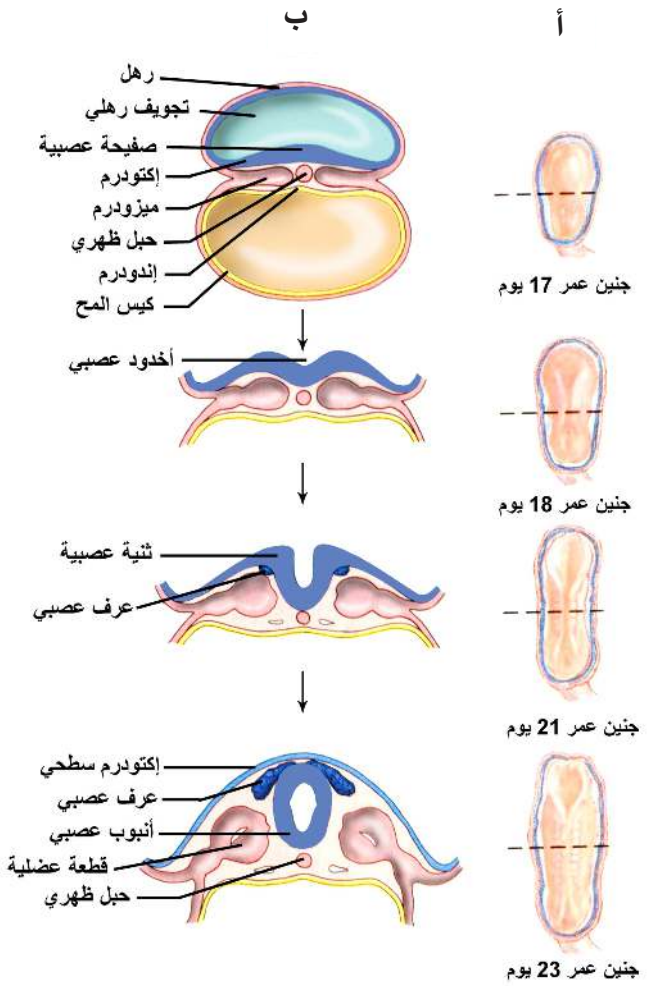
ولو نظرنا إلى العَلَقي في هذه المرحلة لوجدناه منبسطاً في البداية ثم يبدأ بأخذ الشكل الاسطواني المعوج وذلك بتكوينه ثنيتان جانبيتانlateral folds وثنية خطمية أو أمامية rostral fold وأخرى ذيلية caudal fold (شكل 23 - 12). ويؤدي انضمام الجنين بفعل هذه الثنيات إلى ترك جزء من كيس المح والأوعية السرية خارج الجنين، بينما يشكل جزء من جدار كيس المح (إندودرم) معي ابتدائي primitive gut يتميز لاحقا إلى معي أمامي وأوسط وخلفي ويمتد المبار خلف المعي الخلفي.

أما المعي الأمامي (شكل 23 - 13) فإنه يتميز إلى بلعوم ومريء ومنه تنبعج نحو الخارج براعم تعطي طلائية الجهاز التنفسي والغدة الدرقية وجارات الدرقية والزعترية ويعطي المعي المتوسط براعم تشكل الكبد والبنكرياس. ويشكل المعي الابتدائي بكامله طلائية القناة الهضمية كما وينفتح فيه فتحتا الشرج ثم الفم في نهايتيه.

تتشكل معظم أعضاء الجنين من ميزودرم، فلقد أشرنا بداية إلى تكون الحبل الظهري notochord الذي سيعطي لاحقاً العمود الفقري، وعلى جانبي الحبل الظهري وعلى طوله يتجمع الميزودرم على هيئة أربعين زوجاً من القطع somites وذلك بنهاية الشهر الأول من التطور. تشكل الأجزاء الداخلية للقطع الميزودرمية المحاذية للحبل الظهري وللأنبوب العصبي والحبل الظهري نفسه الفقرات والأضلاع أما الأجزاء الخارجية فتشكل أدمة الجلد التي تلتحم مع البشرة الإكتودرمية المنشأ، وأما الجزء الأوسط من القطع فيشكل العضلات وجزء من الأطراف. كذلك فإن بعض ميزودرم يشكل الكلى والغدد التناسلية وقشرة الكظرية، والبعض الآخر يشكل البريتون الجداري والعضلات الملساء للقناة الهضمية والممرات التنفسية ملتحماً بذلك مع الطلائية الإندودرمية الأصل، كما يشكل البريتون الحشوي. ويشكل التجويف المتكون بين طبقتي البريتون تجويف السيلوم coelom وبنهاية هذه المرحلة تبدأ العظام بالتحول من صفائح غضروفية إلى عظام، وتتشكل العضلات بشكل جيد وتبدأ بالانقباض وتأخذ معظم الأعضاء شكلها وصورتها النهائية.



الشكل23 - 13 : تطور المعي: لاحظ بروز الغدة الدرقية والجهاز التنفسي من المعي الأمامي والكبد والبنكرياس من المعي المتوسط.

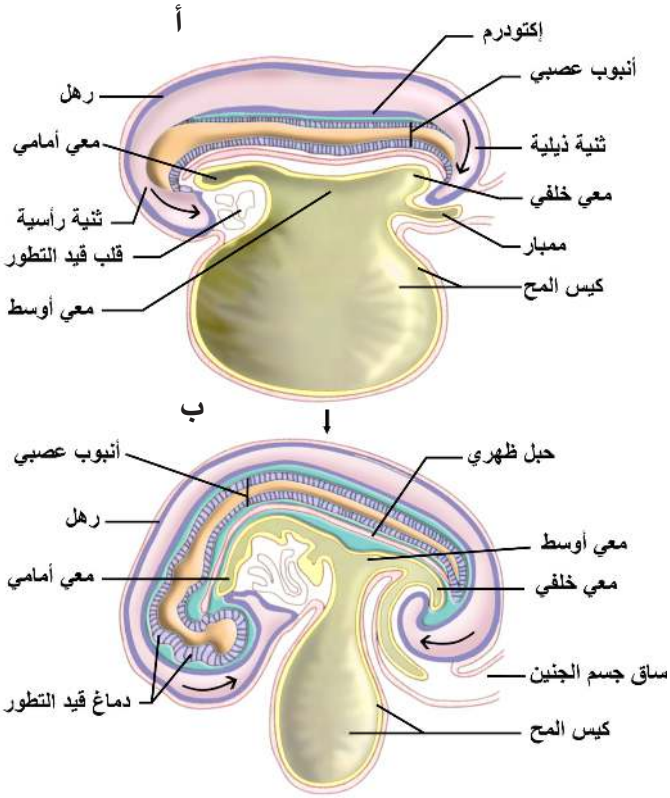


الشكل23 - 11 : مراحل تطور الجهاز العصبي: أ) علقة في مراحل متتابعة من التطور، ب) التراكيب العصبية (وخلافها) التي تتطور أثناء تلك المراحل كما تبدو في مقطع عرضي .

ونود أن نفرد فقرة خاصة هنا بتشكل الجهاز الدوري، فبدايات تشكل الأوعية الدموية تحدث في بداية الأسبوع الثالث، إذ تظهر تجاويف صغيرة ضمن ميزودرم (الحشوي) تبطّن بسرعة بخلايا طلائية ثم تغطى بخلايا ميزنكيمية الأصل. تتصل هذه التجاويف ببعضها مشكلة أوعية دموية تنتشر بسرعة كبيرة، لتصنع شبكة واسعة تعطي لاحقاً القلب والأوعية الدموية والليمفية. ففي نهاية الأسبوع الثالث يلتحم وعاءآن دمويان ليعطيا القلب الذي ينثني بشكل يشبه حرف S ويبدأ بضخ الدم في غضون ثلاثة أيام تقريباً. أما خلايا الدم الأولى فإنها تتكون في كيس المح، وينتقل مركز تكوينها لاحقاً إلى الكبد ثم في مرحلة لاحقة إلى نخاع العظام.

الدورة الدموية للجنين Fetal Circulation

تمتاز الدورة الدموية للجنين بوجود ثلاث تحويلات في مسار الدم ليست موجودة في المولود الطبيعي أو في البالغ (شكل 23 - 14). فالدم المحمل بأكسجين يأتي الجنين قادماً بواسطة الوريد السري umbilical vein الذي يمر بالكبد لا ليستخرج منه المواد المغذية ويخزنها كما في البالغ بل لإمداد الكبد بأكسجين والمواد الغذائية ثم يخرج الدم من الكبد بواسطة وريد كبدي غير أن بعض الدم يمر بالتحويلة shunt الأولى قبل دخوله الكبد وذلك من خلال مروره بالقناة الوريدية ductus venosus التي تتجاوز الكبد وتنقل الدم رأساً إلى الوريد الأجوف السفلي الذي يصب فيه أيضاً الوريد الكبدي. يمر بعض الدم المحمل بأكسجين الواصل إلى الأذين الأيمن بتحويلة ثانية وذلك عبر مروره بالثقب البيضوي foramen ovale نحو الأذين الأيسر مما يجعل هذا الدم يختلط مع الدم غير المحمل بأكسجين الموجود في الأذين الأيسر. يُغلَق الثقب البيضوي عادةً قبل الولادة تاركاً أثراً يدعى نقرة بيضوية fossa ovalis. كذلك يمر الدم من البطين الأيمن عبر الشريان الرئوي الذي ينقل قسما منه فقط إلى الرئتين لتغذيتهما وليس لتحميل الدم بالأكسجين حيث لا تزال الرئتان غير عاملتين، أما القسم الباقي من الدم فيمر بتحويله ثالثة



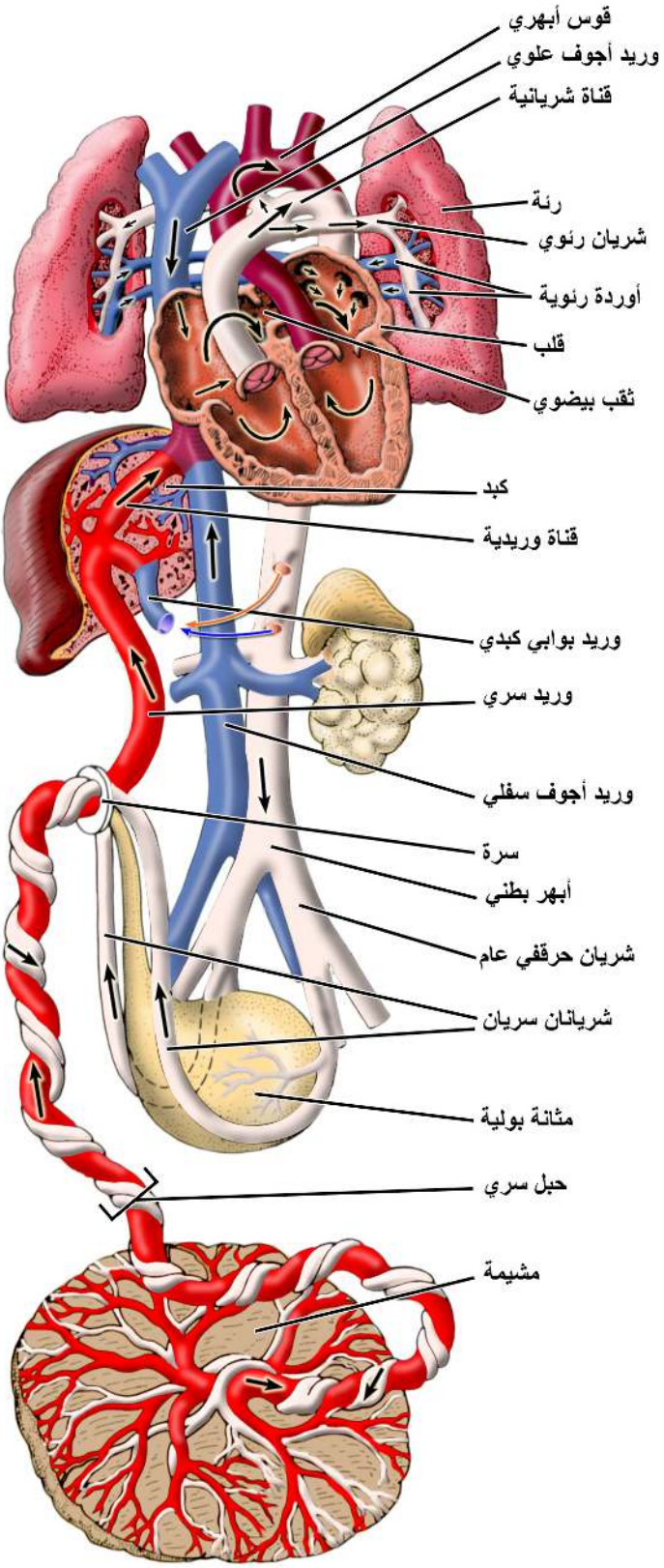
الشكل 23 - 12 : تطور العلقي خلال الأسبوع الخامس (أ) والسادس (ب). لاحظ وجود الثنية الرأسية والذيلية وبروز كيس المح خارج الجنين.

تدعى القناة الشريانية ductus arteriosus التي تنقل الدم مباشرة إلى الأبهر. تغلق في مرحلة لاحقة القناة الشريانية ولا يبقى منها بعد الولادة إلا رباطاً يدعى رباط شرياني ligamentum arteriosum .

في الأبهر يتجمع الدم الوارد من الشريان الرئوي عبر القناة الشريانية والدم القادم من البطين الأيسر (دم قليل الأكسجين) ويوزع الأبهر الدم إلى باقي أعضاء الجسم في جنين لا يزيد طوله في هذه المرحلة عن 2.5 سم فقط. يصل بعض الدم الذي يوزعه الأبهر إلى الشريان الحرقفي الداخلي الذي يتفرع منه شريان سُرّي (واحد من كل شريان حرقفي داخلي) وبذا يتكون لدينا شريانان سُريان umbilical arteries ينقلان دماً قليل الأكسجين إلى المشيمة التي يتم عبرها التبادل الغازي مع دم الأم.

المشيمة Placenta

لا تصبح المشيمة متطورة بشكل كامل يمكنها من قيامها بوظائفها التغذوية والتنفسية والإخراجية والهرمونية والدفاعية إلا بعد حوالي ثلاثة أشهر من الحمل، لكن المشيمة الكاملة التطور، ذات الشكل القرصي، تبدأ بالتكوين قبل ذلك بكثير. إذ تعود بدايات تكوينها إلى الكوريون الذي ينشأ من مولد التغذية في مراحل مبكرة من حياة الجنين، فالخملات الكوريونية chorionic villi (شكل 23 - 15) التي يمدها كوريون في بطانة الرحم تنغمر في تجاويف مملؤة بالدم تقع ضمن جزء من بطانة الرحم المتساقطة القاعدية decidua basalis. تكون الخملات الكوريونية بالغة التفرع في التجاويف المملؤة بالدم، ويتطور بهذه الخملات في الجانب الجنيني أوعية دموية لا تلبث أن تمتد باتجاه الجنين لتشكل لاحقاً الوريد والشرايين السرية. وهكذا نجد أنه في هذه الخملات الكوريونية يقترب دم الأم ودم الجنين من بعضهما، ولكنهما لا يتماسا، وعن طريق هذا الاقتراب تستطيع المشيمة أن تؤدي وظائفها المختلفة. فالمواد المغذية وأكسجين تنتقل عبر المشيمة من دم الأم إلى دم الجنين أما الفضلات النتروجينية وثاني أكسيد الكربون فإنها تعبر من دم الجنين إلى دم الأم. كذلك تعبر بعض الأجسام المضادة (بنقل نشط إنتقائي) من دم الأم إلى دم الجنين فتعطيه مناعة ضد الإصابة بالأمراض التي سبق للام أن تعرضت لها، لكن هذه المناعة ليست طويلة الأمد إذ لا تعمر سوى بضعة أسابيع بعد الولادة ولكنها مهمة للجنين بينما هو في الرحم. وأخيراً فإن المشيمة تعتبر غدة صماء من نوع خاص، إذ أنها تفرز هرمون منشط الغدد الجنسية الكوريوني hCG الذي أشرنا له والذي يرتبط بمستقبلات هرمون مكون الجسم الأصفر ليحث الجسم الأصفر على إفراز بروجستيرون وإستروجين وإذا ما بدأت كمية hCG المفرزة من المشيمة خلال الأسابيع الثمانية الأولى بالتناقص لسببٍ ما فإن بطانة الرحم تبدأ بالاضمحلال ولا يتوقع للحمل بهذه الصورة أن يستمر. بالإضافة إلى hCG تتزايد قدرة المشيمة تدريجياً على إفراز الهرمونات السيترويدية (بروجستيرون وإستروجين) وتصبح هذه القدرة كبيرة جداً ومهمة لاستمرار الحمل منذ الأسبوع الثاني عشر حينما يصبح مستوى hCG في الدم قليلاً. كما تنتج المشيمة هرمونات أخرى مثل مدر الحليب المشيمي human placental lactogen (hPL)، ومنشط الدرقية الكوريوني human chorionic thyrotropin، والباسط relaxin ، والمثبط inhibin الذي يثبط إنتاج FSH.



الشكل23 - 14 : الدورة الدموية وتحويلاتها في الجنين.

تجدر الإشارة هنا إلى أن المشيمة تنفصل وتنسلخ عن جدار الرحم بعد ولادة الجنين مباشرة ومن هنا فإنها سميت متساقطة decidua أو خلاصة after birth . تستخدم الخلاصة من قبل شركات المواد الطبية لاستخلاص الهرمونات منها، كما تستخدم كمصدر لبعض مشتقات الدم، وتستخدم أجزاء منها أحياناً كرقع لتغطية الحروق، ويستفاد من الوريد والشرايين السرية في ترقيع وإصلاح الأوعية الدموية، وأخيراً يمكن أن تستخدم المشيمة كمصدر للحصول على بعض العقارات والأدوية.

من جانب آخر فإن المشيمة تشكل مكاناً لانتقال الأدوية مع دم الأم إلى الجنين فكثير من الأدوية التي تتناولها الأم تصل إلى الجنين، فتناول الكحول مثلاً والتدخين وتناول الأسبرين والمخدرات كلها تؤثر على الجنين بشكل واضح وحيث أن مرحلة تكوين الأعضاء مرحلة حرجة جداً، إذ قد يؤدي وصول الأدوية إلى الجنين خلال هذه الفترة إلى تشوهات في الجنين، لذا فإن تناول الأدوية خلال المراحل المبكرة من الحمل (الثلاثة أشهر الأولى) له نتائج وخيمة جداً ولا ينصح به إطلاقاً.

مرحلة التطور الجنيني
Period of Fetal Development

وهذه تشمل تطور الجنين في الفترة منذ الأسبوع الثامن وحتى نهاية الأسبوع الأربعين من الحمل. يلخص الجدول 23 - 3 بعض الخطوط العامة لهذا التطور:

جدول 23 - 3 : ملخص التطورات الرئيسية في الجنين بعد الشهر الأول وحتى الولادة.

الشهر الثاني	الرأس تقريباً يشكل نصف طول الجنين، معظم الأعضاء متطورة، الأيدي والأرجل متشكلة ومتميزة، الأوعية الدموية متشكلة ، القلب يضخ الدم.
الشهر الثالث	الرأس لا يزال كبيراً بالنسبة للجسم، الدماغ يزداد حجماً، المعدة تفرز أنزيمات هاضمة، الكلى تبدأ في العمل، نخاع العظم يبدأ بتكوين خلايا الدم، أعضاء الجنس الخارجية ظاهرة ويمكن تحديد جنس الجنين.
الشهر الرابع	الجهاز العصبي لا يزال قيد التطور، إذ أنه ليس قادراً على القيام بالعمليات المتطورة، هناك بعض المنعكسات، الحبال الصوتية والشفاه والأصابع وشعر الرأس كلها متطورة، بعض الحركات التنفسية تؤدي إلى إبتلاع السائل الرهلي، وبعض حركات المص متطورة.
الشهر الخامس	ضربات قلب الجنين يمكن سماعها خلال جدار بطن الأم، الجسم مغطى بشعر الزغب lanugo، يمكن الإحساس ببعض حركات الجنين .
الشهر السادس	زيادة ملموسة في وزن الجنين، إذا ولد الجنين فإن حظه في العيش يكون ضئيلاً بسبب غياب المواد الفعالة سطحياً من الرئتين وبسبب عدم القدرة على تنظيم حرارة الجسم.
الشهر السابع	الجهاز العصبي متطور وإن كان غير مكتمل التطور، يختفي شعر الزغب، تترسب الدهون تحت الجلد.
الشهر الثامن	تتطور المواد الفعالة سطحيا في الرئتين وإن ولد الجنين مبكراً خلال هذه الفترة فإن حظه في العيش سيكون كبيراً، وأعضاء الجنين الأخرى متطورة.
الشهر التاسع	يتحرك الجنين إلى الجزء الأسفل من الرحم ويستدير بحيث يكون الرأس للأسفل تمهيدا للولادة . طول الجنين 35 - 40 سم ووزنه 2.7 - 4.1 كغم.

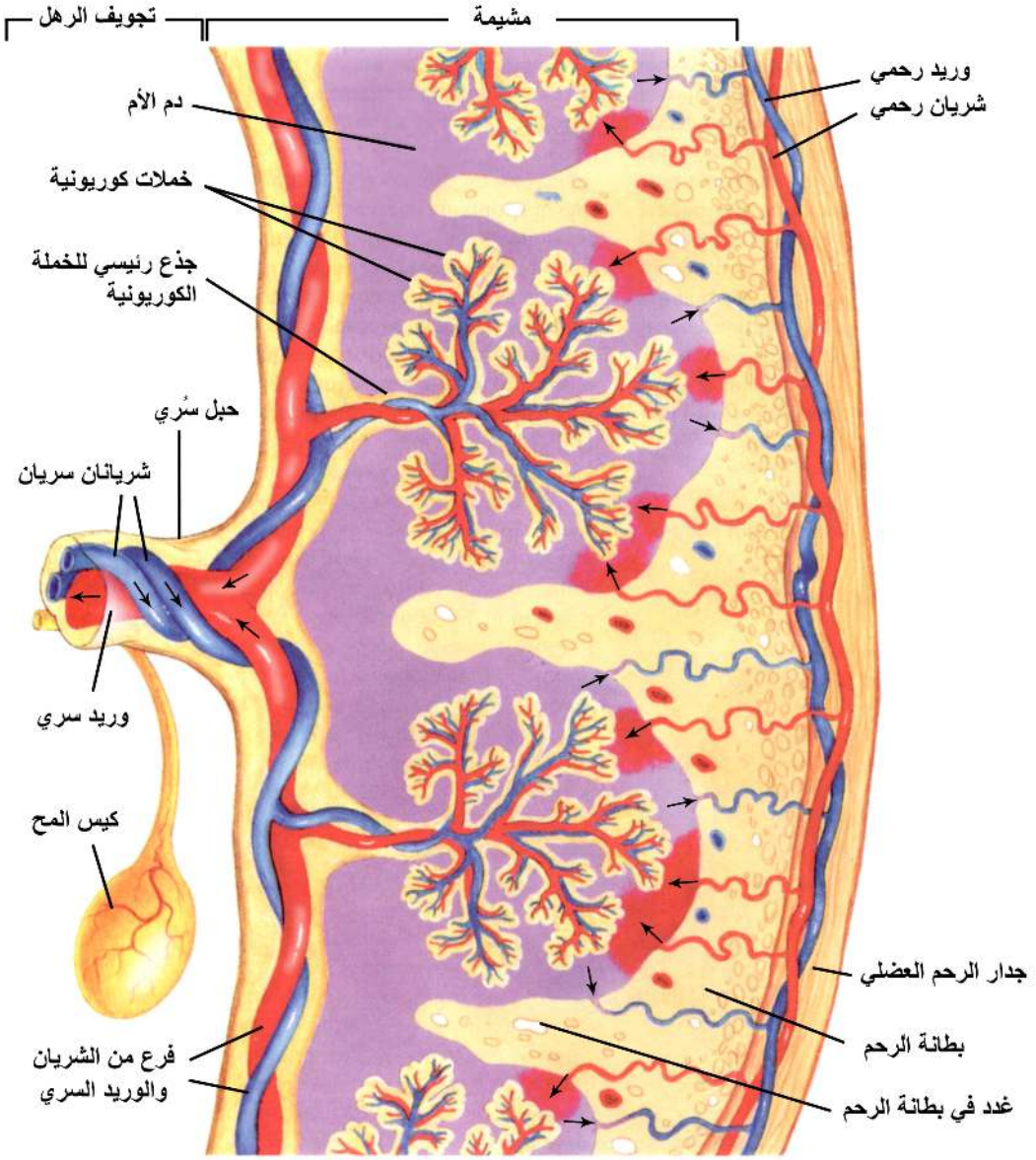
الولادة Parturition (Birth)

تتم الولادة الطبيعية عادةً في غضون 15 يوماً من الموعد المحدد لها من قبل الطبيب على إعتبار أن مدة الحمل هي 40 أسبوعاً أو 280 يوماً تحسب منذ اليوم الأول للدم (دورة الطمث) الذي سبق الإخصاب. وبينما يعتقد كثير من الباحثين أن الإفرازات الهرمونية للأم هي التي تقرر وقت حدوث الولادة، يعتقد آخرون أن الجنين هو الذي يقرر وقت ولادته، إذ يُعتقد بأن إفراز قشرة الكظرية للجنين لكميات متزايدة من كورتيزول قرب موعد نهاية الحمل يحث المشيمة على إفراز كميات كبيرة من إستروجين الذي سنرى له دوراً مهماً في الولادة.

يكون جدار الرحم في الثلاثة أشهر الأخيرة من الحمل أقل هدوءاً مما هو عليه في الأشهر الستة الاولى، إذ يعاني جدار الرحم من تقلصات ضعيفة غير منتظمة خلال هذه الفترة، وقد تكون هذه التقلصات أحياناً قوية بعض الشيء لدرجة تدفع بعض النساء إلى الإعتقاد بأن موعد الولادة قد حان، ولهذا فإنه يطلق على هذه التقلصات المتباعدة غير المنتظمة طلق كاذب false labor. لكن الطلق الحقيقي true labor لا يحدث إلا عندما تكون التقلصات منتظمة وتحدث بمعدل مرة واحدة كل 15 - 35 دقيقة، وسنرى لاحقاً أن تكرار ومدة هذه التقلصات يزداد أثناء المراحل اللاحقة من الولادة.

تُنظَم الولادة بواسطة مجموعة من الهرمونات تشمل كل من إستروجين وبروجستيرون والباسط وأوكسيتوسين وبروستاغلاندينات، وسنشير لدور هذه الهرمونات فيما يأتي باختصار:

بروجستيرون: يعد هذا الهرمون مثبطاً قوياً لانقباضات الرحم ولذا فإنه يبقي الرحم هادئاً طيلة مدة الحمل لكي لا يطرد الجنين خارجاً وقد لوحظ في بعض النساء أن تركيز بروجستيرون ينخفض قبل الولادة مما يزيل من أثره المثبط ويهيئ المسرح لحدوث التقلصات والولادة. ولكن ونظرا لأنه في نساء أخريات لا ينخفض تركيز بروجستيرون فقد بينت بعض الأبحاث الحديثة أن المشيمة في هؤلاء النسوة تفرز بروتيناً رابطاً لبروجستيرون مما يقلل من تركيزه الحر ويزيل تثبيطه لانقباضات الرحم.



الشكل 23 - 15 : تغلغل الخملات الكوريونية في بطانة الرحم لتكوين المشيمة.

إستروجين والباسط: تؤدي زيادة تركيز هذين الهرمونين قبل الولادة إلى زيادة عدد المستقبلات الخاصة بهرمون أوكسيتوسين في عضلية الرحم مما يجعلها فائقة الحساسية لهذا الهرمون ومستعدة لإعطاء انقباضات قوية. كذلك فإن للباسط (يفرز من الجسم الأصفر في البداية ومن بطانة الرحم لاحقاً) أثرين آخرين هما: إحداث انبساط ولين في عنق الرحم مما يجعله قابلاً لإمرار الجنين وإحداث ارتخاء في أربطة العانة symphysis pubis ليسهل كذلك مرور المولود خلال عظام الحوض.

أوكسيتوسين: يفرز هذا الهرمون في البداية من بعض خلايا الجنين ويعمل على المشيمة حاثاً إياها على إفراز بروستاغلاندينات حيث يعملا معاً على إحداث انقباضات في عضلية الرحم لإحداث الولادة. لكن أوكسيتوسين يُفرز لاحقاً من النخامية الخلفية للأم (أنظر الفصل الرابع عشر)، إذ يبدو أن التوتر العاطفي والجسمي الذي تعانيه الأم قبل الولادة يسبب إفراز هذا الهرمون الذي يعمل على الرحم مسبباً انقباضات تدفع بالجنين شيئاً فشيئاً عبر قناة الولادة. يخضع إفراز أوكسيتوسين عن هذا الطريق إلى آلية التغذية الراجعة الإيجابية، إذ أن اندفاع الجنين عبر قناة الولادة يؤدي إلى زيادة الشد على جدار عنق الرحم فينبه نهايات عصبية حسية موجودة هناك لتنقل إشارات إلى تحت المهاد التي تعد مصنعاً لأوكسيتوسين ومكاناً لإصدار الأوامر بإفرازه فتفرز كميات إضافية منه. هذه الكميات الأخيرة تؤدي إلى مزيد من التقلصات في جدار الرحم وإلى دفع الجنين أكثر باتجاه الأمام مما يسبب زيادة في تنبيه النهايات الحسية وهكذا بشكل مستمر إلى أن يخرج الجنين.

بروستاغلاندينات: تفرز من عضلية الرحم (إضافةً إلى المشيمة) استجابةً لهرمون أوكسيتوسين، وتعمل على عضلية الرحم نفسها مسببة انقباضات قوية تسبب الولادة. يؤدي التدخل في تركيز هذه الهرمونات بالدم إلى تأخير الولادة، ولهذا فإن الأدوية المضادة لها مثل أسبرين وآيبوبروفين ibuprofen يمكن أن تثبط المراحل المبكرة من الولادة بل وتستخدم أحياناً لمنع الولادات المبكرة preterm births.

أما مراحل الولادة فهي ثلاث:

1) مرحلة الانبساط Dilation stage وهي أطول المراحل إذ قد تستغرق ست ساعات وخلالها يتوسع عنق الرحم لحوالي 10 سنتمترات ليصبح ممكناً

إمرار الجنين خلاله، وغالباً ما يتمزق غشاء الرهل خلال هذه المرحلة ويخرج السائل الرهلي الذي يدعى بشكل شائع "خروج ماء الرأس".

2) مرحلة الطرد Expulsion stage : وهي مرحلة الولادة الحقيقية التي يطرد بها الجنين خارج جسم الأم حيث تتكرر انقباضات الطلق كل 2 - 3 دقائق ومدة الموجة الانقباضية حوالي دقيقة واحدة. يتفاوت طول هذه المرحلة من ساعتين في أحيان نادرة الى خمسين دقيقة في الغالب للولادة الأولى ثم 20 دقيقة للولادات التالية، ويمكن أحياناً التدخل الجراحي في هذه المرحلة، إذ يمكن توسيع فتحة المهبل جراحياً إذا كان رأس الجنين كبيراً وهناك خطر من تمزيق أنسجة الأم. كذلك فإن الحوض لدى بعض النساء يكون ضيقاً وشبيه بحوض الرجال وهذا يجعل الولادة عسيرة كما يحتمل أن يؤدي إلى إصابة دماغ الجنين مما قد يحدث لديه صرعاً أو شللاً دماغياً، ولهذا فإن الطبيب يمكن أن يجري عملية قيصرية Cesarean section(C-section) يشق خلالها جدار البطن والرحم ويستخرج الجنين عن طريق هذا الشق.

3) مرحلة الخُلاصة Placental stage : تتم خلال 15 دقيقة من الولادة وأثناءها تطرد المشيمة. تؤدي الانقباضات الشديدة إلى تقلص الأوعية الدموية في جدار الرحم مما يقلل النزيف ويسبب فصل المشيمة من جدار الرحم ثم طردها. ويمكن إحصاء عدد الأوعية الدموية الموجودة في الحبل السري المتصل بالمشيمة إذ أن ذلك يعد مؤشراً لبعض أمراض الجهاز الوعائي للجنين.

تكيفات ما بعد الولادة مباشرة

تؤدي التقلصات العضلية أثناء مراحل الولادة إلى انقباض شديد للأوعية الدموية في كل من الرحم والحبل السري مما يؤدي إلى تعطل تدفق الدم المحمل بأكسجين القادم إلى الجنين عن طريق الوريد السري، وهذا يؤدي إلى تراكم ثاني أكسيد الكربون في دم الجنين مما يسبب زيادة في حموضته. تحفز هذه الزيادة في حموضة الدم المركز التنفسي في الدماغ مما يجعل المولود يتنفس تنفسه الأول. يحتاج هذا التنفس الأول إلى جهد كبير حيث تكون الرئتان منفشتان تماماً وتكون الممرات التنفسية لا تزال ضيقة وتتشكل مقاومة كبيرة . وفي الأطفال المولودين قبل الأوان premature babies قد تكون كمية المواد الفعالة سطحياً قليلة الأمر الذي يجعل بقاء الرئة منتفخة جزئياً بعد الزفير الأول أمراً ليس سهلاً مما يجعل التنفس التالي يحتاج إلى جهد أيضاً. يتم التنفس في الأطفال طبيعيا بمعدل 45 مرة/ دقيقة خلال الأسبوعين الأولين ثم ينخفض بعد ذلك إلى معدله الطبيعي.

تحدث أيضاً تكيفات في الدورة الدموية تؤدي إلى أن تأخذ الدورة الدموية شكلها في البالغ. ففي غضون 30 دقيقة بعد الولادة تصبح الدورة الدموية وظيفياً مماثلة لما في البالغين فيما عدا إغلاق الثقب البيضوي الذي يكتمل إغلاقه في حوالي 75 % من الأطفال في غضون عام.

يجري تقييم حالة الوليد من قبل الطبيب خلال الدقائق الخمس الأولى حيث يؤخذ بعين الاعتبار معدل النبض والتنفس واللون والتوتر العضلي والمنعكسات. يمر الوليد في مرحلة انتقالية مدتها 6 - 8 ساعات بعد الولادة يكون نبضه فيها مرتفعاً عن معدل النبض للأطفال (120 - 160/ دقيقة) وتنفسه سريعاً وغير منتظم وتنخفض حرارته وتقل حركته ثم ينام لثلاث ساعات ثم يمر بمرحلة نشاط عضلي ثم سبات آخر، ويكون في هذا الوقت يحاول التكيف للحياة خارج الرحم.

إدرار الحليب Lactation

هو إنتاج وإفراز الحليب بعد الولادة. يبدأ إنتاج الحليب الحقيقي عادةً في يومين إلى ثلاثة أيام من الولادة وقبل ذلك يدعى الحليب حليب اللبا colostrum الذي يكون مصفراً في لونه وهو أغنى بالبروتينات وفيتامين A والأملاح المعدنية والأجسام المضادة (IgA) وأفقر بلاكتوز والدهون.

تسيطر هرمونات إستروجين وبروجستيرون ومنشط نمو الثدي الكوريوني (مدر الحليب الكوريوني) hCS وبرولاكتين على تطور الثدي أثناء الحمل فالهرمونات الثلاث الأولى تحث تحت المهاد على إفراز المفرز لبرولاكتين PRH الذي يحث النخامية على إفراز برولاكتين الذي يسبب تشعب الحويصلات والنظام القنواتي، وزيادة حجم الثدي عموماً. وبتأثير الهرمونات فإن خلايا الحويصلات تصبح قادرة على استخراج جلوكوز والأحماض الأمينية والدهنية وجلسرول من دم الأم وتحولها جميعا إلى حليب يمكن أن يصل حجمه إلى حوالي 1.5 لتر في اليوم. وسنناقش فيما يأتي دور الهرمونات المسيطرة على عملية الإدرار.

دور إستروجين وبروجستيرون: ذكرنا أن هذه الهرمونات تُفرز من المشيمة، وهي تنبه نمو وتطور الثدي أثناء الحمل ولكنها تمنع في الوقت نفسه إنتاج الحليب في الثدي قبل الولادة وذلك لأنها تمنع تأثير برولاكتين على الثدي. وعلى الرغم من تأثيرها المضاد لتأثير برولاكتين على الثدي فهي تنبه إنتاج برولاكتين من النخامية الأمامية وذلك عن طريق حثها لتحت المهاد لإفراز هرمون مفرز برولاكتين (PRH). عند الولادة وخروج المشيمة، ينخفض تركيز إستروجين وبروجستيرون ويزول تأثيرهما المثبط لبرولاكتين ويصبح إنتاج وإفراز الحليب تحت سيطرة برولاكتين وأوكسيتوسين. لكن تركيز برولاكتين نفسه ينخفض هو الآخر بشكل طبيعي بعد الولادة إلا إذا جرت الرضاعة فعلاً إذ حينها يستمر إفرازه لمدة 7 - 9 أشهر بعد الولادة قبل أن ينخفض إلى مستوى متدنٍ ولكنه لا ينقطع تماماً بل يمكن أن يستمر لعدة سنوات بعد الولادة.

دور برولاكتين : تنبه التراكيز العالية من إستروجين الموجودة أثناء الحمل تحت المهاد والنخامية الخلفية للأم لتفرز برولاكتين الذي يصبح تركيزه مرتفعاً جداً عند الولادة ولكنه ينخفض ثانيةً بعد الولادة غير أن تحت المهاد تصبح حساسة جداً للإشارات العصبية الحسية الواردة من الثدي الناتجة عن مص sucking الوليد لحلمة الثدي فتدفع النخامية الأمامية لإنتاج كميات من برولاكتين تصل إلى حوالي 10 أضعاف تركيز برولاكتين قبل عملية المص. يستمر هذا الأمر حوالي ساعة كاملة بعد مص حلمة الثدي ثم ينخفض تركيز برولاكتين ثانيةً وتتكرر زيادة تركيز برولاكتين وانخفاضه مع كل عملية رضاعة.

يعمل برولاكتين على تنبيه بناء الحليب وإفرازه في حويصلات الثدي ولهذا فإن زيادة تركيزه مع كل عملية رضاعة تؤدي إلى تحضير الحليب لوجبة الرضاعة التالية. فإذا لم تتم الرضاعة فإن المنبه لإنتاج برولاكتين يتوقف ومن ثم يتوقف إنتاج الحليب وذلك في غضون أيام، أما إذا استمرت الرضاعة فإن إفراز برولاكتين وإنتاج الحليب يستمر 7 - 9 أشهر بعد الولادة ثم ينخفض إلى مستوى أقل ولكنه لا ينقطع تماماً كما أشرنا أعلاه.

بالإضافة لتأثيره على إنتاج الحليب فإن برولاكتين يثبط إنتاج مفرز منشطات الغدد الجنسية GnRH من تحت المهاد وبذا فهو يثبط إفراز FSH، LH من النخامية الأمامية وهذا يؤدي إلى عدم نمو الحويصلات في المبايض وإلى عدم الإباضة، وهكذا فهو يعتبر مضاداً للإباضة وللحمل أي يمكن أن

يعتبر منظماً طبيعياً للحمل natural birth control، وحيث أن الرضاعة تسبب إنتاج كميات كبيرة من بروﻻكتين فإن من غير المتوقع أن تحمل النساء المرضعات وهذا صحيح في كثير من النساء لكن بعضهن يمكن أن يحملن أثناء فترة الرضاعة الأمر الذي يشير إلى عدم دقة هذا النوع من السيطرة.

