

## ملخص الوحدة رقم 1 - 1 : تركيب البروتين

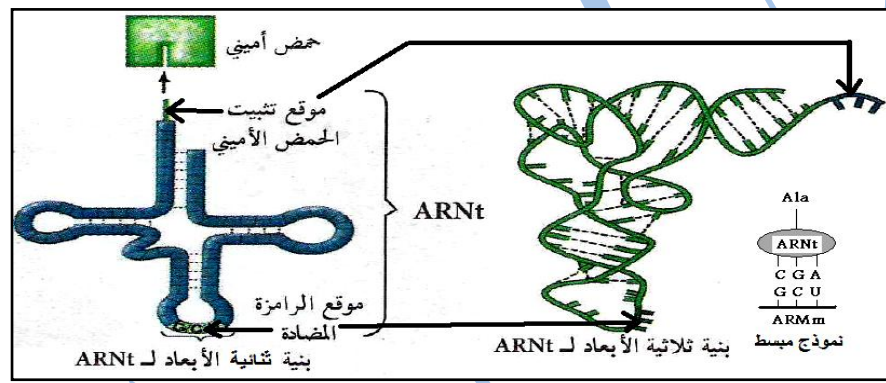
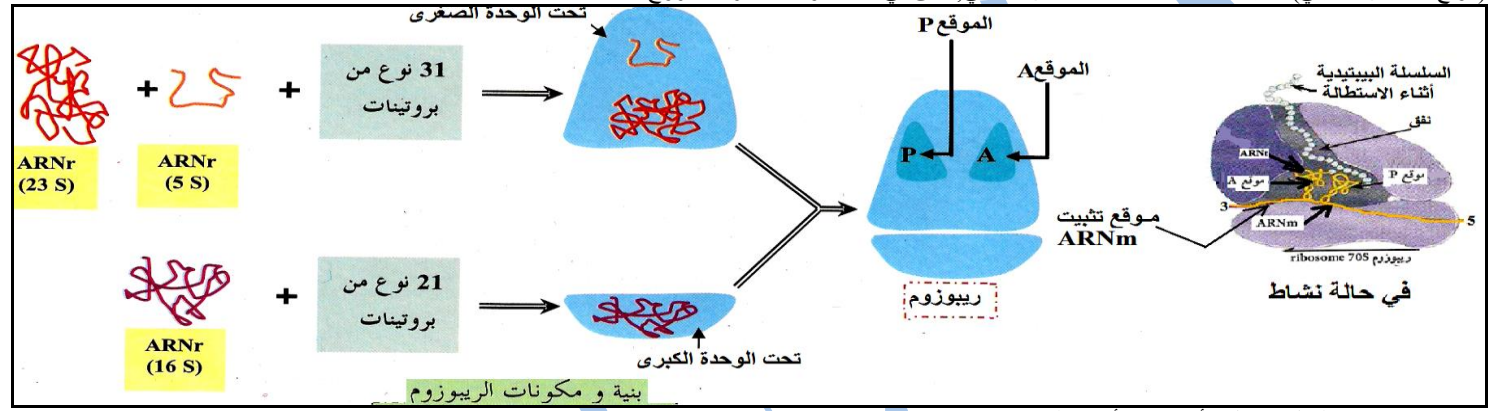
المورثة هي قطعة من جزيئة ADN (حامل المعلومات الوراثية ومقرها النواة) وتعتبر عن نفسها بروتين على مستوى السيتوبلازم هو المسؤول عن النمط الظاهري للفرد. يتم التعبير عن المعلومة الوراثية (ADN) على مرحلتين: **الاستنساخ** (في النواة عند حقيقيات النواة) و **الترجمة** (تتم في السيتوبلازم على مستوى الريبوزومات).

ما هو الفرق بين ADN و ARN؟

التسمية	ADN = حمض ريبوي نووي <b>منقوص الأكسجين</b>	ARN = حمض ريبوي نووي <b>غير منقوص الأكسجين</b>
البنية الفراغية	يتكون من سلسلتين نيكليوتيديتين ملتفتين بشكل حلزوني.	تتكون من <b>سلسلة نيكليوتيدية واحدة</b> .
التركيب الكيميائي	تتكون كل نيكليوتيدية من: * حمض الفوسفور Pi * سكر خماسي <b>منقوص الأكسجين</b> (الديزوكسي ريبوز (D)). * قواعد أزوتية A، C، G، <b>T (تايمين)</b> .	تتكون كل نيكليوتيدية ريبية من: * حمض الفوسفور Pi * سكر خماسي <b>غير منقوص الأكسجين</b> (ريبوز (R)). * قواعد أزوتية A، C، G، <b>U (يوراسيل)</b> .
الوظيفة	حامل المعلومات الوراثية.	يختلف حسب النوع.
المقر	النواة، يعطي لون أخضر مع أخضر الميتيل.	الهيولة، يعطي لون وردي مع أحمر البيرونين.

**ARN = ARNm** الرسول: نقل نسخة عن المعلومة الوراثية (ADN) من النواة إلى الهيولي (الشبكة الهيولية الفعالة)، بحيث تكون سلسلة ARNm المصنعة مكتملة و مقابلة لسلسلة ADN المستنسخة.

**ARN = ARNr** الريبوزومي: يدخل في تركيب الريبوزومات، حيث أن كل ريبوزوم يتكون من تحت وحدتين صغرى وكبرى [تحت الوحدة الكبرى: تتكون من 31 نوع من البروتينات + جريبتين ARNr (s23 و s5)، تحت الوحدة الصغرى: تتكون من 21 نوع من البروتينات + جريئة ARNr (s16)].  
يتميز الريبوزوم أثناء النشاط باحتوائه على: موقع لتثبيت ARNm في تحت الوحدة الصغرى. / ممر بين تحت وحدتي الريبوزوم لمرور ARNm، / موقعين P (موقع البيبتيد) و A (موقع الحمض الأميني) لتثبيت ARNt الحامل للحمض الأميني، / نفق في تحت الوحدة الكبرى لخروج متعدد البيبتيد.



**ARNt = ARN** الناقل: ينقل الأحماض الأمينية المنشطة من الهيولة إلى الريبوزومات من أجل استعمالها في تركيب البروتين.

- يتميز بوجود موقعين:
- موقع لتثبيت الحمض الأميني: حيث أن كل ARNt نوعي اتجاه حمض اميني معين.
- موقع الرامزة المضادة: وتكون مقابلة ومكتملة للرامزة على مستوى ARNm.

**الاستنساخ:** إنتاج نسخة عن المعلومة الوراثية (ADN) في صورة سلسلة ARNm، تحدث في النواة.

**متطلبات الاستنساخ:** ARN بوليميراز + سلسلة ADN تعمل كقالب + نيكليوتيدات ريبية حرة (U، G، C، A) + طاقة ATP.  
**مراحل عملية الاستنساخ:**

**مرحلة البداية:** - يتثبت أنزيم ARN بوليميراز على مستوى بداية المورثة.

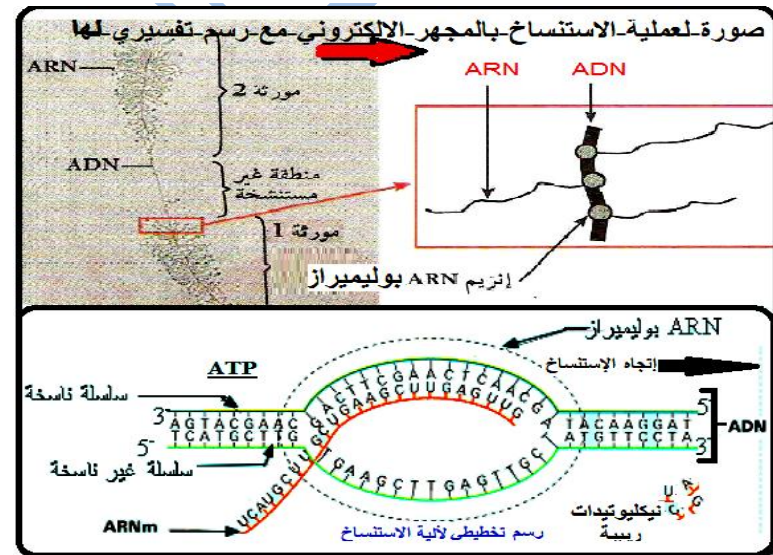
- يقوم بفتح سلسلة ADN الحلزونية بكسر الروابط الهيدروجينية.
- قراءة التابع النيكليوتيدي على سلسلة ADN المستنسخة و ربط النيكليوتيدات الريبية الحرة (U، C، G، A) في شكل سلسلة ARNm مقابلة لسلسلة ADN المستنسخة.

**مرحلة الاستطالة:**

- ينتقل الأنزيم على طول المورثة ويستمر في فتح سلسلة ADN.
- مواصلة ربط النيكليوتيدات الريبية في شكل سلسلة ARNm مقابلة لسلسلة ADN المستنسخة، (تتقابل T (ADN) مع A (ARN)، و تتقابل A (ADN) مع U (ARN) و يتقابل كل من C و G معا على السلسلتين)، محدثا استطالة للـ ARNm.
- يتطلب ذلك طاقة على شكل ATP.

**المرحلة النهائية:**

- وصول أنزيم ARN بوليميراز الى نهاية المورثة و انفصاله عنها.
- تلتحم و تتحلز سلسلتي ADN من جديد،
- يتحرر ARNm المستنسخ ويهاجر نحو الهيولة.



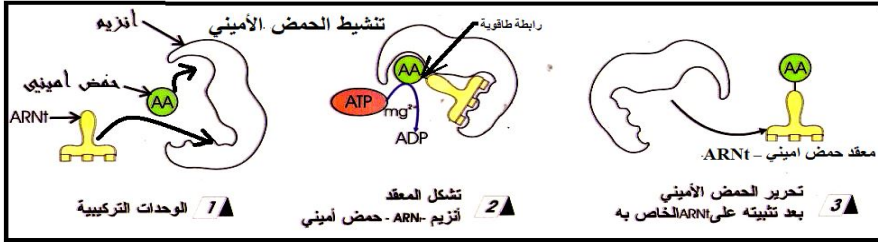
**الترجمة:** تحويل الرسالة الوراثية المحمولة على ARNm (تتابع نيكليوتيدي = لغة نووية) إلى سلسلة بيبتيدي (تتابع أحماض أمينية = لغة بروتينية)، تحدث في الهيولة، مستوى الشبكة الهيولية المحيية أين تتواجد الريبوزومات.

**وحدة الشفرة الوراثية:** هناك عدد معين من النيكليوتيدات في سلسلة ARN، يشفر لكل حمض أميني في سلسلة متعدد الببتيد، حيث تنتج لدينا الاحتمالات التالية:

- كل نيكليوتيدة تشفر لحمض أميني واحد--> غير مقبول لأنه يكفي فقط لتشفير 4 أحماض أمينية من أصل 20 حمض أميني.
  - كل 2 نيكليوتيدة تشفر لحمض أميني واحد--> غير مقبول لأنه يكفي فقط لتشفير  $2^2 = 4$  حمض أميني من أصل 20 حمض أميني.
  - كل 3 نيكليوتيدات تشفر لحمض أميني واحد--> مقبول لأنه يكفي لتشفير 20 حمض أميني، حيث ينتج لنا  $4^3 = 64$  ثلاثية مقابل 20 حمض أميني.
- وحدة الشفرة الوراثية:** كل ثلاثية من النيكليوتيدات تُشفر لحمض أميني معين في البروتين تدعى الرامزة.
- جدول الشفرة الوراثية:** يوضح المرادفات بين اللغتين النووية والبروتينية، حيث يستعمل لتحديد الحمض الأميني الموافق لكل رامزة.

**عناصر ومتطلبات الترجمة:** ريبوزومات + ARNm + ARNt + أحماض أمينية + إنزيمات نوعية + طاقة ATP.

**تنشيط الأحماض الأمينية:** هي عملية ربط الحمض الأميني بـ ARNt الخاص به



- 1- تتدخل أنزيمات نوعية تحمل موقعين الأول خاص بـ ARNt، والثاني خاص بالحمض الأميني الموافق، (كل ARNt يحمل الرامزة المضادة للرامزة الموافقة للحمض الأميني على ARNm).
- 2- يتوضع كل من الحمض الأميني و ARNt في موقعه الخاص، و باستهلاك ATP يرتبط كل من ARNt و الحمض الأميني معا برابطة طاقة ليتشكل معقد ARNt-حمض أميني.
- 3- يتحرر هذا المعقد عن الأنزيم ويتجه نحو الريبوزومات.

**مراحل عملية الترجمة:**

**مرحلة الانطلاق:**

- توضع تحت الوحدة الصغرى للريبوزوم، بالإضافة الى معقد ARNt - ميثيونين، على الرامزة الموافقة لهذا الحمض الأميني AUG على مستوى ARNm، حيث تدعى هذه الرامزة بالرامزة البادئة. (ش1).
- التحاق تحت الوحدة الكبرى و إكمال تشكل الريبوزوم، بحيث يكون ARNt الحامل للميثيونين في الموقع P لتحت الوحدة الكبرى. (ش2).
- توضع معقد ARNt - حمض أميني 2 في الموقع A. (ش2).
- تتشكل رابطة بيبتيدي بين الميثيونين و الحمض الأميني 2، مع تحرر الـ ARNt الأول بكسر الرابطة الطاقوية ، و يبقى الميثيونين مرتبط مع الحمض الأميني الثاني. (ش3).

