

## دور البروتين في الاتصال العصبي

تنتقل السيادة العصبية من عصبون لآخر ضمن شبكة ضخمة من العصبونات بتدخل عدة طواهر، وتلعب البروتينات دورا أساسيا في ذلك.

### I. العناصر التشريحية المسؤولة عن حدوث المنعكس العضلي:

- بعد حدوث تنبيه لعضلة ما تتمدد هذه الأخيرة، ونتيجة لتمدها يتمدد المغزل العصبي العضلي (المستقبل الحسي)، فتتولد عندها سيالة عصبية حسية.
- تنتقل السيالة العصبية الحسية عبر عصبون حسي يقع جسمه الخلوي في العقدة الشوكية ثم تصل إلى المادة الرمادية للنخاع الشوكي.
- تنتقل الرسالة العصبية المشفرة في الليف العصبي قبل مشبكي على شكل تواترات لكمونات عمل، وتحول إلى رسالة مشفرة بتركيز المبلغ العصبي على مستوى المشبك. وتعمل المراكز العصبية على معالجة هذه الرسائل.
- تتحول السيالة العصبية الحسية بعد ترجمتها إلى سيالة عصبية حركية تنقلها الألياف العصبية الحركية إلى العضلة (العضو المنفذ) التي تستجيب لهذه السيالة العصبية الحركية بتقلصها أو تمدها.

### II. مفهوم المشبك وبنيته:

ترتبط العصبونات فيما بينها بواسطة نقاط الاشتباك العصبي أو المشابك. وبالتالي فالمشبك هو منطقة الاتصال بين خليتين قابلتين للتنبيه ومنه فإنه يوجد 3 أنواع من المشابك: مشبك عصبي-عصبي يؤمن الاتصال بين عصبونين، مشبك عصبي-عضلي يؤمن الاتصال بين عصبون وعضلة (اللوحة المحركة)، ومشبك عصبي-غدي يؤمن الاتصال بين عصبون وغدة.

يتكون كل مشبك من قسم قبل مشبكي وقسم بعد مشبكي، يفصل بين القسمين مسافة تعرف بالفراغ المشبكي أو الشق المشبكي. وتتميز النهاية الخلوية قبل مشبكية باحتوائها على حويصلات تدعى "الحويصلات المشبكية".

يوجد 3 أنماط من المشابك العصبية-عصبية وذلك على أساس نوع الخلية بعد المشبكية لأن النهاية المحورية للخلية العصبية تمثل دائما الجزء قبل المشبكي، أي يكون القسم قبل مشبكي هو نهاية المحور الاسطوانى للعصبون الأول، فيما يكون القسم بعد مشبكي إما جسما خلويا، أو استطالة هيولية، أو محورا اسطوانيا لعصبون ثان.

### III. آلية النقل المشبكي:

#### 1. تقنية Patch-clamp:

إن مصطلح Patch-clamp مصطلح انجليزي، ويعني الطريقة الفيزيوكهربائية لتسجيل التدفق الأيوني على جانبي الغشاء الخلوي، وتعتمد هذه الطريقة على استعمال سحاحة زجاجية مجهرية مملوءة بسائل أيوني معروف في تماس مع غشاء هيولي حي معزول. وتسمح هذه الطريقة بقياس التيار الأيوني المار خلال القنوات الأيونية الغشائية المفتوحة. وقد مكنت هذه التقنية من عزل نوعين من القنوات هي: القناة المرتبطة بالفولطية، والقناة المرتبطة بالكيمياء.



**2. القناة المرتبطة بالفولطية:**

مصدر كمون العمل المسجل إثر تنبيه فعال لليف عصبي هو تيارات كهربائية ناتجة عن انفتاح القنوات المرتبطة بالفولطية، وقد لوحظ عند تسجيل هذه التيارات وجود تيارين:

- **الأول:** تيار داخلي ناتج عن انفتاح القنوات الفولطية للصوديوم ودخول شوارد الصوديوم  $Na^+$ .
- **الثاني:** تيارات خارجية ناتجة عن انفتاح القنوات الفولطية للبوتاسيوم وخروج شوارد البوتاسيوم  $K^+$ . وقد لوحظ أن القناة الفولطية للصوديوم تفتح أولاً ثم تتبعها القناة الفولطية للبوتاسيوم.