دور أوكسيتوسين : يفرز أوكسيتوسين استجابةً لمص حلمة الثدي من قبل الوليد من النخامية الخلفية، ويكون إفرازه متذبذباً بحسب وجبات رضاعة الطفل، وبشكل مشابه لإفراز بروﻻكتين. كما يتحكم في إفرازه أحياناً عوامل عاطفية وعصبية تتمثل في رؤية أو سماع صوت الطفل وهو يصرخ. يسبب أوكسيتوسين إدرار الحليب milk let-down (ejection)، فالحليب الذي بني وأفرز في حويصلات الثدي بتأثير بروﻻكتين يندفع الآن إلى النظام القنواتي للثدي وإلى الأكياس cisternae بتأثير أوكيتوسين. يسبب أوكسيتوسين انقباض الخلايا الطلائية العضلية المحيطة بحويصلات الثدي مما يؤدي إلى عصر الحويصلات واندفاع الحليب باتجاه القنوات، وعندما يصبح الحليب في القنوات فإنه يشفط شفطاً بواسطة مص الطفل لحلمة الثدي.

على الرغم من أن حليب البقرة أكثر غنى بالبروتينات وبفيتامينات K وثيامين ورايبوفلافين وبيرودوكسين وبأملاح كالسيوم وفسفور وصوديوم وبوتاسيوم وكلور ومغنيسيوم وكبريت ومنغنيز ونحاس وسيلينوم، إلا أن حليب الأم أغنى بسكر لاكتوز وبفيتامينات E.C.D.A وحامض فوليك، وباليود، كما أن أنواع أحماضه الأمينية وأنواع الدهون فيه أسهل امتصاصاً، كما أنه يحتوي على مواد مليّنة طبيعية تسهل تنظيف أمعاء الطفل مما بها من مخلفات السائل الرهلي ومن الخلايا الطلائية المتقشرة ومن صبغة بليروبين مما يمنع حدوث اليرقان الفسيولوجي.

تكيفات الأم للحمل
Maternal Adaptation to Pregnancy

ينظر بعض الباحثين إلى الجنين والمشيمة على أنهما طفيل يحاول تحوير أنظمة «العائل»، أي الأم، لتقدم له الخدمات المناسبة للبقاء. ففي خلال فترة الحمل تعاني الأم مجموعة من التغيرات التشريحية والوظيفية استجابة لمتطلبات الجنين في أحشائها. فبادئ ذي بدء يزداد وزن الأم ليس نتيجة لنمو الجنين والمشيمة فقط بل ولتراكم الدهون في الجسم بحيث يزداد وزنها بنهاية الحمل إلى حد قد يصل 13 كيلوغراماً زيادة عن وزنها قبل الحمل. وبسبب نمو الجنين وبروز البطن نحو الأمام فإن مركز توازن جسم الأم يتغير مما يدفعها إلى دفع رأسها ورقبتها وأكتافها نحو الخلف لمعادلة وزن البطن إلى الأمام وهذا يشكل عبئاً على المنطقة القطنية مما يسبب ألما في تلك المنطقة.

وتعاني الأم في الأشهر الأولى للحمل من نوبات تقيؤ صباحي morning sickness بسبب التراكيز العالية لبروجستيرون وإستروجين، كما تعاني من حرقة في المعدة والمريء بسبب تمدد الرحم باتجاه المعدة ودفعه لها. وتعاني الأم كذلك من الإمساك لأن حركة الأمعاء تقل خلال الحمل. ويتكيف الجهاز البولي بأن يزداد عدد مرات التبول لأن عليه عبء إضافي يتمثل في إخراج فضلات الجنين، ويتكيف الجهاز التنفسي بزيادة معدل التنفس والسعة الحيوية لتزويد الجنين بأكسجين اللازم وفي مراحل الحمل المتقدمة يصبح التنفس عسراً بسبب الضغط القادم من البطن. ويتكيف الجهاز الدوري أولاً بزيادة حجم الدم بمقدار 25 - 40 % عند منتصف الحمل وذلك لتلبية متطلبات الجنين، كما يزداد معدل نبض القلب ويرتفع الضغط ويزداد الناتج القلبي بمقدار 20 - 40 % لمواجهة هذه المتطلبات، ويقل العائد الوريدي وتحتقن الأوردة وتظهر الدوالي varicose veins في الساقين والأقدام.

ولتلبية احتياجات الجنين الأيضية فإن تغيرات هرمونية عديدة تحدث في الأم. وندرج فيما يلي بعض الهرمونات المتأثرة بالحمل:

أ- مدر الحليب المشيمي human placental lactogen (hPL) أو منشط نمو الغدد الثديية الكوريوني human chorionic somatomamotropin (hCS): تفرزه المشيمة ويعمل بالتعاون مع إستروجين وبروجستيرون على نمو الأثداء أثناء الحمل تمهيداً للأرضاع، كما أن له آثار بنائية على الجنين، إذ أنه يوفر حرق جلوكوز عند الأم لكي يستفيد الجنين من هذا الجلوكوز بينما تحرق الأم أحماضاً دهنية.

ب- منشط الغدد الجنسية الكوريوني human chorionic gonadotropin (hCG) وقد سبقت الإشارة إلى هذا الهرمون ودوره في بداية الحمل.

ج- منشطات الغدد الجنسية gonadotropin: تؤدي التراكيز العالية من إستروجين وبروجستيرون إلى تثبيط تحت المهاد فلا تفرز مفرز منشطات الغدد الجنسية (GnRH) وهذا بدوره يثبط إفراز LH، FSH الأمر الذي يمنع نمو حويصلات جديدة وإباضة جديدة وما يترتب على ذلك من احتمال حمل جديد أثناء فترة الحمل بالجنين الراهن.

د- بروﻻكتين: يزداد حجم النخامية الأمامية أثناء الحمل بمقدار حوالي الثلث وذلك بسبب زيادة الخلايا المنتجة لبروﻻكتين، اذ تستجيب هذه الخلايا لزيادة تركيز إستروجين وبروجستيرون، فتفرز بروﻻكتين الذي يزداد تركيزه بشكل مستمر أثناء الحمل مسبباً نمواً في الغدد اللبنية وبناء الحليب لاحقاً كما أشرنا.

هـ- أنسولين: تقل حساسية أنسجة جسم الأم لإنسولين ابتداء من الشهر الرابع وتعوض البنكرياس عن هذا النقص في الحساسية بإفراز مزيد من إنسولين ويجعل هذا الأم أشبه بالمصابة بالسكري إذ تظهر أعراض سكري الحمل gestational diabetes على كثير من النساء، ولكنه يكون مؤقتاً إذ تعود الأمور لطبيعتها بعد الولادة.

و- كورتيزول: يزداد تركيز كورتيزول كما يزداد تركيز البروتينات الرابطة له في الدم أثناء الحمل، ويساهم كورتيزول في زيادة حجم الدهون في الأم وفي زيادة حجم الثديين.

ز- ألدوستيرون: يزداد إفراز رنين خلال الحمل كما يزداد نشاط النظام الهرموني رنين - أنجيوتنسين، وهذا يؤدي لا محالة إلى زيادة إفراز ألدوستيرون، ويعتقد أن ألدوستيرون يحافظ على مستوى ثابت من صوديوم في دم الأم الذي يستهلك منه الجنين كميات كبيرة.

ح- هرمونات الدرقية: ينبه إستروجين أثناء الحمل تحت المهاد لإفراز مفرز منشط الدرقية (TRH) الذي ينبه إفراز منشط الدرقية (TSH) من النخامية، وهذا بدوره يسبب زيادة في حجم الدرقية وفي زيادة نشاطها المتمثل بإفراز T3،T4. يؤدي هذا إلى زيادة معدل الأيض القاعدي ومعدل النبض، ومعدل إيصال أكسجين والمواد الغذائية إلى الجنين.

ط- الجاردرقي: يستهلك الجنين حوالي 30 غراماً من كالسيوم أثناء الحمل، وهذا يسبب زيادة عدد خلايا جارات الدرقية وارتفاع تركيز الجاردرقي في الدم.

السيطرة على الحمل Birth Control (contraception)

على الرغم من أن التكاثر هو سُنّة الحياة الطبيعية إلا أن السيطرة على عدد الولادات التي تضعها الأم أمر يجدر أخذه بعين الاعتبار لأسباب تتعلق أحياناً بصحة الأم وأحياناً بصحة المواليد بالإضافة إلى الأسباب الاقتصادية والاجتماعية. وسنعرض فيما يلي أشهر الطرق الشائعة في السيطرة على الحمل contraceptive devices:

أ- حبوب منع الحمل Birth control pills: تشمل معظمها حبوباً تحتوي على كميات قليلة من هرموني إستروجين وبروجستيرون، وهما الهرمونان اللذان يميزان الحمل. إن تناول هذه الحبوب طيلة مده الدورة الشهرية للأنثى (ما عدا الخمسة أيام الأخيرة منها) يرفع تركيز هذين الهرمونين في الدم مما يؤثر سلباً على إفراز مُفرز منشطات الغدد الجنسية GnRH ومنشطات الغدد الجنسية من تحت المهاد والنخامية على الترتيب. هذا الوضع يجعل تحت المهاد والنخامية الأمامية تعتقدان خطأً بوجود الحمل وبذا فلا تتطور حويصلات جديدة ولا تحدث إباضة وبالتالي لا يحدث حمل حتى لو حصل الجماع. إن معدل نجاح هذه الحبوب في منع الحمل يصل إلى حوالي 94 %، وعلى الرغم من الاعتقادات التي سادت بأن هذه الحبوب تسبب مخاطر سرطان الرحم والثدي إلا أن التراكيز المخففة من الهرمونات في هذه الحبوب الآن قللت من هذه المخاطر بشكل واضح. يمكن أن نشير إلى نوع من الحبوب تؤخذ خلال 72 ساعة بعد الجماع وينصح بها لضحايا حوادث الاغتصاب وتدعى حبوب ما بعد الجماع postcoital pills أو morning after pills. هذه الحبوب تسبب اضطراباً شديداً في تركيز الهرمونات الطبيعي في الجسم مما يمنع الإخصاب أو الإنبات. كما يمكن أن نشير إلى أنواع أخرى من الحبوب تزرع تحت الجلد لتعطي بشكل مستمر تركيزاً من بروجستيرون يمنع الإباضة وبالتالي الحمل وتعد ذات نسبة نجاح كبيرة جداً (نسبة الفشل 0.05 %).

ب- وسائل داخل الرحم Intrauterine devices (IUD): تشمل هذه وسائل بلاستيكية أو معدنية ذات أشكال مختلفة يُدخلها الطبيب في الرحم وتسبب منع إنبات البويضة المخصبة في الرحم، وتصل نسبة نجاحها في آداء الغرض المطلوب منها حداً مماثلاً لحبوب منع الحمل.

ج- ربط أنابيب المبيض Tubal ligation وقطع الوعاء الناقل للحيوانات المنوية Vasectomy: لقد أشرنا سابقاً إلى قطع الوعاء الناقل للحيوانات المنوية، وبشكل مناظر يمكن ربط أنابيب المبيض مما يمنع مرور البويضات نحو الرحم ويمنع مرور الحيوانات المنوية نحو البويضة. تعد هذه وسائل دائمة لمنع الحمل وهي بالتأكيد كاملة الفعالية ولكن البعض لا يفضلها، إذ لا يمكن اللجوء إليها مثلاً عند الرغبة في المباعدة بين الولادات أو عندما يرغب زوجان في تحديد الوقت المناسب للإنجاب.

د- تقطيع الجماع والقذف خارج الأنثى Coitus interruptus: يسحب فيها الرجل القضيب قبل القذف بقليل لتقذف الحيوانات المنوية خارج الجهاز التناسلي للأنثى. هذه طريقة غير مأمونة العواقب نظراً لعدم قدرة البعض على السيطرة على القذف، كما أن السائل الخارج من القضيب قبل القذف قد يحوي بعض الحيوانات المنوية .

هـ- السيطرة الطبيعية المتمثلة بمعرفة موعد الإباضة وتجنبه: لقد أشرنا سابقاً إلى بعض العلامات التي يمكن فيها معرفة موعد الإباضة ولذا يجب على الراغبين بعدم الإنجاب تجنب الجماع قبل وبعد موعد الاباضة بمدة كافية.

و- الحواجز Barriers: وهذه تشمل الكوندوم condom والحجاب بكافة أشكاله والرغوة القاتلة للحيوانات المنوية والمواد الإسفنجية، والمواد الهلامية gels وهي وسائل فعالة لحدٍ كبير خاصة إذا ما استخدمها الزوجان.

ز- وسائل هرمونية Hormonal devices: معظم هذه الوسائل قيد التجربة وهي تشمل مواد هرمونية مثل المثبط inhibin الذي يثبط إفراز FSH ونمو الحويصلات والإباضة، كما تشمل مواد مضادة للهرمونات مثل mefipristone (Ru486)، وهو مضاد لبروجسترون يُعطى مع بروستاغلاندينات فيسبب انقباضات الرحم، مما يحدث الإجهاض خلال الأسابيع السبعة الأولى من الحمل. ومن مضادات الهرمونات مضاداً لمفرز منشطات الغدد الجنسية GnRH يؤدي إلى منع إفراز LH، FSH مما يوقف إنتاج الحيوانات المنوية والبويضات والهرمونات الجنسية.

الفصل الرابع والعشرون

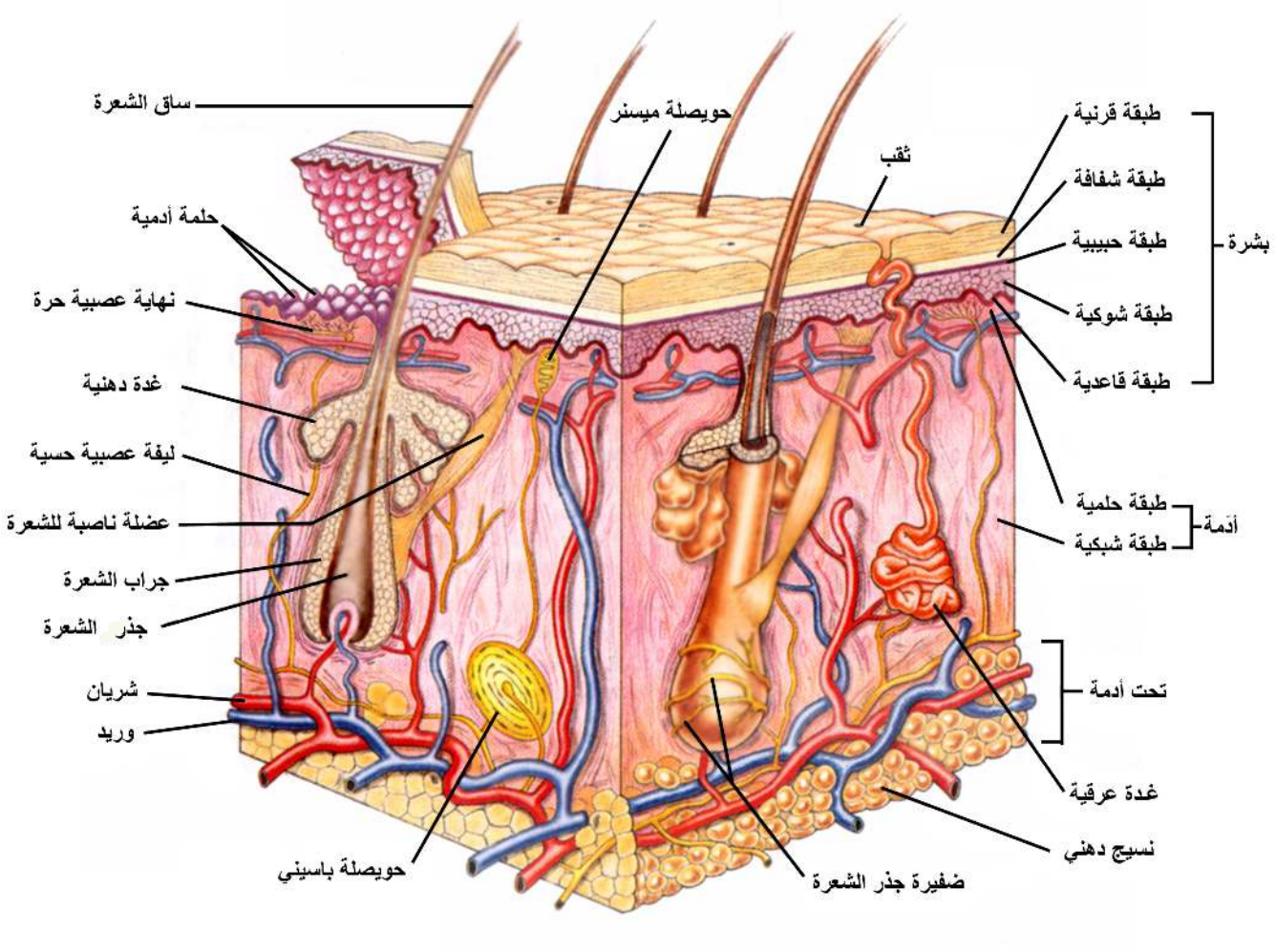


24

الجلد The Skin (الجهاز الغطائي)
(Integumentary System)

- التطور الجنيني للجلد 467
- تركيب الجلد 467
- البشرة 468
- الأدمة 469
- تركيب وفسيولوجيا الشعر 469
- تركيب جراب الشعرة 470
- تركيب الشعرة 471
- الغدد العرقية 471
- الغدد الدهنية 471
- لون الجلد 472
- وظائف الجلد 473
- بعض اضطرابات الجلد 473

The Skin الجلد
(Integumentary System الجهاز الغطائي)



الشكل 24 - 1: تركيب الجلد.

يطلق كثير من الباحثين على الجلد وملحقاته المتمثلة بالغدد العرقية والدهنية والأظافر والشعر اسم الجهاز الغطائي.

ويمكن النظر إلى الجلد على اعتبار أنه عضو لأنه مكون من عدة أنسجة مرتبطة ببعضها تركيبياً وتقوم بوظائف معينة محددة مثل تنظيم درجة الحرارة والحماية والإخراج والإحساس وبناء الهرمونات والمناعة. يعد الجلد واحداً من أكبر أعضاء الجسم، إذ يبلغ وزنه حوالي 4 كغم (حوالي 7 %من وزن الجسم) وتبلغ مساحته بين 1.5 - 2 م^2 وسمكه حوالي 1.5 - 4 ملم تقريباً. ونظراً لأهمية الجلد للجسم فقد أجريت إحصاءآت كثيرة على محتوياته من التراكيب، فقد وجد مثلاً أن كل سم^2 منه يحوي ما طوله 70 سنتمتراً من الأوعية الدموية و 55 سنتمتراً من الأعصاب و 100 غدة عرقية و 15 غدة دهنية و 230 مستقبلاً عصبياً حسياً ويغطيه حوالي 0.5 مليون خلية تموت فتتقشر وتستبدل بأخرى بشكل مستمر.

التطور الجنيني للجلد Skin Development

تنشأ بشرة الجلد من إكتودرم الجنين وتكون الخلايا في بادئ الأمر مكعبة ثم تصبح مسطحة لاحقاً ويكتمل هذا الأمر قرب الشهر الرابع من الحمل. أما الأدمة فإنها تشتق في الوقت نفسه تقريباً من طبقة ميزودرم، إذ أن بعض الخلايا الميزنكمية تترتب في طبقة تحت البشرة ثم تتحول بعد ذلك إلى الأنسجة الضامة للأدمة.

تتطور الأظافر nails خلال الشهر الثالث من الحمل على هيئة طبقة سميكة من خلايا طلائية تتقدم تدريجياً لتصل في الشهر التاسع إلى قمة الأصابع. كذلك تنشأ حويصلات الشعر بين الشهر الثالث والرابع على هيئة انغماد من الطبقة القاعدية للبشرة يمتد مخترقاً الأدمة حيث يتميز هذا الانغماد بعد ذلك إلى بصلة وحلمة للشعرة وإلى غدة دهنية ويصبح الجلد مغطى بالشعر الزغب lanugo في الشهر الخامس والسادس، لكن هذا الشعر يسقط قبل الولادة. وتتطور الغدد العرقية أيضاً على هيئة انغماد من الطبقة القاعدية للبشرة تتجه نحو الأدمة ويتم ذلك خلال الشهر الرابع على راحة الأيدي والأرجل ثم يمتد إلى باقي المناطق.

تركيب الجلد Structure of Skin

يتركب الجلد (شكل 24 - 1) من طبقة علوية مشتقة من إكتودرم، تدعى بشرة epidermis، وخلاياها طلائية، وطبقة أسفلها مشتقة من ميزودرم، تدعى أدمة dermis، كما ويقع تحت الأدمة نسيج يدعى تحت الجلدي subcutaneous أو تحت الأدمة hypodermis يتكون في معظمه

من نسيج دهني ومن نسيج ضام واسع. يؤدي النسيج تحت الجلدي الوظائف الآتية:

1 – يربط الجلد بالتراكيب الواقعة تحته كالعضلات.

2 – يسمح للجلد بالانزلاق بسهولة فوق التراكيب الواقعة تحته ولهذا فإنه يخفف من تأثير الصدمات أو الضربات، إذ يسبب انزلاقها تدريجياً وتخفيف قوتها.

3 – تعتبر الدهون فيه مخزناً للطاقة وماصاً للصدمات وعازلاً لأنسجة الجسم الداخلية ضد التأثيرات الحرارية للبيئة.

البشرة Epidermis

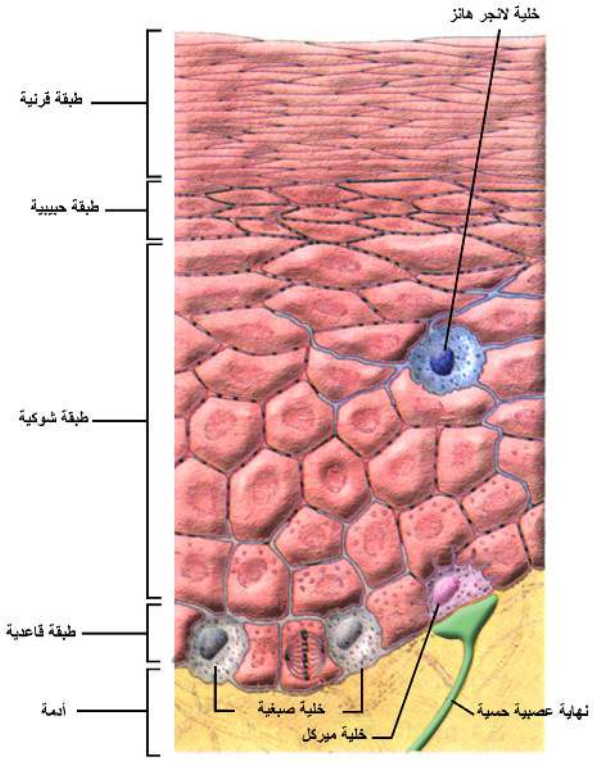
تتكون البشرة من نسيج طلائي حرشفي طبقي يترتب على هيئة خمس طبقات ويضم أربعة أنواع من الخلايا (شكل 24 – 2). سنبدأ بوصف أنواع خلايا البشرة أولاً ببعض التفصيل قبل الإشارة إلى طبقاتها.

أ- الخلايا المتقرنة (القرنية) Keratinocytes (kera=horn): تشكل هذه الخلايا أغلب أنواع خلايا البشرة وتكون في عمق البشرة شبه مكعبة وذات أنوية ولكنها تصبح مسطحة كلما اقتربنا من سطح البشرة كما وتفقد أنويتها. سميت هكذا بسبب إفرازها لبروتين ليفي يدعى كيراتين keratin له وظائف وقائية. فالخلية تفرز كيراتين إلى داخلها تدريجياً، وبينما هي تندفع باتجاه سطح البشرة فإنها تصبح مجرد كيس مفلطح مملؤ بهذه المادة، وتفقد نواتها وتموت ولكنها تبقى على سطح الجلد لأداء وظيفة الحماية لبعض الوقت قبل أن تتقشر وتسقط بإعداد هائلة (ملايين في اليوم الواحد). ترتبط الخلايا المتقرنة ببعضها بواسطة دسموسومات مما يجعل خلايا البشرة مترابطة بقوة، الأمر الذي يعطي الجلد متانته. يتأثر نمو الخلايا المتقرنة بعامل نمو بَشَري epidermal growth factor (EGF) وتستغرق رحلة الخلية من الطبقة العميقة للبشرة وحتى تقشرها عند السطح بين 35 إلى 45 يوماً.

ب- خلايا الصبغة السوداء Melanocytes (melan=black): خلايا عنكبوتية الشكل توجد في الطبقة العميقة للبشرة وتنتج صبغة ميلانين melanin السوداء اللون. ترسَل صبغة ميلانين في جسيمات أو حبيبات عبر زوائد الخلية العنكبوتية نحو الخلايا المتقرنة وتُحرَر الحبيبات هناك حيث تبتلعها الخلايا المتقرنة مما يعطي الجلد لوناً يتناسب مع كمية الصبغة المتحررة. تتجمع حبيبات الصبغة في الخلايا المعرضة للشمس بكثرة مما يقي الجلد من تأثير الأشعة فوق البنفسجية، ويتحكم بلون الجلد عوامل وراثية تعتمد على السلالة كما تتحكم به عوامل بيئية ولكن بدرجة أقل.

ج- خلايا لانجرهانز Langerhans cells: تنشأ من نخاع العظم وتهاجر إلى البشرة وتعمل كخلايا ملتهمة كبيرة تنشط جهاز المناعة. لهذه الخلايا زوائد رفيعة تمتد بين الخلايا المتقرنة لتشكل شبكة.

د- خلايا ميركل Merkel cells: شكل الخلية شبيه بنصف كرة، وتوجد هذه الخلايا في منطقة اتصال البشرة بالأدمة وغالباً ما تكون مرتبطة بنهاية حسية قرصية الشكل تدعى قرص ميركل Merkel's disk ذات علاقة بوظيفة اللمس.



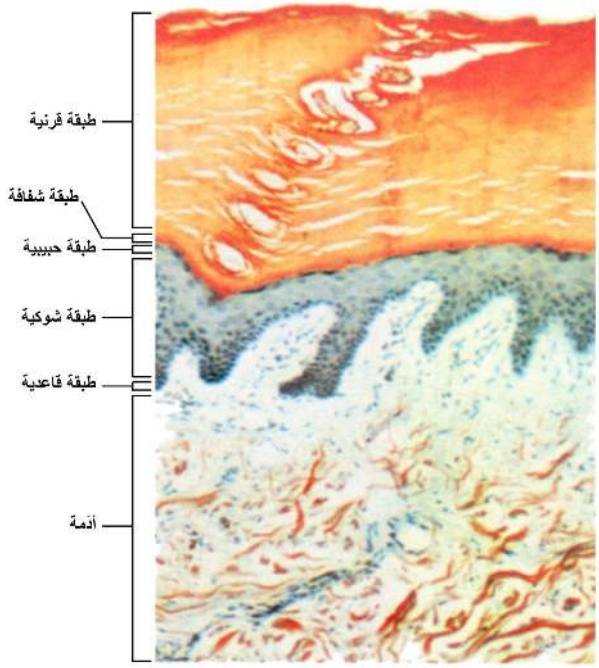
الشكل 24 – 2 : أنواع الخلايا المكونة للبشرة.

أما طبقات البشرة فسنعرضها باختصار فيما يأتي (شكل 24 – 3):

أ- الطبقة القاعدية أو المولدة Stratum basale (germinative): وهي أعمق طبقات البشرة وتتصل مع الأدمة على هيئة خط متموج يحاكي تموج الخطوط المميزة لبصمات الأصابع أو الكف. تتكون في الغالب من صف واحد من الخلايا المتقرنة وهذه الخلايا نشطة الانقسام ولذا فإنها تولد خلايا تندفع باستمرار نحو الأعلى لتعطي طبقات البشرة الأخرى، وهذا يفسر سبب تسميتها بالمولدة. تضم الطبقة القاعدية كذلك بعض الخلايا الصبغية السوداء التي قد تشكل ربع عدد الخلايا كما تضم بعض خلايا ميركل.

ب- الطبقة الشوكية Stratum spinosum: تتألف من عدة طبقات من الخلايا المحتوية على حزم متينة من خيوط متوسطة intermediate filaments مؤلفة من بروتين مقاوم للتوتر يدعى سلف كيراتين prekeratin. تكون الخلايا المتقرنة المكونة لها مسطحة وغير منتظمة، وفي التحضيرات المجهرية تبدو شوكية لإن وجود دسموسومات فيها يبقيها مترابطة ولذا فإن انكماشها يعطيها المظهر الشوكي الذي أدى لتسميتها بهذا الاسم.

ج- الطبقة الحبيبية Stratum granulosum: تتكون من 3 – 5 طبقات من خلايا متقرنة تحتوي على حبيبات كيراتين زجاجي keratohyaline وحبيبات هذه الطبقة التي تحتوي على دهون كربوهيدراتية تشكل مانعا لنفاذ الماء من الجسم عندما تفرز إلى السائل خارج الخلايا. تعتبر هذه الطبقة آخر الطبقات الحية من البشرة تقريبا لأن الخلايا الواقعة إلى الخارج منها تصبح بعيدة عن مصادر التغذية القادمة من الشعيرات الدموية التي توجد في الأدمة ولا تخترق البشرة.



الشكل 24 - 3 : الطبقات المكونة للبشرة كما تبدو مكبرة 150 مرة تحت المجهر الضوئي (من المرجع 28).

د - الطبقة الشفافة Stratum lucidum : لا توجد هذه الطبقة إلا في الجلد السميك كالجلد الموجود في راحة اليد وأخمص القدم ورؤوس الأصابع، وهي تبدو كطبقة شفافة مؤلفة من صفوف قليلة من الخلايا المتقرنة المسطحة الميتة. تشكل مادة كيراتين الزجاجي الصمغية في هذه الخلايا مع الخيوط المتوسطة ليفات كيراتين المتوازية الترتيب.

هـ - الطبقة القرنية Stratum corneum: تمثل الطبقة السطحية للجلد وهي منطقة واسعة تتألف من 20 - 30 صفاً من الخلايا التي تشكل الطبقة الواقية الرئيسية في الجلد. تعزى الحماية التي تزودنا بها هذه الطبقة إلى: أ - وجود مادة الدهون الكربوهيداتية في خلايا هذه الطبقة مما يقلل نفاذ الماء من الجلد، ب - وجود ليفات كيراتين في هذه الطبقة إضافة إلى وجودها في الطبقة الشفافة الواقعة تحتها، كون الأغشية البلازمية لخلايا هذه الطبقة أسمك منها في خلايا الطبقات الأخرى.

ج - يجدر التأكيد هنا بأن الحماية التي تزودنا بها هذه الطبقة ضد المؤثرات الفيزيائية والكيميائية والبيولوجية المختلفة تنتج بفضل خلايا هذه الطبقة الميتة والتي تتقشر باستمرار فرادى أو على هيئة قشور يمكن رؤيتها بالعين كقشرة الرأس dandruff أو قشرة الجلد الجاف التي نلاحظها بوضوح على الأيدي في فصل الخريف.

الأدمة Dermis

تشارك الأدمة بحوالي نصف سمك الجلد تقريباً وهي تتكون من نسيج ضام، ولهذا فإن الخلايا المكونة لها تضم مولدة الألياف والخلايا المبتلعة الكبيرة وبعض الخلايا الصارية وبعض خلايا الدم البيضاء، كما تضم مكوناتها الألياف البيضاء المصنوعة من كولاجين collagen والتي تعطي الجلد متانة وقوة، والصفراء المطاطة المصنوعة من إلاستين elastin وتعطي الجلد مطاطية ومرونة تسمح له بالعودة لوضعه الأصلي بعد شده، والألياف الشبكية reticular fibers. كذلك تحتوي الأدمة أوعية دموية وليمفية وأليافاً عصبية معظمها مرتبط بنهايات عصبية حسية كمستقبلات اللمس أو الضغط، وينغمد بها جزء كبير من حويصلات الشعر والغدد الدهنية والعرقية على الرغم من أن هذه التراكيب مشتقة من البشرة.

تتميز الأدمة إلى طبقة خارجية تدعى طبقة حلمية papillary layer (شكل 24 - 1) يتثنى سطحها الخارجي معطياً نتوءات حلمية تدعى حلمات أدمية dermal papillae تدفع الطبقة القاعدية للبشرة للأعلى معطية إياها شكلا مكملا لهذه الحلمات. تؤوي الحلمات الأدمية أوعية دموية ونهايات عصبية حسية مثل مستقبلات الألم وحويصلات ميسنر الخاصة باللمس. يجدر بالذكر أن الحلمات الأدمية تقع فوق نتوءات للأدمة أكبر حجماً تدعى حواف أدمية dermal ridges. هذه الحواف تبدو واضحة للعيان لأنها تجبر البشرة الواقعة فوقها على أن تتشكل تبعاً لذلك معطية حواف بَشَرية epidermal ridges تبدو على سطح راحة اليد وكف الرجل على هيئة أنماط محددة من الأخاديد والنتوءات التي تختلف وراثياً من شخص لآخر. ونظراً لأن الغدد العرقية تفتح على قمة الحواف البشرية فإن إفرازاتها من العرق تنطبع على كل مكان تقع عليه الأصابع أو الأيدي معطية بصمات الأصابع fingerprints التي تميز كل شخص عن الآخر.

أما الطبقة الداخلية للأدمة أو الطبقة الشبكية reticular layer فتشكل حوالي 80 % من الأدمة وتتكون في الغالب من نسيج ضام كثيف غير منتظم وغني بألياف كولاجين التي تجري باتجاهات مختلفة وبمستويات مختلفة وإن كانت كثيراً ما تجري بشكل متواز معطية حزوزاً ضحلة تظهر في جلد راحة اليد وتحديداً في سلاميات الأصابع. هذه الحزوز يطلق عليها خطوط الشق lines of cleavage ويجب أن لا نخلط بينها وبين خطوط الانثناء flexure lines التي هي طيات في الأدمة تظهر قرب نقاط التمفصل حيث ترتبط الأدمة بالأنسجة العميقة. مثل هذه الخطوط الأخيرة نراها عند الرسغ وفي راحة اليد وأخمص القدم والأصابع.

عند تعرض الأدمة للشد الزائد فإنها تتمزق مبدية ندباً أو خطوطاً بيضاء فضية تدعى الخطوط striae كما يمكن أن يتجمع بعض السائل مشكلاً جيوباً تفصل بين الأدمة والبشرة تدعى حبوب (بثرات) blisters.

تركيب وفسيولوجيا الشعر

يوجد في جسم الإنسان ملايين الشعر الموزع تقريباً في كل مناطق الجسم، إذ يعتقد بأن فروة الرأس مثلاً تحتوي حوالي 100.000 شعرة. يصنف الشعر على أنه شعر زغبي أو صوفي vellus hair يوجد على أجسام الأطفال والنساء وشعر نهائي terminal hair يوجد في فروة الرأس والحواجب والرموش والإبط والعانة في البالغين وفي مناطق أخرى من جسم الرجل. يحدث نمو الشعر عادةً استجابةً لهرمونات الجنس الذكرية (أشهرها تستوستيرون) وهذه تحصل عليها النساء من قشرة الكظرية ومن المبيض لحد ما، وتؤدي زيادة إفرازها في النساء إلى الشَّعَرانية (زيادة الشعر) hirsutism المزعجة وإلى ظهور بعض الصفات الذكرية.

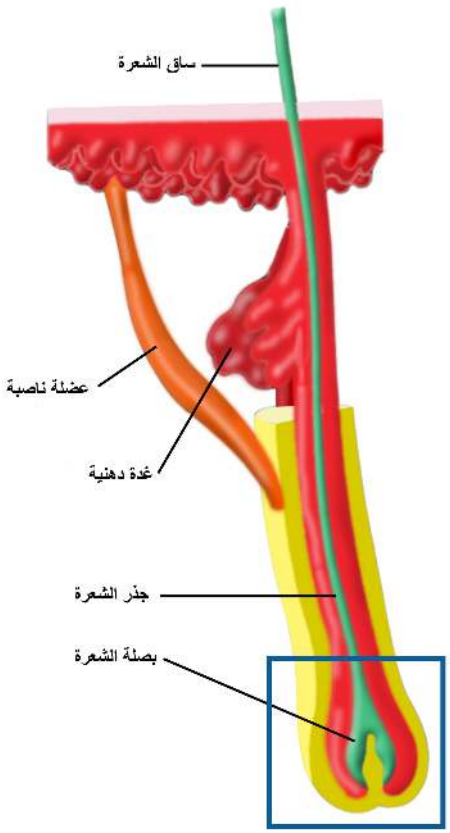
يتأثر نمو الشعر (بالإضافة لوجود الهرمونات الذكرية) بعوامل عديدة، فالغذاء الجيد المحتوي على البروتينات يسبب نمو الشعر بمعدل حوالي 2 ملم في الأسبوع، كما أن زيادة تدفق الدم إلى الأدمة يسرع من نمو الشعر. مثل هذه الزيادة في تدفق الدم تحدث أحياناً بسبب الالتهاب أو بسبب التدليك

المستمر لمنطقة معينة من الجسم إذا ما اقتضت مصلحة العمل أحياناً ذلك وتحدث أحياناً بسبب بعض الأدوية المضادة لارتفاع ضغط الدم التي توسع الأوعية الدموية. كذلك فإن الإرضاع يقلل من نمو الشعر، كما يؤثر العمر على نمو الشعر إذ أن النمو يكون أسرع ما يمكن بين سن 10 - 40 سنه ثم يقل بعد ذلك تدريجياً. ويمكن أن نلاحظ بهذا الخصوص أن نمو الشعر يتم في دورات، إذ تستمر بصلة الشعرة في النمو وزيادة طول الشعرة لمدة معينة ثم تمر بعد ذلك في مرحلة راحة وتسقط الشعرة في الغالب، ولكن البصلة تعاود النشاط ثانية معطية شعرة جديدة وهكذا. يختلف طول دورة النمو هذه من منطقة لأخرى في الجسم، فهي قصيرة (3 - 4 أشهر) في الحواجب وطويلة (عدة سنوات) في شعر فروة الرأس. ومع تقدم العمر تقصر دورة النمو تدريجيا ليصبح معدل سقوط الشعر أكبر من معدل تكونه وهذا يؤدي إلى أن يصبح شعر الرأس خفيفاًalopecia وهو نوع من الصلع. لكن الصلع الحقيقي true baldness لا ينشأ من اختلال التوازن بين معدل سقوط الشعر وتكونه وإنما بسبب جينات متأثرة بالجنس تنشط في مرحلة متأخرة وتغير من استجابة جراب الشعر لهرمون تستوستيرون، وفي هذه الحالة فإن الشعر النهائي يستبدل بشعر زغبي على فروة الرأس. كما يُحدث كثير من الأدوية تساقط الشعر، ومن هذه: زيادة فيتامين A ومضادات الكآبة والأدوية الكيميائية المعالجة للسرطان وأخيراً فإن تساقط الشعر يزداد عند التعرض لأنواع الكرب كالحمى العالية والجراحة والآلام النفسية والعاطفية.