**مرحلة الاستطالة:**

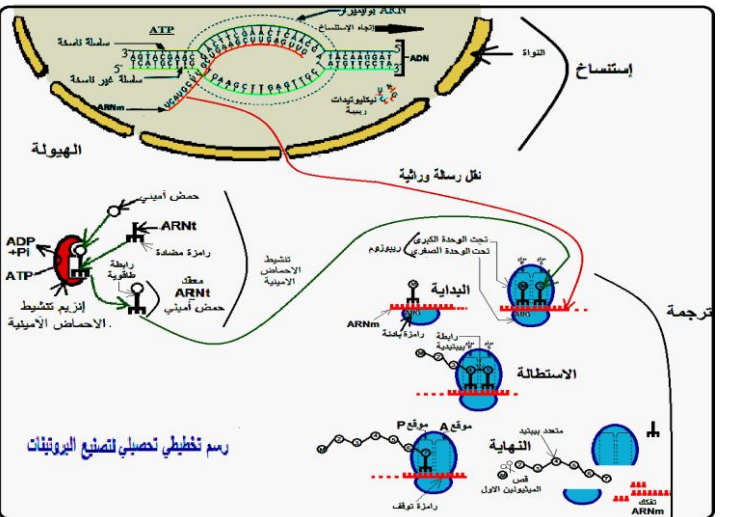
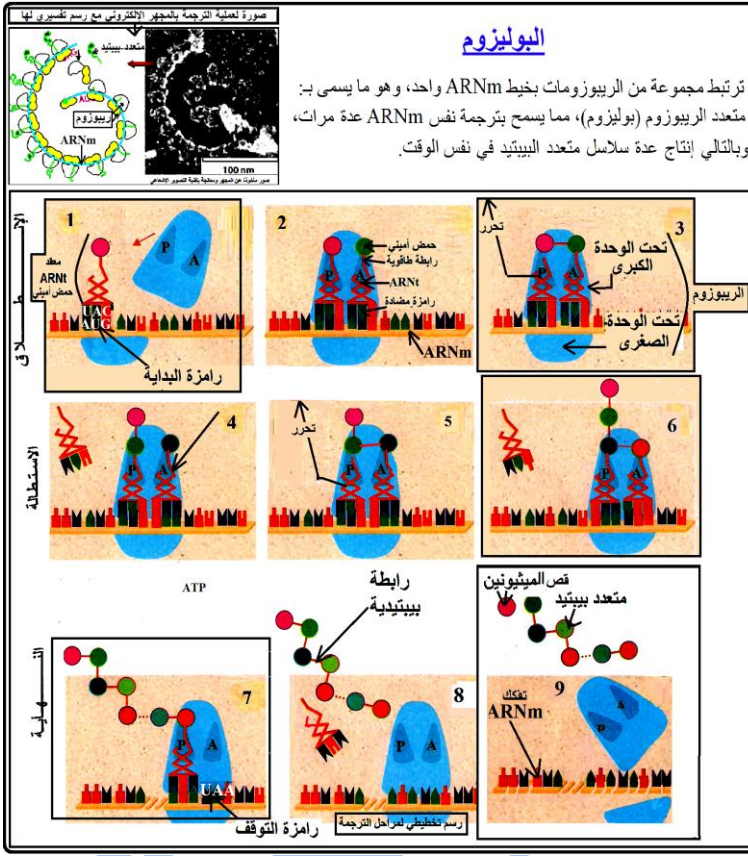
- ينتقل الريبوزوم برمزة واحدة (خطوة) بحيث يصبح ARNt الحامل لثاني ببتيد (ميثيونين-حمض أميني ثاني) في الموقع P بدل الموقع A الذي يصبح شاغر، ثم يستقبل معقد ARNt-حمض أميني 3 (ش4).
- يرتبط الحمض الأميني 2 برابطة بيبتيدي مع الحمض أميني 3 مع تحرر ARNt الخاص بالحمض الأميني 2 (ش5).
- تستمر هذه العملية وتستمر معها عملية استطالة متعدد الببتيد حيث يضاف حمض أميني عند كل خطوة للريبوزوم. (ش6).

**مرحلة النهاية:**

- يتوقف الريبوزوم عند قرانته لأحدى رامزات التوقف - UAA-UAG-UGA. (ش7).
- تنفصل تحت وحدتي الريبوزوم عن بعضهما، يتحرر ARNt الأخير، تتحرر السلسلة البيبتيدي المتشكلة مع قص الميثيونين الأول منها، بالإضافة الى تفكك ARNm. (ش8-9).

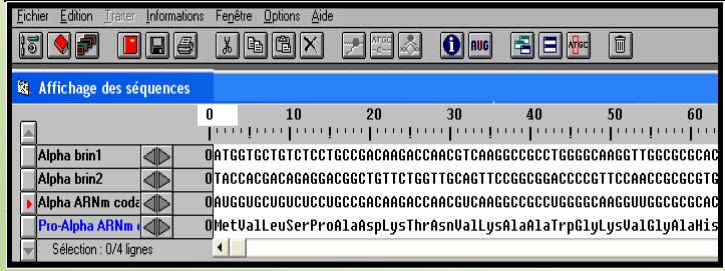
**البوليزوم**

ترتبط مجموعة من الريبوزومات بخيط ARNm واحد، وهو ما يسمى بـ: متعدد الريبوزوم (بوليزوم)، مما يسمح بترجمة نفس ARNm عدة مرات، وبالتالي إنتاج عدة سلاسل متعدد الببتيد في نفس الوقت.



**برنامج Anagène:** هو برنامج محاكاة يستعمل لـ:

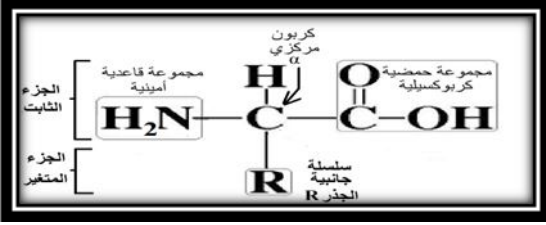
- معرفة نتائج استنساخ وترجمة سلسلة ADN معينة.
- يستعمل لمقارنة مورثتين لنفس البروتين أحدهما طافرة ، لمعرفة موقع ونوع الطفرة.
- لمقارنة تتابع النيكليوتيدات لعدد من المورثات المختلفة لمعرفة نسب الاختلاف والتشابه بينها.



**مصير السلاسل البيبتيدي بعد تركيبها:** يتم تركيب البروتين في الشبكة الهيولية المحيية (الحاملة للريبوزومات) ثم ينتقل عبر الحويصلات الانتقالية الى جهاز كولجي لينضج ويكتسب بنيته الوظيفية، وبعدها يفرز خارج الخلية عن طريق حويصلات افرازية، أو يبقى داخل الخلية، أو يرتبط بالغشاء الهيولي (حسب وظيفة البروتين المصنع).

## ملخص الوحدة رقم 1 - 2 : بنية البروتين

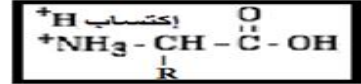
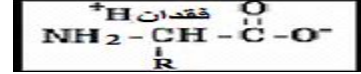
- تظهر البروتينات ببنيات فراغية مختلفة، محددة بعدد وطبيعة وتتالي الأحماض الأمينية التي تدخل في بنائها.
- تستعمل عدة برامج محاكاة لتمثيل الجزيئات البروتينية مثل برنامج RASTOP.
- تتكون **جزيئات الأحماض الأمينية** من وظيفة أمينية (-NH<sub>2</sub>) ووظيفة حمضية كربوكسيلية (-COOH) مرتبطتان بالكربون α وهما مصدرًا الخاصية الأمفوتيرية.
- يوجد عشرون حمضا أمينيا أساسيا تختلف فيما بينها في السلسلة الجانبية (الجزر R).



- تصنف الأحماض الأمينية حسب السلسلة الجانبية إلى:

أحماض أمينية قاعدية:	أحماض أمينية متعادلة:	أحماض أمينية قاعدية:
عدد الوظائف الحمضية أكبر من عدد الوظائف الحمضية (السلسلة الجانبية تحمل وظيفة أمينية إضافية) مثال: ليزين، أرجينين...	عدد الوظائف الأمينية مساوي لعدد الوظائف الحمضية (سيرين، الغليسين..).	عدد الوظائف الأمينية أكبر من عدد الوظائف الحمضية (السلسلة الجانبية تحمل وظيفة أمينية إضافية) مثال: ليزين، أرجينين...

**الخاصية الأمفوتيرية:** تسلك الأحماض الأمينية سلوك الأحماض (تفقد بروتونات) في الأوساط القاعدية، أو سلوك القواعد (تكتسب بروتونات) في الأوساط الحمضية، لذلك تسمى بالمركبات الأمفوتيرية (الحمالية).



**pH-1 الوسط أكبر من pHi للحمض الأميني** ← الوسط قاعدي بالنسبة للحمض الأميني ← الحمض الأميني يسلك سلوك حمضي

← يفقد بروتون H<sup>+</sup> ليحمل الشحنة السالبة ← يتجه نحو القطب الموجب عند وضعه في مجال كهربائي (الرحلان الشاردي).

**pH-2 الوسط = pHi للحمض الأميني** (نقطة التعادل الكهربائي) ← وسط معتدل بالنسبة للحمض الأميني ← الحمض الأميني يفقد و يكتسب بروتون H<sup>+</sup> ← يكون متعادل الشحنت ← يستقر في منتصف المجال الكهربائي (الرحلان الشاردي).

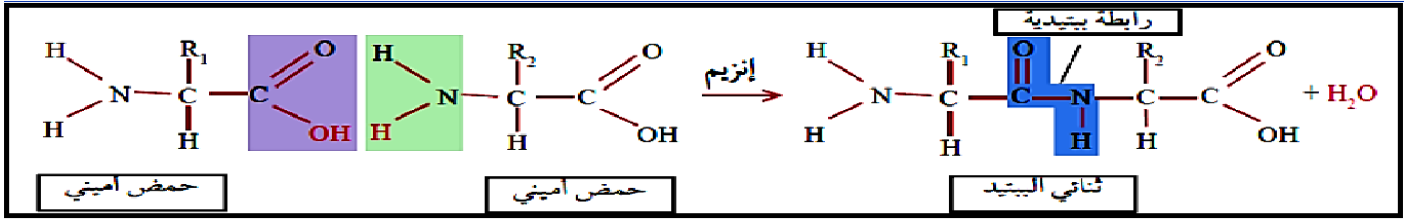
**pH-3 الوسط أقل من pHi للحمض الأميني** ← الوسط حامضي بالنسبة للحمض الأميني ← الحمض الأميني يسلك سلوك قاعدي

← يكتسب بروتون H<sup>+</sup> ليحمل الشحنة الموجبة ← يتجه نحو القطب السالب عند وضعه في مجال كهربائي (الرحلان الشاردي).

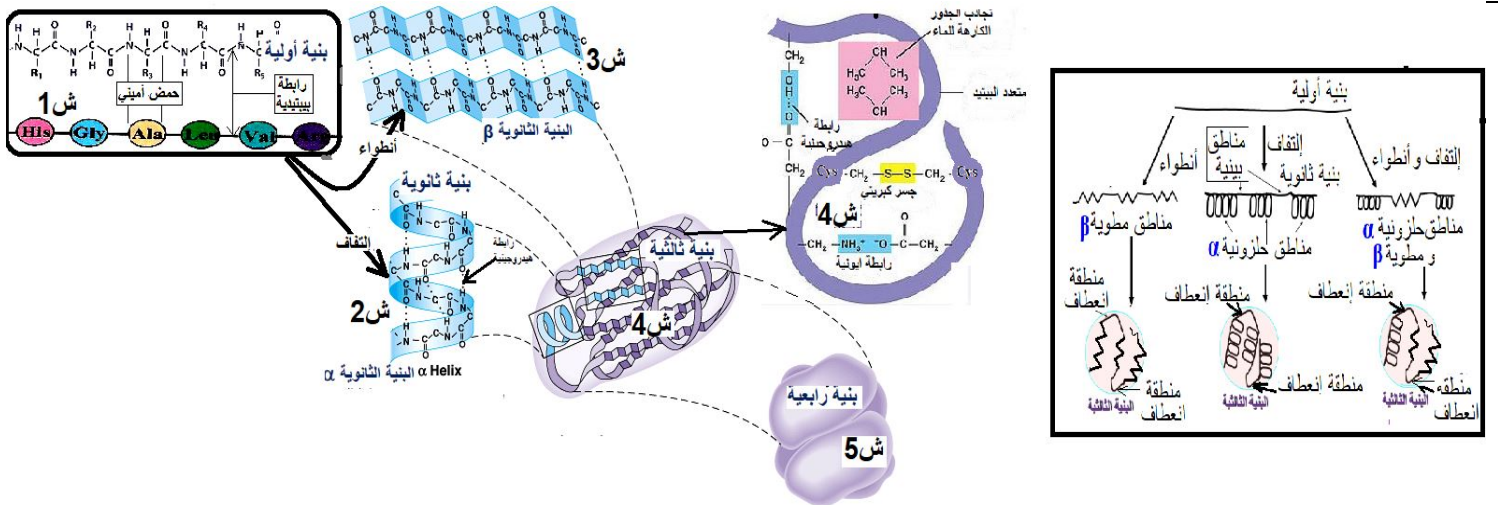
**pHi:** هي نقطة التعادل الكهربائي للحمض الأميني.

- تختلف البيبتيدات عن بعضها بالقدرة على التفكك الشاردي لسلسلها الجانبية التي تحدد طبيعتها الأمفوتيرية وخصائصها الكهربائية.

**الرابطة البيبتيدية:** تربط الأحماض الأمينية المتتالية في سلسلة بيبتيدية بروابط تكافؤية تدعى الرابطة البيبتيدية (-CO-NH-)



### مستويات البنية الفراغية للبروتين:



**البنية الأولية:** سلسلة بيبتيدية خطية مشكلة من تتابع الأحماض الأمينية المرتبطة فيما بينها بواسطة روابط بيبتيدية (ش1).

**البنية الثانوية:** هي التفاف وانطواء لسلاسل بيبتيدية ذات البنية الأولية.

**البنية الحلزونية α:** التفاف السلسلة البيبتيدية ذات البنية الأولية أخذة الشكل الحلزوني (ش2).

**بنية الصفائح المطوية β:** انطواء السلسلة البيبتيدية ذات البنية الأولية على شكل وريقات مطوية (ش3).

بالإضافة إلى الروابط البيبتيدية تحافظ **الروابط الهيدروجينية** التي تنشأ بين مجموعات تحوي O و H على استقرار هذه البنيات.

**البنية الثالثية:** تحتوي البنية الثانوية على مناطق بنية ليس لها أي شكل فراغي محدد تسمح للسلسلة البيبتيدية بأن تأخذ البنية الثالثية عند انطوائها على مستوى هذه المناطق التي تسمى بنقاط الانعطاف. تحافظ البنية الثالثية على استقرارها بواسطة: **الروابط الهيدروجينية** إضافة إلى: **الروابط الشارديّة** التي تنشأ بين المجموعات الموجبة والسالبة للجذور R، **تجاذب الأقطاب الكارهة للماء** (مثل السلسلة الجانبية للحمض الأميني فالين)، **الجسور الكبريتية** التي تتشكل بين حمضين أمينيين من نوع Cys (ش4).

**البنية الرابعة:** هي تجمع لسلسلتين أو أكثر من البنيات الثالثية وتسمى كل سلسلة بتحت الوحدة. (ش5).

- تتوقف البنية الفراغية وبالتالي التخصص الوظيفي للبروتين، على الروابط التي تنشأ بين أحماض أمينية محددة (ثنائية الكبريت، شارديّة)، وبتوضعة بطريقة دقيقة في السلسلة البيبتيدية حسب الرسالة الوراثية.

- تتكون كل سلسلة من مجموعة أحماض أمينية مرتبطة بروابط بيبتيدية، وتبدأ كل سلسلة بوظيفة أمينية تكتب عادة على اليسار وتنتهي بوظيفة كربوكسيلية عند اليمين.