**3. القناة المرتبطة بالكيمياء:**

يحتوي الغشاء بعد المشبكي على بروتينات غشائية تدعى بالقنوات المرتبطة بالكيمياء (قنوات مبنية كيميائياً)، وهي عبارة عن مستقبلات غشائية لها موقعين لتثبيت المبلغ الكيميائي الأستيل كولين.

في غياب الأستيل كولين تكون هذه القنوات مغلقة، بينما تثبت الأستيل كولين عليها يسبب انفتاحها، وبالتالي تمر شوارد الصوديوم من خلالها، مما يسبب تولد زوال استقطاب الخلية بعد المشبكية.

تتكون القناة المرتبطة بالكيمياء من خمسة تحت وحدات، كل تحت وحدة عبارة عن متعدد بيتيد يخترق الغشاء الهولي أربعة مرات.

**ملاحظة:**

- تتواجد القنوات المرتبطة بالكيمياء على مستوى المشابك على غشاء الخلية بعد المشبكية، والمبلغ الكيميائي هو المتحكم في انفتاحها.
- تتوزع القنوات المرتبطة بالفولطية على كل مساحة الغشاء الهولي للخلايا العصبية والمحاور الاسطوانية للألياف العصبية عديمة النخاعين، بينما في المحاور الاسطوانية للألياف العصبية ذات نخاعين فلا تتواجد إلا على مستوى اختناقات رانفيي. (الرسم التخطيطي ص 160).

**IV. الآليات الأيونية المسؤولة عن نشاط الليف العصبي:**

يسمح التركيب التجريبي التالي بدراسة الظواهر الكهربائية لليف عصبي:

- عند الزمن ز1: نضع مسرماً الاستقبال على السطح الخارجي للمحور.
- عند الزمن ز2: ندخل أحد المسريين داخل المحور.
- عند الزمن ز3: نحدث تنبيهها فعالاً.

نلاحظ على راسم الاهتزازات المهبطي 3 مراحل تقابل كل منها زمناً معيناً من أزمنة التجربة، وتكون النتائج المحصل عليها كما هو موضح في الشكل التالي:

- **كمون منعدم:** (أ-ب) في غياب التنبيه، نلاحظ على شاشة المسجل خطأ أفقياً عند 0، يعبر عن كمون منعدم بين نقطتين من مستوى السطح الخارجي للمحور.
- **كمون الراحة:** (ب-ج-د) تعبر هذه النتيجة عن فرق كمون بين داخل المحور وخارجه يساوي  $70mV$  يعرف بكمون الراحة والذي يثبت أن الليف العصبي مستقطب، يحمل شحنات موجبة على السطح وسالبة بالداخل.
- **كمون العمل:** (د-هـ-و) تعبر النتيجة عن كمون عمل أحادي الطور يتكون من جزأين متعاكسين: جزء أول يمثل زوال استقطاب، وجزء ثاني يمثل عودة الاستقطاب.



**1. كمون الراحة:**

يعد غشاء الليف العصبي مستقطبا كهربائيا أثناء الراحة لأنه يفصل بين نوعين من الشحنات: موجبة في الخارج وسالبة في الداخل. يعبر الكمون على فرق جهد كهربائي بين الوسط الداخلي والوسط الخارجي للليف العصبي.

عند مراقبة تركيز أيونات الصوديوم والبوتاسيوم داخل الليف العصبي وخارجه نلاحظ أن هذه الأيونات تتوزع توزيعا غير متساو بين داخل الليف وخارجه.

- شوارد  $\text{Na}^+$  توجد بتركيز كبير خارج الليف وبتركيز قليل بالداخل.
- شوارد  $\text{K}^+$  توجد بتركيز كبير داخل الليف وبتركيز قليل خارجه.
- عند تغيير تركيز شوارد  $\text{K}^+$  في وسط غمر الليف العصبي نلاحظ أن فرق الكمون يزداد بزيادة تركيز شوارد  $\text{K}^+$  للوسط.
- كمون الراحة مرتبط باختلاف تركيز الأيونات داخل وخارج الليف العصبي، وبقاء هذه التراكيز ثابتة يتحقق بفضل آليات تضمن التبادلات الأيونية عبر الغشاء الخلوي. تتم هذه الآليات بواسطة نمطين من النقل: نقل سلبي وآخر نشط (فعال).