تركيب جراب الشعرة Structure of Hair Follicle

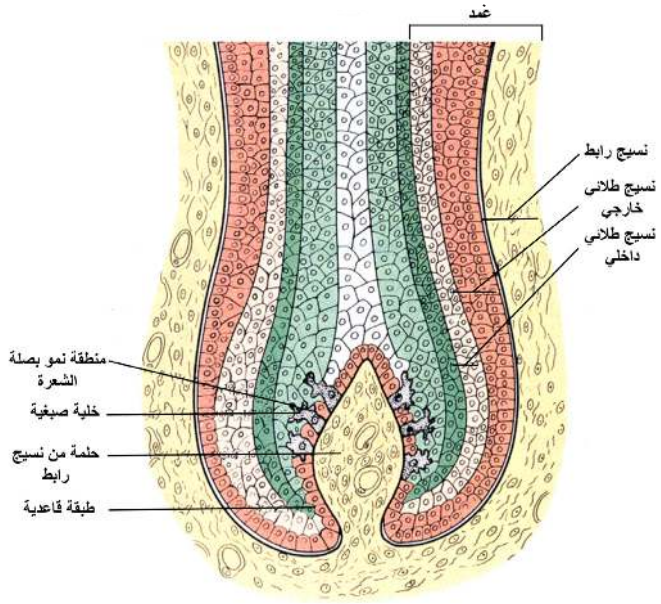
جراب الشعرة هو ذلك الجزء الممتد بين سطح البشرة وحتى عمق

أ

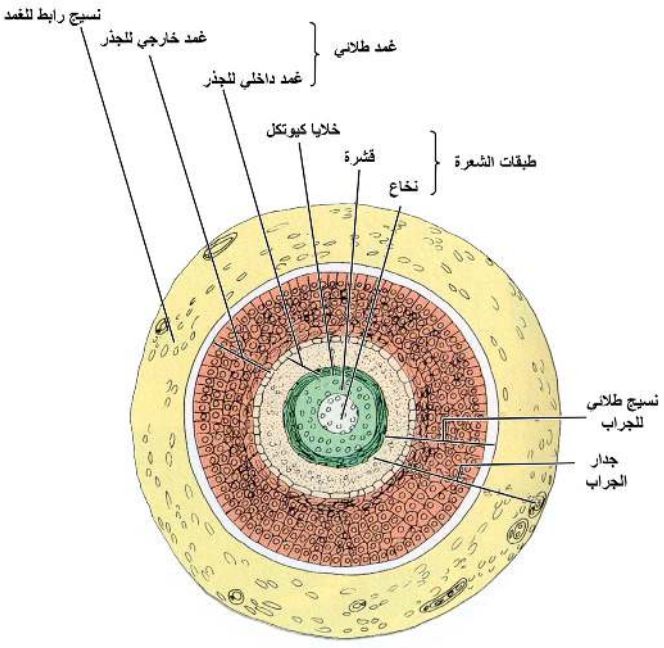


الأدمة وأحيانا حتى عمق تحت الأدمة ويحوي بداخله الجزء المغمور من الشعرة في الجلد (شكل 24 - 4). يدعى الجزء الأعمق من جراب الشعرة بصلة الشعرة hair bulb وهذا يتكون من حلمة papilla من نسيج من الأدمة تحتوي على عقدة من الشعيرات الدموية الناقلة للغذاء ويغطيها حشوة matrix من طبقة واحدة من خلايا بشرية تعتبر امتداداً للطبقة القاعدية (المولدة) للبشرة، ولهذا فإن هذه الحشوة تعتبر منطقة النمو growing zone للشعرة إذ أن انقسامها باستمرار سيعطي خلايا جديدة للشعرة تؤدي إلى اندفاعها نحو الأعلى وكلما ارتفعت هذه الخلايا للأعلى فإن نسبة كيراتين تزداد فيها مما يؤدي إلى موت هذه الخلايا. يلتف حول بصلة الشعرة

ب



ج



الشكل 24 - 4 : تركيب الشعرة: أ) المناطق الرئيسية والتراكيب المحيطة، ب) مقطع طولي في بصلة شعرة مكبرا ، ج) مقطع عرضي في شعرة.

ضفيرة من النهايات العصبية الحسية تدعى ضفيرة جذر الشعرة root hair plexus وتعتبر مؤشرا لحركة الشعر، إذ أنها تعطي استجابة عصبية كلما تحركت الشعرة بفعل لمسها أو بفعل تحريك الريح لها. كما تتوزع بين خلايا منطقة النمو خلايا صبغية سوداء تنتج صبغة ميلانين عند قاعدة الشعرة وهذه تنقل بعد ذلك إلي خلايا قشرة الشعرة.

أما جدران جراب الشعرة فتتألف من غمد الجذر الضام connective tissue root sheath وهو خارجي وغمد الجذر الطلائي epithelial وهو داخلي وبينما يشتق الأول من الأدمة فإن الثاني مشتق من البشرة على هيئة انبعاج نحو الداخل، وهو بدوره مؤلف من غمد خارجي external وآخر داخلي internal. يرتبط بجراب الشعرة عادةً حزمة عضلية ملساء تدعى عضلة ناصبة للشعرة arrector pili muscle وهذه ترتبط من جانب بجراب الشعرة ومن جانب آخر بالجلد المجاور للشعرة تحت البشرة مباشرة، ويؤدي انقباضها إلى سحب جراب الشعرة مما يؤدي إلى انتصاب الشعرة وحدوث انتفاخ قرب الشعرة المنتصبة نراه واضحا عندما نتعرض للبرد أو للخوف. تؤدي هذه الظاهرة وظائف بيولوجية أخرى في الحيوانات، إذ أن انتصاب الشعرة يمكن أن يعطي الحيوان حجما أكبر من حجمه الحقيقي مما يشكل وسيلة دفاعية كما يمكن أن يؤدي إلى انسياب الشعر مما يحفظ حرارة الجسم في الحيوانات ذات الفراء.

تركيب الشعرة Hair Structure

يمكن تمييز منطقتين رئيسين في الشعرة هما الجذر المغروس في الجلد داخل الجراب والساق shaft البارز فوق سطح الجلد (شكل 24 - 4). وفي المقطع العرضي وجد أن الساق يمكن أن يكون شريطياً مسطحاً في الأشخاص ذوي الشعر المجعد أو أن يكون بيضوياً في الأشخاص ذوي الشعر المتموج أو كامل الاستدارة في ذوي الشعر المرسل. كذلك يمكن تمييز ثلاث مناطق في المقطع العرضي للشعرة: فالطبقة الخارجية، تدعى كيوتكل cuticle، تتكون من طبقة واحدة من الخلايا المسطحة الميتة التي تتراكب على بعضها من الأسفل، وخلايا هذه الطبقة متقرنة بشكل كبير إذ أنها تحتوي على كيراتين صلب مما يعطي متانة وقوة لخلايا هذه الطبقة بحيث تحمي ما تحتها من طبقات وتضمها بشكل جيد وعند تقشرها قرب رأس الشعرة نجد أن الطبقتين الداخليتين تتفككان مما يسبب تقصف نهايات الشعر hair split ends. أما الطبقة الوسطى، تدعى قشره cortex، فهي أوسع الطبقات الثلاث وتتكون من عدة طبقات من خلايا مسطحة أيضاً. وتدعى الطبقة الداخلية نخاعاً medulla وهي تتكون من خلايا كبيرة مفصولة جزئياً بفراغات هوائية.

تستمد الشعرة لونها من صبغة ميلانين، وهناك ميلانين بعدة ألوان وامتزاج هذه الألوان بنسب متفاوتة يعطي ألوان الشعر المختلفة: الأسود الفاحم والبني والأشقر والأحمر. وقد أشرنا إلى أن هذه الصبغة تنتج أصلاً في الخلايا الصبغية السوداء قرب بصلة الشعرة حيث تنتشر الصبغة من هناك إلى خلايا طبقة القشرة وتتوزع فيها معطية الشعرة لونها المميز، وعندما ينقص إنتاج ميلانين بسبب نشاط بعض الجينات المتأخرة، فإن فقاعات هواء تحل محله في ساق الشعرة معطية لوناً رمادياً أو أبيض للشعر فيصبح الشعر شائباً.

الغدد العرقية Sweat Glands (Sudoriferous)

تتوزع الغدد العرقية في معظم مناطق الجلد باستثناء حلمة الثدي وأجزاء من الأعضاء التناسلية الخارجية، ويصل عدد الغدد العرقية حوالي 2.5 مليون في الشخص الواحد. تنشأ الغدد العرقية على هيئة انبعاجات نحو الأسفل من البشرة تخترقها وتستقر عميقاً في الأدمة وهي تفتح على سطح الجلد بفتحات خاصة غير تلك الفتحات الخاصة بجراب الشعرة والتي يخرج منها الشعر (شكل 24 - 1). يمكن تمييز نوعين من الغدد العرقية:

أ- الغدد العرقية خارجية الإفراز Eccrine sweat glands: وتضم أغلب الغدد العرقية وتنتشر في كافة مناطق الجسم باستثناء الإبطين والمنطقة الشرجية التناسلية، وتوجد بغزارة في راحة الكف وأخمص القدم والجبهة. تقع هذه الغدد العرقية تحت سيطرة الجملة العصبية الودية وأعصابها هنا ودية كولينية تفرز مادة أستيل كولين. وهذه الأعصاب تستشار أثناء ارتفاع درجة حرارة الجسم لتسبب إخراج العرق الذي له دور في تنظيم درجة حرارة الجسم، كما تستشار أحياناً أثناء التعرض لمواقف نفسية صعبة كالخجل والخوف والاستثارة العصبية مما يعطي عرقاً بارداً.

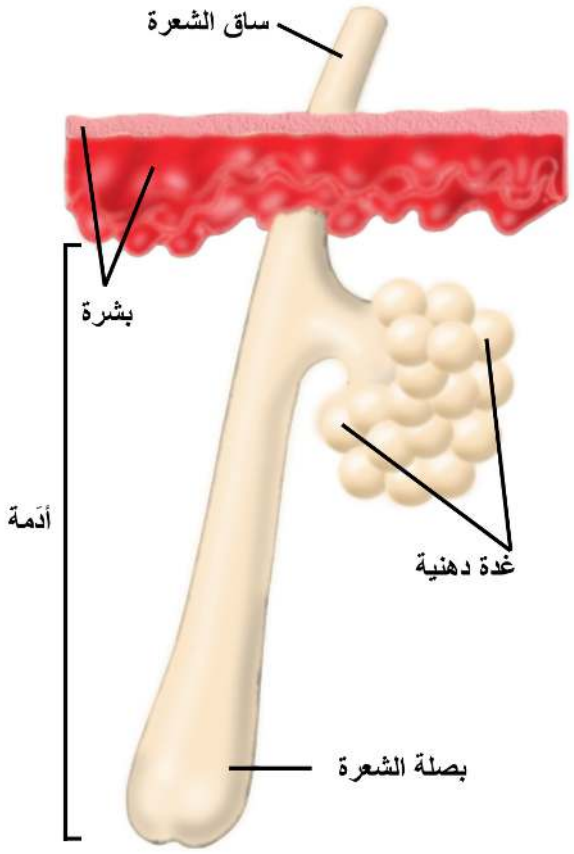
تعطي هذه الغدد العرقية عرقا sweat بآلية الإخراج الخلوي exocytosis، والعرق هو محلول منخفض التوتر hypotonic يحتوي على حوالي 99 %ماء وبه كميات من ملح كلوريد صوديوم والأجسام المضادة، كما يحوي بعض المواد المسرفة (أمونيا وبولينا وحامض بوليك) وحامض لبنيك وفيتامين C وبعض الأنزيمات القاتلة للبكتريا مثل لايسوزايم وبعض المواد المتناوَلة مع الغذاء وبعض مخلفات الأدوية. تتراوح درجة الأس الهيدروجيني للعرق بين 4 - 6 وهذا يعني أنه حامضي ولذا فهو لا يسمح لكثير من أنواع البكتيريا بالعيش على الجلد.

ب- الغدد قمية الإفراز Apocrine sweat glands: وهي ليست قمية الإفراز حقاً كما يشير اسمها وإن كان يعتقد سابقاً بأنها كذلك، بل إنها جزئية الإفراز merocrine. توجد في الإبطين وفي المنطقة الشرجية التناسلية وتفتح قنواتها في حويصلات الشعر. تعطي هذه الغدد عرقاً مشابها للغدد السابقة في مكوناته إضافةً إلى احتوائه على أحماض دهنية وبروتينات ويكون لون إفرازها حليبياً أو مصفراً وعديم الرائحة باديء الأمر ولكن تحليل البكتيريا لمكوناته العضوية يؤدي إلى إعطاء رائحة كريهة أحياناً وهي الرائحة المميزة للجسم. ونظراً لأن نشاط هذه الغدد يزداد أثناء المداعبة الجنسية ويتأثر تبعاً لمراحل دورة الطمث في الأنثى ولأنها تبدأ العمل أصلا أثناء البلوغ، فإن البعض يعتقد بأنها مماثلة وظيفيا لغدد الرائحة الجنسية sexual scent glands في الحيوانات، ويؤكد هذا الزعم أن الهرمونات الذكرية تسيطر على إفرازاتها.

تجدر الإشارة إلى أن الغدد العرقية في قناة الأذن الخارجية تتحور إلى غدد شمعية ceruminous(wax)glands تعطي شمع الأذن الذي تلتصق به المواد الغريبة الداخلة إلى الأذن، كما أن الغدد العرقية في مكان الأثداء تتحور إلى غدد لبنية glands mammary وقد أشرنا لهذين النوعين من الغدد في أماكنهما المناسبة.

الغدد الدهنية Sebaceous (Oil) Gland

تنتشر هذه الغدد الحويصلية البسيطة في كافة مناطق الجسم باستثناء راحة اليد وأخمص القدم ولكنها أكثر غزارةً وأكبر حجماً في الوجه والعنق وأعلى الصدر بينما تكون أصغر حجماً في مناطق الجسم الأخرى. الغدد



الشكل 24 - 5: موقع الغدة الدهنية وارتباطها بجراب الشعرة.

الدهنية غدد كلية الإفراز holocrine إذ أن خلاياها المركزية تجمع الدهون إلى أن تصبح ممتلئة بها تماماً ثم تنفجر معطية إياها في جراب الشعرة الذي ترتبط به في معظم الأحوال (شكل 24 - 5). يؤدي تحرر الدهون هذا إلى تزييت ساق الشعرة وجرابها مما يسمح للشعرة بأن تنزلق داخل الجراب بيسر وسهولة، كما أن بعض الدهون تؤدي إلى تليين الجلد وإلى صنع طبقة رقيقة عازلة ومانعة لتبخر الماء. كذلك فإن بعض إفرازات الغدد الدهنية قاتلة للبكتيريا بفعل ما تحويه من أنزيم لايسوزايم. لكن الإفرازات الدهنية قد تؤدي أحياناً إلى انسداد فتحة وقناة الغدة الدهنية مما يشكل حبة ذات رأس أبيض على الجلد وإذا ما تأكسدت هذه الإفرازات وجفت، فإن رأس الحبة يصبح أسوداً. تؤدي زيادة إفراز الغدد الدهنية seborrhea في فروة الرأس إلى أن يصبح الجلد ورديا ومرتفعاً قليلاً ثم يصبح مصفراً ثم ينتشر معطياً قشوراً دهنية يمكن تخفيفها بالتنظيف الجيد لفروة الرأس من الدهون. ويؤدي التهاب الغدد الدهنية بفعل بعض البكتيريا العنقودية staphylococcus إلى ظهور أكياس أو بثرات pimples، pustules، cysts، يمكن أن تكون دائمة أحيانا وتدعى هذه البثرات حب الشباب acne.

لا تكون الغدد الدهنية نشطة أثناء مرحلة الطفولة ولكنها تنشط عند البلوغ خاصة عندما يزداد إفراز الهرمونات الجنسية الذكرية التي وجد أنها تسيطر على نشاط هذه الغدد.

لون الجلد Skin Color

يحدد لون الجلد في المجموعات البشرية عوامل وراثية، وتخضع وراثة اللون لمفهوم الوراثة الكمية الناتجة عن فعل الجينات المتعددة polygenes، إذ تعتمد درجة اللون على مقدار ما يتجمع للفرد من عوامل وراثية (جينات) سائدة. تعمل الجينات على إعطاء لون الجلد المناسب من خلال تحكمها بإنتاج صبغة ميلانين melanin، وميلانين هو جزيء ينتج من اتحاد الأحماض الأمينية من نوع تايروسين مع بعضها ويتباين لونه من الأصفر الى المحمر إلى البني فالأسود، ويحتاج بناؤه إلى أنزيم محلل تايروسين tyrosinase الموجود في الخلايا الصبغية melanocytes. عندما يفرز ميلانين من هذه الخلايا فإنه يمر إلى الخلايا المتقرنة في الطبقة القاعدية وحيث أن هذه الخلايا هي التي تعطي الخلايا في الطبقات العليا لذا فإن الصبغة تمر إلى باقي طبقات البشرة ملونة إياها. وعلى الرغم من أن عدد الخلايا الصبغية يكاد يكون ثابتاً في جميع الناس إلا أن الأشخاص ذوي البشرة الداكنة تُنتج خلاياهم كمية أكبر، ولوناً أدكن من الميلانين من الأشخاص ذوي البشرة الفاتحة. تجدر الإشارة إلى أن التعرض لأشعة الشمس المباشرة يحفز الخلايا الصبغية على النشاط وإنتاج الصبغة ولذا فإن الأجزاء غير المعرضة من أجسامنا للشمس تكون ذات لون أفتح من الأجزاء المعرضة للشمس. ولا شك أن لهذه الظاهرة وظيفة بيولوجية إذ أن هذه الصبغة تمنع الأشعة فوق البنفسجية من أن تقتل خلايا الجلد الحية بتأثيرها على DNA ولكن يجب أن لا ننسى أيضاً أن التعرض الزائد لأشعة الشمس، وخصوصاً الأشعة فوق البنفسجية منها، تؤثر على الجينات في خلايا الجلد فتسبب سرطان الجلد skin cancer، كما أن التعرض الزائد للشمس يسبب تجمعاً لألياف إلاستين في الجلد مما يثبط جهاز المناعة مؤقتاً ويساهم في إحداث سرطان الجلد.

وعلى الرغم من أن لون الجلد يعتمد بشكل كبير على صبغة ميلانين فإن صبغتين أخريين هما كاروتين carotene وهيموجلوبين لهما دور في إعطاء الجلد لونه النهائي. فصبغة كاروتين ذات اللون الأصفر البرتقالي تستمد من بعض الأغذية كالجزر وتميل إلى التراكم في الطبقة القرنية والأنسجة الدهنية للجلد ويبدو لونها أكثر وضوحاً في الجلد السميك المغطي لأخمص القدم أو راحة الكف. أما صبغة هيموجلوبين فتوجد في خلايا الدم الحمراء في الأوعية الدموية للأدمة ويكون لونها ورديا عندما يكون هيموجلوبين محملاً بأكسجين ويصبح مزرقاً عندما يكون هيموجلوبين قليل الأكسجين. تساهم صبغة هيموجلوبين في إعطاء الجلد لونه بشكل خاص في الأشخاص ذوي البشرة الفاتحة الذين لا يوجد لديهم الكثير من ميلانين الذي يحجب لونه عادةً لون هيموجلوبين، ففي هؤلاء الأشخاص يكون لون الجلد قرمزيا عادةً ويتغير هذا اللون إلى درجات أخف بسبب كمية الدم المتدفق إلى الجلد، كما يصبح اللون أزرق داكن عندما ينقص أكسجين كما يحدث عند فشل القلب وأمراض الرئة والاختناق واستنشاق الهواء الملوث أثناء الحرائق ويدعى اللون المميز لهذه الحالات جميعاً ازرقاق cyanosis.

كذلك يمكن أن يشير لون الجلد إلى بعض الحالات النفسية والمرضية، فالاحمرار reddness(erythema) يمكن أن يشير إلى الإحراج أو ارتفاع ضغط الدم أو الالتهاب أو الحساسية بينما يشير الشحوب pallor إلى الغضب أو الخوف أو فقر الدم أو انخفاض ضغط الدم، والإصفرار يمكن أن يشير إلى أمراض الكبد أو الصفراء كاليرقان واللون البرونزي يمكن أن يشير إلى مرض أديسون (نقص عمل قشرة الكظرية) والكدمات الزرقاء السوداء يمكن أن تشير إلى نقص فيتامين C أو إلى نزف الدم الوراثي hemophilia.

وظائف الجلد

أ- الوقاية Protection: يعمل الجلد كحاجز فيزيائي آلي Physical or mechanical barrier، فخلاياه الطلائية المتراصة لا تسمح بدخول الجراثيم، كما أن خلاياه الميتة على السطح لا تتأثر بالمواد الكيميائية ولا تسمح لها بالمرور نحو الداخل. من جانب آخر فإن الدهون الكربوهيدراتية الموجودة بين خلايا هذه الطبقة تقلل نفاذ الماء من الجلد إلى حد كبير كما وتساهم حبيبات كيراتين في منع نفاذ الماء من الطبقات الداخلية. ومع ذلك فإنه يجدر بنا الإشارة إلى أن بعض المواد لا تزال قادرة على المرور عبر البشرة، ومن هذه المواد: المذيبات العضوية ومذيبات الدهون والمواد الذائبة بالدهون مثل أكسجين وثاني أكسيد الكربون والفيتامينات الذائبة بالدهون والستيرويدات وبعض سموم النباتات وأملاح المعادن الثقيلة كالرصاص والزئبق والنيكل.

كما يشكل الجلد حاجزاً كيميائياً chemical barrier بوجود إفرازات الجلد وبوجود ميلانين. لقد أشرنا سابقاً إلى أن حموضة الجلد تتراوح بين 4 - 6 بسبب إفرازات العرق وإفرازات الغدد الدهنية، وهذه الحموضة كافية لقتل كثير من الجراثيم في الجلد، كما أن أنزيم لايسوزايم قاتل للبكتيريا. تقوم صبغة ميلانين بالوقاية من الأشعة فوق البنفسجية كما تقوم بعض أنزيمات الخلايا المتقرنة بتحويل بعض المواد المسرطنة إلى مواد غير مسرطنة.

ويشكل الجلد حاجزاً بيولوجياً biological barrier فخلايا لانجرهانز والخلايا الملتهمة الكبيرة تشكل عناصر هذا الحاجز البيولوجي، إذ يقوم كل من هذين النوعين من الخلايا بالتهام الجراثيم الواصلة إلى الجلد ثم إشهارها وتقديمها للخلايا الليمفية التي تشن عليها هجوماً مناعياً.

ب- الإحساس Sensation: يحتوي الجلد على العديد من المستقبلات الحسية الخارجية exteroceptors التي تستجيب للمنبهات التي تنشأ خارج الجسم، فهناك جسيمات ميسنر وأقراص ميركل الخاصة باللمس الخفيف وجسيمات باسيني Pacinian الخاصة بالضغط العميق ومستقبلات الشعر أو ضفائر جذر الشعرة التي تتحرى اللمس الخفيف وتحريك الريح للشعر، ونهايات روفيني Ruffini end bulb القادرة على الاستجابة للشد ومستقبلات الحرارة والبرودة بالإضافة إلى نهايات عصبية حرة تشكل مستقبلات للألم.

ج- الإخراج Excretion: يخرج الجلد كميات قليلة من الفضلات النتروجينية مثل أمونيا وبولينا وحامض بوليك عن طريق الغدد العرقية، كما يخرج كميات قليلة من ثاني أكسيد الكربون وكلوريد الصوديوم وبعض الماء وبعض مخلفات الأغذية والأدوية.

د- وظائف أيضية وهرمونية Hormonal and Metabolic Functions

لقد أشرنا سابقا إلى أن البشرة تحول مشتقات كوليسترول إلى شكل غير نشط من فيتامين D وذلك بفعل أشعة الشمس. ينتقل هذا الشكل غير النشط عبر شعيرات الدم في الأدمة إلى الكبد والكلية حيث يجري تحويله إلى الشكل النشط لفيتامين D وهو 1,25 dihydroxychalciferol. بالإضافة لهذه الوظيفة الهرمونية فإن للجلد وظائف أيضية تتمثل في: 1) تُحول بعض أنزيمات الخلايا المتقرنة بعض المواد المسرطنة التي يتعرض لها الجلد إلى مواد آمنة وبعض المواد الآمنة إلى مواد مسرطنة، 2) تُحول الخلايا المتقرنة بعض الستيرويدات الهرمونية التي تصل إلى الجلد على هيئة مراهم وأدوية مثل كورتيزون إلى هيدروكورتيزون ذي فعالية قوية، كمضاد للالتهاب، 3) يصنع الجلد كثيراً من البروتينات والانزيمات مثل محلل كولاجين collagenase الذي يساهم في تحويل كولاجين.

هـ- المناعة Immunity: لقد أشرنا لهذه الوظيفة سابقاً حيث أن الجلد يشكل حاجزاً بيولوجياً ضد مسببات المرض.

و- تنظيم درجة الحرارة Temperature Regulation: يشكل الجلد خط الدفاع الأول عن الجسم ضد التغيرات في حرارة الوسط المحيط، ويجب أن نشير هنا بأن استجابات الجلد للتغيرات في حرارة الوسط المحيط هي جزء من منظومة متكاملة من الاستجابات التي تؤدي بمجموعها إلى ثبات درجة حرارة الجسم.

فعندما تكون درجة حرارة الجو المحيط أقل من درجة حرارة الجسم بشكل ملحوظ (أثناء أيام الشتاء الباردة مثلاً) فإن الأوعية الدموية في الأدمة تنقبض ويقل تدفق الدم إلى الجلد بشكل واضح وتنخفض درجة حرارة الجلد لتصبح مقاربة لتلك في الوسط المحيط وبهذا ينخفض الفرق في درجة الحرارة بين الجسم والمحيط ويقل فقد الجسم للحرارة فيحافظ الجسم بذلك على درجة حرارته الداخلية ثابتة لحد ما. أما عندما تكون درجة حرارة الوسط المحيط مقاربة لدرجة حرارة الجسم (أي بحدود 31 - 32 °س) أو مساوية لها (36.5 °س) أو أعلى منها فإن الأوعية الدموية في الأدمة تتسع فيتدفق إليها دم أكثر (قد يصل حجم الدم في الجلد حوالي 5 %من حجم الدم الكلي) مما يرفع درجة حرارة الجلد. هذا الأمر له نتيجتان: الأولى أن يفقد الجلد كمية كبيرة من الحرارة بالإشعاع والثانية أن تُنبه الغدد العرقية لتفرز كميات من العرق تتزايد تبعاً لارتفاع درجة حرارة الوسط المحيط. إن تبخر ماء العرق من على سطح الجسم يسبب فقدان الجسم للحرارة مما يؤدي إلى خفض درجة حرارته لتبقى ضمن الحدود المقبولة. تتراوح كمية الماء التي يفقدها الجسم يومياً على هيئة عرق من سطح الجلد بين 100 ملليتر إلى 500 ملليتر، ولكن هذه الكمية يمكن أن تزداد بشكل هائل أثناء التمرين الشديد في أيام مرتفعة الحرارة بحيث يمكن أن تصل إلى حوالي 12 لتراً يومياً!!! وسوف نولي موضوع تنظيم درجة حرارة الجسم الكثير من التفصيل في الفصل الخامس والعشرين.

بعض اضطرابات الجلد Skin Disorders

هناك العديد من الاضطرابات قليلة الأهمية التي تحدث في الجلد مثل البهاق والبرص والصدفية وحب الشباب والتهاب الجلد والإصابات بالديدان الأسطوانية، لكن أخطر أمراض الجلد تتمثل في سرطان الجلد skin cancer، الذي عرضنا له بإيجاز فيما سبق، والحروق burns. تعتبر الحروق خطراً على الحياة للأسباب الآتية:

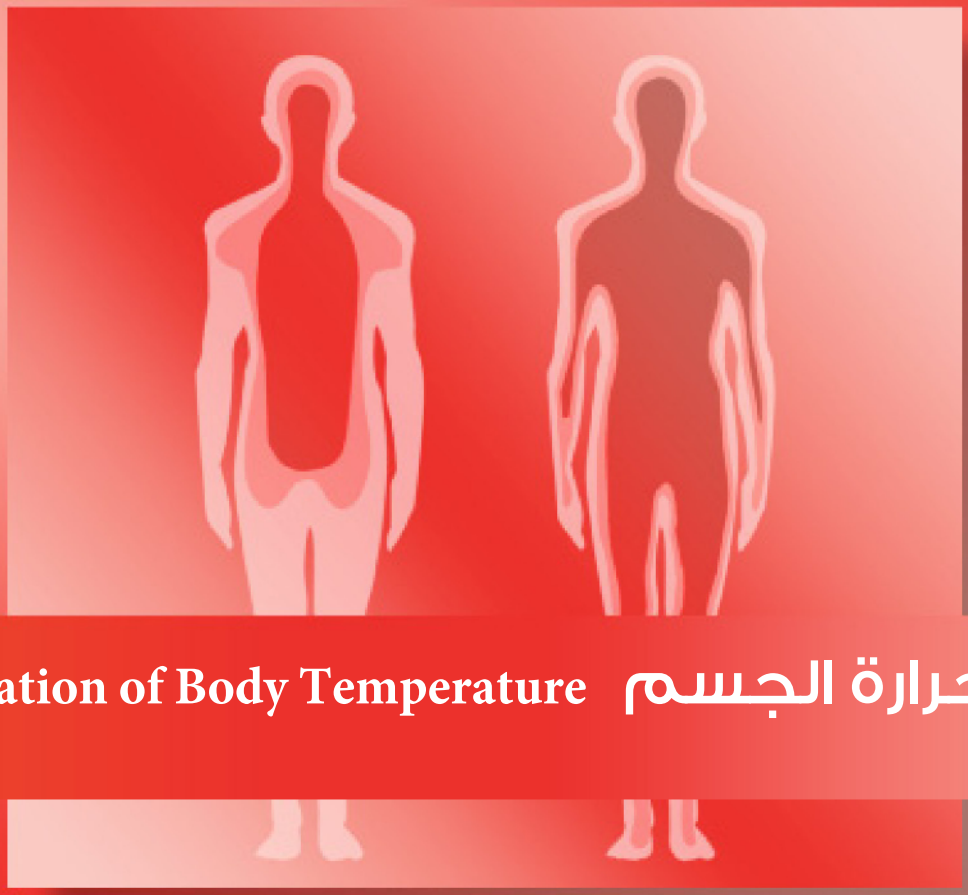
1) ينتج عنها نقص خطير في سوائل الجسم وبالتالي في المواد الإلكترولاتية والبروتينات، وذلك لأن الجلد يمنع فقد الماء عادةً. ولأجل تقدير قيمة السائل الذي يمكن أن يفقد من الجسم عن طريق الحرق فقد جرى تقدير مساحة الجزء المحروق من الجلد بنظام قاعدة التسعات rule of nines حيث يشكل الجلد في الرأس والعنق 9 %، كل طرف أمامي 9 %، السطح الأمامي لكل طرف خلفي 9 %، والسطح الخلفي لكل طرف خلفي 9 %، الظهر 18 %، البطن 18 % والأعضاء التناسلية 1 %.

2) يؤدي النقص الخطير في سوائل الجسم إلى صدمة دورانية وإلى إخفاق الكلية.

3) يؤدي نقص البروتينات الخطير إلى حاجة الجسم إلى الكثير من البروتينات والغذاء الضروري لتجديد الخلايا والالتئام.

4) يؤدي احتراق الجلد إلى تكاثر البكتيريا والفطريات وانتشار العدوى التي تصبح الخطر الأول على الحياة. لهذا فإن معالجة الحروق يجب أن تأخذ بعين الاعتبار هذه الأمور كما يجب الأخذ بعين الاعتبار أن جهاز المناعة لا يعود قادراً على العمل في المناطق المحروقة.

الفصل الخامس والعشرون



25

تنظيم حرارة الجسم Regulation of Body Temperature

- آليات اكتساب الجسم للحرارة 476
- آليات توليد الحرارة في الجسم 476
- العوامل المؤثرة على معدل الأيض 478
- آليات فقد الحرارة من الجسم 479
- نقل الحرارة بين أجزاء الجسم 480
- درجة حرارة الجسم الطبيعية 480
- العوامل المؤثرة على درجة حرارة الجسم 482
- تنظيم درجة حرارة الجسم 482
- مستقبلات الحرارة 482
- مركز تكامل المعلومات المتعلقة بالحرارة 482
- الإستجابات المانعة لارتفاع الحرارة 483
- الإستجابات المانعة لانخفاض الحرارة 483
- الاقلمة للحرارة المرتفعة 484
- الأقلمة للحرارة المنخفضة 484
- بعض الاضطرابات في تنظيم درجة الحرارة 485

تنظيم حرارة الجسم
Regulation of Body Temperature

لا يوجد تنظيم ذا بال لدرجة حرارة أجسام الحيوانات اللافقرية والفقريات الدنيا كالأسماك والبرمائيات والزواحف، فمثل هذه الحيوانات تتغير درجة حرارة أجسامها تغيراً كبيراً بتغير درجة حرارة الوسط المحيط ولهذا فهي تدعى حيوانات ذات دم متغير درجة الحرارة poikilotherms. لكن الفقريات الأكثر رقياً كالطيور والثدييات ومنها الإنسان، تنظم درجة حرارة الجسم بحيث تبقى ضمن مدى ضيق على الرغم من ارتفاع أو انخفاض درجة حرارة الوسط المحيط ولهذا فهي تدعى حيوانات ذاتية الحرارة أو ذوات دم ثابت درجة الحرارة homeotherms.

يتعرض جسم الإنسان على الأرض إلى مدى واسع من درجات الحرارة يتراوح من درجات قريبة من الصفر المئوي في المناطق الباردة وحتى درجات حرارة تصل إلى حوالي 60 °س في بعض الصحاري، وعلى الرغم من هذا المدى الواسع، فإن درجة حرارة جسم الإنسان تتراوح ضمن مدى ضيق يقع بين 35.6 °س - 37.8 °س (96 °ف - 100 °ف) وبمعدل 36.2 °س *، فما هي مصادر الحرارة التي تجعل الجسم ساخناً لهذه الدرجة؟ سنعالج في هذا الفصل آليات اكتساب جسم الإنسان للحرارة وآليات توليدها في الجسم وفقدها منه والتوازن بين هذه الآليات ثم الآليات التي تحافظ على هذا التوازن.

آليات اكتساب الجسم للحرارة
Mechanisms of Heat Gain by The Body

يكتسب جسم الإنسان الحرارة بآليات تشبه اكتساب أي جسم آخر غير حي للحرارة من الوسط المحيط، فالحرارة تصل إلى الجسم عن طريق التوصيل conduction من الوسط المحيط فإذا كنت في مغطس للماء الساخن مثلاً فإن الجسم سيكتسب بعض الحرارة من الماء بالتوصيل وكذلك لو كنت في جو حار (مثلا 45 °س) فإن حرارة الهواء الملامس لملابسك سترفع درجة حرارة هذه الملابس وهذه ستوصلها إلى الجسم. ويكتسب الجسم القليل من الحرارة أيضاً بطريق الحمل convection، والحمل هو انتقال الحرارة بين الجسم وغاز أو سائل متحرك ويمكن اعتباره نوعاً من التوصيل فإذا سخن الهواء الملامس لجزء من الجسم مثلاً وتحرك هذا الهواء نحو جزء أعلى من الجسم، لأن كثافة هذا الهواء أصبحت أقل، فإنه سيحمل معه بعض الحرارة التي سترفع درجة حرارة الجزء الذي مر عليه الهواء. كما يكتسب الجسم بعض الحرارة بالإشعاع radiation، والإشعاع هو نقل الحرارة بواسطة أمواج كهرومغناطيسية بين جسمين لا اتصال بينهما، فحرارة الشمس تنتقل إلى الجسم بهذه الوسيلة وحرارة النار في موقد وحرارة مشع التدفئة المركزية تنتقل بهذه الطريقة أيضاً.

آليات توليد الحرارة في الجسم
Mechanisms of Heat Generation by The Body

تعزى معظم كمية الحرارة الموجودة في الجسم إلى آليات توليد الحرارة في الجسم لا إلى آليات اكتسابها من الوسط المحيط، وتتمثل هذه الآليات بالأيض القاعدي وبالعوامل المؤثرة عليه.

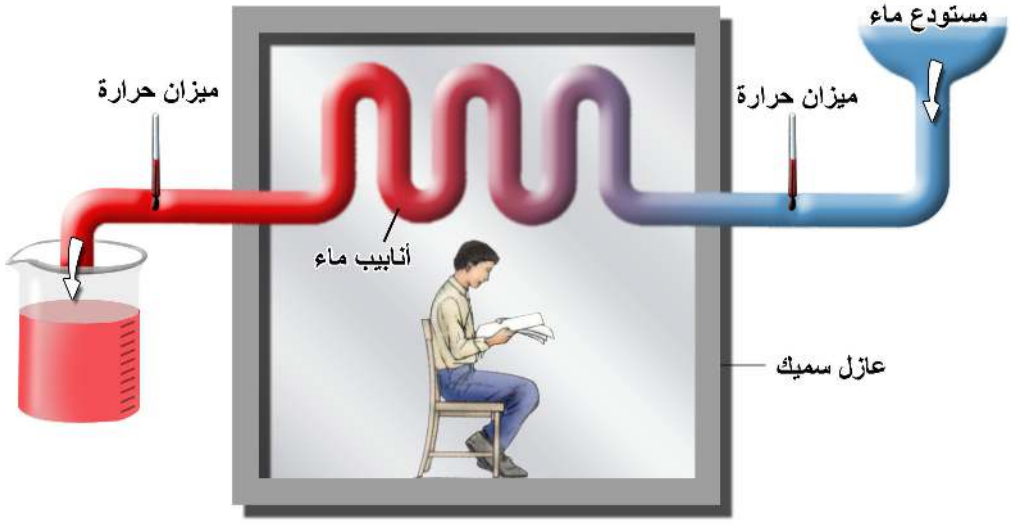
الأيض القاعدي Basal metabolism:

يؤدي تحطيم المواد الغذائية (الهدم catabolism) في الخلايا إلى إطلاق الطاقة منها بشكل مستمر، والطاقة الناتجة هذه يستفيد منها الجسم لإنتاج شغل work يتمثل في الانتقال من مكان لآخر أو لرفع الأجسام ونقلها من مكان لآخر. لكن عملية تحويل الطاقة إلى شغل ليست كاملة الفعالية، فالجسم مثله مثل كثير من الآلات لا تزيد كفاءته في تحويل طاقة المواد الغذائية إلى شغل عن 20 %. أما الباقي وهو 80 % فإنه يتبدد في الجسم على هيئة حرارة، ويطلق على كمية الطاقة الناتجة من حرق المواد الغذائية في وحدة الزمن تعبير معدل الأيض metabolic rate. ونظراً لأن معدل الأيض يتأثر بعوامل عديدة سندرجها لاحقاً، فقد جرى الاتفاق على قياس معدل الأيض القاعدي basal metabolic rate (BMR) والذي يمثل الحد الأدنى من الطاقة الضرورية لبقاء الفرد على قيد الحياة في وحدة الزمن (وتمثل هذه الطاقة الضرورية للتنفس ولنشاط الأعصاب والقلب والكبد والكلية). يقاس معدل الأيض القاعدي بعد أن يكون الشخص قد امتنع عن الطعام والشراب لمدة 12 ساعة (إذ أن تناول الطعام وهضمه يؤثران في معدل الأيض) وأن يكون الشخص مستلقياً لا واقفاً ومسترخياً كامل الاسترخاء وألا يكون مشدود الانتباه أو متوتراً وأن تكون درجة حرارة الجو المحيط به مريحة (21 - 25 °س). يمكن قياس معدل الأيض (سواء الأيض القاعدي أو الأيض أثناء نشاط معين) بإحدى طريقتين:

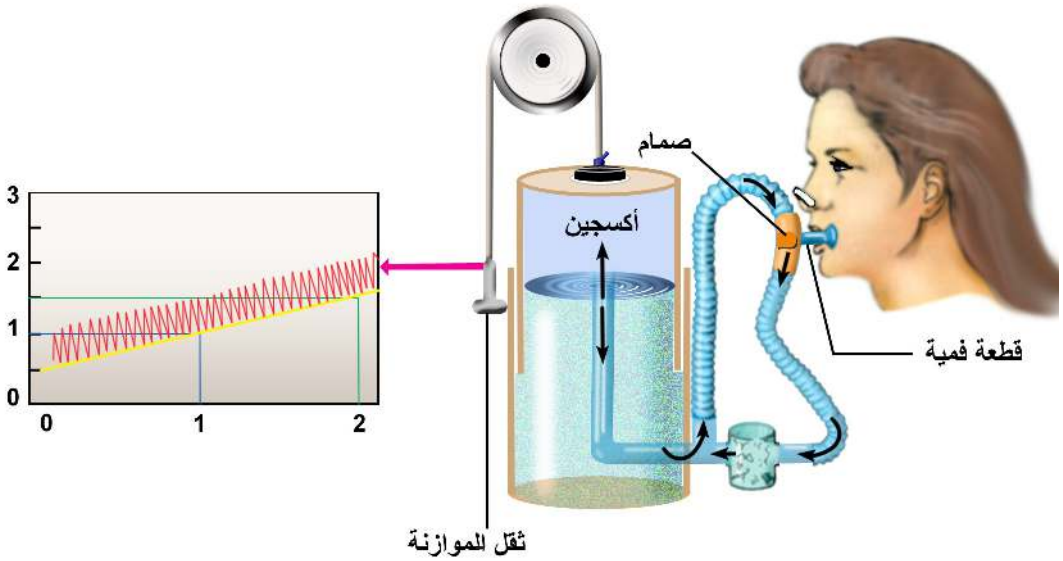
1 ـ قياس الأيض المباشر Direct calorimetry: يستخدم لهذا الغرض جهاز مقياس الأيض calorimeter المبين في شكل 25 - 1. إذ يوضع الشخص في حيز مغلق ذي درجة حرارة ثابتة ويطلب إليه اتباع التعليمات المناسبة كأن يستلقي مثلاً أو أن يقرأ كتاباً إذا كان المقصود قياس معدل الأيض أثناء القراءة، ويمر بالحيز أنابيب تحمل ماء لامتصاص الحرارة الناتجة عن جسم الشخص. ويعتبر الارتفاع في درجة حرارة الماء المار متناسباً طردياً مع الطاقة التي ينتجها الجسم وبالتالي تعد مؤشراً لمعدل الأيض.