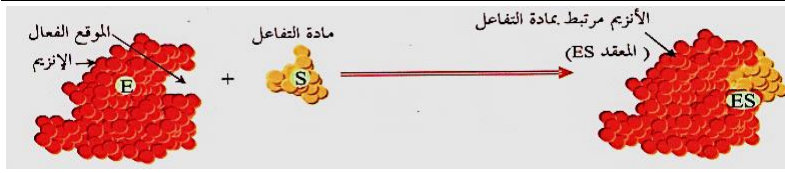
- تعتمد الخصائص الكهربائية والأمفوتيرية للبروتينات على الخصائص الكهربائية والأمفوتيرية للأحماض الأمينية المكونة لها، وتعتمد على الروابط التي تنشأ بين المجموعات الكيميائية المكونة لها للحفاظ على استقرار بنيتها وبالتالي الحفاظ على وظيفتها.

**تخريب البروتين:** يتم تخريب البروتين بواسطة عوامل فيزيائية كالحرارة أو كيميائية كالأحماض والقواعد والتي تعمل على تكسير الروابط الهيدروجينية والشاردية التي تحافظ على استقرار بنية البروتين فيفقد بذلك البروتين وظيفته وبنيته.

**استنتاج:** بنية البروتين تحدد وظيفته، إذا فقد البروتين بنيته فقد وظيفته.

### ملخص الوحدة رقم 1 - 3: النشاط الأنزيمي.

**الأنزيم:** وسائط حيوية (ذات طبيعة بروتينية في معظم الحالات)، تتميز بتأثيرها النوعي اتجاه مادة التفاعل (ركيزة) معينة (واحدة أو أكثر)، لا تستهلك أثناء التفاعل. تقوم بأداء وظائف معينة في الجسم (تفكيك، ربط، تحويل)، و في شروط معينة (درجة الحرارة، درجة حموضة) و يؤدي غيابها الى حدوث خلل في العضوية و ظهور امراض مختلفة.

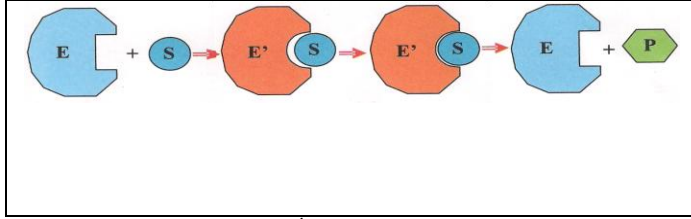


**التكامل المحفز:** قد يحدث التكامل البنيوي عند اقتراب مادة التفاعل التي تحفز الأنزيم لتغيير الشكل الفراغي لموقعه الفعال فيصبح مكملا لشكل مادة التفاعل.

$$E+S \rightarrow E^{\circ}+S \rightarrow E^{\circ}S \rightarrow E+P$$

تغير شكل الموقع الفعال للأنزيم يسمح بحدوث التفاعل، لأن المجموعات الكيميائية الضرورية لحدوثه تصبح في الموقع المناسب للتأثير على مادة التفاعل.

يتكون الموقع الفعال من موقع تثبيت (تثبيت مادة التفاعل) وموقع تحفيز (يغير من شكله ليؤثر على مادة التفاعل).



**التخصص المزدوج:** يمتلك الأنزيم تخصص وظيفي مزدوج (تخصص نوعي بالنسبة لنوع التفاعل وتخصص نوعي بالنسبة لمادة التفاعل)، حيث أن:

- كل أنزيم له تأثير نوعي اتجاه مادة تفاعل (ركيزة) معينة.
- يختص كل أنزيم بنوع تفاعل معين (يمكن لأنزيمين أن يكون لهما تأثير نوعي اتجاه نفس مادة التفاعل لكن كل أنزيم يحفز لتفاعل مختلف عن الأنزيم الاخر أي أن المادة الناتجة عن التفاعل تكون مختلفة مثال :

يحفز أنزيم **غلوكوميثاز** التفاعل التالي: غلوكوز-6- فوسفات ← غلوكوز-1- فوسفات (**تفاعل تحويل**).

يحفز أنزيم **غلوكوز-6- فوسفاتاز** التفاعل التالي: غلوكوز-6- فوسفات ← غلوكوز + فوسفات (**تفاعل تفكيك**).

نلاحظ أن مادة التفاعل (الركيزة) لكلا الأنزيمين هي غلوكوز-6- فوسفات لكن كل أنزيم مختص بنوع تفاعل معين.

**أنواع التفاعلات الإنزيمية:**

**تفاعل تحويل:** مادة إلى مادة أخرى.

$$E+S \rightarrow ES \rightarrow E+P$$

**تفاعل تحويل:** أنزيم متخصص بمادتي تفاعل يحوي موقع فعال بنيته مكملة لبنية المادتين.

$$E+S_1+S_2 \rightarrow ES_1S_2 \rightarrow E+P_1+P_2$$

مثل أنزيم **GO**:  $O_2 + \text{Glucose} \rightarrow \text{Acide Gluconique} + H_2O_2$

**تفاعل تفكيك أو تحلل:** تفكيك مادة الى مادتين.

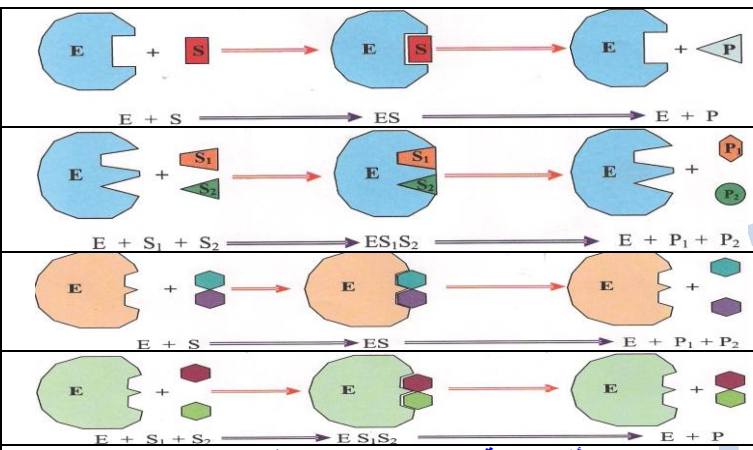
$$E+S \rightarrow ES \rightarrow E+P_1+P_2$$

مثل أنزيم  $\beta$  غلاكتوسيداز: غلاكتوز + غلوكوز → اللاكتوز

**تفاعل بناء:** تم تركيب مادة انطلاقا من مادتين.

$$E+S_1+S_2 \rightarrow ES_1S_2 \rightarrow E+P$$

مثل: تفاعلات البلمرة و التكاثف.

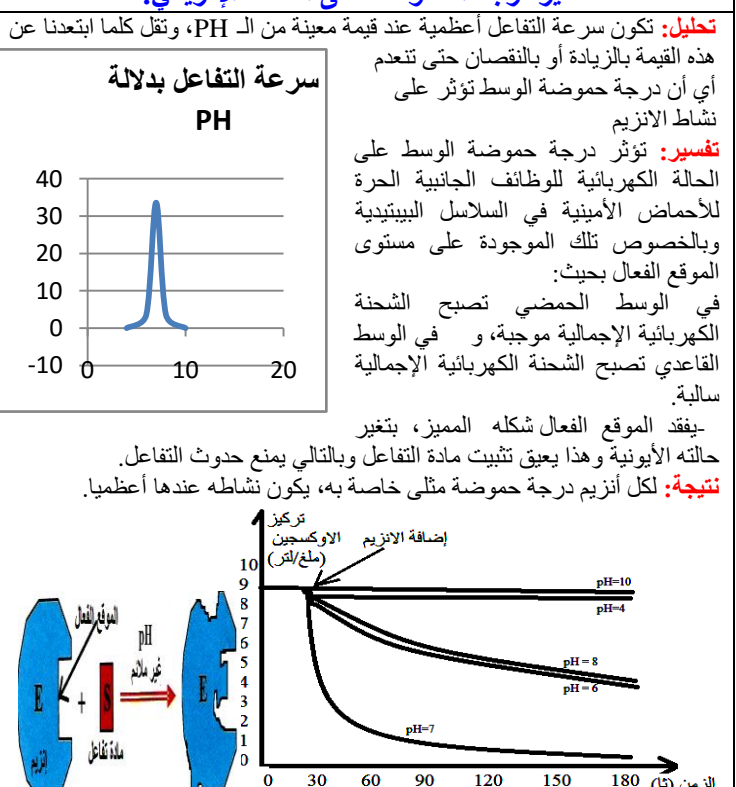
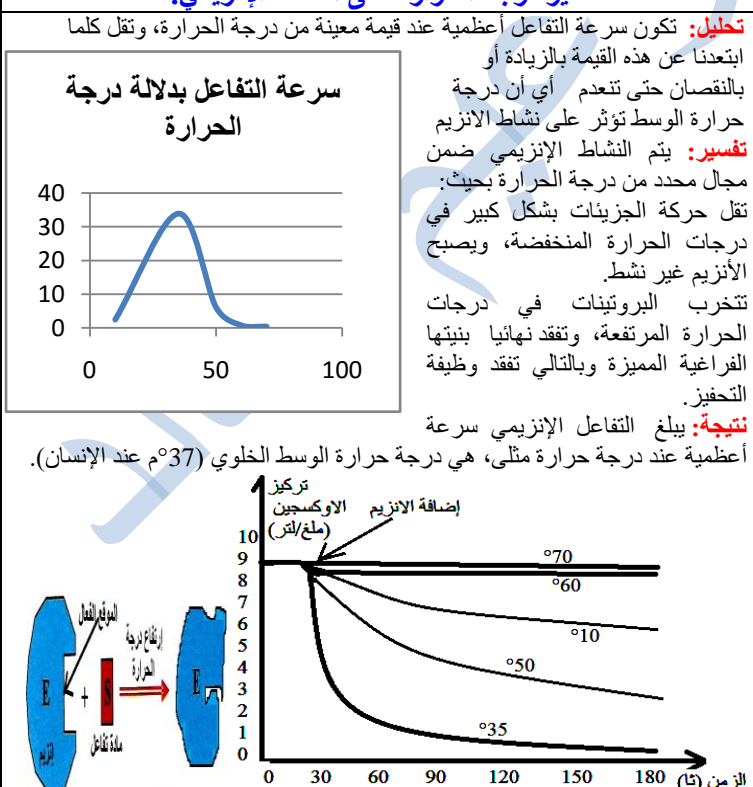


**تأثير درجة الحرارة على النشاط الإنزيمي:**

**تحليل:** تكون سرعة التفاعل أعظمية عند قيمة معينة من درجة الحرارة، وتقل كلما ابتعدنا عن هذه القيمة بالزيادة أو بالنقصان حتى تنعدم أي أن درجة حرارة الوسط تؤثر على نشاط الأنزيم

**تفسير:** يتم النشاط الإنزيمي ضمن مجال محدد من درجة الحرارة بحيث: تقل حركة الجزيئات بشكل كبير في درجات الحرارة المنخفضة، ويصبح الأنزيم غير نشط. تتخرب البروتينات في درجات الحرارة المرتفعة، وتفقد نهائيا بنيته الفراغية المميزة وبالتالي تفقد وظيفة التحفيز.

**نتيجة:** يبلغ التفاعل الإنزيمي سرعة أعظمية عند درجة حرارة مثلى، هي درجة حرارة الوسط الخلوي (37°م عند الإنسان).



**ملاحظة 1:** يتم الاستدلال على سرعة التفاعل الأنزيمي بنفاذ كمية  $O_2$  في الوسط حيث كلما كان نفاذ الاوكسجين أكبر كلما كان التفاعل نشطا أكثر وبسرعة أكبر.

**ملاحظة 2:** تجري تجربة بدون أنزيم كشاهد على أن نفاذ كمية  $O_2$  في الوسط أو نفاذ مادة التفاعل سببه النشاط الإنزيمي وليس بسبب عامل آخر.

## ملخص الوحدة رقم 1 - 4: دور البروتينات في الدفاع عن الذات

- تستطيع العضوية التمييز بين المكونات الخاصة بالذات والمكونات الغريبة عنها: اللاذات.

**الذات:** مجموع الجزيئات العشائرية (CMH+ABO+RZ) الخاصة بالفرد والمحددة وراثيا والتي تحظى بتسامح مناعي.

**اللاذات:** مجموع الجزيئات الغريبة عن العضوية والقادرة على إثارة استجابة مناعية والتفاعل نوعيا مع ناتج الاستجابة.

**رد مناعي لانوعي:** محاربة كل الأجسام الغريبة بنفس الوحدات و الآليات الدفاعية. مثل: محاربة عدة أنواع من البكتيريا بواسطة البلعمة.

**رد مناعي نوعي:** محاربة كل جسم غريب بوحدة و آليات دفاعية خاصة به. مثل: محاربة كل نوع من البكتيريا بأجسام مضادة خاصة بها فقط.

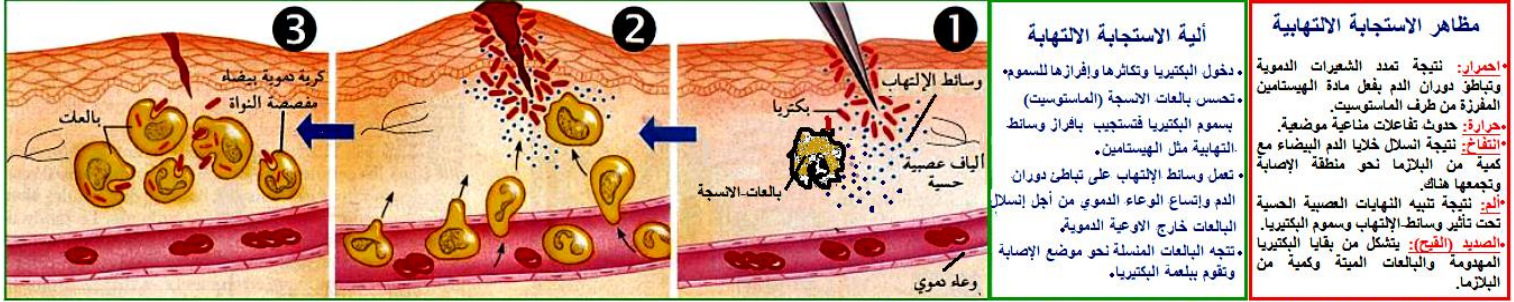
**الخطوط**

**الدفاعية**

**خط دفاع أول:** حاجز مناعية طبيعية: الجلد، اللعاب، الدموع، مخاط الأنف، صمغ الأذن، الأغشية المخاطية المبطن للفتحة الهضمية والتنفسية، حركة الأهداب، مفرزات الجسم (البول، العرق، الإفرازات المهبلية الأنتونية، السائل المنوي عند الرجل)، حموضة المعدة وقاعدية الأمعاء.

**خط دفاع ثاني:** الرد الالتهابي، البلعمة.

**خط دفاع ثالث:** رد مناعي خلطي: تدخل الأجسام المضادة (المفويات البائية LB).  
رد مناعي خلوي: تدخل الخلايا المفوية (المفويات التائية LT).