**أ. النقل السلبي:**

- تنتقل الأيونات من الوسط الأعلى تركيزا إلى الوسط الأقل تركيزا، فيتم إدخال  $\text{Na}^+$  وإخراج  $\text{K}^+$ ، ويتم هذا النقل بواسطة بروتينات مدمجة في الغشاء الخلوي تلعب دور قنوات أيونية خاصة.
- تمتاز قنوات تسرب الصوديوم والبوتاسيوم بالخصائص التالية:
  - هي ذات طبيعة بروتينية.
  - تخترق طبقتي الفوسفوليبيد للغشاء، وتكون القناة مفتوحة باستمرار.
  - تنقل الشوارد حسب تدرج تركيزها.
- تمتاز بنقل اصطفائي حيث توجد قناة تختص بنقل  $\text{Na}^+$  من الخارج إلى الداخل حسب تدرج تركيزها، وتوجد قناة تختص بنقل  $\text{K}^+$  من الداخل إلى الخارج حسب تدرج تركيزها.
- عدد قنوات  $\text{K}^+$  أكثر من عدد قنوات  $\text{Na}^+$  مما يجعل ناقلية الـ  $\text{K}^+$  عبر الغشاء أكبر.
- تسمح هذه القنوات بخروج أكثر لـ  $\text{K}^+$  مقارنة بدخول  $\text{Na}^+$ ، وهذا ما يجعل الوسط الداخلي للليف العصبي كهروسلبي مقارنة مع الوسط الخارجي، فتخضع هذه الأيونات بذلك إلى تدرج التركيز والتدرج الكهربائي على جانبي الغشاء (تدرج كهروكيميائي) الذي يعتبر مصدر كمون الراحة.
- خلال كمون الراحة، تبقى قنوات الصوديوم والبوتاسيوم المرتبطة بالفولطية مغلقة.
- إذا استمرت حركة الأيونات  $\text{Na}^+$  و  $\text{K}^+$  في هذين الاتجاهين فإن كمون الراحة سيختفي تدريجيا، إلا أن النقل النشط يعمل دائما على إعادة التراكيز إلى نسبها الأصلية.

**ب. النقل النشط:**

- يتم بواسطة مضخة الصوديوم-بوتاسيوم التي تمتاز بالخصائص التالية:
  - هي عبارة عن بروتين ضمني كبير، يحتوي على نشاط إنزيمي من نوع ATPase محلل للـ ATP، وتستهلك الطاقة المحررة للمحافظة على تراكيز الأيونات وفق نسبها الأصلية.



- تحافظ هذه المضخة على ثبات كمون الراحة بالطريقة التالية:  
تثبت 3 شوارد  $\text{Na}^+$  من جهة السيتوبلازم وتخرجها إلى الوسط الخارجي عكس تدرج تركيزها، وتثبت شاردتي  $\text{K}^+$  من جهة الوسط الخارجي للخلية وتدخلهما داخل الخلية عكس تدرج تركيزها، وذلك باستخدام طاقة ATP، وهذا يعني ربعا مقداره شاردة موجبة واحدة تنتقل من داخل الخلية إلى خارجها في كل دورة مضخة، مما ينجم عنه زيادة في الشحنات الموجبة في الوسط خارج الخلية، ويصبح الكمون النهائي للغشاء في حالة الراحة  $-70\text{mV}$ .
- تتغير البنية الفراغية للمضخة أثناء عملها (وضعية مفتوحة للخارج أو للداخل).

## 2. كمون العمل:

يستجيب الليف العصبي للتنبيه بواسطة ظاهرة كهربائية تسمى جهد العمل، تنتقل على طول الليف العصبي على شكل موجبة سالبة. كما يؤدي تنبيه العصبون إلى تغيرات الكمون الغشائي وتسجيل كمون عمل، ويتمثل ذلك فيما يلي: زوال استقطاب، عودة استقطاب ثم إفراط في الاستقطاب.



### أ. زوال الاستقطاب:

نتيجة للتنبيه يتولد زوال استقطاب سريع على مستوى المنطقة المنبهة وهذا راجع للتغيير الحاصل في توزيع الأيونات من جهتي الغشاء الخلوي حيث تفتح قناة الصوديوم المرتبطة بالفولطية ويتم دخول سريع ومعتبر لشوارد  $\text{Na}^+$  بينما تبقى قنوات  $\text{K}^+$  مغلقة.