2 ـ قياس الأيض غير المباشر Indirect calorimetry: يستخدم لهذا الغرض جهاز مقياس التنفس respirometer شكل(25 - 2). إذ يمكن بواسطة هذا الجهاز حساب كمية الأكسجين المستهلك oxygen consumption من قبل الشخص في وحدة الزمن ولأن حوالي 95 %أو أكثر من الطاقة الحرارية الناتجة من حرق المواد الغذائية تعتمد على وجود أكسجين، فإن حساب كمية أكسجين المستهلك يعتبر مؤشراً لكمية الطاقة الحرارية الناتجة خلال زمن معين، وهذه تعتبر مؤشراً لمعدل الأيض. وحيث أن كل لتر يستهلك من الأكسجين ينتج ما مقداره 4.825 سعر كبير من الحرارة لذا فإن:

* تتذبذب درجة حرارة جسم الإنسان بمقدار 1 °س ضمن مدة 24 ساعة حيث تكون أقل ما يمكن ضمن هذا المعدل أثناء الصباح وأعلى ما يمكن بعد الظهر وفي المساء المبكر، ويعتبر هذا مثالاً "للإيقاع الثنائي اليومي diurnal rhythm .



الشكل 25 - 1: قياس الأيض بطريقة مباشرة بواسطة مقياس الأيض. إن ارتفاع درجة حرارة الحجم المغلق الذي يتواجد فيه الفرد الذي أجري عليه الاختبار ينعكس زيادة في درجة حرارة الماء في الأنابيب.



الشكل 25 - 2 : قياس الأيض بطريقة غير مباشرة بواسطة مقياس التنفس. إن النقص الحاصل في حجم أكسجين بسبب استهلاكه من قبل الفرد المجرى عليه الاختبار يتناسب طرديا مع معدل الأيض.

معدل الأيض (سعر/ ساعة) = حجم أكسجين المستهلك(لتر/ ساعة) × 4.825 سعر/لتر.

ويمكن أخذ مساحة سطح الجسم بعين الاعتبار وحساب معدل الأيض (سعر/م^2/ساعة) وذلك بقسمة القيمة الناتجة على مساحة سطح الجسم (م^2) والتي تتراوح بين 1.68 - 1.80م^2.

تقاس الحرارة الناتجة عن حرق المواد الغذائية بوحدة سعر (كالوري) calorie وهو كمية الحرارة اللازمة لرفع درجة حرارة غرام واحد من الماء درجة سيليزية واحدة (1 °س)، فعلى سبيل المثال يعطي حرق غرام واحد من الكربوهيدرات والبروتين حوالي 4.1 سعر حراري بينما يعطي غرام واحد من الدهون حوالي الضعف (9.3 سعر). ونظراً لصغر قيمة السعر فقد استعاض عنها علماء التغذية باستخدام وحدة السعر الكبير (كيلو كالوري) kilocalorie الذي يساوي 1000 سعر صغير، ومع الاستخدام المستمر أشير للمقدار الأكبر بكلمة سعر (كالوري) فقط بدلاً من سعر كبير، فحينما يقال مثلاً بأن معدل الأيض للإنسان البالغ وقت الراحة هو 70 سعر في الساعة فالمقصود أنه 70×1000=70.000 سعر صغير. هذه الكمية من الحرارة كافية لرفع درجة حرارة 70 كغم من الماء بمقدار درجة سيليزية واحدة. ولو افترضنا أن جسم الإنسان مكون من الماء فقط (وهو افتراض فيه بعض المغالاة فقط) فإن معنى ذلك أن معدل الأيض للإنسان في ساعة يكفي لرفع درجة حرارة جسمه بمقدار درجة سيليزية واحدة فوق ما هي عليه وهكذا.

يمكن حساب كمية الطاقة الناتجة من حرق المواد الغذائية بحساب كمية أكسجين المستهلك، فقد وجد مثلاً أن الجسم يحتاج إلى استهلاك لتر واحد من أكسجين لإنتاج 5 سعرات (كبيرة) من حرق الكربوهيدرات بينما يستهلك لترا واحدا من أكسجين لإنتاج 4.7 سعر من حرق الدهون ويحتاج لتراً واحداً من أكسجين لإنتاج 4.6 سعر من البروتين، وتدعى هذه القيم المكافئ الحراري لأكسجين energy equivalent of heat. ونظراً لأن أنواع المواد الغذائية الثلاث تنتج كميات متقاربة من الحرارة عند استهلاك لتر واحد من

أكسجين مع كل منها، لذا فقد استخدم معدل هذه القيم وهو 4.825 سعراً ليمثل المكافئ الحراري لأكسجين للغذاء المستهلك بغض النظر عن نوع هذا الغذاء وهذه القيمة هي التي استخدمناها في قياس الأيض غير المباشر أعلاه. فاذا علمنا أن معدل ما يحتاجه الفرد الذكر الذي يخضع لظروف عمل شاق هو 4800 سعر في اليوم الواحد فإن هذا يعني أنه يجب أن يستهلك حوالي 1000 لتر من أكسجين في اليوم أو ما يعادل حوالي 40 لتراً في الساعة وهذه قد تنخفض إلى النصف عندما يكون الشخص في ظروف من الراحة.

العوامل المؤثرة على معدل الأيض
Factors Affecting Metabolic Rate

أشرنا سابقاً إلى معدل الأيض القاعدي بأنه الحد الأدنى من معدل الأيض اللازم لإبقاء الجسم على قيد الحياة والذي يجب، نظرياً، أن يقاس أثناء النوم، ولكن بسبب تعذر ذلك فإنه يقاس في حالة الاسترخاء التام الجسدي والذهني وبعد الامتصاص، كما أشرنا سابقاً. ويمكن، إذا ما حسبنا معدل الأيض القاعدي الذي يتراوح بين 60 - 72 سعر/ساعة لشخص وزنه 70كغم، أن نقيس بعد ذلك أثر كل عامل يحتمل أن يؤثر على معدل الأيض، وبهذه الطريقة وجد أن كلا من العوامل الآتية يؤثر على معدل الأيض:

1 ـ النشاط Activity

يعتبر التمرين exercise أقوى منبه لزيادة معدل الأيض وزيادة كمية الحرارة الناتجة في الجسم. تنتج هذه الزيادة في كمية الحرارة المتولدة بسبب أن العضلات تتطلب طاقة كيميائية أثناء انقباضها وانبساطها. فبينما يكون معدل الأيض القاعدي للفرد البالغ حوالي 2000 سعر في اليوم نجد أنه يزداد أثناء النشاط العضلي العنيف من 15 إلى 20 ضعفاً وإن كان ذلك لا يستمر إلا لفترة قصيرة من الزمن (عدة دقائق). ويبين الجدول أدناه معدل صرف الطاقة في شخص معتدل الوزن أثناء أشكال مختلفة من النشاط.

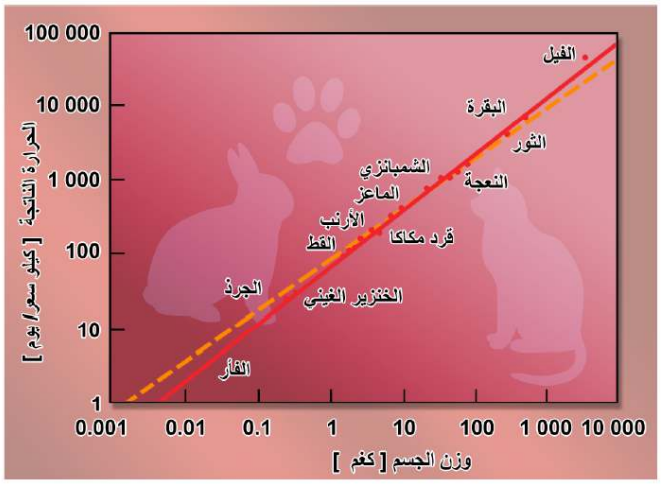
وبشكل عام، فإن الحد الأعلى لمعدل الأيض في الرجال يصل إلى حوالي 5000 سعر/اليوم بينما هو للنساء أقل من ذلك (3700 سعر/يوم) وذلك بسبب صغر كتلة العضلات النشطة في النساء. إن هذه الزيادة في معدل الطاقة المستهلكة أثناء التمرين يمكن أن يرفع درجة حرارة الجسم إلى حوالي 4 ° سيليزية لو لم تفقد الحرارة عن طريق سطح الجسم.

جدول 25 - 1: مقدار الطاقة المستهلكة في أنماط مختلفة من النشاط لشخص معتدل الوزن.

نوع النشاط	الطاقة المستهلكة (سعر/ساعة)
أيض قاعدي	70
جلوس بوضع مريح	100
كتابة	150
ارتداء الملابس أو خلعها	150
السير ببطء على سطح مستو(بسرعة 4.3 كم/ساعة)	200
السير العادي	250
ممارسة النشاط الجنسي	280
ركوب الدراجة العادي(بسرعة 9كم/ساعة)	300
السباحة	500
الركض (بسرعة 9كم/ساعة)	570
التجديف	800

2 ـ وزن الجسم أو مساحته السطحية:

مما لا شك فيه أن شخصاً وزنه 100كغم مثلاً سيصرف طاقة أكثر مما يصرف شخص وزنه 50 كيلوغراماً. السبب في ذلك يعود إلى أن الشخص الأكبر وزناً يفقد حرارة عن طريق سطح الجسم أكثر مما يفقده الشخص الأقل وزناً حيث أن مساحة سطح الجسم للشخص الأكبر هي أعلى منها للأصغر. وقد وجد أن معدل الأيض يتناسب طردياً مع مساحة سطح الجسم، ليس في الإنسان فحسب بل في أنواع أخرى من الحيوانات (شكل 25 - 3). ترتبط مساحة سطح الجسم بوزنه عادة بعلاقة أسية، إذ أن مساحة السطح = الوزن $^{(0.67)}$، بينما يرتبط إنتاج الحرارة أو تبديدها بوزن الجسم بأس0.75 بدلا من 0.67. ولأن مساحة سطح الجسم ذات تأثير كبير على معدل الأيض لذا فإن من الشائع حساب معدل الأيض بدالة (بدلالة) مساحة سطح الجسم (أي سعر/م^2/ساعة) وهذه تساوي في الإنسان عند حساب معدل الأيض القاعدي حوالي 40 سعر/م^2/ساعة.



الشكل 25 - 3: العلاقة بين وزن الجسم ومعدل الأيض في حيوانات مختلفة الوزن. يمثل الخط المنقط العلاقة بين الوزن ومساحة سطح الجسم ولها تقريبا درجة الميل نفسها.

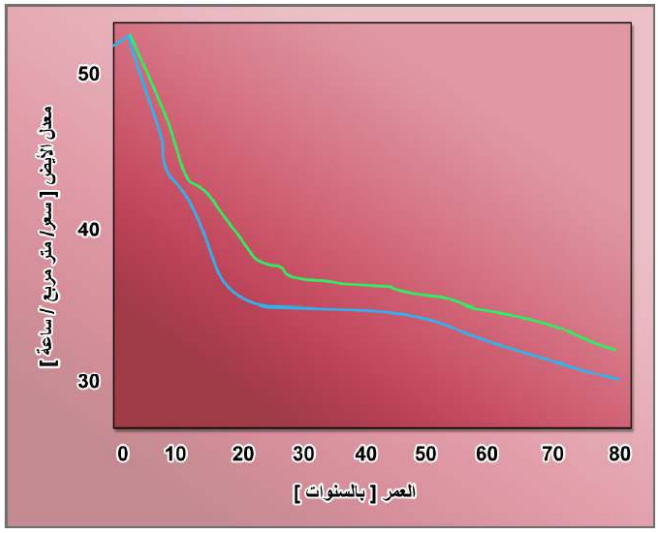
3ـ العمر والجنس Age and Gender

يزداد معدل الأيض في الصغار عنه في الكبار، إذ يكون معدل الأيض أعلى ما يمكن بعد الولادة ويعود السبب في ذلك إلى أن نمو الأطفال يحتاج إلى كميات متزايدة من الطاقة الكيميائية من أجل بناء المركبات الضرورية لانقسام خلايا الجسم، كما أن جزءاً من الطاقة الكيميائية يتبدد أثناء تفاعلات الهدم التي تصاحب عادة تفاعلات البناء.

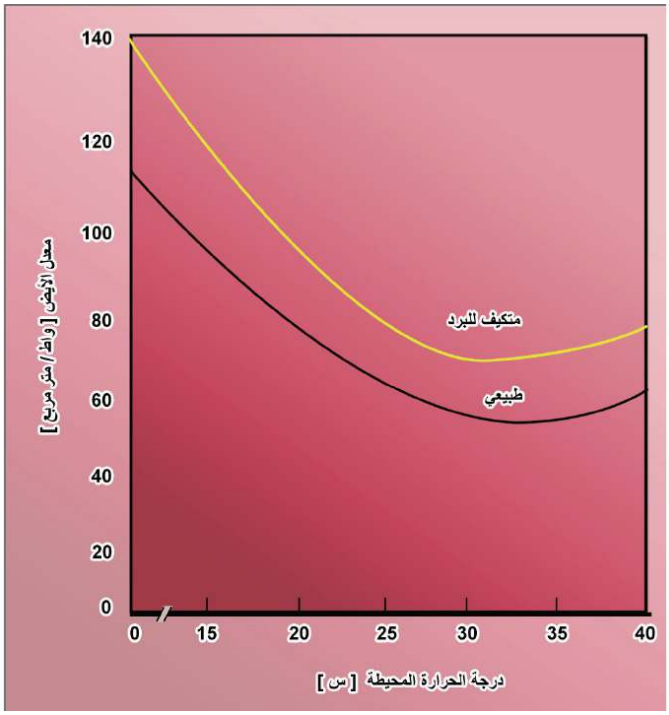
كذلك يقل معدل الأيض عند النساء بمقدار 5 - 10 % عنه للرجال من العمر والوزن نفسه ويعزى ذلك إلى وجود نسبة أكبر لدى النساء من الأنسجة غير النشطة، كالدهون (شكل 25 - 4). ويجب أن يستثنى من هذا الأمر النساء الحوامل إذ أن الحمل يزيد من معدل الأيض بسبب النشاط الأيضي للجنين.

4 ـ الحرارة Temperature

كما أن التفاعلات الكيميائية التي تجرى في المختبر يزداد معدلها بارتفاع درجة الحرارة، فإن التفاعلات البيوكيميائية الأنزيمية في الجسم يزداد معدلها بارتفاع درجة الحرارة، إذ وجد أن تغيراً في درجة الحرارة مقداره درجة سيليزية واحدة يؤدي إلى تغير النشاط الأيضي بمقدار 12 %. لهذا فإن ارتفاع درجة الحرارة، كما يحدث أثناء الحمى مثلاً، يزيد بشكل واضح من معدل الأيض.



الشكل 25 - 4 : معدل الأيض عند النساء (الخط الأحمر) والرجال (الخط الأزرق) في أعمار مختلفة.



الشكل 25 - 5 : منحنى يبين العلاقة بين درجة حرارة الوسط المحيط ومعدل الأيض في شخص متكيف للعيش في بيئة باردة وآخر طبيعي.

أما التعرض الآني للبرد فإنه يسبب الارتجاف shivering، وهو انقباضات سريعة متذبذبة لعضلات الجسم. وحيث أن هذه الانقباضات أثناء التعرض للبرد لا تنتج شغلاً عادةً، لذا فإن كامل الطاقة المتحررة أثناءها تتبدد بشكل حرارة في الجسم. وعادةً ما يزداد معدل الأيض أثناء الارتجاف بمقدار 5 مرات قيمته أثناء الراحة ويستمر كذلك لبضعة دقائق. لكن التعرض الأطول للبرد، كالعيش في المناطق المتجمدة يبين أن معدل الأيض يزداد بمقدار 10 - 20 % وبشكل دائم زيادة على سكان المناطق الاستوائية وعلى الرغم من أن الآلية التي تتم بها هذه الظاهرة لا تبدو جليةً إلا أن الدراسات على القردة أشارت إلى أن الزيادة في معدل الأيض تعزى إلى تكيف الغدة الدرقية التي تفرز ثيروكسين أكثر في البيئات الباردة، والمعروف أن ثيروكسين يزيد من معدل الأيض .

وبشكلٍ عام، يزداد معدل الأيض والحرارة المتولدة في الجسم عندما تنخفض درجة حرارة الوسط المحيط وعندما ترتفع بحيث أن العلاقة بين الحرارة المتولدة ودرجة الحرارة الخارجية تشبه حرف U (شكل 25 - 5). فعندما تنخفض درجة حرارة الجو المحيط بشكل أقل من حرارة الجسم فإن آليات الحفاظ على الحرارة كآلية الارتجاف، تبدأ بالعمل ويزداد توليد الحرارة، وعندما ترتفع درجة حرارة الجو المحيط بشكل كاف لرفع درجة حرارة الجسم فإن عمليات الأيض العامة تتسارع (أثر الحرارة على الأنزيمات) وهذا يزيد معدل الأيض ومقدار الحرارة المتولدة.

5 ـ الهرمونات Hormones

أبرز الهرمونات المؤثرة على الأيض هي كاتيكولأمينات وثيروكسين، فكاتيكولأمينات، مثلها في ذلك مثل تنبيه الأعصاب الذاتية الودية، تزيد من معدل تحطم جليكوجين إلى جلوكوز ومن تحرر الأحماض الدهنية من الدهون، كما تزيد من معدل التفاعلات الأنزيمية مما يزيد من معدل الأيض لدرجة قد تصل إلى 100 %، لكن هذا الأمر لا يستمر إلا لدقائق معدودة. أما ثيروكسين فإنه يزيد من الأنزيمات الخلوية ويسرع استخدام ATP في الخلية من أجل تزويد مضخة صوديوم وبوتاسيوم بالطاقة الضرورية، ولهذا فإن معدل الأيض يزداد لدرجة تصل أيضاً إلى 100 % فوق القيم الطبيعية، لكن الاستجابة تختلف هنا عن مثيلتها أثناء إفراز كاتيكولأمينات بأن ثيروكسين يستمر بالعمل لعدة أسابيع. ويعد ثيروكسين بحق الهرمون المسؤول عن تحديد معدل الأيض القاعدي كما أن فرط إفرازه يسبب ارتفاع درجة حرارة الجسم ونقص إفرازه يسبب الشعور بالبرد حتى في الصيف.

بالإضافة لهذين الهرمونين فإن هناك هرمونات أخرى ذات أثر على الأيض، فتستوستيرون وإنسولين وهرمون النمو كلها تزيد من معدل الأيض بمقدار 5 - 15 %.

6 ـ التهام الغذاء Food Ingestion

يزداد معدل الأيض لشخص في حالة راحة أثناء التهامه للغذاء ويبقى مرتفعاً بعد ذلك عدة ساعات وتدعى هذه الظاهرة الفعل الديناميكي النوعي specific dynamic action للغذاء أو توليد الحرارة المستثار بالغذاء food-induced thermogenesis. يتفاوت مقدار الزيادة في معدل الأيض بحسب نوع المادة الغذائية المتناولة فهي حوالي 4 % في حالة الكربوهيدرات والدهون وحوالي 30 % في حالة البروتينات. ويعتقد بأن معالجة الكبد للمواد الغذائية بعد الوجبات هي السبب في هذه الزيادة إذ وجد أن إزالة الكبد قبل حقن كلاب التجارب بالأحماض الأمينية يخفض الزيادة في الحرارة الناتجة إلى أقل قدر ممكن.

آليات فقد الحرارة من الجسم
Mechanisms of Heat Loss

أشرنا في بند آليات توليد الحرارة إلى أن الجسم لديه آليات تولد الحرارة باستمرار، والحرارة المتولدة هذه يمكن أن ترفع درجة حرارة الجسم بشكل مستمر لدرجة تصبح معها الحياة مستحيلة لو لم يكن هناك آليات أخرى في الجسم تسبب تبديد هذه الحرارة. وبينما نحن نحاول استعراض هذه الآليات، فإننا يجب أن نلاحظ أن بعض هذه الآليات هي آليات فيزيائية شبيهة بآليات اكتساب الحرارة من الوسط المحيط التي أشرنا لها سابقاً، وهذه هي آليات فقد الحرارة من الجسم:

أ- **فقد الحرارة بالإشعاع:** يعتمد فقد الحرارة بالإشعاع (تماماً مثل اكتسابها) على الفرق في درجة الحرارة بين الجسم والوسط المحيط، فكلما كان هذا الفرق كبيراً كان فقد الحرارة بالإشعاع كبيراً. وقد وجد أن الجسم العاري من الملابس يفقد بالإشعاع إلى وسط درجة حرارته 21 °س حوالي 60 % من كمية الحرارة المفقودة بينما تفقد الكمية الباقية بآليات أخرى، مما يشير إلى أهمية الإشعاع كوسيلة لفقد الحرارة. ولكن عند درجة حرارة قريبة من درجة حرارة الجسم (أي عند درجة حرارة 35 °س) نجد أن الجسم لا يفقد الكثير من الحرارة بالإشعاع، بل ويكاد يكتسب حرارة من الوسط المحيط. وبشكلٍ عام فإن معدل فقد الحرارة يتساوى مع معدل توليدها في الجسم عندما تكون الحرارة الخارجية 21 - 28 °م ولهذا فإن الشخص يشعر بارتياح في درجات الحرارة هذه حيث لا تضطر للعمل كثير من آليات تنظيم الحرارة التي سنتحدث عنها لاحقاً.

ب- **فقد الحرارة بالتوصيل:** يفقد الجسم كميات صغيرة فقط من الحرارة عن طريق التوصيل وذلك لأن الهواء الملامس للجسم عادةً رديء التوصيل للحرارة (توصيلية الهواء هي 0.03 سعر/م^2 / 1 °س/دقيقة بينمـــا هي للماء الأكثر توصيلاً 0.9 سعر/م^2 / 1 °س/دقيقة).وحيث أن توصيل الهواء للحرارة هو أقل بحوالي20 - 30 مرة منه للماء، لذا فإن فقد الحرارة بالتوصيل عند غمر الجسم بماء بارد، كما يحدث في حوادث غرق السفن والقوارب، أو عند غمره بالثلج (حيث توصيلية الثلج المتراص هي 0.3) يمكن أن يسبب فقد كميات كبيرة من الحرارة تهدد الحياة.

ج- **فقد الحرارة بالحمل:** يعتبر الحمل نوعاً من أنواع التوصيل وهما يساهمان معاً في فقد 15 - 20 % من الحرارة إلى الوسط المحيط، فحركة الهواء الملامس لسطح الجسم، والذي اكتسب بعض حرارة الجسم، تذهب بهذه الحرارة بعيداً حيث يأتي هواء جديد ليحل محله وهكذا. وعلى الرغم من أن فقد الحرارة بالحمل لا يساهم بفقد كثير من الحرارة في جو ساكن الريح إلا إنه فعال جداً عند هبوب الرياح، ويعتبر التأثير المبرد للريح الذي نشعر به في يوم دافئ أو بارد أوضح مثال على فقد الحرارة بالحمل. هذا التأثير يتناسب مع الجذر التربيعي لسرعة الريح ويشار له عادةً بعامل تبريد الرياح wind chill factor . تجدر الإشارة إلى أن ارتداء عدة طبقات من الملابس في أيام الشتاء الباردة يقلل من حركة الهواء الملامس للجسم وبالتالي من فقد الحرارة بالحمل ويحافظ على حرارة الجسم أكثر مما لو ارتدى الشخص طبقة واحدة سميكة.

د - **فقد الحرارة بالتبخر Heat Loss by Evaporation:** التبخر هو تحول الماء من الحالة السائلة إلى الحالة الغازية (بخار ماء)، وهذه العملية تحتاج لإتمامها إلى طاقة تستمد من الجسم، إذ أن تبخر غرام واحد من الماء يحتاج إلى 0.58 سعر يؤخذ من الحرارة المتولدة في الجسم فيساهم بذلك في انخفاض درجة حرارة الجسم.

يفقد الماء من الجسم بالتبخر عن طريق الرئتين والأغشية المخاطية للفم والمسالك التنفسية كما يفقد بعض الماء عن طريق الانتشار من سطح الجلد أو عن طريق فتحات الغدد العرقية. وتقدر كميات الماء المفقودة بهذه الطرق بحوالي 600 مللتر يومياً وهذا يعني أن تبخرها يؤدي إلى فقد ما مقداره حوالي 350 سعراً حرارياً في اليوم وهذه تمثل 10 - 20 % من كمية الحرارة التي ينتجها الجسم. وحيث أن فقدان هذه الكميات من الماء وبالتالي من الحرارة يتم دون أن نشعر به فقد سمي فقد الماء غير المحسوس insensible perspiration وفقد الحرارة غير المحسوس insensible heat loss.

كذلك يفقد الماء من الجسم بالتبخر من خلال الغدد العرقية، فعندما ترتفع درجة حرارة الجسم نتيجة للمكوث في جو حار أو نتيجة للتمرين فإن الأعصاب الودية تحفز الغدد العرقية (حوالي 2.5 مليون غدة عرقية في الجلد) لإفراز كميات من العرق يصل حجمها إلى حوالي 1.5 لتر في الساعة في الظروف المتطرفة. يؤدي تبخر هذه الكمية من العرق إلى فقد حوالي 800 سعر حراري في الساعة الواحدة وهذه تعادل تقريباً كمية الحرارة المتولدة في الجسم في ساعة من التمرين الرياضي العنيف (أنظر جدول 25 - 1) كما تعادل حوالي 12 ضعفاً الحرارة الناتجة عن الأيض القاعدي.

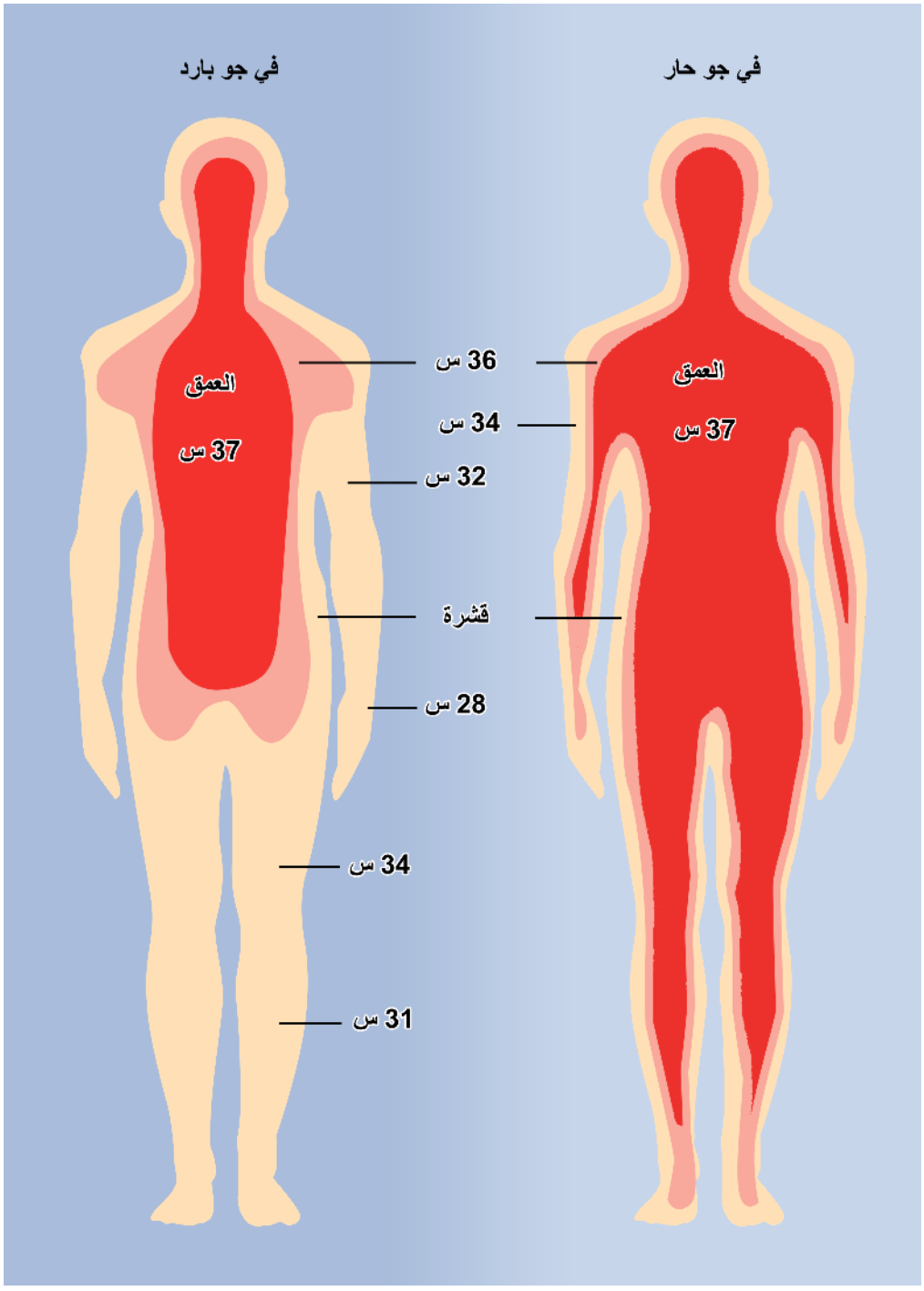
نقل الحرارة بين أجزاء الجسم
Heat Transfer Within Body

يوجد نوع من التجانس في درجة حرارة أجزاء الجسم القريبة من بعضها، وبشكلٍ عام يمكن تمييز الجسم من حيث درجة حرارة أجزائه إلى منطقتين (شكل 25 - 6): الداخل core وتكون درجة حرارته عادةً أعلى والقشرة shell وتكون في الغالب أقل. ما الذي يجعل درجة حرارة الداخل متجانسة على الرغم من أن توليد الحرارة لا يتم في جميع أعضاء هذا الداخل بالتساوي؟ إن ذلك يعود إلى عملية نقل الحرارة بين أجزاء الداخل نفسها وبين الداخل والقشرة كذلك. يتم نقل الحرارة في الجسم بطريقتين هما الحمل الداخلي والحمل بالدورة الدموية.

والحمل الداخلي دوره في نقل الحرارة محدود لأن مكونات الجسم تعتبر سيئة التوصيل للحرارة (توصيلها للحرارة يماثل ذلك للفلين)، فبينما توصيل الماء هو 0.9 نجد أن توصيل النحاس، وهو موصل جيد للحرارة، مثلاً هو 600 سعر/م^2 / 1 °س/ دقيقة . أما الحمل بالدورة الدموية فله أثر كبير في نقل الحرارة بين مناطق الجسم، إذ أن مرور الدم بإحدى العضلات المولدة للحرارة يأخذ منها الحرارة الناتجة ونظراً لاختلاط الدم أثناء دورانه فإن هذه الحرارة توزع على أجزاء الجسم التي تصلها الدورة الدموية. هذه الطريقة مهمة في تنظيم درجة حرارة الجسم كما سنبين لاحقاً إذ أن الدم القادم من داخل الجسم بحرارته المرتفعة نسبياً يصل إلى الجلد فيرفع درجة حرارته قليلاً وبذا تتبدد الحرارة إلى الجلد أولاً ومنه بالإشعاع إلى الوسط المحيط تالياً، ويعود الدم البارد بعد ذلك إلى الداخل حيث تتكرر العملية مرة بعد أخرى.

درجة حرارة الجسم الطبيعية
Normal Body Temperature

لا توجد درجة حرارة ثابتة للجسم يمكن اعتبارها طبيعية، فدرجات حرارة الجسم يمكن أن تتراوح بين حد أدنى مقداره 35 وحد أعلى مقداره



الشكل25 - 6 : تباين درجة حرارة أجزاء الجسم المختلفة كما تبدو في الشخص الواحد أثناء تعرضه لجو حار(يمين) أو لجو بارد (يسار). ويبدو واضحا أن «القشرة» الباردة أقل سمكا عند التعرض للجو الحار.

41 °س في مجموعة من الأشخاص وكلها يمكن أن تعتبر طبيعية تحت ظروف معينة حيث يمكن أن تبلغ درجة حرارة جسم راكضي المراثون عقب التمرين مباشرة حوالي 40 °س. لقد أشرنا في مقدمة هذا الفصل إلى أن المدى الطبيعي لدرجات حرارة جسم الإنسان أثناء الراحة هو 35.6 - 37.8 °س وإلى أن المعدل الطبيعي وهو 36.2 °س، كما أشرنا في البند السابق إلى أن درجة حرارة عمق الجسم تختلف عن درجة حرارة قشره الجسم أو الأجزاء القريبة من السطح. فبينما تتذبذب درجة حرارة العمق للشخص الواحد في المناطق المختلفة من العمق بين 0.2 °س إلى 1.2 °س، نجد أن التذبذب يكون أكبر في قشرة الجسم بحيث يكون التذبذب لشخص يجلس في غرفة مريحة الحرارة (24 - 25 °م) بين 35 °س في الرأس والصدر والبطن إلى 31 °س في الأذرع والأرجل وإلى 29 °س في الأيدي والأقدام.

تقاس درجة الحرارة في العمق باستخدام ميزان الحرارة الطبي، وأفضل مكان لقياس درجة حرارة تمثل درجة حرارة العمق أفضل تمثيل هو قياس درجة حرارة المستقيم rectal temperature حيث يدخل ميزان الحرارة بمقدار 5 - 10سم داخل المستقيم. توازي الحرارة المقاسة هذه درجة حرارة الكبد وتكون درجة حرارة الدماغ أعلى بقليل من ذلك أما درجة حرارة الدم فتكون أقل من ذلك بقليل. كما تقاس درجة الحرارة تحت اللسان sublingual temperature وتكون عادةً أقل من درجة حرارة المستقيم بحوالي 0.6 °س، ودرجة الحرارة تحت الإبط subaxillary temperature التي تكون أقل كذلك بمقدار 0.7 س عن درجة حرارة المستقيم.

تقاس درجة الحرارة في الجلد باستخدام تقنية التصوير الحراري thermographs التي تعتمد على استخدام كاميرا تعطي أشعة تحت حمراء. يؤدي هذا التصوير إلى تمييز مناطق الجلد ذات درجات الحرارة المتباينة وقد وجد أن هذا التصوير يمكن أن يكون مفيداً في تشخيص بعض الأمراض، إذ أن الأنسجة النشطة تحت منطقة معينة من الجلد تكون ذات درجة حرارة مرتفعة وهذا قد يشخص أماكن وجود بعض الأورام.

العوامل المؤثرة على درجة حرارة الجسم:

1) التمرين Exercise ترتفع درجة الحرارة في العمق بمقدار درجتين على الأقل وفي راكضي المراثون تصل حرارة العمق إلى 40 °س، ولكن درجة حرارة الجلد تنخفض.

2) الإيقاع اليومي Circadian rhythms تصل الحرارة أقل مستوى لها أثناء النوم وترتفع في الصباح وتصل أعلى مستوى لها قبل الظهر ومرة ثانية بعد الظهر وذلك بسبب زيادة النشاط وبسبب إعادة تعديل الحرارة في مركز التنظيم الحراري. ويتراوح التذبذب في درجة الحرارة خلال أربع وعشرين ساعة بحوالي درجة مئوية واحدة.

3) العمر: تكون درجة حرارة الأطفال عادةً أعلى منها للبالغين وذلك بسبب النشاط البدني والأيضي لهم، وأطفال الخداج غير قادرين على تنظيم درجة الحرارة ولهذا فانهم يوضعون في حاضنات بعد الولادة لتثبيت درجة حرارة أجسامهم، أما كبار السن فإن مركز التنظيم الحراري يعدل درجة حرارة أجسامهم لتصبح حوالي 35 °س.

4) الدورة الشهرية والحمل في الإناث: لقد أشرنا سابقاً إلى حدوث ارتفاع بسيط في درجة الحرارة قبل الإباضة بقليل يعقبه عادةً انخفاض، كذلك فإن درجة حرارة جسم الحامل تكون عادةً أعلى بقليل منها للنساء غير الحوامل وذلك بتأثير الهرمونات.

تنظيم درجة حرارة الجسم
Regulation of Body Temperature

لكي يحافظ الجسم على درجة حرارة ثابتة تقريباً فإن عليه أن يوازن بين كمية الحرارة المكتسبة والمتولدة في الجسم وكمية الحرارة المفقودة من الجسم وهذا يعني أن:

كمية الحرارة المفقودة = كمية الحرارة المتولدة في الجسم + كمية الحرارة المكتسبة من الوسط المحيط.

وقد أشرنا في البنود السابقة من هذا الفصل إلى الآليات التي يتم بها اكتساب الحرارة أو توليدها في الجسم أو فقدها منه وفي هذا البند نود أن نشير إلى أن آليات الاستتباب هي التي تبقي كمية الحرارة المفقودة مساوية لكمية الحرارة المتولدة في الجسم وتلك المكتسبة من الوسط المحيط. إن آليات الاستتباب العاملة هنا هي منعكسات reflexes تستخدم آليات التغذية الراجعة السلبية لتبقي درجة الحرارة ثابتة ضمن المدى الطبيعي المقبول (35.6 - 37.8 °س).

تتضمن منعكسات الاستتباب الخاصة بتنظيم درجة حرارة الجسم مستقبلات للبرودة cold receptors وأخرى للحرارة warm receptors توجد إما على سطح الجسم فتدعى محيطية peripheral أو في عمق الجسم فتدعى مركزية central. تنقل هذه المستقبلات المعلومات المتعلقة بتغير درجة الحرارة عبر مسالك واردة afferent إلى مركز تكامل معلومات integration centre موجود في تحت المهاد وهذا بدوره يحدد نوع الاستجابات التي تعاكس التغير في درجة الحرارة ويرسل بالمعلومات عبر مسالك صادرة efferent pathways تشمل أعصاباً ودية autonomic nerves وأخرى جسمية somatic nerves إلى أعضاء الاستجابة effectors المتمثلة بالأوعية الدموية في الجلد والغدد العرقية والعضلات الهيكلية كما تشمل أنسجة أخرى.

مستقبلات الحرارة Thermoreceptors

يمكن تصنيف مستقبلات الحرارة إلى مستقبلات محيطية peripheral thermoreceptors تقيس حرارة الجلد وقشرة الجسم وأخرى مركزية central thermoreceptors تقيس درجة حرارة عمق الجسم.

أ- المستقبلات المحيطية: توجد هذه عادةً تحت الجلد مباشرةً وتكون عادةً على هيئة نهايات عصبية حرة عادية، وهي حساسة جداً للتغير في درجة الحرارة وقد أمكن تشخيص نوعين من هذه المستقبلات: مستقبلات البرودة cold receptor التي تعطي إشارات عصبية بشكل مستمر (شكل 25 - 7) عندما تنخفض درجة حرارة الجلد، ومستقبلات الحرارة warm receptors التي تعطي إشارات عصبية بشكل متزايد عندما ترتفع درجة حرارة الجلد. يجدر بالذكر أن مستقبلات البرودة أكثر عدداً بحوالي 10 مرات من مستقبلات الحرارة.