### آلية الاستجابة الالتهابية

- دخول البكتيريا وتكاثرها وإفرازها للسموم.
- تحسس بالعات الاسجة (المستوسيت)
- بسموم البكتيريا فتستجيب بإفراز وسائط التهابية مثل الهيستامين.
- تعمل وسائط الالتهاب على تباطؤ دوران الدم واتساع الوعاء الدموي من أجل إسهال البالعات خارج الاوعية الدموية.
- تتجه البالعات المنسللة نحو موضع الإصابة وتقوم ببلعة البكتيريا.

### مظاهر الاستجابة الالتهابية

- **احمرار:** نتيجة تمدد الشعيرات الدموية وتباطؤ دوران الدم بفعل مادة الهيستامين المفرزة من طرف الماستوسيت.
- **حُمرة:** حدوث تفاعلات مناعية موضعية.
- **التفاح:** نتيجة إسهال خلايا الدم البيضاء مع كمية من البلازما نحو منطقة الإصابة وتجمعها هناك.
- **ألم:** نتيجة تئيب النهايات العصبية الحسية تحت تأثير وسائط الالتهاب وسموم البكتيريا.
- **المسحوق (القيح):** يتشكل من بقايا البكتيريا المهذومة والبالعات الميتة وكمية من البلازما.



مراحل البلعمة اللانوعية

1- مرحلة الجذب الكيميائي: البلعمة البكتيريا

2- مرحلة التثبيت: ارتباط محددات البكتيريا بالمستقبلات الغشائية للخلاية البلعية التي تتكامل ببنويها معها.

3- مرحلة الإحاطة: إحاطة البكتيريا بأرجل كاذبة (امتدادات للغشاء الهبولي حول الجسم الغريب).

4- مرحلة الابتلاع: تتلحم الأرجل الكاذبة مع بعضها حول البكتيريا بحيث تصبح البكتيريا محبوسة داخل فجوة بطمية (حويصل اقتصاص).

5- مرحلة الهضم: تفرغ الليزوزومات محتواها الإنزيمي (الإنزيمات هاضمة) في الفجوة البلعية لهضم البكتيريا.

6- مرحلة الطرح الخلوي: تطرح بقايا البكتيريا المهضومة خارج الخلية البلعية.

### الغشاء الهبولي

**العنصر المسئول عن تحديد الذات**

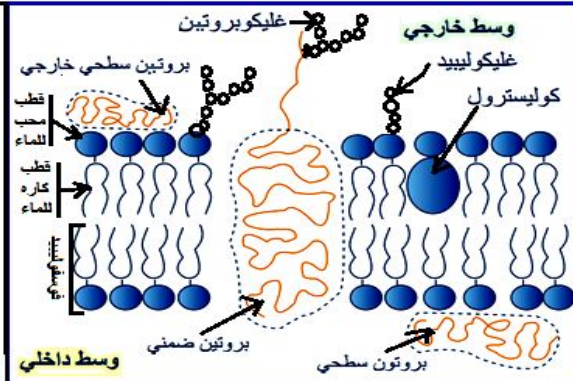
نزع خلية لمفاوية

المعالجة بإنزيم لغلوكوسيداز لإعادة حقن الخلية

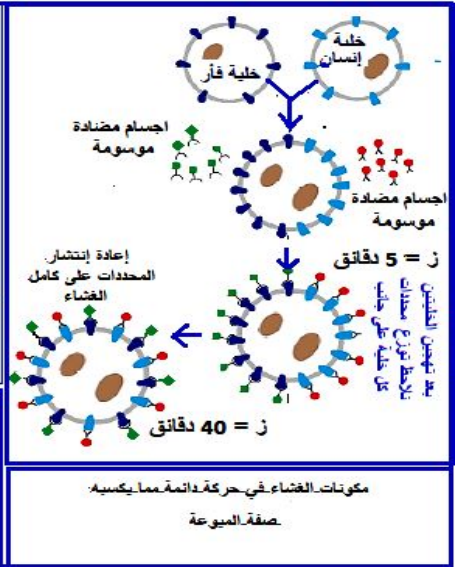
مكروفاج

تم تخريب الغليكوبروتين لخلية لمفاوية منزوعة من فأر بإنزيم الغلوكوسيداز ثم حقنت هذه الخلية في نفس الحيوان فلو حظ بلعمتها

**العنصر المسئول عن تحديد الذات هو الغليكوبروتين**



يتكون الغشاء الهبولي من: طبقة مضاعفة من الفوسفوليبيد تتجه فيها الأقطاب المحبة للماء نحو الجوانب والكارهة للماء نحو بعضها، تتخللها جزيئات كوليسترول، بروتينات بأحجام مختلفة وأوضاع متباينة تتحلل الفوسفوليبيد المضاعف (ضمنية وسطحية داخلية أو خارجية)، سكريات قد تكون مرتبطة مع الادم فتشكل غليكوليبيد، وقد تكون مرتبطة بالبروتينات فتشكل غليكوبروتين. وهذا التنوع يكسب الغشاء منظر فسيفسائي.



مكونات الغشاء في حركة دائمة مما يكسبه صفة الميوعة

### - نظام معقد التوافق النسيجي الرئيسي CMH: مجموع المورثات المسؤولة عن تصنيع جزيئات محددة للذات تسمى عند الإنسان بـ HLA

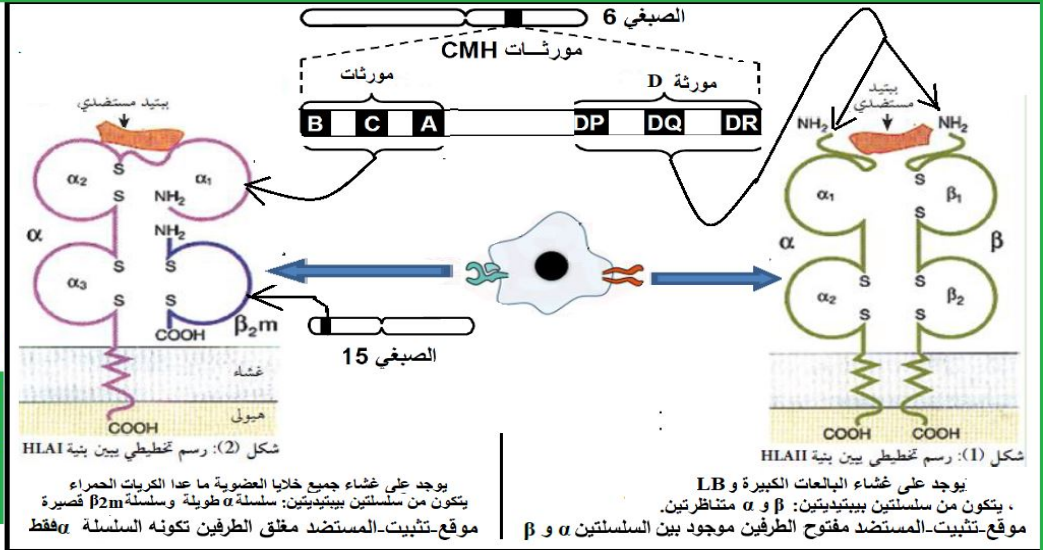
عدد الأليلات	المواقع	CMH
80	A	I
150	B	
50	C	
100	DP	II
50	DQ	
180	DR	

تختلف جزيئات HLA بين الأفراد لاختلاف الأليلات كل مورثة وانعدام السيادة بينها

تشابه الأليلات HLA قبول الطعم

إختلاف الأليلات HLA رفض الطعم

رقم التجربة	المعطي والمستقبل	النتائج
1	من فخذ شخص إلى ذراعه	قبول الطعم
2	فردان توعمان حقيقيان	قبول الطعم
3	فردان من نفس النوع ولكن يختلفان وراثيا	التهاب واحمرار في مكان الالتهاب ورفض الطعم بعد 10 أيام



يوجد على غشاء البالعات الكبيرة و LB ، يتكون من سلسلتين بيبتيديتين:  $\alpha$  و  $\beta$  متناظرتين. موقع تثبيت-المستضد مفتوح الطرفين موجود بين السلسلتين  $\alpha$  و  $\beta$

يوجد على غشاء جميع خلايا العضوية ما عدا الكريات الحمراء يتكون من سلسلتين بيبتيديتين: سلسلة  $\alpha$  طويلة وسلسلة  $\beta_2m$  قصيرة موقع تثبيت-المستضد مغلق الطرفين كونه السلسلة  $\alpha$  فقط

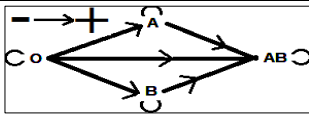
## نظاما ABO و الريزوس Rh:

رقم	المستضدات الغشائية على غشاء ك د ح.	الاجسام المضادة في المصل	الارتصاص مع الامصال التجريبية التالية : ارتباط الاجسام المضادة مع المستضدات الموافقة	- مقارنة بين المستضدات الغشائية: مستضد H (5 جزيئات سكرية مرتبطة بالغشاء) + جزيئة سكرية سادسة:	- التحديد المورثي: المورثة على الصبغي رقم 9.
A:	مستضدات غشائية A	ضد B	مصل ضد A ومصل ضد AB.	الجزيئة السكرية 6 هي: سكر N استيل غلاكتو أمين. مستضد H+ استيل غلاكتو أمين=مستضد A	الأليل I <sup>A</sup> ← صناعة إنزيم A ← ربط جزيئة N استيل غلاكتو أمين الطرفية بالمستضد H (نمط وراثي: I <sup>A</sup> I <sup>A</sup> أو I <sup>A</sup> i <sup>O</sup> ).
B:	مستضدات غشائية B	ضد A	مصل ضد B ومصل ضد AB.	الجزيئة السكرية 6 هي: غلاكتوز مستضد H+ غلاكتوز=مستضد B	الأليل I <sup>B</sup> ← صناعة إنزيم B ← ربط جزيئة الغلاكتوز بالمستضد H، (نمط وراثي: I <sup>B</sup> I <sup>B</sup> أو I <sup>B</sup> i <sup>O</sup> ).
AB:	مستضدات غشائية A و B	/	مصل ضد A ومصل ضد B ومصل ضد AB.	مستضد A+ مستضد B	الأليل I <sup>A</sup> و الأليل I <sup>B</sup> (نمط وراثي: I <sup>A</sup> I <sup>B</sup> ).
O:	/	ضد B و ضد A	/	الجزيئة السكرية السادسة غير موجودة تماما المستضد H فقط	الأليل i <sup>O</sup> ← تشرف على صناعة إنزيم غير وظيفي ← المستضد H، (نمط وراثي: i <sup>O</sup> i <sup>O</sup> ).
Rh					<b>مورثة على الصبغي رقم 1:</b>
+	مستضد D	/	مصل ضد D	مستضد D موجود على غشاء ك د ح	الليل: Rh <sup>+</sup> يشرف على بناء المستضد D، (نمط وراثي: Rh <sup>+</sup> Rh <sup>+</sup> أو Rh <sup>+</sup> Rh <sup>-</sup> ).
-	/	ضد D ينتج عند الإصابة	/	مستضد D غير موجود على غشاء ك د ح	الليل: Rh <sup>-</sup> لا يشرف على بناء أي مستضد، (نمط وراثي: Rh <sup>-</sup> Rh <sup>-</sup> ).

لا سيادة بين الأليلين I<sup>A</sup> و I<sup>B</sup>، وكلاهما سائد على الأليل i<sup>O</sup>، الأليل Rh<sup>+</sup> سائد على الأليل Rh<sup>-</sup>.

نقل الدم: عدم إرتصاص الكريات الدموية الحمراء (المستضدات) بالنسبة للمعطي، و الامصال (الاجسام المضادة) بالنسبة للمستقبل.

- حالات التوافق بين المعطي والمستقبل:



### الرد المناعي الخلطي:

يسبب دخول جزيئات غريبة (المستضد) إلى العضوية في بعض الحالات إنتاج مكثف لجزيئات تختص بالدفاع عن الذات تدعى الاجسام المضادة وهي جزيئات ذات طبيعة بروتينية تنتمي إلى مجموعة الغلوبولينات المناعية (غلوبولين γ) حيث ترتبط نوعيا مع المستضدات التي حرضت على إنتاجها.

**مصدر LB:** تتشكل الخلايا المفاوية البائية LB في نخاع العظام وتكتسب كفاءتها المناعية هناك بتركيب مستقبلات غشائية (BCR). ثم تخزن في الأعضاء المفاوية المحيطة (العقد-المفاوية، الطحال، اللوزتين... الخ)، في شكل لمات لكل لمة BCR مميز لها.

### عند دخول المستضد:

**الانتخاب الممّي:** يؤدي تعرف الخلايا المفاوية البائية على المستضد إلى انتخاب لمة من الخلايا المفاوية بائية تمتلك مستقبلات غشائية BCR متكاملة بنويها مع محددات المستضد. **تحفيز وتكاثر:** بتحفيز من طرف LT<sub>H</sub> المساعدة بواسطة الانترلوكينات يطرأ على الخلايا المفاوية المنتخبة والمنشطة انقسامات تتبع بتمايز هذه الأخيرة إلى:

خلايا منفذة PL (خلايا بلازمية): تتميز بحجم كبير وهولي كثيفة وشبكة هيولية وجهاز كولجي متطورين بالإضافة إلى كثرة الحويصلات الإفرازية وتموج الغشاء الهولي وظيفتها إفراز الاجسام المضادة.

خلايا ذاكرة LBm: سريعة الاستجابة في حالة دخول ثاني لنفس مولد الضد.

### الاجسام المضادة:

- يتكون الجسم المضاد من أربعة سلاسل بيبتيديّة، سلسلتين خفيفتين وسلسلتين ثقيلتين.

تتصل السلاسل بواسطة جسور ثنائية الكبريت.

- يحوي الجسم المضاد جزء متغير حسب المستضد، وآخر ثابت عند كل الاجسام المضادة.

- يملك الجسم المضاد موقعين لتثبيت المحددات المستضدية، تشكلاها نهايات السلاسل الخفيفة والثقيلة للمناطق المتغيرة.

- يملك الجسم المضاد موقع للتثبيت على المستقبلات الغشائية تشكل نهايات السلاسل الثقيلة في الجزء الثابت.

**ملاحظة 2:** الاجسام المضادة التي تنتجها الخلايا البائية (قبل التمايز) تبقى مثبتة بالغشاء (BCR) تعمل عمل المستقبلات الغشائية بينما الاجسام المضادة التي تنتجها البلازمية (بعد التمايز) تفرز في المصل.

**وظيفة الجسم المضاد:** - يرتبط المستضد بالجسم المضاد ارتباطا نوعيا في موقع التثبيت الخاص به (تكامل بنوي)، ويشكلان معا معقد مستضد - جسم مضاد يدعى المعقد المناعي.

يؤدي تشكل المعقد المناعي إلى إبطال مفعول المستضد ومنع تكاثره وانتشاره، وتسهيل التخلص منه.