### ب. عودة الاستقطاب:

عندما يستمر تدفق شوارد  $\text{Na}^+$  ينعكس الاستقطاب في المنطقة المنبهة، أي تصبح شحنة السطح الداخلي موجبة مقارنة مع شحنة السطح الخارجي، فتتعلق قنوات  $\text{Na}^+$  وتفتح قنوات  $\text{K}^+$  المرتبطة بالفولطية ويحدث انتشار لشوارد  $\text{K}^+$  إلى الخارج مؤديا إلى عودة تدريجية لاستقطاب الغشاء.

### ج. إفراط في الاستقطاب:

يحدث هذا نتيجة تأخر انغلاق قنوات  $\text{K}^+$  المرتبطة بالفولطية. لكن تدخل مضخة الصوديوم-بوتاسيوم الفعال سرعان ما يؤدي إلى إرجاع تراكيز الأيونات إلى نسبها الأصلية وبالتالي تثبيت حالة استقطاب الغشاء.

## V. خلاصة انتقال السيالة العصبية:

- يصنع العصبون قبل المشبكي المبلغ العصبي الذي يبقى مخزنا في الحويصلات المشبكية.
- وصول السيالة العصبية (كمون عمل) إلى النهاية المحورية يولد زوال استقطاب الغشاء قبل مشبكي.
- انفتاح قنوات الكالسيوم المرتبطة بالفولطية ونفاذية شوارد الكالسيوم من الوسط الخارجي على النهاية المحورية وتنتشر في الزر المشبكي عبر قنواتها.
- تسمح شوارد الكالسيوم باندماج الحويصلات المشبكية بالغشاء الهيولي قبل مشبكي، وذلك بتنشيط أنزيمات نوعية تعمل على تحريك الحويصلات والتحامها بالغشاء قبل مشبكي.
- تحرير الحويصلات المشبكية للوسيط الكيميائي (منشط مثل: الأستيل كولين، أو مثبط مثل: الغليسين) على الشق المشبكي بطريقة الإطراح الخلوي الذي يتطلب طاقة تستمد من نشاط الميتوكوندريات المتوفرة بكثرة في نهاية المحور.
- تثبت الوسيط الكيميائي على المستقبل الغشائي النوعي له، والموجود على سطح غشاء الخلية البعد مشبكية.
- انفتاح قنوات مرتبطة كيميائيا على مستوى الغشاء البعد مشبكي ونفاذية الشوارد (الصوديوم في حالة المشبك المنبه، والكلور في حالة المشبك المثبط).

- حدوث زوال استقطاب الغشاء بعد مشبكي في حالة كمونات عمل بعد مشبكية منبهة، أو حدوث إفراط استقطاب الغشاء البعد مشبكي في حالة كمونات عمل بعد مشبكية مثبطة.
- زوال سريع لتأثير الوسيط الكيميائي نتيجة امتصاصه من قبل النهاية المحورية بعد تفكيكه في الفراغ المشبكي (أنزيم أستيل كولنستراز يفكك الأستيل كولين إلى كولين وحمض الخل)، كما تمتص وسائط أخرى دون تفكيك.

### ٧. آلية الإدماج العصبي:

يوجد نوعان من المشابك: مشبك منبه ومشبك مثبط.



✚ المشبك المنبه: يتم من خلاله توليد سيالة عصبية بعد مشبكية (PPSE).

✚ المشبك المثبط: يتم من خلاله توقيف مرور السيالة العصبية (PPSI) بالآلية التالية:

عند وصول السيالة قبل مشبكية يتحرر المبلغ الكيميائي العصبي (GABA) من الغشاء قبل مشبكي بالإفراج الخلوي ليتثبت على مواقع لمستقبلات بروتينية متواجدة على الغشاء بعد مشبكي مما يسبب انفتاح قنوات هذا البروتين ودخول شوارد الكلور فتسبب إفراط في الاستقطاب.

### 1. دمج كمونات بعد مشبكية:

يدمج العصبون مجموعة من كمونات بعد مشبكية سواء كانت منبهة أو مثبطة بخاصية الجمع الجبري عندما تتجه نحو نفس العصبون البعد مشبكي.