الشكل 25 - 7 : استجابة مستقبلات البرودة ومستقبلات الحرارة للتغيرات في درجة حرارة الجلد.

ب- المستقبلات المركزية: Central thermoreceptors توجد في مناطق الجسم الأعمق مثل تحت المهاد والحبل الشوكي والأحشاء والأوردة الكبيرة. تضم هذه المستقبلات مستقبلات برودة ومستقبلات حرارة تستجيب للانخفاض وللارتفاع في درجة الحرارة على التوالي وترسل بإشاراتها العصبية إلى مركز التكامل.

مركز تكامل المعلومات المتعلقة بالحرارة

تعتبر تحت المهاد، وبشكل خاص النواة قبل البصرية preoptic

nucleus، التركيب الأكثر أهمية في الدماغ في تكامل المعلومات الحرارية. إن المعلومات المتعلقة بالتغير في درجة الحرارة القادمة من المستقبلات المحيطية أو المركزية تصل عن طريق الأعصاب الواردة إلى هذا المركز الذي يقوم باستقبال هذه المعلومات وإنشاء استجابات مضادة للارتفاع antirise response وأخرى مضادة للانخفاض antidrop response في الحرارة. تنتقل الإشارات الصادرة من مركز تكامل المعلومات أو مركز تنظيم الحرارة thermoregulation centre، عبر الأعصاب الودية أو الأعصاب الجسمية إلى أعضاء الاستجابة لتمنع الارتفاع أو الانخفاض في درجة الحرارة.

الاستجابات المانعة لارتفاع الحرارة
Antirise Response

تشمل هذه الاستجابات إفراز العرق وانبساط الأوعية الدموية في الجلد والاستجابات السلوكية مثل تقليل النشاط واللجوء إلى الظل وإلى المناطق الأبرد وارتداء الملابس ذات اللون الفاتح :

أ- إفراز العرق Sweating: عندما يتعرض الجسم لكرب حراري heat stress فإن الغدد العرقية مجتمعة (حوالي 2.5 مليون غدة) تفرز ما مقداره 1 - 2 لتر من العرق في الساعة الواحدة. والعرق عندما يفرز في الجزء القريب من الغدة العرقية يكون متساوي التوتر (الأسموزية) مع سوائل الجسم ولكن قناة الغدة تعيد امتصاص بعض الأملاح منه محولة إياه إلى سائل ناقص التوتر. يتبخر هذا السائل على سطح الجلد فيستمد حرارة من الجسم بمعدل 0.58 سعر لكل مللتر واحد يتبخر (أي ما مقداره 600 - 1200 سعر/ساعة). إن الحرارة المفقودة بهذه الطريقة تمنع الارتفاع في درجة حرارة الجسم التي يمكن أن تحدث عندما يكون الجو المحيط حاراً أو عند التمرين الرياضي العنيف. وعندما يكون الجو شديد الرطوبة * فإن التبخر ينخفض إلى حدٍ كبير ولهذا فإن وسيلة إفراز العرق لا تعود قادرة على تخفيض درجة حرارة الجسم وهذا هو سبب الضيق الكبير الذي يشعر به سكان المناطق الحارة الرطبة.

تتحكم الأعصاب الودية الكولينية بإفراز العرق ولذا فإن الأدوية الكولينية تسبب إفراز العرق بينما تعمل مضاداتها، مثل أتروبين atropine، على إيقاف إفراز العرق وبالتالي على تعطيل التنظيم الحراري عن طريق الغدد العرقية. من جانبٍ آخر، يمكن تنبيه إفراز بعض العرق والعرق البارد بواسطة الأدوية الودية.

ب- انبساط الأوعية الدموية في الجلد
Vasodilatation of Cutaneous Blood Vessels

تسيطر على الأوعية الدموية في الجلد أعصاب ودية تفرز نورإبينفرين الذي يسبب تضيق هذه الأوعية الدموية ونقص كمية الدم المتدفق فيها إلى الجلد. وبينما يسبب البرد (أو انخفاض درجة الحرارة) تنبيه هذه الأعصاب (كما ويسبب زيادة ألفة نورإبينفرين لمستقبلاته) فإن ارتفاع درجة الحرارة يقلل من تنبيه هذه الأعصاب ولذا فإن استجابة الأوعية الدموية لارتفاع درجة حرارة الجسم أو حرارة الجو المحيط تتمثل في انبساط الأوعية الدموية في الجلد (أو نقص المقاومة المحيطية أو الخارجية) وزيادة تدفق الدم إلى الجلد. ونظراً لأن الجلد ذو درجة حرارة أقل من درجة حرارة العمق لذا فإن الدم القادم من العمق الساخن نسبيا إلى الجلد الأبرد سيفقد كمية من الحرارة بالإشعاع وبالتوصيل وبالحمل، ويؤدي هذا السلوك إلى خفض درجة الحرارة في الجسم بشكلٍ عام.

يعتقد الباحثون أن تنبيه بعض الأعصاب الودية يؤدي إلى انبساط نشط للأوعية الدموية في بعض مناطق الجلد وهذا يزيد من تدفق الدم إلى هذه المناطق، وبشكلٍ عام فإن معدل تدفق الدم للجلد يزداد من حوالي 0.5 لتر/دقيقة إلى 1.9 لتر/دقيقة أثناء التعرض للكرب الحراري المصاحب للتمرين العنيف (أي بزيادة مقدارها 3 - 4 أضعاف). كما أن المقاومة الوعائية المحيطية تنقص من 100 %إلى 40 %. ويعد أثر الحرارة في انبساط الأوعية الدموية أكثر شمولية من أثر إفراز العرق الذي يكون أثره بادىء الأمر موضعياً.

الاستجابات المانعة لانخفاض الحرارة
Antidrop Responses

وهذه تشمل انقباض الأوعية الدموية في الجلد، والارتجاف العضلي، وزيادة معدل الأيض بفعل النواقل العصبية والهرمونات، والاستجابات السلوكية المتمثلة بارتداء الملابس الداكنة والسميكة والتعرض للشمس وتقليل مساحة سطح الجسم المعرضة للخارج بالتكور أو بضم الأكتاف، وبالتهام كميات أكبر من المواد الغذائية (شكل 25 - 8).

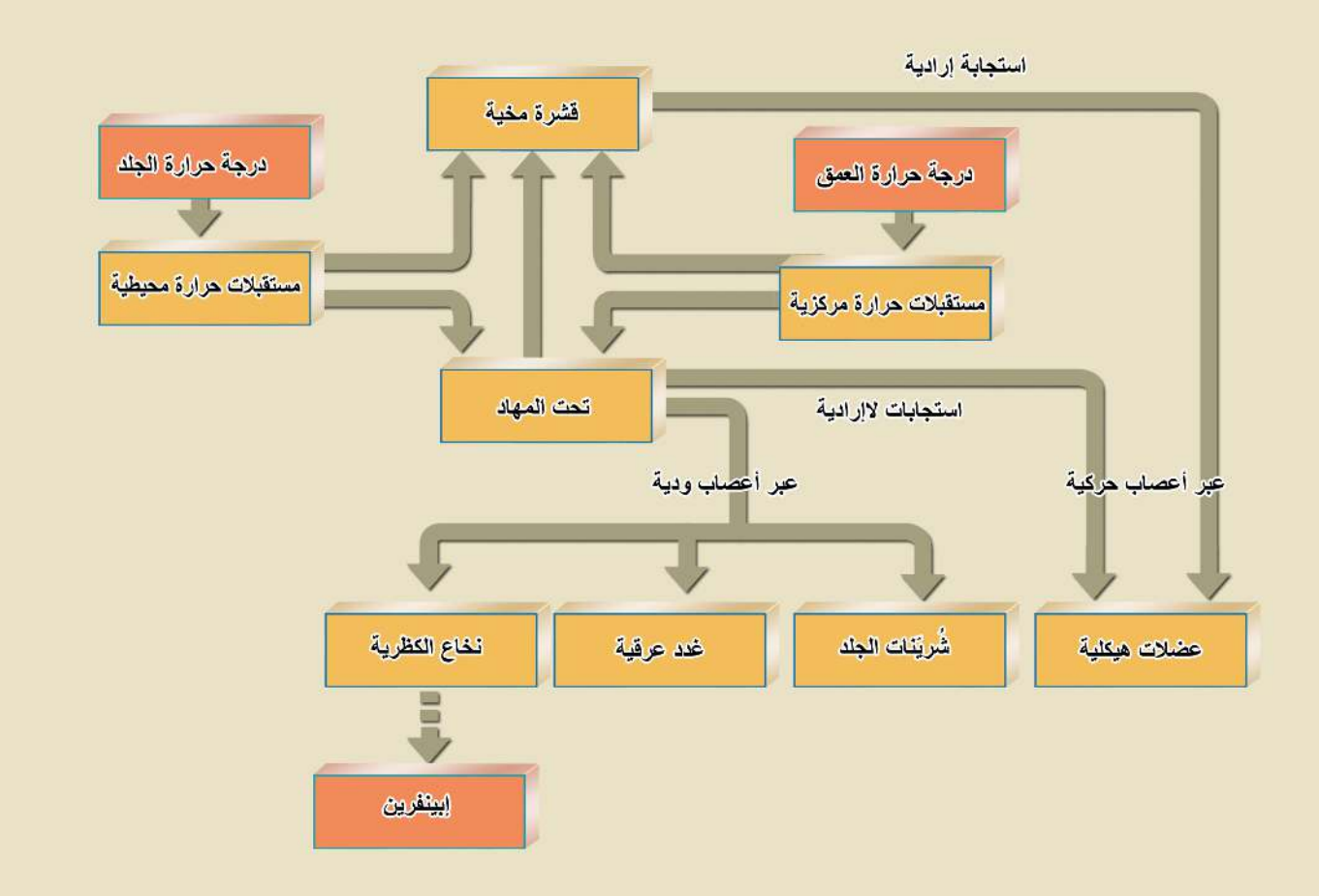
أ- انقباض الأوعية الدموية في الجلد
Vasoconstriction of Cuteneous Blood Vessels:

تستطيع هذه الآليه تنظيم درجة الحرارة عندما تكون درجة الحرارة في الوسط المحيط بين 25 - 30 °س، فالبرد يسبب تنبيه الأعصاب الودية الواصلة إلى الأوعية الدموية للجلد مما يسبب انقباض هذه الأوعية الدموية وإنقاص تدفق الدم فيها. عند ذاك يتحول جزء كبير من الدم في الجلد إلى عمق الجسم، وبما أن عمق الجسم معزول عن قشرته تقريباً بواسطة النسيج الدهني تحت الجلدي لذا فإن فقد الحرارة عبر الجلد سيكون أقل ما يمكن. لا يؤثر نقص تدفق الدم إلى الجلد لفترة قصيرة من الزمن على العمليات الحيوية لخلايا الجلد ولكن استمرار ذلك لفترة طويلة يؤدي إلى موت خلايا الجلد بسبب حرمانها من أكسجين والغذاء وتدعى هذه الحالة عضة الجليد frostbite.

ب- الارتجاف العضلي Shivering

يبدأ الارتجاف العضلي، كوسيلة من وسائل توليد الحرارة في الجسم، بالعمل إذا أخفقت العمليات الأخرى في منع استمرار الانخفاض في درجة الحرارة. يرسل مركز تنظيم درجة الحرارة ومناطق أخرى من الدماغ بإشارات عبر الأعصاب الحركية إلى العضلات الهيكلية مما يرفع من توترها tone، وعندما يرتفع التوتر بدرجة كافية فإن ذلك

* يستطيع الإنسان تحمل درجة حرارة 130 °س لمدة 20 دقيقة في جو جاف تماما بينما لا يستطيع، في الجو الرطب تحمل درجة حرارة 46 °س إلا لبضع دقائق.



الشكل 25 – 8 : مخطط يبين آلية تنظيم درجة الحرارة في الجسم.

يؤدي إلى تنبيه مستقبلات الشد في أزواج العضلات المتضادة مما يحدث فيها انقباضات سريعة متبادلة تؤدي إلى توليد الحرارة في الجسم بسبب تبديد جزء من طاقة ATP التي تستهلكها العضلات أثناء انقباضها. تعتبر هذه الآلية فعالة جداً في منع انخفاض درجة حرارة الجسم وذلك لأن كمية الطاقة المتولدة كبيرة، وتسمى هذه الظاهرة توليد الحرارة بالارتجاف Shivering- induced thermogenesis .

ج- زيادة معدل الايض Increased Metabolic Rate

يؤدي انخفاض درجة الحرارة (البرد) إلى إفراز نورإبينفرين من نهايات الأعصاب الودية في مناطق عديدة من الجسم ويؤدي نورإبينفرين إلى زيادة معدل الأيض وإلى زيادة كمية الطاقة المتولدة في الجسم. كذلك فإن الانتقال من الجو الحار إلى الجو البارد أو من فصل دافئ إلى آخر بارد، يؤدي إلى تحفيز تحت المهاد لتفرز هرمون مفرز منشط الدرقية (TRH) الذي يسبب تحرر منشط الدرقية (TSH) من النخامية الأمامية وهذا بدوره يؤدي إلى تحرر هرمونات الدرقية T4،T3. إن هذه الهرمونات تسبب زيادة معدل الأيض كذلك، وتدعى هذه الظاهرة توليد الحرارة كيميائياً chemical (or nonshivering) – induced thermogenesis

الأقلمة للحرارة المرتفعة Heat Acclimation

عندما يصل الشخص إلى منطقة مرتفعة الحرارة لأول مرة فإن قدرته على العمل تكون منخفضة وترتفع درجة حرارته كما ويعاني من تعب شديد وربما يشعر بالإرهاق، ولكن بعد عدة أيام يبدأ بالتحسن وتتحسن قدرته على العمل ويقال عندها بأنه تأقلم لهذه الحرارة المرتفعة. يتمثل التأقلم للحرارة المرتفعة بما يأتي:

1- يبدأ إفراز العرق مبكراً مع بدء العمل ، وتزداد كمية العرق المفرز بشكل واضح.

2- يحدث تغير في تركيب العرق، إذ يعاد امتصاص جزء كبير من صوديوم في قنوات الغدة العرقية بحيث يصبح العرق، الذي كان لحظة إفرازه شبيها بالبلازما من حيث تركيز صوديوم، لا يحتوي إلا القليل منه. يجدر بالذكر أن هذا التكيف يقع تحت سيطرة ألدوستيرون الذي يعيد امتصاص صوديوم في قناة الغدة العرقية بشكل مشابه لعمله في الكلية.

الأقلمة للحرارة المنخفضة Cold – Acclimation

تتمثل الأقلمة للبرد أو الحرارة المنخفضة بما يأتي :

1- زيادة معدل الأيض.

2- زيادة سمك الطبقة العازلة من الدهون تحت الجلد.

3- انخفاض استجابة الارتجاف العضلي عند التعرض للبرد.

4- لوحظ في الإسكيمو وبعض صيادي الأسماك تكيف آخر للبرد يتمثل في حدوث درجة أقل من انقباض الأوعية الدموية في الأصابع مما يتيح لهؤلاء الأشخاص القيام بأعمالهم بشكل مناسب فلا يتعرضون إذا

لعضة الصقيع بهذه الصورة.

بعض الاضطرابات في تنظيم درجة الحرارة
Thermoregulation Disorders

أ ـ ارتفاع درجة الحرارة Hyperthermia

يشمل ارتفاع درجة الحرارة ظواهر تكون فيها درجة الحرارة المرتفعة منظمة من قبل الجسم كما في حالة الحمى fever وأخرى يكون الارتفاع فيها غير منظم مثل ضربة الحرارة أو ضربة الشمس heat stroke والإجهاد الحراري:

1 ـ الحمى Fever : تنتج الحمى عن رفع درجة الحرارة في مركز تنظيم درجة الحرارة إلى قيمة أعلى من القيمة الطبيعية التي كان مثبتاً عليها. لهذا السبب فإن الشخص يشعر بالبرد لأن درجة حرارة العمق والدم والجلد كلها أقل من درجة الحرارة الجديدة. إن الشعور بالبرد يدفع إلى حدوث تضيق شديد في الأوعية الدموية في الجلد، وإلى الإرتجاف وإلى سلوكيات تقلل فقد الحرارة مثل التكور وارتداء ملابس إضافية، وكل هذه الإجراءات ترفع درجة حرارة الجسم إلى الدرجة الجديدة التي ثبتت في مركز تنظيم درجة الحرارة. ويمكن أن يبقى الوضع بهذه الصورة طالما بقي السبب الذي أحدث هذا الارتفاع قائما، فإذا زال السبب وثبّت مركز تنظيم الحرارة درجة الحرارة عند قيمة جديدة منخفضة فإن الشخص يشعر بارتفاع الحرارة ويبدأ بالعرق كما يحدث انبساط في الأوعية الدموية.

فما الذي سبب رفع درجة الحرارة في المقام الأول في حالة الحمى؟ يعتقد بأن ذلك ينشأ بسبب إفراز الجراثيم المرضية لمولدات حرارة pyrogens (مثل إندوتوكسين) يجرى امتصاصها وتدميرها بواسطة الخلايا الأكولة وبسبب إفراز الخلايا الوحيدة والملتهمة الكبيرة (عندما تواجه العدوى) لمواد تدعى مولدات حرارة داخلية endogenous pyrogens . من هذه المولدات، أمكن تشخيص إنترولوكين 1 كما يعتقد بأن عامل موت الأورام tumor necrosis factor (TNF) وإنترولوكين 6 أيضاً ذات دور في هذا المجال. ويعتقد بأن هذه المواد الكيميائية تسبب تحرر بروستاغلاندينات (PGE) وهذه بدورها تعمل على مركز تنظيم الحرارة مما يرفع درجة الحرارة الطبيعية إلى درجة أعلى. إن السبب في هذا الاعتقاد يعود إلى أن المواد المثبطة لانتاج بروستاغلاندينات مثل أسبرين تخفف الحمى وتوصف كأدوية في هذا المجال.

هل تعد الحمى ظاهرة مفيدة من ناحية بيولوجية؟ إن الجواب على ذلك هو بالإيجاب وذلك لأن الحمى تستثير كثيراً من العمليات الحيوية الوقائية ضد العدوى، فنشاط الخلايا الدفاعية (الملتهمة الكبيرة مثلاً) ونشاط الخلايا المناعية، ونشاط أنزيمات الأجسام المحللة وقدرتها التدميرية، ونشاط الخلايا الأكولة وقدرتها على إنتاج إنترفيرون المضاد للفيروسات كلها تزداد بارتفاع درجة الحرارة. من جانب آخر فإن شعورنا بالحمى يدفعنا لاستشارة الطبيب (أو الخلود للراحة) مما يمكن الجسم من القضاء على مسبب العدوى الذي غالباً ما ترتبط الحمى به، ومن هذا المنطلق فإن بعض الأطباء يميل إلى عدم وصف علاجات مسكنة للحرارة خاصة إن لم تكن مرتفعة جداً.

2 ـ الإجهاد الحراري Heat Exhaustion : يمثل الإجهاد الحراري ارتفاعاً غير مسيطر عليه unregulated في درجة الحرارة. يبدأ مسلسل الإجهاد الحراري بسبب نقص حجم البلازما نتيجة للتعرق الزائد وبسبب توسع الأوعية الدموية في الجلد وهذان الأمران يؤديان إلى انخفاض الناتج القلبي وإلى نقص المقاومة الخارجية والأمرين الأخيرين معاً يؤديان إلى انخفاض ضغط الدم مما يسبب الانهيار والغيبوبة.

يحدث الإجهاد الحراري نتيجة لعمل آليات تبديد الحرارة بشكل فعال ولهذا فإن درجة حرارة الجسم لا ترتفع في هذه الحالة، لكن الاغماء الذي يحدث سيدفع المصاب حتماً إلى التوقف عن العمل في الجو الحار. وهكذا فإنه ينظر للإجهاد الحراري على أساس أنه صمام أمان لتنظيم حرارة الجسم.

3 ـ ضربة الحرارة Heat stroke: عند التعرض المباشر لحرارة الشمس المرتفعة لفترة طويلة وخاصة عندما يكون الجو رطباً فإن الإجهاد الحراري لفترة طويلة قد يسبب ضربة الحرارة. في هذه الحالة ترتفع درجة حرارة الجسم وتستمر بالارتفاع بشكل غير مسيطر عليه (تصل بين 41 - 42 °س)، وعلى الرغم من هذا الارتفاع فإن آليات تبديد الحرارة تتوقف عن العمل خلافاً لما هو عليه الوضع في الإجهاد الحراري، إذ لا يفرز العرق أثناء ضربة الحرارة بل ويزداد معدل الأيض أيضا الأمر الذي يشير إلى حدوث آلية تغذية راجعة إيجابية تسبب المزيد من ارتفاع درجة حرارة الجسم. ويعتقد بأن توقف إفراز العرق ينتج بسبب خلل في عمل مركز تنظيم الحرارة نتيجة لنقص كمية الدم المتدفقة إلى الدماغ مما يؤثر على هذا المركز وعلى أجزاء أخرى في الدماغ.

يشعر المصاب بضربة الحرارة بانهيار وغيبوبة delirium وتقلصات عضلية ثم إغماء وقد يؤدي ذلك إلى الوفاة إن لم تعاد درجة الحرارة بسرعة إلى قيم مقبولة. يمكن إسعاف المريض بالغمر في ماء بارد بسرعة وإعطائه السوائل. ويكون كبار السن عادةً أكثر تعرضاً للإجهاد الحراري وضربة الحرارة.

ب ـ انخفاض درجة الحرارة Hypothermia

عند انخفاض درجة حرارة الجسم إلى 26 - 28 °س فإن الحياة تصبح مستحيلة تقريباً وذلك لحدوث ليفية عضلية قلبية myocardial fibrillation . في كبار السن مثلاً يمكن أن تنخفض درجة حرارة داخل الجسم إلى حوالي 35 °س وذلك بسبب انخفاض درجة الحرارة الطبيعية داخل مركز التحكم الحراري، ويحدث هذا الانخفاض دون أن يستثير ذلك آليات إنتاج الحرارة كالارتجاف. إن مثل هؤلاء الأشخاص إذا ما تعرضوا لظروف بيئية باردة فإن آليات إنتاج الحرارة وحفظها لديهم لا تستطيع مواجهة الظروف البيئية الباردة. يؤدي انقطاع تدفق الدم إلى الجلد عادةً إلى ألم وإلى اختناق نسيجي موضعي قد يصل أحياناً إلى حد عضة الصقيع. وعلى الرغم من أن الانخفاض في درجة الحرارة في الكبار يمكن أن ينظر إليه على أساس أنه انخفاض مسيطر عليه، فإنه في غير ذلك من الأشخاص قد لا يكون مسيطراً عليه ويمكن أن يعرض أجزاء من الجسم للموت.

الفصل السادس والعشرون



26

تنظيم التوازن الحامضي القاعدي

Regulation of Acid–base Balance

- الحوامض 487
- القواعد 487
- ثابت التفكك ومعادلة هندرسن ـ هسلبالك 488
- قياس درجة 488
- المحاليل الدارئة (المنظمة) 489
- نظام دارئ بيكربونات 490
- نظام دارئ فوسفات 490
- البروتينات كدارئ 491
- دور الجهاز التنفسي في التوازن الحامضي القاعدي 491
- دور الكليتين في تنظيم التوازن الحامضي القاعدي 492
- اضطرابات التوازن الحامضي القاعدي 492
- الحامضية التنفسية 493
- القاعدية التنفسية 493
- الحامضية الأيضية 493
- القاعدية الأيضية 493
- الآثار الضارة للحامضية والقاعدية 493

تنظيم التوازن الحامضي القاعدي
Regulation of Acid-base Balance

ينتج جسم الإنسان 15 - 20 جزيئي (مول) من الحامض يومياً، ومعظم هذه الكمية من الحامض تشتق من ثاني أكسيد الكربون الذي تنتجه الخلايا أثناء حرقها جلوكوز. فهذا الغاز الحامضي يذوب في الماء حسب المعادلة:

$$H_2CO_3 \rightarrow CO_2 + H_2O$$

معطياً حامض كربونيك. ونظراً لأن الرئتين تستطيعان إخراج معظم هذا الحامض لذا فإنه يطلق عليه حامض متطاير volatile acid. كذلك فإن أيض المواد الغذائية ينتج أحماضاً وقواعد (والأحماض أكثر من القواعد) تكون غير متطايرة nonvolatile acids. فالأحماض الأمينية المحتوية على الكبريت (سيستين وميثايونين) تنتج حامض كبريتيك بينما أحماض لايسين وآرجنين وهستدين تنتج حامض هيدروكلوريك، وتنتج بعض البروتينات المحتوية على فوسفور حامض فوسفوريك، كما تنتج العضلات أثناء أيضها لجلوكوز في ظروف لاهوائية حامض لبنيك. يتم التخلص من الأحماض غير المتطايرة عادةً بواسطة الكلية أو بواسطة معادلتها بالأنظمة الدارئة (المنظمات) buffers كما سنبين.

إزاء هذا التدفق الكبير للأحماض (أو القواعد) إلى الجسم، فإن أنظمة الجسم تتعطل عادةً عن العمل إذا خرجت درجة الأس الهيدروجيني (درجة الحموضة والقاعدية) pH عن المدى 6.8 - 7.8 وتصبح الحياة مستحيلة. تعمل أجهزة الجسم بشكل مقبول إذا كانت درجة pH للدم الشرياني 7.4 وللدم الوريدي والسائل النسيجي 7.35 وللسائل داخل الخلايا 7.0، وعندما ترتفع درجة pH للدم الشرياني عن 7.35 - 7.45 فإننا نقول أن الفرد يعاني من قلوية alkalosis وإذا انخفضت عن 7.35 فإننا نقول أنه يعاني من حامضية acidosis (على الرغم من أن 7.35 هي أقرب إلى القاعدية منها إلى الحامضية حيث درجة التعادل هي 7.0). وتعمل أنظمة عديدة في الجسم لإبقاء درجة pH للدم ثابتة بقدر الإمكان. وسندرس في هذا الفصل هذه الأنظمة وكيف تعمل.

الحوامض Acids

يعرف الحامض بأنه المادة التي تحرر أيونات هيدروجين (H^+) بكميات محسوسة، ونظراً لأن أيون هيدروجين لا يزيد عن كونه بروتوناً، لذا فإن الحامض يعرف أحياناً بأنه معط للبروتونات proton donor. ولو نظرنا إلى تحلل حامض هيدروكلوريك في المعادلة الآتية:

$$H^+ + Cl^- \rightarrow HCl$$

حامض أيون سالب بروتون

فإن الحامض ينحل في الماء إلى أيونات سالبة وإلى بروتونات وأن الأيونات السالبة لا تؤثر على الحموضة إطلاقاً بل إن الحموضة مرتبطة بمقدار تركيز أيون H^+. وعادةً ما يكون حامض هيدروكلوريك كامل التحلل ولذا فإنه يدعى حامضاً قوياً strong acid. لكن لو نظرنا إلى تحلل حامض آخر مثل حامض الخل HAC فان المعادلة الممثلة لتحلله في الماء ستكون على النحو الآتي:

$$HAC \rightarrow H^+ + AC^- + HAC$$

مما يشير إلى أن جزءاً من الحامض لم ينحل والغالب أن يكون الجزء الذي لم ينحل (HAC) كبيراً. أي أن أيونات هيدروجين المنطلقة تكون قليلة وبذا يدعى حامضاً ضعيفاً weak acid. وفي حالة الأحماض الضعيفة (مثل حامض الخل وحامض كربونيك) فإن جزيئات الحامض غير المنحلة تكون في توازن ديناميكي مع الأيونات المنحلة وتكتب معادلة التفكك لهذا الحامض على النحو الآتي:

$$HAC \rightleftharpoons H^+ + AC^-$$

دعنا نتأمل ماذا يحدث لو أضفنا H^+ إلى هذا الحامض. إن هذا سيؤدي إلى زيادة أيونات هيدروجين في الجانب الأيمن للمعادلة مما يدفع التوازن باتجاه اليسار أي باتجاه إنتاج الحامض HAC غير المنحل، فلا تزداد الحموضة. لكن لو أضفنا قاعدة أو أيونات OH^- فإن هيدروكسيل سيتحد مع أيونات H^+ وهذا يدفع التوازن باتجاه اليمين أي باتجاه تحلل مزيد من الحامض، فلا تزداد القاعدية. وهكذا فإن هذا الحامض الضعيف سيلعب دوراً مهماً كمحلول منظم (دارئ) إذ أنه يقاوم زيادة الحموضة كما يقاوم زيادة القاعدية.

القواعد Bases

تعرف القواعد بأنها مركبات تعطي عند انحلالها بالماء مجموعة هيدروكسيل (OH^-) كما تعرف بأنها مستقبلة للبروتونات proton acceptor. فهيدروكسيد صوديوم مثلاً ينحل في الماء إلى صوديوم وهيدروكسيل كما في المعادلة:

$$NaOH \rightarrow Na^+ + OH^-$$

قاعدة ← أيون موجب + هيدروكسيل

ويكون التفكك كاملاً في هذه الحالة حيث يعتبر هيدروكسيد صوديوم قاعدة قوية strong base لكن بيكربونات صوديوم لا تنحل بنفس الدرجة، لذا فهي قاعدة ضعيفة:

$$NaHCO_3 \rightarrow Na^+ + HCO_3^-$$

أيون موجب مستقبل للبروتون

وهي قاعدة لأن بيكربونات (HCO_3^-) قادرة على استقبال H^+ كما في المعادلة:

$$H^+ + HCO_3^- \rightleftharpoons H_2CO_3$$

لو أضفنا إلى محلول القاعدة الضعيفة هذه حامضا فإن التوازن سيزاح باتجاه اليمين منتجاً حامض كربونيك ضعيف وغير منحل ولذا فلا تزداد الحموضة بشكل ملحوظ كما أننا إذا أضفنا قاعدة أو OH^- فإنها تتحد مع H^+ منتجة ماء مما يسبب إزاحة للتوازن نحو اليسار أي باتجاه تحلل مزيد من H_2CO_3 وباتجاه إنتاج حامض وهذا سيؤدي إلى عدم زيادة القاعدية أو إلى عدم تغير pH. هكذا، فإن القاعدة الضعيفة هذه تلعب دوراً مهماً كمحلول منظم إذ أنها تقاوم زيادة الحموضة وزيادة القلوية.

ثابت التفكك ومعادلة هندرسن – هسلبالك
Dissociation Constant and Henderson – Hassalbalch Equation

عندما يتحلل حامض مثل HA فإن تفككه يكتب كالآتي:

$$HA \rightleftharpoons H^+ + A^-$$

وهذا يشير إلى حدوث تفكك عندما يسير التفاعل نحو اليمين وإلى حدوث ارتباط عندما يسير التفاعل نحو اليسار. ويشار إلى معدل تفاعل التفكك بأنه يساوي حاصل ضرب تركيز الحامض في ثابت معدل التفكك dissociation rate constant الذي يرمز له K_1 أما معدل الارتباط فيساوي حاصل ضرب تركيز H^+، A^- وثابت معدل الارتباط association rate constant أو K_2. تكتب معادلة التفكك للحامض عند حدوث اتزان على النحو الآتي:

$$K_1 \times [HA] = K_2 [H^+][A^-]$$

وبإعادة الترتيب،

$$K_1/K_2 = [H^+][A^-]/[HA]$$

يعبر عن K_1/K_2 بثابت جديد يدعى ثابت الاتزان equilibrium constant أو ثابت التفكك dissociation constant ويرمز له بالرمز (Ka)، وهكذا فإن:

$$Ka = [H^+][A^-]/[HA]$$

يكون ثابت الاتزان أو ثابت التفكك مرتفعاً في حالة الحوامض القوية وذلك لأن معظم الحامض أو كله يكون منحلاً أي أن تركيز كل من A^-، H^+ يكون مرتفعاً. أما في الأحماض الضعيفة مثل حامض الخل وكربونيك فهو منخفض، فهو لحامض الخل مثلاً 1.8×10^{-5} ولكربونيك 7.9×10^{-7} ولفوسفوريك 1.6×10^{-7} وبسبب انخفاض قيمة Ka فإنه يعبر عنها عادةً بصورة لوغارتيمية حيث:

$$pKa = - \text{Log } Ka$$

وهكذا فإن pKa* لحامض الخل هي 4.7 ولكربونيك هي 6.1 ولفسفوريك هي 6.8، لذا فإنه كلما أرتفعت قيمة pKa كان الحامض ضعيفاً.

وقد حور الباحثان هندرسون وهسلبالك معادلة التفكك أثناء الاتزان لتأخذ صورة لوغارتيمية على النحو الآتي:

$$Ka = [H^+][A^-]/[HA]$$

بإعادة الترتيب واستخدام الصورة اللوغارتيمية:

$$[H^+] = Ka \times [HA]/[A^-]$$

$$\text{Log } [H^+] = \text{Log } Ka + \text{Log } [HA]/[A^-]$$

$$- \text{Log } [H^+] = - \log Ka + \text{Log } [A^-]/[HA]$$

باستخدام تعريف pH وتعريف pKa:

$$pH = pKa + \text{Log } [A^-]/[HA]$$

أي أن:

$$pH = pKa + \text{Log } [\text{الأيون السالب}]/[\text{الحامض}]$$ (القاعدة المرافقة)

إن تحوير المعادلة بصورة لوغارتيمية مفيد جداً إذ أنه يعني أننا إذا استطعنا معرفة نسبة القاعدة المرافقة أو الأيون السالب إلى الحامض لمحلول معروفة pKa له فإننا نستطيع حساب pH بسهولة لهذا المحلول (هذا الأمر مطلوب بشكل واسع عند تحضير المحاليل الدارئة). لكن الأكثر أهمية من ذلك أنه إذا أردنا لدرجة pH أن تبقى ثابتة كما هو الحالة في درجة pH الدم مثلاً وكانت pKa معروفة فإننا نستطيع التحكم بنسبة القاعدة المرافقة إلى الحامض لكي تبقى pH ثابتة، وهذا ما يقوم به الجسم فعلاً. فعندما تنخفض pH (تزداد الحموضة) مثلاً، فإن الجهاز التنفسي يقوم بالتخلص من كمية من CO_2 الحامض أي يتحكم بالحد الأخير من المعادلة كما تقوم الكلية بعمل مماثل من خلال التحكم بكمية HCO_3^- القاعدي.

قياس درجة pH

يمثل الشكل (26-1) درجة pH لبعض المحاليل البيولوجية والغذائية وذات العلاقة بحياتنا اليومية. وقد استخدم مصطلح pH للإشارة إلى تركيز أيون هيدروجين حيث تعرّف pH بأنها اللوغارتيم السالب (للأساس 10) للتركيز الجزيئي (مول/لتر) لأيون هيدروجين وبشكل رياضي، فإن:

$$pH = - \text{Log } [H^+] = \text{Log } 1/[H^+]$$

يتراوح تدريج pH بين صفر و 14 وهو يعتبر تدريجاً مريحاً للأغراض العملية إذ أننا نستطيع أن نعبر عن مدى واسع جداً من التراكيز لمحاليل الحوامض أو القواعد (من 1مول/لتر إلى 10^{-14} مول/لتر) باستخدام تدريج محدود المدى يتراوح بين صفر و14. فدرجة pH لمحلول جزيئي تركيزه (1مول/لتر) من حامض قوي مثل HCl تحسب على النحو الآتي :

$$pH = -\text{Log } [H^+] = -\text{Log } [1] = -\text{Log } 1 = 0$$

بينما pH لمحلول جزيئي تركيزه (1مول/لتر) من قاعدة قوية مثل NaOH هو:

$$pH = - \text{Log } [H^+] = - \text{Log } [10^{-14}] = - (-14) = 14$$

لتفسير كيف تم حساب الجزء الأخير من المثال دعنا ندرس معادلة تفكك الماء. تكتب معادلة تفكك الماء البسيطة على الصورة الآتية:

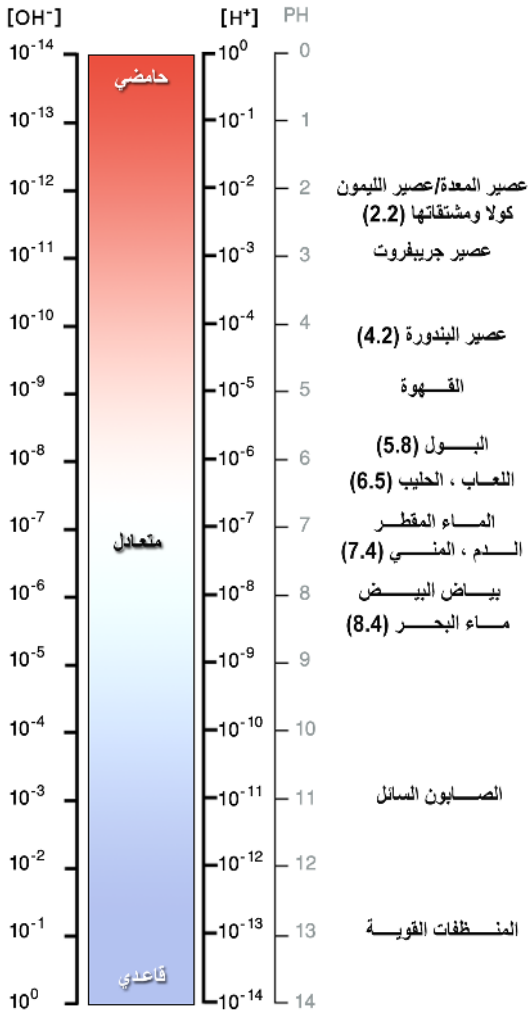
$$H_2O \rightleftharpoons H^+ + OH^-$$

وباستخدام مفهوم ثابت التفكك K لهذا التفاعل فإن:

$$K = [H^+][OH^-]/[H_2O]$$

ولأن ميل الماء للتفكك هو صغير جدا فإن تركيز الماء $[H_2O]$ يكون كبيراً جداً وثابتاً تقريباً ولهذا فإن حاصل ضرب $K \times [H_2O]$ وهو ثابت تقريباً ويساوي $[H^+] \times [OH^-]$ وقد جرى التعبير عن القيمة $K \times [H_2O]$ بثابت آخر يعرف بحاصل ضرب الأيونات للماء ion product of water ويرمز له بالحرف Kw بحيث تصبح المعادلة:

* تعرف pKa بأنها pH التي يتساوى عندها تركيز القاعدة المرافقة الناتجة عن التفكك مع تركيز الحامض غير المنحل.



الشكل 26 – 1 : مخطط يبين درجة الحموضة والقاعدية لبعض السوائل ذات العلاقة بحياتنا اليومية.

$$K \times [H_2O] = [H^+] \times [OH^-]$$

بالصورة الآتية:

$$Kw = [H^+] \times [OH^-]$$

وقد حسبت قيمة Kw فوجد بأنها تساوي $1 \times 10^{-14} M^2$ على درجة حرارة 25 °س. تبين المعادلة السابقة أنه في أي محلول مائي (سواءً أكان قاعدياً أم حامضياً) فإن حاصل ضرب أيونات $[H^+]$ في $[OH^-]$ سيكون ثابتاً ويساوي $10^{-14} M^2$. هكذا فإن محلولاً قاعدياً لهيدروكسيد صوديوم تركيزه 1مول/لتر يحسب تركيز أيون هيدروجين فيه (أو درجة pH) على النحو الآتي:

$$Kw = [H^+][OH^-]$$

ولأن 1 مول من NaOH سينحل إلى 1 مول Na^+ + 1 مول OH^-، فإن

$$10^{-14} M^2 = [H^+][1M]$$
$$[H^+] = 10^{-14} M^2 / 1M$$
$$[H^+] = 10^{-14} M$$
$$\text{Log}\,[H^+] = -14$$
$$-\text{Log}\,[H^+] = +14$$
$$pH = 14$$

المحاليل الدارئة (المنظمة) Buffers

يعرف الدارئ بأنه المادة التي تقاوم التغيرات المفاجئة والواسعة في درجة pH. يقوم الدارئ بمقاومة التغيرات في درجة pH وذلك بأن يرتبط بأيونات هيدروجين (يعمل كقاعدة) عندما تضاف للمحلول مادة حامضية ويرتبط بأيونات OH أو يطلق أيونات H^+ عندما تضاف له مادة قاعدية. يجب أن نؤكد هنا أن الدارئ لا يمنع التغير في درجة pH تماماً إذ أن pH ستنخفض عند إضافة حامض وسترتفع عند إضافة قاعدة ولكن مقدار التغير يكون في حده الأدنى ويعتمد على كمية وطبيعة المادة المضافة (إذا كانت قوية أو ضعيفة وعلى كمية وطبيعة الدارئ نفسه).