**القضاء على المعقد المناعي:** يتم القضاء عليه بواسطة البلعمة.

**مرحلة التثبيت:** ينتبث المعقد المناعي على المستقبلات الغشائية النوعية للبلعميات الكبيرة بفضل التكامل البنوي بين هذه المستقبلات وبين موقع تثبيت خاص يوجد في مستوى الجزء الثابت للجسم المضاد المشكل للمعقد المناعي.

إحاطة ← بلع ← هضم ← طرح.

**مميزات الاستجابة المناعية الخلطية:** استجابة ذات وساطة خلطية، مكتسبة، نوعية، قابلة للنقل عبر المصل، الاستجابة الثانوية تكون أكبر وأسرع من الأولية.

**وسائل تقوية المناعة: التطعيم:** وهو حقن مستضد غير ممرض. **الاستئصال:** هو حقن العضوية بمصل مستخلص من عضوية أخرى معنة.

### الرد المناعي الخلوي:

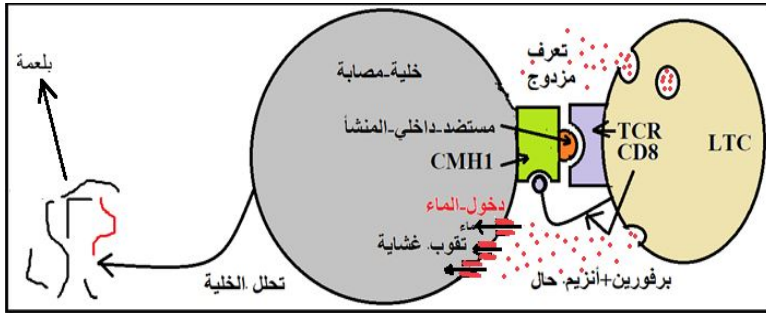
يتم التخلص من المستضد أثناء الاستجابة المناعية التي تتوسطها الخلايا بصفن ثان من الخلايا المفاوية هي الخلايا المفاوية الثانوية السامة (LT<sub>C</sub>) الناتجة عن تمايز LT<sub>8</sub>.

**مصدر LT:** تتشكل الخلايا المفاوية الثانوية LT في نخاع العظام وتكتسب كفاءتها المناعية في الغدة السعترية (التيوسية) بتركيب مستقبلات غشائية نوعية (TCR)، حيث تنقسم إلى صنفين LT<sub>4</sub> (تركب المؤشر CD<sub>4</sub>) و LT<sub>8</sub> (تركب المؤشر CD<sub>8</sub>).. ثم تخزن في الأعضاء المفاوية المحيطة (العقد-المفاوية، الطحال، اللوزتين... الخ)، في شكل لمات لكل لمة TCR مميز لها.

**عند وجود المستضد الداخلي المنشأ:** الخلايا الفيروسية أو السرطانية (عند إصابة خلية بفيروس، يندمج الجهاز الوراثي للفيروس مع الجهاز الوراثي للخلية وهو ما يؤدي إلى تكوين محددات مستضدية فيروسية تظهر على غشاء الخلية ملتصقة بجزيئات CMH 1، بينما الخلايا السرطانية وهي خلايا ذات محولة فقدت قدرتها على تنظيم انقسامها نتيجة حدوث طفرات في مورثات معينة فتصبح حاملة مولدات ضد خاصة على سطحها.)

**الانتخاب الممّي:** يؤدي تعرف LT<sub>8</sub> على المستضد المرتبط بجزيئات CMH 1 للخلايا المصابة، إلى انتخاب لمة تمتلك مستقبلات غشائية TCR متكاملة بنويها مع محددات المستضد، بينما يتكامل CD<sub>8</sub> مع CMH 1.

**تحفيز وتكاثر:** بتحفيز من طرف LT<sub>H</sub> المساعدة بواسطة الانترلوكينات يطرأ على الخلايا المفاوية المنتخبة والمنشطة انقسامات تتبع بتمايز هذه الأخيرة إلى: الخلايا المفاوية الثانوية السامة (LT<sub>C</sub>):



**شروط عمل LTc:** التعرف المزدوج. الخلايا المصابة و الخلايا المفاوية LTc تنتمي إلى نفس السلالة: تكامل CD8 مع CMH I. المستضد المحمول هو نفسه من حرض على تمايز LT إلى LTc. تكامل TCR بنوييا مع المستضد.

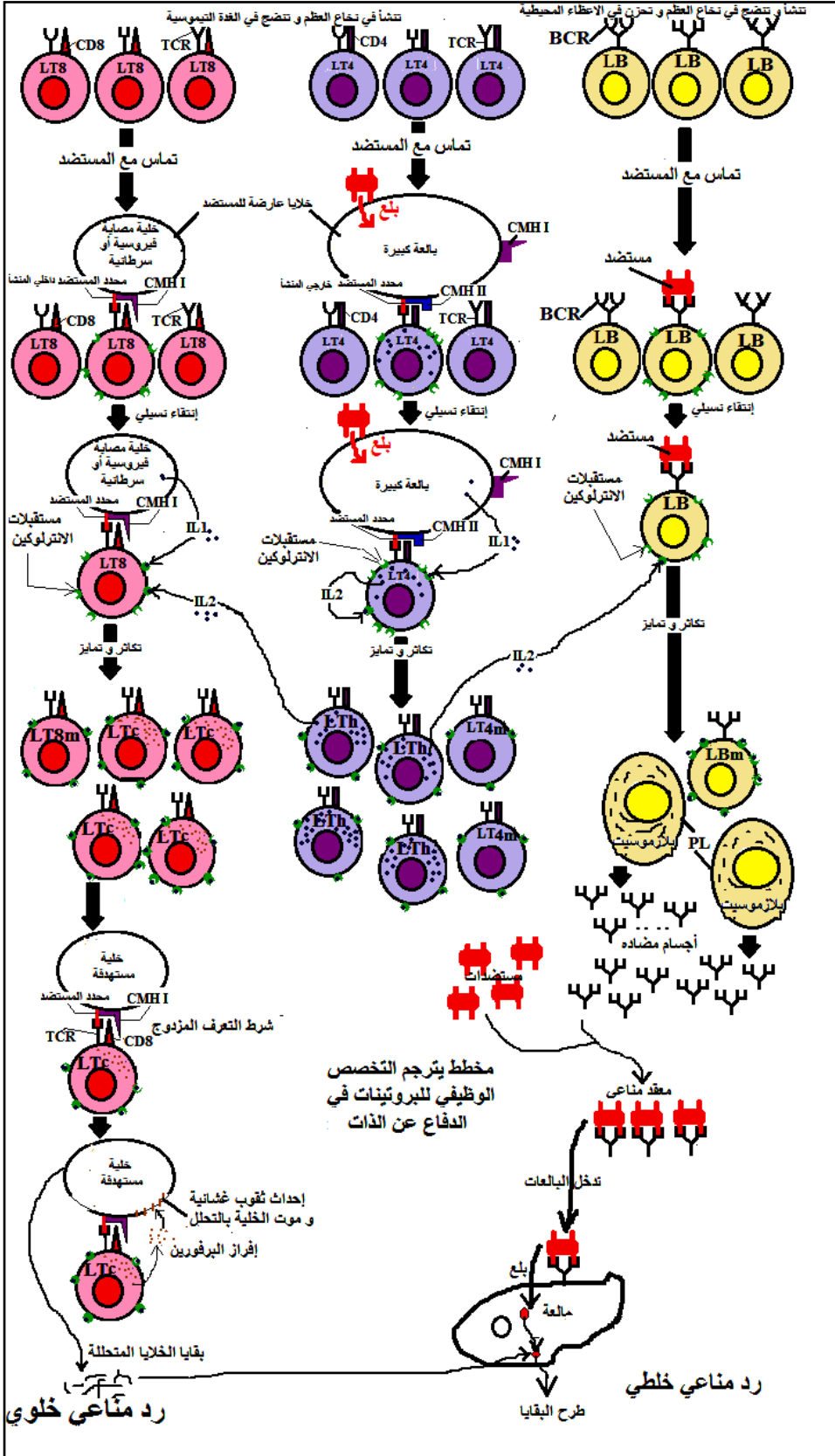
**آلية عمل LTc:**

- يثير تماس الخلايا المفاوية التائية السامة مع المستضد إفراز بروتين: البرفورين مع بعض الأنزيمات الحالة.
- يخرب البرفورين غشاء الخلايا المصابة بتشكيل ثقب غشائية، مؤديا إلى انحلال الخلية ثم يتم التخلص من البقايا عن طريق البالعات.

**مميزات الاستجابة المناعية الخلوية:** استجابة ذات وساطة خلوية، مكتسبة، نوعية، غير قابلة للنقل عبر المصل.

**وسائل تقوية المناعة: التطعيم:** وهو حقن مستضد غير ممرض.

### التعاون الخلوي:



تتم مراقبة تكاثر و تمايز الخلايا التائية والبائية ذات الكفاءة المناعية عن طريق مبلغات كيميائية: هي الأنتروكينات، التي يفرزها صنف آخر من الخلايا المفاوية التائية هي المساعدة (Th) الناتجة عن تمايز الخلايا التائية (LT4) الحاملة لمؤشر CD4.

### إختيار نمط الاستجابة حسب نوع المستضد:

**المستضدات داخلية المنشأ** (بروتينات فيروسية، بروتينات الخلايا السرطانية) تكون مرتبطة بجزئيات الـ CMH I للخلايا المصابة (خلية عارضة للمستضد CPA): تتعرف عليها الخلايا التائية LT8 حيث: يتكامل بنوييا مع محددات المستضد، بينما يتكامل CD8 مع CMH I.

**المستضدات المستخلصة** (بروتينات كثرية، ...) تكون مرتبطة بجزئيات الـ CMH 2 للخلايا العارضة للمستضد CPA (بالعات كبيرة او لمفاويات بائية = والتي تقوم بعد التعرف على المستضد باقتناصه وهدم بروتيناته جزئيا، ثم تعرض بعض بيبتيدهاته على سطح أغشيتها مرتبطة الـ CMH2): تتعرف عليها الخلايا التائية LT4 حيث: يتكامل بنوييا مع محددات المستضد، بينما يتكامل CD4 مع CMH 2.

**المستضدات خارجية المنشأ الحرة** (بكتيريا، سم...) تكون حرة وغير مرتبطة بجزئيات الـ CMH تتعرف عليها LB حيث: يتكامل بنوييا مع محددات المستضد.

### التحفيز:

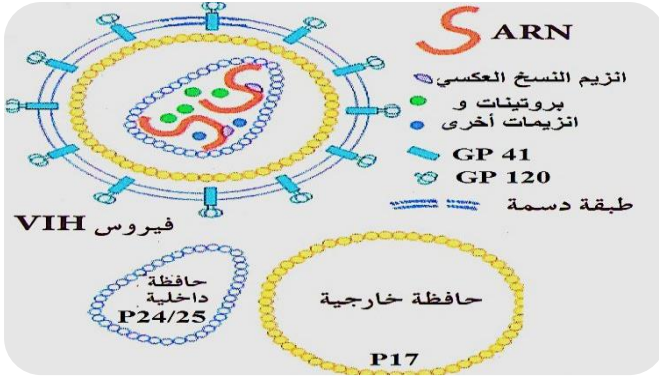
- كل الخلايا التي تعرفت على المستضد: (LB) - تتمايز مع المستضد النوعي.
- تفرز الخلايا العارضة للمستضد CPA الأنتروكينات IL1 لتحفز الخلايا المفاوية.
- تفرز LT4 الأنتروكينات IL2 لتحفز نفسها تحفيزا ذاتيا.
- تتكاثر و تمايز LT4 إلى LT4h المساعدة و إلى LT4m.
- تفرز LT4h المساعدة الأنتروكينات IL2: لتحفز كل من LB و LT8 من أجل تكاثر و تمايز كل منهما، ثم تنفيذ الاستجابة المعنية.

### ملاحظة:

تقوم الخلية LT4h بإفراز عدة أنواع من الأنتروكينات منها: انترلوكين 2 وظيفته تنشيط الخلايا المفاوية الأخرى، انترلوكين 4 يحفز على التكاثر، انترلوكين 6 يحفز على التمايز و MAF و هو عامل لتنشيط البلعميات.

LT4 هي مفتاح الجهاز المناعي

## فيروس فقدان المناعة البشرية (VIH):

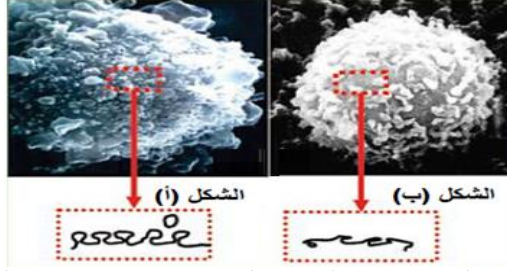
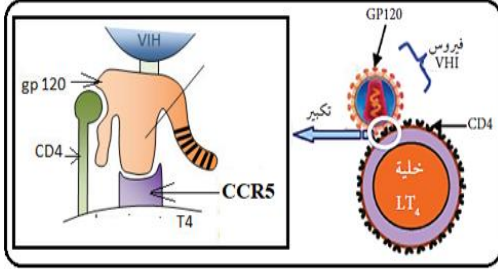


## بنية فيروس الـ HIV:

طبقة فوسفوليبيدية،  
محفظة داخلية P24/25،  
محفظة خارجية P17،  
غليكوبروتينات غشائية Gp 120·Gp 41،  
ARNv،  
أنزيم النسخ العكسي،  
إنزيم الانتيجراز،  
إنزيمات أخرى.