- إذا كانت الحصلة الإجمالية لكمون إزالة الاستقطاب وكمون إفراط الاستقطاب إيجابية، أي زوال استقطاب كاف فإنه يتولد كمون عمل ويتم إرسال الرسالة العصبية عبر هذا العصبون. أما إذا كانت الحصلة الإجمالية سلبية، أي زوال استقطاب غير كاف فإن الرسالة العصبية لا ترسل.
- يتحقق دمج كمونات بعد مشبكية إذا كان إفراز الوسائط الكيميائية متقاربا زمنيا. أما إذا كان هذا الإفراز متباعدة زمنيا، فإن دمج كمونات بعد مشبكية لا يتم لأن مفعول الوسيط الكيميائي مؤقت وسريع الاختفاء.
- التجميع الفضائي: هو تجميع لمجموعة كمونات عمل قبل مشبكية مصدرها مجموعة من النهايات العصبية والتي تصل في نفس الوقت إلى الغشاء البعد مشبكي.
- التجميع الزمني: هو توليد كمون عمل في الغشاء بعد مشبكي إذا وصلت مجموعة من كمونات عمل متقاربة من نفس الليف العصبي قبل المشبكي، وبلغ مجمل الكمونات العتبة.

### 2. خلاصة آلية الإدماج العصبي:

✚ وصول كمون عمل وحيد من العصبون قبل المشبكي إلى العنصر بعد المشبكي قد لا يولد كمون عمل في الغشاء بعد مشبكي، حيث أن ظاهرة زوال الاستقطاب لا تبلغ العتبة لتوليد كمون عمل.

✚ لتوليد كمون عمل أو مجموعة من كمونات عمل يقوم العنصر بعد مشبكي بتجميع كمونات العمل وهذا إما بالتجميع الفضائي أو بالتجميع الزمني أو بالاثنتين معا، حيث تقوم الأجسام الخلوية بالتجميع الجبري لمختلف كمونات العمل (PPSE و PPSI) وبذلك نقول أن للجسم الخلوي خاصية إدماجية.

✚ نتحصل على زوال استقطاب الغشاء بعد مشبكي، بمعنى توليد كمون عمل في العصبون بعد مشبكي، إذا بلغ مجمل الكمونات التنبيهية والتنشيطية عتبة توليد كمون العمل. وعلى عكس ذلك يبقى العصبون في حالة راحة.

**VII. تأثير المخدرات على الرسالة العصبية:**

تؤثر العديد من المواد، ذات مصدر خارجي والتي تصل إلى جسم الإنسان بطرق مختلفة، على النقل المشبكي. ومن هذه المواد: سموم بعض الحيوانات، والمخدرات.

وفيما يلي نأخذ مثال مادة المورفين المخدرة:

بينت التجارب أنه في الحالة الطبيعية توجد وسائط عصبية تؤدي إلى الإحساس بالألم مثل المادة P، ووسائط أخرى تقلل الإحساس بالألم مثل الأنكيفالين.

عند حقن مادة المورفين في النخاع الشوكي يؤدي إلى انخفاض تردد موجات كمون العمل على مستوى عصبونات القرن الأمامي للنخاع الشوكي بعد تنبيه المنطقة الجلدية، ويرافق ذلك تناقص للإحساس بالألم.

يعمل المورفين على إحداث اختلال في النقل المشبكي، إذ رغم التنبيه لا تنتقل المبلغات العصبية إلى الغشاء بعد مشبكي، ولذا يمكننا الاعتقاد بأن المورفين يشغل المستقبلات الغشائية البروتينية للمبلغ العصبي في الغشاء بعد مشبكي، حيث أنه عند وصول المبلغ العصبي إلى مستوى هذه البروتينات الغشائية يصبح غير قادر على القيام بدوره فالمورفين يعيق ويمنع ظهور كمون العمل.

تظهر الدراسة المقارنة أن للمورفين بنية فراغية تشبه جزيئة الأنكيفالين مما يجعلها قادرة على منافستها على المستقبلات الغشائية. وبالتالي هناك تكامل بنيوي بين موقع تثبيت المستقبل على الغشاء بعد مشبكي ومادة المورفين.

تؤثر المخدرات على النقل المشبكي بعدة طرق وعلى عدة مستويات:

● على مستوى النهاية المحورية:

- منع عمل أنزيمات تركيب الوسيط العصبي.
- منع هجرة الحويصلات ومنه منع تحرير الوسيط العصبي.
- تحرير غير طبيعي للمبلغ الكيميائي.

● على مستوى الفراغ المشبكي:

- تثبيط عمل الأنزيم المفكك للوسيط العصبي.
- منع إعادة امتصاص الوسيط الكيميائي أو نواتجه المفككة.

● على مستوى الغشاء بعد مشبكي:

- كبح الغشاء بعد مشبكي نتيجة تعطيل عمل مستقبلاته الغشائية.