لا تصلح أية مادة عند أذابتها بالماء لأن تشكل محلولاً دارئاً، فالدارئ عادةً يتكون من حامض ضعيف وقاعدة ضعيفة وتكون القاعدة الضعيفة عادةً هي القاعدة المزاوجة conjugate base (أو الأيون السالب) المرافقة للحامض. السبب في ذلك أن تفكك الحامض الضعيف لا يكون كاملاً ويكون قابلاً للانعكاس reversible ولهذا فإنه عند إضافة حامض (أو أيونات هيدروجين) يسير التفاعل باتجاه الارتباط لتكوين الحامض غير المنحل وبذا لا تنخفض pH وعند إضافة قاعدة (على شكل أيونات OH^- أو على شكل مستقبل للبروتونات) فإن التفاعل يسير باتجاه التفكك ليعطي مزيداً من أيونات H^+ وبذا لا ترتفع pH.

يحتوي الجسم على ثلاثة أنظمة دارئة رئيسية هي أنظمة بيكربونات وفوسفات والبروتينات. فبيكربونات مهم في تنظيم pH للسائل خارج الخلايا وفوسفات مهم في تنظيم pH في البول وفي السائل داخل الخلايا. أما نظام البروتينات فإنه مهم في البلازما وفي داخل الخلايا وقليل الأهمية في السائل النسيجي لعدم وجود البروتينات فيه.

على الرغم من أن النظام الدارئ لبيكربونات هو الأكثر أهمية من بين هذه الأنظمة بسبب سعة انتشاره (كميته) إلا أن الأنظمة الثلاث تعمل معاً (حيثما وجدت معاً في نفس الحجرة) وتكون في توازن مع تركيز أيون هيدروجين نفسه. وقد أطلق على هذا المفهوم مصطلح مبدأ متساوي الهيدروجين isohydric principle ويمكننا الإشارة إلى هذا المفهوم بالصورة الرياضية الآتية:

$$pH = 6.1 + \text{Log}\,[HCO_3^-]/[H_2CO_3^-]$$
$$pH = 6.8 + \text{Log}\,[HPO_4^{2-}]/[H_2PO_4^-]$$
$$pH = pK_{protein} + \text{Log}\,[\text{proteinate}^-]/[\text{H–proteinate}]$$

فحينما يضاف حامض (H^+) إلى سوائل حجرة معينة فإن جميع أزواج المحاليل الدارئة الثلاث تشترك أو تساهم في امتصاص هذا الحامض وتكون مساهمة كل منها معتمدة على pK للدارئ وعلى كميته وعلى النسبة بين قاعدته الضعيفة وحامضه. فمثلاً ستكون مساهمة نظام الدارئ للبروتينات محدودة جداً في حجرة السائل النسيجي إذ أن البروتينات موجودة بكمية ضئيلة هناك. ونظراً لاشتراك الأنظمة الثلاث في الغالب في تنظيم pH لمحلول حجرة معينة فإن التغير في نسبة زوج منها مثل HCO_3^-/H_2CO_3 يشير إلى حدوث تغير في الأزواج الأخرى في الوقت نفسه. وسنناقش في البنود الآتية هذه الأنظمة الدارئة ببعض التفصيل:

نظام دارئ بيكربونات Bicarbonate Buffers System

يكتسب هذا النظام أهميته كدارئ في سوائل الجسم للأسباب الآتية:

أ- إن مكوناته موجودة في الجسم بكميات كبيرة، فأحد مكوناته وهو CO_2 ينتج بكميات غير محدودة في كل خلايا الجسم كناتج لعملية الأيض، كما أن مكونه الآخر وهو HCO_3^- موجود بكميات معقولة في السائل خارج الخلايا إذ أن تركيزه في هذه السوائل يتراوح بين 22 - 26 ملميكافيء /لتر، وحيث أنه يوجد حوالي 17 لتراً من السائل خارج الخلايا لذا فإن بيكربونات تستطيع أن ترتبط بحوالي 17 لتر × 25/لتر = 425 ملميكافيء من H^+ فتمنعها من إنقاص درجة pH أو من زيادة الحموضة.

ب- إن كلاً من الرئتين والكليتين تستطيع التحكم بمكونات هذا النظام الدارئ، فالرئتان تخرجان كميات من CO_2 والكليتان تخرجان أو تعيدان امتصاص HCO_3^- بينما الأنظمة الدارئة الأخرى لا يتم التحكم بها بواسطة الرئتين والكليتين معاً.

ج- إن الجسم قادر على تغيير مقادير مكونات هذا النظام الدارئ حسب التغيرات التي تطرأ على درجة pH، فالكليتان مثلاً تستطيعان إخراج بيكربونات القاعدية مع البول عندما تكون القاعدة فائضة في الجسم كما تستطيعان بناء بيكربونات (كما سنوضح) وإضافتها إلى الدم عندما يكون الحامض زائداً. كذلك، فالرئتان تستطيعان إخراج كميات أكبر من CO_2 بزيادة معدل وعمق التنفس عندما يكون الحامض زائداً أو تخرجان كميات أقل منه إذا كانت القاعدة في الجسم زائدة، ويسمى سلوك الكليتين والرئتين هذا استجابة تعويضية compensatory response.

هذه الاستجابات التعويضية تجعل نظام دارئ بيكربونات أشبه بالنظام المفتوح open system منه بالنظام المغلق، فالنظام المفتوح يعطي هذا الدارئ ميزة إضافية تجعله قادراً على التحكم بشكل أكبر بدرجة pH وذلك على الرغم من أن pKa له هي 6.1 وهي بعيده بعض الشيء عن 7.4 وهي درجة pH الطبيعية للدم. يتكون نظام دارئ بيكربونات من الزوج المترافق CO_2/HCO_3^- والتفاعل الذي يمثل هذا النظام الدارئ يكتب على النحو الآتي :

carbonic anhydrase (CA)

$$CO_2 + H_2O \rightleftharpoons H_2CO_3 \rightleftharpoons H^+ + HCO_3^-$$

الجزء الأول من التفاعل (يسار المعادلات) يدعى تميؤ hydration إذا سار نحو اليمين إذ أن CO_2 يذوب في الماء مكوناً حامض كربونيك وإذا سارالتفاعل نحو اليسار فهو تجفيف dehydration إذ ينحل الحامض معطياً CO_2. هذا الجزء من التفاعل هو المحدد لمعدل التفاعل الكلي إذ أنه بطيء ولا يتم بمعدل معقول إلا بوجود أنزيم CA المحتوي على الزنك، ونجده يحدث حيث يوجد الأنزيم (يوجد في خلايا الدم الحمراء وخلايا أنابيب الكلية وخلايا البنكرياس والمعدة والجسم الهدبي للعين والضفائر المشيمية للدماغ). أما الجزء الثاني من التفاعل (يمين المعادلات) فيتم تلقائيا ويتحلل فيه الحامض إلى H^+ وهذه هي التي تمثل الحموضة و HCO_3^- التي تشكل المكون الثاني لنظام الدارئ وتمثل القاعدة المزاوجة. وبالتعويض في معادلة هندرسون-هسلبالك فإن المعادلة لهذا النظام تكتب كالآتي:

$$pH = pKa + \text{Log}\,[HCO_3^-]/[H_2CO_3]$$
$$7.4 = 6.1 + \text{Log}\,[HCO_3^-]/[H_2CO_3]$$

ولكي تبقى pH في السائل خارج الخلايا ثابتة عند7.4 فإن الحد الأخير من المعادلة يجب أن تبقى قيمته 1.3 (7.4 - 6.1 =1.3) أي أن نسبة $[HCO_3^-]/[H_2CO_3]$ يجب أن تساوي 20 (لوغارتيم 20 = 1.3). فإذا كان $[HCO_3^-]$ في السائل خارج الخلايا بشكل طبيعي هو 24ملميكافيء /لتر * فإن تركيز $[HCO_3^-]$ يجب أن يكون 1.2 ملميكافيء/لتر(24/1.2 = 20). فإذا نقص تركيز الحامض عن هذه القيمة فإن على الكليتين إخراج كميات أكبر من HCO_3^- لكي تبقى النسبة ثابتة (أي 20) وإذا زاد تركيز الحامض عن 1.2 ملميكافيء/لتر فإن على الرئتين إخراج الزائد منه على هيئة CO_2 أو أن على الكليتين بناء HCO_3^- جديد للحفاظ على النسبة فإذا لم تستطع الكليتان أو الرئتان القيام بما هو مطلوب منهما بسبب حالة مرضية أو لأي سبب آخر فإن pH حتما ستتغير عن 7.4 على افتراض عدم تدخل الأزواج الأخرى من الدارئات.

كيف يحسب تركيز الحامض في دارئ بيكربونات؟ إن معظم الحامض الموجود في البلازما موجود على هيئة CO_2 مذاب في ماء البلازما، أما حامض كربونيك فإن نسبته تكون منخفضة جداً (1 حامض كربونيك : 400 CO_2 مذاب) ولهذا فإن مساهمة حامض كربونيك تكون منخفضة فعلاً وما يجدر الاهتمام به كمادة حامضية تشكل مقام الحد الأخير من المعادلات السابقة هو CO_2 المذاب. وحيث أن كمية CO_2 المذاب تعتمد على ضغطه الجزئي P_{CO2}، وهو يساوي حوالي 40 ملم زئبق بشكل طبيعي، وعلى معامل ذائبيته في الماء التي يعبر عنها بالرمز α، والتي تساوي 0.03 ملليمول/لتر/ملم زئبق، عند درجة 37 °س، وباعتبار درجة حرارة الجسم ثابتة عند هذه الدرجة، فإن كمية CO_2 المذاب (أو تركيز الحامض) تساوي:

40 ملم زئبق ×0.03(ملليمول/لتر)/ (ملم زئبق) = 1.2 ملليمول/لتر،

وهكذا فإن المعادلة السابقةيمكن كتابتها بالصورة الآتية:

$$pH = pKa + \text{Log}\,[HCO_3^-]/\alpha.\,P_{CO2}$$
$$= 6.1 + \text{Log}\,24/0.03x40$$
$$= 6.1 + \text{Log}\,20$$
$$= 6.1 + 1.3$$
$$= 7.4$$

لهذا فإن من الضروري قياس كل من P_{CO2}، HCO_3^- في العينات المخبرية للاستدلال على فيما إذا كانت القاعدة زائدة أو منخفضة، وعلى ما إذا كان الحامض زائداً أو منخفضاً ومقارنة ذلك مع pH للدم (التي يجرى قياسها كذلك) لمعرفة نوع الخلل في التوازن الحامضي القاعدي، إذا كان هناك خلل.

نظام دارئ فوسفات Phosphate buffer

إن مكونات هذا الزوج الدارئ هي $H_2PO_4^-$ (ثنائي هيدروجين

* حيث أن شحنة بيكربونات هي أحادية سالبة فان 1 ملميكافيء/لتر تعادل 1 ميلمول/لتر.

فوسفات) التي تعمل كحامض ضعيف والتي تكون عادةً على هيئة ملح صوديوم (NaH_2PO_4) وأحادي هيدروجين فوسفات HPO_4^{2-} الذي يعمل كقاعدة ضعيفة فلو أضفنا له حامضاً قوياً فإن التفاعل يأخذ الصورة الآتية:

$$HCl + Na_2HPO_4 \rightleftharpoons Na\,H_2\,PO_4 + Na\,Cl$$

يعتبر محلول دارئ فوسفات نظاماً جيداً لأن pKa له هي 6.8، وهي أقرب إلى 7.4 من pKa الخاص بنظام بيكربونات، أي أن قيمة الحد الأخير لمعادلة هندرسون- هسلبالك يجب أن يكون 0.6 فقط (7.4 - 6.8)، وهذا يعني أن نسبة القاعدة إلى الحامض ستكون 4 فقط. لكن عيب هذا النظام يكمن في أن كميته في السائل خارج الخلايا منخفضة (حوالي 1 ملليمول/لتر) وهذا يجعل قدرته على امتصاص H^+ منخفضة (17 لترا × 1 ملليمول/لتر = 17 ملليمول، قارن ذلك بحوالي 425 ملليمول من الحامض في حالة نظام بيكربونات). لهذا فإن دارئ فوسفات يعمل بشكل جيد في البول وفي السائل داخل الخلايا حيث يكون تركيز فوسفات مرتفعاً.

بالإضافة إلى فوسفات غير العضوي الحر، فإن بعض مركبات فوسفات تعمل على تنظيم درجة pH فهناك بعض أملاح فوسفات في العظم يمكن أن ترتبط بالبروتونات وهناك فوسفات غير عضوي على هيئة ATP، ADP، وفوسفات كرياتين وهذه توجد داخل الخلايا وتستطيع تنظيم pH. وسنبين دور فوسفات في تنظيم pH في بندٍ لاحق. أكتب معادلة تفاعل دارئ فوسفات عندما تضاف له قاعدة.

البروتينات كدارئ Proteins as buffers

تعتبر البروتينات نظاماً دارئاً مهماً في البلازما وفي السائل داخل الخلايا حيث تشكل البروتينات حوالي ¾ القوة المنظمة لدرجة pH في الجسم بكامله. يعزى ذلك إلى وجود البروتينات بكميات كبيرة داخل الخلايا، ولهذا فإنها تعتبر الأكثر قوةً وكمية كنظام دارئ في الجسم.

البروتينات هي سلاسل من الأحماض الأمينية بعضها بل أغلبها، لديها مجموعات جانبية حرة. بعض هذه المجموعات الحرة هي مجموعات كربوكسيل -COOH الحامضية التي تحرر H^+ عند درجة 7.4 على النحو الآتي:

$$R - COOH \rightarrow R - COO^- + H^+$$

وبعض المجموعات الحرة هي مجموعات أمين NH_2 – القاعدية التي لها القدرة على الارتباط بأيون هيدروجين كالآتي:

$$R - NH_2 + H^+ \rightarrow R - NH_3^+$$

وهكذا فالحامض الأميني الحر يستطيع أن يحرر H^+ من مجموعة -COOH أي يعمل كحامض ويستطيع أن يعمل كقاعدة بارتباط أيون هيدروجين إلى مجموعة أمين ومثل هذه المواد تسمى عادة مواداً أمفوتيرية amphoteric.

يوجد في البلازما بروتينات ألبيومين وجلوبيولين التي تعمل كمنظمات (دارئات) مهمة في البلازما، لكن هيموجلوبين الذي يوجد داخل الخلايا الحمراء يعمل كمنظم مهم داخل الخلايا إذ يرتبط H^+ المتحرر من تحلل حامض كربونيك بمجموعات أمين للأحماض الأمينية لهيموجلوبين وبذا لا ترتفع الحموضة بشكل كبير. كذلك فإن مجموعات أمين في هيموجلوبين ترتبط بـ CO_2 نفسه مكونة مركباً هو carbaminohemoglobin مما يمنع CO_2 من التميؤ وتكوين H_2CO_3 وتحلل هذا الأخير إلى H^+، مما يمنع انخفاض pH، وقد أشرنا إلى هذا الأمر بالتفصيل في الفصل الثامن عشر.

التوازن الحامضي القاعدي

دور الجهاز التنفسي في التوازن الحامضي القاعدي

تنتج خلايا الجسم يوميا من CO_2 ما يعادل 13.000 ملليمكافيء من H^+ (باعتبار أن كل جزيء CO_2 قادر على إعطاء بروتون واحد). هذه الكمية من الحامض لو بقيت في الجسم لأدت إلى إحداث تغيير كبير في درجة pH لسوائل الجسم باتجاه الحموضة. لكن الجهاز التنفسي عندما يعمل بشكل طبيعي لا يسمح لهذه الكمية من CO_2 (أو الحامض) بالتراكم في الجسم، إذ يقوم بالتخلص من CO_2 بعملية الزفير كما نعرف. وعادةً ما يكون P_{CO_2} في هواء الحويصلات مساوياً لقيمته في الدم الشرياني بسبب انتشار CO_2 من الشعيرات الدموية الرئوية نحو هواء الحويصلات حتى الوصول إلى الاتزان.

لقد أشرنا سابقاً إلى المعادلة التي تمثل معالجة الرئتين لثاني أكسيد الكربون الناتج من عمليات الأيض وهي على النحو الآتي:

$$CO_2 + H_2O \rightleftharpoons H_2CO_3 \rightleftharpoons H^+ + HCO_3^-$$

يكون مقدار H_2CO_3 في اتزان مع كل من CO_2 المذاب (الجانب الأيسر للمعادلة) ومع H^+، $HCO3^-$ في البلازما (الجانب الأيمن للمعادلة). لهذا فإن إزالة CO_2 (أي إنقاص تركيزه) من الجسم أثناء الزفير يزيح التوازن في هذه المعادلة باتجاه اليسار أي يسبب اتحاد H^+، HCO_3^- لتكوين H_2CO_3 لكي يتحلل معطيا CO_2 سيصرف هو الآخر بدوره مع هواء الزفير التالي. إن هذا يعني استهلاكاً لأيونات H^+ وبالتالي التخلص منها (يدخل H^+ في تركيب الماء في الجانب الأيسر للمعادلة) وهذا يقلل تركيز أيون H^+ ويقلل الحموضة. لهذا فإن الجهاز التنفسي عندما يخرج CO_2 فهو في الحقيقة يزيل H^+ المتوقع إنتاجه فيما لو بقي CO_2 متراكما في الجسم. تقوم الرئتان عادة بالتخلص من CO_2 كله الناتج في الجسم في الأشخاص الطبيعيين وبهذا تحافظان على بقاء درجة pH ثابتة.

ماذا يحدث لو زاد تركيز CO_2 الناتج؟ يزداد تركيز CO_2 عادةً عندما لا يكون الوضع مناسباً لانتشار CO_2 من الدم (كما في حالة الاستقساء الرئوي) أو عندما يستنشق الشخص غازاً غنياً بثاني أكسيد الكربون. سيؤدي هذا الوضع إلى إزاحة التوازن للمعادلة السابقة نحو اليمين أي باتجاه إنتاج H^+، ولهذا فإن pH ستكون منخفضة و P_{CO_2} سيكون مرتفعاً (وهذا ما يميز الحموضة التنفسية respiratory acidosis). في هذه الحالة ينبه تركيز CO_2 المرتفع (أو تركيز H^+ الناتج عنه) في السائل الدماغي الشوكي (CSF) المستقبلات الكيميائية المركزية central chemorecptors الموجودة على السطح البطني للنخاع المستطيل والتي تشكل المركز التنفسي respiratory center، مما يزيد من معدل التنفس وعمقه (زيادة التنفس hyperventilation) الأمر الذي يسمح بإخراج كميات أكبر من CO_2 وإعادة الوضع إلى الطبيعي. فقد وجد مثلاً بأن زيادة P_{CO_2} بمقدار 2 - 3 ملم زئبق يؤدي إلى مضاعفة التنفس وهذه تؤدي إلى تغيير pH بمقدار 0.2 أي لو كانت pH مثلاً هي 7.2 بسبب الحموضة التنفسية فإنها ستعود لتصبح 7.4.

لهذا فإن عمل الرئة هنا سيكون كاف جداً لتعديل pH، خاصة إذا ما عرفنا أنه يمكن مضاعفة التنفس ليس لضعفين اثنين فقط بل إلى حوالي 15 ضعفاً !!!

وبشكل مختلف قليلاً، فإن زيادة الحموضة (انخفاض pH) لا بسبب تراكم CO_2، بل بسبب زيادة الأحماض الثابتة fixed acid كتلك الناتجة عن عمليات الأيض تسبب استجابة تنفسية تسير بنفس الاتجاه. فالبروتونات الناتجة هنا تنبه المستقبلات الكيميائية المحيطية peripheral chemoreceptors الموجودة في الجسم السباتي والجسم الأبهري وهذه تنبه بدورها المركز التنفسي الذي يقوم بعمل مماثل، إذ يزيد من معدل وعمق التنفس مما يزيح التوازن للمعادلة نحو اليسار ويستهلك بعض الكربونات.

وفي حالات الخوف أو القلق أو الألم يمكن أن يزداد معدل التنفس وعمقه مما يسبب إخراج كميات من CO_2 أكثر من قدره الجسم على إنتاجه وهذا يؤدي إلى إنقاص كمية H^+ وإلى ارتفاع pH وانخفاض P_{CO2} (وهذه مميزات القاعدية التنفسية respiratory alkalosis). إن الاستجابة التنفسية الطبيعية لذلك تكون بخفض معدل وعمق التنفس ثانية بسبب تثبيط المركز التنفسي.

تجدر الإشارة إلى أن الاستجابات التنفسية للتغيرات في P_{CO2} و pH تكون سريعة عادة إذ تبدأ خلال دقائق وتصل حدها الأعلى في 12 - 24 ساعة. لهذا فالجهاز التنفسي يعتبر مهماً في أمر التوازن الحامضي القاعدي بسبب سرعة استجابته ويعتبر خط الدفاع الثاني في هذا المجال ويسبقه في ذلك المنظمات (الدارئات) الكيميائية الموجودة في الدم وسوائل الجسم الأخرى التي تعمل مباشرة حال حدوث التغير.

دور الكليتين في تنظيم التوازن الحامضي القاعدي

تعمل المنظمات الكيميائية في سوائل الجسم على تنظيم pH بشكل مؤقت ولكن ليس لها وسيلة لاخراج الأحماض الزائدة أو التخلص من القواعد الزائدة من الجسم. الجهاز الذي يقوم بهذه المهمة هو الجهاز البولي الذي يقع على عاتقه المسؤولية النهائية في تنظيم pH، ولذا فهو يشكل خط الدفاع الثالث والأخير لتنظيم التوازن الحامضي القاعدي.

وبينما تتخلص الرئتان من الأحماض المتطايرة المتمثلة بحامض كربونيك (وسلفه من CO_2)، فإن الأحماض الثابتة (مثل فوسفوريك، لبنيك، بوليك، والأجسام الكيتونية مثل β-ketobutyric acid تتخلص منها الكلية. إن وجود هذه الأحماض في سوائل الجسم يدعى حموضة أيضية metabolic acidosis. تعالج الكلية الحموضة الأيضية بالطرق الآتية:

أ- إعادة امتصاص HCO_3^- من الراشح (وإفراز H^+ في نفس الوقت): إن إعادة امتصاص HCO_3^- القاعدية من الراشح وما ينتج عن ذلك من زيادة تركيزها في الدم سيزيح توازن المعادلة السابقة نحو اليسار أي باتجاه التخلص من H^+. تتم إعادة الامتصاص هذه في الأنيبيبة القريبة غالباً ولكن الغشاء التجويفي لخلايا الأنيبيبة ليس منفذاً لبيكربونات فكيف تستعاد إذاً؟ 1) يتبادل الغشاء القاعدي كلاً من H^+ و Na^+. فصوديوم يعاد امتصاصه و H^+ يفرز باتجاه الراشح، 2) يتحد H^+ مع بيكربونات مكوناً H_2CO_3 الذي ينحل، بفعل الأنزيم CA الموجود في الحافة الفرشاة لخلايا الأنيبيبة ، إلى CO_2 وماء، 3) يكون CO_2 في الراشح وفي الخلايا وفي الدم المحيط في حالة اتزان فينتشر إلى داخل الخلايا، 4) يتحد CO_2 داخل الخلايا، وبفعل CA أيضاً، مع الماء مكوناً H_2CO_3 الذي ينحل تلقائياً إلى H^+ (سيفرز لاحقاً نحو الراشح بالتبادل مع Na^+) وإلى HCO_3^-، 5) يعاد امتصاص HCO_3^- عبر الغشاء القاعدي في نقل مترافق مع Na^+ إلى الدم المحيطي. وهكذا فإنه يمكن القول بأن استعادة HCO_3^- تعتمد على إفراز H^+ إلى الراشح.

ب- توليد HCO_3^- جديد: يستمر إفراز H^+ طالما كانت هناك كمية من HCO_3^-، فإذا نضب محتوى الراشح من HCO_3^- (أي استعيدت كامل الكمية الراشحة منه) فإن إفراز H^+ لا يستمر، إذ أن استمرار إفرازه نحو الراشح سيجعل البول حامضياً جداً (pH= 1.4) وهذا غير مناسب للبقاء ولهذا فإنه لاستمرار إخراج H^+ الزائد الذي يقع على الكلية عبء إخراجه من الجسم لا بد من توليد HCO_3^- جديد مقابل كل H^+ سيخرج. يتم هذا بالاستفادة من نظامين الأول هو نظام دارئ فوسفات وذلك على النحو الآتي:

1) يتحد CO_2 مع الماء لتكوين H_2CO_3 2) ينحل H_2CO_3 معطياً HCO_3^- ، H^+ (ستشكل بيكربونات الجديد الذي نتحدث عنه هنا)، 3) لكي تستمر الخطوتان 1،2 فلا بد من إفراز H^+ نحو الراشح، ونقل بيكربونات نقلا مرافقا مع Na^+ نحو الدم، 4) يتبادل H^+ مع صوديوم في المركب Na_2HPO_4 فيتحرر صوديوم الذي يعاد امتصاصه بينما يتكون NaH_2PO_4 الذي يخرج مع البول. يجدر بالذكر أن ثنائي هيدروجين الفوسفات يشكل نظام الدارئ الأكثر أهمية في البول.

أما النظام الثاني فهو نظام داري أمونيوم NH_4^+: ينتج أمونيوم عن أيض الحامض الأميني جلوتامين. يفرز أمونيوم نحو الراشح فيتحد مع أيونات Cl^- مكوناً كلوريد أمونيوم الذي يخرج مع البول. أما بيكربونات الجديد فإنه ينتج من تحلل H_2CO_3 بطريقة مشابهة لما وصفنا في نظام فوسفات، حيث يجري بعد ذلك نقله الى الدم المحيط.

أما معالجة القلوية الأيضية metabolic alkalosis في الكلية فتتم بواسطة إفراز الخلايا البينية للقنوات الجامعة لبيكربونات. إن إفراز بيكربونات يرفع من تركيز H^+ مما يزيد الحموضة، وهذا الوضع يعاكس الوضع الذي وصفناه تحت بند إعادة امتصاص HCO_3^- لكن يجب أن نشير إلى أن معالجة الحموضة الأيضية هو الوضع الأكثر شيوعاً والذي على الكلية معالجته.

وبسبب إفراز الكلية لأيونات هيدروجين سواءً عن طريق نظام فوسفات أو نظام أمونيوم فإن الكلية تتخلص يومياً من ما يعادل حوالي 70 مليمكافيء من H^+ وهذه كافية لجعل البول حامضياً، إذ تتراوح pH له بين 5 - 7. يجدر بالذكر أن pH للبول لا تنخفض عن 4.5 إذ أن انخفاضها إلى هذا الحد يوقف إفراز أيونات H^+ من الدم.

اضطرابات التوازن الحامضي القاعدي
Disturbances of Acid-Base Balance

أشرنا في مقدمة هذا الفصل إلى أن انخفاض pH تحت 7.35 يدعى

حامضية acidosis و أن ارتفاعها عن 7.45 يدعى قاعدية alkalosis. تصنف الحامضية إلى حامضية ذات منشأ تنفسي respiratory عندما يكون سبب المشكلة عدم كفاءة الجهاز التنفسي وحامضية ذات منشأ أيضي metabolic عندما يكون سبب المشكلة عدم كفاية الكلى. بصورة مماثلة فإن القاعدية قد تكون تنفسية respiratory alkalosis أو أيضية metabolic alkalosis .

الحامضية التنفسية Respiratory acidosis :

يكون فيها P_{CO2} مرتفعاً و pH منخفضة. سبب ذلك نقص التبادل الغازي عبر الحويصلات بسبب عدم كفاية التهوية، وأسباب هذه الأخيرة تعود إما إلى تثبيط المراكز التنفسية ببعض الأدوية أو بسبب بعض أمراض الرئة: ذات الرئة، التليف cystic fibrosis، إمفيزيما، الإستسقاء الرئوي الناتج عن بعض أمراض القلب. يتم معالجة معظم الحامض الناتج على هيئة CO_2 في هذه الحالات بواسطة المحاليل المنظمة داخل الخلية.

تدفع زيادة P_{CO2} وانخفاض pH الكلية إلى إعادة امتصاص بيكربونات وإلى التخلص من H^+ على هيئة كلوريد أمونيوم (أي إلى إنتاج أو توليد بيكربونات جديد) وتدعى هذه الاستجابة استجابة كلوية تعويضية renal compensation ، ولهذا نجد أن مستوى بيكربونات أعلى من 24 ملمكافئ /لتر وحيث أن استجابة الكلية تتأخر بضعة أيام لذا فإن أولى مراحل الحامضية التنفسية تكون آنية أو حادة acute حيث يعتمد الجسم في هذه الحالة على المحاليل المنظمة داخل الخلية، تعقب ذلك مرحلة مزمنة chronic يعتمد فيها الجسم على الكلية في تنظيم pH. في جميع الأحوال، فإن إزالة السبب الذي أحدث الحامضية يؤدي إلى إعادة الوضع إلى ما كان عليه.

القاعدية التنفسية Respiratory alkalosis:

فيها يكون P_{CO2} منخفضاً و pH مرتفعة. سبب ذلك هو صرف CO_2 من الجسم بمعدل أسرع من معدل تكونه وذلك إما بسبب زيادة تنبيه المراكز التنفسية ببعض الأدوية أو بسبب التوتر والقلق والخوف والألم. هنا أيضاً تتم معالجة القاعدية الناتجة بواسطة المحاليل المنظمة داخل الخلية. يؤدي انخفاض P_{CO2} وارتفاع pH إلى تثبيط إعادة امتصاص بيكربونات في الكلية وإلى تقليل إخراج H^+ على هيئة أمونيوم ويكون مستوى بيكربونات في الدم أقل من 22 ملمكافئ/لتر، وهذا يمثل الاستجابة التعويضية للكلية.

الحامضية الأيضية Metabolic acidosis :

فيها يكون مستوى HCO_3^- منخفضاً و pH منخفضة. سبب ذلك إما إضافة الأحماض غير المتطايرة للدم كما يحدث أثناء تناول الكحول بكثرة حيث يُحوَل الكحول إلى أسيتألدهايد ثم إلى حامض الخل أو أثناء السكري حيث تضاف الأحماض الكيتونية أو أثناء الفشل الكلوي حيث لا يجري التخلص من H^+ في البول أو عند فقد الجسم للقواعد غير المتطايرة كما في الإسهال المتكرر. يؤدي انخفاض pH إلى تنبيه المراكز التنفسية مما يؤدي لزيادة التنفس وهذا يقلل P_{CO2} ويخفف من حدة الانخفاض في pH، ويشكل هذا الاستجابة التعويضية التنفسية. كما يزداد إخراج الكلى لأمونيا (وبالتالي تكوين بيكربونات جديدة).

القاعدية الأيضية Metabolic alkalosis:

وفيها يكون مستوى HCO_3^- مرتفعاً كما ترتفع pH. سبب ذلك هو إما إضافة قواعد غير متطايرة إلى الدم كما يحدث عند تناول علاجات مضادات الحموضة أو عند فقد أحماض الجسم كما يحدث عند التقيؤ وخروج محتويات المعدة الحامضية. تؤدي زيادة pH إلى تثبيط المراكز التنفسية فيقل معدل التنفس ويرتفع P_{CO2} وهذا يشكل الاستجابة التعويضية التنفسية، أما الكلية فإنها قد تستجيب بزيادة إخراج HCO_3^- أي بعدم إعادة امتصاصها (أنظر الجدول 26 - 1 في تشخيص اضطرابات التوازن الحامضي القاعدي).

الآثار الضارة للحامضية والقاعدية

تؤدي الحامضية إلى تثبيط الجهاز العصبي المركزي مما يسبب الدخول في حالة إغماء يعقبه الموت إذا لم تتم معالجة الخلل. أما القاعدية فإنها تسبب زيادة تهيج الجهاز العصبي مما يحدث تشنجا عضليا وحالة من العصبية الفائقة والتقلصات العضلية العامة وقد يؤدي تقلص العضلات التنفسية الشديد إلى الوفاة.

جدول (26 - 1) : اضطرابات التوازن الحامضي - القاعدي وتشخيصها

نوع الاضطراب	pH (الطبيعي 7.35 - 7.45)	PCO_2 (الطبيعي 35 - 45 ملم زئبق)	HCO_3^- (الطبيعي 22 - 26 ملمكافئ/لتر)
حامضية تنفسية	تنخفض	يزداد	يزداد (إذا ما كان هناك استجابة تعويضية)
قاعدية تنفسية	تزداد	ينخفض	تنخفض (إذا ما كان هناك استجابة تعويضية)
حامضية أيضية	تنخفض	ينخفض (في حالة الاستجابة التعويضية)	تنخفض
قاعدية أيضية	تزداد	يزداد (في حالة الاستجابة التعويضية)	تزداد

مع تحيات د. سلام حسين عويد الهلالي

https://scholar.google.com/citations?user=t1aAacgAAAAJ&hl=en

salamalhelali@yahoo.com

فيس بك... كروب... رسائل وأطاريح في علوم الحياة

https://www.facebook.com/salam.alhelali

https://www.researchgate.net/profile/Salam_Ewaid

07807137614



الكشّاف

أ

إباضة 236، 444

ابتلاع 345

إبطاء القلب 279

أبهر 274

إبينفرين (أدرينالين) 243

إبينفرين 104، 105، 221

أتروبين 148

أنزيم محلل الدهون 352

أتينولول 147

أجرين 185

أجسام أبهرية 306، 340

أجسام آكلة محللة 235

أجسام توأمية 118

أجسام ثديية 120، 123

أجسام سباتية 306، 340

أجسام كثيفة 211

أجسام كيتونية 248، 392

أجسام لوزية 123

أجسام مضادة 225، 267، 413

أجسام مضادة وحيدة السلالة 416

أجسام مضادة: أصناف 414

أجسام مضادة: تنوع 415

أجسام نسل 73

إجهاد (تعب) 99

إجهاد حراري 492

أحادي التشابك 100

احتباس البول 395

احتباسية 277، 285

احتشاء عضلة القلب 277، 285

احتياطي قلبي 287

احتياطي وريدي 335

إحساس 71، 160

إحساس بالحركة 160

أحلام 129

إحماء 209

أحماض أمينية 105

أحماض أمينية أساسية

أحماض كيتو 38

أخاديد الدماغ 120

اختبار التمييز بين نقطتين 154

أخدود أذيني بطيني 274

أخدود الحبل الشوكي 131، 132

أخدود طولي 120

أخدود عصبي 115، 465

إخراج 345، 480

إخراج خلوي 223، 96

إخصاب 455، 457

إخصاب حقيقي 458

إخفاق القلب 313

إدخال المستقبل 48

إدخال خلوي معتمد على المستقبل 229

إدراك حسي 160

أدمة 474، 476

أدينوسين أحادي فوسفات حلقي 52

أدينوسين ثلاثي فوسفات حلقي 206، 227

أذن: تركيب 167

أربطة العانة 469

ارتجاف 186، 486

ارتجاف عضلي 490

ارتخاء استقبالي 212

ارتفاع ضغط ابتدائي (أساسي) 314

ارتفاع ضغط الدم 314

ارتفاع ضغط الدم الرئوي 333

ارتفاع ضغط الدم المزمن 306

ارتفاع ضغط كلوي 314

أرق 129، 130

إريثروبويتين 256، 221

إزاحة أيون كلور (إزاحة همبرجر) 337

إزالة استقطاب 82، 83

إزالة التناسق 128

إزالة فسفرة 214

إزالة كتل الورم 453

إزالة مجموعة الأمين 40

ازدواج التهيج والانقباض 200

أزرار تشابكية 95

ازرقاق 479

أزما (ربو) 342

أسبارتيت 105

استتباب 269

استجابة الكر أو الفر 119

استجابة تعويضية 497

استجابة جنسية 120

استجابة جنسية أنثوية 448

استجابة قصوى 47

استجابة كلوية تعويضية 500

استجابة مناعية 411

استجابة مناعية أولية 420

استجابة مناعية ثانوية 420

استجابة مناعية سائلة 420

استجابة مناعية: أنواع 418

أستجماتزم 183

استحلاب الدهون 359

إستراديول 222، 236، 451

إستروجين 469، 470

إستروجينات 451

استسقاء 269، 410، 15، 69

استسقاء الرأس 117

استسقاء رئوي 290

استسقاء محيطي 254

استسقاء مخاطي 239

استقطاب 82

استنفار 202، 277

أستيل كولين 231، 143، 94، 103

أستيل كولين والانقباض 201

أستيل كولين: مستقبلات 98

أستيل مرافق الأنزيم أ 33

إسراع القلب 279

أسلاف الهرمونات 223

أسموزية 62

أسمول 61

أسمولارية 61

أسنان: أنواع 348

أسنان: تركيب 348

إسهال 366، 370
أسواط 22، 24
إشارة استيراد للنواة 24،25
إشباع 15
أشرطة A 191
أشرطة قولونية 356
إشعاع الحرارة 483
إصدار الصوت 319
أصل العضلة 187
إصلاح السدى 370
أصوات القلب 275
أصوات كوروتكوف 302، 311
أظافر 474
إعادة اتحاد جسمي 415
إعادة استقطاب 83
إعادة التناول 99
إعادة امتصاص 382
إعادة امتصاص الأحماض الأمينية 384
أعادة امتصاص بروتين 384
إعادة امتصاص جلوكوز 384
إعادة امتصاص حامض بوليك 385
إعادة امتصاص سالبة 383
إعادة امتصاص نشطة 383
إعادة امتصاص: آليات 382
إعادة مص العظم 68
إعاقة تجسيمية 379
إعاقة تشابكية 100
أعراف عصبية 115، 456
أعصاب جسمية 71
أعصاب حجابية 325
أعصاب حوضية حشوية 395
أعصاب ذاتية 71
أعصاب شوكية 132
أعصاب صادرة 71
أعصاب قحفية 137
أعصاب مختلطة 139
أعصاب واردة 71
أعصاب ودية 142، 379
أعضاء جنسية خارجية 434
أعضاء جنسية أنثوية خارجية 448
أعمدة أمامية جانبية 160
أعمدة بيضاء 132
أعمدة توجيه 181
أعمدة شوكية: أنواع 160
أعور 356
إعياء 202
أغشية الجنب 323
أغشية بلورية 323
أغشية مخاطية 406
إغلاق القلب 279
إغماء 307
إفراز أنبوبي 386
أفيونات منتجة داخليا 107
اقباض البطينين 275
أقدام صغيرة 374
أقدام نهائية 72
أقراص مقحمة 277
أقراص ميركل 151، 157
أقلمة للحرارة المرتفعة 491
أقلمة للحرارة المنخفضة 491
اكتساب الحرارة: آليات 483
إكتودرم 463
أكتين 23،194
أكسالات صوديوم 267
أكسجين: نقل 333
أكسدة بيتا للدهون 39
أكسديز زانثين 385
أكسيد نتريك 106
أكسيد نيتريك 158
أكياس الليمف: أنواع 400
أكياس جانبية 195، 212، 277
أكياس حويصلية (أسناخ) 321
اكياس نهائية 195
إلاستين 295، 476
ألبيومين: بروتين ناقل 224
إلتقاء 175
التهاب 409
التهاب الأكياس 190
التهاب الجلد التحسسي 427
التهاب الزائدة 356
التهاب السحايا 115
التهاب القصبات المزمن 341
التهاب الكبد 359
إلتواء هنلي 377
ألدوستيرون 221، 242، 471
ألفا-1 مضاد تربسين 342
ألفة 32، 47
ألم منتصف الدورة 449
آليات الحث 465
ألياف ارتباطية 121
ألياف إسقاطية 122
ألياف بيركنجي 279
ألياف تأكسدية 209
ألياف جليكولية 209
ألياف داخل المغزل 159
ألياف رابطة وسيطة 121
ألياف طحلبية 126
ألياف عضلية: أنواع 209، 110
ألياف متوسطة 209
أم جافية 115
أم حنون 115
امتصاص 345، 366،368
أمراض الرئة الانسدادية 329
أمراض الرئة المقيدة 329
أمراض المناعة ضد الذات22
أمراض رئوية انسدادية 341
إمساك 370
أمصال 412
أمعاء دقيقة 68
أمعاء دقيقة: أجزاء 353
أمعاء دقيقة: تكيفات 353
أمعاء غليظة: أجزاء 356
أمعاء: تغذية دموية 353
أمعاء: تغذية عصبية 353
أمفوتيري 498
أمفوتيرية: مواد 255
أمفيتامين 102، 131، 147
إمفيزيما 327، 341
أمهات البويضات 445