## الخلايا المستهدفة:

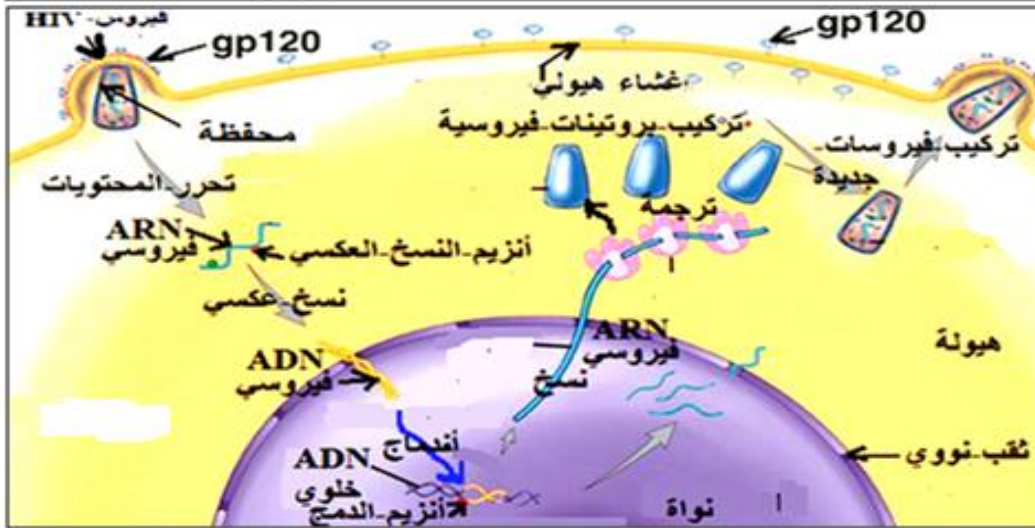
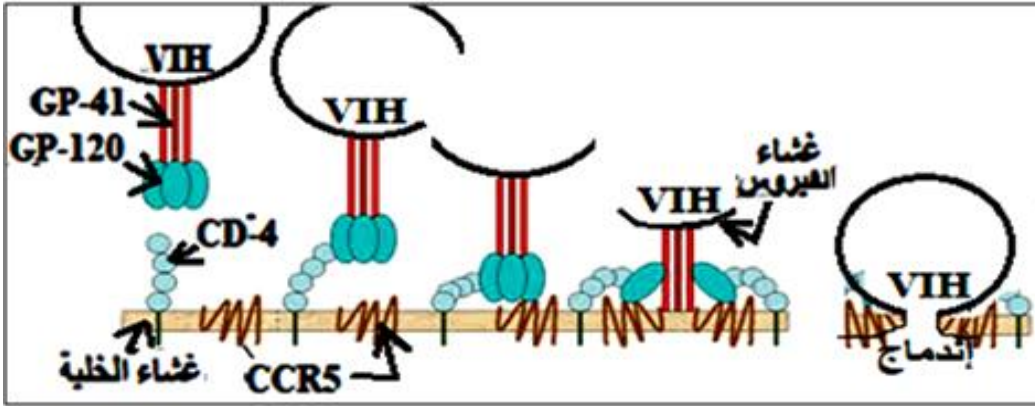
- الخلايا المصابة (أ) يبدو على سطح غشائها تبرعات غشائية كثيرة بالنسبة لغشاء الخلية السليمة (ب) لتطور الفيروس داخلها ثم خروجه بواسطة ظاهرة الطرح.  
- يهاجم فيروس فقدان المناعة البشري (VIH) الخلايا للمقاومة المساعدة (TCD<sub>4</sub>) والبلعميات الكبيرة وبلعميات الأنسجة، وذلك لحملها بروتين غشائي CD<sub>4</sub> يتكامل بنيويا مع البروتين الفيروسي Gp 120، و هي خلايا أساسية في التعرف و تقديم المستضد إلى جانب تنشيط الاستجابات المناعية، لذا يتناقص عدد الخلايا المساعدة (TCD<sub>4</sub>) في مرحلة المرض إلى أقل من 200 خلية/الملم<sup>3</sup>.



الشكل (أ) الشكل (ب)

## آلية الغزو والتكاثر:

- 1- تثبتت جزيئة Gp 120 على المستقبل الغشائي CD<sub>4</sub> للخلية وفضل Gp 41 يدخل P24/25 إلى داخل الخلية.
- 2- يعمل إنزيم النسخ العكسي على تحويل ARN الفيروسي الذي يتحرر داخل الهيولى إلى ADN.
- 3- يعمل إنزيم الدمج على دمج الـ ADN الفيروسي مع ADN الخلوئي حيث تتم ترجمته إلى بروتينات فيروسية داخل الخلية.
- 4- تتشكل فيروسات جديدة تغادر الخلية عن طريق الاطراح.



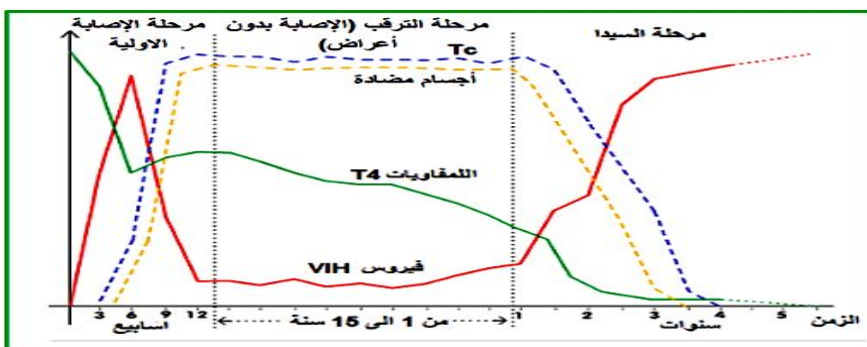
## طرق العلاج:

توقيف عمل أنزيم النسخ العكسي عن طريق Azidothymidine. منع اختراق الفيروس إلى داخل الخلايا عن طريق حقن أجسام مضادة لـ Gp120 تعيق تعرفها على CD<sub>4</sub>. حقن مواد مثبطة لأنزيم البروتياز حيث يتوقف نضج وتحرير فيروسات جديدة. ملاحظة 1: طرق العلاج المتوفرة تهدف إلى إبطاء تكاثر الفيروس دون القضاء عليه نهائيا. ملاحظة 2: بالإضافة إلى المستقبل الغشائي CD<sub>4</sub> الذي يتكامل بنيويا مع البروتين الفيروسي Gp 120، فإن عملية تثبيت فيروس HIV على غشاء الخلايا المستهدفة، تتطلب وجود بروتين غشائي آخر هو: CCR5 الذي يتواجد على سطح الخلية للمقاومة

## مراحل الإصابة الفيروسية:

- المرحلة الأولية: مدتها عدة أسابيع، تناقص عدد LT<sub>4</sub>، لتكاثر فيروسات HIV داخلها، ثم تناقص شحنة HIV مقابل ارتفاع عدد LT<sub>4</sub>، لحدوث إستجابة مناعية ضد الفيروس.
- مرحلة الترقب: تدوم عدة سنوات، زيادة طفيفة لـ LT<sub>4</sub> في البداية ثم انخفاضها تدريجيا، مع زيادة بطيئة جدا في شحنة HIV.
- مرحلة العجز: اختفاء LT<sub>4</sub> المحفزة لكل من LB<sub>8</sub> و LT<sub>8</sub>، مع وزيادة في شحنة HIV، حيث يصبح الجسم معرض لأمراض عديدة.

الأستاذ: بن زعيم خالد



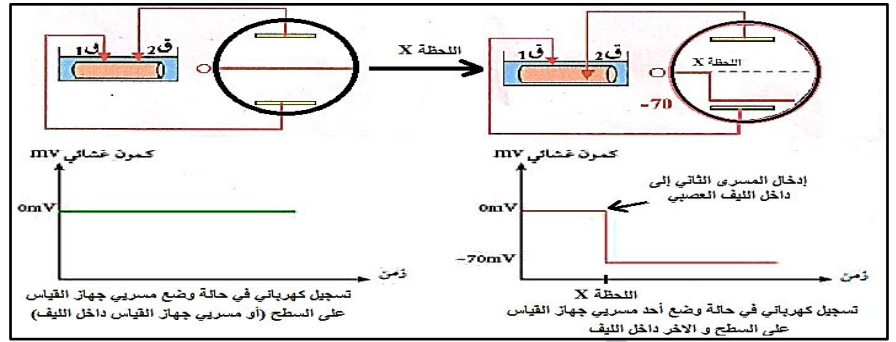


## ملخص الوحدة رقم 1 - 5: دور البروتينات في النقل العصبي

**كمون الراحة:** يكون غشاء العصبون أثناء الراحة مستقطبا إنه كمون الراحة (شحنات موجبة على السطح، وشحنات سالبة في الداخل).  
**التفسير الكهربائي لكمون الراحة:**

في البداية، عند وضع مسربي الاستقبال على سطح الليف، ترسم النقطة الضوئية خط أفقي في مستوى 0 ملي فولت، أي أن المسربين ق 1 وق 2 لهما نفس الكمون، وبحملان نفس الشحنات. في اللحظة X عند وضع المسرى ق2 داخل الليف، وق 1 على السطح، نسجل فرق كمون بين المسربين يقدر ب -70 ملي فولت، أي إن سطح الليف يحمل شحنات موجبة، أما داخل الليف فالشحنات سالبة.

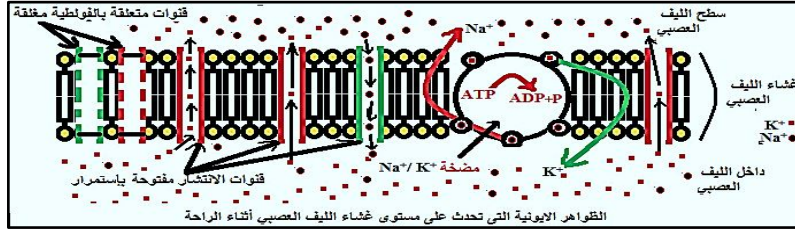
سطح الليف العصبي				
+	+	+	+	+
داخل الليف العصبي				
-	-	-	-	-
+	+	+	+	+



### التفسير الشاردي (الأيوني) لكمون الراحة:

الشوارد	وسط داخلي	وسط خارجي
$K^+$	400	20
$Na^+$	50	440

- تركيز شوارد البوتاسيوم  $K^+$  في الوسط الداخلي أكبر من تركيزه في الوسط الخارجي، و تركيز شوارد الصوديوم  $Na^+$  في الوسط الخارجي أكبر من تركيزه في الوسط الداخلي.  
- ينتج الكمون الغشائي للعصبون



أثناء الراحة عن:

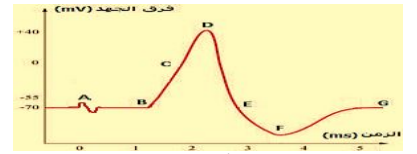
- ثبات التوزع غير المتساوي لـ  $K^+/Na^+$ ، بين الوسط الداخلي للليف العصبي والوسط الخارجي.
- ناقلية شوارد البوتاسيوم  $K^+$  أكبر من ناقلية شوارد الصوديوم  $Na^+$ ، لأن عدد قنوات  $K^+$  المفتوحة في وحدة المساحة، تكون أكبر من عدد قنوات  $Na^+$ .

- تدخل شوارد  $Na^+$  وتخرج شوارد  $K^+$  بظاهرة الميز، عبر قنوات مفتوحة باستمرار (انتقال الشوارد من الوسط الأعلى تركيز إلى الوسط الأقل تركيز).  
- تؤمن مضخات  $K^+/Na^+$  ثبات التوزع غير المتساوي لـ  $K^+/Na^+$  بين الوسط الداخلي للعصبون والوسط الخارجي، وبالتالي ثبات الكمون الغشائي خلال الراحة (-70mv)، بطرد  $Na^+$  نحو الخارج (خروج 3 شوارد في كل مرة)، وإدخال شوارد البوتاسيوم  $K^+$  (دخول شاردتين في كل مرة) عكس تدرج التركيز، وتستخدم الطاقة الضرورية لنقل الشوارد عكس تدرج تركيزها من إمامة الـ ATP.

**كمون العمل:** يؤدي تنبيه العصبون قبل مشبكي إلى تغيرات الكمون الغشائي مصدر كمون العمل.

**التفسير الكهربائي لكمون العمل:** منحني كمون عمل أحادي الطور: أحد مسربي جهاز الاستقبال على السطح والأخر داخل العصبون:

A: لحظة التنبيه، ← AB: الزمن اللازم لوصول موجة زوال الاستقطاب لمسرى جهاز القياس، ← BC: زوال الاستقطاب، ← CD: انعكاس الاستقطاب، ← DE: عودة الاستقطاب، ← EF: فرط استقطاب، ← FG: العودة إلى الحالة الأصلية.



**التفسير الشاردي (الأيوني) لكمون العمل:**

### تقنية Patch clamp

- تهدف كل الطرق، إلى وضع القطعة الغشائية المدروسة في ظروف تجريبية مماثلة تماما للظروف الطبيعية لها، تحريوصل المساتلان الداخلي والخارجي بدارة كهربائية تسمح بتطبيق فرق كمون معين، كتنبيه للقطعة الغشائية المدروسة، مع إمكانية تسجيل التيارات الشارديّة المارة عبر هذه القطعة.

**طريقة 1:** عزل جزء صغير من الغشاء الهيولي بواسطة ماصة دون فصله، حيث يكون السطح الخارجي للقطعة الغشائية المعزولة نحو الماصة، المملوءة بسائل ذو تركيز أيوني مشابه للتركيز الأيوني للوسط الخارج خلوي.

**طريقة 2:** يمكن امتصاص الغشاء الخلوي مع خرقة، بحيث يكون السطح الداخلي للغشاء نحو الماصة المجهرية المملوءة بسائل ذو تركيز أيوني، متشابه للتركيز الأيوني للوسط الداخلي خلوي، وتغمس القطعة في محلول ذو تركيز أيوني مشابه للتركيز الأيوني للوسط الخارج خلوي.

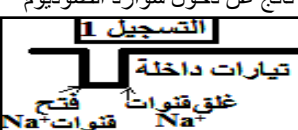
**طريقة 3:** عزل جزء صغير من الغشاء الهيولي بواسطة ماصة مع فصله، حيث يكون السطح الخارجي للقطعة الغشائية المعزولة نحو الماصة، المملوءة بسائل ذو تركيز أيوني مشابه للتركيز الأيوني للوسط الخارج خلوي، وتغمس القطعة في محلول ذو تركيز أيوني يشبه التركيز الأيوني لهيوله الليف العصبي (داخل خلوي).

**التسجيلات المحصل عليها:**

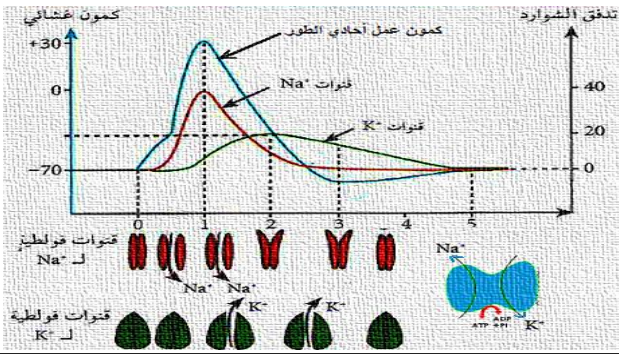
**التجربة 3 (التسجيل 3):** إجراء التجربة على قطعة غشائية بها قنوات كل من  $K^+$  و  $Na^+$ : عند التنبيه، نسجل تيار داخلي يعقبه عدة تيارات خارجية: **إن كمون العمل المتولد عن تنبيه فعال للعصبون، ما هو إلا نتيجة للتغيرات السريعة للنفاذية الغشائية لكل من شوارد  $Na^+$  و  $K^+$** ؛ مسببة تدفق أيوني على جانبي غشاء العصبون، حيث تدخل شوارد  $Na^+$  ثم تخرج شوارد  $K^+$  عبر قنوات فولطية، يتطلب انفتاحها تنبيه يصل إلى عتبة زوال استقطاب.

**التجربة 2:** القطعة غشائية بها قناة  $K^+$  فقط، أو بها قنوات فولطية لكل من  $K^+$  و  $Na^+$ ، ونضيف مادة Tétradoxine (TTX) التي تجعل الغشاء غير نفوذ للـ  $Na^+$ : عند التنبيه، نسجل عدة تيارات خارجية (تسجيلات نحو الأعلى)، أي مرور شوارد من الوسط الداخلي (خارج الماصة) إلى الوسط الخارجي (داخل الماصة)، وبما أن شوارد الصوديوم  $Na^+$  غير نفوذه في هذه التجربة، فإن هذه التيارات ناتج عن خروج شوارد البوتاسيوم  $K^+$  على عدة دفعات واحدة وبسرعة أقل.

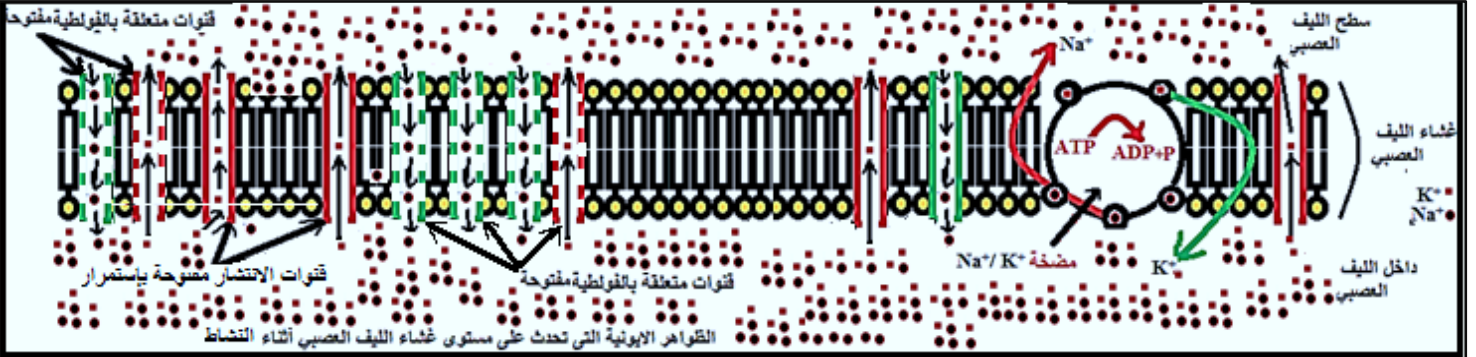
**التجربة 1:** القطعة الغشائية بها قناة  $Na^+$  فقط، أو بها قنوات فولطية لكل من  $K^+$  و  $Na^+$ ، ونضيف مادة Tétramethylammonium (TEA) التي تجعل الغشاء غير نفوذ للـ  $K^+$ : عند التنبيه، نسجل تيار داخلي (تسجيل نحو الأسفل)، أي مرور شوارد من الوسط الخارجي (داخل الماصة) إلى الوسط الداخلي (خارج الماصة)، وبما أن شوارد البوتاسيوم  $K^+$  غير نفوذه في هذه التجربة فإن التيار الشاردي الداخلي ناتج عن دخول شوارد الصوديوم  $Na^+$  دفعة واحدة وبسرعة.



## العلاقة بين الظواهر الكهربائية والظواهر الأيونية لعمون العمل:

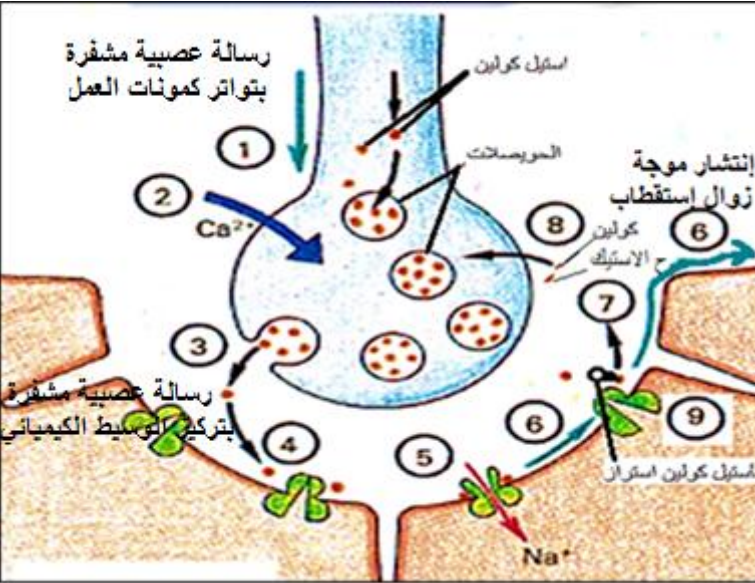


- تتمثل تغيرات الكمون الغشائي الناتج عن التنبيه في:  
 - زوال استقطاب سريع للغشاء مرتبط بتدفق داخلي لـ  $Na^+$ ، نتيجة انفتاح قنوات  $Na^+$  المرتبطة بالفولطية. (تنطلق هذه القنوات مباشرة بعد دخول شوارد  $Na^+$ ).  
 - عودة الاستقطاب ناتجة عن تدفق خارجي لـ  $K^+$  نتيجة انفتاح قنوات  $K^+$  المرتبطة بالفولطية، مع إغلاق قنوات  $Na^+$  المرتبطة بالفولطية.  
 - فرط في الاستقطاب ناتج عن تأخر إغلاق قنوات  $K^+$  المرتبطة بالفولطية واستمرار خروج  $K^+$ .  
 - العودة إلى الحالة الاصلية تؤمنه مضخة  $Na^+/K^+$  المستهلكة للطاقة (ATP)، حيث تدخل شوارد  $K^+$  الخارجة وتخرج شوارد  $Na^+$  الداخلة عكس اتجاه تدرج تركيزها.  
 إن كمون العمل المتولد عن تنبيه فعال للعصبون، ما هو إلا نتيجة للتغيرات السريعة للنفذية الغشائية لكل من شوارد  $Na^+$  و  $K^+$ ؛ مسببة تدفق أيوني على جانبي غشاء العصبون



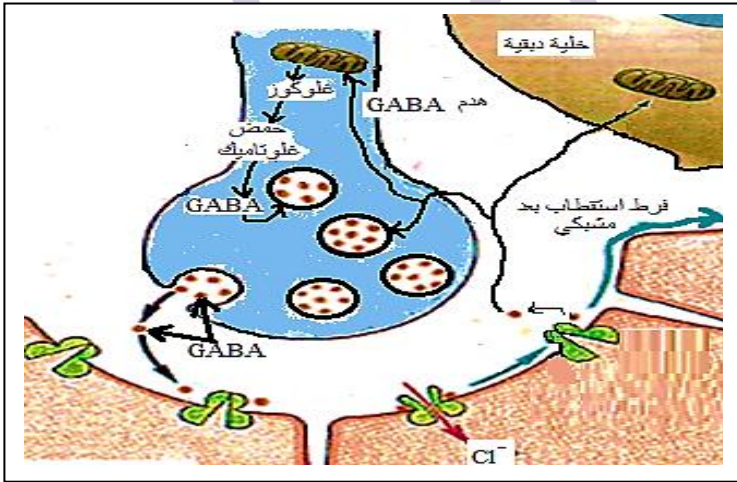
**النقل المشبكي:** تتحول الرسالة العصبية المُشفرة بتواتر كمونات العمل في الغشاء قبل مشبكي، إلى رسالة مُشفرة بتركيز المُبلغ العصبي على مستوى المشبك. تؤمن المبلغات العصبية (وسائط كيميائية) انتقال الرسالة العصبية على مستوى المشبك، وتتمثل في مواد كيميائية تحررها النهايات قبل مشبكية، وتؤدي إلى تغير الكمون الغشائي للعصبون بعد مشبكي.

### آلية النقل المشبكي:

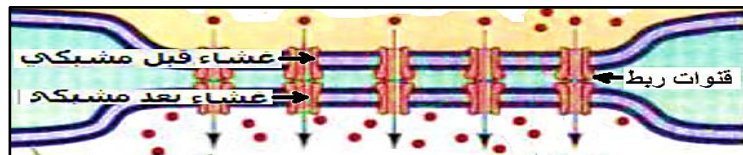


- يتسبب وصول كمون العمل أو موجة زوال استقطاب، (1) إلى نهاية العصبون قبل مشبكي في انفتاح قنوات  $Ca^{2+}$  المرتبطة بالفولطية ودخول  $Ca^{2+}$  إلى الهيولة (2).  
 - يتسبب دخول  $Ca^{2+}$  إلى هيولة العنصر قبل مشبكي، في هجرة الحويصلات الحاملة للوسيط الكيميائي (استيل كولين) إلى الغشاء الهيولي، ثم تحرير الأستيل كولين في الشق المشبكي بظاهرة الإطراح الخلوي (3).  
 - يمتلك الغشاء بعد مشبكي مستقبلات من طبيعة بروتينية للأستيل كولين (4)، تراقب تدفق شوارد الصوديوم  $Na^+$  الداخلة.  
 - انفتاح قنوات  $Na^+$  المرتبطة بالكيمياء ودخول شوارد الصوديوم  $Na^+$ ، نتيجة تثبيت المبلغ العصبي (الأستيل كولين) على المستقبلات الخاصة به في الغشاء بعد مشبكي (مستقبلات قنوية) (5)، وهو ما يتسبب في زوال استقطاب الغشاء بعد المشبكي (6)، حيث تتوقف سعة زوال استقطاب الغشاء بعد مشبكي على عدد القنوات المفتوحة خلال زمن معين.  
 - يفقد المبلغ العصبي (الأستيل كولين) فعاليته، نتيجة الإماهة الإنزيمية بواسطة أنزيم أستيل كولين إستراز، حيث يفك كل من كولين وحمض الأستيك (7)، وذلك حتى لا يبقى تأثيره مستمرا ويسمح للغشاء البعد مشبكي بالعودة إلى كمون الراحة، ثم يعاد امتصاصه من قبل النهاية القبل مشبكية (8).  
 - يسمح إغلاق قنوات  $Na^+$  المرتبطة بالكيمياء بالعودة إلى كمون الراحة (9).  
**ملاحظة:** شدة التنبيه تتحكم في سعة الكمون القبل مشبكي، والذي يتحكم بدوره في كمية المبلغ العصبي المفرزة، هذه الأخيرة تتحكم في سعة الكمون البعد مشبكي.

المشبك المنبه والمشبك المثبط: إن وجود مشابك تنبيهية أو تثبيطية، مرتبط بتواجد قنوات مختلفة على الغشاء بعد مشبكي.





المشبك المثبط	المشبك المنبه
يترجم تأثير المبلغ العصبي على الغشاء بعد مشبكي: بفرط في استقطاب الغشاء بعد مشبكي الذي يتسبب في ظهور كمون بعد مشبكي تثبيطي (PPSI).	يترجم تأثير المبلغ العصبي على الغشاء بعد مشبكي: بزوال استقطاب الغشاء بعد مشبكي الذي يتسبب في ظهور كمون بعد مشبكي تنبهي (PPSE).
المستقبلات القنوية على مستوى الغشاء البعد مشبكي تنشط بال GABA.	المستقبلات القنوية على مستوى الغشاء البعد مشبكي تنشط بوسائط عصبية مثل الأستيل كولين.
المستقبلات القنوية المنشطة تسمح بدخول شوارد $Cl^-$ ، مُحْدِث فرط في استقطاب الغشاء البعد مشبكي.	المستقبلات القنوية المنشطة تسمح بدخول شوارد $Na^+$ ، محدثة زوال استقطاب الغشاء البعد مشبكي.
يعاد امتصاص GABA من طرف الخلية القبل مشبكية أو الخلية الدبقية عن طريق نواقل خاصة، ليستعمل في حلقة كريس بعد تحويله إلى مركبات أخرى. لها وظيفة تثبيطية.	يعاد امتصاص الوسيط الكيميائي (أستيل كولين)، بعد إماهته انزيميا (بواسطة أستيل كولين إستراز) من طرف الخلية القبل مشبكية. لها وظيفة تنبيهية.



المشبك الكهربائي والمشبك الكيميائي: المشبك الكيميائي، هو كل مشبك تحتاج السيالة العصبية للمرور عبره إلى وسيط كيميائي (أستيل كولين، GABA، ...)، أما المشبك الكهربائي، فيتميز بغياب الوسيط الكيميائي، مع اتصال الغشاء القبل مشبكي بالغشاء البعد مشبكي بواسطة قنوات صغيرة، تمر عبرها السيالة العصبية مباشرة، وبالتالي تكون سرعة انتقال السيالة العصبية أكبر من سرعة انتقالها في المشابك الكيميائية.

قد يستقبل العصبون البعد مشبكي عدة رسائل عصبية قبل مشبكيه، بحيث يمكن أن تكون هذه الرسائل رسائل تنبيهية أو/و تثبيطية، ويؤمن النشاط الإدماجي للعصبون معالجة مختلف هذه الرسائل العصبية.

- يُدمج العصبون البعد مشبكي مختلف المكونات الواردة إليه، وذلك بعملية تجميع قد تكون:

إما تجميع فضائي:	إما تجميع زمني:
إذا كانت المكونات الواردة إلى العصبون البعد مشبكي، مصدرها مجموعة من النهايات العصبية القبل مشبكيه المختلفة، والتي تصل في الوقت نفسه للعصبون البعد مشبكي.	إذا وصلت إلى العصبون البعد مشبكي، مجموعة من كمونات العمل المتقاربة زمنياً، ومصدرها نفس العصبون القبل مشبكي.
	

- نتحصل على زوال استقطاب الغشاء البعد مشبكي، بمعنى توليد كمون عمل في العنصر البعد مشبكي (يسجل على مستوى منطقة بداية المحور الأسطواني SI)، إذا بلغ مجمل (مجموع) الكمونات التنبيهية والتثبيطية، التي تصل إلى العصبون البعد مشبكي (تسجل على مستوى الجسم الخلوي)، عتبة توليد كمون العمل (عتبة زوال استقطاب).  
- نتحصل على كمون راحة في العنصر بعد مشبكي، إذا لم يبلغ مجمل (مجموع) الكمونات التنبيهية والتثبيطية، التي تصل إلى العصبون البعد مشبكي، عتبة توليد كمون العمل (عتبة زوال استقطاب).