أمهات الحيوانات المنوية 436، 437
أمواج الصوت 167
أميليز 360
أميليز بنكرياسي 365
أميليز لعابي 365
أمينات حيوية 104، 221
انبساط البطينين 275
انبساط العضلات الملساء 214
انبساط العضلة 202
أنبوب أستاكيوس 167
أنبوب التجديد 73، 76
أنبوب الرحم 442
أنبوب عصبي 115، 465
أنبوب قلبي بدائي 271
انتخاب سلالي 419
أنترفيرون 422
إنترلوكين 256، 418، 422
انتشار 61
انتشار الخلايا السرطانية 28
انتشار ميسر 15، 63
انتشار بسيط 14
انتشار كهربائي بالتوتر 86
إنتيروجاسترون 364
أنجيوتنسين 242، 378، 66
إنحناء أصغر 351
إنحناء أعظم 351
انخفاض بوتاسيوم في الدم 67
انخفاض بيضوي 274
انخفاض سكر الدم 245
أندروستيدايون 243
اندماج الذاكرة 125
إندوثيلين 380
إندودرم 463
إندورفين 107
إنزراع البويضة 458، 460
أنزيم مجفف كربونيك 337
أنزيم محلق أدنيل 52
أنزيم محلل 406
أنزيم محول أنجيوتنسين 242، 341، 66
أنزيم مولد أتب 38
أنزيم 22
أنزيمات محررة لليود 235
أنسجة ليمفية 400
أنسجة ليمفية أولية 402
أنسجة ليمفية ثانوية 402، 404
أنسجة هدف 45
انسداد أوعية الليمف 69
انسداد توصيل القلب 279
انسداد توصيل جزئي 285
انسداد توصيل كامل 285
إنسولين 245
إنسولين: إفراز 245
إنسولين: تأثيرات 245
إنشطار 19
أنف 317
انفجار تنفسي 261، 407
انفشاش الرئة 325
انقباض استطالة 204
انقباض العضلة: تنظيم 201
انقباض العضلة: دور أستيل كولين 201
انقباض العضلة: دور كالسيوم 201
انقباض العضلة: مخطط 203
انقباض العضلة: مراحل 201
انقباض القلب: عوامل مؤثرة على 287، 288
انقباض أوعية الجلد 490
انقباض قبل الأوان 279
انقباض قلب إضافي 279
انقباض متساوي التوتر 203
انقباض متساوي الحجم 287
انقباض متساوي الطول 203، 287
انقباض: آلية 197
انقباض: انتاج الحرارة 209
انقباضية 186
انقباضية القلب 290
إنقلاب الرحم 446
أنكفالين 107
انكماش الخلايا الدموية الحمراء 15
انكماش عضلي 217
أنوية حاجزة 123
أنيبيبات دقيقة 23، 22
أنيبيبات مستعرضة 190، 195، 277
أنيبيبات منوية 435، 436
أنيبيبة بعيدة (قاصية) 377
أنيبيبة قريبة (دانية) 375
أنيبيبة كلوية 375
إنيولين 381، 59
أهداب 170، 171، 406
أهرامات كلوية 373
أوبسين 177
أوبيات: مستقبلات 107
أوتار 187
أوردة جوفاء 274
أوردة رئوية 274، 323
أوردة قلبية 275
أوسللوسكوب 77
أوعية دموية مستقيمة 390، 391
أوعية دموية: أنواع 295
أوعية دموية: نشأة 315
أوعية ليمفية 404-400
أوعية مستقيمة 377
أوعية مقاومة 296
أوكسي هيموجلوبين 256، 334
أوكسيتوسين 119، 220، 232، 469، 470
أول أكسيد الكربون 106
أولزهيمر 104
أيدز: العدوى ب 430
أيدز: علاج 430
آيزوبروتيرينول 147
أيض 30
أيض العضلات 206
أيض قاعدي 483
إيفدرين 147
إيقاع أساسي 287
إيقاع يومي 241، 489
إيقاعية 277
إينوسيتول ثلاثي الفوسفات 54
أيون هيدروكسيل 22

بؤبؤ 174

بؤر غير طبيعية 279
باراثيون 147
باركنسون (مرض) 105
باسط 468، 469
باسط: هرمون 451
بايكربونات: تنظيم حركة 388
ببتيد أذيني مدر للبول 393
ببتيد رابط 245
ببتيد عصبي واي 142
ببتيدات 300
ببتيدات أذينية مدرة لصوديوم 65، 66
ببتيدات فعالة عصبيا 106
ببسين 352
ببسينوجين 352
بتيولية 412
بث تشابكي 92
بث تشابكي: دور التشابكات الأخرى 102
بث تشابكي: دور العقاقير 102
بث تشابكي: دور المرض 103
بثور 410
بدء الطمث 449
براديكاينين 158، 300
برازوسين 147
براعم تذوق 162
بربخ 434
برجنينولون 222
بردنيسون 243
برعم حالبي 372
برعم حنجري قصبي 317
بروبرانولول 147
بروبنأسد 385
بروتامين 303
بروتين ج 49،51
بروتين Glut4 245
بروتين دهني أ 315
بروتين رابط كالسيوم 369
بروتين C 267
بروتين في البول 382، 393
بروتين قاعدي رئيسي 261، 409
بروتين كروي درقي22
بروتين ناقل الحديد 369
بروتينات البلازما 254
بروتينات الغشاء 13
بروتينات ج 227
بروتينات دهنية 222
بروتينات سكرية14
بروتينات كروية 254
بروتينات كروية مناعية 413
بروتينات متأثرة 51،52
بروتينات محيطية 14،
بروتينات مضادة للميكروبات 408
بروتينات مكملة (داخلية)14،
بروتينات مكملة 196
بروجستيرون 222، 452، 469، 470
بروستاتا 394
بروستاسايكلين 264
بروستاغلاندينات45، 220
بروستاغلاندينات:دور في الولادة 469
بروسيون الصفراء (صبغة) 111
برولاكتين 221، 470
برولاكتين: زيادة إفراز 237
بشرة 474
بصلة الشعرة 476
بصلة قلبية 271
بصلتان شميتان 123
بصمات الأصابع 476
بطانة القلب 271
بطين 273
بطين ثالث 116
بطين دماغ جانبي 116
بطين رابع 116
بطينات الدماغ 115
بظر 442، 448
بقع بيير 356،403
بُقعة 171
بقعة صفراء 175
بقعة كثيفة 378، 380
بقعة مركزية 175
بكاء 343
بكارة 447
بكتيريا مسببة للقرحة 353
بلازما الدم 254
بلازمين 266
بلازمينوجين 315
بلع 349
بلعمة 260
بلعوم 318
بلعوم: عضلات 350
بناء جلوكوز جديد33، 38، 242
بنسلين 386
بنكرياس 244، 360
بنكرياس خارجي الإفراز 244
بواسير 356
بوتاسيوم: تنظيم حركة 387
بوتينات كرَب 127
بوتينات: نظام داريء 498
بول سكري 384
بول كيتوني 249
بول: تكوين 378
بول: خلايا الدم في 393
بول: مكونات 392
بولينا 382
بويضات أولية 445
بويضات: تكوين 444
بويضة ثانوية 445
بويضة ناضجة 445
بيتوكسأمين 147
بيرفورين (الثاقب) 422
بيضة 444، 455
بيكربونات: نظام داريء 496
بيليروبين 258، 359
تأثير بور 334
تأثير دوبلر 302
تأثير دونان 60
تأثير مسهل 368
تأثير هالدين 336
تاج السن 348
تاج شعاعي 455
تأمل 144
تامور 271

تاني أوكسيد كربون: نقل 335
تانينات 369
تبادل غازي 317، 330
تبديد العضلات 242
تبول ليلي متكرر 395
تبول مائي 392
تبول: آلية 395
تتابع الإشارة20
تثاؤب 343
تثبيت النظام المتمم 409، 417
تثبيط بالتماس 28
تثبيط جانبي 111، 177
تثبيط قبل تشابكي 102
تجديد العصب 76
تجشؤ 370
تجفيف 497
تجلط الدم (تخثر) 264
تجميد وكسر: تقنية 96
تجميع زماني 100
تجميع مكاني 101
تجويف جنبي 324
تجويف خلفي 173
تجويف لب السن 349
تحت أدمة 474
تحت المهاد (وظائف) 119
تحت المهاد 119
تحت طلائية 295
تحرر كمي للناقل 97
تحسس 125،127
تحفيز 457
تحلل جلايكولي 33
تحلل جلوكوز 207
تحلل دموي 268
تحلل دموي للمواليد 269
تحليل البول 396
تحليل المني 438
تحمل هوائي 207
تحول حشوي 291
تحوير تساهمي 32
تحوير في الموقع المغاير 32،48
تحويلة بنتوز 40
تخثر (تجلط) 262
تخثر (ترسب) 267
تخثر رئيسي 267
تخثر قليل الأهمية 268
تخثير 417
تخصر السيتوبلازم 26
تخطيط الثدي 453
تخطيط الدماغ 128
تخطيط القلب 282
تخطيط حزمة هس 284
تخطيط قشرة الدماغ 128
تخفيف حراري 293
تخليص 380، 381
تدفق الدم والضغط 299
تدفق الدم: العوامل المؤثرة 299
تدفق الدم: قياس 301
تدفق طبقي 301، 326
تدفق محوري 73
تدفق مضطرب 301، 326
تدوير الجسور العرضية 197
تذوق: آلية 162
تذوق: دور سيمب 162
تذوق: دور كالسيوم 162
تذوق: فسيولوجيا 163
تراكيب كيسية 190، 364
ترانسثايرتين 224
ترانسدوسين 177
تربسين 366
تربسينوجين 360
ترتار 349
ترتيب الحزم العضلية: أنواع 186
ترسب الخلايا الحمراء 259
ترسيب 417
ترشيح كبيبي65، 378
ترقق العظام 452
تركيز أسمولالي 61
تركيز البول 390، 391
تركيز فعال 62
تروبومايوسين 194، 197
تروبونين56، 194، 197
تسارع خطي مستقيم 171
تسارع زاوي 172
تسارع ما قبل الإباضة 450
تستوستيرون 222، 236، 434، 441
تستوستيرون ثنائي هيدروجين 434
تسجيل من خارج الخلايا 88
تسجيل من داخل الخلايا 88
تسمم وشيقي 102
تسهيل تشابكي 100
تسهيل تشابكي: دور كالسيوم 100
تسهيل راجع 111
تسهيل قبل تشابكي 102، 127
تشابك عصبي 76
تشابك عصبي عضلي 96
تشابك عصبي: أنواع 92
تشابك قبل تشابكي 102
تشابك كهربائي 92
تشابك كيميائي 94
تشابك كيميائي: أشكال 94
تشابك كيميائي: تركيب 95
تشبع 47
تشبع هيموجلوبين: عوامل مؤثرة 334
تشجنات الخدر 130
تشفير المعلومات 109
تشنج 217
تشنج تام 202
تشنج غير تام 202
تشنجات نقص كالسيوم 217
تشهية 408
تصالب الأهرام 117
تصالب بصري 181
تصلب الشرايين 295، 315
تصلب دهني 315
تصلب متضاعف 428
تضارب الصورة 111، 177
تضخم التشابكات 101
تضخم القلب 290
تضخم النهايات 237، 51
تضخم حجم الخلايا 216

تضخيم أثناء التنبيه المتكرر 127
تضخيم الاستجابة 54
تضخيم طاقة المنبه 152
تضخيم طويل الأمد 126
تضخيم عقب التنبيه شديد التكرار 100
تضيق الأوعية بسبب نقص أكسجين 333
تضيق رئوي بسبب نقص أكسجين 323
تطور جنيني 455-471
تطور جنيني: مراحل 468
تطور قبل جنيني 455
تعاونية 49
تعب 207، 208
تعب العضلات33
تعب نفسي 208
تعبير عن الجينات 227
تعدد الحيوانات المنوية 457
تعدد خلايا الدم 253
تعلم 125
تعلم ارتباطي 125
تعلم بافلوفي 125
تعلم سكنر الشرطي 125
تعلم شرطي تقليدي 125، 127
تعلم شرطي فاعل 125
تعلم غير ارتباطي 125
تعليم إشعاعي 48،58
تعود 127
تغذية راجعة أنيبيبية كيبية 378
تغذية راجعة إيجابية86، 352
تغذية عصبية 212
تغذية عصبية مزدوجة 143
تغلغل قدمي 410
تفاعل الجسم القمي 457
تفاعل قشري 455
تفاعل ممتص للطاقة 31
تفاعل منتج للطاقة 31
تفاعلات الاختزال 32
تفاعلات البناء 30
تفاعلات التأكسد 32
تفاعلات الهدم 30
تفاعلات خارجية 265
تفاعلات داخلية 265
تفاعلات مقترنة 32
التفاف دنأ الفائق 25
تفلج 458
التقاء 154
تقرير الجنس 432
تقسيم حلقي 114
تقطيع الجماع 472
تقنيات النضح 226
تقنيات كيميائية مناعية خلوية 225
تقنية التصوير الحراري 489
تقنية تخفيف الكاشف 292
تقيؤ 370
تقيؤ صباحي 471
تكاثر خلايا الدم البيضاء 260
تكامل71، 101
تكرار التبول 249
تكرار العطش 249
تكون الأعضاء 465
تكون الأغشية العلقية 462
تكوين الصديد 410
تكوين شبكي 117، 118
تكيف إبصار 174
تكيف الظلام 179
تكيف للضوء 178
تلاؤم مستحدث 227
تلافيف الدماغ 120
تلفيف ثفني 123
تلفيف زاوي 124
تلفيف فرس البحر 123
تلفيف مسنن 123
تلفيفة خلف مركزية 121
تلفيفة قبل مركزية 121
تليف الكبد 359، 370
تليف رئوي 327
تليف كيسي 500
تمارين تحمل 216
تمارين لاهوائية 216
تمرين: أصابات 216
تمرين:أثر 216
تميؤ 497
تميؤ ناقص التوتر 68
تناذر حباط تنفسي عند الأطفال 328
تناذر كوشنج 242، 243
تناذر نقص المناعة المكتسبة (أيدز) 428
تناضح (أسموزية) 15
تناضح 62
تنافس 47
تنبه 128
تنشيط بالملامسة 265
تنشيط المستقبل 47
تنظير 447
تنظير القولون 370
تنظيم الحرارة 480
تنظيم الحمل 471
تنظيم بالإنقاص 48
تنظيم بالزيادة 48
تنظيم بدني فوقي 160
تنظيم تدفق الدم الذاتي 300
تنظيم حرارة الجسم 483-492
تنظيم ذاتي 380
تنظيم للأسفل 226
تنظيم للأعلى 226
تنظيم هرموني 219
تنفس الهوائي 20
تنفس حقيقي 337
تنفس خارجي 330، 332
تنفس خلوي 317
تنفس داخلي 330
تنفس هوائي 206
تنفس: أثر الارتفاع 340
تنفس: أثناء النوم 343
تنفس: أنماط غير طبيعية 343
تنفس: أنماط مألوفة 343
تنفس: تركيز هيدروجين 340
تنفس: تنظيم 337
تهجير بلازما 217
تهميش 410
تهوية 317
تهوية الدقيقة 330

تهوية حويصلية 330
تهوية: آلية 324
تهوية: عوامل مؤثرة 326
تهيجية81، 186
توائم أخوية 450
توائم متطابقة 411
توائم متماثلة 450
توازن 171
توازن الأيونات السالبة 68
توازن الجسم والمخيخ 131
توازن الماء 63، 68
توازن بوتاسيوم 66
توازن حامضي قاعدي: اضطرابات -499
500
توازن حامضي-قاعدي 500-494
توازن حامضي-قاعدي: أثر الكليتين 499
توازن حامضي-قاعدي: أثر جهاز التنفس 498
توازن سكوني 171
توازن صوديوم 65
توازن كالسيوم 67
توازن كبيبي أنيبيبي 65
توازن مغنيسيوم 68
توافقية 304
توافقية الرئة 327
توتر العضلة 186، 203
توتر سطحي 327
توترية 62
توصيل الحرهرة 483
توصيلية 89
توقف التنفس 340
توقف التنفس أثناء النوم 131
توقف القلب 396
تولد أوعية دموية 303
توليد الأجسام الكيتونية 248
توليد الحرارة 238، 486، 491
توليد الحرارة: آليات 483
توليد الحيوانات المنوية 438
تويتة 458
تويج 320
تيار 77
تيار الظلام 177
تيار تسربي 79
تيار تشابكي 97
تيار خارج 77
تيار داخل 77
تيار متعاكس مضاعف 390
تيار معاكس مُبادل 390، 391
تيبس 214، 289
تيبس الموت 199
تيتانوس (كزاز) 103
تيرامين 147
تيقظ 118
تيه (متاهة) 168
تيوبيولين23
ثابت الاتزان 495
ثابت التفكك 495
ثابت الطول 88
ثابت العزل 88
ثابت معدل الارتباط 495
ثابت معدل التفكك 495
ثاقب 424
ثايمين 259
ثبات الدم 262
ثرمبوبلاستين 265
ثرمبوسثينين 266
ثرمبوكسين 264
ثرومبوبويتين 261
ثرومبين 265
ثقب بيضوي 274، 467
ثقب بين بطيني 116
ثقب مونرو 116
ثقوب شقية 375
ثقوب كان 323
ثقوب نووية24
ثلاثي 195
ثلاثي يود الثايرونين 221
ثلاثيات 24
ثلاسيميا 358
ثنائي 214، 278
ثنائي فوسفات جليسرول 334
ثنائي هيدروكسي كولي كالسيفرول 240
ثنائيات 24
ثنيات بولية تناسلية 372
ثنيات مفصلية 96
ثيازايدات 397
ثيروكسين 221
جابا (ناقل عصبي) 105
جابا 170
جارات الدرقية 240
جاردرقي 229، 471
جاردرقي: هرمون 240
جاسترين 245، 352، 361
جانبية الدماغ 123
جذب كيميائي 409
جذر السن 348
جذع الدماغ 117
جر المذيب62، 383
جراب الشعرة 476
جزر الدم 315
جزر لانجرهانز 360
جزيء التصاق23 ، 45
جزيئات التصاق الخلايا 76
جُزيرات لانجرهانز 244
جزيرة 120
جسم أبيض 449
جسم إسفنجي 441
جسم أصفر 236، 444، 449
جسم آكل (مبتلع)18
جسم آكل محلل18
جسم الخلية 73
جسم المركزي23 ، 24
جسم بار 73
جسم زجاجي 174
جسم صبغي25
جسم صلب 120
جسم قطبي 445
جسم كهفي 441
جسم مخطط 105، 122
جسم مضاد: تركيب 413، 414
جسم مضاد: تفاعل 416

جسم نزيف 449
جسم هدبي 173
جسور عرضية 193، 196، 197
جسور عرضية: تنشيط 213
جسيم التعرف على الإشارة20
جسيم نووي25
جفاف خارج خلوي 64
جفاف خلوي 64
جلايسين 105
جلد 474-481
جلد: اضطرابات 481
جلد: تركيب 474
جلد: تطور جنيني 474
جلد: وظائف 480
جلد: وظيفة 406
جلطة 277، 410
جلطة دموية 315
جلوبين 256
جلوتاميت 105، 170، 177
جلوتاميت: مستقبلات 106
جلوكاجون 246
جلوكاجون: تأثيرات 248
جلوكوز في البول 382
جلوكوز: أثر 229
جلوكوما 183
جليسرول ثنائي الأحماض 54
جليكوجين39، 365
جملة شبه ودية 71
جملة نظير ودية 140، 142
جملة ودية71، 140، 142
جَنَف 327
جنين 455
جهاز ارتباط بروتيني 457
جهاز المناعة : تطور 400
جهاز المناعة 406-430
جهاز المناعة: اضطرابات 424
جهاز بولي: أثر التقدم في العمر 395
جهاز بولي: أجزاء 372
جهاز بولي: اضطرابات 393
جهاز تخطيط القلب 282
جهاز تناسل أنثوي 442-454
جهاز تناسلي 432-454
جهاز تناسلي أنثوي: تركيب 442
جهاز تنفس اصطناعي 328
جهاز تنفسي: اضطرابات 341
جهاز تنفسي: تركيب 317
جهاز تنفسي: تطور 317
جهاز توصيل القلب 278، 279
جهاز جولجي21
جهاز دهليزي 171
جهاز دوري مغلق 295
جهاز دوري مفتوح 295
جهاز دوري: اضطرابات 313
جهاز طرفي 119، 122، 231
جهاز عصبي جسمي 139
جهاز عصبي ذاتي71، 139
جهاز عصبي طرفي 71
جهاز عصبي مركزي 71
جهاز عصبي معوي 106
جهاز عصبي: أصل جنيني 114
جهاز عصبي: أنواع 139
جهاز عصبي: تطور 114
جهاز عضلي: اضطرابات 217
جهاز غطائي 474-481
جهاز قرب حبيبي 378
جهاز قرب كبيبي 242
جهاز ليمفي 400-406
جهاز هضمي: تطور 345
جهد الصفيحة النهائية 82، 97
جهد الصفيحة النهائيةالمصغر 97
جهد العتبة 83
جهد الفعل : نقل 86
جهد الفعل 82، 83
جهد الفعل: خلايا القلب 281
جهد المستقبل 82
جهد النفاذية 81
جهد بعد تشابكي 82
جهد بعد تشابكي مثبط 97
جهد بعد تشابكي مهيج 97
جهد فعل أحادي الطور 89
جهد فعل الصفيحة النهائية 201
جهد فعل ثنائي الأطوار 89
جهد فعل مركب 89
جهد متدرج 82، 128
جهد مولد 152، 153
جويتر 235، 239
جويتر جحوظي 239
جيب الكلية 372
جيب بولي تناسلي 372
جيب تاجي 274، 275
جيب سباتي 305
جيب سهمي أعلى 115
جيب وريدي 279
جين مثبط الأورام 342
جين مسرطن 342
جينات متعددة 479
جينات مثبطة للأورام 28
جينات مسببة للسرطان 28
جيوب جار أنفية 317
جيوب دموية 296
جيبيات 357
حائر 138
حاجز بين أذيني 273
حاجز بين بطيني 273
حاجز حوصاي مهبلي 434
حاجز دموي خصوي 427
حاجز دموي خصوي 436
حاجز دموي دماغي 72
حاجز مخاطي 352، 353
حازوقة 343
حافة فرشاة 353، 383
حافز نقص أكسجين 340
حالب 372
حالبان 394
حامض المعدة 352
حامض بوليك 382
حامض بوليك: تركيب 385
حامض بيروفيك 33
حامض ضعيف 494
حامض فوليك 259

حامض كوليك 359
حامض لبنيك 33، 207، 406
حامض متطاير 494
حامض هيدروكلوريك 352، 407
حامضية 494
حامل الكربوهيدرات: بروتين 14
حب الشباب 406، 479
حبال الصوت 319
حبال وترية 275
حبل شوكي 131
حبل ظهري 463
حبل منوي 435
حبوب ما بعد الجماع 472
حبوب منع الحمل 471
حبيبات قشرية 455
حبيبة مركزية 24 ، 25
حبيبة قاعدية 24
حثل عضلي 217
حجاب حاجز 325
حجرة خارج الخلايا 58
حجرة داخل الخلايا 58
حجم المد والجزر 329
حجم إنيولين 59
حجم خلية الدم الحمراء 253
حجم زفير احتياطي 329
حجم زفير قسري 329
حجم شهيق احتياطي 329
حجم ضربة القلب 289
حجم ماء الجسم الإجمالي 58
حجم متبقي 329
حجم نهاية الانبساط 286
حد القل الأقصى 384
حد النقل الأعلى 68
حدبات سفلى 171
حدبات سفلية 118
حدبات علوية 118
حدة الصوت 319
حديد: أيض 258
حديد: نقص 260
حَرَقة 351
حركة 185
حركة الدفع 362
حركة السوائل عبر الشعيرات 303
حركة المزج 362
حركة انقلابية 13
حركة براونية 61
حركة جانبية 13
حركة دفع خلفي 363
حركة دودية 362
حركة دودية 364
حركة ديدانية 350
حروق 481
حزم عضلية 186
حزمة باخمان 278
حزمة ريماك 73
حزمة هِسْ 279
حساسية آنية 426
حشوة 19
حصى الأذن 171
حصى الصفراء 359
حصى الكلية 397
حقل استقبال 154
حك الحجارة 397
حلمات أدمية 476
حلمات اللسان 347
حلمات خيطية 347
حلمات ذوقية: أنواع 162
حلمات فطرية 347
حلمات محوطة 347
حلمة الثدي 452
حلمة في الكلية 373
حليب اللبا 470
حليب: إدرار 470
حمر الروماتيزم 428
حمل 432
حمل 471-455
حمل الحرارة 483
حِمْل بعدي 291
حِمْل قبلي 289
حمل متنقل (عشوائي) 446
حمل: اختبار 462
حموضة الدم 370
حموضة الدم 388
حموضة المعدة 351
حموضة أيضية 499
حموضة تنفسية 498
حموضة كيتونية 249
حمى 410، 492
حنجرة 318
جهد فعل صانع الخطو 281
حواجز (كوندوم) 472
حواف أدمية 476
حواف بشْرية 475
حوامض 494
حوصلة تشربية 18
حوصلة شمية 163
حوصلة منوية 435، 439
حويصلات 321، 360
حويصلات إفراز الحليب 232
حويصلات المبيض 444
حويصلات باسيني 151، 157
حويصلات تشابكية 74، 95
حويصلات غدية 453
حويصلات ميسنر 151، 157
حويصلة 172
حويصلة ابتدائية 444، 449
حويصلة أولية 444، 449
حويصلة ثانوية 444، 449
حويصلة جراف 444، 449
حويض 372
حيز تحت عنكبوتي 115
حيز ميت تشريحي 330
حيز ميت حويصلي 330
حيز ميت وظيفي 330
حيوان منوي: اختراق 457
حيوان منوي: تركيب 438
حيوانات منوية: تحفيز 457
حيوانات منوية: تكوين 437
حيوانات منوية: نقل 455
ختان 440

خرس (حبسة كلامية) 124
خصيتان 434
خضاب الدم 256
خط ابتدائي 463
خط M 191
خط توازن كهربائي 282
خطوط الانثناء 476
خطوط الدفاع 406
خطوط الشق 476
خلاصة (متساقطة) 468
خُلاصة 469
خلايا أفقية 175، 176
خلايا أكولة 407
خلايا التخثر 261
خلايا الحوصلة 238
خلايا الدبق الصغيرة 407
خلايا الدبق العصبي 71
خلايا الدم الحمراء: لفات 259
خلايا الدم: تكوين 256
خلايا الدم: شكل 256
خلايا الصبغة السوداء 475
خلايا الطبقة الوسطى 463
خلايا الغبار 322
خلايا ألفا 247
خلايا اللباس الخارجي 73
خلايا المجموعة الثالثة 408
خلايا ألوان متضادة 180
خلايا امتصاصية 353
خلايا بانية العظم 238
خلايا بركنجي 110
خلايا بلازمية 261، 412، 419
خلايا بيتا 245
خلايا بيركنجي 76، 126
خلايا بينية 377، 435
خلايا T 418
خلايا T المثبطة 424
خلايا T قاتلة 423
خلايا T مساعدة 419
خلايا T: وظائف 421
خلايا ثنائية القطب 174، 176
خلايا جدارية 352
خلايا حامضية 260، 261
خلايا حويصلية 444
خلايا حويصلية: أنواع 322
خلايا خمود 408
خلايا داعمة 162، 163، 170، 171
خلايا دبق صغيرة 72
خلايا دبق قليلة الزوائد 72
خلايا دم بيضاء 260
خلايا دم حمراء صغيرة 260
خلايا ذات نواة متعددة الأشكال 260
خلايا ذاكرة 411، 419
خلايا ذوقية 162
خلايا رئيسية 67، 240، 352، 377، 387
خلايا رغوية 315
خلايا زعترية 403
خلايا سرتولي 436
خلايا شبكية 378، 402
خلايا شبكية طلائية داخلية 357
خلايا شجرية 403
خلايا شعرية 170، 171، 172
خلايا شمية 163
خلايا شوان 73
خلايا صارية 261
خلايا عاشقة الكروم 243
خلايا عقدية 174، 175
خلايا قاتلة طبيعية 408
خلايا قاعدية 162، 164، 260، 261
خلايا قدمية 374
خلايا قرب كبيبية 378
خلايا كأسية 40
خلايا كبدية 357
خلايا كرومافينية 96، 221
خلايا كوبفر 357، 407
خلايا لانجرهانز 475
خلايا لايدج 432، 434
خلايا ليمفية 256، 260، 418
خلايا ليمفية تي 403
خلايا مبتلعة كبيرة 407
خلايا متعادلة 260،261
خلايا متعادلة 407
خلايا متعددة القدرات 255
خلايا متقرنة 474
خلايا محطمة العظم 67، 238
خلايا محفظية 408
خلايا مخاطية 318
خلايا مشهرة لمولد الضد 417
خلايا معوية صماء 352
خلايا مقابلة للكبة 311
خلايا مقحمة 67
خلايا مكونة للمستعمرات 256، 260
خلايا ملتهمة كبيرة 322، 417
خلايا منوية ثانوية 438
خلايا مولدة العضلات 185
خلايا ميركل 475
خلايا نجمية 72، 185
خلايا نخاعية 256
خلايا نظير حويصلية 238
خلايا هدف 220
خلايا هرمية 76
خلايا وحيدة 260، 261، 407
خلية B: تحفيز 418
خلية شبكية 256
خلية متحولة 28
خلية منوية أولية 438
خملات 353
خملات دقيقة 353
خملات كوريونية 462، 468
خيط نهائي 131
خيوط التوتر 23
خيوط دقيقة 22، 23
خيوط سميكة 23
خيوط عصبية 23
خيوط متوسطة 23
خيوط دقيقة 73
خيوط رفيعة 193
خيوط سميكة 193
خيوط عضلية: تركيب 193
خيوط متوسطة 211
خيوط منزلقة: فرضية 197

دائرة كهربائية موضعية 86
دائرة منعكس رَمْش العين 126
داخلية الرحم 446
داريء (منظم) 494
دالتون 61
داينورفين 107
داينين 23
درجة pH: قياس 495
درجة حرارة الجسم 488
عوامل مؤثرة على 489
درقي كروي 221، 238
درقية 238
درقية: تنظيم إفراز 239
درقية: هرمونات 221
دستروفين 217
دسموسوم 278
دسموسومات23، 44
دعامة الحزمة العصبية 75
دعامة الحزمة العضلية 190
دم متغير درجة الحرارة 483
دم: تركيب 253
دم: حجم 253
دم: خواص 253
دم: كثافة نوعية 253
دماغ 114
دماغ أمامي 115
دماغ انتهائي (طرفي) 115
دماغ أوسط 115، 118
دماغ بعدي 115
دماغ بيني 115، 117، 119
دماغ بيني 231
دماغ حشوي (عاطفي) 123
دماغ خلفي 115
دماغ مشقوق 122
دماغ نخاعي 115
دمدمة: أصوات القلب 275
دنأ وصلة 25
دهليز 168، 171
دهون سكرية14
دهون مفسفرة 12
دوائر التثبيط المتبادل 112
دوائر التجميع 110
دوائر التفرع 110
دوائر الذاكرة 126
دوائر تثبيط رنشو 111
دوائر ترشيح حسية 110
دوائر تغذية راجعة تثبيطية 111
دوائر توليد النمط 111، 337
دوائر عصبية 109
دوائر منع التثبيط 112
دوالي 471
دوالي الخصية 438
دوالي القدمين 292
دوبامين 104، 105، 221، 231، 232
دوبامين والذاكرة 127
دودة المخ 131
دور سيمب في الرؤية 177
دورة الخلية 26
دورة الشبق 452
دورة الطمث 447
دورة الطمث: أثر الهرمونات 451
دورة المبيض: أثر الهرمونات 449
دورة بابية تحتمهادية–نخامية 234
دورة بولينا 242
دورة تاجية 275
دورة جهازية 274، 304
دورة دموية تاجية 275
دورة دموية في الجنين 464
دورة دموية: أثر التمرين 312
دورة رئوية 305
دورة رحمية 448
دورة قلبية 286
دورة كربس 207، 36، 20
دورة مبيضية 448
دورة متجددة 86
دورة معوية كبدية 359
ديجوكسين 291
ديسبل 167
ديكساميثاسون 243
ديلزة بريتونية 397
ديلزة دموية 397
دين الأوكسجين 207
ديناميكات الدم 297
ديناميكية 101
ذأب احمراري جهاز 426
ذات الرئة 408، 428
ذات الرأسين 187
ذات الرؤوس الثلاثة 187
ذاكرة73، 101، 123، 125، 126
ذاكرة صريحة 125
ذاكرة ضمنية 125
ذاكرة طويلة 125
ذاكرة قصيرة 125
ذبحة صدرية 277، 314
ذروة جنسية 441
ذكورية 243
ذيل الحصان 131
رئة المزارعين 426
رؤية 173
رؤية الألوان 179
رابط 193
رابط الهرمونات الذكرية: بروتين 436، 441
رابط كالسيوم 369
رابط هرمونات الجنس 442
رأرأة 173
رافعة سرعة 188
رافعة قوة 188
رايبوسومات20
رباط شرياني 467
رباط عريض 446
رباط مبيضي 442
رباط مستدير 446
رباط معلق 163، 442
ربط البقعة 90
ربط الفولتية 89
ربط أنابيب المبيض 472
ربو (أزما) 326
ربو 243، 426
رحم 442، 446
رد فعل تحذيري 306

رزربين 102
رسول ثاني 227
رسول كيميائي 46
رضاعة 455
رعاش (مرض) 122
رعاش 105

رَقَص (مرض) 122
رقم رينولد 301
ركاب 167
رنين65، 311
رنين: أنزيم 378
رنين: أنزيم معدي 352
رنين-أنجيوتنسين 242
رنين-أنجيوتنسين-ألدوستيرون 307
رنين-أنجيوتنسين-ألدوستيرون 393
رهل 462
روافع 188
رواق (قوس) 123
رودبسين: أشكال 178
رودوبسين 177
ريتينال 177
ريسربين 147
زائد التوتر 62
زائدة دودية 356
زر نهائي 74
زفير 324، 325
زلال البول 382، 384
زمن الدورة الدموية 303
زوائد شجرية 73
زوائد هدبية 173
زيادة استقطاب 82، 83
زيادة إفراز الغدد الدهنية 479
زيادة التنفس 339
زيادة بوتاسيوم في الدم 67
زيادة تدفق الدم النشطة 300
زيادة كوليسترول الدم العائلي19
زيجوت 458
سائل الجنب 324
سائل دماغي شوكي 115،116
سائل رهلي 462
سائل قبل القذف 440
سائل مائي 174
سائل مائي 58
سائل مخي شوكي 58
سائل منوي: حجم 438
سائل نخاعي شوكي 73
سائل نسيجي 254، 402
سائل نووي24
سابق إنسولين 245
سابق جلوكاجون 246
سابقة النواة 458
ساعة بيولوجية 120
سايكلينات 26
سترات صوديوم 267
ستيروتونين 264
ستيرويدات مخلقة 243
سحايا 115
سحايا شوكية 115
سحايا قحفية 115
سدّ (مرض) 174
سدى الرئة 323
سدى المبيض 444
سرة 320
سرة الكلية 372
سرة المبيض 442
سرطان 28
سرطان الثدي 453
سرطان الجلد 479
سرطان الدم الأبيض 260
سرطان الرئة 342
سرطان الرئة: أثر التدخين 342
سرطان الرئة: أنواع 342
سرطان القولون 370
سرطان كابوسي 428
سرعة التوصيل 87
سرعة تدفق الدم 303
سرير المخ 115
سرير شعيري 296
سعة الرئة الإجمالية 329
سعة حيوية 329
سعة حيوية قسرية 329
سعة شهيقية 329
سعة غشاء الخلية 88
سعة متبقية وظيفية 329
سعر حراري (كالوري) 484
سعر كبير (كيلوكالوري) 484
سقف الحلق 346
سكتة دماغية 181، 249، 314
سكتة قلبية 277
سكري 428
سكري الحمل 471
سكري الستيرويدات 243
سكري تجريبي 226
سكري غير ذي طعم65، 232
سكري غير ذي مذاق 393
سكري: أعراض 249
سكري: أنواع 249
سكريات قلبية 67
سكريز 365
سلاسل ثقيلة 413
سلاسل خفيفة 194، 413
سلالة 416، 419
سلس البول 395
سلسلة ثقيلة 194
سلسلة نقل الإلكترون 32، 36
سَلَطَة الكلمات 124
سلف كيراتين 475
سم الأفعى المعلم 96
سمحاق العظم 190
سمع: فسيولوجيا 170
سموم: كمولدات ضد 412
سن اليأس 444، 452
سندان 167
سوائل الجسم 58
سوائل عبر الخلايا 58
سوابق التخثر 265
سوابق الهرمونات 223
سوماتوستاتين 220، 249
سويقات مخيخية 131

سيادة مخية 123
سيال عصبي 86
سيالات عصبية 76
سيتوسول19
سيتوكروم 36
سيروتونين 104، 105
سيروتونين والنوم 130
سيطرة عضلية المنشأ 300
سيكرتين 219، 245، 359، 362
سيلوم 466
سينابتوتاجمين 96
شبكات عصبية 114
شبكة إندوبلازمية خشنة20
شبكة خلالية دقيقة24
شبكة ناعمة20
شبكة خصوية 435
شبكة ساركوبلازمية 195
شبكة كروماتين 25
شبكة ممتدة24
شبكية 174
شبكية أنفية 181
شبكية صدغية 181
شجرة قصبية 320
شحوب 479
شخير 343
شد وارتخاء 212
شدة المنبه 152
شران رئوي 275
شرايين حلزونية 447
شرايين رحمية 447
شرايين شعاعية 447
شرايين فصية 373
شرايين قصبية 323
شرايين قطعية 373
شرايين قوسية 373
شرايين مبيضية 442
شرايين مستقيمة 447
شرب خلوي18، 384
شريان تاجي محيطي 275
شريان ذراعي 311
شريان رئوي 323
شريان سُري 467
شريان كعبري 397
شريان كلوي 373
شريان مركزي 405
شريان مساريقي 357
شُرين صادر 374، 377
شُرين وارد 374، 377
شعر زغب 474
شعر زغبي 476
شعر نهائي 476
شعر: تركيب 476- 478
شعر: فسيولوجيا 476
شعرات شمسة 163
شعيرات حول أنيبيبية 377
شعيرات ليمفية 368، 401
شعيرة دموية: تركيب جدار 296
شفتا المهبل 442، 448
شفران 434
شق المخيخ المستعرض 131
شق بين خلوي 296
شق تشابكي 95
شق فوهة الفرج 447
شق مركزي 120
شقوق الدماغ 120
شم 163
شم: أنماط المواد الشمية 164
شم: دور سيمب 164
شم: عتبة وتكيف 165
شم: فسيولوجيا 164
شمولية جهازية 411
شهيق 324، 325
شهيق قسري 325
شيخوخة 455
شيفرة المجموعات 152
صانع الخطو 278
صانع خطو اصطناعي 279
صبغة إيفانز الزرقاء 59
صدمة السموم الداخلية 313
صدمة الوضع المستقيم 313
صدمة حجمية 313
صدمة ذات منشأ قلبي 313
صدمة فرط الحساسية 426
صدمة وعائية 304، 313
صرع 105
صرع أصغر 130
صرع أكبر 130
صعوبة البلع 362
صفائح دموية 261
صفائح سمحاقية 237
صفراء 359
صفن 434
صفيحة عصبية 114، 465
صفيحة نهائية 48
صفيحة نهائية حركية 201
صفيحة نهائية حركية 96
صلبة 173
صلع حقيقي 476
صمام أذيني بطيي 275
صمام أعوري لفائفي 353
صمام متضيق 275
صمام نصف قمري 275
صمامات القلب 275
صمامات المستقيم 356
صندوق سكنر 125
صوت: تحديد موقع 171
صوت: حدة 167
صوت: شدة 167
صوديوم: تنظيم حركة 387
صيوان 167
ضوء مرئي 173
ضحك 343
ضربة الحرارة 492
ضربة دماغية 105
ضربة قلبية 314
ضعف العضلات 217
ضعف العظام 396
ضغط أسموزي62، 63، 304، 303، 379
ضغط أسموزي غروي 254
ضغط الإغلاق الحرج 299

ضغط الامتصاص الصافي 304
ضغط التجويف الجنبي 324
ضغط التجويف الصدري 324
ضغط الترشيح الصافي 304، 379
ضغط الدم 304
ضغط الدم عبر الجدار 299
ضغط الدم والمقاومة 297
ضغط الدم: أثر الجاذبية 311
ضغط الدم: تنظيم 305
ضغط الدم: قياس 311
ضغط السائل النسيجي 303
ضغط العين 173
ضغط الغاز الجزئي 331
ضغط النبض 304
ضغط انبساطي 287، 304، 311
ضغط انقباضي 287، 304، 311
ضغط داخل الرئة 325
ضغط هيدروستاتيكي 379
ضغط وريدي مركزي 312
ضفائر مشيمية 73
ضفيرة جذر الشعرة 478
ضفيرة رقيقة 116
طاقات العصب النوعية (نظرية) 151
طاقة حرة 30
طاقيات الاشباع15
طبقات جرثومية 464
طبقة حبيبية 475
طبقة حلمية 476
طبقة شفافة 475
طبقة شوكية 475، 476
طبقة قاعدية (مولدة) 475
طبقة قرنية 475
طبلة الأذن 167
طحال 404
طحال متضخم 267
طحال: وظائف 405
طريقة استماعية 311
طفرة 28
طفرة جسمية 415
طفولة 455
طلائع منوية 438
طلائية داخلية 295
طلائية صبغية 175
طلق 232
طلق: أنواع 469
طور ارتفاع 83
طور استوائي 26
طور البناء 26
طور الثغرة الأولى 26
طور الثغرة الثانية 26
طور الجسم الأصفر 448
طور انفصالي 26
طور انقسام 25
طور بيني 26
طور تمهيدي 26
طور حويصلي 448
طور رأسي 361
طور زيادة الاستقطاب التالية 83
طور معدي 361
طور معوي 361
طور نهائي 26
طول العضلة المثالي 289
طول أمثل للعضلة 205
طول نظر 183
طيات عصبية 465
ظاهرة الدرج 209
ظفيرة عصبية كلوية 374
عائد وريدي 290
عائد وريدي: عوامل مؤثرة على 291
عاشق للماء12
عاصرة فؤادية 351
عاصرة قبل شعيرية 296
عامل أذيني مدر للبول 243
عامل الأمان 92
عامل الأنسجة 265
عامل الصفائح 265
عامل تبريد الريح 487
عامل تنقر الأورام 250، 421
عامل جذب الخلايا الحامضية 414
عامل داخلي 259، 352
عامل رايزيسي 268
عامل مثبط لقناة ولف 433
عامل مسبب النضج 26
عامل نمو بَشْري 474
عامل نمو مشتق من الصفائح 261
عتبة 74
عتبة جلوكوز 249، 384
عتبة لاهوائية 207
عداد إضاءة 59
عدد أفوجادرو 60
عدسة 174
عدم التناظر13
عدم انتاج بول 395
عدم تحمل لاكتيز 366
عدوانية 120
عدوى المجاري البولية 396
عديمة الألياف الطويلة 175
عُراف19
عرف 172
عرق 478
عرق: إفراز 490
عروات24
عسر الطمث 451
عصارة الصفراء 362
عصب (أعصاب،تركيب) 74
عصب 117
عصب الحجاب الحاجز 337
عصب بصري 137، 174
عصب بكري 119، 137
عصب تحت لساني 138
عصب ثلاثي التوائم 137
عصب دهليزي قوقعي 138
عصب شمي 137
عصب لساني بلعومي 138
عصب مبعد 137
عصب محرك العين 137
عصب محرك عيني 119
عصب مساعد 138
عصب هرنغ 305
عصب وجهي 137

عصبون حسي 152
عصبونات 71، 73
عصبونات أحادية القطب 76
عصبونات المرتبة الأولى 133
عصبونات المرتبة الثانية 133
عصبونات ببتيدية 107
عصبونات بعد عقدية 140
عصبونات بينية (رابطة) 76
عصبونات ثنائية القطب 76
عصبونات حركية 139
عصبونات حسية أساسية 139
عصبونات دقيقة 180
عصبونات رتبة أولى 139
عصبونات صادرة (محركة) 76
عصبونات عديدة الأقطاب 76
عصبونات قبل عقدية 140
عصبونات كبيرة 180
عصبونات متعددة الأنماط 133
عصبونات واردة (حسية) 76
عصبونات ودية كولينية 143
عصي 175
عضة الجليد 490
عضلات إرادية 185
عضلات بين ضلعية 325
عضلات ثانية 188
عضلات حلمية 275
عضلات عاصرة 186
عضلات قلبية 214
عضلات مبعدة 187
عضلات مثبتة 188
عضلات مساعدة 187
عضلات مقربة 187
عضلات ملساء 210
عضلات ملساء: آلية انقباض 212
عضلات ملساء: أنواع 214
عضلات ملساء: دور كالسيوم 212
عضلات: أنواع 185
عضلات: تسمية وأسماء 188
عضلات: تطور 185
عضلات: خواص 186
عضلات: وظائف 185
عضلة القلب 271، 272
عضلة القلب: خصائص 277
عضلة ثانية 112
عضلة دافعة في المثانة 394
عضلة رائدة 187
عضلة رافعة شرجية 394
عضلة رغامية 319
عضلة سمانية 188
عضلة صدرية 186
عضلة عاصرة في المجرى البولي 394
عضلة مستقيمة 190
عضلة مضادة 112
عضلة مضادة 187
عضلة ناصبة للشعرة 478
عضلة هدبية 173
عضلية الرحم 446
عضو جولجي 159
عضو كورتي 169
عضيات الخلية29
عطس 343
عطش 242
عطش 64
عظيمات الأذن 167
عقد رانفييه 72
عقد عصبية 114
عقد عنقية 142
عقد قاعدية 122
عقد قبل فقرية 141، 142
عقد ليمفية 402
عقد موازية للحبل العصبي 117
عقد موازية للفقرات 141
عقد نهائية 141، 142
عقدة أذينية بطينية 279
عقدة جوفية 141
عقدة جيبية أذينية 278
عقدة عصبية 117
عقدة ليمفية: وظيفة 404
عقدة نجمية 142
علامات 14
علقة 455
علم الغدد الصماء 219
علم الغدد الصماءالعصبي 219
علم المناعة العصبي النفسي 425
عملقة 237
عمليات نقل سالبة14
عملية قيصرية 469
عمى ألوان 180
عمى ليلي 183
عناصر متشكلة 253، 255
عنة (عجز جنسي) 441
عنق الرحم 446
عوامل النمو شبيهة إنسولين 237
عوامل أيضية: إفراز الهرمونات 229
عوامل عصبية: إفراز الهرمونات 231
عوامل مسرطنة 28
عوامل منشطة للمستعمرات 256، 260
عوامل نمو 256
عوامل نمو الأعصاب 72، 75
غاز الأعصاب 104
غدة بارثولين 448
غدة بروستاتا 435، 439
غدة زعترية 402، 403، 418
غدة صنوبرية 221
غدد إحليلية 435، 440
غدد الرائحة الجنسية 478
غدد برونر 356
غدد تناسلية: تمايز 432
غدد جزئية الإفراز 478
غدد خارجية الإفراز 478
غدد دهنية 406، 479
غدد شمعية 167، 478
غدد شمية 164
غدد صماء 220
غدد عرقية 406، 478
غدد قمية الإفراز 478
غدد كلية الإفراز 479
غدد لبنية (ثدي) 452
غدد لبنية 479
غدد لعابية 347، 361

غدد معدية 351
غرغرينا 249
غرفة أمامية 174
غشاء الشق 375
غشاء بعد تشابكي 92
غشاء تنفسي 322
غشاء حصَوي أذني 171
غشاء دهليزي 169
غشاء طبلي 167
غشاء عنكبوتي 115
غشاء قاعدي 169
غشاء قبل تشابكي 92
غشاء مغطي 170
غضب 120
غضروف: تركيب 237
غطاء 118
غطاء أوسط 295
غطاء حميم 295
غطاء معترض 296
غلاف الحزمة العصبية 75
غلاف الحزمة العضلية 190
غلاف العصب 75
غلاف نووي24
غمد الشعرة 478
غمد ميلين 72، 74
غيبوبة 492
غير متساوية التوتر: محاليل15
فاليوم (عقار) 106
فايسوستجمين 217
فايسوستغمين 147
فترة الجموح 277
فترة الحمل 455
فترة بعد الولادة 455
فترة تلكؤ 83
فترة جموح مطلق 83
فترة جموح نسبي 83
فترة قبل الولادة 455
فترة نصف العمر 228
فترة وليدية 455
فحص النظر 183
فحص موائمة تقاطعي 268
فحوص الحمل 462
فدامة 238
فرج 447
فرط استجابة 48
فرط الألم 158
فرط الحساسية المتأخرة 427
فرط الحساسية: أنواع التفاعلات 426
فرط إنسولين 250
فرع موصل: أنواع 142
فرق الجهد 77
فرق تركيز كيميائي 79
فرق جهد التوازن للأيون 79
فرق جهد الراحة 76
فرق جهد المستقبل 150، 152
فرق جهد مولد الكهربائية 81
فرق شرياني وريدي 292
فسفرة تأكسدية 33، 36
فسفرة على مستوى المادة الحليلة 33
فشل التواقت 327
فشل القلب الاحتقاني 64
فشل كلوي 249، 395
فشل كلوي: أنواع 395، 396
فصوص المخ 120
فصيصات 323
فعل ديناميكي نوعي 486
فقد الحرارة: آليات 486
فقد الذاكرة الرجعي 125
فقد الماء 487
فقدان الشم 137
فقر الدم 253، 258
فقر الدم الخبيث 259
فقر الدم المنجلي 257
فقر دم تحللي 260، 359
فقر دم غير مولد 260
فقر دم نزيفي 260
فك مقفل (مرض) 103
فلورزين 15
فم 346
فم منتظر 345
فتيل إفرين 147
فوتون 150
فوسفات عضوي 104
فوسفات كالسيوم 67
فوسفات كرياتين 206
فوسفات: تنظيم حركة 388
فوسفات: نظام داريء 497
فوق القلب 271
فيتامين ب 12 352
فيتامين ب12 259
فيتامين د3 228
فيتامين د3 68
فيتامين د3: 240
فيتامينات 41
فيراباميل 314
فيرمونات 165
فيروس نقص المناعة الإنسانية 428
فيروسات عكسية 342
فيريتين 358، 360، 369
فيزيولوجيا الأعصاب 88
فينتول أمين 147
فينوكسيبنزامين 147
قابض (مولد ضد) 413، 427
قابض 178
قابل 48
قاتلة الألم (عقاقير) 107
قاعة 273
قاعدة التسعات 481
قاعدة مزاوجة 496
قاعدية أيضية 500
قاعدية تنفسية 499
قانون الكل أو العدم 277
قانون أوم 77
قانون بوازوي 297، 298
قانون بويل 324
قانون دالتون للغازات 331
قانون ديناميكات الحرارة الثاني 30
قانون ستارلنغ للقلب 289
قانون فعل الكتلة31، 125
قانون فِك للانتشار 61

قانون لابلاس 299، 328
قانون هنري 331
قانون وبر-فيشنر 153
قثطر 285
قحة 343
قدرة حمل أكسجين257، 334
قدرة مناعية: اختبار 420
قدم الكيس الجانبي 196
قربة 168
قرحة الإثني عشر 356
قرحة المعدة 353
قرص جنيني 460
قرص علقي 462
قرص مُقحم 214
قرص ميركل 475
قرن آمون 125
قرن بطني 132
قرن ظهري 132
قرنية 173
قرينات 317
قزحية 174
قُزمية 237
قشرة 373
قشرة الدماغ 117
قشرة الشعرة 478
قشرة الكظرية 240، 241
قشرة المخ 120
قشرة بصرية 133
قشرة سمعية 133
قشرة شمية 233
قشرة مخية حركية 124
قشرو حسية بدنية 155
قصبات ثانوية 320
قصبة أولية 319
قصبة هوائية 319
قصر نظر 183
قصيبات تنفسية 321
قصيبات نهائية 320
قضيب (عضو ذكري): تركيب 440
قطرات كروية12
قطع الأعصاب:فرط حساسية 217
قطع الوعاء الناقل 439
قطع جلدية في الحبل الشوكي 160
قطع عضلية 185
قطعة أولية 73
قطعة عضلية 193
قطيرات 366
قعر الرحم 446
قفز 260
قلب 271
قلب: دور الأعصاب 287
قلوب ليمفية 402
قلوية 494
قلوية الدم 370
قلوية أيضية 499
قمة القلب 273
قمة القوقعة 169
قميص أبيض 435، 444
قميص مهبلي 435
قناة الجذر 349
قناة الرحم 446
قناة الشرج 356
قناة الصفراء المشتركة 359
قناة القذف 439
قناة الولادة 442
قناة بوتاسيوم السريعة 85
قناة بوتاسيوم المتأخرة 85
قناة بوتاسيوم المعتمدة على سيروتونين 85
قناة بوتاسيوم المقومة 85
قناة جامعة 377
قناة دهليزية 168
قناة سلفيوس 116
قناة سمعية 167
قناة شريانية 467
قناة شِلم 173
قناة طبلية 169
قناة عابرة 296
قناة فالوب 442
قناة قوقعية 169
قناة كبدية بنكرياسية 353، 359
قناة كبدية مشتركة 359
قناة كلية أولية 372
قناة كلية وسطى 372
قناة كيس الصفراء 369
قناة ليمف صدرية 400
قناة ليمف يمنى 400
قناة مائية دماغية 116
قناة مولر 433
قناة هضمية: أجزاء 346
قناة هضمية: تنظيم إفراز 360
قناة هضمية: طول 357
قناة وريدية 466
قناة ولف 433
قنطرة 117، 118
قنوات الأيونات 84
قنوات أيونية 55
قنوات بوتاسيوم:أنواعها 85
قنوات تسربية 84
قنوات تناسلية 432
قنوات تناسلية أنثوية 445
قنوات حساسة للنواقل 97
قنوات حلمية 377
قنوات حليبية 453
قنوات حويصلية 320
قنوات شبه دائرية 168، 172
قنوات صوديوم 72
قنوات صوديوم السريعة 84
قنوات صوديوم سريعة 282
قنوات كالسيوم حساسة لتغير فرق الجهد 96
قنوات كالسيوم سريعة 281
قنوات كالسيوم طويلة الأمد 282
قنوات كالسيوم معتمدة على فرق الجهد 56
قنوات كلور 86
قنوات معتمدة على المستقبل 227
قُنَيّات صفراوية 359
قواعد 494
قوة 188
قوة انقباض القلب 287
قوة سالبة206
قوة نشطة 206

قوقعة 168
قولون 356
قوى ستارلنغ 65
قياس الأيض 483
قياس درجة الحرارة:أماكن 488
كؤوس في الكلية 373
كابتوبريل 314
كاتيكولأمينات 104، 221، 229، 300
كارباكول 103
كاربأمينوهيموجلوبين 336، 498
كاربوكسيببتيديز 366
كاره للماء12
كأس سكري 14
كافين 385
كالسيتونين68، 238
كالسيوم 194
كالسيوم كرسول 55
كالسيوم: تنظيم حركة 388
كالموديولين56، 128، 211
كاليكرين 158
كايلوميكرون 368
كاينيز السلسلة الخفيفة 211
كاينيز بروتين والذاكرة 127
كاينيز رودوبسين 178
كاينيز كرياتين 206
كاينيسين 23
الكبة 62
كبد 356
كبد: وظائف 359
كبيبة 374
كبيبية قشرة الكظرية 222
كتلة الخلايا الداخلية 460
كتلة متوسطة 119
كر أو فر 144
كر أو فر 244
كرب 144، 241
كروماتيد 24، 25
كروماتين24
كروموسومات الجنس 432
كرياتين 386
كرياتينين 382
كظرية 240
كل أو عدم 83
كلاثرين (شبكي) 19
كلوة اصطناعية 397
كلونيدين 147،314
كلية 68
كلية: تركيب 372
كلية: سيطرة هرمونية على 393
كُليّون (وحدة كلوية) 373
كليون قرب نخاعي 374
كليون قشري 374
كمون غشائي 76
كهربائي ساكن24
كهف 444
كهوف ليبرمان 353
كوانتم 96
كوبالأمين 258
كورتيزول221، 241،242
كورتيزون 241
كورتيكوستيرون 241
كوريون 461، 462
كوكين 99
كوليسترول 359
كوليسترول الغشاء 13
كوليسستوكاينين 362
كولين 148
كونيكسن 92
كونيكسون 92
كيراتين 474
كيراتين زجاجي 475
كيس الليمف الودجي 400
كيس المح 345
كيس بلاستيولا 458، 460
كيس راثكي 234
كيس محيط بالنواة24
كيموتربسين 366
كيموتربسينوجين 360
كيمياء ضوئية 177
كيميائية أسموزية، نظرية 37
كيوتيكل 478
كيوراري 139
كييس 168
لآإيقاعية القلب 279
لاإيقاعية القلب 388
لاكتيز 365
لاييز بنكرياسي 366
لب أبيض 404
لب أحمر 404
لثة 349
لسان 347
لسان المزمار 319
لسان: عضلات 347
لعاب: مكونات 347
لغة (مراكز) 124
لقاح 412
لهاة 346
لوزات 406
لوزات لسانية 347
لوكيميا 260
لون الجلد 479
لون الشعر 478
ليسيثين 359
ليف عصبي مغمد 74
ليف عصبي 74
ليف عصبي غير مغمد 74
ليكوترايينات 220
ليمف 401
ليمف خارجي 168
ليمف داخلي58، 168
ليمفوتوكسين 422
لييفات عصبية 73
لييفات عضلية 191
لييفة عضلية: تركيب 191
لييفية 279، 286
لييفية عضلية قلبية 492
ماء أزرق (مرض) 174
ماء أسود (مرض) 183
ماء: تنظيم حركة في الكليون 389
مادة الحائر 94

مادة P 107
مادة بيضاء 117
مادة بيضاء للمخ 121
مادة حليلة 31
مادة رمادية 117
مادة سوداء105، 118، 122
مالتيز 365
مانع إدرار البول 64، 66، 119، 232، 393
مانومتر نبضي 311
مبادل صوديوم-كالسيوم 55
مبدأ ديل 103
مبدأ فِلكْ 292
مبدأ متساوي الهيدروجين 496
مبلمر رنا والذاكرة 126
مبيض 442
متدخلات (إنترفيرون) 409 408
متساقطة قاعدية 468
متساوي التوتر 62
متعدد التشابكات 100
متوسطات الالتهاب 410
متوسطات النمو الجسمي 237
مثانة بولية 394
مثبت جسمي 45
مثبط436، 441، 442، 468
مثبط مميء حامض كربونيك 397
مثبط نمو البلورات 397
مثلث 394
مثلث آينتهوفن 284
مجار عصبية 74
مجرى بولي 394
مجرى بولي394، 434، 439
مجرى شوكي احمراري 118
مجس الفولتية 84
مجسات فرق الجهد 196
مجفف حامض كربونيك 72
مجمع 372
مجموعات جذرية حرة 22
مجهر ضوئي تداخلي 197
محاكاة جزيئية 250
محاليل دارئة 496
محاور عملاقة 87
محتوى أكسجيني للدم 334
محتويات الخلية19
محرك كيس الصفراء 352، 359
محرك: هرمون 364
محركة رئيسية 187
محفظة الكلية 373
محفظة المفصل 159
محفظة بومان 374
محفظة داخلية 119
محفظة فابريسيس 418
محلق أدنيل 226
محلق جوايل 106
محلل إستر كوليستيرول 366
محلل أستيل كولين 217
محلل إلاستين 342
محلل البروتينات الدهنية 245
محلل الدهون 360
محلل الدهون المفسفرة54، 366
محلل الدهون معتمد على الهرمونات 246
محلل ببتيد سيتوبلازمي 366
محلل ببتيد: أنزيم 360
محلل ثنائي إستر الفوسفات 50
محلل ثنائي إستر فوسفاتي 177
محلل جلوتامين 106
محلل فايبرين 439
محلل فوسفات 214
محلل كولاجين 480
محللات مائية حامضية21
محلول جزيئي 60
محلول رنجر 289
محور رنين-أنجيوتنسين-ألدوستيرون 65، 67
محور عصبي 105
محورات عصبية 107
محول أنجيوتنسين 380
محول حجم 302
محيطية الرحم 446
مخ 120
مخاريط 175، 179
مخاط 406
مخروط النمو 76
مُخَزِن كالسيوم 201
مخطط التنفس 328
مخطط سنلّن 183
مخلق أكسيد نتريك 106
مخلق جلوتامين 106
مخلق جليكوجين 53
مخيخ 117
مدافعات 261، 407
مدر أسموزي للبول 396
مدر الحليب المشيمي 468، 471
مدر بول حافظ لبوتاسيوم 397
مدرات البول 396
مدرات البول: أنواع 397
مدمج خلوي 190
مدمج خلوي وظيفي 278
مرافق أنزيمي 32
مرافق لايبيز 366
مراكز حيوية 118
مراكز فوق قنطرية 306
مراهقة 455
مرض أديسون 243، 428
مرض الجبال 341
مرض المصل 416
مرض النوم الأفريقي 131
مرض Tay-Sachs22
مرض جريف 239
مرض رئة مربي المشروم 426
مرض كرسماس 267
مرض كواشيوركر 254، 269
مرض ما حول الأسنان 349
مركب الحركة المهاجر 364
مركب الهجوم على الغشاء 409
مركب فوسفاتي عالي الطاقة 33
مركز البلع 362
مركز التغذية 361
مركز التنفس 118
مركز الجاذب التنفسي 118
مركز العطش 64

مركز القلب 118
مركز اللعاب 361
مركز المثبط القلبي 305
مركز المسرع القلبي 305
مركز انتاج الحرارة 120
مركز تقيؤ 370
مركز تنظيم الأنيبيبات الدقيقة23
مركز تنظيم الحرارة 490
مركز تنفسي 337، 498
مركز تنفسي: تنظيم عمل 338
مركز جذب رئوي 337
مركز شهيقي 337
مركز فقد الحرارة 120
مركز وقف التنفس 118، 338
مريء 350
مريء: تركيب جدار 350
مريء: حركات 350
مريكز 24
مزاج 105
مزدوج 172
مساحات المخ الحركية 121
مساحات المخ الحسية 121
مساحات تشاركية 121
مساحة الجسم 485
مساحة برودمان 181
مسارات أحادية القطب 283
مسارات أطراف مضخمة 284
مسارات تخطيط القلب 282
مسارات تخطيط صدرية 284
مسارات ثنائية القطب 283
مساريق: أنواع 351
مسالك بين عقدية 278
مسالك حشوية 139
مسالك خارج هرمية 117
مسالك سمعية 171
مسالك صاعدة 132، 134
مسالك صاعدة غير نوعية 133
مسالك صاعدة نوعية 133
مسالك غير قشرية 132
مسالك قشرية 132
مسالك نوعية 155
مسالك هابطة 132، 135
مسالك هرمية 117
مسببات الحمى 380
مستفبلات الشد 150
مستقبل أستيلكولين النيكوتيني 90
مستقبل ضوئي: تركيب 175
مستقبل عام 268
مستقبل كهربائي 151
مستقبل مرتبط بدنا 228
مستقبل مسكاريني 142، 144
مستقبلات 45
مستقبلات أدرنالية 144
مستقبلات أسموزية64، 232، 393
مستقبلات الألم 155،150، 158
مستقبلات الحجم 312
مستقبلات الحرارة 489
مستقبلات الحرارة المركزية 120
مستقبلات السيتوبلازم 48
مستقبلات الشعر 157
مستقبلات الضغط 157، 305
مستقبلات اللمس 157
مستقبلات الناقل 96
مستقبلات النواة 48
مستقبلات ثنائي هيدروبيريدين 196
مستقبلات حرارية: أنواع 158
مستقبلات حسية: أنواع 150، 151
مستقبلات خارجية 150
مستقبلات خاصة 159
مستقبلات خلايا T 420
مستقبلات داخلية 150
مستقبلات δ (دلتا) 107
مستقبلات ذوقية 162
مستقبلات ريانودين 196
مستقبلات شد رئوية 338
مستقبلات شمية 163
مستقبلات ضغط الدم 150
مستقبلات ضوئية 174
مستقبلات غشاء الخلية 48
مستقبلاتκ (كابا) 107
مستقبلات كيميائية 150، 339
مستقبلات كيميائية محيطية 306، 499
مستقبلات كيميائية مركزية 498
مستقبلات محيطية 489
مستقبلات مركزية 489
مستقبلات مسكارينية 98
مستقبلات منشطة أيضية 98
مستقبلات منشطة للقنوات الأيونية 98
مستقبلات μ (ميو) 107
مستقبلات نيكوتينية 98
مستقبلات: تنظيم 226
مستقبلات: كثافة 226
مستوى صدغي 123
مسح مُطلِق بوزيترون 124
مسحة باب: اختبار 447
مسرع 266
مسلك بصري 181
مسلك شريطي وَسَطي 160
مسلك شمي 164
مسلك عصبي 117
مشيمة 461، 467
مشيمية 173
مصادر طاقة الانقباض 206
مضاد ثرومبين 267
مضاد فسيولوجي 102
مضادات 47
مضخة تنفسية 292
مضخة صوديوم بوتاسيوم81، 208
مضخة صوديوم-بوتاسيوم 387
مضخة عضلية 291
مضخة كالسيوم 199
مضخة هيدروجين-بةتاسيوم 361
مضخم سيطرة 89
مضخم فولتية 89
مضغ: عضلات 348
مطرقة 167
معادلة 417
معادلة جولدمان 80، 81
معادلة سنية 348
معادلة فانت هوف 62

معادلة نيرنست 79
معادلة هندرسن–هسلبالك 495
معالجة قناة الجذر 349
معامل الانتشار 62
معامل التنفس 331
معامل التوزع 62
معامل النفاذية 80
معامل بلانك 173
معايرة بيولوجية 225
معايرة مناعية إدمصاصية 225
معايرة مناعية إشعاعية 225
معدة: إفراز 361
معدل الأيض القاعدي 483
معدل الأيض: عوامل مؤثرة على 485
معدل الترشيح الكبيبي 378
معدل الترشيح: تنظيم 379
معدل الترشيح: قياس 380
معدل الضغط الشرياني 304
معدل نبض القلب 291
معدل هيموجلوبين 253
معدّية (جاستروﻻ): طور 462
معطي عام 268
معقد التوافق النسيجي 408، 411
معقد الرسول المستقبل 47
معي ابتدائي 345، 465
معي امامي 345
معي خلفي 345
معي متوسط 345
مغرز العضلة 187
مغزل العضلة 159
مفاصل 186
مفاصل ثغرية 278
مفاصل فجوية45، 72، 185، 212
مفاصل محكمة 44، 72، 214
مفرز بروﻻكتين 232
مفرز منشط الغدد التناسلية 441
مفسفر البروتين 50
مفسفر البروتين س 55
مفسفر بروتين معتمد على أحادي فوسفات الحلقي 50، 53
مفسفر بروتين معتمد على كالموديولين 56
مفسفر تيروسين 50
مفسفر جاك 50
مفسفر جليكوجين 53
مفصل عصبي عضلي 200
مفصل فجوي 92
مقاومة 77
مقاومة المرض: أنواع 406
مقاومة الممرات التنفسية 326
مقاومة إنسولين 249
مقاومة خارجية 297
مقاومة: أثر اللزوجة 298
مقاومة: أثر طول الوعاء 297
مقاومة: أثر قطر الوعاء 297
مقاومة: وحدة 298
مقراط الدم59، 253
مقراط الدم واللزوجة 298
مقرر مولد الضد 407، 413
مقرن (وصلة وسيطة) 117
مقياس الاكتظاظ 302
مقياس الأيض 483
مقياس التدفق الكهرومغناطيسي 302
مقياس التنفس 327، 328، 483
مقياس السمع 167
مقياس تدفق دوبلر 302
مكافيء 61
مكافيء حراري لأوكسجين 484
مكثف (الغشاء كمكثف) 78
مكون الجسم الأصفر 221، 230، 236
مكون مطاطي 202
ممبار 462
ممرات عصبية ذوقية 162
مناعة خلوية 412، 420
مناعة سائلة 412، 418
مناعة سالبة 412
مناعة ضد الذات 217
مناعة ضد الذات: أمراض 427، 428
مناعة نشطة: أنواع 412
مناورة فالسالفا 370
مناورة هيملك 320
منبه تحت عتبوي 83
منبه شرطي 125
منبه عتبوي 83
منبه فوق عتبوي 83
منبه مناسب 150
منبه: آلية التكيف 156
منبه: تحديد مدة بقاء 155
منبه: تحديد موقع 154
منبه: تحديد نوع 154
منبه: سرعة التكيف 155
منحنى الثقل والسرعة 203
منحنى الضغط والحجم 327
منحنى الطول والتوتر 205
منحنى تحلل أكسجين–هيموجلوبين 334
منحنى قياسي 226
منشط الحويصلات 221، 236، 441
منشط الخلايا الصبغية 235
منشط الدرقية 221، 230، 235
منشط الدرقية الكوريوني 468
منشط الغدد التناسلية 233
منشط الغدد الجنسية الكوريوني 221
منشط الغدد الجنسية الكوريوني 460
منشط الغدد الجنسية الكوريوني 471
منشط بروثرومبين 265
منشط قشرة الكظرية 230، 242
منشط معوي: أنزيم 360
منشط مولد بلازمين 266
منشطات الغدد التناسلية 236
منشطات خلوية 421
منشطات ليمفية 421
منصف 323
منطقة إدراك بدني 121
منطقة تنظيم النوية 25
منطقة حُزَمية 235، 241
منطقة رائقة 455
منطقة شبكية 241
منطقة كبيبية 241
منطقة نشطة 96
منطقة نمو الشعرة 478
منطق بروكا 124

منع الحمل: وسائل 472
منعكس 110
منعكس أحادي التشابك 110
منعكس الإخراج 364
منعكس الشد 110
منعكس العطس 339
منعكس الغوص 343
منعكس القحة 319، 339
منعكس شرطي 361
منعكس متعدد التشابكات 110
منعكس مستقبلات الضغط 305
منعكس معدي قولوني 364
منعكس معدي لفائفي 364
منعكس معوي 361
منعكس هرنغ برُوَر 337، 338
منعكسات 139
مهاد 119
مهبل 442، 446
موائمة التهوية والتروية 333
مواد رائدة47، 102
مواد رائدة جزئية 47
مواد زعترية جاذبة 420
مواد فعالة سطحيا 322، 327
مواد مثبطة 32
مواد محورة عصبية 102
مواد مضادة 102
مواد مضادة لانقسام الخلية 96
مواد مضادة للاكتئاب 102
موانع التخثر 266
موت الدماغ 130
موت مبرمج 421
موجة QRS المركبة 282
موقع تنظيمي للمستقبل 49
موقع مغاير للمستقبل 49
مولد التغذية 460
مولد الضد 267، 368، 412
مولد أنجيوتنسين65، 242، 379
مولد بلازمين 266
مولد تغذية خلوي 460
مولد تغذية مدمج 460
مولد ضد التوافقية النسيجية لكروموسوم Y 432
مولد ضد داخلي 423
مولد ضد ذاتي 411
مولد ضد كامل 413
مولد فايبرين 266
مولدات الحمى 492
مولدات حرارة داخلية 492
مولدات كاينين 158
مولدة العصبونات 76
ميتوكوندريا19
ميثوكسامين 147
ميثيل دوبا 147
ميزنكايم 463
ميزودرم 463
ميكانيكا العضلات 203
ميلاتونين 220، 479
ميلانين 475، 479
ميلين 259
مينا السن 348
ميوجلوبين 190
ميوسين 193
ميوسين محفز 199
ميوسين محلل أتب 193
ناتج قلبي: قياس 292
ناسخ عكسي: أنزيم 428
نافذة بيضوية 167
نافذة دائرية 169
ناقص التوتر 62
ناقل أستيل إلى كولين 96
ناقل الألم 107
ناقل الحديد 258
ناقل صوديوم-بوتاسيوم-كلور 387
ناقل صوديوم-هيدروجين 388
ناقل عصبي 45
ناقل عصبي: ارتباط 96
ناقل عصبي: بناء 96
ناقل عصبي: تعطيل 99
ناقل عصبي: غازات 106
ناقل عصبي: مواصفات 103
نتروجين بولينا في الدم 382
نخاع أحمر 255
نخاع الدماغ 117
نخاع الشعرة 478
نخاع العظم 403
نخاع الكظرية 240، 243، 241
نخاع المخ 120
نخاع مستطيل 117
نخامية 234
نخامية إفرازية 234
نخامية خلفية 119
نخامية: هرمونات 235
ندبة ازدواج النبض 287
ندبة دبقية 72
نزع أمين تأكسدي 41
نزف الدم الوراثي 266، 479
نزف الدم الوراثي: أنواع 267
نزف الدم: أمراض 267
نسبة إنسولين-جلوكاجون 249
نسيج دهني 39
نشاط: أثر على الأيض 485
نشوة 448
نصف قطر التميؤ 80
نصفي كرة المخ 120
نضج 455
نظائر هرمونية 107
نظام الدم البابي 119
نظام ABO 268
نظام فردي 323
نظام متمم 409
نظرية التيارات المتعاكسة 390
نظرية ثلاثية الألوان 179
نظير مالتيز 365
نقر مغطاة 19
نقرة بيضوية 467
نقرس 385
نقص بروتينات الدم 69
نقص تنفس 340
نقص حجم الدم 64
نقص صفائح الدم 267

نقص صوديوم في الدم 68
نقطة ارتكاز 188
نقطة عمياء 174
نقل الحرارة 487
نقل الدم 267
نقل بالاتجاه الأمامي 75
نقل بالاتجاه الخلفي 75
نقل بالكوابل 86
نقل حجمي18
نقل متخالف الاتجاه 16، 25
نقل مجموعة الأمين 41
نقل محوري بطيئ 75
نقل محوري سريع 75
نقل موازي للخلايا 370
نقل موحد الإتجاه 16
نقل نشط 63
نقل نشط أولي 16
نقل نشط ثانوي 16،17 ، 383
نقل نشط في الكلية 383
نقل نشط 16،
نقل وثبي 87
نكاف: مرض 347
نمط 2+9 24
نمو عصبي 76
نهايات المحور 73
نهايات روفيني 151،157
نهايات عصبية حسية 151
نهايات كراوس 151
نواة الرفو 129
نواة بين وضعية 126
نواة تحت مهادية 122
نواة حمراء 117، 118، 122
نواة ذوقية 163
نواة ذيلية 117، 122
نواة رُكبية وسطية 171
نواة عدسية 117، 122
نواة عصبية 117
نواة فوق بصرية 231
نواة فوق تصالبية 120، 129، 221
نواة قبل بصرية 129، 490
نواة معزولة 163
نواة نظير بطينية 231
نواتج نهائية للتفاعل 32
نواقل بروتينية 224
نواقل عصبية 72
نواقل مرافقة 103
نورإبينفرين (نور أدرنالين) 243
نورإبينفرين 104، 105، 142، 221، 386
نوعية 220
نوعية كيميائية 15
نوم غير مصحوب بحركة العين 129
نوم متناقض 129
نوم مصحوب بحركة العين 129
نوية 24
نيكوتين 147،232
نيوستغمين 147
هاضم دنأ و رنا 360
هبوط الرحم 446
هدب حركي 171
هدم 483
هرمون 219
هرمون الجسم الأصفر 441
هرمون النمو 237
هرمون النمو: تأثيرات 237
هرمون تقليدي
هرمون جاردرقي 67
هرمون جواري 45
هرمون ذاتي 45
هرمون عصبي45، 220
هرمون منشط الخلايا البينية 236
هرمون: تركيز 224
هرمونات الجنس 222
هرمونات الجنس الأنثوية 66
هرمونات الجنس الذكرية 243
هرمونات الدرقية 471
هرمونات ببتيدية 221
هرمونات جنسية ذكرية 241
هرمونات جوارية 220
هرمونات ذاتية 220
هرمونات ستيرويدية 221، 229
هرمونات عصبية 107
هرمونات قشرية سكرية 230
هرمونات قشرية سكرية 66،241
هرمونات قشرية معدنية 241،242
هرمونات مثبطة للإفراز 231
هرمونات معدية معوية 353
هرمونات معوية معدية 361
هرمونات مفرزة 231
هرمونات منشطة 230
هرمونات موضعية 220
هرمونات: أثر على الأيض 485
هرمونات: تركيز 226
هستامين 104، 386
هستونات 25
هستيريا الرئة 327
هضبة 281
هضبة المحور 74
هضم 345، 365
هضم البروتين 366
هضم الدهون 366
هضم كربوهيدرات 365
هضم ذاتي 22
هيبارين 261، 267
هيدروجين: تنظيم حركة 388
هيرتز 167
هيكسوميثونيوم 147
هيكل خلوي 22
هيكل القلب الليفي 273
هيكل خلوي والإحساس 157
هيم 256
هيموجلوبين 256، 334
هيموجلوبين في البول 393
هيموجلوبين مختزل 256، 336
هيموجلوبين منزوع أكسجين 334
هيموجلوبين:أنواع 257
هيميكولينيوم 102
هيوسين 148
وابين 15،81
وتر 190

وجع الرأس 144
وجه مستقبل 21
وجه ناضج 21
وحدة حركية 202
وِحْدَة هرمونية 225
وخز بالإبر 107
ورم حبيبي مزمن 408
ورم عاشقات الكروم 244
وريد سري 466
وريد قلبي كبير 275
وريد كلوي 374
وريد مركزي 357
وسائل داخل الرحم (لوالب) 472
وسواس قهري 105
وضع راحة للقناة 85
وضع معطل للقناة 85
وضع نشط للقناة 85
وعاء ناقل 434، 439
وعي 118
ولادة 469
ولادة قبل الأوان 470
ولادة مبكرة 469
وليد 455
وهن عضلي 428
سيتوبلازم 19
يرقان 459
يوروبيلينوجين 396
يوروكروم 392
يوغا 144
يوهمبين 147

فضاء العلوم الطبيعية
www.snvdz.com

مع تحيات د. سلام حسين عويد الهلالي

https://scholar.google.com/citations?user=t1aAacgAAAAJ&hl=en

salamalhelali@yahoo.com

فيس بك... كروب... رسائل وأطاريح في علوم الحياة

https://www.facebook.com/salam.alhelali

https://www.researchgate.net/profile/Salam_Ewaid

07807137614