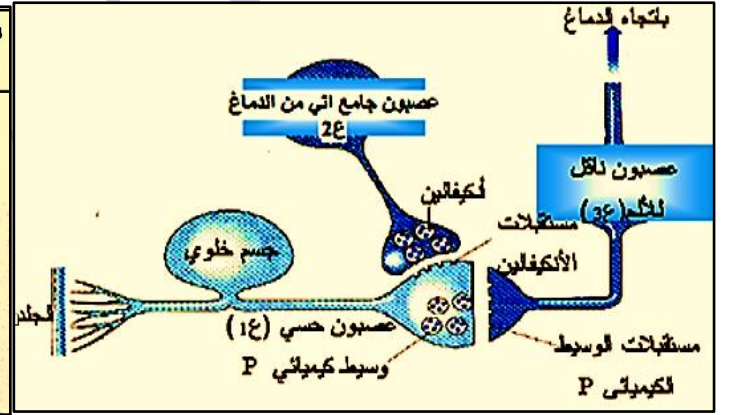
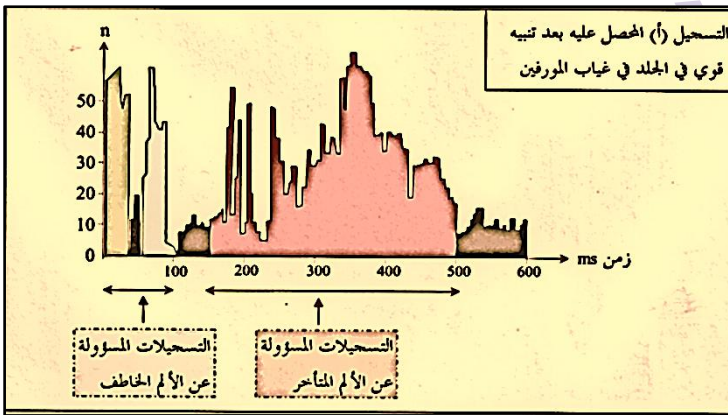
أي أنه: إذا كان مجمل (مجموع) الكمونات التنبيهية والتثبيطية، التي تصل إلى العصبون البعد مشبكي، عبارة عن كمون غشائي لم يصل إلى عتبة زوال الاستقطاب، أو كان المجموع عبارة عن كمون مساوي لكمون راحة، أو كان المجموع عبارة عن فرط استقطاب، فإن الناتج المسجل على مستوى منطقة البداية SI للمحور الأسطواني للعصبون البعد مشبكي يكون دائماً عبارة عن كمون راحة.

**المخدرات:**

يمكن للخلل المشبكي أن يختل بتدخل العديد من الجزيئات المستعملة بكثرة في الوقت الحالي، إما لأغراض طبية أو في حالة الإدمان.

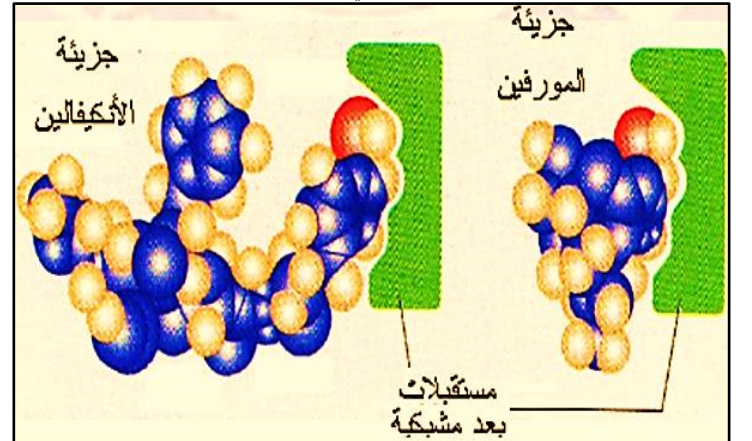
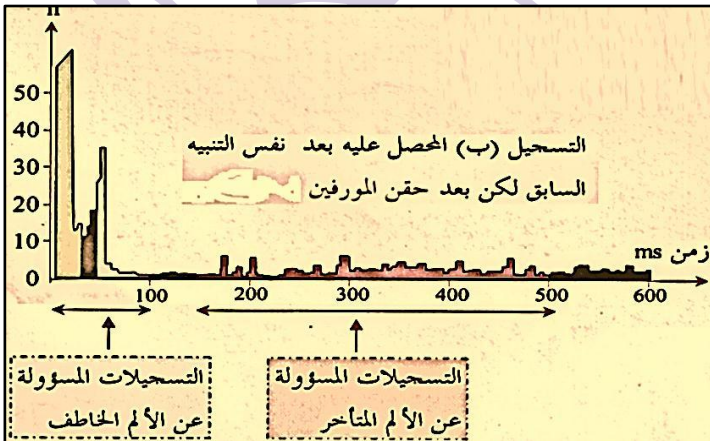
**مثال المورفين:**

في غياب المورفين: يؤدي تنبيه فعال للألياف الحسية E المتصلة بالجلد إلى: إفراز الوسيط الكيميائي (P) من طرف نهاية العصبون الحسي E على مستوى المشبك E3 ← تثبيط المادة (P) على مستقبلاتها الخاصة على الغشاء البعد المشبكي E3 ← انتقال الاحساس بالألم إلى الدماغ عن طريق العصبون الناقل للألم E3 (كمونات عمل بعد مشبكيه) ← تنبيه العصبون الجامع الاتي من الدماغ ← إفراز الأنكيفالين من طرف نهاية العصبون الجامع E3 (المخفف للألم) على مستوى المشبك E3 ← يتثبت الأنكيفالين على غشاء البعد المشبكي E1 (الحسي) ← يثبط إفراز المادة (P) ← يوقف الاحساس بالألم مؤقتاً قبل أن يتم تفكيك الأنكيفالين بواسطة انزيمات التفكيك.



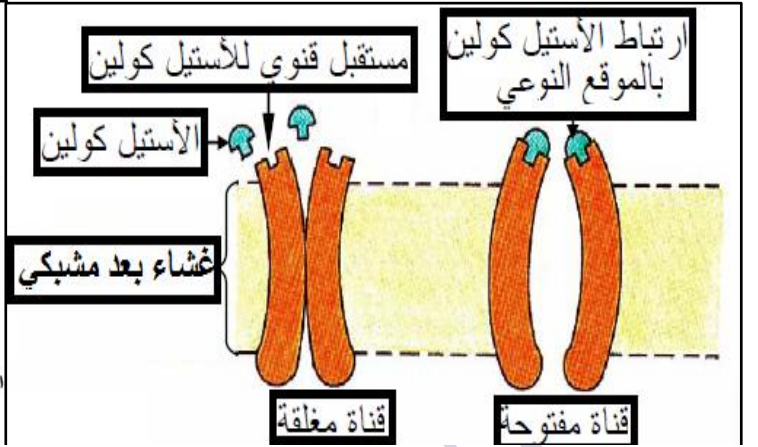
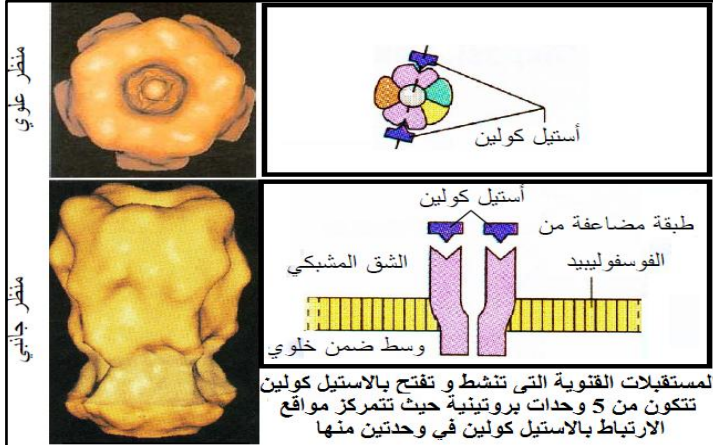
**في وجود المورفين:**

إن البنية الفراغية للمورفين مشابهة للبنية الفراغية للأنكيفالين، مما يسمح لها بالتثبيت على المستقبل النوعي للأنكيفالين الموجود في الغشاء بعد مشبكي للعصبون الحسي E1، وعليه يكون تأثير المورفين بنفس مفعول الأنكيفالين أي تثبيط إفراز المادة (P)، من أجل وقف الألم. يكون تأثير المورفين أطول من تأثير الأنكيفالين، وذلك لأن الأنكيفالين يفكك بواسطة انزيمات امائة خاصة لا يمكن أن تؤثر على المورفين.



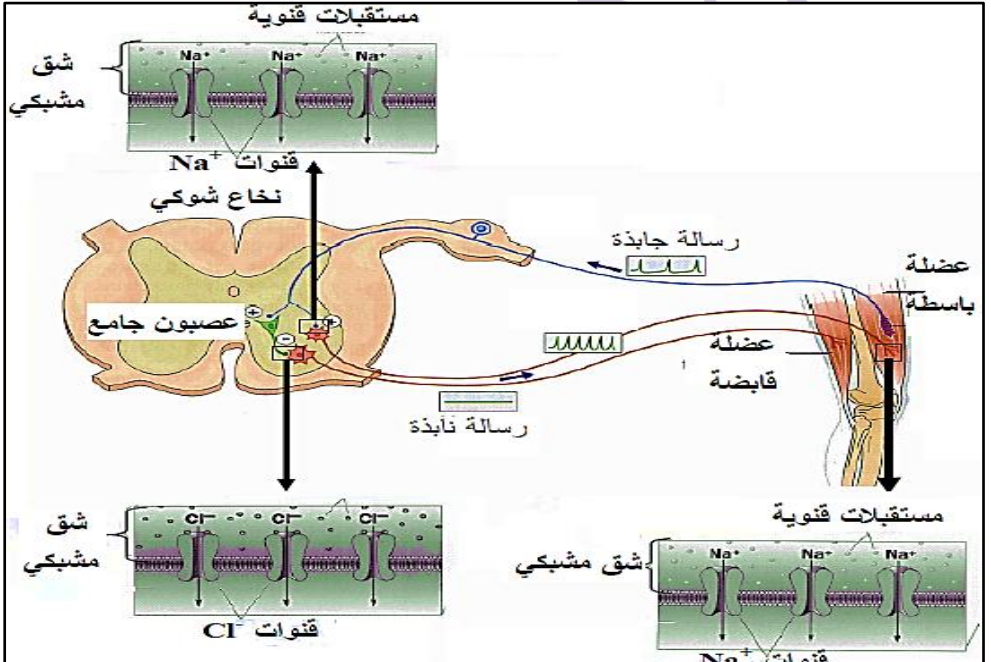
**مختلف أنواع تأثير المخدرات:**

تثبيط الانزيمات التركيبية للوسائط الكيميائية ← عدم تركيب الوسائط الكيميائية، مما يسبب عدم مرور السيالة العصبية عبر المشابك وبالتالي: الشلل. أحداث خلل في تخزين المبلغات العصبية في الحويصلات ← خروج غير طبيعي للمبلغ الكيميائي. التثبيط على المستقبلات القنوية البعد مشبكيه (مثل الكورار) ← تعطيل عمل المستقبل القنوي مع منع تثبيت المبلغ (الوسيط) العصبية عليه. تثبيط أنزيم امائة المبلغ الكيميائي ← عدم انهاء تأثير المبلغ الكيميائي. تعطيل امتصاص الخلية القبل مشبكيه للمبلغ الكيميائي.

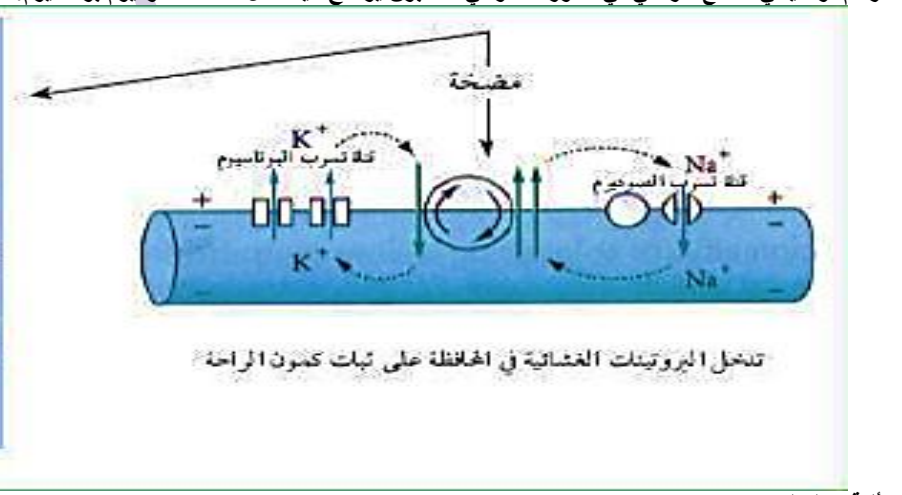


مخطط تحصيلي للمنعكس العضلي على المستوى الجزيئي و الشاردي:

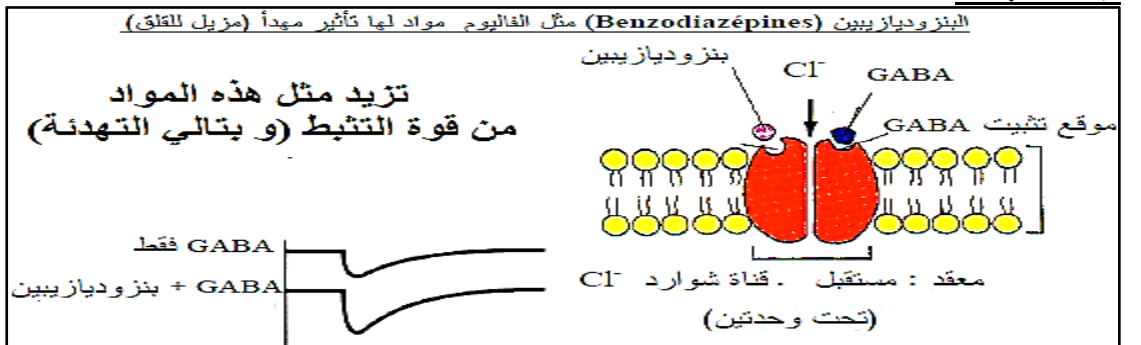
كلما زادت شدة التنبيه — زادت سعة كمون العمل القبل مشبكي — زاد عدد القنوات الفولطية الخاصة بشوارد الكالسيوم  $Ca^{+2}$  المفتوحة — زادت كمية شوارد الكالسيوم  $Ca^{+2}$  الداخلة إلى الهيولة القبل مشبكيه — زاد عدد الحويصلات المهاجرة إلى الغشاء القبل مشبكي — زادت كمية الوسيط الكيميائي (أستيل كولين أو GABA) المفرزة في الشق المشبكي — زاد عدد المستقبلات القنوية البعد مشبكيه المفتوحة — زادت كمية الشوارد الداخلة إلى الهيولة البعد مشبكيه ( $Na^{+}$  أو  $Cl^{-}$ ) — زادت سعة الكمون الغشائي البعد مشبكي (زوال إستقطاب PPSE أو فرط



رسم توضيحي لمقطع عرضي في محور أسطواني لعصبون يوضح الية عمل مضخة صوديوم بوتاسيوم:



آلية عمل المهدئات:



الاستاذ: بن زعيم خالد